의약품 품목허가 보고서

접수일자		2018.06.01	접수번호	20180127555
신청구분		자료제출의약품 (□ 최초, ■ 변경)		
신 청 인 (회사명)		㈜녹십자		
제 품 명		지씨플루쿼드리밸런트프리필드시린지주(인플루엔자분할백신)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		정제불활화 인플루엔자바이러스항원 A형 [A/Singapore/GP1908/2015 IVR-180 (H1N1)] 정제불활화 인플루엔자바이러스항원 A형 [A/Hong Kong/4801/2014 NYMC X-263B(H3N2)] 정제불활화 인플루엔자바이러스항원 B형 [B/Phuket/3073/2013] 정제불활화 인플루엔자바이러스항원 B형 [B/Brisbane/60/2008]		
제조/수입 품목		제조		
제형/함량		현탁액성 주사		
최종 허가 사항	허가일자	2015.11.26.		
	효능·효과	붙임1. 참조		
	용법·용량	붙임1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	기 허가사항과 동일 밀봉용기, 차광하여 2~8℃에서 동결을 피하여 보관 제조일로부터 12개월		
	허가조건	기 허가사항과 동일		
국외 허가현황		-		
허가부서		바이오심사조정과	허가담당자	황윤미, 김종원, 최영주
심사부서		생물제제과	심사담당자	이연희, 김도근, 백선영

			(임상심사) 곽병옥
GMP* 평가부서	바이오의약품품질관리과 (위해성관리계획)	GMP 담당자	김광제, 정재호, 최승진

* 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 : 붙임2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

생후 6개월 이상의 소아 및 성인에서 이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스들에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방

○ 용법·용량

생후 6개월 이상의 소아 및 성인에게 1회 용량 0.5 mL를 접종하고, 같은 용량으로 매년 1회 접종한다. 이 백신은 생후 6개월 이상~만 3세 미만 소아의 경우 대퇴부 전외측 (또는 근육량이 충분한 경우 상완 삼각근), 만 3세 이상의 소아 및 성인의 경우 상완 삼각근에 근육주사 한다. 단, 이전에 인플루엔자 백신을 접종하지 않은 만 9세 미만 소아의 경우 백신 접종 첫해 4주 이상의 간격을 두고 2회 접종한다. 생후 6개월 미만의 소아에서 이 백신의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

○ 사용상의 주의사항

붙임1-1. 최종허가사항 참조

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 차광하여 2~8℃에서 동결을 피하여 보관 제조일로부터 12개월

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

1.「약사법」 제32조제1항 및「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조 제1항제2호 나목의 규정에 의한 재심사대상 의약품이며 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시)를 준수할 것. 1) 만 19세 이상 - 재심사기간 : 2015.11.26. ~ 2019.11.25.(4년)

- 재심사신청기간 : 2019.11.26. ~ 2020.02.25.
2) 생후 6개월 이상 만 18세 미만
- 재심사기간 : 2016.09.09. ~ 2020.09.08.(4년)
- 재심사신청기간 : 2020.09.09. ~ 2020.12.08.
2. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조 제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가 심사규정」제7조의2에 따라 제출된 위해성관리계획(v.1.3)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 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 검토이력

구 분	품목변경 허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	'18.06.01	'18.06.01	-	-	'18.09.07	-
보완요청 일자	'18.07.31	'18.07.27	-	-	-	-
보완접수 일자	'18.09.06	'18.09.06	-	-	-	-
최종처리 일자	'18.09.27	'18.09.21	-	-	'18.09.17	-

붙임1-1. 최종 허가 사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

접종 전에 피접종자에 대하여 문진 및 시진을 하고 필요하다고 인정되는 경우에는 청·타진 등의 방법에 의해 건강상태를 조사하여 피접종자가 다음의 경우에는 접종하지 않는다. 다만, 피접종자가 인플루엔자에 감염될 수 있고, 또한 접종에 의해 현저한 장애를 초래할 우려가 없다고 인정될 경우에는 접종할 수 있다.

1) 발열이 있는 자 또는 현저한 영양장애자
2) 심혈관계 질환, 신질환 또는 간질환 환자로 해당 질환이 급성기, 증악기 또는 활동기에 있는 자
3) 급성 호흡기 질환 또는 그 외 활동성 감염 질환 환자
4) 잠복기 및 회복기 환자
5) 이 백신의 성분에 의해 아나필락시스를 일으킨 일이 있는 자
6) 계란, 닭고기, 그 외의 닭 유래성분, 백신을 구성하고 있는 성분 등에 대하여 과민한 자
7) 이전의 접종에서 2일 이내에 발열을 나타냈던 일이 있는 자 또는 전신성 발진 등의 알레르기가 의심되는 증상을 나타냈던 일이 있는 자
8) 접종 전 1년 이내에 경련 등의 증상을 보인자
9) 이전에 인플루엔자백신 접종으로 6주 이내에 길랑-바레 증후군이나 다른 신경이상을 나타낸 자
10) 과거에 면역부전의 진단을 받은 일이 있는 자
11) 기타 이 백신의 접종 실시가 부적당한 상태에 있는 자

2. 약물이상반응

1) 국소적 발적, 종창, 통증 또는 전신적으로 발열, 오한, 두통, 권태감, 구역 등이 나타날 수 있으나, 보통 2-3일 내에 소실된다.

2) 드물게 급성 산재성 뇌척수염(ADEM)이 나타난다. 보통 접종 후 수일로부터 2주간 이내에 발열, 두통, 경련, 운동장애, 의식장애 등이 나타난다. 이런 증상이 의심되면 MRI 등으로 진단하여 적절한 처치를 한다.

3) 매우 드물게 알레르기 반응에서부터 아나필락시스성 쇼크까지 나타날 수 있다.

4) 전신 및 국소 신경조직망의 일시적인 장애가 나타날 수 있고 자극 또는 통증에 대한 예민성에 이상이 나타날 수 있으며 마비 증세, 신경통증, 출혈 및 내출혈을 초래하는 혈관, 뇌 또는 신경 염증(예 : 길랑-바레 증후군) 등이 보고된 바 있다.

5) 건강한 생후 6개월 이상 소아, 성인 및 고령자를 대상으로 한 4개의 임상시험에서 백신의 안전성을 평가하였다.

생후 6개월 이상~만 3세 미만 소아 170명의 백신 접종 후, 115명(67.6%)에서 이상사례가 발생하였고 이 중 약물이상반응은 82명(48.2%)이었으며 중대한 약물이상반응은 없었다.

만 3세 이상~만 19세 미만 소아 319명의 백신 접종 후, 218명(68.3%)에서 이상사례가 발생하였고 이 중 약물이상반응은 204명(63.9%)이었으며, 중대한 약물이상반응은 없었다.

만 19세 이상~만 65세 미만 성인 583명의 백신 접종 후, 415명(71.2%)에서 이상사례가 발생하였고 이 중 약물이상반응은 399명(68.4%)이었으며 중대한 약물이상반응은 없었다.

만 65세 이상 고령자 338명의 백신 접종 후, 148명(43.8%)에서 이상사례가 발생하였고 이 중 약물이상반응은 140명(41.4%)이었으며 중대한 약물이상반응은 없었다.

(1) 이 백신 접종 후, 7일 동안 관찰된 예측된 약물이상반응은 다음과 같다.

		생후 6개월 이상~만 3세 미만 소아 (n=170)	만 3세 이상~만 19세 미만 소아 (n=319)	만 19세 이상~만 65세 미만 성인 (n=583)	만 65세 이상 고령자 (n=338)
국소반응	통증	27.6%	52.7%	48.9%	21.0%
	압통		54.5%	56.8%	27.5%
	홍반/발적	11.8%	6.6%	7.9%	3.8%
	경결/부종	5.9%	8.2%	5.8%	3.6%
전신반응	졸음/(늘어짐)[1)]	15.9%	-	-	-
	발열	6.5%	3.1%	0.9%	0.3%
	발한	2.4%	2.2%	4.3%	2.7%
	오한	2.4%	5.0%	7.7%	4.4%
	오심/구토	2.4%	0.6%	2.2%	0.9%
	설사	5.9%	0.3%	1.5%	1.2%
	피로	-	15.4%	25.6%	10.7%
	권태감	-	11.0%	7.5%	8.3%
	두통	0.6%	6.9%	13.4%	7.1%
	근육통	7.6%	8.2%	26.4%	6.5%
	관절통	-	1.6%	5.8%	3.6%

1) 졸음/(늘어짐)은 생후 6개월 이상~만 3세 미만의 소아에만 해당되는 항목임

(2) 이 백신 접종 후 28일 또는 21일 동안 관찰된 예측되지 않은 약물이상반응은 생후 6개월 이상~만 3세 미만 소아에서 4명(2.4%) 발생(감염 관련 3명, 피부 및 피하조직 관련 1명) 하였고, 만 3세 이상~만 19세 미만 소아에서 3명(0.9%) 발생(전신 및 투여부위 상태 관련 2명, 감염 관련 1명) 하였고, 성인에서 13명(2.2%) 발생(감염 관련 5명, 전신 및 투여부위 상태 관련 2명, 실험실 검사 관련 2명, 신경계 관련 1명, 호흡기계 관련 2명, 근골격계 관련 1명, 피부 및 피하조직 관련 1명) 하였다. 고령자에서는 4명(1.2%) 발생(감염 관련 1명, 전신 및 투여부위 상태 관련 1명, 실험실 검사 관련 1명, 신경계 질환 관련 1명) 하였다.

(3) 이 백신 접종 후 6개월 동안 관찰된 중대한 이상사례는 생후 6개월 이상~만 3세 미만 소아에서 13명(7.6%) 발생(폐렴 4건, 인플루엔자 3건, 기관지염 2건, 호흡기세포융합바이러스 폐렴 1건, 세기관지염 1건, 급성폐쇄성후두염 1건, 노로바이러스 위장염

1건, 로타바이러스 위장염 1건, 요로감염 1건, 위장관감염 1건, 치유부전 1건, 위장관내 이물 1건, 열성경련 1건) 하였고, 만 3세 이상~만 19세 미만 소아에서 5명(1.6%) 발생(인후염 1건, 두통 1건, 장간막림프절염 1건, 급성위장염 1건, 편도의 농양 1건, 급성충수염 1건) 하였고, 성인에서 5명(0.9%) 발생(방광염 1건, 결핵 1건, 유방종괴 1건, 장폐색 1건, 위암 1건) 하였다. 고령자에서는 4명(1.2%) 발생(통증 1건, 관절통 1건, 대상포진 1건, 위암 1건) 하였으나 모두 이 백신과 관련이 없는 것으로 판정되었다.

3. 일반적 주의

1) 피접종자 또는 그 보호자에게 접종 당일 및 다음날은 안정하게 하고 접종부위를 청결하게 유지하며 접종 후 고열, 경련 등의 증상이 나타날 경우에는 신속히 의사의 진찰을 받도록 주지시킨다.

2) 내인성 또는 의인성 면역저하 환자에게서 항체 반응이 충분히 나타나지 않을 수 있다.

3) 인플루엔자 백신은 인플루엔자가 유행하기 전에 접종하여야 한다 (9-11월). 역학적인 상황에 따라 더 늦게 접종될 수도 있다.

4) 인플루엔자 백신은 당해에 추천된 균주로 제조된 새로운 백신으로 매년 접종해야 한다.

4. 상호작용

1) 이 백신은 다른 백신과의 동시접종에 대한 연구는 실시되지 않았다.

2) 동시에 면역억제요법을 받고 있는 환자의 경우에는 면역반응이 감소될 수 있다.

3) 일반적으로 인플루엔자 백신 접종 후, ELISA법을 이용하여 HIV1, HCV, 그리고 특히 HTLV1에 대한 항체를 측정하는 혈청 검사 시 위양성 반응 결과(Western Blot technique으로 위양성임을 확인)가 보고된 적이 있다. 이러한 일시적인 위양성 결과는 백신 접종에 의한 IgM 반응에 기인한 것으로 판단된다.

5. 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 자료를 따르면, 백신으로 인한 태아 및 모체의 유해한 결과는 제시되지 않고 있다

- 또한 이 백신을 사용하여 실시된 동물 시험에서 생식•발생독성과 관련한 직•간접적인 유해한 영향은 관찰되지 않았다. 그러나 이 백신은 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

6. 적용상의 주의사항

1) 접종 전, 백신을 육안으로 확인하여 어떠한 이물질이나 물리적 성상에 변화가 있는지 검사한다. 이상이 있는 경우에는 사용하지 않는다.
2) 접종부위는 보통 상완외측으로 하고 에탄올 또는 요오드팅크로 소독한다. 또한 동일 접종부위에 반복해서 접종하는 것은 가능한 한 피한다.
3) 이 백신은 절대로 정맥주사 하지 않는다.
4) 주사침 끝이 혈관 내로 들어가지 않았는지 확인한다.
5) 다른 백신과 동일한 주사기에서 혼합하여서는 안된다.
6) 프리필드시린지는 1회용이므로 재사용해서는 안된다.

7. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 백신은 동결을 피하여 냉장보관(2～8℃)한다.
2) 사용하기 직전, 충분하게 흔들어, 균질하게 혼합되도록 한 후 사용한다.

<붙임 2> 안전성·유효성 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제3조의 2(품목 변경허가의 처리) Ⅱ.자료제출의약품 - 2) 당해품목 허가변경 - 새로운 효능·효과, 용법·용량

제출자료 / 구분	자료번호																			
	1	2		3		4						5				6		7	8	비고
		가	나	가	나	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
제출범위	○	해당 없음	해당 없음	해당 없음	해당 없음	X	X	X	X	X	△	△	X	△	X	○	X	○	○	주2
제출여부	○	해당 없음	해당 없음	해당 없음	해당 없음	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○	

면제여부 : 적용 대상 연령 확장에 따라 독성 및 약리작용에 관한 자료 제출 면제

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3)
5. 약리작용에 관한 자료
   가. 효력시험자료
   나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료
   다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
   라. 기타 약리작용에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
   나. 가교자료
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 생후6개월~만3세미만의 소아 적응증 추가 및 만성질환자 신중문구 삭제 적합

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 지씨플루쿼드리밸런트프리필드시린지주
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 백신
- 신청 효능효과 : 6개월 이상의 소아, 청소년, 성인에서 이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스들에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방
- 신청 용법용량 : 6개월 이상의 소아, 청소년, 성인에게 1회 0.5mL를 근육주사하고, 같은 용량으로 매년 1회 접종한다. 단, 이전에 인플루엔자에 감염되지 않았거나 인플루엔자 백신을 접종하지 않은 만 9세 미만의 경우 백신 접종 첫해 4주 이상의 간격을 두고 2회 접종한다.
- 신청 대상질환 : 인플루엔자
- 약리작용 기전 : 면역반응
- 기타: '지씨플루쿼드리밸런트프리필드시린지주'(2015.11.26., 성인)에 생후 6개월 이상에 적용하기 위한 변경 신청

1.2. 기원 및 개발경위 등(변경허가를 받고자 하는 경위에 관한 자료)

- **영유아 적응증 추가(생후 6개월 이상 3세 미만)**
  - ㈜녹십자에서 개발한 지씨플루쿼드리밸런트프리필드시린지주는 A형(H1N1) 및 B형(B-Yamagata, B-Victoria) 인플루엔자바이러스 항원을 주성분으로 함. 영국의 국립생물제제표준화연구소(NIBSC)에서 분양받은 바이러스주를 부화란에서 배양하여 Octoxinol 10을 가하여 분쇄한 후, 포름할데히드로 불활화 처리하고 여과하여 제조된 생물학적 제제로 ㈜녹십자의 다년간 축적된 백신 생산 기술력의 결과가 빚어낸 국내 자체 개발 인플루엔자 백신임
  - 이 백신의 비임상시험을 요약하면 토끼에서 반복투여독성시험과 랫드에서 생식발생독성시험을 실시하였고, 시험물질에 의한 독성 소견이 없음을 확인하였습니다.
  - 이를 근거로 2014.3.26. 식약처로부터 1/2a 임상시험계획 승인을 바고 이후 2014.9.29., 2015.6.25., 2016.7.1. 식약처로부터 소아, 성인, 고령자에 대한 제3상 임상시험을 승인받아 수행. 소아, 성인, 고령자에서 수행한 3개의 임상시험에서 기 허가된 백신과 비교하여 모든 strain에서 면역원성이 비열등함을 입증. 안전성 측면에서도 대조약 대비 유사한 프로파일 보여 본 백신이 유효하고 안전하게 사용할 수 있는 의약품임을 입증
  - 추가적으로, 2017.6.7. 식약처로부터 생후6개월 이상 만3세미만 영유아에 대한 제3상 임상시험을 승인받고 해당 임상을 완료하여 이를 근거로 생후 6개월이상 3세 미만에 대한 적응증을 확보하고자 함. (근거자료: 임상시험결과보고서)

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

- 해당없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당없음

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3)

- 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

- 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료집 개요

- 총 6건의 임상시험이 수행
  - 1/2a 임상시험 1건 및 3상 임상시험 5건
  - 본 허가사항 변경 관련해서는 1건의 3상 시험 수행(GC3110A_IF_P3: 생후 6개월 이상 만 3세 미만의 건강한 영유아를 대상으로 'GC3110A(인플루엔자분할백신 4가)'의 유효성(면역원성) 및 안전성을 평가하기 위한 공개(Part1), 무작위배정(Part2), 이중눈가림(Part2), 활성대조(Part2) 제3상 임상시험)

6.2. 안전성 및 유효성 임상시험 개요

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
3상	GC3110A_IF_P3	면역원성 및 안전성 평가	안전성 탐색하기 위한 part 1과 면역원성과 안전성을 평가하기 위한 part 2로 구성, part 1은 단일기관, 공개, 단일군, part 2는 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조군 임상시험	생후 6개월 이상 만 3세 미만의 건강한 영유아	**시험약** **지씨플루쿼드리밸런트프리필드시린지주(QIV)** **대조약** **지씨플루프리필드시린지주(TIV)**	단회 또는 2회	**유효성(면역원성) 평가변수** 1. 일차 면역원성 평가 변수 1) 혈구응집억제 항체에 대하여 시험 백신 접종 후 28일째 SCR 2) 혈구응집억제 항체에 대하여 임상시험용 백신 접종후 SPR 2. 이차 면역원성 평가 변수 1) 임상시험용 백신 접종 전(Day0)과 접종후 28일째의 혈구응집억제 항체 역가로 측정한 GMT 및 GMR **안전성 평가변수** 1) 이상반응 - 접종 후 7일 동안 발현된 기재된 이상반응 (국소적 반응: 동통, 압통, 홍반/발적, 경결/부종) (전신적 반응: 발열, 졸음, 오심/구토, 설사, 두통, 피로, 근육통, 관절통, 발한, 오한) - 접종 후 28일 동안 발현된 기재되지 않은 이상반응 2) 활력징후 3) 신체검사 4) 접종후 180일까지 발현된 중대한 이상반응	■ 유효성(면역원성) 평가 결과 시험약은 6개월 이상 만 3세미만의 건강한 영유아에서 접종 시 기준에 만족하는 면역원성을 나타냄. ■ 안전성 평가 결과 QIV의 안전성 프로파일은 대조약(TIV)의 안전성 프로파일과 유사

7. 국내·외국의 사용현황에 관한 자료

- 국내 시판허가 일자: 2015.11.26 (만19세 이상 성인)
- 국내 사용현황: 2016년 생산실적: 3,301,716 PFs
  2017년 생산실적: 2,901,720 PFs
  2018년 생산실적: 2,060,802 PFs
- 국외 사용현황: 지씨플루쿼드리밸런트프리필드시린지주는 국외 등록국가 없으나
  지씨플루쿼드리밸런트주 및 지씨플루쿼드리밸런트 멀티주는 WHO PQ로 각각 2016.12.21., 2017.04.03.일자에 승인됨

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 테라텍트프리필드시린지주 vs 플루아릭스테트라프리필드시린지 vs 박씨그리프테트라주 vs 스타이셀플루4가 프리필드시린지주 허가사항 비교표 제출