의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2024년 06월 03일</td><td>접수번호</td><td>20240107384</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국아스트라제네카(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">플루미스트인트라나잘스프레이(인플루엔자생바이러스백신)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">정제불활화인플루엔자바이러스항원A형 및 B형</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형: 점비액제
함량: 1 스프레이용기(0.2밀리리터) 중
· 약독인플루엔자생바이러스A형 [A/Norway/31694/2022 (H1N1)]
· 약독인플루엔자생바이러스A형 [A/Thailand/8/2022 (H3N2)]
· 약독인플루엔자생바이러스B형 [B/Austria/1359417/2021(Victoria)]</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2025년 4월 28일</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">24개월 이상 49세 이하의 소아 및 성인에서 이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">· 사용(유효)기간: 냉장보관에서 35주
· 저장방법: 기밀용기, 차광보관. 공급 전 냉동상태 (-25 ± 5°C)에서 최대 20주 보관, 냉장상태 (2~8°C)으로 옮긴 후 최대 15주 보관. 해동 후 재냉동하지 말 것.</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국(2023.12.12.), 유럽(2024.03.12)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오의약품정책과
(바이오허가TF)</td><td>허가담당자</td><td>최선림 심사원, 이내리 연구관, 박현정 팀장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>생물제제과
생물제제과
백신검정과
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유)양미숙 주무관, 이연희 연구관, 김재옥 과장
(기시)권혜진 심사원, 이연희 연구관, 김재옥 과장
(서명법)최현혜 주무관, 안준익 연구관, 손경희 과장
(RMP)김성민 주무관, 김영림 연구관, 안광수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP 담당자</td><td>윤아 심사원, 문성은 사무관, 안광수 과장</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 용법·용량

1. 투여일정 및 용량

1) 이전에 인플루엔자 백신을 투여 받은 적이 없는 24개월-8세의 건강한 소아

1회 0.2mL(각 비공당 0.1mL)를 접종하며 최소 1개월의 간격을 두고 두번째 0.2mL(각 비공당 0.1mL)를 접종한다.

2) 이전에 인플루엔자 백신을 투여 받은 적이 있는 24개월-8세 소아 및 9-49세까지 소아 및 성인

1회 0.2mL(각 비공당 0.1mL)를 접종한다.

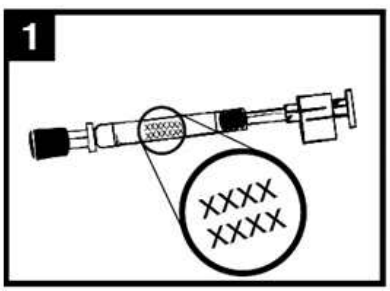
이 백신은 인플루엔자에 노출되기 이전에 접종하여야 한다. 또한 인플루엔자백신은 매년 재접종 한다.

연령	접종상태	투약일정
24개월-8세의 소아	전에 인플루엔자 백신을 투여 받은 적이 없는 자	2회 투약 (0.2mL*씩, 적어도 1개월 간격으로 투여한다)
	전에 인플루엔자 백신을 투여 받은 적이 있는 자	매년 1회(0.2mL*)
9-49세의 소아 및 성인		매년 1회(0.2mL*)

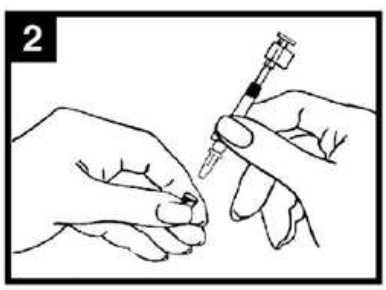
*각 비공당 0.1mL씩 투여한다.

2. 투여방법

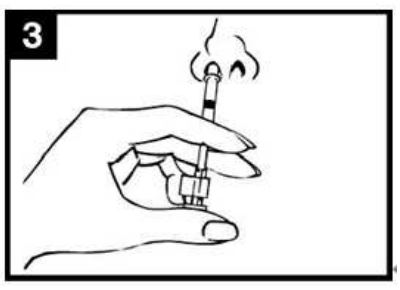
이 백신은 비강 투여해야 하며, 다음 그림과 같이 용량을 나누어 투여한다. 이 백신이 손상된 경우(예: 플런저가 느슨하거나 스프레이에서 빠진 경우, 혹은 누출 흔적이 있는 경우)에는 이 백신을 사용하지 않는다.



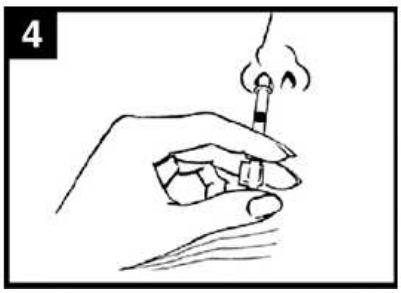
유효기간을 확인한다. 유효기간이 지난 제품은 사용하지 않는다.



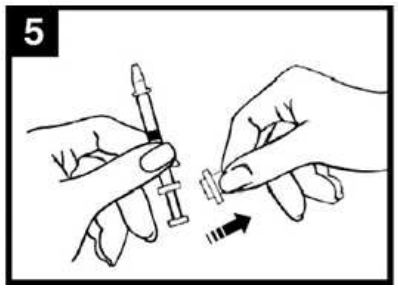
스프레이 끝의 고무마개를 제거한다. 반대 쪽 끝에 있는 용량 분할 끼우개는 제거하지 않는다.



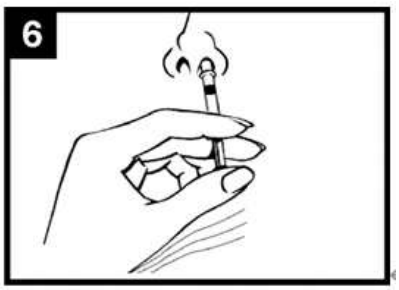
환자를 똑바로 세운 상태에서 이 백신이 비강 내에 잘 분사되도록 스프레이 팁을 비공 안에 넣는다.



용량 분할끼우개에 의해 플런저가 멈출 때까지 플런저를 한 번에 빠르게 누른다.



용량 분할끼우개를 플런저로부터 제거한다.



다른 쪽 비공에 스프레이 팁을 집어넣고, 스프레이에 남아있는 약이 분사되도록 플런저를 한 번에 빠르게 누른다.



주사하지 말 것. 주사바늘을 사용하지 말 것.

주의: 본 약제를 비공 투여 시 접종대상자는 분무액을 직접 흡입할 필요는 없다.
사용하지 않은 제품이나 폐기물은 의료 폐기물 관련 지침에 따라 폐기한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 백신의 주성분, 첨가제(예: 젤라틴) 또는 겐타마이신 등에 과민반응을 나타내는 자

2) 이전에 인플루엔자 백신 접종으로 심각한 과민반응을 나타낸 자

3) 계란, 난단백(예: 오브알부민)에 심각한 과민반응(예: 아나필락시스)을 나타내는 자

4) 아스피린이나 아스피린이 함유된 약물로 치료를 받는 24개월-17세 이하의 소아(이러한 환자에서 야생형 인플루엔자 감염 시 라이 증후군 (Reye's syndrome)이 보고된 바 있다.)

5) 24개월 미만의 소아(24개월 미만의 소아에게 투여하였을 때 천명의 위험 및 입원이 증가한다)

6) 천식이나 재발성 천명을 앓고 있는5세 미만의 환자

7) 심각한 천식이나 활동성 천명 환자

8) 비강 점막이 손상된 자, 경접형동 접근법을 이용하여 뇌나 뇌의 주변 부위를 수술한 자, 뇌척수액 비루 혹은 누공이 있는 자

9) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성

10) 열성 질환자 또는 급성 질환자의 경우 접종이 연기되어야 한다.

11) 중증 면역결핍 또는 면역억제 요법 병용하는 면역 저하 환자, HIV 등 면역저하환자 (이러한 환자에서의 이 백신의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.)

12) 이전 독감 백신 접종 후 6주 이내에 길랑-바레 증후군이 나타난 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 야생형 인플루엔자 감염 후 합병증을 유발하는 기저질환이 있는 자(이러한 환자에서 이 백신의 안전성은 입증되지 않았으므로 잠재적 유익성이 위험성을 상회하는 경우에만 이 백신을 투여해야 한다.)

3. 이상사례

무작위배정, 위약 대조D153-P501, AV006, D153-P526, AV019 및AV009 임상시험에서 총9,561명의 1~17세 소아와 총 3,041명의18~64세의 성인에게 이 백신을 접종하였다. 또한 무작위배정, 활성 대조 MI-CP111 임상시험에서 총 4,179명의6~59개월 소아에게 이 백신을 접종하였다.

본 항에 기술된 보고된 이상사례 및 약물이상반응은 다음 빈도 용어를 따른다: 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100 ~ <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000 ~ <1/100), 드물게(≥1/10,000 ~ <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000), 알 수 없음(현재 자료로 평가할 수 없음).

1) 임상시험

소아 임상시험에서의 약물 이상반응

MI-CP111, D153-P501 및AV006 임상시험을 통하여24-71개월 소아에서 이 백신의 안전성을 평가하였다. 이들 임상시험에서 가장 흔하게 보고된 예측된 약물이상반응은 콧물/코막힘, 기침, 식욕감소 및 과민성(irritability)이었으며 이 백신 투여군과 위약 혹은 활성대조약(3가 불활화 인플루엔자 백신) 투여군 간에 유사하였다.이 백신의 2차 접종후 발생한 약물이상반응은 1차 접종후의약물이상반응과 유사했으며 일반적으로더 낮은 빈도로 관찰되었다(예. AV006 임상시험에서 1차:72.2%, 2차:67.0%).MI-CP111 및D153-P501 임상시험 1년 차에서 안전성 프로파일은 임상시험AV006 에서와 유사하였다.

AV006은 15~71개월 소아를 대상으로 한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 다기관3상 임상시험이다. 표 1은AV006임상시험에서1차 접종 후24~71 개월 소아에서10일 이내에 발생한 예측된 약물이상반응의 분석 결과이다.

표1. AV006 임상시험1년차에서 24-71 개월 소아를 대상으로 이 백신 또는 위약의1차 접종 이후 10일 이내에 관찰된 예측된 약물이상반응 발생률

	이 백신	위약§
약물이상반응	% (n/N[¶])	% (n/N[¶])
콧물/코막힘	57.3% (506/883)	47.7% (205/430)
기침	27.9% (246/881)	29.4% (125/425)
과민성(irritability)	22.5% (198/879)	20.9% (89/425)
활동 감소(기면)	16.7% (147/879)	11.8% (50/424)
인후통	10.6% (93/879)	8.7% (37/425)
두통	9.3% (82/879)	7.1% (30/424)
근육통	6.0% (53/878)	2.8% (12/424)
구토	5.9% (52/878)	3.3% (14/424)

오한	4.4% (39/878)	3.3% (14/424)
발열		
> 37.8℃	16.2% (141/872)	10.4% (44/423)
> 38.3℃	6.9% (60/872)	3.8% (16/423)
> 38.9℃	2.4% (21/872)	1.9% (8/423)

§ AF-SPG (Normal allantoic fluid containing sucrose-phosphate-glutamate; 수크로스-인산염-글루탐산을 포함한 요막강액) 위약

¶I각 이상반응 당 평가 가능한(일일 카드를 반납한) 대상자 수

24-71 개월 소아 897 명을 대상으로 이 백신을 1 차 접종 후 10 일 이내 관찰된 예측되지 않은 약물이상반응은 아래와 같다.

흔하게 (≥1/100 ~ <1/10)

- 위장관 장애: 설사

흔하지 않게(≥1/1,000 ~ <1/100)

- 혈액 및 림프계 장애: 림프절병증

- 귀 및 미로 장애: 귀 통증

- 눈 장애: 결막염, 눈 통증, 눈물 분비 증가, 눈 충혈

- 위장관 장애: 복통, 상복부 통증, 위 불편감

- 전신 장애 및 투여부위 상태: 인플루엔자 유사 질환, 발열

- 면역계 장애: 과민반응(hypersensitivity)

- 감염 및 감염증: 기관지염, 귀 감염, 위장염, 비인두염, 중이염, 폐렴, 부비동염, 상기도감염, 바이러스성 감염, 바이러스성 인두염, 바이러스성 상기도감염

- 임상검사: 심박수 증가

- 대사 및 영양 장애: 식욕 감소

- 근골격계 및 결합조직 장애: 요통, 근육 경련, 근골격계 경직, 목 통증

- 신경계 장애: 두통

- 정신 장애: 과민성(irritability)

- 호흡기계, 흉곽 및 종격동 장애: 기관지연축, 기침, 호흡 곤란, 비출혈, 비강 건조, 호흡기 울혈, 콧물, 재채기, 천명

- 피부 및 피하조직 장애: 홍반, 발진

AV006 임상시험1년차에서 이 백신을 투여 받은24~71개월 소아의 0.4 % (4/897명)가 마지막 백신 접종 후42일 이내에 중대한 이상사례를 보고하였다. 이 중1건(복통)이 이 백신과 관련이 있을 가능성이 있다고 판단되었다.

6~17세의 소아를 대상으로 한 무작위배정, 위약대조 임상시험D153-P526에서, 이 백신을1차 접종 후

6일간 보고된 예측된 약물이상반응은AV006 임상시험에서 관찰된 것(표1)과 일반적으로 일관되었으나, 복통은 위약 접종자의 6.8%, 이 백신 접종자의 15%에서 보고되었고, 활동 감소는 위약 접종자의 0%, 이 백신 접종자의 7.6%에서 보고되었다. 예측되지 않은 약물이상반응은 위 다른 임상시험(MI-CP111, D153-P501 및AV006)에서 관찰된 결과와 일반적으로 일관되게 보고되었다. 이 백신 투여군에서 중대한 이상사례는 보고되지 않았다.

1~17세 소아대상(이 백신6,473명, 위약3,216명) 위약 대조, 전향적 임상시험 AV019에서,진단 코드로 분석한결과 위약접종 대비 이 백신을 접종한5세 미만 소아에서 천식 발병이 증가한 것으로 관찰되었다(이백신투여군 발생률 14명/2,032명, 위약군 발생률 2명/1,025명,상대 위험도3.53, 90% 신뢰구간: 1.1, 15.7).

6-59개월의 소아 대상 활성대조 임상시험MI-CP111에서, 이 백신을 투여한 24개월 미만의 소아에게서 천명 및 입원의 비율이 증가한 바 있다(표2). 입원의 대부분 원인은 위장관 및 호흡기 질환이었으며 백신투여6주 이내에 발생하였다. 6-11개월의 소아의 입원비율은 이 백신의 경우6.1%, 활성대조약은2.6%이었다.

표2. MI-CP111 임상시험에서 소아를 대상으로 이 백신 접종 이후 확인된 입원 및 천명의 비율

이상반응	연령	이 백신	활성대조약[a]
입원[b]	6-23 개월 (n=3,967)	4.2%	3.2%
	24-59 개월 (n=4,385)	2.1%	2.5%
천명[c]	6-23 개월 (n=3,967)	5.9%	3.8%
	24-59 개월 (n=4,385)	2.1%	2.5%

[a]주사형 불활화 3가 인플루엔자 백신

[b] 백신 접종 후180일간 관찰

[c]백신 접종 후42일간 관찰된 기관지확장제 치료가 필요하거나 유의한 호흡기 증상이 나타난 천명

<u>성인 임상시험에서의 약물 이상반응</u>

18-64세 성인을 대상으로 한 무작위배정, 위약 대조3상 임상시험AV009에서 이 백신 혹은 위약을 투여 후 관찰된 약물이상반응을 통해 안전성을 평가하였다. 18~49세 성인에서 발생한 예측된 약물이상반응은 다음 표3과 같다.

표 3. AV009 임상시험에서18-49세의 성인을 대상으로 이 백신 또는 위약 접종 이후 7일 이내에 관찰된 예측된 약물이상반응 발생률

	이 백신	위약[§]
약물이상반응	% (n/N[¶])	% (n/N[¶])
콧물	44.5% (1,133/2,548)	27.1% (349/1,290)
두통	40.4% (1,030/2,548)	38.4% (495/1,290)
인후통	27.8% (708/2,548)	17.1% (221/1,290)
피로	25.7% (655/2,548)	21.6% (278/1,290)
근육통	16.7% (426/2,548)	14.6% (188/1,290)
기침	13.9% (354/2,548)	10.8% (139/1,290)
오한	8.6% (220/2,548)	6.0% (77/1,290)

발열 >37.8℃	1.5% (37/2,548)	1.3% (17/1,290)

§AF-SPG (Normal allantoic fluid containing sucrose-phosphate-glutamate; 수크로스-인산염-글루탐산을 포함한 요막강액) 위약

¶ 각 반응에 대하여 평가 가능한(접종 카드를 반납한) 대상자 수

18-49 세 성인 2,602 명을 대상으로 이 백신 접종 이후 7 일 이내에 0.1% 이상 보고된 예측되지 않은 약물이상반응은 아래와 같다.

대부분의 예측되지 않은 약물이상반응은 이 백신 및 위약 투여군에서 유사하였으나, 위약군에 비해 이 백신 투여군에서 귀 통증, 코막힘, 부비동 울혈 및 재채기가 더 보고되었다.

흔하게 (≥1/100 ~ <1/10)

- 호흡기, 흉곽 및 종격동 장애: 코막힘, 부비동 울혈, 재채기

흔하지 않게(≥1/1,000 ~ <1/100)

- 혈액 및 림프계 장애: 림프절병증

- 귀 및 미로 장애: 귀 울혈, 귀 통증

- 눈 장애: 눈 자극감, 눈 가려움증, 눈물 분비 증가

- 위장관 장애: 상복부 통증, 설사, 소화 불량, 메스꺼움, 위 불편감, 구토

- 전신 장애 및 투여부위 상태: 가슴 통증, 권태감, 통증

- 감염 및 감염증: 단순포진, 비인두염, 부비동염

- 근골격계 및 결합조직 장애: 근골격계 경직, 목 통증

- 신경계 장애: 어지럼증, 부비동성 두통

- 호흡기, 흉곽 및 종격동 장애: 발성 장애, 코피, 상기도 분비물 증가, 코 불편감, 코 건조, 부비동 분비물 과다, 후비루, 호흡기 울혈, 콧물, 인후 자극, 상기도 울혈

AV009 임상시험에서 이 백신을 투여 받은18-49세 성인 중0.2 % (4/2,602명)가 백신 접종 후28일 이내에 중대한 이상사례를 보고하였다. 이 중 백신과 관련된 건은 없는 것으로 판단되었다.

18-49세 성인을 대상으로 이 백신과 이 백신의4가 버전을 비교하기 위해 수행한 무작위배정, 활성대조MI-CP185 임상시험에서, 백신 접종 후 28일 이내에 이 백신 투여군에서 중대한 약물이상반응1건(과민반응, Hypersensitivity)을 경험하였으며 이는 백신과 관련된 것으로 여겨졌다.

2) 시판 후 조사

이 백신 및 이 백신의 4가 버전의 시판 후 조사에서 보고된 이상사례는 다음과 같으며 백신과의 인과관계는 명확히 확립되지 않았다.

① 심장질환: 심장막염(Pericarditis)

② 선천적, 혈통성, 유전적 질환: 사립체형 뇌근병증 (Mitochondrial Encephalomyopathy) [레이증후군

(Leigh syndrome); 아급성 괴사성 뇌척수염] 증상의 악화

③ 위장관계 질환: 구역, 구토, 설사

④ 면역계 질환: 과민반응(아나필락시스양 반응, 안면부종, 두드러기)

⑤ 신경계 질환: 길랑-바레 증후군, 안면신경마비(벨마비), 수막염(meningitis), 호산구성수막염(eosinophilic meningitis), 백신관련 뇌염 (vaccine-associated encephalitis)

⑥ 호흡계, 흉부 및 종격 질환: 비출혈

⑦ 피부 및 피하조직 질환: 발진

3) 재심사에 따른 국내 시판 후 조사 결과

국내에서6년 동안 총3,050명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 9.21% (281/3,050명, 총 480건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

		중대한 약물이상반응 0.03% (1/3,050명, 1건)	예상하지 못한 약물이상반응 1.41% (43/3,050명, 50 건)
흔하지 않게 (≥1/1,000 to <1/100)	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	-	기관지염, 비염, 편도염
	각종 위장관 장애	-	위장염
드물게 (≥1/10,000 to <1/1,000)	각종 신경계 장애	두통	어지러움
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	-	부비동염, 인후통, 하기도감염, 상기도감염, 급성후두염, 협착음, 목고름집
	감염 및 감염증		인플루엔자양증상, 수두
	전신 장애 및 투여부위 병태	-	고열, 무력증, 발한, 가슴불편함
	정신 장애	-	과도한 흥분

4) 국내 시판 후 이상사례 분석평가 결과

국내 시판 후 이상사례(재심사 이상사례 포함) 보고자료 (1989-2015.10)를 토대로 실마리정보 분석·평가 결과 추가적으로 확인된 이상사례는 다음과 같다. 다만, 이로써 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

① 감염 및 기생충 감염: 기관지염, 인두염, 폐렴

② 전신 장애 및 투여 부위 병태: 위장염

4. 일반적 주의

1) 백신투여 전, 인플루엔자백신 또는 백신물질에 과민한 적이 있었는지에 관한 개개인의 병력을 확인하여야 한다.

2) 백신 접종 후 일어날 수 있는 아나필락시스 반응에 대비하여 적절한 응급처치(예: 에피네프린)가

취해질 수 있도록 준비한다.

3) 다른 백신과 마찬가지로 이 백신을 접종 받은 모든 피접종자가 예방효과를 나타내는 것은 아니다.

4) 분무형 백신임을 감안하여, 좁은 비강을 가진 자에게 투여 시 특별한 주의가 필요하다(코 점막에 멍 및 코피를 방지하기 위함).

5) 이 백신은 약독화 생바이러스 백신이므로, 면역이 저하된 자의 접촉이 있는 피접종자(예: 가족구성원내 면역 저하자가 있는 경우, 병원의료진 등)에게 이 백신을 접종하는 경우에는 바이러스 전파의 잠재적 위험성을 반드시 알려야 한다.

5. 상호작용

1) 아스피린 및 야생형 인플루엔자와 라이 증후군(Reye’s syndrome)의 연관성으로 인하여, 아스피린이나 아스피린을 함유하고 있는 약물로 치료 중인 소아들에게 이 백신을 접종해서는 안 된다. 또한, 의학적으로 필요한 경우를 제외하고, 이들 연령대에게는 이 백신 투여 후 첫4주간은 아스피린을 함유하고 있는 약물치료를 피하도록 한다.

2) 인플루엔자 A나 B형 바이러스에 대한 항바이러스제제와 이 백신의 병용투여에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 그러나 항바이러스제가 이 백신의 효과를 억제할 수 있으므로, 항바이러스 치료 중지 후48시간까지는 이 백신을 투여하지 않는다. 또한 필요한 상황 이외(의료적 필요에 의한 지시)에는 이 백신의 투여 이후 2주까지 항바이러스제를 복용하지 말아야 한다. 만약 항바이러스제와 이 백신이 동시에 투여되었다면, 적절한 시기에 재접종이 고려되어야 한다.

3) 24개월에서 8세 이하 소아의 경우, 불활화 인플루엔자 백신과 이 백신의 교차 투여시의 안전성 및 면역원성은 확립되지 않았다.

4) 이 백신과 기타 비강분무 제제의 병용투여에 대한 정보는 없다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

이 백신은 생바이러스백신으로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게 투여하지 않아야 한다.

모유수유아에 대한 이 백신의 영향을 평가하기 위한 데이터가 제한적이기 때문에 모유수유를 하는 여성에게 백신을 접종할 경우에는 주의를 기울여야 한다.

7. 소아에 대한 투여

24개월 미만의 소아에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 임상시험에서 6-23개월 소아에게 이 백신을 투여하였을 때 천명 및 입원 위험이 증가하였으므로, 24개월 미만의 소아에게 이 백신의 사용은 승인되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

50세 이상의 성인 및 고령자에는 투여하지 않는다. 고위험의 기저질환이 있는 200명의 시험대상자에 대해 이 백신의 안전성을 평가한 결과 위약대비 이 백신 투여군에서 인후염이 발생률이 더 높았다.

9. 적용상의 주의

반드시 비강 내 분무 투여하여야 하며 경구투여 및 주사를 하여서는 안 된다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 유효기간이 지난 것은 사용하지 않는다.

2) 이 백신은 사용하기 전까지 냉장(2 ~ 8℃) 보관하고, 반드시 유효기간을 확인한 후 사용하도록 한다. 냉장 상태의 백신을 냉동해서는 안 된다.

3) 투여한 스프레이용기는 의료폐기물에 대한 기본지침에 따라 폐기해야 한다.

4) 빛으로부터 보호하기 위해 이 백신 스프레이 용기를 외부 포장상자 안에 보관한다.

11. 전문가를 위한 정보

11.1 약력학적 특성

1) 작용기전

이 백신을 접종 받은 이후 인플루엔자를 방어하는 면역기전은 완전히 이해되지 않고 있다. 혈청 항체, 점막 항체 및 인플루엔자-특이T세포가 면역의 역할을 할 수도 있다.

이 백신에는 면역을 유도하기 위해 접종자의 비인두내벽 세포에서 감염 및 복제되는 약독화 생 인플루엔자 바이러스가 함유되어 있다. 접종자로부터 얻은 비강 분비물로부터 감염 및 복제 가능한 백신 바이러스가 배양될 수 있다.

2) 약력학

배출 연구

이 백신 접종 후 28 일 이내에 백신 바이러스의 배출은(1)6 개월에서 59 개월까지의 건강한 대상자를 등록한 다기관 연구 MI-CP129(N=200)와(2)5 세~49 세 사이의 건강한 대상자를 등록한 다기관 연구 FM026(N = 344)에서 평가되었다. 각 연구에서, 비강 분비물은 접종 후 7 일까지는 매일 채취하고, 4 세 이하의 경우 9~25 일까지는 격일 그리고 28 일에 채취하고, 5 세 이상의 경우 9~28 일까지 격일로 얻었다. 연구 MI-CP129 의 경우, 25 일 또는 28 일에 양성 배출 샘플을 가진 접종자는 2 개의 연속 샘플에서 음성으로 검출될 때까지 7 일동안 매일 추가 배출 샘플을 수집했다. 이 연구 결과는 표 4 에 제시되었다.

표 4: 배출 비율, 양, 기간에 따른 특정 연령에서 이 백신의 배출 특성(Study MI-CP129 and Study FM026)

연령	접종자 수	% 배출[ǂ]	Peak Titer (TCID50/mL)[§]	마지막 양성 배양일
6-23 개월[¶]	99	89	< 5 log10	Day 23[#]
24-59 개월	100	69	< 5 log10	Day 25[Þ]
5-8 세	102	44	< 5 log10	Day 23 [ß]
9-17 세	126	27	< 4 log10	Day 28 [ß]
18-49 세	115	17	< 3 log10	Day 17[ß]

[ǂ]28 일 중 어느 시점에서든 바이러스가 검출된 대상자의 비율

[§]단일 백신 바이러스에 대해 양성인 샘플 중 28 일 이내에 최고 역가

[¶]이 백신 및 이 백신의 4 가 버전은 24 개월 미만 소아에게 투여할 수 없다[사용상의 주의사항 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것]

[#]이전에 1-3 일차에 배출한 단일 대상자; 23 일차에 1.5 log_{10} 보다 낮은 $TCID_{50}$/mL

[Þ] 이전에 배출한 적이 없는 피험자; 1.5 log_{10} 보다 낮은 $TCID_{50}$/mL

[ß] 이전에 배출한 적이 없는 피험자; 1.0 log_{10} 보다 낮은 $TCID_{50}$/mL

각 그룹에서 백신 접종 후 2~3 일 째에 비강에서 바이러스가 검출(배출)된 대상자의 비율이 가장 높았으며, 2-49 세의 대상자(n=443) 중 백신 접종 후 11 일 이후 검출된 바이러스 역가는 1.5 $log_{10}TCID_{50}$/mL 를 초과하지 않았다.

전파 연구

전향적, 무작위, 이중 맹검, 위약 대조 연구 D145-P500 연구가 3 세 미만의 소아를 대상으로 어린이집에서 수행되어 백신 접종을 받은 개인에서 백신 접종을 받지 않은 개인으로의 백신 바이러스 전파를 평가했다. 8 개월에서 36 개월 사이의 총 197 명의 소아를 무작위로 배정하여 이 백신(N = 98) 또는 AF-SPG (백당-인산-글루탐산염으로 안정화된 요막강액) 위약(N = 99)을 1 회 투여했다. 바이러스 배출 평가는 21 일 동안 월, 수, 금요일에 비강 면봉 표본을 채취하고 배양하여 평가되었다. 야생형 A(A/H3N2) 인플루엔자 바이러스는 연구 기간 동안 지역사회와 연구 집단에서 순환한 것으로 기록되었지만 A 형(A/H1N1) 및 B 형 균주는 그렇지 않았다.

적어도 하나의 백신 균주가 이 백신 접종자의 80%에서 분리되었다. 백신 접종 후 1-21 일(평균 7.6 일 ±3.4 일)에 균주가 회수되었다. ca 및 ts 표현형은 현지 연구실에서 분리된 250 개 균주에 대해 테스트한 결과 135 개에서 보존되었다. 10 개의 인플루엔자 분리주(9 개의 인플루엔자 A, 1 개의 인플루엔자 B)를 총 7 명의 위약군으로부터 배양했다. 이 중, 한 위약 접종자는 동일한 놀이그룹의 이 백신 접종자에 의해 전파된 백신 바이러스로 확인된 경미한 증상이 있는 B 형 바이러스 감염을 겪었다. 이 B 형 분리주는 백신 균주의 ca, ts 및 att 표현형을 유지했으며 동일한 놀이그룹 내에서 백신 접종자로부터 배양된 B 형 바이러스와 비교할 때 동일한 유전적 서열을 가졌다. 인플루엔자 A 형 분리주 중 4 개는 야생형 A/Panama(H3N2)로 확인되었다. 나머지 분리주는 더 이상 특성화 할 수 없었다.

단일 전파 사례(B 형 백신 균주의 분리)를 가정할 때, 이 어린이집 환경에서 이 백신 접종자 1 명과 밀접하게 접촉한 소아가 백신 바이러스에 감염될 확률은 Reed-Frost 모델을 기반으로 0.58% (95% CI:

0, 1.7)이었다. Reed-Frost 모델에 따라, 이 백신의 접종자가 증가할 때마다 전파 가능성의 추정치는 증가하였다.

3) 임상적 유효성

여러 대조 임상시험에서, 이 백신은30,000명 이상에게 접종되었으며, 소아 및 성인에서 그 유효성을 입증하였다.

(1) 이 백신의 소아 유효성 시험

이 백신에 대한 소아 환자군의 유효성 데이터 중, 주요 대조 시험의 유효성 결과가 아래 표5~8에 요약되어 있다. 위약 대조 시험은2번째 절기 재접종을 포함하였다. 주사형 인플루엔자 백신을 이용한 활성 대조군 시험에서 이 백신은 우월성을 보였다.

Study D153-P501

고위험 질환이 없는12-35개월의 소아를 대상으로, 배양을 통해 확인된 인플루엔자 질환에 대한 이 백신의 유효성을 평가하기 위하여 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험 (D153-P501)을 실시하였다. 이 임상시험의1차 평가변수는 배양을 통해 확인된 인플루엔자 바이러스 아형 항원이 바이러스 백신주와 일치하는 인플루엔자 질환의 예방이었다. 1년차에 총3,174명의 소아들이 최소28일 간격으로 시험용 백신 또는 위약을 2회 접종 받도록3:2(백신: 위약)로 무작위 배정되었다. 2년차에, 1년차 투여군 배정내역과 관계없이 2년차 1회 접종을 백신 혹은 위약으로 접종 받도록 소아들을 다시 무작위 배정하였다. 상세 결과에 대해서는 표 5를 참조한다.

Study AV006

AV006은 2개의 연속적인 절기 동안, 배양을 통해 확인된 인플루엔자에 대한 이 백신의 유효성을 평가하기 위하여 고위험 질환이 없는 미국의 소아를 대상으로 실시한 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험이었다. 이 시험의1차 평가변수는1년차에 백신을2회 접종 받고2년차에1회 재접종을 받은 소아의, 배양을 통해 확인된 인플루엔자 바이러스 아형 항원이 바이러스 백신주와 일치하는 인플루엔자 질환의 예방이었다. 이 시험의1년차에15-71개월의 소아 1,602명이 2:1(백신: 위약)로 무작위 배정되었다. 2년차에 시험용 백신군 소아들은 이 백신 또는 위약을 1회 접종 받았다. 상세 결과에 대해서는 표 6을 참조한다.

표 5: D153-P501 및AV006 위약 대조 소아 시험에서의 이 백신의 유효성

시험 번호	지역	연령 범위[a]	시험대상자 수[b]	인플루엔자 시기	유효성(95% CI)[c] 일치하는 바이러스주	유효성(95% CI)[c] 일치에 상관없이 모든 바이러스주
D153-P501	아시아	12-35 M	2,764	2000-2001	72.9% (62.8, 80.5)	70.1% (60.9, 77.3)
				2001-2002	84.3% (70.1, 92.4)[d]	64.2% (44.2, 77.3)[d]
AV006	미국	15-71 M	1,259	1996-1997	93.4% (87.5, 96.5)	해당 없음[e]
				1997-1998	100% (63.1, 100)	87.1% (77.7, 92.6)[f]

[a]M = 개월수

[b]1년차 유효성 분석 대상인 시험 참여자 수
[c]배양을 통해 확인된 인플루엔자 질환이 위약에 비해 감소한 비율
[d]D153-P501에서1년차에 백신을 2회 접종 받고2년차에 위약을 접종 받은 소아들의 경우, 2년차의 유효성은 각각56.2%(95% CI: 30.5, 72.7)와44.8%(95% CI: 18.2, 62.9)였기 때문에2번째 절기 재접종의 필요성을 뒷받침하고 있다.
[e]일치 여부에 상관 없는 모든 바이러스주에 대한 유효성은 연구되지 않았다.

[f]주요 유행 바이러스주의 항원성은 백신의 대표 바이러스주인H3N2 균주와 일치하지 않았으며, 항원성이 일치하지 않는A/H3N2 주에 대한 유효성은85.9%(95% CI: 75.3, 91.9)였다.

표 6: 배양을 통해 확인된 야생형 바이러스 아형 항원이 백신주와 일치하는 인플루엔자 질환에 대한 이백신과 위약의 유효성[a](D153-P501 및AV006, 1년차)

	D153-P501			AV006		
	이 백신 n[b](%)	위약 n[b](%)	% 유효성 (95% CI)	이 백신 n[b](%)	위약 n[b](%)	% 유효성 (95% CI)
	N[c]=1,653	N[c]=1,111		N[c]=849	N[c]=410	
모든 균주	56 (3.4%)	139 (12.5%)	72.9%[d] (62.8,80.5)	10 (1%)	73 (18%)	93.4% (87.5,96.5)
A/H1N1	23 (1.4%)	81 (7.3%)	80.9% (69.4,88.5)[e]	0	0	--
A/H3N2	4 (0.2%)	27 (2.4%)	90.0% (71.4,97.5)	4 (0.5%)	48 (12%)	96.0% (89.4,98.5)
B	29 (1.8%)	35 (3.2%)	44.3% (6.2,67.2)	6 (0.7%)	31 (7%)	90.5% (78.0,95.9)

[a]D153-P501 및AV006의 데이터는 시험용 백신을2회 접종 받은 시험대상자들에 해당된다.
[b]계획서 순응 유효성 분석대상군 중 배양을 통해 확인된 인플루엔자 질환이 있는 시험대상자 수 및 비율
[c] "모든 균주" 분석 시 각 시험, 각 치료군의 계획서 순응 유효성 분석대상군의 시험대상자 수
[d]D153-P501의 경우, 인플루엔자는 백신 접종 이후12개월간 유행하였다.
[e]추정치는 A/H1N1 바이러스주 및A/H1N2주를 포함한다. 2가지 바이러스주 모두 항원성이 백신과 유사한 것으로 판단되었다.

Study MI-CP111

5세 미만의 소아를 대상으로 이 백신의 유효성 및 안전성을 사노피 파스퇴르 사에서 제조한 주사형 불활화3가 인플루엔자 백신(활성 대조군) 과 비교, 평가하기 위하여 다국적, 무작위 배정, 이중 눈가림, 활성 대조군 임상시험(MI-CP111)을 실시하였다 (표7). 2004~2005년의 인플루엔자 절기 중에, 이전6주 이내에 중증 천식이 없었고, 기관지확장제 또는 스테로이드를 사용하지 않았으며, 천명이 없었던5세 미만의 소아 총3,916명이 이 백신에 무작위 배정되었고, 총3,936명이 활성 대조군에 무작위 배정되었다. 이후 인플루엔자 바이러스로 인한 질환을 확인하기 위하여, 인플루엔자 절기 중에 참여자들을 추적 관찰하였다. 1차 평가변수인, 배양을 통해 확인된 변형된CDC-ILI(미국 질병통제예방센터(CDC)에서 정의한 인플루엔자 유사질환, CDC-defined influenza-like illness)는 변형된CDC-ILI로부터±7일 이내에 관련 야생형 인플루엔자 바이러스의 배양 결과가 양성인 경우로 정의되었다. 또한 변형된CDC-ILI는 같은 날 또는 연속된 일수 동안의 발열(구강 체온 또는 그와 동등한 체온이 100° F(37.8℃) 이상)과 기침, 인후통 또는 콧물/비강 울혈로 정의되었다.

1차 유효성 분석결과, 변형된CDC-ILI의 정의에 따르며 배양을 통해 검출된 야생형 인플루엔자 바이

러스 유형/아형이 백신에 함유된 인플루엔자 바이러스 유형/아형과 일치 할 때, 이 백신은 활성 대조군에 비해 인플루엔자 발생률을44.5%(95% CI: 22.4, 60.6) 감소시킨 것으로 나타났다. 바이러스주별 및 유행균주와의 항원 유사성 별 결과는 표 8을 참조한다.

표 7: 주사형 인플루엔자 백신을 이용한MI-CP111 활성 대조군 소아 시험에서의 이 백신의 유효성 비교

시험 번호	지역	연령 범위[a]	시험 대상자 수[b]	인플루엔자 시기	향상된 유효성(95% CI)[c] 일치하는 바이러스주	향상된 유효성(95% CI)[c] 일치와 상관없이 모든 바이러스주
MI-CP111	미국, 유럽, 아시아	6-59 M	7,852	2004-2005	44.5% (22.4, 60.6)	54.9% (45.4, 62.9)[d]

[a]M = 개월수

[b]계획서 순응 분석대상군의 시험 참여자 수

[c]주사형 인플루엔자 백신에 비해3가 버전 백신 접종 후, 배양을 통해 확인된 인플루엔자 질환 발생이 감소한 비율

[d]주사형 인플루엔자 백신과 비교하였을 때, 6-23개월인 소아 3,686명의 경우에는 55.7%(39.9, 67.6) 감소되었고, 24-59개월인 소아 4,166명의 경우에는 54.4%(41.8, 64.5) 감소된 것으로 나타났다.

표 8: 5세 미만인 소아의 야생형 균주로 인한, 배양을 통해 확인된 변형된CDC-ILI[a]에 대한 유효성 비교

	이 백신			활성 대조군[b]			이 백신에서 인플루엔자 발생 감소율[c](%)	95% CI
	시험 대상자 수	건수	발생률(%)	시험 대상자수	건수	발생률(%)		
균주 일치시								
모든 균주	3,916	53	1.4%	3,936	93	2.4%	44.5%	22.4, 60.6
A/H1N1	3,916	3	0.1%	3,936	27	0.7%	89.2%	67.7, 97.4
A/H3N2	3,916	0	0.0%	3,936	0	0.0%	--	--
B	3,916	50	1.3%	3,936	67	1.7%	27.3%	-4.8, 49.9
균주 미일치시								
모든 균주	3,916	102	2.6%	3,936	245	6.2%	58.2%	47.4, 67.0
A/H1N1	3,916	0	0.0%	3,936	0	0.0%	--	--
A/H3N2	3,916	37	0.9%	3,936	178	4.5%	79.2%	70.6, 85.7
B	3,916	66	1.7%	3,936	71	1.8%	6.3%	-31.6, 33.3
일치여부 관계없이								
모든 균주	3,916	153	3.9%	3,936	338	8.6%	54.9%	45.4, 62.9
A/H1N1	3,916	3	0.1%	3,936	27	0.7%	89.2%	67.7, 97.4
A/H3N2	3,916	37	0.9%	3,936	178	4.5%	79.2%	70.6, 85.7
B	3,916	115	2.9%	3,936	136	3.5%	16.1%	-7.7, 34.7

[a]변형된CDC-ILI는 같은 날 또는 연속된 일수 동안의 발열(구강 체온 또는 그와 동등한 체온이 100° F(37.8℃) 이상)과 기침, 인후통 또는 콧물/비강 울혈로 정의되었다.

[b]주사형 불활화3가 인플루엔자 백신

[c]발생률 감소 정도는 국가 별, 연령 별, 이전의 인플루엔자 백신 접종 상태 별 및 천명 병력 상태 별로 조정되었다.

(2) 이 백신의 성인 유효성 시험

성인에 대한 이 백신의 유효성을 뒷받침하는 데이터는 대조 임상시험에서 비롯되고 있다.

Study AV009

Study AV009는 18세 이상 65세 미만의 시험대상자 4,561명을 대상으로 하는 이 백신의 이중 눈가림, 무작위 배정, 위약 대조 시험이었다. 항원성이 일치하지 않는A/Sydney(H3N2) 주가 주로 유행한 인플루엔자 유행기간 동안1차 평가변수인 모든 열성 질환의 발생률은 이 백신은13.2%, 위약은14.6%로 보고되었다. 이 백신은 기타 열성 질환 평가변수(중증열성질환, 상기도열성관련질환 등)들의 발생률에서 위약에 비해 통계적으로 유의한17.4~21.9%의 감소를 보였다. 이 시험에서는 배양을 통한 인플루엔자 감염의 확인을 실시하지 않았다.

11.2 비임상 안전성 데이터
기존의 비임상 반복투여 독성시험, 생식 및 발생 독성 시험, 국소 내성 시험 및 바이러스 신경독성 시험을 근거로 볼 때, 비임상 데이터는 인체에 대한 특별한 위험이 없음을 보여주었다.

○ 제조원

구분	제조원	소재지
수입(수입자)	한국아스트라제네카(주)	서울특별시 강남구 영동대로 517 21층 (삼성동, 아셈타워)
일부공정위탁제조 (제조의뢰자)	MedImmune LLC	One MedImmune Way, Gaithersburg, MD 20878, United States
일부공정위탁제조 (제조자)	MedImmune UK Limited	Plot 6 Renaissance Way, Boulevard Industry Park, Speke, Liverpool L24 9JW, UK
일부공정위탁제조 (제조자)	AstraZeneca Pharmaceuticals LP	3001 Red Lion Road Philadelphia, PA 19114 USA

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건

○ 해당사항 없음

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성, 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	'24.06.03.	'24.06.03.	'24.06.03.	'24.06.04.	'24.06.03.
보완요청 일자	(1차) '24.09.20. (2차) '25.04.01.	(1차) '24.09.13. (2차) '25.04.01.	(1차) '24.09.10. (2차) '25.04.02.	(1차) '24.08.12.	(1차) '24.09.19. (2차) '25.03.28.
보완접수 일자	(1차) '25.01.17.	(1차) '25.01.20.	(1차) '25.02.07.	(1차) '25.01.21.	(1차) '25.01.20.
최종처리 일자	'25.04.28	'25.04.24	'25.03.13.	'25.02.11.	25.04.25

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성관리계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정: 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식약처 고시) 제6조 [별표 1] 제1부. II. 자료제출의약품. 8. 기타 따로 분류되지 않은 품목

<table>
<tr><td rowspan="2">제출자료
구분</td><td colspan="15">자 료 번 호[주1)]</td></tr>
<tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td colspan="6">4</td><td colspan="6">5</td><td colspan="2">6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>가</td><td>나</td><td>다</td><td>라</td><td>마</td><td>바</td><td>가</td><td>나</td><td>다</td><td>라</td><td>가</td><td>나</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>제출자료</td><td colspan="17">제출자료의 범위는 개개 의약품의 특성에 따라 판단한다.</td></tr>
<tr><td>제출여부</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>x</td><td>○</td><td>x</td><td>x</td><td>○</td><td>x</td><td>○</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>○</td><td>x</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>면제사유</td><td colspan="17">▪ 제4조 가목(단회투여독성시험)은 반복투여독성시험에 관한 자료로 갈음
▪ 제4조 다목(유전독성시험자료) 및 라목(발암성시험자료)은 WHO 가이드라인(2005) 및 제품 사용범위 등에 따라 제출이 필요하지 아니하여 면제(신청 제품은 면역증강제를 포함하지 않음)
▪ 제4조 바목(기타 독성) 및 제5조 다목(흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료)는 동 품목이 새로운 제형, 면역증강제 등을 사용한 것이 아니어서 자료 불필요
▪ 제5조 나목 및 라목의 약리작용에 관한 자료는 WHO 가이드라인(2005) 및 제품 사용범위 등에 따라 제출이 필요하지 아니하여 면제
▪ 제6조 나목은 신약 등 가교자료 제출대상이 아니므로 가교자료 불필요</td></tr>
</table>

주1) 자료번호 1부터 8까지는「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제6조제1항 제1호부터 제8호까지의 자료를 말함

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료

   나. 반복투여독성시험자료

   마. 생식발생독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

   가. 효력시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

   가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료
9. 위해성관리계획에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목은 '인플루엔자 질환의 예방'을 적응증으로 하는 예방백신으로 현재 미국 및 영국 등에서 이미 허가를 받아 사용 중임
- 국내에서 허가된 바 있는 플루미스트인트라나잘스프레이(인플루엔자생바이러스백신)*의 유효기간 만료 후 재신청
  * T/LAIV(Trivalent Live, Attenuated Influenza Vaccine) 국내 2009.7.22. 허가됨 (2020.7.22. 유효기간 만료)
- 제출된 비임상 시험자료는 백신제제에 대한 반복투여독성시험 및 효력시험 자료가 제출되었음
- T/LAIV의 유효성, 면역원성 및 안전성을 입증하는 핵심 임상시험 8건을 제출하였음
  - 소아대상 6건, MI-CP111(6~59개월 유효성 및 안전성 평가), MI-CP112(5~49세 면역원성 및 안전성), D153-P501 (12~35개월 유효성 및 안전성), D153-P526(6~18세 안전성), AV006(15~85개월 유효성 및 안전성), AV019(1~17세 유효성 및 안전성)이 제출되었음
  - 성인대상 2건, AV003(18~40세 유효성 및 안전성 평가), AV009(18~64세 열성질환 및 안전성 평가) 유효성 및 안전성을 평가한 임상시험 자료가 제출되었음
  - 백신 바이러스의 배출 및 전파에 대한 임상시험자료(MI-CP129, FM026, D145-P500) 및 참고임상들을 제출 하였음.
  - 그 외 건강한 대상자가 아닌 의학적으로 치료받는 천식이 있는 소아 청소년을 대상으로 한 임상 D153-P515(6~18세 유효성 및 안전성 평가) 등을 제출하였다.
- 6개의 임상시험[D153-P501, AV006, D153-P526, AV019, AV009 및 MI-CP111]을 통해 안전성에 대해 평가하였으며, 전반적으로 내약성이 양호하였음. 위약대조군 또는 활성대조군과 비교하여 접종 후 7일 이내 콧물/코막힘, 기침, 식욕감소, 과민성, 열, 복통, 두통, 인후통, 활동감소, 재채기, 비염 등이 백신군에서 더 빈번하게 보고된 약물이상반응이었다.
- 참고 자료로 플루미스트4가 인트라나잘스프레이 허가 시 제출된 임상시험자료를 제출함
- 제출한 비임상 및 임상시험 결과를 종합적으로 검토한 결과, 신청 효능·효과 '24개월 이상 49세 이하의 소아 및 성인에서 이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스에 의해 유발되는 인플루엔자 질환에 대한 예방'은 인정 가능할 것으로 사료됨.

[약어 및 정의]

- AOM : Acute Otitis Media 급성 중이염
- att : attenuated, 약독화
- ca : cold-adapted 저온적응
- CCII : Cultured-confirmed influenza infection 배양확인 인플루엔자 감염
- FFU : Fluorescent focus units 형광 초점 단위
- GMT : Geometric Mean Titer 기하 평균 역가
- HAI : Hemagglutination Inhibition Assay 혈구응집억제 시험
- IIV : Inactivated influenza vaccine 불활화 인플루엔자 백신
- ISS : Integrated summary of safety 안전성 통합 요약
- LAIV : Live attenuated influenza vaccine 약독화 인플루엔자 생백신
- LRTI : Lower respiratory tract infection 하기도 감염
- NOCD : New Onset of Chronic Disease 새로 발생한 만성질환
- QIV : Quadrivalent inactivated influenza virus Vaccine 4가 불화화 인플루엔자 바이러스 백신
- Q/LAIV Quadrivalent Live, Attenuated Influenza Vaccine 약독화 4가 인플루엔자 생백신
  * 개발단계에서는 'MEDI3250' 및 'CAIV-Q(cold-adapted influenza vaccine, quadrivalent, 저온에 적응된 인플루엔자 백신, 4가)' 명칭 사용
  * 해외 규제기관에서 허가된 품목의 상표명은 FluMist Quadrivalent(미국, 호주), Fluenz Tetra(유럽, 영국)
- SAE : Serious Adverse Event 중대한 이상사례
- TIV : Trivalent inactivated influenza virus Vaccine 3가 불활화 인플루엔자 바이러스 백신
- ts : temperature-sensitive 온도 민감성
- T/LAIV Trivalent Live, Attenuated Influenza Vaccine 약독화 3가 인플루엔자 생백신
  * 개발단계에서 'CAIV-T(cold-adapted influenza vaccine, trivalent, 저온에 적응된 인플루엔자 백신, 3가)' 명칭 사용
  * 해외 규제기관에서 허가된 품목의 상표명은 FluMist(미국, 호주), Fluenz(유럽, 영국)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 플루미스트인트라나잘스프레이(인플루엔자생바이러스백신)
- 분류 : 백신
- 신청 효능·효과, 용법·용량, 대상 연령 등 : 생후 24개월~ 49세 이하의 소아 및 성인에서 '이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방'을 위해 매년 1회 각 비공 당 0.1 ㎖을 스프레이 분사하여 투여
  (이전에 인플루엔자 백신을 투여받은 적이 없는 생후 24개월~ 8세 소아는 1개월 간격 2회 투여)
- 약리작용 기전 : 항원에 대한 면역반응
- 신청품목은 비공(콧구멍) 내 액상 백신을 스프레이 분사하는 비강투여 백신(Intranasal spray)

1.2. 기원 및 개발경위

- 예방접종은 여전히 인플루엔자 감염 및 해당 질환과 관련된 합병증 예방을 위한 가장 효과적인 의학적 중재로, 이에 따라 WHO는 인플루엔자에 대한 연례 예방접종을 권고함. 고위험 그룹 (예를 들어, 영아, 어린 소아, 연령이 65 세 이상인 성인 및 기저 의학적 상태를 동반하는 성인)의 일원은 인플루엔자에 의한 증상과 그 합병증의 증가된 위험에 처해 있음. 신청한 계절성 인플루엔자 백신은 3가 제형으로 이는 2가지 인플루엔자 A균주(H1N1 및 H3N2) 및 1가지 인플루엔자 B균주(Victoria)에 대한 보호를 제공할 수 있는 항원을 포함함.
- FluMist/Fluenz는 연령 24개월에서 49세의 개인에서 인플루엔자 바이러스 A 아형 2가지 및 인플루엔자 B 계통 1가지로 유발된 인플루엔자 예방을 위한 LAIV*로 개발되었음. FluMist/Fluenz는 인플루엔자 바이러스의 3가지 살아 있는, 저온-적응(cold-adapted, ca), 온도-민감성(temperature-sensitive, ts), 약독화(attenuated, att) 균주를 포함하는 3가 제형(이하 T/LAIV로 지칭)임.
  * 본 약독화 인플루엔자 생백신(LAIV, Live attenuated influenza vaccine)의 제조에 사용하는 마스터 바이러스 시드(MVS, Master Virus Seeds)의 경우, 플라스미드 회수(plasmid rescue)라고 불리는 야생형(wild-typ) 인플루엔자 바이러스와 한랭적응형 마스터 공여주(cold-adapted master donor strain) 간의 역유전학 공정(reverse genetics process)으로 조제됨. 이 조성물은 6:2 재배열체(reassortants)라고 불리며 약독화된 마스터 공여 바이러스(MDV, Master Donor Virus)에서 나온 6가지 바이러스 유전자조각(PB2, PB1, PA, NP, M, 및 NS)과 혈구응집소(HA) 및 뉴라미니다제(NA) 항원을 암호화하는 야생형(wt) 인플루엔자 백신 바이러스에서 제공된 두 유전자 조각의 특이적인 조합을 포함함. 새로운 MVS의 경우 세계보건기구(WHO)에서 권고하는 각각의 새로운 야생형(wt) 바이러스주에 대해 제조됨. ca 표현형은 백신 바이러스 균주가 비인두에서 복제할 수 있게 하고, ts 및 att 표현형은 하기도에서 복제를 방지함
- 인플루엔자 바이러스의 3가지 균주(A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria 계통) ca, ts, att를 포함하는 3가 제형인 T/LAIV는 비강 내로 투여되기 때문에, 근육 내 투여되는 다른 인플루엔자 백신과는 달리 투여를 위한 바늘이 필요치 않고, 이는 어린이의 향상된 수용성과 보건의료 제공자를 위한 투여의 편의를 가능하게 했음. 비강 내 투여 경로와 ca, ts 및 att 표현형을 감안하면, T/LAIV의 인플루엔자 바이러스는 비인두에서 복제하고 인플루엔자 바이러스가 전형적으로 신체로 들어가는 부위에서 보호 면역성을 유도함. 그러므로, T/LAIV는 야생형 인플루엔자 바이러스 감염 이후 유도되는 면역 반응과 유사한 국소 및 전신 면역 반응(즉, 체액, 점막,

및 세포) 생성을 통해 인플루엔자에 대한 보호를 제공함.

- T/LAIV 및 Q/LAIV(4가 제형)는 같은 제조 공정 및 같은 약독화 마스터 공여자 바이러스와 부형제를 사용하고, 같은 역가 기준으로 혼합되며(균주당 7.0 ± 0.5 logFFU), Becton Dickinson AccusprayTM 기구를 사용하여 비강 내로 투여됨. 따라서, T/LAIV 및 Q/LAIV의 안전성, 면역원성, 및 유효성 자료는 서로에 대해 추가로 뒷받침함
- T/LAIV는 2003년 US에서 연령이 5세에서 49세인 소아 및 성인을 대상으로 한 사용에 대해 처음 허가되었고, 2007-2008년 북반구 인플루엔자 시즌부터 연령 2세에서 49세로 확대되었음. 2011년, T/LAIV는 EU에서 연령이 생후 24개월부터 18세 미만을 대상으로 허가를 받았음
- 2023년 9월 29일, WHO는 2024년 남반구 인플루엔자 계절에 사용하도록 4가 및 3가 백신을 모두 권장했으며, 이는 "4가 인플루엔자 백신에서 B/야마가타 계통 항원을 포함시키는 것은 더 이상 타당하지 않으며, 가능한 한 빨리 이 성분을 배제하기 위해 모든 노력을 기울여야 한다"로 발표하면서 향후 3가 인플루엔자 백신의 사용 가능성을 제시하였다 이러한 국제적 정세에 따라, 3가 인플루엔자 백신을 재신청함

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 인플루엔자는 국제적으로 중요하고 전염성이 높은, 급성 바이러스 호흡기 질환임. 인간에서, 인플루엔자 질환은 주로 2가지 유형의 인플루엔자 바이러스를 통해 유발됨: 인플루엔자 A 및 인플루엔자 B
- 인플루엔자 바이러스의 표면은 2가지 당단백질인 적혈구응집소(hemagglutinin)와 뉴라미니데이즈 (neuraminidase)를 포함하는데, 이는 자연 감염 및 예방접종 모두에 대한 숙주 반응에서 핵심 바이러스 항원임. 적혈구응집소와 뉴라미니다제 단백질을 코드화하는 RNA 분절은 지속적으로 변형되는데 이는 인플루엔자 바이러스에 대한 항원성의 변화로 이어지고 이에 따라 매년 우세한 유행 바이러스 균주로 이어짐. 인플루엔자 A 아형 (예를 들어, H1 또는 H3)은 적혈구응집소와 뉴라미니다제에서 이들 자신의 차이에 기반해 분류됨. 유전자 재배열체은 새로운 바이러스 아형의 출현을 야기할 수 있고 그러한 항원 대변이(antigenic shift)는 세계적 유행(pandemic)으로도 이어질 수 있음. 1978년 이래, 인플루엔자 A/H1N1, A/H3N2, 및 B 바이러스는 전 세계적으로 유행했고 허가된 모든 인플루엔자 백신에 포함되었음
- WHO에 따라, 인플루엔자의 연례 유행은 전 세계적으로 추정 3백만에서 5백만 건의 중증 질환 사례와 29만 및 65만 건 사이의 계절성 인플루엔자-관련 호흡기 사망을 야기함 (Iuliano et al 2018, WHO 2018). 각 범유행-간 연도(inter-pandemic year)에 선진국의 건강한 소아 및 성인 약 20%에서 30%에서 증상성 인플루엔자 질환이 발생함. 2018-2019년의 인플루엔자 시즌 동안, 미국에서만 약 5만 건의 인플루엔자-관련 입원과 3만 건의 사망이 발생하였음(CDS 2018-19)
- 연령이 5세 미만인 소아에서 급성 하기도 감염(LRTI)과 관련된 인플루엔자의 전 세계적 발생률과 이로 인한 사망률을 추정한 메타-분석에서, 9천만(95% CI 4천 9백만-1억 6천 2백만) 건의 새로운 인플루엔자 에피소드 사례, 2천만(95% CI 1,300만-3,200만 건의 사례) 건의 인플루엔자-관련 LRTI, 그리고 백만 건(95% CI 백만-2 백만)의 인플루엔자-관련 중증 LRTI사례가 이 연령 그룹에 대해 계산되었고, 이는 2008년 전 세계에서 27,800 (95% CI 7,400-48,000) 건의 사망을 야기했음. 일련의 유럽 국가에서 시험은 인플루엔자와 관련된 입원 비율이 어린 아동(기저 의학적 문제가 없는 경우 포함), 특히 연령이 0에서 4세인 경우, 그리고 연령이 60세 이상인 고령자에서 가장 높음을 입증했음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 신청백신 임상시험에서 백신과 연관된 사망은 보고되지 않았음

- 4가 인플루엔자나잘스프레이 백신의 MI-CP185(만 18~49세 대상) 임상시험에서 “과민반응”(기관지 연축을 동반한 알레르기 반응) 1건이 이 백신(T/LAIV)과 관련된 중대한 약물이상반응으로 보고되었음. 또한 소아(24~71개월)에서 복통 1건이 백신과 관련 가능성이 있다고 판단되었음
  - 사용상의 주의사항 중 ‘1. 다음 환자에는 투여하지 말 것’에 “인플루엔자 백신에 과민반응 경험 있는 자” 및 “백신 성분에 과민반응을 나타내는 자”가 있음
- T/LAIV의 활성 대조 임상(MI-CP111)에서 ‘생후 6-11개월’ 소아에서 마지막 예방 접종 후 180일까지 모든 원인으로 인한 “입원율의 증가”가 관찰되었음[이 백신 6.1%(42/684) vs. 2.6%(18/683) 주사용 인플루엔자 백신]. 생후 12개월 이상인 이 백신의 접종자에서 입원율은 증가하지 않았음. 같은 연구에서 ‘생후 6-23개월’ 된 어린이에서 42일 동안 “천명 발생률 증가”가 관찰되었음[이 백신 5.9%(117/1992) vs. 3.8%(75/1975) 주사용 인플루엔자 백신]. 생후 24개월 이상의 이 백신의 접종자에서 천명 발생률은 증가하지 않았음. 이 백신은 생후 24개월 미만의 소아에는 투여하지 않음
- 신청품목은 약독화 생바이러스 백신이므로, 백신 바이러스의 shedding 및 transmission 가능성이 있고, 이에 대한 임상연구 데이터가 존재하며. 허가사항에 백신 바이러스의 shedding 및 transmission에 대한 임상 연구 결과가 반영되어 있음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 기허가 3가 의약품의 재신청 ((주)녹십자, 플루미스트인트라나잘스프레이: 최초허가(2009.07.22.), 유효기간 만료(2020.07.21.). 6년 재심사 종료(2015~2016))

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 인플루엔자 분할 백신
- 주성분 : 약독인플루엔자생바이러스A형 [A/Norway/31694/2022 (H1N1)],
  약독인플루엔자생바이러스A형 [A/Thailand/8/2022 (H3N2)],
  약독인플루엔자생바이러스B형 [B/Austria/1359417/2021(Victoria)]

2.1.2 원료의약품 시험항목

□pH	□단백질	■무균	□발열성물질	■엔도톡신	■역가(함량)	■확인	■기타(성상)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 백당, 제이인산칼륨, 인산이수소칼륨, 젤라틴가수분해물, 아르기닌염산염, 글루타민산나트륨, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 □pH □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타
완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제 ■엔도톡신 ■역가(함량) □이상독성부정 □함습도 ■확인 □주사제 관련 시험 ■기타(난알부민함량)

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

• 단가 원액은 -60℃ 이하에서 24개월 동안 안정함

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	≤−60°C	병 / Polycarbonate	적합

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	−25 ± 5°C / 2℃ ~ 8℃	스프레이 / Borosilicate glass	적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 저장방법 및 사용(유효)기간 : 기밀용기, 차광보관, 공급 전 냉동상태 (−25 ± 5°C)에서 최대 20주 보관, 냉장상태 (2~8°C)으로 옮긴 후 최대 15주 보관. 해동 후 재냉동하지 말 것. 제조일로부터 최대 35주

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제3호에 따라 저장방법 및 사용(유효)기간 설정을 위한 안정성 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 신청 품목(플루미스트인트라나잘스프레이)의 특성에 따라 면제한 항목과 사유: 국내·외 가이드라인[생물의약품 비임상시험 가이드라인(민원인 안내서, 식약처 2018년), 인플루엔자 백신 평가 가이드라인(민원인 안내서, 식약처 2020년) 및 WHO guidelines on nonclinical evaluaion of vaccine, WHO TRS No. 927, 2005]에 따라, ▲단회투여 독성시험자료는 반복투여 독성시험에 관한 자료로 갈음할 수 있고, 백신의 경우 일반적으로 ▲유전독성 및 ▲발암성시험을 요구하지 않음.

4.1. 독성시험자료 개요

- T/LAIV 독성시험자료 : 반복투여독성시험 1건, 생식발생독성시험 2건, 안자극 국소독성 2건, 신경독성 1건, 환경 위해성 평가시험 21건

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	결과	GLP 준수
반복투여 독성시험	페렛	비강	0, 4, 14주 (총 3 회)	SVT 01-18 · 시험 조건하에서 시험물질은 전반적으로 면역반응 유도 및 내약성 양호하였음	○
생식발생 독성시험	랫드	비강	· G1&2: 교배전후 각 1회 · G3&4: 교배후 1회	3113-001 · 시험 조건하에서, 시험물질은 모체 독성, 배태아 독성, 이유기까지의 F1 성장 및 발달에 영향을 주지 않음	○
	페렛	비강	임신 3, 6, 13, 22일 총 4회	SVT-01-19 · 시험 조건에서 시험물질 관련 모체 및 배태아에 영향은 관찰되지 않음.	○
국소독성 (안점막 자극)	토끼	결막낭	단회	80102730, SVT 02-10 · 시험 조건하에서 시험물질과 관련된 각막, 결막 자극은 관찰되지 않았음	○
신경독성	마우스	비강	단회	ACF-07-001 · 비강 투여후 양성대조군에서만 뇌조직에서 바이러스 RNA가 확인되었고, Trivalent FluMist군에서는 검출되지 않았음	-
환경위해성 평가	동물 21종	비강 또는 경구	단회	51123~51127, 51158~51159, 51173, 51192~51204 · CAIV-T의 백신 항원이 복제되는 동물 범위를 확인하기 위한 포유동물 및 조류를 대상(21종 동물)으로 연구수행(페렛, 햄스터, 기니픽, 마우스, 토끼, 개, 고양이, 말, 양, 염소, 소, 돼지, 카나리아, 메추리, 비둘기, 꿩, 앵무새, 거위, 칠면조, 오리, 닭) → 페렛, 햄스터, 기니픽에서만 바이러스 복제가 확인됨 · 페렛 비강내에 CAIV-T 및 Buffer 투여 후, 매일 비강 면봉검체 확인 및 부검 시 폐 및 비갑개 검체 수집 → 페렛에서 약독화 인간 인플루엔자 바이러스는 복제되며, 이 바이러스는 약독화 표현형을 띄었고, 폐에서는 바이러스가 확인되지 않았음	-

- 참고자료로 Q/LAIV 독성시험자료(반복, 생식발생 독성시험 각 1건)를 제출

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	결과	GLP 준수
반복투여 독성시험	페렛	비강	2주 1회 (총 3 회, 4주 회복)	SVT 08-18 · 시험 조건하에서 페렛에서 2주 간격으로 3회 비강 투여한 결과 시험물질은 전반적으로 면역반응 유도 및 내약성 양호하였음	○
생식발생 독성시험	랫드	비강	· G1&2: 교배후 3회 · G3&4: 교배전후 각 3회	20001854 · 시험 조건 하에서, 시험물질은 모체 독성적, 배태아 독성적, 이유기까지의 F1 성장 및 발달에 영향을 주지 않음	○

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정에 따라 독성시험자료요건으로 T/LAIV에 대한 GLP 반복투여독성시험자료 1건, 생식발생독성시험자료 2건을 제출하였으며, 검토 결과 타당함
- 페렛을 이용한 T/LAIV의 비강 내 3회 반복투여독성시험 및 페렛 및 토끼를 이용한 T/LAIV의 비강 내 투여 생식·발생독성시험에서 T/LAIV 비강투여에 따른 독성학적 변화를 확인할 수 없었음
- 참고자료로 Q/LAIV로 수행한 비임상 독성시험자료가 제출되었음
- 해당 독성시험 자료는 2009년 플루미스트 최초 허가시 제출되었던 자료와 동일하며, 해당 백신은 이미 국내 허가 및 유통되었었다는 점을 고려하여 검토하였음.

5. 약리작용에 관한 자료

- 일부 자료 면제에 대한 규정 근거: 생험심 제6조 [별표 1] 제1부. Ⅱ. 자료제출의약품. '8. 기타 따로 분류되지 않은 품목'의 경우, "제출자료의 범위는 개개 의약품의 특성에 따라 판단"함
- 신청 품목(플루미스트인트라나잘스프레이)의 특성에 따라 면제한 항목과 사유: 국내·외 가이드라인[생물의약품 비임상시험 가이드라인(민원인 안내서, 식약처 2018년), 인플루엔자 백신 평가 가이드라인(민원인 안내서, 식약처 2020년) 및 WHO guidelines on nonclinical evaluaion of vaccine, WHO TRS No. 927, 2005]에 따라, 일반적으로 면역증강제가 포함되지 않은 계절성 인플루엔자 백신에서는 안전성 약리시험 및 분포 및 배설에 관한 시험자료는 요구하지 않음

5.1. 약리작용시험 개요

- FDA 허가신청 당시 제출된 약리시험 리스트를 스웨덴에서 공증한 자료 제출

5.2. 효력시험

- 페렛에서 T/LAIV의 서로 다른 제제(제조소 상이)에 대한 바이러스 복제 및 면역원성 비교 연구, 페렛에서 T/LAIV 면역 후 면역원성(HAI) 및 공격시험에 대한 방어능(비갑개 및 폐에서의 바이러스 양) 자료를 제출하였음.
- 참고 자료로 4가백신의 페렛에서 단가 B strain 대비 2가 B strain의 면역원성 및 면역원성 간섭 비교 연구 및 임신 및 임신하지 않은 랫드에서 Q/LAIV의 반복 투여 시, 면역원성 연구 자료를 제출하였음

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	study #
바이러스 배출 면역원성, 공격접종	페렛	비강	2회 (3주간격)	strain 별 $10^{7.0}$ FFU/0.2mℓ/dose	# 043-05-21 : 제조소와 제형(안정화제)이 상이한 3가 플루미스트 바이러스 복제 및 면역원성 및 공격접종 평가 ⇒ 면역원성의 유의한 차이는 없었음
면역원성, 공격접종	페렛	비강	2회 (4주간격)	strain 별 $10^{7.0}$ FFU/0.2mℓ/dose	# 058-08-043 ⇒ 3가, 4가 유사한 면역원성과 공격접종에 대하여 방어능을 보였음
면역원성, 공격접종	페렛	비강	2회 (4주간격)	strain 별 $10^{7.0}$ FFU/0.2mℓ/dose	# 058-07-065 ⇒ 3가, 4가 백신에서 유사한 면역원성과 B형 공격접종에 대하여 방어능을 보였음
면역원성, 공격접종	페렛	비강	2회 (4주간격)	strain 별 $10^{7.0}$ FFU/0.2mℓ/dose	# 081-11-021 ⇒ 3가, 4가 백신에서 유사한 면역원성과 공격접종에 대하여 방어능을 보였음
면역원성, 공격접종	페렛	비강	2회 (4주간격)	strain 별 $10^{7.0}$ FFU/0.2mℓ/dose	# 081-11-024 ⇒ 3가, 4가 백신에서 유사한 면역원성과 공격접종에 대하여 방어능을 보였음
면역원성 비교	페렛	비강	2회 (4주간격)	strain 별 $10^{7.0}$ FFU/0.2mℓ/dose	# VAC-CAIVQ-RY-001.1 ⇒ 3가, 4가 백신에서 통계적으로 유의한 면역원성(HAI) 차이는 없었음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 미수행

(이미 국내 허가된 바 있는 인플루엔자 백신이므로 불필요, 참고로 Q/LAIV 반복투여독성시험에서 체온, 심박수, 호흡수를 포함하여 평가하였음)

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 미수행

  (일반적으로 백신에서는 안전성약리시험은 불필요, 참고자료로 건강한 성인 대상 비강투여시 조직 침착과 청소율을 신티그래피로 평가한 임상시험을 제출하였으며, 이 백신이 폐나 뇌 등으로 이동되지 않고, 비강에서도 빠른 시간내 소실됨을 확인하였음[PPL-1014]) 또한 임상시험으로 어린이집 내 백신 접종자로부터의 바이러스 배출 및 전파연구를 수행하였음[MI-CP129, FM026, D145-P500])

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 효력시험으로 페렛에서 T/LAIV 및 Q/LAIV 면역 후 공격시험과 면역반응 유도를 확인한 자료를 제출하였으며, 제출자료는 검토 결과 타당함
- 이미 국내에 허가된 바 있었던 제품으로 제출한 면역원성 시험 자료로 약리에 대한 자료는 충분하다고 판단됨

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 자료제출 증명서 및 제조판매증명서 제출(FDA)

6.2. 임상시험자료집 개요

- T/LAIV의 유효성, 면역원성 및 안전성을 입증하는 임상시험 자료를 제출하였음
- 소아대상 MI-CP111(6~59개월), D153-P501(12~35개월), D153-P526(6~18세), AV006(15~85개월), AV019(1~17세)
- 성인대상 AV003(18~40세), AV009(18~64세)등 유효성 및 안전성을 평가한 임상시험 자료와 MI-CP112(5~49세) 면역원성 임상자료를 제출하였음
- 백신 바이러스의 배출 및 전파에 대한 임상시험자료(MI-CP129, FM026, D145-P500)를 제출하였음
- 그 외 건강한 대상자가 아닌 의학적으로 치료받는 천식이 있는 소아 청소년을 대상으로 한 임상시험자료(D153-P515) 등을 제출하였음
- 참고 자료로 플루미스트4가 허가당시 제출된 임상시험자료를 추가로 제출하였음

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음 : 일반적으로 백신 임상 평가에서 약물동태학의 적용을 받지 않음. 현행 EMEA 가이드라인[Guideline on clinical evaluation of vaccines, EMEA/CHMP/VWP/164653/2005]에서는 약물동태에 관한 임상자료가 일반적으로 요구되지 않는다고 명시되어 있으며, 국내 백신 임상평가 가이드라인[백신 임상평가 가이드라인(민원인 안내서)]과 WHO 백신 임상평가 가이드라인[Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations]에서는 허가 전 임상개발 프로그램의 필수 요소 자료로서 규정하고 있지 않음

  ※ 참고로, 플루미스트(T/LAIV)를 벡톤디킨슨(BD) AccusprayTM 전달 기구를 사용해 투여 시, 플루미스트의

예상되는 조직 침착과 청소율에 대한 자료를 제공하기 위해 수행된 PPL-1014 연구 결과를 제출하였음. 다만 플루미스트는 시험에서 사용되지 않았고, 시험대상자는 백신의 냉장 및 냉동 vehicle 제형(즉, 첨가제만)을 투여 받았음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- T/LAIV의 유효성 및 안전성을 입증하는 핵심 임상시험 7건을 제출
  - 소아대상 ❶AV006(15~85개월 유효성 및 안전성), ❷AV019(1~17세 유효성 및 안전성), ❸MI-CP111(6~59개월 유효성 및 안전성 평가), ❹D153-P501(12~35개월 유효성 및 안전성), ❺D153-P526(6~18세 안전성),
  - 성인대상 ❻AV003(18~40세 유효성 및 안전성 평가), ❼AV009(18~64세 열성질환 및 안전성 평가)등 유효성 및 안전성을 평가한 임상시험 자료 및 참고로 MI-CP112(5~49세 면역원성 평가)를 제출하였음
  - 백신 바이러스의 배출 및 전파에 대한 임상시험자료(MI-CP129, FM026, D145-P500)를 제출하였음
  - 그 외 건강한 대상자가 아닌 의학적으로 치료받는 천식이 있는 소아·청소년을 대상으로 한 임상 D153-P515 (6~18세 유효성 및 안전성 평가) 등을 제출하였음
- 참고 자료로 플루미스트4가 허가당시 제출된 임상시험자료를 추가로 제출함

단계	시험번호	시험목적	시험디자인	대상자	투여약, 투여경로	평가항목
3	AV006	유효성, 안전성	- 무작위배정 - 이중눈가림 - 위약대조 - 다기관(미국) - 2시즌(96/97, 97/98)	15~71개월	- 플루미스트 또는 위약(IN)	- 1년 차 · 첫 번째 해 2회 접종 시, 백신 항원과 유사한 실험실(cultrue)-확진 인플루엔자 질환에 대한 유효성 - 2년 차 · 첫 번째 해 1회 또는 2회 접종 후, 두 번째 해 단회 접종 시, 백신 항원과 유사한 실험실- 확진 인플루엔자 질환에 대한 유효성
3	AV019	안전성, 경제적 유효성	- 무작위배정 - 이중눈가림 - 위약대조 - 2000/01	1~17세	- 플루미스트 또는 위약(IN)	- 최종 접종 42일 이내 발생한 SAE 및 MAE - (탐색) 급성중이염, 급성호흡기질환, 치료효과 등
3	MI-CP 111	안전성, 유효성	- 무작위배정 - 이중눈가림 - 활성대조 - 다국가, 다기관 - 2004/05	6~59개월 소아	- 냉장용 플루미스트(IN) + 위약(IM) - TIV(IM) + 위약(IN)	- 불활화 인플루엔자 백신(TIV) IM 접종 vs 플루미스트(T/LAIV) IN 접종의 상대 유효성(백신 strain에 대응하는 실험실(cultrue)-확진 수정-CDC 정의 인플루엔자 유사 질환 발병률) - 다음 경우에 대한 TIV 대비 T/LAIV의 상대 유효성 ① 백신 strain과 관련없는 실험실(cultrue)-확진 수정-CDC 정의 인플루엔자 유사 질환이 14일 이상 지속 ② 백신 strain에 대응하는 실험실-확진 인플루엔자 유사 질환이 14일 이상 지속 ③ 백신 strain과 관련없는 실험실-확진 인플루엔자 유사 질환이 14일 이상 지속
3	D153-P501	유효성, 안전성	- 전향적 - 무작위배정 - 이중눈가림 - 위약대조	12~35개월 소아	- 냉장용 플루미스트(IN) - 식염수(IN)	- 1년 차 · T/LAIV 및 위약 2회 접종 후 백신 항원과 유사한 실험실(cultrue)-확진 인플루엔자 질환에 대해 1년 동안

			- 다국가 - 2001/02			유효성 비교 - 2년 차 · 첫 번째 해 T/LAIV 또는 위약을 2번 투여받은 시험대상자에게 두 번째 해에 T/LAIV 또는 위약을 1회 투여 시의 유효성 비교
2	D153-P526	안전성	- 전향적 - 무작위배정 - 이중눈가림 - 위약대조 - 다국가 - 다기관 - 2003	6~18세	- 냉장형 CAIV-T(IN)	- 접종 7일 이내 열 발생률
3	AV003	유효성, 안전성	- 무작위배정 - 이중눈가림 - 위약대조 - 1994/95	18~40세	- Frozen FluMist(IN)+ 위약(IM) - 위약(IN)+ TIV(IM) - 위약(IN)+ 위약(IM)	- 하나 이상 혈청감수성이 있는 성인에서 위약 대비 T/LAIV 비강 투여시 유효성, 면역원성, 안전성 평가 및 바이러스 배출
3	AV009	안전성, 열성질환 발생유용성	- 전향적 - 무작위배정 - 이중눈가림 - 위약대조 - 다기관(미국) - 1997/98	18~64세	- 플루미스트 또는 위약(IN)	- 건강한 성인에서 위약 대비 T/LAIV 비강 투여 시 안전성 및 내약성의 유사성 평가 - 인플루엔자 시즌 동안 위약군 대비 T/LAIV군의 모든 열성 질환 발생률에 대한 유용성
3	MI CP-112	면역원성, 안전성	- 무작위배정 - 이중눈가림 - 활성대조 - 다기관 - 2004/05	5~49세 성인	- 냉장형 CAIV-T(IN) - 냉동형 FluMist(IN)	- 냉장형 플루미스트(CAIV-T)와 냉동형 플루미스트(Flumist)의 면역원성 동등성 평가
2	MI-CP129	안전성 바이러스 Shedding	- 단일군	6~60개월	- FrozenFluMist (IN)	- 백신접종 후 비강 분비물 채취하여 약 1개월간 바이러스 검출여부 확인
4	FM026	면역원성, 안전성, 바이러스 Shedding	- 후향적 - 단일군	5-49세	- FrozenFluMist (IN)	- 백신접종 후 비강 분비물 채취하여 약 1개월간 바이러스 검출여부 확인
3	D145-P500	안전성 바이러스 Shedding /Transmission	- 전향적 - 무작위배정 - 이중눈가림 - 위약대조 - 2006	8~35개월	- FrozenFluMist (IN) - 위약(IN)	- 어린이집 등원하는 소아를 대상으로 백신접종 후 비접종 소아에게 백신 바이러스가 전파되는지를 평가
2	D153-P515	유효성, 안전성	- 전향적 - 무작위배정 - 비눈가림 - 활성대조 - 2006	6~17세	- 플루미스트(IN) - TIV(IM)	-천식이 있는 소아대상 유효성과 안전성 평가

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

6.5.2.1 AV006(3상)_소아에서의 임상

1) 시험개요

- 건강한 소아(15~71개월)를 대상으로 저온 적응 3가 인플루엔자 바이러스 생백신(CAIV-T)의 안전성, 면역원성 및 보호 유효성을 평가하기 위한 3상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 시험
- (시험기관) 미국 11개 기관
- (시험기간) 1996.08.21.~1997.04.29

2) 시험목적 및 주요 평가변수

- (1차 목적): 1회 또는 2회 용량 일차 백신접종 요법을 받은 소아를 백신에 포함된 것과 항원적으로 유사한 아형에 의해 유발된 배양 확인 인플루엔자 질환으로부터 보호하는 3가 플루미스트의 유효성을 평가

- (2차 목적): 1년차 접종한 소아를 대상으로 2년차에 1회 백신 접종을 받은 소아를 백신에 포함된 것과 항원적으로 유사한 아형에 의해 유발된 배양 확인 인플루엔자 질환으로부터 보호하는 3가 플루미스트의 유효성을 평가
- (2차 면역원성 목적) 플루미스트 투여 후 면역원성을 평가한다.
- (2차 안전성 목적) 내약성(접종 후 10일 이내) 및 안전성(접종 42일 이내 SAE)을 평가한다.

3) 목표 시험대상자 수

- 원래 계획했던 참여자의 수는 900명이었다. 이 수는 임상시험 변경계획서에 의해 1,400명으로 수정되었다. 등록된 실제 수는 1,602명이었다; 288명은 1회 용량 요법에 등록되었고 1,314명은 2회 용량 요법에 등록되었다.
- (2년차) 제1년차에 2회 용량 또는 1회 용량 요법에 참여한 1,602명의 소아 중에 총 1,358명(85%)이 제 2년차에 등록되었다.

4) 인구학적 정보

- 전반적으로 FluMist군과 위약군은 기준 인구통계학적 특성 측면에서 유사했습니다. FluMist군 참가자는 위약군 참가자보다 약간 나이가 많았으며, 중앙 연령은 각각 43개월과 40개월이었습니다. 참가자의 80% 이상이 백인이었고, 51%가 여성이었으며, 60% 이상이 유치원이나 어린이집에 다닐 것으로 예상되었다.
- 1회 투여 요법의 68%는 백인이고 16%는 히스패닉이었습니다. 반면, 2회 접종군의 88%는 백인이었고, 히스패닉은 1% 미만이었다.

5) 유효성 평가방법 및 평가결과

- (유효성 평가방법) 유효성 점추정치

100 x (1 - 증례가 되는 백신의 상대 위험도) = 100 x (1 - Pv/Pp)

여기에서 Pv 및 Pp = 각각 백신 증례와 위약 증례의 관찰된 비율

- (유효성 결과)

・ 1996-1997 인플루엔자 시즌에, 백신에 들어 있는 2개 균주 (A/H3N2 및 B)가 지역사회에서 유행하였고 A형/H1N1 바이러스는 유행하지 않았다.

・ 위약군(532명의 위약 접종자 가운데 94례, 18% 공격률)과 비교해 배양 확인 인플루엔자 질환은 백신군(1070명의 백신접종자 가운데 14례, 1% 공격률)에서 유의하게 감소되었다.

・ 백신 유효성은 시험의 1차 평가변수인 2회 용량을 투여받은 참여자에 대하여 배양 확인 인플루엔자 질환의 **모든 균주에 대해 93.4%** (95% CI: 87.5, 96.5)였다

・ 모든 균주에 대한 유효성은 참여자가 1회 용량 또는 2회 용량을 투여받았는지 여부와 상관없이 모든 무작위배정 참여자에 대하여 **92.6%** (95% CI: 87.3, 95.7)였다. 1회 용량의 3가 플루미스트는 모든 균주에 대해 88.8% 유효성을 제공하였다(95% CI: 64.5, 96.5).

・ (2년차) 백신에 포함된 것과 항원적으로 유사한 균주에 의해 유발된 배양 확인 인플루엔자에 대한 유효성은 100%였다(95% CI: 63.1, 100). 백신항원 유사 균주와 관계없이 지역사회에서 유행한 아형 균주에 의해 유발된 배양 확인 인플루엔자에 대해 유효성은 87.1%였다(95% CI: 77.7, 92.6).

6) 면역원성 평가결과

- 베이스라인(D0) 대비 2회 용량 투여 후 28~49일 사이에 혈구응집억제(HAI)로 측정된 특이적 혈청항체 역가(GMT)를 확인한 결과, H1N1, H3N2 및 B 바이러스에 대해 각각 3.5, 4.6 및 6.3배 증가하였다. 1회 용량 투여 후 4배 HAI 항체 상승을 경험한 베이스라인 혈청음성 참여자의 비율은 H1N1, H3N2 및 B 바이러스에 대해 각각 16%, 92% 및 88%였고, 2회 용량의 3가 플루미스트 투여 후에는 각각 61%, 96% 및 96%였다.

Strain-Specific HAI Geometric Mean Titers (GMTs) and Proportion of Participants with Four-fold Rises in HAI Titer Following Dose One or Two by Treatment Group

Treatment Group	Strain	GMTs			Seroconversion (≥4 Fold Rises)	
		Pre-Vaccination	Post-Dose One	Post-Dose Two	Post-Dose One	Post-Dose Two
FluMist	H1N1	5.4	8.9	18.8	19%	48%
	H3N2	9.5	39.5	43.8	52%	53%
	B	4.1	18.3	25.8	62%	68%
Placebo	H1N1	4.7	4.6	5.0	0%	3%
	H3N2	8.6	9.9	10.5	2%	5%
	B	4.5	4.6	4.5	0%	3%

Strain-Specific HAI Geometric Mean Titers (GMTs) and Proportion of Participants with Four-fold Rises in HAI Titer Following Dose One or Two by Treatment Group for Participants Seronegative at Baseline (HAI ≤1:4)

Treatment Group	Strain	GMTs			Seroconversion (≥4 Fold Rises)	
		Pre-Vaccination	Post-Dose One	Post-Dose Two	Post-Dose One	Post-Dose Two
FluMist	H1N1	2.0	3.1	9.0	16%	61%
	H3N2	2.0	29.7	34	92%	96%
	B	2.0	15.8	25.0	88%	96%
Placebo	H1N1	2.1	2.1	2.1	0%	3%
	H3N2	2.0	2.2	2.9	4%	8%
	B	2.0	2.1	2.2	0%	3%

- 면역원성 평가 결과, H1N1의 경우, 높은 혈청 항체 상승결과를 얻기 위해서는 2회용량 접종이 필요하고, 다른 균주의 경우 1회 용량으로 충분함을 보였다.

7) 안전성 평가결과

<예측된 약물이상반응>

- 위약 및 백신 접종 후 10일 동안 수집된 예측된 약물이상반응은 콧물 또는 코막힘, 인후통, 기침, 근육 통증, 오한, 두통, 자극 과민성, 활동 감소, 구토 및 열이었으며 이들 중 4개 약물이상반응은 투여 후 10일 동안에 위약 접종자보다 백신 접종자에서 상당히 더 빈번하게 발생하였음
  - 콧물 또는 코막힘: 59% vs. 48%; 열: 16% vs. 12%; 구토: 6% vs. 4%; 및 근육 통증: 5% vs. 3%.
- 투여 1 (74% vs. 66%), 투여 2 (69% vs. 62%) 또는 투여 1과 2 모두 (85% vs. 80%) 후 1건 이상의 약물이상반응을 경험한 참여자의 비율은 백신군에서 통계적으로 유의하게 더 높았음

<중대한 이상사례, SAE>

- 백신접종 후 42일 이내(계획서 내 정의된 SAE 수집기간)에 5건의 SAE가 보고되었음. 모든 사건이 입원(자동차 사고, 탈수, 포도상구균 감염, 복통 및 뇌실-복강 단락 교정)과 연관이 있었고 어떤 사건도 시험자에 의해 백신과 관련 있는 것으로 결정되지 않았음.

6.5.2.2 AV009(3상)_성인에서의 임상

1) 시험개요

- 인플루엔자 발생 동안 인플루엔자 유사 질환, 결근 및 의료 비용을 줄이기 위하여, 건강한 근로 성인을 대상으로 저온적응 3가 인플루엔자 A형 및 B형 바이러스 생백신(CAIV-T)의 안전성, 내약성 및 효능(effectiveness)을 평가하기 위한 전향적, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 시험
- (시험기관) 미국 13개 기관
- (시험기간) 1997.09.18.~1998.03.31

2) 시험목적 및 주요 평가변수

- (1차 목적, 안전성): 건강한 성인에게 비강 내로 투여된 위약과 비교해 3가 플루미스트의 안전성 및 내약성 평가
  · 위약 참여자 대비 인플루엔자 발생 동안 열성 질환(AFI)을 경험한 3가 플루미스트 참여자의 비율 평가
  · 7일 이내 반응원성 확인 및 28일 이내 SAEs 평가
- (2차 목적): 플루미스트의 비용 효과를 평가
  · 질환 관련 결근일 수, 입원 일 및 의료진이 진찰한 일수 등.

3) 목표 시험대상자 수

- 18~64세 성인 약 3,600명을 등록할 계획이었으나, 실제 4,561명이 등록되었다.

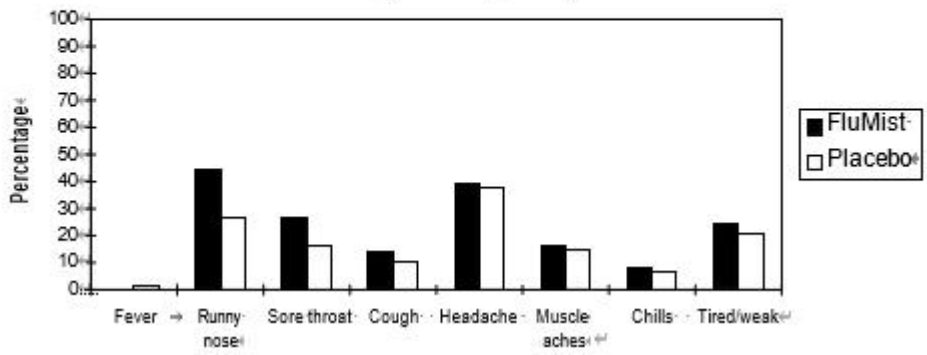
4) 인구학적 정보

- 총 4,561명의 참여자가 13개 시험기관에서 3가 플루미스트 (n=3,041) 또는 위약 (n=1,520)을 투여받도록 2:1 비율로 무작위배정 되었다. 연령 중앙값(범위)이 37.7세(18.1 ~ 66.0세)이었으며, 주로 백인 (84.3%), 여성 (54.6%)이었다.

5) 안전성 평가결과

- <반응원성>
  · 백신군 및 위약군에서 7일 이내 67.8% (3가 플루미스트: 70.9%, 위약: 61.7%)에서 하나 이상의 약물이상반응을 경험하였으며, 콧물(44.3% vs 26.6%) 및 인후통(26.6% vs 16.3%)은 백신군에서 더 많이 보고되었다. 백신군과 위약군간의 5% 미만 차이가 나는 약물이상반응은 기침, 두통, 근육 통증, 오한 및 피로/쇠약 이었음.

Figure A
Proportion of Participants Who Experienced Specific Reactogenicity Events by Treatment Group (Onset Days 0–7)



- <중대한 이상사례, SAE>
  · 접종 후 28일 이내 9명에서 SAE가 보고되었으나 백신과 관련없음으로 간주되었다. 그 외에 인플루엔자 감시기간 (97년 11월 1일 ~ 98월 3월 31일) 동안에 보고된 백신관련 SAE 는 없었음.

6) 유효성 평가결과

- (열성질환)

· 열성질환은 백신군과 위약군간에 통계적으로 유의하게 다르지 않았다.(백신군 13.2% vs 위약군 14.6%). 중증 열성 질환(SFI) 및 열성 상기도 질환(FURI)의 발생률은 각각 17.4% (p=0.031) 및 21.9% (p=0.010) 감소되었음

- 그 외 3가 플루미스트 접종자는 시험기관별 관찰기간 동안 더 적은 일수의 결근(29.6% 감소), 의료진 방문(20.0% 감소)을 경험하였음

1개 이상 열성질환을 보고한 대상자 비율(%)

	Flumist N=2,833	Placebo N=1,420	위약군 대비 감소율(%)	p-value
모든 열성 질환*	13.2	14.6	9.7	0.19
중증 열성 질환	10.1	12.2	17.4	0.031
열성 상기도 질환	8.5	10.8	21.9	0.010

* 1차 평가변수

6.5.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- (소아) 6개월~17세 소아대상 임상시험[AV006, AV019, D153-P501, MI-CP111]을 통해 위약 및 활성대조 대비 유효성이 입증되었다.
- (성인) 18~40세의 성인에서 위약 대비 플루미스트 및 TIV의 공격접종 후 보호 유효성이 평가되었으며(AV003), 18~64세 대상 위약 또는 TIV 대비 3가 플루미스트의 인플루엔자 열성 질환 감소를 평가 및 CDC 정의에 따른 ILI(인플루엔자의 질환)의 사후 평가는 백신항원 일치 및 비일치 균주에서 입증되었음(AV009). 또한 5~49세의 냉동형, 냉장형 제형차이의 면역원성 동등성(MI-CP112)자료를 제출하였음.
- 위의 자료로 신청 효능·효과 24개월~49세에 대한 인플루엔자 예방효과에 대해 인정가능함.

6.5.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 6개의 임상시험[AV006, AV009, AV019, D153-P501, D153-P526 및 MI-CP111]을 통해 안전성에 대해 평가하였으며, 전반적으로 내약성이 양호하였음. 또한 해당 임상은 기 허가시에도 제출되어 인정된 바 있음.
- 위약군 또는 활성대조군과 비교하여 콧물/코막힘, 기침, 식욕감소, 과민성, 열, 복통, 두통, 인후통, 활동감소, 재채기, 비염 등이 접종 후 7일 이내 더 빈번하게 보고된 약물이상반응이었으며, 42일 이내 보고된 중대한 약물이상반응으로 복통(1건)이 백신과 관련이 있을 가능성이 있다고 보고되었음.
- 접종 경로가 비강이어서 콧물/비상 출혈이 다른 주사기형 백신과 차이나는 이상사례였음.
- 이 백신을 투여한 24개월 미만의 소아에게서 천명 및 입원의 비율이 증가한 바 있다.
- 또한 4가 백신에 대한 임상시험 중 3가백신을 대조군으로 설정하고 수행한 임상에서 3가백신에서 백신관련 과민성(Hypersensitivity) 1건이 보고되었음.

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 해당 제품은 2009년에 허가되었다 2020년 유효기간 만료로 취하된 제품으로 본 심사자는 약 10년간 국내에서 유통되었었 점을 고려하여 검토하였음.
- 위약 또는 활성대조약 대비 유효성과 면역원성이 있음을 보였음.

- 안전성 평가에서 전반적으로 내약성은 양호하였음.
- 제출된 유효성, 면역원성 및 안전성을 평가한 자료를 통하여 동 품목의 효능효과를 부여 가능하다고 판단됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 국외 허가현황: 미국 23.12.12, 영국 24.04.25, 유럽 24.03.11, 캐나다 24.03.28.
  * 국가별 제품명: FluMist(미국, 호주), Fluenz(유럽, 영국)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 2024.05.22.일에 기허가된 플루미스트4가 인트라나잘스프레이와 균주 하나만 제외되었다는 것 이외에 품질, 임상 및 비임상, 제조 등 모든 측면에서 동일한 백신임. 또한 과거 (주)녹십자에서 허가(2009.07.22.)를 받아 수년간 판매하였고, 2015~16년에 재심사를 종료하였으며, 2020년 허가 유효기한 만료로 취하된 품목으로 재허가 신청한 백신임.

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국아스트라제네카(주)	**허가일**	2025.04.28.
제품명	플루미스트인트라나잘스프레이 (인플루엔자생바이러스백신)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	Ver.2.0(2025.04.)
주성분 및 함량	1 스프레이용기(0.2밀리리터) 중, A형 2개, B형 1개 바이러스 항원이 각각 7.0±0.5 logFFU 포함		
효능·효과	24개월 이상 49세 이하의 소아 및 성인에서 이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

중요한 규명된 위해성	의약품 감시 계획	위해성 완화조치
과민성(아나필락시스 포함)	일반적인 의약품 감시활동	첨부문서 환자용 사용설명서 전문가용 사용설명서
중요한 잠재적 위해성	**의약품 감시 계획**	**위해성 완화조치**
벨마비 뇌염 백신 예방 실패(효과 부족)	일반적인 의약품 감시활동	첨부문서
길랑-바레 증후군 부주의한 투여 또는 중증 면역저하환자에 대한 2차 전파로 인한 인플루엔자 유사질병	일반적인 의약품 감시활동	첨부문서 환자용 사용설명서 전문가용 사용설명서
신경염 혈관염 발작 및 경련 허탈 발작을 동반하거나 동반하지 않는 발작 수면	일반적인 의약품 감시활동	-
중요한 부족 정보	**의약품 감시 계획**	**위해성 완화조치**
간장애, 신장애 환자	일반적인 의약품 감시활동	-

※경고항 없음