의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2024년 10월 04일</td><td>접수번호</td><td>20240180217</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)글락소스미스클라인</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">플루아릭스프리필드시린지(인플루엔자분할백신)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">정제불활화인플루엔자바이러스항원A형 및 B형</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형: 현탁액주사제
함량: 1프리필드시린지(0.5밀리리터) 중
· 정제불활화인플루엔자바이러스항원A형[A/Victoria/4897/2022, IVR-238(H1N1)]
· 정제불활화인플루엔자바이러스항원A형[A/Thailand/8/2022 IVR-237(H3N2)]
· 정제불활화인플루엔자바이러스항원B형[B/Austria/1359417/2021, BVR-26]</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2025년 4월 22일</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">생후 6개월 이상의 소아 및 성인에서 이 백신에 함유된 2개의 인플루엔자 A형 바이러스 및 1개의 인플루엔자 B형 바이러스에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">1. 투여 일정 및 용량
이 백신은 0.5mL로 1회 주사한다. 이전에 인플루엔자 백신을 접종하지 않은 생후 6개월 이상 9세 미만의 소아의 경우에는 4주 이상의 간격을 두고 0.5mL씩 2회 접종한다.
2. 투여 방법
이 백신은 근육주사하고, (근육량에 따라) 삼각근 또는 대퇴부 전외측에 투여하는 것이 권장된다.</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">· 사용(유효)기간: 제조일로부터 12개월
· 저장방법: 밀봉용기, 냉장(2~8℃), 차광보관</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국(2005.08.). 독일 재승인(2025.02.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오의약품정책과
(바이오허가TF)</td><td>허가담당자</td><td>최선림 심사원, 이내리 연구관, 박현정 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>생물제제과
생물제제과
백신검정과</td><td>심사담당자</td><td>(안유)양미숙 주무관, 이연희 연구관, 김재옥 과장
(기시)박소영 주무관, 이연희 연구관, 김재옥 과장
(시험법)최현혜 주무관, 안준익 연구관, 손경희 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP 담당자</td><td>인경실 심사원, 문성은 사무관, 안광수 과장</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 백신의 구성 성분에 과민반응이 있는 자(유효성분, 첨가제 및 잔여물, 계란유래 성분(난백알부민, 계단백질))

2) 이전 인플루엔자백신 접종으로 과민반응(아나필락시스 등)이 나타난 자

3) 이전에 인플루엔자백신 접종으로 6주 이내에 길랭-바레 증후군이나 다른 신경이상을 나타낸 자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 다른 백신 제품들과 같이 급성 중증 열성 질환을 앓고 있는 자의 경우 접종을 연기해야 한다. 감기와 같은 경미한 감염이 있는 경우에는 이 백신의 접종을 연기할 필요는 없다.

2) 다른 근육 주사용 백신과 같이, 혈소판감소증 혹은 혈액 응고 장애가 있는 자에게는 근육 주사 후 출혈이 발생할 수 있으므로 주의하여야 한다.

3. 이상사례

1) 임상시험

18세 이상 24,500명 이상의 성인과 6개월 이상 18세 미만 8,600명 이상의 소아를 대상으로 수행한 임상시험들을 통합하여 이 백신의 안전성이 평가되었다

보고된 약물이상반응은 아래 빈도에 따라 나열되었다.

매우 흔하게: ≥ 1/10

흔하게: ≥ 1/100 및 < 1/10

흔하지 않게: ≥ 1/1,000 및 < 1/100

드물게: ≥ 1/10,000 및 < 1/1,000

매우 드물게: < 1/10,000

표1. 임상시험에서 보고된 약물이상반응

기관계분류	약물이상반응	빈도			
		생후6 ~ < 36개월	3 ~ < 6세	6 ~ < 18세	≥ 18세
대사및영양이상	식욕부진	매우 흔하게	매우 흔하게	NA	NA

정신계이상	자극과민성	매우 흔하게	매우 흔하게	NA	NA
신경계이상	두통	NA	NA	매우 흔하게	매우 흔하게
	졸림증	매우 흔하게	매우 흔하게	NA	NA
	어지러움	NA	NA	NA	흔하지 않게*
위장관계이상	위장관계 증상(오심, 구토, 설사 및 /또는 복통 포함)	흔하게*	흔하게*	흔하게*	흔하게
피부및피하조직이상	발한	NA	NA	NA	흔하게
	반상출혈	NA	NA	NA	흔하지않게
근골격계및결합조직이상	근육통	NA	NA	매우 흔하게	매우 흔하게
	관절통	NA	NA	흔하게	흔하게
전신이상및주사부위반응	피로	NA	NA	매우 흔하게	매우 흔하게
	떨림	NA	NA	흔하게	흔하게
	열	흔하게	흔하게	흔하게	흔하지 않게
	주사부위 통증	매우 흔하게	매우 흔하게	매우 흔하게	매우 흔하게
	주사부위 발적	매우 흔하게	매우 흔하게	매우 흔하게	흔하게
	주사부위 종창	매우 흔하게	매우 흔하게	매우 흔하게	흔하게
	주사부위 경화	NA	NA	NA	흔하게

*명시되지 않은 약물이상반응으로 보고됨

**NA: 이 연령대에서는 명시된 이상사례로 정의되지 않았음.

백신접종 후 21일 또는 28일 이내에 전체 연령에서 보고된 명시되지 않은 약물이상반응은 아래와 같다.

흔하지 않게: 소양증, 비인두염, 콧물, 발진

2) 시판 후 조사 결과

이 백신의 시판 후 조사 결과에서 다음과 같은 약물이상반응이 관찰되었다.[1]

표2. 시판 후 조사 결과에서 보고된 약물이상반응

기관계 분류	빈도	약물이상반응
혈액 및 림프계 이상	드물게	일과성 림프절병증
면역계 이상	드물게	알레르기 반응(아나필락시스 반응 포함)
신경계 이상	드물게	신경염, 급성 파종 뇌척수염, 길랭-바레 증후군[1]
피부 및 피하조직 이상	드물게	두드러기, 소양증, 홍반, 발진, 혈관부종
전신 이상 및 주사 부위 반응	드물게	인플루엔자-유사 질환, 권태

[1] 이 백신의 접종 후 길랭-바레 증후군의 자발적 보고가 있었지만, 백신 접종과 길랭-바레 증후군 간의 인과관계는 확립되지 않았다.

※전세계에서 시판 후 보고된 자발적 이상사례는 다음과 같다. 다음의 이상사례는 중대한 약물이상반응이나 이 백신과의 인과관계가 있는 것뿐만 아니라 다른 백신 또는 다른 약물과의 인과관계가 있는 것을 포함할 수 있다. 이러한 보고는 불확실한 규모의 인구에서 자발적으로 보고되었기 때문에, 그 빈도나 백신과의 인과관계에 있어 항상 신뢰할 수 있는 것은 아니다.

① 혈액 및 림프계 이상: 자가 면역성 용혈성 빈혈, 림프절 병증, 혈소판 감소증

② 심장 이상: 빈맥

③ 귀 및 미로 이상: 현훈

④ 눈 이상: 결막염, 눈 자극, 눈 통증, 눈 충혈, 눈 및 눈꺼풀 종창

⑤ 위장관 이상: 복통 또는 복부 불편감, 구역, 입, 혀, 목구멍 종창

⑥ 전신이상과 투여부위 반응: 무력증, 흉통, 오한, 열감, 주사 부위 종괴, 주사 부위 반응, 주사 부위 온감, 통증

⑦ 면역계 이상: 쇼크를 포함한 아나필락시스 반응, 아나필락시스양 반응, 과민성, 혈청병

⑧ 감염: 주사 부위 농양, 주사 부위 연조직염, 인두염, 비염, 편도염

⑨ 근골격계 및 결합조직 이상: 사지 통증

⑩ 신경계 이상: 경련, 어지러움, 뇌척수염, 얼굴 마비, 안면 불완전 마비, 길랭-바레 증후군, 감각 저하, 척수염, 신경염, 신경병증, 지각 이상

⑪ 호흡기, 흉곽 및 종격 이상: 천식, 기관지 연축, 기침, 호흡곤란, 폐렴, 호흡장애, 천명.

⑫ 피부 및 피하조직 이상: 혈관 부종, 홍반, 다형성 홍반, 얼굴 종창, 소양증, 발진, 스티븐스-존슨 증후군, 두드러기

⑬ 혈관 이상: 헤노흐-쇤라인 자색반, 혈관염

3) 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 5년 동안 875명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 이상사례 발현율은 27.8%(243명/875명, 487건)로 보고되었고, 이 중 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응은 17.7%(155명/875명, 313건)이며, 다음과 같이 보고되었다.

① 신경계: 두통(0.3%)

② 전신 및 투여부위: 통증(11.5%), 경결(4.8%), 발적(7.4%), 부종(6.6%), 주사부위 소양증(0.5%), 피로(0.7%), 권태(0.3%), 오한(0.5%), 발한(0.5%), 열(0.8%)

③ 감염: 위장관염(0.1%)

④ 근골격계 및 결합조직: 근육통(1.5%), 관절통(0.1%)

중대한 이상사례는 가와사키병 1건이 있었으며, 인과관계 평가는 불가하였다. 예상하지 못한 약물이상반응은 5건으로 주사부위 소양증 4건 및 위장관염 1건이 있었으며 인과관계가 있는 것으로 평가되었다.

자발적 이상사례는 부종 2건, 열 2건, 발적 1건, 과민반응 1건, 연조직염 1건, 두드러기 1건, 통증 2건, 주사부위 농양 1건이었다.

4. 일반적 주의

1) 다른 모든 주사용 백신제제처럼, 백신 접종 후 발생할 수도 있는 아나필락시스 반응에 대비하여 적절한 의학적 조치 및 감독이 취해질 수 있도록 준비한다.

2) 면역억제제를 투여 받는 환자 또는 면역결핍 환자에서는 면역반응이 충분히 유도되지 않을 수 있다.

3) 이 백신은 모든 인플루엔자 바이러스주에 대해 효과가 있는 것은 아닐 수 있다. 이 백신이 유래한 또는 관련이 있는 바이러스주에 대해 예방을 한다.

4) 다른 백신처럼, 모든 피접종자에게서 예방면역반응이 나타나는 것은 아니다.

5) 주사침 투여로 인한 심리적 반응으로서, 모든 백신 접종 후 또는 접종 이전에도 실신이 발생할 수 있다. 실신으로 인한 상해를 예방할 수 있는 절차가 준비되어 있는 것이 중요하다.

5. 상호작용

1) 상호작용에 대한 연구는 4가 인플루엔자 백신인 플루아릭스테트라프리필드시린지(인플루엔자분할백신)(이하 플루아릭스테트라)로 평가되었다.

2) 50세 이상 시험 대상자에 대해서 진행된 임상시험(D-QIV-010)에서, 플루아릭스테트라는 프로디악스-23(Pneumovax 23, 23가 폐렴구균 다당류 백신(PPSV23))과 동시에 투여 가능함이 확인되었다.

3) 50세 이상 시험 대상자에 대해서 진행된 임상시험(ZOSTER-004)에서, 플루아릭스테트라와 싱그릭스주[대상포진바이러스백신(유전자재조합)](이하 싱그릭스)를 동시 투여한 시험대상자들에게서 보고된 피로, 두통, 근육통, 관절통, 위장관계 증상(오심, 구토, 설사 및/또는 복통 포함) 및 떨림(shivering)의 발생률은 플루아릭스테트라를 단독으로 투여했을 때 보다는 높았다.

표 3. 접종 후 7 일간 보고된 명시된 국소 반응 발생률

			동시접종군 (플루아릭스테트라 및 싱그릭스의1차 접종, N=410)		대조군 (플루아릭스테트라, N=412)	
증상	제품	분류	발현 대상자 수	%	발현 대상자 수	%
통증	플루아릭스테트라	전체	140	34.1	112	27.2
		3등급	7	1.7	4	1.0
	싱그릭스	전체	292	71.2	NA	NA
		3등급	31	7.6	NA	NA
발적 (mm)	플루아릭스테트라	전체	31	7.6	37	9.0
		>100	1	0.2	2	0.5
	싱그릭스	전체	112	27.3	NA	NA
		>100	4	1.0	NA	NA
종창 (mm)	플루아릭스테트라	전체	16	3.9	18	4.4
		>100	0	0.0	1	0.2
	싱그릭스	전체	64	15.6	NA	NA
		>100	0	0.0	NA	NA

*NA: 해당 없음

**동시접종군 대상자 1차 접종 시, 싱그릭스와 플루아릭스테트라를 각각 다른 팔에 투여 후 증상을 관찰함

표 4. 접종 후 7 일간 보고된 명시된 전신 반응 발생률

		동시접종군 (플루아릭스테트라 및 싱그릭스의 1차 접종, N=409)		대조군 (플루아릭스테트라, N=411)	
증상	분류	발현 대상자 수	%	발현 대상자	%

				수	
관절통	전체	89	21.8	37	9.0
	3등급	8	2.0	8	1.9
피로	전체	150	36.7	52	12.7
	3등급	15	3.7	4	1.0
위장관계 증상	전체	57	13.9	32	7.8
	3등급	5	1.2	2	0.5
두통	전체	122	29.8	57	13.9
	3등급	5	1.2	2	0.5
근육통	전체	135	33.0	55	13.4
	3등급	11	2.7	4	1.0
떨림	전체	101	24.7	30	7.3
	3등급	12	2.9	0	0.0

4) 이 백신을 다른 주사용 백신과 동시에 투여 시, 접종 부위를 달리하여야 한다.

5) 인플루엔자 백신 접종 후, ELISA법을 이용하여 HIV-1, HCV, 그리고 특히 HTLV-1에 대한 항체를 측정하는 ELISA 혈청 검사시 위양성 반응 결과가 나타날 수 있다. 이러한 일시적인 위양성 결과는 백신 접종에 의한 IgM 교차 반응에 기인한 것으로 판단된다. 이러한 이유로 HIV-1, HCV, 또는 HTLV-1 감염을 확정적으로 진단하려면 바이러스 특이적 확인 검사(예, Western Blot, Immunoblot 또는 PCR)에서 양성 결과가 나와야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 백신은 위험성 및 유익성을 평가 후 임부에게 투여될 수 있다.

불활화 인플루엔자 백신은 임신 단계와 관계없이 모든 임신 주기에서 사용할 수 있다. 임신 1기와 비교하여 임신 2기와 3기에 대해 더 많은 안전성 자료들이 존재한다. 또한 전세계적으로 수집된 불활화 인플루엔자 백신의 사용과 관련된 자료에 따르면, 백신으로 인한 태아 및 모체의 유해한 결과는 제시되지 않고 있다.

동물 시험에서 생식·발생 독성과 관련한 직·간접적인 유해한 영향은 관찰되지 않았다.

그 밖에, 임부에게 투여 시의 이 백신의 안전성은 임상시험에서 평가되지 않았고 현재까지의 시판 후 데이터는 유해한 임신 결과의 위험이 증가하는 것으로 나타나지 않았다.

2) 수유부에게 투여 시의 이 백신의 안전성은 평가되지 않았다. 이 백신의 모유로의 이행 여부는 알려져 있지 않으므로 수유 중에는 주의하여 투여해야 한다.

7. 적용상의 주의

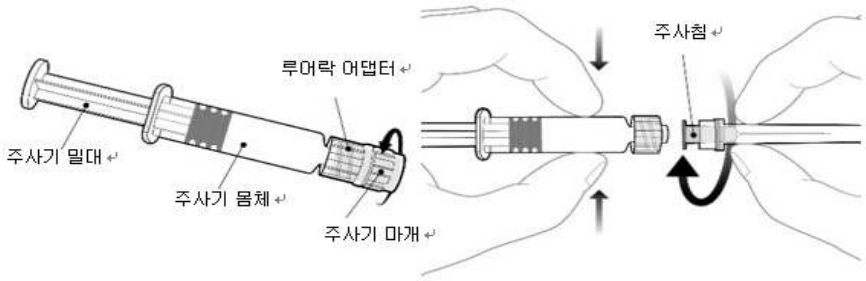
1) 이 백신은 절대로 정맥 내 주사하여서는 안 된다.

2) 적합성시험 자료가 없으므로, 이 백신을 다른 의약품과 혼합하여서는 안 된다.

3) 접종 전에 이물 및/또는 물리적 성상의 이상이 있는지 육안으로 검사한다. 무색 내지 약간 백탁의 현탁액이 되도록 사용 전에 흔들어 사용한다. 이상이 있는 경우에는 사용하지 않는다.

4) 프리필드시린지의 전량을 주사한다.

5) 프리필드시린지 사용방법은 다음과 같다.



① 주사기 몸체를 잡고(주사기 밀대를 잡지 않는다), 주사기 마개를 시계 반대방향으로 돌려 제거한다

② 주사침을 루어락 어댑터에 연결하고 잠겼다고 느낄 때까지 1/4 정도 시계방향으로 돌려 넣어 주사침을 장착한다. 이 때 주사기 밀대를 주사기 몸체에서 빼지 않는다. 주사기 밀대가 주사기 몸체에서 분리될 경우, 백신을 투여해서는 안 된다.

8. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 2~8℃에서 동결을 피하여 냉장보관한다.

2) 차광보관을 위하여 포장상태로 보관한다.

3) 사용하지 않은 백신 또는 폐기물은 적절하게 폐기한다.

9. 전문가를 위한 정보

1) 약동학적 정보

가. 작용기전

이 백신은 헤마글루티닌에 대한 체액성 항체를 유도하여 인플루엔자 바이러스를 중화시킴으로서 이 백신에 포함되어 있는 세가지 인플루엔자 바이러스주에 대해 면역을 제공한다.

불활화 인플루엔자 바이러스백신 접종 후 특정 수준의 헤마글루티네이션 억제(hemagglutination - inhibition, 이하 HI) 항체 역가가 인플루엔자 질환으로부터의 예방과 연관되지는 않지만, HI 항체 역가는 백신 활성의 척도로 이용된다. 면역효과가 백신 접종 이후 1년간 감소하고, 유행하는 인플루엔자 바이러스주가 바뀌기 때문에 매년 백신을 재접종하는 것이 권장된다.

나. 약동학적 효과

이 백신의 면역원성 자료와 유효성 측정은 이 백신 및 플루아릭스테트라의 임상 시험결과를 통해 평가되었다.

① 유효성

6-35개월 소아에서의 유효성

플루아릭스테트라의 유효성은 2011년부터 2014년까지의 인플루엔자 시즌에 진행된 무작위 배정, 관찰자 눈가림, 비인플루엔자 백신 대조 임상시험인 D-QIV-004에서 평가되었다. 6-35개월의 건강한 시험 대상자들을 플루아릭스테트라(N = 6,006) 또는 비인플루엔자 대조 백신(N = 6,012)을 접종받도록 무작위 배정(1:1) 하였다.이들은 1회 접종(인플루엔자 백신 접종 이력이 있을 경우) 또는 약 28일 간격으로 2회 접종을 받았다.

RT-PCR로 확인된 중등증에서 중증 인플루엔자 A형 및/또는 B형 질환을 예방하는 데 효과적임을 입증하였다(백신 효능 63.2% (97.5% 신뢰구간의 하한: 51.8%, 즉, 사전 지정된 성공 기준인 하한> 25%를 초과). 또한 중증도와 상관없이 RT-PCR로 확인된 모든 인플루엔자 A형 및/또는 B형 질환을 예방하는 데 효과적임을 입증하였다(백신 효능 49.8% (97.5% 신뢰구간의 하한: 41.8%, 즉, 사전 지정된 성공 기준인 하한> 15%를 초과) (표5 참조)

표 5. 6-35개월 소아에게서 유병률 및 백신 유효성(유효성에 대한 계획서 순응 코호트- time to event)

	플루아릭스테트라			**대조군[1]**			**백신유효성**	
	N[2]	**n[3]**	**유 병 률 (n/N) (%)**	**N[2]**	**n[3]**	**유병률 (%)**	**%**	**CI**
모든 중증도의 인플루엔자[6]								
RT-PCR 확인	5707	344	6.03	5697	662	11.62	49.8	41.8; 56.8[4]
배양 확인	5707	303	5.31	5697	602	10.57	51.2	44.1; 57.6[5]
백신 항원과 일치하는, 배양 확인	5707	88	1.54	5697	216	3.79	60.1	49.1; 69.0[5]
중등증에서 중증 인플루엔자[7]								
RT-PCR 확인	5707	90	1.58	5697	242	4.25	63.2	51.8; 72.3[4]
배양 확인	5707	79	1.38	5697	216	3.79	63.8	53.4; 72.2[5]
백신 항원과 일치하는, 배양 확인	5707	20	0.35	5697	88	1.54	77.6	64.3; 86.6[5]
하기도질환이 있는, RT-PCR 확인	5707	28	0.49	5697	61	1.07	54.0	28.9; 71.0[5]
급성중이염이 있는, RT-PCR 확인	5707	12	0.21	5697	28	0.49	56.6	16.7; 78.8[5]

[1]소아는 연령에 해당하는 비인플루엔자 대조 백신을 투여받음

[2]사건 발생 시점 기준 유효성에 대한 계획서 순응 코호트에 포함된 시험 대상자 수. 이 코호트에 포함된 시험 대상자는 모든 적격 기준을 충족하고, 유효성에 대해 추적되었으며, 끝까지 시험 계획서를 준수함.

[3]보고 기간 동안 적어도 한 건 이상의 사례를 보고한 시험 대상자 수

[4]양측 97.5% 신뢰구간

[5]양측 95% 신뢰구간

[6]모든 중증도의 인플루엔자 질환은 인플루엔자 유사 질환(즉, ≥ 38° C의 발열과 다음 중 하나를 동반: 기침, 콧물, 코막힘, 또는 호흡 곤란) 또는 인플루엔자 바이러스 감염의 결과[급성 중이염 또는 하기도 질환]으로 정의됨

[7]중등증에서 중증 인플루엔자는 모든 인플루엔자 질환의 하위집합으로, 다음 중 하나를 동반함: > 39° C의 발열, 의사 진단 급성 중이염, 의사 진단 하기도 감염, 의사 진단 심각한 폐외

합병증(extra-pulmonary complications), 중환자실 입원, 또는 8시간 이상의 산소 보충 치료

18세 이상의 성인에서의 유효성

이 백신의 유효성은 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험(Fluarix-US-006)에서 평가되었다. 이 시험은 7,652명의 시험 대상자(이 백신: N=5,103 및 위약: N=2,549)에 대해 백신 항원과 일치하는 바이러스주에 대해 배양 확인된 인플루엔자 A형 및/또는 B형을 예방하기 위한 유효성을 평가했다. 이 시험에서 일치하는 바이러스주에 대해 66.9%(95% CI: 52%; 77%)의 백신 유효성을, 일치하지 않거나 확인되지 않은 인플루엔자 바이러스에 대해 61.6%(96% CI: 46%; 73%)의 백신 유효성을 나타냈다.

* 시험 대상자들은 배양으로 확인한 인플루엔자 유사질환으로 유효성을 평가하였다. 인플루엔자 유사 질환은 적어도 하나의 전신 증상(열 ≥ 37.8° C 및/또는 근육통)과 적어도 하나의 호흡기 증상(기침 및/또는 인후통)으로 정의된다.

② 면역원성

플루아릭스테트라의 면역원성은 마지막 접종 후 28일(소아) 또는 21일(성인)에게 측정한 HI 항체 역가의 기하 평균(GMT) 및 HI 혈청전환율 (역가의 4배 상승 또는 감지할 수 없는 상태 [<10]에서 ≥ 40 이상의 역가로 상승)로 평가되었다.

6-35개월 소아에서의 면역원성

D-QIV-004에서 1,332명의 소아에 대해 시험이 진행되었다. (플루아릭스테트라 투여군 753명, 대조군 579명)

표 6. 소아(6-35개월)에서의 접종 후 GMT 및 혈청전환율 (계획서 순응 코호트)

	플루아릭스테트라		대조군[3]	
	N[1]= 750-753	N[2]= 742-746	N[1]= 578-579	N[2]= 566-568
	GMT[4] (95% CI)	혈청전환율[4] (95% CI)	GMT[4] (95% CI)	혈청전환율[4] (95% CI)
A/H1N1	165.3 (148.6; 183.8)	80.2% (77.2; 83.0)	12.6 (11.1; 14.3)	3.5% (2.2; 5.4)
A/H3N2	132.1 (119.1; 146.5)	68.8% (65.3; 72.1)	14.7 (12.9; 16.7)	4.2% (2.7; 6.2)
B (Victoria)	92.6 (82.3; 104.1)	69.3% (65.8; 72.6)	9.2 (8.4; 10.1)	0.9% (0.3; 2.0)
B (Yamagata)	121.4 (110.1; 133.8)	81.2% (78.2; 84.0)	7.6 (7.0; 8.3)	2.3% (1.2; 3.9)

[1]접종 후 결과가 있는 시험 대상자 수 (GMT 기준)

[2]접종 전, 후 결과가 모두 있는 시험 대상자 수 (혈청전환율 기준)

[3]비-인플루엔자 백신 대조군

[4] 면역원성하위코호트의결과

3세 이상 18세 미만 소아에서의 면역원성

제3상, 이중 눈가림 임상 시험(D-QIV-003)에서, 소아들은 이 백신(N=818) 또는 플루아릭스테트

라(N=791)를 1회 또는 2회(인플루엔자 백신 접종 이력에 따라) 무작위로 투여 받았다. 이 백신과 플루아릭스테트라가 유도한 면역 반응은 표 7에 보고되었다.

표 7. 3세 이상 18세 미만 소아에서의 접종 후 GMT 및 혈정전환율(계획서 순응 코호트)

	플루아릭스[3]		플루아릭스테트라	
	N[1]= 818	N[2]=818	N[1]= 791	N[2]=790
	GMT (95% CI)	혈청전환율 (95% CI)	GMT (95% CI)	혈청전환율 (95% CI)
A/H1N1	433.2 (401.0; 468.0)	89.9% (87.6; 91.8)	386.2 (357.3; 417.4)	91.4% (89.2; 93.3)
A/H3N2	227.3 (213.3; 242.3)	70.7% (67.4; 73.8)	228.8 (215.0; 243.4)	72.3% (69.0; 75.4)
B (Victoria)	245.6 (229.2; 263.2)	68.5% (65.2; 71.6)	244.2 (227.5; 262.1)	70.0% (66.7; 73.2)
B (Yamagata)	224.7 (207.9; 242.9)	37.0% (33.7; 40.5)	569.6 (533.6; 608.1)	72.5% (69.3; 75.6)

[1]접종 후 결과가 있는 시험 대상자 수(GMT 기준)

[2]접종 전, 후 결과가 모두 있는 시험 대상자 수 (혈청전환율 기준)

[3]B (Yamagata) 바이러스주는 이 백신에는 포함되지 않음

성인(18세 이상)에서의 면역원성

무작위 배정, 부분 눈가림 제3상 임상시험(D-QIV-008)에서 성인 약 600명은 이 백신을 1회 접종 받고, 약 1800명은 플루아릭스테트라를 1회 접종을 받았다. 이 백신과 플루아릭스테트라가 유도한 면역 반응은 표 8에 보고되었다.

표 8. 18세 이상의 성인에서의 접종 후 GMT 및 혈정전환율(계획서 순응 코호트)

	플루아릭스[3]		플루아릭스테트라	
	N[1] = 608	N[2]= 605	N[1]= 1,809	N[2]= 1,801
	GMT (95% CI)	혈청 전환율 (95% CI)	GMT (95% CI)	혈청 전환율 (95% CI)
A/H1N1	218.4 (194.2; 245.6)	77.2% (73.6; 80.5)	201.1 (188.1; 215.1)	77.5% (75.5; 79.4)
A/H3N2	298.2 (268.4; 331.3)	65.8% (61.9; 69.6)	314.7 (296.8; 333.6)	71.5% (69.3; 73.5)
B (Victoria)	393.8 (362.7; 427.6)	55.4% (51.3; 59.4)	404.6 (386.6; 423.4)	58.1% (55.8; 60.4)
B (Yamagata)	386.6 (351.5; 425.3)	45.6% (41.6; 49.7)	601.8 (573.3; 631.6)	61.7% (59.5; 64.0)

[1]접종 후 결과가 있는 시험 대상자 수(GMT 기준)

[2]접종 전, 후 결과가 모두 있는 시험 대상자 수 (혈청전환율 기준)

[3]B (Yamagata) 바이러스주는 이 백신에는 포함되지 않음

③ 동시 접종

폐렴구균 백신과의 동시 접종

인플루엔자 및 폐렴구균 질환의 합병증 위험이 있는 50세 이상 성인 356명을 대상으로 진행된 D-QIV-010 임상시험에서 플루아릭스테트라와 프로디악스-23(Pneumovax 23, 23가 폐렴구균 다당류 백신(PPSV23))을 동시 투여하거나 따로 투여했다. 플루아릭스테트라의 4가지 바이러스주와 PPSV23의 6가지 폐렴구균 혈청형(1, 3, 4, 7F, 14, 19A)에 대한 면역 반응은 두 시험군 간 비열등성이 입증되었다. 여섯 가지 추가 폐렴구균 백신 혈청형(5, 6B, 9V, 18C, 19F, 23F)에 대한 기술적 분석에 따르면, 그룹 간 면역 반응은 유사하였다. 이 혈청형들에 대한 혈청 방어 항체 수준을 획득한 대상자 비율은 따로 투여한 그룹에서는 91.7% ~ 100%, 동시 투여 그룹에서는 90.7% ~ 100% 이었다

면역증강제가 포함된 대상포진 백신(Herpes Zoster Vaccine (싱그릭스)와의 병용투여

50세 이상 828명 성인을 대상으로 진행된 Zoster-004 임상시험에서 첫 번째 접종 시 싱그릭스를 플루아릭스테트라와 동시 투여(N=413)하거나 따로 플루아릭스테트라만 먼저 투여(N=415)한 후 두 달 간격으로 싱그릭스를 총 2회 접종하도록 무작위 배정하였다. 각 백신에 대한 항체 반응은 동시 투여와 따로 투여한 군 모두 유사하였다. 또한, 플루아릭스테트라에 포함된 네 가지 바이러스주에 대해 동시 투여와 따로 투여한 군 간의 면역학적 비열등성이 HI 항체 GMT 측면에서 입증되었다.

2) 비임상 정보

비임상 시험에서의 결과는 일반적인 안전성 연구를 바탕으로 인간에게 특별한 위험을 나타내지 않는다. 이 백신을 사용한 생식 및 발달 연구에서는 여성의 생식력, 임신, 또는 배아, 태아나 자손의 발달에 이 백신과 관련된 영향이 나타나지 않았다.

○ 제조원

구분	제조원	소재지
수입(수입자)	(주)글락소스미스클라인	서울특별시 용산구 한강대로 92
일부공정위탁제조(제조의뢰자)	GlaxoSmithKline Biologicals, Branch of SmithKline Beecham Pharma GmbH & Co. KG	Zirkusstrasse 40, 01069 Dresden
일부공정위탁제조(제조자)	GlaxoSmithKline Biologicals S.A.	Parc de la Noire Epine, Avenue Fleming, 20, 1300 Wavre

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건

○ 해당사항 없음

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성, 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	'24.10.04.	'24.10.04.	'24.10.04	'24.10.07.	-
보완요청 일자	(1차) '25.01.20. (2차) '25.04.02.	(1차) '25.01.15. (2차) '25.04.02.	-	-	-
보완접수 일자	(1차) '25.2.14.	(1차) '25.02.17.	-	-	-
최종처리 일자	'25.04.22.	'25.04.18.	'25.03.13.	'24.12.10.	-

[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	9
				가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
제출자료	제출자료의 범위는 개개 의약품의 특성에 따라 판단한다.																	
제출여부	○	○	○	○	○	×	×	○	×	○	○	×	×	○	×	○	○	×
면제사유	▪ 제4조 다목(유전독성시험자료) 및 라목(발암성시험자료)은 WHO 가이드라인(2005) 및 제품 사용범위 등에 따라 제출이 필요하지 아니하여 면제(신청 제품은 면역증강제를 포함하지 않음) ▪ 제4조 바목(국소독성)은 단회 및 반복독성시험에 관한 자료로 갈음 ▪ 제5조 다목(흡수,분포,대사및배설시험자료) 및 라목(기타 약리작용)은 WHO 가이드라인(2005) 및 새로운 제형, 면역증강제 등을 사용한 것이 아니므로 불필요 ▪ 제6조 나목의 가교자료는 신약이 아니므로 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)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 '인플루엔자 질환의 예방'을 적응증으로 하는 예방백신으로 2002년 허가되었다가 2018년 3가의 공급중단 및 4가 백신의 허가로 자진취하한 제품으로 2024년 WHO 등 3가 백신 균주 제안 등에 의해 다시 재허가신청한 제품임
- 국내에서 2014년에 허가된 4가 백신(플루아릭스테트라프리필드시린지)과 동일한 제조소에서 유사하게 제조하는 3가 인플루엔자 백신임
- 제출된 비임상시험자료는 3가 백신제제에 대한 단회투여독성시험, 반복투여독성시험, 생식발생독성시험, 효력시험 및 안전성약리시험 자료가 제출되었으며 최초 허가시에도 제출한 자료로 인정가능함. 공격접종 시험은 미제출되었으나, 기허가되어 10년이상 판매되었던 실적 등 사람에 대한 자료가 축적되어 있다는 점 등을 고려하여 인정가능함
- 2002년 허가당시 27건의 성인(22,000명) 및 1건의 소아(2,000명)의 임상으로부터 통합 분석한 안전성 정보를 제출하여 이를 근거로 허가가 승인되었음. 재신청 시에는 추가된 임상자료(성인 2건, 소아 5건 및 2건의 병용투여 시험))를 재 통합분석하여 신청하였음
- 18세-64세 성인에서의 유효성(Fluarix US-006)을 입증하였으며, 65세 포함 18세이상 성인에서 D-QIV와의 면역원성(D-QIV-008(3상) 결과(HI GMT 및 혈청전환율)를 비교하여 비열등함을 입증하였음. 3-17세 소아에 대한 임상시험으로 D-QIV와의 면역원성(D-QIV-003(3상)) 결과를 비교하여 서로 비열등함을 입증하였으며, 6-35개월 소아에 대한 임상시험(D-QIV-004, 0.5ml)으로 유효성 및 면역원성을 입증하였음.
- 또한 4가 백신으로 수행한 폐렴구균 백신(D-QIV-010) 및 대상포진 백신(Z0STER-004)과의 병용투여 임상시험을 제출하였음
- 제출한 자료를 종합적으로 고려하였을 때, 6개월 이상의 소아 및 성인의 신청 용법·용량 및 효능·효과는 타당함.

[약어 및 정의]

- CSI : Critical Safety Information : 핵심 안전성 자료
- Flulaval(Flu-Q-TIV) : 캐나다 퀘벡주 라발에서 제조한 GSK의 인플루엔자 3가 백신
- GMT : Geometric Mean Titer 기하 평균 역가
- HA : Hemagglutinin 헤마글루티닌
- HAI : Hemagglutination Inhibition 혈구응집억제
- QIV(Flu-D-QIV) : Quadrivalent inactivated influenza virus Vaccine 4가 불활화 인플루엔자 바이러스 백신 (Fluarix Tetra)
- SAE : Serious Adverse Event 중대한 이상사례
- TIV(Flu-D-TIV) : Trivalent inactivated influenza virus Vaccine 3가 불활화 인플루엔자 바이러스 백신(Fluarix)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 플루아릭스프리필드시린지(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 만 9세 미만의 소아의 경우에는 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

- 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, H3N2와 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, 판매되었다. 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 계통 항원을 포함시키는 것은 더 이상 권장되지 않으며, 가능한 한 빨리 이성분을 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 EU, 미국 및 전 세계 100개 이상의 국가에 등록되었으며, 전세계적으로 시판되었다(1991년 독일에서 최초로 시판됨). 이후 GSK는 WHO의 권고에 따라, B/Yamagata 계통의 출현에 대응하기 위해 독일 드레스덴 시설에서 제조한 계절성 4가 인플루엔자 분할 백신(Flu D-QIV 또는 플루아릭스 테트라)을 개발했다. Flu D-QIV는 2012년 12월 14일 미국에서 최초로 승인되었으며, 2013년 3월 4일부터 여러 EU 회원국에서도 승인되었다. 당시 GSK는 3가 백신의 허가를 취소하기로 결정했고 2021년 2월에 유럽에서 마지막 허가가 취소되었다.
- WHO의 권고에 따라, 재신청하는 GSK의 3가 인플루엔자 분할 백신에는 두 가지 인플루엔자 A 균주(H1N1 및 H3N2 아형 각 1종)와 한 가지 인플루엔자 B 균주(B/Victoria 계통)가 포함되어 있다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 3가 인플루엔자 백신은 백신에 포함된 인플루엔자 바이러스 균주 3개(A형아형 2개와 B형 1개)에 대한 능동 면역화를 제공한다. 3가 인플루엔자백신은 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 면역 기간 및 인플루엔자 바이러스의 순환 균주가 해마다 달라진다는 점을 감안할 때 매년 인플루엔자 백신 접종이 권장된다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 임상시험에서 백신과 연관된 사망은 보고되지 않았음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- '플루아릭스프리필드시린지'는 2002.01.24.에 허가되었다가 2018.12.28.일에 수입중단으로 자진취하 하였음. 2008년 재심사 완료하였음.

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 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

□ 성상 ■ 확인시험(뉴라미니데이즈) 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (□ 유연물질 □ 잔류용매시험 □ 중금속 □ 기타)
□ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험(계면활성제(데옥시콜린산나트륨)함량시험, 알파-토코페롤 하이드로젠 숙시네이트 함량시험, 뉴라미니데이즈확인시험, 불활화시험) ■ 정량법(헤마글루티닌) □ 표준품/시약・시액

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 염화나트륨, 인산이수소칼륨, 염화칼륨, 염화마그네슘육수화물, 인산수소이나트륨십이수화물, 알파-토코페롤 하이드로젠 숙시네이트, 폴리소르베이트80, 옥토시놀10, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (□ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 (헤마글루티닌) □ 표준품/시약·시액
제제시험 □ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 ■ 무균시험 □ 미생물한도시험 ■ 불용성미립자시험 ■ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 ■ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	2 ~ 8 ℃	플라스틱백(EVA)	적합
가속/가혹	28 ~ 32 ℃		

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	2 ~ 8 ℃	프리필드시린지/유리	적합
가속	30 ± 2 ℃		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청품목의 저장방법에 대한 신청사항

  - 밀봉용기, 냉장(2~8℃), 차광보관, 제조일로부터 12개월

- 외국의 CPP, 의약품집 등 공인된 자료에 수재 된 사항

  - 미국 허가: 2005.08.31.

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

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

4. 독성에 관한 자료

- 신청 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 evaluation of vaccine, WHO TRS No. 927, 2005]에 따라, 백신의 경우 일반적으로 유전독성 및 발암성시험을 요구하지 않으며, 근육주사용이므로 안점막 자극시험은 요구하지 않음

4.1. 독성시험자료 개요

- 제출된 단회 투여 독성시험은 다른 후보백신의 단회 독성시험의 대조군으로 3가백신(Fluarix, Flu D-TIV)를 사용한 결과를 제출하였으며, 대조군인 Fluarix의 결과를 평가하였다.
- 반복투여 독성시험의 경우, 다른 후보백신의 반복 독성시험의 대조군으로 3가백신(Fluarix, Flu D-TIV)을 사용한 결과(#1620/008)와 단가원액 제조공정을 통합한 조화된 제조공정(HP)로 생산된 Flu D-QIV로 수행된 GLP 비임상 반복투여 독성 시험(#TNO V20434)이 제출되었다.
- 생식·발생 독성시험은 3가백신(#GVB0009/064374) 및 4가백신(#HEY0007)으로 수행한 결과를 제출하였다.

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여기간	시험약	GLP 준수	결과
단회투여 독성시험 (국소내성)	토끼	근육	-	Flu D-TIV (대조백신으로 시험)	○	#1620/009 #1990/795 #2990/114 · 결과 : 접종부위에 경미한 부종 및 홍반이 나타났으며, 다른 임상적 징후는 관찰되지 않았다.
반복투여 독성시험	토끼	근육	1회/3주 (총 2 회)/ 1회/2주 (총 3 회) 회복기간 4주	Flu D-TIV (대조백신으로 시험) /Flu D-QIV	○	<3가> #1620/008 <4가> #TNO V20434 · 결과 : 시험 조건하에서 NZW 토끼에서 2회 및 3회 근육 투여한 Fluarix 및 Fluarix Tetra는 국소 및 전신 독성 증거가 없으며 내약성이 양호함.
생식발생 독성시험	랫드	근육	교미 전 후 총 5회 또는 7회	Flu D-TIV / Flu D-QIV	○	<3가> #GVB0009/064374 <4가> #HLS HEY0007 · 결과 : Fluarix 및 Fluarix Tetra는 모체독성을 유발하거나 암컷의 교미 능력이나 생식 능력 배아-태아 생존, 성장 또는 발달 또는 생후 제25일까지 새끼의 출생 전후 생존, 성장 또는 발달에 부정적인 영향을 미치지 않는 것으로 판단됨

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정에 따라 독성시험자료 요건으로, 다른 후보백신의 Flu D-TIV를 대조군으로 수행한 GLP 단회투여 독성시험 3건, 대조군으로 수행된 Flu D-TIV 및 Flu D-QIV에 대한 반복투여 독성시험자료 2건 및 3가 및 4가 백신으로 수행한 생식발생 독성시험자료 2건을 검토하였으며, Flu D-TIV와 Flu D-QIV 검토 결과 타당함
- Flu D-QIV(HP)와 Flu D-TIV(HP)는 동일한 제조 공정이 사용되었으므로, Flu D-QIV(HP)로 생성된 자료는 Flu D-TIV(HP)와 관련된 것으로 간주됨. 또한 D-QIV는 D-TIV보다 B형 1가지를 더 포함한 백신으로 더 많은 함량(60㎍ vs 45㎍)을 함유하고 있음. 이를 감안하여 D-QIV로 제출한 자료에서 독성학적 변화가 없었으므로 D-TIV에 대한 독성이 없음을 보여준 자료로 타당하다고 판단됨
- 토끼를 이용한 근육투여 단회 독성(국소내성), 2회 또는 3회 반복투여독성시험 및 랫드를 이용한 총 5회 또는 7회 투여 생식·발생독성시험에서 D-TIV 및 D-QIV 근육투여에 따른 독성학적 변화를 확인할 수 없었음
- 신청 제품 Fluarix는 이전에 기허가되고, 같은 제조공정으로 제조된 4가 백신이 유통되고 있는 제품으로 사람을 대상으로 한 안전성 정보가 많이 축적되어 있으므로 이러한 부분을 고려하여 재허가를 위한 추가 비임상시험 수행은 불필요하다고 판단하였으며. 해당 백신과 유사하게 제조되는 최근의 4가 백신의 비임상자료가 뒷받침 될 수 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, 동 품목은 이미 국내 허가된 QIV(플루아릭스테트라프리필드시린지)와 동일 제조지, 동일 투여경로를 사용하는 백신으로 두 번째 B strain만 제외된 인플루엔자 백신이므로 분포 및 배설에 관한 시험자료는 요구하지 않음

5.1. 약리작용시험 개요

- 해당 의약품은 이전 유럽에서 허가되었으나, 판매 중단으로 품목취하 하였고, 이에 다시 재신청 후 승인됨(독일, 2025.02.), 미국은 2024-2025 인플루엔자 균주로 허가변경되어 판매중임(2024.03.)
- 독일에 허가 재신청 당시 제출한 자료를 확인하는 GSK에서 공증한 자료를 제출하였음
- 면역원성 시험은 신청백신(Flu D-TIV)으로 수행한 제조공정 변경 전후의 HI 결과를 평가하는 자료를 제출하였음
- 안전성 약리시험은 4가 백신(Flu D-QIV)의 대조군으로 Flu D-TIV를 사용한 심혈관 및 호흡기계에 대한 결과를 제출하였음

5.2. 효력시험 및 안전성약리시험

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	시험약 및 용량	결과
면역원성	마우스 (Balb/c)	근육	1회 (비강내 감작 후)	Flu D-TIV 0.03, 0.3, 3㎍ HA/균주	#20130267 : HP(제조공정 변경 후) 생산 백신과 LP(변경 전) 생산 백신 접종 후 HI의 비열등성(H1N1 : 0.637, H3N2 : 0.622, B형 : 0.549)(95% CI 하한 >0.5)을 확인
안전성 약리시험	랫드	근육	1회	Flu D-TIV/ Flu D-QIV 4.5㎍ 및 6㎍ HA/균주/0.2㎖	4가(Flu D-QIV) # BVR 697/052004 : 대조군(D-TIV)과 비교시 시험군(D-QIV)의 근육투여는 심혈관 및 호흡 매개변수에 백신관련 효과를 나타내지 않았다. 두군 모두 정상범위내였다.

5.3. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 미제출(새로운 면역증강제를 포함하지 않음)

5.4. 약리에 대한 심사자 의견

- 효력시험으로 마우스에서 비강 감작 후, D-TIV 1회 근육투여 시, 면역반응 유도하고 공정 전후가 비열등한지를 확인한 자료를 제출하였으며, 랫드에서 심혈관 및 호흡계에서의 D-QIV 및 D-TIV의 영향이 없음을 확인하는 자료를 제출하였음. 제출자료는 검토 결과 타당함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 자료제출 증명서 및 제조판매증명서 제출(독일)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 18세 이상의 성인을 대상으로 수행한 29건의 임상시험(D-QIV의 대조군 임상 2건 포함) 과 6개월-17세의 소아를 대상으로 수행한 6건의 임상시험(D-QIV의 대조군 임상 4건 포함) 자료를 통합 분석하여 신청하였음.
- 그 외 병용투여에 대한 임상 2건과 임산부에서의 안전성에 대한 레지스트리 자료도 제출하였음

6.3. 생물약제학시험

- 백신의 경우, 일반적으로 약동학 시험(생체이용률 및 생물학적 동등성 시험 포함)은 요구되지 않음.
- 회사는 관련 시험법(HAI, MN, RT-PCR, 병용약물의 면역원성 평가 등)의 SOP 및 밸리데이션 자료 요약본을 제출하였음.

6.4. 임상약리시험

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

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 유효성 개요 : 18세~64세 성인에서의 D-TIV의 유효성(Fluarix US-006)을 입증하였으며, 65세 이상을 포함한 18세 이상 성인에서 4가백신(D-QIV)과의 면역원성 결과(HI GMT 및 혈청전환율)를 비교하여 비열등함을 입증하였다(D-QIV-008). 3-17세 소아에 대한 임상시험으로 D-QIV와의 면역원성 결과를 비교하여 서로 비열등함을 입증하였으며(D-QIV-003), 6-35개월 소아에 대한 임상시험으로 유효성 및 면역원성을 입증하였다(D-QIV-004). 또한 4가 백신으로 수행한 폐렴구균 백신(D-QIV-010) 및 대상포진 백신(Z0STER-004)과의 병용투여 임상시험도 제출하였음
- 안전성 개요 : 18세 이상의 성인 24,553명을 대상으로 수행한 다수의 임상시험과 6개월-17세의 소아 8,615명을 대상으로 수행한 여러 임상시험의 안전성 자료를 통합 분석하여 제출함

		시험번호	국가	목적	대상자수 시험군: Fluarix	대상
유효성	성인	Fluarix US-006	체코, 핀란드	유효성	시험군 : 5103 대조군 : 2549	18-64세
		Flu D-QIV-008	미국, 독일, 루마니아, 스페인, 한국 대만	면역원성	시험군 : 1620 대조군 : 2549	18세 이상
	소아	Flu D-QIV-003	미국, 독일, 체코 등	면역원성	시험군 : 1823	3-17세

					대조군 : 1192	
		Flu D-QIV-004	벨기에, 체코, 폴란드, 스페인, 영국, 터키, 필리핀, 태국 등	유효성	시험군 : 6012 대조군 : 6006	6-35개월
안전성	이 백신(D-TIV) 28개 임상 (성인 27개, 소아 1개)			안전성	성인 : 22828 소아 : 2115	6개월 이상
	성인 2개 D-QIV 임상			안전성	시험군 : 1725	18세 이상
	소아 5개 (D-QIV 4개, D-TIV 1개)			안전성	시험군 : 6500	6개월-17세

6.5.2. 유효성 핵심임상시험(Pivotal studies)

6.5.2.1 Fluarix US-006 (4상) 18-64세 성인의 유효성

1) 시험개요

- 성인에서 GSK Biologicals의 계절성 인플루엔자 백신(Fluarix)을 근육내 투여하여 유효성을 입증한 무작위배정 이중맹검 위약대조 다국가 다기관 제4상 연구
- (시험기관) 체코, 핀란드 15개 기관
- (시험기간) 2006.09.25.~2007.06.07

2) 시험목적 및 주요 평가변수

- (1차 목적): 백신과 항원적으로 일치하는 바이러스주에 대해 배양으로 확인된 인플루엔자 A형 및/또는 B형 증례를 예방하는데 있어 Fluarix의 유효성을 위약군과 비교하여 증명한다.
- (2차 목적): 피험자 하위군에서 백신접종 약 21일 후 Fluarix의 면역원성 (GMT, MGI, 혈청전환율(SCR), 혈청방어율(SPR))을 평가한다.

3) 목표 시험대상자 수

	전체	Fluarix 로트 1	Fluarix 로트 2	위약
예정 피험자수	7,632	2,544	2,544	2,544
등록 피험자수	7,652	2,533	2,550	2,549

4) 인구학적 정보

- 유효성에 대한 총 접종 코호트에서, Fluarix군과 위약군의 인구학적 프로파일은 평균 연령, 성별, 인종 분포 면에서 동등하였다.
- 두 군에서의 평균 연령은 40.0세 및 39.7세였고, 각 군에서 피험자의 다수 (60%)가 여성이었으며 모집단은 주로 백인-코카시안 (99.9%)이었다.

5) 유효성(면역원성) 평가방법

- (1차 평가변수)

・백신과 항원적으로 일치하는 바이러스주에 대해 배양으로 확인된 인플루엔자 A형 및/또는 B형의 발생

: ILI는 하나 이상의 전신 증상 [발열 (구강체온 ≥37.8℃) 및 또는 근육통 (광범위한 근육 통증)] 및 하나 이상의 호흡기 증상 [기침 및/또는 인후통]으로 정의하였으며, ILI 이 발생하면 바이러스 검체를 채취하였다.

- (2차 평가변수)

・모든 인플루엔자 바이러스주에 대해 배양으로 확인된 인플루엔자 A형 및/또는 B형의 발생

- (2차 평가변수)

・제0일 및 제21일에 피험자 하위군에서 3종의 백신 인플루엔자 바이러스주 각각에 대해 적혈구응집 억제(HAI) 시험법으로 측정한 항체 역가 등(GMT, MGI, 혈청전환율(SCR), 혈청방어율(SPR))을 평가한다.

* SCR: 백신접종 전 역가 <1:10에서 백신접종 후 역가가 ≥1:40로 된 피험자 또는 접종 전 역가 ≥1:10에서 접종 후 4배 이상

역가가 증가한 피험자의 백분율로 정의함.
** SPR: 방어를 나타낸다고 일반적으로 인정되는 ≥1:40의 혈청 HI 역가를 나타낸 접종자의 백분율로 정의함.
*** MGI: 백신접종 후 HI 역가의 역수 대 제0일의 HI 역가의 역수의 피험자내 비율의 기하학적 평균으로 정의함.

6) 유효성(면역원성) 평가결과

① 증례 개요

- 7,652명 대상자 중 145명의 피험자가 배양으로 확인된 인플루엔자 A형 및/또는 B형의 ILI을 나타내었다 (Fluarix군 63명 (1.2%), 위약군 82명 (3.2%).
- 배양으로 확인된 ILI 증례에서 얻은 바이러스 분리물의 특성에서는, 대부분이 인플루엔자 A/H3N2이며 대부분 백신 바이러스주와 일치하는 유형인 것으로 나타났다.
- 백신과 항원적으로 일치하는 바이러스주에 대해 배양으로 확인된 인플루엔자 A형 및/또는 B형에 대한 백신 유효성에 있어 신뢰구간의 하한이 35%를 넘으면 1차 목적이 충족된 것으로 하였다.

② 유효성 및 면역원성 결과

- 백신 항원과 일치하는 바이러스주에 대해 배양 확인된 ILI 증례는 이 백신 접종자 5,103명 중 49명이었으며, 위약군 2,549명중 74명으로 바이러스 감염율(공격율)이 각각 1.0%, 2.9% 이었다.
- 위약군에서의 바이러스 감염율 2.9%는 표본크기 추정을 기초한 2%의 공격률과 일치하였다.
- Fluarix군에서는 더 낮은 공격률로 인해 통계적으로 유의적인 백신 유효성 추정치 66.9%를 나타내었다. 백신 유효성에 대한 신뢰구간의 하한(51.9%)이 35%를 넘었으므로, 연구의 1차 목적은 충족되었다.
- 2차 평가변수로 모든 바이러스주(백신항원의 일치여부와 관계없이)에 대한 백신 유효성 추정치는 61.6%(96% CI: 46%, 73%)를 나타내었다.
- 2차 평가변수로 면역원성을 확인한 결과, 백신접종 전에는 HAI GMT가 두 군에서 유사하였으나, 접종 후 Fluarix군에서는 GMT가 H1N1, H3N2, B 백신 바이러스주에 대해 각각 20배, 12배, 16배 증가한 반면, 위약군에서는 GMT의 증가가 관찰되지 않았다.
- Fluarix의 HAI 반응은 혈청전환율, MGI, 혈청방어율면에서 CHMP 및 FDA 허용기준을 만족하였다
  * CHMP 기준 : 혈청전환율(>40%), MGI(>2.5), 혈청방어율(>70%)
  ** FDA 기준 : 혈청전환율(95% CI 하한: >40%), 혈청방어율(95% CI 하한: >70%)

백신과 항원적으로 일치하는 바이러스주에 대한 공격률 및 배양으로 확인된 인플루엔자 A형 및/또는 B형에 대한 백신 유효성 (총 접종 코호트)

				VE (95% CI)			
그룹	N	n	%	%	LL	UL	P-value[a]
Fluarix	5103	49	1.0	66.9	51.9	77.4	<0.001
Placebo	2549	74	2.9	-	-	-	-
n = 1건 이상의 증례를 보고한 대상자 수, a = 양측 Fisher Exact test							

6.5.2.2 D-QIV-008 (3상) 18세 이상 성인에서의 면역원성(4가 임상)

1) 시험개요

- 성인에서 계절성 인플루엔자 백신 GSK2321138A의 면역원성 및 안전성을 연구한 부분 눈가림 연구
- (시험기관) 독일, 루마니아, 스페인, 한국, 대만, 미국 (6개국)
- (시험기간) 2010.10.04.~2011.06.06

2) 시험목적 및 주요 평가변수

- (1차 목적):

· 3가 인플루엔자 백신[TIV-1(Fluarix) 및 TIV-2(Yamagata lineage B형 포함]에 포함된 3종의 바이러스주에 대해 HI 항체 GMT 및 혈청전환율(SCR) 면에서 D-QIV 백신의 TIV-1(Fluarix) 및 TIV-2 대비 면역학적 비열등성을 평가한다.

* 비열등성 결론 기준

TIV-1(Fluarix) 및 TIV-2에 포함된 각 바이러스주에 대해 TIV-1 또는 TIV-2 대 D-QIV 백신의 GMT 비율에 대한 양측 95% 신뢰구간(CI) 상한이 1.5를 넘지 않고, SCR 차이 (TIV-1 또는 TIV-2 - D-QIV)에 대한 양측 점근(asymtotic) 표준화 95% 신뢰구간 (CI) 상한이 10%를 넘지 않는 경우에 GMT 및 SCR 면에서 비열등성이 입증되는 것으로 한다.

- (2차 목적):

· 전체 및 각 연령 계층에서 D-QIV, TIV-1, TIV-2의 면역원성을 제0, 21일의 GMT 및 제21일의 혈청방어율(SPR), SCR 및 평균 기하학적 증가량(MGI)의 면에서 기술한다.

3) 목표 시험대상자 수

- 예정 피험자수: 4,600명 (각 D-QIV군과 TIV-1군 1,000명, TIV-2군 600명, 18-64세 : 65세이상 = 1 : 1)
- 등록 피험자수: 4,659명

4) 인구학적 정보

- 평균 연령은 D-QIV군에서 57.9세였고 TIV-1 및 TIV-2 군에서는 모두 58.1세였다.
- 전체적으로 피험자의 56.6%가 여성이었고 43.4%가 남성이었다. 모집단은 주로 백인-코카시안 (68.5%)이거나 아시아인 (26.3%)이었다
- 각 군에서 피험자의 약 80%가 이전 시즌에 계절성 인플루엔자 백신을 한 번 이상 접종받았다. 각 군의 피험자 약 70%가 2009-2010 계절성 인플루엔자 백신을 접종받았다.

5) 면역원성 평가방법

- (1차 평가변수)

· HI 항체에 대한 체액성 면역반응

· 4종의 백신 바이러스주에 대한 혈청 HI 항체 역가를 사용하여 다음을 산출하고, HI 항체 GMT 및 혈청전환율 (SCR) 면에서 D-QIV 백신의 TIV-1(Fluarix) 및 TIV-2 대비 면역학적 비열등성을 평가한다.

· 제0일 및 제21일의 GMT

· 제21일의 SCR*

* SCR: 백신접종 전 역가 <1:10에서 백신접종 후 역가가 ≥1:40로 된 피험자 또는 접종 전 역가 ≥1:10에서 접종 후 4배 이상 역가가 증가한 피험자의 백분율로 정의함.

6) 면역원성 평가결과

- (1차 평가결과)

각 TIV 백신에 함유된 3종의 바이러스주에 대한 D-QIV의 TIV 대비 면역학적 비열등성 충족

< GMT 비율 : 기준 ≤ 1.5 >

· TIV(TIV-1과 TIV-2 종합) 대 D-QIV의 보정 GMT 비율에 대한 양측 95% CI의 상한은 H1N1에 대해 1.18이고 H3N2에 대해 1.07로, 1.5를 넘지 않았다.

· B/Brisbane/60/2008(Victoria 계통) 바이러스주에 있어서는 TIV-1 대 D-QIV의 보정 GMT 비율에 대한 양측 95% CI의 상한이 1.07로서 1.5를 넘지 않았다.

· B/Brisbane/3/2007(Yamagata 계통) 바이러스주에 있어서는 TIV-2 대 D-QIV의 보정 GMT 비율에 대한 양측 95% CI의 상한이 1.07로서 1.5를 넘지 않았다.

< SCR 차이 : 기준 ≤ 10% >

· TIV(TIV-1과 TIV-2 종합)에서 D-QIV를 뺀 SCR 차이에 대한 양측 95% CI의 상한은 H1N1 및 H3N2에 대해 각

각 4.11% 및 -0.30%로, 10%를 넘지 않았다.

· B/Victoria 계통 바이러스주에 있어서는 TIV-1에서 D-QIV를 뺀 SCR 차이에 대한 양측 95% CI의 상한이 1.83%로, 10%를 넘지 않았다.

· B/Yamagata 계통 바이러스주에 대해서는, TIV-2에서 D-QIV를 뺀 SCR 차이에 대한 양측 95% CI의 상한이 2.01%로서 10%를 넘지 않았다.

- (2차 평가결과)

· 접종 21일후 GMT 및 혈청전환율은 다음과 같다.

18세 이상 성인에서의 접종 후 GMT 및 혈청전환율(계획서 순응군)

	플루아릭스(TIV-1)		플루아릭스 테트라(D-QIV)	
	N[1] = 608	N[2]= 605	N[1]= 1,809	N[2]= 1,801
	GMT (95% CI)	SCR (95% CI)	GMT (95% CI)	SCR (95% CI)
A/H1N1	218.4 (194.2; 245.6)	77.2% (73.6; 80.5)	201.1 (188.1; 215.1)	77.5% (75.5; 79.4)
A/H3N2	298.2 (268.4; 331.3)	65.8% (61.9; 69.6)	314.7 (296.8; 333.6)	71.5% (69.3; 73.5)
B (Victoria)	393.8 (362.7; 427.6)	55.4% (51.3; 59.4)	404.6 (386.6; 423.4)	58.1% (55.8; 60.4)
B (Yamagata)	386.6 (351.5; 425.3)	45.6% (41.6; 49.7)	601.8 (573.3; 631.6)	61.7% (59.5; 64.0)

[1]접종 후 결과가 있는 시험 대상자 수(GMT 기준)

[2]접종 전, 후 결과가 모두 있는 시험 대상자 수 (혈청전환율 기준)

6.5.2.3 D-QIV-003 (3상) 3-17세에서의 면역원성

1) 시험개요

- 3~17세의 소아에게 근육내 투여한 4가 인플루엔자 백신을 3가 인플루엔자 백신과 비교하여 면역원성과 안전성을 평가한 제3상 이중눈가림 무작위배정 연구
- (시험기관) 체코, 프랑스, 독일, 필리핀, 미국 (5개국)
- (시험기간) 2010.10.04.~2011.06.15.

2) 시험목적 및 주요 평가변수

- 3~17세의 소아에서 첫 번째 백신접종 후 28일째(1회 투여자) 또는 56일째(2회 투여자)(예방접종 시리즈 완료 28일 후)에 TIV-1(Fluarix) 및 TIV-2 대비 D-QIV의 면역학적 비열등성(기하학적 평균 역가[GMT]와 혈청전환율[SCR]의 면에서)을 평가한다.

* 비열등성 결론 기준

비열등성 검정은 각 투여군에서 전체 연령범위에 대한 분석에 기초한다. 각 TIV 제형에 함유된 3종의 바이러스주에 대해 다음과 같은 경우 비열등하다는 결론을 내렸다.

· 백신접종 완료 후 GMT 비율(TIV-1[Fluarix]/D-QIV 및 TIV-2/D-QIV)의 양측 95% 신뢰구간 (CI) 상한이 1.5를 넘지 않았고

· 각 TIV 제형에 함유된 3종의 바이러스주에 대해 SCR 차이(TIV-1[Fluarix] - D-QIV 및 TIV-2 - D-QIV)에 대한 양측 95% 신뢰구간 (CI) 상한이 10%를 넘지 않은 경우

3) 목표 시험대상자 수

- 예정 피험자수: 3,000명 (D-QIV군: 3~17세 900명, Fluarix군: 3~17세 900명, TIV-2군: 3~17세 900명)
- 등록 피험자수: 3,027명 (D-QIV군: 915명, Fluarix군: 914명, TIV-2군: 912명)
- 연구를 완료한 피험자수: 2,933명 (D-QIV군: 891명, Fluarix군: 880명, TIV-2군: 886명)

4) 인구학적 정보

- 3~17세 피험자에서는 첫 번째 접종 당시 평균 연령이 D-QIV군, Fluarix군, TIV-2군에서 각각 8.0세, 7.9세, 8.0세였다.
- 전체적으로 피험자의 47.8%가 여성이었고, 주로 백인-코카시안 (57.2%), 동남아시아 혈통 (25.0%) 및 아프리카-아메리카계 (11.9%)였다.

5) 면역원성 평가방법

- (1차 평가변수)

・HI 항체의 체액성 면역반응

· 각 군에서 제0일 및 마지막 백신접종 28일 후 3종의 백신 바이러스주에 대한 혈청 HI 항체 역가를 사용하여 다음을 산출하고 HI 항체 GMT 및 혈청전환율(SCR) 면에서 D-QIV 백신의 TIV-1(Fluarix) 및 TIV-2 대비 면역학적 비열등성을 평가한다.

· 각 군에서 제0일 및 마지막 백신접종 28일 후 HI 항체 역가의 GMT

· 마지막 백신접종 28일 후 SCR*

* SCR: 백신접종 전 역가 <1:10에서 백신접종 후 역가가 ≥1:40로 된 피험자 또는 접종 전 역가 ≥1:10에서 접종 후 4배 이상 역가가 증가한 피험자의 백분율로 정의함.

6) 면역원성 평가결과

- (1차 평가결과) 면역학적 비열등성

・3~17세의 소아에서 마지막 백신접종 28일 후 D-QIV의 TIV-1 (Fluarix) 및 TIV-2 대비 면역학적 비열등성이 입증되었다.

· GMT 비율 : TIV 대 D-QIV의 각 균주별(H1N1, H3N2, B) GMT 비율에 대한 양측 95% CI 상한값은 1.15, 1.05, 1.09로 1.5를 넘지 않았으며,

· SCR 차이 : TIV - D-QIV의 각 균주별 SCR 차이에 대한 양측 95% CI의 상한값은 1.86%, 2.86%, 2.98%로 10%를 넘지 않았다.

・백신접종 28일 후 3종의 백신 바이러스주에 대한 혈청 HI 항체 역가 및 혈청전환율은 다음과 같았다.

3세 이상 18세 미만 소아에서의 접종 후 GMT 및 혈청전환율(계획서 순응군)

	플루아릭스(TIV-1)		플루아릭스 테트라(D-QIV)	
	N[1] = 818	N[2]= 818	N[1]= 791	N[2]= 790
	GMT (95% CI)	SCR (95% CI)	GMT (95% CI)	SCR (95% CI)
A/H1N1	433.2 (401.0; 468.0)	89.9% (87.6; 91.8)	386.2 (357.3; 417.4)	91.4% (89.2; 93.3)
A/H3N2	227.3 (213.3; 242.3)	70.7% (67.4; 73.8)	228.8 (215.0; 243.4)	72.3% (69.0; 75.4)
B (Victoria)	245.6 (229.2; 263.2)	68.5% (65.2; 71.6)	244.2 (227.5; 262.1)	70.0% (66.7; 73.2)
B (Yamagata)	224.7 (207.9; 242.9)	37.0% (33.7; 40.5)	569.6 (533.6; 608.1)	72.5% (69.3; 75.6)

[1]접종 후 결과가 있는 시험 대상자 수(GMT 기준)

[2]접종 전, 후 결과가 모두 있는 시험 대상자 수 (혈청전환율 기준)

6.5.2.4 D-QIV-004 (3상) 6-35개월 소아에서의 유효성

1) 시험개요

- 생후 6~35개월의 소아에게 4가 계절성 인플루엔자 후보백신인 FLU D-QIV를 근육내 투여했을 때의 유효성을 평가한 제 3상 관찰자-눈가림, 무작위배정, 다국가, 비-인플루엔자 비교 백신 대조 연구
- (시험기관) 방글라데시, 벨기에, 체코공화국, 도미니카공화국, 온두라스, 인도, 레바논, 필리핀, 폴란드, 스페인, 태국, 터키, 영국 (13개국, 106개 기관)
- (시험기간) 2011.10.01.~2014.12.31

2) 시험목적 및 주요 평가변수

- (1차 목적):

・ 생후 6~35개월의 소아에서 어떤 계절성 인플루엔자 바이러스주에 의한 것이든 역전사 중합효소연쇄반응 (RT-PCR)으로 확진된 **중등증~중증** 인플루엔자 A 및/또는 B 질환의 예방에 대한 FLU D-QIV의 유효성을 비-인플루엔자 백신 대조군과 비교하여 평가한다.

* 유효성은, VE의 양측 97.5% CI의 하한값이 25%를 넘으면 입증된 것으로 하였다.

・ 생후 6~35개월의 소아에서 **어떤** 계절성 인플루엔자 바이러스주에 의한 것이든 RT-PCR로 확진된 모든 중증도의 인플루엔자 A 및/또는 B 질환의 예방에 대한 FLU D-QIV의 유효성을 비-인플루엔자 백신 대조군과 비교하여 평가한다.

* 유효성은, VE의 양측 97.5% CI의 하한값이 15%를 넘으면 입증된 것으로 하였다.

- (2차 목적):

・ RT-PCR로 확진된 인플루엔자 A 및/또는 B 질환과 연관된 하기도질환 (LRI)의 예방에 대한 유효성을 비-인플루엔자 백신 대조군과 비교하여 평가한다.

・ 백신 항원과 일치하는 인플루엔자 바이러스주에 의한, 배양으로 확진된 중등도~중증 인플루엔자 A 및/또는 B 질환의 예방에 대한 유효성을 비-인플루엔자 백신 대조군과 비교하여 평가한다.

・ 백신 항원과 일치하는 인플루엔자 바이러스주에 의한, 배양으로 확진된 모든 중증도의 인플루엔자 A 및/또는 B 질환의 예방에 대한 유효성을 비-인플루엔자 백신 대조군과 비교하여 평가한다.

・ 어떤 계절성 인플루엔자 바이러스주에 의한 것이든 배양으로 확진된 중등도~중증 인플루엔자 A 및/또는 B 질환의 예방에 대한 유효성을 비-인플루엔자 백신 대조군과 비교하여 평가한다.

・ 어떤 계절성 인플루엔자 바이러스주에 의한 것이든 배양으로 확진된 모든 중증도의 인플루엔자 A 및/또는 B 질환의 예방에 대한 유효성을 비-인플루엔자 백신 대조군과 비교하여 평가한다.

・ RT-PCR로 확진된 인플루엔자 A 및/또는 B 질환과 연관된 급성중이염 (AOM)의 예방에 대한 유효성을 비-인플루엔자 백신 대조군과 비교하여 평가한다.

・ RT-PCR로 확진된 중증 인플루엔자 A 및/또는 B 질환의 예방에 대한 유효성을 비-인플루엔자 백신 대조군과 비교하여 평가한다.

* 유효성은, VE의 양측 97.5% CI의 하한값이 15%를 넘으면 입증된 것으로 하였다.

- (2차 목적_면역원성):

・ FLU D-QIV의 면역원성을 시험대상자의 면역원성 (면역) 하위코호트에서의 백신접종 완료 28일 후 적혈구응집억제 (HI) 항체반응 면에서 평가한다

3) 목표 시험대상자 수

- 예정 피험자수: 12,000명 (D-QIV군: 6,000명, Fluarix군: 6,000명)
- 유효성 피험자수: 12,018명 (D-QIV군: 6,012명, Fluarix군: 6,006명)

4) 인구학적 정보

- 시험대상자의 평균 연령은 FLU D-QIV군에서 21.9개월, Fluarix군에서 21.8개월이었고, 두 군 모두에서 남아 및 여아가 대략 동등한 분포를 나타내었다. 대부분의 시험대상자는 동남아시아인 (두 연구군 모두에서 27.7%), 백인-코카서스인/유럽인 (FLU D-QIV군 24.5%, 대조군 24.7), 또는 기타 혈통 (두 연구군 모두에서 27.3%)이었다.

5) 유효성 평가방법

- (1차 평가변수)

・ 인플루엔자 감시기간 동안 어떤 계절성 인플루엔자 바이러스주에 의한 것이든 RT-PCR로 확진된 중등증~중증의 인플루엔자 A 및/또는 B 질환의 첫 번째 발생

· 인플루엔자 감시기간 동안 어떤 계절성 인플루엔자 바이러스주에 의한 것이든 RT-PCR로 확진된 모든 중증도의 인플루엔자 A 및/또는 B 질환의 첫 번째 발생

- (2차 평가변수)

· 어떤 계절성 인플루엔자 바이러스주에 의한 것이든 RT-PCR로 확진된 인플루엔자 A 및/또는 B 감염을 수반한 LRI(하기도질환)
· 백신 항원과 일치하는 인플루엔자 바이러스주에 의한, 배양으로 확진된 중등증~중증 인플루엔자 A 및/또는 B 질환
· 백신 항원과 일치하는 인플루엔자 바이러스주에 의한, 배양으로 확진된 모든 중증도의 인플루엔자 A 및/또는 B 질환
· 어떤 계절성 인플루엔자 바이러스주에 의한 것이든 배양으로 확진된 중등증~중증 인플루엔자 A 및/또는 B 질환
· 어떤 계절성 인플루엔자 바이러스주에 의한 것이든 배양으로 확진된 모든 중증도의 인플루엔자 A 및/또는 B 질환
· 어떤 계절성 인플루엔자 바이러스주에 의한 것이든 RT-PCR로 확진된 인플루엔자 A 및/또는 B 감염을 수반한 AOM(급성중이염)
· 어떤 계절성 인플루엔자 바이러스주에 의한 것이든 RT-PCR로 확진된 중증의 인플루엔자 A 및/또는 B

6) 면역원성 평가방법

- (2차 평가변수) 마지막 백신접종 28일 후 FLU D-QIV에 함유된 4가지 백신 바이러스주 각각에 대한 적혈구응집억제 (HI) 항체역가 면에서의 체액성 면역반응 (면역 하위코호트)

· 각 군에서 제0일 및 마지막 백신접종 28일 후 4종의 백신 바이러스주에 대한 혈청 HI 항체 역가를 사용하여 다음을 산출하고 HI 항체 GMT 및 혈청전환율(SCR) 면에서 D-QIV 백신의 TIV-1(Fluarix) 및 TIV-2 대비 면역학적 비열등성을 평가한다.
  · 각 군에서 제0일 및 마지막 백신접종 28일 후 HI 항체 역가의 GMT
  · 마지막 백신접종 28일 후 SCR*
  * SCR: 백신접종 전 역가 <1:10에서 백신접종 후 역가가 ≥1:40로 된 피험자 또는 접종 전 역가 ≥1:10에서 접종 후 4배 이상 역가가 증가한 피험자의 백분율로 정의함.

7) 유효성 평가결과

- (1차 평가결과)

· FLU D-QIV는 어떤 계절성 인플루엔자 바이러스주에 의한 것이든 RT-PCR로 확진된 중등증~중증의 인플루엔자 A 및/또는 B 질환을 예방하는데 있어 효과적으로, VE는 63.2% (97.5% CI의 LL이 51.8%, 즉 LL이 사전 명시된 성공기준인 25%를 초과함)이었다
· FLU D-QIV는 어떤 계절성 인플루엔자 바이러스주에 의한 것이든 RT-PCR로 확진된 모든 중증도의 인플루엔자 A 및/또는 B 질환을 예방하는데 있어 효과적으로, VE는 49.8% (97.5% CI의 LL이 41.8%, 즉 LL이 사전 명시된 성공기준인 15%를 초과함)이었다

- (2차 평가결과)

· FLU D-QIV는 RT-PCR로 확진된 인플루엔자 A 및/또는 B 질환과 연관된 LRI(하기도 질환)를 예방하는데 있어 효, VE는 54.0% (95% CI의 LL가 28.9, 즉 사전명시된 성공기준인 15%를 초과함)이었다.
· FLU D-QIV는 백신 항원과 일치하는 인플루엔자 바이러스주에 의한, 배양으로 확진된 중등증~중증 인플루엔자 A 및/또는 B 질환을 예방하는데 있어, VE는 77.6% (95% CI의 LL가 64.3%, 즉 사전명시된 성공기준인 15%를 초과함)이었다.
· FLU D-QIV는 백신 항원과 일치하는 인플루엔자 바이러스주에 의한, 배양으로 확진된 모든 중증도의 인플루엔자 A 및/또는 B 질환을 예방하는데 있어, VE는 60.1% (95% CI의 LL가 49.1%, 즉 사전명시된 성공기준인 15%를 초과함)이었다.
· FLU D-QIV는 어떤 계절성 인플루엔자 바이러스주에 의한 것이든 배양으로 확진된 중등도~중증 인플루엔자 A 및/또는 B 질환을 예방하는데 있어, VE는 63.8% (95% CI의 LL가 53.4%, 즉 사전명시된 성공기준인 15%를 초과함)이었다.
· FLU D-QIV는 어떤 계절성 인플루엔자 바이러스주에 의한 것이든 배양으로 확진된 모든 중증도의 인플루엔자 A 및/또는 B 질환을 예방하는데 있어, VE는 51.2% (95% CI의 LL가 44.1%, 즉 사전명시된 성공기준인 10%를

초과함)이었다.

- FLU D-QIV는 RT-PCR로 확진된 인플루엔자 A 및/또는 B 질환과 연관된 급성중이염(AOM)을 예방하는데 있어, VE는 56.6% (95% CI의 LL가 16.7%, 즉 사전명시된 성공기준인 10%를 초과함)이었다.
- RT-PCR로 확진된 중증 인플루엔자 A 및/또는 B 질환의 예방에 있어서의 FLU D-QIV VE의 분석결과는 결론을 낼 수 없었고, VE는 34.2% (95% CI의 LL가 -297.3%, 즉 사전명시된 성공기준인 15%의 미만임)이었다.

8) 면역원성 평가결과

- (2차 평가결과)

- 접종 전의 혈청양성률은 FLU D-QIV에서 (A/H1N1) 26.9%, (A/H3N2) 35.7%, (B/Victoria) 27.5%, 18.0% (B/Yamagata)이었다. 대조군에서도 유사한 비율로 관찰되었다. FLU D-QIV에서 접종 전 HI GMT는 바이러스주에 걸쳐 7.3~11.9의 범위를 나타내었고, 대조군에서도 매우 유사하였다 (7.3~13.4).
- 접종 후의 혈청양성률은 FLU D-QIV에서 (A/H1N1) 96.8%, (A/H3N2) 98.3%, (B/Victoria) 93.5%, (B/Yamagata) 95.5% 이었음에 비해 대조군에서는 각각 29.4%, 36.3%, 25.4%, 18.7%이었다.
- 접종 후의 SCR은 FLU D-QIV에서 (A/H1N1) 80.2%), (A/H3N2) 68.8%, (B/Victoria) 69.3%, (B/Yamagata) 81.2% 이었음에 비해 대조군에서는 각각 3.5%, 4.2%, 0.9%, 2.3%이었다.
- 접종 후의 SPR은 FLU D-QIV에서 (A/H1N1) 85.1%, (A/H3N2) 81.3%, (B/Victoria) 71.9%, (B/Yamagata) 84.7% 이었었음에 비해 대조군에서는 각각 25.3%, 30.3%, 17.4%, 11.1%이었다.
- 접종 후의 HI GMT는 FLU D-QIV에서 (A/H1N1) 165.3, (A/H3N2) 132.1, (B/Victoria) 92.6%, (B/Yamagata) 121.4%이었음에 비해 대조군에서는 각각 12.6, 14.7, 9.2, 7.6이었다.
- FLU D-QIV에서의 접종 후 MGI는 (A/H1N1) 14.0, (A/H3N2) 9.0, (B/Victoria) 9.3%, (B/Yamagata) 16.7% 이었음에 비해, 대조군에서의 접종 후 MGI는 각각 1.1, 1.1, 1.0, 1.1이었다.

6.5.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 6개월 이상 소아 및 성인의 면역원성 및 유효성에 대한 자료는 핵심 임상시험(D-QIV-004, D-QIV-003, Fluarix US-006 및 D-QIV-008)이 제출 되었으며, 검토 결과, 신청한 효능효과 6개월 이상에서의 인플루엔자 질병의 예방에 타당한 자료로 사료됨
- D-QIV(4가) 연구의 경우, 신청백신(D-TIV)에 공통적으로 사용된 3가지 인플루엔자 바이러스 균주(2개의 A 균주[H1N1, H3N2] 및 1개의 B 균주[Victoria 계통])가 포함되어 있어 연관이 있다고 간주됨

6.5.4. 안전성 결과에 대한 요약 결과 및 결론

- D-TIV로 수행된 18세 이상의 성인 약 24,100명을 대상으로 수행한 29건의 임상시험(D-QIV의 대조군 임상 2건 포함) 과 6개월-17세의 소아 8,615명을 대상으로 수행한 6건의 임상시험(D-QIV의 대조군 임상 4건 포함) 안전성 자료에 대한 통합데이터로 6개월 이상 소아 및 성인에서의 안전성을 평가하였다.
- 성인에서는 예측된 국소 증상으로 가장 빈번하게 보고된 증상은 주사 부위 통증이었으며(39.8%), 그 다음은 발적(5.2%), 경화(5.0%), 종창(3.1%) 순이었다. 가장 흔한 예측된 전신 증상은 피로(17.4%), 두통(15.7%), 근육통증/근육통(전체 16.9%), 관절통, 떨림, 발한(7.7%, 4.4%, 6.7%)이었다. 발열 및 어지럼증, 반상출혈은 드물게 보고되었다.
- 소아에서 보고된 예측된 국소 및 전신반응은 통증, 발적, 종창(6개월~18세), 졸음, 과민성/까탈스러움, 식욕부진(6개월~6세), 피로감, 두통, 근육 통증/근육통, 관절 통증/관절통, 떨림(5~18세), 발열, 위장관 증상(6개월~18세)이 주로 보고되었다. 소아에서 더 보고된 반응은 발적(성인 5.2% 대 소아 20.6%), 종창(3.1% 대 15.1%), 발열(성인 0.5% 대 3-18세 12.2% 대 6개월-3세 5.0%)이었다.

- 백신접종 후 21일 또는 28일 이내에 전체연령에서 보고된 예측되지 않은 약물이상반응은 소양증, 비인두염, 콧물, 발진으로 빈도는 흔하지 않게(≥0.1%~<1%) 이었다.
- 이 백신 접종 후 6개월 이내에 발생한 중대한 이상사례 중 이 백신과 연관된 중대한 약물이상반응은 없었다.
- 이 백신의 시판후 조사결과에서 일과성 림프절병증, 알레르기반응(아나필락시스 반응포함), 신경염, 급성파종뇌척수염, 두드러기, 소양증, 홍반, 발진, 혈관부종, 인플루엔자-유사 질환, 권태의 약물이상반응이 드물게 빈도로 보고되었으며, 길랭-바레 증후군이 자발보고되었으나 백신과의 인과관계는 확립되지 않았다.
- 이러한 통합 안전성 분석 결과로 볼 때, 전반적으로 내약성이 우수하며, 안전함을 확인하였다.

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자 의견

- 본 백신은 이미 허가(2002.~2018) 취하 후 재신청하는 백신으로, 제조방법이 동일하고 B형 1개가 더 많은 4가 백신 또한 허가 판매되고 있어 백신에 대한 유효성과 안전성은 이미 입증된 바 있음. 이에 해당 백신으로 수행한 다양한 임상에서 어떠한 안전성을 보였는지 이를 중점적으로 검토하였으며, QIV를 위한 임상에 TIV를 대조약으로 사용한 임상을 제출하였음(6개월~35개월 영유아 대상 0.5ml 투여). QIV는 TIV에서 B형/Yamagata이 추가된 것으로, QIV로 수행한 임상결과는 TIV와 관련있는 것으로 간주하였음
- 신청 효능·효과(6개월 이상)에 대한 18세 이상 성인에서의 유효성(Fluarix US-006)을 입증하였으며, D-QIV와의 면역원성(D-QIV-008(3상), D-QIV-001) 결과(HI GMT 및 혈청전환율)를 비교하여 동등함을 입증하였음. 3-17세 소아에 대한 임상시험으로 D-QIV와의 면역원성(D-QIV-003(3상) 결과를 비교하여 서로 비열등함을 입증하였으며, 6-35개월 소아에 대한 임상시험(D-QIV-004)으로 유효성 및 면역원성을 입증하였음
- 35개의 임상 통합 안전성 분석결과 전반적으로 내약성이 양호함을 확인하였음
- 또한 4가 백신으로 수행한 폐렴구균 백신(D-QIV-010) 및 대상포진 백신(ZOSTER-004)과의 병용투여 임상시험도 제출하여 사용상의 주의사항에 반영하였음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 허가 재승인('25. 2월, 독일) , 미국 균주 변경 완료(2024.03 2024-25)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

제품명	플루아릭스테트라프리필드시린지 (4가 기허가 백신)	플루아릭스프리필드시린지
업체명	(주)글락소스미스클라인	(주)글락소스미스클라인
제조원	· 원액, 최종원액: Dresden(독일) · 충전: Dresden(독일), Wavre(벨기에), Saint-Amand-les-Eaux(프랑스) · 포장: Wavre(벨기에), Saint-Amand-les-Eaux(프랑스)	· 원액, 최종원액: Dresden(독일) · 충전: Dresden(독일) · 포장: Wavre(벨기에)
허가일	2014.12.26. 허가	품목허가 재신청

		(이전 허가 2002.1.24.~2018.12.28)
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	염화나트륨, 염화칼륨, 염화마그네슘육수화물, 인산이수소칼륨, 인산수소이나트륨십이수화물, a-토코페롤 하이드로젠 숙시네이트, 폴리소르베이트80, 옥토시놀 10 주사용수, 1회용 주사침	염화나트륨, 염화칼륨, 염화마그네슘육수화물, 인산이수소칼륨, 인산수소이나트륨십이수화물, a-토코페롤 하이드로젠 숙시네이트, 폴리소르베이트80, 옥토시놀 10 주사용수, 1회용 주사침
효능·효과	생후 6개월 이상의 소아 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 2개의 인플루엔자 A형 바이러스 및 1개의 인플루엔자 B형 바이러스에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방
비고	· 재심사 완료(2023년) · 저장방법 및 사용기간 : 냉장(2~8℃) 보관 12개월, 차광	· 재심사 완료(2008년) · 저장방법 및 사용기간 : 냉장(2~8℃) 보관 12개월, 차광