

국내 성인예방접종 최신 update

유 병 옥

순천향대학교 서울병원 가정의학/국제진료센터

COI (Conflict of Interest) Declaration

본 강좌의 내용에 대해서

본 강의의 강사는

한국엠에스디의 부스 후원을

받았음을 밝힙니다

2016년 대한임상건강증진학회 추계학술대회

2012년 대한감염학회 권장 성인예방접종표

예방접종	나이(세)	19~29	30~39	40~49	50~64	≥ 65
파상풍-디프테리아-백일해		초음 1회 Tdap; 이후 10년마다 Td 1회(권고등급 II)	초음 1회 Tdap; 이후 10년마다 Td 1회(권고등급 II)	초음 1회 Tdap; 이후 10년마다 Td 1회(권고등급 II) (Tdap은 65세 이상에서만 사용)		
인플루엔자		매년 1회(권고등급 II)	매년 1회(권고등급 II)	매년 1회(권고등급 II)	매년 1회(권고등급 II)	매년 1회(권고등급 II)
사형간염		2회(0, 6개월) (권고등급 II)	항체 검사 후 접종; 6개월(권고등급 II)	항체 검사 후 접종; 6개월(권고등급 II)	항체 검사 후 접종; 6개월(권고등급 II)	항체 검사 후 접종; 6개월(권고등급 II)
B형간염		3회 접종이 불확실할 때 항체 검사 후 접종(권고등급 II)	항체 검사 후 접종(권고등급 II)	항체 검사 후 접종(권고등급 II)	항체 검사 후 접종(권고등급 II)	항체 검사 후 접종(권고등급 II)
홍역-볼거리-풍진		위험군에 대해 최소 1회 접종; 임신 계획 여성에서 임신 후 2회 접종(권고등급 II)	위험군에 대해 최소 1회 접종; 임신 계획 여성에서 임신 후 2회 접종(권고등급 II)	위험군에 대해 최소 1회 접종; 임신 계획 여성에서 임신 후 2회 접종(권고등급 II)	위험군에 대해 최소 1회 접종; 임신 계획 여성에서 임신 후 2회 접종(권고등급 II)	위험군에 대해 최소 1회 접종; 임신 계획 여성에서 임신 후 2회 접종(권고등급 II)
수두		위험군에 대해 항체 검사 후 2회 접종(권고등급 II)	위험군에 대해 항체 검사 후 2회 접종(권고등급 II)	위험군에 대해 항체 검사 후 2회 접종(권고등급 II)	위험군에 대해 항체 검사 후 2회 접종(권고등급 II)	위험군에 대해 항체 검사 후 2회 접종(권고등급 II)
인유두종바이러스		여성 권고등급 II				
수막알균			위험군에 대해 1회 또는 2회(권고등급 II)	위험군에 대해 1회 또는 2회(권고등급 II)	위험군에 대해 1회 또는 2회(권고등급 II)	위험군에 대해 1회 또는 2회(권고등급 II)
폐렴사슬알균			위험군에 대해 1회(권고등급 II)	위험군에 대해 1회(권고등급 II)	위험군에 대해 1회(권고등급 II)	위험군에 대해 1회(권고등급 II)
대상포진					1회(권고등급 II)	1회(권고등급 II)

□ 모든 사람 □ 위험군

· 권고 등급
(I) 최우선 권고 사항을 줄일 수 있으며, 비용-효과 면에서 우수, 대부분 국가에서 권장
(II) 우선 권고 사항을 줄일 수 있으나, 비용-효과 면에서 국내에서도 우수한 것은 있음, 대부분 선진국에서 권장
(III) 권고 사항보다는 이행을 줄이는 효과이며, 국내에서 비용 대비 효과는 있음
(IV) 권고 분류: 판단 근거 부족

· Tdap: 성인용 파상풍-디프테리아-백일해; Td: 성인용 파상풍-디프테리아
· 0~5세는 대한민국에 거주할 때 권장
· 19~29세는 달리 권고가 없으면 19~29세 권장할 때를 기준으로 백신은 소아용량 사용

해외여행자에게 권장하는 성인예방접종

백신 종류	백신이 필요한 지역	고위험 여행의 특징	기타 참고 사항
입국에 필요하므로 투여하는 예방 접종			
황열	아프리카와 중남미의 황열 발생 지역 중 황열 백신 증명서를 요구하는 국가 도착 10일 전까지 국립중앙의료원이나 검역소로 의뢰		1회, 10년마다 재접종
수막알균	사우디아라비아 성지순례 도착 10일 전까지		1회, 결합백신은 5년마다 재접종
개발도상국 여행 시 일반적으로 필요한 예방접종			
A형간염	개발도상국 모든 지역	면역이 없는 모든 여행객 (특히 30세 이하)	2회(0, 6~12개월)
장티푸스	인도, 파키스탄, 방글라데시, 네팔, 인도네시아, 필리핀, 파푸아 뉴기니	2주 이상 여행하거나 시골을 여행하는 사람	1회, 2년마다 재접종
수막알균	아프리카 중부 국가들, 사우디아라비아	선교 또는 의료 봉사	1회, 5년 후 재접종
수두	개발도상국 모든 국가	면역이 없는 일부 30대 이하 여행객	항체 검사 필요; 2회(0, 1~2개월)
홍역-풍진-볼거리	개발도상국 모든 국가	면역이 없는 일부 20~30대 여행객	항체 검사 불필요; 1회
광견병	남아메리카, 멕시코, 아시아	동물 연구, 1개월 이상 시골을 여행하거나 봉사활동	3회

2014년 성인예방접종 개정 요약

- 폐렴사슬알균 백신
 - 건강한 65세 이상 고령자: PCV13 또는 PPSV23을 접종한다.
 - 65세 이상 만성질환자: PCV13 + PPSV23
 - 18-64세 만성질환자/면역저하자: PCV13 + PPSV23
- 파상풍-디프테리아-백일해 백신
 - 임신부 또는 임신 예정인 여성: 출산 직후 또는 임신 전에 1회 접종, 임신 27~36주에도 접종할 수 있다.
- 대상포진
 - 50-59세 성인은 개별 피접종자의 상태에 따라 접종.
- 인유두종바이러스백신
 - 9-26세 남성: 항문암, 생식기사마귀 및 전암성 또는 이형성병변 예방을 위하여 4가 HPV vaccine투약.

Influenza, TIV and QIV

인플루엔자 바이러스와 질병 특징

발병원인과 전파

- 인플루엔자는 매우 전염력이 강한 바이러스 질환으로, 호흡기 상피세포에 부착 및 침투하여 감염을 일으킴¹
- 사람간 전파가 쉽고, 기침과 콧물을 통해 비말이 옮겨져 감염됨.¹
- 건강한 사람은 증상발현 1일 전부터 증상 발현 5~7일까지 전파가 가능²



Courtesy of CDC/Brian Judd

1. US CDC. *The Pink Book: Influenza*. 2015 (accessed Sep 2015)
2. US CDC. *How flu spreads*. 2013 (accessed April 2014)

바이러스의 특징

인플루엔자 바이러스는 A, B, C형 세 종류가 있음.

Type A influenza virus

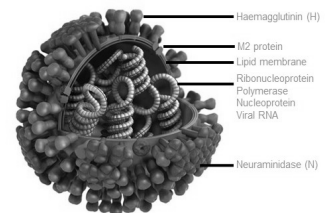
- 사람과 동물 모두 감염 가능
- H1N1 과 H3N2

Type B influenza virus

- 사람만 감염 가능
- 빅토리아와 야마가타 lineage로 나뉨

Type C influenza virus

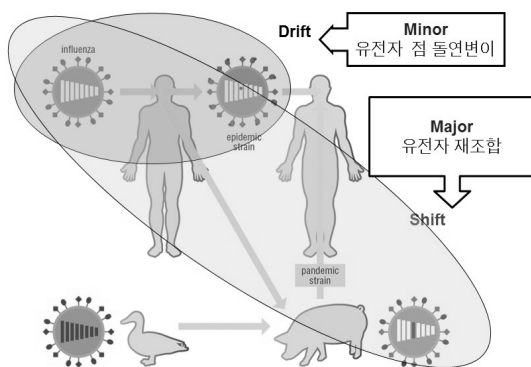
- 사람에 거의 감염되지 않고, 증상이 미약



1. US CDC. *The Pink Book: Influenza*. 2015 (accessed Sep 2015)
2. Reed C et al. *Vaccine* 2012;30:1993-98.

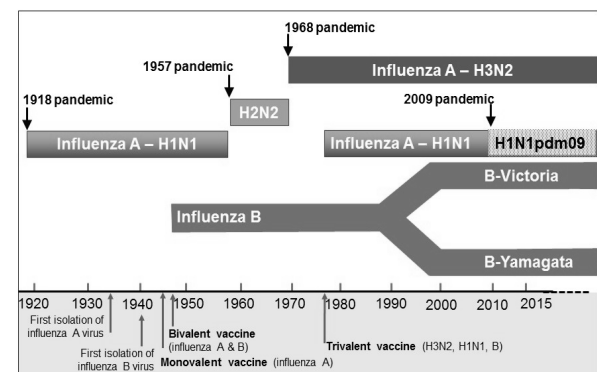
8

바이러스의 소변이 vs 대변이



De Jong JC, et al. *Influenza virus: a master of metamorphosis*. *J Infect* 2000; 40 (3): 218-28.

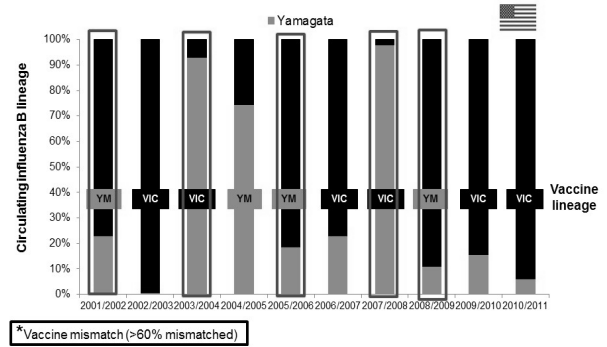
인플루엔자 바이러스 유행과 백신개발



McCullers JA, Huber MC. *Hum Vaccin Immunother* 2012;8:34-44 (adapted).

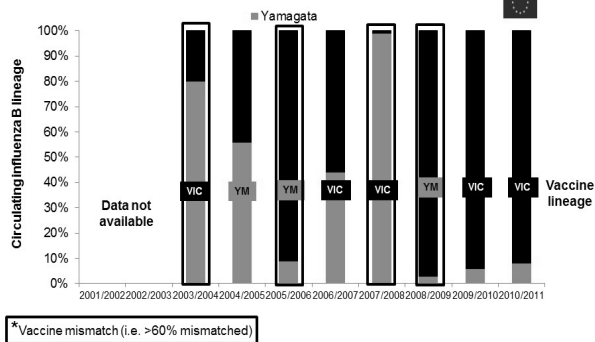
인플루엔자 B Mismatch

미국의 백신 Mismatch



Ambrose & Levin. *Hum Vaccin Immunother* 2012;8:81-88;

유럽의 백신 Mismatch



Ambrose & Levin. *Hum Vaccin Immunother* 2012;8:81-88

한국의 B형 인플루엔자 2종의 동시유행

매해 양 Lineage가 동시에 유행

Year	No. of total samples	Victoria	Yamagata	Vaccine lineage
2007-08	79	42 (53.2%)	37 (46.8%)	Victoria
2009-10	99	90 (90.9%)	9 (9.1%)	Victoria
2011-12	154	63 (40.9%)	91 (59.1%)	Victoria
2013-14	230	96 (41.7%)	134 (58.3%)	Yamagata

Ji Yun Noh et al. Co-circulation of two lineages of influenza B viruses in South Korea. *TEPIK*. 2014

백신 Mismatch로 인한 백신 효과 저하

Meta-analysis of Tricco *et al.*, 2013

Vaccine	Influenza type	Matched strains	Number of RCTs	Age group	VE* % [95% CI]
3가 생백신	B	✓	4	<18 years	79 [58-90]
		✗	5	<18 years	42 [22-56]
3가 사백신	B	✓	4	≥18 years	77 [18-94]
		✗	8	≥18 years	52 [19-72]

Tricco AC, *et al.* *BMC Med* 2013; 11:153.

인플루엔자 백신과 관련 권고

대한감염학회 가이드라인



However, influenza B viruses can be categorized into two lineages according to the type of antigen (B/Victoria and B/Yamagata), and the cross-reactive immunogenicity between the two lineages is insignificant.

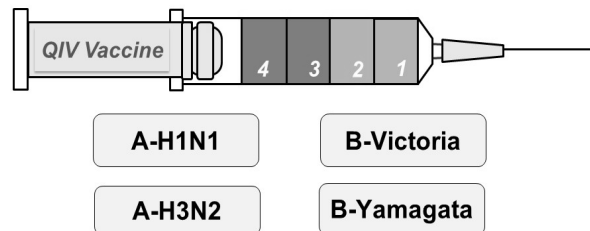
The lineage-level mismatch and simultaneous circulation of influenza B viruses are considered as one of the most important factors that undermine the effectiveness of influenza vaccines.

한국은 3~4월에 백신에 포함되지 않은 인플루엔자 B의 유행이 반복되고 있고, 4가 백신의 도입이 필요하다

Choi WS, Choi JH, Kwon KT, Seo K, Kim MA, Lee SD, Hong YJ, Lee JS, Song JY, Bang JH, Choi HJ, Choi YH, Lee DG, Cheong WJ. Committee of Adult Immunization; Korean Society of Infectious Diseases. Revised adult immunization guideline recommended by the Korean Society of Infectious Diseases, 2014. Infect Chemother. 2015 May;47(1):68-78.

임상연구결과

GSK D-QIV: 조성



→ One 0.5 mL dose of the split inactivated vaccine contains 15 µg haemagglutinin (HA) for each of the four influenza virus strains, for a total of 60 µg HA

Fluarix Tetra Prescribing Information in Korea - 25 Jun 2015.

Key pivotal trials:

Two pivotal phase III studies - Objectives

Children: D-QIV-003¹

- Confirm immunogenic superiority of QIV for the added B strain vs. two TIV formulations in 3–17 year olds
- Confirm immunogenic non-inferiority of QIV for the three common strains shared with each of the two TIVs
- Describe reactogenicity and safety
- Descriptive immunogenicity parameters

Adults: D-QIV-008²

- Confirm immunogenic superiority of QIV for the added B strain vs. two TIV formulations in ≥18 year olds
- Confirm immunogenic non-inferiority of QIV for the three common strains shared with each of the two TIVs
- Describe reactogenicity and safety
- Descriptive immunogenicity parameters
- Demonstrate QIV production lot consistency

1. Domachowski J et al. J Infect Dis 2013; 207:1878–87. 2. Kieninger D et al. BMC Infect Dis 2013; 13:343.

Key pivotal trials:

Two pivotal phase III studies - Designs

Children: D-QIV-003¹

- Randomised, controlled trial in 3–17 year olds; age stratified 3–8 years, 9–17 years
- N=2,738
- Three groups: QIV, TIV-Vic and TIV-Yam
- Conducted in five countries in 2010–2011

Adults: D-QIV-008²

- Randomised, controlled trial in individuals aged 18 years or over; age stratified 18–64 years, ≥65 years
- N=4,656
- Three groups: QIV, TIV-Vic and TIV-Yam
- Conducted in six countries in 2010–2011

1. Domachowski J et al. J Infect Dis 2013; 207:1878–87. 2. Kieninger D et al. BMC Infect Dis 2013; 13:343.

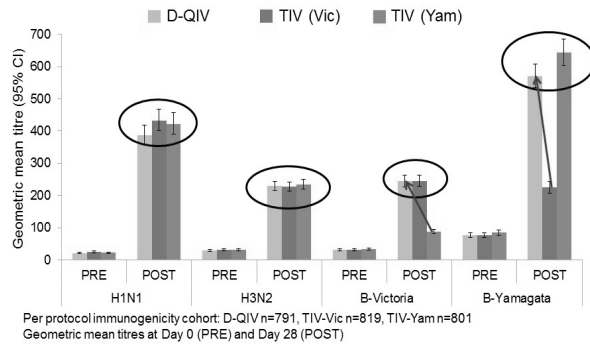
Key pivotal trials:

Study vaccine groups in paediatric & adult studies

Vaccine groups	A-type		B-type	
	A-subtype	A-subtype	B-lineage (Victoria)	B-lineage (Yamagata)
D-QIV	A-H1N1	A-H3N2	B-Victoria	B-Yamagata
TIV (VIC)	A-H1N1	A-H3N2	B-Victoria	--
TIV (YAM)	A-H1N1	A-H3N2	--	B-Yamagata

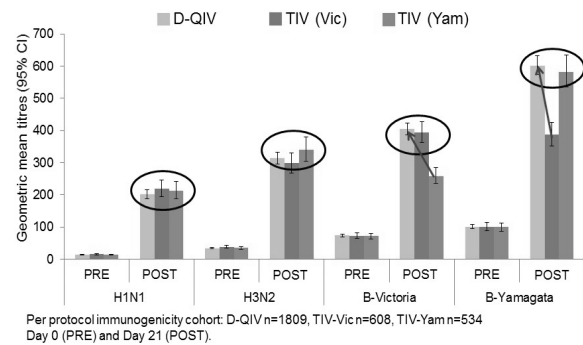
1. Domachowski J et al. J Infect Dis 2013; 207:1878–87. 2. Kieninger D et al. BMC Infect Dis 2013; 13:343.

Study results in children: (3–17 years of age) Haemagglutination-inhibition (HI) antibody response



Domachowski J et al. *J Infect Dis* 2013; 207: 1878–87.

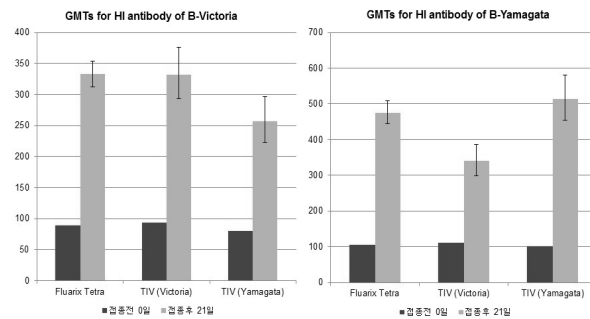
Study results in adults: (≥18 years) Haemagglutination-inhibition (HI) antibody response



Kieninger D et al. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 343.

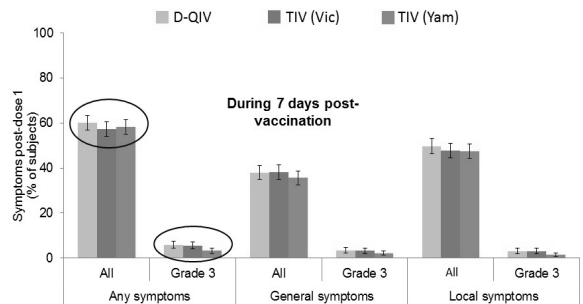
Study results in elderly (≥65 years)

■ D-QIV-008: GMT for B-Victoria antigen and B-Yamagata antigen



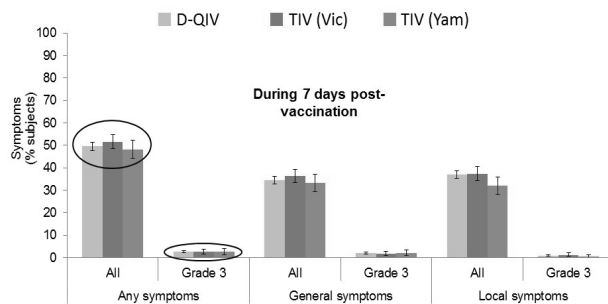
Data on file: D-QIV-008 Clinical Study Report

Safety: reactogenicity in children (3–17 years) Symptoms (Any, General, Local)



1. Domachowski J et al. *J Infect Dis* 2013; 207: 1878–87. 2. GSK Data on File 2013. Clinical Study Report 113275 (FLU D-QIV-003).

Safety: reactogenicity in adults (≥18 years) Symptoms (Any, General, Local)



1. Kieninger D et al. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 343. 2. GSK Data on File 2013. Clinical Study Report 114269 (FLU D-QIV-008).

Fluarix™ Tetra (D-QIV) pivotal phase III Key Studies Objectives - Summary

Paediatric 3–17 years n=2738: Study D-QIV-003

- Age stratified 3–8 years, n=1791
- And 9–17 years, n=946
- Primed subjects: 1 dose
- Un-primed: two doses

Three groups: QIV, TIV-Vic and TIV-Yam

Confirm immunogenic superiority of QIV for the added B strain vs. TIVs

Confirm immunogenic non-inferiority of QIV for the three common strains shared with each of the two TIVs

Describe reactogenicity and safety

Demonstrate consistency of production of QIV lots

Endpoint

Met


Met

~TIV

Met

1. Domachowski J et al. *J Infect Dis* 2013; 207: 1878–87. 2. Kieninger D et al. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 343. 3. Safety and Immunogenicity Study of GSK Biologicals' Seasonal Influenza Candidate Vaccine (GSK221138A) Available at <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01204671>. Accessed September 2014. 4. Immunogenicity and Safety Study of GSK Biologicals' Influenza Vaccine When Administered in Children Available at <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01186988>. Accessed September 2014.

국민행복



안전한 먹거리, 국민행복!
보도자료

배	표	2015.12.24(목)
담당	과	안전평가팀 생물체제과 (☎043-719-3463)
과	장	홍성희 (☎043-719-3461)
연	구	관 (☎043-719-3463)

식약처, 세계 최초 세포배양 4가 인플루엔자 백신 허가
- 맞춤형 허가 컨설팅 '글로벌 백신 제품화 지원단' 성과 -

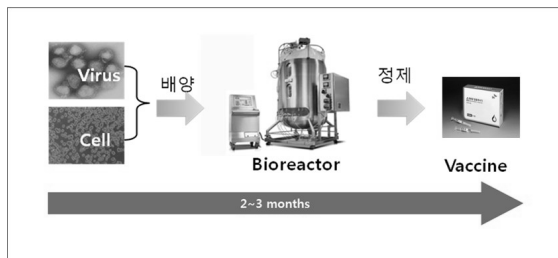
- 식물의약품안전처(처장 김승희)는 세포배양 방식으로 개발한 4가 인플루엔자 예방 백신인 '스카이셀플루4가프리퀀드시린지'를 세계 최초로 허가했다고 밝혔다.
- 이번 제품은 에스케이케미칼(주)이 개발한 것으로, 1회 접종으로 A형 인플루엔자 바이러스 2종과 B형 인플루엔자 바이러스 2종 등 총 4종의 바이러스를 예방할 수 있는 4가 백신이다.

1. 세계 최초 세포배양 4가 인플루엔자 백신 허가 보도자료 [Internet]. 대한민국: 식물의약품안전처; 2015 Dec 24. [Cited 2016 Feb 21]. Available from: <http://www.mfds.go.kr/idx.do?menu=77&app=20877&cmd=V>

Cell Culture Vaccine

▶ Cell Culture Influenza Vaccines

- 유정란 기반 인플루엔자 백신의 한계를 극복할 수 있는 새로운 방법
- 확립된 세포주를 이용하여 인플루엔자 바이러스 배양(MDCK 세포주 사용)



1. Lee IS et al. J. Bacteriol Virol. 2013;43(1):9-17.

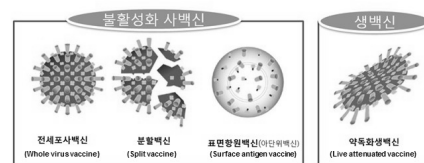
▶ Cell Culture Influenza Vaccine

- **Egg allergy-free reaction**
 - ▶ 생산과정에서 유정란 유래 단백질 성분 미포함
- **Security of supply & Time & Rapid scale up**
 - ▶ 필요한 시기 단시간에 대량 생산 가능(2~3개월 내)
- **Well characterized vaccine**
 - ▶ 동일한 배지를 사용하여 생산되기 때문에 세포주간의 개체 차이가 적어 균질한 효능을 가진 백신 생산 가능
- **Sterile process**
 - ▶ closed system 내에서 생산가능
 - ▶ 항생제 및 보존제 사용할 필요가 없음

1. Lee IS et al. J. Bacteriol Virol. 2013;43(1):9-17.

Surface Antigen Vaccine

▶ Types of Influenza Vaccines



Whole virus vaccine(전체바이러스백신)

- 초기의 불활성화 인플루엔자 백신의 형태
- 일반적으로 면역원성이 매우 좋으나 전신 또는 국소 이상반응이 많음

Split vaccine(분할백신)

- 전바이러스 백신의 문제점으로 인해, solvent나 detergent를 이용해 바이러스 입자를 파쇄하여 만들어진 백신의 형태로 전체포 사백신에 비해 부작용 빈도 낮음
- 표면항원인 HA, NA 뿐 아니라 nucleocapsid, matrix protein들도 함유하고 있음

1. Jan C. Willechut et al. 김우주 옮김, 인플루엔자, 도서출판 메디안북, 2006

▶ Types of Influenza Vaccines

■ Surface antigen vaccine(표면항원백신)

- ▶ 분할바이러스 백신에 비교하여 더욱 정제된 형태
- ▶ 여러 바이러스 성분들 중 항체 형성에 중요한 표면항원인 **HA와 NA**를 순수 분리한 형태
- ▶ 높은 순도 때문에 표면항원백신은 전바이러스 백신이나 분할백신에 비교하여 국소 및 전신 부작용 빈도가 낮음



1. Jan C Witschul et al. 김우주 옮김, 인플루엔자, 도서출판 메디안북, 2006
2. Types of Vaccines. NIAID. [Cited 2015 Oct 4]. Available From <http://www.niaid.nih.gov/topics/vaccines/Pages/types/vaccines.aspx>

표면 당단백질을 순수 분리한 인플루엔자 표면항원백신



- 분할 바이러스 백신에 비해 더욱 정제된 형태로, 항체 반응을 유도하는데 필요한 인플루엔자 바이러스의 표면 당단백질인 **HA와 NA**만을 순수 정제한 표면항원백신
- 표면항원백신은 국소/전신 부작용 측면에서 양호하며, 과거에 면역이 되었던 개인에서도 동등한 면역원성을 나타냄

1. Jan C Witschul et al. 김우주 옮김, 인플루엔자, 도서출판 메디안북, 2006
2. Types of Vaccines. NIAID. [Cited 2015 Oct 4]. Available From <http://www.niaid.nih.gov/topics/vaccines/Pages/types/vaccines.aspx>

Clinical Trials

▶ 성인임상 Efficacy

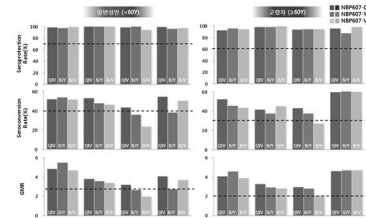
(1) Immunogenicity

■ 평가 항목

CHMP Criteria - 성인 · 고령자를 대상으로 NBP607-QIV 투여 후 각 strain 별로 CHMP Criteria 만족여부 평가

평가 항목	만 18세 이상 - 60세 미만	만 60세 이상
Seroconversion rate	> 70%	> 60%
Seroconversion rate	> 40%	> 30%
QHR	> 2.5	> 2.0

■ 평가 결과



▶ 성인임상 Efficacy

(2) 우위성/비열등성

■ 평가 항목

전체 시험대상자(성인·고령자)를 대상으로 B/Yamagata strain의 접종 전 GMT를 보정한 접종 후 GMT와 Seroconversion rate에 대해 NBP607-Y 투여군 대비 NBP607-QIV 투여군이 우위성을 만족하는 지 평가

전체 시험대상자(성인·고령자)를 대상으로 B/Victoria strain의 접종 전 GMT를 보정한 접종 후 GMT와 Seroconversion rate에 대해 NBP607-Y 투여군 대비 NBP607-QIV 투여군이 우위성을 만족하는 지 평가

■ 평가 결과

NBP607-QIV의 모든 Strain에 대하여 비열등성 & 우위성 기준 만족

Group/Strain/N			NBP607-QIV			
			A/H1N1	A/H3N2	B/Yamagata	B/Victoria
			750			
NBP607-QIV	NBP607-Y	375	비열등	비열등	비열등	우위
	NBP607-V	375			우위	비열등

1. Data on file, SK chemicals

▶ Safety(성인)

(1) Safety

■ 평가 항목

Safety

- 전체 시험대상자 수 모두 Safety 평가 대상군으로 한다.

● 이상반응 모니터링은 시험대상자로부터의 자발적인 수시 보고, 시험대상자일지 확인, 임상시험책임자 및 담당자의 문진을 통해서 실시한다. 또한 발생한 이상반응에 대하여는 추가적인 안전성 정보를 주기적으로 파악하여 주기적으로 해당 이상반응이 중질(이상반응의 소실 또는 추가조사의 불가) 시 까지 관찰하는 것을 원칙으로 한다.

- 1) 시험약 또는 대조약 접종 후 7일 동안에 발현된 Solicited Local AE 발현율
- 2) 시험약 또는 대조약 접종 후 7일 동안에 발현된 Solicited Systemic AE 발현율
- 3) 시험약 또는 대조약 접종 후 21일 동안에 발현된 Unsolicited AE 발현율
- 4) 시험약 또는 대조약 접종 후 6개월 동안에 발현된 SAE 발현율
- 5) 활력징후 (Vital signs), 신체검사

■ 평가 결과

Safety

- 대부분이 예측된 이상반응
- 중대한 이상반응(중대 이상반응(SADR)) 한 건도 발생하지 않음

1. Data on file, SK chemicals

Nasal Spray Vaccine



CDC Centers for Disease Control and Prevention
CDC 24/7: Saving Lives, Protecting People™

SEARCH

CDC A-Z INDEX

CDC Newsroom

Newsroom Home | CDC | Newsroom Home | Press Materials | CDC Newsroom Releases

Press Materials | CDC Newsroom Releases | CDC Newsroom Archives

ACIP votes down use of LAIV for 2016-2017 flu season

Media Statement

For Immediate Release: Wednesday, June 22, 2016

Contact: Media Relations
(404) 639-3286

CDC's Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) today voted that live attenuated influenza vaccine (LAIV), also known as the "nasal spray" flu vaccine, should **not** be used during the 2016-2017 flu season. ACIP continues to recommend annual flu vaccination, with either the inactivated influenza vaccine (IIV) or recombinant influenza vaccine (RIV), for everyone 6 months and older.

ACIP is a panel of immunization experts that advises the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This ACIP vote is based on data showing poor or relatively lower effectiveness of LAIV from 2013 through 2016.

In late May, preliminary data on the effectiveness of LAIV among children 2 years through 17 years during 2015-2016 season became available from the U.S. Influenza Vaccine Effectiveness Network. That data showed the estimate for LAIV VE among study participants in that age group against any flu virus was 3 percent (with a 95 percent Confidence Interval [CI] of -49 percent to 37 percent). This 3 percent estimate means no protective benefit could be measured. In comparison, IIV (flu shots) had a VE estimate of 63 percent (with a 95 percent CI of 52 percent to 72 percent) against any flu virus among

Get Email Updates
To receive email updates about this page, enter your

Flumist Shock!

- 미국 예방접종자문위원회(ACIP: Advisory Committee on Immunization Practices)는 스프레이형 독감백신 플루미스트(FluMist)가 효과가 거의 없다면서 2016~17 독감 시즌에는 사용하지 말도록 권고
- 미국소아과학회(AAP)는 ACIP의 이러한 권고를 지지한다는 입장을 밝혔다.
- ACIP의 권고는 부분적으로 2015~16 독감 시즌에 수집된 자료에 바탕
- 5월에 나온 이 예비조사 자료에서는 플루미스트의 면역 효과가 3%로 나타났다. 이는 효과가 거의 없는 것이나 다름없다.
- 반면 플루미스트와는 달리 죽은 독감 바이러스를 사용하는 주사형 비활성화 독감백신(inactivated vaccine)은 63%의 면역 효과를 보였다.

Flumist Shock!

- 살아있는 독감 바이러스를 약화시켜 사용하는 플루미스트는 2003년 대규모 임상시험에서 상당한 효과가 있는 것으로 밝혀져 2~4세용으로 승인됐다. 그 후 매년 아이 중 3분의 1에 접종
- ACIP는 특히 플루미스트가 최근 몇 년 사이에 다시 유행하고 있는 독성이 강한 H1N1 독감 바이러스에 효력이 없는 것으로 나타나고 있어 문제라고 지적했다.
- CDC 2013~14년 독감 시즌에 H1N1 바이러스가 다시 등장했을 때 처음으로 플루미스트의 효과에 문제가 있는 것으로 나타났다고 밝혔다.
- 플루미스트의 메이커인 아스트라제네카 제약회사는 2014~15 독감 시즌에 플루미스트의 H1N1 구성 부분을 재조정했지만, 효과가 나아지지 않았으며 H1N1 바이러스가 다시 맹위를 떨친 2015~16 독감 시즌에는 플루미스트가 효과가 없다는 것이 분명

Flumist Shock!

- 미국 예방접종자문위원회(ACIP: Advisory Committee on Immunization Practices)는 스프레이형 독감백신 플루미스트(FluMist)가 효과가 거의 없다면서 2016~17 독감 시즌에는 사용하지 말도록 권고
- 미국소아과학회(AAP)는 ACIP의 이러한 권고를 지지한다는 입장을 밝혔다.
- ACIP의 권고는 부분적으로 2015~16 독감 시즌에 수집된 자료에 바탕
- 5월에 나온 이 예비조사 자료에서는 플루미스트의 면역 효과가 3%로 나타났다. 이는 효과가 거의 없는 것이나 다름없다.
- 반면 플루미스트와는 달리 죽은 독감 바이러스를 사용하는 주사형 비활성화 독감백신(inactivated vaccine)은 63%의 면역 효과를 보였다.

Flumist Shock!

- 플루미스트를 제조하고 있는 아스트라제네카의 자회사 메드이문(MedImmune) 사는 그러나 AICP의 권고에 이의를 제기하면서 2015~16 독감 시즌에 플루미스트는 최고 58%의 면역 효과를 보였다고 주장했다.

폐렴구균 백신

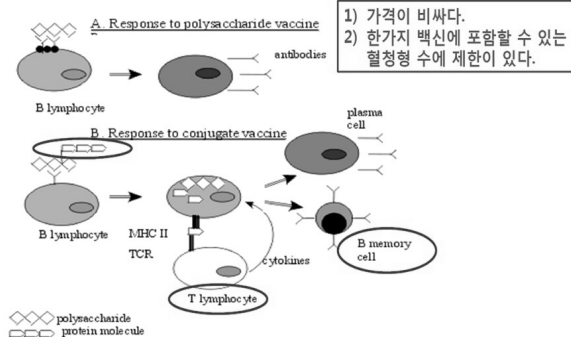
- 예방접종의 필요성 증가
 - 폐렴구균의 항생제 내성이 심각하고 증가하고 있음
- 폐렴구균 백신의 종류

	다당질 백신 PPV (pneumococcal polysaccharide vaccine)	단백결합백신 PCV (pneumococcal conjugate vaccine)
최초 발매	1983년	7가-2000년 13가-2010년

Wkly Epidemiol Rec 2008;83(42):373-84
The PinkBook 12th edition chapter 16. Pneumococcal disease

폐렴사슬알균

- 다당류백신(Polysaccharide vaccine)
vs. 단백질결합백신(Conjugate vaccine)



PPV23(23가 백신)의 종류

	뉴모23	프로디악스23
회사	SPK/한독	MSD/SK
성분	혈청형 (23개), 분자량, 보존제 동일	
국내발매	1991년 12월	1999년 9월
용량	0.5ml	0.5ml
제형	prefilled syringe	vial
특징	유럽 승인 Prefilled syringe	FDA 승인 Vial

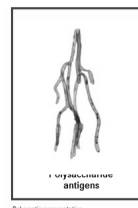
단백결합백신(13가 백신)과의 비교

	PCV13(프리베나)	PPV23 (뉴모23)
주성분	13개 혈청형 (1,3,4,5,6A,7F,9V,14,18C,19A,19F,23F)	23개 혈청형 (1,2,3,4,5,6B,7F,8,9N,9V,10A,11A,12F,14,15B,17F,18C,19A,19F,20,22F,23F,33F)
효능효과	폐렴구균에 의한 침습성 질환의 예방 (폐렴, 수막염, 균혈증)	
용법용량	-50세 이상, 1회 0.5ml -근육주사 -재접종 필요성은 확립되지 않음 (지속지침 참고)	-2세 이상, 1회 0.5ml -근육 또는 피하주사 -고위험군에 한해 1회 재접종
국내발매	2010년6월 (소아)	1991년12월 (뉴모23)
제형	Prefilled syringe	Prefilled syringe

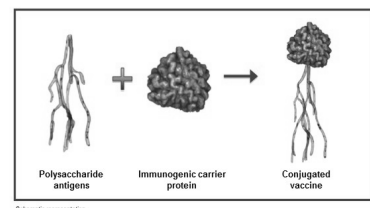
Product insert as of 2012-02

다당질백신과 단백질결합 백신의 차이

Plain Polysaccharide Vaccine

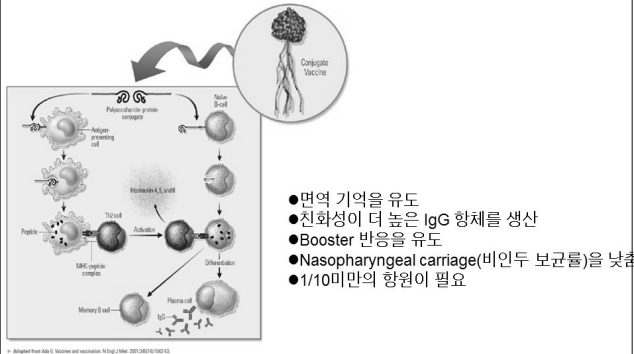


Conjugated Vaccine



By covalently linking polysaccharide antigens to a carrier protein, polysaccharide specific memory B cells are produced, leading to the potential for a memory response¹

단백접합백신은 T 세포 의존적 면역반응을 일으킨다



폐렴구균백신의 Coverage

- 백신별 폐렴구균 혈청형 포함 수
(전체 폐렴구균 혈청형 : 약 90개)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	33
23-PPV						A	B	F	N	V	A	A	F		B	F	C	A	F		F	F	F	
13-PCV						B	A							14				19	19					
10-PCV						B	A																	
7-PCV				4		B								14										23

#IPD(invasive pneumococcal disease)-침습성 폐렴구균 질환
*red serotype : 우리나라에서 항생제 내성 높은 혈청형

Wkly Epidemiol Rec 2008;83(42):373-84
예방접종대상 감염병의 역학과 관리. 2011 질병관리본부

다당질백신(PPV23)에 대한 WHO 의 성명서



Weekly epidemiological record
17 OCTOBER 2008, 83rd YEAR /
No. 42, 2008, 83, 373-384

“Data on the efficacy and effectiveness of PPV23 are inconsistent, vary among different target populations and against different target outcomes and are heavily influenced by the varying quality of individual studies.....

The WHO supports the need for **more efficacious conjugate vaccines** covering the majority of the pneumococcal serotypes that cause serious disease in adults, frequently also responsible for resistance to commonly used antimicrobial drugs ¹

Recommended Adult Immunization Schedule - ACIP - 2014 < Pneumococcal Vaccine >

Figure 1. Recommended adult immunization schedule, by vaccine and age group

VACCINE	AGE GROUP	18-21 YEARS	22-26 YEARS	27-49 YEARS	50-59 YEARS	60-64 YEARS	≥65 YEARS
Pneumococcal 13-valent conjugate (PCV13)				1 dose			1 dose
Pneumococcal polysaccharide (PPSV23)				1 or 2 dose			1 dose

Figure 2. Vaccines that might be indicated for adults based on medical and other indications

VACCINE	INDICATION	Pregnancy	Immunocompromising conditions (including HIV)	HIV infection (CD4 T lymphocyte count < 200 cells/mm ³)	Men who have sex with men (MSM)	Kidney failure, end stage renal disease, receipt of hemodialysis	Heart disease, chronic lung disease, chronic alcoholism	Asplenia (including medical splenectomy and functional complement component deficiency)	Chronic liver disease	Diabetes	Healthcare personnel
Pneumococcal 13-valent conjugate (PCV13)											
Pneumococcal polysaccharide (PPSV23)											

□ For all persons in this category who meet the age requirements and who lack documentation of vaccination or have no evidence of previous infection
□ Recommended if some other risk factor is present (e.g., on the basis of medical, occupational, lifestyle, or other indication)
□ No recommendation

< 65세 이상 환자의 PCV13 / PPSV23 접종방법 >

< 1. 65세 이상 폐렴구균백신 미접종환자 >

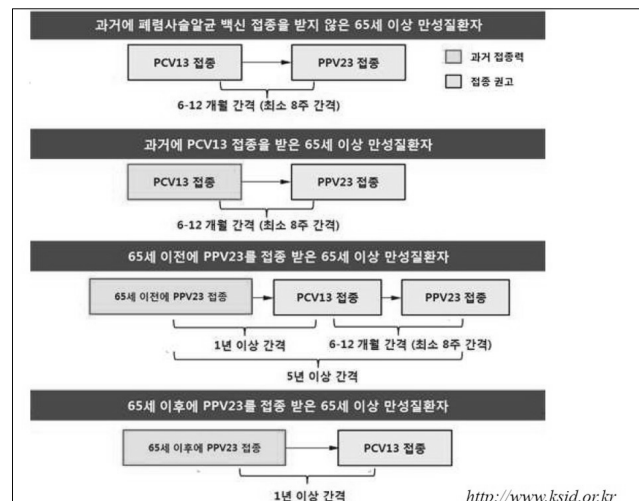
PCV13 접종 후 6~12개월 이후에 PPSV23 접종
(최소 8주부터 접종 가능, 6~12개월 기간이 넘었더라도 다음방문시 접종)

< 2. 65세 이상 PPSV23 접종환자 >

PPSV23 접종 후 최소 1년 이후 PCV13 재접종

< 3. 65세 이전 PPSV23 접종환자 >

PPSV23 접종 최소 1년 이후 PCV13 재접종,
PCV13 재접종 이후 6~12개월에 PPSV23 접종,
단 2번째 PPSV23 재접종은 처음 PPSV23 접종 후 5년이 지나야합니다.



<http://www.ksid.or.kr>

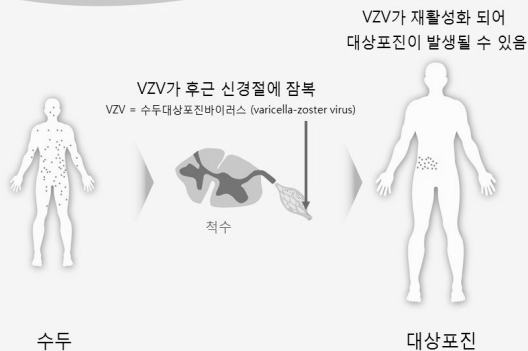
페렴구균백신 재접종 - 대상

- PPV23 : 통상 1회 접종
다음의 경우 PPV23 접종 5년 후 1회 재접종 (max 2회)
- 65세 이전에 접종했고 65세 이상이 된 경우
- 기능적 또는 해부학적 무비증
- 면역기능 저하자
(선천성 혹은 후천성 면역결핍증, HIV 감염증, 만성 신부전, 신증후군, 백혈병, 림프종, 전신적인 약성증양, 면역억제제, 장기간의 스테로이드 전신요법 및 방사선 치료 필요결핵, 고형장기이식, 다발성 골수종)
- PCV13 : 재접종 관련 데이터 없음

예방접종대상 감염병의 역학과 관리, 2011 질병관리본부

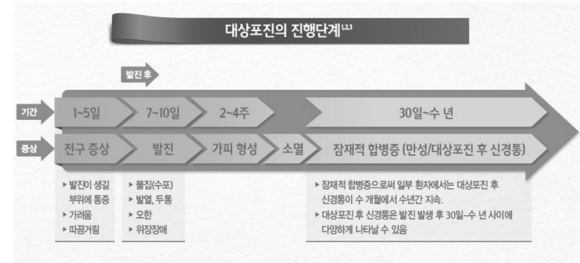
대상포진 백신

대상포진: 잠복 및 재활성화 (latency and reactivation)^{1,2}



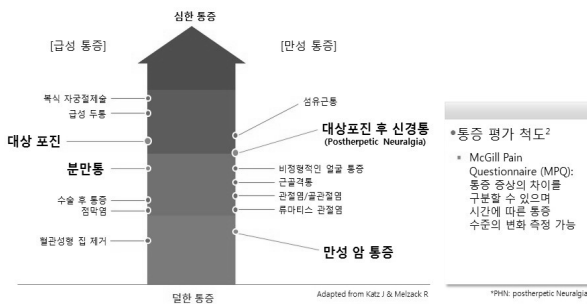
1. Arvin AM. Fields Virology, Vol 2 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2001:2731-2767.

대상포진은 어떤 증상이 있나요?



1. Harpac R et al. Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2008;57(RR-5):1-30.
2. CDC - Shingles/Herpes Zoster Available at: <http://www.cdc.gov/shingles> Accessed on 13 Mar 2014.
3. Oshman MN. Clinical manifestations of herpes zoster. In: Arvin AM, Gershon AA, eds. *Varicella-Zoster Virus: Virology and Clinical Management*. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2000:246-275.

대상 포진의 통증 정도¹



1. Katz J & Melzack R. Measurement of Pain. *Surgical Clinics North America* 1999;79(2):231-250.
2. Dworkin RH. An overview of neuropathic pain: syndromes, symptoms, signs, and several mechanisms. *Clin J Pain* 2002;18:343-349.

대상포진의 합병증

신경학적 ^{1,2}	눈 ^{1,2}	피부 ²	내장 ² (도플라)
대상포진 후 신경통 (PHN, 가장 흔함) 대상 포진 환자의 10 - 18%에서 일어남 ^{3,4} 감각 소실, 이질통증, 말초 신경 마비, 뇌염, 청력 소실	눈대상포진 (HZO) 은 대상포진 환자의 10 - 25%에서 일어남 시력 손상, 안검하수, 통증, 얼굴의 흉터 눈대상포진의 2/3 정도에서 각막염이 발생함	통터, 균교대감염	간염, 심근염, 관절염 등



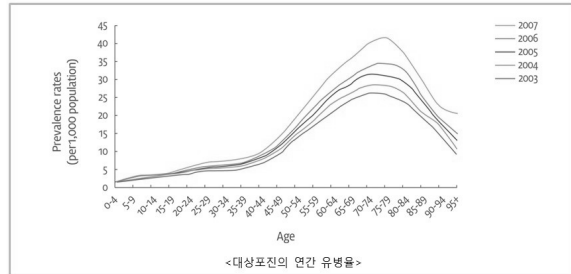
PHN = Post Herpetic Neuralgia, HZ = Herpes Zoster
HZO=Herpes zoster ophthalmicus
*The range is dependent on which definition of PHN is used (30, 60, or 90 days of pain from the onset of HZ rash).

Pavan-Langston D. Ophthalmic zoster. In: Arvin AM, Gershon AA, eds. *Varicella-Zoster Virus: Virology and Clinical Management*. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2000:276-296. Reproduced with the permission of Cambridge University Press.

1. Harpac R et al. Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57(RR-5):1-30.
2. Oshman MN. Clinical manifestations of herpes zoster. In: Arvin AM et al, eds. *Varicella-Zoster Virus: Virology and Clinical Management*. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2000:246-275.
3. Yarn B et al. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. *Mayo Clin Proc* 2007;82(11):1341-1349.

한국: 연령에 따른 대상포진의 유병률

2003~2007년 동안의 한국 건강보험심사평가원의 자료를 분석*

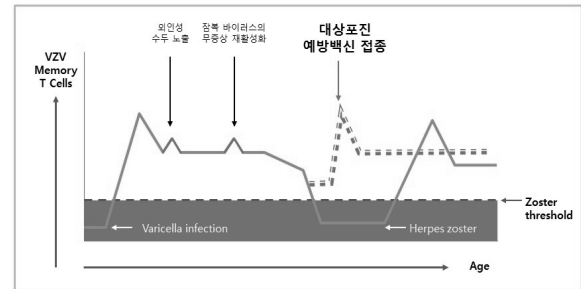


"2003-2007년 동안 한국 내 대상포진의 질병부담"은 지속적으로 증가"

*Study design: This study performed to investigate the disease burden of herpes zoster in the Korean population as a whole. This study used the database of the Health Insurance Review & Assessment Service of Korea and analyzed the data of patients who had herpes zoster as a principal diagnosis during the period from 2003 to 2007. The annual prevalence, rate of clinical visits, rate of hospitalization, and the pattern of medical services use were investigated. The socioeconomic burden of herpes zoster was calculated by a conversion into cost.

1. Won Suk Choi et al. Disease burden of herpes zoster in Korea. *Journal of Clinical Virology* 2010;47:323-329

세포매개 면역의 약화와 대상포진 백신의 필요성¹



약화되는 VZV-CMI를 boost하여 대상포진을 예방하고자 함

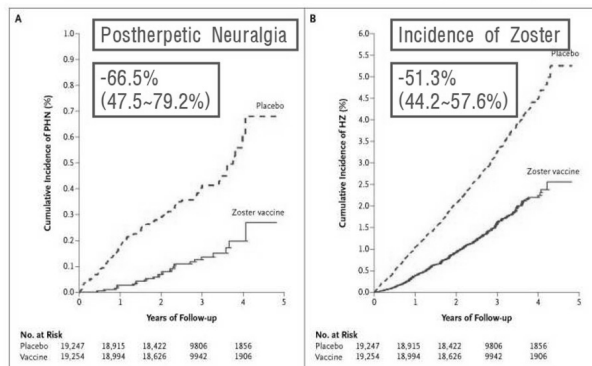
VZV-CMI: varicella-zoster virus specific cell mediated immunity

1. Arvin A. Aging, immunity, and the varicella-zoster virus. *N Engl J Med* 2005;352:2286-2287.

2. Data on file, MSD Korea

백신의 효과

60세 이상,
38,546명 대상

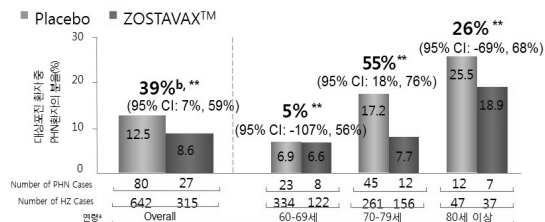


N Engl J Med. 2005;352:2271-2284

대상포진 후 신경통 39% 감소***

SPS에서 대상포진 후 신경통(PHN) 정의

0-10점(상상할 수 있는 가장 심한 통증)의 통증 척도 중 3점 이상의 대상포진과 관련된 통증 혹은 불편함으로서 발견이 나고 90일 이상 지속 또는 나타나는 것



*Incidence of PHN was the secondary endpoint of the SPS. **PHN(%) Relative reduction rate to the incidence PHN in vaccine group, which is defined as efficacy with respect to the incidence of PHN in modified intention to treat population. ***Modified Intention to Treat(MITT) population that included all subjects randomized the study who were followed for at least 30 days postvaccination and did not develop an evaluable case of HZ within the first 30 days postvaccination

HZ= Herpes Zoster. PHN=Postherpetic neuralgia. SPS= Shingles Prevention Study

a. Age strata at randomization were 60-69 and ≥70yrs of age. b. Age-adjusted estimate based on the age strata (60-69 and ≥70 years of age) at randomization

1. 조스타박스 제품설명서, MSD Korea

Q. 대상포진도 전염되나요?

➔ 수두 감염의 병력이 있다면 대상포진은 전염되지 않습니다.¹

➔ 그러나 과거 수두를 앓은 적이 없거나 임신부, 수두 감수성이 있는 산모에 태어난 미숙아, 또는 면역력이 억제된 사람에게는 수두를 유발할 수 있습니다.²

1. National Institute Of Health(NIH) Senior Health. Shingles. Available at: <http://nhi.nih.gov/health/shingles/aboutshingles02.html> accessed on Sep. 23, 2013

2. Harpaz et al. Prevention of Herpes Zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP), Morbidity and Mortality Weekly Report(MMWR) 2008;57(RR-5): 1-10

Q. 조스타박스™ 접종 전에 수두 감염 여부를 확인해야 하나요?

➔ 아니요, 수두 감염 여부를 확인하지 않아도 됩니다.

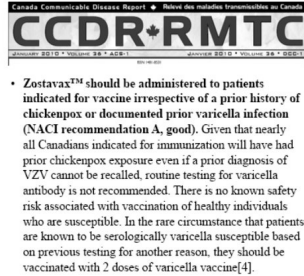
ACIP guideline에 따르면, 조스타박스투어 전에 수두 병력에 대해 묻거나, 수두 면역에 대한 혈청검사를 수행할 필요가 없습니다.¹

ACIP = Advisory Committee on Immunization Practices

1. Harpaz et al. Prevention of Herpes Zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP), Morbidity and Mortality Weekly Report(MMWR) 2008;57(RR-5): 1-10

Q. 혈청학적으로 수두에 감수성을 갖고 있을 때, 대상포진 백신을 맞아도 되나요?

- ➊ 수두에 대한 감염력에 관계 없이 대상포진의 예방목적으로 조스타박스™ 접종이 가능합니다.
- ➋ 드물게 혈청학적으로 수두에 대한 감수성이 확인된(수두에 감염된 적이 없는) 경우에는 수두 백신의 2회 접종이 권장됩니다.¹
- ➌ 조스타박스는 수두의 예방목적으로 사용할 수 없습니다.²



Zostavax™ should be administered to patients indicated for vaccine irrespective of a prior history of chickenpox or documented prior varicella infection (NACI recommendation A, good). Given that nearly all Canadians indicated for immunization will have had prior chickenpox exposure even if a prior diagnosis of VZV cannot be recalled, routine testing for varicella antibody is not recommended. There is no known safety risk associated with vaccination of healthy individuals who are susceptible. In the rare circumstance that patients are known to be serologically varicella susceptible based on previous testing for another reason, they should be vaccinated with 2 doses of varicella vaccine[4].

Adapted from NACI

1. National Advisory Committee on Immunization (NACI), Canada Communicable Disease Report (CCDR), January 2010, Volume 36, ACS-1.
2. ZOSTAVAX, Prescribing information, MSD Korea

Q. 대상포진 병력이 있는 환자로 조스타박스™를 접종 받을 수 있나요?

- ➊ 미국 ACIP/CDC*: 접종 가능¹
- ➋ 미국 CDC* 전문가들이 답변을 제공하는 IAC*: 특정 접종시기에 대해서는 언급되지 않았으나 일반적으로 백신 접종 시기는 질환의 급성기 이후 증상 완화된 시점임을 제시, 대상포진 증상 완화 후 6-12개월 후 접종을 신중히 권고⁴
- ➌ 캐나다 CCDCR*² 호주 ATAGI*³: 접종 가능, 적절한 접종 시기는 학립되지 않았으나 적어도 대상포진 발생과 1년 간격을 둘 것을 제안⁴



*ACIP: Advisory Committee on Immunization Practices, *CDC: Centers for Disease Control and Prevention *IAC: Immunization Action Coalition
*CCDCR: Canada Communicable Disease Report *ATAGI: Australian Technical Group on Immunization
1. Herpes zoster vaccine may be administered to individuals ≥50 years old with a prior history of herpes zoster (NACI recommendation B, good). Based on expert opinion, it is recommended that the vaccine be given at least one year following the last episode of herpes zoster. No increase in adverse events has been observed in vaccine recipients with a prior history of herpes zoster. As well, the incidence of recurrent herpes zoster may be higher than originally thought and therefore this population may benefit from the protection afforded by vaccination. No studies to date have shown a reduction in herpes zoster recurrence in individuals with a history of herpes zoster who have been vaccinated although trends towards benefit have been reported.
2. An Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommendation for the use of Zostavax (Shingles Prevention Study) in healthy individuals with a history of herpes zoster. The committee recommends that the vaccine be given at least one year following the last episode of herpes zoster. No increase in adverse events has been observed in vaccine recipients with a prior history of herpes zoster. As well, the incidence of recurrent herpes zoster may be higher than originally thought and therefore this population may benefit from the protection afforded by vaccination. No studies to date have shown a reduction in herpes zoster recurrence in individuals with a history of herpes zoster who have been vaccinated although trends towards benefit have been reported.
3. Australian Technical Group on Immunization (ATAGI) recommendation for the use of Zostavax (Shingles Prevention Study) in healthy individuals with a history of herpes zoster. The committee recommends that the vaccine be given at least one year following the last episode of herpes zoster. No increase in adverse events has been observed in vaccine recipients with a prior history of herpes zoster. As well, the incidence of recurrent herpes zoster may be higher than originally thought and therefore this population may benefit from the protection afforded by vaccination. No studies to date have shown a reduction in herpes zoster recurrence in individuals with a history of herpes zoster who have been vaccinated although trends towards benefit have been reported.
4. The Immunization Action Coalition (IAC) recommendation for the use of Zostavax (Shingles Prevention Study) in healthy individuals with a history of herpes zoster. The committee recommends that the vaccine be given at least one year following the last episode of herpes zoster. No increase in adverse events has been observed in vaccine recipients with a prior history of herpes zoster. As well, the incidence of recurrent herpes zoster may be higher than originally thought and therefore this population may benefit from the protection afforded by vaccination. No studies to date have shown a reduction in herpes zoster recurrence in individuals with a history of herpes zoster who have been vaccinated although trends towards benefit have been reported.

Q. 50세 이하의 성인도 조스타박스™를 접종 받을 수 있나요?

- ➊ 조스타박스의 유효성은 50세 이상에서만 평가되었습니다.

연령	백신의 유효성 (%)	95% CI (%)
ZEST*	50-59	69.8 % 54.1, 80.6
	60-69	64 % 56, 71
SPS**	70-79	41 % 28, 52
	≥ 80	18 % -29, 48

SPS=Shingles Prevention Study, ZEST=Zoster Efficacy and Safety Trial

*백신 유효성 및 안전성 시험(ZEST)에서는 무작위배정 된 모든 피험자를 대상으로 분석하였다.
** 대상포진 예방시험(SPS)에서는 백신 접종 후 최소 30 일 이상 포진 발생되고 30 일 기간 내 대상포진이 발생하지 않은 피험자를 대상으로 분석하였다.

1. 조스타박스 제품설명서, MSD Korea

Q. 접종 후 언제 효능이 생기나요?

- ➊ 조스타박스는 수두-대상포진 바이러스에 대한 면역력을 증강(boosting)시켜 작용을 나타냅니다.¹



대상포진 예방시험(SPS)의 substudy에서는 조스타박스 투여 6주 후 수두-대상포진 바이러스에 대한 면역원성을 확인하였습니다.²
수두-대상포진 바이러스에 대한 세포매개 면역반응(cell-mediated immunity, CMI)은 수두-대상포진 바이러스 감염이 있었던 사람에게 나타날 수 있는 기생성 반응으로 예상되며 백신 접종 후 1-3주에 최대로 나타납니다.²

recipients throughout the dosage range used in the Shingles Prevention Study (189). Peak CMI responses were present 1-3 weeks following vaccination (187,190,191), as would be expected for anamnestic responses that would occur in persons with previous VZV infection. The impact of age

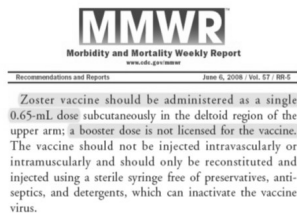
Adapted from Herpac R et al.

*SPS: Shingles Prevention Study

1. ZOSTAVAX US prescribing information, Merck & Co. Inc.
2. Herpac R et al. Prevention of Herpes Zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP), Morbidity and Mortality Weekly Report(MMWR) 2008;57(10):1-10

Q. 조스타박스™를 추가 접종해야 하나요?

- ➊ 조스타박스는 1회 피하접종합니다.^{1,2}
- ➋ 추가 접종에 대한 유효성은 확립되지 않았으며 필요성은 명확하지 않습니다.^{1,2}



Adapted from Herpac R et al.

1. Herpac R et al. Prevention of Herpes Zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP), MMWR 2008;57(10):1-10.
2. ZOSTAVAX, Prescribing information, MSD Korea

Q. 조스타박스™ 접종 후에도 바이러스가 전파될 가능성이 있나요?

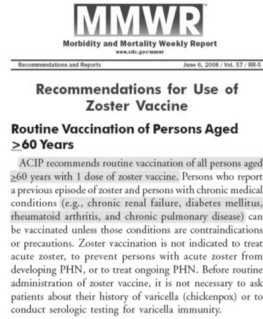
- ➊ 조스타박스의 임상시험에서 백신의 바이러스 전파는 보고되지 않았습니다.¹
- ➋ 그러나 백신 접종자와 감수성이 있는 자 사이에 백신 바이러스의 전파가능성을 배제할 수 없습니다.²
- ➌ **대한감염학회 의견에 따르면,** 대상포진백신 접종 후 수두양 발진이 발생한 경우가 아니라면 대상포진백신 접종 후 바이러스 전파를 주의할 필요는 없습니다. 대상포진백신 접종 후 드물게 수두양 발진이 발생한 경우라고 하더라도 백신주가 전파되어 질병을 일으킬 가능성은 매우 낮으며 질병을 일으키는 경우라도 경한 질병을 유발하게 됩니다.
만약 대상포진백신을 접종받은 사람에게 수두양 발진이 나타났고 VZV에 면역력이 없는 면역저하자와 접촉하였다고 하더라도 접촉자에게 면역글로불린을 투여할 필요는 없으며 접촉자에서 수두 발생 여부를 확인하고 발생하는 경우 acyclovir나 famciclovir 또는 valacyclovir와 같은 항바이러스제를 투여하면 됩니다.³

※ 한국 MSD 는 조스타박스 접종 후 수두양 발진이 발생한 사례에 대해 특별히 가이드하고 있는 바는 없습니다.

1. ZOSTAVAX US prescribing information, MSD Korea
2. ZOSTAVAX US Prescribing information, Merck & Co. Inc.
3. 대한감염학회, 대상포진 백신 관련 질의사항에 대한 최신 권 (문서번호: 대감학 14-015) Available at << http://www.physician.or.kr/Webcome.html>>. Accessed on June 2 2014

Q. 당뇨/고혈압 환자에게 접종 가능한가요?

- ① 만성질환 (예, 만성 신부전, 당뇨, 류마티스성 관절염, 만성 폐질환)이 있는 환자도 금기에 해당하지 않는 경우 조스타박스™ 접종이 가능합니다.



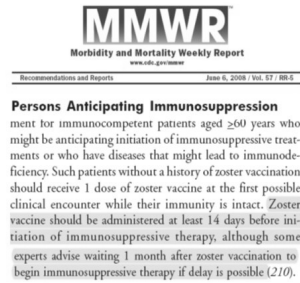
Adapted from Harpaz R et al.

1. Harpaz R et al. Prevention of Herpes Zoster recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP). MMWR 2008;57(RR-5):1-30.

Q. 면역억제 요법을 앞둔 환자에게 조스타박스™를 접종해도 하나요?

- ① 면역억제요법을 개시하기에 앞서 최소 14일 이상의 간격을 두고 접종하도록 합니다.¹

1달의 간격을 두도록 하는 의견!¹ 있습니다.¹



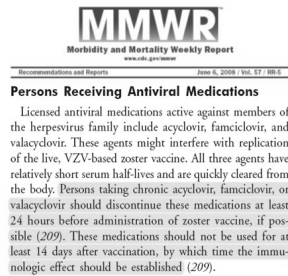
Adapted from Harpaz R et al.

조스타박스는 고용량의 코르티코스테로이드를 포함하여 면역억제요법을 받고 있는 환자에는 투여할 수 없습니다

1. Harpaz R et al. Prevention of Herpes Zoster recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP). MMWR 2008;57(RR-5):1-30.

Q. 항바이러스제를 투여 받고 있는 환자에게 조스타박스™를 접종해도 되나요?

- ① 만성적으로 항바이러스제를 (acyclovir, famciclovir, valacyclovir) 복용하는 사람의 경우, 적어도 조스타박스 접종 24시간 전에 항 바이러스제 투약을 중지, 백신 접종 후 최소 14일 동안은 약제를 투약하지 않습니다.¹



Adapted from Harpaz R et al.

1. Harpaz R et al. Prevention of Herpes Zoster recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP). MMWR 2008;57(RR-5):1-30.

Q. 타백신과 동시 접종할 수 있나요?

- ① 조스타박스와 모든 다른 백신과의 동시 접종에 관한 데이터는 없으나 ACIP 권고사항에 따르면 생백신과 사백신은 동시접종 할 수 있습니다.¹

*ACIP 권고사항²

백신 조합	최소 접종간격 권고사항
두가지 이상의 사백신	병용투여 가능
생백신과 사백신	병용투여 가능
두가지 이상의 생백신	병용투여하지 않는다면, 최소 28일의 간격을 두고 접종

*사백신 예시: A형 간염 백신, B형 간염 백신, 디프테리아/파상풍/백일해 백신, 인플루엔자 사백신 등³

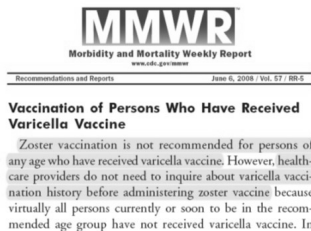
※ 조스타박스 제품설명서 - 상호작용: 조스타박스와 폐렴구균폴리사카라이드백신의 병용투여는 조스타박스의 면역활성을 감소시키므로, 조스타박스와 폐렴구균폴리사카라이드백신은 병용투여하지 않습니다.⁴

1. Harpaz R et al. Prevention of Herpes Zoster recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP). Morbidity and Mortality Weekly Report(MMWR) 2008;57(RR-5):1-30.
2. Kroger AT et al. General recommendations on immunization recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP). Morbidity and Mortality Weekly Report(MMWR) 2011;60(2):1-41.
3. 이태형. 예방접종 이상 징후관리. 한국지. 제 4판. 서울: 중앙문헌출판부. 2011.
4. 조스타박스 국내 제품설명서. MSD Korea.

Q. 수두백신을 접종 받은 사람이 50세 이상이 되면 조스타박스™를 접종 받아도 되나요?

- ① 수두 백신을 투여 받은 적이 있는 사람에게 대한 조스타박스투여는 권장되지 않습니다.¹

한국의 경우 1988년에 수두백신의 도입, 2005년부터 국가예방접종 사업에 포함되어² 현재 50세 이상 성인은 수두백신 접종을 받지 않았을 가능성이 높기 때문에 수두백신 접종 여부를 확인할 필요는 없습니다.¹



Adapted from Harpaz R et al.

1. Harpaz R et al. Prevention of Herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2008;57(RR-5):1-30.
2. Choi WS, et al. Seroprevalence of varicella-zoster virus in Korea. J Med Virol 2010; 82:2123-2126

새롭게 추가된 NIP 자궁경부암 백신 업데이트

HPV 백신의 NIP사업

- 2003 ~ 2004년생여아를대상으로무료접종이시행
- (0.6개월 2회접종)
 - 6월 20일부터 4가 HPV백신(가다실) 접종가능
 - 6월 27일부터 2가 HPV백신(서바릭스) 접종가능
- 일찍이 4가 HPV 백신을 NIP사업에포함한여러나라(eg. 호주, 덴마크등)에서는 HVP백신의 **real-world effectiveness**를보이며실제임상에서도백신의효과가임증된것으로문헌을통해발표되었습니다(백신의 **impact**지표: 단기-HPV 빈도감소, 생식기사마귀감소, 중기- **Cervical abnormality**, neoplasia 감소, 장기-자궁경부암감소)

WHO SAGE Guideline on 2 dose regimen



- 15세 이전의 소아청소년들에게는 2회 접종 가능^{1,2}
- 2회 접종 시, 기본 접종 일정은 0, 6개월 (최소 간격: 6개월)¹
15세 이상* 이거나, 면역 저하자(HIV 감염 등)인 경우 0, 1-2, 6개월 일정³에 맞추어 3회 접종 권고¹

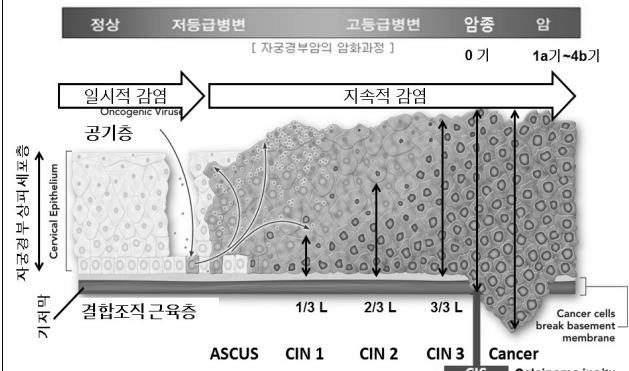
만 9-13세 가다실 접종 스케줄²



SAGE Strategic Advisory Group of Experts
1. WHO. http://www.who.int/immunization/policy/immunization_routine_sagecl.pdf?ua=1 accessed 2016.05.27. 2. 가다실 제품설명서, MSD Korea, Sep/04/2014

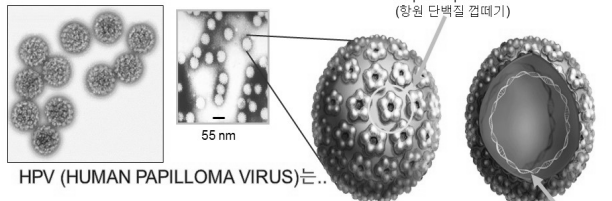
Cervical Cancer

자궁경부암의 진행 및 병변



1. WHO IARC. IARC Working Group Report, vol 7. Lyon, IARC, 2014
2. Stanley MA et al. Clin Microbiol Rev, 2012. 3. Woodman CBJ et al. Nature reviews cancer 2007; 7: 11-22

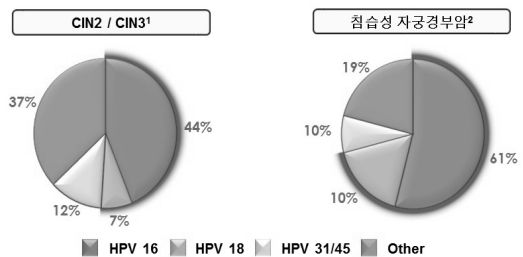
HPV는?



HPV (HUMAN PAPILLOMA VIRUS)는..

- HPV는 약 150여가지가 밝혀져 있다.
- 발암성 HPV: 15~20가지
- 비발암성 HPV: 생식기, 항문 등에 감염
- 감염 형태: 성관계가 주된 원인(99%), 자궁 내 국소 감염

자궁경부암의 주된 원인 : HPV 16, 18형



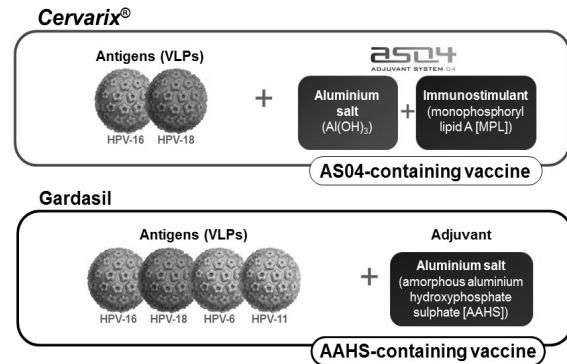
- CIN2/3 발생의 약 50%가 HPV 16/18형과 관련이 있습니다.¹
- 자궁경부암 발생의 약 70%가 HPV 16/18형과 관련이 있습니다.²
- 자궁경부암의 30%는 non-vaccine HPV 유형에 의해 발생합니다.²

→백신 선택 시, 자궁경부암의 전체적인 예방효과를 고려해야 합니다.

1. WHO ICO Information Centre on Human Papilloma Virus and Cervical Cancer. 2. de Sanjose et al. Lancet Oncol 2010; 11: 1045-1056

Cervical Cancer Vaccine

시판된 자궁경부암 백신의 조성



서비엑스 제품 설명서(2015.12.21), 타사HPV 백신 제품 설명서

영국 정부는 국가 필수 예방 접종 프로그램을 가다실®로 대체하였습니다.
- NHS Report -

The HPV vaccine
Vaccines are available to protect against the two most common HPV types (16 and 18) that cause cervical cancer and the two most common HPV types that cause genital warts (6 and 11). The national immunization programme began in 2008 using a bivalent HPV vaccine against HPV 16 and 18. In 2012, the programme changed to use a quadrivalent vaccine (Gardasil®) against HPV 6, 11, 16, and 18.

NHS

The human papillomavirus vaccine

The virus, the diseases and the HPV vaccine



Building cervical cancer - the facts
NHS - National Health Services



*Reference: 1. NHS. The human papillomavirus vaccine: the virus, the diseases and the HPV vaccine. 2012.

Cervical Cancer Vaccine Safety

Safety



Global Advisory Committee on Vaccine safety Statement on Safety of HPV vaccines 17 December 2015

Since first being licensed at the beginning of 2006, more than 200 million doses of HPV vaccines have been distributed globally. The World Health Organization (WHO) recommends that HPV vaccines be introduced into national immunization programmes provided that: prevention of

- ✓ 2006년 이후 2억 도즈의 HPV 백신이 접종되었으며, 본 위원회에서 해당 백신의 안전성에 대해 리뷰한 결과 접종권고를 중단할 만한 안전성 이슈는 없었다.
- ✓ WHO GACVS는 여전히 HPV vaccine을 권고한다.

reports in this regard². To date, it has not found any safety issue that would alter its recommendations for the use of the vaccine.

Cervical Cancer Vaccine Efficacy

Vaccine Efficacy against HPV 16,18

Cervarix : HPV 16,18형으로 인한 CIN3+에 대해 100% 예방

	Vaccine			Control			Efficacy (95% CI)
	N	Cases	Rate	N	Cases	Rate	
TVC-naive							
CIN1+							
All	5466	5	0.02	5452	141	0.69	96.5% (91.6 to 98.9)
15-17 years	1997	2	0.03	2022	79	1.01	97.4% (90.5 to 99.7)
18-25 years	3459	3	0.02	3425	62	0.49	95.3% (85.5 to 99.1)
18-20 years	1096	0	0.00	1144	35	0.83	100% (88.6 to 100)
21-25 years	2363	3	0.03	2281	27	0.32	89.4% (65.5 to 97.9)
CIN2+							
All	5466	1	0.00	5452	97	0.47	99.0% (94.2 to 100)
15-17 years	1997	1	0.01	2022	53	0.68	98.1% (88.9 to 100)
18-25 years	3459	0	0.00	3425	44	0.35	100% (91.4 to 100)
18-20 years	1096	0	0.00	1144	27	0.64	100% (85.0 to 100)
21-25 years	2363	0	0.00	2281	17	0.20	100% (76.8 to 100)
CIN3+							
All	5466	0	0.00	5452	27	0.13	100% (85.5 to 100)
15-17 years	1997	0	0.00	2022	14	0.18	100% (69.4 to 100)
18-25 years	3459	0	0.00	3425	13	0.10	100% (67.8 to 100)
18-20 years	1096	0	0.00	1144	8	0.19	100% (39.5 to 100)
21-25 years	2363	0	0.00	2281	5	0.06	100% (-4.6 to 100)
AIS							
All	5466	0	0.00	5452	6	0.03	100% (15.5 to 100)

Vaccine Efficacy against HPV 16,18

Gardasil : HPV 16,18형으로 인한 CIN3에 대해 100% 예방

Table 2. Reductions in cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and external genital lesions related to human papillomavirus (HPV) 6, 11, 16, and/or 18*

Endpoint and population	Vaccine group			Placebo group			% Reduction (95% CI)
	No. of women	No. of women with a lesion	Rate†	No. of women	No. of women with a lesion	Rate†	
Negative to 14 HPV types population‡							
CIN1 related to							
HPV6, 11, 16, and/or 18	4616	3	<0.1	4680	136	0.8	97.8 (93.4 to 99.5)
HPV6 and/or 11	4616	0	0	4680	34	0.2	100 (88.4 to 100)
HPV16 and/or 18	4616	3	<0.1	4680	107	0.6	97.2 (91.5 to 99.4)
HPV16	4616	3	<0.1	4680	89	0.5	96.6 (89.7 to 99.3)
HPV18	4616	0	0	4680	28	0.2	100 (85.7 to 100.0)
CIN2 related to							
HPV6, 11, 16, and/or 18	4616	0	0	4680	48	0.3	100 (91.9 to 100)
HPV6 and/or 11	4616	0	0	4680	4	<0.1	100 (<0 to 100)
HPV16 and/or 18	4616	0	0	4680	45	0.3	100 (91.4 to 100)
HPV16	4616	0	0	4680	35	0.2	100 (88.7 to 100)
HPV18	4616	0	0	4680	13	0.1	100 (66.8 to 100)
CIN3 related to							
HPV6, 11, 16, and/or 18	4616	0	0	4680	41	0.2	100 (90.5 to 100)
HPV6 and/or 11	4616	0	0	4680	2	<0.1	100 (<0 to 100)
HPV16 and/or 18	4616	0	0	4680	41	0.2	100 (90.5 to 100)
HPV16	4616	0	0	4680	40	0.2	100 (90.2 to 100)
HPV18	4616	0	0	4680	5	<0.1	100 (<0 to 100)

WHO Position Paper

Vaccine immunogenicity and efficacy



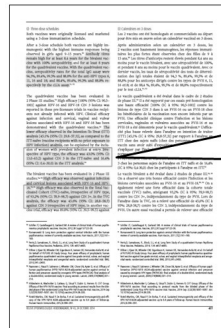
Efficacy irrespective of types against cervical lesions*
***Cervarix :**
 •93.2% (95% CI: 78.9–98.7) against CIN 3+in the TVC-naïve
 •45.6% (95% CI: 28.8–58.7) against CIN 3 in the TVC analysis

*Head to head 임상이 아니므로 직접 비교는 불가능합니다.

Weekly epidemiological record_Human papillomavirus vaccines: WHO position paper_24 OCTOBER 2014, 89th year

WHO Position Paper

Vaccine immunogenicity and efficacy



Efficacy irrespective of types against cervical lesions*
***Quadrivalent Vaccine:**
 •43.0% (95% CI: 13.0–63.2) against CIN 3 in the ITT-naïve
 •16.4% (95% CI: 0.4–30.0) against CIN 3 in the ITT analysis

*Head to head 임상이 아니므로 직접 비교는 불가능합니다.

Weekly epidemiological record_Human papillomavirus vaccines: WHO position paper_24 OCTOBER 2014, 89th year

Comparison of CIN3+/CIN3 efficacies

Caveat: cross trial comparison

PATRICIA: CIN3+ efficacy FUTURE III: CIN3 efficacy	Efficacy against lesions where HPV 16 or 18 has been detected	Efficacy irrespective of type	cross protective efficacy including co-infections*	cross protective efficacy excluding co-infections**
bHPV PATRICIA TCV naïve (95% CI)	100% (85.5–100)	93.2% (78.9–98.7)	90.4% (68.4–97)	82.4% (40–94.8)
qHPV FUTURE I/II ITT naïve (95% CI)	100% (90.5–100)	43.0% (13.0–63.2)	13.1% (-35.4–44.2)	-58.7% (-167.4–5.8)

*Efficacy against lesions, where a non-vaccine type or no HPV was found including co-infections of non-vaccine types with HPV 16/18
 **Efficacy against lesions, where a non-vaccine type or no HPV was found excluding co-infections of non-vaccine types with HPV 16/18

Caveat: Cross protective efficacies are calculated based on published case counts

Lehtinen et al. *Lancet Oncol* 2012; 13: 89–99 and Munoz et al *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(5):325–39

Systemic Review

Review Article

Are the Two Human Papillomavirus Vaccines Really Similar? A Systematic Review of Available Evidence: Efficacy of the Two Vaccines against HPV

Simona Di Mario,¹ Vittorio Basevi,¹ Pier Luigi Lopalco,² Sara Balduzzi,³ Roberto D'Amico,³ and Nicola Magrini¹

¹ SaPeRiDoc Unit, Department of Primary Health Care, Regional Health Authority of Emilia-Romagna, Viale Aldo Moro 21, 40127 Bologna, Italy

² Office of Chief Scientist, European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 171 83 Stockholm, Sweden

³ Statistics Unit, Department of Diagnostic and Clinical Medicine and Public Health, University of Modena & Reggio Emilia, Via del Pozzo 71, 41100 Modena, Italy

⁴ Drug Evaluation Unit, WHO Collaborating Centre for Evidence Based Research Synthesis and Guidelines Development, Regional Health and Social Agency of Emilia-Romagna, Viale Aldo Moro 21, 40127 Bologna, Italy

- ECDC, WHO collaborating centre 등에 근무하는 전문가들이 현재까지 나온 자궁경부암 백신의 데이터를 systematic review함
- 공중보건학적으로 객관적으로 데이터 분석

Di Mario et al. *Journal of Immunology*. Research 2015.

Systemic Review(Introduction)

Both vaccines contain human papillomavirus L1 self-assembling virus-like particles and are not infectious. Differences between the two vaccines are the number of HPV types included and formulation of the adjuvant (Table 1) possibly leading to different vaccine efficacy (VE) [36–38].

Three meta-analyses, published when vaccines were marketed, showed comparably high efficacy of the two vaccines against precancerous lesions associated with HPV16/18 [30,

두 백신은 HPV type 수와 adjuvant에서 차이를 보이는데 이것이 백신 효과의 차이를 나타낼 수 있다.

16, 18번에 관계된 전암 병변의 효과는 두 백신 모두 높게 나타났다.

lesions associated with HPV16/18, but they did not provide information about VE against any cervical lesions irrespective of HPV type, nor did they discuss possible differences in terms of efficacy of the two vaccines. Thus, our systematic review that includes studies with longer follow-up aims to assess differences between the two vaccines from a public health perspective, considering all cervical lesions.

하지만 HPV type에 상관없는 예방효과에 대해서 충분한 자료가 없었고 백신의 효과 차이에서 차이를 논의하지 않았다. 그래서 이 systematic review는 공중 보건학 관점에서 모든 자궁경부 병변에 대해 두 백신의 차이에 대해 F/U 하는 것을 목적으로 시행되었다.

Di Mario et al. Journal of Immunology Research 2015

Systemic Review(Method)

TABLE 1: Characteristics of bivalent and quadrivalent HPV vaccine.

	Quadrivalent vaccine	Bivalent vaccine
Commercial name	Gardasil/Valgard	Cervarix
Manufacturer	Sanoofi Pasteur MSD SNC	GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
HPV types	HPV 6 L1 protein 20 µg HPV 11 L1 protein 40 µg HPV 16 L1 protein 40 µg HPV 18 L1 protein 20 µg	HPV 16 L1 protein 20 µg HPV 18 L1 protein 20 µg
Common characteristics	L1 protein in the form of noninfectious virus-like particles produced by recombinant DNA technology	
Differences in cellular culture	Yeast cells (<i>Saccharomyces cerevisiae</i> CANADIE SC-2 (strain 1963))	HEp-2 Rta446 cells derived from <i>Trichoplaxia ni</i> using a Baculovirus expression system
Differences in adjuvant	Amorphous aluminium hydroxyphosphate sulfate adjuvant, 225 µg	AS01 adjuvant system composed of aluminium hydroxide and 3-O-deacyl-4'-monophosphoryl lipid A, 50 µg

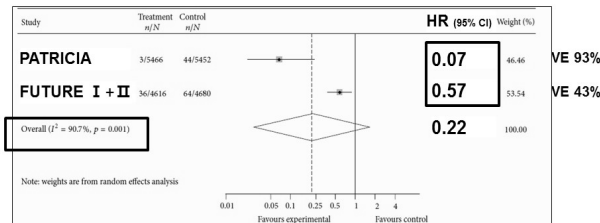
In this paper only data related to cervical lesions associated with any HPV type occurring in the TVC and in the TVC-naïve population are reported, as the other data are not relevant from a public health perspective.

이 연구에서는 TVC와 TVC naïve군의 HPV 타입에 상관없는 자궁경부 병변에 대한 데이터를 활용하였다. 그 외의 데이터는 공중보건학적 관점에서 큰 의미가 없다.

Di Mario et al. Journal of Immunology Research 2015

Systemic Review(Result)

본 체계적 문헌고찰에서는 자궁경부전암병변에 대해 bHPV가 qHPV 보다 높은 예방효과를 보인다고 분석하였다.



Conclusions: In naïve girls bHPV vaccine shows higher efficacy.
 • Our systematic review suggests that the quadrivalent and the bivalent vaccines differ in terms of efficacy.
 • This could be attributable to the different adjuvants contained in the two vaccines.

Di Mario et al. Journal of Immunology Research 2015

Systemic Review(Discussion)

our systematic review suggests that the quadrivalent and the bivalent vaccines differ in terms of efficacy. This could be attributable to the different adjuvants contained in the two vaccines. Such difference in efficacy has not been widely recognized by national health agencies. For example, in Italy HPV vaccines are chosen and purchased through tendering schemes organized by regional health authorities that are based on the lowest price [70].

these benign but distressing lesions [73]. The UK and a few Italian regions have recently substituted the bivalent with the quadrivalent vaccine, assuming comparable efficacy of the two vaccines against cervical cancer and giving an additional value to the activity against genital warts of the quadrivalent vaccine [10, 74]. Unfortunately, it is not possible to anticipate the consequences of the UK's and Italian choice: if different vaccine efficacy of the bivalent and the quadrivalent vaccine is going to be confirmed, lack of equivalence in terms of cervical cancer prevention could become an issue. The availability in

이 논문은 두 백신의 자궁경부암 예방 효과는 다르다고 결론을 내렸고 이는 adjuvant로 인한 것으로 추측된다. 하지만 이런 논의들이 꼭 넓게 논의되고 있지 않다. 예를 들어 이탈리아에서 HPV vaccine는 가격이 낮다는 이유로 제품이 선정되었다.

영국과 이탈리아에서 자궁경부암 예방 효과가 유사하고 격중증이 없다는 이유로 최근 서바릭스에서 4가 백신으로 대체하였다. 자궁경부암 예방 효과 차이가 이 논문처럼 향후 계속 나타난다면 문제가 될 수도 있는 선택이다.

Di Mario et al. Journal of Immunology Research 2015

Systemic Review(Conclusion)

[67]. We will have more information in 2020, when the results of the Finnish study that extended the follow-up for Finnish girls enrolled in the PATRICIA study will be published [68]

In conclusion, we acknowledge that this systematic review has some limitations due to a low number of women with events and a high heterogeneity among trials that suggest caution in the interpretation of results. However, our conclusions are consistent with those from recent immunogenicity head-to-head studies [38, 39] and that provides strength to our interpretation. Our systematic review suggests that after nine years since HPV vaccines were introduced, their estimates of efficacy seem to diverge over time. The decision to consider the two vaccines similar in terms of cervical cancer prevention seems challenged by our longer term follow-up analyses. This might have implications for policy and pragmatic choices and deserves an open and comprehensive discussion. Moreover, international comparisons of the actual effectiveness of the two vaccines used in the field can add valuable information.

2020년이면 PATRICIA의 F/U 연구가 끝나면 더 많은 정보를 얻을 수 있을 것이다.

몇몇 한계에도 불구하고 이 논문은 두 백신의 예방 효과 차이가 있다고 결론 지었다. 이는 현재가 Head to Head study의 결과와도 일맥상통한다.

각 나라의 백신 정책 결정권자는 자궁경부암 예방효과를 더욱 고려하여 백신을 선택하여야 할 것이다.

Di Mario et al. Journal of Immunology Research 2015

자궁경부암 예방효과를 반영한 예(덴마크)

- 서바릭스 선정시 고려된 NIP 요구조건의 항목 및 비율¹⁾

효능	안전성	가격(유로화)	공지름
35%	30%	25%	10%

- ✓ 2015년 7월 덴마크 정부에 의한 모든 평가결과, 이번 입찰에서 효능, 이상반응, 부작용(성기사마귀에 대한 예방효과도 비중을 두었음), 가격에 대해 전반적으로 검토한 결과 2016년 백신은 서바릭스로 채택하게 되었다.¹⁾
- ✓ 12세의 여아를 대상으로 접종하며, '1년+1년'간 계약을 체결한다.
- ✓ 효능의 차별성: 효능 평가시 'HPV 16/18' 항이 아닌 '모든 발암성 HPV 유형'에 따른 효능(93%)이 반영되었다.¹⁾
- ✓ 안전성 모니터링 강화: 4가 백신의 CRPS, POTS에 대한 빈번한 이상반응에 대해 명확한 결론이 나지 않았으며, 이에 대한 검증을 필요로 하나, WHO와 EMA는 안전성 문제로 백신 변경을 문서화한 적은 없다. 이에 따라 정부는 기존 4가 백신 접종자 뿐만 아니라 처음 도입되는 서바릭스의 국가예방접종을 통한 모니터링 역시 강화할 것이다.^{1,2)}

1. EPI-NEWS Report No 2-2016. Statens Serum Institut. Access at: <http://www.ssi.dk/English/News/EPI-NEWS/2016/No%202%20-%202016.aspx>
 2. Louise Brinthe et al. DAN MED J 2015;62(4):A5064

HPV백신 국가예방접종사업(NIP) 현황

	2014 ¹ (Dec)	2016 ^{2,3} (Jan)	Trends
Total NIP countries ^{1,2,3}	60	63	▲
Cervarix only ^{2,3}	6	16	▲
Gardasil only ^{1,3}	38	35	▼
Mixed ^{1,2,3}	16	12	▼

2016년 : 덴마크, 벨기에, 싱가포르가 서바릭스 단독으로 switching

1. Cem Özesen (MSD). 제 7차 서울국제 신약포럼. 2015
2. GSK data on file
3. Immune status. WHO. 2016 (Access at: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/en/)

2회 접종 의 근거^a

- 임상 결과: 여아 2회 접종시 항체가 성인 여성 3회 접종 항체가에 비해 열등하지 않았으며 안전성과 내약성을 입증 하였음 ^{1,a}

Immunogenicity was assessed at 7 months in ITT (intention-to-treat) population. (1 month after the last dose)

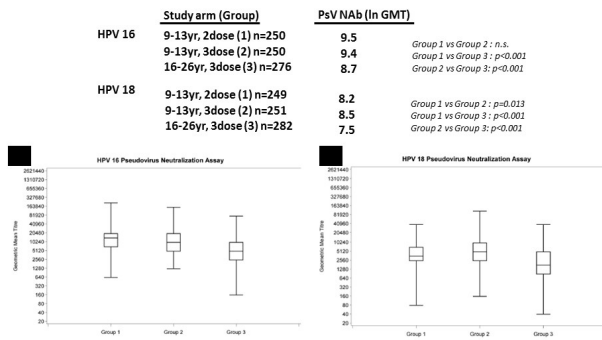
N	Group 1: 9-13 y.o females (2 dose)		Group 2: 9-13 y.o females (3 dose)		Group 3: 16-26 y.o females (3 dose)	
	n	GMT(95% CI)	n	GMT(95% CI)	n	GMT(95% CI)
Anti-HPV6	253	2117(1787-2508)	254	1876(1585-2221)	300	943(807-1101)
Anti-HPV11	254	2339(2088-2619)	256	2117(1891-2370)	300	1268(1143-1408)
Anti-HPV16	254	7344(6310-8547)	256	7736(6651-8999)	300	3543(3083-4076)
Anti-HPV18	254	1169(1021-1338)	256	1730(1512-1980)	300	664(586-752)

^aHPV: Human Papillomavirus(인유두종 바이러스); GMT: Geometric Mean Titer

1. Dobson SR et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomised clinical trial. *Lancet*. 2013;381(7):979-82.

Pseudovirus Neutralization antibody Assay in a 2D vs 3D

- Result: 민감도가 더 높은 방법(PBNA*)으로 중화항체를 측정 한 경우에도 소아청소년 그룹이 성인보다 2배 이상 높은 역가를 나타냄

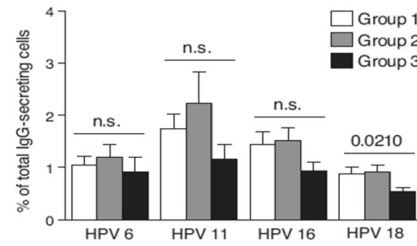


*PBNA: pseudovirus based neutralization assay. Piv NAB: Pseudovirus neutralizing antibody

1. Frazer ME et al. Human papillomavirus 16 (HPV 16) and HPV 18 antibody responses measured by pseudovirus neutralization and competitive Luminex assays in a two versus three-dose HPV vaccination. *Clin Vaccine Immunol*. 2013;18(7):418-23.

B cell memory response in 2D vs 3D^{1,a}

- 장기간에 방의 지표가 될 수 있는 memory B cell은 접종 횟수에 따른 차이는 유의하지 않았으나, 연령이 낮은 그룹에서 더 높게 나타남.



Group 1: 9-13 year old subjects who received 2 doses (n=58);
Group 2: 9-13 year old subjects who received 3 doses (n=57);
Group 3: 16-26 year old subjects who received 3 doses (n=54)

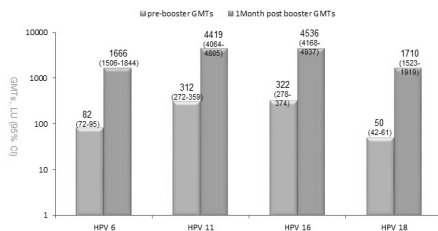
^aThe parent 2 vs 3-dose vaccine study was a Phase III, multicentre, randomised, controlled, multicenter (British Columbia, Quebec and Nova Scotia) study with three parallel groups in two age strata receiving quadrivalent HPV (2-HPV, Gardasil (Merck & Co. Inc., Kenilworth, NJ, USA) vaccine. Recruitment commenced in September 2007 and immunogenicity was assessed at 7 months (one month after completion of vaccination series). The parent study continued to follow subjects up to 3 years post immunisation. Assessment of T and B cell memory was performed.

1. Sison M et al. Age of recipient and number of doses differentially impact human B and T cell memory responses to HPV vaccination. *Vaccine*. 2012;30(24):3872-3879.

Anamnestic response 2 dose regimen in Preadolescent Girls^{1,a}

- Result: 2회 접종(0,6개월) 시행 36개월 후 qHPV 백신으로 immune challenge를 한 결과 2회 접종으로도 충분한 면역기억반응을 나타내었으며 이는 장기예방효과의 지표가 될 수 있음

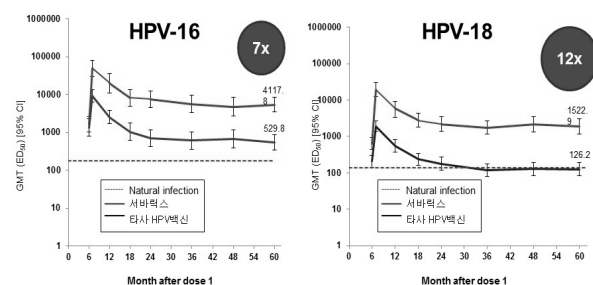
Booster dose 전 후 HPV type 별 GMT 는
HPV 6 : 20배, HPV 11, 16 : 14배, HPV 18 : 34배 증가 (all p<0.0001)



the GMT's ratios 1 month post-booster dose versus 1 month post 2nd dose were 1.4, 1.1, 1.3, and 1.8 for HPV 6, 11, 16 and 18, respectively.
GMT=geometric mean titer; LU=Luminex units; qHPV=quadrivalent human papillomavirus.

1. Savarese C et al. The effect of a booster dose of quadrivalent or bivalent HPV vaccine when administered to girls previously vaccinated with two doses of quadrivalent HPV vaccine. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(8):758-65.

2회 접종 항체가 Head to Head Study

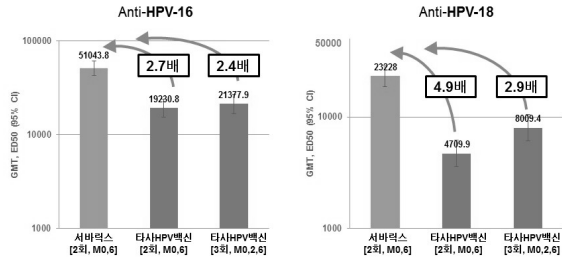


→HPV-16형과 18형 모두 5년 동안 서바릭스 접종으로 형성된 항체역가가 가다실의 항체역가보다 높게 유지되었습니다.

^aKeto cohort = sub-cohort of the M01 according to protocol cohort for immunogenicity: that includes seronegative and ChIA-negative subjects at baseline with available and valid results for the HPV type analyzed at each time point. ED50 = serum dilution giving a 50% reduction of the signal compared with a control. PBNA: pseudovirus-based neutralization assay. Natural infection = 18.1 (1520) and 13.3 (1026) for HPV-16 and -18 neutralizing antibodies, respectively. [26] Einarson M et al. Human Vaccines. 2011;7(12):1543-1555. [28] Einarson M et al. Abstract Presented at Europe 2011, 3819-3. [40] Einarson M et al. Abstract, F100 2012 [2009] Einarson M et al. Abstract, F100 2012.

서바릭스 2회 접종은 타사 백신 2회 및 3회접종 보다 더 높은 항체역가를 유지했습니다.(HPV 16/18)

→ 7개월 째, Cervarix 2회 접종은 Q-HPV 백신 2회 또는 3회 접종했을 때보다 HPV-16, 18의 항체역가를 최대 4배 더 높게 형성 (PBNA)

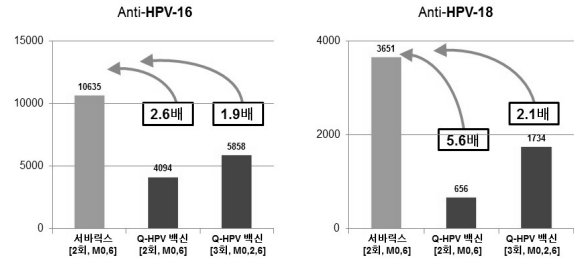


- A phase IIIb, observer-blind, multi-center study, healthy 9-14-year-old girls were randomized (1:1:1) TVC 1,075 subjects
- Primary endpoint: non-inferiority/superiority of anti-HPV-16/18 ELISA responses in the HPV[20] group versus qHPV[20] at 1M post-dose 2, in ATP-4total vaccinated cohort (TVC), respectively.
- Secondary objectives: non-inferiority/superiority of HPV[20] versus qHPV[20], anti-HPV-16/18 neutralizing antibodies (PBNA)

Among initially seronegative subjects from the ATP-4, according-to-protocol cohort for immunogenicity: PBNA, pseudovirion-based neutralization assay
TF Leung et al., Abstract_2014 IPC, Seattle

서바릭스 2회 접종은 타사 백신 2회 및 3회접종 보다 더 높은 항체역가를 유지했습니다.(HPV 16/18)

→ 12개월 째, Cervarix 2회 접종은 Q-HPV 백신 2회 또는 3회 접종했을 때보다 HPV-16, 18의 항체역가를 최대 5배 더 높게 형성 (PBNA)

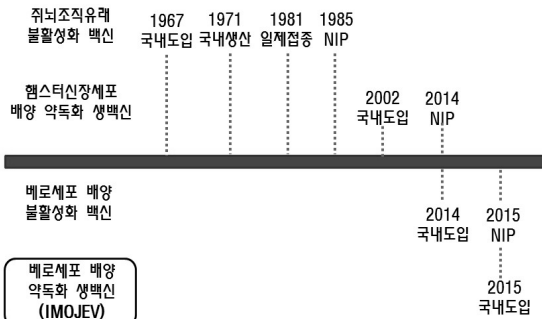


Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine administered according to 2- and 3-dose schedules in girls aged 9-14 years: Results to month 12 from a randomized trial Human Vaccines & Immunotherapeutics 18 August 2015.

1. TF Leung et al human vaccine 2015

일본뇌염 백신

우리나라 일본뇌염 백신도입



백신 종류

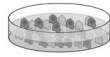
기질:



쥐뇌조직



햄스터신장세포



베로세포

백신주:

Nakayama

Beijing-1

SA14-14-2

제조방식:



사백신



생백신



키메라생백신

백신 종류



쥐뇌조직

Nakayama



사백신



백신 종류



백신 종류



백신 종류



쥐뇌조직유래 불활성화백신

장점

- 대조군 비교 field trial에서 효과가 잘 증명됨.
- 장기간 사용경험

단점

- 면역획득을 위해 여러 번 접종
- 생산의 어려움, 동물을 희생시킴
- 수조기저단백(MBP) 등 이종단백에 의한 중추신경계 이상반응과 과민반응 위험에 대한 우려

사용국가: 한국, 대만, 태국, 베트남

1차 햄스터신장세포-유래 생백신

장점

- 면역원성 및 효과가 뛰어나 (소아기 2회 접종)
- 생산이 쉽고 비용이 저렴함

단점

- 1차 햄스터신장세포 기질에 대한 안전성 우려
- 드문 이상반응과 장기간 안전성에 대한 조사 필요

사용국가: 중국, 한국, 네팔, 인도, 스리랑카, 태국, 캄보디아, 라오스, 미얀마, 북한

PHK 생백신 이상반응

국소 및 전신 이상반응

- 발적, 종창, 통증
- 발열, 보챔, 발진, 구토

심한 이상반응 (70/6024: 중국 시판 후 조사, 2009-12)

- Febrile convulsions
- Thrombocytopenic purpura
- Encephalitic/meningitic illness

Wkly Epidemiol Rec. 2013;88:301-12.

PHK 생백신 이상반응

중국 광둥성에서 2005년 5월부터 2012년 12월까지 23백만 도즈 사용

- 64.24/백만
- 24.48/백만 (570:40%) allergic
- 1.33/백만 (31: 2%) neurologic
- 1.55/백만 (36: 2.5%) serious adverse events
 - 3 viral encephalitis, 2 encephalopathy, 2 ADEM, 1 GBS, 1 acute myelitis, 1 JE
 - 2명 사망 (8 mons: R/O viral hypothalamic encephalitis, 2 yrs: R/O Hemorrhagic viral encephalitis)

Liu Y et al. Vaccine. 2014;26:1768-3

베로세포-유래 불활성화백신

Vero cell 유래 SA14-14-2주 불활성화 백신

- Intercell 에서 처음 개발
- Adjuvant 포함
- 면역원성이 우수함
- 성인에서 2회 접종 (i.e., MBDV 백신은 3회 접종)
- 미국, 유럽에서 여행자 백신으로 사용

Vero cell 유래 Beijing-1주 불활성화 백신

- 일본 Biken, Kaketsuken 에서 개발
- No adjuvants
- 면역원성이 우수함
- 소아에서 5회 접종
- 일본, 한국에 소아에서 사용

베로세포-유래 생백신

약독화 생백신

전세계적으로 많이 사용되던 2가지 백신주 사용

- 약독화 황열 바이러스주 (>3억5천만 도즈)
- 약독화 일본뇌염 SA 14-14-2 바이러스주 (>2억 도즈)

베로세포에서 배양(무혈청)

동결건조방식; 보존제, 면역증강제, 젤라틴 함유하지 않음

12개월-17세: 1회 접종 12-24개월 후 부스터 접종

18세 이상: 1회 접종

IMOJEV®: 개발



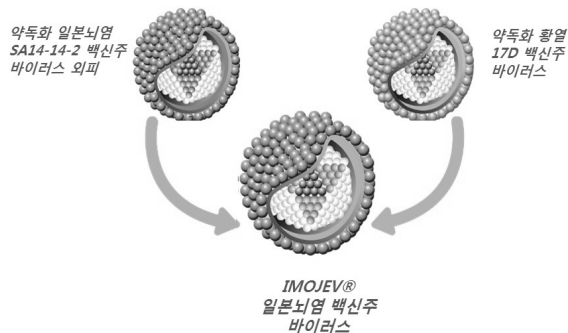
혁신적인 재조합 기술을 통해 백신주 바이러스의 약독화 과정을 안정적으로 운용



30년 이상 사용되어 온 검증된 백신 생산 방법인 베로세포 배양법을 사용

베로세포에서 반복 배양에도 IMOJEV® 백신주 바이러스의 DNA는 안정적으로 유지

IMOJEV®: 개발



재조합 백신: B형간염, Infanrix-Hexa, 로타텍, 서바릭스, 가다실

약독화 생백신

- 면역원성 및 면역지속능
 - 소량의 항원만으로 실제 질병에 걸렸을 때와 유사한 면역력을 기대
- 운송 및 보관
 - 열이나 빛에 노출되어 백신에 포함된 병원체가 손상
 - 인체 내에 항체가 존재
 - 증식이 방해되어 충분히 유도되지 않을 수 있음
- 면역저하자 및 임신부
 - 드물게 백신주(vaccine strain)가 독성을 회복하거나 숙주 면역기능에 이상이 있는 경우 질병이 유발될 위험

예방접종지침서, 7판

IMOJEV® 성인 임상데이터 요약

접종 2주째 부터 높은 항체방어율

- 여행자 백신
- 유행기간 신속한 면역원성 획득

1회 접종으로 장기 면역원성 유지

- 불충분한 면역력 위험 낮춤

취뇨조직 유래 불활성화 대비 낮은 이상반응 보고율

- 위약(식염수)와 비슷한 정도의 안전성 및 반응원성

IMOJEV®: 국내 임상연구

Human Vaccines & Immunotherapeutics 105, 1-8 October 1, 2014, © Published with license by 2014 Taylor & Francis Group, LLC

RESEARCH PAPER

A Randomized Study of the Immunogenicity and Safety of Japanese Encephalitis Chimeric Virus Vaccine (JE-CV) in Comparison with SA14-14-2 Vaccine in Children in the Republic of Korea

Dong Soo Kim¹, Guy Houillon^{2,3}, Gwang Cheon Jang⁴, Sung-Ho Cha⁵, Soo-Han Choi⁶, Jin Lee⁷, Hwang Min Kim⁸, Ji Hong Kim⁹, Jin Han Kang⁹, Jong-Hyun Kim⁹, Ki Hwan Kim⁹, Hee Soo Kim¹⁰, Joon Bang¹¹, Zulakha Nair¹², Mark Boaz¹³, and Alain Bouckennooghe¹⁴

2011년 7월 - 2013년 3월

2013년 7월 - 2013년 10월

Immunogenicity and Safety of a Booster Dose of JE-CV (IMOJEV®) 12 Months after a Primary Vaccination in Korean Children

Dong Soo Kim¹, Gwang Cheon Jang², Sung-Ho Cha³, Soo-Han Choi⁴, Hwang Min Kim⁵, Ji Hong Kim⁶, Jin Han Kang⁷, Jong-Hyun Kim⁸, Ki Hwan Kim⁹, Hee Soo Kim¹⁰, Joon Bang¹¹, Zulakha Nair¹², and Guy Houillon¹³
¹Yonsei University College of Medicine, Severance Children's Hospital, Seoul, Korea; ²National Health Insurance Service Seon Hospital, Gwangju-do, Korea; ³Yungyeon University Hospital, Seoul, Korea; ⁴NEPCO Medical Center, Seoul, Korea; ⁵Wonju Severance Christian Hospital, Gangwon-do, Korea; ⁶Kangnam Severance Hospital, Seoul, Korea; ⁷The Catholic University of Korea Seoul St. Mary's Hospital, Seoul, Korea; ⁸The Catholic University of Korea St. Vincent's Hospital, Gwangju-do, Korea; ⁹Sanofi Pasteur, Seoul, Korea; ¹⁰Sanofi Pasteur, Lyon, France; ¹¹Sanofi Pasteur, Singapore

Kim DS et al. Human Vaccines 2014
7th ACPID, Oct 12-15, 2014, Beijing, China

IMOJEV® 4상 안전성 연구

2015년 6월 기준

- 태국의 생후 9개월 - 5세 미만 소아 10,000명 대상
- 9,032명 등록
 - 1군: 일차접종(n=5,916)
 - 2군: 부스터접종(n=3,116)
- 접종 후 즉시 나타나는 전신 이상반응 보고 없음
- 2군에서 사망 1례 - 백신과 인과성 없음
- 백신과 관련된 중증 이상반응 보고 없음
- 주로 장염, 폐렴, 기관지염, 열성 경련 등 보고 수집

제 4상 임상연구 중간 결과:
기존 허가를 위한 1-3상 임상시험 시 수집되었던 안전성 프로파일과 일치

이모젠 접종 연령기준

대한소아과학회 감염위원회 권고사항 (2015, 가을 예정)

- 12-23개월 모든 소아 1회 접종
- 12개월 후 2차 접종

식품의약품안전처 허가사항 (2015. 4. 3)

- 12개월 이상 연령에서 1회 기초 접종하며, 소아의 경우 기초접종 후, 12~24개월 사이에 1회 추가 접종한다

임상개발 및 국외 허가사항

- 생후 9개월 - 만 17세: 1회 접종 12-24개월 후 2차 접종
- 만 18세 이상: 1회 접종

이모젠 성인 접종기준

대한감염학회 지침 (2012)

- 일반 성인
 - 국내 거주 성인의 보호형태에 대한 역학연구가 없어 일괄 접종을 권유할 수 없음
 - 는, 돼지 축사 인근에 거주하거나 전파시기에 위험지역에서 활동 예정인 경우, 비유행지역에서 이주하여 국내에 장기 거주할, 면역이 없는 외국인은 접종을 권장
- 여행자
 - 면역이 없다고 판단되어 백신을 접종해야 하는 여행자
 - 일본뇌염이 유행하는 시기에 토착 지역에 1개월 이상 체류할 예정인 경우
 - 1개월 미만의 단기간 동안 유행시기에 체류하는 경우라도 도시지역을 벗어난 여행을 계획하고 있어 일본뇌염에 노출위험이 증가되는 경우
 - 일본뇌염 유행이 진행 중인 지역으로의 여행자
 - 일본뇌염 토착지역으로 여행하며 체류기간이나 목적지, 활동이 불명확한 경우
- 실험실 근무자
 - 연령, 과거 백신 접종력 등을 고려하여 접종

이모젠 성인 접종기준

질병관리본부 지침 (2015.8.13)

- 19세 이상 일반 성인은 일본뇌염 예방접종 권장 대상이 아니지만, 논 또는 돼지 축사 인근 등 일본뇌염 매개모기 출현이 많은 지역 거주자 및 일본뇌염 유행국가로 여행 계획이 있는 사람 중 과거 일본뇌염 예방접종 경험이 없는 성인에 대해서는 예방접종이 권장된다.
- 일본뇌염 예방접종을 희망하는 성인의 경우 의료기관을 이용해 유료접종 가능(접종 백신 및 횟수 등은 의사와 상담 후 결정)
- 일본뇌염 유행국가: 방글라데시, 캄보디아, 중국, 인도, 인도네시아, 네팔, 파키스탄, 베트남, 태국, 필리핀, 스리랑카, 말레이시아, 미얀마 등 아시아 국가 지역

▪ Two roads diverged in a yellow wood,
And sorry I could not travel both
And be one traveler, long I stood
And looked down one as far as I could
To where it bent in the undergrowth;

Then took the other, as just as fair,
And having perhaps the better claim,
Because it was grassy and wanted wear;
Though as for that the passing there
Had worn them really about the same,

And both that morning equally lay
In leaves no step had trodden black.
Oh, I kept the first for another day!
Yet knowing how way leads on to way,
I doubted if I should ever come back.

I shall be telling this with a sigh
Somewhere ages and ages hence:
Two roads diverged in a wood, and I—
I took the one less traveled by,
And that has made all the difference.