안전성·유효성 검토서

(■최초, □변경)

2009년 7월 9일

담당자	연구관	과 장
이 연 희	오 호 정	강 석 연

<table>
<tr><td>① 회사명</td><td>베르나바이오코리아</td><td>② 문서번호</td><td>접수번호 : 20080319213
접수일자 : 2008.11.12</td></tr>
<tr><td>③ 제품명</td><td>듀코랄액(경구콜레라백신)</td><td>④ 구분</td><td>백신류, 전문
분류번호 : 631</td></tr>
<tr><td>⑤ 원료약품 분량
(주성분)</td><td colspan="3">3.0mL중
<table>
<tr><th>원료명</th><th>규격</th><th>분량</th><th>단위</th></tr>
<tr><td>불활화콜레라균(V.cholerae Ogawa 50 Classical biotype, formalin inactivated)</td><td>별규</td><td>25x10^9</td><td rowspan="4">분류되지않는함량단위</td></tr>
<tr><td>불활화콜레라균(V.cholerae Inaba 6973 El Tor biotype, Formaline inactivated)</td><td>별규</td><td>25x10^9</td></tr>
<tr><td>불활화콜레라균(V.cholerae Inaba 48 Classical biotype, Heat inactivated)</td><td>별규</td><td>25x10^9</td></tr>
<tr><td>불활화콜레라균(V.cholerae Ogawa 50 Classical biotype, Heat inactivated)</td><td>별규</td><td>25x10^9</td></tr>
<tr><td>유전자재조합 콜레라독소 B(Vibrio cholerae Inaba 213 classical biotype, Recombinant)
숙주: Vibrio cholerae 213, 벡터: pKK223-3)</td><td>별규</td><td>1</td><td>mg</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>⑥ 성 상</td><td colspan="3">백색 또는 미백색의 현탁액</td></tr>
<tr><td>⑦ 효능·효과</td><td colspan="3">2세 이상의 소아 및 성인의 Vibrio cholera serogroup O1에 의한 콜레라 예방</td></tr>
<tr><td>⑧ 용법·용량</td><td colspan="3">1. 투여 방법
1) 6세 이상의 소아와 성인
포에 별도로 포장된 발포과립을 냉수 약 150mL에 녹인 후, 이 용액에 백신 한 바이알 전량을 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 바이알 전량을 혼합하여 경구로 복용한다.

2. 투여 일정
1) 6세 이상 소아 및 성인
- 기초 투여:</td></tr>
</table>

	최소 1주일 이상의 간격으로 2회 투여. 예방을 목적으로 하는 시점 1주일 이전에 투여가 완료되도록 복용한다. 만약 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 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 저장방법 및 유효기간	밀봉용기, 2~8°C에서 동결을 피해 보관, 제조일로부터 36 개월
⑩ 기원 및 개발경위	유행성 콜레라는 일반적으로 콜레라 독소를 생산하는 serogroup O1 Vibrio cholera에 의해 유발. O1 serogroup의 Ogawa와 Inaba 두가지 우세한 serotype이 있으며 이 O1 다당류는 perosamine단위가 반복되어 형성된다. Ogawa 다당류는 perosamine 말단에 Inaba의 LPS에는 없는 하나의 2-O-methyl group을 가짐. V. Cholerae O1 strain은 Mannose sensitive haemagglutinogen(MSHA)에 의해 매개되는 닭 적혈구 응집 반응으로 El Tor strains과 classical strain 인 두가지 biotype로 나뉨. V. Cholerae O1의 biotype인 El Tor 은 1961년에 시작되어 현재까지 지속되고 있는 7번째 콜레라 유행의 원인이 되는 유기체이고 6번째 유행동안 분리된 것들은 모두 classical biotype이었음. 21CFR 620.30과 Eur. Pharm. 1997:0154에 ogawa와 inaba가 기술됨으로써 비경구용백신에 포함되어야할 것으로 인증되었으며 이때에는 El Tor strains 포함 유무와 상관없이 classical biotype을 사용한다. 이에 이러한 성분들이 포함된 콜레라 백신을 개발함. 또한 antitoxic면역을 달성하기 위해 CT의 B-subunit을 첨가하였다. 콜레라 독소는 subunit A와 B로 구성되어 있으며 A는 독소효소활성을 나타내고, B는 목표 세포에 독소를 연결하고 A를 세포안으로 전달하는 역할을 한다. 자연감염 후 또는 면역에 의해 얻어진 콜레라 독소에 대한 항체는 대부분 직접적으로 B에 대항한다. 또한 A의 많은 부분들은 오각형 고리형대로 형성된 B의 구조안에 봉입되는 형태를 띠게 되므로 A에 대항하는 항체들은

	유도되어도 독소의 중화에 거의 영향을 미치지 못함. 그러므로 독소분자 대신에 B를 단독으로 사용하는 것이 효과적으로 면역반응을 유도할 것으로 여겨지며 B를 추가하였으며 이때 고도의 순도를 얻기위해서는 콜레라 독소로부터 정제하기 어려움이 많아 재조합CTB를 개발함. 이 두가지는 기능적으로나 면역학적으로나 비임상 임상에서도 차이가 없음을 확인함. 경구용으로 개발시 CTB를 파괴하는 위산을 중화하기 위해 bicarbonate완충액과 함께 복용하는 것으로 개발함.
⑪ 약리작용기전	장점막표면에서 직접 항체를 생성(점막면역)하도록 유도하는 경구용 백신임
⑫ 국내 외 사용현황	1991년 스웨덴에서 최초 허가(naive CTB)--> 1992년 rCTB로 허가 현재 EU central approval(includes Iceland & Norway)(2004.4.28)외 28개국 허가되어 있음
⑬ 관련조항	생물학적제제등허가및심사에관한규정 (식품의약품안전청고시 제2007-37호, 2007.6.12) 제19조제1항 - 이 규정에 의한 안전성유효성 심사는 약사법에 의하여 제조 또는 수입품목허가를 받고자 하는 생물학적제제, 재조합의약품, 세포배양의약품, 세포치료제, 유전자치료제등을 그 대상으로 한다.
⑭ 검토결과	시정 적합

<안전성·유효성 심사 관련 제출자료 목록>

○ 관련조항

생물학적제제등 허가 및 심사에 관한 규정 (식품의약품안전청고시 제 2007-37호, 2007.6.12) 제19조제1항 [별표1]III.의 1. 이이 허가된 의약품과 균주 및 제조방법 등이 같은 제제를 제외한 생물학적 제제

구분 \ 자료번호	1	2	3			4						5			6		7	8
			가	나	다	가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나		
5. 기타	○	○	○	△	△	○	△	△	△	△	△	○	△	△	○	△	○	○
제출여부	○	○	○	x	○	○	x	x	x	x	x	○	x	x	○	x	△	○
면제사유																		

○ 제출자료목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 장기보존시험
   다. 가혹시험
4. 독성에 관한 자료
   가. 단회투여독성시험
5. 약리작용에 관한 자료
   가. 효력시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료