의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2023년 2월 01일</td><td>접수번호</td><td>20230016801</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">■ 최초, □ 변경</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국아스트라제네카(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">플루미스트4가인트라나잘스프레이(인플루엔자생바이러스백신)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록번호)</td><td colspan="3">· 약독인플루엔자생바이러스 A형 및 B형</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 점비액제
함량 : 스프레이용기(0.2밀리리터) 중
· 약독인플루엔자생바이러스A형[A/Victoria/01/2020 (H1N1)]/7.0±0.5 logFFU
· 약독인플루엔자생바이러스A형[A/Norway/16606/2021 (H3N2)]/7.0±0.5 logFFU
· 약독인플루엔자생바이러스B형[B/Phuket/3073/2013 (Yamagata)]/7.0±0.5 logFFU
· 약독인플루엔자생바이러스B형[B/Austria/1359417/2021 (Victoria)/7.0±0.5 logFFU</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">24개월에서 49세 이하의 어린이, 청소년 및 성인에서 이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스들에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td rowspan="5">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2024.05.22.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">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(2012.02.29.), 유럽(2013.12.04.), 일본(2023.03.27.) 등 12개국</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>최선림 심사원, 이내리 연구관, 박현정 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>생물제제과
생물제제과
백신검정과
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 양미숙 주무관, 이연희 연구관, 김희성 과장
(기시) 권혜진 심사원, 이연희 연구관, 김희성 과장
(시험법) 최현혜 주무관, 안준익 연구관, 손경희 과장
(RMP) 김성민 주무관, 김영림 연구관, 안광수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP
담당자</td><td>김해인 심사원, 문성은 사무관, 안광수 과장</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가심사 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

24개월에서 49세 이하의 소아, 청소년, 성인에서 이 백신에 함유된 인플루엔자A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스들에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방

○ 용법·용량

1. 투여일정 및 용량

1) 이전에 인플루엔자 백신을 투여 받은 적이 없는 24개월-8세의 건강한 어린이 1회 0.2mL(각 비공당 0.1mL)를 접종하며 최소 1개월의 간격을 두고 두 번째 0.2mL(각 비공당 0.1mL)를 접종한다.

2) 이전에 인플루엔자 백신을 투여 받은 적이 있는 24개월-8세 어린이 및 9-49세까지 어린이, 청소년 및 성인 1회 0.2mL(각 비공당 0.1mL)를 접종한다.

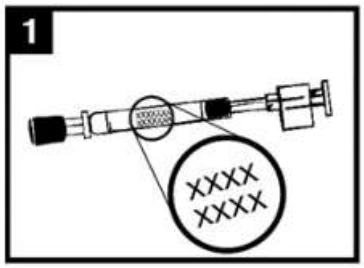
이 백신은 인플루엔자에 노출되기 이전에 접종하여야 한다. 또한 인플루엔자백신은 매년 재접종 한다.

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

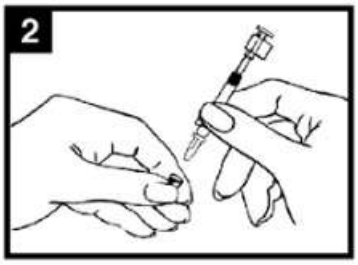
*각 비공당 0.1mL씩 투여한다.

2. 투여방법

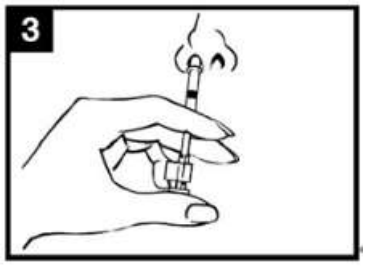
이 백신은 비강 투여해야 하며, 다음 그림과 같이 용량을 나누어 투여한다. 이 백신이 손상된 경우(예: 플런저가 느슨하거나 스프레이에서 빠진 경우, 혹은 누출 흔적이 있는 경우)에는 이 백신을 사용하지 않는다.



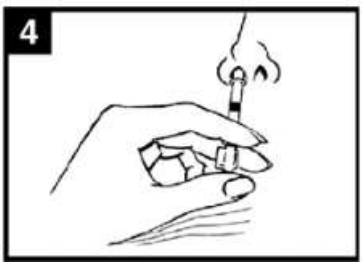
유효기간을 확인한다. 유효기간이 지난 제품은 사용하지 않는다.



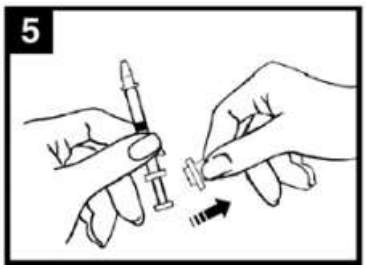
스프레이 끝의 고무마개를 제거한다. 반대 쪽 끝에 있는 용량 분할끼우개는 제거하지 않는다.



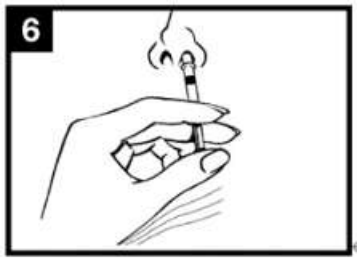
환자를 똑바로 세운 상태에서 이 백신이 비강 내에 잘 분사되도록 스프레이 팁을 비공 안에 넣는다.



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



용량 분할끼우개를 플런저로부터 제거한다.



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



주사하지 말 것. 주사 바늘을 사용하지 말 것.

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

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 백신의 주성분, 첨가제(예: 젤라틴) 또는 겐타마이신 등에 과민반응을 나타내는 자
2) 이전에 인플루엔자 백신 접종으로 심각한 과민반응을 나타낸 자
3) 계란, 난 단백(예: 오브알부민)에 심각한 과민반응(예: 아나필락시스)을 나타내는 자
4) 아스피린이나 아스피린이 함유된 약물로 치료를 받는 24개월-17세 이하의 어린이, 청소년 (이러한 환자에서 야생형 인플루엔자 감염 시 라이 증후군 (Reye's syndrome)이 보고된 바 있다.)
5) 24개월 미만의 신생아 및 영아 (24개월 미만의 신생아 및 영아에게 투여하였을 때 천명의 위험 및 입원이 증가한다)
6) 천식을 앓고 있는 자 또는 재발성 천명을 앓고 있는 5세 미만의 환자
7) 심각한 천식이나 활동성 천명 환자
8) 비강 점막이 손상된 자, 경접형동 접근법을 이용하여 뇌나 뇌의 주변 부위를 수술한 자, 뇌척수액 비

루 혹은 누공이 있는 자

9) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성

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

11) 중증 면역결핍 또는 면역억제 요법 병용하는 면역 저하 환자: HIV 등 면역저하환자 (이러한 환자에서의 이 백신의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 면역 저하자에게 이 백신을 투여한 후 백신 바이러스의 안전성과 배출에 대한 데이터는 HIV 감염자 173명과 경증에서 중등도로 면역이 저하된 암에 걸린 어린이 및 청소년 10명으로 제한적이다.)

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

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

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

3. 이상사례

이 백신의 3가 버전은 이 백신과 동일하고 유일한 차이는 이 백신에 4번째 바이러스주 (2번째 B형주)가 추가되었다는 점이기 때문에, 이 백신의 3가 버전 관련 안전성 경험은 이 백신의 사용과 관련되어 있다. 이 백신 및 이 백신의 3가 버전 관련하여 추가 데이터가 수집되었다.

3. 이상사례

이 백신의 3가 버전은 이 백신과 동일하고 유일한 차이는 이 백신에 4번째 바이러스주 (2번째 B형주)가 추가되었다는 점이기 때문에, 이 백신의 3가 버전 관련 안전성 경험은 이 백신의 사용과 관련되어 있다.

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

1) 임상시험

어린이 및 청소년 임상시험에서의 약물 이상반응

2-17세의 어린이 및 청소년을 대상으로 이 백신과 이 백신의 3가 버전을 비교한 무작위, 활성-대조 연구 MI-CP208에서 안전성이 평가되었다. 이 백신과 이 백신의 3가 버전에서 보고된 예측된 약물이상반응의 비율은 유사했다. 표1은 MI-CP208 연구에서 1차 접종 후 14일 이내에 예측된 약물이상반응을 제시한다. 2차 접종 후 예측된 약물이상반응은 이 백신 1차 접종 후와 비교해서 낮은 빈도로 관찰되었으며, 이러한 발현율은 이 백신과 이 백신의 3가 버전에서 유사했다.

표 1: MI-CP208 연구에서 2-17세의 어린이 및 청소년을 대상으로 이 백신 또는 이 백신의 3가 버전의 1차 접종 이후 14일 이내에 관찰된 예측되는 약물이상반응 요약

	이 백신		이 백신의 3가 버전*	
이상반응	% (n/N)	빈도	% (n/N)	빈도
콧물/코막힘	32.3% (445/1377)	매우 흔하게	32.0% (294/920)	매우 흔하게
기침	15.8% (217/1377)	매우 흔하게	16.8% (155/920)	매우 흔하게
두통	12.5% (172/1345)	매우 흔하게	12.2% (112/901)	매우 흔하게
활동 감소(기면)	9.8% (135/1377)	흔하게	9.9% (91/920)	흔하게

인후통	9.2% (127/1343)	흔하게	10.3% (95/902)	매우 흔하게
식욕감소	5.5% (76/1377)	흔하게	6.6% (61/920)	흔하게
근육통	4.4% (60/1341)	흔하게	4.6% (42/902)	흔하게
발열				
≥ 38.0°C	5.7% (79/1375)	흔하게	3.9% (36/920)	흔하게
≥ 38.5°C	3.3% (46/1375)	흔하게	2.3% (21/920)	흔하게
≥ 39.0°C - < 39.5°C	1.1% (15/1375)	흔하게	0.5% (5/920)	흔하지 않게

‡두 개의 시험군 (이 백신의 3가 버전 – B/Victoria 포함군 및 B/Yamagata 포함군)에서 통합된 데이터

[11. 전문가를 위한 정보 3)임상적 유효성]

표2는 MI-CP208 연구에서 1차 접종 후 28일 이내 관찰된 예측되지 않은 약물이상반응을 발생 빈도 별로 제시하였다.

표 2: MI-CP208 연구에서 2-17세의 어린이 및 청소년을 대상으로 이 백신 또는 이 백신의 3가 버전의 1차 접종 이후 28일 이내에 관찰된 예측되지 않은 약물이상반응 요약

	이 백신		이 백신의 3가 버전‡	
이상반응	% (n/N)	빈도	% (n/N)	빈도
귀 및 미로 장애				
귀 통증	0.0% (0/1382)	-	0.1% (1/923)	흔하지 않게
각종 눈 장애				
눈 소양증	0.07% (1/1382)	드물게	0.0% (0/923)	-
눈 부종	0.07% (1/1382)	드물게	0.0% (0/923)	-
출혈 안구	0.0% (0/1382)	-	0.1% (1/923)	흔하지 않게
각종 위장관 장애				
복부 불편감	0.1% (2/1382)	흔하지 않게	0.0% (0/923)	-
복부 통증	0.1% (2/1382)	흔하지 않게	0.0% (0/923)	-
상복부 통증	0.2% (3/1382)	흔하지 않게	0.2% (2/923)	흔하지 않게
설사	0.4% (6/1382)	흔하지 않게	0.3% (3/923)	흔하지 않게
구토	0.4% (5/1382)	흔하지 않게	0.0% (0/923)	-
전신장애 및 투여부위 병태				
자극과민성	0.0% (0/1382)	-	0.1% (1/923)	흔하지 않게
발열	0.4% (5/1382)	흔하지 않게	0.1% (1/923)	흔하지 않게
각종 면역계 장애				
계절성 알레르기	0.0% (0/1382)	-	0.1% (1/923)	흔하지 않게
감염 및 기생충 감염				
급성 부비동염	0.07% (1/1382)	드물게	0.0% (0/923)	-
위장관염증	0.07% (1/1382)	드물게	0.0% (0/923)	-
비인두염	0.0% (0/1382)	-	0.1% (1/923)	흔하지 않게
항공 중이염	0.1% (2/1382)	흔하지 않게	0.1% (1/923)	흔하지 않게
상기도 감염	0.07% (1/1382)	드물게	0.1% (1/923)	흔하지 않게
손상, 중독 및 시술 합병증				
기압성 중이염	0.07% (1/1382)	드물게	0.0% (0/923)	-
임상 검사				
체온 증가	0.4% (5/1382)	흔하지 않게	0.2% (2/923)	흔하지 않게
근골격 및 결합 조직 장애				
사지 통증	0.07% (1/1382)	드물게	0.0% (0/923)	-
각종 신경계 장애				
어지러움	0.0% (0/1382)	-	0.1% (1/923)	흔하지 않게

두통	0.2% (3/1382)	흔하지 않게	0.1% (1/923)	흔하지 않게
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
기침	0.1% (2/1382)	흔하지 않게	0.2% (2/923)	흔하지 않게
발성 장애	0.0% (0/1382)	-	0.1% (1/923)	흔하지 않게
비출혈	0.3% (4/1382)	흔하지 않게	0.1% (1/923)	흔하지 않게
코막힘	0.07% (1/1382)	드물게	0.1% (1/923)	흔하지 않게
코 불편감	0.07% (1/1382)	드물게	0.0% (0/923)	-
구인두통증	0.07% (1/1382)	드물게	0.0% (0/923)	-
코 통증	0.07% (1/1382)	드물게	0.0% (0/923)	-
알레르기성 비염	0.07% (1/1382)	드물게	0.0% (0/923)	-
콧물	0.5% (7/1382)	흔하지 않게	0.4% (4/923)	흔하지 않게
재채기	0.4% (6/1382)	흔하지 않게	0.2% (2/923)	흔하지 않게
인후 자극	0.07% (1/1382)	드물게	0.0% (0/923)	-
천명	0.07% (1/1382)	드물게	0.0% (0/923)	-
피부 및 피하조직 장애				
소양증	0.0% (0/1382)	-	0.1% (1/923)	흔하지 않게
발진	0.07% (1/1382)	드물게	0.2% (2/923)	흔하지 않게

‡두 개의 시험군 (이 백신의 3가 버전 – B/Victoria 포함군 및 B/Yamagata 포함군)에서 통합된 데이터

[11. 전문가를 위한 정보 3)임상적 유효성]

접종 후 180일 이내에 이 백신 투여군에서 0.4 % (6/1,382명)가 중대한 이상사례 (Serious Adverse Event, SAEs)로 보고되었다. 이 중 백신과 연관되는 것으로 보고된 중대한 약물이상반응은 없었다.

이 백신의 3가 버전을 6-59개월의 영아 및 어린이에게 투여한 활성대조 임상연구 (MI-CP111)에서, 24개월 미만의 신생아 및 영아에게서 천명 및 입원의 비율이 증가한 바 있다 (표3). 입원의 대부분 원인은 위장관 및 호흡기 질환이었으며 백신투여 6주 이내에 발생하였다. 6-11개월의 영아의 입원비율은 이 백신의 3가 버전의 경우 6.1%, 활성대조약은 2.6%이었다.

표 3: MI-CP111 연구에서 6-59개월의 영아 및 어린이를 대상으로 이 백신의 3가 버전 접종 이후 확인된 천명 및 입원의 비율

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

[a]주사형 불활화 3가 인플루엔자 백신

[b]백신 접종 후 180일간 관찰

[c]백신 접종 후 42일간 관찰된 기관지확장제 치료가 필요하거나 유의한 호흡기 증상이 나타난 천명

성인 임상시험에서의 약물 이상반응

18-49세의 성인을 대상으로 이 백신과 이 백신의 3가 버전을 비교한 무작위, 활성-대조 연구 MI-CP185에서 안전성이 평가되었다. 이 백신과 이 백신의 3가 버전에서 보고된 예측된 약물이상반응의 비율은 유사했다. 표4는 MI-CP185 연구에서 접종 후 14일 이내에 확인된 예측된 약물이상반응을 제시한다.

표 4: MI-CP185 연구에서 18-49세의 성인을 대상으로 이 백신 또는 이 백신의 3가 버전의 접종 이후 14일 이내에 관찰된 예측되는 약물이상반응 요약

	이 백신		이 백신의 3가 버전‡	
이상반응	% (n/N)	빈도	% (n/N)	빈도
콧물/코막힘	43.6% (522/1197)	매우 흔하게	39.5% (236/597)	매우 흔하게
두통	28.2% (338/1197)	매우 흔하게	27.5% (164/597)	매우 흔하게
인후통	19.0% (227/1197)	매우 흔하게	19.8% (118/597)	매우 흔하게
활동 감소(기면)	17.6% (211/1197)	매우 흔하게	17.8% (106/597)	매우 흔하게
기침	13.6% (163/1197)	매우 흔하게	12.6% (75/597)	매우 흔하게
근육통	10.1% (121/1197)	매우 흔하게	9.9% (59/597)	흔하게
식욕 감소	6.4% (77/1197)	흔하게	5.4% (32/597)	흔하게

‡두 개의 시험군 (이 백신의 3가 버전 – B/Victoria 포함군 또는 B/Yamagata 포함군)에서 통합된 데이터

[11. 전문가를 위한 정보 3)임상적 유효성]

표5는 MI-CP185 연구에서 접종 후 28일 이내 이내 관찰된 예측되지 않은 약물이상반응을 발생 빈도 별로 제시하였다.

표 5: MI-CP185 연구에서 18-49세의 성인을 대상으로 이 백신 또는 이 백신의 3가 버전의 접종 이후 28일 이내에 관찰된 예측되지 않은 약물 이상반응 요약

	이 백신		이 백신의 3가 버전‡	
이상반응	% (n/N)	빈도	% (n/N)	빈도
각종 심장장애				
두근거림	0.08% (1/1198)	드물게	0.0% (0/598)	-
귀 및 미로 장애				
귀 불편감	0.08% (1/1198)	드물게	0.0% (0/598)	-
귀 통증	0.2% (2/1198)	흔하지 않게	0.0% (0/598)	-
각종 눈 장애				
결막염	0.08% (1/1198)	드물게	0.0% (0/598)	-
눈 분비물	0.08% (1/1198)	드물게	0.0% (0/598)	-
눈 소양증	0.0% (0/1198)	-	0.2% (1/598)	흔하지 않게
각종 위장관 장애				
설사	0.08% (1/1198)	드물게	0.2% (1/598)	흔하지 않게
입건조	0.08% (1/1198)	드물게	0.0% (0/598)	-
대변 변색	0.0% (0/1198)	-	0.2% (1/598)	흔하지 않게
오심	0.3% (4/1198)	흔하지 않게	0.3% (2/598)	흔하지 않게
구토	0.2% (2/1198)	흔하지 않게	0.0% (0/598)	-
전신장애 및 투여부위 병태				
흉부 통증	0.08% (1/1198)	드물게	0.0% (0/598)	-
오한	0.3% (3/1198)	흔하지 않게	0.0% (0/598)	-
피로	0.2% (2/1198)	흔하지 않게	0.0% (0/598)	-
열감	0.08% (1/1198)	드물게	0.0% (0/598)	-
발열	0.08% (1/1198)	드물게	0.0% (0/598)	-
압박감	0.0% (0/1198)	-	0.2% (1/598)	흔하지 않게
각종 면역계 장애				
알레르기성 피부염	0.0% (0/1198)	-	0.2% (1/598)	흔하지 않게
과민반응	0.0% (0/1198)	-	0.2% (1/598)	흔하지 않게
감염 및 기생충 감염				
비인두염	0.08% (1/1198)	드물게	0.0% (0/598)	-
부비동염	0.08% (1/1198)	드물게	0.0% (0/598)	-
상기도 감염	0.08% (1/1198)	드물게	0.0% (0/598)	-

바이러스 감염	0.08% (1/1198)	드물게	0.2% (1/598)	흔하지 않게
임상 검사				
혈압 증가	0.08% (1/1198)	드물게	0.0% (0/598)	-
체온 증가	0.0% (0/1198)	-	0.2% (1/598)	흔하지 않게
근골격 및 결합 조직 장애				
등허리 통증	0.08% (1/1198)	드물게	0.0% (0/598)	-
근육 쇠약	0.08% (1/1198)	드물게	0.0% (0/598)	-
근육통	0.08% (1/1198)	드물게	0.0% (0/598)	-
목 통증	0.08% (1/1198)	드물게	0.0% (0/598)	-
각종 신경계 장애				
어지러움	0.3% (4/1198)	흔하지 않게	0.2% (1/598)	흔하지 않게
미각 이상	0.2% (2/1198)	흔하지 않게	0.0% (0/598)	-
두통	0.2% (2/1198)	흔하지 않게	0.2% (1/598)	흔하지 않게
지각이상	0.08% (1/1198)	드물게	0.0% (0/598)	-
부비동성 두통	0.0% (0/1198)	-	0.2% (1/598)	흔하지 않게
각종 정신 장애				
악몽	0.08% (1/1198)	드물게	0.0% (0/598)	-
불면증	0.0% (0/1198)	-	0.2% (1/598)	흔하지 않게
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
기침	0.3% (3/1198)	흔하지 않게	0.3% (2/598)	흔하지 않게
인후 건조	0.08% (1/1198)	드물게	0.0% (0/598)	-
비출혈	0.08% (1/1198)	드물게	0.2% (1/598)	흔하지 않게
코막힘	0.08% (1/1198)	드물게	0.2% (1/598)	흔하지 않게
코 건조함	0.2% (2/1198)	흔하지 않게	0.2% (1/598)	흔하지 않게
구인두통증	0.3% (3/1198)	흔하지 않게	0.0% (0/598)	-
후비루(코뒤 흐름)	0.08% (1/1198)	드물게	0.0% (0/598)	-
콧물	0.4% (5/1198)	흔하지 않게	0.7% (4/598)	흔하지 않게
부비동울혈	0.08% (1/1198)	드물게	0.0% (0/598)	-
재채기	0.9% (11/1198)	흔하지 않게	0.3% (2/598)	흔하지 않게
인후 자극	0.08% (1/1198)	드물게	0.0% (0/598)	-
인후 긴장	0.0% (0/1198)	-	0.2% (1/598)	흔하지 않게
천명	0.0% (0/1198)	-	0.3% (2/598)	흔하지 않게
피부 및 피하조직 장애				
다한증	0.08% (1/1198)	드물게	0.0% (0/598)	-
발진	0.08% (1/1198)	드물게	0.0% (0/598)	-
각종 혈관 장애				
저혈압	0.0% (0/1198)	-	0.2% (1/598)	흔하지 않게

‡두 개의 시험군 (이 백신의 3가 버전 - B/Victoria 포함군 및 B/Yamagata 포함군)에서 통합된 데이터

[11. 전문가를 위한 정보 3)임상적 유효성]

백신 접종 후 180일 이내에 이 백신 투여군에서 1.0 % (12/1,198명)가 중대한 이상사례 (Serious Adverse Event, SAEs)를 경험한 것으로 보고되었으며, 이 중 이 백신과 관련된 중대한 약물이상반응은 없었다. 그러나 이 백신의 3가 버전을 투여 받은 대상자 중 약물과 관련된 중대한 약물이상반응이 1건 (과민반응, Hypersensitivity) 보고되었으며, 이는 백신 접종 후 28일 이내에 발생하였다.

2) 시판 후 조사

이 백신의 3가 버전의 시판 후 조사에서 보고된 이상사례는 다음과 같으며 백신과의 인과관계는 명확

히 확립되지 않았다.
① 심장질환: 심장막염 (Pericarditis)
② 선천적, 혈통성, 유전적 질환: 사립체형 뇌근병증 (Mitochondrial Encephalomyopathy) [레이증후군 (Leigh syndrome); 아급성 괴사성 뇌척수염] 증상의 악화
③ 위장관계 질환: 구역, 구토, 설사
④ 면역계 질환: 과민반응 (아나필락시스양 반응, 안면부종, 두드러기)
⑤ 신경계 질환: 길랑-바레 증후군, 안면신경마비 (벨마비), 수막염 (meningitis), 호산구성수막염 (eosinophilic meningitis), 백신관련 뇌염 (vaccine-associated encephalitis)
⑥ 호흡계, 흉부 및 종격 질환: 비출혈
⑦ 피부 및 피하조직 질환: 발진
4. 일반적 주의
1) 백신투여 전, 인플루엔자백신 또는 백신물질에 과민한 적이 있었는지에 관한 개개인의 병력을 확인하여야 한다.
2) 백신 접종 후 일어날 수 있는 아나필락시스 반응에 대비하여 적절한 응급처치(예: 에피네프린)가 취해질 수 있도록 준비한다.
3) 다른 백신과 마찬가지로 이 백신을 접종 받은 모든 피접종자가 예방효과를 나타내는 것은 아니다.
4) 분무형 백신임을 감안하여, 좁은 비강을 가진 자에게 투여 시 특별한 주의가 필요하다 (코 점막에 멍 및 코피를 방지하기 위함).
5) 이 백신은 약독화 생바이러스 백신이므로, 면역이 저하된 자의 접촉이 있는 피접종자 (예 : 가족구성원내 면역 저하자가 있는 경우, 병원의료진 등)에게 이 백신을 접종하는 경우에는 바이러스 전파의 잠재적 위험성을 반드시 알려야 한다.
5. 상호작용
1) 아스피린 및 야생형 인플루엔자와 라이 증후군 (Reye's syndrome)의 연관성으로 인하여, 아스피린이나 아스피린을 함유하고 있는 약물로 치료 중인 어린이나 청소년들에게 이 백신을 접종해서는 안 된다. 또한, 의학적으로 필요한 경우를 제외하고, 이들 연령대에게는 이 백신 투여 후 첫 4주간은 아스피린을 함유하고 있는 약물치료를 피하도록 한다.
2) 인플루엔자 A나 B형 바이러스에 대한 항바이러스제제와 이 백신의 병용투여에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 그러나 항바이러스제가 이 백신의 효과를 억제할 수 있으므로, 항바이러스 치료 중지 후 48시간까지는 이 백신을 투여하지 않는다. 또한 필요한 상황 이외(의료적 필요에 의한 지시)에는 이 백신의 투여 이후 2주까지 항바이러스제를 복용하지 말아야 한다. 만약 항바이러스제와 이 백신이 동시에 투여되었다면, 적절한 시기에 재접종이 고려되어야 한다.
3) 24개월에서 8세 이하 어린이의 경우, 불활화 인플루엔자 백신과 이 백신의 교차 투여시의 안전성 및 면역원성은 확립되지 않았다.
4) 이 백신과 기타 비강분무 제제의 병용투여에 대한 정보는 없다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

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

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

7. 소아에 대한 투여

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

8. 고령자에 대한 투여

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

9. 적용상의 주의

반드시 비강내 분무 투여하여야 하며 경구투여 및 주사를 하여서는 안 된다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 유효기간이 지난 것은 사용하지 않는다.

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

3) 투여한 스프레이 용기는 의료폐기물에 대한 기본지침에 따라 폐기해야 한다.

4) 이 백신을 냉동해서는 안 된다.

5) 빛으로부터 보호하기 위해 이 백신 스프레이 용기를 외부 포장 상자 안에 보관한다.

11. 전문가를 위한 정보

11.1 약력학적 특성

1) 작용기전

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

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

2) 약력학

배출 연구

이 백신의 3가 버전 접종 후 28일 이내에 백신 바이러스의 배출은 (1)6개월에서 59개월까지의 건강한 대상자를 등록한 다기관 연구 MI-CP129(N=200)와 (2)5세~49세 사이의 건강한 대상자를 등록한 다기관 연구 FM026(N = 344)에서 평가되었다. 각 연구에서, 비강 분비물은 접종 후 7일까지는 매일 채취하고, 4세 이하의 경우 9~25일까지는 격일 그리고 28일에 채취하고, 5세 이상의 경우

9~28일 까지 격일로 얻었다. 연구 MI-CP129의 경우, 25일 또는 28일에 양성 배출 샘플을 가진 접종자는 2개의 연속 샘플에서 음성으로 검출될 때까지 7일동안 매일 추가 배출 샘플을 수집했다. 이 연구 결과는 표6에 제시되었다.

표 6: 배출 비율, 양, 기간에 따른 특정 연령에서 이 백신의 3가 버전 배출 특성 (Study MI-CP129 and Study FM026)

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

[ǂ]28일 중 어느 시점에서든 바이러스가 검출된 대상자의 비율

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

[¶]이 백신 및 이 백신의 3가 버전은 24개월 미만 신생아 및 영아에게 투여할 수 없다 [사용상의 주의사항 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것]

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

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

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

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

전파 연구

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

적어도 하나의 백신 균주가 이 백신의 3가 버전 접종자의 80%에서 분리되었다. 백신 접종 후 1-21일(평균 7.6일 ± 3.4일)에 균주가 회수되었다. ca 및 ts 표현형은 현지 연구실에서 분리된 250개 균주에 대해 테스트한 결과 135개에서 보존되었다. 10개의 인플루엔자 분리주(9개의 인플루엔자 A, 1개의 인플루엔자 B)를 총 7명의 위약군으로부터 배양했다. 이 중, 한 위약 접종자는 동일한 놀이그룹의 이 백신의 3가 버전 접종자에 의해 전파된 백신 바이러스로 확인된 경미한 증상이 있는 B형 바이러스 감염을 겪었다. 이 B형 분리주는 백신 균주의 ca, ts 및 att 표현형을

유지했으며 동일한 놀이그룹 내에서 백신 접종자로부터 배양된 B형 바이러스와 비교할 때 동일한 유전적 서열을 가졌다. 인플루엔자 A형 분리주 중 4개는 야생형 A/Panama(H3N2)로 확인되었다. 나머지 분리주는 더 이상 특성화 할 수 없었다.

단일 전파 사례(B형 백신 균주의 분리)를 가정할 때, 이 어린이집 환경에서 이 백신의 3가 버전 접종자 1명과 밀접하게 접촉한 영아 혹은 어린이가 백신 바이러스에 감염될 확률은 Reed-Frost 모델을 기반으로 0.58% (95% CI: 0, 1.7)이었다. Reed-Frost 모델에 따라, 이 백신의 3가 버전 접종자가 증가할 때마다 전파 가능성의 추정치는 증가하였다.

3) 임상적 유효성

이 백신의 유효성은 3가 버전을 접종 받은 피접종자와 이 백신을 접종 받은 피접종자 간의 백신 접종 이후 혈구응집억제반응 (hemagglutination inhibition, HAI) 항체 기하평균 역가(geometric mean titer, GMT) 비교를 근거로 하고 있다.

이 백신의 3가 버전은 이 백신과 동일하고 유일한 차이는 이 백신에 4번째 바이러스주(2번째 B형주)가 추가되었다는 것이므로, 이 백신은 이 백신의 3가 버전의 임상 경험과 관련되어 있다. 여러 대조 임상시험에서, 이 백신의 3가 버전은 30,000명 이상에게 접종되었으며, 소아 및 성인에서 그 유효성을 입증하였다.

(1) 소아에 대한 이 백신의 면역반응 시험

Study MI-CP208

2-17세의 어린이 및 청소년을 대상으로 이 백신의 면역원성을 이 백신의 3가 버전 (활성 대조군)과 비교, 평가하기 위하여 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 활성 대조군, 비열등성 시험(MI-CP208)을 실시하였다. 총 2,312명의 시험대상자들이 이 백신 또는, 이 백신.의 2가지 B 바이러스주 중 1개의 바이러스주에 해당되는 B형주를 각각 포함한 3가 버전의 2가지 제형(B/Victoria 포함군 또는 B/Yamagata 포함군)인 대조 백신 중 1개의 제형을 접종 받도록 3:1:1 비율로 무작위 배정되었다.

접종 이후 4개의 바이러스주 별 혈청 혈구응집억제반응(HAI) 항체 기하평균 역가(GMT)를 비교하여 면역원성을 평가하였다. 이 백신을 접종 하였을 때, 4개의 바이러스주 별 GMT HAI 항체 비율이 사전 지정된 비열등성 기준*을 만족하였다. 이 백신은 3가 버전의 2가지 제형에 대해 각각 면역학적 비열등함을 입증하였다. 이러한 데이터는 2번째 B형주의 첨가는 백신에 포함된 다른 바이러스주들에 대한 면역 간섭을 유발하지 않았다는 증거를 제공한다.

* 비열등성 기준 : 각 바이러스 주별 GMT, HAI 항체 비율(3가의 GMT/4가의 GMT)의 95% CI 상한 값이 1.5 이하

(2) 이 백신의 3가 버전의 소아 유효성 시험

이 백신의 3가 버전에 대한 소아 환자군의 유효성 데이터 중, 주요 대조 시험의 유효성 결과가 아래 표 7, 8 및 9에 요약되어 있다. 위약 대조 시험은 2번째 절기 재접종을 포함하였다. 주사형 인플루엔자 백신을 이용한 활성 대조군 시험에서 이 백신의 3가 버전은 우월성을 보였다.

Study D153-P501

고위험 질환이 없는 12-35개월의 영아 및 어린이를 대상으로, 배양을 통해 확인된 인플루엔자 질환에 대한 3가 버전의 유효성을 평가하기 위하여 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험(D153-P501)을 실시하였다. 이 임상시험의 1차 평가변수는 배양을 통해 확인된 인플루엔자 바이러스 아형 항원이 바이러스 백신주와 일치하는 인플루엔자 질환의 예방이었다. 1년차에 총 3,174명의 영아 및 어린이들이 최소 28일 간격으로 시험용 백신 또는 위약을 2회 접종 받도록 3:2(백신: 위약)로 무작위 배정되었다. 2년차에 시험용 백신군 영아 및 어린이들은 3가 버전 또는 위약을 1회 접종 받았다. 상세 결과에 대해서는 표 7을 참조한다.

Study AV006

AV006은 2개의 연속적인 절기 동안, 배양을 통해 확인된 인플루엔자에 대한 3가 버전의 유효성을 평가하기 위하여 고위험 질환이 없는 미국의 영아 및 어린이를 대상으로 실시한 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험이었다. 이 시험의 1차 평가변수는 1년차에 백신을 2회 접종 받고 2년차에 1회 재접종을 받은 영아 및 어린이의, 배양을 통해 확인된 인플루엔자 바이러스 아형 항원이 바이러스 백신주와 일치하는 인플루엔자 질환의 예방이었다. 이 시험의 1년차에 15-71개월의 영아 및 어린이 1,602명이 2:1(백신: 위약)로 무작위 배정되었다. 2년차에 시험용 백신군 영아 및 어린이들은 3가 버전 또는 위약을 1회 접종 받았다. 상세 결과에 대해서는 표 8을 참조한다.

표 7: D153-P501 및 AV006 위약 대조 영아 및 어린이 시험에서의 3가 버전의 유효성

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

[a]M = 개월수

[b]1년차 유효성 분석 대상인 시험 참여자 수

[c]배양을 통해 확인된 인플루엔자 질환이 위약에 비해 감소한 비율

[d]D153-P501에서 1년차에 백신을 2회 접종 받고 2년차에 위약을 접종 받은 영아 및 어린이들의 경우, 2년차의 유효성은 각각 56.2%(95% CI: 30.5, 72.7)와 44.8%(95% CI: 18.2, 62.9)였기 때문에 2번째 절기 재접종의 필요성을 뒷받침하고 있다.

[e]일치 여부에 상관 없는 모든 바이러스주에 대한 유효성은 연구되지 않았다.

[f]주요 유행 바이러스주의 항원성은 백신의 대표 바이러스주인 H3N2 균주와 일치하지 않았으며,

항원성이 일치하지 않는 A/H3N2 주에 대한 유효성은 85.9%(95% CI: 75.3, 91.9)였다.

표 8: 배양을 통해 확인된 야생형 바이러스 아형 항원이 백신주와 일치하는 인플루엔자 질환에 대한 3가 버전과 위약의 유효성[a](D153-P501 및 AV006, 1년차)

	D153-P501			AV006		
	3가 버전 n[b](%)	위약 n[b](%)	% 유효성 (95% CI)	3가 버전 n[b](%)	위약 n[b](%)	% 유효성 (95% CI)
	N[c] = 1,653	N[c] = 1,111		N[c] = 849	N[c] = 410	
모든 균주	56 (3.4%)	139 (12.5%)	72.9%[d] (62.8, 80.5)	10 (1%)	73 (18%)	93.4% (87.5, 96.5)
A/H1N1	23 (1.4%)	81 (7.3%)	80.9% (69.4, 88.5)[e]	0	0	--
A/H3N2	4 (0.2%)	27 (2.4%)	90.0% (71.4, 97.5)	4 (0.5%)	48 (12%)	96.0% (89.4, 98.5)
B	29 (1.8%)	35 (3.2%)	44.3% (6.2, 67.2)	6 (0.7%)	31 (7%)	90.5% (78.0, 95.9)

[a]D153-P501 및 AV006의 데이터는 시험용 백신을 2회 접종 받은 시험대상자들에 해당된다.

[b]계획서 순응 유효성 분석대상군 중 배양을 통해 확인된 인플루엔자 질환이 있는 시험대상자 수 및 비율

[c] "모든 균주" 분석 시 각 시험, 각 치료군의 계획서 순응 유효성 분석대상군의 시험대상자 수

[d]D153-P501의 경우, 인플루엔자는 백신 접종 이후 12개월간 유행하였다.

[e]추정치는 A/H1N1 바이러스주 및 A/H1N2주를 포함한다. 2가지 바이러스주 모두 항원성이 백신과 유사한 것으로 판단되었다.

Study MI-CP111

5세 미만의 영아 및 어린이를 대상으로 3가 버전의 유효성 및 안전성을 사노피 파스퇴르 사에서 제조한 주사형 불활화 3가 인플루엔자 백신 (활성 대조군) 과 비교, 평가하기 위하여 다국적, 무작위 배정, 이중 눈가림, 활성 대조군 임상시험(MI-CP111)을 실시하였다 (표9). 2004~2005년의 인플루엔자 절기 중에, 이전 6주 이내에 중증 천식이 없었고, 기관지확장제 또는 스테로이드를 사용하지 않았으며, 천명이 없었던 5세 미만의 영아 및 어린이 총 3,916명이 3가 버전에 무작위 배정되었고, 총 3,936명이 활성 대조군에 무작위 배정되었다. 이후 인플루엔자 바이러스로 인한 질환을 확인하기 위하여, 인플루엔자 절기 중에 참여자들을 추적 관찰하였다. 1차 평가변수인, 배양을 통해 확인된 변형된 CDC-ILI(미국 질병통제예방센터(CDC)에서 정의한 인플루엔자 유사질환, CDC-defined influenza-like illness)는 변형된 CDC-ILI로부터 ±7일 이내에 관련 야생형 인플루엔자 바이러스의 배양 결과가 양성인 경우로 정의되었다. 또한 변형된 CDC-ILI는 같은 날 또는 연속된 일수 동안의 발열(구강 체온 또는 그와 동등한 체온이 100° F(37.8℃) 이상)과 기침, 인후통 또는 콧물/비강 울혈로 정의되었다.

1차 유효성 분석결과, 변형된 CDC-ILI의 정의에 따르며 배양을 통해 검출된 야생형 인플루엔자 바이러스 유형/아형이 백신에 함유된 인플루엔자 바이러스 유형/아형과 일치 할 때, 3가 버전 백

신은 활성 대조군에 비해 인플루엔자 발생률을 44.5%(95% CI: 22.4, 60.6) 감소시킨 것으로 나타났다. 바이러스주 별 및 유행균주와의 항원 유사성 별 결과는 표 10을 참조한다.

표 9: 주사형 인플루엔자 백신을 이용한 MI-CP111 활성 대조군 영아 및 어린이 시험에서의 3가 버전의 유효성 비교

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

[a]M = 개월수

[b]계획서 순응 분석대상군의 시험 참여자 수

[c]주사형 인플루엔자 백신에 비해 3가 버전 백신 접종 후, 배양을 통해 확인된 인플루엔자 질환 발생이 감소한 비율

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

표 10: 5세 미만인 영아 및 어린이의 야생형 균주로 인한, 배양을 통해 확인된 변형된 CDC-ILI[a]에 대한 유효성 비교

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

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

[b]주사형 불활화 3가 인플루엔자 백신

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

별로 조정되었다.
(3) 성인에 대한 이 백신의 면역반응 시험
Study MI-CP185
18-49세의 성인을 대상으로 이 백신의 안전성 및 면역원성을 3가 버전(활성 대조군)과 비교, 평가하기 위하여 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 활성 대조군 및 비열등성 시험(MI-CP 185)을 실시하였다. 총 1,800명의 시험대상자들이 이 백신을 1회 접종 받거나, 이 백신의 2가지 B형주 중 1개의 바이러스주에 해당되는 B형주를 각각 함유한 3가 버전의 2가지 제형인 대조 백신 중 1개의 제형을 1회 접종 받도록 시험기관에 의해 4:1:1 비율로 무작위 배정되었다.
접종 이후 4개의 바이러스주 별 혈청 혈구응집억제반응(HAI) 항체 기하평균 역가(GMT)를 비교하여 면역원성을 평가하였다. 이 백신을 접종 하였을 때, 4개의 바이러스주 별 GMT HAI 항체 비율이 사전 지정된 비열등성 기준*을 만족하였다. 이 백신은 3가 버전의 2가지 제형에 대해 각각 면역학적 비열등성을 보였다. 이러한 데이터는 2번째 B형주의 첨가는 백신에 포함된 다른 바이러스주들에 대한 면역 간섭을 유발하지 않았다는 증거를 제공한다.
* 비열등성 기준 : 각 바이러스 주별 GMT, HAI 항체 비율(3가의 GMT/4가의 GMT)의 95% CI 상한 값이 1.5 이하
(4) 이 백신의 3가 버전의 성인 유효성 시험
성인에 대한 3가 버전의 유효성을 뒷받침하는 데이터는 대조 임상시험에서 비롯되고 있다.
Study AV009
Study AV009는 18세 이상 65세 미만의 시험대상자 4,561명을 대상으로 하는 3가 버전의 이중 눈가림, 무작위 배정, 위약 대조 시험이었다. 항원성이 일치하지 않는 A/Sydney(H3N2) 주가 주로 유행한 인플루엔자 유행기간 동안 1차 평가변수인 모든 열성 질환의 발생률은 3가 버전은 13.2%, 위약은 14.6%로 보고되었다. 3가 버전은 기타 열성 질환 평가변수(중증열성질환, 상기도열성관련 질환 등)들의 발생률에서 위약에 비해 통계적으로 유의한 17.4~21.9%의 감소를 보였다. 이 시험에서는 배양을 통한 인플루엔자 감염의 확인을 실시하지 않았다.
11.2 비임상 안전성 데이터
기존의 비임상 반복투여 독성시험, 생식 및 발생 독성 시험, 국소 내성 시험 및 바이러스 신경독성 시험을 근거로 볼 때, 비임상 데이터는 인체에 대한 특별한 위험이 없음을 보여주었다.

○ 저장방법 및 사용기간

유효기간 : 냉장 보관에서 15주
저장방법 : 기밀용기, 차광하여 냉장(2~8℃) 보관, 얼리지 말 것

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건

○ (재심사) 4년

* 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조 제1항 제2호 나목

○ (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	'23.02.01.	'23.02.01.	'23.02.01.	'23.02.06.	'23.02.01.	-
보완요청 일자	(1차)'23.06.13. (2차)'24.03.26	(1차)'23.06.12. (2차)'24.03.20.	(1차)'23.12.12. (2차)'24.03.11.	(1차)'23.04.14.	(1차)'23.05.17. (2차)'24.03.22.	-
보완접수 일자	(1차)'23.12.15. (2차)'24.04.05.	(1차)'23.12.15. (2차)'24.04.08.	(1차)'24.02.27. (2차)'24.03.21.	(1차)'23.12.18.	(1차)'23.12.15. (2차)'24.04.08.	-
최종처리 일자	'24.05.22	'24.05.17	'24.4.17.	'24.01.17.	'24.05.21.	-

[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	○	○	○	x	○	x	x	○	x	○	x	x	x	○	x	○	○	○
면제사유	▪ 제4조 가목(단회투여독성시험)은 반복투여독성시험에 관한 자료로서 갈음 ▪ 제4조 다목(유전독성시험자료) 및 라목(발암성시험자료)은 WHO 가이드라인(2005) 및 제품 사용범위 등에 따라 제출이 필요하지 아니하여 면제(신청 제품은 면역증강제를 포함하지 않음) ▪ 제4조 바목(기타 독성; 안점막시험자료) 및 제5조 다목(흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료)는 동 품목이 이미 허가된 바 있는 T/LAIV(플루미스트)와 동일 제조지, 동일 투여경로를 사용하는 백신으로 두 번째 B strain만 추가된 인플루엔자 백신이므로 자료 불필요 ▪ 제5조 나목의 안전성약리시험자료는 WHO 가이드라인(2005) 및 제품 사용범위 등에 따라 제출이 필요하지 아니하여 면제 ▪ 제6조 나목의 가교자료는 이미 허가되어 국내 재심사를 완료한 바 있는 3가플루미스트와 동일 제조지, 동일 투여경로를 사용하며, 또 다른 B strain만 추가된 인플루엔자 백신이므로 자료 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
   마. 생식발생독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
   가. 효력시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 국내.외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료
9. 위해성관리계획

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 '인플루엔자 질환의 예방'을 적응증으로 하는 예방백신으로 현재 미국 및 유럽 등에서 이미 허가를 받아 사용 중임
- 본 백신은 국내에서 허가된 바 있는 플루미스트인트라나잘스프레이(3가 인플루엔자생바이러스백신)*에 다른 B strain이 추가된 4가 계절성 인플루엔자(약독화 4가 생바이러스) 백신으로 비강에 뿌려 면역반응을 유도하는 나잘스프레이용 백신임

* T/LAIV(Trivalent Live, Attenuated Influenza Vaccine) 국내 2009.7.22. 허가됨 (2020.7.22. 유효기간 만료)

- 비임상시험자료는 백신제제에 적합한 독성시험 및 효력시험자료가 제출되었음
- 플루미스트 4가의 핵심 임상시험은 2편의 3상 임상시험(MI-CP185(18세이상 성인) 및 MI-CP208(2-17세))이며, 그 외 플루미스트인트라나잘스프레이(3가) 및 플루미스트4가인트라나잘스프레이 임상시험자료가 제출되었음. 핵심임상시험 결과, 사전에 정의한 1차 평가변수에 대한 성공기준(플루미스트 3가* 대비 HAI 면역원성 비열등 입증)을 충족하였음

* 3가 플루미스트나잘스프레이는 인플루엔자백신 예방에 대한 유효성을 입증하여 국내 허가되었음.

- 안전성 평가에서 전반적으로 내약성은 양호하였음. 예측된 약물이상반응은 투여 후 14일 동안, 예측되지 않은 이상사례는 28일 동안, 중대한 이상사례는 180일간 평가되었음. 대부분 예측된 약물이상반응의 중증도는 경증~중등증이었고 가장 빈번하게 보고된 증상은 콧물/코막힘 및 재채기이었음. 임상시험기간 동안에 백신 접종과 관련된 중대한 약물이상반응, 사망은 보고되지 않았음
- 제출한 비임상 및 임상시험 결과를 종합적으로 검토한 결과, 이 백신에 함유된 '인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스들에 의해 유발되는 인플루엔자 질환에 대한 예방'은 인정 가능할 것으로 사료됨.

[약어]

- FFU : Fluorescent focus units 형광 초점 단위
- GMT : Geometric Mean Titer 기하 평균 역가
- HAI : Hemagglutination Inhibition Assay 혈구응집억제 시험
- IP : Investigational Product 임상시험용 의약품
- QIV : Quadrivalent inactivated influenza virus Vaccine 4가 불화화 인플루엔자 바이러스 백신
- Q/LAIV Quadrivalent Live, Attenuated Influenza Vaccine 약독화 4가 인플루엔자 생백신
  * 개발단계에서는 'MEDI3250' 및 'CAIV-Q(cold-adapted influenza vaccine, quadrivalent, 저온에 적응된 인플루엔자 백신, 4가)' 명칭 사용
- SAE : Serious Adverse Event 중대한 이상사례
- TIV : Trivalent inactivated influenza virus Vaccine 3가 불활화 인플루엔자 바이러스 백신
- T/LAIV Trivalent Live, Attenuated Influenza Vaccine 약독화 3가 인플루엔자 생백신
  * 개발단계에서 'CAIV-T(cold-adapted influenza vaccine, trivalent, 저온에 적응된 인플루엔자 백신, 3가)' 명칭 사용

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 플루미스트4가인트라나잘스프레이(인플루엔자생바이러스백신)
- 분류 : 백신
- 신청 효능·효과, 용법·용량, 대상 연령 등 : 생후 24개월~ 49세 이하의 소아 및 성인에서 '이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스들에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방'을 위해 매년 1회 각 비공 당 0.1㎖을 스프레이 분사하여 투여
  (이전에 인플루엔자 백신을 투여받은 적이 없는 생후 24개월~ 8세 소아는 1개월 간격 2회 투여)
- 약리작용 기전 : 항원에 대한 면역반응
- 신청품목은 비공(콧구멍) 내 액상 백신을 스프레이 분사하는 비강 투여 백신(Intranasal spray)

1.2. 기원 및 개발경위

- 예방접종은 여전히 인플루엔자 감염 및 해당 질환과 관련된 합병증 예방을 위한 가장 효과적인 의학적 중재로, 이에 따라 WHO는 인플루엔자에 대한 연례 예방접종을 권고함. 고위험 그룹 (예를 들어, 영아, 어린 아동, 연령이 65 세 이상인 성인, 및 기저 의학적 상태를 동반하는 성인)의 일원은 인플루엔자와 그 합병증의 증가된 위험에 처해 있음. 현재 모든 계절성 인플루엔자 백신은 4가 제형으로 이는 2가지 인플루엔자 A균주(H1N1 및 H3N2) 및 2가지 인플루엔자 B균주(Victoria 및 Yamagata 계통 각각에서 1가지)에 대한 보호를 제공할 수 있는 항원을 포함함.
- FluMist/Fluenz는 연령이 24개월에서 49세의 개인에서 인플루엔자 바이러스 A 아형 및 인플루엔자 B 계통으로 유발된 인플루엔자 예방을 위한 LAIV*로 개발되었음. FluMist/Fluenz는 인플루엔자 바이러스의 3가지 살아 있는, 저온-적응(cold-adapted, *ca*), 온도-민감성(temperature-sensitive, *ts*), 약독화(attenuated, *att*) 균주를 포함하는 3가 제형(이하 T/LAIV로 지칭)으로 처음 개발되고 허가를 받았음: A 아형 2가지(H1N1 및 H3N2) 및 하나의 B 균주.
- 인플루엔자 바이러스의 4가지 균주(A/H1N1, A/H3N2, B/Yamagata 계통, B/Victoria 계통) *ca, ts, att*를 포함하는 4가 제형인 FluMist Quadrivalent™/Fluenz Tetra™(MEDI3250으로도 알려짐, 이하 Q/LAIV로 지칭)는 이후 추가적인 인플루엔자 B 균주 보장을 제공하기 위해 개발되었고, 이는 T/LAIV의 경우와 같이 단지 하나의 B 계통에서 균주를 선택해야 하는 문제를 제거하고, 이에 따라 B 균주 불일치 시즌의 위해성을 감소시켰음.
- T/LAIV와 같이 Q/LAIV가 비강 내로 투여되기 때문에, 근육 내 투여되는 다른 인플루엔자 백신과는 달리 투여를 위한 바늘은 필요치 않고, 이는 어린이의 향상된 수용성과 보건의료 제공자를 위한 투여의 더 큰 편의를 가능하게 했음.
- Q/LAIV는 최종 백신에 혼합된 4번째 균주를 제외하면 T/LAIV와 생물학적으로 동일한 활성 성분을 포함함. T/LAIV 및 Q/LAIV는 같은 제조 공정 및 같은 약독화 마스터 공여자 바이러스와 부형제를 사용하고, 같은 역가 기준으로 혼합되며(균주당 $10^{7.0 \pm 0.5}$ FFU), Becton Dickinson Accuspray™ 기구를 사용하여 비강 내로 투여됨. 따라서, T/LAIV의 안전성, 면역원성, 및 유효성 자료는 Q/LAIV를 추가로 뒷받침함.

- Q/LAIV가 균주 보장을 개선하기 위해 추가적인 B 균주를 포함하고 있음을 제외하고, Q/LAIV는 T/LAIV와 거의 동일하기 때문에, T/LAIV 임상 개발 프로그램에서 입증된 안전성, 면역원성 및 유효성은 Q/LAIV에 적용 가능함. 면역가교(immunobridging) 접근은 Q/LAIV의 허가에 대해 US 및 유럽 보건 당국을 통해 수용되었음.
- T/LAIV는 2003년 US에서 연령이 5에서 49세인 아동 및 성인을 대상으로 한 사용에 대해 처음 허가되었고, 연령 적응증은 2007-2008년 북반구 인플루엔자 시즌부터 연령 2에서 49세로 확대되었음. 2011년, T/LAIV는 EU에서 연령이 생후 24개월부터 18세 미만인 개인을 대상으로 한 사용에 대해 허가를 받았음.
- 2012년 2월, Q/LAIV는 US에서 허가되었고 2013-14년 북반구 인플루엔자 시즌에 출시되었음. 2014-2015년의 북반구 인플루엔자 시즌부터, T/LAIV는 더 이상 어느 국가에서도 시판되지 않았고, Q/LAIV만이 제조 및 유통되었음. Q/LAIV는 현재 UK, 유럽 연합, 이스라엘, 캐나다, 홍콩, 마카오, 스위스 및 일본에서 허가 및 시판됨. Q/LAIV는 오스트레일리아에서 허가되었으나 아직 시판되지 않았음.
- T/LAIV 임상시험 안전성 데이터베이스 및 시판 후 안전성을 감안하여, Q/LAIV 프로그램은 2건의 면역가교 시험: 성인 시험 (MI-CP185) 및 소아 시험(MI-CP208)을 동반하는 제 3상 임상 개발로 진행되었음. 이들 두 시험 모두에서, T/LAIV 대비 비-열등한 면역원성의 일차 목적이 충족되었음.

1.3 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- Q/LAIV 임상시험에서 백신과 연관된 중대한 약물이상반응 또는 사망은 보고되지 않았음
- MI-CP185(18~49세 대상) 임상시험에서 “과민반응”(기관지 연축을 동반한 알레르기 반응) 1건이 T/LAIV와 관련된 SAE로 보고되었음
- T/LAIV의 활성 대조 임상(MI-CP111)에서 ‘생후 6-11개월’ 소아에서 마지막 예방 접종 후 180일까지 모든 원인으로 인한 “입원율의 증가”가 관찰되었음. 이 백신은 생후 24개월 미만의 소아에는 투여하지 않음
- 신청품목은 약독화 생바이러스 백신이므로, 백신 바이러스의 배출 및 전파 가능성이 있고, 이에 대한 임상연구 데이터가 존재하며, 이에 면역력이 저하된 사람과 접촉가능성이 있는 경우 주의해야 함
- “아나필락시스 반응, 길랑바레 증후군, 신경염, 벨 마비, 뇌염, 발작 및 경련, 혈관염, 부주의한 투여 또는 중증 면역 저하 환자에 대한 2차 전파로 인한 인플루엔자 유사 질병, 백신실패, 허탈 발작을 동반하거나 동반하지 않는 발작 수면”이 규명된·잠재적 위해성으로 알려져 있으며, 위해성관리계획에 이를 반영하여 제출함

1.4. 신청 품목의 허가신청 전 민원 이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 주성분 : 약독 인플루엔자바이러스 A형 [A/Victoria/01/2020(H1N1)], 약독 인플루엔자바이러스 A형 [A/Norway/16606/2021(H3N2)], 약독 인플루엔자바이러스 B형 [B/Phuket/3073/2013(Yamagata)], 약독 인플루엔자바이러스 B형 [B/Austria/1359417/2021(Victoria)]

2.1.2. 원료의약품 시험항목

□pH □단백질 ■무균 □발열성물질 ■엔도톡신 □역가 □확인 ■기타(성상, 바이러스 함량, 표현형 확인시험)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

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

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제2호, 제26조, 제29조에 따라 품질 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	≤-60℃	병/Polycarbonate	적합

3.2. 완제의약품의 안정성

- 완제의약품

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	2 ~ 8℃	스프레이/Borosilicate glass	적합

3.3. 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

4.1. 독성시험자료 개요

- Q/LAIV 독성시험자료 : 반복투여독성시험 1건, 생식발생독성시험 1건

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

- 참고자료로 T/LAIV 독성시험자료를 제출

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

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험

- 미제출(반복투여독성시험에 관한 자료로서 갈음)

4.2.2. 반복투여독성시험

4.2.2.1. 페렛을 이용한 Q/LAIV의 비강 내 3회 반복투여독성시험

- 페렛에 2주 간격/1회(총 3회 투여)으로 비강내 반복투여독성시험 실시함. 시험물질은 Q/LAIV 단일 용량

(strain 별 $10^{7.5}$ FFU/dose)으로 시험하였으며, 대조물질로 PBS를 사용함

- (결과) Q/LAIV 백신을 페렛에 2주당 1회, 총 3회 비강 투여시 사망, 임상증상, 심박수, 호흡수, 체온, 체중, 임상병리(혈액학, 혈액 생화학, 요검사), 장기 무게, 또는 병리학적 관찰에서 시험물질 관련 이상변화는 없었음. 시험물질 관련 관찰된 사항은 3일차 비갑개의 minimal 수준의 변화에 한정(세포성 삼출물 및 코 상피 세포의 급성 염증 증가)되며, 이러한 변화는 31일 및 56일차에는 3일차에 비해 대조군과 시험백신군 간 차이가 뚜렷하지 않았음(회복 경향을 보였음)
- 결론적으로 시험조건에서 시험물질은 전반적으로 면역반응 유도 및 내약성 양호하였음

<table>
<tr><th>구분</th><th>종
(계통)</th><th>군당
마리수</th><th>투여
경로</th><th>투여
기간</th><th>투여량</th><th>GLP</th><th>Study
#</th><th>실시기관</th><th>투여군, 관찰항목, 시험결과, 결론</th></tr>
<tr><td>반복</td><td>페렛
Mustela putorius furo</td><td>♂10/♀10
(회복군 ♂5/♀5 포함)</td><td>비강
(I.N.)</td><td>2주/1회,
총 3회
(4주 회복)</td><td>strain 별
0, $10^{7.5}$
FFU/dose</td><td>○</td><td>SVT
08-18</td><td>SVL
(Spring Valley Laboratories, Inc., 미국)</td><td>
<u><목적></u>
· 페렛에서 반복 투여 후 Q/LAIV(이 시험에서 MEDI3250 또는 CAIV-Q라고도 지칭)의 국소독성과 전신독성 및 면역원성을 연구. 단회 예방투여한 후 Q/LAIV의 독성 평가 포함

<u><투여군></u>
· 투여 시점: 0, 14, 28일
* 마취상태에서 각 콧구멍에 0.05ml씩, 총 0.1ml을 투여 ($1\times10^{7.5}$ FFU/0.1mL)
· 채혈 시점: 0일 및 28일 투여 전, 3일, 31일 및 56일 부검 전
· 채뇨 시점: -4일(또는 -1일), 부검 하루 전날(2일, 30일 또는 55일)
<table>
<tr><th>구분
(투여물질)</th><th>Dose
(FFU)</th><th>0일
투여</th><th>14일
투여</th><th>28일
투여</th><th>부검일</th><th>총
동물수</th></tr>
<tr><td>대조군
(PBS)</td><td>0</td><td>♂15/♀15</td><td>♂10/♀10</td><td>♂10/♀10</td><td>3, 31, 56
(5/성별/군/간격 별)</td><td>30</td></tr>
<tr><td>시험군
MEDI3250
(CAIV-Q)</td><td>strain 별 $10^{7.5}$</td><td>♂15/♀15</td><td>♂10/♀10</td><td>♂10/♀10</td><td>3, 31, 56
(5/성별/군/간격 별)</td><td>30</td></tr>
<tr><td colspan="7">* 시험백신의 투여 용량은 임상예정 용량임
** 시험 전에 GMP QC 랩에서 SOP에 따른 HAI 분석을 통해 시험백신에 포함된 항원에 대한 항체 음성인 페렛만을 시험에 사용하였음</td></tr>
</table>
<u><관찰항목></u>
· 사망, 임상증상(심박수, 호흡수 포함), 체온, 체중, 임상병리(혈액학, 혈액 생화학, 요검사), 장기 무게, 부검(육안관찰), 조직 병리
· 조직병리 보고서는 Experimental Pathology Laboratories, Inc.에서 작성
· 면역원성 분석(HAI)은 의뢰사(MedImmune, Inc)에서 수행
<u><관찰결과></u>
· 사망례 없었음
· Q/LAIV와 관련된 임상증상의 유해한 관찰은 없었음(심박수 및 호흡수 포함)
· 투여 부위의 이상 변화는 확인되지 않았음
- 홍반 및 분비물은 관찰되지 않았으며, 접종부위 육안관찰 결과는 모든 개체에서 정상이었음
- 유일한 예외는 수컷 1마리(08-0538)이었음; Q/LAIV를 투여받고 제32일에 미미한 발적이 관찰되었으며, 제33일에 해소되었음
· 체온 및 체중의 이상 변화는 관찰되지 않았음.
· 임상병리(혈액학, 혈액 생화학, 요검사)에서 Q/LAIV와 관련
</td></tr>
</table>

구분	종 (계통)	군당 마리수	투여 경로	투여 기간	투여량	GLP	Study #	실시기관	투여군, 관찰항목, 시험결과, 결론
									된 이상 변화는 없었음 · 장기무게의 일부 변화가 있지만 현미경적 관련성은 없었음 - 3일차 부검(1차접종 3일 후)에서, 시험백신군 수컷의 폐 상대 무게가 대조군 대비 증가하였으나, 현미경 관찰에서 관련된 변화가 없었음 - 31일차 부검(3차접종 3일 후)에서, 시험백신군 암컷의 간 절대 및 상대 무게와 시험백신군 수컷의 간 상대 무게가 대조군 대비 감소하였고, 시험백신군 수컷의 고환 절대 무게가 대조군 대비 증가하였으나, 현미경 관찰에서 관련된 변화가 없었음 - 56일차 부검(회복군)에서, 시험백신군의 흉선의 절대 및 상대 무게가 대조군 대비 감소하였고, 비장의 상대 무게가 대조군 대비 증가하였으나, 현미경 관찰에서 관련된 변화가 없었음 · 부검 육안 소견 * 1=minimal 2=slight/mild 3=moderate 4=moderately severe 5=severe/high - 56일차 부검에서, 。시험백신군 수컷 1마리에서 관찰된 오른쪽 경부 림프절의 비대(slight)는 현미경으로 관찰된 림프구 소포성 과형성(minimal)과 관련되며, 폐 경화 부위는 현미경으로 관찰된 아급성 염증(slight/mild) 및 혈관주위/ 모세기관지주위 림프구 조직의 증가(minimal)와 관련됨 。다른 시험백신군 수컷에서 관찰된 폐의 다중 병소는 현미경으로 관찰된 아급성 삼출성 염증(moderately severe)과 관련됨 。시험백신군 암컷 1마리에서 관찰된 담낭벽 비후는 현미경으로 관찰된 만성 화농성 염증(moderate)과 관련됨 · 조직 병리 - 시험백신 관련 관찰된 사항은 3일차 비갑개(nasal turbinates)의 level 1 수준의 변화에 한정[♀&⇳: 세포성 삼출물 및 코 상피 세포의 급성 염증 평균 중증도증가, ♀: 코 상피 세포의 급성 염증 빈도 증가)됨 - 비강 상피세포의 급성 염증은 31일차에도 대조군 대비 존재하였음 - 비갑개의 과골화증은 모든 군에서 3일차에 관찰되었으며, 31일 및 56일차에 시험군 수컷 및 대조군에서도 관찰되었음 → 이는 연령, 성별 및 슬라이드에서 볼 수 있는 뼈, 연골, 골막 세포 활성의 양에 영향을 미치는 절편의 차이와 같은 여러 원인으로 인한 오랜 염증때문임. 전반적으로 비갑개의 과골화증은 시험백신 노출과 관련되지 않은 것으로 나타났음 · **(면역원성 분석)** 대조군에서는 0, 3, 28, 31, 56일에 항체역가가 측정되지 않았으며, 시험백신군에서는 백신에 사용한 모든 바이러스주와 관련하여 Q/LAIV를 투여 받은 모든 동물에서 항체가 확인되었음 **<결론>** · 사망, 임상증상, 심박수, 호흡수, 체온, 체중, 임상병리 (혈액학, 혈액 생화학, 요검사), 장기 무게, 또는 병리학적 관찰에서 시험물질 관련 이상변화는 없었음 · 시험물질 관련 관찰된 사항은 3일차 비갑개(nasal turbinates)의 minimal 수준(level 1)의 변화에 한정(세포성 삼출물 및 코 상피 세포의 급성 염증 증가)되며, 이러한 변화는 31일 및 56일차에는 3일차에 비해 대조군과 시험백신군

구분	종 (계통)	군당 마리수	투여 경로	투여 기간	투여량	GLP	Study #	실시기관	투여군, 관찰항목, 시험결과, 결론
									간 차이가 뚜렷하지 않았음(회복 경향을 보였음) · 시험조건에서 시험물질은 전반적으로 면역반응 유도 및 내약성 양호하였음

4.2.3. 생식발생독성시험

4.2.3.1. 랫드를 이용한 Q/LAIV의 비강 내 투여 생식·발생독성시험 (조합시험)

- 암컷 랫드에 Q/LAIV 단일 용량(strain 별 $10^{7.0\pm0.5}$ FFU/dose)을 교배 전 2주(총 3회), 임신기간 동안 주 1회씩 총 3회 투여하였으며, 대조물질로 PBS를 사용함
- (결과) Q/LAIV를 임신 6, 13, 20일(G1 및 G2) 또는 교배 2주 전 주마다 1회 씩 총 3회(1, 8, 14일) 및 임신 후 주마다 1회 씩 총 3회(G3 및 G4)에 투여 시, 모체 독성, 배태자 독성 또는 이유기까지 F1의 성장 및 발달에 대한 영향을 주지 않았음

<table>
<tr><th>구분</th><th>종 (계통)</th><th>군당 마리수</th><th>투여 경로</th><th>투여 기간</th><th>투여량</th><th>GLP</th><th>Study #</th><th>실시기관</th><th>투여군, 관찰항목, 시험결과, 결론</th></tr>
<tr><td>생식 발생 독성 시험 (조합 시험)</td><td>랫드 SD</td><td>♀50</td><td>비강 (I.N.)</td><td>· G1&2: 교배후3회
· G3&4: 교배전 및 후 각 3회</td><td>strain 별 0, $10^{7\pm0.5}$ FFU /dose</td><td>○</td><td>20001854</td><td>Charles River Laboratories (미국)</td><td>
<u><목적></u>
· 암컷 랫드(F0)에 교배 전부터 임신기간까지 Q/LAIV 임상시험 용량을 비강 투여했을 때, 임신, 분만, 수유 및 모체 행동에 잠재적으로 미치는 유해한 영향과 F1의 발달에 대한 Q/LAIV의 잠재적 영향을 확인
<u><투여군></u>
<table>
<tr><th>구분 (투여물질)</th><th>교배 전 투여량 (FFU/strain)</th><th>임신 중 투여량 (FFU/strain)</th><th>제왕 절개</th><th>자연 분만</th><th>총 마리수</th></tr>
<tr><td>G1대조군 (PBS)</td><td>0</td><td>0</td><td>25</td><td>25</td><td>50</td></tr>
<tr><td>G2시험군 MEDI3250</td><td>0</td><td>$10^{7.0\pm0.5}$</td><td>25</td><td>25</td><td>50</td></tr>
<tr><td>G3대조군 (PBS)</td><td>0</td><td>0</td><td>25</td><td>25</td><td>50</td></tr>
<tr><td>G4시험군 MEDI3250</td><td>$10^{7.0\pm0.5}$</td><td>$10^{7.0\pm0.5}$</td><td>25</td><td>25</td><td>50</td></tr>
<tr><td colspan="6">* 시험백신의 투여 용량은 임상예정 용량임</td></tr>
</table>
· 투여 시점
- G1 및 G2: 임신 6, 13, 20일
- G3 및 G4: 교배 전 2주(시험 1, 8, 14일, 총 3회) 및 임신 기간 동안 주 1회(총 3회)
· F0 채혈 시점: 1차 투여 전, 임신 21일(제왕절개 랫드), 수유 21일(자연분만 랫드) * HAI 분석은 MedImmune QC 랩에서 수행
· F1 채혈: 임신 21(제왕절개 랫드의 태자, via decapitation), 수유 21일(자연분만 랫드의 출생자, via vena cava)

<u><관찰항목></u>
· 모든 F0세대 암컷: 생존, 임상 징후, 유산, 조산, 전반적인 외관, 체중, 사료 섭취량 관찰. 분만 모니터링. 수유기 동안 모체 행동 평가
- 제왕절개로 배정된 F0세대 암컷:
。임신 제21일에 도태하여, 제왕절개를 수행
。내장기관 평가, 황체 개수 확인. 착상 부위의 개수 및 분포, 생존 및 사망 태자, 조기 및 후기 흡수에 대해 자궁을 검사. 각 태자의 체중, 성별 및 육안 병변에 대해 각 태자를 검사
</td></tr>
</table>

구분	종 (계통)	군당 마리수	투여 경로	투여 기간	투여량	GLP	Study #	실시기관	투여군, 관찰항목, 시험결과, 결론
									- 자연분만으로 배정된 F0세대 암컷: 。산후 제21일에 부검. 내장기관 검사, 착상 부위의 개수 및 분포 기록 。분만하지 않은 암컷은 임신 제25일에 부검. 임신 상태 및 자궁 내용물을 기록 。자궁 내 수태물 및 분만된 새끼를 만기 태자로서 검사 · F1세대 새끼: 체중, 한배새끼에서의 새끼 후 및 임상징후, 수유기 및 이유기 동안의 체중, 반사 등 발달 측정, 수유 21째 새끼 부검으로 연조직 및 골격 변경 측정 **<관찰결과>** · 모든 F0세대 암컷: 예정된 부검까지 모두 생존함 - 임상 징후나 육안적인 병적 변화가 관찰되지 않았음. 체중, 체중 증가, 상대 및 절대 사료 섭취량은 Q/LAIV의 영향을 받지 않았음 · G3 및 G4 F0의 교배 및 **수태능** 평가: 교배 전 Q/LAIV에의 노출은 교배 및 수태능 인자[임신 될때까지의 동거기간, 교배한 랫드 수, 수태능 지표(교배한 랫드 수 당 임신 수)]에 영향을 미치지 않았음 · G1~G4 **F0의 부검(육안**관찰): 모든 부검의 육안관찰은 Q/LAIV와 관련되지 않은 것으로 고려되었음 · **제왕절개 및 한배**(litter) 관찰: - 각 군당 임신율: G1 100%(25마리), G2 96%(24마리), G3 100%(25마리), G4 96%(24마리) - 제왕절개 또는 한배 인자는 Q/LAIV의 영향을 받지 않았음 。'한배 평균 황체수, 착상수, 한배새끼수, 생존 및 사망 태자수, 초기 및 후기 흡수, 태자 체중, 생존 수컷 태자 비율, 사망 또는 흡수된 수태물 비율'은 군 간 유의한 차이를 보이지 않았음 。모든 태반은 정상이었음 。G2에서 흡수된 수태물이 있는 모체 수가 유의하게 증가하였으나, 시험기관의 정상범위에 속하였으며, 임신 전 및 임시기간 동안 Q/LAIV를 노출시킨 G4에서는 비슷한 증가가 발생하지 않았으므로, Q/LAIV과 관련된 변화로 보지 않았음 · **태자 이상**(기형 및 변이) 평가 * 기형: 이 동물종에서 빈도가 낮은 비가역적인 변화 * 변이: 이 동물종에서 흔하게 관찰되는 가역적인 발달 지연 또는 가속 - 태자 육안 외관 검사, 내장 및 골격 검사에서 Q/LAIV의 영향은 관찰되지 않았음 。태자 사망은 G4(8587-6)에서 1마리가 관찰되었으며, 이 태자는 육안 외관 검사 및 내장검사에서 정상 발달을 보였음 。모든 태자 이상은 용량 의존적이지 않거나, 시험기관의 정상범위에 속하거나, 군에서 단일 한배(litter)에서 관찰되었음 · **자연분만 및 한배**(litter) 관찰: - 각 군당 임신율: G1 96%(24마리), G2 92%(23마리), G3 68%(17마리), G4 88%(22마리) - 자연분만은 Q/LAIV의 영향을 받지 않았음 。'분만 모체수, 임신기간, 분만 한배 당 평균 착상부위 수, 임신지표(한마리 이상의 출생자가 있는 모체수/임신 랫드수), 조산이 있는 모체수'는 군 간 유의한 차이가 없었음

구분	종 (계통)	군당 마리수	투여 경로	투여 기간	투여량	GLP	Study #	실시기관	투여군, 관찰항목, 시험결과, 결론
									- 새끼의 사망률, 생존력, 수유는 Q/LAIV의 영향을 받지 않았음 。'한배 당 생존 출생자 수, 한배 출생자 중 수컷의 비율, 체중 측정 시점에 생존 한배새끼수, 수유기 1, 4, 7, 14, 21, 28일에 한배 당 새끼 무게'는 군 간 유의한 차이가 없었음 · **출생자 임상증상**(분만일~분만후 21일) 평가 - 출생자의 임상증상에서 Q/LAIV의 영향은 관찰되지 않았음 。용량 의존적이지 않거나, 군의 한두마리에서만 관찰되었음 · **F1 차세대의 부검소견** - F1의 부검에서 Q/LAIV의 영향은 관찰되지 않았음 。군의 두 마리 이하에서만 관찰되었음 · **F1 차세대의 반사 및 신체 발달** - 반사 및 신체발달(정향반사, 이개개전, 절치맹출, 개안, 청각반사, 공중낙하 정향반사, 또는 빛에 대한 반사)에 대한 측정에서 군 간 생물학적으로 중요한 차이는 없었음 · **(면역원성 분석)** - F0: 대조군과 달리 시험백신군에서는 백신에 사용한 모든 바이러스주와 관련하여 Q/LAIV를 투여 받은 모든 모체에서 항체 양전(투여 후 최소 4배 항체가 증가)이 확인되었음 - F1: 대조군의 F1은 항체 양전이 확인되지 않았으며, G2의 제왕절개군 F1의 항체양전율은 strain 별 2~61%, 자연분만군 F1의 항체양전율은 strain 별 92~100%였으며, G4군의 제왕절개군 F1의 항체양전율은 strain 별 78~91%, 자연분만군 F1의 항체양전율은 strain 별 91~100%였음 **<결론>** · Q/LAIV를 임신 6, 13, 20일(G1 및 G2) 또는 교배 2주 전 주마다 1회 씩 총 3회(1, 8, 14일) 및 임신 후 주마다 1회 씩 총 3회(G3 및 G4)에 투여 시, 모체 독성, 배태자 독성 또는 이유기까지 F1의 성장 및 발달에 대한 영향을 주지 않았음

4.2.4. 유전독성시험

- 미제출(WHO 가이드라인(2005) 및 제품 사용범위 등에 따라 제출이 필요하지 아니하여 면제)

4.2.5. 발암성시험

- 미제출(WHO 가이드라인(2005) 및 제품 사용범위 등에 따라 제출이 필요하지 아니하여 면제)

4.2.6. 기타독성시험

- 미제출(안전막자극시험은 이미 국내 허가된 바 있는 T/LAIV(플루미스트)와 동일 제조지, 동일 투여경로를 사용하는 백신으로, B strain만 추가된 인플루엔자 백신이므로 불필요)

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」에 따라 독성시험자료요건으로 Q/LAIV에 대한 GLP 반복투여독성시험자료 1건, 생식발생독성시험자료 1건을 제출하였으며, 검토 결과 타당함
- 페렛을 이용한 Q/LAIV의 비강 내 3회 반복투여독성시험 및 랫드를 이용한 Q/LAIV의 비강 내 투여 생식·발생독성시험(조합시험)에서 Q/LAIV 비강투여에 따른 독성학적 변화를 확인할 수 없었음

- 참고자료로 T/LAIV로 수행한 비임상 독성시험자료가 제출되었음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

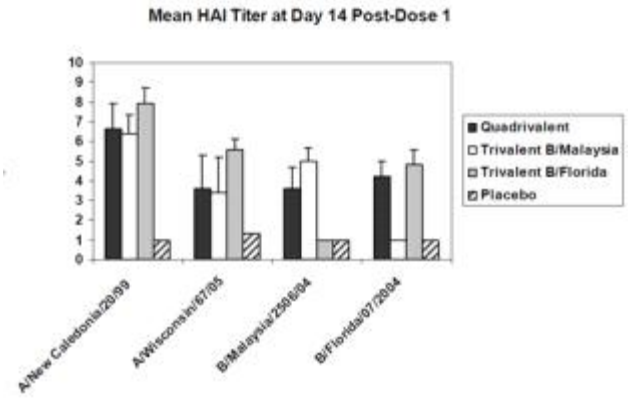
- 해당 의약품의 허가국에서 허가신청 당시 제출되어 평가된 모든 약리시험자료로서 허가국 정부가 제출받았거나 승인하였음을 공증한 자료를 제출하였음(스웨덴의 공증자료)
- '생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정' 제25조 제5호(약리작용에 관한 자료) 가(효력시험자료)목 단서 조항에 따라, 동 품목의 경우에는 페렛에서의 면역 후 공격시험 자료를 제출하였음

5.2. 효력시험

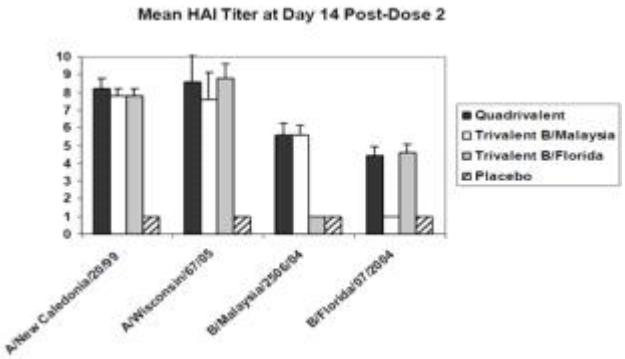
- 1) 페렛에서 T/LAIV의 서로 다른 제제(제조소 상이)에 대한 바이러스 복제 및 면역원성 비교 연구, 2) 페렛에서 단가 B strain 대비 2가 B strain의 면역원성 및 면역원성 간섭 비교 연구, 3) 페렛에서 Q/LAIV 면역후 공격시험, 4) 임신 및 임신하지 않은 랫드에서 Q/LAIV의 반복 투여 시, 면역원성 연구 자료를 아래 표와 같이 제출하였음

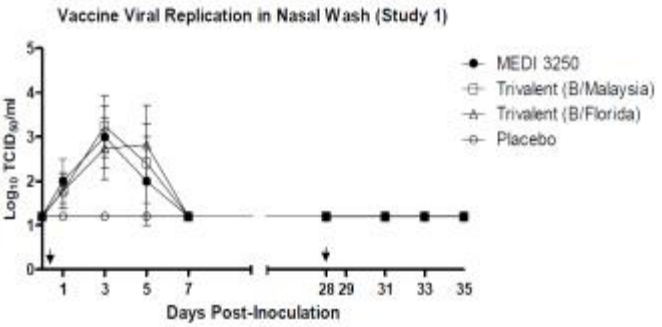
(1) 페렛에서 단가 B strain 대비 2가 B strain의 교차면역원성

<table>
<tr><th>시험항목</th><th>동물종,
투여경로</th><th>투여
기간</th><th>투여용량
(/head)</th><th>결과</th><th>study
#</th></tr>
<tr><td>면역원성
(HAI)</td><td>페렛,
♀or♂
비강(I.N.)</td><td>단회</td><td>$10^{6.7\text{-}7.0}$
$TCID_{50}$/dose</td><td>· 단가 B strain과 비교하여 2가 B strain의 면역원성
Table 4-1 HAI Titer in Bivalent and Monovalent Formulations
<table>
<tr><th rowspan="2">Bleads</th><th colspan="2">Vaccine viruses</th><th colspan="6">HAI Log2 Titer
(Day 14 post-inoculation)</th></tr>
<tr><th>B/Yamagata Lineage</th><th>B/Victoria Lineage</th><th colspan="3">B/Yamagata Lineage</th><th colspan="3">B/Victoria Lineage</th></tr>
<tr><td>Bivalent Blend A</td><td>B/Jilin/20/2003
$10^{6.7}$ $TCID_{50}$/dose</td><td>B/HongKong/330/01
$10^{6.7}$ $TCID_{50}$/dose</td><td colspan="2">7</td><td colspan="2">4</td><td>4</td></tr>
<tr><td>Monovalent A1</td><td>B/Jilin/20/2003
$10^{6.7}$ $TCID_{50}$/dose</td><td>NA</td><td colspan="2">6</td><td colspan="2">1</td><td>1</td></tr>
<tr><td>Monovalent A2</td><td>NA</td><td>B/HongKong/330/01
$10^{6.7}$ $TCID_{50}$/dose</td><td colspan="2">1</td><td colspan="2">5</td><td>5</td></tr>
<tr><td>Bivalent Blend B</td><td>B/Ann Arbor/01/94
$10^{6.7}$ $TCID_{50}$/dose</td><td>B/Beijing/243/97
$10^{6.7}$ $TCID_{50}$/dose</td><td colspan="2">7</td><td colspan="2">7</td><td>4</td></tr>
<tr><td>Monovalent B1</td><td>B/Ann Arbor/01/94
$10^{6.7}$ $TCID_{50}$/dose</td><td>NA</td><td colspan="2">7</td><td colspan="2">1</td><td>1</td></tr>
<tr><td>Monovalent B2</td><td>NA</td><td>B/Beijing/243/97
$10^{6.7}$ $TCID_{50}$/dose</td><td colspan="2">1</td><td colspan="2">6</td><td>5</td></tr>
<tr><td>Bivalent Blend C</td><td>B/Jiangsu/10/03
10^{7} $TCID_{50}$/dose</td><td>B/Malaysia/2506/04
10^{7} $TCID_{50}$/dose</td><td>7</td><td>6</td><td>8</td><td>4</td><td>5</td><td>5</td></tr>
<tr><td>Monovalent C1</td><td>B/Jiangsu/10/03
10^{7} $TCID_{50}$/dose</td><td>NA</td><td>7</td><td>6</td><td>7</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr>
<tr><td>Monovalent C2</td><td>NA</td><td>B/Malaysia/2506/04
10^{7} $TCID_{50}$/dose</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>6</td><td>5</td><td>6</td></tr>
</table>
Data represents day 14 Log ;HAI of individual ferrets (n=2 for Bivalent Blends A and B and n=3 for Bivalent Blend C).
· Ab는 각 제제에 사용한 바이러스 형태에 특이적이었으며, B/Yamagata 계통의 백신 바이러스를 사용한 예방접종으로 생성된 Ab는 B/Victoria 계통의 백신 바이러스와 교차 반응하지 않았으며 그 반대의 경우도 마찬가지였음
· 해당 제제에 상이한 B형인 두 번째 백신 바이러스가 존재한</td><td>058-08-001</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>것은 각 형태의 면역원성에 주목할 만한 영향을 미치지 않았음</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="6">(2) 페렛에서 Q/LAIV 면역 후 공격시험</td></tr>
<tr><td>시험항목</td><td>동물종,
투여경로</td><td>투여
기간</td><td>투여용량
(/head)</td><td>결과</td><td>study
#</td></tr>
<tr><td>면역원성 및 면역 후 공격</td><td>페렛,
♀or♂
비강(I.N.)</td><td>28일
간격,
2회</td><td>strain 별
$10^{7.0}$
FFU/0.2
㎖/dose</td><td>·시험물질을 28일 간격 2회 투여:
<table>
<tr><th colspan="2">시험물질</th><th>Wt. Challenge</th><th>N</th></tr>
<tr><td rowspan="2">시험백신</td><td rowspan="2">MEDI3250
ca A/New Caledonia/20/99 (A/H1N1)
ca A/Wisconsin/67/05 (A/H3N2)
ca B/Malaysia/2506/04 (B/Victoria)
ca B/Florida/07/2004 (B/Yamagata)</td><td>wt.B/Malaysia/2506/04
5.5 log10 FFU/ml</td><td>5</td></tr>
<tr><td>wt. B/Florida/07/2004
7.0 log10 FFU/ml</td><td>5</td></tr>
<tr><td>활성대조 1</td><td>CAIV-T; B/Malaysia</td><td>wt.B/Malaysia/2506/04
5.5 log10 FFU/ml</td><td>5</td></tr>
<tr><td>활성대조 2</td><td>CAIV-T; B/Florida</td><td>wt. B/Florida/07/2004
7.0 log10 FFU/ml</td><td>5</td></tr>
<tr><td rowspan="2">위약대조</td><td rowspan="2">sucrose-phosphate-glutamate</td><td>wt.B/Malaysia/2506/04
5.5 log10 FFU/ml</td><td>3</td></tr>
<tr><td>wt. B/Florida/07/2004
7.0 log10 FFU/ml</td><td>3</td></tr>
</table>
·매 백신 접종 후 14일차에 HAI titer 측정
- MEDI3250(Q/LAIV) 접종 시 HAI 항체 역가는 CAIV-T (T/LAIV-Y 또는 T/LAIV-V) 접종 시와 유사하였음


·매 백신 접종 후 7일 동안 $TCID_{50}$ assay를 통한 비강 세척액의 백신 바이러스 복제 평가
- MEDI3250(Q/LAIV) 1차 접종 후 바이러스 복제는 CAIV-T(T/LAIV-Y 또는 T/LAIV-V) 접종 시와 유사하였음
- 2차 접종 후에는 백신 바이러스의 복제가 검출되지 않았음</td><td>058-07-065</td></tr>
</table>





·2차 백신 접종 후 21일차에 동종균주 wt B strain를 비강으로 공격 접종

- 위약과 달리, MEDI3250(Q/LAIV) 및 CAIV-T(T/LAIV-Y 또는 T/LAIV-V) 접종 후 비강 및 폐 조직에서 공격 바이러스에 대한 방어를 보였음

		Log $TCID_{50}$/mL (비강)			Log EID_{50}/mL (폐조직), 공격 3일 후
공격 바이러스 (Dose)c	백신	공격 8시간 후	공격 1일 후	공격 3일 후	
B/Florida/07/2004	4가 플루미스트	BLD	BLD	BLD	BLD
	3가 플루미스트	BLD	BLD	BLD	BLD
	위약	2.2	4.0	3.0	2.3
B/Malaysia/2506/04	4가 플루미스트	BLD	1.6	BLD	0.89
	3가 플루미스트	BLD	BLD	BLD	BLD
	위약	BLD	6.0	4.1	4.0

* BLD : Below Limit of Detection

시험항목	동물종, 투여경로	투여 기간	투여용량 (/head)	결과	study #
면역원성 및 면역 후 공격	페렛, ♀or♂ 비강(I.N.)	28일 간격, 2회	strain 별 $10^{7.0}$ FFU/0.2 ㎖/dose	·시험물질을 28일 간격 2회 투여:	058-08-043

시험물질		Wt. Challenge	N
시험 백신	FluMist® Quadrivalent ca A/South Dakota/6/07(H1N1) ca A/Uruguay/716/07(H3N2) ca B/Florida/4/2006(B/Yamagata) ca B/Malaysia/2506/04(B/Victoria)	wt.A/South Dakota/6/07	4
		wt.A/Nepal/921/06	4
		wt.B/Malaysia/2506/04	4
		wt.B/Florida/4/06	4
활성 대조 1	FluMist® Trivalent B/Malaysia	wt.A/South Dakota/6/07	2
		wt.A/Nepal/921/06	2

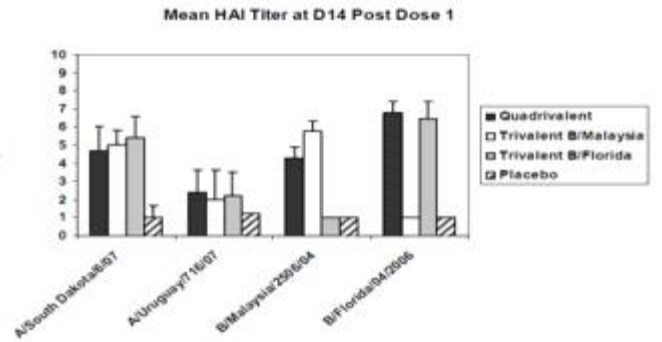
		wt.B/Malaysia/2506/04	4
		wt.B/Florida/4/06	4
활성 대조 2	FluMist® Trivalent B/Florida	wt.A/South Dakota/6/07	2
		wt.A/Nepal/921/06	2
		wt.B/Malaysia/2506/04	4
		wt.B/Florida/4/06	4
위약 대조	SPG (sucrose, phosphate, glutamate)	wt.A/South Dakota/6/07	4
		wt.A/Nepal/921/06	4
		wt.B/Malaysia/2506/04	4
		wt.B/Florida/4/06	4

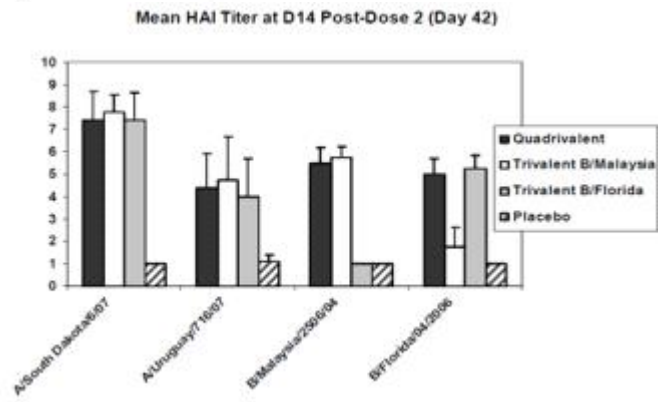
·매 백신 접종 후 7일 동안 $TCID_{50}$ assay를 통한 비강 세척액의 백신 바이러스 복제 평가

- MEDI3250(Q/LAIV) 1차 접종 후 바이러스 복제는 3가 접종 시와 유사하였음
- 2차 접종 후에는 백신 바이러스의 복제가 검출되지 않았음

·매 백신 접종 후 14일차에 HAI titer 측정

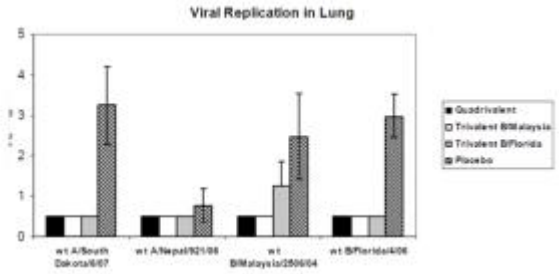
- HAI 항체 역가는 4가 백신과 3가 백신 간에 유의한 차이는 관찰되지 않았음





·2차 백신 접종 후 21일차에 동종균주 또는 항원적으로 대응되는 wt viruses를 비강으로 공격 접종

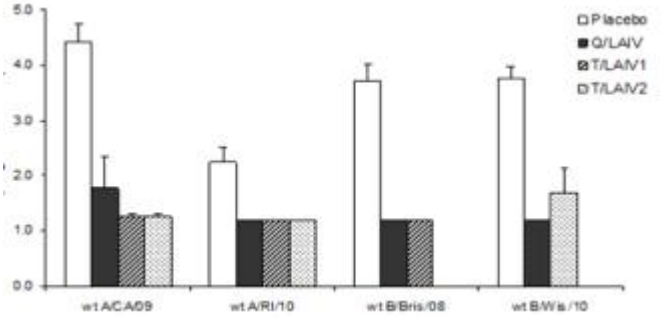
- 위약과 달리, MEDI3250(4가) 및 3가 접종 후 폐 조직에서 공격 바이러스에 대한 방어를 보였음(공격 후 3일 시점)

<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>
</td><td></td></tr>
<tr><td>시험항목</td><td>동물종,
투여경로</td><td>투여
기간</td><td>투여용량
(/head)</td><td>결과</td><td>study
#</td></tr>
<tr><td>면역원성 및 면역 후 공격</td><td>페렛,
♀or♂
비강(I.N.)</td><td>28일
간격,
2회</td><td>strain 별
$10^{7.0}$
FFU/0.2
㎖/dose</td><td><Study 081-11-021: 페렛에서 면역원성 및 공격 연구>
·시험물질을 28일 간격으로 2회 비강 접종
·49일차(2차 접종 후 21일)에 wt 바이러스를 비강 공격접종
<table>
<tr><th colspan="2">시험물질</th><th>Wt. Challenge</th><th>N</th></tr>
<tr><td rowspan="4">시험 백신</td><td rowspan="4">Q/LAIV
ca A/California/7/2009 (A/H1N1),
ca A/Perth/16/2009 (A/H3N2),
ca B/Brisbane/60/2008 (B/Victoria),
ca B/Wisconsin/1/2010 (B/Yamagata)</td><td>wt A/CA/09</td><td>4</td></tr>
<tr><td>wt A/RI/10</td><td>4</td></tr>
<tr><td>wt B/Bris/08</td><td>4</td></tr>
<tr><td>wt B/Wis/10</td><td>4</td></tr>
<tr><td rowspan="3">활성 대조 1</td><td rowspan="3">T/LAIV1 with B/Victoria virus
ca B/Brisbane/60/2008</td><td>wt A/CA/09</td><td>3</td></tr>
<tr><td>wt A/RI/10</td><td>3</td></tr>
<tr><td>wt B/Bris/08</td><td>3</td></tr>
<tr><td rowspan="3">활성 대조 2</td><td rowspan="3">T/LAIV2 with B/Yamagata virus
ca B/Wisconsin/1/2010</td><td>wt A/CA/09</td><td>3</td></tr>
<tr><td>wt A/RI/10</td><td>3</td></tr>
<tr><td>wt B/Wis/10</td><td>3</td></tr>
<tr><td rowspan="4">위약 대조</td><td rowspan="4">Placebo (SP buffer, sucrose, phosphate)</td><td>wt A/CA/09</td><td>4</td></tr>
<tr><td>wt A/RI/10</td><td>4</td></tr>
<tr><td>wt B/Bris/08</td><td>4</td></tr>
<tr><td>wt B/Wis/10</td><td>4</td></tr>
</table>
- 면역원성 분석(HAI assay) 분석을 위해 1차 접종 후 14, 21, 28일, 42, 49일 시점에 채혈
- 공격 접종 후 3일 차에 비강 세척액, 비갑개, 폐에서 검체를 채취하여 virus titer를 측정

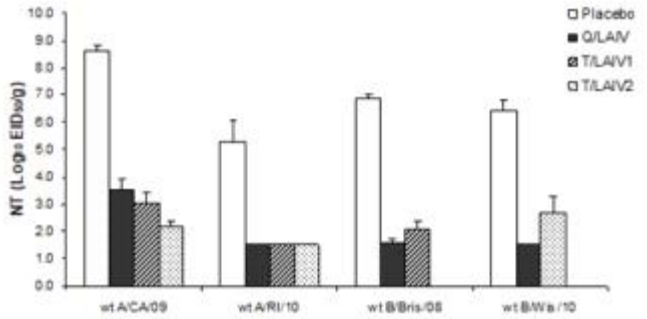
·(면역원성) Q/LAIV, T/LAIV1 및 T/LAIV2는 각 시점에서 백신에 포함된 바이러스 strain에 대해 > 5.0 log_2 HAI 면역 반응을 보였음. Q/LAIV에서 인플루엔자 B strain의 유의한 간섭은 관찰되지 않았음

·(공격방어) 위약군의 비강 세척액에서 바이러스 shedding은 2.2 ~ 4.4 log10 $TCID_{50}$/mL이었고, Q/LAIV, T/LAIV군에서는 바이러스 sheding이 크게 억제되었음

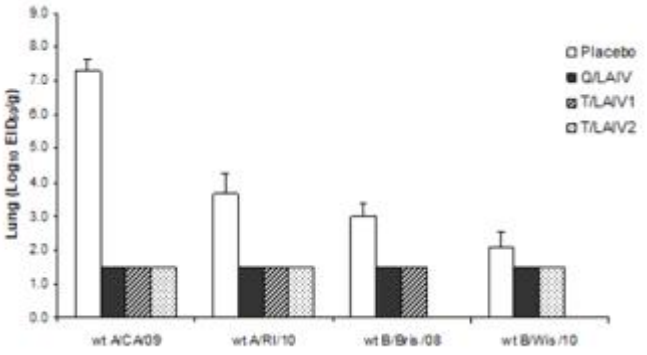
- 위약군의 비갑개에서 wt 바이러스 복제는 > 5.0 log_{10} EID_{50}/g이었고, Q/LAIV, T/LAIV군에서는 바이러스</td><td>IDVAX 3250-0005</td></tr>
</table>



titers는 4~5 logs로 억제되었음



- 위약군의 폐에서 *wt* 바이러스는 다양한 수준으로 존재한 반면에, Q/LAIV, T/LAIV군에서는 *wt* 바이러스가 확인되지 않았음



- Q/LAIV군과 T/LAIV군의 공격 바이러스 역가는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았음(Q/LAIV군의 최소의 바이러스 간섭 있음)

→ 페렛에서 Q/LAIV는 상부 및 하부 호흡기에서 *wt* 바이러스 감염을 T/LAIV처럼 효과적으로 방어하였음

<Study 081-11-024: 페렛에서 면역원성 및 공격 연구>

·시험물질을 28일 간격으로 2회 비강 접종

·49일차(2차 접종 후 21일)에 *wt* 바이러스를 비강 공격접종

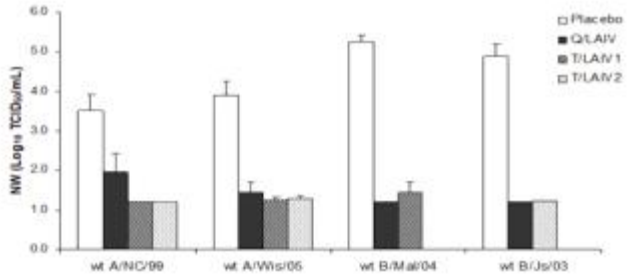
시험물질		Wt. Challenge	N
시험백신	Q/LAIV ca A/New Caledonia/20/99 (A/H1N1), ca A/Wisconsin/67/2005 (A/H3N2), ca B/Malaysia/2506/2004 (B/Victoria), ca B/Jiangsu/10/2003 (B/Yamagata)	*wt* A/NC/99	4
		wt A/Wis/05	4
		wt B/Mal/04	4
		wt B/Js/03	4
활성	T/LAIV1 with B/Victoria virus	*wt* A/NC/99	3

대조 1	ca B/Malaysia/2506/2004	*wt* A/Wis/05	3
		wt B/Mal/04	3
활성 대조 2	T/LAIV2 with B/Yamagata virus ca B/Jiangsu/10/2003	*wt* A/NC/99	3
		wt A/Wis/05	3
		wt B/Js/03	3
위약 대조	Placebo (SP buffer, sucrose, phosphate)	*wt* A/NC/99	4
		wt A/Wis/05	4
		wt B/Mal/04	4
		wt B/Js/03	4

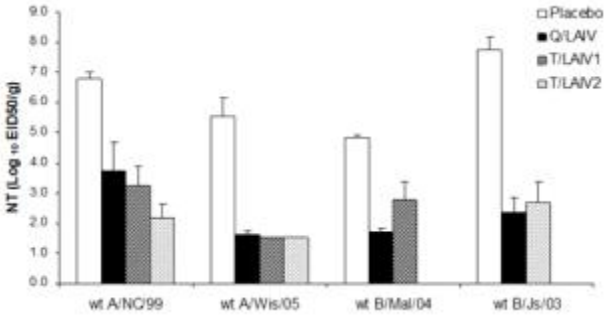
- 면역원성 분석(HAI assay) 분석을 위해 1차 접종 후 14, 21, 28일, 42, 49일 시점에 채혈
- 공격 접종 후 3일 차에 비강 세척액, 비갑개, 폐에서 검체를 채취하여 virus titer를 측정

·(면역원성) Q/LAIV, T/LAIV1 및 T/LAIV2는 각 시점에서 백신에 포함된 바이러스 strain에 대해 유사한 수준의 면역반응을 보였음. 접종 후 42일 및 49일 시점의 Q/LAIV HAI 역가는 T/LAIV1 및 T/LAIV2 보다 열등하지 않았음

·(공격방어) 위약군의 비강 세척액에서 바이러스 shedding은 3.5 ~ 5.3 log10 $TCID_{50}$/mL이었고, Q/LAIV, T/LAIV군에서는 바이러스 sheding이 크게 억제되었음

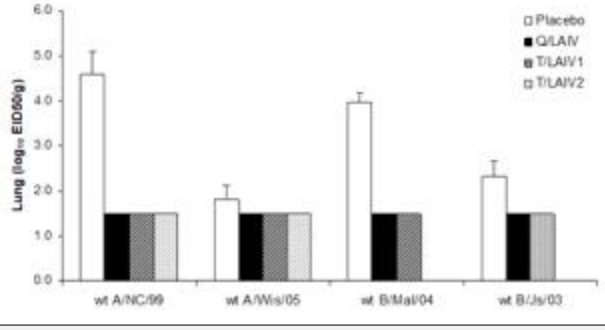


- 위약군의 비갑개에서 *wt* 바이러스 복제는 4.8 ~ 7.7 log_{10} EID_{50}/g이었고, Q/LAIV, T/LAIV군에서는 바이러스 titers



는 2~5 logs로 억제되었음

- 위약군의 폐에서 *wt* 바이러스는 다양한 수준으로 존재한 반면에, Q/LAIV, T/LAIV군에서는 *wt* 바이러스가 확인되지 않았음

<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>
</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="6">(3) 페렛에서 Q/LAIV과 T/LAIV의 면역원성 비교</td></tr>
<tr><td>시험항목</td><td>동물종,
투여경로</td><td>투여
기간</td><td>투여용량
(/head)</td><td>결과</td><td>study
#</td></tr>
<tr><td>면역원성</td><td>페렛</td><td>28일
간격,
2회</td><td></td><td>·(목적) CAIV-Q와 CAIV-T의 면역원성 비교 평가
·(방법)페렛 총 66마리에서 시험물질을 28일 간격 2회 투여:
<table>
<tr><td colspan="2">시험물질</td><td>N</td></tr>
<tr><td>시험백신</td><td>CAIV-Q</td><td>26</td></tr>
<tr><td>활성대조 1</td><td>CAIV-Q with B/Malaysia</td><td>12</td></tr>
<tr><td>활성대조 2</td><td>CAIV-Q with B/Florida</td><td>12</td></tr>
<tr><td>위약대조</td><td>Placebo (SPG, sucrose, phosphate, glutamate)</td><td>16</td></tr>
</table>
- 혈청 검체는 접종 4일 전, 매 접종 후 14일에 수집하여, HAI 항체가를 측정
·(결과) CAIV-Q와 CAIV-T 군 간에 4개 strain 모두에 대해 통계적으로 유의한 항체가(HAI titer) 차이는 없었음</td><td>VAC-CAIV Q-RY-001.1</td></tr>
</table>

*시험에는 모든 백신 바이러스에 대해 혈청 음성인 동물만 사용되었음

5.3. 안전성약리시험

- 미제출(사유: 동 품목의 3가 버전은 이미 국내 허가된 바 있으며, 반복독성 시험에서 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(이미 국내 허가된 바 있는 T/LAIV(플루미스트)와 동일 제조지, 동일 투여경로를 사용하는 백신으로, B strain만 추가된 인플루엔자 백신이므로 불필요)

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 효력시험으로 페렛에서 Q/LAIV 면역후 면역반응 유도를 확인하고 다양한 strain으로 공격시험한 자료를 제출하였으며, 제출자료는 검토결과 타당함
- 동 품목과 동일 제조지, 동일 제형, 동일 투여경로의 3가 인플루엔자 백신이 이미 국내에 허가된 바 있으며, 4가 백신은 3가 백신에 B strain 추가를 제외하고는 제조방법과 제형이 유사하므로 제출한 면역원성 시험 자료로 약리에 대한 자료는 충분하다고 판단됨

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성

- 자료제출 증명서 제출(FDA 및 EMA)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 핵심임상 시험성적자료 : 2b/3상 1건(MI-CP185), 3상 1건(MI-CP208)

phase (실시지역)	시험번호	시험목적	시험디자인	투여량, 투여경로	대상자수	투여 기간
제2b/3상 (미국)	MI-CP185	면역원성 비열등 및 안전성평가	3군, 무작위배정, 다기관, 이중눈가림, 활성대조	· 각 비공에 0.1㎖씩 총 0.2㎖, 1회투여 - 각 균주 당 $10^{7.0\pm0.5}$ FFU	- 18세 이상 49세 이하 성인 - 4:1:1 비율 · Q/LAIV : 1,200명 · 플루미스트 Y : 299명 · 플루미스트 V : 301명	1회
제3상 (미국)	MI-CP208	면역원성 비열등 및 안전성평가	3군, 무작위배정, 다기관, 이중눈가림, 활성대조	· 각 비공에 0.1㎖씩 총 0.2㎖ 투여 · 각 균주 당 $10^{7.0\pm0.5}$ FFU - 2세~8세 28일 간격 2회 투여 - 9~17세 단회	- 2세 이상 17세 이하 소아 - 3:1:1 비율 · Q/LAIV : 1,385명 · 플루미스트 Y : 464명 · 플루미스트 V : 463명	1회 또는 2회

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- Q/LAIV는 유효성을 평가하여 허가된 T/LAIV와 면역원성의 비열등성을 입증하는 핵심 임상시험 2건(MI-CP185: 18세 이상 49세 이하 성인, MI-CP208: 2세 이상 17세 이하 소아·청소년)을 제출
- 참고 자료로 플루미스트 국내 허가당시 제출된 임상시험자료(유효성 임상시험 포함)를 비롯하여 T/LAIV 임상시험 자료를 추가로 제출함

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

6.5.2.1. MI-CP185 (2b/3상)

- 18세 이상 49세 이하의 성인 시험대상자를 대상으로 Q/LAIV(MEDI3250)의 면역원성 및 안전성을 평가하는 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조, 다기관, 제3상 임상시험

1) 시험개요

: 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 다기관(미국 18개 기관), 2009년 인플루엔자 非시즌(2009.3.23.~2009.10.09.)

- (배정)

· 시험군 vs. 대조군1 vs. 대조군2 = 4:1:1 무작위배정

· 18세~49세 건강한 성인 남·녀

· 시험군(Q/LAIV) 1,200명, 대조군(플루미스트) 600명이 무작위 배정되었고, Q/LAIV 1,198명, 플루미스트 598명이 투여되었음

- (투여방법)

· Q/LAIV(MEDI3250) 또는 플루미스트(T/LAIV; B/Yamagata) 또는 대체 B 바이러스주를 포함하는 플루미스트(T/LAIV; B/Victoria)를 BD Accuspray 전달기구를 이용하여 단회 IN(비강 내) 0.2㎖(각 비공 당 0.1㎖) 분무 투여

시험백신(Q/LAIV) : 4가 인플루엔자 약독화 생백신	대조백신(플루미스트) 2가지
·4가지 저온-적응(cold-adapted, *ca*), 온도-민감성(temperature-sensitive, *ts*), 약독화(attenuated, *att*) 6가지 유전자 조각과 혈구응집소(HA) 및 뉴라미니다제(NA) 항원 2조각의 6:2 재배열 인플루엔자 바이러스주 。A/H1N1 (A/South Dakota/6/2007) $10^{7.0\pm0.5}$ FFU/dose 。A/H3N2 (A/Uruguay/716/2007) $10^{7.0\pm0.5}$ FFU/dose 。B/Victoria (B/Malaysia/2506/2004) $10^{7.0\pm0.5}$ FFU/dose 。B/Yamagata (B/Florida/4/2006) $10^{7.0\pm0.5}$ FFU/dose	·3가지 저온-적응(cold-adapted, *ca*), 온도-민감성(temperature-sensitive, *ts*), 약독화(attenuated, *att*) 6가지 유전자 조각과 혈구응집소(HA) 및 뉴라미니다제(NA) 항원 2조각의 6:2 재배열 인플루엔자 바이러스주 - 플루미스트-B/Yamagata (대조군 1) 。A/H1N1 (A/South Dakota/6/2007) $10^{7.0\pm0.5}$ FFU/dose 。A/H3N2 (A/Uruguay/716/2007) $10^{7.0\pm0.5}$ FFU/dose 。B/Yamagata (B/Florida/4/2006) $10^{7.0\pm0.5}$ FFU/dose - 플루미스트-B/Victoria (대조군 2) 。A/H1N1 (A/South Dakota/6/2007) $10^{7.0\pm0.5}$ FFU/dose 。A/H3N2 (A/Uruguay/716/2007) $10^{7.0\pm0.5}$ FFU/dose 。B/Victoria (B/Malaysia/2506/2004) $10^{7.0\pm0.5}$ FFU/dose

- (시험기관) 미국 18개 기관

- (면역원성 평가) 베이스라인(예방접종 전) 및 제28일~35일(예방접종 후 4~5주)에 strain-specific HAI 항체가 측정

2) 시험목적 및 주요 평가변수

구분	목적	평가변수
일차	·플루미스트 2가지 제제와 비교하여 Q/LAIV 접종 후 바이러스주(strain)-특이 혈청 HAI 항체 GMTs에 대한 면역원성 비열등 입증	· 플루미스트-B/Yamagata군 및 플루미스트-B/Victoria군 통합 데이터 대비 Q/LAIV군에서 접종 후 strain-특이 혈청 A/H1N1 및 A/H3N2 GMTs의 면역원성 비열등 · 플루미스트-B/Yamagata군 및 플루미스트-B/Victoria군 각각 대비 Q/LAIV군에서 접종 후 strain-특이 혈청 B/Yamagata 및 B/Victoria GMTs의 면역원성 비열등

3) 목표 시험대상자 수

- 일차 목적 평가를 위해 필요한 표본 크기는 약 1,800명의 시험대상자로 예상

· 시험대상자는 4: 1: 1로 무작위 배정 (Q/LAIV vs. 플루미스트-B/Yamagata vs. 플루미스트-B/Victoria)

· 기저치 혈청상태와 상관없이 4개 바이러스주 각각에 대해 접종 후 혈청 HAI GMT 비율의 95% 신뢰구간 상한값 1.5배(97% 검정력)로 비열등성 입증

· 전체 1종 오류율 < 2.5%

· 접종 후 혈청 HAI 분석에 대한 true GMT ratio = 1 가정

· $\log_e$(titer) 변환시 역가의 표준편차는 4개 바이러스주에 대해 1.4로 가정

· 시험대상자 수는 t-test를 사용하여 계산됨

4) 시험대상자

- (주요 선정기준) * 일부 기재 생략

· 임상시험용 의약품(IP) 투여 시점에 18세 이상 49세 이하의 자발적으로 동의서에 서명한 성인 남·녀
· 의료기록 및 신체검사를 통해 건강하거나 1년 이내에 입원을 요구하지 않은 안정한 상태의 만성 질환이 있는 사람
· 가임 여성의 경우, 임상시험용 의약품 투여 전 30일 동안 및 투여 후 60일 동안 효과적인 피임방법을 사용하는 것에 동의한 사람(시험대상자는 스크리닝 시점 및 제0일에 혈액 또는 요 임신검사에서 음성이어야 함)

- (주요 제외기준) * 일부 기재 생략
· 무작위배정 시점에 급성 질환을 앓거나 유의한 급성 감염의 증거가 있는 사람
· 무작위배정 시점에 ≥ 38℃의 발열이 있는 사람
· 천식 이력이 있는 사람
· 임상시험용 백신의 구성성분(계란, 계란 단백질, 겐타마이신 또는 젤라틴 포함)으로 인해 알레르기 질환이나 반응이 유발된 이력이 있는 사람;이전에 인플루엔자 백신 접종에 따른 중대하거나, 생명을 위협하거나, 중증 반응을 앓은 사람
· 임상시험용 의약품 접종 전 30일 이내 인플루엔자 바이러스에 대한 활성으로 항바이러스제(아만타딘, 리만타딘, 오셀타미비르, 자나미비르)를 사용하였거나 접종 후 30일 이내에 항바이러스제를 사용할 예정인 사람
· 길랭-바레 증후군 이력이 있는 사람
· 미토콘드리아 뇌근 병증이 있거나 의심되는 사람
· 수유부
· 시험자의 판단하에 임상시험용 의약품의 평가에 간섭을 주거나 시험대상자의 안전 또는 시험 결과에 간섭을 줄 수 있는 상태에 놓일 수 있는 사람

5) 인구학적 정보

Intent to Treat Population		Q/LAIV	통합 플루미스트 (B/y, B/v)	플루미스트-B/Yamagata	플루미스트-B/Victoria	Total
연령 (세)	평균	32.6	32.8	32.8	32.8	32.7
	편차	9.2	9.2	9.2	9.2	9.2
	중앙	32.0	32.0	32.0	32.0	32.0
	최소 - 최대 범위	18 - 49	18 - 49	18 - 49	18 - 49	18 - 49
성별 n (%)	남성	542 (45.2)	264 (44.0)	134 (44.8)	130 (43.2)	806 (44.8)
	여성	658 (54.8)	336 (56.0)	165 (55.2)	171 (56.8)	994 (55.2)
민족 n (%)	히스패닉 또는 라틴계	264 (22.0)	145 (24.2)	67 (22.4)	78 (25.9)	409 (22.7)
	非-히스패닉 또는 라틴계	936 (78.0)	455 (75.8)	232 (77.6)	223 (74.1)	1,391 (77.3)
인종	American Indian or Alaska Native	5 (0.4)	5 (0.8)	1 (0.3)	4 (1.3)	10 (0.6)
	Asian	11 (0.9)	4 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	15 (0.8)
	Black or African American	249 (20.8)	127 (21.2)	66 (22.1)	61 (20.3)	376 (20.9)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	4 (0.3)	4 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	8 (0.4)
	White	916 (76.3)	458 (76.3)	228 (76.3)	230 (76.4)	1,374 (76.3)
	Other	8 (0.7)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	9 (0.5)
	Multiracial	7 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	8 (0.4)

6) 면역원성 평가결과

① 분석집단
- 배정된 대로 분석군[Intent to Treat (ITT) Population]: 무작위배정된 모든 시험대상자

- 면역원성 분석군: 임상시험용 백신을 접종 받았고, 접종 후 HAI 측청치가 있으며, 면역반응 생성 및 해석에 잠재적으로 간섭을 줄 수 있는 계획서 이탈이 없는 시험대상자

	Q/LAIV	통합 플루미스트 (B/y, B/v)	플루미스트-B/Yamagata	플루미스트-B/Victoria	Total
무작위배정, N	1,200	600	299	301	1,800
Intent to Treat Population	1,200	600	299	301	1,800
IP 투여, n (%)	1,198 (99.8)	600 (100)	299 (100)	301 (100)	1,798 (99.9)
안전성 분석군, n (%)	1,198 (99.8)	598 (99.7)	298 (99.7)	300 (99.7)	1,796 (99.8)
solicited 증상 분석군, n (%)	1,197 (99.8)	597 (99.75)	298 (99.7)	299 (99.3)	1,794 (99.7)
접종 후 28일까지 F/U, n (%)	1,186 (98.8)	591 (98.5)	294 (98.3)	297 (98.7)	1,777 (98.7)
면역원성 분석군, n (%)	1,181 (98.4)	589 (98.2)	292 (97.7)	297 (98.7)	1,770 (98.3)

② 1차 평가변수 및 결과

- **T/LAIV-1 및 T/LAIV-2와 비교하여 Q/LAIV의 면역원성 비열등성 평가**

  · 각 바이러스주에 대한 HAI GMT ratio 비열등성(면역원성 분석군)

- **(성공기준)** GMT ratio = $GMT_{T/LAIV}/GMT_{Q/LAIV}$ 양측 95%CI 상한 ≤ **1.5**

- **(결과)** 28일째 4가지 바이러스주 모두 3가 플루미스트(T/LAIV) 대비 Q/LAIV의 면역원성 비열등 기준을 충족하였음

백신 접종 후 HAI 항체 GMT ratio (Immunogenicity Population)

strain	Q/LAIV		대조백신(3가플루미스트)		GMT ratio		비열등성 기준
	N	GMT	N	GMT	Ratio	95% CI	충족여부
A/H1N1	1,181	5.9	589	6.5	1.09	(1.01, **1.18**)	Yes
A/H3N2	1,181	7.5	589	7.8	1.05	(0.96, **1.14**)	Yes
B/Yamagata	1,181	51.2	292	56.4	1.10	(0.97, **1.25**)	Yes
B/Victoria	1,181	36.5	297	33.6	0.92	(0.82, **1.03**)	Yes

CI = confidence interval; GMT = geometric mean titer; HAI = hemagglutination inhibition.
Q/LAIV의 면역반응 비열등성은 백신 접종 후 strain-specific GMT ratios($GMT_{T/LAIV}/GMT_{Q/LAIV}$)에 대한 95% CI 상한이 ≤ 1.5인 경우 충족한 것으로 봄

7) 안전성 평가결과

① 분석집단

- 배정된 대로 분석군[Intent to Treat (ITT) Population]: 무작위배정된 모든 시험대상자
- 안전성 분석군: 임상시험용 의약품을 접종받았고 안전성 추적 데이터가 있는 시험대상자. 안전성 데이터는 코호트 별로 분석

	Q/LAIV (N = 1,200)	통합 플루미스트 (B/y, B/v) (N = 600)	플루미스트-B/Yamagata (N = 299)	플루미스트-B/Victoria (N = 301)	Total (N = 1,800)
IP 투여, n (%)	1,198 (99.8)	600 (100)	299 (100)	301 (100)	1,798 (99.9)
안전성 분석군, n (%)	1,198 (99.8)	598 (99.7)	298 (99.7)	300 (99.7)	1,796 (99.8)
solicited 증상 분석군, n (%)	1,197 (99.8)	597 (99.75)	298 (99.7)	299 (99.3)	1,794 (99.7)

② 평가결과

Ⅰ. 백신 접종 후 14일 동안 각 예측되는(solicited) 증상을 경험한 시험대상자 비율 (solicited symptoms 분석군)

- **(결과)** 최소 하나 이상의 예측되는 증상을 보고한 시험대상자는 Q/LAIV군에서 713명/1,197명 (59.6%), 통합

플루미스트 군에서 358명/597명 (60.0%)이었음

- 콧물/코막힘은 Q/LAIV군(43.6%)에서 통합 플루미스트군(39.5%) 보다 더 많이 보고되었음
- 콧물/코믹힘과 기침, 식욕 감소 증상을 제외하고는 시험군과 통합 대조군 간 1.0% 이상 차이가 나는 다른 예측되는 증상은 없었음
- 열은 모든 군에서 발생율이 유사하였음. Q/LAIV군 1명과 플루미스트-B/Yamagata군 1명에서 39.5℃ 이상 열 증상이 보고되었으며, 증상은 하루(1일)만 보고되었음
- 이상사례 및 약물이상반응은 다음 빈도 용어를 따른다.
  -매우 흔하게 (≥1/10), 흔하게 (≥1/100 ~ <1/10), 흔하지 않게 (≥1/1,000 ~ <1/100), 드물게 (≥1/10,000 ~ <1/1,000), 매우 드물게 (<1/10,000), 알 수 없음 (현재 자료로 평가할 수 없음).

	플루미스트4가		**통합 플루미스트**‡	
이상반응	% (n/N)	빈도	% (n/N)	빈도
콧물/코막힘	43.6% (522/1197)	매우 흔하게	39.5% (236/597)	매우 흔하게
두통	28.2% (338/1197)	매우 흔하게	27.5% (164/597)	매우 흔하게
인후통	19.0% (227/1197)	매우 흔하게	19.8% (118/597)	매우 흔하게
활동 감소(기면)	17.6% (211/1197)	매우 흔하게	17.8% (106/597)	매우 흔하게
기침	13.6% (163/1197)	매우 흔하게	12.6% (75/597)	매우 흔하게
근육통	10.1% (121/1197)	매우 흔하게	9.9% (59/597)	흔하게
식욕 감소	6.4% (77/1197)	흔하게	5.4% (32/597)	흔하게
열 (≥ 38.0℃)	1.3% (16/1197)	흔하게	1.5% (9/597)	흔하게

‡ 두 개의 시험군(이 백신의 3 가 버전 – B/Victoria 포함군 및 B/Yamagata 포함군)에서 통합된 데이터

Ⅱ. 백신 접종 후 28일 동안 예측하지 못한 약물이상반응을 보고한 시험대상자 비율 (안전성 분석군)

- **(결과)** 최소 하나 이상의 예측하지 못한 약물이상반응을 보고한 시험대상자는 Q/LAIV군에서 55명/1,198명 (4.6%), 통합 플루미스트군에서 24명/598명(4.0%)이었음.
  - Q/LAIV군과 통합 플루미스트 군 간 발생률의 차이가 > 0.5%인 예측하지 못한 약물이상반응으로 재채기 (0.6; Q/LAIV군 0.9%, 통합 플루미스트군 0.3%)가 보고되었으며, Q/LAIV군에서 발생률이 가장 높은 예측하지 못한 약물이상반응도 재채기이었음

	플루미스트4가		**통합 플루미스트**‡	
이상반응	% (n/N)	빈도	% (n/N)	빈도
각종 심장장애				
두근거림	0.08% (1/1198)	드물게	0.0% (0/598)	-
귀 및 미로 장애				
귀 불편감	0.08% (1/1198)	드물게	0.0% (0/598)	-
귀 통증	0.2% (2/1198)	흔하지 않게	0.0% (0/598)	-
각종 눈 장애				
결막염	0.08% (1/1198)	드물게	0.0% (0/598)	-
눈 분비물	0.08% (1/1198)	드물게	0.0% (0/598)	-
눈 소양증	0.0% (0/1198)	-	0.2% (1/598)	흔하지 않게
각종 위장관 장애				
설사	0.08% (1/1198)	드물게	0.2% (1/598)	흔하지 않게
입건조	0.08% (1/1198)	드물게	0.0% (0/598)	-
대변 변색	0.0% (0/1198)	-	0.2% (1/598)	흔하지 않게
오심	0.3% (4/1198)	흔하지 않게	0.3% (2/598)	흔하지 않게
구토	0.2% (2/1198)	흔하지 않게	0.0% (0/598)	-
전신장애 및 투여부위 병태				
흉부 통증	0.08% (1/1198)	드물게	0.0% (0/598)	-
오한	0.3% (3/1198)	흔하지 않게	0.0% (0/598)	-
피로	0.2% (2/1198)	흔하지 않게	0.0% (0/598)	-
열감	0.08% (1/1198)	드물게	0.0% (0/598)	-
발열	0.08% (1/1198)	드물게	0.0% (0/598)	-
압박감	0.0% (0/1198)	-	0.2% (1/598)	흔하지 않게

각종 면역계 장애				
알레르기성 피부염	0.0% (0/1198)	-	0.2% (1/598)	흔하지 않게
과민반응	0.0% (0/1198)	-	0.2% (1/598)	흔하지 않게
감염 및 기생충 감염				
비인두염	0.08% (1/1198)	드물게	0.0% (0/598)	-
부비동염	0.08% (1/1198)	드물게	0.0% (0/598)	-
상기도 감염	0.08% (1/1198)	드물게	0.0% (0/598)	-
바이러스 감염	0.08% (1/1198)	드물게	0.2% (1/598)	흔하지 않게
임상 검사				
혈압 증가	0.08% (1/1198)	드물게	0.0% (0/598)	-
체온 증가	0.0% (0/1198)	-	0.2% (1/598)	흔하지 않게
근골격 및 결합 조직 장애				
등허리 통증	0.08% (1/1198)	드물게	0.0% (0/598)	-
근육 쇠약	0.08% (1/1198)	드물게	0.0% (0/598)	-
근육통	0.08% (1/1198)	드물게	0.0% (0/598)	-
목 통증	0.08% (1/1198)	드물게	0.0% (0/598)	-
각종 신경계 장애				
어지러움	0.3% (4/1198)	흔하지 않게	0.2% (1/598)	흔하지 않게
미각 이상	0.2% (2/1198)	흔하지 않게	0.0% (0/598)	-
두통	0.2% (2/1198)	흔하지 않게	0.2% (1/598)	흔하지 않게
지각이상	0.08% (1/1198)	드물게	0.0% (0/598)	-
부비동성 두통	0.0% (0/1198)	-	0.2% (1/598)	흔하지 않게
각종 정신 장애				
악몽	0.08% (1/1198)	드물게	0.0% (0/598)	-
불면증	0.0% (0/1198)	-	0.2% (1/598)	흔하지 않게
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
기침	0.3% (3/1198)	흔하지 않게	0.3% (2/598)	흔하지 않게
인후 건조	0.08% (1/1198)	드물게	0.0% (0/598)	-
비출혈	0.08% (1/1198)	드물게	0.2% (1/598)	흔하지 않게
코막힘	0.08% (1/1198)	드물게	0.2% (1/598)	흔하지 않게
코 건조함	0.2% (2/1198)	흔하지 않게	0.2% (1/598)	흔하지 않게
구인두통증	0.3% (3/1198)	흔하지 않게	0.0% (0/598)	-
후비루(코뒤 흐름)	0.08% (1/1198)	드물게	0.0% (0/598)	-
콧물	0.4% (5/1198)	흔하지 않게	0.7% (4/598)	흔하지 않게
부비동울혈	0.08% (1/1198)	드물게	0.0% (0/598)	-
재채기	0.9% (11/1198)	흔하지 않게	0.3% (2/598)	흔하지 않게
인후 자극	0.08% (1/1198)	드물게	0.0% (0/598)	-
인후 긴정	0.0% (0/1198)	-	0.2% (1/598)	흔하지 않게
천명	0.0% (0/1198)	-	0.3% (2/598)	흔하지 않게
피부 및 피하조직 장애				
다한증	0.08% (1/1198)	드물게	0.0% (0/598)	-
발진	0.08% (1/1198)	드물게	0.0% (0/598)	-
각종 혈관 장애				
저혈압	0.0% (0/1198)	-	0.2% (1/598)	흔하지 않게

*두 개의 시험군 (이 백신의 3 가 버전 – B/Victoria 포함군 및 B/Yamagata 포함군)에서 통합된 데이터

Ⅲ. 백신 접종 후 180일 동안 경험한 중대한 이상사례(SAEs) (안전성 분석군) * 접종 후 28일까지 보고된 SAEs를 포함

- **(결과)** 스크리닝부터 제180일까지 보고된 사망 및 생명을 위협하는 이상사례는 없었음
  - 투여 후 28일 내, Q/LAIV를 접종받은 2명, 플루미스트를 접종받은 2명에서 5건의 SAEs가 보고되었음
  - 5건의 SAEs 중, 1건(과민성: Hypersensitivity)은 중대한 약물이상반응으로 플루미스트 B/Victoria를 1회 접종받은 사람에게서 나타났으며, 이 외 4건(게실염, 비골 골절, 경골 골절 및 천식)은 임상시험용 의약품과 관련되지 않은 중대한 이상사례로 보고 되었음
- 임상시험용 의약품 투여 후 180일 내 SAEs*는 Q/LAIV군에서 12명, 17건, 플루미스트-B/Yamagata군에서 3명, 3건(각1건), 플루미스트-B/Victoria군에서 3명, 4건 보고되었음. 1건(플루미스트-B/Victoria, 과민성)을 제외하고 임상시험용 의약품 접종 후 보고된 모든 SAEs는 입원이 동반되었음

6.5.2.2. MI-CP208 (3상)

- 2세 이상 17세 이하의 소아 시험대상자를 대상으로 Q/LAIV의 면역원성 및 안전성을 평가하는 무작위배정, 이중 눈가림, 활성 대조, 다기관, 제3상 임상시험

1) 시험개요

: 무작위배정, 이중 눈가림, 활성 대조, 다기관(미국 97개 기관), 2010년 인플루엔자 非시즌(2010.3.29. ~ 2010.12.27.)

- (배정)
  · 시험군 vs. 대조군1 vs. 대조군2 = 3: 1: 1 무작위배정, 2세~17세 남·녀 소아
  · 시험군(Q/LAIV) 1,385명, 대조군(플루미스트) 927명이 등록, Q/LAIV 1,380명, 플루미스트 925명이 투여
- (투여방법)
  · Q/LAIV(MEDI3250) 또는 플루미스트(T/LAIV; B/Yamagata) 또는 대체 B 바이러스주를 포함하는 플루미스트(T/LAIV; B/Victoria)를 BD Accuspray™ 전달기구를 이용하여 단회 또는 2회(28~35일 간격) IN(비강 내) 0.2㎖ 분무 투여: (2회 투여군) 2~8세, (1회 투여군) 9~17세

시험백신(Q/LAIV) : 4가 인플루엔자 약독화 생백신	대조백신(플루미스트) : 3가 인플루엔자 약독화 생백신
·4가지 저온-적응(cold-adapted, *ca*), 온도-민감성(temperature-sensitive, *ts*), 약독화(attenuated, *att*) 6가지 유전자 조각과 혈구응집소(HA) 및 뉴라미니다제(NA) 항원 2조각의 6:2 재배열 인플루엔자 바이러스주 。A/H1N1 (A/South Dakota/6/2007) $10^{7.0\pm0.5}$ FFU/dose 。A/H3N2 (A/Uruguay/716/2007) $10^{7.0\pm0.5}$ FFU/dose 。B/Victoria (B/Malaysia/2506/2004) $10^{7.0\pm0.5}$ FFU/dose 。B/Yamagata (B/Florida/4/2006) $10^{7.0\pm0.5}$ FFU/dose	·3가지 저온-적응(cold-adapted, *ca*), 온도-민감성(temperature-sensitive, *ts*), 약독화(attenuated, *att*) 6가지 유전자 조각과 혈구응집소(HA) 및 뉴라미니다제(NA) 항원 2조각의 6:2 재배열 인플루엔자 바이러스주 - 플루미스트-B/Yamagata (대조군1) 。A/H1N1 (A/South Dakota/6/2007) $10^{7.0\pm0.5}$ FFU/dose 。A/H3N2 (A/Uruguay/716/2007) $10^{7.0\pm0.5}$ FFU/dose 。B/Yamagata (B/Florida/4/2006) $10^{7.0\pm0.5}$ FFU/dose - 플루미스트-B/Victoria (대조군2) 。A/H1N1 (A/South Dakota/6/2007) $10^{7.0\pm0.5}$ FFU/dose 。A/H3N2 (A/Uruguay/716/2007) $10^{7.0\pm0.5}$ FFU/dose 。B/Victoria (B/Malaysia/2506/2004) $10^{7.0\pm0.5}$ FFU/dose

- (시험기관) 미국 97개 기관
- (면역원성 평가) 베이스라인(예방접종 전) 및 마지막 투여 후 제28일~35일(예방접종 후 4~5주)에 균주(아형)별 특이 HAI 항체가 측정

2) 시험목적 및 주요 평가변수

구분	목적	평가변수
일차	·2세~17세에서 플루미스트 2가지 제제와 비교하여 Q/LAIV 접종 후 바이러스주(strain)-특이 혈청 HAI 항체 GMTs에 대한 면역원성 비열등 입증	· 기저치 혈청상태와 상관없이 Q/LAIV군에서 플루미스트군 대비 모든 4가지 strain에 대해 strain-특이 GMTs의 면역원성 비열등

3) 목표 시험대상자 수

- 일차 목적 평가를 위해 필요한 표본 크기는 약 1,380명의 시험대상자로 예상
  · 시험대상자는 3: 1: 1로 무작위 배정 (Q/LAIV vs. 플루미스트-B/Yamagata vs. 플루미스트-B/Victoria)

· 기저치 혈청상태와 상관없이 4개 바이러스주 각각에 대해 접종 후 혈청 HAI GMT 비율의 95% 신뢰구간 상한값 1.5배(92% 검정력)로 비열등성 입증
· 평가 가능 비율 85% 가정(탈락률 15%)
· $\log_e$(titer) 변환시 역가의 표준편차는 4개 바이러스주에 대해 1.4로 가정
· 시험대상자 수는 t-test를 사용하여 계산됨

4) 시험대상자

- (주요 선정기준) * 일부 기재 생략
  · 무작위배정 시점에 2세 이상 17세 이하인 남·녀 소아(시험대상자/법적 대리인으로부터 동의서 서명을 완료)
  · 의료기록 및 신체검사를 통해 건강하거나 1년 이내에 입원을 요구하지 않은 안정한 상태의 만성 질환이 있는 사람
  · 가임 여성의 경우, 임상시험용 의약품 투여 전 30일 동안 및 투여 후 60일 동안 효과적인 피임방법을 사용하는 것에 동의한 사람(시험대상자는 스크리닝 시점 및 제0일에 혈액 또는 요 임신검사에서 음성이어야 함)

- (주요 제외기준) * 일부 기재 생략
  · 무작위배정 시점에 급성 질환을 앓거나 유의한 활성 감염의 증거가 있는 사람
  · 무작위배정 시점에 ≥ 38.0℃의 발열이 있는 사람
  · 천식 또는 5세 미만 소아에서 재발성 천명 이력이 있는 사람
  · 임상시험용 백신의 구성성분(계란, 계란 단백질, 겐타마이신 또는 젤라틴 포함)으로 인해 알레르기 질환이나 반응이 유발된 이력이 있는 사람;이전에 인플루엔자 백신 접종에 따른 중대하거나, 생명을 위협하거나, 중증 반응을 앓은 사람
  · 임상시험용 의약품 접종 전 28일 이내 인플루엔자 바이러스에 대한 활성으로 항바이러스제(아만타딘, 리만타딘, 오셀타미비르, 자나미비르)를 사용하였거나 접종 후 28일 이내에 항바이러스제를 사용할 예정인 사람
  · 길랭-바레 증후군 이력이 있는 사람
  · 미토콘드리아 뇌근 병증이 있거나 의심되는 사람
  · 임부 또는 수유부
  · 시험자의 판단하에 임상시험용 의약품의 평가에 간섭을 주거나 시험대상자의 안전 또는 시험 결과에 간섭을 줄 수 있는 상태에 놓일 수 있는 사람

5) 인구학적 정보

Intent to Treat Population		Q/LAIV	통합 플루미스트 (B/y, B/v)	T/LAIV-1 (플루미스트-B/Yamagata)	T/LAIV-2 (플루미스트-B/Victoria)	Total
연령 (세)	대상자	1,385	927	464	463	2,312
	평균 ± 편차	6.7±3.8	6.8±3.8	6.8±3.8	6.8±3.9	6.7±3.8
	중앙값	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
	최소 - 최대 범위	2 - 17	2 - 17	2 - 17	2 - 17	2 - 17
성별 n (%)	남성	678 (49.0)	458 (49.4)	235 (50.6)	223 (48.2)	1,136 (49.1)
	여성	707 (51.0)	469 (50.6)	229 (49.4)	240 (51.8)	1,176 (50.9)
민족 n (%)	히스패닉 또는 라틴계	303 (21.9)	201 (21.7)	100 (21.6)	101 (21.8)	504 (21.8)
	非-히스패닉 또는 라틴계	1082 (78.1)	726 (78.3)	364 (78.4)	362 (78.2)	1808 (78.2)

인종 n (%)	American Indian or Alaska Native	7 (0.5)	5 (0.5)	3 (0.6)	2 (0.4)	12 (0.5)
	Asian	10 (0.7)	4 (0.4)	3 (0.6)	1 (0.2)	14 (0.6)
	Black or African American	250 (18.1)	166 (17.9)	87 (18.8)	79 (17.1)	416 (18.0)
	White	971 (70.1)	699 (72.2)	330 (71.1)	339 (73.2)	1640 (70.9)

6) 면역원성 결과

① 분석집단

- 배정된 대로 분석군[Intent to Treat (ITT) Population]: 무작위배정된 모든 시험대상자. 투여군은 실제 투여된 임상시험용 의약품(IP)와 상관없이 최초 무작위배정에 따름
- 면역원성 분석군: 임상시험용 의약품을 접종 받았고, 아래 정의된 대로 접종 후 HAI 측청치가 있으며, 면역반응 생성 및 해석에 잠재적으로 간섭을 줄 수 있는 계획서 이탈이 없는 시험대상자. 계획서 이탈에 대한 검토는 눈가림 해제 전에 검토됨
  - 1회 투여군(9~17세) : 임상시험용 의약품을 접종받고 접종 후 HAI 항체가를 측정함
  - 2회 투여군(2~8세) : 이전에 인플루엔자 백신 접종이력이 있으며, 임상시험용 의약품 1차 접종 후 HAI 항체가를 측정함
  - 2회 투여군(2~8세) : 이전에 인플루엔자 백신 접종이력이 없으며, 임상시험용 의약품 1차 및 2차를 접종받았고, 2차 접종 후 HAI 항체가를 측정함

② 1차 평가변수 및 결과

- **T/LAIV와 비교하여 Q/LAIV의 면역원성 비열등성 평가**
  - 각 바이러스주에 대한 HAI GMT ratio 비열등성(면역원성 분석군)
- **(성공기준)** GMT ratio = $GMT_{T/LAIV}/GMT_{Q/LAIV}$ 양측 95%CI 상한 ≤ **1.5**
- **(결과)** 4가지 바이러스주 모두 3가 플루미스트(T/LAIV) 대비 Q/LAIV의 면역원성 비열등 기준을 충족하였음

백신 접종 후 HAI 항체 GMT ratio (Immunogenicity Population)

strin	Q/LAIV		대조백신(3가플루미스트)		GMT ratio		비열등성 기준 충족여부
	N	GMT [95% CI]	N	GMT [95% CI]	Ratio	95% CI	
A/H1N1	1,327	16.7 [15.9, 17.6]	883	17.9 [16.8, 19.1]	1.07	0.98, **1.16**	Yes
A/H3N2	1,327	27.7 [26.1, 29.4]	883	28.8 [26.7, 31.1]	1.04	0.94, **1.14**	Yes
B/Yamagata	1,327	49.6 [46.6, 52.8]	445	59.8 [53.7, 66.7]	1.21	1.07, **1.37**	Yes
B/Victoria	1,327	35.4 [33.3, 37.7]	437	37.0 [33.4, 41.0]	1.05	0.93, **1.18**	Yes

CI = confidence interval; GMT = geometric mean titer; HAI = hemagglutination inhibition.
Q/LAIV의 면역반응 비열등성은 백신 접종 후 strain-specific GMT ratios($GMT_{T/LAIV}/GMT_{Q/LAIV}$)에 대한 95% CI 상한이 ≤ 1.5인 경우 충족한 것으로 봄

7) 안전성 결과

① 분석집단

- 배정된 대로 분석군[Intent to Treat(ITT) Population]: 실제 투여와 상관없이 무작위배정된 투여군에 따른 모든 시험대상자
- 투여된 대로 분석군(As-Treated Population): 임상시험용 의약품을 투여받은 모든 시험대상자. 투여군은 실제로

1차 투여 받은 임상시험용 의약품에 따름. 이 분석군은 임상시험용 의약품 노출 분석에만 사용됨

- 안전성 분석군: 임상시험용 의약품을 접종받았고 안전성 추적 데이터가 있는 시험대상자. 투여군은 실제로 1차 투여 받은 임상시험용 의약품에 따름. 2차 투여에서 1차 투여와 다른 임상시험용 의약품을 투여받은 시험대상자는 2차 투여에 대한 안전성 분석군에서 제외됨

② 평가결과

Ⅰ. 백신 접종 후 14일 동안 각 예측되는(solicited) 증상을 경험한 시험대상자 비율 (solicited symptoms 분석군)

- **(결과)** 최소 하나 이상의 예측되는 증상을 보고한 시험대상자는 Q/LAIV군에서 659명/1,377명(47.9%), 통합 플루미스트 군에서 436명/920명(47.4%)이었음
  - 열(≥38.0℃)은 Q/LAIV군(5.7%)에서 통합 플루미스트군(3.9%) 보다 더 많이 보고되었음. 열(≥38.5℃)은 Q/LAIV군에서 3.3%, 통합 플루미스트군에서 2.3% 보고되었음.

	플루미스트4가		통합 플루미스트‡	
이상반응	% (n/N)	빈도	% (n/N)	빈도
콧물/코막힘	32.3% (445/1377)	매우 흔하게	32.0% (294/920)	매우 흔하게
기침	15.8% (217/1377)	매우 흔하게	16.8% (155/920)	매우 흔하게
두통	12.5% (172/1345)	매우 흔하게	12.2% (112/901)	매우 흔하게
활동 감소(기면)	9.8% (135/1377)	흔하게	9.9% (91/920)	흔하게
인후통	9.2% (127/1343)	흔하게	10.3% (95/902)	매우 흔하게
식욕감소	5.5% (76/1377)	흔하게	6.6% (61/920)	흔하게
근육통	4.4% (60/1341)	흔하게	4.6% (42/902)	흔하게
발열				
≥ 38.0°C	5.7% (79/1375)	흔하게	3.9% (36/920)	흔하게
≥ 38.5°C	3.3% (46/1375)	흔하게	2.3% (21/920)	흔하게
≥ 39.0°C - < 39.5°C	1.1% (15/1375)	흔하게	0.5% (5/920)	흔하지 않게

‡두 개의 시험군 (이 백신의 3 가 버전 - B/Victoria 포함군 및 B/Yamagata 포함군)에서 통합된 데이터

Ⅱ. 백신 접종 후 28일 동안 예측하지 못한 약물이상반응을 보고한 시험대상자 비율 (안전성 분석군)

- **(결과)** 최소 하나 이상의 예측하지 못한 이상사례를 보고한 시험대상자는 Q/LAIV군에서 290명/1,382명(21.0%), 통합 플루미스트군에서 191명/923명(20.7%)로 유사하였음.
  - Q/LAIV군에서 1%이상 보고된 이상사례는 구토(2.6%), 기침(2.0%), 발열(1.7%), 콧물, 설사(각 1.6%), 재채기(1.2%), 두통, 중이염, 연쇄상 구균 인두염(각 0.9%), 오심(0.8%), 비출혈, 코 막힘, 체온 증가, 발진, 결막염, 상부 복통(각 0.7%), 상부 호흡기 감염, 구인두 통증, 복통(각 0.6%), 접촉성 피부염(0.5%) 이었음
  - 최소 하나 이상의 예측하지 못한 **약물이상반응**을 보고한 시험대상자는 Q/LAIV군에서 70명/1,382명(5.1%), 통합 플루미스트군에서 33명/923명(3.6%)이었음.
  - Q/LAIV군과 통합 플루미스트군 간 1% 이상 차이가 나는 예측하지 못한 약물이상반응(PT)은 없었음. Q/LAIV군과 통합 플루미스트군 각각 > 0.5%인 예측하지 못한 약물이상반응은 콧물(Q/LAIV군 0.5%)이 유일하였으며, 그밖에 Q/LAIV군에서 발생률이 높은 예측하지 못한 약물이상반응은 재채기, 설사, 구토, 발열이 0.4% 이었음
- Q/LAIV군에서 1회 접종 및 2회 접종 후 발생된 이상사례는 유사하였으며(구토<기침<발열, 설사, 콧물 등), 1회접종 발생률(20.3%)이 2회 접종후(13.4%) 보다 높았음

	플루미스트4가		통합 플루미스트‡	
이상반응	% (n/N)	빈도	% (n/N)	빈도
귀 및 미로 장애				

귀 통증	0.0% (0/1382)	-	0.1% (1/923)	흔하지 않게
각종 눈 장애				
눈 소양증	0.07% (1/1382)	드물게	0.0% (0/923)	-
눈 부종	0.07% (1/1382)	드물게	0.0% (0/923)	-
출혈 안구	0.0% (0/1382)	-	0.1% (1/923)	흔하지 않게
각종 위장관 장애				
복부 불편감	0.1% (2/1382)	흔하지 않게	0.0% (0/923)	-
복부 통증	0.1% (2/1382)	흔하지 않게	0.0% (0/923)	-
상복부 통증	0.2% (3/1382)	흔하지 않게	0.2% (2/923)	흔하지 않게
설사	0.4% (6/1382)	흔하지 않게	0.3% (3/923)	흔하지 않게
구토	0.4% (5/1382)	흔하지 않게	0.0% (0/923)	-
전신장애 및 투여부위 병태				
자극과민성	0.0% (0/1382)	-	0.1% (1/923)	흔하지 않게
발열	0.4% (5/1382)	흔하지 않게	0.1% (1/923)	흔하지 않게
각종 면역계 장애				
계절성 알레르기	0.0% (0/1382)	-	0.1% (1/923)	흔하지 않게
감염 및 기생충 감염				
급성 부비동염	0.07% (1/1382)	드물게	0.0% (0/923)	-
위장관염증	0.07% (1/1382)	드물게	0.0% (0/923)	-
비인두염	0.0% (0/1382)	-	0.1% (1/923)	흔하지 않게
항공중이염	0.1% (2/1382)	흔하지 않게	0.1% (1/923)	흔하지 않게
상기도 감염	0.07% (1/1382)	드물게	0.1% (1/923)	흔하지 않게
손상, 중독 및 시술 합병증				
기압성 중이염	0.07% (1/1382)	드물게	0.0% (0/923)	-
임상 검사				
체온 증가	0.4% (5/1382)	흔하지 않게	0.2% (2/923)	흔하지 않게
근골격 및 결합 조직 장애				
사지 통증	0.07% (1/1382)	드물게	0.0% (0/923)	-
각종 신경계 장애				
어지러움	0.0% (0/1382)	-	0.1% (1/923)	흔하지 않게
두통	0.2% (3/1382)	흔하지 않게	0.1% (1/923)	흔하지 않게
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
기침	0.1% (2/1382)	흔하지 않게	0.2% (2/923)	흔하지 않게
발성 장애	0.0% (0/1382)	-	0.1% (1/923)	흔하지 않게
비출혈	0.3% (4/1382)	흔하지 않게	0.1% (1/923)	흔하지 않게
코막힘	0.07% (1/1382)	드물게	0.1% (1/923)	흔하지 않게
코 불편감	0.07% (1/1382)	드물게	0.0% (0/923)	-
구인두통증	0.07% (1/1382)	드물게	0.0% (0/923)	-
코 통증	0.07% (1/1382)	드물게	0.0% (0/923)	-
알레르기성 비염	0.07% (1/1382)	드물게	0.0% (0/923)	-
콧물	0.5% (7/1382)	흔하지 않게	0.4% (4/923)	흔하지 않게
재채기	0.4% (6/1382)	흔하지 않게	0.2% (2/923)	흔하지 않게
인후 자극	0.07% (1/1382)	드물게	0.0% (0/923)	-
천명	0.07% (1/1382)	드물게	0.0% (0/923)	-
피부 및 피하조직 장애				
소양증	0.0% (0/1382)	-	0.1% (1/923)	흔하지 않게
발진	0.07% (1/1382)	드물게	0.2% (2/923)	흔하지 않게

*두 개의 시험군 (이 백신의 3 가 버전 – B/Victoria 포함군 및 B/Yamagata 포함군)에서 통합된 데이터

Ⅲ. 백신 접종 후 180일 동안 경험한 중대한 이상사례(SAEs) (안전성 분석군) * 접종 후 28일까지 보고된 SAEs를 포함

- **(결과)** 스크리닝부터 의약품 투여후 28일까지 보고된 사망 및 생명을 위협하는 이상사례는 없었음
  - 1회 투여 후 28일 내 보고된 SAE는 없었음
  - 2회 투여 후 28일 이내 총 4건의 SAEs가 보고되었음(모두 입원을 동반함)
  - 4건(충수염, 살모넬라 위장염, 탈수, 주요 우울증) 모두 시험자가 임상시험용 의약품과 관련 되지 않은 SAEs로 판단하였음(Q/LAIV군 2명, 플루미스트군 1명)
- 임상시험용 의약품 투여 후 180일 내 SAEs는 Q/LAIV군에서 0.4%(6명/1,382명), 통합 플루미스트군에서

0.5%(5명/923명)

· 모든 SAE는 입원을 동반하였음. 시험자가 임상시험용 의약품과 관련성이 있다고 판단한 SAEs는 없었음

제180일까지 보고된 중대한 이상사례

Q/LAIV 7건 (6명/1,382명, 0.4%)	플루미스트-B/Yamagata 7건 (3명/463명, 0.6%)	플루미스트-B/Victoria 2건 (2명/460명, 0.4%)
충수염 1건, 연조직염 1건, 살모넬라 위장관염 1건, 상완골 골절 1건, 탈수 1건, 당뇨성 케톤산증 1건, 제1형 당뇨 1건	패혈증 1건, 요로관 감염 2건, 머리 손상 1건, 폐 손상 1건, 신우-요관 폐색 1건, 기흉 1건	뇌혈관 사고 1건, 주요 우울증 1건,
· 모든 중대한 이상사례(SAE)는 Grade 3로 보고되었음; 연조직염 및 상완골 골절만 Grade 2로 보고되었음 · 생명을 위협하는 이상사례로 고려되는 SAEs는 없었으며, 사망을 초래한 SAEs도 없었음 · 연령 별 분석에서, 모든 SAEs는 2~8세 2회 접종군에서만 보고되었으며, 9~17세에서는 보고되지 않았음		

6.6. 가교자료

- 해당 없음

(❶동 품목이 이미 허가되어 국내 재심사를 완료한 바 있는 T/LAIV(플루미스트)와 동일 제조지, 동일 투여경로를 사용하는 백신으로 두 번째 B strain만 추가된 4가 인플루엔자 백신이며, ❷플루미스트 국내 품목허가 당시 가교자료가 제출되어 평가된 바 있고, ❸계절성 인플루엔자 4가 백신(불활화 egg-based, cell-based)은 다수 품목이 국내 허가되어 사용되고 있으므로, 가교자료는 요구되지 않음)

6.7. 임상에 대한 심사자 의견

- 신청 효능·효과는 "플루미스트4가"로 수행한 핵심 임상시험(MI-CP185, MI-CP208)에서 '플루미스트 3가 약독화 인플루엔자 생바이러스백신(T/LAIV)*"과의 HAI assay를 통한 체액성 면역원성 비열등성 입증(1차 평가변수)에 기반하였음

* 과거 허가시 3가 불활화 인플루엔자백신(TIV) 대비 상대 유효성(비열등성 및 우월성)을 입증하였음

- 4가 백신의 경우, 새로 추가되는 B형으로 인한 간섭반응 영향이 없음을 평가하였다.
- 안전성 평가에서 전반적으로 내약성은 양호하였음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 국외 허가: 미국 2012.2., 유럽 2013.12., 영국 2013.12., 호주 2016.10., 일본 2023.3. 등 허가승인

* 국가별 제품명: FluMist Quadrivalent(미국, 호주), Fluenz Tetra(유럽, 영국)

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 3가 약독화 생바이러스 백신(플루미스트인트라나잘 스프레이)이 2009년에 허가된 후 2020년 유효기간 만료되었음

[붙임 2] 위해성관리계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국아스트라제네카(주)	**허가일**	2024.05.22.
제품명	플루미스트4가인트라나잘스프레이(인플루엔자생바이러스백신)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	Ver 1.3 (2024.5.)
주성분 및 함량	약독인플루엔자생바이러스 A형 2개, B형 2개 항원이 각각 7.0±0.5 logFFU 포함		
효능·효과	24개월에서 49세 이하의 어린이, 청소년 및 성인에서 이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스들에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

중요한 규명된 위해성	**의약품 감시 계획**	**위해성 완화조치**
과민성(아나필락시스 포함)	일반적인 의약품 감시활동 시판 후 조사(4년, 600례)	첨부문서 환자용 사용설명서 전문가용 사용설명서
중요한 잠재적 위해성	**의약품 감시 계획**	**위해성 완화조치**
벨마비, 뇌염	일반적인 의약품 감시활동 시판 후 조사(4년, 600례)	첨부문서
신경염, 혈관염		-
길랑-바레 증후군		첨부문서 환자용 사용설명서 전문가용 사용설명서
부주의한 투여 또는 중증 면역저하환자에 대한 2차 전파로 인한 인플루엔자 유사질병		첨부문서 환자용 사용설명서 전문가용 사용설명서
발작 및 경련		-
백신 실패(효과 부족)		-
허탈 발작을 동반하거나 동반하지 않는 발작 수면		-
중요한 부족 정보	**의약품 감시 계획**	**위해성 완화조치**
간장애, 신장애 환자	일반적인 의약품 감시활동 시판 후 조사(4년, 600례)	-

※ 경고항: 없음