의약품 품목허가 보고서

접수일자		2024.10.21.	접수번호	20240167451
신청구분		자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		(주)보령바이오파마		
제 품 명		보령플루백신V주(프리필드시린지)(인플루엔자분할백신)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		정제불활화인플루엔자바이러스항원A형 정제불활화인플루엔자바이러스항원A형 정제불활화인플루엔자바이러스항원B형		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		제형: 현탁액주사제 함량: 1 바이알 중 정제불활화인플루엔자바이러스항원A형[A/Victoria/4897/2022 IVR-238(H1N1)] 15 ㎍ 정제불활화인플루엔자바이러스항원A형[A/Thailand/8/2022 IVR-237(H3N2)] 15 ㎍ 정제불활화인플루엔자바이러스항원B형[B/Austria/1359417/2021, BVR-26] 15 ㎍		
최종 허가 사항	허가일자	2025.05.19.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		-		
허가부서		바이오의약품정책과(바이오허가TF)	허가담당자	정모아 주무관, 이내리 연구관, 박현정 팀장
심사부서		생물제제과 백신검정과 바이오의약품품질관리과	심사담당자	(안유) 양미숙 주무관, 이연희 연구관, 김재옥 과장 (기시) 이은조 주무관, 이연희 연구관, 김재옥 과장 (시험법) 김규원 심사원, 안준익 연구관, 손경희 과장 (RMP) 김성민 주무관, 김영림 연구관, 안광수 과장
GMP*		대전청 의료제품실사과	GMP	남상국 심사원, 태진 주무관,

평가부서	광주청 의료제품안전과	**담당자**	이승용 과장 오금남 심사원, 김혜인 주무관, 전규재 주무관, 박공수 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

○ 효능·효과

생후 6개월 이상의 소아, 청소년, 성인에서 이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방

○ 용법·용량

생후 6개월 이상의 소아 및 성인에게 1회 용량 0.5 mL를 접종하고, 같은 용량으로 매년 1회 접종한다. 이 백신은 생후 6개월 이상~만 3세 미만 소아의 경우 대퇴부 전외측 (또는 근육량이 충분한 경우 상완 삼각근), 만 3세 이상의 소아 및 성인의 경우 상완 삼각근에 근육 주사 한다. 단, 이전에 인플루엔자 백신을 접종하지 않은 만 9세 미만 소아의 경우 백신 접종 첫해 4주 이상의 간격을 두고 2회 접종한다. 생후 6개월 미만의 소아에서 이 백신의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 접종 전에 피접종자에 대하여 문진 및 시진을 하고 필요하다고 인정되는 경우에는 청·타진 등의 방법에 의해 건강상태를 조사하여 피접종자가 다음의 경우에는 접종하지 않는다. 다만, 피접종자가 인플루엔자에 감염될 수 있고, 또한 접종에 의해 현저한 장애를 초래할 우려가 없다고 인정될 경우에는 접종할 수 있다. 1) 발열이 있는 자 또는 현저한 영양장애자 2) 심혈관계 질환, 신질환 또는 간질환 환자로 해당 질환이 급성기, 증악기 또는 활동기에 있는 자 3) 급성 호흡기 질환 또는 그 외 활동성 감염 질환 환자 4) 잠복기 및 회복기 환자 5) 이 백신의 성분에 의해 아나필락시스를 일으킨 일이 있는 자 6) 계란, 닭고기, 그 외의 닭 유래성분, 백신을 구성하고 있는 성분 등에 대하여 과민한 자 7) 이전의 접종에서 2일 이내에 발열을 나타냈던 일이 있는 자 또는 전신성 발진 등의 알레르기가 의심되는 증상을 나타냈던 일이 있는 자 8) 접종 전 1년 이내에 경련 등의 증상을 보인자 9) 이전에 인플루엔자백신 접종으로 6주 이내에 길랑-바레 증후군이나 다른 신경이상을 나타낸 자 10) 과거에 면역부전의 진단을 받은 일이 있는 자 11) 기타 이 백신의 접종 실시가 부적당한 상태에 있는 자 **2. 이상사례** 1) 국소적 발적, 종창, 통증 또는 전신적으로 발열 오한, 두통, 권태감, 구역 등이 나타날 수 있으나,

보통 2-3일 내에 소실된다

2) 드물게 급성 산재성 뇌척수염(ADEM)이 나타난다. 보통 접종 후 수일로부터 2주간 이내에 발열, 두통, 경련, 운동장애 의식장애 등이 나타난다 이런 증상이 의심되면 MRI 등으로 진단하여 적절한 처치를 한다

3) 매우 드물게 알레르기 반응에서부터 아나필락시스성 쇼크까지 나타날 수 있다.

4) 전신 및 국소 신경조직망의 일시적인 장애가 나타날 수 있고 자극 또는 통증에 대한 예민성에 이상이 나타날 수 있으며 마비 증세, 신경통증, 출혈 및 내출혈을 초래하는 혈관, 뇌 또는 신경 염증(예: 길랑-바레 증후군) 등이 보고된 바 있다.

5) 생후 6개월 ~ 18세 미만의 소아 226명, 18 ~ 60세의 성인 803명, 60 세 이상의 고령자 173명을 대상으로 이 백신의 안전성을 평가하였을 때 나타난 이상사례는 다음과 같다. 백신 접종 후, 1,202명의 피험자 중에서 849명(70.63%)에서 이상사례가 발생하였으며, 각 연령군 별로는 소아에서 74.78%, 성인에서 74.10%, 고령자에서 49.13%로 발생하였다. 대부분이 백신 투여 후 예측가능한 이상사례(68.55%) 였으며, 139명(11.56%)에서 예측하지 못한 이상사례가 발생하였으며, 그 중 48명(3.99%)이 임상약과 관련이 있는 것으로 판단되었다.

① 이 백신 접종 후 6일까지 관찰된 이상사례는 다음과 같다

		전체피험자 (N=1,202)		소아 (N=226)		성인 (N=803)		고령자 (N=173)	
		전체	중등도 이상	전체	중등도 이상	전체	중등도 이상	전체	중등도 이상
국소반응	통증	46.9%	0.5%	50.0 %	1.3%	50.6%	0.4%	26.0%	0.0%
	압통	52.3%	1.2%	52.7%	2.2%	57.8%	10. %	26.6%	1.2%
	홍반/발적	11.3%	2.6%	26.1%	7.1%	7.6%	1.5%	9.3%	1.7%
	경화/부기,종창	4.5%	1.0%	11.5%	3.1%	2.9%	0.6%	2.9%	0.0%
전신반응	발열	0.8%	0.3%	3.1%	1.3%	0.1%	0.0%	0.6%	0.6%
	두통	17.6%	1.9%	9.7%	1.8%	20.7%	2.4%	13.3%	0.0%
	권태감	10.8%	1.1%1	9.3%	0.9%	12.3%	1.3%	5.8%	0.6%
	오한	8.8%	1.1%	5.8%	0.9%	10.0%	1.3%	7.5%	0.6%
	피로	22.9%	2.1%	19.0%	1.3%	25.9%	2.2%	13.9%	2.3%
	발한	6.3%	0.8%	6.2%	0.9%	6.2%	1.0%	6.9%	0.0%
	근육통	17.5%	1.8%	13.7%	2.7%	20.2%	1.9%	9.8%	0.6%
	관절통	4.1%	0.3%	3.1%	0.0%	4.1%	0.4%	5.2%	0.6%

② 중대한 이상사례는 이 백신을 접종 받은 피험자 중 5명이 발생하였으며 1 건(경련)을 제외하고는 대부분 임상약과 명확히 관련이 없거나(급성 경련성 복통 1 건, 무기폐 1 건), 관련이 없다고 생각되었다(위장관염 2 건, 기관지염 1건).

③ 기타: 이 백신 접종 후 21 일까지 발생한 이상사례는 1202명의 피험자 중에서 139명(11.56%으로 보고되었고, 호흡기계와 관련된 이상사례(64명, 5.32%)가 가장 많았으며 이상사례를 경험한 모든 피험자는 후유증 없이 회복되었다 이 중 임상약과의 관련성을 배제할 수 없는 이상 반응은 48명(3.99%)으로 발현빈도에 따라 다음과 같았다.

	때때로: 0.1~5%미만	드물게: 0.1 %미만
호흡기계	코감기, 콧물, 인후염, 인두염, 비염	기관지염, 상기도감염, 기침
위장관계	-	위장관염, 구토, 설사, 구역
중추신경 및 말초신경계	어지러움	다리경련통(cramps legs), 편두통, 근수축(muscle contractions involuntary)
피부부속기관계	가려움증	두드러기
시력장애	-	눈의 이상감각, 눈의 피로
대사성/영양 이상	-	목의 부기

백혈구 및 기타 이상	-	백혈구 이상
정신적 이상	-	수면장애
전신 및 투여 부위	주사부위 가려움증, 부기, 압통	발적. 실신, 피로. 창백
심혈관계 이상	-	두근거림

6) 이 백신의 4가 버전으로 생후 6개월 이상~3세 미만 소아 170명에게 접종 후 안전성을 평가하였을 때, 115명(67.6%)에서 이상사례가 발생하였고 이 중 약물이상반응은 82명(48.2%)에서 발생하였으며 중대한 약물이상반응은 없었다.

① 이 백신의 4가 버전 접종 후, 7일 동안 관찰된 예측된 약물이상반응은 다음과 같다.

		생후 6개월 이상~3세 미만 소아(n=170)
국소반응	통증	27.6%
	압통	
	홍반/발적	11.8%
	경결/부종	5.9%
전신반응	졸음/(늘어짐)	15.9%
	발열	6.5%
	발한	2.4%
	오한	2.4%
	오심/구토	2.4%
	설사	5.9%
	두통	0.6%
	근육통	7.6%

② 이 백신의 4가 버전 접종 후 28일 또는 21일 동안 관찰된 예측되지 않은 약물이상반응은 4명(2.4%)에서 발생(감염 관련 3명, 피부 및 피하조직 관련 1명) 하였다.

③ 이 백신의 4가 버전 접종 후 6개월 동안 관찰된 중대한 이상사례는 13명(7.6%) 발생(폐렴 4건, 인플루엔자 3건, 기관지염 2건, 호흡기세포융합바이러스 폐렴 1건, 세기관지염 1건, 급성폐쇄성후두염 1건, 노로바이러스 위장염 1건, 로타바이러스 위장염 1건, 요로감염 1건, 위장관감염 1건, 치유부전 1건, 위장관 내 이물 1건, 열성경련 1건) 하였으나, 모두 이 백신과 관련이 없는 것으로 판정되었다.

7) 국내 사용성적조사에서 확인된 이상사례

국내에서 4년 동안 2,876명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 15.92%(458명/2,876명, 856건)이었고, 이 중 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 13.53%(389명/2,876명, 720건)로, 주사부위통증 6.19%(178명/2,876명, 178건), 주사부위압통 5.11%(147명/2,876명, 147건), 주사부위발진 3.86%(111명/2,876명, 111건), 주사부위부기 2.23%(64명/2,876명, 64건), 피로 1.43%(41명/2,876명, 41건), 근육통 1.29%(37명/2,876명, 37건), 두통 1.22%(35명/2,876명, 35건), 발열 1.11%(32명/2,876명, 32건), 오한 0.66%(19명/2,876명, 19건), 권태감0.42%(12명/2,876명, 12건), 발한 0.24%(7명/2,876명, 7건), 주사부위경화 0.21%(6명/2,876명, 6건), 주사부위가려움, 관절통, 땀증가 각 0.14%(4명/2,876명, 4건), 약으로 인한 발열 0.10%(3명/2,876명, 3건), 알레르기, 콧물, 혈관부종 각 0.07%(2명/2,876명, 2건), 주사부위두드러기, 주사부위홍반, 피부검사양성, 비인두염, 감기, 부비동염, 상기도감염, 객담증가, 전반적근육통증, 경증의 열사병 각 0.03%(1명/2,876명, 1건)가 보고되었다. 이 중 중대한 이상사례와 중대한 약물이상반응은 확인되지 않았다.

-예상하지 못한 이상사례 발현율은 0.97%(28명/2,876명, 33건)로, 감기 0.28%(8명/2,876명, 11건), 부비동염 0.14%(4명/2,876명, 4건), 복통 0.10%(3명/2,876명, 3건), 혈관부종, 변비, 중이염 각 0.07%(2명/2,876명, 2건), 피부검사양성, 객담증가, 심한재채기, 천명, 모낭염, 위식도역류, 결막염, 경증의 열사병, 이통 각 0.03%(1명/2,876명, 1건)가 보고되었다. 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 0.24%(7명/2,876명, 7건)로, 혈관부종 0.07%(2명/2,876명, 2건), 피부검사양성, 감기, 부비동염, 객담증가, 경증의

열사병 각 0.03%(1명/2,876명, 1건)이었다. 이 중 중대하고 예상하지 못한 이상사례 및 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응은 확인되지 않았다.
8) 이 백신에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 백신에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
- 호흡기계 질환: 흉막통증, 부비동염
- 적혈구 장애: 저색소성빈혈
- 투여부위 장애: 주사부위압박감, 주사부위발진, 주사부위감염, 주사부위멍듦
- 방어기전 장애: 중이염

3. 일반적 주의
1) 피접종자 또는 그 보호자에게 접종 당일 및 다음날은 안정하게 하고 접종부위를 청결하게 유지하며 접종 후 고열, 경련 등의 증상이 나타날 경우에는 신속히 의사의 진찰을 받도록 주지시킨다.
2) 내인성 또는 의인성 면역저하 환자에게서 항체반응이 충분히 나타나지 않을 수 있다.
3) 인플루엔자 백신은 인플루엔자가 유행하기 전에 접종하여야 한다. 역학적인 상황에 따라 더 늦게 접종될 수도 있다.
4) 인플루엔자 백신은 당해에 추천된 균주로 제조된 새로운 백신으로 매년 접종해야 한다.

4. 상호작용
1) 이 백신은 다른 백신과의 동시접종에 대한 연구는 실시되지 않았다. 부득이 동시 접종해야 하는 경우 접종 부위를 달리하여 접종하여야 하며, 접종 후 이상사례가 증강되어 나타날 수 있음을 주지하여야 한다.
2) 동시에 면역억제요법을 받고 있는 환자의 경우에는 면역반응이 감소될 수 있다.
3) 일반적으로 인플루엔자 백신 접종 후, ELISA법을 이용하여 HIV1, HCV, 그리고 특히 HTLV1에 대한 항체를 측정하는 혈청 검사 시 위양성 반응 결과(Western Blot technique으로 위양성임을 확인)가 보고된 적이 있다. 이러한 일시적인 위양성 결과는 백신 접종에 의한 lgM 반응에 기인한 것으로 판단된다.
4) 피접종자 또는 그 보호자에게 접종 당일 및 다음날은 안정하게 하고 접종부위를 청결하게 유지하며 접종 후 고열, 경련등의 증상이 나타날 경우에는 신속히 의사의 진찰을 받도록 주의시킨다.
5) 다음의 일부 약물들은 이 백신에 의해 상호작용을 초래할 수 있다.
① 간질 혹은 발작을 조절하기 위한 약물(페니토인, 카바마제핀, 페노바르비톤 등)
② 테오필린
③ 와파린
④ 면역글로불린
⑤ 면역저해제(코르티코스테로이드, 싸이클로스포린, 항암제(방사선요법포함) 등

5. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부
- 불활화 인플루엔자 백신(유정란 유래)은 임신 단계와 관계없이 모든 임신 주기에서 사용할 수 있음이 알려져 있다. 임신 1기와 비교하여 임신 2기와 3기에 대해 더 많은 안전성 자료들이 존재한다. 또한 전 세계적으로 수집된 불활화 인플루엔자 백신의 사용과 관련된 자료를 따르면, 백신으로 인한

태아 및 모체의 유해한 결과는 제시되지 않고 있다.
- 또한 이 백신의 4가 버전을 사용하여 실시된 동물시험에서 생식·발생독성과 관련한 직·간접적인 유해한 영향은 관찰되지 않았다. 이 백신은 임상시험으로 임부 투여 시의 안전성은 평가되지 않았으나 국내 시판 후 임신한 조사대상자에서 이상사례의 발현율은 2.13%(1/47명)이며, 임신하지 않은 조사대상자에서 이상사례 발현율은 15.58%(251/1,611 명)이다.
2) 수유부
- 불활화 인플루엔자 백신(유정란 유래)은 수유부에게 사용할 수 있도록 알려져 있다. 제한적 자료에 따르면, 백신이 모유로의 이행 여부는 알려져 있지 않다. 그러나 이 백신에 대한 동물을 대상으로 한 수유 중 투여에 대한 적절한 연구 결과는 없으며, 임상시험으로 수유부 투여 시의 안전성은 평가되지 않았다.

6. 적용상의 주의사항
1) 접종 전, 백신을 육안으로 확인하여 어떠한 이물질이나 물리적 성상에 변화가 있는지 검사한다. 이상이 있는 경우에는 사용하지 않는다.
2) 접종부위는 보통 상완외측으로 하고 에탄올 또는 요오드팅크로 소독한다. 또한 동일 접종부위에 반복해서 접종하는 것은 가능한 한 피한다.
3) 이 백신은 절대로 정맥주사 하지 않는다.
4) 주사침 끝이 혈관 내로 들어가지 않았는지 확인한다.
5) 다른 백신과 동일한 주사기에서 혼합하여서는 안된다.
6) 프리필드시린지는 1회용이므로 재사용해서는 안된다.

7. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 이 백신은 동결을 피하여 냉장보관(2～8℃)한다.
2) 사용하기 직전, 충분하게 흔들어, 균질하게 혼합되도록 한 후 사용한다.

8. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용: 이 백신은 3개의 바이러스주(2개 A형 바이러스주 및 1개 B형 바이러스주)를 포함한 불활화 인플루엔자 백신으로서, 인플루엔자 항체 형성을 유도하여 인플루엔자 감염에 대한 방어 면역반응을 유도한다.
2) 임상시험
이 백신의 유효성(면역원성)은 생후 6개월 이상 소아, 성인 및 고령자를 대상으로 수행된 무작위배정, 활성대조군 임상시험에서 평가되었다.
혈청양전율의 정의는 백신 접종 전 혈구응집억제 항체(HI antibody) 역가가 1:10 미만이고 접종 후 역가가 1:40 이상이 되거나, 백신 접종 전 혈구응집억제 항체(HI antibody) 역가가 1:10 이상이고 접종 후 역가가 4 배 이상 증가된 피험자의 비율로 평가기준은 95% CI 하한 ≥ 40%(고령자의 경우, ≥ 30%) 이다.
HI 항체가 ≥ 1:40 시험대상자 비율의 정의는 백신 접종 후 혈구응집억제 항체(HI antibody) 역가가 1:40 이상인 피험자 비율로 평가기준은 95% CI 하한 ≥ 70%(고령자의 경우, ≥ 60%) 이다.
18세 이상의 건강한 성인 976명을 대상으로 수행된 무작위배정, 이중눈가림, 다기관 임상시험에서 이 백신 접종 21일 후 면역원성, 안전성을 평가하였다. 이 백신의 투여군과 대조 백신 투여군을 4:1 비율로 무작위배정 하였으며, 면역원성 평가변수는 이 백신 접종 21일 후에 측정한 혈구응집억제(HI) 항체에 대한 혈청양전율 및 1:40 이상의 HI 항체가를 보이는 시험대상자 비율이었다.
계획서 순응군(Per Protocol Set)에 포함된 18세 이상 성인 시험대상자의 각 바이러스주에 대한 항체

반응은 다음과 같다.

	18세 이상 60세 미만 N=128		60세 이상 고령자 N=111	
Strain	혈청양전율 % (95% CI)	HI 항체가 ≥ 1:40 시험대상자 비율 % (95% CI)	혈청양전율 % (95% CI)	HI 항체가 ≥ 1:40 시험대상자 비율 % (95% CI)
A/H1N1	67.19 (58.25, 75.07)	88.28 (81.11, 93.07)	54.96 (45.25, 64.32)	82.88 (74.30, 89.13)
A/H3N2	72.66 (63.95, 79.98)	79.69 (71.47, 86.08)	64.86 (55.16, 73.52)	80.18 (71.32, 86.91)
B	53.13 (44.13, 61.93)	95.31 (89.64, 98.08)	48.65 (39.12, 58.27)	83.78 (75.31, 89.85)

N: 고려된 평가변수에 대해 이용가능한 자료가 있는 시험대상자의 수, CI: 신뢰구간

생후 6개월 이상 18세 미만의 건강한 소아 226명을 대상으로 수행된 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조 임상시험에서 이 백신 접종 28일 후 면역원성, 안전성을 평가하였다. 이 백신 투여군과 대조 백신 투여군을 4:1 비율로 무작위배정 하였으며, 면역원성 평가변수는 백신접종 28일 후에 측정한 혈구응집억제(HI) 항체에 대한 혈청양전율 및 1:40 이상의 HI 항체가를 보이는 시험대상자 비율이었다.

계획서 순응군(Per Protocol Set)에 포함된 생후 6개월 이상에서 18세 미만 소아 시험대상자의 각 바이러스주에 대한 항체반응은 다음과 같다.

	혈청양전율 % (95% CI)		HI 항체가 ≥ 1:40 시험대상자 비율 % (95% CI)	
Strain	이 백신 N=204	대조 백신 N=49	이 백신 N=204	대조 백신 N=49
A/H1N1	48.53 (41.52, 55.59)	59.18 (44.26, 72.68)	90.69 (85.63 ,94.15)	93.88 (82.13 ,98.41)
A/H3N2	67.65 (60.70, 73.92)	63.27 (48.25, 76.21)	86.76 (81.15 ,90.95)	89.80 (76.99 ,96.18)
B	47.55 (40.57, 54.63)	71.43 (56.53, 82.97)	82.35 (76.27, 87.19)	95.92 (84.86, 99.29)

N: 고려된 평가변수에 대해 이용가능한 자료가 있는 시험대상자의 수, CI: 신뢰구간

생후 6개월 이상 3세 미만의 건강한 소아 209명을 대상으로 수행된 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조 임상시험에서 이 백신의 4가 버전 0.5mL 또는 이 백신의 접종 28일 후 면역원성, 안전성을 평가하였다. 이 백신의 4가 버전 투여군과 이 백신 투여군을 4:1 비율로 무작위배정 하였으며, 면역원성 평가변수는 백신접종 28일 후에 측정한 혈구응집억제(HI) 항체에 대한 혈청양전율 및 1:40 이상의 HI 항체가를 보이는 시험대상자 비율이었다.

계획서 순응군(Per Protocol Set)에 포함된 생후 6개월 이상 3세 미만 소아 시험대상자의 각 바이러스주에 대한 항체반응은 다음과 같다.

	혈청양전율 % (95% CI)		HI 항체가 ≥ 1:40 시험대상자 비율 % (95% CI)	
Strain	이 백신의 4가 버전 N=152	이 백신[1)] N=39	이 백신의 4가 버전 N=204	이 백신[1)] N=49
A/H1N1	76.3 (69.6, 83.1)	76.9 (63.7, 90.1)	80.3 (73.9, 86.6)	82.1 (70.0, 94.1)
A/H3N2	78.9 (72.5, 85.4)	66.7 (51.9, 81.5)	84.9 (79.2, 90.6)	76.9 (63.7, 90.1)
B-Victoria	82.2	69.2	85.5	84.6

	(76.2, 88.3)	(54.7, 83.7)	(79.9, 91.1)	(73.3, 95.9)
B-Yamagata	73.0 (66.0, 80.1)	-	79.6 (73.2, 86.0)	-

N: 고려된 평가변수에 대해 이용가능한 자료가 있는 시험대상자의 수, CI: 신뢰구간

[1)]A/H1N1, A/H3N2, B-Victoria 바이러스를 포함하는 3가 백신

3) 비임상 시험

이 백신의 반복투여 독성시험에서 주의할 만한 위해성 결과는 확인되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법: 밀봉용기, 차광하여 2~8℃에서 동결을 피하여 보관

사용(유효)기간: 제조일로부터 12개월

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
일부공정위탁제조 (제조의뢰자)	㈜보령바이오파마	대한민국	충청북도 진천군 광혜원면 사동길 2
일부공정위탁제조 (제조자)	㈜녹십자	대한민국	전라남도 화순군 화순읍 산단길 40

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건

○ **(위해성 관리계획)** 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 및 「생물학적 제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 관련 자료 및 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	2024.10.21.	2024.10.21.	2024.10.21.	2024.10.23.	2024.10.21.
보완요청 일자	2025.2.7.	2025.1.24.	2024.12.23.	-	2025.2.6.
보완접수 일자	2025.4.4.	2024.4.7.	2025.1.22.	-	2024.4.7.
최종처리 일자	2025.5.19.	2025.5.7.	2025.4.18.	2024.12.19.	2025.5.13.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) 제6조(심사자료의 종류) [별표1] 제1부, Ⅱ.자료제출의약품, 2. 최종 원액은 동일하나 완제품의 제조소가 다른 품목

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																					
	1	2																3						4							5				6		7	8
		가								나								가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)																
제출자료	○	△	△	△	△	△	△	△	△	○	○	○	○	○	○	○	△	x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	○
제출여부	○	x	x	x	x	x	x	x	x	○	○	○	○	○	○	○	x	x	x	○	x	x	○	○	x	x	○	x	○	x	x	x	○	x	○	○
면제사유	▪ 해당사항 없음																																					

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)

 나. 완제의약품에 관한 자료

  1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료

  2) 제조방법에 관한 자료

  3) 기준 및 시험방법

  4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

  5) 시험성적에 관한 자료

  6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료

  7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

 나. 완제의약품에 관한 자료

  1) 장기보존시험

4. 독성에 관한 자료

 가. 단회투여독성시험자료

 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(기타 WHO 가이드라인 및 공정서 수재내용 등의 자료 등)
8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목은 '인플루엔자 질환의 예방'을 적응증으로 하는 예방백신으로 2009년 허가되었다가 2023년 3가의 공급중단 및 4가 백신의 허가로 자진취하한 제품으로 20204년 WHO 등 3가 백신 균주 제안 등에 의해 재허가 신청한 제품임
- 국내에서 2016년에 허가된 4가 백신(보령플루V테트라백신주(프리필드시린지)(인플루엔자분할백신)과 동일한 제조소에서 유사하게 제조하는 3가 인플루엔자 백신임
- 신청 품목은 3가 인플루엔자 백신으로 지씨플루최종원액(인플루엔자분할백신)을 (주)녹십자로부터 공급받아 (주)보령바이오파마에서 충전하는 품목임
- 신청 품목은 「생물학적제제등의 품목허가·심사규정(이하, 생허심)」제6조 [별표 1] 제1부. Ⅱ. 자료제출의약품. '2. 최종원액은 동일하나 완제품의 제조소가 다른 품목'으로 안전성·유효성에 관한 자료를 제출하지 아니할 수 있으나, 동일 최종원액을 사용하는 녹십자 완제의약품의 허가 시 제출된 비임상 및 임상에 대한 자료를 허여서와 제출하였음
- 이에 신청한 효능·효과는 제출된 자료(허여서)로 인정 가능함

[약어 및 정의]

- ADR: Adverse Drug Reaction 약물이상반응
- AE: Adverse Event 이상사례
- HI: Hemagglutination Inhibition 혈구응집 억제
- GMT: Geometric Mean Titer 기하 평균 역가
- HAI: Hemagglutination Inhibition Assay 혈구응집억제 시험
- QIV: Quadrivalent inactivated influenza virus Vaccine 4가 불활화 인플루엔자 바이러스 백신
- SAE: Serious Adverse Event 중대한 이상사례
- SCR: Seroconversion Rate 혈청전환율
- SPR: Seroprotection Rate 항체방어율
- TIV : Trivalent inactivated influenza virus Vaccine 3가 불활화 인플루엔자 바이러스 백신

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 보령플루백신V주(프리필드시린지)(인플루엔자분할백신)
- 분류 : 백신
- 신청 효능·효과, 용법·용량, 대상 연령 등 : 생후 6개월 이상의 소아, 청소년, 성인에게 1회 0.5mL를 접종하고, 같은 용량으로 매년 1회 접종한다. 이전에 인플루엔자 백신을 접종하지 않은 생후 6개월 이상 9세 미만의 소아의 경우 4주 이상의 간격을 두고 0.5mL씩 2회 접종한다.
  이 백신은 근육주사하고, (근육량에 따라) 삼각근 또는 대퇴부 전외측에 투여하는 것이 권장된다.
- 약리작용 기전 : 항원에 대한 면역반응

1.2. 기원 및 개발경위

- '보령플루V백신주(프리필드시린지)(인플루엔자 분할백신)'는 2009년 8월 25일자에 의약품 제조품목허가 되었던 인플루엔자 예방백신으로서, ㈜녹십자로부터 최종원액을 공급받아, 자사에서 충전하는 제품이나, WHO의 인플루엔자 백신의 4가 전환에 따라 수요가 없다고 판단하여 품목갱신을 진행하지 않고 2023년 4월 11일 자진취하를 진행하였음
- 2024년 WHO가 인플루엔자 백신의 3가 전환을 발표함에 따라 '보령플루V백신주(프리필드시린지)(인플루엔자 분할백신)'(이하, 신청 품목)으로 재허가 신청하였으며, ㈜녹십자로부터 최종원액을 공급받아, 자사에서 충전하는 제품임
- 신청 품목은 2016년 7월 19일자에 의약품 제조품목허가된 '보령플루V테트라백신주(프리필드시린지)(인플루엔자분할백신)'에서 B형 야마가타 계통 항원을 제외하였으며 그 외 균주별 용량(15ug)이 동일한 3가 인플루엔자 백신임
- 이에 최종원액 이전의 자료들은 ㈜녹십자의 허여서로 갈음하였음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 3가 인플루엔자 백신은 백신에 포함된 인플루엔자 바이러스 균주 3개(A형아형 2개와 B형 1개)에 대한 능동 면역화를 제공함
- 3가 인플루엔자백신은 2-3주이내에 혈구 응집소에 대한 체액성 항체를 유도하며, 이러한 항체는 인플루엔자 바이러스를 중화함
- 인플루엔자 바이러스가 계속해서 진화하므로, 백신을 위해 선택되는 바이러스균주를 WHO가 매년 검토하고 이를 제조에 반영함
- 3가 인플루엔자백신은 다음과 같은 목적으로 백신에 포함된 A형 인플루엔자 바이러스 아형 2개와 B형 인플루엔자 바이러스 1개에 의해 발생하는 인플루엔자 질병의 예방에 사용됨
- 백신에 의해 제공되는 면역기간과 인플루엔자 바이러스의 순환 균주가 해마다 달라진다는 점을 감안할 때 매년 인플루엔자 백신 접종이 권장됨

1.4. 신청 품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 기허가 시 사용상의 주의사항 중 이상사례 항에서

- 약물이상반응으로 성인에서 경련이 보고되었으며 이는 허가사항에 기재되어 있음
- 시판 후 나타난 안전성 이슈는 허가사항(사용상의 주의사항)에 기재되어 있음

1.5. 신청 품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- '보령플루백신V주'는 2009.8.25.에 허가되었다 2023.4.11.에 생산 및 판매계획 없음으로 품목취하 하였음

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 IVR-238(H1N1)],
  정제불활화인플루엔자바이러스항원A형 [A/Thailand/8/2022 IVR-237(H3N2)],
  정제불활화인플루엔자바이러스항원B형 [B/Austria/1359417/2021 BVR-26]

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 신청 품목은 2009년 7월 22일에 품목허가된 지씨플루프리필드시린지주(인플루엔자분할백신)와 최종원액이 동일한 제품으로, 본 품목허가를 위해 지씨플루프리필드시린지주의 CTD 및 해당 자료의 허여서를 제출함

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 염화나트륨, 염화칼륨, 인산이수소나트륨이수화물, 인산이수소칼륨, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 → 신청 품목은 2009년 7월 22일에 품목허가된 지씨플루프리필드시린지주(인플루엔자분할백신)와 최종원액이 동일한 제품으로, 본 품목허가를 위해 지씨플루프리필드시린지주의 CTD 및 해당 자료의 허여서를 제출함
완제의약품 ■pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제 ■엔도톡신 ■역가(함량) □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성)

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 신청 품목은 2009년 7월 22일에 품목허가된 지씨플루프리필드시린지주(인플루엔자분할백신)와 최종원액이 동일한 제품으로, 본 품목허가를 위해 지씨플루프리필드시린지주의 CTD 및 해당 자료의 허여서를 제출함

3.2. 완제의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용(유효)기간: 밀봉용기, 차광하여 2°C ~ 8°C에서 동결을 피하여 냉장보관, 제조일로부터 12개월

1) 최종원액

: 신청 품목은 2009년 7월 22일에 품목허가된 지씨플루프리필드시린지주(인플루엔자분할백신)와 최종원액이 동일한 제품으로, 본 품목허가를 위해 지씨플루프리필드시린지주의 CTD 및 해당 자료의 허여서를 제출함

2) 완제의약품: 2°C ~ 8°C에서 12개월 동안 안정함

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	2℃-8℃	시린지/유리	적합

3.3. 안정성에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제등의 품목허가·심사 규정 제7조3호에 따라 저장방법 및 사용(유효)기간 설정을 위한 안정성 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 신청 품목은 2009년 7월 22일에 품목허가된 지씨플루프리필드시린지주(인플루엔자분할백신)와 최종원액이 동일한 제품으로, 본 품목허가를 위해 지씨플루프리필드시린지주의 독성시험자료와 허여서를 제출함

4.1. 독성에 대한 심사자 의견

- 신청 품목은 녹십자의 '지씨플루프리필드시린지주'와 최종원액이 동일하고, 완제의약품 제조소만 다른 제품으로, 허여서로 제출된 독성자료는 검토결과 타당함

5. 약리작용에 관한 자료

- 신청 품목은 2009년 7월 22일에 품목허가된 지씨플루프리필드시린지주(인플루엔자분할백신)와 최종원액이 동일한 제품으로, 본 품목허가를 위해 지씨플루프리필드시린지주의 효력시험자료와 허여서를 제출함

5.1. 약리에 대한 심사자 의견

- 신청 품목은 녹십자의 '지씨플루프리필드시린지주'와 최종원액이 동일하고, 완제의약품 제조소만 다른 제품으로, 허여서로 제출된 효력시험자료는 검토결과 타당함

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 신청 품목은 2009년 7월 22일에 품목허가된 지씨플루프리필드시린지주(인플루엔자분할백신)와 최종원액이 동일한 제품으로, 본 품목허가를 위해 지씨플루프리필드시린지주의 임상자료와 허여서를 제출함

6.1. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 면역원성 결과 평가 기준을 만족하였음

6.2. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 안전성에 대한 성인에서 중대한 약물이상반응(경련)이 1명에서 보고되었으며, 이는 허가사항에 기재되어 있음. 이외의 유의한 안전성 결과는 없었음

6.3. 가교자료

- 해당사항 없음

6.4. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 품목은 녹십자의 '지씨플루프리필드시린지주'와 동일한 최종원액으로 완제의약품 제조소만 다른 경우로 허여서로 제출된 임상시험자료는 검토결과 타당함

7. 국내·외 사용현황에 관한 자료

- ㈜녹십자의 지씨플루프리필드시린지와 최종원액이 동일한 제품으로, 지씨플루프리필드시린지의 24년도 생산실적 자료 제출

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 보령플루V테트라백신, 지씨플루프리필드시린지주와의 허가사항 비교표 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)보령바이오파마	**허가일**	2025.5.19.
제품명	보령플루백신V주(프리필드시린지) (인플루엔자분할백신)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	V5.0(2025.4.29.)
주성분 및 함량	1 바이알 중 정제불활화인플루엔자바이러스항원A형 15 ㎍ 정제불활화인플루엔자바이러스항원A형 15 ㎍ 정제불활화인플루엔자바이러스항원B형 15 ㎍		
효능·효과	생후 6개월 이상의 소아, 청소년, 성인에서 이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
-	-	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
• 아나필락시스를 포함한 중증의 알러지 반응 • 예방 실패 • 길랑바레증후군 • 시신경염 • 척수염 • 급성 파종성 뇌척수염	• 일반적인 의약품 감시 활동	• 첨부문서(안) • 전문가용 사용설명서
• 혈관염		• 전문가용 사용설명서
• 경련/발작		• 첨부문서(안) • 전문가용 사용설명서
• 안구호흡기증후군		• 전문가용 사용설명서
3. 중요한 부족정보		
• 임부 및 수유부에서의 사용 • 면역조절제와의 상호작용 • 면역력이 약화된 환자	• 일반적인 의약품 감시 활동	• 첨부문서(안) • 전문가용 사용설명서

※ 경고항: 없음