

사용상의주의사항

1. 다음의 경우에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 백신의 유효성분, 첨가제 또는 운반 단백질에 대하여 과민반응이 있는 자.
- 2) 다른 백신처럼, 급성 중증 열성 질환이 있는 자는 이 백신의 접종을 연기해야 한다. 그러나 감기와 같은 경미한 감염 때문에 접종을 연기해서는 안 된다.

2. 다음의 경우에는 신중히 투여할 것.

- 1) 극미숙아(재태기간이 28주 이하), 특히 무호흡 병력이 있는 극미숙아에 대한 기초 접종 시, 무호흡이 문제가 되므로 주사 후 48~72시간 동안 호흡 모니터링을 실시할 필요가 있다. 극미숙아의 백신 접종에 의한 유익성이 크므로 백신 접종을 중단 또는 연기해서는 안 된다.
- 2) 다른 근육주사용 백신처럼, 혈소판 감소증이나 응고 장애가 있는 자의 경우 근육주사 후 출혈이 발생할 수 있으므로 주의하여 접종하여야 한다.

3. 이상사례

임상시험에서는 약 22,500명의 건강한 어린이 및 137명의 미숙아에게 이 백신 약 64,000 접종량을 기초접종으로 투여하였고, 약 19,500명의 건강한 어린이 및 116명의 미숙아에게 생후 2년에 이 백신을 추가접종으로 투여하였다. 또한 2~5세의 어린이 약 400명을 대상으로 안전성을 평가하였다. 모든 임상시험에서, 이 백신은 소아권장백신과 동시에 접종되었다.

기초접종 시, 접종 횟수에 따른 약물이상반응의 발생률 또는 중증도의 증가는 관찰되지 않았다.

반응원성은 전세포 백일해 백신(DTPw)을 동시접종한 어린이에서 더 높았다.

가장 흔하게 관찰된 약물이상반응은 주사 부위의 발적 (기초접종 후), 보챔 (기초접종 및 추가접종 후), 및 주사 부위의 통증 (추가접종 후)이었다. 이러한 반응들의 대부분은 경도에서 중등도였으며, 오래 지속되지 않았다.

보고된 약물이상반응(모든 연령)을 빈도에 따라 아래와 같이 분류하였다.

빈도에 대한 정의는 다음과 같다.

매우 흔함: $\geq 1/10$

흔함: $\geq 1/100$ 및 $< 1/10$

때때로: $\geq 1/1,000$ 및 $< 1/100$

드물게: $\geq 1/10,000$ 및 $< 1/1,000$

매우 드물게: $< 1/10,000$

빈도	약물이상반응
임상시험	
매우 흔함	식욕 부진, 보챔, 졸음, 주사부위 통증, 발적 및 부종, 발열(직장체온 $\geq 38^{\circ}\text{C}$, 생후 2년 미만)
흔함	주사부위 경화와 같은 주사부위 반응, 발열(직장체온 $> 39^{\circ}\text{C}$, 생후 2년 미만)
때때로	비정상적인 울음, 극미숙아(재태기간이 28주 이하)의 무호흡, 설사, 구토, 발진, 주사부위 혈종, 출혈 및 결절과 같은 주사부위 반응

드물게	알레르기 반응(알레르기 피부염, 아토피 피부염, 습진), 경련 (열성 경련 포함), 두드러기 ⁽¹⁾
매우 드물게	혈관부종, 가와사키병
기초접종 완료 후 추가접종 시 및/또는 기본 접종 스케줄을 따르지 못한 영아 및 어린이에게 접종 시 추가적으로 보고된 약물이상반응	
흔함	발열(직장체온 $\geq 38^{\circ}\text{C}$, 생후 2~5년)
때때로	가려움과 같은 주사부위 반응 ⁽²⁾ , 주사한 팔다리(때때로 인접한 관절 포함)의 광범위한 부종, 생후 2년 미만에서 발열(직장체온 $>40^{\circ}\text{C}$), 생후 2~5년에서 두통, 구역 및 발열(직장체온 $>39^{\circ}\text{C}$)
시판 후 조사	
드물게	저긴장-저반응 에피소드(episode)
매우 드물게	아나필락시스

(1) 기본 접종 스케줄을 따르지 못한 생후 12~23개월의 영아에게 접종 시 때때로 보고되었다.

(2) 이 백신으로 영아에게 기초접종을 했을 때보다 생후 >12개월의 영아에게 추가접종을 했을 때, 주사부위 반응을 경험할 가능성이 더 높다.

특수 환자 집단

기초접종을 한 HIV 양성(HIV+/+) 영아(WHO 분류에 따른 무증상 또는 경증) 83명, HIV 양성 모체에서 태어난 HIV 음성(HIV+/-) 영아 101명 및 겸상 적혈구증 영아 50명에서 이 백신의 안전성이 평가되었다. 이들 중, 각각 76명, 96명, 49명의 영아가 추가접종을 하였다. 생후 7~11개월에 백신 접종을 시작하고 추가접종을 한 겸상 적혈구증 영아 50명 및 생후 12~23개월에 백신 접종을 시작한 겸상 적혈구증 영아 50명에서도 이 백신의 안전성이 평가되었다. 그 결과, 특수 환자 집단과 건강한 영아에서 이 백신의 반응원성 및 안전성 프로파일은 유사한 것으로 나타났다.("11. 기타" 참조)

국내 시판 후 조사 결과

국내에서 6년 동안 646명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 42.4%(274명/646명, 489건)이었고 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 1.6%(10명/646명, 11건)이며, 발열 1.2%(8명/646명, 8건), 주사부위 부종, 설사, 기침이 각각 0.2%(1명/646명, 1건)가 보고되었다. 중대한 이상사례 발현율은 0.5%(3명/646명, 3건)이며 폐렴, 다형홍반, 요로감염이 각각 0.2%(1명/646명, 1건)가 보고되었다. 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 확인되지 않았다.

예상하지 못한 이상사례 발현율은 38.9%(251명/646명, 422건)이었고, 상기도감염 12.5%(81명/646명, 96건), 비인두염 6.7%(43명/646명, 54건), 기관지염 5.7%(37명/646명, 44건), 세기관지염 5.3%(34명/646명, 40건), 중이염 2.6%(17명/646명, 21건), 호흡기질환 2.5%(16명/646명, 27건), 위장염 2.5%(16명/646명, 16건), 콧물 1.7%(11명/646명, 12건), 기침 1.7%(11명/646명, 11건), 비염, 결막염이 각각 1.5%(10명/646명, 10건), 폐렴 1.4%(9명/646명, 9건), 접촉성피부염, 땀띠가 각각 1.2%(8명/646명, 8건), 인두염 1.1%(7명/646명, 7건), 편도염 0.9%(6명/646명, 7건), 인두편도염 0.6%(4명/646명, 5건), 변비 0.6%(4명/646명, 4건), 연조직염 0.3%(2명/646명, 3건), 대장염, 소장염, 위식도역류, 구내염, 가래질환, 외이염이 각각 0.3%(2명/646명, 2건), 소화불량, 입궤양형성, 기능성 위장관장애, 구강점막물집, 골절, 칸디다증, 아구창, 크룹, 후두염, 비출혈, 수포, 다형홍반, 장미진, 요로감염, 알레르기결막염, 눈염증, 맥립종, 누관폐쇄가 각각 0.2%(1명/646명, 1건)가 보고되었다. 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 0.2%(1명/646명, 1건)이며, 기침으로 보고되었다. 중대하고 예상하지 못한 이상사례 발현율은 0.5%(3명/646명, 3건)이며, 폐렴, 다형홍반, 요로감염이 각각 0.2%(1명/646명, 1건)가 보고되었다. 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응은 확인되지 않았다.

이 약에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고 자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료(1989-2016.8)와 재심사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

호흡기계 : 기침

4. 일반적 주의

- 1) 백신 접종 전에, 의학력(특히, 이전 접종 및 바람직하지 않은 반응의 발생 가능성에 대하여) 검토 및 진찰이 선행되는 것이 좋다.
- 2) 모든 주사용 백신처럼, 백신 접종 후 드물게 발생할 수 있는 아나필락시스 반응에 대비하여 적절한 응급조치를 준비 한다.
- 3) 디프테리아독소이드, 파상풍독소이드 및 단백질 D(단백질 D는 NTHi를 포함하여 모든 헤모필루스 인플루엔자 균주에 많이 보존되어 있다)에 대한 항체반응이 발생하지만, 이 백신의 접종이 디프테리아, 파상풍 또는 헤모필루스 인플루엔자 b형 백신의 접종을 대신하지는 않는다. 디프테리아 및 파상풍, 헤모필루스 인플루엔자 b형에 대한 예방을 위해서는 국가예방접종지침에 따라 투여 한다.
- 4) 이 백신에 포함되지 않은 폐렴구균 혈청형 또는 비피막형 헤모필루스 인플루엔자에 대한 예방효과에 대한 근거는 충분하지 않으며, 이 백신은 다른 미생물에 대해서는 예방하지 않는다.
- 5) 다른 백신처럼, 이 백신에 포함된 혈청형에 의한 침습성 질환, 폐렴 및 중이염으로부터 모든 피접종자를 예방할 수 있는 것은 아니다. 이 백신에 포함된 폐렴구균 혈청형에 의한 중이염 예방 효과 및 폐렴 예방 효과는 침습성 질환에 대한 예방 효과 보다 대체로 낮을 것으로 예상된다. 중이염 및 폐렴은 이 백신에 포함된 폐렴구균 혈청형 이외에 다양한 미생물에 의해 발생할 수 있으므로, 이들 질환에 대한 전반적인 예방효과는 제한적일 것으로 예상된다.
- 6) 임상시험에서, 백신에 포함된 10개의 혈청형 모두에 대해 면역반응이 유도되었으나, 혈청형별로 면역반응의 정도는 다양하였다. 혈청형 1 및 5에 대한 기능적 면역반응은 다른 혈청형에 비해 낮았으나, 이것이 혈청형 1 및 5에 의한 침습성 질환, 폐렴 또는 중이염에 대한 낮은 예방효과를 초래할 것인지는 알려져 있지 않다.
- 7) 이 백신은 생후 6주에서 5년의 영아 및 어린이에 효능·효과가 있고, 백신 접종을 시작하는 연령에 적절한 접종일정으로 투여해야 한다. 생후 5년이 지난 어린이에 대한 안전성 및 면역원성 자료는 아직 없다.
- 8) 생후 2년 미만의 영아는 연령에 적절한 접종일정으로 이 백신을 접종해야 한다. 생후 12~23개월 영아에서 2회 접종 후 유도된 면역반응은 영아에서 3회 접종 후 유도된 면역반응과 유사하다. 생후 12~23개월 영아에서 2회 접종 후 추가접종에 대한 면역 반응은 평가되지 않았으나, 개개인의 최적의 예방효과를 위해 추가접종이 필요할 수 있다. 그러나, 폐렴구균 질환의 위험성이 높은 12~23개월의 영아(예, 겸상 적혈구증 환자, 무비증 환자, HIV 감염자, 만성 질환자, 또는 면역저하자)에 대한 2회 접종 스케줄은 최적의 예방효과를 제공하기에 충분하지 않을 수 있다. 폐렴구균에 의한 침습성 질환의 위험성을 높이는 질환이 있는 만 2세 이상의 어린이(예, 겸상 적혈구증 환자, 무비증 환자, HIV 감염자, 만성 질환자, 또는 면역력을 저하시키는 다른 질환자)에서는 폐렴구균 단백접합백신이 23가 폐렴구균 다당백신을 대체할 수 없다. 위험성이 높으며 이 백신의 접종이력 이 있는 만 2세 이상의 어린이는 접종이 권장될 때마다 23가 폐렴구균 다당백신을 접종해야 한다. 이 백신과 23가 폐렴구균 다당백신은 최소 8주의 접종 간격을 두어야 한다. 이 백신의 접종이력이 있는 영아에게 폐렴구균 다당백신을 투여하는 것이 이후에 폐렴구균 다당백신 또는 폐렴구균 단백접합백신을 추가 투여 했을 때, 반응저하를 초래하는지에 대한 자료는 없다.
- 9) HIV 감염 영아(WHO 분류에 따른 무증상 또는 경증), HIV 양성인 모체에서 태어난 HIV 음성 영아, 겸상 적혈구증 영아에 대한 안전성 및 면역원성 자료가 있다(“3. 이상사례” 및 “11. 기타” 참조). 이외 면역력이 저하된 다른 특수 환자 집단에 대한 이 백신의 안전성 및 면역원성 자료는 없다.
- 10) 면역억제요법, 유전적 결함, HIV 감염, 항레트로바이러스 치료제 및/또는 HIV에의 주산기 노출, 또는 다른 원인에 의해 면역능이 저하된 어린이에서 백신접종에 의한 항체 반응이 감소될 수 있다.
- 11) 주사침 투여로 인한 심리적 반응으로서, 모든 백신 접종 후 또는 접종 이전에도 실신이 발생할 수 있다. 실신으로 인한 상해를 예방할 수 있는 절차가 준비되어 있는 것이 중요하다.

5. 상호작용

1) 다른 백신과의 사용

이 백신은 다음의 단가 또는 혼합백신과 함께 주사부위를 달리하여 동시접종 할 수 있다.

디프테리아-파상풍-정제백일해백신(DTPa), B형간염백신(HBV), 개량 불활화 소아마비 백신(IPV), 헤모필루스 인플루엔자 b형 백신(Hib), 디프테리아-파상풍-전세포 백일해 백신(DTPw), 홍역-이하선염-풍진 백신(MMR), 수두 백신(V), 수막구균 혈청형 C 접합 백신(CRM197 및 TT 접합), 수막구균 혈청형 A, C, W-135 및 Y 접합 백신(TT 접합), 경구용 소아마비 백신(OPV), 경구용 로타바이러스 백신 및 DTPa-HBV-IPV/Hib 과 DTPw-HBV/Hib 혼합백신.

임상시험에서 이 약이 동시접종한 백신의 면역 반응과 안전성 양상에 영향을 주지 않음이 증명되었다. 단, 개량 불활화 폴리오마비러스 제2형의 면역반응은 임상시험마다 일관성이 없는 결과가 관찰되었다 (혈청방어율 : 78% ~ 100%). 또한 이 백신으로 3회 기초접종한 영아에게 생후 2년차(12~23개월)에 수막구균 혈청형 A, C, W-135 및 Y 백신(TT 접합)을 이 약의 추가접종과 함께 동시접종 했을 때, 혈청형 18C에 대해서는 기하평균 항체 농도 (GMC)와 기하평균 오피소닌포식 역가 (OPA GMT)가 낮게 관찰되었다. Hib-TT 접합 및 디프테리아, 파상풍 항원에 대한 항체 반응의 증가가 관찰되었다. 이러한 결과의 임상적 관련성은 알려지지 않았다.

2) 면역억제제와의 사용

다른 백신처럼, 면역억제요법을 받는 환자에서 충분한 면역반응이 나타나지 않을 수 있다.

3) 예방적 해열제의 사용

백신 접종 전 또는 접종 직후에 예방적 해열제의 사용은 백신 투여 후 열성 반응의 발생 및 강도를 감소시킬 수 있다. 아세트아미노펜 및 이부프로펜에 대한 임상 자료에 따르면, 아세트아미노펜의 예방적 사용은 발열의 발생률을 감소시킬 수 있으나 이부프로펜의 예방적 사용은 발열의 발생률을 감소에 제한적인 효과를 보였다. 임상 자료에 따르면 아세트아미노펜의 예방적 사용은 이 백신의 면역 반응을 감소시킬 수 있다. 그러나, 이에 대한 임상적 관련성은 알려지지 않았다.

다음의 경우 예방적 해열제의 사용이 권장된다.

- 이 백신과 함께 전세포 백일해 포함백신을 동시에 접종한 모든 경우(열성 반응의 높은 발생률에 기인함)
- 경련 질환이 있거나 이전에 열성 경련의 병력이 있는 경우

해열제 요법은 치료 가이드라인에 따라 시작해야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

이 백신은 성인을 대상으로 하지 않는다. 임신 또는 수유중인 사람에 대한 자료 및 동물에서의 생식독성시험은 없다.

7. 고령자에 대한 투여

고령자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

이 약은 고령자에서 23가 폐렴구균폴리사카라이드백신을 대체하여 사용되어서는 안된다.

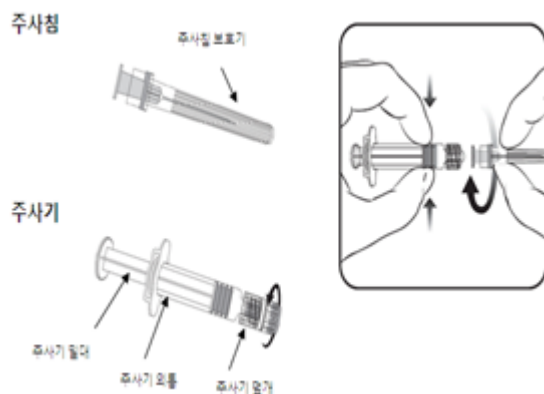
8. 과량 투여

이 백신의 과량 투여 사례는 보고되지 않았다.

9. 적용상의 주의사항

- 1) 이 백신은 절대로 혈관내주사 또는 피내주사 하여서는 안 된다. 이 백신을 피하 주사한 자료는 없다.
- 2) 이 백신은 다른 약물과 혼합하여서는 안 된다

- 3) 이 백신은 보관 시 흰색 침전과 무색투명한 상등액이 관찰될 수 있으며, 이것은 변질을 의미하지 않는다.
- 4) 접종하기 전, 이물 및/또는 물리적 성상의 이상이 있는지 이 백신을 흔들기 전과 후 모두 육안으로 확인해야 한다. 이상이 있는 경우에는 사용하지 않는다.
- 5) 접종하기 전, 백신의 온도를 실온 상태로 만들어야 한다.
- 6) 접종하기 전, 잘 흔들어야 한다.
- 7) 프리필드시린지에 들어 있는 백신의 투여 방법은 다음과 같다.
 - ① 주사기 외통을 한 손에 잡고(주사기 밀대를 잡지 않는다), 주사기 덮개를 시계 반대 방향으로 돌려 제거한다.
 - ② 잠겼다는 느낌이 들 때까지 주사침을 주사기에 시계 방향으로 돌려 넣어, 주사침을 주사기에 장착한다.
 - ③ 주사침 보호기를 제거한다. 때때로 약간 뻑뻑할 수 있다.
 - ④ 백신을 투여한다.



10. 저장상의 주의사항

- 1) 이 백신은 2~8℃에서 냉장보관한다. 냉동하지 않는다.
- 2) 이 백신은 차광 보관을 위해 포장상태로 보관한다.

11. 전문가를 위한 정보

① 폐렴

라틴 아메리카에서 수행된 대규모 무작위배정, 이중맹검 임상시험 (중이염 및 폐렴 임상시험 (Clinical Otitis Media and Pneumonia Study, COMPAS): 지역사회 획득 폐렴 (CAP) 및 급성 중이염 (AOM)에 대한 신플로릭스의 유효성을 평가하기 위한 제Ⅲ상, 이중맹검, 무작위배정, 대조, 다기관 시험)에서 폐렴에 대한 유효성을 평가하였다. 건강한 영아 23,738명에게 생후 2,4,6개월에 신플로릭스 또는 B형 간염 대조백신을 접종한 다음, 생후 15~18개월에 각각 신플로릭스 또는 A형 간염 대조백신을 접종하였다. ATP 코호트에서 3차 접종 2주 후부터의 평균 추적조사 기간은, 중간분석 시 23개월 (범위: 0~34개월) 이었고, 시험종료분석 시 30개월 (범위: 0~44개월) 이었다. 이러한 중간분석 또는 시험종료분석 ATP 추적조사 기간 종료 시점에서의 평균 연령은 각각 29개월 (범위: 4~41개월) 및 36개월 (범위: 4~50개월) 이었다. ATP 코호트에서 추가접종을 받은 피험자의 비율은 두 분석에서 모두 92.3%이었다.

3차 접종 2주 이후에 발생한 세균성 지역사회 획득 폐렴 (CAP) 의증의 첫 번째 에피소드에 대한 신플로릭스의 유효성이 중간분석 시 ATP 코호트에서 입증되었다 (p -값 ≤ 0.002) (1차 목적).

세균성 CAP 의증 (B-CAP)은 방사선검사로 확인된 CAP 증례이면서 흉부 X-선 상으로 폐포경화/흉막삼출이 있는 경우 또는 폐포침윤이 없으나 C 반응성 단백 (CRP) ≥ 40 mg/L인 경우로 정의한다.

중간분석 시 관찰된 B-CAP에 대한 백신 유효성은 아래 표에 제시되어 있다 (표 1).

표 1: 신플로릭스 또는 대조백신의 3차 접종 2주 이후에 B-CAP의 첫 번째 에피소드가 발생한 피험자의 수 및 백분율과 백신 유효성(ATP 코호트)

신플로릭스 N=10,295		대조백신 N=10,201		백신 유효성
n	% (n/N)	n	% (n/N)	
240	2.3%	304	3.0%	22.0% (95% CI: 7.7; 34.2)

N: 투여군 당 피험자 수

n: 3차 접종 2주 이후 어느 시점에서든 B-CAP의 첫 번째 에피소드를 보고한 피험자의 수/백분율

CI: 신뢰구간

중간분석 시 (ATP 코호트), 폐포경화 또는 흉막삼출을 수반한 CAP (C-CAP, WHO 정의)의 첫 번째 에피소드에 대한 백신 유효성은 25.7% (95% CI: 8.4; 39.6) 이었고, X-선 상에서 임상적으로 의심되는 CAP의 첫 번째 에피소드에 대한 백신 유효성은 6.7% (95% CI: 0.7; 12.3) 이었다.

시험종료분석 시 (ATP 코호트), B-CAP에 대한 백신 유효성 (첫 번째 에피소드)은 18.2% (95% CI: 4.1; 30.3) 이었고, C-CAP에 대한 백신 유효성 (첫 번째 에피소드)은 22.4% (95% CI: 5.7; 36.1) 이었으며, X-선 상에서 임상적으로 의심되는 CAP에 대한 백신 유효성 (첫 번째 에피소드)은 7.3% (95% CI: 1.6; 12.6) 이었다. 백신 혈청형에 의한 균혈증성 폐렴구균 폐렴이나 농흉에 대한 유효성은 100% (95% CI: 41.9; 100) 이었다. 추가접종 전과 추가접종 당시 또는 추가접종 후 B-CAP에 대한 방어율은 각각 13.6% (95% CI: -11.3; 33.0)와 21.7% (95% CI: 3.4; 36.5) 이었다. C-CAP에 대해서는 각각 15.1% (95% CI: -15.5; 37.6)와 26.3% (95% CI: 4.4; 43.2) 이었다.

B-CAP 및 C-CAP의 감소는 생후 <36개월의 영아 및 어린이에서 가장 크게 관찰되었다 (백신 유효성이 각각 20.6% (95% CI: 6.5; 32.6) 및 24.2% (95% CI: 7.4; 38.0) 이었다). 생후 >36개월의 어린이에서의 백신 유효성 결과는 방어력이 약해짐을 시사한다. >36개월 연령에서 B-CAP 및 C-CAP에 대한 방어력의 지속성은 아직 확립되지 않았다.

라틴 아메리카에서 수행된 COMPAS 시험 결과는 서로 다른 지리적 위치에서 폐렴의 역학에 차이가 있을 수 있으므로 주의하여 해석하여야 한다.

② 급성중이염(AOM)

체코와 슬로바키아에서 실시된 대규모 무작위 이중 맹검 시험(POET)에서 4,907명의 영아(ATP 코호트)가 백신접종 일정(기초접종 3회 및 추가접종 1회)에 따라 신플로릭스의 10가지 혈청형(효능이 입증되지 않은 혈청형 3과 함께)을 포함하는 11가 임상용 백신(11Pn-PD) 또는 대조 백신(A형 간염 백신)을 투여 받았다. 백신 혈청형 급성중이염 에피소드의 최초 발생에 대한 11Pn-PD 백신의 효능은 52.6% (95% CI: 35.0; 65.5)였다.

POET에서 사용된 11가 제형과 신플로릭스의 기능성 백신 반응(OPA)의 면역학적 가교에 기초하여, 이 백신은 폐렴구균성 급성중이염에 대해 유사한 보호 효능을 제공할 것으로 예상된다.

표 2. POET에서 11가지 폐렴구균 백신 혈청형에 대한 급성중이염의 백신 유효성

시험군 (n=2,455명)		대조군 (n=2,452명)		백신 유효성	
첫 번째 에피소드가 발생한 대상자 수	1000인_년당 발 생률	첫 번째 에피소드가 발생한 대상자 수	1000인_년당 발 생률	%	95% 신뢰구간
57명	14.4	118명	30.4	52.6%	(35.0, 65.5)

2) 시판후 조사에서 관찰된 유효성(effectiveness)

① 브라질에서 신플로릭스는 영아에게 3+1 접종일정(생후 2, 4, 6개월에 접종 후 생후 12개월에 추가접종)으로 NIP(국가예방접종사업)에 도입되었으며, 생후 23개월까지의 영아에게 catch-up campaign(따라잡기 접종)을 시행하였다. 신플로릭스 도입 후 약 3년 동안의 조사 결과에 근거할 때, 대응 증례-대조 연구에서 배양 또는 PCR로 확진된, 백신 혈청형에 의한 IPD 및 혈청형 6B, 14 및 19A 각각에 의한 IPD의 유의한 감소가 보고되었다.

표 3: 브라질에서 관찰된 IPD에 대한 신플로릭스의 유효성 요약

IPD 유형 ⁽¹⁾	보정된 유효성 % (95%CI) ⁽²⁾
백신 혈청형에 의한 IPD ⁽³⁾ 침습성 폐렴 또는 균혈증 수막염	83.8% (65.9;92.3) 81.3% (46.9;93.4) 87.7% (61.4;96.1)
개별 혈청형에 의한 IPD ⁽⁴⁾ 6B 14 19A	82.8% (23.8;96.1) 87.7% (60.8;96.1) 82.2% (10.7;96.4)

- (1) 배양 또는 PCR로 확진된 IPD
- (2) 보정된 유효성은 중첩요인(confounding factor)을 제어했을 때 신플로릭스를 접종하지 않은 군 대비 신플로릭스를 접종한 군에서 관찰된 IPD의 감소 백분율을 나타낸다.
- (3) 혈청형 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F 및 23F에 대해 배양 또는 PCR로 확진된 증례가 분석에 사용되었다.
- (4) 중첩요인을 제어한 유효성 분석에서 통계적 유의성에 도달한 개별 혈청형 (다중도에 대한 보정은 없었음)
- ② 핀란드에서 신플로릭스는 영아에게 2+1 접종일정(생후 3, 5개월에 접종 후 생후 12개월에 추가접종)으로 NIP에 도입되었으며, catch-up campaign은 시행하지 않았다. NIP 도입 전후를 비교한 자료는 배양으로 확진된 IPD, 백신 혈청형에 의한 IPD 및 혈청형 19A에 의한 IPD의 발생률이 유의하게 감소함을 시사한다.

표 4: 핀란드에서 관찰된 IPD의 발생률 및 감소율

IPD	100,000 인년 당 발생률		상대적 감소율 ⁽¹⁾ % (95%CI)
	NIP 도입 전	NIP 도입 후	
배양으로 확진된 IPD	62.9	12.9	80% (72;85)
백신 혈청형에 의한 IPD ⁽²⁾	49.1	4.2	92% (86;95)
혈청형 19A에 의한 IPD	5.5	2.1	62% (20;85)

- (1) 상대적 감소율은 연령 및 계절을 대응시킨 신플로릭스를 접종하지 않은 코호트(신플로릭스가 NIP에 도입되기 전 3년 동안 추적조사함) 대비 신플로릭스 코호트(신플로릭스가 NIP에 도입된 후 3년 동안 추적조사함)에서 생후 5년 이하의 어린이에서 IPD의 발생율이 얼마나 감소했는지를 나타낸다.
- (2) 혈청형 1, 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F 및 23F에 대해 배양으로 확진된 증례가 분석에 사용되었다.

③ 캐나다 퀘벡에서 생후 2~59개월의 영아 및 어린이에서 IPD에 대한 백신의 유효성을 평가하기 위해 확립된 시판후 연구가 2005년부터 수행되고 있다. 현재까지, 본 연구 결과는 이 지역에서 프리베나(PCV7), 신플로릭스(PCV10) 및 프리베나 13(PCV13)을 순차적으로 접종한 8년간의 연구기간을 포함한다. 신플로릭스를 1회 이상 접종했을 때 백신 혈청형 및 혈청형 6A에 의한 IPD에 대한 신플로릭스의 유효성은 97%, 혈청형 19A에 의한 IPD에 대한 신플로릭스의 유효성은 71%로 관찰되었다. 신플로릭스를 2회 이상 접종했을 때 전체 혈청형에 의한 IPD에 대한 신플로릭스의 유효성은 75%, 혈청형 19A에 의한 IPD에 대한 신플로릭스의 유효성은 71%로 관찰되었다.

3) 특수 환자 집단에서의 면역원성(immunogenicity)

① HIV 양성(HIV+/+) 영아 및 HIV 양성 모체에서 태어난 HIV 음성(HIV+/-) 영아

남아프리카 공화국에서 수행된 임상시험에서, 이 백신을 3회 기초접종한 후(생후 6, 10, 14주에 접종) 추가접종한(생후 9~10개월에 접종) HIV 양성(HIV+/+) 영아 70명, HIV 양성 모체에서 태어난 HIV 음성(HIV+/-) 영아 91명 및 HIV 음성 모체에서 태어난 HIV 음성(HIV-/-) 영아 93명에서 이 백신의 면역원성을 평가하였다. HIV+/+군에는 WHO 분류 1단계(무증상) 또는 2단계(경증)인 영아만 등록되었다.

대부분의 백신 혈청형에 대해, HIV+/+군과 HIV-/-군, 또는 HIV+/-군과 HIV-/-군을 비교하였을 때 HIV+/+군에서 OPA titer ≥ 8 인 피험자의 비율이 낮고 OPA GMT가 낮은 경향을 나타낸다는 것을 제외하고는 기초접종 후의 면역반응에서 차이가 나타나지 않았다. 기초접종 후에 OPA 반응이 낮게 나타난 것에 대한 임상적 관련성은 알려지지 않았다.

HIV+/+ 및 HIV+/- 영아에서 이 백신의 추가접종은 각 백신 혈청형에 대한 ELISA 항체 GMC 및 OPA GMT의 강한 증가를 유도하였다. 대부분의 백신 혈청형에 대해, HIV+/+군과 HIV-/-군, 또는 HIV+/-군과 HIV-/-군을 비교하였을 때 추가접종 후에 ELISA 항체 GMC 및 OPA GMT에서 차이가 나타나지 않았다.

② 겸상 적혈구증 영아

부르키나파소에서 수행한 임상시험에서 겸상 적혈구증(헤모글로빈 SS 질환, 헤모글로빈 SC 질환, 또는 베타-지중해빈혈(β -thalassemia)) 영아 146명에서 이 백신의 면역원성을 겸상 적혈구증이 아닌 영아 143명과 비교 평가하였다. 겸상 적혈구증 영아 중, 생후 6개월 미만의 영아 48명은 생후 8, 12, 16주에 기초접종한 후 생후 9~10개월에 추가접종 하였으며, 생후 7~11개월의 영아 50명 및 생후 12~23개월의 영아 48명은 각자의 연령에 적절한 따라잡기 접종(catch-up vaccination)을 하였다. 각 백신 혈청형에 대한 이 백신의 면역반응은 겸상 적혈구증이 아닌 영아와 유사하였다.