의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2023년 3월30일</td><td>접수번호</td><td>20230013258</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">■ 최초, □ 변경</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)유바이오로직스</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">유비콜-에스(경구용불활화콜레라백신)(수출용)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록번호)</td><td colspan="3">· 불활화콜레라균(V.Cholerae O1 혈청형)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>■ 제조 □ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 경구용현탁액제
함량
· 불활화콜레라균(V.Cholerae O1 Inaba Phil 6973 El Tor Biotype, Formalin Inactivated) 900 L.E.U / 도즈
· 불활화콜레라균(V.Cholerae O1 Ogawa Cairo 50 Classical Biotype, Formalin Inactivated) 600 L.E.U / 도즈</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">1세 이상의 소아, 청소년 및 성인에서 Vibrio cholerae serogroup O1에 의해 발병되는 콜레라의 예방</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td rowspan="5">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2023.12.19.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">-</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>최선림 심사원, 남주선 연구관, 김남수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>생물제제과
생물제제과
제품화지원팀
백신검정과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 이은경 주무관, 김연희 연구관, 김희성 과장
(기시) 송민지 심사원, 김연희 연구관, 김희성 과장
(임상통계) 박애란 심사원, 김문신 연구관, 정지원 과장
(시험법) 장석기 주무관, 안준익 연구관, 김종원 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>서울청
의약품안전관리과</td><td>GMP
담당자</td><td>임다솜 심사원, 양지은 주무관, 박종필 과장</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

1세 이상의 소아, 청소년 및 성인에서 Vibrio cholerae serogroup O1에 의해 발병되는 콜레라의 예방

○ 용법·용량

투여방법: 1세 이상의 소아, 청소년 및 성인에게 한 튜브(1.5 mL) 전량을 경구 투여한다. 필요 시 물 한 모금 정도 섭취할 수 있다. 투여일정: 2주 간격으로 2회 경구 투여한다. 유비콜-에스는 비경구적(근육내, 피하, 정맥내)으로 투여해서는 안된다. *단, 41세 이상 성인에서는 허가 전 임상연구가 실시되지 않았다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에게는 투여하지 말 것 1) 백신 성분에 대하여 과민반응이 있거나, 이전 접종 시 과민성 징후를 보인 경우 투여해서는 안 된다. 모든 제품과 마찬가지로 백신의 성분에 과민반응이 있는 환자의 경우 알러지 반응을 일으킬 수 있다. 2) 급성 위장관 질환이나 급성 열성 질환이 있으면 투여를 연기해야 한다. **2. 이상사례** 1) 1세에서 40세의 건강한 소아, 청소년 및 성인 대상 3상 임상시험에 참여한 2,529명에게서 안전성 평가가 진행되었고, 유비콜-에스를 투여받은 1,596명 중 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 또는 약물과의 인과관계가 없는 모든 안전성 정보를 기록하였다. 백신 접종 횟수와 관계없이 발생한 이상사례는 총 151명에게 발생하였고, 이는 전체인원 1,595명 대비 10% 미만에 해당한다. 이 백신 접종 차수와 관계없이 발생한 이상사례는 총

247건으로 SOC 상(System Organ Class: 기관계 대분류) 위장관 장애가 29%(247건 중 71건)로 가장 많았고 전신 장애 및 투여 부위 병태가 27%(247건 중 67건), 그 다음이 감염 및 기생충 감염으로 17%(247건 중 43건)로 보고되었다. 각 이상사례 별 소아, 청소년 및 성인에 대한 빈도는 다음과 같고, 예측된/예측하지 못한 이상반응을 모두 포함하여 연령대별 전체인원에서 발생한 이상사례 빈도를 표기하였다.

SOC (기관계 대분류)	구분	총 인원 (n=1,595)	1세~5세 (n=245)	6세~17세 (n=360)	18세~40세 (n=990)
	전체 (n=151)	9.5%	20.8%	8.6%	7.0%
위장관 장애	설사	1.7%	3.3%	0.8%	1.6%
	구토	1.7%	2.9%	2.5%	1.1%
	오심	0.5%	1.2%	0.0%	0.5%
	복통	0.4%	1.2%	0.3%	0.2%
	상복부통증	0.1%	0.4%	0.3%	0.0%
	구강궤양	0.1%	0.4%	0.0%	0.0%
전신 장애 및 투여부위 병태	발열	3.6%	11.4%	2.5%	2.0%
	피로	0.6%	0.4%	0.3%	0.7%
	말초부위 부종	0.1%	0.4%	0.0%	0.0%
근골격 및 결합조직 장애	근육통	0.4%	0.0%	0.3%	0.6%
	사타구니 통증	0.1%	0.0%	0.3%	0.0%
	말초부위 통증	0.1%	0.4%	0.0%	0.0%
신경계 장애	두통	1.1%	0.0%	1.4%	1.3%
	손, 발의 작열감	0.1%	0.0%	0.0%	0.1%
대사 및 영양 장애	식욕저하	0.6%	2.9%	0.0%	0.2%
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침	1.3%	3.7%	1.7%	0.6%
	인후부통증	0.1%	0.0%	0.0%	0.2%
감염 및 기생충 감염	비인두염	2.2%	8.6%	2.2%	0.6%
	상기도감염	0.2%	0.8%	0.3%	0.0%
	COVID-19 감염	0.1%	0.0%	0.0%	0.2%
	대상포진	0.1%	0.0%	0.3%	0.0%
	성홍열	0.1%	0.0%	0.3%	0.0%
	비뇨기계 감염	0.1%	0.0%	0.0%	0.1%
피부 및 피하조직 장애	습진	0.2%	1.2%	0.0%	0.0%
손상, 중독	골절	0.1%	0.4%	0.0%	0.0%

및 시술 합병증	교통사고	0.1%	0.4%	0.0%	0.0%
임신, 산후기 및 주산기 상태	미숙아 분만	0.1%	0.0%	0.0%	0.1%

2) 1세에서 40세의 건강한 소아, 청소년 및 성인 대상 3상 임상시험에 참여한 2,529명에게서 안전성 평가가 진행되었고, 유비콜-에스를 투여받은 1,595명 중 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응을 기록하였다. 이 백신 접종 횟수와 관계없이 발생한 약물이상반응은 총 118명에게 발생하였고, 이는 전체인원 1,595명 대비 10% 미만에 해당한다.
발생빈도는 매우 자주(≥1/10); 자주(≥1/100, <1/10); 때때로(≥1/1,000, <1/100); 드물게(≥1/10,000, <1/1,000); 매우 드물게(<1/10,000)로 나타낼 수 있다.

SOC (기관계 대분류)	발생빈도	
	때때로 (≥1/1,000, <1/100)	자주 (≥1/100, <1/10)
위장관계이상	구토, 오심, 복통	설사
전신 장애 및 투여부위 병태	피로	발열
근골격계 및 결합조직 장애	근육통	-
신경계 장애	두통	-
대사 및 영양장애	식욕저하	-
호흡기, 흉부 및 종격 장애	기침	-
감염 및 기생충 감염	대상포진, 비인두염, 상기도감염	-
피부 및 피하조직 장애	습진	-

3. 일반적 주의사항

1) 다른 백신과 마찬가지로 본제 복용으로 100% 예방효과를 보이지는 않는다.
2) 모든 백신처럼, 백신 접종 후 발생할 수 있는 아나필락시스 반응에 대비하여 적절한 응급처치를 준비한다. 이러한 이유로 접종 후 최소 30분간 관찰이 필요하다.
3) 이 백신은 비경구적으로 투여해서는 안되고 반드시 경구투여 해야한다.
4) 이 백신은 현탁액(부유액)으로 존재한다. 튜브를 격렬히 흔든 후 1.5mL를 피접종자의 구강으로 투여하고 필요 시 물을 마신다.

5) 이 백신은 미량의 포름알데히드가 포함되어 있기 때문에 과민성을 가진 사람에게 투여 시 주의가 요구된다.

6) HIV/에이즈 감염 환자: HIV/에이즈 환자를 대상으로 한 안전성과 면역반응은 임상적으로 평가되지 않았다.

4. 임부 및 수유부에 대한 투여

비임상시험을 통한 생식발생독성시험은 수행되지 않았으며, 임부 또는 수유부 및 태아에 대한 안전성과 면역원성을 평가하기 위한 임상연구도 수행되지 않았다. 따라서, 이 백신은 임부 또는 수유부에게 투여하지 않는 것을 권장한다. 그럼에도 불구하고 콜레라 발병 위험지역에 여행 등으로 노출될 경우, 이 백신 투여의 유익성과 위험성을 주의 깊게 평가한 후 투여를 고려한다.

5. 소아 및 고령자에 대한 투여

1) 1세 미만의 소아를 대상으로 임상연구는 실시되지 않아 백신의 안전성과 유효성은 확인되지 않았다.

2) 고령자를 포함한 41세 이상의 성인을 대상으로 임상연구는 실시되지 않아 백신의 안전성과 유효성은 확인되지 않았다.

6. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 백신은 밀봉하여 2~8℃ 냉장보관 한다.

2) 동결 시 사용하지 않는다.

○ 사용상의 주의사항(전문가를 위한 정보)

7. 전문가용 사용상의 주의사항

1) 약리작용 정보

유비콜-에스의 활성 성분은 포르말린으로 불활화된 Whole Cell bulks of O1 Inaba, El Tor and O1 Ogawa, Classical of *V. cholerae* 백신으로 경구로 투여되어 장에서 국소적으로 작용한다.

2) 임상시험정보

본 임상시험은 1세 이상 40세 이하 건강한 사람을 대상으로 무작위 배정, 관찰자 눈가림, 다기관, 활성대조 3상 임상시험으로 총 2,529명(시험군 1,595명, 대조군 934명)을 대

상으로 하였으며, 이 대상자들의 면역원성을 평가한 결과 두가지 혈청형의 항체양전율은 비열등성 기준을 만족하였다.

콜레라 혈청형		O1 Inaba		O1 Ogawa	
임상시험약		시험약 (N=904)	대조약 (N=892)	시험약 (N=904)	대조약 (N=892)
항체양전율	%	87.27%	87.27%	81.97%	83.59%
	항체양전율 95% CI	[85.51, 89.03]	[85.48, 89.06]	[79.67, 84.27]	[81.09, 86.09]
	두 백신간의 차이	-0.00		-1.62	
	두 백신간의 차이의 95% CI	[-1.86, 1.86] p-value: 0.9979		[-4.80, 1.56] p-value: 0.3187	
*항체양전율 정의: 임상시험용 의약품 접종 전 vibriocidal titer가 2차 접종 2주 후 4배 이상 증가된 상태					

○ 저장방법 및 사용기간

유효기간 : 제조일로부터 24개월 저장방법 : 밀봉용기, 동결을 피하여 냉장(2 ~ 8 ℃)보관

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건

○ 수출용에 한함

○ **(재심사)** 해당사항 없음

○ **(위해성 관리계획)** 해당사항 없음

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료*	시험법 관련 자료	기타
신청일자	'23.03.30.	'23.03.31.	'23.03.31.	'23.03.31.	-
보완요청 일자	1차 '23.7.14. 2차 '23.10.26.	1차 '23.07.12. 2차 '23.10.25.	1차 '23.06.16.	-	-
보완접수 일자	1차 '23.09.12. 2차 '23.11.06.	1차 '23.09.13. 2차 '23.11.06.	1차 '23.07.04.	-	-
최종처리 일자	'23.12.19.	'23.12.12.	'23.07.04.	'23.06.07.	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 1] 안전성 · 유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정: 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식약처 고시) 제6조 [별표 1] 제1부. Ⅱ. 자료제출의약품. 8. 기타 따로 분류되지 않은 품목

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

나. 반복투여독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 동 제제는 '1세 이상의 소아, 청소년 및 성인에서 Vibrio cholerae serogroup O1에 의해 발병되는 콜레라의 예방'을 효능·효과로 함.
- 기 허가된 유비콜(또는 유비콜-플러스) 대비 5개 항원 중 2개 항원(Cairo 50 및 Phil 6973)만을 포함하고 있으며, 불활화 공정은 포르말린 공정으로 단일화하였음.
- 비임상시험은 적절한 동물종 부재, 백신 특성, 유사제제 결과 등을 고려하여 일부 면제 또는 갈음되었음.
- 임상시험을 통해 건강한 소아 및 성인을 대상으로 유비콜-에스의 비브리오 콜레라 O1 혈청형에 대한 면역원성이 활성대조약(샨콜) 대비 비열등함을 확인하였음.
- 또한, 건강한 소아 및 성인을 대상으로 유비콜-에스의 안전성이 활성대조약(샨콜) 대비 임상적으로 유의할 만한 이상반응이나 기타 유의할만한 안전성 결과는 관찰되지 않았음.
- 품질과 안정성 자료는 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」(식약처 고시) 제7조제1항제2호, 제7조제1항제3호, 제26조, 제28조에 따라 검토한 결과, 타당함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 유비콜-에스(경구용 콜레라백신)(수출용)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 백신류
- 신청한 효능·효과, 용법·용량, 대상환자 연령

- 신청효능·효과: 1세 이상의 소아, 청소년 및 성인에서 Vibrio cholerae에 의해 발병되는 콜레라의 예방.
- 신청용법·용량:

투여방법: 1세 이상의 소아, 청소년 및 성인에게 한 튜브(1.5 mL) 전량을 경구 투여한다. 필요 시 물 한 모금 정도 섭취할 수 있다.

투여일정: 2주 간격으로 2회 경구 투여한다. 유비콜-에스는 비경구적(근육내, 피하, 정맥내)으로 투여해서는 안된다.

* 단, 41세 이상 성인에서는 허가 전 임상연구가 실시되지 않았다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 원료의약품(주성분)은 V. cholerae의 불활화전세포(WC) 벌크의 두가지 성분이다(즉, 포르말린불활화 O1 Ogawa의 Classic 생물형 및 포르말린불활화 O1 Inaba의 El Tor 생물형). V. cholerae는 그람음성, 막대모양의 비침습성 주수인성 세균이다. 자연에서 이용가능한 V. cholerae의 혈청군은 207개 이상이다. 다만, 콜레라병은 주로 O1과 O139의 혈청군에 의해 발생한다. 이 박테리아의 혈청 그룹은 주요표면항원(즉, 열에 안정한 내독소)을 기반으로 분류된다. O1 균주는 Ogawa 및 Inaba의 두가지혈청형(아형)과 Classical 및 El Tor의 두가지 생물형으로 보다 세분화된다. El Tor는 환경에서 보다 오래동안 지속되며 Classical 균주에 비해 더 많은 무증상사례를 나타낸다.

표 3.2.P.2-1: 유비콜-에스의 원료의약품

혈청군	혈청형	생물형	균주	불활화 방법
O1	Ogawa	Classical	Cairo 50	포르말린
	Inaba	El Tor	Phil 6973	

콜레라에 대한 면역원성을 유도하는 주요 인자는 O-특이다당(OSP)항원에 대한 면역반응이므로 두가지 불활화방법(열 및 포르말린)이 수행될 필요는 없다. 또한, O139로 인해 발병되는 콜레라는 아시아 및 일부 국가에서만 매우 제한적으로 나타나며 그 발병률은 현재 매우 낮다. 5개의 균주로 구성되는 유비콜(유비콜-플러스)는 2가지 불활화 공정을 거친다. 균주의 수와 2가지 불활화공정을 거치는 제조공정은 매우 번거로우며 제품원가 및 백신공급을 제한한다. 따라서, 2가지의 균주와 포르말린 불활화공정으로 개발한 유비콜-에스를 통해 비용을 절감하고 공정을 간소화함으로써 백신 공급을 효율적으로 확대할 예정이다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 1세 이상의 소아, 청소년 및 성인에서 Vibrio cholerae에 의해 발병되는 콜레라의 예방.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 중 금기사항

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 주성분 : 불활화콜레라균(V.Cholerae O1 Inaba Phil 6973 El Tor Biotype, Formalin Inactivated), 불활화콜레라균(V.Cholerae O1 Ogawa Cairo 50 Classical Biotype, Formalin Inactivated)

2.1.2. 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인 ■ pH ■ 무균 ■ 순도 ■ 잔류콜레라독소한도 ■ 콜레라LPS함량
□ 엔도톡신 ■ 기타(포름알데히드함량, 생균수)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 인산수소나트륨이수화물, 인산이수소나트륨이수화물, 염화나트륨, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인 ■ pH ■ 무균 ■ 순도 ■ 잔류콜레라독소한도 ■ 콜레라LPS함량
□ 엔도톡신 ■ 기타(포름알데히드함량, 실용량)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제2호, 제26조, 제28조에 따라 품질 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	2~8℃	Bag/EVA	적합

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	2~8℃	튜브/플라스틱	적합
가속시험	25±2℃, 60±5% RH		

3.3. 안정성에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제3호에 따라 저장방법 및 사용(유효)기간 설정을 위한 안정성 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량	GLP 준수	study #
반복투여 독성시험	SD 랫드	경구	1회/2주, 6주간, 총3회	1.5mL (임상용량 240배)	Yes	11-RR-188

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험

- 현재 경구 콜레라 백신에 대한 동물모델이 존재(WHO TRS 924참조)하지 않으며, 대신 유비콜-에스 주성분을 함유한 유비콜에 대해 반복투여 독성시험을 수행함.

4.2.2. 반복투여독성시험

- SD 암수 랫드에 임상예정용량의 240배에 해당하는 용량으로 6주간 3회(1회/2주) 반복 경구투여하였을 때 시험물질 투여에 의한 독성 및 표적장기는 관찰되지 않음. 다만 동 시험은 유비콜에 대한 결과임.

* 유비콜(유비콜-플러스) vs 유비콜-에스 주성분

Strain type used	Serotype	Biotype	Method of inactivation	Euvichol (L.E.U./Dose)	Euvichol-S (L.E.U./Dose)
V. cholerae Cairo 48	O1 Inaba	Classical	Heat	300	X
V. cholerae Phil 6973	O1 Inaba	El Tor	Formalin	600	900
V. cholerae Cairo 50	O1 Ogawa	Classical	Heat	300	X
V. cholerae Cairo 50	O1 Ogawa	Classical	Formalin	300	600
V. cholerae O139 4260B	O139	Not applicable	Formalin	600	X

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 경구 콜레라 백신에 대한 적절한 동물모델 부재, 백신 특성 및 유사제제 결과 등을 종합적으로 고려하였을 때 제출자료로 갈음 가능할 것으로 판단됨.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

5.2. 효력시험

- 현재 경구 콜레라 백신에 대한 동물모델이 존재(WHO TRS 924참조)하지 않으며, 대신 유비콜-에스 주성분을 함유한 유비콜로 수행한 임상 1상시험에서 항비브리오 항체 시험 결과를 제출함.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 경구 콜레라 백신에 대한 적절한 동물모델 부재, 백신 특성 등을 고려할 때 유비콜 임상시험 1상 결과로 갈음 가능할 것으로 판단됨.

6. 임상시험성적에 관한 자료

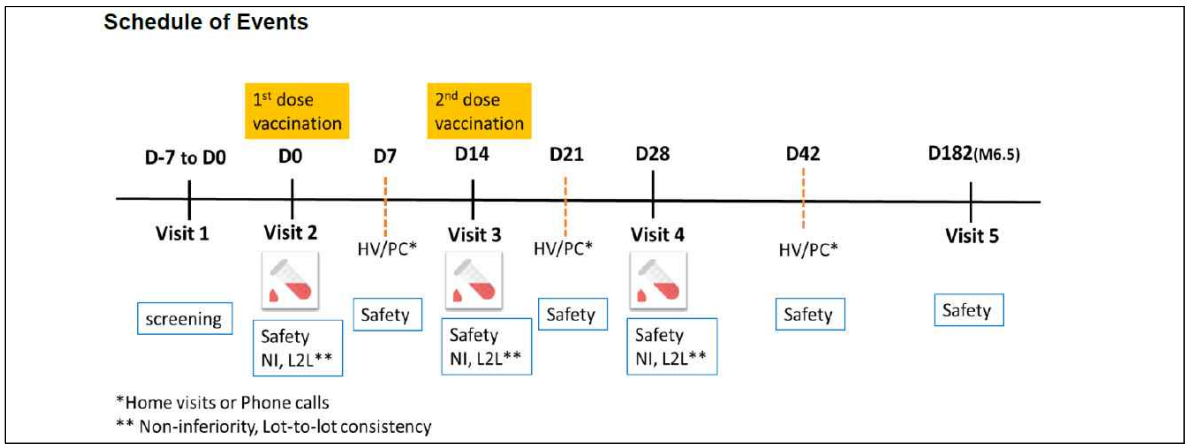
6.2. 임상시험자료집 개요

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
1상	유비콜	유비콜의 안전성과 면역 반응성을 평가	단일기관	20세 이상의 건강한 성인 남성	1.5mL/회	2회(2주 간격)	안전성: 신체검사, 활력징후, 심전도, 실험실검사, 급성 및 전신적 반응 면역원성: anti-V cholera O1 및 O139 antibody 측정	건강한 성인 남성에서 유비콜 1.5mL을 2주 간격으로 2회 경구로 접종하였을 때, 안전성 상 중대한 이상반응은 없었으며, 적절한 수준의 항체가 증가를 나타냄.
3상	유비콜	유비콜의 면역원성 및 안전성을 평가	다기관	건강한 성인 및 소아	1.5mL/회	2회(2주 간격)	일차 면역원성 평가변수 : 투여 전 대비 2차 투여 2주 후 anti-V cholera O1 항체가 4배 이상 증가한 대상자의 비율 일차 안전성 평가변수 : 예상된 및 예상되지 않은 AE	건강한 소아 및 성인을 대상으로 대조약(샨콜) 대비 임상적으로 유의할 만한 이상반응이나 안전성 결과는 관찰되지 않음. 1차 면역원성 평가 변수의 경우 대조약 대비 비열등함을 입증하였음.
3상	유비콜	유비콜 새로운 제형의 면역원성 및 안전성을 평가	다기관	건강한 성인 및 소아	1.5mL/회	2회(2주 간격)	일차 면역원성 평가변수 : 투여 전 대비 2차 투여 2주 후 anti-V cholera O1 항체가 4배 이상 증가한 대상자의 비율 일차 안전성 평가변수 : 예상된 및 예상되지 않은 AE	새로운 제형의 유비콜과 기 허가된 제형의 유비콜과 동등함을 입증하였음.
3상	유비콜-에스	유비콜-에스의 면역원성 및 안전성을 평가	다기관	건강한 성인 및 소아	1.5mL/회	2회(2주 간격)	일차 면역원성 평가변수 : 투여 전 대비 2차 투여 2주 후 anti-V cholera O1 항체가 4배 이상 증가한 대상자의 비율 일차 안전성 평가변수 : 예상된 및 예상되지 않은 AE	건강한 소아 및 성인을 대상으로 대조약(샨콜) 대비 유비콜-에스는 임상적으로 유의할 만한 이상반응이나 안전성 결과는 관찰되지 않음. 1차 면역원성 평가변수의 경우 대조약 대비 비열등함을 입증하였음.다만 GMT ratio 가 만 18세 이하에서 비열등을 확인하지 못함

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요 : 1상 1건, 3상 3건 제출(이 중 유비콜-에스는 3상 1건에 해당함)

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

임상시험제목	1~40세의 건강한 네팔인을 대상으로 OCV-S의 면역 비열등성, 안전성 및 로트 간 일관성을 샨콜과 비교 평가하기 위한 3상, 다기관, 관찰자 맹검, 무작위, 활성 대조 임상시험
임상시험 실시기관	Kanti Children's Hospital, Kathmandu 등 4개 기관
임상시험 기간	총 10개월
임상시험 단계	제3상
목적	건강한 성인 및 소아를 대상으로 유비콜-에스의 면역원성 및 안전성을 평가하는 것이 목적이다. Pivotal study를 통해 시험약의 면역원성을 검증을 위함이며 Safety study는 시험약의 안전성 자료를 확보하기 위함이다.
시험방법	무작위배정, 단일 눈가림, 다기관, 치료적 확증 임상시험  이 연구는 네팔의 4개 지역에서 1세에서 40세 사이의 건강한 참가자를 모집했다. 연구에 등록한 적격 참가자는 A그룹(Group A), B그룹(Group B), C그룹(Group C), D그룹(Group D)의 4개 연구 그룹으로 무작위 배정되었으며, 연구 그룹 A와 B는 성인 참가자(만 18세 이상)로만 구성되었다. 연구 그룹 C와 D는 1~40세의 참가자로 구성되었으며, 각 그룹 내에서 1~5세, 6~17세, 18~40세의 세 가지 연령층으로 작위 배정되었다. 그룹 A, B, C는 임상시험용 백신 OCV-S를 접종했다. D 그룹은 활성 비교군으로 샨콜을 접종했다. 각 참가자는 무작위 배정에 따라 2주 간격으로 백신을 2회 접종 받았다. 이 연구는 관찰자 맹검으로 진행되었다. 따라서 백신 투여를 담당하는 지정된 임상시험기관 직원을 제외하고, 통계 분석을 위해 데이터베이스가 잠길 때까지 임상시험기관 연구자(SI), 임상시험 간호사, 참가자, 임상 결과 평가자, 데이터 분석가를 포함한 다른 모든 담당자는 무작위배정에 대해 맹검이 유지되었다. 각 백신 접종 후 참가자들은 즉각적인 안전성 평가를 위해 30분 동안 연구 현장에서 관찰되었다. 접종 후 안전성 추적 관찰은 두 번째 접종 후 24주까지 이루어졌다. 참가자에게 일기 카드를 배포하여 각 투여 후 경험한 증상이나 이상 반응(AE)을 기록하도록 하였으며, 연구기관을 방문할 때마다 이를 검토했다. 예측된 이상반응은 각 백신 접종 후 7일 동안 기록했다. 예측되지 않은 이상반응은 각 백신 접종 후 28일 이내에 기록했다. 전체 연구 기간 동안 심각한 이상반응(SAE)이 보고되었다. 면역원성 평가를 위한 항체 역가를 측정하기 위한 혈액 샘플은 백신 접종 전 기준 시점과 각 백신 접종 후

	2주 후(0일, 14일, 28일)에 수집했다.
시험대상자수	(1) 대상자수 임상용의약품을 적어도 한번 이상 투여받는 대상자는 2,529명(sefety 군)이며, 이 중 36명(A:4, B:9, C: 9, D:14)은 2차 투여를 받지 않았음. 또한 37명은 2차 투여 시 방문일 위반(14일 + 3일 위반)이 있었으며 이 대상자는 중대한 계획서 위반으로 처리하여 PPS 군에서 제외함. (2) Safety study 대상자수 임상용의약품의 적어도 한번 이상 투여받는 대상자는 2,529명임. * FAS 2,494명, PPS 2,416명
대상질환	네팔에서 건강한 성인(18~40세)과 소아(1~5, 6~17세)의 세가지 연령군
선정기준	1) 만 1세 이상 40세 이하 2) 본인 또는 대리인이 자의로 임상시험 참여를 결정하여 서면 동의한 자 3) 임상시험 기간 동안 추적이 가능하며, 임상시험에서 요구되는 사항을 준수할 수 있는 자
제외기준	1) 다른 예방 백신에 대한 과민 반응 병력이 있는 경우 2) 연구자의 의학적 판단에 따른 중증 만성 질환 또는 건강상태. 특히, a)결핵과 같은 만성 감염 또는 소아 마비 후유증, b)알려진 면역 기능 장애 병력, c)지난 6주 이내에 전신스테로이드(2mg/kg/일 이상 또는 10일을 초과하는 기간동안 프레드니손 20mg/일 이상 등가)/세포 독성 약물/면역 억제제의 만성 사용, d)적절히 치료된 기저 세포 또는 편평 세포 피부암을 제외한 활성 악성 종양을 가진 참가자는 접종에서 제외합니다, 원발성 자궁경부암, 참가자가 현재 완전 관해상태인 적절히 치료된 1기암 또는 5년 동안 질병이 없는 기타 암, e)울혈성 심부저, f)지난 6개월이내에 심근경색, g)알려진 HIV감염환자, h)신경학적 및/또는 정신적 장애, i)조절되지 않는 응고병증 또는 혈액 장애의 알려진 병력이 있는 경우 3) OCV-S 임상시험 등록 전 4주 이내에 다른 백신을 접종했거나 임상시험 백신 2차 접종 후 4주 이내에 백신을 접종할 계획이 있는 참여자 4) 다른 임상시험에 동시에 등록했거나 등록 예정인 참여자 5) 지난 3개월동안 혈액 또는 혈액 유래 제품을 받은 경우 6) 이전에 콜레라 백신을 접종한 적이 있는 참여자 7) 연구 기간 동안 수유 중이거나*, 임신 중이거나**, 임신을 계획 중인 여성 참여자 8) 연구기간이 끝나기 전에 연구지역을 떠날 계획이 있는 참여자 9) 연구센터의 직원 또는 가족 *수유: 모유 수유 중인 여성은 등록할 수 없습니다. 여성 참가자가 백신 접종기간 동안 모유 수유를 결정한 경우, 추가 백신 접종에서 제외하되 연구종료시까지 안전을 위해 추적관찰 해야 했다. **모든 가임기 기혼 여성 참가자에게는 임신테스트가 필수였다. 가임기 미혼 여성 참가자의 경우, 임신테스트에 동의하는 경우 임신테스트를 실시했다.
임상시험용의약품, 용법 및 용량	시험약 : 유비콜-에스 대조약 : 샨콜(WHO-PQ, '11.09.29)
투여기간	1.5mL, 2주 간격으로 2회 투여(경구)
평가변수	1) 면역원성 평가변수(주분석군 ITT) (1) 일차 면역원성 평가변수 : 방문 1 대비 임상시험용의약품 2차 투여 후 2주째의 anti-V. cholera O1(Inaba and Ogawa) antibody

	titer(vibriocidal titer)가 4배 이상 증가한 대상자의 비율(비열등성 마진: ≥ -10%) (2) 이차 면역원성 평가변수 가. 방문 1 대비 임상시험용의약품 2차 투여 후 2주째 anti-V. cholera O1 antibody 역가로 측정한 GMT(geometric mean titer) 나. 방문 1 대비 임상시험용의약품 2차 투여 후 2주째의 anti-V. cholera O1(Inaba and Ogawa) antibody titer가 4배 이상 증가한 연령별 대상자의 비율 다. 방문 1 대비 임상시험용의약품 2차 투여 후 2주째 anti-V. cholera O1 antibody 역가로 측정한 연령별 GMT(geometric mean titer) 라. 방문 1 대비 임상시험용의약품 2차 투여 후 2주째 anti-V. cholera O1 antibody 역가로 측정한 3 로트의 GMT(Lot 1 vs 2, Lot 2 vs 3, Lot 3 vs 1, 동등성 마진 비율 : [0.5, 2.0]) 2) 안전성 평가변수 (1) 일차 안전성 평가변수 가. Solicited adverse events(Day 0 ~ Day 6) 나. Unsolicited adverse events(Day 0 ~ Day 28) 다. 중대한 이상사례 3) 탐색적 평가변수 가. 방문 1 대비 임상시험용의약품 2차 투여 후 2주째의 anti-V. cholera O1(Inaba and Ogawa) antibody titer가 4배 이상 증가한 로트별 대상자의 비율 나. 방문 1 대비 임상시험용의약품 1차 투여 후 2주째의 anti-V. cholera O1(Inaba and Ogawa) antibody titer(vibriocidal titer)가 4배 이상 증가한 대상자의 비율(모든 연령 및 연령별)
시험결과	**○ 분석군** - 무작위 배정된 2529명의 시험대상자(그룹A:330, 그룹B:331, 그룹C:934, 그룹D:934) 중 적어도 한번 이상 임상시험용의약품을 투여한 안전성 분석군에 2529명이 포함되어 있으며, 시험군에서는 중도탈락 등을 제외하고 FAS(적어도 한번 이상 면역원성 측정결과가 있는 경우) 2494명, PPS 2416명임. **○ 유효성 결과** **일차 면역원성 평가** 임상시험용의약품 2차 투여 후 2주째의 anti-V. cholera O1(Inaba and Ogawa) antibody titer(vibriocidal titer)가 4배 이상 증가한 대상자의 비율(비열등성 마진: ≥ -10%) 모든 연령에서 2차 접종 2주 후 V. 콜레라 O1 Inaba 및 O1 Ogawa에 대한 비브리오 멸균성 역가의 혈청전환율: 2차 접종 2주 후 Group C와 Group D의 O1 Inaba에 대한 혈청전환율은 각각 87.27%, 87.27%였으며, 전체 인구에서 그룹 간 차이는 -0.00이었다. 2차 접종 후 2주 시점에 O1 Ogawa 대비 Group C와 Group D의 혈청전환율은 각각 81.97%, 83.59%였으며, 전체 모집단에서 그룹 차이는 -1.62이었다. 혈청전환율 차이의 95% CI를 기준으로 두 혈청형 모두에서 샨콜과 비교하여 유비콜-에스(Euvichol-S) 2차 접종 후 2주째에 달성한 혈청전환율의 비열등성이 확인되었다. **이차 면역원성 평가**

① 임상시험용의약품 2차 투여 후 2주째 anti-V. cholera O1 antibody 역가로 측정한 GMT(geometric mean titer)
O1 Inaba에 대한 2차 접종 2주 후 GMT는 Group C에서 588.35, Group D에서 583.71이었으며, 전체 인구에서 GMT 비율은 1.01이었다. O1 Ogawa에 대한 2차 접종 2주 후의 GMT는 Group C에서 743.00, D군에서 918.63이었으며, 전체 모집단에서 GMT 비율은 0.81이었다.

② 임상시험용의약품 2차 투여 후 2주째의 anti-V. cholera O1(Inaba and Ogawa) antibody titer가 4배 이상 증가한 연령별 대상자의 비율
혈청전환율 차이의 95% CI에 근거하여, 세 연령층 모두에서 유비콜-에스(Euvichol-S)로 2차 접종 2주 후 달성한 혈청전환율의 비열등성은 샨콜 대비 O1 Inaba 및 O1 Ogawa 모두에서 확인되었다.

1) 18~40세 연령층에서 O1 Inaba 대비 2차 접종 2주 후 혈청전환율은 Group C에서 77.03%(, Group D에서 78.74%였으며 그룹 간 차이는 -1.71이었다. O1 Ogawa 대비 2차 접종 2주 후 혈청전환율은 Group C 72.29%, Group D 74.72%였으며, 그룹 차이는 -2.43이었다.
2) 6~17세 연령층에서 O1 Inaba에 대한 2차 접종 2주 후 혈청전환율은 Group C 92.03%, Group D 91.12%였으며, 그룹 차이는 0.9로 나타났다. O1 Ogawa 대비 2차 접종 2주 후 혈청전환율은 Group C 86.09%, Group D 87.66%였으며, 그룹 차이는 -1.58이었다.
3) 1~5세 연령층에서 O1 Inaba에 대한 2차 접종 2주 후 혈청전환율은 Group C 92.93%, Group D 94.34%였으며 그룹 차이는 -1.42였다. O1 Ogawa 대비 2차 접종 2주 후 혈청전환율은 Group C 92.67%, Group D 93.76%였으며, 그룹 차이는 －1.08이었다.

③ 임상시험용의약품 2차 투여 후 2주째 anti-V. cholera O1 antibody 역가로 측정한 연령별 GMT(geometric mean titer)
GMT 비율의 95% CI에 근거하여, 성인 인구(18~40세 연령층)에서 유비콜-에스(Euvichol-S)로 2차 접종 2주 후 달성한 GMT의 비열등성은 샨콜 대비 O1 Inaba 및 O1 Ogawa 모두에서 확인되었다. 18세 미만 연령층 모두에서 유비콜-에스(Euvichol-S) 2차 접종 2주 후 달성한 GMT의 비열등성은 O1 Inaba 혈청형에 대해서는 확인되었으나 O1 Ogawa 혈청형에 대해서는 확인되지 않았다.

1) 18~40세 연령층에서 O1 Inaba 대비 2차 접종 2주 후 GMT는 Group C에서 637.99, Group D에서 620.14였으며 GMT 비율은 1.03이었다. O1 Ogawa에 대한 2차 접종 2주 후의 GMT는 Group C에서 973.55 , Group D에서 1035.51이었고 GMT 비율은 0.94였다.
2) 6~17세 연령층에서 O1 Inaba에 대한 2차 접종 2주 후 GMT는 Group C에서 724.98(, Group D에서 744.73이었고, GMT 비율은 0.97이었다. O1 Ogawa에 대한 2차 접종 2주 후 GMT는 Group C에서 841.33, Group D에서 1133.84(였으며, GMT 비율은 0.74였다.
3) 1~5세 연령층에서 O1 Inaba에 대한 2차 접종 2주 후 GMT는 Group C에서 412.28, Group D에서 397.78였으며, GMT 비율은 1.04이었다. O1 Ogawa에 대한 2차 접종 2주 후 GMT는 Group C에서 452.75, Group D에서 604.33이었으며, O1 Ogawa에 대한 2차 접종 2주 후 GMT 비율은 0.75이었다.

④ 임상시험용의약품 2차 투여 후 2주째 anti-V. cholera O1 antibody 역가로 측정한 3 로트의 GMT(Lot 1 vs 2, Lot 2 vs 3, Lot 3 vs 1, 동등성 마진 비율 : [0.5, 2.0])
2차 접종 2주 후 O1 Inaba에 대한 GMT는 A, B, C그룹에서 각각 666.66, 606.39, 658.79를 기록했다. O1 Inaba에 대한 2차 접종 2주 후의 GMT 비율은 A그룹과 B그룹 간 1.10(95% CI: 0.86, 1.40), A그룹과 C그룹 간 1.01, B그룹과 C그룹 간 0.92. O1 Ogawa에 대한 GMT는 A, B, C그룹에서 각각 929.02, 801.96, 952.12를

기록했다. O1 Ogawa에 대한 2차 접종 2주 후의 GMT 비율은 A그룹과 B그룹 간 1.16, A그룹과 C그룹 간 0.98, B그룹과 C그룹 간 0.84로 세 그룹 간 GMT 비율은 동등성 마진(0.5,2.0)을 충족했다. 두 혈청형 모두에서 유비콜-에스를 접종한 연구 그룹에서 동등성이 확인되었다.

○ 안전성 결과

전체적으로 안전성 집단에 속한 2,529명의 대상자 중 244명(9.65%)이 임상시험 기간 동안 총 403건의 이상사례(TEAE)가 발생했다. 이 403건의 TEAE 중 4명의(0.16%) 대상자에게서 발생한 6건의 TEAE는 즉각적인 부작용(구토 등)이었다. 백신 접종 후 7일 이내에 136명(5.38%)의 대상자에게서 총 189건의 예측된 이상반응이 발생했고, 백신 접종 후 28일 이내에 149명(5.89%)의 대상자에게서 213건의 예측되지 않은 이상반응이 발생했으며, 1차 접종 후 28일(153일차) 이후에 발생한 조기 분만(SAE로 간주) TEAE 1건이 있었으며 이 대상자에게는 2차 접종을 실시하지 않았다. 3명(0.12%)의 대상자에게서 입원이 필요한 3건의 SAE가 보고되었다.(약물이상반응에 해당하지 않음)

- 18~40세 연령층의 대상자에서 임신 35+2주, Grade 2의 조기 분만 1건. ☞ 첫 임신검사에서 음성, 2차 접종 전 양성결과로 시험 중단함
- 1세에서 5세 연령층의 대상자에게서 첫 번째 투여 후 13일째에 보고된 도로교통 사고 1건(Grade 3 예측되지 않은 이상반응).
- 1세에서 5세 연령층의 대상자에게 2차 접종 후 13일째에 보고된 장티푸스 1건(Grade 2 예측되지 않은 이상반응).

전반적으로 중증도 Grade 1(경증)이 299/403건으로 가장 많았고, 2등급(중등증) 81/403건, Grade 3(중증) 23/403건 순이었다. Grade 3 TEAE 중 4건은 예측된 AE였고 19건은 예측되지 않은 AE였다. Grade 4(잠재적으로 생명을 위협할 수 있음) 또는 Grade 5(치명적) 사례는 없었다.

1차 접종 후와 2차 접종 후의 TEAE는 사건 수, 대상자 비율, 사건의 심각도 및 인과관계 측면에서 거의 유사했다. 첫 번째 및 두 번째 접종 후 공통적으로 보고된 상위 5개의 자주 보고된 TEAE는 SOC(두 접종 후 공통적으로 보고된 PT) - 위장 장애(PT: 구토, 설사, 메스꺼움, 복통, 상복부 통증)였다; 일반적인 장애 및 투여 부위 상태(PT 발열 및 피로), 감염 및 감염(PT 비인두염 및 상부 호흡기 감염), 신경계 장애(PT 두통) 및 호흡기, 흉부 및 종격동 장애(PT 기침).

각 연령대별로 분석했을 때, 보고된 TEAE의 상위 SOC 및 PT는 전체 인구와 유사했으며 빈도에 약간의 차이가 있었다.

- 18~40세 연령층(N=1,320)에서는 94명(7.12%)의 대상자가 총 403건의 TEAE 중 134건을 보고했다. 1차 접종 후(64명(4.85%) 대상자 중 92명(4.85%)에서 TEAE가 발생)가 2차 접종 후(31명(2.35%) 대상자 중 42명(2.35%))보다 더 많았다.
- 6~17세 연령층(N=720)에서는 53명(7.36%)의 대상자가 총 403건의 TEAE 중 90건을 보고했다. 첫 번째 접종[24명(3.33%) 대상자 중 46명(3.33%)]과 두 번째 접종[33명(4.58%) 대상자 중 44명(4.58%)] 후 TEAE 발생 건수는 비슷했다.
- 1~5세 연령층(N=489)은 전체 연령층 중 대상자 비율[(19.84%(N=97)]과 TEAE 건수(총 403건의 TEAE 중 179건)가 가장 높은 것으로 보고되었다. 1차 접종 후 TEAE 발생 건수[50명(10.22%) 대상자 중 82명(10.22%)]와 2차 접종 후 발생 건수[59명(12.07%) 대상자 중 97명(12.07%)]는 비슷했다.

모든 연령에서 Group C와 Group D 간 이상반응 데이터 비교

첫 번째 및 두 번째 백신 접종 후, 연구 Group C와 Group D는 즉각적인 이상반응과 SAE에서 비슷한 경향을 보였으며, 전체 연구 집단에서 통계적으로 유의미하거나 임상적으로 관련성이 있는 차이는 나타나지

	않았다. 두 연구 그룹 모두 첫 번째 투여 후 비슷한 비율의 대상자에게서 이상사례가 발생했다. 두 번째 투여 후, 전체 모집단에서 두 그룹 간에 유의한 차이가 있었으며, Group C(1.61% 대상자, n=15)은 Group D(3.32% 대상자, n=31)에 비해 약간 낮은 비율로 이상반응을 요청했다. 그러나 두 번째 투여 후 SOC 및 PT 수준에서 두 그룹은 예측된 부작용의 비율이 비슷했다. 전체 모집단에서 첫 번째 투여 후 두 연구 그룹에서 비슷한 비율의 대상자에게서 원치 않는 부작용이 발생했다. 두 번째 투여 후, PT 발열이 Group C [1.93% 대상자(n=18)의 18건]에서 Group D [0.86% 대상자(n=8)의 8건]보다 더 자주 보고되었으며, 그 차이는 유의했다. Group C와 Group D 간에 보고된 TEAE의 관련성에는 임상적으로 관련성이 있는 경향은 없었다. 보고된 사건의 중증도의 경우, 백신 접종 횟수와 관계없이 Group C 대상자[1.18% 대상자(n=11)에서 15건의 3등급 TEAE]가 Group D 대상자[0.32% 대상자(n=3)에서 3등급 TEAE 3건]에 비해 더 많이 보고되었으며, 대상자 비율의 차이는 유의했다. 그러나 각 개별 접종 후 조사했을 때 3등급 TEAE를 보고한 대상자 비율의 차이가 유의하지 않았기 때문에 이러한 경향은 결정적이지 않았다. 이 외에도 두 그룹은 중증도에 큰 차이가 없었다. 이상사례의 중증도 또는 SOC/PT에서 통계적으로 유의미한 Group C와 Group D 간의 차이 경향은 임상적으로 유의미한 안전성 우려의 원인으로 간주되지 않았다. 그룹 A, B, C, D의 이상반응 데이터 비교 4개 연구 그룹 전체에서 접종 횟수에 관계없이 전체 집단에서 보고된 전체 이상반응은 유의한 차이가 있었으며, A 또는 B그룹 대상자의 비율이 C 또는 D그룹보다 적었다. 이러한 경향은 2차 접종 후 보고된 이상반응에서 나타났으며 특히 예측된 이상반응 및 예측되지 않은 이상반응이 보고된 경우에서 두드러졌다. SOC 및 PT 수준에서 2차 투여 후 발생한 발열은 A그룹[3.00% 대상자(n=28)에서 28건의 이상반응] 또는 B그룹[0.91% 대상자(n=3)에서 3건의 이상반응]보다 C그룹[2.46% 대상자(n=23)에서 23건의 이상반응]에서 더 자주 보고되었으며, 그 차이는 유의했다. 예측된 이상반응, 2차 투여 후 근육통은 A 그룹[0.61% 대상자(n=2)에서 2건의 이상반응]에서만 보고되었다. 첫 번째 접종 후 전체 인구에서 빈도, SOC 및 PT 또는 중증도 측면에서 각 유형의 TEAE에서 대상자 비율에 대한 유의한 그룹 간 차이는 관찰되지 않았다. 첫 번째 및 두 번째 접종 후 즉각적인 이상반응 또는 SAE에 있어서는 그룹 간 유의미한 차이가 없었다. 전체 모집단의 데이터를 비교한 분석에서 C그룹과 D그룹에는 18세 미만의 대상자가 포함된 반면, A그룹과 B그룹에는 이 연령대가 포함되지 않았고 앞의 두 그룹보다 표본 규모가 적었다. 따라서 C 및 D그룹에서 절반 이상의 TEAE가 1~5세 연령층에서 발생했고 18세 미만의 두 연령층이 2차 백신 접종 후 TEAE를 더 자주 보고하는 경향이 있다는 관찰은 안전성 데이터에서 관찰된 유의미한 그룹 간 차이를 설명할 수 있다.
결론	유비콜-에스(Euvichol-S) 2차 접종 2주 후 V. 콜레라 O1 Inaba 및 O1 Ogawa에 대한 비브리오 멸균성 역가의 혈청전환율(Group C)은 전체 인구 및 각 연령층에서 활성대조군 샨콜(Group D) 비율 대비 비열등하였다. O1 Inaba 및 O1 Ogawa 모두 2차 접종 후 2주 시점에서 유비콜-에스(Euvichol-S)의 3개 로트(Lot: Group A, Group B, Group C) 간에 로트 간 일관성이 입증되었다. 안전성 측면에서 유비콜-에스(Euvichol-S)의 안전성 프로파일은 샨콜과 유사하였다.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자 의견

- 유비콜-에스는 포르말린으로 비활성화된 단일 O1 Inaba 균주와 단일 O1 Ogawa 균주만 포함하고 있음(유비콜에 포함되어 있는 O139 균주는 제외됨). 동 임상시험 결과, 유비콜-에스의 면역원성(비브리오콜레라 O1 혈청형)은 대조약 대비 비열등함이 확인되었고, 안전성에서도 유의할 만한 결과는 관찰되지 않음. 다만, 해당 품목은 WHO-PQ 승인을 목적으로 하는 수출용 제품으로, 그에 따라 대조약 산콜이 국내 허가제품은 아니나 WHO-PQ 승인 제품임을 고려하였음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당사항 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 듀코랄 및 유비콜-에스와 비교자료 제출