안전성·유효성 심사결과

(□최초, ■변경)

2015년 10월 30일

담당자	연구관	과 장
권도연	최미라	홍성화

① 회 사 명	한국화이자제약(주)	② 문서번호	20150074627 (2015.4.28.)
③ 제 품 명	프리베나13주(폐렴구균 씨알엠(CRM197) 단백접합백신)197)단백접합백신)	④ 구분	■ 의약품 □ 의약외품 ■ 수입 □ 제조판매 □ 분류번호 (631)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1프리필드시린지 (0.5밀리리터) 중 (전과 동일) 정제폐렴구균폴리사카라이드 ―별규 62.8 마이크로그램		
⑥ 성 상	진탕하면 백색의 균등한 현탁액이 충진된 무색투명한 프리필드시린지		
⑦ 신청효능·효과	1. 생후 6주 이상부터 만17세 까지의 영아, 어린이 및 청소년 1) 생후 6주 이상부터 만17세 까지의 영아, 어린이 및 청소년에서 폐렴구균(혈청형 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F)으로 인하여 생기는 침습성 질환의 예방 2) 생후 6주 이상부터 만17세 까지의 영아, 어린이 및 청소년에서 폐렴구균(혈청형 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F)으로 인하여 생기는 급성 중이염의 예방. 단, 혈청형 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A에 의한 급성 중이염에 대한 유효성 자료는 이용가능하지 않다. 3) 생후 6주 이상부터 만17세 까지의 영아, 어린이 및 청소년에서 폐렴구균(혈청형 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F)으로 인하여 생기는 폐렴의 예방 2. 18세 이상의 성인 1) 18세 이상의 성인에서 폐렴 구균(혈청형 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F)으로 인하여 생기는 폐렴의 예방. 2) 18세 이상의 성인에서 폐렴 구균(혈청형 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F)으로 인하여 생기는 침습성질환의 예방 이는 이 약으로 인해 유도된 면역반응에 기초한 것이다.		
⑧ 신청용법·용량	약은 1회 0.5mL을 근육주사한다. 정맥투여, 피내투여 또는 피하투여해서는 안 된다. 영아의 경우 대퇴부 외측면(외측대퇴근)에, 어린이 및 성인의 경우 상완 삼각근 부위에 투여하는 것이 바람직하다. 둔부, 신경 또는 혈관에 투여되지 않도록 주의한다.		

	1. 6개월 이하의 영아 1) 기초접종: 1회 용량 0.5mL씩 생후 2, 4, 6개월에 3회 주사한다. 2) 추가접종: 12-15개월에 0.5mL을 추가 주사한다. 영아의 경우 약 1~2개월 간격으로 0.5mL씩 3회 주사하고 생후 12-15개월에 추가 주사한다. 보통 생후 2개월에 초회 접종을 하지만, 생후 6주에 접종할 수도 있다. 4번째 접종(추가접종)은 3번째 접종 후에 적어도 2개월이 지난 후에 주사해야 한다. 2. 기초접종을 하지 않은 7개월 이상의 영아 및 어린이 기본 접종 스케쥴을 따르지 못한 영아 및 어린이의 경우는 다음과 같이 주사한다. 1) 7-11개월: 1회 0.5mL씩 3회 주사한다. 처음 2회는 적어도 1개월 간격을 두며 세 번째는 생후 12개월 이후에 두 번째 접종과 2개월의 간격을 두고 주사한다. 2) 12-23개월: 1회 0.5mL씩 2회 주사하며 접종간격은 2개월로 한다. 3) 24개월-만17세: 0.5mL를 1회 주사한다. 기초접종을 하지 않은 7개월 이상의 영아 및 어린이에 대한 접종 스케쥴에 의해 유도된 면역반응은 이 백신으로 기초접종 및 추가접종 4회 투여 (2, 4, 6, 12~15개월)를 완료한 어린이과 비교했을 때 몇몇 혈청형에서 항체 농도가 낮게 나타날 수 있다. 24개월~만5세 (72개월 미만) 어린이에서의 접종은 이 약의 3회 기초접종 투여 스케쥴(2, 4, 6개월)과 비교했을 때 몇몇 혈청형에서 항체 농도가 낮게 나타날 수 있다. 이러한 낮은 항체 반응의 임상적 관련성은 알려진 바 없다. 3. 기존에 프리베나를 접종받은 영아 및 어린이에서 이 약으로의 전환 접종 (Transition Schedule) 프리베나를 1회 이상 투여받은 영아 및 어린이는 이 약으로 전환하여 접종 스케쥴을 완료할 수 있다. 프리베나로 예방접종을 완료한 어린이는 6가지 추가혈청형 (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A)에 대한 면역반응을 유도하기 위해 생후 15개월 ~만5세 (72개월 미만)에 이 약을 1회 투여 받을 수 있다. 이 추가 (보강) 접종은 프리베나 마지막 투여 후 적어도 2개월 간격을 두고 투여한다. 기존에 프리베나를 접종받은 영아 및 어린이에서 이 약으로의 전환 접종 스케쥴(Transition Schedule)에 의해 유도된 면역반응은 이 약의 4회 투여 (2, 4, 6 및 12~15개월)와 비교했을 때 6가지 추가혈청형의 항체 농도가 낮게 나타날 수 있다. 이러한 낮은 항체 반응의 임상적 관련성은 알려진 바 없다. 프리베나를 1회 이상 투여받은 만5~17세의 어린이 및 청소년은 이 약을 1회 투여받을 수 있다. 이 접종은 프리베나 마지막 투여 후 적어도 2개월 간격을 두고 투여한다. 4. 18세 이상의 성인

	이 약을 1회 0.5mL을 주사한다. 이 약의 후속 투여를 통한 재접종의 필요성은 확립되지 않았다. 5. 특수환자 집단 조혈모세포이식(HSCT)를 받은 경우 권고되는 예방접종 방법은 이 약을 1회 0.5mL씩 4회 주사한다. 기초접종은 3회 투여로, 첫 접종은 조혈모세포이식 후 3-6개월 이내에 실시하며, 이후 접종은 최소 1개월 간격을 두고 진행한다. 4회째의 추가접종은 3번째 접종 6개월 이후에 투여한다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 동결을 피하여 냉장보관(2-8℃) (제조일로부터 36개월)
⑩ 기원 및 개발경위	-
⑪ 약리작용기전	-
⑫ 국내외 사용현황	• EU허가(Centralized procedure): 2009.12.16 •FDA허가: 2010.2.24
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처고시) [별표1] II. 자료제출의 약품 2)당해품목 허가변경 1.2 새로운 효능·효과 및 용법·용량
⑭ 검토결과	시정적합
<참고사항> 붙임 1. 시정사항 2. 안전성·유효성 검토요약 보고서	

(붙임 1) 시정사항

□ 효능·효과

1. 생후 6주 이상부터 만17세 까지의 영아, 어린이 및 청소년

1) 생후 6주 이상부터 만17세 까지의 영아, 어린이 및 청소년에서 폐렴구균(혈청형 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F)으로 인하여 생기는 침습성 질환의 예방

2) 생후 6주 이상부터 만17세 까지의 영아, 어린이 및 청소년에서 폐렴구균(혈청형 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F)으로 인하여 생기는 급성 중이염의 예방.

단, 혈청형 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A에 의한 급성 중이염에 대한 유효성 자료는 이용가능하지 않다.

3) 생후 6주 이상부터 만17세 까지의 영아, 어린이 및 청소년에서 폐렴구균(혈청형 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F)으로 인하여 생기는 폐렴의 예방

2. 18세 이상의 성인

1) 18세 이상의 성인에서 폐렴 구균(혈청형 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F)으로 인하여 생기는 폐렴의 예방.

2) 18세 이상의 성인에서 폐렴 구균(혈청형 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F)으로 인하여 생기는 침습성질환의 예방

이는 이 약으로 인해 유도된 면역반응에 기초한 것이다.

□ 용법·용량

이 약은 1회 0.5mL을 근육주사한다.

정맥투여, 피내투여 또는 피하투여해서는 안 된다.

영아의 경우 대퇴부 외측면(외측대퇴근)에, 어린이 및 성인의 경우 상완 삼각근 부위에 투여하는 것이 바람직하다. 둔부, 신경 또는 혈관에 투여되지 않도록 주의한다.

1. 6개월 이하의 영아

1) 기초접종: 1회 용량 0.5mL씩 생후 2, 4, 6개월에 3회 주사한다.

2) 추가접종: 12-15개월에 0.5mL을 추가 주사한다.

영아의 경우 약 1~2개월 간격으로 0.5mL씩 3회 주사하고 생후 12-15개월에 추가 주사한다. 보통 생후 2개월에 초회 접종을 하지만, 생후 6주에 접종할 수도 있다. 4번째 접종(추가접종)은 3번째 접종 후에 적어도 2개월이 지난 후에 주사해야 한다.

2. 기초접종을 하지 않은 7개월 이상의 영아 및 어린이

기본 접종 스케쥴을 따르지 못한 영아 및 어린이의 경우는 다음과 같이 주사한다.

1) 7-11개월: 1회 0.5mL씩 3회 주사한다. 처음 2회는 적어도 1개월 간격을 두며 세 번째는 생후 12개월 이후에 두 번째 접종과 2개월의 간격을 두고 주사한다.

2) 12-23개월: 1회 0.5mL씩 2회 주사하며 접종간격은 2개월로 한다.

3) 24개월-만17세: 0.5mL를 1회 주사한다.

기초접종을 하지 않은 7개월 이상의 영아 및 어린이에 대한 접종 스케쥴에 의해 유도된 면역반응은 이 백신으로 기초접종 및 추가접종 4회 투여 (2, 4, 6, 12~15개월)를 완료한 어린이과 비교했을 때 몇몇 혈청형에서 항체 농도가 낮게 나타날 수 있다. 24개월~만5세 (72개월 미만) 어린이에서의 접종은 이 약의 3회 기초접종 투여 스케쥴(2, 4, 6개월)과 비교했을 때 몇몇 혈청형에서 항체 농도가 낮게 나타날 수 있다. 이러한 낮은 항체 반응의 임상적 관련성은 알려진 바 없다.

3. 기존에 프리베나를 접종받은 영아 및 어린이에서 이 약으로의 전환 접종 (Transition Schedule)

프리베나를 1회 이상 투여받은 영아 및 어린이는 이 약으로 전환하여 접종 스케쥴을 완료할 수 있다.
프리베나로 예방접종을 완료한 어린이는 6가지 추가혈청형 (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A)에 대한 면역반응을 유도하기 위해 생후 15개월 ~만5세 (72개월 미만)에 이 약을 1회 투여 받을 수 있다. 이 추가 (보강) 접종은 프리베나 마지막 투여 후 적어도 2개월 간격을 두고 투여한다.
기존에 프리베나를 접종받은 영아 및 어린이에서 이 약으로의 전환 접종 스케쥴(Transition Schedule)에 의해 유도된 면역반응은 이 약의 4회 투여 (2, 4, 6 및 12~15개월)와 비교했을 때 6가지 추가혈청형의 항체 농도가 낮게 나타날 수 있다. 이러한 낮은 항체 반응의 임상적 관련성은 알려진 바 없다.
프리베나를 1회 이상 투여받은 만5~17세의 어린이 및 청소년은 이 약을 1회 투여받을 수 있다. 이 접종은 프리베나 마지막 투여 후 적어도 2개월 간격을 두고 투여한다.
4. 18세 이상의 성인
이 약을 1회 0.5mL을 주사한다.
이 약의 후속 투여를 통한 재접종의 필요성은 확립되지 않았다.

□ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
<생략>
2. 약물유해반응
모든 연령군에서 임상시험 또는 시판 후 경험에서 보고된 약물유해반응은 신체부위 및 빈도에 따라 다음과 같다. 빈도에 대한 정의는 다음과 같다.

매우 흔함 : ≥10%, 흔함 : ≥1% 및 <10%, 흔하지 않음 : ≥0.1% 및 <1%, 드물게 : ≥0.01% 및 <0.1%, 매우 드물게 : <0.01%

1) 임상시험에서의 약물유해반응
(1) 생후 6주 이상부터 만5세 (72개월 미만)까지의 영아 및 어린이
<생략>
(2) 만6세부터 만17세까지의 어린이 및 청소년
<생략>
특수 환자 집단에 대한 추가정보
겸상적혈구 질환, HIV 감염 또는 조혈모세포이식이 있는 소아와 청소년은 유사한 약물유해반응 빈도를 보였지만, 예외적으로 두통, 구토, 설사, 발열, 피로, 관절통, 근육통은 매우 흔하게 나타났다.

(3) 18세 이상의 성인
18~101세의 91,593명의 성인을 대상으로 한 7개의 임상시험에서 이 약의 안전성이 평가되었다.
총 48,806명의 성인에게 이 약이 투여되었으며 그 중 50~64세는 2,616명 (5.4%), 65세 이상은 45,291명 (92.8%)이었다. 7개 임상시험 중 1개 임상시험에서는 이전에 23가 폐렴구균 폴리사카라이드 백신을 투여 받은 적이 없으나, 이 약을 투여받은 18-49세 성인군(899명)을 포함한다. 이 중 최근 이 약 투여 전 3년 이내에 23가 폐렴구균 폴리사카라이드 백신을 투여받은 사람은 1,916명이었으며 46,890명은 이전에 23가 폐렴구균 폴리사카라이드 백신을 투여받은 적이 없었다
연령이 높을수록 약물유해반응의 빈도가 낮은 경향이 있었는데, 젊은 성인에 비해 65세 초과의 성인(이전 폐렴구균 백신 투여 여부와 상관 없이)에서 이상반응이 더 적게 보고되었고 일반적으로 18-29세 성인에서 약물유해반응이 가장 흔하게 나타났다.

전반적으로, 빈도는 모든 연령군에서 서로 유사하였으나, 예외적으로 구토는 18-49세 연령군에서 매우 흔하게 나타났고 (1/10 이상), 50세 초과의 연령군에서는 흔하게 나타났으며(1/100 이상에서 1/10 미만), 발열은 18-29세 성인에서 매우 흔하게 나타났고, 모든 다른 연령군에서는 흔하게 나타났다. 중증의 접종부위 통증/압통 및 중증의 팔 운동 제한은 18-39세 성인에서 매우 흔하게 나타났으며, 모든 다른 연령군에서는 흔하게 나타났다.

○ 임상시험 시 보고된 약물유해반응
6건의 임상시험에서 매 백신 접종 후 14일 동안, 나머지 시험에서는 7일 동안 매일 국소반응 및 전신반응을 수집하였다. 다음의 약물유해반응 빈도는 이 약의 성인에 대한 임상시험에 기초하였다:

기관계	매우 흔하게 ≥ 1/10	흔하게 ≥ 1/100, < 1/10	흔하지 않게 ≥ 1/1000, < 1/100
신경계	두통		
위장관계	설사, 구토(18-49세의 성인)	구토(50세 이상의 성인)	구역
피부 및 피하 조직	발진		
근골격계 및 결합조직	새로운/악화된 전신 관절통, 새로운/악화된 전신 근육통		
전신 및 접종부위	오한, 피로, 접종부위 홍반, 접종부위 경화/종창, 접종부위 통증/압통(중증의 접종부위 통증/압통은 18세-39세의 성인에서 매우 흔하게 나타남), 팔 운동제한(중증의 팔 운동 제한은 18세-39세의 성인에서 매우 흔하게 나타남)	발열	접종부위에 한정된 림프절병증
면역계			안면부종, 호흡곤란, 기관지경련을 포함한 과민반응
대사 및 영양	식욕감퇴		

전반적으로, 이전에 폐렴구균 폴리사카라이드 백신을 투여받은 성인에게 이 약 투여 시 보여진 약물유해반응의 빈도는 유의하게 다르지 않았다.

특수 환자 집단에 대한 추가정보
HIV 감염 성인 환자는 유사한 약물유해반응 빈도를 보였다. 예외적으로 발열, 구토는 매우 흔하게, 구역은 흔하게 나타났다.
조혈모세포이식 성인은 유사한 약물유해반응 빈도를 보였다. 예외적으로 발열과 구토는 매우 흔하게 나타났다.

<생략>

3. 일반적 주의
1) 일반적 주의
(1) 모든 주사용 백신과 마찬가지로, 백신 투여 후 드물게 발생하는 아나필락시성 반응에 대비하여 적절한 의학적 처치 및 관리가 항상 가능해야 한다.
(2) 투여에 대한 잠재적인 유익성이 위험성을 명백히 상회하지 않는다면 근육주사가 금기되어 있는 혈소판 감소증 또는 기타 혈액응고 장애가 있거나 항응고 요법을 받고 있는 영아, 어린이 및 성인에게 이 백신을 투여해서는 안 된다.
(3) 이 약은 이 약에 포함된 폐렴구균 혈청형에 대해서만 예방효과가 있으며, 다른 미생물에 의한 침습

성 질환, 폐렴, 중이염은 예방하지 않는다. 다른 백신과 마찬가지로, 이 약은 이 약을 투여받은 환자에 대해 폐렴구균에 의한 질환으로부터 100% 예방하지 않을 수도 있다.
(4) 면역억제요법을 받고 있거나 유전적 결함, HIV감염, 기타 요인으로 인해 면역 반응이 손상된 사람의 경우 능동면역에 있어 항체반응이 감소될 수 있다.
(5) 겸상적혈구 질환, HIV감염 또는 조혈모세포이식 환자에 대한 안전성 및 면역원성 자료는 제한적이다. 이외의 다른 면역기능이 손상된 사람(예를 들면 악성종양, 신증후군)에 대한 이 약의 안전성 및 면역원성 자료는 아직 없으며, 이들에 대한 백신접종은 개개인에 대하여 신중히 고려해야 한다.

2) 생후 6주 이상부터 만5세 (72개월 미만)까지의 영아 및 어린이
(1) 임상시험결과, 이 약은 이 약에 포함된 13개 혈청형 모두에 대한 면역반응을 유도하였다. 추가접종 이후 혈청형 3에 대한 면역반응은 기초접종 때 보여진 정도보다 높지 않았다. 이러한 결과와 혈청형 3의 면역 기억 유도에 대한 임상적 관련성은 알려진 바 없다.
(2) 혈청형 1, 3, 5에 대한 기능적 항체 반응자 비율 (OPA titer ≥1:8)은 높았다. 그러나 OPA 기하평균 titer는 추가된 나머지 백신혈청형에 비해 낮았다. 이러한 결과와 예방효과에 대한 임상적 관련성은 알려진 바 없다.
(3) 겸상 적혈구 질환을 가진 소아에게 프리베나 투여 시, 인정할만한 면역반응을 유도한다는 것이 제한적으로 입증되었으며, 안전성 프로파일은 건강한 소아에서 관찰된 것과 유사하였다.
(4) 2세 미만의 영아 및 어린이는 나이에 적합한 접종 일정에 따라 이 약을 투여하도록 한다. 겸상적혈구질환, 무비증, HIV감염, 만성질환 또는 면역손상으로 폐렴 구균에 의한 침습성 질환에 고위험군인 생후 24개월 이상 소아에서, 폐렴구균접합백신으로 23가 폐렴구균 폴리사카라이드 백신의 사용을 대체할 수는 없다. 이전에 이 약을 접종받은 고위험의 생후 24개월 이상의 소아는 필요할 때마다 23가 폐렴구균 폴리사카라이드 백신을 투여하여야 한다. 이 약과 23가 폐렴구균 폴리사카라이드 백신의 투여간격은 8주 이상이어야 한다. 이전에 이 약을 접종받지 않은 어린이 또는 이 약을 접종받은 어린이에 대한 23가 폐렴구균 폴리사카라이드 백신의 투여가, 이 약의 추후 접종에 대한 저반응성을 가져올 수도 있다는 것을 보여주는 자료는 없다.
(5) 극미숙아(임신기간이 28주 이하), 특히 이전에 호흡 부전의 병력이 있는 극미숙아에 대한 기초 접종 시, 무호흡이 나타날 위험성이 있으므로, 48~72시간 동안의 호흡 모니터링을 고려해야 한다. 극미숙아의 백신 접종에 대한 유익성이 크므로 백신 접종을 중단 또는 연기해서는 안 된다.
(6) 백신 혈청형에 의한 중이염 예방효과는 침습성 질환에 대한 예방효과보다는 실질적으로 낮을 것으로 예상된다. 또한 중이염은 이약에 포함되어있는 폐렴구균혈청형이 아닌 다른 많은 미생물에 의해 발생될 수 있기 때문에, 모든 중이염에 대한 예방효과는 낮을 것으로 예상된다.
(7) 발작 장애 또는 열성 발작의 병력이 있는 소아 및 백일해 백신(whole cell)과 함께 이 약을 동시에 투여 받는 모든 소아에게 해열제 치료를 시작해야 한다.

3) 만6세 이상부터 만17세까지의 어린이 및 청소년
만 6~17세까지의 어린이 및 청소년에서 폐렴구균질환 발현율은 낮으나, 기저 동반이환을 가진 경우 이환율 및 사망률이 증가된다. 592명의 어린이 및 청소년을 대상으로 한 공개시험에서, 폐렴구균감염에 걸리기 쉬운 천식을 동반한 사람은 17.4%가 포함되어 있었으며, 이 약은 이 약에 포함된 13개 혈청형 모두에 대한 면역반응을 유도하였다.

4) 특수환자집단
(1) 미숙아
생후 2, 4, 6개월의 기초접종 스케줄로 미숙아에 대한 면역반응을 평가하는 임상시험은 수행되지 않았다.

생후 2, 3, 4 개월 (기초접종) 및 12개월 (추가접종)의 스케줄로 미숙아 (임신기간 평균 31주. 범위 26-36주) 및 만삭아 (임신기간 평균 39주, 범위 37-42주) 각각 약 100명에 대한 임상시험을 수행하였다. 미숙아 및 만삭아에서의 면역반응은, 기초접종 1개월 후 폐렴구균 폴리사카라이드 IgG-결합 항체농도가 0.35 ug/ml 이상에 도달한 피험자 수로 비교하였다 (WHO 가이드라인에 따라 프리베나 13주와 프리베나(7가)의 면역원성 비교 시에 사용된 방법)

혈청형 5 (71.7%), 6A (82.7%), 6B (72.7%)을 제외하면, 85% 이상의 피험자가 기초접종 1개월 후 각 혈청형에 대해 0.35 ug/ml 이상의 IgG 결합 항체농도에 도달하였다. 3개 혈청형의 경우, 미숙아 중의 반응자 비율이 만삭아에 비해 유의하게 낮았다. 추가접종 약 1개월 후에는 혈청형 3을 제외하면, 모든 혈청형에서 위 기준에 도달한 피험자수가 97% 이상이었다. 혈청형 3의 경우, 미숙아에서 71%, 만삭아에서 79%였다. 미숙아에서 면역학적 기억이 모든 혈청형에 대해 유발되는지는 명확하지 않다.

일반적으로, 미숙아에서의 혈청형 특이적 IgG GMC는 만삭아보다 낮았다. 기초접종 후의 OPA GMT는 미숙아와 만삭아에서 서로 유사하였으며, 혈청형 5에 대해서는 미숙아에서 더 낮았다. 추가접종 후의 OPA GMT는 기본 접종 후에 비해, 유사하거나, 4개 혈청형 (4, 14, 18C, 19F)에 대해서는 낮았다. 또한, 추가접종 후 OPA GMT는 기초접종 후에 비해, 미숙아에서는 13개 중 6개 혈청형에 대해 통계학적으로 유의하게 높았던 데 비해, 만삭아에서는 13개 중 10개 혈청형에 대해 높았다.

(2) 겸상적혈구 질환이 있는 소아 및 청소년
프랑스, 이탈리아, 영국, 미국, 레바논, 이집트, 사우디아라비아에서 수행된 공개투여, 단일군 시험에서 이 약을 6개월 간격으로 2회 접종하였다. 6세 이상, 18세 미만의 겸상적혈구 질환 환자로, 시험참여 최소 6개월 전에 1회 이상의 23가 폐렴구균 폴리사카라이드 백신을 접종받았던 소아 및 청소년을 대상으로 하였다.
첫 백신 접종 후, 이 약은 항체 반응을 유도하였으며 (IgG GMC 및 OPA GMT로 측정), 백신접종 이전과 비교 시 통계학적으로 유의하게 더 높았다. 두 번째 접종 후의 면역 반응은 첫 접종 이후와 유사하였다. 두 번째 접종 1년 후 항체 수준은 (IgG GCM 및 OPA GMT로 측정) 첫접종 이전과 수치가 유사했던 혈청형 3, 5에서는 제외하면, 모두 이 약의 첫 접종 이전보다 높은 수준으로 유지되었다

(3) HIV 감염 성인환자
18세 이상의 HIV 감염 성인 (CD4 ≥200 cells/μL, 바이러스 부하 <50,000 copies/mL, 활동성 AIDS 관련 증상이 없는 경우)으로서, 최소 6개월 이전에 23가 폐렴구균 폴리사카라이드 백신 접종경험이 있는 환자를 대상으로, 이 약을 3회 (임상 참여 시, 첫 회 접종 6개월 후 및 12개월 후) 접종하는 임상시험이 실시되었다.

각 접종 약 1개월 후에 면역반응을 평가하였고, 231-255명이 평가 가능하였다. 첫 접종 후, 이 약은 항체 반응을 유도하였으며 (IgG GMC 및 OPA GMT로 측정), 백신 접종 이전과 비교 시 통계학적으로 유의하게 더 높았다. 두 번째 및 세 번째 접종 후의 면역 반응은 첫 접종 후와 유사하거나 더 높았다. 이전에 23가 폐렴구균 폴리사카라이드 백신 접종경험이 있는 환자는 1회인 경우가 162명, 2회인 경우 143명, 2회 초과인 경우 26명이었다. 2회 이상 23가 폐렴구균 폴리사카라이드 백신 접종경험이 있는 환자에서도, 1회 접종경험이 있는 환자와 비교 시 유사한 면역 반응을 나타내었다.

(4) HIV 감염 소아 및 성인환자 (이전 폐렴구균 백신 투여 경험이 없는 경우)
HIV 감염 소아 및 성인 (CD4 ≥200 cells/μL, 바이러스 부하 <50,000 copies/mL, 활동성 AIDS 관련 증상이 없는 경우, 이전에 이 약 3회 접종으로 폐렴구균 백신 투여 경험이 없는 경우)을 대상으로 임상

시험을 수행하였다. 일반적 권고에 따라, 이후 23가 폐렴구균 폴리사카라이드 백신이 1회 접종되었다. 이 약은 1개월 간격으로 접종하였다. 면역반응은 각 백신접종 약 1개월 후에, 259-270명의 평가가능한 피험자에서 평가하였다. 첫 접종 이후, 이 약은 항체반응을 유도하였으며 (IgG GMC 및 OPA GMT로 측정), 백신 접종 이전과 비교 시 통계학적으로 유의하게 더 높았다. 두 번째 및 세 번째 접종 후의 면역반응은 첫 접종 후와 유사하거나 더 높았다

(5) 조혈모세포 이식
조혈모세포를 이식받은 소아 및 성인 (2세 이상. 림프종 및 골수종의 경우 기저질환에 대해 혈액학적으로 완전완화 또는 매우 경과가 좋은 부분완화 상태인 경우), 이 약을 최소 1개월 간격으로 3회 접종받았다. 첫 접종은 조혈모세포이식 후 3-6개월 이내에 투여받았다. 4번째 접종 (추가접종)은 3번째 접종 6개월 이후에 투여받았다. 일반적 권고에 따라, 이 약 4번째 접종 이후 23가 폐렴구균 폴리사카라이드 백신이 1회 접종되었다. 면역반응은 각 백신접종 약 1개월 후에, 168-211명의 평가가능한 피험자에서 평가하였다. 각 접종 이후, 이 약은 항체반응을 유도하였다. 4번째 접종 이후 3번째 투여와 비교 시 모든 혈청형에 대해 면역반응이 유의적으로 더 증가하였다. 이 시험에서는 기능적 항체반응 (OPA titer)는 측정되지 않았다.

5) 운전 및 기계조작에 대한 영향
운전 및 기계 사용에 대한 이 약의 영향은 없거나 무시할 수 있다.
그러나, 2. 약물이상반응 항의 일부 약물이상반응들이 운전 및 기계조작에 일시적으로 영향을 미칠 수 있다.

4. 상호작용
<생략>

7. 고령자에 대한 투여
이 약은 고령자에 투여 시 안전하며 면역원성이 있다.
7개의 임상시험에서 이 약을 투여받은 48,806명의 성인 중에서 65~74세의 고령자는 30,793명 (63.1%)였으며 75세 이상의 고령자는 14.498명 (29.7%)이었다. 65~74세의 고령자와 75세 이상의 고령자 간에 임상적으로 유의한 안전성 또는 면역원성 차이는 없었다. 다만, 65세 이상에서 이 약의 항체반응은 50-59세의 항체반응과 비교하여 낮았다.

<생략>

(붙임 2) 안전성·유효성 검토요약 보고서

○ 관련규정

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시) [별표1] II. 자료제출의약품 2) 당해품목 허가변경 1.2 새로운 효능·효과 및 용법·용량

자료번호 / 구분	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)														
효능효과	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○
용법용량	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	×	△	×	○	×	○	○
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○
면제사유																																				

○ 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(기타 WHO 가이드라인 및 공정서 수재내용 등의 자료 등)

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료(천연물과의 동질성을 확인 할 수 있는 자료 등)

<안전성 유효성 검토 요약(생물의약품)>

[심사자 종합 검토의견]

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」의 규정에 따른 요건 및 자료제출범위에 타당한 임상시험성적에 관한 자료를 검토하였으며 신청사항은 타당하다고 사료됨

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 성인 적응증은 기허가 백신 23vPS와의 면역원성 비교시험을 실시하였으며 추가적인 대규모 유효성 입증시험을 실시할 예정임

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

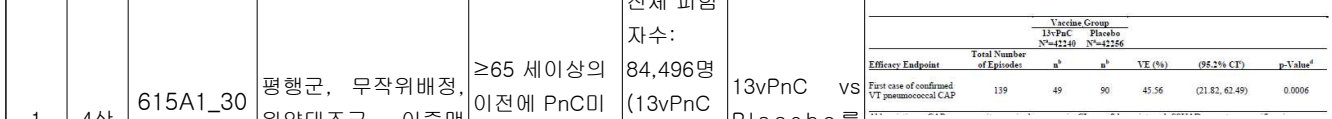
- 소아폐렴 적응증 추가시 제출한 자료로 갈음

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

- 임상시험성적자료 : 3상 임상자료 3건, 4상 임상자료 1건

연번	단계	시험번호	디자인	대상질환	피험자수 (N)	용법용량	결과
1	4상	615A1_3006	평행군, 무작위배정, 위약대조군, 이중맹검, 단기관 시험	≥65 세이상의 이전에 PnC미접종자를 대상으로 함	전체 피험자수: 84,496명 (13vPnC n=42,240, Placebo n=42,256)	13vPnC vs Placebo를 단회투여	**유효성** 일차유효성평가변수: 확인된VT폐렴구균CAP 139건중 13vPnC n=49, P n=90(VE 45.56%, p=0.0006)  이차유효성평가변수: 1) 확인된NB/NI폐렴구균VT CAP 93건중 13vPnC n=33, P n=60(VE 45%, p=0.0067) 2) VT IPD 35건 중 13vPnC n=7, P n=28(VE 75%, p=0.0005) **안전성** 7일이내 국소, 전신 모두 위약대비 빈번한 보고를 보임(중증사례에서는 통계적유의성없음)

Efficacy Endpoint	Total Number of Episodes	Vaccine Group 13vPnC N°=42240 n[b]	Placebo N°=42256 n[b]	VE (%)	(95.2% CI)	p-Value[d]
First case of confirmed VT pneumococcal CAP	139	49	90	45.56	(21.82, 62.49)	0.0006

							28일이내 이상반응(홍반,통증,가려움및부종) 및 근육통증 13vPnC가 통계적으로 유의하게 높음 사망: 두군의 차이를 보이지 않음 SAE: 두군간 차이 없으며 시험백신과 관련된 보고 없음
2	3상	6115A1-3002(B1851021)	3상. 공개시험, 단일군	≥6세 HIV 감염환자. 폐렴백신 투여경험 없음	≥ 6 세 : 301명 6-18세 : 150명 ≥ 18 세 : 151명	13vPnC 3회 투여, 이후 23vPS 1회 투여 (각 투여는 약 1개월 간격)	**면역원성** • 2차투여vs3차투여: GMFR범위 0.99~1.110 • OPA GMT의 경우 GMFR은 1.1~1.7. 13중 혈청형14를 제외한 모든 혈청형에서 3차투여후 더 높게 나타남. • 위와 같은 면역원성 양상은 소아 및 성인 하위집단에서 동일한 양상을 보임 • 1차, 2차, 3차 및 23vPS투여후 투여전과 비교시 GMFR은 비슷하거나 찻수가 많을수록 약간 상승하나 크게 차이를 보이지 않음 **안전성** 국소반응:통증이 가장 빈번, 부종 발적순으로 나타남. 전신반응: 가장 빈번하게 보고된 전신반응은 근육통(55.8~42.4%), 피로(53.5~36.1%) 및 두통(50.5~32.2%)순으로 나타남. 지속기간은 7일 미만 이상반응: 소아연령대에서 더 빈번이 발생. SOC 분류기준으로 감염이 가장 빈번한 AE, 시험약과 관련된 SAE는 보고되지 않음 (HIV성인에서 발열: 17.9, 11.4, 11% ; 구토: 7.7, 10.1, 9.5%)_매우흔하게의 기준은 10%이상
3	3상	6115A1-3003(B1851022)	3상, 공개투여 시험	≥2세 조혈모세포이식 환자	≥ 2 세 : 247명 2-18세 : 59명 ≥ 18 세 : 188명	HSCT이후 3-6개월 :13vPnC 4회 접종, 이후 23vPS 1회접종 13vPnC : 1-3회 접종(1개월 간격), 4차 접종(3차 접종 후 약6개월) 23vPS : 13vPnC 4차 접종 1개월 후	**면역원성** • 모든 연령군에서 1차 투여전에 비해 3차 투여후 1개월후 모든 혈청형(GMFR>1에 대해 양측, 95% CI하한)에 대한 IgG GMC에서 통계적으로 유의미하게 증가함 • 1차투여전에 비해 4차투여후 유의미하게 증가, 23vPS 투여후 1개월후 통계적으로 증가 **안전성** • 국소반응은 경증에서 중등도 였으며 모든 연령군에서 4차투여후 가장 높음. • 가장 빈번한 국소반응: 통증(74.3%, 75.3%, 72.3%, 79%), 이후 발적 및 부종 • 전신반응은 피로, 근육통, 두통순으로 나타났으며 38도이상의 발열은 기초접종시는 낮았으나 4차후 증가(17.7%) • 국소 및 전신반응 연령별 발생 차이는 크지 않음
4	3상	6096A1-3014 (B1851013)	3상, 공개투여, 단일군	≥6세~<18세 SCD 소아환자, 1회 이상의 이전 23vPS 투여 경험	n= 158명	13vPnC 2회 투여, 6개월 간격	**면역원성** • 접종 완료 1년후 면역원성 추적조사임. • 모든혈청형에서 1,2차 투여후 1개월후 IgG보다 1년후 IgG가 낮음 • OPA의 GMT의 경우는 혈청형 3을 포함하여 모든 혈청형에 대하 투여전보다 높게 유지됨.

6.1.2. 검토의견

- 65세이상에서 프리베나13주 또는 위약대조약 접종군에서 백신의 유효율을 평가한 결과 유효성이 입증되었으며 18-49세와 50-59세 피험자가 60-64세 피험자에 비해 OPA 항체의 GMT가 더 높았음을 보이는 임상시험결과 보고서는 기제출된 바 있음

6.2. 가교자료

- 해당사항 없음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 허가현황 제출

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 프로디악스-23과 비교표 제출