

전문 의약품

국가출하승인의약품

경구투여용

로타텍®액

[경구용 약독화 로타생바이러스백신(사람-소 재배열)]

□ 원료약품 및 그 분량

1 튜브 (2 밀리리터) 중,

유효성분 : 약독 G1 재배열 로타생바이러스(별규) ----- 2.2X10⁶ IU 이상
(바이러스주: 사람 WI79-소 WC3 재배열, 세포주: Vero)
약독 G2 재배열 로타생바이러스(별규) ----- 2.8X10⁶ IU 이상
(바이러스주: 사람 SC2-소 WC3 재배열, 세포주: Vero)
약독 G3 재배열 로타생바이러스(별규) ----- 2.2X10⁶ IU 이상
(바이러스주: 사람 WI78-소 WC3 재배열, 세포주: Vero)
약독 G4 재배열 로타생바이러스(별규) ----- 2.0X10⁶ IU 이상
(바이러스주: 사람 BrB-소 WC3 재배열, 세포주: Vero)
약독 P1A[8] 재배열 로타생바이러스(별규) ----- 2.3X10⁶ IU 이상
(바이러스주: 사람 WI79-소 WC3 재배열, 세포주: Vero)

첨가제(안정제) : 구연산나트륨이수화물 ----- 127 mg
백당 ----- 1080 mg
인산이수소나트륨일수화물 ----- 29.8 mg
폴리소르베이트 80 ----- 0.17~0.86 mg
기타첨가제 : 로타바이러스희석액 ----- 적량
수산화나트륨 ----- 2.75 mg

용제 : 정제수

□性状

반투명한 플라스틱 튜브에 든 미황색 또는 분홍빛을 띠는 미황색의 투명한 액상제제

□ 효능·효과

영아에서 G1, G2, G3, G4, G9P1A[8] 혈청형 로타바이러스에 의한 위장관염 예방

□ 용법·용량

경구투여용으로만 사용하고 주사용으로 사용하지 말 것.

이 백신은 매 회차에 1 튜브(2ml) 전량을 경구투여하고, 3 차에 걸쳐 투여한다.




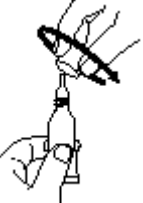

1 차 투여는 생후 6~12 주에 하고, 이후 각 투여간 4 주 내지 10 주의 간격을 두고 추가 투여한다. 3 차 투여는 생후 32 주를 넘어서는 안 된다.

이 백신 투여 전후에 영아의 음식 또는 음료(모유포함) 섭취에 있어 특별한 제한은 없다.

백신투여방법

이 백신은 바로 경구투여 할 수 있도록 비틀어서 여는 뚜껑의 플라스틱 튜브(라텍스 성분이 없는)에 개별포장 되어 있다. 백신이 담긴 튜브는 파우치 포장에 싸여있다.

백신은 아래방법을 참조하여 투여한다.

	<p>1. 파우치 포장을 찢어 백신이 들어있는 튜브를 꺼낸다.</p>
	<p>2. 튜브의 뚜껑을 위로가게 하고 뚜껑을 가볍게 쳐서 액체가 아래로 모이게 한다.</p>
	<p>3. 다음 두 단계로 백신 튜브의 뚜껑을 연다. 1) 뚜껑을 더 이상 돌아가지 않을 때까지 시계방향으로 돌려 튜브 안쪽에 구멍을 뚫는다.</p>
	<p>2) 뚜껑을 반시계 방향으로 돌리면서 연다.</p>
	<p>4. 영아의 구강내에 안쪽 볼을 향해 백신용액을 부드럽게 짜서 전량을 투여한다 (잔량이 튜브끝부분에 남아있을 수 있다).</p>

사용한 빈 튜브나 뚜껑은 폐기물관리법 및 동법 시행령에 따라 감염성폐기물로 별도 분리해서 폐기한다.

□ 사용상의 주의사항

1. 다음 영아에게는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 성분에 대해 과민반응의 기왕력이 있는 영아
- 2) 이 약 투여 후 과민반응이 의심되는 영아에게는 추가적인 투여를 실시해서는 안 된다.
- 3) 선천성 복부 질환, 복부 수술, 장중첩증의 병력을 가진 영아
- 4) 급성 위장관 질환, 만성 설사로 성장지연이 있는 영아
- 5) 면역 결핍이 있거나, 의심되는 영아
- 6) 중증혼합면역결핍증(SCID)이 있는 영아. 시판 후 중증혼합면역결핍증 영아에게 백신바이러스 관련 위장관염이 보고되었다.

2. 약물이상반응

총 71,725 명(백신군: 36,165 명, 위약군: 35,560 명)의 영아를 대상으로 3 개의 위약대조 임상 시험을 실시하였다.

투여 후 7 일, 14 일, 42 일에 장중첩증 및 기타 중대한 이상사례를 부모/보호자를 통해 확인하였다. 인종 분포는 다음과 같았다. 백인(양군 모두 69%); 히스패닉-아메리칸(양군 모두 14%); 흑인(양군 모두 8%); 다인종(양군 모두 5%); 아시아인(양군 모두 2%); 아메리칸 인디언(백신군: 2%, 위약군: 1%), 기타(양군 모두 1% 미만). 양군 모두에서 성별 분포는 남아 51%, 여아 49%이었다.

임상시험은 임상진료상황과 같은 환경에서 수행되지 않으므로 아래 기술된 이상사례 보고율은 임상 진료 상황에서 나타나는 것과 다를 수 있다.

1) 중대한 이상사례

이 약의 3 상 임상시험에서 투여 후 42 일 내에 나타난 중대한 이상사례는 백신군에서는 2.4%, 위약군에서는 2.6%로 나타났다. 백신군에서 빈번하게 보고된 중대한 이상사례를 위약군과 함께 아래 기술하였다.

- 세기관지염 (백신군: 0.6%, 위약군 0.7%),
- 위장관염 (백신군: 0.2%, 위약군 0.3%),
- 폐렴 (백신군: 0.2%, 위약군 0.2%),
- 발열 (백신군: 0.1%, 위약군 0.1%),

요로감염 (백신군: 0.1%, 위약군 0.1%).

2) 사망

임상시험에서 사망한 시험대상자는 52 명이였다(백신군: 25 명, 위약군: 27 명). 가장 많이 보고된 사망 원인은 영아돌연사증후군으로 백신군에서 8 건, 위약군에서 9 건이 보고되었다.

3) 장중첩증

REST (Rotavirus Efficacy and Safety Trial; 백신군: 34,837 명, 위약군: 34,788 명) 임상시험에서 매 투여 후 7 일, 14 일, 42 일 및 1 차 투여 후 1 년간 매 6 주마다 장중첩증일 가능성이 있는 경우를 능동적 조사를 통해 모니터링하였다.

매 투여 후 42 일 이내에 발생하는 장중첩증 건수(1 차 안전성 결과변수)를 확인한 결과 백신군에서 6 건, 위약군에서 5 건이 발생하였다(표 1 참조). 이 결과는 백신이 위약에 비해 장중첩증의 위험을 증가시킨다는 사실을 나타내지 않는다.

[표 1. REST 임상시험에서 백신군과 위약군 간의 확증된 장중첩증 건수 비교]

	백신군 (n=34,837)	위약군 (n=34,788)
매 투여 후 42 일 이내에 확인된 장중첩증 사례	6	5
상대위험도 (95% 신뢰구간) [†]	1.6 (0.4, 6.4)	
1 차 투여 후 365 일 이내에 확인된 장중첩증 사례	13	15
상대위험도 (95% 신뢰구간)	0.9 (0.4, 1.9)	

[†] REST 임상시험에서 채택한 집단 측차설계법의 중단기준에 따른 상대위험도와 95% 신뢰구간

백신군에서 1 차 투여 후 42 일 이내에 장중첩증이 발생한 사례는 없었다. 이 기간은 레서스 로타바이러스 기반 백신의 경우 발생 위험률이 높았던 기간이다(표 2 참조).

[표 2. REST 임상시험에서 투여 차수 및 추적기간에 따른 장중첩증 건수 비교]

추적기간 (일)	1 차 투여		2 차 투여		3 차 투여		모든 투여	
	백신	위약	백신	위약	백신	위약	백신	위약
1-7	0	0	1	0	0	0	1	0
1-14	0	0	1	0	0	1	1	1
1-21	0	0	3	0	0	1	3	1
1-42	0	1	4	1	2	3	6	5

장중첩증이 나타났던 영아는 모두 후유증 없이 회복되었으나 3 차 투여 후 98 일째 장중첩증이 나타났던 생후 9 개월 남아는 수술 후 패혈증으로 사망하였다. 1 상과 2 상 임상시험에서 2,470 명이 이 약을 투여 받았는데 이 중 1 명(생후 7 개월 남아)에서 장중첩증이 나타났다(위약군: 716 명).

4) 혈변 배설

이상사례로서 보고된 혈변 배설은 매 투여 후 42 일 이내에 백신군에서 0.6%(39/6,130), 위약군에서 0.6%(34/5,560) 발생하였다. 중대한 이상사례로서 보고된 혈변 배설은 매 투여 후 42 일 이내에 백신군에서 0.1% 미만(4/36,150), 위약군에서 0.1% 미만(7/35,536)으로 발생하였다.

5) 발작

표 3 에 이 약의 3 상 임상시험에서 보고된 발작 예수를 투여군별, 추적기간 별로 기술하였다.

[표 3. 이 약의 3 상 임상시험에서 모든 투여 차수에 대해 추적기간에 따른 발작 건수 비교]

추적기간 (일)	1-7	1-14	1-42
백신군	10	15	33
위약군	5	8	24

중대한 이상사례로 보고된 발작율은 백신군 0.1% 미만(27/36,150), 위약군 0.1% 미만(18/35,536)으로 통계적으로 유의하지 않았다. 10 건의 열성발작이 중대한 이상사례로 보고되었는데 백신군에서 5 건, 위약군에서 5 건이 나타났다.

6) 가와사키병

이 약의 3 상 임상시험에서 백신을 투여한 후 42 일 이내에 백신투여군의 0.1% 미만(5/36,150), 위약투여군의 0.1% 미만(1/35,536)에서 가와사키병이 보고되었다(통계적으로 유의하지 않음).

7) 빈번히 보고된 이상사례

① 임상시험계획서에 명시된 이상사례

REST 와 007 및 009 임상시험 참여자를 포함하여 11,711 명의 영아(이 중 6,138 명이 백신을 투여받았다)를 상대로 상세한 안전성 정보가 수집되었다. [상세 안전성 코호트 (Detailed Safety Cohort)].

부모/보호자들로 하여금 매 투여 후 1 주일 동안 매일 영아의 체온을 비롯한 모든 증상, 구토 증상을 백신투여카드에 기록하도록 하였다. 표 4 는 이러한 이상사례와 보챔(irritability)에 대한 빈도를 정리한 것이다.

[표 4. 1 차, 2 차 및 3 차 투여 후 1 주일 내에 발생한 임상시험계획서에 명시한 이상사례 (상세 안전성 코호트)]

이상사례	1 차 투여		2 차 투여		3 차 투여	
	백신	위약	백신	위약	백신	위약
체온 상승*	n=5,616	n=5,077	n=5,215	n=4,725	n=4,865	n=4,382

	17.1%	16.2%	20.0%	19.4%	18.2%	17.6%
	n=6,130	n=5,560	n=5,703	n=5,173	n=5,496	n=4,989
구토	6.7%	5.4%	5.0%	4.4%	3.6%	3.2%
설사	10.4%	9.1%	8.6%	6.4%	6.1%	5.4%
보챔 (irritability)	7.1%	7.1%	6.0%	6.5%	4.3%	4.5%

* 귀 또는 구강 온도를 잴 경우 1°F(약 0.6°C)를 더하고 겨드랑이 온도를 잴 경우 2°F(약 1.2°C)를 더해서 직장체온과 동등하게 보정하였을 때 38.1°C 이상인 경우 체온 상승으로 정의하였다.

② 기타 이상사례

이외에도 11,711명 영아의 부모/보호자에게 매 투여 후 42일 동안의 다른 이상사례도 기록하도록 하였다.

발열은 백신군 (N=6,138)과 위약군 (N=5,573)이 유사한 비율로 나타났다 (백신군: 42.6%, 위약군: 42.8%). 매 투여 후 42일 이내에 통계적으로 유의하게 위약군보다 높게 나타난 이상사례 (예. 양측성 p 값이 0.05 미만)는 표 5에 나타내었다.

[표 5. 매 투여 후 42일 이내에 백신군에서 통계적으로 유의하게 위약군보다 높게 나타난 이상사례]

이상사례	백신군 N=6,138	위약군 N=5,573
	n (%)	n (%)
설사	1,479 (24.1%)	1,186 (21.3%)
구토	929 (15.2%)	758 (13.6%)
중이염	887 (14.5%)	724 (13.0%)
비인두염	422 (6.9%)	325 (5.8%)
기관지경련	66 (1.1%)	40 (0.7%)

8) 다른 백신과 접종시 안전성

임상시험에서 기타 기허가 백신의 투여가 가능하였다. 헤모필루스 인플루엔자 b형 접합백신 (Hib), B형간염 백신, 디프테리아, 파상풍 독소이드 및 백일해 백신 (DTaP), 불활화 소아마비 백신(IPV), 폐렴구균 접합백신, 6가 백신을 포함하여 기지정된 허가 백신을 이 약과 병용하였을 때의 안전성이 3상, 위약대조 3개 연구에서 평가되었다. 이후 임상시험에서 경구용 소아마비 백신, 뇌수막구균(meningococcal group C conjugate) 백신, 6가 백신과 이 약을 병용했을 때 안전성과 면역원성이 평가되었다. 모든 임상시험에서 병용접종했을 때 내약성이 우수하였으며, 이상사례의 빈도는 대조군과 전반적으로 유사하였다.

9) 조산아에서의 안전성

REST 임상시험에서 2,070명의 조산아 (임신주수: 25주에서 36주, 중앙값 34주)에게 태어난 날로부터의 주수에 따라 백신 또는 위약이 투여되었다. 모든 조산아에 대해 중대한 이상사례 유무를 추적 조사하였으며 이 중 308명의 소그룹에 대해서는 모든 이상사례를 모니터링 하였다. 임상시험 중 4명이 사망하였으며 이 중 2명은 백신군 (영아들연사중후군 1명, 교통사고 1명), 2명은 위약군 (영아들연사중후군 1명, 원인불명 1명)이었다. 장중첩증 보고례는 없었다. 중대한 이상사례는 백신군에서 5.5%, 위약군에서 5.8%로 나타났으며 가장 흔히 보고된 중대한 이상사례는 세기관지염으로 백신군에서 1.4%, 위약군에서 2.0% 나타났다. 부모/보호자들로 하여금 매 투여 후 1주일 동안 매일 영아의 체온을 비롯한 모든 설사, 구토 증상을 백신투여카드에 기록하도록 하였다. 표 6은 매 투여 후 1주일 이내에 나타난 이들 이상사례와 보챔(irritability)의 빈도를 정리한 것이다.

[표 6. 조산아에게 1차, 2차 및 3차 투여 후 1주일 내에 발생한 임상시험계획서에 명시한 이상사례]

이상사례	1차 투여		2차 투여		3차 투여	
	백신	위약	백신	위약	백신	위약
체온 상승*	n=127 18.1%	n=133 17.3%	n=124 25.0%	n=121 28.1%	n=115 14.8%	n=108 20.4%
	n=154	n=154	n=137	n=137	n=135	n=129
구토	5.8%	7.8%	2.9%	2.2%	4.4%	4.7%
설사	6.5%	5.8%	7.3%	7.3%	3.7%	3.9%
보챔(irritability)	3.9%	5.2%	2.9%	4.4%	8.1%	5.4%

* 귀 또는 구강 온도를 잴 경우 1°F(약 0.6°C)를 더하고 겨드랑이 온도를 잴 경우 2°F(약 1.2°C)를 더해서 직장체온과 동등하게 보정하였을 때 38.1°C 이상인 경우 체온 상승으로 정의하였다.

10) 시판 후 보고

시판 후 다음과 같은 이상사례가 보고되었다. 이와 같은 이상사례 보고는 자발적으로 이루어지며 접종된 백신의 개수가 알려져 있지 않으므로 발생빈도를 확실하게 예측하거나 백신과 이상사례의 상관관계를 확립하는 것이 항상 가능한 것은 아니다.

시판 후 조사에서 이 약을 접종 받은 영아에서 다음과 같은 이상사례가 보고되었다.

- 면역계 이상: 아나필락시스 반응
- 위장관계: 장중첩증(사망 포함), 혈변 배설, 중증혼합면역결핍증 영아에게 백신바이러스 관련 위장관염
- 피부 및 피하조직 이상: 두드러기, 혈관부종

11) 시판 후 안전성 감시 관찰 연구

대규모 의료청구(Medical claims) 데이터베이스를 이용한 전향적 시판 후 관찰 연구에서 이 약을 1 회 이상 투여 받은 85,150 명의 영아를 대상으로, 백신 접종 후 30 일 내에 장중첩증이나 가와사키병의 위험 때문에 응급실에 가거나 입원한 경우를 분석하였다. 진단을 확인하기 위해 의료기록이 검토되었고, 모든 응급실 방문 및 입원의 자동 기록 데이터베이스를 전자검색함으로써 전반적인 안전성을 모니터링하였다. 이 연구에는 독립적인 외부 안전성 모니터링 위원회가 참여하였다.

백신 투여 후 0 일에서 30 일의 추적기간 동안, 예상한 발병률(background rate)에 비해 장중첩증이나 가와사키병의 발병률에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 또한, 이 약을 투여받은 영아(85,150 명)에서 17,433 사람-년(person-years)의 추적 조사와, DTaP 를 투여받고 이 약은 투여받지 않은 평행 대조군의 영아(62,617 명)에서 12,339 사람-년의 추적 조사를 비교할 때 0 일에서 30 일의 추적기간 동안 이상사례의 위험은 통계적으로 유의하게 증가하지 않았다. DTaP 를 접종한 평행대조군 중에서 장중첩증 5 건이 확인되었고, 이 약을 접종한 영아에서는 6 건이 확인되었다(상대위험 = 0.8, 95% 신뢰구간: 0.22-3.52). 이 약을 접종한 영아에서 가와사키병이 의료기록상으로 확인된 사례가 1 건 있었고, DTaP 평행 대조군에서 가와사키병이 의료기록상으로 확인된 사례가 1 건 있었다(상대위험 = 0.7, 95% 신뢰구간: 0.01-55.56). 전반적인 안전성 분석에서 안전성 모니터링 위원회가 특별히 안전성과 관련해 제기한 내용은 없었다. (3. 일반적 주의 항 참조)

이상사례보고

부모나 보호자가 모든 이상사례에 대해 의료 관계자에게 보고하도록 주시시켜야 한다.

12) 국내 사용성적조사에서 확인된 이상사례

- 국내에서 6 년 동안 3,395 명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 22.12%(751 명/3,395 명, 1,496 건)이었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 4.27%(145 명/3,395 명, 216 건)로, 실사 1.53%(52 명/3,395 명, 56 건), 발열 1.18%(40 명/3,395 명, 44 건), 보챔 1.15%(39 명/3,395 명, 44 건), 구토 0.74%(25 명/3,395 명, 25 건), 상기도감염 0.50%(17 명/3,395 명, 27 건), 습진 0.09%(3 명/3,395 명, 4 건), 세기관지염, 발진 각 0.09%(3 명/3,395 명, 3 건), 피부염, 기침 각 0.06%(2 명/3,395 명, 2 건), 폐렴, 수족구병, 장염, 신생아구토, 혈변 배설, 아토피피부염 각 0.03%(1 명/3,395 명, 1 건)이었다.
- 중대한 이상사례 발현율은 0.24%(8 명/3,395 명, 11 건)로, 폐렴 0.09%(3 명/3,395 명, 4 건), 요로감염 0.09%(3 명/3,395 명, 3 건), 위장염, 후두염, 장염, 발열 각 0.03%(1 명/3,395 명, 1 건)이 보고되었다. 이 중 중대한 약물이상반응은 확인되지 않았다.
- 예상하지 못한 이상사례 발현율은 11.75%(399 명/3,395 명, 662 건)로, 상기도감염 2.47%(84 명/3,395 명, 113 건), 기침 1.74%(59 명/3,395 명, 67 건), 기관지염 1.65%(56 명/3,395 명, 64 건), 콧물 1.62%(55 명/3,395 명, 78 건), 비염 0.80%(27 명/3,395 명, 36 건), 피부염 0.80%(27 명/3,395 명, 27 건), 기저귀피부염 0.68%(23 명/3,395 명, 24 건), 장염 0.65%(22 명/3,395 명, 22 건), 습진 0.62%(21 명/3,395 명, 23 건), 아토피피부염 0.59%(20 명/3,395 명, 20 건), 결막염 0.56%(19 명/3,395 명, 21 건), 인두염 0.50%(17 명/3,395 명, 19 건), 발진 0.47%(16 명/3,395 명, 16 건), 변비, 지루피부염, 젖은기침 각 0.29%(10 명/3,395 명, 10 건), 열발진, 코막힘 각 0.27%(9 명/3,395 명, 9 건), 부비동염, 구강칸디다증 각 0.24%(8 명/3,395 명, 8 건), 접촉피부염, 귀두포피염 각 0.15%(5 명/3,395 명, 5 건), 외이염 0.12%(4 명/3,395 명, 4 건), 편도염, 알레르기성비염 각 0.09%(3 명/3,395 명, 3 건), 음식도역류질환 0.06%(2 명/3,395 명, 4 건), 급성부비동염, 급성편도염, 수족구병, 하기도감염, 구내염, 알레르기피부염, 안검염, 빈혈 각 0.06%(2 명/3,395 명, 2 건), 농가진, 감염성크름, 기관지폐렴, 다래끼, 모낭염, 손발톱감염, 신생아안염, 인두편도염, 재대염, 포진성구협염, 피하농양, 후두염, 소화불량, 위염, 항문열창, 주사부위홍반, 영아습진, 피부건성, 재채기, 후두부종, 눈분비물, 알레르기결막염, 음순유착, 식욕감소, 아토피, 컷바퀴앞물혹, 상처, 진정 각 0.03%(1 명/3,395 명, 1 건) 로 보고되었다. 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 0.82%(28 명/3,395 명, 41 건)로, 상기도감염 0.50%(17 명/3,395 명, 27 건), 습진 0.09%(3 명/3,395 명, 4 건), 발진 0.09%(3 명/3,395 명, 3 건), 피부염, 기침 각 0.06%(2 명/3,395 명, 2 건), 수족구병, 장염, 아토피피부염 각 0.03%(1 명/3,395 명, 1 건)이었다.
- 중대하고 예상하지 못한 이상사례 발현율은 0.06%(2 명/3,395 명, 2 건)로, 후두염, 장염 각 0.03%(1 명/3,395 명, 1 건)이었다. 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응은 확인되지 않았다.

13) 이 약에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 이상사례 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품에 대상으로 보고된 이상사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 호흡기계 질환 : 상기도감염, 기침, 부비동염, 가래증가, 질식
- 시각장애 : 결막염
- 피부와 부속기관 장애 : 습진, 지루, 열발진, 외이염
- 방어기전 장애 : 모넨리아증
- 생식기능 장애(남성) : 귀두포피염
- 위장관계 장애 : 대변변색

3. 일반적 주의

1) 일반적 사항

- (1) 아나필락시스 반응 발생시 에피네프린 주사(1:1000) 등 적절한 처치가 즉시 이루어질 수 있도록 준비되어 있어야 한다.
- (2) 의료 관계자는 이 약을 투여하기 전에 백신 투여 대상 영아의 현재의 건강상태 및 이전 백신 접종력(이 약 또는 다른 로타바이러스 백신 접종 시 반응 포함)을 확인해야 한다.
- (3) 열성질환의 경우 이 약의 투여를 연기할 수 있다. 단, 의사가 백신투여를 보류하는 것이 더 큰 위험을 초래한다고 판단한 경우는 예외이다. 경미한 발열(<38.1°C) 및 경증의 상기도 감염은 이 약 투여의 금기사항이 아니다.
- (4) 1 회 또는 2 회의 투여가 어느 정도의 예방효과를 가져오는데에 대한 연구는 이루어진바 없다. 대규모의 임상시험 자료의 이후 추가분석에 의하면, 백신 1 차 투여 14 일 후부터 3 차에 걸친 접종기간 동안 로타바이러스 위장관염으로 인한 입원 및 응급실 방문을 예방한다. (11. 기타 항 참조)

(5) 다른 백신과 마찬가지로, 이 약이 모든 투여자에서 완전한 예방효과를 보이지 않을 수도 있다.

(6) 로타바이러스에 노출된 이후 이 약의 예방효과에 대한 임상시험결과는 없다.

(7) 의료 관계자는 백신 투여 시마다 부모나 보호자에게 백신에 대해 필요한 정보를 제공하여야 한다. 의료 관계자는 부모나 보호자에게 백신투여와 관련된 유익성과 위험성을 알려야 하며, 권장 접종 스케줄을 모두 마치는 것의 중요성에 대해서도 알려주어야 한다. 이 약과 관련된 위험성에 대하여는, 2. 약물이상반응 항을 참고한다. 기저귀 교환 후에는 손을 씻을 것이 권장되며, 이상반응이 발생할 시 의료 관계자에게 보고하도록 부모 또는 보호자에게 지시한다.

2) 장중첩증

이전에 허가된 바 있는 레서스 로타바이러스 기반 백신은 장중첩증 발생 위험 증가가 관찰되었다. REST 임상시험 (n=69,625) 결과, 이 약은 위약에 비해 장중첩증의 위험 증가가 나타나지 않았다(2. 약물이상반응 항 참조).

미국에서 수행된 시판 후 안전성 감시 관찰 연구 결과, 장중첩증 보고가 이 약의 1차 투여 후 21 일(주로 7 일) 이내와 시간적 연관성이 있는 것으로 확인되었다.

전 세계 시판 후 조사에서 이 약과 시간적 연관성이 있는 장중첩증이 보고되었다. (2. 약물이상반응 항 참조)

3) 면역결핍 환자

면역결핍 가능성이 있는 영아, 자궁 내에서 면역억제제 치료에 노출되었던 영아들에 대한 이 약의 안전성 또는 유효성과 관련된 임상시험결과는 없다.

- 혈액질환, 백혈병, 모든 종류의 림프종 또는 골수나 림프계에 영향을 미치는 악성종양이 있는 영아
- 면역억제제로 (고용량의 전신 코르티코스테로이드 투여 포함)를 받고 있는 영아. 국소 코르티코스테로이드나 흡입 스테로이드 제제로 치료를 받고 있는 영아에게는 이 약을 투여할 수 있다.
- HIV/AIDS 환자 또는 HIV 에 감염 소견이 관찰되는 등 원발성 혹은 후천성 면역결핍 상태에 있는 영아, 세포성 면역 결핍증, 저감마글로블린혈증 및 이상감마글로블린혈증인 영아. HIV/AIDS 산모에게서 태어나 HIV 상태가 불확정된 영아에게 이 약이 투여가능한지를 뒷받침하는 충분한 임상시험 자료는 없다.
- 자궁 내에서 면역억제제 치료에 노출되었던 영아에게 이 약 투여 시 잠재적인 유익성과 위험성을 신중히 고려해야 한다.
- 42 일 이내에 수혈 또는 면역글로블린을 포함한 혈액제제를 투여받은 영아

백신을 접종 받은 사람에서 백신을 접종 받지 않은 사람으로의 백신 바이러스 전파가 보고되었다[5] 바이러스 유출 및 전파 참조].

4) 기타 위장관계 장애

활성 급성 위장관 질환, 만성 설사와 성장장애, 선천적 복부질환, 복부 수술, 장중첩증의 병력을 포함하여 위장관계 질환의 병력이 있는 영아에게 이 약을 투여한 안전성, 유효성 자료는 없다. 따라서, 이러한 영아에게 이 약을 투여하고자 할 때에는 주의를 요한다.

5) 바이러스 유출 및 전파

REST 임상시험 소그룹에서 매 투여 후 4 일에서 6 일째 바이러스 유출에 대해 평가하였으며 대변에서 로타바이러스 항원 양성 샘플이 접수된 모든 시험대상자에 대해서도 바이러스 유출이 평가되었다. 백신군에서 일차 투여 후 360 개의 시험대상자 샘플 중 32 건의 백신바이러스 유출 [8.9%, 95% 신뢰구간 (6.2%, 12.3%)]이 확인되었으며 이차 투여 후에는 249 개의 시험대상자 샘플에서 백신바이러스 유출은 0 건 [0.0%, 95% 신뢰구간 (0.0%, 1.5%)]이었다. 삼차 투여 후 385 개의 시험대상자 샘플에서 1 건의 백신바이러스 유출이 확인 되었다 [0.3%, 95% 신뢰구간 (<0.1%, 1.4%)]. 3 상 임상시험에서 바이러스 유출은 투여 후 빠른 경우 1 일째 늦은 경우는 15 일째에 관찰되었다. 3 상 임상시험에서 백신 바이러스 전파에 대해서는 평가되지 않았다. 시판 후 조사에서 백신을 접종 받은 사람에서 백신을 접종 받지 않은 사람으로 접촉을 통한 백신 바이러스의 전파가 관찰되었다. 백신 바이러스 전파의 잠재적 위험성과 자연적으로 로타바이러스에 감염되어 전파될 수 있는 위험성을 비교하여 판단하여야 한다.

가까이 접촉하는 사람 중에 아래와 같은 면역결핍환자가 있는 경우는 이 약을 신중히 투여해야 한다.

- 악성종양 또는 다른 면역손상 상태에 있는 사람
- 일차성 면역결핍 환자
- 면역억제치료를 받고 있는 사람

4. 상호작용

1) 방사선 치료, 항대사제, 알킬화제, 세포독성약물 및 코르티코스테로이드제 (생리적 용량보다 고농도로 사용시)와 같은 면역억제제로는 백신에 대한 면역반응을 감소시킬 수 있다.

2) 이 약은 디프테리아-파상풍 독소이드 및 백일해 백신 (DTaP), 불활화 혹은 경구용 소아마비 백신 (IPV 혹은 OPV), 헤모필루스 인플루엔자 b형 접합백신 (Hib), B형간염백신, 폐렴구균 접합백신, 뇌수막구균 백신, 6 가 백신들과 함께 접종할 수 있다.

경구용 소아마비 백신과 이 약의 병용 투여로 인해 소아마비 항원에 대한 면역반응이 달라지지 않는다. 경구용 소아마비 백신과의 병용으로 인해 로타바이러스 백신에 대한 면역반응이 다소 감소된다고 해도, 로타바이러스 중증 위장관염에 대해 예방 효력이 높은 수준으로 유지된다는 근거가 있다. 이 약 투여 2 주 후에 경구용 소아마비 백신을 투여할 경우, 이 약의 면역반응은 영향 받지 않는다.

5. 영유아에 대한 투여

생후 6 주 미만의 영아 및 생후 32 주 초과의 영아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 조산아에게 태어난 날로부터의 주수에 따라 이 약을 투여할 수 있는 근거 자료가 있다 (2. 약물이상반응 항 참조). 조절이 가능한 위식도역류병(GERD: Gastroesophageal Reflux Disease)이 있는 영아에게 이 약을 사용할 수 있음을 뒷받침하는 임상시험 자료가 있다.

6. 임부에 대한 투여

이 약은 소아용 백신이며 성인에서의 용법은 없다. 여성이나 동물을 대상으로 적절하고 통제된 연구가 수행된 바 없다.

7. 수유부에 대한 투여

이 약은 소아용 백신이며 성인에 대한 적응증은 없다. 수유 중의 접종에 대한 안전성 정보는 없다.

8. 적응상의 주의

- 1) 이 약은 경구투여용으로만 사용하고 주사용으로 사용하지 말 것.
- 2) 이 약은 다른 백신 또는 용액과 혼합하지 않아야 하며 웅해하거나 희석하지 않아야 한다.
- 3) 영아에게 이 약의 권장 투여량을 투여하지 못한 경우(예: 뱉어내거나 토한 경우 등), 다시 새로운 백신을 투여하는 것은 이에 대한 임상시험결과가 없기 때문에 권장되지 않는다. 이 경우 이후 투여는 계획된 추가 투여과정에 따른다.
- 4) 사용한 빈 튜브나 뚜껑은 폐기물관리법 및 동법 시행령에 따라 감염성폐기물로 별도 분리해서 폐기한다.

9. 과량투여시 처치

이 약의 권장투여량을 초과하여 투여한 사례가 보고되었다. 전반적으로 과량투여에 의해 보고된 이상사례의 특성은 이 약의 권장량을 투여했을 때 관찰되는 바와 유사하였다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 이 약은 냉장고에서 꺼낸 후 가능한 한 빨리 투여해야 한다. 냉장고에서 꺼낸 상태로 25°C 이하 실온에서 48 시간까지 보관 후 투여 가능하지만, 그 이후에는 사용하지는 안 된다.
- 2) 빛에 노출되지 않도록 보관한다.
- 3) 유효기간 내에 사용하여야 한다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

① 이 약이 로타바이러스로 인한 위장관염을 예방하는 정확한 면역학적 기전은 알려지지 않았다. 이 약은 소장에서 복제하여 면역력을 유도하는 생바이러스 백신이다.

2) 임상시험 정보

① 혈청형별 로타바이러스 위장관염에 대한 유효성

모든 로타바이러스 위장관염에 대한 혈청형별 유효성은 표 7 과 같다.

[표 7. REST 임상시험에서 백신 접종 후 1 차 로타바이러스 시즌까지 중증도에 관계없이 혈청형별 로타바이러스 위장관염에 대한 이 약의 유효성 (Per Protocol)]

혈청형	로타바이러스 위장관염 발병례		유효성 (%) (95% 신뢰구간)
	백신군 (2,834 명)	위약군 (2,839 명)	
G1P1A[8]	72	286	74.9(67.3, 80.9)
G2P1B[4]	6	17	63.4(2.6, 88.2)
G3P1A[8]	1	6	82.7(<0, 99.6)
G4P1A[8]	3	6	48.1(<0, 91.6)
G9P1A[8]	1	3	65.4(<0, 99.3)

② 로타바이러스 위장관염 증상의 정도에 따른 유효성

이 약 접종 후 첫 로타바이러스 시즌을 지나면서 자연 발생하는 G1, G2, G3, G4 로타바이러스 위장관염에 대한 증상의 정도에 따른 유효성은 모든 로타바이러스 위장관염에 대하여 74%(ITT 유효성: 60%), 중증 로타바이러스 위장관염에 대하여 98%(ITT 유효성: 96.4%)를 나타내었다(표 8 참조).

[표 8. REST 임상시험에서 백신 접종 후 1 차 로타바이러스 시즌까지 모든 중증도 및 중증의 G1-G4 혈청형 로타바이러스 위장관염에 대한 이 약의 유효성]

증상	Per Protocol 분석		Intend-to-Treat 분석*	
	백신군 (2,834 명)	위약군 (2,839 명)	백신군 (2,834 명)	위약군 (2,839 명)
모든 위장관염 사례수	82	315	150	371
중증** 위장관염 사례수	1	51	2	55
유효성(%) (95% 신뢰구간)	모든 위장관염 74.0 (66.8, 79.9)		60.0 (51.5, 67.1)	
	중증** 위장관염 98.0 (88.3, 100.0)		96.4 (86.24, 99.6)	

* Intend-to-Treat 분석: 한번이라도 시험백신을 투여받은 유효성 코호트 내 시험대상자를 포함한 분석

** 중증: 발열, 구토, 설사, 행동변화 등의 정도, 지속기간에 근거하여 'clinical scoring system'에 의해 정의됨

③ 로타바이러스 위장관염으로 인한 입원률 감소에 대한 유효성

REST 임상시험에 등록된 68,038 명의 모든 영아와 REST의 핀란드 군에서 연장시험에 등록된 20,736 명의 영아에서 로타바이러스 위장관염으로 인한 입원 및 응급실 방문이 감소됨으로써 중증 질환을 예방하는 이 약의 유효성이 증명되었다. REST 시험의 영아들은 접종 후 2년까지 추적 관찰하였고, 연장시험의 영아들은 접종 후 3년까지 추적 관찰하였다. 연장시험 기간 동안 안전성 자료는 수집되지 않았다.

이 약 접종 후 3년까지 자연 발생하는 G1, G2, G3, G4 로타바이러스 위장관염으로 인한 입원 및 응급실 방문 감소율은 94.4%(ITT 유효성 : 92.5%)를 나타내었다. (표 9 참조)

[표 9. REST 임상시험과 연장시험*에서 G1-G4 혈청형 로타바이러스 관련 입원 및 응급실 방문 감소율]

증상	Per Protocol 분석		Intend-to-Treat 분석†	
	백신군 (34,035 명)	위약군 (34,003 명)	백신군 (34,035 명)	위약군 (34,003 명)
입원 및 응급실 방문 사례수	28	493	45	593
유효성(%) (95% 신뢰구간)	94.4 (91.6, 96.2)		92.5 (89.7, 94.5)	

* 영아 6,238 명(이 약 3,112 명, 위약 3,126 명)이 3년차에 추적관찰 되었다. 이 약을 접종받은 영아 중에는 로타바이러스 위장관염으로 의료 서비스를 받은 경우가 없었고, 위약을 투여받은 영아 중에는 1 건(혈청형 미확인) 있었다.

† ITT 분석에는 적어도 한번 백신 접종을 받은 시험대상자가 모두 포함되어 있다.

REST 시험과 연장시험의 영아 68,038 명(백신군 34,035 명, 위약군 34,003 명)의 의료서비스 이용 자료를 임상시험이 끝난 후 별도로 분석하였다. 배양군 확인 등 사례 정의를 이용하여, 다음의 혈청형에 의해 로타바이러스 위장관염으로 입원하거나 응급실을 방문한 경우를 3년까지 추적관찰한 결과, 감소율은 다음과 같다.

- # G1P1A[8], 95.5%(95% 신뢰구간 : 92.8%, 97.2%)
- # G2P1B[4], 81.9%(95% 신뢰구간 : 16.1%, 98.0%)
- # G3P1A[8], 89.0%(95% 신뢰구간 : 53.3%, 98.7%)
- # G4P1A[8], 83.4%(95% 신뢰구간 : 51.2%, 95.8%)
- # G9P1A[8], 94.2%(95% 신뢰구간 : 62.2%, 99.9%)

백신 투여 후 3년차에 백신군(3,112 명)에서 로타바이러스 위장관염으로 의료서비스를 받은 영아는 없었고 위약군(3,126 명)에서는 1 건(혈청형 미확인) 있었다.

④ 접종 사이 기간에서의 유효성

접종 사이 기간 동안 혈청형 G1-G4 에 의해 발생한 모든 중증도의 로타바이러스 위장관염 발생에 대해 이 약은 통계적으로 유의한 예방 유효성을 가졌다. 이는 REST 시험의 임상 유효성 코호트를 시험이 끝난 후 분석한 자료로부터 평가한 것이다(n=5,673).

3 차의 접종기간 동안 접종과 접종 사이에 혈청형 G1-G4 에 의해 유발된 로타바이러스 위장관염으로 입원하거나 응급실을 방문한 비율의 감소 정도로 이 약의 예방 유효성을 측정하였다. REST 시험(영아 68,038 명)이 종료된 후 자료를 분석함으로써 평가하였으며, 그 분석결과는 표 10 에 나와있다.

[표 10. REST 시험에서 3 회 접종 사이에 로타바이러스 위장관염으로 입원 또는 응급실 방문의 감소율]

	백신군 34,035 명; 위약군 34,003 명	
	1 차 접종 14 일 후부터 2 차 접종까지	2 차 접종 14 일 후부터 3 차 접종까지
혈청형	G1-G4	G1-G4
추정 유효성 %와 [95% 신뢰구간]	100 [72.2, 100]	90.9 [62.9, 99.0]

⑤ 로타바이러스 시즌 동안의 유효성

REST 시험에서 이 약이 두번째 로타바이러스 시즌에 유효한지 평가되었다. 백신 접종 후 두 로타바이러스 시즌 동안 로타바이러스 혈청형 G1, G2, G3, G4 에 의해 유발된 모든 중증도의 로타바이러스 위장관염에 대한 유효성은 71.3%였다(95% 신뢰구간 : 64.7, 76.9). 접종 후 두번째 로타바이러스 시즌에 이 약의 예방 유효성은 62.6%였다(95% 신뢰구간 : 44.3, 75.4).

⑥ 혈청형에 상관없이 로타바이러스 위장관염 예방 유효성

REST 시험과 007 시험의 유효성 소집단에서 확인된 로타바이러스 혈청형은 G1P1A[8]; G2P1B[4]; G3P1A[8]; G4P1A[8]; G9P1A[8]이었다.

REST 시험에서 혈청형에 관계없이 자연적으로 발생하는 모든 중증도의 로타바이러스 위장관염에 대한 이 약의 유효성은 71.8%(95% 신뢰구간 : 64.5, 77.8)였고, 심각한 로타바이러스 질환에 대한 유효성은 98.0%(95% 신뢰구간 : 88.3, 99.9)였다. 1 차 접종 시부터의 ITT 유효성은 모든 중증도의 로타바이러스 질환에 대해서 50.9%(95% 신뢰구간 : 41.6, 58.9)였고, 중증 로타바이러스 질환에 대해 96.4%(95% 신뢰구간 : 86.3, 99.6)였다.

007 시험에서 혈청형에 관계없이 자연적으로 발생하는 모든 중증도의 로타바이러스 위장관염에 대한 이 약의 유효성은 72.7%(95% 신뢰구간 : 51.9, 85.4)였고, 중증 로타바이러스 질환에 대한 유효성은 100.0%(95% 신뢰구간 : 12.7, 100)였다. 1 차 접종 시부터의 ITT 유효성은 모든 중증도의 로타바이러스 질환에 대해서 48.0%(95% 신뢰구간 : 21.6, 66.1)였고, 중증 로타바이러스 질환에 대해 100%(95% 신뢰구간 : 30.4, 100.0)였다.

⑦ 조산아에서의 유효성

REST 시험에서 생후연령에 따라 조산아(25~36 임신주수) 2,070 명(백신 접종 받은 1,007 명)에게 이 약 또는 위약을 투여했다. 3 차 접종 14 일~2 년 후 입원하거나 응급실을 방문한 비율 감소 정도로 측정했을 때, 로타바이러스 혈청형 G1-G4 에 의해 유발된 모든 중증도의 로타바이러스 위장관염에 대한 예방 유효성은 100%였다[95% 신뢰구간 74, 100]. 이와 같이, 3 차 접종 14 일~2 년 후 입원하거나 응급실을 방문한 비율의 감소 정도로 측정했을 때, 로타바이러스 모든 혈청형에 의해 유발된 모든 중증도의 로타바이러스 위장관염에 대한 예방 유효성은 100%였다[95% 신뢰구간 82, 100].

㉔ 허가 후 효과 연구

[표 11. 로타바이러스 위장관염 예방에 대한 시판 후 연구]

임상연구설계(국가)	시험대상자	평가변수	효과% [95%CI]	로타바이러스 시즌
청구자료분석 (미국)	이 약 3 회 접종군: 33,140 명 접종받지 않은 군: 26,167 명 시험대상자 연령: 생후 7 개월 이상	로타바이러스 위장관염(RVGE†)으로 인한 입원 및 응급실 방문	100% [87,100]	2007-2008
		로타바이러스 위장관염으로 외래 방문	96% [76,100]	
		모든 위장관염으로 인한 입원 및 응급실 방문	59% [47,68]	
코호트 연구 (프랑스)	이 약 3 회 접종군: 1,895 명 접종받지 않은 군: 2,102 명 시험대상자 연령: 만 2 세 미만	로타바이러스 위장관염으로 인한 입원	98% [83,100]	2007-2008 2008-2009

† RVGE = Rotavirus Gastroenteritis (로타바이러스 위장관염)

3) 비임상시험 정보

- ㉑ 이 약의 발암성, 변이원성, 생식독성 등에 대해서 연구되지 않았다.
- ㉒ 마우스에서의 단회 및 반복투여독성 시험결과로부터 사람에게 특별한 위험성은 예상되지 않는다. 마우스에게 투여된 양은 약 2.79x10⁸ IU/kg 으로 이는 영아에게 투여하는 양의 약 14 배에 해당하는 양이다.

12. 기타

Porcine circovirus (PCV) 1 과 2 에서 유래한 DNA 조각이 이 약에서 검출되었다. 그 기원은 백신의 제조에 쓰이는 돼지-유래 물질이다. PCV-1 과 PCV-2 는 사람에서 질병을 유발하는 것으로 알려져 있지 않다.

□ 저장방법

밀봉용기, 2~8°C에서 차광보관

□ 유효기한

외부포장에 표기

□ 포장단위

10 튜브/상자(튜브(2mL))

제조사

Merck Sharp & Dohme Corp.

PO Box 4, Sumneytown Pike, West Point, PA 19486, 미국

수입자

한국엠에스디(주)

서울특별시 중구 한강대로 416 서울스퀘어 23 층 (남대문로 5 가)

전화 : (02) 331-2000