

의약품 안전성서한

- 발행일자 : 2011. 3. 8
- 관련 제품
 - 제품명 : “프리베나주” 및 “프리베나프리필드주”
(제조사: Pfizer(구, Wyeth)), 수입자: 한국와이어스(주))
 - 성분명 : 폐렴구균씨알엠(CRM197)단백접합백신(7개 혈청형)
 - 효능·효과 : 영아 및 소아에서 폐렴구균으로 인하여 생기는 침습성 질환의 예방, 급성 중이염의 예방
 - 제품명 : “악티브주”
(제조사: SanofiPasteur), 수입자: 사노피파스퇴르(주))
 - 성분명 : 파상풍톡소이드와 접합된 헤모필루스인플루엔자비형군다당류
 - 효능·효과 : 2개월 이상의 유아에서 헤모필루스 인플루엔자 비형군에 의한 침습성 감염증의 예방
- 주요 내용
 - 일본 의약품의료기기종합기구(PMDA)에서 소아용 백신 접종을 받은 유아의 사망사례 발생과 관련하여 소아용 폐렴구균 백신(제품명 : Prevenar) 및 뇌수막염백신(Hib백신, 제품명 : ActHib)의 접종을 일시 보류하였다는 정보 입수에 따른 식약청의 조치사항
- 정보 단계 : 평가 중

국민보건증진을 위하여 일선에서 불철주야 애쓰시는 선생님들의 노고에 감사드립니다.

최근 일본 의약품의료기기종합기구(PMDA)에서는 소아용 백신 접종을 받은 유아의 사망사례 4건 발생과 관련하여 백신과의 인과관계를 평가함과 동시에 만일의 경우를 대비하여 소아용 폐렴구균 백신(제품명 : 프리베나) 및 뇌수막염백신(Hib백신, 제품명 : ActHib)에 대한 백신 접종을 일시적으로 보류하였습니다.

이와 관련하여 우리청에서는 현재 사망사고 관련 해당 제조번호의 제품이 국내에 수입된 바 없음을 확인하였으나, 일본의 사망건에 대한 원

인 조사가 아직 완료되지 않은바 일본 정부의 조사 결과를 예의 주시하고 있으며, 필요한 경우 후속 조치 등을 할 계획에 있습니다.

더불어, 동 사망사고와 관련하여 해당 제조사인 화이자(Pfizer) 및 사노피파스퇴르(SanofiPasteur)에 관련 해외 정보 및 제품 제조 정보 등을 요청한 상태입니다.

우리청에서는 동 제품의 사용상 주의사항을 첨부와 같이 알려드리며, 선생님들께서는 첨부자료를 참고하시어 우리청의 조치전에도 동 품목들을 환자에게 사용할 경우 용법·용량 등 허가사항 및 동 안전성 정보를 각 별히 유의하시어 처방·투약에 신중을 기하여 주실 것을 당부드립니다.

또한, 백신의 접종 후 20 - 30분간 환자에게서 알러지 반응이 일어나는지 관찰 후 귀가 조치 할 수 있도록 하여주시기 바라며, 이례적인 이상 반응 발생시 우리청에 즉각 보고하여 주시기 바랍니다.

동 건과 관련하여 궁금한 사항이 있거나 동 품목과 관련성이 의심되는 유해사례 등을 인지하시는 경우에는 우리 청(바이오의약품정책과, 전화 : 043-719-3318, 팩스 : 043-719-3300, 홈페이지 <http://ezdrug.kfda.go.kr> 의약품 부작용 보고)에 알려 주시기 바랍니다.

감사합니다.

2011. 3. 8.

식품의약품안전청

바이오생약국장

이정석

[첨부 1] '프리베나주'의 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 디프테리아 독소이드를 포함한 이 약의 성분에 대해 과민성이 있는 자.
- 2) 급성 중증의 열성질환을 앓고 있는 환자(이 약의 접종을 연기해야한다. 미열 또는 열이 없는 경미한 상기도 감염과 같은 질환의 경우에는 일반적으로 접종 금기사항은 아니며 이러한 경우 이 약을 접종할 것인지 또는 보류할 것인지는 증상의 심각성이나 그 병인에 따라 결정한다.)

2. 약물유해반응

생후 6주-18개월된 18,000명 이상의 건강한 유아를 대상으로 한 대조임상연구에서 이 약의 안전성을 평가하였다. 대부분의 안전성 자료는 이 약 55,353용량을 투여받은 17,066명의 소아에서의 유효성 연구로부터 얻었다. 이전에 백신접종 경험이 없는 보다 나이 많은 소아에서의 안전성을 평가하였다.

모든 임상연구에서 이 약은 권장 소아용 백신과 함께 투여하였다. 가장 흔하게 보고된 약물유해반응은 주사부위의 반응과 발열이었다.

기초접종 기간동안 반복투여로 인한 국소 혹은 전신 반응의 증가는 나타나지 않았으나 추가접종시 36.5%로 보다 높은 비율의 일시적인 압통이 나타났으며 이들 중 18.5%가 일시적인 사지운동 저하를 나타내었다.

유아투여시보다 나이 든 소아에서 단회투여시 일시적인 국소반응이 높게 나타났다. 이러한 반응은 주로 일시적이었다. 시판후에 2-5세 소아 115명을 대상으로 임상시험을 실시한 결과 39.1%의 소아에서 압통이 보고되었으며 이중 15.7%는 사지운동저하와 관련이 있었다. 또한 40.0%의 소아에서 발적이 관찰되었으며 경화는 32.2%에서 관찰되었다. 한편, 생후 36개월-59개월 소아를 대상으로 한 다른 임상시험에서는 압통이 58%까지 보고되었으며 이들 중 20%가 일시적인 사지운동 저하를 나타내었다.

약물유해반응은 백일해 백신(whole cell)을 병용투여 받은 소아에서 더 높게 나타났다. 1,662명의 소아를 대상으로 한 연구에서 38℃ 이상의 열이 나는 경우는, 이 약과 DTP을 함께 투여받은 소아군에서 41.2%였고 대조군에서 27.9%였다. 39℃가 넘는 열은, 이 약과 DTP를 함께 투여받은 소아군에서 3.3%, 대조군에서 1.2%가 보고되었다.

모든 연령군에서 백신 접종 후 2~3일 이내 나타난 국소반응 및 전신반응은 신체부위 및 빈도에 따라 다음과 같다.

매우 자주 : $\geq 10\%$, 자주 : ≥ 1 및 $< 10\%$, 때때로 : ≥ 0.1 및 $< 1\%$, 드물게 : ≥ 0.01 및 $< 0.1\%$, 매우 드물게 : $< 0.01\%$
--

○ 임상시험 시 보고된 약물유해반응

1) 주사부위

매우 자주 : 주사부위 반응(홍반, 경화 /종창, 동통/압통)

자주 : 2.4cm가 넘는 주사부위 경화/종창 또는 홍반, 운동 장애가 있는 통증/압통

2) 위장관계

매우 자주 : 설사, 구토, 식욕감퇴

3) 전신

매우 자주 : 발열

자주 : 39℃가 넘는 발열

4) 신경계

매우 자주 : 졸음, 불안정한 수면

드물게 : 발작(열성발작 포함), 저장성-저반응 에피소드

5) 정신계

매우 자주 : 과민

6) 피부 및 피하조직

때때로 : 발진, 두드러기 또는 두드러기성 발진

○ 시판 후 보고된 약물유해반응

1) 주사부위

매우 드물게 : 주사부위 피부염/두드러기/가려움증

2) 혈관 및 림프계

매우 드물게 : 주사부위에 한정된 림프절병증

3) 면역계

매우 드물게 : 안면부종, 호흡곤란, 기관지경련 등을 포함한 과민반응, 쇼크를 포함한 아나필락시스/아나필락시양 반응

4) 피부 및 피하조직

매우 드물게 : 혈관신경성 부종, 다형홍반

5) 정신계

매우 자주 : 울음

6) 이 약 투여와 관련하여 일시적인 무호흡이 자발보고되었고, 대부분의 경우 이 약과 DTP, DTaP, B형 간염백신, IPV, Hib, MMR 및/또는 수두백신을 동시에 투여한 경우였다. 또한, 대부분이 무호흡의 병력, 감염, 미숙 및/또는 발작 등과 같은 기존 임상증상이 존재하는 경우였다.

7) 이 약을 투여받은 유아에 대한 관찰적 조사 연구에서 과거대조군과 비교 시, "천명"으로 진단된 다양한 질환으로 인한 입원의 상대적 위험성이 증가하는 것으로 보고되었다. 병용투여한 백신, 백신의 변경, 호흡기세포융합바이러스(RSV) 또는 인플루엔자 감염의 연간 추이, 또는 호흡기 질환 발생의 추세 변화 등과 같은 교란가능인자들을 감안할 수 없었다. 대규모, 다기관, 조절된 주요 유효성 시험에서 뿐만 아니라, 이 시험의 다른 분석 시에도 이러한 결과가 확인되지 않았다.

○ 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 채심사를 위하여 6년 동안 857명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과, 유해사례 발현율은 22.87%로 보고되었다. 이 중 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응의 발현율은 22.75%로 조사되었으며, 보챔(143건), 발열(118건), 주사부위의 홍반(98건), 주사부위의 종창(89건), 주사부위의 압통(45건), 수면장애(32건), 식욕부진(24건), 설사(13건), 발진(7건), 구토(5건), 주사부위 멍(1건), 활동성 저하(1건), 기침(1건), 상기도감염(1건), 세기관지염(1건)으로 나타났다.

이중 중대한 유해사례는 발열 1건이었으나 곧 소실되었다. 이 중 예상하지 못했던 약물유해반응은 4명에서 기침, 상기도감염, 세기관지염, 멍이 각 1건씩 총 4건 보고되었다.

3. 일반적 주의

1) 이 약에 포함된 혈청형과 관계없는 폐렴구균성 질환, 또는 다른 미생물에 의한 중이염과 같은 비침습성질환이나 균혈증, 수막염 및 폐렴과 같은 침습성질환은 예방하지 않는다.

2) 투여에 대한 잠재적인 유익성이 위험성을 명백히 상회하지 않는다면 근육주사가 금기되어 있는 혈소판 감소증 또는 기타 혈액응고 장애가 있거나 항응고 요법을 받고 있는 유아 및 소아에게 이 백신을 투여해서는 안 된다.

- 3) 이 약의 바이알 마개 또는 주사기 플런저와 주사기 뚜껑은 건조 천연고무를 함유하고 있어 라텍스 과민성이 있거나 과민 가능성이 있는 사람에게 투여 또는 이러한 사람에 의해 다루어질 때 과민반응이 유발 될 수 있다.
- 4) 의사는 이 약을 접종하기 전 개인 및 가족 병력, 최근의 건강상태 등을 보호자에게 확인해야 한다. 또한 이전의 백신접종 상황, 현재 건강상태 및 이전 백신접종 후 나타난 유해사례의 증상 및 징후 등에 대해 확인해야 한다. 만일 백신접종의 금기사항에 해당되는 경우 유의성과 위험성을 비교해 보아야 한다.
- 5) 극미숙아(재태기간이 28주 이하), 특히 이전에 호흡 부전의 병력이 있는 극미숙아에 대한 기초 접종 시, 무호흡이 나타날 위험성이 있으므로, 48~72시간 동안의 호흡 모니터링을 고려해야 한다. 극미숙아의 백신 접종에 대한 유의성이 크므로 백신 접종을 중단 또는 연기해서는 안 된다.
- 6) 의사는 이 백신의 투여전 보호자에게 이 백신 투여의 위험성과 유의성을 설명해 주어야 하며 금기대상이 아니면 계획된 접종을 모두 마치도록 알려주어야 한다. 또한 약물유해반응이 나타날 경우 의사에게 보고하도록 알려주어야 한다.
- 7) 모든 주사용 백신과 마찬가지로, 백신 투여 후 드물게 발생하는 아나필락시성 반응에 대비하여 적절한 의학적 처치 및 관리가 항상 가능해야 한다.
- 8) 디프테리아에 대한 일부 항체반응이 나타날 수는 있지만 이 백신의 접종이 기본적인 디프테리아 예방접종을 대신하지는 않는다.
- 9) 겸상적혈구질환, 무비증, HIV감염, 만성질환 또는 면역손상으로 폐렴 구균에 의한 침습성 질환에 고위험군인 생후 24개월 이상 소아에서, 폐렴구균접합백신으로 23가 폐렴구균 폴리사카라이드 백신의 사용을 대체할 수는 없다. 이전에 이 약을 접종받은 고위험의 생후 24개월 이상의 소아는 필요할 때마다 23가 폐렴구균 폴리사카라이드 백신을 투여하여야 한다. 이 약과 23가 폐렴구균 폴리사카라이드 백신의 투여 간격은 8주 이상이어야 한다.
2세 이상의 소아 겸상적혈구 환자 23명에 대한 무작위 시험에서는 이 약을 2회 투여하고 폴리사카라이드 백신을 1회투여하거나 또는 폴리사카라이드 백신만을 1회 투여하였다. 이 소규모 시험에서 안전성과 면역원성에 있어서 병용투여와 23가 폴리사카라이드 백신 단독투여 비교시 비슷한 양상을 보였다.
- 10) 면역억제요법(방사선 치료, 코르티코스테로이드, 항대사물질, 알킬화제 및 세포독성제 포함)을 받고 있거나 유전적 결함, HIV감염, 기타 요인으로 인해 면역 반응이 손상된 소아의 경우 능동면역에 의한 항체반응이 감소될 수 있다.
- 11) 높은 비율로 발생하는 발열 때문에 백일해 백신(whole cell)과 함께 이 약을 동시에 투여 받는 모든 소아에게 예방적 해열제 치료가 권장된다. 또한, 발작 장애 또는 열성 발작의 병력이 있는 소아에 있어서 예방적 해열제 치료가 고려되어야 한다. 해열치료는 반드시 필요한 경우나 체온이 39℃ 이상 될 때 시작해야 한다.
- 12) 겸상 적혈구 질환을 가진 소아에게서 인정할만한 면역반응을 유도한다는 것이 제한적으로 입증되었으며, 안전성 프로파일은 건강한 소아에서 관찰된 것과 유사하였다. 침습성 폐렴구균질환에 대해 특정 고위험군에 속하는 소아(예를 들면 선천성 및 후천성 비(脾)기능장애, HIV감염, 악성종양, 신증후군)에 대한 안전성 및 면역원성 자료는 아직 없다. 고위험군에 대한 백신접종은 개개인에 대하여 신중히 고려해야 한다.
- 13) 2세-5세 소아에게 단회 접종 스케줄이 사용되었으며 이에 대한 자료는 제한적이다. 국소반응, 특히 압통의 발생률이 유아와 비교하여 24개월 이상의 소아에게서 높게 나타났다.
- 14) 이 약은 정맥주사해서는 안된다. 혈관에 투여되었을 경우 주사바늘을 빼내고 다른 부위에 투여해야 한다. 접종전 적절한 살균제로 투여부위를 소독한 후 접종한다.
- 15) 다른 백신과 마찬가지로, 이 약은 이 약을 투여받은 환자에 대해 100% 예방하지 않을 수도 있다.

4. 상호작용

1) 이 약은 정기예방접종스케줄에 따른 다른 소아용 백신과 동시에 투여할 수 있다. 다른 주사용 백신은 항상 다른 주사부위에 투여하여야 한다.

임상 시험 동안 이 약을 DTP 또는 DTaP 및 Hib, OPV 또는 IPV, Hep B 백신, MMR, Varicella 백신과 동시에 투여하였다.

다른 주사부위로 이 약과 함께 투여한 일반적인 소아용 백신에 대한 면역반응이 7가지 대조임상시험에서 평가되었다. Hib과사풍 단백질접합(PRP-T), 과사풍 및 B형간염(HepB)백신에 있어 항체반응은 대조군과 같았다. CRM based Hib 접합백신의 경우, 기초접종에서 Hib와 디프테리아에 항체반응가가 나타났다. 추가접종에서 Hib항체수준에서 다소 감소가 나타났으나 모든 소아에 있어 예방효과를 나타내는 수준이었다. 백일해 항원에 대한 다소 일관되지 않은 반응의 차이가 관찰되었으나, 임상적 관련성은 밝혀지지 않았다. 이 약과 IPV를 2회 동시투여했을 때, 두 번째 투여 후 3개월 후에 평가된 반응율은 2형, 3형은 대조군과 동등하였으나, 1형은 대조군보다 더 낮았다. 다른 연구에서, 생후 12개월 전에 이 약과 IPV를 3번째 동시투여했을 때, 98% 이상의 환자에서 모든 폴리오형에 대한 중화 항체가 1:8 이상이었다. 생후 12개월 전에 이 약과 MMR 백신을 동시투여했을 때, 홍역, 볼거리, 풍진에 대한 혈청반응율은 MMR백신만 투여했을 때와 유사하였다. 이 약의 추가접종 시 Varicella 백신과 동시투여했을 때 면역반응에서 간섭효과는 나타나지 않았다.

기초 3회 접종에서 이 약과 6가 백신 인판릭스 헥사(DTaP/PRP-T/IPV/HepB) 동시 투여시 항체반응에 간섭효과는 나타나지 않았다. 다른 6가 백신과 동시 투여에 대한 정보는 충분하지 않다.

이 약을 6가백신 (DTaP/Hib(PRP-T)/IPV/HepB)과 동시투여하였을 때, 6가백신을 단독투여했을 때보다 발열반응 발생율이 더 높았다. 반응은 대부분 중등도 (39°C 이하)였으며 일시적이었다.

이 약 (2, 3.5, 6개월에 기초접종 및 약 12개월에 추가접종)과 Meningitec (수막구균 C CRM197 단백질 접합백신) (2, 6개월에 기초접종 및 약 12개월에 추가접종)의 동시 투여와 별도 투여를 비교한 임상시험에서 기초접종 또는 추가접종 후 두 접합백신 간의 면역 간섭효과의 증거는 없었다.

2) 면역억제요법(방사선 치료, 코르티코스테로이드, 항대사물질, 알킬화제 및 세포독성제 포함)을 받고 있는 환자의 경우 능동면역에 대한 적절한 면역반응이 나타나지 않을 수 있다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

이 약은 성인에게는 권장되지 않는다. 동물 및 인간을 대상으로 한 생식·발생독성시험에 대한 적절한 연구결과가 없으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에게는 투여하지 않는다. 또한 이 약물의 모유중으로의 이행여부는 알려져 있지 않으므로 수유중에는 투여하지 않는다.

6. 소아에 대한 투여

6주 이하 또는 10세 이상의 소아에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았으며, 미숙아에서 이 약의 면역반응은 연구되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여

이 약은 성인에의 사용이 권장되지 않는다. 이 약으로 고령자에 있어 폐렴구균폴리사카라이드 백신을 대체하여 사용하지 않는다

8. 적용상의 주의

1) 이 약은 투여 전 흔들어 균일한 백색 현탁액으로 만들어야 하며 균일하게 현탁되지 않는 경우에는 사용하지 말아야 한다. 육안으로 모든 미립자 물질이나 물리적 변화를 확인하여야 하며 이상이 있는

경우에는 사용하지 말아야 한다.

- 2) 동일한 주사기에 이 약과 다른 백신을 혼합해서는 안 된다.
- 3) 주사기에 이 약을 옮긴 후 즉시 투여하도록 한다.

9. 저장상의 주의

동결을 피하여 2-8℃ 에서 냉장보관 한다. 동결된 백신은 폐기처분 하도록 한다.



[첨부 2] '프리베나프리필드주'의 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 디프테리아 독소이드를 포함한 이 약의 성분에 대해 과민성이 있는 자.
- 2) 급성 중증의 열성질환을 앓고 있는 환자(이 약의 접종을 연기해야한다. 미열 또는 열이 없는 경미한 상기도 감염과 같은 질환의 경우에는 일반적으로 접종 금기사항은 아니며 이러한 경우 이 약을 접종할 것인지 또는 보류할 것인지는 증상의 심각성이나 그 병인에 따라 결정한다.)

2. 약물유해반응

생후 6주-18개월된 18,000명 이상의 건강한 유아를 대상으로 한 대조임상연구에서 이 약의 안전성을 평가하였다. 대부분의 안전성 자료는 이 약 55,353용량을 투여받은 17,066명의 소아에서의 유효성 연구로부터 얻었다. 이전에 백신접종 경험이 없는 보다 나이 많은 소아에서의 안전성을 평가하였다.

모든 임상연구에서 이 약은 권장 소아용 백신과 함께 투여하였다. 가장 흔하게 보고된 약물유해반응은 주사부위의 반응과 발열이었다.

기초접종 기간동안 반복투여로 인한 국소 혹은 전신 반응의 증가는 나타나지 않았으나 추가접종시 36.5%로 보다 높은 비율의 일시적인 압통이 나타났으며 이들 중 18.5%가 일시적인 사지운동 저하를 나타내었다.

유아투여시보다 나이 든 소아에서 단회투여시 일시적인 국소반응이 높게 나타났다. 이러한 반응은 주로 일시적이었다. 시판후에 2-5세 소아 115명을 대상으로 임상시험을 실시한 결과 39.1%의 소아에서 압통이 보고되었으며 이중 15.7%는 사지운동저하와 관련이 있었다. 또한 40.0%의 소아에서 발적이 관찰되었으며 경화는 32.2%에서 관찰되었다. 한편, 생후 36개월-59개월 소아를 대상으로 한 다른 임상시험에서는 압통이 58%까지 보고되었으며 이들 중 20%가 일시적인 사지운동 저하를 나타내었다.

약물유해반응은 백일해 백신(whole cell)을 병용투여 받은 소아에서 더 높게 나타났다. 1,662명의 소아를 대상으로 한 연구에서 38℃ 이상의 열이 나는 경우는, 이 약과 DTP을 함께 투여받은 소아군에서 41.2%였고 대조군에서 27.9%였다. 39℃가 넘는 열은, 이 약과 DTP를 함께 투여받은 소아군에서 3.3%, 대조군에서 1.2%가 보고되었다.

모든 연령군에서 백신 접종 후 2~3일 이내 나타난 국소반응 및 전신반응은 신체부위 및 빈도에 따라 다음과 같다.

매우 자주 : $\geq 10\%$, 자주 : ≥ 1 및 $< 10\%$, 때때로 : ≥ 0.1 및 $< 1\%$, 드물게 : ≥ 0.01 및 $< 0.1\%$, 매우 드물게 : $< 0.01\%$

○ 임상시험 시 보고된 약물유해반응

1) 주사부위

매우 자주 : 주사부위 반응(홍반, 경화 /종창, 동통/압통)

자주 : 2.4cm가 넘는 주사부위 경화/종창 또는 홍반, 운동 장애가 있는 통증/압통

2) 위장관계

매우 자주 : 설사, 구토, 식욕감퇴

3) 전신

매우 자주 : 발열

자주 : 39℃가 넘는 발열

4) 신경계

매우 자주 : 졸음, 불안정한 수면
드물게 : 발작(열성발작 포함), 저장성-저반응 에피소드

5) 정신계

매우 자주 : 과민

6) 피부 및 피하조직

때때로 : 발진, 두드러기 또는 두드러기성 발진

○ 시판 후 보고된 약물유해반응

1) 주사부위

매우 드물게 : 주사부위 피부염/두드러기/가려움증

2) 혈관 및 림프계

매우 드물게 : 주사부위에 한정된 림프절병증

3) 면역계

매우 드물게 : 안면부종, 호흡곤란, 기관지경련 등을 포함한 과민반응, 쇼크를 포함한
아나필락시스/아나필락시양 반응

4) 피부 및 피하조직

매우 드물게 : 혈관신경성 부종, 다형홍반

5) 정신계

매우 자주 : 울음

6) 이 약 투여와 관련하여 일시적인 무호흡이 자발보고되었고, 대부분의 경우 이 약과 DTP, DTaP, B형 간염백신, IPV, Hib, MMR 및/또는 수두백신을 동시에 투여한 경우였다. 또한, 대부분이 무호흡의 병력, 감염, 미숙 및/또는 발작 등과 같은 기존 임상증상이 존재하는 경우였다.

7) 이 약을 투여받은 유아에 대한 관찰적 조사 연구에서 과거대조군과 비교 시, "천명"으로 진단된 다양한 질환으로 인한 입원의 상대적 위험성이 증가하는 것으로 보고되었다. 병용투여한 백신, 백신의 변경, 호흡기세포융합바이러스(RSV) 또는 인플루엔자 감염의 연간 추이, 또는 호흡기 질환 발생의 추세 변화 등과 같은 교란가능인자들을 감안할 수 없었다. 대규모, 다기관, 조절된 주요 유효성 시험에서 뿐만 아니라, 이 시험의 다른 분석 시에도 이러한 결과가 확인되지 않았다.

○ 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 857명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과, 유해사례 발현율은 22.87%로 보고되었다. 이 중 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응의 발현율은 22.75%로 조사되었으며, 보챔(143건), 발열(118건), 주사부위의 홍반(98건), 주사부위의 종창(89건), 주사부위의 압통(45건), 수면장애(32건), 식욕부진(24건), 설사(13건), 발진(7건), 구토(5건), 주사부위 멍(1건), 활동성 저하(1건), 기침(1건), 상기도감염(1건), 세기관지염(1건)으로 나타났다.

이중 중대한 유해사례는 발열 1건이었으나 곧 소실되었다. 이 중 예상하지 못했던 약물유해반응은 4명에서 기침, 상기도감염, 세기관지염, 멍이 각 1건씩 총 4건 보고되었다.

3. 일반적 주의

1) 이 약에 포함된 혈청형과 관계없는 폐렴구균성 질환, 또는 다른 미생물에 의한 중이염과 같은 비침습성질환이나 균혈증, 수막염 및 폐렴과 같은 침습성질환은 예방하지 않는다.

2) 투여에 대한 잠재적인 유익성이 위험성을 명백히 상회하지 않는다면 근육주사가 금기되어 있는 혈소판 감소증 또는 기타 혈액응고 장애가 있거나 항응고 요법을 받고 있는 유아 및 소아에게 이 백신을 투여해서는 안 된다.

- 3) 이 약의 바이알 마개 또는 주사기 플런저와 주사기 뚜껑은 건조 천연고무를 함유하고 있어 라텍스 과민성이 있거나 과민 가능성이 있는 사람에게 투여 또는 이러한 사람에 의해 다루어질 때 과민반응이 유발 될 수 있다.
- 4) 의사는 이 약을 접종하기 전 개인 및 가족 병력, 최근의 건강상태 등을 보호자에게 확인해야 한다. 또한 이전의 백신접종 상황, 현재 건강상태 및 이전 백신접종 후 나타난 유해사례의 증상 및 징후 등에 대해 확인해야 한다. 만일 백신접종의 금기사항에 해당되는 경우 유의성과 위험성을 비교해 보아야 한다.
- 5) 극미숙아(재태기간이 28주 이하), 특히 이전에 호흡 부전의 병력이 있는 극미숙아에 대한 기초 접종 시, 무호흡이 나타날 위험성이 있으므로, 48~72시간 동안의 호흡 모니터링을 고려해야 한다. 극미숙아의 백신 접종에 대한 유의성이 크므로 백신 접종을 중단 또는 연기해서는 안 된다.
- 6) 의사는 이 백신의 투여전 보호자에게 이 백신 투여의 위험성과 유의성을 설명해 주어야 하며 금기대상이 아니면 계획된 접종을 모두 마치도록 알려주어야 한다. 또한 약물유해반응이 나타날 경우 의사에게 보고하도록 알려주어야 한다.
- 7) 모든 주사용 백신과 마찬가지로, 백신 투여 후 드물게 발생하는 아나필락시성 반응에 대비하여 적절한 의학적 처치 및 관리가 항상 가능해야 한다.
- 8) 디프테리아에 대한 일부 항체반응이 나타날 수는 있지만 이 백신의 접종이 기본적인 디프테리아 예방접종을 대신하지는 않는다.
- 9) 겸상적혈구질환, 무비증, HIV감염, 만성질환 또는 면역손상으로 폐렴 구균에 의한 침습성 질환에 고위험군인 생후 24개월 이상 소아에서, 폐렴구균접합백신으로 23가 폐렴구균 폴리사카라이드 백신의 사용을 대체할 수는 없다. 이전에 이 약을 접종받은 고위험의 생후 24개월 이상의 소아는 필요할 때마다 23가 폐렴구균 폴리사카라이드 백신을 투여하여야 한다. 이 약과 23가 폐렴구균 폴리사카라이드 백신의 투여 간격은 8주 이상이어야 한다.
2세 이상의 소아 겸상적혈구 환자 23명에 대한 무작위 시험에서는 이 약을 2회 투여하고 폴리사카라이드 백신을 1회투여하거나 또는 폴리사카라이드 백신만을 1회 투여하였다. 이 소규모 시험에서 안전성과 면역원성에 있어서 병용투여와 23가 폴리사카라이드 백신 단독투여 비교시 비슷한 양상을 보였다.
- 10) 면역억제요법(방사선 치료, 코르티코스테로이드, 항대사물질, 알킬화제 및 세포독성제 포함)을 받고 있거나 유전적 결함, HIV감염, 기타 요인으로 인해 면역 반응이 손상된 소아의 경우 능동면역에 의한 항체반응이 감소될 수 있다.
- 11) 높은 비율로 발생하는 발열 때문에 백일해 백신(whole cell)과 함께 이 약을 동시에 투여 받는 모든 소아에게 예방적 해열제 치료가 권장된다. 또한, 발작 장애 또는 열성 발작의 병력이 있는 소아에 있어서 예방적 해열제 치료가 고려되어야 한다. 해열치료는 반드시 필요한 경우나 체온이 39℃ 이상 될 때 시작해야 한다.
- 12) 겸상 적혈구 질환을 가진 소아에게서 인정할만한 면역반응을 유도한다는 것이 제한적으로 입증되었으며, 안전성 프로파일은 건강한 소아에서 관찰된 것과 유사하였다. 침습성 폐렴구균질환에 대해 특정 고위험군에 속하는 소아(예를 들면 선천성 및 후천성 비(脾)기능장애, HIV감염, 악성종양, 신증후군)에 대한 안전성 및 면역원성 자료는 아직 없다. 고위험군에 대한 백신접종은 개개인에 대하여 신중히 고려해야 한다.
- 13) 2세-5세 소아에게 단회 접종 스케줄이 사용되었으며 이에 대한 자료는 제한적이다. 국소반응, 특히 압통의 발생률이 유아와 비교하여 24개월 이상의 소아에게서 높게 나타났다.
- 14) 이 약은 정맥주사해서는 안된다. 혈관에 투여되었을 경우 주사바늘을 빼내고 다른 부위에 투여해야 한다. 접종전 적절한 살균제로 투여부위를 소독한 후 접종한다.
- 15) 다른 백신과 마찬가지로, 이 약은 이 약을 투여받은 환자에 대해 100% 예방하지 않을 수도 있다.

4. 상호작용

1) 이 약은 정기예방접종스케줄에 따른 다른 소아용 백신과 동시에 투여할 수 있다. 다른 주사용 백신은 항상 다른 주사부위에 투여하여야 한다.

임상 시험 동안 이 약을 DTP 또는 DTaP 및 Hib, OPV 또는 IPV, Hep B 백신, MMR, Varicella 백신과 동시에 투여하였다.

다른 주사부위로 이 약과 함께 투여한 일반적인 소아용 백신에 대한 면역반응이 7가지 대조임상시험에서 평가되었다. Hib과상풍 단백질접합(PRP-T), 과상풍 및 B형간염(HepB)백신에 있어 항체반응은 대조군과 같았다. CRM based Hib 접합백신의 경우, 기초접종에서 Hib와 디프테리아에 항체반응증가가 나타났다. 추가접종에서 Hib항체수준에서 다소 감소가 나타났으나 모든 소아에 있어 예방효과를 나타내는 수준이었다. 백일해 항원에 대한 다소 일관되지 않은 반응의 차이가 관찰되었으나, 임상적 관련성은 밝혀지지 않았다. 이 약과 IPV를 2회 동시투여했을 때, 두 번째 투여 후 3개월 후에 평가된 반응율은 2형, 3형은 대조군과 동등하였으나, 1형은 대조군보다 더 낮았다. 다른 연구에서, 생후 12개월 전에 이 약과 IPV를 3번째 동시투여했을 때, 98% 이상의 환자에서 모든 폴리오형에 대한 중화 항체가가 1:8 이상이었다. 생후 12개월 전에 이 약과 MMR 백신을 동시투여했을 때, 홍역, 볼거리, 풍진에 대한 혈청반응율은 MMR백신만 투여했을 때와 유사하였다. 이 약의 추가접종 시 Varicella 백신과 동시투여했을 때 면역반응에서 간접효과는 나타나지 않았다.

기본 3회 접종에서 이 약과 6가 백신 인판릭스 헥사(DTaP/PRP-T/IPV/HepB) 동시 투여시 항체반응에 간접효과는 나타나지 않았다. 다른 6가 백신과 동시 투여에 대한 정보는 충분하지 않다.

이 약을 6가백신 (DTaP/Hib(PRP-T)/IPV/HepB)과 동시투여하였을 때, 6가백신을 단독투여했을 때보다 발열반응 발생율이 더 높았다. 반응은 대부분 중등도 (39°C 이하)였으며 일시적이었다.

이 약 (2, 3.5, 6개월에 기초접종 및 약 12개월에 추가접종)과 Meningitec (수막구균 C CRM197 단백질 접합백신) (2, 6개월에 기초접종 및 약 12개월에 추가접종)의 동시 투여와 별도 투여를 비교한 임상시험에서 기초접종 또는 추가접종 후 두 접합백신 간의 면역 간접효과의 증거는 없었다.

2) 면역억제요법(방사선 치료, 코르티코스테로이드, 항대사물질, 알킬화제 및 세포독성제 포함)을 받고 있는 환자의 경우 능동면역에 대한 적절한 면역반응이 나타나지 않을 수 있다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

이 약은 성인에게는 권장되지 않는다. 동물 및 인간을 대상으로 한 생식·발생독성시험에 대한 적절한 연구결과가 없으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에게는 투여하지 않는다. 또한 이 약물의 모유중으로의 이행여부는 알려져 있지 않으므로 수유중에는 투여하지 않는다.

6. 소아에 대한 투여

6주 이하 또는 10세 이상의 소아에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았으며, 미숙아에서 이 약의 면역반응은 연구되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여

이 약은 성인에의 사용이 권장되지 않는다. 이 약으로 고령자에 있어 폐렴구균폴리사카라이드 백신을 대체하여 사용하지 않는다

8. 적용상의 주의

1) 이 약은 투여 전 흔들어 균일한 백색 현탁액으로 만들어야 하며 균일하게 현탁되지 않는 경우에는 사용하지 말아야 한다. 육안으로 모든 미립자 물질이나 물리적 변화를 확인하여야 하며 이상이 있는 경우에는 사용하지 말아야 한다.

2) 동일한 주사기에 이 약과 다른 백신을 혼합해서는 안 된다.

3) 주사기에 이 약을 옮긴 후 즉시 투여하도록 한다.

9. 저장상의 주의

동결을 피하여 2-8℃ 에서 냉장보관 한다. 동결된 백신은 폐기처분 하도록 한다.



[첨부 3] '악티브주'의 사용상의 주의사항

1. 다음의 환자에게는 접종하지 말 것

- 1) 이 약 성분, 특히 파상풍단백에 과민성인 환자
- 2) 임신, 수유부 및 가임여성 (안전성이 확립되어 있지 않다)
- 3) 발열 또는 급성감염이 있는 환자

2. 약물유해반응

- 1) 2~6개월에 이 백신을 DTP 또는 DTP와 소아마비 백신과 동시 접종한 경우 이상반응의 정도 및 빈도는 DTP 또는 DTP와 소아마비 백신만을 접종한 군과 차이가 없었다.
이 백신을 전세포 DTP 백신 (DTwP)과 다른 부위에 동시 접종하였을 때 나타난 이상반응은 아래와 같다.

반응	접종시 연령								
	2개월 (n=365)			4개월 (n=364)			6개월 (n=365)		
	6시간	24시간	48시간	6시간	24시간	48시간	6시간	24시간	48시간
국소									
동통	46.3%	11.5%	2.2%	23.4%	7.4%	1.1%	19.2%	6.0%	1.1%
발적	14.3%	4.1%	0.3%	8.8%	5.8%	0.6%	11.5%	6.9%	1.6%
경결	22.5%	6.3%	1.9%	12.4%	4.7%	0.8%	9.6%	3.8%	1.1%
전신									
발열>38℃	20.1%	1.3%	0.6%	14.6%	6.6%	1.4%	15.7%	8.8%	0.8%
자극감	72.6%	21.9%	12.6%	48.4%	25.0%	13.2%	44.1%	25.2%	10.1%
권태	57.5%	29.9%	10.4%	44.2%	18.1%	7.4%	32.6%	13.4%	2.5%
식욕감퇴	15.3%	5.8%	4.9%	8.0%	5.0%	3.0%	5.5%	4.9%	2.2%
설사	4.4%	6.6%	5.2%	5.0%	4.7%	4.7%	4.7%	6.3%	3.6%
구토	2.7%	4.1%	2.7%	2.5%	3.3%	2.8%	2.2%	2.7%	1.9%
지속적인 울음	접종후 72시간째 발현율은 첫번째 접종후 1.6%, 두번째 접종후 0.6%, 세번째 접종 후 0.3%로 나타남.								
국소 이상반응은 이 백신의 접종부위에서 나타난 이상반응을 의미한다.									

- 2) 미국에서의 임상연구에서 7,000명 이상의 영유아 (2세 미만)가 이 약을 1회 이상 접종받았다. 이 중, 이 약을 단독으로 접종받은 12-24개월의 영.유아 1,064명에서 중대하거나 생명을 위협하는 이상반응은 보고되지 않았다.
- 3) 이전에 어떠한 종류의 Hib 접합백신도 접종받지 않았으며 이 약으로 처음 접종받은 12-15개월의 유아에서 일반적으로 나타난 이상반응은 주사부위의 국소통증, 발적, 부종, 염증, 경결이었다. 전신반응으로는 발열, 보챔 및 무기력 등이 나타났다.
- 4) 외국임상시험 자료에 의하면 15-20개월의 소아 110명에서 이 백신과 정제 DTP 백신 (DTaP)을 다른 부위에 동시에 투여하였을 때 나타난 이상반응은 아래와 같다.

반응	15-20개월 소아에서 이 백신 추가 접종후 나타난 국소 및 전신 이상반응 비율		
	접종후 6시간	접종후 24시간	접종후 48시간
	(n=110명)	(n=110명)	(n=110명)

국 소			
동 동	20%	8.2%	0.9%
발 적	0%	0.9%	0.0%
경 결	5.5%	3.6%	0.9%
부 종	3.6%	1.8%	0.0%
전 신			
발열 >39℃	0%	1.0%	1.9%
자극감	27.3%	20.9%	12.7%
권 태	36.4%	17.3%	12.7%
식욕감퇴	12.7%	10.0%	6.4%
구 토	0.9%	0.9%	0.9%
지속적인 울음	0%	0%	0%
비정상적 울음	0%	0%	0%

5) 무작위, 이중맹검 시험에서 이 백신과 DTwP 백신을 다른 부위에 동시 접종하거나 이 백신과 DTwP, B형 간염백신을 다른 부위에 동시 접종하였을 때 유아돌연사사망증후군이 나타났으나 두 시험군간의 차이는 없었다. 접종후 48시간 이내에 이 백신과 DTwP 동시접종군에서 2건의 발작과 3건의 발작으로 보이는 이상반응이 발생하였으나 이 비율은 DTwP 단독 접종군에서 보고되는 비율보다 크지 않다.

6) 시판 후 조사에서 보고된 이상반응은 다음과 같다.

- 매우 드물게(<0.01%)

- ① 청색증 또는 일과성 자반을 동반한 하지부종이 백신접종 후 첫 수시간 이내에 발생하였다가 후유증 없이 신속히 저절로 소실된다. 이는 심호흡계 증상과 관련된 것은 아니며, 주로 다른 백신(디프테리아, 과사풍, 백일해 항원을 포함한 백신)과 혼합 접종하였을 때 보고되었다.
- ② 과민반응
- ③ 고열을 동반하거나 동반하지 않는 경련
- ④ 두드러기, 발진, 가려움

3. 일반적 주의

- 1) 현성 및 불현성 HIV 감염, 중증의 복합면역결핍, 저감마글로블린혈증이나 무감마 글로블린혈증, 백혈병이나 림프종 또는 일반 악성종양 등에 의한 면역상태 변화, 코르티코스테로이드, 알킬화제, 항대사제 치료 또는 방사선 조사 등으로 인한 면역기능이 저하되어 있는 환자에서는 충분한 항체반응이 나타나지 않을 수 있다.
- 2) 이 백신은 다른 형의 헤모필루스 인플루엔자 균으로 인한 감염증 혹은, 다른 원인에 의한 수막염은 방어할 수 없다.
- 3) 이 백신이 과사풍단백을 함유하고 있는 사실을 근거로 통상적인 과사풍백신 접종을 대신해서는 안된다.
- 4) 의사의 처방에 따라 투여해야 하며 의사는 이 백신의 예방접종일정 및 접종일정 준수에 중요성을 보호자에게 주지시켜야 한다.
- 5) 다른 약물과 마찬가지로 대상자에 따라 가벼운 정도의 이상반응이 발생할 수 있다.
- 6) 아나필락시 반응 또는 알레르기성 반응이 나타나는 경우에는 즉시 에피네프린 (1:1000) 을 주사해야 한다.
- 7) 수막염의 경우 세균성 수막염의 예방목적에 한하여 사용한다.
- 8) 이상반응을 예방하기 위해, 접종 전에 이 약 및 다른 유사백신에 대한 감수성 및 이전의 이상반응 병력을 확인하고, 천연 건조고무에 대한 감수성, 이전의 백신 접종력, 현재의 건강상태, 접종하고자 하는 백신에 대한 문헌정보를 검토하는 등 주의를 기울여야 한다.

- 9) 의료진은 피접종자의 보호자에게 이 백신을 접종하기 전 백신 접종력을 포함한 피접종자의 최근 건강상태를 확인해야 한다.
- 10) 미열을 수반하거나 수반하지 않는 상기도감염 등의 경미한 질환은 이 약의 사용 금기대상은 아니다.
- 11) 백신접종 후 백신의 방어효과가 발현되기 전에 Hib 질환이 일어날 수 있다고 Haemophilus b 다당류 백신에서 보고된 바 있다. Hib 접합백신과 Hib 질환의 조기발병의 인과관계는 없는 것으로 보인다.
- 12) 이 약을 접종받은 후 몇몇 예에서 항원뇨가 검출된 바 있으므로 백신접종 후 1주 이내에 뇨중 항원의 검출로 Hib 질환을 확진할 수는 없다.
- 13) 간염 및 다른 감염원의 환자 간 전파를 막기 위하여, 환자마다 별도의 주사기 및 바늘이나 1회용품을 사용해야한다. 바늘은 재사용해서는 안되며 적당한 방법으로 폐기해야 한다.
- 14) 의료진은 보호자에게 백신의 유용성과 위험성에 대해 알려야 한다.
- 15) 백신접종기록의 일부로서, 접종일 및 접종받은 백신의 로트번호와 제조원을 기재해야 한다.
- 16) 의료진은 보호자에게 백신접종 스케줄 완료의 중요성에 대해 주지시켜야 한다.
- 17) 다른 근육주사제와 마찬가지로, 항응고요법을 받는 환자에게 사용할 때는 주의해야 한다.

4. 상호작용

이 백신과 디프테리아/백일해/파상풍(DPT) 백신을 혼합 접종해서는 안된다. 혼합시 각 백신의 안전성 및 유효성에 부정적인 영향을 주어 백신접종 효과가 약화 또는 무효화되기도 한다. 또한 외국에서 두 백신을 혼합 접종하여 헤모필루스성 수막염이 발생하였다는 보고가 있다.

5. 임부에 대한 투여

임부에게는 이백신을 투여해서는 안된다.

6. 소아에 대한 투여

6주 미만의 영아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않으며 5세 이상의 소아에 대한 사용은 허가되어 있지 않다.

7. 취급상의 주의

- 1) 동결을 피하여 2~8℃에 냉장보관한다.
- 2) 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

