

PUBLIC ASSESSMENT REPORT
FOR
Diphtheria, Tetanus, Pertussis, Hepatitis B and Haemophilus Influenza
Type B Conjugate Vaccine Adsorbed

Application No. 2 C 90001/61 (NB)

Non-Proprietary Name or Common Name:

Diphtheria, Tetanus, Pertussis, Hepatitis B and Haemophilus Influenza Type B Conjugate
Vaccine Adsorbed

Assessment Report as adopted by the TFDA with
all information of a commercially confidential nature deleted

TABLE OF CONTENTS

| | |
|---|----------|
| 1. BACKGROUND INFORMATION ON THE PROCEDURE..... | 3 |
| 1.1 Submission of the dossier..... | 3 |
| 1.2 Steps taken for the assessment of the product..... | 4 |
| 2. SCIENTIFIC DISCUSSION..... | 4 |
| 2.1 Introduction..... | 4 |
| 2.2 Quality aspects..... | 4 |
| 2.3 Non-clinical aspects..... | 9 |
| 2.4 Clinical aspects..... | 10 |
| 2.5 Pharmacovigilance (If applicable) | 10 |
| 2.6 Overall conclusions, risk/benefit assessment and recommendation | 10 |

1. BACKGROUND INFORMATION ON THE PROCEDURE

1.1 Submission of the dossier

ผู้รับอนุญาตบริษัท มาสุ จำกัดได้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา Diphtheria, Tetanus, Pertussis, Hepatitis B and Haemophilus Influenza Type B Conjugated Vaccine Adsorbed ได้รับเลขรับที่ 2C 90001/61 (NB) เมื่อวันที่ 7 มีนาคม 2561

ผู้ผลิต Serum Institute of India Pune, INDIA

ข้อบ่งใช้ วัคซีนป้องกันโรคคอตีบ บาดทะยัก ไอกรน(ชนิดเต็มเซลล์) ไวรัสตับอักเสบบี จากเทคโนโลยี DNA , โรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบ (Hib)

สูตรตัวยาสําคัญ 1 dose (0.5 ml)

| | |
|---|--------------------|
| - Diphtheria toxoid | ≤ 25 Lf (≥ 30IU) |
| - Tetanus toxoid | ≥ 2.5 Lf (≥ 40 IU) |
| - B. Pertussis (whole cell) | ≤ 16 OU (≥ 4 IU) |
| - HBsAg (rDNA) | ≥ 10 µg |
| - Purified Capsular Hib Polysaccharide (PRP) Conjugated to Tetanus Toxoid (carrier protein) | 10 µg |

เจ้าหน้าที่ผู้รับผิดชอบ TFDA Product Team Leader: (PTL)

ภก. ปราโมทย์ อัครภานนท์

ผู้เชี่ยวชาญ

- ด้านเคมีและเภสัชกรรม Quality:
 1. นาย อภิชัย ศุภสารสาธ
 2. รศ.ดร.ภญ. มณีวรรณ สุขสมทิพย์
- ด้านเภสัชวิทยาและพิษวิทยา Non Clinical
 1. รศ.ดร.โสภิต ธรรมอารี
ดร. ชัชกฤษ์เตชะกิตติโรจน์
- ด้านคลินิก Clinical
 1. ศ.พญ. กุลกัญญา โชคไพบูลย์กิจ
 2. รศ(พิเศษ) ทวี โชติพิทยสุนนท์

1.2 Steps taken for the assessment of the product

- ตรวจรับคำขอ 21 ก.พ. 61 เจ้าหน้าที่ได้พิจารณาเอกสารและมี List of questions ให้แก่ผู้รับอนุญาต และ ผู้รับอนุญาตได้ส่งข้อมูลเพิ่มเติมตามความเห็นเจ้าหน้าที่เรียบร้อยแล้ว
- ออกเลขรับคำขอ 7 มีนาคม 61
- เจ้าหน้าที่ส่งผู้เชี่ยวชาญภายนอกเพื่อพิจารณา เมื่อวันที่ 2 เม.ย.61
- ผู้รับอนุญาตได้ส่งผลการตรวจวิเคราะห์กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ สธ 0603/0427 ลงวันที่ 8 มี.ค. 62 หมายเลขวิเคราะห์ที่ 03 61 000755 ผลวิเคราะห์ผ่าน
- การพิจารณาเอกสารประกอบการขึ้นทะเบียนพร้อมทั้งเอกสารเพิ่มเติม โดยเจ้าหน้าที่และผู้เชี่ยวชาญ ทั้งหมด มีความเห็นรับขึ้นทะเบียน

2. SCIENTIFIC DISCUSSION

2.1 Introduction

วัคซีน Diphtheria, Tetanus, Pertussis, Hepatitis B and Haemophilus Influenza Type B Conjugated Vaccine Adsorbed นี้มี Thiomersal (USP) เป็น Preservative โดยใช้ปริมาณ 0.005%

Unit Dose: Single Dose of 0.5 mL

Diphtheria, Tetanus, Pertussis, Hepatitis B and Haemophilus Influenza Type B Conjugated Vaccine Adsorbed น้ำยาแขวนตะกอนสีขาวขุ่น สำหรับฉีด

ขนาดบรรจุ บรรจุในขวดแก้ว ขวดละ 0.5, 5 ml ในกล่องกระดาษบรรจุ 1, 3, 10, 12, 20, 25, 50 และ 100 ขวด 1, 10 กระบอกฉีดแก้วใส ขนาด 0.5 ml (1 dose) ใช้ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (IM) ขนาด 1 dose ประกอบด้วย ท็อกซอยด์เชื้อคอตีบ ท็อกซอยด์เชื้อบาดทะยัก เชื้อไอกรน (Whole cell pertussis) Filamentous Haemagglutinin แอนติเจนส่วนผิวของไวรัสตับอักเสบบี และโพลีแซคคาไรด์ของเชื้อ Haemophilus influenza type b ชนิด adsorbed คอนจูเกตกับโปรตีนบาดทะยัก ใช้ในเด็กทารกและเด็กก่อนวัยเรียน ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ครั้งละ 0.5 มล 3 ครั้ง ห่างกันครั้งละ 4 สัปดาห์ เก็บไว้ที่ 2-8 °C อายุยา 24 เดือน ห้ามแช่แข็ง

2.2 Quality aspects

Drug substance Introduction

2.2.1 Purified Diphtheria Toxoid

Diphtheria toxin เป็นโปรตีนที่มีขนาด 535 amino acids น้ำหนักโมเลกุล 58,350 Daltons มี Lethal dose สำหรับ Guinea pig น้ำหนัก 250 g อยู่ที่ 0.0001 mg หากย่อยด้วย Trypsin จะแบ่งออกเป็น 2 fragments เรียกว่า Fragment A และ Fragment B

มีการอธิบายรายละเอียดของกระบวนการผลิตและการควบคุมคุณภาพการผลิตของ Purified Diphtheria toxoid โดยเริ่มตั้งแต่ Origin of source culture และการควบคุมคุณภาพของ Material ที่ใช้โดยแสดง List of raw materials used in the manufacture of crude diphtheria toxoid และ purified diphtheria toxoid ซึ่งแสดงเป็นตาราง มีการแจ้ง specification ที่ใช้อ้างอิงตามตำรายาหรือมาตรฐานใด

Master seed lot

ผู้ผลิตได้รับ Master seed เป็นรูปของ Lyophilized form จาก National control Authority จัดเก็บที่อุณหภูมิ 2-8 C และใช้สำหรับการเตรียม Working seed lot มีการระบุสถานที่จัดเก็บซึ่งมีการควบคุมตามระบบคุณภาพ พร้อมทั้งแสดงผลทดสอบ อาทิเช่น cultural characteristics, Biochemical test, morphological characters, Biosynthetic characterization และ characterized for microbial identification using MICROSEQ identification system

ผู้ผลิตแสดงการควบคุมคุณภาพและการทำ Process validation

- 1) Process validation for diphtheria toxoid production
- 2) Process validations for diphtheria Toxoid purification

ผู้ผลิตได้พัฒนาการผลิต diphtheria toxoid โดยการใช้ semi-synthetic (meat free) production medium ซึ่งได้รับการรับรองโดยองค์การอนามัยโลกจากการตรวจประเมินใน December 2011 และในการผลิตมีการกำจัด impurities ในขั้นตอน purification ซึ่งได้ให้ข้อมูลครบถ้วน

มีการแสดง Certificate of Analysis (COA) ของ 3 Consecutive batches ซึ่งทุก Batch No. มีผลการทดสอบเป็นไปตามเกณฑ์การยอมรับที่กำหนดไว้ และได้มีการศึกษาความคงตัวของ DS ทางผู้ผลิตได้สรุปผลการศึกษาว่า Purified Diphtheria Toxoid ที่ผลิตขึ้นสามารถเก็บได้นานถึง 72 เดือนใน real time condition จากผลการศึกษา stability ทั้งใน real time และ accelerated stability study จึงกำหนด shelf life ไว้ที่ 60 เดือน

2.2.2 Purified Tetanus Toxoid

Tetanus toxin เป็น neurotoxin ซึ่งผลิตจากเชื้อ Clostridium tetani แบบ intracellularly มีลักษณะเป็น Single polypeptide chain ขนาด 150,500 Daltons เมื่อเซลล์แบคทีเรียเกิดการ Lysis ตัว Toxin จะถูกปล่อยออกมาในอาหารเลี้ยงเชื้อ และถูกตัด (cleaved) โดยเอนไซม์ endogenous proteases ทำให้เกิด NH₂-terminal light chain ขนาด 52,300 Daltons และ COOH-terminal heavy chain ขนาด 98,300 Daltons ทั้งสองส่วนนี้จะจับกันไว้ด้วย disulfide bridge

Toxin แบบ Intact หรือ Unnicked toxin สามารถสกัดออกมาได้ โดยใช้ Neutral hypertonic solution และหากย่อย toxin ด้วยเอนไซม์ Papain จะได้ NH₂-terminal fragment A-B ขนาด 99,000 Daltons และ COOH-terminal fragment C ขนาด 51,500 Daltons ซึ่งชิ้นส่วน A B และ C หากอยู่แยกกันจะเป็น non-toxic แต่หากอยู่ร่วมกันจะมีความเป็นพิษ ทั้งนี้ส่วน C เป็นส่วนที่ไม่มีความเป็นพิษเลย ในขณะที่ส่วน A-B จะมีความเป็นพิษหลงเหลืออยู่ในระดับ High doses

Tetanus toxin เมื่อถูกเปลี่ยนเป็น Tetanus toxoid โดยการ inactivation ด้วย formaldehyde ทำให้เกิด polymerization ของ toxin ซึ่ง toxoid ที่เกิดขึ้นไม่มีความสามารถในการก่อโรค แต่สามารถกระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกันได้

Master seed

C. tetani stain Harvard 49205 ซึ่งได้รับมาจาก Rijks Institute Voor de Volksgezondheid (Netherlands) โดยรับผ่าน National Control Laboratory of India จัดเก็บในสภาวะ Lyophilized state ที่

อุณหภูมิ 2-8 C และ working seed ที่จัดเตรียมขึ้นจาก Master seed ก็จัดเก็บที่ 2-8 C เช่นเดียวกันและมีการอธิบายวิธีการผลิตโดยละเอียดเริ่มจาก seed, Inoculum development, Seed preparation, Fermentation, purification process ซึ่งได้แก่ receipt of crude toxoid, ultra-filtration, ammonium sulphate precipitation, diafiltration และ sterile filtration จนได้ purified Tetanus toxoid

การควบคุมคุณภาพของ Material มีการแสดง List of raw materials used in the manufacture of crude tetanus toxoid และ purified tetanus toxoid ซึ่งแสดงเป็นตาราง มีการแจ้ง specification ที่ใช้อ้างอิงตามตำราหรือมาตรฐานใด

ผู้ผลิตแสดงการควบคุมคุณภาพและการทำ Process validation, Cleaning Validation, Aseptic Simulation ใน important steps และ important procedures ทั้งนี้มีการแนบหลักฐาน Method validation protocol และ Method validation report ซึ่งมีผลการทดสอบประกอบโดยละเอียด

การเตรียม Tetanus toxoid เป็นไปตามพื้นฐานของ WHO recommended procedures และไม่มี การเปลี่ยนแปลงในการผลิตหลัก การพัฒนามีเพียง การเพิ่มกำลังการผลิต การนำระบบอัตโนมัติ (Incorporation of automation wherever possible) เข้ามาใช้ และการปรับให้เป็นไปตาม cGMP สาร Impurities ที่เกิดขึ้นระหว่าง กระบวนการผลิตจะถูกกำจัดออกไปในขั้นตอน purification stage

การควบคุมคุณภาพ Quality Control

Purified Tetanus Toxoid กำหนด specification ซึ่งรายการการทดสอบประกอบด้วย Description, Antigenic purity, Lf/ml, Protein Nitrogen, Test for Irreversibility, Specific toxicity และ Sterility ตาม WHO TRS 980, IP, BP, Ph.Eur และ In house ซึ่งมีการแนบ COA ประกอบจำนวน 3 Batch มีผลการทดสอบเป็นไปตามเกณฑ์กำหนดและมีการศึกษาความคงตัว long-term stability study และ Accelerated stability study ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าผลิตภัณฑ์มีความคงตัว และมีคุณภาพอยู่ในเกณฑ์กำหนด จนถึง 60 เดือน ในสภาวะ long-term stability ที่อุณหภูมิ 2-8 C และ 6 เดือนใน accelerated storage condition ซึ่งเป็น shelf life specification ที่กำหนดไว้ คือ 60 เดือนในการเก็บที่อุณหภูมิ 2-8 C

2.2.3 Bordetella pertussis

Pertussis Vaccine (Bulk) เตรียมในรูปแบบสารละลาย Thiomersal saline (Concentration of Thiomersal 0.013 %) การผลิต Drug Substance นี้เป็นไปตามแนวทางขององค์การอนามัยโลก การควบคุมคุณภาพของ Material ที่ใช้ได้แสดง List of raw material ที่ใช้ในการผลิต Whole cell Pertussis Antigen Bulk แสดง การเตรียม อาหารเลี้ยงเชื้อและสารละลายต่าง ๆ แสดง Source and history of starting material

Master Seed

Master seed ได้รับมาจาก Rijks Institute, The Netherlands, โดยรับผ่าน National Control Authority, Central Research Institute, Kasauli, Himachal Pradesh, India. และ Lister Institute, England.

มีการทำ Process Validation, Cleaning Validation และ Aseptic Simulation ในการผลิต pertussis bulk vaccine ทุกขั้นตอนสำคัญของการผลิตผลการศึกษา เป็นไปตามเกณฑ์กำหนดและการควบคุม

คุณภาพ Drug Substance, Specification เป็นไปตามข้อกำหนดขององค์การอนามัยโลก พร้อมทั้งแนบ Batch analysis ที่มีผลทดสอบต่างๆ เป็นไปตามข้อกำหนด

การศึกษาความคงตัว long-term stability study และ Accelerated stability study ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าผลิตภัณฑ์มีความคงตัว และมีคุณภาพอยู่ในเกณฑ์กำหนด จนถึง 18 เดือน ในสภาวะ long-term stability ที่อุณหภูมิ 2-8 C และ 6 เดือนใน accelerated storage condition

2.2.4 Hepatitis B

Ph Eur : Hepatitis B Vaccine (rDNA); (bulk = purified HBsAg protein) HBsAg Aqueous Bulk มีลักษณะ Clear, yellowish to colorless solution เมื่อทดสอบขนาดโปรตีนด้วยวิธี SDS-PAGE พบ Major 22-24 kDa protein band มีความบริสุทธิ์มากกว่า 95 % ผู้ผลิตได้แสดงกระบวนการ ขั้นตอนการผลิตพร้อมการควบคุมคุณภาพของสารต่างๆ ที่ใช้

Master seed ผลิตโดย Rhein Biotech การควบคุมคุณภาพได้แสดงข้อมูลการควบคุมคุณภาพในทุกขั้นตอนการผลิต HBsAg โดยการผลิต HBsAg นั้นเป็นการผลิตต่อเนื่องจึงไม่มีสาร Intermediates ในขั้นตอน fermentation and purification แต่จะมีการทดสอบ culture purity, viable count, β lactamase test, Identification (Phenotypic characterization) or Genotypic identification (gene sequencing) ในผลิตภัณฑ์ในขั้นตอน Harvest เป็น QC release และมีการทำ Process validation พร้อมทั้งทำการทดสอบ Impurity test ในการทดสอบหา host cell proteins, lipids, carbohydrates, DNA, endotoxins และ Cesium content การทดสอบความคงตัวเป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนด (Long term real time, Accelerated stability study)

2.2.5 Haemophilus influenzae type b Bulk Conjugate

Ph. Eur: Haemophilus influenzae type b Bulk Conjugate, Hib master seed culture ได้รับมาจาก Netherlands Vaccine Institute ในการควบคุมคุณภาพของสารต่างๆที่ใช้ในการผลิต ผู้ผลิตได้แสดง list of raw material ที่ใช้ในการผลิต bulk conjugate ซึ่งระบุว่า raw material แต่ละตัวใช้สำหรับอะไร พร้อมแนบ SOP ของแต่ละ raw material, in process control, QC test

Process validation

-Fermentation process

-Purification process

-Conjugation process (Hib conjugation)

การควบคุมคุณภาพของ Drug substance ได้แสดง specification of bulk conjugate storage condition: 2-8°C shelf life 15 months พร้อมทั้งแสดง analytical report ของ Hib bulk conjugate จำนวน 3 รุ่นการผลิต พบว่า เป็นไปตาม acceptance criteria

การศึกษาความคงตัว ทำการศึกษาจำนวน 3 รุ่นการ

1) Long-term stability study ที่ 2-8°C เวลา 15 เดือน

2) Accelerated stability study ที่ 25±2°C เวลา 6 เดือนผลการศึกษาเป็นไปตาม acceptance criteria ที่ Long-term เวลา 15 เดือน และ Accelerated เวลา 2 เดือน

DRUG PRODUCT

Diphtheria, Tetanus, Pertussis, Hepatitis B and Haemophilus influenzae type b Conjugate Vaccine Adsorbed ทั้งหมดผลิตโดย Serum Institute of India Pvt. Ltd., โดยเริ่มแรกจะผสม purified diphtheria และ tetanus toxoids, inactivated whooping cough (whole cell pertussis) organisms, particles of Hepatitis B surface antigen (HBsAg) และ Hib component (non-infectious Haemophilus Influenzae Type b (Hib) capsular polysaccharide chemically conjugated to a protein (Tetanus Toxoid)). โดย Surface antigen of the Hepatitis B virus (HBV) ผลิตโดย culturing genetically engineered Hansenula polymorpha yeast cells ซึ่งมี surface antigen gene of the Hepatitis B virus. The Hepatitis B surface antigen (HBsAg) ถูกปล่อยออกมาอยู่ใน cells of Hansenula polymorpha และทำการ purified through several chemical steps using recombinant DNA procedures. Thiomersal เป็น preservative.

การผลิตการควบคุมคุณภาพของ Drug Product การควบคุมคุณภาพของ Final Bulk (Control of critical steps and intermediates (Final Bulk) สอดคล้องกับข้อกำหนดของ WHO โดยมีการแสดงรายละเอียดเป็น ตารางสรุป

Process Validation

การศึกษา Process Validation, Blending stage และ Process Validation for Vial Filling, Sealing and Physical Inspection of DTPHB-Hib Vaccine ดำเนินการใน consistency batches จำนวน 6 รุ่น การผลิต ผลเป็นไปตามเกณฑ์กำหนดมีการศึกษา Cleaning Validation of DTP-HB-Hib for blending and filling ผลเป็นไปตามเกณฑ์กำหนดไม่ได้ว่าอะไรมีการศึกษา Media Fill ผลเป็นไปตามเกณฑ์กำหนด

การควบคุมคุณภาพใน Finish Product (1 dose และ 10 doses) เป็นไปตามข้อกำหนดของ WHO ได้แก่ TRS978, 980, 897, และ 941 มีการทำการทดสอบ Validation of analytical procedures และ Batch analysis ผู้ผลิตแสดงผลการทดสอบ Description, pH, Identity (Tetanus, Diphtheria, Pertussis, Hepatitis B and Hib), Thiomersal content, Aluminium content, Free formaldehyde, Total PRP, Free PRP, Specific toxicity of Diphtheria and Tetanus components, Specific toxicity for Pertussis, Potency (Tetanus, Diphtheria, Pertussis and Hepatitis B), Sterility, Abnormal toxicity, Osmolality, Adsorption test (D, T and HB), Extractable Volume, Homogeneity test, Particulate Matter (Visible) และ Container / Closure integrity โดยผลการทดสอบเป็นไปตามเกณฑ์กำหนด

การศึกษาความคงตัว

1. ผลทำการศึกษา Long term stability study ใน วัคซีน ขนาดบรรจุ 0.5 ml และ 5.0 ml ขนาด บรรจุละ 3 รุ่นการผลิต เก็บที่ 2-8 C กำหนด Shelf-life 24 months

2. ผลทำการศึกษา Accelerated stability study ในวัคซีน ขนาดบรรจุ 0.5 ml และ 5.0 ml ขนาด บรรจุละ 3 รุ่นการผลิต เก็บที่ 25±2 C

ซึ่งเมื่อผู้เชี่ยวชาญได้รับข้อมูลจากผู้ประกอบการและการชี้แจงแล้วมีความเห็นยอมรับได้

BASED ON THE RESULTS THESE QUALITY ASPECT COULD BE ACCEPTED

2.3 Non-Clinical aspects

การศึกษาทาง Non Clinic ผู้ผลิตอ้างอิงแนวทางศึกษาจาก

- WHO guidance on Nonclinical evaluation of Vaccines
- Note for guidance on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines, EMEA, CPMP/SWP/465/95

ข้อมูลทาง Non Clinic ผู้ผลิตได้มีการศึกษาดังนี้

1. General toxicity

- Single dose toxicity ใน Sprague Dawley rat พบว่าไม่มีผลทำให้หนูตายและไม่พบอาการผิดปกติ, หลัง necropsy ไม่พบการเปลี่ยนแปลงพยาธิสภาพ
- Single dose toxicity ใน New Zealand white rabbits พบว่าไม่มีผลทำให้กระต่ายตายหลัง necropsy ไม่พบการเปลี่ยนแปลงพยาธิสภาพ
- Repeat dose 45 days toxicity ใน Sprague Dawley rat พบว่าไม่มีผลทำให้หนูตายและไม่พบอาการผิดปกติ, หลัง necropsy ไม่พบการเปลี่ยนแปลงพยาธิสภาพ พบ Local reaction บริเวณที่ฉีด
- Repeat dose toxicity 45 days ใน New Zealand white rabbits พบว่าไม่มีผลทำให้หนูตายและไม่พบอาการผิดปกติ, หลัง necropsy ไม่พบการเปลี่ยนแปลงพยาธิสภาพพบ Local reaction บริเวณที่ฉีด
- Repeat dose 90 days toxicity ใน Sprague Dawley rat พบว่าไม่มีผลทำให้หนูตายและไม่พบอาการผิดปกติ, หลัง necropsy ไม่พบการเปลี่ยนแปลงพยาธิสภาพ พบ Local reaction บริเวณที่ฉีด

การศึกษา Toxicity ของวัคซีนนี้ในสัตว์ 2 ชนิดคือ Sprague Dawley rat, New Zealand white rabbits พบว่าไม่ทำให้เกิดอาการพิษที่สามารถสังเกตได้ที่ขนาด human dose และ 2 เท่าของ human dose น่าจะแสดงถึงความปลอดภัย ยกเว้นอาการระคายเคืองในตำแหน่งที่ฉีด แต่พบว่าเกิดพอกๆกับ Adjuvant และ reference vaccine

ซึ่งเมื่อผู้เชี่ยวชาญได้รับข้อมูลจากผู้ประกอบการและการชี้แจงแล้วมีความเห็นยอมรับได้

BASED ON THE STUDIES DESIGN AND RESULTS THESE NON-CLINICAL ASPECT COULD BE ACCEPTED

2.4 Clinical aspects

การศึกษาทางคลินิกประกอบด้วยการศึกษา EFFICAY & SAFETY ดังนี้

1. การศึกษา Ph III 3 การศึกษาในประเทศอินเดียเทียบกับวัคซีนเปรียบเทียบกับผ่าน WHO PQ พบว่าผล Safety และ Immunogenicity ไม่มีความแตกต่างกัน มี local reaction เล็กน้อย
2. การศึกษา Ph IV ในอินเดียประมาณ 400-500 ล้านโดส พบว่าผลข้างเคียงไม่มากไปกว่าวัคซีนอื่นมีความปลอดภัย

ซึ่งเมื่อผู้เชี่ยวชาญได้รับข้อมูลผลการศึกษาทางคลินิกจากผู้ประกอบการและการชี้แจงแล้วมีความเห็นยอมรับได้โดยผู้ผลิตและผู้รับอนุญาตนำเข้าวัคซีนนี้จะต้องดำเนินการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาใหม่ (Safety Monitoring Program: SMP) ตามที่ SMP Protocol ที่แนบมา

BASED ON THE STUDIES DESIGN AND RESULTS THIS CLINICAL ASPECT COULD BE ACCEPTED

2.5 Pharmacovigilance (If applicable)

N/A.

2.6 Overall Conclusion on Risk/benefit Assessment and Recommendation

Efficacy

ผลการศึกษาระยะต้นภูมิคุ้มกันของวัคซีน Diphtheria, Tetanus, Pertussis, Hepatitis B and Haemophilus Influenza Type B Conjugated Vaccine Adsorbed พบว่ามีการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่ยอมรับได้

Safety

ผลการศึกษาด้านความปลอดภัยพบว่ามีความปลอดภัย

Benefits & Recommendations

เมื่อประกอบกับข้อมูลที่ชี้แจงพิจารณาแล้วเห็นว่าวัคซีนนี้มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยเพียงพอพิจารณาแล้วมีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยง แต่อย่างไรก็ตามผู้รับอนุญาตต้องดำเนินการติดตามความปลอดภัยตามที่แนบมา