# 의약품 품목허가 보고서

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 접수일자 | | 2019.08.01. | 접수번호 | 20190126843 |
| 신청구분 | | 자료제출의약품 (■ 최초, □ 변경) | | |
| 신 청 인 (회사명) | | ㈜보령바이오파마 | | |
| 제 품 명 | | 보령A형간염백신프리필드시린지주(A형간염백신) | | |
| 주성분명<br>(원료의약품등록 번호) | | 불활화A형간염바이러스항원(바이러스주: TZ84, 세포주 : 2BS) | | |
| 제조/수입 품목 | | 제조 | | |
| 제형/함량 | | 현탁액주사제 / 250유니트, 500유니트 | | |
| 최종 허가 사항 | 허가일자 | 2020.12.29. | | |
| | 효능·효과 | 붙임1. 참조 | | |
| | 용법·용량 | 붙임1. 참조 | | |
| | 사용상의 주의사항 | 붙임1. 참조 | | |
| | 저장방법 및 사용기간 | 붙임1. 참조 | | |
| | 허가조건 | 붙임1. 참조 | | |
| 국외 허가현황 | | - | | |
| 허가부서 | | 첨단제품허가담당관 | 허가담당자 | 황윤미, 한승훈, 남주선, 정현철 |
| 심사부서<br>(사전검토) | | 생물제제과<br>백신검정과<br>바이오의약품품질관리과<br>구강소화기기과 | 심사담당자 | (생물제제과)<br>김병철, 배창준, 김도근, 김재옥<br>(백신검정과)<br>이희정, 김지은, 이내리<br>(바이오의약품품질관리과)<br>이은경, 이경욱, 채규한<br>(구강소화기기과)<br>박상진, 유흥일, 김세중, 최선옥 |
| GMP*<br>평가부서 | | 대전청 의료제품실사과 | GMP 담당자 | 안수진, 박공수 |

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

## <붙임 1> 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

### 1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 2 참조

### 1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

| |
|---|
| 생후 12개월 이상~만 2세 미만의 소아와 만 16세 이상의 청소년 및 성인에서 A형 간염 바이러스에 의한 질병의 예방 |

○ 용법·용량

| |
|---|
| 1. 투여 일정 및 용량<br>생후 12개월 이상~만 2세 미만의 소아 : 1회 용량 0.5 mL(250단위)를 1차 기초접종하고, 6~12개월 후 동량을 2차 추가접종한다.<br>만 16세 이상의 청소년 및 성인 : 1회 용량 1.0 mL(500단위)를 1차 기초접종하고, 6~12개월 후 동량을 2차 추가접종한다.<br>A형 간염 바이러스 노출 전 적어도 2주 전에 1차 기초접종해야 한다.<br><br>2. 투여 방법<br>이 백신은 근육주사하며, 혈관 내 또는 피내주사하지 않는다. 만 16세 이상은 주로 상완 삼각근에 주사하고, 생후 12개월 이상~만 2세 미만은 대퇴부 전외측 또는 상완 삼각근에 근육주사한다. |

○ 사용상의 주의사항

| |
|---|
| **1. 다음환자에게 투여하지 말 것**<br>1) 본 백신의 성분, 포름알데히드, 황산겐타마이신에 과민한 자<br>2) 조절되지 않는 간질이나 신경계 질환이 있는 자<br><br>**2. 다음의 환자에는 신중히 투여할 것**<br>1) 혈소판감소증 환자나 출혈 위험이 있는 환자<br>2) 발열 및 급성, 중증의 만성질환자는 백신 접종을 연기한다.<br>3) 임산부 및 수유부<br><br>**3. 약물이상반응**<br>건강한 생후 12개월 ~ 23개월 소아를 대상으로 한 임상시험에서 56명의 시험대상자에 이 백신을 접종한 후 안전성을 평가하였을 때, 약물이상반응은 44명 (75.86%)에서 발생하였고 중대한 약물이상반응은 없었다.<br>건강한 만 16세 이상 소아 또는 성인을 대상으로 한 임상시험에서 140명의 시험대상자에게 이 백신을 접종한 후 안전성을 평가하였을 때, 약물이상반응은 84명(60.00%)에서 발생하였고, 중대한 약물이상반응은 없었다. |

(1) 이 백신 접종 후, 관찰된 기재된 국소부위 및 전신 약물이상반응은 다음과 같다.

| | | 생후 12개월 ~ 23개월 소아 (n=58) | 만 16세 이상 소아 또는 성인 (n = 140) |
|---|---|---|---|
| 국소 반응 | 주사부위 통증 | 41.38% (24명, 30건) | 41.43% (58명, 81건) |
| | 주사부위 압통 | | 45.71% (64명, 85건) |
| | 홍반/발적 | 29.31 % (17명, 22건) | 1.43% (2명, 2건) |
| | 경결/부종 | 15.52% (9명, 9건) | 1.43% (2명, 3건) |
| | 두드러기 | - | 1.43% (2명, 2건) |
| | 가려움 | - | 8.57% (12명, 14건) |
| 전신 반응 | 발열 | 10.34% (6명, 6건) | 1.43% (2명, 2건) |
| | 피로/권태 | - | 24.29% (34명, 42건) |
| | 졸음 (늘어짐)*) | 29.31% (17명, 21건) | - |
| | 보챔 (짜증)*) | 50.00% (29명, 36건) | - |
| | 두통 | - | 11.43% (16명, 18건) |
| | 식욕감소/부진 | 27.59% (16명, 18건) | 5.00% (7명, 8건) |

*) 생후 12개월 이상~만 16세 미만의 소아에만 해당하는 항목

(2) 이 백신 접종 후 4주 또는 26주 동안 관찰된 기재되지 않은 약물이상반응은 다음과 같다.

| | | 생후 12개월 ~ 23개월 소아 (n=58) | 만 16세 이상 소아 또는 성인 (n = 140) |
|---|---|---|---|
| 감염 | 상기도감염 | | 0.71% (1명, 1건) |
| | 비인두염 | 3.45% (2명, 3건) | 0.71% (1명, 1건) |
| | 비염 | 1.72% (1명, 1건) | - |
| 신경계 | 어지럼증 | - | 0.71% (1명, 1건) |
| | 두통 | - | 0.71% (1명, 1건) |
| 위장관계 | 소화불량 | - | 0.71% (1명, 1건) |
| | 위식도역류질환 | 1.72% (1명, 1건) | - |
| 혈액 및 림프계 | 림프절염 | 1.72% (1명, 1건) | - |
| 전신 및 투여부위 | 피로 | | 0.71% (1명, 1건) |
| 신장 및 비뇨기계 | 혈뇨 | - | 0.71% (1명, 1건) |
| 피부 및 피하조직 | 두드러기 | 1.72% (1명, 1건) | 0.71% (1명, 1건) |

**4. 일반적 주의**

1) 모든 주사용 백신과 마찬가지로 백신 접종 후 발생할 수도 있는 아나필락시스 반응에 대비하여 적절한 의학적 처치 및 관리가 취해질 수 있도록 준비한다.
2) 면역억제치료를 받고 있는 자는 기대한 면역반응이 나타나지 않을 수 있다.

**5. 상호작용**

1) 이 백신은 불활화 사백신이므로, 다른 불활화 사백신과의 동시 접종이 면역 반응의 간섭을 초래할 가능성은 거의 없다.
2) 이 백신과 면역글로불린 혹은 다른 백신을 동시 접종할 때는 별도의 주사기와 바늘을 사용해서 다른 부위에 주사한다.

3) 본 백신이 아닌 다른 불활화 A형간염 백신(예, 하브릭스)으로 기초 접종을 한 경우에도 본 백신으로 추가접종 할 수 있다.

**6. 임부 및 수유부에 대한 투여**

1) 임부

이 백신이 사람의 임신에 미치는 영향은 확인된 바 없다. 이 백신을 사용하여 실시된 한 건의 동물시험에서 임신, 배태자 발달 관련하여 직·간접적인 유해한 영향은 관찰되지 않았다.

이 백신의 임부 투여 시의 안전성은 평가되지 않았다.

2) 수유부

백신의 모유로의 이행 여부는 알려져 있지 않다. 그러나 이 백신에 대한 동물을 대상으로 한 수유 중 투여에 대한 연구 결과는 없으며, 임상시험으로 수유부 투여 시의 안전성은 평가되지 않았다.

3) 가임력

이 백신이 사람의 가임력에 미치는 영향은 확인된 바 없다. 이 백신을 사용하여 실시된 한 건의 동물시험 결과, 암컷의 수태능에 대한 유해한 영향은 관찰되지 않았다.

**7. 적용상의 주의**

1) 투여 직전에 이 백신을 상온에 둔다.

2) 접종 전 균질한 현탁액이 되도록 흔들어 사용한다.

3) 현탁액에 이물질이 있는 경우 이 백신을 사용해서는 안 된다.

4) 이 백신은 절대로 혈관 내 주사 하지 않는다.

**8. 보관 및 취급상의 주의사항**

1) 이 백신은 차광하여 냉장보관(2~8℃) 한다.

2) 이 백신은 동결하여서는 안 된다.

**9. 전문가를 위한 정보**

1) 약리작용 정보

이 백신은 A형간염바이러스 감염에 대한 면역반응을 유도한다.

2) 임상시험 정보

119명의 생후 12개월 ~ 23개월 소아, 280명의 만 16세 이상의 소아 또는 성인을 대상으로 무작위배정, 양측눈가림, 다기관, 활성대조, 병행 설계, 제 3상 임상시험을 통하여 평가하였다. 시험대상자는 이 백신 또는 대조백신 (국내 기허가 백신) 중 한가지 백신을 2회 근육주사 받았고 30일 후에 항체가를 측정하였다. 그 결과 이 백신의 항체양전율은 100%로 대조백신과 비교하여 비열등하였다. (95 %신뢰구간, 생후 12개월 ~ 23개월 소아 하한치 -10% / 만 16세 이상의 소아 또는 성인 하한치 -5 %)

| 생후 12개월 ~ 23개월 소아 | 대조백신<br>(n=54) | 시험백신<br>(n=52) | 비열등성<br>(LCL > -10%) |
|---|---|---|---|
| Anti-HAV at 1 Month after Second Vaccination, n(%) | | | |
| Anti-HAV ≥ 20IU/L | 54(100.00) | 52(100.00) | 0.00 |
| 95% Exact CI | [93.40, 100.00] | [93.15, 100.00] | [-,-] |
| 만 16세 이상의 소아 또는 성인 | 대조백신<br>(n=124) | 시험백신<br>(n=121) | 비열등성<br>(LCL > -5%) |
| Anti-HAV at 1 Month after Second | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Vaccination, n(%) | | | |
| Anti-HAV ≥ 20IU/L | 124(100.00) | 121(100.00) | 0.00 |
| 95% Exact CI | [97.07,100.00] | [97.00,100.00] | [-,-] |

n = 계획서 순응 분석군에 따라 분석된 시험대상자수 (Per Protocol Set)

3) 비임상시험정보

이 백신의 안전성약리시험(중추신경계, 순환기계 및 호흡기계), 단회 • 반복투여독성(국소내성포함)시험 및 생식발생독성시험(배태자발생시험) 결과는 사람에 특이할 만한 유해성이 없음을 나타내었다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 동결을 피하여 2 ~ 8℃에서 차광보관
제조일로부터 36개월

## 1.3 허가조건

○ (재심사) 4년

*「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제2호

1. 「약사법」제32조 제1항 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조 제1항 제2호 나목의 규정에 의한 재심사대상 품목이며,「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것.
   - 재심사 기간 : 2020.12.29. ~ 2024.12.28. (4년)
   - 재심사 신청기간 : 2024.12.29. ~ 2025.03.28.

2. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조 제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가・심사 규정」제7조의2에 따라 제출된 위해성관리계획(v.1.1)을 이행할 것.
   - 위해성관리계획의 평가결과를 포함하여 이행실적을 허가 후 2년까지는 매 6개월 마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.

3. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 않거나 적합한 결과가 제출되지 아니할 경우에는 동 허가를 취소할 수 있음.

## 1.4 개량생물의약품 지정 여부

○ 해당없음

## 1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당없음

## 1.6 사전검토

○ 해당없음

## 1.7 검토이력

| 구 분 | 품목변경허가 | 안전성·유효성 기준및시험방법관련 자료 | 제조및품질관리기준 관련 자료 | 시험법 관련 자료 | RMP 관련 자료 |
|---|---|---|---|---|---|
| 신청일자 | 2019.08.01. | 2019.08.02. | 2019.08.02. | 2019.08.08. | 2019.08.08. |
| 보완요청일자 | 2019.11.25.<br>2020.11.06. | 2019.11.21.<br>2020.11.05. | 2019.12.20.<br>2020.08.21. | 2019.11.07. | 2019.11.18. |
| 보완접수일자 | 2020.09.24.<br>2020.11.16. | 2020.09.25.<br>2020.11.17. | 2020.08.20.<br>2020.08.31. | 2020.09.24. | 2020.10.20. |
| 최종처리일자 | 2020.12.29. | 2020.12.11. | 2020.09.04. | 2020.10.26. | 2020.10.26. |

# <붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

## 【제출자료 목록】

○ 관련규정 : Ⅱ.자료제출의약품 - 1) 신규품목

- 1. 이미 허가된 의약품과 균주 및 제조방법 등이 다른 생물학적제제

| 제출자료 / 구분 | 자료번호 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | | 3 | | 4 | | | | | | 5 | | | | 6 | | 7 | 8 |
| | | 가 | 나 | 가 | 나 | 가 | 나 | 다 | 라 | 마 | 바 | 가 | 나 | 다 | 라 | 가 | 나 | | |
| 신청품목 | O | O | O | O | O | O | △ | △ | △ | △ | △ | O | X | X | X | O | X | O | O |
| 제출여부 | O | O | O | O | O | O | O | X | X | O | O | O | O | X | X | O | X | O | O |
| *4. 다, 라 : 백신제제는 일반적으로 유전독성 및 발암성 시험이 요구되지 않는다 (생물의약품 비임상시험 가이드라인(식약처, 2014), Nonclinical evaluation of vaccines(WHO, 2005), Preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines(EMA, 1997)) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품
      (1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
      (2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
      (3) 제조방법에 관한 자료(제조 중 사용물질 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. 완제의약품
      (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 설정근거
      (7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품
      가) 장기보존시험
      나) 가속시험자료
      다) 가혹시험자료
   나. 완제의약품
      (1) 장기보존시험
      (2) 가속시험자료
      (3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료
 가. 단회투여독성시험자료
 나. 반복투여독성시험자료
 마. 생식발생독성시험자료
 바. 기타 독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
 가. 효력시험자료
 나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

•신청제품에 대한 인체 안전성・유효성은 119명의 생후 12개월~23개월 소아, 280명의 만 16세 이상의 소아 또는 성인을 대상으로 하는 2건의 무작위배정, 양측눈가림, 다기관, 활성대조, 병행 설계, 3상 임상시험을 통하여 평가되었다. 그 결과 이 백신의 항체양전율은 100%로 대조백신과 비교하여 비열등하였다. 안전성 측면에서도 대조약(하브릭스주) 대비 이상사례 발생률에서 차이를 보이지 않았다. 신청품목의 국내 임상시험 결과는 타당하다.

•국내 임상시험은 하브릭스를 대조약으로 수행하였는데 12~23개월 소아 대상 임상시험에서 시험약의 항체가는 9,248.79 IU/L로 하브릭스의 2,595.42 IU/L에 비해 약 3.6배 높으며, 16세 이상의 청소년・성인을 대상으로 하는 임상시험에서 시험약의 항체가는 4,832.24 IU/L로 하브릭스의 3,547.44 IU/L에 비해 약 1.4배 높다. 안전성 프로파일에서도 하브릭스와 비교하여 특별히 차이를 보이거나 우려할 만한 수준은 아니었다.

•24개월부터 15세 소아가 국내 3상 임상시험에 포함되지 않았지만, 신청품목과 동일한 최종원액을 사용하여 시판 후 수십년간 사용 경험이 있는 Healive에 대해 원제조국의 품목허가 시 제출하였던 임상시험 목록 및 임상시험 결과에 대한 SCI 논문 목록을 제출하였다. Healive는 12개월(1세) 이상의 소아, 청소년, 성인 전 연령층에 대한 임상시험 결과를 포함하고 있다. 1세~8세의 소아를 대상으로하는 Healive 임상시험(HAVS012)는 하브릭스주와 직접적으로 면역원성 및 안전성을 평가하였으며, 국내 임상시험결과와 유사하게 하브릭스보다 높은 면역원성을 나타냈으며, 안전성 프로파일 또한 하브릭스와 비교하여 유사하였다.

•그러나, 원제조국의 임상시험이 허가사항(효능・효과) 부여 근거가 되는 Pivotal clinical study 수준에 맞게 엄격하게 control되어 수행했는지 확인할 수 없다.

•따라서 민원인의 허가사항 신청사항을 다음과 같이 시정하였다.

| 항목 | 신청사항 | 시정사항 |
|---|---|---|
| 효능・효과 | **생후 12개월 이상의 소아 및 성인에서**<br><br>A형 간염 바이러스에 의한 질병의 예방 | **생후 12개월 이상~만 2세 미만의 소아와**<br>**만 16세 이상 소아 및 성인에서**<br>A형 간염 바이러스에 의한 질병의 예방 |
| 용법・용량 | 1. 투여 일정 및 용량<br>**생후 12개월 이상~만 16세 미만의 소아** : 1회 용량 0.5 mL(250단위)를 1차 기초접종하고, 6~12개월 후 동량을 2차 추가접종한다.<br>만 16세 이상의 소아 및 성인 : 1회 용량 1.0 mL(500단위)를 1차 기초접종하고, 6~12개월 후 동량을 2차 추가접종한다.<br>A형 간염 바이러스 노출 전 적어도 2주 전에 1차 기초접종해야 한다.<br>2. 투여 방법<br>이 백신은 근육주사하며, 혈관 내 또는 피내주사하지 않는다. **만 2세** 이상의 소아 및 성인은 주로 상완 삼각근에 주사하고, 생후 12개월 이상~만 2세 미만의 소아는 대퇴부 전외측 또는 상완 삼각근에 근육주사한다. | 1. 투여 일정 및 용량<br>**생후 12개월 이상~만 2세 미만의 소아** :<br>1회 용량 0.5 mL(250단위)를 1차 기초접종하고, 6~12개월 후 동량을 2차 추가접종한다.<br>만 16세 이상의 소아 및 성인 : 1회 용량 1.0 mL(500단위)를 1차 기초접종하고, 6~12개월 후 동량을 2차 추가접종한다.<br>A형 간염 바이러스 노출 전 적어도 2주 전에 1차 기초접종해야 한다.<br>2. 투여 방법<br>이 백신은 근육주사하며, 혈관 내 또는 피내주사하지 않는다. **만 16세** 이상의 소아 및 성인은 주로 상완 삼각근에 주사하고, 생후 12개월 이상~만 2세 미만의 소아는 대퇴부 전외측 또는 상완 삼각근에 근육주사한다. |

# 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

## 1.1. 제품정보

- 제품명 : 보령A형간염백신프리필드시린지(A형간염백신)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 백신
- 신청 효능・효과 : 생후 12개월 이상의 소아 및 성인에서 A형 간염 바이러스에 의한 질병의 예방
- 신청 용법・용량 :

> 1. 투여 일정 및 용량
> 생후 12개월 이상~만 16세 미만의 소아 : 1회 용량 0.5mL(250단위)를 1차 기초접종하고, 6~12개월 후 동량을 2차 추가 접종한다.
> 만 16세 이상의 소아 및 성인 : 1회 용량 1.0mL(500단위)를 1차 기초접종하고, 6~12개월 후 동량을 2차 추가 접종한다.
> A형 간염 바이러스 노출 전 적어도 2주 전에 1차 기초 접종해야 한다.
> 2. 투여 방법
> 이 백신은 근육주사하며, 혈관 내 또는 피내주사하지 않는다. 만 2세 이상의 소아 및 성인은 주로 상완 삼각근에 주사하고, 생후 12개월 이상~만 2세 미만의 소아는 대퇴부 전외측 또는 상완 삼각근에 근육주사한다.

- 신청 대상질환 : A형간염(Hepatitis A)
- 약리작용 기전 : A형 간염 바이러스 감염에 의한 A형 간염 질환을 예방하기 위한 백신

## 1.2. 기원 및 개발경위

- 보령A형간염백신프리필드시린지와 동일한 최종원액을 사용하는 A형간염백신 완제품인 Healive®는 중국(2002년 허가), 몽고(2009년 허가), 네팔(2009년 허가)에서 시판허가를 득하여 판매하고 있다.
  또한 WHP PQ를 통과(2017.12.22)하여 PAHO 등을 통하여 납품되고 있다.
- 국외 시판 증빙자료로 논문(Wu *et al.*, 2012. Review of 10 years of marketing experience with chinese domestic inactivated hepatitis A vaccine Healive®. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 8:1836-1844.), WHO PQ 인증자료(2019.04.18 현재) 등을 제출하였다.

## 1.3. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 안전성・유효성 심사 관련하여 아래의 2건의 임상시험계획서가 접수되어 승인되었다.

| 순번 | 접수일/승인일 | 내용 |
|---|---|---|
| 1 | 2016.07.27./2016.12.22. | 한국의 건강한 만 12~23개월 소아를 대상으로 불활화 A형 간염 백신의 면역원성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 양측눈가림, 다기관, 활성대조, 병행설계, 제3상 임상시험 |
| 2 | 2017.02.08./2017.06.07. | 만 16세 이상 건강한 청소년 및 성인에서 불활성화 A형 간염 백신의 면역원성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 양측눈가림, 다기관, 활성대조, 병행설계, 제3상 임상시험 |

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

### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

#### 2.1.1. 일반정보

- 명칭: A형 간염 백신

#### 2.1.2 원료의약품 시험항목

| |
|---|
| □pH ■단백질 ■무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가(항원함량시험) □확인<br>■기타(불활화확인시험, 소혈청알부민함량시험, 데옥시콜린산나트륨함량시험, 폴리소르베이트80함량시험, 포름알데히드함량시험, 클로로포름함량시험, 잔류항생물질함량시험) |

### 2.2. 완제의약품(Drug product)

#### 2.2.1. 첨가제의 종류

- 첨가제: 수산화알루미늄, 인산수소나트륨수화물, 염화나트륨, 인산이수소나트륨

#### 2.2.2. 완제의약품 시험항목

| |
|---|
| 최종원액<br>■pH □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 ■역가 □확인<br>■기타(수산화알루미늄흡착력시험, 알루미늄함량시험, PEG6000함량시험, 포름알데히드함량시험, 클로로포름함량시험) |
| 완제의약품<br>■pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명)<br>■엔도톡신 ■역가 ■이상독성부정 □함습도 ■확인<br>■주사제 관련 시험(□불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성)<br>■기타(알루미늄함량시험) |

### 2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 원료 및 완제의약품 제조방법, 주성분 별첨규격, 기준 및 시험방법 등에 대한 적합한 품질자료 근거가 제출된 바, 타당함

## 3. 안정성에 관한 자료

### 3.1. 원료의약품의 안정성

- 원액은 2~8℃에서 3개월 동안 안정함

### 3.2. 완제의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기한: 밀봉용기, 차광, 동결을 피하여 보관, 2~8℃, 36개월

| 시험종류 | 시험조건 | 용기형태/재질 | 결과 |
|---|---|---|---|
| 장기보존시험 | 2~8℃ | 프리필드시린지/유리 | 적합 |

### 3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 시판배치를 위한 장기보존시험 36개월 결과가 기준에 적합하였으므로 사용기한 36개월은 타당함.

# 4. 독성에 관한 자료

## 4.1. 독성시험자료 개요

| 구분 | 종(계통) | 군당마리수 | 투여경로 | 투여기간 | 투여량 | GLP | Study# |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 단회 | 마우스(ICR) | ♂5/♀5 | IM | 단회 | 50U | ○ | 14-MA-289 |
| 반복 | 마우스(ICR) | ♂15/♀15 | IM | 1회/주, 5회, 회복(4주) | 50U | ○ | 14-MR-290 |
| 생식발생 | 랫드(SD) | ♀40 | IM | 3회 | 250U | ○ | 14-RP-291 |
| 국소내성 | 마우스(ICR) | ♂15/♀15 | IM | 1회/주, 5회, 회복(4주) | 50U | ○ | 14-MR-290 |
| 유전 | 미실시 | | | | | | |
| 발암 | 미실시 | | | | | | |

## 4.2. 독성시험자료 개별 요약

| 구분 | 종(계통) | 군당 마리수 | 투여 경로 | 투여 기간 | 투여량 | GLP | Study# | 시험결과, 결론 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 단회 | 마우스 (ICR) | ♂5/♀5 | IM | 단회 (투여 후 관찰기관 2주) | 50U | ○ | 14-MA-289 | **<결과>**<br>·사망은 관찰되지 않았다. 일반증상, 체중, 부검소견에서도 이상변화는 관찰되지 않았다.<br>**<결론>**<br>·시험백신의 개략적인 치사량은 암수 모두 임사예정용량의 300배인 50U/마리를 상회하는 것으로 판단한다. |
| 반복 | 마우스 (ICR) | ♂15/♀15 (회복군 ♂5/♀5 포함) | IM | 1회/주, 5회, 회복(4주) | 50U | ○ | 14-MR-290 | **<결과>**<br>·사망률, 일반증상관찰, 체중변화, 사료섭취량, 안과학적 검사, 요검사, 혈액생화학적 검사 및 부검소견에서 시험물질과 독성학적 변화는 관찰되지 않았고 표적장기 또한 확인되지 않았다.<br>·혈액학적 검사 결과, 시험물질 투여군 암컷 주요군에서 WBC, LYM, MONO 수가, 회복군에서 MONO 수가 유의하게 증가하였다. 조직병리학적 검사에서 관찰된 근막염 및 근염과 같은 염증성 병변과 관련된 변화로 사료된다. 하지만, 대부분의 수치는 회복군에서 회복되는 경향이 관찰되었다.<br>·조직병리학적 검사 결과, 모든 투여군의 투여부위에서 근막염 및 섬유증이 관찰되었고, 특히 시험물질 투여군에서 발생이 증가하였다. 시험물질 투여군에서 조직구증을 동반한 단백질성 물질과 소수 개체에서 근염이 관찰되었으며, 회복군에서 일부 감소하거나 유지되었다. 단, 근막염/섬유증, 조직구증 및 근염은 대조군에서도 관찰되었고, 변화의 정도는 미약한 수준이었다. 또한, 염증성 병변은 시험물질인 백신의 면역활동(immune activity)에 의한 국소염증반응이므로 독성학적으로 유해하지 않는 변화로 사료된다.<br>·시험백신의 NOAEL은 암수 모두 임상예정용량의 300배인 50U/마리에 해당하는 용량으로 판단하였다.<br>**<결론>**<br>·시험백신의 개략적인 치사량은 암수 모두 임사예정용량의 300배인 50U/마리를 상회하는 것으로 판단한다. |

| 구분 | 종<br>(계통) | 군당<br>마리수 | 투여<br>경로 | 투여<br>기간 | 투여량 | GLP | Study# | 시험결과, 결론 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 생식<br>발생 | 랫드<br>(SD) | ♀40<br>(독성<br>시험군<br>30마리 +<br>항체형성<br>확인군<br>10마리) | IM | 3회(교배<br>약2주전/<br>임신 6,<br>18일째) | 250U | ○ | 14-RP-291 | **<결과>**<br>·배태자 발생시험 : 임신모체에 대하여 일반증상관찰, 체중측정, 사료섭취량 산출, 부검 및 제왕절개를 실시하였고, 태자에 대하여 외표검사, 내부장기 및 골격검사를 실시하였다. 임신모체에서 시험물질 투여에 의한 일반증상관찰, 체중변화, 사료섭취량, 장기중량 및 부검소견에서 시험물질에 의한 변화는 관찰되지 않았다. 제왕절개 성적 결과, 동복자 당 임신 황체수 및 착상수, 생존 및 사망태자 수, 초기 및 후기 흡수 수 그리고, 생존 태자의 성비, 체중 및 태반중량에서 시험물질에 의한 변화가 관찰되지 않았다. 태자에 대한 외표, 내부장기 및 골격검사에서 시험물질에 의한 변화가 관찰되지 않았다.<br>**<결론>**<br>· ‘A형간염백신’ 의 임상예정용량의 300배인 50 U/마리에 해당하는 용량에서 임신모체 및 배태자 발생에 독성학적으로 유해한 변화를 유발하지 않는 것으로 판단한다.<br>· ‘A형간염백신’ 을 근육 투여한 랫드 모체에서 A형간염에 대한 항체가 형성되었고, ‘A형간염백신’ 을 투여한 모체의 태자에게도 A형간염에 대한 항체가 검출되었다. |
| 국소<br>내성 | 마우<br>스<br>(ICR) | ♂15/♀15 | IM | 1회/주,<br>5회,<br>회복(4주) | 50U | ○ | 14-MR-290 | ·국소내성 평가는 마우스 반복투여 독성시험의 일부로 실시하였다. |
| 유전 | - | - | - | - | - | - | - | ·미실시(사유) : 생물의약품 비임상시험 가이드라인(식품의약품안전처, 2014) 및 ICH 가이드라인(S6(R1) Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals, 2011)에 의거하여 ‘A형간염백신’ 에 대한 유전 독성시험은 실시하지 않았다. |
| 발암 | - | - | - | - | - | - | - | ·미실시(사유) : 생물의약품 비임상시험 가이드라인(식품의약품안전처, 2014) 및 ICH 가이드라인(S6(R1) Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals, 2011)에 의거하여 ‘A형간염백신’ 에 대한 ·발암 독성시험은 실시하지 않았다. |

### 4.3. 독성에 대한 심사자 의견

· 보령A형간염백신의 독성을 확인하기 위한 마우스를 이용한 단회 및 반복 근육투여 독성시험을 진행하였고, 추가로 랫드를 이용한 생식발생시험(배태자 발생시험, 항체형성능 확인시험)을 진행하였다.

· 독성시험은 국내 GLP 기관에서 수행되었으며, 시험동물, 시험방법, 관찰항목 등은 ‘의약품등의 독성시험기준’에 적합하게 설정되어 평가되었다.

· 기타 미실시된 독성시험 항목에 대해 제출한 사유의 타당성이 인정된다.

## 5. 약리작용에 관한 자료

### 5.1. 약리작용시험 개요

| 구분 | | 종(계통) | 적용경로 | 투여량 |
|---|---|---|---|---|
| 효력 | 공격시험(Challengetest) | 원숭이(마모셋, 벵골) | IM | 1,000IU |
| 안전성약리 | 중추신경계 | 마우스(ICR) | IM | 50U |
| | 호흡기계 | 개(비글) | IM | 500U |
| | 심혈관계 | 랫드(SD) | IM | 250U |

### 5.2. 효력시험

| 구분 | 제목 (시험번호) | 종 (계통) | 적용 경로 | 투여량 | 시험결과, 결론 |
|---|---|---|---|---|---|
| *In vivo* | Experiemtal study on immunogenicity in monkey<br><br>공격시험 (Challenge test) | 원숭이(마모셋, 벵골) | IM | 1,000 IU | 〈시험결과〉<br>·Common Marmosets과 Macaca Mulattas 원숭이에서 시험백신 1회 접종 후 2주째에 HAV 항체양전이 확인되었으며, 1회 추가접종으로는 항체가가 10,000~40,000mIU/mL까지 증가하였다.<br>·A형간염백신 접종 후 4주 후에 야생 공격주(Luxing주)로 공격하였을 때, 간의 병리학적 변화 및 ALT 증가가 없었고, 배설물 내 HAV도 검출되지 않았다.<br><br>〈결론〉<br>·시험백신이 야생 공격주(Luxing주)를 잘 방어함을 확인하였다. |

### 5.3. 안전성약리시험

| 구분 | 종 (계통) | 군당 마리수 | 투여 경로 | 투여 기간 | 시험군 투여량 | GLP | Study# | 관찰항목, 시험결과, 결론 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 중추 신경계 | 마우스 (ICR) | ♂8 | IM | 단회 | 50U | ○ | 14-MS-292 | 〈관찰항목 및 시험결과〉<br>·백신 투여 30/60/120/240/360분 후 체온 측정 및 전신행동 관찰한 결과 이상 변화는 관찰되지 않았다.<br>〈결론〉<br>·시험백신은 마우스에서 중추신경계에 미치는 영향은 없는 것으로 판단한다. |
| 호흡기계 | 개 (비글) | ♂4 | IM | 단회 | 500U | ○ | G14146 | 〈관찰항목 및 시험결과〉<br>·백신 투여 1시간 전부터 투여 후 24시간까지 각 시간대 별로 원격측정장치를 이용하여 혈압, 심박수, 심전도(RR interval, QRS, QT, QTcV interval)를 측정한 결과 이상 변화는 관찰되지 않았다.<br>〈결론〉<br>·시험백신은 개(비글견)에서 호흡기계에 미치는 영향은 없는 것으로 판단한다. |
| 심혈관계 | 랫드 (SD) | ♂8 | IM | 단회 | 250U | ○ | 14-RS-293 | 〈관찰항목 및 시험결과〉<br>·백신 투여 30/60/120/240/360분 후 일반증상, 호흡수, 일회 호흡량, 분당 호흡량을 10분간 측정하여 음성 대조군과 비교한 결과 이상 변화는 관찰되지 않았다.<br>〈결론〉<br>·시험백신은 랫드에서 심혈관계에 미치는 영향은 없는 것으로 판단한다. |

### 5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 해당사항 없음

### 5.5. 약리에 대한 심사자 의견

〈효력시험〉

- ‘생물학적제제 등의 품목허가·심사규정’ 제25조5호에 따라 백신의 경우에는 감수성이 있는 실험동물에서 면역 후 공격시험을 통한 방어여부를 확인할 수 있는 자료를 통해 방어여부를 확인해야 한다. A형간염백신의 효력을 확인하기 위해, 원숭이(마모셋, 벵골)에서 면역 후 공격시험(Challenge test)를 실시한 결과, 시험백신이 야생 공격주(Luxing주)를 잘 방어함을 확인하였다.
- 공격시험 동물종(원숭이) 선택의 타당성에 관한 자료가 제출되었다. 마모셋 원숭이와 벵골 원숭이가 HAV 감염에 대한 Susceptibility 및 Persistence의 특성을 가지는 지에 대한 근거자료도 제출되었다.

〈안전성약리〉

- WHO 백신 비임상시험 가이드라인(2005)에 따라 백신은 일반적으로 비임상 및/또는 임상시험에서 생리학적 기능(예: 중추신경계, 호흡기계, 심혈관계 등)에 영향을 줄만한 별다른 이상소견이 관찰되는 경우에만 별도의 안전성약리시험이 요구된다. A형간염백신에 대해 마우스, 개, 랫드를 각각 이용한 안전성약리시험에서 중추신경계, 호흡기계, 심혈관기계에서 미치는 영향은 없는 것으로 평가되었다.

## 6. 임상시험성적에 관한 자료

### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

○ Pivotal study의 CSR에서 실시기관이 CGP 준수하였음을 선언하였다.

### 6.2. 임상시험자료집 개요

○ 품목허가 신청 품목으로 2건의 국내 임상시험 자료를 제출하였다. 추가로 신청 품목과 동일한 최종 원액을 사용하는 외국 시판 제품인 Healive로 중국에서 수행된 5건의 임상시험자료를 제출하였다.

- 보령A형간염백신프리필드시린지에 대한 국내임상시험 목록

| 단계 | 시험# | 시험목적 | 시험대상자 | 디자인 | 용법・용량 |
|---|---|---|---|---|---|
| 3 | BR-HAV-CT-302 | 면역원성, 안전성 | ·만16세 이상 건강한 청소년 또는 성인<br>·등록 : 280명<br>-FAS : 252명(대조군 125명/시험군 127명)<br>-PPS : 245명(대조군 124명/시험군 121명)<br>-SAS : 278명 | 무작위배정 이중맹검, 활성대조군 | ·용법 : 2회(0/6개월), IM<br>·용량 :<br>-대조군 : 하브릭스(1440ELISA/mL)<br>-시험군 : 시험백신(500U) |
| 3 | BR-HAV-CT-301 | 면역원성, 안전성 | ·만12~23개월 건강한 한국인 소아<br>·등록 : 119명<br>-FAS : 111명(대조군 56명/시험군 55명)<br>-PPS : 106명(대조군 54명/시험군 52명)<br>-SAS : 118명 | 무작위배정 이중맹검, 활성대조군 | ·용법 : 2회(0/6개월), IM<br>·용량 :<br>-대조군 : 하브릭스(720ELISA/mL)<br>-시험군 : 시험백신(250U) |

- Healive에 대한 외국임상시험 목록

| 시험대상자 연령 | 시험대상자수 | 임상시험번호 | 시험약 | 수행국가 | 결과 | 비고 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1세~8세 | 400명 | HAVS012 | Healive | 중국 | 하브릭스주와 SCR 비열등성 입증 | SCI 논문 기재 |
| 1.5세~6세 | 303명 | HAVS017 | Healive | 중국 | Healive(250U) 2차 접종 후 SCR 100% | SCI 논문 기재 |
| 5세~15세 | 293명 | HAVS004 | Healive | 중국 | Healive(250U) 2차 접종 후 SCR 100% | 원제조국 허가 시 제출 |
| 16세~25세 | 293명 | HAVS016 | Healive | 중국 | Healive(500U) 2차 접종 후 SCR 100% | SCI 논문 기재 |
| 17세~22세 | 179명 | HAV002 | Healive | 중국 | Healive(500U) 2차 접종 후 SCR 100% | 원제조국 허가 시 제출 |

### 6.3. 생물약제학시험

○ BA, BE, PK(제조방법 변경 시) 등 생물약제학시험 실시 사유가 없다.

○ 국내 임상시험에서 사용된 면역원성 분석법에 대한 밸리데이션 보고서를 제출하였다.

### 6.4. 임상약리시험

⇒ 해당사항 없음 : 일반적으로 백신 임상 평가에서 약물동태학의 적용을 받지 않는다. 현행 EMEA 가이드라인

[Guideline on clinical evaluation of vaccines, EMEA/CHMP/VWP/164653/2005]에서는 약물동태에 관한 임상자료가 일반적으로 요구되지 않는다고 명시되어 있으며, 국내 백신 임상평가 가이드라인[백신 임상평가 가이드라인(민원인 안내서)]과 WHO 백신 임상평가 가이드라인[Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations]에서는 허가 전 임상개발 프로그램의 필수 요소 자료로서 규정하고 있지 않다.

## 6.5. 유효성 및 안전성

### 6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

○ 총 7건의 임상시험자료를 제출하였다.

- 보령A형간염백신프리필드시린지에 대한 국내임상시험 목록 (핵심임상시험)

| 단계 | 시험# | 시험목적 | 시험대상자 | 디자인 | 용법·용량 |
|---|---|---|---|---|---|
| 3 | BR-HAV-CT-302 | 면역원성, 안전성 | ·만16세 이상 건강한 청소년 또는 성인<br>·등록 : 280명<br>-FAS : 252명(대조군 125명/시험군 127명)<br>-PPS : 245명(대조군 124명/시험군 121명)<br>-SAS : 278명 | 무작위배정 이중맹검, 활성대조군 | ·용법 : 2회(0/6개월), IM<br>·용량 :<br>-대조군 : 하브릭스(1440ELISA/mL)<br>-시험군 : 시험백신(500U) |
| 3 | BR-HAV-CT-301 | 면역원성, 안전성 | ·만12~23개월 건강한 한국인 소아<br>·등록 : 119명<br>-FAS : 111명(대조군 56명/시험군 55명)<br>-PPS : 106명(대조군 54명/시험군 52명)<br>-SAS : 118명 | 무작위배정 이중맹검, 활성대조군 | ·용법 : 2회(0/6개월), IM<br>·용량 :<br>-대조군 : 하브릭스(720ELISA/mL)<br>-시험군 : 시험백신(250U) |

- Healive에 대한 외국임상시험 목록 (비핵심임상시험)

| 시험대상자 연령 | 시험대상자수 | 임상시험번호 | 시험약 | 수행국가 | 결과 | 비고 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1세~8세 | 400명 | HAVS012 | Healive | 중국 | 하브릭스주와 SCR 비열등성 입증 | SCI 논문 기재 |
| 1.5세~6세 | 303명 | HAVS017 | Healive | 중국 | Healive(250U) 2차 접종 후 SCR 100% 하브릭스주와 교차접종 가능성 확인 | SCI 논문 기재 |
| 5세~15세 | 293명 | HAVS004 | Healive | 중국 | 0-1M, 0-3M, 0-6M, 0-12M 스케쥴로 Healive(250U) 2차 접종 후 SCR 100% | 원제조국 허가 시 제출 |
| 16세~25세 | 293명 | HAVS016 | Healive | 중국 | Healive(500U) 2차 접종 후 SCR 100% | SCI 논문 기재 |
| 17세~22세 | 179명 | HAV002 | Healive | 중국 | Healive(500U) 2차 접종 후 SCR 100% | 원제조국 허가 시 제출 |

### 6.5.2. 핵심임상시험

○ BR-HAV-CT-302

<table>
<tr><td>시험제목</td><td>만 16세 이상 건강한 청소년 또는 성인에서 불활화 A형 간염 백신의 면역원성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 양측눈가림, 다기관, 활성대조, 병행설계, 제3상 임상시험</td></tr>
<tr><td>임상기관</td><td>총 12개 기관</td></tr>
<tr><td>목적</td><td>만 16세 이상의 청소년 또는 성인에서 불활성화 A형 간염 백신 기초 1회 및 추가 1회 접종(6개월 간격 총 2회 접종) 시의 면역원성과 안전성을 평가</td></tr>
<tr><td>시험디자인</td><td>○ 무작위배정, 이중맹검, 다기관, 활성대조, 병행설계, 제3상<br>○ 용법 : 2회(6개월 간격), IM<br>○ 용량 :<br>- 대조군 : 하브릭스(1440ELISA/mL)<br>- 시험군 : 시험백신(500U)</td></tr>
<tr><td>시험대상자</td><td>○ 투여군 별 시험대상자 수
<table>
<tr><th rowspan="2">군</th><th rowspan="2">투여군<br>(Type 별 역가)</th><th colspan="6">시험대상자 수(명)</th></tr>
<tr><th>계획</th><th>등록</th><th>중도탈락</th><th>FAS</th><th>PPS</th><th>SAS</th></tr>
<tr><td>1</td><td>대조약 : 하브릭스주</td><td>124</td><td>139</td><td>15</td><td>125</td><td>124</td><td>138</td></tr>
<tr><td>2</td><td>시험약 : 보령A형간염백신프리필드시린지</td><td>124</td><td>141</td><td>20</td><td>127</td><td>121</td><td>140</td></tr>
<tr><td colspan="2">계</td><td>248</td><td>280</td><td>35</td><td>245</td><td>245</td><td>278</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>결론</td><td>○ 시험약인 불활성화 A형 간염 바이러스 항원(바이러스주명 : TZ84)은 만16세 이상 청소년 또는 성인을 대상으로 한 본 임상시험에서 대조약인 기허가 불활성화 A형 간염백신(HAVRIX®, GSK)과 비교하여 일차 면역원성 평가변수인 2차 접종 후 1개월째의 항체양전율이 100%로 나타난 결과로 비열등함을 입증하였다. 따라서 시험약인 불활성화 A형 간염 바이러스 항원은 기초 1회 및 추가 1회 접종(6개월 간격 총 2회 접종)하는 용법으로 A형 간염 예방을 위한 백신으로서의 효과가 있다고 판단된다.</td></tr>
</table>

○ BR-HAV-CT-301

<table>
<tr><td>시험제목</td><td>한국의 건강한 만 12~23개월 소아를 대상으로 불활성화 A형 간염 백신의 면역원성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 양측눈가림, 다기관, 활성대조, 병행 설계, 제3상 임상시험</td></tr>
<tr><td>임상기관</td><td>총 10개 기관</td></tr>
<tr><td>목적</td><td>만 12~23개월 건강한 한국인 소아를 대상으로 불활성화 A형 간염 백신 기초 1회 및 추가 1회 접종 (6개월 간격 총 2회 접종) 시의 면역원성과 안전성을 평가</td></tr>
<tr><td>시험디자인</td><td>○ 무작위배정, 이중맹검, 다기관, 활성대조, 병행설계, 제3상<br>○ 용법 : 2회(6개월 간격), IM<br>○ 용량 :<br>- 대조군 : 하브릭스(720ELISA/mL)<br>- 시험군 : 시험백신(250U)</td></tr>
<tr><td>시험대상자</td><td>○ 투여군 별 시험대상자 수
<table>
<tr><td rowspan="2">군</td><td rowspan="2">투여군<br>(Type 별 역가)</td><td colspan="7">시험대상자 수(명)</td></tr>
<tr><td>계획</td><td>등록</td><td>제외</td><td>FAS</td><td>제외</td><td>PPS</td><td>SAS</td></tr>
<tr><td>1</td><td>대조약 : 하브릭스주</td><td>60</td><td>60</td><td>4</td><td>56</td><td>2</td><td>54</td><td>60</td></tr>
<tr><td>2</td><td>시험약 :<br>보령A형간염백신프리필드시린지</td><td>60</td><td>59</td><td>4</td><td>55</td><td>3</td><td>52</td><td>58</td></tr>
<tr><td colspan="2">계</td><td>120</td><td>119</td><td>8</td><td>111</td><td>5</td><td>106</td><td>118</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>결론</td><td>○ 본 임상시험은 한국에서 시판중인 A형 간염 백신인 HAVRIX®를 대조약으로 하여, 본 임상시험의 임상시험용의약품인 시험약의 면역원성의 비열등성을 평가하기 위해 실시되었음. 일차 면역원성 평가 지표인 2차 접종 후 1개월째의 항체양전율은 모든 투여군에서 100%로 시험군의 면역원성이 대조군 대비 비열등함을 입증하였음 또한, 임상시험용의약품 접종 후 안전성 평가 결과에서도 투여군간 이상반응 및 약물이상반응 발생률의 차이는 나타나지 않았으며, 기타 임상적으로 유의할 만한 이상반응은 발생되지 않았음<br>○ 이상의 결과를 통하여 만 12 ~ 23개월 건강한 한국인 소아에서 시험약의 6개월 간격, 2회 접종은 A형 간염 예방 목적에 효과적이며, 안전한 것으로 판단됨</td></tr>
</table>

### 6.6. 가교자료

- 해당사항 없음(국내에서 임상시험 수행)

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 동일한 최종원액을 사용하는 중국 제조 백신인 Healive에 대한 외국 시판 현황 및 WHO PQ 승인 자료 제출

## 8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 기허가제품(하브릭스주, 아박심)과의 허가사항 대비표 제출

# [위해성 관리 계획 요약]

## □ 품목 개요

| 회사명 | ㈜보령바이오파마 | 허가일 | 2020.12.29. |
|---|---|---|---|
| 제품명 | 보령A형간염백신프리필드시린지주<br>(A형간염백신) | 위해성관리계획 번호<br>(버전, 날짜) | v.1.1<br>20.09.17. |
| 주성분 및 함량 | 불활화A형간염바이러스항원(바이러스주: TZ84, 세포주 : 2BS) 250 유니트, 500 유니트 | | |
| 효능·효과 | 생후 12개월 이상~만 2세 미만의 소아와 만 16세 이상의 청소년 및 성인에서 A형 간염 바이러스에 의한 질병의 예방 | | |

## □ 안전성 검토항목 및 조치계획

| 안전성 검토항목 | 의약품 감시계획 | 위해성 완화 조치방법* |
|---|---|---|
| **1. 중요한 규명된 위해성** | | |
| 해당사항 없음 | 해당사항 없음 | 해당사항 없음 |
| **2. 중요한 잠재적 위해성** | | |
| 아나필락시스 반응 등을 포함하는 중증의 전신 알러지 반응 | ·정기적 문헌 검색<br>·자료수집<br>·자발보고 자료수집<br>·PSUR 작성을 포함한 일반적인 의약품 감시 활동<br>·시판 후 조사 활동 | ·첨부문서<br>·의·약사 등 전문가용 설명자료 |
| 간질 등의 신경계 질환 | | |
| 길랭-바레 증후군 | | ·의·약사 등 전문가용 설명자료 |
| 간염 | | |
| 급성파종뇌척수염(ADEM), 다발성경화증, 시신경염(optic neuritis) 등을 포함하는 탈수초성 신경계 질환 | | |
| 혈소판 감소증 | | |
| **3. 중요한 부족정보** | | |
| 임부 또는 수유부 | ·정기적 문헌 검색<br>·자료수집<br>·자발보고 자료수집<br>·PSUR 작성을 포함한 일반적인 의약품 감시 활동<br>·시판 후 조사 활동 | ·첨부문서<br>·의·약사 등 전문가용 설명자료 |
| 면역 저하자 | | |
| 고령자 | | ·의·약사 등 전문가용 설명자료 |
| 신 기능장애 환자 | | |
| 간 기능장애 환자 | | |