의약품 품목허가 보고서

접수일자		2018.04.26.	접수번호	20180091771
신청구분		자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		일양약품㈜		
제 품 명		테라텍트프리필드시린지주(인플루엔자분할백신)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		정제불활화 인플루엔자바이러스항원 A형 [A/Michigan/45/2015 Reassortant virus NYMC X-275(H1N1)] 정제불활화 인플루엔자바이러스항원 A형 [A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 Reassortant virus NIB104(H3N2) 정제불활화 인플루엔자 바이러스항원 B형 [B/Phuket/3073/2013 Like virus] 정제불활화 인플루엔자바이러스항원 B형 [B/Maryland/15/2016 Reassortant virus NYMC BX-69]		
제조/수입 품목		제조		
제형/함량		용액 주사		
최종 허가 사항	허가일자	2016.09.09.		
	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 붙임1. 참조		
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

만 3세 이상의 소아・청소년 및 성인에서 이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스들에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방

○ 용법·용량

만 3세 이상의 소아 청소년 및 성인에게 1회 0.5mL를 근육주사하고, 같은 용량으로 매년 1회 접종한다. 단, 이전에 인플루엔자 백신을 접종하지 않은 만 9세 미만 소아의 경우에는 백신 접종 첫해에 4주 이상의 간격을 두고 2회 접종한다.

○ 사용상의 주의사항

붙임1-1. 최종허가사항 참조

○ 저장방법 및 사용기간

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

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

○ (재심사) 4년

*「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제2호나목

○ (위해성 관리계획) v3.0

* 「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 제1항2호나목의 규정에 의한 재심사대상 의약품이며 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것. 1) 만 19세 이상 - 재심사기간 : 2016.09.09. ~ 2020.09.08.(4년) - 재심사신청기간 : 2020.09.09. - 2020.12.08.

2) 만 3세 이상 만 19세 미만
- 재심사기간 : 2018.09.04. ~ 2022.09.03.(4년)
- 재심사신청기간 : 2022.09.04. - 2022.12.03.

2. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조 제1항 및 「생물학제제 등의 품목허가 심사규정」제7조의2에 따라 제출된 위해성관리계획(v.3.0)을 이행할 것.
- 위해성관리계획의 평가결과를 포함하여 이행실적을 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.

3. 만일 정당한 사유없이 상기조건을 이행하지 아니할 경우에는 관련규정에 의거 행정처분할 수 있다.

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	2018.04.26	2018.04.26	-	-	2018.04.30	-
보완요청 일자	2018.06.22	2018.06.19	-	-	2018.06.04	-
보완접수 일자	2018.07.18 2018.08.22	2018.07.18 2018.08.22	-	-	2018.07.19	-
최종처리 일자	2018.09.04	2018.08.31	-	-	2018.08.07	-

붙임1-1. 최종 허가 사항

사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.
접종 전 피접종자에 대하여 문진 및 시진을 하고 필요하다고 인정되는 경우에는 청・타진 등의 방법에 의해 건강상태를 조사하여 피접종자가 다음에 해당하는 경우 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, 신기능 장애 또는 간질환 환자로 해당 질환이 급성기, 증악기 또는 활동기에 있는 자
3) 급성 호흡기 질환 또는 그 외 활동성 감염 질환 환자
4) 인플루엔자의 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

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 심혈관계 또는 호흡기계의 만성질환 환자 또는 당뇨병 환자는 인플루엔자 감염 시, 종래의 질환이 현저하게 악화될 수 있으므로 접종할 필요가 있는 경우에는 신중히 접종한다.

3. 약물이상반응
1) 국소적으로 통증, 압통, 발적, 종창(부기) 또는 전신적으로 발열, 오심/구토, 설사, 두통, 피로, 근육통 등이 나타날 수 있으나, 보통 2-3일 내에 소실된다.
2) 매우 드물게 알레르기 반응에서부터 아나필락시스성 쇼크까지 나타날 수 있다.
3) 전신 및 국소 신경조직망의 일시적인 장애가 나타날 수 있고 자극 또는 통증에 대한 예민성에 이상이 나타날 수 있으며 마비 증세, 신경통, 출혈 및 내출혈을 초래하는 혈관, 뇌 또는 신경 염증(예 : 길랑-바레 증후군) 등이 보고된 바 있다.
4) 건강한 소아・청소년, 성인 및 고령자를 대상으로 한 3개의 임상시험에서 백신의 안전성을 평가하였다.

만 3세 이상~만 19세 미만의 소아・청소년 307명에서 백신 접종 후 206명(67.10%)의 이상사례가 발생하였다. 이 중 약물이상반응은 196명(63.84%)이였으며, 중대한 약물이상반응은 없었다.

만 19세 이상의 성인 및 고령자 1,250명에서 백신 접종 후 929명(74.32%)의 이상사례가 발생하였다. 이 중 약물이상반응은 877명(70.16%)이였으며, 중대한 약물이상반응은 없었다.

가. 이 백신 접종 후 7일까지 관찰된 예측된 약물이상반응은 다음과 같다.

구분	약물이상반응	만 3세 이상 ~ 만 19세 미만 소아・청소년 (N=307)		만 19세 이상 성인・고령자 (N=1,250)	
		n	(%)	n	(%)
국소적 반응	**국소적 반응**	**184**	**(59.9)**	**798**	**(63.8)**
	통증/동통	146	(47.6)	632	(50.6)
	압통	171	(55.7)	672	(53.8)
	홍반/발적	26	(8.5)	65	(5.2)
	경결/부종	15	(4.9)	34	(2.7)
전신적 반응	**전신적 반응**	**100**	**(32.6)**	**547**	**(43.8)**
	발열	16	(5.2)	15	(1.2)
	오심/구토	6	(2.0)	33	(2.6)
	설사	7	(2.3)	38	(3.0)
	피로	54	(17.6)	323	(25.8)
	두통	23	(7.5)	151	(12.1)
	근육통	63	(20.5)	383	(30.6)

나. 이 백신 접종 후 28일 동안 관찰된 예측되지 않은 약물이상반응은 소아・청소년에서 17명(5.54%) 발생하였다. 이 중 감염 관련 7명에서 비인두염 4건, 편도염・상기도감염・인두편도염 각 1건, 신경계 관련 5명에서 현기증 5건, 위장관계 관련 3명에서 복통・상복부통・하복부통・구역 각 1건, 전신 및 투여부위 상태 관련 3명에서 오한・피로・말초 부종 각 1건, 호흡기계 관련 1명에서 콧물 1건, 피부 및 피하조직 관련 1명에서 가려움 1건이 발생하였다. 성인 및 만 65세 이상 고령자에서 47명(3.76%) 발생하였다. 이 중 감염관련 8명에서 비인두염 7건, 편도염 1건, 위장관계 관련 2명에서 소화불량・복통 각1건, 신경계 관련 6명에서 현기증 3건, 두통・지각착오 각 2건, 호흡기계 관련 14명에서 콧물 7건, 구강인두 통증 6건, 기침 5건, 젖은 기침 4건, 재채기・발성장애・비 충혈・코막힘・인두부종・목 과민상태 각 1건, 근육골격계통 및 결합조직 관련 1명에서 근골격경직 1건, 피부 및 피하조직 관련 6명에서 두드러기 3건, 발진 2건, 식은땀 1건, 전신 및 투여부위 상태 관련 10명에서 주사부위 가려움 4건, 인플루엔자 유사증상 2건, 가슴통증・국소 부기・가슴불편・냉감 각 1건, 상해, 중독 및 절차상의 합병증 관련 2명에서 타박상 2건, 정신질환 관련 2명에서 불면증・우울감 각 1건, 귀와 미로 장애 관련 1명에서 귀 부종 1건, 혈관장애 관련 1명에서 홍조 1건이 발생하였다.

다. 이 백신 접종 후 6개월 동안 관찰된 중대한 이상사례는 소아・청소년에서 5명(1.6%) 발생(위장염, 관절통, 인두편도염, 소아 특발성 관절염, 로타바이러스, 인플루엔자 각 1건), 성인 및 만 65세 이상 고령자에서 19명(1.5%) 발생(폐암, 다발성자궁근종, 협심증, 양측 만성 비후비염 악화, 뇌경색증, 우측 유방 엽상종양, 위 식도역류성 질환, 기관지천식, 복압요실금, 경추/요추 추간판 탈출증 악화, 좌측 안면신경마비, 폐렴, 요추/척추관 협착증, 만성 결석 담낭염, 양측 편도염, 자궁근종, 복압 요실금 악화, 비중격만곡증 악화, 양측 난소 낭종 각 1건)하였으나 모두 이 백신과 관련이 없는 것으로 판정되었다.

4. 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 생성 반응이 충분히 나타나지 않을 수 있다.

5. 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 technique 으로 위양성임을 확인)가 보고된 적이 있다. 이러한 일시적인 위양성 결과는 백신 접종에 의한 IgM 반응에 기인한 것으로 판단된다.
4) 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 주의시킨다.
5) 다음의 일부 약물들은 이 백신에 의해 상호작용을 초래할 수 있다.
 가. 간질 혹은 발작을 조절하기 위한 약물(페니토인, 카르바마제핀, 페노바르비탈 등)
 나. 테오필린
 다. 와파린
 라. 면역글로불린
 마. 면역저해제(코르티코스테로이드, 싸이클로스포린, 항암제(방사선 요법 포함)) 등

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부
가. 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.
나. 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
가. 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. 적용상의 주의사항
1) 접종 전, 백신을 육안으로 확인하여 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 삼가야 한다.

3) 이 백신은 절대로 정맥주사 하지 않는다.

4) 주사침 끝이 혈관 내로 들어가지 않았는지 확인한다.

5) 다른 백신과 동일한 주사기에 혼합하여서는 안 된다.

6) 프리필드시린지는 일회용이므로 재사용해서는 안 된다.

8. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 동결되는 경우 품질이 변화될 수 있으므로 동결된 제품은 사용하지 않는다.

2) 사용하기 직전, 충분하게 흔들어 균질하게 혼합되도록 한 후 사용한다.

3) 한번 개봉한 것은 즉시 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

구분 \ 제출자료		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			
					1)	2)	3)	1)	2)	3)																
1. 새로운 효능효과	제출범위	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○	
2. 새로운 용법용량	제출범위	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	×	△	×	○	×	○	○	
	제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	x	○	x	x	x	

* 변경 신청 내용이 조성, 제조방법, 투여경로 등의 변화가 없어 독성 및 약리자료의 제출을 면제

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
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]

- 기원 및 개발경위부터 임상시험자료까지 전반적으로 검토한 결과, 동 백신의 안전성 및 유효성에 특별한 문제가 없는 것으로 판단됨.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 테라텍트프리필드시린지주(인플루엔자분할백신)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 백신류(631)
- 신청한 효능효과

  만 3세 이상의 소아·청소년 및 성인에서 이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스들에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방
- 신청 대상질환 : 인플루엔자
- 약리작용 기전: 면역 반응

1.2. 기원 및 개발경위

- 일양약품㈜ 백신공장(대한민국, 충북 음성)에서 자체 생산한 원액을 프리필드시린지에 충전한 4가 인플루엔자백신(불활화, 분할)
- 2011년 4월 백신 원액공장을 충북 음성에 완공
- '인플루엔자의 예방' 을 적응증으로 한 3가 백신을 2013년 8월 8일에 허가 받았으며, 2014년 9월 12일에 소아 적응증 추가
- 그 후 4가 백신을 개발하기 위하여 시생산 및 비임상시험을 진행
- 2015년 1월 29일, 1/2a상 시험을 승인받았으며(임상시험계획승인번호: 30451), 만 19세 이상의 성인에서 인플루엔자의 예방을 목표로 하여 제 3상 임상시험(2015년 10월 21일)을 근거로 허가받음(2016.09.09.)
- 만3세 이상 만 19세 미만의 건강한 소아, 청소년에 대한 제3상 임상시험(2017.06.21.)을 완료하고 허가변경 신청(2018.04.26.)

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 총 3건의 임상시험이 수행
  - 1/2a 임상시험 1건 및 3상 임상시험 2건
  - 본 허가사항 변경 관련해서는 1건의 3상 시험 수행(IF4CH03: 건강한 소아, 청소년을 대상으로 '일양 인플루엔자분할백신 4가'의 면역원성 및 안전성을 평가하기 위한 공개(part1), 단일군(part1) 및 무작위배정(part 2), 이중눈가림(part 2), 활성대조군(part 2) 제3상 임상시험

6.2. 안전성 및 유효성 임상시험 개요

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
3상	IF4CH03	면역원성 및 안전성 평가	안전성 탐색하기 위한 part 1과 면역원성과 안전성을 평가하기 위한 part 2로 구성, part 1은 다기관, 공개, 단일군, part 2는 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조군, 임상시험	만 3세 이상 19세 미만 건강 소아, 청소년	**시험약** **일양인플루엔자백신 4가주** **대조약** **일양플루백신프리필드시린지주**	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, 오심/구토, 설사, 두통, 피로, 근육통 - 접종 후 28일 동안 발현된 기재되지 않은 이상반응 2) 활력징후 3) 신체검사	■ 유효성(면역원성) 평가 결과 PPS에서의 일차 면역원성 평가변수인 임상시험용 의약품 투여 후 28일째의 혈청양전율(SCR)의 95% 양측 신뢰구간의 하한값은 시험군 Strain A/H1N1 46.35%, Strain A/H3N2 60.55%, Strain B Yamagata 79.25%, Strain B Victoria 57.13%로 각 Strain별 신뢰구간의 하한값 이 모두 40%를 상회 시험군에서의 혈청방어율(SPR)의 95% 양측 신뢰구간의 하한값은 Strain A/H1N1 84.05%, Strain A/H3N2 95.54%, Strain B Yamagata 95.10%, Strain B Victoria 80.35%로 각 Strain별 신뢰구간의 하한값이 모두 70%를 상회 이차 면역원성 평가변수인 GMT 및 GMR(임상시험용 의약품 접종 후 GMT/접종 전 GMT)을 확인한 결과, 시험군의 임상시험용 의약품 접종 후의 GMT는 Strain A/H1N1 58.01, Strain A/H3N2 79.82, Strain B Yamagata 70.84, Strain B Victoria 53.29였으며, 시험군의 GMR은 Strain A/H1N1 3.28, Strain A/H3N2 4.43, Strain B Yamagata 5.95, Strain B Victoria 4.15 ■ 안전성 평가 결과 QIV의 안전성 프로파일은 대조약(TIV)의 안전성 프로파일과 유사

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 국내 시판허가 일자: 2016. 09. 09 (만19세 이상 성인)
- 국내 사용현황: 2016년 생산실적: 238,350 PFs
  2017년 생산실적: 360,510 PFs
- 국외 사용현황: 국외 허가 및 사용현황 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

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