의약품 품목허가 보고서

접수일자		2022.04.07.	접수번호	20220037275
신청구분		신약(□ 최초, ■ 변경)		
신 청 인 (회사명)		에스케이바이오사이언스(주)		
제 품 명		뉴백소비드프리필드시린지(사스코로나바이러스-2 표면항원 백신(유전자재조합))		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		사스 코로나바이러스-2 스파이크 단백질(유전자재조합)(숙주: Sf9, 벡터: BV2373)		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		제형 : 용액주사제 함량 : 1 프리필드시린지(0.5 밀리리터) 중 사스 코로나바이러스-2 스파이크 단백질(유전자재조합)(숙주: Sf9, 벡터: BV2373) 5 마이크로그램		
신청 사항	효능효과	12세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나19의 예방		
	용법용량	1. 투여용량 12세 이상 이 백신은 0.5mL씩 3주 간격으로 2회 투여한다. 이 약과 다른 코로나19 백신과의 호환성에 대한 자료는 없다. 이 약으로 1차 투여 받은 사람은 백신접종 일정을 완료하기 위해 이 약으로 2차 투여를 받아야 한다. 2. 투여방법 이 약은 근육주사로 투여하며, 가급적 위팔 삼각근에 투여한다. 혈관 내, 피하 또는 피내 주사해서는 안된다. 투여 관련 주의사항은 사용상의 주의사항, '10. 적용상의 주의'를 참조한다.		
최종 허가 사항	허가일자	2022.08.12.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		유럽(EMA) 조건부허가('21.12.20.) / 적응증 연령 확대 변경 허가('22.07.05)		

허가부서	첨단제품허가담당관	**허가담당자**	김남수 과장, 남주선 연구관, 정모아 주무관
심사부서	신속심사과(혁신제품심사팀) 등	**심사담당자**	(총괄검토) 김희성 과장, 김지현 연구관, 엄소영 주무관, 박지영 주무관 (임상) 연구기획조정과 강주혜 과장, 제품화지원팀 왕소영 연구관, 생물제제과 진미령 연구관, 배창준 주무관, 제품화지원팀 정지원 심사관, 박애란 심사관, 약효동등성과 박소라 연구관, 임상시험심사T/F 정바다 심사원 (위해성관리계획) 김은주 과장, 김영림 연구관, 이진영 주무관
GMP* 평가부서	-	**GMP 담당자**	-

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

12세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나19의 예방

○ 용법·용량

1. 투여용량 12세 이상 이 약은 0.5mL씩 3주 간격으로 2회 투여한다. 이 약과 다른 코로나19 백신과의 호환성에 대한 자료는 없다. 이 약으로 1차 투여를 받은 사람은 백신접종 일정을 완료하기 위해 이 약으로 2차 투여를 받아야 한다. 2. 투여방법 이 약은 근육주사로 투여하며, 가급적 위팔 삼각근에 투여한다. 혈관 내, 피하 또는 피내 주사해서는 안된다. 투여 관련 주의사항은 사용상의 주의사항, '10. 적용상의 주의'를 참조한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 이 약의 주성분 및 구성성분에 과민증이 있는 자 **2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것** 1) 급성 중증 열성 질환이 있는 자(급성 중증열성질환 또는 급성감염이 있는 경우, 백신접종을 연기해야 한다. 경미한 감염 또는 미열로 접종을 연기할 필요는 없다) 2) 항응고제를 투여중이거나, 혈소판감소증 또는 기타 혈액응고장애(예, 혈우병)가 있는 환자(근육주사 시 출혈이나 멍이 생길 수 있으므로 주의하여 투여해야 한다) **3. 약물이상반응** 1) 안전성 자료 요약 (1) 18세 이상 이 약의 안전성은 호주, 남아프리카 공화국, 영국, 미국 및 멕시코에서 진행중인 4편의 임상시험에서 수집된 데이터의 중간 분석을 통해 평가되었다. 18세 이상의 시험대상자 49,950명이 이 약(30,058명) 또는 위약(n=19,892명)을 1회 이상 투여받았다. 투여 당시 연령 중앙값은 48세(18~95세 범위)였다. 추적 관찰 기간의 중앙값은 2차 투여 후 70일이었고, 시험대상자 32,993명(66%)이 2차 투여 후 2개월

이상의 추적 관찰을 완료하였다. 2편의 3상 임상시험에서 최소 1회 이상 이 백신(20,055명) 또는 위약(10,561명)을 투여받은 18세 이상 시험대상자의 반응원성을 통합 분석한 결과, 가장 빈번한 이상반응은 주사부위 압통(75%), 주사부위 통증(62%), 피로(53%), 근육통(51%), 두통(50%), 권태감(41%), 관절통(24%), 오심 또는 구토(15%)이었다. 대부분의 이상반응은 경증 또는 중등증으로 국소 반응은 이 약 투여 후 2일(중앙값) 이내, 전신 반응은 1일(중앙값) 이내 소실되었다.
전반적으로 이상반응 발현빈도는 고령자(65세 이상)에 비해 젊은 성인(18~64세)에서 더 높았으며, 1회 투여보다 2회 투여시 더 증가하였다.
(2) 12-17세
이 약의 12-17세 청소년 대상 안전성은 미국에서 진행 중인 임상 3상 시험에서 12-17세 청소년 연령 확장을 통해 수집된 데이터의 중간 분석을 통해 평가하였다. 12세 이상 17세 이하 시험대상자 2,232명이 이 약(n=1,487) 또는 위약(n=745)을 1회 이상 투여받았다. 12세 이상 17세 이하 시험대상자에서 가장 빈번한 이상반응은 주사부위 압통(71%), 주사부위 통증(67%), 두통(63%), 근육통(57%), 피로(54%), 권태감(43%), 오심 또는 구토(23%), 관절통(19%), 투여부위 부종(19%), 발열(17%), 그리고 투여부위 발적(17%)이었다. 대부분의 이상반응은 경증 또는 중등증으로 국소 반응은 이 약 투여 후 2일(중앙값) 이내, 전신 반응은 1일(중앙값) 이내 소실되었다.

2) 임상시험에서의 이상사례 요약표
임상시험 중 관찰된 이상반응은 다음의 빈도로 나타내었다:
매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100 ~ <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000 ~ <1/100), 드물게(≥1/10,000 ~ <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000), 빈도불명(이용 가능한 데이터로부터 추정할 수 없음)

표 1: 이 약 임상시험에서의 이상반응

기관계 대분류	매우 흔하게 (≥ 1/10)	흔하게 (≥ 1/100 ~ < 1/10)	흔하지 않게(≥ 1/1,000 ~ < 1/100)
혈액 및 림프계			림프절비대
신경계	두통		
위장관계 질환	오심 또는 구토		
피부 및 피하조직			발진, 홍반, 소양증, 두드러기
근골격 및 결합 조직 장애	근육통, 관절통		
전신 및 투여 부위 병태	주사 부위 압통, 주사 부위 통증, 피로, 권태	주사 부위 발적(홍반 포함), 주사 부위 부종, 발열, 오한, 사지 통증	통증, 주사 부위 소양증, 인플루엔자 유사 증상

3) 시판 후 안전성 자료
시판 후 수집된 안전성 자료에서 다음의 이상사례가 보고되었다.

심혈관계 질환: 심근염 및 심장막염

안전성 관련 추가정보
임상시험(4편)에서 수집된 안전성 자료의 통합분석결과, 이 약 투여시 일부 고령자에서 혈압상승이 보고되었다. 또한, 중대한 약물이상반응으로 대장염, 심근염, 혈관부종, 중추신경계 염증(비골신경마비, 말초신경병증 포함), 바제도병(갑상선기능항진증 포함), 혈소판감소증이 보고되었다(총 6명).
약 400명을 대상으로 이 약(또는 위약)과 불활화 계절 인플루엔자 백신을 병용 투여한 결과, 이 약 단독투여에 비해 국소 및 전신 이상반응의 발현빈도가 더 높았다.

4. 일반적 주의사항
1) 과민증 및 아나필락시스: 코로나19 백신에서 아나필락시스 사례가 보고되었다. 백신 투여 후 아나필락시스 반응이 나타나는 경우 적절한 의학적 치료와 조치가 즉시 이루어질 수 있도록 준비되어야 한다. 백신 투여 후 최소 15분간 면밀히 관찰한다. 이 약을 1회 투여한 후 아나필락시스를 경험한 사람에게 2회 투여를 해서는 안된다.

2) 불안관련 반응: 백신 투여 주사바늘에 대한 심인성 반응으로, 혈관 미주신경 반응(실신), 과호흡 또는 스트레스 관련 반응을 포함한 불안 관련 반응이 발생할 수 있다. 실신으로 인한 부상을 방지하기 위해 주의가 필요하다.

3) 면역기능이 저하된 사람: 제한된 수의 면역저하자를 대상으로 이 약의 유효성, 안전성 및 면역원성이 평가되었다. 면역기능이 저하된 사람에서는 이 약의 유효성이 더 낮을 수 있다.

4) 예방지속기간: 백신의 예방지속기간은 아직 알 수 없다. 진행 중인 임상시험에서 평가 중이다.

5) 백신 예방효과의 한계: 다른 백신과 마찬가지로, 모든 백신 접종자에서 예방효과를 나타내는 것은 아니다. 백신 2차 투여 후 7일까지는 완전한 예방효과가 나타나지 않을 수 있다.

6) 운전 및 기계사용 능력에 미치는 영향: 이 약은 운전 및 기계사용 능력에 거의 영향을 미치지 않는다, 그러나 3. 약물이상반응에 언급된 영향 중 일부는 일시적으로 운전 또는 기계사용 능력에 영향을 미칠 수 있다.

5. 상호작용
제한된 수의 시험대상자에서 이 약과 불활화 인플루엔자 백신의 병용투여에 대해 탐색적으로 평가되었다. 이 약과 불활화 인플루엔자 백신 병용투여시 SARS-CoV-2에 대한 결합 항체 반응이 더 낮았으며 이에 대한 임상적 유의성은 아직 알려지지 않았다. 그 외 다른 백신과의 병용투여는 연구된 바 없다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부: 임부에 대한 이 약의 사용 경험은 제한적이다. 동물 시험에서 임신, 배태자 발달, 분만 또는 출생 후 발달과 관련하여 직접적 또는 간접적인 유해 영향이 나타나지 않았다. 임신 중 이 약의 투여는 모체 및 태아에 대한 잠재적 유익성이 잠재적 위험을 상회하는 경우에만 고려되어야 한다.

2) 수유부: 이 약이 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다.

3) 수태능: 동물 시험에서 생식독성과 관련하여 직접적 또는 간접적으로 유해 영향이 나타나지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

12세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성과 유효성이 확립되지 않았으며, 관련 자료가 없다.

8. 고령자에 대한 투여

65세 이상의 고령자에서 용량조절은 필요하지 않다.

9. 과량투여시의 처치

과량투여 사례는 보고된 바 없다. 과량투여 시, 개별적으로 생체기능을 모니터링하며 증상에 따라 적절히 치료해야 한다.

10. 적용상의 주의

1) 접종 전, 백신을 육안으로 확인하여 눈에 보이는 입자성 물질이나 변색이 있는지 검사하고, 변색 또는 입사정 물질이 확인되는 경우 해당 백신을 투여해서는 안된다.
2) 사용 전 부드럽게 회전시키고, 흔들지 않아야 한다.
3) 백신의 이력을 추적하기 위해서 투여되는 제품의 이름과 제조번호가 명확히 기록되어야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약은 차광하여 냉장보관(2～8℃)하고, 얼리지 않는다.
2) 사용직전까지 보관조건에 따라 냉장보관한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이 약은 정제된 전장(full-length) SARS-CoV-2 재조합 스파이크(S) 단백질 나노입자로 구성되어 있으며, 이는 융합 전 형태(prefusion conformation)로 안정화되어 있다. 면역증강제인 사포닌 기반 Matrix-M1 첨가로 선천성 면역계의 세포 활성화를 촉진하여 스파이크(S) 단백질 특이적 면역반응을 향상시킨다. 이 두 가지 성분은 중화항체를 포함하여 S 단백질에 대한 체액성 및 세포성 면역반응을 유도하여 코로나19로부터 보호작용을 나타낸다.

2) 임상시험 정보

이 약의 임상적 유효성, 안전성 및 면역원성은 두 편의 핵심 위약 대조 제 3상 임상시험에서 평가중이다. 임상시험 2019nCoV-301은 북미에서, 임상시험 2019nCoV-302는 영국에서 수행되었다.

(1) 임상시험 2019nCoV-301

2019nCoV-301은 미국과 멕시코에서 18세 이상 시험대상자를 대상으로 진행 중인 제 3상 다기관, 무작위, 관찰자 눈가림, 위약 대조 임상시험이며 미국에서 12세 이상 17세 이하 청소년 시험대상자를 대상으로 적응증 확대를 위한 추가적인 임상시험이 진행되었다.

① 18세 이상

등록시 시험대상자를 연령(18 ~ 64세 및 65세 이상)에 따라 층화하고 백신군과 위약군을 2:1 비율로 무작위 배정하였다. 또한, 면역결핍 등 현저한 면역저하자, 항암치료중인 암 환자, 90일 이내

만성적으로 면역억제제를 투여받은 자, 임산부 또는 수유부, 코로나19 감염 확진 이력이 있는 시험대상자는 제외되었고 안정된 상태의 HIV 감염자 등 임상적으로 안정적인 기저 동반질환이 있는 시험대상자는 포함되었다. 코로나19에 대한 안전성 및 유효성 평가를 위해 2차 투여 후 최대 24개월 동안 추적 관찰할 예정이다.

1차 유효성 평가 분석군에는 2차 투여 후 6일까지 SARS-CoV-2 감염의 증거가 없는 18세 이상 25,452명이 포함되었다(백신군 17,312명, 위약군 8,140명).
인구통계학적 특성과 베이스라인 특성은 백신군과 위약군에서 유의한 차이가 없었다. 백신군의 연령 중앙값은 47.0세(범위: 18 ~ 95세)로 18 ~ 64세 88%(15,264명), 65세 이상 12%(2,048명)이었다. 시험대상자 중 95%(총 16,493명)가 중증 코로나19 위험을 증가시키는 동반질환이 있거나 생활・작업환경에 노출되어 있었다.

동반질환으로 체질량 지수(BMI) ≥ 30kg/m2로 정의되는 비만, 만성 폐 질환, 제2형 당뇨병, 심혈관 질환, 만성 신장 질환, HIV 감염 등이 포함되었고, 다른 고위험 특성으로 동반질환이 있거나 없는 65세 이상 또는 동반질환이 있는 65세 미만 및/또는 SARS-CoV-2 또는 인구 밀도가 높은 생활・작업환경 노출이 포함되었다.

2차 투여 후 7일 이후(7일째 포함) 발생한 코로나19에 대한 이 백신의 유효성은 90.40%였다(표2).

표 2: 2차 투여 후 7일 부터 이후(7일째 포함)에 발생한 코로나19의 백신 유효성 분석(1차 유효성 평가 분석군[1], 임상시험 2019nCoV-301)

	백신군			위약군			% 백신 유효성 (95% CI)
	시험대상자 수	코로나19 증례 수 (%)	1,000인년당 발병률[2]	시험대상자 수	코로나19 증례 수 (%)	1,000명인년당 발병률[2]	
일차 유효성 평가							
모든 시험대상자	17,312	14(0.1)	3.26	8140	63 (0.8)	34.01	90.40% (82.8, 94.6)[3,4]

[1] 주요 계획서 위반이 없는 시험대상자 중 베이스라인에서 SARS-CoV-2 혈청음성이고 2차 투여를 받은 이후 6일까지 증상성 코로나19 감염확진이 없었던 시험대상자에서 평가됨
[2] 1,000인년당 평균 발병률
[3] Poisson 회귀분석을 이용하여 산출한 PCR로 확인된 코로나19 감염 발생률에 대해 로그 선형 모델을 기반으로 계산함. 예방효과(VE) = 100 x (1 –상대 위험(relative risk))
[4] 신뢰구간 하한 > 30%로 일차 유효성 평가 기준을 충족

1차 유효성 평가변수의 하위군 분석결과, 성별, 인종, 중증 코로나19의 고위험 관련 동반질환 유무에 따른 예방효과는 유사하였다.

② 12-17세
총 1,799명의 시험대상자를 2:1의 비율로 배정하고 21일간의 간격을 두어 이 약(n=1,205) 또는 위약(n=594)을 2회 투여하였다. PCR로 확인된 코로나 19 감염사례는 모두 경증이었으며 백신군에서 6건, 위약군에서 14건으로, 예방효과는 79.5% (95% 신뢰구간 46.8%-92.1%)였다.
또한 2차 투여 후 35일이 경과한 시점에서 SARS-CoV-2에 대한 중화항체 역가를 분석한 결과,

12-17세 대상자와 18-25세 대상자의 중화항체의 기하평균역가(Geometric Mean Titer, GMT) 비율은 1.46으로 비열등성 기준(기하평균비율[Geometric Mean Ratio, GMR]의 양측 95% 신뢰구간 하한>0.67)을 만족하였다.

(2) 임상시험 2019nCoV-302

2019nCoV-302는 영국에서 18 ~ 84세 시험대상자를 대상으로 진행 중인 제 3상 다기관, 무작위, 관찰자 눈가림, 위약 대조 임상시험이다. 등록시 시험대상자를 연령(18 ~ 64세, 65 ~ 84세)에 따라 층화하고 백신군과 위약군을 1:1 비율로 무작위 배정하였다. 또한, 면역결핍 등 현저한 면역저하자, 최근 암 진단을 받았거나 치료를 받고 있는 암 환자, 90일 이내 만성적으로 면역억제제를 투여받은 자, 자가면역 질환자, 임산부 또는 수유부, 코로나19 감염 확진 이력이 있는 시험대상자는 제외되었고, 안정적 상태의 HIV, C형 간염 바이러스(HCV) 또는 B형 간염 바이러스(HBV) 감염자 등 임상시험 등록 전 4주 이내 질병 악화로 인해 치료 또는 입원에 유의한 변화가 요구되지 않았으며, 임상적으로 안정적인 질병을 가진 시험대상자 는 포함 되었다.

코로나19에 대한 안전성 및 유효성 평가를 위해 마지막 접종 후 최대 12개월 동안 추적 관찰할 예정이다.

1차 유효성 평가 분석군에는 2차 투여 후 6일까지 SARS-CoV-2 감염의 증거가 없는 18~84세의 14,039명이 포함되었다(백신군 7,020명, 위약군 7,019명). 인구통계학적 특성과 베이스라인 특성은 백신군과 위약군에서 유의한 차이가 없었다. 백신군의 연령 중앙값은 56.0세(범위: 18 ~ 84세)로, 18 ~ 64세 72%(15,067명), 65세 이상 28%(1,953명)이었다.

2차 투여 후 7일 이후(7일째 포함) 발생한 코로나19에 대한 이 백신의 유효성은 89.7% 였다(표 3)

표 3: 2차 투여 후 7일 이후(7일째 포함) 발생한 코로나19에 대한 백신 유효성 분석 (1차 유효성 평가 분석군, 임상시험 2019nCoV-302)

	백신군			위약군			% 백신 유효성 (95% CI)
	시험대상자 수	코로나19 증례수(%)	1,000인년당발병률[1]	시험대상자 수	코로나19 증례수(%)	1,000인년당 발병률[1]	
일차 유효성 평가							
모든 시험대상자	7,020	10 (0.1)	6.53	7019	96 (1.4)	63.43	89.70 (80.2, 94.6)[2,3]
연령에 따른 하위군 분석							
18 ~ 64세	5,067	9 (0.2)	12.30	5,062	87 (1.7)	120.22	89.8[2] (79.7, 94.9)
65 ~ 84세	1,953	1 (0.10)[2]	---	1,957	9 (0.9)[2]	---	88.9%[4] (20.2, 99.7)

[1] 1,000 인년당 평균 발병률

[2] 로그 연결 함수와 함께 수정된 Poisson 회귀분석을 이용하여 산출한 발생률에 대해 로그 선형 모델을 기반으로 계산함

[3] 신뢰구간 하한 > 30%로 1차 유효성 평가 기준을 충족

[4] (적은 발생 건수로 인해) Clopper-Pearson model을 기반으로 계산. 95% CI는 전체 조사기간(surveillance time)에 대해 보정한 Clopper-Pearson exact binomial 방법을 이용하여 계산

3) 비임상 정보
반복투여독성, 유전독성 및 생식발생 독성 시험자료에서 특이할 만한 유해성은 관찰되지 않았다.

(1) 유전독성 및 발암성
면역증강제인 Matrix-M1에 대한 시험관 내 유전독성시험 결과, 유전독성은 관찰되지 않았다. 발암성 연구는 수행되지 않았다.

(2) 생식발생독성
생식발생독성시험에서 암컷 랫드에게 SARS-CoV-2 rS 단백질 5ug(사람 투여량의 약 200배)과 Matrix-M1 10ug(사람 투여량의 약 40배)를 근육 내 4회(교배 전 2회, 임신 중 2회) 투여하였다. 출산 후 21일 차까지 수태능, 임신/수유, 배·태자 및 출생자 발달에 대한 백신 관련 영향은 관찰되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법: 밀봉용기, 냉장(2～8℃) 조건에서 차광하여 보관. 얼리지 말 것
사용(유효)기간: 제조일로부터 5개월

1.3 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	2022.04.07.	2022.04.08.	-	-	2022.04.08.	-
보완요청 일자	2022.05.18.	2022.05.02.	-	-	2022.05.17.	-
보완접수 일자	2022.07.18.	2022.07.19.	-	-	2022.07.19.	-
최종처리 일자	2022.08.12.	2022.08.11.	-	-	2022.08.11.	-

[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·심사규정(식품의약품안전처고시) [별표1] > 제1부 > Ⅲ. 당해품목 허가변경 > 1. 새로운 효능・효과, 2. 새로운 용법・용량

구분 \ 제출자료	자 료 번 호																																						
	1	2																		3						4						5				6		7	8	비고
		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 1.	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○	
제출자료 2.	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	×	△	×	○	×	○	○	
제출여부	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	○	
면제사유	제5호가목 효력시험에 관한 자료, 기허가된 적응증과 유사한 질환 특성 및 약물의 동일한 작용기전을 고려하여 기허가시 제출된 자료로 갈음.																																					

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가현황 등에 관한 자료
8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목은 '18세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나19의 예방'에 대하여 22.1.12 품목허가 되었으며 본 허가변경 건은 '12~<18세 소아' 대상 효능효과, 용법용량 확대 건임.
- 12~<18세 소아 효능효과 확대를 위하여 제출된 임상시험 자료는 1편(2019nCOV-301, 3상)이 제출되었으며 미국, 멕시코에서 실시한 성인 대상 임상시험을 12세 연령을 포함하도록 계획서를 변경하였고 소아의 경우 미국에서만 실시하였음.
- 백신 또는 위약을 0일, 21(+7)일 근육주사한 후 6개월 후 맹검 교차접종이 계획되어 있으며 유효성, 면역원성, 안전성을 평가하기 위한 목적임.
- 2021.4.26.~2021.6.4. 미국의 73개 사이트에서 모집하였으며 중간 결과보고서의 data cutoff는 2021.9.27.이며 분석 당시 미국에는 델타 변이주가 유행하였음.
- 백신군 및 대조군은 2:1로 무작위 배정되었으며 최소 1회의 백신 또는 위약을 투여받은 대상자는 백신군은 1,484명, 대조군은 748명이었음.
- 두 군간 대상자의 특성은 유사하였으며 안전성 분석군 기준으로 연령의 중앙값은 14.0(12~<18세)였으며, 12~<15세는 67.1% 분포하였음. 여성은 47.5%, 백인이 74.4% 분포하였으며 비만은($\geq$30.0kg/m^2) 26.8%, 혈청 양성 또는 PCR 양성인 대상자는 16.1%(359명)이었음.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 뉴백소비드프리필드시린지(사스코로나바이러스-2 표면항원 백신(유전자재조합))
- 신청 효능효과 : (예상) 12세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나19의 예방
- 약리작용 기전 : 스파이크(S) 단백질에 대한 체액성 및 세포성 면역반응 유도

1.2. 기원 및 개발경위

- SARS-CoV-2 rS 백신은 GenBank 유전자 서열 MN908947(Wuhan-Hu-1 분리주) 뉴클레오티드 21563-25384에 기반한 전장 야생형 SARS-CoV-2 S 당단백질로 조성되어 있음. S 단백질은 1,273개 아미노산으로 이루어진 제1형 삼량체 당단백질이며 비활성 S0 전구물질로서 생산됨. SARSCoV-2 rS 백신 후보물질을 생산하기 위해 S 유전자의 코돈을 최적화하여 스포도프테라 프루기페르다(Spodoptera frugiperda, Sf9) 곤충세포에서 발현시켰음.
- 위와 같이 개발된 뉴백소비드프리필드시린지 (성인, 만 18세 이상 대상)은 2022년 01월 12일 식약처로부터 안전성, 유효성을 입증받아 제조판매 품목허가를 허가받았으며, 이에 청소년 (만 12세 이상 만 18세 미만)의 적응증확대를 위해 2019nCoV-301 임상시험의 안전성 및 유효성 결과를 제출하여 청소년에 대한 적응증추가를 허가받고자 품목허가변경을 신청함.

1.3 신청 적응증 개요 및 치료법

- 코로나바이러스는 감기부터 MERS-CoV 및 SARS-CoV와 같은 보다 중증의 질병을 일으키는 바이러스로 2019년 신종 CoV(이하 SARS-CoV-2)로 인해 유발된 COVID-19의 발병은 2019년 12월 중국 후베이성 우한에서 시작되어 2020년 11월 기준으로 전 세계적으로 5,300만 건이 넘는 증례와 130만 건이 넘

는 사망이 보고됨. SARS-CoV-2는 주로 직접 접촉 또는 감염된 사람(증상 여부와 관계없이)의 기침 또는 재채기로 인한 호흡기 비말을 통해 사람 간 전파됨. COVID-19의 일반적 증상은 발열, 기침, 숨가쁨 또는 호흡곤란, 근육통, 오한, 인후통, 두통, 미각 또는 후각 상실 등이 있으며 COVID-19 및 중증 COVID-19의 위험이 높은 사람은 고령자(만65세 이상) 및 암, 만성 신장 질환, 만성 폐쇄성 폐질환, 중대한 심장 질환, 면역체계 손상, 비만, 임신, 겸상 적혈구병, 제2형 당뇨병과 같은 특정 기저 질환을 가진 모든 연령이 해당됨. 또한 흡연자는 중증 COVID-19의 위험이 증가함.

- SARS-CoV-2 원균주가 사실상 전세계적으로 확산된 후, 영국(United Kingdom, UK), 브라질, 남아프리카 공화국 및 인도의 최신 보고에서 각각 SARS CoV-2의 B.1.1.7(알파), P.1(감마), B.1.351(베타), B.1.617.2(델타), B.1.1.529(오미크론) 변이의 출현이 밝혀졌으며, 이는 S 단백질의 수용체 결합 영역(receptor-binding domain, RBD) 및 N 말단 영역 내 주요 항원 부위에서 발생한 돌연변이를 획득한 것으로 확인되었음. 이러한 상황은 신종 변이의 지속적 출현을 암시함.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 중요한 잠재적 위해성으로 백신 관련 코로나19 악화(VAED, 백신 관련 호흡기 질환 악화 포함), 아나필락시스, 잠재적인 면역-매개 장애, 심근염 및 심장막염이 있음.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 12~<18세 소아에 대하여 유럽(EMA)허가

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 1건

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 2019nCoV-301임.

6.3. 생물약제학시험

- 임상개발 프로그램에서 혈청상태 및 면역원성(체액면역반응 및 세포면역반응) 분석법은 밸리데이션되었음.

6.4. 임상약리시험

- 임상시험에서의 생물학적 방법과 분석법

구분		시험법	제품명(제조사)	분석실
결합 항체가	Spike protein	ELISA	자사시험	Novavax
중화 항체가	Surrogate	ACE2 inhibition assay	자사시험	Novavax
	Wildtype	Microneutralization	자사시험	360biolabs
T세포반응		확인불가	확인불가	확인불가
실험실적 증례 확인		RT-PCR	Abott RealTime SARS-CoV-2 Assay	Univ. of Washington
		Sequencing	자사시험	Univ. of Washington
혈청상태 (Serostatus)		ECLIA	Elecsys Anti-SARS-CoV-2 Assay(Roche)	Univ. of Washington

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	대상환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	평가 상세 및 결과
1. [2019nCoV-301] A Phase 3, Randomised, Observer-Blinded, Placebo-Controlled study to evaluate the efficacy, safety and immunogenicity of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine(SARS-CoV-2 rS) with Matrix-M1™ adjuvant in adult participants ≥ 18 years with a pediatic expansion in adolescents(12 to <18 years)				
3상	18~84세	백신(19729명)	유효성, 면	1. 1차 유효성 평가결과

		위약(9853명) 21일 간격 2회 근육주사	역원성 및 안전성	- 평가변수: 코로나19 예방(일차) - 평가결과: VE 90.40%(95%CI 82.88, 94.62) 2. 안전성 평가결과 - 예측된 국소 및 전신 약물이상반응은 위약군에 비해 백신군에서 발생빈도 및 중증도가 더 높았음 - 가장 흔한 예측된 국소 및 전신반응은 각각 (국소) 압통, 통증 등, (전신) 피로, 두통, 근육통, 권태 등이었음 - 1차 투여 후 49일까지 보고된 예측되지 않은 약물 관련 이상사례는 백신군에서 더 높았으며, 백신군에서 가장 흔한 ADR은 주사부위 통증, 피로, 두통 등이었음 - 약물 관련 중대한 이상사례는 백신군에서 4명 보고됨(혈관부종, 중추신경계염증/비골신경마비/말초신경병증, 바제도병/갑상선기능항진증, 혈소판감소증)
	12-17세	백신(1,487명) 위약(745명)	유효성, 면역원성 및 안전성	1. 1차 유효성 평가결과 - 평가변수: 코로나19 예방효과 - 평가결과: VE 79.54%(95%CI 46.83, 92.13) 2. 청소년 12 ~ <18세 와 성인 18~<26세의 면역반응을 비교한 결과 비열등함을 입증 - GMT ratio 의 양측 95% 신뢰구간 상한이 0.7(0.6, 0.8, GMT ratio의 point estimate 0.7(0.6, 0.8), SCR 차이 1.1(-0.2, 2.8) 3. 안전성 평가결과 - 예측된 국소 및 전신 약물이상반응은 위약군에 비해 백신군에서 발생빈도 및 중증도가 더 높았음 - 가장 흔한 예측된 국소 및 전신반응은 각각 (국소) 압통, 통증 등, (전신) 두통, 피로, 근육통, 권태 등이었음 - 1차 투여 후 49일까지 보고된 예측되지 않은 약물 관련 이상사례는 백신군에서 더 높았으며, 백신군에서 가장 흔한 ADR은 림프절종창, 두통, 오한, 피로, 주사부위 통증, 발열 등이었음. - 약물 관련 중대한 이상사례는 보고되지 않았음.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

• **3상(2019nCOV-301, 미국 임상)**

1) (시험 제목) 18세 이상 성인 및 청소년(12~<18세) 확장 포함한 SARS-CoV-2 재조합 백신(매트릭스-M 병용)의 유효성, 안전성 및 면역원성 평가를 위한 무작위배정, 관찰자-눈가림, 위약대조 3상 임상시험 (미국, 멕시코)

2) 시험개요 및 투여방법

- 청소년(12~<18세)의 경우 미국에서만 등록 * 분석시점에서 미국에서 델타주가 우세주였음.
- 층화 실시하지 않음. 다만, 12~<15세와 15~<18세가 유사하게 등록되도록 함.
- 투여방법 0일, 21(+7일) 근육주사 → 6개월 후 교차접종(맹검). 다만, EUA 백신, 펜데믹 상황 등에 따라 더 일찍 실시 가능 ** 코로나19 진단된 경우에도 접종 가능 ** EUA 백신은 병용약물로 기록 필요

- 1~2차 투여 사이 눈가림해제된 대상자는 더 이상 IP 투여하지 않음. 2차 투여 완료후 시험철회한 대상자는 blinded crossover에 적합하지 않음. 해당하는 경우 안전성 f/u은 원격평가가 가능하며 사전 정의한 visit 시험 평가가 의무는 아님.

3) 시험목적 및 주요 평가변수

- **일차 평가변수**
  - 유효성 평가변수: 2차 투여 후 7일 시점부터 첫 번째 코로나19 감염 발생에 대한 예방효과(PCR 바이러스학적 확진 및 증상성(경증~중증) 감염, seronegative 대상)
  - 중증도의 정의는 아래와 같음.

경증	다음 중 1가지 이상 - 발열(해열제 사용과 상관없이 주관적 또는 객관적 측정으로 정의) - 새롭게 발현된 기침 - 2가지 이상의 ** 코로나19 의심증상 & 중등증 또는 중증 증상 기준에 부합되지 않는 경우
중등증	다음 중 1가지 이상 - 3일 이상 ≥38.4℃의 고열(3일 연속일 필요없음, 해열제 사용과 상관없음) - 유의한 하기도 호흡기 감염에 대한 모든 증거: 격심한 활동과 상관없는 숨가쁨(숨을 쉴수 없거나 숨쉬기 어려움), 빠른 호흡(휴식상태에서 분당 24~29 호흡), SpO2(실내 공기에서 94~95%), 폐렴 또는 하기도 호흡기 감염과 일치하는 비정상 가슴 X-ray 또는 CT - 폐 청진시 이상한 소리(예, 거품소리, 천명음, 빽빽거림, 흉막 마찰음, 그릉거림) & 중증 증상 기준에 부합되지 않는 경우
중증	다음 중 1가지 이상 - 빠른 호흡(휴식상태에서 분당 ≥30 호흡) - 평상시 심박수 분당 ≥125 - SpO2: 실내 공기에서 ≤93% 또는 PaO2/FiO2 < 300mmHg - 고유량 산소 치료 또는 NIV/NIPPV(CPAP 또는 BiPAP) - 기계 호흡 또는 ECMO - 다음 하나를 포함하여 진단, 임상 증후, 중재에 의해 정의된 1개 이상의 주요 기관계 기능 장애 또는 부전 → (다음) (ARDS, 급성 신부전, 급성 간부전, 급성 오른쪽 또는 왼쪽 심부전, 폐혈증 또는 심장쇽(SBP < 90mmHg 또는 DBP < 60mmHg), 급성 뇌경색(허혈성 또는 출혈성), 급성 혈전 사례(AMI, DVT, PE), 혈관확장제 또는 전신 코르티코스테로이드 또는 혈액 투석 필요. - CDC 기준에 근거한 MIS-C(→청소년 임상에서 추가된 정의) - ICU 입원 - 사망
** 코로나 의심 증상	새롭게 발현된 또는 악화된 숨가쁨, 베이스라인 대비 숨쉬기 어려움 새롭게 발현된 피로감 새롭게 발현된 전신 근육통 또는 몸살 새롭게 발현된 두통 새롭게 발현된 후각 또는 미각 손실 인후통의 급성 발현, 충혈 또는 콧물의 급성 발현 새롭게 발현된 오심 또는 구토, 새롭게 발현된 설사

- 안전성 평가변수:

  ① 백신 접종 후 7일동안에 eDiary에 보고된 반응원성 발생률, 지속기간, 중증도(경증, 중등증, 중증)

  * 국소(통증, 압통, 홍반, 종창/경결), 전신(발열, 병감(권태), 피로, 관절통, 근육통, 두통, 오심/구토)

② 49일 동안 MAAE 발생율, 중증도(2차 투여 후 28일)(최초 및 교차접종)
③ 49일 동안 기재되지 않은 이상사례의 발생율, 중증도(2차 투여 후 28일)(최초 및 교차접종)
④ M12까지 시험백신에 의한 MAAE 및 AESI, SAE의 발생률, 중증도
⑤ M12에서 M24까지(또는 EoS) 시험백신에 의한 MAAE 및 AESI, SAE(코로나-19 진단 포함)의 발생률, 중증도
⑥ 모든 원인의 사망

- **이차 평가변수**
  - 2차 투여 후 7일 시점부터 CDC 변이주 분류에 따른 VOC/VOI로 고려되지 않은 변이주에 대한 PCR로 확진된 증상성 코로나 19에 대한 예방효과
  - 2차 투여 후 7일 시점부터 PCR로 확진된 중등증 또는 중증의 증상성 코로나 19에 대한 예방효과
  - 모든 증상성 SARS-CoV-2 감염에 대한 예방효과
    * 발열, 새롭게 발현된 기침, 새롭게 발현된 또는 악화된 숨가쁨 또는 베이스라인 대비 숨쉬기 어려움, 새롭게 발현된 피로, 새롭게 발현된 전신 근육통 또는 몸살, 새롭게 발현된 두통, 새로운 후각 또는 미각 손실, 인후통의 급성 발현, 충혈 또는 콧물의 급성 발현, 새롭게 발현된 오심 또는 구토, 새롭게 발현된 설사
  - 성인 주요 임상에서 정의된 중증도 분류에 따른 청소년 SARS-CoV-2 감염의 비율(28일부터 1년차 끝까지)
  - 35일에 성인 주요 임상에서 18~26세 연령의 중화항체가와 청소년 중화항체가 비교(혈청 음성, 혈청 양성, 연령 층화)
  - 0일, 35일, M12, M18, M24의 SARS-CoV-2 NP 항체(자연 감염 또는 연구 추적기간 동안 진단되지 않은 감염을 평가하기 위함)
  - 2차 투여 후 14일에 SARS-CoV-2 단백질에 대한 혈청 IgG, hACE2 inhibition titer(청소년, 베이스라인 혈청 음성 또는 양성)
  - M12, M18, M24에서 SARS-CoV-2 단백질에 대한 혈청 IgG, MN, hACE2 inhibition titer
  - endpoint 양식에 따라 PCR 확진된 후 보고된 코로나 19의 과정, 치료, 중증도에 대한 설명
  - 감염의 증상여부와 상관없는 SARS-CoV-2 NP 항체

- 탐색적 평가변수
  - 2차 투여 후 7일 시점부터 CDC 변이주 분류에 따른 VOC/VOI로 고려된 변이주에 대한 PCR로 확진된 증상성 코로나 19에 대한 예방효과

4) 통계분석계획

- 유효성(예방효과)은 통계적 가설 없음. 결과는 기술통계 요약, VE(%) = (1-RR) x 100
  - exponentiating the treatment group coefficient from a Poisson regression analysis with robust error variance.
  - 시험군 또는 대조군의 증례가 0이거나 전체 증례가 5건 미만인 경우 → exact conditional binomial method로 대체
- 면역원성에 대한 가설(아래 3가지에 대한 비열등성 입증)
  - GMT 비율에 대한 양측 95% 신뢰구간 상한(GMT18~<26 / GMT12~<18) < 1.5
  - GMP 비율의 point estimate ≤ 1.22
  - 혈청반응율 차이에 대한 양측 95% 신뢰구간 상한(SRR18~<26 / SRR12~<18) < 10%
  - 통계적 가설에 기반한 시험대상자의 수 400명(20% 탈락률 적용 500명) : 해당 연령에서 무작위 선정함.

- 시험군 2,000명은 0.12% 이상사례를 >90% 확률로 관찰할 수 있는 대상자 수에 해당
- 중간분석 :
  - 맹검 교차접종 개시 후 cutoff date에 실시.
  - D35에 안전성 및 면역원성 분석을 수행할 수 있음.
  - M12후에 유효성에 대한 백신의 지속효과 평가. (안전성 추적관찰 결과 포함)
- 따로 언급이 없는 경우 통계 분석은 유의수준 0.05, 양측 검정

5) 대상환자

- (주요 선정기준)

· 12~<18세 건강 또는 연구자 판단으로 의학적으로 안정적 상태인 청소년

* 베이스라인에서 SARS-CoV2 감염 유무 상관없이 등록 가능

6) 분석집단

분석집단	정의
ITT	무작위배정된 모든 시험대상자 (무작위배정 기준으로 분석)
FAS	최소 1회의 IP 주사를 투여받은 무작위배정된 시험대상자(무작위배정 기준으로 분석)
PP-EFF (per-protocol efficacy) (1차 유효성 분석군)	· IP 2회를 투여받고 최초 코로나19 감염 전 스폰서에 의한 눈가림해제 전 평가하는 1차 유효성 평가 결과에 영향을 미칠 수 있는 주요 계획서 위반이 없는 자 · PP-EFF 분석군에서 제외되는 경우 - 베이스라인에서 SARS-CoV2 감염자(nasal swab PCR 또는 혈청학적 결과) * 다른 코로나19 백신 접종 계획으로 눈가림해제된 대상자는 눈가림해제 시점에서 센서링
PP-EFF-2	PP-EFF-2와 동일하나 베이스라인에서 SARS-CoV2 감염 상관없이 모두 포함
PP-IMM (per-protocol immunogenicity)	IP를 계획대로 투여받은 대상자로 베이스라인 및 투여후 이용가능한 방문시점에서 혈액학적 결과가 있고 면역원성 반응에 영향을 미칠 수 있는 주요 계획서 위반이 없는 자
안전성 분석군	최소 1회의 IP 주사를 투여받은 무작위배정된 시험대상자 - 실제로 투여받은 IP에 해당하는 군에 따라 분석

7) 유효성 평가 결과

① 유효성 분석군 특징

- 유효성 분석군
  - 유효성 분석군(PP-EFF 분석군)의 특성은 두 군간에 유사하였음. 연령의 중앙값은 14.0세(12-17세)였으며 15-17세 31.7% 이었음.
- 남성 52.8%, 인종의 대부분이 백인 76.1%이었음. 과체중 또는 비만이 비율은 각각 17.1%, 25.3%였음.

Table 12: Demographics and Baseline Characteristics in Pediatric Expansion (PP-EFF Analysis Set)

Parameter	NVX-CoV2373 N = 1205	Placebo N = 594	Total N = 1799
Age (years)			
Mean (SD)	13.8 (1.39)	13.8 (1.41)	13.8 (1.40)
Median	14.0	14.0	14.0
Min, max	12, 17	12, 17	12, 17
Age group, n (%)			
12 to < 15 years	822 (68.2)	407 (68.5)	1229 (68.3)
15 to < 18 years	383 (31.8)	187 (31.5)	570 (31.7)
Sex, n (%)			
Male	622 (51.6)	328 (55.2)	950 (52.8)
Female	583 (48.4)	266 (44.8)	849 (47.2)
Race, n (%)			
White	922 (76.5)	447 (75.3)	1369 (76.1)
Black or African American	155 (12.9)	77 (13.0)	232 (12.9)
American Indian or Alaska Native	13 (1.1)	6 (1.0)	19 (1.1)
Asian	38 (3.2)	26 (4.4)	64 (3.6)
Mixed origin	67 (5.6)	33 (5.6)	100 (5.6)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	3 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.2)
Not reported	7 (0.6)	4 (0.7)	11 (0.6)
Ethnicity, n (%)			
[redacted]			
Weight (kg)			
Mean (SD)	65.8 (21.25)	63.5 (20.26)	65.1 (20.95)
Median	61.3	58.7	60.1
Min, max	[redacted]	[redacted]	[redacted]
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	24.0 (6.71)	23.3 (6.58)	23.8 (6.68)
Median	22.5	21.6	22.1
Min, max	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Table 12: Demographics and Baseline Characteristics in Pediatric Expansion (PP-EFF Analysis Set)

Parameter	NVX-CoV2373 N = 1205	Placebo N = 594	Total N = 1799
BMI category, n (%)			
Underweight (< 18.0 kg/m^2)	35 (2.9)	26 (4.4)	61 (3.4)
Normal (18.0 – 24.9 kg/m^2)	632 (52.4)	342 (57.6)	974 (54.1)
Overweight (25.0 – 29.9 kg/m^2)	224 (18.6)	84 (14.1)	308 (17.1)
Obese (≥ 30.0 kg/m^2)	314 (26.1)	142 (23.9)	456 (25.3)

② 일차 유효성 평가결과

- 베이스라인 혈청 음성/PCR 음성인 시험대상자에서 2차 투여 후 최소 7일 시점부터 PCR로 확인된 경증, 중등증 또는 중증의 코로나 19 감염의 증례는 총 20례로 시험군 6례(0.5%), 대조군 14례(2.4%)였음. 예방효과는 79.54%(46.83, 92.13%)였음.
- 베이스라인 혈청상태와 상관없는 시험대상자에서 2차 투여 후 최소 7일 시점부터 PCR로 확인된 경증, 중등증 또는 중증 코로나 19 감염의 증례는 총 21례로 시험군 6례(0.4%), 대조군 15례(2.1%)였음. 예방효과는 80.79%(50.52, 92.54%)였음.
- 베이스라인 혈청음성/PCR 음성인 시험대상자에서 2차 투여 후 최소 7일 시점부터 PCR로 확인된 모든 증상성 코로나 19 감염 예방효과는 79.54%(46.83, 92.13), 베이스라인 혈청상태와 상관없는 시험대상자에서 2차 투여 후 최소 7일 시점부터 PCR로 확인된 모든 증상성 코로나 19 감염 예방효과는 80.79%(50.52, 92.54). PCR로 확인된 경증, 중등증 또는 중증의 코로나 19 감염 예방효과와 동일함.

③ 이차 유효성 및 탐색적 평가결과

- 혈청 음성/PCR 음성인 시험대상자에서 2차 투여 후 7일 시점부터 CDC 변이주 분류에 따른 VOC/VOI로 고려되지 않은 변이주에 대한 PCR로 확진된 증상성 코로나 19 증례는 없었음.
- (VOC/VOI) PP-EFF 분석군의 총 20건의 증례에서 바이러스 유전자 스퀀싱은 11건이 가능하였으며 시험군 3건(0.3%), 대조군 8건(1.3%)로 모두 델타변이였음. 예방효과는 82.04%(32.42, 95.23%) 였음.
- 베이스라인 혈청 상태와 상관없이 1차 투여 후 PCR로 확인된 경증, 중등증 또는 중증 코로나 19 감염 증례는 총 29건이었으며 시험군 11건(0.7%), 대조군 18건(2.4%)로 예방효과는 69.74% 였음(36.00, 85.69%)

유효성 평가결과 결론

- NVX-CoV2373을 21일 간격으로 2회 투여한 결과 일차 유효성 평가결과는 예방효과는 79.54%(46.83, 92.13)였음. 시험군, 대조군 모두 증상의 중증도는 경증이었음.
- 일차 유효성 평가에 대한 소그룹 분석결과 의미있는 해석이 가능한 예방효과는 아래와 같았음. 다만, 소그룹 분석시 피험자 수 한계로 일부 하위군은 신뢰구간 하한에 0이 포함된 경우도 있었음.
  - 12~<15세 80.67%(38.47, 93.93), 15~<18세 76.76%(-26.66, 95.74)
  - 여성 86.71%(51.82, 96.33), 남성 61.83%(-70.48, 91.46)
  - 백인 78.58%(43.73, 91.84)
  - 히스페닉 또는 라틴계가 아닌 경우 78.24%(42.85, 91.71)
- 혈청 음성/PCR 음성인 시험대상자에서 2차 투여 후 최소 7일 시점부터 VOC/VOI로 고려된 변이주에 의한 PCR로 확인된 경증, 중등증 또는 중증의 코로나 19 감염효과는 82.04%(32.42, 95.23)였으며 변이주는 모두 델타 VOC 였음.
- 베이스라인 혈청 상태와 상관없는 시험대상자에서 2차 투여 후 최소 7일 시점부터 PCR로 확인된 경증~중증 코로나 19 감염 효과는 80.79%(50.52, 92.54)로 일차 유효성 평가결과와 유사하였음.
- 베이스라인 혈청 상태와 상관없는 시험대상자에서 1차 투여 후 PCR로 확인된 경증~중증 코로나 19 감염 효과는 69.74%(36.00, 85.69)였으며 누적 발생률 결과에 의하면 시험군과 대조군의 유의한 코로나 19 증례 차이가 1차 투여 후 20~40일 사이에 나타남.

8) 면역원성 결과

- 분석방법

• 301 study에서 12~<18세의 면역원성 데이터를 18~<26세의 면역원성 데이터와 비교하고 Wildtype virus 중화항체가에 대한 GMT 비 및 SCR 차이에 대한 비열등성을 입증함.
• 비열등성 입증을 위해 각 군당 약 400명의 시험대상자의 중화항체가를 평가함.

각 연령군 시험에서 나온 비교용 샘플은 동일한 임상시험계획 상에서 동일 분석법 사용함.

- 분석군

• PP-IMM(Per-Protocol Immunogenecity)

▷ 2회 접종 완료

베이스라인 및 적어도 하나 이상의 혈청분석 결과가 있음.

임상적으로 면역학적 결과에 영향을 미칠만한 중요한 임상시험계획서 위반이 없음.

스크리닝 시 PCR 검사 또는 혈청검사에서 음성

• PP-IMM2

▷ 2회 접종 완료

베이스라인 및 적어도 하나 이상의 혈청분석 결과가 있음.

임상적으로 면역학적 결과에 영향을 미칠만한 중요한 임상시험계획서 위반이 없음.

스크리닝 시 PCR 검사 또는 혈청검사에서 음성 또는 양성

• 평가변수 및 성공기준 :

GMT 비 : 양측 95% CI 상한 > 1.5, 점추정치 ≤ 1.22(1.5 제곱근으로 추정)

GMT 비 : 18~<26세에서 중화항체 GMT / 12~<18세에서 중화항체 GMT (2차 접종 후 2주(D35) 기준)

중화항체시험법 : Microneutralization (wildtype virus)

SCR 차이 : 양측 95% CI 상한 < 10%

SCR의 차이 : 18~<26세에서 중화항체 SCR / 12~<18세에서 중화항체 SCR (2차 접종 후 2주(D35) 기준)

SCR : 베이스라인 대비 4배 이상 증가한 시험대상자의 분율, 베이스라인에서 LLOQ(20) 미만인 경우 측정값은 0.5×LLOQ(10)로 imputation함.

평가 결과

중화항체가(wildtype virus neutralization)

< GMT 비 및 SCR 차이(PP-IMM) >

백신그룹 / 평가변수	성인 (18~<26세)	청소년 (12~<18세)	GMT 비 [95%CI]	SCR 차이 [95%CI]
GMT [95%CI] (N)*	2,634 [2,389, 2904] (416)	3,860 [3423, 4,352] (390)	0.7 [0.6, 0.8]	-
SCR(%) [95%CI] (n/N)*	99.8 [98.7, 100.0] (415/416)	98.7 [97.0, 99.6] (385/390)	-	1.1 [-0.2, 2.8]

-젊은 성인군과 비교하였을 때, 청소년의 면역원성결과는 비열등성을 입증함.

< Wildtype virus 중화항체가(PP-IMM) >

접종시기 (1차 접종 후)	변수	12~<18세		12~<15세		15~<18세	
		시험군 (N=390)	위약군 (N=35)	시험군 (N=274)	위약군 (N=24)	시험군 (N=116)	위약군 (N=11)
D0	GMT	10	10	10	10	11	10
D35	GMT	3,860	12	4,161	13	3,232	10
	GMFR	372.5	1.2	406.7	1.3	302.6	1.0
	SCR(%)	98.7	2.9	99.3	4.2	97.4	0

· 베이스라인에서 혈청음성인 시험대상자(PP-IMM)를 대상으로 평가된 wildtype 중화항체가
· GMFR : 베이스라인(D0) 대비 측정 시점에서의 GMT 증가 비율
· SCR : 베이스라인(D0) 대비 측정 시점에서의 4배 이상 증가한 시험대상자 분율

9) 안전성 결과

② 평가항목

- (반응원성) 국소 및 전신반응에 대하여 투여 후 7일 동안 전자일지 작성하여 국소반응, 전신반응 평가
- (이상사례) 반응원성 이외 AE, SAE, MAAE 등에 대하여 평가

③ 평가대상자

- 12~18세 총 2,247명 2:1 무작위배정(백신군 1491명 vs. 위약군 756명)이었으며, 이 중 안전성 분석군은 총 2,232명(백신군 1,487명 vs. 위약군 748명)임.

* 무작위배정자 중 백신군 7명, 위약군 8명이 투여받지 않아 안전성 분석군에서 제외됨.

- 총 98.5%가 2회 투여받음.

④ 노출도

- 12~<18세 연령군의 추적 관찰기간의 중앙값은 백신군에서 1차 투여후 94일, 2차 투여후 71일, 위약군에서 1차 투여후 93일, 2차 투여후 71일이었으며, 2회 투여를 완료한 대상자에서 백신군 87%(1277/1468명), 위약군 84.7%(618/730명)이 2차 투여후 60일 이상 f/u되었음.

⑤ 평가결과

[예측된 이상사례]

<예측된 국소반응>

- 12~<18세에서 가장 흔한 국소반응(백신군)은 압통(1차 56.4%, 2차 65.3%), 통증(1차 44.6%, 2차 61%), 종창(1차 4.6%, 2차 16.8%), 홍반(1차 3.9%, 2차 14.8%)였으며, 대부분 경증~중등증이었고 4등급 사례는 없었음. 1차 투여후 보다 2차 투여후 발생빈도 및 중증도가 높았음.
- 국소반응 지속시간 중앙값(백신군) 1차 투여후 통증 2일(범위 1, 7), 압통 2일(범위 1, 7), 홍반 1일(범위 1, 6), 종창 1일(범위 1, 6), 2차 투여후 통증 2일(범위 1, 7), 압통 2일(범위 1, 7), 홍반 2 (범위 1, 7), 종창 2일(범위 1, 6)이었음.

  백신군에서 국소반응이 >7일 지속되는 대상자수는 1차 투여후 통증 2명(위약 0), 압통 5명(위약 0), 홍반 0명(위약 0), 종창 1명(위약 0), 2차 투여후 통증 1명(위약 0), 압통 3명(위약 0), 홍반 0(위약 0), 종창 1명(위약 0)이었음.

<예측된 전신반응>

- 12~<18세에서 가장 흔한 전신반응(백신군)은 근육통(1차 34%, 2차 49.1%), 두통(1차 30.3%, 2차 57.0%), 피로(1차 24.2%, 2차 49.9%), 권태(1차 14.8%, 2차 40.2%), 오심/구토(1차 7.7%, 2차 19.9%), 관절통(1차 7.0%, 2차 16.1%), 발열(1차 0.7%, 2차 16.9%)였으며, 대부분 경증~중등증이었고 4등급 사례는 2차 투여후 두통 1명, 1차 투여후 발열 2명, 2차 투여후 오심/구토 1명이었음. 1차 투여후 보다 2차 투여후 발생빈도 및 중증도가 높았음.
- 전신반응 지속시간 중앙값(백신군) 1, 2차 투여후 피로 1일(범위 1, 7), 발열 1일(범위 1, 1~2), 두통 1일(범위 1, 6~7), 관절통 1일(범위 1, 6), 근육통 1일(범위 1, 6~7), 권태 1일(범위 1, 5~7), 오심/구토 1일(1, 5~7일)

  백신군에서 전신반응이 >7일 지속되는 대상자수는 1차 투여후 두통 6명(위약 2명), 피로 5명(위약 1), 권태 1명(위약 2), 근육통 1명(위약 1), 관절통 1명(위약 0), 오심/구토 1명(위약 1), 2차 투여후 두통 2명(위약 1명), 피로 2명(위약 1), 근육통 1명(위약 0), 관절통 2명(위약 0)이었음.

[예측되지 않은 이상사례]

<이상사례 개요>

- (1차 투여~2차 투여후 1개월까지) 미제출
- (1차 투여~자료마감일까지) 두 군에서 AE 발생빈도는 유사하였음(백신군 16.3% vs. 위약군 15.8%).

  약물 관련 AE는 백신군 3.4%, 위약군 1.1%로 백신군에서 약간 높았으며 SAE는 백신군 0.5% vs. 위약군 0.3%, 약물 관련 SAE는 두 군에서 모두 없었음.

전반적 AE의 발생빈도 및 중증도는 1차~2차 투여 사이 보다 2차 투여후에 높게 나타났음.

: 1차 투여후 AE는 백신군 8.7% vs. 위약군 8.3%, 2차 투여후 AE는 백신군 9.2% vs. 위약군 8.6%로 2차 투여후에 1차 투여후 보다 약간 높았으나 차이는 크지 않고 임상적으로 유의미하지 않았음. ADR은 백신군에서 1차 1.7% vs. 2차 1.9%의 낮은 수준으로 유사하였으며, SAE는 백신군에서 1차 0.2% vs. 2차 0.3%로 유사하였음.

- 전반적 AE는 대부분 반응원성에 기인하며, 청소년 연령에서 흔히 발생할 수 있는 AE임. 새로운 안전성 이슈는 없었음. 두 군에서 불균형을 보이는 AE는 대부분 반응원성에 기인한 것임.

- 가장 흔한 AE(2차 투여 1개월까지 기준)는 충혈, 두통, 기침, 구인두통증, 상기도감염, 바이러스성 감염, 림프절병증 등이었음.
- 모든 AE는 대부분 1~2등급이었음. 3등급 사례는 백신군 0.3%(4명) 위약 0.3%(2명)에서 보고되었으며, 두 군 모두에서 약물 관련 3등급 이상 사례는 없었음.
- 백신군에서 위약군 보다 발생빈도가 높은 AE는 림프절병증, 피로, 주사부위 통증, 주사부위 가려움증, 관절통, 발진 등으로 백신 투여 후 예상되는 반응들이었으며 그 외 흉통, 식욕감소, 목통증, 어지러움, 실신, 기침, 등으로 빈도가 낮았으며 백신 투여군과 위약 투여군 간에 발생빈도 차이는 임상적으로 유의미하지 않았음.

(약물이상반응)

- (1차 투여후 49일 이내 ADR) 백신군 3.4% vs. 위약군 1.1%로 백신군에서 높았음.

: 가장 흔한 ADR은 림프절병증, 두통, 오한, 피로, 주사부위 통증, 발열, 설사 등이었음.

: 모든 ADR은 1~2등급이었음. 3등급 이상은 없었음.

: 백신군에서 위약군 보다 발생빈도가 높은 ADR(≥0.2%)은 다음과 같았음 - 림프절병증(백신군 0.5% vs. 위약군 0%), 두통(0.3% vs. 0%), 오한(0.3% vs. 0%), 피로(0.3% vs. 0%), 주사부위 통증(0.3% vs. 0%), 발열(0.3% vs. 0%), 설사(0.3% vs. 0.1%), 오심(0.2% vs. 0%), 주사부위 가려움(0.2% vs. 0%), 식욕감소(0.2% vs. 0%) 다만 보고된 빈도가 매우 낮고 임상적 연관성이 밝혀지지는 않았음.

- 안면마비, 과민반응, 아나필락시스 반응, 심근염, 심장막염, 혈전/색전증, 면역계(단, 계절성 알레르기 제외) ADR은 없었음.

(중증 이상사례)

: 49일의 추적관찰기간 중증 이상사례는 백신군 4명(0.3%), 대조군 2명(0.3%)에서 보고되었으며 각 투여군에서 1명 이상에서 발생한 중증 이상사례는 없었음(12~<15세 백신군 3명, 대조군 2명/ 15~<18세 백신군 1명)

: 생명을 위협하는 이상사례는 아니었음.

: 모든 투여군에서 시험백신과 관련된 중증 이상사례는 없었음.

(사망) 사망사례는 없었음.

(SAE)

: 중대한 이상사례의 발현율은 두 군 모두에서 <1% 이었으며 백신군 0.5%(7명), 대조군 0.3%(2명)으로 백신군에서 높은 빈도를 나타냈음.

: 모든 중대한 이상사례는 연구자에 의해 인과관계 없음으로 판단되었음.

→ 1차 투여 후 49일 이내에 보고된 중대한 이상사례

: 백신군의 4명에서 5건(청소년 근간대 간질(juvenile myoclonic epilepsy) , 노로바이러스 위장염 , 의도적 과량투여 및 정신의학장애 2건) 보고되었음.
: 대조군의 1명에서 1건(정신의학장애) 보고되었음.

(시험백신 투여 중단을 초래한 이상사례)
: 시험백신 투여 중단을 초래한 이상사례는 백신군 1명, 대조군 1명에서 보고되었음. (백신군 - 청소년 근간대 간질(juvenile myoclonic epilepsy)/ 대조군 - 콧물(rhinorrhea)). 백신군에서 보고된 청소년 근간대 간질(juvenile myoclonic epilepsy)는 중대한 이상사례였음.
: 모두 12~<15세 연령이었으며 연구자에 의해 인과관계 없음으로 판단되었음.

(시험 중단을 초래한 이상사례)
: 시험 중단을 초래한 이상사례는 없었음.

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

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 12~<18세 소아 효능효과 확대를 위하여 제출된 임상시험 자료는 1편(2019nCOV-301, 3상)이 제출되었으며 미국, 멕시코에서 실시한 성인 대상 임상시험에 12세~<18세 연령을 포함하도록 계획서를 변경하였고 소아의 경우 미국에서만 실시하였음.
- 백신 또는 위약을 0일, 21(+7)일 근육투여한 후 6개월 후 맹검 교차접종이 계획되어 있으며 유효성, 면역원성, 안전성을 평가하기 위한 목적임.
- 2021.4.26.~2021.6.4. 미국의 73개 사이트에서 모집하였으며 중간 결과보고서의 data cutoff는 2021.9.27.이며 분석 당시 미국에는 델타 변이주가 유행하였음.
- 백신군 및 대조군은 2:1로 무작위 배정되었으며 최소 1회의 백신 또는 위약을 투여받은 대상자는 백신군은 1,484명, 대조군은 748명이었음.
- 두 군간 대상자의 특성은 유사하였으며 안전성 분석군 기준으로 연령의 중앙값은 14.0(12-17세)였으며 12~<15세는 67.1% 분포하였음. 여성은 47.5%, 백인이 74.4% 분포하였으며 비만은($\geq$30.0 kg/m^2)

26.8%, 혈청 양성 또는 PCR 양성인 대상자는 16.1%(359명)이었음.

<유효성>

- 동 임상시험은 젊은 성인군과 청소년군의 면역원성 평가가 주요 목적임. 따라서, 예방효과는 통계적 가설검증을 입증하기 위한 평가는 아니며, 해당 결과는 기술 통계로 요약되었음.
- 예방효과는 2차 투여 후 7일 시점부터 첫 번째 증상성 코로나19 감염 발생에 대한 예방효과로 79.54%(46.83, 92.13%)였으며 증상성 코로나19 증례는 시험군 6명(0.5%), 대조군 14명(2.4%)였음. 증상의 중증도는 모두 경증이었음.
- 예방효과에 대한 연령별 소그룹 분석결과는 12~<15세 80.67%(38.47, 93.93), 15~<18세 76.76% (-26.66, 95.74)였음. 일부 소그룹의 경우 피험자 수 한계로 신뢰구간 하한에 0이 포함된 것으로 사료됨.
- 혈청 음성/PCR 음성인 시험대상자에서 2차 투여 후 최소 7일 시점부터 VOC/VOI로 고려된 변이주에 의한 PCR로 확인된 경증, 중등증 또는 중증의 코로나 19 감염효과는 82.04%(32.42, 95.23)였으며 변이주는 모두 델타 VOC 였음.
- 베이스라인 혈청 상태와 상관없는 시험대상자에서 2차 투여 후 최소 7일 시점부터 PCR로 확인된 경증~중증 코로나 19 감염 효과는 80.79%(50.52, 92.54)로 일차 유효성 평가결과와 유사하였음.
- 베이스라인 혈청 상태와 상관없는 시험대상자에서 1차 투여 후 PCR로 확인된 경증~중증 코로나 19 감염 효과는 69.74%(36.00, 85.69)였으며 누적 발생률 결과에 의하면 1차 투여 후 20~40일 사이에 시험군과 대조군간 코로나 19 증례에 유의한 차이가 나타남.

<면역원성>

- 12~<18세에 대한 효능효과 및 용법용량 추가를 위하여, 동일 임상시험(301 study)에서 혈청음성인 12~<18세에서 2차 접종 후 2주 시점에서의 면역원성과 18~<26세에서의 면역원성을 비교한 면역 가교 시험자료와 12~<18세에서의 예방효과 자료를 제출하였음.
- 공동 1차 면역원성 평가변수인 GMT 비와 SCR 차이는 일반적인 백신제제의 면역가교 임상 설계에서 허용됨(GMT 비 : (18~<26세에서 중화항체 GMT / 12~<18에서 중화항체 GMT)의 양측 95% CI 상한 < 1.5, SCR 차이 : (18~<26세에서 중화항체 SCR - 12~<18에서 중화항체 SCR)의 양측 95% CI 상한 < 10%).
- GMT 비[95%CI]은 0.7[0.6, 0.8], SCR 차이[95%CI]는 1.1[-0.2, 2.8]로, 2가지 평가변수에 대해 사전에 계획된 연령군 간의 비열등성 가설을 만족하였음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 12~<18세의 추적 관찰기간 중앙값은 백신군에서 2차 투여후 71일이었으며 2차 투여를 완료한 대상자의 87%가 2차 투여후 60일 이상 f/u되었음.
- 12~<18세 연령의 반응원성의 중증도는 경증 또는 중등증이었으며 1차 투여후 보다 2차 투여후 발생빈도 및 중증도가 높았고 대부분 투여 후 1~2일 이내에 해소되었음.
- 가장 빈번하게 보고된 예측된 국소반응은 압통, 통증, 종창, 홍반 순이었음.
- 가장 빈번하게 보고된 예측된 전신반응는 근육통, 두통, 피로, 권태, 오심/구토, 관절통, 발열 순이었음.
- 301시험에서의 18~64세에서의 반응원성 보다 12~<18세에서 발생빈도 및 중증도가 유사하거나 높았음.
- 전반적 AE는 대부분 반응원성에 기인하며, 청소년 연령에서 흔히 발생할 수 있는 AE임. 새로운 안전성 이슈는 없었음. 두 군에서 불균형을 보이는 AE는 대부분 반응원성에 기인한 것임.
- 모든 AE는 대부분 1~2등급이었음. 3등급 사례는 백신군 0.3%(4명) 위약 0.3%(2명)에서 보고되었으며, 두 군 모두에서 약물 관련 3등급 이상 사례는 없었음.

- 가장 흔한 ADR(2차 투여 1개월까지 기준)은 림프절병증, 두통, 오한, 피로, 주사부위 통증, 발열, 설사등이었음.
- 모든 ADR은 1~2등급이었으며 약물 관련 3등급 이상 사례는 없었음.
- 임상시험에서 12~<18세의 안전성 프로파일은 전반적으로 양호하였으며 새로운 이슈는 없었음.
- 아나필락시스, 심근염, 심장막염, 과민반응, 안면마비, 혈전/색전증, 탈수초 등의 사례는 없었음.
- 중대한 이상사례는 드물게 보고되었으며 두 군간에 유사하였음. MAAEs 및 중증 MAAEs 역시 두 군간에 유사하였으며 PIMMCs 및 코로나 19 관련 특별관심 이상사례는 없었음.
- 치명적인 이상사례는 없었으며 이상사례로 시험을 중단한 사례는 없었음. 백신군 및 대조군 각 1명씩 이상사례로 시험약 투여를 중단한 사례가 있었음.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 만 12세 이상 18세 미만 청소년 시험대상자에 대한 중화항체 반응을 통해 만18세 이상 26세 미만 젊은 성인군과 비교하여 비열등성을 입증하였으며, 면역원성 효과에 대한 기준을 충족하였음.
- 신청 백신의 예방효과는 델타변이(B.1.617.2)가 우세한 시험기간동안 약 80%의 예방효과를 보였음.
- 임상시험 중 약물 관련 아나필락시스, 감각이상/지각저하 및 심근염/심장막염 사례는 없었으나, 백신 접종에 의한 안전성 문제로 나타날 수 있으며, 시판후 관련 이상사례가 보고됨에 따라 규명된 위해성으로 설정하여 관리가 필요함. 또한, 심근염/심장막염 관련 증상에 대한 안전성 관리가 필요함.
- 코로나19의 세계적 대유행 상황에서 전반적 유효성과 안전성을 고려하였을 때 유익성이 위해성을 상회할 것으로 사료됨.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

[심사자 종합의견]

- 신청 품목은 ‘18세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나19의 예방’에 대하여 22.1.12 품목허가 되었으며 본 허가변경 건은 ‘12~<18세 소아’ 대상 효능효과, 용법용량 확대 건임.
- 12~<18세 소아 효능효과 확대를 위하여 제출된 임상시험 자료는 1편(2019nCOV-301, 3상)이 제출되었으며 미국, 멕시코에서 실시한 성인 대상 임상시험을 12세 연령을 포함하도록 계획서를 변경하였고 소아의 경우 미국에서만 실시하였음.
- 백신 또는 위약을 0일, 21(+7)일 근육주사한 후 6개월 후 맹검 교차접종이 계획되어 있으며 유효성, 면역원성, 안전성을 평가하기 위한 목적임.
- 2021.4.26.~2021.6.4. 미국의 73개 사이트에서 모집하였으며 중간 결과보고서의 data cutoff는 2021.9.27.이며 분석 당시 미국에는 델타 변이주가 유행하였음.
- 백신군 및 대조군은 2:1로 무작위 배정되었으며 최소 1회의 백신 또는 위약을 투여받은 대상자는 백신군은 1,484명, 대조군은 748명이었음.
- 두 군간 대상자의 특성은 유사하였으며 안전성 분석군 기준으로 연령의 중앙값은 14.0(12~<18세)였으며, 12~<15세는 67.1% 분포하였음. 여성은 47.5%, 백인이 74.4% 분포하였으며 비만은($\geq$30.0kg/m^2) 26.8%, 혈청 양성 또는 PCR 양성인 대상자는 16.1%(359명)이었음.

- 심근염/심장막염 사례는 국내 (22년 7월 14일 기준, 질병청) 접종 604,693건에 심근염 2건(심장막염0건)으로 보고되었으며, 국외 (22년 6월 30일 기준, MSSR) 접종 1,071,963건에 48건의 심근염/심장막염 사례가 보고됨. 심근염/심장막염에 대한 안전성 모니터링이 지속적으로 필요함.
- 청소년에서 심근염/심장막염 발생사례가 관찰되지 않았으나, 이에 연관된 안전성 모니터링이 지속적으로 필요함.

<유효성>

- 동 임상시험은 젊은 성인군과 청소년군의 면역원성 평가가 주요 목적임. 따라서, 예방효과는 통계적 가설검증을 입증하기 위한 평가는 아니며, 해당 결과는 기술 통계로 요약되었음.
- 예방효과는 2차 투여 후 7일 시점부터 첫 번째 증상성 코로나19 감염 발생에 대한 예방효과로 79.54%(46.83, 92.13%)였으며 증상성 코로나19 증례는 시험군 6명(0.5%), 대조군 14명(2.4%)였음. 증상의 중증도는 모두 경증이었음.
- 예방효과에 대한 연령별 소그룹 분석결과는 12~<15세 80.67%(38.47, 93.93), 15~<18세 76.76%(-26.66, 95.74)였음. 일부 소그룹의 경우 피험자 수 한계로 신뢰구간 하한에 0이 포함된 것으로 사료됨.
- 혈청 음성/PCR 음성인 시험대상자에서 2차 투여 후 최소 7일 시점부터 VOC/VOI로 고려된 변이주에 의한 PCR로 확인된 경증, 중등증 또는 중증의 코로나 19 감염효과는 82.04%(32.42, 95.23)였으며 변이주는 모두 델타 VOC 였음.
- 베이스라인 혈청 상태와 상관없는 시험대상자에서 2차 투여 후 최소 7일 시점부터 PCR로 확인된 경증~중증 코로나 19 감염 효과는 80.79%(50.52, 92.54)로 일차 유효성 평가결과와 유사하였음.
- 베이스라인 혈청 상태와 상관없는 시험대상자에서 1차 투여 후 PCR로 확인된 경증~중증 코로나 19 감염 효과는 69.74%(36.00, 85.69)였으며 누적 발생률 결과에 의하면 1차 투여 후 20~40일 사이에 시험군과 대조군간 코로나 19 증례에 유의한 차이가 나타남.

<면역원성>

- 12~<18세 연령 확대를 위한 면역가교시험의 설계는 301 Study에서의 12~<18세의 면역원성 데이터를 동일 시험(Study 2019nCoV-301에서의 18~<26세와 중화항체가를 비교하여 비열등성을 입증하는 것임.
- 공동 1차 면역원성 평가변수인 GMT 비와 SCR 차이는 일반적인 백신제제의 면역가교 임상 설계에서 허용됨(GMT 비 : (18~<26세에서 중화항체 GMT / 12~<18에서 중화항체 GMT)의 양측 95% CI 상한 < 1.5, SCR 차이 : (18~<26세에서 중화항체 SCR - 12~<18에서 중화항체 SCR)의 양측 95% CI 상한 < 10%).
- GMT 비[95%CI]은 0.7[0.6, 0.8], SCR 차이[95%CI]는 1.1[-0.2, 2.8]로, 2가지 평가변수에 대해 사전에 계획된 연령군 간의 비열등성 가설을 만족하였음.

<안전성>

- 12~<18세 연령의 반응원성의 중증도는 경증 또는 중등증이었으며 1차 투여후 보다 2차 투여후 발생빈도 및 중증도가 높았고 대부분 투여 후 1~2일 이내에 해소되었음.
- 가장 빈번하게 보고된 예측된 국소반응은 압통, 통증, 종창, 홍반 순이었으며 전신반응는 근육통, 두통, 피로, 권태, 오심/구토, 관절통, 발열 순이었음.
- 12~<15세, 15~<18세 두 연령군에서의 발생빈도 및 중증도는 유사하였으나 여성에서 남성보다 국소 및 전신반응의 발생빈도 및 중증도가 높았음.
- 전반적 AE는 대부분 반응원성에 기인하며, 청소년 연령에서 흔히 발생할 수 있는 AE임. 새로운 안전성 이슈는 없었음. 두 군에서 불균형을 보이는 AE는 대부분 반응원성에 기인한 것임.
- 가장 흔한 약물 관련 이상반응은 림프절병증, 두통, 오한, 피로, 주사부위 통증, 발열, 설사 등이었으

며 모든 ADR은 1~2등급이었으며 약물 관련 3등급 이상 사례는 없었음.

- 임상시험에서 12~<18세의 안전성 프로파일은 전반적으로 양호하였으며 새로운 이슈는 없었음.
- 아나필락시스, 심근염, 심장막염, 과민반응, 안면마비, 혈전/색전증, 탈수초 등의 사례는 없었음.
- 중대한 이상사례는 드물게 보고되었으며 두 군간에 유사하였음. MAAEs 및 중증 MAAEs 역시 두 군간에 유사하였으며 PIMMCs 및 코로나 19 관련 특별관심 이상사례는 없었음.
- 치명적인 이상사례는 없었으며 이상사례로 시험을 중단한 사례는 없었음. 백신군 및 대조군 각 1명씩 이상사례로 시험약 투여를 중단한 사례가 있었음.
- 제출된 자료에서 12~<18세 연령에서 안전성 추적관찰 결과 시험약은 안전하고 허용가능한 프로파일을 나타내고 있으나 지속적인 안전성 모니터링이 필요함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 뉴백소비드, 코미나티, 얀센코로나백신 비교표 제출

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 모더나스파이크박스주, 한국아스트라제네카벡스제브리아주와 비교표 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	에스케이바이오사이언스(주)	**허가일**	‘22.08.12.
제품명	뉴백소비드프리필드시린지 (사스코로나바이러스-2 표면항원 백신(유전자재조합))	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	Ver 1.1 (2022.04.04.)
주성분 및 함량	1 프리필드시린지(0.5 밀리리터) 중 사스 코로나바이러스-2 스파이크 단백질(유전자재조합)(숙주: Sf9, 벡터: BV2373) 5 마이크로그램		
효능·효과	12세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나19의 예방		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
-	-	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
백신 관련 코로나19 악화(VAED, 백신 관련 호흡기 질환 악화(VAERD) 포함)	· 일반적인 약물감시 · 시판 후 조사	· 전문가용 설명자료
아나필락시스	· 일반적인 약물감시 · 시판 후 조사	· 첨부문서 · 전문가용 설명자료
잠재적인 면역-매개 장애	· 일반적인 약물감시 · 시판 후 조사	· 전문가용 설명자료
심근염 및 심장막염	· 일반적인 약물감시 · 시판 후 조사	· 전문가용 설명자료
3. 중요한 부족정보		
임부 또는 수유부에서의 사용	· 일반적인 약물감시 · 시판 후 조사	· 첨부문서 · 전문가용 설명자료
면역 기능이 저하된 환자	· 일반적인 약물감시 · 시판 후 조사	· 첨부문서 · 전문가용 설명자료
중증의 동반질환(예. 만성 폐쇄성 폐 질환, 당뇨병, 만성 신경 질환, 심혈관 질환)이 있는 환자에서의 사용	· 일반적인 약물감시 · 시판 후 조사	· 전문가용 설명자료
자가면역 또는 염증성 질환 환자	· 일반적인 약물감시 · 시판 후 조사	· 전문가용 설명자료
다른 백신과의 상호작용	· 일반적인 약물감시 · 시판 후 조사	· 첨부문서 · 전문가용 설명자료
장기 안전성	· 일반적인 약물감시 · 시판 후 조사	· 전문가용 설명자료