안전성·유효성 심사결과

(□최초, ■변경)

2013 년 02 월 22 일

담당자	연구관	과 장
전형옥	손경희	홍성화

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	베르나바이오텍코리아(주)	② 문서번호	20120134739
③ 제 품 명	듀코랄액 (경구콜레라백신)	④ 구분	수입품

⑤ 원료약품분량 (주성분)

3 mL(백신바이알)

세부구성	배합목적	원료명	규격	분 량	단 위	제조원	비고
백신바이알	주성분	불활화 콜레라균(V. Cholerae Inaba 6973 El Tor biotype, Formalin inactivated)	별규	31.25×10^9	분류되지 않는 함량 단위	Crucell Sweden AB	균수로서 최대 50×10^9
	주성분	불활화 콜레라균(V. cholerae Inaba 48 classical biotype, heat inactivated)	별규	31.25×10^9	분류되지 않는 함량 단위	Crucell Sweden AB	균수로서 최대 50×10^9
	주성분	불활화 콜레라균(V. cholerae Ogawa 50 classical biotype, heat inactivated)	별규	31.25×10^9	분류되지 않는 함량 단위	Crucell Sweden AB	균수로서 최대 50×10^9
	주성분	불활화 콜레라균(V. cholerae Ogawa 50 classical biotype, Formalin inactivated)	별규	31.25×10^9	분류되지 않는 함량 단위	Crucell Sweden AB	균수로서 최대 50×10^9
	주성분	유전자재조합콜레라독소 B (Vibrio cholerae Inaba 213 classical biotype, Recombinant, 숙주: Vibrio cholera 213, 벡터: pKK223-3)	별규	1	밀리그램	Crucell Sweden AB, UniTech BioPharma	
	완충제	인산이수소나트륨이수화물	EP	2.0	밀리그램		1mL 중 0.65 mg을 함유
	완충제	인산수소이나트륨이수화물	별규	9.4	밀리그램		1mL 중 3.13mg을 함유
	등장화제	염화나트륨	EP	26	밀리그램		1mL 당 8.5mg을 함유
	용제	주사용수	EP	적량	밀리리터		
Sodium Hydrogen Carbonate Effervescent Greanules	발포제	Sodium Hydrogen Carbonate Effervescent Granules	별규	5.6	그램	Recipharm AB	별도포장

⑥ 성 상: 무색투명한 유리바이알에 든 백색 또는 미백색의 현탁액과 포에 담긴 발포성 과립

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① "안전성유효성(허가신청)" 허가신청서중 안유심사시, ② "안전성유효성심사제외(허가신청)" 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ "안전성유효성(단독심사)" 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

⑦ 신청효능·효과	2세 이상의 소아 및 성인의 *Vibrio cholerae* serogroup O1에 의한 콜레라 예방
⑧ 신청용법·용량	1. 투여방법 1) 6세 이상의 소아와 성인 포에 별도로 포장된 발포과립을 냉수 약 150mL에 녹인 후, 이 용액에 백신 한 바이알전량을 혼합하여 경구로 복용한다. 2) 2-6세 사이의 소아 포에 별도로 포장된 발포과립을 냉수 약 150mL에 녹인 후 절반은 버리고, 남은 용액(약 75mL)에 백신 한 바이알전량을 혼합하여 경구로 복용한다. 2. 투여 일정 1) 6세 이상 소아 및 성인 - 기초 투여: 최소 1주일 이상의 간격으로 2회 투여. 예방을 목적으로 하는 시점 1주일 이전에 투여가 완료되도록 복용한다. 만약 투여간격이 (변경전: 1차 투여후) 6주가 경과되었다면 다시 처음부터 시작한다. - 추가 투여: 지속적인 면역을 위해서는 기초투여 후 2년 이내에는 1회 추가 투여한다. 만약 마지막 백신 복용 후 2년 이상이 지났다면 기초투여부터 다시 시작한다. 2) 2-6세의 소아 - 기초 투여: 최소 1주일 이상의 간격으로 3회 투여. 예방을 목적으로 하는 시점 1주일 이전에 투여가 완료되도록 복용한다. 만약 투여간격이 (변경전: 1차 투여후) 6주가 경과되었다면 다시 처음부터 시작한다. - 추가 투여: 지속적인 면역을 위해서는 기초투여 후 6개월 이내에는 1회 추가 투여한다. ~~만약 마지막 백신 복용 후 2년 이상이 지났다면 기초투여부터 다시 시작한다~~.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	밀봉용기. 2-8℃에서 동결을 피해 보관 (제조일로부터 36개월)
⑩ 기원 및 개발경위	용법용량 변경, 수입원 주소 변경
⑪ 약리작용기전	

⑫ 국내외 사용현황	듀코랄액(경구콜레라백신): 2010.05.28 Dukoral EMA 허가일: 2004.04.28
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약청 고시 제2013-2호, 2013.01.16)
⑭ 검토결과	적합

<참고사항>

붙임 1. **안전성・유효성 검토요약 보고서**

<붙임 1> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ **관련규정:** 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전청 고시 제2013-2호 (2013.1.16)

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																		
	1	2															3				4						5				6		7	8	비고
		가								나							가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)															
제출자료	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○	
제출여부	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	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) 구조결정에 관한 자료

2) 물리화학적 성질에 관한 자료

3) 제조방법에 관한 자료

4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료

5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

6) 시험성적에 관한 자료

7) 표준품 및 시약·시액에 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 시험방법이 기재된 자료

4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

5) 시험성적에 관한 자료

6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료

7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

9. 생물학적 동등성 시험에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 적합

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

2010년 5월 28일 식약청으로부터 수입품목허가를 취득한 콜레라백신인 “듀코랄액(경구콜레라백신)”의 용법용량 및 행정주소 변경에 따른 허가변경 사항이 발생하여 아래와 같은 내용으로 품목허가변경을 신청하고자 하오니 검토하여 주시기 바랍니다.

- 용법용량

최초 식약청으로부터 수입품목허가 취득 당시 제출된 제조국의 임상근거자료에 기재되어 있는 내용에서 국내 허가서의 용법 용량의 국문 번역과정에서 상이함이 발견되어 당시 제출되었던 임상 근거자료 및 영문 품목증명서를 근거로 허가변경을 진행하고자 하오니 검토하여 주시기 바랍니다.

- 행정주소 변경

행정안전부에서 시행하는 행정 도로명주소 변경으로 인해 수입원 주소지를 변경하고자 하오니 검토하여 주시기 바랍니다.

1.2. 약리작용기전

- 일반적인 작용기전을 간단히 설명한다.

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 신청 의약품의 특성을 간단히 기재

3. 안정성에 관한 자료

- 제출 자료 목록을 기재한다.

4. 독성에 관한 자료

- 제출자료의 요약 또는 개요와 검토 의견만 간략히 기재한다.

5. 약리작용에 관한 자료

- 제출자료의 요약 또는 개요와 검토 의견만 간략히 기재한다.
- 약리시험결과에 대한 종합적 검토 의견을 작성한다. 효력시험, 일반약리시험 또는 안전성약리시험, ADME에 대한 순으로 기재한다.

5.1. 효력시험

- 효력시험은 가능하면 관련 효능별, 시험항목별로 구분하여 작성하되, 시험모델명, 동물종, 투여경로, 투여용량, 결과 등을 제시하여 작성한다. 필요시 요약표를 작성할 수 있다.

5.2. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 제출자료의 적합성 여부를 판단하고 적합한 자료를 요약한다. 필요시 요약표를 작성할 수 있다.

5.3. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 동물종별, 단회 및 반복투여시, 투여경로, 투여형태, 흡수율, 속도, 초회통과 효과, 규명된 대사체, 대사경로, 대사체의 약물효과, 대사체의 배설경로 등이 포함된 체내동태 평가자료를 기재함.

5.4. 검토의견

6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능·효과 :
- 신청 용법·용량 :

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

<table>
<tr><td>시험명</td><td colspan="4">경구 B-subunit/whole-cell 콜레라 백신과 경구 whole-cell 콜레라 백신의 지역사회 임상시험(Field trial) (6. Bangladesh)</td></tr>
<tr><td>임상단계</td><td colspan="4">Phase III</td></tr>
<tr><td>자료의 적합성</td><td colspan="4">☐ 허가당시제출자료 ☐ 전문학회지 ☐ 국내외기관</td></tr>
<tr><td></td><td>학회지명</td><td>(ISSN :)</td><td>vol
페이지
년도</td><td></td></tr>
<tr><td>시험목적</td><td colspan="4">일차적인 목표
▪ Matlab Bamar Thana에서 임상 콜레라 예방 효과에 대한 경구 B-subunit/whole-cell 백신(BS/WC)과 whole-cell 콜레라 백신(WC)의 효과를 시험하고 면역 지속 시간을 평가하기 위함
이차적인 목표
▪ 증상이 없는 콜레라에 대해서 BS/WC백신과 WC 백신의 효능 지속기간과 방어 효과를 평가하기 위함
▪ 콜레라가 아닌 vibrio균에 의한 설사와 LT(heat liable enterotoxin)를 생산하는 ETEC (Entreo Toxigenic E. coli)에 의해 유발된 설사에 대해서 BS/WC와 WC 백신의 효과 지속 기간과 방어 효과를 평가하기 위함
▪ 백신에 의해 획득된 ETEC와 콜레라에 대한 방어와 혈청의 vibriocidal(비브리오살균성) 수치 또는 BS/WC와 WC 백신에 의해 유도된 항독소 항체가 사이의 상관관계를 알아보기 위함
▪ 모체에서 콜레라와 ETEC에 대한 면역이 백신으로 유도되었을 때, 그 면역이 모유를 섭취하고 있는 소아에게 면역을 제공할 수 있는지 여부를 알아보기 위함</td></tr>
<tr><td colspan="2">대상질환 및 피험자수</td><td colspan="3">1) 대상질환: 콜레라와 ETEC성 설사
2) 피험자수
① 최소 1회 이상 백신을 투여한 피험자 수: 89,596명
② 3회 투여한 피험자 수: 62,285 명
- BS/WC백신: 21,141명
- WC백신: 21,137 명
- E. coli K12 위약 (placebo): 21,220 명
3) 피험자의 요건
- 건강한 지원자
- 참여자의 요건: 임상을 실시할 지역으로 선정된 Matlab에 거주하는 사람으로서 Demographic Surveillance System census의 목록에 올라 있어야 한다.
- 2-15세의 피험자, 만약 15세 이상이라면 임신하지 않은 여성 피험자이어야 하고 구두로 이 임상에 참여할 것을 동의하여야 한다.</td></tr>
</table>

		- 누워있을 정도로 아픈 사람들은 제외하였다.
시험약물	대상약물	1) 경구 B-subunit /whole-cell 백신(BS/WC) -CTB(Cholera Toxin B-subunit) 1mg -가열불활화 *V. cholerae* classical Inaba(Cairo 48) 2.5×10^{10} 균 -가열불활화 *V. cholerae* classical Ogawa(cairo 50) 2.5×10^{10} 균 -포르말린불활화 *V. cholerae* El Tor Inaba(Phil 6973) 2.5×10^{10} 균 -포르말린불활화 *V. cholerae* classical Ogawa(Cairo 50) 2.5×10^{10} 균 Batch number: BS-WC백신: S1548과 S 1557 2) 경구 whole-cell 콜레라 백신(WC) -가열불활화 *V. cholerae* classical Inaba(Cairo 48) 2.5×10^{10} 균 -가열불활화 *V. cholerae* classical Ogawa(cairo 50) 2.5×10^{10} 균 -포르말린불활화 *V. cholerae* El Tor Inaba(Phil 6973) 2.5×10^{10} 균 -포르말린불활화 *V. cholerae* classical Ogawa(Cairo 50) 2.5×10^{10} 균 Batch number: WC 백신: S1549 • 연령별 피험자에게 적용할 백신과 완충액의 총 용량 - 2-4세의 피험자: 40mL - 5-11세의 피험자: 75mL - 11세 이상의 피험자: 155mL
	대조약물	*E. coli* strain K12, batch S1550로서 백신 제제와 성상이나 탁도가 일치하는 농도를 사용 • 연령별 피험자에게 적용할 백신과 완충액의 총 용량 - 2-4세의 피험자: 40mL - 5-11세의 피험자: 75mL - 11세 이상의 피험자: 155mL
시험내용	투여군 투여방법 (투여경로) 투여기간 기타	1) 투여군: 경구 BS/WC 콜레라 백신과 경구 WC 콜레라 백신 3 dose를 중탄산나트륨 완충액(ACO정)과 함께 6주 간격으로 경구 투여하였다. 2) 위약군: *E. coli* strain K12 3 dose를 6주 간격으로 투여, 백신의 용법과 동일하게 중탄산나트륨 완충액(ACO정)과 함께 경구 투여하였다. 3) 백신투여기간: 1985년 1월 14일-5월 21일 추적조사: 백신 투여 후 5년 4) 시험방법: 무작위, 이중맹검법, 위약대조 콜레라의 안전성 평가를 위해서 passive surveillance를 실시하였다.
평가변수	약동학 약력학 유효성 안전성 기타	**1) 효능** 효능은 3차(또는 2차) 투여 직후 14일 동안 백신과 위약을 투여 받은 사람들 중에서 콜레라(또는 LT-ETEC)의 발생률로 측정한다. 콜레라와 LT-ETEC 발생건에 대해서 임상시험이 행해지는 지역의 병원과 백신처치기관에서 passive surveillance가 이루어졌다. **2) 백신의 방어효과(PE, Protect Effect)와 신뢰구간**은 다음의 식에 의

<table>
<tr><td></td><td></td><td>해 계산된다.

PE=1-(백신 투여군에서의 발생률/위약 투여군에서의 발생률)
x와 Nx = 감염된 발생 사례수와 백신 투여군에서의 피험자 수
y와 Ny = 감염된 발생 사례수와 위약 투여군에서의 피험자 수
σ^2 = 1/x -1/y - 1/Ny
PE에 대한 95% 신뢰구간 =
(1-exp(ln(1-PE)+z*σ), 1-exp(ln(1-PE)-z*σ))
95% 신뢰구간이라면 z=1.96

3) 안전성: 이상반응에 대한 passive surveillance가 이루어졌다.</td></tr>
<tr><td>결과
(도표화 자료 등)</td><td>약동학
약력학
유효성
안전성
기타</td><td>효능(Efficacy result)
• 콜레라
1. 콜레라에 대한 면역은 아래의 표에 나와 있다. BS/WC 백신은 2년 동간의 추적조사기간동안 59%의 누적 면역을 제공했다. (95% CI: 48-68%)
동일한 기간 동안 WC 백신은 55%의 누적면역을 제공했다. (95% CI: 43-65%)
2. 2-5세의 소아에서의 면역은 처음 6개월간 100%였고 처음 1년간 통틀어서 44%였고 그 이후로는 특별히 유의성을 나타내지는 않았다. WC 백신은 소아에서 면역효과를 나타내지 못했다.
3. 2 dose는 3 dose와 면역 효과가 동등했고, 2 dose를 투여 받은 피험자들로부터(모든 연령대의 피험자가 포함) 감시(surveillance) 1년차에서는 77%, 2년차에는 70%의 면역효과를 각각 나타냈다.
4. surveillance 2년차에 classical 콜레라에 대한 면역이 El Tor콜레라에 대한 면역보다 높았다.
5. 중증 콜레라에 대한 면역이 모든 콜레라에 대한 면역보다 약간 높았다.

* BS/WC 백신과 WC 백신 3 dose의 면역 효과
<table>
<tr><th>백신 투여 후 시간</th><th>BS-WC
n=21,141</th><th>WC
n=21,137</th><th>위약
n=21,220</th></tr>
<tr><td>6개월
콜레라 발생수
PE%(95% CI)
P값</td><td>
4
85%(56-95)
p=0.001</td><td>
11
58%(14-79)
p=0.017</td><td>
26
-
-</td></tr>
<tr><td>1년
콜레라 발생수
PE%(95% CI)</td><td>
47
64%(50-74)</td><td>
58
85%(56-95)</td><td>
131
-</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td>P값</td><td>p<0.001</td><td>p<0.001</td><td>-</td></tr>
<tr><td>2년</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>콜레라 발생수</td><td>40</td><td>38</td><td>84</td></tr>
<tr><td>PE%(95% CI)</td><td>52%(30-67)</td><td>55%(33-69)</td><td>-</td></tr>
<tr><td>P값</td><td>p<0.001</td><td>p<0.001</td><td>-</td></tr>
<tr><td>3년</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>콜레라 발생수</td><td>41</td><td>30</td><td>51</td></tr>
<tr><td>PE%(95% CI)</td><td>19%(22-46)</td><td>41%(7-62)</td><td>-</td></tr>
<tr><td>P값</td><td>p=0.3</td><td>p=0.022</td><td>-</td></tr>
</table>

• 증상이 없는 콜레라에 대해서 두 백신(BS/WC와 WC)은 각각 46%와 32%의 면역을 제공한다.
• 2 또는 3 dose를 투여한 후 처음 3개월 동안 LT-ETEC에 대한 총체적인 면역 효과는 67%였다. (95% CI: 16-87%, p=0.02) ETEC 발생수가 너무 적었기 때문에 그 다음 6개월 동안 효능을 확정지을 수 없었고 백신 투여 후 9개월째에는 면역 효과가 없었다.
• 두 백신은 비브리오살균성 항체를 유도했는데, BS-WC 백신은 또한 혈청의 항 BS 항체도 유도했다. 혈청 샘플을 얻을 수 있는 케이스가 적었기 때문에 항체 수치와 면역과의 상관관계를 도출하는 것은 불가능했다. SBL Vaccin AB에서 2001년에 이 임상으로부터 얻은 소집단의 샘플에 대한 재분석이 이루어졌다. 결과는 이전에 발행된 결과와 일치했다.
• 모유에서 V. cholerae 특이적인 항체 수치의 증가는 검출되지 않았다. 그러나 BS/WC 백신으로 면역된 모체로부터 모유수유를 한 유아들에서 콜레라발생이 47% 감소하였다.

안전성(Safety result)
어떠한 심각한 이상반응도 보고되지 않았다.</td></tr>
<tr><td>결론</td><td colspan="2">1) BS/WC 백신은 안전하고
2) 2년간 콜레라에 대해서 좋은 면역을 제공한다.
3) 또한 LT-ETEC 설사에 대해서 단기 면역을 제공한다.
4) WC 백신은 또한 콜레라에 대해서 면역을 제공하지만 소아에서는 그렇지 못한다.
5) WC 백신과 비교해서 BS/WC 백신은 더 높은 단기면역을 제공하지만 장기 면역은 두 백신이 비슷하다.</td></tr>
<tr><td>검토의견</td><td colspan="2"></td></tr>
</table>

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 각국 의약품집 수재현황을 기재한다.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목 등 비교품목과의 비교검토 결과(비교품목명)를 기술한다.

9. 기타

- 외국의 허가당시 제출자료증명서 등 제출자료를 기재한다.

- Dukoral CPP (2010) EMA 발행(Summary of Product Characteristics 포함)
- Dukoral CPP (2011) EMA 발행(Summary of Product Characteristics 포함)