안전성·유효성 심사결과

(□최초, □■변경)

2013 년 10 월 28 일

담당자	연구관	과 장
전형옥	손경희	홍성화

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	한국화이자제약(주)	② 문서번호	20130132130 (프리베나13주)
③ 제 품 명	프리베나13주	④ 구분	의약품, 수입, 전문, 631

⑤ 원료약품분량 (주성분)

배합목적	원료명	활성물질용량	규 격	분 량	단 위	비고
주성분	정제폐렴구균폴리사카라이드(혈청형 1,3,4,5,6A,6B,7F,9V,14,18C,19A,19F,23F)-디프테리아CRM197 단백질접합체(균주:S.pneumoniae strains(혈청형 1,3,4,5,6A,6B,7F,9V,14,18C,19A,19F,23F),C.diphtheriae C7(β197) strains)		별첨규격(전과동)	62.8	마이크로그램	혈청형 1,3,4,5,6A,7F,9V,14,18C,19A,19F,23F 각 2.2㎍+혈청형 6B 4.4㎍+CRM197단백질32㎍
부형제	염화나트륨		USP	4.25	밀리그램	
등장화제	인산알루미늄	알루미늄 만 0.125	별첨규격(전과동)	0.125	밀리그램	
부형제	호박산		NF	0.295	밀리그램	
부형제	폴리소르베이트 80		NF	0.1	밀리그램	
용제	주사용수		USP	적량	밀리미터	
첨부물	1회용주사침		별첨규격(전과동)	1	개	

⑥ 성 상	진탕하면 백색의 균등한 현탁액이 충진된 무색투명한 프리필드시린지
⑦ 신청효능·효	1. 생후 6주 이상부터 만17세 까지의 영아, 어린이 및 청소년

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

과	①생후 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 ②생후 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. 2. 18세 이상의 성인 1) 50세 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. 성인에게 이 약 접종 후 침습성 질환이나 폐렴구균성 폐렴의 감소를 입증한 대조임상은 없다.
⑧ 신청용법・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, 12~15개

	월)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 투여 받을 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.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 동결을 피하여 냉장보관 (2~8℃), 제조일로부터 24개월
⑩ 기원 및 개발경위	1. 성인연령확대 (만18세 이상) 2. 사용상 주의사항 기타 사항 문구 수정
⑪ 약리작용기전	항원 항체반응
⑫ 국내외 사용현황	• 2009.12.16일자 EU허가, 2010.02.24.일자 US허가 • 이번 신청사항 EMA 허가 : 2013.07.09
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전청고시 제5조제2항 및 [별표 1] II. 자료제출의약품 중 2) 당해품목 허가변경(1.새로운 효능·효과, 2. 새로운 용법·용량)
⑭ 검토결과	시정적합
<참고사항>	

붙임 1. 시정사항

붙임 2. **안전성・유효성 검토요약 보고서**

<붙임 1> 시정사항

사용상 주의사항에 “11. 기타”항에서,

“또한, PPV23 기접종 성인을 대상으로 한 임상시험에서, 2차로 PCV13 또는 PPV23을 투여했을 때, PPV13을 투여한 경우에서 PPV23 투여한 경우보다 우수한 기능적 항체반응이 유도되었다.”를 “또한 PPV23 기접종 성인을 대상으로 미국과 스웨덴에서 실시된 임상시험에서, PCV13 또는 PPV23을 1차 투여하고 2차로 PCV 13을 투여했을 때, 1차에서 PCV13을 투여한 경우가 PPV23 투여한 경우보다 우수한 기능적 항체반응이 유도되었다.”로 시정하시기 바랍니다.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ **관련규정:** 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전청 고시 제23조제1항 및 [별표 1] Ⅱ. 자료제출의약품 중 2) 당해품목 허가변경(1.새로운 효능효과, 2.새로운 용법용량)

<제출자료의 범위; [별표 1] Ⅱ.자료제출의약품, 1.새로운 효능·효과, 2. 새로운 용법·용량 >

	자료번호	기원	물리화학적 성질	안정성			독성									약리			임상		외국현황	국내현황
				장기	가혹	가속	단회	반복	유전	생식	발암	기타독성				효력	일반약리	ADME	임상	가교		
												국소	의존성	항원성	면역							
1. 새로운 효능·효과 2. 새로운 용법·용량	자료범위	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	○	×	○	○
	제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	×

○ 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 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

9. 생물학적 동등성 시험에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 시정적합

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

프리베나13주는 2010년 3월 19일 귀처에서 허가받아 시판 중에 있는 폐렴구균 단백접합 백신입니다.

아래 사항에 대한 변경허가를 신청합니다.

<안전성 유효성 심사 필요항목>

1. 성인 침습성 질환 (현재 50세 이상)에 대한 사용연령 확대 (18~49세 추가)
2. 23가 폴리사카라이드 백신과 프리베나 13주 교차 투여 시 항체 반응에 대한 안내 문구 조정 (사용상주의사항)

<기준 및 시험방법 심사 필요항목>

3. 주성분 별규 시험방법 변경-혈청형 3의 정제폐렴구균폴리사카라이드와 디프테리아무독성변이체씨알엠(CRM_{197}) 단백질 접합체에 대한 유리 당류함량시험 방법 (디옥시콜산 결합) [별규 항목 2.8.4.2]

<안전성 유효성 심사 필요항목>

1. 성인 침습성 질환 (현재 50세 이상)에 대한 사용연령 확대 (18~49세 추가)

현재 50세 이상에 대해 허가되어 있는 '침습성 질환'에 대한 예방효과를 18~49세의 젊은 성인 대상으로도 확대하고자 합니다.

해당 확대는 임상시험 (6115A1-004 (B1851019)) 결과, '18-49세 성인 (Cohort 3)' 에 대한 면역원성이 기허가된 성인 연령 (Cohort 1)과 비교시 비열등함이 입증되었고, 안전성 역시 수용할 수 있는 수준이었음을 근거로 하며, 2013년 7월 9일 유럽 허가당국에서 허가되었습니다.

[임상시험 요약]

시험번호	시 험 국가	시험목적 (평가변수)	접 종 백신	평가항목	백신접종 대상연령군
6115A1 -004 Cohort 3 (B1851019)	미국	- 1차 : 백신접종 1개월 후에 혈청형 특이적 기능성 폐렴구균 항체 분석방법(OPA) 역가를 통해 측정된, 18-49세 연령군에서 13vPnC의 13가지 혈청형에 대한 면역반응이 60-64세 연령군에서 13vPnC에 대한 면역반응에 비해 열등하지 않음을 입증 - 기타 : 임상시험 보고서 참조 - 안전성 : · 국소 반응, 전신 반응, 이상반응의 발생률로 측정된 13vPnC의 안전성 프로파일의 수용 가능성 평가	프 리 베 나13주 (13vPnC) (1회접종)	OPA 및 IgG 1) Day 1 백신 접종이전 2) 백신접종 1개월 후 3) 백신접종 1년 후	18-49세 총 899명 19~29세: 300명 30~39세: 298명 40~49세: 301명

* 시험 디자인 -참고 사항
: 기존 성인 허가의 근거가 된 코호트 1 (60-64세), 코호트 2 (50-59세) 시험은 23vPS 백신과 비교하였으나, 젊은 성인 (18-49세. Cohort 3)에 대해서는 23vPS 사용이 허가되어 있지 않으므로, Cohort 3은 Cohort 1 과 비교하여 면역원성을 평가하도록 디자인 되었음.

[허가변경 신청사항]
효능효과, 용법용량, 사용상주의사항 참고
상세 변경대비표 참고

[근거자료 1]
1.1. CTD Section 2. summary (한글본 첨부)
1.2. CTD Section 5. Clinical study report (한글 요약본 첨부)
1.3. EU_Approval letter 및 label (SmPC)
1.4. EU_자료제출 증명원

2. 23가 폴리사카라이드 백신과 프리베나 13주 교차 투여 시 항체 반응에 대한 사용상주의사항 안내 문구 조정

해당 내용은 23가 폴리사카라이드 백신 (PPV23)과 프리베나 13주 (폐렴구균단백접합 13가백신 (PCV13))를 다양한 방법으로 교차 투여하여, 기능적 항체 반응을 평가한 몇 건의 임상시험 자료를 근거로 사용상 주의사항에 추가되었습니다. (변경허가: 2013.7.2)

.

단, 현 허가사항에는 2건의 임상시험들의 조건과 결과가 부정확하게 혼재되어 있고, 실제 치료

일선으로부터 사용 중에 허가된 '효능효과' 와 불일치하는 정보로 많은 질문을 받고 있는 부분이 있어, 해석과 적용상의 혼란을 줄이기 위해 문구를 조금 조정하고자 합니다. 또한 기제출된 임상시험 자료 중에서, 추가 안내했을 때 실제 치료일선에서 더 명확히 참고할 수 있는 정보(PPV23 기접종 환자에 대한 내용)가 있어, 이를 추가하고자 하니 선처를 부탁드립니다.

기허가 사항	변경 신청사항
2) 미국에서 실시된 23가 폴리사카라이드 백신 접종경험이 없는 60~64세의 건강한 성인을 대상으로 폐렴구균단백접합 13가백신 (PCV13)과 23가 폴리사카라이드백신(PPV23)의 교차접종에 대한 임상시험에서, PCV13를 초회 투여한 후 PCV13 또는 PPV23을 2차 투여하면 PPV23을 초회투여하고 PPV23 또는 PCV13을 후속 투여한 경우보다, 우수한 기능적 항체 반응이 유도되었다	2) 미국에서 실시된 23가 폴리사카라이드 백신 접종경험이 없는 60~64세의 <삭제> 성인을 대상으로 폐렴구균단백접합 13가백신 (PCV13)과 23가 폴리사카라이드백신 (PPV23)의 교차접종 순서에 대한 임상시험에서, PCV13를 초회 투여한 후 <삭제> PPV23을 2차 투여하면 PPV23를 단회 투여한 경우보다 통계학적으로 유의하게 높거나 비열등한 기능적 항체 반응 (OPA antibody titer)이 유도되었다. 또한, PPV23 기접종 성인을 대상으로 한 임상시험에서, 2차로 PCV13 또는 PPV23을 투여했을 때, PPV13을 투여한 경우에서 PPV23 투여한 경우보다 우수한 기능적 항체반응이 유도되었다.

[근거자료 2] 프리베나13과 PPV23 교차투여 문구조정 신청_상세 설명자료

* 참고 : 기제출된 2종의 임상시험 자료 전문은 제출하지 않음.

2. 23가 폴리사카라이드 백신과 프리베나 13주 교차 투여 시 항체 반응에 대한 사용상주의사항 안내 문구 조정

해당 내용은 23가 폴리사카라이드 백신 (PPV23)과 프리베나 13주 (폐렴구균단백접합 13가백신 (PCV13))를 다양한 방법으로 교차 투여하여, 기능적 항체 반응을 평가한 몇 건의 임상시험 자료를 근거로 사용상 주의사항에 추가되었습니다. (변경허가: 2013.7.2)

.

단, 현 허가사항에는 2건의 임상시험들의 조건과 결과가 부정확하게 혼재되어 있고, 실제 치료일선으로부터 사용 중에 허가된 '효능효과' 와 불일치하는 정보로 많은 질문을 받고 있는 부분

이 있어, 해석과 적용상의 혼란을 줄이기 위해 문구를 조금 조정하고자 합니다. 또한 기제출된 임상시험 자료 중에서, 추가 안내했을 때 실제 치료일선에서 더 명확히 참고할 수 있는 정보(PPV23 기접종 환자에 대한 내용)가 있어, 이를 추가하고자 하니 선처를 부탁드립니다.

기허가 사항	변경 신청사항
2) 미국에서 실시된 23가 폴리사카라이드 백신 접종경험이 없는 60~64세의 건강한 성인을 대상으로	2) 미국에서 실시된 23가 폴리사카라이드 백신 접종경험이 없는 60~64세의 <삭제> 성인을 대상으로
폐렴구균단백접합 13가백신 (PCV13)과 23가 폴리사카라이드백신(PPV23)의 교차접종에 대한 임상시험에서,	폐렴구균단백접합 13가백신 (PCV13)과 23가 폴리사카라이드백신 (PPV23)의 교차접종 순서에 대한 임상시험에서,
PCV13를 초회 투여한 후 PCV13 또는 PPV23을 2차 투여하면 PPV23을 초회투여하고 PPV23 또는 PCV13을 후속 투여한 경우보다, 우수한 기능적 항체 반응이 유도되었다	PCV13를 초회 투여한 후 <삭제> PPV23을 2차 투여하면 PPV23를 단회 투여한 경우보다 통계학적으로 유의하게 높거나 비열등한 기능적 항체 반응(OPA antibody titer)이 유도되었다. 또한, PPV23 기접종 성인을 대상으로 한 임상시험에서, 2차로 PCV13 또는 PPV23을 투여했을 때, PPV13을 투여한 경우에서 PPV23 투여한 경우보다 우수한 기능적 항체반응이 유도되었다.

–

1.2. 약리작용기전

- 일반적인 작용기전을 간단히 설명한다.

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 신청 의약품의 특성을 간단히 기재

해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료 - 해당사항 없음

- 제출 자료 목록을 기재한다.

4. 독성에 관한 자료 - 해당사항 없음

- 제출자료의 요약 또는 개요와 검토 의견만 간략히 기재한다.

5. 약리작용에 관한 자료 - 해당사항 없음

- 제출자료의 요약 또는 개요와 검토 의견만 간략히 기재한다.
- 약리시험결과에 대한 종합적 검토 의견을 작성한다. 효력시험, 일반약리시험 또는 안전성약리시험, ADME에 대한 순으로 기재한다.

5.1. 효력시험

- 효력시험은 가능하면 관련 효능별, 시험항목별로 구분하여 작성하되, 시험모델명, 동물종, 투여경로, 투여용량, 결과 등을 제시하여 작성한다. 필요시 요약표를 작성할 수 있다.

5.2. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 제출자료의 적합성 여부를 판단하고 적합한 자료를 요약한다. 필요시 요약표를 작성할 수 있다.

5.3. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 동물종별, 단회 및 반복투여시, 투여경로, 투여형태, 흡수율, 속도, 초회통과 효과, 규명된 대사체, 대사경로, 대사체의 약물효과, 대사체의 배설경로 등이 포함된 체내동태 평가자료를 기재함.

5.4. 검토의견

6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능・효과 : 18세 이상의 성인에서 폐렴 구균(혈청형 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F)으로 인하여 생기는 침습성질환의 예방
- 신청 용법・용량 : 이 약을 1회 0.5mL을 주사한다.

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

- 임상시험(6155A1-004 시험, Cohort 3요약)

표 1. 6115A1-004 시험, Cohort 3 요약

Study	Country	Study Objectives	Study Vaccine	Timing of Blood Draws	N Vaccinated by Age
6115A1-004, Cohort 3 (B1851019)	United States	Primary Objective: To demonstrate that the immune response to the 13 serotypes in the 13vPnC in the 18 to 49 year-old age group is noninferior to the immune response to 13vPnC in the 60 to 64 year-old age group as measured by serotype specific OPA titers 1 month after vaccination. Safety Objective: To evaluate the acceptability of the safety profile of 13vPnC as measured by the incidence of local reactions, systemic events, and adverse events (AEs). Secondary Objectives: -Noninferiority of % achieving OPA titer ≥LLOQ in cohort 3 relative to cohort 1 -Noninferiority of OPA GMT in each cohort 3 age subgroup (18-29, 30-39, 40-49 years) relative to 13vPnC group of cohort 1 (60-64 years) -To evaluate fold-rise OPA GMT in cohort 3 overall (18-49 years) and in each age subgroup (18-29, 30-39, 40-49 years) relative to cohort 1 (60-64 years) Other Objectives: -To demonstrate that IgG GMCs in cohort 3 overall and in each age subgroup are as immunogenic as IgG GMCs in cohort 1 - To demonstrate that fold rise IgG GMCs in cohort 3 overall and in each age subgroup are as immunogenic as fold rise IgG GMCs in cohort 1 in subset of 100 subjects per group or subgroup -To assess antibody persistence (OPA and IgG) in cohort 3 overall and in each age subgroup 1 year postvax in a subset of 100 subjects per subgroup	13vPnC (1 dose)	OPA and IgG: 1) day 1 prevax 2) ~1 month postvax 3) ~1 year postvax	Age (years): N 18-49: 899 18-29: 300 30-39: 298 40-49: 301

Note: Data for cohort 1 (60 to 64 years of age) and cohort 2 (50 to 59 years of age) are presented in CSR-76149 (5.3.5.1, study 6115A1-004, CSR).
Abbreviations: IgG = immunoglobulin G; N = number of subjects; OPA = opsonophagocytic activity; postvax = postvaccination; prevax = prevaccination

결과

면역원성 결과:

평가가능한 면역원성 집단에 대해 백신접종 1개월 후 혈청형 특이적 OPA GMT를 통해 측정된(일차 목적), 18-49세 연령군(코호트3)에서 13vPnC의 13가지 혈청형에 대한 면역반응은 60-64세 연령군(코호트1)에서 13vPnC에 대한 면역 반응에 비해 열등하지 않았다. 또한, 백신접종 1개월 후 혈청형 특이적 OPA GMT를 통해 측정된(이차 목적) 코호트3에서 각 연령하위군(18-29세, 30-39세, 40-49세)에서 13vPnC의 13가지 혈청형에 대한 면역반응은 코호트1에서 13vPnC에 대한 면역 반응에 비해 열등하지 않았다.

코호트3에서 그리고 코호트3의 각 연령하위군에서 백신접종 1개월 후 혈청형 특이적 OPA GMT를 통해 측정된 면역반응이 혈청형 3을 제외한 모든 혈청형에 대해 코호트1에서 13vPnC를 투여 받은 시험대상자의 반응보다 통계적으로 유의하게 높게 나타났다.

연령하위군에서 일반적으로 OPA GMT가 18-29세 연령하위군의 시험대상자에서 가장 높게 나타났고, 백신접종 1개월 후 그리고 백신접종 1년 후 40-49세 연령하위군에서 가장 낮게 나타나, 연령이 높을수록 면역반응이 낮은 것으로 나타났다.

평가가능한 면역원성 집단에 대해 13가지 혈청형 중 6가지에 대해 코호트3에서 백신접종 1개월 후 OPA GMT(GMFR)의 혈청 특이적 배수 상승을 통해 측정된 면역반응이 코호트1에서 13vPnC를 투여 받은 시험대상자의 반응보다 통계적으로 유의하게 높게 나타났다. 코호트3의 각 연령하위군(18-29세, 30-39세, 40-49)에서 13vPnC에서 백신접종 1개월 후 혈청형 특이적 배수 상승 OPA GMT를 통해 측정된, 13가지 혈청형에 대한 면역반응이 혈청형 8,4,3 각각에 대해 코호트1에서 13vPnC에 대한 면역반응에 비해 통계적으로 유의하게 높게 나타났다.

코호트3과 코호트1에서 백신접종 1개월 후 혈청형 특이적 OPA GMT를 비교하는 분석을 LLOQ 아래로 떨어진 역가에 대해 0.50xLLOQ를 이용하여 반복 실시했을 때, 이 결과가 사전에 명시된 일차 분석에 대해 관찰된 결과와 일치했다: 비열등성 기준이 13가지 모든 혈청형에 대해 만족되었으며, 평가가능한 면역원성 집단에 대해 코호트3에서 통계적인 유의성이 더 높은 반응이 혈청형 3을 제외한 모든 혈청형에 대해 관찰되었다.

코호트3과 코호트1에서 백신접종 1개월 후 혈청형 특이적 OPA GMFR을 비교하는 분석이 LLOQ 아래로 떨어진 역가에 대해 0.50XLLOQ를 이용하여 반복 실시했을 때, 이 결과가 사전에 명시된 이차 분석에 대해 관찰된 결과와 일치했다: 코호트3과 코호트3의 연령하위군을 코호트1과 비교했을 때 여러 혈청형에서 통계적 유의성이 더 높은 반응이 관찰되었다.

백신접종 1개월 후 13가지 모든 혈청형에 대해 코호트3에서 혈청형 특이적 OPA 역가≥LLOQ에 도달한 시험대상자의 비율은 코호트1에서 OPA 역가≥LLOQ에 도달한 시험대상자의 비율에 비해 열등하지 않았다(이차 목적).

평가가능한 면역원성 집단에 대해 백신접종 1개월 후 혈청형 특이적 IgG GMC를 통해 측정된(탐색적 목적) 코호트3에서 13vPnC의 13가지 혈청형에 대한 면역반응이 코호트1의 13vPnC에 대한 면역 반응에 비해 열등하지 않았다. 또한, 평가 가능한 면역원성 집단에 대해 백신접종 1개월 후 혈청형 특이적 IgG GMC를 통해 측정된(탐색적 목적) 코호트3의 각 연령하위군(18-29세, 30-39세, 40-49세)에서 13vPnC의 면역반응이 코호트1에서 13vPnC에 대한 면역반응에 비해 열등하지 않았다.

연령하위군에서 일반적으로 IgG GMC가 18-29세 연령하위군의 시험대상자에서 가장 높게 나

타났고, 40-49세 연령 하위군에서 가장 낮게 나타나, 연령이 많을수록 면역반응이 낮은 것으로 나타났다.

백신접종 1개월 후 혈청형 특이적 IgG GMC 를 통해 측정된, 코호트3을 대상으로 한 13vPnC에 대한 면역 반응은 13가지 혈청형 중 8가지(혈청형1, 4, 6A, 6B, 14, 19A, 19F, 23F)에 대해 코호트1에서의 13vPnC에 대한 반응보다 뚜렷하게 높게 나타났다. 이러한 결과는 코호트3의 18-29세 연령하위군에서도 관찰되었다. 30-39세 연령하위군에서 7가지 혈청형(혈청형4, 6A, 6B, 14, 19A, 19F, 23F)과 40-49세 하위군에서 2가지 혈청형(혈청형 14와 19A)에 대한 면역반응이 코호트1에서 13vPnC를 투여 받은 시험대상자의 반응보다 통계적인 유의성이 더 높게 나타났다.

백신접종 1개월 후 혈청형 특이적 IgG와 혈청형 특이적 배수 상승IgG GMC(GMFR)를 통해 측정된, 코호트3의 13vPnC에 대한 면역반응이 13가지 혈청형 중 4가지(혈청형6B, 14, 19F, 23F)에 대해 코호트1의 13vPnC에 대한 반응보다 뚜렷하게 더 높게 나타났으나, 혈청형 3에 대해서는 뚜렷하게 낮아졌다. 유사한 결과가 코호트3에서 18-29세 연령하위군 (5가지 혈청형에 대한 반응 증가, 2가지 혈청형에 대한 반응 감소)과 30-39세 연령하위군(3가지 혈청형에 대한 반응 증가, 1가지 혈청형에 대한 반응 감소)에서 관찰되었다. 면역반응은 40-49세 연령하위군에서 2가지 혈청형에 대해 코호트 1에서 13vPnC를 투여 받은 시험대상자에서 반응보다 통계적 유의성이 더 높게 나타났다.

코호트3의 각 3가지 연령하위군(18-29세, 30-39세, 40-49세)과 코호트1의 경우, OPA GMT와 IgG GMC는 백신접종 전부터 백신접종 1개월 후까지 증가했으며, 그 이후에 백신접종 1개월 후부터 1년까지 감소했으나, 코호트3의 백신접종 전보다 백신접종 1년 후 더 높은 상태가 유지되었다.

안전성 결과:

백신접종 14일 후 발생한 국소 반응과 전신 사례는 일반적으로 코호트1과 2의 고연령 시험대상자과 비교했을 때 코호트3의 시험대상자에서 더 높은 비율로 나타났다. 코호트3의 연령하위군에서 국소 반응과 전신 사례를 보인 시험대상자의 비율은 가장 어린(18-29세)연령 하위군에서 일반적으로 가장 높게 나타났다. 국소 반응의 평균 기간은 3가지 모든 코호트에서 유사하게 나타났으며, 3.0일을 초과하지 않았다. 전신 사례의 평균 기간은 일반적으로 3가지 코호트에서 유사하게 나타났으며 5.9일을 초과하지 않았다.

백신접종 후 약 1개월 이내에 AE를 보고한 시험대상자 비율은 코호트3(14.3%), 코호트2(11,4%), 코호트1의 13vPnC(17.0%)에서 유사하게 나타났다. 6개월 추적관찰 연락 시점에 AE를 보고한 시험대상자 비율은 코호트2(1.5%)와 코호트1(2.9%)보다 코호트3(0.3%)에서 약간 낮게 나타났다. 백신접종 약 1개월 후 AE를 보고한 시험대상자 비율은 코호트3의 18-29세, 30-39세, 40-49세 연령 하위군에서 유사하게 나타났다. 6개월 추적관찰 연락 시점에 AE를 보고한 코호트3의 시험대상자 수가 너무 적어서 연령 하위군 간의 차이를 평가할 수 없었다. 대부분의 AE는 이 연령 하위군의 성인에서 흔하게 관찰된 질병 및 질환 유형이었다.

관련 있는 AE, 중증 또는 생명을 위협하는 AE 또는 SAE에 대한 보고는 거의 없었으며, 코호트1과 2에 비해 코호트3에서 발생률이 유사하게 나타났다. 코호트3에서 시험 중단을 초래한 사망이나 AE는 없었다.

결론: 18-49세 시험대상자의 면역원성이 60-64세 시험대상자를 대상으로 하는 13vPnC의 면역원성에

비해 열등하지 않았다. 18-29세, 30-39세, 40-49세 시험대상자를 대상으로 하는 13vPnC의 면역원성도 60-64세 시험대상자를 대상으로 13vPnC의 면역원성에 비해 열등하지 않았다. 대부분의 혈청형에 대해18-49세 시험대상자를 대상으로 백신접종 1개월 후 면역 반응은60-64세 시험대상자의 면역반응보다 통계적으로 유의하게 높았으며, 대부분의 혈청형에 대해18-29세, 30-39세, 40-49세 시험대상자를 대상으로 백신접종 1개월 후 면역반응은60-64세 시험대상자의 면역반응보다 통계적으로 유의하게 높았다. 연령하위군에서 일반적으로 18-29세 연령하위군에서 면역반응이 가장 높게 나타났고, 40-49세 연령하위군에서 면역반응이 가장 낮게 나타났다. 1년이 되는 시점에 항체 반응은 18-49세 시험대상자에서 백신접종 전보다 높은 상태를 유지했으며, 13가지 대부분의 혈청형에 대해 60-64세 시험대상자에 비해 높게 나타났다. 18-29세, 30-39세, 40-49세 시험대상자의 경우, 1년이 되는 시점에OPA GMT는 백신접종 전보다 높은 상태를 유지했다. 수용가능한 안전성 프로파일이 18-49세 시험대상자를 대상으로 하는 13vPnC 투여에 대해 입증되었다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 각국 의약품집 수재현황을 기재한다.

프리베나 13은 유럽 EMEA에 2008년 12월 1일 처음으로 품목허가신청되었으며, 미국 FDA에는 2009년 3월 31일 허가신청되었다.

구분	신청사항	유럽 허가사항	미국 허가사항
회사명	한국 화이자제약	Wyeth Lederle Vaccines S.A. Rue du Bosquet, 15 B-1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Wyeth Pharmaceuticals Inc. Philadelphia, PA 19101 US Govt. License No. 3
제품명	프리베나 13	Prevenar 13 suspension for injection	Prevnar 13
주성분	정제폐렴구균폴리사카라이드(혈청형 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F)-디프테리아CRM197단백질접합체	Pneumococcal saccharide conjugated vaccine adsorbed, 13-valent	Pneumococcal 13-valent Conjugate Vaccine [Diphtheria CRM197Protein]
효능·효과	신청내용참조	첨부된 EU Labeling 참조	첨부된 US Labeling 참조
용법·용량	신청내용참조	첨부된 EU Labeling 참조	첨부된 US Labeling 참조
사용상의 주의사항	신청내용참고	첨부된 EU Labeling 참조	첨부된 US Labeling 참조
저장방법 및 사용(유효)기간	밀봉용기, 냉장보관(2~8℃), 차광보관	Store in a refrigerator (2~8℃). Do not freeze.	Store refrigerated at +2ºC to +8ºC, (36ºF to 46ºF). Do not freeze. Discard if the

			vaccine has been frozen.
비고		허가신청일 : 2008년12월2일 허가완료일: 2009.12.16	허가신청일: 2009년 3월 31일 허가완료일:2010.02.24

- 금회 신청 효능효과에 대해서는 유럽에서 2013.7.9. 승인됨
  제출자료 : 유럽 승인 공문 및 허가사항 SmPC
  유럽 자료제출증명

7. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목 등 비교품목과의 비교검토 결과(비교품목명)를 기술한다.

8. 기타

- 외국의 허가당시 제출자료증명서 등 제출자료를 기재한다.