의약품 품목허가 보고서

접수일자	2024년 5월 2일		접수번호	20240081073
신청구분	자료제출의약품			
신 청 인 (회사명)	(주)사노피-아벤티스코리아			
제 품 명	박씨그리프주(인플루엔자분할백신)			
주성분명 (원료의약품등록 번호)	정제불활화인플루엔자바이러스항원A형 및 B형			
제조/수입 품목	□ 제조 ■ 수입		전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량	제형: 현탁액주사제 함량: 1프리필드시린지(0.5밀리리터) 중, ·정제불활화인플루엔자바이러스항원A형[A/Victoria/4897/2022(H1N1)pdm09-likestrain (A/Victoria/4897/2022, IVR-238)] 15 마이크로그램 ·정제불활화인플루엔자바이러스항원A형[A/Thailand/8/2022 (H3N2)-like strain (A/California/122/2022, SAN-022)] 15 마이크로그램 ·정제불활화인플루엔자바이러스항원B형[B/Austria/1359417/2021-likestrain (B/Michigan/01/2021, wild type)] 15 마이크로그램			
최종 허가 사항	허가일자	2025년 4월 9일		
	효능·효과	생후 6개월 이상의 소아 및 성인에서 이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	· 사용(유효)기간: 제조일로부터 12개월 · 저장방법: 밀봉용기, 차광하여 냉장(2° C ~ 8° C)보관		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황	허가 재승인(프랑스: ‘24.11.13, 독일: ‘24.11.25)			
허가부서	바이오의약품정책과 (바이오허가TF)		허가담당자	최선림 심사원, 이내리 연구관, 박현정 팀장
심사부서	생물제제과 생물제제과 백신검정과 바이오의약품품질관리과		심사담당자	(안유)양미숙 주무관, 이연희 연구관, 김재옥 과장 (기시)권혜진 심사원, 이연희 연구관, 김재옥 과장 (시험법)최현혜 주무관, 안준익 연구관, 손경희 과장 (RMP)안새롬 심사원, 김영림 연구관, 안광수 과장
GMP* 평가부서	바이오의약품품질관리과		GMP 담당자	이광배 심사원, 문성은 사무관, 안광수 과장

* 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

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 아래 성분에 대하여 과민반응(아나필락시스 포함)이 있는 자

- 이 백신의 성분(주성분 및 첨가제)
- 계란(ovalbumin, chicken proteins), 네오마이신, 포름알데히드, 옥토시놀-9

(이 약의 제조공정 중 사용되어 극미량이 잔류할 수 있음)

2) 중등도 또는 중증의 열성 질환 또는 급성질환자(백신 접종을 연기하여야 한다.)

3) 과거 인플루엔자 백신 접종 후 6주 이내에 길랭-바레 증후군(Guillain-Barré Syndrome, GBS)이 발생한 자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 근육주사로 투여되는 다른 백신과 마찬가지로 이 백신은 혈소판감소증 또는 출혈 장애가 있는 대상자에게 주의하여 투여하여야 한다. 이러한 사람들에서는 근육주사로 투여한 후 출혈이 발생할 수 있다.

3. 이상사례

1) 안전성 정보의 요약

이 백신의 안전성은 이 백신 및 QIV(박씨그리프테트라주(인플루엔자분할백신))로 수행한 임상시험들을 통합하여 평가되었다. 총 17,917 명이 이 백신(10,558 명) 또는 QIV(7,359 명)를 근육 또는 피하주사로 투여받았다. 대부분의 약물이상반응은 일반적으로 접종 후 3 일 이내에 발생하였으며 발현 3 일 이내에 자연적으로 소실되었으며, 강도는 경미하거나 중등도였다. 모든 대상자(6 개월 이상 3 세 미만 소아 포함)에서 본 백신 접종 후 7 일 이내에 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응은 주사 부위 통증이었다.

이외 매우 자주 보고된 약물이상반응은 다음과 같으며, 이 백신 및 QIV 중 더 높은 비율을 제시하였다:

- 18~60 세 성인: 주사 부위 통증(52.8%), 두통(27.8%), 근육통(23.0%), 병감(권태)(19.2%)
- 61 세 이상 고령자: 주사 부위 통증(25.8%) 두통(15.6%), 근육통(13.9%)
- 9~17 세 소아: 주사 부위 통증(65.3%), 근육통(29.1%), 두통(28.6%), 병감(권태)(23.0%), 떨림(13.0%), 주사 부위 홍반(11.7%), 주사 부위 종창(11.4%)
- 3~8 세 소아: 주사 부위 통증(59.1%), 병감(권태)(30.7%), 주사 부위 홍반(30.3%), 근육통(28.5%), 두통(25.7%), 주사 부위 종창(22.1%), 주사 부위 경화(17.6%), 떨림(11.2%)
- 생후 6~35 개월 소아: 주사 부위 통증/압통(29.4%), 발열(20.4%), 주사 부위 홍반(17.2%)
- 생후 6 개월 이상 24 개월 미만 소아 하위군에서는 자극 과민성(34.9%)이, 생후 24 개월 이상 35 개월 이하 하위군에서는 병감(권태)(26.8%)이 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응이었다.

전반적으로 약물이상반응은 성인 및 소아와 비교하여 고령자에서 대체로 낮은 빈도로 발생하였으며, 3~8 세 소아의 경우 첫 투여 및 2차 투여 이후의 안전성 프로파일은 유사하였다. 생후 6~35 개월 소아의 경우 첫 투여 및 2 차 투여 이후의 안전성 프로파일이 유사하였으나, 2 차 투여 이후 증상의 빈도가 낮은 경향을 보였다.

이 백신 접종 후 6 개월 이내에 발생한 중대한 이상사례 중 이 백신과 연관된 중대한 약물이상반응은

없었다. QIV 접종 후 6 개월 이내에 발생한 중대한 이상사례 중 QIV의 접종과 연관된 중대한 약물이상반응은 혈소판 감소증과 열성 경련 각각 한 건이었다.

2) 약물이상반응 일람표

아래는 임상시험에서 보고된 약물이상반응들의 빈도를 요약한 것으로, 이상사례들은 아래의 기준에 따라 분류되었다:

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)

① 성인 및 고령자

아래 표는 18~60 세 성인 8,104 명(이 백신 5,064 명 및 QIV 3,040 명)과 61 세 이상 고령자 5,860 명(이 백신 4,468 명 및 QIV 1,392 명)에게 백신을 1회(0.5 mL) 투여하고 얻은 데이터에 근거하였다. 여러 시험에는 성인과 61 세 이상의 고령자가 모두 포함되었다.

표1. 성인 및 61 세 이상 고령자에서 이 백신 또는 QIV 접종 후 7 일 이내 예측된 약물이상반응의 빈도

약물이상반응 % (n/M)	18~60 세 성인 (N=8,104)		61 세 이상 고령자 (N=5,860)	
	이 백신 (N=5,064)	QIV (N=3,040)	이 백신 (N=4,468)	QIV (N=1,392)
국소 반응				
주사 부위 통증	45.5% (2,235/4,907)	52.8% (1,603/3,036)	18.7% (722/3,859)	25.8% (358/1,390)
주사 부위 홍반	7.5% (366/4,907)	7.6% (231/3,036)	7.3% (283/3,857)	7.0% (98/1,391)
주사 부위 경화	4.7% (221/4,739)	5.7% (173/3,036)	2.9% (112/3,857)	3.0% (42/1,391)
주사 부위 종창	3.8% (188/4,907)	5.9% (180/3,036)	2.9% (113/3,857)	3.5% (48/1,391)
주사 부위 반상 출혈	0.9% (45/4,738)	0.9% (27/3,036)	0.9% (33/3,857)	0.4% (6/1,391)
전신 반응				
두통	23.6% (1,158/4,905)	27.8% (844/3,036)	12.6% (485/3,859)	15.6% (217/1,391)
근육통	22.7% (1,113/4,905)	23.0% (697/3,036)	11.2% (431/3,859)	13.9% (193/1,391)
발열 (구강체온 38° C 초과)	1.0% (48/4,893)	1.3% (39/3,029)	0.7% (27/3,825)	0.9% (13/1,385)
떨림	6.6% (209/3,147)	6.2% (187/3,036)	4.5% (169/3,740)	4.3% (60/1,391)
병감(권태)	11.9% (585/4,905)	19.2% (583/3,036)	7.7% (298/3,859)	9.3% (129/1,391)

n: 첫 열에 나열된 평가변수를 경험한 시험대상자의 수

M: 관련 평가변수에 대한 자료를 이용 가능한 시험대상자의 수

표2. 성인 및 61 세 이상 고령자에서 이 백신 또는 QIV 접종 후 1 달 이내 예측되지 않은 약물이상반응의 빈도

약물이상반응	18~60 세 성인 (N=8,104)	61 세 이상 고령자 (N=5,860)

	이 백신 (N=5,064)	QIV (N=3,040)	이 백신 (N=4,468)	QIV (N=1,392)
혈액 및 림프계장애				
흔하지 않게	림프절 병증	림프절 병증	-	-
드물게	-	-	림프절 병증	-
각종 면역계 장애				
흔하지 않게	과민성, 두드러기, 아토피 피부염, 천식, 알레르기성 비염, 콧물, 구인두 통증, 알레르기 결막염	-	구인두 통증	소양증, 열감 홍조
드물게	홍반, 소양증, 발진, 얼굴 종창, 인후 자극, 호흡 곤란, 재채기, 비폐색, 상기도 울혈, 안충혈	과민성, 두드러기, 혈관 부종, 알레르기성 피부염, 홍반, 소양증, 전신 소양증, 호흡 곤란	홍반, 발진, 얼굴 종창, 인후 자극, 천식, 콧물, 재채기, 구강 점막 발진, 구강 지각 이상, 홍조	홍반, 얼굴 종창
대사 및 영양 장애				
드물게	식욕 감소	-	식욕 감소	-
각종 신경계 장애				
흔하지 않게	-	-	졸림, 어지러움	어지러움
드물게	감각이상, 감각저하, 졸림, 어지러움	감각이상, 졸림, 어지러움	감각이상	감각이상, 졸림
각종 위장관 장애				
흔하지 않게	설사, 오심	설사, 오심	설사, 오심	설사
드물게	구토, 복통	-	구토	오심
피부 및 피하 조직 장애				
흔하지 않게	다한증	-	-	-
드물게	-	다한증	다한증	다한증
근골격 및 결합 조직 장애				
흔하지 않게	관절통	-	-	-
드물게	-	관절통	관절통	-
전신 장애 및 투여 부위 병태				
흔하지 않게	주사 부위 온감, 주사 부위 불편감, 주사 부위 소양증, 무력증, 피로	주사 부위 온감, 주사 부위 소양증, 피로	주사 부위 불편감, 주사 부위 소양증, 피로	주사 부위 온감, 주사 부위 소양증, 피로
드물게	주사 부위 과민증, 독감-유사 증상	주사 부위 불편감, 무력증, 독감-유사 증상	주사 부위 온감, 주사 부위 박리, 무력증	무력증, 독감-유사 증상

② 소아

(i) 3~17 세의 소아

아래 표는 9~17 세의 소아 725 명에게 이 백신(296 명) 또는 QIV(429 명)를 1 회 투여하거나 3~8 세의 소아 1,247 명에게 이 백신(363 명) 또는 QIV(884 명)를 1 회 혹은 2 회(접종 기록에 따라 상이) 투여하고 얻은 데이터에 근거하였다.

표3. 3~17 세의 소아에서 이 백신 또는 QIV 접종* 후 7 일 이내 예측된 약물이상반응의 빈도

약물이상반응 % (n/M)	9~17 세 소아 (N=725)		3~8 세 소아 (N=1,247)	
	이 백신 (N=296)	QIV (N=429)	이 백신 (N=363)	QIV (N=884)
국소 반응				
주사 부위 통증	65.3% (192/294)	54.5% (234/429)	59.1% (214/362)	56.5% (498/882)
주사 부위 홍반	11.7% (34/290)	9.8% (42/429)	30.3% (109/360)	20.4% (180/882)
주사 부위 종창	11.4% (33/289)	10.7% (46/429)	22.1% (79/358)	20.5% (181/882)
주사 부위 경화	9.7% (24/247)	6.8% (29/429)	17.6% (63/357)	16.4% (145/882)
주사 부위 반상 출혈	0.8% (2/247)	1.6% (7/429)	7.4% (25/337)	5.8% (51/882)
전신 반응				
두통	28.6% (84/294)	24.7% (106/429)	19.9% (67/336)	25.7% (227/882)
근육통	27.6% (81/294)	29.1% (125/429)	25.0% (84/336)	28.5% (251/882)
발열	4.5% (13/291)	2.3% (10/427)	8.6% (31/362)	8.4% (74/879)
떨림	13.0% (33/253)	3.7% (16/429)	9.2% (29/316)	11.2% (99/882)
병감(권태)	14.6% (43/294)	20.3% (87/429)	22.3% (75/336)	30.7% (271/882)

*9~17세의 경우 1회 투여; 3~8세의 경우 1 또는 2회 투여

n: 첫 열에 나열된 평가변수를 경험한 시험대상자의 수

M: 관련 평가변수에 대한 자료를 이용 가능한 시험대상자의 수

표4. 3~17 세의 소아에서 이 백신 또는 QIV 접종* 후 1 달 이내 예측되지 않은 약물이상반응의 빈도 (모든 빈도는 흔하지 않게였음)

약물이상반응	9~17 세 소아 (N=725)		3~8 세 소아 (N=1,247)	
	이 백신 (N=296)	QIV (N=429)	이 백신 (N=363)	QIV (N=884)
혈액 및 림프계장애	-	-	림프절 병증	혈소판 감소증
각종 면역계 장애	두드러기, 발진	-	두드러기, 발진, 소양증, 구인두 통증	-
각종 정신 장애	-	-	-	안절부절, 신음
각종 신경계 장애	어지러움	-	-	어지러움
각종 위장관 장애	-	설사	설사, 복통	설사, 복통, 구토
근골격 및 결합 조직 장애	-	-	-	관절통
전신 장애 및 투여	주사 부위 불편감,	주사 부위 소양증	주사 부위 소양증	주사 부위 온감

부위 병태 - 국소 반응	주사 부위 온감, 주사 부위 소양증			
전신 장애 및 투여 부위 병태 - 전신 반응	피로, 무력증	-	피로, 울음	피로

*9~17 세의 경우 1 회 투여; 3~8 세의 경우 1 또는 2 회 투여

(ii) 생후 6~35 개월의 소아

아래 표는 생후 6~35 개월의 소아 1,981 명에게 이 백신(367 명) 또는 QIV(1,614 명)를 1 회 혹은 2 회 (접종 기록에 따라 상이) 투여하고 얻은 데이터에 근거하였다.

표5. 생후 6~35 개월의 소아에서 이 백신 또는 QIV를 접종 후 7일 이내 예측된 약물이상반응의 빈도

약물이상반응 % (n/M)	생후 6~35 개월의 소아(N=1,981)	
	이 백신 (N=367)	QIV (N=1,614)
국소 반응		
주사 부위 통증/압통	29.4% (106/361)	26.8% (427/1,591)
주사 부위 홍반	8.9% (32/361)	17.2% (274/1,591)
주사 부위 종창	3.9% (14/360)	7.6% (121/1,591)
주사 부위 경화	6.7% (24/360)	9.1% (144/1,591)
주사 부위 반상 출혈	4.2% (15/360)	4.2% (67/1,591)
전신 반응		
식욕 감소[1]	27.9% (64/229)	28.9% (285/985)
자극 과민성[1]	34.9% (80/229)	32.3% (318/985)
울음 이상[1]	31.9% (73/229)	27.1% (267/985)
두통[2]	10.6% (14/132)	11.9% (72/605)
졸림증[1]	19.2% (44/229)	13.9% (137/985)
구토[1]	17.0% (39/229)	16.1% (159/985)
근육통[2]	14.5% (19/131)	11.6% (70/605)
발열	20.2% (73/361)	20.4% (324/1,588)
떨림[2]	9.9% (13/131)	5.6% (34/605)
병감(권태)	25.2% (33/131)	26.8% (162/605)

n: 첫 열에 나열된 평가변수를 경험한 시험대상자의 수

M: 관련 평가변수에 대한 자료를 이용 가능한 시험대상자의 수
[1]생후 6~23 개월 소아에서만 관측됨(이 백신 234 명; QIV 1,003 명)
[2]생후 24~35 개월 소아에서만 관측됨(이 백신 133 명; QIV 611 명)
생후 6~35 개월의 소아에서 이 백신 또는 QIV 접종 후 1 달 이내 예측되지 않은 약물이상반응의 빈도는 하기와 같았다.
이 백신(N=367): 설사(흔하지 않게)
QIV(N=1,614): 과민성, 설사, 구토[1](이상 흔하지 않게), 구진 발진, 전신 소양증, 자극 과민성[1], 근육통[2], 주사 부위 소양증, 주사 부위 발진, 인플루엔자 유사 질병, 병감(권태)[2](이상 드물게)
[1]24 개월 이상 35 개월 이하의 소아
[2]6 개월 이상 24 개월 미만 소아

3) 시판 후 조사 자료
다음의 약물이상반응들이 시판 후 경험에서 자발적 보고에 근거하여 보고되었으며, 빈도는 "알 수 없음"이었다.
- 혈액 및 림프계 장애
일시적 혈소판 감소증*, 림프절병증*
- 각종 면역계 장애
아나필락시스 반응을 포함하는 알레르기 반응, 혈관 부종, 쇼크, 호흡 곤란*, 두드러기*, 소양증*, 홍반성 발진*
- 각종 신경계 장애
지각 이상, 길랭-바레 증후군(Guillain-Barré Syndrome, GBS), 신경염, 신경통, 경련, 뇌척수염
- 각종 혈관 장애
특정한 경우에 일시적인 신장 침범이 동반된 헤노흐-쇤라인(Henoch-Schönlein) 자색반 등의 혈관염
*해당 이상사례는 임상시험 중 특정 연령군에서만 보고되었음.
4) 기타 특수 환자군
시험에 등록된 환자 중 동반질환이 있는 대상자의 수가 제한적이기는 하지만, 신장이식 환자 또는 천식 환자군을 대상으로 한 시험에서 임상시험에 등록한 동반질환이 있는 제한된 수의 환자에서 이 백신의 안전성은 전체 모집단에서 관찰된 것과 다르지 않았다.
남아프리카공화국에서, HIV 음성 임부 및 HIV 양성 임부를 대상으로 한 연구에서 7 일 이내 관찰된 예측된 국소 약물이상반응은 모두 위약군 대비 이 백신에서 더 빈번하게 관찰되었으며, 그 이외의 다른 예측된 약물이상반응(전신)의 유의한 차이는 없었다.
5) 재심사에 따른 국내 시판 후 조사결과
재심사 신청을 위하여 박씨그리프주(인플루엔자분할백신)로 6 년간(2003년 6월 23일 ~ 2009년 6월 22일) 성인 및 소아를 대상으로 사용성적조사가 실시되었고, 안전성 평가 대상자는 821 명이었으며, 유효성 평가는 이루어지지 않았다.
재심사 기간 동안 발현된 이상사례는 10 명(1.22%)에서 17 건이며, 이 중 9 명(1.10%)에서 14 건은 약물이상반응으로 평가되었다. 발현된 이상사례 종류를 살펴보면 투여부위 이상으로 '적용부위 부종'이 7 건, '주사부위 발진'이 6 건, '주사부위 통증'이 2 건으로 나타났고, 전신 이상으로 '열'이 2 건으로 나타났다. 사용상 주의사항에 반영되어 있지 않은 이상사례 및 중대한 이상사례는 보고되지 않았다. 그 외 기존 허가사항과 비교하여 특이한 경향은 관찰되지 않았다.
사용성적조사 결과, 15 세 미만의 소아는 769 명(93.67%)이었으며, 이 중 이상사례는 9 명(1.17%)에서 14 건 보고되었다. 이상사례 종류를 살펴보면 투여부위 이상으로 '적용부위 부종'이 6 건, '주사부위 발진'이 5 건, '주사 부위 통증'이 1 건으로 나타났고, 전신 이상으로 '열'이 2 건 나타났다.

사용성적조사 결과, 65 세 이상의 노인은 4 명(0.49%), 임산부는 1 명(0.12%), 신장애 환자는 1 명(0.12%) 조사되었으나 이상사례는 발현되지 않았고, 간장애 환자에 대한 자료는 수집되지 않았다.

4. 일반적 주의

1) 생물학적 제제의 주사 전, 투여자는 알레르기 또는 기타 반응의 예방을 위한 모든 조치를 취해야 한다. 모든 주사용 백신과 마찬가지로 백신 접종 후 발생할 수도 있는 아나필락시스 반응에 대비하여 적절한 의학적 처치 및 관리가 취해질 수 있도록 준비한다.
2) 주사바늘 삽입에 대한 심인성 반응으로 예방접종 후, 또는 전에 실신(기절)이 발생될 수 있다. 기절로 인한 손상을 예방하고 실신 반응에 대처할 수 있는 절차가 마련되어 있어야 한다.
3) 이 백신은 이 백신에 포함된 인플루엔자 바이러스주에 대한 방어효과를 제공한다.
4) 다른 백신과 마찬가지로 이 백신을 접종받은 모든 피접종자에서 면역·예방 효과가 나타나는 것은 아니다.
5) 면역억제 상태의 환자에서는 항체 반응이 충분히 나타나지 않을 수 있다.

5. 상호작용

1) 면역억제요법을 받고 있는 환자의 경우 면역반응이 감소될 수 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부는 조기 진통 및 조산, 입원, 사망을 포함한 인플루엔자 합병증의 위험이 높다. 임부는 인플루엔자 유행기에 임신 단계와 상관없이 백신을 접종해야 한다.
불활화 인플루엔자 백신(유정란 유래)은 모든 임신 단계에서 투여가 가능하다. 임신 1 기와 비교하여 2 기 및 3 기에 대해 보다 많은 안전성 자료들이 존재한다. 또한, 전세계적으로 수집된 불활화 인플루엔자 백신의 사용과 관련된 자료 및 핀란드에서 임신 2 기 또는 3 기 동안 임산부에게 투여된 임상시험자료(이 백신에 노출된 116 명의 임산부 및 119 명의 생아; QIV에 노출된 230 명의 임산부 및 231 명의 생아)에 따르면, 태아 및 모체에서 백신으로 인한 유해한 결과는 관찰되지 않았다.
이 백신에서 동물의 생식독성 연구는 수행되지 않았다. 토끼에서 박씨그리프테트라주(인플루엔자분할백신)(총 HA 함량 60 μg/투여)를 투여한 생식발생독성시험이 수행되었으며, 결과를 이 백신(총 HA 함량 45 μg/투여)에 외삽가능하다. 이 시험에서 수태능, 생식력, 배태자 발달 및 초기 출생 후 발달과 관련된 영향을 보이지 않았다.

2) 수유부

불활화 인플루엔자 백신은 수유부에게 사용할 수 있도록 알려져 있다. 제한적 자료에 따르면, 백신의 모유로의 이행 여부는 알려져 있지 않다. 이 백신에 대한 동물을 대상으로 한 수유 중 투여에 대한 연구결과는 없으며, 임상시험으로 수유부 투여 시의 안전성은 평가되지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

생후 6 개월 미만의 소아에서 이 백신이 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 적용상의 주의

1) 투여 직전에 이 백신은 실내 온도에 도달한 후 사용한다.
2) 사용 전 충분하게 흔든다.
3) 투여 전 육안으로 확인한다.
4) 현탁액에 이물질이 있는 경우 이 백신을 사용해서는 안 된다.

5) 이 백신은 절대로 혈관 내 주사 하지 않는다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 백신은 차광하여 냉장보관(2~8℃) 한다.
2) 이 백신은 동결하여서는 안 된다.

10. 전문가를 위한 정보

1) 작용기전

이 백신은 3 개의 바이러스주(2 개 A형 바이러스주 및 1 개 B형 바이러스주)의 항원을 포함한 불활화 인플루엔자 분할 바이러스 백신으로서, 인플루엔자 항체 형성을 유도하여 인플루엔자 감염에 대한 방어 면역 반응을 유도한다.

2) 임상시험 정보

18~60 세 성인, 60 세 이상 고령자, 3~8 세 및 6~35 개월 소아에서 수행된 임상시험들에서 이 백신의 면역반응을 투여 후 21 일째(성인) 혹은 28 일째(소아)의 혈구응집 억제(Hemagglutinin inhibition; HAI) 항체반응의 기하평균역가(Geometric Mean antibody Titers; GMT)와 항체양전율(Seroconversion reate)의 형태로 기술하였다. 18~60 세 성인 및 9~17 세 소아에서 수행된 한 임상시험에서는 이 백신이 면역반응을 투여 후 21 일째의 HAI 항체반응의 GMT로 기술하였다. 임산부를 대상으로 한 한 임상시험에서는 이 백신을 임신 2 기 혹은 3 기에 투여 후 면역반응을 21 일째의 HAI 항체반응의 GMT, HAI 항체양전율, 그리고 HAI 항체반응 GMT의 백신 투여 전후의 비율(GMTR)로 기술하였다.

① 성인 및 고령자

프랑스, 독일, 벨기에 및 폴란드에서 무작위배정, 활성 대조, 비열등성 임상시험(GQM11)이 3가백신(TIV1 혹은 TIV2)의 면역원성과 비교하여 QIV(박씨그리프테트라주(인플루엔자분할백신))의 면역원성을 평가하기 위해 수행되었다. 18~60 세 1,114 명의 성인과 61 세 이상 1,111 명의 고령자가 무작위배정되어 TIV1, TIV2 혹은 QIV를 1 회 투여받았다. TIV1, TIV2 및 QIV의 면역원성은 투여 후 21 일째에 모든 대상자에서 HAI 방법으로 평가되었다.

표 6. 18~60 세 성인 및 61 세 이상 고령자에서 TIV1, TIV2 혹은 QIV의 투여 후 21 일차의 HAI 면역원성 결과

	18~60 세 성인			61 세 이상 고령자		
	TIV1[1](B Victoria) N=140	TIV2[2](B Yamagata) N=138	QIV N=832	TIV1[1](B Victoria) N=138	TIV2[2](B Yamagata) N=137	QIV N=831
	GMT(95% CI)					
A(H1N1)[3)4)]	685 (587; 800)		608 (563; 657)	268 (228; 314)		219 (199; 241)
A(H3N2)[3)]	629 (543; 728)		498 (459; 541)	410 (352; 476)		359 (329; 391)
B(Victoria)	735 (615; 879)	-	708 (661; 760)	301 (244; 372)	-	287 (265; 311)
B(Yamagata)	-	1735 (1490; 2019)	1715 (1607; 1830)	-	697 (593; 820)	655 (611; 701)
	SCR%(95% CI)[5)]					
A(H1N1)[3)4)]	65.1 (59.2; 70.7)		64.1 (60.7; 67.4)	50.2 (44.1; 56.2)		45.6 (42.1; 49.0)

A(H3N2)[3]	73.4 (67.8; 78.5)		66.2 (62.9; 69.4)	48.5 (42.5; 54.6)		47.5 (44.1; 51.0)
B(Victoria)	70.0 (61.7; 77.4)	-	70.9 (67.7; 74.0)	43.5 (35.1; 52.2)	-	45.2 (41.8; 48.7)
B(Yamagata)	-	60.9 (52.2; 69.1)	63.7 (60.3;67.0)	-	38.7 (30.5; 47.4)	42.7 (39.3; 46.2)
	GMTR(95% CI)[6]					
A(H1N1)[3][4]	10.3 (8.35; 12.7)		9.77 (8.69; 11.0)	6.03 (4.93; 7.37)		4.94 (4.46; 5.47)
A(H3N2)[3]	14.9 (12.1; 18.4)		10.3 (9.15; 11.5)	5.79 (4.74; 7.06)		5.60 (5.02; 6.24)
B(Victoria)	11.4 (8.66; 15.0)	-	11.6 (10.4; 12.9)	4.60 (3.50; 6.05)	-	4.61 (4.18; 5.09)
B(Yamagata)	-	6.08 (4.79; 7.72)	7.35 (6.66; 8.12)	-	4.11 (3.19; 5.30)	4.11 (3.73; 4.52)

N: 고려된 평가변수에 대해 이용가능한 자료가 있는 시험대상자의 수

GMT: 기하평균역가, CI: 신뢰 구간

[1] *A/California/7/2009(H1N1), A/Texas/50/2012(H3N2), B/Brisbane/60/2008(Victoria lineage)를 포함하는 백신*

[2] *A/California/7/2009(H1N1), A/Texas/50/2012(H3N2), B/Massachusetts/2/2012(Yamagata lineage)를 포함하는 백신*

[3] *통합 TIV군은 TIV1 또는 TIV2 접종을 받은 시험대상자를 모두 포함하며, 성인의 경우 N=278; 고령자의 경우 N=275*

[4] *성인 QIV군의 경우 N=833; 고령자 QIV군의 경우 N=832*

[5] *SCR: 혈청전환율 또는 유의한 증가: 백신 접종 전 역가가 <1:10이고 백신 접종 후의 역가가 ≥40인 경우 또는 백신 접종 전 역가가 ≥10 이고 백신 접종 후 HI 항체가 4배 증가하는 경우*

[6] *GMTR: 기하평균역가의 비율(백신 투여 후/백신 투여 전 역가)*

② 소아

유효성

4 개 지역(아프리카, 아시아, 라틴아메리카 및 유럽)에서 4 번의 인플루엔자 계절동안(2014~2016년도 남반구 및 북반구) 5,400 명 이상의 6~35 개월 소아들이 QIV(2722 명) 혹은 위약 대조백신(2717 명)을 0.5 mL로 2 회 투여받았다. 모든 A형 및/또는 B형 균주와 백신과 유사한 균주(유전자 염기서열로 확인)로 실험실 확진된 인플루엔자 발생의 예방 유효성을 평가하였다.

실험실 확진 인플루엔자 질환은 역전사 중합효소 연쇄 반응(RT-PCR) 및/또는 바이러스 배양으로 실험실에서 확인된 인플루엔자 유사 질병(ILI)로 정의되었다 [38° C 이상의 발열(최소 24시간 지속)과 동시에 다음 증상 중 하나 이상이 발생: 기침, 코막힘, 콧물, 인두염, 중이염, 구토 및 설사]

표7. 6~35개월 소아에서 실험실에서 확인된 인플루엔자 질병에 대한 발생률 및 유효성

	QIV(N=2584)		대조군(N=2591)		유효성
	n	인플루엔자 발생률(%)	n	인플루엔자 발생률(%)	%(양측 95% 신뢰구간)
실험실 확진 인플루엔자					
인플루엔자 A 또는 B형	122	4.72	255	9.84	52.03 (40.24; 61.66)
백신에 함유된 것과 유사한 바이러스 균주	26	1.01	85	3.28	69.33 (51.93; 81.03)

N: 분석에 포함된 소아의 수(full set)

n: 기재된 항목을 충족하는 대상자 수

면역원성

i) 9~17 세의 소아

9~17 세 소아에서 이 백신(55 명) 및 QIV(429 명)의 면역반응이 임상시험(GQM04, GQM09)에서 평가되었으며, 이는 투여 후 21 일의 HAI 면역반응의 GMT를 기술하였다. 이 백신 또는 QIV를 1 회 투여받은 9~17 세 소아의 면역반응 결과는 18~60 세 성인과 유사하였다.

ii) 3~8 세의 소아

핀란드, 폴란드, 멕시코 및 대만에서 무작위배정, 활성 대조 임상시험(GQM02)이 TIV1 혹은 TIV2의 면역원성과 비교하여 QIV의 면역원성을 평가하기 위해 수행되었다.

3~8 세 소아 1,242 명이 무작위배정되어 TIV1, TIV2 혹은 QIV를 과거 접종 이력에 따라 1 회 혹은 2 회 투여받았다. TIV1, TIV2 혹은 QIV의 면역원성은 마지막 투여 후 28 일째에 모든 대상자에서 HAI 방법으로 평가되었다.

iii) 6~35 개월의 소아

유럽, 아시아, 라틴 아메리카 및 아프리카의 9 개 국가에서 무작위배정, 관찰자 눈가림, 활성 대조 임상시험(GQM05)이 TIV1 혹은 TIV2의 면역원성과 비교하여 QIV의 면역원성을 평가하기 위해 수행되었다. 6~35 개월 소아가 무작위배정되어 TIV1, TIV2 (N=369) 혹은 QIV (N=341)를 2회 투여받았다. 이 TIV1, TIV2 혹은 QIV의 면역원성은 마지막 투여 후 28 일째에 모든 대상자에서 HAI 방법으로 평가되었다.

표 8. 6~35 개월 및 3~8 세의 소아에서 TIV1, TIV2 혹은 QIV의 투여 후 28 일차의 HAI 면역원성 결과

	6~35 개월의 소아			3~8 세의 소아		
	TIV1[1](B Victoria) N=172	TIV2[2][3](B Yamagata) N=178	QIV N=341	TIV1[1](B Victoria) N=176	TIV2[2](B Yamagata) N=168	QIV N=863
	GMT(95% CI)					
A(H1N1)[4]	637 (500; 812)	628 (504; 781)	641 (547; 752)	1141 (1006; 1295)		971 (896; 1052)
A(H3N2)[4]	1021 (824; 1266)	994 (807; 1224)	1071 (925; 1241)	1746 (1551; 1964)		1568 (1451; 1695)
B(Victoria)[5]	835 (691; 1008)	-	623 (550; 706)	1120 (921; 1361)	-	1050 (956; 1154)
B(Yamagata)[6][7]	-	1009 (850; 1198)	1010 (885; 1153)	-	1211 (1003; 1462)	1173 (1078; 1276)
	SCR%(95% CI)[8]					
A(H1N1)[4]	87.2 (81.3; 91.8)	90.4 (85.1; 94.3)	90.3 (86.7; 93.2)	65.7 (60.4; 70.7)		65.7 (62.4; 68.9)
A(H3N2)[4]	88.4 (82.6; 92.8)	87.6 (81.9; 92.1)	90.3 (86.7; 93.2)	67.7 (62.5; 72.6)		64.8 (61.5; 68.0)
B(Victoria)[5]	99.4 (96.8; 100.0)	-	98.8 (97.0; 99.7)	90.3 (85.0; 94.3)	-	84.8 (82.3; 87.2)
B(Yamagata)[6][7]	-	99.4 (96.9; 100.0)	96.8 (94.3; 98.4)	-	89.9 (84.3; 94.0)	88.5 (86.2; 90.6)
	GMTR(95% CI)[9]					

A(H1N1)[4]	35.3 (27.4; 45.5)	40.6 (32.6; 50.5)	36.6 (30.8; 43.6)	7.65 (6.54; 8.95)		6.86 (6.24; 7.53)
A(H3N2)[4]	44.1 (33.1; 58.7)	37.1 (28.3; 48.6)	42.6 (35.1; 51.7)	7.61 (6.69; 9.05)		7.49 (6.72; 8.35)
B(Victoria)[5]	114 (94.4; 138)	-	100 (88.9; 114)	17.8 (14.5; 22.0)	-	17.1 (15.5; 18.8)
B(Yamagata)[6][7]	-	111 (91.3; 135)	93.9 (79.5; 111)	-	30.4 (23.8; 38.4)	25.3 (22.8; 28.2)

N: 고려된 평가변수에 대해 이용가능한 자료가 있는 시험대상자의 수

GMT: 기하평균역가, CI: 신뢰 구간

[1] *A/California/7/2009(H1N1), A/Texas/50/2012(H3N2), B/Brisbane/60/2008(Victoria lineage)를 포함하는 백신*

[2] *A/California/7/2009(H1N1), A/Texas/50/2012(H3N2), B/Massachusetts/2/2012(Yamagata lineage)를 포함하는 백신*

[3] *0.5 mL 투여군*

[4] *통합 TIV군은 TIV1 또는 TIV2로 접종을 받은 시험대상자를 모두 포함하며, N=344*

[5] *3-8 세 소아의 TIV2(B Yamagata)군의 경우 N=169*

[6] *3-8 세 소아의 QIV군의 경우 N=862*

[7] *TIV1(B Victoria)군의 경우 6-35 개월 소아에서 N=171; 3-8 세 소아에서 N=175*

[8] *SCR: 혈청전환율 또는 유의한 증가: 백신 접종 전 역가가 <1:10이고 백신 접종 후의 역가가 ≥40인 경우 또는 백신 접종 전 역가가 ≥10 이고 백신 접종 후 HI 항체가 4배 증가하는 경우*

[9] *GMTR: 기하평균역가의 비율(백신 투여 후/백신 투여 전 역가)*

③ 임부

핀란드에서 무작위배정, 대조 임상시험(GQM14)이 이 백신의 면역원성과 비교하여 QIV의 면역원성을 평가하기 위해 수행되었다. 임부는 무작위배정되어 이 백신(N=116) 혹은 QIV(N=230)를 임신의 2 기 또는 3 기 (20에서 32 주 사이)에 투여받았다. 이 백신 및 QIV의 면역원성은 마지막 투여 후 21 일째에 HAI 방법으로 평가되었다.

표 9. 임부에서 이 백신 및 QIV 투여 후 28 일차의 HAI 면역원성 결과

	이 백신(B Victoria) N=109	QIV N=216
	GMT(95% CI)	
A(H1N1)*	638 (529; 769)	525 (466; 592)
A(H3N2)*	369 (283; 483)	341 (286; 407)
B1(Victoria)*	697 (569; 855)	568 (496; 651)
B2(Yamagata)*	-	993 (870; 1134)
	SCR(%)[1]	
A(H1N1)*	41.3 (31.9; 51.1)	38.0 (31.5; 44.8)
A(H3N2)*	62.4 (52.6; 71.5)	59.3 (52.4; 65.9)
B1(Victoria)*	60.6 (50.7; 69.8)	61.1 (54.3; 67.7)
B2(Yamagata)*	-	59.7 (52.9; 66.3)
	GMTR(95% CI)[2]	
A(H1N1)*	5.26 (3.66; 7.55)	3.81 (3.11; 4.66)
A(H3N2)*	9.23 (6.56; 13.0)	8.63 (6.85; 10.9)
B1(Victoria)*	9.62 (6.89; 13.4)	8.48 (6.81; 10.6)
B2(Yamagata)*	-	6.26 (5.12; 7.65)

N: 고려된 평가변수에 대해 이용가능한 자료가 있는 시험대상자의 수

GMT: 기하평균역가, CI: 신뢰 구간

**A/H1N1: A/Michigan/45/2015(H1N1) pdm09-like virus; A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014(H3N2)-like virus;*

B1: B/Brisbane/60/2008-like virus(B/Victoria lineage): 이 백신 조성에 포함

B2: B/Phuket/3073/2013-like virus(B/Yamagata lineage): 이 백신 조성에 불포함

[1] *SCR: 혈청전환율 또는 유의한 증가: 백신 접종 전 역가가 <1:10이고 백신 접종 후의 역가가 ≥40인 경우 또는 백신 접종 전 역*

가가 ≥10 이고 백신 접종 후 HI 항체가 4배 증가하는 경우
[2] GMTR: 기하평균역가의 비율(백신 투여 후/백신 투여 전 역가)

3) 비임상시험 정보
박씨그리프테트라주(QIV)로 동물에서 수행한 반복투여 및 국소내성 독성시험, 발생 및 생식독성시험, 안전성약리시험 데이터를 이 백신에 활용 가능하다. 위 데이터들에서 예상치 못한 안전성 우려사항은 없었으며, 표적 장기 독성을 나타내지 않았다.

○ 제조원

구분	제조원	소재지
수입(수입자)	(주)사노피-아벤티스 코리아	서울특별시 서초구 반포대로235 (반포동, 반포동오피스빌딩1)
전공정위탁제조 (제조의뢰자)	Sanofi Winthrop Industrie	82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, France
전공정위탁제조 (제조자)	Sanofi Winthrop Industrie	Parc Industriel D Incarville, Voie De L Institut, P. O. Box 101, Val De Reuil, 27100, France
일부공정위탁제조 (제조자)	Sanofi Winthrop Industrie	1051 Boulevard Industriel, Le Trait, 76580, France

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	기타
신청일자	'24.05.02.	'24.05.02.	'24.05.02.	'24.05.03.	'24.05.02.	-
보완요청 일자	(1차) '24.08.20. (2차) '25.03.19.	(1차) '24.08.14. (2차) '25.03.14.	(1차) '25.01.13.	(1차) '24.07.15	(1차) '24.08.19. (2차) '25.03.18.	-
보완접수 일자	(1차) '24.12.23.	(1차) '24.12.23.	(1차) '25.02.15.	(1차) '24.12.23.	(1차) '24.12.23.	-
최종처리 일자	'25.04.09.	'25.04.07.	'25.04.09.	'25.01.08.	'25.03.18.	-

[붙임] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임] 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

제출자료 구분 \ 자료번호[주1)]	1	2	3	4						5				6		7	8
				가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
제출자료	제출자료의 범위는 개개 의약품의 특성에 따라 판단한다.																
제출여부	○	○	○	×	○	×	×	○	○	○	○	×	×	○	×	○	○
면제사유	▪ 제4조 가목(단회투여독성시험자료)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) ▪ 제5조 다목~라목은 새로운 제형, 면역증강제 등을 사용한 것이 아니며, 제5조 가목으로 약리작용에 관한 근거가 충분하여 추가적인 약리작용에 관한 자료 불필요 ▪ 제6조 나목은 신약에 해당되지 않으므로 가교자료 불필요																

주1) 자료번호 1부터 8까지는「생물학적제제 등의 품목허가심사 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
   바. 기타 독성시험자료(국소내성 시험)
5. 약리작용에 관한 자료
   가. 효력시험자료
   나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 '인플루엔자 질환의 예방'을 적응증으로 하는 예방백신으로 2003년 허가 되었다 4가 백신 전환으로 2021년 품목을 자진취하 하였음. 최근 WHO 3가 백신 균주 제안 등에 의해 다시 재허가 신청한 제품임.
- 신청품목은 국내에서 2003~2021년까지 허가·판매되었고, 국내 재심사(2003년~2009년)도 완료하였음을 고려하여 심사하였음.
- 국내에서 허가된 4가 백신(박씨그리프테트라주)과 동일한 제조소에서 유사하게 제조한 3가 인플루엔자 백신임.
- 제출된 비임상시험자료는 4가 백신제제에 대한 반복투여독성시험 및 효력시험 자료가 제출되었음
  - 4가 박씨그리프테트라는 신청품목(박씨그리프주)과 제조방법이 동일하고, 신청품목과 균주별 용량(15ug)이 동일하며, B형 Yamagata 균주(15ug)가 추가된 백신임. 이에 신청품목의 비임상자료에 대한 대체 제출자료로 인정 가능함.
- 신청 적응증에 대해 3세 이상에서 인플루엔자 질환의 예방에 대한 3상 임상시험으로 이 백신에 대하여 면역원성 평가를 목적으로 하는 3건의 임상((GQM11(18세이상 TIV 대비 QIV 면역원성 비열등성 만족, 2014)), (GQM04(9~17세 EMA 기준 충족, 2012), (GQM02(3~8세 TIV 대비 QIV 면역원성 비열등성 만족, 2013))을 제출하였으며, 6개월 ~ 35개월 소아에 대해서는 이 백신의 4가 버전으로 유효성 평가 1건(GQM05(위약 대비 QIV 우월성 만족, 2019))을 제출함.
- 안전성은 TIV을 투여받은 10,558 대상자가 포함된 40건 이상의 TIV 임상시험과 7,359명의 QIV 시험대상자의 임상시험을 통합하여 제시하였음.
- 제출한 자료를 종합적으로 고려하였을 때, 6개월 이상의 소아 및 성인의 신청 용법·용량 및 효능·효과는 타당함.

[약어 및 정의]

- HA : Hemagglutinin 헤마글루티닌
- HI : Hemagglutination inhibition 혈구응집 억제
- GMT : Geometric Mean Titer 기하 평균 역가
- HAI : Hemagglutination Inhibition Assay 혈구응집억제 시험
- NOCD : New Onset of Chronic Disease 새로 발생한 만성질환
- QIV : Quadrivalent inactivated influenza virus Vaccine 4가 불활화 인플루엔자 바이러스 백신
- SAE : Serious Adverse Event 중대한 이상사례
- SAR : Serious Adverse Reaction 중대한 약물이상반응
- SCR : Seroconversion rates 혈청전환율
- TIV : Trivalent inactivated influenza virus Vaccine 3가 불활화 인플루엔자 바이러스 백신

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 박씨그리프주(인플루엔자분할백신)
- 분류 : 백신
- 신청 효능·효과, 용법·용량, 대상 연령 등 : 생후 6개월 이상의 소아 및 성인에게 1회 0.5mL를 접종하고, 같은 용량으로 매년 1회 접종한다. 이 백신은 근육주사로 투여하는 것을 선호하나, 피하주사로 투여할 수 있다. 근육주사 시 선호부위는 생후 6개월-3세 미만 소아의 경우 허벅지 전외측 측면(또는 근육량이 충분한 경우 삼각근)이며 3세 이상의 소아 및 성인의 경우 삼각근이다. 단, 이전에 인플루엔자 백신을 한 번도 접종하지 않은 9세 미만 소아의 경우에는 백신 접종 첫해에 4주 이상의 간격을 두고 2회 접종한다.
- 약리작용 기전 : 항원에 대한 면역반응

1.2. 기원 및 개발경위

- 사람에 대해 인플루엔자는 A형 및 B형 인플루엔자 바이러스에 의해 발생할 수 있다. 인플루엔자 바이러스 A형과 B형은 Orthomyxoviridae과에 속하며 외피보유, 음성가닥(negative strand), 분절된 리보핵산 바이러스인 것이 특징이다. 1977년 이후 인플루엔자 백신에는 WHO에서 권장하는 3가 인플루엔자 균주(A형 H1N1, H3N2과 B형 한가지)가 함유되어 있었다. 1980년대 초반에, 항원 및 유전적으로 구별되는 2가지 인플루엔자 B형 계통(B/Yamagata와 B/Victoria)이 출현하였다(Glezen et al. 2013). 2가지 계통의 B형 인플루엔자 균주는 그 이후로 매년 함께 순환되었으며, 계통 간에 교차 보호 없이 특정 연도에 한 가지 유형 또는 두 가지 유형 모두가 유행하여 B형을 모두 포함하는 4가 인플루엔자 백신이 주로 제조, 판매 되었다. 그러나 최근 몇 년 동안 COVID-19 팬데믹으로 이어지면서 전세계 인구에서 B/Yamagata 계통의 순환이 감소하는 추세를 보이고 있으며, 지난 3년 동안 WHO 감시시스템에서 B/Yamagata 균주가 발견되어 보고된 사례는 없다. 이러한 자연적인 변화는 인플루엔자 바이러스의 예측 불가능성을 보여주는 일례이다.
- 2023년 9월 29일, WHO는 2024년 남반구 계절에 사용할 인플루엔자 바이러스 백신의 균주 구성에 대해 3가 및 4가 독감백신을 모두 포함하는 권고안을 발표하였다. WHO는 4가 인플루엔자 백신에 B/Yamagata 계통항원을 포함시키는 것은 더 이상 권장되지 않으며, 가능한 한 빨리 이 성분을 제외하기 위해 모든 노력을 기울여야 한다고 밝혔다. 그 후, 2024년 2월 23일, WHO는 2024/25 북반구 계절에 사용할 인플루엔자 바이러스백신의 균주 구성에 대한 권고안을 발표하였다. WHO는 B/Yamagata 균주는 더 이상 요구되지 않으므로 인플루엔자 백신에서 제외해야 한다고 밝혔다
- 해당 3가 백신은 2001년 전세계 약 120개국에서 승인되었으며, 2001년부터 2022년까지 10억회 이상의 용량이 유통되었었으나, 이후 각국에서 제조 판매권을 자진취하 하였다. 매년 변화하는 역학적 상황을 반영하여 인플루엔자 균주 권고사항이 발표되고 있으며, TIV 제제는 현재의 역학적 관점에서 질병의 부담을 해결해 줄 수 있을 것이다. 이에 3가 인플루엔자 백신을 재허가 신청하였음.
- 프랑스에서 2024.11.13.에 독일에서 2024.11.25. 등 유럽 여러 국가에서 재허가를 득함.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 3가 인플루엔자 백신은 백신에 포함된 인플루엔자 바이러스 균주 3개(A형 아형 2개와 B형 1개)에 대한 능동 면역화를 제공한다. 3가 인플루엔자 백신은 2-3주 이내에 혈구 응집소에 대한 체액성 항체를 유도한다. 이러한

항체는 인플루엔자 바이러스를 중화한다. 인플루엔자 바이러스가 계속해서 진화하므로, 백신을 위해 선택되는 바이러스 균주를 WHO가 매년 검토하고 이를 제조에 반영한다.

- 3가 인플루엔자 백신은 다음과 같은 목적으로 백신에 포함된 A형 인플루엔자 바이러스 아형 2개와 B형 인플루엔자 바이러스 1개에 의해 발생하는 인플루엔자 질병의 예방에 사용된다:
- 백신에 의해 제공되는 면역기간과 인플루엔자 바이러스의 순환 균주가 해마다 달라진다는 점을 감안할 때 매년 인플루엔자 백신 접종이 권장된다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 유정란에서 제조되는 백신으로 이 백신의 성분(ovalbumin, chicken proteins) 등에 의한 과민반응이 생길 수 있음.
- 임상시험에서 이 백신과 연관된 사망은 보고되지 않았음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 2003.06.23. 최초 허가승인. 2021.04.26. 자진취하 수리
- 신청백신과 동일하고 B형 균주(Yamagata)가 추가된 4가 백신(박씨그리프테트라주)은 2017.6.20.에 허가 승인

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 : 정제불활화인플루엔자바이러스항원A형[A/Victoria/4897/2022(H1N1)pdm09-like strain (A/Victoria/4897/2022, IVR-238)]
  정제불활화인플루엔자바이러스항원A형[A/Thailand/8/2022 (H3N2)-like strain (A/California/122/2022, SAN-022)]
  정제불활화인플루엔자바이러스항원B형 [B/Austria/1359417/2021-like strain (B/Michigan/01/2021, wild type)]

2.1.2 원료의약품 시험항목

□pH □단백질 ■무균 □발열성물질 □엔도톡신 ■역가(함량) ■확인 ■기타(뉴라미니데이즈확인시험, 불활화시험)

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 염화나트륨, 염화칼륨, 인산수소나트륨수화물, 인산이수소칼륨, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 □pH ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 ■기타(포름알데히드함량시험, 난알부민함량시험)
완제의약품

■성상 ■pH □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제 ■엔도톡신 ■역가(함량) □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■ 불용성미립자시험 ■ 불용성이물시험 ■ 실용량시험)

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 단가 원액은 2°C ~ 8°C에서 24개월 동안 안정함

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	5℃±3℃	Container/Stainless Steel 또는 Polypropylene, Single Use Bag/Low Density Polyethylene (LDPE)	적합
가속	25℃±2℃		

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	5℃±3℃	프리필드시린지/유리	적합
가속	25℃±2℃		

3.3. 신청사항

- 저장방법 및 사용(유효)기간: 밀봉용기, 차광하여 냉장(2°C ~ 8°C)보관, 제조일로부터 12개월

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

- 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(박씨그리프주)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 ▲발암성 시험을 요구하지 않으며, 근육주사용이므로 ▲안점막 자극시험은 요구하지 않음

4.1. 독성시험자료 개요

- QIV(이 백신의 4가버전)를 투여한 독성시험자료 등을 제출함. 독성시험에 제출한 자료는 4가백신 박씨그리프 테트라주 허가심사 시 제출된 자료와 동일. QIV는 TIV(이 백신)보다 더 많은 함량(60㎍ vs 45㎍)을 함유하고 있음

- 4가 인플루엔자 백신(QIV)에는 A 균주 2개(A/H1N1 및 A/H3N2)와 B 균주 2개(B/Yamagata 계통에서 1개와 B/Victoria 계통에서 1개)의 헤마글루티닌(HA) 이 각각 15 μg씩 포함되어 있고 신청한 3가 인플루엔자 백신(TIV, 박씨그리프주)의 제조 공정 및 관리에 관한 내용이 동일하다.

- 균주 당 15 μg의 HA를 사용한 QIV 백신을 2주간격 3회 근육투여로 토끼에게 반복투여한 독성시험에서 국소 및 전신 독성의 증거가 없으며 내약성이 우수하였고 예상되는 국소 반응원성만(백신 투여로 인해 나타나는 국소 염증) 보고되었으며 회복됨을 확인하였다.
  - 토끼에서 최초 접종 전, 3차 접종 2일 후, 3차 접종 14일 후 총 3회 혈액에서 H1N1 항체반응을 확인하였으며, 백신 접종 후 토끼에서 항체반응이 증가함을 보였으며, 이로서 적절한 동물에서 수행했음을 확인하였음
- QIV 백신을 교배 기간 및 임심기간 총 5회 투여하였을 때 모체 독성, 배태자 독성 또는 이유기까지 F1의 성장 및 발달에 대한 영향을 주지 않았다.

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량	GLP 준수	결과
반복투여 독성시험	NZW 토끼	근육	1회/2주 (총 3 회) 회복기간 2주	0 & 60㎍ HA/0.5㎖ (대조군: 생리식염수)	O	· NZW 토끼에서 2주 간격으로 3회 근육 투여한 시험물질(60㎍)은 전신적 내약성이 양호함. · 유일한 변화는 면역 염증성 국소 및 전신 변화에 국한되었고, 이는 모두 백신 투여 후 관찰된 예상되는 반응으로 간주됨.
생식· 발생 독성시험	NZW 토끼	근육	교미 전 2회, 교미 후 3회(총 5회)	0 & 60㎍ HA/0.5㎖	O	· 교배전, 임신중, 수유기간 동안 임상징후는 없었으며, 교미, 암컷 생식력 지수, 제왕절개 및 자연분만의 한배새끼 매개변수는 백신에 의해 영향받지 않았음. · 짝짓기, 수정능력에 대한 부작용도 없었음. · 태자의 생존력, 태자체중, 성별, 연조직, 골격 등 및 태아(F1)의 체중, 생존력, 성별, 신체발달 등을 관찰하였을 때 백신의 영향은 없었음
국소독성시험 (국소내성시험)	NZW 토끼	근육	1회/2주 (총 3 회) 회복기간 2주	0 & 60㎍ HA/0.5㎖ (대조군: 생리식염수)	O	· 반복투여 독성시험의 일환으로 주사부위 육안 및 조직병리 검사 결과, 경미한 홍반 및 부종이 대조군과 유사하게 관찰되었으며, 근섬유 변성/괴사, 간질성 염증(호산성구 증가) 등은 대조군에 비해 높았다. · 이러한 결과는 일반적인 백신접종 시 나타날 수 있는 반응으로 간주됨

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 본 제품은 기허가되어 국내에서 사용된 경험이 있어 이를 고려하여 평가함.
- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정에 따라 독성시험자료요건으로 QIV에 대한 GLP 반복투여 독성시험자료 1건, 생식발생 독성시험자료 1건을 제출하였으며, 검토 결과 타당함
- 토끼를 이용한 QIV의 근육투여 3회 반복투여독성시험 및 5회 투여 생식·발생독성시험에서 QIV 근육투여에 따른 독성학적 변화를 확인할 수 없었음.

- 신청한 3가 백신보다 B형 1가지를 더 포함한 용량(QIV)으로 수행한 독성시험에서 독성학적 변화가 없었으므로 균주가 하나 제외된 함량이 적은 신청 백신(TIV)에 대한 독성학적 평가 시 독성학적 변화가 없을 것으로 판단됨.

5. 약리작용에 관한 자료

- 신청 품목의 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 백신에서는 분포 및 배설에 관한 시험자료는 요구하지 않음.

5.1. 약리작용시험 개요

- 효력시험(면역원성) 및 안전성 약리시험자료를 제출하였음.

5.2. 효력시험

- 마우스에서 TIV 및 QIV를 사용하여 면역원성이 있음을 확인하였다.
- QIV 3개 로트와 TIV 2개(하나는 Yamagata, 하나는 Victoria 주)의 면역원성 시험을 마우스에서 수행
- 시험은 2개의 TIV 뱃치에 의해 유도된 면역원성과 QIV 뱃치 3개에 의해 유도된 면역원성을 비교할 수 있도록 설계되었고, 각각의 TIV 백신에는 4개의 균주 가운데 3개가 포함되었으며 2개의 B 균주 가운데 1개가 누락되었다. 시험결과 각 균주별 HI titer에서 4가와 3차의 유의미한 차이는 보이지 않았다.

면역원성 평가				
시험 항목	**동물종, 투여경로**	**투여 기간**	**투여량, 농도**	**결과**
HA에 대한 HI 항체	마우스 (Balb/c) 8주, 20-22g 암군당 (20마리) SC	2회 (3주간격)	HA 0㎍, 45㎍(3가), 60㎍(4가)/ 0.5㎖의 1배, 1/3배, 1/9배, 1/27배 로 1회(3주 후) 및 2회(2주 후) 투여 후 관찰.	**<시험방법>** QIV 또는 TIV 및 대조약(PBS)을 2회(0, 21일째) SC로 투여 후 21일 및 35일째 혈청 채취하여 HI titer를 확인하였다. **<시험결과>** ・1회 접종 후 보다 2회 접종 후에 3가 및 4가 strain에 대한 항체가가 더 높게 증가되었음을 확인하였다. ・용량 의존적으로 면역원성 반응이 나타났으며, 4가 및 3가의 각 항원에 대한 면역원성이 유사하게 증가하였음

5.3. 안전성약리시험

- 안전성 약리시험은 토끼에 QIV를 투여하여 반복투여 독성시험을 활용하여 안전성 약리시험(임상징후, 혈압, 심박수, ECG, 호흡수, 체온 등)을 실시함. 대조군과 비교 시 유의한 변화가 관찰되지 않았다. 해당 품목은 심혈관계, 호흡기계, 또는 중추신경계에 영향을 줄 것으로 보이는 첨가제 또는 면역증강제를 함유하고 있지 않음.

5.4. 약리에 대한 심사자 의견

- 효력시험으로 마우스에서 TIV 및 QIV 2회 투여 시, 면역반응 유도를 확인한 자료를 제출하였으며, 제출자료는 검토결과 타당함.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출한 임상시험자료의 요건에 관한 사항으로서, 유럽(독일) 재허가 당시 제출자료 증명서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 신청 백신(박씨그리프주, 3가)은 2003년 6월 23일 허가 후 4가 백신공급 등으로 2021년 4월 26일에 취하하였으나, 다시 3가 백신 접종 권고(WHO)로 인해 다시 품목 신청함. 이에 제출된 임상자료의 대부분이 최초 허가 및 4가 허가 시에 제출되어 검토된 바 있음. 다만, 이전 박씨그리프주는 6개월에서 35개월 대상 0.25ml로 접종하였으나 새로 신청한 내용은 해당 연령에서 0.5ml 접종으로 4가 박씨그리프테트라와 동일하게 신청하였음. 이에 6개월에서 35개월 대상 0.5ml 접종에 대한 임상은 박씨그리프테트라주의 임상시험(GQM05)으로 인정하였음.

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음.

6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음 : 일반적으로 백신 임상 평가에서 약물동태학의 적용을 받지 않음.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 신청 적응증(6개월 이상)의 유효성 핵심 임상시험으로 4건이 수행됨(GQM11, GQM04, GQM02, GQM05). 인플루엔자 바이러스에 대한 효능은 면역원성 결과로 증명하였다. 추가 참고 임상으로 GQM01, GQM09를 제출하였음. 예방효과를 입증하는 자료로서 QIV 임상시험에 TIV를 대조약으로 사용한 임상 및 TIV 또는 QIV의 EU/CHMP 면역원성 기준을 충족하는 연구가 수행되어 제출되었음.
  - TIV는 QIV에서 B형/Yamagata를 제외한 것으로, QIV로 수행한 임상결과는 TIV와 관련있는 것으로 간주함. 또한 신청하는 3가 백신의 제조공정은 기허가된 4가 인플루엔자 백신제조 공정과 거의 동일함.
- 안전성에 대한 내용으로 QIV 접종자 7,359명과 TIV 접종자 10,191명의 임상적 경험을 통합한 자료를 제출하였음

phase (실시지역)	시험번호	시험목적	시험디자인	투여량, 투여경로	참여 대상자수	대상
제3상 (유럽 4개국)	GQM 11 (2014/15)	면역원성 비열등 및 우월성 안전성평가	3군(6군), 무작위배정, 다기관, 이중눈가림, 활성대조	· IM, SC 투여 · 0.5㎖	· 18-60세 1,111명 QIV: 833명 TIV1: 140명 TIV2: 138명 · 61세 이상 1,108명 QIV: 833명 TIV1: 138명 TIV2: 137명 총 2,219명	건강한 성인 18세 이상
제3상 (북유럽, 멕시코, 대만)	GQM 02 (2013/14)	면역원성 비열등 및 안전성평가	3군, 무작위배정, 다기관, 이중눈가림,	· IM, SC 투여 · 0.5㎖	· QIV: 887명 · TIV1: 181명 · TIV2: 174명 총 1,242명	3세~8세

			활성대조			
제3상 (호주, 필리핀)	**GQM 04** (2012)	안전성 및 면역원성 평가	2군(4군), 무작위배정, 다기관, 이중눈가림, 활성대조	· IM SC 투여 · 0.5㎖	· 9-17세 385명 QIV: 330명 TIV: 55명 · 18-60세 1,705명 QIV: 1,649명 TIV: 56명 총 2,090명	9세~60세
제3상 (스페인, 프랑스, 필리핀, 남아프리 카공화국 등 9개국)	**GQM 05** (2013/16)	유효성, 면역원성 및 안전성	무작위배정, 다기관, 관찰자 눈가림, 위약 대조	· IM SC 투여 · 0.5㎖	· 6-36개월 5,806명 QIV: 2,721명 대조약: 2,715명 TIV1: 183명 TIV2: 186명	6~36개월
제3상 (대만) ※ 참고임상	GQM 09 (2013)	면역원성 및 안전성평가	1군, 다기관,	· IM SC 투여 · 0.5㎖	· QIV: 100명 · 비대조군	9세~17세
제3상 (프랑스, 독일) ※ 참고임상	GQM 01 (2011/12)	면역원성 및 안전성평가	3군(6군), 무작위배정, 다국가, 이중눈가림, 활성대조	· IM SC 투여 · 0.5㎖	· 18-60세 783명 QIV: 559명 TIV: 113명 TIV2: 111명 · 61세 이상 785명 QIV: 558명 TIV1: 113명 TIV2: 114명 총 1,568명	성인 18세 이상

* 임상에 참여한 대상자 수는 안전성 통합분석에 포함된 대상자 수와 상이할 수 있음.

* TIV1/TIV2 는 B형 계통의 서로 다른 균주(Victoria/Yamagata)를 포함한다.

6.5.2. 유효성 핵심 임상시험

6.5.2.1. GQM11

• 18세 이상 60세 이하 및 61세 이상의 성인 시험대상자를 대상으로 QIV의 면역원성 및 로트간 일관성을 평가하는 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조, 다기관, 제3상 임상시험 (2014.9.17. ~ 2015.10.23.)

1) 시험개요

- 시험군(3개로트) vs. 대조군1 vs. 대조군2 = 2: 2: 2: 1: 1 무작위배정

· 18세~60세 및 61세 이상 건강한 성인 남·녀

· 모든 시험대상자는 D0 또는 D21에 혈액채취, 하위그룹 약 500명은 D180 및 D365에 혈액채취

- (시험기관) 벨기에, 프랑스, 독일, 폴란드 15개 기관
- (면역원성 평가) 예방접종후 21일 후에 각각의 균주에 대해 Victoria 계통 균주가 포함된 TIV1 및 Yamagata 계통 균주가 포함된 TIV2와 비교하여 QIV(3개로트)에 의해 유도된 항-HA 반응(기하평균역가: GMT)의 비열등성

* 항체양전율 정의: baseline: HI titer < 1:10 at day 1 일 때, 접종 후 HI titer ≥ 1:40 이상

baseline: HI titer > 1:10 at day 1 일 때, 접종 후 HI titer 4배 이상 증가 대상자 비

2) 인구학적 정보

- (참여상태) 6개월 추적조사 방문 : 493명(22.2%)(성인 246명 고령자 247명), 전화통화 : 1,732명(77.8%)

12개월 추적조사 방문 : 392명(17.6%)(성인 196명, 고령자 196명),

- 안전성을 이유로 제외된 대상자는 없었으며 주로 시험계획서 일탈로 제외 됨.
- (여성) 57.6%, (평균연령) 39.7(±13.0), 대부분 백인
- 고령자에서도 전반적으로 일반 모집단의 시험대상자의 비율과 유사, (평균연령) 69.5(±6.05)
- 3년간 각 절기에 참여한 대상자 수는 유사하였다(약 760명씩).

3) 면역원성 결과

- TIV1 및 TIV2와 비교하여 QIV의 4개 균주의 **면역원성 비열등성 평가**
  : HAI GMT ratio 비열등성(면역원성 분석군)
- (성공기준) GMT ratio = GMT QIV/GMT TIV 양측 95% CI 하한 ≥ 0.667
- (결과) 4개 바이러스주 모두 3가 백신(TIV) 대비 QIV의 면역원성 비열등성 기준을 충족하였음

백신 접종 21일 후 HAI 항체 GMT (Immunogenicity Population) _PPS

strain	18-60세				61세 이상			
	QIV		대조백신(3가)		QIV		대조백신(3가)	
	GMT	95% CI	GMT	95% CI	GMT	95% CI	GMT	95% CI
A/H1N1	608	563, 657	685	587, 800	219	198, 241	268	228, 314
A/H3N2	498	459, 541	629	543, 728	359	329, 391	410	352, 476
B/Victoria	708	661, 760	735	615, 879	287	265, 312	301	244, 372
B/Yamagata	1715	1607, 1830	1735	1490, 2019	656	612, 703	697	593, 820

CI = confidence interval; GMT = geometric mean titer; HAI = hemagglutination inhibition.

백신 접종 21일 후 HAI 항체 비열등성 (Immunogenicity Population)

strain	GMT ratio		비열등성 기준 충족여부
	Ratio	95% CI	
A/H1N1	0.855	0.754, 0.968	Yes
A/H3N2	0.835	0.741, 0.941	Yes
B/Victoria	0.959	0.831, 1.11	Yes
B/Yamagata	0.964	0.850, 1.09	Yes

QiVc의 면역반응 비열등성은 백신 접종 후 strain-specific GMT ratios(QIV/TIV)에 대한 95% CI 하한이 ≥ 0.667 인 경우 충족한 것으로 봄

<EU 면역원성 기준>

· 60세 이하 EU/CHMP : 항체양전율 40% 이상
· 61세 이상 EU/CHMP : 항체양전율 30% 이상
· (결과) 18세 이상 연령에서 TIV 및 QIV의 항체양전율은 모든 균주에서 EMA 기준을 충족하였음
전체적으로, 18~60세의 GMT는 498~1735로 나타났으며, 61세 이상의 GMT는 219~697로 성인 시험대상자와 비교하여 고령자에서 유의하게 더 낮았다.

	18~60세 성인			**61세 이상 고령자**		
	TIV1 (B Victoria) N=140	**TIV2 (B Yamagata) N=138**	**QIV N=832**	**TIV1 N=138**	**TIV2 N=137**	**QIV N=831**
	혈청양전율 % (95% CI)[1)]					
A (H1N1)[2)3)]	**65.1** (59.2; 70.7)		64.1 (60.7; 67.4)	**50.2** (44.1; 56.2)		45.6 (42.1; 49.0)
A (H3N2)[2)]	**73.4** (67.8; 78.5)		66.2 (62.9; 69.4)	**48.5** (42.5; 54.6)		47.5 (44.1; 51.0)
B (Victoria)	**70.0** (61.7; 77.4)	-	70.9 (67.7; 74.0)	**43.5** (35.1; 52.2)	-	45.2 (41.8; 48.7)

B (Yamagata)	-	60.9 (52.2; 69.1)	63.7 (60.3;67.0)	-	38.7 (30.5; 47.4)	42.7 (39.3; 46.2)

N: 고려된 평가변수에 대해 이용가능한 자료가 있는 시험대상자의 수

GMT: 기하평균역가, CI: 신뢰 구간

1) 혈청양전율 또는 유의한 증가: 백신 접종 전 역가가 <1:10이고 백신 접종 후의 역가가 ≥40인 경우 또는 백신 접종 전 역가가 ≥10 이고 백신 접종 후 HI 항체가 4배 증가하는 경우

2) 통합 TIV군은 TIV1 또는 TIV2 접종을 받은 시험대상자를 모두 포함하며, 성인의 경우 N=278; 고령자의 경우 N=275

3) H1N1, 성인 QIV군의 경우 N=833; 고령자 QIV군의 경우 N=832

6.5.2.2. GQM04

• **9세 이상 60세 이하** 소아 및 성인 시험대상자에서 근육주사 경로를 통해 투여된 4가 인플루엔자 백신의 안전성과 면역원성을 평가하는 무작위배정, 이중 눈가림, 활성 대조, 다기관, 제3상 임상시험

1) 시험개요

- (배정)

· 시험군(QIV, 3개로트) 1,980명(소아 110명, 성인 550명/로트), 대조군 110명(성인, 소아 55명)

· 9-17세 385명, 18-60세 1,705명 총 2,090명이 등록

· 모든 대상자는 HAI 검사를 위해 D0, D21일에 혈액채취군(QIV) 100명

- (투여방법)

· QIV를 IM(근육) 또는 SC 0.5㎖ 투여(각 항원은 15 ㎍ 씩)

- (시험기관) 호주, 필리핀 2개국, 10개 기관(2012.3.~2012.11.)

- (면역원성 평가): 2차목적 : 제21일(예방접종 후 3주)에 strain-specific HAI 항체가측정(GM) 및 EMA(CHMP) 기준* 충족여부 확인

* EMA 기준 (18-60세)

: 항체양전율 또는 유의한 증가율(백신 접종 전 역가가 <1:10이고 백신 접종 후의 역가가 ≥40인 경우 또는 백신 접종 전 역가가 ≥10 이고, 백신 접종 후 HI 항체가 4배 증가하는 경우) > 40%

: 혈청방어율(백신 접종 21일 후의 역가가 대상자의 비율) > 70%

: 백신 접종 전·후 역가 기하평균 증가(역가 비) > 2.5

· 9-17세 소아에 대한 기준이 미설정되어 있어 성인 기준과 동일하게 적용하였음

2) 인구학적 정보

- 성인 평균연령 38.0세, 소아·청소년 평균연령 13.1세
- 대부분 아시아인(67.2%~76.2%), 백인(22.3%~32.6%)
- 성인 남성비율(38.6%), 소아·청소년 남성비율(52.1%)

3) 면역원성 결과

- (평가변수) 사전에 정의된 EMA(CHMP) 기준 만족 평가
- (결과) 9~17세 하위 분석군

	QIV N=327			TIV N=54		
바이러스 주	항체양전율 %	혈청방어율 %	역가 비	항체양전율 %	혈청방어율 %	역가 비

	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)
A (H1N1)	77.7 (72.8, 82.1)	98.8 (96.9, 99.7	12.0 (10.2, 14.0)	**70.4** (56.4, 82.0)	**100.0** (93.4, 100)	**6.43** (4.35, 9.50)
A (H3N2)	61.8 (56.3, 67.1)	100.0 (98.9, 100)	7.46 (6.29, 8.85)	**63.0** (48.7, 75.7)	**100.0** (93.4, 100)	**9.64** (5.75, 16.1)
B (Victoria)	83.8 (79.3, 87.6)	99.4 (97.8, 99.9)	23.4 (19.6, 27.8)	**79.6** (66.5, 89.4)	**100.0** (93.4, 100)	**16.6** (10.7, 25.8)
B (Yamagata)[1)]	84.8 (80.4, 88.5)	99.4 (97.8, 99.9)	19.4 (16.3, 23.2)	**50.0** (36.1, 63.9)	**100.0** (93.4, 100)	**3.80** (2.68, 5.37)
EMA 기준	> 40%	> 70%	> 2.5	> 40%	> 70%	> 2.5

1) QIV의 경우, N=328

- (결과) 18세이상 성인의 경우에도 EMA 기준을 모두 만족하였다.

6.5.2.3. GQM02

• **3-8세 소아**에서 근육주사 경로를 통해 투여된 4가 인플루엔자 백신의 안전성과 면역원성을 평가하는 무작위배정, 이중 눈가림, 활성 대조, 다기관, 제3상 임상시험 (2013~2014)

1) 시험개요

- (배정)

· 시험군 vs. 대조군1 vs. 대조군2 = 5: 1: 1 무작위배정, 3세~8세 남·녀 소아

· 시험군(QIV) 875명, 대조군1 175명, 대조군2 175명. 총 1,225명이 등록

· 모든 대상자는 HAI 검사를 위해 D0, D28일에 혈액채취,

- (투여방법)

· QIV 또는 대조군를 IM(근육) 0.5㎖ 투여(각 항원은 15 ㎍ 씩)

· 시험대상자가 이전에 예방접종을 실시하지 않은 경우, 시험대상자는 백신을 2회 투여받았다: (이 연령군의 소아에 대한 TIV 접종일정에 따라) D0에 1회 투여, 그리고 이후에는 D28에 두번째 백신 투여.

- (시험기관) 멕시코외 3개국, 22개 기관

- (면역원성 평가) 제28일(예방접종 후 4주)에 strain-specific HAI 항체가 측정, TIV와 비교하여 QIV에 의해 유도된 항체반응의 비열등성 입증

2) 인구학적 정보

- 총 1,225명의 시험대상자를 등록할 계획이었고, 875명은 QIV 투여군에, 175명은 TIV1 투여군에, 175명은 TIV2 투여군에 무작위배정 되었다.

- 계획된 시험대상자 수는 면역원성 목적을 입증할 수 있는 90%의 전반적인 검정력을 제공하였다

- 550명이 초회 항원자극된 상태로 백신을 1회 투여받았고 (QIV 투여군 390명, TIV1 투여군 82명, TIV2 투여군 78명) 692명은 초회 항원자극되지 않은 상태였고 백신을 2회 투여 받았다(QIV 투여군 497명, TIV1 투여군 99명, TIV2 투여군 96명). 무작위배정된 시험대상자 1,242명 가운데, 초회 항원자극된 시험대상자 5명이 1회 대신 2회 백신을 투여받았다. 이러한 시험대상자는 FAS에 포함되었다. 이들이 마지막 투여 후 혈액검체를 제공하였으나 PP에서 제외되었기 때문이다

- 남성 51.0%(615/1207), 전체 평균연령 8.8세, 2 ~ < 9세 : 50.7%, 백인 35.9%(433명), 아시아 16.4%(198명) 혼혈 47.7%(576명)

- 인구학적으로 각 군당 차이는 없었다.

3) 면역원성 결과

- (비열등성에 대한 1차 분석)
- 마지막 예방접종 후 28일 후 GMTs를 비교
  기준 : GMT 비 (QIV/TIV)의 양측 95% CI 하한 ≥ 0.667
- (결과) 모든 균주에서 면역원성 비열등성 기준을 만족하였다.

	QIV			TIV			QIV/TIV		
바이러스 주	M	GMT	(95% CI)	M	GMT	(95% CI)	GMT 비율	(95% CI)	비열등성
A (H1N1)	819	979	902, 1064	327	1127	989, 1285	0.869	**0.744,** 1.01	Yes
A (H3N2)	819	1559	1440, 1688	327	1715	1518, 1937	0.909	**0.785,** 1.05	Yes
B (Victoria)	819	1044	948, 1151	168	1140	933, 1394	0.916	**0.726,** 1.16	Yes
B (Yamagata)	819	1188	1090, 1295	159	1150	948, 1396	1.03	**0.834,** 1.28	Yes

6.5.2.4. GQM05

- **6에서 35개월령**의 건강한 소아를 대상으로 4가 인플루엔자 백신을 근육 내 투여하여 유효성 및 면역원성을 평가하기 위한 무작위배정, 관찰자 눈가림, 위약 대조, 다기관 3상 임상시험

1) 시험개요

- (배정)
· 코호트 1 및 4에서는 시험대상자가 4가 백신(QIV) 또는 위약을 28일 간격 2회 투여하는 방식으로 1:1의 비율로 무작위 배정되었다(2,721명: 2,715명, 총 5,806명).
· 코호트 2에서는 QIV, 또는 위약, 또는 TIV1 또는 TIV2를 2:2:1:1의 비율로 28일 간격 2회 투여하는 방식
· 모든 대상자는 HAI 검사를 위해 D0, D56(2회 접종 후 28일)에 혈액채취
· 첫 년도 이후 다음 해 접종 전 항체지속성 평가(코호트 2에 한함)
- (투여방법)
· QIV(각 항원은 15 ㎍ 씩) 또는 대조군(위약, TIV(코호트 2))을 IM(근육) 0.5㎖ 투여
- (시험기관) 스페인, 프랑스, 그리스, 이탈리아, 루마니아, 도미니카 공화국, 온두라스, 남아프리카 공화국, 필리핀 9개국, 40개 기관(2014.3.~2016.7.)
- (유효성 평가) 2회 접종 14일 후
  1) 인플루엔자 A 또는 B형에 의한 임상검사실-확인 인플루엔자 질병
  2) 본 백신에 함유된 것과 유사한 바이러스주에 의한 임상검사실-확인 인플루엔자 질병 VE에 대한 CI의 하한치가 > 20%인 경우 입증
- (면역원성 평가) 코호트2에 한하여 TIV 대비 QIV HAI 항체반응의 비열등성 입증 (양측 95 % CI가 모두 0.667를 초과)

2) 인구학적 정보

- 총 5,805명의 시험대상자가 1차년도에 무작위 배정(QIV: 2,721 명, 위약 2,715 명, TIV1: 183 명, TIV2: 186 명)을 받았으며, 임상시험을 완료한 사람은 약 94% 이상이었다.
- QIV군에서 시험대상자의 약 절반이 여성이었다. 평균 연령은 19.9개월령이었고, 6개월령에서 35개월령의 범위였다. 시험대상자는 아시아(58.4%), 유럽(19.4%), 라틴 아메리카(14.1%) 및 아프리카(8.1%) 출신이었다. 시험대상자의 인종은 주로 아시아인(58.6 %) 및 백인(18.6%)이었다.

- 총 1.1%의 시험대상자가 병력에 근거하여 인플루엔자 관련 합병증의 위험이 있는 것으로 확인되었다.
- 전체 인구를 고려할 때 QIV군 및 위약군에서 모든 인구 통계학적 및 기저 특성이 유사했다.

3) 유효성 결과 (1차 평가변수)

- 위약군 대비 시험군(QIV)의 모든 인플루엔자 및 백신과 유사한 바이러스에 대해 실험실적 확진된 인플루엔자의 발생률에 대한 유효성의 성공기준(97% CI 하한치 > 20%)을 만족하였음(FASE군*)

	QIV (N=2584)		대조군 (N=2591)		유효성
	n	인플루엔자 발생률 (%)	n	인플루엔자 발생률 (%)	% (양측 97% 신뢰구간)
실험실 확진 인플루엔자					
인플루엔자 A 또는 B형	122	4.72	255	9.84	52.03 (40.24; 61.66)
백신에 함유된 것과 유사한 바이러스 균주	26	1.01	85	3.28	69.33 (51.93; 81.03)

* Full Analysis Set for Efficacy 군: 무작위 배정으로 백신을 2회 접종하고 마지막 접종 14일 이후 최소 1회이상 증상에 대한 조사에 응답한 모든 시험대상자를 포함한 분석군

6.5.3 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

• 18~60세 및 61세 이상에서의 면역원성(GQM11)

- 모든 시험자에서 TIV 대비 QIV 면역원성의 비열등성을 95% CI 하한 0.741~0.850 으로 입증하였다. (기준: HI GMT QIV/TIV = 95% CI 하한 > 0.667)
- 18~60세에서 TIV에 대한 혈청전환율: 95% CI 하한 52.2~67.8% (EU/CHMP 기준 ≥ 40%)
- 61세 이상에서 TIV에 대한 혈청전환율: 95% CI 하한 30.5~44.1% (EU/CHMP 기준 ≥ 30%) 으로 모든 균주에서 TIV의 면역원성 기준을 충족하였다.

• 9~17세 면역원성(GQM04)

- 9~17세 하위분석군 결과, QIV 및 TIV 접종 결과, 전체 대상자의 항체양전율은 50~85%로 기준(EU/CHMP 기준 ≥ 40%)을 만족하였으며, 항체방어율은 99~100%로 기준(EU/CHMP 기준 ≥ 70%)을 충족하였으며, 역가 비는 3.8~23.4로 기준(EU/CHMP 기준 ≥ 2.5)을 충족하였다.

• 3~8세 면역원성(GQM02)

- 모든 시험자에서 TIV 대비 QIV 면역원성의 비열등성을 95% CI 0.726~0.834 로 입증하였다.
  (기준: HI GMT QIV/TIV = 95% CI 하한 > 0.667)

• 6~35개월 유효성(GQM05)

- 유효성 입증 : 모든 대상자는 위약대비 실험실 확정된 인플루엔자의 발병율에 대한 유효성이 52.03%(97% CI: 40.24, 61.66)으로 97% CI: 하한 > 20% 기준을 만족하였다.

• 이러한 유효성 및 면역원성 결과를 종합적으로 검토한 결과, 6개월 이상의 소아 및 성인에서 인플루엔자에 대한 예방효과가 입증되었다.

6.5.4. 안전성 통합분석 요약 결과 및 결론

• TIV의 초기공정을 사용해 수행된 40건의 Sanofi 주도 임상시험에서 3세 이상 시험대상자 10,191명에 대한 통합

안전성 분석자료와 6개월~35개월 대상 GQM05 임상에서 TIV 시험대상자 367명(0.5ml 투여) 및 QIV 접종자 7,359명에 대한 6건의 안전성 통합자료가 종합적으로 분석되어(총 17,917명) 이 백신에 대한 안전성 프로파일을 확인하는데 사용되었다.

<신청 백신에 대해 고려된 안전성 데이터베이스 크기>

연령군	TIV 통합 및 개별임상	QIV 통합 임상
61세 이상	4,468명	1,392명
18~60세	5,064명	3,040명
9~17세	296명	429명
3~8세	363명	884명
6~35개월(GQM05 임상)	367명	1,614명
총합 (17,917명)	10,558명	7,359명

• 안전성 통합분석 결과, 접종 후 7일 이내 나타난 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응은 주사부위 통증이었으며, 연령별로 다음과 같았다.

- 18~60세 성인: 주사 부위 통증 (52.8%), 두통 (27.8%), 근육통 (23.0%), 병감(권태) (19.2%), 주사부위 홍반 (7.6%), 떨림 (6.6%), 주사부위 종창 (5.9%), 주사부위 경화(5.7%), 발열 (1.3%), 주사부위 반상출혈 (0.9%)
- 61세 이상 고령자: 주사 부위 통증 (25.8%) 두통 (15.6%), 근육통 (13.9%), 병감(권태) (9.3%), 주사부위 홍반 (7.3%), 떨림 (4.5%), 주사부위 종창 (3.5%), 주사부위 경화(3.0%), 발열 (0.9%), 주사부위 반상출혈 (0.9%)
- 9~17세 소아: 주사 부위 통증 (65.3%), 근육통(29.1%), 두통 (28.6%), 병감(권태) (20.3%), 떨림 (13.0%), 주사 부위 홍반 (11.7%), 주사 부위 종창 (11.4%), 주사부위 경화(9.7%), 발열 (4.5%), 주사부위 반상출혈 (1.6%)
- 3~8세 소아: 주사 부위 통증 (59.1%), 병감(권태) (30.7%), 주사 부위 홍반 (30.3%), 근육통(28.5%), 두통 (25.7%), 주사 부위 종창 (22.1%), 주사 부위 경화 (17.6%), 떨림 (11.2%), 발열 (8.6%), 주사부위 반상출혈 (7.4%)
- 생후 6~35개월 소아: 자극과민성† (34.9%), 울음이상† (31.9%), 주사 부위 통증/압통 (29.4%), 식욕상실† (28.9%), 병감(권태)* (26.8%), 발열 (20.4%), 졸음증 (19.2%), 주사 부위 홍반 (17.2%), 구토† (17.0%), 근육통* (14.5%), 두통* (11.9%), 주사 부위 종창 (22.1%), 떨림* (9.9%), 주사 부위 경화 (9.1%), 주사부위 종창 (7.6%), 주사부위 반상출혈 (4.2%)

  * 24개월 이상 시험대상자에서만 기록된 약물이상반응

  † 24개월 미만 시험대상자에서만 기록된 약물이상반응

• 21일 내 보고된 예측하지 못한 약물이상반응은 모두 1% 미만으로 보고되었으며, 이 중 0.5% 이상 보고된 약물이상반응은 연령별로 다음과 같았다.

- 18~60세 성인: 주사부위 소양감 (0.8%), 구인두 통증 (0.8%), 약물과민성 (0.6%), 알레르기성 비염 (0.6%), 무력증 (0.5%)
- 61세 이상 고령자: 주사부위 소양감(0.8%)
- 9~17세 소아: 주사부위 소양증(0.7%), 주사부위 온감 (0.7%)
- 3~8세 소아: 설사 (0.8%), 복통 (0.8%), 피로 (0.6%), 구인두 통증 (0.6%), 두드러기 (0.6%)
- 6~35개월 소아: 설사 (0.5%)

• 전반적으로 약물이상반응은 성인 및 소아와 비교하여 고령자에서 대체로 낮은 빈도로 발생하였으며, 3~8세 소아의 경우, 첫 투여 및 2차 투여 이후의 안전성 프로파일 및 빈도는 유사하였다. 생후 6~35개월 소아의 경우, 첫 투여 및 2차 투여 이후의 안전성 프로파일이 유사하였으나, 2차 투여 이후 증상의 빈도가 낮은 경향을 보였다(예측된 약물이상반응 빈도 48.1% vs 37.7%).

- 이 백신 접종 후 6개월 이내에 발생한 중대한 이상사례 중 이 백신과 연관된 중대한 약물이상반응은 없었다. QIV 접종 후 6개월 이내에 발생한 중대한 이상사례 중 QIV의 접종과 연관된 중대한 약물이상반응은 혈소판 감소증(3~8세)과 열성 경련(6~35개월) 각각 한 건이었다.

- 총 13건의 사망이 보고되었으나, 백신접종과 관련된 것으로 평가된 것은 없었다. (61세 이상 대상자에서 12건, 18~60세 대상자에서 1건)

- 이러한 통합 안전성 분석 결과로 볼 때, 내약성이 우수하며, 안전함을 확인하였다.

6.6. 가교자료

- 해당 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 효능·효과(6개월 이상)에 대한 TIV 대비 QIV의 6~35개월에서의 유효성 입증 및 면역원성(3~8세 및 18세 이상에서의 비열등성 충족 및 9~17세의 EMA 기준 충족) 입증을 4개의 핵심임상으로 증명하였음.
- 제출된 임상은 이미 박씨그리프주 및 박씨그리프테트라의 허가 시 제출되어 기 검토된 임상임을 감안하고 이미 오랫동안 판매된 경험이 있다는 점을 종합하여 심사하였음.
- 안전성에 대해서는 TIV 초기공정을 사용하여 제조된 백신으로 수행한 임상과 QIV로 수행한 임상을 통합하여 제출된 자료를 평가하였으며 6-35개월의 0.5mL 용량에 대한 안전성은 QIV로 수행한 1건의 임상자료로 평가함.
- QIV 및 TIV의 예측된 약물이상반응 및 예측하지 못한 약물이상반응의 안전성 프로파일은 유사하였으며, 6~35개월 연령에서는 1회 접종보다 2회 접종 시 약물이상반응 빈도가 낮아짐.
- 해당 백신으로 나타난 백신과 관련있는 사망, 중대한 약물이상반응, 예측하지 못한 특이한 이상사례는 없었음.
- 제출된 유효성, 면역원성 및 안전성을 평가한 자료를 근거로 동 품목의 허가사항 부여는 타당함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽 등에서도 허가 취하 후 재승인(프랑스: '24.11.13, 독일: '24.11.25), 미국허가 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

제품명	박씨그리프테트라주(인플루엔자분할백신) (4가 기허가 백신)	박씨그리프주(인플루엔자분할백신) (3가 해당 백신)
업체명	㈜사노피-아벤티스코리아	㈜사노피-아벤티스코리아
제조원	· 원액, 최종원액, 충전 : Val de Reuil(프랑스) · 일부공정 위탁(충전 및 포장) : Le Trait(프랑스)	· 원액, 최종원액, 충전 : Val de Reuil(프랑스) · 일부공정 위탁(충전 및 포장) : Le Trait(프랑스)
허가일	2017.6.20. 허가	품목허가 재신청 (이전 허가 2003.6.23.~2021.4.26.)

주성분	1 프리필드시린지(0.5밀리리터) 중, A형 2개, B형 2개 바이러스 항원 각각 15 ㎍ 포함	1 프리필드시린지(0.5밀리리터) 중, A형 2개, B형 1개 바이러스 항원 각각 15 ㎍ 포함
첨가제	완충제(염화나트륨, 염화칼륨, 인산수소나트륨수화물, 인산이수소칼륨), 주사용수, 1회용 주사침	완충제(염화나트륨, 염화칼륨, 인산수소나트륨수화물, 인산이수소칼륨), 주사용수, 1회용 주사침
효능·효과	생후 6개월 이상의 소아·청소년 및 성인에서 이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스들에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방	생후 6개월 이상의 소아 및 성인에서 이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및인플루엔자 B형 바이러스에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방
비고	· 피하주사 투여가능 · 재심사 완료(2022년) · 저장방법 및 사용기간 : 냉장(2~8℃) 보관 12개월, 얼리지 말 것,	· 피하주사 투여가능 · 기허가 재심사 완료(2009년) 6년 · 저장방법 및 사용기간 : 냉장(2~8℃) 보관 12개월, 얼리지 말 것