의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2024년 9월 05일</td><td>접수번호</td><td>20240158784</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">신약</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국엠에스디(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">캡박시브프리필드시린지(폐렴구균·디프테리아 CRM197단백 접합 백신)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">정제폐렴구균폴리사카라이드(혈청형 3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, deOAc15B, 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F, 35B)-디프테리아 CRM197 단백질 접합체</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형: 용액주사제
함량: 1프리필드시린지(0.5밀리리터) 중,
정제폐렴구균폴리사카라이드(혈청형 3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, deOAc15B, 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F, 35B)-디프테리아 CRM197 단백질 접합체(균주: S. pneumoniae, CRM197 균주: P. fluorescens DC487, CRM197 벡터: p472-002) / 149 마이크로그램</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2025년 8월 27일</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">18세 이상의 성인에서 폐렴구균 혈청형(3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15B, 15C, 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F 및 35B)에 의한 침습적 질환 및 폐렴의 예방</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">이 백신은 1회 0.5 mL를 근육주사한다.
근육주사로만 투여해야 하며, 정맥투여해서는 안 된다.
1. 18세 이상 성인
1회 용량을 1회 주사한다.</td></tr>
<tr><td>사용상의 주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및 사용기간</td><td colspan="3">· 사용(유효)기간: 제조일로부터 30개월
· 저장방법: 밀봉용기, 동결을 피하여 냉장(2~8℃)보관, 차광 보관</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국(2024. 06.), 캐나다(2024. 07.), 유럽(2025. 03.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오의약품정책과
(바이오허가TF)</td><td>허가담당자</td><td>최선림 심사원, 이내리 연구관, 박현정 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>생물제제과
제품화지원팀
생물제제과
백신검정과
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유)신진영 주무관, 김연희 연구관, 김재옥 과장
(임상통계)박애란 심사원, 김문신 연구관, 김희성 팀장
(기시)이현 주무관, 김연희 연구관, 김재옥 과장
(시험법)서윤서 주무관, 이석배 연구관, 손경희 과장
(RMP)김성민 심사원, 김영림 연구관, 안광수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP 담당자</td><td>인경실 심사원, 문성은 사무관, 안광수 과장</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
디프테리아 톡소이드 함유 백신의 성분에 중증 알레르기 반응(예, 아나필락시스)의 병력이 있는 자
2. 이상사례
1) 임상시험 경험
18~97세 성인 6,577명을 대상으로 한 아메리카, 유럽, 아시아태평양 지역에서 수행된 4건의 임상시험(프로토콜 003, 프로토콜 004, 프로토콜 005, 프로토콜 006)에서 이 백신의 안전성이 평가되었다. 각 임상시험에는 기저 의학적 상태가 안정적인 성인이 등록되었다[12. 전문가를 위한 정보, 2) 임상시험 정보 참조]. 4건의 임상시험에서 4,556명의 성인(18~49세 1,817명, 50~64세 1,252명, 65세 이상 1,487명)이 이 백신을 투여받고 2,021명의 성인이 활성 대조약을 투여받았다. 추가적인 임상시험(프로토콜010)에서 50세 이상 성인이 모집되어 총 739명(50~64세 342명, 65~74세 326명, 75세 이상 71명)이 이 백신을 투여받고 741명이 활성 대조약을 투여받았다.
모든 임상시험에서 전자 백신 접종 보고서 카드를 사용하여 백신 접종 후 30일까지 안전성이 평가되었다. 백신 접종 후 1일부터 5일까지 주사 부위 이상사례, 전신 이상사례, 체온이 계획된 수집체계에서 수집되었다(solicited adverse event). 계획되지 않은 수집체계에서 수집된 이상사례(unsolicited adverse event)는 백신 접종 후 1일부터 30일까지 보고되었다. 중대한 이상사례(SAEs)는 모든 임상시험에서 이 백신 접종 후 6개월까지 보고되었다. 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%).
4건의 3상 임상시험(프로토콜 003, 004, 005, 006) 중 18~49세 성인에서 이 백신 접종 후 가장 흔히 보고된(>10%) 계획된 수집체계에서 수집된 약물이상반응(solicited adverse reactions)은 다음과 같았다: 주사 부위 통증(73.1%), 피로(36.0%), 두통(27.5%), 근육통(16.4%), 주사 부위 홍반(13.8%), 주사 부위 종창(13.3%). 50세 이상 성인에서 이 백신 접종 후 가장 흔히 보고된(>10%) 계획된 수집체계에서 수집된 약물이상반응은 다음과 같았다: 주사 부위 통증(41.2%), 피로(19.7%), 두통(11.0%). 18세 이상 성인에서 이 백신 접종 후 계획된 수집체계에서 수집된 국소 및 전신 약물이상반응의 대부분이 경증(강도 또는 크기 면에서)이고, 지속기간이 짧고(3일 이하), 중증 사례(정상적 일상생활을 방해하거나 크기> 10 cm인 경우)는 성인 시험대상자의 1.0% 이하에서 발생했다.
프로토콜010에서 이 백신 접종 후 가장 흔히 보고된(>10%) 계획된 수집체계에서 수집된 약물이상반응은 다음과 같았다: 주사 부위 통증(39.0%), 피로(16.5%), 두통(13.7%). 이 백신 접종 후 계획된 수집체계에서 수집된 국소 및 전신 약물이상반응의 대부분이 경증 혹은 중등증(강도 또는 크기 면에서)이고, 지속기간이 짧고(3일 이하), 중증 사례(정상적 일상생활을

방해하거나 크기> 10 cm인 경우)는 성인 시험대상자의 0.5% 이하에서 발생했다.

<계획된 수집체계에서 수집된 약물이상반응(solicited adverse reactions)>

이전에 폐렴구균 백신 접종 경험이 없는 18세 이상 성인

프로토콜 003에서는 이전에 폐렴구균 백신 접종 경험이 없는 18세 이상 성인이 등록되어 이 백신 또는 프리베나 20의 1회 접종에 무작위배정되었다. 이 백신 또는 프리베나 20 접종 후 계획된 수집체계에서 수집된 약물이상반응이 보고된 시험대상자의 비율은 각 연령군(18~49세 및 50세 이상)에서 유사했다. 백신군과 상관없이, 이전에 폐렴구균 백신 접종 경험이 없는 50세 이상 성인에서 18~49세 성인보다 계획된 수집체계에서 수집된 약물이상반응이 더 적게 보고되었다(표 1).

표 1: 이전에 폐렴구균 백신 접종 경험이 없는 18~49세 및 50세 이상 성인에서 백신 접종 후 5일 이내에 계획된 수집체계에서 수집된 국소 및 전신 약물이상반응이 발생한 시험대상자 – 프로토콜 003

	18~49세		50세 이상	
	이 백신 n (%)	프리베나 20 n (%)	이 백신 n (%)	프리베나 20 n (%)
시험대상자 수*	200	100	1177	1175
국소 반응†				
홍반	31 (15.5)	13 (13.0)	64 (5.4)‡	74 (6.3)‡
중증 (>10.0 cm)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.2)
통증	143 (71.5)	74 (74.0)	464 (39.4)	607 (51.7)
중증¶	2 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
종창	28 (14.0)	14 (14.0)	71 (6.0)	98 (8.3)
중증 (>10.0 cm)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.3)	2 (0.2)
전신 반응†				
피로	81 (40.5)	34 (34.0)	237 (20.1)	230 (19.6)
중증¶	2 (1.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	5 (0.4)
두통	59 (29.5)	24 (24.0)	135 (11.5)	152 (12.9)
중증¶	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
근육통	33 (16.5)	14 (14.0)	70 (5.9)	79 (6.7)
중증¶	3 (1.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
발열§				
≥38.0° C (100.4° F) ~ <38.5° C (101.3° F)	3 (1.5)	0 (0.0)	7 (0.6)	7 (0.6)
≥38.5° C (101.3° F) ~ <39.0° C (102.2° F)	2 (1.0)	0 (0.0)	6 (0.5)	5 (0.4)
≥39.0° C (102.2° F)	2 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.2)	3 (0.3)

* 각 시험대상자는 해당 열과 행에서 각각 한 번씩만 계수됨

†주사 부위 홍반, 주사 부위 통증, 주사 부위 종창, 피로, 두통, 근육통은 백신 접종 후 1일부터 5일까지 계획된 수집체계에서 수집됨

‡강도가 누락되거나 알 수 없는 1명의 시험대상자 포함

§ 발열은 백신 접종 후 1일부터 5일까지 계획된 수집체계에서 수집된 체온 ≥38.0° C (100.4° F)으로 정의됨. 백분율은 체온 데이터가 존재하는 시험대상자 수를 바탕으로 계산됨

¶일상적인 활동을 할 수 없음

프로토콜 004에서는 이전에 폐렴구균 백신 접종 경험이 없는 18~49세 성인이 등록되어 이 백신 또는 프로디악스-23의 1회 접종에 무작위배정되었다. 프로토콜 010에서는 이전에 폐렴구균 백신 접종 경험이 없는 50세 이상 성인이 등록되어 이 백신 또는 프로디악스-23의 1회 접종에 무작위배정되었다. 프로토콜004 및 프로토콜010에서 이 백신 또는 프로디악스-23을 접종한 18~49세 및 50세 이상 성인에서 계획된 수집체계에서 수집된 약물이상반응이 발

생한 비율은 유사했다(표 2).

표 2: 이전에 폐렴구균 백신 접종 경험이 없는 18~49세 및 50세 이상 성인에서 백신 접종 후 5일 이내에 계획된 수집체계에서 수집된 국소 및 전신 약물이상반응이 발생한 시험대상자 – 프로토콜 004, 프로토콜010

	프로토콜004		프로토콜010	
연령	18~49세		50세 이상	
	이 백신	프로디악스-23	이 백신	프로디악스-23
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
시험대상자 수*	1616	541	739	741
국소 반응†				
홍반	219 (13.6)	41 (7.6)	35 (4.7)	47 (6.3)
중증 (>10.0 cm)	19 (1.2)	3 (0.6)	1 (0.1)	1 (0.1)
통증	1184 (73.3)	328 (60.6)	288 (39.0)	261 (35.2)
중증§	30 (1.9)	8 (1.5)	2 (0.3)	0 (0.0)
종창	213 (13.2)	41 (7.6)	36 (4.9)	32 (4.3)
중증 (>10.0 cm)	10 (0.6)	2 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)
전신 반응†				
피로	573 (35.5)	184 (34.0)	122 (16.5)	116 (15.7)
중증§	34 (2.1)	5 (0.9)	1 (0.1)	0 (0.0)
두통	440 (27.2)	116 (21.4)	101 (13.7)	89 (12.0)
중증§	14 (0.9)	3 (0.6)	1 (0.1)	0 (0.0)
근육통	264 (16.3)	47 (8.7)	39 (5.3)	44 (5.9)
중증§	15 (0.9)	2 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)
발열‡				
≥38.0° C (100.4° F) ~ <38.5° C (101.3° F)	31 (1.9)	4 (0.7)	7 (0.9)	7 (0.9)
≥38.5° C (101.3° F) ~ <39.0° C (102.2° F)	11 (0.7)	2 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)
≥39.0° C (102.2° F)	6 (0.4)	6 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.3)

* 각 시험대상자는 해당 열과 행에서 각각 한 번씩만 계수됨

†주사 부위 홍반, 주사 부위 통증, 주사 부위 종창, 피로, 두통, 근육통은 백신 접종 후 1일부터 5일까지 계획된 수집체계에서 수집됨

‡발열은 백신 접종 후 1일부터 5일까지 계획된 수집체계에서 수집된 체온 ≥38.0° C (100.4° F)으로 정의됨. 백분율은 체온 데이터가 존재하는 시험대상자 수를 바탕으로 계산됨

§ 일상적인 활동을 할 수 없음

이전에 폐렴구균 백신 접종 경험이 있는 50세 이상 성인

프로토콜 006에는 등록 시점에서 최소 1년 전에 폐렴구균 백신을 접종받은 50세 이상 성인이 등록되었다. 이전에 프로디악스-23을 접종한 성인(이중 눈가림; 코호트 1)은 이 백신 또는 박스뉴반스의 1회 접종에 무작위배정되었다. 이전에 프리베나 13을 접종한 성인(이중 눈가림; 코호트 2)은 이 백신 또는 프로디악스-23의 1회 접종에 무작위배정되었다. 이전에 다른 폐렴구균 백신(프리베나 13+프로디악스-23, 박스뉴반스+프로디악스-23, 프로디악스-23+프리베나 13 또는 박스뉴반스)을 접종한 성인은 이 백신 1회 접종에 배정되었다(공개라벨, 코호트 3).

코호트 1과 코호트 2에서 이 백신 또는 활성 대조약 접종 후 폐렴구균 백신 접종 경험이 있는 시험대상자로부터 계획된 수집체계에서 수집된 약물이상반응이 이전에 접종한 폐렴구균 백신과 상관없이 비슷한 비율로 보고되었다. 모든 코호트에서 이 백신 접종 후 폐렴구균 백신 접종 경험이 있는 시험대상자로부터 계획된 수집체계에서 수집된 약물이상반응이 이전에 접종한 폐렴구균 백신과 상관없이 비슷한 비율로 보고되었다(표 3).

표 3: 이전 폐렴구균 백신 접종 경험이 있는 50세 이상 성인에서 백신 접종 후 5일 이내에

계획된 수집체계에서 수집된 국소 및 전신 약물이상반응이 발생한 시험대상자 – 프로토콜 006

	코호트 1*		코호트 2†		코호트 3‡
	이 백신 n (%)	박스뉴반스 n (%)	이 백신 n (%)	프로디악스-23 n (%)	이 백신 n (%)
집단 내 시험대상자 수§	230	117	174	85	105
국소 반응¶					
홍반	17 (7.4)	9 (7.7)	13 (7.5)	8 (9.4)	8 (7.6)
중증 (>10.0 cm)	2 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
통증	82 (35.7)	51 (43.6)	72 (41.4)	40 (47.1)	46 (43.8)
중증#	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
종창	19 (8.3)	10 (8.5)	8 (4.6)	14 (16.5)	11 (10.5)
중증 (>10.0 cm)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
전신 반응¶					
피로	33 (14.3)	20 (17.1)	33 (19.0)	11 (12.9)	23 (21.9)
중증#	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
두통	16 (7.0)	11 (9.4)	18 (10.3)	10 (11.8)	9 (8.6)
중증#	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
근육통	17 (7.4)	3 (2.6)	17 (9.8)	8 (9.4)	9 (8.6)
중증#	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
발열Þ					
≥38.0° C (100.4° F) ~ <38.5° C (101.3° F)	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥38.5° C (101.3° F) ~ <39.0° C (102.2° F)	2 (0.9)	2 (1.7)	2 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)
≥39.0° C (102.2° F)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

* 코호트 1은 이전에 프로디악스-23을 접종

† 코호트 2는 이전에 프리베나 13을 접종

‡ 코호트 3은 이전에 프리베나 13+프로디악스-23 (n=45) 또는 박스뉴반스+프로디악스-23 (n=5) 또는 프로디악스-23+프리베나 13 (n=54) 또는 박스뉴반스 (n=1) 또는 프리베나 20 (n=0)을 접종

§ 각 시험대상자는 해당 열과 행에서 각각 한 번씩만 계수됨

¶ 주사 부위 홍반, 주사 부위 통증, 주사 부위 종창, 피로, 두통, 근육통은 백신 접종 후 1일부터 5일까지 계획된 수집체계에서 수집됨

일상적인 활동을 할 수 없음

Þ 발열은 백신 접종 후 1일부터 5일까지 계획된 수집체계에서 수집된 체온 ≥38.0° C (100.4° F)으로 정의됨. 백분율은 체온 데이터가 존재하는 시험대상자 수를 바탕으로 계산됨

<인플루엔자 백신과 병용투여의 안전성>

프로토콜 005에서 이 백신을 불활화 4가 인플루엔자 백신인 Fluzone® Quadrivalent와 병용투여했을 때의 안전성 프로파일이 이 백신의 안전성 프로파일과 전반적으로 유사했다.

<계획되지 않은 수집체계에서 수집된 약물이상반응(Unsolicited adverse reactions)>

4건의 3상 임상시험(프로토콜003, 004, 005, 006)에서 보고된 계획되지 않은 수집체계에서 수집된 약물이상반응은 다음과 같다 : 주사 부위 소양증(0.9%), 오한(0.7%), 구역(0.7%), 설사(0.4%), 어지러움(0.6%), 림프절병증(0.4%) 및 관절통(0.3%). 시험책임자가 시험 백신과 관련 있다고 판정한, 백신접종 후 1개월 이내의 계획되지 않은 수집체계에서 수집된 약물이상반응 측면에서 뚜렷한 패턴이나 백신 군들 간 불균형은 없었다.

프로토콜010에서 각 중재군에서 계획되지 않은 수집체계에서 수집된 약물이상반응을 보고한 시험대상자 비율은 11% 미만이었다. 이 임상시험에서 보고된 계획되지 않은 수집체계에서 수집된 약물이상반응은 다음과 같다: 주사 부위 소양증(1.6%), 구역(0.4%), 관절통(0.3%), 오한(0.3%) 및 설사(0.3%). 전신 약물이상반응이 발생한 시험대상자 비율은 중재군 간에 유사하였다.

<중대한 이상사례(SAE)>

4건의 3상 임상시험(프로토콜003, 004, 005, 006)에서 백신 접종 후 6개월 이내에 중대한 이상사례가 1건 이상 보고된 시험대상자의 비율이 이 백신 접종군(1.4%)과 활성 대조약 접종군(2.0%) 간 유사했다. 중대한 이상사례 측면에서 뚜렷한 패턴이나 백신군들 간 불균형은 없었다. 시험책임자가 이 백신과 관련 있다고 판정한 중대한 약물이상반응은 2건으로, 과민반응으로서 접종 30분 이내 발생한 기관지연축(0.02%) 및 연조직염(0.02%)이었다.

프로토콜010에서 중대한 이상사례가 발생한 시험대상자의 비율은 낮았고(≤3%), 이 백신 접종군 및 프로디악스-23 중재군 간에 유사하였다. 백신과 관련된 중대한 이상사례는 보고되지 않았다.

3. 일반적 주의

1) 알레르기 반응의 관리

이 백신 접종 후 급성 아나필락시스 반응이 발생하는 경우, 알레르기 반응 관리를 위한 적절한 의학적 치료를 즉시 시작해야 한다.

2) 면역력 저하 환자

폐렴구균 백신 경험에 근거할 때, 면역억제요법 치료를 받는 환자를 포함하여 면역력이 저하된 환자에서 이 백신에 대한 면역반응이 감소할 수 있다.

3) 다른 모든 백신과 마찬가지로, 이 백신이 모든 백신 접종자에 대해 폐렴구균성 질환의 예방 효과를 발휘하는 것은 아니다.

4. 상호작용

1) 다른 백신과의 병용

이 백신은 불활화 인플루엔자 백신과 함께 투여할 수 있다. 이 백신과 다른 백신의 병용투여에 대한 자료는 없다.

이중 눈가림 임상시험(프로토콜 005)에서 이전 폐렴구균 백신 접종 이력 유무에 관계없이 50세 이상 성인 1,080명이 1:1로 무작위배정되었다. 첫 번째 백신군은 이 백신과 Fluzone® Quadrivalent (국내에 허가되지 않은 불활화 계절성 4가 인플루엔자 백신, QIV) 동시 접종 후, 이어서 30일 후에 위약을 접종받았다(병용투여군). 두 번째 백신군은 QIV와 위약 동시 접종 후, 이어서 30일 후에 이 백신을 접종받았다(순차투여군).

이 백신과 QIV의 병용투여는 이 백신에 포함된 혈청형 21개 중 20개에 대해 QIV 이후 이 백신의 순차투여와 비교해 비열등했다(GMT 비(병용투여군/순차투여군)에 대한 양측 95% CI의 하한 >0.5). 혈청형 23B에 대한 하한은 0.44로 비열등성 기준을 충족하지 못했다. 백신접종 후 1개월째에 인플루엔자 균주 특이적 적혈구응집억제(HAI)의 GMT를 측정했을 때, 이 백신과 동시투여된 QIV는 인플루엔자 균주 4개 중 3개에 대해 순차적으로 투여한 QIV와 비교해 비열등했다. HAI GMT 비(병용투여군/순차투여군)에 대한 양측 95% CI의 하한은 QIV에 포함된 인플루엔자 균주 4개 중 3개에 대해 0.67(비열등성 한계)보다 컸고, 인플루엔자 균주 A/H3N2에 대한 하한은 0.67로 비열등성 기준을 충족하지 못했다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임상 자료
임부에서 이 백신에 대하여 적절하고 잘 통제된 임상시험은 없으며, 이 백신의 임상시험들로부터 나온 임상 자료에서 임신 중 백신관련 위해성 여부는 확립되지 않았다. 여성에서의 폐렴구균성 질환 위해성을 고려하여 임부에 대한 접종을 결정해야 한다.
비임상 자료
발달 및 생식독성 연구에서 암컷 랫드에게 짝짓기 28일 전과 7일 전, 수태기 제6일, 수유기 제7일에 이 백신을 근육주사로 투여했다. 각 투여 시, 체중 kg 당 기준으로 약 100배의 경계에 해당하는 42 mcg/dose 용량(사람 성인 용량의 절반 용량)으로 이 백신을 랫드에게 투여하였다. 배/태자 치사 또는 태자 기형은 없었고 이유 전 발달 상의 이상사례가 관찰되지 않았다. 임신 중 태반 전달 및/또는 수유를 통해 모체 항체를 획득한 결과로, 랫드 출생자에서 이 백신의 21개 혈청형 모두에 대해 항체가 관찰되었다.
2) 수유부
이 백신의 유즙 생성에 대한 영향, 유즙 내 분포, 또는 모유수유 영아에 대한 영향을 평가할 만한 인체 데이터는 존재하지 않는다.
6. 소아에 대한 투여
18세 미만 소아에서 이 백신에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.
7. 고령자에 대한 투여
6건의 3상 임상시험(프로토콜003, 004, 005, 006, 007, 010)에서 시험대상자의 약 36%가 65세 이상이었다. 이 백신을 접종받은 시험대상자 5,451명 중 1,893명(34.7%)이 65세 이상이고 411명(7.5%)이 75세 이상이었다. 전체적으로, 65세 미만 시험대상자와 비교해 65~74세 및 75세 이상 시험대상자들에서 안전성 프로파일이나 면역반응의 임상적으로 유의한 차이는 없었다.
8. HIV 감염 성인 환자에 대한 투여
이중 눈가림 임상시험(프로토콜007)에서, CD4+ T cell/μL ≥50 및 혈장 HIV RNA <50,000 copies/mL인 18세 이상 HIV 감염자 313명이 이전 폐렴구균 백신 접종 이력 유무와 관계없이 이 백신 접종 후 8주 뒤에 위약을 투여하는 군 또는 박스뉴반스 접종 후 8주 뒤에 프로디악스-23을 접종하는 군(박스뉴박스+프로디악스-23)에 1:1로 무작위배정되었다.
폐렴구균성 질환의 위험이 증가된 성인 HIV 감염자에서 이 백신의 안전성이 평가되었다; 155명이 이 백신을 투여받고 157명이 박스뉴반스+프로디악스-23을 투여받았다. 성인 HIV 감염자들에게 접종한 이 백신의 안전성 프로파일이 박스뉴반스 접종 후 프로디악스-23 접종 시의 안전성 프로파일과 전반적으로 유사했다. 이 백신 접종 후 가장 흔히 보고된(>10%) 계획된 수집체계에서 수집된 약물이상반응은 다음과 같았다: 주사 부위 통증(48.4%), 피로(21.3%), 두통(16.8%). 중대한 이상사례가 발생한 시험대상자의 비율은 백신군 간 유사했고, 중대한 이상사례 중 시험책임자가 이 백신과 연관이 있다고 판정한 것은 없었다.
이 백신 접종 후 1개월째의 혈청형-특이적 OPA GMT로 평가했을 때 이 백신은 이 백신에 포함된 21개 혈청형 모두에 대해 면역원성이 있었다. 이 백신 접종 후 1개월째와 박스뉴반스+프로디악스-23 접종 후 1개월째의 OPA GMT를 측정했을 때 이 백신의 면역 반응은 공통 혈청형 13개에 대해서는 박스뉴반스+프로디악스-23과 전반적으로 유사했으며 이 백신에 고유한 혈청형 8개에 대해서는 박스뉴반스+프로디악스-23보다 높았다.
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 무색의 투명 내지 유백색인 용액이다. 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.
11. 보관 및 취급상의 주의사항
냉장(2 ~ 8℃) 보관
동결을 피하여 차광 보관한다.
냉장고에서 꺼낸 후 가능한 빨리 투여한다.
12. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용 정보
치료군
이 백신은 폐렴연쇄상구균(Streptococcus pneumonia)에 의한 침습성 질환 및 폐렴을 예방하는 단백접합 다당류 백신이다.
작용기전
이 백신은 성인의 폐렴구균 병인성에 기여한다고 알려진 혈청형-특이적인 폐렴구균 협막 다당류를 포함하고 있다. 활성화된 다당류의 각 혈청형이 운반체 단백질(CRM_{197})에 개별적으로 접합하여 옵소닌화, 식균작용 및 폐렴구균의 사멸을 증진시키는 항체를 유도해 폐렴구균성 질환을 예방할 수 있다. 이 백신은 T-세포 의존적 면역반응을 일으킨다. 운반체 단백질-특이적인 보조 T-세포는 혈청형-특이적인 B 세포의 특이성, 기능성 및 성숙을 돕는다.
OPA(opsonophagocytic activity, 옵소닌 식작용 활성) 반응을 측정함으로써 폐렴연쇄상구균에 자연적으로 노출된 후 또는 폐렴구균 백신을 접종한 후의 면역반응을 확인할 수 있다. OPA 반응은 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. 성인에서의 예방 효과와 상관관계가 있는 구체적 기준치는 정의되지 않았다. OPA 반응과 항-협막 IgG 반응 간에 양의 상관관계가 있다.
이 백신에 포함된 21개 혈청형과 1개의 교차반응 혈청형(15B)에 대한 혈청형-특이적 면역반응(OPA 및 IgG)은 밸리데이션된 MOPA(multiplexed opsonophagocytic assay) 및 Pn ECL(pneumococcal electrochemiluminescence)법을 사용하여 측정되었다. deOAc15B와 15C의 분자구조가 비슷하기 때문에 혈청형 15C가 deOAc15B 다당류에 대한 면역반응을 대변한다.
2) 임상시험 정보
(1) 18세 이상 성인에 대한 임상시험 경험
6건의 3상 임상시험(프로토콜 003, 004, 005, 006, 007, 010)이 18세 이상 성인 약 8,400명을 대상으로 수행되었고 그 가운데 약 5,500명이 이 백신을 접종받았다: 약 32%는 18~49세, 32%는 50~64세, 29%는 65~74세, 8%는 75 세 이상. 등록된 시험대상자들 중 14%는 이전에 다른 폐렴구균 백신을 접종한 적이 있었고, 33%는 폐렴구균 질환의 위험인자(예: 알코올 중독증, 만성 심장 질환, 만성 간 질환, 천식을 포함한 만성 폐 질환, 당뇨병, 신장 장애, 흡연)를 가졌고, 약 4%는 HIV에 감염된 성인으로 폐렴구균 질환에 대한 위험이 높은 것과 연

관되어 있다.
각 임상시험에서 백신접종 후 1개월째 혈청형-특이적 OPA 및 IgG 반응을 측정하여 면역원성이 평가되었다. 1차 면역원성 평가변수는 OPA 기하평균역가(GMTs)와 백신접종 후 1개월째에 OPA 반응이 접종 전보다 4배 이상 증가한 시험대상자의 비율이었다.
폐렴구균 백신 접종 경험이 없는 성인을 대상으로 수행된 주요 임상시험 (프로토콜003 및 010)
성인에서 침습적 폐렴구균 질환 및 폐렴에 대한 이 백신의 유효성은 기 허가된 폐렴구균 백신들(프리베나 20 및 프로디악스-23)과의 면역원성 비교에 근거하였다.
프로토콜 003
이중 눈가림 임상시험에서 이전에 폐렴구균 백신 접종 경험이 없는 50세 이상 성인 2,362명이 이 백신 또는 프리베나 20에 무작위배정되었다. 이 임상시험에서 GMT 비(이 백신/프리베나 20)로 평가했을 때 10개 공통 혈청형에 대해 이 백신은 프리베나 20 대비 비열등성이 입증되었으며, 이 때 비열등성 통계기준은 양측 95% 신뢰구간(CI)의 하한이 >0.5인 것을 기반으로 한다. 이 백신의 고유한 혈청형 11개 중 10개에 대해 이 백신은 프리베나 20 대비 우월성이 입증되었으며, 이 때 우월성 통계기준은 양측 95% CI의 하한이 >2.0인 것을 기반으로 한다(표 4). 혈청형 15C에 대한 양측 95% CI의 하한은 1.77이었다.
표 4: 이전에 폐렴구균 백신 접종 경험이 없는 50세 이상 성인에서 혈청형-특이적인 OPA GMTs (프로토콜 003)

폐렴구균 혈청형	이 백신 (N = 1179)		프리베나 20 (N = 1177)		GMT 비* (이 백신/프리베나 20) (95% CI)*
	n	GMT*	n	GMT*	
10개 공통 혈청형†					
3	1154	274.0	1161	176.7	1.55 (1.40, 1.72)
6A	1148	2302.0	1153	2972.5	0.77 (0.68, 0.88)
7F	1152	3637.4	1158	3429.9	1.06 (0.95, 1.18)
8	1155	2501.3	1158	1811.1	1.38 (1.25, 1.53)
10A	1161	3893.4	1159	4678.0	0.83 (0.75, 0.93)
11A	1145	3232.6	1150	2092.8	1.54 (1.39, 1.72)
12F	1160	2641.2	1161	2499.6	1.06 (0.92, 1.21)
19A	1159	2136.1	1162	2817.8	0.76 (0.69, 0.84)
22F	1147	3874.5	1154	4770.1	0.81 (0.72, 0.92)
33F	1154	13558.9	1157	11742.1	1.15 (1.01, 1.32)
11개 고유 혈청형‡					
9N	1147	7470.7	1150	1640.4	4.55 (4.12, 5.04)
15A	1107	5237.2	1102	1589.0	3.30 (2.91, 3.74)
15C	1153	4216.2	1158	2072.3	2.03 (1.77, 2.34)
16F	1151	4868.2	1153	846.3	5.75 (5.16, 6.41)
17F	1148	7764.9	1156	460.4	16.86 (14.90, 19.09)
20A	1161	6099.2	1155	631.1	9.66 (8.66, 10.79)
23A	1132	3737.2	1104	461.5	8.10 (6.86, 9.55)
23B	1160	1082.5	1160	107.3	10.09 (8.48, 12.00)
24F	1153	2728.6	1130	70.5	38.71 (33.87, 44.25)
31	1153	3132.5	1154	144.4	21.69 (18.68, 25.18)
35B	1153	8527.8	1159	1383.0	6.17 (5.59, 6.80)

* GMTs, GMT 비, 및 95% CI는 constrained Longitudinal Data Analysis 모델로부터 추정되었다.
†공통 혈청형에 대한 비열등성 결론은 추정된 GMT 비(이 백신/프리베나 20)의 95% CI 하한이 >0.5인 것을 기반으로 한다.
‡프리베나 20과 비교한 이 백신 고유 혈청형에 대한 우월성 결론은 추정된 GMT 비(이 백

신/프리베나 20)의 95% CI 하한이 >2.0인 것을 기반으로 한다.
N= 무작위배정되어 백신을 접종받은 시험대상자 수; n= 분석에 포함된 시험대상자 수
백신접종 후 1개월째에 OPA 반응이 접종 전보다 4배 이상 증가한 시험대상자의 비율로 평가했을 때, 이 백신의 고유한 혈청형 11개 중 10개에 대해 이 백신이 프리베나 20보다 우월했다. 통계기준은 이 백신과 프리베나 20 간의 차이가 10%보다 큰(>10) 경우로 정의되었다(표 5). 혈청형 15C의 경우, 시험대상자의 83.4%가 백신접종 후 1개월째에 OPA 반응이 접종 전 대비 4배 이상 증가했으나 차이(이 백신-프리베나 20)에 대한 양측 95% CI의 하한은 5.6%로, 10%보다 크다(>10)는 통계기준에 충족되지 않았다. 대조군의 혈청형 15C에 대한 면역반응은 15B 항원의 존재로 인한 교차반응성이 원인일 가능성이 높다.
표 5: 이전에 폐렴구균 백신 접종 경험이 없는 50세 이상 성인 중 이 백신 고유 혈청형에 대한 OPA 반응이 4배 이상 증가한 시험대상자 – 프로토콜 003

폐렴구균 혈청형	이 백신 (N=1179)	프리베나 20 (N=1177)	백분율 포인트 차이 (이 백신-프리베나 20)
	관찰된 반응 백분율 (m/n)	관찰된 반응 백분율 (m/n)	추정치 (95% CI)[*,†]
9N	64.7 (595/920)	19.9 (195/978)	44.7 (40.7, 48.6)
15A	66.7 (462/693)	35.8 (253/706)	30.9 (25.8, 35.8)
15C	83.4 (794/952)	74.2 (695/937)	9.2 (5.6, 12.9)
16F	71.9 (654/910)	20.8 (200/961)	51.1 (47.1, 54.9)
17F	75.8 (653/862)	9.5 (90/952)	66.3 (62.8, 69.6)
20A	67.3 (675/1003)	9.6 (97/1011)	57.7 (54.2, 61.1)
23A	78.9 (598/758)	36.8 (270/734)	42.2 (37.6, 46.6)
23B	85.5 (873/1021)	49.6 (506/1021)	35.9 (32.1, 39.6)
24F	80.5 (745/925)	6.3 (55/872)	74.2 (71.1, 77.1)
31	76.5 (698/912)	17.9 (171/954)	58.6 (54.8, 62.1)
35B	60.0 (550/917)	6.8 (67/988)	53.2 (49.6, 56.6)

* 차이 추정치와 CI는 층화된 Miettinen & Nurminen법을 바탕으로 도출되었다.
†우월성 결론은 백신접종 후 1개월째에 접종 전과 비교해 4배 이상 증가한 시험대상자 백분율의 차이(이 백신-프리베나 20)의 95% CI 하한이 >10%인 것을 기반으로 한다.
N= 무작위배정되어 백신을 접종받은 시험대상자 수; m= 반응을 보인 시험대상자 수; n= 분석에 포함된 시험대상자 수
이 백신은 혈청형 15B(혈청형 15C에 교차반응)에 대한 면역반응을 유도했다. 50세 이상 성인 대상의 프로토콜 003에서 이 백신은 혈청형 15B에 대한 적절한 항체 반응의 사전정의된 기준(OPA 반응이 4배 이상 증가한 시험대상자 비율의 양측 95% CI 하한 >50%)을 충족했다; OPA 역가가 4배 이상 증가한 시험대상자가 64.7%. 이 백신은 18~49세 성인과 50~64세 성인 간 혈청형 15B에 혈청형-특이적 면역가교에 대한 사전정의된 기준을 충족했다(GMT 비에 대한 양측 95% CI의 하한 >0.5).
프로토콜 003에서 폐렴구균 백신 접종 경험이 없는 18~49세 성인이 이 백신 또는 프리베나 20에 2:1의 비로 무작위배정되었다. 이 백신은 18~49세 성인과 50~64세 성인 간 백신의 21개 혈청형 각각에 대한 혈청형-특이적 면역가교에 대한 사전정의된 기준을 충족했다(각 혈청형 별 GMT 비에 대한 양측 95% CI의 하한 >0.5). (표 6)
표 6: 이전에 폐렴구균 백신 접종 경험이 없는 18~49세 성인과 50~64세 성인에서 이 백신 접종 후 혈청형-특이적 OPA의 GMT 비교 – 프로토콜 003

폐렴구균 혈청형	18~49세 N = 200		50~64세 N = 589		GMT 비[*,†] (18~49세/50~64세)
	n	GMT*	n	GMT*	

					(95% CI)*
3	194	308.6	572	282.7	1.09 (0.90, 1.33)
6A	196	5289.6	569	2572.9	2.06 (1.61, 2.62)
7F	198	6447.2	571	4278.8	1.51 (1.23, 1.84)
8	197	4516.0	571	3004.7	1.50 (1.26, 1.79)
9N	197	17283.2	570	8791.4	1.97 (1.59, 2.43)
10A	197	6808.1	575	4382.6	1.55 (1.26, 1.92)
11A	196	5871.6	564	3785.8	1.55 (1.26, 1.91)
12F	196	6150.4	574	3561.2	1.73 (1.37, 2.17)
15A	184	11319.2	550	5901.2	1.92 (1.55, 2.37)
15C	195	10194.0	570	5708.0	1.79 (1.36, 2.35)
16F	193	8877.0	571	5720.0	1.55 (1.26, 1.91)
17F	194	16070.6	568	10068.0	1.60 (1.26, 2.02)
19A	198	2773.2	574	2374.6	1.17 (0.97, 1.40)
20A	197	13150.0	575	7562.7	1.74 (1.39, 2.18)
22F	198	9299.6	568	4683.6	1.99 (1.58, 2.49)
23A	192	8848.7	561	4739.5	1.87 (1.43, 2.44)
23B	198	2140.1	575	1420.9	1.51 (1.11, 2.04)
24F	197	4137.6	570	3047.2	1.36 (1.10, 1.67)
31	195	8005.6	570	3820.7	2.10 (1.63, 2.69)
33F	197	34805.5	570	17607.4	1.98 (1.52, 2.57)
35B	198	13933.4	573	9053.9	1.54 (1.26, 1.87)

* GMTs, GMT 비, 95% CI는 Longitudinal Data Analysis 모델로부터 추정되었다.

†면역가교에 대한 결론은 추정된 GMT 비(18~49세/50~64세)의 95% CI 하한이 >0.5인 것을 기반으로 한다.

N= 무작위배정되어 백신을 접종받은 시험대상자 수; n= 분석에 포함된 시험대상자 수

프로토콜 010

이중 눈가림 임상시험에서 이전에 폐렴구균 백신 접종 경험이 없는 50세 이상 성인 1,484명이 이 백신 또는 프로디악스-23에 무작위배정되었다. GMT 비(이 백신/프로디악스-23)로 평가했을 때 공통 혈청형 12개에 대해 이 백신이 프로디악스-23에 비해 비열등함이 입증되었으며, 이 때 비열등성 통계기준은 양측 95% CI의 하한이 >0.5인 것을 기반으로 한다. GMT 비(이 백신/프로디악스-23)로 평가했을 때 이 백신에 고유한 혈청형 9개에 대해 이 백신이 프로디악스-23보다 우월했으며, 이 때 우월성 통계기준은 양측 95% CI의 하한이 >2.0인 것을 기반으로 한다(표 7).

표 7: 이전에 폐렴구균 백신 접종 경험이 없는 50세 이상 성인에서 혈청형-특이적 OPA의 GMT - 프로토콜 010

폐렴구균 혈청형	이 백신 (N=739)		프로디악스-23 (N=741)		GMT 비* (이 백신/프로디악스-23) (95% CI)*
	n	GMT*	n	GMT*	
12개 공통 혈청형†					
3	725	230.4	729	211.5	1.09 (0.96, 1.23)
7F	729	4876.7	732	3314.6	1.47 (1.29, 1.68)
8	730	3379.6	733	2882.1	1.17 (1.04, 1.32)
9N	728	7346.6	729	6545.9	1.12 (1.00, 1.26)
10A	725	4382.9	726	2818.7	1.55 (1.37, 1.77)
11A	728	3711.1	729	1809.7	2.05 (1.82, 2.31)
12F	728	3031.8	732	1854.9	1.63 (1.40, 1.90)
17F	722	8215.7	730	4060.5	2.02 (1.77, 2.31)
19A	731	2670.0	732	1879.9	1.42 (1.26, 1.60)
20A	730	6966.1	733	4208.4	1.66 (1.46, 1.88)
22F	725	4724.1	728	3084.9	1.53 (1.34, 1.75)
33F	727	15497.3	731	17483.0	0.89 (0.76, 1.04)

9개 고유 혈청형‡					
6A	729	3193.9	730	964.0	3.31 (2.84, 3.87)
15A	715	6746.5	703	1462.1	4.61 (3.99, 5.33)
15C	729	7604.8	730	2605.0	2.92 (2.50, 3.42)
16F	726	6675.4	723	1482.2	4.50 (3.99, 5.09)
23A	711	4804.2	690	837.2	5.74 (4.81, 6.85)
23B	730	2252.6	726	137.2	16.42 (13.46, 20.03)
24F	723	4568.0	705	1346.7	3.39 (2.97, 3.87)
31	730	5040.7	731	423.9	11.89 (10.16, 13.91)
35B	728	10707.5	732	1735.0	6.17 (5.54, 6.87)

* GMTs, GMT 비, 95% CI는 constrained Longitudinal Data Analysis 모델로부터 추정되었다.

†공통 혈청형에 대한 비열등성 결론은 추정된 GMT 비(이 백신/프로디악스-23)의 95% CI의 하한이 >0.5인 것을 기반으로 한다.

‡프로디악스-23과 비교한 이 백신 고유 혈청형에 대한 우월성 결론은 추정된 GMT 비(이 백신/프로디악스-23)의 95% CI의 하한이 >2.0인 것을 기반으로 한다.

N= 무작위배정되어 백신을 접종받은 시험대상자 수; n= 분석에 포함된 시험대상자 수

백신접종 후 1개월째에 OPA 반응이 접종 전보다 4배 이상 증가한 시험대상자의 비율로 평가했을 때, 이 백신에 고유한 혈청형 9개 중 8개에 대해 이 백신이 프로디악스-23보다 우월했다. 통계기준은 이 백신과 프로디악스-23 간의 차이가 10%보다 큰(>10) 경우로 정의되었다(표 8). 혈청형 15C의 경우, 시험대상자의 87.9%가 백신접종 후 1개월째에 OPA 반응이 접종 전 대비 4배 이상 증가했으나, 차이(이 백신-프로디악스-23)에 대한 양측 95% CI의 하한은 7.5%로, 10%보다 크다(>10)는 통계기준에 충족되지 않았다. 대조군의 혈청형 15C에 대한 면역반응은 15B 항원의 존재로 인한 교차반응성이 원인일 가능성이 높다.

표 8: 이전에 폐렴구균 백신 접종 경험이 없는 50세 이상 성인 중 이 백신 고유 혈청형에 대한 OPA 반응이 4배 이상 증가한 시험대상자 - 프로토콜 010

	이 백신 (N=739)	프로디악스-23 (N=741)	백분율 포인트 차이 (이 백신-프로디악스-23)
폐렴구균 혈청형	관찰된 반응 백분율 (m/n)	관찰된 반응 백분율 (m/n)	추정치 (95% CI)*, †
6A	79.1 (495/626)	53.0 (332/626)	26.0 (20.9, 31.0)
15A	69.7 (364/522)	30.3 (159/524)	39.4 (33.6, 44.8)
15C	87.9 (551/627)	76.2 (483/634)	11.7 (7.5, 15.9)
16F	63.2 (382/604)	20.3 (125/616)	42.9 (37.8, 47.8)
23A	70.6 (336/476)	34.7 (148/426)	35.9 (29.6, 41.8)
23B	86.6 (562/649)	44.1 (279/632)	42.4 (37.6, 47.0)
24F	50.5 (278/551)	14.6 (74/507)	35.9 (30.6, 41.0)
31	74.4 (487/655)	18.3 (119/652)	56.2 (51.5, 60.5)
35B	63.8 (421/660)	5.2 (35/678)	58.7 (54.6, 62.7)

* 차이 추정치와 CI는 층화된 Miettinen & Nurminen법을 바탕으로 도출되었다.

† 우월성 결론은 백신접종 후 1개월째에 접종 전과 비교해 4배 이상 증가한 시험대상자 백분율의 차이(이 백신-프로디악스-23)의 95% CI 하한이 >10%인 것을 기반으로 한다.

N= 무작위배정되어 백신을 접종받은 시험대상자 수; m= 반응을 보인 시험대상자 수; n= 분석에 포함된 시험대상자 수

이 백신은 혈청형 15B(혈청형 15C에 교차반응)에 대한 면역반응을 유도했다. 50세 이상 성인 대상의 프로토콜 010에서는 이 백신이 혈청형 15B에 대한 적절한 항체 반응의 사전정의된 기준(OPA 반응이 4배 이상 증가한 시험대상자 비율의 양측 95% CI 하한 >50%)을 충족했다; OPA 역가가 4배 이상 증가한 시험대상자가 72.6%.

이전에 폐렴구균 백신 접종 경험이 있는 성인을 대상으로 수행된 임상시험

기술적 제3상 임상시험인 프로토콜 006에 시험 시작 최소 1년 전에 다른 폐렴구균 백신을 접종받은 50세 이상 성인이 등록되었다.
이전에 프로디악스-23을 접종한 성인(이중 눈가림 코호트)은 이 백신 또는 박스뉴반스 1회 접종군에 무작위배정되었다. 이 백신은 공통 혈청형 6개에 대해 박스뉴반스와 비슷한 면역반응을 유도했고, 고유 혈청형 15개에 대해서는 더 높은 면역반응을 유도했다.
이전에 프리베나 13을 접종한 성인(이중 눈가림 코호트)은 이 백신 또는 프로디악스-23 접종군에 무작위배정되었다. 이 백신은 공통 혈청형 12개에 대해 프로디악스-23과 비슷한 면역반응을 유도했고, 고유 혈청형 9개에 대해서는 더 높은 면역반응을 유도했다.
이전에 다른 폐렴구균 백신(프리베나 13+프로디악스-23 또는 박스뉴반스+프로디악스-23 또는 프로디악스-23+프리베나 13 또는 박스뉴반스)을 접종한 성인은 이 백신에 배정되었다(공개라벨 코호트). OPA GMT와 백신접종 후 1개월째에 OPA 반응이 베이스라인보다 4배 이상 증가한 시험대상자의 비율에 근거할 때 이 백신은 백신에 포함된 모든 혈청형에 대해 면역원성을 나타냈다. 이 백신에 대한 면역반응은 이전에 접종받은 폐렴구균 백신과 관계없이 일관되었다.
3) 비임상 정보
단회투여 독성 및 국소 내약성 평가를 포함한 반복투여 독성시험에서 체중 kg 당 기준으로 약 100배의 경계에 해당하는 사람 성인 용량의 절반 용량을 랫드에게 투여한 결과, 사람에 대한 위험성이 없는 것으로 나타났다.

○ 제조원

구분	제조원	소재지
수입(수입자)	한국엠에스디(주)	서울특별시 중구 한강대로 416 23층(남대문로5가,서울스퀘어)
전공정위탁제조(제조의뢰자)	Merck Sharp & Dohme LLC	126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065, USA
일부공정위탁제조(제조자)	Merck Sharp & Dohme LLC	770 Sumneytown Pike, West Point, PA 19486, USA
일부공정위탁제조(제조자)	Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG	Dr. -Boehringer-Gasse 5-11, Vienna, 1121, Austria
일부공정위탁제조(제조자)	MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Brinny)	Brinny, Innishannon, Co. Cork, Ireland
일부공정위탁제조(제조자)	MSD International GmbH T/A MSD Ireland(Carlow)	Dublin Road Carlow Co. Carlow Ireland
일부공정위탁제조(제조자)	Merck Sharp & Dohme B.V.	Waarderweg 39, Haarlem, 2031 BN, Netherlands
일부공정위탁제조(제조자)	MSD International GmbH(Singapore Branch)	70 Tuas West Drive, Singapore 638414

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건

○ (위해성 관리계획)

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2(위해성 관리 계획의 작성) <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타
신청일자	'24.09.05.	'24.09.06.	'24.09.06.	'24.09.09.	'24.09.06.	-
보완요청 일자	(1차) '25.02.10. (2차) '25.07.23.	(1차) '25.02.05. (2차) '25.07.21.	'25.06.20.	(1차) '24.11.22.	(1차) '25.02.07. (2차) '25.07.22.	-
보완접수 일자	(1차) '25.06.10. (2차) '25.08.04.	(1차) '25.06.10. (2차) '25.08.05.	'25.08.18.	(1차) '25.06.11.	(1차) '25.06.10. (2차) '25.08.05.	-
최종처리 일자	'25.08.27.	'25.08.19.	'25.08.25.	'25.07.03.	'25.08.25.	-

[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: 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] 제1부. Ⅰ.신약. 1.백신

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																						
	1	2																3						4						5				6		7	8	9
		가								나								가			나																		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	△	○	△	X	△	○	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	X	○	X	X	○	○	○	X	X	X	○	○	○	○	○
면제사유	제4호 가목은 반복투여독성시험으로 대체 제4호 다목, 라목 및 제5호 나목, 라목은 WHO 가이드라인(2005)에 따라 면제 제4호 바목은 반복투여독성시험의 일부로서 국소내성 수행																																					

주1) 자료번호 1부터 8까지는「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제6조 제1항 제1호부터 제8호까지의 자료를 말함

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
3) 제조방법에 관한 자료
4) 기준 및 시험방법
5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
6) 시험성적에 관한 자료
7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
2) 제조방법에 관한 자료
3) 기준 및 시험방법
4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
5) 시험성적에 관한 자료
6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험
2) 가속시험자료
3) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험
2) 가속시험자료
3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료
가. 단회투여독성시험자료
나. 반복투여독성시험자료
다. 유전독성시험자료
라. 발암성시험자료
마. 생식발생독성시험자료
바. 기타 독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료
가. 효력시험자료
나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료
다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료
가. 임상시험자료집
나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

9. 위해성관리계획

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 폐렴구균 21개 혈청형의 협막다당류에 CRM197 단백질을 개별적으로 접합하여 제조된 성인 대상 폐렴구균 접합 백신으로, 폐렴구균성 질환 발생 및 항생제 내성 등을 고려한 기허가된 백신에 포함되지 않은 신규 혈청형 8개(15A, 15C, 16F, 23A, 23B, 24F, 31, 35B)를 포함하여 개발된 신약에 해당됨
- 비임상시험은 랫드 대상 반복투여독성시험(국소내성 포함) 및 생식·발생독성시험을 수행하였으며 마우스 또는 원숭이 대상으로 공격접종시험(*S. pneumoniae* 혈청형 24F 치사량) 및 면역원성 시험을 수행하였음. 그 결과는 임상시험성적에 관한 자료를 뒷받침하기에 인정 가능함
- 임상시험은 1/2상 1건, 3상 6건(병용 1건, HIV 환자 대상 1건 포함)이 제출되었고, 핵심임상시험 2건(V116-003, V116-010)이 제출되었음. 대조백신인 국내 기허가된 프리베나20 (PCV20) 또는 프로디악스-23(PPSV23)의 면역원성과 비교하여 공통 혈청형에 대해 비열등성, 고유 혈청형에 대해 우월성을 검증하였음. 다만 고유 혈청형 중 15C는 우월성 기준을 만족하지 못하였으나, 대조백신에 포함된 혈청형 15B와 구조적 유사성에 따른 교차반응에 기인한 것으로 사료되며 OPA 역가가 4배 이상 상승한 시험대상자의 비율(83.4%, 87.9%) 및 OPA GMFR(38.0, 49.4) 등에서 다른 혈청형과 비교 시 유사하거나 높은 수준의 면역반응을 보였음. 또한 혈청형 15C에 대한 평가변수 전반에 걸쳐 일관된 면역반응을 보였음. 혈청형 15B의 경우 혈청형 15C(deOAc15B)와 구조적 유사성에 의한 교차반응 평가 시 사전에 정의된 기준을 만족하였고 대조백신과 유사한 수준의 면역반응을 보였음. 또한 대조백신과 전반적으로 안전성 프로파일이 유사하였음.
- 가교자료의 경우, 핵심임상시험 2건과 비핵심임상시험 1건에서 총 495명(시험백신 269명, 대조백신 226명) 한국인이 포함되었으며 전체 모집단 대비 한국인 하위집단 간의 면역원성 및 안전성을 평가하였음. 한국인에서 평가된 시험대상자 수, 특성(예. 성별, 연령대) 등 차이를 고려할 때 전체 모집단과의 비교가 제한적이나, 전반적으로 면역원성 및 안전성 결과는 유사한 경향을 보였음
- 임상시험 중 중요한 규명된 또는 잠재적 위해성은 확인되지 않았으며 기허가된 유사제품에 포함되지 않은 고유 혈청형 8개를 고려 시 해당 혈청형에 의한 폐렴구균성 질환 예방에 대한 유익성을 제공할 수 있을 것으로 사료됨.
- 제출한 비임상 및 임상시험 결과를 종합적으로 고려해 볼 때, 신청품목의 효능·효과, 용법용량 및 사용상의 주의사항에 대한 신청사항은 인정 가능할 것으로 사료됨
- 품질 및 안정성 자료의 적절성은 '생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정' 제7조제1항제2호, 제7조제1항제3호, 제26조, 제28조에 따라 검토한 결과 타당함

[약어 및 정의]

- PCV13 : pneumococcal 13-valent conjugate vaccine
- PCV15 : pneumococcal 15-valent conjugate vaccine
- PCV20 : pneumococcal 20-valent conjugate vaccine
- PPSV23 : pneumococcal vaccine, polyvalent(23-valent)
- OPA : opsonophagocytic activity
- GMT : geometric mean titer
- GMFR : geometric mean fold rise

- AE : adverse event
- SAE : serious adverse event
- eVRC : electronic vaccination report card
- QIV : quadrivalent influenza vaccine
- CI : confidence interval
- HAI : hemagglutination inhibition
- HIV : human inmmunodeficiency virus
- CD : cluster of differentiation

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 캡박시브프리필드시린지(폐렴구균·디프테리아 CRM197 단백접합백신)
- 분류 : 백신
- 신청 효능·효과 :

18세 이상의 성인에서 폐렴구균 혈청형(3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15B, 15C, 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F 및 35B)에 의한 침습적 질환 및 폐렴의 예방

- 신청 용법·용량 :

이 백신은 1회 0.5 mL를 근육주사한다. 근육주사로만 투여해야 하며, 정맥투여해서는 안 된다. **1. 18세 이상 성인** 1회 용량을 1회 주사한다.

- 약리작용 기전 : 21가 폐렴구균 다당류 접합 백신은 각각 개별적으로 디프테리아 CRM197 단백질에 접합되는 폐렴 연쇄구균 혈청형 3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, deOAc15B, 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F 및 35B의 피막 다당류 항원으로 구성되어 있음. 접합체는 백신 혈청형으로 인한 질병으로부터 보호하기 위해 백신에 함유된 피막 다당류에 대한 혈청형 특이적 반응을 유도함.

1.2. 기원 및 개발경위

- 캡박시브프리필드시린지는 기존 허가된 폐렴구균백신(프로디악스-23 프리필드시린지 또는 박스뉴반스프리필드시린지)에 사용되지 않았던 새로운 8가지 혈청형 특이 다당류(15A, deOAc15B, 16F, 23A, 23B, 24F, 31, 35B)를 포함하고 있으며, deOAc15B 다당류는 15B 다당류에서 O-아세틸기를 제거하여 혈청형 15C 다당류와 구조적으로 유사하게 제조하였음. 혈청형 20A 다당류는 프로디악스-23 프리필드시린지에 사용된 혈청형 20 다당류와 동일 성분으로써, 세부 분류에 따라 명칭만 변경되었음. 21가지 혈청형 특이 다당류는 각각 개별적으로 디프테리아 독소 CRM197의 비독성 변이체에

접합하고, 이를 주성분으로 폐렴구균·디프테리아 CRM197 단백접합백신을 제조하였음

- 폐렴구균 백신 접종으로 IPD 의 전반적인 발생률이 5세 미만에서 실질적으로 감소하고 있고 65세 이상에서도 약간 감소하였음에도 불구하고, 전세계 여러 국가의 두 인구집단 모두에서 특정 혈청형(PCV7 도입 이후 3, 7F, 19A 및 PCV 13 이 광범위하게 사용된 이후 22F 및 33F)에 의한 IPD 사례의 증가가 관찰되고 있음. 그리하여 잔존 질병 및 높은 침습성과 항생제 내성과 관련된 비백신 혈청형에 의한 질병으로 인하여 폐렴구균성 질환이 주요 건강 문제인 성인에서 미충족 의료 수요가 존재함.
- 캡박시브프리필드시린지는 현재 허가된 폐렴구균 백신과 비교하여 성인에서 유의하게 더 넓은 범위의 폐렴구균성 질환을 예방하기 위해 개발되었음. 캡박시브프리필드시린지는 기허가된 백신에 공통적인 주요 혈청형들 및 기허가된 백신에 포함되지 않은 고유한 8개의 혈청형을 포함하고 있으며 특별히 성인에 대한 잔존 질병을 목표로 하고 있음. 캡박시브프리필드시린지(이하 V116)는 더 많은 비율의 IPD 및 비-IPD 사례를 예방함에 따라 의사 방문, 응급실 방문, 입원, 및 중환자실 입원을 포함하는 의료 서비스 사용을 의미있게 감소시키고, 결과적으로 항생제 내성 및/또는 다제내성균으로 이어질 수 있는 광범위 항생제의 경험적 사용이 줄어들 것으로 예측하고 있음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 폐렴구균성 질환은 IPD 또는 비-IPD로 분류할 수 있음. IPD는 체액에서 *S pneumoniae* 의 분리로 정의되며 세균성 폐렴 (IPD 사례의 80 ~ 90 %), 병소가 없는 세균혈증, 수막염 (5 ~ 10 %), 흉막염 및 관절염 (< 5 %)이 포함됨. 비-IPD 는 주로 비세균혈증성 폐렴구균성 폐렴과 AOM 으로 구성되며, 폐렴구균성 폐렴은 세균혈증성 폐렴구균성 폐렴과 비세균혈증성 폐렴구균성 폐렴으로 나누어지며, 많은 지역에서 감염으로 인한 사망의 가장 중요한 원인 중 하나임. 일상적인 외래 진료 상 진단 검사의 부족으로 인해 비세균혈증성 폐렴구균성 폐렴의 발생률을 추정하는 것은 어려우며, 발생률을 추정하기 위한 대리변수로서 임상적으로 정의된 폐렴 사례, 흉부 x-ray 로 확인된 폐렴 및 폐렴으로 인한 입원이 사용되고 있음.
- *S pneumoniae* 으로 인한 질병의 치료는 임상 증상과 항생물질 감수성 데이터를 기반으로 함. 침습성 질환 및 폐렴과 일치하는 임상 증상을 보이는 대부분의 사례들은 세균 배양 결과가 알려지기 전에 경험적 치료를 시작해야 하며, 초기 치료에는 일반적으로 *S pneumoniae* 및 기타 유사한 병원체에 대해 효능이 있는 광범위한 항생제가 포함됨

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 중요한 규명되거나 잠재적 위해성은 없으며, 사용상의 주의사항(1. 다음 환자에는 투여하지 말 것) 중 디프테리아 톡소이드 함유 백신의 성분에 중증 알레르기 반응의 병력이 있는 자를 포함하고 있음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 폐렴구균 백신접종 경험이 없는 성인을 대상으로 V116의 안전성과 면역원성을 평가하기 위한 제3상 임상시험 3건에 대해 승인받은 바 있음(V116-003-01/2022.09.02., V116-006-01/2022.09.07., V116-010-00/2022.10.28.)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭: 정제폐렴구균폴리사카라이드(혈청형 3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, deOAc15B, 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F, 35B)-디프테리아 CRM197 단백질 접합체(균주: S. pneumoniae, CRM197 균주: P. fluorescens DC487, CRM197 벡터: p472-002)

2.1.2 원료의약품 시험항목

성상, 접합체확인시험, 다당류함량시험, 단백질함량시험, 다당류/단백질함량비, 접합체크기시험, 유리단백질함량시험, 잔류시안화물시험, 유리다당류함량시험, pH측정시험, 엔도톡신시험, 미생물한도시험

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 폴리소르베이트20, L-히스티딘, 염화나트륨, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

성상, 확인시험, 당류 함량시험, 폴리소르베이트20 함량시험, pH측정시험, 삼투압측정시험, 실용량시험 및 주사능시험, 엔도톡신시험, 불용성이물시험, 불용성미립자시험, 무균시험

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-60℃이하	병/폴리카보네이트	적합
가속시험	5±3℃	병/폴리카보네이트	적합
가혹시험	25±2℃	병/폴리카보네이트	적합
	Freeze/Thaw: - 60℃이하 ↔ 5±3℃ 3회 반복 이후 25±2℃	병/폴리카보네이트	적합
	가시광선 1,200,000 lux hr, UV 200 W hr/m^2	병/폴리카보네이트	적합

3.2. 완제의약품의 안정성

- 신청 품목과 동일한 원료약품 및 그 분량의 배치를 사용하여 다음과 같이 안정성시험을 수행함.

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃	시린지/유리	적합
가속시험	15±2℃	시린지/유리	적합
	25±2℃	시린지/유리	적합
가혹시험	1±1℃	시린지/유리	적합
	가시광선 1,200,000 lux hr, UV 200 W hr/m^2	시린지/유리	적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 밀봉용기, 동결을 피하여 냉장(2~8℃) 보관, 차광 보관, 제조일로부터 30개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「생물학적제제 등의 품목허가・심사 규정」 [별표 1] "I.신약, 1.백신"의 자료 제출 요건에 따라 장기보존, 가속, 가혹 안정성시험 자료를 제출하였으며, 동 규정 제7조제3호에 따라 저장방법 및 사용(유효)기간 설정을 위한 안정성 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」(식품의약품안전처 고시) 제16조[별표1]제1부. I.신약. '1. 백신'의 경우 독성에 관한 자료의 제출자료의 범위는 "개개 의약품에 따라 판단하여 제출하는 것이 무의미하거나 불가능하여 면제할 수 있는 것"으로 정하고 있음
- 국내·외 가이드라인(생물의약품 비임상시험 가이드라인(식약처, 2018), WHO guidelines on nonclincal evaluation of vaccine, WHO TRS No.927, 2005)에 따라 1) 단회투여독성시험은 반복투여독성시험에 관한 자료로 갈음할 수 있고, 2) 백신의 경우 새로운 면역증강제 등 보조제가 포함되지 않은 경우 유전독성시험, 발암성시험, 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험을 요구하지 않음

4.1. 독성시험자료 개요

- 독성시험자료로서 반복투여독성시험 1건(국소내성 포함), 생식·발생독성시험 1건을 제출함.

구분	종 및 계통	투여 방법	투여기간 /관찰기간(회복)	투여방법/ 투여용량(mL)	GLP 준수	결과
반복투여독성시험	랫드	IM	3주 간격, 2회 (D1, D22) /4주 회복	0, 42ug /0.5mL	Y	·NOAEL : 42㎍/0.5mL/dose * 임상투여용량의 1/2이며, kg당 사람 용량 대비 100배 마진 제공
생식발생독성시험	랫드	IM	교배 -28, -7일 GD6, LD7 (4회 투여)	0, 42ug /0.25mL	Y	·NOAEL : 42㎍/0.25mL/dose
국소내성	반복투여독성시험의 일부로서 수행함					

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- 미수행(단회투여독성시험자료는 반복투여독성시험에 관한 자료로서 갈음)

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

- 4주간 회복 기간의 랫드에 대한 24일 근육 독성 시험

랫드에게 V116 0 또는 42 ㎍/dose 용량을 3주 간격으로 2회 투여했음. 투여 기간 (최종 부검) 또는 회복 기간 후 (회복 후 부검)에서 V116 과 관련된 사후 변화가 없었음. PBS 그룹과 V116을 투여한 그룹 간에 투여 기간 종료 시점(최종 부검)에서 주사 부위 근육의 국소 염증에 대한 특성 및 중증도가 비슷했음. 이 소견들은 IM 주사와 관련된 반응들과 일치하였으며 배액 림프절에서 시험 물질과 관련된 변화가 나타나지 않았음. 1, 2회 투여(1일차 및 22일차) 후 대부분의 혈청형에 대해 수컷과 암컷 랫드 모두에서 특정 항체 반응을 유도했으며, 시간이 지남에 따라 일정하거나 증가하였음(15일차 및 36일차). 시험 중 어떤 매개변수에서도 치료와 관련된 소견이 없는 것을 고려하였을 때 본 연구의 NOAEL은

42ug/dose였음.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- V116 백신의 유전 독성/돌연변이원성은 평가되지 않았다. WHO "Guidelines on Nonclinical Evaluation of Vaccines" (2005)에 따르면, 일반적으로 백신에 대해 유전독성 시험이 요구되지 않음

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

- **V116: 랫드에게 근육 내 주사로 투여한 백신의 생식독성시험**

암컷 랫드에게 V116 0 또는 42 μg/dose 용량을 백신을 투여하지 않은 수컷과 교배하기 28 일 전 및 7 일 전, 및 GD 6 및 LD 7 에 IM 주사로 투여했음. V116 과 관련된 임상 소견 또는 사망이 나타나지 않았음. GD 6 투여 후 (GD 6 및/또는 7) 유해하지 않은 뒷다리 (주사 부위)의 일시적인 단측 부종이 PBS 및 V116 을 투여한 F0 암컷 모두에서 나타났으나 뒷다리 부종의 특성과 중증도는 PBS 및 V116 투여 동물 간에 비슷했으며, 발생률에 의미있는 차이가 없었음. PBS 및 V116 투여 동물 모두에서 초기 시점 (합사 전 2 회 투여) 또는 4 번째 투여 후 (LD7)에 뒷다리 부종이 관찰되지 않았음. 이 사례는 V116 과 무관하게 실험 절차와 관련된 것으로 간주되었음. 시험에서 평가된 난소, 자궁, 한배 새끼, 자연 분만, 태자, 또는 새끼 파라미터에서 V116 과 관련된 효과가 없었음. 전체적으로, V116 은 세대에 걸친 지속적인 면역원성 반응을 유도했음. 이 시험에서 평가된 항목들에 대한 V116 과 관련된 유해한 영향이 없었기 때문에, 이 시험의 NOAEL 은 42 μg/dose 였음.

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- WHO의 "백신의 비임상 평가에 관한 지침"(2005)에 따라 발암성시험은 수행되지 않았음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

- 국소내성시험은 반복투여독성시험의 일부로서 수행됨

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 반복투여독성시험은 랫드 대상 V116을 3주 간격으로 2회 근육 투여 후 4주간의 회복 기간을 두고 수행되었음. 투여 기간(최종 부검) 또는 회복 기간 후 (회복 후 부검)에서 V116과 관련된 사후 변화는 없었음. 투여 기간 종료시점(최종 부검)에서 주사 부위 근육의 국소 염증에 대한 특성 및 중증도가 대조군과 시험군 간 비슷했음. 이는 IM 주사와 관련된 반응들과 일치하였으며 배약 림프절에서 시험 물질과 관련된 변화가 나타나지 않았음.
- 생식발생독성시험의 경우, 백신을 투여하지 않은 수컷과 교배하기 암컷 랫드에 4회(교배 전 28 일 전 및 7 일 전, GD 6 및 LD 7) 근육 주사로 투여했음. V116 과 관련된 임상 소견 또는 사망이 나타나지 않았음.
- 독성시험인 반복투여독성시험과 생식발생독성시험의 결과를 바탕으로 시험물질과 관련된 변화가 주사 부위의 국소 염증반응 및 절차에 따른 주사 부위의 일시적인 부종임을 감안하였을 때 독성학적 영향은 없는 것으로 사료됨

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 해당 의약품의 허가국에서 허가신청 당시 제출되어 평가된 약리시험자료로서 허가국 정부가 제출받았거나 승인하였음을 공증한 자료를 제출함(EMA)
- 마우스 또는 원숭이 대상 공격접종시험을 포함한 4건의 효력시험 자료를 제출함

시험 종류	종 및 계통 (시험번호)	투여 방법	투여기간	시험그룹 및 용량(ug/each PnPs)	*S.pneumoniae* serotype 24F challenge	결과
면역원성 (공격접종시험)	마우스 (MS-5B)[1)]	IP	2주 간격 3회 (D0, 14, 28)	4(0.5mL), 2(0.5mL), 0.4(0.1mL), 0.08(0.1mL), 0.016(0.1mL)	intratracheal (기관지 내), 시험물질 3회 투여 후 3주 시점(Day 52)	마우스 대상 2주 간격 3회 근육 투여 후 *S. pneumoniae* 혈청형 24F 치사량을 사용하여 기관 내 접종(intratracheal injection)하여 면역 후 공격시험에서 마우스의 생존률을 확인하였음. 백신을 접종하지 않은 음성 대조군과 비교 시 V116 백신을 접종한 모든 마우스에서 생존률이 높았음
	마우스 (MS-10)	IM	2주 간격 3회 (D0, 14, 28)	0.4(0.1mL)		
면역원성	원숭이[1)]	IM	4주 간격 3회	1(0.25mL)	-	마우스 또는 원숭이 대상 4주 간격 3회 또는 3주 간격 2회/3회 투여 후 총 IgG 항체가 및 기능성 항체에 대해 평가한 결과, 접종 전 대비 모든 혈청형에 대해 면역반응을 보였음
	마우스[1)] (MS-6)	IM	3주 간격 2회 또는 3회 (D0, 21 또는 D0, 21, 42)	0.4(0.1mL)	-	
	마우스 (MS-20)	IM	4주 간격 3회 (D0, 28, 56)	0.8(0.1mL)	-	

1) 백신 조성물에 혈청형 6A 대신 혈청형 6C 접합체를 포함하였고, 혈청형 6A와 혈청형 6C 사이에 교차반응성을 확인함 (6A와 6C 간의 교차반응성은 알려져 있음)

5.2. 효력시험

1) 마우스에서의 면역원성 및 예방효과

① 마우스 면역원성 및 면역 후 공격시험(MS-5B)

V116 의 면역원성을 평가하기 위해서 마우스에서 면역원성 및 면역 후 공격시험(MS-5B)이 수행되었음. V116를 암컷 마우스 (생후 6 ~ 8 주)에게 Day 0, Day 14, 및 Day 28에 복강 내 주사하여 면역시켰음. V116 의 용량은 백신 접종 당 각 PnPs (개별적으로 CRM197 에 접합된 3, 6C, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, deOAc15B, 16F, 17F, 19A, 20, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F 및 35B)에 대해 4, 2, 0.4, 0.08, 또는 0.016 μg 이었음. 마우스에서 ECL 면역분석을 사용하여 측정한 결과 V116 은 면역원성을 나타냈으며, MOPA 로 측정한 결과 기능성 항체를 유도했음. V116 로 면역시킨 마우스는 최고 용량 (각 PnPs 에 대해 2 μg 및 4 μg)에서 일반적으로 비슷한 항체 역가를 보였으며, 최저 용량 (각 PnPs 에 대해 0.016 μg)에서 더 낮은 항체 역가를 나타냈음. 각 PnPs **0.4** 및 0.08 μg 용량에 대한 항체 역가는 일반적으로 최고 V116 용량과 최저 용량 사이였으나 혈청형에 의존적이었음. 기능적 항체의 생성은 PD3 3 주차에 *S. pneumoniae* 혈청형 24F의 치사량을 사용한 기관(intratracheal injection) 내 면역 후 공격시험에서 마우스 생존률에도 반영되었음. 백신을 접종하지 않은 음성 대조군 마우스와 비교하여 V116 백신을 접종한 모든 마우스들이 유의하게 예방된 것으로 나타났음.

② 마우스 면역원성 및 면역 후 공격시험(MS-10)

별도의 마우스 면역원성 시험인 MS-10에서 암컷 마우스에게 V116(6A 포함 21가)을 Day 0, Day 14, 및 Day 28에 근육 내 접종하여 면역시켰음. V116은 백신 접종 당 각 PnPs (각각 CRM197 에 접합된 3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, deOAc15B, 16F, 17F, 19A, 20, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F 및 35B)에 대해 0.4 μg 용량으로 투여되었음. ECL 면역분석법을 사용하여 혈청형-특이적 IgG 역가를 결정하고 MOPA 를 사용하여 기능성 항체 결합 역가를 결정했음. V116은 모든 백신 혈청형에 대해 면역원성을 가졌으며, 혈청군 6 (6A 및 6C) 및 혈청군 15 (15B 및 deOAc15B/15C) 내에서 교차 반응을 입증했음.

2) 성체 원숭이에서 면역원성

성체 원숭이의 면역원성 시험에서 V116에 대한 총 IgG (ECL 면역분석) 및 기능성 항체 (MOPA)에 대한 평가를 수행하였음. 원숭이에게 V116 을 Day 0, Day 28, 및 Day 56 에 근육 내 투여하여 면역시켰음. V116 은 각 접종마다 접합체 당 PnPs 1 μg(각각 CRM197 에 접합된 3, 6C, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, deOAc15B, 16F, 17F, 19A, 20, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F 및 35B)의 용량(0.25mL)으로 투여되었음. V116-ARM-1 시험에서 V116 은 성체 원숭이에게 면역원성을 가지며 테스트가 진행된 모든 시점에서 백신-유형 박테리아 균주를 죽이는 기능성 항체를 생성하는 것으로 밝혀졌음. V116 은 원숭이에서 백신을 1회 접종한 후 면역원성을 나타냈음. ECL 면역 분석으로 측정했을 때 대부분의 혈청형에 대한 역가는 안정적인 PD1 을 유지했음.

별도의 성체 원숭이의 면역원성 시험 (ARM-3)에서, V116를 다른 폐렴구균 백신 (PCV15, PCV13, 및 PPSV23)과 비교했음. 원숭이들에게 V116 을 접합체 당 PnPs 1 μg(각각 CRM197 에 접합된 3, 6C, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, deOAc15B, 16F, 17F, 19A, 20, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F 및 35B)의 용량으로 단회 접종했음. V116 으로 면역시킨 원숭이와 PCV15, PCV13, 및 PPSV23 으로 면역시킨 원숭이를 비교했음. V116 으로 면역시킨 원숭이와 PCV13 또는 PCV15 (박스뉴반스[VAXNEUVANCE]™ 또는 V114)으로 면역시킨 원숭이 간에 공통 혈청형의 면역원성에는 차이가 거의 없었음. V116 과 비교하여 PCV13 으로 면역시킨 원숭이에서 혈청형 3 에 대한 항체 역가가 더 낮았음. V116 과 비교하여 PPSV23 으로 면역시킨 원숭이에서 혈청형 3, 7F, 15B, 17F, 및 20 에 대한 항체 역가가 더 낮았음.

3) 마우스 면역원성 시험(MS-6)

V116의 면역원성을 평가하고, V116의 2개 로트에 대한 면역원성을 비교하기 위해 마우스에서 비임상 약리학 시험인 MS-6 이 수행되었음. 면역원성 시험에 사용된 백신 조성에는 6A 대신 6C 접합체가 포함되었음. 마우스에게 Day 0, 21, 및 42 에 접합체 당 PnPs 0.4 μg(각각 CRM197 에 접합된 3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, deOAc15B, 16F, 17F, 19A, 20, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F 및 35B)를 근육 내 투여하여 면역시켰음. ECL 면역 분석을 사용하여 혈청형-특이적 IgG 역가를 결정하였음. 유해한 신체적 징후가 관찰되지 않았음. 이 시험에서 V116은 모든 백신 혈청형에 대해 면역원성을 가지는 것으로 확인되었음. 2개의 V116 로트는 비슷한 면역원성을 나타냈으며, 이는 마우스에서 로트 간 유사성 및 V116 면역원성에 다른 영향이 없음을 확인하였음.

4) 마우스 T 세포 반응 시험(MS-20)

V116을 근육 내 접종한 후 T 세포 반응을 평가하기 위해 마우스에서 비임상 약리학 시험인 MS-20 이 수행되었음. 마우스에게 V116 을 Day 0, Day 28, 및 Day 56 에 3 회 접종했다. V116 은 백신 접종 당 각 PnPs (각각 CRM197 에 접합된 3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, deOAc15B, 16F, 17F, 19A, 20, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F 및 35B)에 대해 0.8 μg 용량으로 투여되었음. Day 70(PD3)에 비장 세포를 수집했으며, CRM197 펩타이드 풀로 자극한 후 CRM197-특이적 T 세포 반응(ECL assay)에 대해 평가하였음. 전반적으로 백신을 접종하지 않은 대조군과 비교했을 때 T세포 반응이 유의하게 높은 것으로 확인되었음.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- WHO의 "백신의 비임상 평가에 관한 지침"(2005)에 따라 V116 의 안전성 약리시험은 수행되지 않았으며 랫드 대상 비임상 독성시험에서 신체적 징후, 임상병리학적 평가변수, 또는 병리학적 평가변수에서 중추신경계, 심혈관계, 신장 또는 호흡기계에 대한 이상반응은 나타나지 않았음.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- WHO의 “백신의 비임상 평가에 관한 지침“(2005)에 따라 약동학시험은 수행되지 않았음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

• 마우스 및 원숭이 대상으로 면역원성(IgG, MOPA, T 세포 반응) 및 공격시험(*S. pneumonize* 혈청형 24F) 시험을 수행하였으며 전반적으로 대조군에 비해 통계적 유의한 차이를 보이고 있음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 임상실태조사 협의의뢰 결과 : 실태조사 해당없음(임상정책과-4678(2024.10.17.))
- 유럽연합(EMA) 허가 당시 제출자료 공증받은 자료(TOC 포함)

6.2. 임상시험자료집 개요

• 성인 7건 임상시험 : 개발 초기임상(1/2상) 1건, 3상 임상시험 6건(병용 1 건, HIV 감염자 대상 1건 포함)

- 1/2상 임상시험은 용량 선정을 위한 시험으로 2가지 용량(V116-1 42ug/0.5mL, V116-2 84ug/mL)으로 평가되었으며, 폐렴구균백신 미경험한 건강한 성인 대상 3상 핵심임상시험 2건(V116-003, V116-010), 3상 로트 일관성 시험 1건(V116-004), 3상 인플루엔자백신 병용 시험(V116-005), 3상 HIV 감염자 대상 시험(V116-007), 3상 이전에 폐렴구균 백신 경험한 건강한 성인 대상 시험(V116-006)이 수행되었음.

6.3 생물약제학 시험

- 해당 없음

6.4 임상약리시험

• 해당 없음. 일반적으로 백신 임상 평가에서 약물동태학의 적용을 받지 않음.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 성인 대상 전체 7건 임상시험이 수행되었으며 상세 임상시험은 아래와 같음.
  - (최초 인체 적용 임상시험) 1/2상 V116-001, (핵심) 3상 V116-003, V116-010, (배치일관성) V116-004, (병용) V116-00-005, (폐렴구균 백신 경험자) V116-006, (HIV 감염자) V116-007

단계	시험 번호	시험목적/설계	대상자/투여용량·방법	평가항목	결과
3	V116-003 (핵심)	이전에 폐렴구균 백신을 접종한 적 없는 성인에서 V116의 안전성, 내약성, 및 면역원성 평가 3상, 무작위 배정, 이중맹검, 활성 대조	• 폐렴구균백신 미경험, 18세 이상 대상, 단회 - 코호트 1(만 50세 이상), V116 : PCV20 = 1:1 무작위배정(50-64, 65-74, 75-84, 85세 이상 층화) - 코호트 2(만 18 ~ 49세), V116 : PCV20 = 2:1 무작위배정	[1차 목적] ☛ 안전성 <u>코호트 1 및 코호트 2</u> • 이상사례 (AEs)가 발생한 시험대상자의 비율로 평가한 V116안전성 및 내약성 평가 ☛ 면역원성 <u>코호트 1</u> • V116 및 PCV20 백신 접종 후 30일 혈청형-특이적 옵소닌 식작용(OPA) 기하평균역가(GMTs) 비교 * 가설 : (공통)비열등성, (고유)우월성 • V116 및 PCV20의 백신 접종 후 30일 고유 혈청형-특이적 OPA 반응이 베이스라인	[면역원성] • 50세 이상 성인에서 V116은 10개 공통 혈청형에 대하여 PCV20에 비열등하였고, 11개 고유 혈청형 중 10개에 대하여 PCV20에 우월하였음. 혈청형 15C에 대하여 우월성 기준을 만족하지 못하였으나 PCV20에 포함된 혈청형 15B와 구조적 유사성에 따른 교차반응으로 OPA GMT, IgG GMC, OPA 및 IgG GMFR을 포함한 면역원성 결과 및 OPA 및 IgG 반응에서 4배 이상 증가한 대상자 비율을 고려할 때 다른 혈청형과 비교 시 유사하거나 높은 수준의 면역반응을 보였음 • 18~49세 시험대상자는 50~64세 대비 21

단계	시험 번호	시험목적/설계	대상자/투여용량·방법	평가항목	결과
				대비 4배 이상 상승한 시험대상자의 비율 비교 * 가설 : (고유)우월성 <u>코호트 2</u> • V116 백신 접종 30일 코호트 2의 만18 ~ 49 세 성인의 혈청형-특이적 OPA GMTs를 코호트 1의 만50 ~ 64 세 성인에 대한 결과 비교 * 가설 : 면역가교 통계기준 [2차 목적] ☛ 면역원성 <u>코호트 1 및 코호트 2</u> • V116을 접종한 코호트 1의 만 50 세 이상의 성인 및 코호트 2의 만18 ~ 49 세 성인에서 혈청그룹 내 혈청형에 대한 백신 접종 후 30일 혈청형-특이적 교차-반응성 OPA 반응 평가(6C 및 15B) * 가설 : ①4배 이상 상승한 시험대상자의 비율, ②교차-반응 OPA GMT 비율 <u>코호트 1</u> • PCV20과 비교하여 V116의 백신 접종 후 30 일의 혈청형-특이적 면역글로불린 G (IgG) 기하평균농도 (GMCs) 평가 <u>코호트 1</u> • V116 및 PCV20에 대하여 별도로 혈청형 특이적인 기하 평균 상승 (GMFR) 및 혈청형-특이적 OPA 및 IgG 반응이 베이스라인 대비 백신 접종 후 30 일에 4 배 이상 상승한 시험대상자의 비율 평가	개 혈청형 모두에 대해 사전에 지정된 기준을 만족하였음 • 50세 이상 성인에서 V116은 혈청형 15B (혈청형 15C에 대해 교차 반응)에 대해 사전에 지정된 기준을 만족하였으며 18~49세 성인에서도 50~64세 시험대상자 대비 혈청형 15B(혈청형 15C에 대한 교차 반응)에 대해 사전에 지정된 기준을 만족하였음 [안전성] • 이전에 폐렴구균백신을 접종한 적 없는 18 세 이상의 성인에서 V116은 PCV20과 전반적으로 유사한 안전성 프로파일을 보였음
3	V116-010 (핵심)	폐렴구균 백신을 접종한 적 없는 만 50세 이상 성인에서 V116의 안전성, 내약성, 및 면역원성 평가 3 상, 무작위 배정, 이중 맹검, 활성 대조	• 폐렴구균백신 미경험 50세 이상 성인 • 무작위배정 V116 : PPSV23 = 1:1 비율, 근육 단회 • 연령 (50-64, 65-74, 75세 이상) 계층화, 최소 50 % 이상 65 세 이상	[1 차 목적] ☛ 안전성 • 이상사례 (AEs)가 발생한 시험대상자의 비율로 평가한 V116 안전성 및 내약성 평가 ☛ 면역원성 • PPSV23 대비 V116의 백신 접종 후 30일의 혈청형-특이적 옵소닌 식작용 (OPA) 기하평균역가 (GMTs) 비교 * 가설 : (공통) 비열등성, (고유) 우월성 • V116 고유 혈청형에 대하여 PPSV23 대비 V116의 백신 접종 후 30일의 혈청형-특이적인 OPA 반응이 베이스라인 대비 4배 이상 상승한 시험대상자의 비율 비교 * 가설 : (고유) 우월성 [이차 목적] • 혈청그룹 내 혈청형에 대한 V116 백신 접종 후 30일의 베이스라인 대비 혈청형-특이적인 교차-반응성 OPA 반응 평가 * 가설 : (교차) 통계 기준 • PPSV23과 비교하여 V116의 백신 접종 후 30일의 혈청형-특이적 면역글로불린 G(IgG) 기하평균농도(GMCs) 평가 • V116 및 PPSV23에 대하여 별도로 혈청형-특이적 기하평균상승 (GMFR) 및 혈청형-특이적 OPA 및 IgG 반응이 베이스라인 대비 백신 접종 후 30일에 4 배 이상 상승한 시험대상자의 비율 평가	[면역원성] • V116은 12개 공통 혈청형에 대하여 PPSV23에 비열등하였고 9개 고유 혈청형에 대하여 PPSV23에 우월하였음. 다만 베이스라인 대비 4배 이상 증가한 OPA 반응에서 혈청형 15C에 대하여 우월성 기준을 만족하지 못하였으나 PPSV23에 포함된 혈청형 15B와 구조적 유사성에 따른 교차반응으로 OPA GMT, IgG GMC, OPA 및 IgG GMFR을 포함한 면역원성 결과 및 OPA 및 IgG 반응에서 4배 이상 증가한 대상자 비율을 고려할 때 다른 혈청형과 비교 시 유사하거나 높은 수준의 면역반응을 보였음 • V116은 혈청형 15B(혈청형 15C에 대해 교차반응)에 대해 사전에 지정된 기준을 만족하였음 • V116은 PPSV23과 비교하여 12개 공통 혈청형에 대해 비슷한 혈청형-특이적 IgG GMCs를 유도했으며 9개 고유한 혈청형에 대해 PPSV23보다 더 높은 혈청형-특이적 IgG GMCs를 유도했음 [안전성] • 이전에 폐렴구균백신을 접종한 적 없는 50세 이상의 성인에서 V116은 PPSV23과 전반적으로 유사한 안전성 프로파일을 가졌음
3	V116-004	만18 ~ 49 세 성인에서 V116의 안전성, 내약성, 및 면역원성 평가 3 상, 무작위 배정, 이중 맹검,	• 폐렴구균백신 접종 미경험 만 18세~49세 성인 • 무작위배정 V116 Lot1 : Lot 2 : Lot 3 : PPSV23 = 1:1:1:1, 단회 근육투여	[1차 목적] ☛ 안전성 • 이상사례 (AEs)가 발생한 시험대상자의 비율로 평가한 V116 안전성 및 내약성 평가	[면역원성] • 백신 접종 후 30 일에 혈청형-특이적 OPA GMTs로 평가했을 때, V116은 백신에 함유된 모든 혈청형에 대하여 3 개 제조 로트 전반에 걸쳐 동등한 면역 반응을 유

단계	시험 번호	시험목적/설계	대상자/투여용량·방법	평가항목	결과
		활성 대조군, 로트 간 일관성	• 추적관찰 : 시험대상자 당 6 개월	☛ 면역원성 • V116에 포함된 모든 혈청형에 대하여 V116의 서로 다른 3개 로트 전반에 걸쳐 백신 접종 후 30 일 혈청형-특이적 옵소닌 식작용(OPA) 기하평균역가(GMTs) 비교 * 가설: V116 로트 간 일관성 비교 [2차 목적] • V116에 포함된 모든 혈청형에 대하여 PPSV23과 비교한 V116 통합 로트의 백신 접종 후 30일의 혈청형-특이적 OPA GMTs 평가 • V116에 포함된 모든 혈청형에 대하여 백신 접종 후 30일에 혈청형-특이적 면역글로불린 G (IgG) 기하평균농도 (GMCs)를 V116의 서로 다른 3 개 로트 전반에 걸쳐 비교하여 PPSV23 대비 V116의 통합 로트의 결과 평가 • V116에 포함된 모든 혈청형에 대하여 V116의 서로 다른 3개 로트 각각의 OPA 및 IgG 반응 모두에 대한 혈청형-특이적 기하평균증가비율 (GMFRs) 및 베이스라인 대비 백신 접종 후 30일에 4배 이상 상승한 시험대상자의 비율 평가 • 혈청 그룹 내의 혈청형에 대한 교차-반응성 면역 반응에 대한 V116의 서로 다른 3개 로트 각각의 백신 접종 후 30 일의 혈청형-특이적 OPA GMTs 평가	도했음 • V116 백신 접종 후 30 일의 혈청형-특이적 IgG GMCs의 로트 간 비교 결과는 OPA GMTs의 로트 간 비교 결과와 유사했음 • 백신 접종 후 30 일의 혈청형-특이적 OPA GMTs 및 IgG GMCs는 공통 혈청형에 대하여 V116 (통합 로트) 중재군과 PPSV23 중재군 간에 동등했으며 V116에 고유한 혈청형에 대하여 V116 (통합 로트)에서 더 높았음 [안전성] • V116은 로트 간 일관되고 PPSV23과 전반적으로 동등한 안전성 프로필을 보였음
3	V116-005 (병용)	50 세 이상 성인에게 인플루엔자 백신과 병용투여한 V116의 안전성, 내약성, 및 면역원성 평가 3 상, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조	• 폐렴구균백신/인플루엔자 백신 경험자 포함 50세 이상 성인 • 무작위배정 V116+QIV(병용) : QIV→V116(순차) = 1:1(백신 간 간격 30일), 단회 - (면역원성) 각 접종 후 30일 시점 • 연령 층화(50-64, 65-74, 75-84, 85세 이상) * 65세 이상 최소 50% 이상, PCV13/PPSV23 미경험자 최소 50% 이상 • 추적관찰 : 마지막 접종(백신 2) 후 6개월	[1차 목적] ☛ 안전성 • 이상사례 (AEs)가 발생한 시험대상자의 비율로 평가했을 때, 4가 인플루엔자 백신 (QIV)와 순차적으로 투여한 V116 대비 QIV와 병용 투여한 V116의 안전성 및 내약성 평가 ☛ 면역원성 • QIV와 순차적으로 투여한 V116 대비 QIV와 병용 투여한 V116의 백신 접종 후 30일의 혈청형-특이적 옵소닌 식작용(OPA) 기하평균역가(GMTs) 비교 * 가설 : 비열등성 • V116과 순차적으로 투여한 QIV 대비 V116과 병용 투여한 QIV의 백신 접종 후 30 일의 바이러스주-특이적 혈구응집 억제 (HAI) GMTs 비교 * 가설 : 비열등성 [2차 목적] • QIV와 순차적으로 투여한 V116 대비 QIV와 병용 투여한 V116의 백신 접종 후 30일의 혈청형-특이적 면역글로불린 G (IgG) 기하평균농도 (GMCs) 평가 • 각 백신 접종군 내에서, V116과 QIV를 순차적으로 투여한 시험대상자 및 V116과 QIV를 병용 투여한 시험대상자에서 OPA 및 IgG 반응 모두에 대해 베이스라인 대비 V116 백신 접종 후 30일의 혈청형-특이적 기하평균증가비율(GMFRs) 및 반응이 4배 이상 상승한 시험대상자의 비율 평가 • 각 백신 접종군 내에서, QIV와 V116을 순차적으로 투여한 시험대상자 및 QIV와 V116을 병용 투여한 시험대상자에서 (1) 베이스라인 대비 QIV 백신 접종 후 30일의 혈청형-특이적 GMFRs, (2) QIV 백신 접종 후 30 일에 HAI 역가 ≥1:40 인 시험대상자의 비율, 및 (3) QIV 백신 접종 후 30 일	[면역원성] • V116 백신 접종 후 30일의 OPA GMTs로 평가했을 때, QIV와 병용 투여한 V116은 21개 폐렴구균 혈청형 중 20개에 대하여(혈청형 23B 제외) QIV와 순차적으로 접종한 V116에 열등하지 않았음. • QIV 백신 접종 후 30 일의 HAI GMTs로 평가했을 때, V116과 병용 투여한 QIV는 4개 인플루엔자 바이러스주 중 3개에 대하여(바이러스주 A/H3N2 제외) V116과 순차적으로 접종한 QIV에 열등하지 않았음 • V116 백신 접종 후 30 일의 접종군-간 IgG GMCs 비교 결과는 OPA GMTs의 접종군-간 비교 결과와 유사했음 [안전성] • V116과 QIV를 병용투여로 접종하는 것은 V116 단독 접종과 동등한 안전성 프로필을 보였음

단계	시험 번호	시험목적/설계	대상자/투여용량·방법	평가항목	결과
				에 혈청전환된 시험대상자의 비율 평가	
3	V116-006	이전에 폐렴구균 백신을 접종했던 만 50세 이상 성인에서 V116의 안전성, 내약성, 및 면역원성 평가 3상, 다기관, 무작위배정, (코호트 1, 2) 이중 맹검, 활성대조, (코호트 3) 공개, 단일군	• 폐렴구균백신 경험 포함 50세 이상 성인 • 무작위배정, 단회 - (코호트 1/ 이전 PPSV23) 무작위배정 V116 : PCV15 = 2:1 - (코호트 2/ 이전 PCV13) 무작위배정 V116 : PPSV23 = 2:1 - (코호트 3/ 이전 PCV13 + PPSV23, PCV15 + PPSV23, PPSV23 + PCV13, PCV15, 또는 PCV20) 배정되어 V116 접종(오픈라벨, 단일군) • 추적관찰 : 시험대상자당 접종 후 6개월	[1차 목적] ☛ 안전성 • 이상사례 (AEs)가 발생한 시험대상자의 비율로 평가했을 때, V116의 안전성 및 내약성 평가 ☛ 면역원성 • V116 백신에 함유된 모든 혈청형에 대하여 백신 접종 후 30일의 혈청형-특이적 옵소닌 식작용 (OPA) 기하평균역가 (GMTs) 평가(기술) [2차 목적] • V116 백신에 함유된 모든 혈청형에 대하여 백신 접종 후 30 일의 혈청형-특이적 면역글로불린 G (IgG) 기하평균농도 (GMCs) 평가 • V116 백신에 함유된 모든 혈청형에 대하여 OPA 및 IgG 반응 모두에 대해 베이스라인 대비 V116 백신 접종 후 30 일의 혈청형-특이적 기하평균증가비율(GMFR) 및 혈청형-특이적 반응이 4 배 이상 상승한 시험대상자의 비율 평가	[면역원성] • 이전 폐렴구균 백신 접종 여부와 상관없이, V116은 백신에 포함된 21개 혈청형 모두에 대해 면역원성을 보였음 • 혈청형 특이적 OPA GMTs 및 IgG GMCs는 공통 혈청형에 대하여 V116, PCV15 또는 PPSV23을 접종한 시험대상자들 간에 전반적으로 비슷했으며 V116에 고유한 혈청형에 대하여 V116 접종군에서 더 높았음 [안전성] • 이전에 폐렴구균 백신을 접종했던 만 50세 이상의 성인에서, V116은 PCV15 및 PPSV23과 전반적으로 유사한 안전성 프로파일을 보였음
3	V116-007 (HIV)	HIV에 감염된 성인에서 V116의 안전성, 내약성, 및 면역원성 평가 3 상, 다기관, 무작위 배정, 이중 맹검, 활성 대조	[파트 A] • HIV 감염된 폐렴구균백신 접종 미경험 또는 경험한 18세 이상 성인 대상 • 무작위배정 V116/위약 : PCV15/PPSV23(백신간 8주 간격) = 1:1 비율, 단회 • 면역원성(각 백신 접종 후 30일 시점) • 추적관찰 : 시험대상자당 6개월 [파트 B] • 파트 A의 데이터 잠금 후 3개월 이내 PCV15 단회 접종 후 30일 시점 면역원성/안전성 F/U 후 종료	[1차 목적] ☛ 안전성 • 이상사례 (AEs)가 발생한 시험대상자의 비율로 평가했을 때, V116의 안전성 및 내약성 평가 ☛ 면역원성 • 각 백신 접종군에 대해서 V116 접종 후 (백신 접종 후 30일[Day 30]) 및 PCV15 + PPSV23 접종 후 (접종요법의 마지막 용량 접종 후 30일 [Week 12])의 혈청형-특이적 옵소닌 식작용(OPA) 기하평균역가(GMTs) 평가 [2차 목적] • 각 접종군 내에서 V116 접종 후 (Day 30) 및 PCV 15 + PPSV23 접종 후 (Week 12) 혈청형-특이적 면역글로불린 G (IgG) 기하평균농도 (GMCs) 평가 • 각 접종군에 대해서 OPA 및 IgG 반응 모두에 대해 베이스라인 (Day 1) 대비 V116 접종 후 (Day 30) 및 PCV 15 + PPSV23 접종 후 (Week 12)의 혈청형-특이적 기하평균증가비율 (GMFR) 및 반응이 4 배 이상 상승한 시험대상자의 비율 평가	[면역원성] • V116은 백신에 포함된 21개 혈청형 모두에 대해 면역원성을 보였음 • 혈청형 특이적 OPA GMTs 및 IgG GMCs는 공통 혈청형에 대하여 V116 + 위약 및 PCV15 + PPSV23 접종군 간에 전반적으로 비슷했으며 V116에 고유한 혈청형에 대하여 V116 + 위약 접종군에서 더 높았음 [안전성] • 이전 폐렴구균 백신 접종 여부와 상관없이, HIV에 감염된 성인에서 V116은 PCV15 접종 후 PPSV23 접종 요법과 전반적으로 동등한 안전성 프로필을 보였음 • 주사부위 AEs를 경험한 시험대상자의 비율은 PCV15 + PPSV23 접종군과 비교하여 V116 + 위약 접종군에서 낮은 경향을 보였음
1/2	V116-001 (1/2)	성인에서 다가 폐렴구균접합백신의 안전성, 내약성, 및 면역원성 평가 1/2 상, 무작위 배정, 이중눈가림	[1상] • 폐렴구균백신 미경험, 18세~49세 성인 • PCV1:PCV2:PPSV23 = 1:1:1 무작위배정, 단회 - (접종량) PCV1 0.5mL (42ug, 각 혈청형별 2ug), PCV2 1.0mL(84ug, 각 혈청형별 2ug), PPSV23 0.5mL - (안전성) 군별 30여명, 총 90여명 • 추적관찰 : 접종 후 6개월 [2상] • 폐렴구균백신 미경험, 50세 이상 성인 • V116:PPSV23 = 1:1 무작위배정, 단회 IM접종 - (접종량) V116 0.5mL,	[1상] • 안전성 [2상] <u>일차목적</u> • 안전성 • 면역원성 - 백신 접종 후 30일 시점 혈청형 특이적인 OPA GMT 평가 * 가설 : (공통) 비열등성, (고유)통계적 유의한 차이 <u>이차목적</u> • 면역원성 - 백신 접종 후 30일 시점 혈청형 특이적인 IgG GMC 평가 * 가설 : (공통) 비열등성, (고유) 통계적 유의한 차이 • 백신 접종 전 대비 30일 시점 OPA 및	[1상] • (면역원성) PCV2가 PCV1보다 높은 면역원성을 보였음 • (안전성) 전반적인 안전성 프로파일은 대조백신 대비 각 용량 간 유사한 경향을 보였음. 시험백신과 관련된 중대한 이상사례 또는 사망은 보고되지 않았음 [2상] • (면역원성) 공통 혈청형(12개)에서 V116/PPSV23 비율이 비열등성 기준을 만족하였으며 고유 혈청형(9개)은 PPSV23 대비 통계적으로 유의하게 높음을 보여주었음 • (안전성) V116과 PPSV23 접종군 간 유사한 안전성 결과를 보였으며 예측된 국소반응에서 V116이 PPSV23보다 다소 높은 경향을 보였음. 대부분 경증으로 3일 이내 회복되었음

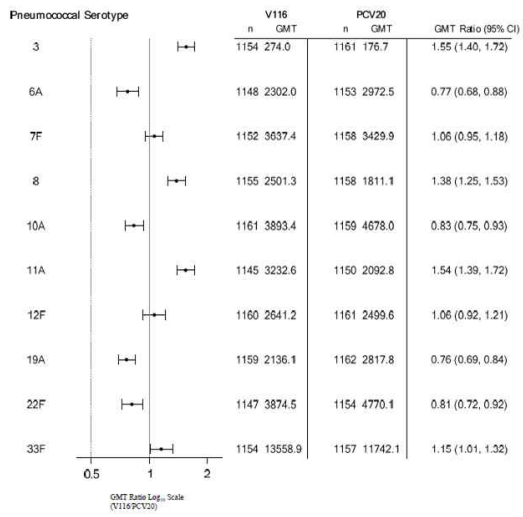
단계	시험 번호	시험목적/설계	대상자/투여용량·방법	평가항목	결과
			PPSV23 0.5mL - (안전성) V116 254명, PPSV23 254명 • 추적관찰 : 접종 후 6개월	IgG GMFR • 백신 접종 전 대비 30일 시점 OPA 반응에서 4배 이상 증가한 시험대상자의 비율	

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[시험번호] V116-003(백신 접종 미경험/18세 이상/대조백신 PCV20)

제목	이전에 폐렴구균 백신을 접종한 적 없는 성인에서 V116의 안전성, 내약성, 및 면역원성을 평가하기 위한 3상, 무작위 배정, 이중맹검, 활성 대조군 임상시험
설계 (방법)	• 18세 이상 대상 단회 근육투여 - 코호트 1(50세 이상), V116 : PCV20 = 1:1 무작위배정(V116: 1181, PCV20: 1181) * 연령 층화 : 50-64, 65-74, 75-84, 85 세 이상 - 코호트 2(18 ~ 49세), V116 : PCV20 = 2:1 무작위배정(V116: 201, PCV20: 100) • (시험백신) V116 (대조백신) PCV20 • 추적관찰 : 시험대상자 당 6개월
주요 선정/제외 기준	**[선정기준]** 폐렴구균 백신을 접종한 적 없는 18세 이상 성인 기저 만성 질환이 있는 피험자의 경우 연구자의 판단에 따라 질환이 안정적으로 평가되었을 경우 **[제외기준]** 폐렴구균 백신 접종 경험자 IPD 및 다른 폐렴구균성 질환 경험자 등
목적 /평가변수 /가설	**[1 차 목적]** ☛ **안전성** <u>코호트 **1** 및 코호트 **2**</u> • 이상사례 (AEs)가 발생한 시험대상자의 비율로 평가한 V116의 안전성 및 내약성 평가 - 예측된 국소반응(1-5일) : 주사부위 홍반, 주사부위 통증, 주사부위 종창 - 예측된 전신반응(1-5일) : 피로, 두통, 근육통, 발열(≥ 38.0℃ 되는 경우) - 임상시험기간동안 백신과 관련된 중대한 이상반응(SAEs) ☛ **면역원성** <u>코호트 **1**</u> • V116 및 PCV20 백신 접종 후 30일 혈청형-특이적 옵소닌 식작용(OPA) 기하평균역가(GMTs) 비교 - 가설 **(H1):** 공통 혈청형(10개) 비열등성 : OPA GMT 비율[V116/PCV20]의 양측 95% CI의 하한 >0.5 * 공통 혈청형(10개) : 3, 6A, 7F, 8, 10A, 11A, 12F, 19A, 22F, 및 33F - 가설 **(H2):** 고유 혈청형(11개) 우월성 : OPA GMT 비율[V116/PCV20]의 양측 95 % CI의 하한 >2.0 * 고유 혈청형(11개) : 9N, 15A, 15C, 16F, 17F, 20A, 23A, 23B, 24F, 31, 및 35B • V116 및 PCV20의 백신 접종 후 30일 고유 혈청형-특이적 OPA 반응이 베이스라인 대비 4배 이상 상승한 시험대상자의 비율 비교 - 가설 **(H3):** 고유 혈청형(11개) 우월성 : 베이스라인 대비 4배 이상 상승한 시험대상자의 비율 간의 차이 [V116 - PCV20]의 양측 95% CI의 하한 >0.1

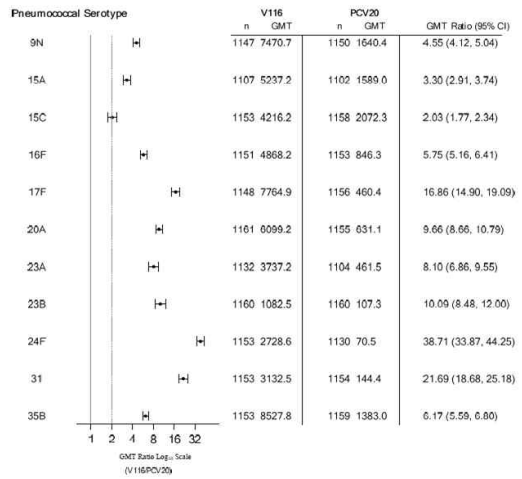
	코호트 2 • V116 백신 접종 30일 코호트 2의 18~49세 성인의 혈청형-특이적 OPA GMTs를 코호트 1의 50~64세 성인에 대한 결과 비교 - 가설 **(H4):** 백신 접종 후 30일 혈청형-특이적 OPA GMTs로 평가했을 때 V116에 함유된 21개 혈청형 모두에 대하여 18~49세 성인에 대한 V116을 50~64세 시험대상자의 V116에 면역 가교 : (통계 기준) OPA GMT 비율 [V116 18~49세/ V116 50~64세]의 양측 95% CI의 하한 > 0.5 **[2차 목적]** **☛ 면역원성** 코호트 1 및 코호트 2 • V116을 접종한 코호트 1의 50세 이상의 성인 및 코호트 2의 18~49세 성인에서 혈청그룹 내 혈청형에 대한 백신 접종 후 30일 혈청형-특이적 교차-반응성 OPA 반응 평가(6C 및 15B) - 가설**(H5):** V116은 혈청형-특이적 교차-반응 OPA 반응이 베이스라인 대비 백신접종 후 30일에 4배 이상 상승한 시험대상자의 비율로 평가했을 때 V116에 함유된 혈청그룹 내의 혈청형에 대하여 50세 이상 성인에서 허용 가능한 항체 반응 유도 : (통계 기준) 베이스라인 대비 4배 이상 상승한 시험대상자의 비율의 95 % CI의 하한 > 0.5 - 가설**(H6):** 백신 접종 후 30일의 혈청형-특이적 교차-반응 OPA GMTs로 평가했을 때 V116에 함유된 혈청그룹 내 혈청형에 대하여 18~49세 성인에 대한 V116을 50~64세 시험대상자의 V116에 면역 가교 : (통계 기준) 교차-반응 OPA GMT 비율 [V116 18~49세/ V116 50~64세]의 양측 95% CI의 하한 > 0.5 코호트 1 • PCV20과 비교하여 V116의 백신 접종 후 30일의 혈청형-특이적 면역글로불린 G (IgG) 기하평균농도 (GMCs) 평가 코호트 1 • V116 및 PCV20에 대하여 별도로 혈청형 특이적인 기하 평균 상승 (GMFR) 및 혈청형-특이적 OPA 및 IgG 반응이 베이스라인 대비 백신 접종 후 30일에 4배 이상 상승한 시험대상자의 비율 평가
대상자 특성	백신을 접종한 시험대상자들 중 (n=2656): • 전체적인 중앙값 연령(범위): 63.0세(18~97세) • 성별: 남성 1,098명(41.3%), 여성 1,558명(58.7%) • 민족성: 비-히스패닉 또는 라틴계 2048명(77.1%), 히스패닉 또는 라틴계 583명(22.0%), 보고되지 않음 18명(0.7%), 알 수 없음 7명(0.3%) • 인종: 아메리칸 인디언 또는 알래스카 원주민 9명(0.3%), 아시안 369명(13.9%), 흑인 또는 아프리카계 미국인 258명(9.7%), 다인종 71명(2.7%), 하와이 원주민 또는 기타 태평양 섬주민 36명(1.4%), 백인 1,912명(72.0%), 누락 1명(0.0%) • 국가별: 대상자 수가 가장 많은 국가는 미국 1,260명(47.4%)이였고 한국 200명(7.5%, 시험백신 101, 대조백신 99) 참여했음
유효성 결과	
일차	코호트 1(50세 이상) • 50세 이상 성인 (코호트 1)에서 V116은 백신 접종 후 30일에 10개 공통 혈청형 각각에 대하여 사전에 정의된 PCV20에 대한 비열등성 기준 (OPA GMT 비율 [V116/PCV20]의 95% CI의 하한 > 0.5)을 만족했음. <접종 후 공통 혈청형에 대한 OPA GMT(코호트 1)>



Pneumococcal Serotype	V116 (N = 1179)		PCV20 (N = 1177)		GMT Ratio[a] (V116 / PCV20) (95% CI)[ab]	p-Value[ab] (1-sided)
	n	GMT[a]	n	GMT[a]		
3	1154	274.0	1161	176.7	1.55 (1.40, 1.72)	<0.001
6A	1148	2302.0	1153	2972.5	0.77 (0.68, 0.88)	<0.001
7F	1152	3637.4	1158	3429.9	1.06 (0.95, 1.18)	<0.001
8	1155	2501.3	1158	1811.1	1.38 (1.25, 1.53)	<0.001
10A	1161	3893.4	1159	4678.0	0.83 (0.75, 0.93)	<0.001
11A	1145	3232.6	1150	2092.8	1.54 (1.39, 1.72)	<0.001
12F	1160	2641.2	1161	2499.6	1.06 (0.92, 1.21)	<0.001
19A	1159	2136.1	1162	2817.8	0.76 (0.69, 0.84)	<0.001
22F	1147	3874.5	1154	4770.1	0.81 (0.72, 0.92)	<0.001
33F	1154	13558.9	1157	11742.1	1.15 (1.01, 1.32)	<0.001

- 50세 이상의 시험대상자 (코호트 1)에서, V116은 백신 접종 후 30일에 V116에 고유한 11개 혈청형 중 10개에 대하여 사전에 정의된 PCV20에 대한 우월성 기준(OPA GMT 비율 [V116/PCV20]의 95% CI의 하한 > 2.0)을 만족했음. 혈청형 15C에 대하여 PCV20에 대한 사전에 지정된 우월성 기준을 만족하지 못했음(OPA GMT 비율의 95% CI의 하한은 1.77이었음).

<접종 후 고유 혈청형에 대한 OPA GMT(코호트 1)>



Pneumococcal Serotype	V116 (N = 1179)		PCV20 (N = 1177)		GMT Ratio[a] (V116 / PCV20) (95% CI)[ab]	p-Value[ab] (1-sided)
	n	GMT[a]	n	GMT[a]		
9N	1147	7470.7	1150	1640.4	4.55 (4.12, 5.04)	<0.001
15A	1107	5237.2	1102	1589.0	3.30 (2.91, 3.74)	<0.001
15C	1153	4216.2	1158	2072.3	2.03 (1.77, 2.34)	0.406
16F	1151	4868.2	1153	846.3	5.75 (5.16, 6.41)	<0.001
17F	1148	7764.9	1156	460.4	16.86 (14.90, 19.09)	<0.001
20A	1161	6099.2	1155	631.1	9.66 (8.66, 10.79)	<0.001
23A	1132	3737.2	1104	461.5	8.10 (6.86, 9.55)	<0.001
23B	1160	1082.5	1160	107.3	10.09 (8.48, 12.00)	<0.001
24F	1153	2728.6	1130	70.5	38.71 (33.87, 44.25)	<0.001
31	1153	3132.5	1154	144.4	21.69 (18.68, 25.18)	<0.001
35B	1153	8527.8	1159	1383.0	6.17 (5.59, 6.80)	<0.001

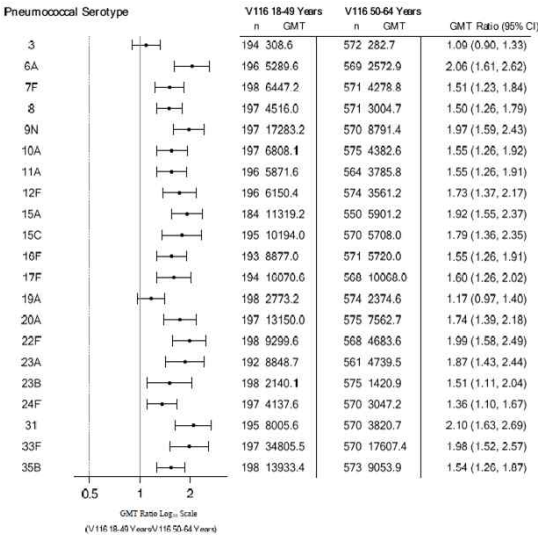
- 50세 이상의 시험대상자(코호트 1)에서, V116은 혈청형-특이적 OPA 반응이 백신 접종 후 30일에 베이스라인 대비 4배 이상 상승한 시험대상자의 비율을 기반으로 V116에 고유한 11개 혈청형 중 10개에 대하여 PCV20에 대한 사전에 지정된 우월성 기준 (차이 [V116 - PCV20]의 95% CI의 하한 > 0.1 [10 퍼센트 포인트])을 만족했음. 혈청형 15C에 대하여 PCV20에 대한 사전에 지정된 우월성 기준을 만족하지 못했음(차이 [V116 – PCV20]의 95% CI의 하한은 5.6%였음)

<고유 혈청형에 대한 OPA 반응에서 4배 이상 증가한 시험대상자 비율>

Pneumococcal Serotype	V116 (N=1179)	PCV20 (N=1177)	Percentage Point Difference (V116 - PCV20)	
	Observed Response Percentage (m/n)	Observed Response Percentage (m/n)	Estimate (95% CI)[ab]	p-Value[ab] (1-sided)
9N	64.7 (595/920)	19.9 (195/978)	44.7 (40.7, 48.6)	<0.001
15A	66.7 (462/693)	35.8 (253/706)	30.9 (25.8, 35.8)	<0.001
15C	83.4 (794/952)	74.2 (695/937)	9.2 (5.6, 12.9)	0.665
16F	71.9 (654/910)	20.8 (200/961)	51.1 (47.1, 54.9)	<0.001
17F	75.8 (653/862)	9.5 (90/952)	66.3 (62.8, 69.6)	<0.001
20A	67.3 (675/1003)	9.6 (97/1011)	57.7 (54.2, 61.1)	<0.001
23A	78.9 (598/758)	36.8 (270/734)	42.2 (37.6, 46.6)	<0.001
23B	85.5 (873/1021)	49.6 (506/1021)	35.9 (32.1, 39.6)	<0.001
24F	80.5 (745/925)	6.3 (55/872)	74.2 (71.1, 77.1)	<0.001
31	76.5 (698/912)	17.9 (171/954)	58.6 (54.8, 62.1)	<0.001
35B	60.0 (550/917)	6.8 (67/988)	53.2 (49.6, 56.6)	<0.001

- 백신 접종 후 30일에 혈청형-특이적 OPA GMTs로 평가했을 때, 18~49세 시험대상자 (코호트 2)에서 V116과 50~64세 시험대상자 (코호트 1)에서 V116을 비교한 결과 21개 혈청형 모두에 대하여 면역 가교를 위해 사전에 지정된 기준을 만족했음(OPA GMT 비율 [V116 18~49세/V116 50~64세]의 95% CI의 하한 > 0.5).

<V116 21개 혈청형에 대해 50-64세 대비 18-49세 시험대상자 OPA GMT 비율>



Pneumococcal Serotype	V116 18-49 Years (N = 200)		V116 50-64 Years (N = 589)		GMT Ratio[a] (V116 18-49 Years / V116 50-64 Years) (95% CI)[ab]	p-Value[ab] (1-sided)
	n	GMT[a]	n	GMT[a]		
3	194	308.6	572	282.7	1.09 (0.90, 1.33)	<0.001
6A	196	5289.6	569	2572.9	2.06 (1.61, 2.62)	<0.001
7F	198	6447.2	571	4278.8	1.51 (1.23, 1.84)	<0.001
8	197	4516.0	571	3004.7	1.50 (1.26, 1.79)	<0.001
9N	197	17283.2	570	8791.4	1.97 (1.59, 2.43)	<0.001
10A	197	6808.1	575	4382.6	1.55 (1.26, 1.92)	<0.001
11A	196	5871.6	564	3785.8	1.55 (1.26, 1.91)	<0.001
12F	196	6150.4	574	3561.2	1.73 (1.37, 2.17)	<0.001
15A	184	11319.2	550	5901.2	1.92 (1.55, 2.37)	<0.001
15C	195	10194.0	570	5708.0	1.79 (1.36, 2.35)	<0.001
16F	193	8877.0	571	5720.0	1.55 (1.26, 1.91)	<0.001
17F	194	16070.6	568	10068.0	1.60 (1.26, 2.02)	<0.001
19A	198	2773.2	574	2374.6	1.17 (0.97, 1.40)	<0.001
20A	197	13150.0	575	7562.7	1.74 (1.39, 2.18)	<0.001
22F	198	9299.6	568	4683.6	1.99 (1.58, 2.49)	<0.001
23A	192	8848.7	561	4739.5	1.87 (1.43, 2.44)	<0.001
23B	198	2140.1	575	1420.9	1.51 (1.11, 2.04)	<0.001
24F	197	4137.6	570	3047.2	1.36 (1.10, 1.67)	<0.001
31	195	8005.6	570	3820.7	2.10 (1.63, 2.69)	<0.001
33F	197	34805.5	570	17607.4	1.98 (1.52, 2.57)	<0.001
35B	198	13933.4	573	9053.9	1.54 (1.26, 1.87)	<0.001

이차

- V116 백신을 접종한 50세 이상의 성인 (코호트 1)에서, 교차-반응 OPA 반응이 백신 접종 후 30일에 베이스라인 대비 4배 이상 상승한 시험대상자의 비율은 혈청형 6C (혈청형 6A에 대해 교차 반응)에 대해 49.3% (95% CI: 46.0, 52.6) 이었으며 혈청형 15B (혈청형 15C에 교차 반응)에 대해 64.7% (95% CI: 61.4, 67.8)이었음. 이에 V116은 혈청형 15B에 대한 사전에 정의된 허용 가능한 항체 반응 기준을 만족하였으나(OPA 반응이 4배 이상 상승한 시험대상자의 비율의 95% CI의 하한 > 50%); V116은 혈청형 6C에 대한 사전에 정의된 허용 가능한 항체 반응 기준을 만족하지 못했음.
- 혈청형 15B(혈청형 15C에 대해 교차 반응)에 대하여, 백신 접종 후 30일에 혈청형-특이적 OPA GMTs로 평가했을 때, 18~49세 시험대상자 (코호트 2)에서 V116는 50~64세 시험대상자 (코호트 1)에서 V116에 대한 면역 가교를 위해 사전에 지정된 기준(OPA GMT 비율 [V116 18~49세/V116 50~64세]의 95% CI의 하한 > 0.5)을 만족했음(2.02, 95% CI: 1.57, 2.60). 통계 분석 계획에 따라 혈청형 6C (혈청형 6A에 대한 교차 반응)에 대한 면역가교 가설이 검정되지 않았음
- 50세 이상의 성인(코호트 1)에서, 백신 접종 후 30일의 접종군-간 IgG GMCs 비교 결과는 OPA GMTs의 1차 분석 결과와 비슷했음
- 50세 이상의 성인(코호트 1)에서, OPA 반응 및 IgG 반응 모두에 대해, 혈청형-특이적 GMFRs 및 혈청

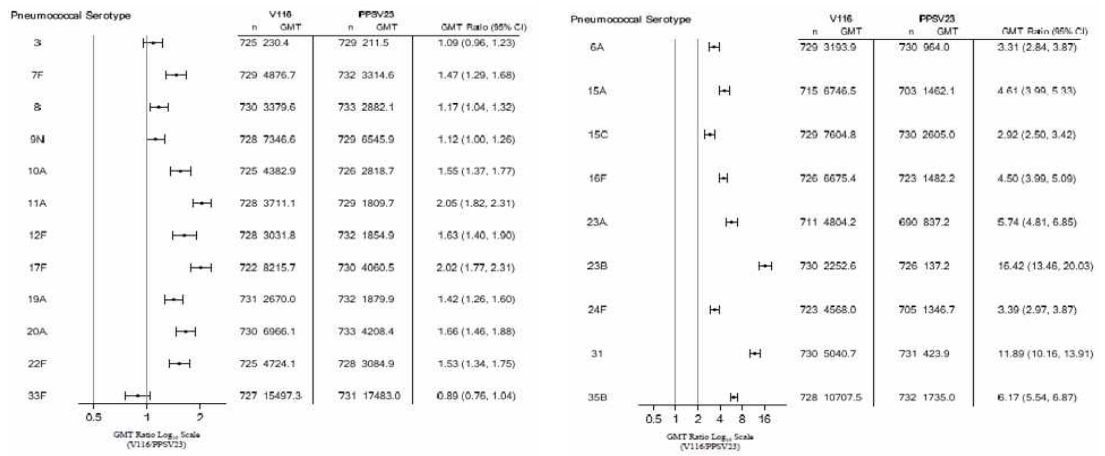
	형-특이적 OPA 및 IgG 반응이 백신 접종 후 30일에 베이스라인 대비 4배 이상 상승한 시험대상자의 비율은 10개 공통 혈청형에 대해 접종군 모두에서 전반적으로 비슷했으며 V116에 고유한 11개 혈청형에 대하여 PCV20 접종군 대비 V116 접종군에서 더 높았음.
안전성 결과	
개요	**50**세 이상 성인 **(**코호트 **1)** 및 만**18 ~ 49** 세 성인 **(**코호트 **2)**에서**:** • AEs를 경험한 시험대상자의 비율은 V116 및 PCV20 중재군 간에 전반적으로 비슷했음 • 두 중재군에서 가장 빈번하게 보고된 (≥ 5%) AEs는 주사부위 통증, 피로, 두통, 주사부위 홍반, 주사부위 종창, 및 근육통이었음. <이상사례 개요(코호트 1)> V116 n (%) / PCV20 n (%) / Difference in % vs PCV20 Estimate (95% CI)[a] Participants in population 1,177 / 1,175 with one or more adverse events 685 (58.2) / 778 (66.2) / -8.0 (-11.9, -4.1) injection-site 505 (42.9) / 642 (54.6) systemic 461 (39.2) / 470 (40.0) with no adverse event 492 (41.8) / 397 (33.8) with vaccine-related[b] adverse events 609 (51.7) / 715 (60.9) / -9.1 (-13.1, -5.1) injection-site 505 (42.9) / 642 (54.6) systemic 322 (27.4) / 316 (26.9) with serious adverse events 19 (1.6) / 24 (2.0) / -0.4 (-1.6, 0.7) with serious vaccine-related adverse events 0 (0.0) / 0 (0.0) / 0.0 (-0.3, 0.3) who died 4 (0.3) / 2 (0.2) / 0.2 (-0.3, 0.7) <이상사례 개요(코호트 2)> V116 n (%) / PCV20 n (%) / Difference in % vs PCV20 Estimate (95% CI)[a] Participants in population 200 / 100 with one or more adverse events 164 (82.0) / 79 (79.0) / 3.0 (-6.1, 13.2) injection-site 146 (73.0) / 75 (75.0) systemic 118 (59.0) / 50 (50.0) with no adverse event 36 (18.0) / 21 (21.0) with vaccine-related[b] adverse events 159 (79.5) / 78 (78.0) / 1.5 (-7.9, 11.9) injection-site 146 (73.0) / 75 (75.0) systemic 102 (51.0) / 42 (42.0) with serious adverse events 1 (0.5) / 3 (3.0) / -2.5 (-8.0, 0.3) with serious vaccine-related adverse events 0 (0.0) / 0 (0.0) / 0.0 (-3.7, 1.9) who died 0 (0.0) / 0 (0.0) / 0.0 (-3.7, 1.9)
예측된 국소/전신 반응	• 계획된 수집체계에서 수집된 AEs를 경험한 시험대상자의 비율은 주사부위 통증을 제외하고 V116 및 PCV20 접종군 간에 전반적으로 비슷했으며, 주사부위 통증은 코호트 1의 PCV20 접종군과 비교하여 V116 중재군에서 더 낮았음 • 계획된 수집체계에서 수집된 AEs를 경험한 시험대상자 중 대부분에서 이상사례의 지속기간이 짧았으며 (≤ 3일) 최대 강도는 경증 또는 중등증이었음 <예측된 이상사례(코호트 1)> V116 n (%) / PCV20 n (%) / Difference in % vs PCV20 Estimate (95% CI)[a] Participants in population 1,177 / 1,175 with one or more solicited adverse events 600 (51.0) / 708 (60.3) with no solicited adverse events 577 (49.0) / 467 (39.7) **Solicited injection site adverse event 487 (41.4) / 630 (53.6)** Injection site erythema 64 (5.4) / 74 (6.3) / -0.9 (-2.8, 1.1) Injection site pain 464 (39.4) / 607 (51.7) / -12.2 (-16.2, -8.2) Injection site swelling 71 (6.0) / 98 (8.3) / -2.3 (-4.4, -0.2) **Solicited systemic adverse event 334 (28.4) / 323 (27.5)** Fatigue 237 (20.1) / 230 (19.6) / 0.6 (-2.7, 3.8) Headache 135 (11.5) / 152 (12.9) / -1.5 (-4.1, 1.2) Myalgia 70 (5.9) / 79 (6.7) / -0.8 (-2.8, 1.2) Pyrexia 15 (1.3) / 15 (1.3) / -0.0 (-1.0, 1.0) <예측된 이상사례(코호트 2)>

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">V116</th><th colspan="2">PCV20</th><th>Difference in % vs PCV20</th></tr>
<tr><th></th><th>n</th><th>(%)</th><th>n</th><th>(%)</th><th>Estimate (95% CI)[a]</th></tr>
<tr><td>Participants in population</td><td>200</td><td></td><td>100</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>with one or more solicited adverse events</td><td>161</td><td>(80.5)</td><td>78</td><td>(78.0)</td><td></td></tr>
<tr><td>with no solicited adverse events</td><td>39</td><td>(19.5)</td><td>22</td><td>(22.0)</td><td></td></tr>
<tr><td>Solicited injection site adverse event</td><td>144</td><td>(72.0)</td><td>75</td><td>(75.0)</td><td></td></tr>
<tr><td>Injection site erythema</td><td>31</td><td>(15.5)</td><td>13</td><td>(13.0)</td><td>2.5 (-6.6, 10.3)</td></tr>
<tr><td>Injection site pain</td><td>143</td><td>(71.5)</td><td>74</td><td>(74.0)</td><td>-2.5 (-12.7, 8.6)</td></tr>
<tr><td>Injection site swelling</td><td>28</td><td>(14.0)</td><td>14</td><td>(14.0)</td><td>0.0 (-9.2, 7.9)</td></tr>
<tr><td>Solicited systemic adverse event</td><td>107</td><td>(53.5)</td><td>44</td><td>(44.0)</td><td></td></tr>
<tr><td>Fatigue</td><td>81</td><td>(40.5)</td><td>34</td><td>(34.0)</td><td>6.5 (-5.3, 17.6)</td></tr>
<tr><td>Headache</td><td>59</td><td>(29.5)</td><td>24</td><td>(24.0)</td><td>5.5 (-5.5, 15.5)</td></tr>
<tr><td>Myalgia</td><td>33</td><td>(16.5)</td><td>14</td><td>(14.0)</td><td>2.5 (-6.8, 10.6)</td></tr>
<tr><td>Pyrexia</td><td>7</td><td>(3.5)</td><td>1</td><td>(1.0)</td><td>2.5 (-2.2, 6.2)</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>예측되지 않은 약물이상 반응</td><td>• 계획되지 않은 이상사례(D1~D30/unsolicited AEs)는 다음과 같으며 두 군 간 유사하였음.
- (코호트 1) V116 21.3%(251/1177명), PCV20 21.4%(252/1175명)
- (코호트 2) V116 26.0%(52/200명), PCV20 20.0%(20/100명)
• 계획되지 않은 약물이상반응은 아래와 같으며 7% 이하였으며 두 군 간 유사하였음.
- (코호트 1) V116 6.4%(75/1177명), PCV20 6.4%(75/1175명)
- (코호트 2) V116 7.0%(14/200명), PCV20 6.0%(6/100명)</td></tr>
<tr><td>중대한 이상사례</td><td>• SAEs를 경험한 시험대상자의 비율은 낮았으며 (≤ 3%) V116 및 PCV20 중재군 간에 전반적으로 비슷했음. 백신과 관련된 SAEs는 보고되지 않았음
• 시험백신에 기인한 시험중단은 없었음
• 코호트 1에서 6건의 사망이 보고되었음(V116 접종군에서 4건 및 PCV20 접종군에서 2건); 이들 중 임상시험 중재법과 관련된 것으로 간주된 사례는 없었음. 코호트 2에서 사망이 보고되지 않았음</td></tr>
</table>

[시험번호] V116-010(백신 접종 미경험/50세 이상/대조백신 PPSV23)

제목	폐렴구균 백신을 접종한 적 없는 50세 이상 성인에서 V116의 안전성, 내약성, 및 면역원성을 평가하기 위한 3 상, 무작위 배정, 이중 맹검, 활성 대조군 임상시험
연구설계	• 무작위배정 V116 : PPSV23 = 1:1 비율, 근육 단회, 무작위배정(V116: 741, PPSV: 743) • 연령 (50-64, 65-74, 75세 이상) 계층화, 최소 50% 이상 65세 이상 • (시험백신) V116 (대조백신) PPSV23 • 추적관찰 : 시험대상자 당 6개월
주요 선정/제외 기준	[선정기준] • 이전에 폐렴구균 백신을 접종한 적이 없는 50세 이상의 성인 • 만성 기저 질환이 있는 시험대상자의 경우 연구자의 판단에 따라 질환이 안정적인 것으로 평가되는 경우 [제외기준] • IPD 및 다른 폐렴구균성 질환 경험자 • 폐렴구균백신 접종 경험자 등
목적 /평가변수 /가설	[1 차 목적] ▶ 안전성 • 이상사례 (AEs)가 발생한 시험대상자의 비율로 평가한 V116의 안전성 및 내약성 평가 - 예측된 국소(1-5일): 주사부위 통증, 주사부위 홍반, 주사부위 종창 - 예측된 전신(1-5일): 두통, 근육통, 피로, 발열(≥ 38.0℃ 되는 경우) - 임상기간동안(접종 후 6개월) 백신과 관련된 중대한 이상사례

	▶ 면역원성 • PPSV23 대비 V116의 백신 접종 후 30일의 혈청형-특이적 옵소닌 식작용 (OPA) 기하평균역가 (GMTs) 비교 - 가설 (H1): 백신 접종 30일 후 혈청형-특이적인 OPA GMTs로 평가했을 때, V116 및 PPSV23의 공통 혈청형(12개)에 대하여 비열등성 : OPA GMT 비율 [V116/ PPSV23]의 양측 95% CI 하한 > 0.5 - 가설 (H2): 백신 접종 30일 후 혈청형-특이적인 OPA GMTs로 평가했을 때, V116 고유 혈청형(9개) 우월성 : OPA GMT 비율 [V116/ PPSV23]의 양측 95% CI의 하한 > 2.0 • V116 고유 혈청형에 대하여 PPSV23 대비 V116의 백신 접종 후 30일의 혈청형-특이적인 OPA 반응이 베이스라인 대비 4배 이상 상승한 시험대상자의 비율 비교 - 가설 (H3): V116에 고유 혈청형(9개)에 대하여 혈청형-특이적인 OPA 반응이 베이스라인 대비 백신 접종 후 30일에 4배 이상 상승한 시험대상자의 비율로 평가했을 때, 우월성 : 베이스라인 대비 4배 이상 상승한 시험대상자의 비율 간의 차이 [V116 - PPSV23]의 양측 95% CI의 하한 > 0.1 [이차 목적] • 혈청그룹 내 혈청형에 대한 V116 백신 접종 후 30일의 베이스라인 대비 혈청형-특이적인 교차-반응성 OPA 반응 평가(6C, 15B) - 가설 (H4): 혈청형-특이적 교차-반응 OPA 반응이 베이스라인 대비 백신 접종 후 30일에 4배 이상 상승한 시험대상자의 비율로 평가했을 때, V116은 백신에 함유된 혈청그룹 내 혈청형에 대하여 허용 가능한 항체 반응 유도 : (통계 기준) 베이스라인 대비 4배 이상 상승한 시험대상자 비율의 95 % CI의 하한 > 0.5 • PPSV23과 비교하여 V116의 백신 접종 후 30일의 혈청형-특이적 면역글로불린 G(IgG) 기하평균농도 (GMCs) 평가 • V116 및 PPSV23에 대하여 별도로 혈청형-특이적 기하평균상승 (GMFR) 및 혈청형-특이적 OPA 및 IgG 반응이 베이스라인 대비 백신 접종 후 30일에 4 배 이상 상승한 시험대상자의 비율 평가
대상자 특성	백신을 접종한 피험자들 중 (n=1,480): • 전체적인 중앙값 연령(범위): 65.0세 (50~90세) • 성별: 남성 663명(44.8%), 여성 817명(55.2%) • 민족성: 비히스패닉 또는 라틴계 1147명(77.5%), 히스패닉 또는 라틴계 312명(21.1%), 보고되지 않음 16명(1.1%), 알 수 없음 5명(0.3%) • 인종: 아메리칸 인디언 또는 알래스카 원주민 9명(0.6%), 아시안 291명(19.7%), 흑인 또는 아프리카계 미국인 4명(0.3%), 다인종 243명(16.4%), 하와이 원주민 또는 다른 태평양 섬주민 12명(0.8%), 백인 920명(62.2%), 누락 1명(0.1%) • 국가 : 콜롬비아(15.9%), 한국(13.2%, 시험백신 100, 대조백신 95), 뉴질랜드(13.2%), 스페인(12.8%) 등 순이였음
유효성 결과	
일차	• V116은 백신 접종 후 30일에 12개 공통 혈청형 각각에 대하여 사전에 정의된 PPSV23에 대한 비열등성 기준 (OPA GMT 비율[V116/PPSV23]의 95% CI의 하한 > 0.5)을 만족했고 고유한 9개 혈청형 각각에 대하여 사전에 정의된 PPSV23에 대한 우월성 기준 (OPA GMT 비율 [V116/PPSV23]의 95% CI의 하한 > 2.0)도 만족했음. <접종 후 공통 혈청형에 대한 OPA GMT> <접종 후 고유 혈청형에 대한 OPA GMT>



- V116은 혈청형-특이적 OPA 반응이 백신 접종 후 30일에 베이스라인 대비 4배 이상 상승한 시험대상자의 비율을 기반으로 V116에 고유한 혈청형(9개) 중 8개에 대하여 PPSV23에 대한 사전에 지정된 우월성 기준 (차이 [V116 - PPSV23]의 95% CI의 하한 > 0.1 [10 퍼센트 포인트])을 만족했음. 다만 V116은 혈청형 15C에 대하여 PPSV23에 대해 사전에 지정된 우월성 기준을 만족하지 못했음(차이 [V116 - PPSV23]의 95% CI의 하한은 7.5 %).

<고유 혈청형에 대한 OPA 반응에서 4배 이상 증가한 시험대상자 비율>

Pneumococcal Serotype	V116 (N=739)	PPSV23 (N=741)	Percentage Point Difference (V116 - PPSV23)	
	Observed Response Percentage (m/n)	Observed Response Percentage (m/n)	Estimate (95% CI)[ab]	p-Valueab (1-sided)
6A	79.1 (495/626)	53.0 (332/626)	26.0 (20.9, 31.0)	<0.001
15A	69.7 (364/522)	30.3 (159/524)	39.4 (33.6, 44.8)	<0.001
15C	87.9 (551/627)	76.2 (483/634)	11.7 (7.5, 15.9)	0.214
16F	63.2 (382/604)	20.3 (125/616)	42.9 (37.8, 47.8)	<0.001
23A	70.6 (336/476)	34.7 (148/426)	35.9 (29.6, 41.8)	<0.001
23B	86.6 (562/649)	44.1 (279/632)	42.4 (37.6, 47.0)	<0.001
24F	50.5 (278/551)	14.6 (74/507)	35.9 (30.6, 41.0)	<0.001
31	74.4 (487/655)	18.3 (119/652)	56.2 (51.5, 60.5)	<0.001
35B	63.8 (421/660)	5.2 (35/678)	58.7 (54.6, 62.7)	<0.001

이차

- 교차반응 OPA 반응이 백신 접종 후 30일에 베이스라인 대비 4배 이상 상승한 시험대상자의 비율은 혈청형 6C(혈청형 6A에 대해 교차반응)에 대해 52.7%(95% CI: 48.7, 56.7)이었으며 혈청형 15B(혈청형 15C에 교차반응)에 대해 72.6%(95% CI: 68.8, 76.2)이었음. V116은 혈청형 15B에 대한 사전에 정의된 허용 가능한 항체 반응 기준을 만족했음(OPA 반응이 4배 이상 상승한 시험대상자 비율의 95% CI의 하한 > 50%); V116은 혈청형 6C에 대한 사전에 정의된 허용 가능한 항체 반응 기준을 만족하지 못했음.
- 백신 접종 후 30일의 접종군-간 IgG GMCs 비교 결과는 OPA GMTs의 1차 분석 결과와 일치했음.
- OPA 반응 및 IgG 반응 모두에 대해, 혈청형-특이적 GMFRs 및 혈청형-특이적 반응이 백신 접종 후 30일에 베이스라인 대비 4배 이상 상승한 시험대상자의 비율은 12개 공통 혈청형에 대해 접종군 모두에서 전반적으로 비슷했으며, V116에 고유한 9개 혈청형에 대하여 PPSV23 접종군 대비 V116 접종군에서 더 높았음.

안전성 결과

개요

- AEs를 경험한 시험대상자의 비율은 V116 및 PPSV23 접종군 간에 전반적으로 비슷했음.
- 두 접종군에서 가장 빈번하게 보고된 (≥5 %) AEs는 주사부위 통증, 두통, 피로, 주사부위 홍반, 및 근육통이었다; 또한, V116 접종군에서 주사부위 종창이 시험대상자의 ≥5 %에서 보고되었음.

<이상사례 개요>

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">V116</th><th colspan="2">PPSV23</th><th>Difference in % vs PPSV23</th></tr>
<tr><th></th><th>n</th><th>(%)</th><th>n</th><th>(%)</th><th>Estimate (95% CI)[a]</th></tr>
<tr><td>Participants in population</td><td>739</td><td></td><td>741</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>with one or more adverse events</td><td>451</td><td>(61.0)</td><td>421</td><td>(56.8)</td><td>4.2 (-0.8, 9.2)</td></tr>
<tr><td>injection-site</td><td>336</td><td>(45.5)</td><td>280</td><td>(37.8)</td><td></td></tr>
<tr><td>systemic</td><td>310</td><td>(41.9)</td><td>302</td><td>(40.8)</td><td></td></tr>
<tr><td>with no adverse event</td><td>288</td><td>(39.0)</td><td>320</td><td>(43.2)</td><td></td></tr>
<tr><td>with vaccine-relatedb adverse events</td><td>395</td><td>(53.5)</td><td>354</td><td>(47.8)</td><td>5.7 (0.6, 10.7)</td></tr>
<tr><td>injection-site</td><td>335</td><td>(45.3)</td><td>280</td><td>(37.8)</td><td></td></tr>
<tr><td>systemic</td><td>196</td><td>(26.5)</td><td>185</td><td>(25.0)</td><td></td></tr>
<tr><td>with serious adverse events</td><td>22</td><td>(3.0)</td><td>18</td><td>(2.4)</td><td>0.5 (-1.2, 2.3)</td></tr>
<tr><td>with serious vaccine-related adverse events</td><td>0</td><td>(0.0)</td><td>0</td><td>(0.0)</td><td>0.0 (-0.5, 0.5)</td></tr>
<tr><td>who died</td><td>0</td><td>(0.0)</td><td>0</td><td>(0.0)</td><td>0.0 (-0.5, 0.5)</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>예측된 국소/전신 반응</td><td>
• 계획된 수집체계에서 수집된 AEs를 경험한 시험대상자의 비율은 V116 및 PPSV23 접종군 간에 전반적으로 비슷했음
• 두 접종군 모두에서, 계획된 수집체계에서 수집된 AEs를 경험한 시험대상자 중 대부분에서 이상사례의 지속기간이 짧았으며 (≤ 3일) 최대 강도는 경증 또는 중등증이었음

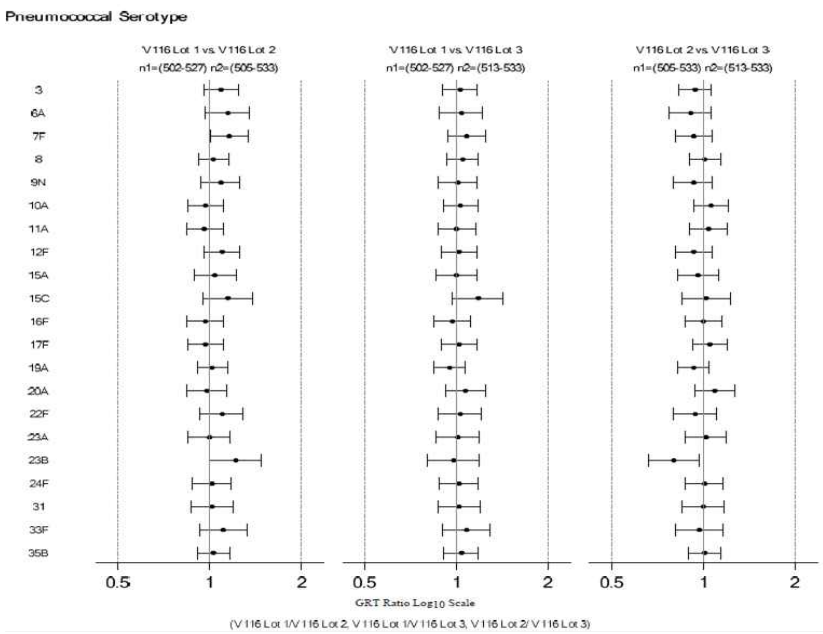
<예측된 이상사례>
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">V116</th><th colspan="2">PPSV23</th><th>Difference in % vs PPSV23</th></tr>
<tr><th></th><th>n</th><th>(%)</th><th>n</th><th>(%)</th><th>Estimate (95 % CI)[a]</th></tr>
<tr><td>Participants in population</td><td>739</td><td></td><td>741</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>with one or more solicited adverse events</td><td>369</td><td>(49.9)</td><td>359</td><td>(48.4)</td><td></td></tr>
<tr><td>with no solicited adverse events</td><td>370</td><td>(50.1)</td><td>382</td><td>(51.6)</td><td></td></tr>
<tr><td>Solicited injection site adverse event</td><td>306</td><td>(41.4)</td><td>280</td><td>(37.8)</td><td></td></tr>
<tr><td>Injection site erythema</td><td>35</td><td>(4.7)</td><td>47</td><td>(6.3)</td><td>-1.6 (-4.0, 0.7)</td></tr>
<tr><td>Injection site pain</td><td>288</td><td>(39.0)</td><td>261</td><td>(35.2)</td><td>3.7 (-1.2, 8.7)</td></tr>
<tr><td>Injection site swelling</td><td>36</td><td>(4.9)</td><td>32</td><td>(4.3)</td><td>0.6 (-1.6, 2.7)</td></tr>
<tr><td>Solicited systemic adverse event</td><td>190</td><td>(25.7)</td><td>184</td><td>(24.8)</td><td></td></tr>
<tr><td>Fatigue</td><td>122</td><td>(16.5)</td><td>116</td><td>(15.7)</td><td>0.9 (-2.9, 4.6)</td></tr>
<tr><td>Headache</td><td>101</td><td>(13.7)</td><td>89</td><td>(12.0)</td><td>1.7 (-1.8, 5.1)</td></tr>
<tr><td>Myalgia</td><td>39</td><td>(5.3)</td><td>44</td><td>(5.9)</td><td>-0.7 (-3.1, 1.7)</td></tr>
<tr><td>Pyrexia</td><td>8</td><td>(1.1)</td><td>10</td><td>(1.3)</td><td>-0.3 (-1.5, 0.9)</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>예측되지 않은 약물이상반응</td><td>계획되지 않은 이상사례(D1~D30/unsolicited AEs)는 V116 27.5%(203/739명), PPSV23 23.3%(173/741명)으로 유사한 경향을 보였고, 계획되지 않은 약물이상반응은 V116 10.1%(75/739명), PPSV23 4.2%(31/741명)으로 V116 접종군에서 높은 경향을 보였으나 대부분 1% 미만 발현율을 보였음.</td></tr>
<tr><td>중대한 이상사례</td><td>
• SAEs를 경험한 시험대상자의 비율은 낮았으며 (≤ 3%) V116 및 PPSV23 접종군 간에 전반적으로 비슷했음. 백신과 관련된 SAEs는 보고되지 않았음
• 시험을 중단한 이상사례는 없었음
• AEs로 인한 사망은 없었음
</td></tr>
</table>

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

[연구번호] V116-004(백신 접종 미경험/로트 간 일관성)

제목	18~49 세 성인에서 V116의 안전성, 내약성, 및 면역원성을 평가한 3 상 무작위 배정, 이중맹검, 활성 대조군, 로트 간 일관성 임상시험
연구설계	• V116 로트 1 : 로트 2 : 로트 3 : PPSV23 = 1:1:1:1, 단회 근육투여, 무작위배정(V116 로트 1: 541, V116 로트 2: 540, V116 로트 3: 541, PPSV23: 540) • (시험백신) V116 (대조백신) PPSV23 • 추적관찰 : 시험대상자 당 6개월
주요 선정/제외기준	**[선정기준]** • 폐렴구균 백신을 접종한 적 없는 18~49세 성인 • 만성 기저 질환이 있는 시험대상자의 경우 연구자의 판단에 따라 질환이 안정적인 것으로 평가되는 경우 **[제외기준]** • IPD 및 다른 폐렴구균성 질환 경험자

	• 폐렴구균백신 접종 경험자 등
목적 /평가변수 /가설	**[1차 목적]** **☞ 안전성** • 이상사례(AEs)가 발생한 시험대상자의 비율로 평가한 V116의 안전성 및 내약성 평가 - 예측된 국소반응(1-5일): 주사부위 홍반, 주사부위 종창, 주사부위 통증 - 예측된 전신반응(1-5일): 근육통, 두통, 피로, 발열(≥ 38.0℃ 되는 경우) - 백신과 관련된 중대한 이상사례(임상기간동안) **☞ 면역원성** • V116에 포함된 모든 혈청형에 대하여 V116의 서로 다른 3개 로트 전반에 걸쳐 백신 접종 후 30일 혈청형-특이적 옵소닌 식작용(OPA) 기하평균역가(GMTs) 비교 - 가설: V116 모든 혈청형에 대하여 백신 접종 30일 후 혈청형-특이적 OPA GMTs로 평가했을 때, V116의 3개 로트는 모두 동등 : (통계 기준) V116 로트 간 비교를 위한 각각의 쌍에 대하여, OPA GMT 비율의 95% CI의 범위가 0.5~2.0 **[2차 목적]** • V116에 포함된 모든 혈청형에 대하여 PPSV23과 비교한 V116 통합 로트의 백신 접종 후 30일의 혈청형-특이적 OPA GMTs 평가 • V116에 포함된 모든 혈청형에 대하여 백신 접종 후 30일에 혈청형-특이적 면역글로불린 G(IgG) 기하평균농도(GMCs)를 V116의 서로 다른 3개 로트 전반에 걸쳐 비교하여 PPSV23 대비 V116의 통합 로트의 결과 평가 • V116에 포함된 모든 혈청형에 대하여 V116의 서로 다른 3개 로트 각각의 OPA 및 IgG 반응 모두에 대한 혈청형-특이적 기하평균증가비율(GMFRs) 및 베이스라인 대비 백신 접종 후 30일에 4배 이상 상승한 시험대상자의 비율 평가 • 혈청그룹 내의 혈청형에 대한 교차-반응성 면역반응에 대한 V116의 서로 다른 3개 로트 각각의 백신 접종 후 30일의 혈청형-특이적 OPA GMTs 평가
대상자 특성	백신을 접종한 시험대상자들 중 (n=2,157): • 전체적인 중앙값 연령 (범위): 35.0세(18~49세) • 성별: 남성 914명(42.4%), 여성 1,243명(57.6%) • 민족성: 비-히스패닉 또는 라틴계 1,719명(79.7%), 히스패닉 또는 라틴계 422명(19.6%), 보고되지 않음 14명(0.6%), 알 수 없음 2명(0.1%) • 인종: 아시안 35명(1.6%), 흑인 또는 아프리카계 미국인 194명(9.0%), 4명(0.2%), 누락 3명(0.1%), 다인종 81명(3.8%), 하와이 원주민 또는 기타 태평양 섬주민 16명(0.7%), 백인 1,824명(84.6%)
유효성 결과	
일차	• 백신 접종 후 30일 V116 로트 간 혈청형-특이적 OPA GMTs로 평가했을 때 V116의 3개 로트 모두 V116에 함유된 21개 혈청형 모두에 대해 동등성 기준(OPA GMT 비율의 95% CI의 범위가 0.5~2.0)을 만족했음 <V116 로트 간 혈청형별 OPA GMT 비율>

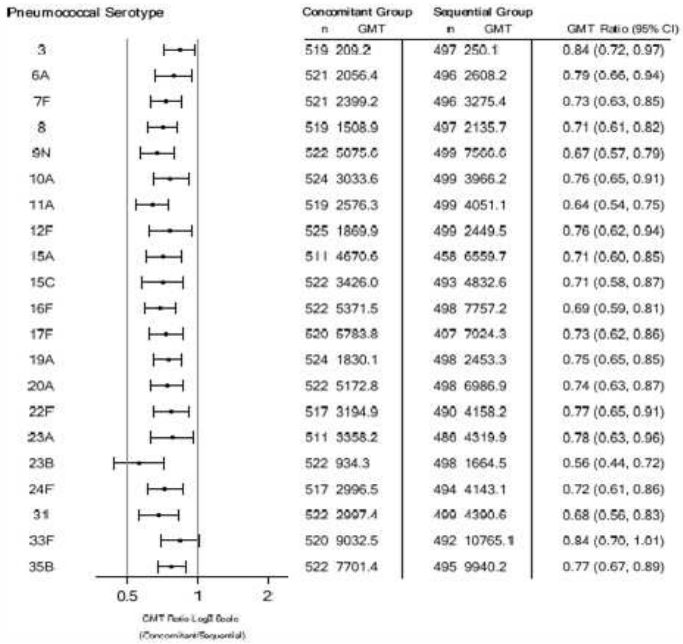
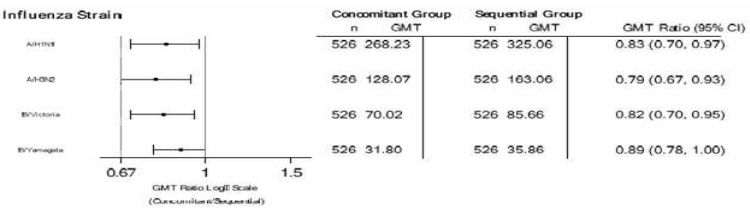
<table>
<tr><td></td><td>
</td></tr>
<tr><td>이차</td><td>• V116에 대한 백신 접종 후 30일의 혈청형-특이적 IgG GMCs는 3개 로트 전반에 걸쳐 동등했으며, OPA GMTs의 2차 분석 결과와 일치했음.
• 백신 접종 후 30일의 혈청형-특이적 OPA GMTs 및 IgG GMCs는 12개 공통 혈청형에 대하여 V116(통합 로트) 및 PPSV23 접종군 간에 전반적으로 동등했으며 V116에 고유한 9개 혈청형에 대하여 V116(통합 로트)에서 더 높았음.
• OPA 및 IgG 항체 반응(GMFRs 및 베이스라인 대비 V116 백신 접종 후 30일에 4배 이상 상승한 시험대상자의 비율)은 V116에 포함된 21개 혈청형 모두에 대하여 3개 로트 전반에 걸쳐 비슷했음.
• 백신 접종 후 30일의 혈청형-특이적 OPA GMTs로 평가했을 때, V116은 혈청형 6C 및 15B에 대해 V116의 3개 로트 전반에 걸쳐 동등한 면역반응을 유도했음.</td></tr>
<tr><td colspan="2">안전성 결과</td></tr>
<tr><td>개요</td><td>• 18~49세 성인에서, V116은 제조 로트 전반에 걸쳐 PPSV23과 전반적으로 일치하는 안전성 프로필을 보였음.
• V116의 3개 로트 전반에 걸쳐 AEs 및 계획된 수집체계에서 수집된 AEs를 경험한 시험대상자의 전체 비율이 비슷했음
• AEs를 경험한 시험대상자의 전체 비율이 V116 (통합 로트) 및 PPSV23 접종군 간에 전반적으로 비슷했음(80.4% vs. 74.9%)
• V116(통합 로트) 및 PPSV23 접종군에서 가장 빈번하게 보고된 (≥5 %) AEs는 주사부위 통증, 피로, 두통, 근육통, 주사부위 홍반, 및 주사부위 종창이었음
<V116 로트 간 이상사례 개요>
Table 12-1
Within Group Analysis of Adverse Event Summary by V116 Lots
(All Participants as Treated Population)
<table><tr><th></th><th colspan="3">V116 Lot 1</th><th colspan="3">V116 Lot 2</th><th colspan="3">V116 Lot 3</th></tr><tr><th></th><th>n</th><th>(%)</th><th>(95% CI)[a]</th><th>n</th><th>(%)</th><th>(95% CI)[a]</th><th>n</th><th>(%)</th><th>(95% CI)[a]</th></tr><tr><td>Participants in population</td><td>539</td><td></td><td></td><td>536</td><td></td><td></td><td>541</td><td></td><td></td></tr><tr><td>with one or more adverse events</td><td>438</td><td>(81.3)</td><td>(77.7, 84.5)</td><td>429</td><td>(80.0)</td><td>(76.4, 83.3)</td><td>433</td><td>(80.0)</td><td>(76.4, 83.3)</td></tr><tr><td>injection-site</td><td>400</td><td>(74.2)</td><td></td><td>393</td><td>(73.3)</td><td></td><td>407</td><td>(75.2)</td><td></td></tr><tr><td>systemic</td><td>326</td><td>(60.5)</td><td></td><td>310</td><td>(57.8)</td><td></td><td>292</td><td>(54.0)</td><td></td></tr><tr><td>with no adverse event</td><td>101</td><td>(18.7)</td><td></td><td>107</td><td>(20.0)</td><td></td><td>108</td><td>(20.0)</td><td></td></tr><tr><td>with vaccine-related[b] adverse events</td><td>426</td><td>(79.0)</td><td>(75.4, 82.4)</td><td>416</td><td>(77.6)</td><td>(73.8, 81.1)</td><td>426</td><td>(78.7)</td><td>(75.1, 82.1)</td></tr><tr><td>injection-site</td><td>400</td><td>(74.2)</td><td></td><td>393</td><td>(73.3)</td><td></td><td>407</td><td>(75.2)</td><td></td></tr><tr><td>systemic</td><td>279</td><td>(51.8)</td><td></td><td>259</td><td>(48.3)</td><td></td><td>254</td><td>(47.0)</td><td></td></tr><tr><td>with serious adverse events</td><td>8</td><td>(1.5)</td><td>(0.6, 2.9)</td><td>5</td><td>(0.9)</td><td>(0.3, 2.2)</td><td>1</td><td>(0.2)</td><td>(0.0, 1.0)</td></tr><tr><td>with serious vaccine-related adverse events</td><td>0</td><td>(0.0)</td><td>(0.0, 0.7)</td><td>0</td><td>(0.0)</td><td>(0.0, 0.7)</td><td>0</td><td>(0.0)</td><td>(0.0, 0.7)</td></tr><tr><td>who died</td><td>0</td><td>(0.0)</td><td>(0.0, 0.7)</td><td>0</td><td>(0.0)</td><td>(0.0, 0.7)</td><td>0</td><td>(0.0)</td><td>(0.0, 0.7)</td></tr></table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>
<이상사례(전체) 개요>
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">V116 (Combined Lots)</th><th colspan="2">PPSV23</th><th>Difference in % vs PPSV23</th></tr>
<tr><th></th><th>n</th><th>(%)</th><th>n</th><th>(%)</th><th>Estimate (95 % CI)[a]</th></tr>
<tr><td>Participants in population</td><td>1,616</td><td></td><td>541</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>with one or more adverse events</td><td>1,300</td><td>(80.4)</td><td>405</td><td>(74.9)</td><td>5.6 (1.6, 9.8)</td></tr>
<tr><td>injection-site</td><td>1,200</td><td>(74.3)</td><td>335</td><td>(61.9)</td><td></td></tr>
<tr><td>systemic</td><td>928</td><td>(57.4)</td><td>281</td><td>(51.9)</td><td></td></tr>
<tr><td>with no adverse event</td><td>316</td><td>(19.6)</td><td>136</td><td>(25.1)</td><td></td></tr>
<tr><td>with vaccine-related[b] adverse events</td><td>1,268</td><td>(78.5)</td><td>386</td><td>(71.3)</td><td>7.1 (2.9, 11.5)</td></tr>
<tr><td>injection-site</td><td>1,200</td><td>(74.3)</td><td>334</td><td>(61.7)</td><td></td></tr>
<tr><td>systemic</td><td>792</td><td>(49.0)</td><td>237</td><td>(43.8)</td><td></td></tr>
<tr><td>with serious adverse events</td><td>14</td><td>(0.9)</td><td>6</td><td>(1.1)</td><td>-0.2 (-1.6, 0.6)</td></tr>
<tr><td>with serious vaccine-related adverse events</td><td>0</td><td>(0.0)</td><td>0</td><td>(0.0)</td><td>0.0 (-0.7, 0.2)</td></tr>
<tr><td>who died</td><td>0</td><td>(0.0)</td><td>1</td><td>(0.2)</td><td>-0.2 (-1.0, 0.1)</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>예측된 국소/전신 반응</td><td>
• 계획된 수집체계에서 수집된 AEs를 나타낸 시험대상자의 비율은 주사부위 통증을 제외하면 V116(통합 로트) 및 PPSV23 접종군 간에 전반적으로 비슷했고, 주사부위 통증은 PPSV23 접종군과 비교하여 V116(통합 로트) 접종군에서 더 높았음(60.6% vs. 73.3%).
• 계획된 수집체계에서 수집된 AEs를 나타낸 시험대상자 중 대부분에서 이상사례 지속 기간이 짧았으며 (≤ 3일) 최대 강도는 경증 또는 중등증이었음
<예측된 이상사례 개요>
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">V116 (Combined Lots)</th><th colspan="2">PPSV23</th><th>Difference in % vs PPSV23</th></tr>
<tr><th></th><th>n</th><th>(%)</th><th>n</th><th>(%)</th><th>Estimate (95 % CI)[a]</th></tr>
<tr><td>Participants in population</td><td>1,616</td><td></td><td>541</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>with one or more solicited adverse events</td><td>1,263</td><td>(78.2)</td><td>387</td><td>(71.5)</td><td></td></tr>
<tr><td>with no solicited adverse events</td><td>353</td><td>(21.8)</td><td>154</td><td>(28.5)</td><td></td></tr>
<tr><td>Solicited injection site adverse event</td><td>1,199</td><td>(74.2)</td><td>334</td><td>(61.7)</td><td></td></tr>
<tr><td>Injection site erythema</td><td>219</td><td>(13.6)</td><td>41</td><td>(7.6)</td><td>6.0 (3.0, 8.6)</td></tr>
<tr><td>Injection site pain</td><td>1,184</td><td>(73.3)</td><td>328</td><td>(60.6)</td><td>12.6 (8.0, 17.3)</td></tr>
<tr><td>Injection site swelling</td><td>213</td><td>(13.2)</td><td>41</td><td>(7.6)</td><td>5.6 (2.6, 8.2)</td></tr>
<tr><td>Solicited systemic adverse event</td><td>778</td><td>(48.1)</td><td>234</td><td>(43.3)</td><td></td></tr>
<tr><td>Fatigue</td><td>573</td><td>(35.5)</td><td>184</td><td>(34.0)</td><td>1.4 (-3.2, 6.0)</td></tr>
<tr><td>Headache</td><td>440</td><td>(27.2)</td><td>116</td><td>(21.4)</td><td>5.8 (1.6, 9.7)</td></tr>
<tr><td>Myalgia</td><td>264</td><td>(16.3)</td><td>47</td><td>(8.7)</td><td>7.6 (4.5, 10.5)</td></tr>
<tr><td>Pyrexia</td><td>48</td><td>(3.0)</td><td>12</td><td>(2.2)</td><td>0.8 (-1.0, 2.1)</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>예측되지 않은 약물이상반응</td><td>계획되지 않은 이상사례(D1~D30/unsolicited AEs)는 V116 27.4%(442/1616명), PPSV23 26.2%(142/541명)으로 유사한 경향을 보였고, 계획되지 않은 약물이상반응은 V116 11.4%(185/1616명), PPSV23 7.0%(38/541명)으로 V116 접종군에서 높은 경향을 보였으나 대부분 1% 미만 발현율을 보였음.</td></tr>
<tr><td>중대한 이상사례</td><td>
• SAEs를 경험한 시험대상자의 비율은 낮았으며(≤ 1 %), V116(통합 로트) 및 PPSV23 접종군 간에 전반적으로 비슷했음. 백신과 관련된 SAEs는 보고되지 않았음
• 시험중단을 야기한 이상사례는 없었음
• 1건의 사망(Road traffic accident)이 보고되었음. 이 사례는 임상시험용 백신과 관련이 없는 것으로 간주되었음
</td></tr>
</table>

[시험번호] V116-005(인플루엔자 백신과 병용 투여/백신 접종 경험 또는 미경험 포함/병용 또는 순차)

제목	50세 이상 성인에게 인플루엔자 백신과 병용투여한 V116의 안전성, 내약성, 및 면역원성을 평가한 3 상 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험
연구설계	• V116+QIV(병용) : QIV→V116(순차, 간격 1개월) = 1:1 무작위배정(병용 접종: 540, 순차적 접종 540), 단회 근육투여, 연령 층화(50-64, 65-74, 75-84, 85세 이상) • 65세 이상 최소 50% 이상, PCV13/PPSV23 미경험자 최소 50% 이상 • (추적관찰) 시험대상자 당 마지막 접종 후 6개월
주요 선정/제외 기준	**[선정기준]** • 50세 이상 성인 • 만성 기저질환이 있는 시험대상자의 경우 연구자의 판단에 따라 질환이 안정적인 것으로 평가되는 경우

	• 가임기 여성의 경우 피임 **[제외기준]** • 방문 1 전 3년 이내 IPD 및 다른 폐렴구균성 질환 경험자 • 등록 전 12개월 이내 폐렴구균백신(PCV13, PPSV23, PPSV23+PCV13) 받은 경험이 있는 자 • PCV15 또는 PCV20 접종받은 경험이 있는 자 • 등록 전 6개월 이내 인플루엔자백신 접종 경험이 있는 자 등
목적 /평가변수 /가설	**[1차 목적]** • 이상사례 (AEs)가 발생한 시험대상자의 비율로 평가했을 때, 4가 인플루엔자 백신(QIV)와 순차적으로 투여한 V116 대비 QIV와 병용 투여한 V116의 안전성 및 내약성 평가 - 예측된 국소반응(1-5일): 주사부위 통증, 주사부위 홍반, 주사부위 종창 - 예측된 전신반응(1-5일): 두통, 근육통, 피로, 발열(≥ 38.0℃ 되는 경우) - 백신과 관련된 중대한 이상사례(임상기간동안) • QIV와 순차적으로 투여한 V116 대비 QIV와 병용 투여한 V116의 백신 접종 후 30일의 혈청형-특이적 옵소닌 식작용(OPA) 기하평균역가(GMTs) 비교 - 가설 **(H1):** V116 백신 접종 30일 후 혈청형-특이적 OPA GMTs로 평가했을 때, QIV와 병용 투여한 V116는 QIV와 순차적으로 투여한 V116에 비열등성 : OPA GMT 비율 [병용투여 접종군/순차적 접종군]의 양측 95% CI의 하한 > 0.50 • V116과 순차적으로 투여한 QIV 대비 V116과 병용 투여한 QIV의 백신 접종 후 30일의 바이러스주-특이적 혈구응집 억제 (HAI) GMTs 비교 - 가설 **(H2):** QIV 백신 접종 30일 후 바이러스주-특이적 HAI GMTs로 평가했을 때, V116과 병용 투여한 QIV는 V116과 순차적으로 투여한 QIV에 비열등성 : HAI GMT 비율 [병용투여 접종군/순차적 접종군]의 양측 95% CI의 하한 > 0.67 **[2차 목적]** • QIV와 순차적으로 투여한 V116 대비 QIV와 병용 투여한 V116의 백신 접종 후 30일의 혈청형-특이적 면역글로불린 G (IgG) 기하평균농도 (GMCs) 평가 • 각 백신 접종군 내에서, V116과 QIV를 순차적으로 투여한 시험대상자 및 V116과 QIV를 병용 투여한 시험대상자에서 OPA 및 IgG 반응 모두에 대해 베이스라인 대비 V116 백신 접종 후 30일의 혈청형-특이적 기하평균증가비율(GMFRs) 및 반응이 4배 이상 상승한 시험대상자의 비율 평가 • 각 백신 접종군 내에서, QIV와 V116을 순차적으로 투여한 시험대상자 및 QIV와 V116을 병용 투여한 시험대상자에서 (1) 베이스라인 대비 QIV 백신 접종 후 30일의 혈청형-특이적 GMFRs, (2) QIV 백신 접종 후 30일에 HAI 역가 ≥1:40 인 시험대상자의 비율, 및 (3) QIV 백신 접종 후 30일에 혈청전환된 시험대상자의 비율 평가
대상자 특성	백신을 접종한 시험대상자들 중 (n=1,072): • 전체적인 중앙값 연령(범위): 64.5세(50~91세) • 성별: 남성 488명(45.5%), 여성 584명(54.5%) • 민족성: 비-히스패닉 또는 라틴계 812명(75.7%), 히스패닉 또는 라틴계 252명(23.5%), 보고되지 않음 6명(0.6%), 알 수 없음 2명(0.2%) • 인종: 아메리칸 인디언 또는 알래스카 원주민 5명(0.5%), 아시안 13명(1.2%), 흑인 또는 아프리카계 미국인 208명(19.4%), 다인종 21명(2.0%), 하와이 원주민 또는 기타 태평양 섬주민 2명(0.2%), 백인 822명(76.7%), 누락 1명(0.1%) • 이전 폐렴구균 백신 접종 상태: PCV13 및 PPSV23를 접종한 적 없음 757명(70.6%), 이전에 PCV13만

	접종 58명(5.4%), 이전에 PPSV23만 접종 140명(13.1%), 이전에 PCV13 및 PPSV23을 접종 117명(10.9%)
유효성 결과	
일차	**[V116]** • 백신 접종 후 30일에 QIV와 순차적으로 접종한 V116 결과 대비 V116을 QIV와 병용 투여한 결과는 V116의 21개 혈청형 중 20개에 대하여 비열등성 기준을 만족했음(OPA GMT 비율 [병용투여 접종군/순차적 접종군]의 양측 95% CI의 하한 > 0.5). 혈청형 23B(고유)는 사전에 지정된 기준을 만족하지 못했음. <접종 후 OPA GMT 비율>  Concomitant Group / Sequential Group / GMT Ratio (95% CI) 3 519 209.2 497 250.1 0.84 (0.72, 0.97) 6A 521 2056.4 496 2608.2 0.79 (0.66, 0.94) 7F 521 2399.2 496 3275.4 0.73 (0.63, 0.85) 8 519 1508.9 497 2135.7 0.71 (0.61, 0.82) 9N 522 5075.6 499 7566.6 0.67 (0.57, 0.79) 10A 524 3033.6 499 3966.2 0.76 (0.65, 0.91) 11A 519 2576.3 499 4051.1 0.64 (0.54, 0.75) 12F 525 1869.9 499 2449.5 0.76 (0.62, 0.94) 15A 511 4670.6 458 6559.7 0.71 (0.60, 0.85) 15C 522 3426.0 493 4832.6 0.71 (0.58, 0.87) 16F 522 5371.5 498 7757.2 0.69 (0.59, 0.81) 17F 520 5783.8 497 7024.3 0.73 (0.62, 0.86) 19A 524 1830.1 498 2453.3 0.75 (0.65, 0.85) 20A 522 5172.8 498 6986.9 0.74 (0.63, 0.87) 22F 517 3194.9 490 4158.2 0.77 (0.65, 0.91) 23A 511 3358.2 486 4319.9 0.78 (0.63, 0.96) 23B 522 934.3 498 1664.5 0.56 (0.44, 0.72) 24F 517 2996.5 494 4143.1 0.72 (0.61, 0.86) 31 522 2997.4 490 4300.6 0.68 (0.56, 0.83) 33F 520 9032.5 492 10765.1 0.84 (0.70, 1.01) 35B 522 7701.4 495 9940.2 0.77 (0.67, 0.89) **[QIV]** • 백신 접종 후 30일에 V116과 순차적으로 접종한 QIV 결과 대비 QIV를 V116과 병용 투여한 결과는 QIV의 4개 인플루엔자 바이러스주 중 3개에 대하여 비열등성 기준을 만족했음(GMT 비율 [병용투여 접종군/순차적 접종군]의 양측 95% CI의 하한 > 0.67). 바이러스주 A/H3N2는 사전에 지정된 기준을 만족하지 못했음(95% CI 하한 0.6659) <접종 후 HAI GMT 비율>  Concomitant Group / Sequential Group / GMT Ratio (95% CI) 526 268.23 526 325.06 0.83 (0.70, 0.97) 526 128.07 526 163.06 0.79 (0.67, 0.93) 526 70.02 526 85.66 0.82 (0.70, 0.95) 526 31.80 526 35.86 0.89 (0.78, 1.00) • A/H1N1=A/Victoria/2570/2019 IVR-215 (H1N1) • A/H3N2=A/Darwin/9/2021 SAN-010 (H3N2) • B/Victoria=B/Austria/1359417/2021 (B Victoria lineage) • B/Yamagata=B/Phuket/3073/2013 (B Yamagata lineage)
이차	**[V116]** • V116 백신 접종 후 30일의 IgG GMCs를 접종군 간 비교한 결과는 OPA GMTs의 1차 분석에서 관찰된 결과와 일치했음 • OPA 반응 및 IgG 반응 모두에 대하여, V116 단독 접종과 비교하여 V116을 QIV와 병용 투여했을 때 대부분의 혈청형에 대해 베이스라인 대비 V116 백신 접종 후 30일의 혈청형-특이적 OPA 및 IgG

GMFRs가 더 낮아지는 추세가 관찰되었음.

• OPA 반응 및 IgG 반응 모두에 대하여, V116 단독 접종과 비교하여 V116을 QIV와 병용 투여했을 때 대부분의 혈청형에 대해 V116 백신 접종 후 30일의 반응이 베이스라인 대비 4배 상승한 시험대상자의 비율이 더 낮아지는 추세가 관찰되었음

[QIV]

• QIV 백신 접종 후 30일에 바이러스주-특이적 GMFRs, HAI 역가 ≥ 1:40인 시험대상자의 비율, 및 혈청전환된 시험대상자의 비율은 병용투여 접종군과 순차적 접종군 간에 전반적으로 비슷했음

안전성 결과

개요

• 접종군 간에 AEs를 경험한 전체 시험대상자의 비율이 전반적으로 비슷했음.

• 두 접종군 모두에서 가장 빈번하게 보고된 (≥5 %) AEs는 계획된 수집체계에서 수집된 주사부위 통증, 피로, 두통, 근육통, 주사부위 부종, 및 주사부위 홍반이었음. 계획된 수집체계에서 수집된 AEs를 나타낸 시험대상자의 비율은 접종군 간에 전반적으로 비슷했음.

<이상사례 개요>

	Concomitant Group		Sequential Group		Difference in % vs Sequential Group
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)[a]
Participants in population	534		535		
with one or more adverse events	395	(74.0)	375	(70.1)	3.9 (-1.5, 9.2)
injection-site	319	(59.7)	315	(58.9)	
systemic	279	(52.2)	298	(55.7)	
with no adverse event	139	(26.0)	160	(29.9)	
with vaccine-related[b] adverse events	362	(67.8)	343	(64.1)	3.7 (-2.0, 9.3)
injection-site	319	(59.7)	314	(58.7)	
systemic	206	(38.6)	217	(40.6)	
with serious adverse events	10	(1.9)	17	(3.2)	-1.3 (-3.4, 0.6)
with serious vaccine-related adverse events	0	(0.0)	1	(0.2)	-0.2 (-1.1, 0.5)
who died	1	(0.2)	2	(0.4)	-0.2 (-1.2, 0.7)
discontinued vaccine due to an adverse event	2	(0.4)	1	(0.2)	0.2 (-0.7, 1.2)
discontinued vaccine due to a vaccine-related adverse event	1	(0.2)	0	(0.0)	
discontinued vaccine due to a serious adverse event	1	(0.2)	0	(0.0)	
discontinued vaccine due to a serious vaccine-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	

예측된 국소/전신 반응

• 두 접종군 모두에 대해, 계획된 수집체계에서 수집된 AEs를 나타낸 시험대상자의 대부분에서 이상사례 지속 기간이 짧았으며 (≤ 3일) 최대 강도는 경증 또는 중등증이었음.

<예측된 이상사례>

	Concomitant Group		Sequential Group		Difference in % vs Sequential Group
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)[a]
Participants in population	534		535		
with one or more solicited adverse events	361	(67.6)	348	(65.0)	
with no solicited adverse events	173	(32.4)	187	(35.0)	
Solicited injection site adverse event	**317**	**(59.4)**	**314**	**(58.7)**	
Injection site erythema	61	(11.4)	59	(11.0)	0.4 (-3.4, 4.2)
Injection site pain	309	(57.9)	303	(56.6)	1.2 (-4.7, 7.1)
Injection site swelling	67	(12.5)	63	(11.8)	0.8 (-3.2, 4.7)
Solicited systemic adverse event	**219**	**(41.0)**	**224**	**(41.9)**	
Fatigue	160	(30.0)	175	(32.7)	-2.7 (-8.3, 2.8)
Headache	107	(20.0)	118	(22.1)	-2.0 (-6.9, 2.9)
Myalgia	74	(13.9)	80	(15.0)	-1.1 (-5.3, 3.1)
Pyrexia	10	(1.9)	13	(2.4)	-0.6 (-2.5, 1.3)

예측되지 않은 약물이상 반응

계획되지 않은 이상사례(D1~D30/unsolicited AEs)는 병용 접종군 27.0%(144/534명), 순차적 접종군 31.4%(168/535명), 계획되지 않은 약물이상반응은 병용 접종군 6.7%(36/534명), 순차적 접종군 7.7%(41/535명)으로 두 군간 유사한 경향을 보였음. 대부분 1% 미만(흔하지 않은)에 해당되었음

중대한 이상사례

• 두 접종군 모두에서 SAEs를 경험한 시험대상자의 비율은 낮았음(< 4%). 백신과 관련된 SAE인 기관지 경련(Bronchospasm)이 순차적 접종군에서 보고되었으며, 2차 백신 접종(V116) 이후 30분 이내에 발생하였고, 급성 기관지 경련(중증)을 동반한 알레르기 반응으로 진단되었음. 치료가 있었고 23시간 이내

	에 해소되었고 임상완료 하였음 • 3명 시험대상자가 이상사례로 시험중단하였으며, 다음과 같으며 모두 회복/해결되었음 - 병용그룹(2명) : ① 접종 후 18일 시점, 시험백신과 관련없는 중대한 이상사례 실혈성 빈혈(blood loss anemia), 해결됨. ② 접종 후 중대하지 않은, 백신과 관련된 주사부위 통증(D6), 병감(권태/D6), 주사부위 종창(D7), 주사부위 홍반(D8), 모두 해결됨 - 순차그룹(1명) : Placebo+QIV 그룹(백신1)에서 중대하지 않은, 백신과 관련 없는 어지러움(D6), 해결됨. • 사망이 3건 보고되었음. 병용투여 중재군에서 1건, 및 순차적 접종군에서 2건; 모든 사례가 임상시험용 백신과 관련이 없는 것으로 간주되었음.

[연구번호] V116-006(백신 접종 경험)

제목	이전에 폐렴구균 백신을 접종했던 50세 이상 성인에서 V116의 안전성, 내약성, 및 면역원성을 평가하기 위한 3상 임상시험
연구설계	• 무작위배정(코호트 1: 350, 코호트 2: 261, 코호트 3: 106), 단회 근육투여 - (코로트 1/ 이전 PPSV23) 무작위배정 V116 : PCV15 = 2:1 (V116: 231, PCV: 119) - (코호트 2/ 이전 PCV13) 무작위배정 V116 : PPSV23 = 2:1 (V116: 176, PPSV23: 85) - (코호트 3/ 이전 PCV13 + PPSV23, PCV15 + PPSV23, PPSV23 + PCV13, PCV15, 또는 PCV20) 배정되어 V116 접종(오픈라벨, 단일그룹) • (추적관찰) 시험대상자 당 접종 후 6개월
주요 선정/제외 기준	**[선정기준]** • 50세 이상 성인 • 만성 기저질환이 있는 시험대상자의 경우 연구자의 판단에 따라 질환이 안정적인 것으로 평가되는 경우 • 등록 시점 전 폐렴구균백신 접종이 1년 이상된 자(PCV13, PCV15, PCV20, PPSV23, PCV13+PPSV23, PPSV23+PCV13, 또는 PCV15+PPSV23) **[제외기준]** • 방문 1전 3년 이내 IPD 및 다른 폐렴구균성 질환 이력이 있는 자 • PPSV23 접종 후 PCV15 또는 PCV20을 접종받은 자 등
목적 /평가변수 /가설	**[1차 목적]** • 이상사례 (AEs)가 발생한 시험대상자의 비율로 평가했을 때, V116의 안전성 및 내약성 평가 - 예측된 국소반응(1-5일): 주사부위 통증, 주사부위 홍반, 주사부위 종창 - 예측된 전신반응(1-5일): 두통, 근육통, 피로, 발열(≥ 38℃인 경우) - 백신과 관련된 중대한 이상사례(임상기간동안) • V116 백신에 함유된 모든 혈청형에 대하여 백신 접종 후 30일의 혈청형-특이적 옵소닌 식작용 (OPA) 기하평균역가 (GMTs) 평가(기술) **[2차 목적]** • V116 백신에 함유된 모든 혈청형에 대하여 백신 접종 후 30일의 혈청형-특이적 면역글로불린 G(IgG) 기하평균농도(GMCs) 평가 • V116 백신에 함유된 모든 혈청형에 대하여 OPA 및 IgG 반응 모두에 대해 베이스라인 대비 V116 백신 접종 후 30일의 혈청형-특이적 기하평균증가비율(GMFR) 및 혈청형-특이적 반응이 4배 이상 상승한 시험대상자의 비율 평가
대상자	백신을 접종한 시험대상자들 중 (n=712):

특성

- 전체적인 중앙값 연령(범위): 68.0세(50~91세)
- 성별: 남성 331명(46.5%), 여성 381명(53.5%)
- 민족성: 비-히스패닉 또는 라틴계 608명(85.4%), 히스패닉 또는 라틴계 102명(14.3%), 보고되지 않음 1명(0.1%), 알 수 없음 1명(0.1%)
- 인종: 아시안 236명(33.1%), 흑인 또는 아프리카계 미국인 19명(2.7%), 기타/다인종 3명(0.4%), 백인 454명(63.8%)
- 국가 : 미국(31.3%), 한국(14.0%, 시험백신 68, 대조백신 32) 등 순위였음
- 이전에 폐렴구균백신 접종 경험이 있는 시험대상자 현황

	Cohort 1				Cohort 2				Cohort 3		Total	
	V116		PCV15		V116		PPSV23		V116			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	229		119		174		85		105		712	
Prior pneumococcal vaccination status												
Prior receipt of PPSV23 only	227	(99.1)	119	(100.0)	1	(0.6)	1	(1.2)	0	(0.0)	348	(48.9)
Prior receipt of PCV13 only	1	(0.4)	0	(0.0)	172	(98.9)	84	(98.8)	0	(0.0)	257	(36.1)
Prior receipt of PCV13+PPSV23	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	45	(42.9)	47	(6.6)
Prior receipt of PCV15+PPSV23	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(4.8)	5	(0.7)
Prior receipt of PCV15 only	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.1)
Prior receipt of PCV20 only	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Prior receipt of PPSV23+PCV13	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	54	(51.4)	54	(7.6)

유효성 결과

일차

3개 코호트 전반에 걸쳐, 백신 접종 후 30일에 혈청형-특이적 OPA GMTs로 평가했을 때, V116은 백신에 포함된 21개 혈청형 모두에 대하여 면역원성을 나타냈음

<[코호트1]이전 PPSV23 접종 경험자 대상>

· 공통 혈청형에 대한 OPA GMT

Pneumococcal Serotype	V116 (N = 229)			PCV15 (N = 119)		
	n	Observed GMT	95% CI[a]	n	Observed GMT	95% CI[a]
3	197	262.1	(224.0, 306.8)	103	226.3	(182.0, 281.4)
6A	191	1653.5	(1347.2, 2029.4)	94	2076.1	(1571.4, 2742.8)
7F	209	2184.4	(1891.4, 2522.8)	110	1750.3	(1404.7, 2181.0)
19A	204	1513.8	(1318.4, 1738.1)	109	2022.9	(1634.1, 2504.3)
22F	206	1983.8	(1698.3, 2317.4)	108	1595.6	(1227.1, 2074.6)
33F	188	4311.9	(3625.1, 5128.9)	99	3397.2	(2665.3, 4330.0)

· 고유 혈청형에 대한 OPA GMT

Pneumococcal Serotype	V116 (N = 229)			PCV15 (N = 119)		
	n	Observed GMT	95% CI[a]	n	Observed GMT	95% CI[a]
8	208	1273.0	(1115.1, 1453.3)	113	345.8	(250.5, 477.5)
9N	191	3805.1	(3324.0, 4356.0)	111	2176.5	(1809.6, 2617.9)
10A	209	1986.2	(1637.7, 2408.9)	112	467.5	(337.0, 648.5)
11A	197	1998.5	(1696.9, 2353.8)	100	335.6	(228.9, 491.8)
12F	212	981.8	(782.4, 1232.1)	114	80.5	(54.0, 120.1)
15A	175	4184.9	(3548.3, 4935.6)	93	877.2	(616.2, 1248.7)
15C	206	2307.8	(1878.4, 2835.4)	110	539.6	(371.1, 784.6)
16F	187	3060.5	(2633.8, 3556.3)	107	392.3	(301.3, 510.8)
17F	194	3599.8	(3134.5, 4134.3)	108	939.6	(693.7, 1272.6)
20A	195	2847.4	(2433.3, 3331.8)	110	1058.9	(829.9, 1351.1)
23A	202	2363.9	(1857.4, 3008.5)	91	310.2	(202.1, 476.0)
23B	197	673.2	(517.1, 876.4)	110	153.0	(98.7, 237.1)
24F	201	1822.6	(1411.6, 2353.3)	97	106.6	(69.7, 162.9)
31	194	3018.4	(2473.6, 3683.3)	108	113.2	(74.5, 172.1)
35B	194	6703.1	(5732.7, 7837.8)	107	1019.1	(739.9, 1403.7)

<[코호트 2]이전 PCV13 접종 경험자 대상>

· 공통 혈청형에 대한 OPA GMT

Pneumococcal Serotype	V116 (N = 174)			PPSV23 (N = 85)		
	n	Observed GMT	95% CI[a]	n	Observed GMT	95% CI[a]
3	149	391.1	(332.8, 459.6)	75	583.1	(453.5, 749.6)
7F	150	3129.8	(2609.9, 3753.3)	70	4057.0	(3211.2, 5125.6)
8	161	2320.1	(1987.3, 2708.7)	75	2723.2	(2197.4, 3374.8)
9N	143	7214.4	(6062.9, 8584.6)	58	6482.5	(4908.9, 8560.7)
10A	155	3976.8	(3360.7, 4705.8)	73	1797.6	(1136.2, 2843.9)
11A	142	2846.6	(2411.0, 3360.8)	71	1736.6	(1367.1, 2206.0)
12F	160	2552.6	(2120.5, 3072.9)	73	1402.5	(912.2, 2156.4)
17F	125	5963.8	(5036.6, 7061.7)	67	4367.3	(3372.5, 5655.7)
19A	158	2528.9	(2201.7, 2904.9)	74	3241.5	(2646.0, 3971.0)
20A	138	6005.5	(4919.8, 7330.8)	72	3393.9	(2536.9, 4540.5)
22F	143	4389.2	(3541.1, 5440.3)	71	2524.0	(1834.5, 3472.5)
33F	131	8162.9	(6407.2, 10399.7)	59	8761.9	(6157.4, 12468.1)

· 고유 혈청형에 대한 OPA GMT

Pneumococcal Serotype	V116 (N = 174)			PPSV23 (N = 85)		
	n	Observed GMT	95% CI[a]	n	Observed GMT	95% CI[a]
6A	152	3624.0	(3099.2, 4237.7)	74	1812.3	(1226.6, 2677.6)
15A	134	6185.2	(5179.3, 7386.6)	63	1668.2	(1234.4, 2254.5)
15C	152	4334.4	(3563.8, 5271.5)	72	1470.4	(978.6, 2209.3)
16F	146	4626.5	(3861.8, 5542.6)	74	832.8	(604.3, 1147.6)
23A	156	4253.4	(3417.6, 5293.5)	60	433.6	(247.5, 759.5)
23B	160	1530.7	(1196.5, 1958.3)	75	203.9	(127.6, 325.6)
24F	151	2746.1	(2257.9, 3339.9)	63	48.5	(28.6, 82.1)
31	146	4413.5	(3530.2, 5517.7)	68	171.8	(99.9, 295.6)
35B	148	8143.5	(6761.4, 9808.1)	76	1527.7	(1169.5, 1995.5)

<[코호트 3]이전 PCV13 + PPSV23, PCV15 + PPSV23, PPSV23 + PCV13, PCV15, 또는 PCV20 접종 경험 대상자>

· V116의 21가지 혈청형에 대한 OPA GMT

Pneumococcal Serotype	V116 (N = 105)		
	n	Observed GMT	95% CI[a]
3	85	318.3	(250.0, 405.3)
6A	93	2097.3	(1693.4, 2597.6)
7F	96	2051.3	(1630.2, 2581.0)
8	98	1486.8	(1230.5, 1796.6)
9N	90	4054.5	(3389.4, 4850.2)
10A	96	2564.0	(1959.1, 3355.6)
11A	87	2373.0	(1905.4, 2955.4)
12F	99	1235.3	(948.3, 1609.2)
15A	86	4328.6	(3378.7, 5545.7)
15C	89	2191.9	(1573.2, 3053.9)
16F	89	2477.0	(1887.2, 3251.2)
17F	82	3836.7	(3063.4, 4805.1)
19A	93	1533.8	(1272.4, 1848.9)
20A	88	2433.4	(1880.5, 3148.9)
22F	99	1913.5	(1453.5, 2519.0)
23A	86	3967.2	(2764.8, 5692.7)
23B	97	844.0	(608.2, 1171.4)
24F	90	2041.5	(1500.8, 2777.1)
31	90	3285.5	(2485.0, 4343.8)
33F	88	4654.3	(3532.1, 6133.1)
35B	90	5836.8	(4693.6, 7258.6)

이차

- 3개 코호트 전반에 걸쳐, 백신 접종 전부터 백신 접종 후 30일의 혈청형-특이적 IgG GMCs로 평가했을 때, V116은 백신에 함유된 21개 혈청형 모두에 대해 면역원성을 나타냈음
- 3개 코호트 전반에 걸쳐, 백신 접종 전부터 백신 접종 후 30일까지 혈청형-특이적 OPA와 IgG GMFRs 및 혈청형-특이적 OPA 및 IgG 반응이 4 배 이상 상승한 시험대상자의 비율로 평가했을 때, V116은 백신에 함유된 21개 혈청형 모두에 대해 면역원성을 나타냈음

안전성 결과

개요

- AEs가 나타난 시험대상자의 비율은 이전 폐렴구균 백신 접종 여부와 상관 없이 V116, PCV15 또는

<table>
<tr><td></td><td>PPSV23을 접종한 시험대상자들 간에 전반적으로 비슷했음.</td></tr>
<tr><td>예측된 국소/전신 반응</td><td>• 계획된 수집체계에서 수집된 주사부위 AEs 및 계획된 수집체계에서 수집된 전신 AEs를 경험한 시험대상자의 비율은 이전 폐렴구균 백신 접종 여부와 상관 없이 V116, PCV15 또는 PPSV23을 접종한 시험대상자들 간에 전반적으로 비슷했음.
• 세 개 코호트 전반에 걸쳐, 각 접종군의 계획된 수집체계에서 수집된 AEs를 나타낸 시험대상자의 대부분에서 이상사례 지속 기간이 짧았으며 (≤ 3일) 최대 강도는 경증 또는 중등증이었음
<코호트별 예측된 이상사례>
<table>
<tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">Cohort 1</th><th colspan="2"></th><th colspan="2">Cohort 2</th><th colspan="2"></th><th colspan="2">Cohort 3</th></tr>
<tr><th colspan="2">V116</th><th colspan="2">PCV15</th><th colspan="2">V116</th><th colspan="2">PPSV23</th><th colspan="2">V116</th></tr>
<tr><th>n</th><th>(%)</th><th>n</th><th>(%)</th><th>n</th><th>(%)</th><th>n</th><th>(%)</th><th>n</th><th>(%)</th></tr>
<tr><td>Participants in population</td><td>230</td><td></td><td>117</td><td></td><td>174</td><td></td><td>85</td><td></td><td>105</td><td></td></tr>
<tr><td>with one or more solicited adverse events</td><td>107</td><td>(46.5)</td><td>65</td><td>(55.6)</td><td>86</td><td>(49.4)</td><td>52</td><td>(61.2)</td><td>51</td><td>(48.6)</td></tr>
<tr><td>with no solicited adverse events</td><td>123</td><td>(53.5)</td><td>52</td><td>(44.4)</td><td>88</td><td>(50.6)</td><td>33</td><td>(38.8)</td><td>54</td><td>(51.4)</td></tr>
<tr><td>Solicited injection site adverse event</td><td>92</td><td>(40.0)</td><td>56</td><td>(47.9)</td><td>75</td><td>(43.1)</td><td>46</td><td>(54.1)</td><td>46</td><td>(43.8)</td></tr>
<tr><td>Injection site erythema</td><td>17</td><td>(7.4)</td><td>9</td><td>(7.7)</td><td>13</td><td>(7.5)</td><td>8</td><td>(9.4)</td><td>8</td><td>(7.6)</td></tr>
<tr><td>Injection site pain</td><td>82</td><td>(35.7)</td><td>51</td><td>(43.6)</td><td>72</td><td>(41.4)</td><td>40</td><td>(47.1)</td><td>46</td><td>(43.8)</td></tr>
<tr><td>Injection site swelling</td><td>19</td><td>(8.3)</td><td>10</td><td>(8.5)</td><td>8</td><td>(4.6)</td><td>14</td><td>(16.5)</td><td>11</td><td>(10.5)</td></tr>
<tr><td>Solicited systemic adverse event</td><td>48</td><td>(20.9)</td><td>25</td><td>(21.4)</td><td>45</td><td>(25.9)</td><td>20</td><td>(23.5)</td><td>26</td><td>(24.8)</td></tr>
<tr><td>Fatigue</td><td>33</td><td>(14.3)</td><td>20</td><td>(17.1)</td><td>33</td><td>(19.0)</td><td>11</td><td>(12.9)</td><td>23</td><td>(21.9)</td></tr>
<tr><td>Headache</td><td>16</td><td>(7.0)</td><td>11</td><td>(9.4)</td><td>18</td><td>(10.3)</td><td>10</td><td>(11.8)</td><td>9</td><td>(8.6)</td></tr>
<tr><td>Myalgia</td><td>17</td><td>(7.4)</td><td>3</td><td>(2.6)</td><td>17</td><td>(9.8)</td><td>8</td><td>(9.4)</td><td>9</td><td>(8.6)</td></tr>
<tr><td>Pyrexia</td><td>4</td><td>(1.7)</td><td>3</td><td>(2.6)</td><td>5</td><td>(2.9)</td><td>1</td><td>(1.2)</td><td>0</td><td>(0.0)</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>예측되지 않은 약물이상 반응</td><td>계획되지 않은 이상사례(D1~D30/unsolicited AEs)는 (코호트 1) V116 13.9%(32/230명), PCV15 17.9%(21/117명), (코호트 2) V116 12.6%(22/174명), PPSV23 16.5%(14/85명), (코호트 3) 10.5%(11/105명)이었으며, 전반적으로 유사한 경향을 보였음. 계획되지 않은 약물이상반응은 대부분 1% 미만에 해당되었음병용 접종군 6.7%(36/534명), 순차적 접종군 7.7%(41/535명)으로 두 군간 유사한 경향을 보였음. 대부분 1% 미만(흔하지 않은)에 해당되었음.</td></tr>
<tr><td>중대한 이상사례</td><td>• 모든 코호트에서 SAEs를 경험한 시험대상자의 비율은 낮았으며(<4 %) 접종군 간에 전반적으로 비슷했음. 코호트 1에서 V116을 접종한 시험대상자에서 백신 관련 SAE인 주사부위 연조직염(Injection site cellulitis) 1건(0.4%, 1/230명)이 보고되었음. 접종 후 16일 시점에 해결되었고 이후 시험을 완료함.
• 이상사례로 시험을 중단한 시험대상자는 없었음
• 사망이 보고되지 않았음</td></tr>
</table>

[연구번호] V116-007(HIV 감염자)

제목	HIV에 감염된 성인에서 V116의 안전성, 내약성, 및 면역원성을 평가하기 위한 3 상, 다기관, 무작위 배정, 이중 맹검, 활성 대조군 임상시험
연구설계	HIV 감염된 18세 이상 성인 대상(폐렴구균백신 접종 미경험 또는 경험자) - (파트 A) V116과 PCV15 접종 후 PPSV23 접종에 따른 안전성 및 면역원성 평가. 해당 일정은 US ACIP에서 권고 일정으로 반영 - (파트 B) 파트 A에서 V116을 접종받은 대상자들에서 PCV15 평가. PCV15에 포함된 혈청형에 대한 유익할 수 있는 고위험군에서 안전성 및 면역원성 제공하기 위한 목적임(생략) **[파트 A]** • 이전에 폐렴구균 백신을 접종한 적 없거나 또는 접종했던 HIV에 감염된 18세 이상 • 무작위배정 V116→위약(8주 간격, 156) : PCV15→PPSV23(8주 간격, 157) = 1:1, 단회 근육투여 • (추적관찰) 시험대상자 당 접종 후 6개월
주요	**[선정기준]**

선정/제외 기준	• 18 세 이상 성인 • 스크리닝 시점에 CD4+ T-세포 수 ≥50 cells/㎕ 및 혈장 HIV RNA <50,000 copies/mL이고 HIV 감염 자 • 무작위 배정 후 3개월 동안 조합 ART 요법을 변경할 의도가 없이 연구 참여 전 ≥6주 동안 조합 ART를 투여받았음 • 폐렴구균백신 미접종이거나 경험이 있는 자(경험의 경우, 방문 2[Day1] 전 PCV13 8주 이상, 또는 PCV13 + PPSV23 4년 이상, 또는 PPSV23 4년 이상된 자) • 만성 기저 질환이 있는 시험대상자의 경우 연구자의 판단에 따라 질환이 안정적인 것으로 평가되는 경우 **[제외기준]** • 방문 2 시점에 첫 백신 접종 전 12개월 이내 기회성 감염 이력이 있는 자 • 비감염성 습득 면역 결핍 징후 관련 질환(Kaposi's sarcoma, wasting syndrome, HIV-associated nephropathy 등)의 이력이 있는 자 • IPD 또는 다른 폐렴구균성 질환이 있는 자 • 면역기능의 손상이 있거나 의심되는 자 • PCV15 또는 PCV20 접종 경험이 있는 자 • 전신 코르티코스테로이드 또는 면역억제요법 받은 자 등
목적 /평가변수 /가설	**[1차 목적]** • 이상사례 (AEs)가 발생한 시험대상자의 비율로 평가했을 때, V116의 안전성 및 내약성 평가 - 예측된 국소반응(1-5일): 주사부위 통증, 주사부위 홍반, 주사부위 종창 - 예측된 전신반응(1-5일): 두통, 근육통, 피로, 발열(≥ 38℃인 경우) - 백신과 관련된 중대한 이상사례(임상기간동안) • 각 백신 접종군에 대해서 V116 접종 후(백신 접종 후 30일[Day 30]) 및 PCV15 + PPSV23 접종 후 (접종요법의 마지막 용량 접종 후 30일 [Week 12])의 혈청형-특이적 옵소닌 식작용(OPA) 기하평균역가 (GMTs) 평가 **[2차 목적]** • 각 접종군 내에서 V116 접종 후 (Day 30) 및 PCV 15 + PPSV23 접종 후 (Week 12) 혈청형-특이적 면역글로불린 G (IgG) 기하평균농도 (GMCs) 평가 • 각 접종군에 대해서 OPA 및 IgG 반응 모두에 대해 베이스라인 (Day 1) 대비 V116 접종 후 (Day 30) 및 PCV 15 + PPSV23 접종 후(Week 12)의 혈청형-특이적 기하평균증가비율 (GMFR) 및 반응이 4배 이상 상승한 시험대상자의 비율 평가
대상자 특성	백신을 접종한 시험대상자들 중 (n=312): • 전체적인 중앙값 연령(범위): 45.0세(19~86세) • 성별: 남성 221명(70.8%), 여성 91명(29.2%) • 민족성: 비-히스패닉 또는 라틴계 235명(75.3%), 히스패닉 또는 라틴계 76명(24.4%), 알 수 없음 1명(0.3%) • 인종: 아메리칸 인디언 또는 알래스카 원주민 2명(0.6%), 아시안 33명(10.6%), 흑인 또는 아프리카계 미국인 124명(39.7%), 다인종 3명(1.0%), 백인 149명(47.8%), 누락 1명(0.3%) • 이전 폐렴구균 백신 접종 상태: PCV13 및 PPSV23을 접종한 적 없는 시험대상자 199명(63.8%), 이전에 PCV13만 접종했던 시험대상자 36명(11.5%), 이전에 PPSV23만 접종했거나 또는 이전에 PCV13 및 PPSV23을 접종했던 시험대상자 77명(24.7%) • CD4+T-세포 수: CD4+ T-세포 수 ≥50 ~ <500 cells/㎕인 시험대상자 79명(25.3%), CD4+ T-세포 후 ≥500 cells/㎕인 시험대상자 233명(74.7%)

<table>
<tr><td></td><td>• HIV 바이러스 농도: 검출 가능한 HIV 바이러스 농도를 가진 시험대상자 53명(17.0%), 검출 불가능한 HIV 바이러스 농도 (<20 copies/mL)를 가진 시험대상자 259명(83.0%)</td></tr>
<tr><td colspan="2">유효성 결과</td></tr>
<tr><td>일차</td><td>• V116 접종 후 30일(Day 30)에 혈청형-특이적 OPA GMTs로 평가했을 때, V116은 백신에 함유된 모든 21개 혈청형에 대해 면역원성을 나타냈음
• V116 접종 후 Day 30 및 PCV15 + PPSV23 접종 후 30일 후 (Week 12)에 OPA GMTs로 평가했을 때, V116은 13개 공통 혈청형에 대해 PCV15 + PPSV23과 전반적으로 동등한 면역 반응을 유도했으며 V116에 고유한 8개 혈청형에 대해 더 높은 면역 반응을 나타냈음
<접종 후 공통 혈청형에 대한 OPA GMT >
<table>
<tr><th rowspan="2">Pneumococcal Serotype</th><th colspan="3">V116 + Placebo (N = 156)</th><th colspan="3">PCV15 + PPSV23 (N = 156)</th></tr>
<tr><th>n</th><th>Observed GMT</th><th>95% CI[a]</th><th>n</th><th>Observed GMT</th><th>95% CI[a]</th></tr>
<tr><td>3</td><td>128</td><td>170.7</td><td>(132.5, 220.0)</td><td>126</td><td>172.0</td><td>(138.4, 213.7)</td></tr>
<tr><td>6A</td><td>131</td><td>3896.0</td><td>(2929.7, 5181.1)</td><td>123</td><td>3979.5</td><td>(3210.6, 4932.5)</td></tr>
<tr><td>7F</td><td>135</td><td>3482.3</td><td>(2815.8, 4306.6)</td><td>126</td><td>3275.6</td><td>(2658.1, 4036.6)</td></tr>
<tr><td>8</td><td>137</td><td>1847.5</td><td>(1470.9, 2320.6)</td><td>129</td><td>2262.9</td><td>(1776.5, 2882.5)</td></tr>
<tr><td>9N</td><td>129</td><td>5763.0</td><td>(4552.8, 7294.7)</td><td>126</td><td>5970.0</td><td>(4786.9, 7445.6)</td></tr>
<tr><td>10A</td><td>137</td><td>3693.0</td><td>(2870.2, 4751.5)</td><td>128</td><td>3652.8</td><td>(2731.4, 4885.1)</td></tr>
<tr><td>11A</td><td>134</td><td>3742.5</td><td>(3050.7, 4591.1)</td><td>123</td><td>1722.3</td><td>(1277.1, 2322.7)</td></tr>
<tr><td>12F</td><td>136</td><td>2585.4</td><td>(1993.5, 3353.0)</td><td>128</td><td>2292.4</td><td>(1653.2, 3178.8)</td></tr>
<tr><td>17F</td><td>135</td><td>8698.6</td><td>(7046.1, 10738.5)</td><td>124</td><td>5886.3</td><td>(4489.8, 7717.1)</td></tr>
<tr><td>19A</td><td>137</td><td>2178.9</td><td>(1777.1, 2671.7)</td><td>130</td><td>2667.0</td><td>(2193.2, 3243.1)</td></tr>
<tr><td>20A</td><td>135</td><td>7249.1</td><td>(5854.9, 8975.4)</td><td>130</td><td>5753.3</td><td>(4634.0, 7143.0)</td></tr>
<tr><td>22F</td><td>129</td><td>3622.4</td><td>(2902.8, 4520.4)</td><td>129</td><td>3979.8</td><td>(3214.5, 4927.1)</td></tr>
<tr><td>33F</td><td>123</td><td>14642.5</td><td>(11314.9, 18948.6)</td><td>123</td><td>11864.5</td><td>(9283.8, 15162.5)</td></tr>
</table>
<접종 후 고유 혈청형에 대한 OPA GMT>
<table>
<tr><th rowspan="2">Pneumococcal Serotype</th><th colspan="3">V116 + Placebo (N = 156)</th><th colspan="3">PCV15 + PPSV23 (N = 156)</th></tr>
<tr><th>n</th><th>Observed GMT</th><th>95% CI[a]</th><th>n</th><th>Observed GMT</th><th>95% CI[a]</th></tr>
<tr><td>15A</td><td>127</td><td>5859.0</td><td>(4684.9, 7327.4)</td><td>124</td><td>1970.5</td><td>(1555.1, 2496.8)</td></tr>
<tr><td>15C</td><td>131</td><td>5613.0</td><td>(4136.7, 7616.3)</td><td>126</td><td>2438.0</td><td>(1791.5, 3317.7)</td></tr>
<tr><td>16F</td><td>129</td><td>6703.0</td><td>(5494.0, 8178.1)</td><td>127</td><td>1839.0</td><td>(1474.3, 2293.9)</td></tr>
<tr><td>23A</td><td>130</td><td>5053.5</td><td>(3781.3, 6753.5)</td><td>111</td><td>1674.9</td><td>(1209.9, 2318.7)</td></tr>
<tr><td>23B</td><td>135</td><td>1593.8</td><td>(1182.7, 2147.9)</td><td>125</td><td>151.0</td><td>(98.1, 232.6)</td></tr>
<tr><td>24F</td><td>132</td><td>3725.6</td><td>(3161.1, 4391.0)</td><td>98</td><td>567.9</td><td>(375.4, 859.1)</td></tr>
<tr><td>31</td><td>137</td><td>5699.4</td><td>(4435.1, 7324.2)</td><td>125</td><td>530.8</td><td>(364.2, 773.7)</td></tr>
<tr><td>35B</td><td>135</td><td>11306.2</td><td>(9364.7, 13650.1)</td><td>128</td><td>2977.7</td><td>(2425.5, 3655.8)</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>이차</td><td>• Day 30의 혈청형-특이적 IgG GMCs로 평가했을 때, V116은 백신에 함유된 21개 혈청형 모두에 대하여 면역원성을 나타냈음
• V116 접종 후 Day 30 및 PCV15 + PPSV23 접종 후 Week 12에 IgG GMCs로 평가했을 때, V116은 13개 공통 혈청형에 대해 PCV15 + PPSV23과 전반적으로 동등한 면역반응을 유도했으며 V116에 고유한 8개 혈청형에 대해 더 높은 면역반응을 나타냈음.
• 베이스라인 대비 V116 접종 후 Day 30의 OPA 및 IgG 반응 모두에 대한 혈청형-특이적 GMFRs 및 반응이 4배 이상 상승한 시험대상자의 비율로 평가했을 때, V116은 백신에 함유된 21개 혈청형 모두에 대하여 면역원성을 나타냈음.
• 베이스라인 대비 V116 접종 후 Day 30의 OPA 및 IgG 반응 모두에 대한 혈청형-특이적 GMFRs 및 반응이 4배 이상 상승한 시험대상자의 비율은 13개 공통 혈청형에 대하여 PCV15 + PPSV23 접종 후 Week 12에 관찰된 결과와 전반적으로 일치했으며 V116 고유 혈청형 8개에 대해서는 더 높았음.</td></tr>
<tr><td colspan="2">안전성 결과</td></tr>
<tr><td>개요</td><td>• AEs가 나타난 시험대상자의 비율은 PCV15 + PPSV23 접종군(91.0%) 대비 V116 + 위약 접종군(71.6%)에서 더 낮았으며, 이는 주로 V116 + 위약 접종군의 주사부위 AEs가 더 낮았기 때문임
• 두 접종군 모두에서 모든 백신 접종 후 가장 빈번하게 보고된 (≥ 5%) AEs는 계획된 수집체계에서 수</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>
집된 주사부위 통증, 피로, 두통, 근육통, 및 주사부위 종창이었음.
<이상사례 개요>
<table>
<tr><th></th><th colspan="3">V116 + Placebo</th><th colspan="3">PCV15 + PPSV23</th></tr>
<tr><th></th><th>n</th><th>(%)</th><th>(95% CI)[a]</th><th>n</th><th>(%)</th><th>(95% CI)[a]</th></tr>
<tr><td>Participants in population</td><td>155</td><td></td><td></td><td>155</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>with one or more adverse events</td><td>111</td><td>(71.6)</td><td>(63.8, 78.6)</td><td>141</td><td>(91.0)</td><td>(85.3, 95.0)</td></tr>
<tr><td>injection-site</td><td>79</td><td>(51.0)</td><td></td><td>130</td><td>(83.9)</td><td></td></tr>
<tr><td>systemic</td><td>98</td><td>(63.2)</td><td></td><td>92</td><td>(59.4)</td><td></td></tr>
<tr><td>with no adverse event</td><td>44</td><td>(28.4)</td><td></td><td>14</td><td>(9.0)</td><td></td></tr>
<tr><td>with vaccine-related[b] adverse events</td><td>96</td><td>(61.9)</td><td>(53.8, 69.6)</td><td>136</td><td>(87.7)</td><td>(81.5, 92.5)</td></tr>
<tr><td>injection-site</td><td>79</td><td>(51.0)</td><td></td><td>130</td><td>(83.9)</td><td></td></tr>
<tr><td>systemic</td><td>67</td><td>(43.2)</td><td></td><td>70</td><td>(45.2)</td><td></td></tr>
<tr><td>with serious adverse events</td><td>4</td><td>(2.6)</td><td>(0.7, 6.5)</td><td>6</td><td>(3.9)</td><td>(1.4, 8.2)</td></tr>
<tr><td>with serious vaccine-related adverse events</td><td>0</td><td>(0.0)</td><td>(0.0, 2.4)</td><td>0</td><td>(0.0)</td><td>(0.0, 2.4)</td></tr>
<tr><td>who died</td><td>1</td><td>(0.6)</td><td>(0.0, 3.5)</td><td>0</td><td>(0.0)</td><td>(0.0, 2.4)</td></tr>
<tr><td>discontinued vaccine due to an adverse event</td><td>0</td><td>(0.0)</td><td>(0.0, 2.4)</td><td>0</td><td>(0.0)</td><td>(0.0, 2.4)</td></tr>
<tr><td>discontinued vaccine due to a vaccine-related adverse event</td><td>0</td><td>(0.0)</td><td></td><td>0</td><td>(0.0)</td><td></td></tr>
<tr><td>discontinued vaccine due to a serious adverse event</td><td>0</td><td>(0.0)</td><td></td><td>0</td><td>(0.0)</td><td></td></tr>
<tr><td>discontinued vaccine due to a serious vaccine-related adverse event</td><td>0</td><td>(0.0)</td><td></td><td>0</td><td>(0.0)</td><td></td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>예측된 국소/전신 반응</td><td>
• 계획된 수집체계에서 수집된 전신 AEs를 경험한 시험대상자의 비율은 모든 백신 접종 후 접종군 간에 동일했음. 계획된 수집체계에서 수집된 주사부위 AEs를 경험한 피험자의 비율은 PCV15 + PPSV23 접종군(83.9%) 대비 V116 + 위약 접종군(51.0%)에서 더 낮았으며, 이는 주로 V116 + 위약 접종군에서 주사부위 통증 및 부기의 AEs 발생 빈도가 더 낮았기 때문이었음.
• 두 접종군 모두에 대하여, 계획된 수집체계에서 수집된 AEs를 나타낸 시험대상자의 대부분에서 이상사례 지속 기간이 짧았으며 (≤ 3일) 최대 강도는 경증 또는 중등증이었음.
<예측된 이상사례>
<table>
<tr><th></th><th colspan="3">V116 + Placebo</th><th colspan="3">PCV15 + PPSV23</th></tr>
<tr><th></th><th>n</th><th>(%)</th><th>(95% CI)[a]</th><th>n</th><th>(%)</th><th>(95% CI)[a]</th></tr>
<tr><td>Participants in population</td><td>155</td><td></td><td></td><td>155</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>with one or more solicited adverse events</td><td>96</td><td>(61.9)</td><td></td><td>136</td><td>(87.7)</td><td></td></tr>
<tr><td>with no solicited adverse events</td><td>59</td><td>(38.1)</td><td></td><td>19</td><td>(12.3)</td><td></td></tr>
<tr><td>Solicited injection site adverse event</td><td>79</td><td>(51.0)</td><td></td><td>130</td><td>(83.9)</td><td></td></tr>
<tr><td>Injection site erythema</td><td>6</td><td>(3.9)</td><td>(1.4, 8.2)</td><td>17</td><td>(11.0)</td><td>(6.5, 17.0)</td></tr>
<tr><td>Injection site pain</td><td>78</td><td>(50.3)</td><td>(42.2, 58.4)</td><td>128</td><td>(82.6)</td><td>(75.7, 88.2)</td></tr>
<tr><td>Injection site swelling</td><td>11</td><td>(7.1)</td><td>(3.6, 12.3)</td><td>32</td><td>(20.6)</td><td>(14.6, 27.9)</td></tr>
<tr><td>Solicited systemic adverse event</td><td>67</td><td>(43.2)</td><td></td><td>67</td><td>(43.2)</td><td></td></tr>
<tr><td>Fatigue</td><td>47</td><td>(30.3)</td><td>(23.2, 38.2)</td><td>53</td><td>(34.2)</td><td>(26.8, 42.2)</td></tr>
<tr><td>Headache</td><td>34</td><td>(21.9)</td><td>(15.7, 29.3)</td><td>30</td><td>(19.4)</td><td>(13.5, 26.5)</td></tr>
<tr><td>Myalgia</td><td>19</td><td>(12.3)</td><td>(7.5, 18.5)</td><td>24</td><td>(15.5)</td><td>(10.2, 22.2)</td></tr>
<tr><td>Pyrexia</td><td>3</td><td>(1.9)</td><td>(0.4, 5.6)</td><td>5</td><td>(3.2)</td><td>(1.1, 7.4)</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>예측되지 않은 약물이상 반응</td><td>계획되지 않은 이상사례(D1~D30/unsolicited AEs)는 V116+placebo 38.1%(59/155명), PCV15+PPSV23 35.5%(55/155명), 계획되지 않은 약물이상반응은 V116+placebo 5.8%(9/155명), PCV15+PPSV23 5.8%(9/155명)으로 두 군간 유사한 경향을 보였음. 대부분 1% 미만(흔하지 않은)에 해당되었음.</td></tr>
<tr><td>중대한 이상사례</td><td>
• SAEs를 경험한 시험대상자의 비율은 낮았으며 (<4 %) 접종군 간에 전반적으로 비슷했음. 연구자에 의해 임상시험용 백신과 관련된 것으로 간주된 SAEs는 없었음
• 이상사례로 시험을 중단한 시험대상자는 없었음
• V116 + 위약 접종군에서 사망이 1건(V116 접종 후 D125/위약 접종 후 D62)* 보고되었으나 임상시험 중재법과 관련된 것으로 간주되지 않았음.
</td></tr>
</table>

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

• 해당 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료 분석 보고서 (신약만 해당)

<안전성 통합분석>

• 목적/대상 : V116-003, 004, 006, 005(sequential group) 대상으로 안전성 분석 수행

• 내용 : 예측된 이상사례(국소, 전신 5일간), 예측되지 않은 이상사례/약물이상반응(30일간), 중대한 이상사례/약물이상반응(임상시험전체), 사망을 초래한 이상사례

- 분석결과

[시험대상자]

Population	Study Number	Number of Participants in 4 Phase 3 Studies		Number of Participants in Integrated Analysis	
		V116	Control[a]	V116	Control[a]
Pneumococcal vaccine-naïve adults 18 to 49	V116-003	200	100	200	100
	V116-004	1616	541	1616	541
Total		1816	641	1816	641
Pneumococcal vaccine-naïve adults ≥50	V116-003	1179	1177	1177[b]	1175[b]
	V116-005	738	N/A	364[c]	N/A
Total		1917	1177	1541	1175
Pneumococcal vaccine-experienced adults ≥50	V116-005	314	N/A	154[c]	N/A
	V116-006	509	203	509	202[b]
Total		823	203	663	202
Overall population in Phase 3		4556	2021		
		6577			
Overall population in Integrated Analysis				4020	2018
				6038	

a. Control : (V116-003) PCV20, (V116-004) PPSV23, (V116-005) PPSV23 또는 PCV15 포함

b. 제외된 대상자 : (V116-003) V116과 PCV20 각각 2명, (V116-006) 1명

c. 단독 투여군(sequential group)에서 V116 투여받은 대상자만 포함

[이상사례 개요]

전반적으로 대조백신과 V116 접종군 간의 안전성 프로파일은 유사했음

	V116			Control[b]		
	n	(%)	(95% CI)[c]	n	(%)	(95% CI)[c]
Participants in population	4,020			2,018		
with adverse events from Day 1 through Day 30 postvaccination	2,695	(67.0)	(65.6, 68.5)	1,386	(68.7)	(66.6, 70.7)
solicited[d]	2,544	(63.3)	(61.8, 64.8)	1,290	(63.9)	(61.8, 66.0)
unsolicited[e]	898	(22.3)	(21.1, 23.7)	449	(22.2)	(20.5, 24.1)
with vaccine-related adverse events from Day 1 through Day 30 postvaccination	2,555	(63.6)	(62.0, 65.0)	1,297	(64.3)	(62.1, 66.4)
solicited[d]	2,516	(62.6)	(61.1, 64.1)	1,279	(63.4)	(61.2, 65.5)
unsolicited[e]	313	(7.8)	(7.0, 8.7)	123	(6.1)	(5.1, 7.2)
with serious adverse events from Day 1 through Day 30 postvaccination	14	(0.3)	(0.2, 0.6)	7	(0.3)	(0.1, 0.7)
with serious adverse events from Day 1 through Month 6 postvaccination	56	(1.4)	(1.1, 1.8)	40	(2.0)	(1.4, 2.7)
with serious vaccine-related adverse events from Day 1 through Day 30 postvaccination	2	(0.0)	(0.0, 0.2)	0	(0.0)	(0.0, 0.2)
with serious vaccine-related adverse events from Day 1 through Month 6 postvaccination	2	(0.0)	(0.0, 0.2)	0	(0.0)	(0.0, 0.2)
with serious adverse events within 30 minutes postvaccination	1	(0.0)	(0.0, 0.1)	0	(0.0)	(0.0, 0.2)
with adverse events resulting in death	6	(0.1)	(0.1, 0.3)	3	(0.1)	(0.0, 0.4)

[예측된 이상사례]

예측된 이상사례 중 국소반응에서 주사부위 통증(55.6%)이 가장 높았으며, 전신반응은 피로(27.1%)가 높았음

	V116		Control[b]	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	4,020		2,018	
with one or more solicited adverse events	2,544	(63.3)	1,290	(63.9)
with no solicited adverse events	1,476	(36.7)	728	(36.1)
Solicited injection site adverse event	**2,294**	**(57.1)**	**1,141**	**(56.5)**
Injection site erythema	396	(9.9)	145	(7.2)
Injection site pain	2,236	(55.6)	1,100	(54.5)
Injection site swelling	393	(9.8)	177	(8.8)
Solicited systemic adverse event	**1,481**	**(36.8)**	**646**	**(32.0)**
Fatigue	1,088	(27.1)	479	(23.7)
Headache	741	(18.4)	313	(15.5)
Myalgia	455	(11.3)	151	(7.5)
Pyrexia	87	(2.2)	32	(1.6)

[예측되지 않은 이상사례]

예측되지 않은 이상사례는 V116과 대조약에서 각각 22.3%(898/4020명), 22.2%(449/2018명)이였, 예측되지 않은 약물이상반응은 7.8.%(313/4020명), 6.1%(123/2018명)으로 두 군간에 유사한 경향을 보였음. 예측되지 않은 약물이상반응 중 V116 접종군에서 1% 이상 발현 또는 대조약과 유사하거나 높은 약물이상반응은 주사 부위 소양증(0.9%), 오한(0.7%), 구역(0.7%), 설사(0.4%), 어지러움(0.6%), 림프절병증(0.4%) 및 관절통(0.3%). 시험책임자가 시험 백신과 관련 있다고 판정한, 백신접종 후 1개월 이내의 계획되지 않은 수집체계에서 수집된 약물이상반응 측면에서 뚜렷한 패턴이나 백신 군들 간 불균형은 없었음.

[중대한 이상사례/약물이상반응]

중대한 이상사례는 접종 후 30일 이내 V116과 대조약에서 각각 0.3%(14/4020명), 0.3%(7/2018명)이였고 임상시험 전체기간에서 각각 1.4%(56/4020명), 2.0%(40/2018명)이였음. 접종 후 30분 이내 발생한 중대한 이상사례는 V116에서 1명(기관지연축/Bronchospasm) 보고되었음. 중대한 약물이상반응은 V116 접종군에서 2명(주사부위 연조직염 1명, 기관지연축 1명)에게서 보고되었음. 사망은 V116과 대조약에서 각각 0.1%(6/4020명), 0.1%(3/2018명)이였고 시험백신과 관련성이 없는 것으로 보고되었음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 2건의 핵심임상시험(V116-003, V116-010)을 제출하였음. V116의 면역원성은 기능성 항체가(OPA)의 반응율 및 GMT를 근거하여 활성대조백신 PCV20 또는 PPSV23 대비 공통 혈청형에 대해서 비열등성을, 고유 혈청형에 대해서는 우월성을 입증하였음. 다만 혈청형 15C에 대하여 우월성 기준을 만족하지 못하였으나 PCV20에 포함된 혈청형 15B와 구조적 유사성에 따른 교차반응으로 OPA GMT, IgG GMC, OPA 및 IgG GMFR을 포함한 면역원성 결과 및 OPA 및 IgG 반응에서 4배 이상 증가한 대상자 비율을 고려할 때 다른 혈청형과 비교 시 유사하거나 높은 수준의 면역반응을 보였음. 또한 혈청형 15B(혈청형 15C에 대해 교차 반응)에 대해 사전에 지정된 기준을 만족하여 대조백신에 포함된 혈청형 15B와 유사한 면역반응을 보였음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 예측된 이상사례에 대한 전체 비율은 대조군과 유사하였으며 대부분 국소 및 전신 반응은 경증 또는 중등증이였음. 중대한 이상사례 보고 비율은 두 군간에 유사한 경향을 보였음. 중대한 약물이상반응으로 2건이 보고된 바 있으며 한 건은 인플루엔자 백신과 병용 투여 시(V116-005) 순차적 접종군에서 중대한 약물이상반응으로 2차 시험백신 접종 후 30분 이내 급성 기관지 경련(중증)을 동반한 알레르기 반응으로 진단되었으나 23시간 이내 해소되었고 임상시험을 완료한 바 있고, 다른 한 건은 이전에 폐렴구균 백신을 접종했던 50세 이상 성인 대상 임상시험(V116-006)에서 이전에 PPSV23을 접종받은 경험이 있는 시험대상자에게 시험백신을 접종했을 때 주사부위 연조직염이 보고되었고 접종 후 16일 시점에 해소되어 임상시험을 완료한 바 있음. 이외 시험백신과 관련된 중대한 이상사례 및 사망은 보고되지 않았음.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- V116에서 가장 빈번하게 보고된 이상사례는 계획된 수집체계에서 수집된 사례들이었으며 5% 이상 해당 이상사례는 주사부위 통증, 피로, 두통, 근육통, 주사부위 홍반, 주사부위 종창이었음. 접종군 간에 현저한 차이는 없었으며 대부분 지속기간이 3일 이내로 짧았으며 최대 강도는 경증 또는 중등증이었음. 임상시험 전반에 걸쳐 중대한 이상사례를 경험한 시험대상자의 비율은 낮았으며 대조군과 유사한 경향을 보였음.

- V116과 PCV20 또는 PPSV23과 OPA GMT 또는 OPA 반응이 4배 이상 증가한 시험대상자의 비율로 평가했을 때 공통 혈청형에 대하여 비열등성을 입증하였고 고유 혈청형에 대해 우월성을 입증하였음. 다만 고유 혈청형 15C에 대해 우월성을 입증하지 못했지만, 혈청형 15C에 대한 면역반응의 허용 가능성은 OPA 역가가 4배 이상 상승한 시험대상자의 비율, OPA GMFR 등을 고려할 때 고유한 혈청형과 유사하거나 높은 경향을 보였음. 이는 PCV20 및 PPSV23에 포함되어 있는 혈청형 15B와 구조적 유사성에 의한 교차반응에 기인했을 가능성이 있는 것으로 예상됨. 혈청형 15B에 대한 면역반응은 사전에 지정된 허용 가능한 항체 반응 기준을 만족하였고 유사한 면역반응을 보임으로 혈청형 15C에 대한 교차반응을 확인하였음.
- V116은 성인 대상 폐렴구균성 질환 발생 및 항생제 내성을 고려하여 개발된 기허가 폐렴구균 백신에 포함되지 않은 8개 고유한 혈청형(15A, 15C, 16F, 23A, 23B, 24F, 31, 35B)을 가지고 있으므로 해당 혈청형에 의한 폐렴구균성 질환 예방에 대한 유익성을 제공할 수 있을 것으로 예상됨

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 해당 없음

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

- 해당 없음

6.6.3. 가교자료평가

- 한국인 : V116-003(핵심), V116-010(핵심), V116-006(비핵심)

구분		결과
시험대상자 (주요특성)	V116-003	폐렴구균 백신 접종 경험이 없는 18세 이상 성인(18~49세/50세 이상 연령층화)
	V116-010	폐렴구균 백신 접종 경험이 없는 50세 이상 성인
	V116-006	이전에 폐렴구균 백신 접종 경험이 있는 50세 이상 성인
	• 전반적으로 한국인에서 여성, 젊은 연령대(65세 미만) 비율 등이 글로벌 대비 높은 경향을 보였음	
대상백신	V116-003	(시험백신) V116 (대조백신) PCV20 - (한국인) (코호트1) V116: 77, PCV20: 89 (코호트 2) V116: 24, PCV20: 10 - (글로벌) (코호트1) V116: 1179, PCV20: 1177 (코호트 2) V116: 200, PCV20: 100
	V116-010	(시험백신) V116 (대조백신) PPSV23 - (한국인) V116: 100, PPSV23: 95 - (글로벌) V116: 741, PPSV23: 743
	V116-006	[코호트 1/이전 PPSV23] (시험백신) V116 (대조백신) PCV15 - (한국인) V116: 51, PCV15: 22 - (글로벌) V116: 231, PCV: 119 [코호트 2/이전 PCV13] (시험백신) V116 (대조백신) PPSV23 - (한국인) V116: 17, PCV15: 10 - (글로벌) V116: 176, PCV: 85
투여방법 및 기간		근육, 단회 투여, 6개월 추적관찰

면역원성 결과

• V116-003(대조백신 PCV20)

· V116은 10개의 공통 혈청형에 대해 백신 접종 후 OPA GMTs 로 평가하였을 때 한국인 시험대상자에서 면역원성을 나타냈음. OPA GMT 비(V116/PCV20)은 한국인 집단과 글로벌 집단 간에 유사한 경향을 보였음.

<공통 혈청형에 대한 OPA GMT(코호트 1)>

Pneumococcal Serotype	Korean					Global[a]				
	V116 (N = 77)		PCV20 (N = 89)		GMT Ratio[b] (V116/ PCV20) (95% CI)[b]	V116 (N = 1179)		PCV20 (N = 1177)		GMT Ratio[b] (V116/ PCV20) (95% CI)[b]
	n	GMT[b]	n	GMT[b]		n	GMT[b]	n	GMT[b]	
3	77	323.1	89	212.0	1.52 (1.11, 2.08)	1154	274.0	1161	176.7	1.55 (1.40, 1.72)
6A	77	4520.4	88	4925.1	0.92 (0.65, 1.31)	1148	2302.0	1153	2972.5	0.77 (0.68, 0.88)
7F	77	5364.3	89	5797.0	0.93 (0.68, 1.27)	1152	3637.4	1158	3429.9	1.06 (0.95, 1.18)
8	76	3688.4	89	2359.7	1.56 (1.19, 2.05)	1155	2501.3	1158	1811.1	1.38 (1.25, 1.53)
10A	77	3561.4	89	4904.9	0.73 (0.51, 1.04)	1161	3893.4	1159	4678.0	0.83 (0.75, 0.93)
11A	74	3406.9	88	3260.7	1.04 (0.76, 1.44)	1145	3232.6	1150	2092.8	1.54 (1.39, 1.72)
12F	77	3086.5	88	3640.8	0.85 (0.60, 1.20)	1160	2641.2	1161	2499.6	1.06 (0.92, 1.21)
19A	77	3717.0	89	3951.0	0.94 (0.67, 1.32)	1159	2136.1	1162	2817.8	0.76 (0.69, 0.84)
22F	75	4934.6	89	4454.8	1.11 (0.77, 1.60)	1147	3874.5	1154	4770.1	0.81 (0.72, 0.92)
33F	77	21470.0	88	18442.6	1.16 (0.72, 1.88)	1154	13558.9	1157	11742.1	1.15 (1.01, 1.32)

· V116은 11개의 고유 혈청형에 대해 백신 접종 후 OPA GMTs 로 평가하였을 때 한국인 시험대상자에서 면역원성을 나타냈음. OPA GMT 비(V116/PCV20)은 일부 혈청형의 경우글로벌 대비 낮은 양상을 보였으나 전반적으로 유사한 경향을 보였음

<고유 혈청형에 대한 OPA GMT(코호트 1)>

Pneumococcal Serotype	Korean					Global[a]				
	V116 (N = 77)		PCV20 (N = 89)		GMT Ratio[b] (V116/ PCV20) (95% CI)[b]	V116 (N = 1179)		PCV20 (N = 1177)		GMT Ratio[b] (V116/ PCV20) (95% CI)[b]
	n	GMT[b]	n	GMT[b]		n	GMT[b]	n	GMT[b]	
9N	77	9235.3	88	2283.6	4.04 (3.08, 5.31)	1147	7470.7	1150	1640.4	4.55 (4.12, 5.04)
15A	75	6542.4	83	2324.5	2.81 (1.88, 4.22)	1107	5237.2	1102	1589.0	3.30 (2.91, 3.74)
15C	77	6429.8	88	3633.1	1.77 (1.24, 2.54)	1153	4216.2	1158	2072.3	2.03 (1.77, 2.34)
16F	77	6021.0	88	1425.6	4.22 (3.10, 5.75)	1151	4868.2	1153	846.3	5.75 (5.16, 6.41)
17F	77	10031.7	89	608.0	16.50 (11.05, 24.63)	1148	7764.9	1156	460.4	16.86 (14.90, 19.09)
20A	77	8894.4	87	1039.5	8.56 (5.95, 12.30)	1161	6099.2	1155	631.1	9.66 (8.66, 10.79)
23A	77	5265.1	85	858.4	6.13 (3.83, 9.82)	1132	3737.2	1104	461.5	8.10 (6.86, 9.55)
23B	77	2943.7	89	448.2	6.57 (4.08, 10.57)	1160	1082.5	1160	107.3	10.09 (8.48, 12.00)
24F	76	2510.3	86	119.4	21.02 (13.34, 33.13)	1153	2728.6	1130	70.5	38.71 (33.87, 44.25)
31	77	4268.9	89	445.2	9.59 (6.17, 14.91)	1153	3132.5	1154	144.4	21.69 (18.68, 25.18)
35B	76	7294.0	89	1866.2	3.91 (2.86, 5.34)	1153	8527.8	1159	1383.0	6.17 (5.59, 6.80)

· 11개의 고유 혈청형에 대해 혈청형-특이적 OPA 면역반응이 4배 이상 증가한 시험대상자의 비율 및 차이는 한국인 집단과 글로벌 집단 간 유사한 경향을 보였음

<고유 혈청형에 대해 OPA 반응이 4배 이상 증가한 시험대상자 비율(코호트 1)>

Serotype	Korean			Global[a]		
	V116 (N = 77)	PCV20 (N = 89)	Percentage Point Difference (V116 - PCV20)	V116 (N = 1179)	PCV20 (N = 1177)	Percentage Point Difference (V116 - PCV20)
	Observed Response Percentage (m/n)	Observed Response Percentage (m/n)	Estimate (95% CI)[b]	Observed Response Percentage (m/n)	Observed Response Percentage (m/n)	Estimate (95% CI)[b]
9N	59.7 (37/62)	8.9 (7/79)	51.5 (36.8, 64.2)	64.7 (595/920)	19.9 (195/978)	44.7 (40.7, 48.6)
15A	64.8 (35/54)	36.4 (24/66)	28.4 (10.3, 44.7)	66.7 (462/693)	35.8 (253/706)	30.9 (25.8, 35.8)
15C	88.4 (61/69)	81.3 (61/75)	7.2 (-5.0, 19.2)	83.4 (794/952)	74.2 (695/937)	9.2 (5.6, 12.9)
16F	71.0 (49/69)	15.8 (12/76)	54.7 (39.7, 66.9)	71.9 (654/910)	20.8 (200/961)	51.1 (47.1, 54.9)
17F	83.9 (52/62)	6.4 (5/78)	77.5 (65.0, 86.1)	75.8 (653/862)	9.5 (90/952)	66.3 (62.8, 69.6)
20A	66.7 (46/69)	10.1 (8/79)	55.9 (41.7, 67.7)	67.3 (675/1003)	9.6 (97/1011)	57.7 (54.2, 61.1)
23A	77.6 (38/49)	33.8 (22/65)	44.4 (26.5, 59.0)	78.9 (598/758)	36.8 (270/734)	42.2 (37.6, 46.6)
23B	91.7 (66/72)	68.8 (55/80)	22.8 (10.4, 34.9)	85.5 (873/1021)	49.6 (506/1021)	35.9 (32.1, 39.6)
24F	67.7 (42/62)	4.3 (3/70)	63.0 (49.1, 74.3)	80.5 (745/925)	6.3 (55/872)	74.2 (71.1, 77.1)
31	68.3 (43/63)	16.5 (14/85)	51.2 (36.1, 64.0)	76.5 (698/912)	17.9 (171/954)	58.6 (54.8, 62.1)
35B	48.5 (33/68)	3.7 (3/81)	45.5 (32.7, 57.8)	60.0 (550/917)	6.8 (67/988)	53.2 (49.6, 56.6)

· 모든 21개 혈청형에 대해 백신 접종 후 OPA GMTs 로 평가했을 때 V116은 18~49세 및 50~64세의 한국 시험대상자에서 비슷한 면역반응을 이끌어냈음. 일부 혈청형의 경우 18-49세 대비 50~64세 한국인 시험대상자에서 높은 경향을 보였으나 전반적으로 글로벌과 유사하게 18-49세에서 더 높은 면역반응을 보였음

<V116 21개 혈청형에 대해 50-64세 대비 18-49세 시험대상자 OPA GMT 비율>

Pneumococcal Serotype	Korean					Global[a]				
	V116 18-49 Years (N = 24)		V116 50-64 Years (N = 57)		GMT Ratio[b] (V116 18-49 Years / V116 50-64 Years)	V116 18-49 Years (N = 200)		V116 50-64 Years (N = 589)		GMT Ratio[b] (V116 18-49 Years / V116 50-64 Years)
	n	GMT[b]	n	GMT[b]	(95% CI)[b]	n	GMT[b]	n	GMT[b]	(95% CI)[b]
3	24	348.8	57	364.8	0.96 (0.63, 1.44)	194	308.6	572	282.7	1.09 (0.90, 1.33)
6A	24	5846.1	57	4838.7	1.21 (0.75, 1.93)	196	5289.6	569	2572.9	2.06 (1.61, 2.62)
7F	24	7293.0	57	5996.0	1.22 (0.79, 1.87)	198	6447.2	571	4278.8	1.51 (1.23, 1.84)
8	24	4353.0	56	3780.2	1.15 (0.76, 1.74)	197	4516.0	571	3004.7	1.50 (1.26, 1.79)
9N	24	14322.2	57	9326.9	1.54 (0.89, 2.65)	197	17283.2	570	8791.4	1.97 (1.59, 2.43)
10A	24	5049.1	57	4312.1	1.17 (0.69, 1.98)	197	6808.1	575	4382.6	1.55 (1.26, 1.92)
11A	24	5027.3	54	3832.3	1.31 (0.84, 2.05)	196	5871.6	564	3785.8	1.55 (1.26, 1.91)
12F	24	3737.2	57	3267.4	1.14 (0.70, 1.87)	196	6150.4	574	3561.2	1.73 (1.37, 2.17)
15A	22	11196.6	56	6693.3	1.67 (0.90, 3.10)	184	11319.2	550	5901.2	1.92 (1.55, 2.37)
15C	24	12300.1	57	7820.0	1.57 (0.85, 2.90)	195	10194.0	570	5708.0	1.79 (1.36, 2.35)
16F	24	9517.4	57	6867.9	1.39 (0.87, 2.21)	193	8877.0	571	5720.0	1.55 (1.26, 1.91)
17F	24	7807.2	57	11694.3	0.67 (0.37, 1.20)	194	16070.6	568	10068.0	1.60 (1.26, 2.02)
19A	24	3427.9	57	3612.2	0.95 (0.56, 1.60)	198	2773.2	574	2374.6	1.17 (0.97, 1.40)
20A	24	9837.5	57	10457.3	0.94 (0.52, 1.71)	197	13150.0	575	7562.7	1.74 (1.39, 2.18)
22F	24	7613.4	56	5760.0	1.32 (0.82, 2.14)	198	9299.6	568	4683.6	1.99 (1.58, 2.49)
23A	24	7716.6	57	6152.2	1.25 (0.75, 2.10)	192	8848.7	561	4739.5	1.87 (1.43, 2.44)
23B	24	4275.5	57	3248.8	1.32 (0.75, 2.31)	198	2140.1	575	1420.9	1.51 (1.11, 2.04)
24F	24	4535.3	56	3267.6	1.39 (0.90, 2.15)	197	4137.6	570	3047.2	1.36 (1.10, 1.67)
31	24	4752.0	57	4881.1	0.97 (0.55, 1.71)	195	8005.6	570	3820.7	2.10 (1.63, 2.69)
33F	24	28570.5	57	29869.4	0.96 (0.45, 2.04)	197	34805.5	570	17607.4	1.98 (1.52, 2.57)
35B	24	13731.8	57	8258.2	1.66 (0.95, 2.91)	198	13933.4	573	9053.9	1.54 (1.26, 1.87)

· V116-003 임상시험에서 글로벌 대비 한국인의 OPA GMT 수치가 유사하거나 높은 경향을 보였으나, 대조군 대비 OPA GMT 비율은 글로벌과 비교 시 유사하거나 낮은 경향을 보였고 고유혈청형에서 OPA 반응이 대조군 대비 4배 이상 증가한 비율은 전반적으로 글로벌과 유사하였음

- V116-010 임상시험의 경우 한국인에서 OPA GMT 및 대조백신 대비 OPA GMT 비율이 글로벌과 유사한 경향을 보였으며 V116-006 임상시험에서도 두 시험 결과와 유사한 패턴을 보였음

안전성 평가결과

- V116-003(대조백신 PCV20)

V116을 접종한 코호트 1의 한국인 시험대상자 총 47명(61%)와 코호트 2의 한국인 시험대상자 18명(75%)가 1건 이상의 이상사례를 경험했음. 두 코호트 모두에서 V116을 접종한 후 한국인 시험대상자의 중대한 이상사례나 사망이 보고되지 않았음.

코호트 1의 V116 접종군에서 주사 부위 반응을 경험한 한국인 시험대상자의 비율이 글로벌 집단의 비율에 비해 높았음. 코호트 2의 V116 접종군에서 전신 이상사례를 경험한 한국인 시험대상자의 비율은 글로벌 집단의 비율에 비해 낮았음.

<이상사례 개요(코호트 1)>

	Korean				Global[a]			
	V116		PCV20		V116		PCV20	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	77		89		1,177		1,175	
with one or more adverse events	47	(61.0)	60	(67.4)	685	(58.2)	778	(66.2)
injection-site	43	(55.8)	55	(61.8)	505	(42.9)	642	(54.6)
systemic	26	(33.8)	37	(41.6)	461	(39.2)	470	(40.0)
with no adverse event	30	(39.0)	29	(32.6)	492	(41.8)	397	(33.8)
with vaccine-related[b] adverse events	47	(61.0)	57	(64.0)	609	(51.7)	715	(60.9)
injection-site	43	(55.8)	55	(61.8)	505	(42.9)	642	(54.6)
systemic	26	(33.8)	28	(31.5)	322	(27.4)	316	(26.9)
with serious adverse events	0	(0.0)	1	(1.1)	19	(1.6)	24	(2.0)
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)	4	(0.3)	2	(0.2)

<이상사례 개요(코호트 2)>

	Korean				Global[a]			
	V116		PCV20		V116		PCV20	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	24		10		200		100	
with one or more adverse events	18	(75.0)	5	(50.0)	164	(82.0)	79	(79.0)
injection-site	16	(66.7)	5	(50.0)	146	(73.0)	75	(75.0)
systemic	10	(41.7)	3	(30.0)	118	(59.0)	50	(50.0)
with no adverse event	6	(25.0)	5	(50.0)	36	(18.0)	21	(21.0)
with vaccine-related[b] adverse events	18	(75.0)	5	(50.0)	159	(79.5)	78	(78.0)
injection-site	16	(66.7)	5	(50.0)	146	(73.0)	75	(75.0)
systemic	10	(41.7)	3	(30.0)	102	(51.0)	42	(42.0)
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	3	(3.0)
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)

[예측된 이상사례]

코호트 1에서, 1건 이상의 계획된 수집체계에서 수집된 이상사례를 경험한 시험대상자의 비율이 한국인과 글로벌 연구집단 간에 유사하였음. 계획된 수집체계에서 수집된 주사 부위 및 전신 이상사례를 경험한 시험대상자의 비율은 한국인과 글로벌 연구집단에서 유사하였으나, 주사 부위 통증의 경우 V116 접종군에서 한국인 시험대상자의 비율이 더 높았음

<예측된 이상사례(코호트 1)>

	Korean				Global[a]			
	V116		PCV20		V116		PCV20	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	77		89		1,177		1,175	
with one or more solicited adverse events	45	(58.4)	54	(60.7)	600	(51.0)	708	(60.3)
with no solicited adverse events	32	(41.6)	35	(39.3)	577	(49.0)	467	(39.7)
Solicited injection site adverse event	**42**	**(54.5)**	**52**	**(58.4)**	**487**	**(41.4)**	**630**	**(53.6)**
Injection site erythema	5	(6.5)	6	(6.7)	64	(5.4)	74	(6.3)
Injection site pain	42	(54.5)	51	(57.3)	464	(39.4)	607	(51.7)
Injection site swelling	6	(7.8)	12	(13.5)	71	(6.0)	98	(8.3)
Solicited systemic adverse event	**24**	**(31.2)**	**25**	**(28.1)**	**334**	**(28.4)**	**323**	**(27.5)**
Fatigue	20	(26.0)	16	(18.0)	237	(20.1)	230	(19.6)
Headache	3	(3.9)	3	(3.4)	135	(11.5)	152	(12.9)
Myalgia	6	(7.8)	8	(9.0)	70	(5.9)	79	(6.7)
Pyrexia	0	(0.0)	0	(0.0)	15	(1.3)	15	(1.3)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.
[a] The Global group includes participants in South Korea and participants outside South Korea.
Injection site erythema, injection site pain, injection site swelling, fatigue, headache, and myalgia were solicited from Day 1 through Day 5 postvaccination. Pyrexia was defined as maximum temperature ≥ 100.4 °F (38.0 °C) solicited from Day 1 through Day 5 postvaccination.
MedDRA version 26.0 was used in the reporting of this study.
PCV20=pneumococcal 20-valent conjugate vaccine.

코호트 2에서, 1건 이상의 계획된 수집체계에서 수집된 이상사례를 경험한 시험대상자의 비율이 한국인과 글로벌 연구집단 간에 유사하였음. 계획된 수집체계에서 수집된 주사 부위 및 전신 이상사례를 경험한 시험대상자의 비율은 한국인과 글로벌 연구집단에서 유사하였으나, 두통의 경우 V116 접종군에서 한국인 시험대상자의 비율이 더 낮았음

<예측된 이상사례(코호트 2)>

	Korean				Global[a]			
	V116		PCV20		V116		PCV20	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	24		10		200		100	
with one or more solicited adverse events	18	(75.0)	5	(50.0)	161	(80.5)	78	(78.0)
with no solicited adverse events	6	(25.0)	5	(50.0)	39	(19.5)	22	(22.0)
Solicited injection site adverse event	**15**	**(62.5)**	**5**	**(50.0)**	**144**	**(72.0)**	**75**	**(75.0)**
Injection site erythema	0	(0.0)	0	(0.0)	31	(15.5)	13	(13.0)
Injection site pain	15	(62.5)	5	(50.0)	143	(71.5)	74	(74.0)
Injection site swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	28	(14.0)	14	(14.0)
Solicited systemic adverse event	**10**	**(41.7)**	**3**	**(30.0)**	**107**	**(53.5)**	**44**	**(44.0)**
Fatigue	8	(33.3)	3	(30.0)	81	(40.5)	34	(34.0)
Headache	3	(12.5)	1	(10.0)	59	(29.5)	24	(24.0)
Myalgia	5	(20.8)	1	(10.0)	33	(16.5)	14	(14.0)
Pyrexia	1	(4.2)	0	(0.0)	7	(3.5)	1	(1.0)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.
[a] The Global group includes participants in South Korea and participants outside South Korea.
Injection site erythema, injection site pain, injection site swelling, fatigue, headache, and myalgia were solicited from Day 1 through Day 5 postvaccination. Pyrexia was defined as maximum temperature ≥ 100.4 °F (38.0 °C) solicited from Day 1 through Day 5 postvaccination.
MedDRA version 26.0 was used in the reporting of this study.
PCV20=pneumococcal 20-valent conjugate vaccine.

	[중대한 이상사례] 한국인 집단 중 (코호트 1) 대조백신 1명(1.1%)을 제외하고 보고되지 않았음 • V116-003을 포함하여 한국인이 포함된 3건의 임상시험에서 한국인에 대한 시험백신의 안전성의 경우, 글로벌 대비 한국인에서 예측된 국소반응이 다소 높은 경향을 보였으나 전반적으로 글로벌과 유사한 경향을 보였으며, 시험백신과 관련된 중대한 이상사례 또는 사망은 없었음.

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 3건의 임상시험(V116-003, V116-010, V116-006)에서 글로벌 대비 한국인에서 면역원성 평가 결과, 일부 혈청형에 대해 OPA GMT 수치가 전반적으로 높은 경향을 보이거나 50세 이상 성인이 18-49세 성인보다 상대적으로 높은 면역원성 등을 나타내기도 하였음. 다만 한국인에서 평가된 시험대상자 수, 특성(성별, 연령대 비율) 등을 고려할 때 전체 모집단과의 비교가 제한적이나, 전반적으로 면역원성 및 안전성 결과는 글로벌 모집단과 유사한 경향을 보였음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 성인 대상 핵심임상시험(V116-003, V116-010)에서 각 혈청형 특이 항체반응에 대해 기능성 항체가(OPA)의 반응율 및 GMT를 근거하여 활성대조백신(PCV20, PPSV23) 대비 면역원성 비열등성을 입증하였으며, 다른 백신(인플루엔자 백신)과 병용 투여 시(V116-005) 순차적 투여와 비교하였을 때 혈청형 특이적 OPA GMT 또는 바이러스 특이적 HAI GMT를 근거하여 시험백신 또는 병용백신에 대한 면역원성 비열등성을 입증하였음. 또한 전반적으로 활성대조약(PCV20, PPSV23)과 유사한 안전성 프로파일을 보였고 대부분 지속기간이 3일 이내로 짧고 경증 또는 중등증임을 고려할 때 신청품목의 허가사항 부여는 인정 가능할 것으로 사료됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 국외 허가 현황으로 미국(성인 2024.06.17.), 캐나다(성인 2024.07.15.), 유럽(성인 2025.03.24.), 호주(성인 2025.02.05.)가 있음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 허가된 유사제품(박스뉴반스프리필드시린지, 프로디악스-23)의 주성분, 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항를 비교한 요약표를 제출함

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국엠에스디(주)	**허가일**	2025.08.27.
제품명	캡박시브프리필드시린지(폐렴구균·디프테리아 CRM197단백 접합 백신)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	Ver.1.3(2025.08.)
주성분 및 함량	1프리필드시린지/0.5밀리리터 중, 정제폐렴구균폴리사카라이드(혈청형 3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, deOAc15B, 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F, 35B)-디프테리아 CRM197 단백질 접합체(균주: S. pneumoniae, CRM197 균주: P. fluorescens DC487, CRM197 벡터: p472-002)/ 149㎍		
효능·효과	18세 이상의 성인에서 폐렴구균 혈청형(3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15B, 15C, 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F 및 35B)에 의한 침습적 질환 및 폐렴의 예방		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
-	-	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
-	-	-
3. 중요한 부족정보		
-	-	-

※ 경고항: 없음