의약품 품목허가 보고서

접수일자		2024년 7월 15일	접수번호	20240132077
신청구분		자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		(주)사노피-아벤티스코리아		
제 품 명		에플루엘다프리필드시린지(인플루엔자분할백신)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		정제불활화인플루엔자바이러스항원 A형 및 B형		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		제형: 용액주사제 함량: 1프리필드시린지(0.5밀리리터) 중 각각 60 마이크로그램 · 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)]		
최종 허가 사항	허가일자	2025년 4월 14일		
	효능·효과	65세 이상의 고령자에서 이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방		
	용법·용량	1. 투여 일정 및 용량 65세 이상의 고령자에게 0.5mL를 1회 접종하며, 같은 용량으로 매년 1회 접종한다. 2. 투여 방법 이 백신은 삼각근에 근육 주사한다. 둔부 또는 신경이 많은 부위에는 주사하지 않는다.		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	· 사용(유효)기간: 제조일로부터 12개월 · 저장방법: 밀봉용기, 차광하여 2~8℃에서 동결을 피하여 냉장보관		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		미국(2024. 1월). 캐나다(2024. 6월)		
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)신용관 주무관, 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) 이 백신의 주성분, 첨가제 및 기타 제조에 사용된 물질(계란 성분 등)에 과민반응(아나필락시스 등)을 나타내는 자

2) 포름알데히드, 난알부민 및 옥틸페놀에톡실레이트가 이 백신 제조공정 중 사용되어 미량 잔류할 수 있으므로, 이 성분에 대한 과민반응을 나타내는 자

3) 이전에 인플루엔자백신 접종으로 과민반응을 나타낸 자

4) 과거 인플루엔자 백신 접종 후6주 이내에 길랭-바레 증후군(Guillain-Barré syndrome; GBS)이 발생한 경우, 이 백신의 접종은 잠재적인 유익성 및 위해성을 신중하게 고려하여야 한다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 발열을 동반하거나 동반하지 않는 중등도 또는 중증의 급성 질환의 경우 백신 접종을 연기해야 한다.

2) 혈우병, 혈소판감소증과 같은 출혈 장애가 있는 자 또는 항응고 요법을 받는 자에게 근육 주사하는 경우 접종 부위 출혈이 발생할 수 있으므로, 백신의 접종에 따른 유익성이 위해성을 상회하기 전에는 이 백신을 근육 주사해서는 안 된다.

3) 백신의 면역원성은 면역억제 치료 또는 면역결핍에 의해 감소될 수 있다. 이러한 경우, 가능하다면, 면역억제 치료 또는 질병이 종료될 때까지 접종을 연기할 것을 권장한다. 그럼에도 불구하고, 만성 면역결핍 상태인 사람의 경우 항체 반응이 제한적일 수 있지만 접종을 권장한다.

3. 이상사례

1) 임상시험 정보

이 백신과 에플루엘다테트라프리필드시린지(QIV-HD)의 임상시험으로부터 보고된 약물이상반응은 다음 빈도에 따라 나열하였다.

매우 흔하게(≥10%), 흔하게(≥1 ~ <10%), 흔하지 않게(≥0.1 ~ <1%), 드물게(≥0.01 ~ <0.1%), 매우 드물게(<0.01%), 알 수 없음(현재 자료로 평가할 수 없음)

이 백신의 안전성(FIM05)

미국에서65세 이상의 고령자를 대상으로 수행한 이중눈가림 무작위 활성 대조 제3상 임상시험(FIM05)이 수행되었으며, 총2,573명의 시험대상자가 이 백신을 접종하였다.

접종 후 7일 이내에 가장 흔하게 발생한 국소 약물이상반응은 주사 부위 반응(통증, 홍반, 종창)으로, 주로 백신 접종 후 첫3일 이내에 발생했으며, 후유증 없이 모두 소실되었다. 이 백신 접종 후 보고된 약물이상반응은 아래와 같다.

[표 1] 65세 이상 고령자를 대상으로 이 백신 또는 대조백신(TIV-SD) 접종 후7일 이내의 예측된 국소 및 전신 약물이상반응의 빈도

	이 백신(TIV-HD) N = 2569-2572			대조 백신(TIV-SD, 표준용량3가 인플루엔자 백신) N = 1258-1260		
	전체 (%)	중등증[a](%)	중증[b](%)	전체 (%)	중등증[a](%)	중증[b](%)
국소 반응						
통증	35.6	3.7	0.3	24.3	1.7	0.2

홍반	14.9	1.9	1.8	10.8	0.8	0.6
종창	8.9	1.6	1.5	5.8	1.3	0.6
전신 반응						
근육통	21.4	4.2	1.6	18.3	3.2	0.2
병감(권태)	18.0	4.7	1.6	14.0	3.7	0.6
두통	16.8	3.1	1.1	14.4	2.5	0.3
열[c](37.5C)	3.6	1.1	0.0	2.3	0.2	0.1

N: 관련 평가변수에 대해 이용 가능한 자료가 있는 시험대상자 수

a 중등증(Moderate) - 주사 부위 통증(정상 행동/활동을 방해할 만큼 불편함); 주사 부위 홍반 및 주사 부위 종창(≥2.5 cm ~ <5 cm); 열(> 38 ℃~ ≤ 39 ℃); 근육통, 병감(권태), 및 두통(일상활동을 방해함)

b 중증(Severe) - 주사 부위 통증(일상활동을 수행할 수 없음); 주사 부위 홍반 및 주사 부위 종창(≥5 cm); 열(> 39 ℃); 근육통, 병감(권태), 및 두통(일상활동을 할 수 없음)

c 열- 경구로 체온을 측정한 비율 및 측정 방법을 기록하지 않은 비율 (이 백신 접종군97.9% 및2.1%, 대조백신 접종군98.6% 및1.4%)

이 백신(TIV-HD) 접종 후 예측된 국소반응과 전신 반응 발생률은 표준용량 인플루엔자백신에 비해 약간 더 빈번했다

접종 후28일 이내에 이 백신군에서0.5% 이상 빈도로 보고된 예측되지 않은 약물이상반응은 아래와 같으며 발생빈도는 모두 흔하지 않게(≥0.1 ~ <1%) 이었다.

각종 위장관 장애 : 오심

전신 장애 및 투여 부위 병태 : 오한, 주사부위 타박상, 주사부위 경화

접종 후28일 이내에 사망은 보고되지 않았다. 접종 후29~180일 동안 총23명의 사망이 보고되었다(이 백신 접종군 중16명(0.6%), 대조백신 접종군 중7명(0.6%)). 이 중 대다수는 심장, 간, 신생물, 신장 및/또는 호흡기 질환의 병력이 있었다. 사망의 결과는 백신관련으로 평가되지 않았다.

이 백신과 이 백신의 4가 버전(QIV-HD)의 안전성(QHD00013)

QHD00013 연구는 미국에서65세 이상의 고령자를 대상으로 수행한 이중눈가림 무작위 활성 대조 제3상 임상시험으로, 65세 이상 고령자2,670명이 등록되었다. 모든 시험대상자는 이 백신(TIV-HD)또는 QIV-HD를한 번 접종했다. 본 연구는 이 백신(TIV-HD)의 안전성과 면역원성을 QIV-HD와 비교하였으며, 안전성 분석군에는 이 백신 접종군443명(TIV-HD1), B형 바이러스주 항원을 변경한 이 백신 접종군450명(TIV-HD2), QIV-HD 접종군1,777명을 포함한다. 분석을 위해TIV-HD1 시험대상자와 인플루엔자B형 항원을 변경한 임상시험용TIV-HD2 시험대상자에 대한 안전성 결과를 통합하였다.

이 백신(TIV-HD)의 전반적인 안전성 프로파일은 QIV-HD와 유사하였다.

이 백신 또는QIV-HD 접종 후 가장 흔하게 발생한 약물이상반응은 주사부위 통증(36.4%/41.3%), 근육통(18.9%/22.7%), 두통(13.6%/14.4%) 및 병감(권태)(13.4%/13.2%) 이었다.

이 백신과 연관된 중대한 약물이상반응은 없었다.

표 2는 이 백신(TIV-HD)과QIV-HD를 비교하여 접종 후7일 이내에 보고된 예측된 약물이상반응이다.

[표 2] 65세 이상 고령자를 대상으로QIV-HD와 비교하여 이 백신(TIV-HD) 접종 후7일 이내의 보고된 예측된 국소 및 전신 약물이상반응의 빈도

	이 백신(TIV-HD) N=885-893			**QIV-HD N=1,761-1,777**		
최소 한 건을 경험한 시험대상자	**전체 (%)**	**중등증[a](%)**	**중증[b](%)**	**전체 (%)**	**중등증[a](%)**	**중증[b](%)**
국소반응						
주사 부위 통증	36.4	3.5	0.2	41.3	5.3	0.7
주사 부위 홍반	5.7	2.8	0.2	6.2	2.8	0.6

주사 부위 종창	4.7	1.5	0.1	4.9	2.3	0.3
주사 부위 경화	3.5	0.7	0.1	3.7	1.0	0.2
주사 부위 타박상	1.1	0.2	0	1.3	0.3	0
전신반응						
근육통	18.9	3.6	0.7	22.7	3.5	0.9
두통	13.6	2.4	0.4	14.4	2.5	0.6
병감(권태)	13.4	2.5	0.4	13.2	2.9	0.7
떨림	4.7	0.7	0.3	5.4	1.1	0.3
열	0.9	0.2	0.2	0.4	<0.1	0.2

N: 관련 평가변수에 대해 이용 가능한 자료가 있는 시험대상자 수
a 중등증(Moderate) - 주사 부위 통증(정상 행동/활동을 방해할 만큼 불편함); 주사 부위 홍반 및 주사 부위 종창(≥5.1 cm ~ <10 cm); 열(> 38.5 ℃~ ≤ 38.9 ℃); 근육통, 병감(권태), 및 두통(일상활동을 방해함)
b 중증(Severe) - 주사 부위 통증(일상활동을 수행할 수 없음); 주사 부위 홍반 및 주사 부위 종창(≥10 cm); 열(> 39 ℃); 근육통, 병감(권태), 및 두통(일상활동을 할 수 없음)

접종 후28일 이내에 이 백신군에서28일 이내에 보고된 예측되지 않은 약물이상반응은 아래와 같으며 발생빈도는 모두 흔하지 않게(≥0.1 ~ <1%) 이었다.
전신 장애 및 투여 부위 병태 : 주사부위 소양증, 피로, 무력증
각종 위장관 장애 : 설사, 오심, 소화불량
각종 신경계 장애: 기면
각종 면역계 장애 : 소양증, 야간 발한, 발진
근골격 및 결합 조직 장애 : 근육쇠약
호흡기, 흉곽 및 종격 장애 : 기침

FIM07
FIM07는 미국에서 65세 이상의 고령자 9,172명을 대상으로 수행된 다기관, 이중눈가림 임상시험으로, 시험대상자는 이 백신(6,117 명) 또는 표준용량 인플루엔자 백신(3,055 명)을 무작위 배정받았다. 백신 접종 후6개월 이내에 이 백신과 관련된 중대한 약물이상반응 (Serious Adverse Reaction, SAR)은 고혈압 관련 병력이 있는77세 여성 시험대상자에게 백신 접종 1일 후에 발생한 심장성 흉통 1건이었다.

2) 시판 후 조사자료
다음의 추가적인 이상사례는 이 백신 및 에플루엘다테트라프리필드시린지(QIV-HD) 시판 후 자발보고 및 허가 후 임상시험 등에서 보고되었다.
혈액 및 림프계 장애:
혈소판 감소증, 림프절 병증
각종 면역계 장애:
아나필락시스, 기타 알레르기 반응/과민성 반응(두드러기,혈관 부종 포함)
각종 눈 장애:
안 충혈
각종 신경계 장애:
길랭-바레 증후군(GBS), 경련, 열성 경련, 척수염(뇌척수염 및 횡단성 척수염 포함), 얼굴 마비(벨 마비), 시신경염/신경 병증, 상완 신경염, 실신(백신 접종 직후), 어지러움, 지각 이상
각종 혈관 장애:
혈관염, 혈관 확장/홍조
각종 위장관 장애:
구토, 오심, 설사

호흡기, 흉곽 및 종격 장애:
호흡곤란, 구인두 통증, 콧물, 기침, 천명, 인후 긴장
피부 및 피하 조직 장애:
스티븐스-존슨 증후군
근골격 및 결합 조직 장애:

관절통

전신 장애 및 투여 부위 병태:
소양증, 무력증/피로, 사지 통증, 흉통, 오한

4. 일반적 주의
1) 백신의 접종 전 과민반응을 예방하기 위하여 알려진 모든 주의 조치를 취해야 한다. 다른 주사용 백신의 경우와 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 마련되어야 한다.
3) 백신 접종자 모두에게서 방어 면역반응이 생기는 것은 아니다.
4) 이 백신은 혈관 내 주사하지 않는다. 접종 시 주사침이 혈관에 들어가지 않았는지 확인한다.

5. 상호작용
1) 이 백신 주사기 또는 바이알 내에 다른 백신과 혼합해서는 안 된다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여
이 백신은65세 이상의 고령자에게 허가되었다.
1) 임부
이 백신에 대해 동물 생식·발생 독성시험은 수행되지 않았다. 이 백신이 임부에게 투여되었을 때 태아에게 위험한 영향을 미치는 지와 생식능력에 영향을 주는지 여부는 알려져 있지 않다.
2) 가임력
이 백신은 수태능 장애에 대해 평가되지 않았다.

7. 소아에 대한 투여
소아에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 적용상의 주의
1) 접종 전 균질한 현탁액이 되도록 흔들어 준비한다.
2) 접종 전 이물질 및/또는 변색이 있는지 육안으로 검사하여, 이러한 변화가 관찰된 경우 이 백신을 사용하지 않는다.
3) 사용 후 남은 백신과 용기는 국내 규정에 따라 안전하게 폐기해야 한다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 이 백신은 차광하여 냉장보관(2~8° C)하며, 동결하여서는 안 된다.
2) 동결된 경우 사용하지 않는다.
3) 포장용기에 명시된 유효기한이 경과되었을 경우 사용하지 않는다.

10. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용 정보

이 백신은3개 바이러스주(2개A형 바이러스주 및1개B형 바이러스주)의 항원을 포함한 불활화 인플루엔자 분할백신으로서, 인플루엔자 감염에 대한 면역반응을 유도한다.

2) 임상시험 정보

(1) 유효성

FIM12(임상시험계획서No: NCT01427309)는 미국과 캐나다에서 65세 이상의 고령자를 대상으로 이 백신(TIV-HD) 또는 대조백신(TIV-SD, 표준용량 인플루엔자 백신) 중 하나를 투여 받도록 무작위 배정(1:1)하여 수행한 다기관, 이중 눈가림 유효성 임상시험이다. 이 두 번의 인플루엔자 시즌(2011~2012 및 2012~2013)에 걸쳐 수행되었다. 1년차에 등록한 시험대상자의 53%가 2년차에 재등록되어 재무작위화되었다.

유효성 평가를 위한 분석군에는 이 백신(TIV-HD) 15,892명, 대조백신(TIV-SD) 15,911명이 포함되어 있으며 시험대상자의 대부분(67%)은 하나 이상의 고위험 만성 합병증 상태를 가지고 있었다. 여성비율은 이 백신군은 57.2%, 대조백신군은 56.1%이었으며, 두 군 모두 중간 연령은 72.2세(65~100세 범위)였다. 전반적으로 연구 참가자 대부분은 백인(95%)이었고, 연구 참가자의 약 4%는 흑인이었고, 약 6%는 히스패닉계였다.

백신 접종 후 2주 시점부터 약 7개월 동안 인플루엔자 유사 질환(ILI)을 보이며, 모든 인플루엔자 균주 및 백신과 유사한 균주로 실험실 확진된 인플루엔자의 발생율과 백신의 유효성을 대조백신과 비교하였다. 모든 균주에 대해 대조백신과 비교한 이 백신의 상대유효성은 24.2%(95% CI: 9.7; 36.5)였다.

백신과 유사한 균주로 인한 독감 사례에 국한된 분석에서 이 백신과 대조백신의 상대유효성은 35.4%(95% CI, 12.5~52.5)였다.

[표 3] FIM12: 인플루엔자 유사 질환[a]과 관련된 실험실 확진된[b]인플루엔자 발생에 대한 상대적 유효성

	이 백신(TIV-HD) N[c]=15,892 n[d](%)	TIV-SD N[c]=15,911 n[d](%)	상대유효성 %(95%CI)
모든 유형/아형[e]	227 (1.43)	300 (1.89)	24.2 (9.7; 36.5)[f]
Influenza A	190 (1.20)	249 (1.56)	23.6 (7.4; 37.1)
A (H1N1)	8 (0.05)	9 (0.06)	11.0 (-159.9; 70.1)
A (H3N2)	171 (1.08)	222 (1.40)	22.9 (5.4; 37.2)
Influenza B[g]	37 (0.23)	51 (0.32)	27.4 (-13.1; 53.8)

[a]다음 중 적어도 하나 이상이 발생: 인후통, 기침, 가래, 천명 또는 호흡 어려움; 다음 전신 징후 또는 증상 중 하나 이상과 동시에 발생: 37.2° C 이상의 체온, 오한, 피로, 두통 또는 근육통

[b]실험실 확진: 배양 또는 중합 효소 연쇄 반응을 통해 확인

[c]N은 유효성 평가를 위해 계획서 순응 분석군에 포함된 백신 접종 참여자의 수

[d]n은 임상 시험 계획서에 정의된 인플루엔자 유사 질환이 실험실 확진된 참여자의 수

[e]일차 평가 변수

[f] 일차 평가 변수에 대해 사전에 명시된 통계적 우월성 기준(대조백신 대비 이 백신 유효성의 양측 95% CI 하한치가>9.1%)이 충족되었다.

[g]연구 첫 해에 백신의 인플루엔자B 구성 성분과 인플루엔자B 사례의 대부분은 Victoria lineage이었고, 두 번째 해에 백신의 인플루엔자B 구성 성분과 인플루엔자B 사례의 대부분은 Yamagata lineage이었다.

(2) 면역원성

FIM05(임상시험계획서No: NCT00391053)는 미국에서 수행된 다기관, 이중눈가림 임상시험으로, 65세 이상의 고령자를 대상으로 이 백신 또는 대조 백신(TIV-SD, 표준용량 3가 인플루엔자 백신)을 무작위 배정하여 투여하였다. 본 연구는 이 백신의 안전성과 면역원성을 대조백신과 비교하였다. 면역원성 분석에는 이 백신군에 2,576명, 대조백신군에 1,275명이 무작위 배정되었다. 여성 비율이 이 백신군은 51.3%, 대조백신군은 54.7%였다. 두 군 모두 평균 연령은 72.9세였으며, 이 백신군은 65세에서 97세, 대조백신군은 65세에서 94세까지 분포하였다. 이 백신군의 35%, 대조백신군의 36%는 75세 이상이었다. 인종 분포는 이 백신군과 대조백신군 모두에서 백인이 각각 91.7%, 92.9%로 가장 많았고, 다음으로는 히스패닉(4.8%, 3.7%)과 흑인(각각2.7%) 순이었다.

표 4에 따르면, 이 백신은 인플루엔자A형 아형인A(H1N1) 및A(H3N2)에 대해 대조 백신보다 통계적으로 유의한 HI GMT 및 혈청전환율의 우월성을 나타냈다. 인플루엔자B형에 대해서는 통계적 우월성이 입증되지는 않았으나, HI GMT 및 혈청전환율 모두에서 비열등성이 입증되었다.

[표 4] 접종 후28일의 혈청전환에 의한 이 백신의 면역원성 분석

인플루엔자 바이러스주	GMT		GMT 비율	혈청전환율%[a]		혈청전환율 차이	사전 정의된 우월성 기준 충족 여부[c]
	이 백신 (TIV-HD) N[b]=2542-2544	대조백신 (TIV-SD) N[b]=1252	TIV-HD/TIV-SD (95%CI)	이 백신 (TIV-HD) N[b]=2529-2531	대조백신 (TIV-SD) N[b]=1248-1249	(TIV-HD) – (TIV-SD) (95%CI)	
A (H1N1)	115.8	67.3	1.7 (1.6; 1.8)	48.6	23.1	25.4 (22.4; 28.5)	우월성 충족
A (H3N2)	608.9	332.5	1.8 (1.7; 2.0)	69.1	50.7	18.4 (15.1; 21.7)	우월성 충족
B	69.1	52.3	1.3 (1.2; 1.4)	41.8	29.9	11.8 (8.6; 15.0)	비열등성 충족

a 혈청전환(Seroconversion): 접종 전 역가가<1:10인 시험대상자의 경우 접종28일 후 역가가≥1:40, 또는 접종 전 역가가≥1:10인 시험대상자의 경우 4배 이상의 증가

b N: 면역학적 평가변수에 대해 이용 가능한 자료가 있는 피접종자의 수

c 혈청전환에 대한 사전 정의된 우월성 기준: 혈청전환율 차이의 양측 95% 신뢰구간의 하한치가 10% 초과, 바이러스주 중 한 바이러스주가 우월성 기준을 충족하지 못할 경우, 해당 바이러스주는 비열등성(LL > -10%) 을 보여야 함

GMT 비율에 대한 사전 정의된 우월성 기준: GMT 비율의 95% 신뢰구간의 하한치가 1.50를 초과, 바이러스주 중 한 바이러스주가 우월성 기준을 충족하지 못할 경우, 해당 바이러스주는 비열등성(95% 신뢰구간 하한: > 0.67)을 보여야 함

3) 비임상시험 정보

이 백신에 대한 비임상 연구는 평가되지 않았다. 에플루엘다테트라프리필드시린지(QIV-HD) 1회 인체 용량을 토끼에 3회 근육주사 한 반복투여독성시험 및 1회 피하주사 한 국소독성시험이 수행되었으며, 그 결과 예상 국소반응원성이 낮고 안전하며 면역원성이 있는 것으로 확인되었다.

이 백신은 발암성 또는 돌연변이 유발 가능성에 대해 평가되지 않았으며, 65세 이상의 고령자를 위한 백신임을 고려하여 발생 또는 생식독성시험도 수행되지 않았다.

○ 제조원

구분	제조원	소재지
수입(수입자)	(주)사노피-아벤티스코리아	서울특별시 서초구 반포대로 235 (반포동, 반포동오피스빌딩1)
자사제조	Sanofi Pasteur Inc.	Discovery Drive, Swiftwater, PA 18370-0187, USA

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건

○ **(위해성 관리계획)**

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2(위해성 관리 계획의 작성) <붙임 2 참조>

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	'24.07.15.	'24.07.15.	'24.07.15.	'24.07.16.	'24.07.15.	-
보완요청 일자	(1차) '24.11.05. (2차) '25.03.26.	(1차) '24.11.01. (2차) '25.03.24.	-	(1차) '24.09.24.	(1차) '24.11.01. (2차) '25.03.25.	-
보완접수 일자	(1차) '25.01.31. (2차) '25.04.07.	(1차) '25.01.31. (2차) '25.04.07.	-	(1차) '25.02.03	(1차) '25.01.31. (2차) '25.04.07.	-
최종처리 일자	'25.04.14.	'25.04.11.	'25.02.19.	'25.02.11.	'25.04.11.	-

[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: 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	9
				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) ▪ 제4조 마목(생식발생독성시험자료)는 65세 고령자 대상으로 필요하지 아니하여 면제 ▪ 제4조 바목(국소독성시험자료)은 반복투여독성시험에 관한 자료의 일부로 제출되어 갈음 ▪ 제5조 나목의 안전성약리시험자료는 WHO 가이드라인(2005) 및 제품 사용범위 등에 따라 제출이 필요하지 아니하여 면제 ▪ 제5조 다목 및 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 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
   바. 기타 독성시험자료(국소내성 시험)
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. 위해성관리계획

[심사자 종합의견]

- 유효성, 면역원성 및 안전성을 입증하는 핵심 임상시험 3건을 제출하였음
- 인플루엔자바이러스의 헤마글루티닌(HA) 함량을 높인 고용량(60㎍/HA) 3가 인플루엔자백신이 표준용량(15㎍/HA)보다 65세 이상 고령자(단회접종, 근육주사)에서 인플루엔자의 예방 효과 및 면역원성이 우월함을 입증하는 임상시험성적에 관한 자료를 제출하였음[임상시험(FIM05, FIM12)]
- 안전성 평가(FIM05, FIM12, QHD00013)에서 전반적으로 내약성은 양호하였음. 투여 후 7일 동안 예측된 약물이상반응을, 28일동안 예측되지 않은 이상사례를, 시험기간 동안 중대한 이상사례 및 특별관심이상사례 등이 평가되었음. 대부분 예측된 약물이상반응의 중증도는 경증~중등증이었고 가장 빈번하게 보고된 국소증상은 주사부위 통증이었으며 전신반응은 근육통, 병감(권태), 두통이었음. 백신 접종과 관련된 중대한 약물이상반응(심장성 흉통)이 1건 있었으며(FIM07), 임상시험기간 동안 백신관련 사망, 특별관심이상사례는 보고되지 않았음
- 제출한 비임상 및 임상시험결과를 종합적으로 검토한 결과, 신청 효능·효과 '65세 이상의 고령자에서 이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스에 의해 유발되는 인플루엔자 질환에 대한 예방'은 인정 가능할 것으로 사료됨.

[약어 및 정의]

- TIV-SD : Trivalent Influenza Vaccine Standard-Dose (Fluzone), 표준용량 3가 인플루엔자 백신
- TIV-HD : Trivalent Influenza Vaccine High-Dose (Fluzone High-Dose), 고용량 3가 인플루엔자 백신
- QIV-SD : Quadrivalent Influenza Vaccine Standard-Dose, 표준용량 4가 인플루엔자 백신
- QIV-HD : Quadrivalent Influenza Vaccine High-Dose (Fluzone High-Dose Quadrivalent), 고용량 4가 인플루엔자 백신
- HAI : Hemagglutination Inhibition Assay
- GMT : Geometric Mean Titer

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용 기전 : 항원 항체 면역반응
- 신청 효능·효과, 용법·용량, 대상 연령 등 : 65세 이상 성인에서 '이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방'을 위해 1회 0.5mL를 근육주사 투여

1.2. 기원 및 개발경위

- 백신 접종은 인플루엔자 감염 및 질병과 관련된 합병증을 예방하는 가장 효과적인 수단이다. 그러나, 질병 예방 또는 약화에 대한 인플루엔자 백신의 효과는 백신 접종자의 연령, 기저 질환 및 면역 능력과 백신에 존재하는 바이러스 균주 및 지역사회에서 유행하는 바이러스주 간의 유사성에 따라 달라진다. 표준 용량(standard-dose, SD) 인플루엔자 백신(바이러스주당 15μg 적혈구응집소[hemagglutinin, HA])에 대한 면역반응은 건강한 젊은 성인과 비교해 고령의 성인에서는 최적에 미치지 못한다. 따라서 사노피는 고령자에서 인플루엔자에 대해 강화된 면역반응 및 우월한 유효성을 유도하기 위해, 더 높은 항원 함량을 포함한 개선된 고용량 인플루엔자 백신을 개발했다.
- 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 사용가능성을 제시하였다 이러한 맥락에서, 신청자는 TIV-HD 백신의 안전성, 유효성, 효과, 면역원성과 관련된 가장 적절한 임상 자료를 제시하기 위해 업데이트된 QIV-HD 서류에 기반하여 TIV-HD 자료를 뒷받침하고 있다.
- 국외 허가사항: 미국(2024.1월, 재승인). 캐나다(2024.6.28. 재승인), 유럽 29개국 재신청(2025.02)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 인플루엔자는 인플루엔자 A 아형 및 B형 바이러스에 의해 유발되는 전염성이 높은 급성 바이러스성 호흡기 질환으로 일반적으로 발열, 근육통, 인후통, 마른 기침의 급속한 발생을 특징으로 한다. 인플루엔자는 또한 며칠 동안 지속되는 중증 권태감을 유발할 수 있다. 인플루엔자 바이러스 A형 및 B형은 오르토믹소바이러스속에 속하며 외피성 음성 가닥 분절 리보핵산(RNA) 바이러스로 특성이 규명된다. 바이러스 외피에는 바이러스 표면에서 스파이크를 형성하는 2개의 바이러스 코드화 당단백질, HA와 뉴라미니다아제(NA)가 포함되어 있으며 이는 자연 감염과 백신 접종 모두에서 숙주 반응의 주요 항원이다
- 인플루엔자 A 바이러스(H1N1 및 H3N2 아형)는 대부분의 국가 및 계절에서 순환 인플루엔자 바이러스의 대부분을 차지하고, 인플루엔자 B는 보고된 인플루엔자 증례의 약 20%로 세계의 모든 지역에서 흔하게 보고된다. 인플루엔자 B는 종종 인플루엔자 A와 함께 유행하지만, 이는 거의 지배적이지 않으며 대체로 인플루엔자 A 바이러스보다 계절 후반에 유행한다. 유럽 인플루엔자 네트워크의 자료에 따르면, 2001~2002부터 2010~2011까지(2009~2010 대유행 제외) 연간 인플루엔자 표본의 평균 23%(범위: 1%~60%)가 인플루엔자 B로 확인되었다. 수십 년 동안, 인플루엔자 B의 2가지 별개의 계통(빅토리아 및 야마가타 계통)이 전 세계적으로 다양한 강도로 퍼졌다. 서로 다른 B 계통이 서로 다른 지역에서 우세하거나 공동 순환되어 순환 B 계통의 예측을 어렵게 했다. 이로 인해 2가지 A 아형(H1N1 및 H3N2) 및 2가지 인플루엔자 B 계통(B/빅토리아 및 B/야마가타)의 바이러스를 함유한 4가 인플루엔자 백신(QIV)을 개발하게 되었다.

- 2020년 3월 이후, 순환 자연 발생 B/야마가타 계통 바이러스의 검출은 확인되지 않았다. 이 자료에 근거하여, WHO 인플루엔자 백신 조성 자문위원회는 2023년 9월에 "4가 인플루엔자 백신에서 B/야마가타 계통 항원을 포함시키는 것은 더 이상 타당하지 않으며, 가능한 한 빨리 이 성분을 배제하기 위해 모든 노력을 기울여야 한다"고 명시했다. 이로 인해 향후 3가 백신의 사용이 예상된다.
- 한국은 특히 65세 이상의 성인에서 계절성 인플루엔자 질병 부담이 높으며, 의학적으로 주목된 실험실 확진 인플루엔자 감염의 추정 발생률은 100,000명당 242.8명이다. 2003년부터 2013년까지, 인플루엔자는 한국에서 모든 사망의 1.2%와 관련이 있었고, 연간 사망은 약 2,900건이었다. 특히 65세 이상의 성인에서 사망률이 높았다. 한국에서의 이 질병 부담은 미화 4,470만~1억 2490만 달러로, 적극적인 예방 및 통제 정책의 중요성을 입증한다. 한국은 1997년 한시적으로 65세 이상의 저소득층 성인을 대상으로 특정 고위험군에 대한 국가 예방접종 프로그램을 실시했으며, 그 프로그램은 2005년에 65세 이상의 모든 성인을 포함하도록 확장되었다. 따라서, 65세 이상의 성인(82.4%)에서의 계절성 인플루엔자 백신 보급률은 일반 인구(34.4%)에서보다 높았다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 임상시험연구에서 백신과 연관된 중대한 약물이상반응으로 심장성 흉통 1건이 보고되었으며, 백신관련 사망은 보고되지 않았음
- 아나필락시스 반응, 길랑-바레 증후군, 신경염, 경련, 뇌척수염/횡단척수염, 혈소판 감소증, 혈관염이 잠재적 위해성으로 알려져 있으며, 위해성관리계획에 이를 반영하여 제출함

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음.

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

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(불활화, 뉴라미니데이즈확인)

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 옥틸페놀에톡실레이트, 염화나트륨, 인산이수소나트륨, 무수인산수소나트륨, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 ■pH ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가(함량) □확인 ■기타(포름알데히드함량, 난알부민함량)
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

- 단가 원액은 2℃ ~ 8℃에서 12개월 동안 안정함

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	1℃ - 5℃	Container/Stainless Steel, Single Use Bag/Low Density Polyethylene (LDPE)	적합
가속	23℃ - 27℃		

3.2. 완제의약품의 안정성

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

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	2℃ - 8℃	프리필드시린지 /유리	적합
가속	23℃ - 27℃		

3.3. 신청사항

- 저장방법 및 사용(유효)기간: 밀봉용기, 차광하여 2℃ ~ 8℃에서 동결을 피하여 냉장보관, 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
- 유전독성시험자료 및 발암성시험자료은 WHO 가이드라인(2005)에 따라 제출이 필요하지 아니하여 면제(신청

제품은 면역증강제를 포함하지 않음)

- 생식발생독성시험자료는 65세 고령자 대상으로 필요하지 아니하여 면제

4.1. 독성시험자료 개요

- QIV-HD를 투여한 반복투여 독성시험자료(국소내성 시험 포함)를 제출함

- TIV-HD와 비교하여, QIV-HD 생산은 두 번째 인플루엔자 B 균주를 첨가하는 DP 배합 단계를 제외하고, 동일한 원료의약품(DS)과 완제의약품(DP) 제조 공정을 사용한다. QIV-HD는 TIV-HD와 3가 strain이 동일하고 이보다 1개 strain 더 포함되어 있어 QIV-HD 독성자료로 TIV-HD의 독성자료를 갈음함.

* TIV-HD를 투여한 독성시험자료는 제출되지 않음

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	결과	GLP 준수
반복투여 독성시험	토끼	근육	2주 1회 (총 3 회), 2 주회복	SP0178RD1703 · 시험 조건하에서 토끼에서 2주 간격으로 3회 근육 투여한 QIV-HD는 국소 및 전신적 내약성이 양호함. · 유일한 변화는 면역 염증성 국소 및 전신 변화에 국한되었고, 이는 모두 백신 투여 후 관찰된 전형적 변화로 간주됨.	○

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 시험물질(total HA 240㎍)은 토끼 반복투여독성시험에서 전신 및 국소적으로 내약성을 보임
- 토끼 반복투여독성시험에는 인체 1회 용량을 2주 간격으로 3회 투여하여, 독성을 관찰함. 전반적으로 시험물질 투여로 인한 변화를 관찰할 수 없었음.

- 부검시 투여부위의 어둡고 단단한 병소가 관찰되었으나, 회복기 부검에서는 지속적으로 관찰되지 않음. 또한 투여부위의 근섬유의 괴사, 출혈, 부종은 가역적인 반응으로 고려됨.
- 조직병리에서 관찰된 비장의 germinal center의 증가는 비장무게 증가와 연관됨. 비장의 germinal center는 B 세포 체액성 면역반응과 관련되므로, 이는 시험물질 투여에 따른 면역학적 반응으로 고려되었음

- 이 백신은 고령자를 대상으로 하는 백신으로 생식·발생 독성시험은 요구되지 않으며, 동 내용은 사용상의 주의사항의 '임부', '가임력' 신청사항에도 반영되어 있음

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

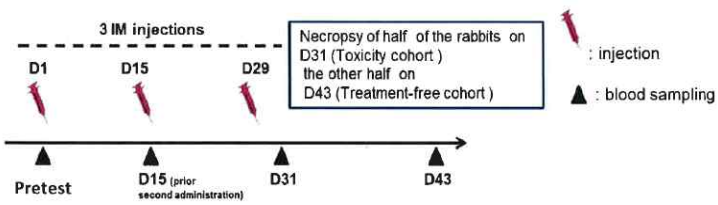
5.1. 약리작용시험 개요

- 미제출(인플루엔자 항원-항체 면역반응. 국내 인플루엔자 항원을 주성분으로 하는 백신 다수 품목허가)

5.2. 효력시험

- TIV-HD 별도의 효력시험은 제출되지 않음

- QIV-HD의 면역원성 시험을 in vivo 반복투여독성시험의 일부로 실시하였고, 토끼에서 대조군(생리식염수)과 달리 백신 투여군에서는 A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria, B/Yamagata 각각에 대한 특이 IgG 면역반응을 유도함

<table>
<tr><td colspan="4">면역원성 평가(specific IgG 측정)</td></tr>
<tr><td>시험
항목</td><td>동물종,
투여경로</td><td>투여기간</td><td>시험 방법</td></tr>
<tr><td>specific IgG</td><td>토끼
♂/♀
IM</td><td>3회
(2주간격 1회)</td><td>
</td></tr>
<tr><td colspan="4">〈시험 결과〉
- 대조군에서는 항체값(IgG)이 측정되지 않음.
- 시험군에서는 첫 백신 접종 후 14일째(15일째), 20마리 토끼 모두에서 각 strain에 대한 특이 IgG 반응이 확인됨(수컷 3.0 ~3.7 log10 EU, 암컷 3.3~4.0 log10 EU).
- 3차 접종 후, 31일째(부검 전) 및 회복기 43일째(3차 접종 후 14일째. 부검 전)에 20마리 토끼 모두에서 각 strain에 대한 특이 IgG 반응이 확인됨(수컷 4.2~4.6 log10 EU, 4.5~4.8 log10 EU, 암컷 4.4~4.7 log10 EU, 4.4~4.8 log10 EU).
· 시험약 투여는 A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria. B/Yamagata 특이 IgG 면역반응을 유도함.</td></tr>
</table>

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 미제출(사유: QIV-HD를 이용하여 토끼에서 실시한 반복투여독성시험과 국소내성시험에서 심혈관계(임상 징후 또는 비정상 조직 병리학 소견 없음), 호흡기계(이상 호흡 패턴 없음), 중추신경계 기능(행동 및 자세와 관련된 비정상 임상 징후 없음)에 영향이 없는 것으로 확인되었으므로 불필요)

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

- 미제출(새로운 면역증강제를 포함하지 않음)

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 반복투여 독성시험 및 국소내성 독성시험의 일부로 수행된 토끼에서 면역원성 평가 결과를 제출하였으며, 제출자료는 검토 결과 타당함
- 생리식염수를 투여한 대조군과 달리 시험약(QIV-HD) 투여 군에서 투여 전과 비교하여 증가한 IgG Titer를 통하여 시험약이 면역반응을 유도함을 확인할 수 있었다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 자료제출 증명서 제출(EU)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 2건의 TIV-HD 임상시험(FIM05, FIM12) 및 1건의 QIV-HD 임상시험(QHD00013)은 이 임상 개요에 제시된 임상 데이터베이스를 구성하며 TIV-HD의 허가 전략을 뒷받침한다.

6.3. 생물약제학시험

- HAI 시험법 밸리데이션 자료 제출
- 인플루엔자 항-뉴라미산분해효소(NA) 밸리데이션 자료 제출

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 임상 자료가 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

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 핵심임상 : TIV-HD 임상시험: FIM05 (3상), FIM12 (3b/4상), QIV-HD 임상시험- QHD00013 (3상)

phase (실시지역)	시험번호	시험목적	시험디자인	투여량, 투여경로	대상자수	대상	투여 기간
제3상 (미국)	FIM05	면역원성 및 안전성 *입원 등	2군, 무작위배정, 단일기관, 이중눈가림, 활성대조	· IM 투여 · TIV-HD: 180μg/0.5㎖ · TIV-SD: 45μg/0.5㎖	· TIV-HD: 2575명 TIV-HD1: 857명 TIV-HD2: 848명 TIV-HD3: 870명 · TIV-SD: 1262명	의학적 안정한 성인 만65세 이상	1회
제3b/4상 (미국, 캐나다)	FIM12	유효성, 유용성 및 안전성 *HAI correlation	2군, 무작위배정, 다기관, 이중눈가림, 활성대조	· IM 투여 · TIV-HD: 180μg/0.5㎖ · TIV-SD: 45μg/0.5㎖	총 31,989명 · TIV-HD: 15,991명 · TIV-SD: 15,998명	중등증~중증 급성질환 없는 건강한 성인 만65세 이상	1회
제3상 (미국)	QHD00013	면역원성 비열등 및 안전성평가	3군, 무작위배정, 다기관, 이중눈가림, 활성대조	· IM 투여 · QIV-HD: 240μg/0.7㎖ · TIV-HD1: 180μg/0.5㎖ · TIV-HD2: 180μg/0.5㎖	· QIV-HD: 1777명 · TIV-HD1: 443명 · TIV-HD2: 450명	건강한 성인 만65세 이상	1회

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

6.5.2.1 FIM05(3상)_성인에서의 면역원성 임상

1) 시험개요

- 65세이상 성인을 대상으로 1개의 표준 Fluzone®(TIV-SD) 로트와 비교한 3개의 Fluzone 고용량 3가 백신(TIV-HD) 로트의 제3상 로트 일관성, 면역원성 및 안전성 시험

2) 시험목적 및 주요 평가변수

- (1차 목적): 백신 접종 후 1개월 시점에 3가지 바이러스주에 대해 TIV-SD과 비교하여 3개로트 Pooled TIV-HD의 면역반응[HAI 기하평균 역가(GMT)비 및 혈청전환율로 측정]의 우월성 입증

· 모든 3가지 바이러스주 중 하나가 TIV-SD에 대한 우월성을 입증하지 못하는 경우, 백신 접종 후 1개월 시점에 비열등성을 입증

- (2차 목적): 1개월 시점에 3가지 바이러스주에 대해 TIV-SD와 비교하여 TIV-HD의 면역반응[혈청방어(SPR)]

- (1차 면역원성 평가변수)
 · 로트 일관성 : 3개 로트에서의 항-HAI GMT 비
  · 기준: 양측 95% CI 한계 0.67~1.50 사이
 · 기하평균 역가 비(GMT 비): TIV-HD/ TIV-SD
  · 기준: 95% CI 하한 > 1.5
  · 비열등성 한계는 95% CI 하한 > 0.67
 · 혈청전환율(SCR) 차이: TIV-HD - TIV-SD
  · 기준: 95% CI 하한 > 10%
  · 혈청전환(Seroconversion) : 백신 접종 전 HAI 역가가 <1:10이고 백신 접종 후 역가가 ≥1:40, 또는 백신 접종 전 역가가 ≥1:10이고 백신 접종 후 1개월 시점에 최소 4배 증가로 정의됨
  · 여기서, 비열등성 한계는 95% CI 하한 > -10%
- (2차 면역원성 평가변수)
 · 혈청방어(SPR): TIV-SD와 비교한 TIV-HD 혈청방어율을 기술, 95%CI 계산
 · 혈청방어(Seroprotection) : ≥1:40 HAI 항체 역가로 정의됨
- (안전성 평가변수)
 · 백신 접종 후 7일 이내의 Solicited Local/Systemic AE
 · 백신 접종 후 28일 이내의 Unsolicted AEs
 · 백신 접종 후 6개월 간 SAE 및 MAE

3) 목표 시험대상자 수

- TIV-HD 로트간 무작위 배정 1:1:1
- TIV-HD(3개로트): TIV-SD 무작위 배정 2:1
- 총 무작위배정 3,876명
 · 안전성 분석군 3,833명
 · 면역원성 분석군 3,851명

4) 인구학적 정보

- 성별: 군 간 성별 분포 비율은 유사함. 남성(45.4%~48.9%)보다 여성(51.1%~54.6%)의 비율이 많음
- 연령: 군간 평균 연령은 동일(만 72.9세). 분포 만65세 ~ 만97세

5) 면역원성 평가방법

- (면역원성) 로트 일관성
 · 3개 로트에서의 항-HAI GMT 비
 · 기준: 양측 95% CI 한계 0.67~1.50 사이
  · 각 3가지 바이러스주의 GMT1/GMT2, GMT1/GMT3, GMT2/GMT3

- (면역원성) 우월성
 · 혈청전환율 차(SCR 차): 3개로트 Pooled TIV-HD - TIV-SD
  · 기준: 95% CI 하한 > 10%
  · 백신 접종 전 HAI 역가가 <1:10이고 백신 접종 후 역가가 ≥1:40, 또는 백신 접종 전 역가가 ≥1:10이고 백신

접종 후 1개월 시점에 최소 4배 증가로 정의됨

· 비열등성 한계는 95% CI 하한 > - 10%

· 기하평균 역가 비(GMT 비): 3개로트 Pooled TIV-HD/TIV-SD

· 기준: 95% CI 하한 > 1.5

· 비열등성 한계는 95% CI 하한 > 0.67

6) 면역원성 평가결과

- (로트 일관성) 3로트에서 백신에 포함된 3 바이러스주에 대한 GMT 비가 사전에 설정한 로트 일관성 기준을 충족

· 기준: 양측 95% CI 한계 0.67~1.50 사이

· 결과: 접종 후 GMT와 로트 간 GMT 비율은 세 로트 모두에서 유사하였다. 각 로트간 GMT 비율은 0.85 ~ 1.16 이었으며, 결과값은 로트 일관성을 입증하기 위한 사전 정의된 기준을 충족했다.

- (1차 면역원성)

· 결과: TIV-SD 대비 TIV-HD의 혈청전환율의 차 및 기하평균 역가 비를 비교한 결과, A형에서는 우월성 기준을 충족하였으며, B형은 비열등성 기준을 충족하였다.

- 혈청전환율 차(SCR 차): TIV-HD - TIV-SD

· 우월성 기준: 95% CI 하한 > 10%

혈청전환율의 차_면역원성 분석군

	3개 로트 Pool TIV-HD			TIV-SD			TIV-HD - TIV-SD	
Strain	n/M	%	95% CI	n/M	%	95% CI	%	95% CI
A/H1N1	1229/2531	48.56	46.59, 50.53	289/1249	23.14	20.83, 25.58	25.42	**22.38**, 28.46
A/H3N2	1749/2531	69.10	67.26, 70.90	633/1248	50.72	47.91, 53.53	18.38	**15.08**, 21.69
B: Malaysia	1056/2529	41.76	39.82, 43.71	374/1249	29.94	27.41, 32.57	11.81	8.63, 15.00

- 기하평균 역가 비(GMT 비): TIV-HD / TIV-SD

· 우월성 기준: 95% CI 하한 > 1.5

· 비열등성 한계는 95% CI 하한 > 0.67

기하평균 역가 비_면역원성 분석군

	3개 로트 Pool TIV-HD (N=2576)			TIV-SD (N=1275)			GMT 비	
Strain	M	GMT	95% CI	M	GMT	95% CI	HD/SD	95% CI
A/H1N1	2543	115.79	114.41, 120.34	1252	67.29	63.65, 71.13	1.72	**1.61**, 1.84
A/H3N2	2544	608.87	583.54, 635.30	1252	332.46	310.44, 356.05	1.83	1.70, 1.98
B: Malaysia	2542	69.06	66.60, 71.60	1252	52.34	49.48, 55.35	1.32	1.24, 1.41

N: 면역원성 분석군 대상자 수

M: 가용한 혈청학적 결과가 있는 대상자 수

7) 안전성 평가결과

<예측된 약물이상반응>
- 3개로트 Pooled TIV-HD(53.6%) > TIV-SD(44.1%)
 · 중증도 별 예측된 주사부위 국소반응
  · 대부분 경증~중등증의 중증도이었으며,
  · 중증의 경우 TIV-HD과 TIV-SD 각각 종창 1.5%, 0.6%, 홍반 1.8%, 0.6%, 통증 0.3%, 0.2%
 · 중증도 별 예측된 전신반응
  · 대부분 경증~중등증의 중증도이었으며,
  · 중증의 경우 TIV-HD과 TIV-SD 각각 발열 0.0%, 0.1%, 두통 1.1%, 0.3%, 권태감 1.6%, 0.6%, 근육통 1.6%, 0.2%

<예측하지 못한 이상사례 및 약물이상반응>
- 접종 후 28일 이내 예측하지 못한 이상사례가 가장 빈번하게 발생한 SOC는 전신증상 및 투여부위 이상이었음
- TIV-HD에서 보고된 백신관련 약물이상반응은 오한(0.5% 13/2,537명), 주사부위 타박상(0.6%, 15/2,537명), 주사부위 경화((0.6%, 15/2,537명), 오심(0.6%, 15/2,537명) 이었다.

<사망 및 SAE>
- (사망)
- 백신 접종 후 28일 이내에 보고된 사망은 없음
- 백신 접종 후 29일~180일 까지 총 23명 사망 보고
 · TIV-HD 16명(0.6%), TIV-SD 7명(0.6%) : 대다수는 심장, 간, 신생물, 신장 및/또는 호흡기 동반질환의 병력이 있음. 모두 백신관련 없음으로 판정
- (중대한 이상사례 및 약물이상반응)
 · 모든 SAE는 TIV-HD 156명(6.1%), TIV-SD 93명(7.4%)에서 보고되었다.
 · 백신관련 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았다.

6.5.2.2 FIM12 : TIV-HD vs TIV-SD 유효성 평가

1) 시험개요
- 65세 이상의 시험대상자를 대상으로 TIV-SD 백신과 비교한 TIV-HD 백신의 유효성 시험(3b/4상)
- 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 다기관(미국 35개 기관)
- (배정)
 · 시험군(TIV-HD) vs. 대조군(TIV-SD) 1:1 무작위배정
 · 연령(65세 이상)
 · 첫해 및 두해에 걸쳐 총 31,989명 등록
- (투여방법)
 · 시험약(0.5mL) 및 대조약(0.5mL)을 단회 IM(상완부위)에 투여

2) 시험목적 및 주요 평가변수
- (1차 목적): TIV-SD 대비 TIV-HD의 백신 유효성(VE) 추정하여, 우월성을 입증
 · 기준: 양측 95% CI 하한 > 9.1%
- (2차 목적): 각 상대 VE 추정치에 대해 95% CI를 계산
- (1차 평가변수)
 · 임상시험 계획서 정의 ILI와 관련된 모든 인플루엔자 바이러스 유형/아형에 의해 유발된 배양 또는 PCR 확진 인플루엔자의 발생(백신 접종 후 ≥ 14일).
- (2차 평가변수)

・임상시험 계획서 정의 ILI와 관련하여,
① 백신 제형에 함유된 것과 항원적으로 유사한 바이러스 유형/아형에 의해
② 모든 바이러스 유형/아형에 의해
・수정 CDC 정의 ILI와 관련하여,
③ 백신 제형에 함유된 것과 항원적으로 유사한 바이러스 유형/아형에 의해
④ 모든 바이러스 유형/아형에 의해
・호흡기 질환과 관련하여,
⑤ 백신 제형에 함유된 것과 항원적으로 유사한 바이러스 유형/아형에 의해
⑥ 모든 바이러스 유형/아형에 의해 유발된 배양 확진 인플루엔자의 발생(백신 접종 후 ≥ 14일)

・임상시험 계획서 정의 ILI와 관련하여,
⑦ 백신 제형에 함유된 것과 항원적으로 유사한 바이러스 유형/아형에 의해
・수정 CDC 정의 ILI 발생과 관련하여,
⑧ 백신 제형에 함유된 것과 항원적으로 유사한 바이러스 유형/아형에 의해
⑨ 모든 바이러스 유형/아형에 의해
・호흡기 질환의 발생과 관련하여,
⑩ 백신 제형에 함유된 것과 항원적으로 유사한 바이러스 유형/아형에 의해
⑪ 모든 바이러스 유형/아형에 의해 유발된 배양 및/또는 PCR 확진 인플루엔자의 발생(백신 접종 후 ≥ 14일)

※ 정의
* 호흡기 질환: (최소 12시간 기간 동안 지속되거나 재발하는) 다음 증상 중 하나 이상의 새로운 발병(또는 기존 상태/증상의 악화) 발생: 재채기, 코막힘 또는 콧물(비충혈), 인후통, 기침, 가래 생성, 쌕쌕거림, 호흡 곤란.
* 임상시험 계획서 정의 인플루엔자 유사 질환(Influenza-like Illness, ILI): 발열(> 99.0˚F[> 37.2˚C]의 체온으로 정의됨), 오한(떨림), 권태(피로), 두통 또는 근육통의 전신 증상 중 최소 하나를 동반한 다음 호흡기 증상 중 최소 하나의 발생: 인후통, 기침, 가래 생성, 쌕쌕거림 또는 호흡 곤란.
* 수정 미국 질병통제예방센터(Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 정의 ILI: 기침 또는 인후통을 동반한 발열(> 99.0˚F[> 37.2˚C]의 체온으로 정의됨) 발생.
* 실험실 확진 인플루엔자: PCR 및/또는 비인두(nasopharyngeal, NP) 면봉 검체의 바이러스 배양에 대한 양성 인플루엔자 결과.
* 배양 확진 인플루엔자: 바이러스 배양에 대한 양성 인플루엔자 결과.
* 백신 성분과의 유사성: 실험실 확진 분리주는 유전체 염기서열 또는 항원성 시험(알려진 표준 페럿 참조 항혈청 패널에 대한 적혈구응집 억제[HAI])에 따라 백신 성분 중 하나와 유사한 것으로 간주함.
* 백신 성분과의 항원 유사성: 배양 확진 분리주는 항원성 시험(알려진 표준 페럿 참조 항혈청 패널에 대한 HAI)에 따라 백신 성분 중 하나와 유사한 것으로 간주함.

3) 목표 시험대상자 수
- 일차 목적 평가를 위해 필요한 표본 크기는 약 30,000명의 시험대상자로 예상
- 다음 가정 하에서 일차 목적에 대해 최소 80% 검정력을 제공
・일차 평가변수에 대해 TIV-SD 대비 TIV-HD의 상대 유효성(VE)은 30%
・TIV-HD 대 TIV-SD의 무작위 배정 비율은 1:1
・일차 평가변수에 대해 상대 VE에 대한 CI 하한이 > 9.1%인 경우, TIV-HD는 TIV-SD보다 우월한 것으로 간주
・등록된 시험대상자의 95%가 상대 VE를 위해 평가 가능.

4) 인구학적 정보
(Full Analysis Set (접종 받은 백신 기준))
- 두 군간 시험대상자의 인구학적 분포(성별, 연령, 인종)는 유사
- 고용량 TIV-HD 시험대상자의 최소 연령이 만 57.3세

구분		성별	연령	인종	민족
		여성	평균	백인	비-히스패닉/라틴계
2년 통합	고용량	57.1%	73.3	94.5%	94.0%
	표준용량	56.1%	73.3	94.8%	93.8%

5) 유효성 평가방법

- 백신 접종(Visti 1, day0): TIV-HD과 TIV-SD을 무작위배정(1:1) 후 접종
- 채혈(Visti 1, day28+7): 탐색적 면역원성 분석을 위함(D0 채혈 없음)
- 호흡기 질환에 대한 감시
  - (소극적 감시) 시험대상자는 백신 접종 후 제14일부터 다음 해의 4월 30일까지의 연간 감시 기간 동안 호흡기 질환의 증상을 경험 시, 시험기관에 연락
  - (적극적 감시) 백신 접종 후 2주째부터 12월 31일까지 및 다음해 3월 1일부터 4월 30일까지의 기간 동안, 주 1회 콜센터에서 연락. 각 인플루엔자 계절의 1월 1일부터 2월 말까지 주 2회 콜센터에서 연락.
- NP(nasopharyngeal) 면봉 채취
  - 백신 접종 후 제14일부터 시험대상자가 (최소 12시간 동안 지속되거나 재발하는) 호흡기 질환 증상 중 하나 이상의 새로운 발병(또는 기존 상태/증상의 악화)을 경험한 경우 시험기관은 NP 면봉을 채취
  - 인플루엔자의 실험실 확인을 위해 적합한 호흡기 증상(들)이 처음 발생한 날로부터 가능한 한 빨리, NP 면봉을 채취.
- 호흡기 질환과 일시적으로 관련된 증례 보고
  - NP 면봉을 수집하는 것에 추가로, 시험기관은 질환 발생일로부터 30일 이내의 동반 전신 증상의 유무 및 약물 사용을 포함한 호흡기 질환에 대한 자세한 정보를 수집.
  - NP 면봉을 채취할 수 없었던 경우에도, 시험기관은 상기 정보를 수집. 4월 15일 이후 발생한 호흡기 질환의 경우, 마지막 전화 연락 시점(5월 15일[+7일])까지 수집된 정보에 대해 30일 미만 동안 추적관찰이 허용.
- 인플루엔자 확인을 위한 실험실 검사 및 백신 성분에 대한 유사성 확인
  - 모든 NP 검체는 배양 및 PCR 모두를 통한 분석을 위해 제출되었으며, 둘 중 하나의 검사에 대한 양성 결과는 실험실 확진 인플루엔자 증례로 간주함.
  - 양성 배양 또는 양성 PCR 검체에 대해 검출된 바이러스가 해당 계절의 백신 제형에 함유된 것과 유사했는지 여부를 판별하기 위해 추가 시험(여러 바이러스주에 대해 알려진 표준 페럿 참조 항혈청 패널에 대한 HAI를 사용하여 유전적 염기서열분석 및 항원 분석을 이용한 유형 분류, 아형 분류, 바이러스주 식별)을 실시.
- 안전성 감시
  - 모든 중대한 이상사례(SAE): 제0일부터 시험 연도의 마지막 전화 통화까지 수집
  - 특별 관심대상 이상사례(AESI)는 SAE로 수집; 여기에는 길랑-바레 증후군(GBS), 벨 마비, 뇌염/척수염, 시신경염, 스티븐스-존슨 증후군, 독성 표피 괴사 용해의 새로운 이상사례 포함

6) 유효성 평가결과

- (1차 평가결과)
  - 임상시험 계획서 정의 ILI[a]와 관련된 모든 인플루엔자 바이러스 유형/아형에 의해 유발된 배양 또는 PCR 확진 인플루엔자의 발생(백신 접종 후 ≥ 14일)
  - 모든 인플루엔자 유형/아형에 대해 상대적 유효성 (95%CI): 24.24% (9.69, 36.52)
  - 기준: 양측 95% CI 하한 > 9.1%
  - TIV-SD 대비 고용량 TIV-HD의 백신 유효성(VE)에 대한 우월성을 입증함

	TIV-HD N[b] = 15,892 n[c] (%)	**표준 용량 불활화 인플루엔자 백신** N[b] = 15,911 n[c] (%)	**상대 유효성** % (95% CI)

실험실 확진 인플루엔자[d] 유발 원인:			
- 모든 유형/아형[e]	227 (1.43)	300 (1.89)	24.2 (9.7; 36.5)[f]

[a] 다음 중 적어도 하나 이상이 발생: 인후통, 기침, 가래, 천명 또는 호흡 어려움; 다음 전신 징후 또는 증상 중 하나 이상과 동시에 발생: 37.2°C 이상의 체온, 오한, 피로, 두통 또는 근육통
[b] N은 유효성 평가를 위해 계획서 순응 분석군에 포함된 백신 접종 참여자의 수
[c] n은 임상 시험 계획서에 정의된 인플루엔자 유사 질환이 실험실 확진된 참여자의 수
[d] 실험실 확진: 배양 또는 중합 효소 연쇄 반응을 통해 확인
[e] 일차 평가 변수
[f] 일차 평가 변수에 대해 사전에 명시된 통계적 우월성 기준(표준 용량 불활화 인플루엔자 백신 대비 TIV-HD 유효성의 양측 95% CI 하한치가 >9.1%)이 충족되었다.

- (2차 평가결과)

TIV-SD 대비 TIV-HD의 상대적 유효성 %(95% CI) PPAS군*

질환 정의	임상계획서 정의 ILI		수정 CDC 정의 ILI	
바이러스 유형/아형	모든	백신과 항원 유사	모든	백신과 항원 유사
실험실 확진	1차 평가변수 24.24 (9.69, 36.52)	2차 평가변수 35.32 (12.42, 52.49)	2차 평가변수 48.96 (16.60, 69.45)	2차 평가변수 20.57 (-4.70, 39.88)
배양 확진	2차 평가변수 23.13 (7.44, 36.24)	2차 평가변수 31.44 (4.51, 51.05)	2차 평가변수 23.55 (-2.50, 43.14)	2차 평가변수 51.05 (16.77, 72.01)

* Per Protocol Analysis set(계획서 순응군) 무작위 배정으로 백신을 접종받고, 계획서에 명시된 제외기준을 위반하지 않은 대상자

7) 안전성 평가결과

- 예측된 약물이상반응 및 중대하지 않은 미기재된 이상사례의 수집은 계획되지 않았음
- 제0일~감시기간 종료 까지의 SAE(AESI 포함)
- 제0일~감시기간 종료 까지의 모든 원인으로 인한 사망
  · 전체 시험기간 중 사망자는 TIV-HD 83명, TIV-SD 84명
  · 이 중, 백신 접종 후 30일 이내 발생한 사망은 TIV-HD 6명, TIV-SD 0명
- 백신접종과 관련된 사망은 없음

6.5.2.3 QHD00013(3상): QIV-HD vs TIV-HD 면역원성 비열등성 평가

1) 시험개요

- 65세 이상의 시험대상자를 대상으로 근육 내 경로로 투여한 고용량 4가 인플루엔자 백신(QIV-HD)의 안전성 및 면역원성
- 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 다기관(미국 35개 기관)
- (배정)
  · 시험군 : 대조군1 : 대조군2 = 4:1:1 무작위배정
  · 연령(65세 이상)
  · 시험군(QIV-HD) 1,777명, 대조군(TIV-HD1) 443명, 대조군(TIV-HD2) 450명 등록 및 투여되었음
    · TIV-HD1 : B/Victoria 포함, TIV-HD2 : B/Yamagata 포함
- (투여방법)
  · 시험약(0.7mL) 및 대조약(0.5mL)을 단회 IM(상완부위 근육)에 투여

2) 시험목적 및 주요 평가변수

- (1차 목적): 모든 시험대상자에서 백신 접종 후 28일 시점에 4가지 바이러스주에 대해 TIV-HD1 및 TIV-HD2와 비교하여 QIV-HD의 면역반응[HAI 기하평균 역가(GMT) 및 혈청전환율로 측정]의 비열등성 입증

- (2차 목적): 모든 시험대상자에서 QIV-HD 내 각 B형 바이러스주가 유도한 면역반응(HAI GMT 및 혈청전환율을 통해 평가)이 해당 B형 바이러스주를 함유하지 않는 TIV-HD에 의해 유도된 반응보다 우월함을 입증하고 백신접종에 따른 안전성을 확인
- (1차 면역원성 평가변수)
  · D28에 측정한 HAI 항체 역가(GMT)
  · 혈청전환율(SCR)
    · D0에서 < 10(1/dil) titer인 경우, 백신 접종 후 D28에 ≥ 40(1/dil)]의 titer
    · D0에에서 ≥ 10(1/dil) titer인 경우, 백신 접종 후 D28에 ≥ 4배 titer(1/dil)
- (2차 면역원성 평가변수) : HAI를 통한 면역원성 평가(모든 시험대상자 대상)
  · D0 및 D28에 얻어진 HAI Ab 역가(GMT)
  · D28/D0의 개별 HAI 역가 비(GMT Ratio)
  · 혈청전환율(SCR)
    · D0에서 < 10(1/dil) titer인 경우, 백신 접종 후 D28에 ≥ 40(1/dil)의 titer
    · D0에에서 ≥ 10(1/dil) titer인 경우, 백신 접종 후 D28에 ≥ 4배 titer(1/dil)
  · D0 및 D28에서의 혈청방어율(SPR)
    · titer ≥ 40(1/dil)
- (안전성)
  · 백신 접종 후 30분 이내 보고된 모든 이상사례
  · 백신 접종 후 7일 이내의 예측된 국소/전신 약물이상반응
  · 백신 접종 후 28일 이내의 예측되지 않은 이상사례/약물이상반응
  · 백신 접종 후 중대한 이상사례(Serious Adverse Event, SAE), 특별관심이상사례(Adverse Events of Special Interest, AESIs),

3) 목표 시험대상자 수

- 유의수준을 단측 2.5%를 사용하여 시험대상자 수 계산, 최소 2,616명으로 목표하였으나 실제 2,670명이 등록

	TIV-HD	TIV-HD2	QIV-HD	전체 등록대상자
모든 시험대상자				
계획	436	436	1,744	2,616
실제	443	450	1,777	2,670
PPAS	423 (95.5%)	430 (95.6%)	1,680 (94.5%)	2,533 (94.9%)
FAS	439 (99.1%)	446 (99.1%)	1,763 (99.2%)	2,648 (99.2%)
SafAS	443	450	1,777	2,670

* 면역원성 분석군: PPAS : Per-Protocol Analysis Set(계획서 순응 분석군), FAS : Full Analysis Set(전체 분석군)
안전성 분석군 : SafAS : Safety Analysis Set(안전성 분석군)

4) 인구학적 정보

- 성별: 남성 1,123명(42.1%), 여성 1,547명(57.9%)
- 연령: 평균 73.0세(범위: 65.0세~100.0세). 모든 시험군에 걸쳐 유사, '65세 ~ 75세'의 비율(64.4%)
- 인종: 백인 90.4%, 흑인 또는 아프리카계 미국인 7.5%
- 대다수의 시험대상자는 비히스패닉계 또는 라틴계 97.0%
- 인플루엔자 백신 접종이력: PPAS군에서 총 1,881명(74.3%)의 시험대상자가 전년도 인플루엔자 백신을 접종 받음. 모든 시험군에 걸쳐 유사.

5) 면역원성 평가방법

- (TIV-HD1 및/또는 TIV-HD2에 대한 QIV-HD의 비열등성)
  · QIV-HD의 면역원성을 TIV-HD1 및/또는 TIV-HD2의 면역원성과 비교.

· 각 A형 바이러스주에 대해, Pooled TIV-HD군을 이용해 비교.
· 각 B형 바이러스주에 대해, 해당 B형 바이러스주를 함유한 TIV-HD군을 이용해 비교.
· 각 바이러스주에 대해, 군간 백신 접종 후 GMT 및 혈청전환율을 비교하기 위해 비열등성 접근법을 사용
· 통계방법은 백신 접종 후 GMT 비율의 양측 95% CI 및 QIV-HD군과 TIV-HD군 간 혈청전환율의 차이를 기반으로 함.
· 비열등성을 입증하기 위해 가설 검정에 사용한 한계는 GMT에 대해 1.5, 혈청전환율에 대해 10% 이었음.
· 비열등성 목적은 4가지 바이러스주에 대해, 그리고 GMT 및 혈청전환율 모두에 대해 입증된 경우에만 달성.
전체 분석군(FAS) 및 계획서 순응 분석군(PPAS)에 대해 분석을 실시했으나, 결론은 PPAS 결과로부터 도출.
· 백신 접종 전 HAI titer에 대한 보정을 통해 민감도 분석을 실시.

6) 면역원성 평가결과

- (1차 면역원성 평가변수 결과) PPAS군
- D28에 측정한 HAI 항체 GMT 비(QIV-HD/TIV-HD)의 95% CI 하한 > 0.67
- D28에 측정한 SCR 차(QIV-HD - TIV-HD)의 95% CI 하한 > -10%

인플루엔자 균주	GMT			GMT 비	혈청전환율 (%)[1]			혈청전환율 차이	사전 정의된 비열등성 기준 충족 여부
	QIV-HD N[2]=1,679-1,680	TIV-HD1[3](B1 Victoria) N[2]=423	TIV-HD2[4](B2 Yamagata) N[2]=430	QIV-HD/TIV-HD (95% CI)	QIV-HD N[2]=1,668-1,669	TIV-HD1[3](B1 Victoria) N[2]=420-421	TIV-HD2[4](B2 Yamagata) N[2]=428	(QIV-HD)-(TIV-HD) (95% CI)	
A (H1N1)	312	374		0.83 (0.744; 0.932)	50.4	53.7		-3.27 (-7.37; 0.86)	예
A (H3N2)	563	594		0.95 (0.842; 1.066)	49.8	50.5		-0.71 (-4.83; 3.42)	예
B1 (Victoria)	516	476	-	1.08 (0.958; 1.224)	36.5	39.0	-	-2.41 (-7.66; 2.70)	예
B2 (Yamagata)	578	-	580	1.00 (0.881; 1.129)	46.6	-	48.4	-1.75 (-7.04; 3.53)	예

[1] 혈청전환율: 접종 전 역가가 <10(1/dil)인 시험대상자의 경우 접종 후 역가가 ≥40 (1/dil)인 시험대상자 비율 및 접종 전 역가가 ≥10 (1/dil)인 시험대상자의 경우 접종 후 역가가 접종 전에 비해 4배이상 증가한 시험대상자의 비율
[2] N: 면역학적 평가변수에 대해 이용 가능한 자료가 있는 피접종자의 수
[3] TIV-HD1: A/Michigan/45/2015 (H1N1), A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2), and B/Brisbane/60/2008 (B1, Victoria 계통) 함유
[4] TIV-HD2: A/Michigan/45/2015 (H1N1), A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2), and B/Phuket/3073/2013 (B2, Yamagata 계통)

7) 안전성 평가결과

TIV-HD1 과 TIV-HD2의 결과를 통합(TIV-HD)하여 비교함.

<예측된 국소반응>

- 백신 접종 후 7일 이내에 최소 1건의 예측된 주사부위 국소반응을 보고한 시험대상자의 비율: QIV-HD군 및 TIV-HD군에서 각각 44.1%(779/1768) 및 39.8%(354/889)
- 가장 빈번하게 보고된 예측된 주사부위 국소반응: 통증.
· QIV-HD군 41.3%, TIV-HD군 36.4%.
- 덜 빈번하게 보고된 주사부위 국소반응: QIV-HD군 및 TIV-HD군
· 홍반(각각 6.2% 및 5.7%), 부종(각각 4.9% 및 4.7%), 경화(각각 3.7% 및 3.5%), 타박상(각각 1.3% 및 1.1%)
- (중증도) 대다수는 1등급 강도
· 백신 접종 후 첫 3일 이내에 시작, 발생 후 7일 이내에 자연적으로 해소.
· 3등급의 기재된 주사 부위 반응에 대한 보고는 거의 없음
  · QIV-HD군 26명(1.5%) 및 TIV-HD군 4명(0.4%)
· 3등급 반응은 다음과 같이 보고되었다; QIV-HD군 및 TIV-HD군
  · 통증: 각각 12명(0.7%) 및 2명(0.2%)

· 홍반: 각각 11명(0.6%) 및 2명(0.2%)
· 부종: 각각 5명(0.3%) 및 1명(0.1%)
· 경화: 각각 3명(0.2%) 및 1명(0.1%)
・TIV-HD1군에서 3등급 부종 및 경화는 보고되지 않음

<예측된 전신반응>
- 백신 접종 후 7일 이내에 최소 1건의 예측된 전신반응을 보고한 시험대상자의 비율: QIV-HD군 및 TIV-HD군에서 각각 31.0%(548/1768) 및 29.7%(264/889)
- 가장 빈번하게 보고된 기재된 전신반응: 근육통
・QIV-HD군 22.7%, TIV-HD군 18.9%
· 두통(QIV-HD군 및 TIV-HD군의 각각 14.4% 및 13.6%),
· 권태감(각각 13.2% 및 13.4%)
- 덜 빈번하게 보고된 전신반응: QIV-HD군 및 TIV-HD군
· 떨림(각각 5.4% 및 4.7%)과 발열(각각 0.4% 및 0.9%)
- (중증도) 기재된 전신반응의 대다수는 1등급 강도, 백신 접종 후 첫 3일 이내에 시작, 발생 후 7일 이내에 자연적으로 해소.
・3등급의 기재된 전신반응에 대한 보고는 거의 없음.
· QIV-HD군 28명(1.6%), TIV-HD군 9명(1.0%)
・3등급 반응은 다음과 같이 보고되었다; QIV-HD군 및 TIV-HD군
· 근육통: 각각 16명(0.9%) 및 6명(0.7%)
· 권태감: 각각 13명(0.7%) 및 4명(0.4%)
· 두통: 각각 11명(0.6%) 및 4명(0.4%)
· 떨림: 각각 5명(0.3%) 및 3명(0.3%)
· 발열: 각각 3명(0.2%) 및 2명(0.2%)

<예측하지 못한 약물이상반응>
- 예측하지 못한 약물이상반응은 QIV-HD 군 2.0%, TIV-HD1 1.8%, TIV-HD2 2.0%, TIV-HD Pooled 1.9%
・QIV-HD 군에서 보고된 가장 흔한 예측하지 못한 약물이상반응은 주사부위 소양증(0.5%), 비교백신 군에서는 TIV-HD1 : 0.2%, TIV-HD2 : 0% 보고

<사망, 기타 중대한 이상사례 및 기타 유의한 이상사례>
- (사망) : 전체 시험 기간 동안 총 5건의 사망이 보고
・QIV-HD군 3명, TIV-HD1군 2명.
- 백신 접종 후 28일 이내의 사망
・QIV-HD군 1명, TIV-HD1군 1명. 시험자에 의해 백신 접종과 관련 없는 것으로 평가.
- 6개월 추적관찰 기간 동안 사망
・QIV-HD군 2명, TIV-HD1군 1명. 시험자에 의해 백신 접종과 관련 없는 것으로 평가.

- (사망 외의 SAE)
・임상기간 동안 총 128명의 시험대상자가 162건의 SAE를 경험,
- 백신 접종 후 28일 이내의 모든 SAE : 총 31명, 37건
・QIV-HD군 19명(1.1%), 23건
・TIV-HD1군 7명(1.6%), 8건
・TIV-HD2군에서 5명(1.1%), 6건

- 백신과 관련이 있는 중대한 약물이상반응은 없었음.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 65세 이상 고령자의 근육에 단회 접종하였을 때, 인플루엔자바이러스의 헤마글루티닌(HA) 함량을 높인 고용량((60㎍/HA) 3가 인플루엔자백신이 표준용량(15㎍/HA) 3가 인플루엔자백신 보다 인플루엔자의 예방 효과 및 면역원성이 더 우월함을 입증하였다[임상시험(FIM05, FIM12)]
  ・이때 대조군으로 사용한 표준용량 3가 백신은 이전 기허가된 플루존주임
- 또한, 고용량((60㎍/HA) 3가 인플루엔자백신과 고용량((60㎍/HA) 4가 인플루엔자백신의 면역원성이 비열등함을 입증하였음[임상시험(QHD00013)]

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 모든 임상에서 3가 고용량 신청 백신과의 관련성이 있는 것으로 나타난 약물이상반응은 대부분 전신증상 및 투여 부위에 대한 반응원성 반응이었음.
- 임상에서 백신관련 치명적인 약물이상반응 및 사망은 보고되지 않았음.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 핵심 임상시험을 3건 제출하였음.
- 에플루엘다프리필드시린지(인플루엔자 분할백신) 품목허가를 위해 제출한 임상시험(FIM05, FIM12)을 통한 유효성 및 면역원성 평가 결과, 표준용량의 인플루엔자 백신 대비 유의한 유효성을 입증하여, 신청한 65세 이상 인플루엔자 예방 인정 가능
- 제출한 3건의 임상시험(FIM05, FIM12, QHD00013)의 안전성 평가에서 전반적으로 내약성은 양호하였음.
- 제출된 유효성, 면역원성 및 안전성을 평가한 자료를 통하여 동 품목의 효능효과를 부여 가능하다고 판단됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 (2009.12.23. 허가. 이후 제품 유통 중단(2021.7.15.)), 미국 재유통 승인(2024.1)
- 캐나다 (2015.09.09. 허가, 2020.11.6. 제품 취하 이후 재승인(2024년)
- 네덜란드 허가 이후 유럽 28개국 승인(2024.2.29.~)

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

구분	aTIV	QIV-HD
제품명	플루아드주 (인플루엔자표면항원 어쥬번트 MF59C.1 백신)	에플루엘다테트라프리필드시린지 (인플루엔자분할백신)
업체명	씨에스엘베링코리아(유)	㈜사노피-아벤티스 코리아
제조원	최종원액 및 완제 제조 : Seqirus(영국, 이탈리아)	㈜사노피-아벤티스 코리아
허가일	2009.5.26	2023.11.29.
주성분	0.5㎖ 중 A형 2개, B형 1개 바이러스 항원이 각각 15㎍ 포함	0.7㎖ 중 A형 2개, B형 2개 바이러스 항원이 각각 60 ㎍ 포함
첨가제 (면역증가제)	면역증강제 MF59C.1 (스쿠알렌, 폴리소르베이트80, 소르비탄트리올리에이트)	옥틸페놀에톡실레이트(Triton X-100), 염화나트륨, 인산이수소나트륨, 무수인산수소나트륨, 주사용수
효능·효과	65세 이상 성인에서 이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방	65세 이상 고령자에서 이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스들에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)사노피-아벤티스코리아	**허가일**	2025.04.14.
제품명	에플루엘다프리필드시린지 (인플루엔자분할백신)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	Ver.2.1(2025.03.)
주성분 및 함량	0.5㎖ 중 A형 2개, B형 1개 바이러스 항원이 각각 60㎍ 포함		
효능·효과	65세 이상의 고령자에서 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		
아나필락시스반응 길랑-바레증후군 신경염 경련 뇌척수염/횡단성 척수염 혈소판감소증 혈관염	·일반적인 의약품 감시활동 ·추가적인 의약품 감시활동 *시판 후 조사(4년, 670례, 65세이상 고령자)	첨부문서(안)
3. 중요한 부족정보		
-	-	-

※ 경고항: 없음