의약품 품목허가 보고서

접수일자		2021.11.15.	접수번호	20210267339
신청구분		신약		
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	18세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나19의 예방		
	용법용량	1. 투여용량 18세 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	2022.01.12.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		유럽 조건부허가(’21.12.20.)		

허가부서	첨단제품허가담당관 (코로나19위기대응지원본부 허가전담반)	**허가담당자**	정현철 첨단제품허가담당관, 남주선 연구관, 하지혜 주무관
심사부서	코로나19위기대응지원본부 백신심사반 등	**심사담당자**	(총괄검토) 김희성 과장, 송영미 연구관, 김지현 연구관, 유선애 주무관, 손상현 주무관 (비임상) 김세은 과장, 송현 연구관, 양준영 주무관, 이재린 주무관, 김명준 주무관, 홍영기 심사관 (임상) 강주혜 과장, 왕소영 연구관, 박소라 연구관, 배창준 주무관, 진미령 연구관, 최현진 임상심사위원, 박애란 심사관, 정지원 심사관 (위해성관리계획 일부) 김은주 과장, 김영림 연구관, 이진영 주무관 (기시) 김재옥 과장, 김지현 연구관, 김연희 연구관, 박혜원 주무관, 권오석 주무관, 박종석 주무관 (시험법) 오호정 과장, 신희정 연구관, 이석배 주무관
GMP* 평가부서	대구청 의료제품안전과	**GMP 담당자**	손지영 주무관, 김효정 과장 (※실태조사자: 대구청 의료제품안전과 손지영 주무관, 최우석 주무관, 바이오의약품품질관리과 서유정 주무관, 조성혜 심사관, 김해인 심사관)

* 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

18세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나19의 예방

○ 용법·용량

1. 투여용량 18세 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(근육 주사 시 출혈이나 멍이 생길 수 있으므로 주의하여 투여해야 한다) **3. 약물이상반응** 1) 안전성 자료 요약 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(19,892명)을 1회 이상 투여받았다. 백신 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%), 권태(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(18~65세)에서 더 높았으며, 1회 투여보다 2회 투여시 더 증가하였다.

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: 임상시험에서의 이상반응

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

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. 약물이상반응' 항에 기재된 일부 증상에 의해 운전 또는 기계사용 능력에 일시적으로 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. 소아 및 청소년에 대한 투여

18세 미만의 소아 및 청소년에 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 입자성 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.

○ 사용상의 주의사항(전문가를 위한 정보)

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이 약은 정제된 전장(full-length) SARS-CoV-2 재조합 스파이크(S) 단백질 나노입자로 구성되어 있으

며, 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 면역 반응을 유도하여 코로나19로부터 보호작용을 나타낸다.

2) 임상시험 정보
이 약의 임상적 유효성, 안전성 및 면역원성은 2편의 핵심 위약 대조 제 3상 임상시험에서 평가중이다. 임상시험 2019nCoV-301은 북미에서, 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 임상시험이다. 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 면역억제를 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/m^2로 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 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 (%)	1,000 인년당 발병률[2]	시험대상자 수	코로나19 증례 수 (%)	1,000 인년당 발병률[2]	
일차 유효성 평가							
모든 시험 대상자	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 감염 확진이 없었던 시험대상자에서 평가됨

[2] 1,000 인년당 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 코로나19 고위험 관련 동반질환 유무에 따른 예방효과는 유사하였다.

(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 및 65세 이상)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, 안정된 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 시험대상자는 포함되었다.
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%(5,067명), 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 증례 수 (%)	1,000 인년당 발병률[1]	시험대상자 수	코로나19 증례 수 (%)	1,000 인년당 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	89.82 (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)을 보정한 Clopper-Pearson exact binomial 방법을 이용하여 계산

3) 비임상 정보
반복투여독성, 유전독성 및 생식발생독성 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 중앙약사심의위원회 자문 결과

□ 중앙약사심의위원회는 에스케이바이오사이언스㈜에서 ‘뉴백소비드 프리필드시린지’의 품목허가 신청을 위해 제출한 자료를 통해 이 약의 안전성과 유효성 인정 여부를 논의한 결과,

○ **(백신 유효성 견해)** 제출한 과학적 근거를 토대로, 전체적으로 18세 이상에서 3주 간격 2회 투여로 예방효과가 확인되었으므로, 허가를 위한 예방효과는 인정할 만하다고 판단됨

* 6개월 이상 장기 유효성, 변이종, 추가접종 등에 관한 자료 추후 확인 필요

○ **(안전성 수용가능 여부)** 임상시험에서 발생한 이상사례와 관련하여, 임상시험에서 안전성 프로파일은 허용할 수 있는 수준임

* ‘심근염’(기반영), ‘근골격 장애(근골격 경직, 근육연축)’, ‘눈 장애(광선공포증, 광시증)’ 위해성 관리 계획으로 중점 모니터링 필요

○ **(허가 후 안전성 확보 방안 적절성)** 전반적인 안전성 확보방안은 적절함. 임상시험 중 나타난 이상사례는 위해성 관리계획 중 특별관심대상 이상사례에 포함하여 모니터링 필요

* ‘잠재적 면역 매개 장애’ 위해성 관리 계획 중 중요한 잠재적 위해성으로 모니터링 필요(기반영)

○ 이상을 종합할 때, 신청 품목의 국내 코로나-19 예방 목적의 필요성이 인정되고, 품목허가 할 수 있을 것으로 자문함

1.4 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	‘21.11.15.	‘21.11.15.	‘21.11.15.	‘21.11.15.	해당없음
보완요청 일자	‘21.12.10.	‘21.12.10.	‘21.12.10.	‘21.12.17.	해당없음
보완접수 일자	‘22.01.01.	‘22.01.01.	‘22.01.01.	‘21.12.22.	해당없음
최종처리 일자	‘22.01.12.	‘22.01.11.	‘22.01.11.	‘22.01.10.	해당없음

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준및시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

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

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																			
	1	2																3						4						5				6		7	8
		가								나								가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)														
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	△	○	△	×	△	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	×	○	○	○	×	○	×	○	×	○	○
면제사유	▪ 제4조가목. 단회투여독성시험은 반복투여독성시험에 관한 자료로서 갈음 ▪ 제4조 라목은 WHO 가이드라인(2005) 및 제품 사용범위 등에 따라 제출이 필요하지 아니하여 면제 ▪ 제5조나목, 안전성약리 시험은 WHO 가이드라인(2005)에 따라 면제 ▪ 제5조라목(기타 약리작용에 관한 자료)은 제5조가목, 다목으로 약리작용에 관한 근거로 충분하여 추가적인 약리작용에 관한 자료 불필요 ▪ 제6호나목(가교자료)은 제41조(신속심사 등) 제1항 제3호를 적용하여 시판 후 제출																																			

주 : 1. 자료번호 1부터 8까지는「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제6조제1항 제1호부터 제8호까지의 자료를 말함

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료
   나. 반복투여독성시험자료
   다. 유전독성시험
   마. 생식발생독성시험자료
   바. 기타독성시험자료 - 국소내성시험
5. 약리작용에 관한 자료
   가. 효력시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 ‘18세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의해 발생하는 COVID-19 의 예방’에 대하여 품목허가 신청하였음
- 제출된 비임상시험자료는 반복투여독성시험(국소내성시험 포함), 유전독성시험, 생식발생독성시험 및 효력시험 자료임. 반복투여독성시험 결과 백신에서 흔히 예상되는 면역반응 유도 및 투여부위 염증 소견 등이 보였으나 대부분 회복되었으며, 그 외 특이하다고 할 만한 전신 독성은 관찰되지 않았음. 새로운 면역증강제인 Matrix-M1의 유전독성 및 전신독성은 관찰되지 않았음. 백신 투여 후 체액성 및 세포성 면역반응, SARS-CoV-2 공격시험에서 백신의 폐, 상기도부 및 하기도부에서 보호효과를 확인함. 수행 중인 Matrix-M1의 분포시험 결과 제출이 필요함. 그 외 자료요건 및 시험방법은 심사기준에 적합하였고, 그 결과는 임상시험성적에 관한 자료를 뒷받침하기에 충분함
- 임상시험은 총 4편(1/2상 1편(2019nCoV-101), 2상 1편(2019nCoV-501), 3상 2편(2019nCoV-301, 302)이 제출되었으며, 유효성 및 안전성을 입증하는 자료는 2019nCoV-301과 2019nCoV-302임
- 핵심 임상시험 2편은 18세 이상 건강한 성인을 대상으로 수행하였음. 1차 유효성 평가변수는 혈청음성 대상자에서 2차 투여후 7일 이후 증상성 및 바이러스학적 코로나19 감염에 대한 예방효과임
- 노출기간 중앙값은 302시험에서 90일로, 2차 투여후 2개월 이상 추적관찰된 대상자는 99.2%였으며, 301시험에서 76일(백신군)로, 2차 투여후 2개월 이상 추적관찰된 대상자는 78.6%였음
- 최종 1차 유효성 평가결과, 302 시험에서 예방효과(이하 VE)는 89.7%(95% 신뢰구간 80.2, 94.6)으로 사전 정의된 기준(VE 50%, 95% 신뢰구간 하한 >30%)을 만족하여 예방효과를 확인하였음. 301 시험에서 VE 90.4%(95% 신뢰구간 82.9, 94.6)로 사전 정의된 기준(VE 50%, 95% 신뢰구간 하한 >30%)을 만족하여 예방효과를 확인하였음
- 면역원성은 2차 투여후 증가하는 것으로 나타났으며 스파이크 단백질 특이적 CD4+ 반응이 나타났음
- 안전성 평가에서 전반적 내약성은 양호하였음. solicited AE는 투여후 7일 동안, unsolicited AE는 4주 동안 평가되었음. 대부분 이상반응은 경증~중등증으로 7일 이내 증상이 소실되었으며 1회차 투여시보다 2회차 투여시 이상반응 발현율은 높았고, 고연령군(≥65세) 보다 저연령군에서 발현율이 높았음. 기저질환 유무, 기저 혈청상태(serostatus)에 따른 이상반응 발생 양상에서 유의한 차이는 없었음. 백신군에서 보고된 국소반응은 302시험에서 압통, 주사부위 통증, 홍반, 종창 순으로, 301시험에서 압통, 주사부위 통증, 홍반, 종창 순으로 보고되었음. 전신반응은 302시험에서 두통, 근육통, 피로, 권태, 관절통, 오심/구토, 발열 순으로, 301시험에서 피로, 두통, 근육통, 권태, 관절통, 오심/구토, 발열 순으로 보고되었음. 대부분 unsolicited AE는 반응원성에 기인한 것으로 통증, 기면, 피로, 두통, 림프절병증 등이었음
- 코로나-19 대유행 상황을 고려하고 현재 제출된 임상시험 결과는 사전 정의 기준 및 WHO 등 유효성 기준을 만족하였고, 안전성 프로파일은 허용 가능한 수준으로 검증자문단 및 중앙약사심의위원회 자문결과를 종합적으로 검토한 결과, 신청 품목 허가의 타당성이 인정됨

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 뉴백소비드프리필드시린지(사스코로나바이러스-2 표면항원 백신(유전자재조합))
- 신청 효능효과 : 18세 이상에서 코로나19 (COVID-19)의 예방
- SARS-CoV-2 표면항원인 재조합 스파이크(rS) 단백이 형성한 나노입자와 새로운 면역증강제인 사포닌 기반의 Matrix-M1이 혼합된 상태로 투여되어 내재면역반응을 유도

1.2. 기원 및 개발경위

- SARS-CoV-2에 의해 유발된 경증에서 중증의 코로나바이러스 감염증 2019(coronavirus disease 2019, COVID-19)의 확산 방지를 위해 개발됨. SARS-CoV-2 S 단백의 S1/S2 cleavage 위치 내의 furin cleavage site의 3Q 치환, heptad repeat 1(HR1)에 2개의 proline을 추가하여 중화항체 생성을 최적화함. Matrix-M1은 사포닌 기반의 면역증강제로 인산화지질, 콜레스테롤과 제형화되어 ~ 40 ㎚의 나노입자 구조를 형성하며 내재면역반응을 유도하여 APC로 항원이 빠르게 이동할 수 있도록 함
- 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. 사포닌 기반 Matrix-M1 보조제 첨가로 선천성 면역계 세포 활성화를 촉진하여 S 단백질 특이적 면역반응을 향상시킴

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 넘는 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
- 현재까지 조건부허가로 화이자, 모더나의 mRNA 기반 백신, 아스트라제네카, 얀센의 아데노바이러스 벡터 기반 백신이 국내 및 미국, 유럽연합 등에서 사용되고 있음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 중요한 잠재적 위해성으로 잠재적 면역매개 장애, VAERD를 포함한 VAED가 있음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 사전검토 진행(임상 1/2상 1편, 3상 1편)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 주성분 : 사스코로나바이러스-2 스파이크 단백질(유전자재조합)(숙주: Sf9, 벡터: BV2373)

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(성상, 미생물한도, 순도, 폴리소르베이트80)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 매트릭스-엠1, 인산일수소나트륨칠수화물, 인산이수소나트륨일수화물, 염화나트륨, 폴리소르베이트80, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 ■pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 □역가 □확인 ■기타(미생물한도)
완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제 ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(삼투압, 면역증강제)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가・심사 규정 제7조제2호, 제26조, 제29조에 따라 품질 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	≤-60℃	백/EVA	적합
가속	5±3℃		
가혹	25±2℃		

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	5±3℃	프리필드시린지/유리	적합
가속	25±2℃		
가혹	37±2℃		

3.3. 안정성에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제3호에 따라 저장방법 및 사용(유효)기간 설정을 위한 안정성 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 독성시험은 백신 제형에 대하여 토끼를 이용한 반복투여독성시험(국소내성시험 포함)과 랫드를 이용한 생식발생독성시험을 실시하였음. 그 외 새로운 면역증강제인 Matrix-M1에 대하여 유전독성시험을 실시하였음. Matrix-M1 단독 투여에 대한 전신독성시험은 다수의 다른 백신의 반복투여독성시험 자료를 통하여 확인하였음. 단회투여독성시험은 반복투여독성시험으로 갈음하였으며, 관련 규정과 WHO 가이드라인 등에 따라 발암성 시험은 실시하지 않았음

시험종류		종 및 계통	투여 방법	투여기간	시험물질	GLP 준수
반복투여 독성시험		토끼 (NZW)	근육 (I.M.)	36일 (총 4회) (1, 8, 15, 36일)	SARS-CoV-2 rS Nanoparticle vaccine : 50㎍/injection	Yes
		토끼 (NZW)	근육 (I.M.)	15일~36일 (총 2~4회)	· Matrix M1 포함 백신 6종 시험	Yes
		랫드 (SD)	근육 (I.M.)			
유전독성 시험	세균 복귀돌연변이	살모넬라 균주 및 대장균	*in vitro*	-	**Matrix-M1**	No
	세포주 염색체 이상	포유류 세포주				No
	세균 복귀돌연변이	살모넬라 균주 및 대장균				Yes
	세포주 소핵	포유류 세포주				Yes
생식·발생 독성시험	출산전 부검군	랫드 (SD)	근육 (I.M.)	약 6주 (총 4회) (교미 전 27일·13일, 임신 후 7일·15일)	- 시험물질: **(X) SARS-CoV-2 rS + Matrix-M1 (Y) Matrix-M1** - 투여용량: (X) 5 + 10 ug/dose/(Y) 10 ug/dose	Yes
	출생 후 이유기 부검군				- 시험물질: **(X) SARS-CoV-2 rS + Matrix-M1 (Y) Matrix-M1** - 투여용량: (X) 5 + 10 ug/dose/(Y) 10 ug/dose	
	예비시험	랫드 (SD)	근육 (I.M.)	2주 (1일, 15일)	- 시험물질: **SARS-CoV-2 rS + Matrix-M1** - 투여용량: 10 + 20 ug/dose	No
국소독성시험 (국소내성시험)		토끼 (NZW)	근육 (I.M.)	약 4주 (총 3회, 2주 간격)	반복투여독성시험에 포함하여 수행	Yes

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- 반복투여독성시험으로 갈음

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

- SARS-CoV-2 rS 나노입자 백신(Matrix-M1 첨가 및 미첨가)을 시험 1일, 8일, 15일, 36일에 New Zealand White 토끼에 근육내 투여 시 전신적인 독성 반응은 보이지 않았으며 관찰된 대부분의 소견들은 백신 투여에 따른 면역 반응에 따른 반응이었음. 관찰된 변화들은 백신의 면역 반응 유도 및 투여부위의 염증에 따른 변화들로 백신에서 흔히 기대되는 변화이고 회복기간 후에 대부분 회복경향을 보였음

- Matrix-M1을 포함한 다양한 백신의 반복독성시험 결과, 백신 + Matrix-M1 및 Matrix-M1 단독 투여군은 특이적인 독성을 나타내지 않았음

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- 새로운 면역증강제인 Matrix-M1의 in vitro 유전독성시험은 적절하게 수행되었으며, 모두 음성을 나타내었음. In vivo 유전독성시험은 주요 성분의 문헌 평가 등에 따라 면제되었음

4.2.4. 생식・발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

- 랫드를 이용한 생식발생독성시험에서 암컷 랫드에게 SARS-CoV-2 rS 단백질을 5 ug(사람 투여량의 약 200배), Matrix-M1은 10 ug(사람 투여량의 약 40배)을 근육 내 4회(임신 전 2회, 임신 중 2회) 투여하였음. Matrix-M1 adjuvant를 포함한 백신과 Matrix-M1 adjuvant의 임신 전 및 임신 중 투여에 따른 모체, 태자와 신생자의 독성학적 징후는 관찰되지 않았음. 임신 중 태자 및 신생자에서 백신에 의한 항체가 확인되었음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) : 해당사항 없음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

4.2.6.1 국소내성시험

- 국소내성시험은 반복투여독성시험에 포함하여 주사부위에 대한 평가를 실시하였음. 대조군 대비 유의적인 변화는 관찰되지 않았음. Matrix-M1으로 인한 독성학적 변화는 관찰되지 않았음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- (반복투여독성시험) SARS-CoV-2 rS 나노입자 백신(Matrix-M1™ 첨가 및 미첨가) 투여에 따른 반복투여독성시험은 적절하게 수행되었음. 전신 독성은 확인되지 않았으며 관찰된 변화들은 백신의 면역반응 유도 및 투여부위의 염증에 따른 변화들로, 백신에서 흔히 기대되는 변화들이고 3주의 회복기간 후에 모두 회복경향을 보임. 또한 새로운 adjuvant인 Matrix-M1(단독)의 안전성 평가는 기존 다른 백신의 반복투여독성시험을 통해서 확인하였으며 Matrix-M1으로 인한 독성학적 변화는 관찰되지 않았음

  반복투여독성시험에 포함한 국소내성 평가를 위하여 주사부위에 대한 시험을 실시한 결과, 대조군 대비 유의적인 변화는 관찰되지 않았음. Matrix-M1으로 인한 독성학적 변화는 관찰되지 않았음
- (생식발생독성시험) 임신 전과 임신 중 Matrix-M1 adjuvant를 포함한 백신과 Matrix-M1 adjuvant 투여에 의한 모체의 독성학적 징후는 관찰되지 않았으며, 태자와 신생자 역시 독성학적 징후는 관찰되지 않았음
- (유전독성시험) 새로운 면역증강제인 Matrix-M1의 유전독성시험 결과 유전독성은 관찰되지 않았음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 효력시험으로 마우스, 햄스터 및 NHP를 이용하여 SARS-CoV-2 rS 나노입자 백신(면역증강제 Matrix-M1첨가 및 미첨가)를 투여한 면역원성 평가와 공격시험 후 보호 효과를 평가하였음. 스파이크 단백에 대한 항체 및 바이러스 중화 항체 생성 증가, hACE 수용체 결합 저해능 평가를 통해 체액성 면역 반응 증가 및 Th1 면역반응 및 IFNγ 등의 사이토카인 발현을 통해 세포성 면역 반응 증가를 확인하였음. 원숭이 공격시험에서 백신의 폐, 상기도부 및 하기도부에 대한 보호효과를 SARS-CoV-2 바이러스 RNA 감소, 폐 조직의 병변 감소 등으로 보여주었음. Th1/Th2 면역 반응 분석, 폐 조직병리 시험 결과를 통해 virus induced disease와 무관함을 보였음

5.2. 효력시험

- **마우스에서 SARS-CoV-2 rS의 면역원성 및 유효성 평가**

BV2373(SARS-CoV-2 rS, 3Q-2P) 단백과 면역증강제 Matrix-M1 2~3주 간격 2회 근육 내 투여 후 면역반응 평가 결과, 스파이크 단백에 대한 항체 및 바이러스 중화 항체 생성 증가, hACE 수용체 결합 저해능 평가를 통해 체액성 면역 반응 증가를 확인하였음. 또한 Th1 면역반응 및 IFNγ 등의 사이토카인 발현을 통해 세포성 면역 반응 증가를 확인하였음. 2차 면역 6~8주 후 SARS-CoV 공격시험을 통해 대조군 대비 유의한 체중 회복, 폐의 바이러스 역가 감소, 폐의 염증 병변 감소를 통해 보호효과를 확인하였음. 폐 조직병리 분석을 통해 VAERD(vaccine-associated enhanced disesase)와 무관함을 확인하였음

- **햄스터에서 SARS-CoV-2 rS의 면역원성 및 유효성 평가**

BV2373(SARS-CoV-2 rS, 3Q-2P) 단백과 면역증강제 Matrix-M1 2주 간격 2회 근육 내 투여 후 면역반응 평가 결과, 스파이크 단백에 대한 항체 및 바이러스 중화 항체 생성 증가, hACE 수용체 결합 저해능 평가를 통해 용량 설정 및 반복 투여의 면역반응 증가를 확인하였음. 2차 면역 3주 후 SARS-CoV 공격시험을 통해 대조군 대비 유의한 체중 및 활동성 회복, 폐의 바이러스 역가 감소 및 폐의 염증 병변 감소를 통해 보호효과를 확인하였음

- **원숭이에서 SARS-CoV-2 rS의 면역원성 및 유효성 평가**

BV2373(SARS-CoV-2 rS, 3Q-2P) 단백과 면역증강제 Matrix-M1 3~4주 간격 2회 근육 내 투여 후 면역반응 평가 결과, 스파이크 단백에 대한 항체 및 바이러스 중화 항체 생성 증가, hACE 수용체 결합 저해능 평가를 통해 체액성 면역 반응 증가 확인. 임상 투여 용량 설정 근거 및, 백신 반복 투여 시의 우세한 면역반응을 확인함

- Th1 면역반응 및 IFNγ, TNFα 등의 사이토카인 분비 증가를 통해 세포성 면역 반응 증가 확인
- 2차 면역 약 2주 후 SARS-CoV 공격시험을 통해 대조군 대비 상·하기도부의 바이러스 역가 및 폐의 염증 병변 감소를 통해 보호효과를 확인. 폐 조직 병리 분석을 통해 VED(virus-enhanced disease)와 무관함을 확인

5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험) (CTD 4.2.1.2 및 CTD 4.2.1.3) : 해당 없음(반복투여독성시험에서 면역계 기능 외 다른 이상반응을 나타내지 않았음)

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) : 해당 없음

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3)

5.4.2.1. 마우스를 대상으로 한 Matrix-M1의 분포 시험

- 마우스에서 사포닌 혹은 콜레스테롤에 방사능을 표지한 Matrix-M1 ± 스파이크 단백의 체내 분포를 분석하는 시험 수행 중

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) : 해당 없음

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) : 해당 없음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- (효력시험) SARS-CoV-2 재조합 스파이크(rS) 단백질과 Matrix-M1 면역증강제가 혼합된 나노입자 제형의 백신 접종에 의해 체액성 면역반응(SARS-CoV-2 항-S 및 중화 항체 생성, hACE2 수용체 결합 저해능)과 세포성 면역반응(Th1 반응)을 다양한 동물종(마우스, 햄스터, 원숭이)에서 확인하였으며, 원숭이 공격시험에서 폐, 상기도부 및 하기도부에서 바이러스 RNA 감소, 폐 조직의 병변 감소 등으로 백신의 보효 효과를 확인하였음
- (분포시험) 면역증강제 Matrix-M1에 대한 분포시험은 진행 중이며, 제출한 분포시험계획은 적절한 것으로 판단되고 분포시험에 대한 최종 결과는 추후 확인할 예정으로, 비임상시험 결과 및 일부 임상시험 결과 그리고 Matrix-M1을 포함한 다른 백신들에 대한 비임상 및 임상 안전성 자료 등을 전반적으로 고려했을 때, 면역증강제가 포함된 신청 제품의 안전성 프로파일은 수용가능하다고 판단됨

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 임상시험 실태조사 수행 및 유럽 조건부 허가

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 4편 (1/2상 1편, 2상 1편, 3상 2편)
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 2019nCOV-301, 2019nCOV-302임.

6.3. 생물약제학시험

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

6.4. 임상약리시험

단계	대상환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과
1. [2019nCOV-101] 건강한 성인에서 Matrix-M1 adjuvant와 병용하거나 병용하지 않은 SARS-CoV-2 재조합 스파이크 단백질 나노파티클 백신의 안전성 및 면역원성 평가를 위한 무작위배정, 관찰자 맹검 1/2 임상시험				
1/2상	[파트 1] 18~59세 건강 성인 125명 [파트 2] 18~85세 건강성인 3,000명	파트1: 25/0ug, 5/50ug, 25/50ug 또는 위약 2회 또는 1회 파트2: 위약 또는 5/50ug, 25/50ug 2회 또는 3회 21일 간격 2회 근육주사(또는 2회 투여후 6개월 추가 1회)	안전성, 면역원성 등	1.면역원성 -체액성 면역반응 평가: 결합항체 및 중화항체 -세포성 면역반응 평가: T 세포 반응 평가 2.안전성 -solicited 및 unsolicited AE

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

- 건강 성인 대상 백신후보물질에 대한 면역원성 및 안전성 평가
  - 시험백신(이하 SARS-CoV-2 rS)은 동일 항원 함량에서 면역증강제 추가시 체액성 면역반응이 상승되었음. SARS-CoV-2 rS 5ug와 25ug 사이 용량 의존성은 없었음
  - 체액성 면역반응은 5주 시점(2차 투여 후 2주 시점)에서 peak immune response를 보였으며, 이후 감소하였음
  - 임상 권장용량에서 중화항체가는 5주 시점(2차 투여후 2주 시점)에서 베이스라인 대비 143.3배 증가하였음
  - 고령자에서의 체액성 면역반응은 젊은 연령군의 약 50%에 해당하였음

  - 안전성

: 국소 및 전신 solicited AE는 대부분 경증~중등증이었음. 동일 항원 용량에서 1회 투여시 보다 2회 투여시 발생빈도 및 중증도는 증가하였고, 항원 증가에 따라 발생빈도 및 중증도는 증가하는 양상을 보였음. 고연령군에서도 투여횟수 및 투여용량에 따른 발생빈도 및 중증도는 전체 집단과 유사한 양상을 보였고, 저연령군 보다 발생빈도 및 중증도는 낮았음

: unsolicited AE는 투여횟수에 따라 증가하였고, 항원 용량에 따라 유사하거나 조금 증가하는 양상을 보였음

: 임상 권장 용량에서 장기 추적관찰(217일)결과, 특이적인 안전성 이슈는 없었음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	대상환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과
1. [2019nCoV-302] 건강한 성인(18~84세)에서 면역증강제 Matrix-M1™ Adjuvant를 첨가한 SARS-COV-2 재조합 스파이크 단백질 나노파티클 백신(SARS-CoV-2 rS)의 유효성 및 안전성 평가를 위한 무작위배정, 관찰자눈가림, 위약 대조 3상 임상시험				
3상	18~84세	백신/면역증강제 5/50ug 또는 위약(saline) 21일 간격으로 2회 투여 근육주사	1차 평가변수: 예방효과	1. 1차 유효성 평가결과 -평가변수: COVID-19 예방(일차) - 평가결과: VE 89.70% (95%CI 80.2, 94.6) 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) 두통, 근육통 등이었음 - 1차 투여 후 49일까지 보고된 예측되지 않은 약물 관련 이상사례는 백신군에서 더 높았으며, 백신군에서 가장 흔한 ADR은 통증, 기면, 인플루엔자 유사 증상, 림프절병증 등이었음 - 3건의 사망사례(백신군 2명, 위약군 1명)가 있었으나 모두 약물 관련성은 없었음 - 약물 관련 중대한 이상사례는 백신군에서 심근염 1건이었음

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 임상시험은 2019nCoV-302, 2019nCoV-301 3상 임상시험 2편이 수행되었음.
- (2019nCoV-302) 영국, 18~84세 건강 성인 대상 Matrix-M1™ Adjuvant와 SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine 투여의 안전성 및 유효성 평가를 위한 무작위배정, 관찰자-눈가림, 위약대조 3상 임상시험(자료마감일 2021.2.23.)

1) 시험개요

- 무작위배정, 위약대조, 관찰자눈가림, 2차 투여후 3개월 f/u 후 crossover(1a), 스크리닝 포함 1년 추적관찰. 눈가림해제 및 blinded crossover에 적합하지 않은 대상자는 f/u 진행(1b). 눈가림해제 및 다른 백신을 투여한 경우 눈가림해제 시점에서 최종 분석시 민감도 분석 수행
- (배정) 백신군 vs. 위약군 1:1 무작위배정
- (투여방법) SARS-CoV-2 rS/Matrix-M1™ Adjuvant(이하 백신) 5/50㎍ 또는 위약(0.9% saline) 21일 간격 2회 투여
- 초기 등록자 약 400명은 1차 투여 시점에서 인플루엔자 백신과 병용투여(반대편 팔)하여 반응원성 평가

2) 시험목적 및 주요 평가변수

- (1차 유효성 평가변수) 예방효과 -2차 투여 후 7일 시점부터 첫 번째 코로나19 감염 발생에 대한 예방효과(PCR 바이러스학적 확진 및 증상성(경증~중증) 감염, seronegative 대상)

: 증상 - 열, 새롭게 발현된 기침, 새롭게 발현된 숨가쁨 또는 숨가쁨의 악화 또는 베이스라인 대비 숨쉬기 어려움, 새롭게 발현된 피로, 새롭게 발현된 근육통 또는 몸살, 새롭게 발현된 두통, 새로운 미각 또는 후각 소실, 인후통/충혈 및 콧물의 급성 발현, 새롭게 발현된 오심, 구토 또는 설사

: 바이러스 검사 - 중앙랩에서 PCR 검사(ThermoFisher TaqPath COVID-19 CE-IVD-marked RT-PCR Kit 사용)

- (주요 이차 유효성 평가변수) 2차 투여 후 7일 시점부터 중등증~중증 코로나19 감염에 대한 예방효과 (seronegative 대상)
- (2차 유효성 평가변수)
  · serostatus 상관없이 2차 투여 후 7일 시점부터 경증~중증 코로나19 감염에 대한 예방효과
  · serostatus 상관없이 2차 투여 후 7일 시점부터 입원, ICU, mechanical ventilation(기계적 인공호흡) 코로나19 감염에 대한 예방효과
  · serostatus 상관없이 2차 투여 후 7일 시점부터 경증 코로나19 감염에 대한 예방효과
  · seronegative 대상자에서 2차 투여 후 7일 시점부터 lab(PCR or nucleocapsid [N] protein serology) 확진된 증상성 또는 무증상성 코로나19 감염에 대한 예방효과
  · D0, D35, crossover D0, D35 시점에서 S-protein 결합항체
  · 백신 관련 SAE 및 MAAE의 백신 상관성과 발생빈도, AESI 및 PIMMC의 백신 상관성과 발생빈도
  · 2차 투여후 14일 동안 모든 MAAE 발생빈도 및 백신과의 상관성 평가
  · 초기 백신 vs. crossover 백신 투여자에서 백신 유효성 비교평가
- (안전성 평가변수)

: 안전성 프로파일(국소/전신 solicited AE, AE, SAE)

3) 통계분석계획

- 중간분석 1회(50건 코로나19 감염 발생시점) 계획(Lan-DeMets O'Brien Fleming approximation spending function)
- 최종 분석: 100건의 코로나19 감염
- 가설: 95% CI 하한 >30%(modified Poisson regression model)

4) 대상 환자

- (주요 선정기준)

: 건강 18~84세 성인

: 안정적 기저질환 참여 가능(등록 4주 이내 기저질환 악화로 치료, 입원을 요하지 않는 경우)

: 안정적 HIV, HCV, HBV 감염자

5) 분석군

분석집단	정의
무작위배정군	무작위배정된 모든 시험대상자
ITT	최소 1회의 IP 주사를 투여받은 무작위배정된 시험대상자(무작위배정 기준으로 분석)
PP-EFF (per-protocol efficacy) (1차 유효성 분석군)	· seronegative인 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 · 2차 투여 후 6일 이내에 모든 검증된 PCR 또는 항체 검사에 의한 SARS-CoV-2 양성+모든 질환 에피소드는 제외됨 · PP-EFF 분석군에서 제외되는 경우

	- 2차 투여후 6일까지 anti-N antibody로 SARS-COV2 감염 확인자 - 2차 투여후 6일까지 증상 발현 또는 양성 PCR swab이 있는 대상자에서 validated 또는 허가 PCR 결과 SARS-COV2 감염 확인자 - IP를 2회 투여받지 않은 자 - 2회 투여 간격이 45일 이상인 자 - 무작위배정과 다른 IP를 투여받은 자 - 1차 유효성 결과에 영향을 미치는 주요 계획서 위반자(투여량 오류 등) - 2차 투여후 7일 이전 censoring 사건이 발생한 자(눈가림해제, 허가 또는 배포 코로나19 백신 투여자, 시험 철회, 사망) *계획서 위반 시점에 censoring
PP-IMM (per-protocol immunogenicity)	· 항-S 단백질(900명), 항-N 단백질(모든 시험대상자), 중화항체, 세포 매개성 분석군, flu 백신 분석군 - 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
solicited AE 안전성 subset 분석군	IP 투여받은 약 2000명 및 인플루엔자 백신 substudy 군을 포함한 solicited AE 평가군
인플루엔자 백신 substudy	인플루엔자 백신 및 IP를 투여받은 안전성 분석군

6) 유효성 평가방법

① 분석시점

- 62건 발생시 중간분석(자료마감일 21.1.10), 106건 발생시 최종분석(자료마감일 21.1.29) 수행

② 1차 유효성 평가변수

- (1차 유효성 평가변수) - PP군에서 베이스라인 혈청음성인 대상자에서 2차 투여 후 최소 7일 시점부터 코로나19 예방효과(코로나19: PCR+경증, 중등증, 중증 증상)

  * RR: log-linear model using the modified Poisson Regression approach, VE(%)=100x(1-RR)

- (통계방법) 가설 - VE 50% 이상, 95%CI 하한 >30%

③ 2차 유효성 평가변수

- 베이스라인 혈청 음성인 대상자에서 2차 투여 후 최소 7일 시점부터 코로나19감염 예방효과(PCR+ 중등증 및 중증)(VE%=100x(1-RR))
- 2차 투여 여부 및 베이스라인 혈청 상태와 상관없이 COVID-naive 성인에서의 감염 예방효과(PCR+ 중등증 및 중증)(VE%=100x(1-RR))
- 베이스라인 혈청 음성인 대상자에서 2차 투여 후 최소 7일 시점부터 코로나19 감염 예방효과(PCR+ 중증)(VE%=100x(1-RR))
- 2차 투여 여부 및 베이스라인 혈청 상태와 상관없이 COVID-naive 성인에서의 감염 예방효과(PCR+ 중증)(VE%=100x(1-RR))
- 베이스라인 혈청 상태와 상관없이 2차 투여 후 최소 7일 시점부터 코로나19 감염 예방효과(PCR+경증, 중등증 및 중증): ITT 분석군에서 베이스라인 혈청상태 및 발현시점(1차 투여 후 14일 이전, 1차 투여 후 14일 이후부터 2차 투여 후 6일까지 또는 7일까지), 중증도로 나누어 요약

- 베이스라인 혈청 상태와 상관없이 2차 투여 후 7일 시점부터 모든 바이러스학적으로 확인된 코로나19와 연관된 입원, ICU, 기계호흡(VE%=100x(1-RR)): 4a, 4b
- 베이스라인 혈청상태와 상관없이 2차 투여 후 최소 7일 시점부터 코로나19감염 예방효과(PCR+경증): 코로나19 에피소드 기간 동안 중등증 또는 중증으로 진행되지 않는 경증(베이스라인 혈청 상태, 발현 시점(2차 투여 후 7일 후 또는 그 이전) 및 중증도로 나누어 요약)
- 베이스라인 혈청 음성인 대상자에서 2차 투여 후 7일 시점부터 실험실적(PCR 또는 N-protein 혈청)으로 확인된 증상 또는 무증상 코로나19(VE%=100x(1-RR)): 5a, 5b(2차 투여와 상관없이 혈청 음성인 대상자에서 분석)
- 최초 시험약을 투여받은 대상자 vs 교차접종 후 시험약을 투여받은 대상자의 상대적 백신 유효성

7) 안전성 분석

- (solicited AE) solicited AE 안전성 subset 분석군 총 2,714명에 대하여 평가(인플루엔자 백신 substudy 404명 포함) 백신 투여 7일 동안 국소 및 전신 solicited AE e-diary 조사, FDA Toxicity Grading Scale에 따라 평가
  · (국소) 주사부위 통증, 압통, 홍반/발적, 경화/종창
  · (전신) 발열, 오심/구토, 두통, 피로/권태, 근육통, 관절통
- (AE) 최초 IP 투여일로부터 49일까지(2차 투여후 28일) unsolicited AE 평가
- (MAAE, SAE 등)
  · SAE: 동의한 날부터 마지막 시험 관련 처치 완료 시점까지 평가
  · MAAE: 모든 MAAE는 IP 투여일부터 35일까지 기록. 백신 관련 MAAE 및 AESI는 IP 투여일부터 시험 관련 처치 완료 시점까지 기록

8) 면역원성

- 결합항체 및 중화항체 평가: 2차 투여후 2주 시점에 GMC/GMT 및 베이스라인 대비 4배 이상인 대상자 비율(SCR)

9) 대상자 분포결과

- (자료마감일 21.2.23, 단, 최종 유효성 분석기준 자료마감일 21.1.29) 무작위배정 중 2회 투여후 f/u 중앙값 2개월인 대상자는 97.9%였음
- 투여간격이 21일 이하인 경우는 64.5% 22-28일인 경우 34.1%, 29일 이상은 1.4%이었음

10) 유효성 평가 결과

① 유효성 분석군 특징

- 유효성 분석군
  : 두 군 간의 대상자 특성은 유사하였음. 연령의 중앙값은 56.0세였으며 65세 이상이 약 28% 분포하였으며 남성은 51.6%이었고 대부분이 백인이었음(94.5%). 아시아인은 2.9% 분포하였음.
  : BMI의 중앙값은 26.70kg/m2이었으며 비만에 해당하는 30kg/m2을 초과하는 대상자는 백신군 25.4%(1,784명), 대조군 26.5%(1,863명)이었음. 동반질환이 있는 경우는 백신군 44.4%(3,117명), 대조군 44.8%(3,143명)

② 1차 유효성 평가 결과(최종 분석, 자료마감일 21.1.29)

- 코로나19 감염사례 수
  · 총 106건 감염 발생(백신군 10건, 대조군 96건)

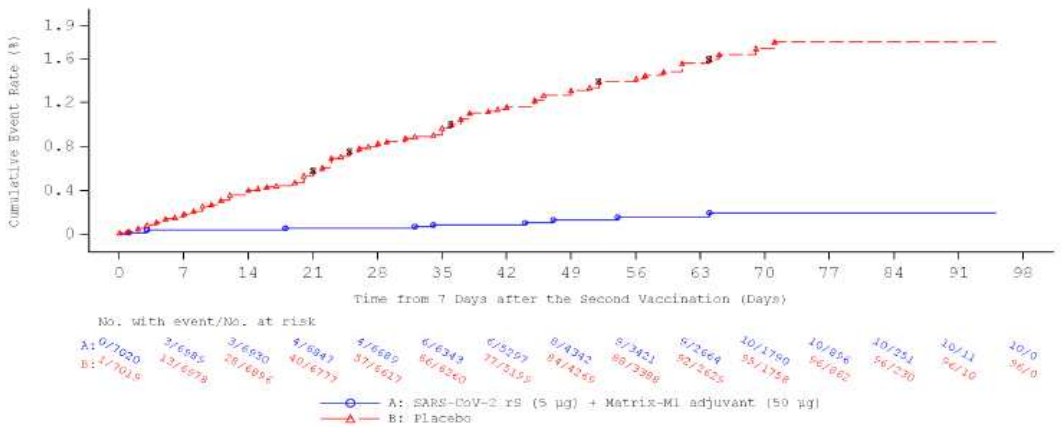
- 예방효과

i) 혈청음성인 대상자에서 2차 투여후 최소 7일 시점부터 PCR로 확인된 경증, 중등증 또는 중증의 코로나 19 감염 예방효과 및 하위분석에 따른 예방효과 결과

	백신군(n=7,020명)	위약군(n=7,019명)
COVID-19를 경험하지 않은 시험대상자 수[1], n(%)	7,010 (99.9)	6,923 (98.6)
PCR로 확인되었으나 증상 기준에 부합하지 않은 시험대상자	1 (<0.1)	2 (<0.1)
COVID-19를 경험한 시험대상자 수[2], n(%)	10 (0.1)	96 (1.4)
증상의 중증도, n(%)		
경증	1 (<0.1)	28 (0.4)
중등증	9 (0.1)	63 (0.9)
중증	0	5 (<0.1)
조사기간 중앙값(일)[3]	56	54
Log-linear model using modified Poission regression[4]		
1000인-년당 발생률(95% 신뢰구간)	6.53 (3.32, 12.85)	63.43 (45.19, 89.03)
상대적 위험률(95% 신뢰구간)	0.103 (0.054, 0.198)	
예방효과(%)(95% 신뢰구간)	89.7 (80.2, 94.6)	
p값 [5]	<0.001[1]	

[1]. Includes participants with PCR-positive who did not meet mild, moderate, or severe COVID-19 criteria.
[2]. Event = first occurrence of PCR-confirmed mild, moderate or severe COVID-19 with onset from at least 7 days after second vaccination within the surveillance period.
[3]. Surveillance time was defined as the difference between the date at end of surveillance period (onset of first occurrence of event, or follow up contact at 12 months after last vaccination, or censoring) and date at start of surveillance period(from at least 7 days after second vaccination) + 1.
[4]. Log-linear model of occurrence using modified Poisson regression with logarithmic link function, treatment group and strata (age-group and pooled region) as fixed effects and robust error variance [Zou 2004].
[5]. Defined as the unadjusted one-sided p-value from the modified Poisson regression model to test the null hypothesis of VE ≤ 30%.

Figure 1 **Cumulative Incidence Curve of PCR-Confirmed Symptomatic Mild, Moderate, or Severe COVID-19 with Onset from 7 Days after Second Vaccination in Serologically Negative Adult Participants (PP-EFF Analysis Set)**



Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SARS-CoV-2 rS (5 µg) + Matrix-M1 adjuvant (50 µg) = NVX-CoV2373; PCR = polymerase chain reaction; PP-EFF = Per-Protocol Efficacy; SARS-CoV-2 rS = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine.
Note, "S" indicates participants with severe COVID-19.
Note, event = PCR-confirmed mild, moderate or severe COVID-19 with onset from 7 days after second vaccination within the surveillance period.
Note, No. at risk = number of participants at risk of their first event (ie, who have not had first event and were not censored at time point).
Note, participants were censored at the earliest of i) cutoff date of 29Jan2021; ii) date of death; iii) date of unblinding for any reason or date of receipt of an approved or deployed SARS-CoV-2 vaccine; or iv) early withdrawal.
Source: Adhoc Figure A1

ii) post hoc analysis: SARS-CoV-2 strain에 따른 감염 예방효과는 Kent 균주는 86.3%, 우한 균주는 96.4%에 해당됨(소그룹 분석)

<SARS-CoV-2 균주별 혈청 음성인 시험대상자에서 2차 투여 후 최소 7일 시점부터 PCR로 확인된 경증, 중등증 또는 중증의 코로나 19 감염 효과(유효성 분석군)>

	백신군(n=7,020명)	위약군(n=7,019명)
UK (Kent) variant strain (B.1.1.7)		
COVID-19를 경험하지 않은 시험대상자 수[1], n(%)	7,012 (99.9)	6,961 (99.2)
PCR로 확인되었으나 증상 기준에 부합하지 않은 시험대상자	0	2 (<0.1)
COVID-19를 경험한 시험대상자 수[2], n(%)	8 (0.1)	58 (0.8)
증상의 중증도, n(%)		
경증	1 (<0.1)	15 (0.2)
중등증	7 (<0.1)	39 (0.6)
중증	0	4 (<0.1)
조사기간 중앙값(일)[3]	56	55
Log-linear model using modified Poission regression[4]		
1000인-년당 발생률(95% 신뢰구간)	4.94 (2.33, 10.48)	36.11(23.15, 56.32)
상대적 위험률(95% 신뢰구간)	0.137 (0.065, 0.287)	
예방효과(%)(95% 신뢰구간)	86.3 (71.3, 93.5)	
Ancestral (Wuhan) strain		
COVID-19를 경험하지 않은 시험대상자 수[1], n(%)	7,019 (100)	6,991 (99.6)
PCR로 확인되었으나 증상 기준에 부합하지 않은 시험대상자	0	0
COVID-19를 경험한 시험대상자 수[2], n(%)	1 (<0.1)	28 (0.4)
증상의 중증도, n(%)		
경증	0	9 (0.1)
중등증	1 (<0.1)	18 (0.3)
중증	0	1 (<0.1)
조사기간 중앙값(일)[3]	56	56
Log-linear model using modified Poission regression[4]		
1000인-년당 발생률(95% 신뢰구간)	0.43 (0.05, 3.79)	12.15 (4.23, 34.92)
상대적 위험률(95% 신뢰구간)	0.036 (0.005, 0.262)	
예방효과(%)(95% 신뢰구간)	96.4 (73.8, 99.5)	

[1]. Includes participants with PCR-positive who did not meet mild, moderate, or severe COVID-19 criteria.
[2]. Event = first occurrence of PCR-confirmed mild, moderate or severe COVID-19 with onset from at least 7 days after second vaccination within the surveillance period.
[3]. Surveillance time was defined as the difference between the date at end of surveillance period (onset of first occurrence of event, or follow up contact at 12 months after last vaccination, or censoring) and date at start of surveillance period(from at least 7 days after second vaccination) + 1.
[4]. Log-linear model of occurrence using modified Poisson regression with logarithmic link function, treatment group and strata (age-group and pooled region) as fixed effects and robust error variance [Zou 2004].

<하위분석 결과>

소그룹	발생건수[1]/소그룹		예방효과(%)(95% 신뢰구간)
	백신군(n=7,020명)	위약군(n=7,019명)	
일차 유효성 평가변수의 최종 분석	10/7,020	96/7,019	89.7% (80.2, 94.6)
연령			
18~64세	9/5,067	87/5,062	89.8% (79.7, 94.9)[2]
65~84세	1/1,953	9/1,957	88.9% (20.2, 99.7)[3]
인종			
백인	8/6,625	85/6,635	90.7% (80.8, 95.5)[2]
백인이 아닌 경우(소수인종)	2/232	6/238	66.3% (-88.4, 96.7)[3]
백인이 아닌 경우(소수인종) 및 다민족	2/302	8/297	75.7% (-21.6, 97.5)[3]
베이스라인 동반질환[4]			
있는 경우	3/3,117	33/3,143	90.9% (70.4, 97.2)[2]
없는 경우	7/3,903	63/3,876	89.1% (76.2, 95.0)[2]

[1]. Event = First occurrence of PCR-confirmed mild, moderate or severe COVID-19 with onset from 7 days after the second vaccination within the surveillance period.
[2]. Based on Log-linear model of occurrence using modified Poisson regression with logarithmic link function, treatment group and strata (age-group and pooled region) as fixed effects and robust error variance [Zou 2004].
[3]. The Clopper-Pearson model replaced the log-linear model using the modified Poisson regression because few events were observed in at least 1 of the study vaccine groups (or at least 1 stratum) and Poisson regression analysis failed to converge. The 95% CIs calculated using the Clopper-Pearson exact binomial method adjusted for the total surveillance time.
[4]. Comorbid participants were those who had at least 1 of the comorbid conditions reported as a medical history or had a screening BMI > 30 kg/m2.

소그룹(PPE)	발생건수/소그룹		예방효과(%)(95% 신뢰구간)
	백신군(n=7,020명)	위약군(n=7,019명)	
일차 유효성 평가변수의 최종 분석	10/7,020	96/7,019	89.7% (80.2, 94.6)
연령 및 동반질환 : modified poisson regression 분석결과			
18~64세 및 동반질환 No	6/2,980	58/2,971	89.8% (76.4, 95.6)
65세이상 및 동반질환 No	1/923	5/905	-
18~64세 및 동반질환 Yes	3/2,087	29/2,091	89.7% (66.2, 96.9)
65세이상 및 동반질환 Yes	0/1,030	4/1,052	-
연령 및 위험요인 : clopper pearson			
18~64세 및 동반질환 No	6/2,980	58/2,971	89.9% (76.5, 96.4)
65세이상 및 동반질환 No	1/923	5/905	80.6% (-73.2, 99.6)
18~64세 및 동반질환 Yes	3/2,087	29/2,091	89.7% (66.8, 98.0)
65세이상 및 동반질환 Yes	0/1,030	4/1,052	100.0% (-54.4, 100.0)

소그룹(PPE set 2)	발생건수/소그룹		예방효과(%)(95% 신뢰구간)
	백신군	위약군	
혈청상태 : modified poisson regression 분석결과			
혈청상태 양성	0/312	1/295	-
혈청상태 음성	10/6,964	93/6,944	89.4% (79.7, 94.5)
전체	10/7,332	97/7,314	89.8% (80.5, 94.7)
혈청상태 : clopper pearson			
혈청상태 양성	0/312	1/295	100.0% (-3463.3, 100.0)
혈청상태 음성	10/6,964	93/6,944	89.4% (79.6, 95.1)
전체	10/7,332	97/7,314	89.8% (80.5, 95.3)
Baseline serostatus is determined by anti-N. Overall group includes also missing baseline serostatus results. Subjects are censored at the earliest of i) cut-off date (29JAN2021), ii) date of major protocol deviation, iii) date of death, iv) date of unblinding for any reason or date of receipt of an approved or deployed SARS-CoV-2 vaccine or v) early withdrawal.			
PP-EFF-2 분석군 : PP-EFF 분석군의 정의와 동일하나 베이스라인 혈청상태와 상관없이 모든 시험대상자를 분석함			

- 최종분석에서 1차 유효성 평가변수인 혈청 음성인 대상자에서 2차 투여 후 최소 7일 시점부터 PCR로 확인된 경증, 중등증 및 중증 코로나19 감염 예방효과는 89.7%(80.2, 94.6) $p < 0.001$으로 사전 정의된 가설을 입증하였음
- 일차 유효성 평가변수에 대한 연령, 인종, 동반질환 여부에 따른 하위군 분석결과, 18~64세 89.8% vs. 65~84세 88.9%, 백인 90.7% vs. 백인이 아니면서 다민족은 75.7%, 동반질환이 있는 경우 90.9% vs. 동반질환이 없는 경우 89.1%의 코로나 19 감염 예방효과를 나타냈음. 또한, 동반질환 및 연령에 따른 예방효과를 사후 분석한 결과 18~64세 연령에 동반질환 유, 무에 따라 89.7%, 89.8%로 유사하였음
- 유효성 분석군(2)를 대상으로 베이스라인 혈청상태 음성 또는 양성에 따른 예방효과를 분석한 결과 혈청상태 음성인 경우 89.4%였으며 양성인 경우 결과를 수렴하지 못했음
- 베이스라인 혈청 상태와 상관없이 PCR로 확인된 경증, 중등증 및 중증 코로나 19 감염 예방효과는 70.4%(58.3, 79.1)였으며 UK(kent 변이주 B.1.1.7) 및 우한 균주에 대한 예방효과는 각각 81.6%(66.0, 90.1), 65.7%(43.7, 79.1)였음

③ 2차 유효성 평가 결과

- 2차 투여 후 최소 7일부터 PCR로 확인된 중등증 및 중증 코로나19 감염 사례는 총 77건이 보고되었으며 시험군 9건(0.1%), 대조군 68건(1.0%) 보고되었음. 이에 대한 감염 예방효과는 86.9%(95% CI 73.7, 93.5)이었음
- 베이스라인 혈청 상태와 상관없이 1차 투여 후 PCR로 확인된 중등증 및 중증 코로나 19 감염 예방효과는 64.3%(95% CI 47.9, 75.5)였으며 이 중 균주에 따른 코로나19 감염 예방효과는 UK(kent 변이주 B.1.1.7) 및 우한균주 각각 77.2%(95% CI 56.0, 88.1), 58.8%(95% CI 29.7, 75.9)였음
- 2차 투여 후 7일부터 PCR로 확인된 중증 코로나 19는 총 5건이었으며 대조군에서만 보고되었으며 중증 코로나 19 감염 예방효과는 100%였음(95% CI -8.7, 100.0)
- 베이스라인 혈청 상태와 상관없이 1차 투여 후 PCR로 확인된 중증 코로나 19 감염 예방효과는

modified Poisson regression model의 경우 71.5%(95% CI -37.3, 94.1), Clopper-Pearson model의 경우 71.5%(95% CI -49.6, 97.1)였음

- 혈청 음성 시험대상자에서 2차 투여 후 최소 7일부터 PCR로 확인된 중등증 또는 중증의 코로나 19로 인한 입원, ICU 입원, 기계 호흡에 대한 예방효과: 대조군에서만 1건 보고되었음
- 베이스라인 혈청 상태와 상관없이 1차 투여 후 PCR로 확인된 중등증 또는 중중의 코로나 19로 인한 입원, ICU 입원, 기계 호흡에 대한 예방효과는 시험군에서 3건, 대조군에서 2건 보고되었음. 이에 대한 예방효과는 -49.6%(95% CI -1691.4, 82.9)였음(Clopper-Pearson exact binomial method)
- 베이스라인 혈청 상태와 상관없이 1차 투여 후 7일부터 PCR로 확인된 경증, 중등증 및 중증 코로나 19 감염은 170건(시험군 34건, 대조군 136건)으로 예방효과는 75.2%(95% CI 63.9, 83.0)이었으며 10일부터는 코로나 19 감염은 159건(시험군 27건, 대조군 132건)으로 예방효과는 79.7%(95% CI 69.3, 86.6), 14일부터는 코로나 19 감염은 146건(시험군 21건, 대조군 125건)으로 예방효과는 83.4%(95% CI 73.6, 89.5)였음
- 베이스라인 혈청 상태와 상관없이 1차 투여 후 7일부터 2차 투여 전까지 PCR로 확인된 경증, 중등증 및 중증 코로나 19 감염은 44건(시험군 19건, 대조군 25건)으로 예방효과는 24.0%(95% CI -38.1, 58.1), 1차 투여 후 10일부터 2차 투여 전까지 코로나 19 감염은 33건(시험군 12건, 대조군 21건)으로 예방효과는 42.8%(95% CI -16.2, 71.9), 1차 투여 후 14일부터 2차 투여 전까지 코로나 19 감염은 20건(시험군 6건, 대조군 14건)으로 예방효과는 57.1%(95% CI -18.8, 86.5)였음

11) 면역원성 결과

- 결합항체 및 중화항체는 2차 투여 후 2주에 완건한 SARS-CoV-2 면역 반응을 유도했으며 고연령군(65세 이상)보다 저연령군(18~64세)에서 더 높았음

12) 안전성 결과

① 분석집단

분석집단	정의	대상자수(명)		
		백신군	위약군	총
안전성 분석군	최소 1회 이상 백신 또는 위약을 투여받은 무작위배정자 - 실제 투여받은 약물에 배정하여 분석	7,569	7,570	15,139
solicited AE 안전성 subset 분석군	IP 투여받은 약 2000명 및 인플루엔자 백신 substudy 군을 포함한 solicited AE 평가군	1,364	1,350	2,714
인플루엔자 백신 substudy	인플루엔자 백신 및 IP를 투여받은 안전성 분석군	217	214	431

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

- 무작위배정자 중 안전성 및 ITT 군에서 제외된 대상자는 IP를 투여받지 않은 대상자로 무작위배정 백신군 7,593명 중 24명, 위약군 7,594명 중 24명, 총 15,187명 중 48명이며, 이를 제외한 안전성 분석군은 백신군 7,569명, 위약군 7,570명, 총 15,139명임

- 안전성 분석군 중 unblinding은 백신군 2,589명, 위약군 2,704명, 총 5,293명(35.0%)이며, 눈가림해제의 주요 사유는 기허가 백신 투여 희망(총 대상자의 34.6%)이었으며 대부분 눈가림해제 후 안전성 f/u은 지속 중임(눈가림해제 대상자의 98.2%)

④ 노출도

- 2차 투여후 노출 중앙값 백신군 90일(범위 1, 127일), 위약군 90일(범위 0, 127일), 총 90일(범위 0, 127일)
- 1차 투여를 받았으나 2차 투여를 받지 않은 대상자는 백신군 1.3%, 위약군 1.4%, 총 1.4%였으며, 대부분 이유없음, 동의철회 등이었음. 대상자의 99.2%가 2차 투여후 2개월 이상 f/u 되었음.

⑤ 평가결과

- (반응원성)

· 국소반응

: 국소반응은 통증, 압통, 홍반/발적, 경화/종창에 대하여 7일 동안 전자일지를 통해 2,714명에 대하여 평가하였음

: 국소반응은 위약군보다 백신군에서 높았으며, 1차 투여후 보다 2차 투여후 발생빈도 및 중증도가 높았음

: 백신군에서 국소반응 발생빈도는 1차 투여후 59.3%(3등급 1.1%), 2차 투여후 80.2%(5.2%)였으며, 압통(1차 투여후 54.9%, 2차 투여후 76.6%), 통증(1차 투여후 30.7%, 2차 투여후 51.9%), 홍반(1차 투여후 1.9%, 2차 투여후 8.3%), 경화/종창(1차 투여후 0.9%, 2차 투여후 7.4%) 순으로 나타났음. 중증도는 대부분 1~2등급이었으며, 4등급 사례는 없었음

: 국소반응은 전반적으로 65세 이상에서 18~65세 연령군보다 발생빈도 및 중증도가 낮았음(1차 투여후 18~64세 64.4% vs. 65세 이상 35.1%, 3등급 1.3% vs. 0%; 2차 투여후 18~64세 83.9% vs. 65세 이상 64.0%, 3등급 6.1% vs. 1.4%)

: 백신군에서 대부분 국소반응은 1~3일 동안 지속되었음. 7일을 초과하여 나타난 국소반응은 1차 투여후 백신군에서 1명, 위약군에서 0명이었으며, 2차 투여후에는 백신군 7명, 위약군 1명이었음

· 전신반응

: 전신반응은 오심/구토, 두통, 피로, 권태, 근육통, 관절통, 발열에 대하여 7일 동안 전자일지를 통해 2,714명에 대하여 평가하였음

: 전신반응은 위약군보다 백신군에서 높았고, 1차 투여후 보다 2차 투여후 발생빈도 및 중증도가 높았음

: 백신군에서 전체 전신반응은 1차 투여후 47.6%(위약 37.9%), 2차 투여후 64.6%(위약 30.8%)였으며, 3등급 이상은 백신군에서 1차 투여후 1.5%(위약 1.3%), 2차 투여후 6.9%(위약 1.4%)였음

: 가장 빈도 높은 전신반응은 두통(1차 투여후 24.5%, 2차 투여후 40.7%), 근육통(1차 투여후 22.3%, 2차 투여후 41.1%), 피로(1차 투여후 20.5%, 2차 투여후 41.0%), 권태(1차 투여후 11.6%, 2차 투여후 31.5%), 관절통(1차 투여후 6.6%, 2차 투여후 17.1%), 오심/구토(1차 투여후 5.2%, 2차 투여후 10.7%), 발열(1차 투여후 2.3%, 2차 투여후 5.1%) 순으로 나타났음

: 전반적인 전신반응은 65세 이상에서 18~65세 연령군보다 발생빈도가 낮았으며, 중증도는 유사하거나 약간 낮은 수준이었음. 65세 이상 고령자에서도 2차 투여후 전신반응은 1차 투여후 보다 발생빈도, 중증도가 높았음. 고령자에서 4등급 사례는 없었음

· 인플루엔자 병용투여시 반응원성

: 1차 투여시 인플루엔자 백신과 병용투여한 군(인플루엔자 백신 substudy군, 이하 인플루엔자 백신군)과 비교시 인플루엔자 백신군에서 이를 제외한 solicited AE 분석군(이하 without 인플루엔자 백신군)과

비교하여 전반적 국소반응의 빈도와 중증도는 높았음(1차 투여후 인플루엔자 백신군 70.1% vs. without 인플루엔자 백신군 57.6%, 3등급 1.7% vs. 1.0%; 2차 투여후 인플루엔자 백신군 85% vs. without 인플루엔자 백신군 79.6%, 3등급 6% vs. 5.1%). 다만, 인플루엔자 백신군에서 국소반응을 경험한 대상자 중 대부분이 1등급(1차 투여후 74.6%(91/122명), 2차 투여후 42.5%(48/113명)이었으며, without 인플루엔자 백신군에서도 1등급은 1차 투여후 72%(461/640명), 2차 투여후 47.4%(404/852명)로 유사하였음. 인플루엔자 백신군에서도 4등급 사례는 없었음

: 인플루엔자 백신군에서 이를 제외한 solicited AE 분석군(이하 without 인플루엔자 백신군)과 비교하여 전반적 전신반응의 빈도와 중증도는 약간 높거나 유사한 수준이었음(1차 투여후 인플루엔자 백신군 60.1% vs. without 인플루엔자 백신군 45.7%, 3등급 2.9% vs. 1.1%, 4등급 0 vs. 0.2%; 2차 투여후 인플루엔자 백신군 69.7% vs. without 인플루엔자 백신군 64.0%, 3등급 6.8% vs. 6.8%, 4등급 0.8% vs. 0). 다만, 인플루엔자 백신군에서 전신반응을 경험한 대상자 중 대부분이 1등급(1차 투여후 61.5%(64/104명), 2차 투여후 35.9%(33/92명)이었으며, without 인플루엔자 백신군에서도 1등급은 1차 투여후 62.8% (318/506명), 2차 투여후 41.1%(280/682명)로 유사하였음. 인플루엔자 백신군에서 4등급 사례는 없었음

: 백신군에서 대부분 전신반응은 투여후 0~1일에 나타났으며, 지속시간 중앙값은 1일이었으며, 1차 투여후 개별 증상에 대하여 2일째 10% 미만, 2차 투여후 4일째 10% 미만에서 지속되었음

- (이상사례)

• 전체기간 동안 모든 unsolicited AE 백신군에서 1차 투여후 17.7%, 2차 투여후 29.8%, 전체 38.9%(위약 25%)였으며 이 중 약물 관련 TEAE는 1차 투여후 8.4%, 2차 투여후 21.3%, 전체 25.6%로 2차 투여후 전반적 TEAE는 증가하였음. 중증 TEAE는 백신군에서 1차 투여후 0.5%, 2차 투여후 1%, 전체 1.5%였으며, 약물 관련 중증 TEAE는 1차 투여후 <0.1%, 2차 투여후 0.5%, 전체 0.5%였음. 중대한 TEAE는 1차 투여후 0.1%, 2차 투여후 0.4%, 전체 0.6%(44건)였음. 전체 투여횟수에서 백신 투여 중단을 초래한 AE는 백신군 0.4%(위약 0.3%)였고 이 중 약물 관련성은 0.1%(11건)였음. 시험중단을 초래한 AE는 백신군 0.4%(위약 0.2%)였으며 이 중 약물 관련성은 0.2%(14건)였음

• IP 투여 7일 이내 보고된 반응원성과 눈가림해제 또는 허가백신 투여후 나타난 AE를 제외한 unsolicited AE는 전체기간 동안 백신군에서 1차 투여후 12.3%, 2차 투여후 16.3%, 전체 25.3%(위약 20.5%)였으며 이 중 약물 관련 TEAE는 1차 투여후 3.8%, 2차 투여후 8.0%, 전체 11%(위약 4.7%)로 2차 투여후 전반적 TEAE는 증가하였음. 중증 TEAE는 백신군에서 1차 투여후 0.4%, 2차 투여후 0.7%, 전체 1.1%였으며, 약물 관련 중증 TEAE는 1차 투여후 <0.1%(3명), 2차 투여후 0.2%(12명), 전체 0.2%(15명)였음. SAE는 1차 투여후 0.1%(10명), 2차 투여후 0.4%(31명), 전체 0.5%(41명)였음. 전체 투여 횟수에서 백신 투여 중단을 초래한 AE는 백신군 0.3%(위약 0.3%)였고 이 중 약물 관련성은 <0.1%(7명)였음. 시험중단을 초래한 AE는 백신군 0.2%(위약 0.1%)였으며 이 중 약물 관련성은 <0.1%(5명, 위약 <0.1%(2명))였음

: 1차 투여후 49일 이내 IP 투여 7일 이내 보고된 반응원성과 눈가림해제 또는 허가백신 투여후 나타난 AE를 제외한 unsolicited AE는 백신군에서 1차 투여후 12.3%(930명), 2차 투여후 14.5%(1,084명), 전체 23.8%(위약 18.7%)로 전체 횟수에서 백신군에서 위약군 보다 발생빈도가 높았음. 이는 통증(백신 1.2% vs. 위약 0.3%), 주사부위 소양증(백신 0.7% vs. <0.1%), 기면(백신 1.0% vs. 0.4%)에서의 백신군에서 높은 빈도에 기인하였음

: 약물 관련 TEAE는 백신군에서 1차 투여후 3.8%, 2차 투여후 7.9%, 전체 10.8%(위약 4.5%)였음. 중증

TEAE는 백신군에서 1차 투여후 0.4%, 2차 투여후 0.4%, 전체 0.8%(위약 0.6%)였으며 이 중 약물 관련성은 백신군에서 1차 투여후 <0.1%(3명), 2차 투여후 0.2%(12명), 전체 0.2%(15명)(위약 <0.1%, 3명)이었음

: 사망례는 총 3건(백신군 2건, 위약 1건)있었으며, 모두 약물 관련성은 없었음

: 반응원성 및 눈가림해제 또는 허가백신 투여후 AE를 제외한 1차 투여후 49일 이내 발생한 unsoilicited AE 분석에서 백신군에서 가장 흔한 TEAE는 구인두 통증(1.4%), 두통(1.2%), 통증(1.2%), 기면(1.0%), 설사(1.0%), 고혈압(0.9%), 콧물(0.8%), 림프절병증(0.8%), 인플루엔자 유사 증상(0.8%), 피로(0.7%), 주사부위 소양증(0.7%), 어지러움(0.6%), 기침(0.6%), 등허리 통증(0.5%) 등이었음.

: 반응원성 및 눈가림해제 또는 허가백신 투여후 AE를 제외한 1차 투여후 49일 이내 발생한 약물 관련 unsoilicited ADR 분석에서 ADR 발생빈도는 백신군 10.9% vs. 위약군 4.6%로 백신군에서 더 높았으며, 18~64세 연령군(11.1%)에서 ≥65세(10.3%) 보다 ADR 발생빈도가 약간 더 높았으나 두 연령군에서 각 위약군과의 차이는 유사하였음

: 백신군에서 가장 흔한 ADR은 통증(1.1%), 기면(0.9%), 인플루엔자 유사 증상(0.8%), 림프절병증(0.6%), 주사부위 소양증(0.6%), 설사(0.5%), 두통(0.4%), 어지러움(0.4%), 구인두 통증(0.4%) 등이었음

: 전반적 과민성과 관련하여 백신에 대한 알레르기는 백신군에서만 7명(<0.1%)에서 보고되었고, 과민성은 백신군 3명(위약군 1명), 약물 과민성은 백신군에서만 1명에서 보고되었음. 아나필락시스 사례는 없었음

: 심근염은 백신군에서 1건만 보고되었고 심장막염 사례는 없었음

: 심부 정맥 혈전증은 백신군에서만 1건, 폐색전증은 백신군과 위약군에서 각 1건 보고되어 뚜렷한 경향은 없었음

: 림프절병증은 백신군에서 0.8% vs. 위약군 0.5%로 백신군에서 높았음

: 안면마비는 백신군에서 없었으며 위약군에서만 1건 있었음

: 기면은 백신군에서 빈도가 높았으나 반응원성에 의한 영향으로 볼 수 있음

: 고혈압과 관련하여, 약물 관련성과 상관없이 고혈압(백신군 vs. 위약군)은 66명(0.9%) vs. 42명(0.6%), 고혈압 위기는 1명 vs. 0명, 혈압 증가 13명(0.2%) vs. 11명(0.1%), 이완기 혈압 증가 2명 vs. 2명, 수축기 혈압 증가 0명 vs. 1명이었음. 이 중 중증 사례는 고혈압(PT)에서 9명(0.1%) vs. 2명(<0.1%), 고혈압 위기 1명 vs. 0명, 혈압 증가 2명 vs. 1명에서 보고되었음. 약물 관련이 있는 고혈압 관련은 고혈압 8명 vs. 5명(중증 2명 vs. 0명), 혈압 증가 각 2명, 이완기 혈압 증가 각 1명이었으며 고혈압과 관련한 중대한 사례는 없었음. 고혈압에 있어 젊은 성인에 비하여 고령자에서 발생빈도가 높았으나, 약물 관련이 있는 경우는 두 연령군에서 차이는 없었음(ADR 젊은 성인 5명 vs. 2명, 고령자 3명 vs. 3명). 다만, 일부 고령자에서도 중증 사례 빈도가 있었고 백신 투여후 일시적 혈압 상승 가능성을 고려하여 관련 내용에 대하여 정보 제공을 위하여 허가사항에 반영함

: 전체기간 동안의 ADR에서 1차 투여후 48일 이내 ADR의 결과를 고려하였을 때 전체기간 동안의 ADR이 증가하기는 하였으나 이는 반응원성에 기인하는 것이 대부분이었으며 새로운 안전성 이슈는 없었음

: 자료마감일 21.2.23일 기준 시험 전체기간 동안 사망례는 총 3건으로 백신군 2건(코로나19 폐렴/기관지폐렴, 몰핀 및 펜타닐 독성), 위약군 1건(다발성 장기부전을 동반한 연쇄구균 균혈증 관련 패혈증 및 및 코로나19 폐렴)이었으며 모두 약물 관련성 아님

: 자료마감일 21.2.23일 기준 시험 전체기간 동안 중대한 이상사례는 백신군 44명(0.6%), 위약군 44명(0.6%)으로 유사하였음

: 가장 흔한 중대한 이상사례는 백신군에서 발목 골절(3명), 편두통(3명), 코로나19(2명), 유방암(2명) 등이었음

: 약물 관련성이 있는 중대한 이상사례는 백신군에서만 심근염 1명이 있었음(안전성평가위원회에서는 최종 약물 관련성이 아닌 것으로 판정)

: 시험 전체기간 동안 백신 투여중단을 초래한 AE는 백신군 30명(0.4%), 위약군 23명(0.3%)으로 유사하였음. 약물 관련성이 있는 투여중단을 초래한 이상사례는 백신군에서 11명(0.1%), 위약군 0.1%(9명)에서 보고되었으며 모두 경증~중등증이었고 중대한 사례는 없었음

: 시험 전체기간 동안 시험중단을 초래한 AE는 백신군 27명(0.4%), 위약군 17명(0.2%)으로 유사하였음. 약물 관련성이 있는 시험중단을 초래한 이상사례는 백신군에서 14명(0.2%), 위약군 <0.1%(3명)에서 보고되었으며 모두 경증~중등증이었고 중대한 사례는 없었음

: 시험 전체기간 동안 의학적 진료를 받은 이상사례는 백신군 0.8%, 위약군 1.3%, 중증 사례는 백신군 0.6%, 위약군 0.6%로 두 군에서 유사하였음. 백신군에서 가장 흔한 MAAE는 요로감염, 고혈압, 두근거림, 호흡곤란, 복통 등이었음

: PIMMCs는 백신군 < 0.1%(5명), 위약군 0.1%(8명)로 유사하였음. 백신군에서 보고된 PIMMCs는 류마티스성 다발 근육통, 류마티스성 관절염, 건선성 관절병증 각 1명, 혈소판감소증 1명, 편평 태선, 유사 천포장 각 1명에서 보고되었음. 류마티스성 다발 근육통과 류마티스성 관절염, 혈소판감소증, 편평 태선은 위약에서도 보고되었음. 크론병, 안면마비, 레이노 현상은 위약군에서만 보고되었음

• (2019nCoV-301) 18세 이상 성인 및 청소년(12~18세) 확장 포함한 SARS-CoV-2 재조합 백신(Matrix-M1 병용)의 유효성, 안전성 및 면역원성 평가를 위한 무작위배정, 관찰자-눈가림, 위약대조 3상 임상시험(미국, 멕시코)(자료마감일 2021.4.19.)

1) 시험개요

- 약 30,000명 2:1(백신군 vs. 위약군) 무작위배정 계획(EUA 신청을 위한 유효성 및 안전성 충족 후 blinded crossover 계획)(실제 무작위배정 29,949명)
- (배정) 백신군 vs. 위약군 2:1 무작위배정
- (투여방법) SARS-CoV-2 rS/Matrix-M1™ Adjuvant(이하 백신) 5/50㎍ 또는 위약(0.9% saline) 21일 간격 2회 투여
- 최종 144건 감염 발생시 최종 분석. 144건의 50%, 75% 발생 시 2회 중간분석 계획

2) 시험목적 및 주요 평가변수

- (1차 유효성 평가변수) 예방효과 -2차 투여 후 7일 시점부터 첫 번째 코로나19 감염 발생에 대한 예방효과(PCR 바이러스학적 확진 및 증상성(경증~중증) 감염, seronegative 대상)

: 증상 - 발열, 새롭게 발현된 또는 악화된 기침, 새롭게 발현된 또는 악화된 숨가쁨, 베이스라인 대비 숨쉬기 어려움, 새롭게 발현된 피로, 새롭게 발현된 전신 근육통 또는 몸살, 새롭게 발현된 두통, 새로운 미각 또는 후각 소실, 인후통 급성 발현, 충혈 및 콧물의 급성 발현, 새롭게 발현된 오심 또는 구토, 새롭게 발현된 설사

- (주요 이차 유효성 평가변수) 2차 투여 후 7일 시점부터 CDC 변이주 분류에 따른 VOC/VOI로 고려되지 않은 PCR로 확진된 증상성 코로나19에 대한 예방효과
- (2차 유효성 평가변수)

· 2차 투여 후 7일 시점부터 PCR로 확진된 중등증 또는 중증의 증상성 코로나19에 대한 예방효과

· 모든 증상성 SARS-CoV-2 감염에 대한 예방효과
· 인종 및 민족에 따른 예방효과
· 고위험군 및 고위험군이 아닌 성인에서의 예방효과(고위험군: 65세이상 + 동반질환 있거나 없는 경우, 65세미만 + 동반질환 있는 경우 및/또는 SARS-CoV-2 또는 인구밀도가 높은 환경에 자주 노출되는 것으로 알려진 생활 또는 작업 조건)
· 최초 백신 접종군 대비 교차접종 후 백신 접종군에서 예방효과의 유지기간 평가
· 최초 및 교차접종 후 의료 요구사항, 활용 및 의학적 평가 측면에서 백신군 대비 위약군에서 코로나19의 중증도 및 경과 평가

- (안전성 평가변수)
: 안전성 프로파일(국소/전신 solicited AE, AE, SAE)

3) 통계분석계획
- 일차의 분석군: PP-EFF, FAS 분석군(추가로 PP-EFF2 분석군 - 베이스라인 혈청 음성 및 양성 모두 포함)
- 귀무가설 95% 신뢰구간 하한 30% 이하, VE point estimate≥50%

4) 대상 환자
- (주요 선정기준)
: 건강 18~84세 성인
: 안정적 기저질환 참여 가능
: 안정적 HIV, HCV, HBV 감염자

5) 유효성 평가방법
① 분석시점
- 144건 발생시 최종분석 수행 계획, 50, 75% 발생시 중간분석 계획(최초) → 안전성 추적관찰기간 중앙값 2개월 시점 1회 분석(변경)

② 1차 유효성 평가변수
- (1차 유효성 평가변수) - PP-EFF군에서 베이스라인 혈청음성인 대상자에서 2차 투여 후 최소 7일시점부터 코로나19 예방효과(코로나19: PCR+경증, 중등증, 중증 증상)
  * RR: log-linear model using the modified Poisson Regression approach, VE(%)=100x(1-RR)
- (통계방법) 가설 - VE 50% 이상, 95%CI 하한 >30%

③ 2차 유효성 평가변수
- 2차 투여 후 7일 시점부터 CDC 변이주 분류에 따른 VOC/VOI로 고려되지 않은 PCR로 확진된 증상성 코로나19에 대한 예방효과
- 2차 투여 후 7일 시점부터 PCR로 확진된 중등증 또는 중증의 증상성 코로나19에 대한 예방효과
- 모든 증상성 SARS-CoV-2 감염에 대한 예방효과
- 인종 및 민족에 따른 예방효과
- 고위험군 및 고위험군이 아닌 성인에서의 예방효과(고위험군: 65세이상 + 동반질환 있거나 없는 경우, 65세미만 + 동반질환 있는 경우 및/또는 SARS-CoV-2 또는 인구밀도가 높은 환경에 자주 노출되는 것으로 알려진 생활 또는 작업 조건)
- 최초 백신 접종군 대비 교차접종 후 백신 접종군에서 예방효과의 유지기간 평가
- 최초 및 교차접종 후 의료 요구사항, 활용 및 의학적 평가 측면에서 백신군 대비 위약군에서 코로나19의 중증도 및 경과 평가

6) 안전성 분석

- (solicited AE) solicited AE 안전성 subset 분석군 총 2,714명에 대하여 평가(인플루엔자 백신 substudy 404명 포함) 백신 투여 7일 동안 국소 및 전신 solicited AE e-diary 조사, FDA Toxicity Grading Scale 에 따라 평가
  · (국소) 주사부위 통증, 압통, 홍반/발적, 경화/종창
  · (전신) 발열, 오심/구토, 두통, 피로/권태, 근육통, 관절통
- (AE) 최초 IP 투여일로부터 49일까지(2차 투여후 28일) unsolicited AE 평가
- (MAAE, SAE 등)
  · SAE: 동의한 날부터 마지막 시험 관련 처치 완료 시점까지 평가
  · MAAE: 모든 MAAE는 IP 투여일부터 35일까지 기록. 백신 관련 MAAE 및 AESI는 IP 투여일부터 시험 관련 처치 완료 시점까지 기록

7) 면역원성

- 결합항체 및 중화항체 평가: 2차 투여후 2주 시점에 GMC/GMT 및 베이스라인 대비 4배 이상인 대상자 비율(SCR)

8) 대상자 분포결과

- 총 29,949명 무작위배정 되었으며 f/u 진행 중인 대상자는 총 89.9%(26,939명)이며, 시험중단은 10.1% 였음. 시험중단 사유는 대부분 대상자 철회(7.3%)였으며 AE로 인한 중단은 0.1%(백신군 0.1%, 위약군 0.1%)였음
- (자료마감일 21.2.23, 단, 최종 유효성 분석기준 자료마감일 21.1.29) 무작위배정 중 2회 투여후 f/u 중앙값 2개월인 대상자는 97.9%였음
- 투여간격이 21일 이하인 경우는 64.5% 22-28일인 경우 34.1%, 29일 이상은 1.4%이었음

9) 유효성평가결과

① 유효성 분석군 특징

- 유효성 분석군
  : 유효성 분석군(PP-EFF 분석군)의 특성은 두 군간에 유사하였음. 연령의 중앙값은 47.0세(18-95세) 였으며 65세 이상은 약 11.8% 이었음.(최소 25% 등록 계획이었음; EUA 백신이 시험 등록과 동시에 고령자에게 제공됨에 따라 목표를 달성하지 못함)
  : 남성 51.8%, 인종의 대부분이 백인 75.9%이었음. 과체중 또는 비만이 비율은 69.9%였음

② 1차 유효성 평가 결과(최종 분석, 자료마감일 21.6.1)

- 코로나19 감염사례 수
  · 총 77건 감염 발생(백신군 14건, 대조군 63건)
- 예방효과

i) 혈청음성인 대상자에서 2차 투여후 최소 7일 시점부터 PCR로 확인된 경증, 중등증 또는 중증의 코로나19 감염 예방효과 및 하위분석에 따른 예방효과 결과

	백신군(n=17,312명)	위약군(n=8,140명)
COVID-19를 경험하지 않은 시험대상자 수[1], n(%)	17298 (99.9)	8077 (99.2)
COVID-19를 경험한 시험대상자 수[2], n(%)	14 (0.1)	63 (0.8)
증상의 중증도, n(%)		
경증	14 (0.1)	49 (0.6)

중등증	0	10 (0.1)
중증	0	4 (<0.1)
조사기간 중앙값(일)[3]	64.0	58.0
Log-linear model using modified Poission regression[4]		
1000인-년당 발생률(95% 신뢰구간)	3.26 (1.55, 6.89)	34.01 (20.70, 55.87)
상대적 위험률(95% 신뢰구간)	0.10 (0.05, 0.17)	
예방효과(%)(95% 신뢰구간)	90.40 (82.88, 94.62)	
p값 [5]	<0.001	
Cox proportional hazard model (민감도 분석) [6]		
예방효과(%)(95% 신뢰구간)	90.44 (82.94, 94.64)	
p값 [7]	<0.001	

[1]. Includes participants with PCR-confirmed infection who did not meet mild, moderate, or severe COVID-19 criteria.
[2]. Event = first occurrence of PCR-confirmed mild, moderate or severe COVID-19 with onset of illness episode from at least 7 days after second vaccination within the surveillance period.
[3]. Surveillance time was defined as the difference between the date at end of surveillance period (onset of first occurrence of event/ censoring) and date at start of surveillance period(7 days after second vaccination) + 1.
[4]. Modified Poisson regression with logarithmic link function, treatment group and strata as fixed effects and robust error variance [Zou 2004].
[5]. This p-value corresponded to a one sided hypothesis test with significance level 0.025. If the VE p-value<0.025, then reject Ho: VE ≤ 30%.
[6]. Cox-proportional hazard model with Efron's method for tie handling with vaccine group and age strata. Hazard ratio was used to estimate relative risk.
[7]. This p-value corresponded to a one-sided hypothesis test with significance level 0.025. If the VE p-value<0.025, then reject Ho: VE ≤ 0%

<하위 그룹 분석 결과>

소그룹6	발생건수[1]/소그룹		예방효과(%) (95% 신뢰구간)	p값[2]
	백신군	위약군		
일차 유효성 평가변수의 최종 분석	14/17312(0.1)	63/8140(0.8)	90.40%(82.88, 94.62)[3]	<0.001
연령				
18~64세	12/15264 (0.1)	61/7194 (0.8)	91.50% (84.21, 95.42)[3]	<0.001
65~84세	2/2048 (0.1)	2/946(0.2)	57.46%(-486.91, 96.92)[4]	0.381
성별				
남성	5/9050 (0.1)	23/4131 (0.6)	90.89% (76.03, 96.54)[3]	<0.001
여성	9/8262 (0.1)	40/4009 (1.0)	89.99% (79.36, 95.14)[3]	<0.001
인종(요약)				
백인	12/13140 (0.1)	48/6184 (0.8)	89.37% (79.99, 94.35)[3]	<0.001
백인이 아닌 경우	2/4068 (< 0.1)	14/1911 (0.7)	93.57% (71.68, 98.54)[3]	<0.001
인종(개별)				
백인	12/13140 (0.1)	48/6184 (0.8)	89.37% (79.99, 94.35)[3]	<0.001
흑인 또는 아프리칸 아메리칸	0/1893 (0.0)	7/905 (0.8)	100.00 (67.86, 100.00)[4]	0.007
아메리칸 인디안 또는 알라스카 원주민	0/1074 (0.0)	2/498 (0.4)	100.00 (-143.63, 100.00)[4]	0.097
아시아인	0/761 (0.0)	5/366 (1.4)	100.00 (52.81, 100.00)[4]	0.025
화와이안 원주민 또는 다른 태평양 섬주민	0/47 (0.0)	0/10 (0.0)		
다인종	2/293 (0.7)	0/132 (0.0)		
보고되지 않음/알수없음	0/104 (0.0)	1/45 (2.2)	100.00 (-1549.64, 100.00)[4]	0.196

나라				
미국	14/16294 (0.1)	62/7638 (0.8)	90.36 (82.78, 94.60)[3]	<0.001
멕시코	0/1018 (0.0)	1/502 (0.2)	100.00 (-1791.89, 100.00)[4]	0.166
베이스라인 동반질환[5]				
있는 경우	7/8109 (0.1)	34/3910 (0.9)	90.76 (79.16, 95.90)[3]	<0.001
없는 경우	7/9203 (0.1)	29/4230 (0.7)	89.94 (77.05, 95.59)[3]	<0.001
고위험 상태[6]				
있는 경우	13/16493 (0.1)	62/7737 (0.8)	90.96 (83.57, 95.03)[3]	<0.001
없는 경우	1/819 (0.1)	1/403 (0.2)	55.08 (-3426.09, 99.43)[4]	0.443

1. Event = First occurrence of PCR-confirmed mild, moderate or severe COVID-19 with onset from 7 days after the second vaccination within the surveillance period.
2. P-value corresponded to a one-sided hypothesis test with significance level 0.025. If the VE p-value<0.025, then reject Ho:VE≤0%
3. Based on log-linear model of occurrence using modified Poisson regression with logarithmic link function, treatment group and strata(age-group and pooled region) as fixed effects and robust error variance fitted separately to each subgroup
4. In the event when there were zero cases in either group or the total number of cases in both treatment groups combined < 5, VE and 95% CI was estimated with 1 - ratio of incidence rates using the exact method conditional on the total number of cases.
5. Comorbidities: Obesity (BMI ≥ 30 kg/m2), chronic kidney disease, chronic lung disease, cardiovascular disease, diabetes mellitus type 2.
6. High-risk adults were defined as 1) age ≥ 65 years with or without comorbidities and/or living or working conditions involving known frequent exposure to SARS-CoV-2 or to densely populated circumstances; 2) age > 65 years with comorbidities and/or living or working conditions involving known frequent exposure to SARS-CoV-2 or to densely populated circumstances.

- 일차 유효성 평가결과(cut-off 2021.6.1.) VE 50% 이상, 95% 신뢰구간 하한이 30%를 초과하여 가설 입증하였음. 77건의 코로나19 증례 중에 코로나19로 인한 입원 또는 사망은 없었음.

  1차 투여 후 PCR로 확인된 증상성(경증~중증) 코로나19 증례 276건 중 70건이 VOC/VOI clades, lineages 또는 SARS-CoV 변이주를 규명하였음. 대부분의 VOC는 B.1.1.7(알파)였으며 B.1.617.2(델타)는 없었음

③ 2차 유효성 평가 결과

- 주요 이차평가변수 결과 유전자 시퀀싱이 가능한 시험대상자는 54명이었음. VOC/VOI가 아닌 경우는 10명이었으며 중증도는 2명은 중등증, 1명은 중증이었음. VOC/VOI로 고려되는 경우는 44명이었으며 중증도는 백신군은 모두 경증이었고 위약군 7명은 중등증, 2명은 중증이었음. 변이주의 대부분은 B.1.1.7(알파) 였음
- B.1.1.7(알파) 변이주(유전체 시퀀싱(genomic sequencing)으로 확인)에 대한 예방효과를 후향적으로 분석한 결과 증례는 백신군 4/17,312명(<0.1%), 위약군 27/8,140(0.3%)으로 예방효과는 93.61%(81.73, 97.76)이었음
- 혈청 음성인 시험대상자에서 2차 투여 후 최소 7일 시점부터 PCR로 확인된 중등증 또는 중증의 코로나19 감염 효과(유효성 분석군)는 100.00%였음.

  혈청 음성인 시험대상자에서 2차 투여 후 최소 7일 시점부터 PCR로 확인된 모든 증상성 SARS-CoV-2 감염 효과는 90.55%(83.16, 94.70)였으며 백신군 14명(0.1%), 위약군 64명(0.8%)였음.

  베이스라인 혈청 상태와 상관없이 1차 투여 후 PCR로 확인된 경증, 중등증 및 중증 코로나19 감염에

대한 누적발생률은 총 276명이었음. 백신군 121명(0.6%), 위약군 141명(1.4%)으로 두 군 간의 누적 발생률이 나누어지기 시작하는 시점은 1차 투여 후 약 21일이었음

10) 면역원성 결과

- 면역원성 분석군으로 2개의 연령층(18~64세, 65세 이상)에 대해 각 600명, 총 1,200명을 등록하여 각 연령층 별로 백신군 200명, 위약군 100명으로 무작위 배정하는 것으로 계획됨
- 결합항체 및 중화항체는 2차 투여 후 2주에 완건한 SARS-CoV-2 면역 반응을 유도했으며 고연령군(65세 이상)보다 저연령군(18~64세)에서 더 높았음

11) 안전성 결과

① 분석집단

분석집단	정의	대상자수(명)		
		백신군	위약군	총
안전성 분석군	최소 1회 이상 백신 또는 위약을 투여받은 무작위배정자 - 실제 투여받은 약물에 배정하여 분석 * 안전성분석군 대상으로 solicited AE 평가함	19,729	9,853	29,582

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

- 연령 중앙값 전체 47세(범위 18~95세, ≥65세 12.6%), ≥65세 25% 포함 기준 충족 못 함
- 남성 전체 52.2%, 백인 75%, 아시아인 4.1% 포함. US 94%, 멕시코 6%.
- BMI ≥30kg/m2 37.3%, 만성 폐질환 14.1%, 2형 당뇨 7.9%, 심혈관계 질환 1.2%, 만성 신질환 0.6% 포함. seropositive 전체 6.5%에 해당

④ 노출도

- 2회 투여를 완료한 대상자는 백신군 96.8%, 대조군 95.6%였음
- 1~2차 투여간격 중앙값은 두 군 모두 21일이었으며(범위 백신군 14~67일, 위약 16~78일), window 기간(+7일)을 벗어난 대상자는 백신군 <0.1%(1명), 위약군 <0.1%(3명)이었음
- 2차 투여후 60일 이상 추적관찰한 대상자는 백신군 78.6%, 위약군 75.3% 해당하였음

⑤ 평가결과

- (반응원성)

· 국소반응

: 국소반응은 통증, 압통, 홍반/발적, 경화/종창에 대하여 7일 동안 전자일지를 통해 평가하였음

: 국소반응의 발생빈도 및 중증도는 위약군 보다 백신군에서 높았으며, 백신군에서 1회 투여시 보다 2회 투여시 높았고, 젊은 성인에서 고령자 보다 높았음

: 전체 국소반응은 1회 투여시(≥3등급) 백신군 57.96%(1.1%) vs. 위약군 21.13%(0.26%), 2회 투여시(3등급) 백신군 78.91%(6.69%) vs. 위약군 21.71%(0.31%)

: 전체 국소반응은 백신군에서 1회 투여시(≥3등급) 18~64세 60.71%(1.16%), 65세 이상 38.33%(0.63%), 2회 투여시(≥3등급) 18~64세 81.15%(7.21%), 65세 이상 62.18%(2.82%) 이었음

: 백신군에서 가장 흔한 국소반응은 전체 집단에서 1차 투여후 압통 52.29%(0.87%), 통증 34.37%(0.3%), 홍반 0.91%(0.02%), 종창 0.85%(0.04%), 2차 투여후 압통 73.42%(4.89%), 통증 59.67%(1.76%), 홍반 6.64%(0.83%), 종창 6.16%(0.53%)였으며, 국소반응 지속시간은 1~2일(범위 1~7일)이었음

· 전신반응

: 전신반응은 오심/구토, 두통, 피로, 권태, 근육통, 관절통, 발열에 대하여 7일 동안 전자일지를 통해 평가하였음

: 전신반응의 발생빈도 및 중증도는 위약군 보다 백신군에서 높았으며, 백신군에서 1회 투여시 보다 2회 투여시 높았고, 젊은 성인에서 고령자 보다 높았음

: 전체 전신반응은 1회 투여시(≥3등급) 백신군 47.66%(2.43%) vs. 위약군 40%(2.12%), 2회 투여시(≥3등급) 백신군 69.47%(12.12%) vs. 위약군 35.87%(2.05%)

: 전체 전신반응은 백신군에서 1회 투여시(≥3등급) 18~64세 49.77%(2.53%), 65세 이상 32.61%(1.71%), 2회 투여시(≥3등급) 18~64세 72.25%(13.15%), 65세 이상 48.66%(4.46%)이었음

: 백신군에서 가장 흔한 전신반응은 전체 집단에서 1차 투여후 피로 25.63%(1.26%), 두통 24.93%(0.84%), 근육통 22.70%(0.46%), 권태 14.72%(0.80%), 관절통 7.68%(0.29%), 오심/구토 6.37%(0.11%), 발열 0.37%(0.07%), 2차 투여후 피로 49.51%(8.30%), 두통 44.45%(3.03%), 근육통 48.08%(4.94%), 권태 38.94%(6.31%), 관절통 22.22%(2.44%), 오심/구토 11.26%(0.21%), 발열 5.68%(0.37%)였으며 전신반응 지속시간은 1일(범위 1~7일)이었음

- (이상사례)

· 1차 투여후~시험 종료 또는 crossover까지 unsolicited AE 발생빈도는 백신군 16.3%, 위약군 14.8%, 약물 관련 TEAE는 백신군 4.0%, 위약군 2.4%로 백신군에서 높았음. SAE는 백신군 0.9%, 위약 1.0%로 두 군에서 유사하였으나 치료 관련 SAE는 백신군에서 5명, 위약군 0명으로 백신군에서 높았음. 치료 관련 PIMMC는 백신군 0.1%(10명), 위약군 <0.1%(1명)으로 백신군에서 높았음

· 1차 투여~2차 투여전까지 unsolicited AE 발생빈도는 백신군 6.9%, 위약군 6.5%로 두 군에서 유사하였으며 약물 관련 TEAE는 백신군 1.6%, 위약군 1.3%로 백신군에서 높았음. SAE는 백신군, 위약군 모두 0.3%로 두 군에서 유사하였으며, 치료 관련 SAE는 백신군에서 1명, 위약군 0명이었음

· 1차 투여~2차 투여후 28일 동안 가장 흔한 AE는 두통(10.66)(1.34%), 피로(7.13)(0.94%), 주사부위 통증(5.82)(0.69%), 발열(4.22)(0.57%), 코막힘(4.04)(0.51%), 근육통(3.96)(0.53%), 설사(3.24)(0.42%), 오심(3.13)(0.43%) 등이었음

백신군에서 위약군 보다 >1e/100PY 많은 TEAE는 두통(10.66 vs 9.56), 피로(7.13 vs 5.08), 주사부위 통증(5.82 vs 2.80), 발열(4.22 vs 1.69), 오한(2.36 vs 0.44), 주사부위 소양증(1.60 vs 0.15), 근육통(3.96 vs 2.21)이었음

· 1차 투여~2차 투여후 28일까지 가장 흔한 약물 관련 AE는 백신군 50.92 e/100 PY(3.96%, 782명), 위약군 26.34 e/100 PY(2.36%, 233명이었음. 백신군에서 가장 흔한 ADR은 주사부위 통증(5.64)(0.67%, 132명), 피로(4.84)(0.64%, 127명), 두통(4.73)(0.62%, 122명), 발열(2.76)(0.37%, 73명), 근육통(2.76)(0.37%, 73명)이었으며 백신군에서 위약군 보다 높게(> 1.00 e/100 PY) 나타난 ADR은 주사부위 통증(5.64 vs 2.35), 피로(4.84 vs 2.72), 두통(4.73 vs 3.31), 발열(2.76 vs 0.74), 근육통(2.76 vs 0.96), 오한(1.86 vs 0.37), 주사부위 소양증(1.53 vs 0.15)이었음

· 아나필락시스, 심근염, 심장막염, 혈소판감소증, 혈전색전증, 길랑-바레 증후군 등 사례 없었음

· 고혈압과 관련하여, 약물 관련성과 상관없이 고혈압(백신군 vs. 위약군)은 71명(0.36%) vs. 40명(0.41%),

고혈압 위기는 각 1명, 혈압 증가 15명(0.08%) vs. 5명(0.05%), 이완기 혈압 증가 2명 vs. 0명, 수축기 혈압 증가 2명 vs. 0명이었음. 이 중 약물 관련이 있는 고혈압 관련은 고혈압 6명 vs. 2명, 혈압 증가 2명 vs. 0명, 수축기 혈압 증가 1명 vs. 0명이었음.

· 백신군에서 중증 또는 생명을 위협하는 TEAE로 1차 투여~2차 투여후 28일까지 백신군 0.9% vs. 위약군 0.64%로 백신군에서 높았음. 백신군에서 중증 TEAE는 피로(0.13%), 주사부위 통증(0.06%), 권태(0.05%), 근육통(0.04%), 두통(0.04%) 등이었음

· 전체기간 동안 사망은 총 14건 보고(백신군 9건(0.05%), 위약군 5건(0.05%)). 백신군에서 약물 관련성 있는 사망 건 없음

· 전체기간 동안 SAE는 백신군 4.32/100PY(0.86%, 169명, 228건), 위약군 4.89/100PY(0.95%, 94명, 128건)으로 두 군에서 유사하였음. 약물 관련 SAE는 백신군에서 혈관부종, 중추신경계염증, 바제도병, 혈소판 감소증 각 1명씩이었으며, 위약군에서 패혈성 쇼크 1명이었음

· 신경염증성 질환, 근골격계 및 결합조직, 혈관, 위장관, 간, 신장, 심장, 피부, 혈액, 대사, 기타 장애에 대하여 사전 정의한 MedDRa PT 카테고리에 따라 SMQ 분석 수행한 결과 전제 PIMMCs는 백신군 0.62/100PY(0.14%, 28명), 위약군 0.54/100PY(0.13%, 13명)으로 두 군에서 유사하였음

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

• (2019nCOV-501) HIV 음성인 남아프리카공화국 성인 대상 Matrix-M1과 병용한 SARS-CoV2 재조합 백신 유효성, 면역원성 및 안전성 평가, 및 HIV 양성 성인 대상 안전성 및 면역원성 평가를 위한 무작위배정, 관찰자-눈가림, 위약대조 2a/b상 임상시험

1) 시험설계 - 약 4,404명 1:1(백신군 vs. 위약군) 무작위배정 계획(2회 투여후 6개월 시점에 교차하여 21일 간격으로 위약군은 백신 2회 투여, 백신군은 추가접종 1회, 위약 투여(자료마감일 기준 교차투여 대상

· 코호트1: 18~85세 HIV 음성 2,960~4,164명(65세 이상 10~25% 포함) 계획

· 코호트2: 18~65세 의학적 안정 상태인 HIV 양성 240명 계획

2) 시험목적

: 위약 대비 증상성(경증~중증) 코로나19 감염 예방효과 평가

: 반응원성 및 35일 동안의 AE에 대한 안전성 평가

3) 투여방법

: 백신 SARS-CoV-2 rS/Matrix-M1 adjuvant 5㎍/50㎍ 또는 위약 21일 간격 2회 근육주사

4) 가설

: 최소 23건의 증례, 90% 검정력, 양측 95% 신뢰구간, 귀무가설 VE 0% 이하, 위약군의 증례는 2~6%로 예측 VE 80%. 증례가 50건인 경우, 귀무가설 VE 30% 이하, 최소 예측 VE 65%

5) 시험결과

① 유효성 결과

- NVX-CoV2373을 21일 간격으로 2회 투여한 결과 1차 분석에서 혈청 음성에서 HIV 양성 및 음성 대상 2차 투여 후 7일 시점부터 PCR로 확인된 경증, 중등증, 중증의 코로나19 예방효과는 49.4%(6.1, 72.8)였으며 신뢰구간 하한이 0%를 초과하였음(중증 코로나19 증례는 위약군에서 1명 보고됨)
- B.1.351 남아프리카 변이주에 대한 예방효과는 43.0%(-9.8, 70.4)
- HIV 음성의 B.1.351 남아프리카 변이주에 대한 예방효과는 51.0%(-0.6, 76.1)
- 최종 분석에서 혈청 음성에서 HIV 양성 및 음성 대상 2차 투여 후 7일 시점부터 PCR로 확인된 경증,

중등증, 중증의 코로나19 예방효과는 48.6%(28.4, 63.1)였으며 신뢰구간 하한이 0%를 초과하였음

- HIV 음성 대상 예방효과 55.4%(35.9, 68.9)
- 베이스라인 혈청 양성 대상 예방효과 54.5%(11.1, 76.7)
- 주요 이차평가변수에 대한 결과는 혈청 음성인 시험대상자에서 2차 투여 후 최소 7일시점부터
  PCR로 확인된 중등증 또는 중증의 코로나19에 대한 예방효과는 37.6%(7.8, 57.8)
  PCR로 확인된 경증 또는 중등증의 코로나19에 대한 예방효과는 45.8%(24.2, 61.2)
  HIV 음성인 성인 대상에 대한 예방효과는 55.4%(35.9, 68.9)
  HIV 양성인 성인 대상에 대한 예방효과는 -35.4%(-236.9, 45.6)였음
- 혈청 음성에서 HIV 양성 및 음성 대상 2차 투여 후 7일 시점부터 무증상, 바이러스학적으로 확진된 경증, 중등증, 중증의 코로나19 예방효과는 48.81%(17.8, 68.2) 였음
- FAS 분석군에서 혈청 음성인 시험대상자에서 1차 투여 후 14일 시점부터 예방효과는 42.7%(25.0, 56.3), 1차 투여 후 7일 시점부터 예방효과는 42.6%(25.0, 56.0) 였음

② 면역원성

- HIV 환자에서의 백신 접종에 의한 체액성 면역원성의 영향을 평가한 결과 일반 성인에 비해 약 절반 정도 체액성 면역원성이 감소하였음

③ 안전성

- HIV 양성 여부 상관없이 전체 대상자에서 국소반응의 발생빈도 및 중증도는 위약군 보다 백신군에서 높았으며, 백신군에서 1회 투여시 보다 2회 투여시 높았고, serostatus 및 HIV 감염 여부에 따른 영향은 없었음
- HIV 양성 여부 상관없이 전체 대상자에서 국소반응의 발생빈도 및 중증도는 위약군 보다 백신군에서 높았으며, 백신군에서 발생빈도는 각 차수에서 유사하였으나 중증도는 2차 투여시에 약간 높았음. serostatus 및 HIV 감염 여부에 따른 영향은 없었음
- 1차 투여후 49일 동안 unsolicited AE 평가 결과 TEAE 발생빈도는 두 군에서 유사하였으며, 약물 관련 TEAE는 백신군 3.2%, 위약군 2.3%로 백신군에서 높았음. SAE는 위약군에서 높았음. serostatus 또는 HIV 감염 여부에 따른 영향은 없었음
- 백신군에서 가장 흔한 약물 관련 TEAE는 백신군 3.2% vs. 위약군 2.3%로 백신군에서 높았음. 백신군에서 가장 흔한 약물 관련 TEAE는 두통(0.8%), 근육통(0.4%), 림프절병증(0.4%), 주사부위 통증(0.3%), 피로, 발열 및 관절통(각 0.2%), 주사부위 종창, 주사부위 홍반, 통증, 사지통증 및 오심(각 0.1%), 백신 접종부위 림프절병증(<0.1%, 1명)이었음
- SAE는 1차 투여후 49일 동안 백신군 0.3%(6명), 위약군 0.5%(10명)에서 보고되었으며 자료마감일(21.2.23)까지 백신군 0.5%(11명), 위약군 0.8%(18명)에서 보고되었고 모두 약물 관련성 아니었음
- 49일 동안 안면마비, 아나필락시스, 탈수초, 혈전색전증, 심근염, 심장막염, 혈소판감소증 등 사례 등 없었음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

●해당없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

●해당없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 신청품목은 '18세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의해 발생하는 COVID-19 의 예방' 에 대하여 품목허가 신청하였음
- 임상시험은 총 4편(1/2상 1편(2019nCoV-101), 2상 1편(2019nCoV-501), 3상 2편(2019nCoV-302, 2019nCoV-301이 제출되었으며, 유효성을 입증하는 자료는 2019nCoV-302, 2019nCoV-301임
- 1/2상 시험에서 용량결정, 안전성, 면역원성 평가가 수행되었고, 면역증강제가 포함된 SARS-CoV-2 rS/Matrix-M1™ Adjuvant(이하 백신) 5/50㎍이 선정되어 2상 및 3상 시험을 수행하였음
- 2019nCoV-302 시험은 위약대조, 1:1 무작위배정, 관찰자눈가림 시험으로, 1년 f/u 계획의 임상시험임.
  - 시험은 1회의 중간분석(코로나19 감염 발생 50건), 최종분석(코로나19 감염 발생 100건)을 계획하였으며 실제 62건 발생시점에서 중간분석(자료마감일 21.1.10), 106건 발생시 최종분석(자료마감일 21.1.29)을 수행하였음
  - 1차 유효성 평가변수는 2차 투여 후 7일 시점부터 첫 번째 코로나19 감염 발생에 대한 예방효과로 바이러스 검사는 중앙랩에서 PCR 검사를 수행하였음
  - 최종 1차 유효성 평가결과,
    : 예방효과(이하 VE)는 혈청 음성인 대상자에서 2차 투여 후 최소 7일 시점부터 PCR로 확인된 경증, 중등증 및 중증 코로나19 감염 예방효과는 89.7%(80.2, 94.6) $p < 0.001$으로 사전 정의된 가설을 입증하였음
    : 2차 투여후 7일 이후 코로나19 감염 예방효과에 대하여 연령, 성별, 인종, 국가, 기저질환에 따른 예방효과 차이는 없었음
  - 2차 유효성 평가와 관련하여,
    : 2차 투여 후 최소 7일부터 PCR로 확인된 중등증 및 중증 코로나19 감염에 대한 VE는 86.9%(95% CI 73.7, 93.5)였음.
    : 베이스라인 혈청 상태와 상관없이 1차 투여 후 PCR로 확인된 중등증 및 중증 코로나 19 감염 예방효과는 64.3%(95% CI 47.9, 75.5)
    : 2차 투여 후 7일부터 PCR로 확인된 중증 코로나 19는 총 5건으로 대조군에서만 보고되었으며 중증 코로나 19 감염 예방효과는 100%였음(95% CI -8.7, 100.0)
    : 베이스라인 혈청 상태와 상관없이 1차 투여 후 PCR로 확인된 중증 코로나 19 감염 예방효과는 modified Poisson regression model의 경우 71.5%(95% CI -37.3, 94.1), Clopper-Pearson model의 경우 71.5%(95% CI -49.6, 97.1)였음
    : 혈청 음성 시험대상자에서 2차 투여 후 최소 7일부터 PCR로 확인된 중등증 또는 중증의 코로나 19로 인한 입원, ICU 입원, 기계 호흡에 대한 예방효과: 대조군에서만 1건 보고되었음.
    : 베이스라인 혈청 상태와 상관없이 1차 투여 후 PCR로 확인된 중등증 또는 중중의 코로나 19로 인한 입원, ICU 입원, 기계 호흡에 대한 예방효과는 시험군에서 3건, 대조군에서 2건 보고되었으며 예방효과는 -49.6%(95% CI -1691.4, 82.9)였음
    : 베이스라인 혈청 상태와 상관없이 1차 투여 후 7일부터 PCR로 확인된 경증, 중등증 및 중증 코로나 19 감염은 170건(시험군 34건, 대조군 136건)으로 예방효과는 75.2%(95% CI 63.9, 83.0), 10일부터 코로나 19

감염은 159건(시험군 27건, 대조군 132건)으로 예방효과는 79.7%(95% CI 69.3, 86.6), 14일부터 코로나 19 감염은 146건(시험군 21건, 대조군 125건)으로 예방효과는 83.4%(95% CI 73.6, 89.5)였음.

: 베이스라인 혈청 상태와 상관없이 1차 투여 후 7일부터 2차 투여 전까지 PCR로 확인된 경증, 중등증 및 중증 코로나 19 감염은 44건(시험군 19건, 대조군 25건)으로 예방효과는 24.0%(95% CI -38.1, 58.1), 1차 투여 후 10일부터 2차 투여 전까지 코로나 19 감염은 33건(시험군 12건, 대조군 21건)으로 예방효과는 42.8%(95% CI -16.2, 71.9), 1차 투여 후 14일부터 2차 투여 전까지 코로나 19 감염은 20건(시험군 6건, 대조군 14건)으로 예방효과는 57.1%(95% CI -18.8, 86.5)였음

- 2019nCoV-301 시험은 위약대조, 2:1 무작위배정, 관찰자눈가림 시험임.
  - 시험은 2번의 중간분석(최종분석의 50%, 75% 발생), 최종분석(코로나19 감염 발생 144건)을 계획하였으며 본 품목허가 신청시 실제 77건 발생시점에서 중간분석(자료마감일 21.6.1)을 수행하였음
  - 1차 유효성 평가변수는 2차 투여 후 7일 시점부터 첫 번째 코로나19 감염 발생에 대한 예방효과로 바이러스 검사는 중앙랩에서 PCR 검사(Abbott Real Time SARS-CoV-2)를 수행하였음
  - 최종 1차 유효성 평가결과,
    : 예방효과(이하 VE)는 혈청 음성인 대상자에서 2차 투여 후 최소 7일 시점부터 PCR로 확인된 경증, 중등증 및 중증 코로나19 감염 예방효과는 90.4%(95% CI 82.9, 94.6) $p < 0.001$으로 사전 정의된 가설을 입증하였음
    : 2차 투여후 7일 이후 코로나19 감염 예방효과에 대하여 성별, 인종, 국가, 기저질환에 따른 예방효과 차이는 없었음. 다만, 65세 이상 고령자에서의 예방효과는 57.46%(95%CI -486.91, 96.92)였으나 대상자 수와 감염사례수가 제한적임
  - 2차 유효성 평가와 관련하여,
    : 혈청 음성인 시험대상자에서 2차 투여 후 최소 7일 시점부터 PCR로 확인된 중등증 또는 중증의 코로나 19 감염 효과(유효성 분석군)는 100.00%였음
    : 혈청 음성인 시험대상자에서 2차 투여 후 최소 7일 시점부터 PCR로 확인된 모든 증상성 SARS-CoV-2 감염사례는 백신군 14건, 위약군 64건이었으며 예방효과는 90.55%(95% CI 83.16, 94.70)였음
- 면역원성 분석 결과. 결합항체 및 중화항체는 2차 투여 후 2주에 완건한 SARS-CoV-2 면역 반응을 유도했으며 고연령군(65세 이상)보다 저연령군(18~64세)에서 더 높았음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 임상시험은 총 4편(1/2상 1편(2019nCoV-101), 2상 1편(2019nCoV-501), 3상 2편(2019nCoV-302, 2019nCoV-301이 제출되었으며, 유효성을 입증하는 자료는 2019nCoV-302, 2019nCoV-301임
- 임부, 수유부, 알려진 또는 의심되는 면역결핍, 면역저하자, 백신 관련 중증 ADR 기왕력 또는 첨가제에 대한 중증 알레르기 반응 이력자는 제외되었으며, 안정적 기저질환자 및 안정적인 HIV, HBV, HCV 감염자는 포함되었음
- 안전성 분석군에서의 인구학적 특성은 2019nCoV-302 시험에서 평균 연령 53세(≥65세 : 4,125명 27.2% 포함)로, 여성 48.4%, 기저질환자 44.7%, 아시아인 3.1% 포함되었으며, 2019nCoV-301 시험에서 평균 연령 47세(≥65세 : 3,715명 12.6% 포함)로, 여성 47.8%, 기저질환자 47.2%(유효성 분석군 기준), 아시아인 4.1% 포함되었음
- 노출기간 중앙값은 2019nCoV-302 시험에서 백신군 90일(위약군 90일), 2019nCoV-302 시험에서 백신군 76일(위약군 77일)이었으며, 2차 투여후 60일 이상 추적관찰된 대상자(백신군)는 2019nCoV-302 시험

에서 약 98%, 2019nCoV-301 시험에서 약 78% 이상이었음

• (반응원성결과)

- 반응원성은 2019nCoV-302 시험에서 반응원성 하위집단 대상으로, 2019nCoV-301 시험에서 안전성 분석군 대상으로 수행되었으며 반응원성 자료는 각 회차 투여 후 7일 동안 국소 및 전신반응을 전자 일지를 통해 수집되었음

: 2019nCoV-302 시험에서 백신군에서 보고된 국소반응(1차/2차)은 압통(54.9% / 76.6%), 주사부위 통증(30.7% / 51.9%), 홍반(1.9% / 8.3%), 종창(0.9% / 7.4%)으로, 대부분 경증 또는 중등도였으며, 투여 1~2일에 시작하여 1~3일 이내 소실되었음

: 2019nCoV-301 시험에서 백신군에서 보고된 국소반응(1차/2차)은 압통(52.3% / 73.4%), 주사부위 통증(34.4% / 59.7%), 홍반(0.9% / 6.6%), 종창(0.9% / 6.2%)으로, 대부분 경증 또는 중등도였으며, 투여 1~2일에 시작하여 1~2일 이내 소실되었음

: 2019nCoV-302 시험에서 백신군에서 보고된 전신반응(1차/2차)은 두통(24.5% / 40.7%), 근육통(22.3% / 41.1%), 피로(20.5% / 41.0%), 권태(11.6% / 31.5%), 관절통(6.6% / 17.1%), 오심/구토(5.2% / 10.7%), 발열(2.3% / 5.1%)로 대부분 경증 또는 중등도였으며, 대부분 투여 0~1일에 시작하여 1일 이내 소실되었음

: 2019nCoV-301 시험에서 백신군에서 보고된 전신반응(1차/2차)은 피로(25.6% / 49.5%), 두통(24.9% / 44.5%), 근육통(22.7% / 48.1%), 권태(14.7% / 38.9%), 관절통(7.7% / 22.2%), 오심/구토(6.4% / 11.3%), 발열(0.4% / 5.7%)로 대부분 경증 또는 중등도였으며, 대부분 투여 0~1일에 시작하여 1일 이내 소실되었음

- 국소반응의 발생빈도 및 중증도는 1차 투여시 보다 2차 투여시 높았으며 65세 이상 고령자에서 젊은 연령군과 유사하거나 낮은 수준이었으며, 전신반응의 발생빈도 및 중증도는 1차 투여시 보다 2차 투여시 높았으며 65세 이상 고령자에서 젊은 연령군 보다 낮았음

- 2019nCoV-302 시험에서 인플루엔자 병용투여군의 하위분석이 수행되었으며 국소반응은 인플루엔자 백신과 병용투여한 군에서 인플루엔자를 투여하지 않은 군보다 통증과 압통에 대하여 1차 투여시 발현빈도 및 중증도가 높았고, 전신반응은 인플루엔자 백신 병용투여 군에서 인플루엔자를 투여하지 않은 군과 비교하여 발열, 피로, 권태, 근육통에 대하여 발현빈도 및 중증도는 유사하거나 약간 높았음

• (이상사례)

- 2019nCoV-302 시험에서,

: 1차 투여후 49일 이내 IP 투여 7일 이내 보고된 반응원성과 눈가림해제 또는 허가백신 투여후 나타난 AE를 제외한 unsolicited AE는 백신군에서 1차 투여후 12.3%(930명), 2차 투여후 14.5%(1,084명), 전체 23.8%(위약 18.7%)로 전체 횟수에서 백신군에서 위약군 보다 발생빈도가 높았음. 이는 통증(백신 1.2% vs. 위약 0.3%), 주사부위 소양증(백신 0.7% vs. <0.1%), 기면(백신 1.0% vs. 0.4%)에서의 백신군에서 높은 빈도에 기인하였음

: 약물 관련 TEAE는 백신군에서 1차 투여후 3.8%, 2차 투여후 7.9%, 전체 10.8%(위약 4.5%)였음.

: 반응원성 및 눈가림해제 또는 허가백신 투여후 AE를 제외한 1차 투여후 49일 이내 발생한 unsoilicited AE 분석에서 백신군에서 가장 흔한 TEAE는 구인두 통증(1.4%), 두통(1.2%), 통증(1.2%), 기면(1.0%), 설사(1.0%), 고혈압(0.9%), 콧물(0.8%), 림프절병증(0.8%), 인플루엔자 유사 증상(0.8%), 피로(0.7%), 주사부위 소양증(0.7%), 어지러움(0.6%), 기침(0.6%), 등허리 통증(0.5%) 등이었으며, 가장 흔한 약물 관련 이상반응은 백신군 10.9% vs. 위약군 4.6%로 백신군에서 더 높았으며, 백신군에서 가장 흔한 ADR은 통증(1.1%), 기면(0.9%), 인플루엔자 유사 증상(0.8%), 림프절병증(0.6%), 주사부위 소양증(0.6%), 설사(0.5%), 두통

(0.4%), 어지러움(0.4%), 구인두 통증(0.4%) 등이었음.

: 전반적 과민성과 관련하여 백신에 대한 알레르기는 백신군에서만 7명(<0.1%)에서 보고되었고, 과민성은 백신군 3명(위약군 1명), 약물 과민성은 백신군에서만 1명에서 보고되었음. 아나필락시스 사례는 없었음

: 심근염은 백신군에서 1건만 보고되었고 심장막염 사례는 없었음

: 심부 정맥 혈전증은 백신군에서만 1건, 폐색전증은 백신군과 위약군에서 각 1건 보고되어 뚜렷한 경향은 없었음

: 림프절병증은 백신군에서 0.8% vs. 위약군 0.5%로 백신군에서 높았음

: 안면마비는 백신군에서 없었으며 위약군에서만 1건 있었음

: 기면은 백신군에서 빈도가 높았으나 반응원성에 의한 영향으로 볼 수 있음

: 자료마감일 21.2.23일 기준 시험 전체기간 동안 사망례는 총 3건으로 백신군 2건(코로나19 폐렴/기관지폐렴, 몰핀 및 펜타닐 독성), 위약군 1건(다발성 장기부전을 동반한 연쇄구균 균혈증 관련 패혈증 및 및 코로나19 폐렴)이었으며 모두 약물 관련성 아님

: 자료마감일 21.2.23일 기준 시험 전체기간 동안 중대한 이상사례는 백신군 44명(0.6%), 위약군 44명(0.6%)으로 유사하였음

: 가장 흔한 중대한 이상사례는 백신군에서 발목 골절(3명), 편두통(3명), 코로나19(2명), 유방암(2명) 등이었음

: 약물 관련성이 있는 중대한 이상사례는 백신군에서만 심근염 1명이 있었음(안전성평가위원회에서 최종 약물 관련성이 아닌 것으로 판정)

: PIMMCs는 백신군 <0.1%(5명), 위약군 0.1%(8명)로 유사하였음. 백신군에서 보고된 PIMMCs는 류마티스성 다발 근육통, 류마티스성 관절염, 건선성 관절병증 각 1명, 혈소판감소증 1명, 편평 태선, 유사 천포장 각 1명에서 보고되었음

- 2019nCoV-301 시험에서,

: 1차 투여후~시험 종료 또는 crossover까지 unsolicited AE 발생빈도는 백신군 16.3%, 위약군 14.8%, 약물 관련 TEAE는 백신군 4.0%, 위약군 2.4%로 백신군에서 높았음. SAE는 백신군 0.9%, 위약 1.0%로 두 군에서 유사하였으나 치료 관련 SAE는 백신군에서 5명, 위약군 0명으로 백신군에서 높았음. 치료 관련 PIMMC는 백신군 0.1%(10명), 위약군 <0.1%(1명)으로 백신군에서 높았음

: 1차 투여~2차 투여후 28일 동안 가장 흔한 AE는 두통(10.66)(1.34%), 피로(7.13)(0.94%), 주사부위 통증(5.82)(0.69%), 발열(4.22)(0.57%), 코막힘(4.04)(0.51%), 근육통(3.96)(0.53%), 설사(3.24)(0.42%), 오심(3.13)(0.43%) 등이었음

: 1차 투여~2차 투여후 28일까지 가장 흔한 약물 관련 AE는 백신군 50.92 e/100 PY(3.96%, 782명), 위약군 26.34 e/100 PY(2.36%, 233명이었음. 백신군에서 가장 흔한 ADR은 주사부위 통증(5.64)(0.67%, 132명), 피로(4.84)(0.64%, 127명), 두통(4.73)(0.62%, 122명), 발열(2.76)(0.37%, 73명), 근육통(2.76)(0.37%, 73명)이었으며 백신군에서 위약군 보다 높게(> 1.00 e/100 PY) 나타난 ADR은 주사부위 통증(5.64 vs 2.35), 피로(4.84 vs 2.72), 두통(4.73 vs 3.31), 발열(2.76 vs 0.74), 근육통(2.76 vs 0.96), 오한(1.86 vs 0.37), 주사부위 소양증(1.53 vs 0.15)이었음

: 아나필락시스, 심근염, 심장막염, 혈소판감소증, 혈전색전증, 길랑-바레 증후군 등 사례 없었음

: 백신군에서 중증 또는 생명을 위협하는 TEAE로 1차 투여~2차 투여후 28일까지 백신군 0.9% vs. 위약군 0.64%로 백신군에서 높았음. 백신군에서 중증 TEAE는 피로(0.13%), 주사부위 통증(0.06%), 권태(0.05%), 근육통(0.04%), 두통(0.04%) 등이었음

: 전체기간 동안 사망은 총 14건 보고(백신군 9건(0.05%), 위약군 5건(0.05%)). 백신군에서 약물 관련성 있는

사망 건 없음. 위약 1건(심근경색)만 시간 연관성으로 약물 관련성으로 평가되었으나 연령, 비만, 고혈압, 2형 당뇨, 콜레스테롤 수치 상승, 폐쇄성 수면 무호흡 증후군, 죽상 경화증의 기저질환으로 약물 관련성 없음으로 스폰서 재평가하였음

: 전체기간 동안 SAE는 백신군 4.32/100PY(0.86%, 169명, 228건), 위약군 4.89/100PY(0.95%, 94명, 128건)으로 두 군에서 유사하였음. 간담도계, 전립선암, 뇌혈관 사고에 있어 두 군에서 불균형을 보였으나 약물 관련성은 없었음. 약물 관련 SAE는 백신군에서 혈관부종, 중추신경계염증, 바제도병, 혈소판감소증 각 1명씩이었으며, 위약군에서 패혈성 쇼크 1명이었음

- 4편의 임상시험 통합분석 결과에서 가장 흔한 AE는 주사부위 통증, 피로, 근육통, 사지통증, 발열 등 반응원성에 기인한 AE였음. 백신과 관련한 사망례는 없었음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 신청 백신의 예방효과는 약 90%의 예방효과를 보였음
- 임상시험 중 약물 관련 아나필락시스 반응은 없었으나 백신에서 나타날 수 있으며, 시판후 관련 이상사례가 보고됨에 따라 잠재적 위해성으로 설정하여 관리가 필요함. 또한 VAED에 대한 장기적 추적이 필요함
- 장기 예방효과 및 장기 면역원성 평가는 진행 중으로 최종 결과보고서 및 장기적인 면역원성의 지속적인 평가가 필요함
- 코로나19의 세계적 대유행 상황에서 전반적 유효성과 안전성을 고려하였을 때 유익성이 위해성을 상회할 것으로 사료됨

6.6. 가교자료

●미제출(허가후제출 조건)

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청품목은 '18세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의해 발생하는 COVID-19 의 예방'에 대하여 품목허가 신청하였음
- 임상시험은 총 4편(1/2상 1편(2019nCoV-101), 2상 1편(2019nCoV-501), 3상 2편(2019nCoV-302, 2019nCoV-301이 제출되었으며, 유효성을 입증하는 자료는 2019nCoV-302, 2019nCoV-301임
- 2019nCoV-302 시험은 위약대조, 1:1 무작위배정, 관찰자눈가림 시험, 2019nCoV-301 시험은 위약대조, 2:1 무작위배정, 관찰자 눈가림 시험임
- 2편의 핵심임상시험에서 1차 유효성 평가변수는 혈청음성 대상자에서 2차 투여후 7일 시점부터 PCR로 확인된 경증, 중등증 및 중증 코로나19 감염 예방효과임

<유효성>

- 2019nCoV-302 시험에서,

- 1회의 중간분석(코로나19 감염 발생 50건), 최종분석(코로나19 감염 발생 100건)을 계획하였으며 실제 62건 발생시점에서 중간분석(자료마감일 21.1.10), 106건 발생시 최종분석(자료마감일 21.1.29)을 수행하였음
- 최종 1차 유효성 평가결과, 혈청 음성인 대상자에서 2차 투여 후 최소 7일 시점부터 PCR로 확인된 경증, 중등증 및 중증 코로나19 감염 예방효과는 89.7%(80.2, 94.6) $p < 0.001$으로 사전 정의된 가설을 입증하였음

: 2차 투여후 7일 이후 코로나19 감염 예방효과에 대하여 연령, 성별, 인종, 국가, 기저질환에 따른

예방효과 차이는 없었음

- 2차 유효성 평가결과, 2차 투여 후 최소 7일부터 PCR로 확인된 중등증 및 중증 코로나19 감염에 대한 VE는 86.9%(95% CI 73.7, 93.5)였으며, 베이스라인 혈청 상태와 상관없이 1차 투여 후 PCR로 확인된 중등증 및 중증 코로나 19 감염 예방효과는 64.3%(95% CI 47.9, 75.5), 2차 투여 후 7일부터 PCR로 확인된 중증 코로나 19는 총 5건으로 대조군에서만 보고되었으며 중증 코로나 19 감염 예방효과는 100%(95% CI -8.7, 100.0), 베이스라인 혈청 상태와 상관없이 1차 투여 후 PCR로 확인된 중증 코로나 19 감염 예방효과는 modified Poisson regression model의 경우 71.5%(95% CI -37.3, 94.1), Clopper-Pearson model의 경우 71.5%(95% CI -49.6, 97.1) 등이였음

• 2019nCoV-301 시험에서,

- 2번의 중간분석(최종분석의 50%, 75% 발생), 최종분석(코로나19 감염 발생 144건)을 계획하였으며 본 품목허가 신청시 실제 77건 발생시점에서 중간분석(자료마감일 21.6.1)을 수행하였음
- 최종 1차 유효성 평가결과 혈청 음성인 대상자에서 2차 투여 후 최소 7일 시점부터 PCR로 확인된 경증, 중등증 및 중증 코로나19 감염 예방효과는 90.4%(95% CI 82.9, 94.6) $p < 0.001$으로 사전 정의된 가설을 입증하였음

: 2차 투여후 7일 이후 코로나19 감염 예방효과에 대하여 성별, 인종, 국가, 기저질환에 따른 예방효과 차이는 없었음. 다만, 65세 이상 고령자에서의 예방효과는 57.46%(95%CI -486.91, 96.92)였으나 대상자 수와 감염사례수가 제한적임

- 2차 유효성 평가결과, 혈청 음성인 시험대상자에서 2차 투여 후 최소 7일 시점부터 PCR로 확인된 중등증 또는 중증의 코로나19 감염 효과(유효성 분석군)는 100.00%, 혈청 음성인 시험대상자에서 2차 투여 후 최소 7일 시점부터 PCR로 확인된 모든 증상성 SARS-CoV-2 감염사례는 백신군 14건, 위약군 64건이었으며 예방효과는 90.55%(95% CI 83.16, 94.70)였음

•면역원성

- 면역원성 분석 결과. 결합항체 및 중화항체는 2차 투여 후 2주에 완건한 SARS-CoV-2 면역 반응을 유도했으며 고연령군(65세 이상)보다 저연령군(18~64세)에서 더 높았음

<안전성>

•임상시험은 총 4편(1/2상 1편(2019nCoV-101), 2상 1편(2019nCoV-501), 3상 2편(2019nCoV-302, 2019nCoV-301이 제출되었으며, 유효성을 입증하는 자료는 2019nCoV-302, 2019nCoV-301임

•임부, 수유부, 알려진 또는 의심되는 면역결핍, 면역저하자, 백신 관련 중증 ADR 기왕력 또는 첨가제에 대한 중증 알레르기 반응 이력자는 제외되었으며, 안정적 기저질환자 및 안정적인 HIV, HBV, HCV 감염자는 포함되었음

•노출기간 중앙값은 2019nCoV-302 시험에서 백신군 90일(위약군 90일), 2019nCoV-302 시험에서 백신군 76일(위약군 77일)이었으며, 2차 투여후 60일 이상 추적관찰된 대상자(백신군)는 2019nCoV-302 시험에서 약 98%, 2019nCoV-301 시험에서 약 78% 이상이었음

•국소반응은 대부분 경증~중등증이었으며 1차 투여시 보다 2차 투여후 발생빈도 및 중증도는 높았으며 65세 이상 고령자 보다 젊은 연령군에서 높았음

•2019nCoV-302 시험에서,

- 1차 투여후 49일 이내 IP 투여 7일 이내 보고된 반응원성과 눈가림해제 또는 허가백신 투여후 나타난 AE를 제외한 unsolicited AE는 백신군에서 1차 투여후 12.3%(930명), 2차 투여후 14.5%(1,084명), 전체 23.8%(위약 18.7%)로 전체 횟수에서 백신군에서 위약군 보다 발생빈도가 높았음. 이는 통증(백신 1.2%

vs. 위약 0.3%), 주사부위 소양증(백신 0.7% vs. <0.1%), 기면(백신 1.0% vs. 0.4%)에서의 백신군에서 높은 빈도에 기인하였음

- 약물 관련 TEAE는 백신군에서 1차 투여후 3.8%, 2차 투여후 7.9%, 전체 10.8%(위약 4.5%)였으며 백신군에서 가장 흔한 약물이상반응은 통증(1.1%), 기면(0.9%), 인플루엔자 유사 증상(0.8%), 림프절병증(0.6%), 주사부위 소양증(0.6%), 설사(0.5%), 두통(0.4%), 어지러움(0.4%), 구인두 통증(0.4%) 등이었음
- 전반적 과민성과 관련하여 백신에 대한 알레르기는 백신군에서만 7명(<0.1%)에서 보고되었고, 과민성은 백신군 3명(위약군 1명), 약물 과민성은 백신군에서만 1명에서 보고되었음. 아나필락시스 사례는 없었음
- 심근염은 백신군에서 1건만 보고되었고 심장막염 사례는 없었음
- 심부 정맥 혈전증은 백신군에서만 1건, 폐색전증은 백신군과 위약군에서 각 1건 보고되어 뚜렷한 경향은 없었음
- 림프절병증은 백신군에서 0.8% vs. 위약군 0.5%로 백신군에서 높았음
- 안면마비는 백신군에서 없었으며 위약군에서만 1건 있었음.
- 기면은 백신군에서 빈도가 높았으나 반응원성에 의한 영향으로 볼 수 있음
- 자료마감일 21.2.23일 기준 시험 전체기간 동안 사망례는 총 3건으로 백신군 2건, 위약군 1건이었으며 약물 관련 사례는 없었음
- 자료마감일 21.2.23일 기준 시험 전체기간 동안 중대한 이상사례는 백신군 44명(0.6%), 위약군 44명(0.6%)으로 유사하였으며 가장 흔한 중대한 이상사례는 백신군에서 발목 골절(3명), 편두통(3명), 코로나19(2명), 유방암(2명) 등이었음. 약물 관련성이 있는 중대한 이상사례는 백신군에서만 심근염 1명이 있었음(최종 안전성평가위원회에서 최종 약물 관련성이 아닌 것으로 판정)

•2019nCoV-301 시험에서,

- 1차 투여후~시험 종료 또는 crossover까지 unsolicited AE 발생빈도는 백신군 16.3%, 위약군 14.8%, 약물 관련 TEAE는 백신군 4.0%, 위약군 2.4%로 백신군에서 높았음. SAE는 백신군 0.9%, 위약 1.0%로 두 군에서 유사하였으나 치료 관련 SAE는 백신군에서 5명, 위약군 0명으로 백신군에서 높았음. 치료 관련 PIMMC는 백신군 0.1%(10명), 위약군 <0.1%(1명)으로 백신군에서 높았음
- 1차 투여~2차 투여후 28일 까지 가장 흔한 약물 관련 AE는 백신군 50.92 e/100 PY(3.96%, 782명), 위약군 26.34 e/100 PY(2.36%, 233명이었음. 백신군에서 가장 흔한 ADR은 주사부위 통증(5.64)(0.67%, 132명), 피로(4.84)(0.64%, 127명), 두통(4.73)(0.62%, 122명), 발열(2.76)(0.37%, 73명), 근육통(2.76)(0.37%, 73명)이었으며 백신군에서 위약군 보다 높게(> 1.00 e/100 PY) 나타난 ADR은 주사부위 통증(5.64 vs 2.35), 피로(4.84 vs 2.72), 두통(4.73 vs 3.31), 발열(2.76 vs 0.74), 근육통(2.76 vs 0.96), 오한(1.86 vs 0.37), 주사부위 소양증(1.53 vs 0.15)이었음
- 아나필락시스, 심근염, 심장막염, 혈소판감소증, 혈전색전증, 길랑-바레 증후군 등 사례 없었음
- 전체기간 동안 사망은 총 14건 보고(백신군 9건(0.05%), 위약군 5건(0.05%)). 백신군에서 약물 관련성 있는 사망 건 없음
- 전체기간 동안 SAE는 백신군 4.32/100PY(0.86%, 169명, 228건), 위약군 4.89/100PY(0.95%, 94명, 128건)으로 두 군에서 유사하였음. 약물 관련 SAE는 백신군에서 혈관부종, 중추신경계염증, 바제도병, 혈소판감소증 각 1명씩이었으며, 위약군에서 패혈성 쇼크 1명이었음

•4편의 임상시험 통합분석 결과에서 가장 흔한 AE는 주사부위 통증, 피로, 근육통, 사지통증, 발열 등 반응원성에 기인한 AE였음. 백신과 관련한 사망례는 없었음

•코로나-19 대유행 상황을 고려하고 현재 제출된 임상시험 결과는 사전 정의 기준 및 WHO 등 유효성 기준을 만족하였으며, 검증자문단 및 중앙약사심의위원회 자문결과를 종합적으로 검토한 결과, 신청 효능 효과 및 용법용량은 타당하며, 품목허가에 적합할 것으로 사료됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽 조건부허가(‘21.12.20)

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 기허가 코로나19 백신과의 비교자료 제출

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	에스케이바이오사이언스(주)	**허가일**	‘22.01.12.
제품명	뉴백소비드프리필드시린지 (사스코로나바이러스-2 표면항원 백신(유전자재조합))	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	Ver 1.0 (2022.01.11.)
주성분 및 함량	1 프리필드시린지(0.5 밀리리터) 중 사스 코로나바이러스-2 스파이크 단백질(유전자재조합)(숙주: Sf9, 벡터: BV2373) 5 마이크로그램		
효능·효과	18세 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