안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

2014년 11월 14일

담당자	연구관	과장
권도연	이유경	홍성화

종류[1]: 안전성유효성심사

① 회 사 명	사노피파스퇴르(주)	② 문서번호	20130198286
③ 제 품 명	메낙트라주(수막구균 다당류 디프테리아톡소이드 접합백신)	④ 구분	의약품, 백신류 (631)

⑤ 원료약품분량 (주성분)

1바이알(0.5ml) 중

배합 목적	원료명	규 격	분 량	단 위	비고
주성분	다음의 혈청군에 대한 디프테리아톡소이드와 접합된 수막구균 혈청형 A 다당류, 접합단백질용 균주 C.diphtheriae	별규	4	마이크로그램	디프테리아톡소이드 (12 마이크로그램)
주성분	다음의 혈청군에 대한 디프테리아톡소이드와 접합된 수막구균 혈청형 C 다당류, 접합단백질용 균주 C.diphtheriae	별규	4	마이크로그램	디프테리아톡소이드 (12 마이크로그램)
주성분	다음의 혈청군에 대한 디프테리아톡소이드와 접합된 수막구균 혈청형 Y 다당류, 접합단백질용 균주 C.diphtheriae	별규	4	마이크로그램	디프테리아톡소이드 (12 마이크로그램)
주성분	다음의 혈청군에 대한 디프테리아톡소이드와 접합된 수막구균 혈청형 W-135 다당류, 접합단백질용 균주 C.diphtheriae	별규	4	마이크로그램	디프테리아톡소이드 (12 마이크로그램)

⑥ 성 상	무색 투명의 액제
⑦ 효능·효과	11세~55세의 성인에서 *Neisseria meningitidis* A, C, W135 및 Y군에 의한 침습성 수막구균 질환의 예방 Indication and Usage Menactra, Meningococcal [(Group A, C, Y and W-135) polysaccharide Diphteria Toxoid Conjugate Vaccine, is indicated for active immunization to prevent invasive meningococcal disease caused by N. meningitidis serogoup A,C,Y and W-135.
⑧ 용법·용량	1. 접종부위 이 약은 근육주사하며, 절대로 정맥 주사 혹은 피하주사하여서는 안된다.

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

	2. 접종연령 및 횟수 만 11세 ~ 55세 : 1회 0.5mL을 접종한다.
⑨ 저장방법 및 사용기간	0.5 mL/바이알 x 자사포장단위, 유효기간 24개월
⑩ 기원 및 개발경위	
⑪ 약리작용기전	
⑫ 국내외 사용현황	국내외 허가사항 FDA: 2005.1.14
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(제2009-56호, 2009.07.15)
⑭ 검토결과	적 합
[붙임] 기준 및 시험방법 검토요약서 안전성 유효성 심사 요약서	

[붙임 2] 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전청 고시 제2013-193호 (2013.7.5) [별표 1] II. 자료제출의약품, 1) 신규품목

제출자료 구분 \ 자료번호 주1)	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
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

2) 가속시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료(또는 안전성약리시험자료)

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 수막구균백신제제로서 생물학적제제 품목허가·심사규정의 제출요건에 해당하는 자료를 검토한 결과 타당함

기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 임상적 발현증상이 광범위한 침습성 세균성 질환인 수막알균 질병은 그람 음성 쌍구균인 N meningitidis에 의해 발생된다. 2개의 가장 흔한 발현증상은 화농성 수막염(purulent meningitis)과 수막구균병(meningococcemia)이다. 다른 발현증상으로는 폐렴, 패혈성 관절염, 화농성 심낭염이 있다. 대부분의 환자들에서 IMD와 함께 점상출혈 또는 화농성 피부 발진이 동반된다. 적절한 치료에도 불구하고, 수막알균 질환의 전체적인 사망률은 7% ~ 19%인 것으로 보고되었고, 수막구균병에 대한 사망률은 18% ~ 53%로 보고되었다. 수막알균성 수막염 이후 생존한 환자의 약 20%는 유의한 신경학적 후유증을 겪을 수 있다.

1.2. 약리작용기전

- 메낙트라 백신은 “전신용 항감염제 - 백신군”의 약리학적 분류군에 속한다; ATC 코드: J07AH08, 수막알균 백신, 4가.
  백신의 각 0.5 mL 용량에는 디프테리아 톡소이드 단백질 운반체 약 48 μg에 결합된 Nmeningitidis (혈청형군 A, C, Y, W-135)에서 얻은 4개의 혈청형군 특이적인 다당체 항원이 각각 4 μg 들어 있다. 메낙트라 백신은 액체, 멸균 용액으로 (인산나트륨 완충 생리식염수에 조제됨) 보존제가 들어 있지 않다. 이 백신은 IM 주사용으로 고안되었다. 메낙트라 백신은 Swiftwater, Pennsylvania, United States (US)에 제조시설을 갖춘 사노피 파스퇴르에서 제조된다.

구조결정・물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 특성분석, 구조, 불순물 등 분석을 수행함

안정성에 관한 자료

- 원료의약품의 장기보존시험, 가속시험과 완제의약품의 장기보존시험, 가속시험을 실시하였으며 저장방법과 유효기간을 동결을 피하여 2~8℃ 보관. 제조일로부터 24개월으로 설정함

독성에 관한 자료

- 단회투여독성시험은 랫드 1건, 생식발생독성시험은 랫드, 마우스, 토끼 각 1건 수행하였음

구분	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (ml/animal)	결과	GLP 준수
단회투여 독성시험	SD 랫드	근육	단회	0.5	독성 유발하지 않음	○
반복투여 독성시험	SD 랫드	근육	반복	0.5	독성 유발하지 않음	○
생식· 발생 독성시험(1)	SD 랫드 Ico-OF1마우스 NZW 토끼	근육	교배 2주전 2회 또는 3회	0.1, 0.5	독성의 지표 발견되지 않음	○

구분	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (ml/animal)	결과	GLP 준수
생식· 발생 독성시험(2)	Ico-OF1마우스	근육	교배 2주전 2회 또는 3회	0.1	마우스에서의 교배 전, 임신 중의 본 백신의 투여는 임신이나 출생 후의 발생에 부정적인 영향을 주지 않음	○

약리작용에 관한 자료

- 토끼, 마우스, 랫드 모델에서 효력시험을 수행하였음

5.1. 효력시험

- 디프테리아 톡소이드 접합 4가 수막구균(A,C,Y,W135) 백신 제제는 마우스에서 1차 및 회고적 특이적 항체 반응을 효과적으로 유도하고, 혈청군 특이적 기능적 항체를 유도할 수 있음

5.2. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 일반약리시험(또는 안전성약리시험) 제출됨

5.3. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

- 해당사항 없음

5.4. 검토의견

- 토끼, 마우스, 랫드 모델에서 효력시험 수행 결과는 타당하다고 판단됨

임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

- 주요 임상3상 현황

단계	임상시험 (번호/저널명)	대상환자	투여용량	평가항목
3상	MTA09	2554명: 18-25세, 26-55세 메낙트라 백신: 1384명 Menomune 백신: 1170명	메낙트라: 1회 근육투여 Menomune 1회 피하투여	1차 면역원성 평가: TetraMenD 또는 Menomune® 1회 투여로 백신접종전에 그리고 백신접종후 28일 후에 혈청형군 A, C, Y, W-135에 대한 SBA-BR 결과
3상	MTA02	881명: 11~18세 메낙트라 백신: 440명 Menomune 백신: 441명	메낙트라: 1회 근육투여 Menomune 1회 피하투여	1차평가변수: 백신접종후 28일 후, TetraMenD (혈청형군 당 4 μg 다당질)는 N meningitidis A, C, Y, W 135 혈청형군에 대한 SBA-BR 역가의 4배 이상 증가를 나타낸 참가자의 비율로 평가하였을 때 Menomune®에 비

				열등성
3상	MTA52	300명: 11~55세 메낙트라 백신: 200명 아다셀 백신: 100명	1회 근육투여	1차평가변수: Menactra® 1 회 투여 후 28 일에 혈청형 A, C, Y, W-135 에 대한 혈청 전환율이 60%를 초과

6.2. 가교자료

- MTA52에서 나온 면역원성 및 안전성 결과를 ICH GCP E5 안내서에 근거하여, 미국에서 수행된 임상시험들(MTA02 와 MTA09)에서 약 10년전에 도출된 과거 자료에 비추어 분석함

외국의 사용현황에 관한 자료

- 외국의 사용현황 제출함

국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음