생물의약품 허가보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2017.01.31</td><td>접수번호</td><td>20170025383</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">-</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국엠에스디(유)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">박타주(A형간염백신)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">정제불활화 A형 간염바이러스(바이러스주: CR326F, 세포주: MRC-5)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td colspan="3">수입</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">1바이알(1mL) 중
정제불활화 A형 간염바이러스 50유니트
1바이알(0.5mL) 중
정제불활화 A형 간염바이러스 25유니트</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">1998.04.10</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(1996년), 유럽연합(2007년 1월 3일), 호주(2007년 5월 25일) 등에서 허가</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>생물제제과</td><td>허가담당자</td><td>오상연, 김도근, 정혜주</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>생물제제과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 오상연, 김도근, 정혜주</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td></td><td>GMP 담당자</td><td></td></tr>
</table>

* 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

12개월 이상 소아 및 성인에 대해 A형 간염 바이러스 감염의 예방
(A형 간염 바이러스 노출 전 적어도 2주전에 1차 접종을 해야 한다.)

예방접종심의위원회의 접종 권장 대상
이 백신은 A형 간염 바이러스에 대한 면역이 없는 사람에게 접종이 권장된다. A형 간염 바이러스 항체가 없는 소아나 일부 성인의 경우에 감염의 위험성이 높아지는 다음의 경우에 접종이 권장된다.

- A형 간염의 풍토성이 높은 지역으로 여행하는 경우 (미국, 캐나다, 서유럽, 북유럽, 일본, 호주, 뉴질랜드 이외의 나라)
- A형 간염의 풍토성이 높은 지역으로 파견되는 군인 또는 외교관
- A형 간염 바이러스를 다루는 실험실 종사자
- 혈우병 환자
- 남자 동성연애자
- 약물 중독자
- A형 간염 바이러스 환자와 접촉하는 사람 (잠복기 A형 간염 환자에는 면역 효과를 기대할 수 없으므로 충분히 고려한다.)
- 만성 간질환 환자

○ 용법·용량

1. 혈관 내 또는 피내주사하지 않는다. 이 백신은 근육 주사한다. 성인, 청소년, 만 2세 이상의 어린이의 경우 주로 삼각근에 근육주사하며, 12개월~23개월의 영아의 경우에는 주로 전외측 대퇴부에 근육주사한다. 근육주사시 면역효과가 가장 좋았으나, 임상적으로 필요한 경우(예, 출혈 위험이 있는 환자)에는 이 백신을 피하투여 할 수 있다(사용상 주의사항 중 10. 적용상의 주의 참조).

2. 다음과 같이 1차 접종 및 2차 접종을 실시한다.
1) 소아/청소년
12개월~만 18세의 소아/청소년의 경우 0.5 밀리리터(25단위)를 1차 접종하고 6~18개월 후 동량을 2차 접종한다.
* 만 18세 청소년에 이 백신 1.0 밀리리터(50단위)를 접종하여도 면역원성 및 내약성이 우수한 것으로 평가되었다.

2) 성인
만 19세 이상의 성인의 경우 1.0 밀리리터(50단위)를 1차 접종하고 6~18개월 후 동량을 2차 접종한다.
높은 항체가를 유도하기 위해 모든 연령대에서 1차 접종 후 6~18개월 사이에 2차 접종이 권

장된다.

3. 다른 백신과의 교차 접종
다른 불활화 A형 간염백신(예: 하브릭스)으로 1차 접종하고 6~12개월 후에 이 백신으로 2차 접종할 수 있다.

4. 면역글로불린과의 병용 투여: 이미 A형 간염 바이러스에 노출되었거나 노출이 의심되는 경우 또는 A형 간염 유행지역을 여행할 때 A형 간염 바이러스에 이미 노출된 후 수동 방어를 목적으로 하거나 백신 접종 직후에 즉시면역 및 장기 면역을 동시에 확보하고자 하는 경우(예: A형 간염 유행 지역을 여행하는 경우)에는 이 백신과 면역글로불린을 병용 투여할 수 있다. 단, 별도의 주사기를 사용하여 다른 부위에 주사하며 기타 접종용량 및 1차 및 2차 접종간격은 백신 단독 접종 시와 동일하다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 바이알 마개에 천연 건조 라텍스 고무가 함유되어 있어 라텍스에 민감한 사람에게 알레르기 반응을 일으킬 수 있다.
2) A형 간염백신을 접종하여 과민증상이 나타나는 경우 추가접종하지 않는다 (2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조).
3) 다른 백신과 마찬가지로 면역억제요법을 받고 있는 환자 등 면역억제상태의 환자에게 이 백신을 접종할 경우 면역반응이 감약될 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 백신 또는 이 백신의 성분에 과민한 사람
2) A형 간염 백신 또는 백신 성분 투여 시 중증의 반응을 경험한 사람

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

이 백신은 다른 근육주사와 마찬가지로 명백히 잠재적 유익성이 위험성을 상회하지 않는 한 혈우병이나 저혈소판증과 같은 출혈의 위험이 있는 출혈장애 환자나 항응고제 투여 중인 환자에게 투여해서는 안 된다. 만일 위와 같은 환자에게 이 백신을 투여해야 하는 경우 주사 후 혈종의 위험을 피하기 위한 절차 등에 주의를 기울여야 한다.

4. 약물이상반응

이 백신은 만 1세에서 만 85세 10,000명 이상을 대상으로 안전성이 평가되었다. 모두 1차 내지 2차 접종이 실시되었으며 2차 접종 (추가 접종)은 1차 접종 후 최소 6개월 이후에 실시되었다. 다른 백신과 마찬가지로 백신의 접종 대상은 매우 광범위하므로 임상시험에서 관찰되지 않은 이상반응이 나타날 수 있다.

1) 임상시험

① 소아: 12~23개월

5개의 임상시험에서 12~23개월의 소아 4374명이 이 백신을 ~25U씩 1회 또는 2회 투여 받았다. 이 4374명의 소아 중, 3885명(88.8%)의 소아가 이 백신을 2회 접종 받았고, 이 중 1250명(32.2%)의 소아가 이 백신을 다른 백신과 병용투여 하였다. 접종 후 5일 동안 발열과 주사 부위 국소 이상반응을 관찰하였고, 14일 동안 전신

이상반응을 관찰하였다.

가장 빈번하게 보고된 주사부위 국소 이상반응은 주사부위 통증/압통/쓰라림이었다. 5개의 임상시험 중 3개의 임상시험에서 첫째 날부터 접종 후 5일까지 매일 수집한 주사부위 홍반, 통증, 압통, 쓰라림, 그리고 종창에 대한 정보를 통합분석 하였고, 나머지 2개 임상시험에서의 결과는 통합분석 하지 않았다.

이 백신을 단독으로 투여 받은 소아와 다른 백신과 함께 투여 받은 소아에서 가장 빈번하게 보고된 전신 이상반응은 발열 (발열>37 ℃, 또는 열감(Feverish)); 과민이었다. 그 외의 다른 전신 이상반응의 비율은 이 백신 단독과 이 백신과 다른 백신을 병용투여한 소아에서 유사하게 나타났다. 전신 이상반응은 유사한 수집 방법을 사용하여 수집한 5개의 임상시험에서 결과가 통합분석되었다.

이 백신을 단독으로 또는 다른 백신(홍역, 이하선염, 풍진, 수두, 폐렴구균 7가 단백결합백신, 경구 또는 불활성화 소아마비, 디프테리아 톡소이드, 파상풍 톡소이드, 무세포성 백일해, 헤모필루스 인플루엔자 b형 백신)과 함께 접종 받은 소아에서 최소 1.0%의 빈도로 백신과의 연관성에 관련 없이 발생한 이상사례를 기관계 분류(System-Organ Class; SOC)에 따라 적은 빈도 순으로 기술하였다.

이 백신을 단독으로 또는 다른 백신(홍역, 이하선염, 풍진, 수두, 폐렴구균 7가 단백결합백신, 경구 또는 불활성화 소아마비, 디프테리아 톡소이드, 파상풍 톡소이드, 무세포성 백일해 또는 헤모필루스 인플루엔자 b형 백신)과 함께 접종 받은 12~23개월 소아에서 발생한 이상사례

이상사례	**이 백신 단독 (1회 또는 2회 접종)**	**다른 백신과 병용 접종 (최소 1회 접종)**
감염 및 감염증		
상기도감염	7.4%	8.9%
중이염	4.6%	6.4%
비인두염	3.6%	3.4%
비염	2.2%	1.4%
바이러스성 감염	1.1%	1.6%
크루프	1.0%	0.7%
위장염	1.0%	0.7%
이염	0.8%	1.5%
후두기관기관지염	0.2%	1.1%
대사 및 영양 질환		
식욕감소	0.7%	1.1%
신경계 장애		
울음	0.4%	1.1%
눈장애		
결막염	1.0%	1.3%
호흡기, 흉곽, 종격 장애		
비루	6.8%	6.4%
기침	6.5%	5.5%
비충혈	2.3%	2.2%
호흡기 충혈	0.4%	1.0%
위장관 장애		
설사	8.0%	7.2%
구토	5.0%	4.3%

생치	2.4%	0.6%
피부 피하 조직 장애		
기저귀 발진	1.9%	4.0%
발진	1.8%	4.7%
홍역/풍진 유사 발진	0.0%	2.2%
일반 장애 및 주사 부위		
주사부위 통증/압통/쓰라림	37.4%	36.0%
주사부위 홍반	21.5%	20.4%
발열(발열>37℃ 또는 열감(feverish), 1일-14일)	16.4%	27.0%
주사부위 종창	12.7%	14.6%
과민	10.4%	11.1%
발열(≥39℃, 구강측정 시 1일-5일)	4.2%	4.8%
주사부위 멍듦	1.7%	1.7%
주사부위 혈종	1.0%	0.8%

② 소아/청소년: 만 2 ~ 18세

- 몬로 유효성 평가 임상시험(Monroe Efficacy Trial)

만 2~16세의 소아 및 청소년, 1037명을 대상으로 위약 또는 이 백신 ~25U 1차 접종 및 각각 6, 12, 18개월 후 추가접종을 실시하고 접종 후 5일 동안 발열, 국소이상반응, 14일 동안 전신이상반응을 추적조사한 결과 가장 많이 보고된 이상반응은 주사부위의 국소이상반응으로서 일반적으로 경미하고 일시적이었다. 이 백신과의 연관성과 관련 없이 1% 이상의 빈도를 보인 국소 및 전신 이상반응은 다음과 같으며 백신 및 위약 접종군에서 발생한 이상반응 빈도에는 유의한 차이가 없었다.

표 1. 몬로 유효성 평가 임상시험에서 건강한 소아 및 청소년을 대상으로 1% 이상 나타난 국소와 전신 이상반응

이상반응	이 백신		위약*, +
	1차 접종*	2차 접종	
주사부위 이상반응			
통 증	6.4% (33/515)	3.4% (16/475)	6.3% (32/510)
압 통	4.9% (25/515)	1.7% (8/475)	6.1% (31/510)
홍 반	1.9% (10/515)	0.8% (4/475)	1.8% (9/510)
종 창	1.7% (9/515)	1.5% (7/475)	1.6% (8/510)
온 감	1.7% (9/515)	0.6% (3/475)	1.6% (8/510)
전신 이상반응			
복 통	1.2% (6/519)	1.1% (5/475)	1.0% (5/518)
인두염	1.2% (6/519)	0% (0/475)	0.8% (4/518)
두 통	0.4% (2/519)	0.8% (4/475)	1.0% (5/518)

* 두 군간 차이 없음. +2차 접종시에는 위약 접종 받지 않음.

- 소아/청소년: 만 2~18세 (임상시험 통합분석 결과)

만 2세 이상의 건강한 소아 및 청소년 2615명을 대상으로 실시한 임상시험 (몬로 유효성 시험 포함) 통합분석 결과, 이 백신을 ~25U씩 1회 이상 접종 후 5일 동안 나타난 발열, 국소반응 및 14일 동안 전신 이상반응을 추적 조사한 결과 가장 많이 보고된 이상반응은 주사부위의 국소이상반응으로서 일반적으로 경미하고 일시적이

었다. 백신과의 연관성과 관련 없이 1% 이상의 피험자에서 보고된 이상반응을 발현율 및 신체기관에 따라 요약하면 다음과 같다.

- 주사부위의 국소이상반응: 통증 (18.7%), 압통 (16.9%), 온감 (8.6%), 홍반 (7.5%), 종창 (7.3%), 반상출혈 (1.3%)
- 전신 이상반응: 발열 (구강측정 시 ≥ 38.9℃) (3.1%), 복통 (1.6%)
- 소화기계: 설사(1.0%), 구토(1.0%)
- 정신신경계: 두통 (2.3%)
- 호흡기계: 인두염 (1.5%), 상기도 감염 (1.1%), 기침 (1.0%)
- 임상검사상의 이상: 검사상의 이상은 거의 보고되지 않았으며 드물게 간기능 검사상의 수치증가, 호산구증가, 요단백증가가 보고되었다.

③ 성인: 만 19세 이상

만 19세 이상 건강한 성인 1645명을 대상으로 실시한 임상시험에서 이 백신을 ~50U씩 1회 이상 접종 후 5일 동안 발열, 국소자극 및 14일 동안 전신 이상반응을 추적조사한 결과 가장 많이 보고된 이상반응은 주사부위의 국소이상반응으로서 일반적으로 경미하고 일시적이었다. 백신과의 연관성과 관련 없이 1% 이상의 피험자에서 보고된 이상반응을 발현율 및 신체기관에 따라 요약하면 다음과 같다.

- 주사부위의 국소 이상반응: 압통 (52.7%), 통증 (51.1%), 온감 (17.4%), 종창 (13.8%), 홍반 (13.1%), 반상출혈 (1.5%), 쓰라림 (1.2%)
- 전신 이상반응: 피로감 (3.9%), 발열 (2.7%), 복통 (1.3%)
- 소화기계: 설사 (2.5%), 구역 (2.3%)
- 근골격계: 근육통 (1.9%), 상지통 (1.3%), 요통(1.1%), 근강직 (1.0%)
- 정신신경계: 두통 (16.0%)
- 호흡기계: 인두염 (2.7%), 상기도 감염 (2.7%), 비충혈 (1.1%)
- 비뇨기계: 월경이상 (1.1%)

2) 알레르기 반응

소아, 청소년, 성인을 대상으로 한 임상시험에서 다음과 같은 국소 및 전신 알레르기 반응이 나타난 경우는 피험자의 1% 미만으로서 백신과의 관련성은 확실하지 않다.

- 국소: 주사부위 가려움증 및 발진
- 전신: 기관지 수축, 천식, 천명, 부종/종창, 전신 홍반, 두드러기, 가려움증, 눈자극 및 가려움, 피부염 (1. 경고 및 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조).

3) 시판 후 보고된 이상반응

시판된 이 백신의 사용 후, 다음과 같은 추가적인 이상반응이 보고되었다.

- 혈액림프계: 매우 드물게 저혈소판증
- 신경계: 매우 드물게 Guillain-Barre 증후군, 소뇌조화운동불능, 뇌염

4) 시판 후 안전성 조사

미국의 한 대형 건강관리기관에서 이 백신을 1차 내지 2차 접종 받은 만 2세 이상의 소아/청소년 및 성인 총 42,110명 (소아/청소년 13,735명, 성인 28,375명)을 대상으로 시판 후, 단기 안전성 조사를 실시하였다. 응급실, 외래방문, 입원, 사망에 대한 전자의료기록 자료를 통해 안전성을 수동적으로 모니터링하였으며 필요시 의무기록지를 검토하였다. 이 조사에서 백신을 투여 받은 42,110명중에서 중대하거나 이 백신과 관련된 이상반응은

확인되지 않았다. 설사, 위장염으로 외래 방문한 사례가 있었으며 이는 시험자에 의해 이 백신과 연관성이 있는 중대하지 않은 이상반응으로 분류되었다. 이전 임상시험자료에서 보고되지 않은 백신 관련 이상반응은 없었다.

5. 일반적 주의

1) 이 백신을 접종한 후 이 백신의 성분에 의해 급성 아나필락시스 반응이 나타날 수 있으므로 에피네프린 주사 (1:1000)와 기타 적절한 약물을 즉시 사용가능하도록 준비해야 한다.
2) 이 백신은 A형 간염 바이러스 이외의 다른 감염원에 의한 간염은 예방할 수 없다. 또한 A형 간염의 잠복기(약 20～50일)에는 면역효과를 기대할 수 없으므로 충분히 고려한다.
3) 다른 백신과 마찬가지로 이 백신을 접종받은 모든 사람이 면역·예방효과를 나타내는 것은 아니다.
4) 급성 감염질환 또는 열성 질환이 있는 경우 이 백신의 접종을 연기할 수 있다. 단, 접종을 연기하는 것이 더 위험하다는 의사의 판단이 있는 경우는 예외로 한다.
5) 이 백신의 발암성 및 변이원성, 생식독성에 관한 연구는 실시된 바 없다.

6. 상호 작용

1) 이 백신은 장티푸스 및 황열, 엠엠알II, 폐렴구균 7가 단백결합백신과 함께 투여할 수 있다. 이 백신과 장티푸스, 황열 백신을 동시에 접종 시, A형 간염 항체역가의 기하평균(GMT)은 이 백신을 단독 접종하였을 때보다 감소되었다. 그러나, 이 백신의 2차 접종 후에는 A형 간염 항체의 GMT 수치에 있어서 두 군간 유사하였다. 다른 백신과 함께 투여한 자료는 제한적이다. 주사용 백신을 병용 투여하는 경우 다른 주사기로 서로 다른 부위에 접종하여야 한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 백신이 동물의 생식기능에 미치는 영향에 관한 시험은 실시된 바 없으며 임부에 투여 시 태아 및 생식기능에 미치는 영향에 대해 알려진 바 없다. 따라서 임부에게는 필요성이 명백히 인정되는 경우에만 이 백신을 투여하여야 한다.
2) 이 백신이 모유를 통해 배설되는 지 여부는 알려진 바 없으나 다수의 약물이 모유를 통해 배설되므로 수유부가 이 백신을 접종받은 경우 주의를 요한다.

8. 소아에 대한 투여

1) 이 백신은 12~23개월의 소아 4374명과 만 2~18세 소아/청소년 2615명을 대상으로 안전성이 평가되었다 (4. 약물이상반응, 용법·용량 참조).
2) 12개월 미만의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

허가 전 및 후에 실시된 이 백신의 임상시험에서 성인 대상자 중 만 65세 이상은 68명이었으며, 그 중에서 만 75세 이상은 10명이었다. 안전성 및 면역원성은 젊은 성인과 고령자간 차이가 없었다. 그러나, 일부 고령자의 감수성 증가를 배제할 수 없다. 만 2세 이상의 42,110명을 대상으로 실시한 대규모 시판후 안전성 조사에서 만 65세 이상은 4769명이었으며 만 75세 이상은 1073명이었다. 고령 인구에서 시험자에 의해 이 백신과 연관성이 있다고 보고된 이상반응은 없었다. 이 백신에 대한 반응성에 대하여 젊은 성인과 고령자간의 차이를 보고한 임상례는 없었다.

10. 과량 투여시의 처치

과량 투여 시에 대한 수집된 정보는 없다.

11. 적용상의 주의

1) 적당한 길이의 주사바늘을 사용하여 백신이 근육내에 주사되도록 하며 약액이 피하조직에 스며들거나 신경혈관조직 및 골조직에 손상을 주지 않도록 한다. 백신을 근육 주사할 때 일반적으로 권장되는 사항은 다음과 같다.
   ① 영아 및 어린이의 경우 삼각근의 크기를 고려하여 22 - 25 게이지 및 ⅝～1¼ 인치의 주사바늘을 사용하여 백신을 접종한다. 또한, 전외측 대퇴부에도 주사할 수 있으며 이 때에는 ⅞～1¼인치 정도의 보다 긴 주사바늘을 사용한다.
   ② 성인의 백신 접종에는 통상 삼각근에 주사하는 것이 바람직하며 1～1½ 인치 및 20～25게이지의 주사바늘을 사용한다.
2) 혈우병 등 출혈 위험이 있는 환자에는 담당의사가 근육 주사하여도 안전하다고 판단하는 경우에만 근육 주사할 수 있다. 환자가 항혈우병 제제를 투여 받는 경우에는 항혈우병 제제를 투여 후 단기간 내에 이 백신을 접종하는 것이 유리하다. 23 게이지 이하의 가는 바늘을 사용하며 주사 후 문지르지 말고 2분이상 주사부위를 눌러준다. 또한 환자 또는 환자 가족에게 주사 후 혈종의 위험이 있음을 알려준다.
3) 비록 근육 주사했을 때 보다 1차 접종 시 혈청전환이 느렸지만, 임상적으로 필요한 경우(예. 출혈 위험이 있는 환자)에는 이 백신을 피하투여 할 수 있다.
4) 이 백신을 다른 용제로 희석하여 사용하지 않는다.
5) 사용 전에 충분히 흔들어 균일하게 혼화한 후 주사한다. 충분히 흔들어도 현탁액이 균일해지지 않는 경우 사용하지 말아야 한다. 또한 주사 전 반드시 육안으로 불용성 이물이나 변색 여부를 관찰한다. 이 백신은 혼화하면 약간 백탁의 현탁액이 된다. 백신 접종 시 감염원의 전염을 막기 위해 반드시 개인별로 별도의 주사기 및 주사바늘을 사용한다.

○ 저장방법 및 사용기간

제조일로부터 36 개월, 2 ~ 8℃ 보관, 밀봉용기, 얼리지 말 것

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조에 따른 재심사 사유 및 재심사 기간

○ **(시판 후 임상시험)** 관련조항 및 해당 사유

○ **(위해성 관리계획)** 관련조항 및 해당 사유

○ **(기타)** 관련조항 및 해당 사유(필요시)

1.4 개량생물의약품 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토

○ 사전검토 결과(생물제제과-976(2016.8.26.))에 따른 허가변경 신청

- 신청 내용 중 사용상의 주의사항에서 6. 상호작용 부분에서 병용투여 가능 백신의 근거자료로 제출된 임상시험에 사용된 동 제품이 해당 제제를 대표할 수 있다는 근거자료 필요하다는 검토결과 회신.

항목	기 허가사항	변경 신청사항	검토 결과
전문	이 약	이 백신	적합(좌 동)
전문	박타(A형간염백신)	이 백신	적합(좌 동)
전문	X 세	만 X 세	적합(좌 동)
효능효과	(생략) 예방접종심의위원회의 접종 권장 대상 이 백신은 A형 간염 바이러스에 대한 면역이 없는 사람에게 접종이 권장된다. 국내에서는 30세 이상 성인의 경우 90% 이상이 A형 간염 바이러스 항체를 보유하고 있는 것으로 판단되므로 일반적으로 접종이 권장되지 않으며(삭제), A형 간염 바이러스 항체가 없는 소아나 일부 성인의 경우에 감염의 위험성이 높아지는 다음의 경우에 접종이 권장된다. (생략)	(생략) 예방접종심의위원회의 접종 권장 대상 이 백신은 A형 간염 바이러스에 대한 면역이 없는 사람에게 접종이 권장된다. (삭제) A형 간염 바이러스 항체가 없는 소아나 일부 성인의 경우에 감염의 위험성이 높아지는 다음의 경우에 접종이 권장된다. (생략)	적합(좌 동)
용법용량	1 . (추 가) ---------- ----------성인, 청소년, 2세 이상의 어린이의 경우 주로 삼각근에 근육주사하며, 12개월~23개월의 영아의 경우에는 주로 전외측 대퇴부에 근육주사한다. (생략)	1. 혈관 내 또는 피내주사하지 않는다. 이 백신은 근육 주사한다. 성인, 청소년, 만 2세 이상의 어린이의 경우 주로 삼각근에 근육주사하며, 12개월~23개월의 영아의 경우에는 주로 전외측 대퇴부에 근육주사한다. (좌동)	적합
사용상의	4. 이상반응 (생략) 1) 임상시험 ① 소아: 12~23 개월	4. 약물이상반응 (생략) 1) 임상시험 ① 소아: 12~23 개월	적합

항목	기 허가사항	변경 신청사항	검토 결과
주의사항	12~23개월의 건강한 소아 706명을 대상으로 이 약을 ~25U씩 1회 이상 접종한 여러 임상시험에서 일지 카드를 통해 매 접종 후 5일 동안 나타난 국소 이상반응 및 발열과 14일 동안 나타난 전신 이상반응을 관찰하였다. 소아 중 일부는 소아 기본 및 권장접종백신과 함께 접종 받았다. 임상시험계획서에 명시된 이상반응(solicited events)과 명시되지 않은 이상반응(unsolicited events) 중 백신과의 연관성과 관련 없이 1% 이상의 빈도를 보인 이상반응 (95% 신뢰구간)을 발현율 및 신체기관에 따라 요약하면 다음과 같다 <생략>	5개의 임상시험에서 12~23개월의 소아 4374명이 이 백신을 ~25U씩 1회 또는 2회 투여 받았다. 이 4374명의 소아 중, 3885명(88.8%)의 소아가 이 백신을 2회 접종 받았고, 이 중 1250명(32.2%)의 소아가 이 백신을 다른 백신과 병용투여 하였다. 접종 후 5일 동안 발열과 주사 부위 국소 이상반응을 관찰하였고, 14일 동안 전신 이상반응을 관찰하였다. <생략>	
	6. 상호 작용 1) 이 백신은 장티푸스, 및 황열, 엠엠알II(변경), (추가), 폐렴구균 7가 단백결합백신(추가)과 함께 투여할 수 있다. (생략)	6. 상호 작용 1) 이 백신은 장티푸스, 황열, (삭제) 홍역, 이하선염, 풍진, 또는 수두 포함 백신, 폐렴구균 7가단백결합백신, 디프테리아 톡소이드, 파상풍 톡소이드, 무세포성 백일해 백신, 헤모필루스 인플루엔자 b형 백신과 서로 다른 부위에 접종 시 함께 투여할 수 있다. (생략)	미반영

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

- 박타주(A형간염백신), 한국엠에스디(유)

【안전성 · 유효성 심사관련 제출자료 목록】

○ 관련규정 : 「생물학적제제 등의 품목허가 · 심사규정」(식품의약품안전처고시)
[별표1] Ⅱ. 자료제출의약품 2) 당해품목 허가변경, 2. 새로운 용법용량 등

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																					
	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)	1)	2)	3)															
제출자료	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	X	△	X	○	X	○	○	
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	X	○	X	○	○	

* 변경 신청 내용이 조성, 제조방법, 투여경로 등의 변화가 없어 독성 및 약리자료의 제출을 면제

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 당해의약품 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 적합

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 생략

1.2. 기원 및 개발경위(변경 사유)

- 효능·효과, 용법·용량 및 사용상주의사항 등 변경

- 변경대비표

항목	기허가사항	변경신청사항	변경 사유
전문	이 약	이 백신	사전검토적합통지서(생물제제과-976, 2016.08.26.) 적합결과에 따름
전문	박타(A형간염백신)	이 백신	사전검토적합통지서(생물제제과-976, 2016.08.26.) 적합결과에 따름
전문	X 세	만 X 세	사전검토적합통지서(생물제제과-976, 2016.08.26.) 적합결과에 따름
효능.효과	(생략) 예방접종심의위원회의 접종 권장 대상 이 백신은 A형 간염 바이러스에 대한 면역이 없는 사람에게 접종이 권장된다. 국내에서는 30세 이상 성인의 경우 90% 이상이 A형 간염 바이러스 항체를 보유하고 있는 것으로 판단되므로 일반적으로 접종이 권장되지 않으며(삭제), A형 간염 바이러스 항체가 없는 소아나 일부 성인의 경우에 감염의 위험성이 높아지는 다음의 경우에 접종이 권장된다. (생략)	(생략) 예방접종심의위원회의 접종 권장 대상 이 백신은 A형 간염 바이러스에 대한 면역이 없는 사람에게 접종이 권장된다. (삭제) - - - - - - - - - - - - ---------- ---------- ---------- A형 간염 바이러스 항체가 없는 소아나 일부 성인의 경우에 감염의 위험성이 높아지는 다음의 경우에 접종이 권장된다. (생략)	사전검토적합통지서(생물제제과-976, 2016.08.26.) 적합결과에 따름
용법용량	1. (추가) ---------- -- ---------- 성인, 청소년, 2세 이상의 어린이의 경우 주로 삼각근에 근육주사하며, 12개월~23개월의	1. 혈관 내 또는 피내주사하지 않는다. 이 백신은 근육 주사한다. 성인, 청소년, 만 2세 이상의 어린이의 경우 주로 삼각근에 근육주사하며, 12개월~23개월의 영아의 경우에는 주로 전외측 대퇴부에	사전검토적합통지서(생물제제과-976, 2016.08.26.) 적합결과에

	영아의 경우에는 주로 전외측 대퇴부에 근육주사한다. (생략)	근육주사한다. (좌동)	따름
사용상주의사항 사용상주의사항	4. 이상반응 (생략) 1) 임상시험 ① 소아: 12~23 개월 12~23개월의 건강한 소아 706명을 대상으로 이 약을 ~25U씩 1회 이상 접종한 여러 임상시험에서 일지 카드를 통해 매 접종 후 5일 동안 나타난 국소 이상반응 및 발열과 14일 동안 나타난 전신 이상반응을 관찰하였다. 소아 중 일부는 소아 기본 및 권장접종백신과 함께 접종 받았다. 임상시험계획서에 명시된 이상반응(solicited events)과 명시되지 않은 이상반응(unsolicited events) 중 백신과의 연관성과 관련 없이 1% 이상의 빈도를 보인 이상반응 (95% 신뢰구간)을 발현율 및 신체기관에 따라 요약하면 다음과 같다 표1. 12~23개월의 건강한 소아에서 임상시험계획서에 명시된 국소와 전신 이상반응에 대한 발현율 <표 생략> 1% 이상의 빈도를 보인 명시되지 않은 이상반응 (95% 신뢰구간) - 주사부위의 국소 이상반응: 반상출혈 1.0% (0.4% - 2.2%) - 소화기계: 설사 5.9% (4.3% - 8.0%), 구토 4.0% (2.7% - 5.8%); 식욕부진 1.2% (0.6% - 2.4%) - 정신신경계: 과민 10.8% (8.6% - 13.4%), 울음 1.8% (1.0% - 3.2%) - 호흡기계: 상부 호흡기 감염 10.1% (8.0% - 12.7%), 콧물 5.7% (4.1% - 7.8%), 기침 5.1% (3.6% - 7.1%), 호흡기 울혈 1.6% (0.8% - 2.9%), 비충혈 1.2% (0.6% - 2.4%), 후두 기관기관지염 1.2% (0.6% - 2.4%) - 피부 및 피부 부속기계: 발진 4.5% (3.1% - 6.4%), 바이러스성 발진 1.0% (0.4% - 2.2%) - 특수 감각기계 귀: 중이염 7.6% (5.8% - 9.9%), 이염 1.8% (1.0% - 3.2%) 눈: 결막염 1.3% (0.6% - 2.6%) 중대한 이상반응: 임상시험 전체 기간 동	4. 약물이상반응 (생략) 1) 임상시험 ① 소아: 12~23 개월 5개의 임상시험에서 12~23개월의 소아 4374명이 이 백신을 ~25U씩 1회 또는 2회 투여 받았다. 이 4374명의 소아 중, 3885명(88.8%)의 소아가 이 백신을 2회 접종 받았고, 이 중 1250명(32.2%)의 소아가 이 백신을 다른 백신과 병용투여 하였다. 접종 후 5일 동안 발열과 주사부위 국소 이상반응을 관찰하였고, 14일 동안 전신 이상반응을 관찰하였다. 가장 빈번하게 보고된 주사부위 국소 이상반응은 주사부위 통증/압통/쓰라림이었다. 5개의 임상시험 중 3개의 임상시험에서 첫째 날부터 접종 후 5일까지 매일 수집한 주사부위 홍반, 통증, 압통, 쓰라림, 그리고 종창에 대한 정보를 통합분석 하였고, 나머지 2개 임상시험에서의 결과는 통합분석 하지 않았다. 이 백신을 단독으로 투여 받은 소아와 다른 백신과 함께 투여 받은 소아에서 가장 빈번하게 보고된 전신 이상반응은 발열 (발열>37 ℃, 또는 열감(Feverish)); 과민이었다. 그 외의 다른 전신 이상반응의 비율은 이 백신 단독과 이 백신과 다른 백신을 병용투여한 소아에서 유사하게 나타났다. 전신 이상반응은 유사한 수집 방법을 사용하여 수집한 5개의 임상시험에서 결과가 통합분석되었다. 이 백신을 단독으로 또는 다른 백신(홍역, 이하선염, 풍진, 수두, 폐렴구균 7가 가단백결합백신, 경구 또는 불활성화 소아마비, 디프테리아 톡소이드, 파상풍 톡소이드, 무세포성 백일해, 헤모필루스 인플루엔자 b형 백신)과 함께 접종 받은 소아에서 최소 1.0%의 빈도로 백신과의 연관성에 관련 없이 발생한 이상사례를	사전검토적합통지서(생물제제과-976, 2016.08.26.)적합결과에 따름 (보완사항 반영)

안 7명의 소아에게서 9건의 발작이 보고되었다. 발작은 이 백신을 투여한 후 9일에서 81일에 나타났다. 일부 소아는 엠엠알II (홍역, 유행성이하선염 및 풍진 혼합 생바이러스백신)와 바리박스(수두생바이러스백신)를 함께 또는 각각 투여받았다. 위 이상반응은 이 백신과 연관성이 없는 것으로 시험자에 의해 판단되었다. 임상시험 기간 동안 기타 중대한 이상반응으로 세기관지염, 탈수, 우하엽 폐렴, 천식, 천식 악화 등이 나타났으며 이러한 이상반응 역시 이 백신과 연관성이 없다고 시험자에 의해 판단되었다. 이 이상반응은 이 백신을 투여한 후 9일에서 46일에 나타났다. 일부 소아는 엠엠알II (홍역, 유행성이하선염 및 풍진 혼합 생바이러스백신), 바리박스 (수두생바이러스백신) 또는 TRIPEDIA® (디프테리아, 파상풍톡소이드 및 정제백일해 혼합백신) 및/또는 경구 혹은 불활성화 소아마비 백신을 함께 또는 각각 투여받았다.

12~23개월의 건강한 영아 2424명을 대상으로 다른 백신과의 병용 여부와 관계없이 A형 간염 백신 (~25U)을 6개월 간격으로 1회 또는 2회 접종한 임상시험에서, 이상반응의 발현률은 다음의 주사부위 이상반응을 제외하고 이전의 임상시험과 일관되게 나타났다.: 통증/압통/쓰라림(37.8%), 홍반(19.7%), 종창(12.7%)
(삭제)

기관계 분류 (System-Organ Class; SOC)에 따라 적은 빈도 순으로 기술하였다.

이 백신을 단독으로 또는 다른 백신(홍역, 이하선염, 풍진, 수두, 폐렴구균 7가 단백결합백신, 경구 또는 불활성화 소아마비, 디프테리아 톡소이드, 파상풍 톡소이드, 무세포성 백일해 또는 헤모필루스 인플루엔자 b형 백신)과 함께 접종 받은 12~23개월 소아에서 발생한 이상사례

이상사례	**이 백신 단독(1회 또는 2회 접종)**	**다른 백신과 병용 접종 (최소 1회 접종)**
감염 및 감염증		
상기도감염	7.4%	8.9%
중이염	4.6%	6.4%
비인두염	3.6%	3.4%
비염	2.2%	1.4%
바이러스성 감염	1.1%	1.6%
크루프	1.0%	0.7%
위장염	1.0%	0.7%
이염	0.8%	1.5%
후두기관기관지염	0.2%	1.1%
대사 및 영양 질환		
식욕감소	0.7%	1.1%
신경계 장애		
울음	0.4%	1.1%
눈장애		
결막염	1.0%	1.3%
호흡기, 흉곽, 종격 장애		
비루	6.8%	6.4%
기침	6.5%	5.5%
비충혈	2.3%	2.2%
호흡기 충혈	0.4%	1.0%
위장관 장애		
설사	8.0%	7.2%
구토	5.0%	4.3%
생치	2.4%	0.6%
피부 피하 조직 장애		
기저귀 발진	1.9%	4.0%
발진	1.8%	4.7%
홍역/풍진 유사 발진	0.0%	2.2%
일반 장애 및 주사 부위		
주사부위 통증/압통/쓰라림	37.4%	36.0%
주사부위 홍반	21.5%	20.4%
발열(발열>37℃ 또는 열감(feverish), 1일-14일)	16.4%	27.0%
주사부위 종창	12.7%	14.6%
과민	10.4%	11.1%
발열(≥39℃, 구강측정 시 1	4.2%	4.8%

사전검토적합통지서(생물제제과-976, 2016.08.26.) 적합결과에 따름

	② 소아/청소년: 2~18 세 - 몬로 유효성 평가 임상시험(Monroe Efficacy Trial) 2~16세의 소아 및 청소년, 1037명을 대상으로 위약 또는 이 약 ~25U 1차 접종 및 각각 6, 12, 28 개월 후 추가접종을 실시하고 접종 후 5일 동안 발열, 국소이상반응, 14일동안 전신 이상반응을 추적조사한 결과 가장 많이 보고된 이상반응은 주사부위의 국소이상반응으로서 일반적으로 경미하고 일시적이었다. (생략) 표 2. 몬로 유효성 평가 임상시험에서 건강한 소아 및 청소년을 대상으로 1%이상 나타난 국소와 전신 이상반응 (생략) ③ 성인: 19세 이상 19세 이상 건강한 성인, 1512명을 대상으로 실시한 임상시험에서 이 약을 ~50U씩 1회 이상 접종 후 5일 동안 발열, 국소자극 및 14일 동안 전신 이상반응을 추적조사한 결과 가장 많이 보고된 이상반응은 주사부위의 국소이상반응으로서 일반적으로 경미하고 일시적이었다. (생략)	일-5일) 주사부위 멍듦 1.7% 1.7% 주사부위 혈종 1.0% 0.8% ② 소아/청소년: 만 2~ 18 세 - 몬로 유효성 평가 임상시험(Monroe Efficacy Trial) 만 2~ 16세의 소아 및 청소년, 1037명을 대상으로 위약 또는 이 백신 ~25U 1차 접종 및 각각 6, 12, 18개월 후 추가접종을 실시하고 접종 후 5일 동안 발열, 국소이상반응, 14일동안 전신이상반응을 추적조사한 결과 가장 많이 보고된 이상반응은 주사부위의 국소이상반응으로서 일반적으로 경미하고 일시적이었다. (좌동) 표 1. 몬로 유효성 평가 임상시험에서 건강한 소아 및 청소년을 대상으로 1%이상 나타난 국소와 전신 이상반응 (좌동) ③ 성인: 만 19세 이상 만 19세 이상 건강한 성인, 1645명을 대상으로 실시한 임상시험에서 이 백신을 ~50U씩 1회 이상 접종 후 5일 동안 발열, 국소자극 및 14일 동안 전신 이상반응을 추적조사한 결과 가장 많이 보고된 이상반응은 주사부위의 국소이상반응으로서 일반적으로 경미하고 일시적이었다. (좌동)	
사용상주의사항	8. 소아에 대한 투여 1) 이 백신은 12~23개월의 소아 3159(변경)명과 2~18세 소아/청소년 2615명을 대상으로 안전성이 평가되었다 (5. 이상반응, 용법·용량 참조).	8. 소아에 대한 투여 1) 이 백신은 12~23개월의 소아 4374명과 만 2~만 18세 소아/청소년 2615명을 대상으로 안전성이 평가되었다 (4. 약물이상반응, 용법·용량 참조).	사전검토적합통지서(생물제제과-976, 2016.08.26.)적합결과에 따름
사용상주의사항	(추가)	10. 과량투여 시의 처치 과량 투여 시에 대한 수집된 정보는 없다.	사전검토적합통지서(생물제제과-976, 2016.08.26.)적합결과에 따름
	10. 적용상의 주의 (생략) ① 유아의 경우 삼각근의 크기를 고려하여 22 - 25 게이지 및 ⅝~1¼ 인치의 주사바늘을 사용하여 백신을	11. 적용상의 주의 (좌동) ① 영아 및 어린이의 경우 삼각근의 크기를 고려하여 22 - 25 게이지 및 ⅝~1¼ 인치의 주사바늘을 사용하여	사전검토적합통지서(생물제제과-976, 2016.08.26.)적합결과에

	접종한다. 또한, 대퇴근 전외측부에도 주사할 수 있으며 이때에는 ⅞~1¼인치 정도의 보다 긴 주사바늘을 사용한다. (생략)	백신을 접종한다. 또한, 대퇴근 전외측부에도 주사할 수 있으며 이때에는 ⅞~1¼인치 정도의 보다 긴 주사바늘을 사용한다. (좌동)	따름

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 생략

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

- 해당없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 변경 신청에 대한 근거 임상시험성적에 관한 자료

○ **효능·효과 변경**

기 허가 내용	허가 변경 신청 사항
(생략) 예방접종심의위원회의 접종 권장 대상 이 백신은 A형 간염 바이러스에 대한 면역이 없는 사람에게 접종이 권장된다. 국내에서는 30세 이상 성인의 경우 90% 이상이 A형 간염 바이러스 항체를 보유하고 있는 것으로 판단되므로 일반적으로 접종이 권장되지 않으며, A형 간염 바이러스 항체가 없는 소아나 일부 성인의 경우에 감염의 위험성이 높아지는 다음의 경우에 접종이 권장된다. (생략)	(생략) 예방접종심의위원회의 접종 권장 대상 이 백신은 A형 간염 바이러스에 대한 면역이 없는 사람에게 접종이 권장된다. (삭제) A형 간염 바이러스 항체가 없는 소아나 일부 성인의 경우에 감염의 위험성이 높아지는 다음의 경우에 접종이 권장된다. (생략)

* 개발국(US) 허가사항에는 없는 내용임

- 현재의 역학상황과 상이한 내용임

<면역도 조사 관련 내용 - 한국에서의 A형간염 혈청양성율(2008~2010)>

Age (yr)	No. tested	No. positive	% positive (95% CI)
1-4	410	235	57.3 (54.9-59.7)
5-9	400	279	69.8 (67.5-72.1)
10-14	139	54	38.8 (34.7-43.0)
15-19	138	18	13.0 (10.2-15.9)
20-29	**206**	**24**	**11.7 (9.5-13.9)**
30-39	**301**	**157**	**52.2 (49.3-55.1)**
40-49	**119**	**99**	**83.2 (79.8-86.6)**
50-59	**59**	**48**	**81.4 (76.3-86.5)**
60-69	59	55	93.2 (89.9-96.5)
70-79	41	39	95.1 (91.8-98.5)
Total	1,872	1,008	53.8 (53.7-55.9)

* Seroepidemiology of Hepatitis A in Korea: Changes over the Past 30 Years(J Korean Med Sci 2011; 26: 791-796)

▶ **검토의견: 적합**

○ **용법·용량 변경**

기 허가 내용	허가 변경 신청 사항
1. (추가) 성인, 청소년, 2세 이상의 어린이의 경우 주로 삼각근에 근육주사하며, 12개월~23개월의 영아의 경우에는 주로 전외측 대퇴부에 근육주사한다. (생략)	1. 혈관 내 또는 피내주사하지 않는다. 이 백신은 근육 주사한다. 성인, 청소년, 만 2세 이상의 어린이의 경우 주로 삼각근에 근육주사하며, 12개월~23개월의 영아의 경우에는 주로 전외측 대퇴부에 근육주사한다. (좌동)

- 개발국(미국) 허가사항 등에 반영된 내용

<미국>
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
FOR INTRAMUSCULAR ADMINISTRATION ONLY.

<CCDS>
III. DOSAGE AND ADMINISTRATION
DO NOT INJECT INTRAVASCULARLY OR INTRADERMALLY
VAQTA is for intramuscular injection.

▶ **검토의견: 적합**