안 전 성 유 효 성 검 토 서

(□최초, ∨변경)

2008년 2월 29일

기시담당자	담당자	연구관	팀 장
전 형 옥	이 연 희	김 준 규	강 석 연

① 신청자	정재소 ((주)엑세스파마)	② 문서번호	20070306812 (2007.09.12)
③ 제 품 명	피내용건조비씨지백신에스에스아이주 (제조원: Statens Serum Institut 5, Artillerivei)	④ 구분	전문
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1 바이알 (1 mL)중 Mycobacterium bovis (B.C.G) Danish 1331-0.75 mg		
⑥ 성 상	칼멭게량균을 함유한 건조제제이며, 용제를 가하였을 때 무색 또는 연황색의 투명한 액상제제가 된다.		
⑦ 효능·효과	결핵의 예방		
⑧ 용법·용량	첨부된 용제(Diluted Sauton SSI) 1.0mL을 정확히 취하여 바이알에 용제를 가한 후, 바이알을 조심스럽게 **천천히 2~3회 좌, 우로 회전하여 재구성(절대로 심하게 흔들어 섞지 않는다.)하여**, 1세 미만의 영유아에는 0.05mL, 1세 이상의 소아 및 성인에게는 0.1mL를 상박 외측의 삼각근 말단부위(상완 상부 1/3지점)에 피내주사한다. 이때 너무 깊게 주사하면 농양 형성이 우려된다.		
⑨ 저장방법 및 사용기간	2~8°C 차광하에 보관, 제조일로부터 18개월 용제로 용해 후에는 냉암소에 보관하며 4시간이내 사용하여야한다. 용제인 Diluted Sauton SSI는 상온에서 보관하여야 하며 냉동하지 않아야한다.		
⑩ 기원 및 개발경위	결핵을 예방하기 위해 개발 됨		
⑪ 약리작용기전	Mycrobacterium Bovis균을 Sauton 배지에 배양한 후 함수량이 70%인 백신용균(습균)을 만든다. 이 균을 마쇄하여 백신을 제조한 후 주사함으로써 주로 T-cell-mediated immunity를 유도함. helper T-cell 및 IFN-r의 생성을 활성화하여 방어력을 획득함.		
⑫ 국내외 사용현황	덴마크 외 39개국에 허가됨.		

⑬ 관련조항	식품의약품안전청고시 제 2007-37호(2007.6.12) “생물학적제제등허가및심사에관한규정” 제19조제2항4조(이미 허가받은 사항중 안전성·유효성에 영향을 미칠수 있는 사항(효능효과, 용법용량, 제조방법 등)의 변경허가를 받고자 하는 경우)-용법용량 및 사용상의 주의사항 변경
⑭ 검토결과	**시정 적합**
<검토사항>	

시 정 사 항

항목	변경신청사항	시정 사항
효능 효과	첨부된 용제(Diluted Sauton SSI) 1.0ml을 정확히 취하여 바이알에 용제를 가한 후, 바이알을 조심스럽게 천천히 2 ~ 3회 위, 아래로 회전하여 재구성(절대 심하게 흔들어 섞지 않는다.)하여, 1세 미만의 영유아에는 0.05ml, 1세 이상의 소아 및 성인에게는 0.1ml을 상박 외측의 삼각근 말단부위(상완 상부 1/3지점)에 피내주사한다. 이때 너무 깊게 주사하면 농양형성이 우려된다.	천천히 2 ~ 3회 좌, 우로 회전하여 재구성(절대 심하게 흔들어 섞지 않는다.)하며,
사용상의 주의사항	2. 부작용 1) 접종 후 1~4주간 접종 부위에 발적, 종창, 가피형성, 피부, 궤양 등의 국소반응이 나타나며 특히 반응이 심한 경우에는 농포가 생기긴 하나 가피를 형성해서 2~3개월 이내에 사라지고 보통 2~10mm의 반흔이 생성된다. 드물게 궤양증상이 수개월간 지속될 수 있으며 이때 궤양부위는 가능한 물의 접촉을 피하고 의류등의 심한 마찰을 피하여야 한다. 2) 발진, 발열, 국소경화, 동통, 림프절병증이 나타날 수 있다. 접종 후 국소 림프절이 약하게(1cm 이하) 짧은 기간 동안 커질 수도 있으며, 겨드랑이의 림프절 종대는 수개월간 지속될수 있다. 매우 드물게 화농성림프선염이 발생할 수 있으나 이는 자연적으로 치유되며 드물게 치유 속도가 느리게 나타날수 있다. 3) 드물게 액와임파선의 종창, 발현, 아나필락시가 보고되었다. 4) 접종 후 전신 또는 지속적인 국소반응이 나타날 경우 항결핵제 투여 등 적절한 조치를 실시해야 한다. 본제 BCG Danish 1331 균주에 대해 선정된 항결핵 약물에 대한 최소억제농도(MIC) 는 4.4항의 표에서 보여준다. (Bactec 460법) 시험관 시험의 결과에서 이 약은 이소니아지드에 대한 최소억제농도(MIC)는 0.4mg/L이다. MIC가 0.4mg/L 일 때	4) 접종 후 전신 또는 지속적인 국소반응이 나타날 경우 항결핵제 투여 등 적절한 조치를 실시해야 한다. 본제 BCG Danish 1331 균주에 대해 선정된 항결핵 약물에 대한 최소억제농도(MIC) 는 4.4항의 표에서 보여준다. (Bactec 460법) ~~시험관 시험의 결과에서 이 약은~~ 이소니아지드의 최소억제농도(MIC)는 0.4mg/L이며, 이 농도에서

항목	변경신청사항	시정 사항
	Mycobacterium bovis (우형 결핵균)의 내성을 감수성(susceptible), 중간 감수성(intermediate susceptible), 내성(resistant)로 분류할 수 있는 근거는 없다. 그러나 Mycobacterium tuberculosis (결핵균)에 대한 판정 기준을 근거로 볼 때, 본 균주의 감수성은 중간 감수성으로 간주할 수 있다. 3. 일반적 주의사항 1) 사용 전에는 반드시 이상한 혼탁, 착색, 이물의 혼입 등 기타 이상이 없는가를 확인하고 이상이 있으면 사용하지 않는다. 2) 피접종자 또는 그 보호자에게 접종 당일 및 다음날은 안정하게 하고 접종 부위를 청결하게 유지하며 접종 후 고열, 경련 등의 증상이 나타날 경우에는 신속히 의사의 진찰을 받도록 주지시킨다. 3) 백신 접종 전에 투베르쿨린 음성반응을 확인한다. 양성반응이 확인된 경우에는 백신을 투여해서는 안된다. 이 경우 백신의 투여시 심각한 국소반응이 나타날 수 있다. 4) 첫 백신접종은 적어도 6세 이전에 한다. 위험 요소가 있다고 판단될 경우에는 생후 바로 접종한다. 5) 접종 3~6개월 후에 투베르쿨린 양성 반응 여부를 확인한다. 6) 정확한 투여를 위해서 숙련된 자에 의한 피내주사를 하여야 한다. 피내용 비씨지 백신은 다천자방법으로 투여하지 않는다. 7) 급성질환, 고열, 심한 피부질환이 있는 환자는 이 약의 접종시기를 연기할 것이 요구된다. 8) 아나필락시스는 드물지만, 백신 접종 시	Mycobacterium bovis (우형 결핵균)의 감수성(감수성(susceptible), 중간 감수성(intermediate susceptible), 내성(resistant))을 분류할 수 있는 공통기준은 없다. 그러나 Mycobacterium tuberculosis (결핵균)에 대한 판정 기준을 근거로 볼 때, 본 균주의 감수성은 중간 감수성으로 간주할 수 있다.

<table>
<tr><th>항목</th><th>변경신청사항</th><th>시정 사항</th></tr>
<tr><td></td><td>아낙필락시스가 일어날 것을 대비하여 처치 시설을 갖춘 곳에서 접종한다. 가능하다면 접종 후 15-20분까지 환자에게서 알러지 반응이 일어나는지 관찰한다.

9) 이 약은 운전이나 기계조작 능력에 아무런 영향을 미치지 않는다.

4. 상호작용
1) 부신피질스테로이드제 및 면역억제제(사이클로스포린제제 등) 등 : 면역억제 작용을 갖는 약물을 투여받고 있는 환자, 특히 장기 또는 대량투여를 받고 있는 환자(체중 10kg이하의 경우 : 1일 체중 kg당 2mg, 체중 10kg 이상의 경우 : 1일 총 20mg 이상을 14일 이상 사용시), 또는 중지 후 6개월 이내에 있는 자에게 생백신을 접종하면 발증할 수가 있으므로 이 약을 접종하지 않는다.

2) 기타 생백신제제 : 다른 생백신(경구용 폴리오 백신, 홍역 백신, 풍진 백신, 유행성이하선염 백신, 황열 백신 등)을 접종 받은 자는 보통 4주 경과 후에 이 약을 투여한다.

3) 국소 림프절염의 발생이 우려되므로 이 약의 접종 후 최소 3개월 이내에는 접종 받은 팔에 다른 백신을 접종하지 않도록 한다.

4) BCG Danish 1331 균주에 대한 항결핵제의 최소억제농도 (MIC)는 아래와 같다. (Bactec 460법)
<table>
<tr><th>항결핵제</th><th>최소억제농도(MIC)</th></tr>
<tr><td>이소니아지드</td><td>0.4mg/l</td></tr>
<tr><td>스트렙토마이신</td><td>2.0mg/l</td></tr>
<tr><td>라팜피신</td><td>2.0mg/l</td></tr>
<tr><td>에탐부톨</td><td>2.5mg/l</td></tr>
</table>
하지만, 항결핵제 피라지나마이드에 대해서는 내성을 가진다.</td><td>5) 본 백신은 세포매개 면역반응을 유도하여</td></tr>
</table>

항목	변경신청사항	시정 사항
		M. tuberculosis의 감염을 방어한다. 백신투여 후 면역력의 지속기간에 대해서는 알려지지 않았으나, 10년이 지나면 면역력이 약해지는 몇몇의 징후를 보인다.
	5) 보통 접종 후 6주까지 튜베르쿨린검사(tuberculin skin test)에서 양성을 나타낸다. 튜베르쿨린검사 시 양성 반응은 BCG 접종이나 마이코박테리아 감염으로 인하여 면역반응이 일어났음을 나타낸다. 그러나, BCG 접종 후 튜베르쿨린검사 반응 결과와 백신의 방어효과 사이의 관계는 명확히 규명되지 않았다.	6) 보통 접종 후 6주까지 튜베르쿨린검사(tuberculin skin test)에서 양성을 나타낸다. 튜베르쿨린검사 시 양성 반응은 BCG 접종이나 마이코박테리아 감염으로 인하여 면역반응이 일어났음을 나타낸다. 그러나, BCG 접종 후 튜베르쿨린검사 반응 결과와 백신의 방어효과 사이의 관계는 명확히 규명되지 않았다.
	7. 적용상의 주의 1) 용제를 정확히 1mL 취하여 재구성하고, 재구성시에는 바이알을 조심스럽게 천천히 2 ~ 3회 위,아래로 회전하여 재구성하도록한다. (절대 심하게 흔들어 섞지 않는다.)	1) 용제를 정확히 1mL 취하여 재구성하고, 재구성시에는 바이알을 조심스럽게 천천히 2 ~ 3회 좌, 우로 회전하여 재구성하도록한다. (절대 심하게 흔들어 섞지 않는다.)
	2) 접종시 정확히 0.1mL씩 주사하며, 12개월 미만의 영아에게는 0.05 mL씩 주사한다.	
	3) 미생물학적인 관점에서 보면 재구성 후 즉시 사용하여야 한다. 생물학적 활성의 안정성은 재구성 후 4시간까지 유지된다. 사용 후 잔여백신은 차광하여 보관한다.	3) 미생물학적인 관점에서 보면 백신은 재구성 후 즉시 사용하여야 한다. 사용 후 남은 액은 버린다. 생물학적 활성의 안정성은 재구성 후 4시간까지 유지된다. ~~사용 후 잔여백신은 차광하여 보관한다.~~
	4) 개별 접종 전에 재구성 액을 조심스럽게 흔들어 재현탁한 후 취하도록 한다.	
	5) 접종시 사용하는 주사기나 바늘은 세심하게 세척하고 고열멸균(121℃, 15분간)하며 세제나 소독제가 함유된 용액으로 세척하거나 멸균하여 사용하면 안된다.	5) 접종용 기구는 건열, 고압증기, 산화에틸렌 가스 또는 코발트 60에서 방출되는 감마선에 의해 멸균하고 실온까지 냉각한 것을 사용한다.
	6) 용기의 마개 및 그 주위를 세제나 소독제로 씻지 않는다. 만약 알코올로 마개를 닦았을 경우에는 알코올이 완전히 증발되었는지 확인 후 주사침을 찔러 소요량을 주사기내에 흡인한다. 이 조작시 잡균이 혼입하지 않도록	

항목	변경신청사항	시정 사항
	주의한다. 또한 마개를 벗기거나 다른 용기에 옮겨 사용하지 않는다. 7) 접종 부위는 보통 상완외측으로 하고 청결하고 건조한 상태를 유지하여야 하며, 알코올과 같은 소독제를 사용했을 경우에는 접종부위에 알코올이 완전히 증발되었는지 확인 후 접종한다. 또한 동일 접종 부위에 반복해서 접종하는 것은 가능한 한 피한다. 8) 주사침 끝이 혈관내에 들어가지 않았는지 확인한다. 9) 접종은 피부 상층에 천천히 주입해야한다. 너무 깊게 주사하면 농양 형성의 위험도가 증가한다. 10) 주사침은 피접종자마다 반드시 바꾸어 사용하도록 하고 주사침은 25G, 26G 또는 27G를 사용하도록 한다.	