의약품 품목허가 보고서

접수일자		2019.04.02.	**접수번호**	20190063214
신청구분		자료제출의약품 (■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		㈜녹십자		
제 품 명		배리셀라주(수두생바이러스백신)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		약독수두생바이러스(바이러스주: MAV/06, 세포주: MRC-5)		
제조/수입 품목		제조		
제형/함량		용액용동결건조분말주사제 / 3800 이상 PFU		
최종 허가사항	**허가일자**	2020.03.02.		
	효능・효과	붙임1. 참조		
	용법・용량	붙임1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 1. 참조		
	허가조건	붙임 1. 참조		
국외 허가현황		-		
허가부서		융복합혁신제품지원단	**허가담당자**	황윤미, 남경탁, 오정원
심사부서		생물제제과 바이오의약품품질관리과 백신검정과	**심사담당자**	박애란, 배창준, 김병철 김도근, 백선영 김광제, 김정연, 최승진 김지은, 이내리
GMP* 평가부서		광주청 의료제품안전과	**GMP 담당자**	강수현, 배지숙, 안준섭

* 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

생후 12개월 ~ 만 12세 소아에서 수두의 예방

○ 용법·용량

이 약은 상완외측에 1회 전량(약 0.5 mL) 피하주사하며, 혈관 내 또는 근육 주사를 하여서는 안된다. [조제 및 투여방법] 이 약을 용해하기 위하여 첨부용제 바이알 전량을 주사기에 취하여 동결건조된 백신이 들어있는 바이알에 가하여 완전히 혼화되도록 흔든다. 이 용해액 전량을 주사기에 취하여 상완외측에 전량(약 0.5 mL)을 피하주사한다. 역가손실을 최소화하기 위하여 조제 후 즉시 이 약을 투여하여야 하며, 조제 후 30분 이내 사용하지 않은 약은 폐기하여야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 젤라틴 등 이 백신의 구성 성분에 과민반응이 있는 자 2) 원발성 및 다음의 조건으로 인한 후천성 면역결핍상태에 있는 환자: 급성 및 만성 백혈병, 림프종 또는 골수/림프계에 영향을 미치는 기타 상황, HIV/AIDS 에 의한 면역억제, 세포성 면역결핍 3) 면역억제요법을 받고 있는 환자(배리셀라주는 약독화 된 수두생바이러스 백신으로 면역결핍 환자, 면역억제요법을 받고 있는 환자와 면역억제 용량의 코르티코스테로이드 투여 환자에게 투여 시 발진 또는 파종성 질환이 더 심하게 나타날 수 있다.) 4) 치료되지 않은 활동성 결핵 환자 5) 임부, 임신 가능성이 있는 여성('5. 임부 및 수유부에 대한 투여' 항 참조) 6) 열성 호흡기 질환 또는 다른 열성 감염증 환자

2. 약물이상반응

1) 생후 12 개월 이상 ~ 만 12 세 이하 소아 484 명을 대상으로 이 백신의 안전성을 평가하였을 때 나타난 약물이상반응 정보는 다음과 같다. 백신 접종 후, 임상시험대상자 중 275 명(56.8%)에서 약물이상반응이 발생하였다.

2) 국소반응: 통증, 압통, 홍반/발적과 같은 반응이 나타날 수 있다.

3) 전신반응: 기침, 발열, 식욕감퇴/식욕부진과 같은 전신반응이 백신 접종 후에 나타날 수 있다.

① 이 약 접종 후 7 일간 관찰된 기재된 국소부위 및 전신 약물이상반응은 다음과 같다.

		2/3상 (N=484)
국소반응	통증	21.7%
	압통	21.1%
	홍반/발적	23.1%
	경결	9.5%
	가려움증	3.9%
	두드러기	1.4%
	부종	3.1%
전신반응	기침	13.6%
	발열	9.9%
	식욕감퇴/식욕부진	8.5%
	구토/메스꺼움	5.2%
	발진	4.8%
	변비	3.9%
	두통	3.9%
	복통	2.9%
	호흡곤란	2.5%
	피로	2.1%
	알레르기	1.9%
	과민성	1.0%
	일반적 점막염	0.2%

② 이 백신 접종 후 42 일 동안 관찰된 기재되지 않은 약물이상반응은 생후 12 개월 이상 ~ 만 12 세 이하 소아 484 명 중 70 명(14.5%)에서 보고되었다. 감염 및 기생충 침입 관련 약물이상반응은 46 명(9.5%)에서 48 건 발생하여 가장 많았으며, 전신장애 및 투여부위 상태 관련 약물이상반응은 11 명(2.3%) 11 건, 위장관계 장애 관련 약물이상반응은 9 명(1.9%)에서 10 건, 피부 및 피하조직 장애 관련 약물이상반응은 10 명(2.1%) 11 건 발생하였다. 발생한 약물이상반응은 다음과 같았다. (때때로: 0.1~5% 미만)

- 감염 및 기생충 침입
  때때로 : 아데노바이러스성결막염, 기관지염, 감염성 설사, 바이러스성 위염, 위장염, 바이러스성 위장염, 포진성구협염, 농가진, 비인두염, 인두염, 세균성 편도염, 상기도 감염, 수두, 바이러스 감염, 바이러스성 인두염
- 전신장애 및 투여부위 상태
  때때로 : 발열, 주사부위반응
- 피부 및 피하조직 장애
  때때로 : 피부염, 아토피피부염, 발진, 구진 발진, 소포성 발진
- 위장관계
  때때로 : 설사, 식중독, 위장염증, 구토
- 호흡기계
  때때로 : 코피
- 혈관장애
  때때로 : 고혈압

③ 이 백신 접종 후 6 개월 동안 484 명의 임상시험대상자 중 36 명(7.4%)에게 40 건(설사 , 위장염증, 인플루엔자 유사질환, 발열 각 1 건, 기관지염 8 건, 감염성 크룹 1 건, 감염성 설사 1 건, 위장염 4 건, 로타바이러스 위장염 1 건, 바이러스성 위장염 1 건, 수족구 1 건, 독감 1 건, 인두염 1 건, 폐렴 4 건, 세균성 폐렴 1 건, 호흡기 세포융합 바이러스성 폐렴 1 건, 바이러스성 폐렴 4 건, 편도염 , 세균성 편도염, 바이러스성 인두염, 의약품에 대한 우발적 노출, 의약품 포장재에 대한 우발적 노출, 열상 각 1 건)의 중대한 이상사례가 발생하였다. 발생한 중대한 이상사례 중 이 약과 관련성이 있는 중대한 약물이상반응은 4 건(위장염증, 감염성 설사, 바이러스성 위장염, 바이러스성 인두염 각 1 건) 이었다.

④ 이 백신 접종 후 42 일 동안 총 484 명의 임상시험대상자 중 9 명(1.9%)에서 하나 이상의 수두성 발진이 발생하였다.
접종 후 42 일 동안 발생한 수두성 발진의 경우, 시험대상자의 병변 부위에서 검체를 채취하여 VZV genotyping 검사를 실시하였으며, 그 결과 7 명은 not detectable 로, 1 명은 야생형(wild type)으로 확인하였다. 나머지 1 명은 전화방문만 진행되어 수포면봉 검체를 수집할 수 없어서 VZV genotyping 검사가 시행되지 않았다.

3. 일반적 주의

1) 이 백신의 수두 감염에 대한 예방 기간은 알려져 있지 않다.
2) 이 백신을 여러 번 접종한 경우에 대한 유효성은 확립되지 않았다. 2 차 접종에 대한 필요성은 확실하지 않다.
3) 다른 백신과 마찬가지로, 이 백신이 모든 접종자에게 예방효과가 있는 것은 아니다.
4) 다른 백신과 마찬가지로, 접종 후 아나필락시스/아나필락시스 유사 반응이 나타날 수 있으므로 즉시 사용할 수 있도록 에피네프린 주사(1:1000)를 포함하여 적절한 응급조치를 구비한다.
5) 38℃를 초과하는 발열 등의 급성 병증이 있는 경우, 백신 접종 연기를 고려하여야 한다.
6) 혈액, 혈장을 수혈 받거나 면역글로불린 또는 수두대상포진면역글로불린을 투여받은 경우에는 혈액이나 면역글로불린 제제의 종류 및 투여량에 따라 최소 접종간격(3~11 개월)이 지난 후에 이 약을 접종한다.
7) 이 백신을 수두대상포진면역글로불린을 포함한 면역글로불린과 함께 투여하지 않는다. 또한 수두대상포진면역글로불린을 포함한 모든 면역글로불린의 투여가 백신 접종의 유익성을 상회하지 않는 한 이 백신의 접종 후 2 개월 동안 면역글로불린을 투여하지 않아야 한다.
8) 수두의 자연 감염 시 살리실산염의 사용 후 라이 증후군(Reye's syndrome)이 보고된 바 있으므로 백신 접종자는 접종 후 6 주 동안 살리실산염의 사용을 피한다.
9) 이 백신의 임상시험에서 백신의 바이러스 전파는 알 수 없었다. 다만, 유사한 백신에서 수두성 발진을 나타내는 건강한 백신 접종자와 건강하며 감수성이 있는 사람과의 접촉으로 드물게 바이러스의 전파가 될 수 있다는 것이 시판 후 확인되었고, 수두성 발진을 보이지 않는 접종자로부터의 바이러스 전파가 보고되었다. 따라서 접종자는 가능한 한 6 주 동안 감수성이 높은 자와의 가까운 접촉을 피한다. 고위험도 감수성을 가진 자와의 접촉을 피할 수 없는 상황에서는 백신에 의한 바이러스 전파의 잠재적인 위험성과 자연 수두 바이러스의 획득과 전파의 위험성을 비교해야 한다. 고위험도 감수성을 가진 자는 아래와 같다.

- 면역이 손상된 사람
- 수두 병력이나 임상검사결과 감염에 대한 증거가 없는 임부
- 수두 병력이나 임상검사결과 감염에 대한 증거가 없는 임부에서 태어난 신생아

4. 상호작용

1) 면역글로불린, 살리실산염, 그리고 수혈에 관한 사항은 '3. 일반적 주의' 항을 참조한다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에게 투여 시의 이 백신의 안전성은 평가되지 않았다. 그러나 자연적으로 발생하는 수두 대상포진 바이러스 감염은 때때로 태아에 유해한 영향을 미치는 것으로 알려져 있으므로 임부에게 접종하지 않는다. 또한, 백신 접종 후 3 개월 간 임신을 피해야 한다('1. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 항 참조).
2) 약독화 수두 생바이러스가 사람 유즙으로 분비되는지는 알려져 있지 않다. 그러나 일부 바이러스가 사람 유즙으로 분비되므로, 이 백신을 수유부에게 투여할 때에는 주의해야 한다.

6. 소아에 대한 투여

생후 12 개월 미만의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으므로 이 백신을 생후 12 개월 미만의 소아에게는 접종하지 않는다.

7. 고령자에 대한 투여

이 백신을 수두의 예방목적 등으로 고령자를 포함한 성인에게 사용하지 않는다.

8. 적용상의 주의

1) 이 백신은 냉장보관해야 하고, 접종 직전에 냉장고에서 꺼낸 후 조제하며 한 번 용해한 것은 용해 후 30 분 이내로 바로 사용하되 조제된 백신을 냉동하여서는 안 된다.
2) 감염 질환의 전파를 막기 위해서 개인별로 별도의 멸균 바늘과 주사기를 사용한다. 한 번 사용된 바늘은 재사용되어서는 안 되므로 적절하게 폐기 처리하여야 한다.
3) 첨부용제에 방부제나 항바이러스 물질이 섞여 있을 경우 백신 바이러스를 불활화시킬 우려가 있으므로, 이 백신을 조제할 때에는 반드시 이 백신에 첨부된 용제를 사용하여 용해시켜야 한다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않다.
2) 타 바이러스 백신을 비롯한 다른 약물과 이 백신을 함께 용해시키거나 혼합하여 사용해서는 안 된다.

10. 전문가용 사용상의 주의사항

1) 약리작용 정보

이 백신은 약독화된 MAV/06 Strain 인 수두대상포진바이러스(Varicella-zoster virus, MAV/06 strain)으로 만들어진 약독 수두 생바이러스바이러스 백신으로 수두감염에 대한 면역반응을 유도한다.

2) 임상시험 정보

이 백신의 유효성은 생후 12 개월 이상 만 12 세 이하 건강한 소아를 대상으로 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 다국가, 활성대조, 비열등성을 평가하였다. PPS(Per Protocol Set) 에 포함된 478 명을 대상으로 주 면역원성 평가를 실시한 결과, FAMA(flurescent-antibody-to membrane-antigen assay) 항체가 검사로 분석한 이 백신의 항체양전율은 비열등성 기준을 만족하였다.

아래 표는 임상 3 상에서 FAMA 항체양전율 분석 결과이다.

		시험약 (N=239)	대조약 (N=239)
항체양전율	% (n/N)	97.91 (234/239)	99.16 (237/239)
	항체양전율의 95% CI	[95.19, 99.32]	[97.01, 99.90]
	두 백신간 차이	-1.3	
	두 백신간 차이의 95% CI	[-4.03, 1.22]	
*혈청양전의 정의 : FAMA 분석을 시행하여 임상시험용 의약품 접종 전 혈청 음성상태가 42 일째 항체 역가 1:4 또는 그 이상으로 증가된 상태			

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 차광하여 2~8℃에서 냉장보관
제조일로부터 24개월

1.3 허가조건

○ (재심사) 4년

*「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제2호나목

○ (위해성 관리계획) version 1.0

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조 제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제7조의2

1. 「약사법」 제32조 제1항 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조 제1항 제2호 나목의 규정에 의한 재심사 대상 의약품이며 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것. - 재심사 기간 : 2020.03.02. ~ 2024.03.01. (4년) - 재심사 신청기간 : 2024.03.02. ~ 2024.06.01. 2. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조 제1항 및「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제7조의2에 따라 제출된 위해성관리계획(v.1.0)을 이행할 것. - 위해성관리계획의 평가결과를 포함하여 이행실적을 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것. 3. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 않거나 적합한 결과가 제출되지 아니할 경우에는 동 허가를 취소할 수 있음.

1.4 개량생물의약품 지정 여부

○ 해당없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당없음

1.6 사전검토

○ 해당없음

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2018-77호, 2018.10.25)
Ⅱ.자료제출의약품 - 1) 신규품목
- 1. 이미 허가된 의약품과 균주 및 제조방법 등이 다른 생물학적제제

제출자료 / 구분	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		
제출범위	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	×	×	×	○	×	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	×	○	×	×	×	○	○	×	×	×	○	×	○	○

면제여부 :

4. 가 : 반복투여독성시험에서 넓은 투여량 범위로 실시되어 단회투여독성시험의 미실시의 타당성이 인정된다.(생물의약품 비임상시험 가이드라인)

4. 다, 라 : 백신제제는 일반적으로 유전독성 및 발암성 시험이 요구되지 않는다.
(생물의약품 비임상시험 가이드라인(MFDS, 2014.9), WHO 백신 비임상시험 가이드라인(2005), EMEA 백신 비임상 약효 및 독성시험 가이드라인(1997))

4. 마 : 소아에 적용되는 일반적인 백신제제는 생식발생독성 시험이 요구되지 않는다.
(생물의약품 비임상시험 가이드라인 (MFDS, 2014.9), WHO 백신 비임상시험 가이드라인(2005), EMEA 백신 비임상 약효 및 독성시험 가이드라인(1997))

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
 가. 원료의약품에 관한 자료
 나. 완제의약품에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
 가. 원료의약품에 관한 자료
 나. 완제의약품에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료
 나. 반복투여독성시험자료
 바. 기타독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
 가. 효력시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 생후 12개월 ~ 만 12세의 건강한 소아를 대상으로 배리셀라주의 면역원성 및 안전성을 확인하기 위한 다국가, 양측눈가림, 활성 대조군, 비열등성 II/III상 임상시험에서 대조약 대비 1차 평가변수(항체양전율)의 비열등성을 만족하였다. 배리셀라주의 평균 중화항체가는 대조약 대비 낮기는 하였으나 중화항체가 방어 기준(FAMA 1:4~1:64) 이상이었다. 이상사례 발생률에서 대조약과의 유의한 차이를 확인할 수 없었다. 따라서 배리셀라주의 임상시험 결과는 타당하며 이는 외부 전문가 회의 결과와 일치한다. 배리셀라주는 유익성이 위험성을 상회한다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 배리셀라주는 기 허가된 녹십자 수두박스주에서 생산 세포주와 함량을 변경한 제품이다.

1.1. 제품정보

- 제품명 : 배리셀라주(수두생바이러스백신)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 백신
- 신청 효능효과 : 생후 12개월 ~ 만12세 소아에서 수두의 예방
- 신청 용법용량 :
  이 약은 상완외측에 1회 전량 (약 0.5 mL) 피하주사하며, 혈관 내 또는 근육 주사를 하여서는 안된다.
  [조제 및 투여방법]
  이 백신을 용해하기 위하여 첨부용제 바이알 전량을 주사기에 취하여 동결건조된 백신이 들어있는 바이알에 가하여 완전히 혼화되도록 흔든다. 이 용해액 전량을 주사기에 취하여 상완외측에 전량(약 0.5 mL)을 피하주사한다.
  역가손실을 최소화하기 위하여 조제 후 즉시 이 약을 투여하여야 하며, 조제 후 30분 이내 사용하지 않은 약은 폐기하여야 한다.
- 신청 대상질환 : 수두
- 약리작용 기전 : 수두

1.2. 기원 및 개발경위

- 수두백신은 국내에서 소아에 대한 표준예방접종으로 2005년부터 지정되어 정기적인 예방 백신으로서 사용되어 왔다.
- (주)녹십자는 1991년 국내의 수두 환자로부터 분리한 바이러스를 약독화 과정을 통하여 백신용 바이러스주(MAV/06)로 확립하였고, 사람 이배체 세포인 LuMA 세포주를 사용하여 수두박스(Suduvax, 수출명: Varicella)를 연구 개발하여 국내 허가를 취득하여 시판하고 있다(1993년).
- 신청품목인 배리셀라주는 약독화 수두 생백신으로 기허가 제품인 수두박스(Suduvax, 수출명: Varicella Vaccine-GCC inj.)와 동일한 바이러스 주인 MAV/06를 MRC-5세포에 배양하여 개발한 신규 백신이다.
- MRC-5 세포주는 1966년 태아의 폐로부터 초대 배양을 통해 분리된 사람 이배체 세포주로 국제기관인 ECACC(European Collection of Authenticated Cell Culture, Cat. No. 05G007)에서 구입하였으며, 수두백신 뿐만 아니라, Hepatitis A(VAQTA, Merck), Rubella(IMOVAX, Sanofi-Pasteur) 등의 다른 바이러스 질환을 예방하기 위한 백신의 배양으로도 널리 사용되고 있는 국제적으로 공인된 세포주이다.
- 따라서 국내 최초로 개발된 제품이며, 외국 허가 현황은 없다.

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 일반명 : 수두 대상포진 바이러스(Varicella-zoster Virus)

2.1.2 원료의약품 시험항목

□pH □단백질 ■무균 □발열성물질 □엔도톡신 ■역가(바이러스함량) ■확인 ■기타(마이코플라스마부정시험, 결핵균부정시험, 외래성인자부정시험, 잔류세포부정시험, 잔류소혈청알부민함량시험)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 인산이수소칼륨, 인산수소나트륨수화물, L-글루탐산나트륨수화물, 백당, L-시스테인, 글리신, 에데트산나트륨수화물, 우레아, 젤라틴

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 □pH □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 ■역가(바이러스함량) □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시)
완제의약품 ■pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 ■역가(바이러스함량) ■이상독성부정 ■함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 □실용량 ■제제균일성) ■기타(우레아함량시험, 잔류소혈청알부민함량시험, 마이코플라스마부정시험)

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험
* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 원료 및 완제의약품에 대한 품질 자료 검토 결과는 적합함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 원료의약품은 초저온 냉동조건(-80±10℃)에서 6개월 동안 안정함

3.2. 완제의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기한: 밀봉용기, 2~8℃, 24개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	2~8℃	바이알/유리	24개월 시험기준에 적합

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 시판배치를 위한 장기보존시험 24개월 결과가 기준에 적합하였으므로 사용기한 24개월은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

<table>
<tr><th>구분</th><th>종
(계통)</th><th>군당
마리수</th><th>투여
경로</th><th>투여
기간</th><th>투여량
(PFU)</th><th>결과</th></tr>
<tr><td>반복</td><td>토끼
(NZW)</td><td>♂8/♀8
(회복군 ♂4/♀4
포함)</td><td>피하</td><td>1회/주, 3회,
4주 회복기</td><td>0/
23,308/
46,616/
93,232</td><td>·일부 시험군에서 결과 값의 차이는 독성학적으로 무시할 만한 수준이다.</td></tr>
<tr><td>국소
내성</td><td>토끼
(NZW)</td><td>♂8/♀8</td><td>피하</td><td>1회/주, 3회,
4주 회복기</td><td>0/
23,308/
46,616/
93,232</td><td>·독성학적으로 유의할 만한 변화는 관찰되지 않았다.</td></tr>
<tr><td>신경독력
(Neurovirulence)</td><td>원숭이
(Cynomoglus)</td><td colspan="3"><table>
<tr><th>군</th><th>시험약</th><th>투여량
(PFU)</th><th>투여 후
안락사</th><th>군당
마리 수</th><th>투여
경로</th></tr>
<tr><td>1</td><td>None</td><td>-</td><td>34일</td><td>♂5</td><td rowspan="4">뇌내</td></tr>
<tr><td>2</td><td>Mock</td><td>0</td><td>21일</td><td>♂4</td></tr>
<tr><td>3</td><td>배리셀라주</td><td>125,000</td><td>21일</td><td>♂10</td></tr>
<tr><td>4</td><td>배리셀라주</td><td>125,000</td><td>42일</td><td>♂2</td></tr>
</table></td><td>·뇌 내에 주입 시 내성이 있다.
·항체 반응을 포함하여 신경독성 발생에 대한 아무런 임상적 혹은 현미경적 증거가 없다.</td></tr>
</table>

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 배리셀라주의 독성을 확인하기 위한 토끼를 이용한 반복 피하투여 독성시험을 진행하였고, 추가적으로 원숭이를 이용한 신경독력시험을 진행하였다. 국소내성 독성은 반복 독성시험의 일부로 진행하였다.
- 배리셀라주를 반복투여했을 때 독성학적으로 유의한 독성적인 변화는 관찰되지 않았다.
- ‘생물의약품 비임상시험 가이드라인’에 따라 미실시된 독성시험 항목에 대해 제출한 사유의 타당성이 인정된다.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

5.2. 효력시험

구분	제목	GLP	결과
In vivo	동물종별(토끼, 랫드, 기니픽) 면역반응 비교 시험	×	·토끼, 랫드, 기픽에 배리셀라주를 농도별로 2회 면역 접종한 후, PRNT50 시험을 통해 중화항체를 측정하였다. ·토끼, 랫드, 기니픽에서 용량 의존적으로 면역원성이 유도되었다. ·면역원성시험을 위한 동물종으로 가장 높은 면역반응을 보였던 기니픽이 타당하다고 판단된다.
	토끼 및 기니픽에서 효력비교 시험	×	·토끼, 기니픽에서 배리셀라주의 단회투여 후 Live attenuated virus의 특성에 다른 농도의존성 경향과 장기면역원성을 확인하였다. ·기피픽 혈청 내 항체가는 모든 그룹에서 투여용량 의존적으로 16주차까지 꾸준히 증가하였으나 그 이후 20주차까지는 더 이상 증가하지 않고 유지되었다. ·토끼 혈청 내 항체가는 모든 그룹에서 투여용량 의존적으로 16주차까지 꾸준히 증가하였으나 그 이후 20주차까지는 더 이상 증가하지 않고 유지되었다.
	토끼 및 기니픽에서 상용백신과의 효력비교 시험	×	·배리셀라주 및 상용백신제품군을 토끼, 기니픽에 단회투여 한 후 gpELISA 항체가의 변화를 분석하여 면역원성의 차이를 비교하였다. ·기니픽 혈청 내 항체가는 16주까지 바리셀라주군과 상용백신제품군 간에 통계적으로 유의적인 차이는 보이지 않았으나, 20주차에는 통계적으로 유의한 차이를 보였다. ·토끼 혈청 내 항체가는 바리셀라주군과 생용백신제품군 모두 유사하게 8주차까지 증가하였고 이후에는 더 이상 증가하지 않고 유지되는 양상을 보였다.
	토끼의 예비 국소내성 평가 및 효력시험	×	·임상증상 및 체중변화에 있어서 용량군간 차이는 없었다. ·육안 및 병리조직 평가에서 일부 염증성 병변이 관찰되었으나 개체수가 적어서 Mis-interpretation을 배제할 수 없다. →pELISA와 $PRNT_{50}$을 통한 항체평가에서 용량 의존적으로 항체가가 증가하는 경향성을 보였다. 대부분의 백신 투여군이 2회 접종 3주 후에 가장 높은 항체가를 나타낸 이후 항체가가 유지 혹은 다소 감소하는 경향을 나타냈다.

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 배리셀라주의 효력을 확인하기 위해, 토끼, 랫드, 기니픽에서 면역반응 비교시험을 실시하여 적절한 종을 선정하였고, 기니픽과 토끼를 이용한 효력시험을 통해 면역원성을 확인하였으며 상용백신과의 효력비교시험을 적절히 수행하였다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 총 2건의 임상시험이 수행(1상, 2/3상 각 1건)

단계	시험#	시험목적	시험대상자	디자인	용법용량
I	MG1111_P1	·안전성 ·유효성 (면역원성)	·건강성인 ·39명(시험약 30명)	단일기관, 무작위배정, 단일눈가림, 활성대조, 단계적 증량	·피하 ·2,000/8,000/25,000PFU
II/III	MG1111_P2/3	·면역원성 ·안전성	·건강한 유아 및 소아 ·299명(시험약 226명)	다기관, 무작위배정, 단일눈가림, 활성대조, 단계적 증량	·피하 ·2,000/8,000/25,000PFU
			·건강한 유아 및 소아 ·515명(시험약 258명)	다기관, 다국가, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 비열등성	·피하 ·8,000PFU

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 총 2건의 유효성·안전성 임상시험이 수행(1상, 2/3상 각 1건)

단계	시험#	시험목적	시험대상자	디자인	용법용량
I	MG1111_P1	·안전성 ·유효성 (면역원성)	·건강성인 ·39명(시험약 30명)	단일기관, 무작위배정, 단일눈가림, 활성대조, 단계적 증량	·피하 ·2,000/8,000/25,000PFU
II/III	MG1111_P2/3	·면역원성 ·안전성	·건강한 유아 및 소아 ·299명(시험약 226명)	다기관, 무작위배정, 단일눈가림, 활성대조, 단계적 증량	·피하 ·2,000/8,000/25,000PFU
			·건강한 유아 및 소아 ·515명(시험약 258명)	다기관, 다국가, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 비열등성	·피하 ·8,000PFU

6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

시험제목	건강한 유아 및 소아를 대상으로 MG1111의 면역원성 및 안전성을 확인하기 위한 단일 눈가림(Stage 1), 이중 눈가림(Stage 2), 무작위 배정 다기관, 활성대조, 단계적 증량(Stage 1), 비열등성(Stage 2) II/III상 임상시험
임상시험 실시기관	**[1단계] 2상 :** 태국 3개 기관 **[2단계] 3상 :** 태국 4개 기관, 한국 12개 기관
목적	**[1단계] 2상** ○ 일차목적 : 배리셀라주 3가지 용량군의 안전성 평가 ○ 이차목적 : 배리셀라주 3가지 용량군의 면역원성 평가 **[2단계] 3상** ○ 일차목적 : 배리셀라주와 대조약 간의 비열등성 입증 ○ 이차목적 : 배리셀라주의 면역원성과 안전성 평가
시험대상자 수	**[1단계] 2상** ○ 총 308명이 동의했으며, 이중 300명이 무작위배정 되었다. ○ 유효성 : PPS 193명, ITTS 202명 ○ 안전성 : SAS 209명
결론	**[1단계] 2상** ○ 배리셀라주의 3가지 용량(2,000PFU, 8,000PFU, 25,000PFU) 중 2,000PFU 이상의 MG111은 대조군과 비교동등한 면역원성이 확인되었음을 나타낸다. ○ 배리셀라주의 3가지 용량(2,000PFU, 8,000PFU, 25,000PFU)과 대조약은 내약성이 좋으며 모든 투여군 간 안전성 평가변수에서 유의한 차이는 없었다. **[2단계] 3상** ○ 전체적으로 임상시험의 결과는 배리셀라주는 대조군과 비교동등한 면역원성이 확인되었음을 나타낸다. ○ 배리셀라주와 대조약은 내약성이 좋으며, 모든 투여군 간 안전성 평가변수에서 유의한 차이는 없었다.

6.5.3. 비핵심임상시험(MG1111_P1)

<table>
<tr><td>시험제목</td><td>건강한 성인을 대상으로 MG1111 투여에 따른 안전성 및 유효성(면역원성) 평가를 위한
단일기관, 용량군별 무작위배정, 단일눈가림, 활성대조, 단계적 증량, 1상 임상시험</td></tr>
<tr><td>목적</td><td>○ 일차목적 : 건강한 성인에서 MG1111의 안전성을 평가
○ 이차목적 : MG111의 유효성(면역원성)을 평가
- FAMA assay로 측정한 임상시험용의약품 접종 후 42일 시점 항체 역가(Ab titer)의 GMT 및 GMR
- gpELISA로 측정한 임상시험용의약품 접종 후 42일 시점 항체 역가(Ab titer)의 GMT 및 GMR</td></tr>
<tr><td>시험디자인</td><td>○ 단계적 증량 : DSMB를 통해 안전성이 확보된 경우 다음 코호트로 진행
<table>
<tr><th>코호트</th><th>용량군</th><th>목표 시험대상자 수</th><th>용법용량</th></tr>
<tr><td rowspan="2">1</td><td>시험약 : MG1111 2,000PFU</td><td>10명</td><td rowspan="6">0.5mL,
단회,
피하주사</td></tr>
<tr><td>대조약</td><td>3명</td></tr>
<tr><td rowspan="2">2</td><td>시험약 : MG1111 8,000PFU</td><td>10명</td></tr>
<tr><td>대조약</td><td>3명</td></tr>
<tr><td rowspan="2">3</td><td>시험약 : MG1111 25,000PFU</td><td>10명</td></tr>
<tr><td>대조약</td><td>3명</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>시험대상자수</td><td>○ 계획 : 총 39명[시험군 30명(코호트 당 10명), 대조군 9명(코호트 당 3명)]
○ 결과 :
<table>
<tr><th rowspan="2">구분</th><th colspan="3">시험군</th><th>대조군</th><th rowspan="2">합계</th></tr>
<tr><th>MG1111
2,000PFU</th><th>MG1111
8,000PFU</th><th>MG1111
25,000PFU</th><th></th></tr>
<tr><td>안전성
분석군(명)</td><td>10</td><td>10</td><td>10</td><td>9</td><td>39</td></tr>
<tr><td>유효성
분석군(명)</td><td>10</td><td>10</td><td>10</td><td>9</td><td>39</td></tr>
</table>
- 안전성 분석군 : 무작위 배정 후 임상시험용의약품을 접종 받고 안전성 평가가 1회 이상 실시된 대상자
- 유효성 분석군 : 무작위 배정 후 임상시험용의약품을 접종 받은 시험대상자 중, 접종 전후 유효성(면역원성) 평가가 실시된 대상자</td></tr>
<tr><td>결론</td><td>○ 임상시험용의약품 투여 후 발현된 국소 및 전신 예측된 이상사례 및 예측되지 않은 이상사례 발생율, 활력징후 및 신처검사 상의 소견, 실험실적 검사 항목의 전반적인 추세 등에서 안전상 유의할만한 사항이 관찰되지 않았다. 또한 발생한 이상사례는 모두 경증 혹은 중등증이었고 중대한 이상사례은 1건도 보고되지 않았다. 이에 따라 시험약인 MG1111은 안전성 측면에서 양호한 의약품으로 판단되었다.
○ FAMA 및 gpELISA로 임상시험용의약품 접종 전 및 접종 후 항체 역가를 측정했을 때 모든 용량군의 시험약 및 대조약에서 임상시험용의약품 접종 후 항체 역가가 상승하는 것을 관찰할 수 있었다. 이에 따라 시험약인 MG1111은 건강한 성인에게서 수두 예방을 위한 면역원성을 유도시키는 것으로 판단되었다.
○ 상기 결과를 종합해 볼 때, 시험약인 MG1111은 단회, 피하주사 방법으로 25,000PFU까지 접종했을 때 안전성 측면에서 양호한 의약품으로 판단되며, 2,000PFU, 8,000PFU, 25,000PFU 세 개 용량군 모두 면역원성을 유도시키는 것으로 판단되었다.</td></tr>
</table>

6.4. 가교자료

6.4.1 가교시험

- 해당사항 없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 생후 12개월 ~ 만12세의 건강한 소아를 대상으로 배리셀라주의 면역원성 및 안전성을 확인하기 위한 다국가, 양측눈가림, 활성 대조군, 비열등성 II/III상 임상시험에서 대조약 대비 1차 평가변수(항체양전율)의 비열등성을 만족하였다.
- 결론적으로 임상시험 결과는 중화항체가 방어 기준(FAMA 1:4~1:64) 이상이었고 이상사례 발생률에서 대조약과의 유의한 차이를 확인할 수 없었다. 따라서 임상시험결과는 적절한 것으로 판단된다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당사항 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 기허가제품(한국엠에스디(유)-바리박스주, 에스케이바이오사이언스(주)-스카이바리셀라주, ㈜녹십자-수두박스주)과의 허가사항 대비표 제출

<붙임 1-3> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)녹십자	허가일	2020.03.02.
제품명	배리셀라주 (수두생바이러스백신)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v.1.0 2020.02.07.
주성분 및 함량	약독수두생바이러스(균주명: MAV/06 Strain) 3800 이상 PFU		
효능·효과	생후 12개월 ~ 만 12세 소아에서 수두의 예방		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
· 수두성 발진	· 일반적인 의약품 감시활동 · 시판후조사(사용성적조사)	첨부문서 환자용 사용설명서
· 돌파수두감염	· 일반적인 의약품 감시활동 · 시판후조사(사용성적조사)	첨부문서 환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 아나필락시스를 포함한 중증의 과민 반응	· 일반적인 의약품 감시활동 · 시판후조사(사용성적조사)	첨부문서
· 백신 strain에 의한 파종성 감염		
· 살리실산염 사용 후 라이 증후군		
· 면역글로블린 등 혈액제제와의 상호작용		
· 면역제제와의 상호작용		
· 전신적 항바이러스제제와의 상호작용		
· 타 바이러스 생백신과의 상호작용		
3. 중요한 부족정보		
· 12세 이상 연령층(노인 포함)	· 일반적인 의약품 감시활동 · 시판후조사(사용성적조사)	첨부문서
· 임산부 및 수유부		
· 면역력이 약화된 환자		