# 안전성·유효성 심사결과

(□최초, ■변경)

2016 년 05월 02일

| 담당자 | 연구관 | 과 장 |
|---|---|---|
| 오상연 | 김도근 | 정혜주 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| ① 회 사 명 | 씨제이제일제당㈜ | ② 문서번호 | 접수번호 : 20150133203<br>접수일시 : 2015.07.31 |
| ③ 제 품 명 | 씨제이세포배양건조두창백신주 | ④ 구분 | ■ 의약품 □ 의약외품<br>□ 수입 ■ 제조판매<br>■ 분류번호 ( 06310 ) |
| ⑤ 원료약품분량 (주성분) | 1 바이알 중 - 본제(용제 0.3㎖로 용해하였을 때, 0.25㎖ 중)<br>백시니아 생바이러스 (바이러스주:NYCBOH주, 세포명:MRC-5세포)<br>: 2.5 × $10^7$ PFU | | |
| ⑥ 성 상 | 백색 또는 엷은 황색의 동결건조 분말이 든 무색투명한 바이알 (용제 : 무색 또는 엷은 황색의 액이 든 무색투명한 바이알) | | |
| ⑦ 신청효능·효과 | 두창백신의 접종 경력이 없는 건강한 성인에서의 두창의 예방<br><추가> 두창백신의 접종 경력이 있는 건강한 성인에서의 두창의 예방<br><br>**<수정>** 건강한 성인에서의 두창의 예방 | | |
| ⑧ 신청용법·용량 | 두창백신 접종 경력이 없는 건강한 성인을 대상으로 난절법을 이용하여 경피투여한다. 동결건조 백신이 든 바이알에 첨부용제 0.5 ㎖ 중 0.3㎖를 첨가하여 혼합한 후 투명 또는 약간 흐린 정도의 무색 또는 담황색의 액체임을 확인한다. 분지침(bifurcated needle)을 바이알에 담가서 백신(약 2.5 μL)을 무균적으로 취하여 좌완 또는 우완 상완상박부 피부에 수직으로 15회 피가 맺힐 정도로 눌러 접종한다. 이 백신은 안전하고 효과적으로 백신을 투여하는 방법을 교육받은 백신 투여자에 의해서만 투여되어야 하며 피내주사, 피하주사, 근육주사 또는 정맥주사 해서는 안 된다.<br><br> | | |
| ⑨ 신청저장방법 | 1) 동결건조분말이 든 바이알<br>- 냉장 보관시 제조일로부터 24개월 | | |

| | |
|---|---|
| 및 사용기간 | - 냉동 보관시 제조일로부터 60개월<br>2) 용제<br>- 냉장 보관시 제조일로부터 60개월 |
| ⑩ 기원 및 개발경위 | 두창백신 접종 이력이 있는 사람에게도 백신의 투여 |
| ⑪ 약리작용기전 | 항원· 항체 반응 |
| ⑫ 국내외 사용현황 | 2008.12.31 국내 최초 허가 |
| ⑬ 관련조항 | 「생물학적제제 등의 품목허가심사 규정」(식약처 고시) 제5조2항제4호에 의거 |
| ⑭ 검토결과 | **적 합** |

<참고사항>

○ GCP

- 실태조사: 실시기관(서울대병원(단일기관), 3.9.), 의뢰자(씨제이, 3.11.)
- 결과보고: 적합(4.8.)

붙임 1. 안전성·유효성 검토요약 보고서

# (붙임 1) 안전성·유효성 검토요약 보고서

○ 관련규정

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2013-21호, 2013.04.05.) 제6조 [별표 1] II. 자료제출의약품 중 2) 당해품목 허가변경 - 새로운 효능·효과, 용법·용량

| 구분 \ 자료번호 | 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 | | |
| 새로운 효능.효과 | ○ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | ○ | × | △ | × | ○ | × | ○ | ○ |
| 제출 여부 | ○ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | ○ | × | × | × |
| 면제 사유 | * 적용 대상 연령 확장에 따라 독성 및 약리작용에 관한 자료 제출 면제<br>* 국내 허가 유사제품이 없어, (8번 자료) 유사제제와의 비교검토 자료 면제 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

○ 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(제조 중에 사용되는 물질에 대한 자료 포함)

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

3) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

**4. 독성에 관한 자료**

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 발암성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타 독성시험자료

1) 항원성시험

2) 면역독성시험

3) 국소독성시험(국소내성시험 포함)

4) 의존성

5) 기타

**5. 약리작용에 관한 자료**

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

**6. 임상시험성적에 관한 자료**

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

**7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료(기타 WHO 가이드라인 및 공정서 수재내용 등의 자료 등)**

**8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료(천연물과의 동질성을 확인 할 수 있는 자료 등)**

<안전성 유효성 검토 요약(생물의약품)>

[심사자 종합 검토의견]

- 적 합

## 1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 기원 및 개발경위

#### 1.1.1 기원

### 1.2. 약리작용기전

- 항원-항체 반응

## 2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 해당사항 없음

## 3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

## 4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

## 5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

## 6. 임상시험에 관한 자료

### 6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

#### 6.1.1. 개요

• 임상시험성적자료 : 총 1건, 3상 임상자료 1건

| 연번 | 단계 | 시험번호 | 디자인 | 대상질환 | 피험자수 (N) | 용법용량 | 평가변수 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 3상 | CJ_SPX_303 | 공개, 단일군, 단일기관 | 두 창 백 신 접종 경력이 있는 건강한 성인 | • 계획된 수 : 145명 (탈락률 10% 포함)<br>• 시험에 참여한 피험자 수: 185명(스크리닝 탈락 :40명)<br>• ITT 분석 대상자 수 : 145명<br>• PP 분석 대상자 수 : 139명 | • 접종용량<br>2.5 X $10^5$ pfu/dose<br>• 접종방법<br>난절법으로 경피투여. 시험약 접종일에 분지침을 이용하여 시험약을 좌완 또는 우완 상완상박부 피부에 수직으로 15회 피가 맺힐 정도로 눌러 접종. | • 유효성<br>1. 일차 유효성 평가변수 : 피부반응률<br>2. 이차 유효성 평가변수<br>1) 항체양전율<br>2) 피부반응의 크기(수포, 홍반, 경결)<br>3) $PRNT_{50}$ 분석법으로 측정한 항체가<br><br>• 안전성<br>피험자일지, vital sign, 이상반응, 임상실험실검가, 심전도 평가 | <유효성><br>유효성 평가는 ITT군을 대상으로 함. 피부반응률을 1차 유효성 평가변수로 하여 대상 피험자 중 피부반응을 보인 비율을 기준 유효율인 86%와 비교<br>**1. 일차 유효성 평가변수**<br>ITT 분석 결과, 백신을 접종받은 145명 중 138명(95.17%)에서 피부반응 나타남. 90% 양측 정확 신뢰구간이 (91.12, 97.71)로 신뢰구간의 하한이 기준유효율인 86%보다 큼<br>Table 10 피부반응률(take rate)<br>대상 피험자수 / 피부반응률<br>분석군 \| n \| n(%) \| p-value† \| 90% 양측 정확 신뢰구간<br>ITT \| 145 \| 138(95.17) \| 0.0007 \| (91.12, 97.71)<br>PP \| 139 \| 132(94.96) \| 0.0012 \| (90.75, 97.61)<br>† 피부발현율 86%와의 exact test p-value<br>**2. 이차 유효성 평가변수**<br>**1) 항체양전율**<br>백신 접종 28일 후 항체양전율 분석 결과 ITT군, PP군에서 각 88.28%(128/145명), 88.49%(123/139명)에서 항체양전이 나타남<br>Table 11 항체양전율(seroconversion rate)<br>대상 피험자수 / 항체양전율<br>분석군 \| n \| n (%) \| p-value \| 95% 양측 신뢰구간<br>ITT† \| 145 \| 128 (88.28) \| <0.0001 \| (83.04 ,93.51)<br>PP \| 139 \| 123 (88.49) \| <0.0001 \| (83.18 ,93.79)<br>**2) 피부반응의 크기(수포, 홍반, 경결)**<br>ITT 분석에서 '수포 지름' 및 '경결 지름'은 14일째 각 5.37±3.73mm, 9.05±4.03mm로 가장 컸으며, '홍반 지름'은 7일째가 18.70±8.98mm로 가장 컸음. 피부반응의 최대크기(수 |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | 포, 홍반, 경결) 분석 결과, ITT 분석에서 '수포 지름' 최대크기의 평균은 6.12±3.20mm, '경결 지름'은 9.96±3.56mm, '홍반 지름'은 20.97±8.62mm 였음<br>**3) $PRNT_{50}$ 분석법으로 측정한 항체가**<br>Table 16 $PRNT_{50}$ 분석법으로 측정한 항체가(ITT)<br>PRNT50 on Day 28 after vaccination / Fold Increase†<br>n / Mean ±SD / (Min, Max) / GMT‡ / Mean ±SD<br>Log2(pre) 145 3.26 ±1.46 (2.00, 7.89) 9.61<br>Log2(post) 145 7.77 ±1.69 (2.00, 11.00) 218.99 48.29 ±66.36<br>† 백신접종 28일 후 $PRNT_{50}$ 역가를 백신접종 전 역가로 나눈 값<br>‡ GMT: Geometric Mean Titer<br><br><안전성><br>임상시험 기간 동안 이상반응은 안전성 분석에 사용된 전체 145명의 피험자 중 140명(96.55%)에서 총 1,303건의 이상반응이 발현함. 이상약물반응(ADR)은 139명(95.86%)에서 총 1,148건이 발현<br>본 임상시험 중 '중대한 이상반응' 및 이상반응으로 인한 시험의 중단은 없었음<br>활력징후, 신체검사, 심전도 검사, 임상실험실 검사 결과치 변화량 분석 결과, 모두 정상 범위 내의 변화로 임상적 의미는 없는 것으로 평가됨<br>백신 접종 후 168일까지 28일마다 안전성 추적관찰 실시하였으며, 추적관찰기간동안 임상시험용의약품 투여와 관련된 이상반응은 발현하지 않았음 |

### 6.1.2. 검토의견

| 항목 | 변경 전 | 변경 후 | 비고 |
|---|---|---|---|
| **효능효과** | 두창백신의 접종 경력이 없는 건강한 성인에서의 두창의 예방<br><추가> | <좌동><br>* 두창백신의 접종 경력이 있는 건강한 성인에서의 두창의 예방<br><br>**<수정> 건강한 성인에서의 두창의 예방** | 3상 임상시험을 통한적응증 추가에 따른 변경 **(적합)** |
| **사용상주의사항** | - 중략 -<br><br>**3. 약물유해반응**<br>1) 씨제이 건조두창 백신임상에서 나타난 이상반응<br>234명의 건강한 성인 남녀를 대상으로 이 백신에 대한 임상시험을 | - 중략 -<br><br>**3. 약물유해반응**<br>1) 씨제이건조두창백신 임상에서 나타난 이상반응<br>**(1) 두창백신의 접종 경력이 없는 성인에서의 임상시험** | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 수행한 결과 이 백신을 접종받은 사람 모두가 이상반응을 경험하였다.<br>시험군을 접종받은 사람(2.5×104 PFU/dose, 2.5×105PFU) 228명에서 발생한 이상반응 2604건 중 대부분은 경증의 이상반응(84.1%)이었으며 중등증(14.5%), 중증(1.3%), 평가불능(0.1%) 순으로 나타났다.<br>발생한 이상반응은 접종 후 28 ~ 42일 사이에 소실되었다. 이 백신의 임상시험 결과 나타난 백신을 접종 받은 피험자에서 나타난 이상반응은 다음과 같으며 다른 백신과 같이 이 백신을 많은 사람을 대상으로 투여하는 경우 특이적인 이상반응이 더 나타날 수 있다.<br>① 국소반응 : 접종부위 가려움증(96.9%), 통증(80.3%), 부기(55.3%) 등이 나타났다.<br>② 전신반응 : 겨드랑통증(82.0%), 피로(58.3%), 두통(52.6%), 근육통(45.2%), 오한(35.5%), 림프절병증(18.9%) 등이 나타났으며 대부분의 이상반응이 접종 후 10일에 가장 높은 비율로 발생하였다.<br>③ 위장관계 : 자주 발생한 이상반응은 식욕감소(20.2%), 설사(19.3%), 매스꺼움(17.1%) 등 소화불량이었다.<br>④ 기타 : 전신성 우두로 의심되는 1건의 이상반응이 발생하였으나 후유증 없이 42일내 소실되었다. 가슴통증(6.6%), 호흡곤란(3.5%) 및 접종부위 외에서 바이러스 전이에 의한 위성병변(8.8%)이 발생하였다. 임상시험 중 심근병증과 같은 심장 관련 이상반응은 발생하지 않았다. | **두창백신의 접종 경력이 없는** 234명의 건강한 성인 남녀를 대상으로 이 백신에 대한 임상시험을 수행한 결과 이 백신을 접종받은 사람 모두가 이상반응을 경험하였다.<br>시험군을 접종받은 사람(2.5×104 PFU/dose, 2.5×105PFU) 228명에서 발생한 이상반응 2604건 중 대부분은 경증의 이상반응(84.1%)이었으며 중등증(14.5%), 중증(1.3%), 평가불능(0.1%) 순으로 나타났다.<br>발생한 이상반응은 접종 후 28 ~ 42일 사이에 소실되었다. 이 백신의 임상시험 결과 나타난 백신을 접종 받은 피험자에서 나타난 이상반응은 다음과 같으며 다른 백신과 같이 이 백신을 많은 사람을 대상으로 투여하는 경우 특이적인 이상반응이 더 나타날 수 있다.<br>① 국소반응 : 접종부위 가려움증(96.9%), 통증(80.3%), 부기(55.3%) 등이 나타났다.<br>② 전신반응 : 겨드랑통증(82.0%), 피로(58.3%), 두통(52.6%), 근육통(45.2%), 오한(35.5%), 림프절병증(18.9%) 등이 나타났으며 대부분의 이상반응이 접종 후 10일에 가장 높은 비율로 발생하였다.<br>③ 위장관계 : 자주 발생한 이상반응은 식욕감소(20.2%), 설사(19.3%), 매스꺼움(17.1%) 등 소화불량이었다.<br>④ 기타 : 전신성 우두로 의심되는 1건의 이상반응이 발생하였으나 후유증 없이 42일내 소실되었다. 가슴통증(6.6%), 호흡곤란(3.5%) 및 접종부위 외에서 바이러스 전이에 의한 위성병변(8.8%)이 발생하였다. 임상시험 중 심근병증과 같은 심장 관련 이상반응은 발생하지 않았다.<br><br>**(2) 두창백신의 접종 경력이 있는 성인에서의 임상시험**<br>**두창백신 접종 경력이 있는 145명의 건강한 성인을 대상으로 임상시험을 수행한 결과, 전체 145명 중 140명(96.55%)에서 총 1,303건의 이상반응이 발현했으며, 이상약물반응(ADR)은 139명(95.86%)에서 1,148건 발현했다. 임상시험 중 중대한 이상반응(SAE) 및 이상반응으로 인한 시험의 중단은 없었다. 발현된 이상반응은 경증(93.2%), 중등증(6.8%)이며 중증은 없었다. 임상시험 결과 나타난 이상반응은 다음과 같다.**<br>**① 투여부위 : 접종부위 가려움(93.8%), 접종부위 통증(69.7%), 접종부위 부기(54.5%)** | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | **② 전신이상 : 피로(49.0%), 겨드랑 통증(46.9%), 두통(45.5%), 오한(29.0%), 가슴통증(6.2%), 열(3.5%)**<br>**③ 피부 및 부속기관 : 가려움증(18.6%), 홍반(17.9%), 발진(13.1%), 손발피부염(0.7%)**<br>**④ 위장관계 : 식욕감소(19.3%), 욕지기(15.9%), 설사(13.8%), 소화불량(3.5%), 가슴쓰림(2.1%), 잇몸염(2.1%), 입 궤양형성(0.7%)**<br>**⑤ 골근격계 : 근육통(36.6%), 목팔통증(0.7%), 허리통증(0.7%)**<br>**⑥ 호흡기계 : 상기도 감염(12.4%), 호흡곤란(2.1%)**<br>**⑧ 기타 : 고중성지방혈증(0.7%), 혈당증가(1.4%), 림프절병증(0.7%), 월경통(2.1%), 질염(0.7%), 빈뇨(0.7%), 빈혈(0.7%)**<br><br>**표.1 '씨제이건조두창백신 접종 후 발생한 이상반응' 내 '접종경력이 있는 성인'에서 발생한 이상반응 추가 *(별첨 참조)***<br><br>- 중략 - | |
| | - 중략 -<br><br>**4. 일반적 주의**<br>1) 백신접종 후 피부면역반응 : 백신접종 후 접종부위에서 피부면역반응(농포가 대표적)이 나타난다. 피부병소는 서서히 나타나며, 2~5일 후 접종부위에 구진이 형성된다. 구진은 수포로 변한 다음 다시 농포를 형성하여 8~10일째에 최대크기가 된다. 농포가 말라서 딱지를 형성한 다음 보통 14~21일 이내에 저절로 딱지가 떨어진다. 이와 같은 피부면역반응은 예방접종의 성공을 의미한다. 불분명한 피부반응은 피부면역반응으로 볼 수 없으며, 백신 자체 또는 접종방법의 문제(예방접종의 실패로 백신이 접종되지 않았음)로 인해 발생될 수 있다.<br>2) 백신접종의 실패<br>두창백신 접종력이 없는 사람에서 백신 접종 14일 후에도 피부면역반응(take reaction)이 생성되지 않는 경우 '백신 접종 실패' 에 의한 것인지를 의사와 상의해야 한다. 백신접종 실패에 의해 피부면역반응이 발생하지 않은 것으로 판단되는 경우에는 재접종할 수 있다. 이때 백신의 용법·용량을 확인하고, 이전과 다른 바이알 또는 제조번호의 | - 중략 -<br><br>**4. 일반적 주의**<br>1) 백신접종 후 피부면역반응 : 백신접종 후 접종부위에서 피부면역반응(농포가 대표적)이 나타난다. 피부병소는 서서히 나타나며, 2~5일 후 접종부위에 구진이 형성된다. 구진은 수포로 변한 다음 다시 농포를 형성하여 8~10일째에 최대크기가 된다. 농포가 말라서 딱지를 형성한 다음 보통 14~21일 이내에 저절로 딱지가 떨어진다. 이와 같은 피부면역반응은 예방접종의 성공을 의미한다. 불분명한 피부반응은 피부면역반응으로 볼 수 없으며, 백신 자체 또는 접종방법의 문제(예방접종의 실패로 백신이 접종되지 않았음)로 인해 발생될 수 있다.<br>2) 백신접종의 실패<br>**① 두창백신 접종이력이 없는 경우**<br>두창백신 접종력이 없는 사람에서 백신 접종 14일 후에도 피부면역반응(take reaction)이 생성되지 않는 경우 '백신 접종 실패' 에 의한 것인지를 의사와 상의해야 한다. 백신접종 실패에 의해 피부면역반응이 발생하지 않은 것으로 판단되는 경우에는 재접종할 수 있다. 이때 백신의 용법·용량을 | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 백신을 사용하여 접종하는 것이 권고된다.<br><br>- 이하 생략 - | 확인하고, 이전과 다른 바이알 또는 제조번호의 백신을 사용하여 접종하는 것이 권고된다.<br>**② 두창백신 접종이력이 있는 경우**<br>**두창백신 접종력이 있는 사람의 경우 피부면역반응이 최초 접종 시 보다 작게 나타날 수 있다. 이러한 반응이 '백신 접종 실패'를 나타낸다고는 할 수 없다. 이럴 경우 재접종은 의사와 상의하여 결정해야 한다.**<br><br>- 이하 별첨참조 - | |

### 6.2. 가교자료

#### 6.2.1. 가교시험(가교자료)

• 해당사항 없음

#### 6.2.2. 검토의견

• 해당사항 없음

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• 해당사항 없음

## 8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

• 국내 단일 허가 제품임.

## 9. 기타

• 해당사항 없음