의약품 품목허가 보고서

접수일자		2017.07.21.	접수번호	20170153880
신청구분		자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		한국테라박스㈜		
제 품 명		비보티프캡슐(경구용장티푸스백신)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		장티푸스Ty21a주생균(균주명: Salmonella typhi ty21a, 종세포주: Salmonella typhi ty21a)		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		경구용 캡슐제 / 함량 : 2×1,000,000,000 CFU 이상		
최종 허가 사항	허가일자	2018.04.09.		
	효능·효과	붙임 1. 참조		
	용법·용량	붙임 1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 1. 참조		
	허가조건	붙임 1. 참조		
국외 허가현황		-		
허가부서		바이오심사조정과	허가담당자	최영주 과장, 김세은 연구관 권오석 주무관
심사부서		생물제제과	심사담당자	백선영 과장, 임재현 연구관 (안유) 진미령 주무관 (기시) 김현국 주무관
GMP 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	최승진 과장, 정재호 사무관 조성혜 심사관

<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

만 5세 이상 소아 및 성인에서 장티푸스의 예방

○ 용법·용량

만 5세 이상 소아와 성인에 연령에 관계없이 동일한 투여용량과 투여기간을 적용한다. 1일, 3일, 5일차에 공복이거나 식사 1시간 전 이 약을 1회 1캡슐 씩 차갑거나 미지근한 물(37° C 이하)과 함께 복용한다. 이 약은 씹어서는 안 되며 가능한 한 빨리 삼켜야 한다. 예방을 목적으로 하는 시점 7~10일 이전에 접종이 완료되도록 복용한다. 추가접종 적절한 추가접종 스케줄에 대한 연구는 수행된 바 없다. 다만, 제한된 자료에 의하면 건강한 성인에서 기초접종에 의한 면역반응은 3년간 지속되었다. 장티푸스가 유행하고 있는 지역으로 여행할 때 최종 백신접종일로부터 3년이 경과된 상태라면 추가 접종하는 것이 권장된다. 장티푸스 유행 지역에서 실시한 현장조사 결과 예방접종 후 7년까지 62%(95% CI: 48-73%)의 예방효과를 보였다. 추가접종은 초기 투여일정과 같이 1일, 3일, 5일차에 각 1캡슐을 복용해야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것. 1) 이 약의 주성분 또는 첨가제의 성분에 과민한 환자 2) 이전에 이 약을 복용하고 알러지 반응이 있었던 환자 3) 선천성 면역결핍 환자 4) 면역억제제 또는 항핵분열제제를 투여 받는 후천성 면역결핍 환자 5) 급성 열성질환 또는 급성 위장관질환이 있는 경우 회복 후까지 투여를 연기한다.

6) 이 약은 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. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

이 약의 캡슐코팅제에는 프탈산이 포함되어 있으며, 고용량에서 동물에서 생식 및 발생 독성을 나타내는 것으로 알려져 있다. 따라서 저체중(≤20 kg)의 소아 및 성인에게는 이 약의 잠재적 위험성을 고려한 후 투여해야 한다.

3. 이상사례

임상시험 동안 이 약은 140만 캡슐 이상이 투여되었으며, 시판후조사 기간 동안 1억 캡슐을 초과하여 투여되었다.

임상시험 동안 발생한 이상사례는 다음과 같으며, 모두 흔한(≥1/100~<1/10) 이상사례이었다.

- 신경계 이상 : 두통
- 위장관계 이상 : 복통, 구역, 구토, 설사
- 피부 및 피하조직 이상 : 발진
- 전신이상 및 투여부위 반응 : 발열

시판후조사 기간 동안 보고된 이상사례는 다음과 같으며, 발현율은 모두 빈도불명(알려진 자료로 평가할 수 없음)이었다.

- 신경계 이상 : 감각이상, 어지러움
- 위장관 이상 : 위창자내공기참, 복부팽만
- 피부 및 피하조직 이상 : 피부염, 가려움증, 두드러기
- 전신이상 및 투여부위 반응 : 무력증, 권태, 피로, 오한, 인플루엔자 유사증상
- 대사 및 영양 장애 : 식욕부진
- 근골격계 및 결합조직 이상 : 관절통, 근육통, 허리통증
- 면역계 이상 : 과민반응, 아나필락시스 반응

4. 일반적 주의

백신을 접종하는 자는 위생규칙을 준수해야 하고 장티푸스 유행 지역에서 식품과 물을 섭취할 때 주의를 기울여야 한다.

5. 상호작용

대부분의 항생물질, 모든 설폰 아마이드류 및 항말라리아제(메플로퀸, 클

로로퀸, 아토바쿠온-프로구아닐 복합제)는 살모넬라 속에 항균작용이 있어 이 약의 면역원성을 저해시킬 수 있으므로 이 약과 병용투여하지 않는다. 이러한 약의 최종 복용과 이 백신의 투여 사이에는 적어도 1주일 이상의 간격을 둔다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약에 대한 동물 생식시험은 수행되지 않았다. 이 약이 임산부에게 투여될 경우 태아에게 위험을 초래하는지 혹은 생식 능력에 영향을 미치는지는 알려지지 않았다. 이 약의 캡슐코팅제는 프탈산디부틸을 함유하고 있으며, 고용량에서 동물에서 생식 및 발생 독성을 나타내는 것으로 알려져 있다. 이 약은 유익성-위해성 평가 후 임부에게 투여되어야 한다.

2) 수유부에 대한 이 약의 투여에 관련된 정보는 없다. 프탈산디부틸이 모체에 흡수되거나 모유로 분비되는 지 여부는 알려지지 않았다. 신생아 및 영아에 대한 위험을 배제할 수 없다. 이 약은 유익성-위해성 평가 후 수유부에 투여되어야 한다.

7. 소아에 대한 투여

만 5세 미만 소아에서는 유효성 및 안전성이 확립되어 있지 않다.

8. 고령자에 대한 투여

만 65세 이상 고령자에 대한 유효성 및 안전성이 평가되지 않았다.

9. 과량투여시의 처치

과량투여가 때때로 보고되었다(예, 동시에 2개 이상의 캡슐 복용). 보고된 증상은 권장용량에서의 증상과 다르지 않았다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의한다.

2) 이 약은 반드시 2-8℃의 냉장상태에서 보관한다. 빛으로부터 보호하기 위해 블리스터를 외부 종이상자에 보관한다.

○ 저장방법 및 사용기간

·저장방법 : 기밀용기, 2~8℃에서 차광보관

·사용기간 : 제조일로부터 18개월

1.3 허가조건

○ **(재심사)** 기허가 이력 및 국내 사용실적 등을 고려하여 신규성이 없는 품목이므로 재심사 부여하지 않음

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당사항 없음)

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	'17.07.21	'17.07.24	'17.07.24	'17.07.25	-	-
보완요청 일자	(보완)'17.11.23 (재보완)'18.04.06	'17.11.13	-	'17.09.29	-	-
보완접수 일자	(보완)'18.02.21 (재보완)'18.04.09	'18.02.21	-	'18.02.26	-	-
최종처리 일자	'18.04.09	'18.04.04	'17.11.01	'18.03.27	-	-

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제2호

[별표1] Ⅱ. 자료제출의약품 1) 신규품목, 10. 기타 따로 분류되지 않은 품목

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																					
	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)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	△	△	○	△	△	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	△	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	x	○	○	x	x	x	x	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) 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

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 「생물학적제제 등의 품목 허가 심사 규정」에 따른 요건 및 자료 제출 범위에 타당한 품질에 관한 자료, 독성에 관한 자료, 약리작용에 관한 자료, 임상시험성적에 관한 자료가 제출 되었으며, 그 자료를 검토하였을 때, 신청사항은 타당하다고 사료됨

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 비보티프캡슐(경구용장티푸스백신)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 백신(631)
- 신청한 효능효과, 용법용량, 대상환자 연령
  - 신청효능효과: 5세 이상 소아 및 성인에서 장티푸스의 예방
  - 신청용법용량:
    1일, 3일, 5일에 공복 또는 식사 1시간 전 1회 1캡슐씩 복용/ 재접종은 3년 마다

1.2. 기원 및 개발경위

- '비보티프캡슐'은 Salmonella enterica serovar Typhi(S. typhi) Ty21a를 함유하고 있으며, 장티푸스에 대한 경구 활성 예방접종을 위한 세균 생백신으로 사용됨
- 시판량 및 판매현황
  - 1억도즈 이상의 비보티프 캡슐은 1995~2016년 12월 사이에 전 세계적으로 판매되었으며 현재 21개 국가에서 각 국가의 절차에 따라 등록되었고 20~21개 국가에서 판매되고 있음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 일반명 : 경구용장티푸스백신

2.1.2 원료의약품 시험항목

□pH □단백질 □무균 □발열성물질 □엔도톡신 □역가 □확인 ■기타(생균수 시험, 수분시험)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 백당, 아스코르브산, 카제인가수분해물, 스테아르산마그네슘, 무수유당, 젤라틴캡슐, 히프로멜로오스프탈레이트, 프탈산디에틸, 프탈사디부틸, 에틸렌글리콜

2.2.2. 완제의약품 시험항목

장용코팅제제

□pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 ■확인 ■기타(성상, 캡슐붕해시험, 첨가제 확인시험, 캡슐코팅함량시험, 충전량시험, 함량균일성시험, 순도시험, 생균수 시험, 확인 및 안정성시험, 미생물오염시험)
완제의약품 □pH ■성상 □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □이상독성부정 ■함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(□불용성미립자 □불용성이물 □실용량 ■제제균일성) ■기타(생균수시험, 미생물오염시험)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 원료 및 완제의약품에 대한 품질 자료 검토 결과는 적합함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 원료의약품은 냉동조건(-25℃ ~ -15℃)에서 36개월 동안 안정함

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	2~8℃	캡슐/젤라틴코팅	18개월 시험기준에 적합

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 장기보존시험 안정성시험 자료를 근거로 기밀용기, 차광하여 냉장(2~8℃)보관, 제조일로부터 18개월 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 감염질환 백신에 대한 WHO 가이드라인에 따라 비임상시험(유전독성시험, 안전성 약리시험, 약동학, 발암성시험) 미수행하였음
- 장티푸스의 면역원성시험, 방어시험, 반복투여독성시험, 생식·발생독성시험을 수행에 적합한 동물모델이 없음
- 독성학적으로 고려해야 하는 화합물은 캡슐 코팅에서 발견되는 프탈레이트임. 디부틸 프탈레이드(DBP)(캡슐당 3-8mg)와 디에틸 프탈레이트(DEP)(캡슐당 3-8mg)로 구성되어있는데 프탈레이트는 많은 량이 투여되면 동물의 생식 및 발생에 영향을 주는 것으로 알려져 있음
  - 따라서, “비보티프 제품의 허가사항에 임신 또는 수유 중에는 이익-위험 평가를 한 후에만 비보티프를 투여해야 한다”고 기술하였음

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 장티푸스균은 사람이 유일한 병원소로 병원체에 감수성이 있는 동물종이 없어서 독성시험을 수행하지 못함. 장용피정 캡슐에 있는 프탈레이트에 대한 생식 및 발생 독성은 사용상의 주의사항에 해당

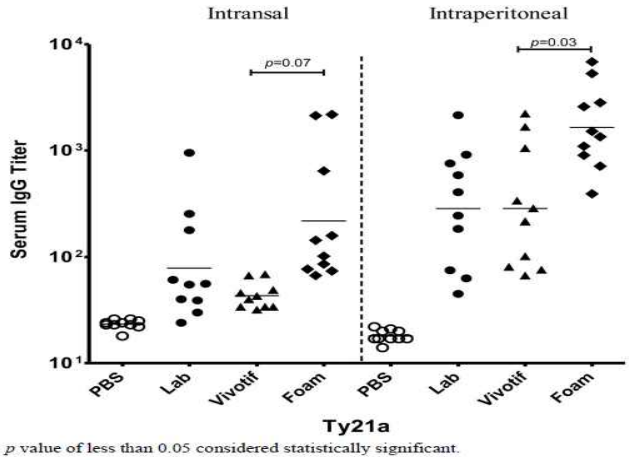
내용을 기술하였음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

5.2. 효력시험

- 비임상시험을 통해 아래의 내용을 입증하는데 중점을 두었음
  - Ty21a세포는 생체외에서 약화된다.
  - Ty21a세포는 생체내에서 Ty2 야생세포에 비해 약화된다(마우스)
  - Ty21a세포는 마우스의 위장관에서 지속적이지 않다
- 비보티프는 O-특이적 IgG 항체, O-특이적 IgA 생산 세포, 세포매개성 면역반응을 유도함
- 마우스 시험결과: 혈청 IgG 생성을 확인하였으며 대조군은 challege 14일 후 모두 사망하였음



p value of less than 0.05 considered statistically significant.

Figure 2: Immunogenicity of foam-dried Ty21a. Anti-LPS serum IgG titers of mice immunized with freshly grown Ty21a (●), Vivotif bulk liquid formulation (▲) or stabilized, foam-dried Ty21a (◆).

5.3. 안전성약리시험 또는 일반약리시험

- 미수행

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 다른 백신과 마찬가지로 전형적인 약동학 시험은 수행되지 않았음.
- 마우스의 복강내 투여한 후 Ty21a 세포는 최대 3일동안 간과 비장에서 검출되었음.

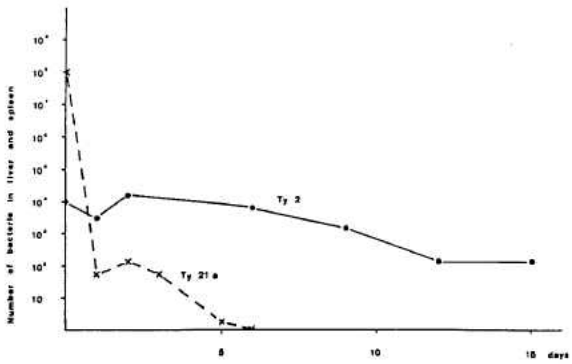


Figure 3. Growth curves of *Salmonella typhi* Ty 2 and Ty 21a in livers and spleens of mice after ip administration of 10^4 or 10^8 cells.

- 155명의 시험대상자가 참여한 임상시험에서 백신 투여 1, 2일후에 각각 대변 검체에서 최대 29%,

8%의 Ty21a가 회수되었음.

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 마우스에 gastric mucin을 투여하여 장티푸스균에 대한 감염성을 증가시킨 후 비임상시험물질 투여에 의한 항체 생성을 확인하였음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 1/2상: 제제 및 용량결정 시험 2건
- 2상: 공격 유효성 시험 1건
- 3상: 유효성, 면역원성, 용량결정시험 6건
- 4상: 소아 면역원성시험 4건, 다른 약물과의 비교동등성시험 7건, 면역반응 특성규명을 위한 시험 12건, 교차반응 면역시험 4건, HIV에 대한 안전성 시험 1건, 저역가 및 고역가 로트의 안전성 시험 1건

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성·안전성시험 개요

저자(년도)	논문제목	디자인	지역, 대상자수	제형	투여방법, 횟수	결과 및 비고
Levine 1987, Levine 1999	Large-scale field trial of Ty21a live oral typhoid vaccine in enteric-coated capsule formulation	무작위배정, 위약대조	칠레(산티아고) 109,594명 (schoolchildren)	장용코팅캡슐, 젤라틴캡슐	1주안에 3회, 3주 간격 3회	TABLE II—DURATION OF EFFICACY CONFERRED BY THREE DOSES OF ENTERIC-COATED FORMULATION GIVEN WITHIN ONE WEEK Vaccine (n = 22 170) / Placebo (n = 21 906) *Year 1*: Cases 7 / 24; Incidence/10^5 31·6 / 109·6; Efficacy 71% (35–87%) / – *Year 2*: Cases 8 / 20; Incidence/10^5 36·1 / 91·3; Efficacy 61% (12–82%) / – *Year 3*: Cases 8 / 24; Incidence/10^5 36·1 / 109·6; Efficacy 67% (28–85%) / – *Total years 1–3*: Cases 23 / 68; Incidence 103·7[a] / 310·4[b]; Efficacy 67% (47–79%) / – Values in parenthesis are 95% confidence intervals of vaccine efficacy. a vs b_1 $p < 0·00001$.

						TABLE III—EFFICACY OF THREE DOSES OF ENTERIC-COATED CAPSULES GIVEN WITHIN ONE WEEK IN RELATION TO AGE OF CHILDREN (36 MONTHS' SURVEILLANCE) — | Placebo | Vaccine | p *Age group* *5–9 yr* No of children | 7193 | 7034 No of cases | 25 | 10 Incidence/10^5 | 347·6 | 142·2 | 0·021 Efficacy | – | 59% (16–80%) *10–14 yr* No of children | 9710 | 9992 No of cases | 32 | 11 Incidence/10^5 | 329·6 | 110·1 | 0·0016 Efficacy | – | 67% (35–83%) *≥15 yr* No of children | 5001 | 5142 No of cases | 13 | 2 Incidence/10^5 | 259·9 | 38·9 | 0·0082 Efficacy | – | 85% (42–96%) Values in parentheses are 95% confidence intervals of vaccine efficacy.
Ferreccio 1989	Comparative efficacy ot two, three or four doses of Ty21a live oral typhoid vaccine in enteric-coated capsules: A field trial in an endemic area	무작위배정	칠레(산티아고) 225,998명 children	장용코팅캡슐 (2~4x10^9)	2회, 3회 또는 4회 복용	**Table 2.** The comparative efficacy of two, three, or four doses of Ty21a live oral typhoid vaccine by year of follow-up, Areas Sur and Central, Santiago, Chile, 1984–1987. Doses | Year 1 (group) | Year 2 (group) | Year 3 (group) | Total 2: Cases | 33 (a) | 53 (b) | 37 (c) | 123 Rate/10^5 | 49.5 | 79.6 | 55.6 | 184.6 3: Cases | 26 (d) | 48 (e) | 30 (f) | 104 Rate/10^5 | 40.1 | 74.1 | 46.3 | 160.5 4: Cases | 12 (g) | 24 (h) | 20 (i) | 56 Rate/10^5 | 20.5 | 41.1 | 34.2 | 95.8 NOTE. χ^2 comparison: 2 vs. 3 doses, 1–3 y, P = N.S.; 3 vs. 4 doses, year 1, d vs. g, P = .07, year 2, e vs. h, P = .02, year 3, f vs. i, P = N.S.; 2 vs. 4 doses, year 1, a vs. g, P = .01, year 2, b vs. h, P = .008, year 3, c vs. i, P = .1.
Levine 1990, Levine 1999	Comparison of enteric-coated capsules and liquid formulation of Ty21a typhoid vaccine in randomized controlled field trial	무작위배정, 이중맹검, 위약대조	칠레(산티아고) 81621명 (5~19세)	장용코팅캡슐, 현탁액	3회 복용	TABLE II—ANALYSIS OF — | This study: Liquid | This study: Enteric capsules | This study: Placebo *Age 5–9 yr* No of children | 22 586 | 21 128 | 5989 Cases | 10 | 44 | 15 Incidence/10^5 | 44·3* | 208 | 251 Efficacy (95% CI) | 82·3 (61–92)% | 16·9 (0–53)% | .. *Age ≥10 yr* No of children | 14 037 | 13 568 | 4313 Cases | 13 | 19 | 13 Incidence/10^5 | 92·6‡ | 140‡ | 301 Efficacy (95% CI) | 69·3 (35–86)% | 53·5 (7–77)% | .. Data from all three field trials represent results from 36 months of surveillance of schoolchildr trial only 6 and 7-year-olds were vaccinated. For comparisons with appropriate placebo groups; *p < 0·00001; †p < 0·0001; ‡p < 0·025.
Black(1990)	efficacy of one or two doses of Ty2a Salmonella typhi vaccine in enteric-coated	무작위배정, 위약대조	칠레(산티아고) 82543명 (5~22세)	장용코팅캡슐	1회 또는 2회 복용	

	capsules in a controlled field trial					Table 1 Efficacy of one or two doses of Ty21a Salmonella typhi oral vaccine in the 5 years after vaccination Time after vaccination Vaccine group / Year 1 / Year 2 / Year 3 / Year 4 / Year 5 Two doses (n=27 620) Cases: 30 / 11 / 15 / 23 / 16 Incidence (per 10⁴): 109 / 40 / 54 / 83 / 58 Efficacy (CI): 62 (26-69) / 71 (44-85) / 22 / 19 / 7 p value: 0.001 / <0.001 / NS* / NS / NS One dose (n=27 618) Cases: 47 / 25 / 19 / 30 / 19 Incidence (per 10⁴): 170 / 91 / 69 / 109 / 69 Efficacy: 25 / 35 / 0 / −8 / −10 p value: NS / NS / NS / NS / NS Placebo (n=27 305) Cases: 62 / 38 / 19 / 26 / 17 Incidence (per 10⁴): 227 / 139 / 70 / 103 / 62 *Not significant (NS), p>0.05
Simanjuntak 1991	Oral immunisation against typhoid fever in indonesia with Ty21a vaccine	무작위배정, 이중맹검, 위약대조	인도네시아 (슈마트라) 22,000명 (3~44세)	장용코팅캡슐, 현탁액 (3.5~4.0x10^9)	1주 간격 3회	TABLE II—INCIDENCE OF BLOOD-CULTURE-PROVEN TYPHOID AND PARATYPHOID FEVER BY AGE GROUP IN PLACEBO GROUPS DURING THE 30 MONTHS OF SURVEILLANCE Age group (yr) / No in each age group / S typhi: Cases / S typhi: Incidence (/10⁵/yr) / S paratyphi A: Cases / S paratyphi A: Incidence (/10⁵/yr) 3–6: 1592 / 52 / 1307 / 7 / 176 7–9: 1420 / 48 / 1352 / 8 / 225 10–14: 2156 / 62 / 1150 / 18 / 334 15–19: 1135 / 28 / 987 / 8 / 282 20–29: 1218 / 8 / 263 / 2 / 66 30–44: 2747 / 10 / 146 / 5 / 73 Total: 10 268 / 208 / 810 / 48 / 187 TABLE III—PROTECTIVE EFFICACY OF IMMUNISATION WITH THREE DOSES OF Ty21a DURING 30 MONTHS OF SURVEILLANCE Type of vaccination by age group / Subjects in each group / Cases of typhoid fever / Incidence (/10⁵/yr) / % protective efficacy (95% CI) 3–44 Placebo: 10 268 / 208 / 810 / .. Capsule: 5209 / 61 / 468 / 42·2* (23·0–56·6) Liquid: 5066 / 48 / 379 / 53·2† (35·8–65·8) 3–19‡ Placebo: 6303 / 190 / 1206 / .. Capsule: 3191 / 54 / 677 / 43·9* (23·9–58·6) Liquid: 3157 / 45 / 570 / 52·7§ (34·5–65·9) 20–44 Placebo: 3965 / 18 / 182 / .. Capsule: 2018 / 7 / 139 / 23·6 (−78·8 to 67·3) Liquid: 1909 / 3 / 63 / 65·4 (−8·7 to 89·0) *p = 0·002, †p < 0·0001, §p = 0·0001 (all compared with placebo). ‡There was no significant difference in protective efficacies of capsule and liquid formulations among 3–9-year-olds (44% vs 61%) or among 10–19-year-olds (48% vs 44%).

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- Ty21a의 예방 유효성은 다양한 대륙(아프리카, 남아메리카, 아시아) 50만명이상의 성인 및 아동을 대상으로 6건의 대규모 field trial 난민 캠프 내 현장에서, 미국의 건강한 성인 대상자를 대상으로 challenge test를 통해 광범위하게 입증되었음
- 2일마다 제공된 장용코팅 캡슐의 3회 투여 요법에 대한 연구를 통해, 백신 접종 후 첫 1년간 71%의 예방 유효성이 3년간 67%, 7년의 추적관찰 기간동안 62%의 예방 유효성이 입증되었음
- 백신의 유효성은 제형(액체 > 장용코팅 캡슐 > 젤라틴 > NaHCO3 캡슐), 투여횟수 4 > 3 > 2 > 1), 투여 간격(간격 1~2일 > 7일 또는 21일)에 의해 영향을 받음
- 모든 연령의 아동을 대상으로 한 백신 접종 후 3년의 추적관찰 기간동안 액체 제형이 장용코팅 제형보다 나은 예방효과를 나타내는 것을 확인하였음.

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 3건의 이중맹검, 위약대조 연구결과 백신 접종자에서 이상사례 발생률은 위약군보다 유의하게 높지 않았음
- VIV-PASS-01 연구의 안전성시험 결과(임상4상, 장용코팅 캡슐 4회 투여) 각 군에서 복통으로 중도탈락한 대상자가 1명 있었으며 중대한 이상사례는 보고되지 않았음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료