의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td>접수일자</td><td>2020.11.26.</td><td>접수번호</td><td>20200218641</td></tr>
<tr><td>신청구분</td><td colspan="3">신약(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td>신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)글락소스미스클라인</td></tr>
<tr><td>제 품 명</td><td colspan="3">벡세로프리필드시린지(수막구균B군흡착백신(유전자재조합,외막소포))</td></tr>
<tr><td>주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">수막구균B군흡착백신(유전자재조합,외막소포)</td></tr>
<tr><td>제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td>제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 현탁주사제
함량 : 1 프리필드시린지(0.5밀리리터) 중,
· 재조합수막구균B군NHBA융합단백질(rp287-953,숙주:E.coli BL21(DE3), 벡터:ΔG287NZ-953-K)/ 50마이크로그램
· 재조합수막구균B군NadA단백질(rp961c, 숙주:E.coli BL21(DE3), 벡터:961cL-K)/ 50 마이크로그램
· 재조합수막구균B군fHBP융합단백질(rp936-741, 숙주:E.coli BL21(DE3), 벡터:936-741-K)/ 50 마이크로그램
· 수막구균B군NZ98/254균주외막소포(OMV, 균주:N.meningitidis NZ98/254)/25마이크로그램</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">생후 2개월 이상에서 Neisseria meningitidis B군에 의한 침습성 수막구균 질환의 예방</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">1. 투여 일정 및 용량
<table>
<tr><th>첫 접종 시 연령</th><th>기초접종</th><th>기초접종 간격</th><th>추가접종</th></tr>
<tr><td rowspan="2">생후 2개월 ~ 5개월의 영아[a]</td><td>1회 0.5mL씩 총 3회 접종</td><td>최소 1개월</td><td rowspan="2">필요.
생후 12개월 ~ 15개월 연령에서 마지막 기초접종 시점과 최소 6개월의 간격을 두고 1회 추가접종[b]</td></tr>
<tr><td>1회 0.5mL씩 총 2회 접종</td><td>최소 2개월</td></tr>
<tr><td>생후 6개월 ~ 11개월의 영아</td><td>1회 0.5mL씩 총 2회 접종</td><td>최소 2개월</td><td>필요.
생후 12개월 ~ 24개월 연령에서 마지막 기초접종 시점과 최소 2개월의 간격을 두고 1회 추가접종[b]</td></tr>
<tr><td>생후 12개월 ~ 23개월의 영아</td><td>1회 0.5mL씩 총 2회 접종</td><td>최소 2개월</td><td>필요.
마지막 기초접종 시점과 12개월 ~ 23개월의 간격을 두고 1회 추가접종[b]</td></tr>
<tr><td>만 2세 이상의 소아 및 성인*</td><td>1회 0.5mL씩 총 2회 접종</td><td>최소 1개월</td><td>-</td></tr>
</table>
[a] 생후 2개월 이상의 연령에서 접종을 시작한다. 생후 8주 미만의 영아에서 이 백신의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.
[b] 이 외의 추가접종 필요성 및 그 시점은 확립되지 않았다.
* 만 50세 이상 성인에서의 자료는 없다.

2. 투여 방법</td></tr>
</table>

		이 백신은 근육 내 깊게 주사한다. 생후 12개월 미만의 영아의 경우 대퇴부 전외측에, 그 이상의 연령의 경우 상완 삼각근 부위에 접종하는 것이 권장된다. 다른 백신과 동시에 접종할 경우, 주사부위를 다르게 한다. 이 백신은 정맥주사, 피하주사, 또는 피내주사 해서는 안 되며, 다른 백신과 동일한 주사기에서 혼합되어서는 안 된다.		
최종 허가 사항	허가일자	2022.05.19.		
	효능·효과	붙임 1. 참조		
	용법·용량	붙임 1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 1. 참조		
	허가조건	붙임 1. 참조		
국외 허가현황		미국(FDA) : 2015.01.23. 유럽(EMA) : 2013.01.14.		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	최선림 심사원, 남주선 연구관, 김남수 과장
심사부서		생물제제과 생물제제과 백신검정과 바이오의약품품질관리과	심사담당자	(안유) 이은경 주무관, 진미령 연구관, 김재옥 과장 (기시) 이현 주무관, 진미령 연구관, 김재옥 과장 (기시 시험법) 문평곤 주무관, 황인영 연구관, 김종원 과장 (RMP) 이진영 주무관, 김영림 연구관, 김은주 과장
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	김해인 심사원, 지영혜 사무관, 김은주 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

생후 2개월 이상에서 Neisseria meningitidis B군에 의한 침습성 수막구균 질환의 예방

○ 용법·용량

1. 투여 일정 및 용량

첫 접종 시 연령	기초접종	기초접종 간격	추가접종
생후 2개월 ~ 5개월의 영아[a]	1회 0.5mL씩 총 3회 접종	최소 1개월	필요. 생후 12개월 ~ 15개월 연령에서 마지막 기초접종 시점과 최소 6개월의 간격을 두고 1회 추가접종[b]
	1회 0.5mL씩 총 2회 접종	최소 2개월	
생후 6개월 ~ 11개월의 영아	1회 0.5mL씩 총 2회 접종	최소 2개월	필요. 생후 12개월 ~ 24개월 연령에서 마지막 기초접종 시점과 최소 2개월의 간격을 두고 1회 추가접종[b]
생후 12개월 ~ 23개월의 영아	1회 0.5mL씩 총 2회 접종	최소 2개월	필요. 마지막 기초접종 시점과 12개월 ~ 23개월의 간격을 두고 1회 추가접종[b]
만 2세 이상의 소아 및 성인*	1회 0.5mL씩 총 2회 접종	최소 1개월	-

[a] 생후 2개월 이상의 연령에서 접종을 시작한다. 생후 8주 미만의 영아에서 이 백신의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

[b] 이 외의 추가접종 필요성 및 그 시점은 확립되지 않았다.

* 만 50세 이상 성인에서의 자료는 없다.

2. 투여 방법

이 백신은 근육 내 깊게 주사한다. 생후 12개월 미만의 영아의 경우 대퇴부 전외측에, 그 이상의 연령의 경우 상완 삼각근 부위에 접종하는 것이 권장된다.

다른 백신과 동시에 접종할 경우, 주사부위를 다르게 한다.

이 백신은 정맥주사, 피하주사, 또는 피내주사 해서는 안 되며, 다른 백신과 동일한 주사기에서 혼합되어서는 안 된다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
이 백신의 주성분, 첨가제, 또는 이 백신의 이전 접종에 과민증이 있는 자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
다른 백신과 마찬가지로, 급성 중증 열성 질환이 있는 자는 이 백신의 접종을 연기해야 한다. 그러나 감기와 같은 경미한 감염으로 인해 접종이 연기되어서는 안 된다.

3. 약물이상반응
1) 안전성 프로파일 요약
이 백신의 안전성은 이 백신을 최소 한 번 접종 받은 10565 명의 시험대상자(생후 2개월 이상의 연령)가 참여한 10개의 무작위 대조 임상시험을 포함한 17개의 연구를 통하여 평가되었다. 이 백신을 접종 받은 대상자들 중에서, 6837명은 만 2세 미만 영아, 1051명은 만 2세 ~ 만 10세 소아, 2677명은 만 11세 이상 소아 및 성인이었다. 영아 기초접종을 이 백신으로 접종 받은 시험대상자들 중에서 3285명이 생후 12개월 ~ 24개월에 추가접종을 받았다.
임상시험에서 관찰된 만 2세 미만의 영아들에게서 가장 흔한 국소 약물이상반응은 주사부위의 압통 및 홍반이었으며, 전신 약물이상반응은 발열 및 자극 과민성이었다.
생후 2, 4, 6개월에 백신을 접종 받은 영아를 대상으로 수행한 임상시험에서 발열(≥38° C)의 발생률은 일상적으로 접종하는 백신들(7가 폐렴구균 접합, 디프테리아, 파상풍, 정제 백일해, B형 간염, 불활화 폴리오 및 헤모필루스 인플루엔자 b형 항원 함유)을 이 백신과 동시 접종했을 때 69% - 79% 였고, 일상적으로 접종하는 백신을 단독 접종했을 때 44% - 59% 였다. 해열제를 사용한 비율도 이 백신과 일상적으로 접종하는 백신을 동시 투여한 경우 더 높았다. 이 백신을 단독으로 투여한 경우, 발열의 발생률은 임상시험 기간 동안 영아에게 일상적으로 접종하는 백신들을 투여한 경우와 유사하였다. 발열은 대부분 백신 접종 하루 만에 사라졌으며 예측 가능한 양상을 보였다.
만 11세 이상 소아와 성인에서 관찰된 가장 흔한 국소 약물이상반응은 주사부위 통증이었으며, 전신 약물이상반응은 권태, 및 두통이었다.
백신 접종 일정을 진행하는 동안 약물이상반응의 발생률 또는 중증도가 증가하지 않았다.
2) 임상시험
임상시험에서 보고된 백신접종과 관련성이 있을 것으로 판단된 약물이상반응(기초접종 또는 추가접종 후)을 발생 빈도 별로 제시하였다.
보고된 약물이상반응은 다음 빈도 용어를 따른다.
- 매우 흔하게 (very common): ≥1/10
- 흔하게 (common): ≥1/100 및 <1/10
- 때때로 (uncommon): ≥1/1,000 및 <1/100
- 드물게 (rare): ≥1/10,000 및 <1/1,000
- 매우 드물게 (rare): <1/10,000
만 10세 이하 영아 및 소아

① 대사 및 영양 장애
- 매우 흔하게: 식이 장애
② 각종 신경계 장애
- 매우 흔하게: 졸림, 비정상적 울음, 두통
- 때때로: 발작(열성 경련 포함)
③ 각종 혈관 장애
- 때때로: 창백(추가접종 후에는 드물게)
- 드물게: 가와사키 증후군
④ 각종 위장관 장애
- 매우 흔하게: 설사, 구토(추가접종 후에는 때때로)
⑤ 피부 및 피하 조직 장애
- 매우 흔하게: 발진(생후 12개월~23개월의 영아) (추가접종 후에는 때때로)
- 흔하게: 발진(영아 및 만 2세~만 10세의 소아)
- 때때로: 습진
- 드물게: 두드러기
⑥ 근골격 및 결합 조직 장애
- 매우 흔하게: 관절통
⑦ 전신 장애 및 투여 부위 병태
- 매우 흔하게: 열(≥38° C), 주사부위 압통(주사부위 사지를 움직일 때의 울음으로 정의된 중증의 주사부위 압통 포함), 주사부위 홍반, 주사부위 종창, 주사부위 경화, 과민성
- 때때로: 열(≥40° C)
만 11세 이상 소아 및 성인
① 각종 신경계 장애
- 매우 흔하게: 두통
② 각종 위장관 장애
- 매우 흔하게: 오심
③ 근골격 및 결합 조직 장애
- 매우 흔하게: 근육통, 관절통
④ 전신 장애 및 투여 부위 병태
- 매우 흔하게: 주사부위 통증(일상적인 활동을 수행할 수 없는 상태로 정의된 중증의 주사부위 통증 포함), 주사부위 종창, 주사부위 경화, 주사부위 홍반, 권태
3) 시판 후 조사
임상시험에서 보고된 사항 이외에 이 백신이 시판된 이후 전세계의 자발적 보고 등으로 입수된 약물이상반응들도 함께 나열되어 있다. 자발보고 집단의 크기는 불확실하기 때문에 해당 약물이상반응들의 빈도를 항상 확실하게 추정하는 것이 불가능하다.
만 10세 이하 영아 및 소아
① 각종 면역계 장애
- 알레르기 반응 (아나필락시스 반응 포함)

② 각종 신경계 장애
- 저긴장성-저반응성 삽화, 수막 자극(백신 접종 직후 목 강직 또는 광선공포증(photophobia)과 같은 수막 자극의 증상들이 산발적으로 보고된 바 있다. 해당 증상들은 가볍고 일시적이었다.)
③ 전신 장애 및 투여 부위 병태
- 주사 부위 반응(주사부위 사지의 광범위한 종창, 주사부위 또는 그 주변의 수포 및 주사부위 결절을 포함하며 한 달 이상 지속될 수도 있다.)
④ 혈액 및 림프계 장애
- 림프절 병증
만 11세 이상 소아 및 성인
① 각종 면역계 장애
- 알레르기 반응(아나필락시스 반응 포함)
② 각종 신경계 장애
- 실신 또는 주사로 인한 혈관 미주 신경 반응, 수막 자극(백신 접종 직후 목 강직 또는 광선 공포증(photophobia)과 같은 수막 자극의 증상들이 산발적으로 보고된 바 있다. 해당 증상들은 경증으로 일시적이었다.)
③ 피부 및 피하 조직 장애
- 발진
④ 전신 장애 및 투여 부위 병태
- 열, 주사부위 반응(주사부위 사지의 광범위한 종창, 주사부위 또는 그 주변의 수포 및 주사부위 결절을 포함하며 한 달 이상 지속될 수도 있다.)
⑤ 혈액 및 림프계 장애
- 림프절 병증
의심되는 약물이상반응의 보고
허가 후 의심되는 이 백신의 약물이상반응에 대한 보고는 이 백신의 유익성-위험성에 대한 지속적인 모니터링을 가능하게 하므로 중요하다. 의료진은 약물이상반응 보고 시스템을 통해 의심되는 약물이상반응에 대한 보고하는 것이 요구된다.
4. 일반적 주의
1) 일반적 주의
이 백신은 정맥주사, 피하주사, 피내주사 또는 혈관내 주사해서는 안 된다.
모든 백신 주사제와 마찬가지로, 백신 접종 후 아나필락시스 사례가 일어날 경우를 대비하여 적절한 의학적 치료와 감독이 항상 준비되어 있어야 한다.
주사침 주입에 대한 심인성 반응으로, 백신 접종과 관련된 혈관 미주 신경 반응(실신)을 포함한 불안 관련 반응, 과다 환기 또는 스트레스 관련 반응들이 발생할 수 있다. 실신으로 인한 상해를 방지하기 위한 절차를 마련하는 것이 중요하다.
근육 내 투여가 금기인 혈소판 감소증이나 다른 응고장애가 있는 사람에게는 잠재적 유익성이 투여로 인한 위험성보다 명백하게 높을 경우를 제외하고 이 백신을 투여해서는 안 된다.

다른 백신과 마찬가지로, 모든 접종자에게 예방효과가 나타나는 것은 아니다. 이 백신은 발생하고 있는 모든 수막구균 B군 균주에 대한 예방 효과를 나타낼 것으로 예상되지는 않는다.
다른 많은 백신과 마찬가지로, 의료진은 만 2세 미만 영아 및 소아에서 백신 접종 후 체온 상승이 발생할 수 있음을 인지하고 있어야 한다. 백신 접종 시 및 접종 직후에 해열제의 예방적 사용은 백신 접종 후 발생하는 발열 반응의 발생률 및 강도를 감소시킬 수 있다.
면역 억제 요법, 유전적 장애, 또는 다른 원인들로 인하여 면역력이 약화된 환자에서 능동 면역에 대하여 감소된 항체 반응을 나타낼 수 있다.
가족성 보체 결핍증(예, C3 또는 C5 결핍)이 있는 사람 및 말단 보체 활성화를 억제하는 치료(예, 에쿨리주맙)를 받는 환자들은 이 백신 접종 후 항체를 가지게 되어도 Neisseria meningitidis B군에 의한 침습성 질환의 위험이 높을 수 있다.
만 50세를 넘는 성인에서 이 백신의 안전성과 유효성은 확립되지 않았으며, 만성 질환자에 대한 자료는 제한적이다.
만 2세 이상의 소아 및 성인 중 수막구균 질환에 지속적으로 노출될 위험이 있는 경우에는 추가접종을 고려할 수 있다.
초미숙아(재태기간 28주 이하 출생) 및 호흡기 미성숙증(respiratory immaturity)의 병력이 있었던 대상에서는 기본접종 시 무호흡에 대한 잠재성 위험성과 48-72시간 동안 호흡 모니터링 필요성이 고려되어야 한다. 이에 해당하는 영아들에게도 이 백신 접종으로 인한 유익성이 높기 때문에, 백신 접종을 하지 않거나 연기되어서는 안 된다.
주사기의 주사침 덮개는 천연 고무 라텍스를 함유할 수 있다. 알레르기 반응을 유발할 가능성은 매우 낮지만, 의료진들은 과거에 라텍스에 과민증을 보였던 환자들에게는 투여 전 유익성과 유해성을 판단할 필요가 있다.
이 백신의 제조공정 초기에 사용되는 카나마이신은 제조공정 후기 단계를 거치면서 제거된다. 만약 잔류할 경우, 이 백신 완제의약품에 존재하는 카나마이신 함량은 1회 용량 당 0.01 μg 미만이다. 카나마이신에 과민한 자에서 이 백신의 안전성은 확립되지 않았다.
2) 운전 및 기계사용에의 영향
이 백신은 운전 및 기계사용 능력에 미치는 영향이 평가되지 않았다. 그러나 약물 이상 반응에 언급된 멎멎 이상반응은 일시적으로 운전 및 기계사용에 영향을 미칠 수 있다.

5. 상호작용
1) 다른 백신과의 사용
이 백신은 다음의 단가(monovalent) 또는 혼합 백신과 동시에 접종할 수 있다: 디프테리아, 파상풍, 정제 백일해, 헤모필루스 인플루엔자 b형, 불활화 폴리오, B형 간염 혼합 백신(인판릭스 헥사(DTPa-HBV-IPV+Hib)), 7가 폐렴구균 접합 백신(프리베나), 홍역, 유행성 이하선염, 풍진, 수두 혼합 백신(프리오릭스 테트라) 및 수막구균 A, C, W, Y 접합 백신(멘비오).
임상시험에서 인판릭스 헥사(DTPa-HBV-IPV+Hib), 프리베나, 프리오릭스 테트라, 멘비오를 이 백신과 동시 접종했을 때의 항원 반응이 단가 또는 혼합 백신 단독으로 투여했을 때와 비교하여 비열등함을 보였으며, 이를 통해 이 백신이 동시에 접종한 단가 또는 혼합 백신의

면역반응에 영향을 주지 않음이 관찰되었다. 단, 불활화 폴리오 바이러스 2형과 폐렴구균 혈청형 6B는 임상시험마다 일관성이 없는 면역 반응 결과를 나타냈으며, 백일해의 pertactin(PRN) 항원에 대하여 더 낮은 항체가가 관찰되었지만, 해당 자료들은 임상적으로 유의한 면역 간섭을 의미하지 않는다. 또한, 이 백신과 프리오릭스 테트라(MMRV)의 동시 접종 시 첫 번째 접종 후 수두 항원에 대한 혈청전환(seroconversion)에 대해서 비열등성을 나타냈지만(≥ 1.25 gpELISA units/mL), 혈청보호(seroprotection)(≥ 5 gpELISA unit/mL)에서는 비열등성이 입증되지는 않았다. 단, 두 그룹 간 차이의 임상적 의미는 알려지지 않았다.
상기 명시되어 있는 백신들과 동시 접종 시, 열, 주사부위 압통, 식이 습관의 변화, 및 과민성(irritability)의 빈도가 높게 나타남에 따라, 가능한 한 접종 시기를 달리 하는 것을 고려한다. 아세트아미노펜의 예방적 사용은 이 백신 또는 일상적으로 사용되는 백신의 면역반응에 영향을 미치지 않으면서 열의 발생률 및 중증도를 감소시킬 수 있다. 아세트아미노펜 이외의 다른 해열제 사용이 면역반응에 미치는 영향은 연구되지 않았다.
상기 기술된 백신 이외의 다른 백신과 이 백신을 동시에 접종하는 것은 연구되지 않았다. 다른 백신과 이 백신을 동시에 접종할 경우, 주사부위를 달리해야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에게 이 백신의 사용에 대한 임상자료는 충분하지 않다.
임부에게 미칠 잠재적 위험은 확인되지 않았다. 그럼에도 불구하고 임부에게 백신 접종을 결정하기 전에 유익성-위험성을 반드시 평가하여야 한다.
암컷 토끼의 짝짓기 29일, 15일, 및 1일 전과 임신 7일 및 20일에 이 백신 0.5mL를 투여한 독성 연구를 통해 모체나 태자에 미치는 독성에 대한 증거가 없고, 임신, 모체 행동, 암컷의 수태능 또는 출생 후 29일까지 이유기 전 발달에 대한 부작용, 태자 기형이나 변형은 관찰되지 않았다.

2) 수유

수유 중 모체 및 영아에 미치는 이 백신의 안전성 정보는 없다. 수유 중 백신 접종을 결정하기 전에 유익성-위험성을 반드시 평가하여야 한다.
백신 접종을 받은 토끼의 경우 29일간 수유하는 동안 어미나 새끼에게 어떠한 이상 반응도 나타나지 않았다. 수유 전 백신 접종을 한 어미에서 이 백신은 면역원성을 나타냈고, 그 새끼에서도 항체가 검출되었지만 유즙 중 항체 농도는 측정되지 않았다.

3) 수태능

사람의 수태능에 대한 자료는 없다.
동물 연구에서 암컷의 수태능에 미치는 영향은 없었다.

7. 특수 환자 집단

보체 결핍, 무비증, 또는 비장 장애를 가진 소아
3상 임상시험에서 만 2세에서 17세까지의 보체 결핍자(40명), 무비증 또는 비장 장애 환자(107명) 및 이와 연령이 동일한 건강한 시험대상자 (85명)을 대상으로 이 백신을 2개월 간격

으로 2회 접종하였다. 보체 결핍자, 무비증 또는 비장 장애 환자들은 2회 접종 일정 1개월 후 hSBA ≥1:5인 비율은 fHbp 항원에 대해서 87% 및 97%, NadA 항원에 대해서 95% 및 100%, PorA P1.4 항원에 대해서 68% 및 86%, NHBA 항원에 대해서 73% 및 94%였으며, 이는 면역 억제된 환자들에서의 면역 반응을 나타낸다. hSBA ≥1:5인 건강한 시험대상자의 비율은 fHbp 항원에 대해서 98%, NadA 항원에 대해서 99%, PorA P1.4 항원에 대해서 83%, NHBA 항원에 대해서 99%였다.

8. 과량투여시의 처치

과량투여에 대한 경험은 제한적이다. 과량투여 시, 생체 기능의 모니터링 및 가능한 대증요법 처치가 권장된다.

9. 적용상의 주의

사용 전, 주사기를 잘 흔들어 균질한 현탁액으로 만든다.

이 백신을 접종하기 전 이물 및 변색이 있는지 육안으로 확인해야 한다. 이물 및/또는 물리적 성상의 변화가 관찰된 경우에는 이 백신을 접종하지 않는다.

주사침은 포장 안에 포함되어 있지 않으며, 근육 내 주사에 적절한 주사침을 선택한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

이 백신은 다른 의약품과 혼합하여 사용해서는 안 되며, 다른 의약품과의 혼합에 대한 적합성 자료는 없다.

냉장(2~8℃)보관하며, 동결되어서는 안 된다. 빛으로부터 보호하기 위해 원래의 포장에 보관한다.

어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

이 백신을 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

① 작용 기전

이 백신의 접종 목적은 백신 항원인 NHBA, NadA, fHbp 및 PorA P1.4(OMV 성분에 존재하는 면역 우세 항원)을 인식하는 항체 생산을 촉진시켜 침습성 수막구균 질환(IMD, Invasive Meningococcal Disease)을 예방하는 것이다.

2) 임상시험 정보

① 유효성

이 백신의 유효성은 임상 시험을 통해서 평가되지 않았다. 백신 유효성은 각 항원에 대한 혈청 항체 유도 반응을 통해서 추론되었다.

② 면역원성

백신에 있는 NadA, fHbp, NHBA 및 PorA P1.4 항원에 대한 혈청 살균 항체 반응은 4개의

수막구균 B군 표준 균주를 이용하여 평가되었다. 각 표준 균주에 대한 살균 항체는 사람 혈청을 보체 공급원으로 사용하는 혈청살균분석법(hSBA-human Serum Bactericidal Assay)을 통해 측정되었다. NHBA 표준 균주를 사용한 자료는 모든 백신 접종 일정에 대해 얻지는 못했다.

대부분의 기초접종 면역원성 임상시험은 무작위배정, 대조, 다기관 시험으로 수행되었다. 면역원성은 영아, 소아 및 성인에 대하여 평가되었다.

영아 및 소아에서의 면역원성

영아를 대상으로 한 임상시험에서, 이 백신을 생후 2, 4, 6개월 또는 생후 2, 3, 4개월에 3회 접종 후 생후 12개월에서 15개월 사이에 추가접종하였다. 혈청은 백신접종 전, 3차 접종하고 1개월 후(표1 참조) 및 추가접종하고 1개월 후에(표2 참조)에 채취되었다. 연장 연구에서 추가접종하고 1년 후(표2 참조)에 면역반응 지속성을 평가하였다. 생후 2개월~5개월의 영아에게 2회 또는 3회 접종 후 추가접종을 했을 때의 면역원성은 다른 임상시험에서 평가되었다. 모집 시 생후 6개월~8개월인 영아들에 대한 2차 접종 후 면역원성도 다른 임상시험을 통해서 기록되었다(표 3 참조).

이전에 백신을 접종 받지 않은 영아는 생후 12개월~23개월에 2회 접종한 다음, 2차 접종하고 1년 후에 항체 지속성을 평가하였다(표3 참조).

생후 2개월~5개월 영아에서의 면역원성

3회 기초접종 후 추가접종 일정:

이 백신을 생후 2, 3, 4개월 또는 생후 2, 4, 6 개월에 3회 접종 1개월 후에 나타난 면역원성 결과는 표1에 요약되어 있다. 3차 접종 1개월 후의 수막구균 표준균주에 대한 살균 항체 반응은 두 종류의 백신 접종 일정 모두에서 항원 fHbp, NadA 및 PorA P1.4에 대해 높게 나타났다. 항원 NHBA에 대한 살균 반응은 2, 4, 6개월 접종 일정에 따라 백신을 접종한 영아에서 높게 나타났으나 2, 3, 4개월 접종 일정에서는 면역원성이 더 낮게 나타냈다. 이 접종 일정에서 항원 NHBA에 대한 감소된 면역원성의 임상적 결과는 알려지지 않았다.

표1. 이 백신을 생후 2, 3, 4개월 또는 2, 4, 6개월에 3회 접종 1개월 후의 혈청 살균 항체 반응

항원		임상시험 V72P13 2, 4, 6 개월	임상시험 V72P12 2, 3, 4 개월	임상시험 V72P16 2, 3, 4 개월
fHbp	% seropositive* (95% CI)	N=1149 100% (99-100)	N=273 99% (97-100)	N=170 100% (98-100)
	hSBA GMT** (95% CI)	91 (87-95)	82 (75-91)	101 (90-113)
NadA	% seropositive (95% CI)	N=1152 100% (99-100)	N=275 100% (99-100)	N=165 99% (97-100)
	hSBA GMT (95% CI)	635 (606-665)	325 (292-362)	396 (348-450)
PorA P1.4	% seropositive (95% CI)	N=1152 84% (82-86)	N=274 81% (76-86)	N=171 78% (71-84)
	hSBA GMT	14	11	10

	(95% CI)	(13-15)	(9.14-12)	(8.59-12)
NHBA	% seropositive (95% CI)	N=100 84% (75-91)	N=112 37% (28-46)	N=35 43% (26-61)
	hSBA GMT (95% CI)	16 (13-21)	3.24 (2.49-4.21)	3.29 (1.85-5.83)

* % seropositive = hSBA ≥ 1:5인 대상자의 백분율.
** GMT = geometric mean titer.

이 백신을 생후 2, 3, 4개월에 접종 후 8개월 시점 및 생후 2, 4, 6개월에 접종 후 6개월 시점(추가접종 전 시점)에서의 살균 항체 지속성 자료 및 이 백신을 생후 12개월에 4차 접종한 추가접종에 대한 자료는 표2에 요약되어 있다. 추가접종하고 1년 후의 면역반응 지속성 또한 표2에 요약되어 있다.

표2. 이 백신을 생후 2, 3, 4개월 또는 2, 4, 6개월에 기초접종 후 생후 12개월에 추가접종한 후의 혈청 살균 항체 반응

항원		2, 3, 4, 12 개월	2, 4, 6, 12 개월
fHbp	추가접종 전* % seropositive** (95% CI) hSBA GMT*** (95% CI)	N=81 58% (47-69) 5.79 (4.54-7.39)	N=426 82% (78-85) 10 (9.55-12)
	추가접종 1개월 후 % seropositive (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N=83 100% (96-100) 135 (108-170)	N=422 100% (99-100) 128 (118-139)
NadA	추가접종 전 % seropositive (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N=79 97% (91-100) 63 (49-83)	N=423 99% (97-100) 81 (74-89)
	추가접종 1개월 후 % seropositive (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N=84 100% (96-100) 1558 (1262-1923)	N=421 100% (99-100) 1465 (1350-1590)
PorA P1.4	추가접종 전 % seropositive (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N=83 19% (11-29) 1.61 (1.32-1.96)	N=426 22% (18-26) 2.14 (1.94-2.36)
	추가접종 1개월 후 % seropositive (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N=86 97% (90-99) 47 (36-62)	N=424 95% (93-97) 35 (31-39)
NHBA	추가접종 전 % seropositive (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N=69 25% (15-36) 2.36 (1.75-3.18)	N=100 61% (51-71) 8.4 (6.4-11)
	추가접종 1개월 후 % seropositive (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N=67 76% (64-86) 12 (8.52-17)	N=100 98% (93-100) 42 (36-50)

* 추가접종 전 시점은 이 백신을 생후 2, 3, 4개월에 접종 후 8개월 시점 및 생후 2, 4, 6개월 접종 후 6개월 시점에서의 살균 항체의 지속성을 나타낸다.
** % seropositive = hSBA ≥ 1:5인 대상자의 백분율.
*** GMT = geometric mean titer.

2회 기초접종 후 추가접종 일정:
생후 2개월~5개월의 연령에서 2회의 기초접종(생후 3.5개월 및 5개월) 또는 3회의 기초접종(생후 2.5개월, 3.5개월, 및 5개월) 뒤 추가접종했을 때 이 백신의 면역원성은 추가적인 3상의 임상시험을 통해서 평가되었다. 혈청반응양성인 대상자(예, hBSA가 최소 1:4)들의 비율은 2차 접종 1개월 후 44%-100%, 3차 접종 1개월 후 55%-100%였다. 마지막 기초접종 6개월 이후의 추가접종 1개월 후 혈청반응양성인 대상자의 비율은 2회 접종 일정의 경우 87%-100%, 3회 접종 일정의 경우 83%-100%였다.
생후 6개월~11개월 및 생후 12개월~23개월 영아의 면역원성
생후 6개월~23개월 영아에서 2개월 간격을 두고 2회 접종한 후의 면역원성을 2건의 임상시험에서 평가하였고, 그 결과는 표3에 요약되어 있다. 2회 접종 일정의 생후 6개월~8개월의 영아 및 생후 13개월~15개월 영아에서 각 백신 항원에 대한 혈청반응 비율 및 hSBA GMT 수치는 높게 나타났고 서로 비슷하였다.

표3. 이 백신을 생후 6개월 및 8개월, 생후 13개월 및 15개월에 접종한 후의 혈청 살균 항체반응

항원		연령범위	
		생후 6개월~11개월	생후 12개월~23개월
		백신 접종 시의 연령	
		6개월 및 8개월	13개월 및 15개월
fHbp	2차 접종 1개월 후 % seropositive* (95% CI) hSBA GMT** (95% CI)	N=23 100% (85-100) 250(173-361)	N=163 100% (98-100) 271(237-310)
NadA	2차 접종 1개월 후 % seropositive (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N=23 100% (85-100) 534 (395-721)	N=164 100% (98-100) 599 (520-690)
PorA P1.4	2차 접종 1개월 후 % seropositive (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N=22 95% (77-100) 27 (21-36)	N=164 100% (98-100) 43 (38-49)
NHBA	2차 접종 1개월 후 % seropositive (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=46 63% (48-77) 11 (7.07-16)

* % seropositive = hSBA ≥ 1:4인 대상자의 백분율(생후 6개월~11개월)과 hSBA ≥ 1:5인 대상자의 백분율(생후 12개월~23개월, ~~만 2세~10세~~).
** GMT = geometric mean titer.

만 2세~10세 소아의 면역원성
만 2세~10세의 소아에게 이 백신을 1개월 또는 2개월 간격으로 2회 접종했을 때의 면역원성은 초기 3상 임상시험 및 그에 대한 연장 연구를 통해서 평가되었다. 초기 임상시험에 대한 결과는 표4에 요약되어 있으며, 시험대상자들은 이 백신을 2개월 간격으로 2회 접종 받았다. 각 백신 항원에 대한 혈청반응 비율과 hSBA GMTs는 2회 접종 일정을 마친 소아에게서 높게 나타났다(표 4).

표 4. 만 2세-10세의 소아에게 0, 2 개월 접종 일정으로 2차 접종하고 1개월 후 혈청 살균 항체반응

항원		만 2세~5세의 연령	만 6세~10세의 연령
fHbp	% seropositive* (95% CI)	N=99 100% (96-100)	N=287 99% (96-100)
	hSBA GMT** (95% CI)	140 (112-175)	112 (96-130)
NadA	% seropositive (95% CI)	N=99 99% (95-100)	N=291 100% (98-100)
	hSBA GMT (95% CI)	584 (466-733)	457 (392-531)
PorA P1.4	% seropositive (95% CI)	N=100 98% (93-100)	N=289 99% (98-100)
	hSBA GMT (95% CI)	42 (33-55)	40 (34-48)
NHBA	% seropositive (95% CI)	N=95 91% (83-96)	N=275 95% (92-97)
	hSBA GMT (95% CI)	23 (18-30)	35 (29-41)

* % seropositive = hSBA ≥ 1:4인 대상자의 백분율(fHbp, NadA, PorA P1.4 항원의 표준균주에 대한)과 hSBA ≥ 1:5인 대상자의 백분율(NHBA항원의 표준균주에 대한).
** GMT = geometric mean titer.

연장 연구에서 백신 접종 이력이 없는 소아에게 이 백신을 1개월 간격으로 접종하였으며, 2차 접종 1개월 후 높은 비율의 시험대상자가 혈청 양성으로 나타났다. 1차 접종에 대한 초기 면역 반응도 평가되었다. 균주들 간 혈청양성의 시험대상자의 비율(예, hSBA가 최소 1:4)은 1차 접종 1개월 후 46%-95%, 2차 접종 1개월 후 69%-100%를 나타냈다(표 5).

표 5. 만 2세-10세의 소아에게 0, 1 개월 접종 일정으로 2차 접종하고 1개월 후 혈청 살균 항체반응

항원		생후 35개월~47개월의 연령	만 4세~7세의 연령	만 8세~10세의 연령
fHbp	% seropositive* (95% CI)	N=98 100% (96.3-100)	N=54 98% (90.1-99.95)	N=34 100% (89.7-100)
	hSBA GMT** (95% CI)	107 (84-135)	76.62 (54-108)	52.32 (34-81)
NadA	% seropositive (95% CI)	N=98 100% (96.3-100)	N=54 100% (93.4-100)	N=34 100% (89.7-100)
	hSBA GMT (95% CI)	631 (503-792)	370.41 (264-519)	350.49 (228-540)
PorA P1.4	% seropositive (95% CI)	N=98 100% (96.3-100)	N=54 100% (93.4-100)	N=33 100% (89.4-100)
	hSBA GMT (95% CI)	34 (27-42)	30.99 (28-49)	30.75 (20-47)
NHBA	% seropositive (95% CI)	N=91 75% (64.5-83.3)	N=52 69% (54.9-81.3)	N=34 76% (58.8-89.3)
	hSBA GMT (95% CI)	12 (7.57-18)	9.33 (5.71-15)	12.35 (6.61-23)

* % seropositive = hSBA ≥ 1:4인 대상자의 백분율(fHbp, NadA, PorA P1.4 항원의 표준균주에 대한)과 hSBA ≥ 1:5인 대상자의 백분율(NHBA항원의 표준균주에 대한).
** GMT = geometric mean titer.

만 11세 이상 소아 및 성인에서의 면역원성

만 11세 이상 소아에 대한 임상시험에서는 1개월, 2개월 또는 6개월 간격을 두고 이 백신을 2회 접종하였고, 이에 대한 자료는 표6에 요약되어 있다. 성인에 대한 임상시험에서는 1개월 또는 2개월 간격을 두고 이 백신을 2회 접종한 데이터가 수집되었다(표7). 만 11세 이상 소아와 성인에서 1개월 또는 2개월 간격을 두고 2회 접종하는 백신 접종 일정 간에 면역반응은 유사하였다. 만 11세 이상 소아에서 6개월 간격을 두고 2회 접종하는 백신 접종 일정에서도 유사한 면역반응이 관찰되었다.

표 6. 만 11세 이상 소아에서 서로 다른 2회 접종 일정으로 접종하고 1개월 후 혈청 살균 항체반응

항원		0, 1 개월	0, 2 개월	0, 6 개월
fHbp	2차 접종 1개월 후	N=638	N=319	N=86
	% seropositive* (95% CI)	100% (99-100)	100% (99-100)	100% (99-100)
	hSBA GMT** (95% CI)	210 (193-229)	234 (209-263)	218 (157-302)
NadA	2차 접종 1개월 후	N=639	N=320	N=86
	% seropositive (95% CI)	100% (99-100)	99% (98-100)	99% (94-100)
	hSBA GMT (95% CI)	490 (455-528)	734 (653-825)	880 (675-1147)
PorA P1.4	2차 접종 1개월 후	N=639	N=319	N=86
	% seropositive (95% CI)	100% (99-100)	100% (99-100)	100% (96-100)
	hSBA GMT (95% CI)	92 (84-102)	123 (107-142)	140 (101-195)
NHBA	2차 접종 1개월 후	N=46	N=46	-
	% seropositive (95% CI)	100% (92-100)	100% (92-100)	-
	hSBA GMT (95% CI)	99 (76-129)	107 (82-140)	-

* % seropositive = hSBA ≥ 1:4인 대상자의 백분율.

** GMT = geometric mean titer.

표 7. 서로 다른 2회 접종 일정으로 접종한 성인에서 2차 접종 후 혈청 살균 항체 반응

항원		0, 1 개월	0, 2 개월
fHbp	2차 접종 1개월 후	N=28	N=46
	% seropositive* (95% CI)	100% (88-100)	100% (92-100)
	hSBA GMT** (95% CI)	100 (75-133)	93 (71-121)
NadA	2차 접종 1개월 후	N=28	N=46
	% seropositive (95% CI)	100% (88-100)	100% (92-100)
	hSBA GMT (95% CI)	566 (338-948)	144 (108-193)

항원		0, 1 개월	0, 2 개월
PorA P1.4	2차 접종 1개월 후	N=28	N=46
	% seropositive (95% CI)	96% (82-100)	91% (79-98)
	hSBA GMT (95% CI)	47 (30-75)	32 (21-48)

* % seropositive = hSBA ≥ 1:4인 대상자의 백분율.

** GMT = geometric mean titer.

NHBA 항원에 대한 혈청 살균 반응은 평가되지 않았다.

3) 비임상 정보

반복 투여 독성, 생식 및 발달에 대한 독성 시험 결과를 기반으로 했을 때 비임상 연구 자료는 사람에 대한 특별한 위험성을 나타내지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

사용(유효)기간 : 제조일로부터 36개월
저장방법 : 밀봉용기, 냉장(2-8℃), 차광보관

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사) 6년**

*****「약사법」제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제1호가목(신약)

○ **(위해성 관리계획)**

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

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	2020.11.26..	2020.11.27.	2020.11.27.	2020.11.27.	2020.11.27.	-
보완요청 일자	2021.06.04. 2022.04.18.	2021.06.02. 2022.04.15.	2021.02.19. 2021.09.23.	2021.05.10. 2022.02.07.	2021.02.04. 2022.03.18.	-
보완접수 일자	보완연장-1 ('21.08.03. → '21.10.01.) 보완연장-2 ('21.10.01. → '21.11.30.) (1차)2021.11.30. (2차)2022.04.28.	-	보완연장-1 ('21.04.19. → '21.06.18.) 보완연장-2 ('21.06.18. → '21.09.16.) (1차)2021.09.16. (2차)2021.10.05.	-	-	-
최종처리 일자	2022.05.19.	2022.05.11.	2021.10.07.	2022.05.09.	2022.05.11.	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물의약품의 품목허가·심사 규정(식약처고시) [별표1]에 따른 구분, 신약

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																	
	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)														
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	○	○	×	×	×	○	○	○	○
면제사유	▪ 제4조다목, 라목은 WHO 가이드라인(2005) 및 제품 사용범위 등에 따라 제출이 필요하지 아니하여 면제 ▪ 제5조나목, 다목은 WHO 가이드라인(2005)에 따라 면제 ▪ 제5조라목(기타 약리작용에 관한 자료)은 제5조가목으로 약리작용에 관한 근거로 충분하여 추가적인 약리작용에 관한 자료 불필요																																			

○ 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
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 '생후 2개월 이상에서 Neisseria meningitidis B군에 의한 침습성 수막구균 질환의 예방' 에 대하여 품목허가를 신청함
- 제출된 비임상시험자료는 단회투여 및 반복투여독성시험, 생식발생독성시험, 기타독성시험, 효력시험 자료임. 독성시험결과로 볼 때 임상용량에서 독성학적으로 우려될 사항은 없었으며, 효력시험에서는 마우스와 기니픽에 임상 용량의 1/4-1/5를 투여하고 토끼와 원숭이에 임상 용량을 투여했을 때 면역원성이 있는 것으로 확인하였음..
- 임상시험은 총 22건을 제출하였음

- 주로 청소년 및 성인 대상 시험 : V72P5, V72P4, V72_29, V72P10, V72P10E1, V72_41, V72_75
- 주로 영아 및 소아(10세이하) 대상 시험 : V72P6, V72P6E1, V72P9, V72P9E1, V72P12, V72P12E1, V72P12E2, V72P13, V72P13E1, V72P13E2, V72P16, V72_28, V72_28E1, V72_56, V72_62

- 면역원성 결과와 관련하여,

청소년 및 성인에서의 면역원성(만11세 이상)

- 만 11세~17세의 시험대상자에서 실시한 V72P10와 청소년 및 성인에서 실시한 V72P4 및 V72P5 (각각 만 18~50세 및 만 18~40세)의 세 건의 시험 자료를 근거로 함. 이 시험들을 통해 청소년 및 성인 대상 시험에서 hSBA 역가 ≥4를 나타낸 시험대상자의 백분율로 측정된 면역원성 결과는 이 연령군에서의 2회 일정을 뒷받침함.
- 성인에서 2회 접종 일정 시 나타난 높은 면역반응은 시험 V72_29에서 18~24세의 시험대상자에서 관찰된 결과에 의해 확인되었고, 시험 V72_75에서의 백신 접종경험이 없는 15~24세 시험대상자에서의 반응으로 청소년 및 성인 시험에서 관찰된 결과를 확인함.
- 시험 V72P4 및 V72P5에서는, 청소년 및 성인에게 rMenB+OMV NZ를 2회 접종 일정으로 투여했을 때 일정에 관계없이 (시험 V72P5와 V72P4에서 각각 0, 1개월 또는 0, 2개월 간격) 시험대상자 대부분이 지표균주에서 방어 역가 (hSBA ≥4)에 도달함.
- 전체적으로, 청소년 및 성인 시험에서 얻은 면역원성 결과는, 만 11세 이상의 시험대상자에서 1개월 이상의 간격으로 접종한 rMenB+OMV NZ의 2회 기초접종 시리즈에서 높은 면역원성을 나타냄

소아에서의 면역원성(만2세~10세)

- 만 2~10세 소아의 면역원성 결과는 시험 V72_28를 통해 주로 확인할 수 있음. 만 2~5세 소아에서 실시한 시험 V72_28에서는, 2회 기초접종 시리즈 완료 1개월 후 hSBA 역가 ≥4를 나타낸 시험대상자의 백분율이 지표균주 (H44/76, 5/99, NZ98/254, M10713)에 따라 92%~100%의 범위를 나타냄. 유사한 백분율 (96%~100%)이 만 6~10세 소아에서도 관찰됨.
- 전반적으로 시험 V72_28과 다른 시험에 걸쳐 2~5세 및 6~10세인 시험대상자 모두에서 hSBA 역가 ≥4를 나타낸 시험대상자의 백분율과 hSBA GMT는 2회의 기초접종 완료 1개월 후 증가됨이 확인됨.

생후 12개월 ~생후 23개월 영아에서의 면역원성

- 생후 12개월~ 23개월에 2회 기초접종 일정에 대해서는 V72P12E1 (2회 rMenB+OMV NZ를 생후 12개월 및 14개월 또는 생후 18개월 및 20개월에 접종) 및 V72P13E1 (2회 rMenB+OMV NZ를 생후 12개월(MMRV와 병용) 및 생후 14개월에 접종, 또는 생후 13개

월 및 15개월에 접종하고 따로 MMRV(생후 12개월) 접종)의 자료를 주로 근거로 함.

- 전체적으로, hSBA 역가 ≥5 를 나타낸 시험대상자의 백분율은 각 지표균주(H44/76: 100%, 5/99: 98%~100%, NZ98/254: 93%~100%, M10713: 64%~86%)에 높게 확인됨. V72P12E2에서 12개월 후 추가접종을 했을 때 모든 지표균주에 대한 반응이 회복됨.

생후 6개월 ~생후 11개월 영아에서의 면역원성

- 생후 6개월 또는 6~8개월부터 2회 기초접종 투여했을 때의 면역반응은 각각 시험 V72_28 (제 III군)과 V72P9에서 조사하였으며, 시험 V72_28에서는, 2회 기초접종 1개월 후 2종의 시험 지표균주 (H44/76, 5/99)에 대해 hSBA 역가 ≥5를 달성하였고, 98%가 NZ98/254에 대해 달성하였으며, 시험대상자의 73%가 M10713에 대해 달성함. hSBA GMT에 대해서도 높은 반응이 관찰되었고, 표본 수가 작기는 하나, 시험 V72P9에서도 유사한 면역원성 반응이 관찰됨. 추가접종 1개월 후 적절한 면역반응이 달성됨.

생후 2개월 ~생후 5개월 영아에서의 면역원성

- 생후 2, 4, 6개월 일정으로 접종한 임상시험 결과, 3회 기초접종 시리즈 1개월 후 hSBA 역가 ≥5를 나타낸 시험대상자의 백분율은 균주 H44/76에 대해서는 100%이었고 5/99 지표균주에 대해서는 99%~100%, NZ98/254 지표균주에 대해서는 79%~87%의 범위를 나타냄. 시험 V72P13에서만 검사한 M10713에 대해서는 시험대상자의 84%가 hSBA 역가 ≥5를 나타냄. 2, 3, 4개월 일정으로 접종한 시험 V72P12 및 V72P16에서도 유사한 면역반응이 관찰됨.
- 영아에서는 rMenB+OMV NZ 백신접종 후 시간 간격에 관계없이 항체 수치가 대체로 시간이 지남에 따라 감소하여 마지막 접종 최소한 6개월 후 rMenB+OMV NZ 추가접종을 했을 때는 비슷한 연령의 백신접종 경험이 없는 시험대상자에서의 첫 번째 rMenB+OMV NZ 접종에 대한 반응에 비해 hSBA 역가가 더 높으면서 완건한 반응이 확인됨
- 시험 V72_28에서는, 생후 3.5, 5개월에 2회 기초접종 일정으로 투여했을 때 hSBA 역가 ≥ 4 달성 기준이 시험대상자의 백분율에 대한 양측 97.5% CI의 LL이 H44/76, 5/99, NZ98/254 균주에 대해 ≥70%이었고, 이에 충분한 면역반응을 달성함.

- 안전성과 관련해서는 생후 2개월 영아 ~ 성인을 대상으로 실시한 21건(백신 접종이 없는 V72P10E1은 제외)의 안전성 자료를 제출함. 이 중 17건의 핵심 시험에서 생성된 안전성 자료에 주로 초점을 두고 있음

청소년 및 성인에서의 이상사례(만11세 이상)

- 소아 및 청소년 대상 시험인 V72P10의 자료에서는 rMenB+OMV NZ의 안전성 프로파일이 투여일정에 관계없이 유사한 것으로 나타남. 일정과 무관하게 두 번째 또는 세 번째 접종에 대한 반응원성은 첫 번째에 대한 것보다 낮음
- 전체적으로, 11세 이상의 시험대상자에서 어느 회차의 rMenB+OMV NZ 후에든 가장 흔하게 보고된 명시된 국소 AE는 통증이었고 그 다음으로는 청소년에서의 홍반과 성인에서의 경화이며 어느 회차의 rMenB+OMV NZ 후에든 가장 흔하게 보고된 명시된 전신 AE는 권태, 근육통, 두통임.

소아에서의 이상사례(만2세~10세 이상)

- 만2~5세의 시험대상자와 6~10세의 시험대상자 모두에서 주사부위 통증/압통 및 홍반이 가장 빈번하게 보고된 명시된 국소 AE임. 가장 흔하게 보고된 명시된 전신 AE는 2~5세에서는 과민성, 졸림, 식습관 변화이고 6~10세에서는 근육통, 권태, 두통임. 연령이 증가됨에 따라 발열 (체온 ≥38°C인 경우로 정의됨) 비율은 감소되는 경향이 있음. 2~5세 연령군에서는 2회의 백신접종에 걸쳐 발열이 시험대상자의 8%~31%에서 보고되었고, 체온 ≥ 40°C인 경우는 드물었음.
- 가장 흔하게 보고된, 연관 가능성이 있거나 상당히 확실한 명시되지 않은 AE는 2~5세와 6~10세 모두에서 주사부위 통증, 두통, 부기, 주사부위 경화이며, 7일간의 관찰기간 이상 진행된 국소 또는 전신 AE임.

생후 12개월 ~생후 23개월 영아에서의 이상사례

- 해당 영아에서는 압통과 홍반이 프리오릭스-테트라 병용접종 수반 여부에 관계없이 rMenB+OMV NZ 주사부위에서 가장 빈번하게 보고된 명시된 국소 AE였고, 가장 흔하게 보고된 명시된 전신 AE는 과민성임.
- 명시된 국소 및 전신 AE의 대부분은 경증이거나 중등증이었고 일과성이며, rMenB+OMV NZ를 단독 접종했을 때는 백신접종 7일 이내에 나타난 ≥38°C의 발열이 시험대상자의 27%~46%에서 보고되었고, 연령이 증가함에 따라 비율이 더 낮은 경향을 보임. 시험 V72P13E1에서는 MMRV 백신과 병용접종했을 때 rMenB+OMV NZ를 단독으로 접종했을 때 보다 더 높은 백분율의 시험대상자에서 발열이 보고되었고, 발열은 rMenB+OMV NZ 백신 단독 접종 후 1~4일 동안과 MMRV 백신 단독 접종 후 5~28일 동안 가장 많이 보고됨.

생후 6개월 ~생후 11개월 영아에서의 이상사례

- 첫 번째 및 두 번째 주사 후 가장 흔하게 나타난 명시된 AE는 홍반, 압통, 경화와 비정상적 울음, 과민성임. 발열은 시험 V72P9에서 시험대상자의 10%~11%에서 보고된 반면, 시험 V72_28에서는 시험대상자의 50%~53%이 발열을 보고하였으나 발열에 대한 치료는 시험대상자의 2%에서만 필요함.

생후 2개월 ~생후 5개월 영아에서의 이상사례

- 압통, 홍반 및 경화는 병용 일반적으로 접종하는 백신(이하 정기백신)인 인판릭스 헥사 및 프리베나와 함께 rMenB+OMV NZ를 접종한 후 (즉, rMenB+OMV NZ + 정기백신군) 가장 흔하게 보고된 국소 AE임. rMenB+OMV NZ를 병용 정기 백신과 함께 접종한 후 가장 흔하게 보고된 전신 AE는 과민성, 졸림, 식습관 변화, 비정상적 울음임. 전신 AE의 대부분은 경증 또는 중등증의 중증도였고 대부분 백신접종 첫 3일 이내에 발생하였으며 제7일에도 진행 중인 것은 거의 없음.
- 발열 (체온 ≥38.0°C)은 rMenB+OMV NZ를 정기 백신과 함께 접종한 후에 정기 백신만 단독으로 접종하거나 정기 백신을 MenC 백신과 병용 접종한 후보다 높은 백분율의 영아에서 보고되고 보다 빈번하게 보고됨. ≥40°C의 발열은 rMenB+OMV NZ + 정기백신군과 단독 정기백신군 모두에서 매 백신접종 후 시험대상자의 <1%~1%에서 보고되었고, MenC + 정기백신군에서는 백신접종 회차에 걸쳐 시험대상자의 0%~<1%에서 ≥40°C의 발열이 보고됨. 발열이 일어났을 때, rMenB+OMV NZ + 정기백신군과 연관된 발열은 예측이 가능하였고 일과성이었으며 주로 백신접종 후 6시간~1일 사이에 발생하였고 대부분

의 발열은 백신접종 후 48시간 이내에 해소됨
- 전체적으로 명시된 국소 또는 전신 AE를 경험한 시험대상자의 백분율은 2회 또는 3회 기초접종 일정에서 한 가지를 투여한 시험대상자에 있어 유사함.
- 임상시험에서 백신접종과 연관된 사망은 없었으며, 모든 연령에 걸쳐, SAE 보고는 각 시험 내에서의 rMenB+OMV NZ군과 대조백신군 모두에 있어 낮은 빈도로 나타남

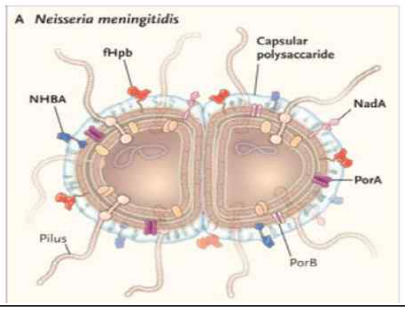
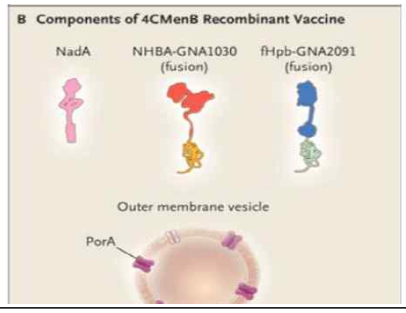
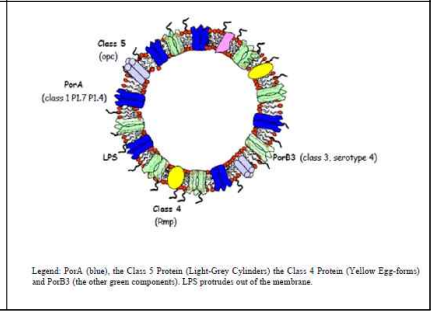
- 한국인 대상 가교시험 V72_42와 핵심임상 모시험 V72P10 결과를 비교하였을 때, rMenB+OMV NZ 두 번째 접종 1개월 후 hSBA ≥1:4에 도달한 피험자의 백분율에 있어 뚜렷한 차이가 없으며, 이상사례에 있어서도 유사한 결과를 보임
- 국내 영아 대상 임상시험 필요성이 제기되어 추가 임상시험을 진행할 예정임

[약어 및 정의]

- hSBA(Human Serum bactericidal activity) : 인혈청 살균능 검사
- rMenB+OMV NZ : 글락소스미스클라인 수막구균 B군 다성분 재조합 흡착 백신

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 벡세로프리필드시린지의 백신 항원 성분은 세 가지 재조합단백질(NHBA, NadA, fHbp)과 외막소포(outer membrane vesicle, OMV) 및 소포 분절을 포함함
- NHBA(rp287-953): N. meningitidis B군 헤파린 결합항원(741)과 보조단백953이 융합된 재조합단백질
- NadA(rp961c): N. meningitidis B군 수막구균부착소(일부) 재조합단백질
- fHBP(rp936-741): N. meningitidis B군 H결합 항원과 보조단백936이 융합된 재조합단백질
- OMV: N. meningitidis B군 NZ98/254의 세균막으로부터 추출된 외막단백질(OMP)과 막결합 지질다당류(LPS)

N. meningitidis B군 균주	백신 항원 성분	외막소포 구성
		

1.2. 기원 및 개발경위

- N. meningitidis 혈청군 B가 일으키는 수막구균질환이 있는 개인에 대한 일차 선택 치료법은 정맥내 항생제 치료로 이루어져 있다. 수막구균혈증은 매우 신속하게 확산하여 수 시간 이내에 증상이 나타나고 환자가 빠르게 사망할 수도 있으므로 수막구균 감염을 조기에 인식하는 것이 매우 중요하다.
- 협막다당류 백신은 수막구균 혈청군 A, C, W135, Y가 일으키는 질환을 예방하고 유행과

돌발을 제한하고자 사용되어왔다. 그러나 수막구균 혈청군 B는 사람에서 면역원성이 낮은데, 이는 혈청군 B 다당류 부분이 인체에 널리 분포하는 다당류와 유사하고 자가항원이어서 신경학적 결과를 나타낼 수도 있는 자가항체를 유발할 우려가 있기 때문일 것으로 예상된다. 그 결과, 연구는 후보백신용 잠재적 항원으로서 수막구균의 외막에 있는 단백질에 초점이 맞추어져 왔다.

- 현재의 백신 제형 (rMenB+OMV NZ, 즉 뉴질랜드 균주에서 유래한 OMV를 함유한 GSK 유전자재조합 수막구균 B 백신이라 칭함)은 세 가지 주요 항원인 i) fHbp, ii) NadA, iii) NHBA를 기반으로 한다. 면역반응 역가를 증가시키고 대규모 백신 생산을 용이하게 하기 위해, fHbp 단백질은 보조단백질인 GNA2091 (936)와 조합하고 NHBA 단백질은 GNA1030 (953)과 조합하여 두 가지 융합단백질을 생성하였다. 또한, 백신에는 뉴질랜드 유행 균주에서 유래한 OMV가 함유되어 있는데, 여기에서는 PorA가 주요한 면역우세 항원이다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- Neisseria meningitidis 혈청군 B가 일으키는 침습성 수막구균 질환에 대한 생후 2개월 이상 개인의 능동적 예방접종을 적응증으로 한다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 중요한 잠재적 위해성에 혈관염/가와사키 증후군, 열성 발작을 포함한 발작, 관절염이 있다.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 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 : 재조합 수막구균B군 NHBA 융합단백질(rp287-953, 숙주세포주: E. coli BL21(DE3), 벡터: ΔG287NZ-953-K)
  재조합 수막구균B군 NadA 단백질(rp961c, 숙주세포주: E. coli BL21(DE3), 벡터: 961cL-K)
  재조합 수막구균B군 fHBP 융합단백질(rp936-741, 숙주세포주: E. coli BL21(DE3), 벡터: 936-741-K)
  수막구균B군 NZ98/254 균주 외막소포(OMV, 균주: N. meningitidis NZ98/254)

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 재조합단백질 원액:

■pH	■단백질	□무균	□발열성물질	■엔도톡신	□역가	■확인

■기타(성상, 순도, 삼투압, 전도도, 미생물한도, 숙주세포단백질, 산화-환원비(NHBA에 한함))

- 외막소포(OMV) :

■pH ■단백질 ■무균 □발열성물질 ■엔도톡신 □역가 ■확인 ■기타(성상, 순도, 단백질 양상, DNA, 데옥시콜레이트, LPS, 백당)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 수산화알루미늄, 염화나트륨, 백당, 히스티딘, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 □pH □단백질 ■무균(면역증강제 바이알) □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 ■기타(수산화알루미늄)
완제의약품 ■pH ■성상 □단백질 ■무균 ■발열성물질 □보존제 □엔도톡신 ■역가 ■이상독성부정 □수분함량 ■확인 ■주사제 관련 시험(□불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 ■제제균일성(수산화알루미늄 함량) ■기타(삼투압, 수산화알루미늄 흡착)

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

- 재조합단백질 원액:

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	-20±5 ℃	병/PETG	적합
가속	5±3 ℃		
가혹	25±5 ℃/37±2 ℃/ 40 ~ 95 ℃		고온 조건에서 일부 시험항목 부적합

- 외막소포(OMV) :

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	5±3 ℃	병/유리	적합
가속	25±2 ℃		
가혹*	25±5 ℃/37±2 ℃ /40 ~ 95 ℃		고온 조건에서 일부 시험항목 부적합

* 재조합 단백질 항원별 온도 조건 상이

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	2 ~ 8 ℃	프리필드시린지/ 유리	적합
가속	25±2 ℃		
가혹	40±2 ℃/ 광안정성시험		고온 조건에서 일부 시험항목 부적합

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

4.1. 독성시험자료 개요

구분	종 (계통)	투여 경로	투여 기간	GLP	시험결과
단회 반복	토끼 (NZW)	IM	1회/2주, 5회	○	독성학적으로 임상 용도에 있어 안전할 것으로 보임
생식	토끼 (NZW)	IM	교배전(1, 15, 29일) 임신추정기간중 7, 20일	○	IP투여에 의한 사망, 조기출산, 유산은 관찰되지 않았음. 교배전 홍반의 경우 대조군에서는 발생하지 않았으나 시험군(2~4마리)에서 발생하였으나 임신추정기간 중에는 대조군에서도 발생하는 등 IP와 상관없는 것으로 판단됨.
	토끼 (NZW)	IM	교배전(1, 15, 29일) 임신추정기간중 7, 20일	○	IP투여에 의한 사망, 유산은 관찰되지 않았음. 국소부위자극(홍반, 부종)을 제외하고는 교배전, 임신 및 수유기 동안에 IP와 관련된 임상적 증상은 확인되지 않음. 4CMenB의 최고 예측 인체용량의 1~2배 용량에서 임신 제29일까지 모체 동물이나 이들의 발생 중인 태자에 대해 IP에 대한 위해요소는 확인되지 않음.
기타	in vitro	-	-	-	말초혈액세포와 내피세포에서 rMenB 단백질 항원이 일으킨 사이토카인 프로파일은 다른 기허가 백신에 의해 유도된 것과 일치함.

구분	종 (계통)	투여 경로	투여 기간	GLP	시험결과
					in vitro 시험을 통해 사람의 전혈, 혈액성분, 지혈에 미치는 효과도 관찰하였으며, 응고 경로에 미치는 rMenB 단백질 항원과 OMV 간 상호작용 시험에서는 프로트롬빈 시간, 활성화 트롬보플라스틴 시간, 활성화 단백질 C 활성에 미치는 효과가 없었음. rMenB 단백질 항원은 혈소판 응집이나 혈소판-백혈구 응집에 뚜렷한 효과를 나타내지 않았음.

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

1. 동물실험 종의 적절성

독성시험에는 토끼(New Zealand White Rabbits)가 사용되었으며, MenB 투여 후 면역원성 분석을 통해 해당 동물종에서의 감수성을 확인함

2. 독성시험 결과

- 단회투여 및 반복투여 독성

・체중을 기반할 대, 체중 약 4kg인 토끼에게 투여된 각 MenB 임상용량은 40kg인 청소년 투여하게 될 양의 약 10배이고, 영아(5~10kg)가 투여하게 될 양의 약 1.25~2.5배임. 독성학적으로 임상 용도에 있어 안전할 것으로 보임

- 생식독성

・암컷 7마리/군에 대해 평가되었으며, 암컷 토끼에게 rMenB 단백질 항원을 OMV NZ가 존재하거나 부재하는 조건에서 총 5회 근육내 주사로 투여함; 3회는 교배 전에 투여하고 2회는 임신 추정기간 동안 투여함. IP투여에 의한 사망, 조기출산, 유산은 관찰되지 않았음. 교배전 홍반의 경우 대조군에서는 발생하지 않았으나 시험군(2~4마리)에서 발생하였으나 임신추정기간 중에는 대조군에서도 발생하는 등 IP와 상관없는 것으로 판단됨. flaking, edema, scabbing도 유사한결과를 보임.

- 기타독성

・rMenB 단백질 항원이 세포독성, 세포 단일층 투과성, 사이토카인 생산, 세포 활성화에 미치는 잠재적 효과를 사람 제대정맥 내피세포 (HUVEC)과 사람 뇌 미세혈관 내피세포 (HBMEC)에서 관찰함. 고농도에서 rMenB 단백질 항원의 내피세포 결합이 나타났으나 독성의 증거는 없었으며, 말초혈액세포와 내피세포에서 rMenB 단백질 항원이 일으킨 사이토카인 프로파일은 다른 기허가 백신에 의해 유도된 것과 일치함.

・in vitro 시험을 통해 사람의 전혈, 혈액성분, 지혈에 미치는 효과도 관찰하였으며, 응고 경로에 미치는 rMenB 단백질 항원과 OMV 간 상호작용 시험에서는 프로트롬빈 시간, 활성화 트롬보플라스틴 시간, 활성화 단백질 C 활성에 미치는 효과가 없었음. rMenB 단백질 항원은 혈소판 응집이나 혈소판-백혈구 응집에 뚜렷한 효과를 나타내지 않았음.

- 토끼를 통한 단회/반복시험 및 생식・발생시험을 수행하였음. 임상에 비해 압축된 접종일정(2주)과 N+1 회수를 사용하여 임상제형, 투여량 등을 평가하였을 때, 독성적 영향은 낮은 것으로 판단됨. 독성시험은 토끼 한 종에 대해서 수행하였으며, 생식・발생독성시험 결과 태자 혈청에서 항체가 검출됨.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- MenB 개별 항원성분 등에 대한 면역원성을 평가함. 마우스, 기니픽, 토끼를 통해 임상용량을 포함하여 단회 및 반복 투여했을 때의 항체 생성과 SBA 유도를 확인함

5.2. 효력시험

구분	종(계통)	투여기간(ug/dose)	투여경로	결과	GLP
효력	마우스	2-3회(20)	복강	항원936을 제외하고는 B 균주(2996, MC58, H44/76, NZ98/254)에 대해 SBA역가를 유도하였다. 임상 제형은 어떤 개별 항원이 일으킨 것에 비해서도 혈청군 B 균주에 대해 더 높고 광범위한 SBA 역가를 일으켰다.	-
	기니픽	4회(25)	피하	세 가지 혈청군 B 균주 (2996, MC58, H44/76)에 대해 SBA 역가를 유도하고 한 가지 균주(NZ98/254)에 대해서는 약한 SBA를 유도하였다	
	토끼	교배전 3회, 임신추정중 2회(50)	근육	모체 및 태아, 생후4주 신생아에서도 항체 및 SBA 역가가 검출되었다. 두 번째 접종 후에는 완건한 SBA 역가 및 높은 혈청 항체 역가가 관찰되고 5차 접종(마지막) 후 2주간 비교적 높은 수치로 유지되었다 MenB 에 의한 항체는 태아에 전달되며 수유 29일까지 유지되었다	O
	비비원숭이	3회(50)	근육	MenB 투여된 비비원숭이의 면역원성을 확인하고자 SBA 역가 ≥ 4 를 측정하였고, ET5 및 A4에서 높은 면역반응이 확인되었으며, OMV를 함유된 경우 Lineage3종에서 상대적으로 SBA 역가 ≥ 4 백분율이 확인되었다.	-
	레서스원숭이	3회(50)	근육	MenB가 투여된 레서스 원숭이에서 면역반응을 확인했으며, fHBP variant1을 포함한 MenB가 variant 2 또는 3에 비해 높은 면역반응을 보였다.	-

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 안전성 약리시험은 실시하지 않았으나 독성시험 시 일부 항목들을 통해 중추신경계, 심혈관계 및 호흡기계에 대한 영향을 확인하였으며 특이사항은 관찰되지 않음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 해당사항 없음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- MenB는 마우스와 기니픽에게는 임상 용량의 1/4-1/5를 투여하고 토끼와 원숭이에 임상 용량을 투여했을 때 면역원성이 있는 것으로 나타남. 특히, MenB에 대해 임상 제형, 용량단계, 투여량, 투여경로를 평가한 토끼 시험에서도 면역원성이 관찰됨

- 안전성 약리시험은 독성시험 시 중추신경계, 심혈관계, 호흡기계의 일부 항목을 추가하여 수행하였음.
- WHO Technical Report No.927,2005에 따라 일반적으로 백신에 대해서 흡수・분포・대사 및 배설 시험은 필요하지 않음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 제출자료 증명서 (EMA TOC)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 총 22건의 임상결과 제출

구분	단계	국가 (기간)	시험#	시험목적	시험디자인
건강한 위험군 (at-risk) 성인 (18세~50세)	2상	이탈리아, 독일 (2007/2009)	V72P4	면역원성 목적: 건강한 위험군 성인에서 rMenB+OMV 3회 투여 면역원성을 평가. 유전적으로 구별되는 수막구균 종 패널에 대한 hSBA의 반응 범위를 평가하여 1차, 2차, 3차 투여 1개월 후 및 3차 투여 직전에 평가. N.meningitidis serogroup A, C, W Y에 대한 hSBA의 반응을 평가하여 건강한 위험군 성인에게 투여된 MenACWY 백신(Menveo)의 단일 투여 1개월 후에 면역성을 조사. 임상 연구 전반에 걸쳐 0, 2, 6개월 일정에 따라 투여했을 때 건강한 위험군 성인에서 rMenB + OMV의 안전성과 내약성을 탐구. 건강한 위험군 성인에서 MenACWY 백신(Menveo) 1회 투여의 안전성과 내약성을 탐구.	다기관, 공개
건강한 성인(18세~40세)	1상	스위스 (2006)	V72P5	면역원성 목적: 유전적으로 구별되는 수막 구균 균주 패널을 이용하여 hSBA의 반응 폭을 평가하여, 세 번째 투여 후 30일 동안 건강한 성인에게서 rMenB+/-OMV 3회 투여의 면역성을 탐구. 유전적으로 구별되는 수막구균 균주 패널을 대상으로 hSBA에 의한 반응의 폭을 평가하여 rMenB+/-OMV 3차 투여 후 6개월에 건강한 성인에게서 3회 복용량의 면역성을 탐구. 3차 rMenB+/-OMV 투여 후 30일에 ELISA를 이용해 특정 항체 반응 유도를 조사. MenB- 또는 OMV-특정 항체를 방출하도록 유도할 수 있는 순환 기억 B 림프구(circulating memory B lymphocyte)의 빈도를 결정하기 위한 백신 특이적 기억 B 세포 주파수의 시험관내(in vitro) 분석을 통해 장기 B 세포 기억 반응을 이끌어내는 rMenB+/-OMV의 능력을 탐구. 안전성 목적: 건강한 성인에서 OMV를 포함하거나 포함하지 않고 Meningococcal B 재조합 백신의 안전성과 내약성 조사.	시험자 맹검, 단일기관, 무작위 배정
건강한 청소년 (11세~17세)	2b/3상	칠레 (2008/10)	V72P10	일차 면역원성 목적: 마지막 rMenB + OMV NZ 투여 1개월 후 SBA 반응을 평가하여 건강한 청소년에서 1, 2 (0,1 또는 0,2 일정) 또는 3 회 용량 (0, 1, 2 일정)의 rMenB + OMV NZ의 면역원성, 안전성 및 내약성을 평가. 이차 면역원성 목적:	시험자 맹검, 다기관, 무작위 대조

구분	단계	국가 (기간)	시험#	시험목적	시험디자인
				0, 1개월 및 0,2개월 rMenB + OMV NZ 투여 일정일 때 6 개월에서 1개월 경과 후 SBA 반응을 평가하여, 6 개월에 추가된 rMenB + OMV NZ 투여량의 면역원성, 안전성 및 내약성을 평가. rMenB+OMV NZ의 다양한 백신 접종 일정- 1, 2회 접종(0,1개월 또는 0,2개월 일정) 또는 3회 접종(0,1,2개월) 일정에 따른 항체 지속성을 평가	
청소년 및 어린 성인(V72P10연구에 참여한 대략 만 13세에서 19세) 비슷한 연령의 백신 접종 이력이 없는(Naïve) 건강한 대상자	2b / 3상	칠레 (2010/2012)	V72P10E1	면역원성 목적: V72P10 연구에 참여한 대상자들에게서 접종 일정의 마지막 투여 완료 18개월 후 항체 지속성을 평가	다기관, 지속성, V72P10의 연장연구
건강한 젊은 성인 (18세~24세)	3상	영국 (2010/2012)	V72_29	면역원성 목적(이차적): rMenB+OMV NZ 백신 2회 투여 후 1개월과 MenACWY 백신 단회 투여 2개월 후 혈청 살균 분석 hSBA 반응(serum bactericidal assay hSBA response)을 평가함으로서 건강한 젊은 성인에서 rMenB+OMV NZ 및 MenACWY 결합 백신의 면역원성을 탐구. MenC 백신(Menjugate)의 사전 투여를 받았을 때 MenACWY(Menvo)의 면역성을 탐색. 안전성 목적(이차적): 건강한 젊은 성인에서 한 달 간격으로 투여되는 rMenB+OMV NZ 백신 2회 투여 및 MenACWY 백신(Menveo) 1회 투여의 안전성 및 내약성을 평가.	시험자 맹검, 다기관, 무작위 대조
건강한 청소년 (11세~17세)	3b상	캐나다, 호주 (2011/2012)	V72_41	일차 목적: 청소년에게 투여할 때 rMenB + OMV NZ lot 1과 rMenB+OMV NZ lot 2의 동등성을 입증. 3개의 N. meningitidis 혈청군 B reference(참조) 균주(H44/76, 5/99 및 NZ98/254)에 대한 hSBA 및 GMT를 측정하고 1 개월 간격으로 2 회 투여의 1 차 예방 접종 과정 후 약 30 일 후 백신 287-953 항원에 대한 ELISA GMC로 측정. 이차 목적: hSBA ≥1:5인 피험자의 비율 및 3종의 N.meningitidis(H44/76, 5/99, NZ98/254)에 대하여 백신 투여 전 대비 투여 후 hSBA의 GMT 비율[GMR] 을 측정하여 1개월 간격으로 2회 rMenB+OmV 투여 할 때 1차 예방 접종 1개월 후 면역반응을 평가.. 백신 287-953 항원에 대한 ELISA의 GMC 백신 투여 전 대비 투여 후 비율[GMR]을 측정하여 1개월 간격으로 2회 rMenB+OmV 투여 할 때 1차 예방 접종 1개월 후 면역반응을 평가. 1개월 간격으로 2회 rMenB+OMV 투여하며 2회의 1차 백신 투여 2주 후에 면역반응을 평가합니다. hSBA의 백신 투여 전 대비 투여 후 GMT의 비율[GMR] 및 3종의 수막 구균 지표 균주 (H44/76, 5/99, NZ98/254)에 대한 hSBA≥1:5의 피험자 비율을 측정. 1개월 간격으로 2회 rMenB+OMV 투여하며 2회의 1차 백신 투여 2주 후에 면역반응을 평가. ELISA GMC를 측정하며, 백신 287-953 항원에 대하여 백신 투여 전 대비 투여 후 GMC[GMR]의 비율을 측정.	시험자 맹검, 다기관, 무작위 대조
건강한 청소년 및 젊은 성인 (15세~24세)	3b상	호주, 캐나다 (2015/2016)	V72_75	일차적 목적 면역원성 목적: 백신 접종경험이 없는 대상자의 기준선에서 혈청 살균성 활동과 비	공개 임상시험, 대조, 다기 관 ,

구분	단계	국가 (기간)	시험#	시험목적	시험디자인
				교하여 2회 용량의 일차 투여(primary series) 약 4~7.5년 후 혈청 살균성 활성을 평가. (지속성) 안전성 목적: 백신 투여 경험이 없는 대상자들이 0, 1개월 일정에 따라 2회의 초기 접종(primary series) 약 4~7.5년 후에, 1회의 rMenB+OMV NZ 투여(추가 접종, booster)의 안전성 및 내약성을 평가 및 비교. 이차적 목적: 2회의 초기 접종(primary series) 후 약 4~7.5년 후에 rMenB+OMV NZ 3번째 투여(추가 접종, booster) 1개월 후에 면역 반응을, 백신 투여 경험이 없는 대상자가 0,1개월 일정에 따라서 rMenB+OMV 1차 접종을 받은 1개월 이후와 비교하여 면역반응을 평가. 2회의 초기 접종(primary series) 후 약 4~7.5년 후에 rMenB+OMV NZ 3번째 투여(추가 접종, booster) 이후 3일, 7일, 30일에 면역 반응을 평가하며, 백신 투여 경험이 없는 대상자가 0,1개월 일정에 따라서 rMenB+OMV 1차 접종을 받은 1개월 이후와 비교. 백신 투여 경험이 없는 대상자들이 0, 1개월 일정에 따라 2회의 초기 접종(primary series) 1개월 후 면역반응을 평가.	V72P10 및 V72_41 연장
생후 2 개월 영아(infant) 생후 12개월 영아(toddler)	2상	영국 (2006/2008)	V72P6	일차적 목적: 생후 2, 4, 6개월의 건강한 영아를 대상으로, 3차 투여 30일 이후에 유전적으로 구별되는 수막 구균 균종의 패널에 대한 BCA 반응을 평가하여 rMenB±OMV-NZ의 면역원성을 평가. 이차적 면역원성 목적: 2차 투여 30일 이후에 유전적으로 구별되는 수막 구균 균종의 패널에 대한 BCA 반응을 평가하여 rMenB±OMV-NZ의 면역원성을 탐구. 유전적으로 구별되는 수막 구균 균종의 패널에 대한 BCA 반응의 폭을 평가하여 생후 12개월의 rMenB±OMV-NZ 항체 지속성을 탐구. 유전적으로 구별되는 수막 구균 균종의 패널에 대한 BCA 반응의 폭을 평가하여 (생후 12개월에 투여) rMenB±OMV-NZ 4차 투여 30일 이후에 면역원성을 탐구. 유전적으로 구별되는 수막 구균 균종의 패널에 대한 BCA 반응의 폭을 평가하여 생후 12개월에 rMenB±OMV-NZ를 단회 투여했을 때 30일 이후에 면역원성을 탐구. ELISA를 이용하여 rMenB±OMV-NZ 2차 및 3차, 4차 투여(Groups I and II) 30일 이후와 단회 투여(Groups III and IV) 30일 이후 특정 항체 반응의 유도를 탐구. 안전성 목적: 모든 연구 대상자에서 rMenB±OMV-NZ 및 동시 투여된 백신(정기 투여 백신, routine immunization)들의 안전성 및 내약성을 탐구.	공개, 다기관, 무작위 대조
V72P6 을 완료한 생후 40, 60개월 어린이 백신 투여 경험이 없는 생후 40, 60개월 어린이	2상	영국 (2010/ 2012	V72P6E1	일차적 면역원성 목적: 앞서 V72P6연구에서 rMenB 또는 rMenB+OMV를 생후2, 4, 6, 12개월에 4회 투여 받은 적 있는 생후 40개월 어린이에서 살균성 항체 지속성을 탐구. 이차적 면역원성 목적: 앞서 V72P6 연구에서 rMenB 또는 rMenB+OMV를 생후 12개월에 단회 투여 받은 적 있는 생후 40개월 어린이에서 살균성 항체 지속성을 탐구. 앞서 V72P6연구에서 rMenB 또는 rMenB+OMV를 4회 투여 받은 적 있는 생후 40개월 어린이에 동일 백신을 추가 접종(booster dose)하였을 때 살균성 항체반응을 분석.	공개, 단일기관

구분	단계	국가 (기간)	시험#	시험목적	시험디자인
				앞서 V72P6연구에서 rMenB 또는 rMenB+OMV를 단회 투여 받은 적 있는 생후 40개월 어린이에 동일 백신을 추가 접종(booster dose) 및 생후 42개월에 이차 추가 접종(second booster dose)하였을 때 살균성 항체반응을 분석. rMenB+OMV 백신을 투여받은 적 없는 어린이에게 생후 40개월 및 42개월 또는 60개월 및 62개월에 2회 투여했을 때 살균성 항체반응을 분석. rMenB 또는 rMenB+OMV을 1회 또는 2회 추가접종(booster dose) 받은 적 있거나 2회의 rMenB+OMV 접종을 생후 40개월에 시작한 적 있는 생후 60개월의 어린이에서 살균성 항체 지속성을 탐구. 모든 면역원성 목적에 있어서 ELISA를 통하여 백신 287-953 항원 또한 반응으로 평가.	
생후 6~8개월의 건강한 영아	2상	영국 (2007/2008)	V72P9	면역원성 목적: 유전적으로 구별되는 수막 구균 균주 패널을 이용하여 BCA 반응의 폭을 평가하여 2차 및 3차 접종 30일 후에 건강한 영아에 rMenB+OMV를 투여하였을 때 면역원성을 탐구. 안전성 목적 임상시험 동안 rMenB 단일 또는 OMV와 동시 투여할 때 안전성 및 내약성을 탐구.	단일 맹검, 단일기관, 무작위배정
V72P9 연구를 완료한 생후 40개월~44개월 어린이 백신을 투여받은 경험이 없는 생후 40개월~44개월 및 60~62개월 어린이	2상	영국 (2010/2012)	V72P9E1	일차적 목적: 앞서 V72P9 연구에서 rMenB 또는 rMenB+OMV NZ를 3회 투여받은 적 있는 생후 40개월의 어린이에서 살균성 항체 지속성을 탐구. 이차적 면역원성 목적: 앞서 V72P9 연구에서 rMenB 또는 rMenB+OMV NZ를 3회 투여받은 적 있는 생후 40개월 어린이에서 살균성 항체 반응을 분석. 현재의 연장 연구에서 생후 40개월에 rMenB 또는 rMenB+OMV NZ 투여받은 것에 대한 추가 접종을 생후 60개월에 받은 어린이에서 살균성 항체 지속성을 평가. 백신을 투여 받은 적 없는 40개월 및 42개월 또는 60개월 및 62개월의 어린이에서 rMenB+OMV NZ 2회 투약에 대한 살균성 항체 반응을 평가. 현재의 연장 연구에서 백신을 투여 받은 적 없는 생후 40개월 및 42개월의 어린이에서 rMenB+OMV NZ 2회 투약을 마치고 생후 60개월에 살균성 항체 반응을 평가. 모든 면역원성 목적 연구에서, ELISA를 통하여 백신 287-953 항원에 대한 반응을 평가. 일차적 안전성 목적: V72P9 연구에서 rMenB 또는 rMenB+OMV NZ를 3회 투여받은 적 있는 어린이에서 생후 40개월에 동일 백신을 추가 접종하였을 때 안전성 및 내약성을 평가. 이차적 안전성 목적: 백신을 투여 받은 적 없는 40개월 및 60개월의 어린이에 rMenB+OMV NZ를 2회 투여하여 안전성 및 내약성을 평가.	공개, 단일기관, V72P9의 연장 연구
생후 2개월 건강한 영아	2b상	벨기에, 이탈리아, 독일, 스페인, 체코공화국, 영국 (2008/2010)	V72P12	일차적 목적: 세 번째 백신 접종 후 1 개월에 SBA ≥1 : 5 피험자의 비율을 측정하여 생후 2, 4, 6개월 및 생후 2, 3, 4개월 에 정기적인 영아 백신(routine vaccine)과 함께 투여 된 rMenB + OMV NZ의 충분한 면역 반응을 입증. 이차적 목적: rMenB + OMV NZ와 병용하여 정기적인 영아 백신(routine vaccine)을 생후 2, 3, 4개월의 건강한 영아에게 투여했을 때, rMenB + OMV NZ와 병용하지않고 단독으로 정기적인 영아 백신을 투여	공개, 평행군, 다기관, 무작위배정

구분	단계	국가 (기간)	시험#	시험목적	시험디자인
				했을 때 면역 원성보다 열등하지 않음을 입증. 정기적 영아 백신(routine vaccine)과 병행 투여했을 때 rMenB + OMV NZ의 면역 원성이 생후 2, 4 및 6 개월에서 정기적 영아 백신(routine vaccine)없이 단일로 투여된 rMenB + OMV NZ의 면역 원성보다 열등하지 않음을 입증. rMenB + OMV NZ없이 정기 영아 백신을 받은 피험자에서 기준선 및 세 번째 백신 접종 후 1 개월에 SBA를 평가하여 연구 기간 동안 수막 구균 B 항체 양성률(prevalence)을 평가. 세 번째 백신 접종 후 1 개월에 ELISA로 측정 한 백신 287-953 항원에 대한 면역 반응을 분석. 안전성 목적: 생후 2, 4, 6개월 및 생후 2, 3, 4개월에서 또는 단독으로 생후 2, 4, 및 6개월에 정기적 영아 백신(routine vaccine) (즉, DtaP-IPV-HBV / Hib 결합 백신 (Infanrix hexa) 및 폐렴 구균 접합 백신 (Prevenar))과 함께 투여된 3 회 용량의 rMenB + OMV NZ의 안전성 및 내약성을 평가	
생후 12, 및 18 개월 영아 (toddler) 또는 V72P12 연구를 완료한 생후 24 개월 백신 투여 경험이 없는 생후 12, 18, 24개월 영아(toddler)	2b상	벨기에, 이탈리아, 독일, 스페인, 체코공화국, 영국 (2009/2011)	V72P12E1	일차적 목적: 이전에 생후 2, 4, 6개월에 3 회 분량의 rMenB + OMV NZ를 투여 받은 적 있는 영아들에서 생후 12, 18 또는 24 개월에 영아(toddler)에게 투여했을 때 최소 1 회 시점에서 rMenB + OMV NZ의 네 번째 (booster) 투여 후 충분한 면역 반응을 보여주는 것을 설명. 이차적 목적: 이전에 생후 2, 4, 6개월에 3 회 분량의 rMenB + OMV NZ를 투여 받은 적 있는 영아에게 생후 12, 18 또는 24개월에 투여했을 때 최소 1 회 시점에서 rMenB + OMV NZ의 4 회 (부스터) 투여 후 충분한 면역 반응을 보임. (정기 투여 백신(routine vaccine)은 병용 투여하지 않음). 이전에 생후 2, 4, 6개월에 3 회 분량의 rMenB + OMV NZ를 투여 받은 적 있는 영아에게 생후 12, 18 또는 24개월에 투여했을 때 면역 반응(immune response)을 분석. 생후 2, 3, 4개월 또는 생후 2, 4, 6개월에 rMenB + OMV NZ를 3 회 접종한 영아에게 생후 12, 18 또는 24 개월에 rMenB + OMV NZ를 4차 (booster) 투여 한 후 1 개월 후 면역 반응을 평가. 이전에 생후 2, 3 및 4개월 또는 2, 4 및 6개월의 영아로서 rMenB + OMV NZ의 3 회 용량을 접종 받은 12 개월, 18 개월 및 24 개월 영아의 살균 항체 지속성을 분석하고 대조군으로서 백신 접종 경험이 없는 영아를 비교. 생후 2, 3 및 4개월 또는 2, 4 및 6개월에서 영아로서 이전에 rMenB + OMV NZ의 3 회 용량으로 접종 받은 된 영아의 면역 학적 기억 유도를 분석. 생후 12, 18 또는 24개월의 백신 접종 경험이 없는 영아에서 rMenB + OMV NZ의 2 회 용량 요법의 면역 원성을 평가. 이전에 생후 12, 18 또는 24개월에 프라이밍 된(primed) 영아에 1개월 후에 4차 투여(booster)하거나, 생후 12, 18 또는 24개월에 2회 투여 요법을 적용한 영아 에서 백신 항원 287-953에 대한 면역 반응을 분석.	공개, 평행군, 다기관, V72P12 연장 연구

구분	단계	국가 (기간)	시험#	시험목적	시험디자인
				안전성 목적: 생후 12, 18 또는 24개월에 투여된 rMenB + OMV NZ의 네 번째 (booster) 용량의 안전성 및 내약성을 평가. 생후 12, 18 또는 24 개월 연령의 피험자를 대상으로 rMenB + OMV NZ의 2 회 투여 요법의 안전성 및 내약성을 평가.	
V72P12E1를 완료한 4세이하 어린이; 백신을 투여받은 적 없는 4세 이하 어린이	3상	영국, 이탈리아, 스페인, 체코공화국 (2012/2013)	V72P12E2	일차 면역원성 목적: 연구 V72P12에서 rMenB + OMV NZ의 3 회 용량 일차 접종 (primary series)(2, 3, 4개월 또는 2, 4, 6개월)을 받은 영아가 이후 연구 V72P12E1에서 생후 12, 18, 또는 24개월에 rMenB + OMV NZ를 4차 투여한 영아를 대상으로 4 세 소아의 항체 지속성을 탐색. 이차 면역원성 목적: 연구 V72P12E1에서 이전에 생후 12, 18 또는 24개월 영아에게 투여된 rMenB + OMV NZ의 4 차 용량 추가 후 4 세 소아에게 투여된 rMenB + OMV NZ의 5 차 용량 추가에 대한 항체 반응을 분석. 이전에 연구 V72P12E1에서 12, 14개월 또는 18, 20개월 또는 24, 26개월에 rMenB + OMV NZ의 2 회 투여한 영아(toddler)에게 투여한 후 4 세에 3차 투여(boost)에 대한 항체 반응을 분석. 백신 접종 경험이 없는 4 세 소아에게 2 개월 간격으로 투여된 2 회 용량의 rMenB + OMV NZ에 대한 충분한 면역 반응을 보임. 안전성 목적: V72P12E1 연구에서 생후 12, 18 또는 24개월 영아에게 이전에 투여된 rMenB + OMV NZ의 4 차 용량 추가 후 4 세 소아에게 투여된 rMenB + OMV NZ의 5 차 용량 추가(boost)의 안전성 및 내약성을 평가. 이전에 연구 V72P12E1에서 생후 12, 14개월, 또는 18, 20개월 또는 24, 26개월 에 rMenB + OMV NZ를 2 회 투여한 후 4 세 아동에게 rMenB + OMV NZ의 3차 추가 투여의 안전성 및 내약성을 평가. 백신 접종 경험이 없는 4 세 어린이에게 2 개월 간격으로 투여한 rMenB + OMV NZ 2 회 투여의 안전성과 내약성을 평가.	공개, 다기관, V72P12E1의 연장연구
생후 2개월 영아	3상	이탈리아, 독일, 오스트리아, 체코 공화국, 핀란드 (2008/2010)	V72P13	건강한 영아에서 안전성, 면역원성, 로트 간 일관성에 대한 연구 일차적 목적: 건강한 영아를 대상으로 생후 2, 4, 6개월에 3 로트의 rMenB + OMV NZ 투여하고 세 번째 예방 접종 후 1 개월에 hSBA 기하 평균 역가(GMT, geometric mean titres)를 통해 면역 반응의 일관성을 보임. 건강한 영아를 대상으로 생후 2, 4, 6개월에 3 로트의 rMenB + OMV NZ 투여하고 세 번째 예방 접종 후 1 개월에 hSBA를 평가하여 면역원성을 분석. 이차적 목적: 건강한 영아를 대상으로 생후 2, 4, 6개월에 3 로트의 rMenB + OMV NZ 투여하고 세 번째 예방 접종 후 1 개월에 hSBA 역가 ≥ 5인 대상자의 비율을 측정하여 면역반응의 일관성을 평가. 생후 2, 4, 6개월에 일상적으로 투여되는 영아 백신(routine infant vaccine)을 rMenB + OMV NZ와 함께 투여했을 때 일상적으로 투여되는 영아 백신의 면역 원성이 rMenB + OMV NZ없이 투여되는 일상적으로 투여되는 영아 백신보다 열등하지 않음을 입증. rMenB + OMV NZ 없이 일상적으로 투여되는 영아 백신(routine infant vaccine)을 투여 받은 피험자에서 기준선 및 세 번째 백신 접종 후 1 개월에 hSBA를 평가하여 연구 기간 동안 수막 구균 B 항	부분맹검, 다기관, 무작위 대조

구분	단계	국가 (기간)	시험#	시험목적	시험디자인
				체 양성률(prevalence)을 평가. 세 번째 예방 접종 후 1 개월에 ELISA로 백신 287-953 항원을 측정하여 면역 반응을 분석. 안전성 목적: 생후 2, 4, 6 개월에 정기적인 영아 백신(routine infant vaccine)(즉, DTPa-HBV-IPV / Hib 백신 (Infanrix hexa) 및 폐렴 구균 접합 백신(Prevenar))에서 과 함께 투여되는 경우 rMenB + OMV NZ 3 회 용량의 안전성 및 내약성을 평가.	
생후 12~13개월의 영아(Toddler)	3상	이탈리아, 독일, 오스트리아, 체코화국, 핀란드 (2009/10)	V72P13E1	일차 목적: MMRV(Priorix-Tetra)을 동시 접종 여부와 관계없이, V72P13 연구에서 3회 프라이밍된(primed) 생후 12개월에 투여된 rMenB + OMV NZ의 네 번째(booster) 용량에 따른 충분한 면역 반응 입증. 이차 목적: 생후 12개월에서 MMRV(Priorix-Tetra) 백신 접종에 대한 면역 반응이 rMenB + OMV NZ의 네 번째(booster) 용량과 함께 투여되었을 때 단독으로 투여했을 때 MMRV(Priorix-Tetra)의 면역 반응보다 열등하지 않음을 입증. 생후 12개월에서 MMRV(Priorix-Tetra) 동시 접종 여부와 관계없이, 투여한 rMenB + OMV NZ의 네 번째(booster) 용량에 따른 면역 반응 평가, SBA GMT 및 rMenB + OMV NZ의 네 번째 투여 후 1 개월에 H44/76, 5/99 및 NZ98/254 균주에 대한 SBA 역가≥5인 피험자의 비율을 측정하여 면역반응을 평가. 이전에 연구 V72P13에서 rMenB + OMV NZ를 3 회 투여 받은 영아에서 생후 12개월(pre-dose 4)에서 SBA GMT 및 H44/76, 5/99 및 NZ98/254 균주에 대한 SBA 역가≥5 인 피험자의 백분율을 측정하여 살균성 항체의 지속성을 평가. 연구 V72P13에서 영아로서 rMenB + OMV NZ를 이전에 3 회 투여 받은 영아에서 생후 12개월에 rMenB + OMV NZ의 4차 투여 받은 영아의 SBA GMT 반응을 백신 투여 경험이 없는 생후 12개월 영아에 단일 투여했을때의 반응과 비교하여 면역 기억 유도에 대해 입증. 두 번째 투여 후 1 개월 후 SBA GMT 및 SBA 역가 ≥5 인 피험자의 백분율을 측정하여, 백신 투여 경험이 없는 영아를 대상으로 생후 13 개월 및 15 개월 또는 12 개월 및 14 개월에 투여된 rMenB + OMV NZ의 2 회 투여 일정의 면역원성을 평가. 생후 12 개월에 네 번째(booster) 투여 후 1 개월 또는 영아(toddler)에 대한 2회 투여 요법에서 첫 번째 투여 후 1 개월 및 두 번째 투여 후 1 개월에 ELISA에 의해 측정된 백신 287-953 항원에 대한 면역 반응을 분석. 안전성 목적: 다음 3가지 경우에 대해서 안전성 및 내약성을 연구합니다. i) 생후 12개월에서 rMenB + OMV NZ의 네 번째(booster) 투여; ii) 생후 12 또는 13개월에서 rMenB + OMV NZ 2회 투여 요법을 시작하는 영아; iii) 생후 12 개월부터 rMenB + OMV NZ의 단일 요법 투여	공개, 다기관, V72P13 연장 연구

구분	단계	국가 (기간)	시험#	시험목적	시험디자인
				를 시작	
V72P13E1 연구를 완료한 생후 24~27개월의 어린이 백신을 투여 받은 적 없는 생후 23~27개월의 어린이	3상	체코공화국, 핀란드 (2010/2011)	V72P13E2	3상, 공개 임상시험, 다기관, V72P13E1의 연장 연구 일차 면역원성 목적: 연구 V72P13에서 rMenB + OMV NZ(생후 2, 4, 6개월에 투여) 3회 분량을 일차 투여(primary series) 받은 적 있으며, V72P13E1에 등록하여 12개월에 투여 받은 적 있는 영아에서 추가 접종(booster) 1년 후 항체 지속성을 탐구. 이차 면역원성 목적: 연구 V72P13E1에서 이전에 생후 12 및 14개월 또는 생후 13 및 15개월에 rMenB + OMV NZ를 2 회 투여한 어린이에서 1 년 후 항체 지속성을 조사. 연구 V72P13E1에서 이전에 생후 12 및 14개월 또는 생후 13 및 15개월에 rMenB + OMV NZ를 2 회 투여한 어린이에서 1 년에 후에 추가 투여한 rMenB + OMV NZ의 (세 번째) 용량에 대한 항체 반응을 분석. 생후 2 년에 rMenB + OMV NZ를 2 회 투여하고 1년 후에 rMenB + OMV NZ를 추가(3 차) 투여한 후 6 개월에 항체 지속성을 탐구. 백신 접종을 받은 적 없는 생후 24개월 및 26개월 어린이에 rMenB + OMV NZ 2회 투여하고 항체 반응을 분석. 백신 접종을 받은 적 없는 생후 24개월 및 26개월 어린이에 rMenB + OMV NZ 2회 투여하고 6개월 경과 후에 항체 지속성을 탐구. 안전성 목적: 연구 V72P13E1에서 생후 12 및 14개월 또는 생후 13 및 15개월에 rMenB + OMV NZ를 2 회 투여 받고 1 년 후에 rMenB + OMV NZ 추가 접종(booster, 세 번째) 용량의 안전성 및 내약성을 평가. 백신 접종을 받은 적 없는 생후 24개월 및 26개월 어린이에 rMenB + OMV NZ 2회 투여하고 안전성 및 내약성을 탐구.	공개, 다기관, V72P13E1의 연장 연구
생후 2개월 영아	2b상	체코공화국, 헝가리, 이탈리아, 아르헨티나, 칠레 (2009/2011)	V72P16	건강한 영아를 대상으로 한 용량-범위 연구 및 제형 연구 일차 목적: 세 번째 접종 1개월 후 SBA 역가 ≥5 인 피험자의 백분율로 측정하여 rMenB + OMV NZ 또는 rMenB (OMV 없음) 백신의 7 가지 다른 제형 중 하나가 건강한 영아를 대상으로 생후 2, 3 및 4개월에 투여했을 때 충분한 면역 반응을 유도했는지 평가. 이차 목적: 세 번째 백신 접종 후 1 개월에 SBA GMT를 측정하여 rMenB + OMV NZ 또는 rMenB (OMV 없음)의 7 가지 다른 제형의 면역 반응을 평가. 예방적 해열 치료(prophylactic antipyretic treatment)를 받거나 받지 않았을 때 정기적인 영아 백신(routine infant vaccine)과 rMenB + OMV NZ의 면역 반응을 비교. 이전에 rMenB + OMV NZ 또는 rMenB (OMV 없음) 백신의 7 가지 다른 제형 중 1 가지를 3 회 투여 한 영아(toddler)의 생후 12개월(4 차 투여 전)에서 살균 항체의 지속성을 평가. 4 번째 백신 접종 이후 1 개월에 SBA 역가 ≥5 인 피험자의 백분율을 측정하여, rMenB + OMV NZ 또는 rMenB (OMV 없음) 백신의 7 가지 다른 제형 중 하나가 12 개월에 건강한 영아에게 투여했을 때 충분한 면역 반응을 유도했는지 평가. 4 차 예방 접종 후 1 개월에 SBA GMT로 측정 한 바와 같이 생후 12개월의 건강한 영아에게 제공된 7 가지 다른 제제의 rMenB + OMV 또는 rMenB (OMV 없음) 백신의 면역 반응을 평가.	무작위 대조군, 다기관

구분	단계	국가 (기간)	시험#	시험목적	시험디자인
				이전에 3 회 용량의 Men C(Menjugate)를 투여받은 적 있는 영아에게 생후 12 개월 시점에 투여된 rMenB + OMV NZ의 첫 번째 용량의 면역 반응을 평가. rMenB + OMV NZ의 4 회 용량을 생후 12개월에 투여한 영아의 SBA GMT 반응을 첫 번째 용량의 rMenB + OMV NZ를 받은 수막구균 B 백신 경험이 없는 영아의 반응과 비교하여 rMenB + OMV NZ의 3 회 용량에 대한 면역학적 기억 유도를 평가. 예방적 해열 치료(prophylactic antipyretic treatment)를 받거나 받지 않은 rMenB + OMV NZ의 면역 반응과 정기적인 추가 백신(routine booster vaccine)의 면역 반응을 비교.	
생후 2.5개월 영아 생후 3.5개월 영아 생후 6개월 영아 생후 3개월 영아 2~10세 어린이	3b상	브라질, 페루, 헝가리, 스페인 (2011/2014)	V72_28	다른 연령군에서 Men C(Menjugate)를 투여받거나 투여받지 않았을 때 rMenB + OMV NZ의 안전성, 내약성, 면역원성을 평가하기 위한 임상연구 일차 목적: 지표 균주 H44/76, 5/99 및 NZ98/254 일 때, 2 회 용량 일차 투여(primary series) (생후 3.5, 및 5개월 또는 생후 6 및 8개월; 그룹 II 및 III)를 제공했을 때 rMenB + OMV NZ에 대한 충분한 면역 반응을 입증. 이차 목적: 지표 균주 H44/76, 5/99 및 NZ98/254 일 때, 3 회 용량 일차 투여(primary series) (생후 2.5, 3.5, 및 5개월; 그룹 I)를 제공했을 때 rMenB + OMV NZ에 대한 충분한 면역 반응을 입증. 지표 균주 H44/76, 5/99 및 NZ98/254 일 때, 2회 용량 일차 투여(primary series) (0, 2개월 일정으로 2~10세에 투여; 그룹 IV)를 제공했을 때 rMenB + OMV NZ에 대한 충분한 면역 반응을 입증. 지표 균주 H44/76, 5/99 및 NZ98/254 일 때, rMenB + OMV NZ를 생후 11개월에 투여하였을 때(그룹 I에 대한 4차 투여(booster); 그룹 II 및 III에 대한 3차 투여(booster))에 대한 충분한 면역 반응을 입증. rMenB + OMV NZ에 대한 면역 반응을 평가합니다. (1 개월 후 hSBA GMT : 그룹 I에서 세 번째 예방 접종; 그룹 II 및 III에서 두 번째 예방 접종; 그룹 Ib, IIb, IIIb에서 첫 번째 예방 접종 (그룹 IIb에서 1.5 개월 후, 그룹 IIIb에서 2 개월 후); 그룹 I-IV에서 마지막 백신 접종, 지표 균주 H44/76, 5/99 및 NZ98/254를 대상. 이전에 rMenB + OMV NZ (그룹 I ~ III)의 1 차 시리즈를 2 회 또는 3 회 투여 받은 생후 11개월의 피험자에서 항체 지속성을 탐색. 이전에 1 차 시리즈(primary series)의 rMenB + OMV NZ를 2 회 또는 3 회 투여한 후 생후 11개월에서 추가 투여를 받은 피험자 및 2 세부터 10 세까지의 어린이에게 2 회 접종 1 차 시리즈(primary series) 를 접종한 어린이에 대하여 ELISA로 백신 287-953 항원에 대한 면역 반응을 평가. 2 회 주사 (생후 3, 5개월) 후, MenC 대조군 (그룹 VI)에 비해 병용 투여된 rMenB + OMV NZ + MenC (그룹 V)의 MenC (Menjugate) 반응의 비열등성을 보임. 생후 12 개월에서 추가 투여 후, MenC 대조군 (그룹 VI)에 비해 병용 투여된 rMenB + OMV NZ + MenC (그룹 V)의 MenC 반응의 비열등성을 보임. 2 회 투여 (생후 3, 5개월) 및 생후 12개월 추가 투여 후 2 회 개별 주사 (그룹 V)로 투여 할 때, rMenB + OMV NZ + MenC에 대한 rMenB + OMV NZ 반응을 평가. MenC (그룹 V)와 병용 투여할 때, 2 회 투여(3, 5 개월) 중 2 차 투	공개, 다기관

구분	단계	국가 (기간)	시험#	시험목적	시험디자인
				여 후 1 개월에 후 3 개의 지표 균주 중 2 개 이상에 대해 rMenB + OMV NZ에 대한 충분한 면역 반응을 입증. 1 개월에 3 회 투여 (3, 5, 12 개월)할 때 세 번째 투여 후 MenC (그룹 V)와 병용 투여 지표 균주 H44/76, 5/99 및 NZ98/254에 대해서, 시 rMenB + OMV NZ에 대한 충분한 면역 반응을 입증. 안전성 목적: 다음의 경우에 대해서 rMenB + OMV NZ의 안전성과 내약성을 평가하기 위해 건강한 영아를 대상으로 4회 요법(2½, 3½, 5, 11개월) 또는 4회 요법 (생후 3½, 5, 11개월 또는 6, 8, 11 개월) 2~10세의 건강한 어린이, 4회 요법(0, 2개월 일정) rMenB + OMV NZ 및 MenC-CRM의 안전성과 내약성을 평가하기 위해, 같은 날에 병용 투여했을 때 건강한 영아에게 3 회 투여 요법 (생후 3, 5 및 12 개월)으로 2 회의 개별 주사 (그룹 V)로 투여.	
생후 35~47개월 영아(toddler) (V72_28 연구 24~36개월 이후) 4세~12세 어린이(V72_28 연구 24-36개월 이후)	3b상	헝가리 스페인 (2013/2015)	V72_28E1	일차 안전성 목적: V72_28에 참여한 피험자에게 예방 접종 과정을 마친 후 24 ~ 36 개월에 rMenB + OMV NZ의 추가 용량을 투여했을 때 안전성과 내약성을 평가하고, 백신 접종 경험이 없는 피험자에서 2회 요법으로 (0,1개월 일정) 투여했을 때 rMenB + OMV NZ의 안전성과 내약성을 평가. 일차 면역원성 목적: 연구 V72_28에 참여한 피험자에서 예방 접종 과정 완료 후 24 ~ 36 개월에 항체 지속성을 평가. 이차 목적: 연구 V72_28에서 예방 접종 과정 완료 후 24 ~ 36 개월에 추가 접종 후 1 개월에 면역 반응을 평가. 백신을 경험하지 못한 어린이에게 1 개월 간격으로 투여된 rMenB + OMV NZ 2 회 투여의 면역 반응을 평가.	공개, 다기관, V72_28 연장 연구
건강한 영아 (등록 당시 생후 3 개월)	3b상	아르헨티나 멕시코 (2014/2016)	V72_56	일차 면역원성 목적: 4번째 투여 1개월 후에 혈청군 B(rMenB+OMV NZ)와 및 혈청군 A, C, W, Y (MenACWY (Menveo))에 대해서 hSBA GMT의 비율을 측정하여, rMenB + OMV NZ 및 MenACWY(Menveo) 백신을 동시 투여했을 때를 각각 따로 투여했을 때를 비교하여 면역학적 비열등성 이차 면역원성 목적: rMenB + OMV NZ 및 MenACWY (Menveo) 백신을 각각 단독 투여했을 때에 비해 병용 투여시의 면역 반응 (4 회 접종 후 1 개월, 3 회 접종 후 1 개월 및 3 회 접종 후 6 개월) 이차 안전성 목적: rMenB + OMV NZ 및 MenACWY (Menveo) 백신을 각각 단독 투여했을 때에 비해 병용 투여시 안전성 및 내약성	공개, 다기관 비열등성
일차적 또는 이차적의 보체 결핍(complement deficiencies) 또는 기능적 또는 해부학적 무비증의 2~17세의	3b상	이탈리아, 스페인, 영국, 폴란드, 러시아 (2014/2015)	V72_62	일차적 면역원성 목적: 보체 결핍 또는 무비증으로 인하여 수막구균 질병의 위험군인 대상자및 건강한 연령 대응 대조군에서, 두 번째 투여 후 1개월에 rMenB + OMV NZ 2회 투여의 면역원성을 평가. 일차적 안전성 목적: 보체 결핍 또는 무비증으로 인하여 수막구균 질병의 위험군인 대상자및 건강한 연령 대응 대조군에서, 두 번째 투여 후 1개월에	공개, 다기관 대조

구분	단계	국가 (기간)	시험#	시험목적	시험디자인
어린이 및 청소년 건강한 연령 대응(age-matched) 대조군				rMenB + OMV NZ 2회 투여의 안전성 및 내약성을 평가.	

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

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

- 청소년 및 성인을 대상으로 한 시험 : V72P5, V72P4, V72_29, V72P10, V72_41, V72_75
- 영아 및 소아(10세이하)를 대상으로 한 시험 : V72P6, V72P9, V72P12, V72P13, V72P16, V72_28, V72_56, V72_62

* 21건의 시험은 건강한 영아, 소아, 성인을 대상으로 실시되었으며, V72_62은 면역이 손상된 소아(2~17세)에서의 면역원성이 평가됨

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1. (청소년 및 성인 대상) V72P10

각각 다른 접종 일정에 따라 11세～17세의 건강한 청소년들에게 투여된 유전자재조합 B형 수막구균 백신의 안전성, 내약성 및 면역원성에 대한 제 2b/3상, 다기관, 관찰자 맹검, 비교 임상시험

- **목적**

(1차 목적) 최종 용량의 rMenB+OMV NZ 투여 후 1개월 시점에 사람 보체 (human complement) 반응을 이용한 혈청살균력 (serum bactericidal activity) (SBA) 평가에 의해 건강한 청소년들을 대상으로 1회, 2회 (0, 1 또는 0, 2 일정) 또는 3회 용량 (0, 1, 2 일정)의 노바티스 rMenB+OMV NZ에 대한 면역원성, 안전성 및 내약성을 평가한다.

(2차 목적)

- 0일정, 0, 1 및 0, 2 일정에 대해 rMenB+OMV NZ 투여 후 1개월 시점의 사람 보체 반응을 이용한 혈청살균력 평가에 의해 제 6개월 (Month 6) 시점에 투여된 추가용량의 rMenB+OMV NZ에 대한 면역원성, 안전성 및 내약성을 평가한다.

- 1회, 2회 (0, 1 또는 0, 2 일정), 또는 3회 용량 (0, 1, 2 일정)의 노바티스 rMenB+OMV NZ에 대한 다양한 접종 일정 후의 면역 지속성 (antibody persistence)을 평가한다.

• 시험기관 : 칠레 내의 10개 기관 및 2개 관리기관

• 시험대상자수 :20% 중도 탈락률의 감안하여 1,300명 평가를 위한 1,625명을 시험자로 등록하도록 계획. 시험대상자는 8개 그룹에 대해 1:2:1:2:1:2:3:1 으로 무작위배정

• 주요 선정기준 및 임상 설계

- 건강한 11세~17세 청소년 대상
- 제 2b/3상, 다기관, 관찰자 맹검, 비교 임상시험

• 용법・용량

- 0.5 mL의 rMenB+OMV 백신을 1회, 또는 2회, 또는 3회 투여(IM)받았다

주성분	**0.5mL 용량 당 분량**
수막염균(N.meningtidis) 961c 정제 항원	50 ug
수막염균 936-741 정제 항원	50 ug
수막염균 △G287-953 정제 항원	50 ug
수막염균 균주 NZ 98/254 유래 OMV	25 ug
기타성분	
수산화알루미늄	1.5 mg
NaCl	3.12 mg - 3.62 mg
히스티딘	10 mM
주사용수	0.5 mL 까지

• 평가변수

- 1차 면역원성 평가변수 : 베이스라인, 1개월, 2개월, 3개월 시점에 측정된 hSBA역가≥1:4인 시험대상자의 백분율
- 주요 2차 면역원성 평가변수

(1) 6개월 및 7개월 시점에 측정된 hSBA역가≥1:4인 시험대상자의 백분율

(2) 베이스라인, 1개월, 2개월, 3개월, 6개월, 7개월 시점에 측정된 hSBA역가≥1:8인 시험대상자의 백분율

(3) 접종 전에 비해 hSBA 역가가 최소 4배 증가한 시험대상자의 백분율

(4) 항체 역가 기하평균(GMT), 기하평균율(GMR)

(5) 추가로 위에 언급된 모든 기준들에 대한 hSBA 자료는 접종 전 역가로도 층화(즉, hSBA역가 <1:4 및 ≥4)되어 분석

- 안전성 평가변수 : ❶매 접종 후 7일이내, ❷매 접종 후 8일부터 다음 접종 또는 최종 접종 후 30일 까지, ❸최종 접종 후 31일부터 최종 방문(임상시험 종료까지) 분석된 안전성 정보 보고

• 결과

(면역원성) 기본접종

(1) 1회 용량의 rMenB+OMV NZ를 투여받은 후에 (0차 용량; N=~1355),

- 대부분의 시험대상자가 hSBA 역가≥1:4를 나타냈다 (모든 균주에 대해 약 93%~97%의 시험대상자)

- 모든 균주에 대해 항체 역가 (GMTs)가 14~26배 증가했고, 위약 그룹에서는 이 시점에 어떠한 반응도 관찰되지 않았다

(2) 기본접종 과정의 모든 접종 일정에 있어 최종 용량의 rMenB+OMV NZ를 투여하고 1개월 후에, 2회 또는 3회 용량의 rMenB+OMV NZ 백신을 투여받은 거의 모든 시험대상자 (rMenB01, rMenB02 및 rMenB012 백신 그룹)가 hSBA 역가≥1:4를 나타냈다 (모든 그룹 및 균주에 걸쳐 99%~100%). 1회 용량의 백신을 투여받은 그룹에서는, 대부분의 시험대상자가 hSBA 역가≥1:4를 나타냈지만, 반응은 비교적 작았다 (모든 균주에 걸쳐 92%~97%)

(3) 이 그룹들 (rMenB01, rMenB02 및 rMenB012)의 시험대상자 대부분은 최종 용량의 시험용 백신을 투여받은 후 1개월 시점에 베이스라인으로부터 hSBA 역가의 최소 4배 증가를 나타냈다 (모든 그룹 및 균주에 걸쳐 91%~99%). 1회 용량을 투여받은 그룹에서는 반응이 보다 작았다 (모든 균주에 걸쳐 78%~84%의 시험대상자).

(4) 최종 용량을 투여받은 후 1개월 시점의 항체에 대한 GMTs/GMCs 증가는 1회 용량의 시험용 백신을 투여받은 시험대상자 (모든 균주에 걸쳐 13~24배; 유전자재조합 항원 287-293에 대해 5.6배)에서보다 2회 또는 3회 용량의 rMenB+OMV NZ 백신을 투여받은 시험용 백신을 투여받은 시험대상자 (균주-44/76-SL에 대해 55~62배; 균주-5/99에 대해 186~280배; 균주-NZ98/254에 대해 29~44배; 유전자재조합 항원 287-953에 대해 83~167배)에서 더 컸다

(5) 전반적으로, 기본접종 과정에서 2회 또는 3회 용량의 rMenB+OMV NZ 백신을 투여받은 그룹에서 면역반응이 더 컸다. 또한, 기본접종 과정에서 최종 용량을 투여받은 후 1개월 시점에, 2회 용량을 투여받은 시험대상자에 비해 3회 용량을 투여받은 시험대상자에서 추가된 항체반응은 전반적으로 없었다.

(6) 1개월 (rMenB01) 또는 2개월 (rMenB02)의 간격으로 2회 용량의 백신을 투여받은 그룹들 간에, hSBA 역가≥1:4 및 ≥1:8 또는 hSBA 역가의 4배 증가를 나타낸 시험대상자의 백분율 면에서 명확한 차이는 없었다. 2회 용량을 2개월 간격으로 투여받은 시험대상자가 2회 용량의 백신을 1개월 간격으로 투여받은 시험대상자보다 3가지 균주 모두에 대해 약간 높은 GMTs를 나타내는 경향이 있었다 (표 11.4.1.4-1). 모든 균주에 걸쳐 2회 용량 그룹들에 비해 3회 용량 그룹 (rMenB012)에 대해 항체 역가에 있어 지속적인 이점은 없었다.

(7) 유전자재조합 항원 287-953은 ELISA로 측정된 항원 특이항체의 농도로 평가될 때 면역원성이 큰 것으로 알려졌다. 1회의 백신 용량 (제 0개월에 투여된)이 항체 농도의 약 7배 증가를 유도했고 (접종 일정 0 GMR 6.95), 2회의 백신 용량은 항체 농도의 96배 증가를 유도했다.

(면역원성) 추가접종

(1) rMenB+OMV NZ로 추가접종을 받은 모든 백신 그룹들은 추가접종 후 1개월 시점(제 7개월 시점)의 hSBA≥1:4, 1:8인 시험대상자의 백분율과 GMTs/GMCs의 측면에서 강력한 항체 반응을 나타냈다.

(2) 추가접종 후 1개월 시점에, 기본접종으로 1회 용량을 투여받은 (제 0개월 시점에) 뒤에 1회의 추가접종 (제 6개월 시점에)을 받은 백신 그룹 rMenB06은 제 7개월 시점에 거의 모든 시험대상자가 hSBA≥1:8을 나타냈고., 대부분의 시험대상자가 hSBA 역가의 최소 4배 증가를 나타냄으로써 우수한 면역반응을 보여주었다.

(안전성)

(1) 추가접종 이후뿐만 아니라 기본접종 기간에도 위약 그룹과 rMenB 그룹들 모두에서 대부분의 시험대상자가 매 접종 후 7일 이내에 국소 또는 전신반응을 보고했다. 매 접종 후의 7일 관찰기간 내에, 위약보다 rMenB 접종 후에 보다 높은 비율의 시험대상자에 의해 명시되지 않은 AEs가 보고되

었다.

(2) 명시되지 않은 AEs가 제 1일부터 5차 방문까지 평가되었을 때, AEs를 보고한 시험대상자의 백분율 면에서 rMenB와 위약 그룹들 간에 주목된 차이는 없었다. 추가접종 방문 후 1~7일 이내에 해당 방문 시 위약을 투여받은 그룹들보다 MenB를 투여받은 백신 그룹에서 보다 높은 비율의 시험대상자가 AEs를 보고했다.

(3) 가장 흔히 보고된 국소반응은 rMenB와 위약 그룹 모두에서 매 접종 후 대부분의 시험대상자에 의해 보고된 통증이었다. 기타의 흔한 반응들은 홍반, 부종 및 경화였다.

(4) 매 접종 후에 가장 흔히 보고된 전신 반응은 권태감, 근육통 및 두통이었다. 전신반응의 비율은 위약을 투여받은 그룹들에서 더 낮았다. 의학적 치료를 요하는 발열은 1차 및 2차 접종 후에 낮은 비율의 시험대상자에 의해 보고되었다.

(5) 대부분의 국소반응은 강도에 있어 경도~중등도였다. 중증의 국소반응은 대부분 심한 통증으로 보고되었다. 이러한 반응들의 대부분은 일시적이었고, 관찰기간 내에 해결되었다. 중증의 전신반응은 위약 그룹보다 rMenB 그룹에서 보다 높은 빈도로 기록되었다.

(6) 전체적으로, 35명의 시험대상자가 SAEs를 보고했는데, 2명의 시험대상자의 SAEs는 임상시험 접종과의 관련 가능성이 있거나 상당히 확실하게 관련된 것으로 평가되었다. 대부분의 SAEs는 강도에 있어 중등도~중증이었고, 대부분의 시험대상자가 임상시험기간 내에 회복되었다.

(7) 전반적인 안전성 및 내약성 프로파일은 추가접종뿐만 아니라 기본접종 후에도 rMenB+OMV NZ 백신의 1회, 2회 및 3회 접종 일정 모두에 걸쳐 비슷했다. 특이사항으로, 3회 접종 일정뿐만 아니라 1개월 또는 2개월 간격으로 투여된 2회 접종 일정은 평가된 안전성 지표들 측면에서 매우 유사했다.

2.. (청소년 및 성인 대상) V72P10E

시험 V72P10에서의 백신접종 일정을 완료 18개월 후 항체 지속성을 평가한 제 2b/3상 다기관 V72P10 연장시험

• 목적

시험 V72P10에 등록된 시험대상자에서 백신접종 일정 완료 18개월 후의 항체 지속성을 탐색한다.

- 시험기관 : 칠레 내의 6개 기관
- 시험대상자수 : V72P10 시험대상자 및 유사연령대(약 13~19세) 백신접종 이력이 없는 신규 모집 시험대상자 약 150명을 포함하여 총 800여명 등록
- 주요 선정기준 및 임상 설계
  - V72P10 시험대상자 및 유사연령대(약 13~19세) 백신접종 이력이 없는 신규대상자
  - 제 2b/3상, 다기관, V72P10 연장시험
- 용법・용량
  - 0.5 mL의 rMenB+OMV 백신을 1회, 또는 2회, 또는 3회 투여(IM)받았다(신규대상자)
- 면역원성 평가변수
  - 시험 V72P10에서의 백신접종 일정 완료 18개월 후: hSBA ≥1:4을 나타낸 시험대상자의 백분율, hSBA 기하평균역가 (GMT), 0개월 및 V72P10에서의 rMenB+OMV NZ 마지막 접종 1개월 후 베이스라인 대비 기하평균비 (GMR), 백신 항원 287-953에 대한 항체의 기하평균농도 (GMC)

• 결과

모시험 V72P10에서의 마지막 백신접종/주사 18개월 후:

(1) 백신접종 미경험군과 비교했을 때, 모든 군에 걸쳐 3종의 균주 모두에 대해 시험 V72P10에서 rMenB+OMV NZ 백신을 접종한 시험대상자에서 유의적으로 더 큰 백분율로 hSBA ≥1:4을 나타내었고, 백신을 2회 및 3회 접종한 군에서 1회 백신접종군에 비해 높았다

(2) 시험 V72P10에서의 rMenB+OMV NZ 백신의 마지막 접종 시점 1개월 후부터 hSBA ≥1:4을 나타낸 시험대상자의 백분율 감소는 1회 (rMenB0 및 rMenB6) 백신접종 일정군에서 가장 높았다. 모든 백신접종군에서 시험대상자 백분율은 3종의 균주 모두에 대해 베이스라인에 비해 높았다.

(3) GMT는 V72P10에서 rMenB+OMV NZ 백신을 접종한 모든 군에서 백신접종 미경험군에 비해 3종의 균주 모두에 대해 유의하게 높았고, 백신을 2회 및 3회 접종한 군에서 1회 백신접종군에 비해 높았다.

(4) GMC는 3회 (rMenB016, rMenB026, rMenB012) 및 2회 (rMenB01, rMenB02, rMenB06) 백신접종 일정군에서 1회군 (rMenB0, rMenB6)에 비해 높았다

3. (영아 및 소아 대상) V72P13

건강한 영아들에게 정규 영아 접종 (Routine Infant Vaccinations)과 함께 투여될 때 유전자재조합 B형 수막구균 백신의 면역원성, 안전성 및 로트번호 간 일관성 (Lot to Lot Consistency)을 평가하기 위한 제 3상, 부분 맹검, 무작위, 다기관, 비교 임상시험

• **목적**

(면역원성 1차 목적)

- 생후 2, 4 및 6개월의 건강한 영아들에게 투여될 때, 3차 접종 후 1개월 시점에 혈청살균력 기하평균역가 반응 (serum bactericidal activity geometric mean titer response, hSBA GMTs)으로 3개 로트의 rMenB+OMV NZ 유래 면역반응의 일관성을 보여준다.
- 3차 접종 후 1개월 시점에, 혈청살균력 (hSBA)을 평가하여 영아 정규백신들과 함께 생후 2, 4 및 6개월의 건강한 영아들에게 투여된 3회 용량의 rMenB+OMV NZ (3개 로트 통합)의 면역원성을 평가한다.

(면역원성 2차 목적)

- 생후 2, 4 및 6개월 시점에 rMenB+OMV NZ와 동시에 투여될 때 영아용 정규백신들의 면역원성이 rMenB+OMV NZ 없이 투여된 영아용 정규백신들의 면역원성보다 열등하지 않음을 입증한다.
- rMenB+OMV NZ 없이 영아용 정규백신들을 투여받은 시험대상자를 대상으로, 베이스라인과 3차 접종 후 1개월 시점에 혈청살균력 (hSBA)을 평가하여 임상시험 기간 동안의 B형 수막구균 항체의 우세함을 평가한다.
- 3차 접종 후 1개월 시점에 ELISA로 평가하여 백신 항원 287-953에 대한 면역반응의 특성을 기술한다.

(안전성)

- 생후 2, 4 및 6개월 시점에 영아용 정규백신들 (즉, DTPa-HBV-IPV/Hib혼합백신 및 폐렴구균 접합백신)과 동시에 투여될 때, 3회 용량의 rMenB+OMV NZ의 안전성 및 내약성을

평가한다.

- 시험기관 : 핀란드 16개, 체코공화국 28개, 독일 13개, 오스트리아 6개, 이탈리아 7개 실시기관
- 시험대상자수 : 약 3600여명 (임상설계 참고)
- 주요 선정기준 및 임상 설계

- 시험대상자(생후 2개월 영아)가 5개의 접종 그룹들 중 하나에 배정되었다 (비율 4:4:4:3:3). rMenB 로트1 그룹, rMenB 로트2 그룹 및 rMenB 로트3 그룹은 정규적으로 투여되는 영아용 백신들 (인판릭스 헥사® [Infanrix Hexa®] 및 프리베나® [Prevenar®])과 동시에 생후 2, 4 및 6개월 시점에 1회 용량의 rMenB+OMV NZ (각각 로트 1, 2, 또는 3)를 투여받았다. 정규 그룹은 생후 2, 4 및 6개월 시점에 정규적으로 투여되는 영아용 백신들만 투여받았다. MenC+정규 그룹은 생후 2, 4 및 6개월 시점에 정규적으로 투여되는 영아용 백신들 +멘주게이트® (Menjugate®)를 투여받았다.
- 공개 면역원성 하위집단 (immunogenicity subset)을 위한 시험대상자는 체코 공화국과 핀란드에서 등록되었다 (계획된 시험대상자 수: 약 2400명). 해당 시험대상자는 rMenB 로트1 그룹, rMenB 로트2 그룹, rMenB 로트3 그룹, 또는 정규 단독 그룹에 1:1:1:1의 비율로 무작위배정되었다.
- 핀란드 (안전성 하위집단), 오스트리아, 독일 및 이탈리아 (계획된 시험대상자 수 : 약 1200명)에서 등록된 시험대상자는 안전성에 대해서만 평가되었고, 관찰자 맹검 하위집단을 구성했다 (해당 시험대상자를 평가하는 시험자들 뿐만 아니라 각 시험대상자의 부모 또는 돌보는 사람들은 시험대상자가 rMenB+OMV NZ 또는 멘주게이트®를 투여받았는지에 관해 알지 못했다. 시험대상자는 rMenB 로트1 그룹, rMenB 로트2 그룹, rMenB 로트3 그룹, 또는 MenC+정규 그룹에 1:1:1:3의 비율로 무작위배정되었다.

<table>
<tr><th></th><th>그룹명(대상자수)</th><th>방문1(2개월)</th><th>방문2(4개월)</th><th>방문3(6개월)</th><th>방문4(7개월)</th><th>방문5(12개월)</th></tr>
<tr><td rowspan="4">공개</td><td>rMenB+OMV lot1 (600명)</td><td rowspan="3">채혈
rMenB+OMV NZ
정규접종</td><td rowspan="3">rMenB+OMV NZ
정규접종</td><td rowspan="3">rMenB+OMV NZ
정규접종</td><td rowspan="3">채혈</td><td rowspan="3">안전성
추적조사</td></tr>
<tr><td>rMenB+OMV lot2 (600명)</td></tr>
<tr><td>rMenB+OMV lot3 (600명)</td></tr>
<tr><td>정규접종(600명)</td><td>채혈
정규접종</td><td>정규접종</td><td>정규접종</td><td>채혈</td><td>안전성
추적조사</td></tr>
<tr><td rowspan="4">관찰자 맹검</td><td>rMenB+OMV lot1 (200명)</td><td rowspan="3">rMenB+OMV NZ
정규접종</td><td rowspan="3">rMenB+OMV NZ
정규접종</td><td rowspan="3">rMenB+OMV NZ
정규접종</td><td rowspan="4"></td><td rowspan="3">안전성
추적조사</td></tr>
<tr><td>rMenB+OMV lot2 (200명)</td></tr>
<tr><td>rMenB+OMV lot3 (200명)</td></tr>
<tr><td>MenC+정규접종 (600명)</td><td>멘주게이트
정규접종</td><td>멘주게이트
정규접종</td><td>멘주게이트
정규접종</td><td>안전성
추적조사</td></tr>
</table>

- 용법・용량

- 0.5 mL의 rMenB+OMV 백신을 넓적다리의 전외측에 생후 2, 4, 6개월에 투여(IM)받았다

주성분	0.5mL 용량 당 분량
수막염균(N.meningtidis) 961c 정제 항원	50 ug

수막염균 936-741 정제 항원	50 ug
수막염균 △G287-953 정제 항원	50 ug
수막염균 균주 NZ 98/254 유래 OMV	25 ug
기타성분	
수산화알루미늄	1.5 mg
NaCl	3.12 mg - 3.62 mg
히스티딘	10 mM
주사용수	0.5 mL 까지

• 평가변수

- 1차 면역원성 평가변수 :

(1) 3가지 균주 중 각각의 균주와 각 쌍의 백신 로트들에 대해, 3차 접종 후 1개월 시점의 GMTs의 비율에 대한 양측 95% CI가 구간 [0.50, 2.00] 내에 포함되면, 3개 로트의 rMenB+OMV NZ의 면역원성이 동등한 것으로 간주한다.

(2) 3차 접종 (각각의 rMenB+OMV NZ (로트 1, 2 및 3)) 후 30일 시점의 살균작용 (%≥1:5, 즉 hSBA 역가≥1:5를 나타낸 시험대상자의 백분율). 통합된 3개 로트의 %≥1:5에 대한 95% CI의 하한이 ≥70%인 경우, 노르웨이 균주 H44/76, 뉴질랜드 균주 NZ98/254 및 5/99 균주에 대한 면역반응은 충분한 것으로 한다.

- 2차 면역원성 평가변수

(1) 3가지 균주 각각과 각 쌍의 백신 로트들에 대해, 3차 접종 후 1개월 시점에 hSBA 역가 %≥1:5를 나타낸 시험대상자의 백분율 차이에 대한 양측 95% CI가 구간 [-10%, 10%]에 포함된 경우, 3개 로트의 rMenB+OMV NZ의 면역원성이 동등한 것으로 간주

(2) rMenB+OMV NZ 없이 영아용 정규 백신들을 투여받은 시험대상자를 대상으로 베이스라인과 3차 접종 후 1개월 시점에 혈청살균력 (serum bactericidal activity, hSBA)에 대해 평가하여 본 임상시험 기간 동안의 수막구균 B 항체의 우세함을 평가

(3) 생후 7개월, 제 3차 접종 후 1개월 시점에 ELISA로 측정하여 백신 항원 287-953에 대한 면역반응의 특성을 기술

- 안전성 평가변수 :

(1) 국소 및 전신반응, 체온 (매일), 발열 (직장 체온≥38.5 ℃로 정의) 및 해열제 사용이 매 접종 후 1일부터 7일까지 수집되었다. 기타의 AEs, 조기 중단에 이르게 한 AEs, SAEs 및 의학적 치료를 요하는 발열을 포함하여 의학적 치료를 요하는 AEs도 1일부터 7일까지 수집되었다.

(2) 발열, 7일을 지나서 지속되는 반응들, 치료를 요하는 AEs, 조기 중단에 이르게 한 AEs, SAEs, 보고된 AEs를 치료하기 위한 모든 약물 및 임상시험용 백신 이외의 접종은 매 접종 후 8일부터 다음 접종 또는 최종 접종 후 30일까지 수집되었다.

(3) 의학적 치료를 요하는 AEs, 조기 중단에 이르게 한 AEs, SAEs, 보고된 AEs를 치료하기 위한 모든 약물 및 임상시험용 백신 이외의 접종은 최종 접종 후 31일부터 최종 방문 시 (임상시험 종료)까지 수집되었다.

• 결과

(면역원성)

(1) 3개 로트의 rMenB+OMV NZ 백신 간에 일관성을 확인한 결과, 3차 접종 후 1개월 시점의 GMT 비율에 대한 양측 95% CI가 구간이 [0.74, 1.33]으로 기준[0.50, 2.00]에 부합했다.

(2) 3차 접종 후 1개월 시점에 hSBA 역가≥1:5를 나타낸 시험대상자의 백분율에 대한 95% CI의 하한은 통합된 3개 로트들의 모든 균주에 대해 ≥70%였다. 44/76 및 5/99 균주와 NZ98/254 균주에 대한 반응은 각각 100%와 84%였다

(3) rMenB+OMV NZ 접종이 인판릭스 헥사에 함유된 디프테리아, 파상풍, 백일해 (백일해 독소, FHA, pertactin), HBV, 소아마비 1형 및 3형, 또는 Hib 항원들, 또는 프리베나에 함유된 7가지 폐렴구균 항원들에 대한 면역반응을 방해한다 증거는 없었다. 하지만, 소아마비 2형 및 백일해 Pertactin성분에 대해 비열등성 기준이 충족되지 않았다.

(안전성)

(1) 거의 모든 시험대상자(87-99%)가 적어도 1건의 국소 또는 전신반응을 보고했다. 86%-90%의 시험대상자에 의해 보고된 rMenB+OMV NZ 로트들에 대한 국소반응이 MenC+정규 그룹 (70%-79%)의 국소반응보다 더 많았다 (71%-72%). rMenB+OMV NZ 접종 후에 가장 흔히 보고된 국소반응은 최대 70%의 시험대상자에 대해 보고된 압통이었고, 홍반 (최대 64%), 경화 (최대 56%) 및 부종 (최대 32%)이 그 뒤를 이었다.

(2) 정규 백신들과 동시에 MenC를 투여받은 시험대상자 (72%-83%)과 정규 백신들만 투여받은 시험대상자 (71%-84%)에서 보다 인판릭스 헥사 및 프리베나와 rMenB+OMV NZ를 동시에 투여받은 시험대상자 (88%-97%)에서 더 흔하게 전신반응이 보고되었다. 가장 흔히 보고된 전신반응은 과민성이며, 졸림과 비정상적 울음이 그 뒤를 이었다. 접종 이후의 발열은 모든 백신 그룹들에서 매우 흔하게 보고되었다. rMenB의 매 접종 후 39.5 ℃ 이상의 발열은 4-7% 범위였고, 이에 비해 정규 및 MenC+R 그룹들의 매 접종 후에는 1-2%였다. 발생 시, 발열은 모든 그룹들에서 일시적인 것으로 접종 후 6시간 시점에 가장 비율이 높았고, 제 2일에는 감소되었다.

(3) 중대한 AEs의 전반적 비율은 그룹들 간에 비슷했다. 각각 2건의 열성 경련과 비열성 경련은 rMenB+OMV NZ + 정규 백신들의 접종과 적어도 관련 가능성이 있는 것으로 간주되었다. 2건의 비열성 경련은 일시적이며, 경도 또는 중등도의 중증도인 중대하는 않은 이상반응으로 보고되었다. 1건의 열성 경련은 해당 어린이가 신경학적 이상 및 발달 지연의 중대한 기저 병리를 가지고 있어 경련의 위험성이 높은 시험대상자에서의 복합 열성 경련으로 보고되었다.

4. (영아 및 소아 대상) V72P13E1

생후 12개월에 추가접종으로 또는 임상시험 V72P13에 참여한 건강한 유아(toddlers)에 대한 2회 용량의 따라잡기 접종 (catch-up)으로 투여된 유전자재조합 B형 수막구균 백신의 안전성, 내약성 및 면역원성을 평가하기 위한 제 3상, 공개, 연장 임상시험

• **목적**

(면역원성 1차 목적)

- 임상시험 V72P13의 영아로서 이미 3회 용량의 rMenB+OMV NZ로 감작된 영아에게 MMRV 접종과 함께 또는 없이 생후 12개월 시점에 투여된 제 4차(추가접종) rMenB+OMV NZ 이후의 충분한 면역반응 (immune response)을 입증한다.

(면역원성 2차 주요 목적)

- 생후 12개월 시점에 제 4차(추가접종) rMenB+OMV NZ 와 동시에 투여될 때, MMRV 접종에 대한 면역반응이 단독 투여된 MMRV의 면역반응보다 열등하지 않음을 입증한다.
- 수막염균 혈청군 B의 대조 균주 H44/76, NZ98/254 및 5/99에 대항하는 SBA GMTs 및 SBA 역가≥1:5를 나타내는 시험대상자의 백분율로 측정될 때, 임상시험 V72P13의 영아로서 이전에 3회 용량의 rMenB+OMV NZ를 투여받은 영아들을 대상으로 생후 12개월에 (4차 용량 투여 전에) 살균항체 (bactericidal antibodies)의 지속성을 평가한다.

(안전성)

- MMVR과 함께 또는 없이 투여된 생후 12개월의 제 4차(추가접종) rMenB+OMV NZ에 대한 안전성 및 내약성, 생후 12개월 또는 13개월에 시작하는 영아 대상의 rMenB+OMV NZ의 2회 용량 따라잡기 요법의 안전성 및 내약성, 생후 12개월의 영아를 대상으로 1회 용량의 rMenB+OMV NZ에 대한 안전성 및 내약성. 시험대상자는 rMenB+OMV NZ의 마지막 투여 후 6개월까지 안전성에 대해 추적 관리되었다.

• 시험기관 : 핀란드 15개, 체코공화국 27개, 독일 12개, 오스트리아 5개, 이탈리아 6개 실시기관

• 주요 선정기준 및 임상 설계

- 이전에 임상시험 V72P13에 참여하여 완료한 시험대상자를 대상으로 한 공개 연장 임상시험이었다. 시험대상자는 정규 예방접종과 함께 3회 용량의 rMenB+OMV NZ를 투여받았는지 또는 V72P13에 참여한 영아로서 정규 예방접종만 받았는지에 따라 제 4차 용량의 rMenB+OMV NZ를 투여받거나 1회 또는 2회 용량 따라잡기 요법의 rMenB+OMV NZ를 투여받도록 배정되었다. 시험대상자는 유럽에서 V72P13에서와 동일한 시험실시기관들로부터 모집되었다.

• 용법・용량

- 0.5 mL의 rMenB+OMV 백신을 넓적다리의 전외측에 투여(IM)받았다

주성분	**0.5mL 용량 당 분량**
수막염균(N.meningtidis) 961c 정제 항원	50 ug
수막염균 936-741 정제 항원	50 ug
수막염균 △G287-953 정제 항원	50 ug
수막염균 균주 NZ 98/254 유래 OMV	25 ug
기타성분	
수산화알루미늄	1.5 mg
NaCl	3.12 mg - 3.62 mg
히스티딘	10 mM
주사용수	0.5 mL 까지

• 평가변수

- 1차 면역원성 평가변수 :

(1) SBA 역가≥1:5를 나타낸 시험대상자의 백분율에 대한양측 95% CI의 하한이 3가지 혈청군 B의 대조 균주 각각에 대해 ≥75%인 것으로한다.

- 2차 면역원성 평가변수

(1) 생후 12개월에 제 4차 용량의 rMenB+OMV NZ와 동시에 투여되었을 때, 항체반응 PMMRV+rMenB+OMV NZ - PMMRV를 나타낸 시험대상자의 백분율 차이에 대한 양측 95% CI의 하한이 -10%보다 클 경우, MMRV의 면역원성은 MMRV의 모든 항원들에 대해 단독 투여된 MMRV의 면역원성보다 열등하지 않은 것으로 간주되었다.

(2) 생후 12개월에 MMRV와 함께 또는 없이 투여되었을 때(그룹 12B12M(1a)와 12B13M(1b)), 제 4차 (추가접종) 용량의 rMenB+OMV NZ에 대한 면역반응은 SBA GMTs, GMTs의 비율, SBA 역가≥1:5를 나타낸 시험대상자의 백분율 및 SBA 역가≥1:5를 나타낸 시험대상자 백분율의 차이로 기술적으로 분석되었다.

(3) 면역 지속성 (persistence of antibodies)은 생후 12개월의 유아를 대상으로 SBA GMTs 및 SBA 역가≥1:5를 나타낸 시험대상자의 백분율로 기술적으로 평가되었다.

(4) 영아를 대상으로 한 2회 용량 따라잡기 후의 면역반응은 SBA GMTs 및 SBA 역가≥1:5를 나타낸 시험대상자의 백분율로 기술적으로 평가되었다.

- 안전성 평가변수 :

(1) 국소 및 전신반응 : 매 접종 후 7일 동안 나타난 국소 및 전신반응의 발생률은 최대 중증도 및 시험 그룹별로 요약되었다. 발진을 제외한 모든 국소 및 전신반응들은 없음, 경도, 중등도 및 중증으로 분류되었다. 동일한 시험대상자에 대해 동일한 반응이 1회 이상 발생한 경우, 해당 반응은 최대 중증도에 따라 분류되었다.

(2) 생후 12개월에 MMRV를 투여받은 그룹들 (즉, 그룹 12B12M (1a), 12M13B15B, 12M12B14B, 12B12M (3a) 및 12B12M_C)의 경우, 1일과 7일, 그리고 8일과 28일 동안 MMRV 접종 이후에 발진, 발열과 발진의 연합, 발진으로 인한 진료, 선 부종, 선 부종으로 인한 진료, 발열 [액와 체온 ≥38 °C], 의학적 치료를 요하는 발열 및 해열제 사용의 발생률이 시험 그룹별로 요약되었다.

• 결과

(면역원성)

(1) MMRV와 동시 접종 (그룹 12B12M (1a))하거나 MMRV 접종 없이 (그룹 12B13M (1b)) 투여된 rMenB+OMV NZ 추가접종(생후 12개월) 후 1개월 시점에 100%, 100% 및 94%-97%의 시험대상자가 수막염균 혈청군 B의 대조 균주 H44/76, 5/99 및 NZ98/254 각각에 대해 SBA 역가≥1:5에 이르렀다. 양측 95% CI의 하한≥75%인 충분한 면역반응을 결정하는 일차 기준은 3가지 대조 균주 모두에 대해 달성되었다. 추가접종 후 1개월 시점 (13개월 시점)의 SBA 역가 증가는 MMRV를 동시에 접종 (그룹 12B12M (1a))하거나 접종하지 않은 (그룹 12B13M (1b)) 시험대상자에서 비슷했다 (균주 44/76에 대해 GMR 13 및 11; 균주 5/99에 대해 GMR 18; 균주 NZ98/254에 대해 GMR 19 및 15)

(2) 동시 투여 MMRV 단독에서 수두의 경우 1.25 gpELISA units/ML의 결정 수준 (항체 양전,

seroconversion)에 대해서는 비열등성이 입증되었으나 보다 높은 결정 수준인 ≥5 gpELISA units/ML (항체 방어)에 대해서는 비열등성이 입증될 수 없었다.

(3) 임상시험 V72P13에서 생후 2, 4 및 6개월에 정규 영아용 백신들 (인판릭스 헥사 및 프리베나)와 동시에 rMenB+OMV NZ를 접종받은 시험대상자 (그룹 12B12M (1a), 12B13M (1b), Men246 (1a 및 1b 그룹을 통합))에서는 SBA GMTs와 SBA 역가≥1:5를 나타낸 시험대상자의 백분율로 측정하여 12개월 시점에 SBA 항체의 지속성이 균주 44/76-SL과 5/99에 대해 관찰된 반면, 균주 NZ98/254에 대해서는 SBA 역가가 임상시험 V72P13의 베이스라인 수준으로 되돌아갔지만 임상시험 V72P13에서 rMenB+OMV NZ 접종을 받지 않은 Routine246 그룹의 12개월 시점의 역가보다는 더 높았다.

(4) 2회 용량 따라잡기 일정 후 1개월 시점에, 3가지 대조 균주에 대한 SBA 역가는 생후 13개월과 15개월 (12M13B15B) 및 생후 12개월과 14개월 (12M12B14B)의 2회 용량 따라잡기 일정 모두에서 비슷했다 (각각의 2회 용량 따라잡기 일정에서, 균주 H44/76에 대해 GMT 271 및 248; 균주 5/99에 대해 GMT 599 및 627; 균주 NZ98/254에 대해 GMT 43 및 32). 강력한 SBA 반응은 SBA 역가≥1:5에 이른 높은 백분율의 시험대상자로 반영되었다 (각각의 2회 용량 따라잡기 일정에서 균주 H44/76에 대해 100%와 100%; 균주 5/99에 대해 100%와 100%; 균주 NZ98/254에 대해 100%와 96%).

(안전성)

(1) 대부분의 시험대상자 (94%-97%)이 rMenB+OMV NZ 접종 후 7일 이내에 명시된 국소 및/또는 전신반응을 경험하였다; 대부분의 국소 및 전신반응들은 접종 후 처음 3일 이내에 발생했다. 이러한 반응들은 일시적이었으며, 소수만이 관찰기간 제 7일을 지나서 지속되었다.

(2) 임상시험 제 1-7일에 평가되었을 때, rMenB+OMV NZ 접종 후에 명시된 국소 및 전신반응을 나타낸 시험대상자의 비율은 생후 12개월에 rMenB+OMV NZ 추가접종을 받은 시험대상자(그룹 12B12M과 12B13M에서 95%-97%)과 2회 용량 따라잡기 접종을 받은 시험대상자(그룹 12M13B15B와 12M12B14B에서 95%-97%) 간에 비슷했다. 가장 흔한 국소반응은 압통과 홍반이었고, 가장 흔한 전신반응은 과민성이었다.

(3) 임상시험 제 1-7일에 평가되었을 때, MMRV 접종 후에 명시된 국소 및/또는 전신반응을 경험한 시험대상자의 비율은 MMRV가 단독으로 투여된 경우 (81%)와 비교할 때 MMRV가 rMenB+OMV NZ와 동시에 투여된 경우 (91-95%)에 더 높았다. 모든 접종 그룹들에 걸쳐, MMRV 접종 후의 대부분의 반응들은 사실상 전신에 영향을 주는 것이었다

(4) 임상시험 제 8-28일에 평가되었을 때, MMRV 접종 후에 명시된 반응을 나타낸 시험대상자의 백분율은 모든 접종 그룹들에 걸쳐 47%-59%였는데, rMenB+OMV NZ와 MMRV의 동시 접종에 따라 반응원성 (reactogenicity)이 더 높지는 않았다.

(5) 임상시험 제 1-4일에 평가되었을 때, 발열은 주로 rMenB+OMV NZ 접종에 기인했고, 임상시험 제 5-28일에 평가되었을 때는 발열이 주로 MMRV 접종에 기인했다. rMenB+OMV NZ가 MMRV와 동시에 투여되었을 때, 발열률은 두 가지 접종의 합산 효과 (sum effect) 즉, 접종 후 5-28일 기간 동안뿐만 아니라 1-4일 기간 동안에 보고된 발열에 이르는 경향을 나타냈다. rMenB+OMV NZ와 관련된 발열은 제한된 기간동안 지속되어, 대부분 2일 이내에 해결되었다. 극소수 (0-1%)의 시험대상자가 발열≥40° C를 나타냈다. 대부분의 발열은 강도에 있어 내내 경도~중등도였다.

5. (영아 및 소아 대상) V72_28

수막구균 B형 유전자재조합 백신을 건강한 영아에게 상이한 예방접종 일정에 따라 단독으로 접종하고 2~10세의 건강한 소아에게 접종했을 때의 안전성, 내약성, 면역원성을 평가한 제3B상 공개형 다기관

- **목적**

(면역원성 1차 목적)

- 건강한 영아에게 rMenB+OMV NZ 백신을 생후 3½개월 및 5개월, 또는 생후 6개월 및 8개월에 2회 기초접종 시리즈로 투여했을 때의 충분한 면역반응 여부를 MenB 지표균주인 H44/76, 5/99, NZ98/254에 대해 유도된 혈청 살균활성 (SBA) 역가 ≥4를 나타낸 시험대상자의 백분율로 측정하여 입증한다.

(면역원성 2차 주요 목적)

- 건강한 영아에게 rMenB+OMV NZ 백신을 생후 2½개월, 3½개월, 5개월에 3회 기초접종 시리즈로 투여했을 때의 충분한 면역반응 여부를 rMenB+OMV NZ의 세번째 접종 1개월 후 MenB 지표균주인 H44/76, 5/99, NZ98/254에 대해 유도된 hSBA 역가 ≥4를 나타낸 시험대상자의 백분율로 측정하여 입증한다.
- 2~10세의 건강한 소아에게 rMenB+OMV NZ 백신을 2회 기초접종 시리즈로 투여했을 때의 (0, 2개월 일정) 충분한 면역반응 여부를 rMenB+OMV NZ의 두 번째 접종 1개월 후 MenB 지표균주인 H44/76, 5/99, NZ98/254에 대해 유도된 hSBA 역가 ≥4를 나타낸 시험대상자의 백분율로 측정하여 입증한다.

(안전성)

- 건강한 영아에게 4회 용법 (2½, 3½, 5, 11개월) 또는 3회 용법 (3½, 5, 11개월 또는 6, 8, 11개월)으로 접종했을 때의 안전성과 내약성을 평가한다.
- 2~10세의 건강한 소아에게 2회 용법 (0, 2개월 일정)으로 접종했을 때의 안전성과 내약성을 평가한다.

- 시험기관 : 브라질, 페루, 헝가리, 스페인 총 4개국, 26개 실시기관
- 시험대상자수 : 최대 1150명을 등록하고 I~III군은 각 250명, IV군은 400명(탈락률 20% 예측)
- 주요 선정기준 및 임상 설계
  - 건강한 영아 및 소아를 대상으로 한 제3b상 공개형 다기관 시험으로 시험대상자 약 1150명이 공개방식으로 등록정되었다.(선정기준 i) 생후 2½개월 (제I군); ii) 생후 3½개월 (제II군); iii) 생후 6개월 (제III군); iv) 2~10세 (제IV군)의 건강한 시험대상자 등)
  - 제I군: 생후 약 2½개월인 시험대상자 약 250명이 하위군인 제Ia군과 제Ib군으로 각각 125명씩 제I군에 등록되었다.
  - 제II군: 생후 약 3½개월인 시험대상자 약 250명이 하위군인 제IIa군과 제IIb군으로 각각 125명씩 제II군에 등록되었다.
  - 제III군: 생후 약 6개월인 시험대상자 약 250명이 하위군인 제IIIa군과 제IIIb군으로 각각 125명씩 제III군에 등록되었다.
  - 제IV군: 2~10세의 시험대상자 400명이 2~5세 시험대상자 100명은 제IVa군으로, 6~10세 시험대상자 300명은 제IVb군으로 제IV군에 등록되었다.

- 시험대상자는 무작위배정을 하지 않고 군별 선정기준을 기반으로 백신접종군 중 한 곳에 배정되었으나, 제I, II, III군 시험대상자는 하위군 A 또는 하위군 B 중 한 곳으로 무작위 배정되었다.

그룹명 (대상자수)		2.5개월	3개월	3.5개월	4개월	5개월	6개월	8개월	9개월	11개월	12개월
I (250)	Ia(125)	채혈 접종	-	접종	-	접종	채혈	-		채혈 접종	채혈
	Ib(125)	접종	-	채혈 접종	-	접종	채혈	-		채혈 접종	채혈
II (250)	IIa(125)			채혈 접종	-	접종	채혈	-		채혈 접종	채혈
	IIb(125)			접종	-	채혈 접종	채혈	-		채혈 접종	채혈
III (250)	IIIa(125)						채혈 접종	접종	채혈	채혈 접종	채혈
	IIIb(125)						접종	채혈 접종	채혈	채혈 접종	채혈

그룹명 (대상자수)		0개월	2개월	3개월
IV (400)	IVa(100)	채혈 접종	접종	채혈
	IVb(300)	채혈 접종	접종	채혈

• 용법・용량

- 0.5 mL의 rMenB+OMV 백신을 각 접종 일정에 따라 투여(IM)받았다

주성분	0.5mL 용량 당 분량
수막염균(N.meningtidis) 961c 정제 항원	50 ug
수막염균 936-741 정제 항원	50 ug
수막염균 △G287-953 정제 항원	50 ug
수막염균 균주 NZ 98/254 유래 OMV	25 ug
기타성분	
수산화알루미늄	1.5 mg
NaCl	3.12 mg - 3.62 mg
히스티딘	10 mM
주사용수	0.5 mL 까지

• 평가변수

- 1차 면역원성 평가변수 :

(1) 1차 면역원성 척도는 rMenB+OMV NZ 두 번째 접종 1개월 후 제II(a+b)군과 제III(a+b)군에서 지표균주인 H44/76, 5/99, NZ98/254에 대해 각각의 혈청군 B에 대해 hSBA 역가 ≥4를 나타낸 시험대상자의 백분율이다.

(2) 제II(a+b)군과 제III(a+b)군에서 rMenB+OMV NZ의 충분한 면역반응은 2개군 중 적어도 1개군에서 지표균주인 H44/76, 5/99, NZ98/254에 대해 hSBA 역가 ≥4를 달성한

시험대상자 백분율에 대한 양측 97.5% 신뢰구간 (CI)의 하한이 ≥70%인 경우로 정의한다.

- 2차 면역원성 주요 평가변수

(1) 혈청군 B 지표균주 (H44/76, 5/99, NZ98/254, M10713) 각각에 대해 hSBA 역가 ≥4, ≥5, ≥8을 달성한 시험대상자의 백분율
(2) 혈청군 B 지표균주 (H44/76, 5/99, NZ98/254, M10713) 각각에 대해 hSBA 역가 ≥16을 달성한 시험대상자의 백분율
(3) 조건 전부, 3가지, 2가지 또는 1가지를 만족하는 hSBA 역가를 나타낸 시험대상자의 비율: 균주 5/99에 대해서는 hSBA 역가 ≥8, 균주 H44/76, NZ98/254, M10713에 대해서는 hSBA 역가 ≥16
(4) 군 당 및 혈청군 B 균주 (H44/76, 5/99, NZ98/254, M10713) 당 GMT
(5) 군당 287-953 항원에 대한 ELISA 기하평균농도 (GMC)

- 안전성 평가변수 :

(1) 명시된 국소 및 전신 AE : 백신 접종 후 7일 동안 발생한 국소 AE의 발생률을 최대 중증도와 시험군별로 요약하도록 하였다.
(2) 명시되지 않은 이상사례 : 백신 접종 후 7일 동안 발생한 모든 이상사례 수집하도록 하였다. SAE뿐 아니라 의료기관 방문을 요한/요하거나 시험에서의 조기 중도탈락을 초래한 AE는 모든 AE를 수집하도록 한 각 백신 접종 후 7일 간을 제외하고는 전체 시험기간에 걸쳐 수집하도록 하였다.

• 결과

(면역원성)

2회 또는 3회 기초접종 시리즈 후 추가접종을 한 시험대상자 (제I, II, III군)

기초접종 반응 :

(1) 제II, III군에서 2회 기초접종 시리즈 1개월 후의 충분한 면역반응을 입증하려는 1차 목적은 균주 H44/76, 5/99, NZ98/254에 대해 hSBA ≥4를 달성한 시험대상자의 백분율에 대한 양측 97.5% CI의 하한이 ≥70%이었으므로 달성되었다. 두 군 모두 에서 거의 모든 시험대상자가 이 시점에 hSBA 역가 ≥4를 달성하였다.
(2) 균주 M10713에 대해서는 기초접종 시리즈 1개월 후 hSBA 역가 ≥5가 제II군 시험대상자의 44%와 제III군 시험대상자의 73%에서 나타났고, 모든 균주에 대해, 베이스라인 GMT는 두 군에 걸쳐 낮았으나 기초접종 시리즈 1개월 후 증가를 나타내었다.
(3) 제I군에서도 3회 기초접종 시리즈 1개월 후 균주 44/76, 5/99, NZ98/254에 대해 hSBA 역가 ≥4를 달성한 시험대상자의 백분율에 대한 양측 97.5% CI의 하한이 ≥ 70%이었으므로 충분한 면역반응이 달성되었다. 거의 모든 시험대상자가 이 시점에 hSBA 역가 ≥4를 달성하였다.
(4) 균주 M10713에 대해서는 기초접종 시리즈 1개월 후 hSBA 역가 ≥5가 시험대상자의 55%에서 나타났고, 베이스라인 GMT는 모든 균주에 대해 낮았으며 기초접종 시리즈 1개월 후

증가를 나타내었다

(5) 생후 제11개월에 hSBA 역가 ≥4를 나타낸 시험대상자의 백분율은 3개군에 걸쳐 여전히 대부분의 시험대상자에서 나타났다.(H44/76: 86%~100%, 5/99: 93%~100%, NZ98/254: 41%~90%). 균주 M10713에 대해서는 시험대상자의 23%~42%가 hSBA 역가 ≥5를 나타내었다.

(6) 생후 11개월의 GMT는 모든 군에서 모든 균주에 대해 기초접종 시리즈 1개월 후 의 수치에 비해 감소하였다 (H44/76: 12~67, 5/99: 50~285, NZ98/254: 2.68~12, M10713: 1.98~3.62, 감소는 제III군에서만 나타남)

추가접종 반응 :

(1) 추가접종 후의 면역반응은 제I, II, III군에서 hSBA 역가 ≥4를 나타낸 시험대상자의 백분율에 대한 양측 95%의 하한이 균주 H44/76, 5/99, NZ98/254에 대해 ≥75%이었으므로 충분한 것으로 간주되었다. 시험대상자 다수가 이들 균주에 대해 hSBA 역가 ≥4를 나타내었다 (H44/76 및 5/99: 모두 100%, NZ98/254: 99%~100%).

(2) 추가접종 1개월 후, 3개군에 걸쳐 시험대상자의 83%~87%가 균주 M10713에 대해 hSBA 역가 ≥5를 나타내었다.

(3) 추가접종 1개월 후 GMT는 3개군 모두에서 모든 균주에 대해 증가하였다 (H44/76: 172~214, 5/99L 1725~2038, NZ98/254: 65~84, M10713: 16~22). 추가접종 전 수치로부터의 GMT 증가는 H44/76에 대해서는 32.4~18, 5/99에 대해서는 5.88~36, NZ98/254에 대해서는 6.94~28, M10713에 대해서는 5.27~11의 범위를 나타내었다.

백신 항원 287-953에 대한 면역반응 :

(1) 베이스라인 ELISA GMC는 3개군 간에 유사하였고(23~25), 2회 또는 3회 기초접종 시리즈 이후 증가하였다(3366~4932). 생후 11개월에는 3개군에서 값이 감소하였며 (305~1293), 추가접종 후에는 다시 증가하였다(5898~6062). 추가접종 전 값에 비해 추가접종 후 시점에는 GMC에서 4.54~19배의 증가가 나타났다.

2회 캐치업 시리즈(2세~5세 또는 6세~10세)를 접종한 시험대상자(제IV군)

2회 캐치업 시리즈 반응:

(1) 2회 캐치업 접종 일정 1개월 후의 면역반응은 균주 H44/76, 5/99, NZ98/254에 대해 hSBA 역가 ≥4를 달성한 시험대상자의 백분율에 대한 양측 95% CI의 하한이 ≥ 70%이었으므로 달성되었다. 균주 M10713에 있어서는 2회 백신접종 일정 후 시험 대상자 대부분(94%)이 hSBA ≥5를 나타내었다.

(2) 4종의 균주에 대한 hSBA GMT는 베이스라인에는 낮았고 (H44/76: 1.81, 5/99: 1.23, NZ98/254: 1.27, M10713: 8.06), 두 번째 캐치업 접종 1개월 후에는 모든 균주에 대해 증가하였다 (H44/76: 121, 5/99: 489, NZ98/254: 42, M10713: 35). 베이스라인값 관련 GMR은 균주 H44/76, 5/99, NZ98/254, M10713에 대해 각각 67, 397, 33, 4.35였다.

(안전성)

2회 또는 3회 기초접종 시리즈 후 추가접종을 한 시험대상자 (제I, II, III군)

(1) 명시된 AE는 모든 백신접종 후 제I, II, III군에 걸쳐 시험대상자 대부분에서 보고되었다.

명시된 국소 AE는 첫 번째 접종 후 71%~74%, 두 번째 접종 후 60%~70%, 세 번째 접종 후 61%~64%, 네 번째 접종 후 68%에서 발생하였다. 명시된 전신 AE는 첫 번째 접종 후 83%~91%, 두 번째 접종 후 74%~87%, 세 번째 접종 후 65%~72%, 네 번째 접종 후 73%에서 보고되었다.

(2) 제I, II, III군에 걸쳐 가장 흔하게 보고된 명시된 국소 AE는 압통이었다 (첫 번째: 46%~53%, 두 번째: 41%~53%, 세 번째: 43%~50%, 네 번째: 53%). 중증의 명시된 AE는 어느 백신접종 후에든 시험대상자의 최대 5%까지에서 보고되었다. 명시된 국소 AE 대부분은 제2일까지 해소되었다

(3) 제I, II, III군에 걸쳐 가장 흔하게 보고된 명시된 전신 AE는 비정상적 울음, 졸림, 과민성이었다. 대부분 중증도에 있어 경증~중등증이었고 제2일까지 해소되었다. 중증의 명시된 AE는 어느 백신접종 후에든 시험대상자의 ≤5%에서 나타났다. 발열은 첫 번째 접종 후 시험대상자의 50%~55%, 두 번째 접종 후 46%~53%, 세 번째 접종 후 36%~47%, 네 번째 접종 후 45%에서 보고되었고, 체온 ≥40℃은 시험대상자의 ≤1%에서 보고되었다. 대부분의 발열 증례는 제2일까지 해소되었다.

(4) 명시되지 않은 AE는 제I, II, III군에 걸쳐 시험대상자의 75%~79%에서 보고되었다. 가장 흔하게 보고된 명시되지 않은 AE의 기관계 대분류 (SOC)는 '감염 및 기생충 감염'이었고 (65%~67%), 가장 흔하게 나타난 대표 용어별 명시되지 않은 AE는 제I 군에서의 경화 (23%)와 제II, III군에서의 상기도감염 (각각 22%)이었다.

(5) 중대한 AE는 제I군의 15명, 제II군의 18명, 제III군의 19명에서 보고되었는데, 5명을 제외하고는 모두 시험이 종료되기 전에 해소되었다. 각 군에서 한 명의 시험대상자가 시험백신과 연관 가능성이 있다고 간주된 SAE를 경험하였다. 시험대상자 2명은 발열 (둘 다 ≤3일에 해소됨), 시험대상자 1명은 소아특발성관절염이다.

2회 캐치업 시리즈(2세~5세 또는 6세~10세)를 접종한 시험대상자(제IV군)

2세~5세 :

(1) 명시된 AE는 백신접종 후 시험대상자의 대부분에서 보고되었다 (첫 번째: 97%, 두 번째: 91%). 명시된 국소 및 전신 AE는 첫 번째 백신접종 후 각각 94% 및 56%에 서 보고되었고, 두 번째 백신접종 후에는 각각 88% 및 57%에서 보고되었다.

(2) 첫 번째 (91%) 및 두 번째 (88%) 접종 후 모두에서 가장 흔하게 보고된 명시된 국소 AE는 통증이었다. 중증의 국소 AE는 시험대상자의 6%까지에서 보고되었고 제5일까지 해소되었다. 첫 번째 접종 후 가장 흔하게 보고된 명시된 전신 AE는 과민성(31%)과 졸림(28%)이었고, 두 번째 접종 후에는 과민성(37%)과 관절통 (27%)이었다. 중증의 전신 AE는 어떤 백신접종 후에든 시험대상자의 최대 2%에서 발생하였다. 발열은 첫 번째 접종 후 시험대상자의 11%와 두 번째 접종 후 13%에서 보고되었으며, 최대 4일 이내에 해소되었다. 체온 ≥40℃를 보고한 시험대상자는 없었고 치료를 요한 시험대상자도 없었다

(3) 명시되지 않은 AE는 시험대상자의 56%에서 보고되었다. 가장 흔하게 발생한 AE SOC는 '감염 및 기생충감염'이었고, 대표 용어별 AE는 경화였다(7%). 경화는 가장 흔하게 보고된 연관 가능성이 있는 AE였으며, 7일간의 보고기간 이상으로 지속된 명시된 AE로 인한 것이었다.

6세~10세 :

(1) 하나 이상의 명시된 AE가 백신접종 후 시험대상자의 대부분에서 보고되었다 (첫번째: 94%, 두 번째: 90%). 명시된 국소 및 전신 AE는 첫 번째 백신접종 후 (93% 및 54%) 두 번째 접종 후 (88% 및 47%)에 비해 약간 더 높은 시험대상자 백분율로 보고되었다

(2) 첫 번째 (93%) 및 두 번째 (85%) 접종 후 모두에서 가장 흔하게 보고된 명시된 국소 AE는 통증이었다. 중증의 국소 AE는 시험대상자의 9%까지에서 보고되었고 제7 일까지 해소되었다. 첫 번째 (29%) 및 두 번째 (27%) 접종 후 가장 흔하게 보고된 명시된 전신 AE는 근육통이었다. 중증의 전신 AE는 어느 회차 백신접종 후에든 시험대상자의 최대 1%에서 발생하였다. 발열은 첫 번째 접종 후 시험대상자의 7%와 두 번째 접종 후 8%에서 보고되었으나, 최대 3일 이상 지속되지는 않았다.

(3) 명시되지 않은 AE는 시험대상자의 34%에서 보고되었다. 가장 흔하게 발생한 AE SOC는 '감염 및 기생충감염'이었다 (15%). 가장 빈번하게 보고된 대표 용어별 AE 는 발열 (4%)로, 7일 이내에 해소되기는 하였으나 치료를 요하였고 결과적으로는 명시되지 않은 AE로 보고된 명시된 AE에 의한 것이었다. 연관 가능성이 있거나 연관성이 상당히 확실한 AE는 시험대상자의 8%에서 보고되었고, 경화 (2%)가 가장 빈번하게 발생하였다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

- V72P5는 18~40세의 건강한 청소년 및 성인에게 rMenB+OMV NZ 또는 노르웨이 돌발 균주에서 유래한 OMV로 제형화한 rMenB (rMenB+OMV NW), 또는 OMV를 수반하지 않은 rMenB (rMenB)를 0, 1, 2개월에 3회 접종했을 때의 안전성과 면역원성을 평가한 제1상 시험이었다. 세 가지 제형 모두 면역원성을 나타내었다.
- V72P4 는 위험군 성인 (다양한 수막구균 균주 – B뿐 아니라 ACWY – 에 노출된 실험실 작업자)과 18~50세의 청소년 및 성인에게 rMenB+OMV NZ를 0, 2, 6개월에 3회 접종했을 때의 안전성과 면역원성을 평가한 제2상 시험이었다. rMenB+OMV 백신은 3회 매번 접종한 후 hSBA 역가 ≥1:4을 달성한 시험대상자 백분율, BCA 역가 ≥1:8을 달성한 시험대상자 백분율, 세 가지 MenB 균주 (균주 44/76-SL, 균주 5/99, 균주 NZ98/254)에 대해 BCA GMT에서 4배 이상의 증가를 달성한 시험대상자 백분율 면에서 양호한 면역반응을 나타내었다.
- V72_29는 18~24세의 청소년 및 젊은 성인에서 단회투여한 MenACWY 접합백신의 2회 접종이 N. meningitidis의 인두 운반(pharyngeal carriage)에 미치는 효과를 평가한 제3상 시험이었다. 모든 시험대상자는 1개월 간격으로 rMenB+OMV NZ를 2회 접종하거나, MenACWY(멘비오 (Menveo)) 1회 접종 후 위약을 접종하거나, 대조백신 (일본뇌염 (JE) 백신- 익시아로 (Ixiaro))을 2회 접종하였다. 이 시험에는 rMenB+OMV NZ의 2회 기초접종 일정에 대한 항체반응과 2회 기초접종 일정 11개월 후의 항체 지속성을 평가하기 위한 면역원성 하위군이 포함되었다. MenACWY (멘비오)에 대한 반응도 측정하였다. 그 결과 백신접종 1개월 후 rMenB+OMV 접종이 B군의 병독성 ST의 보균에 미치는 영향과 MenACWY 접종이 혈청군 A, C, W 또는 Y의 보균에 미치는 영향을 조사하는 것이었다. 시험에서는 백신접종 1개월 후 보균율에 있어 수막구균 백신을 접종한 군과 비-수막구균 대조군 간에 유의한 차이가 나타나지 않았다.
- V72_41은 11~17의 소아 및 청소년에게 두 곳의 다른 제조소에서 제조된 두 가지 상이한

OMV 로트(lots)로 제형화한 rMenB+OMV NZ를 1개월 간격으로 접종한 2회 일정의 안전성과 면역원성을 평가한 제3상 시험이었다. 그 결과 세 가지 MenB 참고 균주와 287-953 백신 항원에 대해 두 번째 접종 1개월 후 rMenB+OMV NZ 로트 1_Rosia 대 rMenB+OMV NZ 로트 2_Siena의 동등성을 입증하는 1차 목적이 충족되었다.

- V72_75는 과거에 모시험인 V72_41 및 V72P10에 참가한 15~24세의 청소년 및 젊은 성인에서 2회 기초접종 일정 4~7.5년 후의 살균활성의 지속성과 세 번째 (추가) 접종에 대한 반응을 백신접종 경험이 없는 동일 연령의 건강한 대조군에게 2개월 간격으로 2회 투여한 경우와 비교 평가한 제3b상 연장시험이었다. 그 결과는 기초 2회 접종 완료 약 4 또는 7.5년 후 항체 수준이 4가지 모든 B형 수막구균 지표 균주에 대해 전반적으로 감소하는 것으로 나타났다. 그럼에도 불구하고, GMTs와 hSBA 역가가 4 이상인 시험대상자의 백분율은 백신 접종 이력이 없는 시험대상자에서의 베이스라인 항체가에 비해 더 높았다.
- V72P6은 영아에서 rMenB+OMV NZ를 평가한 첫 번째 시험으로, rMenB+OMV NZ (또는 rMenB)를 생후 2, 4, 6개월에 3회 접종한 다음 생후 12개월에 네 번째 접종하거나 rMenB+OMV NZ (또는 rMenB)를 생후 12개월에 단회 접종했을 때의 안전성과 면역원성을 평가한 제2상 시험이었다. 모든 시험대상자는 영국의 권장 정기 영아 백신 (DTaP-IPV/Hib (페디아셀 (Pediacel))과 PCV7 (프리베나 (Prevenar))를 병용 접종하였다. 그 결과 생후 2, 4, 6개월에 3회 접종 후 영아에서 살균 항체를 효과적으로 유도할 수 있음을 보였으며 생후 12개월에 추가접종 시 더 상승되었다. 이의 연장시험인 V72P6E1에서는 모시험에서 접종된 동일한 rMenB+OMV NZ 백신 또는 rMenB 백신을 마지막 접종하고 (지속 (follow-on) 시험대상자) 28개월 및 48개월 후 안전성, 항체 지속성, 추가접종 반응을 백신접종 경험이 없는 유사한 연령 (즉, 생후 40개월 및 60개월)의 소아에게 2개월 간격으로 2회 투여한 경우와 비교하여 평가하였다. 40개월 및 60개월 백신이 접종되지 않은 대조군에서보다 접종군에서 일부 균주에서 hSBA 역가가 더 높게 나타났다.
- V72P9는 상위연령 영아에게 rMenB+OMV NZ (또는 rMenB)를 생후 6~8개월 또는 8~10개월에 접종하고 생후 12개월에 세 번째 접종했을 때의 안전성과 면역원성을 평가한 제2상 시험이었다. 모든 시험대상자에서 2차 및 3차 접종 후 균주 44/76-SL 및 5/99에 대해 살균 역가 ≥1:4가 관찰되었고 NZ98/254 균주에 대해, rMenB+OMV군의 21명 (95%) ~ 23 명(96%)에서 각각 2차 및 3차 접종 후 살균 역가 ≥1:4에 도달했다. 이의 연장시험인 V72P9E1에서는 모시험에서 접종된 동일한 rMenB+OMV NZ 백신 또는 rMenB 백신을 마지막 접종하고 (지속 (follow-on) 시험대상자) 28개월 및 48개월 후 안전성, 항체 지속성, 추가접종 반응을 백신접종 경험이 없는 유사한 연령 (즉, 생후 40개월 및 60개월)의 소아에게 2개월 간격으로 2회 투여한 경우와 비교하여 평가하였다. hSBA 역가는 생후 40개월에 1차 접종 후 항체 역가에 비해 1회 추가 접종 후 두 군 모두에서 (4rMenB 및 4rMenB+OMV NZ) 상승했다. 생후 40개월에 1차 접종 후 반응에 비해 4rMenB+OMV NZ군에서 4가지 모든 균주에 대해 그리고 4rMenB 백신군에서 균주 H44/76 및 5/99에 대해 더 높은 살균항체 역가가 입증되었다.
- V72P12는 영아에서 i) rMenB+OMV를 생후 2, 3, 4개월 또는 2, 4, 6개월에 3회 접종했을 때의 면역반응의 충분성을 평가하고, ii) 상이한 백신접종 일정 (정기 영아 백신접종과 함께 rMenB+OMV를 생후 2, 3, 4개월 또는 2, 4, 6개월에 3회 접종; rMenB+OMV NZ를 2,

4, 6개월 일정에 따라 3회 별도로 접종하고, 정기 영아 백신은 시간차를 두고 생후 3, 5, 7개월에 3회 접종; 정기 영아 백신을 생후 2, 3, 4개월에 3회 접종)을 비교하며, iii) 영아에서 생후 2, 3, 4개월에 실시한 정기 백신접종과의 비간섭을 평가한 제2b상 시험이었다. 3회의 rMenB+OMV NZ는 i) 생후 2, 4, 6개월 또는 ii) 생후 2, 3, 4개월에 정기 영아 백신접종 (DTPa-HBV-IPV+Hib (인판릭스 헥사 (Infanrix Hexa)) 및 PCV7 (프리베나))을 수반하거나 수반하지 않고 접종하였다. 그 결과 병용백신에 의한 간섭은 관찰되지 않았으나 일부 병용백신 항원에서 비열등성이 확립되지 않았다. 이의 연장시험인 V72P12E1에서는 i) 과거 V72P12에서 영아로서 백신을 접종한 유아/소아 (지속 (follow-on) 시험대상자)에서 (마지막 접종 12~14개월, 18~20개월, 24~26개월 후 rMenB+OMV NZ를 사용한) 추가접종 반응의 안전성, 항체 지속성, 충분성을 백신접종 경험이 없는 유사한 연령의 유아/소아에게 각각 생후 12, 18 또는 24개월부터 2개월 간격으로 2회 투여한 경우와 비교하여 평가하였다. 그 결과 항체 반응은 4차 접종 1개월 후 세가지 serogroup B 기준 균주 각각에 대해 SBA 역가 ≥ 5인 시험대상자 백분율이 충분한 면역반응을 보였으며, 12, 18 또는 24 개월에 초회감작되지 않은 시험대상자에서 2회 catch-up 접종 후 SBA 역가는 모든 그룹에서 상승했고, 이는 어느 시점에 접종되었는지에 상관없이 2회 접종 스케쥴에 대한 항체 반응을 보였다. 추가 연장시험인 제3상 시험V72P12E2에서는 (한 백신접종 하위군에서의) V72P12E1의 마지막 접종 2~3년 후 수행한 추가접종의 안전성, 항체 지속성, 접종에 대한 반응을 평가하였다. 반응은 백신접종 경험이 없는 유사한 연령 (즉, 등록 당시 4세)의 소아에게 2개월 간격으로 2회 투여하여 비교하였다. 그 결과 균주 H44/76, 5/99 및 NZ98/254에 대해 항체 지속성은 생후 12, 18 또는 24개월에 rMenB+OMV NZ 4차 접종한 B+R246 (12/18/24_48), B246 (12/18/24_48) 및 B+R234 (12/18/24_48)군에서 유사했으며 백신 naive군 B48_50의 시험대상자에서의 베이스라인 수치에 비해 이들 군에서 더 높았다.

- V72P13E2에서는 과거에 시험 V72P13에서 영아로서나 시험 V72P13E1에서 유아로서 백신접종을 한 생후 24~27개월의 소아에서 마지막 접종 12개월 후의 안전성과 항체 지속성을 백신접종 경험이 없는 유사한 연령 (즉, 생후 24개월)의 소아에게 2개월 간격으로 2회 투여하여 비교하여 평가하였다. 베이스라인에서 백신접종 경험이 없는 유사한 연령의 시험대상자와 비교했을 때 유의하게 높은 시험대상자 백분율이 균주 H44/76-SL (59%), 균주 5/99 (96%), 균주 NZ98/254(17%)에 대해 hSBA ≥1:5을 나타내었다
- V72P16은 영아에게 생후 2, 3, 4개월에 3회 접종한 다음 생후 12개월에 네 번째 접종 (추가접종)했을 때의 안전성과 면역원성을 평가한 제2상 용량범위 및 제형 결정 시험이었다. 이 시험에서는 예방적 해열제 요법을 수반하거나 수반하지 않았을 때 정기 영아 백신과 병용접종한 rMenB+OMV NZ의 반응도 평가하였다. 7종의 상이한 rMenB+OMV NZ 또는 rMenB (OMV 미함유) 또는 MenC (멘주게이트) 백신 제형을 평가하였다. 정기 영아 백신인 DTPa-HBV-IPV+Hib (인판릭스 헥사)와 PCV7 (프리베나)는 병용접종하였다. 그 결과, 3회 접종 1개월 후, rMenB + OMV 또는 rMenB 단독 백신 서로다른 제제 7가지를 접종한 시험대상자의 99-10%가 기준 균주 44/76-SL 및 5/99에 대해 hSBA ≥ 1:5인 시험대상자의 백분율 면에서 충분한 면역 반응에 도달했다.
- V72_28E1에서는 모시험인 V72_28에서 영아/소아로서의 마지막 접종 24~36개월 후 안전

성, 항체 지속성, 추가접종 반응을 백신접종 경험이 없는 유사한 연령의 소아 및 어린이에게 1개월 간격으로 2회 투여한 경우와 비교하여 평가하였다. V72_28에서의 백신접종 일정 완료 24~36개월 후 항체 수치가 모든 우혹 백신군에 걸쳐 모든 균주에 대해 감소된 것으로 나타났으나, GMT와 hSBA 역가 ≥4 또는 ≥5로 나타낸 시험대상자의 백분율은 모든 백신군에서의 후속 시험대상자에서 백신접종 미경험 시험대상자에서의 베이스라인 항체 수치에 비해 대체로 높았다.

- V72_56은 생후 3개월인 영아(생후 3, 5, 7, 13개월 접종)에게 rMenB+OMV NZ를 MenACWY 백신 (멘비오)와 병용접종했을 때의 안전성과 면역원성을 단독투여한 경우와 비교하여 평가한 제3b상 시험이었다. 1차 목적은 rMenB와 MenACWY을 병용 접종했을 때 네 번째 접종 1개월 후 단독으로 (rMenB 또는 MenACWY) 접종한 경우에 비해 열등하지 않음을 평가하는 것이었다. 네 번째 접종 1개월 후 모든 혈청군 B 지표균주와 모든 혈청형 A, C, W-135, Y에 있어 군간 GMT 비율 (rMenB+ACWY 대 rMenB, rMenB+ACWY 대 MenACWY)에 대한 양측 95% CI의 하한이 >0.5으로 1차 목적은 충족되었다.
- V72_62는 2~17세의 면역손상 시험대상자, 즉 1차성 또는 2차성 보체결핍이나 무비증 또는 비장기능장애(splenic dysfunction)로 인해 수막구균질환 위험이 증가된 시험대상자에게 2개월 간격으로 투여한 2회 기초접종 일정의 안전성과 면역원성을 건강한 연령대의 소아와 비교하여 평가한 제3상 시험이었다. 2회 접종 1개월 후 3개군(보체결핍 환자, 기능적 또는 해부학적 무비장 환자, 건강한 자) 모두에서 면역반응을 확인할 수 있었다.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

청소년 및 성인에서의 면역원성(만11세 이상)

- 만 11세~17세의 시험대상자에서 실시한 V72P10와 청소년 및 성인에서 실시한 V72P4 및 V72P5 (각각 만 18~50세 및 만 18~40세)의 세 건의 시험 자료를 근거로 한다. 이 시험들을 통해 청소년 및 성인 대상 시험에서 hSBA 역가 ≥4를 나타낸 시험대상자의 백분율로 측정된 면역원성 결과는 이 연령군에서의 2회 일정을 뒷받침한다.
- 시험 V72P10에서 1회 시리즈 (제0개월 또는 제6개월에 1회), 2회 시리즈 (0, 1개월, 0, 2개월, 0, 6개월), 3회 시리즈 (0, 1, 2개월, 0, 1, 6개월, 0, 2, 6개월)을 평가한 결과, 3종의 모든 지표균주 (H44/76, 5/99, NZ98/254)에 대해 투여 간 시간 간격 (즉, 1, 2 또는 6개월 간격)

에 관계없이 2회 접종일정 후 높은 면역반응을 나타내었다. 백신을 1회 접종한 시험대상자에서의 반응은 2회 또는 3회 접종한 시험대상자에 비해 상대적으로 낮았으며, 세 번째 접종은 hSBA 역가 ≥4인 시험대상자의 백분율 면에서 2회 접종 시리즈에 비해 부가적인 유익성을 가져오지 않는 것으로 판단된다. 시험 V72P10E1에서는 2회 기초접종 시리즈 완료 18~23개월 후에 4종의 지표균주 모두에서 항체 수치의 감소가 있었으나, hSBA GMT는 여전히 대체로 시험 V72P10에서의 백신접종 전에 비해 높은 상태를 유지하였고 중요한 점으로는 비슷한 연령의 백신접종 경험이 없은 시험대상자에서 관찰된 것 보다 높았다.

- 성인에서 2회 접종 일정 시 나타난 높은 면역반응은 시험 V72_29에서 18~24세의 시험대상자에서 관찰된 결과에 의해 확인되었고, 시험 V72_75에서의 백신 접종경험이 없는 15~24세 시험대상자에서의 반응으로 청소년 및 성인 시험에서 관찰된 결과가 확인되었다
- 시험 V72P4 및 V72P5에서는, 청소년 및 성인에게 rMenB+OMV NZ를 2회 접종 일정으로 투여했을 때 일정에 관계없이 (시험 V72P5와 V72P4에서 각각 0, 1개월 또는 0, 2개월 간격) 시험대상자 대부분이 시험한 지표균주에 대해 방어 역가 (hSBA ≥4)에 도달하였다.
- 전체적으로, 청소년 및 성인 시험에서 얻은 면역원성 결과는, 11세 이상의 시험대상자에서 1개월 이상의 간격으로 접종한 rMenB+OMV NZ의 2회 기초접종 시리즈에서 높은 면역원성을 나타내었다.

소아에서의 면역원성(만2세~10세)

- 만 2~10세 소아의 면역원성 결과는 시험 V72_28를 통해 주로 확인할 수 있다. 만 2~5세 소아에서 실시한 시험 V72_28에서는, 2회 기초접종 시리즈 완료 1개월 후 hSBA 역가 ≥4를 나타낸 시험대상자의 백분율이 지표균주 (H44/76, 5/99, NZ98/254, M10713)에 따라 92%~100%의 범위를 나타내었다. 유사한 백분율 (96%~100%)이 만 6~10세 소아에서도 관찰되었다
- 전반적으로 시험 V72_28과 다른 시험에 걸쳐 2~5세 및 6~10세인 시험대상자 모두에서 hSBA 역가 ≥4를 나타낸 시험대상자의 백분율과 hSBA GMT는 2회의 기초접종 시리즈 완료 1개월 후 증가되었다.
- 청소년 및 성인 모집단에서 보인 바와 같이, 2회 기초접종 시리즈를 완료한 후 시간에 지남에 따라 세균항체 역가의 감소가 관찰되었기는 하나 (hSBA 역가 ≥4를 달성한 시험대상자의 백분율이 4~7세 소아에서는 21%~74%, 8~12세 소아에서는 47%~86%의 범위를 나타냄) 항체 수치는 동일한 시험에 등록된 비슷한 연령의 백신접종 경험이 없는 시험대상자에서 관찰된 것 보다 높은 상태로 유지되었다.

생후 12개월 ~생후 23개월 영아에서의 면역원성

- 생후 12개월~ 23개월에 2회 기초접종 시리즈에 대해서는 V72P12E1 (2회 rMenB+OMV NZ를 생후 12개월 및 14개월 또는 생후 18개월 및 20개월에 접종) 및 V72P13E1 (2회 rMenB+OMV NZ를 생후 12개월(MMRV와 병용) 및 생후 14개월에 접종, 또는 생후 13개월 및 15개월에 접종하고 따로 MMRV(생후 12개월) 접종)의 자료를 주로 근거로 한다
- 전체적으로, hSBA 역가 ≥5 를 나타낸 시험대상자의 백분율과 GMT로 측정한 바로 면역반응은 각 지표균주 (H44/76, 5/99, NZ98/254, M10713)에 대해 백신접종을 시작한 연령

과는 무관하게 시험에 걸쳐 유사하였다.

- 2회의 기초접종 시리즈 완료 후 시간이 지남에 따라 살균항체 역가의 감소가 관찰되었고 V72P12E2에서 12개월 후 추가접종을 했을 때 모든 지표균주에 대한 반응이 회복될 수 있었다.

생후 6개월 ~생후 11개월 영아에서의 면역원성

- 생후 6개월 또는 6~8개월부터 2회 기초접종 시리즈 투여했을 때의 면역반응은 각각 시험 V72_28 (제 III군)과 V72P9에서 조사하였다. 시험 V72_28에서는, 2회 기초접종 시리즈 1개월 후 2종의 시험 지표균주 (H44/76, 5/992)에 대해 hSBA 역가 ≥5를 달성하였고, 98%가 NZ98/254에 대해 달성하였으며, 시험대상자의 73%가 M10713에 대해 달성하였다. hSBA GMT에 대해서도 높은 반응이 관찰되었다. 표본 수가 작기는 하였으나, 시험 V72P9에서도 유사한 면역원성 반응이 관찰되었다.
- 추가접종 1개월 후에는, H44/76, 5/99, NZ98/254 균주에 대해 hSBA 역가 ≥4를 나타낸 시험대상자의 백분율에 대한 양측 95% CI의 LL이 ≥75% 으로 충분한 양의 면역반응이 달성되었다. 모든 시험대상자 (100%)가 H44/76, 5/99, NZ98/254 균주에 대해 hSBA 역가 ≥ 4를 달성하였고 시험대상자의 83%가 M10713 균주에 대해 hSBA 역가 ≥5를 달성하였다

생후 2개월 ~생후 5개월 영아에서의 면역원성

- 생후 2, 4, 6개월 일정으로 접종한 임상시험 결과, 3회 기초접종 시리즈 1개월 후 hSBA 역가 ≥5를 나타낸 시험대상자의 백분율은 균주 H44/76에 대해서는 100%이었고 5/99 지표균주에 대해서는 99%~100%, NZ98/254 지표균주에 대해서는 79%~87%의 범위를 나타내었다. 시험 V72P13에서만 검사한 M10713에 대해서는 시험대상자의 84%가 hSBA 역가 ≥5를 나타내었다. 2, 3, 4 일정으로 접종한 시험 V72P12 및 V72P16에서도 유사한 면역반응이 관찰되었다
- 영아에서는 rMenB+OMV NZ 백신접종 후 시간 간격에 관계없이 항체 수치가 대체로 시간이 지남에 따라 감소한다. 마지막 접종 최소한 6개월 후 rMenB+OMV NZ 추가접종을 했을 때는 비슷한 연령의 백신접종 경험이 없는 시험대상자에서의 첫 번째 rMenB+OMV NZ 접종에 대한 반응에 비해 hSBA 역가가 더 높으면서 완건한 반응을 회복할 수 있었다
- 시험 V72_28에서는, 생후 3.5, 5개월에 2회 기초접종 시리즈로 투여했을 때 hSBA 역가 ≥4를 달성한 시험대상자의 백분율에 대한 양측 97.5% CI의 LL이 H44/76, 5/99, NZ98/254 균주에 대해 ≥70%이었으므로 충분한 면역반응이 달성되었다. 기술적으로 평가된 균주인 M10713에 대해 hSBA 역가 ≥5를 달성한 시험대상자의 백분율은 44%이었다. 2회 시리즈를 접종한 시험대상자에서는 기초접종 시리즈의 마지막 접종 1개월과 비교하여 항체 수치에서 감소가 있었다 (모듈 2.7.3의 표 74). 그러나, rMenB+OMV NZ 추가접종으로 4종의 모든 균주에 있어 높은 역가에 대한 반응이 회복될 수 있었다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 생후 2개월 영아 ~ 성인을 대상으로 실시한 21건(백신 접종이 없는 V72P10E1은 제외)의

안전성 자료를 제출함. 이 중 17건의 핵심 시험에서 생성된 안전성 자료에 주로 초점을 두고 있음

청소년 및 성인에서의 이상사례(만11세 이상)

- 청소년 및 성인 모집단에서의 rMenB+OMV NZ 백신 안전성 프로파일의 특성규명은 4건의 시험 자료를 근거로 한다.(11~17세 시험대상자에서 실시한 V72P10, 성인에서 실시한 V72P4, V72P5, V72_29 (각각 18~50세, 18~40세, 18~24세)).
- 소아 및 청소년 대상 시험인 V72P10의 자료에서는 rMenB+OMV NZ의 안전성 프로파일이 투여일정에 관계없이(즉, 1회 접종, 2회를 1개월이나 2개월 간격으로 접종, 또는 3회를 1개월 간격으로 접종) 군에 걸쳐 유사한 것으로 나타났다. 일정과 무관하게 두 번째 또는 세 번째 접종에 대한 이상사례는 첫 번째에 대한 것보다 낮았다.
- 전체적으로, 11세 이상의 시험대상자에서 어느 회차의 rMenB+OMV NZ 후에든 가장 흔하게 보고된 명시된 국소 AE는 통증이었고 그 다음으로는 청소년에서의 홍반과 성인에서의 경화였다. 어느 회차의 rMenB+OMV NZ 후에든 가장 흔하게 보고된 명시된 전신 AE는 권태, 근육통, 두통이었다.
- 주사부위 통증, 주사부위 홍반, 주사부위 경화, 주사부위 부기, 권태, 근육통, 두통, 오심, 관절통이 시험대상자의 10% 이상에서 보고되었다. 발열은 시험 V72P10에서 rMenB+OMV NZ군과 위약군에서 비슷하게 보고되었고 (백신접종에 걸쳐 각각 3~5% 및 2~4%) 청소년 및 성인 모두에 있어 비율은 낮으면서 유사하였다. 대부분의 국소 및 전신 AE는 중증도 면에서 경증이거나 중등증이었고 일과성이었다 (즉, 7일간의 보고기간 이내에 해소됨).
- 각 백신접종 후 당월에 적어도 연관 가능성이 있는 AE로 평가된 명시되지 않은 AE의 비율은 위약군 (12%)에서 rMenB+OMV NZ 접종군 (13%~18%)에 비해 대체로 낮았다. 가장 흔하게 보고된, 연관 가능성이 있거나 상당히 확실한 명시되지 않은 AE는 청소년과 성인 모두에서 7일간의 관찰기간 이상 진행된 국소 또는 전신 AE로, 주사부위 통증, 두통, 부기, 주사부위 경화였다

소아에서의 이상사례(만2세~10세 이상)

- 만2~5세의 시험대상자와 6~10세의 시험대상자 모두에서 주사부위 통증/압통 및 홍반이 가장 빈번하게 보고된 명시된 국소 AE였다. 어떤 백신접종 후에든 가장 흔하게 보고된 명시된 전신 AE는 2~5세에서는 과민성, 졸림, 식습관 변화이고 6~10세에서는 근육통, 권태, 두통이었다. 연령이 증가됨에 따라 발열 (체온 ≥38°C인 경우로 정의됨) 비율은 감소되는 경향이 있었다. 2~5세 연령군에서는 2회의 백신접종에 걸쳐 발열이 시험대상자의 8%~31%에서 보고되었고, 체온 ≥40°C인 경우는 드물었다. 그러나, 치료를 요하는 발열도 낮은 빈도로 발생하였다 (시험대상자의 0%~2%). 만6~10세 연령군에서는 2회의 백신접종에 걸쳐 발열이 시험대상자의 7%~8%에서 보고되었고, 체온 ≥40°C인 경우는 한 명의 시험대상자에서 보고되었다. 치료를 요하는 발열은 낮은 빈도로 발생하였다 (시험대상자의 0%~2%). 시험에 걸쳐 안전성 프로파일은 2회 시리즈의 첫 번째 및 두 번째 백신접종 후 유사하였다. 대다수 명시된 AE 대부분은 경증이거나 중등증이었고 일과성이었다 (즉, 즉, 7일간의 보고기간 이내에 해소됨).

- 가장 흔하게 보고된, 연관 가능성이 있거나 상당히 확실한 명시되지 않은 AE는 2~5세와 6~10세 모두에서 7일간의 관찰기간 이상 진행된 국소 또는 전신 AE로, 주사부위 통증, 두통, 부기, 주사부위 경화였다.

생후 12개월 ~생후 23개월 영아에서의 이상사례

- 해당 영아에서는 압통과 홍반이 시험 및 2회 접종에 걸쳐, 그리고프리오릭스-테트라 병용 접종 수반 여부에 관계없이 rMenB+OMV NZ 주사부위에서 가장 빈번하게 보고된 명시된 국소 AE였고, 가장 흔하게 보고된 명시된 전신 AE는 과민성이었다..
- 명시된 국소 및 전신 AE의 대부분은 경증이거나 중등증이었고 일과성이었다. rMenB+OMV NZ를 단독 접종했을 때는 백신접종 7일 이내에 나타난 ≥38°C의 발열이 시험에 결쳐 시험대상자의 27%~46%에서 보고되었고, 연령이 증가함에 따라 비율이 더 낮은 경향을 보였다. 시험 V72P13E1에서는 MMRV 백신과 병용접종했을 때 rMenB+OMV NZ를 단독으로 접종했을 때 보다 더 높은 백분율의 시험대상자에서 발열이 보고되었다. 발열은 rMenB+OMV NZ 백신 단독 접종 후 1~4일 동안과 MMRV 백신 단독 접종 후 5~28일 동안 가장 많이 보고되었다. rMenB+OMV NZ를MMRV 백신과 병용접종했을 때도 유사한 프로파일이 관찰되었다

생후 6개월 ~생후 11개월 영아에서의 이상사례

- 첫 번째 및 두 번째 주사 후 가장 흔하게 나타난 명시된 AE는 홍반, 압통, 경화와 비정상적 울음, 과민성이었다. 발열은 시험 V72P9에서 시험대상자의 10%~11%에서 보고된 반면, 시험 V72_28에서는 시험대상자의 50%~53%이 발열을 보고하였으나 발열에 대한 치료는 시험대상자의 2%에서만 필요하였다. 명시된 AE의 대부분은 본질적으로 경증이거나 중등증이었고, 대부분 일과성으로 7일간의 관찰기간 이후까지 지속된 것은 거의 없었다.

생후 2개월 ~생후 5개월 영아에서의 이상사례

- 압통, 홍반 및 경화는 병용 정기 백신인 인판릭스 헥사 및 프리베나와 함께 rMenB+OMV NZ를 접종한 후 (즉, rMenB+OMV NZ + 정기백신군) 가장 흔하게 보고된 국소 AE였다. rMenB+OMV NZ를 병용 정기 백신과 함께 접종한 후 가장 흔하게 보고된 전신 AE는 과민성, 졸림, 식습관 변화, 비정상적 울음이었다. 전신 AE의 대부분은 경증 또는 중등증의 중증도였고 대부분 백신접종 첫 3일 이내에 발생하였으며 제7일에도 진행 중인 것은 거의 없었다.
- 발열 (즉, 체온 ≥38.0°C)은 rMenB+OMV NZ를 정기 백신과 함께 접종한 후에 정기 백신만 단독으로 접종하거나 정기 백신을 MenC 백신과 병용 접종한 후보다 높은 백분율의 영아에서 보고되고 보다 빈번하게 보고되었다. ≥40°C의 발열은 rMenB+OMV NZ + 정기백신군과 단독 정기백신군 모두에서 매 백신접종 후 시험대상자의 <1%~1%에서 보고되었고, MenC + 정기백신군에서는 백신접종 회차에 걸쳐 시험대상자의 0%~<1%에서 ≥ 40°C의 발열이 보고되었다. 발열이 일어났을 때, rMenB+OMV NZ + 정기백신군과 연관된 발열은 예측이 가능하였고 일과성이었으며 주로 백신접종 후 6시간~1일 사이에 발생하였다. 대부분의 발열은 백신접종 후 48시간 이내에 해소되었다
- 전체적으로 명시된 국소 또는 전신 AE를 경험한 시험대상자의 백분율은 2회 도는 3회

기초접종 시리즈 중 한 가지를 투여한 시험대상자에 있어 유사하였다.

- rMenB+OMV NZ를 2, 4, 6개월 일정에 따라 접종한 영아에서는 기초접종 기간 동안 명시되지 않은 AE의 비율이 정기 백신을 병용접종했을 때와 (통합 rMenB+OMV NZ + 정기백신군에서 77%) 비교백신군 (MenC + 정기백신군 및 단독 정기백신군에서 각각 63% 및 71%) 수치를 비교하였을 때 유사하였다.
- 명시되지 않은 AE 대부분이 시험자에 의해 시험백신과 연관된 것으로 평가되었기는 하며, 극소수는 중증 등급이었다. 백신과 적어도 연관 가능성이 있다고 평가된 명시되지 않은 AE 대부분은 7일간의 관찰기 이후까지 지속된 국소 및 전신 반응이거나 관련 모집단에서 관찰된 흔한 백신접종 부작용이었다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.6. 가교자료

6.6.1. 가교시험 V72_42

한국에서 건강한 11~17세 대상으로 MenB 접종에 따른 안전성, 면역원성 평가. 제3상, 무작위, 관찰자눈가림, 다기관 임상시험

- **목적**

(면역원성)

- 일차평가변수: 건강한 11~17세 대상 1개월 간격으로 2회 MenB+OMV 접종 후 1개월 시점에 SBA 역가≥ 1:4 백분율(H44/76, 5/99 and NZ98/254)
- 이차평가변수: 1개월 간격으로 2회 MenB+OMV 접종 후 1개월 시점에 GMT/GMR, SBA 역가 4배 증가 백분율, GMC(ELISA, antigen 287-953)

(안전성)

- 매 접종 후 7일 간 국소 및 전신 이상사례 및 모든 이상사례, 중대한 이상사례, 시험조기종료 등을 야기하는 이상사례

- 시험기관 : 대한민국 7개 실시기관
- 시험대상자 수 : 총 264명 (시험군: MenB, 대조군: MenACWY)
- 주요 선정기준 및 임상 설계

- 백신 접종 이력이 없는 건강한 11~17세 청소년

- 용법・용량

- 0.5 mL의 rMenB+OMV 백신 1개월 간격으로 2회 투여(IM)받았다

주성분	**0.5mL 용량 당 분량**
수막염균(N.meningtidis) 961c 정제 항원	50 ug
수막염균 936-741 정제 항원	50 ug
수막염균 △G287-953 정제 항원	50 ug
수막염균 균주 NZ 98/254 유래 OMV	25 ug
기타성분	

수산화알루미늄	1.5 mg
NaCl	3.12 mg - 3.62 mg
히스티딘	10 mM
주사용수	0.5 mL 까지

• 평가변수

- 면역원성 평가변수 :

(1) 1개월 간격으로 2회 MenB+OMV 접종 후 1개월 시점에 SBA 역가≥ 1:4 백분율(H44/76, 5/99 and NZ98/254)

(2) 1개월 간격으로 2회 MenB+OMV 접종 후 1개월 시점에 GMT/GMR, SBA 역가 4배 증가 백분율, GMC(ELISA, antigen 287-953)

- 안전성 평가변수 :

(1) 매 접종 후 7일 간 국소 및 전신 이상사례 및 모든 이상사례

(2) 중대한 이상사례, 의학적 의미있는 이상사례, 시험조기종료을 야기하는 이상사례

• 결과

(면역원성)

(1) rMenB+OMV NZ 두 번째 접종 1개월 후 한국인 피험자의 97%가 3종의 지표균주에 대해 hSBA≥1:4를 나타났으며 이에 비해 위약(MenACWY)을 투여한 후에는 피험자의 17~29%가 나타났다.

(2) MenB+OMV NZ의 두 번째 접종 후 1개월 뒤 가장 높은 항체가는 균주 5/99에서 나타났다. 세 균주에 대하여 82 ~ 96%가 시험군에서는 4배 증가를 보인 반면에 위약(MenACWY)을 투여받은 피험자들은 반응이 작게 나타났다.

(3) rMenB+OMV NZ 의 두 번째 접종 후 1개월 후, 항원 287-953에 대한 GMC는 1256 이며, 기저치로부터 한국인은 54배 증가하였고, 위약(MenACWY)에서는 항체 농도의 증가가 나타나지 않았다

(안전성)

(1) 명시된 국소 이상반응은 84~92%이고, 전신 이상 반응은 첫 번째 및 두 번째 접종 후 각각 51% 및 43%이었다.

(2) 가장 흔하게 보고된 국소 이상반응은 통증이었으며, 전신 이상반응은 두통, 권태감, 근육통이었다. 백신 접종 후 발생한 국소 및 전신 이상반응의 대부분은 경미~중등도였다.

6.6.2. 가교자료평가

구분	한국인 대상 가교시험 V72_42	외국시험 V72P10
대상환자	만 11~17세 연령군	
대상약물	rMenB / MenACWY	rMenB / placebo

구분	한국인 대상 가교시험 V72_42	외국시험 V72P10
투여방법 및 기간	근육투여, 2회 또는 3회 접종	
면역원성 평가결과	한국인과 V72P10 모집단 간에는 rMenB+OMV NZ의 두 번째 접종 1개월 후 hSBA ≥1:4에 도달한 피험자의 백분율에 있어 뚜렷한 차이가 없어, 백신이 두 모집단에서 유사한 효과를 가지는 것으로 나타남. 두 번째 rMenB+OMV NZ 접종 1개월 후 한국인 피험자의 97%가 3종의 지표균주에 대해 hSBA≥1:4를 나타낸데 비해 위약/MenACWY를 투여한 후에는 피험자의 17~29%가 나타내었고, 핵심연구에서는 피험자 전원 (100%)이 3종의 지표균주에 대해 hSBA≥1:4를 나타낸데 비해 위약 투여 후에는 피험자의 31~50%가 나타남	
안전성 평가결과	첫 번째 및 두 번째 rMenB+OMV NZ 접종 후 하나 이상의 명시된 반응을 보고한 피험자의 백분율은 한국인 모집단과 V72P10 모집단에서 각각 86~93% 및 90~95%로 대부분 유사하며, rMenB+OMV NZ 접종 후 명시된 국소 AE를 나타낸 피험자의 백분율도 모집단 간에 대체로 유사함. 한국인 피험자에서는 84~92%이고 V72P10 피험자에서는 88~94%임. 접종 후 전신 AE는 한국인 피험자에서 더 낮은 백분율로 보고됨 첫 번째 및 두 번째 rMenB+OMV NZ 접종 후 7일 동안 명시되지 않은 AE를 보고한 피험자의 백분율은, 한국인 연구 V72_42에서는 피험자에서는 16% 및 14%이고 V72P10에서는 피험자의 18% 및 13%로 연구 간에 동등함. 또한, 적어도 관련 가능성을 배제할 수 없거나 (possible) 관련이 있을 가능성이 큰 (probable) 접종 후 AE를 보고한 피험자의 백분율도 두 연구 간에 유사하여, 한국인 연구에서는 9~11%, 핵심연구에서는 7~10%의 범위를 나타냄. 한국인 연구 V72_42에서는 rMenB+OMV NZ 접종 후에 2건의 SAE가 있었는데, 이 중 어느 것도 연구백신 접종과 관련된 것으로 간주되지 않았다. 연구 V72P10에서는 한 명의 피험자가 위약 투여 후 SAE를 경험함.	

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 임상시험은 총 22건을 제출하였음

- 주로 청소년 및 성인 대상 시험 : V72P5, V72P4, V72_29, V72P10, V72P10E, V72_41, V72_75
- 주로 영아 및 소아(10세이하) 대상 시험 : V72P6, V72P6E1, V72P9, V72P9E1, V72P12, V72P12E1, V72P12E2, V72P13, V72P13E1, V72P13E2, V72P16, V72_28, V72_28E1, V72_56, V72_62

- 면역원성 결과와 관련하여,

청소년 및 성인에서의 면역원성(만11세 이상)

- 만 11세~17세의 시험대상자에서 실시한 V72P10와 청소년 및 성인에서 실시한 V72P4 및 V72P5 (각각 만 18~50세 및 만 18~40세)의 세 건의 시험 자료를 근거로 함. 이 시험들을 통해 청소년 및 성인 대상 시험에서 hSBA 역가 ≥4를 나타낸 시험대상자의 백분율로 측정된 면역원성 결과는 이 연령군에서의 2회 일정을 뒷받침함.
- 성인에서 2회 접종 일정 시 나타난 높은 면역반응은 시험 V72_29에서 18~24세의 시험대상자에서 관찰된 결과에 의해 확인되었고, 시험 V72_75에서의 백신 접종경험이 없는 15~24세 시험대상자에서의 반응으로 청소년 및 성인 시험에서 관찰된 결과를 확인함.
- 시험 V72P4 및 V72P5에서는, 청소년 및 성인에게 rMenB+OMV NZ를 2회 접종 일정으로 투여했을 때 일정에 관계없이 (시험 V72P5와 V72P4에서 각각 0, 1개월 또는 0, 2개월 간격) 시험대상자 대부분이 지표균주에서 방어 역가 (hSBA ≥4)에 도달함.
- 전체적으로, 청소년 및 성인 시험에서 얻은 면역원성 결과는, 만 11세 이상의 시험대상자에서 1개월 이상의 간격으로 접종한 rMenB+OMV NZ의 2회 기초접종 시리즈에서 높은

면역원성을 나타냄

소아에서의 면역원성(만2세~10세)

- 만 2~10세 소아의 면역원성 결과는 시험 V72_28를 통해 주로 확인할 수 있음. 만 2~5세 소아에서 실시한 시험 V72_28에서는, 2회 기초접종 시리즈 완료 1개월 후 hSBA 역가 ≥4를 나타낸 시험대상자의 백분율이 지표균주 (H44/76, 5/99, NZ98/254, M10713)에 따라 92%~100%의 범위를 나타냄. 유사한 백분율 (96%~100%)이 만 6~10세 소아에서도 관찰됨.
- 전반적으로 시험 V72_28과 다른 시험에 걸쳐 2~5세 및 6~10세인 시험대상자 모두에서 hSBA 역가 ≥4를 나타낸 시험대상자의 백분율과 hSBA GMT는 2회의 기초접종 완료 1개월 후 증가됨이 확인됨.

생후 12개월 ~생후 23개월 영아에서의 면역원성

- 생후 12개월~ 23개월에 2회 기초접종 일정에 대해서는 V72P12E1 (2회 rMenB+OMV NZ를 생후 12개월 및 14개월 또는 생후 18개월 및 20개월에 접종) 및 V72P13E1 (2회 rMenB+OMV NZ를 생후 12개월(MMRV와 병용) 및 생후 14개월에 접종, 또는 생후 13개월 및 15개월에 접종하고 따로 MMRV(생후 12개월) 접종)의 자료를 주로 근거로 함.
- 전체적으로, hSBA 역가 ≥5 를 나타낸 시험대상자의 백분율은 각 지표균주(H44/76: 100%, 5/99: 98%~100%, NZ98/254: 93%~100%, M10713: 64%~86%)에 높게 확인됨. V72P12E2에서 12개월 후 추가접종을 했을 때 모든 지표균주에 대한 반응이 회복됨.

생후 6개월 ~생후 11개월 영아에서의 면역원성

- 생후 6개월 또는 6~8개월부터 2회 기초접종 투여했을 때의 면역반응은 각각 시험 V72_28 (제 III군)과 V72P9에서 조사하였으며, 시험 V72_28에서는, 2회 기초접종 1개월 후 2종의 시험 지표균주 (H44/76, 5/992)에 대해 hSBA 역가 ≥5를 달성하였고, 98%가 NZ98/254에 대해 달성하였으며, 시험대상자의 73%가 M10713에 대해 달성함. hSBA GMT에 대해서도 높은 반응이 관찰되었고, 표본 수가 작기는 하나, 시험 V72P9에서도 유사한 면역원성 반응이 관찰됨. 추가접종 1개월 후 적절한 면역반응이 달성됨.

생후 2개월 ~생후 5개월 영아에서의 면역원성

- 생후 2, 4, 6개월 일정으로 접종한 임상시험 결과, 3회 기초접종 시리즈 1개월 후 hSBA 역가 ≥5를 나타낸 시험대상자의 백분율은 균주 H44/76에 대해서는 100%이었고 5/99 지표균주에 대해서는 99%~100%, NZ98/254 지표균주에 대해서는 79%~87%의 범위를 나타냄. 시험 V72P13에서만 검사한 M10713에 대해서는 시험대상자의 84%가 hSBA 역가 ≥5를 나타냄. 2, 3, 4개월 일정으로 접종한 시험 V72P12 및 V72P16에서도 유사한 면역반응이 관찰됨.
- 영아에서는 rMenB+OMV NZ 백신접종 후 시간 간격에 관계없이 항체 수치가 대체로 시간이 지남에 따라 감소하여 마지막 접종 최소한 6개월 후 rMenB+OMV NZ 추가접종을 했을 때는 비슷한 연령의 백신접종 경험이 없는 시험대상자에서의 첫 번째 rMenB+OMVNZ 접종에 대한 반응에 비해 hSBA 역가가 더 높으면서 완건한 반응이 확인됨
- 시험 V72_28에서는, 생후 3.5, 5개월에 2회 기초접종 일정으로 투여했을 때 hSBA 역가 ≥4 달성 기준이 시험대상자의 백분율에 대한 양측 97.5% CI의 LL이 H44/76, 5/99,

NZ98/254 균주에 대해 ≥70%이었고, 이에 충분한 면역반응을 달성함.

- 안전성과 관련해서는 생후 2개월 영아 ~ 성인을 대상으로 실시한 21건(백신 접종이 없는 V72P10E1은 제외)의 안전성 자료를 제출함. 이 중 17건의 핵심 시험에서 생성된 안전성 자료에 주로 초점을 두고 있음

청소년 및 성인에서의 이상사례(만11세 이상)

- 소아 및 청소년 대상 시험인 V72P10의 자료에서는 rMenB+OMV NZ의 안전성 프로파일이 투여일정에 관계없이 유사한 것으로 나타남. 일정과 무관하게 두 번째 또는 세 번째 접종에 대한 이상사례는 첫 번째에 대한 것보다 낮음
- 전체적으로, 11세 이상의 시험대상자에서 어느 회차의 rMenB+OMV NZ 후에든 가장 흔하게 보고된 명시된 국소 AE는 통증이었고 그 다음으로는 청소년에서의 홍반과 성인에서의 경화이며 어느 회차의 rMenB+OMV NZ 후에든 가장 흔하게 보고된 명시된 전신 AE는 권태, 근육통, 두통임.

소아에서의 이상사례(만2세~10세 이상)

- 만2~5세의 시험대상자와 6~10세의 시험대상자 모두에서 주사부위 통증/압통 및 홍반이 가장 빈번하게 보고된 명시된 국소 AE임. 가장 흔하게 보고된 명시된 전신 AE는 2~5세에서는 과민성, 졸림, 식습관 변화이고 6~10세에서는 근육통, 권태, 두통임. 연령이 증가됨에 따라 발열 (체온 ≥38°C인 경우로 정의됨) 비율은 감소되는 경향이 있음. 2~5세 연령군에서는 2회의 백신접종에 걸쳐 발열이 시험대상자의 8%~31%에서 보고되었고, 체온 ≥ 40°C인 경우는 드물었음.
- 가장 흔하게 보고된, 연관 가능성이 있거나 상당히 확실한 명시되지 않은 AE는 2~5세와 6~10세 모두에서 주사부위 통증, 두통, 부기, 주사부위 경화이며, 7일간의 관찰기간 이상 진행된 국소 또는 전신 AE임.

생후 12개월 ~생후 23개월 영아에서의 이상사례

- 해당 영아에서는 압통과 홍반이 프리오릭스-테트라 병용접종 수반 여부에 관계없이 rMenB+OMV NZ 주사부위에서 가장 빈번하게 보고된 명시된 국소 AE였고, 가장 흔하게 보고된 명시된 전신 AE는 과민성임.
- 명시된 국소 및 전신 AE의 대부분은 경증이거나 중등증이었고 일과성이며, rMenB+OMV NZ를 단독 접종했을 때는 백신접종 7일 이내에 나타난 ≥38°C의 발열이 시험대상자의 27%~46%에서 보고되었고, 연령이 증가함에 따라 비율이 더 낮은 경향을 보임. 시험 V72P13E1에서는 MMRV 백신과 병용접종했을 때 rMenB+OMV NZ를 단독으로 접종했을 때 보다 더 높은 백분율의 시험대상자에서 발열이 보고되었고, 발열은 rMenB+OMV NZ 백신 단독 접종 후 1~4일 동안과 MMRV 백신 단독 접종 후 5~28일 동안 가장 많이 보고됨.

생후 6개월 ~생후 11개월 영아에서의 이상사례

- 첫 번째 및 두 번째 주사 후 가장 흔하게 나타난 명시된 AE는 홍반, 압통, 경화와 비정상적 울음, 과민성임. 발열은 시험 V72P9에서 시험대상자의 10%~11%에서 보고된 반면, 시험 V72_28에서는 시험대상자의 50%~53%이 발열을 보고하였으나 발열에 대한 치료는 시

험대상자의 2%에서만 필요함.

생후 2개월 ~생후 5개월 영아에서의 이상사례

- 압통, 홍반 및 경화는 병용 정기 백신인 인판릭스 헥사 및 프리베나와 함께 rMenB+OMV NZ를 접종한 후 (즉, rMenB+OMV NZ + 정기백신군) 가장 흔하게 보고된 국소 AE임. rMenB+OMV NZ를 병용 정기 백신과 함께 접종한 후 가장 흔하게 보고된 전신 AE는 과민성, 졸림, 식습관 변화, 비정상적 울음임. 전신 AE의 대부분은 경증 또는 중등증의 중증도였고 대부분 백신접종 첫 3일 이내에 발생하였으며 제7일에도 진행 중인 것은 거의 없음.
- 발열 (체온 ≥38.0°C)은 rMenB+OMV NZ를 정기 백신과 함께 접종한 후에 정기 백신만 단독으로 접종하거나 정기 백신을 MenC 백신과 병용 접종한 후보다 높은 백분율의 영아에서 보고되고 보다 빈번하게 보고됨. ≥40°C의 발열은 rMenB+OMV NZ + 정기백신군과 단독 정기백신군 모두에서 매 백신접종 후 시험대상자의 <1%~1%에서 보고되었고, MenC + 정기백신군에서는 백신접종 회차에 걸쳐 시험대상자의 0%~<1%에서 ≥40°C의 발열이 보고됨. 발열이 일어났을 때, rMenB+OMV NZ + 정기백신군과 연관된 발열은 예측이 가능하였고 일과성이었으며 주로 백신접종 후 6시간~1일 사이에 발생하였고 대부분의 발열은 백신접종 후 48시간 이내에 해소됨
- 전체적으로 명시된 국소 또는 전신 AE를 경험한 시험대상자의 백분율은 2회 또는 3회 기초접종 일정에서 한 가지를 투여한 시험대상자에 있어 유사함.
- 임상시험에서 백신접종과 연관된 사망은 없었으며, 모든 연령에 걸쳐, SAE 보고는 각 시험 내에서의 rMenB+OMV NZ군과 대조백신군 모두에 있어 낮은 빈도로 나타남

- 한국인 대상 가교시험 V72_42와 핵심임상 모시험 V72P10 결과를 비교하였을 때, rMenB+OMV NZ 두 번째 접종 1개월 후 hSBA ≥1:4에 도달한 피험자의 백분율에 있어 뚜렷한 차이가 없으며, 이상사례에 있어서도 유사한 결과를 보임
- 허가 신청과 관련하여 전문가 자문회의('22.4.26) 결과, 국내 영아 대상 임상시험 필요성이 제기되어 추가 임상시험을 진행할 예정임

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽(EMA, 2013) 및 미국, 호주 등

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

	해당 허가 품목	기허가 유사제품	
제품명	벡세로프리필드시린지 [수막구균 B군 흡착 백신 (유전자재조합, 외막소포)]	멘비오 [(수막구균 A,C,W135,Y)-CRM197단백 접합 백신]	메낙트라주 (수막구균(A,C,Y,W-135) 다당류-DT단백접합백신)
성분명	- 재조합 수막구균B군 NHBA 융합단백질 (숙주세포주: E. coli BL21(DE3), 벡터: ΔG287NZ-953-K) - 재조합 수막구균B군 NadA 단백질 (숙주세포주: E. coli BL21(DE3), 벡터: 961cL-K)	수막구균 A,C,W135,Y군 올리고당과 디프테리아 CRM197 단백질 접합체	수막구균 A,C,W135,Y군 다당류와 디프테리아톡소이드 접합 단백질

	- 재조합 수막구균B군 fHBP 융합단백질 (숙주세포주: E. coli BL21(DE3), 벡터: 936-741-K) - 수막구균B군 NZ98/254 균주 외막소포 (균주: N. meningitidis NZ98/254)		
업체명	(주)글락소스미스클라인	(주)글락소스미스클라인	사노피파스퇴르(주)
허가일자		2012.05.22.	2014.11.21.
효능효과		생후 2개월 이상의 소아 ~ 만 55세 이하의 성인에서 Neisseria meningitidis A, C, W135 및 Y 군에 의한 침습성 수막구균 질환의 예방(단, 생후 2개월~생후 23개월의 영아에서 Neisseria meningitidis A군의 효능 효과는 입증되지 않음)	9개월 ~ 만 55세의 유·소아 및 성인에서 Neisseria meningitidis A, C, W135 및 Y 군에 의한 침습성 수막구균 질환의 예방
용법용량		1회 0.5 mL을 근육주사한다. 주사부위는 영아의 경우 대퇴부 전외측에 하고, 어린이와 청소년 및 성인의 경우 상완부 삼각근에 한다. 이 백신은 액상 바이알 2 (MenCWY 용액)로 동결건조 바이알 1(MenA 분말)을 재현탁하여 투여 준비한다. 이 백신의 조제 및 재현탁 방법의 자세한 방법은 '사용상의 주의사항' 중 '10. 적용상의 주의'를 참고한다. 연령대별 접종방법은 다음과 같다. ● 생후 2개월~생후 23개월의 영아 - 접종을 시작하는 생후 2개월부터 생후 6개월까지 영아의 경우 처음 3회 접종을 각각 0.5mL씩 최소 2개월의 간격을 두고 접종하고, 4차 접종은 적어도 6개월 간격을	1. 접종방법 본 백신은 근육주사하며, 절대로 정맥 주사 혹은 피하주사 해서는 안 된다. 2. 접종연령 및 횟수 - 9~23개월 : 1회 용량 0.5mL씩 3개월 간격으로 2회 접종한다. - 만2세~만55세 : 1회 0.5mL을 접종한다.

		두고 만 1세 이후에 실시한다. - 이 백신 접종 경험이 없는 생후 7개월~생후 23개월의 영아의 경우 0.5mL 씩 총 2회 접종을 한다. 두 번째 접종은 첫 번째 접종 후 최소 3개월의 간격을 두고 만 1세 이후에 실시한다. • 만 2세 이상의 소아 ~ 만 55세 이하의 성인의 경우 0.5mL을 1회 접종한다. 이 백신의 추가접종의 필요성과 시점은 아직 결정되지 않았다.	

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	㈜글락소스미스클라인	허가일	2022.05.19.
제품명	벡세로프리필드시린지[수막구균 B군 흡착 백신(유전자재조합, 외막소포)]	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v2.1
주성분 및 함량	재조합 수막구균B군 NHBA 융합단백질(숙주세포주: E. coli BL21(DE3), 벡터: ⊿G287NZ-953-K) 재조합 수막구균B군 NadA 단백질(숙주세포주: E. coli BL21(DE3), 벡터: 961cL-K) 재조합 수막구균B군 fHBP 융합단백질(숙주세포주: E. coli BL21(DE3), 벡터: 936-741-K) 수막구균B군 NZ98/254 균주 외막소포(균주: N. meningitidis NZ98/254)		
효능·효과	생후 2개월 이상에서 Neisseria meningitidis B군에 의한 침습성 수막구균 질환의 예방		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성 : 없음		
2. 중요한 잠재적 위해성		
• 혈관염/가와사키 증후군 • 열성 발작을 포함한 발작 • 관절염	일반적인 의약품 감시 활동 시판 후 사용성적조사(추가관찰 설문지로 길랭-바레 증후군, 급성 파종 뇌척수염 포함)	첨부문서
3. 부족정보		
· 고령자 · 면역손상자 · 임신 또는 수유 중 안전성	일반적인 의약품 감시 활동 시판 후 사용성적조사	첨부문서

□ 추가 임상시험 계획

- 전문가 자문회의 결과를 반영하여 국내 영아 대상 임상시험 실시 예정