

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2023.11.1.	접수번호	20230188140
신청구분	신약		
신청인 (회사명)	(주)녹십자		
제품명	배리트락스주(흡착탄저백신(유전자재조합))		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	재조합 탄저 방어항원 단백질(숙주: Bacillus brevis 47-5Q, 벡터: pNU212-mPA)		
제조/수입 품목	<input checked="" type="checkbox"/> 제조 <input type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	제형: 용액주사제 함량: 1 바이알 중 재조합 탄저 방어항원 단백질(숙주: Bacillus brevis 47-5Q, 벡터: pNU212-mPA) 0.1 밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2025.4.8.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	제조원	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	-		
허가부서	바이오의약품정책과(바이오허가TF)	허가담당자	정모아 주무관, 이내리 연구관, 박현정 팀장
심사부서	신속심사과 백신검정과 바이오의약품품질관리과	심사담당자	(안유) 엄소영 주무관, 임숙 연구관, 박재현 과장 (기시) 이현 주무관, 김용국 전문관, 박송희 연구관, 박재현 과장 (시험법) 양윤실 주무관, 김지현 연구관, 손경희 과장 (RMP) 김성민 주무관, 김영림 연구관, 안광수 과장
GMP* 평가부서	광주청 의료제품안전과	GMP 담당자	오금남 심사원, 이현우 주무관, 전규재 주무관, 박공수 과장

* 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

탄저균의 노출위험이 높은 19세 이상 65세 미만 성인에서 탄저균으로 인한 감염증의 노출 전 예방이 약의 유효성은 동물시험에서 유효성(중화항체가, 생존율) 결과와 건강한 사람에서 근육주사로 유도된 면역원성 결과에 근거한다. 동물시험에서는 이 약의 근육주사 후 탄저균의 피하투여를 통한 공격시험에서 생존율을 평가하였고, 탄저균 흡입투여에 대한 이 약의 방어능을 시험한 자료는 없다.

○ 용법·용량

1. 투여일정 및 용량
이 약은 1회 1.0 mL(제조합 탄저 방어항원 100 µg)씩 다음의 접종 간격에 따라 총 4회 근육주사한다.
- 1차 접종: 접종 개시일
- 2차 접종: 1차 접종 1개월 후
- 3차 접종: 2차 접종 1개월 후
- 4차 접종: 3차 접종 6개월 후
접종일이 지났거나 접종을 놓친 경우에 대한 연구결과는 없다.
이 약의 면역원성은 임상시험에서 기초접종(총 4회 투여) 후 6개월까지 확인되었으며, 이후 탄저감염에 대한 면역 유지와 관련하여 이 약의 추가 접종에 대한 연구결과는 없다.

2. 투여방법
이 약은 상완 어깨세모근에 근육주사로 투여한다. 어깨세모근에 주사 시 양쪽 팔에 교대로 주사하도록 한다.
사용하기 전에 충분히 흔들어서 균질한 현탁액이 되도록 한다. 이 약의 바이알에 들어있는 현탁액 1.0 mL을 주사기에 취하여 투여한다.
혈관 내, 피하 또는 피내 주사해서는 안 된다.
동일한 주사기로 다른 백신 또는 약물과 혼합해서 사용해서는 안 된다.
이 약의 투여 관련 주의사항은 사용상의 주의사항 '10. 적용상의 주의' 항을 참조한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약의 주성분 또는 구성성분에 과민증이 있는 자
2) 이전의 탄저백신 접종에서 중증의 과민반응(예, 아나필락시스)을 나타낸 자

3) 면역억제 상태인 자(전신 스테로이드 또는 고용량 스테로이드 투여, 방사선 치료 포함)

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 급성 중증 열성 질환이 있는 자

급성 중증 열성 질환 또는 급성 감염이 있는 경우, 백신 접종을 연기해야 한다. 그러나 경미한 감염은 접종을 연기할 필요는 없다.

2) 항응고제를 투여 중이거나 혈소판 감소증 또는 기타 혈액응고장애(예: 혈우병)가 있는 환자
근육주사 시 출혈이 발생할 수 있으므로 주의해서 투여해야 한다.

3. 약물이상반응

이 약의 안전성은 19세 이상 65세 미만 성인 총 240명을 대상으로 한 2상 임상시험(GC1109_P2)에서 평가되었다. 임상시험 참여자들은 0, 1, 2, 8개월 접종 일정에 따라 이 약(179명) 또는 위약(61명)을 최소 1회 투여받았다.

1) 임상시험에서 보고된 약물이상반응은 이 약 투여군에서 93.85%(168명), 위약군에서 96.72%(59명)이었다. 예측된 국소 약물이상반응은 이 약 투여군 92.74%(166명), 위약군 96.72%(59명)이었으며, 이 약 투여군에서 통증(90.50%), 압통(89.94%), 소양증(39.66%) 등의 순이었고, 이 중 3차 접종 후 보고된 소양증 1건이 잠재적 생명위험(Grade 4)으로 평가되었다. 위약군은 통증(96.72%), 압통(93.44%), 소양증(14.75%) 등의 순이었다.

예측된 전신 약물이상반응은 이 약 투여군 74.30%(133명), 위약군 73.77%(45명)이었으며, 이 약 투여군에서 근육통(59.22%), 피로(56.98%), 두통(35.20%) 등의 순이었고, 위약군은 피로(59.02%), 근육통(50.82%), 두통(40.98%) 등의 순이었다.

위약군 대비 이 약 투여군에서 발현율이 높은 약물이상반응은 경화/종창, 근육통, 소양증, 홍반, 구역/구토이었다. 대부분의 약물이상반응은 접종일로부터 14일 이내에 발생하였고, 경증 또는 중등증으로 수일 내 소실되었다. 예측된 약물이상반응은 표 1과 같다.

표 1. 이 약의 임상시험(GC1109_P2)에서 보고된 예측된 약물이상반응

이상반응	이 약(%) (N=179)	위약(%) (N=61)
전신 장애 및 투여 부위 병태		
통증	90.50	96.72
압통	89.94	93.44
피로	56.98	59.02
경화/종창	9.50	4.92
발열	2.23	3.28
근골격 및 결합 조직 장애		
근육통	59.22	50.82
피부 및 피하 조직 장애		
소양증	39.66	14.75
홍반	8.38	1.64
각종 위장관 장애		

구역/구토	11.17	6.56
설사	10.61	18.03
각종 신경계 장애		
두통	35.20	40.98

2) 이 약 투여군에서 보고된 예측되지 않은 약물이상반응은 11명(6.15%)에서 15건 발생하였고, 약물 이상반응별 발현빈도는 표2와 같다. 혈액 크레아틴 인산 활성효소 증가 4명(2.23%)이 가장 흔하게 발현되었고, 그 외 약물이상반응은 각각 1명씩 발현되었고 모두 회복되었다. 이 중 중증(Grade 3)의 약물이상반응은 어지러움 1건이었으며, 예측되지 않은 중대한 약물이상반응으로 자연 유산 1건이 보고되었다(3. 약물이상반응 항 3) 자연 유산 참조).

약물이상반응 빈도에 대한 정의는 다음과 같다: 매우 흔하게($\geq 10\%$), 흔하게($\geq 1\%$ 이고 $< 10\%$), 흔하지 않게($\geq 0.1\%$ 이고 $< 1\%$), 드물게($\geq 0.01\%$ 이고 $< 0.1\%$) 매우 드물게($< 0.01\%$)

표 2. 이 약의 임상시험(GC1109_P2)에서 보고된 예측되지 않은 약물이상반응

MedDRA 기관계 분류	약물이상반응	빈도
임상 검사	혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가	흔하게
전신 장애 및 투여 부위 병태	말초 부종, 주사 부위 감각 저하, 투여 부위 타박상	흔하지 않게
각종 신경계 장애	두통, 어지러움	흔하지 않게
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	알레르기성 비염, 인두 장애	흔하지 않게
각종 위장관 장애	구강 지각 이상	흔하지 않게
임신, 산후기 및 주산기 상태	자연 유산	흔하지 않게
피부 및 피하 조직 장애	두드러기	흔하지 않게

3) 자연 유산

이 약 투여군 1명에서 예측되지 않은 중대한 약물이상반응으로 자연 유산이 보고되었다. 중증도는 잠재적 생명위험(Grade 4)으로 평가되었다. 해당 시험대상자는 스크리닝 당시 Serum β -hCG 검사 음성이었다. 이 약 1회 투여받은 이후 임신이 확인되어 동 임상시험에서 중도탈락하였으나, 이 약 투여 후 44일 차에 자연 유산이 발생하였다. 이 약의 임부 투여에 대한 안전성은 연구되지 않았다.

4. 일반적 주의

- 1) 사람을 대상으로 이 약의 효능을 평가하는 임상시험을 수행하는 것은 불가능하며 윤리적이지 않다. 따라서 이 약에 대한 유효성은 동물시험에서의 중화항체가 및 생존율 결과와 사람에서 근육주사로 유도된 면역원성 결과를 근거로 한다. 동물시험은 이 약의 근육주사 후 탄저균의 피하주사 공격을 통한 생존율을 평가하였으며, 탄저균 흡입 노출에 대한 방어능을 시험한 자료는 없다.
- 2) 다른 백신과 마찬가지로 이 약은 모든 백신 접종자에서 예방 효과를 나타내는 것은 아니다.
- 3) 이 약은 탄저균 감염 위험이 높은 자에 한하여 접종하도록 하며, 접종 대상은 별도로 정한다.
- 4) 모든 주사용 백신과 마찬가지로 백신 접종 후 발생할 수 있는 아나필락시스 또는 다른 중증 과민

반응에 대비한 적절한 처치 및 관리가 시행될 수 있도록 준비되어야 한다. 이 약의 이전 투여에서 아나필락시스를 경험한 사람에게 투여해서는 안 된다.

5) 전신 면역억제 치료, 방사선 치료, 고용량 스테로이드 등 면역억제요법을 받고 있는 면역기능이 저하된 사람에서 이 약의 유효성 및 안전성은 평가되지 않았다. 면역기능이 저하된 사람에서는 이 약의 유효성이 더 낮을 수 있다.

6) 백신 투여 과정 자체에 대한 불안 반응으로, 혈관미주신경 반응(실신), 과호흡 또는 스트레스 관련 반응(어지러움, 두근거림, 심박수 증가, 혈압 변화, 숨가쁨, 저린감각, 발한) 등이 발생할 수 있다. 실신으로 인한 부상을 방지하기 위해 주의가 필요하다.

7) 이 약의 탄저 감염에 대한 예방 기간은 알려져 있지 않다. 이 약의 면역원성은 임상시험에서 기초 접종(총 4회 투여) 후 6개월까지 확인되었으며, 이후 탄저감염에 대한 면역 유지와 관련하여 이 약의 추가 접종에 대한 연구결과는 없다.

8) 이 백신이 운전이나 기계사용에 미치는 영향에 대한 연구는 수행되지 않았다. 그러나 '3. 약물이상 반응'항에 기재된 일부 증상에 의해 운전 또는 기계사용 능력에 일시적으로 영향을 미칠 수 있다.

5. 상호작용

약물상호작용에 대한 시험은 수행되지 않았다. 이 약과 다른 백신의 병용투여는 연구된 바 없다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약은 임부 투여에 대한 안전성은 평가되지 않았다. 동물시험에서 임신, 배태자 발달, 분만 또는 출생 후 발달과 관련하여 직접적 또는 간접적인 유해한 영향이 나타나지 않았다. 임신 중 이 약의 투여는 모체 및 태아에 대한 잠재적 유익성이 잠재적 위험을 상회하는 경우에만 고려되어야 한다.

2) 수유부

이 약의 모유 수유 중 투여에 대한 자료는 없다. 이 약이 모유로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않다.

3) 수태능

동물시험에서 생식독성과 관련된 직접적 또는 간접적 유해영향이 나타나지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

19세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으며 관련 자료가 없다.

8. 고령자에 대한 투여

65세 이상의 고령자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 과량투여시의 처치

이 약의 임상시험에서 과량투여 사례는 보고된 바 없다.

10. 적용상의 주의

1) 이 약은 보관 시 흰색의 침전물과 투명한 상층액으로 관찰될 수 있다.

2) 이 약을 접종하기 전에 잘 흔들어 균질한 현탁액이 되도록 하고, 이물이나 성상에 이상이 있는지 육안으로 확인한다. 이상이 있는 경우에는 사용하지 않는다.

3) 접종 간격에 따른 투여 시 주사 부위는 양팔에 양쪽 부위를 교대로 하도록 한다.

- 4) 혈관 내, 피하 또는 피내 투여하면 안 되고, 주사침이 혈관을 관통하지 않도록 한다.
- 5) 이 약을 다른 백신 또는 약물과 혼합해서는 안 된다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 이 약은 동결을 피하여 냉장보관(2 ~ 8℃)한다.
- 2) 차광을 위하여 본래의 포장상태로 보관한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

탄저병은 아포를 형성하는 그람양성균인 탄저균(*Bacillus anthracis*)에 의해 발생하는 인수공통감염병이다. 이 약은 탄저균 외독소의 구성성분 중 하나인 방어 항원(protective antigen, PA)에 대한 면역 반응을 유도하여 세포 독성 치사 독소(lethal toxin, LF)와 부종 독소(edema toxin, EF)의 활성을 중화함으로써 탄저균 감염에 대한 보호 작용을 나타낸다. 이 약은 *Bacillus brevis*에 방어 항원(PA) 유전자를 삽입 후 대량 배양을 통해 생산한 재조합 방어 항원 백신이다.

2) 독성시험 정보

이 약의 반복투여독성 및 생식발생 독성시험자료에서 사람에게 특기할 만한 유해성은 관찰되지 않았다.

(1) 반복 독성

이 약을 토끼에 2주 간격으로 6회 근육투여 시 육아종성 염증, 혼합세포 염증, 근섬유 피사가 관찰되었으나 회복 경향을 보였고, 대조군과 시험군이 유사한 수준으로 관찰되었다. 일반적인 백신 투여에 의해 발생하는 투여부위에 국한된 가역적 국소반응 외에 이 약에 의해 발생한 전신적인 영향은 없었다.

(2) 유전독성/발암성

이 약의 잠재적인 발암성이나 유전독성을 평가하기 위한 별도의 시험이 수행되지 않았다.

(3) 생식독성

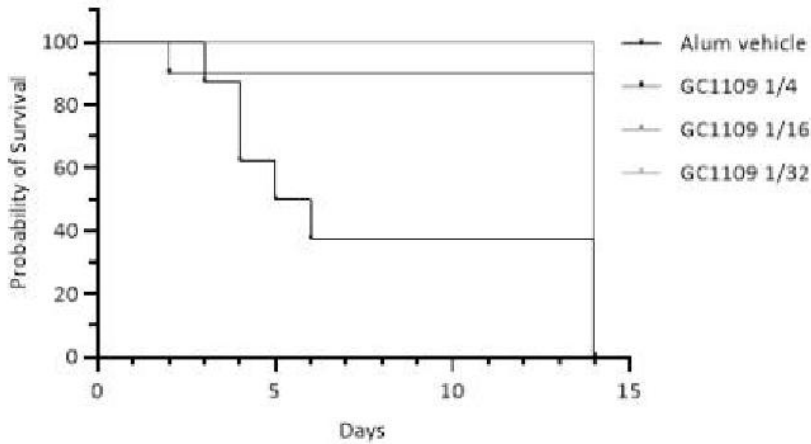
이 약을 암수 랫드에 수컷은 교배 전 2회, 교배 중 및 교배 종료 후 3회, 암컷은 교배 전 2회, 임신 7일 및 포육 7일에 각각 1회씩 근육투여 시, 이 약과 관련된 독성학적 영향은 관찰되지 않았고 암수 동물에서 항체(IgG)가 형성되었으며, 모체에서 형성된 항체는 태자 및 신생자로 전달되는 것이 확인되었다.

3) 효력시험 정보

사람을 대상으로 이 약의 효능을 평가하는 임상시험을 수행하는 것은 불가능하고 윤리적이지 않다. 이 약의 유효성은 사람에서 근육주사로 유도된 중화항체가 결과와 함께 탄저 동물 모델에서 중화항체가 및 생존율 결과를 근거로 평가되었다.

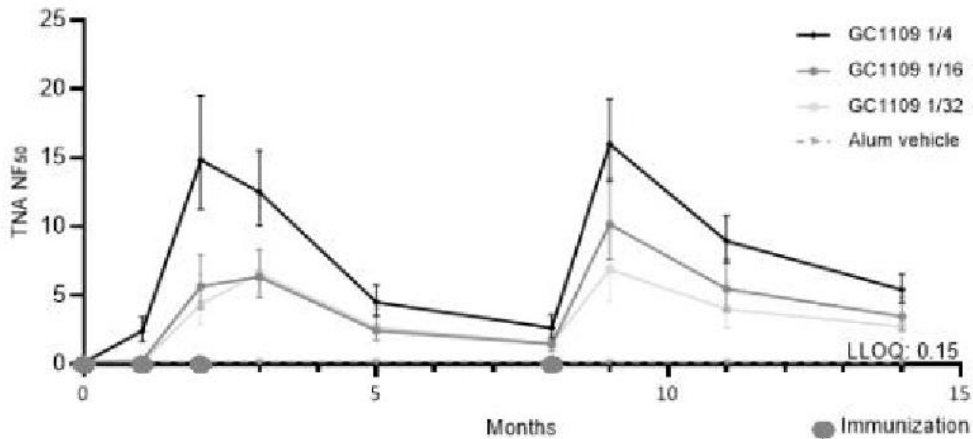
비임상 효력시험은 NZW 토끼를 대상으로 실시되었다. NZW 암컷 토끼에 이 약을 단계 희석하여 0, 1, 2, 8개월 시점에 근육주사하고, 이 약 마지막 투여 후 6개월 시점까지 총 14개월간의 TNA 중화항체를 확인하고, 이후 공격시험을 실시하였다. 중화항체는 독소 중화능 시험법(Toxin Neutralization Assay, TNA)으로 분석하였다. 공격시험 시 탄저균은 약 100 x LD50를 피하투여로 공격을 실시한 결과, 시험군의 생존율은 90~100%였으며, 위약군과 시험군의 생존율은 다음과 같다(그림 1).

그림 1. 탄저 포자 공격 후 시간에 따른 생존율



중화항체가(TNA NF₅₀)는 백신 용량에 비례하여 면역반응이 크게 나타났으며, 14개월 간의 중화항체가(TNA NF₅₀)는 그림 2와 같다.

그림 2. 토끼에서의 중화항체가(TNA NF₅₀) 결과



또한 이 약을 0, 1, 2, 8개월 시점에 근육주사하고 마지막 투여 후 16개월 시점(총 24개월)까지 TNA 중화항체를 확인하고, 공격시험을 실시한 결과, 위약군은 모두 폐사한 반면 시험군은 투여용량과 관계없이 모두 생존하였다.

4) 임상시험 정보

이 약은 19세 이상 65세 미만 건강한 성인 남녀 240명을 대상으로 0, 1, 2, 8개월에 총 4회 근육투여 후 면역원성과 안전성을 평가하기 위하여 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 위약 대조 2상 임상시험(GC1109_P2)을 실시하였다. 무작위 배정(3:1)으로 이 약 투여군에 179명, 위약군에 61명이 배정되었다. 시험대상자의 연령 중앙값은 35.5세(범위 20-64세)이었고, 여성이 63%이었다. 임상시험용 의약품 투여 전 4주 이내에 분할백신, 사백신 또는 생백신을 투여받거나, 2주 이내에 코로나바이러스감염증-19 백신 또는 인플루엔자 백신을 투여받은 경우는 제외되었다. 유효성 분석군 FAS(Full Analysis

Set)는 총 211명으로 이 약 투여군 155명, 위약군 56명이었다. 1차 면역원성 평가변수는 이 약을 4회 접종 후 4주 시점인 9개월 차에 TNA NF₅₀이 0.56 이상인 대상자 비율이었으며 평가기준은 양측 95% 신뢰구간 하한이 40% 이상이었다. 동 평가기준은 미국에서 허가된 탄저 백신 BioThrax 임상시험 시 설정한 평가기준과 동일하다. 유효성 분석군인 FAS에 포함된 이 약 투여군 155명을 대상으로 유효성 평가한 결과 이 약을 4회 접종 후 4주 시점의 TNA NF₅₀이 0.56 이상인 대상자 비율은 100%로, 양측 95% 신뢰구간 하한이 97.65% 이상이었다(표 3).

표 3. 2상 임상시험(GC1109_P2)에서 확인된 면역원성 결과

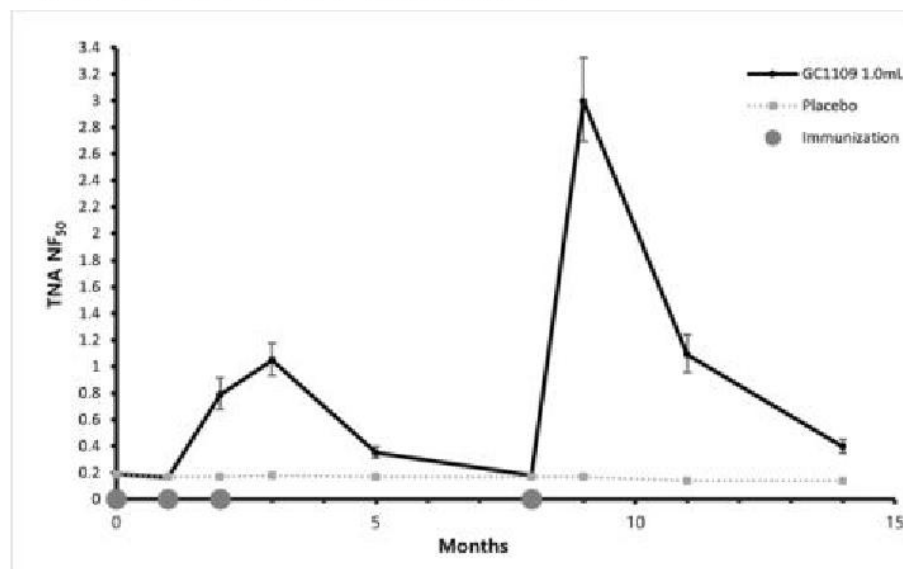
	시험약(N=155)	위약(N=56)
NF ₅₀ 이 0.56 이상인 대상자 비율(%)	155 (100%)	0
95% Exact Confidence Interval	[97.65, 100.00]	[0.00, 6.38]

¹ED₅₀: 독소의 효과를 50% 중화하는 항체 희석배수의 역수로, 4-parameter logistic(4-PL) 모델에 의해 계산된 추정값

²NF₅₀: 독소중화시험(TNA)으로 평가한 시험검체의 ED50을 표준혈청(AVR801)의 ED50으로 나누어 계산한 값

임상시험 기간 동안의 중화항체가(TNA NF₅₀)는 그림 3과 같다.

그림 3. 사람에서의 중화항체가(TNA NF₅₀) 결과



○ 저장방법 및 사용기간

저장방법: 밀봉용기, 냉장(2~8℃) 보관, 차광 보관

사용(유효)기간: 제조일로부터 24개월

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
자사제조	(주)녹십자	대한민국	전라남도 화순군 화순읍 산단길 40

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 해당사항 없음

1.4 허가조건

- (위해성 관리계획) 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2에 해당하는 신약 <붙임 2 참조> 등

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

- 탄저균 피하공격 동물시험과 임상시험 결과를 볼 때 이 약의 항체 생성 유도로 인한 탄저균에 대한 방어력은 인정 가능하며,
- 비임상효력시험(탄저 흡입노출을 통한 공격시험 결과) 자료 등의 제출 조건부 허가 타당함(「생물학적제제 등의 품목허가심사 규정」제41조제1항제3호)

1.7 사전검토

- 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 관련 자료 및 기 준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	2023.11.1.	2023.11.2.	2023.11.2.	2023.11.3.	2023.11.2.
보완요청 일자	(1차)2024.4.2. (2차)2024.12.18.	(1차)2024.1.25. (2차)2024.12.17.	2024.1.22.	2024.1.12.	(1차)2024.1.29. (2차)2024.12.17.

보완접수 일자	(1차)2024.7.30. (2차)2024.12.30.	(1차)2024.8.1. (2차)2024.12.31.	2024.6.17.	2024.8.1.	(1차)2024.8.1. (2차)2024.12.31.
최종처리 일자	2025.4.8.	2025.3.5.	2024.6.18.	2024.8.27.	2025.3.21.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

- 3) 가속시험자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험
 - 2) 가속시험자료
 - 3) 가속시험자료
- 4. 독성에 관한 자료
 - 가. 단회투여독성시험자료
 - 나. 반복투여독성시험자료
 - 마. 생식발생독성시험자료
- 5. 약리작용에 관한 자료
 - 가. 효력시험자료
 - 나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료
- 6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
- 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

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 생물테러예방의약품으로서 탄저에 대한 노출 전 예방을 목적으로 하는 백신으로 탄저균의 방어항원(protective antigen) 유전자를 삽입, 배양한 바실러스 브레비스균의 배양액을 여과, 정제하여 얻은 재조합 방어항원 단백으로서 탄저에 대한 노출 전 예방을 목적으로 하는 백신임
- 신청품목의 안전성유효성 핵심자료는 비임상효력시험자료(토끼에서 면역후 공격시험 자료) 및 핵심 임상시험자료로 2상 1건이 해당함
- 탄저백신은 윤리적으로 사람에게서 유효성을 직접적으로 확인하기 어려우므로, 이 약의 유효성은 핵심 비임상시험에서의 면역원성 및 생존율 결과와 사람에서의 면역원성 결과를 근거로 하여 평가함. 신청품목은 미국 FDA에서 허가된 BioThrax의 유효성 평가기준을 준용하여 토끼에서 핵심 비임상시험 및 임상시험을 수행함
- 3상 임상시험자료를 제출함이 원칙이나, 사람에게 탄저균을 노출시켜 실시하는 임상시험이 윤리적인 사유 등으로 불가능하여, 비임상시험과 소수의 건강한 사람을 대상으로 하는 1·2상 임상시험(면역원성 평가)으로 안전성·유효성을 확인하고, 「생물학적제제 등의 품목허가·심사규정」 § 24①(4)에 따라 시험 자체가 이론적·기술적으로 실시 불가능하거나 실시가 무의미한 경우 해당 제출 자료 면제 가능하므로 3상 임상시험자료 제출 면제 가능하다고 사료됨
- 임상시험에서 1차 유효성(면역원성) 평가기준은 0, 1, 2, 8개월 시점에 신청품목을 근육주사 후 4차 투여 후 4주 시점의 Toxin Neutralization Antibody (by TNA assay)로 평가한 NF50가 0.56 이상인 시험대상자 비율의 양측 95% 정확 신뢰구간(95% Exact Confidence Interval) 하한이 40% 이상임을 입증하는 것으로서, 미국 FDA에서 허가된 BioThrax의 임상시험 시 유효성 평가기준을 준용함. 1차 유효성 평가 결과 4회 접종 후 4주 시점에서 TNA NF50 0.56 이상인 대상자 비율이 100%이었고, 양측 95% 정확 신뢰구간 하한이 40% 이상으로 평가기준을 만족하였음
- 안전성 평가 결과, 약물이상반응은 이 약 투여군 93.85%(168명), 위약군 96.72%(59명)이었고, 예측된 국소 약물이상반응은 이 약 투여군에서 동증(90.50%), 압통(89.94%), 소양증(39.66%) 등의 순이었고, 위약군은 동증(96.72%), 압통(93.44%), 소양증(14.75%) 등의 순이었음. 예측된 전신 약물이상반응은 이 약 투여군 74.30%(133명), 위약군 73.77%(45명)이었으며, 이 약 투여군에서 근육통(59.22%), 피로(56.98%), 두통(35.20%) 등의 순이었고, 위약군은 피로(59.02%), 근육통(50.82%), 두통(40.98%) 등의 순이었음. 위약군 대비 이 약 투여군에서 발현율이 높은 약물이상반응은 경화/중창, 근육통, 소양증, 흥분, 구역/구토였음. 대부분의 약물이상반응은 접종일로부터 14일 이내에 발생하였으며 경증 또는 중등증으로 수일 내 소실되었음. 신청품목의 안전성과 내약성은 확인됨
- 비임상효력시험(토끼에서 면역후 공격시험)에서 이 약의 용법용량과 동일하게 0, 1, 2, 8개월 시점에 근육주사하고 마지막 투여 후 6개월 시점과 16개월 시점에 중화항체가 확인 및 탄저균 피하주사로 공격시험하여 생존율을 확인한 결과, 중화항체는 모든 시험군에서 TNA NF50이 0.56 이상이었고 시험군의 생존율은 90~100%였음. 다만 공격시험 시 탄저균을 피하주사로 공격하였으나, 임상현장에서 탄저균의 노출경로를 고려해볼 때 생물테러 등으로 흡입노출 가능성이 가장 높을 것으로 예상되고, 탄저균의 예상 노출경로(흡입, 피부, 위장관) 중 흡입노출 시 치사율이 가장 높은 것으로 알려진 바, 이 약의 유효성을 추정하기 위해서는 흡입노출을 통한 면역 후 공격시험 자료제출이 필요할 것으로 판단됨
- 제출자료 타당성에 대한 전문가 자문회의 실시함(2024.12.2.)
- 업체에서 보완답변 제출 시 ①탄저백신 국내 자급 생산·비축의 필요성과 시급성에 대한 질병청 설명자료, ②탄저균 피하접종, 흡입노출경로에 따른 병리학적 유사성 자료(투여부위 주요증상 및 초기림프절 부위 차이 외에 비장, 림프절 등에서 출혈, 부종, 괴사 등 전신에서의 병리학적 증상은 유사함), ③피하접종 공격용량 근거자료 및 투여경로별 LD50 및 공격용량 비교 자료(피하접종이 흡입투여보다 더 엄격한 시험조건 해당), ④흡입 노출을 통한 면역 후 공격시험 등 추가 시험 계획을 제출한 바, 동 품목의 사용목적과, 제출자료 및 추가시험계획을 바탕으로 탄저백신의

품목허가 타당성에 대해 중앙약사심의위원회 회의를 실시함(2025.2.14.)

- 기초접종 이후 추가접종과 관련하여, 신청 품목은 임상시험에서 4회 접종 후 6개월 시점까지 수행하고, 이후 면역 원성에 대한 정보는 없는 바, 허가사항에 추가접종에 대한 자료가 없음을 명시하고, 추후 추가접종 설정에 대한 안전성·유효성 근거자료 확보하여 품목허가 변경(용법용량 변경) 신청 시 검토될 필요가 있음.
- 따라서 동 품목의 비임상효력시험자료, 임상시험자료, 보완제출자료 및 전문가 자문결과, 중앙약심 결과 등을 바탕으로 유익성-위해성에 대한 종합 검토 결과, 토끼 대상 면역 후 공격시험에서의 중화항체가 및 생존율 결과와 견강한 성인대상 임상시험에서 이 약 투여로 유도된 면역원성 결과를 근거로 이 약의 유효성(면역원성)을 확인함. 특히 1차 유효성평가변수로 미국의 BioThrax 허가 임상시험 시 사용한 유효성평가변수와 동일하게 설정하여 평가기준을 만족함. 또한, 비임상독성시험 및 임상시험을 통해 이 약의 안전성이 확인됨. 다만, 탄저균 생물테러 상황을 고려하여 탄저균 흡입노출을 통한 공격시험 결과는 확보 필요함

[약어 및 정의]

- ED50 : 50% Effective Dilution
- EF : Edema Factor
- ET : Edema Toxin
- GMC : Geometric Mean Concentration
- GMR : Geometric Mean Rate
- GMT : Geometric Mean Titer
- LF : Lethal Factor
- LT : Lethal Toxin
- NF50 : 50% Neutralization Factor
- NOAEL : No Observed Adverse Effect Level
- OD : Optical Density
- PA : Protective Antigen
- rPA : Recombinant Protective Antigen
- SD : Sprague Dawley
- TNA : Toxin Neutralization Antibody

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 배리트락스주(흡착탄저백신(유전자재조합))
- 신청 효능효과 : 만 19세 이상 65세 미만 성인에서 탄저균(*Bacillus anthracis*)에 의한 탄저의 노출 전 예방
- 용법용량 : rPA(재조합 방어 항원) 0.1mg과 수산화알루미늄겔 1mg/mL을 포함한 총 1mL을 1회 투여하며, 4주 간격으로 3회 투여 후, 마지막 투여는 6개월에 4차 접종 시행
- 약리작용 기전 : 재조합 방어항원(recombinant protective antigen, rPA)를 주성분으로 하는 탄저 예방 백신으로 EF와 LF와 결합하여 각각 Edema toxin(ET), Lethal toxin(LT)로 endocytosis되어 세포내에서 toxin으로 활성을 나타냄. rPA를 접종함으로써 PA에 대한 항체 생성이 유도 되어 PA 활성을 차단시킴을 통해 Lethal toxin(LT)와 Edema toxin(ET)와 상호작용을 하지 못하게 되어 toxin complex 형성이 저해되므로 탄저균 감염에 대한 예방 효과를 나타냄

1.2. 기원 및 개발경위

- 탄저의 자연 발생율은 낮지만, 이라크에 의해 걸프전쟁에서 생물학적 무기 또는 생물학적 테러로 탄저균(*Bacillus anthracis*)이 생산되고, Sverdlovsk의 사고와 미국에서 2001년 10월 탄저균이 들어있는 편지에 의한 호흡 탄저의 생물테러가 발생하면서 탄저에 대한 관심이 증가됨
- 따라서 탄저의 자연 발생율은 낮지만, 탄저균의 특성상 생물학적 무기로 사용될 수 있어, 사람에 사용 가능한 탄저 백신의 개발에 대한 관심이 증가되고 있음. 현재 사용 가능한 탄저 백신으로는 미국에서 허가 받은 흡착형 탄저백신인 AVA(BioThrax, bioport Corporation, Lansing, Michigan, USA)가 있음
- 신청 품목은 (주)녹십자와 질병관리청에서 개발한 GC1109는 *Bacillus anthracis*에서 병원성이 없는 방어 항원 유전자를 선별하여, 이를 *Bacillus brevis* 균에 삽입 후 대량 배양을 통해 생산한 재조합 방어 항원 탄저 백신임
- 2002년부터 제품 개발이 시작되어, 인체를 대상으로 한 임상시험이 현실적으로 실현 불가능하고 의도적인 탄저 노출은 비윤리적이기 때문에, 별도의 유효성 평가를 위한 전략을 수립함. 미국 FDA 허가품목인 BioThrax의 노출 후 예방(post-exposure prophylaxis, PEP) 적응증 추가 사례를 참고하여 동물 유효성 평가 결과와 사람에서의 면역원성 결과로 임상적 효능 근거로 함

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 생물테러로 발생한 탄저는 감염 유형에 상관없이 항균제 감수성 결과가 나올 때까지는 ciprofloxacin(성인기준 100mg, 12시간마다 정주)으로 치료함. 생물테러에 의한 흡입 탄저의 경우 아포의 지연성 발아로 인한 재발을 방지하기 위해 항생제를 60일간 유지. 노출 시 백신과 항생제를 같이 사용하기도 함. 백신의 사용으로 항생제 사용기간을 30 ~ 45일로 줄일 수 있음. 항 탄저 면역글로블린, 스테로이드, 인공호흡기 등도 사용할 수 있음. 노출 후 예방은 백신을 투여하고, 치료에 쓰이는 것과 같은 용법으로 60일간 사용함

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 이전의 탄저백신 접종에서 중증의 과민반응(예, 아나필락시스)을 나타낸 자는 이 약을 투여하지 말아야 함. 해당 항목은 중요한 잠재적 위해성으로 설정되어 있음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 신속심사 대상 지정 : 혁신형 제약기업이 개발한 신약
- 신청품목은 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제41조제1항제3호에 따른 '생물테러감염병 및 그 밖의 감염병의 대유행에 대한 예방 또는 치료효과를 기대할 수 있는 의약품'에 해당

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 주성분: 재조합 단지 방어항원 단백질(숙주: Bacillus brevis 47-5Q, 벡터: pNU212-mPA)

2.1.2 원료의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> pH <input checked="" type="checkbox"/> 단백질 <input checked="" type="checkbox"/> 무균 <input type="checkbox"/> 발열성물질 <input checked="" type="checkbox"/> 엔도톡신 <input checked="" type="checkbox"/> 역가 <input checked="" type="checkbox"/> 확인 <input checked="" type="checkbox"/> 기타(순도, 숙주유래단백질함량, 숙주유래DNA함량)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 인산수소나트륨이수화물, 인산이수소나트륨이수화물, 인산이수소칼륨, 염화나트륨, 포름알데히드, 폴리소르베이트80, 수산화알루미늄겔, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 <input type="checkbox"/> pH <input checked="" type="checkbox"/> 단백질 <input checked="" type="checkbox"/> 무균 <input type="checkbox"/> 발열성물질 <input type="checkbox"/> 보존제 <input checked="" type="checkbox"/> 엔도톡신 <input type="checkbox"/> 역가 <input type="checkbox"/> 확인 <input checked="" type="checkbox"/> 기타(포름알데히드함량, 알루미늄함량)
완제의약품 <input checked="" type="checkbox"/> pH <input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 단백질 <input checked="" type="checkbox"/> 무균 <input type="checkbox"/> 발열성물질 <input type="checkbox"/> 보존제 <input checked="" type="checkbox"/> 엔도톡신 <input checked="" type="checkbox"/> 역가 <input type="checkbox"/> 이상독성부정 <input type="checkbox"/> 합숙도 <input checked="" type="checkbox"/> 확인 <input checked="" type="checkbox"/> 주사제 관련 시험(<input type="checkbox"/> 불용성미립자 <input checked="" type="checkbox"/> 불용성이물 <input checked="" type="checkbox"/> 실용량 <input type="checkbox"/> 제제균일성) <input checked="" type="checkbox"/> 기타(삼투압, 폴리소르베이트80함량, 포름알데히드함량, 알루미늄함량, 알루미늄흡착)

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	-70±10℃	EVA	적합
가속	5±3℃		제출
가혹	25±2℃ (60±5%RH)		제출
	광안정성 (≥120만 Lus·hr, 200w·hr/m ² , 25.0±2℃/60±5%)		제출

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	5±3℃	바이알/유리	적합
가속	25±2℃ (60±5%RH)		제출
가혹	37±2℃ (75±5%RH)		제출
	광안정성 (≥120만 Lus·hr, 200w·hr/m ² , 25.0±2℃/60±5%)		제출

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청 저장방법: 밀봉용기, 냉장(2~8℃) 보관, 차광 보관
- 외국 허가현황: 해당없음

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 저장방법과 사용기한이 근거자료에 따라 적절히 제출되었음

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량	임상용량 대비 배율	GLP	
단회투여 독성시험	토끼 /New Zealand White rabbits	근육	단회	[Redacted]	[Redacted]	○	
반복투여 독성시험	토끼 /New Zealand White rabbits 3kg	근육	4주간격 2회	[Redacted]	[Redacted]	○	
		근육	2주간격 6회 및 8주 회복	[Redacted]	[Redacted]	○	
	원숭이 /Cynomologus monkey 4kg 미만	근육	4주간격 2회	[Redacted]	[Redacted]	○	
		근육	4주간격 3회	[Redacted]	[Redacted]	○	
생식 · 발생 독성 시험	Seg I (수태능)	랫드 /CrI:CD (SD) 0.2kg	근육	암컷: 교배 4주, 2주 전 임신 7일 (총3회) 수컷: 교배 4주, 2주 전, 교배개시 후 1일째, 교배 종료후 1일 및 15일째 (총5회)	[Redacted]	[Redacted]	○
	Seg II (배태자)	랫드 /CrI:CD (SD)	근육	암컷: 교배 4주, 2주 전 임신 7일 (총3회) 수컷: 교배 전 2회, 교배기간 및 종료 후 3회씩 (총5회)	[Redacted]	[Redacted]	○
	Seg III (출생 전후 발생 및	랫드 /CrI:CD (SD)	근육	암컷: 교배 4주, 2주 전 임신 7일, 포육 7일 (총4회) 수컷: 교배 전 2회	[Redacted]	[Redacted]	○

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량	임상용량 대비 배율	GLP
	모체기 능)						
국소 독성	국소내 성	토끼 /New Zealand White rabbits	근육	2주간격 6회 반복 근육투여	██████████	██████████	○

■ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 독성시험으로 GC11009의 안전성을 확인하기 위해 단회/반복투여 독성시험 및 생식·발생 독성시험을 실시하였음
- 단회투여에서 개략의 치사량은 암·수 토끼에서 100µg/head 이상으로 판단됨
- 반복투여 독성시험에서 4주간격 2회투여 및 2주간격 6회 반복투여에서 100µg/head까지 영향이 없는 것을 확인되어 최대 무독성용량(NOAEL)은 100µg/head으로 확인됨
- 원숭이에서 4주간격 2회 반복투여시 200µg/head의 용량까지 독성학적 변화는 관찰되지 않았으며, 4주간격 3회 반복투여실험에서 확인된 최대무독성량(NOAEL)은 200µg/head으로 판단됨
- 생식·발생 독성시험에서 랫드를 이용해 확인된 최대무독성용량(NOAEL)은 임상예정용량의 최대투여가능용량(MFD)은 50µg/head으로 확인됨
- 국소내성시험을 통해 암수 시험군 및 대조군에서 다양한 정도의 육아중성 염증, 혼합세포 염증, 근섬유 괴사가 관찰되었으나, 회복시간 후 염증 및 근섬유 괴사는 회복되는 경향을 보임
- 대조군 대비 시험군에서 다소 증가된 염증반응을 보였으나 대체로 유사한 수준으로 백신투여에 의한 국소적인 염증성 변화로 판단됨
- 이를 바탕으로 GC1109의 안전성 우려는 낮을 것으로 사료됨

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

시험목적	시험제목	종 및 계통	투여 기간	용량 (µg/dose)	GLP
1차 효력	기니픽에서 GC1109의 근육주사에 의한 면역간격별 탄저포자 공격에 대한 방어능 비교시험 BAV2004-3	기니픽 /GP	2, 3, 4주간격으로 총3회	■■■■■	■
	공격용 탄저포자의 challenge 농도 결정 BAV2006-02-01, BAV2006-02-02		단회 투여	■■■■■	■
	재조합 탄저 백신의 면역원성 및 방어 효력 연구 GC1109-MIG-1730		4주간격 3회투여	■■■■■	■
			4주간격 2회투여	■■■	■
	기니픽 (G.P)에서 GC1109의 2회 근육주사 면역 후 탄저포자 공격에 대한 방어능 시험	토끼 /New Zealand White rabbits	4주간격 2회투여	■■■	■
	가토(NZW rabbit)에서 GC1109의 2회 근육주사 면역 후 탄저포자 공격에 대한 방어능시험		4주간격 2회투여	■■■	■
	GC1109 토끼를 이용한 surrogate marker 시험		4주간격 2회투여	■■■■■	■
	GC1109 추가 면역 조건 선정을 위한 장기면역시험		4주간격 3회투여, 3회+1회, 3회+2회투여 (추가접종 6개월 간격)	■■■	■
GC1109 토끼 장기면역원성 및 공격시험	0, 1, 2, 8 개월 4회접종 (마지막 접종 후 6개월차 공격)	■■■■■	■		
GC1109 추가 토끼 장기면역원성 및 공격시험		0, 1, 2, 8 개월 4회접종 (마지막 접종 후 16개월차 공격)	■■■■■	■	
안전성 약리	GC1109: 랫드(Sprague-Dawley)를 이용한 호흡기계에 대한 단회 근육 내 투여 영향평가시험	랫드/ Sprague-Da wley	단회투여	■■■■■	■
	GC1109: 랫드(Sprague-Dawley) 를 이용한 중추신경계에 대한 단회 근육 내 투여 영향평가시험				■
	GC1109 : 수컷 개(Beagle dog)에 단회 근육 내 투여 후 원격측정 장치를 이용한 심혈관계에 미치는 영향평가시험	비글견/Bea gle dog			■

■ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

5.2. 효력시험

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 안전성 약리(중추신경계, 호흡기계, 심혈관계)시험결과 백신에 의한 유의미한 불균형을 보이는 안전성 우려는 없었음
- 기니피과 토끼를 이용하여 공격시험을 수행한 결과, 대조군 대비 높은 생존률을 보였으며, 중화항체 및 anti-PA IgG 항체가의 용량비례적 증가 및 방어력과 연관됨을 보임
- 비임상효력시험(토끼에서 면역후 공격시험)에서 이 약의 용법용량과 동일하게 0, 1, 2, 8개월 시점에 근육주사하고 마지막 투여 후 6개월 시점과 16개월 시점에 중화항체가 확인 및 탄저균 피하주사로 공격시험하여 생존율을 확인한 결과, 중화항체가는 모든 시험군에서 TNA NF50이 0.56 이상이었고 시험군의 생존율은 90~100%였음
- 제출자료 타당성에 대한 전문가 자문 결과 국가적 필요성이나 시급성에 따라 탄저균 흡입노출에 대한 면역 후 공격시험자료 등 추후 제출을 조건으로 하는 조건부 허가 고려가능하다는 의견
- 업체에서 보완답변 제출 시 ①탄저백신 국내 자급 생산·비축의 필요성과 시급성에 대한 질병청 설명자료, ②탄저균 피하접종, 흡입노출경로에 따른 병리학적 유사성 자료(투여부위 주요증상 및 초기림프절 부위 차이 외에 비장, 림프절 등에서 출혈, 부종, 괴사 등 전신에서의 병리학적 증상은 유사함), ③피하접종 공격용량 근거자료 및 투여경로별 LD50 및 공격용량 비교 자료(피하접종이 흡입투여보다 더 엄격한 시험조건 해당), ④흡입 노출을 통한 면역 후 공격시험 등 추가 시험 계획을 제출
- 동 품목의 사용목적과, 제출자료 및 추가시험계획을 바탕으로 탄저백신의 품목허가 타당성에 대해 중앙약사심의위원회 회의를 실시한 결과, 탄저균 피하공격 동물시험과 임상시험 결과를 볼 때 이 약의 항체 생성 유도도 인한 탄저균에 대한 방어력은 인정 가능하며, 생물테러 상황을 고려한 비임상효력시험(탄저 흡입노출을 통한 공격시험 결과) 자료는 허가 후에 제출하는 것에 대하여 인정 가능함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 국내 임상시험기관에서 수행하였으며 임상시험 실태조사 실시 완료

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 2편(1상 1건, 2상 step1/2 2건)
- (2상) 건강한 성인을 대상으로 GC1109를 근육 내 반복투여하여 GC1109의 용량-반응과 유효성(면역원성) 및 안전성을 평가하기 위한 이중눈가림, 무작위배정, 위약비교, 다기관, 제 2상 임상시험 [GC1109_P2]
(Step1) 용량-반응 최적용량탐색, (Step2) 핵심임상시험
- (1상) 건강한 성인 남성에서의 GC1109의 근육투여에 따른 안전성 및 면역원성 평가를 위한 단일 눈가림, 무작위배정, 위약대조, 제 1상 임상시험 [GC1109_P1]
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 GC1109_P2 (Step2) 임

6.3. 생물약제학시험

6.4. 임상약리시험

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

단계	대상환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과요약
1. 핵심임상시험 [GC1109_P2(Step2)] 건강한 성인을 대상으로 GC1109를 근육 내 반복투여하여 GC1109의 용량-반응과 유효성(면역원성) 및 안전성을 평가하기 위한 이중눈가림, 무작위배정, 위약비교, 다기관, 제 2상 임상시험				
2상	건강한 성인 만 19-65세 (위약군, 1.0mL 1:3로 배정)	총 32주 동안 0, 4, 8, 32주 에 4회 투여 -시험약: rPA 100µg (1.0mL/vial) -위약: 1.0mL/vial (주성분 미포함)	면역원성 안전성	<면역원성> (1차) 4회투여 완료후 4주 시점에 TNA NF50이 0.56 이상인 대상자의 비율 * TNF NF50=Test serum TNA ED50/Reference serum - GC1109군에서 TNA NF50이 0.56 이상인 대상자의 비율은 100%로 양측 95% 신뢰구간 하한이 40% 이상임이 확인되어 일차 유효성 평가 기준을 만족함 <안전성> - 무작위배정 후 임상시험용 의약품을 최소한 1회 이상 투여 받은 Safety Set 시험대상자 240명(GC1109 1.0 mL군 179명, Placebo군 61명)을 대상으로 안전성 평가함 - 이상사례(TEAEs)는 230명(95.83%)에서 2785건 발생하였으며, GC1109 1.0 mL군이 171명(95.53%)에서 2065건, Placebo군이 59명(96.72%)에서 720건 발생. 약물이상반응(ADRs)은 227명(94.58%)에서 2384건 발생하였으며, GC1109 1.0 mL군이 168명(93.85%)에서 1770건, Placebo군이 59명(96.72%)에서 614건 발생 - 예측된 국소 약물이상반응은 이 약 투여군 92.74%(166명), 위약군 96.72%(59명)이었으며, 이 약 투여군에서 통증(90.50%), 압통(89.94%), 소양증(39.66%) 등의 순이었고, 이중 3차 접종 후 보고된 소양증 1건이 잠재적 생명위험(Grade 4)로 평가됨. 위약군은 통증(96.72%), 압통(93.44%), 소양증(14.75%) 등의 순이었음 - 예측된 전신 약물이상반응은 이 약 투여군 74.30%(133명), 위약군 73.77%(45명)이었으며, 이 약 투여군에서 근육통(59.22%), 피로(56.98%), 두통(35.20%) 등의 순이었고, 위약군은 피로(59.02%), 근육통(50.82%), 두통(40.98%) 등의 순이었음 - 위약군 대비 이 약 투여군에서 발현율이 높은 약물이상반응은 경화/종창, 근육통, 소양증, 홍반, 구역/구토이었다. 대부분의 약물이상반응은 접종일로부터 14일 이내에 발생하였고, 경증 또는 중등증으로 수일 내 소실되었음 - 예측되지 않은 약물이상반응은 11명(6.15%)에서 15건 발생

				<p>하였고, 혈액 크레아틴 인산 활성효소 증가 4명(2.23%)이 가장 흔하게 발견되었고, 그 외 약물이상반응은 각각 1명씩 발견되었고 모두 회복되었음. 이 중 중증(Grade3)의 약물이상반응은 어지러움 1건이었음</p> <ul style="list-style-type: none"> - 이 약 투여군 1명에서 예측되지 않은 중대한 약물이상반응으로 자연 유산이 보고됨. 중증도는 잠재적 생명위험(Grade 4)로 평가되었음. 해당 시험대상자는 스크리닝 당시 Serum β-hCG 검사 음성이었다. 이 약 1회 투여받은 이후 임신이 확인되어 동 임상시험에서 중도탈락하였으나, 이 약 투여 후 44일 차에 자연유산이 발생하였음 - 안전성 측면에서 이상사례, 약물이상반응 및 예측된 이상사례 발현율은 군간 유사한 경향을 보였으며, 임상시험용 의약품 투여 후 30분 이내 발생한 급성 이상사례/약물이상반응, 사망을 초래한 이상사례/약물이상반응은 발생하지 않았음 - GC1109 1.0 mL군에서만 발생한 예측되지 않은 약물이상반응과 임상시험용 의약품의 영구적 투여중단을 초래한 약물이상반응 모두 회복 및 해결됨
--	--	--	--	---

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

단계	대상환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과요약
1. [GC1109_P1] 건강한 성인 남성에서의 GC1109의 근육투여에 따른 안전성 및 면역원성 평가를 위한 단일 눈가림, 무작위 배정, 위약대조, 제 1상 임상시험				
1상	건강한 성인 남성 18-45세 20명	단회투여 후 2주, 4주 평가 -시험약 0.5mL, 1mL -위약: 생리식염수 0.5mL, 1mL	안전성 면역원성	<p><안전성></p> <ul style="list-style-type: none"> - 20명 중 1.0mL군 8명 모두(100%)에서 solicited AE, unsolicited AE가 보고 - ADR은 0.5, 1.0mL군에서 1명씩 보고됨 <p><면역원성></p> <ul style="list-style-type: none"> - TNA, Anti-PA IgG가 모든 용량군에서 증가하였으나, 단회 투여 후 측정 수치로 제한적인 결과임
2. [GC1109_P2(Step1)] 건강한 성인을 대상으로 GC1109의 근육 내 반복투여하여 GC1109의 용량-반응과 유효성(면역원성) 및 안전성을 평가하기 위한 무작위 배정, 단일 눈가림, 위약대조, 단일기관, 제 2상 임상시험 (용량-반응 최적용량탐색)				
2상	건강한 성인 만 18-55세 133명 (105명 무작위배정) (위약군, 0.3, 0.5, 1.0mL 1:2:2:2로 배정)	총 8주동안 4주간격으로 3회 투여 후 4주시점에 면역원성 평가 -시험약: rPA 30, 50, 100 μ g (0.3, 0.5, 1mL/vial) -위약: 생리식염수 0.5mL	면역원성 안전성	<p><면역원성></p> <p>(1차) TNA(Toxin Neutralization antibody)에 대해 양전 (Seroconversion*)된 시험대상자 비율</p> <ul style="list-style-type: none"> - 양전율: 위약군: 0% (0/15명), GC1109 0.3mL: 50% (13/26명), GC1109 0.5mL: 55.6% (15/27명), GC1109 1.0mL: 75.9% (22/29명) <p>*베이스라인 대비 투여 후 TNA/anti-PA가 최소 4배 이상 증가</p> <p>(2차): Anti-PA IgG(ELISA)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 양전율: GC1109 0.3mL군 0% (위약군 0/15명), GC1109 0.3mL군 0/26명), GC1109 0.5mL군 14.8% (4/27명), GC1109 1.0mL군 41.4% (12/29명) <p><안전성></p> <ul style="list-style-type: none"> - 위약군 대비 통계적으로 유의미한 차이를 보이는 이상반응

				<p>은 없었으며, 중대한 약물이상반응은 없었음</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1.0mL에서 발생된 약물이상반응은 5명(16.7%)으로 회복되거나 회복중으로 확인 - 사망사례 없음
--	--	--	--	--

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 이 약 4회 투여 완료 후 4주 시점의 Toxin Neutralization Antibody (by TNA assay)로 평가한 NF50가 0.56 이상인 시험대상자 비율의 양측 95% 정확 신뢰구간(95% Exact Confidence Interval) 하한이 40% 이상인지를 확인한 결과, GC1109 1.0 mL군이 100.00%(155/155명) [95% Exact CI: 97.65, 100.00]로 양측 95% 정확 신뢰구간 하한이 40% 이상임이 확인되어 일차 유효성 평가 기준을 만족하였음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 무작위배정 후 임상시험용 의약품을 최소한 1회 이상 투여 받은 Safety Set 시험대상자 240명(GC1109 1.0 mL군 179명, Placebo군 61명)을 대상으로 안전성 평가함
- 이상사례(TEAEs)는 230명(95.83%)에서 2785건 발생하였으며, GC1109 1.0 mL군이 171명(95.53%)에서 2065건, Placebo군이 59명(96.72%)에서 720건 발생. 약물이상반응(ADRs)은 227명(94.58%)에서 2384건 발생하였으며, GC1109 1.0 mL군이 168명(93.85%)에서 1770건, Placebo군이 59명(96.72%)에서 614건 발생
- 예측된 국소 약물이상반응은 이 약 투여군 92.74%(166명), 위약군 96.72%(59명)이었으며, 이 약 투여군에서 통증(90.50%), 압통(89.94%), 소양증(39.66%) 등의 순이었고, 이 중 3차 접종 후 보고된 소양증 1건이 잠재적 생명위험(Grade 4)로 평가됨. 위약군은 통증(96.72%), 압통(93.44%), 소양증(14.75%) 등의 순이었음
- 예측된 전신 약물이상반응은 이 약 투여군 74.30%(133명), 위약군 73.77%(45명)이었으며, 이 약 투여군에서 근육통(59.22%), 피로(56.98%), 두통(35.20%) 등의 순이었고, 위약군은 피로(59.02%), 근육통(50.82%), 두통(40.98%) 등의 순이었음
- 위약군 대비 이 약 투여군에서 발현율이 높은 약물이상반응은 경화/종창, 근육통, 소양증, 홍반, 구역/구토이었다. 대부분의 약물이상반응은 접종일로부터 14일 이내에 발생하였고, 경증 또는 중등증으로 수일 내 소실되었음
- 예측되지 않은 약물이상반응은 11명(6.15%)에서 15건 발생하였고, 혈액 크레아틴 인산 활성효소 증가 4명(2.23%)이 가장 흔하게 발현되었고, 그 외 약물이상반응은 각각 1명씩 발현되었고 모두 회복되었음. 이 중 중증(Grade3)의 약물이상반응은 어지러움 1건이었음
- 이 약 투여군 1명에서 예측되지 않은 중대한 약물이상반응으로 자연 유산이 보고됨. 중증도는 잠재적 생명위험

(Grade 4)로 평가되었음. 해당 시험대상자는 스크리닝 당시 Serum β -hCG 검사 음성이었다. 이 약 1회 투여받은 이후 임신이 확인되어 동 임상시험에서 중도탈락하였으나, 이 약 투여 후 44일 차에 자연유산이 발생하였음

- 안전성 측면에서 이상사례, 약물이상반응 및 예측된 이상사례 발현율은 군간 유사한 경향을 보였으며, 임상시험용 의약품 투여 후 30분 이내 발생한 급성 이상사례/약물이상반응, 사망을 초래한 이상사례/약물이상반응은 발생하지 않았음
- GC1109 1.0 mL군에서만 발생한 예측되지 않은 약물이상반응과 임상시험용 의약품의 영구적 투여중단을 초래한 약물이상반응 모두 회복 및 해결됨

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- (유익성) 탄저 백신의 경우 탄저 발병률이 현저히 감소한 상황에서 임상시험을 통해 백신 효과를 평가하는 것은 실현 불가능하며 시험대상자에게 의도적으로 탄저균을 노출하는 것 또한 비윤리적이므로 직접적인 백신 유효성 평가가 불가함. 동물 모델에서 GC1109의 탄저 예방에 대한 백신 유효성을 확인하고, 백신 접종으로 유도된 질병 예방과 상관관계를 가지는 면역원성 지표를 도출하여 임상시험의 유효성 평가 기준으로 사용함으로써 GC1109의 임상적 유효성에 대한 근거를 마련함. 토끼에 GC1109를 단계 희석하여 4주 간격으로 2회 근육 투여하고 탄저 포자로 공격하여 14일 간 동물의 생존율을 확인하였을 때 가장 높은 용량군에서는 100%의 생존율을 보였으며 투여 용량에 따라 용량상관성 있는 생존율을 확인함. 대조군인 alum vehicle 투여군에서는 모든 동물이 사망하여 0%의 생존율을 보였으므로 탄저 감염에 대한 GC1109의 방어능을 확인하였음. 임상시험의 유효성 평가 변수는 탄저 공격에 대한 방어능과 유의한 상관관계를 가지는 것으로 확인된 면역원성 지표로 TNA NF50을 사용하였으며, 인체 대상 탄저 예방 효과가 입증된 BioThrax의 임상 면역원성 기준(TNA NF50 \geq 0.56)을 차용하였음. 만 19세 이상 65세 미만 성인을 대상으로 실시한 제2상 임상시험 Step2에서 GC1109 를 0, 1, 2, 8개월에 각각 근육 투여하고 4회 투여 완료 4주 시점의 면역원성을 평가 하여 TNA NF50 가 0.56 이상인 시험대상자의 비율을 확인한 결과 TNA NF50이 0.56 이상인 대상자의 비율은 100%로 양측 95% 정확 신뢰구간 하한이 40% 이상임이 확인됨
- (위해성) GC1109를 신청 용법용량에 따라 접종하였을 때 백신 투여에 의해 높은 빈도로 발생한 예측된 약물이상반응은 통증, 압통, 가려움증, 근육통, 피로/권태, 두통 등이었으며 대부분 경증 또는 중등증이었음. 임상시험을 통해 확인된 GC1109의 이상사례는 BioThrax 및 현재 미국 등에서 개발 중인 재조합 방어항원 탄저 백신 접종 시 발현되는 이상사례와 유사하였고, 특이한 사항은 발견되지 않았음. 이외 예측되지 않은 약물이상반응으로 Blood creatine phosphokinase increased가 가장 빈번하게 나타났으나 모두 경증이었고 경과는 모두 회복 및 해결되었음. 임상시험용 의약품의 영구적 투여중단을 초래한 이상사례 Urticaria, Fatigue, Abortion spontaneous 중 Abortion spontaneous는 예측되지 않은 중대한 약물이상반응이었고, 경과는 모두 회복 및 해결됨
- (유익성-위해성 평가) 탄저 포자를 이용한 생물테러 위협이 점차 증가하는 가운데 공중 보건에 심각한 위협을 가할 수 있는 감염병을 예방하기 위한 탄저 백신 개발 필요성이 대두되었음. 이에 신청사는 탄저 백신의 자립기반 구축을 위하여 재조합 탄저 백신인 GC1109를 개발하였으며 임상시험을 통해 그 안전성과 유효성을 평가하였음. 제2상 임상시험 Step2에서 GC1109는 백신 유효성 평가를 위해 동물 모델로부터 확립한 면역원성 기준을 만족하는 중화항체 생성을 유도하였으며, 백신 접종 후 보고된 이상사례 대부분이 경증~중등증의 중증도를 가지며 이상사례의 경과가 회복 및 해결됨

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음(국내 임상시험자료 제출)

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청품목의 안전성·유효성 핵심자료는 비임상효력시험자료(토끼에서 면역후 공격시험 자료) 및 핵심 임상시험자료로 2상 1건이 해당함. 탄저백신은 윤리적으로 사람에서 유효성을 직접적으로 확인하기 어려우므로, 이 약의 유효성은 핵심 비임상시험에서의 면역원성 및 생존율 결과와 사람에서의 면역원성 결과를 근거로 하여 평가함. 신청품목은 미국 FDA에서 허가된 BioThrax의 유효성 평가기준을 준용하여 토끼에서 핵심 비임상시험 및 임상시험을 수행함
- 제출한 핵심임상시험[GC1109_P2(Step2)]에서 이 약을 건강한 성인에게 4회 근육주사 후 4주 시점의 TNA NF50이 0.56 이상인 대상자 비율은 100%로, 임상시험 계획 당시 유효성 평가 기준을 만족하였음. 또한 이상 사례는 대부분 경증 및 중등도였고 수일 내 소실되었으며 모두 회복 및 해결되었으므로 신청품목의 안전성과 내약성은 확인되었음
- 기초접종 이후 추가접종 관련하여, 신청 품목은 임상시험에서 4회 접종 후 6개월 시점까지 수행하고, 이후 면역원성에 대한 정보는 없는 바, 허가사항에 추가접종에 대한 자료가 없음을 기재함은 타당함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 신청품목과 유사한 품목으로 미국, 영국에서 BioThrax가 허가되었으나 흡착형 탄저 백신으로 신청품목과 동일한 재조합 항원 백신은 허가된 품목 없음
- 국외 허가사항 비교 참조
 - 미국 허가품목 BioThrax, CYFENDUS
 - 영국 허가품목 BioThrax, Anthrax Vaccine(Alum precipitated sterile filtrate)

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 신청품목과 동일한 적응증으로 국내 허가된 제품 없음

9. 기타

- 제출자료 타당성에 대한 전문가 자문회의 개최(2024.12.2.)
- 신청품목 허가 타당성에 대해 중앙약사심의위원회 회의 개최(2025.2.14.)
- 국내 자급 탄저백신 생산 및 비축 필요성 질병청 설명자료(회사 제출자료)

- ◆ 남북 분단 및 국가 간 갈등이 고조되는 국내외 상황으로 생물테러 위협이 지속적으로 증가하고 있어 국가 안보를 위해 탄저백신의 국내 자급 생산·비축은 선택이 아니라 필수이며 시급함
- ◆ 재조합 탄저 방어항원(recombinant Protective Antigen)을 토끼 및 영장류의 근육(IM) 접종하면 탄저균의 호흡기 경로 노출(감염)에 대한 방어효과를 유도함을 다수의 선행 연구결과에서 보여줌
- ◆ 또한, 토끼에서 탄저포자의 피하(S.C)경로의 감염모델은 피부탄저 모델이라기보다 탄저균의 감염(systemic infection)으로 사망에 이르는 동물모델 중 하나로, 탄저백신 효능평가에 사용 가능한 동물모델임

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)녹십자	허가일	2025.4.8.
제품명	베리트락스주(흡착탄저백신(유전자 재조합))	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v1.3('25.3.20.)
주성분 및 함량	1 바이알 중 재조합 탄저 방어항원 단백질(숙주: Bacillus brevis 47-5Q, 벡터: pNU212-mPA) 0.1 밀리그램		
효능·효과	탄저균의 노출위험이 높은 19세 이상 65세 미만 성인에서 탄저균으로 인한 감염증의 노출 전 예방 이 약의 유효성은 동물시험에서 유효성(중화항체가, 생존율) 결과와 건강한 사람에서 근육주사로 유도된 면역원성 결과에 근거한다. 동물시험에서는 이 약의 근육주사 후 탄저균의 피하투여를 통한 공격시험에서 생존율을 평가하였고, 탄저균 흡입투여에 대한 이 약의 방어능을 시험한 자료는 없다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
-	-	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 아나필락시스를 포함한 중증의 과민반응	·일반적인 의약품 감시활동 ·추가적인 의약품 감시활동	·첨부문서 ·환자용 사용설명서
3. 중요한 부족정보		
· 임부 및 수유부 사용	·일반적인 의약품 감시활동 ·추가적인 의약품 감시활동	·첨부문서 ·환자용 사용설명서
· 면역 기능이 저하된 환자에서의 사용	·일반적인 의약품 감시활동 ·추가적인 의약품 감시활동	·첨부문서 ·환자용 사용설명서
· 자가면역 또는 염증성 질환을 가진 환자에서의 사용	·일반적인 의약품 감시활동 ·추가적인 의약품 감시활동	·환자용 사용설명서
· 장기 안전성(>14개월)	·일반적인 의약품 감시활동 ·추가적인 의약품 감시활동	·첨부문서 ·환자용 사용설명서
· 다른 백신과의 상호작용	·일반적인 의약품 감시활동 ·추가적인 의약품 감시활동	·첨부문서 ·환자용 사용설명서

- * 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)