의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2022년 5월 23일</td><td>접수번호</td><td>20220095724</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)메디팁</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">플루아드쿼드프리필드시린지(인플루엔자표면항원MF59C.1어쥬번트백신)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록번호)</td><td colspan="3">· 정제불활화인플루엔자바이러스항원A형, B형</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 현탁액주사제
함량
· 정제불활화인플루엔자바이러스항원A형[A/California/7/2009 Reassortant virus NYMC-X181 (H1N1)]15마이크로그램
· 정제불활화인플루엔자바이러스항원A형(A/Hong Kong/4801/2014, H3N2, NYMC X-263B) 15마이크로그램
· 정제불활화인플루엔자바이러스항원B형(B/Brisbane/9/2014, wild type)15마이크로그램
· 정제불활화인플루엔자바이러스항원B형(B/Brisbane/60/2008)15마이크로그램</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">만 65세 이상의 고령자에서 이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스들에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2022.09.19.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국(2020), 유럽(2020), 호주(2019)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>최선림 심사원, 남주선 연구관, 김남수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>생물제제과
백신검정과
바이오의약품품질
관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 송주경 주무관, 김연희 연구관, 김재옥 과장
(기시) 박소영, 주무관, 김연희 연구관, 김재옥 과장
(시험법) 최현혜 주무관, 안준익 연구관, 김종원 과장
(RMP) 이진영 주무관, 김영림 연구관, 김은주 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질
관리과</td><td>GMP
담당자</td><td>최유정 심사원, 지영혜 사무관, 김은주 과장</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

만 65세 이상의 고령자에서 이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스들에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방

○ 용법·용량

1. 투여일정 및 용량 1회 0.5 mL을 근육 주사하고, 같은 용량으로 매년 1회 접종한다. 2. 투여방법 - 프리필드시린지에 부착된 주사기로 상완삼각근에 근육주사한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 이 백신의 주성분, 첨가제 및 기타 제조에 사용된 물질(계란성분(난백알부민, 계단백질), 카나마이신, 네오마이신황산염, 포름알데히드, 세틸트리메틸암모늄브로마이드(cetyltrimethylammonium bromide, CTAB), 히드로코르티손)에 과민반응을 나타내는 자. 2) 이전에 인플루엔자백신 접종으로 과민반응을 나타낸 자 3) 열성질환 또는 급성 감염 환자의 경우 접종을 연기한다. 4) 이전에 인플루엔자백신 접종 후 6주 이내에 길랭-바레 증후군이나 다른 신경이상을 나타낸 자 **2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것** 다른 근육 주사용 백신과 마찬가지로, 혈소판감소증 혹은 응고장애가 있는 자에게는 근육주사 후 출혈이 발생할 수 있으므로 주의하여야 한다. **3. 이상사례** 1) 임상시험 이 백신의 안전성은 2건의 3상 임상시험에서 이 백신에 노출된 만 65세 이상 성인 약 4,200명의 안전성 정보를 토대로 평가되었다. V118-18 연구는 이 백신의 유효성, 면역원성, 안전성을 평가한 3상 임상시험으로 이 백신이 3,381명, 비-인플루엔자 백신이 3,380명의 시험대상자에게 투여되었다. V118-20 연구는 3가 대조 백신 대비 이 백신의 면역원성, 안전성에 대한 비열등성을 확인한 3상 임상시험으로 이 백신이 888명, 플루아드주가 444명, 대체 B 바이러스주를 포함하는 면역증강 3가 인플루엔자 백신이 444명의 시험대상자에게 투여되었다. ① V118-18 임상시험 만 65세 이상 시험대상자에서 이 백신의 단회 투여에 대한 안전성을 평가하기 위하여 이 백신을 투여받은 시험대상자 3,381명 중 665명, 비-인플루엔자 대조 백신을 투여받은 시험대상자 3,380명 중 667명을 안전성 분석을

위한 하위군을 설정하여 예상된 약물이상반응을 확인하였으며, 예상하지 못한 이상사례는 모든 시험대상자에게 진행하였다.

매우 흔하게(≥10%) 보고된 예상된 약물이상반응은 접종 부위의 통증(16.3%), 피로(10.8%), 두통(10.5%)이었으며, 자세한 항목은 표 1에 정리하였다. 예상된 약물이상반응의 대부분은 백신 접종 후 2일 이내에 나타났으며, 대부분 3일 이내에 사라졌다.

표 1: 백신 접종 후 시험대상자 중 하위군에서 7일 이내에 보고된 예상된 약물이상반응 발생 비율

	시험대상자에게서 보고된 예상된 약물이상반응의 백분율(%)			
	이 백신 N=595-659		대조 백신 N=607-664	
국소(접종부위) 반응				
	전체 **(Total)**	**중증** **(Severe)[a]**	**전체** **(Total)**	**중증** **(Severe)[a]**
접종 부위 통증	16.3	0.3	11.2	0.3
홍반(≥ 25 mm)	3.8	0	1.8	0.5
경화(≥ 25 mm)	4.0	0.2	2.6	0.3
반상출혈(≥ 25 mm)	0.5	0	0.7	0
전신 반응				
두통	10.8	0.8	8.3	0.5
피로	10.5	1.1	8.8	0.5
근육통	7.7	0.8	6.1	0.5
관절통	7.3	0.6	6.6	0.6
오한	5.0	0.5	3.9	0.3
설사	4.1	0.5	3.0	0.3
오심	3.8	0.2	2.3	0.2
식욕상실	3.6	0	3.6	0.3
열 (≥ 38.0 ℃)	1.7	0.5	1.2	0.3
구토	0.8	0.2	1.1	0.2

약어설명: N=예상된 약물이상반응 평가(하위군) 시험대상자 수

비-인플루엔자 대조 백신 = 부스트릭스(성인용 흡착디프테리아, 파상풍 톡소이드 및 정제백일해 혼합 백신)

[a] 중증(Severe) 약물이상반응 정의: 홍반, 경화 및 반상출혈 지름 > 100 mm; 접종 부위 통증, 오심, 피로, 근육통, 관절통, 두통, 오한 = 일상 생활 불가능; 식욕상실 = 전혀 먹지 못함; 구토 = 24시간 내에 6회 이상 구토 혹은 정맥주사를 통해 수분 공급이 필요한 경우; 설사 = 24시간 내에 6회 이상 설사 혹은 정맥주사를 통해 수분 공급이 필요한 경우; 열 =≥ 39℃

백신 접종 후 21일 동안(1일~22일) 발생한 예상하지 못한 이상사례는 이 백신 투여군(3,380명)과 대조 백신 투여군(3,377명) 전체에서 정보를 수집하였으며, 전체 발생 사례 중 1% 이상 발생한 이상사례는 표 2에 정리하였다. 이 백신 투여군에서 ≥ 1% 비율로 보고된 예상하지 못한 약물 이상반응은 접종 부위 통증(1.7%)과 인플루엔자 유사 질병(1.5%)이었다.

표 2. 백신 접종 후 시험대상자에서 1일에서 22일 동안에 보고된 예상하지 못한 이상사례 중 이 백신 투여 후 1% 이상 발생한 이상사례 비율

	시험대상자에게서 보고된 예상하지 못한 이상사례 백분율(%)			
	전체 이상사례		**약물이상반응[a]**	
	이 백신 **(N=3,380)**	**대조 백신** **(N=3,377)**	**이 백신** **(N=3,380)**	**대조 백신** **(N=3,377)**
전체 이상사례	21.5	21.2	9.0	7.7
전신 장애 및	10.7	9.7	7.0	6.0

접종 부위 병태				
인플루엔자 유사 질병	4.6	4.6	1.5	1.4
접종 부위 통증	1.8	1.6	1.7	1.6
열	1.0	0.8	0.8	0.6
근골격및 결합 조직 장애	2.6	2.1	0.9	0.4
근육통	1.0	0.4	0.6	0.2
각종 신경계 장애	2.1	2.1	0.7	0.6
두통	1.2	1.2	0.5	0.4
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	4.7	3.4	1.1	0.8
기침	1.9	1.4	0.4	0.3
콧물	1.0	0.7	0.4	0.2
약어설명: N=예상하지 못한 이상사례를 평가한 시험대상자 수 비-인플루엔자 대조 백신 = 부스트릭스(성인용 흡착디프테리아, 파상풍 톡소이드 및 정제백일해 혼합 백신) [a]백신 접종과 연관성이 상당히 확실하거나(Probably) 가능하다고(Possibly) 판단되는 이상사례				

중대한 이상사례(Serious Adverse events, SAEs)와 특별관심(잠재적 면역-매개) 이상사례(AESIs, adverse events of special Interests)의 경우 접종 후 366일까지 수집되었다. 중대한 이상사례는 이 백신 투여군에서 7.0%(238명), 대조 백신 투여군에서 6.9%(234명)으로 보고되었다. 이 중 이 백신과 연관된 중대한 이상사례, 특별관심 이상사례 혹은 사망사례는 없었다.

② V118-20 임상시험

만 65세 이상 시험대상자에서 이 백신의 단회 투여에 대한 안전성을 평가하였을 때, 접종 후 51.8%의 시험대상자에게서 예상된 약물이상반응이 관찰되었다. 매우 흔하게(≥10%) 보고된 예상된 약물이상반응은 접종 부위의 통증(31.9%), 피로(16%), 두통(12%)이었으며, 자세한 항목은 표 3에 정리하였다.

예상된 약물이상반응 중 경증 또는 중등도의 반응들은 대부분은 3일 이내에 해결되었으며, 중증 수준의 반응은 모든 시험군에서 거의 나타나지 않았다.

표 3: 백신 접종 후 시험대상자에서 7일 이내에 보고된 예상된 약물이상반응 발생 비율

	시험대상자에게서 보고된 예상된 약물이상반응의 백분율(%)					
	이 백신 N=883		**대조 백신 1 N=439**		**대조 백신 2 N=438**	
국소(접종부위) 반응						
	전체 (Total)	**중증 (Severe)[a]**	**전체 (Total)**	**중증 (Severe)[a]**	**전체 (Total)**	**중증 (Severe)[a]**
접종 부위 통증	31.9	0.0	29.1	0.9	25.7	0.2
홍반 (≥ 25 mm)	7.6	0.0	7.4	0.3	8.6	0.0
경화 (≥ 25 mm)	7.0	0.0	5.4	0.0	5.3	0.0
반상출혈 (≥ 25 mm)	2.5	0.1	1.5	0.0	1.5	0.0.
전신 반응						
피로	16.0	0.7	15.4	0.7	11.5	1.4

두통	12.0	0.5	10.6	0.7	11.3	0.7
관절통	9.1	0.3	8.5	0.0	7.1	1.2
근육통	8.1	0.5	7.8	0.0	6.9	0.9
설사	5.5	0.6	5.5	0.5	6.9	0.7
오한	4.7	0.2	3.4	0.5	4.4	0.7
오심	4.0	0.2	4.1	0.0	4.6	0.9
식욕상실	3.1	0.2	4.8	0.0	3.7	0.5
구토	0.8	0.1	0.5	0.0	2.1	0.7
열 (≥ 38.0 ℃)	0.5	0.1	0.2	0.0	0.5	0.0

약어: N=예상된 약물이상반응 평가 시험대상자 수;
임상시험에 사용한 대조 백신: 대조 백신 1(플루아드주(B-Victoria); 면역증강제 포함 3가 인플루엔자 백신), 대조 백신 2(aTIV(B-Yamagata); 면역증강제 포함 3가 인플루엔자 백신)
[a] 중증(Severe) 약물이상반응 정의: 홍반, 경화 및 반상출혈 지름 > 100 mm; 접종 부위 통증, 오심, 피로, 근육통, 관절통, 두통, 오한 = 일상 생활 불가능; 식욕상실 = 전혀 먹지 못함; 구토 = 24시간 내에 6회 이상 구토 혹은 정맥주사를 통해 수분 공급이 필요한 경우; 설사 = 24시간 내에 6회 이상 설사 혹은 정맥주사를 통해 수분 공급이 필요한 경우; 열 =≥ 39℃

백신 접종 후 21일 동안(1일~22일) 발생한 예상하지 못한 이상사례는 이 백신 투여군(888명)과 대조 백신 1 투여군(444명) 및 대조 백신 2 투여군(444명) 전체에서 정보를 수집하였으며, 전체 발생 사례 중 1% 이상 발생한 이상사례는 표 4에 정리하였다. 이 백신 투여군에서 ≥ 1% 비율로 보고된 예상하지 못한 약물 이상반응은 접종 부위 멍(1.0%)이었다.

표 4. 백신 접종 후 시험대상자에서 1일에서 22일 동안에 보고된 예상하지 못한 이상사례 중 이 백신 투여 후 1% 이상 발생한 이상사례 비율

	시험대상자에게서 보고된 예상하지 못한 이상사례 백분율(%)					
	전체 이상사례			**약물이상반응[a]**		
	이 백신 (N=888)	**대조 백신 1 (N=444)**	**대조 백신 2 (N=444)**	**이 백신 (N=888)**	**대조 백신 1 (N=444)**	**대조 백신 2 (N=444)**
전체 이상사례	15.3	11.3	15.3	4.4	3.8	4.3
전신 장애 및 접종 부위 병태	5.0	6.3	5.9	2.6	3.2	2.9
인플루엔자 유사 질병	2.0	2.7	2.7	0	0.2	0.2
접종 부위 멍	1.1	1.4	1.4	1.0	1.1	1.4
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	2.3	0.7	2.5	0.2	0	0
기침	1.0	0.2	0.7	0	0	0

약어: N=예상하지 못한 이상사례를 평가한 시험대상자 수;
임상시험에 사용한 대조 백신: 대조 백신 1(플루아드주(B-Victoria); 면역증강제 포함 3가 인플루엔자 백신), 대조 백신 2(aTIV(B-Yamagata); 면역증강제 포함 3가 인플루엔자 백신)
[a]백신 접종과 연관성이 상당히 확실하거나(Probably) 가능하다고(Possibly) 판단되는 이상사례

중대한 이상사례(SAEs)와 특별관심(잠재적 면역-매개) 이상사례(AESIs)의 경우 접종 후 180일 동안(1일-181일) 수집되었다. 중대한 이상사례는 이 백신 투여군에서 4.2%(37명), 대조 백신 투여군 1에서 6.3%(28명) 및 대조 백신 투여군 2에서 4.1%(18명)로 보고되었다. 이 중 이 백신과 연관된 중대한 이상사례, 특별관심 이상사례 혹은 사망사례는 없었다.

2) 시판 후 조사자료

이 백신에 대한 시판 후 조사 자료는 제한적이다.

이 백신은 추가된 B형 인플루엔자 바이러스주를 제외하고 플루아드주(불활화 3가 인플루엔자 백신(표면 항원), 면역증강제 포함)와 동일하기 때문에, 플루아드주의 시판 후 조사 결과에서 관찰된 다음의 이상사례가 이 백신을 접종받는 사람들에서 발생할 수 있다. 이 반응들은 그 숫자가 명확하지 않은 인구집단에서 자발적으로 보고되었기 때문에, 그 빈도를 신뢰성 있게 추정하거나 모든 사례에 있어서 백신과의 인과관계를 확립하는 것은 어렵다.

플루아드주의 시판 후 자발적 보고에서 나타난 이상사례

플루아드주의 임상시험에서 관찰된 이상사례 이외에 만 65세 이상 사람들을 대상으로 시판 후 조사에서 얻어진 이상사례는 다음과 같다:

혈액 및 림프계 장애

혈소판 감소증(어떤 경우에는 매우 드물게 혈소판 수치가 5,000/mm3 미만으로 중증을 보임), 림프절 병증

전신 장애 및 투여부위 병태

주사부위 사지의 광범위한 종창이 1주일 이상 지속됨, 말초종창, 주사부위에 연조직염(cellulitis)과 유사한 반응(몇몇 경우 종창, 통증 및 발적이 10cm 이상 커지며 1주일 이상 지속됨), 무력증

각종 면역계 장애

아나필락시스성 쇼크를 포함한 알레르기 반응, 아나필락시스, 혈관부종

근골격계 및 결합조직 장애

근육 쇠약, 사지 통증

각종 신경계 장애

뇌척수염, 길랭-바레 증후군, 경련, 신경염, 신경통, 지각 이상, 실신, 전실신, 어지러움

피부 및 피하조직 장애

다형성 홍반, 두드러기, 소양증 또는 비특이성 발진을 포함하는 전신 피부 반응

각종 혈관 장애

혈관염, 신혈관염

플루아드 백신의 국내 사용성적조사에서 확인된 이상사례

- 국내에서 6년 동안 764명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 41.49%(317명/764명, 842건)이었고, 이 중 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 39.14%(299명/764명, 804건)로, 주사부위의 통증 29.97%(229명/764명, 229건), 주사부위의 압통 26.70%(204명/764명, 204건), 근육통 11.39%(87명/764명, 87건), 피곤 7.85%(60명/764명, 60건), 두통 6.02%(46명/764명, 46건), 오한 4.84%(37명/764명, 37건), 부종 4.45%(34명/764명, 34건), 관절통 4.32%(33명/764명, 33건), 홍반 3.80%(29명/764명, 29건), 발한 3.01%(23명/764명, 23건), 경화 2.23%(17명/764명, 17건), 발열(≥38℃), 비인두염, 주사부위 감각이상, 소양증, 어지러움 각 0.13%(1명/764명, 1건)가 보고되었다. 이 중 중대한 이상사례 및 중대한 약물이상반응은 확인되지 않았다.

- 예상하지 못한 이상사례 발현율은 3.93%(30명/764명, 37건)로, 비인두염 1.83%(14명/764명, 14건), 기관지염 1.18%(9명/764명, 9건), 위염 0.39%(3명/764명, 3건), 소화불량 0.26%(2명/764명, 2건), 요로감염, 설사, 위장관장애, 식도염, 사지 부종, 어지러움, 콧물, 재채기, 가래 증가 각 0.13%(1명/764명, 1건)가 보고되었다. 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 0.26%(2명/764명, 2건)로, 비인두염, 어지러움 각 0.13%(1명/764명, 1건)가 보고되었다. 이 중 중대하고 예상하지 못한 이상사례 및 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응은 확인되지 않았다.

플루아드 백신에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료(1989~2015.6.)와 재심사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당 성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

· 호흡기계 질환: 인두염, 기관지염

· 위장관계 장애: 위염

4. 일반적 주의

1) 다른 주사용 백신과 마찬가지로 백신 접종 후 발생할 수 있는 아나필락시스 반응에 대비하여 적절한 응급조치가 취해질 수 있도록 해야 한다.
2) 정맥주사 또는 피하주사로 투여해서는 안 된다.
3) 내인성 또는 의인성 면역 저하 환자에서는 항체반응이 충분치 않을 수 있다.
4) 백신 접종자 모두에게서 방어 면역 반응이 생기는 것은 아니다.
5) 심인성 실신에 대비하여 적절한 응급조치가 취해질 수 있도록 해야 한다.

5. 상호작용

이 백신과 다른 백신의 상호작용에 대한 임상적 결과는 확인되지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

이 백신은 고령자를 위한 것으로, 임부 및 수유부에 대한 안전성 평가는 수행되지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

이 백신은 고령자를 위한 것으로, 소아에서의 안전성 및 유효성은 평가는 수행되지 않았다.

8. 과량투여

이 백신의 과다투여에 대한 특이 정보는 없다.

9. 적용상의 주의

1) 이 백신 주사는 접종 후 관찰 기간이 적절하게 마련된 상태에서 의료 전문가를 통해 이루어져야 한다.
2) 사용하기 전에 흔들어 준다. 흔든 후 이 백신을 육안으로 확인하여 어떠한 이물질이나 물리적 성상에 변화가 없는지 확인한다. 이상이 있는 경우에는 사용하지 않는다.
3) 이 백신이 동결된 경우 사용하지 않는다.
4) 이 백신은 근육주사하며, 가급적이면 상완의 삼각근 부위에 투여되어야 한다. 둔근 부위나 주요 신경줄기가 있을 수 있는 부위에 주사하지 않는다.
5) 이 백신은 1회 용량 주사기 제형으로 제공되며 재사용하지 않는다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 백신은 차광하여 냉장보관(2~8℃) 한다.
2) 이 백신은 동결하여서는 안된다.

○ 사용상의 주의사항(전문가를 위한 정보)

11. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

이 백신은 4개의 바이러스주(2개 A형 바이러스주 및 2개 B형 바이러스주)의 표면항원을 포함한 불활화 인플루엔자 표면항원 백신으로서, 인플루엔자 항체 형성을 유도하여 인플루엔자 감염에 대한 방어 면역 반응을 유도

한다.

2) 임상시험

① V118-18 임상시험

이 백신의 면역원성은 2016년부터 2017년까지 북반구와 2017년도 남반구 인플루엔자 유행 시기 동안 12개국에서 만 65세 이상의 고령자를 대상으로 수행된 다국가, 무작위배정, 관찰자 눈가림, 비-인플루엔자 대조 백신을 이용한 유효성 임상시험에서 평가되었다. 이 백신 투여군과 비-인플루엔자 대조 백신 투여군의 하위군을 4:1 비율로 선정하여 백신 접종 21일 후의 면역원성을 평가하였다(각각 1,324명, 332명). 면역원성 평가가 수행된 이 백신 투여군과 비-인플루엔자 대조 백신 투여군의 평균 연령은 72세이었으며, 여성 시험대상자가 59% 비율을 차지하였다. 시험대상자의 인종분포는 백인 89%, 아시아인 11%, 아메리카 인디언 또는 알래스카 원주민 < 1%로 구성되었다.

면역원성 평가변수는 백신 접종 21일 후에 측정한 혈구응집소 억제(HI) 항체 양전율 및 1:40 이상의 HI 항체가를 보이는 시험대상자 비율이었다. 4가지 바이러스주 각각에 대한 항체 반응은 표5에 정리하였다.

표 5: 만 65세 이상 고령자에서 이 백신 접종 21일 후 면역반응(FAS[a])

	HI 항체가 ≥ 1:40 시험대상자 비율 %[b] (95% CI)		항체양전율 %[c] (95% CI)	
Strain	이 백신 N=1,324	대조 백신[d] N=332	이 백신 N=1,324	대조 백신 N=332
A/H1N1	96.2 (95.1, 97.2)	46.7 (41.2, 52.2)	78.0 (75.7, 80.2)	2.1 (0.9, 4.3)
A/H3N2	95.6 (94.4, 96.7)	41.7 (36.3, 47.2)	84.6 (82.5, 86.5)	3.9 (2.1, 6.6)
B/Yamagta	79.2 (77.0, 81.4)	21.5 (17.2, 26.4)	60.8 (58.1, 63.4)	3.6 (1.9, 6.3)
B/Victoria	81.6 (79.4, 83.7)	18.4 (14.4, 23.0)	65.5 (62.9, 68.1)	2.1 (0.9, 4.3)

약어: CI=신뢰구간; N=면역원성 확인 임상시험 시험대상자 수

[a]Full Analysis Set Immunogenicity(FAS) = 백신을 투여받은 무작위배정 등록대상자 중 1일과 22일의 면역원성 정보가 있는 시험대상자

[b]평가변수 성공 기준: HI 항체가 ≥ 1:40 시험대상자 비율에 대한 95% CI의 하한치 ≥ 60%

[c]항체양전(Seroconversion)은 백신 접종 전 HI 항체가가 < 1:10이고 백신 접종 후 HI 항체가가 ≥1:40일 경우 혹은, 백신 접종 전 HI 항체가가 ≥ 1:10이고 백신 접종 후 HI 항체가가 4배 이상 증가하는 경우로 정의되었음. 평가변수 성공기준: 항체양전율(SCR, seroconversion rate)의 95% CI 하한치 ≥ 30%

[d]비-인플루엔자 대조 백신 = 부스트릭스(성인용 흡착디프테리아, 파상풍 톡소이드 및 정제백일해 혼합 백신)

② V118-20 임상시험

이 백신의 면역원성은 2017년부터 2018년까지 북반구 인플루엔자 유행 시기에 만 65세 이상의 고령자를 대상으로 수행된 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 면역원성 비열등성, 대조군 비교 3상 임상시험 V118_20에서 평가되었다. 해당 연구에서 888명은 이 백신을 접종 받았고, 444명은 허가 받은 면역증강제 포함 3가 인플루엔자 백신(플루아드주; B/Victoria), 444명은 허가 받은 면역증강제 포함 3가 백신(플루아드주)에서 B형 바이러스주 항원을 변경한 면역증강제 포함 3가 인플루엔자 백신(aTIV; B/Yamagta)을 접종받았다.

계획서 순응-면역원성 분석군(PPS, per protocol set)에는 총 1,741명의 시험대상자가 포함되었다: 이 백신(872명), 대조 백신(플루아드주(436명), aTIV(433명)). PPS 시험대상자 중 이 백신을 접종 받은 시험대상자의 평균 나이는 만 72.4세였다.

면역원성 평가변수는 백신 접종 21일 후에 측정한 혈구응집소 억제(HI) GMT 비율 및 항체양전율(SCR) 차이 이

었다. 4가지 바이러스주 각각에 대한 항체 반응은 표6에 정리하였다.

표 6: 만 65세 이상 고령자에서 이 백신 접종 21일 후 면역반응(PPS[a])

	GMT 비율[b] (95%CI)	항체양전율 차이[c] (95% CI)
Strain	$GMT_{대조\ 백신}$[d]/$GMT_{이\ 백신}$	$항체양전율_{대조\ 백신}$-$항체양전율_{이\ 백신}$
A/H1N1	1.2 (1.1, 1.3)	3.2 (-1.3, 7.8)
A/H3N2	1.0 (0.9, 1.1)	0.4 (-4.2, 5.0)
B/Yamagta	1.0 (0.9, 1.1)	-0.9 (-5.1, 3.3)
B/Victoria	1.0 (0.9, 1.1)	-1.3 (-5.1, 2.6)

약어: GMT=기하 평균 항체 함량(Geometric Mean antibody Titre), CI=신뢰구간; N=면역원성 확인 임상시험 시험대상자 수

[a]Per protocol Set Immunogenicity(PPS) = 백신을 투여받은 무작위배정 등록대상자 중 1일과 22일의 면역원성 정보가 있으며, 면역원성 결과에 잠재적으로 영향을 줄 수 있는 계획서 이탈이 없는 시험대상자

[b]비열등성 정의: GMT 비율에 대한 95% CI 상한치가 1.5를 넘지 않음

[c]비열등성 정의: 항체 양전율(SCR) 차이의 95%CI 상한치가 10%를 넘지 않음

[d]임상시험에 사용한 대조 백신: 대조 백신 1(플루아드주(B-Victoria); 면역증강제 포함 3가 인플루엔자 백신), 대조 백신 2(aTIV(B-Yamagata); 면역증강제 포함 3가 인플루엔자 백신) A/H1N1과 A/H3N2 바이러스주 분석에는 각 대조 백신 접종군(대조 백신 1 및 대조 백신 2 접종 시험대상자)들을 포함하여 이 백신과의 비교값으로 사용하였음. B/Victoria 분석에는 대조 백신 1을 B/Yamagata 분석에는 대조 백신 2가 각각 이용되었음.

3) 비임상시험 정보

이 백신의 반복투여 독성시험(60 mcg HA/dose)에서 특별한 위해성을 보일만한 결과는 관찰되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

유효기간 : 제조일로부터 12개월
저장방법 : 밀봉용기, 2 ~ 8 ℃에서 동결을 피하여 보관

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건

○ (재심사) 4년

*「약사법」제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제2호나목

○ (위해성 관리계획)

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

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료*	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	'22.05.23.	'22.05.23.	('20.12.24.)*	'22.05.23.	'22.05.23.
보완요청 일자	-	-	(1차 2021.03.03.) (2차 2021.11.17.)	-	-
보완접수 일자	-	-	(1차 2021.10.29.) (2차 2021.11.29.)	-	-
최종처리 일자	'22.09.19.	'22.09.08.	('21.12.02.)	'22.08.03.	'22.08.31.

* GMP실시상황평가의 경우, '생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정' 제39조(재신청서류의 처리)에 따라 이전 신청 민원에서 '적합' 회신된 이력을 기재함.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정: 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식약처 고시) 제6조 [별표 1] 제1부. Ⅱ. 자료제출의약품. 8. 기타 따로 분류되지 않은 품목

제출자료 구분 \ 자료번호[주1)]	1	2	3	4						5				6		7	8	9
				가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
제출자료	제출자료의 범위는 개개 의약품의 특성에 따라 판단한다.																	
제출여부	○	○	○	×	○	×	×	×	×	○	×	×	×	○	×	○	○	○
면제사유	▪ 제4조 가목(단회투여독성시험자료) 및 바목(기타 독성시험자료)은 반복투여독성시험에 관한 자료로서 갈음 ▪ 제4조다목(유전독성시험자료)는 신규면역증강제를 사용하지 아니하여 면제 - 동일 제조사에서 동일 면역증강제를 사용하여 이미 허가된 품목(플루아드주)이 있음 ▪ 제4조 라목(발암성시험자료)은 WHO 가이드라인(2005) 및 제품 사용범위 등에 따라 제출이 필요하지 아니하여 면제 ▪ 제4조 마목(생식발생독성시험자료)은 만 65세 고령자를 대상으로 하는 백신이므로 제출이 필요하지 아니하여 면제 - 참고자료로 플루아드주의 생식발생독성시험자료를 제출 ▪ 제5조 나목~라목은 동 품목이 이미 허가받은 TIV백신(플루아드주)에 두 번째 B strain 추가된 인플루엔자 백신으로, 신규면역증강제를 사용하지 않으며, 제5조가목으로 약리작용에 관한 근거가 충분하여 추가적인 약리작용에 관한 자료 불필요 ▪ 제6조 나목은 국내에 면역증강제가 포함되지 않은 두 번째 B strain이 추가된 계절성 인플루엔자 4가 백신(QIV)이 존재하고, 동 품목과 동일 제조사에서 동일 면역증강제를 사용한 계절성 인플루엔자 3가 백신(플루아드주, aTIV)이 이미 국내에 허가되어 있으며, 이 품목에 두 번째 B strain이 추가된 인플루엔자 백신(aQIV)이므로 가교자료는 불필요																	

주1) 자료번호 1부터 8까지는 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제6조제1항 제1호부터 제8호까지의 자료를 말함

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료

 나. 반복투여독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

 가. 효력시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

 가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료
9. 위해성관리계획

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 '인플루엔자 질환의 예방'을 적응증으로 하는 예방백신으로 현재 미국 및 유럽 등에서 이미 허가를 받아 사용 중임
- 국내에 이미 허가되어 있는 플루아드주(인플루엔자표면항원 MF59C.1어쥬번트 백신)*에 두 번째 B strain이 추가된 4가 계절성 인플루엔자 백신(aQIV, Adjuvanted Quadrivalent Influenza Vaccine)임

  * 면역증강제 MF59C.1를 포함하는 3가 계절성 인플루엔자 백신(aTIV, Adjuvanted Trivalent Influenza Vaccine), 국내 2009.05.26. 허가됨

- 제출된 비임상시험자료는 백신제제에 대한 반복투여독성시험 및 효력시험자료로써 요구되는 모든 자료가 제출되었으며, 자료요건 및 시험방법은 심사기준에 적합하였고, 그 결과는 임상시험성적에 관한 자료를 뒷받침하기에 충분함
- aQIV을 포함한 임상시험은 V118_18 및 V118_20, 총 2편의 3상 임상시험에 관한 자료가 제출되었으며, 그 외 V70_27을 포함하여 aTIV 임상시험자료가 참고자료로 제출되었음
- V118_18 임상시험은 만 65세 이상의 건강하거나 동반질환(인플루엔자 감염 합병증 위험이 증가하는 이환)이 있는 고령자를 대상으로 유효성, 면역원성 및 안전성 평가를 수행하였음. 1차 유효성 평가변수는 사전 정의된 기준을 만족하지 못하였음. 신청사는 임상시험기간 중 우세하게 유행한 순환주와 임상시험용의약품(aQIV)에 포함된 항원의 일치도가 낮아 aQIV의 예방 효과가 감소하였을 것으로 보이며, V118_18 임상시험에서 aQIV의 유효성은 해당 기간 동안에 다른 허가 인플루엔자 백신에 대한 효과 추정치와는 유사한 수준이었다고 답변하였음. 고령자에서 aQIV 백신의 유용성에 대한 자료 확보를 위하여 시험대상자에 고령자를 포함하는 추가적인 유효성, 면역원성 및 안전성 3/3b상 임상시험 연구결과를 위해성 관리계획의 일환으로 제출하겠다고 하였음
- 면역원성 평가 결과는 A/H1N1, A/H3N2, B/Yamagata 및 B/Victoria 모두에 대해 사전 정의된 기준(HI 항체가 ≥ 1:40에 도달한 시험대상자 비율의 양측 95%신뢰구간 하한이 60%를 초과하고, HI 항체양전율에 도달한 시험대상자 비율(SCR)의 양측 95%신뢰구간 하한이 30%를 초과)을 만족하였음
- 안전성 평가에서 전반적 내약성은 양호하였음. 예측된 약물이상반응은 투여 후 7일 동안, 예측되지 않은 이상사례는 21일 동안, 이상사례, 중대한 이상사례 및 특별관심이상사례는 시험기간 동안 평가되었음. 대부분 예측된 약물이상반응의 중증도는 경증~중등증이었고 가장 빈번하게 보고된 국소증상은 주사부위 통증이었으며 전신반응은 두통과 피로였음. 백신 접종과 관련된 예측하지 못한 이상사례도 대부분이 경증 및 중등증이었으며, 임상시험기간 동안에 백신 접종과 관련된 중대한 이상사례, 사망 및 특별관심이상사례는 보고되지 않았음
- V118_20 임상시험은 만 65세 이상의 건강하거나 동반질환(인플루엔자 감염 합병증 위험이 증가하는 이환)이 있는 고령자를 대상으로 면역원성 및 안전성 평가를 수행하였음.
- 면역원성 평가 결과에서 aQIV는 이미 허가된 aTIV와 비교하여 면역원성의 비열등성과 (aTIV에 포함되지 않은 B strain에 대하여) 우월성을 입증하였으며, A/H1N1, A/H3N2에 대해 사전 정의된 기준(HI 항체가 ≥ 1:40에 도달한 시험대상자 비율의 양측 95%신뢰구간 하한이 60%를 초과하고, HI 항체양전율에 도달한 시험대상자 비율(SCR)의 양측 95%신뢰구간 하한이 30%를 초과)을 만족하였음. 다만, B/Yamagata 및 B/Victoria는 기준에 미달하였는데, 이에 대하여 신청사는 고령자에서의 낮은 면역반응, 기허가 대조백신도 동일한 양상이라는 점, 추가적인 유효성, 면역원성 및 안전성 3상 임상시험 연구를 진행하겠다는 점을 제시하였음
- 안전성 평가에서 전반적 내약성은 양호하였음. 예측된 약물이상반응은 투여후 7일 동안, 예측되지 않은 이상사례는 21일 동안, 이상사례, 중대한 이상사례 및 특별관심이상사례는 시험기간 동안 평가되었음. 대부분 예측된 약물이상반응의 중증도는 경증~중등증이었고 가장 빈번하게 보고된 국소증상은 주사부위 통증이었으며 전신반응은 피로와 두통이었음. 임상시험기간 동안에 백신 접종과 관련된 중대한 이상사례, 사망, 특별관심이상사례 및 신규 발생 만성질환은 보고되지 않았음

- 현재 제출된 임상시험 결과를 종합적으로 검토한 결과, 신청 효능효과 '만 65세 이상의 고령자에서 이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스들에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방'은 인정 가능할 것으로 사료됨

[약어]

- TIV : Trivalent Influenza Vaccine
- aTIV : Adjuvanted Trivalent Influenza Vaccine
- QIV : Quadrivalent Influenza Vaccine
- aQIV : Adjuvanted Quadrivalent Influenza Vaccine
- HAI : Hemagglutination Inhibition Assay
- GMT : Geometric Mean Titer

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용 기전 : 항원 항체 면역반응

1.2. 기원 및 개발경위

- 플루아드쿼드프리필드시린지(인플루엔자표면항원 어쥬번트 MF59C.1 백신): 면역증강제 MF59C.1이 함유된 계절, 표면항원, 불활성화 인플루엔자 백신
- 플루아드쿼드프리필드시린지에는 세계보건기구(WHO)가 매년 권장하는 인플루엔자 균주 4개 (Type A/H1N1, Type A/H3N2, Type B (Yamagata Lineage) 및 Type B (Victoria Lineage)) 각각으로부터 얻은 헤마글루티닌(HA)과 뉴라미니데이즈 (NA) 표면항원과 스쿠알란 기반 수중유적형 에멀전인 면역증강제 MF59C.1(MF59)이 포함되어 있음
- 플루아드쿼드프리필드시린지(aQIV)와 플루아드주(면역증강 3가 인플루엔자 백신, aTIV)의 제조공정 및 제형은 추가로 균주 B가 포함되어 있음을 제외하고, 동일함
- aQIV는 호주(2019년 9월), US(2020년 2월), EU(2020년 5월), 뉴질랜드(2020년 12월) 및 영국(2021년 1월)에 허가받았고 현재 브라질, 아르헨티나, 대만에서 심사가 진행중임. aTIV(Fluad)는 65세 이상 성인에게 사용하도록 1997년 이후 EU 이외에 US를 비롯한 전세계 다른 국가들에 등록되었음
- aQIV에 들어있는 MF59 면역증강제는 1980년대에 개발된 스쿠알란 기반 수중유 나노에멀젼임. MF59는 백신 항원과 함께 근육에 주사됨. 동물 시험에서 얻은 자료는 MF59가 면역세포를 근육 내로 모이게 하고 항원제시세포로의 분화를 촉진한다는 가설을 뒷받침함. 면역세포 징집 증가는 항원 흡수와 국소 배수 림프절로의 이동을 증가시키고, Th 세포 활성화 및 B 세포 확장으로 이어짐. MF59의 작용기전에 대한 현재의 이해는 주사부위와 배수 림프절에서 일시적인 면역자극 환경을 생성하고 이로써 면역반응 강화를 촉진할 가능성이 높음
- 65세 이상 고령자에서 aQIV 허가를 뒷받침하기 위한 임상 개발 프로그램은 2건의 aQIV 핵심시험의 결과에 기반을 두고 있음: V118_20(면역원성 및 안전성 시험) 및 V118_18(유효성, 면역원성 및 안전성 시험). 자료집에는 주요 aTIV 보충시험(V70_27), 7건의 aTIV 보충시험, 7건의 aTIV 재접종 시험 및 2건의 TIV 효과성 시험도 포함됨. 또한 안전성 프로파일은 20년 이상의 aTIV 시판 후 자료에 의해 뒷받침됨

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 인플루엔자는 북반구(NH)와 남반구(SH)에서 매년 유행하는 세계적으로 중요한 감염성 급성 호흡기 질환임. 온대 기후에서, 인플루엔자는 보통 북반구에서 11월부터 3월까지, 남반구에서는 5월부터 9월까지 사람들에게 영향을 미침. 열대 기후에서는 1년 내내 발생할 수 있음
- 인간에서 인플루엔자는 인플루엔자 바이러스 A, B 및 C형에 의해 유발될 수 있음. 이 중에 A 및 B형 바이러스가 임상적으로 가장 관련이 있음. A형 바이러스는 매년 유행하는 전염병(annual epidemics) 및 대유행(pandemics)과 관련이 있고, B형 바이러스는 매년 유행하는 전염병의 원인이 됨. A형 바이러스는 여러 아형으로 나뉘어지는데, 그 중에 A/H3N2 및 A/H1N1 바이러스가 매년 유행하는 인플루엔자 질병부담과 임상적으로 가장 연관이 있음. 인플루엔자 B는 단일 종류만 알려져 있지만, 2가지 뚜렷하게 다른 유전적 계통이 확인되었음: Yamagata와 Victoria. 모든 인플루엔자 바이러스가 어떤 일종의 항원소변이(antigenic drift)를 경험하지만, 이는 인플루엔자 시즌에 새로 유행하는 변종이 자주 관찰되는 인플루엔자 A 바이러스에서 가장 뚜렷함. 인플루엔자 바이러스의 이러한 진화는 이들 바이러스의 숙주 특이성 및 병원성에 영향을 미치며, 이는 계절마다 그리고 계절 내에서 지리학적으로 다를 수 있음
- 인플루엔자 바이러스는 인플루엔자 바이러스 입자를 함유하는 호흡기 비말이나 분무, 감염성 입자의 후속 흡

입 또는 오염된 표면으로부터의 자가접촉에 의해 전파됨

- 인플루엔자 바이러스 감염의 임상 증상은 열, 근육통, 두통, 병감(권태), 마른 기침, 인후염 및 비염과 같은 비특이적 호흡기 및 전신 영향의 갑작스런 발생을 특징으로 함. 인플루엔자의 폐 합병증은 가장 흔한 합병증이고 2차 세균성 감염을 포함함. 그 중에서도, 급성 호흡기 감염은 천식과 만성 폐쇄성 폐질환을 악화시키거나 울혈성 심부전 또는 당뇨병 환자의 대상부전으로 이어지고 나중에 심근경색 및 뇌혈관사고의 위험 증가로 이어짐
- 인플루엔자 부담은 <5세 소아와 ≥65세 고령자에게 불균형적으로 지워짐. 보다 젊은 성인과 비교해 고령자에서 인플루엔자 부담이 더 높은 것은 부분적으로 면역반응 감소(면역노화)와 관련이 있음. 면역반응 감소는 인플루엔자와 중대한 합병증 위험에 대한 민감성을 증가시키고 인플루엔자 관련 입원 및 사망 증가로 이어짐. 영국(UK)에서, 인플루엔자 관련 입원율은 전체 연령에서 49/100,000명이며 이에 비해 65~74세에서 101/100,000명, ≥75세에서 252/100,000명으로 추정됨(Matias et al. 2016). 유사하게, 미국(US)에서 15시즌 동안의 인플루엔자 관련 입원율은 모든 연령에서 평균 63.5/100,000명으로 추정되고 이에 비해 ≥65세에서 309/100,000명으로 추정됨(Zhou et al. 2012). 고령자에서 인플루엔자 관련 입원은 기능 저하뿐만 아니라 이동성 및 삶의 질 감소와 연관이 있고 가정 간병인이나 요양원 의존을 초래함. 인플루엔자는 ≥65세의 사망률에도 상당히 기여함. 미국에서 연간 3,300~ 48,600건의 사망이 인플루엔자 관련 원인으로 인해 발생하고 이러한 사망의 약 90%는 ≥65세에서 발생함(CDC 2010; Thompson 2003). WHO 유럽 지역에서, 매년 평균 44,000건의 사망이 인플루엔자 관련 원인으로 인해 발생하고(계절별 15,000 ~ 70,000건) 이러한 사망의 약 75%는 ≥65세에서 발생함(Iuliano 2018).
- 고령자에서 인플루엔자 이환율 및 사망률은 유행하는 계절 균주에 따라 다름. 고령자는 특히 A/H3N2가 우세한 계절에 영향을 받는다. A/H3N2 감염에 의한 인플루엔자 관련 입원율은 전체 분석대상군과 비교해 볼 때 고령자에서 약 5배 더 높았음(Zhou et al. 2012)
- ≥58세 성인에서 종래의 3가 인플루엔자 백신에 대한 면역반응은 58세 미만 성인에서보다 10% ~23% 더 낮은 것으로 나타났음(Goodwin et al. 2006). 임상적 백신 유효성 추정치는 보다 젊은 성인(70% ~90%)과 비교해 고령자(17% ~53 %)에서 상당히 더 낮았음
- 고령자에서 종래의 인플루엔자 백신의 한계를 고려하여, 모든 계절 바이러스 아형 및 변종에 대한 보다 일관되고 더 폭넓은 범위를 제공하는 새로운 세대의 인플루엔자 백신에 대한 미충족 요구가 계속되고 있음(Wong and Webby 2013; Reber et al. 2012). 면역 노화를 극복하는 한 접근법은 면역증강제 첨가에 의한 백신접종후 면역반응을 강화하는 것임. 면역증강제는 백신 조성물과 동일하지 않은 인플루엔자균주(즉,이종균주)에 대한 항체반응증가를 촉진시킬 수 있음. aQIV에서 면역증강제MF59의 면역강화 효과는 그렇지 않으면 종래의 비면역강화 백신에 대해 최적에 못 미치는 면역반응을 보이는 ≥65세 고령자에서 특히 관련이 있음(Galli et al. 2009; Frey et al. 2014;Nolan et al. 2014; Domnich et al. 2017)

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 플루아드쿼드프리필드시린지의 임상시험연구에서 백신과 연관된 중대한 이상사례 또는 사망은 보고되지 않았음
- 중요한 규명된 위해성은 없으며, 중요한 잠재적 위해성으로 '과민성(아나필락시스), 길랭-바레 증후군, 발작/경련, 신경염, 벨 마비, 뇌염, 혈관염, 탈수초, 면역 혈소판 감소증'가 있음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 주성분 : 정제불활화인플루엔자바이러스항원A형[A/California/07/2009 Reassortant virus NYMC-X181 (H1N1)], 정제불활화인플루엔자바이러스항원A형[A/Hong Kong/4801/2014, H3N2, NYMC X-263B], 정제불활화인플루엔자바이러스항원B형(B/Brisbane/9/2014, wild type), 정제불활화인플루엔자바이러스항원B형(B/Brisbane/60/2008

2.1.2. 원료의약품 시험항목

□pH □단백질 ■무균 □발열성물질 ■엔도톡신 □역가 ■확인
■기타(성상, 순도, 난알부민함량, 포름알데히드함량, 시트르산염함량, 계면활성제함량(폴리소르베이트80함량, CTAB함량), 헤마글루티닌함량, 불활화)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 염화나트륨, 염화칼륨, 인산이수소칼륨, 인산수소나트륨수화물, 염화마그네슘수화물, 염화칼륨수화물, 스쿠알란, 폴리소르베이트80, 소르비탄트리올레에이트, 시트르산나트륨수화물, 시트르산수화물, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액
■pH ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 □역가 ■확인
■기타(성상, 순도, 난알부민함량, CTAB 함량, 입자크기분포, 입자수측정, 불활화, 스쿠알란함량, 헤마글루티닌함량, 삼투압측정)

완제의약품
■pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제
■엔도톡신 □역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인
■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성)
■기타(입자크기분포, 입자수측정, 스쿠알란함량, 헤마글루티닌함량)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

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

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	5 ± 3℃	Bioprocess Container /Polyethylene	적합
가속	-		
가혹	25 ± 2℃/ 60%RH ± 5% 37 ± 2℃		

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	5 ± 3℃	프리필드시린지 /유리	적합
가속	-		
가혹	25 ± 2℃ 37 ± 2℃		

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

- aQIV 독성시험자료 : 반복투여독성시험자료 1건 제출
- 참고자료로 aTIV 독성시험자료를 제출

구분	시험종류	종 (계통)	투여방법	투여기간	용량(/head)	결과	GLP 준수
aQIV	반복투여 독성시험	토끼 (NZW)	근육(I.M.)	3주/1회, 3회	0, 60㎍	Study #: 8457708 ·투여부위 국소독성을 포함 ·면역반응 유도 및 내약성 양호하였음 ·독성학적 변화 관찰되지 않음	Yes
aTIV (참고 자료)	반복투여 독성시험	토끼 (NZW)	근육(I.M.)	2주/1회, 3회	0, 45, 60㎍	Study #: 488182 ·투여부위 국소독성을 포함 ·독성학적 변화 관찰되지 않음	Yes
	생식발생 독성시험	토끼 (NZW)	근육(I.M.)	4회 (교미 전 21일, 7일, 임신 후 7일, 20일)	0 45㎍	Study #: AB09779 ·독성학적 변화 관찰되지 않음 ·백신 투여와 관련된 모체 부작용 및 배·태아 발달(기형아 평가 포함) 또는 출산 후 발달에 대한 부작용은 없었음	Yes

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험

- 미수행 (단회투여독성시험자료)은 반복투여독성시험에 관한 자료로서 갈음

4.2.2. 반복투여독성시험

4.2.2.1. NZW 토끼를 이용한 aQIV 백신 제형의 근육 내 3회 반복투여독성시험

○ NZW 토끼에 3주 간격/1회(총 3회 투여)으로 근육내 반복투여독성시험 실시함. 시험물질은 aQIV(60μg) 백신 제형을 이용하여 단일 용량으로 시험하였으며, 대조물질로 생리식염수 및 면역증강제를 사용함

○ (결과) aQIV 백신을 NZW 토끼에 3주당 1회, 총 3회 근육내 투여시 시험물질 투여에 따른 독성학적 변화를 확인할 수 없었음. 시험물질 및 면역증강제 대조물질과 관련된 현미경학적 관찰(비장 및 외부 장골 림프절의 경증~중등증으로 증가된 림프구 수, 근육내 주사부위의 경증~중등증 퇴화/괴사, 혼합 염증세포, 이물, 육아종성 염증)은 감소된 빈도 및 중증도에 기반하여 일부 회복된 것으로 고려되었음. 혈액검사에서 시험물질 투여군에서 가역적, 일시적, 약간의 절대 호중구 수 증가, 약간의 단핵구 수 증가와 가역적, 약간의 피브리노겐 농도 증가 및 가역적, 약간의 C-reactive protein 증가가 관찰되었음.

○ 결론적으로 시험물질은 면역원성 및 내약성이 있었으며, 시험물질과 관련된 독성학적 변화는 관찰되지 않았음

구분	종 (계통)	군당 마리수	투여 경로	투여 기간	투여량	GLP	Study #	실시기관	투여군, 관찰항목, 시험결과, 결론
반복	토끼 (NZW)	♂10/♀10 (회복군 ♂5/♀5	IM	1회/3주, 3회, 회복(2주)	0/60 μg/0.5㎖/dose	○	8457708	Convace Laboratories Inc. (미국)	**<투여군>** · 투여 시점: 1, 22, 43일 · 채혈 시점: 투여전 1번, 22일 및 43일에 투여전, 최종 부검(45일) 및 회복군 부검시

<table>
<tr><th>구분</th><th>종
(계통)</th><th>군당
마리수</th><th>투여
경로</th><th>투여
기간</th><th>투여량</th><th>GLP</th><th>Study
#</th><th>실시기관</th><th>투여군, 관찰항목, 시험결과, 결론</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>포함)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><th rowspan="2">구분</th><th rowspan="2">투여물질</th><th rowspan="2">항원
투여량</th><th colspan="2">동물 수</th></tr>
<tr><th>dosing phase</th><th>recovery phase</th></tr>
<tr><td rowspan="2">대조군</td><td>생리식염수</td><td>0μg/dose</td><td>♂5/♀5</td><td>♂5/♀5</td></tr>
<tr><td>면역증강제 (MF59C.1)</td><td>0μg/dose</td><td>♂5/♀5</td><td>♂5/♀5</td></tr>
<tr><td>시험군</td><td>aQIV(FLUAD)</td><td>60μg/dose</td><td>♂5/♀5</td><td>♂5/♀5</td></tr>
</table>
<u><관찰항목></u>
· 사망, 임상증상, 체중, 섭식상태, 안구검사, 투여부위 관찰, 체온, 임상 및 부검 병리
· 혈액학, 응고, 혈액 화학검사
<u><관찰결과></u>
· 사망: 면역증강제 대조군에서 22일에 투여 후 즉시 수컷 1마리가 사망함. 임상 증상은 입 출혈, 뒷다리에 한정됨. 현미경 검사에서 사망과의 관련성은 찾지 못함. 면역증강제 대조군을 포함하여 다른 개체에서도 면역증강제와 사망 관련이 없었음
→ FLUAD 관련 사망은 발생하지 않음
· 임상증상, 피부, 안구검사, 체중, 섭식상태, 체온 : FLUAD 및 면역증강제 투여에 따른 변화를 관찰할 수 없었음.
· 병리조직학적 검사 :
- 시험물질, 면역증강제 대조 물질과 관련된 현미경적 관찰(비장 및 외부 장골 림프절의 경증~중등증으로 증가된 림프구 수, 근육내 주사부위의 경증~중등증 퇴화/괴사, 혼합 염증세포, 이물, 육아종성 염증)은 감소된 빈도 및 중증도에 기반하여 일부 <u>회복</u>된 것으로 고려됨.
⇒ 따라서, Adverse로 고려되지 않음
- <u>회복</u>군 암컷에서 비장 무게 증가는 여전히 관찰되었는데, 이는 이상반응이 아니라 백신의 (백색질에서 증가된 림프구와 관련된) 면역반응에 따른 것으로 예상됨.
· 혈액검사(혈액학적, 응고, 혈액생화학 검사) : FLUAD군 암컷에서 가역적, 일시적, 약간의 절대 호중구 수 증가가 2일에, 약간의 단핵구 수 증가가 45일에 관찰되었음. FLUAD군 암수에서 2일, 45일에 가역적, 약간의 피브리노겐 농도 증가 및 가역적, 약간의 C-reactive protein 증가가 관찰되었음. 대조군(생리식염수 및 면역증강제)에서는 혈액학적 변화가 관찰되지 않음
<u><결론></u>
· administration of 60 μg/dose FLUAD via intramuscular injection three times at 3-week intervals (Days 1, 22, and 43) was immunogenic and tolerated in male and female New Zealand White rabbits.
· Non-adverse, FLUAD-related pathology effects included increased absolute neutrophil and monocyte counts (females) and increased fibrinogen and C-reactive protein concentrations; increased spleen weights; and microscopic findings in the spleen (increased lymphocytes in the white pulp), external iliac lymph node (increased lymphocytes), and intramuscular injection sites (degeneration/necrosis and mixed cell inflammation).
</td></tr>
</table>

※ aTIV 반복투여 독성시험자료 (참고자료)

<table>
<tr><th>구분</th><th>종
(계통)</th><th>군당
마리수</th><th>투여
경로</th><th>투여
기간</th><th>투여량</th><th>GLP</th><th>Study
#</th><th>실시기관</th><th>투여군, 관찰항목, 시험결과, 결론</th></tr>
<tr>
<td>반복</td>
<td>토끼
(NZW)</td>
<td>♂8/
♀8
(회복군
♂4/♀4
포함)</td>
<td>IM</td>
<td>1회/2주,
3회,
회복(2주)</td>
<td>0/60
μg/
dose</td>
<td>○</td>
<td>488182</td>
<td>NOTOX B.V., Department of General and Industrial Toxicology(GIT), 's-Hertogenbosch (네덜란드)</td>
<td>
<u><투여군></u>
<table>
<tr><th rowspan="2">구분</th><th rowspan="2">투여물질</th><th rowspan="2">항원
투여량</th><th colspan="2">동물 수</th></tr>
<tr><th>main</th><th>recovery</th></tr>
<tr><td>대조군</td><td>생리식염수</td><td>0μg/dose</td><td>♂4/♀4</td><td>♂4/♀4</td></tr>
<tr><td rowspan="3">시험군</td><td>Fluad®[1)]</td><td>45μg/dose</td><td>♂4/♀4</td><td>♂4/♀4</td></tr>
<tr><td>Fluad High B[2)]</td><td>60μg/dose</td><td>♂4/♀4</td><td>♂4/♀4</td></tr>
<tr><td>Fluad High H3[3)] + IC31®[4)]</td><td>60μg/dose</td><td>♂4/♀4</td><td>♂4/♀4</td></tr>
</table>
1) Fluad: 3가 인플루엔자 백신(15㎍/HA), MF59 adjuvant (MF59C.1, 0.25 mL per dose)
2) Fluad High B: 3가 인플루엔자 백신(A/H1N1 15㎍, A/H3N2 15㎍, B균주 30㎍), MF59 adjuvant(MF59C.1, 0.25 mL per dose)
3) Fluad High H3: 3가 인플루엔자 백신(A/H1N1 15㎍, A/H3N2 30㎍, B균주 15㎍), MF59 adjuvant(MF59C.1, 0.25 mL per dose)
4) IC31®: 신규 면역증강제. 500nmole 펩타이드(KLK) 및 20nmole 올리고데옥시뉴클레오타이드(ODN1a)
<u><관찰항목></u>
· 사망률(1일 2회 관찰), 임상증상(매일), 투여부위 피부 반응(투여 후 24시간 및 48시간), 체중(매주), 사료 섭취량(매주 2회), 안구검사(시험 전, treatment phase end, recovery phase end), 심박수, 호흡수, 직장 체온(시험전, 투여 후 약 2시간), 혈액학적검사, 임상 생화학적검사(시험전, D8, D17, D31, D43), 육안검사, 장기 무게, 조직병리검사
· 면역원성평가: 시험전, D15, D29, D43의 투여 전. non-GLP에서 수행(Battelle Biomedical Research Center (BBRC), USA).

<u><관찰결과></u>
· 사망례 없음
· 시험물질 투여와 관련된 사망, 임상증상, 피부 관찰, 체중 증가, 상대 사료 섭취량, 안구검사, 직장체온, 심박수, 호흡수 및 장기무게의 독성학적 변화는 없었음.
· 혈액 생화학검사에서 나타난 변화는 독성학적 변화라기 보다는 시험물질 투여로 인한 면역반응으로 볼 수 있음
- 피브리노겐, PT 또는 APTT의 변화가 있었으나, 2주 회복기 후에 영향은 없었음. 증가된 피브리노겐 및 응고인자 변화는 특정 장기의 독성을 제시한다기 보다는 백신에 대한 일시적 염증 반응이 반영된 것일 수 있음.
피브리노겐 8일차 약간 증가(Fluad 수컷, Fluad High H3+IC31 암컷), 17일 및 31일차 피브리노겐 증가(시험군: Fluad 투여군, Fluad High B 투여군, Fluad High H3+IC31 투여군)
프로트롬빈 시간(PT) 시험군에서 약간 감소
APTT 약간 감소(Fluad 암컷 또는 Fluad High B 암컷)
- 시험군에서 시험물질 2차 및 3차 투여 후 글로불린의 증가는 총 단백질 증가 및 알부민/글로불린 비의 감소를 초래하였고 이는 독성학적 신호 보다는 anticipated effect (면역학적 반응)으로 고려할 수 있음
· 육안 관찰: 시험물질 투여와 관련된 림프절 저류(Enlargement of draining lymph nodes)
- 주요군: iliac lymph nodes 비대(Fluad 및 Fluad High B 군
</td>
</tr>
</table>

구분	종 (계통)	군당 마리수	투여 경로	투여 기간	투여량	GLP	Study #	실시기관	투여군, 관찰항목, 시험결과, 결론

수컷 및 3/4 암컷, Fluad High H3+IC31 수컷 및 1/4 암컷). popliteal lymph nodes 비대(Fluad 암컷 2)

- 회복군: iliac lymph nodes 비대(Fluad High B 군 수컷 1, Fluad High H3+IC31 암컷 1).

· 백신 투여와 관련된 투여부위 낮은 정도의 자극(염증소견) 및 국소 림프절의 상대적 변화는 2주 회복기 후에 크게 회복되는 것을 관찰. 빈도 및 중증도 면에서 시험군(3종류 백신) 간의 유의적 차이는 없었음. 국소 림프절 및 주사부위 변화는 뒷다리 근육경로를 사용하는 백신 연구에서 흔하게 관찰되는 반응임. 따라서 부작용으로 고려하지 않음

· 조직병리: 시험물질 투여와 관련된 조직병리 변화 및 전신적 독성을 지시하는 변화는 없었음.

주요군 투여 부위

TABLE 2 - TERMINAL KILL: INCIDENCE OF MICROSCOPIC FINDINGS

SEX:	MALE				FEMALE			
DOSE GROUP:	1	2	3	4	1	2	3	4
INJECTION SITES								
number examined	4	4	4	4	4	4	4	4
right side:dermis/subcutis								
inflammation								
(minimal)	0	1	1	2	0	2	1	3
(slight)	1	0	3	0	0	1	2	1
(moderate)	0	0	0	0	0	0	1	0
Total	1	1	4	2	0	3	4	4
right side:muscle								
interstitial inflammation								
(minimal)	1	1	1	0	0	2	4	2
(slight)	0	1	1	1	0	0	0	0
Total	1	2	2	1	0	2	4	2
left side:dermis/subcutis								
inflammation								
(minimal)	0	0	0	1	0	0	0	1
left side:muscle								
inflammation								
(minimal)	0	0	0	0	0	0	0	1
(slight)	0	0	0	1	0	0	0	0
Total	0	0	0	1	0	0	0	1

회복군 투여 부위

TABLE 2 – RECOVERY KILL: INCIDENCE OF MICROSCOPIC FINDINGS

SEX:	MALE				FEMALE			
DOSE GROUP:	1	2	3	4	1	2	3	4
number of animals	4	4	4	4	4	4	4	4
INJECTION SITES								
number examined	4	4	4	4	4	4	4	4
right side:dermis/subcutis								
inflammation								
(minimal)	0	2	0	1	0	0	1	1
right side:muscle								
interstitial inflammation								
(minimal)	0	0	0	0	0	0	0	1
right side:muscle								
interstitial foamy								
macrophages								
(minimal)	0	0	0	1	0	0	0	1

· non-GLP 면역원성 평가

- Influenza A(H3N2) 및 Influenza B균주
- Group 2 Fluad, Group 3 Fluad High B, Group 4 Fluad High H3 + IC31
- 1차 접종 후 2주차(D 15), 2차 접종 후 2주차(D 29), 회복기(D 43)

	Range HAI titer Anti-B/malyasia/2506/04			Range HAI titer Anti-A/Wisconsin/67/05		
	Day 15	Day 29	Day 43	Day 15	Day 29	Day 43
Group 2 males	120-320	480-1280	640-960	960-2560	1280-3840	2560-3840
Group 3 males	120-320	480-1920	640-960	960-2560	1280-3840	NA
Group 4 males	15-40	240-640	NA	640-2560	1280-7680	1280-3840
Group 2 females	120-320	<10-3200	640-1280	1920-2560	2560-10240	3840-10240
Group 3 females	80-320	480-960	640-1280	960-2560	1280-7680	NA
Group 4 females	20-120	240-960	NA	640-2560	2560-3840	3840-15360

NA=not analyzed.

<결론>

· 시험 조건하에서 NZW 토끼에서 2주 간격으로 3회 근육 투여한 Fluad, Fluad High B, Fluad High H3 + IC31은 국소 및 전신적 부작용을 유발하지 않음.

· 따라서 독성학적 측면에서 시험 백신 조성간의 유의할만한 차이는 없음

4.2.3. 유전독성시험

- 미수행 (신규면역증강제를 사용하지 아니하여 면제)
  - 동일 제조사(Seqirus)에서 동일 면역증강제(MF59C.1)를 사용하여 이미 허가된 품목(플루아드주)이 있음

4.2.4. 생식발생독성시험

- 미수행 (만 65세 고령자를 대상으로 하는 백신이므로 제출이 필요하지 아니하여 면제)

※ aTIV 생식발생 독성시험자료 (참고자료)

<table>
<tr><th>구분</th><th>종
(계통)</th><th>군당
마리수</th><th>투여
경로</th><th>투여
기간</th><th>투여량</th><th>GLP</th><th>Study
#</th><th>실시기관</th><th>투여군, 관찰항목, 시험결과, 결론</th></tr>
<tr><td>반복</td><td>토끼
(NZW)</td><td>♀55</td><td>IM</td><td>교미 전 21일, 7일, 임신 후 7일 (착상 시점), 20일 (주요 기관 형성기)</td><td>0/45 μg/dose</td><td>○</td><td>AB09779</td><td>Texcell Genavenir 5, 1 rue Pierre Fontaine 91058 Evry cedex France. (프랑스)</td><td>
<u><투여군></u>
<table>
<tr><th rowspan="2">구분</th><th rowspan="2">투여물질</th><th rowspan="2">항원
투여량</th><th colspan="2">동물 수</th></tr>
<tr><th>출산군</th><th>제왕절개군</th></tr>
<tr><td>대조군</td><td>생리식염수</td><td>0μg/dose</td><td>♀30</td><td>♀25</td></tr>
<tr><td>시험군</td><td>Fluad®[1)]</td><td>45μg/dose</td><td>♀30</td><td>♀25</td></tr>
<tr><td colspan="5">1) Fluad: 3가 인플루엔자 백신(15㎍/HA), MF59 adjuvant (MF59C.1, 0.25 mL per dose)</td></tr>
</table>
<u><관찰항목 및 결과></u>
· 사망례 없음
· 임상증상: (교미 전, 임신, 수유기 동안) 시험물질 투여와 관련된 변화 없음.
- 분변 감소, 털 소실, 치아 이상 등이 일부에서 관찰되었으나, 이는 대조군에서도 관찰되었고 시험 전에도 관찰되거나 토끼에서 자연적으로 나타나므로 독성학적 변화는 아님
· 투여부위: 시험물질 투여와 관련된 변화 없음
- 모든 군에서 투여 후 투여 부위에서 출혈이 관찰되었으나 이는 투여 방법 때문으로 고려
- 혈종(grade 1 또는 2)을 포함한 일부 국소반응, 매우 약한~약한 부종이 투여후 모든 군에서 관찰. 빈도 및 반응 발현 기간은 시험군과 대조군에서 차이가 있음
· 체중, 사료섭취량: (교미 전, 임신, 수유기 동안) 시험물질 투여와 관련된 변화 없음.
· 교미 행위: 시험물질 투여와 관련된 변화 없음.
- 암컷의 교미행위 및 수태능에 시험물질 투여로 인한 영향은 없음
· 임신 자궁무게: 대조군과 비교하여 시험물질 투여로 인한 영향은 없음
· 제왕절개 정보(임신율, 착상 전 및 착상 후 데이터), 태아 정보(평가 개체수, 육안, 내장, 골격 관찰), 병리
· 면역원성 평가
- 대조군 및 백신 투여전 혈청에서 항체 검출되지 않음
- 백신 접종 후 혈청에서 항체 검출
<u><결론></u>
· 시험 조건하에서 NZW 토끼에서 교미전 21일, 7일, 임신 7일, 20일에 Fluad 근육 투여 시, 백신 투여와 관련된 모체의 부작용(adverse effect)은 없음
· 또한 Fluad의 배·태아 발달(기형아 평가 포함) 또는 출산 후 발달에 부작용은 없음</td></tr>
</table>

4.2.5. 발암성시험

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

4.2.6. 기타독성시험

4.2.6.1. 국소내성시험

- 미수행 (투여부위 국소내성시험자료는 반복투여독성시험에 관한 자료로서 갈음)

※ aTIV 기타독성시험 (참고자료)

시험종류	종(계통)	투여방법	투여기간	용량(㎎/㎏)	GLP 준수	Study #
30일 아급성 독성시험	토끼 (NZW)	근육(I.M.)	2주/1회, 2회	45㎍ 대조군1: MF59 대조군2: Agrippal S1® 시험군: Agrippal S1® + MF59	Yes	Study #: 940292 Biocine S.p.A (이탈리아)
지연형 과민반응	기니픽	피내(I.D.)/ 국소	1회	대조군: Vehicle 시험군: Biocine® Flu/MF59C.1	Yes	Study #: 564110 Inveresk Research (스코틀랜드)

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」에 따라 독성시험자료요건으로 aQIV에 대한 GLP 반복투여독성시험 자료 1건을 제출하였으며, 검토 결과 타당함
- 토끼(NZW)에서 aQIV(60μg)를 6주(회복 2주), 3회 반복하여 근육주사 시, aQIV의 투여에 따른 독성학적 변화를 확인할 수 없었음
- 이 백신은 고령자를 대상으로 하는 백신으로 생식·발생 독성시험은 요구되지 않으며, 동 내용은 사용상의 주의사항의 '임부'항 신청사항에도 반영되어 있음
- 참고자료로 aTIV로 수행한 비임상 독성시험자료가 제출되었음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- aQIV 면역원성시험자료 1건

5.2. 효력시험

- aQIV 면역원성시험자료

구분	종(계통)	마리수	투여경로	투여기간	투여량	Study #	실시기관
면역원성 평가 2018.1.11	마우스 (Balb/c) 6~8 주령	♀5/군	IM	3주/1회 (총 2회)	0.1, 0.3, 1, 10, 1000 ng/HA	SEQ01	동물투여: Biomodels (Watertown, MA) 분석: Seqirus sponsor: Seqirus

투여군, 시험결과, 결론

<투여군>

구분	투여물질		항원 subunit dose (ng HA/animal)	면역 증강제 MF59 dose (㎕)	투여량 (㎕)	subunit				마리수
						H1N1	H3N2	B/Victoria	B/yamagata	
G1	4가	1㎍	1000	50	100	√	√	√	√	♀5
G2	4가	10ng	10	50	100	√	√	√	√	♀5
G3	4가	1ng	1	50	100	√	√	√	√	♀5
G4	4가	0.3ng	0.3	50	100	√	√	√	√	♀5
G5	4가	0.1ng	0.1	50	100	√	√	√	√	♀5
G6	단가	1㎍	1000	50	100	√				♀5
G7	단가	10ng	10	50	100	√				♀5
G8	단가	1ng	1	50	100	√				♀5
G9	단가	0.3ng	0.3	50	100	√				♀5
G10	단가	0.1ng	0.1	50	100	√				♀5
G11	단가	1㎍	1000	50	100		√			♀5
G12	단가	10ng	10	50	100		√			♀5
G13	단가	1ng	1	50	100		√			♀5
G14	단가	0.3ng	0.3	50	100		√			♀5
G15	단가	0.1ng	0.1	50	100		√			♀5
G16	단가	1㎍	1000	50	100			√		♀5
G17	단가	10ng	10	50	100			√		♀5
G18	단가	1ng	1	50	100			√		♀5
G19	단가	0.3ng	0.3	50	100			√		♀5
G20	단가	0.1ng	0.1	50	100			√		♀5
G21	단가	1㎍	1000	50	100				√	♀5
G22	단가	10ng	10	50	100				√	♀5
G23	단가	1ng	1	50	100				√	♀5
G24	단가	0.3ng	0.3	50	100				√	♀5
G25	단가	0.1ng	0.1	50	100				√	♀5

* 음성 및 양성 대조군 미설정 사유: 다년간 histrorical data에서 면역화하지 않은 Balb/c 마우스는 flu-specific 항체가 검출되지 않는다는 것을 보여주었기 때문

<시험검체>

· 혈청: 2차 접종 후 3주차 채혈. group 1 ~ 5는 non-immune control sera도 확보 → HAI 시험 및 중화항체 시험

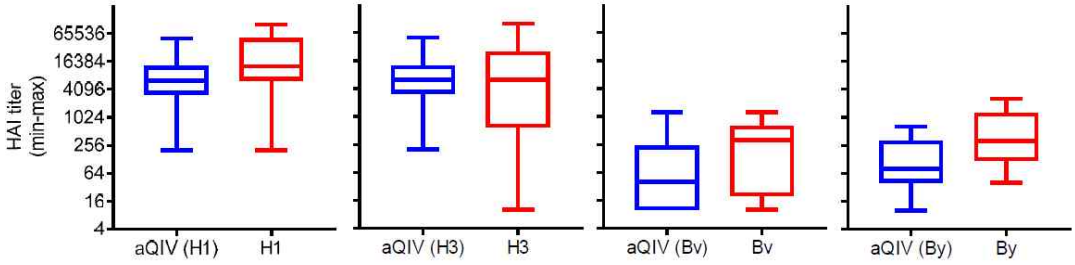
<시험결과>

· 고함량 보다 저함량에서 면역원성 반응이 낮았으며, 단가 및 4가 백신에서 백신에 포함된 항원에 대해

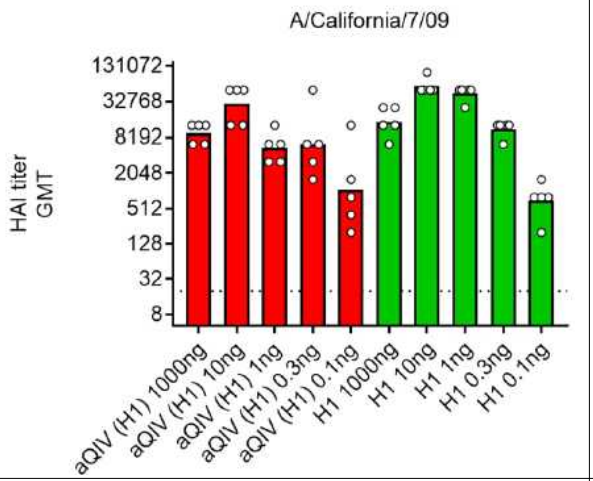
면역반응 유도를 확인하였음

· HAI titer와 Neutralizing titer 간 통계적 유의성($p < 0.05$): A/H1N1 없음, A/H3N2 없음, B/Victoria 0.0346, B/Yamagata 0.0188

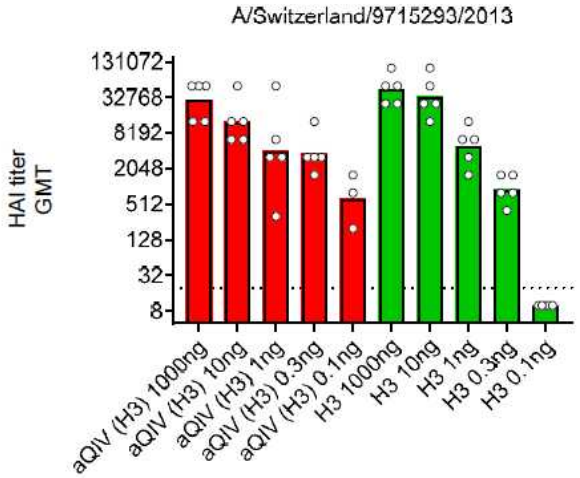
· HAI titer GMT (2차 접종 후, 3주차)



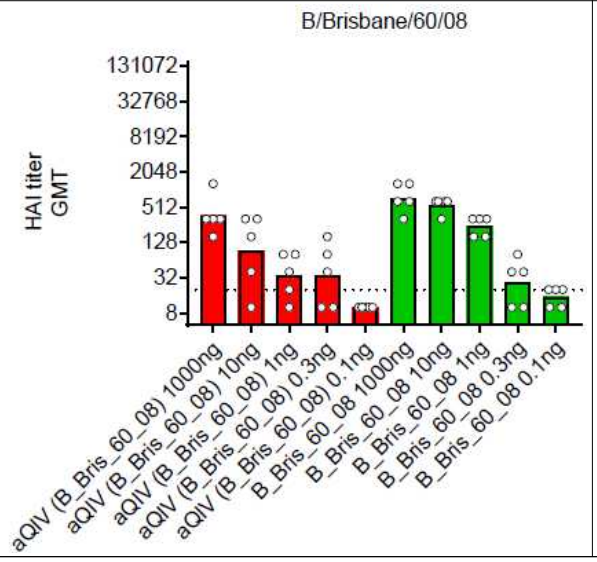
< A/H1 >



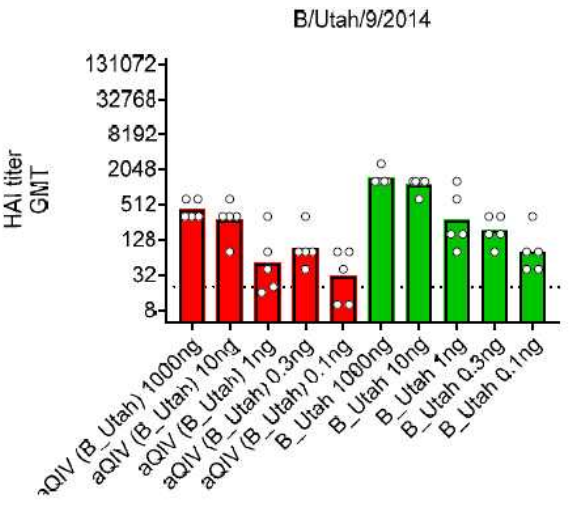
< A/H3 >



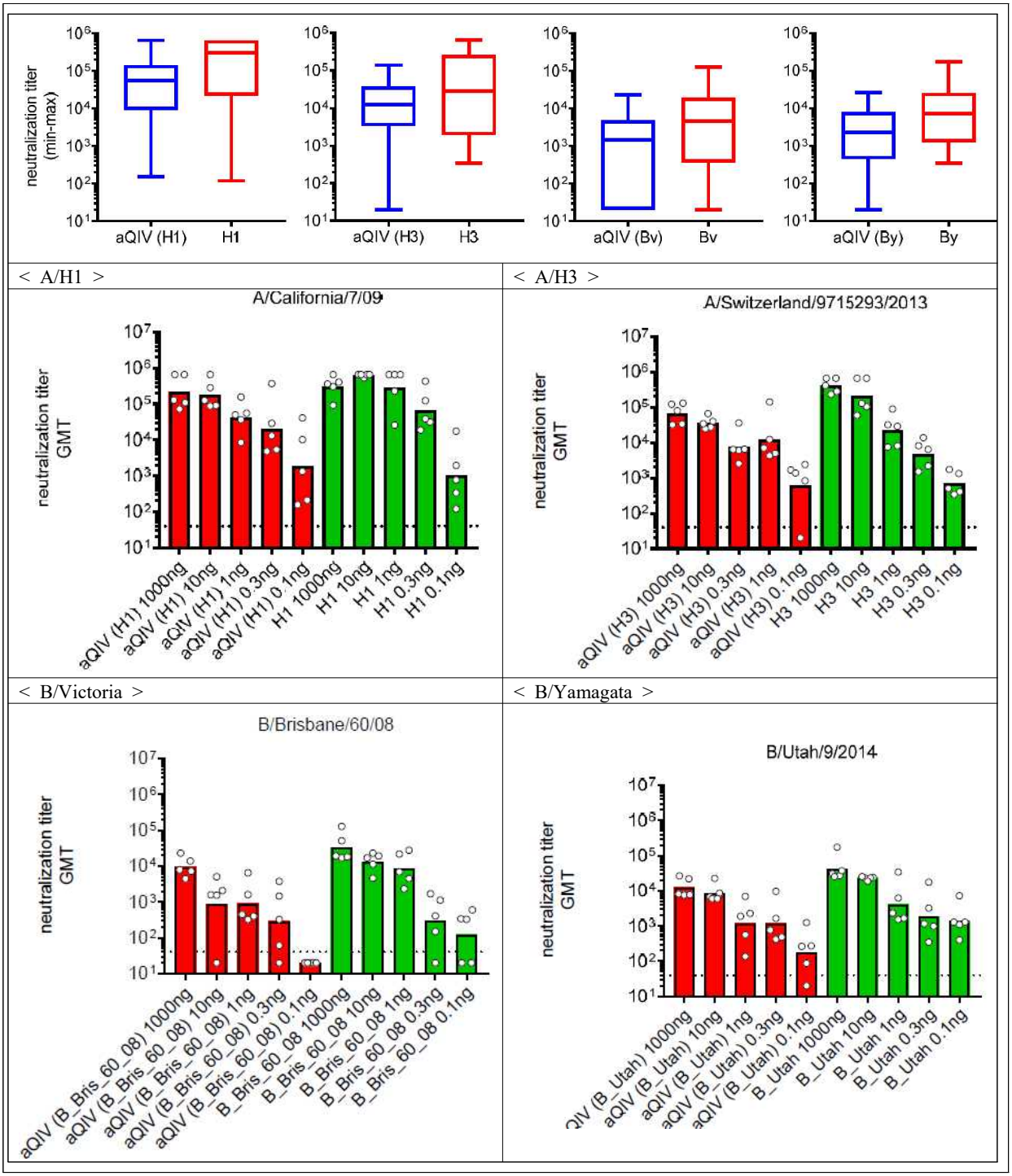
< B/Victoria >



< B/Yamagata >



· Neutralization titer GMT


neutralization titer (min-max)
aQIV (H1)
H1
aQIV (H3)
H3
aQIV (Bv)
Bv
aQIV (By)
By
< A/H1 >
< A/H3 >
A/California/7/09
A/Switzerland/9715293/2013
neutralization titer GMT
aQIV (H1) 1000ng
aQIV (H1) 10ng
aQIV (H1) 1ng
aQIV (H1) 0.3ng
aQIV (H1) 0.1ng
H1 1000ng
H1 10ng
H1 1ng
H1 0.3ng
H1 0.1ng
aQIV (H3) 1000ng
aQIV (H3) 10ng
aQIV (H3) 0.3ng
aQIV (H3) 1ng
aQIV (H3) 0.1ng
H3 1000ng
H3 10ng
H3 1ng
H3 0.3ng
H3 0.1ng
< B/Victoria >
< B/Yamagata >
B/Brisbane/60/08
B/Utah/9/2014
aQIV (B_Bris_60_08) 1000ng
aQIV (B_Bris_60_08) 10ng
aQIV (B_Bris_60_08) 1ng
aQIV (B_Bris_60_08) 0.3ng
aQIV (B_Bris_60_08) 0.1ng
B_Bris_60_08 1000ng
B_Bris_60_08 10ng
B_Bris_60_08 1ng
B_Bris_60_08 0.3ng
B_Bris_60_08 0.1ng
aQIV (B_Utah) 1000ng
aQIV (B_Utah) 10ng
aQIV (B_Utah) 1ng
aQIV (B_Utah) 0.3ng
aQIV (B_Utah) 0.1ng
B_Utah 1000ng
B_Utah 10ng
B_Utah 1ng
B_Utah 0.3ng
B_Utah 0.1ng

5.3. 안전성약리시험

- 미수행

(동 품목은 동일 제조사에서 동일 면역증강제(MF59C.1)를 사용하여 이미 허가된 품목(플루아드주)에 두 번째 B strain 추가된 인플루엔자 백신으이므로 불필요)

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 미수행

(동 품목은 동일 제조사에서 동일 면역증강제를 사용하여 이미 허가된 품목(플루아드주)에 두 번째 B strain 추가된 인플루엔자 백신이므로 불필요)

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 플루아드쿼드프리필드시린지의 효력시험으로 Balb/c 마우스에 면역증강제(MF59)를 포함한 4가 인플루엔자 백신(aQIV)과 단가 인플루엔자 백신을 각각 투여시의 면역반응 유도를 확인한 자료를 제출하였으며, 제출자료는 검토결과 타당함
- MF59 면역증강제를 포함하는 3가 인플루엔자 백신이 이미 국내에 허가되었고, 4가 백신은 3가 백신은 B strain 추가를 제외하고는 제조방법과 제형이 유사하므로 제출한 면역원성 시험 자료로 약리에 대한 자료는 충분하다고 판단됨

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성

- 자료제출 증명서 제출(유럽연합)

6.2. 임상시험자료집 개요

- aQIV 임상시험성적자료 3상 2건, aTIV 임상시험성적자료(V70_27 포함 다수)
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 3상 임상시험은 V118_18(aQIV 유효성, 면역원성 및 안전성), V118_20(면역원성 및 안전성)

<table>
<tr><th colspan="2">구분</th><th>단계</th><th>시험#</th><th colspan="2">시험목적</th><th>디자인</th><th>용법용량</th><th>시험대상자</th></tr>
<tr><td rowspan="4">aQIV</td><td rowspan="4">핵심</td><td rowspan="4">Ⅲ</td><td rowspan="4">V118_18</td><td rowspan="3">1차</td><td>· 65세 이상 시험대상자에서 인플루엔자 예방에서의 VE (백신 strain과 상관없이 /RT-PCR로 확인)</td><td rowspan="4">- 무작위배정
- 관찰자눈가림
- 다기관
(12개 국가, 89개 센터)</td><td rowspan="4">- 0.5㎖, I.M.
- 단회 투여</td><td rowspan="4">- 만 65세 이상 성인
<table><tr><th rowspan="2">구분</th><th colspan="2">시험대상자수(명)</th></tr><tr><th>시험약 (aQIV)</th><th>대조약 (부스트릭스)</th></tr><tr><td>등록</td><td>3,394</td><td>3,396</td></tr><tr><td>노출</td><td>3,379</td><td>3,382</td></tr><tr><td>완료</td><td>3,263</td><td>3,273</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>· 안전성</td></tr>
<tr><td rowspan="2">2차</td><td>· 인플루엔자 예방에서의 VE
① 백신 strain과 일치 /세포배양으로 확인
②백신 strain과 상관없이 /세포배양으로 확인
③ 백신 strain과 일치 /세포배양으로 확인
④ 초기 유효성 (백신 접종후 ~180일 또는 시즌 말/ 백신 strain과 상관없이 /RT-PCR로 확인)</td></tr>
<tr><td>· 면역원성(CBER 기준)</td></tr>
<tr><td rowspan="3"></td><td rowspan="3"></td><td rowspan="3">Ⅲ</td><td rowspan="3">V118_20</td><td rowspan="2">1차</td><td>· aTIV 대비 aQIV의 면역원성 비열등 입증</td><td rowspan="3">- 무작위배정
- 이중눈가림
- 다기관
(미국, 20개 센터)</td><td rowspan="3">- 0.5㎖, I.M.
- 단회 투여</td><td rowspan="3">- 만 65세 이상 성인
<table><tr><th rowspan="2">구분</th><th colspan="3">시험대상자수(명)</th></tr><tr><th>시험약 (aQIV)</th><th>대조약
aTIV-1 플루아드</th><th>대조약
aTIV-2</th></tr><tr><td>등록</td><td>889</td><td>445</td><td>444</td></tr><tr><td>노출</td><td>888</td><td>444</td><td>444</td></tr><tr><td>완료</td><td>881</td><td>440</td><td>439</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>· 면역원성(CBER 기준)</td></tr>
<tr><td>2차</td><td>· aTIV-1 또는 aTIV-2에 대한 aQIV의 B strain 우월성
· 안전성</td></tr>
<tr><td rowspan="4">aTIV</td><td rowspan="4">참고</td><td rowspan="4">Ⅲ</td><td rowspan="4">V70_27</td><td rowspan="3">1차</td><td>· 로트-일관성</td><td rowspan="4">- 무작위배정
- 관찰자눈가림
- 다기관
(4개 국가, 38개 센터)</td><td rowspan="4">- 0.5㎖, I.M.
- 단회 투여</td><td rowspan="4">- 만 65세 이상 성인
<table><tr><th rowspan="2">구분</th><th colspan="2">시험대상자수(명)</th></tr><tr><th>시험약(aTIV)</th><th>대조약(TIV)</th></tr><tr><td>등록</td><td>3,552</td><td>3,352</td></tr><tr><td>노출</td><td>3,541</td><td>3,541</td></tr><tr><td>완료</td><td>3,361</td><td>3,356</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>· TIV 대비 aTIV의 면역원성 비교 (비열등, 우월성)</td></tr>
<tr><td>· 면역원성(CHMP 기준)</td></tr>
<tr><td>2차</td><td>· 안전성</td></tr>
</table>

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

- aQIV 임상시험은 총 2건이 수행됨(V118_18, V118_20)
- 참고 자료로 aTIV 임상시험은 플루아드주 허가당시 제출된 임상시험자료를 비롯하여 V70_27 임상시험자료를 추가로 제출함

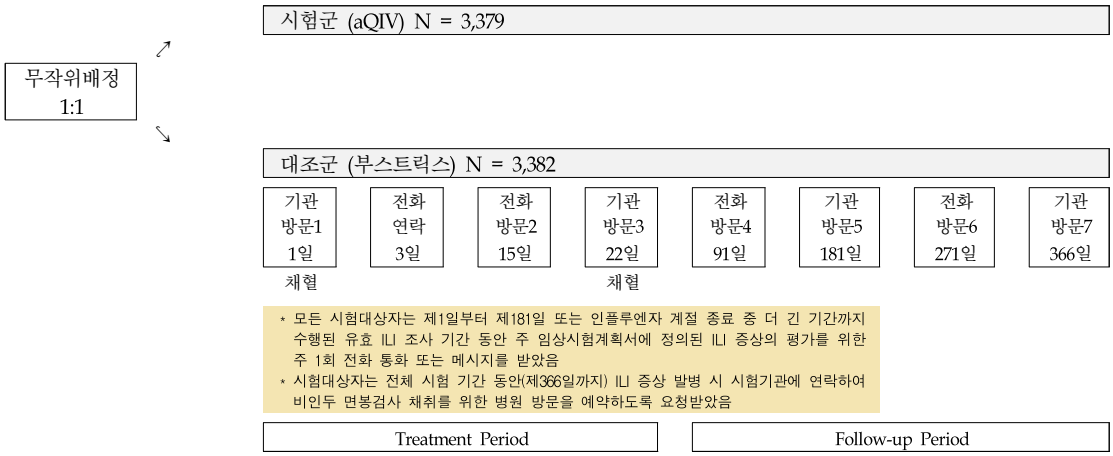
6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

6.5.2.1. V118_18

- 만 65세 이상의 시험대상자를 대상으로 비-인플루엔자 백신 대조약과 비교하여 MF59 면역증강제를 포함하는 4가 인플루엔자 백신의 유효성, 안전성 및 면역원성 평가, 무작위배정, 이중 눈가림, 대조, 다기관, 제3상 임상시험

1) 시험개요

: 무작위배정, 이중 눈가림, 대조, 다기관



- (배정)
  · 시험군 vs. 대조군 1:1 무작위배정
  · 연령(만 65~74세, 만 75세 이상) 및 인플루엔자 합병증 위험(점수 < 50, ≥50)에 기반하여 층화되었음
  · 시험군(aQIV) 3,394명, 대조군(Boostrix) 3,396명이 등록되었고, aQIV 3,379명, Boostrix 3,382명이 투여되었음

Overview of Efficacy and Immunogenicity Sets Analyzed - As Randomized	aQIV (N = 3,394)	Boostrix (N = 3,396)	Total (N = 6,790)
All Enrolled Set	3,394 (100.0%)	3,396 (100.0%)	6,790 (100.0%)
All Exposed Set	3,379 (99.6%)	3,382 (99.6%)	6,761 (99.6%)
FAS, Early Efficacy Set	3,376 (99.5%)	3,376 (99.4%)	6,752 (99.4%)
FAS, Efficacy Set	3,368 (99.2%)	3,372 (99.3%)	6,740 (99.3%)
PPS, Efficacy Set	3,291 (97.0%)	3,312 (97.5%)	6,603 (97.2%)
FAS, Immunogenicity Set	1,324 (39.0%)	332 (9.8%)	1,656 (24.4%)
PPS, Immunogenicity Set	1,256 (37.0%)	324 (9.5%)	1,580 (23.3%)

- (투여방법)
  · aQIV[HA(60㎍), MF59C.1] 또는 Boostrix(흡착디프테리아, 파상풍 톡소이드 및 정제백일해 혼합 백신) 단회 IM(삼각근) 0.5㎖ 투여

시험백신(aQIV) : 면역증강 4가 인플루엔자 임상시험용 백신	대조백신(Boostrix) : GSK (Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine)
활성성분: WHO 추천 2016-2017 북반구(Lot No. CAH52P44N1, CBH52P44N1, CCH52P44N1)/ 2017 남반구 (Lot No. CAI52P46N1) 계절성 인플루엔자 백신 북반구: A/California/7/2009pdm(NYMC X-181)(H1N1)15㎍ 남반구: A/Singapore/GP1908/2015 IVR-180(H1N1) 15㎍ A/HongKong/4801/2014 NYMC (X-263B) (H3N2) 15㎍ B/Brisbane/9/2014(Yamagata lineage) 15㎍ B/Brisbane/60/2008(Victoria lineage) 15㎍	활성성분: NH2016/17 CA2224P, CB2224P, CC2224P, SH2017 CD2224P Diphtheria toxoid 2 IU이상, Tetanus toxoid 20 IU이상, Bordetella pertussis antigens [Pertussis toxoid 8㎍, Filamentous Hemagglutinin 8㎍, Pertactin 2.5㎍]

- (시험기관)
  · 12개국에서 다기관(89개) 연구 : 불가리아, 콜롬비아, 체코, 에스토니아, 라트비아, 리투아니아, 말레이시아, 필리핀, 폴란드, 루마니아, 태국, 터키
- (인플루엔자 유사 질병 감시 등)
  · 인플루엔자 유사 질병(Influenza like illness, ILI)에 대한 비인두 검체 채취를 독려하기 위하여 능동 감시기간(Active ILI surveillance period)에 모든 시험대상자는 제 1일~제 181일 또는 인플루엔자 시즌 말까지 계획서-정의 ILI 증상을 평가하기 위한 전화나 메시지를 매주 받았음
  · 모든 시험대상자는 제 1일에 ILI booklet을 수령받았으며, 1차 계획서-정의 ILI 증상이 발생하면 증상 발생 후 14일까지 ILI booklet에 매일 체온, 삶의 질에 대한 질의(the questionnaire on quality of life)에 대한 답변을 기재하게됨. 시험대상자는 증상 발생후 8일차에 ILI booklet 기재를 독려하기 위한 전화를 받게됨
  · 1차 계획서-정의 ILI 증상이 발생하는 경우, 시험대상자는 가능한 3일 이내, 늦어도 6일 이내에 기관 방문을 하여 비인두 면봉검사 채취(NP swab)를 진행함. 비인두 면봉 채취물은 바이러스 세포배양 및 역전사 중합효소 연쇄반응(reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR)로 바이러스를 확인하였음. 세포배양 양성 샘플은 항원 특성 규명을 거쳤음
- (면역원성 평가 등)
  · 베이스라인(예방접종 전) 및 제22일(예방접종 후 3주)에 혈구응집반응 억제(hemagglutination inhibition, HI) 분석 측정으로 상동 균주에 대한 면역원성을 평가했음
- (독립적인 자료 모니터링 위원회)
  · 독립적인 자료 모니터링 위원회(independent Data Monitoring Committee, DMC)가 운영되었는데, 주 목적은 시험대상자의 안전성 및 과학적 진실성(scientific integrity)을 보장하기 위함이었음. DMC는 눈가림 데이터(요청이 있는 경우 눈가림 해제된 안전성 데이터)를 검토하였음. DMC는 무용/유효성에 대한 중간분석, 임상시험의 지속/중단을 권고하는 역할을 맡았음

2) 시험목적 및 주요 평가변수

- 1차 및 2차 유효성 목적은 모든 시험대상자에서 인플루엔자 시즌 말 또는 백신 접종 후 21일 ~ 180일 사이에 발생한 인플루엔자 증례로 측정함(둘 중 더 긴 기간을 적용). 모든 증례에서 유효성은 A(H1N1 및 H3N2)와 B lineage에 의한 인플루엔자 증례에 기반하여 결정함
- (1차 유효성 평가변수) 예방효과 – FAS에서 임상시험 중 확진된 인플루엔자 증례
  · 만 65세 이상에서 비-인플루엔자 백신(Boostrix)와 비교하여 aQIV 백신의 절대 백신 유효성(VE) 입증
  : 백신 단회 투여 후 인플루엔자 백신에 포함된 항원과 상관없이 어떤 인플루엔자 strain에 의해서든 RT-PCR로 확인된 인플루엔자의 예방
- (2차 유효성 평가변수)
  · 백신 균주에 대한 항원과 일치하는 세포배양으로 확인한 인플루엔자 균주로 인한 비-인플루엔자백신 대비 aQIV의 절대 VE 입증(FAS군)

· 백신 균주에 대한 항원 일치와 무관하게 세포배양으로 확인한 인플루엔자 균주로 인한 비-인플루엔자백신 대비 aQIV의 절대 VE 입증(FAS군)
· 백신 균주에 대한 항원 일치하지 않는 세포배양으로 확인한 인플루엔자 균주로 인한 비-인플루엔자백신 대비 aQIV의 절대 VE 입증(FAS군)
· (초기 유효성 평가) 백신 접종 후 7일~180일 또는 인플루엔자 시즌 말에 바이러스주에 상관없이 RT-PCR로 확인한 인플루엔자 백신 VE(FAS군)
- (2차 면역원성 평가변수)
· 백신 1회 접종 후 21일차에 HI 역가로 측정한 면역원성 평가(FAS군)
- (안전성 평가변수)
· 백신 접종 후 7일 이내의 Solicited Local/Systemic AE(solicited safety set에 한함)
· 각 백신군에서 RT-PCR로 확인된 인플루엔자 유사 질병(ILI)의 첫 발생 후 30일 이내에 의료방문을 초래한 이상사례(medically attended AEs)
· 백신 접종 후 21일 이내의 Unsolicted AEs
· 백신 접종 후 365일 동안 중도탈락을 초래한 AEs, 중대한 이상사례(Serious Adverse Event, SAE), 특별관심 이상사례(Adverse Events of Special Interest, AESIs), 새로 발생한 만성질환(New Onset of Chronic Disease, NOCD)

3) 목표 시험대상자 수

- (1차 유효성) 가정한 증례 수에 기반하여 군 당 약 4,860명
· aQIV 유효성에서 시험대상자 수 및 검정력에 대한 고려사항은 CBER 가이드라인으로 제공된 위약-대조 임상시험에서 유효성 입증 기준에 근거함(백신 유용성의 양측 95% CI 하한이 > 0, Cox 회귀분석의 검정력은 전체 인플루엔자 증례 수에 의존)
: aQIV의 VE의 값은 60%, 공격률 aQIV 1.4%, 비-인플루엔자 대조군 3.5%, 유의수준은 편측 2.5%, 검정력은 86.5%에 238 증례가 필요 → 추정된 증례 발생률(Event rates, ERs)에 따라 군당 약 4,860명이 예상됨
- (2차 유효성)
· 백신에 포함된 바이러스주와 상동 strain에 의한 인플루엔자 ERs 비-인플루엔자 대조군 2.5%, aQIV군 0.9%, aQIV의 VE의 값은 65%, 95% CI 하한이 > 40%, 검정력은 88.5%에 144 증례가 필요 → PCR로 확인된 인플루엔자 238 증례, 탈락률 10% 고려, 군당 1:1 무작위배정 → 가정한 증례 수에 기반하여 군 당 약 5,346명 예상
- (2차 면역원성)
· 유의수준을 양측 5% 또는 단측 2.5%를 사용하여 시험대상자 수 계산
· 한 시즌에 최소 2800명의 면역원성 검체 필요
· 혈액샘플의 눈가림을 유지하기 위해 제1일 및 제22일에 백신 군간 동일한 수의 시험대상자로부터 검체 확보
· 모든 검체가 확보된 후, 분석을 위해 4:1 비율로 검체를 무작위 선택 → 약 1702 검체(aQIV 1,362, 부스트릭스 340)

4) 시험대상자

- (주요 선정기준)
: 자발적으로 동의서에 동의한 건강하거나 동반질환(인플루엔자 감염 합병증의 위험이 증가하는 이환)이 있는 만 65세 이상의 남·녀 성인
- (주요 제외기준)
: 최근 5년 이내 디프테리아 또는 파상풍 톡소이드 또는 백일해 백신을 접종 받은 사람
: 최근 6개월 이내 인플루엔자 백신을 접종 받은 사람
: 시험자의 판단하에 연구에 간섭을 줄 수 있는 임상적 상태이거나 연구로 인해 시험자가 더 위험에 놓일 수 있는 사람

5) 유효성 평가방법

① 1차 유효성 평가변수

- 인플루엔자 확진 증례

  만 65세 이상에서 비-인플루엔자 백신(부스트릭스)와 비교하여 aQIV 백신 단회 투여 후 인플루엔자 백신에 포함된 항원과 상관없이 어떤 인플루엔자 strain에 의해서든 RT-PCR로 확인된 인플루엔자의 예방 유효성 입증

  : 1차 유효성 평가변수는 백신 접종후 21~180일 또는 인플루엔자 시즌 말까지, 또는 더 길게 RT-PCR로 확진된 인플루엔자의 첫 발생을 기준으로 판정함

  : '인플루엔자 시즌 말'은 북반구 인플루엔자 시즌은 6월말, 남반구 인플루엔자 시즌은 12월말. 열대지방은 백신에 포함된 바이러스주를 사용하여 시즌을 정의하였음

  : '일차 계획서-정의 ILI'는 최소 1개의 전신증상(> 37.2℃, 오한, 피로, 두통 또는 근육통)을 동반하는 최소 1개의 호흡기 증상(인후염, 기침, 가래생성, 재채기, 또는 호흡 곤란)임. 일차 및 이차 유효성 평가변수의 성공 판단에 사용하였음

- (통계방법) aQIV의 인플루엔자 예방 VE는 절대 VE의 보정된 양측 95%신뢰구간 하한이 40%를 넘으면 입증된 것으로 함 * DMC 중간분석 후, 제1종 오류 및 신뢰구간 수준은 조정됨(97.45%CI)

  : 주분석군은 FAS(full analysis set) efficacy로, 추가적으로 PPS(per protocol set) for efficacy를 이용하여 분석

  * FAS efficacy : 백신을 투여받은 무작위배정 등록대상자 중 백신 접종 후 최소 21일까지 관찰하였고 유효성 정보가 있는 자

  * PPS for efficacy : 정확하게 무작위배정된 백신을 받은자, 임상시험결과보고서에 보고할만한 계획서 이탈이 없는 자, 눈가림 해제 전에 정의된 다른 이유로 인해 제외되지 않은 자

② 2차 유효성 평가변수

- 백신 균주에 대한 항원과 일치하는 세포배양으로 확인한 인플루엔자 균주로 인한 비-인플루엔자백신 대비 aQIV의 절대 VE 입증(FAS군)

  : 핵심 2차 유효성 평가변수로, 주분석군은 FAS efficacy로, 추가적으로 PPS for efficacy를 이용하여 분석

  : aQIV의 인플루엔자 예방 VE는 절대 VE의 보정된 양측 95%신뢰구간 하한이 40%를 넘으면 입증된 것으로 함

- 백신 균주에 대한 항원 일치와 무관하게 세포배양으로 확인한 인플루엔자 균주로 인한 비-인플루엔자백신 대비 aQIV의 절대 VE 입증(FAS군)

- 백신 균주에 대한 항원 일치하지 않는 세포배양으로 확인한 인플루엔자 균주로 인한 비-인플루엔자백신 대비 aQIV의 절대 VE 입증(FAS군)

- (초기 유효성 평가) 백신 접종 후 7일~180일 또는 인플루엔자 시즌 말에 바이러스주에 상관없이 RT-PCR로 확인한 인플루엔자 백신 VE(FAS군)

6) 면역원성 평가방법

① 2차 면역원성 평가변수: 백신에 포함된 상동 바이러스주에 대해 제1일 및 제22일에 HI assay로 평가한 면역원성

- HI GMT, Day22/Day1 GMT ratio(GMRs), HI titer ≥ 1:40 시험대상자 비율, 항체양전율(SCR), 제22일에 HI titer 역누적분포

  * 항체양전율 정의: 제22일에 sero-negative(HI titer < 1:10)에서 HI titer ≥ 1:40, sero-positive(HI titer ≥ 1:10)에서 HI titer 4배 증가

- (통계방법) CBER 2007년 가이드(Clinical Data Needed to Support the Licensure of Seasonal Inactivated Influenza Vaccine)에 근거하여, 백신 접종 후 제22일 시점에

  · SCR의 양측 95%신뢰구간 하한이 30%이상이고,

  · HI antibody titer ≥1:40 시험대상자 비율의 양측 95%신뢰국간 하한이 60%이상임

  : 주분석군은 FAS immunogenicity로, 추가적으로 PPS for immunogenicity를 이용하여 분석

* FAS immunogenicity: 백신을 투여받은 무작위배정 등록대상자 중 1일과 22일의 면역원성 데이터가 있는 자
* PPS immunogenicity: PPS for efficacy 정의를 참고

7) 안전성 평가방법

- Solicited safety set, Unsolicited safety set, Overall safety set 기반으로 분석함
  : Solicited safety set: 백신을 접종받은 대상자(exposed set) 중 지정된 대상자
  : Unsolicited safety set: unsolicited AE 정보가 있는 백신을 접종받은 대상자
  : Overall safety set: solicited safety set 및/또는 unsolicited safety set 시험대상자
- 사전-정의된 시험대상자 다이어리를 사용하여 접종 후 7일 Solicited Local/Systemic AE 분석
  : Solicited Local AE 경화, 홍반, 반상출혈, 주사 부위 통증
  : Solicited Systemic AE 식욕상실, 오심, 피로, 전신 근육통, 전신 관절통, 두통, 오한, 구토, 설사
  : 기타 Solicited AE 진통제/해열제 사용, 체온(열)
- 접종 후 21일간 Unsolicted AEs
- 각 백신군에서 RT-PCR로 확인된 ILI의 첫 발생 후 30일 이내에 의료방문을 초래한 AEs
- 임상시험기간 동안 중도탈락을 초래한 AE, SAE, AESI, NOCD

8) 인구학적 정보

- FAS Efficacy

FAS Efficacy		aQIV (N = 3,368)	Boostrix (N = 3,372)	Total (N = 6,740)
연령군	평균 연령, 세(SD)	71.9 (5.53)	71.8 (5.35)	71.9 (5.44)
	65~74세	2,399 (71.2%)	2,390 (70.9%)	4,789 (71.1%)
	75~84세	885 (26.3%)	922 (27.3%)	1,807 (26.8%)
	≥ 85세	84 (2.5%)	60 (1.8%)	144 (2.1%)
성별	남성	1,279 (38.0%)	1,297 (38.5%)	2,576 (38.2%)
	여성	2,089 (62.0%)	2,075 (61.5%)	4,164 (61.8%)
인종	American Indian or Alaska Native	60 (1.8%)	59 (1.7%)	119 (1.8%)
	Asian	1,134 (33.7%)	1,153 (34.2%)	2,287 (33.9%)
	Black or African American	1 (0.0%)	0	1 (0.0%)
	White	1,627 (48.3%)	1,613 (47.8%)	3,240 (48.1%)
	Other	546 (16.2%)	547 (16.2%)	1,093 (16.2%)
5년 이내 계절성 인플루엔자 백신 접종이력	유	986 (29.3%)	1,017 (30.2%)	2,003 (29.7%)
	무	2,382 (70.7%)	2,355 (69.8%)	4,737 (70.3%)
동반질환 점수	< 50	2,452 (72.8%)	2,458 (72.9%)	4,910 (72.8%)
	≥ 50	916 (27.2%)	914 (27.1%)	1830 (27.2%)
흡연 상태	흡연자	324 (9.6%)	332 (9.8%)	656 (9.7%)
	비흡연자	3044 (90.4%)	3040 (90.2%)	6084 (90.3%)

- FAS immunogenicity

FAS immunogenicity		aQIV (N = 1,324)	Boostrix (N = 332)	Total (N = 1,656)
연령	평균 연령, 세(SD)	72.1 (5.61)	72.1 (5.22)	72.1 (5.53)
	65~74세	924 (69.8%)	231 (69.6%)	1,155 (69.7%)
	75~84세	364 (27.5%)	94 (28.3%)	458 (27.7%)
	≥ 85세	36 (2.7%)	7 (2.1%)	43 (2.6%)
성별	남성	549 (41.5%)	136 (41.0%)	685 (41.4%)
	여성	775 (58.5%)	196 (59.0%)	971 (58.6%)
인종	American Indian or Alaska Native	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
	Asian	140 (10.6%)	34 (10.2%)	174 (10.5%)
	Black or African American	0	0	0
	White	1,182 (89.3%)	298 (89.8%)	1,480 (89.4%)
	Other	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
5년 이내 계절성 인플루엔자 백신 접종이력	유	393 (29.7%)	110 (33.1%)	503 (30.4%)
	무	931 (70.3%)	222 (66.9%)	1,153 (69.6%)
동반질환 점수	< 50	878 (66.3%)	221 (66.6%)	1,099 (66.4%)
	≥ 50	446 (33.7%)	111 (33.4%)	557 (33.6%)
흡연 상태	흡연자	132 (10.0%)	33 (9.9%)	165 (10.0%)
	비흡연자	1192 (90.0%)	299 (90.1%)	1,491 (90.0%)

9) 유효성평가결과

① Summary of Influenza-like Illness Episodes and Laboratory-Confirmed Influenza - FAS Efficacy

Episode	strains	aQIVs (N=3368) n	부스트릭스 (N=3372) n
Influenza like episode (protocol-definition)	All	801	814
Influenza like episode (modified CDC definition)	All	396	425
RT-PCR confirmed influenza - protocol-defined ILI	All	122	151
	H1N1	4	5
	H3N2	96	118
	B	14	21
RT-PCR confirmed influenza - modified CDC ILI definition	All	83	121
	H1N1	1	5
	H3N2	69	97
	B	10	16
Culture-confirmed influenza - protocol-defined ILI	All	58	81
	H1N1	1	0
	H3N2	51	73
	B	6	8
Culture-confirmed influenza - modified CDC ILI	All	44	66
	H1N1	1	0
	H3N2	39	61
	B	4	5
Vaccine matched culture-confirmed - protocol-defined ILI	All	7	14
	H1N1	1	0
	H3N2	4	8
	B	2	6
Vaccine matched culture-confirmed - modified CDC ILI definition	All	5	13
	H1N1	1	0
	H3N2	3	8
	B	1	5
Vaccine unmatched culture-confirmed - protocol-defined ILI	All	51	67
	H1N1	0	0
	H3N2	47	65
	B	4	2
Vaccine unmatched culture-confirmed - modified CDC ILI definition	All	39	53
	H1N1	0	0
	H3N2	36	53
	B	3	0

② 1차 유효성 평가변수

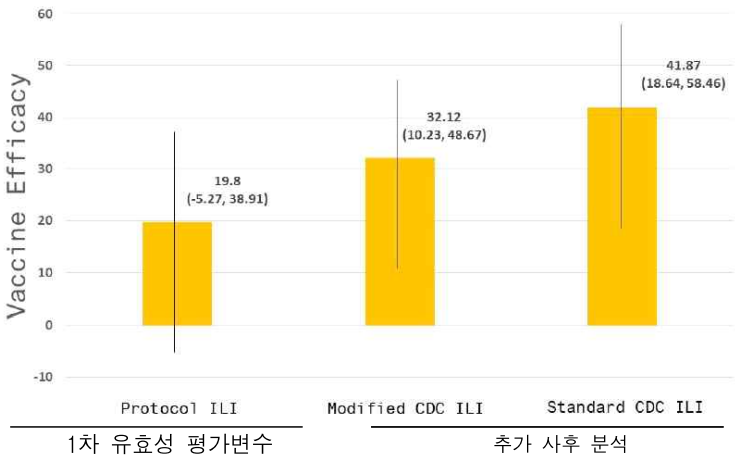
- 백신 균주에 대한 항원 일치와 무관하게 RT-PCR로 확인한 인플루엔자 균주로 인한 비-인플루엔자백신 대비 aQIV의 절대 VE 입증(FAS군)
- (성공기준) 임상시험계획서 ILI 정의*를 사용하여 절대 VE 추정치의 양측 95%CI** 하한이 > 40%
  * 최소 호흡기 증상(인후통, 기침, 가래 생성, 천명 또는 호흡곤란)이 하나 있고 최소 전신 증상(>37.2℃ 체온, 오한, 피로, 두통 또는 근육통) 하나를 동반함
  ** 중간 분석 후, 신뢰구간 97.45%로 조정
- (FAS군) 사전정의한 유효성 입증 실패

strains	aQIVs		부스트릭스		adjusted VE(%) (97.45% CI)
	Case n	attack rate(%)	Case n	attack rate(%)	
Any	122	3.6	151	4.5	19.80 (-5.27, 38.91)
A/H1N1	4	0.1	5	0.1	20.23 (-256.98, 82.17)
A/H3N2	96	2.9	118	3.5	19.23 (-9.82, 40.59)
B	14	0.4	21	0.6	33.25 (-44.26, 69.12)

- (PPS군) 1차 유효성 결과: 21.14%(-4.36%, 40.41%) ⇒ 유효성 입증 실패
- (사후 추가 분석) modified CDC ILI 정의*와 CDC ILI 정의**를 사용하여, 백신 균주에 대한 항원 일치와 무관하게 RT-PCR로 확인한 인플루엔자 균주로 인한 비-인플루엔자백신 대비 aQIV의 VE를 분석
  * 기침 또는 인후통 동반 발열(>37.2℃ 체온)
  ** 기침 또는 인후통 동반 발열(>37.8℃ 체온)

: modified CDC ILI 정의 유효성 결과 32.12%(10.23, 48.67) ⇒ 유효성 입증 실패

: CDC ILI 정의 유효성 결과 41.87%(18.64, 58.46) ⇒ 유효성 입증 실패



② 2차 유효성 평가변수

- 백신 균주에 대한 항원과 일치하는 세포배양으로 확인한 인플루엔자 균주로 인한 비-인플루엔자백신 대비 aQIV의 절대 VE 입증(FAS군)
- (성공기준) 임상시험계획서 ILI 정의*를 사용하여 절대 VE 추정치의 양측 95%CI 하한이 > 40%
  * 최소 호흡기 증상(인후통, 기침, 가래 생성, 천명 또는 호흡곤란)이 하나 있고 최소 전신 증상(>37.2℃ 체온, 오한, 피로, 두통 또는 근육통) 하나를 동반함
- (FAS군) 사전정의한 유효성 입증 실패

strains	aQIVs (N=3368)	부스트릭스 (N=3372)	adjusted VE(%) (95% CI)
	Case n	Case n	
Any	7	14	49.94 (-24.03, 79.79)
A/H1N1	1	0	-
A/H3N2	4	8	49.90 (-66.39, 84.91)
B/Yamagata	2	6	66.64 (-65.27, 93.27)
B/Victoria	0	0	-

- (PPS군) 2차 핵심 유효성 결과: 45.84%(-35.75%, 78.39%) ⇒ 유효성 입증 실패
- (사후 추가 분석)
  : modified CDC ILI 정의를 사용한 유효성 결과: 61.50%(‐7.98, 86.58) ⇒ 유효성 입증 실패
  : standard CDC ILI 정의 사용한 VE 값: 66.61%(-23.32, 90.96) ⇒ 유효성 입증 실패

- 백신 균주에 대한 항원 일치와 무관하게 세포배양으로 확인한 인플루엔자 균주로 인한 비-인플루엔자백신 대비 aQIV의 절대 VE 입증(FAS군)
- (FAS군) 유효성 입증 실패

strains	aQIVs (N=3368)	부스트릭스 (N=3372)	adjusted VE(%) (95% CI)
	Case n	Case n	
Any	58	81	28.66 (0.05, 49.08)
A/H1N1	1	0	-
A/H3N2	51	73	30.50 (0.60, 51.41)
B	6	8	24.83 (-116.66, 73.92)

- (PPS군) 유효성 입증 실패, 24.84%(-5.98%, 46.69%)
- (사후 추가 분석)
  : modified CDC ILI 정의를 사용한 유효성 결과: 33.47%(2.56, 54.57) ⇒ 유효성 입증 실패
  : standard CDC ILI 정의 사용한 VE 값: 46.23%(14.13, 66.33) ⇒ 유효성 입증 실패

- 백신 균주에 대한 항원 일치하지 않는 세포배양으로 확인한 인플루엔자 균주로 인한 비-인플루엔자백신 대비 aQIV의 절대 VE 입증(FAS군)
- (FAS군) 유효성 입증 실패

strains	aQIVs (N=3368)	부스트릭스 (N=3372)	adjusted VE(%) (95% CI)
	Case n	Case n	
Any	51	67	23.79 (-9.69, 47.05)
A/H1N1	0	0	-
A/H3N2	47	65	27.61 (-5.34, 50.26)
B	4	2	-80.41 (-858.21, 66.03)

- (PPS군) 유효성 입증 실패, 20.12%(-15.79%, 44.89%)
- (사후 추가 분석)
  : modified CDC ILI 정의를 사용한 유효성 결과: 26.11%(-11.71, 51.13) ⇒ 유효성 입증 실패
  : standard CDC ILI 정의 사용한 VE 값: 41.73%(3.56, 64.79) ⇒ 유효성 입증 실패
- (초기 유효성 평가) 백신 접종 후 7일~180일 또는 인플루엔자 시즌 말에 바이러스주에 상관없이 RT-PCR로 확인한 인플루엔자 백신 VE(FAS군)
- (FAS군) 유효성 입증 실패

strains	aQIVs (N=3368)	부스트릭스 (N=3372)	adjusted VE(%) (95% CI)
	Case n	Case n	
Any	140	163	14.44 (-7.25, 31.74)

- (추가 분석) modified CDC ILI 정의를 사용한 유효성 결과: 25.93%(3.64, 43.06) ⇒ 유효성 입증 실패

※유효성 하위분석

- (연령, 동반질환 점수, 이전 백신 접종 상태, 흡연상태, 성별, 인종)

: 일차 및 이차 유효성 평가변수에 대해 하위분석을 실시한 결과, 유의할만한 하위군간의 차이는 없었음

1차 유효성 평가변수 *FAS Efficacy* - Adjusted VE(%) (95%CI)		Any	A/H1N1	A/H3N2	B
연령군	전체 Adjusted VE(%) (97.45%CI)	19.80 (-5.27 , 38.91)	20.23 (-256.98 , 82.17)	19.23 (-9.82 , 40.59)	33.25 (-44.26 , 69.12)
	65~74세	19.82 (-6.93 , 39.88)	20.68 (-195.59 , 78.71)	18.10 (-14.04 , 41.18)	33.75 (-47.49 , 70.24)
	75~84세	21.94 (-21.60 , 49.89)	- (-,-)	23.51 (-24.22 , 52.90)	31.72 (-143.14 , 80.83)
	≥ 85세	71.77 (-228.10 , 97.57)	- (-,-)	71.77 (-228.10 , 97.57)	- (-,-)
성별	남성	6.10 (-37.62 , 35.93)	-62.78 (-635.60 , 63.98)	1.75 (-53.04 , 36.92)	70.24 (-8.36 , 91.83)
	여성	27.38 (1.23 , 46.61)	- (-,-)	27.87 (-1.59 , 48.79)	0.65 (-129.16 , 56.92)
인종	American Indian or Alaska Native	-23.86 (-306.45 , 62.26)	- (-,-)	-23.86 (-306.45 , 62.26)	- (-,-)
	Asian	33.00 (-9.19 , 58.89)	20.47 (-196.40 , 78.66)	25.51 (-45.52 , 61.87)	60.98 (-9.48 , 86.09)
	Black or African American	-	-	-	-
	White	26.03 (-1.69 , 46.19)	- (-,-)	23.53 (-6.68 , 45.19)	34.35 (-132.82 , 81.49)
	Other	-22.18 (-127.82 , 34.47)	- (-,-)	8.03 (-95.71 , 56.78)	-153.01 (-1204.20 , 50.92)
5년 이내 계절성 인플루엔자 백신 접종이력	유	6.55 (-41.45 , 38.27)	- (-,-)	15.27 (-33.72 , 46.32)	-23.61 (-305.02 , 62.28)
	무	25.89 (0.67 , 44.70)	-33.98 (-498.75 , 70.02)	21.42 (-9.85 , 43.78)	50.53 (-15.59 , 78.83)
동반질환 점수	< 50	18.28 (-8.52 , 38.46)	40.25 (-150.01 , 85.72)	15.31 (-17.02 , 38.71)	37.28 (-38.21 , 71.54)
	≥ 50	23.31 (-19.33 , 50.72)	- (-,-)	27.28 (-18.56 , 55.40)	20.42 (-196.38 , 78.63)
흡연 상태	흡연자	13.14 (-93.89 , 61.08)	-3.45 (-1553.88 , 93.53)	25.27 (-86.29 , 70.02)	-106.26 (-2174.71 , 81.30)
	비흡연자	20.40 (-2.22 , 38.01)	28.79 (-218.49 , 84.08)	18.28 (-8.38 , 38.38)	40.16 (-22.41 , 70.75)

- (국가) 일차 유효성 평가변수에 대해 국가별 백신 유효성

: aQIV의 백신 유효성 측청치에서 상위 20%에 해당하는 필리핀, 라투비아, 에스토니아, 폴란드에 대해 국가별 백신 유효성 평가를 실시

· 필리핀 62.45%(18.81, 82.64), 라투비아 53.44%(-86.91, 88.40), 에스토니아 50.94%(6.41, 74.28)

Vaccine Efficacy for First-Occurrence RT-PCR-confirmed Influenza cases by Strain occurring at >= 21 days and <=180 days After Vaccination or Until the End of Influenza Season, Whichever is Longer, Protocol defined ILI Analysis by country - Full Analysis Set Efficacy (Any strain)

Adjusted VE(%), 95%CI

불가리아	콜롬비아	체코	에스토니아	라트비아	리투아니아	말레이시아	필리핀	폴란드	루마니아	태국	터키
-289.97 (-13958.49 , 89.18)	-22.55 (-112.76 , 29.41)	16.43 (-69.55 , 58.81)	50.94 (6.41 , 74.28)	53.44 (-86.91 , 88.40)	-9.02 (-168.43 , 55.73)	15.83 (-94.86 , 63.65)	62.45 (18.81 , 82.64)	26.31 (-34.14 , 59.52)	-191.21 (-1343.94 , 41.27)	-66.11 (-407.81 , 45.66)	- (-,-)

: (시즌) 백신 유효성은 남반구 2017년 시즌에 비하여 북반구 2016/17 시즌에 더 높은 경향을 보임 [SH 2017 7.27%(-36.76%, 37.12), NH 2016/17 26.60%(0.60, 45.80)]

· 수정 CDC ILI 정의를 적용하면 남반구 2017 시즌과 북반구 2016/17 시즌의 백신 유효성 결과는 비슷함

※유효성 결과에 대한 개발사 추가 설명

○ V118-18은 2016/17년도 북반구(NH)의 독감유행기간과 2017년도에 남반구(SH)의 독감유행기간에 수행되었다. 두 유행기간에 H3N2 strain이 Predominant하게 유행한 것으로 확인되었다. 해당 독감유행기간 동안 유정란 접종으로 생산된 A/H3N2 strain의 항원에 대해서 약간의 차이가 발생하였으며, 이러한 차이로 독감기간 동안 유행했던 H3N2 strain과 V118-18의 시험약을 포함한 유정란에서 생산한 독감백신들 대부분이 예방 효과가 감소되었다(Wu 2017). V118-18 연구에서 RT-PCR로 H3N2 strain 독감의 특성을 확인한 Case(214/273) 중 대부분(78.4%)이 변종으로 확인되었으며, 이 중 항원 특성이 분석이 가능한 샘플(118/139)을 분석한 결과 85%에서 임상시험에 사용된 시험약과 mismatch가 있음이 확인되었다(Beran 2021).

○ 북반구(NH) 2017/18 독감유행기간에 사용하기 위한 독감백신에 대한 사항이 기재된 The WHO 2017/18 recommendation report (WHO 2017)에서도 2016년 9월부터 2017년 2월까지 수집된 인플루엔자 A/H3N2 바이러스가 대부분의 국가에서 지배적으로 유행했다는 사실을 확인할 수 있다. 상기의 동 보고서에서 이 기간에 채취된 A/H3N2 바이러스의 대다수는 phylogenetic clade 3C.2a와 subclade 3C.2a1에 속하는 것으로 확인하였다.

○ 그러나 동일한 WHO 보고서에서 독감 백신을 접종한 피실험자의 혈청으로 진행한 HI titre 분석 결과 세포배양을 통해 얻은 A/H3N2 바이러스 백신 접종자의 혈청의 항원 중화 정도가 유정란을 통해 얻은 A/H3N2 바이러스 백신 접종자보다 높은 것으로 확인되었다. 이는 계란으로 배양된 A/H3N2 백신과 유행하는 A/H3N2 바이러스 사이에 항원적 차이가 있다는 것을 말하며, 그 결과 유정란에서 제조된 백신에 의한 보호면역반응이 낮았음을 의미한다. 또한 보고서는 oseltamivir carboxylate의 존재 유무와 상관없이 clade 3C.2a 바이러스의 응집력이 부족하였기 때문에 항원 특성화에 기술적 어려움이 있었음을 강조하였다.

○ V118-18 연구는 남반구(SH) 2017 유행기간동안에 함께 진행되었으므로, the WHO 2018 recommendation report (WHO Sept 2017)도 결과 분석에 사용되었다. 2016년 9월부터 2017년 2월까지 수집된 NH의 경우와 유사하게 2017년 2월부터 9월까지 수집된 SH의 A/H3N2 바이러스의 대부분도 to the phylogenetic clade 3C.2a와 subclade 3C.2a1로 확인되었다. clade 3C.2a의 세포배양을 통하여 확보한 바이러스를 이용하여 배양된 perret antisera는 A/Hong Kong/4801/2014을 포함한 대부분의 A/H3N2 바이러스를 잘 억제하는 것으로 확인되었다. 이에 비해 clade 3C.2a의 유정란을 통하여 확보한 바이러스를 이용하여 배양된 perret antisera는 A/Hong Kong/4801/2014의 억제 비율이 현저히 낮게 나타났다.

○ the Crick Institute에서 V118-18 임상시험 기간인 2016년 8월 31일부터 2017년 1월 31일 사이에 분리되어 분석된 샘플 중 55%가 유정란에서 배양된 A/Hong Kong/4801/2014 reference strain의 항원과 일치하지 않는 것으로 보고되었다(표준균주와 비교하여 titer 차이가 8배 이상). 이후에 추가적인 항원 변화가 발생하여 2017년 1월 31일 이후에 분리되어 분석된 결과 82%가 유정란에서 배양된 A/Hong Kong/4801/2014 reference strain의 항원과 일치하지 않는 것으로 보고되었다.

○ 요약하면, V118-18 연구가 수행된 기간의 WHO 보고서의 데이터는 NH2016/17 및 SH2017 유행기간 동안 A/H3N2의 변종 발생이 지배적이었으며 유행하는 변종은 세포 배양을 통한 A/Hong Kong/4801/2014와는 일치하였으나 유정란에서 배양된 A/Hong Kong/4801/2014와는 일치하지 않았음을 확인할 수 있다. 이는 대부분의 A/H3N2 분리체가 유정란에서 제조된 A/H3N2 백신과 항원적으로 유사하지 않다는 V118-18의 실험 결과와 일치한다. 또한 The Crick Institute의 데이터는 NH2016/17 및 SH2017 유행기간 동안 A/H3N2가 지배적인 유행 변종이었으며, 유행하는 변종이 유정란에서 제조된 A/H3N2 백신과 항원적으로 유사하지 않았다는 V118-18의 실험 결과를 증명한다. Seqirus의 V118-18 연구 설계가 이 연구에서 수행한 독감 사례 연구와 외부 감시 데이터인 WHO 및 The Crick Institute 보고서와 같이 예상하지 못한 높은 불일치가 연구기간동안 발생하였음이 증명된다.

○ 비록 V118-18의 임상 목표인 aQIV에 의한 65세 이상의 성인에서 어떠한 Influenza A 및 B 질병의 RT-PCR을 통한 확진을 막는 것은 달성하지 못했지만, 유행하는 독감 바이러스와 백신 사이의 항원 불일치가 발생했음에도 연구 결과에서 유의미한 유효성을 보였다(Isakova-Sivak 2021). V118-18에서 aQIV의 확인된 효과는 동일한 독감 유행기간동안 얻은 다른 허가 인플루엔자 백신에 대한 효과 추정치(15~38%)와 일치하였다(Flannery 2019; Rondy 2017; Sullivan 2017). aQIV는 통계적으로 훨씬 유의미한 독감 증상(the standard CDC와 WHO ILI에서 정의하는 독감과 연관된 고열)을 방어한 것으로 확인되었다. 이결과는 aQIV가 독감과 연관있는 임상증상과 더 심각한 증상을 막을 수 있음을 의미하며, 이는 독감 증상의 치료 및 경제적 부담이 높은 취약 노인 인구에서 특히 중요한 결과이다(Smetana 2018; Matias 2017).

※유효성 결과에 대한 개발사의 추가 연구 계획

○ aTIV가 아닌 aQIV의 유효성에 대해서는 추가적인 임상시험 V118-23 임상시험과 V118-24 임상시험을 진행한 후 임상시험 결과를 제출하고자 한다.

10) 면역원성 결과

- 백신 1회 접종 후 21일차에 HI 역가로 측정한 면역원성 평가
- **(성공기준)** CBER 2007년 가이드라인 기준(**FAS**군)
  - HI 항체가 ≥ 1:40에 도달한 시험대상자 비율의 양측 95%신뢰구간 **하한**이 **60%**를 **초과**하여야 함
  - HI 항체양전율에 도달한 시험대상자 비율(**SCR**)의 양측 95%신뢰구간 **하한**이 **30%**를 **초과**하여야 함
- **(결과)** 기준을 충족하였음

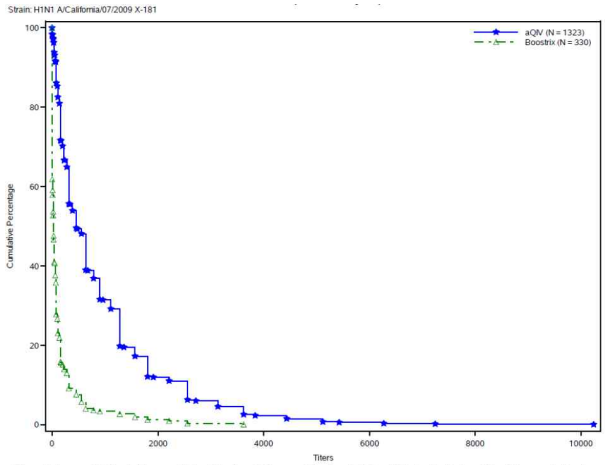
항목	strain	aQIV N = 1,324	boostrix N = 322	CBER 기준 충족 여부
Day22 HI ≥ 1:40 시험대상자 비율(%) (기준: 95%CI LL > 60%)	A/H1N1	96.2% (**95.05**, 97.18)	46.7% (41.18, 52.21)	**Yes**
	A/H3N2	95.6% (**94.37**, 96.66)	41.7% (36.32, 47.21)	**Yes**
	B/Yamagata	79.2% (**76.95,** 81.40)	21.5% (17.20, 26.35)	**Yes**
	B/Victoria	81.6% (**79.39**, 83.65)	18.4 (14.40, 23.03)	**Yes**
Day22 SCR (%) (기준: 95%CI LL > 30%)	A/H1N1	78.0% (**75.66**, 80.21)	2.1% (0.85, 4.31)	**Yes**
	A/H3N2	84.6% (**82.52,** 86.49)	3.9% (2.11, 6.62)	**Yes**
	B/Yamagata	60.8% (**58.06**, 63.41)	3.6% (1.89, 6.27)	**Yes**
	B/Victoria	65.5% (**62.88**, 68.10)	2.1% (0.85, 4.31)	**Yes**
* 항체양전율(SCR) 정의: 제22일에 sero-negative(HI titer < 1:10)에서 HI titer ≥ 1:40, sero-positive(HI titer ≥ 1:10)에서 HI titer 4배 증가				

- 제1일 및 제22일 GMT 및 HI GMR(Geometric Mean Ratios) 제22일/제1일 (FAS군)

Strain		aQIV N = 1,324	boostrix N = 322
		GMT or GMR (95%CI)	GMT or GMR (95%CI)
A/H1N1	제1일 GMT	31.86 (28.49, 35.63)	36.19 (30.05, 43.57)
	제22일 GMT	438.79 (403.82, 476.79)	29.43 (25.63, 33.79)
	제22일/제1일 GMR	14.17 (12.84, 15.64)	0.89 (0.76, 1.05)
A/H3N2	제1일 GMT	28.31 (25.43, 31.52)	27.56 (23.05, 32.95)
	제22일 GMT	572.80 (525.08, 624.86)	27.06 (23.42, 31.25)
	제22일/제1일 GMR	22.65 (20.48, 25.06)	1.08 (0.92, 1.28)
B/Yamagata	제1일 GMT	13.83 (12.81, 14.92)	13.13 (11.57, 14.91)
	제22일 GMT	86.77 (79.94, 94.19)	12.49 (10.90, 14.30)
	제22일/제1일 GMR	6.58 (6.02, 7.20)	0.97 (0.84, 1.13)
B/Victoria	제1일 GMT	12.77 (11.81, 13.81)	12.26 (10.77, 13.96)
	제22일 GMT	104.26 (95.77, 113.50)	11.25 (9.77, 12.94)
	제22일/제1일 GMR	8.59 (7.83, 9.42)	0.94 (0.81, 1.10)

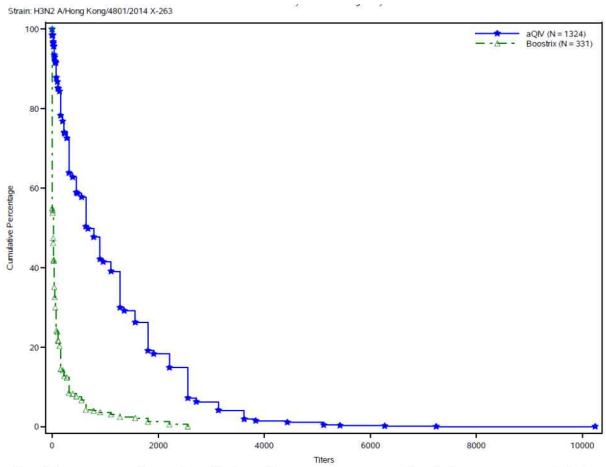
- 제22일차 HI titer 역누적분포 곡선(FAS군)

A/H1N1



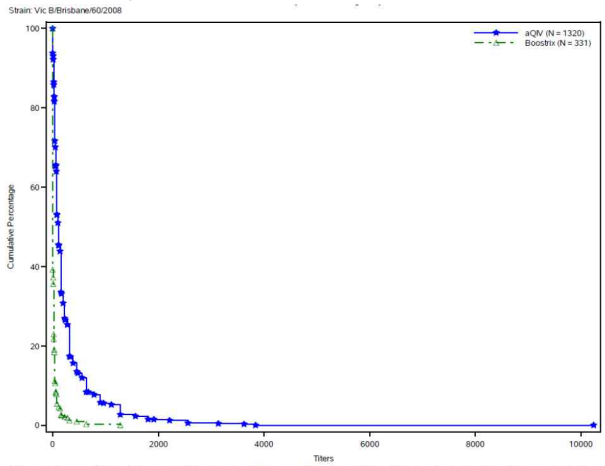
Abbreviations: aQIV = Adjuvanted Quadrivalent Influenza Vaccine; FAS = Full Analysis Set; HI = Hemagglutination Inhibition.

A/H3N2



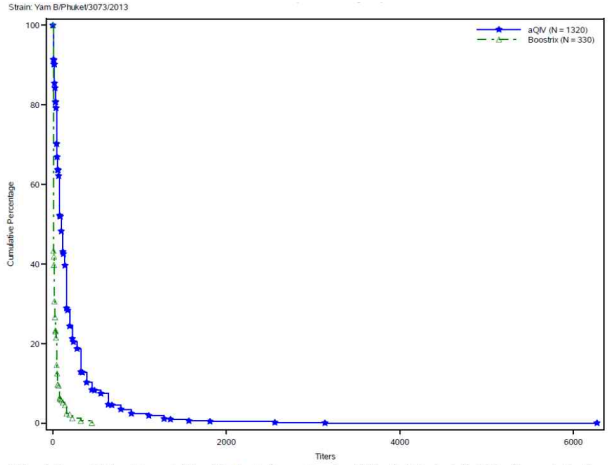
Abbreviations: aQIV = Adjuvanted Quadrivalent Influenza Vaccine; FAS = Full Analysis Set; HI = Hemagglutination Inhibition.

B/Yamagata



Abbreviations: aQIV = Adjuvanted Quadrivalent Influenza Vaccine; FAS = Full Analysis Set; HI = Hemagglutination Inhibition.

B/Victoria



Abbreviations: aQIV = Adjuvanted Quadrivalent Influenza Vaccine; FAS = Full Analysis Set; HI = Hemagglutination Inhibition.

※ aQIV군의 면역원성 하위분석

- (연령, 동반질환 점수, 이전 백신 접종 상태, 성별, 인종)

2차 면역원성 평가변수		Day22, HI ≥ 1:40 시험대상자 비율(%)				Day22, SCR (%)			
		A/H1N1	A/H3N2	B/Yamagata	B/Victoria	A/H1N1	A/H3N2	B/Yamagata	B/Victoria
연령군	전체	96.2% (95.05, 97.18)	95.6% (94.37, 96.66)	79.2% (76.95, 81.40)	81.6% (79.39, 83.65)	78.0% (75.66, 80.21)	84.6% (82.52, 86.49)	60.8% (58.06, 63.41)	65.5% (62.88, 68.10)
	65~74세	96.5% (95.14, 97.62)	94.7% (93.05, 96.05)	78.2% (75.34, 80.78)	80.8% (78.09, 83.28)	79.6% (76.88, 82.19)	84.4% (81.89, 86.68)	62.4% (59.22, 65.59)	67.2% (64.07, 70.25)
	75~84세	96.2% (93.63, 97.88)	98.4% (96.45, 99.39)	81.6% (77.22, 85.44)	83.7% (79.54, 87.39)	75.0% (70.22, 79.37)	85.4% (81.39, 88.90)	56.5% (51.20, 61.64)	62.3% (57.05, 67.27)
	≥ 85세	88.9% (73.94, 96.89)	91.7% (77.53, 98.25)	83.3% (67.19, 93.63)	80.6% (63.98, 91.81)	66.7% (49.03, 81.44)	80.6% (63.98, 91.81)	61.1% (43.46, 76.86)	55.6% (38.10, 72.06)
성별	남성	95.6% (93.55, 97.17)	96.0% (94.00, 97.47)	76.1% (72.34, 79.67)	83.2% (79.78, 86.22)	74.7% (70.86, 78.32)	83.8% (80.43, 86.77)	57.2% (52.97, 61.44)	64.8% (60.60, 68.78)
	여성	96.6% (95.12, 97.80)	95.4% (93.63, 96.73)	81.4% (78.50, 84.10)	80.5% (77.49, 83.20)	80.3% (77.33, 83.06)	85.1% (82.44, 87.57)	63.2% (59.73, 66.66)	66.1% (62.59, 69.40)
인종	Asian	99.3% (96.08, 99.98)	98.6% (94.93, 99.83)	82.0% (74.61, 88.01)	83.5% (76.21, 89.21)	75.9% (67.87, 82.80)	70.0% (61.68, 77.45)	63.0% (54.23, 71.11)	67.7% (59.02, 75.52)
	White	95.9% (94.55, 96.92)	95.3% (93.89, 96.40)	78.9% (76.44, 81.18)	81.3% (79.00, 83.53)	78.2% (75.73, 80.53)	86.3% (84.19, 88.19)	60.4% (57.58, 63.25)	65.2% (62.43, 67.94)
5년 이내 계절성 인플루엔자 백신 접종이력	유	98.0% (96.02, 99.11)	96.2% (93.78, 97.85)	76.5% (71.95, 80.59)	77.0% (72.49, 81.06)	61.8% (56.77, 66.64)	71.9% (67.21, 76.33)	48.5% (43.38, 53.55)	50.3% (45.17, 55.34)
	무	95.5% (93.95, 96.73)	95.4% (93.83, 96.64)	80.4% (77.71, 82.92)	83.5% (80.99, 85.86)	84.8% (82.33, 87.06)	89.9% (87.79, 91.76)	65.9% (62.76, 68.96)	71.9% (68.91, 74.80)
동반질환 점수	< 50	96.8% (95.42, 97.87)	95.3% (93.72, 96.63)	80.4% (77.65, 83.02)	81.0% (78.27, 83.58)	80.1% (77.26, 82.67)	85.2% (82.65, 87.46)	63.5% (60.19, 66.69)	67.4% (64.21, 70.54)
	≥ 50	95.1% (92.61, 96.88)	96.2% (93.97, 97.76)	76.9% (72.71, 80.74)	82.7% (78.86, 86.10)	73.9% (69.59, 77.95)	83.4% (79.62, 86.74)	55.4% (50.65, 60.09)	61.8% (57.10, 66.33)

※ CBER 2007년 가이드라인 기준(**PPS**군)

- HI 항체가 ≥ 1:40에 도달한 시험대상자 비율의 양측 95%신뢰구간 **하한**이 **60%**를 **초과**하여야 함
- HI 항체양전율에 도달한 시험대상자 비율(**SCR**)의 양측 95%신뢰구간 **하한**이 **30%**를 **초과**하여야 함

- **(결과)** 기준을 충족하였음

항목	strain	aQIV N = 1,256	boostrix N = 324	CBER 기준 충족 여부
Day22 HI ≥ 1:40 시험대상자 비율(%) (기준: 95%CI LL > **60%**)	A/H1N1	96.1% (**94.87**, 97.10)	46.9% (41.34, 52.51)	**Yes**
	A/H3N2	96.0% (**94.79**, 97.03)	40.9% (35.46, 46.45)	**Yes**
	B/Yamagata	79.3% (**76.96**, 81.53)	21.4% (17.07, 26.32)	**Yes**
	B/Victoria	81.4% (**79.12**, 83.51)	18.6% (14.49, 23.25)	**Yes**
Day22 SCR (%) (기준: 95%CI LL > **30%**)	A/H1N1	77.6% (**75.22,** 79.92)	2.2% (0.88, 4.41)	**Yes**
	A/H3N2	84.7% (**82.60**, 86.66)	4.0% (2.16, 6.78)	**Yes**
	B/Yamagata	60.6% (**57.84**, 63.33)	3.7% (1.94, 6.42)	**Yes**
	B/Victoria	65.0% (**62.23**, 67.61)	2.2% (0.88, 4.41)	**Yes**
* 항체양전율(SCR) 정의: 제22일에 sero-negative(HI titer < 1:10)에서 HI titer ≥ 1:40, sero-positive(HI titer ≥ 1:10)에서 HI titer 4배 증가				

11) 안전성 결과

① 분석집단 : all exposed set는 시험백신 또는 대조백신을 1회 투여받은 시험대상자(무작위배정이 아니라 실제 접종받은 임상시험용의약품을 기준으로 함)

안전성 분석군	aQIV (N = 3,381)	Boostrix (N = 3,380)	Total (N = 6,761)
All Exposed Set	3,381 (100.0%)	3,380 (100.0%)	6,761 (100.0%)
Overall Period (Day 1 - Day 366)	3,380 (100.0%)	3,377 (99.9%)	6,757 (99.9%)
Solicited Safety Set			
6 Hour - Day 3	665 (19.7%)	667 (19.7%)	1,332 (19.7%)
Day 4 - Day 7	665 (19.7%)	666 (19.7%)	1,331 (19.7%)
6 Hour - Day 7	665 (19.7%)	667 (19.7%)	1,332 (19.7%)
Unsolicited Safety Set			
Day 1 - Day 22	3,380 (100.0%)	3,377 (99.9%)	6,757 (99.9%)
Day 23 - Day 181	3,350 (99.1%)	3,353 (99.2%)	6,703 (99.1%)
Day 182 - Day 366	3,306 (97.8%)	3,308 (97.9%)	6,614 (97.8%)
Day 1 - Day 366	3,380 (100.0%)	3,377 (99.9%)	6,757 (99.9%)

② 평가결과

- (Solicited Local 및 Systemic AE) 만 65세 이상의 solicited safety set에서 예측한 국소 및 전신 이상반응은 aQIV군, Boostrix군 각각 34.3%, 32.2%으로 aQIV군이 약간 더 높았음

: aQIV군에서 가장 빈번하게 관찰된 Solicited Local 증상은 통증이었고, 가장 빈번한 Solicited Systemic 증상은 두통과 피로였음

<접종 후 7일간 Solicited Local ADRs>

AE	aQIV % (n/N)		Boostrix % (n/N)	
	전체	Grade 3	전체	Grade 3
통증	16.3% (102/624)	0.3% (2/624)	11.2% (71/632)	0.3% (2/632)
홍반 (≥ 25 ㎜)	3.8% (23/600)	0	1.8% (11/607)	0.5% (3/607)
경화 (≥ 25 ㎜)	4.0% (24/603)	0.2% (1/603)	2.6% (16/611)	0.3% (2/611)
반상출혈 (≥ 25 ㎜)	0.5% (3/595)	0	0.7% (4/607)	0

<접종 후 7일간 Solicited Systemic ADRs>

AE	aQIV % (n/N)		Boostrix % (n/N)	
	전체	Grade 3	전체	Grade 3
두통	10.8% (69/640)	0.8% (5/640)	8.3% (53/640)	0.5% (3/640)
피로	10.5% (67/640)	1.1% (7/640)	8.8% (56/640)	0.5% (3/640)
근육통	7.7% (49/640)	0.8% (5/640)	6.1% (39/640)	0.5% (3/640)
식욕상실	3.6% (23/638)	0	3.6% (23/639)	0.3% (2/639)
오심	3.8% (24/638)	0.2% (1/638)	2.3% (15/640)	0.2% (1/640)
구토	0.8% (5/638)	0.2% (1/638)	1.1% (7/640)	0.2% (1/640)
설사	4.1% (26/640)	0.5% (3/640)	3.0% (19/638)	0.3% (2/638)
오한	5.0% (32/639)	0.5% (3/639)	3.9% (25/641)	0.3% (2/641)
열 (≥ 38℃)	1.7% (11/659)	0.5% (3/659)	1.2% (8/664)	0.3% (2/664)

< 백신 접종 후 첫 번째로 나타난 예측된 약물이상반응 발병까지 걸린 시간 >

	aQIV % (n/N)			Boostrix % (n/N)		
	최소 1건 이상의 Solicited ADRs			최소 1건 이상의 Solicited ADRs		
	국소 또는 전신	국소	전신	국소 또는 전신	국소	전신
30분	3.4% (114/3,381)	3.0% (103/3,381)	0.4% (13/3,381)	2.8% (95/3,380)	2.6% (89/3,380)	0.2% (7/3,380)
6시간	24.2% (161/665)	18.8% (125/665)	10.8% (72/665)	16.0% (107/667)	10.2% (68/667)	8.5% (57/667)
2일	14.0% (93/665)	7.7% (51/665)	8.1% (54/665)	11.8% (79/667)	6.7% (45/667)	6.3% (42/667)
3일	6.0% (40/665)	2.7% (18/665)	3.6% (24/665)	7.9% (53/667)	4.0% (27/667)	4.5% (30/667)
4일	3.9% (26/665)	1.2% (8/665)	3.0% (20/665)	3.9% (26/667)	1.5% (10/667)	2.5% (17/667)
5일	4.1% (27/665)	0.9% (6/665)	3.2% (21/665)	3.3% (22/667)	1.5% (10/667)	2.1% (14/667)
6일	3.2% (21/665)	0.2% (1/665)	3.2% (21/665)	2.2% (15/667)	0.4% (3/667)	1.8% (12/667)
7일	1.8% (12/665)	0.2% (1/665)	1.7% (11/665)	1.8% (12/667)	0.4% (3/667)	1.5% (10/667)
6시간 ~7일	380건	210건	223건	314건	166건	182건
비고	2일이내 보고 66.8%(254/380건)	2일이내 보고 83.8%(176/210건)	2일이내 보고 56.5%(126/223건)	2일이내 보고 59.2%(186/314건)	2일이내 보고 68.1%(113/166건)	2일이내 보고 544.4%(/182건)

- (기타 AE) 만 65세 이상 시험대상자에서는 시험기간 동안 보고된 예측하지 못한 중대한 이상사례, 사망을 초래한 예측하지 못한 이상사례, 조기 탈락을 초래한 예측하지 못한 이상사례, 신규발생만성질환, 특별관심 이상사례는 aQIV군과 부스트릭스군 간에 불균형이 관찰되지 않았음

: 임상시험용백신 투여와 관련된 3건(2명)의 SAEs - aQIV군 류마티스 관절염, 부스트릭스군 급성 심근경색 및 ILI

: 시험자가 백신 관련으로 평가한 AESI: aQIV군 1건(류마티스 관절염)

: 백신 관련 사망은 보고되지 않음

: 전반적으로 임상시험에서 관찰된 안전성 우려사항은 없었음

<접종 후 21일간 Unsolicited AEs 및 ADRs>

- aQIV군에서 1%이상 보고된 예측하지 못한 약물이상반응은 인플루엔자 유사 질병(ILI) 1.5%, 주사 부위 통증 1.7%이었음

Day 1 – Day 22	aQIV (N = 3,380) n (%)	Boostrix (N = 3,377) n (%)	Total (N = 6,757) n (%)
Any unsolicited AE	727 (21.5%)	716 (21.2%)	1,443 (21.4%)
Any **related** unsolicited AE	303 (9.0%)	261 (7.7%)	564 (8.3%)
Unsolicited AE by severity			
Mild	587 (17.4%)	572 (16.9%)	1,159 (17.2%)
Moderate	120 (3.6%)	131 (3.9%)	251 (3.7%)
Severe	20 (0.6%)	13 (0.4%)	33 (0.5%)

Table 43 Number (%) of Subjects with Any and Related Unsolicited Adverse Events After Vaccination by Preferred Term (Occurring in ≥ 1% in Any Vaccine Group) Reported During the Treatment Period (Day 1 through Day 22) - Unsolicited Safety Set

System Organ Class Preferred Term	All Causality Adverse Events		Adverse Events At Least Possibly or Probably Related	
	aQIV (N = 3380) n (%)	Boostrix (N = 3377) n (%)	aQIV (N = 3380) n (%)	Boostrix (N = 3377) n (%)
Any Adverse Event	727 (21.5%)	716 (21.2%)	303 (9.0%)	261 (7.7%)
General disorders and administration site conditions	360 (10.7%)	329 (9.7%)	235 (7.0%)	201 (6.0%)
Influenza-like illness	154 (4.6%)	155 (4.6%)	50 (1.5%)	46 (1.4%)
Injection site pain	62 (1.8%)	55 (1.6%)	58 (1.7%)	54 (1.6%)
Pyrexia	34 (1.0%)	28 (0.8%)	28 (0.8%)	19 (0.6%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	89 (2.6%)	72 (2.1%)	29 (0.9%)	12 (0.4%)
Myalgia	33 (1.0%)	15 (0.4%)	20 (0.6%)	6 (0.2%)
Nervous system disorders	70 (2.1%)	72 (2.1%)	24 (0.7%)	19 (0.6%)
Headache	42 (1.2%)	39 (1.2%)	17 (0.5%)	12 (0.4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	160 (4.7%)	114 (3.4%)	36 (1.1%)	27 (0.8%)
Cough	64 (1.9%)	46 (1.4%)	12 (0.4%)	10 (0.3%)
Rhinorrhoea	35 (1.0%)	25 (0.7%)	14 (0.4%)	6 (0.2%)

<임상시험기간 동안 보고된 Unsolicited SAEs>

- 예측하지 못한 중대한 이상사례를 보고한 시험대상자 비율은 aQIV군 7.0%(238명/361건), 부스트릭스군 6.9%(234명, 361건)으로 비슷하였다.

Day 1 - Day 366	aQIV (N = 3,380) n (%)	Boostrix (N = 3,377) n (%)	Total (N = 6,757) n (%)
Any unsolicited **SAE**	238 (7.0%)	234 (6.9%)	472 (7.0%)
Any **related SAE**	0 [1)]	0 [2)]	0
Any unsolicited AE leading to death	33 (1.0%)	34 (1.0%)	67 (1.0%)
Any **related** death	0	0	0

1) Subject 4680024, 68세, 백인 남성, 백신 접종 후 218일차에 류마티스 관절염 경험. 이로 인해 약물 치료 및 입원. 중증도는 moderate, 인과관계는 possibly로 보고되었으나, 최종 관련되지 않은 SAE로 판단함

2) Subject 2010006, 80세, 아시아 여성, 백신 접종 후 22일차 ILI(경증, 회복), 34일차에 급성 심근경색(중증, 회복)을 경험하였고 모두 probably related로 보고되었으나, 최종 관련되지 않은 SAE로 판단함 *병력 존재: 만성 신장 질환, 제2형 당뇨, 고지질혈증. 고혈압

Table 45 Number (%) of Subjects with Unsolicited Serious Adverse Events After Vaccination, by System Organ Class and Preferred Team (Occurring in > 1 Subject in Both Vaccine Groups) Reported during the Overall Period (Day 1 through Day 366) - Unsolicited Safety Set

System Organ Class Preferred Term	aQIV (N = 3380) n (%)/e	Boostrix (N = 3377) n (%)/e
Subjects with Any Serious Adverse Event	238 (7.0%)/361	234 (6.9%)/361
Cardiac disorders	56 (1.7%)/71	67 (2.0%)/87
Acute myocardial infarction	12 (0.4%)/12	19 (0.6%)/19
Atrial fibrillation	11 (0.3%)/13	10 (0.3%)/11
Angina unstable	4 (0.1%)/4	7 (0.2%)/8
Cardiac failure	6 (0.2%)/6	5 (0.1%)/5
Angina pectoris	4 (0.1%)/4	6 (0.2%)/6
Myocardial infarction	4 (0.1%)/4	5 (0.1%)/5
Cardiac failure acute	3 (0.1%)/3	3 (0.1%)/3
Cardiac failure congestive	2 (0.1%)/2	4 (0.1%)/4
Acute coronary syndrome	2 (0.1%)/2	3 (0.1%)/3
Eye disorders	7 (0.2%)/7	5 (0.1%)/5
Cataract	4 (0.1%)/4	4 (0.1%)/4
Gastrointestinal disorders	19 (0.6%)/19	14 (0.4%)/16
Inguinal hernia	2 (0.1%)/2	2 (0.1%)/2
Upper gastrointestinal haemorrhage	2 (0.1%)/2	2 (0.1%)/2
General disorders and administration site conditions	9 (0.3%)/9	10 (0.3%)/10
Death	7 (0.2%)/7	3 (0.1%)/3
Infections and infestations	57 (1.7%)/66	55 (1.6%)/70
Pneumonia	19 (0.6%)/21	18 (0.5%)/18
Urinary tract infection	6 (0.2%)/6	2 (0.1%)/2
Cellulitis	2 (0.1%)/2	5 (0.1%)/5
Gastroenteritis	4 (0.1%)/4	2 (0.1%)/2
Injury, poisoning and procedural complications	22 (0.7%)/29	21 (0.6%)/22
Femur fracture	3 (0.1%)/3	2 (0.1%)/2
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	23 (0.7%)/24	21 (0.6%)/22
Prostate cancer	2 (0.1%)/2	3 (0.1%)/3
Nervous system disorders	37 (1.1%)/40	34 (1.0%)/36
Cerebrovascular accident	8 (0.2%)/8	5 (0.1%)/5
Cerebral infarction	4 (0.1%)/4	8 (0.2%)/8
Ischaemic stroke	6 (0.2%)/6	5 (0.1%)/5
Renal and urinary disorders	10 (0.3%)/10	9 (0.3%)/10
Acute kidney injury	3 (0.1%)/3	2 (0.1%)/2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	29 (0.9%)/32	24 (0.7%)/26
Chronic obstructive pulmonary disease	12 (0.4%)/13	14 (0.4%)/15
Pulmonary embolism	3 (0.1%)/3	2 (0.1%)/2

<임상시험기간 동안 보고된 **사망**>

- 백신 관련으로 인한 사망은 보고되지 않았음
- 백신과 관련되지 않은 사망은 아래표와 같음

SOC	aQIV (N = 3,380) n (%)	Boostrix (N = 3,377) n (%)
Total	33 (1.0%)	34 (1.0%)
심장 질환	11 (0.3%) 급성심근경색(2명), 심근경색(1명), 심정지(2명), 심부전(3명), 급성심부전(2명), 심-호흡 정지(1명)	16 (0.5% 급성심근경색(4명), 심근경색(3명), 급성 관상 동맥 증후군(3명), 심정지(1명), 심-호흡 정지(1명), 불안정 협심증(1명), 심인성 쇼크(1명), 심폐부전(1명), 심혈관 기능부전(1명)
전신 및 투여 부위 병태	7 (0.2%) 사망(7명)	6 (0.2%) 사망(3명), 급성심장사(2명), 급사(1명)
감염 및 기생충 감염	6 (0.2%) 폐렴(1명), 패혈증(1명), 요로성 패혈증(1명), 세균성 패혈증(1명), 위장염(1명), 요로감염(1명)	4 (0.1%) 폐렴(2명), 패혈증(1명), 요로성 패혈증(1명)
손상, 중독 및 절차 합병증	1 (0.0%) 교통사고(1명)	0 -
양성 및 악성 신생물	3 (0.1%) 전이성 신장세포암(1명), 음경암(1명), 전이성 신장암(1명)	2 (0.1%) 간암(1명), 폐 선암종(1명)
신경계질환	1 (0.0%) 뇌혈관 사고(1명)	2 (0.1%) 뇌혈관 사고(1명), 출혈성 뇌졸중(1명)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	4 (0.1%) 호흡부전(3명), 급성 호흡부전(1명)	4 (0.1%) 급성 폐부종(1명), 만성폐쇄성폐질환(1명), 폐색전(1명), 제한성 폐 질환(1명)

<임상시험기간 동안 보고된 **특별관심이상사례**>

- 백신 관련 특별관심이상사례는 보고되지 않았음

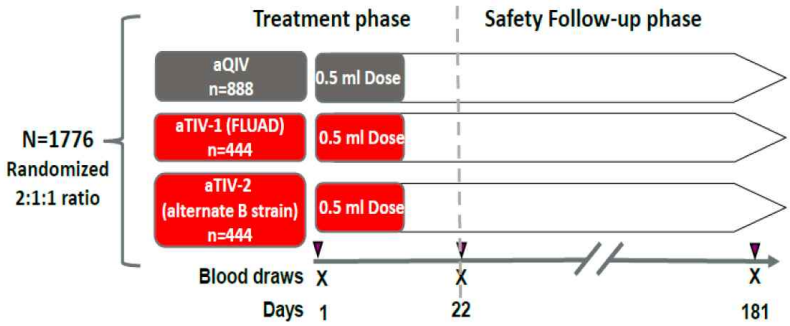
SOC	aQIV (N = 3,380) n (%)	Boostrix (N = 3,377) n (%)
Total	4 (0.1%)	6 (0.2%)
내분비장애	0	자가 면역성 갑상선염(2명)
근골격 및 결합조직 장애	류마티스관절염(2명) 류마티스성 다발 근육통(1명)	류마티스관절염(1명)
신경계장애	0	안면마비(1명), VIth 신경장애(1명)
피부 및 피하 조직장애	천포창(1명)	건선(1명)

6.5.2.2. V118_20

- 만 65세 이상의 시험대상자를 대상으로 MF59 면역증강제 포함 3가 표면항원 인플루엔자 백신(aQIV) 대 허가된 2017-2018년 aTIV(aTIV-1, Fluad) 대 대체 B형 균주가 함유된 보조적 3가 인플루엔자 백신(adjuvanted trivalent influenza vaccine, aTIV-2)에 대한 aQIV의 안전성 및 면역원성 평가, 무작위배정, 이중 눈가림, 대조약 대조, 평행군, 다기관, 제 3상 임상시험

1) 시험개요

: 무작위배정, 이중 눈가림, 대조, 다기관



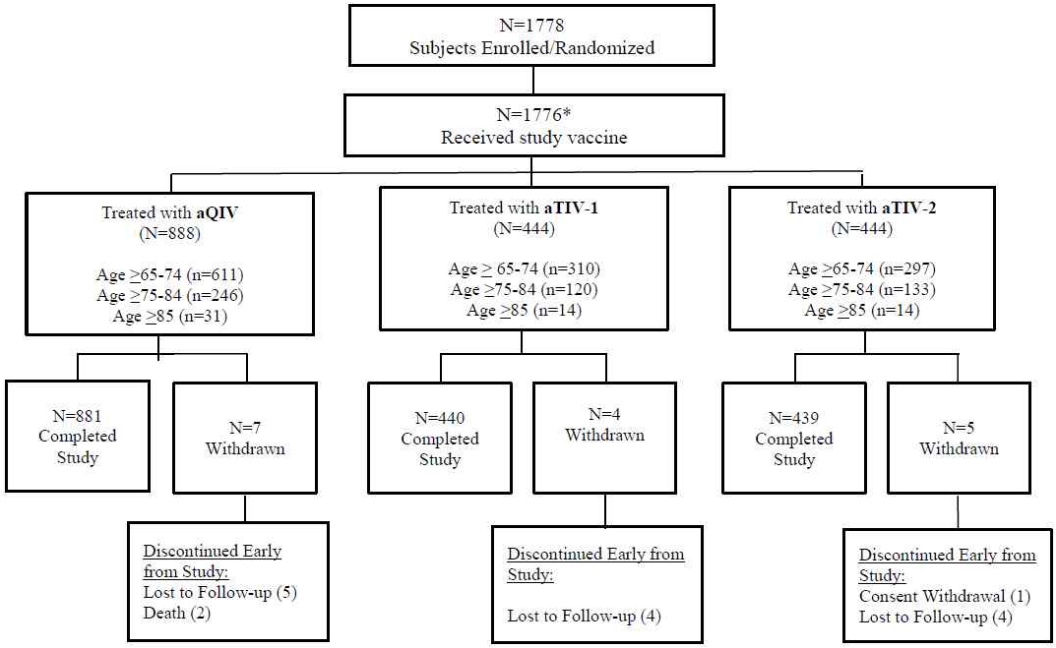
- (배정)

· 시험군 vs. 대조군 aTIV-1 vs. 대조군 aTIV-2 2: 1: 1 무작위배정

· 연령(만 65~74세, 만 75~84세, 만 85세 이상), 성별, 인종, 인플루엔자 합병증 위험(점수 < 50, ≥50), 5년 이내 인플루엔자 백신 접종이력에 기반하여 층화 분석하였음

· 시험군(aQIV) 889명, 대조군 aTIV-1 445명, aTIV-2 444명이 등록되었고, aQIV 888명, 대조군 aTIV-1 444명, aTIV-2 444명이 투여되었음

By Age at Enrollment *(All Enrolled Set)*	aQIV (N = 889)	aTIV-1 (N = 445)	aTIV-2 (N = 444)	Total (N = 1,778)
All Enrolled Set				1,778
Randomized Set	889	445	444	1,778
Exposed Set	888 (99.9)	444 (99.8)	444 (100)	**1,776** (99.9)
Overall **Safety** Set	888 (99.9)	444 (99.8)	444 (100)	1,776 (99.9)
Full Analysis Set(**FAS**) Immunogenicity	886 (99.7)	443 (99.6)	441 (99.3)	1,770 (99.6)
Per Protocol Set(**PPS**) Immunogenicity	872 (98.1)	436 (98.0)	433 (97.5)	1,741 (97.9)
Completed Through Day 21	887 (99.8)	443 (99.6)	441 (99.3)	1,771 (99.6)
Completed the Study	881 (99.1)	440 (98.9)	439 (98.9)	1760 (99.0)
Discontinued Early from the Study	8 (0.9)	5 (1.1)	5 (1.1)	18 (1.0)
Primary Reason for Early Discontinuation				
Adverse Event	0	0	0	0
Withdrawal of Consent	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
Lost to Follow-up	5 (0.6)	4 (0.9)	4 (0.9)	13 (0.7)
Protocol Deviation	0	0	0	0
Administrative Reason	0	0	0	0
Study Terminated by Sponsor	0	0	0	0
Death	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
Other	0	0	0	0



- (투여방법)
  · aQIV[HA(60㎍), MF59] 또는 aTIV[Fluad, HA(45㎍), MF59] 또는 aTIV[HA(45㎍), MF59] 단회 IM(삼각근) 0.5㎖ 투여

시험백신(aQIV) : 면역증강 4가 인플루엔자 임상시험용 백신	대조백신(aTIV-1) : 면역증강 3가 인플루엔자 임상시험용 백신 FLUAD	대조백신(aTIV-2) : 면역증강 3가 인플루엔자 임상시험용 백신
활성성분: WHO 추천 2017-2018 북반구 계절성 인플루엔자 백신 A/ Michigan/45/2015 (H1N1)-like virus 15 mcg A/ Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-like virus 15 mcg B/ Phuket/3073/2013-like (Yamagata lineage) 15 mcg B/ Brisbane/60/2008-like (Victoria lineage) 15 mcg	활성성분: WHO 추천 2017-2018 북반구 계절성 인플루엔자 백신 A/ Michigan/45/2015 (H1N1)-like virus 15 mcg A/ Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-like virus 15 mcg B/ Brisbane/60/2008-like (Victoria lineage) 15 mcg	활성성분: WHO 추천 2017-2018 북반구 계절성 인플루엔자 백신 A/ Michigan/45/2015 (H1N1)-like virus 15 mcg A/ Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-like virus 15 mcg B/ Phuket/3073/2013-like (Yamagata lineage) 15 mcg

- (시험기관) 미국 내 다기관(20개) 연구
- (면역원성 평가 등)
  · 베이스라인(예방접종 전) 및 제22일(예방접종 후 3주)에 혈구응집반응 억제(hemagglutination inhibition, HI) 분석 측정으로 상동 균주에 대한 면역원성을 평가했음
- (6개월 안전성 F/U)
  · 백신 접종 후 7일까지 solicited 국소 및 전신 이상반응을 다이어리카드로 수집
  · 백신 접종 후 21일까지 모든 unsolicited AEs를 수집
  · 전체 시험기간 동안 중대한 이상사례(SAEs), 중도탈락을 유발한 이상사례, 신규 발생 만성질환(NOCDs, New Onset of Chronic Diseases), 특별관심이상사례(AESIs), 이상사례와 관련된 병용약물 정보 수집
- (인플루엔자 유사 질병(influenza-like illness, ILI))
  · treatment period(Day 1 ~ Day 22)에는 비인두 검체를 RT-PCR로 인플루엔자 검사
  · Day 1 ~ Day 22에 ILI 발생 및 RT-PCR 확진 인플루엔자 시험대상자는 면역원성 분석 PPS군에서 제외
  · ILI는 AE로 기록

2) 시험목적

- (1차 면역원성 목적)
  · aTIV[허가된 면역증강 인플루엔자 백신(FLUAD, aTIV-1), 대체 B균주 포함(aTIV-2)]와 비교하여 aQIV 백신의 면역반응 비열등성 입증
  · CBER 권고사항에 기반하여 aQIV의 면역원성 평가
- (2차 면역원성 목적)
  · aTIV[허가된 면역증강 인플루엔자 백신(FLUAD, aTIV-1), 대체 B균주 포함(aTIV-2)]과 aQIV의 면역원성 [Hemagglutination inhibition(HI)] 특성분석
  · aQIV 내 각 B형 바이러스주가 유도한 면역반응이 해당 B형 바이러스주를 함유하지 않는 aTIV-1, aTIV-2에 의해 유도된 반응보다 우월함을 입증
- (안전성 목적) 각 시험군에서 모든 시험대상자의 안전성 및 내약성 평가

3) 목표 시험대상자 수

- 일차 목적 평가를 위해 필요한 표본 크기는 약 1,778명의 시험대상자로 예상
  · FAS 면역원성의 시험대상자는 aQIV군 800명, aTIV 각각 400명
  - 총 FAS 면역원성군 1,600명
  - 8개 공동-일차 평가변수(4개 바이러스주 각각에 대한 SCRs 및 GMT)의 비열등 입증을 위해 최소 80% 검정력 제공. 단측 α = 0.025 사용
  - SCR 차이는 A 바이러스주, B 바이러스주에 대해 각각 99.45%, 91.29% 검정력을 제공. 4 SCR tests에 대해 전체 검정력은 82.42% 제공 * 각 바이러스주의 SCR 가정값: A/H1N1 73%, A/H3N2 73%, B strains 40%
  - GMT ratio는 A 바이러스주, B 바이러스주에 대해 각각 100%, 99.98% 검정력을 제공. 4 GMT ratio tests에 대해 99.96%, 8개 공동-일차 평가변수에 대해서는 82.39% 검정력을 제공
    * QIV 및 aTIV 간의 GMT ratio 차이는 없을 것으로 가정(에, ratio 1), log(titer) 표준편차는 1.2
  - sample size 계산은 PASS v12.0.02.를 사용
  - 10% 탈락률을 고려하여 총 1,778명이 본 임상시험에 등록됨

* sample size 산출을 위해 사용된 가정값 요약

비열등 평가	H1N1	H3N2	B strains
유의성 검정 수준, α (1-sided)	2.50%	2.50%	2.50%
SCR 비교 비열등성 마진(%)	10	10	10
Assumed true SCR	73%	73%	40%
각 바이러스주에 대한 SCR 비교를 위한 검정력	99.45%	99.45%	91.29%
4 SCR 평가변수에 대한 Global power		82.42%	
GMT ratio 비열등성 마진(%)	1.5	1.5	1.5
$\log_e$(titer)의 common SD	1.2	1.2	1.2
각 바이러스주에 대한 GMT ratio 비교를 위한 검정력	99.99%	99.99%	99.99%
GMT ratio 평가변수에 대한 Global power		99.96%	
8개 공동-일차 평가변수에 대한 글로벌 검정력		82.39%	

CBER 기준	H1N1	H3N2	B strains
유의성 검정 수준, α (1-sided)	2.50%	2.50%	2.50%
Seroconversion threshold	30	30	30
Assumed true SCR	73%	73%	40%
SCR에 대한 검정력	100%	100%	100%
4 SCR 평가변수에 대한 Global power		100%	
≥ 1:40 rate에 대한 threshold	60%	60%	60%
Assumed true rate ≥ 1:40	91%	99%	64.6%
≥ 1:40 rate에 대한 검정력	100%	100%	100%
4 ≥ 1:40 평가변수에 대한 글로벌 검정력		76.47%	
8개 공동-일차 평가변수에 대한 글로벌 검정력(CBER 기준)		76.47%	

4) 시험대상자

- (주요 선정기준)

: 자발적으로 동의서에 동의한 건강하거나 동반질환(인플루엔자 감염 합병증의 위험이 증가하는 이환)이 있는 만 65세 이상의 남·녀 성인

- (주요 제외기준)

: 최근 6개월 이내 인플루엔자 백신을 접종 받았거나, 제22일 채혈을 하기 전에 인플루엔자 백신을 접종할 계획이 있는 사람

: 시험자의 판단하에 연구에 간섭을 줄 수 있는 임상적 상태이거나 연구로 인해 시험자가 더 위험에 놓일 수 있는 사람

5) 면역원성 평가변수 및 평가방법

① 1차 평가변수: 총 16개의 공동 면역원성평가변수(Co-primary immunogenicity endpoint)

Ⅰ. aTIV-1 및 aTIV-2와 비교하여 aQIV의 면역원성 **비열등성** 평가: 각 바이러스주에 대한 HI GMT 및 SCR의 8개 co-primary 평가변수 aTIV-1 및 aTIV-2의 A/H1N1 및 A/H3N2 바이러스주에 대한 면역원성 결과를 pooling해서 aQIV와 비교 (성공기준) ① GMTr = GMT_{aTIV}/GMT_{aQIV} 95%CI 상한 ≤ 1.5 ② SCR 차이(Di) = SCR_{aTIV} - SCR_{aQIV} 95%CI 상한 ≤ 10%
1. A/H1N1 바이러스주에 대한 GMT* ratio 2. A/H3N2 바이러스주에 대한 GMT ratio 3. B strain(Yamagata lineage)에 대한 GMT ratio 4. B strain(Victoria lineage)에 대한 GMT ratio 5. A/H1N1 바이러스주에 대한 SCR** 차이 6. A/H3N2 바이러스주에 대한 SCR 차이 7. B strain(Yamagata lineage)에 대한 SCR 차이 8. B strain(Victoria lineage)에 대한 SCR 차이 * GMT ratio : aQIV 접종 후 Day 22에 geometric mean를 넘는 aTIV-1(또는 aTIV-2) 접종 후 geometric mean ** SCR : 백신 접종 전 HI titer < 1:10이고, 접종 후 HI titer ≥ 1 :40 또는 백신 접종 전 HI titer ≥ 1:10이고, 접종 후 HI titer ≥ 4배 이상
Ⅱ. CBER 기준을 적용하여 aQIV에 포함된 4개 바이러스주 각각에 대한 백신 접종후 21일 차의 면역원성 평가: 각 바이러스주에 대한 HI SCR 및 HI titer ≥ 1:40 시험대상자 비율의 8개 co-primary 평가변수 (성공기준) ① SCR 95%CI 하한 ≥ 30% ② HI antibody titer ≥1:40 시험대상자 비율 95%CI 하한 ≥ 60%
1. A/H1N1 바이러스주에 대한 SCR 2. A/H3N2 바이러스주에 대한 SCR 3. B strain(Yamagata lineage)에 대한 SCR 4. B strain(Victoria lineage)에 대한 SCR 5. A/H1N1 바이러스주에 대한 HI titer ≥ 1:40 시험대상자 비율 6. A/H3N2 바이러스주에 대한 HI titer ≥ 1:40 시험대상자 비율 7. B strain(Yamagata lineage)에 대한 HI titer ≥ 1:40 시험대상자 비율 8. B strain(Victoria lineage)에 대한 HI titer ≥ 1:40 시험대상자 비율

: 주분석군은 PPS for immunogenicity로, 추가적으로 FAS immunogenicity를 이용하여 분석

* FAS immunogenicity: 1일에 백신을 투여받고, 1일(백신 접종전) 및 22일의 유효한 면역원성 데이터가 있는 자로 1일과 22일 사이에 실험실적으로 확진된 인플루엔자 감염이력이 없고, 면역원성 결과에 잠재적으로 영향을 줄 수 있는 병용금기약물을 복용하지 않은 자

* PPS immunogenicity: FAS immunogenicity에서 면역원성 결과에 잠재적으로 영향을 줄 수 있는 계획서 이탈이 없는 자

: 결측치 데이터는 대체하지 않음. 정량한계 미만(lower limit of quantification, LLOQ < 10) 항체가는 LLOQ의 절반(예, 5)으로 기록하고 분석

② 2차 평가변수: 백신 접종 후 21일차(Day 22)에 측정한 백신에 포함된 4개 바이러스주에 대한 HI 항체 titer
- GMT: Day1(접종 전) 및 Day22(접종 후) HI titer의 geometric mean
- GMR(Geometric mean ratio): 접종 전과 비교하여 접종 후 HI titer의 geometric mean의 증가비(Day22/Day1)
- Day1(접종 전) 및 Day22(접종 후) HI titer ≥ 1:40 시험대상자 비율
- SCR: 백신 접종 전(Day1) HI titer < 1:10이고, 접종 후(Day22) HI titer ≥ 1 :40 또는 백신 접종 전(Day1) HI titer ≥ 1:10이고, 접종 후(Day22) HI titer ≥ 4배 이상인 시험대상자 비율
- aQIV에는 있지만 aTIV 조성에는 없는 대체균주 B에 대한 HI 항체반응의 aQIV의 면역학적 우월성을 각 aTIV와 평가
: aQIV에는 있지만 aTIV에는 포함되지 않은 B균주에 대한 HI 항체 반응의 우월성을 평가
(기본적으로 FAS군에 대해 분석 수행. 참고적으로 PPS에서도 분석)
· Day22의 GMT ratio(aTIV/aQIV), SCR 차이(aTIV-aQIV)
· 점추정치 및 95% CI는 일차 평가변수에서 기술한 값으로 얻음
: 우월성은 충족 기준 :
· SCR의 차이(aTIV-aQIV)의 양측 95% CI의 상한이 0%를 초과하지 않음
· GMTs의 ratio(aTIV/aQIV)의 양측 95% CI의 상한이 1를 초과하지 않음

③ 탐색적 평가변수: 탐색적으로 공변량 효과(접종 전 HI titer, 이전 접종 이력, 연령, 성별, 백신 접종군)를 평가
- GMT: Day1(접종 전) 및 Day22(접종 후) HI titer의 geometric mean
- SCR: 백신 접종 전(Day1) HI titer < 1:10이고, 접종 후(Day22) HI titer ≥ 1 :40 또는 백신 접종 전(Day1) HI titer ≥ 1:10이고, 접종 후(Day22) HI titer ≥ 4배 이상인 시험대상자 비율

6) 안전성 평가방법
- 안전성 및 내약성은 Day1 ~ Day 181까지의 빈도, 중증도를 평가
: solicited 국소 및 전신 이상반응, unsolicited AEs, 중대한 이상사례(SAEs), 중도탈락을 유발한 이상사례, 신규 발생 만성질환(NOCDs, New Onset of Chronic Diseases), 특별관심이상사례(AESIs)

7) 인구학적 정보

FAS for immunogenicity		aQIV (N = 886)	aTIV-1 (N = 443)	aTIV-2 (N = 441)	Total (N = 1,770)
연령	평균 연령, 세(SD)	72.4 (5.55)	72.4 (5.61)	72.6 (5.46)	72.5 (5.54)
	중앙 연령	71.0	71.0	72.0	71.0
	65~74세	609	309	295	1,213
	75~84세	246	120	132	498
	85세 이상	31	14	14	59
성별	남성	371 (41.9)	195 (44.0)	201 (45.6)	767 (43.3)
	여성	515 (58.1)	248 (56.0)	240 (54.4)	1,003 (56.7)
인종	American Indian or Alaska Native	5 (0.6)	0	2 (0.5)	7 (0.4)
	Asian	9 (1.0)	2 (0.5)	1 (0.2)	12 (0.7)
	Black or African American	59 (6.7)	37 (8.4)	28 (6.3)	124 (7.0)
	White	811 (91.5)	401 (90.5)	409 (92.7)	1,621 (91.6)
	Other	1 (0.1)	2 (0.5)	1 (0.2)	4 (0.2)
5년 이내 계절성 인플루엔자 백신 접종이력	유	759 (85.7)	379 (85.6)	398 (90.2)	1,536 (86.8)
	무	127 (14.3)	64 (14.4)	43 (9.8)	234 (13.2)
동반질환 점수	평균 (SD)	46.0 (33.50)	44.5 (29.94)	46.6 (34.24)	45.7 (32.83)
	중앙값	38.0	38.0	39.0	39.0

8) 면역원성 결과

① 분석집단

- FAS 군: 면역원성 추가 분석군. 임상시험용백신을 접종받은 1,776명 중 6명을 제외한 1,770명

Exposed Set	FAS군에서 제외 (6명)			FAS군 (1,770명)		
	aQIV	aTIV-1	aTIV-2	aQIV	aTIV-1	aTIV-2
1,776	2명 (Day22 이전 조기 종료 1명, 혈청학적 정보 누락 1명)	1명 (Day22 이전 조기 종료 1명)	3명 (Day22 이전 조기 종료 5명, 혈청학적 정보 누락 1명)	886	443	441

- PPS군: 면역원성 주 분석군. FAS군 1,770명에서 29명을 제외한 1741명

: aQIV 14명 제외→ 872명

위반 항목	병용금기약물	선정/제외기준	절차/시험	샘플 처리	방문 일정	기타	총
제외 명수	2명	10명	1명	1명	0	0	14명

: aTIV-1 7명 제외→ 436명

위반 항목	병용금기약물	선정/제외기준	절차/시험	샘플 처리	방문 일정	기타	총
제외 명수	1명	4명	2명	0	0	2명	7명

: aTIV-1 8명 제외→ 433명

위반 항목	병용금기약물	선정/제외기준	절차/시험	샘플 처리	방문 일정	기타	총
제외 명수	1명	2명	3명	1명	1명	2명	8명

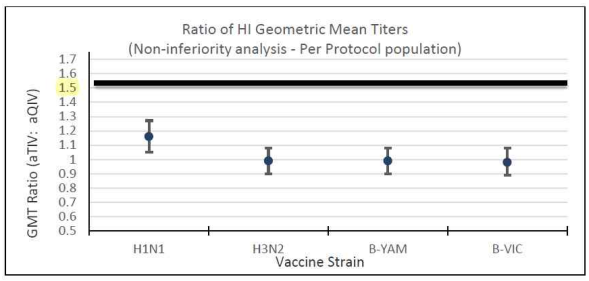
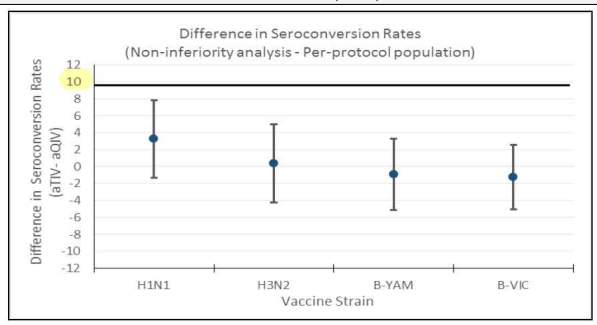
② 1차 평가변수 및 결과

Ⅰ. aTIV-1 및 aTIV-2와 비교하여 aQIV의 면역원성 비열등성 평가

: 각 바이러스주에 대한 HI GMT 및 SCR의 8개 co-primary 평가변수

- **(성공기준)** CBER 2007년 가이드라인 기준(PPS군)
  - GMTr = GMTaTIV/GMTaQIV 95%CI 상한 ≤ **1.5**
  - SCR 차이(Di) = SCRaTIV - SCRaQIV 95%CI 상한 ≤ **10%**

- **(결과)** 기준을 충족하였음

GMT ratio (PPS)	**SCR 차이** (PPS)
	

<만 65세 이상 고령자에서 백신 접종 후 22일에 aTIV 대비 aQIV의 HI **GMT Ratio**로 측정한 각 바이러스주에 대한 면역원성 **비열등** 평가 (**PPS**)>

D22에 측정한 HI(Hemagglutinin Inhibition) 항체 GMT ratio(aTIV/aQIV)의 95% CI **상한**이 **1.5**를 초과하지 않음
· B1(B/Victoria)은 aTIV-1과 비교
· B2(B/Yamagata)는 aTIV-2와 비교
· A1(H1N1), A2(H3N2)는 Pooled aTIV와 비교

strain	Hemagglutinin Inhibition Geometric Mean Titer				GMT ratio (aTIV/aQIV) 및 95% CI	비열등성 충족 여부
	aQIV 872명	aTIV-1 436명	aTIV-2 433명	aTIV pooled 869명		
A/H1N1	65.01	-	-	75.16	1.16 (1.05, **1.27**)	Yes
A/H3N2	294.91	-	-	293.31	0.99 (0.90, **1.09**)	Yes
B/Yamagata	24.67	-	24.30		0.99 (0.90, **1.08**)	Yes
B/Victoria	30.78	30.13	-		0.98 (0.89, **1.08**)	Yes

*Adjusted model: log-transformed postvaccination HI Titer = vaccine group(3 vaccines) + age group(65~74, 75~84, 85~) + sex(male, female) + vaccination history(y/n) + log-transformed prevaccination HI Titer + site

<만 65세 이상 고령자에서 백신 접종 후 22일에 aTIV 대비 aQIV의 HI **SCR 차이**로 측정한 각 바이러스주에 대한 면역원성 **비열등** 평가 (**PPS**)>

D22에 측정한 SCR 차(aTIV - aQIV)의 95% CI **상한**이 **10%**를 초과하지 않음
· B1(B/Victoria)은 aTIV-1과 비교
· B2(B/Yamagata)는 aTIV-2와 비교
· A1(H1N1), A2(H3N2)는 Pooled aTIV와 비교

strain	Seroconversion rate %			SCR 차이 (aTIV - aQIV) 및 95% CI	비열등성 충족 여부
	aQIV 872명	aTIV-1 436명	aTIV-2 433명		
A/H1N1	35.21	39.45	37.41	3.23 (-1.30, **7.76**)	Yes
A/H3N2	39.33	39.70	37.18	0.37 (-4.23, **4.96**)	Yes
B/Yamagata	16.4	-	15.47	-0.93 (-5.13, **3.27**)	Yes
B/Victoria	13.42	12.16	-	-1.26 (-5.07, **2.55**)	Yes

※ FAS군 분석 결과

strain	Hemagglutinin Inhibition Geometric Mean Titer				GMT ratio (aTIV/aQIV) 및 95% CI	비열등성 충족 여부
	aQIV 886명	aTIV-1 443명	aTIV-2 441명	aTIV pooled 884명		
A/H1N1	64.68	-	-	75.39	1.17 (1.06, **1.28**)	Yes
A/H3N2	295.26	-	-	295.47	1.00 (0.91, **1.10**)	Yes
B/Yamagata	24.81	-	24.59		0.99 (0.90, **1.09**)	Yes
B/Victoria	31.02	30.22	-		0.97 (0.89, **1.07**)	Yes

* 보정분석: 백신 접종 후 로그 변환 HI titer = 시험군(3개 백신군) + 연령군(65세~74세, 75세~84세, 85세이상) + 성별(남성, 여성) + 백신 접종이력(유/무) + 백신 접종 전의 로그 변환 HI titer + 임상시험 site

strain	Seroconversion rate %			SCR 차이 (aTIV - aQIV) 및 95% CI	비열등성 충족 여부
	aQIV 886명	aTIV-1 443명	aTIV-2 441명		
A/H1N1	35.33	39.50	37.87	3.36 (-1.14, **7.86**)	Yes
A/H3N2	39.39	42.44	37.19	0.43 (-4.13, **4.99**)	Yes
B/Yamagata	16.70	-	15.65	-1.06 (-5.24, **3.13**)	Yes
B/Victoria	13.54	11.96	-	-1.58 (-5.35, **2.19**)	Yes

Ⅱ. CBER 기준을 적용하여 aQIV에 포함된 4개 바이러스주 각각에 대한 백신 접종후 21일 차의 면역원성 평가

: 각 바이러스주에 대한 HI SCR 및 HI titer ≥ 1:40 시험대상자 비율의 8개 co-primary 평가변수

- **(성공기준)**
  - HI antibody titer ≥1:40 시험대상자 비율 95%CI 하한 ≥ 60%
  - SCR 95%CI 하한 ≥ 30%
- **(결과)** A/H1N1 및 A/H3N2는 기준을 충족하였고, B/Yamagata 및 B/Victoria는 기준을 충족하지 못했음

<백신 접종 후 22일에 각 homologous 바이러스주에 대한 HI SCR 및 HI titer ≥ 1:40 시험대상자 비율 (**PPS**)>

	strain	**aQIV** 872명	**aTIV pooled** 869명	**CBER 기준 충족 여부**
Day 22 Post-V % HI titer ≥1:40 (95% CI)	A/H1N1	69.38 (**66.2**, 72.43)	70.31 (67.1 5, 73.33)	Yes
	A/H3N2	93.92 (**92.12**, 95.41)	94.82 (93.13, 96.2)	Yes
	B/Yamagata	32.80 (29.69, 36.03)	36.95 (32.39, 41.69)	No
	B/Victoria	38.19 (34.95, 41.51)	36.93 (32.38, 41.65)	No
SCR (%) (95% CI)	A/H1N1	35.21 (**32.03**, 38.48)	38.43 (35.19, 41.76)	Yes
	A/H3N2	39.33 (**36.08**, 42.67)	39.70 (36.43, 43.04)	Yes
	B/Yamagata	16.40 (14.0, 19.03)	15.47 (12.20, 19.23)	No
	B/Victoria	13.42 (11.22, 15.86)	12.16 (9.24, 15.60)	No

※ 면역원성 결과에 대한 개발사 추가 설명

○ 본 품목은 미국 FDA에서 V118-20 에서 B 형 바이러스주에 대해 HI 역가가 ≥ 1:40 시험대상자 비율이 사전에 정의된 기준을 충족하지 못한 것에 대하여 추가 임상시험을 수행하여 제출하는 조건부로 품목허가를 득하였다. 이에 따라 개발사는 제 3b 임상시험 V118_24을 50세 이상을 대상 으로 추가로 수행할 예정이다.

○ V118-24 임상시험의 대상자 연령이 V118-18 및 V118-20 임상시험(65 세 이상)과 다른 것은 플루아드쿼드주의 투여 연령을 50세 이상으로 바꾸기 위해 50~64세 사이의 성인에서 작년부터 진행 중인 허가 후 3상 임상시험 V118-23의 임상시험이 반영된 것이며, 해당 임상시험 계획서도 함께 첨부하였다. 해당 임상시험 결과도 보고서가 작성되면 MFDS에 제출할 예정이다.

○ V118-24 임상시험은 코로나 19의 유행으로 일정이 조정되어 2022년 북반구의 계절성 독감유행 기간에 미국에서 수행될 예정이며, 최종 결과보고서의 작성은 2024년에 완료될 것으로 예상된다. 해당 임상시험에 대한 임상시험시놉시스와 임상시험 계획서를 제출하였으며, 해당 임상시험을 RMP에 반영하였다. 임상시험 최종 결과보고서는 RMP에 따라 MFDS에 제출할 예정이다.

② 2차 평가변수 및 결과

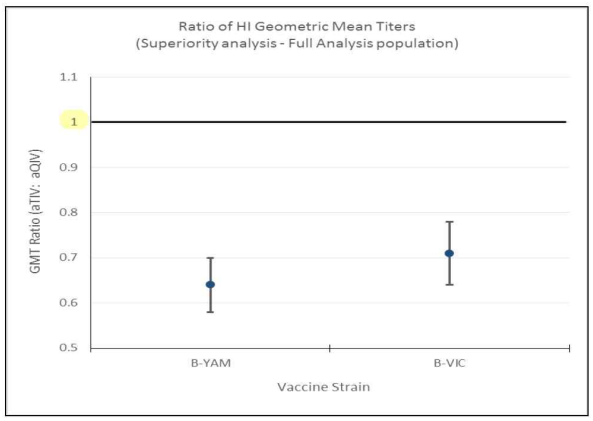
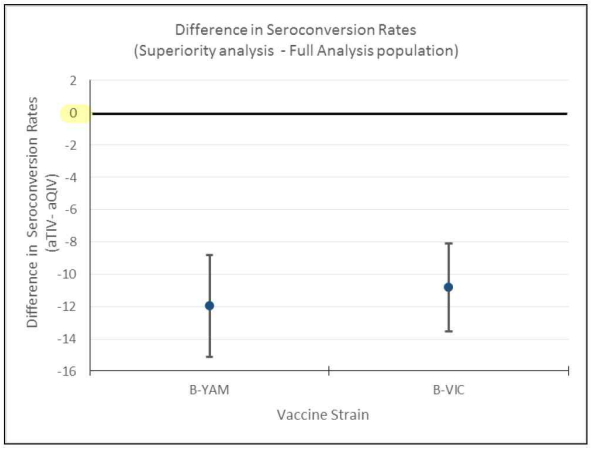
- aQIV에는 있지만 aTIV 조성에는 없는 대체균주 B에 대한 HI 항체반응의 aQIV의 면역학적 **우월성**을 각 aTIV와 평가

aQIV에는 있지만 aTIV에는 포함되지 않은 B균주에 대한 HI 항체 반응의 우월성을 평가
- Day22의 GMT ratio(aTIV/aQIV), SCR 차이(aTIV-aQIV)
- **GMTs의 ratio**(aTIV/aQIV)의 양측 95% CI의 **상한**이 **1**를 초과하지 않음
- **SCR의 차이**(aTIV-aQIV)의 양측 95% CI의 **상한**이 **0%**를 초과하지 않음

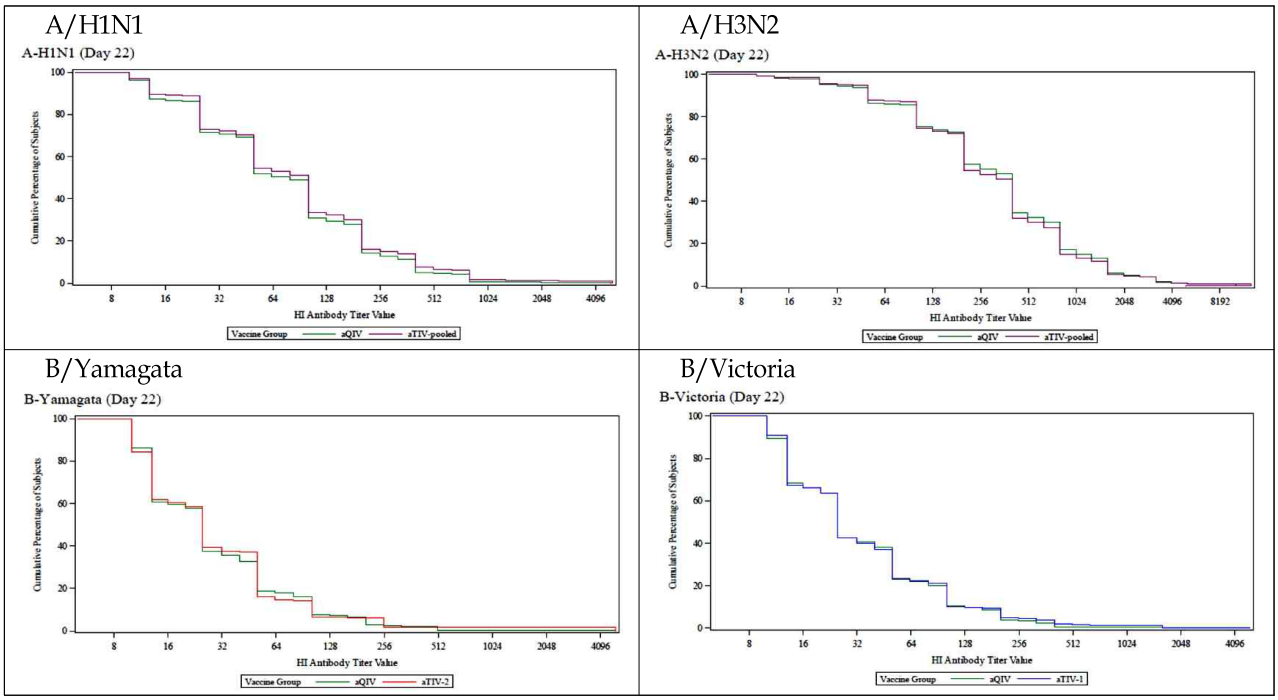
- **(결과)** aQIV에는 있지만 aTIV에는 포함되지 않은 B균주에 대한 HI 항체 반응은 우월하였음

strain	**대조군**	**GMT ratio** (aTIV/aQIV) 및 95% CI	**우월성 기준 충족 여부**	**SCR 차이** (aTIV - aQIV) 및 95% CI	**우월성 기준 충족 여부**
B/Yamagata	aTIV-1	0.64 (0.58, **0.70**)	Yes	-11.96 (-15.12, **-8.81**)	Yes
B/Victoria	aTIV-2	0.71 (0.64, **0.78**)	Yes	-10.82(-13.54, **-8.11**)	Yes

* GMT 보정분석: 백신 접종 후 로그 변환 HI titer = 시험군(3개 백신군) + 연령군(65세~74세, 75세~84세, 85세이상) + 성별(남성, 여성) + 백신 접종이력(유/무) + 백신 접종 전의 로그 변환 HI titer + 임상시험 site

GMT ratio (FAS)	**SCR 차이** (FAS)
	

- 제22일차 HI titer 역누적분포 곡선(FAS군)



※ aQIV군의 면역원성 하위분석 (Per Protocol Set)

- (연령, 동반질환 점수, 이전 백신 접종 상태, 성별, 인종)

탐색적 면역원성 평가변수		Day22, HI ≥ 1:40 시험대상자 비율(%)				Day22, SCR (%)			
		A/H1N1	A/H3N2	B/Yamagata	B/Victoria	A/H1N1	A/H3N2	B/Yamagata	B/Victoria
연령군	65~74세	70.27 (66.44, 73.89)	94.85 (92.77, 96.47)	34.88 (31.08, 38.84)	36.71 (32.85, 40.70)	38.37 (34.47, 42.39)	42.69 (38.70, 46.75)	18.77 (15.73, 22.12)	15.45 (12.65, 18.59)
	75~84세	65.69 (59.30, 71.69)	91.63 (87.37, 94.81)	28.87 (23.21, 35.06)	39.33 (33.10, 45.83)	30.13 (24.38, 36.37)	33.89 (27.91, 40.27)	10.88 (7.23, 15.53)	8.79 (5.52, 13.12)
	≥ 85세	80.65 (62.53, 92.55)	93.55 (78.58, 99.21)	22.58 (9.59, 41.10)	58.06 (39.08, 75.45)	12.90 (3.63, 29.83)	16.13 (5.45, 33.73)	12.90 (3.63, 29.83)	9.68 (2.04, 25.75)
성별	남성	66.58 (61.50, 71.38)	94.02 (91.09, 96.22)	33.70 (28.88, 38.78)	41.58 (36.49, 46.80)	28.26 (23.72, 33.16)	39.95 (34.90, 45.15)	15.22 (11.70, 19.30)	12.50 (9.30, 16.32)
	여성	71.43 (67.27, 75.34)	93.85 (91.38, 95.78)	32.14 (28.08, 36.42)	35.71 (31.53, 40.07)	40.28 (35.96, 44.71)	38.89 (34.61, 43.30)	17.26 (14.06, 20.85)	14.09 (11.17, 17.43)
인종	Black/African American (59명)	76.27 (63.41, 86.38)	98.31 (90.91, 99.96)	35.59 (23.55, 49.13)	35.59 (23.55, 49.13)	47.46 (34.30, 60.88)	45.76 (32.72, 59.25)	25.42 (14.98, 38.44)	15.25 (7.22, 26.99)
	White (798명)	68.67 (65.33, 71.88)	93.48 (91.54, 95.10)	32.46 (29.21, 35.83)	38.10 (34.71, 41.57)	34.21 (30.92, 37.62)	38.85 (35.45, 42.33)	15.79 (13.33, 18.51)	13.16 (10.89, 15.70)
5년 이내 계절성 인플루엔자 백신 접종 이력	유	69.25 (65.81, 72.54)	93.98 (92.03, 95.58)	31.42 (28.10, 34.88)	35.96 (32.52, 39.52)	31.82 (28.49, 35.29)	35.16 (31.74, 38.70)	13.90 (11.50, 16.59)	9.63 (7.61, 11.97)
	무	70.16 (61.29, 78.04)	93.55 (87.68, 97.17)	41.13 (32.37, 50.32)	51.61 (42.47, 60.68)	55.65 (46.45, 64.56)	64.52 (55.42, 72.90)	31.45 (23.41, 40.40)	36.29 (27.85, 45.40)
동반질환 점수	< 50	70.25 (66.30, 73.98)	94.54 (92.34, 96.26)	32.92 (29.07, 36.96)	35.92 (31.96, 40.01)	38.38 (34.36, 42.52)	43.31 (39.19, 47.50)	17.25 (14.24, 20.62)	14.96 (12.13, 18.17)
	≥ 50	67.76 (62.19, 72.99)	92.76 (89.25, 95.41)	32.57 (27.33, 38.15)	42.43 (36.81, 48.21)	29.28 (24.22, 34.74)	31.91 (26.70, 37.47)	14.80 (11.01, 19.30)	10.53 (7.31, 14.53)

* 동반질환 리스크 점수

- 동반질환 리스크 점수는 만 65세 이상에서 밸리데이션된 인플루엔자 합병증 위험 예측으로 기저치 특성으로 평가됨
- 리스크 점수 50을 기준으로 폐렴이나 인플루엔자로 인한 입원 및 어떠한 원인이든 사망에 대한 리스크를 고위험(≥ 50)과 저위험(< 50)으로 나눔
- 임상 등록시점에서 PPS군의 Score <50은 1133명, ≥ 50은 608명

Prediction Rule for Estimating the Probability of Hospitalization Due to Pneumonia or Influenza and Death Due to Any Cause (Hak 2004)

Characteristic	Score[a]
Age, years	
<70	0
70-74	14
75-79	28
80-89	42
≥90	56
Sex	
Female	0
Male	9
Outpatient visits during the previous year[b]	
0	0
1-6	11
7-12	22
>13	33
Previous hospitalization due to pneumonia or influenza	
No	0
Yes	63
Comorbidity[c]	
Pulmonary disease	18
Heart disease	6
Renal disease or renal transplant	12
Dementia or stroke	22
Non-hematological and hematological cancer	48

9) 안전성 결과

① 분석집단

- Safety Set : 시험백신 또는 대조백신을 1회 투여받은 시험대상자

: 등록된 시험대상자 수 1,778명 중 임상시험용백신을 접종하지 않은 2명을 제외한 총 1,776명

By Age at Enrollment (All Enrolled Set)	aQIV (N = 889)	aTIV-1 (N = 445)	aTIV-2 (N = 444)	Total (N = 1,778)
Randomized Set	889	445	444	1,778
Exposed Set	888	444	444	**1,776**
Overall **Safety** Set	888	444	444	1,776

② 평가결과

- (Solicited Local 및 Systemic AE) 백신 접종 후 7일 이내에 최소 1건의 solicited adverse event를 보고한 시험대상자의 비율은 aQIV군, aTIV-1군, aTIV-2군에서 각각 51.8%, 48.7%, 48.2%이었음. solicited adverse event가 aQIV군에서 aTIV군보다 약간 더 높은 것은 헤마글루티닌 함량이 증가됨에 따라 반응원성이 약간 증가된 것과 관련됨

: 대부분 경증~중등증 반응, 이상사례 발현기간은 짧음(중앙값은 1~2일)

: aQIV군에서 가장 빈번하게 관찰된 Solicited Local 증상은 주사 부위 통증이었고, 가장 빈번한 Solicited Systemic 증상은 피로였음

<접종 후 7일간 Solicited Local ADRs>

AE	중증도	aQIV % (n/N)	aTIV-1 % (n/N)	aTIV-2 % (n/N)
주사 부위 통증	전체	31.9% (274/860)	29.1% (123/423)	25.7% (108/420)
	Grade 3	0	0.9% (4/423)	0.2% (1/420)
주사 부위 홍반 (≥ 25 ㎜)	전체	7.6% (61/801)	7.4% (29/391)	8.6% (34/397)
	Grade 3	0	0.3% (1/391)	0
주사 부위 경화 (≥ 25 ㎜)	전체	7.0% (56/803)	5.4% (21/390)	5.3% (21/397)
	Grade 3	0	0	0
주사 부위 반상출혈 (≥ 25 ㎜)	전체	2.5% (20/794)	1.5% (6/392)	1.5% (6/392)
	Grade 3	0.1% (1/794)	0	0

<접종 후 7일간 Solicited Systemic ADRs>

AE	중증도	aQIV % (n/N)	aTIV-1 % (n/N)	aTIV-2 % (n/N)
피로	전체	16.0% (140/876)	15.4% (67/435)	11.5% (50/434)
	Grade 3	0.7% (6/876)	0.7% (3/435)	1.4% (6/434)
두통	전체	12.0% (105/875)	10.6% (46/435)	11.3% (49/434)
	Grade 3	0.5% (4/875)	0.7% (3/435)	0.7% (3/434)
전신 관절통	전체	9.1% (80/876)	8.5% (37/435)	7.1% (31/434)
	Grade 3	0.3% (3/876)	0	1.2% (5/434)
전신 근육통	전체	8.1% (71/875)	7.8% (34/436)	6.9% (30/434)
	Grade 3	0.5% (4/875)	0	0.9% (4/434)
설사	전체	5.5% (48/875)	5.5% (24/435)	6.9% (30/434)
	Grade 3	0.6% (5/875)	0.5% (2/435)	0.7% (3/434)
오한	전체	4.7% (41/875)	3.7% (15/435)	4.4% (19/434)
	Grade 3	0.2% (2/875)	0.5% (2/435)	0.7% (3/434)
오심	전체	4.0% (35/875)	4.1% (18/436)	4.6% (20/434)
	Grade 3	0.2% (2/875)	0	0.9% (4/434)
식욕상실	전체	3.2% (28/877)	4.8% (21/435)	3.7% (16/434)
	Grade 3	0.2% (2/877)	0	0.5% (2/434)
구토	전체	0.8% (7/875)	0.5% (2/435)	2.1% (9/434)
	Grade 3	0.1% (1/875)	0	0.7% (3/434)
열 (≥ 38℃)	전체	0.5% (4/882)	0.2% (1/439)	0.5% (2/438)
	Grade 3	0.1% (1/882)	0	0

<접종 후 7일간 Solicited Local ADRs의 지속기간>

AE			aQIV (N=883)	aTIV-1 (N=439)	aTIV-2 (N=438)	Total (N=1760)
주사 부위 통증	N		274	123	108	505
	지속기간	Mean (SD)	2.1 (1.23)	1.9 (1.10)	2.1 (1.32)	2.0 (1.22)
		Median	2.0	2.0	2.0	2.0
주사 부위 홍반	N		185	77	80	342
	지속기간	Mean (SD)	3.1 (1.97)	2.8 (1.79)	3.1 (2.14)	3.0 (1.97)
		Median	3.0	2.0	2.0	2.0
주사 부위 경화	N		133	70	64	267
	지속기간	Mean (SD)	2.9 (1.75)	2.9 (1.77)	3.0 (2.04)	2.9 (1.82)
		Median	2.0	2.5	2.0	2.0
주사 부위 반상출혈	N		68	28	23	119
	지속기간	Mean (SD)	3.9 (2.13)	4.1 (2.17)	3.9 (2.76)	4.0 (2.25)
		Median	3.5	4.0	3.0	4.0

<접종 후 7일간 Solicited Systemic ADRs의 지속기간>

AE			aQIV (N=883)	aTIV-1 (N=439)	aTIV-2 (N=438)	Total (N=1760)
피로	N		140	67	50	257
	지속기간	Mean (SD)	2.3 (1.59)	2.3 (1.83)	2.2 (1.80)	2.3 (1.69)
		Median	2.0	1.0	1.5	2.0
두통	N		105	46	49	200
	지속기간	Mean (SD)	1.9 (1.52)	1.7 (1.10)	2.0 (1.55)	1.9 (1.44)
		Median	1.0	1.0	1.0	1.0
전신 관절통	N		80	37	31	148
	지속기간	Mean (SD)	2.1 (1.73)	2.0 (1.77)	2.2 (1.75)	2.1 (1.73)
		Median	1.0	1.0	2.0	1.0
전신 근육통	N		71	34	30	135
	지속기간	Mean (SD)	2.2 (1.71)	2.0 (1.80)	2.2 (1.83)	2.2 (1.75)
		Median	1.0	1.0	2.0	1.0
설사	N		48	24	30	102
	지속기간	Mean (SD)	2.1 (1.64)	2.0 (1.62)	2.4 (1.73)	2.2 (1.65)
		Median	1.0	1.0	2.0	1.0
오한	N		41	15	19	75
	지속기간	Mean (SD)	1.6 (1.26)	1.6 (0.83)	1.8 (1.62)	1.6 (1.28)
		Median	1.0	1.0	1.0	1.0
오심	N		35	18	20	73
	지속기간	Mean (SD)	1.6 (1.42)	1.4 (0.85)	2.2 (1.76)	1.7 (1.42)
		Median	1.0	1.0	1.0	1.0
식욕상실	N		28	21	16	65
	지속기간	Mean (SD)	2.3 (1.79)	2.1 (1.62)	2.4 (1.78)	2.3 (1.71)
		Median	2.0	1.0	2.0	2.0
구토	N		7	2	9	18
	지속기간	Mean (SD)	2.9 (2.61)	1.5 (0.71)	2.4 (2.13)	2.5 (2.18)
		Median	1.0	1.5	1.0	1.0
열 (≥ 38℃)	N		4	1	2	7
	지속기간	Mean (SD)	1.0 (0.00)	1.0 (NA)	1.5 (0.71)	1.1 (0.38)
		Median	1.0	1.5	1.0	1.0

- (예측하지 못한 AE)
 : 예측하지 못한 이상사례 aQIV 19.8%, aTIV-1 17.1%, aTIV-2 20.5%
 : 중증(severe)의 예측하지 못한 이상사례 aQIV 3.0%, aTIV-1 5.2%, aTIV-2 2.7%
 : 중대한 예측하지 못한 이상사례(Day1~181) aQIV 4.2%, aTIV-1 6.3%, aTIV-2 4.1%
- (연구중단을 초래한 이상사례) 없음
- (중대한 약물이상반응) 없음
- (사망) aQIV 접종군에서만 2명(0.2%). 백신 접종과 관련된 사망은 없음

<Unsolicited AEs 및 ADRs>
- aQIV군에서 1%이상 보고된 예측하지 못한 약물이상반응은 주사 부위 타박상 1.0% 이었음

	aQIV (N = 888)	aTIV-1 (N = 444)	aTIV-2 (N = 444)
Any Unsolicited TEAE			
Days 1-22	136/888 (15.3)	50/444 (11.3)	68/444 (15.3)
Days 23-181	46/887 (5.2)	30/443 (6.8)	27/441 (6.1)
Days 1-181	176/888 (19.8)	76/444 (17.1)	91/444 (20.5)
Related Unsolicited AEs			
Days 1-22	39 (4.4)	17 (3.8)	19 (4.3)
Days 23-181	0	0	0
Days 1-181	39 (4.4)	17 (3.8)	19 (4.3)
Unsolicited AE (Days 1-181) by severity			
Mild	100 (11.3)	38 (8.6)	57 (12.8)
Moderate	49 (5.5)	15 (3.4)	22 (5.0)
Severe	27 (3.0)	23 (5.2)	12 (2.7)

<접종 후 180일간 1.0% 이상 보고된 Unsolicited TEAEs>

Table 25 Summary of Unsolicited Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Reported by ≥1.0% of Subjects from Day 1 through Day 181 (Overall Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	aQIV (N=888) n (%)	aTIV-1 (N=444) n (%)	aTIV-2 (N=444) n (%)
Subjects with ≥1 unsolicited TEAE	176 (19.8)	76 (17.1)	91 (20.5)
General disorders and administration site conditions	49 (5.5)	28 (6.3)	27 (6.1)
Influenza-like illness (ILI)	18 (2.0)	12 (2.7)	13 (2.9)
Injection site bruising	10 (1.1)	6 (1.4)	6 (1.4)
Injection site erythema	6 (0.7)	4 (0.9)	5 (1.1)
Gastrointestinal disorders	23 (2.6)	9 (2.0)	13 (2.9)
Diarrhoea	7 (0.8)	1 (0.2)	5 (1.1)
Cardiac disorders	7 (0.8)	8 (1.8)	6 (1.4)
Infections and infestations	30 (3.4)	10 (2.3)	17 (3.8)
Upper respiratory tract infection	6 (0.7)	4 (0.9)	5 (1.1)
Injury, poisoning and procedural complications	18 (2.0)	9 (2.0)	6 (1.4)
Metabolism and nutrition disorders	5 (0.6)	4 (0.9)	5 (1.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	24 (2.7)	11 (2.5)	19 (4.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	20 (2.3)	6 (1.4)	14 (3.2)
Cough	9 (1.0)	1 (0.2)	3 (0.7)
Oropharyngeal pain	6 (0.7)	0	5 (1.1)
Nervous system disorders	19 (2.1)	12 (2.7)	10 (2.3)
Headache	5 (0.6)	3 (0.7)	8 (1.8)

<접종 후 21일간 보고된 related Unsolicited TEAEs>

Table 14.3.2.5
Summary of Related Unsolicited Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Overall Safety Set
Period of Onset: Day 1-22

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	aQIV vaccine (N=888) n (%)	aTIV-1 vaccine (N=444) n (%)	aTIV-2 vaccine (N=444) n (%)	Total (N=1776) n (%)
Subjects with at least one related unsolicited TEAE	39 (4.4)	17 (3.8)	19 (4.3)	75 (4.2)
Ear and labyrinth disorders	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
Vertigo	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
Gastrointestinal disorders	6 (0.7)	2 (0.5)	3 (0.7)	11 (0.6)
Diarrhoea	3 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.5)	6 (0.3)
Nausea	1 (0.1)	0	1 (0.2)	2 (0.1)
Abdominal pain	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
Abdominal pain upper	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Lip oedema	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
General disorders and administration site conditions	23 (2.6)	14 (3.2)	13 (2.9)	50 (2.8)
Injection site bruising	9 (1.0)	5 (1.1)	6 (1.4)	20 (1.1)
Injection site erythema	6 (0.7)	4 (0.9)	4 (0.9)	14 (0.8)
Injection site induration	4 (0.5)	3 (0.7)	3 (0.7)	10 (0.6)
Injection site pruritus	4 (0.5)	2 (0.5)	3 (0.7)	9 (0.5)
Fatigue	3 (0.3)	1 (0.2)	0	4 (0.2)
Influenza like illness	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.1)
Injection site pain	0	2 (0.5)	0	2 (0.1)
Injection site swelling	1 (0.1)	0	1 (0.2)	2 (0.1)
Axillary pain	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Infections and infestations	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Upper respiratory tract infection	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Injury, poisoning and procedural complications	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Drug administered at inappropriate site	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Investigations	1 (0.1)	0	1 (0.2)	2 (0.1)
Body temperature increased	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
Cardiac murmur	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Metabolism and nutrition disorders	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
Decreased appetite	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	4 (0.5)	0	1 (0.2)	5 (0.3)
Arthralgia	3 (0.3)	0	1 (0.2)	4 (0.2)
Myalgia	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
Musculoskeletal stiffness	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
Nervous system disorders	5 (0.6)	1 (0.2)	2 (0.5)	8 (0.5)
Headache	2 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.5)	5 (0.3)
Dysgeusia	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
Hypoaesthesia	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
Migraine	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
Renal and urinary disorders	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
Pollakiuria	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
Bronchial irritation	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
Oropharyngeal pain	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
Sneezing	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
Pruritus	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
Rash	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)

<접종 후 21일간 1% 이상 보고된 Unsolicited TEAEs>

Table 14.3.2.4
Summary of Unsolicited Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Relationship
Overall Safety Set
Period of Onset: Day 1-22

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	aQIV vaccine (N=888) n (%)	aTIV-1 vaccine (N=444) n (%)	aTIV-2 vaccine (N=444) n (%)	Total (N=1776) n (%)
Subjects with >=1 TEAE				
Related	39 (4.4)	17 (3.8)	19 (4.3)	75 (4.2)
Not Related	97 (10.9)	33 (7.4)	49 (11.0)	179 (10.1)
Gastrointestinal disorders				
Diarrhoea	7 (0.8)	1 (0.2)	5 (1.1)	13 (0.7)
Related	3 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.5)	6 (0.3)
Not Related	4 (0.5)	0	3 (0.7)	7 (0.4)
General disorders and administration site conditions				
Influenza like illness	18 (2.0)	12 (2.7)	12 (2.7)	42 (2.4)
Related	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.1)
Not Related	18 (2.0)	11 (2.5)	11 (2.5)	40 (2.3)
Injection site bruising	10 (1.1)	6 (1.4)	6 (1.4)	22 (1.2)
Related	9 (1.0)	5 (1.1)	6 (1.4)	20 (1.1)
Not Related	1 (0.1)	1 (0.2)	0	2 (0.1)
Injection site erythema	6 (0.7)	4 (0.9)	5 (1.1)	15 (0.8)
Related	6 (0.7)	4 (0.9)	4 (0.9)	14 (0.8)
Not Related	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Nervous system disorders				
Headache	5 (0.6)	3 (0.7)	8 (1.8)	16 (0.9)
Related	2 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.5)	5 (0.3)
Not Related	3 (0.3)	2 (0.5)	6 (1.4)	11 (0.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
Cough	9 (1.0)	1 (0.2)	3 (0.7)	13 (0.7)
Related	0	0	0	0
Not Related	9 (1.0)	1 (0.2)	3 (0.7)	13 (0.7)
Oropharyngeal pain	6 (0.7)	0	5 (1.1)	11 (0.6)
Related	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
Not Related	5 (0.6)	0	5 (1.1)	10 (0.6)

<임상시험기간 동안 보고된 Unsolicited SAEs>

- 예측하지 못한 중대한 이상사례를 보고한 시험대상자 비율은 aQIV군 4.2%(37명), aTIV-1군 6.3%(28명), aTIV-2군 4.1%(18명) 이었음

	aQIV (N = 888)	aTIV-1 (N = 444)	aTIV-2 (N = 444)
Serious Adverse Events (SAEs)	37 (4.2)	28 (6.3)	18 (4.1)
Related SAEs	0	0	0
Deaths	2 (0.2)	0	0
Related Deaths	0	0	0
Adverse Events of Special Interest (AESIs)			
Days 1-22	0	0	0
Days 23-181	1 (0.1)	1 (0.2)	0
Days 1-181	1 (0.1)	1 (0.2)	0
Related AESIs	0	0	0
AEs Leading to New Onset of Chronic Disease (NOCDs)			
Days 1-22	4 (0.5)	3 (0.7)	2 (0.5)
Days 23-181	19 (2.1)	13 (2.9)	13 (2.9)
Days 1-181	23 (2.6)	16 (3.6)	14 (3.2)
Related NOCDs	0	0	0

<임상시험기간 동안 보고된 **사망**>

- 사망은 aQIV군에서만 2명(0.2%) 보고되었음
- 백신 관련으로 인한 사망은 보고되지 않았음

* Subject 1110003: 72세, 백인, 여성, 백신 접종후 약 3.5개월 후 사망. 사망원인은 보고되지 않음. 시험자는 백신 접종과 관련 없는 치명적 case로 보고
시험의뢰자는 동반질환[chronic multinodular goiter with acquired hypothyroidism, gastroesophageal reflux disease, essential hypertension, vitamin D deficiency, hypercholesterolaemia, and recent history of cervical radiculopathy (treated with ketorolac)]의 2차적 급성 event로 판단

* Subject 1170018: 72세, 백인, 남성. 백신 접종후 약 3개월 후에 그의 오토바이 옆 도로에서 사망한 채로 발견 자연사 의심으로 보고되었지만, 부검이 이뤄지지 않았고 활용가능한 사망 진단서가 없으므로 사망의 실제 원인은 알 수 없음. 시험자 및 의뢰자는 백신 관련으로 판단하지 않음

<임상시험기간 동안 보고된 **특별관심이상사례**>

- 백신 관련 특별관심이상사례는 보고되지 않았음

	aQIV (N = 888)	aTIV-1 (N = 444)	aTIV-2 (N = 444)
Adverse Events of Special Interest (AESIs)	1 (0.1)	1 (0.2)	0
Related AESIs	0	0	0

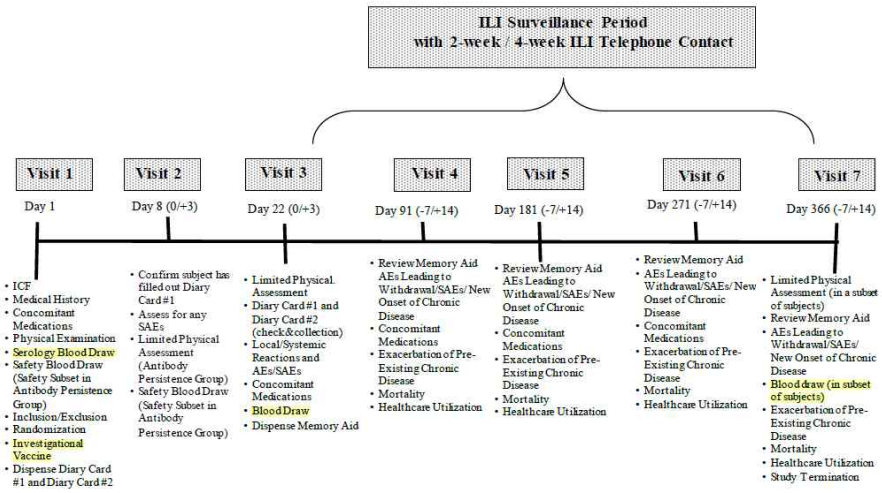
* aQIV 접종군 1명
Subject 1110032: 70세, 백인, 여성, 백신 접종후 약 121일 후 류마티스성 다발근육통이 발병
시험자는 중대하지 않은, 백신 접종과 관련되지 않은 사례로 평가함. 동반질환이 원인으로 고려될 수 있음
시험의뢰자는 류마티스성 다발근육통은 백신 접종과 관련되지 않은 사례로 평가함. 시험대상자의 성별, 연령 뿐 아니라 의학적 상태(갑상선 저하증, 다결절성 갑상선종, 병적 비만, 인슐린 저항성)가 류마티스성 다발근육통에 대한 설명에 더 타당함

* aTIV-1 접종군 1명
Subject 1090027: 84세, 백인, 남성. 백신 접종후 약 185일 후에 에디슨병이 발병
시험자는 중대하지 않은, 백신 접종과 관련되지 않은 사례로 평가함. 원인은 알 수 없음
시험의뢰자는 에디슨병은 백신 접종과 관련되지 않은 사례로 평가함

6.5.3. 기타임상시험

6.5.3.1. V70_27

- 만 65세 이상 시험대상자에서 aTIV 대 TIV(아그리팔)의 안전성과 면역원성 및 로트 대 로트 일치를 평가하는 제3상, 무작위배정, 활성 대조, 관찰자 눈가림, 다기관 시험



- (배정)

· 시험군 로트1(TIV-ADJ 1) vs. 로트2(TIV-ADJ 2) vs. 로트3(TIV-ADJ 3) vs. 대조군 아그리팔(TIV-NONADJ) 1: 1: 1 :3 무작위배정

· 연령(만 65~75세, 만 75세 이상)으로 층화되었음

· 시험군 TIV-ADJ 1 1,193명, TIV-ADJ 2 1,163명, TIV-ADJ 3 1,196명, TIV-NONADJ 3,552명, 총 7,109명이 등록되었음

	Enrollment		Primary (Day 22) Immunogenicity		Antibody Persistence	Safety	
Vaccine Groups	**Planned**	**Enrolled**	**Homologous FAS** (Planned)	**Heterologous FAS** (Planned)	**Analyzed** (Planned)	**Safety** (Planned)	**Safety Labs** (Planned)
TIV-ADJ (Lot 1)	1167	1193	3479 (3500)	887 (875)	189 (350)	3545 (3500)	97 (100)
TIV-ADJ (Lot 2)	1167	1163					
TIV-ADJ (Lot 3)	1167	1196					
TIV-NONADJ	3500	3552	3482 (3500)	881 (875)	191 (350)	3537 (3500)	103 (100)
Total	7000	7109	6961 (7000)	1768 (1750)	380 (700)	7082 (7000)	200 (200)

2) 평가항목 및 결과

- (1차 면역원성)

① Lot-to-Lot consistency: (PPS군, 상동균주)

· 22일차 GMT비 동등성 95%CI 범위 기준 0.67 ~1.5 ⇒ 로트일관성 입증

strain	TIV-ADJ 1: TIV-ADJ 2	TIV-ADJ 1: TIV-ADJ 3	TIV-ADJ 2: TIV-ADJ 3	로트일관성 충족 여부
A/H1N1	1.12 (1, 1.24)	1.05 (0.95, 1.17)	0.94 (0.85, 1.08)	Yes
A/H3N2	1.01 (0.92, 1.22)	0.99 (0.9, 1.08)	0.98 (0.89, 1.07)	Yes
B/Victoria	1 (0.91, 1.1)	0.96 (0.87, 1.05)	0.96 (0.87, 1.05)	Yes

② TIV-NONADJ 대비 TIV-ADJ의 면역원성:

(가) TIV-NONADJ 대비 TIV-ADJ의 면역원성 비열등성 (PPS군, 상동균주)

· 22일차 GMR(TIV-ADJ/TIV-NONADJ) 95%CI LL > 0.67 ⇒ 비열등입증

· 22일차 SCR 차이(TIV-ADJ - TIV-NONADJ) 95%CI LL > -10% ⇒ 비열등입증

strain	GMT ratio (TIV-ADJ:TIV-NONADJ) 및 95%CI	비열등 기준 충족여부	SCR 차이 (TIV-ADJ - TIV-NONADJ) 및 95%CI	비열등기준 충족여부
A/H1N1	1.4 (1.32, 1.49)	Yes	9.8% (7.5, 12.1)	Yes
A/H3N2	1.61 (1.52, 1.7)	Yes	13.9% (11.7, 16.1)	Yes
B/Victoria	1.15 (1.08, 1.21)	Yes	3.2% (1.1, 5.3%)	Yes

(나) TIV-NONADJ 대비 TIV-ADJ의 면역원성 우월성 (FAS군, 상동균주)

· 22일차 GMR(TIV-ADJ/TIV-NONADJ) 95%CI LL > 1.5

⇒ A/H3N2만 우월성 입증

· 22일차 SCR 차이(TIV-ADJ - TIV-NONADJ) 95%CI LL > 10%

⇒ A/H3N2만 우월성 입증

strain	GMT ratio (TIV-ADJ:TIV-NONADJ) 및 95%CI	우월성 기준 충족여부	SCR 차이 (TIV-ADJ - TIV-NONADJ) 및 95%CI	우월성 기준 충족여부
A/H1N1	1.37 (1.29, 1.46)	No	9.6% (7.4, 11.8)	No
A/H3N2	1.6 (1.51, 1.68)	Yes	13.8% (11.7, 16)	Yes
B/Victoria	1.14 (1.08, 1.2)	No	3% (1, 5%)	No

③ CHMP 기준에 따른 TIV-ADJ의 면역원성 (FAS군)

· SCR % 기준 : > 30%

· GMR (Day22/Day1) 기준 : > 2.0

· HI Titer ≥ 1:40 기준 : > 60%

(가) TIV-ADJ (FAS군, 상동균주)

strain	SCR % (95%CI)	CHMP 기준 충족여부	GMR Day22:Day1 (95%CI)	CHMP 기준 충족여부	HI titer ≥1:40 시험대상자 비율 % (95%CI)	CHMP 기준 충족여부
A/California/7/2009-like (H1N1) N=3477	68% (67, 70)	충족	13 (13, 14)	충족	80% (79, 82)	충족
A/Perth/16/2009-like (H3N2) N=3477	72% (71, 74)	충족	10 (9.49, 11)	충족	96% (95, 97)	충족
B/Brisbane/60/2008-like N=3479	33% (31, 34)	충족	4.85 (4.59, 5.13)	충족	42% (40, 44)	미달

(나) TIV-ADJ (FAS군, 이종균주)

strain	SCR % (95%CI)	CHMP 기준 충족여부	GMR Day22:Day1 (95%CI)	CHMP 기준 충족여부	HI titer ≥1:40 시험대상자 비율 % (95%CI)	CHMP 기준 충족여부
A/Brisbane/10/2007-like (H3N2) N=887	58% (54, 61)	충족	5.76 (5.02, 6.6)	충족	91% (89, 93)	충족
A/Wisconsin/67/2005-like (H3N2) N=887	56% (53, 60)	충족	4.95 (4.36, 5.62)	충족	98% (97, 99)	충족
B/Malaysia/2506/2004-like N=887	41% (38, 44)	충족	5.77 (5.21, 6.39)	충족	57% (54, 60)	미달

☞ TIV-ADJ는 사전에 계획서에 정의된 기준에 따른 우월성은 입증하지 못하였지만, 비열등함

☞ TIV-ADJ는 TIV-NONADJ와 비교하여 통계적으로 유의하게 더 높은 면역반응을 자극함

- (안전성)
  · 예측되는 국소 및 전신 이상사례 보고율은 TIV-ADJ군에서 TIV-NONADJ군 보다 높았음
    (전체;국소;전신 TIV-ADJ 46%;32%;32%, TIV-NONADJ 33%;17%;26%)
    * 가장 다빈도 이상사례는 주사부위 통증, 압통, 근육통, 두통, 피로. 대부분 4일이내 회복
  · 1일~21일 이내 Unsolicited AEs는 16%
    * 가장 다빈도 이상사례는 비인두염, 두통
  · 4건의 투여약물 관련 SAE가 보고: TIV-ADJ 1건, TIV-NONADJ 3건
  · 군간 사망 보고율은 비슷: TIV-ADJ 1.5%, TIV-NONADJ 1.3%
  · TIV-NONADJ군에서 백신 관련을 배제할 수 없는 사망 1건(길랭-바레 증후군)

6.6. 가교자료

- 해당 없음

(국내에 면역증강제가 포함되지 않은 두 번째 B strain이 추가된 계절성 인플루엔자 4가 백신(QIV)이 존재하고, 동 품목과 동일 제조사에서 동일 면역증강제를 사용한 계절성 인플루엔자 3가 백신(플루아드주, aTIV)이 이미 국내에 허가되어 있으며, 이 품목에 두 번째 B strain이 추가된 인플루엔자 백신(aQIV)이므로 가교자료는 불필요)

6.7. 임상에 대한 심사자 의견

- 플루아드쿼드프리필드시린지(인플루엔자표면항원 어쥬번트 MF59C.1 백신) 임상프로그램에서 허가사항 설정 근거가 되는 확증적 임상시험 목록은 다음과 같음

<table>
<tr><th colspan="2">구분</th><th>단계</th><th>시험#</th><th colspan="2">시험목적</th><th>디자인</th><th>용법용량</th><th>시험대상자</th></tr>
<tr><td rowspan="6">aQIV</td><td rowspan="6">핵심</td><td rowspan="4">Ⅲ</td><td rowspan="4">V118_18</td><td rowspan="3">1차</td><td>· 65세 이상 시험대상자에서 인플루엔자 예방에서의 VE (백신 strain과 상관없이 /RT-PCR로 확인)</td><td rowspan="4">- 무작위배정
- 관찰자눈가림
- 다기관
(12개 국가, 89개 센터)</td><td rowspan="4">- 0.5㎖, I.M.
- 단회 투여</td><td rowspan="4">- 만 65세 이상 성인
<table><tr><th rowspan="2">구분</th><th colspan="2">시험대상자수(명)</th></tr><tr><th>시험약 (aQIV)</th><th>대조약 (부스트릭스)</th></tr><tr><td>등록</td><td>3,394</td><td>3,396</td></tr><tr><td>노출</td><td>3,379</td><td>3,382</td></tr><tr><td>완료</td><td>3,263</td><td>3,273</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>· 안전성</td></tr>
<tr><td rowspan="2">2차</td><td>· 인플루엔자 예방에서의 VE</td></tr>
<tr><td>· 면역원성(CBER 기준)</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Ⅲ</td><td rowspan="4">V118_20</td><td rowspan="2">1차</td><td>· aTIV 대비 aQIV의 면역원성 비열등 입증</td><td rowspan="4">- 무작위배정
- 이중눈가림
- 다기관
(미국, 20개 센터)</td><td rowspan="4">- 0.5㎖, I.M.
- 단회 투여</td><td rowspan="4">- 만 65세 이상 성인
<table><tr><th rowspan="2">구분</th><th rowspan="2">시험약 (aQIV)</th><th colspan="2">대조약</th></tr><tr><th>aTIV-1 플루아드</th><th>aTIV-2</th></tr><tr><td>등록</td><td>889</td><td>445</td><td>444</td></tr><tr><td>노출</td><td>888</td><td>444</td><td>444</td></tr><tr><td>완료</td><td>881</td><td>440</td><td>439</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>· 면역원성(CBER 기준)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">2차</td><td>· aTIV-1 또는 aTIV-2에 대한 aQIV의 B strain 우월성</td></tr>
<tr><td>· 안전성</td></tr>
<tr><td rowspan="4">aTIV</td><td rowspan="4">참고</td><td rowspan="4">Ⅲ</td><td rowspan="4">V70_27</td><td rowspan="3">1차</td><td>· 로트-일관성</td><td rowspan="4">- 무작위배정
- 관찰자눈가림
- 다기관
(4개 국가, 38개 센터)</td><td rowspan="4">- 0.5㎖, I.M.
- 단회 투여</td><td rowspan="4">- 만 65세 이상 성인
<table><tr><th>구분</th><th>시험약(aTIV)</th><th>대조약(TIV)</th></tr><tr><td>등록</td><td>3,552</td><td>3,352</td></tr><tr><td>노출</td><td>3,541</td><td>3,541</td></tr><tr><td>완료</td><td>3,361</td><td>3,356</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>· TIV 대비 aTIV의 면역원성 비교 (비열등, 우월성)</td></tr>
<tr><td>· 면역원성(CHMP 기준)</td></tr>
<tr><td>2차</td><td>· 안전성</td></tr>
</table>

- 허가사항 설정근거가 되는 확증적 임상시험자료로 만 65세 이상에서 대조약(비-인플루엔자 백신)과의 유효성·면역원성·안전성을 평가한 임상시험자료(V118-18)와 만 65세 이상에서 대조약(MF59C.1을 포함한 계절성 3가

인플루엔자 백신)과의 면역원성 및 안전성을 평가한 임상시험자료(V118_20)를 제출하였음. V118_18 임상시험에서 유효성 결과는 미리 계획서 상에 정의한 1차 평가변수 기준(95% CI 하한 > 40%)에 도달하지 못하였음. 유효성 임상시험 기간(NH 2016/17 및 SH 2017) 동안 우세하게 유행한 A/H3N2 바이러스주와 백신에 포함된 바이러스주의 일치도가 떨어졌고, 순환주와 백신에 포함된 항원의 mismatch가 유효성에 영향을 주었을 수 있음. 백신의 유효성은 백신에 포함된 바이러스주와 순환 바이러스주 간의 일치도가 클수록 커질 수 있음. 플루아드쿼드프리필드시린지(aQIV)의 유용성에 대한 데이터를 확보하기 위하여 민원 신청사는 RMP의 일환으로 V118_24 연구 결과보고서를 제출하기로 하였으며, 이 연구는 만 50세 이상에서 비-인플루엔자 백신과 비교하여 aQIV의 유효성, 안전성 및 면역원성을 평가하는 무작위배정, 관찰자 눈가림, 다기관 3/3b상 임상시험임. 종합적으로 살펴보았을 때, 비록 V118_18 임상시험이 사전에 임상시험계획서에서 정의한 유효성 임상시험 성공기준을 충족하지 못하였으나, 유효성 임상시험이 수행된 2016/17 시즌 동안 미국에서 이미 허가된 인플루엔자 백신의 해당기간 유용성이 높지 않았다는 점, V118_18 유효성 연구의 비-인플루엔자백신 대비 aQIV의 유효성 분석에서 modified CDC ILI 정의 유효성 결과와 CDC ILI 정의 유효성 결과가 각각 32.12%(10.23, 48.67) 및 41.87%(18.64, 58.46)으로 상대적으로 비-인플루엔자백신 대비 유용하였다는 점, 본 백신의 부족한 유용성 정보를 보강하기 위해 3/3b상 유효성 결과를 추가로 제출할 것이라는 점, 그리고 무엇보다도 면역반응이 사전에 계획한 기준을 모두 충족하였다는 점을 고려하였을 때, 플루아드쿼드프리필드시린지(인플루엔자표면항원 어쥬번트 MF59C.1 백신)의 효능·효과 부여는 인정가능하다고 판단됨. 안전성 평가에서도 만 65세 이상인 시험대상자에서 시험기간 동안 보고된 SAE, 백신접종과 인과관계가 있다고 보고된 SAE, 치명적 SAE에 있어 시험군(aQIV)과 대조군(비-인플루엔자 백신) 간에 불균형이 관찰되지 않았음

- V118_18 임상시험의 FAS 분석군 및 PPS 분석군 모두에서 aQIV 시험군은 미리 계획서 상에 정의한 면역원성 기준을 충족하였음 (아래 표는 FAS 분석군의 데이터임)

항목	strain	시험군	대조군	성공 기준
		aQIV N = 1,324	boostrix N = 322	
Day22 HI 항체가 ≥ 1:40에 도달한 시험대상자 비율	A/H1N1	96.2% (**95.05**, 97.18)	46.7% (41.18, 52.21)	95%CI 하한 > 60%
	A/H3N2	95.6% (**94.37**, 96.66)	41.7% (36.32, 47.21)	
	B/Yamagata	79.2% (**76.95,** 81.40)	21.5% (17.20, 26.35)	
	B/Victoria	81.6% (**79.39**, 83.65)	18.4 (14.40, 23.03)	
Day22 HI 항체양전율에 도달한 시험대상자 비율(**SCR**)	A/H1N1	78.0% (**75.66**, 80.21)	2.1% (0.85, 4.31)	95%CI 하한 > 30%
	A/H3N2	84.6% (**82.52,** 86.49)	3.9% (2.11, 6.62)	
	B/Yamagata	60.8% (**58.06**, 63.41)	3.6% (1.89, 6.27)	
	B/Victoria	65.5% (**62.88**, 68.10)	2.1% (0.85, 4.31)	
* 항체양전율(SCR) 정의: 제22일에 sero-negative(HI titer < 1:10)에서 HI titer ≥ 1:40, sero-positive(HI titer ≥ 1:10)에서 HI titer 4배 증가				

- V118_20 임상시험은 면역원성 및 안전성을 평가하는 3상 임상시험으로 시험백신은 aQIV, 대조백신은 aTIV-1(플루아드주) 및 aTIV-2(플루아드주와 B strain만 다른 3가 계절성 인플루엔자 백신)이었음. 이 임상시험의 1차 면역원성 평가변수는 CBER 가이드라인의 면역원성 기준 충족과 aTIV 대비 aQIV의 비열등성 평가였는데, CBER 2007년 가이드라인 기준에 A strain은 충족, B strain은 미달하였고, aTIV 대비 aQIV의 면역원성 비열등함과 aTIV에 포함되지 않은 B strain에 대한 aQIV의 우월성은 입증하였음. 이미 허가된 면역증강제 포함 인플루엔자 백신과 비교하여 면역원성이 비열등함을 동 임상시험에서 확인할 수 있었고, CBER 2007년 가이드라인 기준의 충족여부는 V118_18 임상시험에서 확인할 수 있었음. 두 임상시험의 데이터를 보강하기 위하여 RMP의 일환으로 향후 V118_24(비-인플루엔자 백신 대비 aQIV의 유효성, 안전성 및 면역원성 평가 3/3b 임상)연구와 V118_23(QIV 대비 aQIV의 면역원성 및 안전성 평가)연구 결과를 제출할 계획임. 안전성 평가에서도 만 65세 이상인 시험대상자에서 시험기간 동안 보고된 SAE, 백신접종과 인과관계가 있다고 보고된 SAE,

치명적 SAE에 있어 시험군(aQIV)과 대조군(aTIV) 간에 불균형이 관찰되지 않았음 (아래 표는 PPS 분석군의 면역원성 데이터임)

면역원성 비열등	**strain**	**Hemagglutinin Inhibition Geometric Mean Titer**				**GMT ratio** (aTIV/aQIV) **및 95% CI**	**성공 기준**
		aQIV 872명	**aTIV-1** 436명	**aTIV-2** 433명	**aTIV pooled** 869명		
	A/H1N1	65.01	-	-	75.16	1.16 (1.05, **1.27**)	95%CI 상한 < 1.5
	A/H3N2	294.91	-	-	293.31	0.99 (0.90, **1.09**)	
	B/Yamagata	24.67	-	24.30		0.99 (0.90, **1.08**)	
	B/Victoria	30.78	30.13	-		0.98 (0.89, **1.08**)	
	strain	**Seroconversion rate %**			**SCR 차이** (aTIV - aQIV) **및 95% CI**		**성공 기준**
		aQIV 872명	**aTIV-1** 436명	**aTIV-2** 433명			
	A/H1N1	35.21	39.45	37.41	3.23 (-1.30, **7.76**)		95%CI 상한 < 10
	A/H3N2	39.33	39.70	37.18	0.37 (-4.23, **4.96**)		
	B/Yamagata	16.4	-	15.47	-0.93 (-5.13, **3.27**)		
	B/Victoria	13.42	12.16	-	-1.26 (-5.07, **2.55**)		
면역원성 우월성	**strain**	**대조군**	**GMT ratio** (aTIV/aQIV)	**우월성 기준**	**SCR 차이** (aTIV - aQIV)	**우월성 기준**	비고
	B/Yamagata	aTIV-1	0.64 (0.58, **0.70**)	95%CI 상한 < 1	-11.96 (-15.12, **-8.81**)	95%CI 상한 < 0	aQIV에 있지만 aTIV 조성에는 없는 대체균주 B에 대한 HI 항체반응
	B/Victoria	aTIV-2	0.71 (0.64, **0.78**)		-10.82 (-13.54, **-8.11**)		
2007년 CBER 기준	**strain**	Day22, HI 항체가 ≥ 1:40에 도달한 시험대상자 비율				성공 기준	
		aQIV 872명		**aTIV pooled** 869명			
	A/H1N1	69.38 (**66.2**, 72.43)		70.31 (67.1 5, 73.33)		95%CI 하한 > 60%	
	A/H3N2	93.92 (**92.12**, 95.41)		94.82 (93.13, 96.2)			
	B/Yamagata	32.80 (29.69, 36.03)		36.95 (32.39, 41.69)			
	B/Victoria	38.19 (34.95, 41.51)		36.93 (32.38, 41.65)			
	strain	Day22, HI 항체양전율에 도달한 시험대상자 비율(**SCR**)				성공 기준	
		aQIV 872명		**aTIV pooled** 869명			
	A/H1N1	35.21 (**32.03**, 38.48)		38.43 (35.19, 41.76)		95%CI 하한 > 30%	
	A/H3N2	39.33 (**36.08**, 42.67)		39.70 (36.43, 43.04)			
	B/Yamagata	16.40 (14.0, 19.03)		15.47 (12.20, 19.23)			
	B/Victoria	13.42 (11.22, 15.86)		12.16 (9.24, 15.60)			

- 플루아드쿼드프리필드시린지(인플루엔자표면항원 어쥬번트 MF59C.1 백신) 품목허가를 위해 제출한 V118-18 임상연구에서 대조약(비-인플루엔자 백신)과 비교하여 aQIV의 면역원성 및 안전성과 V118_20 임상연구에서 aTIV와 비교하여 aQIV의 면역원성 및 안전성을 평가한 자료를 통하여 동 품목의 효능효과는 부여는 가능하다고 판단됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 호주(2019.09.24. 허가), 미국(2020.02.21. 허가), 유럽(2020.05.26. 허가)

표1. Fluad® Quadrivalent의 해외 허가현황

Country/Region	Submission Date	Status	Indication/s (Approved or Requested)	Additional information
Australinea	30 Jan 2019	Approved 24 Sep 2019	Active immunisation against influenza in persons 65 years of age and older.	N/A
EU - centralized procedure (Rapp: Spain Co-rapp: The Netherlands)	04 Mar 2019	Approved 26 May 2020	Active immunisation against influenza in the elderly (65 years of age and older).	N/A
United Kingdom[1)]	As per EU	As per EU	As per EU	N/A
USA	18 Jan 2019	Approved 21 Feb 2020	For active immunisation against influenza disease caused influenza virus subtypes A and type B contained in the vaccine in persons 65 years of age and older.	Supplement BLA to existing registration of Fluad (BLA STN 125510).
Canada	02 Dec 2019	Under evaluation	Active immunisation against influenza in the elderly (65 years of age and older). Active immunisation against influenza in children 6 months to less than 6 years of age.	N/A
New Zealand	25 Feb 2020	Under evaluation	Active immunisation against influenza in persons 65 years of age and older.	N/A
Brazil	Planned submission in Nov 2020	N/A	Active immunisation against influenza in persons 65 years of age and older.	N/A

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

구분	해당 허가신청 품목 aQIV	기허가 유사제품 aTIV	 QIV
제품명	플루아드쿼드프리필드시린지 (인플루엔자표면항원 어쥬번트 MF59C.1 백신)	플루아드주 (인플루엔자표면항원 MF59C.1어쥬번트 백신)	플루아릭스테트라프리필드시린지 (인플루엔자분할백신)
업체명	㈜메디팁	㈜보령바이오파마	㈜글락소스미스클라인
허가일	품목허가 신청	2009.05.26	2014.12.26
주성분	0.5㎖ 중 A형 2개, B형 2개 바이러스 항원이 각각 15㎍ 포함	0.5㎖ 중 A형 2개, B형 1개 바이러스 항원이 각각 15㎍ 포함	0.5㎖ 중 A형 2개, B형 2개 바이러스 항원이 각각 15㎍ 포함
면역증강제	MF59C.1 (스쿠알렌, 폴리소르베이트80, 소르비탄트리올리에이트)	MF59C.1 (스쿠알렌, 폴리소르베이트80, 소르비탄트리올리에이트)	-
효능효과	만 65세 이상의 고령자에서 이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방	만 65세 이상의 노인에서 이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방	생후 6개월 이상의 소아, 청소년, 성인에서 이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스들에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방
비고	미국: 플루아드주 4가 2020년 허가	미국: 플루아드주 3가 2015년 허가	미국: 플루아릭스 4가 2012년 허가

[붙임 2] 위해성관리계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)메디팁	허가일	2022.09.19.
제품명	플루아드쿼드프리필드시린지(인플루엔자 표면항원 MF59C.1 어쥬번트백신)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	Ver 1.0 (2022.05.)
주성분 및 함량	0.5㎖ 중 A형 2개, B형 2개 바이러스 항원이 각각 15㎍ 포함		
효능·효과	만 65세 이상의 고령자에서 이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
없음	• 해당없음	• 해당없음
2. 중요한 잠재적 위해성		
• 과민성(아나필락시스) • 길랭-바레 증후군 • 발작/경련 • 신경염 • 벨 마비 • 뇌염 • 혈관염 • 탈수초 • 면역 혈소판 감소증 (ITP)	• 일반적인 의약품 감시 활동 • 시판 후 조사 • 드라이브 • 통합 데이터셋	• 첨부문서(안) • 전문가용 설명서 • 환자용 사용설명서
3. 중요한 부족정보		
• 면역 저하 환자	• 일반적인 의약품 감시 활동 • 시판 후 조사 • 드라이브 • 통합 데이터셋	• 첨부문서(안) • 전문가용 설명서 • 환자용 사용설명서