[붙임]

생물의약품 허가보고서

접수일자		2015.12.02	접수번호	20150209525
신청구분		자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		허은철((주)녹십자)		
제 품 명		녹십자티디백신프리필드시린지주		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		디프테리아톡소이드 2IU 이상, 파상풍톡소이드 20IU 이상		
제조/수입 품목		제조 품목		
제형/함량		주사제(프리필드시린지)/0.5mL		
최종 허가 사항	허가일자	2016.11.01		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		헤딩시항 없음		
허가부서		생물제제과	허가담당자	김현국 주무관, 김종원 연구관, 정혜주 과장
심사부서		생물제제과	심사담당자	(안유) 김현국 주무관, 김종원 연구관, 정혜주 과장 (기시) 김현국 주무관, 김종원 연구관, 정혜주 과장
GMP* 평가부서		광주청 의료제품안전과	GMP 담당자	김민우 주무관, 최우창 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 1 참조

1.2 최종 허가사항

○ **효능·효과**

디프테리아, 파상풍의 예방

○ **용법·용량**

재접종 (대상 : 영.유아시절 기초접종을 일정대로 모두 접종한 사람) . 만 10세~12세 사이 …… 0.5㎖ . 이후 매 10년 마다 …… 0.5㎖ ※ 접종방법 혈관에 직접 투여하지 말 것 사용 전에 흔들어서 근육주사로 접종할 것

○ **사용상의 주의사항**

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 과거에 백신 접종 시 심각한 이상반응을 경험한 자 2) 백신 성분에 대해 알러지를 일으킬 수 있는 자 3) 급성질환, 고열로 완전히 회복되지 않은 자 4) 만 10세 미만의 신생아 및 영.유아 2. 약물유해반응 1) 국소적으로 압통, 동통, 경결, 발적, 종창 또는 전신적으로 근육통, 피로, 두통, 관절통, 발진, 오한, 소화불량, 알레르기 반응, 설사, 발열, 발한, 호흡곤란, 오심/구토가 나타날 수 있다. 2) 약물유해반응 발생율은 다음과 같다. 만 10세~18세 미만의 건강한 청소년 및 만 18세 이상의 건강한 성인 725명을 대상으로 한 임상시험에서 451명의 시험대상자에게 이 백신을 접종하여 안전성을 평가하였을 때 나타난 이상반응은 다음과 같다. 이 백신 접종 후, 451명의 시험대상자 중에서 357명(79.16%)에서 이상반응이 발생하였고, 이 중 이상약물반응은 348명(77.17%)였고, 중대한 이상반응은 1명(0.22%)였고, 중대한 이상약물반응은 없었다. ① 이 약을 접종 후, 7일간 관찰된 기재된(Solicited) 이상약물반응 발현율은 다음과 같다.

		발현율	
		전체	중대한 이상약물반응
국소	동통	59.87%	0%
	압통	74.81%	0%
	홍반/발적	17.29%	0%
	종창	15.52%	0%
	경결	43.65%	0%
전신	발열	0.67%	0%
	발진	2.21%	0%
	발한	0.55%	0%
	오한	1.66%	0%
	오심/구토	0.37%	0%
	설사	0.74%	0%
	두통	6.87%	0%
	피로	12.22%	0%
	알레르기 반응	1.10%	0%
	관절통	3.31%	0%
	소화불량	1.66%	0%
	호흡곤란	0.55%	0%
	근육통	20.18%	0%

② 이 약을 접종 후, 28일 또는 42일간 관찰된 기재되지 않은(Unsolicited) 이상약물반응은 9명(2.00%)에서 발생(일반 및 투여 부위 상태 관련 3명(0.67%), 감염 관련 2명(0.44%), 신경계 관련 2명(0.44%), 혈액 및 림프계 관련 1명(0.22%), 위장 관련 1명(0.22%), 근골격 및 결합조직 관련 1명(0.22%), 피부 및 피하조직 관련 1명(0.22%) 하였다.

③ 중대한 이상반응은 451명 중 1명(0.22%)에서 발생(폐렴 1건, 천식 1건)하였으나 모두 이 약과 관련이 없는 것으로 판정되었다.

3. 일반적 주의사항

1) 디프테리아 및 파상풍 예방을 위한 기초예방접종으로 사용되지 않는다.
2) 재접종은 디프테리아와 파상풍의 기본 면역을 갖춘 만 10세 이상의 어린이 및 청소년과 성인에게 한다.
3) 발열에 관계없이 중증이나 심각한 급성질환이 있을 경우 백신접종을 연기한다.
4) 면역부전 진단을 받은 어린이와 성인의 경우 면역학적 반응이 약화될 수 있다.
5) 다른 주사용 백신처럼, 백신접종 후 발생할지도 모르는 아나필락시 반응에 대비하여 적절한 응급처치를 준비한다.
6) 제조과정 중에 첨가되는 포름알데히드가 극소량 존재할 수 있으므로 포름알데히드에 극도로 민감한 사람은 이 약을 신중하게 투여한다.
7) 추천하는 반복 접종기간(10년 마다)을 따르지 않고 잦은 백신 접종을 행했을 경우 약물유해반응이 나타날 위험이 높다.
8) 이 백신은 운전하거나 기계를 사용하는데 영향을 미치지 않는다.

4. 상호작용

1) 다른 불활성화 백신과 동시에 사용하는 것에 대한 연구 보고는 없으나 다른 백신과 동시에 접종을 해야 할 경우 동시 접종은 가능 하나 접종부위는 달리한다.
2) 면역억제제를 투여 받은 환자의 경우, 면역접종의 효과가 떨어질 수도 있다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 적절한 동물시험 결과는 없다. 사람에서의 임신 중 기형발생이나 태아독성의 위험을 평가한 연구가 불충분하다. 임신 시 백신 접종의 이익성이 감염 노출에 의한 질병 전염의 위험성을 상회할 때 접종한다.

2) 이 백신으로 수유부에 접종 시 영아에 위험하다는 증거가 없다.

6. 적용상의 주의

1) 접종하기 전 이물이나 성상에 이상이 있는지 육안으로 확인한다. 이상이 있는 경우에는 사용하지 않는다.

2) 사용 전 잘 흔들어 주며, 이 때 약한 황색을 띠는 백색의 현탁액이 나타난다.

3) 혈관 내 접종되지 않도록 주사침 끝이 혈관 내로 들어가지 않았는지 확인한다.

4) 이 백신은 같은 주사기 내에서 다른 백신과 혼합하여서는 안된다.

5) 충분한 항체를 유지하기 위해서는 10년마다 정기적으로 재접종이 권고된다.

6) 상처 치료 시 파상풍 예방을 위해 접종할 시에는

a) 과거 파상풍 예방접종이 3회 이상일 경우

- 마지막 접종을 한 후 5년 이상이 경과하였으면 1회 접종
- 단 불필요한 추가접종은 이상반응 발생률을 높일 가능성이 있으므로 주의요함

b) 과거 파상풍 예방접종에 대한 기억이 없거나 3회 미만인 경우

- 1회 접종 필요하며 상처의 오염 정도에 따라 파상풍인간면역글로불린의 투여가 필요할 수도 있다.

7. 보관 및 취급상의 주의사항

잘못하여 동결되면 품질이 변화될 수 있으므로 사용하지 않는다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 차광하여 2~8℃에서 동결을 피하여 보관, 제조일로부터 24개월

1.3 허가조건

1. 「약사법」제32조 제1항 및「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조 제1항 제2호 나목에 따른 재심사대상 품목임.

- 재심사 기간 : 품목허가일로부터 4년
- 재심사 신청기간 : 재심사 종료일로부터 3개월 이내

2. 「신약 등의 재심사기준」(식약처고시)을 준수할 것.

3. 상기 허가조건을 이행하지 아니할 경우 당해 품목의 허가를 취소할 수 있음

1.4 개량생물의약품 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토

○ 해당사항 없음

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【안전성・유효성 심사관련 제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가・신고・심사규정(식약처 고시) 제5조 [별표1/2/3] 에 따른 구분

[별표 1] Ⅱ. 자료제출의약품, 1) 신규품목, 1. 이미 허가된 의약품과 균주 및 제조방법 등이 다른 생물학적제제

구분 \ 자료번호	자료제출의약품 1) 신규품목 1. 이미 허가된 의약품과 균주 및 제조방법 등이 다른 생물학적제제																																					
	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)															
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	○	△	△	△	△	△	○	×	×	×	○	×	○	○
제출여부	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	×	O	O	×	O	O	×	O	×	×	O	O	×	×	O	×	O	O
비고																																						

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료
   가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료
다. 유전독성시험자료
라. 생식발생독성시험자료
마. 발암성시험자료
바. 기타독성시험자료
1) 항원성시험
2) 면역독성시험
3) 국소독성시험(국소내성시험 포함)
4) 의존성
5) 기타
5. 약리작용에 관한 자료
가. 효력시험자료
나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료
다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
라. 기타 약리작용에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
가. 임상시험자료집
나. 가교자료
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」의 규정에 따른 요건 및 자료제출범위에 타당한 품질에 관한 자료, 독성에 관한 자료, 약리작용에 관한 자료, 임상시험성적에 관한 자료가 제출되었으며, 그 자료를 검토하였을 때 신청사항(디프테리아 및 파상풍 예방)은 타당하다고 사료됨

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 녹십자티디백신프리필드시린지주
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class):백신(06310)

1.2. 기원 및 개발경위

- 'GC1107'은 디프테리아 및 파상풍의 감염 예방을 목적으로 하는 성인용 흡착 디프테리아 및 파상풍 혼합 톡소이드를 함유한 디프테리아, 파상풍의 혼합백신이다 디프테리아는 *Corynebacterium diphtheriae*에 의해서 발생하는 급성, 독소 매개성 호흡기 전염병이며 파상풍은 *Clostridium tetani*가 생성한 독소에 의해 발생하는 치명적 질환임.
- 디프테리아와 파상풍은 병에 걸린 후에도 적절한 방어면역이 형성되지 않아 반드시 예방접종을 통해 방어면역을 유지하여야 한다. 따라서 국내에서도 DTaP, Td, Tdap을 국가필수예방접종으로 지정하여 예방접종을 실시하고 있음
- 2015년 현재 국내 유통 중인 Td 백신으로는 SK 케미칼㈜의 SK 티디백신주®와 한국노바티스㈜의 티디퓨어주, ㈜엑세스파마의 디티부스터에스에스아이주가 있다. 하지만 티디퓨어주와 디티부스터에스에스아이주는 완제 수입품이고, SK 티디백신주®는 원액을 외국에서 수입하여 완제의약품을 제조한 제품이기에 국내에서 디프테리아 톡소이드와 파상풍 톡소이드의 원액을 생산하여 시판하고 있는 백신은 없는 실정
- ㈜녹십자에서는 Td 백신의 자립기반 구축을 위하여 개발하게 되었으며, 이를 통해 Td 백신의 수급 불안을 해소함은 물론 수입에만 의존하고 있는 원료에 대한 국산화를 실현함으로써 국가 경쟁력을 제고하고, 국민 복지향상에 이바지하게 될 것으로 예상

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭: 디프테리아톡소이드, 파상풍톡소이드

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 디프테리아톡소이드 원액 □pH ■단백질 ■무균 □발열성물질 □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(무독화시험, 독소회복부정시험, 순도시험, 톡소이드 함량시험) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*
- 파상풍 톡소이드 원액 □pH ■단백질 ■무균 □발열성물질 □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(무독화시험, 독소회

복부정시험, 순도시험, 톡소이드 함량시험) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 수산화알루미늄겔, 염화나트륨, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 □pH □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
완제의약품 ■pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 ■이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(□불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(무독화시험, 포름알데히드함량시험, 알루미늄함량시험) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제4장 기준 및 시험방법 심사에 적합한 자료가 제출되었으며, 구조 또는 구성성분에 관한자료, 물리화학적·생물학적성질에 관한자료, 제조 방법 및 시험기준에 관한 자료와 그 근거자료(시험성적 등) 등을 검토하였을 때 타당성이 인정됨.

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 원료의약품 장기안정성시험, 가속안정성시험 각 3배치 자료 제출

3.2. 완제의약품의 안정성

- 완제의약품 장기안정성시험, 가속안정성시험 각 3배치 자료 제출

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기안정성시험	2~8℃	PFS	규격설정기준 적합
가속안정성시험	25±2℃, 60±5% RH	PFS	규격설정기준 적합

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 원료의약품 에 대한 시험

  디프테리아 및 파상풍톡소이드 원액을 장기 안정성 시험계획서에 따라 각 3배치에 대하여 안정성 시험을 실시하였으며, 또한 각각 원액 3배치에 대한 6개월 가속안정성시험을 안정성시험 계획서에 따라 실시 하였음. 원액에 대한 안정성시험 결과는 가속 및 장기보존안정성 시험 모두에서 설정기준에 적합하였음.

- 완제의약품에 대한 시험

  완제의약품에 대한 안정성시험을 장기안정성 시험계획서에 따라 각 3배치에 대하여 실시하였으며, 또한 완제의약품 3배치에 대한 6개월 가속안정성시험을 안정성시험 계획서에 따라 실시 하였음. 완제의약품에 대한 안정성시험 결과는 가속 및 장기보존안정성 시험 모두에서 설정기준에 적합하였음.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

[독성시험 요약]

시험의 종류	동물 종/계통	투여 방법	투여기간	투여량(mL/head)
단회투여 독성시험	SD Rat	근육 투여	단회	0, 0.125, 0.25, 0.5
반복투여 독성시험	SD Rat	근육 투여	8 주간/2 주간격	0, 0.125, 0.25, 0.5
	Beagle Dog	근육 투여	8 주간/2 주간격	0, 0.125, 0.25, 0.5
유전독성시험	N/A			
발암성시험	N/A			
생식 • 발생 독성시험	SD Rat	근육 투여	교배전 3 주, 1 주, 및 임신 1 주	0, 0.125, 0.5
	SD Rat	근육 투여	교배 전 3주, 1주 및 임신 7일, 포육 4일	0, 0.5
국소내성시험	SD Rat	근육 투여	6 주간/2 주간격	0, 0.5

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 반복투여독성시험:
  - 랫드에서 저중고용량에서 세포침윤이 관찰되었으나, 주변근육 조직의 손상이 관찰되지 않았고, 회복군에서 증상이 완화되는 것으로 보아 가역적인 변화로 판단하였음. 시험자는 흡착제로 사용된 수산화 알루미늄의 근육투여시 나타난 국소적 조직반응으로 판단하였음.
  - 백신 자체로 인한 독성이 아니며, 수산화 알루미늄에 의한 영향임(면역증강제로 사용된 수산화 알루미늄 근육 투여시 투여부위 국소 조직 반응의 유발은 이미 보고되고 있음(참고문헌 제출하였음) 추가적인 별도의 랫드를 이용한 국소내성시험을 통하여, 백신에 의한 독성이 아니며, 수산화 알루미늄에 의한 증상임을 확인하였음
  - 또한 수산화 알루미늄은 다른 백신(예, SK Td백신주 1.5 밀리그램, 디티부스터에스에스아이주 0.5 밀리그램)에서 사용하고 있으며, 안전성이 확보되어 있음.
    부검시 관찰된 간의횡경막 결절은 정상소엽이 관찰되었으며, 뇌하수체 종대는 낭(cyst)으로 확인되었으나, 모두 자연발생적 소견으로 독성학적 의미는 없음(근거자료 제출하였음).
  - 비글견에서 고용량에서 세포침윤이 일부 관찰되었으나, 회복군에서 수컷은 모두 회복되었고, 암컷은 2례에서 회복되었으며, 나머지 1례에서만 작고 경미한 세포침윤이 관찰되었음.
  - 백신 자체로 인한 독성이 아니며, 수산화 알루미늄에 의한 영향임(면역증강제로 사용된 수산화 알루미늄 근육 투여시 투여부위 국소 조직 반응의 유발은 이미 보고되고 있음(참고문헌 제출하였음)
- 생식 • 발생 독성시험:
  - 랫드를 이용한 근육투여 배 • 태자 발생독성시험에서 유의한 독성을 나타나지 않았음
  - 랫드를 이용한 근육투여 수태능, 출생 전 • 후 발생 및 모체기능 시험에서 유의한 독성을 나타나지 않았음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

시험항목	동물 /표본	투여 방법	시험성적	
			농도/ 용량	결과
독소직접공격법을 통한 디프테리아 및 파상풍 톡소이드의 역가 확인	기니픽/ 마우스	Subcutaneous, 1회	[디프테리아]-기니픽 Dose: 0.2035, 0.3460, 0.5882, 1.000/mL, 1 mL [파상풍]-마우스 Dose: 0.25, 0.5, 1.0/0.5 mL, 0.5 mL	[디프테리아] 기준인 2 IU 이상을 만족함 [파상풍] 기준인 20 IU 이상을 만족함
면역원성 평가를 통한 시험백신과 SK 티디백신의 유효성 비교	랫드	Intramuscular, 3회 (2주 간격)	군당 각 시험물질 0.25 mL x 2 site / 1회	음성 및 부형제 대조군 (Al. hydroxide 0.11%)에서 디프테리아와 파상풍 톡소이드에 대한 항체는 검출되지 않았으며, 시험백신은 현재 시판중인 SK 티디백신과 면역원성 측면에서 유사한 효능을 보임
시험백신의 용량별 반복 투여에 따른 면역원성 확인	랫드	Intramuscular, 4회 (2주 간격)	0.125, 0.25, 0.5 mL/ animal	시험백신 투여 군에서 암•수 모두 4주째부터 디프테리아 및 파상풍 톡소이드에 대한 높은 항체가를 나타냈으며, 회복 기간 (총 4주) 동안 면역원성이 지속됨
시험백신의 용량별 반복 투여에 따른 면역원성 확인	개 (비글견)	Intramuscular, 4회 (2주 간격)	0.125, 0.25, 0.5 mL/ animal	시험백신 투여 군에서 암•수 모두 4주째부터 높은 항체가를 나타냈으며, 파상풍 톡소이드의 경우 암•수 모두 6주째부터 높은 항체가를 나타냄. 디프테리아 및 파상풍 톡소이드 모두 회복 기간 (총 4주) 동안 면역원성이 지속됨

5.2. 안전성약리시험 또는 일반약리시험

평가된 기관계	동물 종/계통	투여방법	투여 용량 (mL/head)	성별 및 각 군당 동물수	특이 소견
중추신경계	랫드 / Sprague-Dawley (SD)	근육투여 (단회)	0, 125, 0.25, 0.5	수컷 8마리	없음
호흡기계	랫드 / Sprague-Dawley (SD)	근육투여 (단회)	0, 125, 0.25, 0.5	수컷 6마리	없음
심혈관계	개 / Beagle	근육투여	0, 5	수컷 4마리	없음

5.3. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- EMA guideline(CPMPSWP465/05) 및 생물의약품 비임상시험 가이드라인에 따라, 백신의 경우 일반적으로 흡수, 분포, 대사, 배설에 관한 시험이 필요하지 않음

5.4. 약리에 대한 심사자의견

- 기니픽을 이용한 디프테리아 및 마우스를 이용한 파상풍 역가시험(직접공격법)시험에서 공격후 방어효과를 모두 보였음. 랫드 및 비글견을 이용한 근육투여 후 효력비교시험에서 면역원성이 나타났고 회복기간 동안 면역원성이 지속되었음, 랫드 및 비글견을 이용한 안전성약리시험에서, 중추신경계, 호흡기계, 심혈관계에 특이 소견을 보이지 않았음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 국내성인을 대상으로 한 임상1상, 국내소아대상 임상2상 및 임상3상, 18세 이상을 대상으로 한 임상3상 실시.
- 신청 적응증을 입증하는 핵심임상은 18세 이상의 건강한 남·여를 대상으로 면역원성 및 안전성 평가를 위한 이중눈가림, 무작위배정, 다기관 1단계 및 공개, 다기관 2단계로 구성된 제3상 임상시험임.

6.2. 임상약리시험

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
	임상약리시험							
1상	건강한 남성 피험자를 대상으로 근육투여에 따른 안전성 및 면역원성 평가	건강한 남성 피험자를 대상으로 근육투여에 따른 안전성 및 면역원성 평가	이중눈가림, 무작위배정, 위약대조, 활성대조 임상시험	건강한 성인 남성 47명	시험약, 위약, 활성대조군, 0.5mL/회 단회투여(근육주사)	1회 투여 후 28일간 관찰	**<안전성 평가>** 일차평가변수 - Solicited adverse events - Unsolicited adverse events 이차평가변수 - 활력징후, 이학적 검사, 심전도 검사 - 실험실적 검사 **<면역원성평가>** 일차평가변수 - 임상시험용의약품 투여후 14일, 28일의 항 파상풍 항체 역 및 항 디프테리아 항체 역가로 측정한 GMT 및 GMR 이차평가변수 임상시험용 의약품 투여후 14일, 28일의 파상풍 및 디프테리아 항독소 방어항체율	.**<안전성평가>** 총 이상반응, 이상약물반응, 인과관계가 명확한 것으로 판단된 이상반응의 발생빈도는 시험약과 활성 대조약 모두 위약에 비해 높았으나, 시험약과 활성 대조약 사이에는 차이는 없었다. 세 투여군의 모든 피험자에서 활력징후, 심전도 검사, 임상실험실 검사 및 신체 검진에서 임상적으로 의미 있는 변화나 이상이 관찰되지 않았다. **<면역원성>** 항파상풍 및 항디프테리아 항체의 GMT(Geometric Mean Titer) 및 GMR(Geometric Mean Ratio)의 결과는 활성 대조약과 비교하였을 때 상대적으로 좋은 결과를 보임

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	임상약리시험							
소아 2상	건강한 소아를 대상으로 면역원성 및 안전성 평가	건강한 소아를 대상으로 시험약 두 용량 군과 SK 케미칼 SK 티디백신 주를 접종한 후 28일째 디프테리아, 파상풍의 방어항체율을 평가하고 치료적 확증 임상시험을 위한 용량 결정	이중눈가림, 무작위배정, 활성대조 다기관,	대상자 수 : 223명(탈락:77명) Safety 분석 대상자수:146명 ITT 분석 대상자 수:145명 PP 분석 대상자 수:130명	두 용량군 또는 대조군 0.5mL를 상완 삼각근 부위에 근육 주사	단 회 투여	**<면역원성평가>** 일차평가 변수 : 백신 접종 후 28일째 디프테리아 및 파상풍의 방어항체율 이차평가 변수: 백신접종 후 28일째 디프테리아 및 파상풍의 항독소 항체가 기하평균치(GMT) **<안전성 평가>** 백신 접종 후 7일 동안 발현된 기재된(Solicited) 국소 및 전신 이상반응, 접종 후 42일 동안 발현된 기재되지 않은(Unsolicited) 이상반응, 활력징후, 신체검진	**<면역원성>** 1차 면역원성 평가변수인 임상약 접종 후 디프테리아 방어항체율은 시험약 두 용량군 및 대조약 대상 피험자 모두에서 방어항체가 생성되어 100%의 방어항체생성율을 보였으며, 파상풍 방어항체율도 시험약 두 용량군 및 대조약 대상 피험자 모두에서 방어항체가 생성되어 100%의 방어항체 생성 이차 평가변수인 항독소 항체가 기하평균치(GMT), 접종 전 대비 접종 후 비(Ratio)의 기하평균치(GMR)에서 시험약은 대조약에 대해 비열등 하였으며, 통계적으로 유의한 차이는 없었음. **<안전성평가>** 임상시험기간 동안 발현된 총 이상반응은 시험약 두 용량군에서 각각 73.47%, 67.35%, 대조약에서 62.50%로 시험약 두 용량군과 대조약의 총 이상반응 발현율은 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 시험약과 인과관계를 배재할 수 없는 총 이상약물 발현율은 시험약 두군에서 각 각 69.39%, 61.22% 대조약에서 60.42%로 시험약 두 군과 대조약 간 발현율의 차이는 통계학적으로 유의하지 않았다. 매 방문시점에 피험자의 활력징후, 신체검진을 조사한 결과 임상적으로 유의하거나 특이한 변화를 보이지는 않았음. 시험약 두 용량군은 모두 디프테리아 및 파상풍 방어항체 생성율이 100%로 디프테리아 및 파상풍 예방 효과에 있어 유사한 효과를 보이며, 안전성 면에서도 안전성과 내약성이 유사한 경향을 나타내어, 면역원성 및 안전성에 있어서 유효하고 안전한 약제라고 사료되며 3상 임상시험시 저용량도 적정한 용량이라 판단됨
소아 3상	건강한 소아를 대상으로 면역원성 및 안전성 평가	건강한 소아를 대상으로 시험약과 대조약을 접종한 후 면역원성	이중눈가림, 무작위배정, 활성대조 다기관,	대상자 수: 165명 Safety 분석 대상자 수: 164명 ITT 분석 대상자 수:	시험약 및 대조약 0.5mL를 상완 삼각근 부위에 근육 주사	단 회 투여	**<면역원성>** 일차평가 변수 : 백신 접종 후 28일째 디프테리아 및 파상풍의 방어항체율 이차평가 변수: 백신 접종 후 28일째	**<면역원성>** 임상약 접종 후 디프테리아 및 파상풍 방어항체율은 시험약 각 100.00%였으며, 대조약 각 98.70%, 100.00%였다. 시험약과 대조약의 방어항체율 차이에 대한 97.5% 단측 신뢰구간 하한치가 임상적 비열등성 한계치인

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
		을 비교 평가하여 비열등함을 입증		164명 PP 분석 대상자 수: 156명			디프테리아 및 파상풍의 항독소 항체가 기하평균치(GMT) 백신 접종 후 28일째 디프테리아 및 파상풍의 Boosting response **<안전성>** 백신 접종 후 7일 동안 발현된 solicited adverse event 백신 접종 후 28일 동안 발현된 unsolicited adverse event 활력징후, 신체검진	-10%를 상회하기에 대조군과 비교하였을 때, 면역원성이 비열등함을 확인 이차 평가변수인 항독소 항체가 기하평균치(GMT), 접종 전 대비 접종 후 비(Ratio)의 기하평균치(GMR), Boosting response 에서 시험약은 대조약에 대해 비열등 하였으며, 통계적으로 유의한 차이는 없었음. **<안전성>** 임상약 투여 후 임상약과의 인과관계와 상관없이 발현된 전체 이상반응 발현율은 시험약 74.70%, 대조약 80.25% 였고, 이 중 이상약물반응 발현율은 시험약 73.49%, 대조약 77.78%)였고, 중대한 이상반응은 발현하지 않았다. 군간 이상반응 및 이상약물반응 발현율은 비슷한 양상을 보였다. 또한 이상반응의 대부분이 이상약물반응이었다. 임상약과의 인과관계가 있는 이상반응의 발현율은 시험약 79.49%, 대조군 77.78%였다. 이상반응 결과를 중복 집계하여 분석한 결과, 이상반응이 발현한 시험군 및 대조군 시험대상자 모두 '완전치유(후유증 없음)'였다 매 방문시점에 시험대상자의 활력징후, 신체검진을 조사한 결과 임상적으로 유의하거나 특이한 변화를 보이는 시험대상자는 없었다. 시험약은 대조약과 비교하였을 때, 면역원성이 비열등하며, 안전성 면에서도 대조군과 비교하였을 때, 특이사항이 발견되지 않았고 유사한 경향을 나타냄.
성인 3상	18세 이상의 건강한 남·여를 대상으로 면역원성 및 안전성 평가	18세 이상 건강한 남•여를 대상으로 시험약과 대조약을 접종하여 면역원성을 비교 평가하여 시험약이 대조약에 비열등함을 입증하고 안전성을 평가	1 단 계 : 이중눈가림, 다기관, 무작위배정, 활성대조 임상시험 2 단 계 : 공개, 다기 관 , 단일군 임상시험	대상자 수: 415명 Safety 분석 대상자 수: 375명 1단계: 시험군 127명, 대조군 125명, 2단계: 시험군 123명 FA 분석 대상자 수: 252명 PP 분석 대상자 수: 250	1단계:시험약 및 대조약 0.5mL를 상완 삼각근 부위에 근육 주사 2단계: 시험약 0.5mL를 상완 삼각근 부위에 근육 주사		**<면역원성>** 일차평가 변수 : 백신 접종 후 28일째 디프테리아 및 파상풍의 방어항체율 이차평가 변수: 백신 접종 후 28일째 디프테리아 및 파상풍의 항독소 항체가 기하평균치(GMT) 백신 접종 후 28일째 디프테리아 및 파상풍의 Boosting response 연령대별 백신 접종 후 28일째 디프테리아 및 파상풍의 방어항체율 연령대별 백신접종후 28	**<면역원성>** 임상약 접종 후 디프테리아 및 파상풍 방어항체율은 시험약 각 89.76% 91.34% 였으며, 대조약 각 87.80%, 86.99% 였다. 시험약과 대조약의 방어항체율 차이에 대한 97.5% 단측 신뢰구간의 상한치가 임상적 비열등성 한계치인 10% 보다 미만이므로 시험약은 대조약과 비열등함을 확인 하였다. 이차 평가변수인 항독소 항체가 기하평균치(GMT), 접종 전 대비 접종 후 비(Ratio)의 기하평균치(GMR), Boosting response, 연령대별 항독소 항체가 기하평균치(GMT)는 시험약은 대조약에 대해 비열등 하였으며, 통계적으로 유의한 차이는 없었음.

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
				명			일째 디프테리아 및 파상풍의 항독소 항체가 기하평균치(GMT) <안전성> 백신 접종 후 7일 동안 발현된 solicited adverse event 백신 접종 후 28일 동안 발현된 unsolicited adverse event 활력징후, 신체검진	<안전성> 임상약 접종 후 임상약과의 인과관계와 상관없이 발현된 전체 이상반응 발현율은 시험약 84.80% 대조약이 88.00%였다. 이 중 이상약물반응 발현율은 시험약 83.60% 대조약 87.20%였다. 중대한 이상반응은 시험약에서는 발현하지 않았으며, 대조약의 중대한 이상반응 발현율은 0.80%였고, 이는 중대한 이상약물반응은 아니었다. 또한, 이상반응으로 인하여 중도탈락한 시험대상자는 없었다. 성별, 연령, 과거병력, 현병력, 수술력, 선행약물, 병용약물 7가지 요인에 따른 이상반응 발현율을 분석한 결과, 모든 요인에 따른 군내 이상반응 발현율의 차이가 통계적으로 유의하지 않았으며, 각 요인을 보정하였을 때도 이상반응 발현율은 시험군과 대조군간에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 시험약은 대조약과 비교하였을 때, 면역원성이 비열등하였으며, 안전성 측면에서도 특이사항이 발견되지 않았고 유사한 경향을 나타내었다.

6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 신청 적응증을 입증하는 핵심임상은 18세 이상의 건강한 남·여를 대상으로 면역원성 및 안전성 평가를 위한 이중눈가림, 무작위배정, 다기관 1단계 및 공개, 다기관 2단계로 구성된 제3상 임상시험임.

6.3.3. 유효성(면역원성) 결과에 대한 요약 및 결론

- 면역원성 평가를 위해 실시한 임상시험은 총 4개로 소아를 대상으로 2, 3상 임상시험을 실시하였고, 성인을 대상으로 1, 3상 임상시험을 실시하였음.
- 소아와 성인 모두에서 시험약의 디프테리아 및 파상풍 방어항체율이 대조약의 디프테리아 및 파상풍 방어항체율에 비해 비열등함을 확인 하였음

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 국내에서 실시한 4개의 임상시험을 통해 시험대상자 725명을 대상으로 이상반응, 활력징후, 신체검진 및 실험실적 검사(1상 임상시험에만 해당) 결과를 평가
- 소아와 성인 모두에서 시험약의 안전성은 대조백신과 비교하였을 때 통계학적으로 유의한 차이는 없었음

6.4. 가교자료

6.4.1 가교시험

- 해당사항 없음

6.4.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

- 해당사항 없음

6.4.3. 가교자료평가

- 해당사항 없음

6.4.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 해당사항 없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 본 임상시험은 면역원성의 비열등함을 입증하는 임상시험임.
- 소아와 성인 대상으로 한 4건의 임상시험에서 시험약은 대조약과 면역원성에서 비열등 함을 보였으며, 안전성도 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당사항 없음

8. 국내유사제품의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 에스케이티디백신주, 티디퓨어주, 디티부스터에스에스아이주 비교 자료