의약품 품목허가 보고서

접수일자		2022.12.22.	접수번호	20220245912
신청구분		자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		한국엠에스디(주)		
제 품 명		박스뉴반스프리필드시린지(폐렴구균·디프테리아 CRM197단백 접합 백신)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		정제폐렴구균폴리사카라이드(혈청형 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F)-디프테리아CRM197단백질접합체(균주: S. pneumoniae, CRM197 균주: P. fluorescens DC487, CRM197벡터: p472-002)		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		제형: 현탁액주사제 함량: 1 프리필드시린지(0.5 밀리리터) 중 정제폐렴구균폴리사카라이드(혈청형 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F)-디프테리아CRM197단백질접합체(균주: S. pneumoniae, CRM197 균주: P. fluorescens DC487, CRM197벡터: p472-002) 62 마이크로그램		
최종 허가 사항	허가일자	2023.10.31.		
	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		미국(성인 2021.7.16., 소아 2022.6.22.), 유럽연합(성인 2021.12.13. 소아 2022.10.21.) 등		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	정모아 주무관, 남주선 연구관, 김남수 과장
심사부서		생물제제과 바이오의약품품질관리과	심사담당자	(안유) 신진영 주무관, 김연희 연구관, 김희성 과장 (기시) 이현 주무관, 김연희 연구관, 김희성 과장

			(RMP) 김성민 주무관, (서지숙 주무관), 김영림 연구관, 안광수 과장
GMP* 평가부서	바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	김해인 심사원, 이경욱 사무관, 김은주 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

생후 6주 이상부터 만 17세까지의 영아, 어린이 및 청소년에서 폐렴구균 혈청형(1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F 및 33F)으로 인하여 생기는 침습적 질환 및 폐렴의 예방 생후 6주 이상부터 만 17세까지의 영아, 어린이 및 청소년에서 폐렴구균 혈청형(1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F 및 33F)으로 인하여 생기는 급성 중이염의 예방(단, 혈청형 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A, 22F 및 33F에 대한 유효성 자료는 이용가능하지 않다.) 만 18세 이상의 성인에서 폐렴 구균 혈청형(1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F 및 33F)에 의한 침습성 질환 및 폐렴의 예방 이는 이 약으로 인해 유도된 면역반응에 기초한 것이다. 이 약에 함유되지 않은 폐렴구균 혈청형에 의한 질환은 예방하지 않을 수도 있다.

○ 용법·용량

이 약은 1회 0.5 mL를 근육주사한다. 근육주사로만 투여해야 하며, 정맥투여해서는 안 된다. 영아의 경우 대퇴부 전외측에, 어린이 및 성인의 경우 상완 삼각근 부위에 투여하는 것이 바람직하다. 둔부, 주요 신경줄기 및/또는 혈관이 지나갈 수 있는 부위에 투여해서는 안 된다. **1. 생후 6개월 이하의 영아** (1) 기초접종: 1회 용량 0.5 mL씩 생후 2, 4, 6개월에 3회 접종한다. (2) 추가접종: 1회 용량 0.5 mL씩 생후 12 ~ 15개월에 추가 접종한다. 보통 생후 2개월에 초회 접종을 하지만, 생후 6주에 접종할 수도 있다. 초회 접종 후 약 1 ~ 2개월 간격으로 2회 더 주사한다. 추가 접종은 3번째 접종 후 적어도 6개월 이상 지난 후에 투여해야 한다. 기존에 프리베나13주를 1회 이상 접종 받은 생후 6개월 이하의 영아 기존에 프리베나13주를 1회 이상 접종 받은 경우 이 약으로 접종 스케줄을 완료할 수 있다. **2. 기초 접종을 하지 않은 생후 7개월 ~ 만17세 영아, 어린이 및 청소년** 생후 7개월 ~ 만17세 영아, 어린이 및 청소년 중 폐렴구균 백신 접종을 하지 않은 경우, 다음과 같은 따라잡기 접종(Catch Up vaccination) 스케줄을 고려한다. (1) 생후 7 ~ 11개월의 영아 1회 용량 0.5 mL씩 3회 주사한다. 처음 2회는 적어도 4주 이상 간격을 둔다. 3번째 접종은 생후 12개월 이후에 2번째 접종과 적어도 2개월 이상 간격을 두고 주사한다.

(2) 생후 12 ~ 23개월의 영아
1회 용량 0.5 mL씩 2회 주사하며 접종간격은 2개월로 한다.
(3) 만2 ~ 17세의 어린이 및 청소년
1회 용량 0.5 mL를 1회 주사한다.
이전에 폐렴구균 접합백신을 접종 받은 만2 ~ 17세 어린이 및 청소년
만2 ~ 17세의 어린이 및 청소년 중 항원가가 적은 폐렴구균 백신 기본 접종을 완료하지 않은 경우 1회 용량 0.5 mL를 1회 주사하되 마지막 투여 후 적어도 2개월 후에 이 약을 투여한다.

3. 만18세 이상 성인
1회 용량 0.5 mL를 1회 주사한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
이 백신 또는 디프테리아 톡소이드-함유 백신의 성분에 중증 알레르기 반응(예, 아나필락시스)의 병력이 있는 자(원료약품 및 그 분량 참조)

2. 이상사례
1) 생후 6주 ~ 만 17세 소아
(1) 영아의 기본 접종 스케줄
총 6,051명의 건강한 영아(초회 접종 기준, 생후 6주 이상)와 영아(생후 12 ~ 15개월)를 대상으로 한 아메리카, 유럽, 아시아태평양 지역에서 수행된 4개의 무작위 배정, 이중맹검, 활성대조군 임상시험(프로토콜 008, 프로토콜 027, 프로토콜 029, 프로토콜 031)에서 이 백신의 안전성이 평가되었다. 생후 2개월, 4개월, 6개월, 12 ~ 15개월에 4회 접종을 실시하여 이 백신의 안전성이 평가되었다. 임상시험 4개 모두에서 이 백신을 다른 소아 기본 예방접종과 동시에 접종하여 안전성을 평가하였다. 프로토콜 027은 이전에 프리베나13주(폐렴구균 씨알엠(CRM197) 단백접합백신)을 1회 이상 접종 후 이 백신 접종을 완료한 시험대상자의 혼합 4회 접종의 안전성도 평가하였다. 전체 4개 임상시험에서 이 백신 접종을 1회 이상 완료한 시험대상자는 3,699명, 프리베나13주 접종을 완료한 시험대상자는 1,814명, 혼합 접종을 완료한 시험대상자는 538명이었다.
백신 접종 보고서 카드를 사용하여 백신 접종 후 14일까지 안전성이 평가되었다. 백신 접종 후 1일부터 14일까지 주사부위 이상사례와 전신 이상사례들이 계획된 수집체계에서 수집되었다(solicited adverse events). 백신 접종 후 1일부터 7일까지 체온 관련 이상사례들이 계획된 수집체계에서 수집되었다. 계획되지 않은 수집체계에서 수집된 이상사례들(unsolicited adverse events)은 백신 접종 후 1일부터 14일까지 보고되었다. 이 백신을 마지막으로 접종한 후 안전성 추적관찰 기간은 프로토콜 008에서 1개월, 프로토콜 027, 프로토콜 029, 프로토콜 031에서 6개월이었다. 약물이상반응의 발현빈도 정의는 다음과 같다: 매우 흔하게(≥10%), 흔하게(≥1% 및 <10%), 흔하지 않게(≥0.1% 및 <1%), 드물게(≥0.01% 및 <0.1%), 매우 드물게(<0.01%).
기본 접종 스케줄에 따라 투여한 영아에서 계획된 수집체계에서 수집된 약물이상반응(solicited adverse reactions)
3개의 임상시험(혼합 4회 접종 제외) 통합 자료에 따르면 이 백신 또는 프리베나13주의 접종 후 14일 내에 발생한 계획된 수집체계에서 수집된 약물이상반응을 가진 영아(미숙아 및 만삭아)와 영아 비율은 표 1과 표 2에서 보여준다. 대부분의 계획된 수집체계에서 수집된 약물이상반응은 경증 내지 중등증(강도 또는 크기)이었으며 지속기간이 짧았다(3일 이내). 중증 약물이상반응(극도로 고통스럽거

나 정상적 일상생활을 어렵게 하는 사례 또는 크기>7.6 cm)은 각 접종 후를 기준으로 영아의 1.3% 이하에서 발생했다. 단, 예외적으로 자극 과민성은 시험대상자의 5.1% 이하에서 발생했다.

표 1: 기초 접종을 받은 영아에서 백신 접종 후 14일 이내에 계획된 수집체계에서 수집된 국소 및 전신 약물이상반응이 발생한 시험대상자의 비율(프로토콜 027, 프로토콜 029, 프로토콜 031)

접종 차수	1차 접종		2차 접종		3차 접종	
	이 백신(%) N=3,002	프리베나13주(%) N=1,467	이 백신(%) N=2,939	프리베나13주(%) N=1,414	이 백신(%) N=2,894	프리베나13주(%) N=1,374
국소 반응*†						
통증	28.8	28.3	20.4	20.8	19.2	19.1
중증†	1.3	1.0	0.9	0.5	1.0	0.4
홍반	17.0	13.5	18.8	18.6	17.0	19.1
>7.6 cm	0.2	0.1	0.2	0.1	0.1	0.0
종창	13.7	11.6	10.8	9.6	9.8	9.2
>7.6 cm	0.1	0.1	0.1	0.0	0.1	0.0
경화	11.5	11.5	10.6	13.4	11.4	13.1
>7.6 cm	0.1	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
전신 반응*†						
식욕 감소	17.0	16.2	15.6	14.2	14.0	14.3
중증†	0.6	0.4	0.5	0.4	0.9	0.4
자극과민성	56.4	55.9	51.5	49.5	47.1	43.9
중증†	5.1	4.1	4.0	3.8	4.1	2.6
졸림	42.1	45.6	29.2	31.7	22.9	24.3
중증†	1.3	1.5	0.4	0.8	0.5	1.0
두드러기	1.3	1.5	1.4	1.7	1.6	1.8
중증†	0.0	0.1	0.1	0.1	0.0	0.1
체온상승‡,§						
≥38.0° C 및 <39.0° C	43.3	42.0	39.6	40.5	35.8	37.4
≥39.0° C 및 <40.0° C	1.8	2.5	3.1	4.6	3.5	3.1
≥40.0° C	0.1	0.0	0.2	0.3	0.5	0.2

*백신 접종 후 1일부터 14일까지 계획된 수집체계에서 수집됨

† 극도로 괴로워하거나 일상적인 활동을 할 수 없음

‡백신 접종 후 1일부터 7일까지 계획된 수집체계에서 수집됨

§ 직장 체온에 근거한 체온 데이터를 가진 시험대상자 수를 기반으로 비율이 계산됨

N= 백신을 접종한 시험대상자 수

MedDRA version 24.0

표2: 영아에서 추가 접종 후 14일 이내에 계획된 수집체계에서 수집된 국소 및 전신 약물이상반응이 발생한 시험대상자의 비율(프로토콜 027, 프로토콜 029, 프로토콜 031)

접종 차수	추가 접종	
	이 백신(%) N=2,803	프리베나13주(%) N=1,312
국소 반응*		
통증	19.9	18.8
중증†	1.0	0.4
홍반	19.8	18.4
>7.6 cm	0.1	0.1
종창	11.0	8.5
>7.6 cm	0.2	0.0
경화	10.7	11.2

>7.6 cm	0.0	0.1
전신반응*		
식욕 감소	19.9	16.6
중증†	1.2	1.1
자극 과민성	46.1	43.3
중증†	3.4	3.0
졸림	22.3	23.6
중증†	0.8	0.5
두드러기	2.7	3.0
중증†	0.1	0.1
체온상승‡ §		
≥38.0° C 및 <39.0° C	33.3	32.9
≥39.0° C 및 <40.0° C	3.1	3.0
≥40.0° C	0.7	0.2

*백신 접종 후 1일부터 14일까지 계획된 수집체계에서 수집됨

† 극도로 괴로워하거나 일상적인 활동을 할 수 없음

‡백신 접종 후 1일부터 7일까지 계획된 수집체계에서 수집됨

§직장 체온에 근거한 체온 데이터를 가진 시험대상자 수를 기반으로 비율이 계산됨

N= 백신을 접종한 시험대상자 수

MedDRA version 24.0

기본 접종 스케줄에 따라 투여한 영아에서 계획되지 않은 수집체계에서 수집된 약물이상반응(unsolicited adverse reactions)

이 백신의 각 접종 후 최대 0.4%의 영아에서 주사 부위 두드러기가 발생했다. 이 백신의 각 접종 후 각각 최대 2.8% 및 1.9%의 영아에서 설사 및 구토가 발생했다.

중대한 이상사례

이 백신 또는 프리베나13주를 접종 받은 영아에서 각 접종 후 각각 최대 5.4%, 4.4%가 보고되었다. 이 백신과 관련된 중대한 이상사례는 전체 시험대상자 중 발열(0.1%)이 보고되었다.

영아에서 병용투여 시 안전성

다른 기본 소아용 백신을 이 백신 또는 프리베나13주와 병용투여했을 때의 안전성 프로파일은 유사하였다.

다른 폐렴구균 접합백신으로 구성된 혼합 접종 시 안전성

이 백신과 프리베나13주를 혼합한 4회 접종의 안전성 프로파일은 이 백신 4회 접종 또는 프리베나13주 4회 접종의 안전성 프로파일과 전반적으로 유사하였다.

(2) 영아, 어린이 및 청소년의 따라잡기 접종 스케줄

이중맹검, 활성대조군 임상시험(프로토콜 024)에서 606명의 시험대상자가 등록 시 연령에 따라 무작위 배정되어 이 백신 또는 프리베나13주를 1 ~ 3회 접종하였고, 생후 7개월 ~ 만 17세의 건강한 영아, 어린이 및 청소년에 대한 이 백신의 안전성이 평가되었다. 이 임상시험에 참여한 만 2세 미만의 영아는 모두 폐렴구균 백신 접종 이력이 없었다. 만 2 ~ 17세의 어린이와 청소년(N=352)의 42.9%는 이전에 항원가가 낮은 폐렴구균 접합백신 접종 이력이 있었다. 안전성 평가 결과는 기본 접종 스케줄을 평가한 임상시험 결과와 비슷하였다. 각 연령 코호트에서 마지막 접종한 후 안전성 추적관찰 기간은 6개월이었다. 다음의 약물이상반응의 발현빈도 정의는 다음과 같다: 매우 흔하게(≥10%), 흔하게(≥1% 및 <10%), 흔하지 않게(≥0.1% 및 <1%), 드물게(≥0.01% 및 <0.1%), 매우 드물게(<0.01%).

따라잡기 접종 스케줄을 받은 영아, 어린이 및 청소년에서 계획된 수집체계에서 수집된 약물이상반응(solicited adverse reactions)

각 연령 코호트에서 이 백신 또는 프리베나13주 접종 후 14일 이내에 발생한 계획된 수집체계에서 수집된 약물이상반응을 가진 시험대상자 비율은 표 3, 표 4, 표 5에서 보여준다. 대부분의 계획된 수

집체계에서 수집된 약물이상반응은 경증 내지 중등증(강도 또는 크기)이었으며 지속기간이 짧았다(3일 이내). 중증 약물이상반응(극도로 고통스럽거나 정상적 일상생활을 어렵게 하는 사례 또는 크기>7.6 cm)은 각 접종 후를 기준으로 생후 7 ~ 23개월의 영아의 1.6% 이하에서, 만 2 ~ 17세의 어린이와 청소년의 4.5% 이하에서 발생했다.

표 3: 따라잡기 접종 스케줄을 받은 영아에서 백신 접종 후 14일 이내에 계획된 수집체계에서 수집된 국소 및 전신 약물이상반응이 발생한 시험대상자의 비율(프로토콜 024)

연령	생후 7 ~ 11 개월					
접종 차수	1차 접종		2차 접종		3차 접종	
	이 백신(%) N=64	프리베나13 주(%) N=64	이 백신(%) N=63	프리베나13 주(%) N=64	이 백신(%) N=63	프리베나13주 (%) N=64
국소반응*						
통증	7.8	6.3	14.3	1.6	7.9	1.6
홍반	20.3	31.3	12.7	14.1	11.1	9.4
종창	9.4	14.1	14.3	6.3	12.7	6.3
경화	14.1	7.8	6.3	9.4	7.9	7.8
전신반응*						
식욕 감소	6.3	12.5	9.5	7.8	4.8	4.7
자극 과민성	21.9	26.6	17.5	18.8	14.3	14.1
졸림	12.5	12.5	7.9	7.8	11.1	1.6
두드러기	1.6	0.0	0.0	1.6	0.0	3.1
체온상승†‡						
≥38.0° C 및 <39.0° C	46.9	39.1	44.4	46.9	50.8	39.1
≥39.0° C 및 <40.0° C	3.1	4.7	7.9	3.1	1.6	1.6
≥40.0° C	1.6	1.6	1.6	0.0	3.2	0.0

* 백신 접종 후 1일부터 14일까지 계획된 수집체계에서 수집됨

†백신 접종 후 1일부터 7일까지 계획된 수집체계에서 수집됨

‡직장 체온에 근거한 체온 데이터를 가진 시험대상자 수를 기반으로 비율이 계산됨

N= 백신을 접종한 시험대상자 수

MedDRA version 23.1

표 4: 따라잡기 접종 스케줄을 받은 영아에서 백신 접종 후 14일 이내에 계획된 수집체계에서 수집된 국소 및 전신 약물이상반응이 발생한 시험대상자의 비율(프로토콜 024)

연령	생후 12 ~ 23 개월			
접종 차수	1차 접종		2차 접종	
	이 백신(%) N=62	프리베나13주 (%) N=64	이 백신(%) N=62	프리베나13주 (%) N=64
국소반응*				
통증	17.7	12.5	24.2	14.1
홍반	11.3	15.6	11.3	9.4
종창	11.3	9.4	6.5	3.1
경화	6.5	9.4	4.8	3.1
전신반응*				
식욕 감소	16.1	14.1	9.7	9.4
자극 과민성	29.0	14.1	16.1	14.1
졸림	21.0	12.5	16.1	4.7
체온상승†‡				
≥38.0° C 및	32.3	35.9	29.0	26.6

<39.0° C				
≥39.0° C 및 <40.0° C	8.1	6.3	3.2	3.1
≥40.0° C	1.6	0.0	1.6	0.0

*모든 시험대상자에서, 약물이상반응은 백신 접종 후 1일부터 14일까지 계획된 수집체계에서 수집됨

†백신 접종 후 1일부터 7일까지 계획된 수집체계에서 수집됨

‡직장 체온에 근거한 체온 데이터를 가진 시험대상자 수를 기반으로 비율이 계산됨

N= 백신을 접종한 시험대상자 수

MedDRA version 23.1

표 5:따라잡기 접종 스케줄을 받은 어린이 및 청소년에서 백신 접종 후 14일 이내에 계획된 수집체계에서 수집된 국소 및 전신 약물이상반응이 발생한 피험자의 비율(프로토콜 024)

연령	만2 ~ 17세	
접종 차수	1차 접종	
	이 백신(%) N=177	프리베나13주(%) N=175
국소반응*		
통증	54.8	56.6
홍반	19.2	21.1
종창	20.9	24.0
경화	6.8	14.9
전신반응*†		
식욕 감소	2.3	2.9
자극 과민성	2.8	4.0
졸림	2.8	2.9
두드러기	1.1	1.1
피로	15.8	17.1
두통	11.9	13.7
근육통	23.7	16.6
체온상승‡§		
≥38.0° C 및<39.0° C	4.0	4.6
≥39.0° C 및<40.0° C	1.7	0.0
≥40.0° C	0.0	0.0

*모든시험대상자에서, 약물이상반응은 백신 접종 후 1일부터 14일까지 계획된 수집체계에서 수집됨

†계획된 수집체계에서 수집된 전신 약물이상반응은 만2세부터 만3세 미만 시험대상자와 만3~ 17세 시험대상자에서 상이함. 만3세 미만 시험대상자(이 백신 N=32, 프리베나13주 N=28)에서 식욕 감소, 자극 과민성, 졸림, 두드러기가 백신 접종 후 1일부터 14일까지 계획된 수집 체계에서 수집됨. 만3 ~ 17세 시험대상자에서 피로, 두통, 근육통, 두드러기가 백신 접종 후 1일부터 14일까지 계획된 수집체계에서 수집됨.

‡백신 접종 후 1일부터 7일까지 계획된 수집체계에서 수집됨

§체온 데이터를 가진 시험대상자 수를 기반으로 비율이 계산됨. 만2세부터 만3세 미만의 경우 직장 또는 겨드랑이 체온에, 만3 ~ 17세의 경우 구강 또는 겨드랑이 체온에 근거함

N= 백신을 접종한 시험대상자 수

MedDRA version 23.1

2) 만18세 이상 성인

만 18 ~ 98세의 정상 면역기능을 가진 건강한 성인 7,136명을 대상으로 한 6개의 임상시험(프로토콜 007, 프로토콜 016, 프로토콜 017, 프로토콜 019, 프로토콜 020 및 프로토콜 021)에서 이 백신의 안전성이 평가되었다. 각 임상시험에는 폐렴구균성 질환의 위험성을 증가시키는 것으로 알려진 기저질환

및/또는 위험요소에 안정적인 성인이 등록되었다.

총 5,478명의 성인에게 이 백신이 접종되었으며 그 중 만 18 ~ 49세는 1,134명, 만 50 ~ 64세는 1,874명, 만 65세 이상은 2,470명이었다. 이 백신을 접종 받은 시험대상자 중 5,101명은 이전에 폐렴구균 백신을 접종한 적이 없었으며 377명은 임상시험에 참여하기 최소 1년 전에 다가 폐렴구균 다당류 백신인 프로디악스-23/프로디악스-23프리필드시린지(폐렴구균백신)을 접종 받았다.

이전에 폐렴구균 백신을 접종한 적 없는 만 50세 이상의 성인을 대상으로 이 백신의 안전성을 평가한 3개의 활성대조군 임상시험(프로토콜 016, 프로토콜 019 및 프로토콜 020)에서 3,032명의 시험대상자들은 이 백신을 접종 받았고 1,154명의 시험대상자들은 프리베나13주(폐렴구균 씨알엠(CRM_{197}) 단백접합백신)을 접종 받았다. 프로토콜 017에서 이전에 폐렴구균 백신을 접종한 적 없는 만 18 ~ 49세 성인을 대상으로 이 백신의 안전성이 평가되었다.

프로토콜 007에서 이전에(임상시험 참여 최소 1년 전) 프로디악스-23을 접종한 만 65세 이상의 성인을 대상으로 이 백신의 안전성이 평가되었다. 이전 프로디악스-23 백신 접종 여부와 상관없이, 만 50세 이상의 성인 1,196명에서 이 백신과 불활화 계절성 4가 인플루엔자 백신인 플루아릭스테트라프리필드시린지(인플루엔자분할백신)과 병용투여에 대한 안전성이 평가되었다(프로토콜 021).

백신 접종 보고서 카드를 사용하여 백신 접종 후 14일까지 안전성이 평가되었다. 백신 접종 후 1일부터 5일까지 구강 체온 및 주사부위 이상사례들이 계획된 수집체계에서 수집되었다. 백신 접종 후 1일부터 14일까지 전신 이상사례들이 계획된 수집체계에서 수집되었다(solicited adverse events). 계획되지 않은 수집체계에서 수집된 이상사례들(unsolicited adverse events)은 백신 접종 후 1일부터 14일까지 보고되었다. 이 백신을 접종한 후 안전성 추적관찰 기간은 프로토콜 007에서 1개월, 프로토콜 019, 프로토콜 020, 프로토콜 017 및 프로토콜 021에서 6개월, 그리고 프로토콜 016에서 12개월이었다. 약물이상반응의 발현빈도 정의는 다음과 같다: 매우 흔하게(≥10%), 흔하게(≥1% 및 <10%), 흔하지 않게(≥0.1% 및 <1%), 드물게(≥0.01% 및 <0.1%), 매우 드물게(<0.01%).

계획된 수집체계에서 수집된 약물이상반응(solicited adverse reactions)

5개의 임상시험에서 이 백신 또는 프리베나13주를 접종 후 5 또는 14일 이내에 발생한 계획된 수집체계에서 수집된 약물이상반응을 가진 시험대상자의 비율은 표 6과 7에서 보여준다. 모든 계획된 수집체계에서 수집된 약물이상반응은 이 백신 접종자의 5% 이상에서 발생했으며, 백신 접종군과 상관없이 연령이 높을수록 계획된 수집체계에서 수집된 약물이상반응의 빈도가 낮은 경향이 있었다. 대부분의 계획된 수집체계에서 수집된 약물이상반응은 경증(강도 또는 크기)이였으며 지속기간이 짧았다(3일 이내). 중증 약물이상반응(정상적 일상생활을 어렵게 하는 사례 또는 크기>10 cm)은 성인의 1.5% 이하에서 발생했다.

표 6: 이전에 폐렴구균 백신을 접종한 적 없는 성인에서 백신 접종 후 5일 또는 14일 이내에 계획된 수집체계에서 수집된 국소 및 전신 약물이상반응이 발생한 시험대상자의 비율

	프로토콜 019		프로토콜 020		프로토콜 016		프로토콜 017	
연령	≥50						18-49	
	이 백신 (%) N=602	PCV13(%) N=600	이 백신(%) N=2103	PCV13(%) N=230	이 백신(%) N=327	PCV13(%) N=324	이 백신(%) N=1134	PCV13(%) N=378
국소반응*								
통증	54.0	42.3	66.8	52.2	55.0	41.4	75.8	68.8
홍반	9.0	11.3	10.9	9.6	9.8	5.6	15.1	14.0
종창	12.5	11.2	15.4	14.3	16.2	11.4	21.7	22.2
전신반응†								
피로	17.4	17.3	21.5	22.2	23.5	13.9	34.3	36.8
두통	11.6	13.0	18.9	18.7	14.1	12.7	26.5	24.9

근육통	15.4	12.0	26.9	21.7	17.7	11.1	28.8	26.5
관절통	5.3	5.5	7.7	5.7	6.4	5.2	12.7	11.6
체온상승*‡								
≥38.0° C 및 <39.0° C	0.3	1.3	0.7	0.4	0.6	0.6	1.3	0.3
≥39.0° C	0.2	0.0	0.0	0.0	0.6	0.6	0.2	0.0

*백신 접종 후 1일부터 5일까지 계획된 수집체계에서 수집됨

†백신 접종 후 1일부터 14일까지 계획된 수집체계에서 수집됨

‡체온 데이터를 가진 시험대상자 수를 기반으로 비율이 계산됨

N= 백신을 접종한 시험대상자 수

MedDRA version 23.0

표 7: 이전에 폐렴구균 백신을 접종한 성인에서 백신 접종 후 5일 또는 14일 이내에 계획된 수집체계에서 수집된 국소 및 전신 약물이상반응이 발생한 시험대상자의 비율

	프로토콜 007	
연령	≥65	
	이 백신(%) N=127	PCV13(%) N=126
국소반응*		
통증	55.1	44.4
홍반	7.9	7.1
종창	14.2	6.3
전신반응†		
피로	18.1	19.0
두통	13.4	15.9
근육통	15.7	11.1
관절통	5.5	8.7
체온상승 *‡		
≥38.0° C 및 <39.0° C	1.6	0.0
≥39.0° C	0.0	0.0

*백신 접종 후 1일부터 5일까지 계획된 수집체계에서 수집됨

†백신 접종 후 1일부터 14일까지 계획된 수집체계에서 수집됨

‡체온 데이터를 가진 시험대상자 수를 기반으로 비율이 계산됨

N= 백신을 접종한 시험대상자 수

MedDRA version 19.0

계획되지 않은 수집체계에서 수집된 약물이상반응(unsolicited adverse reactions)

이전에 폐렴구균 백신을 접종한 적 없는 성인의 1.0% ~ 2.8%에서 주사 부위 소양증이 발생했다.

인플루엔자 백신과 병용투여의 안전성

이 백신을 불활화 계절성 4가 인플루엔자 백신인 플루아릭스테트라와 병용투여했을 때의 안전성 프로파일은 이 백신의 안전성 프로파일과 전반적으로 비슷했다.

3. 일반적 주의

1) 면역억제요법을 받는 사람을 포함하여 면역력이 변화된 사람에서 이 백신에 대한 면역반응이 감소할 수 있다(4. 상호작용 및 8. 폐렴구균성 질환의 위험성이 증가된 사람 참조).

2) 미숙아에서 근육주사용 백신 접종 시 무호흡이 나타날 잠재적 위해성을 고려해야 한다. 특히 무호

흡 병력이 있는 경우 무호흡이 발생할 위험성이 있으므로 48-72시간 동안의 호흡 모니터링을 고려해야 한다. 미숙아에서 백신 접종에 대한 유익성이 크므로 백신 접종은 일반적으로 중단 또는 연기해서는 안 된다.
3) 다른 백신과 마찬가지로, 이 백신은 이 백신을 투여받은 환자에 대해 폐렴구균에 의한 질환으로부터 100% 예방하지 않을 수도 있다.

4. 상호작용

1) 만 2세 미만의 영아
임상시험에서 이 백신 또는 프리베나13주와 단가 또는 혼합 백신을 동시 접종하였다:
기초 접종 시 로타텍액[경구용 약독화 로타생바이러스백신(사람-소 재배열)], 국내에서 허가되지 않은 5가 혼합백신인 Pentacel(디프테리아 및 파상풍 톡소이드, 무세포 백일해 흡착형, 불활성화 폴리오바이러스 및 헤모필루스 b 접합 [파상풍 톡소이드 접합] 백신) 또는 Pentavac(디프테리아, 파상풍, 백일해 [무세포성, 성분], 회색질 척수염[불활성화] 및 헤모필루스 인플루엔자 b 접합 백신[흡착형]) 및 RECOMBIVAX HB(B형 간염 백신[재조합])
추가 접종 시 엠엠알II(홍역, 유행성 이하선염 및 풍진 혼합 생바이러스 백신), 바리박스주(수두생바이러스백신), 박타주/프리필드시린지(A형 간염 백신), 국내에서 허가되지 않은 HIBERIX(헤모필루스 b 접합 백신[파상풍 톡소이드 접합])
임상시험에서 이 백신 또는 프리베나 13주와 병용 투여 시 병용 백신에 포함된 항원에 대한 면역반응은 비열등성 기준을 충족하였다. 다만 기초 접종 시 이 백신의 혈청형 6A에 대한 항체 반응이 비열등성을 충족하지 못하였으나 추가 접종 시 비열등성 기준을 충족하였다.
2) 만 2 ~ 17세 어린이 및 청소년
이 백신과 다른 백신의 병용투여에 대한 자료가 없다.
3) 만 50세 이상 성인
이 백신은 불활화 계절성 4가 인플루엔자 백신인 플루아릭스테트라프리필드시린지(인플루엔자분할백신)과 병용투여 가능하다. 다른 백신과의 병용투여는 연구되지 않았다.
임상시험에서 이 백신과 플루아릭스테트라프리필드시린지(QIV)을 병용 투여했을 때 이 백신은 QIV 접종 30일 후 단독 접종한 이 백신에 비열등 하였다. 다만 QIV와 병용 투여한 이 백신의 결과에서 일부 혈청형에 대해 더 낮은 OPA GMTs가 관찰되었다. 이 백신과 병용투여한 QIV는 단독 접종한 QIV에 비열등 하였다.
4) 면역억제요법과 사용
방사선요법, 항대사제, 알킬화제, 세포독성약물, 코르티코스테로이드, 단백질치료제 및 표적 면역조절제를 포함한 면역억제요법은 백신에 대한 면역반응을 감소시킬 수 있다(3. 일반적 주의 참조).

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부
임상 자료
임부에서 이 백신에 대하여 적절하고 잘 통제된 임상시험은 없으며, 이 백신의 임상시험들로부터 가용한 임상 자료에서 임신 중 백신-관련 위험성 여부는 확립되지 않았다. 여성에서의 폐렴구균성 질환 위해성을 고려하여 임부에 대한 접종을 결정해야 한다.
비임상 자료
암컷 랫드에서 μg/kg 기준으로 성인 투여량의 약 200배를 투여한 생식·발생독성시험이 수행되었다. 해당 연구에서 암컷 랫드에게 짝짓기 전 28일 및 7일, 임신 6일차 및 이유 7일차에 근육주사로 이

백신(32 μg/랫드/1회 투여량)을 접종했다. 배/태자 치사율 또는 태아의 기형과 변형 및 이유 전 발달상의 이상사례가 관찰되지 않았다. 임신 중 태반 전달 또는 수유를 통해 모체 항체를 획득한 결과로, 랫드 출생자에서 이 백신의 15개 혈청형 모두에 대해 항체가 관찰되었다.
2) 수유부
이 백신이 모유를 통해 분비되는지는 알려져 있지 않다.

6. 소아에 대한 투여
생후 6주 미만의 소아에서 이 백신에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여
이 백신을 접종한 만 50세 이상의 성인 4,344명 중 2,470명(56.9%)은 만 65세 이상이었으며, 479명(11.0%)은 만 75세 이상이었다(2. 이상사례 참조). 해당 만 65세 이상 성인 중, 임상시험 등록 최소 1년 전에 다가 폐렴구균 다당류 백신인 프로디악스-23/프로디악스-23프리필드시린지(폐렴구균백신)을 접종한 127명이 임상시험에 등록되었다(프로토콜 007). 이 임상시험에서 IgG GMCs 및 OPA GMTs은 13개 공통 혈청형에 대하여 이 백신 접종군 및 활성대조군(프리베나13주, N=126) 간에 전반적으로 유사했고 2개 고유 혈청형에 대하여 이 백신 접종군에서 더 높았다.

8. 폐렴구균성 질환의 위험성이 증가된 사람
1) 미숙아
3개의 이중맹검, 활성대조군 임상시험에 등록된 미숙아(재태기간 37주 미만)에서 이 백신의 안전성 및 면역원성이 평가되었다(프로토콜 027[이 백신 또는 프리베나13주로 4회 접종을 완료한 군], 프로토콜 029, 프로토콜 031). 이 임상시험들에서 286명의 시험대상자는 무작위 배정되어 이 백신 또는 프리베나13주로 4회 접종하였고 초회 접종은 생후 2개월에, 이후 4, 6개월에 적어도 4주 이상 간격으로 2회를 추가로 투여한 후, 4번째 접종은 생후 12 ~ 15개월에 투여하였다. 기초 접종 완료 30일 후 및 추가 접종 전일 때와 추가 접종 30일 후에 측정한 혈청형-특이적 IgG와 OPA 반응은 13개 공통 혈청형에 대해 두 접종군에서 전반적으로 유사하였으며 2개의 고유 혈청형(22F와 33F)은 이 백신 접종군에서 더 높았다. 이 백신을 4회 접종한 미숙아의 안전성 프로파일과 면역반응은 이 임상시험들의 건강한 전체 영아 집단(미숙아 및 만삭아 포함)에서 관찰된 것과 전반적으로 비슷하였다.
2) 겸상 적혈구병이 있는 소아
이중맹검 임상시험(프로토콜 023)에서 만 5 ~ 17세의 겸상 적혈구병이 있는 소아를 대상으로 이 백신의 안전성과 면역원성이 평가되었다. 이 임상시험에서 104명의 시험대상자는 2:1 로 무작위 배정되어 이 백신 또는 프리베나13주를 단회 투여하였다. 백신 접종 30일 후의 혈청형-특이적 IgG GMCs와 OPA GMTs로 평가했을 때, 이 백신은 15개 혈청형 모두에 대해 면역원성을 나타냈다. 혈청형-특이적 IgG GMCs와 OPA GMTs는 13개의 공통 혈청형에 대해 두 접종군에서 전반적으로 유사하였으며 2개의 고유 혈청형(22F와 33F)은 이 백신 접종군에서 더 높았다. 이 백신을 접종한 겸상 적혈구병이 있는 소아 환자에서 보고된 안전성 프로파일은 건강한 소아에서 관찰된 것과 전반적으로 비슷하였다.
3) HIV 감염 환자
(1) HIV 감염 소아 환자
이중맹검 임상시험(프로토콜 030)에서 만 6 ~ 17세의 HIV 소아 환자(CD4+ T세포 수≥ 200 cells/μL이고 혈장 HIV RNA <50,000 copies/mL)를 대상으로 이 백신의 안전성과 면역원성이 평가되었다. 이 임상시험에서 407명의 시험대상자들이 무작위 배정되어 이 백신 또는 프리베나13주를 단회 투여 받고 2개월 후에 다가 폐렴구균 다당류 백신인 프로디악스-23/프로디악스-23프리필드시린지(폐렴구균백신)

을 접종하였다. 접종 30일 후의 혈청형-특이적 IgG GMCs와 OPA GMTs로 평가했을 때, 이 백신은 15개 혈청형 모두에 대해 면역원성을 나타냈다. 혈청형-특이적 IgG GMCs와 OPA GMTs는 13개의 공통 혈청형에 대해 두 접종군에서 전반적으로 유사하였으며 2개의 고유 혈청형(22F와 33F)은 이 백신 접종군에서 더 높았다. 프로디악스-23을 순차적으로 접종하고 백신 접종 30일 후의 IgG GMCs와 OPA GMTs는 이 백신에 함유된 15개 혈청형 대해 두 접종군에서 전반적으로 유사했다. HIV 감염 소아 환자에서 이 백신의 안전성 프로파일은 건강한 소아의 안전성 프로파일과 전반적으로 비슷하였다.
(2) HIV 감염 성인 환자
이중맹검 임상시험(프로토콜 018)에서 폐렴구균 백신을 접종한 적 없는 만 18세 이상의 HIV 환자(CD4+T-세포수 ≥50 cells/μL, 혈청 HIV RNA <50,000 copies/mL)를 대상으로 이 백신의 안전성 및 면역원성이 평가되었다. 이 임상시험에서 302명의 시험대상자들이 무작위 배정되어 이 백신 또는 프리베나13주를 접종 받고 2개월 후에 프로디악스-23을 접종 받았다. 백신 접종 30일 후의 OPA GMTs 및 IgG GMCs로 평가했을 때 이 백신은 15개 혈청형 모두에 대해 면역원성을 나타냈다. 프로디악스-23을 순차적으로 접종하고 30일 후의 OPA GMTs와 IgG GMCs는 이 백신에 포함된 15개 혈청형에 대해 두 접종군에서 전반적으로 유사했다. HIV 감염환자에서 이 백신의 안전성 프로파일은 이전에 폐렴구균 백신을 접종한 적 없는 정상 면역기능을 가진 성인의 안전성 프로파일과 전반적으로 비슷했다.

9. 과량투여시의 처치
과량투여에 관한 자료가 없다.

10. 적용상의 주의사항
1) 이 백신을 희석하거나 다른 백신과 혼합해서는 안 된다. 백신의 전체 권장용량을 사용한다.
2) 이 백신을 다른 주사용 백신과 병용투여 할 경우에는 항상 다른 접종부위에 백신을 접종해야 한다(4. 상호작용 참조).
3) 이 백신은 면역보조제를 포함한 현탁액이므로, 투여 전 수평으로 잡고 세게 흔들어 유백색 현탁액으로 만들어야 하며 균일하게 현탁되지 않는 경우에는 사용하지 말아야한다. 비경구용 의약품은 접종 전에 육안으로 불용성이물이나 변색 여부를 검사해야 한다. 불용성이물 또는 변색이 확인된 경우에는 이 백신을 사용하지 않는다.
4) 프리필드시린지는 단회 사용해야 하며 1명에게만 사용해야 한다. 바늘이 주사기에 단단히 고정될 때까지 시계방향으로 돌려 바늘을 부착한다. 주사기 내 전량을 접종한다. 실수로 바늘을 찔러 다치지 않도록 주의한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항
이 백신은 동결을 피하여 냉장(2 ~ 8℃) 보관하고 냉장고에서 꺼낸 후 가능한 빨리 투여한다.

12. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용 정보
치료군
이 백신은 폐렴연쇄상구균(Streptococcus pneumonia)에 의한 침습성 질환,폐렴, 및 급성 중이염을 예방하는 단백접합 다당류 백신이다.
작용기전
이 백신은 운반체 단백질(CRM_{197})에 개별적으로 접합된 혈청형-특이적인 폐렴구균 협막 다당류를 포

함하며, 폐렴구균성 질환을 예방하기 위해 옵소닌화, 식균작용, 및 폐렴구균의 사멸을 증진시키는 항체를 유도한다. 이 백신은 T-세포 의존적 면역반응을 일으킨다. 운반체 단백질-특이적인 보조 T-세포는 혈청형-특이적인 B 세포의 특이성, 기능성, 및 성숙을 돕는다.

OPA 및 IgG 반응을 측정함으로써 폐렴연쇄상구균에 자연적으로 노출된 후 또는 폐렴구균 백신을 접종한 후의 면역반응을 확인할 수 있다. OPA는 포식세포의 식균작용 및 후속 사멸을 일으키기 위하여 폐렴구균 협막 다당류를 옵소닌화 할 수 있는 기능적 항체를 나타내며, 성인에서 폐렴구균성 질환의 예방에 대한 중요한 면역학적 대리지표다. OPA 역가는 폐렴구균의 생존을 최소 50% 감소시키는 최대 혈청 희석도의 역수로 표시된다. 이 백신에 포함된 15개 혈청형에 대한 혈청형-특이적인 면역반응(OPA 및 IgG)은 밸리데이션 된 MOPA(multiplexed opsonophagocytic assay 및 WHO reference ELISA(enzyme linked immunosorbent assay)와 가교시험으로 밸리데이션된 Pn ECL(pneumococcal electrochemiluminescence)법을 사용하였다. 소아에서, WHO ELISA시험에서 ≥0.35 μg/mL에 해당하는 혈청형-특이적 IgG 항체 수준을 폐렴구균 접합백신의 임상 평가를 위한 임계치로 사용되었다.

2) 임상시험 정보

임상시험 경험

(1) 생후 6주 ~ 만17세 소아에서의 임상시험 경험

아메리카, 유럽, 아시아태평양 지역에서 수행된 3개의 이중맹검 임상시험(프로토콜 024, 프로토콜 027, 프로토콜 029)에서 건강한 영아, 어린이 및 청소년을 대상으로 이 백신의 면역원성을 평가하였다. 각 임상시험에서 기초 접종 및/또는 추가 접종 30일 후에 혈청형-특이적 IgG 반응률(혈청형-특이적 IgG 임계치 ≥0.35 μg/mL를 충족하는 시험대상자의 비율) 및 IgG GMCs를 측정하여 면역원성을 평가하였다.

기본 접종 스케줄을 받은 영아

이중맹검, 활성대조군, 주요 임상시험(프로토콜 029)에서 1,720명의 시험대상자가 무작위 배정되어 이 백신 또는 프리베나13주를 4회 접종하였다. 기초 접종은 생후 2개월, 4개월, 6개월 영아에게 실시하였고 추가 접종은 생후 12 ~ 15개월에 1회 실시하였다.

IgG 반응률, IgG GMCs, OPA GMTs로 평가했을 때 이 백신에 함유된 15개 혈청형 모두에 대해 면역반응이 유도되었다. 이 백신 기초 접종 30일 후의 IgG 반응률로 평가했을 때, 13개 공통 혈청형에 대해 이 백신은 프리베나13주 대비 비열등하였다. 이 백신 접종자의 혈청형 22F와 혈청형 33F에 대한 IgG 반응률과 프리베나13주 접종자의 혈청형 23F에 대한 반응률(혈청형 3을 제외한 전체 공통 혈청형에 대한 최저 반응률)을 비교 평가했을 때, 이 백신은 2개 고유 혈청형에 대해 비열등하였다(표 8).

표 8: 3회 기초 접종을 받은 영아에서 IgG 반응률 임계치 ≥0.35 μg/mL의 시험대상자 비율(프로토콜 029)

폐렴구균 혈청형	이 백신 (N=858)	프리베나13주 (N=856)	퍼센트 포인트 차이 * (이 백신 - 프리베나13주)
	관찰된 반응률(m/n)	관찰된 반응률(m/n)	(95% CI)*
13 개 공통혈청형†			
1	95.7 (672/702)	99.1 (659/665)	-3.4 (-5.2, -1.8)
3	94.7 (662/699)	79.2 (524/662)	15.6 (12.1, 19.2)
4	96.4 (674/699)	98.6 (654/663)	-2.2 (-4.0, -0.6)
5	95.3 (669/702)	97.4 (647/664)	-2.1 (-4.2, -0.2)
6A	93.7 (658/702)	98.6 (654/663)	-4.9 (-7.1, -3.0)
6B	88.6 (619/699)	92.0 (609/662)	-3.4 (-6.6, -0.3)
7F	99.0 (694/701)	99.8 (664/665)	-0.8 (-1.9, -0.1)
9V	97.1 (680/700)	98.2 (649/661)	-1.0 (-2.8, 0.6)
14	97.9 (685/700)	97.9 (647/661)	-0.0 (-1.6, 1.6)
18C	97.4 (682/700)	98.3 (651/662)	-0.9 (-2.6, 0.7)

19A	97.9 (687/702)	99.7 (663/665)	-1.8 (-3.2, -0.8)
19F	99.0 (693/700)	100.0 (663/663)	-1.0 (-2.1, -0.4)
23F	91.5 (639/698)	91.8 (607/661)	-0.3 (-3.2, 2.7)
2개 고유혈청형			
22F	98.6 (691/701)	‡	6.7 (4.6, 9.2)
33F	87.3 (613/702)	‡	-4.5 (-7.8, -1.3)

*예측된 차이와 CI 값은 Miettinen & Nurminen 방법을 기반으로 한다.

†비열등성 결론은 퍼센트 차이(이 백신-프리베나13주)의 양측 95% CI 하한이 >-10 퍼센트 포인트인 것을 기반으로 한다.

‡이 백신이 프리베나13주 대비 비열등하다는 결론은 혈청형 3을 제외하고 가장 낮은 반응을 보이는 프리베나13주 혈청형(혈청형 23F)에 대한 2개 추가혈청형의 반응률을 비교한 것을 기반으로 한다.

N= 무작위 배정 및 백신을 접종한 시험대상자 수; n=분석에 포함된 시험대상자 수; m=표시된 반응을 나타낸 시험대상자 수

CI=신뢰구간; IgG=면역글로불린 G

기초 접종 30일 후의 혈청형-특이적 IgG GMCs는 프리베나13주 대비 13개 공통 혈청형 중 12개에 대해 비열등하였다. 혈청형 6A에 대한 IgG 반응은 기존에 정의된 비열등성 기준을 근소한 차이로 벗어났다(GMC 비[이 백신/프리베나13주]의 양측 95% CI의 하한은 >0.5 대비 0.48이었다)(표 9). 이 백신 접종자의 혈청형 22F와 33F에 대한 혈청형-특이적 IgG GMCs와 프리베나13주 접종자의 혈청형 4에 대한 IgG GMC(혈청형 3을 제외한 전체 공통 혈청형에 대한 최저 IgG GMC)를 비교 평가했을 때, 이 백신은 2개 고유 혈청형에 대해 프리베나13주 대비 비열등하였다(표 9).

표 9: 3회 기초 접종을 받은 영아의 혈청형-특이적 IgG GMCs(프로토콜 029)

폐렴구균 혈청형	이 백신 (N = 858)		프리베나13주 (N = 856)		GMC 비* (이 백신/프리베나13주) (95% CI)*
	n	GMC	n	GMC	
13개 공통 혈청형 †					
1	702	1.21	665	1.89	0.64 (0.59, 0.69)
3	699	1.08	662	0.62	1.73 (1.61, 1.87)
4	699	1.29	663	1.35	0.95 (0.88, 1.03)
5	702	1.63	664	2.25	0.72 (0.66, 0.80)
6A	702	1.55	663	2.95	0.52 (0.48, 0.58)
6B	699	1.60	662	1.97	0.81 (0.71, 0.93)
7F	701	2.48	665	3.23	0.77 (0.71, 0.83)
9V	700	1.73	661	1.89	0.91 (0.84, 1.00)
14	700	4.78	661	6.80	0.70 (0.63, 0.78)
18C	700	1.53	662	2.00	0.76 (0.70, 0.83)
19A	702	1.63	665	2.29	0.71 (0.65, 0.77)
19F	700	2.01	663	2.72	0.74 (0.69, 0.79)
23F	698	1.31	661	1.47	0.89 (0.80, 0.99)
2개 고유혈청형					
22F	701	4.91	‡	‡	3.64 (3.33, 3.98)
33F	702	1.67	‡	‡	1.24 (1.10, 1.39)

*기하평균농도비 (GMC ratio) 과 신뢰구간 (CI) 값은 자연로그 변환 항체 농도의 반응과 백신그룹을 단일항으로 사용하는 혈청형-특이적 선형모델에서, 분산 추정치에 대해 t-분포를 사용하여 측정함.

†비열등성 결론은 GMC 비(이 백신/프리베나13주)의 양측 95% CI 하한이 >0.5인 것을 기반으로 한다.

‡이 백신이 프리베나13주 대비 비열등하다는 결론은 혈청형 3을 제외하고 가장 낮은 반응을 보이는 프리베나13주 혈청형(혈청형 4)에 대한 2개 추가 혈청형의 GMC를 비교한 것을 기반으로 한다.

N= 무작위 배정 및 백신을 접종한 시험대상자 수; n=분석에 포함된 시험대상자 수

CI=신뢰구간; GMC=기하 평균 농도(μg/mL); IgG=면역글로불린 G

이 백신 추가 접종 30일 후 이 백신 접종자의 혈청형 22F와 33F에 대한 IgG GMCs와 프리베나13주

접종자의 혈청형 4의 IgG GMC(혈청형 3을 제외한 전체 공통 혈청형에 대한 최저 IgG GMC)를 비교 평가했을 때, 이 백신의 혈청형-특이적 IgG GMCs는 프리베나13주 대비 13개 공통 혈청형과 2개 고유 혈청형에 대해 비열등하였다(표 10).

표 10: 4회 접종을 받은 영아의 혈청형-특이적 IgG GMCs(프로토콜 029)

폐렴구균 혈청형	이 백신 (N = 858)		프리베나13주 (N = 856)		GMC 비* (이 백신/프리베나13주) (95% CI)*
	n	GMC	n	GMC	
13개 공통 혈청형 †					
1	715	1.35	685	2.03	0.66 (0.62, 0.72)
3	712	0.96	686	0.71	1.35 (1.25, 1.46)
4	713	1.23	682	1.60	0.77 (0.71, 0.84)
5	713	2.49	682	3.95	0.63 (0.58, 0.69)
6A	713	3.70	682	6.21	0.60 (0.54, 0.65)
6B	712	4.76	682	6.43	0.74 (0.67, 0.81)
7F	714	3.42	686	4.85	0.70 (0.65, 0.77)
9V	716	2.40	686	3.29	0.73 (0.67, 0.80)
14	716	5.61	685	6.95	0.81 (0.73, 0.89)
18C	713	2.62	684	3.08	0.85 (0.78, 0.93)
19A	715	4.10	685	5.53	0.74 (0.68, 0.80)
19F	715	3.55	685	4.47	0.79 (0.74, 0.86)
23F	713	2.04	683	3.32	0.61 (0.56, 0.68)
2개 고유혈청형					
22F	714	7.52	‡	‡	4.69 (4.30, 5.11)
33F	714	4.15	‡	‡	2.59 (2.36, 2.83)

* 기하평균농도비(GMC ratio) 과 신뢰구간(CI) 값은 자연로그 변환 항체 농도의 반응과 백신그룹을 단일항으로 사용하는 혈청형-특이적 선형모델에서, 분산 추정치에 대해 t-분포를 사용하여 측정함.

†비열등성 결론은 GMC 비(이 백신/프리베나13주)의 양측 95% CI 하한이 >0.5인 것을 기반으로 한다.

‡이 백신이 프리베나13주 대비 비열등하다는 결론은 혈청형 3을 제외하고 가장 낮은 반응을 보이는 프리베나13주 혈청형(혈청형 4)에 대한 2개 추가 혈청형의 GMC를 비교한 것을 기반으로 한다.

N= 무작위 배정 및 백신을 접종한 시험대상자 수; n=분석에 포함된 시험대상자 수

CI=신뢰구간; GMC=기하 평균 농도(μg/mL); IgG=면역글로불린 G

영아의 다른 폐렴구균 접합백신 혼합 접종

이중맹검, 활성대조군 임상시험(프로토콜 027)에 900명의 시험대상자가 5개 접종군 중 하나에 1:1:1:1:1 비율로 무작위 배정되어 폐렴구균 접합백신 완전 접종 또는 혼합 접종을 실시하였다. 2개 접종군에는 이 백신 또는 프리베나13주 중 하나를 4회 접종하였다. 나머지 3개 접종군에는 프리베나13주를 초회 투여하고 2번째, 3번째 또는 4번째 접종 시 이 백신으로 변경 주사하였다. IgG GMC 비로 평가했을 때, 추가 접종 30일 후에 혈청형-특이적 IgG GMCs는 13개 공통 혈청형에 대해 이 백신과 프리베나13주의 혼합 접종 투여군과 프리베나13주로 완전 접종한 투여군은 전반적으로 유사하였다.

영아, 어린이 및 청소년의 따라잡기 접종 스케줄

이중맹검, 활성대조군 임상시험(프로토콜 024)에 606명의 시험대상자가 등록 시 연령에 따라 무작위 배정되어 이 백신 또는 프리베나13주를 1 ~ 3회 접종하였다. 폐렴구균 백신 접종을 한 적이 없는 소아에서 3개 연령 코호트(생후 7 ~ 11개월, 생후 12 ~ 23개월, 만2 ~ 17세)에 무작위 배정되어 연령별 접종 스케줄에 따라 이 백신 또는 프리베나13주를 각각 3회, 2회, 1회 접종하였다(용법・용량 참조). 폐렴구균 백신 접종을 완료하지 않은 경우, 만2 ~ 17세 연령 코호트에 포함되었다. 각 연령 코호트의 마지막 접종 30일 후의 IgG GMCs로 평가했을 때, 이 백신에 함유된 15개 혈청형 모두에 대해 혈청

형-특이적 면역 반응을 유도하였다. 이 백신으로 따라잡기 접종을 받은 생후 7개월 ~ 만17세 소아에서 면역 반응이 유도되었고, 13개 공통 혈청형에 대해 프리베나13주와 유사하였으며 고유 혈청형 22F와 33F에 대해서 프리베나13주보다 더 높았다. 각 연령 코호트에서 마지막 접종 30일 후의 혈청형-특이적 IgG GMCs는 13개 공통 혈청형에 대하여 백신 접종군간 전반적으로 유사하였고 2개 고유 혈청형에 대하여 이 백신 접종군에서 더 높았다.

(2) 만18세 이상 성인의 임상시험 경험

이전 폐렴구균 백신 접종 여부와 상관없이 여러 연령대에 걸쳐 정상 면역기능을 가진 건강한 성인을 대상으로 이 백신의 면역원성을 평가하기 위해 6개의 이중맹검 임상시험(프로토콜 007, 프로토콜 016, 프로토콜 017, 프로토콜 019, 프로토콜 020 및 프로토콜 021)이 미국, 유럽 및 아시아 태평양 지역에서 수행되었다. 임상시험들에는 폐렴구균성 질환의 위험을 높이는 것으로 알려진 안정적 기저질환(예, 당뇨병, 신장 장애, 만성심장질환, 만성간질환, 천식을 포함하는 만성폐질환) 및/또는 행동요인(예, 흡연, 알코올 섭취 증가)을 가진 성인이 포함되었다.

각 임상시험에서 백신 접종 30일 후 혈청형-특이적인 OPA 및 IgG 반응을 평가하였다. 임상시험 평가변수에는 OPA GMTs 및 IgG GMCs가 포함되었다. 주요 임상시험(프로토콜 019)은 프리베나13주와 비교하여 13개 공통 혈청형(이 백신 및 프리베나13주 간 공통)에 대하여 OPA GMTs의 비열등성을 입증하고 이 백신에 고유한 2개 혈청형(22F 및 33F)에 대하여 우월성을 입증하도록 설계되었다. 우월성 평가는 OPA GMTs의 접종군-간 비교 및 백신 접종 전부터 백신 접종 30일 후까지 혈청형-특이적인 OPA 역가가 4배 이상 상승한 시험대상자의 비율을 기반으로 수행되었다.

이전에 폐렴구균 백신을 접종한 적 없는 성인에서 수행된 임상시험

이중맹검, 활성대조군, 주요 임상시험(프로토콜 019)에서는 이전에 폐렴구균 백신을 접종한 적 없는 만50세 이상의 성인 1,205명이 무작위 배정되어 이 백신 또는 프리베나13주를 접종 받았다. 이 임상시험에서 프리베나13주 대비 이 백신의 13개 공통 혈청형에 대한 비열등성 및 2개 고유 혈청형에 대한 우월성이 입증되었다. 표 11에는 백신 접종 30일 후의 OPA GMTs가 요약되어 있다. 혈청형-특이적인 IgG GMCs는 OPA GMTs에 대해 관찰된 결과와 전반적으로 비슷했다.

표 11: 이전에 폐렴구균 백신을 접종한 적 없는 만50세 이상 성인에서 혈청형-특이적인 OPA GMTs (프로토콜 019)

폐렴구균 혈청형	이 백신 (N = 602)		프리베나13주 (N = 600)		GMT 비* (이 백신/프리베나13주) (95% CI)*
	n	GMT*	n	GMT*	
13개 공통 혈청형 †					
1	598	256.3	598	322.6	0.79 (0.66, 0.96)
3	598	216.2	598	135.1	1.60 (1.38, 1.85)
4	598	1125.6	598	1661.6	0.68 (0.57, 0.80)
5	598	447.3	598	563.5	0.79 (0.64, 0.98)
6A	596	5407.2	598	5424.5	1.00 (0.84, 1.19)
6B	598	4011.7	598	3258.2	1.23 (1.02, 1.48)
7F	597	4617.3	598	5880.6	0.79 (0.68, 0.90)
9V	598	1817.3	597	2232.9	0.81 (0.70, 0.94)
14	598	1999.3	598	2656.7	0.75 (0.64, 0.89)
18C	598	2757.7	598	2583.7	1.07 (0.91, 1.26)
19A	598	3194.3	598	3979.8	0.80 (0.70, 0.93)
19F	598	1695.1	598	1917.8	0.88 (0.76, 1.02)
23F	598	2045.4	598	1740.4	1.18 (0.96, 1.44)
2개 고유 혈청형 ‡					
22F	594	2375.2	586	74.6	31.83 (25.35, 39.97)
33F	598	7994.7	597	1124.9	7.11 (6.07, 8.32)

*GMTs, GMT 비, 및 95% CI은 cLDA 모형으로부터 추정되었다.

† 13개 공통 혈청형에 대한 비열등성 결론은 추정된 GMT 비 (이 백신/프리베나13주)의 95% CI 하한이 >0.5인 것을 기반으로 한다.

‡ 2개 고유 혈청형에 대한 우월성 결론은 추정된 GMT 비 (이 백신/프리베나13주)의 95% CI 하한이 >2.0인 것을 기반으로 한다.

N= 무작위 배정 및 백신을 접종한 시험대상자 수; n=분석에 포함된 시험대상자 수

CI=신뢰구간; cLDA=제한된 종단데이터분석; GMT=기하평균역가 (1/dil); OPA=옵소닌 식작용 활동

이중맹검 임상시험(프로토콜 017)에서 폐렴구균성 질환에 대한 위험요인 유무와 상관없이 면역기능이 정상인 만18 ~ 49세의 성인 1,515명이 3:1로 무작위 배정되어 이 백신 또는 프리베나13주를 접종하고 6개월 후에 폐렴구균 다당류 백신인 프로디악스-23을 접종하였다. OPA GMTs(표 12) 및 IgG GMCs로 평가했을 때 이 백신은 15개 혈청형 모두에 대하여 면역반응을 유도했다. OPA GMTs 및 IgG GMCs는 13개 공통 혈청형에 대해 두 접종군 간에 전반적으로 유사했으며 2개 고유 혈청형에 대해 이 백신 접종군에서 더 높았다. 프로디악스-23 백신 접종 후 OPA GMTs 및 IgG GMCs는 15개 혈청형 모두에 대해 두 접종군에서 전반적으로 유사했다.

이 백신을 접종한 위험요인이 없는 성인(n=285; 25.2%)의 면역반응은 전체 임상시험 인구집단에서 관찰된 결과와 전반적으로 비슷했다.

표 12: 폐렴구균성 질환에 대한 위험요인 유무와 상관없이 이전에 폐렴구균 백신을 접종한 적 없는 만18 ~ 49세 성인에서 혈청형-특이적인 OPA GMTs(프로토콜 017)

폐렴구균 혈청형	이 백신 (N = 1,133)			프리베나13주 (N = 379)		
	n	관찰된 GMT	95% CI*	n	관찰된 GMT	95% CI*
13개 공통 혈청형						
1	1019	268.6	(243.7, 296.0)	341	267.2	(220.4, 323.9)
3	1004	199.3	(184.6, 215.2)	340	150.6	(130.6, 173.8)
4	1016	1416.0	(1308.9, 1531.8)	342	2576.1	(2278.0, 2913.2)
5	1018	564.8	(512.7, 622.2)	343	731.1	(613.6, 871.0)
6A	1006	12928.8	(11923.4, 14019.0)	335	11282.4	(9718.8, 13097.5)
6B	1014	10336.9	(9649.4, 11073.4)	342	6995.7	(6024.7, 8123.2)
7F	1019	5756.4	(5410.4, 6124.6)	342	7588.9	(6775.3, 8500.2)
9V	1015	3355.1	(3135.4, 3590.1)	343	3983.7	(3557.8, 4460.7)
14	1016	5228.9	(4847.6, 5640.2)	343	5889.8	(5218.2, 6647.8)
18C	1014	5709.0	(5331.1, 6113.6)	343	3063.2	(2699.8, 3475.5)
19A	1015	5369.9	(5017.7, 5746.8)	343	5888.0	(5228.2, 6631.0)
19F	1018	3266.3	(3064.4, 3481.4)	343	3272.7	(2948.2, 3632.9)
23F	1016	4853.5	(4469.8, 5270.2)	340	3887.3	(3335.8, 4530.0)
이 백신에 고유한 2개 혈청형						
22F	1005	3926.5	(3645.9, 4228.7)	320	291.6	(221.8, 383.6)
33F	1014	11627.8	(10824.6, 12490.7)	338	2180.6	(1828.7, 2600.2)

* t-분포를 기반으로 하는 자연 로그의 평균의 CIs를 지수화하여 접종군 내 95% CIs를 얻었다.

N=무작위 배정되어 백신을 접종한 시험대상자 수; n=분석에 포함된 시험대상자 수

CI=신뢰구간; GMT=기하평균역가 (1/dil); OPA=옵소닌 식작용 활성.

3) 비임상 정보

단회투여 독성 및 국소 내약성 평가를 포함한 반복투여 독성시험에서 μg/kg 기준으로 영아 용량의 최대 17배, 성인 용량의 최대 200배의 용량을 랫드에게 투여한 결과, 사람에 대한 위험성이 없는 것으로 나타났다.

○ 저장방법 및 사용기간

• 저장방법: 밀봉용기, 동결을 피하여 냉장(2~8℃) 보관, 차광 • 사용(유효)기간: 제조일로부터 24개월

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
수입(수입자)	한국엠에스디(주)	대한민국	서울특별시 중구 한강대로 416 23층(남대문로5가,서울스퀘어)
전공정위탁제조(제조의뢰자)	Merck Sharp & Dohme LLC	미국	126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065 USA
일부공정위탁제조(제조자)	MSD International GmbH MSD Ireland (Brinny)	아일랜드	Brinny, Innishannon, Co. Cork
일부공정위탁제조(제조자)	MSD Inteernational GmbH T/A MSD Ireland(Carlow)	아일랜드	Dublin Road Carlow Co. Carlow Ireland
일부공정위탁제조(제조자)	Merck Sharp & Dohme B.V.	네덜란드	Waarderweg 39, Haarlem, 2031 BN, Netherlands

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건

○ **(재심사) 4년**

*「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제2호나목

○ **(위해성 관리계획)** <붙임 2 참조>

*「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제7조의2

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 관련 자료 및 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질 관리기준 관련 자료*	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타
신청일자	2022.12.22.	2022.12.22.	2021.06.01.	2022.12.26.	2022.12.22.	-
보완요청 일자	(1차)2023.04.12. (2차)2023.09.27.	(1차)2023.04.07. (2차)2023.09.25.	(1차)2022.08.26. (2차)2022.10.31.	-	(1차)2023.04.10. (2차)2023.09.27.	-
보완접수 일자	(1차)2023.07.12. (2차)2023.10.07.	(1차)2023.07.12. (2차)2023.10.10.	(1차)2022.10.28. (2차)2022.11.10.	-	(1차)2023.03.31. (2차)2023.10.10.	-
최종처리 일자	2023.10.31	2023.10.24.	2022.11.10.	2023.03.17.	2023.10.26.	-

* GMP실시상황평가의 경우, '생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정' 제39조(재신청서류의 처리)에 따라 이전 신청민원에서 '적합' 회신된 이력을 기재함.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분 > 제1부 > 8. 기타

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목은 프리베나 13주에 포함된 혈청형들(1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F)에 2가지 혈청형(22F 및 33F)을 추가하고 각 혈청형에 Clostridium diphtheriae C7에서 유래된 CRM197 전달 단백질에 개별적으로 접합하여 제조한 폐렴구균 접합 백신(Pneumococcal conjugate vaccine, PCV)임
- 비임상시험을 위해 랫드 대상으로 반복투여독성시험(국소내성 포함) 및 생식발생독성시험을 수행하였음. 반복투여독성시험에서 주사부위의 염증반응이 관찰되었으나 회복기간 후 회복되는 경향을 보였으며 마지막 투여 후 2주 시점에서 모든 혈청형에서 특이적 면역반응을 나타냈음. 생식발생독성시험에서는 교미 전 2회, 재태기간, 수유기간 각 1회 총 4회 근육주사가 수행되었으며 태자에서 수신증(renal pelvis dilatation)이 보고됨. 이에 추가적인 생식발생독성시험을 수행한 결과 모체 및 태자에서 신장, 요관, 요로 방관에서 시험물질 관련 소견이 없었음. 이에 독성시험결과로 볼 때 임상용량에서 독성학적으로 우려될 사항은 없었으며 효력시험에서는 토끼와 원숭이에서 임상용량의 1/2 또는 1/5를 투여했을 때 면역원성이 있는 것을 확인하였음.
- 초기 제형의 개발을 위한 평가로서 초기 임상시험 5건(성인 3, 소아 2)을 시작으로 신청 적응증을 뒷받침하는 임상시험으로 만 18세 이상 성인 대상 7건 및 건강한 소아(생후 6주~만 17세까지) 집단 및 면역력 저하 소아 집단을 대상으로 8건 임상시험이 수행되었음. 활성대조약인 프리베나13주와 유사한 안전성 프로파일을 보였으며 면역원성의 경우 기허가된 프리베나13과 비교 시 성인에서는 OPA GMT가 13개의 공통형청형에 대해 비열등하고 2개의 고유 혈청형에 대해 우월함을 보여주었으며 소아에서는 혈청형 특이적인 항체 반응이 ≥ 0.35ug/mL인 시험대상자의 비율 및 IgG GMC가 V114의 15개 혈청형에 대해 비열등함을 보여주었음.
- 품질 및 안정성 자료의 적절성은 '생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정' 제7조제1항제2호, 제7조제1항제3호, 제26조, 제28조에 따라 검토한 결과 타당함

[약어 및 정의]

- PCV : Pneumococcal conjugate vaccine
- IPD : Invasive pneumococcal disease
- APA : Aluminum Phosphate Adjuvant
- AA : Aluminum Adjuvant
- MOPA : Multiplexed opsonophagocytic assay 멀티플렉스 옵소닌세포포식작용 분석
- PnECL : Pneumococcal electrochemiluminescence
- AE : Adverse event 이상사례
- SAE : Serious adverse event 중대한 이상사례
- OPA : Opsonophagocytic activity
- GMT : Geometric mean titer 기하평균역가
- GMC : Geometric mean concentration 기하평균농도
- GMFR : Geometric mean fold-rise 기하평균증가비율
- PTD : Post toddler dose
- PD : Postdose
- CI : Confidence interval 신뢰구간

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 박스뉴반스 프리필드시린지 (폐렴구균 15가 씨알엠(CRM197) 단백접합백신)
- 약리작용에 따른 분류 : 폐렴구균15가 단백접합백신
- 약리작용 기전 :

- 폐구균(Streptococcus pneumoniae)는 피막으로 둘러 싸여 있는 그람 양성 쌍구균이며 피막 다당질(capsular polysaccharide, PS)는 폐구균에서 가장 중요한 독성 인자이며 보체가 결합하는 것을 막고 폐구균을 탐식세포로부터 보호하는 면역학적 방어 기전에 관여함.
- 혈청형 특정 항체 생성을 유도하여 옵소닌 부착, 식세포 식작용, 폐렴구균 사멸을 증가시킴으로써 폐렴구균 질환에 대한 보호 효과를 나타냄

1.2. 기원 및 개발경위

- Streptococcus pneumoniae는 전 세계에서 영유아, 소아청소년, 성인에게 백신으로 예방 가능한 질환을 일으키는 주된 원인으로 보고됨. 소아에게 발생하는 폐렴구균 질환의 임상증세로는 IPD(수막염, 박테리아혈증, 패혈증, 박테리아혈증성 폐렴, 패혈성 관절염)와 비-침습적 질환(급성 중이염, 부비동염, 비-침습적 폐렴)이 있음. 성인의 경우, 고령자(65 세 이상), 특정 동반 질환(예, 만성 폐질환, 만성 간질환, 만성 심장질환, 당뇨병, 천식)을 가진 18세 이상의 성인 및 면역기능이 저하된 성인(예, HIV, HSCT 환자)에서 적잖은 이환율과 사망률을 초래한다. 침습적 폐렴구균 질환은 수막염, 세균혈증, 패혈증, 세균성 폐렴, 및 패혈성 관절염을 유발할 수 있음.
- V114는 프리베나 13TM에 포함된 혈청형들(1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F)에 의한 폐렴구균 질환에 대한 보호효과 유지, 혈청형 3에 대한 면역반응 개선, 2가지 혈청형(22F 및 33F) 추가로 포함하며, Clostridium diphtheriae C7에서 유래된 CRM197 전달 단백질에 개별적으로 접합된 별개의 15개 폐렴구균 협막 다당류를 포함하는 폐렴구균 접합 백신(Pneumococcal conjugate vaccine, PCV)이다. 이는 다당류가 단백질에 접합하면 다당류 항원에 대한 면역반응의 T-세포 독립적인 특성을 T-세포 의존적으로 변화시킴.
- 제안된 적응증에 대한 흡착된 폐렴구균 15-가 단백접합 백신[CRM197 단백질접합체] (이후 V114)의 허가를 뒷받침하는 면역원성 및 안전성 데이터를 제공함.

- (비임상) 랫드에서의 면역원성 시험 1건과 완전한 일반 독성, 국소 내약성, 그리고 면역원성 평가를 포함한 랫드에서의 반복투여독성시험 3건에서 평가되었음. 모든 시험에서 면역반응이 입증되어 종 관련성을 확인하였음. 또한, 배아태아 발달 및 이유 전 시험 및 랫드에서의 출생 후 평가가 있는 배아·태아 발달 독성시험을 수행하였음. 출생 후 평가가 있는 또 다른 배아·태아 발달 독성시험을 시작하였음. 그러나, 시험은 랫드에서의 출생 후 발달 독성 시험에서 치료 관련 소견이 없는 것을 토대로 조기 종료되었음.
- (임상) 만 18세 이상 성인을 대상으로 7건, 건강한 소아 집단과 면역력 저하 소아 집단을 대상으로 8건을 수행하여 안전성 및 면역원성 평가를 수행하였음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- S. pneumoniae에 의한 질환의 치료는 임상 증세와 항생제 감수성 검사 결과를 토대로 진행함. IPD와 일치하는 임상 증상을 동반하는 증례 대부분은 박테리아 배양 검사 결과가 나오기 전에 경험적 치료부터 시작해야 함. 일반적으로 치료 초반부에는 S. pneumoniae 뿐만 아니라 다른 의심 병원균들에도 작용하는 광범위 스펙트럼 항균제가 사용됨. 페니실린 및 기타 흔히 사용되는 항균제들에 대한 폐렴구균의 내성 증가 현상은 치료 결정을 복잡하게 만들며 치료 실패를 초래해 이환 증가와 의료비용 폭증을 불러올 수 있음.
- PrevenarTM(폐렴구균 7 가 [디프테리아 CRM197 단백] 접합 백신) 도입 전에는 미국과 유럽에서 페니실린 및 기타 항생제들에 내성인 침습적 S. pneumoniae 분리균주의 비율이 증가하는 추세였음. 그러다 2000년에 프리베나TM가 나오고 뒤이어 2009년(유럽) 및 2010년(미국)에 프리베나 13TM이 도입된 후에는 PCV 백신을 접종받은 소아

뿐만 아니라 백신을 접종하지 않은 청소년 및 성인에서도 항균제 내성을 가진 폐렴구균 균주가 꾸준하게 현저히 감소하고 있음. 이는 아마도 백신을 접종받은 소아로부터 내성 균주가 백신을 접종하지 않은 청소년 및 성인에게 전파되는 사례가 줄고 PCV 접종 덕에 IPD의 발생률이 낮아짐에 따라 광범위 스펙트럼 항생제의 사용이 감소했기 때문일 것임.

- 현재 접종 가능한 폐렴구균 백신이 공중 보건에 중대한 영향을 미침에도 불구하고, 폐렴구균성 질병은 전세계적으로 중요한 해결되지 않은 의학적 수요로 남아있음. PCVs가 영유아 예방접종 프로그램에 도입된 지역의 전체 연령군에서 혈청형 3을 제외한 기허가 백신에 포함된 혈청형에 의한 폐렴구균성 질병의 발생률은 현저하게 감소하였음. 프리베나 13TM을 통한 성인의 직접적 예방접종은 백신에 포함된 혈청형에 의한 IPD 및 폐렴구균성 폐렴을 예방함. 그러나 많은 지역에서 백신에 포함되지 않은 혈청형에 의한 질병의 부담이 증가하는 것으로 확인됨에 따라 혈청형 가지 수가 늘어난 PCV는 더 많은 IPD 사례를 예방할 수 있는 잠재력을 가질 것으로 예상되며 광범위한 항생제 사용 및 다중약제 내성 미생물에 선택적인 항생제 마련이라는 부담을 더 줄일 것으로 기대하고 있음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항(1. 다음 환자에는 투여하지 말 것) 중 이 백신 또는 디프테리아 톡소이드-함유 백신의 성분에 중증 알레르기 반응(예. 아나필락시스)의 병력이 있는 자는 투여하지 말 것을 포함하고 있음.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 50세 이상 건강한 성인을 대상으로 하는 제 3상 임상시험(2018.08.27.) 및 건강한 영아(대략 생후 2개월)를 대상으로 하는 제 3상 임상시험(2020.12.21.)에 대해 승인받은 바 있음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 주성분: 정제폐렴구균폴리사카라이드(혈청형 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F)-디프테리아CRM197단백질접합체(균주: S. pneumoniae, CRM197 균주: P. fluorescens DC487, CRM197벡터: p472-002)

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ pH ■ 단백질 □ 무균 □ 발열성물질 ■ 엔도톡신 □ 역가 ■확인 ■ 기타(성상, 유리단백질함량시험, 유리다당류함량시험, 잔류시안화물시험, 다당류함량시험, 다당류/단백질함량비, 접합체크기시험, 미생물한도시험)

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 인산알루미늄, 폴리소르베이트20, L-히스티딘, 염화나트륨, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 □ pH □ 단백질 ■ 무균 □ 발열성물질 □ 보존제 □ 엔도톡신 □ 역가 □ 확인 □ 기타
완제의약품 ■ pH ■ 성상 □ 단백질 ■ 무균 □ 발열성물질 □ 보존제(사용 보존제명) ■ 엔도톡신 □ 역가 □ 이상독성부정 □ 함습도 ■ 확인 ■ 기타(당류함량시험, 알루미늄함량시험, 폴리소르베이트20함량시험, 실용량시험 및 주사능시험, 불용성이물시험, 불용성미립자시험)

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	≤-60 ℃	병/플라스틱(PFA)	적합
가속시험	2 ~ 8 ℃	병/플라스틱(PFA)	적합
가혹시험	23 ~ 27 ℃	병/플라스틱(PFA)	적합
	Freeze-Thaw (≤-60 ℃/5 ℃)	병/플라스틱(PFA)	적합
	가시광선 1,200,000 lux/ UV 200 W h/m2	병/플라스틱(PFA)	적합

3.2. 완제의약품의 안정성

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

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	2 ~ 8 ℃	시린지/유리	적합
가속시험	23 ~ 27 ℃	시린지/유리	적합
가혹시험	0 ~ 2 ℃	시린지/유리	적합
	가시광선 1,200,000 lux/ UV 200 W h/m2	시린지/유리	적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 동결을 피하여 냉장(2~8℃) 보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제3호에 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(/0.5mL)	GLP 준수
반복투여 독성시험	랫드	근육	3주 간격, 5회	0, APA(187.5ug) V114(32ug)+APA(125ug) V114(64ug)+APA(187.5ug) V114(64ug)+MAA(125ug)	Yes
	랫드	근육	3주 간격, 5회	0, V114(32ug)+APA(125ug)	Yes
	랫트	피하	3주 간격, 5회	0, APA(125ug) V114(32ug)+APA(125ug)	Yes
생식· 발생 독성시험	랫드	근육	교미전 1일, 22일, GD 6일, LD 7일(총 4회)	0, V114(32ug)+APA(125ug)	Yes
	랫드	근육	교미전 1일, 22일, GD 6일, LD 7일(총 4회)	0, V114(32ug)+APA(125ug)	Yes
	랫드	근육	교미전 1일, 22일, GD 6일(총 3회)	0, V114(32ug)+APA(125ug)	Yes
국소내성	반복투여독성시험의 일부로서 수행함				

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 랫드에 3주 간격 총 5회의 근육주사 또는 피하주사 후 독성적 양상을 관찰한 결과 투여부위의 염증반응이 관찰되었으나 회복기간 후 회복되는 경향이 있었음. 또한, 랫드는 마지막 투여 후 2주 시점에서 모든 혈청형에서 특이적 면역반응을 나타냈음
- 랫드에 교미전 2회, 재태기간, 수유기간 각 1회 근육주사 후 모체 및 태자의 독성학적 영향을 관찰한 결과 태자에서 수신증(renal pelvis dilatation)이 보고됨. 이에 추가적인 생식발생독성시험을 수행하였고, 관찰결과 모체 및 태자에서 신장, 요관, 요로 방광에서 V114 관련 소견은 없었음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

시험종류	종 및 계통	투여 방법
V114의 항원 용량(제형 A, B)에 대한 면역원성 평가	토끼	2회 근육 투여(0, 14일)
	원숭이	3회 근육 투여 (0, 56, 112일 또는 0, 28, 56일)

5.2. 효력시험

- V114의 항원 용량에 따른 제형(A, B)에 대해 토끼와 원숭이에서 면역원성시험을 실시하였고 혈청형 특이적인

항체 형성을 확인하였음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- WHO 가이드라인(2005, 2014)에 따라 안전성약리시험은 수행되지 않았으나 독성시험 시 신체 징후, 병리학 평가변수에서 중추신경계, 심혈관, 신장 또는 호흡계에 대한 이상 영향을 나타내지 않았음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- WHO 가이드라인(2005, 2014)에 따라 약동학시험은 수행되지 않았음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 효력시험으로 토끼와 원숭이에서 혈청형 특이적인 면역반응을 평가하였으며 토끼에서 2개의 V114 제형(A, B)을 2회 투여 후 항체 형성(IgG, MOPA)을 확인하였으며, 원숭이에서 V114 제형 2회 또는 3회 투여 후 항체 형성(IgG, MOPA)을 확인하였음. 다만, 제형 B의 경우 프리베나13과 비교시 항체(IgG) 형성이 일부 혈청형(3, 5, 9V, 14, 23F)에 대해서 높았으나 전반적으로 낮은 경향을 보였음.
- 랫드에서 독성시험이 수행되었으며 병리학 평가변수에서 중추 신경계, 심혈관, 신장 또는 호흡계에 대한 이상 영향을 나타내지 않았으며 이에 WHO 가이드라인(2005)에 따라 안전성약리시험은 수행되지 않았음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 유럽 허가 당시 제출자료 증명서(TOC) 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 제품 개발을 위해 초기 개발 임상시험으로 3건 임상시험(성인 대상 1상[V114-001], 50세 이상 2상[V114-002], 소아(영아) 대상 2a[V114-003])을 거쳐 성인 및 소아(영아) 대상 각 1/2상[V114-004, V114-005])이 수행되었음
- 2건의 1/2상 임상시험[V114-004 및 V114-005]을 통해 V114 제형 A와 B 중 B가 선택되었고 이후 임상 개발에 사용되었음. 제형 B를 평가하기 위한 성인 대상 2건의 2상 임상시험[V114-006, V114-007], 소아(영아) 대상 1건의 2상 임상시험[V114-008]이 수행되었음
- 만 18세 이상 성인 대상으로 7건 임상시험(1건의 2상 임상시험[V114-007], 6건의 3상 임상시험[V114-016, V114-017, V114-018, V114-019, V114-020, V114-021]), 건강한 소아 집단과 면역력 저하 소아 집단을 대상으로 8건 임상시험(1건의 2상 임상시험[V114-008]과 7건의 3상 임상시험[V114-023, V114-024, V114-025, V114-027, V114-029, V114-030, V114-031])을 수행하였음

6.3. 생물약제학시험

- 해당 없음

6.4. 임상약리시험

- 최초 개발 시 아래의 1상 임상시험이 수행되었음

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상자	투여용량/방법	평가항목
1	V114-001	건강한 성인(18-45세)과 소아(12-15개월)에서 프리베나와 비교한 V114의 안전성, 내약성, 면역원성 평가	다기관, 이중맹검	(성인) 18-45세 (소아) 프리베나로 2, 4, 6개월 기초접종을 완료한 12-15개월 영아	단회, 근육 투여	[1차 평가변수] 안전성 [2차 평가변수] 면역원성 - (성인) OPA GMT≥ 1:8 - (소아) ≥ 0.35ug/mL

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- V114의 초기 임상 개발 과정에서 서로 다른 제형을 평가하기 위해 8개의 초기 임상시험(1상, 2상, 1/2상)이 실시되었음. 임상시험 V114-003, 004, 005 및 008은 건강한 영아를 대상으로 실시되었으며 임상시험 V114-002, 006 및 007은 성인을 대상으로 실시되었음. 영아에서 임상시험용 V114 백신의 임상적 성능을 개선하기 위하여 일부 혈청형의 원료의약품 제조 공정 및 완제의약품의 최종 제형에 대해 변경이 있었음(제형 A 및 B). 소아에 대한 제형 B 사용을 결정하기 위하여 영아를 대상으로 한 대규모 임상시험(V114-008)이 수행되었음. 이 임상시험 결과를 근거로 이후 V114의 영아, 소아 및 성인에 대한 3상 임상시험의 최종 제형으로서 제형 B가 선택되었음
- 신청 적응증을 위한 2상 및 3상 임상시험에 대한 개요는 아래와 같음

[성인]						
단계	**시험번호**	**시험목적**	**디자인**	**대상자**	**투여용량/방법**	**평가항목**
2	V114-006	이전에 폐렴구균백신을 접종한 이력이 없는 50세 이상의 건강한 성인에서 프리베나13주와 비교한 V114의 안전성, 내약성 및 면역원성	다기관, 이중 맹검	50세 이상의 건강한 성인	V114 또는 프리베나 13주 1회 0.5ml 근육주사	[1차 평가변수] • 안전성(solicited/unsolicited AE, SAE) • V114 제형A 접종 후 30일(D30) 혈청형-특이적인 OPA GMTs에서 공통(비열등성), 고유(우월성) • V114 제형B 접종 후 30일 혈청형-특이적인 OPA GMTs에서 공통(비열등성), 고유(우월성) [2차 평가변수] • V114 제형A 접종 후 30일 혈청형-특이적인 IgG GMCs에서 공통(비열등성), 고유(우월성) • V114 제형B 접종 후 30일 혈청형-특이적인 IgG GMCs에서 공통(비열등성), 고유(우월성) • 베이스라인 대비 접종 후 30일에 OPA GMTs가 4배 증가된 시험대상자 비율 • 베이스라인 대비 접종 후 30일에 IgG GMCs가 4배 증가된 시험대상자 비율
2	V114-007	이전에 23가 폐렴구균다당류 백신을 접종한 65세	다기관, 이중맹검	최소 1년 전에 23가 폐렴구균	V114 또는 프리베나 13주 1회 0.5ml 근	[1차 평가변수] • 백신접종 전(D1) 및 백신접종

[성인]						
단계	시험번호	시험목적	디자인	대상자	투여용량/방법	평가항목
		이상의 건강한 성인에서 프리베나13주와 비교한 V114의 안전성, 내약성 및 면역원성		다당류 백신을 접종한 건강한 65세 이상의 성인	육주사	후 30일(D30)의 혈청형-특이적인 IgG의 GMCs의 기하평균농도 (GMCs), IgG GMC의 베이스라인부터 기하평균배상승 (GMFR), V114 혈청형 15종에 대하여 Pn ECL 분석법으로 측정한 혈청형-특이적인 IgG 반응을 근거로 베이스라인부터 4배 이상 상승한 피험자의 비율 [2차 평가변수] •백신접종 전 D1 및 백신접종 후 D30의 OPA 기하평균역가 (GMTs), OPA GMT의 베이스라인부터 GMFR, 및 V114 혈청형 15종에 대하여 MOPA-4 분석법으로 측정한 OPA 반응을 근거로 베이스라인부터 4배 이상 상승한 피험자의 비율 [안전성] • 이상사례(solicited/unsolicited AE, SAE)
3	V114-016	건강한 50세 이상의 성인에서 V114 접종 1년 후 뉴모박스 23 접종의 안전성, 내약성 및 면역원성을 평가	다기관, 무작위배정, 이중맹검, 활성대조군	건강한 50세 이상의 성인	V114 1회 근육주사 →12개월 PPV23 근육주사 또는 프리베나13주 1회 근육주사→12개월 PPV23 근육주사	[1차 평가변수] • V114 또는 프리베나 13 백신 접종 후: - 예측된 주사부위 및 전신 AEs - 백신 관련 중대한 이상사례 • 뉴모박스23 백신접종 후: - 예측된 주사부위 및 전신 AEs - 백신 관련 중대한 이상사례 • V114 혈청형 15종에 대한 13개월(M13)의 혈청형-특이적인 OPA 반응 [2차 평가변수] • V114 혈청형 15종에 대한 M13의 혈청형-특이적인 IgG 반응 • V114 혈청형 15종에 대한 D1부터 D30까지 혈청형-특이적인 OPA 및 IgG 반응 • V114 혈청형 15종에 대한 D1부터 M12까지 혈청형-특이적인 OPA 및 IgG 반응 • V114 혈청형 15종에 대한 D1, M12, 및 M13의 혈청형-특이적인 OPA 및 IgG 반응
3	V114-017	폐렴구균성 질환의 위험이 높아진 면역기능이 정상인 18~49세 성인에서 V114 접종 6개월 후 뉴모박스23을 순차 접종했을 때 V114의 안전성, 내약	다기관, 무작위배정, 이중맹검, 활성대조군	이전에 폐렴구균 백신을 접종한 적이 없는 18~49세의 성인	V114 1회 근육주사 →6개월 뉴모박스23 근육주사 또는 프리베나13주 1회 근육주사→6개월 뉴	[1차 평가변수] • V114 또는 프리베나 13 백신 접종 후 : - 예측된(solicited) 주사 부위 및 전신 이상반응(AE) - 백신 관련 중대한 이상사례(SAE)

[성인]						
단계	시험번호	시험목적	디자인	대상자	투여용량/방법	평가항목
		성 및 면역원성을 평가			모박스23 근육주사	• V114 혈청형 15종에 대한 D30의 혈청형-특이적인 OPA 반응 [2차 평가변수] • 뉴모박스23 백신접종 후: - 예측된(solicited) 주사 부위 및 전신 이상반응(AE) - 백신 관련 중대한 이상사례(SAE) • V114 혈청형 15종에 대한 D30의 혈청형-특이적인 IgG 반응 • V114 혈청형 15종에 대한 D1 및 D30의 혈청형-특이적인 OPA 및 IgG 반응 • V114 혈청형 15종에 대한 D1, M6 및 M7의 혈청형-특이적인 OPA 및 IgG 반응
3	V114-018	HIV에 감염된 성인에게 V114 백신 접종 후 뉴모박스23을 접종했을 때 V114의 안전성, 내약성 및 면역원성을 평가	다기관, 무작위배정, 이중맹검, 활성대조군	폐렴구균 백신을 접종하지 않은 HIV에 감염된 18세 이상의 성인	V114 1회 근육주사→8주 뉴모박스23 근육주사 또는 프리베나13주 1회 근육주사→8주 뉴모박스23 근육주사	[1차 평가변수] • V114 또는 프리베나 13 접종 후: - 예측된(solicited) 주사 부위 및 전신 이상반응(AE) - 백신 관련 중대한 이상사례(SAE) • V114 혈청형 15종에 대한 D30의 혈청형-특이적인 OPA 및 IgG 반응 [2차 평가변수] • 뉴모박스23 접종 후: - 예측된(solicited) 주사 부위 및 전신 이상반응(AE) - 백신 관련 중대한 이상사례(SAE) • V114 혈청형 15종에 대한 12주 시점의 혈청형-특이적인 OPA 및 IgG 반응
3	V114-019	건강한 50세 이상의 성인에서 V114의 안전성, 내약성 및 면역원성을 평가	다기관, 무작위배정, 이중맹검, 활성대조군	50세 이상의 성인	V114 또는 프리베나 13주 1회 근육주사	[1차 평가변수] • 예측된(solicited) 주사 부위 및 전신 이상반응(AE) • 백신 관련 중대한 이상사례(SAE) • V114 혈청형 15종에 대한 D30의 혈청형-특이적인 OPA 반응(비열등성) • V114 고유 혈청형 2종에 대한 D1 및 D30의 혈청형-특이적인 OPA 반응(우월성) [2차 평가변수] • 혈청형 3에 대한 D30의 OPA 반응(우월성) • 혈청형 3에 대한 D1 및 D30의 OPA 반응(우월성) • V114 혈청형 15종에 대한 D30의 혈청형-특이적인 IgG 반응 • V114 혈청형 15종에 대한 D1

[성인]						
단계	**시험번호**	**시험목적**	**디자인**	**대상자**	**투여용량/방법**	**평가항목**
						및 D30의 혈청형-특이적인 OPA 및 IgG 반응
3	V114-020	건강한 50세 이상의 성인에서 V114의 안전성, 내약성 및 면역원성을 평가	다기관, 무작위 배정, 이중맹검, 활성대조군, 로트간 일관성	폐렴구균 백신을 접종한 적이 없는 50세 이상의 건강한 성인	V114 또는 프리베나 13주 1회 근육주사	[1차 평가변수] • 예측된(solicited) 주사 부위 및 전신 이상반응(AE) • 백신 관련 중대한 이상사례(SAE) • V114 혈청형 15종에 대한 D30의 혈청형-특이적인 OPA 반응(동등성 평가) [2차 평가변수] • V114 혈청형 15종에 대한 D30의 혈청형-특이적인 IgG 반응 • V114 혈청형 15종에 대한 D1 및 D30의 혈청형-특이적인 OPA 및 IgG 반응
3	V114-021	건강한 50세 이상 성인에게 인플루엔자 백신과 동시에 접종했을 때 V114의 안전성, 내약성 및 면역원성을 평가	다기관, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조	50세 이상의 건강한 성인	V114+4가 인플루엔자백신→30일 위약 또는 위약+4가 인플루엔자백신→30일 V114	[1차 평가변수] • 모든 백신접종 후: - 예측된(solicited) 주사 부위 및 전신 이상반응(AE) - 백신 관련 중대한 이상사례(SAE) • V114 혈청형 15종에 대하여 V114 백신접종 후 30일의 혈청형-특이적인 OPA 반응(비열등성) • QIV에 포함된 4개 주에 대하여 QIV 백신접종 30일 후의 주-특이적인 HAI 반응(비열등성) [2차 평가변수] • V114 혈청형 15종에 대하여 V114 백신접종 30일 후의 혈청형-특이적인 IgG 반응 • V114 혈청형 15종에 대하여 V114 백신접종 전 및 V114 접종 30일 후의 혈청형-특이적인 OPA 및 IgG 반응 • QIV에 포함된 4개 주에 대하여 QIV 백신접종 전 및 QIV 백신접종 30일 후의 주-특이적인 HAI 반응

[소아]						
단계	**시험번호**	**시험목적**	**디자인**	**대상자**	**투여용량/방법**	**평가항목**
2	V114-008	건강한 영아에서 V114와 프리베나13의 안전성, 내약성, 면역원성을 비교 평가	다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조	생후 2개월(42일-90일) 과거 IPD 또는 폐렴구균백신 접종 경험이 없는 자	0.5mL 근육주사 (V114 Lot 1, V114 Lot 2, 또는 Prevnar 13™) 4회 : 2, 4, 6, 12 to 15 개월	[1차 평가변수] • 예측된(solicited) 주사 부위 및 전신 이상반응(AE) • 중대한 이상반응(SAE) • PD3 30일에 공통 혈청형 13종에 대한 혈청형 특정 IgG 반응률(response rate, 비열등성) • PD3 30일에 V114 혈청형 15종에 대한 IgG GMC [2차 평가변수] • PD4 전과 PD4 30일에 V114 혈청형 15종에 대한 IgG GMC
3	V114-023 (특수)	겸상적혈구증(sickle cell disease) 소아 환자에서 V114의 안전성, 내약성, 면역원성을 평가	무작위배정, 활성대조, 평행 설계, 다기관, 이중눈가림	겸상적혈구증으로 확진된 5세 이상 17세 이하, 건강한 남녀 소아·청소년 PCV 접종 경험이 없거나 등록(Day1) 전 최소 3년 이내 lower valent PCV 또는 PnPs 접종 경험이 있는 시험대상자	0.5 mL 근육주사 단회(Day1) 투여 V114 또는 Prevnar13	[1차 평가변수] • 예측된(solicited) 주사 부위 및 전신 이상반응(AE) • 중대한 이상반응(SAE) • 접종 후 30일에 V114 15종 혈청형에 대해 혈청형 특정 IgG GMC [2차 평가변수] • 접종 후 30일에 V114 혈청형 15종에 대해 혈청형 특정 OPA GMT • 1일(접종 전)과 접종 후 30일에 V114 혈청형 15종에 대해 혈청형 특정 OPA GMFR과 IgG GMFR
3	V114-024 (캐치업)	건강한 영아, 소아, 청소년에서 V114의 캐치업(catch-up) 백신 접종 일정에 대한 안전성, 내약성, 면역원성을 평가	다기관, 평행 설계, 이중눈가림, 활성대조	생후 7개월에서 17세 이하 건강한 남녀 소아·청소년 PCV 접종 경험이 없거나 이전에 PCV 접종 경험이 있는 시험대상자	V114 또는 Prevnar 13™ [A 일정] 생후 7-11개월 ((PCV-naïve) : 3회 - 1차 : 무작위 배정 - 2차 : 1차 후 4-8주 간격 - 3차 : 2차 후 8-12주 및 생후 12개월 이후 [B 일정] 생후 12-23개월 (PCV-naïve): 2회 - 1차 : 무작위배정 - 2차 : 1차 후 8-12주 [C 일정] 2세 이상 17세 이하 (PCV-naïve or PCV-experienced) : 단회 * PCV 접종 경험이 있는 시험대상자는 이전 접	[1차 평가변수] • 예측된(solicited) 주사 부위 및 전신 이상반응(AE) • 중대한 이상반응(SAE) • 마지막 시험백신 접종 후 30일에 V114 혈청형 15종에 대해 혈청형 특정 IgG GMC [2차 평가변수] • 마지막 시험백신 접종 후 30일에 V114 혈청형 15종에 대한 혈청형 특정 IgG 반응율(response rate)

[소아]						
단계	시험번호	시험목적	디자인	대상자	투여용량/방법	평가항목
					종으로부터 최소 8주 후여야 함	
3	V114-025 (핵심/3회)	건강한 영아에서 v114의 안전성, 내약성, 면역원성을 평가	다기관, 무작위배정, 평행설계, 이중눈가림, 활성대조	생후 2개월(42일-90일) 과거 IPD 또는 폐렴구균백신 접종 경험이 없는 자	0.5mL 근육 투여 조숙아(3회) : 대략 2, 4 및 11 to 15 개월 * 미숙아(4회) : 대략 2, 3, 4, 11 to 15 개월 병용백신(2) INFANRIXTM hexa, RotarixTM	[1차 평가변수] • 예측된(solicited) 주사 부위 및 전신 이상반응(AE) • 중대한 이상반응(SAE) • PTD 30일에 V114 혈청형 15종에 대해 혈청형 특정 IgG 반응률 * 공통 혈청형 13종(비열등성), 고유 혈청형 2종(우월성) • PTD 30일에 V114 혈청형 15종에 대해 혈청형 특정 IgG GMC * 공통 혈청형 13종(비열등성), 고유 혈청형 2종(우월성) [2차 평가변수] • PTD 30일에 다음에 대한 항체 반응(비열등성) - 디프테리아 톡소이드 - 파상풍 톡소이드 - 백일해 독소(PT) - 백일해 섬모적혈구응집소(FHA) - 백일해 퍼탁틴(PRN) - B형 헤모필루스 인플루엔자(Hib-PRP) - B형 간염 표면 항원(HBsAg) - V114이나 프리베나13주 PTD 30의 폴리오바이러스 혈청형 1,2,3 • PPS 30일에 항-로타바이러스 IgG GMT(비열등성) • PPS 30일에 V114 혈청형 15종에 대한 혈청형 특정 IgG 반응율 및 GMC • PTD 30일에 V114 혈청형 15종에 대한 혈청형 특정 OPA GMT 및 반응율 • PTD 30일에 V114 고유 혈청형 2종에 대한 혈청형 특정 IgG 반응율
3	V114-027	건강한 영아에서의 안전성, 내약성, 면역원성 측면에서 V114와 프리베나13주의 호환성을 평가	무작위배정, 이중눈가림, 평행 설계, 활성대조, 다기관	생후 2개월(42-90일) 과거 IPD나 폐렴구균백신 접종 경험이 없는 시험대상자	0.5mL 근육 투여 조숙아, 미숙아(4회) : 생후 2, 4, 6, 12 to 15 개월 [투여방법] 1군 : 프리베나13 4회 2군 : 프리베나 3회 → V114 1회 3군 : 프리베나13 2회 →	[1차 평가변수] • 예측된(solicited) 주사 부위 및 전신 이상반응(AE) • 백신 관련 SAE • PD4 30일에 공통 혈청형 13종에 대해 혈청형 특정 IgG GMC(그룹 2/3/4 vs 그룹 1) [2차 평가변수] • PD3 30일에 항-HBsAg 반응

[소아]						
단계	시험번호	시험목적	디자인	대상자	투여용량/방법	평가항목
					V114 2회 4군 : 프리베나13 1회 → V114 3회 5군 : V114 4회 병용백신(6) - RotaTeq - Pentace - RECOMBIVAX HB - HIBERIX - MMRII, - VARIVAX	율(그룹 5 vs 그룹 1/2) • PD3 30일에 항-로타바이러스 IgA GMT(그룹 5 vs 그룹 1/2) • PD3 30일에 V114 혈청형 15종에 대한 혈청형 특정 IgG GMC 및 반응율 • PD4 30일에 공통 혈청형 13종에 대한 혈청형 특정 IgG GMC
3	V114-029 (핵심/4회)	건강한 영아에서 V114 4회 접종 처방의 안전성, 내약성, 면역원성을 평가	무작위배정, 활성대조, 평행 설계, 다기관, 이중눈가림	생후 2개월(42 to 90일) 과거 IPD나 폐렴구균 백신 접종 경험이 없는 자	0.5 mL 근육주사 조숙아, 미숙아(4회) : 생후 2, 4, 6, 12 to 15 개월 병용백신(7) MMRII Recombivax HB Rotateq Hiberix VAQTA VARIVAX Pentacel/Pentavac	[1차 평가변수] • 예측된(solicited) 주사 부위 및 전신 이상반응(AE) • 백신-관련 SAE • PD3 30일에 V114 혈청형 15종에 대해 혈청형 특정 IgG 반응율(비열등성) • PD3 30일에 V114 혈청형 15종에 대해 혈청형 특정 IgG GMC(비열등성) • PD4 30일에 V114 혈청형 15종에 대해 혈청형 특정 IgG GMC(비열등성) [2차 평가변수] • PD3 30일에 측정된, 다음에 대한 항체 반응(비열등성) - 디프테리아 톡소이드 - 파상풍 톡소이드 - 백일해 독소(PT) - 백일해 섬모적혈구응집소(FHA) - 백일해 FIM 2/3 - 백일해 퍼탁틴(PRN) - 폴리오바이러스 혈청형 1, 2, 3 - B형 헤모필루스 인플루엔자(Hib-PRP) • PD4 30일에 A형 간염 항원에 대한 항체 반응(비열등성) • PD4 30일에 홍역, 볼거리, 풍진바이러스에 대한 항체 반응(비열등성) • PD4 30일에 수두대상포진바이러스(VZV)에 대한 항체 반응(비열등성) • PD4 30일에 PRP에 대한 항체 반응(비열등성) • PD3 30일에 V114 고유 혈청형 2종에 대한 혈청형 특

[소아]						
단계	시험번호	시험목적	디자인	대상자	투여용량/방법	평가항목
						정 IgG GMC(우월성) • PD4 30일에 V114 고유 혈청형 2종에 대한 혈청형 특정 IgG GMC(우월성) • PD3 30일에 혈청형 3에 대한 IgG GMC(우월성) • PD4 30일에 혈청형 3에 대한 IgG GMC(우월성) • PD3 30일에 V114 혈청형 15종에 대한 혈청형 특정 OPA GMT
3	V114-030 (특수)	사람 면역결핍바이러스(HIV)에 감염된 소아에 V114 투여하고 8주 후 PNEUMOVAX23을 투여하여 안전성, 내약성, 면역원성을 평가	무작위배정, 활성대조, 평행 설계, 다기관, 이중눈가림	HIV (CD4+ T㉾cell count ≥200cells/㎕ & a plasma HIV RNA value <50,000 copies/mL tested at screening)를 가진 6세 이상 17세 이하 소아·청소년 남녀로서 (1) 이전 침습성 폐렴구균 질환 병력이 없거나 과거 13가 미만의 PCV를 접종한 적이 있거나, 프리베나13을 부분 접종하였거나, 시험 제1일로부터 3년 이상의 과거에 프리베나13 예방접종 이력이 있는 시험대상자 (2) 폐렴구균 다당류 백신 접종 경험이 없거나 제1일로부터 5년 이상의 과거에 PnPs 예방접종을 1회 실시한 이력이 있는 시험대상자	1일(Day 1)에 V114/Prevnar™ 13 단회 투여 후 8주 시점에 PNEUMOVAX™ 23 단회	[1차 평가변수] • V114 또는 프리베나13 접종 후 - 예측된(solicited) 주사 부위 및 전신 이상반응(AE) - 백신 관련 SAE • 접종 후 30일에 V114 혈청형 15종에 대해 혈청형 특정 IgG GMC [2차 평가변수] • PNEUMOVAX23 접종 후 - 예측된(solicited) 주사 부위 및 전신 이상반응(AE) • V114 또는 프리베나13주 접종 후 30일에 V114 혈청형 15종에 대해 혈청형 특정 OPA GMT • PNEUMOVAX23 접종 후 30일(12주)에 V114 혈청형 15종에 대해 혈청형 특정 OPA GMT 및 IgG GMC
3	V114-031	건강한 영아에서 V114의 안전성과 내약성을 평가	다기관, 평행설계, 이중눈가림, 활성대조	생후 2개월(42 to 90일) 과거 IPD나 폐렴구균 백신 접종 경험이 없는 자	0.5 mL 근육주사 V114 or Prevnar 13™ 조숙아, 미숙아(4회) : 생후 2, 4, 6, 12 to 15 개월	[1차 평가변수] • V114 접종 후 - 예측된(solicited) 주사 부위 및 전신 이상반응(AE) - 백신 관련 SAE [2차 평가변수] • PD3 30일, PD4 전, PD4 30일에 V114 혈청형 15종에 대한 혈청형 특정 IgG GMC • PD3 30일에 V114 혈청형 15종에 대한 혈청형 특정 IgG 반응률

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[성인] V114-019

디자인	건강한 50세 이상의 성인에서 V114의 안전성, 내약성 및 면역원성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 활성 대조군, 3상 임상시험 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 활성대조군 대조, (PNEU-AGE) (미국, 캐나다, 일본, 스페인, 대만 5개국 30개기관)
설계 (방법)	V114:프리베나13주 =1:1 층화배정 50-64, 65-74, 75세이상(65세 이상이 최소 800명 배정되도록 계획) 백신 접종(D1) 시 V114 또는 프리베나13주를 0.5mL 1회 근육주사
평가변수	[일차 평가변수] ① 백신접종 후: • 접종일(D1)부터 접종 후 5일(D5)까지 예측된 주사부위 이상사례((Solicited injection AEs) • 접종일(D1)부터 접종 후 14일(D5)까지 예측된 전신 이상사례(Solicited systemic AEs) • 접종일(D1)부터 접종 후 6개월(M6)까지 백신-관련 중대한 이상사례(serious adverse events, SAEs) ② V114에 포함된 15개 혈청형에 대한 D30의 혈청형-특이적인 OPA 반응(공통 : 비열등성, 고유 : 우월성) * 비열등성(공통 13개 혈청형)에 대한 통계적 기준 : OPA GMT 비[V114/프리베나13]의 양측 95% 신뢰구간의 하한이 0.5보다 커야 함 * 우월성(고유 2개 혈청형)에 대한 통계적 기준 : OPA GMT 비[V114/프리베나13]의 양측 95% 신뢰구간의 하한이 2.0보다 커야 함 ③ V114에 고유한 2개 혈청형에 대한 D1 및 D30의 혈청형-특이적인 OPA 반응(우월성) * 우월성에 대한 통계적 기준 : 백신접종 전(D1)부터 백신접종 후 30일(D30)까지 4배 이상 상승한 시험대상자 비율 간의 차이[V114-프리베나13]의 양측 95% 신뢰구간의 하한이 0.1보다 커야 함 [이차 평가변수] ① 혈청형 3에 대한 D30의 OPA 반응(우월성) * 우월성에 대한 통계적 기준 : OPA GMT 비[V114/프리베나13]의 양측 95% 신뢰구간의 하한이 1.2보다 커야 함 ② 혈청형 3에 대한 D1 및 D30의 OPA 반응(우월성) * 우월성에 대한 통계적 기준 : 백신접종 전(D1)부터 백신접종 후 30일(D30)까지 4배 이상 상승한 시험대상자 비율 간의 차이[V114-프리베나13]의 양측 95% 신뢰구간의 하한이 0보다 커야 함 ③ V114에 포함된 15개 혈청형에 대한 Day 30의 혈청형-특이적인 IgG 반응 ④ V114에 포함된 15개 혈청형에 대한 Day 1 및 Day 30의 혈청형-특이적인OPA 및 IgG 반응
주요 선정기준	- 50세이상의 건강한 성인(만성질환이 있는 대상자는 연구자가 안정 상태임을 확인)
주요 제외기준	- IPD의 이력, HIV 등 면역기능에 이상이 있는 대상자, 폐렴백신을 접종한 대상자 등
대상자의 특성	• V114 접종군에서 604명의 피험자들이 무작위 배정되었고, 602명(99.7%)이 백신을 접종했으며, 596명(98.7%)이 임상시험을 완료했다. 임상시험을 중단한 피험자 수는 8명(1.3%)이었음. • 프리베나 13™ 접종군에서 601명의 피험자들이 무작위 배정되었고, 600명(99.8%)이 백신을 접종했으며, 594명(98.8%)이 임상시험을 완료했다. 임상시험을 중단한 피험자 수는 7명(1.2%)이었음.

	V114		Prevnar 13™		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	604		601		1,205	
With one or more important protocol deviations considered to be clinically important	1	(0.2)	3	(0.5)	4	(0.3)
With no important protocol deviations considered to be clinically important	603	(99.8)	598	(99.5)	1,201	(99.7)
Safety Reporting	**0**	**(0.0)**	**3**	**(0.5)**	**3**	**(0.2)**
Participant had a reportable Safety Event and/or follow up Safety Event information that was not reported per the timelines outlined in the protocol.	0	(0.0)	3	(0.5)	3	(0.2)
Trial Procedures	**1**	**(0.2)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.1)**
Study vaccine was administered to a woman with a confirmed positive pregnancy test or a pregnancy test was not conducted on a woman of childbearing potential prior to receipt of study vaccine.	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
Every subject is counted a single time for each applicable row and column.						

	V114		Prevnar 13™		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	602		600		1,202	
Sex						
Male	244	(40.5)	269	(44.8)	513	(42.7)
Female	358	(59.5)	331	(55.2)	689	(57.3)
Age (Years)						
50 to 64	186	(30.9)	186	(31.0)	372	(30.9)
65 to 74	346	(57.5)	346	(57.7)	692	(57.6)
≥75	70	(11.6)	68	(11.3)	138	(11.5)
Mean	66.2		65.7		65.9	
SD	7.7		7.4		7.5	
Median	67.0		66.0		66.0	
Range	50 to 92		50 to 82		50 to 92	
Race						
American Indian Or Alaska Native	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
Asian	150	(24.9)	152	(25.3)	302	(25.1)
Black Or African American	36	(6.0)	37	(6.2)	73	(6.1)
Multiple	7	(1.2)	4	(0.7)	11	(0.9)
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
White	408	(67.8)	406	(67.7)	814	(67.7)
Ethnicity						
Hispanic Or Latino	135	(22.4)	129	(21.5)	264	(22.0)
Not Hispanic Or Latino	467	(77.6)	470	(78.3)	937	(78.0)
Not Reported	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
SD=standard deviation.						

유효성평가결과

일차

• 혈청형 15종에 대한 D30의 혈청형 특이적인 OPA 반응

프리베나13주와 공통 혈청형 13종에 대한 OPA GMT 비율에 대해 프리베나13 대비 비열등성을 평가하였으며 공통 혈청형 13종에서 [V114/프리베나13]의 양측 95% 신뢰구간의 하한 0.5를 초과하여 평가 기준을 만족하였으며, 고유 혈청형 2종에 대한 OPA GMT 비율은 프리베나13 대비 우월성을 평가하였으며 [V114/프리베나13]의 양측 95% 신뢰구간의 하한 2.0을 초과하여 평가 기준을 만족하였음.

Pneumococcal Serotype	V114 (N = 602)		Prevnar 13™ (N = 600)		GMT Ratio† (V114 / Prevnar 13™) (95% CI)†	p-Value† (1-sided)
	n	GMT†	n	GMT†		
13 Shared Serotypes (Non-inferiority‡)						
1	598	256.3	598	322.6	0.79 (0.66, 0.96)	<0.001
3	598	216.2	598	135.1	1.60 (1.38, 1.85)	<0.001
4	598	1125.6	598	1661.6	0.68 (0.57, 0.80)	<0.001
5	598	447.3	598	563.5	0.79 (0.64, 0.98)	<0.001
6A	596	5407.2	598	5424.5	1.00 (0.84, 1.19)	<0.001
6B	598	4011.7	598	3258.2	1.23 (1.02, 1.48)	<0.001
7F	597	4617.3	598	5880.6	0.79 (0.68, 0.90)	<0.001
9V	598	1817.3	597	2232.9	0.81 (0.70, 0.94)	<0.001
14	598	1999.3	598	2656.7	0.75 (0.64, 0.89)	<0.001
18C	598	2757.7	598	2583.7	1.07 (0.91, 1.26)	<0.001
19A	598	3194.3	598	3979.8	0.80 (0.70, 0.93)	<0.001
19F	598	1695.1	598	1917.8	0.88 (0.76, 1.02)	<0.001
23F	598	2045.4	598	1740.4	1.18 (0.96, 1.44)	<0.001
2 Serotypes Unique to V114 (Superiority§)						
22F	594	2375.2	586	74.6	31.83 (25.35, 39.97)	<0.001
33F	598	7994.7	597	1124.9	7.11 (6.07, 8.32)	<0.001

• V114 고유 혈청형 2종에 대한 D1 및 D30의 혈청형-특이적인 OPA 반응

고유 혈청형 2종에 대해 백신접종 전(D1)부터 백신접종 후 30일(D30)까지 4배 이상 상승한 시험대상자 비율로 프리베나13 대비 우월성을 평가하였으며 [V114-프리베나13]의 양측 95% 신뢰구간의 하한이 0.1(10% point)를 초과하여 평가 기준을 만족하였음

Pneumococcal Serotype	V114 (N = 602)	Prevnar 13™ (N = 600)	Percentage Point Difference (V114 - Prevnar 13™)	
	Observed Response Percentage (m/n)	Observed Response Percentage (m/n)	Estimate (95% CI)†	p-Value† (1-sided)
22F	71.4 (374 / 524)	14.3 (71 / 498)	57.1 (52.0, 61.8)	<0.001
33F	56.7 (328 / 578)	6.3 (35 / 560)	50.5 (45.9, 54.9)	<0.001

이차

• 혈청형 3에 대한 D30의 OPA 반응

혈청형 3에 대해 OPA GMT 비율로 프리베나13 대비 우월성을 평가하였으며 [V114/프리베나13]의 양측 95% 신뢰구간의 하한이 1.2을 초과하여 평가 기준을 만족하였음

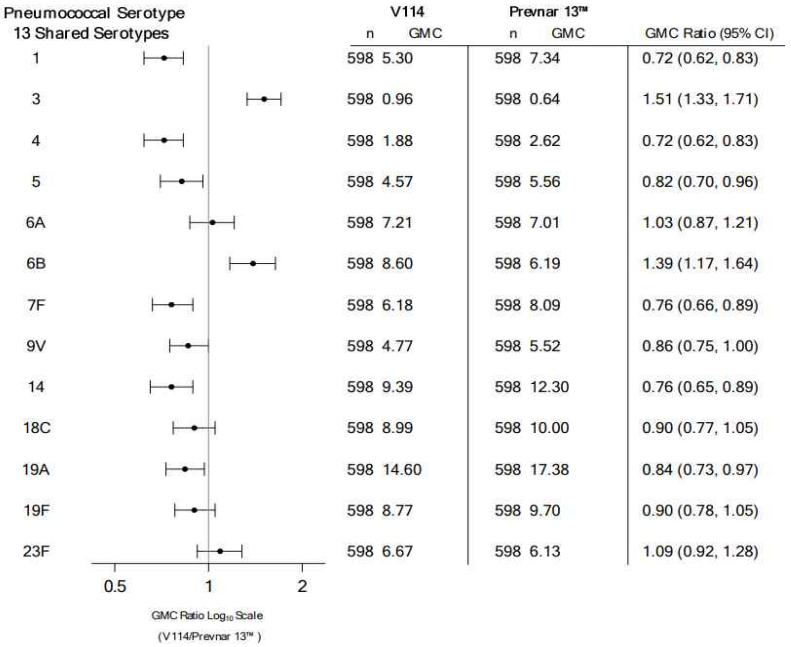
• 혈청형 3에 대한 D1 및 D30의 OPA 반응

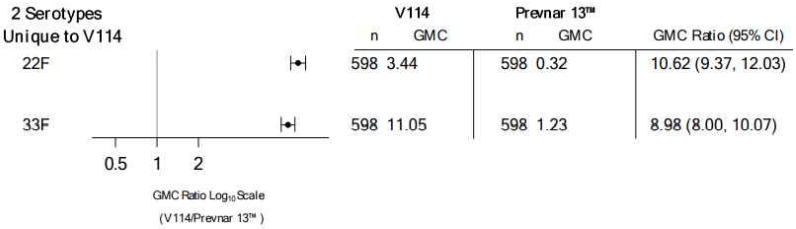
혈청형 3에 대해 OPA 반응이 4배 이상 증가한 시험대상자의 비율로 프리베나13 대비 우월성을 평가하였으며 [V114-프리베나13]의 양측 95% 신뢰구간의 하한이 0을 초과하여 평가 기준을 만족하였음

Pneumococcal Serotype	V114 (N = 602)	Prevnar 13™ (N = 600)	Percentage Point Difference (V114 - Prevnar 13™)	
	Observed Response Percentage (m/n)	Observed Response Percentage (m/n)	Estimate (95% CI)†	p-Value† (1-sided)
3	70.2 (407 / 580)	58.7 (338 / 576)	11.5 (6.0, 16.9)	<0.001

• V114 15개 혈청형에 대한 D30의 혈청형-특이적인 IgG 반응

D30의 IgG GMCs에 대한 V114와 프리베나13 접종군 간 비교는 OPA GMTs의 일차 분석 결과와 유사했음





• V114 혈청형 15종에 대한 D1 및 D30의 혈청형-특이적인 OPA 및 IgG 반응

V114 혈청형 15종에 대해 백신접종 전(D1)부터 백신접종 30일 후(D30)까지 OPA GMT 및 IgG GMC에 대해 혈청형-특이적인 GMFRs 및 4배 이상 상승한 시험대상자의 비율은 프리베나13와 비교 시 공통 혈청형의 경우 두 접종군 간에 전반적으로 비슷했으며, V114 고유 혈청형 2종 및 혈청형 2은 프리베나13 접종군보다 V114 접종군에서 상대적으로 더 높았음.

Pneumococcal Serotype	Endpoint	Timepoint	V114 (N = 602)			Prevnar 13™ (N = 600)		
			n	Observed Response	95% CI†	n	Observed Response	95% CI†
13 Shared Serotypes								
1	GMT	Day 1	593	12.0	(10.6, 13.6)	594	11.2	(10.0, 12.6)
		Day 30	588	259.2	(225.4, 298.1)	577	319.7	(276.1, 370.2)
	GMFR	Day 1 to Day 30	583	14.3	(12.5, 16.4)	573	18.7	(16.2, 21.5)
	% ≥ 4-fold rise	Day 1 to Day 30	583	75.1% (438/583)	(71.4, 78.6)	573	77.7% (445/573)	(74.0, 81.0)
3	GMT	Day 1	596	18.1	(16.5, 19.8)	593	16.5	(15.1, 17.9)
		Day 30	582	219.4	(197.4, 243.8)	581	132.9	(119.1, 148.3)
	GMFR	Day 1 to Day 30	580	7.7	(7.0, 8.6)	576	5.2	(4.7, 5.7)
	% ≥ 4-fold rise	Day 1 to Day 30	580	70.2% (407/580)	(66.3, 73.9)	576	58.7% (338/576)	(54.5, 62.7)
4	GMT	Day 1	597	41.2	(36.8, 46.1)	594	45.9	(40.6, 51.9)
		Day 30	587	1106.7	(975.5, 1255.4)	582	1672.3	(1487.6, 1880.0)
	GMFR	Day 1 to Day 30	586	17.8	(15.7, 20.3)	578	24.4	(21.3, 27.8)
	% ≥ 4-fold rise	Day 1 to Day 30	586	79.5% (466/586)	(76.0, 82.7)	578	84.8% (490/578)	(81.6, 87.6)
5	GMT	Day 1	598	23.1	(21.0, 25.3)	598	23.2	(21.1, 25.4)
		Day 30	588	444.8	(379.7, 521.1)	584	561.7	(481.2, 655.6)
	GMFR	Day 1 to Day 30	588	12.3	(10.7, 14.2)	584	15.3	(13.2, 17.6)
	% ≥ 4-fold rise	Day 1 to Day 30	588	71.6% (421/588)	(67.8, 75.2)	584	75.3% (440/584)	(71.6, 78.8)
6A	GMT	Day 1	566	294.4	(265.9, 325.9)	572	263.7	(239.0, 290.9)
		Day 30	575	5469.4	(4824.9, 6200.0)	576	5284.2	(4614.4, 6051.3)
	GMFR	Day 1 to Day 30	545	13.0	(11.4, 14.9)	550	13.3	(11.6, 15.2)
	% ≥ 4-fold rise	Day 1 to Day 30	545	76.5% (417/545)	(72.7, 80.0)	550	74.9% (412/550)	(71.1, 78.5)

6B	GMT	Day 1	590	111.5	(95.8, 129.8)	592	113.5	(97.6, 131.9)
		Day 30	587	4001.0	(3493.7, 4581.9)	582	3237.5	(2806.3, 3735.0)
	GMFR	Day 1 to Day 30	579	26.3	(22.4, 30.8)	576	21.6	(18.5, 25.2)
	% ≥ 4-fold rise	Day 1 to Day 30	579	81.2% (470/579)	(77.7, 84.3)	576	79.2% (456/576)	(75.6, 82.4)
7F	GMT	Day 1	577	306.9	(264.7, 355.8)	569	335.8	(288.4, 391.0)
		Day 30	586	4601.1	(4168.4, 5078.8)	584	5891.4	(5336.2, 6504.4)
	GMFR	Day 1 to Day 30	566	12.0	(10.3, 13.9)	555	14.1	(12.1, 16.5)
	% ≥ 4-fold rise	Day 1 to Day 30	566	66.4% (376/566)	(62.4, 70.3)	555	72.4% (402/555)	(68.5, 76.1)
9V	GMT	Day 1	589	265.6	(239.1, 295.0)	587	274.8	(247.4, 305.1)
		Day 30	587	1799.9	(1610.4, 2011.7)	583	2239.3	(2008.1, 2497.2)
	GMFR	Day 1 to Day 30	578	5.3	(4.8, 6.0)	573	6.3	(5.6, 7.1)
	% ≥ 4-fold rise	Day 1 to Day 30	578	54.0% (312/578)	(49.8, 58.1)	573	60.0% (344/573)	(55.9, 64.1)
14	GMT	Day 1	592	273.8	(238.5, 314.4)	593	241.3	(208.8, 278.9)
		Day 30	585	2036.1	(1794.8, 2309.7)	581	2605.1	(2299.3, 2951.5)
	GMFR	Day 1 to Day 30	579	6.2	(5.4, 7.2)	576	8.7	(7.5, 10.0)
	% ≥ 4-fold rise	Day 1 to Day 30	579	52.2% (302/579)	(48.0, 56.3)	576	60.8% (350/576)	(56.6, 64.8)
18C	GMT	Day 1	591	177.7	(160.0, 197.3)	596	185.6	(166.4, 207.0)
		Day 30	585	2736.9	(2432.0, 3080.0)	581	2581.1	(2287.2, 2912.7)
	GMFR	Day 1 to Day 30	578	11.3	(10.0, 12.9)	579	10.4	(9.1, 11.8)
	% ≥ 4-fold rise	Day 1 to Day 30	578	71.3% (412/578)	(67.4, 74.9)	579	69.1% (400/579)	(65.1, 72.8)
19A	GMT	Day 1	594	257.4	(224.5, 295.2)	591	277.1	(241.1, 318.6)
		Day 30	585	3169.9	(2861.1, 3511.9)	582	4003.2	(3594.7, 4458.2)
19A	GMFR	Day 1 to Day 30	581	10.9	(9.5, 12.5)	575	13.1	(11.4, 15.1)
	% ≥ 4-fold rise	Day 1 to Day 30	581	70.6% (410/581)	(66.7, 74.2)	575	71.1% (409/575)	(67.2, 74.8)
19F	GMT	Day 1	591	193.2	(173.9, 214.5)	593	197.5	(177.8, 219.3)
		Day 30	586	1688.1	(1513.2, 1883.3)	581	1918.1	(1724.3, 2133.7)
	GMFR	Day 1 to Day 30	579	6.6	(5.9, 7.5)	576	7.4	(6.6, 8.3)
	% ≥ 4-fold rise	Day 1 to Day 30	579	62.0% (359/579)	(57.9, 66.0)	576	65.1% (375/576)	(61.1, 69.0)
23F	GMT	Day 1	571	85.6	(74.8, 98.1)	572	91.7	(79.5, 105.9)
		Day 30	582	2027.5	(1760.3, 2335.3)	581	1748.5	(1493.0, 2047.7)
	GMFR	Day 1 to Day 30	555	16.2	(14.0, 18.9)	555	13.5	(11.5, 15.9)
	% ≥ 4-fold rise	Day 1 to Day 30	555	75.0% (416/555)	(71.1, 78.5)	555	71.4% (396/555)	(67.4, 75.1)
2 Serotypes Unique to V114								
22F	GMT	Day 1	538	54.7	(44.6, 67.1)	548	63.8	(51.9, 78.5)
		Day 30	580	2328.7	(2036.5, 2662.9)	536	73.8	(59.7, 91.2)
	GMFR	Day 1 to Day 30	524	28.3	(22.8, 35.1)	498	1.2	(1.0, 1.4)
	% ≥ 4-fold rise	Day 1 to Day 30	524	71.4% (374/524)	(67.3, 75.2)	498	14.3% (71/498)	(11.3, 17.6)
33F	GMT	Day 1	589	1044.5	(910.4, 1198.3)	586	1089.2	(948.1, 1251.3)
		Day 30	587	7876.9	(7009.6, 8851.5)	571	1142.9	(994.4, 1313.5)
	GMFR	Day 1 to Day 30	578	7.4	(6.4, 8.6)	560	1.0	(1.0, 1.2)
33F	% ≥ 4-fold rise	Day 1 to Day 30	578	56.7% (328/578)	(52.6, 60.8)	560	6.3% (35/560)	(4.4, 8.6)

안전성 평가결과

개요

- V114는 프리베나13주와 전반적으로 비슷한 안전성 프로파일을 보였음.

- V114(602명) 또는 프리베나13(600명)를 접종한 시험대상자 중 1건 이상 AE 발생한 비율은 각각 67.9%(409명), 58.2%(349명)이였고, 각 백신과 관련된 AE 비율은 각각 64.0%(385명), 54.3%(329명)였으며 대부분 예측된 국소 및 전신 이상사례에 해당하였음.

	V114		Prevnar 13™		Difference in % vs Prevnar 13™
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)[†]
Subjects in population	602		600		
with one or more adverse events	409	(67.9)	349	(58.2)	9.8 (4.3, 15.2)
injection-site	362	(60.1)	293	(48.8)	
systemic	231	(38.4)	208	(34.7)	
with no adverse event	193	(32.1)	251	(41.8)	
with vaccine-related[‡] adverse events	385	(64.0)	329	(54.8)	9.1 (3.6, 14.6)
injection-site	362	(60.1)	293	(48.8)	
systemic	169	(28.1)	156	(26.0)	
with serious adverse events	9	(1.5)	13	(2.2)	-0.7 (-2.3, 0.9)
with serious vaccine-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-0.6, 0.6)
who died	1	(0.2)	1	(0.2)	-0.0 (-0.8, 0.8)

예측된 국소/전신 이상사례

프리베나13 접종군과 비교하여 V114 접종군에서 AE를 가진 시험대상자의 비율이 더 높았으며, 이는 주로 V114 백신접종 후 주사부위 AE가 나타난 시험대상자의 비율이 더 높았기 때문으로 보고됨.

- 두 접종군 모두에서 가장 빈번하게 보고된 AE는 예측된 주사부위 및 전신 AE였음. V114 접종군에서 가장 흔한 3개 AE는 주사부위 통증(54.0%), 피로 및 근육통이었음.
- 예측된 주사부위 AEs 및 전신 AEs가 나타난 피험자의 전체 비율은 V114 및 프리베나 13 접종군에서 비슷했으며, 예외적으로 주사부위 통증은 V114 접종군에서 더욱 빈번하게 보고되었음.

	V114		Prevnar 13™		Difference in % vs Prevnar 13™	
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)†	p-value†
Subjects in population	602		600			
with one or more solicited adverse events	391	(65.0)	332	(55.3)		
with no solicited adverse events	211	(35.0)	268	(44.7)		
Solicited injection site adverse events	**355**	**(59.0)**	**284**	**(47.3)**		
Injection site erythema	54	(9.0)	68	(11.3)	-2.4 (-5.8, 1.1)	0.175
Injection site pain	325	(54.0)	254	(42.3)	11.7 (6.0, 17.2)	<0.001
Injection site swelling	75	(12.5)	67	(11.2)	1.3 (-2.4, 5.0)	0.488
Solicited systemic adverse events	**200**	**(33.2)**	**182**	**(30.3)**		
Arthralgia	32	(5.3)	33	(5.5)	-0.2 (-2.8, 2.4)	0.888
Fatigue	105	(17.4)	104	(17.3)	0.1 (-4.2, 4.4)	0.960
Headache	70	(11.6)	78	(13.0)	-1.4 (-5.1, 2.4)	0.469
Myalgia	93	(15.4)	72	(12.0)	3.4 (-0.4, 7.4)	0.082

- 체온 상승 : V114는 프리베나13주와 전반적으로 비슷한 경향을 보였음

	V114		Prevnar 13™	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	602		600	
Without temperature data (Day 1 to Day 5)†	2	(0.3)	2	(0.3)
With temperature data (Day 1 to Day 5)	600	(99.7)	598	(99.7)
Maximum Temperature (Oral or Oral Equivalent)				
<100.4 °F (38.0 °C)	597	(99.5)	590	(98.7)
≥100.4 °F (38.0 °C) and <102.2 °F (39.0 °C)	2	(0.3)	8	(1.3)
≥102.2 °F (39.0 °C)	1	(0.2)	0	(0.0)

백신 관련 이상사례	V114와 프리베나13 접종군에서 백신 관련 전신 이상사례는 각각 28.1%(169명), 26.0%(156명)가 보고되었으며, 대부분 예측된 전신 이상사례에 해당되었음. 백신 관련 예측되지 않은 주사부위 이상사례에서는 주사부위 소양증(~2.8%)이 높게 보고되었음.
예측된 이상사례 중증도	두 접종군 모두에서 명시된 AEs를 가진 피험자들의 대부분에서 이상사례의 최대 강도가 경증이거나 최대 크기가 ≤2.4 cm 이하였으며, 지속시간이 짧았음(3일 이하)
중대한 이상사례	V114와 프리베나13 접종군에서 중대한 이상사례는 각각 1.5%(9명), 2.2%(13명)이 보고되었으며 이중 백신관련 이상사례는 없었음
시험중단 이상사례	해당사항 없음(1회만 투여됨)
사망	V114와 프리베나13 접종군에서 사망이 각각 0.2%(1명), 0.2%(1명)이 보고되었으며 모두 연구자에 의해 백신과 관련성 없는 것으로 판단됨

[소아] V114-029(4회 접종)

<table>
<tr><td>임상시험 제목</td><td>건강한 영아에서 V114 4회 접종 처방의 안전성, 내약성, 면역원성을 평가하기 위한 제3상, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조 임상시험 (PNEU-PED)</td></tr>
<tr><td>설계 (방법)</td><td>• 무작위배정(1:1), 활성대조(프리베나13), 평행 설계, 다기관, 이중눈가림
• 0.5 mL 근육주사, 마지막 투여(PD4) 이후 6개월 추적관찰
• V114 4회 투여(생후 2, 4, 6, 12-15 개월) + 병용백신(7가지) 투여
* 병용백신 :
- 기초접종(생후 2, 4, 6개월) : RotaTeq, Pentacel 또는 Pentavac, RECOMBIVAX HB
- 추가접종(생후 12-15개월) : HIBERIX, M-M-R II, VARIVAX, VAQTA(Injectable 백신)
* 투여방법
- RotaTeq : 경구투여, V114 또는 프리베나13 전 투여
- Pentacel, RECOMBIVAX HB, HIBERIX, M-M-R II, VARIVAX, VAQTA(Injectable 백신) : V114 또는 프리베나13 후 투여
- 등록 전 B형 간염 백신을 초회 투여받은 참여자는 RECOMBIVAX HB는 2, 6개월에 투여받고 4개월 투여는 받지 않음
• 시험대상자 일지 :
- 접종(D1) 후 1~7일 : 백신 후 항문 온도; 8~14일 : 열이 의심되면 기록
- 예측되는 국소 이상사례 : 접종 후 1~14일 (병용백신에 대한 수집은 없음)
- 예측되는 전신 이상사례 : 접종 후 1~14일
- 예측되지 않은 이상사례 : 접종 후 1~14일
- 백신접종 당일에 진통제(analgeisiscs) 및 해열제(antipyretics)를 포함한 1~14일 동안 병용약물 및 비시험백신</td></tr>
<tr><td>시험대상자</td><td>• (무작위배정) V114 860명, 프리베나13주 860명, 총 1720명
- (V114) 최소 1회 이상 투여 858(99.8%), 시험완료 758(88.1%), 시험중단 102(11.9%)
- (프리베나13) 최소 1회 이상 투여 856(99.5%), 시험완료 734(85.3%), 시험중단 126(14.7%)
* COVID 19와 관련된 중단 : 8명
• (안전성 분석군) V114 858명, 프리베나13 855명, 총 1713명
• 5가 백신을 접종받은 전체 1714명 중 (Pentacel) 1199명, (Pentavac) 515명</td></tr>
<tr><td>선정기준</td><td>대략 생후 2개월(42 ~ 90 days)의 건강한 남녀 영아(미숙아 포함)로서 과거 침습성 폐렴구균 질환이나 폐렴구균 백신 접종 경험이 없는 자</td></tr>
<tr><td>제외기준</td><td>• 과거 침습성 폐렴구균 질환 병력이 있거나 과거 폐렴구균 백신 접종 경험이 있는 자,
• B형 간염 단가 백신 또는 혼합백신 1회 초과 접종 받은 자
• 정제 또는 전세포(acellular or whole cell) 백일해 사백신, 헤모필루스 인플루엔자 B형 접합 백신, 폴리오백신, 로타바이러스 백신 또는 다른 백신 접종 받은 자 등</td></tr>
<tr><td>시험물질, 용법용량</td><td>
<table>
<tr><th>시험약</th><th>용량/경로/
성상</th><th>접종 일정</th><th>구성성분</th></tr>
<tr><td>V114</td><td>0.5mL, IM
(오른쪽 대퇴부)
바이알 또는 프리필드시린지</td><td>생후 2, 4, 6, 12-15개월</td><td>Serotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F, 22F, and 33F</td></tr>
<tr><td>프리베나13</td><td>0.5mL, IM
(오른쪽 대퇴부)
프리필드시린지</td><td>생후 2, 4, 6, 12-15개월</td><td>Serotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, and 23F</td></tr>
<tr><td>MMRII</td><td>0.5mL, SC
(오른쪽 팔)</td><td>생후 12-15개월</td><td>Measles, Mumps, and Rubella Virus Vaccine Live</td></tr>
<tr><td>Recombivax HB</td><td>0.5mL, IM</td><td>생후 2, 4, 6개월</td><td>Hepatitis B Vaccine</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td colspan="2"></td><td>(왼쪽 대퇴부 하단)</td><td></td><td>[Recombinant]</td></tr>
<tr><td colspan="2">Rotateq</td><td>2.0mL, 경구투여</td><td>생후 2, 4, 6개월</td><td>Rotavirus Vaccine, Live, Oral, Pentavalent</td></tr>
<tr><td colspan="2">Hiberix</td><td>0.5mL, IM
(왼쪽 대퇴부 상단)</td><td>생후 12-15개월</td><td>Haemophilus b Conjugate Vaccine [Tetanus Toxoid Conjugate]</td></tr>
<tr><td colspan="2">VAQTA(박타)</td><td>0.5mL, IM
(왼쪽 대퇴부 하단)</td><td>생후 12-15개월</td><td>Hepatitis A Vaccine, Inactivated</td></tr>
<tr><td colspan="2">VARIVAX
(바리박스)</td><td>0.5mL, SC
(왼쪽 팔)</td><td>생후 12-15개월</td><td>Varicella Virus Vaccine Live</td></tr>
<tr><td rowspan="2">혼합 백신 (5가)</td><td>Pentacel</td><td>0.5mL, IM
(왼쪽 대퇴부 상단)</td><td>생후 2, 4, 6개월</td><td>(Diphtheria and Tetanus Toxoids and Acellular Pertussis Adsorbed, Inactivated Poliovirus and Haemophilus b Conjugate (Tetanus Toxoid Conjugate) Vaccine</td></tr>
<tr><td>Pentavac</td><td>0.5mL/IM</td><td>생후 2, 4, 6개월</td><td>Diphtheria and Tetanus Toxoids and B.Pertussis(whole cell), HBsAg(rDNA), Purified capsular Hib polysaccharide conjuated to Tetanus Toxoid</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>목적/
평가변수/
가설</td><td>[1차 평가변수]
☞ 안전성 및 내약성
• V114 접종 후(1번 목적) :
- 접종 후 1일(D1)부터 14일(D14)까지 예측된 주사부위 AE
- 접종 후 1일(D1)부터 14일(D14)까지 예측된 전신 AE
- 시험 완료(접종 후 1일(D1)부터 6개월(M6))까지 수집된 백신 관련 SAE

☞ 면역원성
• PD3(기초접종) D30에 15종 혈청형 특정 IgG 반응율(혈청 특이 IgG 임계값 ≥ 0.35 ug/mL인 시험대상자 비율)(비열등성)
* 비열등성에 대한 통계적 기준 :
- 공통 13개 혈청형 : 반응율[V114-프리베나13]의 양측 95% 신뢰구간의 하한이 -0.1보다 커야 함
- 고유 2개 혈청형 : 반응율[V114-프리베나13]의 양측 95% 신뢰구간의 하한이 -0.1보다 커야 함(혈청형 3을 제외하고 공통 13개 혈청형 중 가장 낮은 비율의 혈청형과 2개 고유한 혈청형의 반응율 비교)
• PD3(기초접종) D30에 15종 혈청형 특정 IgG GMC(비열등성)
* 비열등성에 대한 통계적 기준 :
- 공통 13개 혈청형 : IgG GMC비[V114/프리베나13]의 양측 95% 신뢰구간의 하한이 0.5보다 커야 함
- 고유 2개 혈청형 : IgG GMC비[V114/프리베나13]의 양측 95% 신뢰구간의 하한이 0.5보다 커야 함(혈청형 3을 제외하고 공통 13개 혈청형 중 가장 낮은 혈청형 IgG GMC와 비교한 고유한 2개 혈청형의 IgG GMC 비교)
• PD4 D30에 15종 혈청형 특정 IgG GMC(비열등성)
* 비열등성에 대한 통계적 기준 :
- 공통 13개 혈청형 : IgG GMC비[V114/프리베나13]의 양측 95% 신뢰구간의 하한이 0.5보다 커야 함</td></tr>
</table>

- 고유 2개 혈청형 : IgG GMC비[V114/프리베나13]의 양측 95% 신뢰구간의 하한이 0.5보다 커야 함(혈청형 3을 제외하고 공통 13개 혈청형 중 가장 낮은 혈청형 IgG GMC와 비교한 고유한 2개 혈청형의 IgG GMC 비교)

[2차 평가변수]

• PD3 30일에 측정된, 다음에 대한 항체 GMC : Pentacel™(비열등성), Pen
  - 디프테리아 톡소이드
  - 파상풍 톡소이드
  - 백일해 독소(PT)
  - 백일해 섬모적혈구응집소(FHA)
  - 백일해 FIM 2/3
  - 백일해 퍼탁틴(PRN)
  - 폴리오바이러스 혈청형 1, 2, 3
  - B형 헤모필루스 인플루엔자(Hib-PRP)
• PD4 30일에 A형 간염 항원(VAQTA™)에 대한 항체 반응율(비열등성)
• PD4 30일에 홍역, 볼거리, 풍진바이러스(M-M-R™II)에 대한 항체 반응(비열등성)
• PD4 30일에 수두대상포진 바이러스(VARIVAX™)에 대한 항체 반응율(비열등성)
• PD4 30일에 PRP(HIBERIX™)에 대한 항체 반응율(비열등성)

※ 병용백신의 항원에 대한 비열등성 기준 및 마진은 아래와 같음

Concomitant Vaccine	Antigen	Endpoint	Timepoint	NI Margin (δ) (V114 versus Prevnar 13™)	Evaluability Rate	Assumed True RR or SD	Power
Pentacel™	Diphtheria toxoid	% ≥ 0.1 IU/mL	PD3	-10%	80%	RR=0.90	>95%
	Tetanus toxoid	% ≥ 0.1 IU/mL	PD3	-5%	80%	RR=0.97	
	Pertussis – PT	% ≥ 5 EU/mL	PD3	-10%	80%	RR=0.90	
		GMC	PD3	0.67	80%	SD=0.69	
	Pertussis – FHA	% ≥ 5 EU/mL	PD3	-10%	80%	RR=0.90	
		GMC	PD3	0.67	80%	SD=0.66	
	Pertussis – FIM 2/3	% ≥ 20 EU/mL	PD3	-10%	80%	RR=0.90	
		GMC	PD3	0.67	80%	SD=0.82	
	Pertussis – PRN	% ≥ 5 EU/mL	PD3	-10%	80%	RR=0.90	
		GMC	PD3	0.67	80%	SD=0.83	
	Poliovirus 1	% with NAb>=1:8 dilution	PD3	-5%	80%	RR=0.97	
	Poliovirus 2	% with NAb>=1:8 dilution	PD3	-5%	80%	RR=0.97	
	Poliovirus 3	% with NAb>=1:8 dilution	PD3	-5%	80%	RR=0.97	
	Hib-PRP	% ≥ 0.15 µg/mL	PD3	-10%	80%	RR=0.90	
VAQTA™	Hepatitis A	% ≥ 10 mIU/mL	PD4	-10%	70%	RR=0.95	>95%
M-M-R™II	Measles	% ≥ 255 mIU/mL	PD4	-5%	68%	RR=0.95	90%
	Mumps	% ≥ 10 mumps Ab units/mL	PD4	-5%	68%	RR=0.95	
	Rubella	% ≥ 10 IU/mL	PD4	-5%	68%	RR=0.95	
VARIVAX™	VZV	% ≥ 5 gpELISA units/mL	PD4	-10%	70%	RR=0.90	>95%
HIBERIX™	Hib-PRP	% ≥ 0.15 µg/mL	PD4	-10%	65%	RR=0.95	>95%

EU=endotoxin unit; FHA=filamentous hemagglutinin; FIM=fimbriae types 2 and 3; GMC=geometric mean concentrations; gpELISA=glycoprotein enzyme-linked immunosorbent assay; Hib-PRP=*Haemophilus influenzae* type b polyribosylribitol phosphate; mIU=milli-International Units; NAb=neutralizing antibodies; NI non-inferiority; PD=postdose; PRN=pertactin; PRP=polyribosylribitol phosphate; PT=pertussis toxin; RR=response rate; SD standard deviation (in natural log scale); VZV=varicella-zoster virus.

• PD3 30일에 고유 혈청형 2종에 대한 혈청형 특정 IgG GMC 및 반응률(우월성)

* 비열등성에 대한 통계적 기준 :
  - 반응율[V114-프리베나13]의 양측 95% 신뢰구간의 하한이 10% point보다 커야 함
  - IgG GMC비[V114/프리베나13]의 양측 95% 신뢰구간의 하한이 2.0보다 커야 함

• PD4 30일에 고유 혈청형 2종에 대한 혈청형 특정 IgG GMC(우월성)

* 비열등성에 대한 통계적 기준 : IgG GMC비[V114/프리베나13]의 양측 95% 신뢰구간의 하한이 2.0보다 커야 함

• PD3 30일에 혈청형 3에 대한 IgG GMC 및 반응률(우월성)

* 비열등성에 대한 통계적 기준 :
  - 반응율[V114-프리베나13]의 양측 95% 신뢰구간의 하한이 0% point보다 커야 함
  - IgG GMC비[V114/프리베나13]의 양측 95% 신뢰구간의 하한이 1.2보다 커야 함

• PD4 30일에 혈청형 3에 대한 IgG GMC(우월성)

	* 비열등성에 대한 통계적 기준 : IgG GMC비[V114/프리베나13]의 양측 95% 신뢰구간의 하한이 1.2보다 커야 함 • PD3 30일에 혈청형 15종에 대한 혈청형 특정 OPA 반응
대상자의 특성	백신 접종 시험대상자 1714명 중 ◦ 연령 중앙값 : 8.0(mean 8.4, SD 1.2) ◦ 성별 : 남성 890(51.9%), 여성 824(48.1%) ◦ 인종 : 백인 952(55.5%), 아시아인 449(26.2%), 흑인 또는 아프리카계 아메리카인 105(6.1%) 등 ◦ 재태기간 : 37주 미만 150(8.8%), 37주 이상 1564(91.2%)
안전성 결과	
개요	• V114는 프리베나13주와 전반적으로 비슷한 안전성 프로파일을 보였음 - V114(858명) 또는 프리베나13(855명)를 접종한 시험대상자 중 1건 이상 AE 발생한 비율은 각각 93.8%(805명), 92.4%(790명)이였고, 각 백신과 관련된 AE 비율은 각각 88.3%(758명), 86.5%(740명)였으며 대부분 예측된 국소 및 전신 이상사례에 해당하였음.

	V114		Prevnar 13™		Difference in % vs Prevnar 13™
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)[a]
Participants in population	858		855		
with one or more adverse events	805	(93.8)	790	(92.4)	1.4 (-1.0, 3.9)
injection-site	598	(69.7)	595	(69.6)	
systemic	785	(91.5)	766	(89.6)	
with no adverse event	53	(6.2)	65	(7.6)	
with vaccine-related[b] adverse events	758	(88.3)	740	(86.5)	1.8 (-1.4, 5.0)
injection-site	595	(69.3)	593	(69.4)	
systemic	651	(75.9)	646	(75.6)	
with serious adverse events	88	(10.3)	81	(9.5)	0.8 (-2.1, 3.6)
with serious vaccine-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-0.4, 0.4)
who died	1	(0.1)	1	(0.1)	-0.0 (-0.6, 0.5)
discontinued vaccine due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-0.4, 0.4)
discontinued vaccine due to a vaccine-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	
discontinued vaccine due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	
discontinued vaccine due to a serious vaccine-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	

예측된 국소/전신 이상사례	• V114 또는 프리베나13 접종 후 가장 빈번하게 보고된 3가지 AE는 자극과민성, 졸음, 주사부위 통증이었음 • V114 또는 프리베나13 접종 후 예측된 이상사례(solicited AE)를 보고한 시험대상자 비율은 접종군 간에 대체로 비슷하였음					

	V114		Prevnar 13™		Difference in % vs Prevnar 13™	
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)[a]	p-value[a]
Participants in population	858		855			
with one or more solicited adverse events	768	(89.5)	766	(89.6)		
with no solicited adverse events	90	(10.5)	89	(10.4)		
Solicited injection site adverse events	**592**	**(69.0)**	**592**	**(69.2)**		
Injection site erythema	289	(33.7)	329	(38.5)	-4.8 (-9.3, -0.2)	0.039
Injection site induration	226	(26.3)	229	(26.8)	-0.4 (-4.6, 3.7)	0.836
Injection site pain	427	(49.8)	401	(46.9)	2.9 (-1.9, 7.6)	0.235
Injection site swelling	226	(26.3)	205	(24.0)	2.4 (-1.7, 6.5)	0.260
Solicited systemic adverse events	**724**	**(84.4)**	**725**	**(84.8)**		
Decreased appetite	294	(34.3)	308	(36.0)	-1.8 (-6.3, 2.8)	0.446
Irritability	656	(76.5)	645	(75.4)	1.0 (-3.0, 5.1)	0.622
Somnolence	506	(59.0)	530	(62.0)	-3.0 (-7.6, 1.6)	0.202
Urticaria	56	(6.5)	56	(6.5)	-0.0 (-2.4, 2.3)	0.985

백신 관련 전신 이상사례	예측된 전신 이상사례 이외 발열(22.3%)이 높았으며 대부분 1.0% 이내로 설사(0.9), 구토(0.9) 등이 보고되었음
예측된 이상사례 중증도/	예측된 이상사례를 경험한 시험대상자 중 다수는 최대 강도가 경증 내지 중등증이거나 최대 크기 2.0인치 이하이며 지속시간이 3일 이내인 짧은 이상사례를 보고하였음

지속기간

체온

	V114		Prevnar 13™		Difference in % vs Prevnar 13™
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)[a]
Participants in population	858		855		
Without temperature data (Day 1 through Day 7)[b]	2	(0.2)	5	(0.6)	-0.4 (-1.2, 0.3)
With temperature data (Day 1 through Day 7)	856	(100.0)	850	(100.0)	0.0 (-0.4, 0.5)
Maximum Temperature (Rectal or Rectal Equivalent)					
<100.4 °F (38.0 °C)	222	(25.9)	215	(25.3)	0.6 (-3.5, 4.8)
≥100.4 °F (38.0 °C) and <101.3 °F (38.5 °C)	348	(40.7)	361	(42.5)	-1.8 (-6.5, 2.9)
≥101.3 °F (38.5 °C) and <102.2 °F (39.0 °C)	179	(20.9)	174	(20.5)	0.4 (-3.4, 4.3)
≥102.2 °F (39.0 °C) and <103.1 °F (39.5 °C)	65	(7.6)	70	(8.2)	-0.6 (-3.2, 1.9)
≥103.1 °F (39.5 °C) and <104.0 °F (40.0 °C)	23	(2.7)	26	(3.1)	-0.4 (-2.0, 1.3)
≥104.0 °F (40.0 °C) and <104.9 °F (40.5 °C)	10	(1.2)	2	(0.2)	0.9 (0.2, 1.9)
≥104.9 °F (40.5 °C) and <105.8 °F (41.0 °C)	4	(0.5)	0	(0.0)	0.5 (0.0, 1.2)
≥105.8 °F (41.0 °C)	5	(0.6)	2	(0.2)	0.3 (-0.3, 1.2)

중대한 이상사례

V114 또는 프리베나13 접종군에서 중대한 이상사례는 각각 10.3%(88명), 9,5%(81명)으로 두 군간에 대체로 비슷하였으며 백신과 관련된 중대한 이상사례는 없었음. 또한 특별관심 이상사례(AESI) 없었음.

시험중단 이상사례

해당사항 없음

사망

V114 또는 프리베나13 접종군에서 각각 1명(0.1%)이 있었으나 백신과 관련된 사망은 없었음

유효성 결과

일차

① PD3 30일에 혈청형 특이 IgG 반응율

- PD3 30일에 V114 혈청형 15종에 대한 혈청형 특정 IgG 농도가 임계값 ≥ 0.35 ug/mL인 시험대상자 비율에서 프리베나13 대비 비열등성을 평가하였으며 공통 혈청형 13종에서 [V114 - 프리베나13]의 양측 95% 신뢰구간의 하한 -10%를 초과하여 평가 기준을 만족하였음.

Pneumococcal Serotype	V114 (N=858)	Prevnar 13™ (N=856)	Percentage Point Difference (V114 - Prevnar 13™)	
	Observed Response Percentage (m/n)	Observed Response Percentage (m/n)	Estimate (95% CI)[ab]	p-value[ab] (1-sided)
13 Shared Serotypes (Non-inferiority)				
1	95.7 (672/702)	99.1 (659/665)	-3.4 (-5.2, -1.8)	<0.001
3	94.7 (662/699)	79.2 (524/662)	15.6 (12.1, 19.2)	<0.001
4	96.4 (674/699)	98.6 (654/663)	-2.2 (-4.0, -0.6)	<0.001
5	95.3 (669/702)	97.4 (647/664)	-2.1 (-4.2, -0.2)	<0.001
6A	93.7 (658/702)	98.6 (654/663)	-4.9 (-7.1, -3.0)	<0.001
6B	88.6 (619/699)	92.0 (609/662)	-3.4 (-6.6, -0.3)	<0.001
7F	99.0 (694/701)	99.8 (664/665)	-0.8 (-1.9, -0.1)	<0.001
9V	97.1 (680/700)	98.2 (649/661)	-1.0 (-2.8, 0.6)	<0.001
14	97.9 (685/700)	97.9 (647/661)	-0.0 (-1.6, 1.6)	<0.001
18C	97.4 (682/700)	98.3 (651/662)	-0.9 (-2.6, 0.7)	<0.001
19A	97.9 (687/702)	99.7 (663/665)	-1.8 (-3.2, -0.8)	<0.001
19F	99.0 (693/700)	100.0 (663/663)	-1.0 (-2.1, -0.4)	<0.001
23F	91.5 (639/698)	91.8 (607/661)	-0.3 (-3.2, 2.7)	<0.001

- V114 고유 혈청형 2종(22F 및 33F)에 대해 혈청형 3을 제외한 12개 공통 혈청형 중 가장 낮은 반응율을 보이는 프리베나13 혈청형 23F과 비열등성을 평가하였으며 고유한 혈청형 2종에 대한 반응율이 [V114 - 프리베나13]의 양측 95% 신뢰구간의 하한 -10%를 초과하여 평가 기준을 만족하였음.

Pneumococcal Serotype in V114	V114 (N=858)	Pneumococcal Serotype in Prevnar 13™	Prevnar 13™ (N=856)	Percentage Point Difference (V114 - Prevnar 13™)	
	Observed Response Percentage (m/n)		Observed Response Percentage (m/n)	Estimate (95% CI)[ab]	p-value[ab] (1-sided)
22F	98.6 (691/701)	23F	91.8 (607/661)	6.7 (4.6, 9.2)	<0.001
33F	87.3 (613/702)	23F	91.8 (607/661)	-4.5 (-7.8, -1.3)	<0.001

- PD3 30일에 V114 혈청형 15종에 대한 혈청형 특정 IgG GMC에서 공통 혈청형 13종은 프리베나13 대비 비열등성을 평가하였으며 [V114/프리베나13]의 95% 신뢰구간의 하한이 0.5를 초과하여 대부분의 혈청형은 평가 기준을 만족하였으나 혈청형 6A는 0.48으로 평가 기준을 만족하지 못했음.

Pneumococcal Serotype	V114 (N=858)		Prevnar 13™ (N=856)		GMC Ratio[a] (V114 / Prevnar 13™)	
	n	GMC	n	GMC	Estimate (95% CI)[ab]	p-value[ab] (1-sided)
13 Shared Serotypes (Non-inferiority)						
1	702	1.21	665	1.89	0.64 (0.59, 0.69)	<0.001
3	699	1.08	662	0.62	1.73 (1.61, 1.87)	<0.001
4	699	1.29	663	1.35	0.95 (0.88, 1.03)	<0.001
5	702	1.63	664	2.25	0.72 (0.66, 0.80)	<0.001
6A	702	1.55	663	2.95	0.52 (0.48, 0.58)	0.167
6B	699	1.60	662	1.97	0.81 (0.71, 0.93)	<0.001
7F	701	2.48	665	3.23	0.77 (0.71, 0.83)	<0.001
9V	700	1.73	661	1.89	0.91 (0.84, 1.00)	<0.001
14	700	4.78	661	6.80	0.70 (0.63, 0.78)	<0.001
18C	700	1.53	662	2.00	0.76 (0.70, 0.83)	<0.001
19A	702	1.63	665	2.29	0.71 (0.65, 0.77)	<0.001
19F	700	2.01	663	2.72	0.74 (0.69, 0.79)	<0.001
23F	698	1.31	661	1.47	0.89 (0.80, 0.99)	<0.001

• V114 고유 혈청형 2종은 프리베나13 중 가장 낮은 IgG GMC를 보여준 혈청형 4와 비교하였을 때 [V114/프리베나13]의 양측 95% 신뢰구간의 하한이 0.5를 초과하여 평가 기준을 만족하였음.

Pneumococcal Serotype in V114	V114 (N=858)		Pneumococcal Serotype in Prevnar 13™	Prevnar 13™ (N=856)		GMC Ratio[a] (V114 / Prevnar 13™)	
	n	GMC		n	GMC	Estimate (95% CI)[ab]	p-value[ab] (1-sided)
22F	701	4.91	4	663	1.35	3.64 (3.33, 3.98)	<0.001
33F	702	1.67	4	663	1.35	1.24 (1.10, 1.39)	<0.001

② PD4 30일에 혈청형 특이 IgG GMC 비율

• PD4 30일에 V114 혈청형 15종에 대한 혈청형 특정 IgG GMC에서 공통 혈청형 13종은 프리베나13 대비 비열등성을 평가하였으며 [V114/프리베나13]의 양측 95% 신뢰구간의 하한이 0.5를 초과하여 평가 기준을 만족하였음.

Pneumococcal Serotype	V114 (N=858)		Prevnar 13™ (N=856)		GMC Ratio[a] (V114 / Prevnar 13™)	
	n	GMC	n	GMC	Estimate (95% CI)[ab]	p-value[ab] (1-sided)
13 Shared Serotypes (Non-inferiority)						
1	715	1.35	685	2.03	0.66 (0.62, 0.72)	<0.001
3	712	0.96	686	0.71	1.35 (1.25, 1.46)	<0.001
4	713	1.23	682	1.60	0.77 (0.71, 0.84)	<0.001
5	713	2.49	682	3.95	0.63 (0.58, 0.69)	<0.001
6A	713	3.70	682	6.21	0.60 (0.54, 0.65)	<0.001
6B	712	4.76	682	6.43	0.74 (0.67, 0.81)	<0.001
7F	714	3.42	686	4.85	0.70 (0.65, 0.77)	<0.001
9V	716	2.40	686	3.29	0.73 (0.67, 0.80)	<0.001
14	716	5.61	685	6.95	0.81 (0.73, 0.89)	<0.001
18C	713	2.62	684	3.08	0.85 (0.78, 0.93)	<0.001
19A	715	4.10	685	5.53	0.74 (0.68, 0.80)	<0.001
19F	715	3.55	685	4.47	0.79 (0.74, 0.86)	<0.001
23F	713	2.04	683	3.32	0.61 (0.56, 0.68)	<0.001

• V114 고유 혈청형 2종은 프리베나13 중 가장 낮은 IgG GMC를 보여준 혈청형 4와 비교하였을 때 [V114/프리베나13]의 양측 95% 신뢰구간의 하한 0.5를 초과하여 평가 기준을 만족하였음.

Pneumococcal Serotype in V114	V114 (N=858)		Pneumococcal Serotype in Prevnar 13™	Prevnar 13™ (N=856)		GMC Ratio[a] (V114 / Prevnar 13™)	
	n	GMC		n	GMC	Estimate (95% CI)[ab]	p-value[ab] (1-sided)
22F	714	7.52	4	682	1.60	4.69 (4.30, 5.11)	<0.001
33F	714	4.15	4	682	1.60	2.59 (2.36, 2.83)	<0.001

이차

① PD3 혼합백신(Pentacel)에 대한 항체 반응

• PD3 30일에 병용백신에 대한 항체 반응은 지정된 기준을 충족하는 참자가의 비율로 프리베나13 대비 비열등성을 평가하였음. 혼합백신의 경우 Pentacel을 투여받은 시험대상자로 분석되었고 지정된 [V114-프리베나13]의 양측 95% 신뢰구간의 하한을 초과하여 평가 기준을 만족하였음.

* 다른 혼합백신인 Pentavac은 사후분석으로 실시되었으며 비열등성 기준을 만족하였음.

Antigen	Endpoint	Non-inferiority Margin	V114 (N=858)	Prevnar 13™ (N=856)	Percentage Point Difference (V114 - Prevnar 13™)	
			Observed Response Percentage (m/n)	Observed Response Percentage (m/n)	Estimate (95% CI)[ab]	p-value[ab] (1-sided)
Diphtheria toxoid	% ≥0.1 IU/mL	-10%	96.9 (681/703)	97.6 (650/666)	-0.7 (-2.6, 1.1)	<0.001
Tetanus toxoid	% ≥0.1 IU/mL	-5%	100.0 (703/703)	99.8 (665/666)	0.2 (-0.4, 0.8)	<0.001
Pertussis - PT	% ≥5 EU/mL	-10%	99.0 (696/703)	98.5 (656/666)	0.5 (-0.7, 1.9)	<0.001
Pertussis - FHA	% ≥5 EU/mL	-10%	99.1 (697/703)	99.4 (662/666)	-0.3 (-1.3, 0.8)	<0.001
Pertussis - FIM 2/3	% ≥20 EU/mL	-10%	63.7 (448/703)	61.7 (411/666)	2.0 (-3.1, 7.1)	<0.001
Pertussis - PRN	% ≥5 EU/mL	-10%	67.3 (473/703)	65.5 (436/666)	1.8 (-3.2, 6.8)	<0.001
Poliovirus 1	% with NAb≥1:8 dilution	-5%	99.8 (661/662)	99.8 (618/619)	0.0 (-0.7, 0.8)	<0.001
Poliovirus 2	% with NAb≥1:8 dilution	-5%	100.0 (648/648)	100.0 (614/614)	0.0 (-0.6, 0.6)	<0.001
Poliovirus 3	% with NAb≥1:8 dilution	-5%	100.0 (650/650)	100.0 (607/607)	0.0 (-0.6, 0.6)	<0.001
Hib-PRP	% ≥0.15 µg/mL	-10%	92.1 (597/648)	93.5 (575/615)	-1.4 (-4.3, 1.5)	<0.001

• PD3 30일에 두 접종군 간의 백일해에 대한 항원 특이적 GMC 비교는 프리베나13 대비 비열등성을 평가하였으며 [V114/프리베나13]의 양측 95% 신뢰구간의 하한(0.67)을 초과하여 평가 기준을 만족하였음.

Antigen	V114 (N=858)		Prevnar 13™ (N=856)		GMC Ratio[a] (V114 / Prevnar 13™)	
	n	GMC	n	GMC	Estimate (95% CI)[ab]	p-value[ab] (1-sided)
Pertussis - PT	703	43.73	666	44.35	0.99 (0.89, 1.09)	<0.001
Pertussis - FHA	703	67.51	666	69.18	0.98 (0.87, 1.09)	<0.001
Pertussis - FIM 2/3	703	39.79	666	36.87	1.08 (0.91, 1.28)	<0.001
Pertussis - PRN	703	13.16	666	13.17	1.00 (0.84, 1.19)	<0.001

② PD4 30일에 A형 간염 항원(VAQTA)에 대한 항체 반응율

• 항 A형 간염 항원에 대한 항체 반응은 ≥10 mIU/mL인 시험대상자의 비율(반응률)로 프리베나13 대비 비열등성을 평가하였으며, [V114-프리베나13]의 양측 95% CI의 하한이 지정된 마진(-10% point)을 초과하여 평가 기준을 만족하였음.

Antigen	Endpoint	Non-inferiority Margin	V114 (N=858)	Prevnar 13™ (N=856)	Percentage Point Difference (V114 - Prevnar 13™)	
			Observed Response Percentage (m/n)	Observed Response Percentage (m/n)	Estimate (95% CI)[ab]	p-value[ab] (1-sided)
Hepatitis A	% ≥10 mIU/mL	-10%	97.4 (632/649)	97.1 (608/626)	0.3 (-1.6, 2.2)	<0.001

③ PD4 30일에 홍역, 볼거리, 풍진바이러스(M-M-RII)에 대한 항체 반응율

• M-M-RII에 대한 항체 반응은 지정된 기준을 충족하는 시험대상자의 비율로 프리베나13 대비 비열등성을 평가하였으며, [V114-프리베나13]의 양측 95% 신뢰구간의 하한이 지정된 마진(-5%)을 초과하여 평가 기준을 만족하였음.

Antigen	Endpoint	Non-inferiority Margin	V114 (N=858)	Prevnar 13™ (N=856)	Percentage Point Difference (V114 - Prevnar 13™)	
			Observed Response Percentage (m/n)	Observed Response Percentage (m/n)	Estimate (95% CI)[ab]	p-value[ab] (1-sided)
Measles	% ≥255 mIU/mL	-5%	98.1 (657/670)	98.3 (637/648)	-0.2 (-1.8, 1.3)	<0.001
Mumps	% ≥10 mumps Ab units/mL	-5%	95.8 (642/670)	97.5 (632/648)	-1.7 (-3.8, 0.2)	0.001
Rubella	% ≥10 IU/mL	-5%	98.1 (657/670)	98.9 (641/648)	-0.9 (-2.3, 0.5)	<0.001

④ PD4 30일에 수두대상포진 바이러스(VARIVAX)에 대한 항체 반응율

• VARIVAX에 대한 항체 반응은 지정된 기준을 충족하는 시험대상자의 비율로 프리베나13 대비 비열등성을 평가하였으며, [V114-프리베나13]의 양측 95% 신뢰구간의 하한이 지정된 마진(-10%)을 초과하여 평가 기준을 만족하였음.

Antigen	Endpoint	Non-inferiority Margin	V114 (N=858)	Prevnar 13™ (N=856)	Percentage Point Difference (V114 - Prevnar 13™)	
			Observed Response Percentage (m/n)	Observed Response Percentage (m/n)	Estimate (95% CI)[ab]	p-value[ab] (1-sided)
VZV	% ≥5 gpELISA units/ml	-10%	96.4 (689/715)	97.7 (669/685)	-1.3 (-3.2, 0.5)	<0.001

⑤ PD4 30일 PRP(HIBERIX)에 대한 항체 반응율

• HIBERIX에 대한 항체 반응은 지정된 기준을 충족하는 시험대상자의 비율로 프리베나13 대비 비열등성을 평가하였으며, [V114-프리베나13]의 양측 95% 신뢰구간의 하한이 지정된 마진(-10%)을 초과하여 평가 기준을 만족하였음.

Antigen	Endpoint	Non-inferiority Margin	V114 (N=858)	Prevnar 13™ (N=856)	Percentage Point Difference (V114 - Prevnar 13™)	
			Observed Response Percentage (m/n)	Observed Response Percentage (m/n)	Estimate (95% CI)[ab]	p-value[ab] (1-sided)
Hib-PRP	% ≥0.15 μg/mL	-10%	98.9 (643/650)	100.0 (626/626)	-1.1 (-2.2, -0.5)	<0.001

⑥ PD3 30일에 V114 고유 혈청형 2종에 대한 혈청형 특이 IgG 반응(반응률, GMC)

• V114 고유 혈청형 2종에 대해 IgG ≥0.35 μg/mL(반응률)를 가진 시험대상자의 비율(반응률)로 프리베나13 대비 우월성을 평가하였으며, [V114-프리베나13]의 양측 95% 신뢰구간의 하한 10%를 초과하여 평가 기준을 만족하였음.

Pneumococcal Serotype	V114 (N=858)	Prevnar 13™ (N=856)	Percentage Point Difference (V114 - Prevnar 13™)	
	Observed Response Percentage (m/n)	Observed Response Percentage (m/n)	Estimate (95% CI)[ab]	p-value[ab] (1-sided)
22F	98.6 (691/701)	3.5 (23/660)	95.1 (93.1, 96.5)	<0.001
33F	87.3 (613/702)	2.1 (14/664)	85.2 (82.3, 87.7)	<0.001

• V114 고유 혈청형 2종에 대해 혈청형 특이 IgG GMC로 프리베나13 대비 우월성을 평가하였으며, [V114/프리베나13]의 양측 95% 신뢰구간의 하한 2.0을 초과하여 평가 기준을 만족하였음.

Pneumococcal Serotype in V114	V114 (N=858)		Prevnar 13™ (N=856)		GMC Ratio[a] (V114 / Prevnar 13™)	
	n	GMC	n	GMC	Estimate (95% CI)[ab]	p-value[ab] (1-sided)
22F	701	4.91	660	0.05	92.03 (83.47, 101.47)	<0.001
33F	702	1.67	664	0.06	29.50 (26.16, 33.26)	<0.001

⑦ PD4 30일에 고유 혈청형 2종에 대한 혈청형 특정 IgG GMC

• V114 고유 혈청형 2종에 대해 혈청형 특이 IgG GMC로 프리베나13 대비 우월성을 평가하였으며, [V114/프리베나13]의 양측 95% 신뢰구간의 하한 2.0을 초과하여 평가 기준을 만족하였음.

Pneumococcal Serotype in V114	V114 (N=858)		Prevnar 13™ (N=856)		GMC Ratio[a] (V114 / Prevnar 13™)	
	n	GMC	n	GMC	Estimate (95% CI)[ab]	p-value[ab] (1-sided)
22F	714	7.52	682	0.11	68.80 (63.10, 75.02)	<0.001
33F	714	4.15	677	0.09	44.91 (41.04, 49.14)	<0.001

⑧ PD3 30일에 혈청형 3에 대한 IgG 반응(반응율, GMC)

• 혈청형 3에 대해 IgG ≥0.35 μg/mL(반응률)를 가진 시험대상자의 비율로 프리베나13 대비 우월성을 평가하였으며, [V114-프리베나13]의 양측 95% 신뢰구간의 하한 0%을 초과하여 평가 기준을 만족하였음.

Pneumococcal Serotype	V114 (N=858)	Prevnar 13™ (N=856)	Percentage Point Difference (V114 - Prevnar 13™)	
	Observed Response Percentage (m/n)	Observed Response Percentage (m/n)	Estimate (95% CI)[ab]	p-value[ab] (1-sided)
3	94.7 (662/699)	79.2 (524/662)	15.6 (12.1, 19.2)	<0.001

• 혈청형 3에 대한 특이 IgG GMC로 프리베나13 대비 우월성을 평가하였으며 [V114/프리베나13]의 양측

95% 신뢰구간의 하한 1.2을 초과하여 평가 기준을 만족하였음.

Pneumococcal Serotype	V114 (N=858)		Prevnar 13™ (N=856)		GMC Ratio[a] (V114 / Prevnar 13™)	
	n	GMC	n	GMC	Estimate (95% CI)[ab]	p-value[ab] (1-sided)
3	699	1.08	662	0.62	1.73 (1.61, 1.87)	<0.001

⑨ PD4 30일에 혈청형 3에 대한 IgG 반응

• 혈청형 3에 대한 특이 IgG GMC로 프로베나13 대비 우월성을 평가하였으며, [V114/프리베나13]의 양측 95% 신뢰구간의 하한 1.2를 초과하여 평가 기준을 만족하였음.

Pneumococcal Serotype	V114 (N=858)		Prevnar 13™ (N=856)		GMC Ratio[a] (V114 / Prevnar 13™)	
	n	GMC	n	GMC	Estimate (95% CI)[ab]	p-value[ab] (1-sided)
3	712	0.96	686	0.71	1.35 (1.25, 1.46)	<0.001

⑩ PD3 30일에 혈청형 15종에 대한 혈청형 특정 OPA 반응

• V114와 프리베나13의 공통 혈청형 13종에 대한 혈청형 특이적 OPA GMT 및 혈청형 특이적 OPA 임계값 ($\geq 0.35\,\mu g/mL$)을 충족하는 시험대상자의 비율로 평가할 때 두 접종군 간에 공통 혈청형 13종 대부분에 대해 대부분 유사하였음.

• V114 고유 혈청형 2종에 대한 혈청형 특이적 OPA 반응은 혈청형 특이적 OPA GMT 및 PD3 30일에서의 반응로 평가할 때 프리베나13 접종군에 비해 V114 접종군에서 더 높았음.

[OPA GMT]

Pneumococcal Serotype	V114 (N=176)			Prevnar 13™ (N=168)		
	n	Observed Response	95% CI[a]	n	Observed Response	95% CI[a]
13 Shared Serotypes						
1	170	56.9	(46.1, 70.3)	162	78.3	(61.5, 99.5)
3	169	284.7	(253.5, 319.8)	158	210.6	(188.2, 235.7)
4	169	1304.8	(1139.6, 1494.0)	159	1566.7	(1381.8, 1776.4)
5	171	387.4	(315.0, 476.3)	162	510.8	(415.9, 627.2)
6A	171	2072.1	(1787.5, 2401.9)	159	2743.4	(2368.1, 3178.2)
6B	169	1932.5	(1612.1, 2316.6)	160	1963.7	(1604.9, 2402.8)
7F	170	4973.2	(4277.6, 5781.8)	158	7335.1	(6181.8, 8703.5)
9V	168	1217.3	(1040.2, 1424.6)	162	1534.1	(1305.5, 1802.8)
14	167	2400.7	(1980.8, 2909.6)	160	1853.1	(1511.2, 2272.5)
18C	171	1171.2	(1022.7, 1341.4)	162	1330.2	(1158.3, 1527.5)
19A	171	841.3	(716.0, 988.6)	162	1400.7	(1205.5, 1627.4)
19F	171	703.9	(614.2, 806.6)	162	850.6	(744.5, 971.9)
23F	167	2078.9	(1779.2, 2428.9)	158	3668.8	(3069.2, 4385.6)

Pneumococcal Serotype	V114 (N=176)			Prevnar 13™ (N=168)		
	n	Observed Response	95% CI[a]	n	Observed Response	95% CI[a]
2 Serotypes Unique to V114						
22F	170	1849.3	(1606.9, 2128.2)	155	9.1	(7.9, 10.4)
33F	170	8262.6	(6585.3, 10367.1)	155	119.6	(83.2, 171.8)

[OPA 반응율(시험대상자의 비율)]

Pneumococcal Serotype	Endpoint	V114 (N = 176)		Prevnar 13™ (N = 168)	
		Observed Response Percentage (m/n)	95% CI[a]	Observed Response Percentage (m/n)	95% CI[a]
13 Shared Serotypes					
1	% ≥1:9 dilution	86.5 (147/170)	(80.4, 91.2)	87.7 (142/162)	(81.6, 92.3)
3	% ≥1:19 dilution	100.0 (169/169)	(97.8, 100.0)	100.0 (158/158)	(97.7, 100.0)
4	% ≥1:34 dilution	99.4 (168/169)	(96.7, 100.0)	100.0 (159/159)	(97.7, 100.0)
5	% ≥1:27 dilution	96.5 (165/171)	(92.5, 98.7)	98.1 (159/162)	(94.7, 99.6)
6A	% ≥1:232 dilution	97.1 (166/171)	(93.3, 99.0)	98.1 (156/159)	(94.6, 99.6)
6B	% ≥1:40 dilution	98.2 (166/169)	(94.9, 99.6)	98.1 (157/160)	(94.6, 99.6)
7F	% ≥1:61 dilution	100.0 (170/170)	(97.9, 100.0)	100.0 (158/158)	(97.7, 100.0)
9V	% ≥1:151 dilution	98.2 (165/168)	(94.9, 99.6)	97.5 (158/162)	(93.8, 99.3)
14	% ≥1:62 dilution	98.8 (165/167)	(95.7, 99.9)	98.8 (158/160)	(95.6, 99.8)
18C	% ≥1:115 dilution	98.8 (169/171)	(95.8, 99.9)	99.4 (161/162)	(96.6, 100.0)
19A	% ≥1:31 dilution	98.2 (168/171)	(95.0, 99.6)	99.4 (161/162)	(96.6, 100.0)
19F	% ≥1:113 dilution	95.9 (164/171)	(91.7, 98.3)	98.8 (160/162)	(95.6, 99.9)
23F	% ≥1:55 dilution	99.4 (166/167)	(96.7, 100.0)	100.0 (158/158)	(97.7, 100.0)

Pneumococcal Serotype	Endpoint	V114 (N = 176)		Prevnar 13™ (N = 168)	
		Observed Response Percentage (m/n)	95% CI[a]	Observed Response Percentage (m/n)	95% CI[a]
2 Serotypes Unique to V114					
22F	% ≥1:15 dilution	99.4 (169/170)	(96.8, 100.0)	5.8 (9/155)	(2.7, 10.7)
33F	% ≥1:20 dilution	98.8 (168/170)	(95.8, 99.9)	56.8 (88/155)	(48.6, 64.7)

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- (성인) 일차 평가변수인 백신접종 30일 후 혈청형 특이적인 OPA GMT로 평가했을 때 프리베나13주와 비교 시 V114의 15개 혈청형 중 공통 혈청형 13개는 비열등성 기준을 만족하며 유사한 면역반응을 보여주었고 고유 혈청형 2개(22F, 33F)는 우월성 기준을 만족하며 더 높은 면역반응을 유도하였음. 백신접종 전과 후 30일에 혈청형 특이적인 OPA 반응이 4배 이상 증가한 시험대상자 비율을 평가하였을 때 프리베나13과 비교 시 공통 혈청형 13개에 대해 유사한 경향을 보였으며 고유 혈청형은 더 높은 경향을 보였음.
- (소아) V114의 15개 혈청형 중 프리베나13주과 비교 시 공통 혈청형에서 비열등성 기준을 만족하였으며 혈청형 3의 경우 V114에서 상대적으로 높은 비율을 보였음. 고유 혈청형(22F, 33F)은 공통 혈청형 중 가장 낮은 면역원성 결과를 보이는 혈청형과 비교하여 비열등성 기준을 만족하였음(다만 혈청형 3은 여전히 5세 미만 유아에게 발생하는 침습적 폐렴구균 질환(IPD) 증례 중 하나로서 제외되었음). 혈청형 6A의 경우 기초접종(생후 2, 4, 6개월, 3회 투여) 후 30일 시점에 비열등성 마진을 만족하지 못하였으나 추가접종(생후 12~15개월) 후 30일 시점에 비열등성 마진을 만족하였음. 또한 V114 또는 프리베나13주와 5가 혼합백신 등 5종의 소아용 백신과 병용투여 시 병용 백신에 포함된 항원에 대한 면역반응을 평가하였으며 비열등성 기준을 만족하였음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- (성인) 예측된 이상사례에 대한 전체 비율은 프리베나13주와 비슷하였으며 두 군 모두 가장 빈번하게 보고된 이상사례는 주사부위 통증, 피로 및 근육통이였음. 주사부위 통증은 V114 접종군에서 더 빈번하게 보고되었으나 전반적으로 비슷한 안전성 프로파일을 보여주였음. 중대한 이상사례 보고 비율은 두 군간에 유사한 경향을 보였으며 백신과 관련된 중대한 이상사례 및 사망은 보고되지 않았음.
- (소아) 백신 접종 후 가장 빈번하게 보고된 예측된 이상사례는 자극과민성, 졸음, 주사부위 통증이며 전반적으로 시험약과 활성대조약(프리베나13주) 간의 안전성 프로파일이 유사함을 보였음. 중대한 이상사례 보고 비율은 두 군간에 유사한 경향을 보였으며 백신과 관련된 중대한 이상사례 및 사망은 보고되지 않았음. 높은 체온(≥38℃) 측정치의 분포는 두 군간에 전반적으로 비슷한 경향을 보였음.

6.6. 가교자료

6.6.1. 가교시험

- 소아(V114-026, 시험약 57명) 및 성인(V114-016, 시험약 49명)에서 한국인을 포함한 임상시험이 승인 및 수행된 바 있으며 개요는 아래와 같음

[성인] V114-016

디자인	건강한 50세 이상의 성인에서 V114 접종 1년 후 뉴모박스 23 접종의 안전성, 내약성 및 면역원성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중 맹검, 평행군, 활성대조군 3상 임상시험(스페인, 대한민국, 대만, 미국, 22개 기관)

설계 (방법)

1:1 배정/층화 50-64세, 65-74세, 75세이상(65세 이상이 최소 50% 등록될 계획)
V114 또는 프리베나13주 1회 근육주사 → 접종 후 12개월 시점(M12) PPSV23 접종

대상자의 특성

무작위 배정된/백신접종한/완료한/중단한 피험자의 수

- 총 327명의 피험자들이 V114 접종군에 무작위 배정되었음 : 326명(99.7%)이 V114를 접종했고, 298명(91.1%)이 PPV23을 접종했으며, 303명(92.7%)이 임상시험을 완료했다. 임상시험을 중단한 피험자 수는 24명(7.3%)이었음.
- 총 325명의 피험자들이 프리베나 13TM 접종군에 무작위 배정되었음 : 324명(99.7%)이 프리베나 13을 접종했고 1명이 V114를 잘못 접종했음. 총 302명(92.9%)이 PPV23을 접종했으며 306명(94.2%)이 임상시험을 완료했음. 임상시험을 중단한 피험자 수는 19명(5.8%)이었음.

[백신을 접종한 피험자 (n=651) 중]

- 전체 중위연령 (범위) : 65세(50 ~ 90세)
- 성별 : 남성 281명(43.2%), 여성 370명(56.8%)
- 인종 : 아시안 205명(31.5%), 흑인 또는 아프리칸 아메리칸 40명(6.1%), 복수인종 4명(0.6%), 백인 401명(61.6%), 정보 누락 1명(0.2%)
- 민족성 : 비-히스패닉 또는 비-라틴계 569명(87.4%), 히스패닉 또는 라틴계 79명(12.1%), 보고되지 않음 3명(0.5%)

인구통계학적 특성은 중재군 간에 전반적으로 비슷했음.

	V114		Prevnar 13™		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	326		325		651	
Sex						
Male	137	(42.0)	144	(44.3)	281	(43.2)
Female	189	(58.0)	181	(55.7)	370	(56.8)
Age (Years)						
50 to 64	163	(50.0)	162	(49.8)	325	(49.9)
65 to 74	123	(37.7)	124	(38.2)	247	(37.9)
≥75	40	(12.3)	39	(12.0)	79	(12.1)
Mean	64.0		64.1		64.1	
SD	8.0		8.4		8.2	
Median	64.5		65.0		65.0	
Range	50 to 89		50 to 90		50 to 90	
Race						
Asian	102	(31.3)	103	(31.7)	205	(31.5)
Black Or African American	18	(5.5)	22	(6.8)	40	(6.1)
Multiple	2	(0.6)	2	(0.6)	4	(0.6)
White	203	(62.3)	198	(60.9)	401	(61.6)
Missing	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
Ethnicity						
Hispanic Or Latino	42	(12.9)	37	(11.4)	79	(12.1)
Not Hispanic Or Latino	282	(86.5)	287	(88.3)	569	(87.4)
Not Reported	2	(0.6)	1	(0.3)	3	(0.5)

SD=standard deviation.

[한국인 대상 분석]

시험대상자

	Korean				Global			
	V114		Prevnar 13™		V114		Prevnar 13™	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	49		51		326		325	
Sex								
Male	13	(26.5)	17	(33.3)	137	(42.0)	144	(44.3)
Female	36	(73.5)	34	(66.7)	189	(58.0)	181	(55.7)
Age (Years)								
50 to 64	35	(71.4)	39	(76.5)	163	(50.0)	162	(49.8)
65 to 74	13	(26.5)	10	(19.6)	123	(37.7)	124	(38.2)
≥75	1	(2.0)	2	(3.9)	40	(12.3)	39	(12.0)
Mean	59.7		59.8		64.0		64.1	
SD	6.5		7.0		8.0		8.4	
Median	59.0		58.0		64.5		65.0	
Range	50 to 75		50 to 77		50 to 89		50 to 90	
Race								
Asian	49	(100.0)	51	(100.0)	102	(31.3)	103	(31.7)
Black Or African American	0	(0.0)	0	(0.0)	18	(5.5)	22	(6.8)
Multiple	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	2	(0.6)
White	0	(0.0)	0	(0.0)	203	(62.3)	198	(60.9)
Missing	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Ethnicity								
Hispanic Or Latino	0	(0.0)	0	(0.0)	42	(12.9)	37	(11.4)
Not Hispanic Or Latino	49	(100.0)	51	(100.0)	282	(86.5)	287	(88.3)
Not Reported	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	1	(0.3)

SD=standard deviation.

면역원성 결과

• V114 접종(D1) 후 30일(D30)에 OPA GMT

- 한국인의 OPA GMT가 전체 집단보다 전반적으로 높았음. 프리베나13주와의 GMT ratio의 경향은 유사하거나 높았음.
- 혈청형 6A, 6B, 7F, 9V의 경우 전체 집단과 비교시 베이스라인 OPA GMT가 높은 경향이 있으며 D30 시점의 OPA GMT 전체 집단과 비교하였을 때 전반적으로 높았음. 다만, 한국인의 연령 중앙값이 전체 집단에 비해 낮았음.

Pneumococcal Serotype	Korean				GMT Ratio† (V114 / Prevnar 13™) (95% CI)†	Global				GMT Ratio† (V114 / Prevnar 13™) (95% CI)†
	V114 (N=49)		Prevnar 13™ (N=51)			V114 (N=326)		Prevnar 13™ (N=325)		
	n	GMT†	n	GMT†		n	GMT†	n	GMT†	
13 Shared Serotypes										
1	47	639.8	51	474.5	1.35 (0.78, 2.32)	321	361.6	323	296.2	1.22 (0.94, 1.58)
3	47	314.0	51	185.8	1.69 (1.08, 2.64)	321	245.4	322	129.4	1.90 (1.56, 2.30)
4	47	1833.9	51	2438.4	0.75 (0.42, 1.34)	321	1280.4	323	1685.9	0.76 (0.60, 0.97)
5	47	889.5	51	521.9	1.70 (0.96, 3.02)	321	699.0	323	655.9	1.07 (0.81, 1.40)
6A	47	15137.6	51	8662.7	1.75 (0.94, 3.25)	321	7352.8	323	6184.2	1.19 (0.92, 1.53)
6B	47	11506.2	51	4744.1	2.43 (1.39, 4.24)	321	5958.1	323	3631.2	1.64 (1.31, 2.06)
7F	47	5908.6	51	6921.3	0.85 (0.58, 1.25)	321	4966.9	322	5207.6	0.95 (0.80, 1.14)
9V	47	3402.1	51	3133.0	1.09 (0.68, 1.74)	321	2329.9	323	2293.0	1.02 (0.83, 1.24)
14	47	4361.2	51	3187.1	1.37 (0.81, 2.32)	321	2677.3	323	2458.1	1.09 (0.87, 1.37)
18C	47	5176.4	51	3451.4	1.50 (0.85, 2.65)	321	4298.2	323	2896.3	1.48 (1.20, 1.84)
19A	47	6802.4	51	4734.7	1.44 (0.88, 2.34)	321	4856.1	323	3783.0	1.28 (1.06, 1.55)
19F	47	3504.6	51	2517.3	1.39 (0.87, 2.23)	321	2418.8	323	2203.5	1.10 (0.92, 1.32)
23F	47	5161.3	51	2607.5	1.98 (1.09, 3.61)	320	2648.7	323	1726.9	1.53 (1.18, 2.00)
2 Serotypes Unique to V114										
22F	47	4518.7	51	82.2	54.96 (26.12, 115.66)	321	3471.1	323	99.6	34.86 (26.13, 46.50)
33F	47	20853.4	51	1390.3	15.00 (8.64, 26.03)	321	11392.4	323	1244.7	9.15 (7.48, 11.20)

안정성 결과

• V114 접종 후 예측된 주사부위 이상사례(접종 후 1~5일까지/D1-D5), 예측된 전신 이상사례(접종 후 1~14일까지/D1-D14), 백신과 관련된 중대한 이상사례(SAE)(접종 후 1일~12개월/D1-M12)를 평가하였고 V114를 접종한 한국인 시험대상자의 약 78%(38명)가 최소 1건 이상의 이상사례를 경험했음. 한국인 대상자에서 V114 접종 후 중대한 이상사례 또는 사망은 보고되지 않았음

• 예측된 이상사례를 경험한 시험대상자의 비율은 근육통을 제외하고 각 접종군의 한국인 시험대상자 및 다국가 임상시험의 인구집단에서 일관되게 나타났음. 근육통을 경험한 시험대상자의 비율은 접종군과 관계없이 다국가 임상시험의 인구집단보다 한국인 시험대상자에서 더 높았음

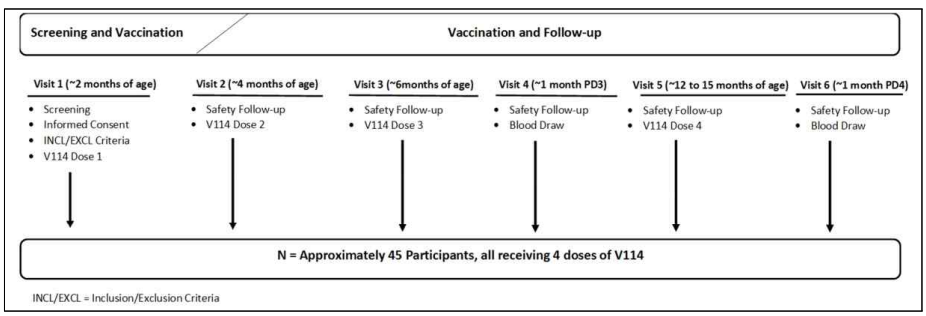
[이상사례 요약(PCV 접종 후)]

	Korean				Global			
	V114		Prevnar 13™		V114		Prevnar 13™	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	49		51		327		324	
with one or more adverse events	38	(77.6)	36	(70.6)	237	(72.5)	201	(62.0)
injection-site	35	(71.4)	26	(51.0)	200	(61.2)	156	(48.1)
systemic	32	(65.3)	27	(52.9)	162	(49.5)	123	(38.0)
with no adverse event	11	(22.4)	15	(29.4)	90	(27.5)	123	(38.0)
with vaccine-related† adverse events	38	(77.6)	32	(62.7)	215	(65.7)	179	(55.2)
injection-site	35	(71.4)	26	(51.0)	200	(61.2)	156	(48.1)
systemic	30	(61.2)	19	(37.3)	117	(35.8)	78	(24.1)
with serious adverse events	0	(0.0)	3	(5.9)	17	(5.2)	19	(5.9)
with serious vaccine-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued vaccine due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	1	(0.3)
discontinued vaccine due to a vaccine-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
discontinued vaccine due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
discontinued vaccine due to a serious vaccine-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

[예측된 이상사례를 경험한 시험대상자(모든 열에서 발생률 > 0%)(PCV 접종 후)]

	Korean				Global			
	V114		Prevnar 13™		V114		Prevnar 13™	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	49		51		327		324	
with one or more solicited adverse events	36	(73.5)	33	(64.7)	217	(66.4)	177	(54.6)
with no solicited adverse events	13	(26.5)	18	(35.3)	110	(33.6)	147	(45.4)
Solicited injection site adverse events	**33**	**(67.3)**	**22**	**(43.1)**	**195**	**(59.6)**	**146**	**(45.1)**
Injection site erythema	5	(10.2)	4	(7.8)	32	(9.8)	18	(5.6)
Injection site pain	32	(65.3)	16	(31.4)	180	(55.0)	134	(41.4)
Injection site swelling	13	(26.5)	9	(17.6)	53	(16.2)	37	(11.4)
Solicited systemic adverse events	**31**	**(63.3)**	**21**	**(41.2)**	**129**	**(39.4)**	**88**	**(27.2)**
Arthralgia	3	(6.1)	1	(2.0)	21	(6.4)	17	(5.2)
Fatigue	16	(32.7)	6	(11.8)	77	(23.5)	45	(13.9)
Headache	8	(16.3)	7	(13.7)	46	(14.1)	41	(12.7)
Myalgia	25	(51.0)	16	(31.4)	58	(17.7)	36	(11.1)

[소아] V114-036

시험명	한국에서 건강한 영아에게 4회 접종한 V114의 안전성과 면역원성을 평가하기 위한 제3상, 단일군, 공개라벨 임상시험 (A Phase 3, Single-Arm, Open-label Clinical Study to Evaluate the Safety and Immunogenicity of 4 doses of V114 Administered to Healthy Infants in South Korea)	
시험기관	대한민국 13개 시험기관	
시험목적	한국에서 생후 약 2개월째(생후 42-90일)에 등록된 건강한 영아를 대상으로 : • **1차 목적 :** - 이상반응이 발생한 시험대상자의 비율을 토대로 V114의 안전성과 내약성 평가 - 3회차 접종 후 30일째에 항-폐렴구균 폴리사카라이드(PnPs) 혈청형 특이적 면역글로불린 G(IgG) 반응률 (혈청형 특이적 IgG 수치 기준 ≥0.35 ㎍/mL을 만족한 시험대상자의 비율) 평가 - 3회차 접종 후 30일째에 항-PnPs 혈청형 특이적 IgG 농도기하평균(GMC) 평가 • **2차 목적 :** - 4회차 접종 후 30일째에 항-PnPs 혈청형 특이적 IgG GMC 평가	
시험대상자 수	• 시험대상자 등록 수 : 58명(안전성 분석군 : 57명)	
시험약물	**시험약**	V114
	활성대조약	없음
시험내용	**주요 선정기준**	생후 약 2개월째(생후 42-90일)의 건강한 한국 영아
	주요 제외기준	침습적 폐렴구균 질환(IPD) 또는 다른 배양 양성 폐렴구균 질환의 이력을 가진 자, 폐렴구균 백신 접종 경험이 있는 자 등
	시험방법	한국에서 생후 약 2개월째(생후 42-90일)에 등록된 건강한 영아를 대상으로 V114를 평가하는 공개라벨, 단일군, 다기관 임상시험임. 1, 2, 3, 5차 방문(각각 생후 약 2, 4, 6, 12-15개월째)에 4회 접종하는(3 + 1) 처방으로 V114를 투여하였음. 
평가변수	**1차 평가변수**	• 접종 후 제1일부터 제7일까지 발생한 예측된 주사부위 이상사례 • 접종 후 제1일부터 제7일까지 발생한 예측된 전신 이상사례

<table>
<tr><td></td><td></td><td>• 연구 참여 완료 시점까지 전체 기간 동안 발생한 백신 관련 중대한 이상사례(SAE)
• 3회차 접종 후 30일째에 V114에 포함된 혈청형 15종에 대한 혈청형 특이적 IgG 반응
① 혈청형 특이적 IgG 수치 기준 ≥ 0.35 ㎍/mL을 만족한 시험대상자의 비율
② 항-PnPs 혈청형 특이적 IgG GMC</td></tr>
<tr><td></td><td>2차
평가변수</td><td>• 4회차 접종 후 30일에 V114에 포함된 혈청형 15종에 대한 혈청형 특이적 IgG 반응(GMC)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">결과</td><td>시험대상자
특성</td><td>[시험대상자 분포]
등록된/백신을 접종받은/영구중단한 시험대상자 :
• 시험대상자 58 명이 등록되어 57 명(98.3%)이 V114 백신을 1 회 이상 접종 받았는데, 이 가운데 53 명(91.4%)은 임상시험을 완료했고 5(8.6%)은 임상시험을 영구 중단했다.

[인구통계학 및 베이스라인 특성]
백신을 접종 받은 시험대상자 :
• 전체 연령 중앙값(범위): 9.0 주(6-11 주)
• 성별: 남아 25 명(43.9%), 여아 32 명(56.1%)
• 민족성: 비-히스패닉/비-라티노 56 명(98.2%), 보고되지 않음 1 명(1.8%)
• 인종: 아시아인 57 명(100.0%)
• 재태기간: 37 주 미만 5 명(8.8%), 37 주 이상 52 명(91.2%)</td></tr>
<tr><td>면역원성</td><td>한국의 건강한 영유아에게 4회 접종 일정(영아기에 3회 기초접종 일정 후 1회 유아기 접종)으로 투여했을 때, V114는 백신에 포함된 15가지 혈청형 모두에 면역원성을 나타냈음

[일차평가변수①]
① PD3 혈청형 특이적 IgG 수치 기준 ≥0.35 ㎍/mL을 만족한 시험대상자의 비율
<table><tr><th rowspan="2">Pneumococcal
Serotype</th><th colspan="2">V114
(N = 57)</th></tr><tr><th>Observed Response Percentage (m/n)</th><th>95% CI[a]</th></tr><tr><td>1</td><td>100.0 (47/47)</td><td>(92.5, 100.0)</td></tr><tr><td>3</td><td>100.0 (47/47)</td><td>(92.5, 100.0)</td></tr><tr><td>4</td><td>100.0 (47/47)</td><td>(92.5, 100.0)</td></tr><tr><td>5</td><td>100.0 (47/47)</td><td>(92.5, 100.0)</td></tr><tr><td>6A</td><td>100.0 (47/47)</td><td>(92.5, 100.0)</td></tr><tr><td>6B</td><td>95.7 (45/47)</td><td>(85.5, 99.5)</td></tr><tr><td>7F</td><td>100.0 (47/47)</td><td>(92.5, 100.0)</td></tr><tr><td>9V</td><td>100.0 (47/47)</td><td>(92.5, 100.0)</td></tr><tr><td>14</td><td>100.0 (47/47)</td><td>(92.5, 100.0)</td></tr><tr><td>18C</td><td>97.9 (46/47)</td><td>(88.7, 99.9)</td></tr><tr><td>19A</td><td>97.9 (46/47)</td><td>(88.7, 99.9)</td></tr><tr><td>19F</td><td>100.0 (47/47)</td><td>(92.5, 100.0)</td></tr><tr><td>22F</td><td>100.0 (47/47)</td><td>(92.5, 100.0)</td></tr><tr><td>23F</td><td>100.0 (47/47)</td><td>(92.5, 100.0)</td></tr><tr><td>33F</td><td>97.9 (46/47)</td><td>(88.7, 99.9)</td></tr></table>혈청형 특이적 IgG 수치는 ≥0.35 ㎍/mL을 만족하는 시험대상자의 비율이 전반적으로 95.7~100%였고 혈청형 6B, 18C, 19A의 경우에는 95% 신뢰구간 하한이 90% 미만(각 85.5, 88.7, 88.7%)이였음
[일차평가변수②]
② PD3 혈청형 특이적 IgG GMC</td></tr>
</table>

Pneumococcal Serotype	V114 (N = 57)		
	n	Observed GMC	95% CI[a]
1	47	1.69	(1.46, 1.94)
3	47	1.70	(1.41, 2.06)
4	47	1.87	(1.49, 2.34)
5	47	2.14	(1.74, 2.63)
6A	47	2.16	(1.74, 2.67)
6B	47	2.53	(1.93, 3.32)
7F	47	2.80	(2.35, 3.32)
9V	47	2.01	(1.63, 2.47)
14	47	7.47	(5.98, 9.32)
18C	47	1.90	(1.47, 2.46)
19A	47	2.20	(1.76, 2.76)
19F	47	3.04	(2.55, 3.63)
22F	47	5.97	(4.83, 7.37)
23F	47	1.71	(1.37, 2.15)
33F	47	2.41	(1.84, 3.15)

3차 접종 후 30일 시점에 모든 혈청형 특이적 IgG 수치는 ≥0.35 μg/mL을 만족하였음 (95% 신뢰구간 하한 포함)

[이차평가변수]

Pneumococcal Serotype	V114 (N = 57)		
	n	Observed GMC	95% CI[a]
1	49	2.24	(1.77, 2.83)
3	49	1.32	(1.07, 1.62)
4	49	1.86	(1.39, 2.49)
5	49	3.27	(2.57, 4.17)
6A	49	5.77	(4.38, 7.60)
6B	49	6.80	(5.28, 8.76)
7F	49	5.17	(3.92, 6.81)
9V	49	3.27	(2.50, 4.28)
14	49	9.04	(7.22, 11.31)
18C	49	3.81	(2.97, 4.88)
19A	49	4.91	(4.03, 5.97)
19F	49	5.41	(4.40, 6.65)
22F	49	9.20	(7.19, 11.79)
23F	49	2.82	(2.14, 3.73)
33F	49	6.21	(5.05, 7.63)

4차 접종 후 30일 시점에 모든 혈청형 특이적 IgG 수치는 ≥0.35 μg/mL을 만족하였으며 (95% 신뢰구간 하한 포함), 3차 접종보다 4차 접종 후 대부분 혈청형 특이적 IgG 수치가 높은 경향을 보였음(혈청형 3, 4 제외)

안전성

[전체 이상사례]

	V114		
	n	(%)	95% CI[b]
Participants in population	57		
with one or more adverse events	56	(98.2)	(90.6, 100.0)
injection-site	42	(73.7)	
systemic	55	(96.5)	
with no adverse event	1	(1.8)	
with vaccine-related[a] adverse events	56	(98.2)	(90.6, 100.0)
injection-site	42	(73.7)	
systemic	47	(82.5)	
with serious adverse events	4	(7.0)	(1.9, 17.0)
with serious vaccine-related adverse events	0	(0.0)	(0.0, 6.3)
who died	0	(0.0)	(0.0, 6.3)
discontinued vaccine due to an adverse event	0	(0.0)	(0.0, 6.3)
discontinued vaccine due to a vaccine-related adverse event	0	(0.0)	(0.0, 6.3)
discontinued vaccine due to a serious adverse event	0	(0.0)	(0.0, 6.3)
discontinued vaccine due to a serious vaccine-related adverse event	0	(0.0)	(0.0, 6.3)

- 중대하지 않은 이상사례는 14 일간 조사되었고, 중대한 이상사례는 시험완료될 때까지 조사되었음
- 이상사례로 동 시험이 중단된 시험대상자는 없었음
- 시험약과 관련된 중대한 이상사례, 사망은 없었음

[예측된 이상사례(국소/전신)]

- 모든 주사부위(국소) 이상사례는 시험약과 관련성이 있는 것으로 간주됨
- 예측된 전신 이상사례의 경우 발생율은 94.7%(54 명)였으나 시험약과 관련된 이상사례는 77.2%(44 명)으로 보고되었음

	V114	
	n	(%)
Participants in population	57	
with one or more solicited adverse events	56	(98.2)
with no solicited adverse events	1	(1.8)
Solicited injection site adverse events	**42**	**(73.7)**
Injection site erythema	31	(54.4)
Injection site induration	33	(57.9)
Injection site pain	29	(50.9)
Injection site swelling	34	(59.6)
Solicited systemic adverse events	**54**	**(94.7)**
Decreased appetite	41	(71.9)
Irritability	51	(89.5)
Somnolence	47	(82.5)
Urticaria	5	(8.8)

[백신과 관련된 전신 이상사례]

- 백신과 관련된 전신 이상사례에 대부분은 예측된 전신 이상사례에 해당되며 이외 발열 31.6%(18 명), 설사 3.5%(2 명), 구토 1.8%(1 명)이 보고되었음

[예측된 이상사례]

① 중증도별

1가지 이상 발생된 시험대상자 55명(96.5%) 중 중증(severe) 11명(19.3%)였고 중증에 해당되는 시험대상자는 주사부위 통증 3(5.3%), 식욕 감소 1(1.8%), 자극 과민성 10(17.5%), 졸림 3(5.3%)이 해당됨

② 크기별/지속기간

예측된 이상사례를 경험한 시험대상자 중 다수는 최대 강도가 경증 내지 중등증이거나 최대 크기 2.0인치 이하이며 지속시간이 3일 또는 5일 이내인 이상사례를 보고하였음

[중대한 이상사례 등]

- 시험약과 관련된 중대한 이상사례는 없었음
- 이상사례로 인해 시험을 중단한 시험대상자는 없었으며 대부분의 이상사례는 해소되었음

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

- 해당없음

6.6.3. 가교자료평가(요약)

[성인]		
대상	**한국인 대상 가교시험(V114-016)**	**핵심임상시험(V114-019)**
시험대상자	만 50세 이상 건강한 성인	
대상약물	(시험약) V114 (활성대조약) 프리베나13주	
투여방법 및 기간	근육, 단회 투여	
면역원성 결과	• 프리베나13주와 비교한 결과, 모든 혈청형에 대해서 한국인의 GMT 비율은 높은 경향을 보였음 - V114-106의 한국인 *vs* V114-019의 전체 시험대상자의 OPA GMT 비교에서 혈청형 6A, 6B, 7F, 9V, 19F, 33F의 경우 베이스라인 GMT가 한국인에서 높은 경향을 나타냈음 - 프리베나13주와 비교한 결과 대부분의 혈청형(혈청형 3, 4, 7F, 9V 제외)에서 한국인의 GMT 비율은 높은 경향을 보였음	
안전성 평가결과	• 예측된 이상사례 중 일부 주사부위(통증, 종창) 및 전신(근육통, 피로) 반응이 전체(핵심) 집단보다 높게 나타남. 또한 아시아인 집단과 비교 시에도 한국인에게서 대부분의 예측된 이상사례가 상대적으로 높은 경향을 보였으나 소실되었음.	
[소아]		
구분	**한국인 대상 가교시험(V114-036)**	**핵심임상시험(V114-029)**
시험대상자	건강한 영아(대략 생후 2개월)	
대상약물	(시험약) V114	(시험약) V114 (활성대조약) 프리베나13
투여방법 및 기간	(기초) 생후 2, 4, 6개월, (추가) 12-15개월, (추적기간) 6개월	
면역원성 결과	• 기초접종 후 30일 시점에 IgG ≥0.35 μg/mL인 시험대상자 비율은 V114-029과 전반적으로 유사한 경향을 보였음 - 3회 투여 후 30일째의 IgG GMC 분석- 기초접종 후 30일 시점에 IgG GMC는 V114-029 전체보다 높은 경향을 보였으나 아시아인 집단보다 낮거나 유사한 경향을 보였음. - 추가접종 후 30일 시점에 IgG GMC는 V114-029 전체보다 높은 경향을 보였으며 아시아인 집단과 유사하거나 일부 혈청형(혈청형 6A, 6B, 7F, 14, 19F, 33F)에서는 높은 경향을 보였음	
안전성 평가결과	• 대부분의 시험대상자에서 이상사례가 관찰되었으나 주로 예측된 이상사례(solicited AEs)에 해당되며 소실되었음. 시험약과 관련된 중대한 이상사례 및 사망은 보고되지 않았음. - 예측된 이상사례 중 주사부위(홍반, 경화, 종창) 및 전신(식욕감소, 졸림) 반응이 전체 집단보다 높게 나타남. 또한 아시아인 집단과 비교 시 한국인에게서 대부분의 이상사례가 상대적으로 높은 경향을 보였음. - 두드러기, 온감 등 주사부위 반응과 발열, 설사 등 전신 반응이 발생하였으나, 모두 소실되었음	

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 핵심임상시험과 비교 시 성인의 경우 한국인의 OPA GMT가 전체 집단보다 전반적으로 높았으며 프리베나13주와의 GMT 비율의 경향은 유사하거나 높았음. 안전성의 경우에도 예측된 이상사례(solicited AEs)에서 전체 집단보다 한국인에서 높은 경향을 보였으나 소실되었음.
- 또한 단일군으로 진행된 건강한 영아 대상 임상시험에서 핵심임상시험과 비교 시 전반적으로 유사한 면역원성을 보였으며 일부 예측된 이상사례(주사부위 홍반/경화/종창, 식욕감소, 졸림)에서 전체 집단보다 높은 경향을 보였으나 모두 소실되었음.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 전반적으로 활성대조약(프리베나13주)과 유사한 안전성 및 면역원성 프로파일을 보였음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국(성인 2021.7.16., 소아 2022.6.22.), 유럽연합(성인 2021.12.13. 소아 2022.10.21.) 등

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 허가된 유사제품과 효능효과, 용법용량, 사용상의주의사항에 대한 비교표 제출함

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국엠에스디(주)	허가일	2023.10.31.
제품명	박스뉴반스프리필드시린지(폐렴구균·디프테리아 CRM197단백 접합 백신)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	Ver 1.3 (2023.10.19.)
주성분 및 함량	정제폐렴구균폴리사카라이드(혈청형 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F)-디프테리아CRM197단백질접합체(균주: S. pneumoniae, CRM197 균주: P. fluorescens DC487, CRM197벡터: p472-002)		
효능·효과	생후 6주 이상부터 만17세까지의 영아, 어린이 및 청소년에서 폐렴구균 혈청형(1, 3, 4, 5, 6A, 6B,7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F 및 33F)으로 인하여 생기는 침습적 질환 및 폐렴의 예방 생후 6주 이상부터 만17세까지의 영아, 어린이 및 청소년에서 폐렴구균 혈청형(1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F 및 33F)으로 인하여 생기는 급성 중이염의 예방(단, 혈청형 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A, 22F 및 33F에 대한 유효성 자료는 이용 가능하지 않다.) 만18세 이상의 성인에서 폐렴 구균 혈청형(1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F 및 33F)에 의한 침습성 질환 및 폐렴의 예방 이는 이 약으로 인해 유도된 면역반응에 기초한 것이다. 이 약에 함유되지 않은 폐렴구균 혈청형에 의한 질환은 예방하지 않을 수도 있다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
-	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 감시계획	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
-	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 감시계획	-
3. 중요한 부족정보		
-	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 감시계획	-