# 의약품 품목 변경허가 보고서

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 접수일자 | | 2024년 11월 28일 | 접수번호 | 20240200686 |
| 신청구분 | | 자료제출의약품 | | |
| 신 청 인 (회사명) | | (주)사노피-아벤티스코리아 | | |
| 제 품 명 | | 멘퀴드피주(수막구균(A,C,Y,W)다당류-TT단백접합백신) | | |
| 주성분명<br>(원료의약품등록 번호) | | · 수막구균 혈청형 A, C, Y, W 다당류와 파상풍 톡소이드 접합단백질 | | |
| 제조/수입 품목 | | □ 제조 ■ 수입 | 전문/일반 | ■ 전문 □ 일반 |
| 제형/함량 | | 제형 : 용액주사제<br>함량 : 주성분 별 각 10 마이크로그램 / 1바이알(0.5밀리리터) 중<br>· 수막구균혈청형A다당류와파상풍톡소이드접합단백질[균주: *N. meningitidis* group A, 접합단백질용 균주: *C. tetani*]<br>· 수막구균혈청형C다당류와파상풍톡소이드접합단백질[(균주: *N. meningitidis* group C, 접합단백질용 균주: *C. tetani*]<br>· 수막구균혈청형Y다당류와파상풍톡소이드접합단백질[(균주: *N. meningitidis* group Y, 접합단백질용 균주: *C. tetani*]<br>· 수막구균혈청형W다당류와파상풍톡소이드접합단백질[(균주: *N. meningitidis* group W, 접합단백질용 균주: *C. tetani*] | | |
| 기 허가 사항 | 허가일자 | 2024.03.06. | | |
| | 효능·효과 | 2 ~ 55세에서 Neisseria meningitidis A, C, W 및 Y군에 의한 침습성 수막구균 질환의 예방 | | |
| | 용법·용량 | 생략 | | |
| | 허가조건 | 생략 | | |
| 변경 허가 사항 | 변경허가 일자 | **2025.08.26.** | | |
| | 효능·효과 | 생후 6주 이상 ~ 55세에서 Neisseria meningitidis A, C, W 및 Y군에 의한 침습성 수막구균 질환의 예방 | | |
| | 용법·용량 | 붙임 참조 | | |
| | 사용상의 주의사항 | 붙임 참조 | | |
| | 허가조건 | 생략 | | |
| 국외 허가현황 | | 미국(2020.04.23.), 유럽(2020.11.18.) 외 17여 개국 | | |
| 허가부서 | | 바이오의약품정책과<br>(바이오허가TF) | 허가담당자 | 최선림 심사원, 이내리 연구관, 박현정 과장 |
| 심사부서 | | 생물제제과<br>바이오의약품품질관리과 | 심사담당자 | (안유) 신진영 주무관, 김연희 연구관, 김재옥 과장<br>(RMP) 안새롬 심사원, 김영림 연구관, 안광수 과장 |
| GMP*<br>평가부서 | | - | GMP<br>담당자 | - |

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

### 1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

| |
|---|
| 생후 6주 이상 ~ 55세에서 Neisseria meningitidis A, C, W 및 Y 군에 의한 침습성 수막구균 질환의 예방 |

○ 용법·용량

1. 접종방법

이 백신은 1회 0.5ml를 근육주사하며, 접종자의 나이 및 근육량에 따라 삼각근 부위나 대퇴부 전외측에 투여해야 한다.

이 백신은 피내주사 또는 피하주사 해서는 안 된다.

2. 접종연령 및 횟수

| 첫 접종 시 연령 | 접종 일정 |
|---|---|
| 생후 6주부터 6개월 미만의 영아 | 4회 접종:<br><br>처음 접종을 시작하는 3회 접종은 최소 8주 간격으로 접종하며, 4차 접종은 3차 접종 후 적어도 6개월 지난 시점이자 생후 12개월 이상일 때 실시한다. |
| 수막구균 백신 접종 이력이 없는 생후 6개월부터 24 개월 미만의 영아 | 2회 접종:<br><br>2회 접종은 최소 3개월 간격으로 접종하며, 2차접종은 생후 12개월 이상일 때 실시한다. |
| 2세 ~ 55세 | 1회 접종 |

○ 사용상의 주의사항

**1. 다음 환자에는 투여하지 말 것**

이 백신의 성분에 대하여 과민반응이 있거나 이 백신의 성분과 동일한 백신에 의해 과민반응 병력이 있는 자

**2. 이상사례**

1) 임상시험

이 백신의 안전성은 수막구균 백신 접종 경험이 없는 건강한 영아, 어린이, 청소년 및 성인에게 투여하여 수행된 여러 무작위배정, 활성대조, 다기관 임상시험에서 평가되었다. 이 백

신 접종 후 주사 부위 반응 및 전신 반응은 흔하게 나타날 수 있으나, 대부분은 3일 이내에 소실되며, 1주 이상 지속되는 경우는 거의 없었다.

보고된 약물이상반응의 빈도는 다음과 같이 정의된다:

- 매우 흔하게(very common): ≥1/10
- 흔하게(common): ≥1/100 및<1/10
- 때때로(uncommon): ≥1/1,000 및<1/100
- 드물게(rare): ≥1/10,000 및<1/1,000
- 매우 드물게(very rare): <1/10,000

① 생후6주~23개월 시험대상자

이 백신의 안전성은 생후 6주에서 23개월 사이의 영아에게 최소 1회에서 최대 4회 접종한 세 가지 임상시험(MET41, MET42, MET61)에서 평가되었다.

안전성 분석 세트에는 생후 6주 영아가 포함되었으며, MET41과 MET42에서 4회 접종을 받은 영아들이 포함되었다(함께 투여된 소아 정기 접종 백신은 '10. 전문가를 위한 정보' 참고). 이 중 3807명이 최소 1회 이 백신을 접종 받았고(3211명 4회 접종 완료), 1564명이 최소 1회 대조백신을 접종 받았다(1327명 4회 접종 완료).

이 백신 또는 대조백신 투여 후 7일 이내에 발생한 예상된 약물이상반응(Solicited adverse reactions)의 비율과 빈도는 표 1에 나열되어 있다.

각 접종 후 가장 흔한 예상된 주사 부위 약물이상반응(solicited injection site reaction)은 압통이었고, 가장 흔한 예상된 전신 약물이상반응(solicited systemic reaction)은 두 그룹 모두에서 자극과민성이었다. 이 백신을 투여한 후 예상된 약물이상반응의 비율은 대조백신과 유사했다.

이 백신 투여 후 예상되지 않은 주사 부위 약물이상반응(Unsolicited injection-site adverse reactions) 중 발생 빈도가 최소 0.1% 이상인 반응으로는 멍(6.8%), 종괴(0.4%), 발진(0.1%)이 있었다. 예상되지 않은 전신약물이상반응 중 이 백신 접종 후 0.3% 영아에서 설사 및 발진이 발생했다. 이 백신 접종자 중, 백신과 관련 있다고 평가되면서 1% 이상의 빈도로 2회 이상 보고된 예상되지 않은 전신 약물이상반응은 없었다.

두 연구에는 최소 1회 이 백신을 투여받은 222명의 미숙아(임신 37주 미만)도 포함되었다. 접종 후 미숙아 또는 만삭아 간에 유사한 반응의 비율과 빈도를 보였다.

중대한 이상사례(Serious Adverse Events, SAEs)는 전체 연구 기간 동안 이 백신의 경우 5.2%, 대조백신의 경우 3.7% 비율로 발생했다. 접종 후 7일 이내에, 이 백신의 경우 0.5%, 접종 후 30일 이내에는 2.1%의 비율로 발생했다. 생후 12개월의 영아에게 이 백신 4차 접종

과 MMR, varicella, PCV13 백신을 투여한 후(MET41), 백신과의 관련성이 배제되지 않은 열성 경련의 SAE로 2건이 보고되었다. 한 건은 접종 다음 날 발생하였고, 다른 한 건은 접종 9일 후에 발생하였다. 두 경우 모두 열성 경련이 장기적으로 지속되지는 않았으며, 이 백신 마지막 접종 후 6개월까지 반복적인 열성 경련은 보고되지 않았다.

표1: 2, 4, 6, 12-18개월 시기에 이 백신 또는 대조백신 접종 후 7일 이내에 발생한 예상된 주사 부위 반응 및 전신 반응의 비율(MET41 및MET42의 통합 데이터)

| | **Dose 1** | | | | **Dose 2** | | | | **Dose 3** | | | | **Dose 4** | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 이 백신 N=3524-3633 % | | 대조백신 N=1452-1498 % | | 이 백신 N=3355-3445 % | | 대조백신 N=1372-1424 % | | 이 백신 N=3133-3254 % | | 대조백신 N=1284-1348 % | | 이 백신 N=2914-3029 % | | 대조백신 N=1197-1237 % | |
| | **전체** | Grade 3 | **전체** | Grade 3 | **전체** | Grade 3 | **전체** | Grade 3 | **전체** | Grade 3 | **전체** | Grade 3 | **전체** | Grade 3 | **전체** | Grade 3 |
| *국소반응* | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 주사부위압통[ǂ] | 47.8 | 4.0 | 45.9 | 3.7 | 46.0 | 3.1 | 45.0 | 2.8 | 44.9 | 2.6 | 42.6 | 2.2 | 45.0 | 2.2 | 44.5 | 1.9 |
| 주사부위홍반[§] | 14.4 | <0.1 | 13.4 | <0.1 | 19.9 | <0.1 | 17.8 | 0.1 | 22.3 | <0.1 | 21.4 | <0.1 | 22.0 | 0.2 | 21.4 | <0.1 |
| 주사부위종창[§] | 10.0 | 0.1 | 8.8 | 0 | 12.2 | 0.1 | 10.4 | 0.1 | 12.8 | 0 | 12.9 | <0.1 | 13.1 | 0.1 | 13.7 | <0.1 |
| *전신반응* | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 열[¶] | 7.7 | 0.1 | 7.2 | <0.1 | 18.1 | 0.6 | 17.9 | 0.7 | 16.1 | 0.8 | 15.1 | 0.6 | 15.1 | 1.0 | 11.9 | 0.8 |
| 구토[#] | 14.1 | 0.5 | 11.7 | 0.3 | 10.3 | 0.4 | 9.2 | 0.3 | 8.6 | 0.2 | 8.2 | 0.4 | 5.5 | 0.2 | 4.9 | 0.2 |
| 울음 이상[Þ] | 45.2 | 2.8 | 43.5 | 2.6 | 44.8 | 3.3 | 44.9 | 2.8 | 38.5 | 2.4 | 38.1 | 2.0 | 37.2 | 2.6 | 37.4 | 2.3 |
| 졸림증[ß] | 49.0 | 2.4 | 46.4 | 2.7 | 43.8 | 1.9 | 43.2 | 2.7 | 38.9 | 1.6 | 37.6 | 1.6 | 36.4 | 2.0 | 34.6 | 1.4 |
| 식욕 상실[à] | 23.2 | 0.7 | 22.6 | 0.8 | 22.5 | 0.7 | 23.1 | 0.8 | 21.1 | 0.8 | 20.6 | 1.0 | 23.7 | 1.4 | 23.5 | 1.4 |
| 자극 과민성[è] | 56.8 | 4.0 | 55.3 | 3.3 | 55.4 | 4.4 | 55.5 | 4.7 | 50.9 | 3.7 | 50.2 | 2.8 | 51.5 | 4.0 | 50.6 | 3.2 |

ǂ 전체: 주사 부위에 닿았을 때 경미한 반응; Grade 3: 주사한 팔다리를 움직일 때 울거나, 주사한 팔다리의 움직임이 감소함

§ 전체: > 0 mm; Grade 3: ≥ 50 mm

¶ 전체: ≥ 38.0° C; Grade 3: ≥ 39.5° C

# 전체: 24시간 동안1회 발생; Grade 3: 24시간 동안6회 이상 발생하거나 정맥 주사로 수액 공급이 필요한 경우

Þ 전체: < 1 시간; Grade 3: > 3 시간

ß 전체: 평소보다 졸리거나 주변에 대한 관심이 적음; Grade 3: 대부분의 시간을 자거나 깨우기 어려움
à 전체: 평소보다 적게 먹음; Grade 3: 3회 이상 수유/식사를 거부하거나 대부분의 수유/식사를 거부함
è 전체: 쉽게 달래짐; Grade 3: 달랠 수 없음

6개월에서 13개월 사이의 영아에게 2회 접종(6-7개월 및12-13개월)으로 투여된 이 백신의 안전성은 MET61에서 평가되었다(함께 투여된 소아 정기 접종 백신은 '10. 전문가를 위한 정보' 참고). 안전성 분석 세트에는 최소 1회 이 백신을 투여한 370명의 시험대상자(309명은 2회 접종 완료)와 최소 1회 대조백신을 투여한 361명의 시험대상자(302명은 2회 접종 완료)가 포함되었다.

이 백신 또는 대조백신 투여 후 7일 이내에 발생한 예상된 약물이상반응의 비율과 빈도는 표 2에 제시되어 있다.

각 접종 후 가장 흔한 예상된 주사 부위 약물이상반응은 압통이었고, 가장 흔한 예상된 전신 약물이상반응은 두 그룹 모두에서 자극과민성이었다. 이 백신을 투여한 후 예상된 약물이상반응의 비율은 대조백신을 투여한 경우와 유사했다.

이 백신을 투여했을 때, 예상되지 않은 주사 부위 약물이상반응(Unsolicited injection-site reactions) 중 발생 빈도가 0.1% 이상인 반응으로는 멍(1.6%), 딱지(0.5%), 출혈, 종괴, 발진 및 주사 부위 반응(각 0.3%)이 있었다. 이 백신 접종자 중, 백신과 관련 있다고 평가되면서 1% 이상의 빈도(인과관계에 관계없이)로 2회 이상 보고된 예상되지 않은 전신 약물이상반응은 없었다.

이 백신 접종 후 중대한 이상사례(SAE)는 1.6%의 비율로 발생했으며, 대조백신 접종 후에는 3.3%의 비율로 발생했다. 이 백신 접종 후 7일 이내에는 SAE가 발생하지 않았다. 접종 후 30일 이내에는 0.3%의 비율로 SAE가 발생했다. 어떤 SAE도 백신과 관련이 있는 것으로 판단되지 않았다.

표 2: 6-7개월 및 12-13개월 시기에 이 백신 또는 대조백신 접종 후 7일 이내에 발생한 예상된 주사 부위 반응 및 전신 반응의 비율(MET61)

| | **Dose 1** | | | | **Dose 2** | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 이백신<br>N=341-351<br>% | | 대조백신<br>N=325-339<br>% | | 이백신<br>N=279-290<br>% | | 대조백신<br>N=261-273<br>% | |
| | 전체 | Grade 3 | 전체 | Grade 3 | 전체 | Grade 3 | 전체 | Grade 3 |
| *국소반응* | | | | | | | | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 주사부위압통[ǂ] | 42.7 | 2.3 | 34.7 | 2.1 | 30.1 | 0.7 | 32.0 | 1.5 |
| 주사부위홍반[§] | 21.1 | 0.0 | 21.6 | 0.0 | 21.8 | 0.0 | 21.7 | 0.7 |
| 주사부위종창[§] | 16.0 | 0.0 | 15.7 | 0.0 | 14.5 | 0.3 | 14.7 | 0.4 |
| *전신반응* | | | | | | | | |
| 열[¶] | 12.9 | 0.3 | 12.3 | 0.6 | 9.3 | 0.7 | 7.7 | 0.8 |
| 구토[#] | 8.5 | 0.3 | 8.0 | 0.0 | 5.5 | 0.3 | 3.7 | 0.4 |
| 울음 이상[Þ] | 35.0 | 1.7 | 32.4 | 1.2 | 26.6 | 0.7 | 25.3 | 0.7 |
| 졸림증[ß] | 36.5 | 2.3 | 38.9 | 2.4 | 27.7 | 0.7 | 31.5 | 1.1 |
| 식욕상실[à] | 17.1 | 1.4 | 16.2 | 0.6 | 15.2 | 0.7 | 17.3 | 0.7 |
| 자극과민성[è] | 49.0 | 4.8 | 45.1 | 3.5 | 40.0 | 3.1 | 40.4 | 1.8 |

ǂ 전체: 주사 부위에 닿았을 때 경미한 반응; Grade 3: 주사한 팔다리를 움직일 때 울거나, 주사한 팔다리의 움직임이 감소함

§ 전체: > 0 mm; Grade 3: ≥ 50 mm

¶ 전체: ≥ 38.0° C; Grade 3: ≥ 39.5° C

# 전체: 24시간 동안1회 발생; Grade 3: 24시간 동안6회 이상 발생하거나 정맥 주사로 수액 공급이 필요한 경우

Þ 전체: < 1 시간; Grade 3: > 3 시간

ß 전체: 평소보다 졸리거나 주변에 대한 관심이 적음; Grade 3: 대부분의 시간을 자거나 깨우기 어려움

à 전체: 평소보다 적게 먹음; Grade 3: 3회 이상 수유/식사를 거부하거나 대부분의 수유/식사를 거부함

è 전체: 쉽게 달래짐; Grade 3: 달랠 수 없음

MET61에서 17-19개월 및 20-23개월에 접종된 199명의 시험대상자에 대한 안전성도 평가되었다. 안전성 분석 세트에는 최소 1회 이 백신을 투여한 96명의 시험대상자(86명은 2회 접종 완료)와 최소 1회 대조백신을 투여한 103명의 시험대상자(96명은 2회 접종 완료)가 포함되었다.

이 백신 또는 대조백신 투여 후 7일 이내에 발생한 예상된 약물이상반응의 비율과 빈도는 표 3에 제시되어 있다.

이 백신을 투여했을 때, 예상되지 않은 주사 부위 약물이상반응(Unsolicited injection-site reactions) 중 발생 빈도가 0.1% 이상인 반응으로는 멍(3.1%)이 있었다. 이 백신 접종자 중, 백신과 관련 있다고 평가되면서 1% 이상의 빈도(인과관계에 관계없이)로 2회 이상 보고된 예상되지 않은 전신 약물이상반응은 없었다.

연구 기간 동안 이 백신 2회 투여 후 SAE가 발생한 비율은 1.0%였고, 대조백신 2회 투여 후 SAE가 발생한 비율은 3.9%였다. 이 백신 접종 후 7일 또는 30일 이내에는 SAE가 발생하지 않았다. 어떤 SAE도 백신과 관련이 있는 것으로 판단되지 않았다.

표 3: 17-19개월 및 20-23개월 시기에 이 백신 또는 대조백신 접종 후 7일 이내에 발생한 예상된 주사 부위 반응 및 전신 반응의 비율(MET61)

| | **Dose 1** | | | | **Dose 2** | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 이 백신<br>N=89-90<br>% | | 대조백신<br>N=98-99<br>% | | 이 백신<br>N=82<br>% | | 대조백신<br>N=91-93<br>% | |
| | 전체 | Grade 3 | 전체 | Grade 3 | 전체 | Grade 3 | 전체 | Grade 3 |
| *국소반응* | | | | | | | | |
| 주사부위압통ǂ | 34.4 | 0.0 | 35.4 | 1.0 | 41.5 | 0.0 | 26.9 | 1.1 |
| 주사부위홍반§ | 22.2 | 0.0 | 22.2 | 0.0 | 25.6 | 0.0 | 16.1 | 0.0 |
| 주사부위종창§ | 18.9 | 0.0 | 12.1 | 0.0 | 20.7 | 0.0 | 7.5 | 0.0 |
| *전신반응* | | | | | | | | |
| 열¶ | 11.2 | 1.1 | 12.2 | 1.0 | 11.0 | 0.0 | 8.8 | 0.0 |
| 구토# | 4.4 | 0.0. | 6.1 | 0.0 | 3.7 | 0.0 | 3.2 | 1.1 |
| 울음 이상Þ | 26.7 | 1.1 | 26.3 | 2.0 | 25.6 | 0.0 | 19.4 | 1.1 |
| 졸림증ß | 24.4 | 0.0 | 23.2 | 2.0 | 23.2 | 0.0 | 14.0 | 1.1 |
| 식욕 상실à | 21.1 | 0.0 | 23.2 | 1.0 | 20.7 | 0.0 | 25.8 | 1.1 |
| 자극 과민성è | 40.0 | 3.3 | 43.4 | 3.0 | 35.4 | 1.2 | 33.3 | 3.2 |

ǂ 전체: 주사 부위에 닿았을 때 경미한 반응; Grade 3: 주사한 팔다리를 움직일 때 울거나, 주사한 팔다리의 움직임이 감소함

§ 전체: > 0 mm; Grade 3: ≥ 50 mm

¶ 전체: ≥ 38.0° C; Grade 3: ≥ 39.5° C

# 전체: 24시간 동안1회 발생; Grade 3: 24시간 동안6회 이상 발생하거나 정맥 주사로 수액 공급이 필요한 경우

Þ 전체: < 1 시간; Grade 3: > 3 시간

ß 전체: 평소보다 졸리거나 주변에 대한 관심이 적음; Grade 3: 대부분의 시간을 자거나 깨우기 어려움

à 전체: 평소보다 적게 먹음; Grade 3: 3회 이상 수유/식사를 거부하거나 대부분의 수유/식사를 거부함

è 전체: 쉽게 달래짐; Grade 3: 달랠 수 없음

2회 접종의 접종 시작 시점(6개월 또는 17개월)에 관계없이, 예상된 약물이상반응의 발생률 및 중증도에는 유의한 차이는 없었다.

② 2~9세 시험대상자

2~9세에 대한 이 백신의 안전성은, 무작위, 활성 대조, 수정된 이중 맹검 시험(MET35)을 통해 평가되었다. 안전성 분석 세트에는 이 백신을 투여한 498명의 시험대상자와 대조백신을 투여한 494명의 시험대상자가 포함되었다.

이 백신 또는 대조백신 투여 후 7일 이내에 발생한 예상된 약물이상반응(Solicited adverse reactions)의 비율 및 빈도는 표 4에 나열되어 있다.

이 백신 투여 후 예상되지 않은 주사 부위 약물이상반응(Unsolicited injection-site adverse reactions)에는 멍(0.4%), 경화(0.2%) 및 온기(0.2%)이 포함되었다. 이 백신 접종자에게 백신과 관련된 것으로 평가되며, 최소 1% 빈도(인과관계에 관계없이)로 2번 이상 발생한 예상되지 않은 전신 약물이상반응(Unsolicited systemic adverse reactions)은 구토(이 백신 2.4%, 대조백신 2.2%), 상복부 통증(이 백신 1.4%, 대조백신 1.0%)이 포함되었다.

이 백신 접종자에게 백신과 관련된 것으로 가장 빈번하게 보고된 전신 약물이상반응(Unsolicited systemic adverse reactions)은 구토(0.6%)였으며, 상복부 통증(0.4%) 및 자극과민성(0.4%)이었다.

중대한 이상사례(Serious Adverse Events, SAEs)는 전체 연구 기간 동안 이 백신 투여 후 1.4%, 대조백신 투여 후 0.6%의 비율로 발생하였다. 어떤 SAE도 백신과 관련된 것으로 확인되지 않았다.

표 4: 2~9세 시험대상자에서 접종 후 7일 이내에 예상된 주사 부위 반응 및 전신 반응의 빈도(MET35)

| | 이 백신 (N=498) % | | 대조 백신 (N=494) % | |
|---|---|---|---|---|
| | 전체 | Grade 3 | 전체 | Grade 3 |
| *국소 반응* | | | | |
| 주사 부위 통증‡ | 38.6 | 0.6 | 42.4 | 1.0 |
| 주사 부위 홍반§ | 22.6 | 3.1 | 31.5 | 9.9 |
| 주사 부위 종창§ | 13.8 | 1.4 | 21.5 | 5.6 |
| *전신 반응* | | | | |
| 근육통¶ | 20.1 | 0.4 | 23.0 | 0.8 |
| 병감(권태)¶ | 21.1 | 1.8 | 20.4 | 1.0 |
| 두통¶ | 12.5 | 0.0 | 11.5 | 0.4 |
| 열# | 1.9 | 0.0 | 2.7 | 0.4 |

‡Grade 3: 일상활동을 수행할 수 없음

§ 전체: > 0 mm; Grade 3: ≥ 50 mm
¶ Grade 3: 일상활동을 방해함
# 전체: ≥ 38.0° C; Grade 3: ≥ 39.0° C

③ 10~17세 시험대상자

10~17세에 대한 이 백신의 안전성은 두 가지 임상시험(MET43 및MET50)에서 평가되었다. MET43은 무작위 배정, 활성 대조, 수정된 이중 맹검 시험이었고, MET50는 무작위, 대조, 공개 라벨 병용 시험이었다. 두 연구의 안전성 분석 세트에는 이 백신만 투여한 시험대상자(1,684명), 이 백신을 다른 백신과 병용 투여한 시험대상자(392명), 이 백신 없이 병용 백신을 투여한 시험대상자(296명) 또는 대조백신을 투여한 시험대상자(824명)가 포함되었다. 병용 시험에서는 아다셀(성인용 흡착 디프테리아, 파상풍톡소이드 및 정제 백일해 혼합백신) 및 가다실(인유두종바이러스4가(6,11,16,18형) 백신)을 이 백신과 함께 투여하였다. 대조백신은 대조백신1(323명) 또는 대조백신2(501명)이였다.

이 백신 또는 대조백신 투여 후 7일 이내에 발생한 예상된 약물이상반응의 비율 및 빈도는 표 5에 나열되어 있다.

MET50 또는 MET43에서, 이 백신 투여 후 예상되지 않은 주사 부위 약물이상반응은 소양증(0.6%, 0.7%), 발진(0.2%, 0.2%), 온기(0.8%, 0.5%), 멍(0.2%, <0.1%) 및 경화(0.0%, 0.2%) 포함하여, 최소 0.1%의 빈도로 나타났다. 이 백신 접종자 중, 백신과 관련 있다고 평가되면서 1% 이상의 빈도(인과관계에 관계없이)로 2회 이상 보고된 예상되지 않은 전신 약물이상반응은 없었다.

MET50에서 이 백신 접종자에게 백신과 관련된 것으로 가장 빈번하게 보고된 전신 약물이상반응은 오심(0.2%; 이 백신 단독)이었다. MET43에서 이 백신 접종자에게 백신과 관련된 것으로 가장 빈번하게 보고된 전신 약물이상반응은 오심(0.3%), 구토(0.2%), 피로(0.2%), 어지러움(0.3%) 이었다.

SAE는 전체 연구 기간 동안 이 백신 단독 투여 후 0.3%-0.8%, MET50 연구에서 대조백신 투여 후 0.8%, MET43 연구에서 대조백신 투여 후 0.9%의 비율로 발생하였다. 어떤 SAE도 백신과 관련된 것으로 확인되지 않았다. 백신 접종 후 30분 이내에 일부 시험대상자가 어지러움이나 실신을 경험하였다(이 백신[어지러움0.2%], 대조백신1[실신0.2%], 대조백신2[0.0%]). 이러한 사건은 심각하지 않았으며 당일에 자발적으로 해결되었다.

표 5: 10~17세 시험대상자에서 접종 후7일 이내에 예상된 주사 부위 반응 및 전신 반응의 빈도(MET50, MET43)

| | MET50 | | | | MET43 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 이 백신 (N=503) % | | 대조백신 1 (N=501) % | | 이 백신 (N=1181) % | | 대조백신 2 (N=323) % | |
| | 전체 | Grade 3 | 전체 | Grade 3 | 전체 | Grade 3 | 전체 | Grade 3 |
| *국소 반응* | | | | | | | | |
| 주사 부위 통증§ | 45.2 | 1.4 | 42.5 | 1.0 | 34.8 | 1.8 | 41.4 | 2.2 |
| 주사 부위 홍반¶ | 5.0 | 0.4 | 7.5 | 1.2 | 4.5 | 0.3 | 4.5 | 0.3 |
| 주사 부위 종창¶ | 5.4 | 0.2 | 6.5 | 0.4 | 4.1 | <0.1 | 4.8 | 0.0 |
| *전신 반응* | | | | | | | | |
| 근육통§ | 35.3 | 1.6 | 35.2 | 1.8 | 27.4 | 1.9 | 31.2 | 1.9 |
| 두통§ | 30.2 | 1.8 | 30.9 | 1.8 | 26.5 | 2.3 | 28.0 | 1.9 |
| 병감(권태)§ | 26.0 | 2.2 | 26.4 | 2.8 | 19.4 | 1.2 | 23.9 | 1.3 |
| 열# | 1.4 | 0.4 | 1.2 | 0.6 | 0.7 | 0.2 | 0.6 | 0.0 |

§ Grade 3: 일상활동을 방해함

¶ 전체: > 25 mm; Grade 3: > 100 mm

#전체: ≥ 38.0° C; Grade 3: ≥ 39.0° C

아다셀(성인용 흡착 디프테리아, 파상풍톡소이드 및 정제 백일해 혼합백신) 및 가다실(인유두종바이러스4가(6,11,16,18형) 백신)과의 병용

예상된 전신 약물이상반응의 전체 비율은 이 백신을 단독으로 투여한 경우(52.0%) 또는 이 백신 없이 아다셀과 가다실을 투여한 경우(65.9%)보다 이 백신을 아다셀 및 가다실과 병용 투여한 경우(70.6%)에서 더 높았다. 세 그룹에서 가장 흔한 전신 약물이상반응은 근육통(이 백신+ 아다셀+ 가다실, 61.3%; 아다셀+ 가다실, 55.4%; 이 백신 단독, 35.3%)과 두통(이 백신 + 아다셀+ 가다실, 33.8%; 아다셀 + 가다실, 29%; 이 백신 단독, 30.2%) 이었다. 이 백신을 아다셀 및 가다실과 병용 투여한 경우, 이 백신을 단독으로 투여한 경우, 이 백신 없이 아다셀 및 가다실을 투여한 경우, 각 예상된 주사 부위의 국소 약물이상반응 비율은 유사했다.

④ 18~55세 시험대상자

18~55세에 대한 이 백신의 안전성은, 무작위, 활성 대조, 수정된 이중 맹검 시험(MET43)을 통해 평가되었다. 안전성 분석 세트에는 이 백신을 투여한 1,495명의 시험대상자와 대조백신을 투여한 312명의 시험대상자가 포함되었다.

이 백신 또는 대조백신 투여 후 7일 이내에 발생한 예상된 약물이상반응의 비율 및 빈도는 표 6에 나열되어 있다.

이 백신 투여 후 예상되지 않은 주사 부위 약물이상반응 중 빈도 0.1% 이상의 반응에는 소

양증(0.8%), 온기(0.3%) 및 종괴(0.1%)가 포함되었다. 이 백신 접종자 중, 백신과 관련 있다고 평가되면서 1% 이상의 빈도(인과관계에 관계없이)로 2회 이상 보고된 예상되지 않은 전신 약물이상반응은 없었다.

이 백신 접종자에게 백신과 관련된 것으로 가장 빈번하게 보고된 전신 약물이상반응은 오심(0.1%), 피로(0.1%), 어지러움(0.2%), 미각 이상(0.1%) 이었다.

백신 접종 후 30분 이내에 일부 시험대상자가 어지러움을 경험했다(이 백신0.3%, 대조백신 0.3%). 이러한 사건은 심각하지 않았으며 당일에 자발적으로 해결되었다.

SAE는 전체 연구 기간 동안 이 백신 투여 후 1.6%, 대조백신 투여 후 0.6%의 비율로 발생했다. 어떤 SAE도 백신과 관련된 것으로 확인되지 않았다.

표 6: 18~55세 시험대상자에서 접종 후 7일 이내에 예상된 주사 부위 반응 및 전신 반응의 빈도(MET43)

| | 이 백신 (N=1495) % | | 대조백신 (N=312) % | |
|---|---|---|---|---|
| | 전체 | Grade 3 | 전체 | Grade 3 |
| *국소 반응* | | | | |
| 주사 부위 통증‡ | 41.9 | 1.9 | 35.0 | 1.3 |
| 주사 부위 홍반§ | 5.1 | 0.3 | 3.7 | 0.3 |
| 주사 부위 종창§ | 4.3 | 0.2 | 3.4 | 0.3 |
| *전신 반응* | | | | |
| 근육통‡ | 35.6 | 3.6 | 31.2 | 2.3 |
| 두통‡ | 29.0 | 2.9 | 27.6 | 2.7 |
| 병감(권태)‡ | 22.9 | 2.9 | 18.9 | 3.3 |
| 열¶ | 1.4 | 0.1 | 1.7 | 0.7 |

‡Grade 3: 일상활동을 방해함
§ 전체: > 25 mm; Grade 3: > 100 mm
¶ 전체: ≥ 38.0° C; Grade 3: ≥ 39.0° C

2) 시판 후 조사

임상시험에서 관찰된 이상사례 외에도, 이 백신의 시판 후 사용 중에 다음과 같은 약물이상반응이 보고되었다. 이는 불명확한 크기의 집단으로부터 자발 보고되었기 때문에 빈도를 신뢰성 있게 추정하거나 백신과의 인과관계를 확립하는 것이 항상 가능한 것은 아니다.

각종 면역계 장애: 아나필락시스를 포함한 과민성 반응

각종 신경계 장애: 열성 경련 또는 경련

**3. 일반적 주의**

1) 이 백신을 투여한 후 아나필락시스 반응에 대비하여 즉시 적절한 응급조치가 취해질 수 있도록 준비되어야 한다.
2) 다른 백신들과 마찬가지로, 모든 백신 접종자에서 예방효과를 나타내는 것은 아니다.
3) 주사에 대한 심인성 반응으로 모든 예방접종 전이나 그 후에 실신이 일어날 수 있다. 낙상을 예방하고 실신 시 대처할 수 있는 방안이 있어야 한다.
4) 면역억제요법을 받고 있는 사람들을 포함한 면역력이 약화된 사람에서는 이 백신에 대한 면역반응이 감소할 수 있다.
5) 특정한 보체가 결핍된 사람과 말단 보체 활성화를 억제하는 치료(예. 에쿨리주맙)를 받는 사람의 경우 이 백신에 따른 예방접종 이후 항체가 생길지라도 수막구균A, C, W 및Y군에 의한 침습성 질환의 위험이 증가한다.
6) 이 백신에 따른 예방접종은 일상적인 파상풍 예방접종을 대신하지 않는다.
7) 운전 및 기계 사용 능력에 미치는 영향에 대한 연구는 수행되지 않았다.
8) 국내 허가된 다른 수막구균4가 접합백신 접종 후 시간적으로 관련성이 있는 길랭-바레 증후군(GBS)이 보고되었다. 이전에 GBS 진단을 받은 적이 있는 자에게는 잠재적 유익성 및 위해성을 판단하여 접종을 결정해야 한다.

**4. 상호작용**

1) 이 백신은 10~17세에게 아다셀(성인용 흡착 디프테리아, 파상풍톡소이드 및 정제 백일해 혼합백신) 및 가다실(인유두종바이러스4가(6,11,16,18형) 백신)과 병용투여가 가능하다. 수막구균 백신을 투여하지 않은 10~17세에게 아다셀과 가다실을 병용투여 했을 때 대비 이 백신과 아다셀 및 가다실을 병용투여 했을 때, 이 백신 또는 병용 백신에 포함된 항원에 대한 면역반응은 비열등성 기준을 충족하였다. 다만, 백일해 항원 중 PT에 대한 항체 반응은 열등하지 않았으나, FHA, PRN 및FIM에 대한 항체 반응은 비열등성 기준을 충족하지 않았다. 그러나, 기존 4가 수막구균 접합백신에서도 관찰된 백일해 항원 반응의 임상적 의미는 확인되지 않았다.

2) 생후 6주 영아를 포함한 2개월 영아에게 접종을 시작한 임상시험(MET42)에서, 이 백신은 프리베나13주(폐렴구균 씨알엠(CRM197) 단백접합백신) 및 국내에서 허가되지 않은 5가 혼합백신인 Pentacel (흡착디프테리아, 파상풍 톡소이드, 정제 백일해, 개량 불활화 폴리오 및 헤모필루스인플루엔자비형-파상풍 톡소이드 접합 혼합백신), ENGERIX-B(B형간염백신)가 함께 투여되었으며, 이 백신 또는 병용 백신에 포함된 항원에 대한 면역반응은 비열등성 기준을 충족하였다.

3) 위에 기술된 연구 이외에는 이 백신과 다른 백신과의 병용투여가 연구되지 않았다.

**5. 임부 및 수유부에 대한 투여**

1) 임부

임부에서 이 백신에 대해 수행된 임상시험은 없다.
이 백신이 임신 중의 사용에 안전한지 여부에 대해서는 결론을 내릴 수 없다. 암컷 토끼를 대상으로 생식·발생독성시험을 수행하였다. 암컷 토끼에게 사람 대상 용량의 이 백신

(0.5mL)을 교배 전 2회(-30일, -10일), 임신 중 3회(GD 6일, 12일, 27일) 접종하였다. 이 시험에서 배-태자발달(기형 유발성에 대한 평가 포함)이나 초기 생후 발달에 미치는 유해한 영향이 나타나지 않았다. 이 백신은 모체 및 태아에 대한 잠재적인 유익성이 잠재적 위험성을 상회하는 경우에만 임부에게 사용해야 한다.

2) 수유부

이 백신이 모유 수유 중의 사용에 안전한지 여부에 대해서는 결론을 내릴 수 없다. 이 백신은 모체 및 태아에 대한 잠재적인 유익성이 잠재적 위험성을 상회하는 경우에만 수유부에게 사용해야 한다.

**6. 소아에 대한 투여**

6주 미만 소아에 대한 이 백신의 임상시험 자료는 없다.

**7. 고령자에 대한 투여**

이 백신은 56세 이상의 고령자에 대해 허가되지 않았다.

**8. 적용상의 주의**

1) 이 백신은 바로 사용할 수 있는 용액이다.

2) 이 백신은 투여하기 전에 어떠한 이물이나 물리적 성상의 변화에 대해 육안으로 확인해야 한다. 이상이 있는 경우에는 사용하지 않는다.

3) 바이알 씰을 제거하고 주사기와 주사침을 사용하여 바이알에서 0.5mL의 용액을 빼내고, 주입하기 전에 기포가 없는지 확인한다.

4) 이 백신은 동일한 바이알 내에서 다른 백신과 혼합하면 안 된다.

5) 이 백신과 다른 주사용 백신을 동시접종 할 때에는 다른 팔다리에 수행해야 한다.

**9. 보관 및 취급상의 주의사항**

1) 이 백신은 동결을 피하여 냉장(2～8℃) 보관하고, 얼리지 않는다.

2) 유효기한을 초과하여 사용하지 않는다

**10. 전문가를 위한 정보**

1) 약리작용 정보

작용 기전

침습성 수막구균 질환(IMD)은 사람에서만 발견되는 그람 음성 쌍구균인 수막구균(N. meningitidis)이 원인이다. 살균 항-피막 수막구균 항체의 존재는 IMD로부터의 보호와 연관되어 있다. 이 백신은 수막구균 혈청형A, C, W 및Y의 피막 다당류에 특이적인 살균 항체의 생성을 유도한다.

2) 임상시험 정보

(1) 면역원성

수막구균 백신 접종 경험이 없는 건강한 영아(6주~23개월), 어린이 및 청소년(2-17세), 성인(18-55세)에 대한 이 백신 접종을 위한 면역원성은 여러 무작위배정, 활성대조, 수정된 이중맹검, 다기관 중추 임상연구에서 평가되었다.

1차 면역원성 분석은 외인성 보체(hSBA)의 공급원으로 인간 혈청을 사용하여 혈청 살균 활성(SBA)을 측정하여 수행했다.

<생후 6주~23개월 영아에서의 면역원성>

이 백신과 대조백신(MenACWY-CRM)의 면역원성은 생후 6주~23개월 영아에게 4회 접종 또는 2회 접종한 3가지 임상시험(MET41, MET42, MET61)에서 평가되었으며, 다음 백신과 동시 투여되었다.

MET41과 MET42에서 2, 4, 6, 15~18 개월시기에 Pentacel(흡착디프테리아, 파상풍 톡소이드, 정제 백일해, 개량 불활화 폴리오 및 헤모필루스인플루엔자비형-파상풍 톡소이드 접합 혼합백신[DTaP-IPV/Hib]), 2, 4, 6, 12 개월 시기에 프리베나13주(폐렴구균씨알엠(CRM197) 단백접합백신[PCV13]), 2, 4, 6 개월 시기에 로타텍액(경구용 약독화 로타생바이러스백신), 2, 6 개월 시기에 ENGERIX-B (B형간염백신)(첫 번째 접종은 연구 시작 28일 전에 투여), 12 개월 시기에 엠엠알II(홍역, 유행성이하선염 및 풍진 혼합 생바이러스백신) 및 바리박스주(수두생바이러스백신), MET42의 경우 15-18개월 시기에 하브릭스주(A형간염백신), MET61에서는 6개월 시기에 Pentacel 또는 Pediarix(흡착 디프테리아 톡소이드, 파상풍 톡소이드, 정제 백일해, B형 간염 및 불활화 폴리오 백신[DTaP-HepB-IPV]), PedvaxHIB/Hiberix/Pedvax (헤모필루스인플루엔자비형), 로타텍액, ENGERIX-B, 12 개월 시기에 엠엠알II 및 바리박스주.

<생후 6주부터 6개월 미만의 영아에서의 면역원성>

이 백신과 대조백신(MenACWY-CRM)의 4회 접종(2, 4, 6, 12-18개월) 후 면역원성은 MET42에서 평가되었다. 혈청반응률, hSBA 역가≥ 1:8인 시험대상자의 비율 및 GMT는 표 7에 제시되어 있다.

모든 네 가지 혈청형에 대해, 2, 4, 6, 12개월 4회 접종 완료한 후 대조백신과 비교하여 이 백신에서 1차 접종 전과 4차 접종 30일 후 혈청반응율을 기반하여 면역 비열등성이 입증되었다.

모든 네 가지 혈청형에 대해, 대조백신과 비교하여 이 백신의 4회 접종 중 3차 접종 후 'hSBA 역가≥ 1:8' 인 시험대상자의 비율에 기반한 면역 비열등성이 입증되었다.

표 7: 이 백신과 대조백신(MenACWY-CRM)의 3차 또는 4차 투여 30일 후 살균 항체 반응 비교(MET42)

| | Post 3rdDose | | Post 4thDose | |
|---|---|---|---|---|
| 평가변수 | 이 백신 | 대조백신 | 이 백신 | 대조백신 |

| | (95% CI) | (95% CI) | (95% CI) | (95% CI) |
|---|---|---|---|---|
| A | N=682-852 | N=322-409 | N=501-642 | N=223-296 |
| % Seroresponse†‡ | 64.4 (60.6; 68.0) | 50.6 (45.0; 56.2) | 79.4 (75.6; 82.9) | 77.6 (71.5; 82.9) |
| % ≥1:8‡ | 77.9 (75.0; 80.7) | 67.7 (63.0; 72.2) | 87.7 (84.9; 90.1) | 88.2 (83.9; 91.6) |
| GMT | 25 (23; 28) | 15 (13; 18) | 67 (58; 78) | 57 (47; 70) |
| C | N=691-835 | N=338-421 | N=530-655 | N=238-300 |
| % Seroresponse†‡ | 96.4 (94.7; 97.6) | 82.8 (78.4; 86.7) | 97.0 (95.1; 98.3) | 88.2 (83.4; 92.0) |
| % ≥1:8‡ | 99.0 (98.1; 99.6) | 91.2 (88.1; 93.7) | 99.4 (98.4; 99.8) | 93.3 (89.9; 95.9) |
| GMT | 391 (356; 428) | 53 (46; 61) | 678 (606; 758) | 91 (76; 109) |
| W | N=739-883 | N=369-438 | N=540-651 | N=250-305 |
| % Seroresponse†‡ | 92.8 (90.7; 94.6) | 85.6 (81.6; 89.1) | 97.6 (95.9; 98.7) | 96.4 (93.3; 98.3) |
| % ≥1:8‡ | 98.6 (97.6; 99.3) | 92.9 (90.1; 95.1) | 99.4 (98.4; 99.8) | 99.0 (97.2; 99.8) |
| GMT | 98 (91; 106) | 49 (43; 55) | 387 (352; 426) | 175 (149; 206) |
| Y | N=701-861 | N=347-423 | N=523-651 | N=233-295 |
| % Seroresponse†‡ | 88.7 (86.2; 91.0) | 81.8 (77.4; 85.8) | 96.4 (94.4; 97.8) | 92.3 (88.1; 95.4) |
| % ≥1:8‡ | 98.3 (97.1; 99.0) | 91.7 (88.7; 94.2) | 99.1 (98.0; 99.7) | 98.6 (96.6; 99.6) |
| GMT | 88 (81; 96) | 41 (36; 46) | 296 (268; 327) | 186 (158; 219) |

†혈청반응률(Seroresponse): 접종 전 역가가<1:8인 시험대상자의 경우 접종 후 역가가≥1:16 이거나 접종 전 역가가≥1:8인 시험대상자의 경우 접종 후 역가가 접종 전에 비해 4배 이상 증가한 시험대상자의 비율

‡비열등성 기준 충족: 양측 95% CI의 하한이> -10% 인 경우

N: 유효한 혈청학적 결과가 있는 계획서 순응 분석군(PPAS, per protocol analysis set)의 대상자 수

정확한 이항 방법에서 계산된 단일 비율의 95% CI

기술적 분석 결과, 이 백신을 12~15개월 또는 15~18개월에 4차 접종한 경우, hSBA 혈청반응률에서 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

<생후 6개월부터 24개월 미만의 영아에서의 면역원성>

이 백신과 대조백신(MenACWY-CRM)의 2회 접종(6-7개월 및 12-13개월) 후 면역원성은 MET61에서 평가되었다. 혈청반응률, hSBA 역가≥ 1:8인 시험대상자의 비율 및 GMT는 표 8에 제시되어 있다.

모든 네 가지 혈청형에 대해, 대조백신과 비교하여 이 백신에서 2회 접종 후 혈청반응률과 'hSBA 역가≥ 1:8' 인 시험대상자의 비율에 기반한 면역 비열등성이 입증되었다.

표 8: 이 백신과 대조백신(MenACWY-CRM) 2회 투여 30일 후 살균 항체 반응 비교(MET61)

| | Post 2nd Dose | |
|---|---|---|
| 평가변수 | 이 백신<br>(95% CI) | 대조백신<br>(95% CI) |
| A | N=141-170 | N=123-158 |
| % Seroresponse†‡ | 89.4 (83.1; 93.9) | 82.9 (75.1; 89.1) |
| % ≥1:8‡ | 95.3 (90.9; 97.9) | 93.0 (87.9; 96.5) |
| GMT | 184 (143; 237) | 119 (90.6; 157) |
| C | N=134-162 | N=126-160 |
| **% Seroresponse†‡** | **99.3 (95.9; 100)** | **97.6 (93.2; 99.5)** |
| % ≥1:8‡ | 100 (97.7; 100) | 98.1 (94.6; 99.6) |
| GMT | 1473 (1236; 1756) | 319 (263; 388) |
| W | N=143-171 | N=127-159 |
| % Seroresponse†‡ | 99.3 (96.1; 100) | 92.9 (86.9; 96.7) |
| % ≥1:8‡ | 100 (97.9; 100) | 95.6 (91.1; 98.2) |
| GMT | 442 (367; 533) | 106 (83; 135) |
| Y | N=140-170 | N=128-160 |
| % Seroresponse†‡ | 98.6 (94.9; 99.8) | 97.7 (93.3; 99.5) |
| % ≥1:8‡ | 100 (97.9; 100) | 97.5 (93.7; 99.3) |
| GMT | 423 (358; 499) | 133 (107; 166) |

†혈청반응률(Seroresponse): 접종 전 역가가<1:8인 시험대상자의 경우 접종 후 역가가≥1:16 이거나 접종 전 역가가≥1:8인 시험대상자의 경우 접종 후 역가가 접종 전에 비해 4배 이상 증가한 시험대상자의 비율

‡비열등성 기준 충족: 양측95% CI의 하한이> -10% 인 경우

N: 유효한 혈청학적 결과가 있는 계획서 순응 분석군(PPAS, per protocol analysis set)의 대상자 수

정확한 이항 방법에서 계산된 단일 비율의95% CI

이 백신과 대조백신(MenACWY-DT)의 면역원성은 17-19개월과 20-23개월에 2회 접종한 후 비교한 MET61에서도 평가되었다. 20-23개월에 이 백신 2차 또는 대조백신 2차 접종 후 혈청반응률은 각각 혈청형 A의 경우 72.9%와 46.6%, 혈청형 C의 경우 100%와 93.2%, 혈청형 W의 경우 100%와 76.3%, 혈청형 Y의 경우 100%와 88.1%였다. 이 백신 2차 또는 대조백신 2차 접종 후 A, C, W, Y 혈청형에 대해 'hSBA 역가가≥ 1:8' 인 시험대상자의 비율은 각각 혈청형 A의 경우 88.5%와 62.5%, 혈청형 C의 경우 100%와 98.5%, 혈청형 W의 경우 100%와 84.6%, 혈청형 Y의 경우 100%와 92.3%였다. 이 백신 2차 또는 대조백신 2차 접종 후 hSBA GMT는 각각 혈청형A의 경우 45와 13, 혈청형 C의 경우 1727과 59, 혈청형 W의 경우 202와25, 혈청형 Y의 경우 284와 46이었다.

<2~9세 어린이에서의 면역원성>

이 백신(MenQuadfi) 또는 대조백신(MenACWY-CRM) 투여 후 혈청 반응을 비교하는 MET35 연구에서 2~9세의 면역원성을 평가했다.

전반적으로 2~9세에서 4개의 혈청형 모두에 대해, 대조백신과 비교하여 이 백신에서 혈청반응에 기반한 면역 비열등성이 입증되었고, 표 9 와같다.

표 9. 2~9세에서 이 백신(MenQuadfi) 및 대조백신(MenACWY-CRM) 투여 30일 후 hSBA 혈청반응률 및 GMT (MET35)

| 혈청형 별 평가변수 | 이 백신<br>(95% CI)<br>N=458 | 대조백신<br>(95% CI)<br>N=460 | 차이<br>(95% CI) |
|---|---|---|---|
| A | | | |
| % Seroresponse* | 55.4<br>(50.7; 60.0) | 47.8<br>(43.2; 52.5) | 7.6<br>(1.1, 14.0) |
| GMT | 24.8<br>(21.9; 27.9) | 22.6<br>(19.7; 26.0) | |
| C | | | |
| % Seroresponse* | 95.2<br>(92.8; 97.0) | 47.8<br>(43.2; 52.5) | 47.4<br>(42.2, 52.2) |
| GMT | 238<br>(209; 270) | 17.0<br>(14.3; 20.2) | |
| W | | | |
| % Seroresponse* | 78.8<br>(74.8; 82.5) | 64.1<br>(59.5; 68.4) | 14.8<br>(8.9, 20.5) |
| GMT | 37.5<br>(33.7; 41.8) | 26.2<br>(23.0; 29.9) | |
| Y | | | |
| % Seroresponse* | 91.5<br>(88.5; 93.9) | 79.3<br>(75.3; 82.9) | 12.2<br>(7.7, 16.7) |
| GMT | 68.8<br>(61.3; 77.3) | 43.5<br>(37.7; 50.4) | |

N: 유효한 혈청학적 결과가 있는 계획서 순응 분석군(PPAS, per protocol analysis set)의 대상자 수. 대상자 수는 시점과 혈청형에 따라 다름.

정확한 이항 방법에서 계산된 단일 비율의 95% CI

*혈청반응률(Seroresponse): 접종 전 역가가 <1:8인 시험대상자의 경우 접종 후 역가가 ≥ 1:16 이거나 접종 전 역가가 ≥1:8인 시험대상자의 경우 접종 후 역가가 접종 전에 비해 4배이상 증가한 시험대상자의 비율

비열등성 입증: 4개 혈청형 모두에 대하여, 혈청반응률 차이의 양측 95% CI 하한이 >-10%인 경우

<10~55세 어린이, 청소년 및 성인에서의 면역원성>

이 백신(MenQuadfi)과 대조백신(MenACWY-DT)을 비교한 MET43 연구에서 10~55세 시험대상자의 면역원성을 평가했다.

전반적으로 10~55세에서 4개의 혈청형 모두에 대해, 대조백신과 비교하여 이 백신에서 혈청반응에 기반한 면역 비열등성이 입증되었고, 표 10과 같다.

표 10. 10~55세에서 이 백신(MenQuadfi) 및 대조백신(MenACWY-DT) 투여 30일 후 hSBA 혈청반응률 및 GMT (MET43)

| 혈청형 별 평가변수 | 이 백신<br>(95% CI)<br>N=2508 | 대조백신<br>(95% CI)<br>N=593 | 차이<br>(95% CI) |
|---|---|---|---|
| A | | | |
| % Seroresponse* | 73.8<br>(72.0; 75.5) | 54.6<br>(50.5; 58.7) | 19.1<br>(14.8; 23.5) |
| GMT | 92.9<br>(87.1; 99.1) | 48.1<br>(41.8; 55.2) | |
| C | | | |
| % Seroresponse* | 88.8<br>(87.5; 90.0) | 47.9<br>(43.8; 52.0) | 40.9<br>(36.7; 45.0) |
| GMT | 328<br>(303; 354) | 40.7<br>(33.8; 49.0) | |
| W | | | |
| % Seroresponse* | 80.3<br>(78.7; 81.8) | 61.2<br>(57.2; 65.2) | 19.1<br>(14.9; 23.3) |
| GMT | 84.4<br>(78.8; 90.4) | 44.5<br>(38.3; 51.7) | |
| Y | | | |
| % Seroresponse* | 91.4<br>(90.3; 92.5) | 73.4<br>(69.6; 76.9) | 18.1<br>(14.5; 21.9) |
| GMT | 214<br>(200; 228) | 66.4<br>(56.4; 78.0) | |

N: 유효한 혈청학적 결과가 있는 계획서 순응 분석군(PPAS)의 대상자 수. 대상자 수는 시점과 혈청형에 따라 다름.

정확한 이항 방법에서 계산된 단일 비율의 95% CI.

*혈청반응률(Seroresponse): 접종 전 역가가 <1:8인 시험대상자의 경우 접종 후 역가가 ≥ 1:16 이거나 접종 전 역가가 ≥1:8인 시험대상자의 경우 접종 후 역가가 접종 전에 비해 4배이상 증가한 시험대상자의 비율

비열등성 입증: 4개 혈청형 모두에 대하여, 혈청반응률 차이의 양측 95% CI 하한이 >-10%인 경우

<10~17세 어린이 및 청소년에서의 면역원성>

이 백신(MenQuadfi)과 대조백신(MenACWY-DT)을 비교한 MET43 연구에서 10~17세 시험대상자의 면역원성을 평가했다.

전반적으로 10~17세에서 4개의 혈청형 모두에 대해, 대조백신과 비교하여 이 백신에서 혈청반응에 기반한 면역 비열등성이 입증되었고, 표 11과 같다.

표 11. 10~17세에서 이 백신(MenQuadfi) 및 대조백신(MenACWY-DT) 투여 30일 후 hSBA 혈청반응률 및 GMT (MET43)

| 혈청형 별 평가변수 | 이 백신<br>(95% CI)<br>N=1098 | 대조백신<br>(95% CI)<br>N=300 | 차이<br>(95% CI) |
|---|---|---|---|
| A | | | |
| % Seroresponse* | 74.0 | 55.3 | 18.7 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | (71.3; 76.6) | (49.5; 61.0) | (12.5; 24.9) |
| GMT | 78.0<br>(71.4; 85.2) | 44.2<br>(36.4; 53.7) | |
| C | | | |
| % Seroresponse* | 95.6<br>(94.2; 96.8) | 53.3<br>(47.5; 59.1) | 42.3<br>(36.6; 48.0) |
| GMT | 504<br>(456; 558) | 44.1<br>(33.7; 57.8) | |
| W | | | |
| % Seroresponse* | 84.5<br>(82.2; 86.6) | 72.0<br>(66.6; 77.0) | 12.5<br>(7.22; 18.2) |
| GMT | 97.2<br>(88.3; 107) | 59.2<br>(49.1; 71.3) | |
| Y | | | |
| % Seroresponse* | 95.6<br>(94.2; 96.8) | 85.7<br>(81.2; 89.4) | 10.0<br>(6.18; 14.5) |
| GMT | 208<br>(189; 228) | 80.3<br>(65.6; 98.2) | |

N: 유효한 혈청학적 결과가 있는 계획서 순응 분석군(PPAS)의 대상자 수. 대상자 수는 시점과 혈청형에 따라 다름.

정확한 이항 방법에서 계산된 단일 비율의 95% CI.

*혈청반응률(Seroresponse): 접종 전 역가가 <1:8인 시험대상자의 경우 접종 후 역가가 ≥ 1:16 이거나 접종 전 역가가 ≥1:8인 시험대상자의 경우 접종 후 역가가 접종 전에 비해 4배이상 증가한 시험대상자의 비율

비열등성 입증: 4개 혈청형 모두에 대하여, 혈청반응률 차이의 양측 95% CI 하한이 >-10%인 경우

<18~55세 성인에서의 면역원성>

이 백신(MenQuadfi)과 대조백신(MenACWY-DT)을 비교한 MET43 연구에서 18~55세 시험대상자의 면역원성을 평가했다.

전반적으로 18~55세에서 4개의 혈청형 모두에 대해, 대조백신과 비교하여 이 백신에서 hSBA 혈청반응에 기반한 면역 비열등성이 입증되었고, 표 12과 같다.

표 12. 18~55세에서 이 백신(MenQuadfi) 및 대조백신(MenACWY-DT) 투여 30일 후 hSBA 혈청반응률 및 GMT (MET43)

| 혈청형 별 평가변수 | 이 백신<br>(95% CI)<br>N=1410 | 대조백신<br>(95% CI)<br>N=293 | 차이<br>(95% CI) |
|---|---|---|---|
| A | | | |
| % Seroresponse* | 73.5<br>(71.2; 75.8) | 53.9<br>(48.0; 59.7) | 19.6<br>(13.5; 25.8) |
| GMT | 106<br>(97.2; 117) | 52.3<br>(42.8; 63.9) | |
| C | | | |
| % Seroresponse* | 83.4<br>(81.4; 85.3) | 42.3<br>(36.6; 48.2) | 41.1<br>(35.0; 46.9) |
| GMT | 234<br>(210; 261) | 37.5<br>(29.0; 48.5) | |

| W | | | |
|---|---|---|---|
| % Seroresponse* | 77.0<br>(74.7; 79.2) | 50.2<br>(44.3; 56.0) | 26.8<br>(20.7; 32.9) |
| GMT | 75.6<br>(68.7; 83.2) | 33.2<br>(26.3; 42.0) | |
| Y | | | |
| % Seroresponse* | 88.1<br>(86.3; 89.8) | 60.8<br>(54.9; 66.4) | 27.4<br>(21.7; 33.3) |
| GMT | 219<br>(200; 239) | 54.6<br>(42.3; 70.5) | |

N: 유효한 혈청학적 결과가 있는 계획서 순응 분석군(PPAS)의 대상자 수. 대상자 수는 시점과 혈청형에 따라 다름.

정확한 이항 방법에서 계산된 단일 비율의 95% CI.

*혈청반응률(Seroresponse): 접종 전 역가가 <1:8인 시험대상자의 경우 접종 후 역가가 ≥ 1:16 이거나 접종 전 역가가 ≥1:8인 시험대상자의 경우 접종 후 역가가 접종 전에 비해 4배이상 증가한 시험대상자의 비율

비열등성 입증: 4개 혈청형 모두에 대하여, 혈청반응률 차이의 양측 95% CI 하한이 >-10%인 경우

3) 비임상시험 정보

랫드에서의 국소 내성 평가를 포함한 반복투여 독성시험 및 토끼에서의 생식·발생독성시험에 근거하는 비임상 안전성 자료를 통해 사람에 대한 특별한 위험성을 나타내지 않았다.

이 백신은 발암이나 돌연변이 유발 가능성 또는 수컷에서의 생식능력 장애와 관련하여 평가되지 않았다.

○ 제조원

| 구분 | 제조원 | 제조국 | 소재지 |
|---|---|---|---|
| 수입(수입자) | (주)사노피-아벤티스 코리아 | 대한민국 | 서울특별시 서초구 반포대로 235(반포동) |
| 전공정위탁제조 (제조의뢰자) | Sanofi Pasteur Europe | 프랑스 | 14 Espace Henry Vallée - 69007 Lyon, France |
| 일부공정위탁제조 (제조자) | Sanofi Pasteur Inc. | 미국 | Discovery Drive, Swiftwater, PA 18370-0187 |
| 일부공정위탁제조 (제조자) | Sanofi Pasteur | 프랑스 | 1541, avenue Marcel Mérieux 69280 Marcy l' Etoile |

## 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

## 1.4 허가조건

○ (위해성 관리계획)

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

### 1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

### 1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

### 1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

### 1.8 검토이력

| 구 분 | 품목 변경허가 | 안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료 | 제조 및 품질관리 기준 관련 자료 | 시험법 관련 자료 | RMP 관련 자료 | 기타 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 신청일자 | '24.11.28. | '24.11.29. | - | - | '24.11.29. | - |
| 보완요청 일자 | (1차) '24.02.26.<br>(2차) '25.06.10. | (1차) '25.02.24.<br>(2차) '25.06.09. | - | - | (1차) '24.02.26.<br>(2차) '25.06.10. | - |
| 보완접수 일자 | (1차) '25.06.02.<br>(2차) '25.06.20. | (1차) '25.06.02.<br>(2차) '25.06.10. | - | - | (1차) '25.06.02.<br>(2차) '25.06.10. | - |
| 최종처리 일자 | '25.08.26. | '25.08.19. | - | - | '25.08.21. | - |

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

# [붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

## 【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가・심사규정(식품의약품안전처고시) 제3조의 2(품목 변경허가의 처리)

| 구분 \ 제출자료 | 자 료 번 호 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | 3 | | | | | | 4 | | | | | | 5 | | | | 6 | | 7 | 8 | 9 |
| | | 가 | | | | | | | | 나 | | | | | | | | | 가 | | | 나 | | | 가 | 나 | 다 | 라 | 마 | 바 | 가 | 나 | 다 | 라 | 가 | 나 | | | |
| | | 1) | 2) | 3) | 4) | 5) | 6) | 7) | 8) | 1) | 2) | 3) | 4) | 5) | 6) | 7) | 1) | 2) | 3) | 1) | 2) | 3) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 새로운효능·효과 | ㅇ | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | ㅇ | x | △ | x | ㅇ | x | ㅇ | ㅇ | ㅇ |
| 새로운용법·용량 | ㅇ | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | △ | △ | x | △ | x | ㅇ | x | ㅇ | ㅇ | ㅇ |
| 제출여부 | ㅇ | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | ㅇ | x | ㅇ | ㅇ | ㅇ |
| 면제사유 | · 제4호 바목, 제5호 가목 및 다목 : 기 허가받은 효능·효과, 약리기전, 투여경로 등을 고려하여, 비임상시험 자료는 품목허가 시 제출한 자료로 갈음 및 생물의약품 비임상시험 가이드라인(2018)에 따라 면제 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

주1) 자료번호 1부터 8까지는「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제6조 제1항 제1호부터 제8호까지의 자료를 말함

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
      2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험
2) 가속시험자료
3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료
가. 단회투여독성시험자료
나. 반복투여독성시험자료
다. 유전독성시험자료
라. 발암성시험자료
마. 생식발생독성시험자료
바. 기타 독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료
가. 효력시험자료
나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료
다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료
가. 임상시험자료집
나. 가교자료

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

**[심사자 종합의견]**

- 신청 품목은 수막구균 혈청형 A, C, Y 및 W 다당류에 파상풍톡소이드를 접합하여 제조한 수막구균 단백접합백신[Meningococcal(Groups A, C, Y, W) Polysaccharide Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine]이며 2~55세 대상 “Neisseria meningitidis A, C, W 및 Y 군에 의한 침습성 수막구균 질환의 예방”으로 허가된 바 있음(2024.03.06.)
- 이번 변경사항은 생후 6주 이상 2세 미만 영아 대상 임상시험 자료를 제출하여 연령을 확대하고자 하였으며 신청 연령대의 안전성 및 면역원성을 평가하였음. 핵심임상시험 3건(MET41, MET42, MET61)을 제출하였으며 활성대조백신(멘비오)과 비교 시 유사한 안전성 프로파일을 보였으며, 면역원성의 경우 수막구균 혈청형(A, C, Y, W)에 대해 활성대조백신 대비 비열등성을 입증하였음.
- 제출한 임상시험 자료를 종합적으로 검토한 결과, 생후 6주 이상 2세 미만 소아 대상 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항에 대한 신청사항은 인정 가능함.

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 제품명 : 멘퀘드피주(수막구균(A,C,Y,W)다당류-TT단백접합백신)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 수막구균(A, C, Y, W) 단백(TT)접합백신
- 약리작용 기전 : 항피막 수막구균 항체(Anti-capsular meningococcal antibodies)는 보체 매개 살균 활성(complement mediated bactericidal activity)을 통해 수막구균 질환으로부터 보호하는 면역학적 방어 기전에 관여함

### 1.2. 기원 및 개발경위

- 침습적 수막구균 질환(Invasive meningococcal disease, IMD)은 출생부터 4세까지 소아에서 질병 발생률이 가장 높고(특히 1세 미만), 뒤이어 청소년과 15~24세 청년, 65세 초과한 성인 순으로 발생함.
- 유아의 IMD 위험 증가에는 면역 체계의 미숙으로 인한 감염 취약성, 감염된 개인과의 긴밀한 접촉 등 위험 요인 등이 있음. 유아의 IMD 초기 증후 및 증상은 일반적으로 비특이적이며 종종 열이 나고 심각하지 않은 바이러스 감염의 증상으로 나타나 IMD로 진단되기 전에 치료 없이 질병이 빠르게 진행됨. 따라서 영유아를 IMD로부터 보호하기 위해서는 적극적인 예방 접종과 같은 효과적인 전략 필요에 따라 개발됨

### 1.3 신청 적응증 개요 및 치료법

- 현행 치료요법으로 항생제(페니실린, 시프로플록사신 등), 4가 수막구균 접합백신을 이용할 수 있음

### 1.4. 신청 품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 위해성관리계획 중 중요한 잠재적 위해성으로 ① 길랭-바레 증후군, ② 벨 마비가 포함되어 있으며 사용상의 주의사항(1. 다음 환자에는 투여하지 말 것) 중 이 백신의 성분에 대하여 과민반응이 있거나 이 백신의 성분과 동일한 백신에 의해 과민반응 병력이 있는 자는 투여하지 말 것을 포함하고 있음.

### 1.5. 신청 품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 2~55세 대상 “Neisseria meningitidis A, C, W 및 Y 군에 의한 침습성 수막구균 질환의 예방” 허가(2024.03.06.)

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

- 해당 없음

## 3. 안정성에 관한 자료

- 해당 없음

## 4. 독성에 관한 자료

- 해당 없음

# 5. 약리작용에 관한 자료

- 해당 없음

## 6. 임상시험성적에 관한 자료

### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 미국(FDA) 허가신청 당시 제출자료임을 공증받은 자료(TOC) 제출

### 6.2. 임상시험자료집 개요

- 신청 적응증을 뒷받침하기 위해 2세 미만 소아 대상 3상 임상시험 3건(MET41, MET42, MET61)을 제출하였음

### 6.3. 생물약제학시험

- 해당 없음

### 6.4. 임상약리시험

- 해당 없음

### 6.5. 유효성 및 안전성

#### 6.5.1. 유효성·안전성 시험 개요

- 생후 6주 이상 2세 미만 소아 대상 3상 임상시험에 대한 개요는 다음과 같음 :

| 단계 | 시험 번호 | 시험목적 | 디자인 | 대상자 | 투여 용량/방법 | 평가항목 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3 | **MET41 (핵심)** | 건강한 영아 및 유아를 대상으로 일반 소아백신과 병용투여되는 임상시험용 4가 수막구균 접합백신의 안전성 평가 | 이중 눈가림, 무작위배정, 평행군, 활성 대조, 다기관 시험 | 생후 42-89일 영아(수막구균백신 미경험) | MenACYW 접합백신, 멘비오(Menveo)<br><br>4회 접종(2, 4, 6, 12개월), 근육(IM) 투여<br><br>[병용백신] Pentacel, RotaTeq, Prevenar13, ENGERIX-B, MMRII, VARIVAX | **<u>안전성</u>**<br>• 접종 후 30분 이내 예측되지 않은 전신이상사례(AE)<br>• 접종 후 7일(D7)까지 발생한 예측된 주사부위 및 전신 반응<br>• 각 접종 후 30일(D30)까지 예측되지 않은 AE의 발생<br>• 마지막 접종 후 6개월 추적관찰 연락까지 중대한 이상사례(SAE, AESI) | MenACYW 접합백신의 안전성 프로파일은 멘비오와 전반적으로 유사했음 |
| 3 | **MET42 (핵심)** | 건강한 영아 및 유아를 대상으로 일반 소아 백신과 병용하여 투여하였을 때 임상시험용 4가 수막구균 접합백신의 면역원성 및 안전성 평가 | 이중눈가림, 무작위배정, 평행군, 활성 대조, 다기관 시험 | 생후 42-89일 영아(수막구균백신 미경험) | MenACYW 접합백신, 멘비오<br><br>4회 접종(2, 4, 6, 12 또는 15개월), 근육 투여<br><br>• 1군 : MenACYW 접합백신+일반소아백 | **<u>면역원성</u>**<br>**[일차평가변수]**<br>• MenACYW 접합백신/멘비오 4차 접종 후 1차 접종 전과 4차 접종 후 30일 시점의 수막구균혈청형 A, C, Y 및 W(하위그룹 1a vs 2a)의 hSBA 혈청반응률(비열등성)<br>• 2, 4, 6개월 정기접종백 | MenACYW 접합백신의 안전성 프로파일은 멘비오와 전반적으로 유사했음.<br>면역원성은 활성대조 백신 대비 MenACYW 접합백신의 비열등성이 입증되었으며, 멘비오 또는 MenACYW 접합백신과 병용 투여 |

| 단계 | 시험 번호 | 시험목적 | 디자인 | 대상자 | 투여 용량/방법 | 평가항목 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 신<br>- 1군a : 시험백신+정기백신(생후 2, 4, 6, 12개월)<br>- 1군b : 시험백신(생후 2, 4, 6, 15개월)+일반소아백신(생후 2, 4, 6, 12, 15개월)<br><br>• 2군 : 멘비오+일반소아백신<br>- 2군a : 멘비오(생후 2, 4, 6, 12개월)+일반소아백신(생후 2, 4, 6, 12, 15개월)<br>- 2군b : 멘비오(생후 2, 4, 6, 12개월)+일반소아백신(생후 2, 4, 6, 12, 15개월)<br><br>[병용백신]<br>Pentacel, RotaTeq, Prevenar13, ENGERIX-B, MMRII, VARIVAX | 신과 함께 3회 접종에 따른 MenACYW 접합백신 또는 멘비오 3차 접종 후 30일 시점에 각 혈청형에 대해 ≥1:8의 hSBA에 도달한 시험대상자의 비율(그룹 1 vs 그룹 2, 비열등성)<br><br>**[이차평가변수]**<br>멘비오 또는 MenACYW 접합백신과 동시 투여된 병용백신 항원에 대한 비열등성<br><br>**<u>안전성</u>**<br>• 접종 후 30분 이내 예측되지 않은 전신이상사례(AE)<br>• 접종 후 7일(D7)까지 발생한 예측된 주사부위 및 전신 반응<br>• 각 접종 후 30일(D30)까지 예측되지 않은 AE의 발생<br>• 마지막 접종 후 6개월 추적관찰 연락까지 중대한 이상사례(SAE, AESI) | 된 일반정기백신에 포함된 항원에 대한 비열등성도 입증되었음. |
| 3 | **MET61 (핵심)** | 건강한 영아 및 유아를 대상으로 일반소아백신과 병용투여되는 임상시험용 4가 수막구균 접합백신의 면역원성 및 안전성 평가 | 무작위배정, 평행군, 활성대조, 다기관시험 | 생후 6-7개월(168~224일) 또는 생후 17-19개월 영아(수막구균백신 미경험) | MenACYW 접합백신, 멘비오, 메낙트라<br><br>2회 접종(6-7개월, 12-13개월 또는 17-19개월, 20-23개월), 근육투여<br>• 1군 : 시험백신+일반소아백신(생후 6-7개월, 12-13개월)<br>• 2군 : 멘비오+일반소아백신(생후 6-7개월, 12-13개월)<br>• 3군 : 시험백신(생후 17-19개월, 20-23개월)<br>• 4군 : 메낙트라(생후 17-19개월, 20-23개월)<br><br>[병용백신] | **<u>면역원성</u>**<br>**[일차평가변수]**<br>• 1회 백신 접종 전과 2회 접종 후 hSBA 혈청반응률(1군 vs 2군)(비열등성)<br><br>**[이차평가변수]**<br>• 2회 접종 후 ≥1:8인 hSBA 혈청반응률(1군 vs 2군)(비열등성)<br>• 2회 접종(생후 12-13개월) 후 30일 시점 항체반응(1, 2군)<br>• 1회 접종(생후 6-7개월) 후 30일 시점 항체 반응(1, 2군)<br>• 1회 접종(생후 6-7개월) 후 6개월 시점 항체 반응(1, 2군)<br>• 2회 접종(생후 20-23개월) 후 30일 시점 항체 반응(3, 4군) | MenACYW 접합백신의 안전성 프로파일은 멘비오와 전반적으로 유사했음<br>면역원성은 활성대조백신 대비 MenACYW 접합백신의 비열등성을 입증하였음 |

| 단계 | 시험 번호 | 시험목적 | 디자인 | 대상자 | 투여 용량/방법 | 평가항목 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 일반소아백신(별도 평가 없음) Pentacel, Pediarix, ActHIB/Hiberix/ PedvaxHIB, Prevenar13, Rotateq, Engerix-B, MMRII, Varivax | <u>안전성</u> | |

### 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

**[시험번호] MET42(생후 6주를 포함한 생후 2개월 대상, 4회 접종(생후 2, 4, 6, 12-15개월))**

| 제목 | 건강한 영아 및 유아를 대상으로 일반소아백신과 병용하여 투여하였을 때 임상시험용 4가 수막구균 접합백신의 면역원성 및 안전성 시험 |
|---|---|
| 연구설계 | 제3상, 이중눈가림, 무작위배정, 평행군, 활성 대조, 다기관 시험<br>건강한 영아(42일 이상 89일 이하) 대상 시험백신:대조백신 = 2:1, 무작위배정,<br>각 1746명, 881명 등록하여 총 2627명 등록<br><br>**[시험군]**<br>(시험백신) MenACYW 접합백신, (대조백신)멘비오<br>- 그룹 1(G1): MenACYW 접합백신+일반 소아백신<br>· 하위그룹 1a(G1a)(12개월*): 시험백신+정기백신 2, 4, 6, 12~15개월<br>· 하위그룹 1b(G1b)(15개월*): 시험백신 2, 4, 6, 15~18개월+정기백신 2, 4, 6, 12~15, 15~18개월<br>- 그룹 2(G2): 멘비오+일반 소아백신(876명)<br>· 하위그룹 2a(G2a)(12개월*): 멘비오 2, 4, 6, 12개월+정기백신 2, 4, 6, 12, 15~18개월<br>· 하위그룹 2b(G2b)(15개월*): 멘비오 2, 4, 6, 12개월+정기백신 2, 4, 6, 12, 15~18개월<br><br>**[병용백신]**<br>▸ ACIP 권고에 따라 다음과 같이 일반 백신을 접종함 :<br>• 2, 4, 6, 15~18개월 : Pentacel(디프테리아-파상풍-백일해[DTaP]-불활화 폴리오바이러스 백신[IPV]/Hib)<br>• 2, 4, 6, 12~15개월 : Prevnar 13(PCV13)<br>• 2, 4, 6개월 : 로타텍(로타바이러스 5가백신[pentavalent rotavirus vaccine, RV5])<br>• 2, 6개월 : ENGERIX-B(HB 백신)(1차 접종은 시험등록 최소 28일 전에 실시됨)<br>• 12~15개월 : M-M-R II(홍역, 볼거리, 풍진[measles, mumps, rubella , MMR] 백신), VARIVAX(수두 백신)<br><br>또한, 하위그룹 1b 및 그룹 2의 시험대상자들은 본 임상시험의 일부분으로 15~18개월에 A형 간염(hepatitis A, HepA) 백신(HAVRIX®)을 1차 접종받음. 하위그룹 1a의 경우에는 임상시험의 일부분으로 HepA 백신접종을 제공하지 않았음. 하위그룹 1a의 시험대상자들은 마지막 시험방문 완료 이후에 표준 지침에 따라 백신을 접종받아야 했음.<br><br>**[추적관찰]**<br>시험대상자 당 마지막 접종 후 6개월 |

<table>
<tr><td></td><td>- (하위 그룹 1a) 약 16~19개월, (하위그룹 1b 및 그룹 2) 약 19~22개월</td></tr>
<tr><td>주요 선정/제외 기준</td><td>[선정기준]<br>• 생후 42~89일 건강한 영아(1차 방문일 기준, 미숙아(< 37주) 포함)<br>• 등록 시점으로부터 최소 28일 전에 B형간염 백신을 1회 투여<br><br>[제외기준]<br>• 최초 시험용 백신접종 4주 전의 백신접종(임상시험 백신접종 시점으로부터 최소 2주전 또는 임상시험 백신접종 2주 후에 투여받을 수 있는 1가 대유행 인플루엔자 백신 및 다가 인플루엔자백신은 제외) 또는 시험용 백신접종 4주 전 및/또는 이후에 백신, 약물, 의료기기 또는 시술을 평가하는 또 다른 임상시험에 대한 참여 계획은 허용되지 않음.<br>• 시험대상자들은 등록 시점에 B형 간염 백신을 1회 초과 투여<br>• 수막구균, 병용백신 접종 또는 질환 경험</td></tr>
<tr><td>평가변수</td><td>[일차평가]<br>• MenACYW 접합백신/멘비오 4차 접종 후 1차 접종 전과 4차 접종 후 30일 시점의 수막구균혈청형 A, C, Y 및 W(하위그룹 1a vs 2a)의 hSBA 혈청반응률(비열등성)<br>- (가설) 각 혈청형에서 두 비율 간 차이의 양측95% 신뢰구간(CI) 하한이-10% 초과<br>* hSBA 백신 혈청반응률<br>· 접종 전 역가가 <1:8 인 시험대상자의 경우, 접종 후 역가가 ≥1:16<br>· 접종 전 역가가 ≥1:8인 시험대상자의 경우, 접종 후 역가가 접종 전 역가의 최소 4배 이상<br>• 2, 4, 6개월 정기접종백신과 함께 3회 접종에 따른 MenACYW 접합백신 또는 멘비오 3차 접종 후 30일 시점에 각 혈청형에 대해 ≥1:8의 hSBA에 도달한 시험대상자의 비율(그룹 1 vs 그룹 2, 비열등성)<br>- (가설) 각 혈청형에서 두 비율 간 차이의 양측 95% CI 하한이 -10% 초과<br><br>[이차평가]<br>• 병용백신에 대한 면역반응(비열등성)(* 디프테리아, 파상풍 항원에 대한 가설검증 없음)
<table>
<tr><th>평가 시점</th><th>비교 대상 그룹 (G)</th><th>항원</th><th>평가변수</th><th>비열등성 한계</th></tr>
<tr><td rowspan="8">1년차, 6개월 연령에서의 백신 접종 후 30일 시점의</td><td rowspan="8">G1과 G2</td><td>B형 간염</td><td>10 mIU/mL 이상 비율</td><td>10%</td></tr>
<tr><td>PRP</td><td>0.15 μg/mL 이상 비율</td><td>5%</td></tr>
<tr><td>PRP</td><td>1.0 μg/mL 이상 비율</td><td>10%</td></tr>
<tr><td>폴리오바이러스†</td><td>≥1:8 비율</td><td>5%</td></tr>
<tr><td>로타바이러스</td><td>3배 이상 증가 비율</td><td>10%</td></tr>
<tr><td>로타바이러스</td><td>GMC(G1/G2 비)</td><td>1.5</td></tr>
<tr><td>백일해*</td><td>GMC(G1/G2 비)</td><td>1.5</td></tr>
<tr><td>폐렴구균‡</td><td>GMC(G1/G2 비)</td><td>2</td></tr>
<tr><td rowspan="5">2년차, 12개월 연령에서의 백신 접종 후 30일 시점의</td><td rowspan="5">G1a와 G2a</td><td>홍역</td><td>255 mIU/mL 이상 비율</td><td>10%</td></tr>
<tr><td>볼거리</td><td>10 mumps Ab units/mL 이상 비율</td><td>10%</td></tr>
<tr><td>풍진</td><td>10 IU/mL 이상 비율</td><td>10%</td></tr>
<tr><td>수두</td><td>5 gpELISA units/ml 이상 비율</td><td>10%</td></tr>
<tr><td>폐렴구균‡</td><td>GMC(G1a/G2a 비)</td><td>2</td></tr>
<tr><td rowspan="3">2년차, 15개월 연령에서의 백신 접종 후 30일 시점의</td><td rowspan="3">G1b와 G2b</td><td>PRP</td><td>1.0 μg/mL 이상 비율</td><td>10%</td></tr>
<tr><td>폴리오바이러스†</td><td>≥1:8 비율</td><td>5%</td></tr>
<tr><td>백일해*</td><td>반응률</td><td>10%</td></tr>
</table>
* 백일해: PT, FHA, PRN 및 FIM<br>† 폴리오바이러스: 1형, 2형, 3형<br>‡ 폐렴구균: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F 및 23F<br>
• MenACYW 접합백신/멘비오 4회 접종(생후 12개월) 후 항체 반응(그룹 1a vs 그룹 2a : (4회 접종 전·후) hSBA GMT, 4배 이상 증가 비율)<br>• MenACYW 접합백신/멘비오 3회 접종(생후 2, 4, 6개월) 후 30일 시점에서 12개월 접종 전 항체 지속성(the persistence of bactericidal antibodies)(그룹 1a vs 그룹 2a : hSBA GMT, ≥ 1:4 및 1:8 비율)</td></tr>
</table>

| | |
|---|---|
| | • MenACYW 접합백신/멘비오와 병용 투여된 일반소아백신(Pentacel, Prevnar 13, M-M-RII, VARIVAX, RotaTeq, and ENGERIX-B)의 항원에 대한 항체 반응<br>- 6개월(그룹 1 vs 그룹 2)/12개월(그룹 1a vs 그룹 2a) 시점에 접종 후 30일 시점에 병용백신의 항원(PRP, 디프테리아, 파상풍, B형 간염, 폴리오, 로타바이러스, 백일해, 폐렴구균)에 대한 항체 반응(농도/역가/4배 이상 증가율)<br>- 3회 접종(6개월) 후 30일과 15개월 접종 전(그룹 1b, 그룹 2b)에서 Hib와 백일해에 대한 기초접종 후 면역 지속성 평가 포함<br>- 15개월(그룹 1b vs 그룹 2b) 접종 후 30일 시점에서 병용백신의 항원(PRP, 디프테리아, 파상풍, 폴리오, 백일해)에 대한 항체반응 평가<br>• 일반소아백신과 병용 투여된 MenACYW 접합백신/멘비오에 대한 항체 반응<br>- 6개월(그룹 1 vs 그룹 2) 시점에 접종 후 30일 시점 hSBA GMT/RCDC/≥ 1:4 및 1:8 비율, 접종 전(D0) 대비 4배 이상 증가율, 혈청전환율<br>- 12개월(그룹 1a vs 2a)/15개월(그룹 1b) 시점에 접종 후 30일 시점 hSBA GMT/RCDC/≥ 1:4 및 1:8 비율, 접종 전(D0) 대비 4배 이상 증가율, 혈청전환율<br>• MenACYW 접합백신을 12~15개월 된 어린이에게 투여했을 때와 MenACYW 접합백신을 15~18개월 된 어린이에게 정기 소아 백신(하위 그룹 1a 대 하위 그룹 1b)과 동시에 투여했을 때의 혈청군 A, C, Y 및 W에 대한 항체 반응 기술하며 여기에 항체 지속성(hSBA GMT, ≥ 1:4 및 1:8 비율), 12-15개월 또는 15-18개월 시험백신의 4차 투여 후 항체 반응(hSBA GMT, GMR, ≥ 1:4 및 1:8 비율, 4배 이상 증가율)<br><br>**[안전성]**<br>• 각 접종 후 30분 내에 보고된 예측되지 않은 전신이상사례(AE)의 발생<br>• 각 접종 후 7일(D7)까지 발생한 예측된 주사부위반응(Tenderness, erythema, swelling)<br>• 각 접종 후 7일(D7)까지 발생한 예측된 전신 반응(fever, vomiting, crying abnormal, drowsiness, appetite lost, irritability)<br>• 각 접종 후 30일(D30)까지 예측되지 않은 AE의 발생<br>• 1차 방문부터 마지막 접종 후 6개월 추적관찰 연락까지의 전 시험 기간 중 중대한 이상사례(SAE)(AESI 포함)<br>• 1차 방문부터 마지막 접종 후 6개월 추적관찰 방문까지의 전 시험 기간 중 의료진이 검진한 이상사례(MAAE) |
| **대상자 특성** | 무작위배정된 시험대상자 2,627명 중,<br>• 평균 연령 : 65.3일(±7.95) 연령<br>• 성별 : 남아 1,384명(52.7%), 여아 1,243명(47.3%)<br>• 주요 인종 : 백인 2150명(81.8%), 흑인 또는 아프리카계 미국인303명(11.5%) 등<br>• 재태기간 : 37주 미만 191명, 37주 이상 2402명 |
| **유효성 결과** | |
| **일차** | • MenACYW 접합백신/멘비오 4차 접종(생후 12개월) 후 1차 접종 전(D0)과 4차 접종 후 30일 시점의 수막구균혈청형 A, C, Y 및 W(하위그룹 1a vs 2a)의 hSBA 혈청반응률(비열등성)<br>- hSBA 백신 혈청반응률에서 접종 전 역가가 <1:8 인 시험대상자의 경우, 접종 후 역가가 ≥1:16, 접종 전 역가가 ≥1:8인 시험대상자의 경우, 접종 후 역가가 접종 전 역가의 최소 4배 이상인 시험대사자의 비율이 각 혈청형에서 두 비율 간 차이(G1a-G2a)의 양측95% 신뢰구간(CI) 하한이-10% 초과하여 비열등성 입증함<br><br><4차 접종 후 30일 시점에 hSBA 혈청반응률에 대한 비열등성(PPAS3)> |

| | Group 1a (N=675) | | | Group 2a (N=308) | | | Group 1a - Group 2a | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Serogroup | n/M | Seroresponse rate (%) | 95% CI | n/M | Seroresponse rate (%) | 95% CI | Difference (%) | 95% CI | Non-inferiority |
| A | 398/501 | 79.4 | (75.6 ; 82.9) | 173/223 | 77.6 | (71.5 ; 82.9) | 1.86 | (-4.38 ; 8.64) | Yes |
| C | 514/530 | 97.0 | (95.1 ; 98.3) | 210/238 | 88.2 | (83.4 ; 92.0) | 8.75 | (4.80 ; 13.60) | Yes |
| Y | 504/523 | 96.4 | (94.4 ; 97.8) | 215/233 | 92.3 | (88.1 ; 95.4) | 4.09 | (0.68 ; 8.44) | Yes |
| W | 527/540 | 97.6 | (95.9 ; 98.7) | 241/250 | 96.4 | (93.3 ; 98.3) | 1.19 | (-1.18 ; 4.45) | Yes |

- 생후 2, 4, 6개월 정기접종백신과 함께 3회 접종에 따른 MenACYW 접합백신 또는 멘비오 3차 접종 후 30일 시점에 각 혈청형에 대해 ≥1:8의 hSBA에 도달한 시험대상자의 비율(그룹 1 vs 그룹 2)이 각 혈청형에서 두 비율 간 차이(그룹 1-그룹 2)의 양측 95% CI 하한이 -10% 초과하여 비열등성 입증함

<3차 접종 후 30일 시점에 hSBA Ab 역가 ≥ 1:8인 시험대상자 비율에 대한 비열등성(PPAS1)>

**Table 11- Non-inferiority of the percentage of subjects with hSBA antibody titers >=1:8 at D30 after the 3rd dose - Per-Protocol Analysis Set 1**

| | Group 1 (N=928) | | | Group 2 (N=460) | | | Group 1 - Group 2 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Serogroup | n/M | % | 95% CI | n/M | % | 95% CI | Difference (%) | 95% CI | Non-inferiority |
| A | 664/852 | 77.9 | (75.0 ; 80.7) | 277/409 | 67.7 | (63.0 ; 72.2) | 10.21 | (4.98 ; 15.59) | Yes |
| C | 827/835 | 99.0 | (98.1 ; 99.6) | 384/421 | 91.2 | (88.1 ; 93.7) | 7.83 | (5.31 ; 10.96) | Yes |
| Y | 846/861 | 98.3 | (97.1 ; 99.0) | 388/423 | 91.7 | (88.7 ; 94.2) | 6.53 | (4.01 ; 9.62) | Yes |
| W | 871/883 | 98.6 | (97.6 ; 99.3) | 407/438 | 92.9 | (90.1 ; 95.1) | 5.72 | (3.44 ; 8.57) | Yes |

**이차**

- 시험백신 또는 멘비오과 병용접종한 일반소아백신에 대한 비열등성을 평가하였고, 사전에 정의된 가설기준을 만족함에 따라 비열등성 입증함

| 연번 | 항원 | 비열등성 마진 | 결과 |
|---|---|---|---|
| [생후 6개월 후 30일 시점] 그룹1 vs 그룹2(PPAS1) | | | |
| 1 | Hepatitis B | > -10% | <anti-hepatitis B Ab 농도 ≥ 10mIU/mL인 시험대상자 비율에 대한 비열등성> |
| 2 | PRP(Hib) | > -5% | <anti-PRP Ab 농도 ≥ 0.15 및 1.0μg/mL인 시험대상자 비율에 대한 비열등성> |
| 3 | PRP(Hib) | > -10% | |
| 4 | Polio | > -5% | <anti-polio Ab 역가 ≥ 1:8인 시험대상자 비율에 대한 비열등성> |
| 5 | Rotavirus | > -10% | <anti-rotavirus IgA Ab 농도 ≥ 3배인 시험대상자 비율에 대한 비열등성> |
| 6 | Rotavirus | > 2/3 | <anti-rotavirus IgA Ab GMC에 대한 비열등성> |
| 7 | Pertussis | > 2/3 | <anti-pertussis Ab GMC에 대한 비열등성> |
| 8 | Pneumococcal | > 1/2 | <anti-pneumococcal Ab GMC에 대한 비열등성> |
| [생후 12개월 후 30일 시점] 그룹 1a vs 그룹 2a(PPAS3) | | | |

<anti-hepatitis B Ab 농도 ≥ 10mIU/mL인 시험대상자 비율에 대한 비열등성>

| | Group 1 (N=928) | | | Group 2 (N=460) | | | Group 1 - Group 2 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Criterion | n/M | % | 95% CI | n/M | % | 95% CI | Difference (%) | 95% CI | Non-inferiority |
| >=10 mIU/mL | 754/765 | 98.6 | (97.4 ; 99.3) | 341/348 | 98.0 | (95.9 ; 99.2) | 0.57 | (-0.95 ; 2.75) | Yes |

<anti-PRP Ab 농도 ≥ 0.15 및 1.0μg/mL인 시험대상자 비율에 대한 비열등성>

| | Group 1 (N=928) | | | Group 2 (N=460) | | | Group 1 - Group 2 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Criterion | n/M | % | 95% CI | n/M | % | 95% CI | Difference (%) | 95% CI | Non-inferiority |
| >=0.15 μg/mL* | 873/882 | 99.0 | (98.1 ; 99.5) | 405/420 | 96.4 | (94.2 ; 98.0) | 2.55 | (0.89 ; 4.84) | Yes |
| >=1.0 μg/mL** | 805/882 | 91.3 | (89.2 ; 93.0) | 360/420 | 85.7 | (82.0 ; 88.9) | 5.56 | (1.90 ; 9.60) | Yes |

<anti-polio Ab 역가 ≥ 1:8인 시험대상자 비율에 대한 비열등성>

| | Group 1 (N=928) | | | Group 2 (N=460) | | | Group 1 - Group 2 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Serotypes | n/M | % | 95% CI | n/M | % | 95% CI | Difference (%) | 95% CI | Non-inferiority |
| Anti-Polio 1 | 839/839 | 100 | (99.6 ; 100) | 412/412 | 100 | (99.1 ; 100) | 0 | (-0.46 ; 0.92) | Yes |
| Anti-Polio 2 | 838/838 | 100 | (99.6 ; 100) | 406/406 | 100 | (99.1 ; 100) | 0 | (-0.46 ; 0.94) | Yes |
| Anti-Polio 3 | 854/854 | 100 | (99.6 ; 100) | 415/415 | 100 | (99.1 ; 100) | 0 | (-0.45 ; 0.92) | Yes |

<anti-rotavirus IgA Ab 농도 ≥ 3배인 시험대상자 비율에 대한 비열등성>

| | Group 1 (N=928) | | | Group 2 (N=460) | | | Group 1 - Group 2 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Antigen | n/M | % | 95% CI | n/M | % | 95% CI | Difference (%) | 95% CI | Non-inferiority |
| Anti-rotavirus | 603/663 | 91.0 | (88.5 ; 93.0) | 298/321 | 92.8 | (89.4 ; 95.4) | -1.88 | (-5.26 ; 2.00) | Yes |

<anti-rotavirus IgA Ab GMC에 대한 비열등성>

| | Group 1 (N=928) | | | Group 2 (N=460) | | | Group 1 / Group 2 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Antigen | M | GMC | 95% CI | M | GMC | 95% CI | GMC Ratio | 95% CI | Non-inferiority |
| Anti-rotavirus | 857 | 272 | (244 ; 303) | 403 | 308 | (264 ; 360) | 0.881 | (0.728 ; 1.07) | Yes |

<anti-pertussis Ab GMC에 대한 비열등성>

| | Group 1 (N=928) | | | Group 2 (N=460) | | | Group 1 / Group 2 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Antigens | M | GMC | 95% CI | M | GMC | 95% CI | GMC Ratio | 95% CI | Non-inferiority |
| PT | 906 | 75.8 | (72.2 ; 79.6) | 444 | 78.6 | (72.8 ; 84.9) | 0.964 | (0.880 ; 1.06) | Yes |
| FHA | 906 | 95.7 | (90.9 ; 101) | 444 | 98.6 | (91.7 ; 106) | 0.970 | (0.887 ; 1.06) | Yes |
| PRN | 906 | 39.4 | (36.8 ; 42.3) | 444 | 42.1 | (37.9 ; 46.6) | 0.938 | (0.830 ; 1.06) | Yes |
| FIM | 906 | 309 | (291 ; 330) | 444 | 311 | (284 ; 341) | 0.996 | (0.892 ; 1.11) | Yes |

<anti-pneumococcal Ab GMC에 대한 비열등성>

| | Group 1 (N=928) | | | Group 2 (N=460) | | | Group 1 / Group 2 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Serotypes | M | GMC | 95% CI | M | GMC | 95% CI | GMC Ratio | 95% CI | Non-inferiority |
| 1 | 872 | 2.26 | (2.13 ; 2.40) | 420 | 1.93 | (1.77 ; 2.12) | 1.17 | (1.05 ; 1.30) | Yes |
| 3 | 869 | 0.607 | (0.577 ; 0.638) | 412 | 0.544 | (0.505 ; 0.585) | 1.12 | (1.02 ; 1.22) | Yes |
| 4 | 872 | 1.46 | (1.40 ; 1.53) | 420 | 1.33 | (1.24 ; 1.42) | 1.10 | (1.01 ; 1.19) | Yes |
| 5 | 873 | 1.54 | (1.46 ; 1.63) | 420 | 1.26 | (1.15 ; 1.37) | 1.23 | (1.11 ; 1.36) | Yes |
| 6A | 874 | 4.01 | (3.82 ; 4.22) | 420 | 3.34 | (3.09 ; 3.62) | 1.20 | (1.09 ; 1.32) | Yes |
| 6B | 874 | 2.47 | (2.29 ; 2.67) | 420 | 1.97 | (1.75 ; 2.21) | 1.26 | (1.09 ; 1.44) | Yes |
| 7F | 874 | 3.48 | (3.32 ; 3.64) | 419 | 3.40 | (3.18 ; 3.63) | 1.02 | (0.946 ; 1.11) | Yes |
| 9V | 873 | 1.88 | (1.78 ; 1.99) | 420 | 1.61 | (1.48 ; 1.74) | 1.17 | (1.06 ; 1.29) | Yes |
| 14 | 872 | 6.95 | (6.53 ; 7.41) | 420 | 7.17 | (6.58 ; 7.81) | 0.970 | (0.870 ; 1.08) | Yes |
| 18C | 874 | 1.95 | (1.86 ; 2.04) | 420 | 1.82 | (1.69 ; 1.96) | 1.07 | (0.983 ; 1.16) | Yes |
| 19A | 874 | 2.21 | (2.10 ; 2.32) | 420 | 2.00 | (1.86 ; 2.14) | 1.10 | (1.01 ; 1.20) | Yes |
| 19F | 874 | 3.36 | (3.21 ; 3.52) | 420 | 2.98 | (2.77 ; 3.21) | 1.13 | (1.03 ; 1.23) | Yes |
| 23F | 872 | 1.59 | (1.49 ; 1.69) | 420 | 1.30 | (1.18 ; 1.44) | 1.22 | (1.09 ; 1.37) | Yes |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 9 | Measles | > -10% | <M-M-R II 백신 반응 비율에 대한 비열등성> |
| 10 | Mumps | > -10% | |
| 11 | Rubella | > -10% | |

| Antigens | Criterion | Group 1a (N=675) n/M | Group 1a (N=675) % | 95% CI | Group 2a (N=308) n/M | Group 2a (N=308) % | 95% CI | Group 1a - Group 2a Difference (%) | 95% CI | Non-inferiority |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Anti-measles | >=255 mIU/mL | 646/662 | 97.6 | (96.1 ; 98.6) | 293/301 | 97.3 | (94.8 ; 98.8) | 0.24 | (-1.73 ; 2.90) | Yes |
| Anti-mumps | >=10 mumps Ab units/mL | 630/660 | 95.5 | (93.6 ; 96.9) | 294/301 | 97.7 | (95.3 ; 99.1) | -2.22 | (-4.44 ; 0.53) | Yes |
| Anti-rubella | >=10 IU/mL | 648/662 | 97.9 | (96.5 ; 98.8) | 295/301 | 98.0 | (95.7 ; 99.3) | -0.12 | (-1.89 ; 2.32) | Yes |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 12 | Pneumococcal | > 1/2 | <anti-pneumococcal Ab GMC에 대한 비열등성> |

| Serotypes | Group 1a (N=675) M | Group 1a (N=675) GMC | 95% CI | Group 2a (N=308) M | Group 2a (N=308) GMC | 95% CI | Group 1a / Group 2a GMC Ratio | 95% CI | Non-inferiority |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 652 | 3.81 | (3.56 ; 4.08) | 299 | 3.44 | (3.12 ; 3.81) | 1.11 | (0.980 ; 1.25) | Yes |
| 3 | 651 | 0.771 | (0.728 ; 0.817) | 299 | 0.751 | (0.690 ; 0.818) | 1.03 | (0.927 ; 1.14) | Yes |
| 4 | 652 | 2.08 | (1.95 ; 2.22) | 299 | 2.00 | (1.83 ; 2.18) | 1.04 | (0.933 ; 1.16) | Yes |
| 5 | 652 | 2.70 | (2.53 ; 2.88) | 300 | 2.46 | (2.25 ; 2.69) | 1.10 | (0.980 ; 1.23) | Yes |
| 6A | 652 | 9.65 | (9.09 ; 10.2) | 300 | 9.51 | (8.72 ; 10.4) | 1.01 | (0.912 ; 1.13) | Yes |
| 6B | 649 | 7.41 | (6.92 ; 7.93) | 300 | 6.37 | (5.77 ; 7.03) | 1.16 | (1.03 ; 1.31) | Yes |
| 7F | 652 | 5.40 | (5.08 ; 5.73) | 298 | 6.04 | (5.56 ; 6.55) | 0.894 | (0.806 ; 0.992) | Yes |
| 9V | 652 | 3.53 | (3.31 ; 3.77) | 299 | 3.62 | (3.30 ; 3.96) | 0.976 | (0.871 ; 1.09) | Yes |
| 14 | 653 | 7.80 | (7.26 ; 8.38) | 300 | 9.20 | (8.37 ; 10.1) | 0.847 | (0.752 ; 0.954) | Yes |
| 18C | 652 | 2.60 | (2.44 ; 2.78) | 300 | 2.92 | (2.68 ; 3.19) | 0.890 | (0.799 ; 0.992) | Yes |
| 19A | 649 | 6.19 | (5.82 ; 6.59) | 300 | 5.86 | (5.32 ; 6.45) | 1.06 | (0.945 ; 1.18) | Yes |
| 19F | 652 | 6.49 | (6.11 ; 6.90) | 300 | 6.01 | (5.45 ; 6.62) | 1.08 | (0.967 ; 1.21) | Yes |
| 23F | 652 | 3.88 | (3.60 ; 4.17) | 300 | 3.41 | (3.09 ; 3.78) | 1.14 | (0.999 ; 1.29) | Yes |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 13 | varicella | > -10% | <VARIVAX 백신 반응 비율에 대한 비열등성> |

| Antigen | Criterion | Group 1a (N=675) n/M | Group 1a (N=675) % | 95% CI | Group 2a (N=308) n/M | Group 2a (N=308) % | 95% CI | Group 1a - Group 2a Difference (%) | 95% CI | Non-inferiority |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Anti-varicella | >=5 gpELISA units/mL | 638/662 | 96.4 | (94.7 ; 97.7) | 285/301 | 94.7 | (91.5 ; 96.9) | 1.69 | (-0.96 ; 5.05) | Yes |

[생후 15개월 후 30일 시점] 그룹 1b vs 그룹 2b(PPAS3)

| | | | |
|---|---|---|---|
| 14 | PRP | > -10% | <anti-PRP Ab 농도 ≥ 1.0㎍/mL인 시험대상자 비율에 대한 비열등성> |

| Criterion | Group 1b (N=308) n/M | Group 1b (N=308) % | 95% CI | Group 2b (N=126) n/M | Group 2b (N=126) % | 95% CI | Group 1b - Group 2b Difference (%) | 95% CI | Non-inferiority |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| >=1.0 ㎍/mL | 292/297 | 98.3 | (96.1 ; 99.5) | 123/125 | 98.4 | (94.3 ; 99.8) | -0.08 | (-2.57 ; 4.08) | Yes |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 14 | Polio | > -5% | <anti-polio Ab 역가 ≥ 1:8인 시험대상자 비율에 대한 비열등성> |

| Serotypes | Group 1b (N=308) n/M | Group 1b (N=308) % | 95% CI | Group 2b (N=126) n/M | Group 2b (N=126) % | 95% CI | Group 1b - Group 2b Difference (%) | 95% CI | Non-inferiority |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Anti-polio 1 | 286/286 | 100 | (98.7 ; 100) | 122/122 | 100 | (97.0 ; 100) | 0 | (-1.33 ; 3.05) | Yes |
| Anti-polio 2 | 291/291 | 100 | (98.7 ; 100) | 122/122 | 100 | (97.0 ; 100) | 0 | (-1.30 ; 3.05) | Yes |
| Anti-polio 3 | 289/289 | 100 | (98.7 ; 100) | 122/122 | 100 | (97.0 ; 100) | 0 | (-1.31 ; 3.05) | Yes |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 16 | Pertussis | > -10% | <백일해 항원 반응률에 대한 비열등성> |

| Antigens | Group 1b (N=308) n/M | Group 1b (N=308) % | 95% CI | Group 2b (N=126) n/M | Group 2b (N=126) % | 95% CI | Group 1b - Group 2b Difference (%) | 95% CI | Non-inferiority |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | 269/273 | 98.5 | (96.3 ; 99.6) | 119/121 | 98.3 | (94.2 ; 99.8) | 0.19 | (-2.35 ; 4.46) | Yes |
| FHA | 264/273 | 96.7 | (93.8 ; 98.5) | 117/121 | 96.7 | (91.8 ; 99.1) | 0.01 | (-3.48 ; 5.14) | Yes |
| PRN | 263/273 | 96.3 | (93.4 ; 98.2) | 118/121 | 97.5 | (92.9 ; 99.5) | -1.18 | (-4.55 ; 3.67) | Yes |
| FIM | 268/273 | 98.2 | (95.8 ; 99.4) | 118/121 | 97.5 | (92.9 ; 99.5) | 0.65 | (-2.24 ; 5.32) | Yes |

- MenACYW 접합백신/멘비오 4회 접종(생후 12개월) 후 항체 반응[(4회 접종 전·후) hSBA GMT, 4배 이상 증가율)] 은 MenACYW 접합백신(그룹 1a)에서 멘비오(그룹 2a)보다 높은 경향을 보였음

<생후 12개월 접종 전(D0)·후(D30) hSBA GMT : 그룹 1a vs 그룹 2a(PPAS3)>

| Serogroup | Time Point | Group 1a (N=675) M | Group 1a (N=675) GMT | 95% CI | Group 2a (N=308) M | Group 2a (N=308) GMT | 95% CI |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| A | D0 before 4th dose | 607 | 10.6 | (9.54 ; 11.8) | 282 | 6.64 | (5.74 ; 7.68) |
| | D30 after 4th dose | 642 | 67.1 | (58.1 ; 77.5) | 296 | 56.9 | (46.7 ; 69.5) |
| C | D0 before 4th dose | 612 | 61.3 | (54.4 ; 69.0) | 284 | 4.45 | (3.91 ; 5.08) |
| | D30 after 4th dose | 655 | 678 | (606 ; 758) | 300 | 90.9 | (75.7 ; 109) |
| Y | D0 before 4th dose | 611 | 43.5 | (39.7 ; 47.6) | 287 | 9.97 | (8.72 ; 11.4) |
| | D30 after 4th dose | 651 | 296 | (268 ; 327) | 295 | 186 | (158 ; 219) |
| W | D0 before 4th dose | 619 | 57.9 | (52.7 ; 63.7) | 288 | 9.02 | (7.88 ; 10.3) |
| | D30 after 4th dose | 651 | 387 | (352 ; 426) | 305 | 175 | (149 ; 206) |

<4차 접종 전·후 hSBA 역가 4배 이상 증가한 시험대상자 비율 : 그룹 1a vs 그룹 2a(PPAS3)>

| Serogroup | Group 1a (N=675) n/M | Group 1a (N=675) % | 95% CI | Group 2a (N=308) n/M | Group 2a (N=308) % | 95% CI | Group 1a - Group 2a Difference (%) | 95% CI |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| A | 389/587 | 66.3 | (62.3 ; 70.1) | 199/272 | 73.2 | (67.5 ; 78.3) | -6.89 | (-13.18 ; -0.21) |
| C | 541/599 | 90.3 | (87.7 ; 92.6) | 243/279 | 87.1 | (82.6 ; 90.8) | 3.22 | (-1.11 ; 8.14) |
| Y | 479/597 | 80.2 | (76.8 ; 83.4) | 258/277 | 93.1 | (89.5 ; 95.8) | -12.91 | (-17.07 ; -8.22) |
| W | 484/602 | 80.4 | (77.0 ; 83.5) | 262/285 | 91.9 | (88.1 ; 94.8) | -11.53 | (-15.80 ; -6.75) |

- MenACYW 접합백신/멘비오 3회 접종(생후 2, 4, 6개월) 후 30일 시점에서 12개월 접종 전 항체 지속성(the persistence of bactericidal antibodies)(그룹 1a vs 그룹 2a : hSBA GMT, ≥ 1:4 및 1:8 비율) : 3회 접종 30일 시점(D30)과 4회 접종 전(D0)에서 hSBA GMT 및 ≥ 1:4 또는 1:8인 시험대상자 비율에서 MenACYW 접합백신(그룹 1a)이 멘비오(그룹 2a)보다 높은 경향을 보였음. hSBA GMT는 아래 표와 같으며, ≥ 1:8인 시험대상자 비율(95% CI)의 경우 그룹 1a와 그룹 2a에서 각각에 대해 3회 접종

후 30일 시점에 혈청형 A 77.3%(73.6, 80.8), 70.2%(64.2, 75.7), 혈청형 C 99.1%(97.9, 99.7), 91.0%(87.0, 94.2), 혈청형 Y 98.6%(97.2, 99.4), 92.2%(88.4, 95.1), 혈청형 W 98.8%(97.5, 99.5), 94.2%(90.8, 96.7)였으며, 4회 접종 전 시점에 혈청형 A 59.0%(55.0, 62.9), 47.0%(41.5, 52.7), 혈청형 C 92.9%(90.7, 94.8), 34.0%(28.8, 39.4), 혈청형 Y 96.8%(95.2, 98.1), 69.1%(63.8, 74.1), 혈청형 W 97.2%(95.6, 98.3), 62.0%(56.5, 67.3)였음

<생후 6개월 접종 후(D30)와 생후 12개월 접종 전(D0) 시점에 hSBA GMT(PPAS2)>

| | | Group 1a (N=647) | | | Group 2a (N=329) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Serogroup | Time Point | M | GMT | 95% CI | M | GMT | 95% CI |
| A | D30 after 3rd dose | 547 | 24.9 | (21.6 ; 28.6) | 258 | 16.3 | (13.5 ; 19.6) |
| | D0 before 4th dose | 627 | 9.33 | (8.45 ; 10.3) | 321 | 6.43 | (5.64 ; 7.33) |
| C | D30 after 3rd dose | 542 | 365 | (325 ; 411) | 268 | 51.4 | (42.9 ; 61.5) |
| | D0 before 4th dose | 637 | 57.8 | (51.5 ; 64.8) | 324 | 4.82 | (4.22 ; 5.50) |
| Y | D30 after 3rd dose | 558 | 83.0 | (75.0 ; 91.8) | 270 | 42.9 | (36.7 ; 50.0) |
| | D0 before 4th dose | 633 | 42.9 | (39.3 ; 46.7) | 327 | 10.4 | (9.15 ; 11.9) |
| W | D30 after 3rd dose | 571 | 92.8 | (84.8 ; 102) | 277 | 51.4 | (43.9 ; 60.0) |
| | D0 before 4th dose | 644 | 57.8 | (52.7 ; 63.3) | 329 | 9.27 | (8.15 ; 10.5) |

- MenACYW 접합백신/멘비오와 병용 투여된 일반소아백신(Pentacel, Prevnar 13, M-M-RII, VARIVAX, RotaTeq, and ENGERIX-B)의 항원에 대한 항체 반응은 전반적으로 유사하였음. 항-디프테리아 또는 항-파상풍 항체 반응의 경우, 6개월 시점(3차)에 접종 후 30일에 그룹 1과 그룹 2에 대해 각각 다음과 같으며 두 군간 유사한 경향을 보임
  - (항 디프테리아 Ab GMC) 그룹 1 : 0.880(0.832, 0.931), 그룹 2 : 0.830(0.763, 0.902)
    * 각 ≥ 0.01IU/mL, ≥0.1IU/mL인 시험대상자 비율은 그룹 1 : 100%, 98.7%, 그룹 2 : 100%, 98.6%
  - (항 파상풍 Ab GMC) 그룹 1 : 1.88(1.79, 1.97), 그룹 2 : 1.84(1.73, 1.97)
    * 각 ≥ 0.01IU/mL, ≥0.1IU/mL인 시험대상자 비율은 그룹 1 : 100%, 99.7%, 그룹 2 : 100%, 100%

  15개월 시점(4차) 접종 후 30일 시점에 그룹 1b과 그룹 2b에 대해 각각 다음과 같음 :
  - (항 디프테리아 Ab GMC) 그룹 1b : 4.24(3.93, 4.58), 그룹 2b : 4.85(4.37, 5.38)
    * 각 ≥ 0.01IU/mL, ≥0.1IU/mL인 시험대상자 비율은 그룹 1b : 100%, 96.7%, 그룹 2b : 100%, 96.8%
  - (항 파상풍 Ab GMC) 그룹 1b : 5.61(5.12, 6.14), 그룹 2b : 7.11(6.25, 8.09)
    * 각 ≥ 0.01IU/mL, ≥0.1IU/mL인 시험대상자 비율은 그룹 1b : 99.7%, 98.7%, 그룹 2b : 100%, 97.6%
- 일반소아백신과 병용 투여된 MenACYW 접합백신/멘비오에 대한 항체 반응( hSBA GMT/RCDC/≥ 1:4 및 1:8 비율, 접종 전(D0) 대비 4배 이상 증가율, 혈청전환율)은 두 군간(그룹 1 vs 그룹 2, 그룹 1a vs 2a)에서 전반적으로 유사하거나 시험백신에서 높은 경향을 보였음
- MenACYW 접합백신을 12~15개월 된 어린이에게 투여했을 때(그룹 1a)와 MenACYW 접합백신을 15~18개월 된 어린이에게 정기 소아 백신(그룹 1b)과 동시에 투여했을 때의 혈청군 A, C, Y 및 W에 대한 항체 반응 기술하며 여기에 항체 지속성(hSBA GMT, ≥ 1:4 및 1:8 비율), 12-15개월 또는 15-18개월 시험백신의 4차 투여 후 항체 반응(hSBA GMT, GMR, ≥ 1:4 및 1:8 비율, 4배 이상 증가율)에서 유사한 항체반응 및 지속성을 보임

<4차 접종 전(D0)과 후(D30) hSBA GMT(PPAS3)>

| | | Group 1a (N=675) | | | Group 1b (N=308) | | | Group 2a (N=308) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Serogroup | Time Point | M | GMT | 95% CI | M | GMT | 95% CI | M | GMT | 95% CI |
| A | D0 before 4th dose | 607 | 10.6 | (9.54 ; 11.8) | 272 | 8.02 | (7.02 ; 9.16) | 282 | 6.64 | (5.74 ; 7.68) |
| | D30 after 4th dose | 642 | 67.1 | (58.1 ; 77.5) | 283 | 78.0 | (64.4 ; 94.5) | 296 | 56.9 | (46.7 ; 69.5) |
| C | D0 before 4th dose | 612 | 61.3 | (54.4 ; 69.0) | 282 | 41.3 | (34.2 ; 49.9) | 284 | 4.45 | (3.91 ; 5.08) |
| | D30 after 4th dose | 655 | 678 | (606 ; 758) | 292 | 654 | (555 ; 770) | 300 | 90.9 | (75.7 ; 109) |
| Y | D0 before 4th dose | 611 | 43.5 | (39.7 ; 47.6) | 283 | 42.4 | (37.1 ; 48.5) | 287 | 9.97 | (8.72 ; 11.4) |
| | D30 after 4th dose | 651 | 296 | (268 ; 327) | 295 | 369 | (321 ; 425) | 295 | 186 | (158 ; 219) |
| W | D0 before 4th dose | 619 | 57.9 | (52.7 ; 63.7) | 282 | 57.7 | (49.7 ; 67.0) | 288 | 9.02 | (7.88 ; 10.3) |
| | D30 after 4th dose | 651 | 387 | (352 ; 426) | 289 | 823 | (693 ; 977) | 305 | 175 | (149 ; 206) |

<3차 접종 후(D30)과 4차 접종 전(D0) hSBA GMT(PPAS2)>

| Serogroup | Time Point | Group 1a (N=647) M | GMT | 95% CI | Group 1b (N=295) M | GMT | 95% CI |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| A | D30 after 3rd dose | 547 | 24.9 | (21.6 ; 28.6) | 257 | 23.3 | (19.1 ; 28.3) |
| | D0 before 4th dose | 627 | 9.33 | (8.45 ; 10.3) | 283 | 7.90 | (6.95 ; 8.99) |
| C | D30 after 3rd dose | 542 | 365 | (325 ; 411) | 253 | 387 | (329 ; 455) |
| | D0 before 4th dose | 637 | 57.8 | (51.5 ; 64.8) | 294 | 36.8 | (30.5 ; 44.4) |
| Y | D30 after 3rd dose | 558 | 83.0 | (75.0 ; 91.8) | 260 | 83.3 | (71.9 ; 96.6) |
| | D0 before 4th dose | 633 | 42.9 | (39.3 ; 46.7) | 295 | 43.6 | (38.1 ; 50.0) |
| W | D30 after 3rd dose | 571 | 92.8 | (84.8 ; 102) | 269 | 96.9 | (83.8 ; 112) |
| | D0 before 4th dose | 644 | 57.8 | (52.7 ; 63.3) | 295 | 55.6 | (48.1 ; 64.3) |

<2년차 동안 4차 접종 후 hSBA GMT(PPAS3)>

| Serogroup | Group 1a (N=675) M | GMT | 95% CI | Group 1b (N=308) M | GMT | 95% CI | Group 1b / Group 1a GMT Ratio | 95% CI |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| A | 642 | 67.1 | (58.1 ; 77.5) | 283 | 78.0 | (64.4 ; 94.5) | 1.16 | (0.915 ; 1.48) |
| C | 655 | 678 | (606 ; 758) | 292 | 654 | (555 ; 770) | 0.965 | (0.790 ; 1.18) |
| Y | 651 | 296 | (268 ; 327) | 295 | 369 | (321 ; 425) | 1.25 | (1.05 ; 1.49) |
| W | 651 | 387 | (352 ; 426) | 289 | 823 | (693 ; 977) | 2.13 | (1.75 ; 2.59) |

<2년차 동안 4차 접종 후 30일 시점에 hSBA 혈청반응률(PPAS3)>

| Serogroup | Group 1a (N=675) n/M | % | 95% CI | Group 1b (N=308) n/M | % | 95% CI | Group 1b - Group 1a Difference (%) | 95% CI |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| A | 398/501 | 79.4 | (75.6 ; 82.9) | 188/223 | 84.3 | (78.9 ; 88.8) | 4.86 | (-1.43 ; 10.49) |
| C | 514/530 | 97.0 | (95.1 ; 98.3) | 235/240 | 97.9 | (95.2 ; 99.3) | 0.94 | (-2.00 ; 3.12) |
| Y | 504/523 | 96.4 | (94.4 ; 97.8) | 233/237 | 98.3 | (95.7 ; 99.5) | 1.95 | (-0.93 ; 4.17) |
| W | 527/540 | 97.6 | (95.9 ; 98.7) | 239/242 | 98.8 | (96.4 ; 99.7) | 1.17 | (-1.38 ; 3.02) |

<2년차 동안 4차 접종 후 hSBA 역가 ≥ 1:8인 시험대상자 비율(95% CI)(PPAS3)>

| 대상 | Group 1a | Group 1b | Group 1b - Group 1a |
|---|---|---|---|
| | 그룹 1a(N=642-655) | 그룹 1b(N=283-295) | Difference(%)(95% CI) |
| 혈청형 A | 87.7(84.9, 90.1) | 92.6(88.9, 95.3) | 4.88(0.55, 8.63) |
| 혈청형 C | 99.4(98.4, 99.8) | 99.3(97.5, 99.9) | -0.07(-1,89, 1.00) |
| 혈청형 Y | 99.1(98.0, 99.7) | 99.3(97.6, 99.9) | 0.24(-1.59, 1.43) |
| 혈청형 W | 99.4(98.4, 99.8) | 100(98.7, 100) | 0.61(-0.75, 1.57) |

[하위분석] 미숙아(<37주) vs 만삭아(≥37주)
일차평가변수(4차 접종 후 30일 시점 hSBA 혈청반응율, 3차 접종 후 hSBA 역가 ≥1:8인 시험대상자 비율)과 관련하여, 다음과 같으며 미숙아와 만삭아 간 유사한 면역원성을 보였음
- 4회 접종 후 30일 시점에 그룹 1a과 그룹 1b에서 hSBA 혈청반응율(95% CI)

| 대상 | 미숙아(<37주) | | 만삭아(≥37주) | |
|---|---|---|---|---|
| | 그룹 1a(N=27-35) | 그룹 1b(N=13-14) | 그룹 1a(N=474-505) | 그룹 1b(N=210-228) |
| 혈청형 A | 77.8%(57.7, 91.4) | 84.6%(54.6, 98.1) | 79.5%(75.6, 83.1) | 84.3%(78.6, 88.9) |
| 혈청형 C | 97.1%(84.7, 99.9) | 100%(76.8, 100) | 97.0%(95.1, 98.3) | 97.8%(94.9, 99.3) |
| 혈청형 Y | 100%(89.4, 100) | 100%(76.8, 100) | 96.1%(94.0, 97.6) | 98.2%(95.5, 99.5) |
| 혈청형 W | 100%(90.0, 100) | 100%(76.8, 100) | 97.4%(95.6, 98.6) | 98.7%(96.2, 99.7) |

- 3회 접종 후 30일 시점에 그룹 1에서 hSBA 역가 ≥1:8인 시험대상자 비율(95% CI)

| 대상 | 미숙아(<37주) | 만삭아(≥37주) |
|---|---|---|
| | N=55-63 | N=777-819 |
| 혈청형 A | 76.4%(63.0, 86.8) | 78.0%(75.0, 80.8) |
| 혈청형 C | 100%(93.7, 100) | 99.0%(98.0, 99.6) |
| 혈청형 Y | 98.3%(91.1, 100) | 98.3%(97.1, 99.0) |
| 혈청형 W | 96.8%(89.0, 99.6) | 98.8%(97.8, 99.4) |

**안전성 결과**

**개요**

- 전반적으로 시험군(1727명)은 대조군(867명)과 유사한 안전성 프로파일을 보였음. 예측된 주사부위 반응의 경우 MenACYW 접합백신 또는 대조백신 및 함께 투여되었던 각 병용백신에 대한 평가도 수행되었으며 두 그룹 간에 유사한 비율로 보고되었음
- 전체 안전성 분석군에서 1회라도 백신 접종이 이루어진 후 그룹 1의 시험대상자 1명(0.1% 미만) 및 그룹 2의 시험대상자 1명(0.1%)이 1회라도 백신 접종이 이루어진 후 30분 내에 최소 1건의 예측되지 않은 즉각적인 AE(그룹 1: 영아 토출, 그룹 2: 발진)를 경험하였으나, 시험용 백신과 관련 있는 것으로 시험자에 의해 평가된 AE는 없었음.

**예측된**

**국소/전신 반응**

- 1회라도 백신 접종이 이루어진 후 최소 1건의 예측된 주사부위반응을 경험한 시험대상자의 비율은 그룹 1: 78.0%, 그룹 2: 79.8%였음. 1회라도 MenACYW 접합백신 또는 멘비오 백신 접종이 이루어진 후 그룹 1의 시험대상자들 중 71.7% 및 그룹 2의 시험대상자들 중 71.0%가 최소 1건의 예측된 주사부위반응을 경험하였음. 최소 1건의 예측된 전신 반응을 경험한 시험대상자의 비율은 그룹 1: 80.0%, 그룹 2: 81.9%였음. 두 그룹 간에 유사한 경향을 보였음.

• 예측된 국소반응(전체)

| | | Group 1 (N=1727) | | | Group 2 (N=867) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Subjects experiencing at least one:** | **Maximum intensity** | **n/M** | **%** | **(95% CI)** | **n/M** | **%** | **(95% CI)** |
| MenACYW or MENVEO | | | | | | | |
| Injection site Tenderness | Any | 1102/1641 | 67.2 | (64.8 ; 69.4) | 561/830 | 67.6 | (64.3 ; 70.8) |
| | Grade 1 | 566/1641 | 34.5 | (32.2 ; 36.8) | 293/830 | 35.3 | (32.0 ; 38.7) |
| | Grade 2 | 387/1641 | 23.6 | (21.5 ; 25.7) | 196/830 | 23.6 | (20.8 ; 26.7) |
| | Grade 3 | 149/1641 | 9.1 | (7.7 ; 10.6) | 72/830 | 8.7 | (6.8 ; 10.8) |
| Injection site Erythema | Any | 545/1641 | 33.2 | (30.9 ; 35.5) | 274/829 | 33.1 | (29.9 ; 36.4) |
| | Grade 1 | 526/1641 | 32.1 | (29.8 ; 34.4) | 256/829 | 30.9 | (27.7 ; 34.1) |
| | Grade 2 | 16/1641 | 1.0 | (0.6 ; 1.6) | 14/829 | 1.7 | (0.9 ; 2.8) |
| | Grade 3 | 3/1641 | 0.2 | (0 ; 0.5) | 4/829 | 0.5 | (0.1 ; 1.2) |
| Injection site Swelling | Any | 402/1640 | 24.5 | (22.4 ; 26.7) | 194/830 | 23.4 | (20.5 ; 26.4) |
| | Grade 1 | 385/1640 | 23.5 | (21.4 ; 25.6) | 181/830 | 21.8 | (19.0 ; 24.8) |
| | Grade 2 | 14/1640 | 0.9 | (0.5 ; 1.4) | 10/830 | 1.2 | (0.6 ; 2.2) |
| | Grade 3 | 3/1640 | 0.2 | (0 ; 0.5) | 3/830 | 0.4 | (0.1 ; 1.1) |

• 예측된 전신반응(전체)

| | | Group 1 (N=1727) | | | Group 2 (N=867) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Subjects experiencing at least one:** | **Maximum intensity** | **n/M** | **%** | **(95% CI)** | **n/M** | **%** | **(95% CI)** |
| Fever | Any | 536/1605 | 33.4 | (31.1 ; 35.8) | 287/815 | 35.2 | (31.9 ; 38.6) |
| | Grade 1 | 315/1605 | 19.6 | (17.7 ; 21.7) | 154/815 | 18.9 | (16.3 ; 21.8) |
| | Grade 2 | 193/1605 | 12.0 | (10.5 ; 13.7) | 116/815 | 14.2 | (11.9 ; 16.8) |
| | Grade 3 | 28/1605 | 1.7 | (1.2 ; 2.5) | 17/815 | 2.1 | (1.2 ; 3.3) |
| Vomiting | Any | 396/1640 | 24.1 | (22.1 ; 26.3) | 185/831 | 22.3 | (19.5 ; 25.2) |
| | Grade 1 | 223/1640 | 13.6 | (12.0 ; 15.4) | 113/831 | 13.6 | (11.3 ; 16.1) |
| | Grade 2 | 155/1640 | 9.5 | (8.1 ; 11.0) | 62/831 | 7.5 | (5.8 ; 9.5) |
| | Grade 3 | 18/1640 | 1.1 | (0.7 ; 1.7) | 10/831 | 1.2 | (0.6 ; 2.2) |
| Crying abnormal | Any | 1023/1639 | 62.4 | (60.0 ; 64.8) | 540/831 | 65.0 | (61.6 ; 68.2) |
| | Grade 1 | 465/1639 | 28.4 | (26.2 ; 30.6) | 248/831 | 29.8 | (26.7 ; 33.1) |
| | Grade 2 | 418/1639 | 25.5 | (23.4 ; 27.7) | 238/831 | 28.6 | (25.6 ; 31.8) |
| | Grade 3 | 140/1639 | 8.5 | (7.2 ; 10.0) | 54/831 | 6.5 | (4.9 ; 8.4) |
| Drowsiness | Any | 974/1639 | 59.4 | (57.0 ; 61.8) | 507/830 | 61.1 | (57.7 ; 64.4) |
| | Grade 1 | 544/1639 | 33.2 | (30.9 ; 35.5) | 288/830 | 34.7 | (31.5 ; 38.0) |
| | Grade 2 | 331/1639 | 20.2 | (18.3 ; 22.2) | 166/830 | 20.0 | (17.3 ; 22.9) |
| | Grade 3 | 99/1639 | 6.0 | (4.9 ; 7.3) | 53/830 | 6.4 | (4.8 ; 8.3) |
| Appetite lost | Any | 703/1639 | 42.9 | (40.5 ; 45.3) | 385/831 | 46.3 | (42.9 ; 49.8) |
| | Grade 1 | 448/1639 | 27.3 | (25.2 ; 29.6) | 250/831 | 30.1 | (27.0 ; 33.3) |
| | Grade 2 | 208/1639 | 12.7 | (11.1 ; 14.4) | 107/831 | 12.9 | (10.7 ; 15.3) |
| | Grade 3 | 47/1639 | 2.9 | (2.1 ; 3.8) | 28/831 | 3.4 | (2.3 ; 4.8) |
| Irritability | Any | 1152/1639 | 70.3 | (68.0 ; 72.5) | 597/831 | 71.8 | (68.6 ; 74.9) |
| | Grade 1 | 395/1639 | 24.1 | (22.0 ; 26.2) | 221/831 | 26.6 | (23.6 ; 29.7) |
| | Grade 2 | 563/1639 | 34.4 | (32.1 ; 36.7) | 281/831 | 33.8 | (30.6 ; 37.1) |
| | Grade 3 | 194/1639 | 11.8 | (10.3 ; 13.5) | 95/831 | 11.4 | (9.3 ; 13.8) |

**예측되지 않은 약물이상 반응**

- 1회라도 백신 접종이 이루어진 후 최소 1건의 예측되지 않은 AE를 경험한 시험대상자의 비율은 그룹 1: 53.9%, 그룹 2: 53.9%였음. 그룹 1의 시험대상자들 중 5.4% 및 그룹 2의 시험대상자들 중 6.3%가 최소 1건의 예측되지 않은 이상반응(AR)을 경험하였음. 1회라도 MenACYW 접합백신 또는 멘비오 백신 접종이 이루어진 후 최소 1건의 예측되지 않았으며 중대하지 않은 주사부위 AR을 경험한 시험대상자의 비율은 그룹 1: 5.0%, 그룹 2: 5.5%였음
- 흔한(1% 이상) 약물이상반응으로 주사부위 멍이었으며(그룹 1: 4.7%, 81/1727명, 그룹 2: 5.0%, 43/867명), 그룹 1에서 열성 경련 1건(<0.1%, 1/1727명) 있었음

**중대한 이상사례**

- 1회라도 백신 접종이 이루어진 후 30일내에 그룹 1의 시험대상자 39명(2.3%) 및 그룹 2의 시험대상자 11명(1.3%)이 최소 1건의 SAE를 경험하였음. 그룹 1의 시험대상자 3명(0.2%)이 최소 1건의 AESI를 경험하였고, 그룹 2에서 그러한 시험대상자는 없었으며, 그룹 1의 시험대상자 689명(39.9%) 및 그룹 2의 시험대상자 368명(42.4%)이 최소 1건의 MAAE를 경험하였음. 6개월 추적관찰 기간을 포함한 시험기간에 그룹 1의 시험대상자 99명(5.7%) 및 그룹 2의 시험대상자 38명(4.4%)이 최소 1건의 SAE를 경험하였음. 그룹 1의 시험대상자 13명(0.8%) 및 그룹 2의 시험대상자 5명(0.6%)이 최소 1건의AESI를 경험하였고, 그룹 1의 시험대상자 1,050명 (60.8%) 및그룹 2의 시험대상자526명(60.7%)이 최소1건의 MAAE를 경

| | |
|---|---|
| | 험하였음.<br>• 중대한 약물이상반응은 그룹 1에서 1명(열성 경련/Febrile convulsion, <0.1%, 1/1727명), 그룹 2에서 1명(백신 접종 후 열/Post vaccination fever, 0.1%, 1/867명) 있었음. 그룹 1에서 발생한 열성 경련은 일반정기백신과 함께 이 백신 2차 접종 13일 후에 보고되었음.<br>• 접종 후 30일 내에 그룹 1의 시험대상자1명(0.1%) 및 그룹 2의 시험대상자 1명(0.1%)이 1건의 AE(그룹 1: 심정지, 그룹 2: 선천성 담도결여)로 인하여 시험을 조기중단하였음 :<br>- (그룹 1) 1차 접종 후 6일 시점에 심정지 발생으로 사망함. 시험백신과 관련 없는 것으로 판단됨<br>- (그룹 2) 2차 접종 후 2일 시점에 선천성 담도결여 진단을 받음. 3차 접종을 받았고 시험대상자의 간이식을 받음으로서 4차 접종은 취소되었음. 시험백신과 관련 없는 것으로 판단되었음 |

**[연구번호] MET61(6~7개월/12-13개월 또는 17-19개월/20-23개월 각 1회, 총 2회 접종일정)**

| | |
|---|---|
| **제목** | 건강한 영아 및 유아를 대상으로 일반소아백신과 병용투여되는 임상시험용 4가 수막구균 접합백신의 면역원성 및 안전성 시험 |
| **연구 설계** | 제3상, 무작위배정, 평행군, 활성대조, 다기관시험<br>생후 6~7개월(168-224일) 건강한 영아(미경험) MenACYW 접합백신:멘비오 = 1:1 비율(750명),<br>생후 17~19개월 건강한 유아(미경험) MenACYW 접합백신:메낙트라 = 1:1 비율(200명)<br>무작위배정, 총 950명 등록<br><br>- (그룹 1) MenACYW 접합백신+ 일반소아백신 : 6~7개월, 12~13개월<br>- (그룹 2) 멘비오+ 일반소아백신 : 6~7개월, 12~13개월<br>- (그룹 3) MenACYW 접합백신 : 17~19개월, 20~23개월<br>- (그룹 4) 메낙트라 : : 17~19개월, 20~23개월<br><br>**[병용백신]**<br>• 6-7개월 : Pentacel 또는 Pediarix(디프테리아-파상풍-백일해[DTaP]-불활화 폴리오바이러스 백신[IPV]), 프리베나13(PCV13), 로타텍(로타바이러스 5가백신[pentavalent rotavirus vaccine, RV5]), ENGERIX-B(HB 백신)(1차 접종은 시험등록 최소 28일 전에 실시됨), PedvaxHIB/Hiberix/Pedvax(Hib)<br>• 12개월 : 엠엠알II(홍역, 볼거리, 풍진[measles, mumps, rubella , MMR] 백신), 바리박스(수두 백신)<br>* 다만 13개월 시점에 프리베나13(PCV13) 및 Hib는 모든 시험 절차(방문 4)가 완료된 후 마지막 방문 동안 연구가 아닌 외부로부터 정기 접종 일정에 따라 접종될 수 있으며 의뢰자에 의해 제공되지 않음<br><br>**[추적관찰]**<br>- 그룹 1, 그룹 2 : 마지막 접종 후 6개월까지<br>- 그룹 3, 그룹 4 : 마지막 백신 접종 후 6개월까지 |
| **주요 선정/제외 기준** | **[선정기준]**<br>• 1차 방문일 기준 생후 6~7개월(168~224일 연령) 또는 17~19개월의 건강한 영아<br>• 생후 6~7개월 시험대상자들(그룹 1 및 그룹 2)의경우, 영아들은 DTaP 백신, Hib 백신, IPV 백신, 폐렴구균백신, B형간염백신(B형간염 3회 접종을 받기 전인 2개월 및 4개월 연령에 Pediarix®를 투여받은 소아에 해당됨) 및 로타바이러스백신(RotaTeq)을 투여받아야 했음<br>• 생후 17~19개월 시험대상자들(그룹 3 및 그룹 4)의 경우, 등록 연령시점까지 ACIP에서 권고하는 모든 일반소아백신을 투여받았다는 이력이 기록되어야 했음<br><br>**[제외기준]**<br>• 최초 시험용 백신 접종 4주 전의 백신 접종(임상시험백신 접종시점으로부터 최소 2주 전 또는 임상시 |

| | |
|---|---|
| | 험백신접종 2주 후에 투여받을 수 있는 1가 대유행인플루엔자백신 및 다가인플루엔자 백신은 제외) 또는 시험용 백신접종 4주 전 및/또는 이후에 백신, 약물, 의료기기 또는 시술을 평가하는 또 다른 임상시험에 대한 참여 계획은 허용되지 않았음<br>• 소아가 이전에 시험용 백신 또는 또 다른 백신(즉, 1가 백신 또는 다가백신, 다당류(PS) 백신 또는 혈청형 A, C, Y 또는 W를 함유하는 수막구균접합백신 또는 수막구균 혈청형B를 함유하는 백신)으로 수막구균 질병에 대한 백신 접종을 받았을 경우에는 해당 소아를 제외하였음<br>• 생후 6~7개월에 등록된 시험대상자들(그룹1 및 그룹2)의 경우, 이전 로타바이러스백신(RotaTeq), DTaP 백신, Hib 백신, IPV 백신, 폐렴구균백신, B형간염백신의 2회 이상 접종 이전 B형간염백신의 3회 이상 접종(2개월 및 4개월 연령에 Pediarix를 투여받은 소아에 해당) 또는 로타바이러스백신(로타릭스®) 2회 접종과 같은 백신 접종도 금지되었음<br>• 접종 백신과 관련된 세균 감염 또는 질환 이력<br>• 길랑바레증후군 이력 |
| **평가변수** | **[일차평가]**<br>• 생후 6-7개월, 12-13개월에 일반소아백신과 멘비오 접종 또는 시험백신 접종 시 12개월(2회 투여 후)에 각 백신 접종 후 30일 시점에 hSBA 백신 혈청반응률(비열등성)<br>- (가설) 두 비율 간 차이의 양측 95% 신뢰구간(CI) 하한 > -10%<br>- (혈청반응률)<br>· 접종 전 역가가 <1:8인 시험대상자의 경우, 접종 후 역가가 ≥ 1:16<br>· 접종 전 역가가 ≥1:8인 시험대상자의 경우, 접종 후 역가가 접종 전 역가보다 4배 이상<br><br>**[이차평가]**<br>• 생후 6-7개월, 12-13개월에 MenACYW 접합백신 또는 멘비오 2회 접종 후 30일 시점에 수막구균혈청형 A, C, Y 및 W에 대한 hSBA 백신 혈청반응률(비열등성)(그룹1, 그룹2)<br>- (가설) 두 비율 간 차이의 양측 95% 신뢰구간(CI) 하한 > -10%<br>- (혈청반응률) 역가가 ≥1:8인 경우로 정의되었음<br>• 생후 12-13개월에서 MenACYW 접합백신 또는 멘비오 2회 접종 후 30일 시점 수막구균혈청형 A, C, Y 및 W에 대한 항체 반응(hSBA 역가, GMT, RCDCs, 4배 이상 증가)(그룹1, 그룹2)<br>• 생후 6-7개월에서 MenACYW 접합백신 또는 멘비오 1회 접종 후 30일 시점 수막구균혈청형 A, C, Y 및 W에 대한 항체 반응(hSBA 역가, GMT, RCDCs, 4배 이상 증가)(그룹1, 그룹2)<br>• 생후 6-7개월 1회 투여 후 6개월 시점 MenACYW 접합백신 또는 멘비오에 대한 수막구균혈청형 A, C, Y 및 W에 대한 항체 반응(hSBA 역가, GMT, RCDCs, 4배 이상 증가)(그룹1, 그룹2)<br>• 생후 20-23개월에서 MenACYW 접합백신 또는 메낙트라 2회 접종 후 30일 시점 수막구균혈청형 A, C, Y 및 W에 대한 항체 반응(hSBA 역가, GMT, RCDCs, 4배 이상 증가)(그룹3, 그룹4)<br><br>**[관찰목적]**<br>**<u>안전성</u>**<br>• 각 접종 후 30분 내에 보고된 예측되지 않은 전신이상사례(AE)의 발생<br>• 각 접종 후 7일(D7)까지 발생한 예측된 주사부위반응(Tenderness, erythema, swelling)<br>• 각 접종 후 7일(D7)까지 발생한 예측된 전신 반응(fever, vomiting, crying abnormal, drowsiness, appetite lost, irritability)<br>• 각 접종 후 30일(D30)까지 예측되지 않은 AE의 발생<br>• 1차 방문부터 마지막 접종 후 6개월 추적관찰 연락까지의 전 시험 기간 중 중대한 이상사례(SAE)(AESI 포함) |

<table>
<tr><td></td><td>• 1차 방문부터 마지막 접종 후 6개월 추적관찰 방문까지의 전 시험 기간 중 의료진이 검진한 이상사례(MAAE)</td></tr>
<tr><td>대상자 특성</td><td>[영아 대상(그룹 1, 2)]<br>무작위배정된 시험대상자 749명 중,<br>• 평균 연령 : 6.01개월(± 0.570)<br>• 성별 : 남아 398명(53.1%), 여아 352명(46.9%)<br>• 주요 인종 : 대부분 백인 541명(72.1%), 흑인 또는 아프리카계 미국인 138명(18.4%) 등<br><br>[2년차 접종 대상(그룹 3, 4)]<br>무작위배정된 시험대상자 200명 중,<br>• 평균 연령 : 17.9개월(±0.652)<br><br>• 성별 : 남아 100명(50.0%), 여아 100명(50.0%)<br>• 주요 인종 : 대부분 백인 166명(83.0%), 흑인 또는 아프리카계 미국인 22명(11.0%) 등</td></tr>
<tr><td colspan="2">유효성 결과</td></tr>
<tr><td>일차</td><td>• 일반소아백신과 MenACYW 접합백신 또는 멘비오 2회 접종 후 30일 시점에 hSBA 백신 혈청반응률을 확인하였으며 두 비율 간 차이의 양측 95% 신뢰구간(CI) 하한이 -10%을 초과함에 따라 비열등성 기준을 만족하였음<br><br><2차 접종 후 30일 시점에 hSBA 혈청반응률에 대한 비열등성(PPAS2)><br><table><tr><th></th><th colspan="3">Group 1 (N=180)</th><th colspan="3">Group 2 (N=163)</th><th colspan="3">Group 1 minus Group 2</th></tr><tr><th>Serogroup</th><th>n/M</th><th>%</th><th>(95% CI)</th><th>n/M</th><th>%</th><th>(95% CI)</th><th>Difference (%)</th><th>(95% CI)</th><th>Non-inferiority</th></tr><tr><td>A</td><td>126/141</td><td>89.4</td><td>(83.1 ; 93.9)</td><td>102/123</td><td>82.9</td><td>(75.1 ; 89.1)</td><td>6.43</td><td>(-1.92 ; 15.08)</td><td>Yes</td></tr><tr><td>C</td><td>133/134</td><td>99.3</td><td>(95.9 ; 100)</td><td>123/126</td><td>97.6</td><td>(93.2 ; 99.5)</td><td>1.63</td><td>(-2.07 ; 6.06)</td><td>Yes</td></tr><tr><td>Y</td><td>138/140</td><td>98.6</td><td>(94.9 ; 99.8)</td><td>125/128</td><td>97.7</td><td>(93.3 ; 99.5)</td><td>0.92</td><td>(-3.03 ; 5.36)</td><td>Yes</td></tr><tr><td>W</td><td>142/143</td><td>99.3</td><td>(96.2 ; 100)</td><td>118/127</td><td>92.9</td><td>(87.0 ; 96.7)</td><td>6.39</td><td>(1.81 ; 12.25)</td><td>Yes</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>이차</td><td>• 일반소아백신과 MenACYW 접합백신 또는 멘비오 2회 접종 후 30일 시점에 hSBA 역가가 1:8 이상인 시험대상자의 비율 차이에 대하여 양측 95% 신뢰구간 하한이 -10%를 초과함에 따라 비열등성 기준을 만족하였음<br><br><2차 접종 후 30일 시점에 hSBA 역가 ≥ 1:8인 시험대상자 비율에 대한 비열등성(PPAS2)><br><table><tr><th></th><th colspan="3">Group 1 (N=180)</th><th colspan="3">Group 2 (N=163)</th><th colspan="3">Group 1 minus Group 2</th></tr><tr><th>Serogroup</th><th>n/M</th><th>%</th><th>(95% CI)</th><th>n/M</th><th>%</th><th>(95% CI)</th><th>Difference (%)</th><th>(95% CI)</th><th>Non-inferiority</th></tr><tr><td>A</td><td>162/170</td><td>95.3</td><td>(90.9 ; 97.9)</td><td>147/158</td><td>93.0</td><td>(87.9 ; 96.5)</td><td>2.26</td><td>(-3.01 ; 7.83)</td><td>Yes</td></tr><tr><td>C</td><td>162/162</td><td>100</td><td>(97.7 ; 100)</td><td>157/160</td><td>98.1</td><td>(94.6 ; 99.6)</td><td>1.88</td><td>(-0.75 ; 5.37)</td><td>Yes</td></tr><tr><td>Y</td><td>170/170</td><td>100</td><td>(97.9 ; 100)</td><td>156/160</td><td>97.5</td><td>(93.7 ; 99.3)</td><td>2.50</td><td>(-0.18 ; 6.25)</td><td>Yes</td></tr><tr><td>W</td><td>171/171</td><td>100</td><td>(97.9 ; 100)</td><td>152/159</td><td>95.6</td><td>(91.1 ; 98.2)</td><td>4.40</td><td>(1.25 ; 8.81)</td><td>Yes</td></tr></table>• 생후 12-13개월에서 MenACYW 접합백신 또는 멘비오 2회 접종 후 30일 시점 수막구균혈청형 A, C, Y 및 W에 대한 항체 반응(hSBA GMT, RCDCs, 4배 이상 증가)(그룹1, 그룹2) : 그룹1에서 그룹2와 비교 시 전반적으로 유사하거나 높은 경향을 보였음 :<br>> hSBA GMT(95% CI)의 경우, 그룹1에서 그룹2보다 높았으며 다음과 같음(그룹 1: N=162-171, 그룹 2: N=158-160) :<br>- (혈청형 A) 그룹 1: 184(143, 237), 그룹 2: 119(90.6, 157)<br>- (혈청형 C) 그룹 1: 1473(1236, 1756), 그룹 2: 319(263, 388)<br>- (혈청형 Y) 그룹 1: 423(358, 499), 그룹 2: 133(107, 166)<br>- (혈청형 W) 그룹 1: 442(367, 533), 그룹 2: 106(83.4, 135)</td></tr>
</table>

| | |
|---|---|
| | > 1차 접종 전부터 12~13개월 연령에서의 2차 접종 후 30일 시점까지 hSBA 역가가 4배 이상 증가한 시험대상자의 비율은 두 군간에 유사하였음.<br><br>• 생후 6-7개월에서 MenACYW 접합백신 또는 멘비오 1회 접종 후 30일 시점 수막구균혈청형 A, C, Y 및 W에 대한 항체 반응(hSBA 역가, GMT, RCDCs, 4배 이상 증가)(그룹 1, 그룹2) : 그룹 1에서 그룹 2와 비교 시 전반적으로 유사하거나 높은 경향을 보였음 :<br>> 6~7개월 연령에서의 1차 접종 이후 D30에 hSBA 백신 혈청반응률을 보인 시험대상자의 비율(95% CI)은 다음과 같음(그룹 1: N=102-108, 그룹 2: N=106-112)<br>- ((혈청형 A)) 그룹 1: 30.6%(22.1, 40.2), 그룹 2: 15.3%(9.2, 23.4)<br>- (혈청형 C) 그룹 1: 92.3%(85.4, 96.6), 그룹 2: 81.3%(72.6, 88.2)<br>- (혈청형 Y) 그룹 1: 30.4%(21.7, 40.3), 그룹2: 7.5%(3.3, 14.7)<br>- (혈청형 W) 그룹 1: 18.5%(11.7, 27.1), 그룹 2: 8.0%(3.7, 14.7)<br>> 막구균 > hSBA 역가가 1≥4 또는 ≥1:8인 시험대상자의 비율은 그룹 1에서 그룹 2와 유사하거나 높은 경향을 보였으며, ≥1:8인 시험대상자의 비율(95% CI)은 다음과 같음(그룹 1: N=125-134, 그룹 2: N=128-134) :<br>- (혈청형 A) 그룹 1: 54.6%(45.7, 63.4), 그룹 2: 37.9%(29.6, 46.7)<br>- (혈청형 C) 그룹 1: 96.9%(92.1, 99.1), 그룹 2: 90.2%(83.9, 94.7)<br>- (혈청형 Y) 그룹 1: 60.8%(51.7, 69.4), 그룹 2: 26.6%(19.1, 35.1)<br>- (혈청형 W) 그룹 1: 38.1%(29.8, 46.8), 그룹 2: 28.4%(20.9, 36.8)<br>> hSBA GMT(95% CI)는 다음과 같음(그룹 1: N=125-134, 그룹 2: N=128-134) :<br>- (혈청형 A) 그룹 1: 8.26(6.55, 10.4), 그룹 2: 5.45(4.42, 6.72)<br>- (혈청형 C) 그룹 1: 167(129, 217), 그룹 2: 41.3(32.8, 52.1)<br>- (혈청형 Y) 그룹 1: 8.36(6.61, 10.6), 그룹 2: 3.79(3.20, 4.49)<br>- (혈청형 W) 그룹 1: 5.51(4.39, 6.92), 그룹 2: 3.82(3.22, 4.52)<br>> 혈청형 C 및 Y의 경우에는 그룹1에서 그룹2보다 더 높았음. 1차 접종 전부터 6~7개월 연령에서의 1차 접종 후 30일 시점까지 hSBA 역가가 4배 이상 증가한 시험대상자의 비율은 혈청형별 그룹 1과 그룹 2에 대해 각각 (혈청형 A) 30.6%, 15.3%, (혈청형 C) 92.3%, 81.3%, (혈청형 Y) 30.4%, 7.5%, (혈청형 W) 18.5%, 8.0%. 였음.<br><br>• 생후 6-7개월 1회 투여 후 6개월 시점 MenACYW 접합백신 또는 멘비오에 대한 수막구균혈청형 A, C, Y 및 W에 대한 항체 반응을 포함하여 2차 접종 전부터 12~13개월 연령에서의 2차 접종 후 30일 시점까지 항체 반응(hSBA 역가, GMT, RCDCs, 4배 이상 증가)(그룹1, 그룹2)은 그룹1에서 그룹2와 비교 시 전반적으로 유사하거나 높은 경향을 보였음<br>> 2차 접종 전부터 12~13개월 연령에서의 2차 접종 후 30일 시점까지 hSBA 백신 혈청반응률을 보인 시험대상자의 비율(95% CI)은 다음과 같으며(그룹 1: N=74-77, 그룹 2: N=70-74) 두 군간에 유사하였음 :<br>- (혈청형 A) 그룹 1: 79.7%(68.8, 88.2), 그룹 2: 82.9%(72.0, 90.8)<br>- (혈청형 C) 그룹 1: 93.2%(84.9, 97.8), 그룹 2: 93.2%(84.9, 97.8)<br>- (혈청형 Y) 그룹 1: 86.5%(76.5, 93.3), 그룹 2: 91.8%(83.0, 96.9)<br>- (혈청형 W) 그룹 1: 85.7%(75.9, 92.6), 그룹 2: 93.2%(84.7, 97.7)<br>> 2차 접종 전(6~7개월 연령에서의 1차 접종 후 6개월 시점)에 수막구균 hSBA 역가가 ≥1:4 또는 ≥1:8인 시험대상자의 비율은 혈청형 A의 경우에는 두 군간에 유사하였고, 혈청형C, Y 및 W의 경우에는 그룹 1에서 그룹2보다 높았음. 수막구균 hSBA 역가가 ≥1:8인 시험대상자의 비율(95% CI)은 다음과 같았음(그룹 1: N=103-106, 그룹 2: N=91-94) :<br>- (혈청형 A) 그룹 1: 77.7%(68.4, 85.3), 그룹 2: 73.6%(63.3, 82.3) |

| | |
|---|---|
| | - (혈청형 C) 그룹 1: 98.1%(93.2, 99.8), 그룹 2: 69.1%(58.8, 78.3)<br>- (혈청형 Y) 그룹 1: 96.2%(90.6, 99.0), 그룹 2: 54.8%(44.2, 65.2)<br>- (혈청형 W) 그룹 1: 96.2%(90.6, 99.0), 그룹 2: 50.5%(40.0, 61.1)<br>> 2차 접종 전(6~7개월 연령에서의 1차 접종 후 6개월 시점)에 hSBA GMT(95% CI)는 혈청형 A의 경우에는 그룹1과 그룹2 간에 유사하였고, 혈청형 C, Y 및 W의 경우에는 그룹 1에서 그룹 2보다 높았으며 다음과 같음(그룹 1: N=103-106, 그룹 2: N=91-94) :<br>- (혈청형 A) 그룹 1: 20.1(14.7, 27.4), 그룹 2: 14.9(11.0, 20.3)<br>- (혈청형 C) 그룹 1: 150(117, 193), 그룹 2: 12.7(9.63, 16.8)<br>- (혈청형 Y) 그룹 1: 46.2(36.3, 58.6), 그룹 2: 6.74(5.43, 8.36)<br>- (혈청형 W) 그룹 1: 46.8(36.1, 60.5), 그룹 2: 6.16(4.87, 7.80)<br>> 2차 접종 전부터 12~13개월 연령에서의 2차 접종 후 30일 시점까지 hSBA 역가가 4배 이상 증가한 시험대상자의 비율은 그룹 1과 그룹 2에 대해 각각 (혈청형 A) 79.9%, 82.9%, (혈청형 C) 93.2%, 93.2%, (혈청형 Y) 86.5%, 91.8%, (혈청형 W) 85.7%, 93.2%였음<br><br>• 생후 20-23개월에서 MenACYW 접합백신 또는 메낙트라 2회 접종 후 30일 시점 혈청형 A, C, Y 및 W에 대한 항체 반응(hSBA 역가, GMT, RCDCs, 4배 이상 증가)(그룹3, 그룹4) : 그룹 3에서 그룹 4와 비교 시 유사하거나 높은 경향을 보였음<br>> hSBA 백신 혈청반응률을 보인 시험대상자의 비율(95% CI)은 다음과 같음(그룹 3: N=59, 그룹 4: N=58-59) :<br>- (혈청형 A) 그룹 3: 72.9%(59.7, 83.6), 그룹 4: 46.6%(33.3, 60.1)<br>- (혈청형 C) 그룹 3: 100%(93.9, 100), 그룹 4: 93.2%(83.5, 98.1)<br>- (혈청형 Y) 그룹 3: 100%(93.9, 100), 그룹 4: 88.1%(77.1, 95.1)<br>- (혈청형 W) 그룹 3: 100%(93.9, 100), 그룹 4: 76.3%(63.4, 86.4)<br>> 수막구균 hSBA 역가가 ≥1:4 또는 ≥1:8인 시험대상자의 비율은 두 군간의 유사한 경향을 보였으며 ≥1:8인 시험대상자의 비율(95% CI)은 다음과 같음(그룹 3: N=61, 그룹 4: N=64-65) :<br>- (혈청형 A) 그룹 3: 88.5%(77.8, 95.3), 그룹 4: 62.5%(49.5, 74.3)<br>- (혈청형 C) 그룹 3: 100%(94.1, 100), 그룹 4: 98.5%(91.7, 100)<br>- (혈청형 Y) 그룹 3: 100%(94.1, 100), 그룹 4: 92.3%(83.0, 97.5)<br>- (혈청형 W) 그룹 3: 100%(94.1, 100), 그룹 4: 84.6%(73.5, 92.4)<br>> hSBA GMT(95% CI)는 모든 혈청형의 경우에 그룹 3에서 그룹 4보다 높았으며 다음과 같음(그룹 3: N=61, 그룹 4: N=64-65) :<br>- (혈청형 A) 그룹 3: 45.0(29.8, 68.0), 그룹 4: 13.2(8.72, 19.9)<br>- (혈청형 C) 그룹 3: 1727(1300, 2294), 그룹 4: 59.4(44.3, 79.6)<br>- (혈청형 Y) 그룹 3: 284(218, 369), 그룹 4: 45.5(32.9, 62.8)<br>- (혈청형 W) 그룹 1: 202(152, 267), 그룹 2: 25.0(17.6, 35.7)<br>> 1차 접종 전부터 20~23개월 연령에서의 2차 접종 후 30일 시점까지 hSBA 역가가 4배 이상 증가한 시험대상자의 비율은 혈청형별 그룹 3과 그룹 4에 대해 각각 (혈청형 A) 72.9%, 46.6%, (혈청형 C) 100%, 93.2%, (혈청형 Y) 100%, 88.1%, (혈청형 W) 100%, 76.3% 였음 |
| **안전성 결과** | |
| **개요** | • 전반적으로 그룹 간(그룹 1: 370명, 그룹 2: 361명, 그룹 3: 96명, 그룹 4: 103명)에 유사한 안전성 프로파일을 보였음. MenACYW 접합백신 또는 대조백신 및 함께 투여되었던 각 병용백신에 대한 평가도 수행되었으며 두 그룹 간에 유사한 비율로 보고되었음.<br>• 시험 기간에 예측되지 않은 즉각적인 AE 1건이 보고되었음. 이 AE는 그룹 2의 시험대상자 1명 (0.3%)에서 1차 방문 시점(1차 접종 이후) 발생한 머리 손상이었고, 시험용 백신과 관련 없는 것으로 시험자 |

<table>
<tr><td></td><td>에 의해 평가되었음. 그룹 1, 그룹 3 및 그룹 4에서 예측되지 않은 즉각적인 AE는 보고되지 않았음.</td></tr>
<tr><td>예측된 국소/전신 반응</td><td>
<ul>
<li>그룹 1의 시험대상자 총 266명(74.7%), 그룹 2의 시험대상자 총 243명(71.1%), 그룹 3의 시험대상자 총 65명(71.4%) 및 그룹 4의 시험대상자 총 71명(71.0%)이 1회라도 백신 접종이 이루어진 후 최소 1건의 예측된 반응을 경험하였음</li>
<li>그룹 1의 시험대상자들 중 63.5%, 그룹 2의 시험대상자들 중 61.7%, 그룹 3의 시험대상자들 중 57.1% 및 그룹 4의 시험대상자들 중 48.0%가 1회라도 백신(수막구균 접합백신 및 일반 소아 백신) 접종이 이루어진 후 최소 1건의 예측된 주사부위반응을 경험하였다. 이 시험대상자들의 경우, 그룹 1의 시험대상자들 중 5.9%, 그룹 2의 시험대상자들 중 5.3% 및 그룹 4의 시험대상자들 중 1.0%가 최소 1건의 3등급의 예측된 주사부위반응을 경험하였음</li>
<li>1회라도 백신 접종이 이루어진 후 최소 1건의 예측된 주사부위반응을 경험한 시험대상자의 비율은 그룹 1: MenACYW 접합백신 55.9%, 그룹 2: 멘비오 52.6%, 그룹 3: MenACYW 접합백신 57.1% 및 그룹 4: 메낙트라 48.0%였다. 1회라도 백신 접종이 이루어진 후 최소 1건의 3등급 주사부위반응을 경험한 시험대상자의 비율은 그룹 1: MenACYW 접합백신 2.8%, 그룹 2: 멘비오 2.9% 및 그룹 4: 메낙트라 1.0%였다. 그룹 3에서 3등급의 예측된 주사부위반응은 보고되지 않았음</li>
<li>1회라도 백신 접종이 이루어진 후 최소 1건의 예측된 전신 반응을 경험한 시험대상자의 비율은 그룹 1: 66.0%, 그룹 2: 62.9%, 그룹 3: 60.4% 및 그룹 4: 62.0%였다. 이 시험대상자들의 경우, 그룹 1의 시험대상자들 중 9.6%, 그룹 2의 시험대상자들 중 7.9%, 그룹 3의 시험대상자들 중 4.4% 및 그룹 4의 시험대상자들 중 7.0%가 최소 1건의 3등급의 예측된 전신 반응을 경험하였음</li>
</ul>
・ 예측된 국소반응(전체)
<table>
<tr><th rowspan="2">Subjects experiencing at least one:</th><th rowspan="2">Maximum intensity</th><th colspan="3">Group 1 (N=370)</th><th colspan="3">Group 2 (N=361)</th><th colspan="3">Group 3 (N=96)</th><th colspan="3">Group 4 (N=103)</th></tr>
<tr><th>n/M</th><th>%</th><th>(95% CI)</th><th>n/M</th><th>%</th><th>(95% CI)</th><th>n/M</th><th>%</th><th>(95% CI)</th><th>n/M</th><th>%</th><th>(95% CI)</th></tr>
<tr><td>MenACYW or MENVEO or Menactra</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Injection site Tenderness</td><td>Any</td><td>177/356</td><td>49.7</td><td>(44.4 ; 55.0)</td><td>151/341</td><td>44.3</td><td>(38.9 ; 49.7)</td><td>43/91</td><td>47.3</td><td>(36.7 ; 58.0)</td><td>41/100</td><td>41.0</td><td>(31.3 ; 51.3)</td></tr>
<tr><td></td><td>Grade 1</td><td>118/356</td><td>33.1</td><td>(28.3 ; 38.3)</td><td>103/341</td><td>30.2</td><td>(25.4 ; 35.4)</td><td>33/91</td><td>36.3</td><td>(26.4 ; 47.0)</td><td>33/100</td><td>33.0</td><td>(23.9 ; 43.1)</td></tr>
<tr><td></td><td>Grade 2</td><td>50/356</td><td>14.0</td><td>(10.6 ; 18.1)</td><td>40/341</td><td>11.7</td><td>(8.5 ; 15.6)</td><td>10/91</td><td>11.0</td><td>(5.4 ; 19.3)</td><td>7/100</td><td>7.0</td><td>(2.9 ; 13.9)</td></tr>
<tr><td></td><td>Grade 3</td><td>9/356</td><td>2.5</td><td>(1.2 ; 4.7)</td><td>8/341</td><td>2.3</td><td>(1.0 ; 4.6)</td><td>0/91</td><td>0</td><td>(0 ; 4.0)</td><td>1/100</td><td>1.0</td><td>(0 ; 5.4)</td></tr>
<tr><td>Injection site Erythema</td><td>Any</td><td>109/355</td><td>30.7</td><td>(25.9 ; 35.8)</td><td>101/342</td><td>29.5</td><td>(24.7 ; 34.7)</td><td>29/91</td><td>31.9</td><td>(22.5 ; 42.5)</td><td>26/100</td><td>26.0</td><td>(17.7 ; 35.7)</td></tr>
<tr><td></td><td>Grade 1</td><td>106/355</td><td>29.9</td><td>(25.1 ; 34.9)</td><td>95/342</td><td>27.8</td><td>(23.1 ; 32.8)</td><td>29/91</td><td>31.9</td><td>(22.5 ; 42.5)</td><td>24/100</td><td>24.0</td><td>(16.0 ; 33.6)</td></tr>
<tr><td></td><td>Grade 2</td><td>3/355</td><td>0.8</td><td>(0.2 ; 2.4)</td><td>4/342</td><td>1.2</td><td>(0.3 ; 3.0)</td><td>0/91</td><td>0</td><td>(0 ; 4.0)</td><td>2/100</td><td>2.0</td><td>(0.2 ; 7.0)</td></tr>
<tr><td></td><td>Grade 3</td><td>0/355</td><td>0</td><td>(0 ; 1.0)</td><td>2/342</td><td>0.6</td><td>(0.1 ; 2.1)</td><td>0/91</td><td>0</td><td>(0 ; 4.0)</td><td>0/100</td><td>0</td><td>(0 ; 3.6)</td></tr>
<tr><td>Injection site Swelling</td><td>Any</td><td>80/355</td><td>22.5</td><td>(18.3 ; 27.2)</td><td>71/342</td><td>20.8</td><td>(16.6 ; 25.5)</td><td>23/91</td><td>25.3</td><td>(16.7 ; 35.5)</td><td>14/100</td><td>14.0</td><td>(7.9 ; 22.4)</td></tr>
<tr><td></td><td>Grade 1</td><td>78/355</td><td>22.0</td><td>(17.8 ; 26.6)</td><td>67/342</td><td>19.6</td><td>(15.5 ; 24.2)</td><td>22/91</td><td>24.2</td><td>(15.8 ; 34.3)</td><td>13/100</td><td>13.0</td><td>(7.1 ; 21.2)</td></tr>
<tr><td></td><td>Grade 2</td><td>1/355</td><td>0.3</td><td>(0 ; 1.6)</td><td>3/342</td><td>0.9</td><td>(0.2 ; 2.5)</td><td>1/91</td><td>1.1</td><td>(0 ; 6.0)</td><td>1/100</td><td>1.0</td><td>(0 ; 5.4)</td></tr>
<tr><td></td><td>Grade 3</td><td>1/355</td><td>0.3</td><td>(0 ; 1.6)</td><td>1/342</td><td>0.3</td><td>(0 ; 1.6)</td><td>0/91</td><td>0</td><td>(0 ; 4.0)</td><td>0/100</td><td>0</td><td>(0 ; 3.6)</td></tr>
</table>
・ 예측된 전신반응(전체)
<table>
<tr><th rowspan="2">구분</th><th colspan="2">Group 1(N=370)</th><th colspan="2">Group 2(N=361)</th><th colspan="2">Group 3(N=96)</th><th colspan="2">Group 4(N=103)</th></tr>
<tr><th>n/M</th><th>%</th><th>n/M</th><th>%</th><th>n/M</th><th>%</th><th>n/M</th><th>%</th></tr>
<tr><td>Fever</td><td>58/347</td><td>16.7</td><td>56/330</td><td>17.0</td><td>13/90</td><td>14.4</td><td>18/100</td><td>18.0</td></tr>
<tr><td>Vomiting</td><td>42/356</td><td>11.8</td><td>37/342</td><td>10.8</td><td>7/91</td><td>7.7</td><td>9/100</td><td>9.0</td></tr>
<tr><td>Crying abnormal</td><td>160/356</td><td>44.9</td><td>138/342</td><td>40.4</td><td>35/91</td><td>38.5</td><td>34/100</td><td>34.0</td></tr>
<tr><td>Drowsiness</td><td>160/356</td><td>44.9</td><td>157/342</td><td>45.9</td><td>28/91</td><td>30.8</td><td>30/100</td><td>30.0</td></tr>
<tr><td>Appetite lost</td><td>83/356</td><td>23.3</td><td>83/342</td><td>24.3</td><td>28/91</td><td>30.8</td><td>34/100</td><td>34.0</td></tr>
<tr><td>Irritability</td><td>202/356</td><td>56.7</td><td>186/342</td><td>54.4</td><td>44/91</td><td>48.4</td><td>52/100</td><td>52.0</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>예측되지 않은 약물이상 반응</td><td>
<ul>
<li>그룹 1의 시험대상자들 중 49.2%, 그룹 2의 시험대상자들 중 42.7%, 그룹 3의 시험대상자들 중 37.5% 및 그룹 4의 시험대상자들 중 35.9%에서 1회라도 백신 접종이 이루어진 후 최소 1건의 예측되지 않은 AE가 보고되었음</li>
<li>최소 1건의 예측되지 않은 AR을 경험한 시험대상자의 비율은 그룹 1: 3.0%, 그룹 2: 2.5%, 그룹 3: 3.1% 및 그룹 4: 3.9%였음. 시험대상자 1명이 3등급의 예측되지 않은 AR 1건을 경험하였음(그룹 4에서 1차 방문 시점에 AESI로 보고된 열성 경련 증례 1건).</li>
<li>1회라도 백신 접종이 이루어진 후 최소 1건의 예측되지 않은 주사부위 AR을 경험한 시험대상자의 비율은 그룹 1: MenACYW 접합백신 3.0%, 그룹 2: 멘비오 2.5%, 그룹 3: MenACYW 접합백신 3.1% 및 그룹 4: 메낙트라 2.9%였음</li>
</ul>
</td></tr>
</table>

| | |
|---|---|
| | • 흔하게(1% 이상) 보고된 약물이상반응은 주사부위 멍이었으며 그룹1 1.6%(6/370명), 그룹2 1.4%(5/361명), 그룹3 3.1%(3/96명), 그룹4 2.9%(3/103명)이었음 |
| **중대한 이상사례** | • 생후 6-7개월에 MenACYW 접합백신 또는 멘비오를 각각 투여 받은 시험대상자 총 6명(1.6%)과 총 12명(3.3%) 및 생후 12-13개월에 MenACYW 접합백신 또는 멘비오를 각각 투여 받은 시험대상자 1명(1.0%)과 시험대상자 4명(3.9%)에서 SAE가 보고되었음. 이러한 SAE 중 생후 6~7개월에서 멘비오 1차 접종 이후 시험대상자 1명에서 보고된 SAE 1건(시험용 백신과 관련 없는 급성 골수 백혈병)은 시험 조기 중단을 야기하였음.<br>• 그룹4에 메낙트라를 투여 받은 시험대상자 1명(1.0%)이 시험 기간에 관련 있는 SAE(열성 경련)를 경험하였음. 이 SAE는 AESI로도 보고되었음.<br>• 앞에서 언급한 시험용 백신과 관련 있는 열성 경련 SAE를 경험한 시험대상자를 포함하여, 영아기에 MenACYW 접합백신을 투여 받은 시험대상자 1명(0.3%), 영아기에 멘비오를 투여 받은 시험대상자 2명(0.6%) 및 출생 두 번째 연도에 메낙트라를 투여 받은 시험대상자 2명(1.9%)에서 AESI가 보고되었음. 나머지 AESI는 시험용 백신과 관련이 없었음.<br>• 시험 기간에 사망은 보고되지 않았음 |

**[연구번호] MET41(생후 6주를 포함한 생후 2개월 영아 대상 4회 접종, 안전성 평가)**

| | |
|---|---|
| **제목** | 건강한 영아 및 유아를 대상으로 일반 소아백신과 병용투여되는 임상시험용 4가 수막구균 접합백신의 안전성을 기술하기 위한 무작위배정 시험(3상) |
| **설계** | 3상, 변형된 이중 눈가림, 무작위배정, 평행군, 활성 대조, 다기관 시험<br>영아(생후 42일 이상 89일 이하) 대상 그룹 1:그룹2 = 3:1, 무작위배정(그룹 1 2082, 그룹2 698, 2797명)<br>- 그룹 1: MenACYW 접합백신 + 일반소아백신(6)(접종 2080명)<br>- 그룹 2: 멘비오 + 일반 소아백신(6)(접종 697명)<br><br>**[병용백신]**<br>- 2, 4, 6개월(2) : Pentacel®(디프테리아, 파상풍, 백일해, 폴리오바이러스, 헤모플루스 인플루엔자B형 [DTaPIPV/Hib]), RotaTeq®(로타바이러스 백신)<br>- 2, 4, 6, 12개월 : Prevnar 13(pneumoccal 13-valent conjugate vaccine)<br>- 2, 6개월 : ENGERIX-B®(B형간염 백신)<br>- 12개월(2) : M-M-R®II(홍역, 볼거리, 풍진백신), VARIVAX®(수두 백신)<br><br>* 모든 시험대상자를 대상으로 표준지침에 따라 15~18개월 연령에 Pentacel®의 4차 접종을 실시하였음. 의뢰자는 미국 예방접종 자문위원회(Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP)의 권고를 준수하여 동일한 제조업체의 백신을 이용한 DTaP 접종을 완료하기 위하여 Pentacel®의 4차 접종을 제공하였음.<br>* B형간염백신 1차 접종은 시험등록 최소 28일 전에 이루어졌음.<br><br>**[추적관찰]** 시험대상자당 13~14개월(마지막 접종/방문4 후 6개월까지) |
| **주요 선정/제외 기준** | **[선정기준]**<br>• 최초 시험방문일 기준 42~89일 연령의 건강한 영아<br>• 최초 시험방문 최소 28일 전에 B형 간염백신 1차 접종<br>• 시험대상자의 부모/보호자로부터서면 동의<br><br>**[제외기준]** |

| | |
|---|---|
| | • 최초 시험용 백신접종 4주 전의 백신접종(임상시험 백신접종 시점으로부터 최소 2주전 또는 임상시험 백신접종 2주 후에 투여받을 수 있는 1가 대유행 인플루엔자 백신 및 다가 인플루엔자백신은 제외) 또는 시험용 백신 접종 4주 전 및/또는 이후에 백신, 약물, 의료기기 또는 시술을 평가하는 또 다른 임상시험에 대한 참여 계획은 허용되지 않음.<br>• 시험대상자들은 등록 시점에 B형 간염 백신을 1회 초과 투여<br>• 수막구균, 병용백신과 관련된 질환 경험 |
| **평가변수** | **[일차평가변수]**<br>**<u>안전성</u>**<br>• 각 접종 후 30분 내에 보고된 예측되지 않은 전신이상사례(AE)의 발생<br>• 각 접종 후 7일(D7)까지 발생한 예측된 주사부위반응(Tenderness, erythema, swelling)<br>• 각 접종 후 7일(D7)까지 발생한 예측된 전신 반응(fever, vomiting, crying abnormal, drowsiness, appetite lost, irritability)<br>• 각 접종 후 30일(D30)까지 예측되지 않은 AE의 발생<br>• 1차 방문부터 마지막 접종 후 6개월 추적관찰 연락까지의 전 시험 기간 중 중대한 이상사례(SAE)(AESI 포함)<br>• 1차 방문부터 마지막 접종 후 6개월 추적관찰 방문까지의 전 시험 기간 중 의료진이 검진한 이상사례(MAAE) |
| **대상자 특성** | 등록되고 무작위배정된 시험대상자 2,797명 중 그룹 1의 시험대상자 총 1,799명(85.7%) 및 그룹 2의 시험대상자 총 611명(87.5%)이 시험을 완료하였음. 전반적으로 볼 때, 남아 1,463명(52.3%) 및 여아 1,334명(47.7%)이 등록되었으며 두 백신 접종 그룹 모두 남아가 여아보다 많았음. 시험대상자들의 전체 평균 연령은 64.7일(±6.67) 연령이었으며, 그룹2와 그룹 1간에 유사하였음. 대부분의 시험대상자들은 백인(82.2%)이었고, 흑인 또는 아프리카계 미국인 시험대상자 (9.9%)가 다음이었음. 대부분의 시험대상자들은 비 히스패닉계 또는 비 라틴계였음(시험대상자들 중 72.4%). |
| **유효성 결과** | |
| **일차**<br>**이차** | 면역원성 평가 없음. 안전성 프로파일 확인을 위해 수행됨. |
| **안전성 결과** | |
| **개요** | • 전반적으로 그룹 간(그룹1 2080명, 그룹2 697명)에 유사한 안전성 프로파일을 보였으며, 예측된 주사부위 반응의 경우 MenACYW 접합백신 또는 대조백신 및 함께 투여되었던 각 병용백신에 대한 평가도 수행되었으며 두 그룹 간에 유사한 비율로 보고되었음.<br>• 그룹 1의 시험대상자 7명(0.3%) 및 그룹 2의 시험대상자 2명(0.3%)이 1회라도 백신 접종이 이루어진 후 30분 내에 최소 1건의 예측되지 않은 즉각적인 AE를 보고하였음. 그룹 1의 시험대상자 3명(0.1%) 및 그룹 2의 시험대상자 1명(0.1%)이 1회라도 백신 접종이 이루어진 후 30분 내에 최소 1건의 예측되지 않은 즉각적인 이상반응 (AR)을 보고하였음 |
| **예측된 국소/전신 반응** | • 최소 1건의 예측된 주사부위반응을 보고한 시험대상자의 비율은 그룹 1: 84.9%, 그룹 2: 84.6%였음. MenACYW 접합백신(그룹 1) 또는 멘비오®(그룹 2)의 경우, 최소 1건의 예측된 주사부위반응을 경험한 시험대상자의 비율은 그룹 1: 79.0%, 그룹 2: 77.7%였음. 병용백신의 경우 PENTACEL : 그룹 1: 74.4%, 그룹 2: 73.4%, PREVNAR 13 : 그룹 1: 77.3%, 그룹 2: 78.6%, ENGERIX-B : 그룹 1: 65.4%, 그룹 2: 66.1%, M-M-R-II : 그룹 1: 49.7%, 그룹 2: 51.4%, VARIVAX : 그룹 1: 46.2%, 그룹 2: 49.1%였음<br>• 최소 1건의 예측된 전신 반응을 보고한 시험대상자의 비율은 그룹 1: 87.1%, 그룹 2: 88.2%였음<br>• 백신 접종 후 7일 이내 예측된 반응(전체) |

| | Group 1 (N=2080) | | | Group 2 (N=697) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Subjects experiencing at least one:** | **n/M** | **%** | **(95% CI)** | **n/M** | **%** | **(95% CI)** |
| Solicited reaction | 1850/2021 | 91.5 | (90.2 ; 92.7) | 628/676 | 92.9 | (90.7 ; 94.7) |
| Injection site reaction | 1715/2021 | 84.9 | (83.2 ; 86.4) | 572/676 | 84.6 | (81.7 ; 87.3) |
| MenACYW or MENVEO | 1596/2021 | 79.0 | (77.1 ; 80.7) | 525/676 | 77.7 | (74.3 ; 80.8) |
| Injection site Tenderness | 1501/2021 | 74.3 | (72.3 ; 76.2) | 499/676 | 73.8 | (70.3 ; 77.1) |
| Injection site Erythema | 826/2021 | 40.9 | (38.7 ; 43.1) | 257/676 | 38.0 | (34.3 ; 41.8) |
| Injection site Swelling | 557/2019 | 27.6 | (25.6 ; 29.6) | 170/676 | 25.1 | (21.9 ; 28.6) |
| PENTACEL | 1500/2017 | 74.4 | (72.4 ; 76.3) | 496/676 | 73.4 | (69.9 ; 76.7) |
| Injection site Tenderness | 1388/2017 | 68.8 | (66.7 ; 70.8) | 456/676 | 67.5 | (63.8 ; 71.0) |
| Injection site Erythema | 770/2017 | 38.2 | (36.0 ; 40.3) | 255/676 | 37.7 | (34.1 ; 41.5) |
| Injection site Swelling | 562/2017 | 27.9 | (25.9 ; 29.9) | 178/676 | 26.3 | (23.0 ; 29.8) |
| PREVNAR 13 | 1559/2018 | 77.3 | (75.4 ; 79.1) | 531/676 | 78.6 | (75.3 ; 81.6) |
| Injection site Tenderness | 1464/2018 | 72.5 | (70.5 ; 74.5) | 496/676 | 73.4 | (69.9 ; 76.7) |
| Injection site Erythema | 889/2017 | 44.1 | (41.9 ; 46.3) | 298/676 | 44.1 | (40.3 ; 47.9) |
| Injection site Swelling | 656/2017 | 32.5 | (30.5 ; 34.6) | 206/676 | 30.5 | (27.0 ; 34.1) |
| ENGERIX-B | 1317/2013 | 65.4 | (63.3 ; 67.5) | 446/675 | 66.1 | (62.4 ; 69.6) |
| Injection site Tenderness | 1199/2013 | 59.6 | (57.4 ; 61.7) | 395/674 | 58.6 | (54.8 ; 62.4) |
| Injection site Erythema | 539/2013 | 26.8 | (24.9 ; 28.8) | 192/675 | 28.4 | (25.1 ; 32.0) |
| Injection site Swelling | 347/2013 | 17.2 | (15.6 ; 19.0) | 115/675 | 17.0 | (14.3 ; 20.1) |
| M-M-R II | 873/1756 | 49.7 | (47.4 ; 52.1) | 302/588 | 51.4 | (47.2 ; 55.5) |
| Injection site Tenderness | 786/1756 | 44.8 | (42.4 ; 47.1) | 268/588 | 45.6 | (41.5 ; 49.7) |
| Injection site Erythema | 409/1755 | 23.3 | (21.3 ; 25.4) | 130/588 | 22.1 | (18.8 ; 25.7) |
| Injection site Swelling | 221/1754 | 12.6 | (11.1 ; 14.2) | 71/588 | 12.1 | (9.6 ; 15.0) |
| VARIVAX | 813/1758 | 46.2 | (43.9 ; 48.6) | 289/588 | 49.1 | (45.0 ; 53.3) |
| Injection site Tenderness | 724/1758 | 41.2 | (38.9 ; 43.5) | 252/588 | 42.9 | (38.8 ; 47.0) |
| Injection site Erythema | 364/1757 | 20.7 | (18.8 ; 22.7) | 129/588 | 21.9 | (18.7 ; 25.5) |
| Injection site Swelling | 208/1757 | 11.8 | (10.4 ; 13.4) | 70/588 | 11.9 | (9.4 ; 14.8) |
| Systemic reaction | 1759/2019 | 87.1 | (85.6 ; 88.6) | 596/676 | 88.2 | (85.5 ; 90.5) |
| Fever | 724/2002 | 36.2 | (34.1 ; 38.3) | 219/671 | 32.6 | (29.1 ; 36.3) |
| Vomiting | 542/2018 | 26.9 | (24.9 ; 28.8) | 163/676 | 24.1 | (20.9 ; 27.5) |
| Crying abnormal | 1437/2019 | 71.2 | (69.1 ; 73.1) | 478/676 | 70.7 | (67.1 ; 74.1) |
| Drowsiness | 1430/2017 | 70.9 | (68.9 ; 72.9) | 475/676 | 70.3 | (66.7 ; 73.7) |
| Appetite lost | 1014/2018 | 50.2 | (48.0 ; 52.5) | 350/676 | 51.8 | (47.9 ; 55.6) |
| Irritability | 1604/2018 | 79.5 | (77.7 ; 81.2) | 536/676 | 79.3 | (76.0 ; 82.3) |

**예측되지 않은 약물이상반응**

- 최소 1건의 예측되지 않은 AE를 보고한 시험대상자의 비율은 그룹 1: 65.0%, 그룹 2: 62.7%였으며, 최소 1건의 예측되지 않은 AR을 보고한 시험대상자의 비율은 그룹 1: 10.4%, 그룹 2: 10.6%였음
- 흔하게(1% 이상) 보고된 약물이상반응은 주사부위 멍(8.6%, 179/2080명)이 있었고, 대조백신(8.8%, 61/697명)에서도 유사한 비율로 보고되었으며 이외 1% 미만이었음

**중대한 이상사례**

- 모든 중대한 이상사례(사망, AESI 포함)는 시험백신과 관련 없는 것으로 판단되었으나, 생후 12개월 영아에게 이 백신 4차 접종과 MMR, varicella, PCV13 백신을 투여한 후 백신과의 관련성을 배제되지 않은 열성 경련의 중대한 이상사례 2건이 있었음. 한 건은 접종 다음 날 발생하였고, 다른 한 건은 접종 9일 후 발생하였음. 두 경우 모두 열성 경련이 장기적으로 지속되지는 않았으며, 이 백신 마지막 접종 후 6개월까지 반복적인 열성 경련은 보고되지 않았음.
- AESI의 경우, 접종 후 30일 이내 : 시험백신(그룹1)에서 5명 보고, 대조백신(그룹2)에서는 없었음
  - 열성 경련(febrile convulsion, 3건), 발작(seizure, 2건), 발작양 현상(seizure like phenomena 1건)이며 시험백신과 관련이 없는 것으로 보고되었음
- 임상시험기간(전체) 동안 SAE(AESI 포함) 중, 발작 관련 이상사례의 경우 시험백신(그룹1)에서 19명 보고, 대조백신(그룹2)에서는 1명 보고되었으며, 시험백신과 관련이 없는 것으로 보고되었음
  - (그룹 1) 열성 경련(16건), 발작(3건), 뇌전증(epilepsy, 2건), 발작양 현상(1건)
  - (그룹 2) 열성 경련, 발작 (각 1건).
- 연구 기간 동안 조사자가 그룹 1(대상자 7명, 0.3%)에서 백신과 관련된 것으로 평가한 MAAE가 7건 있었고, 그룹 2(대상자 5명, 0.7%)에서 6건 있었음. 보고된 관련 MAAE는 그룹 1에서 발진(2건)과 바이러스성 위장염, 반점 발진, 발열, 백신 접종 합병증, 안와 주위 부종(각 1건)이었고, 그룹 2에서 연구 기간 동안 발진(2건)과 대상포진, 발열, 피로, 아나필락시 반응(각 1건)이었음
- 1회라도 백신 접종이 이루어진 후 30일 이내에 그룹 1의 시험대상자 7명(0.3%) 및 그룹 2의 시험대상자 1명(0.1%)이 최소 1건의 AE로 인하여 시험을 조기 중단하였음 : 이 중 시험백신(그룹 1)과 약물이상반응으로 발열, 울음, 주사부위 홍반/통증/발진, 자극과민성이 있었음
- 시험 기간 중 그룹1에서 총 3건(0.1%)의 사망이 보고되었음. 시험백신과 관련 없는 것으로 판단되었음.

### 6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 생후 6주를 포함하여 2개월 영아 대상 멘비오 또는 MenACYW 접합백신을 일반소아백신과 함께 4회(2, 4, 6, 12개월 또는 15개월) 병용 투여하였을 때, 1차 접종 전과 4차 접종 후 30일 시점에 수막구균 혈청형A, C, W 및 Y에 대한 hSBA 혈청반응률의 비열등성이 입증되었고, 멘비오 대비 MenACYW 접합백신 3회 투여 후 hSBA Ab 역가가≥1:8인 시험대상자의 비율에 대한 비열등성도 입증되었음. 또한, 멘비오 또는 MenACYW 접합백신과 일반소아백신을 병용 투여했을 때 병용백신에 대한 면역(항체)반응에 대해 멘비오 대비 MenACYW 접합백신에서 비열등성이 입증되었음. 다만 멘비오의 허가사항(사용상의 주의사항  중 '5. 상호작용')에서 인정된 병용백신(디프테리아 톡소이드, 파상풍 톡소이드, 백일해항원, Hib항원, 폴리오항원, 7가 폐렴구균, B형감염항원)에 한하여 신청품목의 허가사항(사용상의주의사항 중 '4. 상호작용')에 반영되었음.
- 생후 6-7개월 영아 대상으로 일반소아백신과 MenACYW 접합백신 또는 멘비오 2회(생후 6-7개월, 12-13개월)를 병용하여 투여했을 때 2회 투여 후 30일 시점에 수막구균혈청형 A, C, Y 및 W에 대한 hSBA 혈청반응률 및 hSBA 역가가 ≥ 1:8인 시험대상자 비율에서 비열등성이 입증되었으며, 생후 17-19개월 영아 대상으로 MenACYW 접합백신 또는 멘비오 2회(생후 17-19개월, 20-23개월) 투여 후 30일 시점에 hSBA GMT는 모든 혈청형의 경우 MenACYW 접합백신을 투여받은 시험대상자에서 메낙트라에 비해 더 높았음. hSBA 역가가 4배 이상 증가한 시험대상자의 비율은 혈청형 A, C 및 Y의 경우에는 두 백신군 간에 유사하였고, 혈청형 W의 경우에는 MenACYW 접합백신 접종 이후에 메낙트라보다 더 높았음

### 6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 생후 6주 영아를 포함하여 2세 미만 소아를 대상으로 일반소아백신과 MenACYW 접합백신 또는 멘비오를 4회 또는 2회 투여했을 때 두 군간의 안전성 프로파일은 유사하였으며, 예측된 이상사례 및 예측되지 않은 이상사례의 발생, 특성, 기간 및 중증도는 유사하였음.

## 6.6. 가교자료

### 6.6.1 가교시험

- 해당 없음

### 6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

- 해당 없음

### 6.6.3. 가교자료평가(요약)

- 해당 없음

## 6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 수막구균 백신 접종 경험이 없는 건강한 소아(2세 미만) 대상으로 수행된 3건 임상시험(MET41, MET42, MET61)에서 활성대조약(멘비오)과 비교 시 전반적으로 안전성 프로파일이 유사하였고 예측된 이상사례 및 예측되지 않은 이상사례의 발생, 기간, 중증도 등에서 유사한 경향을 보였음. 면역원성의 경우 4가지 혈청형에 대해 hSBA 혈청반응률 및 hSBA 역가 ≥1:8 인 시험대상자 비율을 근거하여 사전에 정의된 면역원성 평가 기준을 만족함에 따라 활성대조약 대비 비열등성을 입증하였음. 이에 신청품목의 허가사항 부여는 인정 가능할 것으로 사료됨. 한

국인 영아(생후 12~23개월)를 포함한 임상시험(MET57)이 국내에서 승인 및 수행되어 해당 결과가 최초 허가 시 제출된 바 있으며 면역원성 및 안전성에서 특이사항은 없었음.

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국(2020.04.23.), 유럽연합(2020.11.18.) 허가 승인 후 유럽연합(EU) 31개국을 포함하여 49개국(미국, 영국, 호주, 캐나다 등) 이상 허가되었고 2021.5.21. WHO PQ를 득하였음. 다만 2세 미만 영아의 경우 허가된 연령대는 국가별 다를 수 있음(예. 미국 : 생후 6주 이상, 유럽 : 생후 12개월 이상 등)

## 8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 허가된 유사제품(메낙트라주)과 효능효과, 용법용량, 사용상의주의사항에 대한 비교표 제출함

## [붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

### □ 품목 개요

| | | | |
|---|---|---|---|
| **회사명** | (주)사노피-아벤티스코리아 | **허가일** | 2025.08.26. |
| **제품명** | 멘퀴드피주(수막구균(A,C,Y,W)다당류-TT단백접합백신) | **위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)** | v5.0(2025.08.) |
| **주성분 및 함량** | 1바이알(0.5밀리리터) 중,<br>수막구균혈청형A다당류와파상풍톡소이드접합단백질 10 마이크로그램<br>수막구균혈청형C다당류와파상풍톡소이드접합단백질 10 마이크로그램<br>수막구균혈청형Y다당류와파상풍톡소이드접합단백질 10 마이크로그램<br>수막구균혈청형W다당류와파상풍톡소이드접합단백질 10 마이크로그램 | | |
| **효능·효과** | 생후 6주 이상 ~ 55세에서 Neisseria meningitidis A, C, W 및 Y 군에 의한 침습성 수막구균 질환의 예방 | | |

### □ 안전성 검토항목 및 조치계획

| **중요한 규명된 위해성** | **의약품 감시 계획** | **위해성 완화조치** |
|---|---|---|
| - | - | - |
| **중요한 잠재적 위해성** | **의약품 감시 계획** | **위해성 완화조치** |
| 길랭-바레 증후군 | 일반적 의약품 감시활동 | 첨부문서 |
| 벨 마비 | 추가적 의약품 감시활동<br>* 시판후조사(사용성적조사/4년, 600례) | - |
| **부족 정보** | **의약품 감시 계획** | **위해성 완화조치** |
| 임신 중 사용 | 일반적 의약품 감시활동<br>추가적 의약품 감시활동<br>* 시판후조사(사용성적조사/4년, 600례) | 첨부문서 |

*** 경고 항 : 없음**