의약품 품목허가 보고서

접수일자		2019.07.01.	접수번호	20190109174
신청구분		자료제출의약품 (■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		사노피파스퇴르(주)		
제 품 명		헥사심프리필드시린지주(흡착 디프테리아, 파상풍, 정제 백일해, 개량 불활화 폴리오, 헤모필루스 인플루엔자 비형-파상풍톡소이드 단백 접합, B형간염(유전자재조합) 혼합 백신)		
주성분명 (원료의약품등록번호)		디프테리아 톡소이드(균주명:1514-N-3S주) 파상풍톡소이드(균주명:1472-C주) 백일해톡소이드(균주명:1591주) 필라멘트 헤마글루티닌(균주명:1591주) 불활화폴리오바이러스제1형(바이러스주명:Mahoney주) 불활화폴리오바이러스제2형(바이러스주명:MEF-1주) 불활화폴리오바이러스제3형(바이러스주명:Saukett주) 정제B형간염표면항원단백(유전자재조합) 파상풍톡소이드와접합된헤모필루스인플루엔자비형균다당류(균주명:Haemophilus influenzaetype b: 2164, 접합단백질용균주:Clostridium tetani Havard 49205)		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		현탁액주사제		
최종 허가사항	허가일자	2020.04.14.		
	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, 남경탁, 오정원

심사부서	생물제제과 백신검정과 바이오의약품품질관리과	**심사담당자**	(생물제제과) 김현국, 진미령, 임재현, 백선영 (백신검정과) 이현, 김소영, 이철현, 정지원 (바이오의약품품질관리과) 김광제, 유대규, 채규한
GMP* 평가부서	바이오의약품품질관리과 (접수번호:20170071942)	**GMP 담당자**	김광제, 김정연, 최승진

* 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 2개월 이상의 영아에서 디프테리아, 파상풍, 백일해, B형 간염, 폴리오(소아마비) 예방 및 b형 헤모필루스 인플루엔자(Hib)에 의해 발생되는 침습성 질환의 예방

○ 용법·용량

용량 기초접종: 출생 시 B형간염백신을 접종 받은 영아를 대상으로 1회 용량 0.5mL씩 생후 2, 4, 6개월에 3회 주사한다. 용법 근육주사(IM) 한다. 권장되는 주사부위는 대퇴부 전외측이다. 혈관내, 피내 또는 피하 주사로 투여해서는 안 된다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 헥사심주를 이전에 투여한 후 아나필락시스 반응의 이력이 있는 자 2) 주성분 및 이 백신의 첨가제, 미량 잔류물(글루타르알데히드, 포름알데히드, 네오마이신, 스트렙토마이신, 폴리믹신 B), 백일해 백신에 대한 과민반응이 있었던 자 및 헥사심주 또는 동일한 구성요소 또는 성분이 포함된 백신을 이전에 투여한 후 과민반응이 있었던 자 3) 백일해 포함 백신(전세포 또는 무세포 백일해 백신)으로 이전에 예방접종을 실시한 후 7일 이내에 발생된 병인을 알 수 없는 뇌병증을 경험한 자 4) 백일해 백신은 조절되지 않는 신경계 장애 또는 조절되지 않는 간질이 있는 사람의 경우 그러한 상태에 대한 치료가 확립되고, 상태가 안정화되고, 백신 접종에 따른 유익성이 위해성을 명백하게 상회하기 전에는 투여해서는 안 된다. 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 1) 중등증 내지 중증의 급성 열성 질환 또는 감염이 있는 사람에 대해서는 접종을 연기해야 한다. 경미한 감염 및/또는 미열(Low-Grade Fever)이 있는 경우 접종을 고려할 수 있다. 2) 생물의약품 투여 전, 투여를 실시하는 사람은 알레르기 반응 또는 기타 반응의 예방을 위하여 알려진 모든 주의 조치를 취해야 한다. 모든 주사용 백신의 경우와 마찬가지로, 백신을 투여한 후 아나필락시스 반응이 발생된 경우 적절한 의학적 치료와 관리가 이루어질 수 있도록 준비되어야 한다.

3) 백일해 포함 백신을 투여 받은 후 다음의 사례가 발생된 것으로 알려질 경우, 백일해 포함 백신의 추가접종 여부는 신중하게 결정해야 한다:

- 백신 접종 후 48시간 이내에 다른 뚜렷한 원인에 의하지 아니한 40° C 이상의 발열;
- 백신 접종 후 48시간 이내에 발생된 허탈 또는 쇼크 유사 상태(저긴장성-저반응성 에피소드);
- 백신 접종 후 48시간 이내에 발생된 지속적이며 통제가 불가능한 3시간 이상 지속되는 울음;
- 백신 접종 후 3일 이내에 발생된 발열을 동반하거나 동반하지 않은 경련.

4) 백일해 발생률이 높은 경우와 같이 백신투여에 따른 잠재적 유익성이 백신 투여로 인한 위해성을 상회하는 상황이 발생될 수 있다.

5) 백신접종과 관련 없는 열성경련의 기왕력이 있는 경우 백신접종이 금기는 아니나, 특별히 백신접종 후 48시간 동안 체온을 감시하고, 해열제를 규칙적으로 투여하도록 한다.

6) 파상풍 톡소이드 포함 백신을 이전에 투여 받은 후 길랑-바레 증후군 또는 상완신경염(Brachial neuritis)이 발생된 경우, 파상풍 톡소이드 포함 백신의 투여 여부는 잠재적 유익성과 발생 가능한 위해성을 신중하게 고려하여 결정하여야 한다(예: 기초접종 완료 여부).

7) 백신의 면역원성은 면역억제 치료 또는 면역결핍에 의해 감소될 수 있다. 그러한 치료 또는 질병이 종료될 때까지 접종을 연기하도록 권장된다. 그럼에도 불구하고, HIV 감염 등 만성 면역결핍 상태인 사람의 경우 항체 반응이 제한적일 수 있지만 접종이 권장된다.

3. 약물이상반응

1) 안전성 프로파일 요약

임상시험에서 헥사심주를 투여 받은 자들에서 가장 빈번하게 보고된 반응은 주사부위 통증, 과민성, 울음, 주사부위 홍반이었다.
1차 투여 후의 기재된 반응원성(Reactogenicity)은 이후 차수의 투여 시와 비교하여 약간 더 높게 관찰되었다.

2) 약물이상반응 요약표

약물이상반응 분류를 위해 아래의 범례가 사용되었다;
매우 흔하게 (≥1/10)
흔하게 (≥1/100 ~ <1/10)
때때로 (≥1/1,000 ~ <1/100)
드물게 (≥1/10,000 ~ <1/1,000)
매우 드물게 (<1/10,000)
알 수 없음 (현재 자료로 평가할 수 없음)

임상시험 및 시판 중 보고된 약물이상반응

기관대분류	빈도	이상사례
면역계 이상	때때로	과민반응(Hypersensitivity reaction)
	드물게	아나필락시스 반응*
대사 및 영양 이상	매우 흔하게	식욕부진(식욕감퇴)
신경계 이상	매우 흔하게	울음, 졸음증
	흔하게	비정상적인 울음(장기간 울음)
	드물게	발열을 동반하거나 동반하지 않은 경련*

	매우 드물게	저긴장성 반응 또는 저긴장성-저반응성 에피소드 (HHE)
소화기계 이상	매우 흔하게	구토
	흔하게	설사
피부 및 피하조직 이상	드물게	발진
전신 이상 및 투여부위 상태	매우 흔하게	주사부위 통증, 주사부위 홍반, 주사부위 부기 과민성(Irritability) 발열(체온 ≥ 38.0° C)
	흔하게	주사부위 경결
	때때로	주사부위 결절 발열(체온 ≥39.6° C)
	드물게	광범위한 팔다리 부기†

* 자발 보고에 의한 약물이상반응.

† 섹션 3) 참조.

3) 특정 이상약물반응에 대한 설명

광범위한 팔다리 부기: 주사부위에서 확대되어 한쪽 또는 양쪽 관절을 침범하는 광범위한 팔다리 부기를 포함하여 큰 주사부위 반응(50 mm 초과)이 소아에서 보고되었다. 이러한 반응은 접종 후 24~72시간 이내에 발생하고, 주사부위의 홍반, 열감, 압통 또는 통증이 관련될 수 있으며, 3~5일 이내에 자연적으로 소실된다.

4) 잠재적 이상사례(헥사심주의 구성요소 또는 성분이 1개 이상 포함된 다른 백신 접종 시 보고되었으나 헥사심주 투여와는 직접적인 관련이 없는 이상사례)

신경계 이상

- 파상풍 톡소이드 포함 백신 접종 후 상완신경염(Brachial neuritis) 및 길랑-바레 증후군이 보고되었다
- B형 간염 항원 포함 백신 접종 후 말초 신경병증(다발성신경근염, 안면마비), 시신경염, 중추신경계 탈수초화(다발성 경화증)가 보고되었다
- 뇌병증/뇌염

호흡, 흉부, 종격동 이상

극미숙아(재태기간 28주 이하)에서의 무호흡

전신 이상 및 투여부위 상태

b형 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae* type b)가 포함된 백신으로 접종 후 한쪽 또는 양쪽 다리에 부종 반응이 발생할 수 있다. 이 반응이 발생된 경우, 이는 주로 기초접종 후 그리고 접종 후 처음 몇 시간 이내에 발생된다. 이러한 반응은 청색증, 발적, 일시적 자반증 및 심한 울음을 동반할 수 있다. 모든 반응은 24시간 이내에 후유증 없이 자연적으로 소실된다.

4. 일반적 주의

1) 헥사심주는 *Corynebacterium diphtheriae*(디프테리아), *Clostridiumtetani*(파상풍), *Bordetella purtussis*(백일해), B형 간염 바이러스, 폴리오바이러스 또는 b형 헤모필루스 인플루엔자균(*Haemophilus influenzae* type b)이 아닌 병원체에 의해 발생되는 질병은 예방하지 않는다.

2) 헥사심주는 A형 간염, C형 간염, E형 간염 또는 다른 간질환 병원체와 같이 다른 원인에 의해 발생되는 간염 감염에 대해 예방할 수 없다.

3) B형 간염은 잠복기가 길기 때문에, 인지되지 않은 B형 간염 감염이 접종 시점에 존재할 가능성이 있다. 본 백신은 이러한 상황에서 B형 간염 감염을 예방할 수 없다.

4) 헥사심주는 다른 유형의 헤모필루스 인플루엔자균(*Haemophilus influenzae*)에 의해 발생하는 감염성 질환 또는 다른 원인에 의해 발생하는 수막염에 대해 예방 효과를 제공하지 않는다.

5) 모든 주사용 백신의 경우와 마찬가지로, 이 백신은 혈소판감소증 또는 출혈 질환이 있는 사람에 대해 주의하여 투여해야 한다. 근육주사 후 출혈이 발생될 수 있기 때문이다.

6) 극미숙아(재태기간 28주 이하)와 호흡계 미성숙 기왕력이 있는 영아에 대해 기초접종을 실시할 경우 무호흡의 잠재적인 위험과 48~72시간 동안 호흡 모니터링의 필요성을 고려해야 한다. 이러한 영아에서 접종의 유익성이 높으므로 접종을 하지 않거나 지연하여서는 안 된다.

7) 모든 백신의 경우와 마찬가지로, 헥사심주를 접종 받은 모든 피접종자가 예방 효과를 나타내는 것은 아니다.

8) 본 백신은 생균 혹은 생바이러스를 포함하지 않으며, 본 백신이 예방하는 감염성 질환을 일으킬 수 없다.

5. 상호작용

1) 다른 백신과의 병용투여를 고려할 경우, 접종 부위를 달리하여 접종한다.

2) 헥사심주를 다른 백신 또는 다른 주사제로 투여되는 의약품과 혼합해서는 안 된다.

3) 면역억제요법의 경우를 제외하고 다른 치료제 또는 생물의약품과 유의한 수준의 임상적 상호작용은 보고되지 않았다

4) 실험실 검사에 대한 간섭: Hib 피막 다당체 항원이 소변으로 배설되므로, 접종 후 1~2주 이내에 소변검사 시 양성 결과가 관찰될 수 있다. 이 기간 동안 Hib 감염을 확인하기 위해서는 다른 검사를 실시하여야 한다.

6. 임부, 수유부에 대한 투여

본 백신은 가임기 여성에 투여하지 않는다.

7. 소아에 대한 투여

생후 6주 미만의 영아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으며, 가용한 자료는 없다.

8. 특수군에 대한 투여

미숙아에 대해 가용한 자료는 없다. 그러나, 보다 낮은 면역반응이 관찰될 수 있으며 임상적 예방 정도는 알 수 없다.

백신에 대한 면역반응은 유전적 다형성(Genetic polymorphism) 측면에서 연구되지 않았다.

만성 신기능 부전 및 신부전 환자의 경우, B형 간염 반응 저하가 관찰되며 B형 간염 백신의 추가 투여 여부는 B형 간염 바이러스 표면항원(anti-HBsAg)에 대한 항체 수준에 따라 결정해야 한다.

9. 과량투여

과량투여 사례는 보고되지 않았다.

10. 적용상의 주의

1) 접종 전 프리필드 주사기를 흔들어 균질한 흰색의 현탁액이 되도록 준비한다.

2) 접종 전 현탁액을 육안 검사해야 한다. 이물질 및/또는 물리적 특성 변화가 관찰된 경우, 프리필드 주사기를 폐기한다.

3) 주사바늘이 부착되지 않은 주사기의 경우, 주사기에 주사바늘을 1/4을 비틀어 돌리면서 단단히 고정시킨다.

4) 미사용 의약품 또는 폐기물질은 국내 규정에 따라 폐기해야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

포장용기에 명시된 유효기한이 경과되었을 경우 사용하지 않는다.
냉장 보관한다(2° C ~ 8° C).
동결하여서는 안 된다.
차광을 위하여 포장용기에 보관한다.
본 백신은 어린이의 손이 닿지 않게 보관하여야 한다.

전문가를 위한 정보

1. 약리작용 정보

헥사심주는 다음의 감염을 일으키는 세균 및 바이러스에 대한 면역반응(항체)를 유도한다: 디프테리아, 파상풍, 백일해, B형 간염, 폴리오(소아마비) 및 b형 헤모필루스 인플루엔자

2. 임상시험 정보

헥사심주의 각 성분에 대한 결과는 아래 표에 요약하였다:

표1. 헥사심주 기초접종(3회 접종) 1개월 후 혈청방어율/혈청양전율*

항체 기준	3회 접종 (2-4-6 개월)	
	N = 934-1270 ‡ (%)	N = 132 ** (%)
Anti-diphtheria (≥ 0.1 IU/mL)	97.1	100.0
Anti-tetanus (≥ 0.1 IU/mL)	100.0	99.2
Anti-PT (혈청전환‡‡) (백신반응§)	96.0 99.7	94.6 98.4
Anti-FHA (혈청전환‡‡) (백신반응§)	97.0 99.9	91.7 97.7
Anti-HBs (≥ 10 mIU/mL) - 출생 시 B형간염백신 접종	99.7	97.7
Anti-Polio type 1	99.9	100.0

(≥ 8 (1/dilution))		
Anti-Polio type 2 (≥ 8 (1/dilution))	100.0	100.0
Anti-Polio type 3 (≥ 8 (1/dilution))	99.9	100.0
Anti-PRP (≥ 0.15 μg/mL)	98.0	100.0

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

* 혈청방어율(anti-diphtheria, anti-tetanus, anti-HBs, anti-polio virus type 1, 2, 3, anti-PRP), 항체양전율(anti-PT, anti-FHA)

† 출생 시 B형간염백신을 접종한 생후 2, 4, 6개월(코스타리카와 콜롬비아)

xx 출생 시 B형간염백신을 접종한 생후 2, 4, 6개월 (한국)

†† 항체양전: 백신 접종 전 (1차 접종 전) 대비 항체 농도 최소 4배 증가

§ 백신반응: 백신 접종 전 항체 농도가 8 EU/mL 미만인 경우, 백신 접종 후 항체 농도는 8 EU/mL 이상이어야 한다. 이외의 경우, 백신 접종 후 항체 농도는 백신 접종 전 항체 농도 이상이어야 한다.

3. 비임상 정보

반복투여독성시험 및 국소독성시험에서 사람에 특이할만한 유해성은 관찰되지 않았다.
주사부위에서 천천히 회복될 것으로 예상되는 만성 염증성 조직 변화가 관찰되었다.

○ 저장방법 및 사용기간

동결을 피하여 2~8℃에서 차광하여 냉장보관
제조일로부터 36개월

1.3 허가조건

○ (재심사) 6년

*「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제1호

1.「약사법」제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제1호나목의 규정에 의한 재심사대상 품목이며,「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것.
- 재심사 기간 : 2020.04.14. ~ 2025.04.13. (6년)
- 재심사 신청기간 : 2025.04.14. ~ 2025.04.13.

2. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조 제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가・심사 규정」제7조의2에 따라 제출된 위해성관리계획(v.2.0)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	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	2019.07.01.	2019.07.02.	-	2019.07.03.	2019.08.22.
보완요청일자	2019.10.21.	2019.10.17.	-	2019.09.11.	-
보완접수일자	2020.02.20.	2020.02.20.	-	2020.02.21.	-
최종처리일자	2020.04.14.	2020.03.26.	-	2020.03.24.	2019.10.14.

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : Ⅱ.자료제출의약품 - 1) 신규 품목 -10. 기타 따로 분류되지 않은 품목

제출자료 구분 \ 자료번호	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)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	△
제출여부	○	○	△	○	○	○	△	△	△	○	○	△	△	△	△	○	○	○	○	○	x	○	x	x	x	○	○	x	x	x	○	○	○	○
면제사유	-																																	

○ 제출자료 목록

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

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」의 규정에 따른 요건 및 자료제출범위에 타당한 품질에 관한 자료, 독성에 관한 자료, 약리작용에 관한 자료, 임상시험성적에 관한 자료가 제출되었으며, 그 자료를 검토하였을 때 신청사항(디프테리아, 파상풍, 백일해, B형 간염, 폴리오(소아마비) 예방 및 b형 헤모필루스 인플루엔자(Hib)에 의해 발생되는 침습성 질환의 예방)은 타당하다고 사료됨

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 헥사심프리필드시린지주(흡착 디프테리아, 파상풍, 정제 백일해, 개량 불활화 폴리오, 헤모필루스 인플루엔자 비형-파상풍톡소이드 단백 접합, B형간염(유전자재조합) 혼합 백신)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 백신류
- 신청 효능효과 :
  생후 2개월 이상의 영아에서 디프테리아, 파상풍, 백일해, B형 간염, 폴리오(소아마비) 예방 및 b형 헤모필루스 인플루엔자(Hib)에 의해 발생되는 침습성 질환의 예방
- 신청 용법용량 :
  용량
  기초접종: 출생 시 B형간염백신을 접종 받은 영아를 대상으로 1회 용량 0.5mL씩 생후 2, 4, 6개월에 3회 주사한다.
  용법
  근육주사(IM) 한다. 권장되는 주사부위는 대퇴부 전외측이다.
  혈관내, 피내 또는 피하 주사로 투여해서는 안 된다

1.2. 기원 및 개발경위

- 사노피 파스퇴르의 5가 aP혼합백신, 펜타박/펜탁심(DTaP-IPV/Hib)은 1997년 스웨덴에서 최초 허가된 이후 현재 100여개 국가에서 사용되고 있으며 8,700만 도즈 이상이 공급되었음
- 헥사심에 포함된 D 톡소이드, T 톡소이드, 소아마비 항원 및 백일해 항원의 양은 펜타박/펜탁심에 포함된 것과 동일하며, Hep B 성분을 제외하고 모든 항원은 임상시험에서 광범위하게 조사되었고, 사노피 파스퇴르에 의해 제조된 다양한 허가된 백신의 일환으로 실질적인 시판후 경험이 누적되어 있음
- 헥사심은 영유아 예방접종의 복잡성 증가에 대한 실제적인 해결책을 제공할 수 있음
- 2012. 12. 05. 페루에서 첫 허가승인을 득함
- 2013. 4. 17. 유럽보건당국(European Medicines Agency, EMA)로부터 통합절차(Centralized Procedure)를 통하여 판매허가 승인(Marketing Authorization)을 득함
- 2016. 11. 15. 기준으로 유럽경제지역(European Economic Area, EEA) 30개국, 걸프협력기구 6개국(Gulf Central Committee, GCC(바레인, 쿠웨이트, 오만, 카타르, 사우디아라비아, 아랍에미레이트))을 비롯하여 90개국 이상에서 허가승인을 득함
- 2014. 12. 19. 국제보건기구(World Health Organization, WHO)로부터 사전적격승인(Pre-qualification)을 득함
- 국가별 상황에 따라 헥사심(Hexaxim), 헥사시마(Hexaxima) 혹은 헥시온(Hexyon)으로 제품명이 등록되어 사용되고 있음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 생후 2개월 이상의 영아에서 디프테리아, 파상풍, 백일해, B형 간염, 폴리오(소아마비) 및 b형 헤모필루스 인플루엔자(Hib)에 의해 발생되는 침습성 질환의 예방

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상 주의사항 중 금기사항

1. 헥사심주를 이전에 투여한 후 아나필락시스 반응의 이력이 있는 자
2. 주성분 및 이 백신의 첨가제, 미량 잔류물(글루타르알데히드, 포름알데히드, 네오마이신, 스트렙토마이신, 폴리믹신 B), 백일해 백신에 대한 과민반응이 있었던 자 및 헥사심주 또는 동일한 구성요소 또는 성분이 포함된 백신을 이전에 투여한 후 과민반응이 있었던 자
3. 백일해 포함 백신(전세포 또는 무세포 백일해 백신)으로 이전에 예방접종을 실시한 후 7일 이내에 발생된 병인을 알 수 없는 뇌병증을 경험한 자

   이러한 상황에서는 백일해 예방접종은 중단하여야 하며, 디프테리아, 파상풍, B형 간염, 폴리오 및 Hib 백신을 사용하여 접종을 실시해야 한다.
4. 백일해 백신은 조절되지 않는 신경계 장애 또는 조절되지 않는 간질이 있는 사람의 경우 그러한 상태에 대한 치료가 확립되고, 상태가 안정화되고, 백신 접종에 따른 유익성이 위해성을 명백하게 상회하기 전에는 투여해서는 안 된다.

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

	디프테리아	파상풍
명칭	정제디프테리아 톡소이드(PDT)	정제파상풍 톡소이드(PTT)
	무세포성 백일해(AcP, 흡착 PTxd, 흡착 FHA)	불활화 폴리오 바이러스(IPV)
명칭	- 흡착 백일해 톡소이드(PTxd) - 흡착 필라멘투스헤마글루티닌(FHA)	불활화 소아마비 3가 농축액 - IPV1, IPV2, IPV3
	헤모필루스인플루엔자 b형(PRP-T)	
명칭	헤모필루스다당류 파상풍톡소이드 접합 농축원액	
	B형 간염	
명칭	B형 간염 표면항원(HBsAg)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

[디프테리아]
□pH □단백질 ■무균 □발열성물질 □엔도톡신 ■역가(응집역가) □확인 ■기타

[파상풍]
□pH □단백질 ■무균 □발열성물질 □엔도톡신 ■역가(응집역가) □확인 ■기타

[백일해톡소이드]
1. 천연 정제 백일해 독소
□pH ■단백질 □무균 □발열성물질 □엔도톡신 □역가 ■확인 ■기타

2. 정제 백일해 톡소이드
□pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 □역가 □확인 ■기타

3. 흡착 정제 백일해 톡소이드
■pH □단백질 ■무균 □발열성물질 □엔도톡신 □역가 ■확인 ■기타

[필라멘트헤마글루티닌]
1. 천연 정제 FHA
□pH ■단백질 □무균 □발열성물질 □엔도톡신 □역가 ■확인 ■기타

2. 정제 FHA
□pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 □역가 □확인 ■기타

3. 흡착 정제 FHA
■pH □단백질 ■무균 □발열성물질 □엔도톡신 □역가 ■확인 □기타

[불활화 폴리오 바이러스제1형 단가원액]
□pH ■단백질 ■무균 □발열성물질 □엔도톡신 ■역가(D-항원함량시험) □확인 □기타

[불활화 폴리오 바이러스제2형 단가원액]
□pH ■단백질 ■무균 □발열성물질 □엔도톡신 ■역가(D-항원함량시험) □확인 □기타

[불활화 폴리오 바이러스제3형 단가원액]
□pH ■단백질 ■무균 □발열성물질 □엔도톡신 ■역가(D-항원함량시험) □확인 □기타

[폴리오삼가원액]
■pH □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 □역가 □확인 □기타

[헤모필루스인플루엔자 b형(PRP-T)]
■pH □단백질 ■무균 □발열성물질 □엔도톡신 □역가 □확인 ■기타

[B형 간염]
■pH ■단백질 ■무균 □발열성물질 ■엔도톡신 □역가 ■확인 ■기타

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

원료명	규격	용도
수산화알루미늄	유럽약전	흡착제
인산수소나트륨	유럽약전	완충제
인산이수소칼륨	유럽약전	완충제
아미노산	별규	완충제
트로메타몰	유럽약전	완충제
백당	유럽약전	완충제
주사용수	유럽약전	용제

2.2.2. 완제의약품 시험항목

- 최종원액

□pH □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신
■역가(파상풍, 백일해 면역원성, B형간염 상대역가, D-항원함량시험) □확인 ■기타

- 완제의약품

■pH ■성상 □단백질 ■무균 ■발열성물질 □보존제(사용 보존제명)
□엔도톡신 ■역가(파상풍, 백일해 면역원성, B형간염 상대역가, D-항원함량시험) □이상독성부정
□함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(□불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

원액	안정성시험
	시험조건
정제 디프테리아 톡소이드	5±3℃
정제 파상풍 톡소이드	5±3℃
흡착 정제백일해 톡소이드	5±3℃
	25±2℃
흡착 필라멘트헤마글루티딘	5±3℃
	25±2℃
불활화 폴리오바이러스 삼가원액	5±3℃
	25±2℃
헤모필루스 인플루엔자 비형-파상풍톡소이드 접합원액	≤ -35℃
B형간염표면항원	5±3℃
	25±2℃
	37±2℃

3.2. 완제의약품의 안정성

단계	안정성시험
	시험조건
최종원액	5±3℃
완제의약품	5±3℃
	25±2℃
완제의약품 (fluoro-coated & siliconized plunger stopper)	5±3℃
	25±2℃

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 동결을 피하여 2~8 ℃에서 차광하여 냉장보관

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 원액에 대한 시험
  - 정제 디프테리아 톡소이드, 정제 파상풍 톡소이드, 흡착 정제백일해 톡소이드, 흡착 필라멘트헤마글루티딘, 불활화 폴리오바이러스 삼가원액, 헤모필루스 인플루엔자 비형-파상풍톡소이드 접합원액, B형간염표면항원 및 최종원액에 대하여 장기안정성 시험계획에 따라 각 3배치 이상에 대하여 안정성 시험을 실시하였으며, 흡착 정제백일해 톡소이드, 흡착 필라멘트헤마글루티딘, 불활화 폴리오바이러스 삼가원액, B형간염표면항원 원액 3배치에 대한 가속안정성시험을 안정성 시험 계획서에 따라 실시하였음. 원액에 대한 안정성시험 결과는 가속 및 장기보존안정성 시험 모두에서 설정기준에 적합하였음.
- 완제의약품에 대한 시험
  - 최종원액 및 완제의약품에 대한 안정성시험을 장기안정성 시험계획서(9개월 또는 36개월)에 따라

실시하였으며, 또한 완제의약품 6개월 가속안정성시험을 안정성시험 계획서에 따라 실시하였음. 완제의약품에 대한 안정성시험 결과는 가속 및 장기보존안정성 시험 모두에서 설정기준에 적합하였음.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

- 반복투여독성시험 2건, 국소내성시험 1건 수행
- Hep B에 대한 반복투여독성시험 1건 수행

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1)

- 미수행. 안전성 평가는 반복투여 독성시험에서 평가되었음

4.2.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)

①1372-102

- 토끼(군당 암,수 8마리)를 대상으로 허벅지에 식염수 또는 헥사심을 2주간격으로 5회(1, 15, 29, 43, 57일) 근육투여함.(오른쪽, 왼쪽 허벅지에 돌아가면서 투여) 임상적 징후, 체중 및 먹이 섭취량, 주사부위의 국소반응, 임상병리학검사(3, 58, 71일째), 면역원성 평가(58일), 안과 검사, 전반적인 장기, 조직 무게 측정 및 현미경 검사를 수행함
- 조기 사망(premature death)은 없었고 유해한 임상적 징후, 체중, 먹이 섭취량, 안과 소견, 장기 무게에 대한 영향은 없었음
- 결론적으로 토끼에 헥사심을 반복 투여한 결과 백혈구 변화와 관련이 있는 국소염증반응이 유도되었으며 2주간 관찰 후 주사부위에서 조직병리학적 변화는 제한적으로 회복되었으나 백혈구 변화는 가역적이었음

② HXI.RDrB09/03

- 토끼(군당 암,수 8마리)를 대상으로 배요부 근육(dorso lumbar muscles)에 식염수 또는 헥사심을 2주간격으로 5회(1, 15, 29, 43, 57일) 근육투여함. 임상적 징후, 체중 및 먹이 섭취량, 주사부위의 국소반응, 임상병리학검사(3, 58, 71일), 면역원성 평가(첫 투여전, 58, 71일), 전반적인 장기, 조직 무게 측정 및 현미경 검사를 수행함
- 조기 사망은 없었으며 치료와 관련된 유해한 임상적 징후, 체중 또는 먹이 섭취량에 대한 영향은 없었음. 안과소견은 정상이었으며 시험군에서 디프테리아, 파상풍, HepB 항원에 대한 면역반응을 확인함
- 결론적으로 토끼에서 핵사심을 근육주사로 반복 투여하였을 때 국소 염증반응이 유도되었으며 관련하여 호중구 수의 일시적인 증가와 림프 조직의 활성 증가가 나타났음. 주사부위의 조직병리학적 변화에 대한 회복은 제한적이었으며 71일에도 그러한 변화는 계속해서 존재하였음

③ 0430RA65.001

- 단가 B형간염백신에 대한 Rat model에서의 비임상 안전성 시험이 진행되었음
- 본 연구에서 1주 간격으로 총 5회 근육주사 시 전신 독성 징후를 유발하지 않음을 확인하였음. 관찰된 변화는 주사부위 염증반응에 국한되었고 2주 관찰기 이후 회복 양상을 보여 같은 계통의 백신 접종 후의 반응과 유사하였음.

4.2.3. 유전독성시험 (CTD 4.2.3.3)

- 미수행. 사노피-파스퇴르가 허가받은 기타 혼합백신과 비교하여 D, T, aP, IPV 또는 PRT-T 항원에서 새로운 원료, 공정 잔류물, 보존제 및 면역증강제는 없었음. 이에 유전독성의 잠재적인 가능성이 없는 것으로 판단됨
- HepB 항원의 경우 제조공정에 사용되는 공정 잔류물을 시판 백신에서 얻은 정보, 가이던스 및 이용가능한 독성 자료를 사용하여 잠재적인 유전독성을 평가하였음

4.2.4. 생식·발생독성시험 (CTD 4.2.3.5)

- EMA "백신의 전임상 약리시험 및 독성시험에 대한 가이던스 해설서" 및 WHO "백신의 비임상평가에 대한 가이드라인"에 의거하여 미수행함. 이 백신의 대상군이 영유아이기 때문이며 반복투여 독성시험결과 생식기관에 대한 독성 증거는 관찰되지 않았음

4.2.6. 기타독성시험 (CTD 4.2.3.7)

○ AA33910

- 토끼(군당 암 10마리)를 대상으로 배요부 근육(dorso lumbar muscle)에 식염수 또는 헥사심을 2주 간격으로 4회(0, 14, 28, 42일) 근육투여하고 마지막 투여 후 30일까지 관찰함. 임상적 징후, 주사부위 반응, 체중, 먹이 섭취량, 임상검사, 안과검사, 임상병리검사(2, 43, 57, 72일), 장기무게 측정, 주사부위에 대한 조직병리학적 검사를 실시함
- 조기 사망, 전신 독성에 대한 징후는 없었음. 체중 또는 먹이 섭취량에 영향은 없었으며 안과검사 결과 이상소견은 관찰되지 않았고 장기 무게의 변화는 관찰되지 않았음
- 조직병리검사 결과 mixed inflammatory cells의 침윤은 3개 배치 중 2개의 배치를 투여한 군에서 약간 더 심하게 나타났음
- 결론적으로 토끼에서 핵사심을 근육주사로 반복 투여하였을 때 독성학적 소견은 마지막 투여 1일 후 호중구 수 증가와 함께 주사부위에 염증반응에 국한되어 관찰되었음. 30일 회복기간동안 회복성 징후는 관찰되지 않았으며 염증반응은 배치 간 약간 상이하였음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 토끼를 대상으로 2건의 반복투여독성시험과 국소내성시험을 수행하였음. 2주간격으로 5회 투여하고 임상적 징후, 체중 및 먹이섭취량, 주사부위의 국소반응, 임상병리검사, 면역원성평가, 안과 검사, 전반적인 장기, 조직 무게 측정 및 조직병리검사를 수행한 결과 주사부위 반응이 주요반응으로 확인되었음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

- Hep B 항원을 제외하고 기허가되어 판매되고 있는 4가 혼합백신(Tetravac/Tetraxim(D, T, aP, IPV)) 및 5가 혼합백신(Pentavac/Pentaxim(D, T, aP, IPV, Hib))의 항원을 포함하고 있음
- 헥사심의 특성 분석을 위해 실시된 면역원성 및 역가 시험을 통해 효력을 평가함

5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험) (CTD 4.2.1.2 및 CTD 4.2.1.3)

- 심장독성, 호흡 또는 신경독성 관련한 위험이 확인되지 않았으므로 미수행

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험 (CTD 4.2.2)

- EMA “백신의 전임상 약리시험 및 독성시험에 대한 가이던스 해설서” 및 WHO “백신의 비임상 평가에 대한 가이드라인”에 의거하여 미수행함

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 6가지 항원에 대해서 면역원성 및 역가시험을 통해 효력을 평가하였으며 HepB와 Hib 동시투여에 의한 간섭효과를 평가한 결과 동시투여에 의한 면역반응의 부정적인 영향은 없었음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- GCP 준수

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 관찰연구 포함 총 21건

단계	대상환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	평가 상세 및 결과
[A3L01] 생후 16 ~ 19개월된 건강한 아르헨티나 유아를 대상으로 한 임상시험용 DTaP-IPV-HB-PRP~T 결합백신 또는 HEXAVAC®의 추가접종 투여의 안전성에 대한 1상 연구				
1상	생후16-19개월의 건강한 유아 등록: 60명	헥사심 vs Hexavac 접종 일정: 추가 접종(1회)	안전성: 유아에서 추가접종 시 안전성 (일차목적) 면역원성: 추가접종의 면역반응 (2차목적)	안전성: 6가 혼합백신의 추가접종에서의 내약성 우수, 국소반응은 Hexavac과 비교하여 더 낮은 발생빈도를 보임. 전신반응은 동일한 패턴을 보임 면역원성: 두군 모두에서 비슷한 면역원성을 보임
[A3L02] 건강한 아르헨티아 영아를 대상으로 생후 2, 4, 6개월 후 PENTAXIM 및 ENGERIX B® PEDIATRICO와 비교하여 DTaP-IPV-HB-PRP~T 결합백신의 면역원성을 조사한 2상 연구				
2상	HBsAg혈청음성을 나타내는 산모에서 출생한 영아대상 등록: 624명	헥사심 vs 펜탁심+Engerix B 접종일정: 2,4,6개월(3회)	일차목적 면역원성: 6가지 항원에 대한 대조백신과의 비열등성 이차목적 면역원성: 일차목적이외의 매개변수로 각 투여군에 대하여 설명 안전성: 두군의 안전성 양상 비교설명	면역원성: 각 항원에 대한 일차평가변수에 대한 비열등성 입증함 안전성: 주사부위 및 중증의 전신반응 발생률은 증가하였으나 추가적 임상개발을 수행하기 적합함.
[A3L04] 남미 영아들을 대상으로 생후 2, 4, 6개월 후에 투여된 Tritanrix-Hep B/Hib 및 OPV와 비교하여 DTaP-IPV-Hep B-PRP-T 결합백신을 조사한 대규모 안전성 시험				
3상	생후 2개월된 영아(멕시코 출생후 HepB 투여 x, 페루: 출생시 HepB 1회 투여) 등록: 2133명	헥사심+위약(OPV) vs Tritanrix-HepB//Hib+OPV 접종일정:2,4,6개월(3회) 투여경로:근육+경구	일차목적 안전성: 대조군 대비 고열발생율이 높지 않음을 입증 이차목적 안전성: 전체적 안전성 양상 면역원성: HepB항원에 대한 면역반응 입증	안전성: 3회 투여후 7일동안 적어도 1회 고열 발생율이 유사하게 나타남 면역원성: 항-HBs의 역치인 ≥ 10mIU/mL 및 ≥100mIU/mL을 충족시키는 비율은 대조군과 유사하였으나 GMT의 경우 대조군에 비해 낮음.
[A3L10] 건강한 터키의 영아를 대상으로 생후 2-3-4개월 후 1차 접종 후 PENTAXIM 및 ENGERIX B®와 DTaP-IPV-Hep B-PRP-T 병용투여 백신의 면역원성 비교				

3상	생후 2개월된 남녀 영아 등록:310명	헥사심 vs 펜탁심+Engerix 접종일정: 2,3,4 개월 (3회) 투여경로: 근육	일차목적 면역원성: HepB항원에 대한 비열등성 입증 이차목적 면역원성:1차평가변수를 제외한 다른 매개변수에 대한 설명 안전성: 두군의 안전성 양상 비교	면역원성: 두군간의 혈청방어율에서 비열등성 입증함 안전성: 두군의 양상 비슷함 (SAE 또는 사망 보고없음)
[A3L11] 건강한 멕시코 영아를 대상으로 생후 2-4-6개월 후에 투여한 DTaP-IPV-Hep B-PRP-T 백신에 대한 로트간 일관성 시험				
3상	생후 2개월된 남녀 영아 등록: 1189명	헥사심 vs infanrix hexa 접종일정: 2,4,6개월 (3회) 투여경로: 근육	일차목적 면역원성: 각 항원에 대한 혈청방어율 및 항체양전율 측면에서 3배치 동등성 입증 이차목적 면역원성:D에 대하여 대조백신과 비교 안전성: 각군에서 안전성 양상 비교	면역원성: 배치간의 동등성을 입증함. 또한 D에 관하여 대조백신인 Infanrix-hexa대비 비열등성 입증함 안전성: 배치간 안전성 양상 비슷하였으며 통합배치와 대조백신과의 안전성도 비교하였으나 주사부위 또는 전신 반응에서 비슷한 양상을 보임
[A3L12] 태국 유아를 대상으로 생후 2, 4, 6개월 후 Prevnar와 병용투여한 Infanrix hexa와 비교하여 수행된 DTaP-IPV-Hep B-PRP-T 혼합백신의 면역원성 시험				
3상	출생 후 HepB를 투여받은 생후 2개월된 영아 등록: 412명	헥사심+ Prevnar vs Infanrix hexa+ Prevnar 접종일정: 2,4,6 (3회) 투여경로: 근육	일차목적 면역원성: HepB 항체 ≥ 10mIU/mL 및 항-PRP Ab≥ 0.15 ug/mL역가 이차목적 면역원성: 일차평가변수 이외의 면역원성 매개변수에 대한 설명 안전성: 각각의 주사후 전체 안전성	면역원성: 항 HepB 및 항 PRP 에 대한 혈청방어율에서 비열등성 입증함. 그 외 모든 항체방어에 정의된 역치에 유사한 비율로 도달함. * 프리베나에 대한 면역원성 확인은 없음 안전성: 주사부위 및 발열을 제외하고는 대조백신과 유사함_발열의 경우도 1차 투여에 한하여 높음
[A3L15] 남아공 영아를 대상으로 생후 6, 10, 14주에 면역원성 Engerix B□ Pediatric 및 OPV와 병용투여된 CombAct Hib□와 비교하여 DTaP-IPV-Hep B-PRP-T 혼합백신의 면역원성 시험				
3상	출생시 HepB 투여받지 않은 대상자 등록: 622명	헥사심 CombAct+Hib/EngerixB+OPV 헥사심+출생시HepB	면역원성 평가: 항-T 0.01IU/ml, 항-D 0.01IU/ml, 항-HepB 10mIU/ml, 항-PRP 0.15ug/ml, 항-폴리오 1,2,3	기초접종 후 면역반응에 대한 비열등성 기준을 충족함 추가접종전 항-HepB 및 항-PRP 지속성 이

		투여 접종일정: 6,10,14주, 15~18개월(추가접종)	8(1/dil)	CombAct-Hib+EngerixB+OPV 투여군에 비해서 낮았음 추가접종후에서 두군의 GMT는 비슷하거나 더 높았음
[A3L16] 건강한 아르헨티나 영아를 대상으로 생후 2, 4, 6개월 후에 DTacP-IPV-HepB-PRP-T 결합백신 또는 PENTAXIM 및 ENGERIX B® PEDIATRICO의 일차백신 접종 후 생후 18개월 후에 면역원성 PENTAXIM의 항체 지속성과 추가접종 효과를 조사한 시험				
3상	A3L02시험에 참가한 피험자료 3회 투여 기본접종백신을 완료한 생후 18개월 유아 등록:458명	헥사심 vs 펜탁심+Engerix B 접종일정: 18개월 투여경로: 근육	일차목적 면역원성: 3차 투여로 구성된 기초접종 후 18개월에 항체 지속성 18개월후 추가접종에 대한 효과 이차목적: 안전성: 추가접종 투여의 안전성 양상을 설명	면역원성: 피험자의 대부분이 1차접종후 18개월까지 혈청방어레벨의 항체를 나타냄 피험자 대부분이 추가접종시 강력한 면역기억반응 나타냄 안전성: 두군에서 비슷한 양상을 보였으며 대체로 내약성이 우수함
[A3L17] 건강한 페루 영아를 대상으로 생후 2, 4, 6개월 후 Infanrix hexa와 비교하여 DTaP-IPV-Hep B-PRP-T 혼합백신의 면역원성을 조사한 시험				
3상	생후2개월된 영아 등록: 266명	헥사심 vs Infanrix-hexa 접종일정: 2,4,6 개월 투여경로: 근육	일차목적 면역원성: HepB에 대한 두군간 비열등성 입증 이차목적 면역원성: D, PRP, HepB에 대한 면역원성을 설명 안전성: 두군의 안전성을 평가	면역원성: HepB에 대한 비열등성 입증함 안전성: 두군간 유사함을 보임
[A3L21] 건강한 멕시코 유아를 대상으로 생후2, 4, 6개월에 투여한 DTaP-IPV-Hep B-PRP-T 또는 Infanrix hexa□의 기초접종 후 15-18개월에 투여한 DTaP-IPV-Hep B-PRP-T 혼합백신의 항체 지속성 및 부스터 효과에 대한 면역원성 시험				
3상	기초접종 후 15~18개월 유아 등록: 881명	헥사심 접종일정: 15~18개월 (추가접종)	면역원성: 기초접종 후 생후 15~18개월에 항체지속성, 추가투여후 면역원성 평가	기초접종시 인판릭스-헥사와 유사한 항체지속성을 나타냄 인판릭스-헥사와 유사한 추가접종 후 항체방어율/항체양전율을 나타냄
[A3L22] 건강한 터키 유아를 대상으로 생후2, 3, 4개월에 기초접종 후 15-18개월에 DTaP-IPV-Hep B-PRP-T 혼합백신의 추가접종에 대한 면역원성 및 안전성 시험				
3상	기초접종 후 15~18개월 유아 안전성: 252명 면역원성: 254명	헥사심 접종일정: 15-18개월 (추가접종)	면역원성: 기초접종 후 생후 15~18개월에 항체지속성, 추가투여후 면역원성	항체지속성은 항-HepB 지속성을 제외하고 5가 항원은 펜탁심-EngerixB 투여군과 유사하였음
[A3L24] 건강한 남미 영아를 대상으로 Prevenar 및 Rotarix와의 병용투여로 생후2-4-6개월에 투여한 DTaP-IPV-Hep B-PRP-T 백신의 로트간 일관성 시험				

3상	생후2개월된 영아 등록 :1376	헥사심, 인판릭스-헥사 병용백신(프리베나, 로타릭스) 접종일정: 2,4,6개월	면역원성: HepB 항체 역가, 항-D/항-T 0.01IU/ml, 항-HepB 10mIU/ml, 항-PRP 0.15ug/ml, 항-폴리오 1,2,3 8(1/dil), 항-PT 및 항-FHA 혈청반응율	헥사심 3배치간 HepB 역가의 GMT는 동등하였음 6가지 항원의 혈청방어율 또는 백신반응율은 인판릭스-헥사군과 비열등하였음
[A3L26] 임상시험용 백신 (DTaP-IPV-Hep B-PRP-T) 또는 대조백신으로 기초접종 및 추가접종 후 건강한 남아공 소아에서 항체 지속성				
3상	등록 : 455명	예방접종을 실시하지 않음	면역원성: 3.5세와 4.5세 항-D, 항-T, 항-PT 및 항-FHA, 항-HepB, 항-PRP	강력한 항체반응이 유도되었음
[A3L27] 건강한 남미 유아를 대상으로 시험A3L24에서 생후 2, 4, 6개월에 기초접종 후 항체 지속성 및 생후 12-24개월에 Prevenar®와 병용투여한 DTaP-IPV-Hep B-PRP-T 혼합백신 또는 Infanrix hexa®의 추가접종 효과 평가				
3상	기초접종 후 12-24개월 유아 등록 : 1376명	헥사심, 인판릭스-헥사 접종일정: 12-24개월 (추가접종)	면역원성: 항체 지속성, 추가접종시 프리베나와 병용투여시 면역원성평가	항체방어율/항체양전율 및 GMT 면역반응은 모든 군에서 비슷하였고 추가접종후 높은 수준으로 유지되었음
[A3L28] 남미에서 임상시험용 백신(DTaP-IPV-HB-Hib) 또는 Infanrix□ hexa 백신으로 기초접종 및 추가접종을 실시한 후 건강한 소아에서 3.5세 및 4.5세에 항체 지속성 평가				
3상, 연장연구	등록: 558명	예방접종을 실시하지 않음	면역원성: 항체 지속성	생후 처음 2년 동안 3회투여 기초접종 및 추가접종을 완료하였을 때, 임상시험용 백신에 포함된 항원에 대해 강력한 Ab 반응이 유도되었고 이러한 반응은 3.5세 및 4.5세 소아에서 상당히 높은 비율로 지속되었음
[A3L33] 출생시 이전에B형 간염 백신을 1회 투여받은 인도 유아를 대상으로 생후 6, 10, 14주에 투여한 사노피파스퇴르의 DTaP-IPV-HB-PRP-T 혼합백신의 면역원성과 안전성				
3상	생후6주된 영아 등록: 177명	헥사심 접종일정: 6,10,14주	면역원성: 항-D 0.01IU/ml, 항-T 0.01IU/ml, 항-PRP 0.15ug/ml, 항-폴리오 1,2,3 ≥8(1/dil), 항-PT 및 항-FHA 항체반응율, 항-HepB 10mIU/ml	헥사심의 면역원성은 높았음
[A3L38] 유럽에서 건강한 유아를 대상으로 생후 3, 5, 11-12개월에 13가 폐렴구균 접합백신 (PCV13)과 병용투여한 6가 DTaP-IPV-Hep B-PRP-T 혼합백신 또는 Infanrix hexa□의 면역원성 및 안전성 시험				
3상	생후3개월된 영아 안전성: 546명 면역원성: 497명	헥사심, 인판릭스-헥사(프리베나13주 병용투여) 접종일정: 3,5,11개월	면역원성; 항-D, 항-T 0.1IU/ml, 항-폴리오 ≥ 8(1:dil), 항-HepB 10mIU/ml, 항-PRP 1ug/ml, 항 PT 및 항-FHA 항체양전율 및 항체반응율	항체방어율/백신반응율에 대해 비열등성을 입증하였음

[A3L39] 유럽에서 건강한유아를 대상으로 한 3회투여 기초접종에서 6가 DTaP-IPV-HB-PRT-T 혼합백신의 면역원성 및 안전성 시험				
3상	생후2개월된 영아 FAS군: 791명 PP군: 712명	헥사심, 인판릭스-헥사(프리베나13주, 로타텍 병용투여) 접종일정: 2,3,4개월	면역원성; 항-HepB 10mIU/ml, 항-PRP 0.15ug/ml, 항 PT 및 항-FHA 항체양전율 및 백신반응율	항체방어율/백신반응율에서 비열등함을 입증하였음
[A3L40] 기초접종 중 6가 또는 6가/5가 혼합백신을 투여받은 생후 11-18개월의 건강한 시험대상자에서 Hep B와 함께 단독으로 투여된 DTaP-IPV-Hib 혼합백신의 부스터 효과 및 안전성				
3상	기초접종 후 11~18개월 유아 FAS군: 648명 PP군: 632명	헥사심, 인판릭스-헥사, 펜타벡(프리베나13주 병용투여) 접종일정: 생후 11~15개월(펜타벡투여군은 18개월)	면역원성: 항체지속성, 추가접종 효과	헥사심 및 인판릭스-헥사의 면역원성은 높았음 프리베나13주의 면역원성은 헥사심주, 인판릭스-헥사 병용투여여부와 관계없이 유사하였음
[HXM01C] 생후 2개월 및 4개월에 투여하는 수막구균 혈청형 C 접합 (MenC) 백신과 함께 생후 2, 3, 4개월에 투여하는 새로운 6가 DTaP-IPV-HepB-PRP-T 혼합백신 (6가 백신)의 병용투여의 면역원성 및 안전성을 평가하기 위한 3상 라벨공개 무작위배정 시험				
3상	생후2개월된 영아 안전성: 350명	헥사심 (MenC 병용투여) 접종일정: 2,3,4개월(수막구균백신 MenC 백신 2,4개월)(로타텍 2,3,4개월, 프리베나 13주 2,4개월)	면역원성: 항-B형 ≥ 10mIU/ml, 항-MenC≥8(1/dil, 토끼보체)	MenC와 헥사심 병용투여와 헥사심 단독투여와 비교하여 B형 간염에 대한 항체방어율이 비열등하였음
[HXM01C] 생후 2개월 및 4개월에 투여하는 수막구균 혈청군 C 접합(MenC) 백신과 함께 생후 2, 3, 4개월에 투여하는 새로운 6가 DTaP-IPV-HepB-PRP-T 혼합백신 (6가 백신)의 병용투여의 면역원성 및 안전성을 평가하기 위한 3상 라벨공개 무작위배정 시험.				
3상	생후2개월된 영아 안전성:312명	헥사심 (MenACWY-TT 병용투여) 접종일정: 12개월 추가투여, 13개월에 프리베나13주, MM-RVAXPRO(MMR백신), NeisVac-C(MenC) 투여)	면역원성: 6가항원에 대한 항체방어율 또는 백신반응, MenACWY 역가≥8(1/dil)	헥사심과 수막구균백신 ACWY 병용투여에 의해 유도된 면역반응은 병용 또는 개별투여여부와 관계없이 높았음

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 임상시험제목: 출생 시 Hep B 백신을 접종받은 한국 영아를 대상으로 생후 2, 4, 6 개월에 사노피파스퇴르사의 DTaP-IPV-HepB-PRP-T 혼합백신과 생후 2, 4, 6 개월에 사노피 파스퇴르사의 DTaP-IPV//PRP~T 혼합백신 + 생후 1, 6 개월에 Hep B 백신 접종 후의 면역원성 및 안전성 비교(A3L31)
- 임상시험의 1차 목적은 혼합백신의 3회 투여후 1개월째 혈청방어(D, T, 폴리오바이러스 1, 2, 3형, PRP~T, Hep B) 및 백일해 항원(백일해 톡소이드 [PT] 및 필라멘투스 헤마글루티닌 [FHA])에 대한 혈청전환(4배 이상 상승)의 측면에서 B군 대비A군의 비열등성을 증명임

- 2차 목적은 1차 도즈 접종 전 및 마지막 도즈 접종 후 1개월째, 두 가지 예방접종 일정의 면역원성을 추가적으로 평가 및 두 가지 예방접종 일정에서 모든 백신 접종 후 안전성을 평가임

<면역원성>

- 310명의 시험대상자들 중, 301명의 시험대상자(97.1%)가 임상시험 완료하였음. 베이스라인의 인구학적 정보는 CRF에 자료가 있는 시험대상자군, FAS군, 그리고 SafAS군의 접종군별로 유사하게 나타남
- 기초접종 3차 도즈 투여 후 1개월째에, 혈청방어율(D, T, 폴리오바이러스 1,2,3형, PRP~T, HepB) 또는 혈청전환율(PT 및 FHA)의 측면에서 모든 항원에 대하여 시험백신은 HepB와 함께 투여한 펜탁심과 비교하여 비열등함이 입증됨
- 두 백신군 모두에서 D, T, PRP, HepB, 폴리오 1,2,3형에 대하여 유사하게 높은 반응율이 관찰되었고 항-PT 및 항-FHA 혈청전환은 두 백신군 모두에서 유사하게 높은 것으로 나타남

<안전성>

- 등급 3의 주사 부위 반응 및 전신 약물이상반응은 전반적으로 드물었음
- 기재되지 않은 이상사례(AE)는 시험군, 대조군에서 유사한 비율로 보고되었다. 시험군 6명(4.0%), 대조군 9명(5.8%)에서 등급 3의 기재되지 않은 것으로서 중대하지 않은 AE를 경험하였음
- 기재되지 않은 약물이상반응(AR)은 시험군 6명(4.0%)에서 보고되었으며, 대조군에서는 보고되지 않았다
- 시험군 13명(8.7%), 대조군 8명(5.2%)가 접종 후 30일 이내 최소 1건의 SAE를 경험하였다
- 임상시험 중단에 이른 AE는 없었으며 임상시험 기간 동안에 사망은 보고되지 않았음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 한국 예방접종 일정에 따라 출생 시 재조합 B형 간염 백신을 초회 접종 받은 310명의 생후 1개월 영아에서의 제3상, 무작위배정, 공개, 다기관, 대조군, 2개군 임상시험에서 사노피 파스퇴르사의 헥사심주를 생후 2,4,6개월째 접종받거나 생후 2,4,6개월에 펜탁심주과 1,6개월째 B형 간염백신을 접종 받은 후 1개월째 혈청방어(디프테리아, 파상풍, 폴리오바이러스 1, 2, 3형, PRP~T, HepB) 및 백일해 항원(백일해 톡소이드 및 필라멘투스 헤마글루티닌)에 대한 혈청전환이 활성대조약과 비교시 비열등함을 입증함. 또한, 한국 이외의 지역에서 헥사심주 임상시험에서 관찰된 반응률과 비교하여 유사하였음. 시험백신에서 관찰된 안전성 프로파일은 펜탁심주 및 B형 간염백신의 안전성 프로파일과 유사하였으며 헥사심주에 대한 다른 임상시험에서 관찰된 바와도 유사하였음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽연합 허가사항 제출

8. 국내 유사 제품과의 비교검토 및 당해 의약품의 특성에 관한 자료

- 펜탁심주, 유박스비주 비교자료 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	사노피파스퇴르(주)	**허가일**	2020.04.14.
제품명	헥사심프리필드시린지주(흡착 디프테리아, 파상풍, 정제 백일해, 개량 불활화 폴리오, 헤모필루스 인플루엔자 비형-파상풍톡소이드 단백 접합, B형간염(유전자재조합) 혼합 백신)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v.2.0
주성분 및 함량	디프테리아 톡소이드(균주명:1514-N-3S주) 파상풍톡소이드(균주명:1472-C주) 백일해톡소이드(균주명:1591주) 필라멘트 헤마글루티닌(균주명:1591주) 불활화폴리오바이러스제1형(바이러스주명:Mahoney주) 불활화폴리오바이러스제2형(바이러스주명:MEF-1주) 불활화폴리오바이러스제3형(바이러스주명:Saukett주) 정제B형간염표면항원단백(유전자재조합) 파상풍톡소이드와접합된헤모필루스인플루엔자비형균다당류(균주명:Haemophilus influenzaetype b: 2164, 접합단백질용균주:Clostridium tetani Havard 49205)		
효능·효과	생후 2개월 이상의 영아에서 디프테리아, 파상풍, 백일해, B형 간염, 폴리오(소아마비) 예방 및 b형 헤모필루스 인플루엔자(Hib)에 의해 발생되는 침습성 질환의 예방		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
· 광범위한 사지 부기 · 저긴장성-저반응성 에피소드 · 발열을 동반하거나 동반하지 않은 경련 · 아닉필락시스 반응	· 일반적인 PV활동 · 추가적인 PV활동: 사용성적조사 · 위해성관리계획의 정기 이행 결과 보고시 PBRER에 포함되어 보고될 것임	· 사용상의 주의사항 · 환자용(보호자) 사용설명서 · 의약사 등 전문가용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 무호흡 · 뇌병증/뇌염/ADEM · 영아 돌연사 증후군/돌연사	· 일반적인 PV활동 · 추가적인 PV활동: 사용성적조사 · 위해성관리계획의 정기 이행 결과	· 사용상의 주의사항(영아 돌연사 증후군/돌연사 및 ALTE 제외)

· ALTE(Apparent Life-threatening events)	보고시 PBRER에 포함되어 보고될 것임	
3. 중요한 부족정보		
· 미숙아 · 질환 또는 약물로 인한 면역 저하자 · 심부전, 간부전 또는 신부전 등 급성 또는 만성 질환자 · 경련 과거력이 있는 환자 · 유전자 다형이 있는 집단 · 무세포 백일해 백신으로 예방되는 기간	· 일반적인 PV활동 · 추가적인 PV활동: 사용성적조사	· 사용상의 주의사항(무세포 백일해 백신으로 예방되는 기간 제외)

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)