의약품 품목허가 보고서

접수일자		2018.05.30.	접수번호	20180124284
신청구분		자료제출의약품 (■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		에스케이바이오사이언스(주)		
제 품 명		스카이셀플루4가멀티주(세포배양인플루엔자표면항원백신)(수출용)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		정제불활화 인플루엔자바이러스 표면항원 A형 [A/Michigan/45/2015, NYMC X-275(H1N1)] 정제불활화 인플루엔자바이러스 표면항원 A형 [A/Hong Kong/4801/2014 NYMC X-263(H3N2)] 정제불활화 인플루엔자바이러스 표면항원 B형 [B/Brisbane/60/2008, NYMC BX-35] 정제불활화 인플루엔자바이러스 표면항원 B형 [B/Phuket/3073/2013]		
제조/수입 품목		제조		
제형/함량		용액주사제		
최종 허가사항	허가일자	2019.02.22.		
	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		바이오심사조정과	허가담당자	권오석, 오일웅, 최영주
심사부서		생물제제과, 백신검정과	심사담당자	박소영, 이내리(백신검정과) 김병철, 오상연(생물제제과) 김도근, 백선영(생물제제과)
GMP* 평가부서		대구청 의료제품안전과	GMP 담당자	홍진규, 이재근

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

○ 용법·용량

아래의 용량을 근육주사하고, 같은 용량으로 매년 1회 접종한다. 1) 만 3세 이상 ~ 만 9세 미만 : 이 백신 0.5 mL를 취한 후 접종한다. 2) 만 9세 이상 : 이 백신 0.5 mL를 취한 후 주사한다. 단, 이전에 인플루엔자에 감염되지 않았거나 인플루엔자 백신을 접종하지 않은 만9세 미만의 경우 백신 접종 첫해 4주 이상의 간격을 두고 2회 접종한다.

○ 사용상의 주의사항

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) 이 백신의 주성분 및 기타 성분(포르말린 등)에 과민반응을 나타내는 자 2) 열성질환 또는 급성 감염 환자 3) 이전에 인플루엔자백신 접종으로 심한 과민반응 및 경련증상을 나타낸 자 4) 이전에 인플루엔자 접종으로 6주 이내에 길랑-바레 증후군이나 다른 신경이상을 나타낸 자 5) 발열이 있는 자 6) 심혈관계 질환, 신질환 또는 간질환 환자로 해당 질환이 급성기, 증악기 또는 활동기에 있는 자 7) 급성 호흡기 질환 또는 그 외 활동성 감염 질환 환자 8) 이 백신의 성분에 의해 아나필락시스 반응을 경험한 자 9) 이전의 접종에서 전신성 발진 등의 알레르기가 의심되는 증상을 나타냈던 일이 있는 자 10) 티메로살에 과민한 자

11) 기타 이 백신의 접종 실시가 부적당한 상태에 있는 자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인

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

3) 다른 근육 주사와 같이, 혈우병, 혈소판 감소증 같은 출혈성 질환이 있는 환자 또는 항혈액응고 치료를 받고 있는 자는 유익성이 위험성을 상회하지 않는 한 이 백신을 접종하여서는 안된다. 접종 시, 주사 후 혈종의 위험성을 피하기 위해 신중히 투여하여야 한다.

3. 약물이상반응

1) 국소반응 : 접종 부위의 압통, 통증, 홍반/발적, 경결/부종과 같은 약물이상반응이 나타날 수 있으나, 대체로 곧 소실된다.

2) 전신반응 : 근육통, 피로/권태, 두통, 설사, 구토와 같은 전신반응이 접종 후에 나타날 수 있으나, 대체로 3~4일 이내에 소실된다.

3) 뇌척수염 : 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.

4) 매우 드물게 알레르기 반응에서부터 아나필락시스까지 나타날 수 있다.

5) 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.

6) 이 약은 티메로살(유기수은제제)를 함유하고 있어 과민반응이 일어날 수 있다.

7) 만 3세 이상 ~ 만 19세 미만의 소아 및 청소년 255명, 만 19세 이상의 성인 802명을 대상으로 한 임상시험에서 이 백신의 안전성을 평가하였을 때 나타난 약물이상반응은 다음과 같다. 백신 접종 후, 1,057명의 시험대상자 중에서 476명(45.03%)에서 약물이상반응이 발생하였으며, 각 연령군 별로는 만 3세 이상 ~ 만 19세 미만의 소아 및 청소년에서 46.27%, 만 19세 이상 ~ 60세 미만의 성인에서 49.00%, 만 60세 이상에서 26.14%가 발생하였다.

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

	전체(N=1,057)	만 3 세 이상 ~ 만 19 세	만 19 세 이상 ~만 60 세	만 60 세 이상

			미만 (N=255)	미만 (N=649)	(N=153)
국소반응	압통[1]	28.59%	37.68%	32.20%	8.50%
	통증	26.58%	30.59%	29.28%	9.15%
	홍반/발적	9.08%	19.61%	6.47%	2.61%
	경결/부종	4.16%	11.37%	2.16%	0.65%
전신반응	근육통	14.10%	11.37%	16.02%	10.46%
	피로/권태[2]	11.61%	7.77%	13.71%	7.84%
	두통	7.57%	5.49%	8.94%	5.23%
	설사	1.51%	-	2.31%	0.65%
	구토	0.47%	-	0.62%	0.65%
	보챔/짜증[3]	3.76%	3.76%	-	-
	졸음/늘어짐[3]	4.84%	4.84%	-	-
	발열	0.19%	0.39%	0.15%	-
	관절통[3]	2.15%	1.57%	-	-

[1] 만 12세 이상 피접종자(871명)에서 보고됨.

[2] 만 5세 이상 피접종자(1,008명)에서 보고됨.

[3] 만 3세 이상 만 12세 미만 피접종자(186명)에서 보고됨.

② 이 약 접종 후, 21일(성인) 또는 28일(소아・청소년) 동안 관찰된 예측되지 않은(Unsolicited) 약물이상반응은 1,057명의 시험대상자 중에서 7명(0.66%)으로 보고되었고, 근골격계 관련된 약물이상반응이 2명(0.19%)에게서 발생하여 가장 많았다. 시험기간 동안 발생한 약물이상반응은 다음과 같았다.

(때때로: 0.1~5% 미만, 드물게: 0.1% 미만)

분류	발생빈도	
	때때로	드물게
호흡기계		비인두염
근골격계	근육통	
신경계		지각이상
피부 및 피하조직		습진
전신장애 및 투여부위 상태		투여부위 가려움증, 투여부위 온감

③ 이 약을 접종 받은 후 6개월까지 발생한 중대한 이상사례는 시험대상자 1,057명 중 12명에게서 13건(위장관염 2건, 게실염 1건, 손 부위에서의 골절 1건, 치아 농양 1건, 양성 전립선 비대증 1건, 비중격만곡증 1건, 유방의 양성신생물 1건, 뇌출혈 1건, 급성복통 1건, 세균성 폐렴 1건, 마이코플라즈마 폐렴 1건, 야뇨증 1건)이 발생하였으며 모두 이 백신과 관련이 없는 것으로 판정되었다.

4. 일반적 주의사항

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. 역학적인 상황에 따라 더 늦게 접종될 수도 있다.
4) 인플루엔자 백신은 당해에 추천된 균주로 제조된 새로운 백신으로 매년 접종해야 한다.
5) 이 백신은 인플루엔자 바이러스에 의한 질환인 경우에만 예방할 수 있으며, 인플루엔자와 유사한 증상을 나타내는 다른 원인에 의한 감염은 예방하지 않는다.
6) 다른 주사용 백신제제처럼, 백신 접종 후 발생할 수도 있는 아나필락시 반응에 대비하여 적절한 응급조치가 취해질 수 있도록 준비한다.
7) 주사침 투여로 인한 심리적 반응으로서, 백신 접종 후 또는 접종 이전에도 실신이 발생할 수 있다. 실신으로 인한 상해를 예방할 수 있는 절차를 준비한다.

5. 상호작용
1) 동시에 면역억제요법을 받거나 또는 면역결핍증이 있는 경우에는 백신에 의한 면역반응에 영향이 있을 수 있다.
2) 이 백신은 다른 백신과의 동시접종에 대한 연구는 실시되지 않았다. 부득이 동시 접종해야 하는 경우 접종부위를 달리하여 접종하여야 하며, 접종 후 유해반응이 증강되어 나타날 수 있음을 주지하여야 한다.
3) 인플루엔자 백신 접종 후, ELISA법을 이용하여 HIV1, HCV, 그리고 특히 HTLV1에 대한 항체를 측정하는 혈청 검사시 위양성 반응 결과(Western Blot technique으로 위양성임을 확인)가 보고된 적이 있다. 이러한 일시적인 위양성 결과는 백신 접종에 의한 IgM반응에 기인한 것으로 판단된다.
4) 면역억제요법(방사선요법, 항대사제, 알킬화제, 세포독성 약물 및 생리적 유지량 보다 많은 양의 코르티코스테로이드)은 인플루엔자 백신의 면역반응을 감소시킬 수 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부에게 투여 시의 이 백신의 안전성은 평가되지 않았다. 동물 시험에서 생식, 발생 독성과 관련한 직, 간접적인 유해한 영향은 관찰되지 않았다. 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에게는 명확하게 필요한 경우에만 투여해야 한다.
2) 수유부에게 투여 시의 이 백신의 안전성은 평가되지 않았다. 이 약물의 모유로의 이행 여부는 알려져 있지 않으므로 수유 중에는 주의하여 투여해야 한다.

7. 적용상의 주의

1) 접종 전, 백신을 육안으로 확인하여 어떠한 이물질이나 물리적 성상에 변화가 있는지 검사한다.
2) 사용 전 백신을 잘 흔들어 무색 또는 유백색의 액체가 되도록 하며, 이상이 있는 경우에는 사용하지 않는다.
3) 냉장고에서 꺼내 실온으로 한 후 충분히 흔들어 균등하게 하여 사용한다(제품의 보관조건은 2~8℃ 냉장보관이다).
4) 장기간 보관 시 백신에 약간의 응집이 있을 수 있으나 품질에 이상이 있는 것은 아니며, 백신을 흔들면 쉽게 없어질 수 있다.
5) 이 백신은 절대로 정맥주사하지 않는다.
6) 접종 부위는 보통 상완외측으로 하고 에탄올 또는 요오드팅크로 소독한다. 또한 동일 접종 부위에 반복해서 접종하는 것은 가능한 한 피한다.

8. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 이 백신은 차광하여 냉장보관(2～8℃)한다.
2) 잘못하여 동결되면 품질이 변화될 수 있으므로 사용하지 않는다.
3) 한번 개봉한 것은 당일 중에 사용하는 것을 원칙으로 하나, 냉장 보관 시 화학적·물리학적인 사용상 안정성은 28일 동안 입증되었다.

9. 기타
1) 표시서에 사용된 균주의 명칭 및 단위를 표시한다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 차광하여 2~8℃에서 동결을 피하여 보관 제조일로부터 9개월

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

수출용에 한함

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	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	2018.05.30.	2018.05.30.	-	2018.06.18.	-	-
보완요청일자	2018.10.10. 2019.02.08.	2018.09.17. 2019.02.01.(재보완)	-	2018.09.04.	-	-
보완접수일자	2019.01.04. 2019.02.18.	2019.01.11. 2019.02.18.(재보완)	-	2019.01.13.	-	-
최종처리일자	2019.02.22.	2019.02.21.	-	2019.02.21.	-	-

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1/2/3] 에 따른 구분
Ⅱ.자료제출의약품 - 1)신규품목 - 10. 기타 따로 분류되지 않은 품목

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	O	O	O	O	O	△	O	△	△	△	△	O	△	△	△	O	△	O	O	
제출여부	O	O	O	O	O	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	O	O	

- 스카이셀플루4가멀티주는 이미 허가받은 스카이셀플루4가프리필드시린지(세포배양인플루엔자표면항원백신)와 백신의 조성 및 제조공정이 유사하고, 스카이셀플루4가멀티주와 스카이셀플루4가프리필드시린지의 비교동등성 결과가 적합하므로,
- 이미 제출되어 검토된 스카이셀플루4가프리필드시린지의 자료외에 스카이셀플루4가멀티주 수출용 허가를 위한 별도의 독성에 관한 자료, 약리작용에 관한 자료, 임상시험성적에 관한 자료는 불필요.

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
      2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      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. 완제의약품에 관한 자료
      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 설정근거에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 기원 및 개발경위부터 비교동등성 및 품질자료에 대해 전반적으로 검토한 결과, 동 백신의 품질과 안전성 및 유효성에 특별한 문제가 없는 것으로 판단됨

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 스카이셀플루4가멀티주(세포배양인플루엔자표면항원백신)(수출용)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 백신
- 신청 효능효과 : 만 3세 이상의 소아·청소년 및 성인에서 이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스들에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방
- 신청 용법용량 : 아래의 용량을 근육주사하고, 같은 용량으로 매년 1회 접종한다.
  1) 만 3세 이상 ~ 만 9세 미만 : 이 백신 0.5 mL를 취한 후 접종한다.
  2) 만 9세 이상 : 이 백신 0.5 mL를 취한 후 주사한다.
  단, 이전에 인플루엔자에 감염되지 않았거나 인플루엔자 백신을 접종하지 않은 만9세 미만의 경우 백신 접종 첫해 4주 이상의 간격을 두고 2회 접종한다.
- 신청 대상질환 : 인플루엔자
- 약리작용 기전 : 항원 항체 면역반응

1.2. 기원 및 개발경위

- 인플루엔자 백신은 지난 50년간 유정란을 이용하여 제조되어왔다. 그러나 이 제조방법은 사전에 계획되어 있지 않은 경우 유정란의 갑작스러운 수요가 발생했을 때 공급량을 늘리기가 어렵다. 게다가 유정란을 사용한 백신에는 미량의 계란 유래 단백질이 포함되어 있기 때문에 이 단백질에 감수성이 있는 사람에게는 알레르기 반응을 일으킬 가능성이 있다. 또한, 인플루엔자 바이러스는 유정란에서 배양할 때 항원성 변이가 일어나는 경우도 있고, 일부 바이러스의 경우 아예 유정란 배양이 불가능하거나 또는 닭에 대해 치사성을 나타내는 경우도 있다.
  이러한 단점은 인플루엔자 바이러스의 세계적인 대유행(Pandemic)이 발생했을 경우에 충분한 백신을 공급하는 데 있어서 큰 문제가 될 수 있다.
- 이러한 단점을 극복하고자 약 15년 전부터 동물세포 배양을 이용하여 인플루엔자 바이러스를 배양 하는 기술이 개발되기 시작하였고, 2007년 노바티스가 최초로 Madin-Darby Canine Kidney(MDCK) 세포를 이용한 세포배양 유래 계절 백신(OptafluR)을 유럽에서 허가 받았다. 또한 2009년 신종인플루엔자 대유행 발생시 세포배양을 통한 신종인플루엔자 백신 2종이 출시된 바 있다. 세포 배양법이 기존의 유정란 배양법과 비교했을 때 가장 큰 장점은 보다 유연하게 대량생산이 가능하다는 것이다. 따라서 인플루엔자 대유행시 이에 대처 가능한 적절한 제조방법이며, 또한 향후 돌연변이주가 출현했을 경우에도 유정란 배양법과 비교해 신속한 백신 공급 체제로 적기에 대응 가능한 효과적인 방법이라고 할 수 있다.
- 에스케이바이오사이언스(주)의 세포배양 인플루엔자 백신(제품명: 스카이셀플루)은 지난 2014년 12월 26일 식품의약품안전처로부터 품목허가를 취득하였으며, 이는 국내 최초로 허가된 세포배양 인플루엔자 백신이다.
- 2002년 이후, 매년 2종의 B형 인플루엔자 바이러스가 유행하면서 기존 3가(trivalent) 백신의 유효성의 한계가 드러났다. 이로 인해, B형 바이러스 감염의 위험성이 높아졌으며 2013년부터 WHO는 4가 인플루엔자 백신(Quadrivalent Influenza Vaccine, QIV)의 생산이 필요하다고 제안했다. 에스케이바이오사이언스(주)가 개발한 스카이셀플루 4가(세포배양 인플루엔자 표면항원백신 4가)는 앞서 허가받은 스카이셀플루 백신의 기 확립된 공정을 바탕으로 기존 3가의 인플루엔자 백신에 B형 바이러스를 1 종 추가하여 A형 2종과 B형 2종의 바이러스 등 총 4종의 바이러스에 대한 항원을 포함하여 coverage를 높인 백신이다. 스카이셀플루 4가(성인, 만 19세 이상)(프

리필드시린지 제형)는 2015년 12월 24일 식약처로부터 안전성, 유효성을 입증 받아 제조판매 품목허가를 받은 바 있으며, 2016년 6월 2일자로 소아 및 청소년(만 3세 ~18세)에 대한 적응증 추가를 승인받았다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

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

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭: 인플루엔자 표면항원 백신

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 ■무균 □발열성물질 □엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(성상, 계면활성제함량시험, 뉴라미니데이즈확인시험, 불활화시험, 헤마글루티닌확인시험, 헤마글루티닌 함량/단백질 함량 비, 마이코플라스마부정시험)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 염화나트륨, 염화칼륨, 인산이수소칼륨, 인산수소나트륨이수화물, 염화마그네슘수화물, 염화칼슘수화물, 티메로살, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 □pH □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 □확인 ■기타(잔류세포유래DNA함량시험)
완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 ■보존제(티메로살) ■엔도톡신 ■역가 ■이상독성부정 □함습도 ■확인(헤마글루티닌) ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(포름알데히드함량시험)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 원료 및 완제의약품 제조방법, 기준 및 시험방법 등에 대한 적합한 품질자료 근거가 제출되었음.

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 단가 원액은 2~8℃에서 18개월 동안 안정함

3.2. 완제의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기한: 밀봉용기, 2~8℃, 9개월

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

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 시판배치를 위한 장기보존시험 9개월 결과가 기준에 적합하였으므로 사용기한 9개월은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 스카이셀플루4가멀티주는 이미 허가받은 스카이셀플루4가프리필드시린지(세포배양인플루엔자표면항원백신)와 백신의 조성 및 제조공정이 유사하고,
- 스카이셀플루4가멀티주와 스카이셀플루4가프리필드시린지의 비교동등성 결과가 적합하였으므로, 스카이셀플루4가멀티주 허가를 위한 별도의 독성에 관한 자료는 필요하지 않음.
- 참고로, 스카이셀플루4가프리필드시린지의 품목 허가시 제출한 독성에 관한 자료는 다음과 같음.

< 스카이셀플루4가프리필드시린지 허가시 제출한 독성에 관한 자료 >

종류		실험동물	시험군	용법용량	시험방법	결과
반복투여독성시험		마우스	시험군, 대조군(vehicle), 대조군(3가) 암수 각 26마리씩	2주 간격으로 총 3회(6주간, 2주 회복기 포함), 근육주사(0.5mL/1회)	시험기간 및 투여 후 14일 동안 일반증상, 체중변화, 사료 섭취량, 안과검사, 뇨검사 등 실시 관찰기간 종료 후, 부검 및 조직병리검사	시험물질에 의한 독성소견 없음
생식발생 독성시험	수태능 및 초기배 발생시험	랫드	시험군, 대조군(vehicle) 군별 40마리씩	교배 8일전, 임신 6일째 근육투여(0.5mL/1회)	F0 및 F1에 대한 영향 평가	시험물질에 의한 독성소견 없음
	배태자 발생시험	랫드	시험군, 대조군(vehicle) 군별 20마리씩	교배 8일전, 임신 6일째 근육투여(0.5mL/1회) 임신 20일째 부검	F0 및 F1에 대한 영향 평가	시험물질에 의한 독성소견 없음
	출생전후 발생 및 모체기능시험	랫드	시험군, 대조군(vehicle) 군별 20마리씩	교배 8일전, 임신 6일째 근육투여(0.5mL/1회) 분만 후 21일째 부검	F0 및 F1에 대한 영향 평가	시험물질에 의한 독성소견 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 스카이셀플루4가멀티주는 이미 허가받은 스카이셀플루4가프리필드시린지(세포배양인플루엔자표면항원백신)와 백신의 조성 및 제조공정이 유사하고,
- 스카이셀플루4가멀티주와 스카이셀플루4가프리필드시린지의 비교동등성 결과가 적합하였으므로, 스카이셀플루4가멀티주 허가를 위한 별도의 약리작용에 관한 자료는 필요하지 않음.
- 참고로, 스카이셀플루4가프리필드시린지의 품목 허가시 제출한 약리작용에 관한 자료는 다음과 같음.

〈 스카이셀플루4가프리필드시린지 허가시 제출한 약리작용에 관한 자료 〉

- 마우스, 토끼, 페렛에서의 효력시험자료를 제출

마우스	군구성	시험일정
	반복투여독성시험, 군당 5마리 G1 : 대조군(vehicle) G2 : 대조군(3가) G3 : 대조군(3가) G4 : 시험군(4가)	2주 간격으로 총 2회(2주간) 근육투여
	시험방법	용법용량
	1) 접종 후, 32일째 면역원성 평가 2) 접종 후, 43일째 면역원성 평가	반복, 0.5mL 근육투여
	면역원성 결과	
	항체가 분석 결과 : 각 단가별(H1N1, H3N2, B yamagata, B victoria) 면역원성이 관찰됨	
토끼	군구성	시험일정
	군당 5마리 G1 : 대조군(vehicle) G2 : 대조군(3가) G3 : 대조군(3가) G4 : 시험군(4가)	2주 간격으로 총 2회(2주간) 근육투여
	시험방법	용법용량
	1) 접종 후, 31일째 면역원성 평가 2) 접종 후, 43일째 면역원성 평가	반복, 0.5mL 근육투여
	면역원성 결과	
	항체가 분석 결과 : 각 단가별(H1N1, H3N2, B yamagata, B victoria) 면역원성이 관찰됨	
페렛	군구성	시험일정
	군당 8마리 G1 : 대조군(PBS) G2 : 대조군(3가, B yamagata) G3 : 대조군(3가, B victoria) G4 : 시험군	· 접종 3주 전 H3N2 비강내 접종 · 백신 : 3주 간격으로 2회 근육투여 · 공격접종 : 백신 2차 접종 2주 후 B victoria 비강 내 접종
	시험방법	용법용량
	1) 21일째, 35일째 면역원성 평가 2) 21일째 재접종 후, 35일째 challenge → 2, 5, 7일 후 비강세척액	반복(0, 21일), 0.5mL 근육투여
	면역원성 결과 : 각 단가별(H1N1, H3N2, B yamagata, B victoria) 면역원성이 관찰됨	
	비강 바이러스 함량 분석 : 시험약 접종군에서 바이러스 검출 낮음	

- 기허가 된 품목과의 비교동등성 확인을 목적으로, 스카이셀플루4가프리필드시린지를 대조군으로 하여 스카이셀플루4가멀티주에 대한 마우스 면역원성 시험을 추가로 실시하였으며, 제형에 따른 면역원성 결과의 차이가 없는 것으로 확인되었음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 스카이셀플루4가멀티주는 이미 허가받은 스카이셀플루4가프리필드시린지(세포배양인플루엔자표면항원백신)와 백신의 조성 및 제조공정이 유사하고,
- 스카이셀플루4가멀티주와 스카이셀플루4가프리필드시린지의 비교동등성 결과가 적합하였으므로, 스카이셀플루4가멀티주 허가를 위한 별도의 임상시험성적에 관한 자료는 필요하지 않음.
- 참고로, 스카이셀플루4가프리필드시린지의 품목 허가시 제출한 임상시험성적에 관한 자료는 다음과 같음.

< 스카이셀플루4가프리필드시린지 허가시 제출한 임상시험성적에 관한 자료 >

· 신청 효능·효과 : 만 3세 이상의 소아·청소년 및 성인에서 이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스들에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방

· 2015.12.24자 품목 허가 : 임상 2건(1/2상 1건, 3상 1건)

· 2016.6.2.자 변경 허가(만 3세 이상 만 19세 미만에 대한 효능·효과 추가) : 임상 1건(3상 1건)

구분	대상	평가기간	안전성·유효성 평가대상(총피험자)	결과
국내 임상 1/2상	건강한 성인	백신 접종전과 접종 후 21(+7) 일	100 명 (100 명)	시험약 내약성 우수
국내 임상 3상	만 19세 이상의 성인·고령자	백신 접종전과 접종 후 21(+7) 일	1,503 명 (1,514 명)	적절한 면역반응 확인 안전성 프로파일 우수
국내 임상 3상	만 6개월 이상 만 19세 미만의 소아 및 청소년	면역원성: 백신 접종전과 접종 후 28(+7) 일 안전성: 백신 접종 후 6(±1) 개월	445 명 (454 명) · 만6개월~만3세: 107 명 (136 명) · 만3세~만9세: 126 명 (159 명) · 만9세~만19세: 127 명 (159 명) * PP군 (시험군:대조군=360:85명=약 4:1) *대조약: 아그리팔S1(노바티스)	신청 효능·효과 및 용법·용량에 적합함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- WHO PQ 승인된 인플루엔자 백신 현황 제출

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 허가 유사 제품(불활화, 분할 인플루엔자백신) 비교표 제출