의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2017.08.30.</td><td>접수번호</td><td>20170183794</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">제출의약품 (■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">㈜글락소스미스클라인</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">인판릭스아이피브이힙주(흡착 디프테리아, 파상풍 톡소이드, 정제 백일해, 개량 불활화 폴리오 및 헤모필루스 인플루엔자 비형・파상풍 톡소이드 접합 혼합백신)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록번호)</td><td colspan="3">디프테리아톡소이드(균주명:Mass8주)
파상풍톡소이드(균주명:Massachusetts주)
백일해톡소이드(균주명:Tohama주, 1상)
불활화백일해균선모적혈구응집소(균주명:Tohama주, 1상)
불활화백일해균69kDa외막단백질(균주명:Tohama주, 1상)
불활화폴리오바이러스제1형(바이러스주명: Mahoney주)
불활화폴리오바이러스제2형(바이러스주명: MEF-1주)
불활화폴리오바이러스제3형(바이러스주명: Saukett주)</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">-</td></tr>
<tr><td rowspan="5">최종 허가사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2018.10.26.</td></tr>
<tr><td>효능・효과</td><td colspan="3">붙임1. 참조</td></tr>
<tr><td>용법・용량</td><td colspan="3">붙임1. 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의 주의사항</td><td colspan="3">붙임1. 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및 사용기간</td><td colspan="3">붙임1. 참조</td></tr>
<tr><td></td><td>허가조건</td><td colspan="3">비공개 요청</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">-</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오심사조정과</td><td>허가담당자</td><td>권오석, 남경탁, 최영주</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>생물제제과

백신검정과
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>김현국, 진미령, 남주선
곽병옥, 임재현, 백선영
이현, 이철현
윤지상, 정재호, 최승진</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP 담당자</td><td>김광제, 정재호, 최승진</td></tr>
</table>

* 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 소아에서 디프테리아, 파상풍, 백일해, 폴리오(소아마비)의 예방 및 헤모필루스 인플루엔자 b형에 의한 침습성 질환의 예방

○ 용법·용량

1. 투여 일정 및 용량 - 기초접종 : 1회 용량 0.5 mL를 생후 2, 4, 6개월에 3회 접종한다. 2. 투여 방법 - 프리필드시린지에 들어있는 현탁액 전량을 동결건조물이 들어있는 바이알에 가하여 용해한 후, 대퇴부 전외측에 근육주사한다. 절대로 정맥주사하여서는 안 된다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음의 경우에는 투여하지 말 것 1) 이 백신의 성분 또는 네오마이신, 폴리믹신 및 폴리소르베이트 80에 대한 과민반응이 있는 자 2) 이전에 디프테리아(D), 파상풍(T), 백일해(P), 폴리오(IPV) 또는 헤모필루스 인플루엔자 b형(Hib) 백신 접종 후 과민반응을 보인 자 3) 이전에 백일해를 함유하는 백신 접종 후 7일 이내에 병인이 확인되지 않은 뇌병증이 나타난 자 4) 이 백신은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다. 2. 다음의 경우에는 신중히 투여할 것 1) 다른 백신처럼, 급성 중증 열성 질환이 있는 자는 이 백신의 접종을 연기한다. 그러나 경미한 감염은 접종 금기에 해당하지 않는다. 2) DTP를 함유하는 백신을 접종한 후 시간적인 연관성을 가지고 다음의 사례가 나타났다면, 백일해 성분을 함유하는 백신을 계속 접종할 것인지에 대해 신중히 고려해야 한다.

- 백신 접종 후 48시간 이내의, 확인 가능한 다른 원인에 의한 것이 아닌 40.0℃ 이상의 발열(직장 체온)
- 백신 접종 후 48시간 이내의, 허탈 또는 쇼크 유사 상태(저긴장성-저반응성 에피소드)
- 백신 접종 후 48시간 이내의, 달래도 그치지 않고 3시간 이상 지속되는 울음
- 백신 접종 후 3일 이내에 발생하는, 발열을 동반하거나 동반하지 않은 경련

그러나 이러한 사례는 영구적인 후유증과 연관되지 않으므로, 백일해의 발생률이 높은 경우와 같이 접종으로 인한 잠재적인 유익성이 발생 가능한 위험성을 상회하는 경우도 있다. 임상 자료에 따르면, 전세포(whole cell) 백일해 백신에 비해 정제(acellular) 백일해 백신에서 이러한 반응의 위험성이 더 낮다.

3) 다른 백신 접종처럼, 중증의 신경학적 이상이 발생하였거나 진행되고 있는 경우 이 백신을 접종하여 면역력을 갖는 것과 이 백신의 접종을 연기하는 것의 위험성-유익성에 대해 신중히 고려하여야 한다.
4) 재태기간이 28주 이하인 극미숙아, 특히 호흡 부전의 병력이 있는 극미숙아에 대한 기초접종 시, 무호흡이 발생할 위험성과 48~72시간의 호흡 모니터링의 필요성을 고려하여야 한다. 극미숙아에 대한 백신 접종의 유익성이 크므로 백신 접종을 중단 또는 연기해서는 안 된다.
5) 혈소판 감소증이나 출혈성 질환이 있는 경우, 근육주사 후 출혈이 발생할 수 있으므로 주의하여 접종하여야 한다. 주사부위를 문지르지 않고 2분 이상 눌러주어야 한다.

3. 약물이상반응

1) 임상시험

아래의 안전성 프로파일은 3,500명 이상의 시험대상자에 대한 자료를 근거로 한다.

빈도에 대한 정의는 다음과 같다.

매우 흔하게 : (≥ 1/10)
흔하게 : (≥ 1/100 및 < 1/10)
때때로 : (≥ 1/1,000 및 < 1/100)
드물게 : (≥ 1/10,000 및 < 1/1,000)
매우 드물게 : (< 1/10,000)

① 대사 및 영양 이상
- 매우 흔하게 : 식욕상실

② 정신계 이상

- 매우 흔하게 : 비정상적인 울음, 보챔, 안절부절
③ 신경계 이상
- 매우 흔하게 : 졸림
④ 위장관계 이상
- 흔하게 : 설사, 구토
⑤ 피부 및 피하조직 이상
- 드물게 : 피부염
⑥ 전신 이상 및 주사부위 반응
- 매우 흔하게 : 발열(≥38.0℃), 통증 및 발적과 같은 주사부위 반응, 주사부위 국소부기(≤50mm)
- 흔하게 : 경화를 포함하는 주사부위 반응, 주사부위 국소부기(>50mm)
- 때때로 : 발열(>39.5℃), 피로

2) 시판 후 조사
① 혈액 및 림프계 이상
- 혈소판감소증[1]
② 면역계 이상
- 알레르기 반응(아나필락시스[2] 및 유사아나필락시스 반응 포함)
③ 신경계 이상
- 발열을 동반하거나 동반하지 않은 경련, 허탈 또는 쇼크 유사 상태(저긴장성-저반응성 에피소드)
④ 호흡, 흉부 및 종격 이상
- 무호흡[2](재태기간이 28주 이하인 극미숙아의 무호흡과 관련하여 “2. 다음의 경우에는 신중히 투여할 것“의 4)항 참고)
⑤ 피부 및 피하조직 이상
- 가려움증, 혈관신경성 부종[2]
⑥ 전신 이상 및 주사부위 반응
- 주사한 사지 전체의 부기, 주사부위 수포[2]

[1] D 및 T 백신에서 보고됨

[2] GSK의 DTaP를 함유하는 백신에서 보고됨

4. 일반적 주의
1) 다른 모든 주사용 백신처럼, 백신 접종 후 드물게 발생할 수 있는 아나필락시스 반응에 대비하여 적절한 응급조치와 감독이 항상 준비되어 있어야 한다.
2) 이 백신의 Hib 성분은 다른 형의 헤모필루스 인플루엔자균으로 인한 질환 또는 다

른 원인에 의한 수막염을 예방하지 않는다.

3) 열성경련의 병력, 경련의 가족력, 영아 돌연사 증후군(SIDS)의 가족력 및 DTP, IPV 및/또는 Hib 백신 접종 후 이상사례를 경험한 가족력은 접종 금기에 해당되지 않는다.
4) 사람면역결핍바이러스(HIV) 감염은 접종 금기에 해당되지 않는다.
5) 면역이 저하된 환자(예: 면역억제요법을 받고 있는 환자)에게는 접종 후 기대되는 면역반응이 유도되지 않을 수 있다.
6) Hib 백신을 접종한 후 뇨에서 협막다당류항원이 검출되었다는 보고가 있다. 따라서 백신 접종 1~2주 내에는 항원검출시험 결과가 위양성으로 나타날 수 있다.
7) 주사침 투여로 인한 심리적 반응으로서 백신 접종 후 또는 접종 이전에도 실신이 발생할 수 있다. 실신으로 인한 상해를 예방할 수 있는 절차가 준비되어 있는 것이 중요하다.

5. 상호작용

1) 이 백신과 다른 주사용 백신을 동시에 접종할 경우에는 서로 다른 부위에 접종하여야 한다.
2) 다른 백신처럼, 면역억제요법을 받고 있는 환자 또는 면역결핍환자에서는 적절한 면역반응이 나타나지 않을 수 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

이 백신은 성인용이 아니므로, 임신 또는 수유 중 접종에 대한 안전성 자료는 없다.

7. 적용상의 주의

1) 다음 접종 시, 주사부위는 양쪽 부위를 교대로 하는 것이 좋다.
2) 이 백신은 절대로 정맥주사하여서는 안 된다.
3) DTaP-IPV 현탁액은 보관 시 흰색 침전과 투명한 상층액이 관찰될 수 있다. 이는 품질 이상의 징후가 아니다.
4) 균질한 현탁액이 되도록 프리필드시린지를 잘 흔든다. 접종하기 전, 프리필드시린지에 들어있는 DTaP-IPV 현탁액, 바이알에 들어있는 Hib 동결건조물 및 용해된 백신에 이물 및/또는 물리적 성상의 이상이 있는지 육안으로 확인한다. 이상이 관찰될 경우에는 백신을 폐기한다.
5) 프리필드시린지에 들어있는 DTaP-IPV 현탁액 전량을 Hib 동결건조물이 들어있는 바이알에 가하여 용해시킨다. 용해된 백신은 즉시 접종하도록 한다. 세부적인 용해 방법은 다음과 같다.

① DTaP-IPV 현탁액이 들어있는 프리필드시린지를 흔든다.
② 주사침(25Gx5/8“)을 DTaP-IPV 프리필드시린지에 장착하고 시린지의 내용물을 Hib

바이알에 주입한다.
③ 주사침이 삽입된 상태에서 Hib 바이알을 세게 흔들고 완전히 용해되었는지 확인한다.
④ 바이알의 내용물 전량을 시린지로 빨아들인다.
⑤ 주사침을 백신 접종을 위한 사이즈의 주사침(23Gx1“)으로 교체하고 백신을 접종한다.

8. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 2~8℃에서 냉장 보관한다.
2) 냉동하지 않는다.
3) 차광을 위하여 본래의 포장상태로 보관한다.
4) 용해 후 즉시 접종하여야 한다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 냉장(2℃～8℃)보관
제조일로부터 36개월

1.3 허가조건

○ 비공개 요청

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	2017.08.30	2017.08.30	-	2017.08.31.	-	2017.09.01.
보완요청일자	2017.12.28.	2017.12.15.	-	2018.10.26.	-	-
보완접수일자	2018.04.27	2018.04.27.	-	2018.04.30.	-	-
최종처리일자	2018.10.26.	2018.10.05.	-	2018.07.03.	-	2018.05.04.

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1/2/3] 에 따른 구분

Ⅱ. 자료제출 의약품 1) 신규품목

1. 이미 허가된 의약품과 균주 및 제조방법 등이 다른 생물학적제제

제출자료 / 구분	자료번호																			
	1	2		3		4						5				6		7	8	비고
		가	나	가	나	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
제출범위	O	O	O	O	O	○	△	△	△	△	△	○	X	X	X	○	X	○	○	
제출여부	○	○	○	△	△	O	O	X	X	X	X	O	O	X	X	O	O	O	O	

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
      2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 인판릭스아이피브이힙주(흡착 디프테리아, 파상풍 톡소이드, 정제 백일해, 개량 불활화 폴리오 및 헤모필루스 인플루엔자 비형・파상풍 톡소이드 접합 혼합백신)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 백신
- 신청 효능효과 : 생후 2개월 이상의 소아에서 디프테리아, 파상풍, 백일해, 폴리오(소아마비)의 예방 및 헤모필루스 인플루엔자 b형에 의한 침습성 질환의 예방
- 신청 용법용량 : 1회 용량 0.5mL씩 생후 2, 4, 6개월에 3회 접종
  프리필드시린지에 들어있는 현탁액 전량을 동결건조물이 들어있는 바이알에 가하여 용해한 후, 대퇴부 전외측에 근육주사
- 신청 대상질환 : 디프테리아, 파상풍, 백일해, 폴리오(소아마비) 및 헤모필루스 인플루엔자 b형에 의한 침습성 질환

1.2. 기원 및 개발경위

- GSK에서는 인판릭스(DTPa) 제형에 항원을 추가하여 몇 가지 혼합백신을 개발하고 허가를 받았음. 여기에는 DTPa-IPV(인판릭스아이피브이), DTPa-IPV/Hib(인판릭스아이피브이힙), DTPa-B형간염(HBV)-IPV(Infanrix penta), DTPa-HBV-IPV/Hib(Infanrix hexa)가 있음
- 인판릭스는 현재 84개국에 허가되어 있으며 1억 8500만 도스이상이 DTPa 단독으로나 DTPa-기반 혼합백신으로 전세계에 유통되어왔음
- 인판릭스아이피브이힙주는 1998년 4월 20일에 독일에서 최초로 사용 허가되었고 현재는 68 여개국에 사용이 허가되어 있음. 기초접종 또는 추가접종으로 투여된 DTPa-IPV/Hib에 대한 10년의 시판 후 사용경험에서는 본 백신의 안전성과 수용가능성을 강력하게 지지하는 증거를 제공함

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 생후 2개월 이상의 소아에서 디프테리아, 파상풍, 백일해, 폴리오(소아마비)의 예방 및 헤모필루스 인플루엔자 b형에 의한 침습성 질환의 예방

1.4. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- ▸ 민원접수 2017.8.30
- ▸ GMP 실시상황 실태조사
- ▸ 제출자료 보완요청(기시 및 안유) 2017.12.28.
- ▸ GCP 실태조사
- 임상제도과 97호(2018.1.5.): '인판릭스아이피브이힙주'는 2017년도 임상시험 점검 기본계획에 따라 실태조사 대상에 해당하지 아니함을 알려드리니 업무에 참고하시기 바랍니다.

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 인판릭스아이피브이힙주

2.1.2 원료의약품 시험항목

O 디프테리아 톡소이드

■pH □단백질 ■무균 □발열성물질 □엔도톡신 □역가 □확인 ■기타

O 파상풍 톡소이드

■pH □단백질 ■무균 □발열성물질 □엔도톡신 □역가 □확인 ■기타

O 백일해 톡소이드

□pH ■단백질 ■무균 □발열성물질 □엔도톡신 □역가 □확인 ■기타

O 불활화백일해균선모적혈구응집소

□pH ■단백질 ■무균 □발열성물질 □엔도톡신 □역가 □확인 ■기타

O 불활화백일해균69KDa외막단백질

□pH ■단백질 ■무균 □발열성물질 □엔도톡신 □역가 □확인 ■기타

O 불활화폴리오바이러스제1형

□pH □단백질 ■무균 □발열성물질 □엔도톡신 □역가 □확인 ■기타

O 불활화폴리오바이러스제2형

□pH □단백질 ■무균 □발열성물질 □엔도톡신 □역가 □확인 ■기타

O 불활화폴리오바이러스제3형

□pH □단백질 ■무균 □발열성물질 □엔도톡신 □역가 □확인 ■기타

O 헤모필루스인플루엔자비형협막다당류와파상풍톡소이드접합체

□pH ■단백질 ■무균 □발열성물질 □엔도톡신 □역가 □확인 ■기타

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 수산화알루미늄, 염화나트륨, 주사용수, 미디움199

2.2.2. 완제의약품 시험항목

O 흡착 디프테리아톡소이드·파상풍톡소이드 농축원액

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

O 불활화 폴리오 바이러스 삼가원액

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

O 최종원액-DTPa-IPV

□pH □단백질 ■무균 □발열성물질 ■보존제(포름알데히드) □엔도톡신 ■역가 □확인 ■기타

O 최종원액-Hib

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

O 완제의약품-DTaP-IPV

■pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제 ■엔도톡신 ■역가 ■이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험 ■기타

O 완제의약품-Hib

■pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제 ■엔도톡신 □역가 ■이상독성부정 ■함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험 ■기타

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 품질자료 검토결과 적합.

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 장기보존 안정성시험 자료 신청 유효기간에 적합

3.2. 완제의약품의 안정성

- 밀봉용기, 냉장(2℃ ~8℃)보관, 제조일로부터 36개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	2~8℃	프리필드시린지/유리	신청 유효기간에 적합
장기보존시험	2~8℃	바이알/유리	신청 유효기간에 적합

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 안정성시험 자료 검토결과 시험기준에 적합함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- Infanrix Penta 및 Infanrix Hexa를 제외한 다른 DTPa 함유 백신은 1998년 6월에 백신의 전임상 약리 및 독성학 시험에 관한 EMA 지침이 수행되기 전에 등록되었음. 따라서, 인판릭스, 인판릭스+Hib, 인판릭스아이피브이, 인판릭스아이피브이힙에 대해서는 GLP 독성학 연구나 약리학/면역학 연구가 수행되지 않았음

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- GLP 독성시험에 대한 기준이 국제적으로 도입되기 이전에 허가가 된 백신으로 별도의 독성시험을 수행하지 않았음. 다만, 인판릭스-헥사에 대한 독성시험을 수행하였으므로 이에 대한 자료를 기반으로 인판릭스-IPV/Hib에 대한 독성시험을 갈음하고자 함.

4.2.1. 단회투여독성시험

- 미수행.

4.2.2. 반복투여독성시험

- 인판릭스-헥사를 사용하여 4건의 반복투여독성시험을 수행하였음

- 수컷 및 암컷 토끼에 2주 간격으로 4회 근육 투여 → 체중, 식이섭취, 체온, 혈액학 및 임상화학, 임상증상, 안검사, 육안적 부검, 조직병리검사결과 독성학적으로 유의한 반응이나 이상 없이 우수한 내약성을 나타내었음(전세포 DTP/Hib과 비교)
- 3건의 독성시험에서는 인판릭스 헥사가 대조군으로 사용되었음.
- 이들 연구는 토끼에 DTPa-HBV-IPV+Hib를 2주 간격으로 5회 근육내 주사하여 유발된 잠재적 국소 및/또는 전신 독성효과를 평가하는 것임. 인판릭스 헥사는 주사근육에서 뚜렷한 국소효과를 나타내었고 전신적으로는 모두 염증과 연관된 몇 가지 혈액학적 파라미터(피브리노겐, 호중구, 단핵세포) 및 임상화학 파라미터(CRP)가 일과성으로 영향을 받았음. 인판릭스 헥사가 처음에 중등도~중증의 광범위한 혼합형 염증반응 및 병발 괴사와 거대백색대식세포(large pale macrophage)의 침윤이 관여하는 매우 경미~중등도의 근섬유 퇴행을 유발한 반면 섬유증은 주사 29일 및 58일후에 일과성으로 나타났으나 84일 후에는 거의 사라졌음
- 2건의 다른 반복투여 독성연구에서도 위와 같은 결과를 나타내었음
- 인판릭스 헥사를 근육 투여한 결과 주사부위에 육아종성 염증을 일으켰고 이는 시간이 지남에 따라 회복되는 양상을 보였음. 또한, 비장의 백색수질(white pulpa)에 뚜렷한 림프여포(lymphoid follicles)을 일으켰는데 이는 면역계 자극에 의한 것임.

4.2.3. 유전독성시험

- 백신이면서 주성분 또는 부형제 중 어느 것도 새롭거나 돌연변이원성 또는 발암성 효과를 유발한다고 알려진 것인 없음

4.2.4. 생식・발생독성시험

- 소아용 백신에 대해서는 생식기능, 배태자 및 주산기 독성에 관한 연구가 필요하지 않음

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 & 출생전후 발생 및 모체기능시험 복합

- 미수행

4.2.4.2. 배・태자발생시험

- 미수행

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험(조합시험에 포함)

- 미수행

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타

- 미수행

4.2.5. 발암성시험 (CTD 4.2.3.4)

- 백신이면서 주성분 또는 부형제 중 어느 것도 새롭거나 돌연변이원성 또는 발암성 효과를 유발한다고 알려진 것인 없음

4.2.6. 기타독성시험 (CTD 4.2.3.7)

- 미수행

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 효력시험의 일환으로 동물에서의 역가시험 수행
- 안전성 약리시험, 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험은 독성시험과 같은 사유로 미수행하였음

5.2. 효력시험

- 동물에서의 역가시험이 출하기준으로 각 최종원액 lot에 대해 정규적으로 수행하고 있음
  - 마우스에서의 파상풍 역가(EP 2.7.8)
  - 기니픽에서의 디프테리아 역가(EP 2.7.6)
  - 마우스에서의 백일해 역가(EP 1356)
  - 랫트에서의 폴리오 역가(자사 방법)

- 마우스에서의 B. pertussis 감염의 lung clearance model

Product	Study type	Species or substrate	Route of administration	GLP	Study name	Date
Non-clinical Pharmacology						
Infanrix hexa (DTPa-IPV-HBV+Hib)	Lung clearance model of B. Pertussis infection	Mice	SC	NO	NA	NA

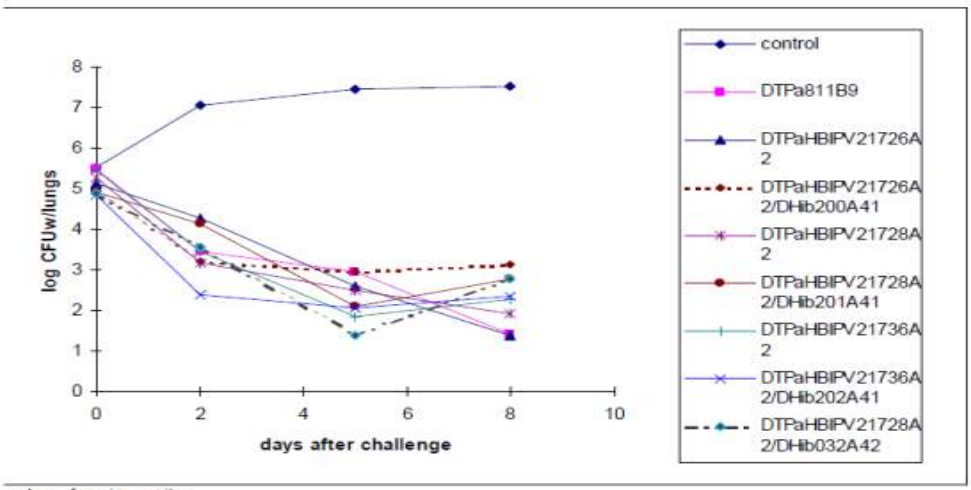
- 5주령의 암컷 Balb/c 마우스에 3주 간격으로 시험검체(DTPa-HBV-IPV 또는 DTPa-HBV-IPV+Hib) 또는 대조물질(인판릭스)을 2회 피하주사 → 1주일 후 마우스의 왼쪽 비강에 세균현탁액을 떨어뜨려 공격 → 각 폐에 콜로니형성단위(CFU)를 측정

Table 3 **Comparison of mouse lung clearance activity of DTPa, DTPa-HBV-IPV and DTPa-HBV-IPV+Hib**

Vaccine	Kinetics of clearance (log CFUw ± SD)				Log decrease	
	d 0	d 2	d 5	d 8	d 5	d 8
Control	5.54 ± 0.32	7.07 ± 0.12	7.45 ± 0.16	7.55 ± 0.22		
DTPa811B9	5.49 ± 0.32	3.47 ± 0.96	2.97 ± 1.40	1.42 ± 0.45	4.48	6.13
DTPaHBVIPV21726A2	5.14 ± 0.27	4.28 ± 0.27	2.59 ± 1.44	1.40 ± 0.37	4.86	6.15
DTPaHBVIPV21726A2/ DHib200A41	4.96* ± 0.65	3.20 ± 0.72	2.96 ± 0.73	3.13 ± 1.56	4.49	4.42
DTPaHBVIPV21728A2	5.28 ± 0.21	3.19 ± 1.08	2.51 ± 1.59	1.92 ± 1.36	4.94	5.63
DTPaHBVIPV21728A2/ DHib201A41	4.92* ± 0.49	4.16 ± 1.10	2.12 ± 1.29	2.77 ± 1.61	5.33	4.78
DTPaHBVIPV21736A2	5.46 ± 0.15	3.48 ± 0.84	1.84 ± 0.73	2.29 ± 1.35	5.61	5.26
DTPaHBVIPV21736A2/ DHib202A41	4.87 ± 0.34	2.38 ± 0.97	2.08 ± 1.59	2.36 ± 1.67	5.37	5.19
DTPaHBVIPV21728A2/ DHib032A42	4.91 ± 0.34	3.58 ± 0.43	1.38 ± 0.44	2.8 ± 1.63	6.07	4.75

n = 5 per sub-group per timepoint
* Values calculated from 4/5 mice : result of 5th mice eliminated by GRUBBS T test.

Figure 1 **Comparison of mouse lung clearance activity of DTPa, DTPa-HBV-IPV and DTPa-HBV-IPV+Hib**



CFU: colony forming units

- DTPa-HBV-IPV 3 로트와 DTPa-HBV-IPV+Hib 4 로트가 인판릭스와 유사한 lung clearance를 나타냈음. clearance에 있어 군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었음

5.3. 안전성약리시험 또는 일반약리시험

- 인판릭스-헥사에 대한 수컷 Wistar 랫트에서의 심혈관계 및 호흡기계에 미치는 급성 효과를 평가

하고자 설계하였음

- 인판릭스 헥사 백신 근육 투여(인체용량의 2/5) →혈압, 심박수, 호흡수, 일회호흡량, 분당호흡량에 일관된 또는 명백한 영향이 관찰되지 않았음.
- 인판릭스 헥사를 근육내 투여했을 때 심혈관 및 호흡 parameter에서 기록된 변화는 매우 경미한 것으로 간주되었으며 생물학적 유의성을 가지지 않았음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 미수행

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 임상시험성적자료
  - 13건의 기초접종 연구에서는 1,681명의 영아가 DTPa-IPV/Hib의 2회 또는 3회 기초접종 시리즈를 접종받았음. 이 중 2건에서는 DTPa-IPV/Hib을 3회 기초접종 일정의 전부가 아닌 일부로 사용했을 때의 면역원성을 평가하였음. 3회 기초접종 연구는 4,423 도스의 DTPa-IPV/Hib에 해당함.
  - 12건의 추가접종 연구에서는 몇 가지 DTPa, DTPw, IPV, Hib 함유 백신으로 2회 또는 3회 기초접종 받은 적이 있는 생후 11~20개월의 시험대상자에서 DTPa-IPV/Hib의 반응원성과 안전성을 평가하였음. 연구 DTPa-IPV-044에는 기초접종기와 추가접종기가 모두 포함되었음. 전체적으로 DTPa-IPV/Hib 추가접종의 면역원성은 1,549명에서 평가되었음. DTPa-IPV/Hib 추가접종의 반응원성 및 안전성은 3,508명에서 평가되었음.

6.1. 임상시험자료집 개요

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성・안전성시험 개요

단계 (번호)	임상시험제목	디자인	대상질환 및 피험자수	대상약물	투여방법 (경로) 및 기간	평가변수	결과
004p (3상)	2, 4, 6개월령에 기초 접종 과정으로, 건강한 영아를 대상으로, SmithKline Beecham Biologicals의 Haemophilus influenzae type b 접합 백신과 병용으로 양쪽 다리에 따로 2회 동시 주사하거나, 혼합하여 단회 접종으로 투여한 SmithKline Beecham Biologicals의 혼합 디프테리아, 파상풍, 무세포 백일해, 불활화 소아마비 백신의 면역원성 및 반응원성을 평가하기 위한 무작위 배정, 비교 임상 시험	2개군, 공개, 무작위 배정 다기관시험	첫 접종 시 7~12주의 건강한 남녀 영아 등록 180명 종료 174명 안전성 180명 면역원성 166명	DTPa-IPV+Hib vs DTPa-IPV/Hib	접종 일정 :2, 4, 6개월 (3개월) 투여 경로 :근육 1회 투여 용량: 0.5mL	일차목적 : 반응원성과 안전성 평가 이차목적 :면역원성 비교	SB의 복합 DTPa-IPV/Hib 백신이 실린지 혼합으로 또는 동시 주사로 2, 4, 6개월령에 3회 기초 접종 과정으로 접종하였을 때, 건강한 영아에게 안전하다는 것을 보여줌. 군간에 GMT에 있어서 일부 차이가 관찰되었으나, 면역반응은 투여 방법에 관계없이, 군간에 유사하였다고 할 수 있음
010 (3상)	2, 4, 6개월령에 기초 접종 과정으로 건강한 영아를 대상으로, Pasteur-Merieux의 디프테리아, 파상풍, 전세포 백일해, 불활화 소아마비 및 Haemophilus	2개군, 공개, 무작위배정	첫 접종 시 6~10주의 건강한 남아 또는 여아	Pentacoq v s DTPa-IPV/Hib	접종일정 :2,4,6개월 (3회) 투여경로 :근육 1회 투여 용량: 0.5mL	일차목적 :면역원성과 관련된 동등성 입증 이차목적 :국소 및 전신 반응원성 평가	Pasteur-Mérieux에서 시판하고 있는 5가 DTPw IPV/Hib 백신인 'Pentacoq'에 비해 반응원성이 더 적은 것으로 나타났음 모든 항원에 대한 면역 반응은 군간에 동등한 반면,

	influenzae type b 혼합백신(Pentacoq)와 비교하여, 1회 주사로 동시 접종한 SmithKline Beecham Biologicals의 Haemophilus influenzae type b 접합 백신과 혼합 접종한 SmithKline Beecham Biologicals의 디프테리아, 파상풍, 무세포 백일해, 불활화 소아마비 혼합 백신의 면역원성 및 반응원성을 평가하기 위한 임상 시험.		등록 :201명 종료: 193명 안전성 :190명 면역원성 :190명				SB 백신 접종 후 PM 백신 접종 후에 비해 백일해 및 소아마비 항원에 대한 GMT가 더 높게 관찰되었음.
035 (3b상)	2, 4, 6개월령에 기초 접종 과정으로 건강한 영아에게 SmithKline Beecham Biologicals의 디프테리아-파상풍-무세포 백일해-불활화 폴리오 혼합 백신을 SmithKline Beecham Biologicals의 Haemophilus influenzae type b 접합 백신과 함께 하나의 주사로 접종하거나, 따로 동시 접종하였을 때, 면역원성 및 안전성을 평가하기 위한, 공개, 무작위 배정, 임상 시험	2개군, 공개, 무작위배정	6주~12주의 건강한 남아 또는 여아 안전성:60명 면역원성: 58명	DTPa-IPV+Hib vs DTPa-IPV/Hib	접종일정 :2,4,6개월 (3회) 투여경로 :근육 1회 투여용량: 0.5mL	일차목적 : 백일해,디프테리아,파상풍, 폴리오 바이러스 항체 역가 수준 비교 이차목적 :PRP 항체 수준 역가 비교, 안전성 평가	anti-PT, anti-FHA, anti-PRN, anti-diphtheria, anti-tetanus 항체에 대한 항체 양성율 및 anti-diphtheria, anti-tetanus 및 anti-polio 항체에 대한 항체 방어율과 관련한 항체 반응은 SB Bio의 DTPa-IPV 백신을 SB Bio의 Hib 백신과 혼합하여 사용하거나, 두 백신을 별도로 주사하였을 때 유사하였음. - anti-PRP 항체에 대한 항체 양성율 및 항체 방어율은 두 백신 군에서 유사하였음 - 백신을 별도로 동시에 접종하든 혼합 접종하든 관계없이, 두 군 모두 안전성에 명백한 차이가 없었음. Grade “3”의 명시된 증상은 거의 없었고, 대부분 접종 후 4일의 추적 관찰 기간 내에 소실되었음. 전체 시험 기간에 중대한 이상 반응은 보고되지 않았음.
002 (3상)	2, 4, 6개월령에 기초 접종 과정으로 건강한 영아를 대상으로, 양쪽 다리에 별도의 주사로 동시 접종하거나, 단일 주사로 접종한 SmithKline Beecham Biologicals의 Haemophilus influenzae type b 접합 백신과 동시 접종한 SmithKline Beecham Biologicals의 복합 디프테리아, 파상풍, 무세포 백일해, 불활화 소	4개군, 이중맹검, 무작위배정	첫 접종 시 8~12주의 건강한 남녀 영아 등록 : 320명 종료 : 320명	DTPa-IPV+Hib vs DTPa-IPV/Hib	접종일정 :2,4,6개월 (3회) 투여경로 :근육	동시 접종 또는 단일 시린지 혼합물로 Hib 백신과 병용 접종한 DTPa-IPV 백신의 2가지 생산 로트의 면역원성과 반응원성에 대한 일관성 평가	몇 가지의 parameter에서 군간 차이가 있었으나, 임상적으로 유의미하지 않았음

	아마비 백신의 두 가지 로트의 면역원성 및 반응원성과 관련한 임상적 일관성을 평가하기 위한 이중 맹검, 무작위 배정, 비교 시험						
004c(3상)	2, 4, 6개월령에 기초 접종 과정으로 건강한 영아를 대상으로, SmithKline Beecham Biologicals의 Haemophilus influenzae type b 접합 백신과 양쪽 다리에 따로 2회 동시 접종하거나, 혼합하여 단회 접종한 SmithKline Beecham Biologicals의 복합 디프테리아, 파상풍, 무세포 백일해, 불활화 소아마비 백신의 면역원성 및 반응원성을 평가하기 위한 무작위 배정, 비교 임상 시험	3개군, 이중 맹검, 무작위 배정	7주~11주의 건강한 남녀 영아 등록 : 268명 종료 : 261명 안전성 : 262명 면역원성 : 245명	DTPa-IPV/Hib의 3가지 로트	접종일정 :2, 4, 6개월 투여경로 :근육	일차목적 : 3가지 로트의 Hib 백신과 혼합한 3가지 로트의 DTPa-IPV 백신간에 면역원성과 관련한 시험군간 일관성을 평가하기 위함 이차목적 : 3가지 로트의 SB Hib 백신과 혼합한 3가지 로트의 SB DTPa-IPV 백신의 반응원성을 평가하기 위함	SB의 3가지 로트의 DTPa-IPV를 3가지 로트의 Hib 백신과 혼합하여 2, 4, 6개월령의 3회 기초 접종 과정으로 268명의 건강한 영아에게 투여하였을 때 안전하였고, 적합한 반응원성 및 면역원성을 나타내었음
030 (3상)	2, 4, 6개월령의 건강한 영아에게 3회 기초 접종 과정으로 SB Biologicals의 DTPa-IPV 백신을 하나의 주사로 SB Biologicals의 힙 접합 백신(제형 A 또는 B)과 혼합하여 접종한 후, 10개월령에 비접합 힙 백신을 접종하고, 12개월령에 DTPa-IPV 백신의 추가 접종을 하였을 때, 면역원성 및 반응원성을 평가하기 위한, 무작위 배정, 이중 맹검 임상 시험.	2개군, 이중 맹검, 무작위 배정, 다기관	첫 접종 시 6주~10주의 건강한 영아 면역원성 :84명 안전성 :89명	DTPa-IPV-Hib(A형 또는 B형)으로 2, 4, 6개월 기초 접종 → 10개월 비접합 힙 백신 → 12~13개월 DTPa-IPV 접종	접종일정 : 10개월 비접합 힘 백신, 12~13개월 DTPa-IPV 백신 투여경로 : 근육	일차목적 : 기초 접종 과정에 의해 유도된 힘 다당류 PRP에 대한 면역학적 기억 평가 이차목적: 면역원성, 반응원성, 안전성 평가	생후 1년차에 비접합 힙 백신 접종에 의해 면역학적 기억을 유도하는 것을 확인함. 디프테리아, 파상풍, 소아마비 백신 항원에 대해 항체 방어를 나타내었음 모든 백신들은 안전하고 내약성이 양호하였음

6.4. 가교자료

6.4.1 가교시험

- 국내에서 별도로 가교시험 1건을 수행함(059)

단계 (번호)	임상시험제목	디자인	대상질환 및 피험자수	대상약물	투여방법 (경로) 및 기간	평가변수	결과
059 (가교 시험)	한국의 건강한 영아를 대상으로 생후 2-4-6 개월에 3회 기초접종 과정으로 접종한 GloxoSmithKlein Biologicals 사의 DTaP-IPV/Hib 혼합백신의 면역원성, 안전성, 반응원성을 평가하기 위한, 제3상, 무작위 배정, 공개, 다기관 임상시험	2개의 평행군에 대한, 제3상, 공개, 무작위 배정, 단일 국가, 다기관 시험	총 451명의 대상자 (224명의 대상자는 혼합군, 227명의 대상자는 대조군)	DTPa-IPV/Hib vs DTPa-IPV, Hib	생후 2, 4, 6 개월	일차목적: GSK Biologicals사의 DTPa-IPV/Hib 백신과 GSK Biologicals사의 DTPa-IPV 백신 및 Hib 백신의 병용 접종의 면역원성 비교 이차목적: 기초접종 후 1개월 후 모든 항원에 대한 혈청 방어/혈청 양성 및 GMC/GMT, 백일해 항원에 대한 백신 반응 비교, 안전성과 반응원성 평가	서양인 모집단(캐나다)을 대상으로 수행한 DTPa-IPV-004의 결과와 비교. 임상시험 동안 관찰된 과거 반응율과 비교하여서도 비열등함이 입증되었으며, 따라서 본 임상시험의 결과는 한국 이외의 지역에서 시험백신으로 이미 얻어진 임상 데이터의 가교를 가능하게 하고 있다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- DTPa-IPV+Hib

- UK, Singapore, EU(Germany, Spain, France), etc

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 인판릭스-아이・피・브이 프리필드시린지(흡착 디프테리아, 파상풍 톡소이드, 정제 백일해 및 개량 불활화 폴리오 혼합백신), 히베릭스주(헤모필루스인플루엔자비형파상풍톡소이드접합백신)와의 허가사항 비교