의약품 품목허가 보고서

접수일자		2019.05.03.	접수번호	20190080081
신청구분		자료제출의약품 (■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		㈜보령바이오파마		
제 품 명		보령플루XI테트라백신프리필드시린지주(인플루엔자분할백신)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		정제불활화인플루엔자바이러스항원A형 [A/Singapore/GP1908/2015(H1N1)] 정제불활화인플루엔자바이러스항원A형 [A/Hong Kong/4801/2014/NYMC X-263B(H3N2)] 정제불활화인플루엔자바이러스항원B형 [B/Phuket/3703/2013] 정제불활화인플루엔자바이러스항원B형 [B/Brisbane/46/2015]		
제조/수입 품목		제조		
제형/함량		용액주사제 / 주성분 각 15 마이크로그램		
최종 허가 사항	허가일자	2020.10.29.		
	효능·효과	붙임1. 참조		
	용법·용량	붙임1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임1. 참조		
	허가조건	붙임1. 참조		
국외 허가현황		-		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	황윤미, 남주선, 정현철
심사부서		생물제제과 백신검정과	심사담당자	(생물제제과) 김병철, 송주경, 김도근, 김재옥 (백신검정과) 박소영, 이내리, 정지원

	바이오의약품품질관리과 구강소화기기과		(바이오의약품품질관리과) 김광제, 김정연, 최승진 (구강소화기기과) 안보희, 유흥일, 김세중, 최선옥
GMP* 평가부서	대전청 의료제품실사과	**GMP 담당자**	남상국, 오일웅

* 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

만 5세 이상의 소아, 청소년 및 성인에서 이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스들에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방

○ 용법·용량

1. 투여일정 및 용량 - 아래 용량을 근육주사하고, 같은 용량으로 매년 1회 접종한다. 만 5세 이상 소아 및 성인 : 0.5 mL를 1회 주사한다. - 단, 이전에 인플루엔자 백신을 접종하지 않은 만 9세 미만 소아의 경우, 백신 접종 첫해에 4주 이상의 간격을 두고 2차 접종한다. 2. 투여방법 - 프리필드시린지에 부착된 주사기로 상완 삼각근에 근육 주사 한다. 신경이 많은 둔부에는 주사하지 않는다. 정맥 주사, 혈관 내, 피내, 피하에는 투여하지 않는다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 만 5세 미만 소아에서 안전성과 유효성이 확립되어 있지 않기 때문에 투여해서는 안 된다. 2) 이전의 인플루엔자 백신 접종에 과민한 이력이 있는 자 3) 계란, 닭고기, 그 외의 닭 유래성분, 이 백신을 구성하고 있는 성분 등에 과민한 자 4) 발열성 질환이나 급성 감염질환자(백신 접종을 연기해야 한다.) 5) 과거 독감 백신 접종 후 6주 이내에 길랭-바레 증후군이나 다른 신경이상을 나타냈던 일이 있는 자 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 1) 근육주사로 투여되는 다른 백신과 마찬가지로 이 백신은 혈소판감소증 또는 출혈장애가 있는 대상자에게 주의하여 투여하여야 한다. 이러한 사람들에서는 근육주사로 투여한 후 출혈이 발생할 수 있다. 3. 약물이상반응 <u>임상시험</u> 임상연구는 광범위하고 다양한 조건에서 수행되기 때문에, 어떤 백신의 임상연구에서 관찰된 약물이상반응 비율은 다른 백신의 임상연구에서 나타난 비율과 직접적으로 비교할 수 없으며 실제 임상시험에서 관찰되는 이상반응 비율을 반영하지는 않는다.

이 백신의 안전성은 본제를 투여받은 만 18세 이상 성인 1,721명 및 만 5세 이상 만 18세 미만 소아, 청소년 1,621명을 대상으로 한 2개의 임상시험에서 평가되었다.

성인 및 고령자

만 18세 이상 만 65세 미만 성인에서, 이 백신 임상 연구에서 관찰된 가장 흔하게 보고된 약물이상반응은 통증(≥40%)이었다. 관찰된 가장 흔한 전신 이상반응은 근육통과 두통이었다(≥20%). 만 65세 이상 고령자에서, 이 백신 임상 연구에서 관찰된 가장 흔하게 보고된 주사부위 약물이상반응은 통증(≥20%)이었다. 관찰된 가장 흔한 전신 이상반응은 근육통이었다(≥10%). 만 65세 이상 고령자 중 중증의 주사 부위 부종이 발생한 경우는 소수였다(n=4).

		만18세 이상 만65세 미만 성인 (n=854)	만65세 이상 고령자 (n=867)
국소반응	통증	47.9 %	24.6%
	부종/경결	3.7 %	3.2 %
	발적	2.9 %	4.2 %
전신반응	근육통	25.5 %	12.7 %
	두통	21.7 %	8.4 %
	권태	8.9 %	4.4 %
	오심	6.9 %	1.6 %
	오한	4.8 %	2.0 %
	구토	1.5 %	0.5 %
	발열	1.1 %	0.2 %

이 백신을 접종 받은 만 18세 이상 만 65세 미만 성인에서 흔하게 보고된 예상하지 못한 이상반응은 두통(5.3%), 구강인두 통증(2.5%), 요통(1.9%), 설사(1.6%), 기침(1.3%) 및 오심(1.1%) 이었다. 이 백신을 접종 받은 만 65세 이상 고령자에서 흔하게 보고된 예상치 못한 이상반응은 두통(2.3%), 콧물(1.3%), 구강인두 통증(1.2%) 및 요통(1.2%)이었다.

소아, 청소년

만 5세 이상 만 18세 미만의 소아 및 청소년에서 가장 흔하게(≥10%) 보고된 예상된 주사부위 약물이상반응은 통증(51.4%), 발적(17.1%)과 경결/부종(13.8%)이었다. 가장 흔하게 보고된 예상된 전신 이상반응은 두통(15.5%) 및 근육통(13.1%)이었다.

소아 임상에서 보고된 백신과 관련성이 있는 사망 건은 없었고 백신과 관련성이 있는 중대한 이상반응(독감)은 1건이었다.

이 백신 투여 후 1명의 소아에서 주사 부위에 세포염 유사 반응(동반되는 중증의 통증, 발적 및 부종으로 정의됨)이 발생하였다.

		만 5세 이상 만 9세 미만 소아 (n=829)	만 9세 이상 만 18세 미만 청소년 (n=792)
국소반응	통증	51.3 %	51.5 %
	발적	19.4 %	14.8 %
	부종/경결	15.3 %	12.2 %
전	두통	12.3 %	18.8 %

신반응	근육통	9.8 %	16.7 %
	권태감 및 피로	8.8 %	10.0 %
	오심	7.1 %	7.7 %
	설사	5.2 %	5.4 %
	발열	4.5 %	2.1 %
	구토	2.4 %	1.8 %

이 백신을 투여 받은 만 5세 이상 만 18세 미만 소아 및 청소년에서, 가장 흔하게 보고된 예상하지 못한 이상반응은 기침(2.1%)이었다. 흔하게 보고된 다른 예상하지 못한 이상반응(시험대상자 1%이상에서 보고된)은 구강인두 통증(1.3%), 발열(1.3%) 및 상기도 감염(1.1%)이었다.

이 백신을 1차 또는 2차 투여 받은 만 5세 이상 만 9세 미만의 소아에서, 가장 흔하게 보고된 예상하지 못한 이상반응은 기침(2.8%), 발열(2.1%), 두통(1.2%), 콧물(1.2%), 상기도 감염(1.2%), 독감 유사 질환(1.0%) 및 구강인두 통증(1.0%)이었다.

이 백신을 투여 받은 만 9세 이상 만 18세 미만의 소아 및 청소년에서, 가장 흔하게 보고된 예상하지 못한 이상반응은 구강인두 통증(1.6%), 기침(1.3%) 및 상기도 감염(1.0%)이었다.

시판 후 조사

이 백신에 대한 시판 후 조사 자료는 제한적이다.

이 백신은 추가된 B형 인플루엔자 바이러스주를 제외하고 Seqirus 3가 인플루엔자 백신(Seqirus TIV)과 동일하기 때문에, Seqirus TIV 접종 후 발생한 이상사례로 허가 후 이 백신 접종 후 발생할 이상사례를 예측할 수 있을 것으로 예상된다.

Seqirus TIV의 허가 후 자발적으로 보고된 이상사례는 다음과 같다. 보고된 이상사례는 신체기관별 분류에 따라 표시하였다.

혈액 및 림프계 장애

혈소판 감소증

면역계 장애

아나필락시양 쇼크를 포함한 알러지 또는 급성 과민반응

신경계 장애

신경통, 감각 이상 및 경련(열성 경련 포함), 뇌척수염, 신경염 또는 신경 장애 및 길랭-바레 증후군

혈관 장애

일시적 신장 관련 혈관염

피부 및 피하 조직 장애

소양증, 두드러기 및 발진

전신 장애 및 주사 부위 증상

세포염 및 주사 부위가 크게 부어오름

독감 유사 질환

4. 일반적 주의

1) 만 5세 미만의 소아에서 이 백신의 안전성과 유효성은 임상 시험을 통해 확립되어 있지 않다.

2) 다른 주사용 백신과 마찬가지로, 백신 투여 후 드물게 생길 수 있는 아나필락시양반응을 대비해 적절한 의학적 치료와 감독이 이루어지도록 해야 한다. 접종 시 항상 아드레날린

을 즉시 사용할 수 있도록 준비해야 한다.

3) 면역력이 약화된 환자의 경우 항체 반응이 낮게 나타날 수 있다.

5. 상호작용

이 백신과 다른 백신 또는 약물 간의 상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

- 불활화 인플루엔자 백신(유정란 유래)은 임신 단계와 관계없이 모든 임신 주기에서 사용할 수 있음이 알려져 있다. 임신 1기와 비교하여 임신 2기와 3기에 대해 더 많은 안전성 자료들이 존재한다. 또한 전세계적으로 수집된 불활화 인플루엔자 백신의 사용과 관련된 자료에 따르면, 백신으로 인한 태아 및 모체의 유해한 결과는 제시되지 않고 있다.
- 또한 이 백신을 사용하여 동물시험은 실시되지 않았으나 Seqirus TIV(3가 인플루엔자백신)로 랫드에서 수행한 동물시험에서 생식·발생독성과 관련한 직·간접적인 유해한 영향은 관찰되지 않았다. 이 백신으로 임상시험으로 임부 투여 시의 안전성은 평가되지 않았다.

2) 수유부

- 불활화 인플루엔자 백신(유정란 유래)은 수유부에게 사용할 수 있도록 알려져 있다. 제한적 자료에 따르면, 백신이 모유로의 이행 여부는 알려져 있지 않다. 그러나 이 백신에 대한 동물을 대상으로 한 수유 중 투여에 대한 적절한 연구 결과는 없으며, 임상시험으로 수유부 투여 시의 안전성은 평가되지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

2010년 남반구 3가 인플루엔자 백신(Seqirus TIV, 제조사 CSL -현재 Seqirus Pty Ltd)의 접종은 주로 만 5세 미만의 소아에서 보고된 전년 대비 발열 및 열성 경련의 증가와 관련이 있다. 또한 만 5세 이상 만 9세 미만의 소아에서도 전년도 대비 발열 반응의 증가가 관찰되었다.

2010년 남반구 3가 인플루엔자 백신의 이상사례 발생에 대한 포괄적인 조사 이후, 제조사(Seqirus Pty Ltd)는 해당 백신의 생산 조건을 변경하였으며 이어서 성인 및 만 6개월 이상 만 18세 미만의 소아·청소년을 대상으로 임상 프로그램을 진행하였다. 그 결과 소아·청소년에서의 발열 발생율은 2010년 이전에 수행된 임상시험들의 결과보다 낮았고 열성경련 또한 보고되지 않았다.

8. 과량투여

독감 백신의 과량 사용에 대한 특이 정보는 없다.

9. 적용상의 주의

1) 백신 주사는 접종 후 관찰 기간이 적절하게 마련된 상태에서 의료 전문가를 통해 이루어져야 한다.

2) 백신 주사기는 주사침이 부착된 상태로 투명한 필름으로 포장되어 있다. 필름 포장은 제품 개봉을 방지하기 위해 제공된다. 투명 필름 포장이 손상되었거나 없을 경우 사용하지 않는다.

3) 사용 전에 흔들어 준다. 흔든 후, 백신은 외관상 균질한 현탁액이어야 한다. 주사 전

육안으로 백신을 검사하고 물리적 성상에 변화가 있을 경우 사용하지 않는다.

4) 이 백신은 근육주사 한다.

5) 백신은 1회 용량 주사기 제형으로 제공되며 남겨진 내용물은 폐기해야 한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 백신은 차광하여 냉장보관(2-8 ℃)한다.

2) 이 백신은 동결하여서는 안된다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

이 백신은 4개 바이러스주(2개 A형 바이러스주 및 2개 B형 바이러스주)의 항원을 포함한 불활화 인플루엔자 분할백신으로서, 인플루엔자 감염에 대한 면역반응을 유도한다.

2) 임상시험 정보

이 백신의 유효성은 만 18세 이상 성인 1,691명을 대상으로 한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림의 제3상 임상시험과 만 5세 이상 만 18세 미만의 소아, 청소년 1,605명을 대상으로 한 다기관, 무작위배정, 관찰자 눈가림의 제3상 임상시험을 통해 평가되었다. 시험대상자는 이 백신 또는 대조백신(3가 또는 4가 인플루엔자백신)의 접종 후 면역원성을 비교 평가하였다. 그 결과 이 백신의 혈청전환율은 대조백신과 비교하여 비열등하였다(95% 신뢰구간 상한치 10%).

표1. 만 18세 이상 성인에서의 방어항체가 비율 및 혈청전환율 차이

	GMT 비율	혈청전환율 차이
바이러스주	대조백신 대 시험백신 비율(95%CI)	대조백신 - 시험백신 (95%CI)
A/H1N1	0.92 (0.87, 0.98)	-1.1 (-4.4, 2.2)
A/H3N2	0.93 (0.88, 0.98)	-1.7 (-5.0, 1.6)
B/YAM	0.87 (0.81, 0.93)	-3.2 (-7.0, 0.5)
B/VIC	0.94 (0.86, 1.01)	-1.6 (-5.6, 2.4)

표2. 만 5세 이상 만 18세 미만 소아, 청소년에서의 방어항체가 비율 및 혈청전환율 차이

	GMT 비율	혈청전환율 차이
바이러스주	대조백신 대 시험백신 비율(95%CI)	대조백신 - 시험백신 (95%CI)
A/H1N1	1.01 (0.93, 1.09)	-3.1 (-8.0, 1.8)
A/H3N2	1.05 (0.96, 1.15)	0.4 (-4.5, 5.3)
B/YAM	0.89 (0.81, 0.98)	-3.4 (-8.3, 1.5)
B/VIC	0.92 (0.83, 1.02)	-2.0 (-6.9, 2.9)

3) 비임상시험 정보
이 백신의 반복투여 독성시험결과는 특이할만한 유해성이 없음을 나타내었다.

○ 저장방법 및 사용기간

차광하여 2-8℃에서 동결을 피하여 보관
제조일로부터 12개월

1.3 허가조건

○ (재심사) 4년 잔여

*「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제2호

1.「약사법」 제32조 제1항 및「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조 제1항 제2호 나목의 규정에 의한 재심사대상 품목이며,「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것.
- 재심사 기간 : 2020.10.29. ~ 2024.03.15. (4년 잔여)
- 재심사 신청기간 : 2024.03.16. ~ 2024.06.15.

2.「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조 제1항 및「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2에 따라 제출된 위해성관리계획(v.1.2)을 이행할 것.
- 위해성관리계획의 평가결과를 포함하여 이행실적을 허가 후 2년까지는 매 6개월 마다 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

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	2019.05.03.	2019.05.03.	2019.05.07.	2019.05.07.	2019.05.07.
보완요청일자	2019.08.09. 2020.07.16.	2019.08.06. 2020.07.14.	2019.10.24.	2019.07.16.	-
보완접수일자	2020.06.08. 2020.07.27.	2020.06.09. 2020.07.27.	2020.07.22.	2020.06.10.	-
최종처리일자	2020.10.29.	2020.08.14.	2020.07.27.	2020.07.06.	2019.06.12.

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : Ⅱ.자료제출의약품 - 1) 신규품목

- 5. 최종 원액은 동일하나 완제품의 제조소가 다른 품목

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		
신청품목	O	△	O	△	O	O	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	O	O
제출여부	O	O	O	O	O	×	×	×	×	×	×	×	O	×	×	O	×	O	O
* 현재 허가 되어 있는 제조판매(수입)품목과 최종원액이 동일한 품목으로서, 제조판매(수입)품목 허가를 가진 자로부터 자료 사용의 허락을 받았을 경우에는 자료번호 2. 가, 자료번호 3. 가의 자료 제출을 면제할 수 있다.																			

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
 가. 원료의약품
  (1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
  (2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
  (3) 제조방법에 관한 자료(제조 중 사용물질 자료 포함)
  (4) 기준 및 시험방법
  (5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
  (6) 시험성적에 관한 자료
  (7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
  (8) 용기 및 포장에 관한 자료
 나. 완제의약품
  (1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
  (2) 제조방법에 관한 자료
  (3) 기준 및 시험방법
  (4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
  (5) 시험성적에 관한 자료
  (6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거
  (7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
 가. 원료의약품
  가) 장기보존시험
  나) 가속시험자료
  다) 가혹시험자료
 나. 완제의약품
  (1) 장기보존시험
  (2) 가속시험자료
  (3) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료
 나. 반복투여독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
 가. 효력시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 이미 허가받은 수입품목 ‘아플루리아쿼드프리필드시린지(인플루엔자분할백신)’과 최종원액(Seqirus Pty Ltd)이 동일한 품목으로서, 기허가 수입품목과 제출자료 및 신청사항(효능·효과, 용법·용량)이 동일함
  - 제출자료 : 임상시험성적에 관한 자료(3상 2건), 비임상시험성적에 관한 자료(효력시험 1건, 반복투여 독성시험 1건), 위해성관리계획
  - 최종 제출한 위해성관리계획은 기허가 품목과 전반적으로 동일하나, 임상시험 정보 등이 업데이트 반영되었음
- 품목 허가를 위하여 면역원성 및 안전성을 평가한 2건(만 5세 이상 만 18세 미만 소아 총 2,278명, 만 18세 이상 성인 총 3,484명)의 3상 임상시험자료가 제출되었음
- 면역원성
  - 활성대조백신과의 면역원성 비열등(GMT 비율 및 SCR 차이)을 HI분석을 통해 평가함.
  - 시험백신(아플루리아쿼드프리필드시린지)은 A/H1N1, B/Victoria, B/Yamagata strain에 대하여 일차 평가변수인 백신 접종후 GMT에 대한 시험군 대비 대조군의 비율(기준: 95%CI 상한 ≤ 1.5), SCR에 대한 대조군과 시험군의 차이(기준: 95%CI 상한 ≤ 10%)가 기준에 충족함
- 안전성
  - 전반적으로 시험군 간의 이상사례 발생 비율은 비슷한 비율로 발생(임상적으로 유의한 차이 없음)
  - 시험백신 관련 SAE는 성인에서는 보고되지 않았으며, 소아에서 1건(인플루엔자 B 감염) 보고
  - 새로운 안전성 문제가 제기되지 않음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 보령플루XI테트라백신프리필드시린지주(인플루엔자분할백신)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 백신
- 신청 효능·효과 : 만 5세 이상의 소아, 청소년 및 성인에서 이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스들에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방
- 신청 용법·용량 :

> 1. 투여일정 및 용량
> - 아래 용량을 근육주사하고, 같은 용량으로 매년 1회 접종한다.
> 만 5세 이상 소아 및 성인 : 0.5 mL를 1회 주사한다.
> - 단, 이전에 인플루엔자 백신을 접종하지 않은 만 9세 미만 소아의 경우, 백신 접종 첫해에 4주 이상의 간격을 두고 2차 접종한다.
>
> 2. 투여방법
> - 프리필드시린지에 부착된 주사기로 상완 삼각근에 근육 주사 한다. 신경이 많은 둔부에는 주사하지 않는다. 정맥 주사, 혈관 내, 피내, 피하에는 투여하지 않는다.

- 신청 대상질환 : 인플루엔자
- 약리작용 기전 : 항원 항체 면역반응

1.2. 기원 및 개발경위

- Seqirus 사의 4가 인플루엔자 백신은 인플루엔자 바이러스 A형과 B형에 의해 발병되는 독감에 대해 능동면역을 제공하기 위해 개발된 예방 백신이다. 독감은 북반구와 남반구 동절기 기간 동안 유행

하는 매우 전염성이 강한 질병이다. 3가의 불활화 인플루엔자 백신과 약독화 생백신이 인플루엔자 예방에 주로 쓰이고 있다. 하지만, 유행하는 바이러스주와 백신에 포함된 바이러스주 사이의 B 바이러스주 불일치 가능성에 대한 인식과 평가가 이루어짐으로써 개선된 예방 백신에 대한 새로운 전략이 세워졌다. 특히, 주요한 B형 계통의 두 종류의 대표적 바이러스주를 포함한 4가 독감백신(quadrivalent influenza vaccines, QIV)이 개발되었다.

2개의 유전적으로 다른 계통의 인플루엔자 B 바이러스는 1985년부터 함께 유행하였다 (Rota et al., 1990). 평균적으로, 인플루엔자 B 바이러스주는 미국에서 양성 가검물의 약 25%를 차지한다 (Ambrose et al., 2012). 인플루엔자 B형으로 인한 감염 부담은 주로 학교에 다니는 어린이, 젊은 성인 및 고령자이다. 하지만, 미국에서 보고된 B형 바이러스주에 의한 소아에서의 사망의 경우 연령이 낮은 어린이들의 치사율이 34%로 가장 높게 나타났다 (Belshe, 2010). 백신에 포함된 B 바이러스주와 유행하는 바이러스주 사이의 불일치는 10번의 인플루엔자 시즌 중 약 5번 발생하였다 (Belshe, 2010). CDC는 B형 바이러스주의 불일치가 발생한 시즌에 QIV를 사용할 경우 미국에서 연간 독감 발생 건수(범위: 2,200 – 970,000), 입원(범위: 14-8,200) 및 사망(범위: 1-485)을 줄일 수 있었을 것이라고 추정하였다 (Reed et al., 2012).

2가지 주요 B형 대표 바이러스주를 포함한 QIV는 TIV에서 현저한 B 바이러스주 불일치가 발생할 경우 B형 인플루엔자 발병률과 치사율의 잠재적 공중 보건 부담을 줄이기 위해 개발되었다. 시간이 지나면서, QIV는 예방 접종을 통한 독감 예방과 통제를 위한 새로운 표준이 될 것으로 기대된다.

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 인플루엔자 분할 백신

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH □단백질 ■무균 □발열성물질 □엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(TDOC(계면활성제)함량시험, 뉴라미니데이즈확인시험, 불활화시험, 성상, 분할 virion 비율시험)

.

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 염화나트륨, 무수인산수소나트륨, 인산이수소칼륨, 염화칼륨, 인산이수소칼륨, 염화칼슘수화물, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 ■pH ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 ■역가 □확인 ■기타(TDOC(계면활성제)함량시험, 난알부민함량시험, 단백질/총헤마글루티닌 함량비시험)
완제의약품 ■pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 ■이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) □기타( )

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

■ 원료 및 완제의약품 제조방법, 주성분 별첨규격, 기준 및 시험방법 등에 대한 적합한 품질자료 근거가 제출된 바, 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 단가 원액은 2~8℃에서 12개월 동안 안정함

3.2. 완제의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기한: 차광하여 동결을 피하여 보관, 2~8℃, 12개월

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

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 시판배치를 위한 장기보존시험 12개월 결과가 기준에 적합하였으므로 사용기한 12개월은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 신청품목은 20.3.16자로 수입품목허가 받은 아플루리아쿼드프리필드시린지와 최종원액(Seqirus 호주)까지 동일한 바, 아플루리아쿼드프리필드시린지의 품목허가를 위해 제출한 반복투여 독성시험자료를 동일하게 제출함

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	투여량	GLP
반복투여 독성시험	랫드	근육	4주간, 총 3회	0.5ml(60㎍)/head	○
국소 내성	랫드에서의 반복투여 독성시험에서 진행함				

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」에 따라 독성시험자료요건으로 반복투여독성시험자료를 제출하였고, 검토결과 타당함
- SD 랫드에서 2주 간격 3회 반복투여 하였으며, 투여 용량 및 투여경로는 임상시험 및 허가 신청사항에 해당하므로 인정 가능함. 접종 부위에 대한 병리학적 소견이 있었으나, 반복투여 독성시험에 2주 회복군을 설정하여 회복양상을 확인하였음. 회복기 이후에 접종부위 이상소견은 완전히 회복되었음(국소내성은 반복투여독성시험에서 평가되었음)
- 신규 면역증강제는 사용되지 않았으므로 유전독성 및 발암성독성시험은 제출대상에 해당하지 않음
- 반복투여 독성시험 결과, 시험백신 투여로 인한 유의할만한 독성은 관찰되지 않음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리시험 개요

- 페렛에서 2주 간격 3회 근육 투여 시, 면역원성 평가
  - 투여부위 반응, 체온, 체중, TIV vs QIV의 면역원성 평가

5.2. 효력시험

- 페렛에서 면역원성 및 안전성(국소 내성 등) 평가

Group	Vaccine/Control	Lot number	Strain and Splitting Condition (% w/v TDOC)
1	TIV_{BYam}	090401101	A/California/7/2009 (0.9%), A/Victoria/361/2011 (1.5%), B/Hubei-Wujiagang/158/2009 (1.5%)
2	TIV_{BVic}	090402101	A/California/7/2009 (0.9%), A/Victoria/361/2011 (1.5%), B/Brisbane/60/2008 (1.5%)
3	QIV	090403101	A/California/7/2009 (0.9%), A/Victoria/361/2011 (1.5%), B/Hubei-Wujiagang/158/2009 (1.5%), B/Brisbane/60/2008 (1.5%)
6	Diluent	IV313221A	Vaccine Diluent

- 연구에서 임상용량(0.5mL)의 QIV, TIV 또는 백신 희석액을 페럿에 2주 간격으로 3회 반복 접종
- HI 시험 수행: 3가 백신과 유사한 면역원성
- 안전성 평가: 육안 이상증상 없었으며, 접종 부위 및 전신 체온, 체중의 군간 차이 없음

5.3. 안전성약리시험 또는 일반약리시험

- 해당없음

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 해당없음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 효력시험으로 페럿 면역원성시험이 수행되었으며(2주 간격, 3회 반복 투여), 제출자료는 검토결과 타당함
- 시험백신은 2종류의 A형 바이러스주와 2종류의 B형 바이러스주가 포함된 4가 인플루엔자 백신에 대한 면역원성을 1종류의 B형 바이러스주만 포함된 3가 백신과 비교하기 위하여, 시험군을 총 4개군(위약군, TIVBYAM, TIVBVIC, QIV)으로 설정함
- 시험물질을 페렛에 접종 후 채혈하여, HI 시험을 수행하였을 때 위약 대조군에서는 항체반응이 나타나지 않았으며, 3가 백신과 4가 백신은 각 백신에 포함된 바이러스주와 관련하여 유사한 면역원성을 보임
  - B(Victoria) 바이러스주에 대한 면역원성은 B(Victoria)가 포함된 3가 백신과 4가 백신에서, B(Yamagata) 바이러스주에 대한 면역원성은 B(Yamagata)가 포함된 3가 백신과 4가 백신에서, 서로 유사한 면역원성을 보임
- 3가 인플루엔자 백신과 비교하여 4가 백신은 3가 백신에 포함되어 있지 않은 B형 바이러스주에 대하여 추가적인 면역원성을 나타냄

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 3상 2건

6.2. 유효성 및 안전성

6.2.1. 유효성・안전성시험 개요

phase	시험목적	시험디자인	투여경로	대상자수	대상	투여기간
제3상	유효성(면역원성) 및 안전성평가	3군(Seqirus QIV, TIV-1, TIV-2), 무작위배정, 다기관, 이중눈가림, 활성대조	근육	총 3,484명 ・시험군(QIV) 1741명 ・대조군(TIV-1) 871명 ・대조군(TIV-2) 872명	만 18세 이상 성인	1회
제3상	유효성(면역원성) 및 안전성평가	2군(Seqirus QIV, QIV), 무작위배정, 다기관, 눈가림, 활성대조	근육	총 2,278명 ・시험군(Seqirus QIV) 1709명 ・대조군(QIV) 569명	만 5세~만 18세 미만 소아	1회 또는 2회

6.2.2. 핵심 임상시험(Pivotal study)

• Study CSLCT-QIV-13-01 (3상, 만 18세 이상)

<table>
<tr><td>시험 제목</td><td>만 18세 이상 성인에서 Seqirus TIV-1 제제 및 다른 B균주를 포함한 TIV(TIV-2)와 비교하여 QIV의 면역원성과 안전성을 평가하는 무작위배정, 다기관, 이중 눈가림 연구</td></tr>
<tr><td>임상시험
실시기관</td><td>3상 : 미국 31개 기관</td></tr>
<tr><td>목적</td><td>일차 목적 : 대조백신과 비교하여 시험백신(QIV)의 면역원성 비열등성 입증
이차 목적 : 연령 하위그룹(만 18세~64세, 만 65세 이상)에서 대조백신에 대한 시험백신(QIV)의 면역원성 비열등성, 연령 하위그룹에서 다른 B균주(QIV에는 있으나, TIV에 없는 B균주)에 대한 우월성, QIV 백신의 안전성과 내약성</td></tr>
<tr><td>시험대상자 수</td><td>총 3,484명이 무작위배정 되었으며,
유효성 : PPS 3,395명(QIV 1,691명, TIV-1 854명. TIV-2 850명)
안전성 : SAS 3,449명(QIV 1,721명, TIV-1 864명. TIV-2 864명)</td></tr>
<tr><td>면역원성
시험결과</td><td>・만 18세 이상 성인에서의 방어항체가 비율 및 혈청전환율 차이
<table>
<tr><td></td><td>GMT 비율</td><td>혈청전환율 차이</td></tr>
<tr><td>바이러스주</td><td>대조백신 대 시험백신 비율(95%CI)</td><td>대조백신 - 시험백신 (95%CI)</td></tr>
<tr><td>A/H1N1</td><td>0.92 (0.87, 0.98)</td><td>-1.1 (-4.4, 2.2)</td></tr>
<tr><td>A/H3N2</td><td>0.93 (0.88, 0.98)</td><td>-1.7 (-5.0, 1.6)</td></tr>
<tr><td>B/YAM</td><td>0.87 (0.81, 0.93)</td><td>-3.2 (-7.0, 0.5)</td></tr>
<tr><td>B/VIC</td><td>0.94 (0.86, 1.01)</td><td>-1.6 (-5.6, 2.4)</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>결론</td><td>전체적으로 임상시험의 결과는 시험백신(Seqirus QIV)는 대조군과 비교동등한 면역원성이 확인되었음을 나타낸다.
시험백신(Seqirus QIV)과 대조백신은 내약성이 좋으며, 투여군 간 안전성 평가변수에서 유의한 차이는 없었다.</td></tr>
</table>

- Study CSLCT-QIV-13-02 (3상, 만 5세 이상 18세 미만)

<table>
<tr><td>시험 제목</td><td>만 5세-18세 소아에서 허가된 QIV 비교 백신과 비교하여 Seqirus QIV의 면역원성과 안전성을 평가하는 무작위 배정, 다기관, 관찰자 눈가림, 비열등성 연구</td></tr>
<tr><td>임상시험
실시기관</td><td>3상 : 미국 32개 기관</td></tr>
<tr><td>목적</td><td>일차 목적 : 대조백신과 비교하여 시험백신(QIV)의 면역원성 비열등성 입증
이차 목적 : 연령 하위그룹(만 5세~9세, 만 9세~18세)에서 시험백신(QIV)의 안전성과 내약성 평가, 면역반응 평가</td></tr>
<tr><td>시험대상자 수</td><td>총 2,278명이 무작위배정 되었으며,
유효성 : PPS 2,133명(Seqirus QIV 1,605명, 대조 QIV 528명)
안전성 : SAS 2,252명(Seqirus QIV 1,692명, 대조 QIV 560명)</td></tr>
<tr><td>면역원성 시험결과</td><td>・만 5세 이상 만 18세 미만 소아, 청소년에서의 방어항체가 비율 및 혈청전환율 차이
<table>
<tr><td></td><td>GMT 비율</td><td>혈청전환율 차이</td></tr>
<tr><td>바이러스주</td><td>대조백신 대 시험백신 비율(95%CI)</td><td>대조백신 - 시험백신 (95%CI)</td></tr>
<tr><td>A/H1N1</td><td>1.01 (0.93, 1.09)</td><td>-3.1 (-8.0, 1.8)</td></tr>
<tr><td>A/H3N2</td><td>1.05 (0.96, 1.15)</td><td>0.4 (-4.5, 5.3)</td></tr>
<tr><td>B/YAM</td><td>0.89 (0.81, 0.98)</td><td>-3.4 (-8.3, 1.5)</td></tr>
<tr><td>B/VIC</td><td>0.92 (0.83, 1.02)</td><td>-2.0 (-6.9, 2.9)</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>결론</td><td>전체적으로 임상시험의 결과는 시험백신(Seqirus QIV)는 대조군과 비교동등한 면역원성이 확인되었음을 나타낸다.
시험백신(Seqirus QIV)과 대조백신은 내약성이 좋으며, 투여군 간 안전성 평가변수에서 유의한 차이는 없었다.</td></tr>
</table>

6.2.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 시험백신과 대조백신 간 면역원성 비열등을 확인하였음

6.2.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 시험백신과 대조백신 간 안전성에 대한 유의한 차이는 없었음

6.3. 임상에 대한 심사자 의견

- 만 5세 이상 소아 및 성인을 대상으로 시험백신(Seqirus QIV)의 면역원성 및 안전성을 확인하기 위한 다기관, 이중눈가림, 활성대조군, 비열등성 3상 임상시험에서 대조백신 대비 평가변수(GMT 비율, SCR 차이)에 대하여 면역원성 비열등을 입증하였다.
- 또한 이상사례 발생률에서 대조백신과의 유의한 차이를 확인할 수 없었다.
- 임상시험결과는 보령플루XI테트라백신프리필드시린지(인플루엔자분할백신)의 만 5세 이상 소아 및 성인에 대한 효능・효과 추가에 적절한 것으로 판단된다.

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

- 오스트리아, 미국, 뉴질랜드, 캐나다 등 허가 현황 제출

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 박씨그리프테트라주, 플루아릭스테트라프리필드시린지와의 허가사항 비교표 제출

[위해성관리계획 요약]

□ 품목 개요

회사명	(주)보령바이오파마	허가일	2020.
제품명	보령플루XI테트라백신주(프리필드시린지)(인플루엔자분할백신)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	BR-FLUXIRMP Version 1.2 2020.7.27
주성분 및 함량	정제불활화인플루엔자바이러스항원A형[A/Singapore/GP1908/2015(H1N1)]		15 ㎍
	정제불활화인플루엔자바이러스항원A형[A/Hong Kong/4801/2014 /NYMC X-263B(H3N2)]		15 ㎍
	정제불활화인플루엔자바이러스항원B형[B/Phuket/3703/2013]		15 ㎍
	정제불활화인플루엔자바이러스항원B형[B/Brisbane/46/2015]		15 ㎍
효능·효과	만 5세 이상의 소아 및 성인에서 이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스들에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
· 과민성(아나필락시스)	· 일반적 의약품 감시활동 · 시판후조사	· 첨부문서 · 환자용 사용설명서 · 전문가용 설명자료
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 뇌척수염	· 일반적 의약품 감시활동 · 시판후조사	· 첨부문서 · 환자용 사용설명서 · 전문가용 설명자료
· 발작/경련		
· 길랭-바레 증후군		
· 횡단성 척수염		
· 시신경염		
· 벨 마비		
· 혈청질환		
3. 중요한 부족정보		
· 임부/수유부의 노출과 안전성	· 일반적 의약품 감시활동 · 시판후조사 · 시판 후 조사에서 수집된 사례 모니터링	· 첨부문서 · 환자용 사용설명서 · 전문가용 설명자료
· 면역 저하 환자		
· 백신 효과		