

안내서 등록번호

안내서-1309-01



백신 가교자료 사례집

[민원인 안내서]

2023. 10.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

바이오생약심사부 생물제제과

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

백신 가교자료 사례집

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 :)	
	<input type="checkbox"/> 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 단순 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
지침서·안내서 구분	<input type="checkbox"/> 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세부 기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞ 지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(☞ 안내서) <input type="checkbox"/> 아니오
기타 확인 사항	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
상기 사항에 대하여 확인하였음. 2023 년 10 월 27 일 <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="text-align: center;"> 담당자 확 인(부서장) </div> <div style="text-align: center;"> 송 주 경 김 희 성 </div> </div>		

이 안내서는 백신 품목허가 시 제출하는 가교자료에 대하여 가교 자료 사례를 제시하여 알기 쉽게 설명한 것입니다.

이 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술양식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 참고로만 활용하시기 바랍니다. 또한, 이 안내서는 2023년 10월 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ "민원인 안내서"란 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 생물제제과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-3475

팩스번호: 043-719-3450

제·개정 이력

연번	제·개정번호	발행일자	주요내용
1	안내서-1309-01	2023.10.27	제정

목 차

I. 서론	1
II. 관련 규정	2
III. 백신 가교자료 제출 대상	3
IV. 일반적 사항	6
V. 백신 가교자료 제출 현황	7
VI. 백신 가교자료 제출 사례	8
1. 새로운 종류의 균주·바이러스주	9
1.1 수막구균 백신 사례 ❶	9
1.2 로타바이러스 백신 사례 ❷	15
2. 새로운 아형 또는 혈청형의 균주·바이러스주 도입 또는 추가	20
2.1 인유두종바이러스 백신 사례 ❸	20
2.2 폐렴구균 백신 사례 ❹	28
3. 균주·바이러스주 항원의 새로운 구조	40
3.1 대상포진 백신 사례 ❺	40
4. 유효성분의 새로운 조성	47
4.1 DTap-IPV-HepB-Hib 백신 사례 ❻	47
5. 새로운 접합체	57
5.1 수막구균 백신 사례 ❼	57
부록	63
「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 [별표 1] 제1부 전문	63
VII. 참고문헌	68

I. 서론

「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」(식품의약품안전처고시 제2022-80호, 2022. 11. 17.) [별표 1] 생물학적제제 등의 품목허가 제출자료의 종류 및 범위에 따라 신약은 가교자료를 제출하도록 하고 있다. 또한, 백신의 경우 자료제출의약품 중 '유효성분의 새로운 조성'과 '기타 따로 분류되지 않은 품목'의 경우에는 개개의약품의 특성에 따라 가교자료 제출 대상에 해당될 수 있다.

가교자료는 국내·외에 거주하는 한국인을 대상으로 얻어진 시험자료로서 임상시험 자료집에서 발췌하거나 선별한 자료 또는 가교시험으로부터 얻어진 자료를 말하며, 동 규정 [별표 9]에서 정한 바와 같이 외국임상자료의 국내 적용을 타당하게 입증하는 자료여야 한다.

이 사례집은 자료제출의약품 중 가교자료 제출 대상에 해당하는 백신의 세부 분류를 제시하고 백신 가교자료 제출 사례를 소개하여, 백신 품목허가 신청자의 가교자료 업무에 도움을 주고자 마련하였다.

이 사례집은 현재까지 가용 및 공개 가능한 정보를 기반으로 요약 작성되었으므로, 이 사례집의 내용만으로 백신 가교자료 준비에 충분하지 않을 수 있어 사례별로 식약처와 사전에 상의할 것을 권고한다.

II. 관련 규정

백신 가교자료는 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」(식품의약품안전처고시) 제2조(정의), 제6조(심사자료의 종류) 제6호, 제25조(심사기준) 제6호, [별표 1] 생물학적제제 등의 품목허가 제출자료의 종류 및 범위 및 [별표 9] 외국임상자료 등에 대한 검토 및 가교시험 결정방법을 적용받게 된다.

동 규정에서 가교자료 관련 용어의 정의는 아래와 같다.

가교자료	국내·외에 거주하는 한국인을 대상으로 얻어진 시험자료로서 임상시험자료집에서 발췌하거나 선별한 자료 또는 가교시험으로부터 얻어진 자료
임상시험자료집	의약품의 약동학, 약력학, 용량반응, 안전성·유효성에 관한 정보가 포함된 국내·외 임상시험성적에 관한 자료
가교시험	의약품의 안전성·유효성에 관한 민족적 요인에 차이가 있어 외국 임상자료를 그대로 적용하기가 어려운 경우 국내에서 한국인을 대상으로 가교자료를 얻기 위하여 실시하는 시험
민족적 요인	의약품의 안전성·유효성의 민족 간 차이에 영향을 미치는 요인으로서 유전적, 생리적 소인 등의 내적요인과 문화, 환경 등의 외적요인
외국임상자료	임상시험자료집 중 외국에서 얻어진 임상시험자료

Ⅲ. 백신 가교자료 제출 대상

「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」(이하 “생허심 규정”이라 한다) [별표 1]에 따라 백신의 가교자료 제출 대상은 ‘Ⅰ. 신약 - 1. 백신’과 Ⅱ. 자료제출의약품 중 ‘3. 유효성분의 새로운 조성’ 및 ‘8. 기타 따로 분류되지 않은 품목’에 해당한다. 이 중, Ⅱ.3. 유효성분의 새로운 조성과 Ⅱ.8. 기타 따로 분류되지 않은 품목은 개개 의약품의 특성에 따라 판단(△)하여 가교자료를 구비해야 한다.

가교자료를 요구하지 않는 백신의 자료제출의약품에는 ‘Ⅱ. 자료제출의약품 중 1. 이미 허가된 의약품과 균주 및 제조방법 등이 다른 생물학적제제, 2. 최종 원액은 동일하나 완제품의 제조소가 다른 품목, 4. 유효성분의 함량만의 증감, 5. 동일 투여 경로의 새로운 제제형태, 6. 최종 제품의 투여 형태나 용기가 다른 의약품’이 있다.

「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」(식품의약품안전처고시)

[별표 1] 생물학적제제 등의 품목허가 제출자료의 종류 및 범위

제1부. 생물학적제제의 제출자료 종류 및 범위

자료번호 구분	1~5	6 임상시험성적에 관한 자료		7~8
		가 임상시험자료집	나 가교자료	
Ⅰ. 신약	(생략)			(생략)
1. 백신		○	○	
2. ~ 5. (생략)		(생략)	(생략)	
Ⅱ. 자료제출의약품				
1. ~ 2. (생략)		(생략)	X	
3. 유효성분의 새로운 조성		○	△	
4. ~ 7. (생략)		(생략)	X	
8. 기타 따로 분류되지 않은 품목		△	△	

* [별표 1] 제1부. 생물학적제제의 제출자료 종류 및 범위’의 규정 전문은 이 사례집의 ‘부록’을 참고 (규정은 제·개정될 수 있으므로, 반드시 법제처 국가법령정보센터(<https://law.go.kr>)에서 최신 규정을 확인하시기 바랍니다.)

< **생허심 규정에 따라** 가교자료제출이 명확한(○/X) 백신 분류와 가교자료 필요성 >

1. 가교자료가 요구되지 않는 경우 (자료제출의약품 중)	
이미 허가된 의약품과 균주 및 제조방법 등이 다른 생물학적제제	II.1
최종 원액은 동일하나 완제품의 제조소가 다른 품목	II.2
유효성분의 함량만의 증감	II.4
동일 투여경로의 새로운 제제형태	II.5
최종 제품의 투여 형태나 용기가 다른 의약품	II.6
2. 가교자료가 요구되는 경우	
신약	I

백신의 가교자료 제출 대상[개개 의약품의 특성에 따라 판단(△)하여 가교자료를 구비해야 하는 자료제출의약품(II.3. 및 II.8.)을 포함]에 대한 세부 구분과 각각의 가교자료 필요성은 아래와 같이 제시한다. 이는 1999년 가교제도 도입 후 축적된 사례와 경험 등을 토대로 마련하였다.

< **특성에 따라** 가교자료를 판단하는(○/△) 백신의 세부 분류와 가교자료 필요성 >

1. 가교자료가 요구되지 않는 경우	
아형 또는 혈청형 변화 없는 단순 균주·바이러스주 변경	II.8
새로운 효능·효과	II.8
새로운 투여경로(예, 제형변경 없음, 경피용 ⇄ 피내용)	II.8
2. 가교자료 요구에 대해 사례 별 검토가 필요한 경우	
유효성분의 새로운 조성	II.3
- 품목 허가 되어 있는 단가/혼합백신으로 구성	
새로운 접합체	II.8
국내 최초 도입되는 면역증강제	II.8
주성분은 동일하나 새로운 지질나노입자(LNP, Lipid NanoParticle) 등	II.8
주성분은 동일하나 새로운 투여경로(예, 제형변경 있음, 주사제⇄경구용)	II.8
3. 가교자료가 요구되는 경우	
새로운 종류의 균주·바이러스주	
새로운 아형 또는 혈청형의 균주·바이러스주 도입 또는 추가	
균주·바이러스주 항원의 새로운 구조(예, 생바이러스 ⇄ 재조합)	

참고로, 유효성분의 새로운 조성이 품목허가되지 않은 단가/혼합백신의 경우는 새로운 종류의 균주·바이러스주, 새로운 아형 또는 혈청형의 균주·바이러스주 도입 또는 추가로 분류된다. 아울러, 위 분류는 현재까지의 가용한 백신 개발 사례를 토대로 분류된 항목으로 추후 추가/변동 될 수 있으므로, 식약처와 사전 협의가 필요할 수 있다.

IV. 일반적 사항

가교자료는 국내·외에 거주하는 한국인을 대상으로 얻어진 시험자료로서 임상시험 자료집에서 발췌하거나 선별한 자료 또는 가교시험으로부터 얻어진 자료이다. 임상시험의 형태는 다국가임상시험에 한국인이 포함된 경우와 국내에서 한국인을 대상으로 가교시험을 실시한 경우가 있을 수 있다.

한국인을 포함한 다국가임상시험에서 민족적 요인을 비교분석하고자 하는 경우에는 다국가 임상시험결과가 한국인 대상(subgroup) 임상시험결과와 일관성(consistency)을 유지하도록 설계하여, 이를 바탕으로 전체의 결과를 각 하위 분석군에 외삽할 수 있도록 하는 것을 권고한다.

국내에서 한국인을 대상으로 가교시험을 실시하는 경우에는 외국의 개발 단계 임상시험과 유사한 디자인으로 수행하여 외국 임상시험결과와 국내 가교시험 결과를 비교 분석할 수 있도록 하여야 한다. 백신에서 유도된 방어와 상관관계가 있는 면역반응의 유형 및 양이 확립되어 있고, 이에 대한 통계적 가설이 설정된 국내 가교시험을 수행한 경우에는 해당 임상시험 결과를 통해 제시할 수 있다.

가교자료와 함께 가교자료를 설명하는 설명자료가 함께 작성되어 제시될 수 있다. 백신 가교자료 설명자료 작성시에는 국내·외 역학적 현황, 면역원성 및 안전성을 포함하여 종합적인 결론을 기술하도록 한다. 해당 백신이 예방하고자 하는 질환에 대한 국내 역학적 현황 및 도입 필요성을 제시하며, 다국가임상시험에 참여한 한국인 소집단의 결과 또는 국내 가교시험의 결과를 전체의 임상시험 결과의 유효성(면역원성) 및 안전성과 비교 분석하는 설명이 작성될 수 있다.

참고로, 백신의 경우에는 ICH E5 부록 D에 따른 약물의 민족적 감수성 평가(PK/PD 특성, 치료용량 범위, 대사, 생체이용률 등)의 적용은 현실적으로 어려우며, 외국 임상시험 결과와 한국인 결과 간 유효성, 면역원성 및 안전성을 비교한 자료, 그리고 국내·외 역학정보를 제출하고 있다.

V. 백신 가교자료 제출 현황

2009년 이후 국내에서 가교자료를 제출하여 허가된 백신은 총 17 품목으로 신약 5품목, 자료제출의약품 12 품목이다.

자료제출의약품 12 품목의 세부 유형은 ▲유효성분의 새로운 조성, ▲새로운 접합체, ▲새로운 아형 또는 혈청형의 균주·바이러스주 도입 또는 추가, ▲균주·바이러스주 항원의 새로운 구조(예, 생바이러스 ⇄ 재조합) 이었다.

'09년 이후 가교자료를 제출하여 허가된 백신	
신약	5 품목
자료제출의약품	12 품목
유효성분의 새로운 조성	5 품목
새로운 접합체	1 품목
새로운 아형 또는 혈청형의 균주·바이러스주 도입 또는 추가	3 품목
균주·바이러스주 항원의 새로운 구조(예, 생바이러스 ⇄ 재조합)	3 품목

가교자료에 포함된 임상시험의 종류는 ▲한국인이 포함된 다국가임상시험(4 품목), ▲국내 가교 임상시험(13 품목)이었다. 2016년 이후 허가된 2품목 신약의 경우 한국인에 대한 가교자료를 작성하기 위해 한국인이 포함된 다국가 핵심 유효성 임상시험과 가교설명자료를 제출하였다. 국내 품목허가를 고려하는 백신 개발 시, 개발 초기부터 핵심 유효성 임상시험에 한국인 포함을 고려하고, 식약처와 미리 상담할 것을 권고한다.

가교 임상시험의 종류			
다국가 핵심(pivotal) 임상시험 참여		국내 임상시험 실시	
유효성 임상	면역원성 임상	유효성 임상	면역원성 임상
3 품목	1 품목	0 품목	13 품목

참고로, ICP(Immunological Correlate of Protection)가 확립되어 있지 않다하더라도 핵심 유효성 임상시험에서 개발 백신의 유효성과 면역반응의 상관관계를 확인할 수 있는 자료를 제출하는 경우, 국내에서는 면역원성 및 안전성을 평가하는 가교 임상시험을 실시하여 한국인의 민족적 유사성 판단을 위한 가교자료를 생성할 수 있다.

VI. 백신 가교자료 제출 사례

현재 국외를 비롯하여 백신에 특화된 가교자료 가이드라인은 없는 상황이기 때문에, 국내 품목허가 시 제출된 가교사례를 소개하여 가교자료 준비에 도움을 드리고자 한다.

이 사례집은 백신 가교자료 제출 사례에 대한 정보제공 목적이며, 가교자료 작성에 대한 가이드라인은 아니다. 실제 가교자료 및 가교자료 설명자료는 상세하고 다양한 방법으로 임상자료 등을 분석하고 통계처리하여 기술하고 있다.

여기에 소개하는 가교자료 제출 사례는 현재 공개 가능한 정보를 기반으로 총 7품목의 백신 사례를 요약하여 제시하고 있다. 실제 제출한 가교시험 결과보고서 및 가교 설명자료에서 많은 내용이 생략되었고, 일부 내용만 발췌 소개되고 있다는 점을 염두해 두어야 한다.

사례 예시		
유형	백신 종류	제품명
새로운 종류의 균주·바이러스주	수막구균	백세로프리필드시린지 (수막구균B군 흡착백신(유전자재조합, 외막소포))
	로타바이러스	로타텍액 [경구용 약독화 로타생바이러스백신(사람-소 재배열)]
새로운 아형 또는 혈청형의 균주·바이러스주 도입 또는 추가	인유두종바이 러스	가다실9프리필드시린지 [인유두종바이러스9가(6,11,16,18,31,33,45,52,58형)백신 (유전자재조합)]
	폐렴구균	프리베나13주 (폐렴구균 씨알엠(CRM197) 단백질접합백신)
균주·바이러스주 항원의 새로운 구조 (예, 생바이러스 ⇄ 재조합)	대상포진	싱그릭스주 [대상포진바이러스백신(유전자재조합)]
유효성분의 새로운 조성 (국내 최초 도입 혼합백신)	DTap-IPV- HepB-Hib	헥사심프리필드시린지주 (흡착 디프테리아, 파상풍, 정제 백일해, 개량 불활화 폴리오, 헤모필루스 인플루엔자 비형- 파상풍독소이드 단백질 접합, B형간염(유전자재조합) 혼합 백신)
새로운 접합체	수막구균	메낙트라주 (수막구균(A,C,Y,W-135)다당류-DT단백접합백신)

1. 새로운 종류의 균주·바이러스주

1.1 수막구균 백신 - 벡세로프리필드시린지

1. 품목개요 및 허가사항			
①제품명	벡세로프리필드시린지(수막구균B군흡착백신(유전자재조합,외막소포))	②회사명	(주)글락소스미스클라인
③허가일	2022.05.19	④주성분명(분량)	1프리필드시린지(0.5mL) 중, ·재조합수막구균B군NHBA융합단백질(rp287-953,숙주: E.coli BL21(DE3), 벡터: ΔG287NZ-953-K) 50μg, ·재조합수막구균B군NadA단백질(rp961c, 숙주: E.coli BL21(DE3), 벡터: 961cL-K) 50μg, ·재조합수막구균B군fHBP융합단백질(rp936-741, 숙주: E.coli BL21(DE3), 벡터: 936-741-K) 50μg, ·수막구균B군NZ98/254균주외막소포(OMV, 균주: N.meningitidis NZ98/254) 25μg
⑤성상	흰색-유백색의 액이 무색투명한 시린지에 든 주사제		
⑥효능·효과	생후 2개월 이상에서 Neisseria meningitidis B군에 의한 침습성 수막구균 질환의 예방		
⑦국내·외 사용 현황	유럽 '13.01.14. 허가, 미국 '15.01.23. 허가 등		
2. 가교자료 대상 항목 및 제출자료 요건			
①대상 항목	새로운 종류의 균주·바이러스주		
②자료 요건	<input type="checkbox"/> 가교자료 <input checked="" type="checkbox"/> 가교시험 <input type="checkbox"/> 가교자료 면제		
3. 가교자료			
①구분	국내 임상시험 (3상 면역원성 및 안전성 임상시험)		
②pivotal여부	non-pivotal		
③시험대상자	수막구균 백신 접종 이력이 없는 건강한 11세~17세 소아		
④임상시험용 의약품	이 백신 0.5 mL : 위약/멘비오[(수막구균 A,C,W135,Y)- CRM197단백 접합 백신] 0.5 mL		
⑤투여방법 및 기간	시험군: 이 백신 1개월 간격, 2회 근육 투여 대조군: 위약 1회 근육 투여하고, 1개월 뒤 멘비오 1회 근육 투여		

⑥시험대상자 분석세트	구분	pivotal(V72P10)		한국인(V72_42)	
		시험백신군	대조군	시험백신군	대조군
	안전성	375	128	174	88
	면역원성	375	128	174	88
⑦유효성	해당사항 없음				
⑧면역원성	· 일차 평가변수: - 2차 투여 후 1개월 시점에 SBA 역가≥ 1:4 백분율(H44/76, 5/99, NZ98/254) * 3가지 B형 수막구균 비교 균주인 H44/76, 5/99, NZ98/254에 대한 사람 보체를 사용하여 혈청 살균 활성(hSBA - human Serum Bactericidal Assay)을 평가				
	· 이차 평가변수: - 2차 투여 후 1개월 시점에 GMT/GMR, SBA 역가 4배 증가 백분율, GMC (ELISA, antigen 287-953)				
	· 한국 가교시험 결과(V72_42)와 외국 핵심임상시험 결과(V72P10)를 비교				
	1. hSBA≥1:4를 나타낸 시험대상자 백분율 - 한국인과 핵심임상시험 모집단 간에는 이 백신의 2차 투여 1개월 후 hSBA≥ 1:4에 도달한 시험대상자의 백분율은 유사하였다. - 이 백신의 2차 투여 1개월 후 한국인 시험대상자의 97%가 3종의 지표균주에 대해 hSBA≥1:4를 나타내는데 비해 대조군(위약/MenACWY)를 투여한 후에는 시험대상자의 17~29%가 나타내었고, 외국 핵심임상시험에서는 시험대상자 전원 (100%)이 3종의 지표균주에 대해 hSBA≥1:4를 나타내는데 비해 위약 투여 후에는 시험대상자의 31~50%가 나타내었다.				
< 표 기재치 및 2차 투여 후 1개월 시점에 SBA 역가 ≥ 1:4인 시험대상자 비율(%) (95%CI) - PPS >					
Vaccine Group		외국임상자료(V72P10)		한국인(V72_42)	
		rMenB	Placebo	rMenB	Placebo/Men ACWY-CRM
		N=344	N=116	N=158	N=77
H44/76					
Day 1		39% (34%-44%)	46% (36%-55%)	26% (19%-34%)	25% (16%-36%)
Day 61		100% (99%-100%)	50% (40%-59%)	97% (94%-99%)	29% (19%-40%)
5/99					
Day 1		30% (25%-35%)	29% (21%-38%)	12% (7%-18%)	10% (5%-19%)
Day 61		100% (99%-100%)	31% (23%-41%)	97% (93%-99%)	17% (9%-27%)
NZ98/254					
Day 1		34% (29%-39%)	38% (29%-47%)	16% (11%-22%)	17% (9%-27%)
Day 61		100% (98%-100%)	39% (29%-48%)	97% (93%-99%)	19% (11%-30%)

	<ul style="list-style-type: none"> - 이 백신 1차 및 2차 투여 후 하나 이상의 명시된 반응을 보고한 시험대상자의 백분율은 한국인 모집단과 핵심임상시험 모집단에서 각각 86~93% 및 90~95%로 대부분 유사하였다. - 두 모집단 모두에서, 이 백신 투여 후 발생한 국소 및 전신 AE의 대부분은 중증도 면에서 경미~중등도였다. - 이 백신 1차 및 2차 투여 후 7일 동안 명시되지 않은 AE를 보고한 시험대상자의 백분율은, 한국인 가교시험(V72_42)에서는 시험대상자의 16% 및 14%이고 핵심 임상시험(V72P10)에서는 시험대상자의 18% 및 13%로 연구 간에 유사하였다.
결론	<ul style="list-style-type: none"> · 백세로프리필드시린지(수막구균B군흡착백신(유전자재조합,외막소포))는 수막구균의 생존, 기능 및/또는 병독력 결정에 있어 중요한 역할을 하는 수막구균의 표면 단백질 NadA(<i>Neisseria adhesin A</i>: 961c), fHbp(H인자 결합단백질, factor H binding protein: 936-741), NHBA(<i>Neisseria</i> 헤파린 결합 항원 융합단백질, <i>Neisseria</i> Heparin Binding Antigen fusion protein: 287-953)와 PorA(Outer Membrane Vesicles, OMV로 존재)가 재조합 단백질로 포함되어 있어, NadA, fHbp, NHBA 및 PorA에 대한 항체 생성을 유도한다. · 한국인 시험대상자에게 이 백신을 1개월 간격으로 2회 투여한 임상시험 결과에서, 2차 투여 1개월 후 3종의 지표균주에 대해 hSBA\geq1:4를 나타낸 시험대상자 비율은 시험백신군에서는 97%인데 비해 대조군에서는 17~29%였다. · 외국에서 수행된 핵심임상시험(V72P10)에서 2차 투여 1개월 후 3종의 지표균주에 대해 hSBA\geq1:4를 나타낸 시험대상자 비율은 시험백신군에서 100%인데 비해 대조군(위약)에서는 시험대상자의 31~50%가 나타내었다. · 이 백신 1차 및 2차 투여 후 하나 이상의 명시된 반응을 보고한 시험대상자의 백분율은 한국인과 외국임상자료(pivotal)에서 대부분 유사했으며, 이 백신 투여 후 명시된 국소 AE를 나타낸 시험대상자의 백분율도 모집단 간에 대체로 유사했다. 투여 후 전신 AE는 한국인 시험대상자에서 더 낮은 백분율로 보고되었다. 이 백신 1차 및 2차 투여 후 7일 동안 명시되지 않은 AE를 보고한 시험대상자의 백분율은, 한국인과 외국임상자료(pivotal) 간에 유사했다. 또한, 투여 후 적어도 관련 가능성을 배제할 수 없거나 관련이 있을 가능성이 큰 AE를 보고한 시험대상자의 백분율도 두 연구 간에 유사했다. · 한국인에서 이 백신의 명시된 AE와 명시되지 않은 AE 면에서 유의적인 안전성 우려사항 없이 내약성이 우수한 것으로 나타났다. 이 백신 투여 후 7일 동안 명시된 AE와 명시되지 않은 AE를 보고한 시험대상자의 백분율은 한국인과 외국임상자료(핵심연구) 모집단 간에 유사하였다. 예측하지 못한 백신 관련 임상적으로 유의한 AE는 보고되지 않았다. · 한국인 가교시험(V72_42)과 외국임상자료(핵심임상시험; V92P10) 결과의 비아시아인에 대한 사후비교는 두 군 간 임상적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. V72_42 임상시험은 V92P10 임상시험에서 보인 면역원성 결과 및 안전성 프로파일과 유사한 것으로 나타나므로 외국 임상시험자료의 한국인으로서의 외삽은 가능할 것으로 판단된다.

4. 역학적 측면

(품목 허가 신청 당시 제출한 역학정보의 일부만 발췌하여 본 사례집에 기재하였음. 참고로, 질병관리청의 최신 역학정보를 사례집에 담았음)

- *Neisseria meningitidis*는 세계적으로 세균성 수막염과 패혈증의 주요 원인으로, 침습성 질환의 대발생 (outbreak)을 유발할 수 있다. 침습성 수막구균 질환의 대부분은 면역학적으로 구별되는 5가지 혈청군인 A, B, C, W-135, Y 중의 한 가지가 원인이 될 수 있으며, 최근에는 아프리카 일부에서 6번째 혈청군인 X도 확인된다 (Meningococcal vaccines: WHO position paper 2011). 매년 세계적으로 *N. meningitidis*에 의해 약 50만 건의 증례와 5만 건의 사망건이 발생한다 (WHO 2002). 혈청군 B의 세계적 발생률은 해마다 2만~8만 건이고 매년 2천~8천 건의 사망 원인이 되는 것으로 추정된다 (Girard et al. 2006).
- 한국에서는 지난 20년 동안 신생아기 이후의 소아에서 *N. meningitidis*가 세균성 수막염을 일으키는 세 번째로 흔한 세균이었다. 지난 10년 동안에는 *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*가 3세 이상의 한국인 소아에서 세균성 수막염의 주요한 병인이었다 (Hye Kyung Cho et al, 2010). 1990년부터 2008년까지 해마다 한국 질병관리본부에 신고된 *N. meningitidis* 증례는 1~38건으로, 2002년 (27건)과 2003년 (38건; Vyse et al, 2011)에 상당히 증가하였다. 2000~2001년에는 한국 군인에서 혈청형 A 및 C의 증례가 보고되었고 (Lee et al, 2003), 2002~2003년의 병원 기반 감시연구에서는 혈청형 Y (분리주 11개 중 9개 (9/11)), B (1/11), 29E (1/11)가 보고되었다 (Bae et al. 2008). 한 연구에서는, 어린 소아에서 상당한 수막구균 질환의 부담이 있는 것으로 나타났다 (Kim et al. 2012).

참고. 국내·외 역학 (출처: 예방접종의 실시기준과 방법, 질병관리청 2023)

가. 국외

- 수막구균 감염증은 세계적으로 발생한다. 주기적으로 유행이 발생하는데 선진국에서는 발생 빈도가 낮고 국소 유행이어서 알기가 어렵지만, 개발도상국에서 유행 발생 시 평소보다 10배 이상 발생이 증가한다. 특히 아프리카 중부지방(가나, 감비아, 나이지리아, 니제르, 말리, 베냉, 부르키나파소, 수단, 세네갈, 에리트레아, 에티오피아, 우간다, 중앙아프리카 공화국, 차드, 카메룬, 케냐, 코트디부아르, 토고)에서는 수막구균성 수막염은 해당 지역의 풍토병으로 대규모 전염병은 5~12년마다 발생 하므로 '수막염 벨트'라고 부른다. 수막염 벨트 지역에서 혈청군 A에 대한 단백결합백신 접종사업이 2010년부터 진행되면서 혈청군 A로 인한 수막구균 감염증 환자 발생이 현저히 감소하여 2017년 이후 혈청군 A사례는 확인되지 않는다. 최근 수막염 벨트에서 발생한 주요 혈청군은 C와 W에 기인하고, 혈청군 X에 의한 보고도 있다.

나. 국내

- 국내에서 수막구균 발생현황에 대해 정확히 파악하기 어렵다. 배양, 뇌척수액 항원검사, 중합효소 연쇄반응과 같은 진단방법들이 적절히 사용되어야 하는데 많은 병원에서 배양만으로 진단을 하며 특히, 검체를 채취하기 전에 항생제가 투여되는 경우로 인한 배양 음성이 흔했을 것으로 추정한다.
- 국내에서 수막구균 감염증은 현재 보고된 빈도보다는 더 많을 것으로 추정된다. 선진국에서의 발생률(10만 명당 0.5~4명)로 추정한다면 국내에서는 적어도 매년 250~2,000명이 발생할 것으로 예상되지만 질병관리본부에 보고된 수막구균성 수막염 환자 수는 매년 20명 이하이며, 다른

해보다 발생이 많았던 1988년과 2003년에는 각각 42명과 38명이었다.

- 군대 발생으로는 2000~2001년에 12례의 침습성 수막구균증을 보고하였고, 확인된 혈청형은 A형 1건, C형이 3건이었다. 2008년부터 2012년에 신병훈련소에서 11건의 침습성 수막구균증이 발생하였는데, 이중 최소 8건이 W-135 혈청형 감염이었다. 이로 인해 2012년 11월부터 신병훈련소에서 4가 수막구균 백신 접종 프로그램이 시작되었다.
- 감염균의 혈청군에 대한 조사는 거의 없지만, 2002~2003년 질병관리본부에 수집된 환자 분리균에서는 Y(7명), B(1명), 29E(1명) 혈청군을 보였다. 2010~2016년에 모인 25개의 검체에서는 B(7명), C(4명), E(3명), W(5명), nongroupable(2명)이 보고 되었다. 2017~2020년에 신고된 51건의 침습성 수막구균 환자 중 32건의 혈청형이 분석되었는데 이중 25건은 B 혈청군, 7건은 29E 혈청군이었다.
- 일부 인두 보균에 대한 연구결과가 있다. 2005년에 8개월부터 12세의 아동에게서 시행된 연구에서는 0.8%, 2009년 대학교 기숙사의 신입생을 대상으로 시행된 연구에서는 11.8~14.1%, 2010년 군인 신병훈련소에서 시행된 연구에서는 17.6%(훈련 후에는 21.7%), 2015년 청소년을 대상으로 한 연구에서는 3.4%, 2017년 대학교 기숙사에서는 2.7~11.8%로 조사되었다. 혈청군은 2005년의 연구에서는 Y혈청군, 2009년에는 C 혈청군이 가장 많았으나 2010년, 2015년 그리고 2018년의 연구에서는 모두 B혈청군이 우세했다.

1.2 로타바이러스 백신 - 로타텍액

1. 품목개요 및 허가사항			
①제품명	로타텍액[경구용 약독화 로타생바이러스백신 (사람-소 재배열)]	②회사명	한국엠에스디(주)
③허가일	2007.06.22.	④주성분명 (분량)	1튜브 - 2밀리리터 중, ·약독 G1 재배열 로타생바이러스(바이러스주: 사람 WI79-소WC3 재배열, 세포주: Vero) 2.2X10 ⁶ IU이상 ·약독 G2 재배열 로타생바이러스(바이러스주: 사람 SC2-소WC3 재배열, 세포주: Vero) 2.8X10 ⁶ IU이상 ·약독 G3 재배열 로타생바이러스(바이러스주: 사람 WI78-소WC3 재배열, 세포주: Vero) 2.2X10 ⁶ IU이상 ·약독 G4 재배열 로타생바이러스(바이러스주: 사람 BrB-소WC3 재배열, 세포주: Vero) 2.0X10 ⁶ IU이상 ·약독 P1A[8] 재배열 로타생바이러스(바이러스주: 사람 WI79-소WC3 재배열, 세포주: Vero) 2.3X10 ⁶ IU이상
⑤성상	반투명한 플라스틱 튜브에 든 미황색 또는 분홍빛을 띠는 미황색의 투명한 액상제제		
⑥효능·효과	영아에서 G1, G2, G3, G4, G9P1A[8] 혈청형 로타바이러스에 의한 위장관염 예방		
⑦국내·외 사용 현황	미국 '06.02.03. 허가, 유럽 '06.06.27. 허가 등		
2. 가교자료 대상 항목 및 제출자료 요건			
①대상 항목	새로운 종류의 균주·바이러스주		
②자료 요건	<input type="checkbox"/> 가교자료		

⑥시험대상자 분석세트	구분	전체(P006, P007, P009)		한국인(013-00)	
		시험백신군	위약군	시험백신군	위약군
	안전성	6,161	5,598	115	63
	면역원성	213*	186*	94	52

* 외국임상자료의 면역원성 결과는 핵심임상시험(P006)의 3차 투여 후 14일째 검체를 채취한 시험대상자 결과이며, 안전성 결과는 P006, P007 및 P009 시험대상자 결과를 종합한 자료로서 백신 접종 후 42일 이내에 발생한 이상 사례를 나타낸다.

⑦유효성	해당사항 없음
------	---------

⑧면역원성	· 평가변수: - 로타바이러스 특이적 혈청 IgA와 혈청 중화 항체 G1, G2, G3, G4, P1A[8]의 역가가 투여 전에 비해 3배 이상 증가한 시험대상자의 백분율																							
	· 한국 가교시험 결과(013-00)와 외국 핵심 유효성 임상시험 중 면역원성 결과(P006)를 비교 - 이 백신 접종자에서의 혈청 항로타바이러스 IgA 반응을 외국에서 수행된 핵심 유효성 임상시험 중 면역원성 결과(P006)와 비교하여 평가되었다. - 한국인 시험대상자에게 이 백신을 3회 투여한 임상시험 결과에서, 3차 투여 14일 후 항로타바이러스 IgA 역가가 투여 전에 비해 3배 이상 증가한 시험대상자의 백분율은 시험백신군에서는 94.7%인데 비해 위약군에서는 13.5%였으며, 3차 투여 14일 후 혈청중화항체 G1, G2, G3, G4, P1A[8] 역가가 투여 전에 비해 3배 이상 증가한 시험대상자의 백분율은 시험백신군에서는 36.2%~ 71.3%인데 비해 위약군에서는 1.9%~7.7%였다. - 외국에서 수행된 핵심임상시험(P006)에서 3차 투여 14일 후 항로타바이러스 IgA 역가가 투여 전에 비해 3배 이상 증가한 시험대상자의 백분율은 시험백신군에서 95.2%였으며, 혈청중화항체 G1, G2, G3, G4, P1A[8] 역가가 투여 전에 비해 3배 이상 증가한 시험대상자의 백분율은 시험백신군에서 22.1%~ 76.0%를 나타내었다.																							
	< 표. 3차 투여 후 14일 시점에 특이적 혈청 IgA와 혈청 중화 항체 G1, G2, G3, G4, P1A[8]의 역가가 투여 전에 비해 3배 이상 증가한 시험대상자 수 및 비율(>																							
	<table><tr><td></td><td>외국임상자료(P006)</td><td colspan="2">한국인(013-00)</td></tr><tr><td></td><td>Rotateq®</td><td>Rotateq®</td><td>Placebo</td></tr><tr><td>항-로타바이러스 IgA</td><td>189</td><td>94</td><td>52</td></tr><tr><td>3차 투여 후 14일</td><td>180 (95.2%) (91.2%-97.8%)</td><td>89 (94.7%) (88.0%-98.3%)</td><td>7 (13.5%) (5.6%-25.8%)</td></tr><tr><td>혈청중화항체 G1</td><td>208</td><td>94</td><td>52</td></tr><tr><td>3차 투여 후 14일</td><td>158 (76.0%) (69.6%-81.6%)</td><td>67 (71.3%) (61.0%-80.1%)</td><td>2 (3.8%) (0.5%-13.2%)</td></tr></table>		외국임상자료(P006)	한국인(013-00)			Rotateq®	Rotateq®	Placebo	항-로타바이러스 IgA	189	94	52	3차 투여 후 14일	180 (95.2%) (91.2%-97.8%)	89 (94.7%) (88.0%-98.3%)	7 (13.5%) (5.6%-25.8%)	혈청중화항체 G1	208	94	52	3차 투여 후 14일	158 (76.0%) (69.6%-81.6%)	67 (71.3%) (61.0%-80.1%)
	외국임상자료(P006)	한국인(013-00)																						
	Rotateq®	Rotateq®	Placebo																					
항-로타바이러스 IgA	189	94	52																					
3차 투여 후 14일	180 (95.2%) (91.2%-97.8%)	89 (94.7%) (88.0%-98.3%)	7 (13.5%) (5.6%-25.8%)																					
혈청중화항체 G1	208	94	52																					
3차 투여 후 14일	158 (76.0%) (69.6%-81.6%)	67 (71.3%) (61.0%-80.1%)	2 (3.8%) (0.5%-13.2%)																					

<p>결론</p>	<ul style="list-style-type: none"> · 로타텍액[경구용 약독화 로타생바이러스백신(사람-소 재배열)]의 주성분은 5가지 사람-소재배열 로타생바이러스이며, 사람 로타바이러스 유래의 외막 캡시드 단백질과 소 로타바이러스 유래의 부착단백질이 재배열된 4개의 재배열 로타바이러스(G1, G2, G3, G4), 그리고 사람 로타바이러스 유래의 부착단백질과 소 로타바이러스 유래의 외막 캡시드 단백질이 재배열된 재배열 로타바이러스(P1A[8])로 구성된다. 로타텍액 백신이 로타바이러스로 인한 위장관염을 예방하는 정확한 면역학적 기전은 알려지지 않았다. 이 백신의 생바이러스가 소장에서 복제하여 면역원성을 유도한다. · 로타텍액의 국내 가교임상시험은 생후 6주에서 12주의 건강한 영아를 대상으로 이 백신을 3회에 걸쳐 경구 투여하였을 때 면역원성과 안전성을 평가한 무작위 배정, 이중눈가림, 위약대조, 다기관 임상시험으로 수행되었다. · 한국인 시험대상자에게 이 백신을 3회 투여 시, 시험백신군의 항로타바이러스 특이적 IgA 및 혈청형 G1, G2, G3, G4, P1A[8]에 대한 혈청중화항체 반응을 백신 투여전 및 위약군과 비교한 결과, 통계적으로 유의한 면역원성이 나타났으며 안전성 및 내약성 또한 우수하였다. · 한국내 건강한 영아를 대상으로 한 가교임상시험 결과, 핵심 외국임상자료에서 관찰된 역가의 3배 이상 증가한 시험대상자의 비율과 국내 임상자료에서 관찰된 비율이 유사했다. · 전반적으로 건강한 한국인 영아에 투여된 로타텍액은 외국인에 투여된 경우와 유사한 정도의 안전성과 내약성을 보였다. 구토, 설사, 보챔은 한국인 영아에서 더 높게 보고되었으나, 그 빈도는 위약군에서 보고된 정도와 유사하였다. · 로타텍액이 예방할 수 있는 혈청형이 국내에서도 매우 높은 비율(80~90%)을 차지한다는 역학조사결과와 외국임상 자료집의 민족적 감수성 비교 평가 결과, 그리고 한국인에서의 가교임상시험 결과를 종합하여 고려해 볼 때, 로타텍액의 안전성 및 면역원성은 한국인에서 외국임상자료와 비교하여 민족적 요인에 의한 차이가 없다. 따라서 외국임상자료의 안전성, 유효성 및 면역원성 결과는 한국인에 외삽이 가능할 것으로 예상된다.
<p>4. 역학적 측면</p>	<p>(품목 허가 신청 당시 제출한 역학정보의 일부만 발췌하여 본 사례집에 기재하였음. 참고로, 질병관리청의 최신 역학정보를 사례집에 담았음)</p>
	<ul style="list-style-type: none"> · 외국의 혈청형 분포와 국내 혈청형 분포를 비교한 결과, 혈청형 분포가 외국에서 나타나는 것과 같이 연도별, 지역별 및 기관별로 변화하는 양상을 보였으나 로타텍액이 예방할 수 있는 혈청형인 G1, G2, G3, G4형 및 P1A[8]을 포함하는 G혈청형(예: G9)은 국내에서도 상대적으로 매우 높은 비율(80~90%)을 차지하고 있었다.
<p>참고. 국내·외 역학 (출처: 예방접종의 실시기준과 방법, 질병관리청 2023)</p>	
<p>가. 국외</p>	<ul style="list-style-type: none"> · 현재 G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8]의 5개 혈청형이 전 세계 로타바이러스 감염의 약 90%를 차지하며, 그 중 G1P[8]이 가장 흔하다. 그러나 아시아와 아프리카에서는 유행하는 혈청형이 더 다양하며 동시에 몇 가지 혈청형이 유행하기도 한다. 같은 지역이라고 하더라도 시기에 따라 유행하는 혈청형이 다를 수 있다. 특정 혈청형과 질환의 심한 정도는 상관관계가 없다.

나. 국내

- 우리나라에서 A형 로타바이러스에 의한 감염 질환은 2006년 6월부터 법정감염병(지정감염병 중 장관 감염증)으로 지정되어 2011년부터 표본감시를 하고 있다. 그러나 이전까지는 신고 대상 질환이 아니었기 때문에, 로타바이러스 발생과 질병 부담을 특정 조사나 코호트 연구, 병원 퇴원자료 등으로 추정할 수밖에 없다.
- 우리나라에서 로타바이러스의 혈청형 또는 유전형의 분포는 지속적으로 변화되어 왔다. 효소 결합면역흡착검사법(ELISA)을 시행한 1987~1989년에는 G1 혈청형이 45%로 가장 많았고, 1998~1999년에는 G4 혈청형 58%, G1 혈청형 24%, G2 혈청형 13%의 순이었다. 국내에 로타바이러스 백신이 도입되기 직전인 2005년 4월부터 2007년 3월까지 시행한 연구에서는 G1P[8]가 36%로 가장 흔하였고 G3P[8] 16%, G4P[6] 8.9%, G1P[6] 8.2% 순으로 검출되었다.
- 로타바이러스 백신이 도입되고 있던 시기인 2007~2009년에 시행된 연구에서는 G9P[8]가 33.8%, G1P[8] 30.9%, G3P[8] 12.2%의 순으로 검출되어 연구 시기와 지역에 따라 차이가 있었다.
- 우리나라에 로타바이러스 백신이 도입되고 5년이 지난 시기인 2012년 10월부터 2013년 9월까지 유전자형의 변화를 확인하기 위해서 5세 미만 급성 위장관염으로 입원한 환자를 대상으로 시행된 연구에서 G1P[8]이 36례(41.9%)로 가장 흔하였고, 다음은 G2P[4] 12례(14.0%) G3P[8]가 6례(7.0%)의 순이었다. 가장 최근의 역학 보고로, 2008년 1월부터 2020년 8월까지 광주에서 지역 병원에 입원한 설사 환자의 대변 검체를 조사하였다. 백신 도입 이전 시기에는 G1P[8](40.3%) 이 가장 흔하였고 G2P[4](18.0%), G3P[8](17.3%), G9P[8](9.0%) 등이 그 뒤를 이었다. 백신 도입 이후에는 G8P[8](44.2%)이 새로이 등장하여 우세하였으며, 백신 도입 전 흔하게 검출되던 G1P[8](5.1%), G2P[4](17.7%), G3P[8](6.2%), G9P[8](15.2%) 등이 꾸준히 검출되었다.

2. 새로운 아형 또는 혈청형의 균주·바이러스주 도입 또는 추가

2.1 인유두종바이러스 백신 - 가다실9프리필드시린지

1. 품목개요 및 허가사항			
①제품명	가다실9프리필드시린지 [인유두종바이러스 9가 (6,11,16,18,31,33,45,52,58 형)백신(유전자재조합)]	②회사명	한국엠에스디(주)
③허가일	2016.01.25.	④주성분명 (분량)	1 프리필드시린지(0.5mL) 중, 인유두종바이러스 6형 L1 단백질(유전자재조합, 숙주: <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , 벡터: pGAL110 효모발현벡터) 30 마이크로그램 인유두종바이러스 11형 L1 단백질(유전자재조합, 숙주: <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , 벡터: pGAL110 효모발현벡터) 40 마이크로그램 인유두종바이러스 16형 L1 단백질(유전자재조합, 숙주: <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , 벡터: pGAL110 효모발현벡터) 60 마이크로그램 인유두종바이러스 18형 L1 단백질(유전자재조합, 숙주: <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , 벡터: pGAL110 효모발현벡터) 40 마이크로그램 인유두종바이러스 31형 L1 단백질(유전자재조합, 숙주: <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , 벡터: pGAL110 효모발현벡터) 30 마이크로그램 인유두종바이러스 33형 L1 단백질(유전자재조합, 숙주: <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , 벡터: pGAL110 효모발현벡터) 20 마이크로그램 인유두종바이러스 45형 L1 단백질(유전자재조합, 숙주: <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , 벡터: pGAL110 효모발현벡터) 20 마이크로그램 인유두종바이러스 52형 L1 단백질(유전자재조합, 숙주: <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , 벡터: pGAL110 효모발현벡터) 20 마이크로그램 인유두종바이러스 58형 L1 단백질(유전자재조합, 숙주: <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , 벡터: pGAL110 효모발현벡터) 20 마이크로그램
⑤성상	흰색의 불투명한 무균의 현탁액이 들어있는 프리필드시린지		
⑥효능·효과	1. 여아 및 여성 만 9~45세 여아 및 여성에서 인유두종바이러스(Human Papillomavirus)에 의한 다음 질병의 예방: - 인유두종바이러스 16, 18, 31, 33, 45, 52 및 58형에 의한 자궁경부암, 외음부암, 질암, 항문암 - 인유두종바이러스 6, 11형에 의한 생식기 사마귀(침형콘딜로마)		

	<p>및, 인유두종바이러스(HPV) 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 및 58형에 의한 지속적 감염 및 다음의 전암성 또는 이형성 병변의 예방:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 자궁경부 상피내 선암(Adenocarcinoma in situ, AIS) - 자궁경부 상피내 종양(Cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 1기, 2기 및 3기 - 외음부 상피내 종양(Vulvar intraepithelial neoplasia, VIN) 2기 및 3기 - 질 상피내 종양(Vaginal intraepithelial neoplasia, VaIN) 2기 및 3기 - 항문 상피내 종양(Anal intraepithelial neoplasia, AIN) 1기, 2기 및 3기 <p>2. 남아 및 남성</p> <p>만 9~26세 남아 및 남성에서 인유두종바이러스(Human Papillomavirus)에 의한 다음 질병의 예방:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 인유두종바이러스 16, 18, 31, 33, 45, 52 및 58형에 의한 항문암 - 인유두종바이러스 6, 11형에 의한 생식기 사마귀(첨형콘딜로마) <p>및, 인유두종바이러스(HPV) 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58형에 의한 다음의 전암성 또는 이형성 병변의 예방:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 항문 상피내 종양(Anal intraepithelial neoplasia, AIN) 1기, 2기 및 3기 																												
⑦국내·외 사용 현황	미국 '14.12.10. 허가, 유럽 '15.06.10. 허가 등																												
2. 가교자료 대상 항목 및 제출자료 요건																													
①대상 항목	새로운 아형 또는 혈청형의 균주·바이러스주 도입 또는 추가																												
②자료 요건	<input checked="" type="checkbox"/> 가교자료 <input type="checkbox"/> 가교시험 <input type="checkbox"/> 가교자료 면제																												
3. 가교자료																													
①구분	다국가 임상시험 (2/3상 유효성, 면역원성 및 안전성 임상시험)																												
②pivotal여부	pivotal																												
③시험대상자	인유두종 백신 접종 이력이 없는 건강한 16세~26세 여성																												
④임상시험용 의약품	이 백신(가다실9; 9vHPV) 0.5mL : 대조 백신(가다실; qHPV) 0.5mL <small>* 9vHPV vaccine: 9-valent human papillomavirus vaccine, qHPV vaccine: Quadrivalent Human Papillomavirus vaccine</small>																												
⑤투여방법 및 기간	0, 2, 6개월 총 3회, 근육 투여																												
⑥시험대상자 분석세트	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">구분</th><th colspan="4">V503-001 (다국가 핵심 임상시험)</th></tr> <tr> <th colspan="2">전체</th><th colspan="2">한국인</th></tr> <tr> <th>시험백신군 (9vHPV)</th><th>대조군 (qHPV)</th><th>시험백신군 (9vHPV)</th><th>대조군 (qHPV)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>안전성</td><td>7,071</td><td>7,078</td><td>152</td><td>150</td></tr> <tr> <td>면역원성*</td><td>4,792</td><td>4,750</td><td>114</td><td>104</td></tr> <tr> <td>유효성*</td><td>6,016</td><td>6,017</td><td>126</td><td>115</td></tr> </tbody> </table> <p><small>* 평가 가능 시험대상자 기준</small></p>	구분	V503-001 (다국가 핵심 임상시험)				전체		한국인		시험백신군 (9vHPV)	대조군 (qHPV)	시험백신군 (9vHPV)	대조군 (qHPV)	안전성	7,071	7,078	152	150	면역원성*	4,792	4,750	114	104	유효성*	6,016	6,017	126	115
구분	V503-001 (다국가 핵심 임상시험)																												
	전체		한국인																										
	시험백신군 (9vHPV)	대조군 (qHPV)	시험백신군 (9vHPV)	대조군 (qHPV)																									
안전성	7,071	7,078	152	150																									
면역원성*	4,792	4,750	114	104																									
유효성*	6,016	6,017	126	115																									

⑦유효성	<div> <div> <div>· 일차 평가변수:</div> <div> <div>- 이 백신(9vHPV 백신)이 가다실(qHPV 백신)과 비교하여 HPV 31/33/45/52/58형 관련 자궁경부, 외음부, 질 질환* 발생을 감소시키는 지를 평가함(PPE 집단)</div> <div>* 자궁경부 상피내 종양 2기 및 3기(CIN 2/3), 자궁경부 상피내 선암(AIS), 외음부 상피내 종양 2기 및 3기(VIN 2/3), 질 상피내 종양 2기 및 3기(VaIN 2/3)</div> </div> </div> <div> <div>· 시험 결과</div> <div> <div>- V503-001에서 한국인 시험대상자 241명 중에서 HPV 31/33/45/52/58형 관련 자궁경부, 외음부, 질 질환 증례는 보고되지 않았다. 전체 모집단(12,033명)에서는 총 106건의 HPV 31/33/45/52/58형 관련 자궁경부, 외음부, 질 질환 증례가 보고되었으며, 이 중 103건이 가다실(qHPV 백신)을 투여한 대조군에서 나왔다.</div> </div> </div> </div>												
	<div> <div> <div>이차 평가변수:</div> <div> <div>- 이 백신(9vHPV 백신)이 가다실(qHPV 백신)과 비교하여 HPV 31/33/45/52/58형 관련 지속성 감염을 감소시키는 지를 평가함(PPE 집단)</div> </div> </div> <div> <div>· 시험 결과</div> <div> <div>- V503-001에서 한국인 시험대상자 236명 중에서 9건의 HPV 31/33/45/52/58형 관련 지속성 감염 증례가 보고되었으며, 모두 대조군에서 나왔다. 전체 모집단(11,892명)에서는 총 845건의 HPV 31/33/45/52/58형 관련 지속성 감염 증례가 보고되었으며, 이 중 810건이 가다실(qHPV 백신)을 투여한 대조군에서 나왔다.</div> </div> </div> </div>												
⑧면역원성	<div> <div> <div>· 평가변수:</div> <div> <div>- 3차 투여 후 4주 시점에 HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58형 각각에 대한 혈청 양성 반응률(PPI 집단)</div> </div> </div> <div> <div>· 시험 결과</div> <div> <div>- V503-001의 일차 및 이차 유효성 가설에 대한 시험 시 수행된 분석에서 3차 투여 후 4주 시점에 HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58형 각각에 대한 혈청 양성 반응률은 한국인 시험대상자와 전체 시험대상자 간에 유사하였다. 한국인 시험대상자의 혈청 양성 반응률에 대한 95%CI 추정치가 전체 시험대상자의 해당 95%CI 추정치와 대부분 중복되었다.</div> </div> </div> <div> <div>< 표. 3차 투여 후 4주 시점에 HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58형에 대한 혈청 양성 반응률(%) ></div> <table> <tr> <th></th><th>전체 (9vHPV)</th><th>한국인(9vHPV)</th></tr> <tr> <td>Anti-HPV 6</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Day 1</td><td>0.0% (0.0%–0.1%)</td><td>0.0% (0.0%–3.8%)</td></tr> <tr> <td>Month 07</td><td>99.8% (99.6%–99.9%)</td><td>97.9% (92.5%–99.7%)</td></tr> </table> </div> </div>		전체 (9vHPV)	한국인(9vHPV)	Anti-HPV 6			Day 1	0.0% (0.0%–0.1%)	0.0% (0.0%–3.8%)	Month 07	99.8% (99.6%–99.9%)	97.9% (92.5%–99.7%)
	전체 (9vHPV)	한국인(9vHPV)											
Anti-HPV 6													
Day 1	0.0% (0.0%–0.1%)	0.0% (0.0%–3.8%)											
Month 07	99.8% (99.6%–99.9%)	97.9% (92.5%–99.7%)											

	전체 (9vHPV)	한국인(9vHPV)
Anti-HPV 11		
Day 1	0.0% (0.0%–0.1%)	0.0% (0.0%–3.8%)
Month 07	100% (99.9%–100%)	100% (96.2%–100%)
Anti-HPV 16		
Day 1	0.0% (0.0%–0.1%)	0.0% (0.0%–3.5%)
Month 07	100% (99.9%–100%)	100% (96.5%–100%)
Anti-HPV 18		
Day 1	0.0% (0.0%–0.1%)	0.0% (0.0%–3.3%)
Month 07	99.8% (99.7%–99.9%)	99.1% (95.0%–100%)
Anti-HPV 31		
Day 1	0.0% (0.0%–0.1%)	0.0% (0.0%–3.2%)
Month 07	99.8% (99.6%–99.9%)	99.1% (95.2%–100%)
Anti-HPV 33		
Day 1	0.0% (0.0%–0.1%)	0.0% (0.0%–3.2%)
Month 07	99.7% (99.5%–99.9%)	100% (96.8%–100%)
Anti-HPV 45		
Day 1	0.0% (0.0%–0.1%)	0.0% (0.0%–3.2%)
Month 07	99.6% (99.4%–99.8%)	99.1% (95.2%–100%)
Anti-HPV 52		
Day 1	0.0% (0.0%–0.1%)	0.0% (0.0%–3.6%)
Month 07	99.8% (99.6%–99.9%)	100% (96.4%–100%)
Anti-HPV 58		
Day 1	0.0% (0.0%–0.1%)	0.0% (0.0%–3.5%)
Month 07	99.8% (99.6%–99.9%)	100% (96.5%–100%)

* 혈청 양성 반응률: HPV type 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 각각에 대해 cLIA로 측정된 항-HPV 혈청 항체가 ≥ 30 , 16, 20, 24, 10, 8, 8, 8 mMU/mL인 시험대상자 비율

• **평가변수:**

- 3차 투여 후 4주 시점에 HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58형 각각에 대한 항-HPV cLIA GMT 면역반응

• **시험 결과**

- V503-001에서 3차 투여 후 4주 시점에 HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58형 각각에 대한 항-HPV cLIA GMT는 한국인 시험대상자와 전체 시험대상자 간에 유사하였다. 한국인 시험대상자의 GMT에 대한 95%CI 추정치가 전체 시험대상자의 해당 95%CI 추정치와 대부분 중복되었다.

< 표. 3차 투여 후 4주 시점에 HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58형에 대한 항-HPV cLIA GMT >

	전체 (9vHPV)	한국인(9vHPV)
Anti-HPV 6		
Month 07	893.1 (871.7, 915.1)	820.1 (684.3, 982.8)
Anti-HPV 11		
Month 07	666.3 (649.6, 683.4)	613.0 (518.3, 724.9)
Anti-HPV 16		
Month 07	3,131.1 (3,057.1, 3,206.9)	2,641.6 (2,323.2, 3,003.7)
Anti-HPV 18		
Month 07	804.6 (782.7, 827.1)	634.9 (531.0, 759.1)
Anti-HPV 31		
Month 07	658.4 (636.7, 680.9)	553.9 (455.4, 673.8)
Anti-HPV 33		
Month 07	415.9 (405.6, 426.4)	337.2 (297.1, 382.6)
Anti-HPV 45		
Month 07	252.8 (246.2, 259.6)	213.8 (183.0, 249.6)
Anti-HPV 52		
Month 07	379.7 (371.6, 388.0)	310.5 (262.0, 368.0)
Anti-HPV 58		
Month 07	482.5 (469.9, 495.3)	420.1 (361.3, 488.5)

· **평가변수:**

- 백신 투여 후 1~15일 동안 발생한 AEs, 전체 임상시험 기간 동안 보고된 AEs 등

· **시험 결과**

< 표. 백신 투여 후 제1~15일 동안의 이상사례 >

⑨안전성

	전체 (9vHPV) N =7,071	한국인(9vHPV) N =152
Subjects in population with follow-up		
with one or more AEs	6,640 (93.9%)	137 (90.1%)
injection-site	6,423 (90.8%)	133 (87.5%)
non-injection-site	3,948 (55.8%)	70 (46.1%)
with no AEs	431 (6.1%)	15 (9.9%)
with vaccine-related AEs	6,519 (92.2%)	134 (88.2%)

		전체 (9vHPV) N =7,071		한국인(9vHPV) N =152	
	injection-site	6,422	(90.8%)	133	(87.5%)
	non-injection-site	2,086	(29.5%)	19	(12.5%)
	with SAEs	25	(0.4%)	1	(0.7%)
	with Serious vaccine-related AEs	2	(0.0%)	0	(0.0%)
	who died	1	(0.0%)	0	(0.0%)
	discontinued due to an AE	7	(0.1%)	0	(0.0%)
	discontinued due to a vaccine-related AE	5	(0.1%)	0	(0.0%)
	discontinued due to a SAE	2	(0.0%)	0	(0.0%)
	discontinued due to a Serious vaccine-related AEs	1	(0.0%)	0	(0.0%)
결론	<ul style="list-style-type: none"> · 가다실9주 [인유두종바이러스9가(6,11,16,18,31,33,45,52,58형)백신(유전자재조합)]는 9가지 인유두종바이러스(HPV) 유형과 유사하게 제조된(virus-like particles, VLPs) 주요 캡시드 단백질(L1)을 함유하는 재조합 백신이다. L1 단백질은 바이러스의 DNA를 함유하고 있지 않으므로, 세포를 감염시킬 수 없다. 이 백신은 가다실에 포함된 4가지 HPV 유형(6, 11, 16 및 18형)과 더불어, 추가적으로 5가지 HPV 유형(31, 33, 45, 52 및 58형)에 대한 L1 단백질이 수산화알루미늄 비결정인산황산염에 흡착되어 있다. 백신 HPV 유형 관련 자궁경부, 외음부, 질 질환을 예방하는 정확한 면역학적 기전은 알려지지 않았다. 이 백신에 의해 유도된 체액성 면역 반응이 관련될 것으로 보인다. · 이 백신의 핵심 임상시험인 V503-001은 16~26세 여성을 대상으로 이 백신 (9vHPV)의 유효성, 면역원성, 및 안전성을 qHPV 백신을 대조약으로 사용하여 비교한 무작위배정, 이중눈가림 pivotal 임상시험이었다. 이 사후 분석에서는 V503-001에 참여했던 한국인 시험대상자에 대해 9vHPV 백신의 유효성, 면역원성, 및 안전성을 전체 모집단과 비교하여 평가하였다. 한국인 하위군에서 특이한 유효성, 면역원성, 또는 안전성 신호는 감지되지 않았다. · 이 임상시험의 일차 및 이차 유효성 가설에 대한 시험 시 수행된 유효성 평가 (HPV 31/33/45/52/58형 관련 지속성 감염 증례)에서 한국인 집단은 전체 모집단과 같이 대조군에서 증례가 더 많이 보고되었다(한국인 시험군: 0건, 대조군 9건, 전체 모집단: 시험군 35건, 대조군 810건). · 면역원성 평가를 위하여 9vHPV 백신 투여 시 유도된 항-HPV cLIA GMT 및 혈청 양성 반응률을 qHPV 백신 투여 시 유도된 항-HPV cLIA GMT 및 혈청 양성 반응률과 비교 분석하였으며, 이 결과 한국인 집단에서 9vHPV 백신은 전체 모집단에서 관찰된 것과 비슷한 수준의 면역 반응을 유도하는 것으로 확인되었다. 이 백신의 혈청 양성 반응률은 한국인 집단에서 97.9%~100%. 전체 모집단에서 99.6%~100%였으며, HPV 16형을 제외한 백신에 포함된 혈청형 각각에 대한 cLIA GMT의 범위는 한국인 집단에서 213.8 ~ 820.1 mMU/mL, 				

	<p>전체 모집단에서 252.8 ~ 893.1 mMU/mL이었다. HPV 16형에 대한 cLIA GMT는 한국인 집단에서 2,641.6 mMU/mL, 전체 모집단에서 3,131.1 mMU/mL이었다.</p> <ul style="list-style-type: none"> · 안전성 평가를 위하여 백신 투여 후 15일 동안 기록한 투여부위 이상사례 및 전신 이상사례, 그리고 5일 동안 기록한 체온을 비교평가 하였으며, 이 결과 한국인 집단에서 관찰된 이상사례 프로파일은 전체 모집단에서 관찰된 해당 프로파일과 유사하였다. · 이 백신의 pivotal 임상시험인 V503-001연구에서 한국인 집단과 전체 모집단에 대한 사후 비교에서 유효성, 면역반응 및 안전성 결과는 유사하였으며, 외국 임상시험자료의 한국인으로의 외삽은 가능할 것으로 판단된다.
4. 역학적 측면	(품목 허가 신청 당시 제출한 역학정보의 일부만 발췌하여 본 사례집에 기재하였음. 참고로, 질병관리청의 최신 역학정보를 사례집에 담았음)
	<ul style="list-style-type: none"> · 한국 HPV 및 관련 질환 보고서에 따르면 한국의 전체 여성 인구 중 약 15.3%가 일생 중 어느 시점에든 자궁경부 HPV 감염에 걸리며, 침습적 자궁경부암의 70.5%가 HPV 16형 또는 18형 때문인 것으로 집계되었다. 16형과 18형 다음으로 자궁경부암에 흔한 HPV 유형은 33, 58, 35, 31, 52, 68, 45형이다(유병률 내림차순). 무엇보다도, 한국인 여성 집단에서는 고등급 자궁경부상피내 병변과 자궁경부암에서 HPV 58형 비중이 유의하게 높다는 특징이 있었다. · 전세계적으로는 자궁경부암에서 16, 18, 45형이 가장 흔한 HPV 유형이며, 그 다음으로 흔한 HPV 유형은 33, 58, 31, 52형이다.
참고. 국내·외 역학 (출처: 예방접종의 실시기준과 방법, 질병관리청 2023)	
<p>가. 국내 자궁경부암 발생률</p> <ul style="list-style-type: none"> · 자궁경부암은 과거 우리나라 여성에게 발생하는 암 중 1~2위를 차지하였으나, 최근 10여년간 발생률이 꾸준히 감소하는 경향을 보이고 있다. 1999년 10만명 당 18.6명에서 2018년에는 10만명 당 10.5명으로 지속적으로 감소추세를 보이고 있으며 2007년까지는 연평균 4.6%씩 감소하다가 그 이후로는 2.2%로 감소폭이 줄어들었다. 그러나 자궁경부암에 포함되지 않는 전암단계인 자궁경부상피내암은 최근 10년동안 급속히 증가하여 자궁경부암이 감소하고 있다고 할 수는 없다. 2018년 주요 암종별 연령군별 발생률 분석에서는 자궁경부암이 15-34세 연령군에서 갑상선암과 유방암에 이어 세 번째로 많이 발생하였다. <p>나. 기타 HPV 관련질환 발생률</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 자궁경부 상피내암 <ul style="list-style-type: none"> · 자궁경부 전암병변 발병자는 전반적으로 증가하는 추세이며 이에 반해 자궁경부암은 지속적으로 감소하는 추세이다. 이러한 경향은 자궁경부암 검진이 활성화됨에 따라 암을 조기에 발견하는 효과 때문으로 해석된다. 2) 생식기 사마귀 <ul style="list-style-type: none"> · 생식기 사마귀는 저위험군 바이러스 중에서도 HPV 6, 11과 관련이 크다. 생식기 사마귀의 90% 이상에서 HPV 6, 11이 발견된다. <p>다. HPV 감염 유병률</p> <ul style="list-style-type: none"> · 모든 자궁경부암이 HPV 감염에 의한 것이기는 하나 HPV 감염이 모두 암으로 발전하는 것은 아니다. HPV 감염은 매우 흔하며, 대부분 특별한 증상 없이 자연 소실된다. 그러나 HPV 	

감염이 지속되는 경우, 전암병변을 거쳐 자궁경부암으로 발전할 위험이 있다. HPV 감염에서 전암병변을 거쳐 자궁경부암으로 진행하는데 대체로 10년 이상의 시간이 걸리는 것으로 알려져 있다.

1) HPV 감염 유병률

- 2019년 감염병예방법이 개정되어 2020년 HPV 감염증 또한 표본감시대상으로 새롭게 추가되면서 질병관리청이 발표한 2020 감염병 감시연보에 따르면 2020년 HPV 감염 총 신고수는 10,945명으로 남성에서는 117명(1.1%), 여성에서는 10,828명(98.9%)이 보고되었으며, 연령별로는 20~40대가 66.8%, 60대 이상이 15.1%로 보고되었다.
- 2021년 ICO/IARC HPV information centre에서 한국 여성의 HPV 감염율을 보고한 자료들을 모두 수집하여 분석한 결과, 0.7~70.2%까지 다양하였으며 25세 이하의 HPV 감염율이 28.6%로 가장 높았으며 다른 연령대에서는 10~12%인 것으로 보고되었다.

2) 자궁경부질환별 HPV 유형분포

- 나 등이 우리나라 18,815명 여성의 건강검진 결과를 바탕으로 분석한 보고에 따르면 전체 HPV 감염률은 27.8%로, 고위험군 HPV 감염률은 22.2%, 저위험군 HPV 감염률은 11.4%였으며 가장 많이 검출된 HPV 유형은 HPV 52(3.2%), 58(2.7%), 16(2.0%), 56(1.9%), 51(1.8%)이었다. 연령별 HPV 감염률은 30세 이하에서 36.1%로 가장 높았고 30~39세는 26.2%, 40~49세는 27.6%, 50~59세는 26.7%였으며 60~69세는 29.4%, 70세 이상에서 30.5%로 다시 증가하는 양상을 보였다. 또한 정상자궁경부에서의 HPV 감염율은 21.9%(고위험군, 16.3%), ASCUS/AGUS에서는 50.4%(고위험군, 44.7%), LSIL에서는 89.9%(고위험군, 80.3%), ASC-H에서는 93.4%(고위험군, 92.1%), HSIL에서는 98.9%(고위험군, 98.9%)로 나타났다.
- 배 등이 1995~2007년까지 우리나라 HPV 감염률을 보고한 18개의 연구결과(13,842례)를 종합하여 메타분석을 한 결과, 정상 자궁경부에서의 HPV 감염률은 20.4%, 고위험군 HPV 감염률은 16.7%였고 자궁경부암 전암 상태(ASCUS, CIN 1) 환자에서의 HPV 감염률은 63.2%, 고위험군 HPV 감염비율은 56.3%였다. 또한, CIN 2/3 또는 CIS 환자에서의 HPV 감염률은 85.6%, 고위험군 HPV 감염비율은 83.7%였고 자궁경부암 환자에서의 HPV 감염률은 88.3%, 고위험군 HPV 감염비율은 84.6%인 것으로 확인되었다. 자궁경부 전암병변 및 자궁경부암에서 HPV 유형별 감염률을 보면 HPV 16이 우리나라 자궁경부질환에서 가장 호발하였으며, HPV 16, 18이 전체 자궁경부암의 65.1%를 차지하였고 5개의 주요 고위험군 HPV(16, 18, 58, 33, 52) 등이 자궁경부암의 80.8%를 차지하였다.
- 2021년 ICO/IARC HPV information centre에서 분석한 자료에 의하면 우리나라에서 정상 자궁경부의 HPV 16/18 감염률은 6.3%, 저등급 자궁경부 병변에서는 33.2%, 고등급 자궁경부 병변에서는 6.7%, 자궁경부암에서는 68.0%로 나타났으며, 정상자궁경부에서 HPV 16이 가장 호발하였으며 그 다음으로 HPV 58/52/18/56/35/51/39/33/59 순이었다.

3) HPV 혈청유병률

- 현재 또는 과거의 HPV 감염력을 추정할 수 있는 혈청유병률을 조사한 연구들에서 HPV 혈청유병률은 15~20%인 것으로 나타났다. 2009년 우리나라 9-59세 일반여성 1,094명을 대상으로 조사한 HPV 16 또는 18의 혈청유병률은 8.7%로 나타났으며, 25~29세 연령군에서 13.4%로 가장 높았고, 30대 이후 7.6%로 낮아지다가 40대에서 10.9%로 다시 상승하는 경향을 보였으며 HPV 16과 HPV 18의 혈청유병률은 각각 7.4%와 2.7%로 보고되었다.

2.2 폐렴구균 백신 - 프리베나13주

1. 품목개요 및 허가사항			
①제품명	프리베나13주(폐렴구균 씨알엠(CRM197) 단백접합백신)	②회사명	한국화이자제약(주)
③허가일	2010.03.19	④주성분명 (분량)	1프리필드시린지(0.5mL) 중, ·정제폐렴구균폴리사카라이드(혈청형 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) - 디프테리아 CRM197 단백질접합체 (균주: <i>S. pneumoniae</i> strains(혈청형 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F), <i>C. diphtheriae</i> C7(β197) strain), (백터: pPX3520) 62.8 μg (혈청형 1,3,4,5,6A,7F,9V,14,18C,19A,19F,23F 각2.2μg +혈청형6B 4.4μg+CRM197단백질32μg)
⑤성상	진탕하면 백색의 균등한 현탁액이 충전된 무색투명한 프리필드시린지		
⑥효능·효과	<p>1. 생후 6주 이상부터 만17세까지의 영아, 어린이 및 청소년</p> <p>1) 생후 6주 이상부터 만17세까지의 영아, 어린이 및 청소년에서 폐렴구균(혈청형 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F)으로 인하여 생기는 침습성 질환의 예방</p> <p>2) 생후 6주 이상부터 만17세까지의 영아, 어린이 및 청소년에서 폐렴구균(혈청형 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F)으로 인하여 생기는 급성 중이염의 예방</p> <p>단, 혈청형 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A에 의한 급성 중이염에 대한 유효성 자료는 이용가능하지 않다.</p> <p>3) 생후 6주 이상부터 만17세까지의 영아, 어린이 및 청소년에서 폐렴구균(혈청형 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F)으로 인하여 생기는 폐렴의 예방</p> <p>2. 18세 이상의 성인</p> <p>1) 18세 이상의 성인에서 폐렴구균(혈청형 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F)으로 인하여 생기는 폐렴의 예방</p> <p>2) 18세 이상의 성인에서 폐렴구균(혈청형 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F)으로 인하여 생기는 침습성 질환의 예방</p> <p>이는 이 약으로 인해 유도된 면역반응에 기초한 것이다.</p>		
⑦국내·외 사용 현황	유럽 2009.12. 허가, 미국 2010.02. 허가		

2. 가교자료 대상 항목 및 제출자료 요건																		
①대상 항목	새로운 아형 또는 혈청형의 균주·바이러스주 도입 또는 추가																	
②자료 요건	<input type="checkbox"/> 가교자료 <input checked="" type="checkbox"/> 가교시험 <input type="checkbox"/> 가교자료 면제																	
3. 가교자료																		
①구분	국내 임상시험 (2상 면역원성 및 안전성 임상시험)																	
②pivotal여부	non-pivotal																	
③시험대상자	폐렴구균 백신 접종 이력이 없는 건강한 생후 2개월(42일~98일) 영아																	
④임상시험용 의약품	이 백신(폐렴구균 13가 단백접합백신) 0.5mL : 대조백신(프리베나, 폐렴구균 7가 단백접합백신) 0.5mL																	
⑤투여방법 및 기간	생후 2, 4, 6개월(기초 3회) 및 생후 12개월(추가 1회), 총 4회 근육 투여																	
⑥시험대상자 분석세트	<table><tr><th rowspan="2">구분</th><th>Pivotal (6096A1-004)</th><th colspan="2">한국인 (6096A1-010-KP)</th></tr><tr><th>시험백신</th><th>시험백신</th><th>대조백신</th></tr><tr><td>안전성</td><td>332</td><td>88</td><td>89</td></tr><tr><td>면역원성</td><td>252</td><td>85</td><td>88</td></tr></table> <p>*실제 가교설명자료에는 다른 아시아 데이터[6096A1-3004-TW (대만) 및 6096A1-3003-JA (일본)]와의 비교분석이 포함되었음</p>			구분	Pivotal (6096A1-004)	한국인 (6096A1-010-KP)		시험백신	시험백신	대조백신	안전성	332	88	89	면역원성	252	85	88
구분	Pivotal (6096A1-004)	한국인 (6096A1-010-KP)																
	시험백신	시험백신	대조백신															
안전성	332	88	89															
면역원성	252	85	88															
⑦유효성	해당사항 없음																	
⑧면역원성	<p>· 일차 평가변수:</p> <p>- 영아 기초접종(3회) 1개월 후 폐렴구균 IgG 항체 농도 $\geq 0.35\mu\text{g}/\text{ml}$를 달성한 시험대상자의 비율</p> <p>· 시험 결과</p> <p>- 7개의 공통 혈청형 각각에 대하여, 영아 기초접종 후 1개월에 IgG 농도 $\geq 0.35\mu\text{g}/\text{ml}$를 달성한 시험대상자의 비율은 두 백신 군 모두에서 최소 97.6%였다</p> <p>- 폐렴구균 13가 단백접합백신에 추가된 6개의 혈청형에 대해서는 6A(혈청형 6A의 경우 비율은 97.6%였음)를 제외한 모든 혈청형에 대하여 기초접종 후 1개월에 IgG 농도 $\geq 0.35\mu\text{g}/\text{ml}$를 달성한 시험대상자의 비율이 100%를 나타내었다.</p>																	

< 표. 3차(기초) 투여 후 1개월 시점에 폐렴구균 IgG 항체 농도 $\geq 0.35\mu\text{g}/\text{mL}$ 인
시험대상자 수 및 비율(%) (95%CI) >

Serotype		한국인(6096A1-010-KP)		
		프리베나13	프리베나(7가)	비율 차이
공통 7개 혈청형	4	83	85	-
	3차 투여 후 1개월	83 (100.0%) (95.7%-100.0%)	85 (100.0%) (95.8%-100.0%)	0.0 (-4.4, 4.4)
	6B	83	85	-
	3차 투여 후 1개월	82 (98.8%) (93.5%-100.0%)	85 (100.0%) (95.8%-100.0%)	-1.2 (-6.5, 3.2)
	9V	83	85	-
	3차 투여 후 1개월	83 (100.0%) (95.7%-100.0%)	85 (100.0%) (95.8%-100.0%)	0.0 (-4.4, 4.4)
	14	83	84	-
	3차 투여 후 1개월	83 (100.0%) (95.7%-100.0%)	84 (100.0%) (95.7%-100.0%)	0.0 (-4.4, 4.5)
	18C	83	85	-
	3차 투여 후 1개월	83 (100.0%) (95.7%-100.0%)	85 (100.0%) (95.8%-100.0%)	0.0 (-4.4, 4.4)
	19F	83	85	-
	3차 투여 후 1개월	81 (97.6%) (91.6%-99.7%)	84 (98.8%) (93.6%-100.0%)	-1.2 (-7.3, 4.2)
	23F	83	85	-
	3차 투여 후 1개월	82 (98.8%) (93.5%-100.0%)	84 (98.8%) (93.6%-100.0%)	-0.0 (-5.5, 5.3)
추가 6개 혈청형	1	83	85	-
	3차 투여 후 1개월	83 (100.0%) (95.7%-100.0%)	2 (2.4%) (0.3%-8.2%)	97.6 (91.8, 99.7)
	3	83	85	-
	3차 투여 후 1개월	83 (100.0%) (95.7%-100.0%)	2 (2.4%) (0.3%-8.2%)	97.6 (91.8, 99.7)
	5	83	80	-
	3차 투여 후 1개월	83 (100.0%) (95.7%-100.0%)	46 (57.5%) (45.9%-68.5%)	42.5 (31.5, 54.1)
	6A	83	83	-
	3차 투여 후 1개월	81 (97.6%) (91.6%-97.7%)	60 (72.3%) (61.4%-81.6%)	25.3 (15.2, 36.3)
	7F	83	84	-
	3차 투여 후 1개월	83 (100.0%) (95.7%-100.0%)	4 (4.8%) (1.3%-11.7%)	95.2 (88.3, 98.7)
	19A	83	82	-
	3차 투여 후 1개월	83 (100.0%) (95.7%-100.0%)	82 (100.0%) (95.6%-100.0%)	0.0 (-4.5, 4.4)

· 평가변수:

- 영아 3회 투여(기초접종) 후 폐렴구균 IgG GMC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)의 비교 (13가와 7가)

· 시험 결과

- 7개의 공통 혈청형 각각에 대하여, 영아 기초접종 후 1개월에 측정한 IgG 농도는 13가와 7가 폐렴구균 간에 대체로 유사하였다.
- 폐렴구균 13가 단백접합백신에 추가된 6개의 혈청형에 대해서는 $1.6\mu\text{g}/\text{ml}$ (혈청형 3)부터 $7.44\mu\text{g}/\text{ml}$ (혈청형1) 이었다.

< 표. 3차(기초) 투여 후 1개월 시점에 폐렴구균 IgG GMC ($\mu\text{g}/\text{ml}$) (95%CI) >

Serotype		한국인(6096A1-010-KP)		
		프리베나13	프리베나(7가)	Ratio
공통 7개 혈청형	4	83	85	-
	3차 투여 후 1개월	5.40 (4.62, 6.30)	6.97 (5.94, 8.18)	0.77 (0.62, 0.97)
	6B	83	85	-
	3차 투여 후 1개월	5.71 (4.64, 7.03)	4.88 (3.96, 6.01)	1.17 (0.87, 1.57)
	9V	83	85	-
	3차 투여 후 1개월	3.33 (2.90, 3.83)	3.78 (3.31, 4.33)	0.88 (0.73, 1.07)
	14	83	84	-
	3차 투여 후 1개월	14.83 (12.38, 17.77)	16.29 (13.36, 19.85)	0.91 (0.70, 1.19)
	18C	83	85	-
	3차 투여 후 1개월	4.57 (3.98, 5.24)	4.73 (4.09, 5.47)	0.97 (0.79, 1.18)
	19F	83	85	-
	3차 투여 후 1개월	3.88 (3.18, 4.72)	4.20 (3.55, 4.96)	0.92 (0.71, 1.19)
	23F	83	85	-
	3차 투여 후 1개월	4.29 (3.56, 5.16)	4.11 (3.40, 4.98)	1.04 (0.80, 1.36)
추가 6개 혈청형	1	83	85	-
	3차 투여 후 1개월	7.44 (6.25, 8.85)	0.02 (0.02, 0.03)	329.44 (242.98, 446.67)
	3	83	85	-
	3차 투여 후 1개월	1.60 (1.35, 1.89)	0.04 (0.03, 0.05)	40.79 (30.27, 54.97)
	5	83	80	-
	3차 투여 후 1개월	5.06 (4.37, 5.85)	0.39 (0.30, 0.49)	13.12 (9.92, 17.34)

Serotype		한국인(6096A1-010-KP)		
		프리베나13	프리베나(7가)	Ratio
	6A	83	83	-
	3차 투여 후 1개월	5.73 (4.64, 7.07)	0.64 (0.49, 0.82)	9.01 (6.46, 12.56)
	7F	83	84	-
	3차 투여 후 1개월	6.97 (6.07, 8.00)	0.04 (0.03, 0.05)	165.90 (122.95, 223.85)
	19A	83	82	-
	3차 투여 후 1개월	5.94 (5.13, 6.89)	2.65 (2.29, 3.06)	2.24 (1.83, 2.75)

- 한국 가교시험 결과(6096A1-010-KP)와 외국 핵심임상시험 결과(6096A1-004)를 비교
 1. 영아 3회 투여(기초접종) 후 폐렴구균 IgG 항체 농도 $\geq 0.35\mu\text{g}/\text{ml}$ 를 달성한 시험대상자의 비율을 비교

- 폐렴구균 13가 단백접합백신에 포함된 혈청형 각각에 대하여, 영아 기초접종 후 1개월에 IgG 농도 $\geq 0.35\mu\text{g}/\text{ml}$ 를 달성한 시험대상자의 비율은 혈청형 3을 제외한 모든 혈청형에 대해 한국인과 외국 핵심임상시험 모집단 간에 유사하였다. 혈청형 3에 대한 기초접종 후 1개월에 IgG 농도 $\geq 0.35\mu\text{g}/\text{ml}$ 를 달성한 시험대상자의 비율은 외국 핵심임상시험 모집단에서 63.5%, 한국인에서 100.0%였다.

< 표. 3차(기초) 투여 후 1개월 시점에 폐렴구균 IgG 항체 농도 $\geq 0.35\mu\text{g}/\text{ml}$ 인 시험대상자 수 및 비율(%) (95%CI) >

Serotype	외국임상자료(004)	한국인(010)
	프리베나13	프리베나13
4	252	83
3차 투여 후 1개월	238 (94.4%) (90.9%-96.9%)	83 (100.0%) (95.7%-100.0%)
6B	252	83
3차 투여 후 1개월	220 (87.3%) (82.5%-91.1%)	82 (98.8%) (93.5%-100.0%)
9V	252	83
3차 투여 후 1개월	228 (90.5%) (86.2%-93.8%)	83 (100.0%) (95.7%-100.0%)
14	251	83
3차 투여 후 1개월	245 (97.6%) (94.9%-99.1%)	83 (100.0%) (95.7%-100.0%)
18C	252	83
3차 투여 후 1개월	244 (96.8%) (93.8%-98.6%)	83 (100.0%) (95.7%-100.0%)

Serotype	외국임상자료(004)	한국인(010)
	프리베나13	프리베나13
19F	252	83
3차 투여 후 1개월	247 (98.0%) (95.4%–99.4%)	81 (97.6%) (91.6%–99.7%)
23F	252	83
3차 투여 후 1개월	228 (90.5%) (86.2%–93.8%)	82 (98.8%) (93.5%–100.0%)
1	252	83
3차 투여 후 1개월	241 (95.6%) (92.3%–97.8%)	83 (100.0%) (95.7%–100.0%)
3	249	83
3차 투여 후 1개월	158 (63.5%) (57.1%–69.4%)	83 (100.0%) (95.7%–100.0%)
5	252	83
3차 투여 후 1개월	226 (89.7%) (85.2%–93.1%)	83 (100.0%) (95.7%–100.0%)
6A	252	83
3차 투여 후 1개월	242 (96.0%) (92.8%–98.1%)	81 (97.6%) (91.6%–97.7%)
7F	252	83
3차 투여 후 1개월	248 (98.4%) (96.0%–99.6%)	83 (100.0%) (95.7%–100.0%)
19A	251	83
3차 투여 후 1개월	247 (98.4%) (96.0%–99.6%)	83 (100.0%) (95.7%–100.0%)

2. 영아 3회 투여(기초접종) 후 폐렴구균 IgG GMC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)의 비교

- 폐렴구균 13가 단백접합백신에 포함된 혈청형 각각에 대하여, 영아 기초접종 후 1개월에 IgG GMC의 범위는 혈청형 1.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (혈청형 3)부터 ~ 14.83 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (혈청형 14) 이었다.
- 기초접종 후 1개월 뒤 측정된 IgG GMC는 한국인(010) 임상시험에서 외국 핵심임상시험(004)보다 더 높게 관찰되었으며, 외국 핵심임상시험(004)에서 그 범위는 0.49 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (혈청형 3)부터 ~ 4.74 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (혈청형 14) 이었다.

< 표. 3차(기초) 투여 후 1개월 시점에 폐렴구균 IgG GMC ($\mu\text{g}/\text{ml}$) (95%CI) >

Serotype	외국임상자료(004)	한국인(010)
	프리베나13	프리베나13
4	252	83
3차 투여 후 1개월	1.31	5.40

	Serotype	외국임상자료(004)	한국인(010)
		프리베나13	프리베나13
		(1.19, 1.45)	(4.62, 6.30)
	6B	252	83
	3차 투여 후 1개월	2.10 (1.77, 2.49)	5.71 (4.64, 7.03)
	9V	252	83
	3차 투여 후 1개월	0.98 (0.89, 1.08)	3.33 (2.90, 3.83)
	14	251	83
	3차 투여 후 1개월	4.74 (4.18, 5.39)	14.83 (12.38, 17.77)
	18C	252	83
	3차 투여 후 1개월	1.37 (1.24, 1.52)	4.57 (3.98, 5.24)
	19F	252	83
	3차 투여 후 1개월	1.85 (1.69, 2.04)	3.88 (3.18, 4.72)
	23F	252	83
	3차 투여 후 1개월	1.33 (1.17, 1.51)	4.29 (3.56, 5.16)
	1	252	83
	3차 투여 후 1개월	2.03 (1.78, 2.32)	7.44 (6.25, 8.85)
	3	249	83
	3차 투여 후 1개월	0.49 (0.43, 0.55)	1.60 (1.35, 1.89)
	5	252	83
	3차 투여 후 1개월	1.33 (1.18, 1.50)	5.06 (4.37, 5.85)
	6A	252	83
	3차 투여 후 1개월	2.19 (1.93, 2.48)	5.73 (4.64, 7.07)
	7F	252	83
	3차 투여 후 1개월	2.57 (2.28, 2.89)	6.97 (6.07, 8.00)
	19A	251	83
	3차 투여 후 1개월	2.07 (1.87, 2.30)	5.94 (5.13, 6.89)
⑨안전성	<p>· 평가변수:</p> <p>- 매 투여 후 4일간 국소 반응, 전신 반응(열, 해열제 사용 등 포함), AEs, SAEs</p>		

• 시험결과:

- 3차 투여 후 4일간 국소반응은 시험군에서 47.0%, 대조군에서 39.1% 보고되었고, 3차 투여 후 4일간 전신반응은 시험군 52.3%, 대조군 53.1% 보고되었다.
- 중대한 이상사례는 시험군 및 대조군 모두 4.8%(각각 4명/83명, 4명/84명) 보고되었으며, 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았다.

< 표. 3차 투여 후 4일 간 국소 반응을 보고한 시험대상자 비율(%) >

Vaccine Group Local Reaction	프리베나13			프리베나(7가)		
	N	n	%	N	n	%
Tenderness						
Any	64	15	23.4	59	16	27.1
Significant	58	0	0.0	54	1	1.9
Swelling						
Any	65	18	27.7	60	14	23.3
Mild	62	13	21.0	59	13	22.0
Moderate	62	7	11.3	57	4	7.0
Severe	58	0	0.0	53	0	0.0
Redness						
Any	63	19	30.2	61	16	26.2
Mild	60	12	20.0	60	15	25.0
Moderate	61	7	11.5	54	3	5.6
Severe	58	0	0.0	53	0	0.0
Any of the above	66	31	47.0	64	25	39.1

N = number of subjects reporting yes for at least 1 day or no for all days

n = number of subjects reporting the specific characteristic

Significant = present and interfered with limb movement

Mild 0.5~2.0cm; Moderate 2.5~7.0cm; Severe > 7.0cm

< 표. 3차 투여 후 4일 간 전신 반응을 보고한 시험대상자 비율(%) >

Vaccine Group Systemic Event	프리베나13			프리베나(7가)		
	N	n	%	N	n	%
Fever						
≥38℃ but ≤39℃	59	8	13.6	54	5	9.3
>39℃ but ≤40℃	58	0	0.0	51	1	2.0
>40℃	58	0	0.0	51	0	0.0
Decreased appetite	61	14	23.0	57	16	28.1
Irritability	62	13	21.0	60	25	41.7
Increased sleep	61	18	29.5	57	12	21.1
Decreased sleep	61	10	16.4	58	17	29.3
Use of medication						
to treat symptoms	58	6	10.3	54	6	11.1
to prevent symptoms	58	4	6.9	55	6	10.9
to treat and prevent symptoms	58	3	5.2	54	4	7.4
to treat or prevent symptoms	58	7	12.1	55	8	14.5
Any systemic event	65	34	52.3	64	34	53.1

N = number of subjects reporting yes for at least 1 day or no for all days

n = number of subjects reporting the event

- 한국 가교시험 결과(6096A1-010-KP)와 외국 핵심임상시험 결과(6096A1-004)를 비교
 - 3차 투여 후 국소반응(압통, 종창, 발적)은 핵심임상시험 모집단에서 7일간 각각 37.9~78.7%, 전체 82.5%였으며, 한국인 모집단에서는 4일간 각각 23.4~30.2%, 전체 47.0%였다.

< 표. 3차 투여 후 국소 반응을 보고한 시험대상자 비율(%) >

Vaccine Group	외국임상자료(004) 프리베나13			한국인(010) 프리베나13		
	N	n	%	N	n	%
Local Reaction						
Tenderness						
Any	178	140	78.7	64	15	23.4
Significant	91	8	8.8	58	0	0.0
Swelling						
Any	116	44	37.9	65	18	27.7
Mild	113	40	35.4	62	13	21.0
Moderate	91	6	6.6	62	7	11.3
Severe	87	0	0.0	58	0	0.0
Redness						
Any	131	64	48.9	63	19	30.2
Mild	128	61	47.7	60	12	20.0
Moderate	91	5	5.5	61	7	11.5
Severe	87	0	0.0	58	0	0.0
Any of the above	189	156	82.5	66	31	47.0

N = number of subjects reporting yes for at least 1 day or no for all days

n = number of subjects reporting the specific characteristic

Significant = present and interfered with limb movement

Mild 0.5~2.0cm; Moderate 2.5~7.0cm; Severe > 7.0cm

010연구는 3차 투여 후 4일간, 004연구는 3차 투여 후 7일간 보고된 국소반응

- 3차 투여 후 전신반응(발열, 식욕감소, 자극 과민성, 수면증가, 수면감소, 치료목적 해열제 사용, 예방목적 해열제 사용)은 핵심임상시험 모집단에서 7일간 각각 39.8~88.4%, 전체 93.4%였으며, 한국인 모집단에서는 4일간 각각 6.9~29.5%, 전체 52.3%였다.

< 표. 3차 투여 후 4일 간 전신 반응을 보고한 시험대상자 비율(%) >

Vaccine Group	외국임상자료(004) 프리베나13			한국인(010) 프리베나13		
	N	n	%	N	n	%
Systemic Event						
Fever						
≥38℃ but ≤39℃	123	49	39.8	59	8	13.6
>39℃ but ≤40℃	94	8	8.5	58	0	0.0
>40℃	87	0	0.0	58	0	0.0
Decreased appetite	147	87	59.2	61	14	23.0
Irritability	216	191	88.4	62	13	21.0
Increased sleep	164	117	71.3	61	18	29.5
Decreased sleep	154	93	60.4	61	10	16.4
Use of medication						
to treat symptoms	203	167	82.3	58	6	10.3
to prevent symptoms	202	164	81.2	58	4	6.9
Any systemic event	244	228	93.4	65	34	52.3

N = number of subjects reporting yes for at least 1 day or no for all days

n = number of subjects reporting the event

<p>결론</p>	<ul style="list-style-type: none"> · 프리베나13주(폐렴구균 씨알엠(CRM197) 단백질접합백신)는 폐렴구균 접합 백신으로 피막 다당류에 T세포 의존성 면역 반응을 일으키는 단백질 운반체(CRM197)를 접합시킨 백신이다. <i>Streptococcus pneumoniae</i> 혈청형 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 및 23F 피막 다당 항원이 각각 비-독성 디프테리아 CRM197 단백질에 연결되어 있으며, <i>Streptococcus pneumoniae</i>의 피막 다당 항원에 대한 항체는 폐렴구균 감염에 대한 혈청형-특이 보호 효과를 제공한다. · 폐렴구균 13가 단백질접합백신에 포함된 혈청형 각각에 대하여, 건강한 생후 2개월 영아에 3차 투여(기초접종; 생후 2, 4, 6개월) 후 1개월에 IgG 농도 $\geq 0.35\mu\text{g}/\text{ml}$를 달성한 시험대상자의 비율은 혈청형 3을 제외한 모든 혈청형에 대해 한국인과 외국 핵심임상시험 모집단 간에 유사하였다(한국인 시험대상자 97.6%~100%. 외국핵심임상 모집단 87.3%~98.4%). 혈청형 3에 대해 3차 투여 후 1개월에 IgG 농도 $\geq 0.35\mu\text{g}/\text{ml}$를 달성한 시험대상자의 비율은 외국 핵심임상시험 모집단에서 63.5%, 한국인에서 100.0%였다. · 한국인 시험대상자에게 이 백신을 3차 투여(기초접종) 후 1개월 시점의 폐렴구균 13가 단백질접합백신에 포함된 혈청형 각각에 대한 IgG GMC의 범위는 $1.6\mu\text{g}/\text{ml}$부터 $\sim 14.83\mu\text{g}/\text{ml}$이었다. · 기초접종 후 1개월 뒤 측정된 IgG GMC는 한국인(010) 임상시험에서 외국 핵심임상시험(004)보다 더 높게 관찰되었으며, 외국 핵심임상시험(004)에서 그 범위는 $0.49\mu\text{g}/\text{ml}$부터 $\sim 4.74\mu\text{g}/\text{ml}$이었다. · 이 백신 3차 투여 후 국소반응(압통, 종창, 발적)은 핵심임상시험 모집단에서 7일간 각각 37.9(종창)~78.7%(압통), 전체 82.5%였으며, 한국인 모집단에서는 4일간 각각 23.4(압통)~30.2%(발적), 전체 47.0%였다. · 이 백신 3차 투여 후 전신반응(발열, 식욕감소, 자극 과민성, 수면증가, 수면 감소, 치료목적 해열제 사용, 예방목적 해열제 사용)은 핵심임상시험 모집단에서 7일간 각각 39.8(발열)~88.4%(자극 과민성), 전체 93.4%였으며, 한국인 모집단에서는 4일간 각각 6.9(예방목적 해열제 사용)~29.5%(수면증가), 전체 52.3%였다. · 이 백신(프리베나13주)의 안전성 및 공통 7개 혈청형에 대한 면역원성은 이미 허가된 프리베나(7가)와 유사하였다. 한국인 가교시험(010 연구)과 외국 임상자료(004 연구)에 대한 사후 비교에서 폐렴구균 IgG 항체 농도 $\geq 0.35\mu\text{g}/\text{ml}$를 달성한 시험대상자의 비율은 유사하였으며, IgG 항체 농도는 한국인에서 다소 높으나, 안전성 프로파일에서 외국 임상자료(004) 대비 우려 사항은 없었다. 외국 임상시험자료의 한국인으로의 외삽은 가능할 것으로 판단된다.
<p>4. 역학적 측면</p>	<p>(품목 허가 신청 당시 제출한 역학정보의 일부만 발췌하여 본 사례집에 기재하였음. 참고로, 질병관리청의 최신 역학정보를 사례집에 담았음)</p>
	<ul style="list-style-type: none"> · 한국에서 1985 ~ 1996의 기간동안 침습성 폐렴구균 질환(IPD)으로 진단받은 5세 이하의 어린이 99명에 대한 후향적 시험에서 다음의 혈청형이 빈번하게 분리된 것으로 보고되었다: 19F(23.2%), 14 및 23F (각각 16%), 6A/6B (12.5%), 9V(10.7%). 한국 어린이에서 IPD의 원인이 되는 분리균의 57 ~ 63%는 현재 7vPnC에 포함되어 있다 (교차반응성 혈청형을 포함시킬 경우 그러한 비율은 79 ~ 80%로 증가한다).

가. 국외

- 폐렴구균 질환은 세계 각국에서 발생하며, 소아와 노인 연령군에서 이환율이 높은 질환 중 하나이다. 단백결합 백신이 사용되기 전, 세계 여러 국가의 인구집단을 대상으로 시행한 연구에서 침습 폐렴구균 질환(정상적으로 무균상태인 혈액, 흉수 및 뇌척수액에서 균이 분리되는 경우로 정의)의 발생률은 매년 10만 명당 15명 정도인 것으로 조사되었다. 정확한 이유는 알 수 없지만 인종에 따른 발생빈도의 차이가 있다. 개발도상국에서 폐렴구균 감염은 2세 미만 소아 사망의 중요한 원인이 되며, 연간 120만명이 사망하는 원인으로 추정되어 전체 사망 중 9%의 원인이 된다.
- 미국 Active Bacterial Core surveillance(ABC 감시체계)의 자료에 의하면 폐렴구균 단백결합 백신 사용이 어린 소아에서 침습 질환에 상당한 영향을 미치는 것으로 판단된다. 7가 단백결합 백신이 사용되고 13가 단백결합 백신이 도입되기 전인 2008년 자료에서는 5세 미만 소아에서 발생한 백신 혈청형에 의한 침습 질환의 빈도가 백신이 도입되기 전인 1998~1999년에 비하여 95% 이상 감소하였다. 혈청형별로는 5세 미만에서 7가 백신 혈청형과 6A에 의한 질환이 99% 감소한 반면에, 13가 백신 혈청형에 의한 질환이 61%, 특히 19A가 43%를 차지하였다. 또한, 전체 침습 폐렴구균 질환의 빈도가 77% 감소하였고 백신의 군집면역에 의한 간접 효과로 5세 이상의 소아, 성인 및 65세 이상의 노년층에서도 폐렴구균 질환의 발생 빈도가 현저히 감소하였다. 13가 단백결합 백신이 도입된 이후 5세 미만과 65세 이상 노인층의 미국의 침습 폐렴구균 질환의 빈도는 두 연령군 모두에서 백신에 포함된 혈청형에 의한 질환의 빈도가 지속적으로 감소하고 있는 추세를 나타낸다. 13가 단백결합 백신 사용으로 인한 혈청형 대치현상으로 백신에 포함되지 않은 혈청형에 의한 침습 질환이 증가하는 추세는 아직까지 뚜렷하지 않다.

나. 국내

- 침습 폐렴구균 질환에 대한 국내 보고 자료는 제한되어 있어 정확한 발병 양상을 알기 어렵다. PneumoACTION의 자료에 의하면 2000년 우리나라 소아에서 폐렴구균 감염 발생은 연간 24,047건이었으며, 이 중 사망은 47건인 것으로 보고되었다. 몇 개의 연구에서 폐렴구균은 지역사회 획득 폐렴의 25~30%, 수막염의 약 35%를 차지하는 것으로 보고된 바 있다.
- 1996년부터 2008년까지 질병관리본부에서 다양한 의료기관으로부터 수집된 침습 폐렴구균 총 386주를 대상으로 혈청형을 분석한 결과, 5세 미만 소아에서 분리된 침습 균주 74주에서는 23F> 14> 19A> 6A, 6B, 19F의 순으로 이들 주요 혈청형이 74.3%를 차지하였으며, 65세 이상 노인에서 분리된 116주에서는 3> 19F> 11A> 6A> 9V, 23F> 6B, 19A의 순으로 이들이 65.5%를 차지하였다. 침습 감염질환을 일으키는 혈청형의 분포 및 우세 혈청형은 연령군에 따라 다소 차이를 보였으며, 65세 이상에서는 소아와는 달리 혈청형 3과 11A가 흔하였다.
- 단일 의료기관에서 1991년부터 2006년까지 소아의 침습 감염 폐렴구균의 혈청형 분포의 변화 양상을 분석한 결과, 7가 단백결합 백신이 도입되기 전부터 7가 단백결합 백신-혈청형이 감소한 반면, 혈청형 6A와 19A를 비롯한 7가 단백결합 백신 관련 혈청형이 증가 추세에 있는 것으로 나타났다. 7가 단백결합 백신 혈청형의 비율 감소는 전체 균주에서 뿐만 아니라 2세 미만과 5세 미만 연령의 소아에서 분리된 침습 균주에서 더욱 뚜렷하게 나타났다. 7가 단백결합 백신이 도입되기 전부터 10가와 13가 단백결합 백신이 도입된 2010년까지 혈청형 19A가 증가 추세로 가장 흔한 혈청형이었으며, 7가 단백결합 백신이 사용된 이후부터 7가

단백결합 백신 혈청형이 감소하여 10가와 13가 단백결합 백신이 도입된 이후에도 지속적으로 감소하였다.

- 2014년 1월부터 2020년 12월까지 7년간 국내 다기관연구에서 전향적으로 수집된 소아청소년 침습 폐렴구균 감염증 174례의 혈청형 분포는 백신 혈청형이 14.9%, 비백신 혈청형이 85.1%를 차지하였고, 7가 단백결합 백신에 포함된 혈청형은 2.3%, 10가와 13가 단백결합 백신에 공통으로 추가되는 혈청형은 1.1%이었으며, 13가 단백결합 백신에 추가되는 혈청형은 11.5%이었다. 주요 혈청형은 10A, 19A, 15A, 15B/C, 12F, 그리고 23A 등의 순이었다.
- 2013년부터 2015년까지 18세 이상 성인 환자를 대상으로 전국 20개 의료기관에서 조사된 총 187례의 침습 폐렴구균 질환의 치명률은 41.3%로써, 주요 지역사회 침습 감염증의 원인인 *Escherichia coli*(보고건수 1,543례, 치명률 11.0%), *Klebsiella pneumoniae*(보고건수 547례, 치명률 19.8%), *Staphylococcus aureus*(보고건수 445례, 치명률 26.8%) 등과 비교하여 가장 높았다. 뿐만 아니라 75~79세 연령군과 80세 이상의 연령군에서 각각 56.8%와 49.2%의 높은 치명률을 보여 침습 폐렴구균 질환의 질병부담이 높음을 시사하였다. 또한 18세 이상의 성인 침습 폐렴구균 질환 환자들과 65세 이상의 비침습 폐렴구균 폐렴 환자들로부터 수집된 폐렴구균 분리주들의 혈청형을 분석한 결과, 총 784주(침습 187주, 비침습 597주)에서 혈청형 3, 11A/E, 19A, 19F 순으로 전체의 38.7%에 해당하였으며, 침습 군주에서는 혈청형 19A의 빈도가 혈청형 11A/E 보다 상대적으로 높았다. 또한, 백신 혈청형들과 비백신 혈청형의 분포 비율은 각각 58.9%와 41.1%이었다. 13가 단백결합 백신 혈청형과 23가 다당 백신 혈청형은 각각 37.9%와 57.5%를 차지하였다.
- 소아 대상의 13가 단백결합 백신과 65세 이상 고령자 대상의 23가 다당 백신 예방접종사업 시행 이후 2018년부터 2021년까지 18세 이상 성인 침습 감염 폐렴구균 혈청형 분포의 변화 양상을 분석했을 때, 백신 혈청형이 감소하고(13가 단백결합 백신형 31.9%; 23가 다당 백신형 58.6%), 비백신 혈청형(15A, 23A, 34, 35B 등)이 증가하는 혈청형 대치 현상이 나타났다. 혈청형 대치현상은 비침습 군주에서 더욱 두드러졌으나 여전히 성인에서는 혈청형 3과 19A가 성인 폐렴구균감염을 일으키는 가장 흔한 혈청형이었다. 혈청형 6A는 13가 단백결합 백신 도입 이후 현저히 감소하였으나 혈청형 6B, 6C, 6D가 증가하였으며, 혈청형 11A/E는 23가 다당 백신에 포함되어 있으나 여전히 침습 감염과 비침습 감염의 흔한 원인이었다.

3. 균주·바이러스주 항원의 새로운 구조(예, 생바이러스 ⇄ 재조합)

3.1 대상포진 백신 - 싱그릭스주

1. 품목개요 및 허가사항			
①제품명	싱그릭스주 [대상포진바이러스백신 (유전자재조합)]	②회사명	(주)글락소스미스클라인
③허가일	2021.09.06.	④주성분명 (분량)	1바이알 중, ·재조합 수두대상포진바이러스 당단백질E(숙주세포 주: CHO-K1, 벡터: pRIT14427) 50 마이크로그램
⑤성상	흰색의 덩어리 또는 분말을 포함하는 무색투명한 바이알 (항원) 및 유백색, 무색 또는 연한 갈색의 현탁액을 포함하는 무색투명한 바이알 (면역증강제)로 구성되어 있으며, 쓸 때 혼합하면 유백색, 무색 또는 연한 갈색의 현탁액이다.		
⑥효능·효과	대상포진 (HZ; herpes zoster)의 예방 - 만 50세 이상의 성인 - 만 18세 이상에서 질병 혹은 치료로 인한 면역저하 또는 면역억제로 인하여 대상포진의 위험이 높거나 높을 것으로 예상되는 사람 (예, 자가조혈모세포이식자, 고형암, 혈액암, 고형장기 이식 환자)		
⑦국내·외 사용 현황	미국 '17.10.20. 허가, 유럽 '18.03.21. 허가 등		
2. 가교자료 대상 항목 및 제출자료 요건			
①대상 항목	균주·바이러스주 항원의 새로운 구조 (예, 생바이러스 ⇄ 재조합)		
②자료 요건	<input checked="" type="checkbox"/> 가교자료 <input type="checkbox"/> 가교시험 <input type="checkbox"/> 가교자료 면제		
3. 가교자료			
①구분	다국가 임상시험 (3상 유효성, 면역원성 및 안전성 임상시험)		
②pivotal여부	pivotal		
③시험대상자	과거 HZ 병력이나 과거 HZ 또는 수두에 대한 백신접종 이력이 없는 만 50세 이상의 성인		
④임상시험용 의약품	이 백신 0.5mL(50 μ g) : 위약(150 mM NaCl) 0.5mL		
⑤투여방법 및 기간	2개월 간격, 2회 근육 투여		

구분			전체		한국인																		
			시험백신군	위약군	시험백신군	위약군																	
⑥ 시험대상자 분석세트	Zoster-006 (≥50세)	안전성	7,695	7,710	268	271																	
		면역원성	1,163	1,161	251	256																	
		유효성	7,344	7,415	251	257																	
	Zoster-006/022 통합	≥50세	안전성	14,645	14,660	531	536																
			면역원성	1,591	1,596	486	492																
		≥70세	유효성	8,250	8,346	300	304																
⑦ 유효성	· 일차 평가변수: - 이 백신이 위약과 비교하여 대상포진(Herpes Zoster, HZ) 발생위험을 감소시키는 지를 평가함(mTVC집단) * 주분석군은 mTVC(수정 총 백신투여 코호트; mTVC, modified total vaccinated cohort)로 2회 투여를 완료하고 2차 투여 후 1개월 이내에 대상포진 확진되지 않은 시험대상자임 · 시험 결과 - ZOSTER-006(≥50세)에서 한국인 시험대상자 508명 중 14건의 HZ 확진증례가 보고되었으며, 모두 위약군에서 나왔다. 전체 모집단(14,759명)에서는 총 216건의 HZ 확진증례가 보고되었으며, 이 중 210건이 위약군에서 나왔다. - ZOSTER-006 및 ZOSTER-022 통합 분석 결과(≥70세)에서는 한국인 시험대상자 604명 중 총 8건의 HZ 확진증례가 보고되었으며, 이 중 7건이 위약군에서 나왔다. 전체 모집단(16,596명)에서는 총 309건의 HZ 확진증례가 보고되었으며, 이 중 284건이 위약군에서 보고되었다.																						
	· 평가변수: - 2차 투여 후 1개월 시점에 체액성 면역반응(항-gE 항체 반응) 평가 [체액성 면역원성용 TVC(총 백신투여 코호트)] · 시험 결과 1. ZOSTER-006 (≥ 50세) - ZOSTER-006에서 2차 접종 후 1개월 시점에 시험백신 군에서의 항-gE 항체 농도에 대한 백신 반응률은 한국인 시험대상자와 전체 시험대상자 간에 유사하였다[각각 99.6%(95%CI: 97.8, 100), 98.2%(95%CI: 97.3, 98.9)] < 표. 항-gE 항체 농도에 대한 백신 반응률(%) > <table><tr><th></th><th>전체</th><th>한국인</th></tr><tr><td>접종 전</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>접종 후 3개월</td><td>98.2% (97.3%-98.9%)</td><td>99.6% (97.8%-100%)</td></tr><tr><td>접종 후 14개월</td><td>88.6% (86.6%-90.4%)</td><td>90.6% (80.7%-96.5%)</td></tr><tr><td>접종 후 26개월</td><td>82.5% (80.2%-84.7%)</td><td>82.0% (70.0%-90.6%)</td></tr><tr><td>접종 후 38개월</td><td>79.7% (77.2%-82.1%)</td><td>79.3% (66.6%-88.8%)</td></tr></table> * 체액성 백신 반응률: ① 기저치 혈청 음성인 경우, 접종 후 cut-off 치(97mIU/mL)의 4배 이상 증가하거나, ② 기저치 혈청 양성인 경우, 기저치 항체 농도의 4배 이상 증가한 경우							전체	한국인	접종 전	-	-	접종 후 3개월	98.2% (97.3%-98.9%)	99.6% (97.8%-100%)	접종 후 14개월	88.6% (86.6%-90.4%)	90.6% (80.7%-96.5%)	접종 후 26개월	82.5% (80.2%-84.7%)	82.0% (70.0%-90.6%)	접종 후 38개월	79.7% (77.2%-82.1%)
	전체	한국인																					
접종 전	-	-																					
접종 후 3개월	98.2% (97.3%-98.9%)	99.6% (97.8%-100%)																					
접종 후 14개월	88.6% (86.6%-90.4%)	90.6% (80.7%-96.5%)																					
접종 후 26개월	82.5% (80.2%-84.7%)	82.0% (70.0%-90.6%)																					
접종 후 38개월	79.7% (77.2%-82.1%)	79.3% (66.6%-88.8%)																					
⑧ 면역원성																							

- ZOSTER-006에서 2차 접종 후 1개월 시점에 시험백신 군에서의 항-gE 항체 기하평균농도(GMC)는 한국인 시험대상자와 전체 시험대상자 간에 유사하였다.

< 표. 항-gE 항체 기하평균농도(GMC) >

	전체	한국인
접종 전	1,243.8 (1175.3, 1316.3)	956.2 (857.4, 1066.3)
접종 후 3개월	51,002.1 (48956.0, 53133.7)	48,449.3 (45113.7, 52031.4)
접종 후 14개월	17,311.7 (16533.1, 18127.0)	20,925.3 (17576.7, 24911.9)
접종 후 26개월	13,656.2 (13044.6, 14296.5)	16,469.6 (13866.3, 19561.6)
접종 후 38개월	11,638.8 (11089.4, 12215.4)	12,839.3 (10163.1, 16220.2)

2. ZOSTER-006/022 통합분석 (≥ 50세)

- ZOSTER-006/022 통합 분석에서 2차 접종 후 1개월 시점에 시험백신 군에서의 항-gE 항체 농도에 대한 백신 반응률은 한국인 시험대상자와 전체 시험대상자 간에 유사하였다[각각 98.4%(95%CI: 96.8, 99.3), 97.5%(95%CI: 96.6, 98.2)]

< 표. 항-gE 항체 농도에 대한 백신 반응률(%) >

	전체	한국인
접종 전	-	-
접종 후 3개월	97.5% (96.6%-98.2%)	98.4% (96.8%-99.3%)
접종 후 14개월	85.7% (83.9%-87.4%)	91.7% (83.6%-96.6%)
접종 후 26개월	79.3% (77.2%-81.4%)	80.2% (69.9%-88.3%)
접종 후 38개월	76.2% (74.0%-78.4%)	77.2% (66.4%-85.9%)

- ZOSTER-006에서 2차 접종 후 1개월 시점에 시험백신 군에서의 항-gE 항체 기하평균농도(GMC)는 한국인 시험대상자와 전체 시험대상자 간에 유사하였다.

< 표. 2차 투여 후 1개월 시점에 항-gE 항체 기하평균농도(GMC) >

	전체	한국인
접종 전	1,322.8 (1259.2, 1389.6)	1,061.8 (981.7, 1148.5)
접종 후 3개월	50,577.9 (48848.3, 52368.7)	45,630.4 (43200.2, 48197.4)
접종 후 14개월	16,823.7 (16171.3, 17502.5)	19,581.9 (16974.2, 22590.3)
접종 후 26개월	13,435.8 (12922.0, 13970.0)	14,923.9 (12905.2, 17258.4)
접종 후 38개월	11,272.7 (10820.0, 11744.3)	11,649.4 (9699.3, 13991.6)

⑨안전성

· 평가변수:

- 백신 투여 후 7일 동안 발생한 Solicited AEs, Unsolicited AEs, SAEs 등

· 시험 결과

1. ZOSTER-006 (≥ 50세)

- 매 접종 후 7일 동안 TVC 일지카드 하위군에서 solicited ADRs 보고율은 위약군에 비해 시험백신군에서 더 많았으며, 이러한 경향은 한국인 시험대상자와 전체 시험대상자 간에 유사하였다. 3등급의 국소 통증 및 부종은 한국인 시험대상자에서 더 높았으며, 증상의 지속기간 중앙값은 3.0~4.0일로 한국인 시험대상자와 전체 시험대상자가 간에 동등하였다.

< 표. 백신 투여 후 7일 동안 Solicited local ADRs > *1차 및 2차 투여 통합 분석

	중증도	전체	한국인
통증	전체	79.1% (3,463명/4,379명)	78.3% (119명/152명)
	Grade 3	6.7% (293명/4,379명)	13.2% (20명/152명)
발적	전체	38.0% (1,665명/4,379명)	52.6% (80명/152명)
	>100mm	2.8% (121명/4,379명)	2.6% (4명/152명)
부종	전체	26.3% (1,153명/4,379명)	34.2% (52명/152명)
	>100mm	1.0% (43명/4,379명)	1.3% (2명/152명)

< 표. 백신 투여 후 7일 동안 Solicited systemic ADRs > *1차 및 2차 투여 통합 분석

	중증도	전체	한국인
피로	전체	45.9% (2,006명/4,372명)	47.4% (72명/152명)
	Grade 3	5.5% (241명/4,372명)	7.2% (11명/152명)
위장관 증상	전체	18.0% (787명/4,372명)	17.1% (26명/152명)
	Grade 3	1.4% (61명/4,372명)	0.7% (1명/152명)
두통	전체	39.2% (1,714명/4,372명)	38.8% (59명/152명)
	Grade 3	3.6% (157명/4,372명)	5.3% (8명/152명)
근육통	전체	46.3% (2,023명/4,372명)	55.3% (84명/152명)
	Grade 3	5.4% (236명/4,372명)	11.8% (18명/152명)
떨림	전체	28.2% (1,232명/4,372명)	36.8% (56명/152명)
	Grade 3	4.4% (192명/4,372명)	5.9% (9명/152명)
체온	전체	21.5% (940명/4,372명)	13.2% (20명/152명)
	>39.0℃	0.3% (14명/4,372명)	0.0% (0명/152명)

2. ZOSTER-006/022 통합분석 (≥ 70세)

< 표. 백신 투여 후 7일 동안 Solicited local ADRs > *1차 및 2차 투여 통합 분석

	중증도	전체	한국인
통증	전체	69.2% (1,562명/2,258명)	68.5% (61명/89명)
	Grade 3	4.0% (90명/2,258명)	6.7% (6명/89명)
발적	전체	37.7% (851명/2,258명)	44.9% (40명/89명)
	>100mm	3.1% (70명/2,258명)	0.0% (0명/89명)
부종	전체	23.0% (519명/2,258명)	37.1% (33명/89명)
	>100mm	1.3% (30명/2,258명)	1.1% (1명/89명)

< 표. 백신 투여 후 7일 동안 Solicited systemic ADRs > *1차 및 2차 투여 통합 분석

	중증도	전체	한국인
피로	전체	36.6% (825명/2,252명)	31.5% (28명/89명)
	Grade 3	3.5% (79명/2,252명)	1.1% (1명/89명)
위장관 증상	전체	13.5% (304명/2,252명)	3.4% (3명/89명)
	Grade 3	1.2% (26명/2,252명)	0.0% (0명/89명)
두통	전체	29.0% (653명/2,252명)	21.3% (19명/89명)
	Grade 3	1.5% (34명/2,252명)	2.2% (2명/89명)
근육통	전체	35.1% (790명/2,252명)	37.1% (33명/89명)
	Grade 3	2.8% (62명/2,252명)	2.2% (2명/89명)
떨림	전체	19.5% (439명/2,252명)	21.3% (19명/89명)
	Grade 3	2.2% (49명/2,252명)	3.4% (3명/89명)
체온	전체	14.3% (323명/2,252명)	6.7% (6명/89명)
	>39.0℃	0.1% (3명/2,252명)	0.0% (0명/89명)

- 한국인 시험대상자에서 임상시험용의약품 투여 후 30일 동안 시험백신군이 위약군에 비해 높은 백분율로 명시되지 않은 AE를 보고하였다. 이러한 경향은 전체 모집단과 일치한다.
- 한국 TVC(ZOSTER-006 및 통합 ZOSTER-006/022)에서는 시험백신군과 위약군 간에 SAE, 백신접종과 인과관계가 있는 SAE, 치명적 SAE, pIMD 발생에서의 전반적 불균형이 나타나지 않았다.

<p>결론</p>	<ul style="list-style-type: none"> · 싱그릭스주[대상포진바이러스백신(유전자재조합)]는 재조합 수두대상포진바이러스(Varicella-Zoster Virus, VZV) gE 항원 바이알과 AS01_B 면역증강제 바이알로 구성된 백신이다. VZV gE는 숙주 면역반응에 대한 표적으로서 중요하고 바이러스 감염과정 동안 기능적 유의성 두 가지 모두 때문에 재조합단백질 백신 항원으로 선택되었다. 방어력의 정도와 지속시간 모두를 증대시키기 위해 gE 항원은 AS01_B와 조합되어 있다. 이 백신은 VZV-특이적 면역반응의 촉진을 보여주었으며, 이로 인하여 대상포진을 예방하는 것으로 여겨진다. · 이 백신의 핵심 임상시험은 ZOSTER-006(50세 이상 고령자 대상)과 ZOSTER-022(70세 이상 고령자 대상)로, 이 백신의 유효성, 면역원성, 및 안전성을 위약군과 비교한 무작위배정, 이중 눈가림 pivotal 임상시험이었다. 이 사후 분석에서는 ZOSTER-006 및 ZOSTER-022에 참여했던 한국인 시험대상자에 대해 이 백신의 유효성, 면역원성, 및 안전성을 전체 모집단과 비교하여 평가하였다. 한국인 하위군에서 특이한 유효성, 면역원성, 또는 안전성 신호는 감지되지 않았다. · 유효성 평가(대상포진 확진 증례)에서 한국인 집단은 전체 모집단과 같이 위약군에서 증례가 더 많이 보고되었다. 이 백신을 투여한 시험백신군에서 위약군에 비해 HZ 확진 증례가 적었다. 이는 전체 모집단에서 관찰된 것과 일치한다. <ul style="list-style-type: none"> - (ZOSTER-006) 한국인: 시험군 0건, 위약군 14건. 전체 모집단: 시험군 6건, 위약군 210건 - (ZOSTER-006 및 ZOSTER-022 통합 분석 결과, ≥70세) 한국인: 시험군 1건, 위약군 7건. 전체 모집단: 시험군 25건, 위약군 284건 · 면역원성 평가를 위하여 이 백신 투여 시 유도된 항-gE 항체 농도 및 백신 반응률을 위약 투여 시 유도된 항-gE 항체 농도 및 백신 반응률과 비교 분석하였으며, 이 결과 한국인 집단은 전체 모집단에서 관찰된 것과 비슷한 수준의 면역 반응을 유도하는 것으로 확인되었다. <ul style="list-style-type: none"> - 2차 접종 후 1개월 시점에 시험백신 군에서의 항-gE 항체 농도 백신 반응률 (ZOSTER-006) 한국인 99.6%, 전체 모집단 98.2%, (ZOSTER-006/022 통합 분석) 한국인 98.4%, 97.5% · 이 백신의 pivotal 임상시험인 ZOSTER-006, ZOSTER-022에 대한 한국인 집단과 전체 모집단의 사후 비교에서 유효성, 면역반응 및 안전성 결과는 유사하였으며, 외국 임상시험자료의 한국인으로의 외삽은 가능할 것으로 판단된다.
<p>4. 역학적 측면</p>	<p>(품목 허가 신청 당시 제출한 역학정보의 일부만 발췌하여 본 사례집에 기재하였음. 참고로, 질병관리청의 최신 역학정보를 사례집에 담았음)</p>
	<ul style="list-style-type: none"> · 2016년 일반 대중에서 HZ의 연령보정 발생률은 1000명-년(PY) 당 약 13건으로, 아시아태평양 지역의 다른 국가에서 관찰된 것보다 높다[Kwon, 2019; Choi, 2019]. 그러나, HZ의 역학은 다른 국가와 유사한 바, HZ 발생률은 연령에 따라 증가하고 남성보다 여성에서 더 자주 발생한다. 50세 이후에는 HZ 발생률이 급격히 증가하여, 2016년에는 40~49세의 성인에서의 1000 PY 당 약 12건에서 70~79세 연령군에서는 1000 PY 당 약 25건으로 최고에 이르렀다 [Kwon, 2019]. 한국에서의 HZ 발생률은 꾸준히 증가해 왔다. 2010년부터 2016년까지의 HIRA 자료를 사용한 연구에서는 HZ 연간 발생률이 2010년의 1000 PY 당 9.6건에서 2016년에는 1000 PY 당 13.3건으로 증가하였다 [Kwon,

	<p>2019]. 동일한 데이터베이스를 사용한 과거 연구에서는 HZ 연간 발생률이 5년에 걸쳐 증가한 것으로 나타났다. HZ 연간 발생률이 2003년의 1000 PY 당 7.93건에서 2007년에는 1000 PY 당 12.54건으로 증가하였다 [Choi, 2010]. 한국에서 수년간에 걸친 HZ 비율 증가 경향은 다른 연구에서도 관찰되어왔다. 2006년부터 2015년까지 HZ 발생률은 연구기간에 걸쳐 1000 PY 당 4.23건에서 9.22건으로, 연령, 성별, 동반이환에 대해 보정 한 후의 연간 1.05% (95% CI: 1.04~1.06)의 발생률비로 유의하게 증가하였다. HZ 발생률에서의 최대 백분율 변화는 30~39세의 개인에서 관찰되었다 [Choi, 2019]. 해당 연구에서는 모든 연령층에 걸쳐 HZ 발생률이 증가하였다.</p>
참고. 국내·외 역학 (출처: 예방접종의 실시기준과 방법, 질병관리청 2023)	
	<p>· 대상포진은 과거 수두에 걸린 적이 있는 모든 사람에서 발생할 수 있다. 대상포진 발생률은 나라마다 차이가 있으나, 대부분 연간 1,000명 당 3~5명 정도이며, 평생 누적 발생률은 10~30% 정도이다. 국내에서는 2009년 건강보험심사평가원 자료 분석 결과, 대상포진 유병률은 연간 1,000명 당 7.93~12.54명이었고, 2014년 연구에서는 대상포진 발생률은 연간 1,000명 당 10.4건으로 보고하였다. 대상포진 발생률은 최근 수년간 증가하는 추세이며, 이러한 추세는 국내외 여러 나라에서 유사하게 관찰된다. 최근 국민건강보험 데이터를 분석한 국내 연구에서는 2006년부터 2015년까지 대상포진 발생률이 연간 1,000명 당 4.23에서 9.22로 증가하였다. 이는 인구가 고령화되는 현상과 관련되는 것으로 추정된다. 대상포진은 모든 연령에서 발생할 수 있으나, 연령이 증가할수록 발생률도 증가한다. 국내 연구에서는 주로 50세 이상에서 발생 위험이 가파르게 증가하여, 60~70대에서 가장 환자수가 많은 것으로 보고되었다. 하지만, 최근에는 30대에서도 대상포진 발생률이 증가하고 있으며, 반면에 60대에서 발생률 증가가 둔화되는 추세가 관찰되어 연령별 대상포진 발생과 관련된 지속적인 감시가 필요하다. 연령 이외에도 세포매개면역을 저하시킬 수 있는 질환 즉, HIV 감염, 면역억제제 사용, 항암화학요법, 만성질환 등의 경우도 대상포진의 발병 위험을 높이는 위험인자로 알려져 있다. 대상포진 재발은 비교적 드물지만, 약 4%에서 재발하는 것으로 보고된다. 국내에서는 연구방법 및 관찰기간 등에 따라 조금씩 차이가 있지만 약 1.18~5.32%까지 보고된 바 있으며 면역저하자에서 재발위험이 증가한다. 대상포진 후 신경통 발생도 연령이 증가함에 따라 증가한다.</p>

4. 유효성분의 새로운 조성

4.1 DTap-IPV-HepB-Hib - 헥사심프리필드시린지주

1. 품목개요 및 허가사항			
①제품명	헥사심프리필드시린지주 (흡착 디프테리아, 파상풍, 정제 백일해, 개량 불활화 폴리오, 헤모필루스 인플루엔자 비형-파상풍독소이드 단백 접합, B형간염(유전자재조합) 혼합 백신)	②회사명	사노피파스퇴르(주)
③허가일	2020.04.14.	④주성분명 (분량)	1 프리필드시린지(0.5mL) 중, ·디프테리아독소이드(균주명:1514-N-3S주)(별규) ≥ 20IU ·파상풍독소이드(균주명: 1472-C주)(별규) ≥ 40IU, ·백일해독소이드(균주명: 1591주)(별규) 25μg ·필라멘트헤마글루티닌(균주명: 1591주)(별규) 25μg ·불활화폴리오바이러스제1형(바이러스주명: Mahoney주) 40 D항원 ·불활화폴리오바이러스제2형(바이러스주명: MEF-1주) 8 D 항원 ·불활화폴리오바이러스제3형(바이러스주명: Saukett주) 32 D항원 ·정제B형간염표면항원단백(유전자재조합) 10μg ·파상풍독소이드와접합된헤모필루스인플루엔자비형 균다당류[균주: Haemophilus influenzae type b 1482(제조원균주번호 2164), 접합단백질용 균주: Clostridium tetani Havard 49205(제조원균주번호 1472C)] 12μg
⑤성상	백색의 혼탁한 현탁액이 무색투명한 시린지에 들어있는 주사제		
⑥효능·효과	생후 2개월 이상의 영아에서 디프테리아, 파상풍, 백일해, B형 간염, 폴리오(소아마비) 예방 및 b형 헤모필루스 인플루엔자(Hib)에 의해 발생하는 침습성 질환의 예방		
⑦국내·외 사용 현황	유럽 '13.04.17. 허가, WHO 사전적격승인 '14.12.19. 등		
2. 가교자료 대상 항목 및 제출자료 요건			
①대상 항목	유효성분의 새로운 조성		
②자료 요건	<input type="checkbox"/> 가교자료 <input checked="" type="checkbox"/> 가교시험 <input type="checkbox"/> 가교자료 면제		

3. 가교자료													
①구분	국내 임상시험 (3상 면역원성 및 안전성 임상시험)												
②pivotal여부	non-pivotal												
③시험대상자	한국 예방접종 일정에 따라 출생 시 재조합 B형 간염 백신의 초회 접종이 문서화된 생후 30일~40일 영아												
④임상시험용 의약품	<p>이 백신(DTaP-IPV-HepB-PRP~T) 0.5 mL</p> <p>활성대조백신: DTaP-IPV//PRP~T백신(펜탁심) 0.5 mL 및 HepB백신(유박스 B) 0.5 mL</p> <p>* DTaP 디프테리아, 파상풍 및 무세포 백일해</p> <p>* IPV 불활화 폴리오바이러스 백신</p> <p>* Hep B B형 간염</p> <p>* PRP~T 파상풍 단백 결합 Hib(<i>Haemophilus influenzae</i> type b) 피막 폴리리보실 리비톨 인산염</p>												
⑤투여방법 및 기간	<p>시험군: 생후 2, 4, 6개월에 이 백신을 3회 근육 투여</p> <p>대조군: 생후 2, 4, 6개월에 DTaP-IPV//PRP~T백신(펜탁심) 3회 근육 투여 및 생후 1, 6개월에 Hep B 백신(유박스 B) 2회 근육 투여</p>												
⑥시험대상자 분석세트	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">구분</th><th colspan="2">한국인 (A3L31)</th></tr> <tr> <th>시험백신</th><th>대조백신</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>안전성</td><td>149</td><td>155</td></tr> <tr> <td>면역원성</td><td>132</td><td>131</td></tr> </tbody> </table> <p>* 실제 가교자료에는 외국 핵심임상시험 중 하나인 A3L24시험과의 면역원성 비열등성 비교가 포함되어 있음</p> <p>* A3L31시험: 한국에서 건강한 영아를 대상으로 생후 2, 4, 6개월에 시험백신과 활성대조 백신 투여 시의 면역원성 비열등성 및 안전성 평가</p> <p>* A3L24시험: 남미에서 건강한 영아를 대상으로 생후 2, 4, 6개월에 시험백신, 대조백신, 병용백신 투여시의 면역원성 및 안전성 평가</p>		구분	한국인 (A3L31)		시험백신	대조백신	안전성	149	155	면역원성	132	131
구분	한국인 (A3L31)												
	시험백신	대조백신											
안전성	149	155											
면역원성	132	131											
⑦유효성	해당사항 없음												
⑧면역원성	<p>· 일차 평가변수</p> <p>- 혼합백신 3차 투여 후 1개월 시점(생후 약 7개월째)에 혈청방어(D, T, 폴리오바이러스 1, 2, 3형, PRP~T, HepB) 및 백일해 항원(백일해 독소이드 [PT] 및 필라멘투스 헤마글루티닌 [FHA])에 대한 혈청전환(4배 이상 상승)의 측면에서 대조군 시험백신군의 비열등성 입증</p> <p>· 시험 결과</p> <p>- 3차 투여 후 1개월째에, 혈청방어율(D, T, 폴리오바이러스 1, 2, 3형, PRP~T, Hep B) 또는 혈청전환율(PT 및 FHA)의 측면에서 모든 항원에 대한 시험백신군과 대조백신군간 반응을 차이의 양측 95% 신뢰구간(CI)의 하한값이 모두 -10% 보다 크게 나타남으로써, 시험백신군(DTaP-IPV-HB-PRP~T 백신)이 대조백신군(Hep B 백신과 함께 펜탁심 투여)과 비교하여 비열등함이 입증되었다.</p>												

< 표. 3차 투여 후 1개월째 혈청방어율 및 혈청전환율의 비열등-PPS>

	한국인(A3L31)		
	시험백신	대조백신	시험군 - 대조군 %관찰값 양측(95%CI)
항-D (≥ 0.01 IU/mL)	100.0% (97.2%–100.0%)	100.0% (97.1%–100.0%)	0.0 (–2.87, 2.98)
항-T (≥ 0.1 IU/mL)	99.2% (95.7%–100.0%)	100.0% (97.1%–100.0%)	–0.8 (–4.29, 2.29)
항-폴리오 1 (≥ 8 (1/dil))	100.0% (97.2%–100.0%)	100.0% (97.2%–100.0%)	0.0 (–2.87, 2.85)
항-폴리오 2 (≥ 8 (1/dil))	100.0% (97.2%–100.0%)	100.0% (97.2%–100.0%)	0.0 (–2.87, 2.91)
항-폴리오 3 (≥ 8 (1/dil))	100.0% (97.2%–100.0%)	100.0% (97.2%–100.0%)	0.0 (–2.87, 2.89)
항-PRP (≥ 0.15 µg/mL)	100.0% (97.2%–100.0%)	100.0% (97.2%–100.0%)	0.0 (–2.83, 2.85)
항-Hep B (≥ 10 IU/mL)	97.7% (93.5%–99.5%)	96.9% (92.4%–99.2%)	0.8 (–3.81, 5.56)
항-PT (4-fold increase)	94.6% (89.1%–97.8%)	93.0% (87.1%–96.7%)	1.6 (–4.68, 8.03)
항-FHA (4-fold increase)	91.7% (85.6%–95.8%)	89.3% (82.7%–94.0%)	2.4 (–4.96, 9.75)

· 한국 가교시험 결과(A3L31)와 외국 핵심임상시험 결과(A3L24)를 비교

- 이 백신 3차 투여 후 1개월째에, 혈청방어율(D, T, 폴리오바이러스 1, 2, 3형, PRP~T, Hep B) 또는 혈청전환율(PT 및 FHA)의 측면에서 모든 항원에 대한 외국 핵심임상시험 결과(A3L24) 대비 한국인에서의 면역반응의 비열등성이 입증되었다. 이 백신 3차 투여 후 1개월 시점에, 외국임상(A3L24) 모집단 및 한국인(A3L31) 모두에서 유사하게 높은 혈청방어율 및 혈청전환율을 나타냈다.

< 표. 3차 투여 후 1개월째 혈청방어율 및 혈청전환율의 비열등-PPS>

	외국임상자료(A3L24)	한국인(A3L31)
	핵사심	핵사심
항-D (≥ 0.01 IU/mL)	100.0% (99.6%–100.0%)	100.0% (97.2%–100.0%)
항-T (≥ 0.1 IU/mL)	99.9% (99.4%–100.0%)	99.2% (95.7%–100.0%)
항-폴리오 1 (≥ 8 (1/dil))	100.0%	100.0%

		외국임상자료(A3L24)		한국인(A3L31)		
		핵사심		핵사심		
		(99.6%–100.0%)		(97.2%–100.0%)		
	항-폴리오 2 (≥ 8 (1/dil))	100.0% (99.6%–100.0%)		100.0% (97.2%–100.0%)		
	항-폴리오 3 (≥ 8 (1/dil))	100.0% (99.6%–100.0%)		100.0% (97.2%–100.0%)		
	항-PRP (≥ 0.15 μg/mL)	94.6% (93.0%–96.0%)		100.0% (97.2%–100.0%)		
	항-Hep B (≥ 10 IU/mL)	99.7% (99.1%–99.9%)		97.7% (93.5%–99.5%)		
	항-PT (Vaccine response [†])	97.5% (96.3%–98.4%)		98.4% (94.5%–99.8%)		
	항-FHA (Vaccine response [†])	99.8% (99.2%–100%)		97.7% (93.5%–99.5%)		
	† PT와 FHA에 대한 백신 반응은 다음과 같이 정의되었다: 도즈 1 접종 이전 항체 농도가 LLOQ 4배 미만이었다면 도즈 3 접종 후 항체 농도가 LLOQ의 4배 이상인 경우; 도즈 1 접종 이전 항체 농도가 LLOQ 4배 이상이었다면 도즈 3 접종 후 항체 농도는 도즈 1 이전 항체 농도 이상인 경우.					
⑨안전성	· 평가변수: - 백신 투여 후 30분 동안 발생한 unsolicited systemic AEs, 백신 투여 후 7일 간 Solicited injection site reaction 및 Solicited systemic reaction, 백신 투여 후 30일 이내의 Unsolicited AEs, 임상시험기간 동안 SAEs					
	· 시험 결과 - 등급 3의 주사 부위 반응 및 전신 약물이상반응은 전반적으로 드물었다. - 기재되지 않은 이상사례는 시험군, 대조군에서 유사한 비율로 보고되었다. 시험군 6명(4.0%), 대조군 9명(5.8%)에서 등급 3의 기재되지 않은 것으로서 중대하지 않은 AE를 경험하였다. 기재되지 않은 약물이상반응은 시험군 6명(4.0%)에서 보고되었으며, 대조군에서는 보고되지 않았다. 시험군 13명(8.7%), 대조군 8명(5.2%)가 접종 후 30일 이내 최소 1건의 SAE를 경험하였다. 임상 시험 중단에 이른 AE는 없었으며 임상시험 기간 동안에 사망은 보고되지 않았다.					
	< 표. 매 백신 투여 후 7일 이내 발생한 기재된 약물이상반응 요약>					
	Vaccine Group		한국인(A3L31)			
			시험백신 (N=149)		대조백신 (N=155)	
			%(95%CI)		%(95%CI)	
	Solicited injection site reaction		77.2 (69.6, 83.7)		73.5 (65.9, 80.3)	
	Pain	Any	61.7 (53.4, 69.6)		58.1 (49.9, 65.9)	
		Grade 3	2.0 (0.4, 5.8)		1.3 (0.2, 4.6)	
	Erythema	Any	53.7 (45.3, 61.9)		44.5 (36.5, 52.7)	
Grade 3		2.7 (0.7, 6.7)		2.6 (0.7, 6.5)		

	Swelling	Any Grade 3	47.7 (39.4, 56.0) 1.3 (0.2, 4.8)	43.2 (35.3, 51.4) 0.6 (0.0, 3.5)
	Solicited systemic reaction		74.5 (66.7, 81.3)	69.0 (61.1, 76.2)
	Pyrexia	Any Grade 3	20.1 (14.0, 27.5) 0.0 (0.0, 2.4)	7.7 (4.1, 13.1) 0.0 (0.0, 2.4)
	Vomiting	Any Grade 3	26.8 (19.9, 34.7) 0.7 (0.0, 3.7)	24.5 (18.0, 32.1) 1.3 (0.2, 4.6)
	Crying	Any Grade 3	48.3 (40.1, 56.6) 4.0 (1.5, 8.6)	33.5 (26.2, 41.6) 2.6 (0.7, 6.5)
	Somnolence	Any Grade 3	51.0 (42.7, 59.3) 2.0 (0.4, 5.8)	45.2 (37.2, 53.3) 1.9 (0.4, 5.6)
	Decreased appetite	Any Grade 3	34.9 (27.3, 43.1) 0.7 (0.0, 3.7)	35.5 (28.0, 43.6) 0.6 (0.0, 3.5)
	Irritability	Any Grade 3	53.7 (45.3, 61.9) 3.4 (1.1, 7.7)	49.0 (40.9, 57.2) 1.9 (0.4, 5.6)
	방문1에서 Hep B를 접종한 후의 기재된 약물이상반응은 포함되지 않음			
결론	<ul style="list-style-type: none"> · hexa심프리필드시린지주(흡착 디프테리아, 파상풍, 정제 백일해, 개량 불활화 폴리오, 헤모필루스 인플루엔자 비형-파상풍독소이드 단백 접합, B형간염(유전자재조합) 혼합 백신)는 다음의 감염을 일으키는 세균 및 바이러스에 대한 면역반응(항체)을 유도한다: 디프테리아, 파상풍, 백일해, B형 간염, 폴리오(소아마비) 및 b형 헤모필루스 인플루엔자. hexa심에 포함된 D 독소이드, T 독소이드, 소아마비 항원 및 백일해 항원의 양은 펜탁심에 포함된 것과 동일하다. · 국내 가교시험(A3L31)은 한국인 시험대상자에 대해 이 백신의 면역원성 및 안전성을 국내 허가된 활성대조백신군(Hep B 백신과 함께 펜탁심 투여)과 비교하여 평가하였다. · 국내 가교시험의 면역원성 평가에서, 3차 투여 후 1개월째에, 혈청방어율(D, T, 폴리오바이러스 1,2,3형, PRP~T, HepB) 또는 혈청전환율(PT 및 FHA)의 측면에서 모든 항원에 대하여 이 백신은 HepB와 함께 투여한 펜탁심과 비교하여 비열등함이 입증되었다. · 한국 영아를 대상으로 얻은 면역원성 데이터(A3L31)를 남미 영아를 대상으로 실시한 유사 임상시험으로부터 얻은 데이터(A3L24)와 비교하였다. 실시한 시점과 예방접종 방법이 국내 가교 시험(A3L31)과 가장 유사한 임상시험 A3L24의 hexa심군에 속한 시험대상자들로부터 얻은 결과를 비열등성 가설 검증을 위한 예상반응율(참고값)로 사용하였다. 한국 이외의 지역에서 이 백신으로 실시한 A3L24 임상시험 동안 관찰된 과거 반응율과 비교하여서도 비열등함이 입증되었으며, 따라서 본 임상시험의 결과는 한국 이외의 지역에서 이 백신으로 이미 얻어진 임상 데이터의 가교를 가능하게 하고 있다. · 이 백신에서 관찰된 안전성 프로파일은 펜탁심 및 유박스의 안전성 프로파일과 유사하였으며(모든 등급의 발열 제외), 다른 임상시험에서 관찰된 바와 일관되었다. 			

4. 역학적 측면 (품목 허가 신청 당시 제출한 역학정보는 회사의 요청으로 본 사례집에 포함하지 않았음. 참고로, 질병관리청의 최신 역학정보를 사례집에 담았음)

참고. 국내·외 역학 (출처: 예방접종의 실시기준과 방법, 질병관리청 2023)

디프테리아

가. 국외

- 백신이 도입되기 전 디프테리아는 소아의 이환과 사망의 중요한 원인이었다. 그러나 DTP 혼합 백신의 성공적인 사용으로 1970년대 이후부터는 디프테리아의 대유행이 소실되었고, 백신 접종률이 높은 국가에서는 디프테리아의 발생이 현저히 낮아졌다. 하지만, 1980년 이후는 백신 접종으로 디프테리아 유행이 소실되었던 나라에서 이전에 접종받지 않았거나 불완전한 접종을 받은 성인 연령층에서 발생하는 것이 보고된 바 있다. 1990년에 구소련이 붕괴되고 신생 독립국가들로 전환되는 과정에서 백신이 원활하게 공급되지 않고 디프테리아에 대한 인식도가 감소함에 따라 접종률이 저하되면서 구소련 주변국가에서 디프테리아의 유행이 시작되었다. 이로 인하여 1994년 까지 157,000명 이상의 디프테리아 환자가 발생하였는데, 이 중 80% 정도가 성인이었고 5,000명 이상이 사망하였다.
- 아직 접종률이 충분히 높지 않은 아프리카, 중남미, 아시아, 중동 및 유럽의 일부 국가에서는 현재도 유행이 발생하고 있으며, 2014년 세계보건기구는 전 세계적으로 7,321명의 환자가 발생했다고 보고하였으며, 집계되지 않은 환자수가 더 많을 것으로 추정하였다.

나. 국내

- 국내 감염병 통계에 의하면 디프테리아는 1958년부터 DTwP 백신 도입으로 발생률은 현저히 줄어들다가 DTwP 백신 부작용 발생으로 인한 접종률이 감소하여 발생이 약간 증가하는 추세를 보였다. 1982년부터 DTaP 백신을 도입 사용한 후 환자의 발생은 급격히 줄어들어 1988년 이후 부터는 국내 환자 발생 보고는 없다.
- 국내 디프테리아의 연령별 면역혈청학적 역학 연구 결과에서 디프테리아의 방어면역은 소아연령 에서 DTaP 백신 접종으로 잘 유지되다가 20대 이후부터 현저히 감소되어 50대 이후에는 면역이 거의 소실된 양상을 보였다.

파상풍

가. 국외

- 미국의 경우, 1940년대 후반에 파상풍 독소이드가 소아 백신으로 도입된 이후 사망률은 급격히 감소하였다. 당시 매년 500~600건(0.4건/10만) 발생하던 것이 1970년 후반에 50~100건으로 급격히 감소하였고, 2009년부터 2018년까지 연간 평균 29건이 보고되었다. 1980년부터 2000년까지 보고된 사례 중 70% 이상이 40세 이상이었다. 보고된 사례의 대부분은 이전에 백신 접종력이 전혀 없거나, 초회 백신 접종은 완료하였으나 10년 이내 추가접종을 하지 않은 경우였다.
- WHO 자료에 의하면 1980년부터 2009년까지 보고된 전 세계 연간 파상풍 발생건수는 1980년 에는 11만 건 이상이었으나 2009년에는 9,836건으로 현저하게 발생이 감소하였으며, 이는 DTaP 백신 3회 접종률의 증가추세와 반비례 하는 것을 알 수 있다. WHO는 2021년 신생아 파상풍 발생건수를 약 4,140명으로 추정하였는데, 이는 1988년 31,886건에 비해 87% 감소한 것 으로 추정된다.

나. 국내

- 파상풍은 1977년 법정감염병으로 지정되어 신고를 받기 시작하였다. 1980년 DTaP의 접종률이

90%를 상회하면서 신생아 파상풍은 거의 발생하고 있지 않으며, 2008년 이후 매년 2~30건 내외의 파상풍 환자가 보고되고 있다. 2011년 부터 2020년까지 보고된 파상풍 환자 253명 중 50세 이상이 83%를 차지하였다.

백일해

가. 국외

- 백일해는 역학적으로 과거부터 현재까지 지속적인 연구가 이루어지지 않아 정확한 발생률을 각 나라에서 추정하는 것은 어렵다. 특히, 어린 영아 백일해에 대한 연구에만 관심을 보여 전체 백일해 유병률은 정확하지 않은 것이 사실이다. 백일해 유행 양상을 조절하고자 Global Pertussis Initiative란 기구가 세계보건기구 산하에 개설되었고, 이 기구에서는 백일해 발생률을 연간 100,000명당 1명 정도로 관리하는 것을 권장하고 있으나 실제 일본을 제외한 다른 선진국에서도 이 정도의 발생률에 도달하지 못한 상태이다. 미국에서 매년 157명/100,000명, 영국에서는 230명/100,000명 정도 발생되고 있고, 2~5년 주기로 백일해 집단발생이 반복되고 있다. 이런 유행 양상은 최근 20년간 점차 증가하는 추세에 있으며 백일해가 모든 연령에서 발현되는 양상을 보였고, 특히 10~19세 연령에서 가장 많은 증가를 보였는데 이러한 원인에 대해서는 백신에 의한 방어면역이 감소하고 자연감염의 기회가 적은 것이 가장 큰 이유로 추정하고 있다.
- 최근 백일해 백신 접종이 활발히 이루어진 국가들에서도 지속적인 반복 유행(cyclic outbreaks)이 발생하고 있는데 이러한 백일해 유행과 백일해군의 다형화간의 가능성은 있으나 직접적인 연관성은 아직 밝혀진 바 없다. 백일해 백신 접종 후 방어면역 감퇴에 따라 청소년 및 성인에서 백일해 발생의 위험이 높아졌는데, 특히 전세포 백신(wP)에서 개량 정제 백일해 백신(aP)으로 전환되면서 방어 면역 효과가 보다 빠르게 감소하는 것이 가장 중요한 원인이다. 또한 임신 중 Tdap 백신을 접종받지 못한 산모로부터 출생한 신생아는 상대적으로 낮은 항체가를 전달받기 때문에 백일해 발생 위험이 증가한다.

나. 국내

- 국내의 경우 DTaP 백신이 1958년에 도입되어 접종이 1970년대 초까지 적극적으로 이루어지면서 대규모 백일해 유행은 소실되었다. 1982년부터 일본에서 제조된 백일해 2가 항원이 포함된 DTaP 백신이 국내에 도입되면서 접종률이 90% 이상 유지되어 백일해 발생이 현저히 감소하여 선진국에서와 같은 소규모 집단발생의 역학 양상이 관찰되지 않을 정도였다. 그러나 백일해에 대한 예방접종 후 방어면역이 10년 이상 지속되지 않으므로 청소년기 이후 연령에서 백일해 감염이 발생할 수 있고, 이들 감염이 어린 영아 감염원으로 작용할 수 있는 악순환이 반복될 수 있다.
- 연령별 면역혈청학적 국내 역학 연구에서 10대 이후 급격히 항체가가 낮아졌다가 20대 연령 이후 높게 상승되는 결과를 보인 것은 성인 백일해 백신 접종이 없었던 우리나라에서 20대 성인에서 집중적으로 백일해 자연감염이 있었을 것으로 해석되었다.
- 또한 질병관리본부 통계자료에 의하면 과거에는 연간(2001~2007년) 평균 11.3명의 백일해 확진 환자 발생이 보고 되었는데 2009년 66명의 백일해 확진 환자가 확인되어 과거에 비해 6배 이상 증가하였다. 2012년에는 전남 영암군 지역을 중심으로 집단발생이 있었으며, 2015년에도 안동 및 창원에서 소규모 유행이 발생하였다. 2009년 유행에서는 1세 미만의 환자가 46명(85.2%)으로 대부분을 차지하였고, 이들 중 DTaP 백신 접종을 받지 않았거나 완료되지 않은 6개월 미만 연령의 환자가 43명임을 보고하였다. 이 환자들 중 8명에서 가족 내 감염역학 연구를 병행 실시한 결과 41명 중 15명(36.6%)에서 백일해 양성 반응을 보였으며, 성인이 12명, 소아 및 청소년이 3명으로 확인되어 가족 내 청소년 및 성인 백일해 환자에 의해 영유아 백일해 환자가 증가할 수

있음을 보고하였다. 2012년에는 영암지역 중·고등학교 기숙사에서 집단 발생이 있었으며, 2015년에도 산후조리원(안동지역) 및 초등학교에서 소규모 유행이 발생되어(창원지역) 2~3년 간격으로 백일해 유행이 반복되는 전형적인 선진국형 백일해 유행을 보이고 있다.

폴리오

가. 국외

- 1950년대 폴리오 백신이 소개된 이래 예방접종이 보편화된 지역에서는 마비 폴리오 환자는 급격하게 감소하여 거의 볼 수 없게 되었다. 1988년 세계보건기구는 2000년까지 전 세계 폴리오 박멸을 목표로 취약지역을 대상으로 폴리오 예방접종을 강화하였다. 그 이후 폴리오 환자는 현저히 감소하여 1988년에는 약 350,000명의 환자 보고가 있었으나 2000년에는 3,500명 미만으로 줄어 99%가 감소하였으며, 2022년에 야생 폴리오바이러스(wild poliovirus, WPV) 혈청형 1에 의한 감염은 98례가 보고되었다. 야생 폴리오바이러스 2형에 의한 폴리오는 1999년 인도에서 마지막으로 보고되었고 2015년에 전 세계에서 폴리오바이러스 2형이 박멸되었음이 선포되었다. 야생 폴리오바이러스 3형에 의한 감염은 2012년 11월 나이지리아에서 마지막으로 보고되었고 2019년에 이의 박멸이 선언되었다.
- 그러나 2022년에 야생폴리오바이러스 혈청형 1에 의한 마비 폴리오가 아프카니스탄과 파키스탄 이외인 말라위와 모잠비크에서 발생하였고, 그 동안 폴리오의 발생 보고가 없었던 우크라이나와 미국 및 이스라엘에서 백신 유래 폴리오 바이러스 혈청형 2와 3의 유행이 보고되었다.

나. 국내

- 1962~1964년 우리나라 폴리오 환자들을 대상으로 한 조사에 의하면 1세가 가장 많고 3세 이하가 70%를 차지하였다. 국내에서 폴리오 백신은 1962년 주사용 불활성화 백신이 보급되었고 1965년부터 경구용 약독화 생백신이 추가되었으며, 백신이 도입된 이후 0.1명/10만 명 이하로 환자가 감소하였고 사망률은 0.1~0.4%이었다. 1983년 5명의 환자가 보고 된 이후 현재까지 야생 폴리오 바이러스에 의한 폴리오 환자 보고는 없다.
- 세계보건기구의 폴리오 박멸 인준을 위한 지역위원회에서는 2000년 10월 29일 우리나라가 포함된 서태평양 지역이 토착(endemic) 폴리오 감염이 없는 지역이라고 선언하였다. 이는 아메리카 지역이 1994년 처음으로 토착 폴리오 전염이 없는 지역으로 인정된 이후 두 번째 지역이다. 세계보건기구는 야생 폴리오바이러스 감염의 박멸이 확인된 지역에는 경구용 약독화 생백신 사용을 중단하도록 권고하였으며, 우리나라는 2004년부터 주사용 개량 불활성화 백신을 사용하고 있다.

헤모필루스 인플루엔자 비형

가. 국외

- Hib에 의해 여러 가지 질환이 발생하지만, 서로 다른 지역 간 Hib 질환 발생 빈도 비교를 위해 흔히 수막염의 발생 빈도를 이용한다. 미국의 경우 수막염은 전체 침습성 Hib 질환의 약 반을 차지한다. 백신 도입 전 미국에서는 연간 5세 미만 소아 인구 10만 명당 16~69명, 평균 54명의 빈도로 수막염이 발생하였다. Hib 질환은 호주 원주민 및 북미 대륙 원주민, 즉 Alaskan Eskimos, Canadian Inuts, Navajos 및 Apaches에서는 연간 5세 미만 소아 인구 10만 명당 150~600명으로 매우 높은 빈도로 발생한다. 한편, 스웨덴, 핀란드, 영국 등의 유럽 여러 국가에서는 Hib에 의한 수막염의 빈도가 연간 5세 미만 소아 인구 10만 명당 20~30명으로 미국보다는 다소 낮게 보고되었다. 아시아 국가들에서의 Hib 질환의 발생에 대한 역학보고는 드물지만 사우디아라비아, 카타르 등지에서 연간 5세 미만 소아 10만 명당

약 20명 정도의 뇌수막염 발생이 보고되었고, 일본, 중국 및 홍콩 내 중국인에서는 10만 명당 연 10명 내외의 뇌수막염 발생이 보고되었다.

- 1980년대 초기에 미국에서의 침습성 Hib 질환은 주로 5세 미만 소아에서 매년 약 20,000명(5세 미만 소아 인구 10만 명당 40~50명)이 발생하는 것으로 추정되었다. 그러나 1980년대 후반에 Hib 백신이 허가되어 사용되면서 침습성 Hib 질환의 빈도가 현저하게 감소하기 시작하여 백신 사용 전에 비해 99%가 감소하였다. 2009년부터 2018년 동안 5세 미만에서 36건이 침습성 감염사례로 보고되었다. 그 외에 캐나다, 스칸디나비아 국가들, 이스라엘 등 Hib 백신이 정기 접종에 도입된 국가에서도 침습성 Hib 질환의 빈도가 5세 미만 소아 10만 명당 1명 이하로 현저히 감소하였다.

나. 국내

- 우리나라에서는 수막염 등 Hib에 의한 질환의 빈도에 대한 연구는 상당히 제한되어 있다. 병원에 입원한 증례를 중심으로 한 후향적 연구에서 2개월~5세 사이 소아의 세균성 수막염의 원인균으로 Hib가 차지하는 비율은 연구자에 따라 5~50%이었다. 1986년에서 1995년까지 서울·경기지역의 14개 대학병원에서 뇌척수액 배양검사 상 세균이 배양된 3개월~15세까지의 세균성 수막염 소아에 대한 후향적 연구가 수행되었다. 연구결과 인플루엔자균이 폐렴구균과 함께 각각 41%의 원인을 차지하였다.
- 1999년부터 2001년까지 전라북도 지역에서 전향적으로 시행된 Hib 수막염 역학 조사에서는 균배양 양성, 항원 또는 유전자 검출 양성 등을 기준으로 관찰된 빈도는 5세 미만 소아 10만 명당 6.0명이었다. 접종률 보정빈도는 7.1명이었다. 그러나 연구의 여러 가지 제한점을 감안하면 실제 빈도는 관찰된 빈도 또는 접종률 보정빈도보다 높을 것으로 추정된다. 세계보건기구(WHO)에서는 이 연구를 근거로 우리나라의 Hib 수막염의 빈도를 5세 미만 소아 10만 명당 10.8명(95% CI:3.75, 15.01)으로 추산하고 있다.
- 우리나라에는 1990년대에 백신이 도입되었으며, 국가예방접종으로 도입되기 전부터 민간의료기관을 중심으로 광범위한 접종이 이루어져 최근에는 침습성 Hib 질환의 빈도가 현저히 감소한 것으로 추정된다.
- 1996년부터 2005년까지 10년간 전국 18개 대학병원에서 진단된 주요 침습성 세균감염에 대한 후향적 조사에서 1996~2000년 기간에는 전체 침습성 감염 중 H. influenzae가 차지하는 비율이 20.1%이었으나 2001~2005년 기간에는 4.5%로 감소하였다. 2006~2010년, 2011~2013년 조사에서는 각각 2.0%와 2.4%이었다. Hib 백신이 2013년 3월부터 국가예방접종에 포함됨에 따라 침습성 b형 헤모필루스 인플루엔자 감염이 제2군 감염병에 포함되어 2013년 9월 23일부터 감염병 진단 신고를 받고 있으며, 2016년까지는 보고가 없었으나 2017년에 3건, 2018년에 2건, 그리고 2020년과 2021년 7월까지 각각 1건씩 보고 되었다

B형 간염

가. 국외

- 현재 지구상에는 약 20억 명이 B형간염에 감염되었거나 감염된 적이 있고, 약 2억 4천만 명의 만성 감염자가 있으며, 2013년에는 약 69만 명이 B형간염과 관련된 질환으로 사망한 것으로 추산하고 있다.
- 대부분의 아시아와 아프리카, 태평양 도서 지역, 중동 지방, 아마존 유역과 같이 HBsAg(B형 간염 바이러스 외피) 양성 인구가 8% 이상인 지역에서는 출산 때의 주산기 감염이나 소아기에 가족 내 감염(수평감염)을 통해 감염이 된다. 이러한 사례 대부분은 감염 초기에는 증상이 없으며 성인이 되어서 간경변이나 간세포암과 같은 만성 간질환이 되는 경우가 많다. 반면,

미국, 서유럽, 호주와 같이 HBsAg 양성 인구가 0.1~0.5%인 유병률이 매우 낮은 지역에서는 성 접촉이나 피부의 상처를 통하여 주로 성인기에 감염된다.

나. 국내

- 우리나라의 HBsAg 양성률은 B형간염 백신이 사용되기 이전인 1970년대 및 1980년대 초는 전 인구의 7~8%, 가임기 산모 연령층은 5%, 학동기 연령층은 4.8%이었으나, 1983년에 B형간염 백신이 우리나라에 처음 도입되고 1995년부터 국가예방접종사업(영유아 대상 정기예방접종)이 실시된 이래, 2019년에 시행된 국민건강·영양조사 결과에 의하면 10세 이상 인구의 B형간염 표면항원 양성률은 2.0%(남자 2.2%, 여자 1.8%)로 현저히 감소되었다.
- 학동 전기 연령의 HBsAg 양성률 또한 2006년 이후 0.2% 미만으로 현저히 감소하였다. 매우 짧은 기간 내에 우리나라에서 B형간염 만성 감염률이 감소된 현상은 1980년대 초부터 1회용 주사기의 사용을 범제화하였고, 1982년부터 B형간염 백신을 우리나라에 도입하여 고위험군에게 백신 접종을 권장한 것을 시작으로 세계적으로도 이른 시기인 1983년에 국내에서 자체적으로 B형간염 백신을 개발하여 사용하였으며, 1995년 영유아 대상 국가예방접종으로의 도입 후 영유아기에 95% 이상의 높은 접종률(2020년 97.8%)을 장기간 유지하였고, 2002년부터 정부 주도로 실시된 'B형간염 주산기감염 예방사업' 등에 의해 이루어진 것이라 여겨진다.
- 우리나라와 같이 HBsAg 양성자 중 HBeAg(hepatitis B envelope antigen: 간조직에서만 검출되는 HBcAg의 일부가 잘려진 형태로 혈액 내에서 검출되는 가용성 항원)의 양성률이 높은 지역에서는 만성 감염자가 되는 경로의 대부분이 주산기 감염이기에 주산기 예방조치가 매우 중요하다.

5. 새로운 접합체

5.1 수막구균 백신 - 메낙트라주

1. 품목개요 및 허가사항			
①제품명	메낙트라주(수막구균(A, C,Y,W-135)다당류-DT단백접합백신)	②회사명	사노피파스퇴르(주)
③허가일	2014.11.21	④주성분명 (분량)	1바이알 중, ·수막구균 혈청형 A 다당류와 디프테리아독소이드 접합 단백질(4 마이크로그램) ·수막구균 혈청형 C 다당류와 디프테리아독소이드 접합 단백질(4 마이크로그램) ·수막구균 혈청형 Y 다당류와 디프테리아독소이드 접합 단백질(4 마이크로그램) ·수막구균 혈청형 W-135 다당류와 디프테리아독소 이드 접합 단백질(4 마이크로그램)
⑤성상	투명하거나 약간 혼탁한 액이 바이알에 충전된 주사제		
⑥효능·효과	9개월 ~ 만 55세의 유·소아 및 성인에서 Neisseria meningitidis A, C, W135 및 Y 군에 의한 침습성 수막구균 질환의 예방		
⑦국내·외 사용 현황	미국 '05.01.14. 허가 등		
2. 가교자료 대상 항목 및 제출자료 요건			
①대상 항목	새로운 접합체		
②자료 요건	<input type="checkbox"/> 가교자료		

⑥시험대상자
분석세트

구분	한국인 (MTA52)	외국임상자료 (MTA02)	외국임상자료 (MTA09)
	시험백신군	시험백신군	시험백신군
안전성	200	440	1,384
면역원성(PPS)	191	425	1,280

* 안전성 분석군: 임상시험에 포함된 모든 참여자들로 첫 번째 혈액 검체를 채취하고 임상시험용 백신 또는 대조 백신 단회 접종을 받은 대상자들로 구성된다.

* MTA52: 한국의 만 11~55 세 시험대상자에서 시험백신과 대조백신(아다셀-파상풍 독소이드, 감량된 디프테리아 독소이드 및 무세포 백일해 흡착 백신)의 사용을 비교하는 안전성 및 면역원성 시험

* MTA02: 미국의 건강한 청소년을 대상으로 시험백신과 대조백신(메노문-수막구균 A, C, Y, W-135 백신)의 안전성 및 면역원성 시험

* MTA09: 미국의 건강한 성인을 대상으로 시험백신과 대조백신(메노문-수막구균 A, C, Y, W-135 백신)의 안전성 및 면역원성 시험

⑦유효성

해당사항 없음

⑧면역원성

· 평가변수:

- 이 백신 투여 후 28일 시점에 SBA-BR titer 항체 양전율

* 항체양전율: 각 혈청군에 대한 토끼 보체(baby rabbit complement)를 이용한 혈청 살균 시험(SBA-BR) 분석에서 투여 후 28일 경과 시 항체역가가 투여 전 항체 역가들 대비 4배 이상 증가한 대상자들의 비율

· 한국 가교시험 결과(MTA52)와 외국 임상시험 결과(MTA02, MTA09)를 비교

< 표. 소아에서 백신 투여 전과 비교하여 투여 후 28일에 SBA-BR 역가가 4배 또는 그 이상 증가한 시험대상자 비율(%) (95%CI) - PPS >

Vaccine Group	외국임상자료(MTA02)		한국인(MTA52)	
	시험백신군(메낙트라) 만 11~18세		시험백신군(메낙트라) 만 11~17세	
	N=423		N=97	
혈청군	%	(95%CI)	%	(95%CI)
A	92.7	(89.8, 95.0)	85.6	(77.0,91.9)
C	91.7	(88.7, 94.2)	91.8	(84.4,96.4)
Y	81.8	(77.8, 85.4)	73.2	(63.2,81.7)
W-135	96.7	(94.5, 98.2)	96.9	(91.2,99.4)

< 표. 성인에서 백신 투여 전과 비교하여 투여 후 28일에 SBA-BR 역가가 4배 또는 그 이상 증가한 시험대상자 비율(%) (95%CI) - PPS >

Vaccine Group	외국임상자료(MTA09)		한국인(MTA52)	
	시험백신군(메낙트라) 만 18~55세		시험백신군(메낙트라) 만 18~55세	
	N=1,280		N=94	

혈청군	%	(95%CI)	%	(95%CI)
A	80.5	(78.2, 82.6)	71.3	(61.0,80.1)
C	88.5	(86.6, 90.2)	85.1	(76.3,91.6)
Y	73.5	(71.0, 75.9)	76.6	(66.7,84.7)
W-135	89.4	(87.6, 91.0)	88.3	(80.0,94.0)

- 백신 투여 전 혈청 양성 반응(SBA-BR titer가 $\geq 1:8$)을 보인 시험대상자들을 제외한 상태에서, 소아 및 성인 대상자들을 대상으로 모든 혈청군에 대해 메낙트라의 면역원성이 유사하게 관찰되었다.

< 표. 소아에서 SBA-BR 역가가 백신 투여 전(0일)에는 1:8 미만, 백신 투여 후 28일에 1:32* 이상인 시험대상자 비율(%) >

	외국임상자료(MTA02)		한국인(MTA52) - 11~19 세	
혈청군	n/N	%	n/N	%
A	81/81	100	37/37	100
C	153/155	98.71	66/70	94.29
Y	60/61	98.36	22/22	100
W-135	161/164	98.17	49/50	98

* SBA-BR titer 가 0일에는 1:8 미만, 28일째에는 1:32 이상: 0일 때: 혈청음성 (즉, 0일 때, SBA-BR titer가 $<1:8$) 및 28일째에는 4배 증가 (즉, SBA-BR titer가 $\geq 1:32$)

< 표. 성인에서 SBA-BR 역가가 백신 투여 전(0일)에는 1:8 미만, 백신 투여 후 28일에 1:32* 이상인 시험대상자 비율(%) >

	외국임상자료(MTA09)		한국인(MTA52) - 18~55 세	
혈청군	n/N	%	n/N	%
A	156/156	100	25/25	100
C	343/345	99.4	63/72	87.50
Y	360/373	90.7	25/27	92.59
W-135	269/279	96.5	45/48	93.75

* SBA-BR titer 가 0일에는 1:8 미만, 28일째에는 1:32 이상: 0일 때: 혈청음성 (즉, 0일 때, SBA-BR titer가 $<1:8$) 및 28일째에는 4배 증가 (즉, SBA-BR titer가 $\geq 1:32$)

⑨안전성

· 평가변수:

- 즉각적 이상사례(30분 이내), 예측된 국소반응(0-7일), 예측된 전신반응(0-7일), 예측하지 못한 이상사례(0-28일), SAEs(0-28일)

- 한국 가교시험 결과(MTA52)와 외국 임상시험 결과(MTA02, MTA09)를 비교

< 표. 소아에서 보고된 이상사례 >

이상사례 유형	외국임상자료(MTA02)		한국인(MTA52) - 11~19 세	
	n/N	%	n/N	%
즉각적 이상사례 (30분 이내)	2/440	0.5	0/100	0.0
예측된 국소반응 (0-7일)	317/438	72.4	40/100	40.0
예측된 전신반응 (0-7일)	251/439	57.2	41/100	41.0
예측하지 못한 이상사례 (0-28일)	165/440	37.5	8/100	8.0
중대한 이상반응(0-28일)	5/440	1.1	0/100	0.0

< 표. 성인에서 보고된 이상사례 >

이상사례 유형	외국임상자료(MTA09)		한국인(MTA52) - 18~55 세	
	n/N	%	n/N	%
즉각적 이상사례 (30분 이내)	2/1384	0.14	0/100	0.00
예측된 국소반응 (0-7일)	790/1371	57.62	26/99	26.26
예측된 전신반응 (0-7일)	849/1371	61.93	32/99	32.32
예측하지 못한 이상사례 (0-28일)	460/1355	33.95	9/100	9.00
중대한 이상반응(0-28일)	23/1384	1.66	0/100	0.00

* n: 임상시험 시기 중 각 기간 동안 적어도 1회의 이상사례를 보고한 시험대상자 수

N: 안전성 분석군 (SafAS)으로부터 유효한 혈청학 자료를 가진 시험대상자 총 수.

결론

- 메낙트라주(수막구균(A,C,Y,W-135)다당류-DT단백접합백신)는 4가지의 수막구균 협막 다당류(혈청형 A, C, Y, W-135)로 구성되며, 각각의 다당류 항원은 단백질 운반체인 디프테리아 독소이드 단백질에 접합되어 있다. *Neisseria meningitidis* 혈청형 A, C, Y, W-135 협막 다당류 항원에 대한 특이 살균 항체(bactericidal antibodies) 생성을 유도하여 *N. meningitidis* A, C, W135 및 Y 군에 의한 침습성 수막구균 질환을 예방한다.
- 한국에서 실시된 임상시험(MTA52)은 수막구균 백신 접종 이력이 없는 건강한 만 11~55세 소아 및 성인에게 이 백신(메낙트라주)을 1회 투여하고 면역원성 및 안전성을 평가하였다. 임상시험(MTA52) 결과에서, 백신에 포함된 혈청형 각각에 대해 백신 투여 전과 비교하여 투여 후 28일에 SBA-BR 역가가 4배 또는 그 이상 증가한 시험대상자 비율(%)은 만 11~17세 시험대상자에서 73.2 ~ 96.9%(혈청형 W-135), 만 18~55세 시험대상자에서 71.3 ~ 88.3%(혈청형 W-135)이었다. 이는 이전에 실시된 미국의 임상시험들(MTA02 및 MTA09)의 청소년 및 성인 대상자들 둘 다에서 유사한 면역원성 결과들을 나타내 보였다.
- 외국(미국)에서 실시된 MTA02(만 11~18세) 및 MTA09(만 18~55세) 임상시험 결과에서, 백신에 포함된 혈청형 각각에 대해 백신 투여 전과 비교하여 투여

	<p>후 28일에 SBA-BR 역가가 4배 또는 그 이상 증가한 시험대상자 비율(%)은 만 11~18세 시험대상자에서 81.8 ~ 96.7%(혈청형 W-135), 만 18~55세 시험대상자에서 73.5 ~ 89.4%(혈청형 W-135)이었다.</p> <ul style="list-style-type: none"> · 전반적으로, 연령 보정 이후 한국의 대상자들에서 나타난 이 백신의 비슷한 면역원성은 1) <i>N. meningitidis</i> 혈청군 C, Y, 및 W-135에 대한 SBA-BR titer가 4배 이상 증가한 대상자들 비율 비교를 통해, 2) 미국의 시험들에 비해 한국의 시험에서 SBA-BR titer의 기하 평균 항체역가(SBA-BR serology GMT)의 평균 4배 증가가 비슷하거나 더 높은 것으로 관찰함으로써, 그리고 3) 백신 접종 전 서로 다른 면역학적 배경을 제외시킴으로써 예측하였다. · 한국에서 실시한 임상시험과 외국(미국)에서 수행된 임상시험의 안전성 비교는 한국의 대상자들에 있어 이 백신 접종 결과의 유사성을 나타내었다. 한국인 시험대상자에서 즉각적 반응은 없으며, 국소 및 전신적 반응이 미국의 시험에 비해 더 적게 발생하였다. 국소 및 전신적 반응들의 다수는 경증이었으며, 백신 접종 후 3일 내에 해소되었다. 가장 빈번하게 관찰된 반응들은 경미한 통증, 두통 및 피로감 등이었다. 최소 1건의 중대한 이상사례를 경험하였거나, 이상사례로 인해 임상시험을 중단한 시험대상자는 없었다. · 한국인 가교시험(MTA52)과 외국 임상자료(미국 MTA02, MTA09)의 면역원성 및 안전성에 대한 사후비교를 통해, 외국 임상시험자료를 한국 대상자들에게 외삽 가능하다고 판단하였다.
4. 역학적 측면	(품목 허가 신청 당시 제출한 역학정보의 일부만 발췌하여 본 사례집에 기재하였음. 참고로, 질병관리청의 최신 역학정보를 사례집에 담았음)
	<ul style="list-style-type: none"> · 한국에서는 침습성 수막구균 질환 (IMD) 발생률이 전반적으로 매우 낮다. 1986년에서 1995년 사이에 서울 내 및 수도권에 있는 13개 병원에서 140 건의 배양-양성 세균성 뇌수막염을 검토한 결과 15세 미만의 소아에서 발생한 세균성 뇌수막염 (9건, 6.4%)에서 수막염균 (<i>N. meningitidis</i>)이 세 번째로 가장 흔한 원인 균이었으며, 5세 미만의 소아들에서 발생건수가 가장 높은 비율을 보였다. 한국의 군 훈련병들 중에서 2000부터 2005년 사이에 집계된 수막구균성 질환의 발생빈도는 10만명 당 2.2명 (95% 신뢰구간: 1.3 에서 3.8) 이었다. · 한국에서 이루어진 수막구균 (<i>N. meningitidis</i>) 혈청군에 대한 실험실-기반 임상 시험에서 대한민국 보건복지부 자료를 인용하여 1990년에서 2001년 사이에 연간 2~13건의 수막구균성 질환이 발생했다고 언급하였다. 본 질환의 발생 사례에 있어 2002년 (27건) 및 2003 (38건)에 상당한 증가를 보였다.
참고. 국내·외 역학 (출처: 예방접종의 실시기준과 방법, 질병관리청 2023)	
<p>가. 국외</p> <ul style="list-style-type: none"> · 수막구균 감염증은 세계적으로 발생한다. 주기적으로 유행이 발생하는데 선진국에서는 발생 빈도가 낮고 국소 유행이어서 알기가 어렵지만, 개발도상국에서 유행 발생 시 평소 보다 10배 이상 발생이 증가한다. 특히 아프리카 중부지방(가나, 감비아, 나이지리아, 니제르, 말리, 베냉, 부르키나파소, 수단, 세네갈, 에리트레아, 에티오피아, 우간다, 중앙아프리카 공화국, 차드, 카메룬, 케냐, 코트디부아르, 토고)에서는 수막구균성 수막염은 해당 지역의 풍토병으로 대규모 전염병은 5~12년마다 발생 하므로 ‘수막염 벨트’라고 부른다. 수막염 벨트 지역에서 혈청군 A에 대한 단백결합백신 접종사업이 2010년부터 진행되면서 혈청군 A로 인한 	

수막구균 감염증 환자 발생이 현저히 감소하여 2017년 이후 혈청군 A사례는 확인되지 않는다. 최근 수막염 벨트에서 발생한 주요 혈청군은 C와 W에 기인하고, 혈청군 X에 의한 보고도 있다.

나. 국내

- 국내에서 수막구균 발생현황에 대해 정확히 파악하기 어렵다. 배양, 뇌척수액 항원검사, 중합효소 연쇄반응과 같은 진단방법들이 적절히 사용되어야 하는데 많은 병원에서 배양만으로 진단을 하며 특히, 검체를 채취하기 전에 항생제가 투여되는 경우로 인한 배양 음성이 흔했을 것으로 추정한다.
- 국내에서 수막구균 감염증은 현재 보고된 빈도보다는 더 많을 것으로 추정된다. 선진국에서의 발생률(10만 명당 0.5~4명)로 추정한다면 국내에서는 적어도 매년 250~2,000명이 발생할 것으로 예상되지만 질병관리본부에 보고된 수막구균성 수막염 환자 수는 매년 20명 이하이며, 다른 해보다 발생이 많았던 1988년과 2003년에는 각각 42명과 38명이었다.
- 군대 발생으로는 2000~2001년에 12례의 침습성 수막구균증을 보고하였고, 확인된 혈청형은 A형 1건, C형이 3건이었다. 2008년부터 2012년에 신병훈련소에서 11건의 침습성 수막구균증이 발생하였는데, 이중 최소 8건이 W-135 혈청형 감염이었다. 이로 인해 2012년 11월부터 신병훈련소에서 4가 수막구균 백신 접종 프로그램이 시작되었다.
- 감염군의 혈청군에 대한 조사는 거의 없지만, 2002~2003년 질병관리본부에 수집된 환자 분리균에서는 Y(7명), B(1명), 29E(1명) 혈청군을 보였다. 2010~2016년에 모인 25개의 검체에서는 B(7명), C(4명), E(3명), W(5명), nongroupable(2명)이 보고 되었다. 2017~2020년에 신고된 51건의 침습성 수막구균 환자 중 32건의 혈청형이 분석되었는데 이중 25건은 B 혈청군, 7건은 29E 혈청군이었다.
- 일부 인두 보균에 대한 연구결과가 있다. 2005년에 8개월부터 12세의 아동에게서 시행된 연구에서는 0.8%, 2009년 대학교 기숙사의 신입생을 대상으로 시행된 연구에서는 11.8~14.1%, 2010년 군인 신병훈련소에서 시행된 연구에서는 17.6%(훈련 후에는 21.7%), 2015년 청소년을 대상으로 한 연구에서는 3.4%, 2017년 대학교 기숙사에서는 2.7~11.8%로 조사되었다. 혈청군은 2005년의 연구에서는 Y혈청군, 2009년에는 C 혈청군이 가장 많았으나 2010년, 2015년 그리고 2018년의 연구에서는 모두 B혈청군이 우세했다.

부록. 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 (식품의약품안전처고시) [별표 1] 제1부 [별표 1]

생물학적제제 등의 품목허가 제출자료의 종류 및 범위(제6조, 제23조제1항, 제27조 관련)

제1부. 생물학적제제의 제출자료 종류 및 범위

구 분	자료번호	1	2														3						4						5				6		7	8		
			가							나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나				
			1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)															3)	
I. 신약																																						
1. 백신		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	△	○	△	×	△	○	○	○	○	
2. 항독소		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	△	○	△	×	△	○	○	○	○
3. 혈액제제		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	△	×	×	×	×	×	×	×	△	△	△	△	○	×	○	○		
4. 혈장분획제제		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	○	○	△	○	○	○	○	
5. 제1호부터 제4호까지 외의 생물학적제제(치료용 항원류, 보툴리눔독소제제 등)		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	○	○	○	○	
II. 자료제출의약품																																						
1. 이미 허가된 의약품과 균주 및 제조방법 등이 다른 생물학적제제		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	○	△	△	△	△	△	○	△	△	×	○	×	○	○		
2. 최종 원액은 동일하나 완제품의 제조소가 다른 품목		○	△	△	△	△	△	△	△	○	○	○	○	○	○	△	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○		
3. 유효성분의 새로운 조성		○	△	△	△	△	△	△	△	○	○	○	○	△	○	△	△	△	○	△	△	○	△	△	○	△	△	△	△	○	△	△	△	○	△	○	○	
4. 유효성분의 함량만의 증감		○	×	△	△	△	△	△	△	○	○	○	○	△	○	△	△	△	○	△	△	△	△	△	△	×	×	×	△	×	×	×	△	×	○	○		
5. 동일 투여경로의 새로운 제제형태		○	×	×	×	×	×	×	×	○	○	○	○	○	○	△	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	×	△	×	○	○	
6. 최종 제품의 투여 형태나 용기가 다른 의약품		○	×	×	×	×	×	×	×	△	○	○	○	△	○	×	×	×	○	△	△	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○		
7. 혈액제제		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	×	○	○	
8. 기타 따로 분류되지 않은 품목		제출자료의 범위는 개개 의약품의 특성에 따라 판단한다.																																				

3. 자료번호 4. 라. 발암성시험자료는 반드시 제출할 필요는 없으나 다음 각 목의 경우에는 발암성시험을 고려할 필요가 있다.
- 가. 임상사용 기간, 대상 환자군 또는 의약품의 생물학적 활성에 따라 발암성의 위험이 예측될 경우(예 : 성장호르몬, 면역억제제 등)
 - 나. 형질 변환된 세포의 증식 등 신생물을 생성시킬 수 있는 가능성이 있는 경우
 - 다. 기타 발암성이 의심될 경우
4. 자료번호 4. 바목의 기타 독성시험자료는 제출 시 다음 각 목의 조건을 고려하여야 한다.
- 가. 항원성시험자료는 전신적으로 투여되는 약물로서 고분자물질, 단백질의약품인 경우와 저분자물질이라 하더라도 합텐으로서 작용할 가능성이 있는 경우(예 : 페니실린, 설폰아마이드계)에 제출하여야 한다. 피부외용제의 경우는 피부감작성시험을 실시한다.
 - 나. 면역독성시험자료는 반복투여독성시험 결과 면역계에 이상이 없는 경우 면제할 수 있다.
 - 다. 국소독성시험자료는 피부 또는 점막에 직접 적용되거나 직접 적용되지 아니하더라도 쉽게 접촉될 수 있는 의약품의 경우 제출하여야 한다.
5. 임상시험성적에 관한 자료에는 해당 의약품에 대한 민족 간 요인의 차이에 의하여 안전성과 유효성이 영향을 받을 수 있는 정도를 기술한 설명 자료로서 외국임상자료의 국내 적용에 대한 평가를 용이하게 하기 위하여 외국 임상자료 또는 가교 자료에 포함된 정보를 근거로 민족 간 요인의 차이를 입증하기 위한 과학적인 설명 자료가 포함되어야 한다. 다만, 가교자료 제출면제요건에 해당하는 경우 이를 입증하기 위한 다음 자료를 첨부하여야 한다.
- 가. 외국임상자료에서 얻어진 안전성 · 유효성 관련 정보와 비교한 자료

나. 가목을 이용하여 가교자료의 제출면제(외국임상자료의 국내 적용)가 타당함을 입증하는 근거

6. 제5호에도 불구하고 국가예방접종 백신 중 영·유아를 대상으로 하는 백신에 대하여 국내에서 임상시험 대상자를 모집하는 것이 명백히 곤란한 경우 관련 의학 전문가의 의견을 들어 해외에서 실시한 임상시험 자료만으로 인정할 수 있다.
7. 현재 허가되어 있는 제조판매(수입)품목과 최종원액이 동일한 품목으로서, 제조판매(수입)품목 허가를 가진 자료부터 자료 사용의 허락을 받았을 경우에는 자료번호 2. 가, 자료번호 3. 가의 자료 제출을 면제할 수 있다.
8. 현재 허가되어 있는 제조판매(수입)품목과 원액, 제형 및 투여경로는 동일하나 제형이 다른 품목(예: 액상주사제 → 동결건조주사제로 변경)에 해당하는 경우에는 자료번호 2. 가, 자료번호 3. 가의 자료 제출을 면제할 수 있다.
9. ‘새로운 투여방법’이란 원료약품 및 그 분량, 제형, 성상 등이 모두 동일하나 투여방법 변경(예: 정맥주사 → 정맥주사, 피하주사)으로 용법·용량을 변경허가 받고자 하는 경우를 말한다.
10. 제조방법의 변경은 숙주·백터, 세포기질, 종균주(마스터세포은행), 배양단위, 배양방법, 회수방법, 정제과정, 원액·최종원액의 첨가제 등이 변경되었을 경우를 말한다.
11. 완제의약품의 충전량만 변경(1ml → 2ml, 3ml 추가) 하고자 하는 경우에는 자료번호 3. 나. 1)의 자료만을 제출할 수 있다.
12. 제조방법 변경에 따라 안정성 시험자료를 제출하여야 하는 경우, 6개월 이상의 장기보존 시험자료와 제품의 안정성을 입증하기 위한 장기보존 시험계획서를 제출함으로써 변경 이전의 사용기간(유효기간) 또는 그 이내의 기간 범위 내에서 사용기간(유효기간)을 인정할 수 있다.

13. 원료물질에 가해진 화학적 · 물리적 조작이 내용물의 기본적인 품질에 영향을 주지 않았다고 볼 수 있는 경우(예를 들어, 전혈로부터 농축적혈구를 원심분리법으로 분리 · 제조한 경우), 원료물질의 자료는 완제의약품의 자료로 갈음할 수 있다.
14. 완제의약품의 장기보존시험자료는 브래케팅디자인 또는 매트릭스디자인에 따라 실시한 자료를 제출할 수 있다.
15. 혈액제제는 국내 사용례가 있을 경우 국내 사용현황 등으로 자료번호 6. 가의 자료로 갈음할 수 있다.

VII. 참고문헌

1. 가교자료 심사사례집(식품의약품안전처, 2015)
2. 가교시험 질의응답집(식품의약품안전처, 2015)
3. 가교자료 가이드라인(식품의약품안전처, 2015)
4. 예방접종의 실시기준과 방법(질병관리청, 2023)

백신 가교자료 사례집 [민원인 안내서]

발행일 2023년 10월

발행인 박윤주

편집위원장 최영주

편집위원 (바이오생약심사부 생물제제과)

김희성, 김영훈, 김연희, 이연희, 박송희, 박상미, 양미숙, 송주경, 이은경,

신진영, 박소영, 이현, 박종식, 신숙진, 송민지, 이경윤, 권혜진, 이유진, 천수정

발행부서 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 생물제제과

[공직자 부조리 및 공익신고안내]

▶ **부패·공익 신고** : 식약처 홈페이지 “국민소통 > 국민신문고·제안 > 부패·공익신고” 또는
국민권익위원회 청렴포털 부패공익신고(www.clean.go.kr) > 신고하기



공익신고자 보호제도란?

-공익신고자등(친족 또는 동거인 포함)이 공익신고등으로 인하여 피해를 받지 않도록
비밀보장, 불이익보호조치, 신변보호조치 등을 통하여 보호하는 제도

♣ 보호조치 요구 방법

우편(30102) 세종특별자치시 도움5로 20 정부세종청사 7동, 국민권익위원회 공익보호지원과
전화 044-200-7770, 7772~8 / 팩스 044-200-7949

“청렴한 식약처 국민 안심의 시작”