의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2022.04.29.</td><td>접수번호</td><td>20220078396</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">신약</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">에스케이바이오사이언스(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">스카이코비원멀티주(사스코로나바이러스-2 표면항원 백신(유전자재조합))</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">사스코로나바이러스-2 스파이크 단백질 RBD 항원(유전자재조합)(숙주1: CHO-K1(HD-BIOP3), 벡터1: M-2560, 숙주2: E.coli(BL21), 벡터2: pET296(+))</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>■ 제조 □ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 용액주사제
함량 : 항원 바이알 중 사스코로나바이러스-2 스파이크 단백질 RBD 항원(유전자재조합)(숙주1: CHO-K1(HD-BIOP3), 벡터1: M-2560, 숙주2: E.coli(BL21), 벡터2: pET296(+)) 250 마이크로그램</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">18세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나19의 예방</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">1. 투여 일정 및 용량
이 백신을 4주(28일) 간격으로 2회(각 0.5mL) 접종한다.

2. 투여 방법
바이알의 항원 현탁액과 면역증강제(AS03)를 혼합한 뒤 상완 삼각근에 근육주사한다.
투여 관련 주의사항은 사용상의 주의사항, ‘10. 적용상의 주의’를 참조한다.</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2022.06.29.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">해당사항 없음</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관
(코로나19위기대응지원본부 허가전담반)</td><td>허가담당자</td><td>김남수 첨단제품허가담당관, 남주선 연구관, 김미애 주무관, 코로나19위기대응지원본부 하지혜 연구관</td></tr>
</table>

심사부서	코로나19위기대응지원본부 백신심사반 등	**심사담당자**	(총괄검토) 김희성 과장, 김지현 연구관, 장정인 연구관 (비임상) 김세은 과장, 양준영 연구관, 이재린 주무관, 홍영기 심사관 (임상) 강주혜 과장, 왕소영 연구관, 박소라 연구관, 진미령 연구관, 배창준 연구관, 정바다 심사관, 박애란 심사관, 정지원 심사관 (위해성관리계획 일부) 김은주 과장, 김영림 연구관, 이진영 주무관 (기시) 김재옥 과장, 김지현 연구관, 김연희 연구관, 박혜원 주무관, 권오석 주무관, 장석기 주무관, 박소영 주무관, 박종식 주무관 (시험법) 오호정 과장, 이내리 연구관, 신지현 주무관, 김기완 주무관
GMP* 평가부서	대구청 의료제품안전과	**GMP 담당자**	손지영 주무관, 김효정 과장 (※실태조사자: 대구청 의료제품안전과 손지영 주무관, 김혜령 주무관, 바이오의약품품질관리과 최규석 주무관, 신재섭 주무관, 김해인 심사관, 최유정 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. 투여 일정 및 용량
18세 이상
이 약은 0.5 mL씩 4주 간격으로 2회 투여한다.
이 약과 다른 COVID-19 백신과의 호환성에 대한 자료는 없다. 이 약으로 1회 투여를 받은 사람은 백신투여 일정을 완료하기 위해 이 약으로 2회 투여를 받아야 한다.

2. 투여 방법
이 약은 바이알의 항원 현탁액과 면역증강제를 혼합한 후, 근육주사로 투여하며, 가급적 위팔 삼각근에 투여한다.
여러 바이알에 남아있는 백신을 모아서 사용해서는 안 된다.
혈관 내, 피하 또는 피내 주사해서는 안 된다.
동일한 주사기로 다른 백신 또는 약물과 혼합해서 사용해서는 안 된다.
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 중증 열성질환 또는 급성 감염이 있는 경우, 백신 투여를 연기해야 한다. 경미한 감염 또는 미열로 투여를 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
이 약의 안전성은 진행중인 3상 임상시험(GBP510_003)의 중간분석을 통해 평가되었다(자료마감일 : 22.3.18). 18세 이상 시험대상자 4,025명이 이 약(3,029명) 또는 대조약(996명)을 최소 1회 이상 투여받았으며, 연령 중앙값은 37세(범위 : 18 ~ 88세)로 65세 이상 고령자는 5.3%(213명) 포함되었다.
기초접종 후 4주간 안전성 평가 결과, 가장 흔하게 보고된 약물이상반응은 주사부위 통증(55.7%), 피로(31.1%), 근육통(30.5%), 두통(29.9%)으로, 대부분 경증 내지 중등증이었으며, 백신 투여 후 수일 내에 소실되었다. 전반적으로 이상반응 발현빈도는 고령자(65세 이상)에 비해 성인(18~64세)에서 더 높았으며,

2회 투여보다 1회 투여시가 높았다. 또한, 동남아시아인에 비해 한국인 및 코카시아인에서 더 높게 보고되었다.

임상시험 중 발생한 전체 약물이상반응을 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)

표1. 이 약 임상시험에서의 약물이상반응

기관계	매우 흔하게 (≥ 1/10)	흔하게 (≥ 1/100 ~ < 1/10)	흔하지 않게 (≥ 1/1,000 ~ < 1/100)	드물게 (≥ 1/10,000 ~ < 1/1,000)
혈액 및 림프계 장애				림프절병증
각종 신경계 장애	두통		어지러움, 지각이상	감각저하
각종 위장관 장애		오심/구토, 설사		복통, 소화불량
근골격 및 결합 조직 장애	근육통, 관절통		사지통증	등허리 통증, 서혜부 통증
전신 장애 및 투여 부위 병태	주사부위 통증, 발열[1], 피로, 오한[1]	주사부위 발적, 주사부위 종창	주사부위 소양증, 주사부위 온감, 통증, 흉통	무력증
피부 및 피하조직 장애			발진	소양증, 다한증
호흡기, 흉곽 및 종격 장애			구인두 통증, 기침	
각종 심장 장애			두근거림	
대사 및 영양 장애				식욕감소
감염 및 기생충 감염				상기도 감염
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물				멜라닌 세포 모반

[1] 발열, 오한의 경우 1차 보다 2차 투여 후 더 높은 빈도로 관찰되었다.

<안전성 관련 추가 정보>
이 약 투여 시 중대한 약물이상반응으로 급속 진행성 사구체 신염(1명)이 보고되었다.

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 안 된다.

2) 불안 관련 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: 면역억제 요법중인 경우를 포함하여 면역기능이 저하된 사람에서 백신의

유효성, 안전성 및 면역원성은 평가되지 않았다. 면역기능이 억제된 사람에서는 이 약의 유효성이 더 낮을 수 있다.
4) 예방지속기간: 백신의 예방효과가 지속되는 기간은 아직 밝혀지지 않았다.
5) 백신 예방효과의 한계: 다른 백신과 마찬가지로, 이 백신 투여가 모든 백신 투여자를 보호하지 못할 수 있다. 이 백신의 예방효과는 임상시험에서 평가되지 않았다.
6) 운전 및 기계사용 능력에 미치는 영향: 이 백신은 운전 및 기계사용 능력에 거의 영향을 미치지 않는다. 그러나, '3. 약물이상반응' 항에 기재된 일부 효과에 의해 운전 또는 기계사용 능력에 일시적으로 영향을 미칠 수 있다.

5. 상호작용

약물상호작용에 대한 시험은 수행되지 않았다. 이 백신과 다른 백신의 병용 투여는 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 출생후 발달과 관련하여 직접적 또는 간접적 유해영향이 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 관련된 직접적 또는 간접적 유해영향이 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

이 약은 다회투여용 바이알(multidose vial)로, 사용 전에 반드시 항원 바이알과 동봉된 면역증강제를 혼합해야 한다. 1개의 혼합 후 바이알에는 회당 0.5mL씩 10회 용량(5mL)이 들어있다. 1회 용량(0.5mL)에는 25마이크로그램의 재조합 SARS-CoV-2 표면항원 단백 나노파티클이 들어있다. 주사액의 무균성을 보장하기 위해, 이 백신은 전문 의료진이 무균조작(aseptic technique)을 통해 준비해야 한다.
1) 항원 바이알과 면역증강제 바이알은 냉장보관(2~8℃)하고, 혼합하기 전에 실온에서 약 15분간 두어 실온이 되게 한다.
2) 면역증강제 바이알의 전량을 5mL 주사기로 뽑은 다음 항원 바이알에 옮겨 담은 뒤, 혼합해야 한다. 23G ~ 25G의 주사기 사용을 권장한다.
3) 항원과 면역증강제가 완전히 혼합되도록 항원 바이알을 부드럽게 흔든다.
4) 혼합 후의 용량은 최소 5mL 이상이어야 하며, 백색 또는 황색을 띠는 균질한 유탁 액상이어야 한다. 각각의 투여 전에 바이알을 흔들어야 하고, 외래성 입자 혹은 이물질이 있는 지를 육안으로

검사한다. 외래성 입자 혹은 이물질이 육안으로 관찰되면 (마개의 고무 입자 포함) 백신을 폐기한다.
5) 항원과 면역증강제가 혼합된 바이알로부터 1mL 주사기로 백신 1회 용량(0.5mL)을 취한 후, 근육내 주사한다. 이 때 23G ~ 25G의 주사기 사용을 권장한다.
6) 각 주사 시, 일회용 소독솜으로 바이알 마개를 닦고 새로운 멸균 주사바늘과 멸균주사기(23G ~ 25G)를 사용하여 항원과 면역증강제가 혼합된 바이알에서 1회 투여 용량인 0.5mL를 주사기로 취하며, 주사기로 취한 약은 바로 사용하며 냉장보관 하지 않는다.
7) 주사기로 정확한 용량(0.5mL)이 취해지지 않았거나, 변색 또는 이물질이 육안으로 관찰되면 해당 백신을 투여해서는 안 된다.
8) 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. 만약 얼었다면, 백신은 폐기해야 한다.
2) 냉장보관(2～8℃)한 항원 및 면역증강제 바이알은 혼합 전에 실온에서 약 15분간 두어 실온이 되게 한다.
3) 의약품 개봉 후 보관 조건: 개봉 후 면역증강제와 혼합 후 6시간 내에 사용이 완료되어야 한다. 혼합 후 6시간 이내 사용하지 않은 경우 폐기해야 한다.
4) 혼합된 바이알에는 혼합된 날짜와 시간을 표기한다.

○ 사용상의 주의사항(전문가를 위한 정보)

12. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용 정보
이 약은 D614G 균주의 SARS-CoV-2 스파이크(S) 단백질 수용체 결합부위(RBD)를 표적으로 하는 나노입자 제형으로, 접종시 스쿠알렌/토코페롤 등으로 구성된 면역증강제를 혼합하여 투여한다. 이 약은 중화항체를 포함하여 RBD 단백질에 대한 체액성 및 세포성 면역 반응을 유도함으로써 코로나19에 대한 보호작용을 나타낸다.

2) 임상시험 정보
제출된 임상자료는 만 18세 이상의 성인을 대상으로 진행 중인 다기관, 평행비교, 관찰자 눈가림, 활성대조, 무작위배정 3상 임상시험(GBP510_003)의 중간결과로, 한국, 필리핀, 태국, 베트남, 우크라이나 및 뉴질랜드에서 수행중이다. 동 임상시험에서는 이 약의 면역원성 및 안전성을 활성대조군(백스제브리아주 투여군)과 비교하여 평가하였으며, 예방효과는 평가하지 않았다.
면역원성 평가시 코로나19 감염 이력 및 백신 투여 이력이 없는 대상자를 시험군과 대조군에 2:1 비율로 무작위배정하여 28일 간격으로 2회 투여하였다. 인구학적 특성과 베이스라인 특성은 두 군에서 유사하였다. 연령 중앙값은 41세(범위 : 18~84세)로 65세 이상은 6.1%(119명) 포함되었으며 한국인 25.4%(497명), 동남아시아인 65.9%(1,288명), 코카시안 8.7%(171명)이 포함되었다.
주요 면역원성 분석군에는 2회 투여를 완료하고, 중대한 계획서 위반이 없으며, 면역원성 평가시점(2회 투여후 2주)까지 SARS-CoV-2 감염 증거가 없었던 대상자 1,318명(시험군 877명, 대조군 441명)이 포함되었다.
2회 투여후 2주 시점에 FRNT(Focus Reduction Neutralization Test) 분석법을 이용하여 SARS-CoV-2의 D614G 균주에 대한 중화항체가를 평가한 결과, 대조군 대비 시험군의 기하평균비(GMT ratio)는 2.93(양측 95% 신뢰구간 하한 2.63)으로 우월성 기준(95% 신뢰구간 하한 > 1)을 만족하였으며, 혈청반응률(Seroconversion rate)*의 군간 차이는 10.76%(양측 95% 신뢰구간 하한 7.68%)로 비열등성 기준(95% 신뢰구간 하한 > -5%)을 만족하였다.

* 혈청반응률: 베이스라인(접종 전) 대비 백신 접종 후 D614G 균주에 대한 중화항체가가 4배 이상 증가한 사람의 비율

표2. 2차 투여 후 2주째 SARS-CoV-2 중화항체 분석결과

항 목		시험군 (스카이코비원멀티주) (N=877)	대조군 (백스제브리아주) (N=441)
중화항체가*	기하평균 (95% 신뢰구간)	272.12 (240.40, 308.02)	92.75 (80.79, 106.48)
	기하평균비 (95% 신뢰구간)	2.93 (2.63, 3.27)	
혈청반응률	혈청반응률 (%) (95% 신뢰구간)	98.06 (96.91, 98.87)	87.30 (83.83, 90.26)
	혈청반응률 차이 (95% 신뢰구간)	10.76 (7.68, 14.32)	

* 중화항체가는 연령군, 투여 전 항체가를 보정하여 산출함

3) 비임상 정보

(1) 일반독성

반복투여 독성시험자료에서 특이할 만한 유해성은 관찰되지 않았다.

(2) 유전독성 및 발암성

유전독성 및 발암성 연구는 수행되지 않았다.

(3) 생식발생독성

생식발생 독성 연구에서, 암컷 랫드에게 재조합 사스코로나바이러스-2 표면항원 단백 나노파티클(12 μg)과 면역증강제를 사용하여 4회 근육 내 투여 (제왕절개 하위군: 교배 전 2회, 임신 중 2회) 또는 5회 근육 내 투여 (자연분만 하위군: 교배전 2회, 임신 중2회, 수유기 1회)하였다.

제왕절개 하위군에서 출산 후 21일차까지 암컷의 생식능, 모체 기능 및 배·태자 발생에 대한 백신 관련 영향은 관찰되지 않았다. 자연분만 하위군에서 암컷의 생식능, 모체 기능, 생후 최대 21일까지 자손의 생존, 성장 및 발달에 대한 백신 관련 영향은 관찰되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

- 저장방법: 밀봉용기, 냉장(2~8℃) 조건에서 차광하여 보관
- 사용(유효)기간: 제조일로부터 6개월

1.3 중앙약사심의위원회 자문 결과

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

○ **(백신 효과성 견해)** 제출한 과학적 근거를 토대로, 전체적으로 18세 이상에서 4주 간격 2회 투여로 면역원성이 확인되었으므로, 허가를 위한 효과성은 인정할만하다고 판단됨

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

* 허가된 코로나19 백신과 같이 품목허가 후 지속적 안전정보 모니터링 필요

* 기허가 백신(동일 플랫폼인 노바백스 백신)의 특별관심 대상 이상사례 반영 바람직

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

○ (기타) 추가 논의 사항

- 기초접종 대상자를 모집하기 어려운 현 상황에서 면역원성 평가로 품목허가는 가능하며, 허가 후 백신 예방효과 자료를 제출하는 것은 바람직함

- 접종 오류 방지를 위하여 질병청에 혼합 사용방법 정보 공유 필요

* (보관 및 취급상의 주의사항) 의약품 개봉·혼합 후 6시간 이내 사용함이 바람직

○ 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	‘22.04.29.	‘22.04.29.	‘22.04.29.	‘22.04.29.	해당없음
보완요청 일자	‘22.05.16.	‘22.05.16.	‘22.05.16.	‘22.05.25.	해당없음
보완접수 일자	‘22.06.07.	‘22.06.07.	‘22.06.07.	‘22.06.08.	해당없음
재보완요청 일자	‘22.06.14.	‘22.06.14.	‘22.06.14.	‘22.06.16.	해당없음
재보완접수 일자	‘22.06.23.	‘22.06.23.	‘22.06.23.	‘22.06.20.	해당없음
최종처리 일자	‘22.06.29.	‘22.06.29.	‘22.06.29.	‘22.06.24.	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 ▪ 제5조라목(기타 약리작용에 관한 자료)은 제5조가목, 다목으로 약리작용에 관한 근거로 충분하여 추가적인 약리작용에 관한 자료 불필요																																			

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
   나. 안전성약리시험자료
   다. 분포시험 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
   나. 가교자료
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-19의 예방'에 대하여 품목허가 신청하였음
- 신청 품목은 나노입자 플랫폼에 SARS-CoV-2의 RBD 항원이 결합된 재조합 백신으로, 스쿠알렌/토코페롤 등으로 구성된 면역증강제 AS03을 혼합하여 투여함
- 품목허가 승인 신청을 위해 1/2상(GBP510_002) 및 3상(GBP510_003) 임상시험 중간결과 보고서를 제출하였고 3상 임상시험 자료는 핵심 임상시험자료임
- 1/2상의 목적은 용량별 안전성·면역반응 평가 및 최적 용량을 선정하는 것이며, 3상은 기허가 백신 아스트라제네카 '백스제브리아주'(ChAdOx1-s)와 시험 백신(GBP510)의 면역원성 및 안전성 비교를 통한 안전성·면역원성을 평가하는 것임
- 3상 핵심 임상시험(1편)은 18세 이상 건강한 성인을 대상으로 수행하였음. 1차 평가변수는 혈청 음성 대상자에서 2차 투여 후 2주 시점의 중화항체가 및 혈청전환율을 비교·평가하는 것임

<1/2상>

- 1/2상은 19~85세의 건강한 성인 327명에서 면역증강제(AS03)를 병용하거나/병용하지 않은 SARS-CoV-2 재조합 단백질 나노입자 백신(GBP510)의 안전성, 내약성 및 면역원성을 평가하기 위한 용량 탐색, 관찰자 눈가림, 무작위배정, 위약 대조 임상시험임
- 1/2상에서 면역원성은 체액성 면역반응으로 결합항체가, 중화항체가(Pseudotype virus, wildtype virus)를 평가하였음
- 체액성 면역반응은 동일 항원 함량에 면역증강제(AS03) 추가시 급격히 증가하였으며, 면역증강제와 병용한 항원 함량이 높을수록(10㎍ 대비 25㎍) 증가하였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었음. 안전성은 허용 가능한 수준으로 완건한 면역반응 유도를 위해 면역증강제 사용의 타당성이 인정됨
- solicited AE는 GBP510 10㎍ 보다 25㎍에서 발생빈도가 약간 높았으며, GBP510 단독투여 시보다 AS03와 병용투여 시 발생빈도가 높았음. 투여차수별 발생빈도 차이는 없었음
- unsolicited AE는 AS03와 병용투여 시 발생빈도의 증가 경향은 없었으나 약물이상반응은 AS03와 병용투여 시 증가하였음. GBP510의 용량-반응 경향은 없었음. 투여차수별 발생빈도는 의미 있는 차이는 없었으나 SAE는 1차 투여 후에만 보고되었음

<3상>

- 3상은 18세 이상의 성인 4,025명을 대상으로 GBP510의 면역원성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 활성 대조(ChAdOx1-s), 관찰자 눈가림, 평행군, 다기관, 2단계, 제3상 비교 면역원성 임상시험으로 국내, 필리핀 등 6개국에서 수행되었음
- 1차 평가변수(목적)는 2차 접종 후 2주 시점에서 대조군과 시험군의 면역원성 평가결과, 대조군(ChAdOx1-s) 대비 시험군(GBP510)의 중화항체가 우월성(평가기준 : GMT 비의 양측 95% 신뢰구간 하한 > 1) 및 혈청전환률 비열등성(혈청전환율 차이의 양측 95% 신뢰구간 하한 > -5%)을 입증하는 것임
- FRNT를 이용한 wildtype virus 중화항체가 평가결과, 시험군과 대조군의 GMT 비의 점추정치는 2.93

이며 95% CI 신뢰 하한은 2.63으로 1을 초과하였으므로 공동 1차 평가변수인 대조군 대비 시험군의 GMT 비에서의 우월성이 입증되었음. 또한 시험군과 대조군의 SCR 차이에 대한 점추정치는 10.76% 이고 95% CI 신뢰하한은 7.68%로서 -5%를 초과하므로 공동 1차 평가변수인 시험군과 대조군간의 SCR에서 비열등성을 만족하였음

- 연령별(성인(18~64세) 및 고령자(65세 이상)) 하위분석결과, 고령자가 다소 낮게 평가되었으나 중화항체가 GMT 비 및 SCR 차이에 대해 1차 평가 기준을 만족하였음
- 인종별(한국인, 동남아시아인, 코카시안) 하위분석결과, 동남아시아인에서 다소 낮게 평가되었으나 GMT 비 및 SCR 차이에 대한 1차 평가 기준 모두 만족함
- 세포성 면역 측면으로 FluoroSpot 및 ICS 평가 결과, 대조군 대비 시험군에서 Th1 cytokine(INF-γ, IL-2, TNF-α)이 다소 높게 발현되는 경향을 보임
- 안전성 평가결과 전반적인 안전성은 두 군에서 유사하였음. 시험군의 이상반응 발현빈도는 전반적으로 고령자(65세 이상)에 비해 성인(18~64세)에서 더 높았으며, 2회 투여보다 1회 투여 시 증가하였고, 동남아시아인에 비해 한국인 및 코카시아에서 더 높게 보고되었음
- 전반적으로 내약성은 양호하였으며, solicited AE는 투여후 7일 동안, unsolicited AE는 4주 동안 평가되었음. solicited AE는 대부분 경증~중등증으로 2~3일 이내 증상이 소실되었으며 시험군에서 4등급 사례는 없었음. 가장 흔한 국소반응은 주사부위 통증, 종창, 홍반 순이었으며 대조군보다 시험군에서 발생빈도가 더 높았음. 가장 흔한 전신반응은 피로, 근육통, 두통, 오한, 발열, 관절통, 오심/구토, 설사 순이었으며 1차 투여 시에는 대조군에서 발생빈도가 더 높았으나 2차 투여 시에는 시험군에서 더 높았음
- unsolicited AE 발생빈도는 두 군이 유사하였으며, 시험군에서 다빈도로 보고된 unsolicited ADR은 주사부위 소양증, 어지러움, 통증 등으로 반응원성이 기인한 것이었음
- 약물 관련 SAE로 급성 진행성 사구체 신염 1건(시험군, 3등급)이 보고되었으며 해당 증상은 회복 중임
- 코로나19 대유행 상황을 고려하고 현재 제출된 임상시험 결과는 사전 정의 기준 및 WHO 등 안전성·효과성 기준을 만족하였으며, 검증자문단 및 중앙약사심의위원회 자문결과를 종합적으로 검토한 결과, 신청 효능·효과 및 용법·용량에 대해 타당성인 인정됨

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 스카이코비원멀티주(사스코로나바이러스-2 표면항원백신(유전자재조합))
- 신청 효능효과: 18세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나19의 예방
- 중증급성호흡기증후군 코로나바이러스 2(SARS-CoV-2)의 수용체 결합부(receptor binding domain, RBD) 기반의 재조합 단백질을 함유한 백신으로 코로나19를 예방하기 위한 면역반응 유도

1.2. 기원 및 개발경위

- 워싱턴대 단백질 디자인 연구소(IPD)에서 개발한 나노입자 플랫폼에 SARS-CoV-2의 RBD 항원이 결합된 재조합 백신임
- 완제의약품에 포함된 AS03은 GSK사에서 제조된 스쿠알렌 기반의 면역증강제로 GSK사의 H1N1 독감백신인 Pandemrix과 H5N1 독감백신인 prepandrix에서 면역증강 효과와 안전성이 입증되었음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 코로나바이러스는 감기부터 MERS-CoV 및 SARS-CoV와 같은 보다 중증의 질병을 일으키는 바이러스로 2019년 신종 코로나바이러스(이하 SARS-CoV-2)로 인해 유발된 코로나19의 발병은 2019년 12월 중국 후베이성 우한에서 시작되어 2022년 6월 기준으로 전 세계적으로 5억 명 이상의 감염자와 600만 명 이상의 사망자가 발생함. SARS-CoV-2는 주로 직접 접촉 또는 감염된 사람(증상 여부와 관계없이)의 기침 또는 재채기로 인한 호흡기 비말을 통해 사람 간 전파됨. 코로나19의 일반적 증상은 발열, 기침, 숨가쁨 또는 호흡곤란, 근육통, 오한, 인후통, 두통, 미각 또는 후각 상실 등이 있으며 코로나19 및 중증 코로나19의 위험이 높은 사람은 고령자(만 65세 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 코로나19의 위험이 증가함
- 현재까지 긴급사용승인 또는 (조건부)허가로 화이자, 모더나의 mRNA 기반 백신, 아스트라제네카, 얀센의 아데노바이러스벡터 기반 백신이 국내 및 미국, 유럽연합 등에서 사용되고 있으며 최근 노바백스의 재조합 단백질 기반 백신이 국내 허가된 바 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

- 기초접종 및 동종 추가접종의 1/2상, 면역원성 비교 3상 임상, 이종 추가접종의 연구자 임상을 포함하여 총 3건의 임상시험 진행 중

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 주성분 : 사스 코로나바이러스-2 스파이크 단백질 RBD 항원(유전자재조합)(숙주1: CHO-K1(HD-BIOP3), 벡터1: M-2560, 숙주2: *E.coli*(BL21), 벡터2: pET296(+))

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 ■무균 □발열성물질 ■엔도톡신 □역가 ■확인 ■기타(성상, 순도, 항원함량, 나노파티클입자크기측정시험, 폴리소르베이트80함량시험)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 염화나트륨, 트로메타민, 아르기닌, 백당, 스쿠알란, 디엘-알파-토코페롤, 폴리소르베이트80, 염화칼륨, 인산수소이나트륨, 제일인산칼륨, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 □pH □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 ■기타(성상)
완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제 ■엔도톡신 □역가 ■이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(삼투압, 순도, 항원함량, 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	≤-70℃	백/EVA	적합
가속	5±3℃		
가혹	25℃		

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	5±3℃	바이알 /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

시험종류		구분	동물종	투여 방법	투여기간	용량	GLP 준수
반복투여 독성시험		GBP 510	SD Rat	근육 (IM)	2주 (총 2회) (1, 15일)	RBD 나노파티클(30 μg) + 면역증강제 AS03(250 μL)	Yes
					4주 (총 3회) (1, 15, 29일)		
			SD Rat	근육 (IM)	4주 (총 3회) (1, 15, 29일)	RBD 나노파티클 성분별(25 μg) · Component A · Component B · Nanoparticle(ComA + ComB) · Nanoparticle-OG	Yes
		AS03	New Zealand White Rabbit	근육 (IM)	3주 + 4주(회복) (총 2회) (1, 24일)	AS03(0.25 mL/animal)	Yes
					6주 + 4주(회복) (총 4회) (1, 15, 29, 43일)	AS03(0.5 mL/animal)	
유전독성시험	복귀돌연변이 시험	AS03	*in vitro*		-	AS03(0.5 mL/plate)	Yes
	체외소핵시험		SD Rat	정맥 (IV)	2일 연속 (총 2회)	AS03(2 mL/kg/day)	Yes
생식발생독성시험	제왕절개군	GBP 510	SD Rat	근육 (IM)	약 7주 (총 4회) (교미 전 4주·2주, 임신 후 8일·15일)	RBD 나노파티클 (단독:30 μg, 병용: 12.5 μg) ± 면역증강제 AS03(0.2 mL)	Yes
	자연분만군				약 9주 (총 5회) (교미 전 4주·2주, 임신 후 8일·15일, 출산후 7일)		
	제왕절개군	AS03	SD Rat	근육 (IM)	약 7주 (총 5회) (교미 전 30일, 교미 후 6, 8, 11, 15일)	AS03(0.2 mL/animal)	Yes
	자연분만군				약 7주 (총 5회) (교미 전 30일, 교미 후 6, 8, 11, 15일)		

국소내성 시험	GBP 510	SD Rat	근육 (IM)	상기 반복투여독성시험에 포함하여 수행		Yes
	AS03	New Zealand White Rabbit	근육 (IM)	단회	AS03(1.0 mL/animal)	Yes

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- 해당사항 없음

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

- 백신 투여에 따른 유의할 만한 전신 독성은 확인되지 않았음. 일부 관찰된 변화들은 백신의 면역 반응 유도 및 투여부위의 염증에 따른 국소적인 변화들로 백신에서 흔히 기대되는 변화들이고 회복기간 후에 회복되거나 회복경향을 보임. 또한, RBD 나노파티클 성분별 독성시험 결과에서 투여부위에서 염증세포 침윤 등이 관찰되었으나 독성학적으로 유해한 변화는 관찰되지 않음

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- 면역증강제 단독(AS03)에 대한 유전독성시험으로 시험관 내 복귀돌연변이시험과 랫드에서 체외소핵시험이 수행되었으며 유전독성은 확인되지 않음

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

- 백신 투여 후 제왕절개군과 자연분만군으로 나누어 모체 독성, 생식능, 배태자 및 출생 전후 발생을 평가한 결과, 유의할 만한 독성은 관찰되지 않았으며 모체 및 신생자에서 백신에 의한 항체가 확인됨

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- 해당사항 없음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

- (국소내성시험) 백신의 독성시험 시 주사부위에 대한 평가로 포함하여 실시하였으며, 주사부위의 국소적 염증 등이 관찰되었으나, 회복기간 동안 회복되었음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 백신에 대한 독성시험은 적절하게 수행되었음. 유의할 만한 독성은 확인되지 않았으며 일부 관찰된 주사부위 변화들은 백신의 면역 반응 유도 및 투여부위의 염증에 따른 변화들로 백신에서 흔히 예상되는 변화들이고 4주의 회복기간 후에 모두 회복 경향을 보임

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

시험종류		구분	동물종	투여 방법	투여기간	용량
효력시험	면역원성	GBP 510	Mouse (BALB/c)	근육 (IM)	3주 (총 2회) (0, 21일)	RBD 나노파티클(0.2, 1, 5 μg) ± 면역증강제 AS03(25 μL)
					3주 (총 2회) (0, 21일)	GBP510(5 μg)
	공격시험		Mouse (hACE2 TG)	근육 (IM)	3주 (총 2회) (0, 21일)	RBD 나노파티클(0.2, 5 μg) ± 면역증강제 AS03(25 μL)
						GBP510(5 μg)
			NHP (cynomolgus macaques)		3주 (총 2회) (0, 21일)	GBP510(25 μg)
안전성 약리시험*	중추신경계	GBP 510	SD Rat	근육 (IM)	단회	RBD 나노파티클 + 면역증강제 AS03 (0.5 mL/animal)
	호흡기계		SD Rat			
	심혈관계		Beagle dog			
	심혈관계, 호흡기계	AS03	Beagle dog	근육 (IM)	단회	면역증강제 AS03 (0.5 mL/animal)
분포시험		AS03	Mouse	근육 (IM)	단회	· α-tocopherol: 0.95 mg · squalene: 0.856 mg · tween-80: 0.384 mg (40 μL/animal)

* GLP 준수

5.2. 효력시험

- **마우스 면역원성 및 유효성 평가**

  마우스 근육 내 투여 후 면역원성 평가 결과, 혈청에서 스파이크 단백질 RBD에 대한 항체 및 SARS-CoV-2 바이러스에 대한 중화항체 생성 증가를 통해 체액성 면역반응 확인. 비장세포에서 IFN γ, IL-4 사이토카인 발현을 통해 세포성 면역반응이 편향적이지 않음을 확인. SARS-CoV-2 바이러스 공격시험에서 보호효과 확인함. 폐 조직병리 분석에서 vaccine-associated enhanced disease(VADE) 징후는 관찰되지 않음. 또한, 변이 바이러스(알파, 베타) 공격시험을 통한 보호효과 확인함

- **원숭이 면역원성 및 유효성 평가**

  원숭이 근육 내 투여 후 면역원성 평가 결과, 혈청에서 스파이크 단백질 RBD에 대한 항체 및

SARS-CoV-2 바이러스에 대한 중화항체 생성 증가를 통한 체액성 면역반응 확인. PBMC에서 IFN γ, IL-4 사이토카인 발현을 통해 세포성 면역 반응 확인함. SARS-CoV-2 바이러스 공격시험에서 대조군 대비 비강과 인두의 바이러스 역가 감소 확인함

5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험) (CTD 4.2.1.2 및 CTD 4.2.1.3)

- 백신을 사용하여 랫드(중추신경계, 호흡기계) 및 비글견(심혈관계)에서 수행한 안전성약리시험 결과, 시험물질 투여에 따른 영향은 없거나 가역적임

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- (분포시험) 마우스에서 AS03의 분포시험 결과 주로 배액림프절(서혜부, 장골), 혈액 및 간에서 검출되었고 투여 후 3~6시간에 최대 농도에 도달하며, 이후 72시간까지 감소경향 보임
- (흡수, 대사, 배설시험) 해당사항 없음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 백신을 마우스, 영장류에 투여한 결과, 체액성(항-RBD 항체 및 중화항체 생성) 및 세포성 면역반응(Th1 면역반응)을 유도하였고, SARS-CoV-2 바이러스 공격 시 폐의 바이러스 역가 감소를 통해 보호효과를 보임. 또한, 변이 바이러스(알파, 베타)에 대한 중화항체 생성 및 보호효과(사망율, 체중/체온 변화) 확인함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 임상시험 실태조사 수행

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 2편(1/2상 1편, 3상 1편)의 중간분석 결과
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 GBP510_003임

6.3. 생물약제학시험

- 임상개발 프로그램에서 혈청 상태 및 면역원성(체액성, 세포성) 분석법은 밸리데이션되었음

6.4. 임상약리시험

- 일반적으로 백신 임상 평가에서 약물동태학의 적용을 받지 않으며 국내, WHO, EMA 가이드라인에 따라 허가 전 임상개발 프로그램의 필수 요소 자료로서 규정하고 있지 않음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	시험번호	시험명	시험대상자, 투여군	용법・용량
1/2상	GBP510_002	건강한 성인 및 고령자를 대상으로 면역증강제(AS03)를 이용하거나 이용하지 않은 SARS-CoV-2 재조합 단백질 나노입자 백신(GBP510)의 안전성, 내약성 및 면역원성을 평가하기 위한 용량 탐색, 관찰자 눈가림, 무작위 배정, 위약 대조, 3단계, 제1/2상 임상시험(Version 4.0, ‘21.11.08)	[1단계] 19~55세 건강 성인 80명 [2단계] 19~85세 건강 성인 240명 [3단계] 추가접종	4주 간격 2회, 근육주사
3상	GBP510_003	18세 이상이 성인을 대상으로 AS03을 면역증강제로 사용하는 SK SARS-CoV-2 재조합 단백질 나노입자 백신(GBP510)의 면역원성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 활성대조, 관찰자 눈가림, 평행군, 다기관, 2단계 제3상 임상시험	[1단계] 18세 이상 건강 성인 3,990명 [2단계] 추가접종	4주 간격 2회, 근육주사

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 3상 임상시험(GBP510_003) 1편이 수행되었음
- (GBP510_003) 기허가 백신인 아스트라제네카 ‘백스제브리아주’(ChAdOx1-s)와 시험 백신(GBP510)

의 면역원성・안전성 비교를 통한 안전성・면역원성 평가를 목적으로 수행함

1) 시험개요

- 무작위배정, 활성대조, 관찰자 눈가림, 평행군 다기관
  ※ 참여국 : 한국, 우크라이나, 필리핀, 태국, 베트남, 뉴질랜드(6개국)
- 18세 이상의 성인을 대상으로 ChAdOx1-S과 면역원성 및 안전성을 비교 평가하며 시험대상자는 다음의 2개의 코호트에 각각 등록됨
  ・[코호트 1] 약 1,950명의 혈청 음성※인 시험대상자가 등록되며, 시험군(GBP510) 또는 대조군(ChAdOx1-S)에 2:1로 무작위 배정되어 면역원성 및 안전성을 비교 평가함
  ※ 혈청 음성 : 코로나19의 감염 및 백신 접종 이력이 없는 시험대상자로 스크리닝 기간동안 SARS-CoV-2 rapid antibody kit로 판별함
  ・[코호트 2] 약 2,040명의 시험대상자가 등록되며, 시험군(GBP510) 또는 대조군(ChAdOx1-S)에 5:1로 무작위 배정되어 안전성만 비교 평가함
- (투여방법) 시험군 : GBP510/AS03 혼합액 0.5mL, 대조군: ChAdOx1-S 0.5mL, 4주 간격으로 2회 근육주사

2) 시험목적 및 주요 평가변수

- [1차 면역원성(코호트 1)] 2차 접종 후 2주 기준, 시험군 및 대조군 간 가설검증
  ・Wildtype virus를 이용한 중화항체시험법으로 분석한 중화항체가 GMT에 대한 우월성
  ・Wildtype virus를 이용한 중화항체시험법으로 분석한 중화항체가 SCR에 대한 비열등성
  ※ Wildtype virus를 이용한 중화항체시험법 : FRNT(Focus Reduction Neutralization Test)
  ※ SCR(Seroconversion Rate, 혈청전환율) : 베이스라인 대비 4배 이상 증가한 시험대상자 분율
- [2차 면역원성(코호트 1)] 2차 접종 후 0/2/4주, 6/12개월 기준, 시험군 및 대조군 간 기술적 비교분석
  ・ELISA로 분석한 결합항체가(GMT/GMFR/SCR)
  ・Wildtype virus를 이용한 중화항체시험법으로 분석한 중화항체가(GMT/GMFR/SCR)
  ・ELLISpot/FluoroSpot/FACS로 분석한 세포성 면역(INF-γ, TNF-α, IL-2, IL-4 분비 T세포 수 등)
- [2차 안전성(코호트 1 및 코호트 2)]
  ・Immediate AE(접종 후 30분간)
  ・Solicited Local/Systemic AE(접종 후 7일간)
  ・Unsolicited AE(접종 후 28일간)
  ・SAE/MAAE/Withdrawal AE/AESI
- [탐색적]
  ・혈청 양성에서 면역반응 기술
  ・우려 변이주(VOC)를 포함한 순환 바이러스주에 대한 면역반응 기술
  ・GBP510과 ChAdOx1-S 간에 바이러스학적으로 확인된 코로나19 발생률 비교
  ・지역별 면역원성 결과의 일관성 기술
  ・기타 다른 탐색적 면역원성 평가
  ※ 1차 및 2차 면역원성은 혈청 음성인 시험대상자에서만 분석하며, 2차 면역원성은 연령층별로 층화분석함(18~64세, 65세 이상, 18세 이상)

3) 1차 평가변수 기준

- 2차 접종 후 2주 시점에 측정한 시험군(GBP510)과 대조군(ChAdOx1-S)의 중화항체가 및 혈청전환율 비교

평가항목	평가기준

GMT 비 $= \frac{GMT_{GBP510}}{GMT_{ChAdOx1-S}}$	(우월성) 95% 양측 신뢰구간 하한 > 1
SCR 차이 $= SCR_{GBP510} - SCR_{ChAdOx1-S}$	(비열등성) 95% 양측 신뢰구간 하한 > - 5%

4) 안전성 평가변수 분석

- 각 백신접종 후 30분 동안 즉각적인 전신 반응 발생
- 각 백신접종 후 7일 동안 예측된 국소 또는 전신 이상사례의 발생
  - (국소) 주사부위 통증, 종창, 발적
  - (전신) 발열, 구역/구토, 설사, 두통, 피로, 근육통, 관절통, 오한
- 각 백신접종 후 28일 동안 예측되지 않은 이상사례의 발생
- 전체 시험 기간 동안 중대한 이상사례, 의학적 진료를 받은 이상사례, 시험 참여 중지를 초래한 이상사례, 특별관심 이상사례 발생

5) 대상 환자

- 주요 선정기준
  - 동의서에 서명할 당시 만 18세 이상인 시험대상자
  - 병력, 신체검사, 임상실험실검사, 시험자의 의학적 판단을 포함한 의학적 평가를 기반으로 했을 때 건강하고 의학적으로 안정된 자
  - 가임기 여성의 경우, 임상시험용의약품 첫 접종 전 4주 ~ 마지막 접종 후 12주까지 최소 한 가지 이상의 수용 가능한 피임방법을 사용하는 것 또는 이성간 성적 활동 불활성화에 동의한 자
  - 여성의 경우, 스크리닝 당시 소변 또는 혈청 임신검사에서 음성인 자 등
- 주요 제외기준
  - 스크리닝 시 신속항체검사로 SARS-CoV-2 항체에 대한 정성검사 결과 양성으로 확인된 이전 SARS-CoV-2의 감염 또는 백신 접종 이력(코호트 1만 해당)
  - 선천성, 유전성, 후천성 면역결핍이나 자가면역 질환 이력
  - 모든 백신 또는 임상시험용 백신의 구성성분에 대한 과민증 및 중증 알레르기 반응 이력
  - 코로나19 예방을 목적으로 하는 약물이나 백신접종을 받은 경우

6) 분석군

- ITT(Intention-To-Treat) : 무작위배정된 모든 시험대상자
- SAS(Safety Analysis Set) : 무작위배정 후 IP를 1회 이상 투여받은 시험대상자
- FAS(Full Analysis Set) : 무작위배정 후 IP를 1회 이상 투여받고 IP 투여 전 및 IP 투여 후 적어도 하나 이상의 면역원성 결과가 있는 시험대상자
- PPS(Per-Protocol Set) : PPS1과 PPS2로 구성됨. SARS-CoV-2에 대해 감염되지 않은 상태로 백신접종 일정을 완료하고, 중대한 임상시험계획서 위반이 없는 모든 대상자. 야생형 바이러스 중화 분석법에서 베이스라인 중화항체 수치가 LLOQ 이하이고, PPS1 및 PPS2 에 대해 사전 정의된 기간 내에 의료진 면담을 통해 SARS-CoV-2 감염 이력이 없는 것으로 확인되어야 함. PPS1에서는 방문 6에서 SARS-CoV 항체의 실험실적 정성검사를 위한 면역분석을 추가적으로 실시하여 음성 결과가 나와야 함
- PPS1(Per-Protocol Set 1) : V1~V6에서 코로나19 감염 및 중대한 PD 없이 계획된 스케줄을 모두 종료하고 시험대상자

※ PPS1에서 중대한 PD : 선정/제외기준 위배, 계획된 스케줄을 종료하지 않음, 연구중재의 준비 및 실행이 계획서에 순응하지 않음, 방문기간 내에 연구 중재가 이뤄지지 않음, V6까지 방문기간 내에 혈액 검체가 수집되지 않음, V2～V6에 금지약물을 복용함, V6에서 SARS-CoV-2 rapid antigen 혹은 antibody kit에서 양성인 경우

- PPS2(Per-Protocol 2) : PPS1에서 V7~V9에 추가적인 혈액 검체가 수집된 시험대상자

※ 베이스라인에서 중화항체가가 LLOQ 이상인 경우 및 문진 시 이전 코로나19 감염 이력이 있는 경우 PPS1 및 PPS2에서 제외됨

7) 시험대상자 모집현황

대상군		시험군	대조군	계
코호트 1 (면역원성)	FAS	1,259명	628명	1,887명
	PPS1	877명	441명	1,318명
안전성 분석군		3,029명	996명	4,025명

- 대상자간 특성은 인구학적 특성은 두 군에서 유사하였음
- 코호트1(면역원성)의 연령 중앙값은 41세(범위 18~84), 65세 이상 6.08%(119명 포함), 여성 40.44%(791명), 아시아인 91.26%(1,785명)(한국인 497명 포함)이 포함되었으며, 코호트 1과 코호트 2 통합군의 연령 중앙값은 37세(범위 18 ~ 88), 65세 이상 5.33%(215명 포함), 여성 40.88%(1,650명), 아시아인 93.83%(3,787명)(한국인 497명), 코카시안 5.97%(241명)가 포함되었음
- 동반질환은 각 코호트별 두 군에서 유사하였음. 가장 흔한 기저질환은 SOC 별로 혈관계, 대사 및 영양계 질환이었으며 가장 흔한 질환 PT는 고혈압, 당뇨 등이었음. 전반적으로 코로나19 고위험과 관련이 있는 동반질환자 비율은 낮았음

8) 면역원성 평가 결과

① 1차 면역원성 평가 결과

- wildtype virus 중화항체시험법(FRNT)으로 평가한 시험군과 대조군의 GMT 비의 점추정치는 2.93이며 95% CI 신뢰하한은 2.63으로 평가기준(95% CI 신뢰구간 하한 1 초과)을 만족하였는 바 GMT 비에 대한 우월성을 입증하였음. 또한 시험군과 대조군의 SCR 차이에 대한 점추정치는 10.76%이고 95% CI 신뢰구간 하한은 7.68%로 평가기준(95% CI 신뢰하한-5% 초과)를 만족하여 SCR에 대한 비열등성을 만족하였음

< GMT 비 및 SCR 차이, PPS-1, FRNT(IU/mL) >

백신그룹 / 평가변수	시험군 (GBP510)	대조군 (ChAdOx1-S)	GMT 비 [95%CI]	SCR 차이 [95%CI]
GMT [95%CI] (N)	272.12 [240.40, 308.02] (877)	92.75 [80.79, 106.48] (441)	2.93 [2.63, 3.27]	-
SCR(%) [95%CI] (n/N)	98.06 [96.91, 98.87] (860/877)	87.30 [83.83, 90.26] (385/441)	-	10.76 [7.68, 14.32]

② 2차 및 탐색적 면역원성 평가 결과

- (결합항체가) 시험군과 대조군의 RBD specific IgG 결합항체가 비교 결과 시험군 GMT가 13.2배 높게 나타남

< 결합항체가(ELISA), PPS-1, BAU/mL >

평가변수 \ 백신그룹	시험군 (GBP510)	대조군 (ChAdOx1-S)	GMT 비 [95%CI]	SCR 차이 [95%CI]
GMT [95%CI] (N)	2,850 [2,587, 3,141] (877)	216 [194, 240] (441)	13.22 [12.13, 14.40]	-
SCR(%) [95%CI] (n/N)	99.54 [98.8, 99.9] (873/877)	96.83 [94.7, 98.3] (427/441)	-	2.72 [1.02, 4.41]

- (세포성 면역) RBD 단백질 특이적 T 세포 반응이 나타났으며, Th2에 비해 Th1 cytokine 발현이 우세한 경향을 보였음

< 세포성 면역(FluoroSpot), PPS-1, Spot Forming Counts/2.5×10^5 PBMCs >

평가변수	사이토카인		측정시기	시험군	대조군
Geometric Mean	Th1	INF-γ	베이스라인 (N)	11.7 (65)	10.1 (37)
			2차 접종 후 2주 (N)	16.9 (72)	13.5 (36)
		IL-2	베이스라인 (N)	24.1 (73)	20.1 (40)
			2차 접종 후 2주 (N)	55.0 (70)	29.9 (36)
		TNF-α	베이스라인 (N)	30.4 (45)	29.6 (25)
			2차 접종 후 2주 (N)	50.1 (63)	44.6 (33)
	Th2	IL-4	베이스라인 (N)	16.5 (60)	14.1 (25)
			2차 접종 후 2주 (N)	20.0 (62)	14.8 (29)

- (연령별 하위그룹 분석) 고령자(≥65세)와 성인 비교 시 고령자가 다소 낮게 평가되었으나 GMT 비 및 SCR 차이에 대한 1차 평가 기준을 모두 만족하였음

< Wildtype virus 중화항체가(FRNT), PPS-1, FRNT(IU/mL) >

변수	측정시기	18세 이상		18~64세		65세 이상	
		시험군	대조군	시험군	대조군	시험군	대조군
N	베이스라인	877	441	834	417	43	24
	1차 접종 후 4주	195	96	187	88	8	8
	2차 접종 후 2주	877	441	834	417	43	24
Adjusted GMT	베이스라인	8	8	8	8	8	8
	1차 접종 후 4주	11	41	11	41	8	50
	2차 접종 후 2주	272	93	304	103	236	87
GMFR	1차 접종 후 4주	1.4	5.1	1.4	5.0	1.0	6.2

< Wildtype virus 중화항체가(FRNT), PPS-1, FRNT(IU/mL) >

변수	측정시기	18세 이상		18~64세		65세 이상	
		시험군	대조군	시험군	대조군	시험군	대조군
	2차 접종 후 2주	36.8	12.6	37.3	12.7	28.3	11.1
SCR(%)	1차 접종 후 4주	5.6	56.3	5.9	55.7	0.0	62.5
	2차 접종 후 2주	98.1	87.3	98.2	87.8	87	79.2
Adjusted GMT 비	2차 접종 후 2주	2.93 [2.63, 3.27]		2.95 [2.64, 3.30]		2.70 [1.40, 5.22]	
SCR 차이(%)	2차 접종 후 2주	10.76 [7.68,14.32]		10.43 [7.35, 14.06]		16.18 [-0.51, 37.57]	

- (인종별 하위그룹 분석) 한국인, 동남아시아인, 코카시안 비교결과, 동남아시아인에서 다소 낮게 평가되었으나 GMT 비 및 SCR 차이에 대한 1차 평가 기준을 모두 만족하였음

< Wildtype virus 중화항체가(FRNT), PPS-1, FRNT(IU/mL) >

변수	측정시기	한국인		동남아인		코카시안	
		시험군 (N=303)	대조군 (N=154)	시험군 (N=529)	대조군 (N=266)	시험군 (N=45)	대조군 (N=21)
Adjusted GMT	베이스라인	8	8	8	8	8	8
	2차 접종 후 2주	528	130	269	116	154	28
GMFR	2차 접종 후 2주	37.4	9.3	37.5	16.1	26.3	5.1
SCR(%)	2차 접종 후 2주	99.3	80.5	97.9	93.6	91.1	57.1
Adjusted GMT 비	2차 접종 후 2주	4.07 [3.47, 4.77]		2.32 [2.01, 2.68]		5.49 [3.21, 9.38]	
SCR 차이(%)	2차 접종 후 2주	18.82 [12.99, 25.94]		4.31 [1.06, 8.11]		33.97 [8.19, 57.12]	

- (VOC를 포함한 순환 변이주별 분석) 델타주, 오미크론주에 대해 시험군과 대조군의 중화항체가 비교결과(2차 접종 후 2주) 시험군에서 우월한 면역반응이 나타났음

< Wildtype virus 중화항체가(FRNT), PPS-1, $FRNT_{50}$, 2차 접종 후 2주 >

항목 \ 그룹	델타주		오미크론주	
	시험군 (N=137)	대조군 (N=68)	시험군 (N=137)	대조군 (N=68)
GMT	2,644	97	129	12
GMT 비 [95%CI]	27.3 [18.9, 39.4]		10.5 [8.2, 13.5]	

9) 안전성 평가 결과

① 분석집단

- 최소 1회 이상 임상시험용 의약품을 투여받은 대상자

대상군	시험군(GBP510)	대조군(ChAdOx1-S)	총
안전성 분석군	3,029 명	996 명	4,025 명

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 분석군에서 제외된 대상자는 IP를 투여받지 않은 시험군 9명, 대조군 2명이며, 이를 제외한 안전성 분석군은 시험군 3029명, 대조군(ChAdOx1-S) 996명, 총 4025명임
- 평균 연령 38.2세, 고령자 5.3%, 여성 40.9%, 기저질환자 17.1% 포함
  ※ 고령자 : 65세 이상, 기저질환 : 고혈압(7.6%), 당뇨(1.5%), 고지혈(1.6%) 등
- 한국인 12.3%(497명), 동남아시아인 81.5%(3,288명), 코카시안 6.0%(241명) 참여함

④ 노출도

- 마지막 투여일로부터 1개월

⑤ 평가결과

- (예측된 이상사례)
  - Solicited local AE의 경우, 1차 및 2차 접종 이후 시험군(GBP510) 56.69%, 대조군(ChAdOx1-S) 49.20% 발생하였음. 가장 빈번하게 보고된 Solicited local AE는 주사부위 통증으로 시험군 55.69%, 대조군 48.80% 나타났으며 두 군 모두에서 가장 높은 발현율을 보였음
  - Solicited systemic AE의 경우, 1차 및 2차 접종 이후 시험군 51.21%, 대조군 53.51% 발생하여, 두 군간 유사한 발현율을 보였음. 두 군에서 가장 빈번하게 보고된 Solicited systemic AE는 두통, 피로, 근육통, 오한이었음. 중증도 비교 결과, 1차 및 2차 접종 이후 발생한 중증(Grade 3) 이상의 Solicited systemic AE 발현율은 시험군 5.28%, 대조군 6.12%로 확인되었으며, 대조군에서 1건의 잠재적인 생명 위협(Grade 4) 이상사례가 발생하였음
  - 각 차수 별로 solicited local 및 systemic AE의 발현율을 비교한 결과, 두 군 모두 1차 접종 대비 2차 접종 이후 낮은 발현율을 보였음. 하위 그룹 별 분석에서는 고령자(≥ 65세)의 경우 성인(18~64세)보다 1차 접종 대비 2차 접종 이후의 발현율 및 중증도가 다소 낮게 나타났고, 인종별 비교시 동남아시아인에 비하여 한국인 대상자에서 발현율이 높게 나타났음
- (예측되지 않은 이상사례)
  - 백신 접종 후 30분 관찰기간 동안 발현된 약물이상반응은 시험군 0.20%(6명, 7건), 대조군 0건이었으며 시험군에서 보고된 즉각적인 이상사례는 지각이상 2건, 머리불편, 두근거림, 현훈, 흉부불편감, 근육 단일 수축 각 1건이었음. 이 중 중증(3등급) 이상의 중증도를 나타낸 이상사례는 없었음
  - 예측되지 않은 이상사례의 경우, 1차 및 2차 접종 이후 시험군에서 13.27%, 대조군에서 14.56%의 발현율을 나타내었음. 대부분의 Unsolicited AE사례는 무증상(Grade 0), 경증(Grade 1) 혹은 중등도(Grade 2)의 중증도를 보였으나, 시험군에서 26건(4.06%)의 중증(Grade 3) 사례와 1건(0.16%)의 잠재적인 생명위협사례(Grade 4)가 발생하였고, 대조군에서 18건(8.45%)의 중증(Grade 3) 사례가 발생하였음. System Organ Class (SOC)별 분류에서는, 'Infections and infestations'가 가장 빈번하게 발생하였으며, 대부분의 사례는 COVID 19 사례로 확인되었음. 대부분의 SOC 분류에서 시험군의 발현율이 대조군에 비해 다소 낮게 확인되었고, Unsolicited ADR 중 특정 SOC 또는 PT가 유의하게 높은 빈도로 보고되지는 않은 것으로 확인하였음
  - 그 밖의 이상반응으로는 총 21명의 대상자(시험군에서 15명, 대조군에서 6명)에서 8건의 Serious COVID-19를 포함하여 23건의 SAE가 보고되었음. 그 중 시험군에서 발생한 1건(Rapidly progressing glomerulonephritis)이 시험약과 인과관계가 있는 것으로 판단되었으며, AESI에 포함되었음
  - 대조군에서는 'Cardiopulmonary failure' 로 인한 1건의 사망 사례가 발생하였음. 시험군의 'Schizophrenia'와 대조군의 'Cardiopulmonary failure'를 제외한 모든 SAE는 회복되었거나, 회복 중인 것으로 확인되었음

· 특별관심 이상사례의 경우 시험군에서 2건(‘Acute kidney injury’ ‘Glomerulonephritis rapidly progressive’), 대조군에서 1건 (‘Acute pancreatitis’)이 발생하였고, 3건 모두 회복되었거나, 회복 중인 것으로 확인되었음

6.5.3. 비핵심임상시험 (Non-pivotal studies)

• 임상시험은 GBP510_002 1/2상 임상시험 1편이 수행되었음

• (GBP510_002) 용량별 안전성·면역반응 평가 및 3상 최적 용량 선정

1) 시험개요

- 하나의 임상시험계획서 상에 19~55세의 건강한 성인을 대상으로 하는 1상과 19~85세의 건강한 성인을 대상으로 하는 2상으로 구성된 연속적(Seamless) 임상 설계
- 1상(1단계) : GBP510을 1회 0.5㎖[저용량군 GBP510 10㎍(AS03 포함/불포함), 고용량군 GBP510 25㎍(AS03 포함/불포함)]씩 4주 간격으로 2회 근육 접종하는 위약 대조(생리식염수 0.5㎖) 임상
- 2상(2단계) : GBP510을 1회 0.5㎖[저용량군 GBP510 10㎍(AS03 포함), 고용량군 GBP510 25㎍(AS03 포함/불포함)]씩 4주 간격으로 2회 근육접종하는 위약 대조(생리식염수 0.5㎖) 임상

2) 시험목적 및 주요 평가변수

- 1상 시험목적
  · (1차) 만 19세~만 55세 건강한 성인 대상 안전성 및 내약성 확인
  · (2차) 만 19세~만 55세 건강한 성인 대상 면역반응 확인
- 2상 시험목적
  · (1차) 만 19세~만 85세 건강한 성인 대상 면역반응 확인
  · (2차) 만 19세~만 85세 건강한 성인 대상 안전성 및 내약성 확인
- <안전성, 내약성 평가>
  · GBP510 근육 투여 후 임상시험기간(마지막 접종 후 12개월) 동안 발현된 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후 및 신체검사 등을 통해 안전성 평가
- <면역원성 평가>
  · GBP510 투여 시 RBD-특이 IgG 항체 GMT, GMFR, SCR
  · GBP510 투여 시 중화항체 GMT, GMFR, SCR
  · GBP510 투여 전후 사이토카인 (INF-γ, IL-4) 분비량

3) 대상 환자

- 주요 선정기준
  · (1상) 동의서 서명 기준 만 ≥19세~≤55세 건강 성인
  · (2상) 동의서 서명 기준 만 ≥19세~≤85세 건강 성인
  · 의학적 평가(병력, 신체검사, 임상실험실검사, 시험자의 의학적 판단)를 기반으로 건강한 자
  · BMI 18 ~ 30 kg/m^2

4) 분석군

- SAS(Safety Analysis Set) : 무작위배정 후 IP를 1회 이상 투여받은 시험대상자
- FAS(Full Analysis Set) : 무작위배정 후 IP를 1회 이상 투여받고 IP 투여 전후에 적어도 하나 이상의 면역원성 결과가 있는 시험대상자
- PPS(Per-Protocol Set) : 백신 접종 일정을 완료하고 PD가 없는 시험대상자
  ※ 중대한 PD : 중대한 선정/제외기준 위배, 백신 접종 일정 미완료, 순응도 위반, 방문일정 위반, 병용금기 약물 투여, 그 외 중대한 PD

5) 시험대상자 모집현황

구분	10㎍+AS03	10㎍	25㎍+AS03	10㎍	위약
FAS	99(98.0%)	10(100%)	103(99.0%)	49(96.1%)	60(98.4%)
PPS	93(93.9%)	10(100%)	96(93.2%)	45(91.8%)	58(96.7%)

6) 면역원성 평가 결과

- 결합항체가

< ELISA, PPS, 19~85세 >

구분	측정시기	10㎍+AS03	10㎍	25㎍+AS03	25㎍	위약
N	-	93	10	96	45	58
GMT	Baseline	15	11	14	16	13
	1차 접종 후 4주	112	38	129	29	13
	2차 접종 후 2주	2,164	155	2,599	112	11
	2차 접종 후 4주	1,518	133	1,943	115	13
GMFR	1차 접종 후 4주	7.4	3.5	9.3	1.8	1.0
	2차 접종 후 2주	143.5	14.2	187.6	6.9	0.8
	2차 접종 후 4주	100.7	12.1	140.3	7.0	1.0
SCR	1차 접종 후 4주	73.1%	40.0%	82.3%	11.1%	0.0%
	2차 접종 후 2주	100.0%	100.0%	100.0%	64.4%	0.0%
	2차 접종 후 4주	98.9%	100.0%	100.0%	62.2%	1.7%

- Wildtype virus 중화항체가

< PRNT, PPS, 19~85세 >

구분	측정시기	10㎍+AS03	10㎍	25㎍+AS03	25㎍	위약
N	-	23	4	21	9	19
GMT	Baseline	4	9	4	4	5
	2차 접종 후 2주	950	34	861	58	5
GMFR	2차 접종 후 2주	216.1	3.8	199.0	13.4	1.0
SCR	2차 접종 후 2주	100.0%	50.0%	100.0%	77.8%	0.0%

- Pseudotype virus 중화항체가

< PBNA, PPS, 19~85세 >

구분	측정시기	10㎍+AS03	10㎍	25㎍+AS03	25㎍	위약
N	-	93	10	96	45	58
GMT	Baseline	18	21	19	19	19
	1차 접종 후 4주	40	33	41	21	20
	2차 접종 후 2주	1,369	83	1,431	64	19
	2차 접종 후 4주	839	69	1,107	52	19
GMFR	1차 접종 후 4주	2.2	1.6	2.1	1.1	1.0
	2차 접종 후 2주	75.8	4.0	73.4	3.4	1.0
	2차 접종 후 4주	46.5	3.3	56.8	2.7	1.0
SCR	1차 접종 후 4주	30.1%	10.0%	28.1%	4.4%	6.9%

구분	측정시기	10㎍+AS03	10㎍	25㎍+AS03	25㎍	위약
	2차 접종 후 2주	100.0%	50.0%	99.0%	51.1%	1.7%
	2차 접종 후 4주	97.9%	50.0%	99.0%	42.2%	3.5%

7) 안전성 평가 결과

- 안전성 분석군에 포함된 327명의 대상자 중 모든 시험군에서 immediate systemic AE는 발생하지 않았음
- 1차 접종 후 7일 동안 발생한 Solicited Local AE는 GBP510 10㎍+AS03군에서 83.17% (84/101명, 90건), GBP510 10㎍군에서 20.00% (2/10명, 2건), GBP510 25㎍+AS03군에서 85.58% (89/104명, 103건), GBP510 25㎍군에서 49.02% (25/51명, 27건), 위약군에서 13.11% (8/61명, 8건)이었음. 2차 접종 후 7일 동안 발생한 Solicited Local AEs는 GBP510 10㎍+AS03군에서 79.21% (80/101명, 95건), GBP510 10㎍군에서 40.00% (4/10명, 4건), GBP510 25㎍+AS03군에서 85.58% (89/104명, 107건), GBP510 25㎍군에서 47.06% (24/51명, 24건), 위약군에서 13.11% (8/61명, 8건) 이었음. 모든 투여군에서 가장 빈 번하게 발생한 Solicited Local AE는 '주사부위 통증' 이었음
- 1차 접종 후 7일 동안 발생한 Solicited Systemic AE는 GBP510 10㎍+AS03군에서 71.29% (72/101명, 180건), GBP510 10㎍군에서 60.00% (6/10명, 13건), GBP510 25㎍+AS03군에서 70.19% (73/104명, 192 건), GBP510 25㎍군에서 62.75% (32/51 명, 69 건), 위약군에서 50.82% (31/61 명, 62 건) 이었다. 2차 접종 후 7일 동안 발생한 Solicited Systemic AE는 GBP510 10㎍+AS03군에서 75.25% (76/101 명, 293 건), GBP510 10㎍군에서 30.00% (3/10 명, 8 건), GBP510 25㎍+AS03군에서 82.69% (86/104 명, 339 건), GBP510 25㎍군에서 47.06% (24/51 명, 62 건), 위약군에서 44.26% (27/61 명, 71 건)이었음. 모든 투여군에서 가장 빈번하게 발생한 Solicited Systemic AE는 '피로' '근육통' '두통' 이었음
- 백신 접종 후 28일 이내에 발생한 Unsolicited AE 발현율은 GBP510 10㎍+AS03군에서 19.80% (20/101 명, 26건), GBP510 10㎍군에서 20.00% (2/10 명, 3 건), GBP510 25㎍+AS03군에서 18.27% (19/104 명, 31건), GBP510 25㎍군에서 19.61% (10/51 명, 16 건), 위약군에서 16.39%(10/61 명, 16 건) 이었음
- 백신 접종 후 28일 이내에 발생한 Unsolicited ADR 발현율은 GBP510 10㎍+AS03군에서 6.93% (7/101 명, 7건), GBP510 25㎍+AS03군에서 4.81% (5/104 명, 9 건), GBP510 25㎍군에서 1.96% (1/51 명, 4 건), 위약군에서 3.28% (2/61 명, 2 건)이었고, GBP510 10㎍군에서는 발생하지 않았음
- 백신 접종 후 28일 이내에 발생한 SAE 발현율은 GBP510 25㎍+AS03군에서 0.96% (1/104 명), GBP510 25㎍군에서 3.92% (2/51 명)이었고, 나머지 투여군에서는 발생하지 않았음
- 백신 접종 후 28일 이내에 AESI는 모든 투여군에서 발생하지 않았음
- 스크리닝 검사(baseline) 대비 임상시험용 의약품 투여 후(2 차 접종 후 4 주)에 측정한 임상실험실검사에서 임상적으로 유의미한(CS) 변화를 보인 시험대상자는 혈액학검사 2 명, 혈액화학검사 9 명으로 나타났으며, COVID-19 감염은 확인되지 않았음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당없음

6.5.6. 시판 후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당없음(국내 개발 품목으로 국내 최초 허가)

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

<면역원성>

[1/2상]

- 각 분석법별 Qualification/Validation에 대한 계획서(적합 기준 포함) 및 결과보고서를 제출하였고 사전에 계획된 기준에 적합하였음
- 체액성 면역반응으로 결합항체가, 중화항체가(Pseudotype virus, wildtype virus)를 확인하였음
- 체액성 면역반응은 동일 항원 함량에 면역증강제(AS03) 추가시 급격히 증가하였으며, 면역증강제와 병용한 항원 함량이 높을수록(10㎍ 대비 25㎍) 증가하였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었음. 안전성은 허용 가능한 수준으로 완건한 면역반응 유도를 위해 면역증강제 사용의 타당성이 인정됨.
- 연령군별 층화 자료에서 고령층(65~85세)에서의 체액성 면역반응(결합항체가, 중화항체가)은 일반 성인(18~64세)에 비해 낮았음. 이러한 현상은 다른 코로나19 백신의 면역원성 결과와 유사하였음
- 고령자에서 면역반응이 떨어지는 것, 변이주에 대한 대응 등을 고려해 볼 때 최종 3상 용량으로는 고용량(GBP510 25㎍ + AS03)으로 선정한 것은 타당성이 인정됨
- 체액성 면역반응은 2차 접종 후 2주 시점에서 peak immune response를 보인 2차 접종 후 4주 시점부터는 감소하는 경향을 보였음
- ICS로 분석한 세포성 면역에서 Th1 cytokine인 INF-γ, TNF-α은 면역증강제 AS03을 추가한 군이 항원만 투여한 군보다 높은 경향을 나타낸 반면 Th2 cytokine인 IL-4, IL-5는 면역증강제 추가 여부와 상관없이 모든 군에서 거의 측정되지 않았음. 이러한 결과를 근거로 코로나19의 잠재적 위험성인 Enhanced disease에 대한 우려가 높지 않을 것으로 예상됨

[3상]

- 각 분석법별 Qualification/Validation에 대한 계획서(적합 기준 포함) 및 결과보고서를 제출하였고 사전에 계획된 기준에 적합하였음
- 코호트 1 및 코호트 2의 시험군 및 대조군 배정은 처음의 목표한 계획대로 이뤄졌음
- FRNT를 이용한 wildtype virus 중화항체가 평가결과, 시험군과 대조군의 GMT 비의 점추정치는 2.93이며 95% CI 신뢰 하한은 2.63으로 1을 초과하였으므로 공동 1차 평가변수인 대조군 대비 시험군의 GMT 비에서의 우월성이 입증되었음. 또한 시험군과 대조군의 SCR 차이에 대한 점추정치는 10.76%이고 95% CI 신뢰하한은 7.68%로서-5%을 초과하므로 공동 1차 평가변수인 시험군과 대조군 간의 SCR에서 비열등성을 만족하였음
- 연령층별 하위그룹 분석 결과 고령자가 다소 낮게 평가되었으나 중화항체가 GMT 비 및 SCR 차이에 대해 1차 평가 기준을 만족하였음
- 3상 검체에서 FRNT로 기초접종 후 델타주, 오미크론주에 대해 시험군과 대조군의 GMT 비를 평가하였을 때 이 두 가지 변이주에 대해 중화항체가가 대조군 대비 시험군에서 더 높았음.
- 인종별(한국인, 동남아인, 코카시안)로 1차 평가변수에 대해 하위그룹 분석한 결과 동남아시아인에서 다소 낮게 평가되었으나 각 그룹별로 GMT 비에 대한 우월성 및 SCR 차이에 대한 비열등성 가설을 만족하였음.
- FluoroSpot 결과에서 Th1 cytokine(INF-γ, IL-2, TNF-α)은 대조군 대비 시험군에서 다소 높아지는 경향을 보이고 있음. Th2 cytokine인 IL-4의 경우 FluoroSpot에서는 대조군 대비 시험군에서 약간 증가한 경향을 보이나 ICS 결과에서는 거의 발현되지 않았음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

[1/2상]

<Solicited AE>

- solicited AE는 GBP510 단독투여 시 보다 AS03와 병용투여 시 발생빈도가 높았으며, GBP510 10㎍ 보다 25㎍에서의 발생빈도가 약간 높았음. 차수별 발생빈도 차이는 없었음
- unsolicited AE는 AS03와 병용투여 시 발생빈도 증가 경향은 없었으나 ADR은 AS03와 병용투여 시 증가하였음. GBP510의 용량-반응 경향은 없었음. 차수별 발생빈도는 의미있는 차이는 없었으나 SAE는 1차 투여후에만 보고되었음
- GBP510(±AS03) 투여군에서 전반적으로 가장 흔한 국소반응은 주사부위 통증, 종창, 홍반 순이었으며, 대부분 경증~중등증이었고 4등급 사례는 없었음. 지속시간 중앙값은 대부분 3일 이내였음
- GBP510 단독투여군 보다 AS03 병용투여 시 발생빈도 및 중증도는 증가하였으며, GBP510 10㎍ 보다 25 ㎍ 용량에서 발생빈도 및 중증도는 약간 높았으나 전반적으로 내약성은 양호한 것으로 판단됨
- GBP510 25 ug + AS03 투여군에서 전반적으로 가장 흔한 전신반응은 근육통, 피로, 두통, 오한, 관절통, 오심/구토, 발열, 설사 순이었으며, 대부분 경증(1등급)~중등증(2등급)이었고 4등급 사례는 없었음. GBP510+AS03 투여군의 경우 1차 투여 후 보다 2차 투여 후 발생빈도 및 중증도가 높았음. 지속시간 중앙값은 대부분 3일 이내였음
- GBP510 단독투여군 보다 AS03 병용투여 시 발생빈도 및 중증도는 증가하였으며, GBP510 10㎍ 보다 25 ㎍ 용량에서 발생빈도 및 중증도는 높았으나 전반적으로 내약성은 양호한 것으로 판단됨

<Unsolicited AE>

- 1차 및 2차 접종 후 28일 이내에 발생한 예측되지 않은 이상사례는 GBP510 10㎍+AS03군 19.80%(20/101명, 26건), GBP510 10㎍ 군 20% (2/10명, 3건), GBP510 25㎍+AS03군 18.27% (19/104명, 31건), GBP510 25㎍군 19.61%(10/51명, 16건), 위약군 16.39% (10/61명, 16건)에서 보고되었음
- 예측되지 않은 이상사례의 발생빈도는 1차 및 2차 접종 이후 유사한 수준으로 나타났음. 대부분은 경증 혹은 중등증의 중증도를 보였으나, 1차 접종 이후 GBP510 10㎍+AS03군에서 1건, GBP510 25㎍+AS03군에서 2건, 2차 접종 이후 GBP510 10㎍+AS03군에서 1건의 중증 사례가 발생하였음
- 예측되지 않은 약물이상반응은 GBP510 10㎍+AS03군 6.93% (7/101명, 7건), GBP510 25㎍+AS03군 4.81% (5/104명, 9건), GBP510 25㎍군 1.96% (1/51명, 4건), 위약군 3.28% (2/61명, 2건)에서 발생하였으며, GBP510 10㎍군에서는 발생하지 않았음
- 사망 및 특별 관심대상 이상사례(AESI)는 발생하지 않았음
- 중대한 이상사례는 GBP510 25㎍+AS03 군에서 1건(PT: ‘Haemorrhoids’), GBP510 25㎍군에서 2건(PT: ‘Breast Cancer’, ‘Road traffic accident’)의 SAE가 발생하였으며, ‘Haemorrhoids’는 중증, 이외의 SAE는 각각 중등증 및 경증의 중증도로 확인되었음. 세 사례 모두 시험약과 인과관계가 없었으나, ‘Breast Cancer’ 건의 경우 연구자의 판단에 따라 시험약 접종을 중단하였음. 발생한 SAE들은 모두 회복되었거나, 회복중인 것으로 확인되었음
- 또한, GBP510 25㎍군의 한 명의 대상자에서 시야흐림, 근육통, 긴장성 두통에 의한 시험약 중단 사례가 발생하였음. 해당 사례는 시험약과 인과관계가 있는 것으로 판단되었으며, 연구자의 판단에 의해 시험약의 2차 접종이 중단되었음. 근육통을 제외하고, 시야흐림, 긴장성 두통은 후유증 없이 회복되었음
- 임상실험실 검사의 경우, Screening 당시에는 검사 결과가 정상 또는 임상적으로 의미가 없었으나, 2차 접종 4주 후 임상적으로 유의하다고 보고된 대상자는 혈액학검사에서 2명, 혈액화학검사에서 9명으로 확인되었음. 이중 GBP510 투여 이후 발생한 대부분의 유의한 사례는 회복이 되었고, 회복되지 않은 1건의 사례는 추적관찰 이후 더 이상 시험약과 연관성이 없으며 유의하지 않은 것으로 연구자가 판단하였음.

[3상]

- 안전성 평가에서 전반적 안전성은 두 군에서 유사하였음. 1차 투여보다 2차 투여후 이상반응 발생빈도는 낮았으며 성인이 고령자(≥65세) 보다 약간 높았고, 한국인과 코카시안에서는 유사하였으나

동남아시아인에서 낮은 경향을 보였음

- solicited AE는 안전성 분석군 대상으로 각 차수 투여후 7일 동안 국소 및 전신반응을 종이일지 등을 통하여 수집하여 평가하였음
- 국소반응은 시험군 56.69%, 대조군 49.2%였으며 대부분 경증(1등급)~중등증(2등급)이었고 중증(3등급) 사례는 시험군 2.04%, 대조군 0.89%에서 보고되었으며 4등급 사례는 없었음. 시험군에서 가장 흔한 국소반응은 주사부위 통증, 종창, 홍반 순이었으며 대조군 보다 시험군에서 발생빈도가 높았음. 발현시간 중앙값은 2~3일이었으며 7일 이내 모두 회복되었음
- 전신반응의 발생빈도는 두 군에서 유사하였음. 중증도는 대부분 1~2등급이었으며 3등급 사례는 시험군 5.05%, 대조군 5.03%에서 보고되었음. 4등급 사례는 시험군에서 없었으며 대조군에서 1명 있었음. 전신반응의 발생빈도는 1차 투여 시 대조군에서 높았으며(시험군 40.38% vs. 대조군 49.50%), 2차 투여 시에는 시험군에서 높았음(37.60% vs. 25.03%). 시험군에서의 전반적 발생빈도는 차수의 영향은 미미하였으나 대조군은 1차 투여 시에 더 높은 경향을 보였음
- 시험군에서 가장 흔한 전신반응은 피로, 근육통, 두통, 오한, 발열, 관절통, 오심/구토, 설사 순이었음. 발현시간 중앙값은 1~2일이었으며 모두 7일 이내 회복되었음
- Unsolicited AE는 안전성 분석군 대상으로 각 차수 투여후 28일 동안 수집하였으며 이 중 인과관계 여부, 의학적 진료는 받은 이상사례, 중대한 이상사례, 시험중단을 초래한 이상사례 등을 평가하였음
- Unsolicited AE는 MedDRA을 이용하여 SOC(System Organ Class) 및 Preferred Term(PT)로 분류되었음. 1, 2차 접종 후 28일 이내에 발생한 Unsolicited AE는 13.27%(402/3029명, 640건), 대조군 14.56%(145/996명, 213건)이 보고되었음. Unsolicited AE의 발생빈도는 군간 유의미한 차이를 보이지 않았음 (P=0.3040). 대부분의 Unsolicited AE사례는 무증상, 경증 혹은 중등도의 중증도를 보였으나, 시험군에서 26건(4.02%)의 중증 사례와 1건(0.15%)의 잠재적인 생명위협 사례가 발생하였고, 대조군에서 18건(8.45%)의 중증 사례가 발생하였음
- Unsolicited ADR은 시험군의 시험군 3.50%(106/3029명, 164건), 대조군 4.12%(41/996명, 59건)에서 발생하였으며, Unsolicited ADR의 발생빈도는 군간 유의미한 차이를 보이지 않았음 (P=0.3679). MedDRA SOC 분류에 따라 세부항목별로 살펴보면, 시험군에서는 전신 및 투여부위(1.29%, 대조군은 1.00%), 대조군은 신경계(1.41%, 시험군은 0.83%)였으며 기타 이상사례는 1%미만이었음
- 특별 관심대상 이상사례(AESI)의 경우, 시험군에서 2건 (Acute kidney injury, Glomerulonephritis rapidly progressive) 및 대조군에서 1건(Pancreatitis acute) 발생하였음. 시험군에서 발생한 'Acute kidney injury' 사례는 non-serious AE로 분류되었으나, 'Glomerulonephritis rapidly progressive' 사례의 경우 pIMD 및 SAE 에 모두 포함되었음
- Serious COVID-19 감염사례를 포함한 SAE 는 시험군에서 15건(15/3,029명, 0.50%), 대조군에서 8 건(6/996명, 0.60%)이 발생하였으며, 그 중 시험군에서 발생한 1건(glomerulonephritis rapidly progressive)이 시험약과 인과관계가 있는 것으로 판단되었음
- SAE로 인하여 임상시험이 중단된 경우는 시험군에서 1명(schizophrenia), 대조군에서 1명(Cholecystitis acute, Cholangitis acute) 발생하였음. 두 사례 모두 시험약과의 인과관계는 없으나 연구자의 판단에 따라 시험약 접종이 중단되었음. 또한, 시험군에서 2명, 대조군에서 1명의 대상자가 이상반응으로 인하여 임상시험을 중단하였고, 시험군의 대상자 중 1명 (두드러기 주사부위 통증, 두통, 피로, 근육통, 관절통)의 사례가 시험약과 연관이 있는 것으로 판단되었음
- 각 임상시험의 전체 Safety Set과 비교하여 부분집단(18~64세, ≥ 65세, 남성, 여성, 한국인, 아시아인, 코카시안)의 안전성을 확인한 결과, 고령자(≥ 65세)의 경우 이상반응 발현율 및 중증(Grade 3) 이상의 이상반응 발현율이 성인(18~64세) 보다 다소 낮게 관찰되었음. 또한, 성별에 따라서 이상사례 발생 등에 대하여 유사한 경향을 나타냈고, 인종간 차이에서는 한국인에서 높은 Solicited AE 및 Unsolicited AE 발현율을 나타냈음. 다만, 이는 1/2상 한국인 대상 임상시험 결과와 유사한 수치임

을 확인하였음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 현재까지의 2건의 임상시험 중간 결과를 평가한 결과 신청 품목은 코로나19 백신으로서의 robust immune response를 보여주고 있음. 3상 임상시험에서의 ChAdOx1-S와의 비교 면역원성 임상에서 사전에 정의한 중화항체가 GMT 비의 우월성과 혈청전환율 차이의 비열등성을 모두 만족하여 효과성은 인정 가능함
- 장기 면역원성 평가는 진행 중으로 지속적인 평가가 필요함
- 임상시험 중 약물 관련 아나필락시스 반응은 없었으나 잠재적 위해성으로 아나필락시스, 백신 관련 호흡기 질환 악화를 포함한 백신 관련 코로나19 악화, 임상시험 중에 보고된 급속 진행성 사구체 신염을 포함한 잠재적인 면역-매개 장애에 대한 지속적인 모니터링이 필요함.
- 제출된 임상시험 자료를 토대로 신청 백신의 안전성 프로파일은 허용할 만한 수준으로 판단됨
- 허가 후 '위해성 관리계획'으로 임상시험 중 나타난 이상사례와 특별관심 이상사례를 관찰하고 정보를 수집 평가하는 것이 타당하며, 특히 허가 후 유용성 연구(effectiveness study) 예방에 대한 직접적인 효과에 대한 증거를 보완하는 것이 필요함
- 코로나19의 세계적 대유행 상황에서 전반적 유효성과 안전성을 고려하였을 때 유익성이 위해성을 상회할 것으로 사료됨

6.6. 가교자료

- 3상 임상시험에서 인종별(한국인, 동남아시아인, 코카시안) 면역원성(중화항체가), 기재된 또는 기재되지 않은 이상사례의 발현율을 비교 분석한 결과를 제출하였음. 모든 인종에서 중화항체가 및 혈청반응율이 1차 평가기준을 모두 만족하였음. 이상사례의 경우 한국인 및 코카시안에서 발현율이 높았으나, 대조군에서도 유사한 경향을 보였음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 품목허가 승인 신청을 위해 1/2상(GBP510_002) 및 3상(GBP510_003) 2편의 임상시험 중간결과 보고서를 제출하였고 3상 임상시험 자료는 핵심 임상시험자료임
- 1/2상의 목적은 용량별 안전성・면역반응 평가 및 최적 용량 선정하는 것이며, 3상은 기허가 백신인 아스트라제네카 '백스제브리아주'(ChAdOx1-s)와 시험 백신(GBP510)의 면역원성 비교를 통한 안전성・면역원성 평가하는 것임

[1/2상]

- 체액성 면역반응으로 결합항체가, 중화항체가(Pseudotype virus, wildtype virus)를 확인하였고 체액성 면역반응의 3가지 시험법 결과 간에 일관성이 높게 나타났음
- 체액성 면역반응은 동일 항원 함량에 면역증강제(AS03) 추가시 급격히 증가하였으며, 면역증강제와 병용한 항원 함량이 높을수록(10μg 대비 25μg) 증가하였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었음. 안전성은 허용 가능한 수준으로 완건한 면역반응 유도를 위해 면역증강제 사용의 타당성이 인정됨
- 연령군별 층화 자료에서 고령자(65~85세)에서의 체액성 면역반응(결합항체가, 중화항체가)은 성인(18~64세)에 비해 낮았음. 이러한 현상은 다른 코로나19 백신의 면역원성 결과와 유사함
- 체액성 면역반응은 2차 접종 후 2주 시점에서 peak immune response를 보인 2차 접종 후 4주 시점에서는 감소하는 경향을 보였음
- ICS로 분석한 세포성 면역에서 Th1 cytokine인 INF-γ, TNF-α은 면역증강제가 추가된 군이 항원만 추가된 군보다 높은 경향을 나타내지만 Th2 cytokine인 IL-4, IL-5는 면역증강제 추가 여부와

상관없이 모든 군에서 거의 측정되지 않았음

- solicited AE는 GBP510 단독투여 시 보다 AS03와 병용투여 시 발생빈도가 높았으며, GBP510 10㎍ 보다 25㎍에서의 발생빈도가 약간 높았음. 차수별 발생빈도 차이는 없었음
- unsolicited AE는 AS03와 병용투여 시 발생빈도 증가 경향은 없었으나 ADR은 AS03와 병용투여 시 증가하였음. GBP510의 용량-반응 경향은 없었음. 차수별 발생빈도는 의미있는 차이는 없었으나 SAE는 1차 투여후에만 보고되었음
- GBP510(±AS03) 투여군에서 전반적으로 가장 흔한 국소반응은 주사부위 통증, 종창, 홍반 순이었으며, 대부분 경증~중등증이었고 4등급 사례는 없었음.
- GBP510 단독투여군 보다 AS03 병용투여 시 발생빈도 및 중증도는 증가하였으며, GBP510 10㎍ 보다 25 ㎍ 용량에서 발생빈도 및 중증도는 약간 높았으나 전반적으로 내약성은 양호한 것으로 판단됨
- GBP510(±AS03) 투여군에서 전반적으로 가장 흔한 전신반응은 근육통, 피로, 두통, 오한, 관절통, 오심/구토, 발열, 설사 순이었으며, 대부분 경증~중등증이었고 4등급 사례는 없었음. GBP510+AS03 투여군의 경우 1차 투여후 보다 2차 투여후 발생빈도 및 중증도가 높았음. 지속시간 중앙값은 대부분 3일 이내였음
- GBP510 단독투여군 보다 AS03 병용투여 시 발생빈도 및 중증도는 증가하였으며, GBP510 10㎍ 보다 25 ㎍ 용량에서 발생빈도 및 중증도는 높았으나 전반적으로 내약성은 양호한 것으로 판단됨
- 1, 2차 접종 후 28일 이내에 발생한 예측되지 않은 이상사례는 GBP510 10㎍+AS03군의 19.80%(20/101명, 26건), GBP510 10㎍ 군의 20% (2/10명, 3건), GBP510 25㎍+AS03군의 18.27% (19/104명, 31건), GBP510 25㎍군의 19.61%(10/51명, 16건), 위약군의 16.39% (10/61명, 16건) 에서 보고되었음
- 예측되지 않은 이상사례의 발생빈도는 1차 접종 이후와 2차 접종 이후 유사한 수준으로 나타났음. 대부분은 경증 혹은 중등증의 중증도를 보였으나, 1차 접종 이후 GBP510 10㎍+AS03군에서 1건, GBP510 25㎍+AS03군에서 2건, 2차 접종 이후 GBP510 10㎍+AS03군에서 1건의 중증 사례가 발생하였음
- 예측되지 않은 약물이상반응은 GBP510 10㎍+AS03군의 6.93% (7/101명, 7건), GBP510 25㎍+AS03군의 4.81% (5/104명, 9건), GBP510 25㎍군의 1.96% (1/51명, 4건), 위약군의 3.28% (2/61명, 2건)에서 발생하였으며, GBP510 10㎍군에서는 발생하지 않았음
- 사망 및 특별 관심대상 이상사례(AESI)는 발생하지 않았음
- 중대한 이상사례는 GBP510 25㎍+AS03 군에서 1건(PT: ‘Haemorrhoids’), GBP510 25㎍군에서 2건(PT: ‘Breast Cancer’, ‘Road traffic accident’)의 SAE가 발생하였으며, ‘Haemorrhoids’는 중증, 이외의 SAE는 각각 중등증 및 경증의 중증도로 확인되었음. 세 사례 모두 시험약과 인과관계가 없었으나, ‘Breast Cancer’ 건의 경우 연구자의 판단에 따라 시험약 접종을 중단하였음. 발생한 SAE들은 모두 회복되었거나, 회복중인 것으로 확인되었음
- 또한, GBP510 25㎍군의 한 명의 대상자에서 시야흐림, 근육통, 긴장성 두통에 의한 시험약 중단 사례가 발생하였음. 해당 사례는 시험약과 인과관계가 있는 것으로 판단되었으며, 연구자의 판단에 의해 시험약의 2차 접종이 중단되었음. 근육통을 제외하고 시야흐림, 긴장성 두통은 후유증 없이 회복되었음
- 임상실험실 검사의 경우, Screening 당시에는 검사 결과가 정상 또는 임상적으로 의미가 없었으나, 2차 접종 4주 후 임상적으로 유의하다고 보고된 대상자는 혈액학검사에서 2명, 혈액화학검사에서 9명으로 확인되었음. 이중 GBP510 투여 이후 발생한 대부분의 유의한 사례는 회복이 되었고, 회복되지 않은 1건의 사례는 추적관찰 이후 더 이상 시험약과 연관성이 없으며 유의하지 않은 것으로 연구자가 판단하였음
- 1/2상 결과에서 안전성은 모든 군에서 수용 가능 수준이고, 재조합 항원과 면역증강제 병용투여 시 면역반응이 유의하게 증가하였으며, GBP510 10㎍+AS03, GBP510 25㎍+AS03은 유사한 면역반응을 보였으나 면역지속기간 등을 고려하여 25㎍+AS03을 3상 임상시험을 위한 용량으로 선정하였음

[3상]

- 각 분석법별 Qualification/Validation에 대한 계획서(적합 기준 포함) 및 결과보고서를 제출하였고 사전에 계획된 기준에 적합하였음
- 코호트 1 및 코호트 2의 시험군 및 대조군 배정은 처음의 목표한 계획대로 이뤄졌음
- wildtype virus 중화항체시험(FRNT)으로 평가한 시험군과 대조군의 GMT 비의 점추정치는 2.93이며 95% CI 신뢰하한은 2.63으로 1을 초과하였으므로 공동 1차 평가변수인 대조군 대비 시험군의 GMT 비에서의 우월성이 입증되었음. 또한 wildtype virus 중화항체시험으로 평가한 시험군과 대조군의 SCR 차이에 대한 점추정치는 10.76%이고 95% CI 신뢰하한은 7.68%로서 -5%을 초과하므로 공동 1차 평가변수인 시험군과 대조군간의 SCR에서 비열등성을 만족하였음
- RBD 단백질 특이적 T 세포 반응이 나타났으며, Th2에 비해 Th1 cytokine 발현이 우세한 경향을 보이나 Th2 발현도 일부 나타남
- 연령별 하위분석 결과 고령자(≥65세)와 성인 비교시 고령자가 다소 낮게 평가되었으나 GMT 비 및 SCR 차이에 대한 1차 평가기준 모두 만족함
- 인종별 하위분석 결과 한국인, 동남아시아인, 코카시안 비교결과, 동남아시아인에서 다소 낮게 평가되었으나 GMT 비 및 SCR 차이에 대한 1차 평가기준 모두 만족함
- 순환 변이주에 대한 면역반응 결과 델타주, 오미크론주에 대해 시험군과 대조군의 중화항체가 비교결과(2차 접종 후 2주) 시험군에서 우월한 면역반응이 나타남
- 안전성 평가에서 전반적 안전성은 두 군에서 유사하였음. 1차 투여보다 2차 투여후 이상반응 발생빈도는 낮았음. 성인 연령군에서 ≥65세 보다 약간 높았으며, 한국인과 코카시안에서는 유사하였으나 한국인을 제외한 아시아인에서 낮은 경향을 보였음
- Solicited AE는 대부분 경증~중등증으로 1~3일 이내 발현하여 7일 이내 증상이 소실되었으며 시험군에서 4등급 사례는 없었음. 가장 흔한 국소반응은 주사부위 통증, 종창, 홍반 순이었으며 대조군보다 시험군에서 발생빈도가 더 높았음. 가장 흔한 전신반응은 피로, 근육통, 두통, 오한, 발열, 관절통, 오심/구토, 설사 순이었으며 1차 투여 시 대조군에서 높았으며, 2차 투여 시 시험군에서 더 높았음
- 시험군에서 국소반응은 차수에 따른 차이는 미미하였으나 전신반응은 2차 투여 시에 1차 투여 시보다 높았고 중증 사례는 1차 투여 시에 더 높았음
- 연령에 따른 하위분석 결과 다른 백신과 유사하게 성인군 보다 65세 이상에서 발생빈도가 낮았음
- 인종에 따른 하위분석 결과 한국인과 코카시안에서는 유사하거나 한국인에서 약간 높은 경향을 보였으나 동아시아인에서는 다소 낮게 나타나 전반적 solicited AE는 다른 백신보다 낮은 발생빈도를 보여 해석 시 주의가 필요함. 다만 동아시아인에서 다소 낮은 발생빈도는 대조군에서도 동일한 경향을 보여 각 인종별 이상사례에 대한 역치 수준이 영향을 미쳤을 가능성도 있음
- Unsolicited AE는 안전성 분석군 대상으로 각 차수 투여후 28일 동안 수집하였으며 이 중 인과관계여부, 의학적 진료는 받은 이상사례, 중대한 이상사례, 시험중단을 초래한 이상사례 등을 평가하였음
- 즉각적인 이상사례(투여 후 30분 관찰기간 동안)은 시험군 0.20%(6명, 7건), 대조군 0% 보고되었으며 이 중 약물이상반응은 시험군 0.17%(5명, 6건)이었음
- 모든 차수에서 기재되지 않은 이상사례(28일 관찰기간)의 발현율은 시험군 13.27%(402명, 640건) , 대조군 14.56%(145명, 213건)이었으며 이 중 약물이상반응은 시험군 3.50%(106명, 164건), 대조군 4.12% (41명, 59건)으로 두 군간의 발현율은 유사하였음. 대부분의 이상사례는 회복되었으며(시험군 568건, 88.75%/ 대조군 191건, 89.67%) 이상사례가 안정화되지 않은 경우는 시험군 3건, 대조군 1건이었으며 시험군에서 치명적인 이상사례가 1건 보고되었음
- 중대한 이상사례의 발현율은 시험군 0.50%(15명, 15건), 대조군 0.60%(6명, 8건)으로 유사하였으며 코로나-19(0.17 vs 0.30, 5명 vs 3명)을 제외하고 모든 이상사례는 1명씩 보고되었음. 중대한 이상사례에 해당하는 기재된 국소 및 전신 이상사례는 없었음. 중대한 약물이상반응은 시험군 급속 진행성 사구체 신염 1명(1건)이었으며 대상자(202-0047, 22세 남성)는 1차 접종(2021.12.16.) 후 4일째(2021.12.19.) 해당 이상사례가 발현되었으며 중증도는 3등급으로 회복중에 있음

- 특별관심 이상사례의 발현율은 시험군 0.07%(2명, 2건), 대조군 0.10%(1명, 1건)으로 발현율은 낮았으며 시험군은 급성 신 손상, 급속 진행성 사구체 신염, 대조군은 급성 췌장염이 1건씩 보고되었음
- 의학적 진료를 받은 이상사례의 발현율은 4.85%(147명, 172건), 대조군 5.02%(50명, 69건)으로 발현율은 유사하였음.(기재된 이상사례 및 기재되지 않은 이상사례 모두 포함한 발현율)
- 시험 중단을 초래한 이상사례의 발현율은 시험군은 0.10%(3명, 8건), 대조군은 0.30%(3명, 4건)였으며 모두 1차 투여 후 시험을 중단하였음. 시험군은 조현병(2등급), 위장염(1등급), 두드러기(1등급), 주사부위 통증(3등급), 두통(1등급), 피로,(2등급) 근육통(2등급), 관절통(1등급)이 보고되었으며 대조군은 심폐 기능 상실(사망), 상기도 감염(1등급), 급성 담관염(3등급), 급성 담낭염(3등급)이 보고되었음. 조현병 이외의 모든 이상사례는 회복되었음
- 임상시험은 진행 중에 있으며 의학적 진료를 받은 이상사례, 특별관심 이상사례, 중대한 이상사례 등의 지속적인 모니터링이 필요함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당사항 없음(국내 개발 품목으로 국내에서 최초 허가)

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	‘22.06.29.
제품명	스카이코비원멀티주(사스코로나바이러스-2 표면항원 백신(유전자재조합))	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	Ver 1.0 (2022.06.28.)
주성분 및 함량	사스코로나바이러스-2 스파이크 단백질 RBD 항원(유전자재조합) (숙주1: CHO-K1(HD-BIOP3), 벡터1: M-2560, 숙주2: E.coli(BL21), 벡터2: pET296(+)) 250 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		
없음	-	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
아나필락시스를 포함한 과민성	• 일반적인 약물감시 활동 • 시판후 조사	• 첨부문서 • 전문가용 설명자료
백신과 관련하여 악화된 질환(VAED, 백신과 관련하여 악화된 호흡기 질환(VAERD) 포함)	• 일반적인 약물감시 활동 • 시판후 조사	• 전문가용 설명자료
잠재적인 면역-매개 장애	• 일반적인 약물감시 활동 • 시판후 조사	• 전문가용 설명자료
3. 중요한 부족정보		
임부 및 수유부	• 일반적인 약물감시 활동 • 시판후 조사	• 첨부문서 • 전문가용 설명자료
면역저하 환자	• 일반적인 약물감시 활동 • 시판후 조사	• 첨부문서 • 전문가용 설명자료
동반 기저질환이 있는 환자(예: 만성폐쇄성 폐질환(COPD), 당뇨병, 만성신경성질환, 심혈관 질환)	• 일반적인 약물감시 활동 • 시판후 조사	• 전문가용 설명자료
자가면역장애 또는 염증성 장애가 있는 환자	• 일반적인 약물감시 활동 • 시판후 조사	• 첨부문서 • 전문가용 설명자료
다른 백신과의 상호작용	• 일반적인 약물감시 활동 • 시판후 조사	• 첨부문서 • 전문가용 설명자료
장기 안전성	• 일반적인 약물감시 활동 • 시판후 조사	• 전문가용 설명자료