의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2021년 5월 03일</td><td>접수번호</td><td>20210097741</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">사노피파스퇴르(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">아다셀프리필드시린지(성인용 흡착 디프테리아, 파상풍톡소이드 및 정제 백일해 혼합백신)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록번호)</td><td colspan="3">· 디프테리아톡소이드(균주명:C.diphtheriae L34T1주)
· 파상풍톡소이드(균주명: C.tetani Boston Ⅱ 60주)
· 백일해톡소이드(균주명: B. Pertussis 10536주)
· FHA(균주명: B. Pertussis 10536주)
· FIM 2+3(균주명: B. Pertussis 10536주)
· PRN(균주명: B. Pertussis 10536주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 현탁액주사제
함량
· 디프테리아톡소이드(균주명:C.diphtheriae L34T1주) / 2 아이.유 이상
· 파상풍톡소이드(균주명: C.tetani Boston Ⅱ 60주) / 20 아이.유 이상
· 백일해톡소이드(균주명: B. Pertussis 10536주) / 2.5 마이크로그램
· FHA(균주명: B. Pertussis 10536주) / 5 마이크로그램
· FIM 2+3(균주명: B. Pertussis 10536주) / 5 마이크로그램
· PRN(균주명: B. Pertussis 10536주) / 3 마이크로그램</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">디프테리아, 파상풍 및 백일해 예방</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2022.11.11.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국(2008.03), 독일(2016.07), 호주(2018.03), 스위스(2022.08)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>최선림 심사원, 남주선 연구관, 김남수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>생물제제과
백신검정과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 이은경 주무관, 김연희 연구관, 김재옥 과장
(기시) 이현 주무관, 김연희 연구관, 김재옥 과장</td></tr>
</table>

			(시험법) 장현영 주무관, 황인영 연구관, 김종원 과장
GMP* 평가부서	바이오의약품 품질관리과	**GMP 담당자**	김해인 심사원, 이경욱 사무관, 김은주 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, 파상풍 및 백일해 예방

○ 용법·용량

영유아 시기에 소아용 DTP 기초접종을 일정대로 모두 마친 만 10~64 세의 청소년 및 성인을 대상으로 1 회 추가접종한다. 단, 디프테리아-파상풍 톡소이드가 함유된 백신을 추가 접종받은 사람의 경우, 부작용 감소를 위해 접종 후 5 년 이내에는 본 백신의 접종을 피한다. 1 회 투여용량은 0.5mL 로, 근육주사하며 혈관 내 직접 투여하지 않는다. 사용 전 충분히 흔들어서 사용한다. (주의: 본 백신은 영·유아에 대한 기초접종에 사용할 수 없습니다. 즉, 영·유아시기의 표준예방접종은 소아용 DTaP 를 접종하여야 합니다.)

○ 사용상의 주의사항

1. 다음의 경우에는 투여하지 말 것. 1) 백신의 성분에 대하여 과민반응이 있거나 이 백신의 성분과 동일한 백신에 의해 과민반응 병력이 있는 자. 2) 백일해항원을 포함한 백신 접종 후 7일 이내에 다른 규명할 수 있는 원인에 기인하지 않은 뇌병증이 나타난 병력이 있는 환자. 3) 진행성 신경계 질환, 조절 불가능한 간질 또는 진행성 뇌병증 환자 (그러나, 치료처방이 확정되고 환자의 상태가 안정되어 백신접종하지 않을 경우 위험한 경우는 접종 금기에 해당하지 않는다.) 4) 발열성(40.5℃ 이상) 또는 급성 질환인 자 (이 약의 접종을 연기한다. 그러나, 경미한 감염은 접종 금기에 해당하지 않는다.) 2. 다음의 경우에는 신중히 투여할 것 1) 응고장애 또는 항응고 치료를 받는 환자(근육주사시 출혈이 발생할 수 있으므로 주의하여 접종한다.) 2) 면역저하자 3) 과거에 백신 성분과 유사한 성분을 포함한 백신을 접종하고 48시간내에 심각하거나 중대한 이상 약물 반응이 있었던 환자 4) HIV 감염환자 3. 이상사례 1) 임상시험을 통하여 안전성을 평가하였다, 임상시험을 통하여 1회 투여한 후 14일 이내 관찰된 이상반응 정보는 다음과 같다.

소아, 청소년 및 성인 대상으로 1회 투여 후 14일 이내 관찰된 이상반응빈도 (%)

이상반응	소아 (N=298)	청소년 (N=1,184)	성인 (N=1,752)
일반적인 장애 및 접종 부위 상태			
주사 부위 통증	39.6	77.8	65.7
피로	31.5	3.2	24.3
주사 부위 부종	24.2	20.9	21.0
주사 부위 홍반	34.6	20.8	24.7
오한	7.1	15.1	8.1
액와 임파절 종대	5.4	6.6	6.5
발열 (≥38℃)	8.7	5.0	1.4
피부 및 피하 장애			
발진	8.4	2.7	2.0
신경계 장애			
두통	16.4	43.7	33.9
근골격계 및 결합 조직 장애			
전신 통증 또는 근육 약화	6.4	30.4	21.9
관절통증 또는 관절 종창	4.0	11.3	9.1
위장관계 장애			
구역	9.4	13.3	9.2
설사	14.4	10.3	10.3
구토	8.1	4.6	3.0

주사부위 통증이 가장 흔한 국소 이상반응이었다. 대부분 주사 부위 반응은 접종 후 3일 이내 발생하였으며 지속 기간은 3일 미만이었다. 가장 흔한 전신 이상반응은 소아에서는 피로감이었으며 청소년과 성인에서는 두통이었다. 발열은 10% 미만에서 보고되었다. 이상반응들은 보통 일과성이었으며 경증 내지 중등증의 강도를 나타내었다.

2) 시판 후 자발적으로 보고된 이상반응은 다음과 같다.

전반적인 장애 및 투여 부위 상태 :

-주사 부위 멍듦, 무균 농양

피부 및 피내 조직 장애 :

-가려움증, 두드러기

이외에 백신접종과 일시적으로 연관된 척수염, 혈관미주신경실신, 감각이상, 감각저하와 같은 신경계 장애와 근육염과 근육연축과 같은 근골격계 및 결합조직 장애도 보고된 바 있다.

3) 디프테리아, 파상풍 톡소이드 또는 백일해 항원을 포함한 백신의 경우 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.

① 주사부위 결절

② 알러지 또는 아나필락시스 : 두드러기, 입이 부음, 숨쉬기 힘듦, 저혈압, 쇼크

③ 일시적 신경학적 이상 : 상완 신경염, 귈랑-바레 증후군

④ 기타 일시적 신경학적 이상 : 중추 신경계 탈수초성질환, 말초 단발 신경병증, 두 개 단발 신경병증, 뇌병증으로 인한 뇌파장애

4) 국내 사용성적조사에서 확인된 이상사례

- 국내에서 6년 동안 659명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 25.49%(168명/659명, 338건)이었고, 이 중 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 20.49%(135명/659명, 262건)로, 주사부위 통증 16.39%(108명/659명, 108건), 주사

부위 홍반 6.98%(46명/659명, 46건), 주사부위 부기 6.37%(42명/659명, 42건), 근육통 3.49%(23명/659명, 23건), 권태감 2.12%(14명/659명, 14건), 두통 1.67%(11명/659명, 11건), 주사부위 가려움 0.76%(5명/659명, 5건), 발열 0.61%(4명/659명, 4건), 어지러움 0.30%(2명/659명, 2건), 주사부위 멍듦, 관절통, 겨드랑이통증, 고름분비물, 구토, 오심, 가려움 각 0.15%(1명/659명, 1건)가 보고되었다. 중대한 이상사례 발현율은 0.15%(1명/659명, 1건)로, 무릎통증 0.15%(1명/659명, 1건)가 보고되었다. 이 중 중대한 약물이상반응은 확인되지 않았다.

- 예상하지 못한 이상사례 발현율은 10.32%(68명/659명, 107건)로, 근육통 3.95%(26명/659명, 26건), 권태감 2.12%(14명/659명, 14건), 기관지염 1.67%(11명/659명, 12건), 위염 1.21%(8명/659명, 8건), 비염 0.91%(6명/659명, 6건), 기침, 콧물, 급성위염, 위장염, 어지러움 각 0.46%(3명/659명, 3건), 비인두염, 인두염, 인후통, 독감, 장염 각 0.30%(2명/659명, 2건), 가래, 천식, 코막힘, 편도염, 겨드랑이통증, 고름분비물, 소화불량, 농가진성발진, 땀증가, 아토피피부염, 종기(생식기제외), 결막염, 알레르기결막염, ALT증가, AST증가, 수족구병 각 0.15%(1명/659명, 1건)이 보고되었다. 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 5.01%(33명/659명, 41건)로 근육통 3.49%(23명/659명, 23건), 권태감 2.12%(14명/659명, 14건), 어지러움 0.30%(2명/659명, 2건), 겨드랑이통증, 고름분비물 각 0.15%(1명/659명, 1건)이었다. 중대하고 예상하지 못한 이상사례 및 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응은 확인되지 않았다.

5) 이 약에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료(1989~2015.10.)와 재심사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 추가로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 이비인후과계 : 인두염
- 전신 및 투여 부위 이상: 주사부위가려움, 주사부위두드러기

4. 일반적 주의

1) 백신접종 전에 피접종자에 대해 문진(특히, 환자의 병력, 건강상태, 예방접종 후 이상반응 여부에 대해) 및 시진을 하는 것이 바람직하다.

2) 다른 주사용 백신 제제처럼, 백신 접종 후 발생할 수도 있는 아나필락시 반응이나 급성 과민성 반응에 대비하여 즉시 적절한 응급조치가 취해질 수 있도록 준비한다.

3) 백신 성분에 민감한 사람에게 일어나는 알러지반응 가능성을 접종 전에 평가해야 한다. 알러지 반응은 과거 다른 백신 성분에 대한 과거력이 없는 사람에게도 발생할 수 있습니다.

4) 면역억제요법은 백신의 면역반응을 감소시킬 수 있다. 이 경우 면역억제제 투여가 완료될 때까지 접종을 연기하는 것을 고려해야 합니다.

5) 파상풍톡소이드를 빈번하게 접종 받은 사람의 경우 혈중 항독소가 높아져 심각한 국소반응이 특징인 아루투스 타입 과민성 반응이 접종 후 나타날 수 있습니다.

6) 파상풍 톡소이드를 포함하는 백신 접종 후 6주내에 귈랑-바레 증후군이 나타나면 이후 백신 접종 여부는 위험성과 유익성을 평가하여 결정되어져야 한다.

5. 상호작용

1) 본 백신은 불활화 인플루엔자백신 및 11세 ~ 12세에 B형 간염백신 접종 시 다른 접종부위에 별도의 주사기로 동시투여 할 수 있다.

2) 정제 백일해를 포함한 백신제제는 다른 불활화 또는 생백신과 다른 접종부위에 동시접종

이 가능하다. 이 경우 반드시 다른 주사기를 사용해 다른부위에 접종해야 한다.
3) 면역억제요법을 받고 있는 환자나 면역결핍환자에게는 적절한 면역반응이 나타나지 않을 수 있다.
4) 본 백신은 다른 제제와 같은 주사기에 섞어 투여하지 않습니다.
6. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부
임신한 토끼를 사용하여 본 백신이 배-태자 및 이유 전 발달에 미치는 영향을 2개의 발생독성 시험에서 평가하였다. 본 백신을 근육주사로 0.5 mL/토끼/1회(체중 기준 본 백신의 사람 투여 용량 대비 17배)를 임신 전, 기관형성기(임신 6일), 임신 29일에 2회 투여하였다. 임신, 분만, 수유, 배-태자 또는 이유 전 발달에 대한 유해한 영향은 관찰되지 않았다. 이 시험에서 백신과 관련된 태자 기형이나 다른 기형 발생의 증거는 확인되지 않았다.
2) 수유부
수유 시 백신 접종에 대한 영향은 평가된 적이 없다. 백신은 불활화 되어있기 때문에 수유부 또는 태아에 대한 위험은 거의 없을 것으로 보인다. 지역사회에서 질병이 발생하거나 감염 가족에 노출되어 질병 전염의 위험이 높은 경우에는 백신 접종의 이익 대비 위험도를 의료진에 의해 주의깊게 평가 되어야 한다.
7. 적용상의 주의사항
1) 둔부 또는 피내 접종은 하지 말아야 한다.
2) 혈관 내 투여하면 안 되고, 주사침이 혈관을 관통하지 않도록 한다.
3) 접종 용량을 분할하여 투여하지 않습니다.
4) 멸균된 일회용 주사침과 주사기를 사용합니다.
5) 이 약은 접종하기 전에 잘 흔들어 균질한 현탁액이 되도록 하고, 이물이나 성상에 이상이 있는지 육안으로 확인한다. 이상이 있는 경우에는 사용하지 않는다.
8. 저장상의 주의사항
1) 이 약은 2~8℃에서 동결을 피하여 보관한다.
2) 동결된 경우 또는 유효기간이 경과된 경우 사용하지 않는다.

○ 저장방법 및 사용기간

유효기간 : 제조일로부터 36개월 저장방법 : 밀봉용기, 동결을 피하여 냉장(2 ~ 8 ℃)에서 차광 보관

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건

○ 해당사항 없음

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	‘21.05.03	‘21.05.03	‘21.05.03	‘21.05.03	-
보완요청 일자	1차) ‘22.11.24 2차) ‘22.09.28	1차) ‘21.11.17 2차) ‘22.09.26	1차) ‘22.02.25 2차) ‘22.08.24	1차) ‘22.07.20 2차) ‘22.08.18	-
보완접수 일자	1차) ‘22.07.22 2차) ‘22.10.11	1차) ‘22.07.26 2차) ‘22.10.12	1차) ‘22.08.23 2차) ‘22.09.05	1차) ‘22.07.26 2차) ‘22.10.12	-
최종처리 일자	‘22.11.11.	‘22.11.08	‘22.09.06	‘22.11.01	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정: 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] Ⅱ. 자료제출의약품 - 6. 최종 제품의 투여 형태나 용기가 다른 의약품

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																					
	1	2																3						4						5				6		7	8
		가								나								가			나																	
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
제출자료	○	×	×	×	×	×	×	×	×	△	○	○	○	○	△	○	×	×	×	○	△	△	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○
면제사유	기존 의약품과 동일한 구성성분을 포함하며, 용기만 변경된 품목으로 제3조나목(3) 면제																																				

주 : 1. 자료번호 1부터 8까지는「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제6조제1항 제1호부터 제8호까지의 자료를 말함

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
2) 물리화학적 · 생물학적 성질에 관한 자료
3) 제조방법에 관한 자료(제조 중에 사용되는 물질에 대한 자료 포함)
4) 기준 및 시험방법
5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
6) 시험성적에 관한 자료
7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
2) 제조방법에 관한 자료
3) 기준 및 시험방법
4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
5) 시험성적에 관한 자료
6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 본 품목허가를 신청한 아다셀프리필드시린지는 기 허가품목인 아다셀주('09.06.22)와 원료의약품 및 그 분량이 동일한 제품으로 기존의 바이알 제형에서 프리필드시린지로 제형을 변경한 품목임. 다만 신청사항 중 용법·용량에 있어서 아다셀주 접종 시작 연령("만 11세이상의 청소년")과 다르게 아다셀프리필드시린지는 접종 시작 연령을 "만 10세이상의 청소년"으로 하고 있음.
- 독성에 관한 자료 및 약리작용에 관한 자료는 아다셀주 허가 당시 제출·검토된 자료임.
- 임상시험성적에 관한 자료는 용법·용량 변경(접종 시작 연령)에 따라 핵심임상시험 1건을 제출함
- 상기 임상시험결과에 따르면 전반적으로 아다셀의 안전성 및 면역원성은 만 10세 이상 11세 미만 시험대상자 및 만 11세 이상 12세 미만 시험대상자에 대해 유사하므로, 접종 시작 연령을 "만 10세이상의 청소년"으로 변경하는 것은 타당함
- 품질 및 안정성 자료의 적절성은 '생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정' 제7조제1항제2호, 제7조제1항제3호, 제26조, 제28조에 따라 검토한 결과 타당함

[약어 및 정의]

- 동 내용에 사용되는 약어에 대하여 설명하며 필요시 작성한다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 아다셀프리필드시린지
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 백신(631)
- 디프테리아, 파상풍 및 백일해 예방
- 흡착 파상풍 톡소이드, 흡착 디프테리아 톡소이드 및 흡착 5-성분 무세포 백일해 항원[백일해 톡소이드(PT), 섬유성 혈구응집소 (FHA), 퍼탁틴 (PRN) 및 핌브리아 2형 및 3형 (FIM)]으로 구성된 프리필드시린지 백신
- 본 품목과 동일한 원료의약품 및 그 분량을 포함하는 '아다셀주(성인용 흡착 디프테리아, 파상풍톡소이드 및 정제 백일해 혼합백신)'는 2009년 6월 22일 국내 품목허가승인을 득하였으며, 품목허가일로부터 6년간 재심사를 수행하여 2017년 1월 19일 재심사 결과통지서를 득하였음. 다만, 본 품목과 아다셀주는 원료의약품 및 그 분량에 제조공정 중 사용되어 완제의약품에 잔류하는 극소량 원료(글루타르알데히드, 포름알데히드)를 원료의약품 및 그 분량에서 삭제함

1.2. 기원 및 개발경위

- 아다셀은 현재 파상풍, 디프테리아, 백일해의 감염 예방을 위한 추가접종을 적응증으로 하는 파상풍 톡소이드, 흡착 디프테리아 톡소이드, 정제 백일해 백신(Tdap 백신)이다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 아다셀은 청소년과 성인에서 파상풍, 디프테리아, 백일해에 대한 추가접종을 위해 설계되었다. 1999년 아다셀은 캐나다에서 만 12~54세의 청소년과 성인에서 사용되도록 허가되었고 이후 몇 년 동안 만 4세 이상으로 확대되었다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

○ 사용상의 주의사항 중 금기
1. 다음의 경우에는 투여하지 말 것. 1) 백신의 성분에 대하여 과민반응이 있거나 이 백신의 성분과 동일한 백신에 의해 과민반응 병력이 있는 자. 2) 백일해항원을 포함한 백신 접종 후 7일 이내에 다른 규명할 수 있는 원인에 기인하지 않은 뇌병증이 나타난 병력이 있는 환자. 3) 진행성 신경계 질환, 조절 불가능한 간질 또는 진행성 뇌병증 환자 (그러나, 치료처방이 확정되고 환자의 상태가 안정되어 백신접종하지 않을 경우 위험한 경우는 접종 금기에 해당하지 않는다.) 4) 발열성(40.5℃ 이상) 또는 급성 질환인 자 (이 약의 접종을 연기한다. 그러나, 경미한 감염은 접종 금기에 해당하지 않는다.)

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 아다셀주 안전성·유효성 검토이력(접수번호 20080046514, 접수일자 2008.4.16.)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 주성분 : 디프테리아톡소이드(균주명:C.diphtheriae L34T1주)
  파상풍톡소이드(균주명: C.tetani Boston II 60주)
  백일해톡소이드(균주명: B. Pertussis 10536주)
  FHA(균주명: B. Pertussis 10536주)
  FIM 2+3(균주명: B. Pertussis 10536주)
  PRN(균주명: B. Pertussis 10536주)

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 흡착 디프테리아 톡소이드 및 흡착 파상풍 톡소이드

□pH □단백질 ■무균 □발열성물질 □엔도톡신 □역가 □확인 ■기타(함량, 알루미늄함량)

- 흡착 5-성분 무세포 백일해 항원

□pH □단백질 ■무균 □발열성물질 □엔도톡신 □역가 □확인 □기타

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 인산알루미늄, 2-페녹시에탄올, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 ■pH □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제 ■엔도톡신 ■역가 □확인 ■기타(알루미늄 함량, 포름알데히드 함량, 2-페녹시에탄올 함량 등)
완제의약품 ■pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제 ■엔도톡신 ■역가 □수분함량 ■확인 ■주사제 관련 시험(□불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(알루미늄 함량, 포름알데히드 함량, 2-페녹시에탄올 함량, 디프테리아 및 파상풍 톡소이드 무독화 등)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제2호, 제26조, 제29조에 따라 품질 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	2 ~ 8 ℃	병/유리 탱크/Stainless steel	적합

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	2 ~ 8 ℃	시린지/유리	적합
가속	25±2 ℃	시린지/유리	적합

3.3. 안정성에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제3호에 따라 저장방법 및 사용(유효)기간 설정을 위한 안정성 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 10세 소아의 아다셀 백신 투여에 대한 연령 확대를 위해 10~11세 미만의 소아의 아다셀주 백신 1회 투여 후 안전성과 면역원성을 평가하는 제4상, 공개, 2군, 다기관 임상시험[Td519]

6.2. 유효성 및 안전성

6.2.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
4상	M5-Td519	아다셀 투여 후 면역원성 및 안전성 평가	공개, 다기관	10~11세 : 651명 11~12세 : 651명	만10세~11세미만 만11세~12세미만 (시험약) 아다셀	1회	면역원성 안전성	만10세이상~11세미만 시험대상자와 만11세이상~12세미만 시험대상자 간 백신 접종 후 항-백일해 GMT는 비열등하였음. (95% 신뢰구간 하한이 0.67 초과) 2가지 연령 코호트 간에 이상사례/약물이상반응 발생률이 유사했으며 안전성 문제는 없었음.

6.2.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- **[Td519] 10~11세 미만의 소아의 아다셀 백신 1회 투여 후 안전성과 면역원성을 평가하기 위한 제4상, 공개, 2군, 다기관 임상시험**

1) 시험개요
: 공개, 2개군, 다기관, 4상

- (배정) 목표대상자 군당 650명
* 제1군: 만 10세 이상 11세 미만의 소아, 제2군: 만 11세 이상 12세 미만의 소아

- (실시기관) 미국내 34개기관

- (임상시험에 사용된 의약품) 파상풍톡소이드, 흡착디프테리아톡소이드, 정제백일해백신(아다셀주)

- (투여방법) 주사제 0.5mL, 근육주사, 1회

- (시험방법) 만 11세 이상 12세 미만의 소아와 비교하여 만 10세 이상 11세 미만의 소아에서 아다셀주 백신 1회 접종의 안전성과 면역원성을 평가하기 위한 제4상, 공개형, 2군, 다기관 임상시험임. 시험기관당 각 연령군으로 대략적으로 동일한 수의 시험대상자를 등록하고 기관 내 성별 균형을 보장하기 위해 성별당 시험대상자가 각 시험기관에서 군당 최소 40% 이상 60% 미만이 되도록 총 1300명 시험대상자를 등록하고, 백신 접종 후 20분간 즉각적인 반응을 모니터링함. 명시된 이상사례 정보는 백신 접종 후 7일 동안 수집하고, 명시되지 않은 이상사례 및 중대한 이상사례 정보는 방문 1부터 방문 2까지 수집함.
* 제1군: 만 10세 이상 11세 미만의 소아 650명
제2군: 만 11세 이상 12세 미만의 소아 650명

2) 시험목적 및 주요 평가변수
· 면역원성 평가
- 일차평가변수
① PT, FHA, PRN, 및 FIM에 대한 백신 접종 후 기하평균역가(GMTs; geometric mean titers)
② 백신 접종 전 및 백신 접종 후 검체 간 항-PT, FHA, PRN, 및 FIM 항체가 상승을 바탕으로 한 백일해 항원에 대한 이차면역반응률(booster response rates)
③ 백신 접종 전 및 백신 접종 후 검체 간 항체가 상승을 바탕으로 한 파상풍 및 디프테리아에 대한 이차면역반응률(booster response rates)
- 이차평가변수 : 백신 접종 후 항체가 ≥ 0.1 IU/mL을 바탕으로 한 디프테리아 및 파상풍 혈청방어율(seroprotection rates)
· 안전성 평가
① 백신 접종 후 20분 이내에 보고된 명시되지 않은(unsolicited) 전신 AE의 발생률, 특성(MedDRA[Medical Dictionary for Regulatory Activities] 우선용어), 지속기간, 강도, 및 백신 접종과의 인과관계
② 백신 접종 후 7일까지 발생한 명시된(solicited) 주사부위 반응(시험대상자의 일지 카드 및 전자 증례기록서[eCRF]에 사전 정의됨)의 발생률, 발현까지의 시간, 발생 일수, 강도, 취한 조치, 및 해당 반응이 임상시험의 조기종료를 초래했는지 여부
③ 백신 접종 후 7일까지 발생한 명시된(solicited) 전신 반응(시험대상자의 일지 카드 및 eCRF에 사전 정의됨)의 발생률, 발현까지의 시간, 발생 일수, 강도, 취한 조치, 및 해당 반응이 임상시험의 조기종료를 초래했는지 여부

④ Visit 1과 Visit 2 사이에 발생한 명시되지 않은(unsolicited) AE의 발생률, 특성(MedDRA 우선용어), 발현까지의 시간, 지속기간, 강도, 취한 조치, 백신 접종과의 인과관계(전신 AE만 해당), 및 해당 사건이 임상시험의 조기종료를 초래했는지 여부

⑤ Visit 1과 Visit 2 사이에 발생한 SAE의 발생률, 특성(MedDRA 우선용어), 발현까지의 시간, 지속기간, 중대성 기준, 백신 접종과의 인과관계, 결과, 및 해당 사건이 임상시험의 조기종료를 초래했는지 여부

3) 면역원성 결과

① PT, FHA, PRN, 및 FIM에 대한 백신 접종 후 기하평균역가(GMTs) 만 10세 이상 11세 미만 시험대상자에서 백신 접종 후 항-백일해 GMT는 PT, FHA, PRN, 및 FIM 항체에 대해 만 11세 이상 12세 미만 시험대상자에서 GMT에 비해 비열등함. anti-PT: 30.1 EU/mL 및 32.0 EU/mL, 기하평균역가비(GMTR) 0.940 (95% CI: 0.843; 1.05); anti-FHA: 232 EU/mL 및 225 EU/mL, GMTR 1.03 (95% CI: 0.944; 1.13); anti-PRN: 464 EU/mL 및 444 EU/mL, GMTR 1.05 (95% CI: 0.928; 1.18); 및 anti-FIM: 477 EU/mL 및 540 EU/mL, GMTR 0.882 (95% CI: 0.731; 1.06)
② 백일해 항원에 대한 이차면역반응률(booster response rates) 만 10세 이상 11세 미만 연령군에서 백신 접종 후 항-백일해 이차면역반응률은 FIM을 제외한 각 백일해 항원에 대해 만 11세 이상 12세 미만 연령군에서 이차면역반응률에 비해 비열등함. anti-PT: 56.7% 및 56.1%, 차이 0.6% (95% CI: -5.26%; 6.41%); anti-FHA: 84.2% 및 84.8%, 차이 -0.6% (95% CI: -4.64%; 3.52%); anti-PRN: 98.0% 및 97.5%, 차이 0.5% (95% CI: -1.26%; 2.30%); 및 anti-FIM: 93.7% 및 97.1%, 차이 -3.4% (95% CI: -5.96%; -1.03%)
③ 파상풍 및 디프테리아에 대한 이차면역반응률(booster response rates) 만 10세 이상 11세 미만 연령군에서 백신 접종 후 항-파상풍 및 항-디프테리아 이차면역반응률은 두 가지 항원에 대해 각각 만 11세 이상 12세 미만 연령군에서 이차면역반응률에 비해 비열등함. anti-tetanus: 98.5% 및 98.8%, 차이 -0.3% (95% CI: -1.75%; 1.09%); 및 anti-diphtheria: 97.7% 및 98.0%, 차이 -0.3% (95% CI: -2.06%; 1.41%).
④ 백신 접종 후 항체가 ≥ 0.1 IU/mL을 바탕으로 한 디프테리아 및 파상풍 혈청방어율(seroprotection rates) 만 10세 이상 11세 미만 연령군에서 백신 접종 후 항-파상풍 및 항-디프테리아 혈청방어율(항체가 ≥ 0.1 IU/mL)은 각각 만 11세 이상 12세 미만 연령군에서 혈청방어율에 비해 비열등함. 파상풍의 경우, 혈청방어율은 99.7% 및 100.0%이었으며, 차이는 -0.3 % (95% CI: -1.18%; 0.346%)이었다. 파상풍의 경우, 혈청방어율은 99.7% 및 100.0%이었으며, 차이는 -0.3% (95% CI: -1.18%, 0.344%)임.

5) 안전성 결과

본 연구에서 2건의 즉각적인 명시되지 않은(unsolicited) AE가 보고됨. 만 10세 이상 11세 미만 연령군의 한 시험대상자(0.2%)는 시험자에 의해 임상시험용 백신과 관련성이 있다고 간주된 즉각적인 명시되지 않은(unsolicited) AR(1일 동안 지속된 Grade 1 다한증[발한])을 경험했으며, 만 11세 이상 12세 미만 연령군의 한 시험대상자(0.2%)는 시험자에 의해 임상시험용 백신과 관련성이 없다고 간주된 SAE(지속적인 중대한 장애 및 기능저하를 동반한 우측 두정 후두 뇌혈관 사고)를 경험함. 주사부위 통증(각 연령군 시험대상자의 80.9%에서 보고)은 백신 접종 후 7일 이내에 발생하는 가장 흔한 명시된(solicited) 주사부위 반응임. 가장 흔한 명시된(solicited) 전신 반응은 만 10세 이상 11세 미만 연령군 및 만 11세 이상 12세 미만 연령군에서 각각 근육통(49.1% 및 56.4%), 두통(33.1% 및 37.6%), 권태감(malaise)(26.2% 및 29.3%)임. 대다수의 명시된(solicited) 주사부위 및 전신 반응은 두 연령군에서 Grade 1 또는 2임. Visit 1과 Visit 2 사이에 발생한 명시되지 않은(unsolicited) AE는 만 10세 이상 11세 미만 연령군 및 만 11세 이상 12세 미만 연령군에서 각각 시험대상자의 31.8% 및 33.1%에서 보고됨. 가장 빈번하게 보고된 명시되지 않은(unsolicited) 중대하지 않은 AE는 감염 및 기생충감염 SOC임. 두 연령군에서 대다수의 명시되지 않은(unsolicited) 중대하지 않은 AE는 Grade 1 또는 Grade 2임.

한 시험대상자에서 시험 동안 SAE(지속적인 중대한 장애 및 기능저하를 동반한 우측 두정 후두 뇌혈관 사고) 보고됨. 이 시험대상자는 만 11세 이상 12세 미만 연령군에 속했으며, SAE는 백신 접종과 관련성이 없는 것으로 간주됨. SAE는 시험 중단을 초래하였다. 본 임상시험에서 사망은 보고되지 않음.

6.2.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 아다셀주를 접종한 만 10세 이상 11세 미만 연령군과 만 11세 이상 12세 미만 연령군의 면역원성은 유사함

6.2.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 아다셀주를 접종한 만 10세 이상 11세 미만 연령군과 만 11세 이상 12세 미만 연령군의 안전성 프로파일은 유사함

6.3. 임상에 대한 심사자의견

- 전반적으로 아다셀주의 안전성 및 면역원성은 만 10세 이상 11세 미만 시험대상자 및 만 11세 이상 12세 미만 시험대상자에 대해 유사함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 당해 품목과 원료의약품 및 그 분량이 동일한 아다셀주는 바이알 제형으로 국내 2009년 6월 22일 품목허가승인을 받았으며, 제조국인 캐나다 보건당국으로부터 1999년 5월 20일 품목허가승인을 받았음. 당해 품목은 프리필드 시린지 제형으로 미국, 유럽 등에서 허가되어 사용되고 있음.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 유사제품(부스트릭스주)과 비교자료 제출