의약품 품목허가 보고서

접수일자		2021.12.21.	접수번호	20210285085
신청구분		자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		(주)보령바이오파마		
제 품 명		보령티디백신프리필드시린지(성인용 흡착 디프테리아 및 파상풍 혼합백신)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		디프테리아톡소이드(균주명: 디프테리아균 Park-Williams No.8주) 파상풍톡소이드(균주명: 파상풍균 Harvard주)		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		제형 : 현탁액주사제 함량 : 1 프리필드시린지(0.5 밀리리터) 중 디프테리아톡소이드(균주명: 디프테리아균 Park-Williams No.8주) 2 IU 이상 파상풍톡소이드(균주명: 파상풍균 Harvard주) 20 IU 이상		
신청 사항	효능효과	만 10세 이상의 소아 및 성인에서 디프테리아 및 파상풍의 예방		
	용법용량	1. 소아용 DTaP를 기초접종 및 추가접종 일정대로 모두 접종받은 만 10세 - 12세 소아 및 성인 에게 1회 용량 0.5 mL를 1회 상완 삼각근에 근육 주사한다. 2. 이후 적절한 면역력을 유지하기 위하여 1회 용량 0.5 mL를 10년 간격으로 상완 삼각근에 근육주사한다. 3. 현탁액이므로 사용하기 전 충분히 흔들어 사용한다		
최종 허가 사항	허가일자	2022.11.14.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		-		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	김남수 첨단제품허가담당관, 남주선 연구관, 정모아 주무관, (최선림 심사원)
심사부서		생물제제과,	심사담당자	(안전성・유효성) 김재옥 과장, 김

	바이오의약품품질관리과, 백신검정과		연희 연구관, 이은경 주무관, (진미령 연구관) 최영주 과장, 김문신 연구관, 박애란 심사원 (품질) 김재옥 과장, 김연희 연구관, 이현 주무관, (진미령 연구관) (시험법) 김종원 과장, 황인영 연구관, 이희정 주무관, (윤경식 주무관) (위해성관리계획 총괄) 김은주 과장, 김영림 연구관, 권도연 주무관, (이진영 주무관)
GMP* 평가부서	대전청 의료제품실사과	**GMP 담당자**	이광문 과장, 이예슬 주무관

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가심사 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 및 파상풍의 예방

○ 용법·용량

1. 소아용 DTaP를 기초접종 및 추가접종 일정대로 모두 접종받은 만 10세 - 12세 소아 및 성인에게 1회 용량 0.5 mL를 1회 상완 삼각근에 근육 주사한다. 2. 이후 적절한 면역력을 유지하기 위하여 1회 용량 0.5 mL를 10년 간격으로 상완 삼각근에 근육주사한다. 3. 현탁액이므로 사용하기 전 충분히 흔들어 사용한다.

○ 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. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 근육주사로 투여되는 다른 백신과 마찬가지로 이 백신은 혈소판감소증 또는 출혈 장애가 있는 대상자에게 주의하여 투여하여야 한다. 이러한 사람들에서는 근육주사로 투여한 후 출혈이 발생할 수 있다.
2) 이전에 파상풍 톡소이드를 포함한 백신 접종 후 길랑-바레 증후군 또는 상완신경염이 나타난 경우, 파상풍 톡소이드를 포함한 백신의 접종 여부는 위험성과 유익성을 고려하여 결정되어야 한다.

3. 약물이상반응

만 10세~12세의 건강한 소아 및 만 18세 이상의 건강한 성인 635명을 대상으로 한 임상시험에서 364명의 시험대상자에게 이 백신을 접종하여 안전성을 평가하였을 때 288명(79.12%)에서 이상반응이 발생하였고, 이 중 약물이상반응은 273명(75%)에서 발생하였다. 전체 이상반응 중 중대한 이상반응 및 중대한 약물이상반응은 없었다.

1) 이 백신 접종 후 7일 동안 관찰된 기재된 국소부위 및 전신 약물이상반응은 다음과 같다.

		약물이상반응	
		만 10~12세 소아 (108명)	만 18세 이상 성인 (256명)
국소반응	압통	56.5 % (61명, 61건)	71.5 % (183명, 183건)
	통증	39.8 % (43명, 43건)	61.7 % (158명, 158건)

	발적	3.7 % (4명, 4건)	7.0 % (18명, 18건)
	종창		3.1 % (8명, 8건)
전신반응	근육통	25.0 % (27명, 27건)	25.0 % (64명, 64건)
	피로	13.0 % (14명, 14건)	20.7 % (53명, 53건)
	두통	6.5 % (7명, 7건)	6.3 % (16명, 16건)
	오심/구토	1.9 % (2명, 2건)	3.9 % (10명, 10건)
	설사	0.9 % (1명, 1건)	2.3 % (6명, 6건)
	열	-	0.8 % (2명, 2건)

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

		약물이상반응	
		만 10~12세 소아 (108명)	만 18세 이상 성인 (256명)
전신 및 투여 부위	소양증	1.9 % (2명, 2건)	-
호흡기, 흉곽 및 종격	기침	-	0.4 % (1명, 1건)
근골격 및 결합 조직	등허리통증	-	0.4 % (1명, 1건)
	근골격 통증	-	0.4 % (1명, 1건)
위장관	설사	-	0.4 % (1명, 1건)
신경계	어지러움	-	0.4 % (1명, 1건)

4. 일반적 주의

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 약물이상반응이 나타날 위험이 높다.

8) 백신접종 후 고열, 경련 등의 증상이 나타날 경우에는 신속히 의사의 진찰을 받도록 주지시킨다.

5. 상호작용

1) 다른 불활성화 백신과 동시에 사용하는 것에 대한 연구 보고는 없으나 다른 백신과 동시에 접종을 해야 할 경우 동시 접종은 가능 하나 접종 부위는 달리한다.

2) 면역억제제를 투여 받은 환자의 경우, 면역접종의 효과가 떨어질 수도 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 사람에서의 자료는 없다. 동물 연구에서는 모체와 배태자 발생에 유해한 영향을 나타내지 않았다. 임신 시 백신 접종의 유익성이 감염 노출에 의한 질병 전염의 위험성을 상회할 때 접종한다.

2) 수유부에서 이 백신의 안전성을 평가하지 않았다. 이 백신은 유익성이 위험성을 상회할 때 수유부에게 접종해야 한다.

7. 적용상의 주의

1) 접종하기 전 이물이나 성상에 이상이 있는지 육안으로 확인한다. 이상이 있는 경우에는 사용하지 않는다.
2) 사용 전 잘 흔들어 주며, 이 때 흰색의 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 주의 요함
b) 과거 파상풍 예방접종에 대한 기억이 없거나 3회 미만인 경우
•1회 접종 필요하며 상처의 오염 정도에 따라 파상풍 인간면역글로불린의 투여가 필요할 수도 있다.

8. 보관 및 취급상의 주의사항

잘못하여 동결되면 품질이 변화될 수 있으므로 사용하지 않는다.

○ 사용상의 주의사항(전문가를 위한 정보)

9. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용
이 백신은 디프테리아 및 파상풍 감염에 대한 면역반응을 유도한다.

2) 임상시험 정보
218명의 만 10~12세 소아, 258명의 만 18세 이상의 성인을 대상으로 무작위배정, 양측눈가림, 다기관, 활성대조, 병행설계, 제3상 임상시험을 통하여 평가하였다. 시험대상자는 이 백신 또는 대조백신(국내 기허가 백신) 중 한가지 백신을 1회 근육주사 받았고 28일 후에 항체가를 측정하였다. 그 결과 이 백신의 백신반응율은 대조백신과 비교하여 비열등하였다 (95% 신뢰구간 상한치 10%).

만 10~12세 소아		시험백신 (N=97)	대조백신 (N=99)	비열등성 (UCL ≤ 10%)
디프테리아	방어항체율 (≥ 0.1 IU/mL)	97명 (100.0 %)	99명 (100.0 %)	0.0 %
	95% confidence interval	(96.3, 100.0)	(96.3, 100.0)	(-4.35, 4.39)
파상풍	방어항체율 (≥ 0.1 IU/mL)	97명 (100.0 %)	99명 (100.0 %)	0.0 %
	95% confidence interval	(96.3, 100.0)	(96.3, 100.0)	(-4.35, 4.39)
만 18세 이상 성인		**시험백신 (N=104)**	**대조백신 (N=108)**	**비열등성 (UCL ≤ 10%)**
디프테리아	방어항체율(≥ 0.1 IU/mL)	96명 (92.3 %)	97명 (89.8 %)	-2.5 %
	95% confidence interval	(85.4, 96.6)	(82.5, 94.8)	(-10.2, 5.2)
파상풍	방어항체율(≥ 0.1 IU/mL)	94명 (90.4 %)	99명 (91.7 %)	1.3 %

만 10~12세 소아	시험백신 (N=97)	대조백신 (N=99)	비열등성 (UCL ≤ 10%)
95% confidence interval	(83.0, 95.3)	(84.8, 96.1)	(-6.4, 9.0)

N = 계획서 순응 분석군에 따라 분석된 시험대상자수 (Per protocol set)

3) 비임상시험정보

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

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법: 밀봉용기, 냉장(2~8℃) 조건에서 동결을 피하여 보관
사용(유효)기간: 제조일로부터 36개월

1.3 허가조건

○ **(재심사) 4년**

*「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조 제1항 제2호 나목

○ **(위해성 관리 계획)** 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고

1.4 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	‘21.12.21.	‘21.12.21.	‘21.12.21.	‘21.12.21.	해당없음
(1차)보완 요청일자	‘22.04.12.	‘22.04.05.	‘22.04.05.	‘22.02.28.	해당없음
(1차)보완 접수일자	‘22.08.12.	‘22.08.12.	‘22.08.12.	-	해당없음
(2차)보완 요청일자	‘22.10.04.	‘22.09.30.	‘22.09.30.	-	해당없음
(2차)보완 접수일자	‘22.10.13.	‘22.10.13.	‘22.10.13.	-	해당없음
최종처리 일자	‘22.11.14.	‘22.11.04.	‘22.11.04.	‘22.03.11.	해당없음

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준및시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정: 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] I. 자료제출의약품 - 8. 기타 따로 분류되지 않은 품목

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

[심사자 종합의견]

- 본 품목허가를 신청한 BR-TD-1001은 디프테리아와 파상풍 독소를 무독화시킨 톡소이드로 수산화알루미늄에 흡착시켜 제조한 백신임
- BR-TD-1001에 대한 단회투여 독성시험, 반복투여 독성시험, 배태자 발생시험, 국소내성시험을 수행하였음. 랫드 및 비글견 동물종은 BR-TD-1001 투여 후 항체반응 평가결과 면역반응을 나타냈으며 임상시험 투여 용량의 랫드는 166~250배, 비글견은 4~6배 용량을 단회 또는 반복투여한 결과 전신 독성은 나타나지 않았음. 투여 부위의 만성/만성활동성육아종성염증이 관찰되었으나 백신의 흡착제로 사용된 수산화알루미늄의 영향으로 추정됨.
- 랫드를 이용한 배태자 발생시험 결과 모체에는 투여부위의 국소반응(육아종, 근염을 동반한 육아종, 근육근막염)이 관찰되었으며 배태자발생에 미치는 영향은 관찰되지 않았음
- 생물학적제제 기준 및 시험방법에 따라 디프테리아 및 파상풍 톡소이드 역가기준을 만족하는지 평가하기 위하여 기니픽 및 마우스에서 역가시험을 수행한 결과 기준에 만족하였음. 또한 반복투여 독성시험, 배태자 독성시험의 동물종 랫드와 비글견에 대하여 BR-TD-1001를 투여한 후 ELISA 시험법으로 항체가를 측정하여 면역반응이 나타남을 확인하였음.
- BR-TD-1001 단회 투여 후 호흡기계 및 심혈관계에 미치는 영향을 관찰한 결과 대조군과 유의한 차이는 관찰되지 않았으며 중추신경계에 미치는 영향을 평가하지 않았으나 반복투여 독성시험결과 전신 독성이 관찰되지 않았고 Td 백신은 개발사례가 많이 축적된 백신임을 고려하여 타당한 것으로 사료됨
- 만 18세 이상의 건강한 성인 남녀를 대상으로 BR-TD-1001 단회 접종 시 면역원성 및 안전성 평가 결과, Part 2 Step 1에서 BR-TD-1001은 대조약과 비교하여 면역원성이 비열등하며, 안전성 측면에서도 유의한 차이를 나타내지 않음을 확인함. 또한 Part 2 Step 2 임상시험을 진행하여 추가 안전성 평가를 시행한 결과 Step 1과 유사한 결과를 확인하였고, 전체 임상시험에서 BR-TD-1001로 인한 중대한 이상약물반응은 관찰되지 않음.
- 디프테리아 및 파상풍의 기초접종을 완료한 만 10 ~ 12세의 건강한 소아에게 BR-TD-1001 및 대조약 추가 접종하였을 때, 두 군 간에 유사한 면역원성을 나타내며, 안전성에서도 유사한 경향을 나타내는 것을 확인함.
- 품질 및 안정성 자료의 적절성은 '생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정' 제7조제1항제2호, 제7조제1항제3호, 제26조, 제28조에 따라 검토한 결과 타당함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 보령티디백신프리필드시린지
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 백신(631)
- 디프테리아 및 파상풍의 예방
- 디프테리아와 파상풍 균주를 각각 배양하여 독소를 생산하고, 무독화시킨 톡소이드를 수산화알루미늄에 흡착하여 제조한 백신

1.2. 기원 및 개발경위

- 디프테리아는 Corynebacterium diphtheriae라는 균에 감염되어 발생되는 질환으로 균에서 생성되는 디프테리아 독소에 의해 심근염과 신경염 등을 유발하는 급성 전염병이다. 디프테리아균은 자연계에 널리 존재하며, 매우 소량의 외독소에 의해 발병을 일으킨다. 파상풍은 Clostridium tetani에 의해 생성되는 외독소에 의해 발생하며, 때로는 치명적인 급성 전염병이다. 이 균은 상처를 통해 몸 안으로 침투하여 비정상적인 근육 수축과 근육 경련의 유발로 발작 증상을 일으키기도 하며 자율신경계에 큰 영향을 미친다. 파상풍균은 자연계에 널리 존재하며, 흙이나 사람, 가축의 장내에 많이 있는 등 개인 누구나 걸릴 수 있는 개연성이 높아 오염물질에 쉽게 노출되어 있는 성인에게는 백신 접종이 중요하다.
- (주)보령바이오파마는 2007년부터 디프테리아, 파상풍균주 배양을 시작하였다. 디프테리아, 파상풍 톡신 생산의 대량 생산조건을 확립하였고 배양한 디프테리아, 파상풍 톡신을 정제, 무독화하는 조건을 확립하여 무독화 후 동물시험인 무독화 확인시험과 독성회복 부정시험을 통해 무독화한 톡소이드의 안전성시험을 완료하였다. 디프테리아 및 파상풍 톡소이드의 역가가 0.5 mL 당 각각 2 IU와 20 IU가 되도록 제조하여 디프테리아와 파상풍에 대한 방어능을 가진 백신으로 국외 허가 현황은 없다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- Td 백신은 디프테리아 및 파상풍을 예방하기 위해 7세 이상의 연령에서 사용하는 백신으로 전 세계적으로는 매우 오래된 백신이지만 국내에서는 2003년부터 수입되어 사용되고 있다. 이 백신은 국내에서 진행된 연령별 면역혈청학적연구(2007-2008년)에 따르면 성인 연령군에서 디프테리아와 파상풍에 대한 방어면역의 유지를 위해 추가 접종이 필요한 대상이 아직까지 높은 비율을 차지하고 있기 때문에 추가접종을 적극적으로 추진하기 위하여 국가필수예방접종백신으로 지정되어 있다. 그러나, 국내에서 유통 중인 대부분의 Td백신은 완제 수입품이거나, 원액을 국외에서 수입하여 완제의약품을 제조한 제품으로 수입에 의존하고 있었으며, 국산 백신은 (주)녹십자에서 개발하여 최근에 출시된 상황이다. 따라서 (주)보령바이오파마의 제품을 출시할 경우 국산 백신 자급율 향상이 가능하며 추가적으로 국산 백신의 해외시장으로의 진출 및 효과가 예상된다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 위해성관리계획에서 ❶아나필락시스 반응을 포함하는 중증의 전신알러지반응, ❷길랭-바래 증후군, ❸열성 경련 또는 간질 등과 같은 신경장애, ❹상완신경염, ❺혈소판감소증 또는 출혈장애를 중요한 잠재적 위해성으로 관리할 예정이다.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 비임상시험자료, 임상시험자료(1상, 성인3상)가 사전검토됨(2016.11.14.접수)
  → (최종검토결과) 일부 '비임상성적에 관한 자료'에 대해 고찰자료 요청

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 주성분 : 디프테리아톡소이드(균주명: 디프테리아균 Park-Williams No.8주),
  파상풍톡소이드(균주명: 파상풍균 Harvard주)

2.1.2 원료의약품 시험항목

□pH □단백질 ■무균 □발열성물질 □엔도톡신 □역가 □확인 ■기타(순도(톡소이드함량시험/단백질소함량시험), 독성회복부정시험, 무독화시험)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 포름알데히드*, 수산화알루미늄, 염화나트륨, 주사용수

  * 포름알데히드는 원액제조공정에서 사용하며 최종원액 조제시 첨가하지 않음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 □pH □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제 □엔도톡신 □역가 □확인
완제의약품 ■pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제 ■엔도톡신 ■역가(디프테리아 톡소이드, 파상풍 톡소이드) □이상독성부정 □수분함량 ■확인 □주사제 관련 시험(□불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(알루미늄 함량, 포름알데히드 함량, 디프테리아·파상풍 무독화시험)

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/PETG 병/Stainless steel	적합

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	2 ~ 8 ℃	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

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수
단회투여 독성시험	랫드	근육	단회	1.04mL/kg, 2.08mL/kg	O
반복투여 독성시험	랫드	근육	6주간, 2주간격 4회	2.08mL/kg	O
	비글견	근육	6주간 4회	0.05mL/kg	O
생식·발생 독성시험 (배·태자 발생)	랫드	근육	교배 약 4주전, 임신 6일, 18일째(총 3회)	0.5mL/head/day	O
국소내성	랫드와 비글견에서의 반복투여 독성시험에서 진행함				

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- BR-TD-1001에 대한 단회투여 독성시험, 반복투여 독성시험, 배태자 독성시험, 국소내성시험을 수행하였음. 랫드 및 비글견 동물종은 BR-TD-1001 투여 후 항체반응 평가결과 면역반응을 나타냈으며 임상시험 투여 용량의 랫드는 166~250배, 비글견은 4~6배 용량을 단회 또는 반복투여한 결과 전신 독성은 나타나지 않았음. 투여 부위의 만성/만성활동성육아종성염증이 관찰되었으나 흡착제로 사용된 수산화알루미늄의 영향으로 추정됨.
- 랫드를 이용한 배태자 발생시험 결과 모체에는 투여부위의 국소반응(육아종, 근염을 동반한 육아종, 근육근막염)이 관찰되었으며 배태자발생에 미치는 영향은 관찰되지 않았음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

시험종류	종 및 계통	공격 독소
직접공격법(역가시험)	기니픽	디프테리아 톡소이드
	마우스	파상풍 톡소이드

5.2. 효력시험

- 기니픽(디프테리아) 및 마우스(파상풍)를 이용하여 직접공격법을 통한 효력시험을 수행하였음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 호흡기계 안전성 약리시험에서 호흡수, 호흡량 측정 결과 음성대조국과 비교하여 특이사항은 관찰되지 않음
- 심혈관계 안전성 약리시험에서 혈압, 심박수 및 심전도를 측정한 결과 음성대조국과 비교하여 특이사항은 관찰되지 않음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 생물의약품 비임상시험 가이드라인 및 ICH 가이드라인 S6(R1) 의거하여 미수행

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 기준 및 시험방법에 따라 디프테리아 및 파상풍 톡소이드 역가기준을 만족하는지 평가하기 위하여 기니픽 및 마우스에서 역가시험을 수행한 결과 기준에 만족하였음. 또한 반복투여 독성시험, 배태자 독성시험의 동물종 랫드와 비글견에 대하여 BR-TD-1001를 투여한 후 ELISA 시험법으로 항체가를 측정하여 면역반응이 나타남을 확인하였음.
- BR-TD-1001 단회 투여 후 호흡기계 및 심혈관계에 미치는 영향을 관찰한 결과 대조군과 유의한 차이는 관찰되지 않았으며 중추신경계에 미치는 영향을 평가하지 않았으나 반복투여 독성시험결과 전신 독성이 관찰되지 않았고 Td 백신은 개발사례가 많이 축적된 백신임을 고려하여 타당한 것으로 사료됨

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성

- GCP 준수

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상1상: 한국의 건강한 성인 남성을 대상으로 'BR-TD-1001' 투여에 따른 안전성 및 면역원성 평가를 위한 무작위 배정, 이중눈가림, 위약대조, 활성대조 제1상 임상시험
- 임상3상: 한국의 건강한 성인을 대상으로 'BR-TD-1001'의 면역원성과 안전성 평가를 위한 이중눈가림, 무작위 배정 제3상 임상시험
- 임상3상: 건강한 소아를 대상으로 'BR-TD-1001'의 면역원성과 안전성 평가를 위한 이중눈가림, 무작위배정 제3상 임상시험

6.3. 임상약리시험

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 (번호/저널명)</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>투여 기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td colspan="8">임상약리시험</td></tr>
<tr><td>1상</td><td></td><td>안전성 및 내약성, 면역원성</td><td>무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 활성대조</td><td>만 20세 이상인 한국의 건강한 성인 남성

시험군 20명, 활성대조 20명, 위약군 10명</td><td>0.5ml, 상완 삼각근 부위에 근육주사

활성대조
위약(생리식염수)</td><td>1회</td><td>- 안전성 및 내약성(기재된, 기재되지 않은 이상사례, 활력징후, 신체검진, 심전도검사, 임상병리검사)

- 면역원성 평가변수(방어항체율, GMT, GMR)</td><td>-안전성평가결과:
• 시험군은 13명(65%)에서 27건, 대조군은 13명(65%)에서 32건, 위약군은 4명(40%) 4건이 발현되었고 군간 발현율의 차이는 통계학적으로 유의하지 않았음(p=0.3529)
• 시험약과의 인과관계를 배체할 수 없는 총 약물이상반응은 시험군은 12명(60%)에서 22건, 대조군은 11명(55%)에서 28건, 위약군은 2명(20%)에서 2건으로 확인됨(p=0.1003)

-면역원성시험결과(%); 0.1U/ml에 도달한 대상자의 비율
<table>
<tr><th></th><th></th><th>위약군</th><th>활성대조군</th><th>시험군</th></tr>
<tr><td rowspan="2">D</td><td>전</td><td>90</td><td>75</td><td>80</td></tr>
<tr><td>후</td><td>90</td><td>95</td><td>95</td></tr>
<tr><td rowspan="2">T</td><td>전</td><td>60</td><td>70</td><td>70</td></tr>
<tr><td>후</td><td>60</td><td>100</td><td>100</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

6.4. 유효성 및 안전성

6.4.1. 유효성・안전성시험 개요

<table>
<tr><th>시험명</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상자</th><th>대상자 수</th><th>용법・용량</th><th>면역원성 평가 변수</th><th>안전성 평가 변수</th></tr>
<tr><td>성인 임상 3상(Part 1)</td><td>면역원성을 탐색적으로 확인</td><td>무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 평행, 다기관</td><td rowspan="2">만 18세 이상인 한국의 건강한 성인 남・여</td><td>총 40명
시험군 : 20명
대조군 : 20명</td><td rowspan="2">시험백신(BR-TD-1001) 또는 대조백신을 1회 0.5mL를 상완 삼각근 부위에 근육 주사</td><td>- 임상시험용의약품 접종 후 28일째 디프테리아 및 파상풍의 방어항체율
- 임상시험용의약품 접종 후 28일째 디프테리아 및 파상풍의 항독소 항체가 GMT</td><td rowspan="2">- 임상시험용의약품 접종 후 7일 동안 발현된 기재된(Solicited) 이상반응
- 임상시험용의약품 접종 후 28일 동안 발현된 기재되지 않은(Unsolicited) 이상반응
- 활력징후, 신체검진</td></tr>
<tr><td>성인 임상 3상(Part 2)</td><td>- 1단계: 면역원성, 안전성 비열등성
- 2단계: 추가 안전성</td><td>1단계: 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 평행, 다기관
2단계: 공개, 다기관, 단일군</td><td>총 327명
- 1단계
시험군 : 107명
대조군 : 111명
- 2단계
시험군 : 109명</td><td>1. 일차 면역원성 평가 변수:
- 임상시험용 의약품 접종 후 28일째 디프테리아 및 파상풍의 방어 항체율
2. 이차 면역원성 평가 변수:
- 임상시험용의약품 접종 후 28일째 디프테리아 및 파상풍의 항독소 항체가 GMT
- 임상시험용의약품 접종 후 28일째 디프테리아 및 파상풍의 Boosting Response
- 연령대별 임상시험용의약</td></tr>
</table>

시험명	시험목적	디자인	대상자	대상자 수	용법・용량	면역원성 평가 변수	안전성 평가 변수
						품 접종 후 28일째 디프테리아 및 파상풍의 방어항체율 - 연령대별 임상시험용의약품 접종 후 28일재 디프테리아 및 파상풍의 항독소 항체가 GMT	
소아 임상 3상	면역원성, 안전성, 비열등성	이중눈가림, 무작위배정, 활성대조, 평행, 다기관	만 10~12세인 한국의 건강한 소아 남・여	총 218명 시험군 : 108명 대조군 : 110명	시험백신(BR-TD-1001) 또는 대조백신 0.5mL를 상완 삼각근에 근육 주사로 1회 접종	1. 일차 면역원성 평가 변수: - 임상시험용 의약품 접종 후 28일째 디프테리아 및 파상풍의 방어 항체율 2. 이차 면역원성 평가 변수: - 임상시험용의약품 접종 후 28일째 디프테리아 및 파상풍의 항독소 항체가 GMT - 임상시험용의약품 접종 후 28일째 디프테리아 및 파상풍의 Boosting Response	- 임상시험용의약품 접종 후 7일 동안 발현된 기재된(Solicited) 이상반응 - 임상시험용의약품 접종 후 28일 동안 발현된 기재되지 않은(Unsolicited) 이상반응 - 활력징후, 신체검진

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 2건의 핵심임상시험을 수행하였음.

- 18세 이상의 성인: 한국의 건강한 성인을 대상으로 'BR-TD-1001'의 면역원성과 안전성 평가를 위한 이중눈가림, 무작위배정 제3상 임상시험
- 10~12세 소아: 건강한 소아를 대상으로 'BR-TD-1001'의 면역원성과 안전성 평가를 위한 이중눈가림, 무작위배정 제3상 임상시험

① BR-TD-1001-CT-301

· 한국의 건강한 성인을 대상으로 'BR-TD-1001'의 면역원성과 안전성 평가를 위한 이중눈가림, 무작위배정 제3상 임상시험

1) 시험개요

: (Part1) 이중눈가림, 무작위배정, 다기관, 활성대조
(Part2) 1단계: 이중눈가림, 무작위배정, 다기관, 활성대조(연령층화)
2단계: 공개, 다기관, 단일군

- (배정) 파트 및 단계 별로 배정하며 목표대상자 수는 총 367명임

		시험군	대조군	총 시험대상자 수
면역원성 및 안전성 평가 례수	Part 1	20명	20명	40명
	Part 2 1단계	109명	109명	218명
추가 안전성 평가 례수	Part 2 2단계	109명	-	109명
		238명	129명	367명

- (실시기관) part1: 2개기관, part2: 7개기관

- (임상시험에 사용된 의약품)

① 시험약 : BR-TD-1001(성인용 흡착 디프테리아 및 파상풍 혼합톡소이드)

· (성상 및 제형) 흰색의 현탁액이 들어 있는 프리필드시린지(제조원: (주)보령바이오파마)

· (원료의약품 및 그 분량) 1 프리필드시린지(0.5mL) 중

용도	성분명	규격	분량
주성분	성인용흡착 디프테리아 톡소이드 (균주명: Park Williams No.8주)	별규	2 I.U. 이상
	흡착 파상풍 톡소이드 (균주명: Clostridium tetani Harvard)	별규	20 I.U. 이상
불활화제	포름알데히드	KP	0.001mg 이하
흡착제	수산화알루미늄	EP	0.5mg
등장화제	염화나트륨	KP	4.25mg
용제	주사용수	USP	적량
첨부물	1회용 주사침	별규	25G, 5/8인치

· (보관조건) +2~8℃

② 대조약 : 성인용 흡착디프테리아 및 파상풍 혼합톡소이드

- (투여방법) 주사제 0.5mL, 근육주사, 시험약(또는 대조약) 1회

- (시험방법) 면역원성을 탐색하기 위한 Part1과 면역원성과 안전성을 평가하기 위한 Part2 Step1와 추가 안전성을 평가하기 위한 Part2 Step2로 구성되어 있다. Part1 면역원성을 탐색하기 위한 임상시험은 이중눈가림, 무작위배정, 다기관, 활성대조 임상시험으로 Part2 1단계 면역원성 및 안전성 평가 임상시험은 이중눈가림, 무작위배정(연령별) 다기관, 활성대조 임상시험으로 2단계 추가 안전성 평가 임상시험은 공개, 다기관, 단일군 임상시험으로 디자인되었다. 각 임상시험은 아래 방문일정에 따라 진행되었다.

Part 1. 면역원성 탐색 임상시험

방문 1	방문 2	방문3	방문4
(Day -7~0)	(Day 0)	(접종 + Day 3 ~ 6)	(접종 + Day 28+7)
스크리닝 방문	무작위배정 방문	전화방문	종료방문
면역원성 평가	접종 이상반응평가	이상반응확인	이상반응평가 면역원성 평가

Part 2. Step1 : 면역원성 및 안전성 평가 임상시험

방문 1	방문 2	방문3	방문4
(Day -7~0)	(Day 0)	(접종 + Day 3 ~ 6)	(접종 + Day 28+7)
스크리닝 방문	무작위배정 방문	전화방문	종료방문
면역원성 평가	접종 이상반응평가	이상반응확인	이상반응평가 면역원성 평가

Part 2. Step2 : 추가 안전성 평가 임상시험

방문 1	방문 2	방문3
(Day 0)	(접종 + Day 3 ~ 6)	(접종 + Day 28+7)
스크리닝 & 배정방문	전화방문	종료방문
접종 이상반응평가	이상반응확인	이상반응평가

2) 시험목적 및 주요 평가변수

· 면역원성 평가

- Part1

① 임상시험용의약품 접종 후 28일째 디프테리아의 방어항체율

② 임상시험용의약품 접종 후 28일째 파상풍의 방어항체율

③ 임상시험용의약품 접종 후 28일째 디프테리아의 항독소 항체가 기하평균치(GMT)

④ 임상시험용의약품 접종 후 28일째 파상풍의 항독소 항체가 기하평균치(GMT)

- Part2 Step1

(1차 면역원성 평가)

① 임상시험용의약품 접종 후 28일째 디프테리아의 방어항체율

② 임상시험용의약품 접종 후 28일째 파상풍의 방어항체율

(2차 면역원성 평가)

① 임상시험용의약품 접종 후 28일째 디프테리아의 항독소 항체가 기하평균치(GMT)

② 임상시험용의약품 접종 후 28일째 파상풍의 항독소 항체가 기하평균치(GMT)

③ 임상시험용의약품 접종 후 28일째 디프테리아의 Boosting response

④ 임상시험용의약품 접종 후 28일째 파상풍의 Boosting response

⑤ 연령대별 임상시험용의약품 접종 후 28일째 디프테리아의 방어항체율

⑥ 연령대별 임상시험용의약품 접종 후 28일째 파상풍의 방어항체율

⑦ 연령대별 임상시험용의약품 접종 후 28일째 디프테리아의 항독소 항체가 기하평균치(GMT)

⑧ 연령대별 임상시험용의약품 접종 후 28일째 파상풍의 항독소 항체가 기하평균치(GMT)

· 안전성 평가

- 백신 접종 후 7일 동안 발현된 기재된 이상반응

- 백신 접종 후 28일 동안 발현된 기재되지 않은 이상반응

- 활력징후, 신체검진

3) 면역원성 결과

Part1.

① 임상시험용의약품 접종 후 28일째 디프테리아 및 파상풍의 방어항체율

PP 분석군 39명을 대상으로 접종 후 28일째 디프테리아 방어항체율은 시험군 84.2%(16/19명), 대조군 90.0%(18/20명)이었으며 파상풍 방어항체율은 시험군 94.7%(18/19명), 대조군 95.0%(19/20명)이었다

		BR-TD-1001 N=19	대조약 N=20
디프테리아	방어항체율	16 (84.2 %)	18 (90.0 %)
	95% CI	(60.4 %, 96.6 %)	(68.3 %, 98.8 %)
파상풍	방어항체율	18 (94.7 %)	19 (95.0 %)
	95% CI	(74.0 %, 99.9 %)	(75.1 %, 99.9 %)

② 임상시험용의약품 접종 후 28일째 디프테리아 및 파상풍의 항독소 항체가 기하평균치(GMT)

PP 분석군에서 접종 후 28일째 디프테리아 항독소 항체가 기하평균치(GMT)는 시험군 0.85, 대조군 0.49, 접종 전 대비 접종 후 Ratio는 시험군 12.93, 대조군 9.46이었다. 또한 파상풍 항독소 항체가 기하평균치(GMT)는 시험군 1.91, 대조군 2.73, 접종 전 대비 접종 후 Ratio는 시험군 28.57, 대조군 41.25이었다

Part2. Step1

① 임상시험용의약품 접종 후 28일째 디프테리아 및 파상풍의 방어항체율

PP 분석군을 대상으로 접종 후 28일째 디프테리아 방어항체율을 확인한 결과, 시험군 92.3%(96/104명), 대조군 89.8%(97/108명)이었으며, 시험군과 대조군의 방어항체율 차이(대조군 방어항체율-시험군 방어항체율)에 대한 단측 97.5% 신뢰구간의 상한치는 5.2%이었다. 또한 파상풍 방어항체율은 시험군 90.4%(94/104명), 대조군 91.7%(99/108명)이었으며, 시험군과 대조군의 방어항체율 차이(대조군 방어항체율-시험군 방어항체율)에 대한 단측 97.5% 신뢰구간의 상한치는 9.0%로 디프테리아 및 파상풍 모두 임상시험계획서에서 제시한 임상적 비열등성 허용한계 10% 이하로 비열등함을 입증하였다

		BR-TD-1001 N=104	대조약 N=108	Difference*
디프테리아	방어항체율	96 (92.3 %)	97 (89.8 %)	-2.5 %
	95% CI	(85.4 %, 96.6 %)	(82.5 %, 94.8 %)	(-10.2 %, 5.2 %)
파상풍	방어항체율	94 (90.4 %)	99 (91.7 %)	1.3 %
	95% CI	(83.0 %, 95.3 %)	(84.8 %, 96.1 %)	(-6.4 %, 9.0 %)

② 임상시험용의약품 접종 후 28일째 디프테리아 및 파상풍의 항독소 항체가 기하평균치(GMT)

PP 분석군에서 접종 후 28일째 디프테리아 항독소 항체가 기하평균치(GMT)는 시험군 0.78, 대조군 0.65로 접종 전 대비 접종 후 Ratio는 시험군 12.71, 대조군 10.02이었다. 시험군과 대조군간 접종 후 항체가 기하평균치(GMT)의 Ratio(시험군/대조군)는 1.19로, 시험군과 대조군간 통계학적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다(p=0.4047). 파상풍 항독소 항체가 기하평균치(GMT)는 시험군 1.51, 대조군 2.09로 접종 전 대비 접종 후 Ratio는 시험군 27.78, 대조군 34.99 이었다. 시험군과 대조군간 접종 후 항체가 기하평균치(GMT)의 Ratio(시험군/대조군)는 0.72로, 시험군과 대조군간 통계학적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다.

③ 임상시험용의약품 접종 후 28일째 디프테리아 및 파상풍의 Boosting response

PP 분석군을 대상으로 접종 후 28일째 디프테리아 항체가에 대한 boosting response 비율은 시험군 67.3%(70/104명), 대조군 65.7%(71/108명)이었으며, 시험군과 대조군간 boosting response 차이는 통계학적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다. 파상풍 항체가에 대한 boosting response 비율은 시험군 75.0%(78/104명), 대조군 75.9%(82/108명)이었으며, 시험군과 대조군간 boosting response 차이는 통계학적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다.

④ 연령대별 임상시험용의약품 접종 후 28일째 디프테리아 및 파상풍의 방어항체율

PP 분석군을 대상으로 접종 후 28일째 디프테리아에 대한 방어항체율을 연령군에 따라 확인한 결과, 시험군에서 '18세 이상 40세 이하'연령군은 95.7%(45/47명), 대조군 98.1%(51/52명)이었으며, '40세 초과 60세 이하' 연령군은 시험군 86.1%(31/36명), 대조군 80.0%(28/35명)이었다. '60세 초과' 연령군은 시험군 95.2%(20/21명), 대조군 85.7%(18/21명)으로 모든 연령군에서 시험군과 대조군간 방어항체율에 있어 통계학적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다. 파상풍에 대한 방어항체율을 연령군에 따라 확인한 결과, 시험군에서 '18세 이상 40세 이하' 연령군은 100.0%(47/47명), 대조군 100.0%(52/52명)이었으며, '40세 초과 60세 이하' 연령군은 시험군 94.4%(34/36명), 대조군 88.6%(31/35명)이었다. '60세 초과'연령군은 시험군 61.9%(13/21명), 대조군 76.2%(16/21명)으로 모든 연령군에서 시험군과 대조군간 방어항체율에 있어 통계학적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다

⑤ 연령대별 임상시험용의약품 접종 후 28일째 디프테리아 및 파상풍의 항독소 항체가 기하평균치(GMT)

PP 분석군을 대상으로 접종 후 28일째 디프테리아 항독소 항체가 기하평균치(GMT)를 연령군 별로 확인한 결과, 시험군에서 '18세 이상 40세 이하' 연령군은 시험군 0.92, 대조군 0.87로 접종 전 대비 접종 후 항체가 기하평균치(GMT) Ratio는 시험군 13.45, 대조군 10.97이었다. '40세 초과 60세 이하' 연령군은 시험군 0.42, 대조군 0.39로 접종 전 대비 접종 후 항체가 기하평균치(GMT) Ratio는 시험군 9.60, 대조군 8.22이었다. '60세 초과'연령군은 시험군 1.53, 대조군 0.75으로 접종 전 대비 접종 후 항체가 기하평균치(GMT) Ratio는 시험군 18.09, 대조군 11.12이었다. 시험군과 대조군간 접종 후 항체가 기하평균치(GMT)의 Ratio(시험군/대조군)는 '18세 이상 40세 이하'연

령군에서 1.06, ‘40세 초과 60세 이하’연령군 1.08, ‘60세 초과’ 연령군 2.03으로, 모든 연령군에서 군간 통계학적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다. 파상풍 항독소 항체가 기하평균치(GMT)에 대한 방어항체율을 연령군에 따라 확인한 결과, 시험군에서 ‘18세 이상 40세 이하’ 연령군은 시험군 4.37, 대조군 7.18로 접종 전 대비 접종 후 항체가 기하평균치(GMT) Ratio는 시험군 35.90, 대조군 52.75이었다. ‘40세 초과 60세 이하’연령군은 시험군 1.06, 대조군 1.41로 접종 전 대비 접종 후 항체가 기하평균치(GMT) Ratio는 시험군 24.90, 대조군 35.13이었다. ‘60세 초과’연령군은 시험군 0.25, 대조군 0.19로 접종전 대비 접종 후 항체가 기하평균치(GMT) Ratio는 시험군 18.86, 대조군 12.59이었다. 시험군과 대조군간 접종 후 항체가 기하평균치(GMT)의 Ratio(시험군/대조군)는 ‘18세 이상 40세 이하’연령군에서 0.61로 군간 통계학적으로 유의한 차이를 나타내었으며(p=0.0197), ‘40세 초과 60세 이하’연령군 0.75, ‘60세 초과’연령군 1.33으로, 군간 통계학적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다

5) 안전성 결과

Part1.

본 시험에서 시험군은 85.0%(17/20명, 53건), 대조군은 95.0%(19/20명, 72건)로 총 90.0%(36/40명)의 대상자에서 125건의 이상사례가 발생하였다. 전체 이상사례를 기재된 국소적/전신적 이상사례와 기재되지 않은 이상사례로 분류하였을 때, 기재된 국소적 이상사례의 발현율은 시험군 80.0%(16/20명, 31건), 대조군 95.0%(19/20명, 41건)로 총 87.5%(35/40명)의 대상자에서 72건이 발생하였고, 기재된 전신적 이상사례는 시험군 50.0%(10/20명, 14건), 대조군 75.0%(15/20명, 27건)으로 총 62.5%(25/40명)의 대상자에서 41건이 발생하였다. 기재되지 않은 이상사례는 시험군 25.0%(5/20명, 8건), 대조군 20.0%(4/20명, 4건)으로 총 22.5%(9/40명)의 대상자에서 12건이 발생하였다. 전체 이상사례에 대하여 임상시험용의약품과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율을 확인하였을 때, 기재된 국소적/전신적 이상사례 중 시험군에서 1건의 기재된 전신적 이상사례를 제외하고 기재된 이상사례는 모두 약물이상반응으로 평가되었으며, 기재되지 않은 이상사례 중 약물이상반응으로 평가된 건은 없었다. Part 1 임상시험 기간 동안 중대한 이상사례는 발생하지 않았으며, 중도탈락을 야기한 이상사례는 한 건도 없었다. 시험군에서의 기재된 국소적 이상사례 발현현황은 ‘압통’75.0%(15명, 15건), ‘동통’ 65.0%(13명, 13건), ‘발적’10.0%(2명, 2건), ‘종창’5.0%(1명, 1건)이었으며, 기재된 전신적 이상사례는 ‘피로’35.0%(7명, 7건), ‘근육통’15.0%(3명, 3건), ‘오심/구토’15.0%(3명, 3건), ‘두통’5.0%(1명, 1건)이었고, 설사 및 발열은 한 건도 관찰되지 않았다. 대조군에서의 관찰된 기재된 국소적 이상사례 발현현황은 ‘압통’95.0%(19명, 19건), ‘동통’95.0%(19명, 19건), ‘발적’10.0%(2명, 2건), ‘종창’5.0%(1명, 1건)이었으며, 기재된 전신적 이상사례는 ‘피로’55.0%(11명, 11건), ‘근육통’40.0%(8명, 8건), ‘두통’ 20.0%(4명, 4건), ‘오심/구토’15.0%(3명, 3건), ‘설사’5.0%(1명, 1건)이었다. 발열은 한건도 관찰되지 않았다. 중증도는 대부분 경미 또는 중등증 이며 대조군에서 ‘압통’ 1건이 중증으로 보고되었다.

Part2. Step1

본 시험에서 시험군은 81.3%(87/107명, 255건), 대조군은 85.6%(95/111명, 263건)로 총 83.5%(182/218명)의 대상자에서 518건의 이상사례가 발생하였으며, 전체 이상사례 발현율에 있어 시험군과 대조군 간 통계학적으로 유의한 차이는 나타나지 않았다. 전체 이상사례를 기재된 국소적/전신적 이상사례와 기재되지 않은 이상사례로 분류하였을 때, 기재된 국소적 이상사례의 발현율은 시험군 77.6%(83/107명, 163건), 대조군 82.9%(92/111명, 169건)로 총 80.3%(175/218명)의 대상자에서 332건이 발생하였고, 기재된 전신적 이상사례는 시험군 38.3%(41/107명, 68건), 대조군 44.1%(49/111명, 75건)으로 총 41.3%(90/218명)의 대상자에서 143건이 발생하였다. 기재되지 않은 이상사례는 시험군 15.0%(16/107명, 24건), 대조군 12.6%(14/111명, 19건)으로 총 13.8%(30/218명)의 대상자에서 43건이 발생하였다. 기재된 국소적 이상사례, 기재된 전신적 이상사례 및 기재되지 않은 이상사례의 발현율에 있어 시험군과 대조군 간 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 전체 이상사례에 대하여 임상시험용의약품과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율을 확인하였을 때, 시험군 78.5%(84/107명, 230건), 대조군 84.7%(94/111명, 242건)으로 총 81.7%(178/218명)의 대상자에서 472건이 발생하였으며, 전체 약물이상반응 발현율에 있어 시험군과 대조군 간 통계학적으로 유의한 차이는 나타나지 않았다. 발생한 기재된 국소적 이상사례 332건은 모두 약물이상반응으로 평가되었고 기재된 전신적 약물이상반응은 시험군 35.5%(38/107명, 63건), 대조

군 43.2%(48/111명, 71건)로 총 39.4%(86/218명)의 대상자에서 134건이 발생하였다. 기재되지 않은 약물이상반응은 시험군 2.8%(3/107명, 4건), 대조군 1.8%(2/111명, 2건)으로 총 2.3%(5/218명)의 대상자에서 6건이 발생하였다. 기재된 국소적 약물이상반응, 기재된 전신적 약물이상반응 및 기재되지 않은 약물이상반응의 발현율에 있어 시험군과 대조군 간 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. Part 2 Step 1 임상시험 시 중대한 이상사례는 발생하지 않았으며, 중도탈락을 야기한 이상사례는 한 건도 없었다. 시험군에서 관찰된 기재된 국소적 이상사례 발현현황은 '압통'72.0%(77명, 77건), '동통'64.5%(69명, 69건), '발적'11.2%(12명, 12건), '종창'4.7%(5명, 5건)이었으며, 기재된 전신적 이상사례는 '근육통'28.0%(30명, 30건), '피로'18.7%(20명, 20건), '두통'8.4%(9명, 9건), '오심/구토'5.6%(6명, 6건), '설사'1.9%(2명, 2건), '발열'0.9%(1명, 1건)이었다. 대조군의 기재된 국소적 이상사례 발현현황은 '압통'76.6%(85명, 85건), '동통' 71.2%(79명, 79건), '발적'3.6%(4명, 4건), '종창'0.9%(1명, 1건)이었으며, 기재된 전신적 이상사례는 '근육통'27.0%(30명, 30건), '피로'25.2%(28명, 28건), '두통'6.3%(7명, 7건), '오심/구토'4.5%(5명, 5건), '설사'3.6%(4명, 4건), '발열'0.9%(1명, 1건)이었다. 중증도는 대부분 경미 또는 중등증이었으나 시험약에서 Grade 4 '두통' 1건이 보고되었다.

Part2. Step2

Part 2 Step 2에 참여한 시험군 대상자에서 조사된 모든 이상사례 발현율을 분석한 결과, 87.2%(95/109명)의 대상자에서 239건의 이상사례가 발생하였다. 전체 이상사례를 기재된 국소적/전신적 이상사례와 기재되지 않은 이상사례로 분류하였을 때, 기재된 국소적 이상사례의 발현율은 83.5%(91/109명)로 162건, 기재된 전신적 이상사례 발현율은 38.5%(42/109명)로 66건이 발생하였다. 기재되지 않은 이상사례 발현율은 9.2%(10/109명)로 11건이 보고되었다. 전체 이상사례에 대하여 임상시험용의약품과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율을 확인하였을 때, 86.2%(94/109명)의 대상자에서 227건이 발생하였다. 발생한 기재된 국소적 이상사례 162건은 모두 약물이상반응으로 평가되었고, 기재된 전신적 이상사례는 1건을 제외하고 모두 약물이상반응으로 평가되어 38.5%(42/109명)의 대상자에서 65건이 발생하였다. 기재되지 않은 약물이상반응은 발생하지 않았다. Part 2 Step 2 임상시험 시 중대한 이상사례는 발생하지 않았으며, 중도탈락을 야기한 이상사례는 한 건도 없었다. 시험군에서 관찰된 기재된 국소적 이상사례 발현현황은 '압통'79.8%(87명, 87건), '동통'63.3%(69명, 69건), '발적'3.7%(4명, 4건), '종창'1.8%(2명, 2건)이었으며, 기재된 전신적 이상사례는 '근육통'27.5%(30명, 30건), '피로'19.3%(21명, 21건), '두통'6.4%(7명, 7건), '설사'4.6%(5명, 5건), '오심/구토'1.8%(2명, 2건), '발열'0.9%(1명, 1건)이었다. 중증도는 대부분 경미 또는 중등증이었으나 시험약에서 Grade 4 '두통' 1건이 보고되었다.

② BR-TD-1001-CH-301

· 한국의 건강한 소아를 대상으로 'BR-TD-1001'의 면역원성과 안전성 평가를 위한 이중눈가림, 무작위배정 제3상 임상시험

1) 시험개요

: 이중눈가림, 무작위배정, 다기관, 활성대조

- (배정) 목표대상자 218명

- (실시기관) 10개기관

- (임상시험에 사용된 의약품)

① 시험약 : BR-TD-1001(성인용 흡착 디프테리아 및 파상풍 혼합톡소이드)

· (성상 및 제형) 흰색의 현탁액이 들어 있는 프리필드시린지(제조원: (주)보령바이오파마)

· (원료의약품 및 그 분량) 1 프리필드시린지(0.5mL) 중

용도	성분명	규격	분량
주성분	성인용흡착 디프테리아 톡소이드 (균주명: Park Williams No.8주)	별규	2 I.U. 이상
	흡착 파상풍 톡소이드 (균주명: Clostridium tetani Harvard)	별규	20 I.U. 이상
불활화제	포름알데히드	KP	0.001mg 이하
흡착제	수산화알루미늄	EP	0.5mg
등장화제	염화나트륨	KP	4.25mg
용제	주사용수	USP	적량
첨부물	1회용 주사침	별규	25G, 5/8인치

· (보관조건) +2~8℃

② 대조약 : 성인용 흡착디프테리아 및 파상풍 혼합톡소이드

- (투여방법) 주사제 0.5mL, 근육주사, 시험약(또는 대조약) 1회

- (시험방법) 임상시험에 참여할 것을 시험대상자와 법정대리인이 자의로 서면 동의한 이후, 임상시험계획서에 따라 필요한 검진을 시행한 후 선정 제외기준에 적합한 대상자에 한하여 시험군 또는 대조군 중 한군으로 무작위배정되었다. 무작위 배정번호가 부여된 시험대상자는 임상시험용 의약품 접종 전에 항체가 검사를 위하여 시험대상자의 혈액샘플을 채취하였다. 임상시험용 의약품 0.5mL를 상완 삼각근에 근육주사로 접종하고 다이어리카드 작성 교율을 받았다. 임상시험 담당자는 접종 후 3일 ~ 6일째(방문2) 전화 모니터링을 통하여 접종 후 시험대상자에게 발현된 이상반응을 확인하였으며, 면역원성 및 안전성 평가를 위하여 접종 4주째(방문3) 최종 방문하여 혈액 샘플을 채취하여 항체가 검사를 실시하였다. 또한 안전성 평가를 위하여 백신 접종 후부터 발현된 이상반응이 기록된 다이어리카드를 제출하였다.

방문 1	방문 2	방문 3
(Day 0)	(접종 + Day 3 ~ 6)	(접종 + Day 28+7)
스크리닝 & 무작위배정 방문	전화방문	종료방문
면역원성 평가 접종 이상반응 평가	이상반응확인	이상반응 평가 면역원성 평가

2) 시험목적 및 주요 평가변수

· 면역원성 평가

- 일차평가변수 : 임상시험용 의약품 접종 후 28일째 디프테리아 및 파상풍의 방어항체율
- 이차평가변수 : ① 임상시험용의약품 접종 후 28일째 디프테리아 및 파상풍의 항독소 항체가 기하평균치(GMT)
  ② 임상시험용의약품 접종 후 28일째 디프테리아 및 파상풍의 항독소 Boosting response

· 안전성 평가

- 백신 접종 후 7일 동안 발현된 기재된 이상반응
  ① 기재된 국소반응 : 동통, 압통, 발적, 종창
  ② 기재된 전신적 반응 : 발열, 오심/구토, 설사, 두통, 피로, 근육통
- 백신 접종 후 28일 동안 발현된 기재되지 않은 이상반응
- 활력징후, 신체검진

3) 면역원성 결과

① 임상시험용 의약품 접종 후 28일째 디프테리아 및 파상풍의 방어항체율

PP 분석군의 접종 후 28일째의 디프테리아 및 파상풍의 방어항체율은 BR-TD-1001군, 대조군 모두에서 각100%였다. BR-TD-1001군과 대조군간의 디프테리아 및 파상풍 방어항체율의 차이는 0.00%였다

		BR-TD-1001 N=97	대조약 N=99	Difference* N=196
디프테리아	방어항체율	97 (100.0%)	99 (100.0%)	0.0%
	95% CI	(96.3%, 100.0%) †	(96.3%, 100.0%) †	(-4.35, 4.39) ‡
파상풍	방어항체율	97 (100.0%)	99 (100.0%)	0.0%
	95% CI	(96.3%, 100.0%) †	(96.3%, 100.0%) †	(-4.35, 4.39) ‡

② 임상시험용의약품 접종 후 28일째 디프테리아 및 파상풍의 항독소 항체가 기하평균치(GMT)

PP분석군의 접종 후 28일째 디프테리아 및 파상풍의 항독소 항체가 기하평균치(GMT) 및 항체가 기하평균치의 비(ratio)를 분석하였다. 디프테리아 항체가 기하평균치를 살펴보면, BR-TD-1001군은 접종 전 0.33에서 접종 후 3.60으로 변화하였으며, 투여 전 대비 투여 후의 항체가 기하평균치의 비는 10.83이었다. 대조군은 접종 전0.30에서 접종 후 2.66으로 변화하였으며, 투여 전 대비 투여 후의 항체가 기하평균치의 비는 8.85였다.

대조약 접종 후 항체가 기하평균치 대비 BR-TD-1001군 접종 후 항체가 기하평균치의 비는 1.35였으며, 군간항체가 기하평균치의 차이는 통계적으로 유의하였다

파상풍의 항체가 기하평균치를 살펴보면, BR-TD-1001군은 접종 전 0.48에서 접종 후 11.49로 변화하였으며, 투여 전 대비 투여 후의 항체가 기하평균치의 비는 24.14였다. 대조군은 접종 전 0.40에서 접종 후 17.16으로 변화하였으며, 임상시험용의약품 투여 전 대비 투여 후의 항체가 기하평균치의 비는 42.40이었다.

대조약 접종 후 항체가 기하평균치 대비 BR-TD-1001군 접종 후 항체가 기하평균치의 비는 0.67이었으며, 군간항체가 기하평균치의 차이는 통계적으로 유의하였다.

③ 임상시험용의약품 접종 후 28일째 디프테리아 및 파상풍의 Boosting response

접종 후 28일째의 디프테리아 항체가에 대한 Boosting response 비율을 분석한 결과, BR-TD-1001군은 90.7%, 대조군은 80.8%였다. BR-TD-1001군 대비 대조군의 Boosting response 비율의 차이는 9.9%였으며, 이는 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다.

접종후 28일째의 파상풍항체가에 대한 Boosting response 비율을 분석한 결과, BR-TD-1001군은 94.8%, 대조군은 99.0%였다. BR-TD-1001군 대비 대조군의 Boosting response 비율의 차이는 -4.1%였으며, 이는 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다.

5) 안전성 결과

BR-TD-1001군과 대조군에서 임상시험용의약품과의 인과관계와 상관없이 발현된 전체 이상사례는BR-TD-1001군 70.4%(76/108명, 182건), 대조군 73.6%(81/110명, 231건)였다. 이 중 임상시험용의약품과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 BR-TD-1001군 62.0%(67/108명, 161건), 대조군 72.7%(80/110명, 213건)였다. 군 간 전체이상사례 및 약물이상반응 발현율은 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다. 전체 이상사례 중 중대한 이상사례 및 중도탈락을 야기한 이상사례는 두 군 모두에서 보고되지 않았다.
기재된(Solicited) 국소적/전신적 이상사례 발현율은 BR-TD-1001군 65.7%(71/108명, 165건), 대조군72.7%(80/110명, 211건)였다. 이 중 약물이상반응 발현율은 BR-TD-1001군 62.0%(67/108명, 159건), 대조군72.7%(80/110명, 208건)였다.
기재된(Solicited) 국소적 약물이상반응의 경우, BR-TD-1001군은 '압통' 56.5%(61/108명, 61건), '동통' 39.8%(43/108명, 43건), '발적' 3.7%(4/108명, 4건) 순이었으며, '종창'은 한 건도 발생하지 않았다. 대조군은'압통' 68.2%(75/110명, 75건), '동통' 43.6%(48/110명, 48건), '발적' 7.3%(8/110명, 8건), '종창' 5.5%(6/110명, 6건) 순이었다. 기재된(Solicited) 전신적 약물이상반응은 BR-TD-1001군은 '근육통' 25.0%(27/108명, 27건), '피로' 13.0%(14/108명, 14건), '두통' 6.5%(7/108명, 7건) 등의 순이었으며, 대조군은 '근육통' 24.5%(27/110명, 27건), '피로' 19.1%(21/110명, 21건), '두통' 11.8%(13/110명, 13건) 등의 순이었다.
기재되지 않은(Unsolicited) 이상사례 발현율은 BR-TD-1001군 13.9%(15/108명, 17건), 대조군 16.4%(18/110명, 20건)였으며, 이 중 약물이상반응은 BR-TD-1001군 1.9%(2/108명, 2건), 대조군 3.6%(4/110명,5건)였다. 기재되지 않은(Unsolicited) 약물이상반응의 경우, BT-TD-1001군은 '주사부위 소양증' 1.9%(2/108명, 2건)였으며, 대조군은 '주사부위 타박상', '주사부위 부종', '두드러기', '근육통' 각 0.9%(1/110명, 1건, 1건, 2건, 1건)였다. 이상사례에 대한 중증도의 경우 경미, 중등증이 대부분이었으며, BT-TD-1001군 중증 2건(1.9%), 대조군 6건(4.5%)이 보고되었다.

6.5.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- (성인) Part1 및 Part2에서 일차 면역원성 평가변수인 접종 후 28일째의 방어항체율 분석결과, PP 분석군에서의 BR-TD-1001군과 대조군 간의 디프테리아 및 파상풍 방어항체율은 유사한 수준으로 확인되며, BR-TD-1001가 대조약과 비교하여 비열등함을 입증하였음. 이차 면역원성 평가변수인 접종 후 28일째 디프테리아 및 파상풍의 항독소 항체가 기하평균치(GMT) 및 항독소 Boosting response 등에서도 대조약과 유사한 면역원성을 나타냄.
- (소아) 일차 면역원성 평가변수인 접종 후 28일째의 방어항체율 분석결과, PP 분석군에서의 BR-TD-1001군과 대조군 간의 디프테리아 및 파상풍 방어항체율은 각 100%임. 이차 면역원성 평가변수인 접종 후 28일째 디프테리아 및 파상풍의 항독소 항체가 기하평균치(GMT) 및 항독소 Boosting response에서도 대조약과 유사한 면역원성을 나타냄.

6.5.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- (성인) BR-TD-1001군과 대조군을 비교하였을때, 전체적인 이상사례 발현양상이 유사함. BR-TD-1001군에서 중대한 이상사례 등이 발현하지 않았으나, '압통', '두통' 등 중증 이상의 이상사례가 발생함. 임상시험 중단에 이르는 이상사례는 없었으며 임상시험 기간 동안에 사망 보고는 되지 않았음
- (소아) BR-TD-1001군과 대조군을 비교하였을때, 전체적인 이상사례 발현양상이 유사함. BR-TD-1001군에서 중대한 이상사례 등이 발현하지 않았으며, 이상사례의 중증도는 대부분 경증 및 중등증이었음. 임상시험 중단에 이르는 이상사례는 없었으며 임상시험 기간 동안에 사망 보고는 되지 않았음

6.5.9. 유익성-위해성 평가

- 'BR-TD-1001'의 임상적인 유익성을 평가하기 위하여 실시한 임상시험에서 면역원성 평가 결과, 성인 및 소아에 서

'BR-TD-1001'의 디프테리아 및 파상풍의 예방을 위한 항체 형성이 대조약 대비 비열등함을 확인하였음.

- 'BR-TD-1001'의 임상적인 위험성을 평가하기 위하여 실시한 임상 1상 및 3상에서 안전성 평가 결과, 성인 및 소아 연령군에서 'BR-TD-1001'의 이상사례 및 약물이상반응의 발현율에서 임상적으로 유의한 차이는 없었음. 모든 임상시험에서 중대한 이상사례는 발생하지 않았으며, 중도 탈락을 야기한 이상사례는 한 건도 없었음.

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 만 18세 이상의 건강한 성인 남녀를 대상으로 BR-TD-1001 단회 접종 시 면역원성 및 안전성 평가 결과, Part 2 Step 1에서 BR-TD-1001은 대조약과 비교하여 면역원성이 비열등하며, 안전성 측면에서도 유의한 차이를 나타내지 않음을 확인함. 또한 Part 2 Step 2 임상시험을 진행하여 추가 안전성 평가를 시행한 결과 Step 1과 유사한 결과를 확인하였고, 전체 임상시험에서 BR-TD-1001로 인한 중대한 이상약물반응은 관찰되지 않음.
- 디프테리아 및 파상풍의 기초접종을 완료한 만 10 ~ 12세의 건강한 소아에게 BR-TD-1001 및 대조약 추가 접종하였을 때, 두 군 간에 유사한 면역원성을 나타내며, 안전성에서도 유사한 경향을 나타내는 것을 확인함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 유사제품(3품목)과 비교자료 제출

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	㈜보령바이오파마	**허가일**	2022.11.11.
제품명	보령티디백신프리필드시린지	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	BR-TD-RMP(V1.0)
주성분 및 함량	1프리필드시린지(0.5 밀리리터) 중 디프테리아 톡소이드(균주명: 디프테리아균 Park William No. 8주) 2 IU 이상 파상풍 톡소이드(균주명: 파상풍균 Harvard 주) 20 IU 이상		
효능·효과	디프테리아 및 파상풍의 예방		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
해당없음		
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 아나필락시스 반응 등을 포함한 중증의 전신 알러지 반응 · 길랭-바레 증후군 · 열성 경련 또는 간질 등과 같은 신경장애 · 상완신경염 · 혈소판감소증 또는 출혈장애	일반적인 의약품 감시활동 추가적인의약품 감시활동(사용성적조사)	첨부문서 전문가용 설명자료
3. 중요한 부족정보		
· 임부 또는 수유부	일반적인 의약품 감시활동 추가적인의약품 감시활동(사용성적조사)	첨부문서 전문가용 설명자료
· 신장 기능 장애 환자		전문가용 설명자료
· 간 기능 장애 환자		
· 면역 저하자		첨부문서