의약품 품목허가 보고서

접수일자		2020.07.23.	접수번호	20200142729
신청구분		신약		
신 청 인 (회사명)		(주)글락소스미스클라인		
제 품 명		싱그릭스주[대상포진바이러스백신(유전자재조합)]		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		재조합 수두대상포진바이러스 당단백질E(숙주세포주: CHO-K1, 벡터: pRIT14427)		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		제형 : 현탁액용동결건조분말주사제 함량 : 1 바이알(0.5 밀리리터) 중, 50 마이크로그램		
신청 사항	효능효과	다음에서의 대상포진 (HZ; herpes zoster) 및 대상포진 후 신경통 (PHN; post-herpetic neuralgia) 예방 - 만 50세 이상의 성인 - 대상포진의 위험이 높은 만 18세 이상의 청소년 및 성인		
	용법용량	1. 투여 일정 및 용량 기초접종 일정으로 1회 0.5 mL씩 총 2회 접종한다. 첫 번째 접종 2개월 후 두 번째 접종을 한다. 접종 일정의 유연성이 필요한 경우, 두 번째 접종을 첫 번째 접종 후 2~6개월 사이에 할 수 있다. 알고 있는 질병 혹은 치료로 면역이 저하, 억제되거나 억제되기 쉬운 상태 및 더 짧은 접종 간격이 이로울 경우, 두 번째 접종은 첫 번째 접종 후 1~2개월 사이에 할 수 있다. 기초접종 일정 이후 추가접종의 필요성은 확립되지 않았다. 과거 약독화 대상포진 생백신을 접종한 이력이 있는 사람에게도 이 백신을 동일한 일정으로 접종할 수 있다. 이 백신은 수두의 예방을 적응증으로 하지 않는다. 만 18세 미만의 소아 및 청소년에서의 이 백신의 안전성과 유효성은 확립된 바 없다. 2. 투여 방법 근육주사로만 투여하며, 주로 삼각근에 투여한다. 투여 전 재구성 방법은 사용상의 주의사항 7. 적용상의 주의 항을 참고한다.		
최종 허가 사항	허가일자	2021.09.06.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		

	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		미국 허가(’17.10.20.), 유럽 허가(’18.03.21.) 등		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	정현철 첨단제품허가담당관, 남주선 연구관, 하지혜 주무관
심사부서		생물제제과, 바이오의약품품질관리과, 백신검정과	심사담당자	(안전성・유효성) 김재옥 과장, 김연희 연구관, 송주경 주무관 (품질) 김재옥 과장, 김연희 연구관, 박소영 주무관 (위해성관리계획 일부) 김은주 과장, 승호선 연구관, 황유리 주무관 (시험법) 김종원 과장, 안준익 연구관, 장원교 심사관
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	문은희 과장, 지영혜 사무관, 임나영 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

대상포진 (HZ; herpes zoster)의 예방 - 만 50세 이상의 성인 - 만 18세 이상에서 질병 혹은 치료로 인한 면역저하 또는 면역억제로 인하여 대상포진의 위험이 높거나 높을 것으로 예상되는 사람 (예, 자가조혈모세포이식자, 고형암, 혈액암, 고형장기 이식 환자)

○ 용법·용량

1. 투여 일정 및 용량 이 백신은 1회 0.5 mL씩, 2개월 간격으로 총 2회 근육 주사한다. 접종 일정의 유연성이 필요한 경우, 두 번째 접종을 첫 번째 접종 후 2~6개월 사이에 할 수 있다. 질병 혹은 치료로 인해 면역이 저하/억제되거나 저하/억제되기 쉬운 사람 중에서 더 짧은 접종 간격이 이로울 것으로 판단되는 경우, 두 번째 접종은 첫 번째 접종 후 1~2개월 사이에 할 수 있다. **2. 투여 방법** 근육주사로만 투여하며, 주로 삼각근에 투여한다. 이 백신은 분말 (항원)이 들어있는 바이알과 현탁액 (면역증강제)이 들어있는 바이알로 제공된다. 이 백신의 구성품인 분말과 현탁액은 반드시 투여 전에 재구성 되어야 한다. 투여 전 재구성 방법은 사용상의 주의사항 9. 적용상의 주의 항을 참고한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 이 백신의 구성 성분에 과민반응이 있는 자 **2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것** 1) 급성 중증 열성 질환을 앓고 있는 자 (급성 중증 열성질환 또는 급성 감염이 있는 경우, 이 백신의 접종을 연기해야 한다. 감기와 같이 경미한 감염으로 이 백신의 접종을 연기할 필요는 없다.) 2) 혈소판 감소증이나 다른 혈액응고장애가 있는 환자 (근육주사 시 출혈이 일어날 수 있으므로 주의하여 투여하여야 한다.) **3. 약물이상반응** 1) 임상시험 임상시험은 매우 특정한 조건에서 수행되었으므로, 임상시험에서 관찰된 이상반응 발생률은 시판 후 환경에서의 이상반응 발생률과 다를 수 있다. 다만, 임상시험에서 보고된 이상반응 정보는 실사용에서의 이상반응 발생률을 식별하고 추정하는 데에 도움을 줄 수 있다. ① 만 50세 이상의 성인

만 50 세 이상 성인 약 17,000 명이 17 건의 임상시험에서 최소 1 회 이 백신을 투여 받았다.
이 백신의 안전성은 만 50 세 이상 성인 29,305 명을 대상으로 실시한 2 건의 주요 3상 위약 대조 임상시험 ZOE-50 (Zoster-006) 및 ZOE-70 (Zoster-022)의 데이터를 통합하여 평가되었다. 시험대상자들은 0, 2 개월 접종 일정에 따라 이 백신 (N = 14,645) 또는 위약 (N = 14,660)을 최소 1회 투여 받았다.

예상된 약물이상반응

ZOE-50 및 ZOE-70 연구에서 보고된 국소 및 전신 약물이상반응 발생률은 아래 표 1과 같다.
국소 및 전신 증상 데이터는 시험대상자 하위군에서 이 백신 또는 위약 투여 후 7일간 작성된 기록(표준화된 일지 카드)을 통해 수집되었다 (이 백신 투여군 4,886명, 위약 투여군 4,881명; ZOE-50 및 ZOE-70 연구에서 최소 1회 이 백신 또는 위약 투여 받은 시험대상자).
만 70 세 이상 시험대상자에 비해 만 50~69 세 시험대상자에서 주사부위 통증 및 종창, 피로, 근육통, 두통, 떨림, 열 및 위장관증상의 발생률이 더 높았다.
이들 약물 이상반응 대부분은 오래 지속되지 않았다 (지속시간 중앙값 2~3일). 중증 약물이상반응으로 보고된 반응은 1~2일간 지속되었다.

표 1. 접종 후 7 일[a] 이내에 만 50~59 세, 만 60~69 세 및 만 70 세 이상[b] 성인에서 최소 1 회 이상 발생한 예상된 국소 및 전신 약물이상반응 발생률 (ZOE-50 및 ZOE-70 연구; 7 일 일지 카드를 기록한 TVC 하위군)

	만 50-59세		만 60-69세		만 70세 이상	
	이 백신(%)	위약[B] (%)	이 백신(%)	위약[B] (%)	이 백신(%)	위약[B] (%)
국소 이상반응	N=1315	N=1312	N=1311	N=1305	N=2258	N=2263
통증	88.4	14.4	82.8	11.1	69.2	8.8
통증, 3등급[c]	10.3	0.5	6.9	0.5	4.0	0.2
발적	38.7	1.2	38.4	1.6	37.7	1.2
발적, > 100mm	2.8	0.0	2.6	0.0	3.1	0.0
종창	30.5	0.8	26.5	1.0	23.0	1.1
종창, > 100mm	1.1	0.0	0.5	0.0	1.3	0.0
전신 이상반응	N=1315	N=1312	N=1309	N=1305	N=2252	N=2264
근육통	56.9	15.2	49.0	11.2	35.1	9.9
근육통, 3등급[d]	8.9	0.9	5.3	0.8	2.8	0.4
피로	57.0	19.8	45.7	16.8	36.6	14.4
피로, 3등급[d]	8.5	1.8	5.0	0.8	3.5	0.8
두통	50.6	21.6	39.6	15.6	29.0	11.8
두통, 3등급[d]	6.0	1.7	3.7	0.2	1.5	0.4
떨림	35.8	7.4	30.3	5.7	19.5	4.9
떨림, 3등급[d]	6.8	0.2	4.5	0.3	2.2	0.3
열[e]	27.8	3.0	23.9	3.4	14.3	2.7
열, > 39℃	0.4	0.2	0.5	0.2	0.1	0.1
위장관증상[f]	24.3	10.7	16.7	8.7	13.5	7.6
중증, 위장관증상[d]	2.1	0.7	0.9	0.6	1.2	0.4

TVC (Total vaccinated cohort) : 최소 1회 투여 받은 것으로 기록된 모든 시험대상자를 포함하는 총 접종 반응원성 코호트
N = 최소 1회 투여 받은 것으로 기록된 대상자 수
% = 최소 1회 증상을 보고한 대상자의 백분율

a 백신 투여일 및 그 이후 6일을 포함하는 7일
b ZOE-50 (만 50세~59세 및 만 60~69세), ZOE-50 및 ZOE-70 통합연구(만 70세 이상 대상)의 데이터
c 휴식 시, 유의한 통증. 일상 활동을 방해함
d 일상 활동을 방해함
e 구강, 겨드랑이 및 고막을 통해 측정 시 ≥37.5°C, 직장을 통해 측정 시 ≥38°C로 정의되는 열
f 구역, 구토, 설사 및/또는 복통을 포함
g 위약 = 생리식염수

예상되지 않은 이상반응

ZOE-50 및 ZOE-70 통합연구에서 접종 후 30 일 이내에 (0일~29일) 발생한 예상되지 않은 이상반응이 모든 시험대상자의 일지 카드에 기록되었다. ZOE-50 및 ZOE-70 통합연구에서 백신 접종 후 30 일 이내에 발생하는 원치 않는 이상반응은 이 백신 투여군(N= 14,645 명)의 50.5 % 및 위약 투여군(N= 14,660 명)의 32.0 % 에서 보고되었다 (TVC 기준). 이 백신 투여 대상자의 ≥1 %에서 위약보다 최소 1.5배 높은 비율로 발생한 예상되지 않은 이상반응에는 오한(3.5 % 대 0.2 %), 주사 부위 소양증 (2.2 % 대 0.2 %), 권태 (1.7 % 대 0.3 %), 관절통(1.7 % 대 1.2 %), 오심 (1.3 % 대 0.5 %) 및 어지러움(1.2 % 대 0.8 %)이 있었다. 관절통은 이 백신 투여 대상자의 1.7 %, 위약 투여의 1.2 %에서 보고되었지만, 해당 이상반응의 속성 (백신 접종과의 일시적인 밀접한 연관성 및 생물학적 타당성)을 고려할 때, 백신의 반응원성으로 인한 인과 관계가 있을 가능성이 있다.

중대한 이상반응(Serious Adverse Events, SAEs)

ZOE-50 및 ZOE-70 통합연구에서 1차 접종 ~ 마지막 접종 후 30 일 이내에 발생한 SAE는 이 백신 투여군 및 위약 투여군에서 유사하였다 (2.3 % 대 2.2 %). 전체 연구 기간(추적관찰기간 중앙값 4.4 년, 평균값 4.1 년) 동안 SAE는 이 백신 투여 대상자의 12.8 %와 위약 투여 대상자의 13.3 %에서 보고되었다. 두 그룹 모두 SAE 발생률은 만 50~69 세에 비해 만 70 세 이상에서 더 높았다. 해당 사건들은 백신 투여와 일시적인 연관성 및/또는 기타 타당한 인과관계를 가지고 있지 않았다. 백신 투여와 연관이 있을 것으로 예상되는 중대한 이상반응은 이 백신 및 위약 그룹에서 각각 0.1 %로 보고되었다.

사망

ZOE-50 및 ZOE-70 연구에서 접종 후 30 일 동안 이 백신 투여 대상자의 0.1 % 및 위약 투여 대상자의 0.1 %에서 치명적인 결과를 보인 SAE가 보고되었다. 전체 연구 기간 동안, 이 백신 투여 대상자의 4.3 %와 위약 투여 대상자의 4.6 %에서 사망 사건이 보고되었다. 사망 원인은 일반적인 성인 및 노인 인구에서 보고된 것과 일관되었다. 대부분의 사망은 이 백신 및 위약 그룹의 만 70 세 이상 시험대상자에서 보고되었다. 이러한 치명적인 사건들은 백신 투여와 관련된 것으로 간주되지 않았다.

잠재적 면역 매개 질환(pIMDs; Potential Immune-Mediated Diseases)

ZOE-50 및 ZOE-70 연구에서 새로운 pIMDs의 발생 또는 기존 pIMDs의 악화는 전체 연구 기간 동안 이 백신 투여 대상자의 1.2 %와 위약 투여 대상자의 1.4 %에서 보고되었다. 절반가량의 pIMDs는 마지막 접종 후 1 년 이상 경과 후 발생하였다. 이 백신 및 위약 투여군에서 유사한 빈도로 보고된 가장 빈번한(≥ 10명) pIMDs는 류마티스성 다발근육통, 류마티스 관절염, 건선 및 자가면역성 갑상선염이었다.

투여일정의 유연성

3 상 임상시험 Zoster-026에서, 0, 6 개월 일정으로 이 백신을 투여 받은 만 50 세 이상 성인 119명에서의 안전성 프로파일은 이 백신을 0, 2개월 일정으로 투여 받은 만 50 세 이상의 성인 119명에서

관찰된 것과 유사하였다.

약독화 대상포진 생백신 접종 이력이 있는 자

3 상 임상시험 Zoster-048에서, 과거 5년 이상 이전에 약독화 대상포진 생백신을 투여 받은 이력이 있는 만 65 세 이상 성인 215명에게 이 백신을 최소 1 회 투여하였을 때 관찰된 안전성 및 반응원성 프로파일은 약독화 대상포진 생백신 접종 이력이 없는 시험대상자 215명에서 이 백신을 투여 시 관찰된 것과 유사하였다.

② 만 18세 이상의 질병 혹은 치료로 인한 면역저하 또는 면역억제로 대상포진의 위험이 높거나 높을 것으로 예상되는 자 (이하 "면역저하자 (immunocompromised)"로 지칭함)

이 백신의 안전성은 6건의 위약대조 임상시험에서 얻은 데이터를 통합하여 평가되었다. 5 종류의 면역저하자(immunocompromised) 집단(표2)에서, 만 18세 이상 시험대상자들은 0, 1~2개월 접종 일정에 따라 이 백신(총 1,587 명)을 1 회 이상 투여 받았다. 해당 연구들에서 예상된 약물이상반응, 예상되지 않은 이상반응, 심각한 이상반응, 사망 및 pIMDs를 평가하는 방법은 ZOE-50 및 ZOE-70 연구와 유사했다.

표 2. 만 18세 이상의 면역저하자(immunocompromised)를 대상으로 한 6건의 임상시험

임상시험	임상단계	이 백신 (명)	위약 (명)	연구 집단	안전성 추적기간
ZOSTER-002	3상	922	924	자가 조혈모세포 이식환자[a]	중앙값 29개월[b]
ZOSTER-039	3상	283	279	혈액암 환자[c, d]	마지막 접종 후 12개월
ZOSTER-041	3상	132	132	신장이식 환자[e]	마지막 접종 후 12개월
ZOSTER-028	2/3상	117	115	화학요법을 받은 고형암 환자[f, g]	마지막 접종 후 12개월
ZOSTER-015	1/2a상	74	49	사람면역결핍바이러스 (HIV) 감염자	마지막 접종 후 12개월
ZOSTER-001	1/2a상	59	30	자가 조혈모세포 이식환자[a]	마지막 접종 후 12개월

a 1차 접종은 자가조혈모세포 이식 후 50~70일 이내에 투여되었음
b 안전성 추적은 대상포진(HZ) 증례 발생에 따랐으며, 시험대상자 별 안전성 추적 기간은 마지막 접종 후 12개월 ~ 4년 이었음
c '항암 치료 중'에 백신을 접종받은 시험대상자에게 이 백신은 백신과 항암치료주기 간에 최소 10일 간격으로 매 투여되었음
d '항암 치료 완료' 후에 백신을 접종받은 시험대상자에게 이 백신은 항암 치료 후 최소 10일에서 6개월에 1차 투여되었음
e 이 백신은 신장 이식 후 4~18개월 사이에 1차 투여되었음
f PreChemo 군[TVC: 이 백신 (n=90명), 위약 (n=91명)]에서 1차 접종은 화학요법주기 시작 전(최대 1개월에서 최소 10일 전)에 투여되었고, 2차 접종은 화학요법주기의 첫 번째 날에 투여되었음
g OnChemo 군[TVC: 이 백신 (n=27명), 위약 (n=24명)]에서 매 백신 접종은 화학요법주기의 첫 번째 날에 투여되었음

예상된 약물이상반응

자가조혈모세포이식 환자를 대상으로 한 연구 Zoster-002에서, 이 백신 투여 후 7일 이내 만 18-49세, 만 50세 이상에서 각각 보고된 예상된 국소 약물이상반응은 통증 (87.5%, 82.7%), 발적 (29.9%, 34.6%) 그리고 종창 (20.5%, 18.0%)이었고, 전신 약물이상반응은 피로 (64.1%, 53.8%), 근육통 (57.8%, 52.4%), 두통 (43.9%, 30.1%), 위장관증상 (21.1%, 28.2%), 떨림 (31.4%, 24.6%) 그리고 열 (27.8%, 17.8%)이었다(최소 1회 증상을 보고한 대상자의 백분율 기준).

이 백신과 위약을 각각 투여한 후 보고된 예상된 국소 및 전신 약물이상반응의 발생률은 아래 표3과 같다.

표3. 만 18-49세 및 만 50세 이상의 자가조혈모세포이식 환자에게 이 백신 또는 위약 접종 후 7일[a] 이내에 발생한 예상된 국소 및 전신 약물이상반응 발생률 (Zoster-002, Total Vaccinated Cohort)

	만 18-49세				만 50세 이상			
	이 백신(%)		위약[b] (%)		이 백신(%)		위약[b] (%)	
	1차	2차	1차	2차	1차	2차	1차	2차
국소 이상반응	n=223	n=205	n=217	n=207	n=673	n=635	n=673	n=627
통증	81.2	82.0	7.8	6.3	75.3	74.0	5.8	5.1
통증, 3등급[c]	11.2	10.7	0.5	0.0	5.1	6.5	0.3	0.0
발적	19.7	25.4	0.0	0.0	21.2	28.2	0.7	0.6
발적, > 100mm	0.9	2.4	0.0	0.0	0.7	3.0	0.0	0.0
종창	13.9	16.6	0.0	0.0	10.4	15.4	1.0	0.5
종창, > 100mm	0.0	2.0	0.0	0.0	0.1	1.3	0.0	0.0
전신 이상반응	n=222	n=203	n=218	n=207	n=674	n=633	n=674	n=628
근육통	40.5	50.7	22.0	21.3	37.1	42.8	18.1	17.4
근육통, 3등급[d]	3.6	7.9	1.8	1.9	2.1	4.1	1.0	0.8
피로	48.6	51.2	33.9	25.1	36.8	46.0	30.9	25.5
피로, 3등급[d]	5.9	10.3	1.4	1.9	2.5	4.3	1.9	2.5
두통	23.4	37.9	17.0	17.4	15.4	24.5	12.5	8.3
두통, 3등급[d]	0.5	4.9	0.0	1.9	0.1	2.2	0.4	0.6
떨림	19.8	26.1	11.9	6.3	10.7	20.9	7.0	7.3
떨림, 3등급[d]	1.4	6.4	0.0	0.0	0.4	2.5	0.9	0.2
열, ≥37.5℃	8.6	27.6	3.7	2.4	6.1	14.8	3.0	3.7
열, 3등급, >39.5℃	0.0	0.5	0.0	0.0	0.1	0.2	0.0	0.2
위장관증상[e]	14.4	12.8	12.8	12.1	17.5	18.3	15.7	11.6
위장관증상, 3등급[d]	0.9	1.0	0.0	1.0	0.6	1.7	1.0	1.6

Total vaccinated cohort(TVC) : 최소 1회 투여 받은 것으로 기록된 모든 시험대상자를 포함하는 총 접종 반응원성 코호트
% = 최소 1회 증상을 보고한 대상자의 백분율
a 백신 투여일 및 그 이후 6일을 포함하는 7일
b 위약 = 생리식염수+백당
c 휴식 시, 유의한 통증. 일상 활동을 방해함
d 일상 활동을 방해함
e 구역, 구토, 설사 및/또는 복통을 포함

면역저하자 (immunocompromised) 집단에 대한 다른 연구들에서 보고된 예상된 국소 및 전신 약물이상반응의 발생률은 자가조혈모세포이식 환자를 대상으로 한 연구(Zoster-002)에서의 발생률과 일반적으로 유사하였다. 면역저하자 (immunocompromised)를 대상으로 하는 모든 연구들에 대해 이 백신에서 관찰된 국소 및 전신 약물이상반응의 지속기간은 중앙값 1-3일이었다.

<u>예상되지 않은 이상반응</u>

면역저하자 (immunocompromised)를 대상으로 한 6건의 연구에서, 투여 후 30일까지 발생한 모든 예상되지 않은 이상반응은 이 백신과 위약 투여 대상자의 각각 46.2 %와 44.1 %에서 보고되었다. 이 백신 투여 대상자의 1 % 이상에서 관절통, 감염성 폐렴 및 인플루엔자 유사 질환이 발생했으며 이는 위약보다 최소 1.5배 더 높은 비율로 발생한 것이었다 (각각 1.5 % 대 1.0 %, 1.5 % 대 0.9 %, 1.3 % 대 0.6 %).

중대한 이상반응(Serious Adverse Events, SAEs)

면역저하자 (immunocompromised)를 대상으로 한 6건의 연구에서, 첫 번째 투여 후부터 마지막 투여 후 30일까지 이 백신 혹은 위약 투여 대상자에서 발생한 중대한 이상반응은 유사한 비율로 보고되었다 (7.2 % 대 7.7 %). 첫 번째 투여 후부터 마지막 투여 후 1년까지 이 백신 투여 대상자의 25.8 % 및 위약 투여 대상자의 26.5 %에서 중대한 이상반응이 보고되었다.

마지막 투여 후 30일까지 이 백신 투여 대상자의 21명(1.3 %) 및 위약 투여 대상자의 11명(0.7 %)에서 중대한 이상반응인 감염성 폐렴이 보고되었으며, 이 백신 투여와의 인과관계를 판단하기에는 정보가 충분하지 않다.

사망

면역저하자 (immunocompromised)를 대상으로 한 6건의 연구에서, 첫 번째 투여 후부터 마지막 투여 후 30 일까지 발생한 사망 건은 이 백신 투여군에서 2명 (0.1 %) 및 위약 투여군에서 7명 (0.5 %)으로 보고되었다. 첫 번째 투여 후부터 마지막 투여 후 1년까지 발생한 사망 건은 이 백신 투여 대상자의 5.9 % 및 위약 투여 대상자의 6.3 %에서 보고되었으며, 사망원인은 평가된 집단에서의 예상되었던 것과 일치하였다.

잠재적 면역 매개 질환(pIMDs; Potential Immune-Mediated Diseases)

면역저하자 (immunocompromised)를 대상으로 한 6건의 연구에서, 첫 번째 투여 후부터 마지막 투여 후 1년까지 새로운 pIMDs의 발생 또는 기존 pIMDs의 악화는 이 백신 투여 대상자의 1.3 %와 위약 투여 대상자의 1.0 %에서 보고되었다. 두 투여군에서 두드러지는 불균형을 보인 특정 pIMDs는 없었다.

잠재적 면역 매개 질환(pIMDs; Potential Immune-Mediated Diseases)

면역저하자 (immunocompromised)를 대상으로 한 6건의 연구에서, 첫 번째 투여 후부터 마지막 투여 후 1년까지 새로운 pIMDs의 발생 또는 기존 pIMDs의 악화는 이 백신 투여 대상자의 1.3 %와 위약 투여 대상자의 1.0 %에서 보고되었다. 두 투여군에서 두드러지는 불균형을 보인 특정 pIMDs는 없었다.

다른 의학적으로 연관된 사건들

자가조혈모세포이식 환자를 대상으로 한 연구 Zoster-002에서, 재발 및 질병 진행은 첫 번째 투여 후부터 연구 종료까지 각각 이 백신 투여 대상자의 25.9 % 및 8.8 %, 위약 투여 대상자의 27.4 % 및 8.9 % 에서 발생하였다.

2) 시판 후 조사

이 백신의 시판 후 사용 중에 다음과 같은 이상반응이 확인되었다. 이는 불확실한 규모의 모집단에서 자발적으로 보고되기 때문에 발생빈도를 신뢰도 있게 추정하거나 이 백신 투여와의 인과관계를 확립하는 것이 항상 가능하지는 않다.

표 4. 시판 후 이상반응

기관계 종류	이상반응
각종 면역계 장애	발진, 두드러기, 혈관부종을 포함한 과민반응
각종 신경계 장애	길랭-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome)

4. 일반적 주의

1) 이 백신을 혈관내 또는 피내로 투여하지 않는다.

2) 이 백신은 수두의 예방을 적응증으로 하지 않는다.

3) 다른 백신과 마찬가지로, 백신 접종 후 아나필락시스 반응이 일어날 경우에 대비하여 적절한 의학적 치료와 감독이 항상 준비되어 있어야 한다.

4) 만 65세 이상을 대상으로 한 시판 후 관찰 연구(미국, 2017.10.01. ~ 2020.02.29.)에서, 이 백신 접종 후 42일 동안 길랭-바레증후군의 발생 위험 증가가 관찰되었다(백신 투여량 1,000,000 dose 당 발생 건수가 약 3건 증가). 이 백신 투여와의 인과관계를 판단하기에는 정보가 충분하지 않다.

5) 주사침 투여로 인한 심리적 반응으로서 백신 접종 후나 접종 전에 실신이 일어날 수 있다. 이를 회복하는 동안 일시적 시각장애, 지각이상 및 긴장-간대성 사지운동과 같은 신경 증상이 동반될 수 있다. 실신으로 인한 상해를 방지하기 위한 절차가 준비되어 있는 것이 중요하다.

6) 다른 백신과 마찬가지로, 이 백신이 모든 접종자에게 보호 면역 반응이 있는 것은 아니다. 추가접종의 필요성은 확립되지 않았다.

7) 이 백신의 1회 투여를 다른 대상포진 백신의 1회 투여로 대체하는 것을 뒷받침하는 안전성, 면역원성 또는 유효성 자료는 없다.

8) 이 백신이 운전이나 기계사용에 미치는 영향에 대한 연구는 수행되지 않았다. 이 백신 접종 2~3일 후 운전 및 기계조작 능력에 경미한 영향을 미칠 수도 있다. 접종 후 피로와 권태가 나타날 수 있다.

5. 상호작용

세 건의 3상 대조 공개라벨 임상시험에서 이 백신을 만 50세 이상의 성인에게 2개월 간격으로 2회 접종하였고, 무작위 배정되어 첫 번째 접종 시 비-면역증강 불활화 계절성 인플루엔자 백신 (N=828; Zoster-004), PPSV23 백신 (N=865; Zoster-035) 또는 Al3+ 0.3 mg로 제형화된 Tdap 백신 (N=830; Zoster-042)과 병용하거나 병용하지 않았다. 이 백신을 Tdap 백신과 병용 투여했을 때 백일해 항원 중 한 가지 (pertactin)에 대한 기하평균농도 (GMC)가 더 낮았던 것을 제외하고는, 병용 투여했을 때 이 백신의 면역반응은 영향을 받지 않았다. 본 자료의 임상적 연관성은 알려져 있지 않다.

PPSV23 백신을 이 백신과 병용 투여했을 때, 열 및 떨림 이상반응은 더 빈번하게 나타났다.

다른 백신과 병용 투여 시, 서로 다른 주사부위에 투여해야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에서 이 백신을 사용한 자료는 없다. 동물시험에서는 임신, 배태자 발달, 분만 또는 출생 후 발달과 관련하여 직접적 또는 간접적인 유해한 영향이 나타나지 않았다. 예방적 조치로서, 임신 중에는 이 백신의 사용을 피하는 것이 좋다.

2) 수유부

이 백신의 접종이 수유 중인 영아나 모체에 미치는 영향은 연구된 바 없다. 이 백신이 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다.

3) 수태능

동물시험에서 수컷 또는 암컷의 수태능 면에서 직접적 또는 간접적인 유해한 영향이 나타나지 않았다.

7. 소아 및 청소년에 대한 투여

만 18세 미만의 소아 및 청소년에 대한 이 백신의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으며 관련 자료가 없다.

8. 과량투여시의 처치
과량 투여 사례는 보고된 바 없다.

9. 적용상의 주의
이 백신은 분말 (항원)이 들어있는 바이알과 현탁액 (면역증강제)이 들어있는 바이알로 제공된다. 이 백신의 구성품인 분말과 현탁액은 반드시 투여 전에 재구성 되어야 한다.

1) 재구성 방법
백신 구성품(분말과 현탁액 바이알)에 이물 및/또는 물리적 성상의 이상이 있는지 육안으로 확인한다. 이상이 있는 경우에는 사용하지 않는다.

① 현탁액이 든 바이알의 전체 내용물을 주사기로 빨아들인다.
② 주사기에 든 전체 내용물을 분말이 든 바이알에 주입한다.
③ 분말이 완전히 용해될 때까지 가볍게 흔든다. 힘차게 흔들지 않는다.

재구성한 백신은 유백색, 무색 또한 연한 갈색의 현탁액이다.
재구성한 백신에 이물 및/또는 물리적 성상의 이상이 있는지 육안으로 확인한다. 이상이 있는 경우에는 백신을 투여하지 않는다.

2) 투여 방법
① 재구성된 백신이 든 바이알의 전체 내용물을 주사기로 빨아들인다.
② 백신 투여 시에는 새로운 주사침을 사용하여 백신을 투여하도록 한다.
③ 이 백신은 근육으로만 투여하여야 한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 이 백신은 냉장 (2~8°C) 보관한다. 동결시키지 않는다. 빛으로부터 보호하기 위해 원래의 포장에 보관한다.
2) 재구성한 백신은 신속하게 사용해야 한다. 만약 신속히 사용하는 것이 불가능하다면 냉장 (2~8°C) 보관하고, 재구성 후 6시간 이내에 사용되지 않은 백신은 폐기해야 한다.
3) 이 백신은 다른 의약품과 혼합하여 사용해서는 안된다.

○ 사용상의 주의사항(전문가를 위한 정보)

11. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용
① 작용기전
대상포진 발생의 위험은 연령과 질병 및/또는 치료로 인한 면역억제로 증가되며, 수두 대상포진 바이러스(varicella zoster virus, VZV)-특이적 면역의 감소와 관련된 것으로 여겨진다.
이 백신은 VZV-특이적 면역반응의 촉진을 보여주었으며, 이로 인하여 대상포진을 예방하는 것으로 여겨진다.

2) 임상시험 정보

① 만 50세 이상 성인에서 유효성 [ZOE-50 (Zoster-006)]

만 50세 이상 성인에서 이 백신을 2개월 간격으로 2회 투여한 무작위배정, 위약 대조, 관찰자 눈가림, 3상 유효성 임상시험이 수행되었다[ZOE-50 (Zoster-006)].

이 연구의 시험대상자에서 면역저하자 (immunocompromised), 대상포진 이력이 있는자, 수두 또는 대상포진 백신 접종이력이 있는자, 기대여명이 4년 이하거나 임상평가를 간섭할 것으로 판단되는 상태의 환자는 제외되었다.

대상포진(HZ) 및 대상포진 후 신경통(Postherpetic neuralgia, PHN)의 발생은 중앙값 3.1년(0~3.7년) 동안 추적관찰되었다.

대상포진 의심사례에 대해 전향적으로 대상포진 후 신경통(PHN)을 추적 관찰하였다. 대상포진 후 신경통(PHN)은 대상포진 간이통증검사 (Zoster Brief Pain Inventory questionnaire, ZBPI)를 사용했을 때 (0~10점 척도 중) 3점 이상으로 매겨지고 대상포진 발진 발생 후 90일 이상 지속되거나 나타난 대상포진 관련 통증으로 정의하였다.

1차 유효성 평가 분석 대상자[수정된 총 접종 코호트(mTVC; modified Total Vaccinated Cohort)]에는 이 백신 혹은 위약으로 2회 접종 (0, 2개월 일정)을 완료하였고, 두 번째 접종 후 1개월 이내에 대상포진 확진되지 않은 이 백신 시험대상자 7,344명, 위약 시험대상자 7,415명이 포함되었다.

대상포진에 대한 유효성

만 50세 이상 성인에서 위약과 비교하여 이 백신의 유효성은 97.2% (95%CI: 93.7, 99.0)으로 대상포진 발생의 위험을 유의하게 감소시켰다(표5).

표 5. ZOE-50 (Zoster-006)에서 위약 대비 이 백신의 대상포진에 대한 유효성(mTVC[a])

만 나이 (세)	이 백신			위약			백신 유효성 (%) (95% CI[b])
	시험대상자 수	HZ 증례 수	1000 명-년 당 발생률	시험대상자 수	HZ 증례 수	1000 명-년 당 발생률	
전체 (≥ 50)[c]	7,344	6	0.3	7,415	210	9.1	97.2 (93.7, 99.0)
50-59	3,492	3	0.3	3,525	87	7.8	96.6 (89.6, 99.3)
60-69	2,141	2	0.3	2,166	75	10.8	97.4 (90.1, 99.7)
≥ 70	1,711	1	0.2	1,724	48	9.4	97.9 (87.9, 100.0)

a Modified Total vaccinated cohort(mTVC) : 이 백신 혹은 위약으로 2회 접종 (0, 2개월 일정)을 완료하였고, 두 번째 접종 후 1개월 이내에 대상포진 확진되지 않은 시험대상자들로 정의됨
b CI : 신뢰구간
c 일차 유효성 평가변수는 만 50세 이상 성인에서 대상포진 확진사례로 평가함

기술적 분석으로서, 만 50세 이상 성인에서 대상포진에 대한 유효성은 백신 접종 후 4년차에 93.1% (95% CI: 81.3, 98.2)이었다.

대상포진 후 신경통(PHN)의 발생

만 50세 이상 성인에서(mTVC) 대상포진 후 신경통(PHN)은 위약 시험대상자에서 18건, 이 백신 시험대상자에서 0건 발생하였다.

② 만 70세 이상 성인에서 유효성 [ZOE-70 (Zoster-022)]

만 70세 이상 성인에서 이 백신을 2개월 간격으로 2회 투여한 무작위배정, 위약 대조, 관찰자 눈가림, 3상 유효성 임상시험이 수행되었다[ZOE-70 (Zoster-022)].
이 연구의 시험대상자 제외기준은 ZOE-50 (Zoster-006)과 같다.
대상포진(HZ) 및 대상포진 후 신경통(PHN)의 발생은 중앙값 3.9년(0~4.5년) 동안 추적관찰되었다.
대상포진 의심사례의 대상포진 후 신경통(PHN)에 대한 추적 관찰 방법은 ZOE-50 (Zoster-006)과 같다.
1차 유효성 평가 분석 대상자(수정된 총 접종 코호트, mTVC)에는 이 백신 혹은 위약으로 2회 접종(0, 2개월 일정)을 완료하였고, 두 번째 접종 후 1개월 이내에 대상포진 확진되지 않은 이 백신 시험대상자 6,541명, 위약 시험대상자 6,622명이 포함되었다.

대상포진에 대한 유효성
만 70세 이상 성인에서 이 백신의 유효성은 아래 표 6과 같다.

표 6. ZOE-70 (Zoster-022)에서 위약 대비 이 백신의 대상포진에 대한 유효성(mTVC[a])

만 나이 (세)	이 백신			위약			백신 유효성 (%) (95% CI[b])
	시험대상자 수	HZ 증례 수	1000 명-년 당 발생률	시험대상자 수	HZ 증례 수	1000 명-년 당 발생률	
전체 (≥ 70)[c]	6,541	23	0.9	6,622	223	9.2	89.8 (84.3, 93.7)
70-79	5,114	17	0.9	5,189	169	8.8	90.0 (83.5, 94.3)
≥ 80	1,427	6	1.2	1,433	54	11.0	89.1 (74.7, 96.2)

a Modified Total vaccinated cohort(mTVC) : 이 백신 혹은 위약으로 2회 접종 (0, 2개월 일정)을 완료하였고, 두 번째 접종 후 1개월 이내에 대상포진 확진되지 않은 시험대상자들로 정의됨
b CI : 신뢰구간
c 일차 유효성 평가변수는 만 70세 이상 성인에서 대상포진 확진사례로 평가함

기술적 분석으로서, 만 70세 이상 성인에서 대상포진에 대한 유효성은 백신 접종 후 4년차에 85.1% (95% CI: 64.5, 94.8)이었다.

대상포진 후 신경통(PHN)의 발생
만 70세 이상 성인에서(mTVC) 대상포진 후 신경통(PHN)은 위약 시험대상자에서 28건, 이 백신 시험대상자에서 4건 발생하였다.

진통제 사용의 감소
대상포진 확진사례가 있는 시험대상자에서 대상포진 관련 진통제 사용은 이 백신 시험대상자에서 23명 중 10명(43.5%), 위약 시험대상자에서 223명 중 160명(71.7%) 이었다.

③ 만 70세 이상 성인에서 유효성 [ZOE-50 및 ZOE-70 통합분석]
만 70세 이상 성인에서 대상포진 및 대상포진 후 신경통(PHN)의 유효성은 사전에 정의된 분석을 통하여 ZOE-50 및 ZOE-70의 결과를 통합하여 평가되었다(mTVC).
통합된 mTVC 분석에 이 백신 시험대상자 8,250명, 위약 시험대상자 8,346명이 포함되었다.

대상포진에 대한 유효성

만 70세 이상 성인에서 위약과 비교하여 이 백신의 유효성은 91.3% (95%CI: 86.9, 94.5)로 대상포진 발생의 위험을 유의하게 감소시켰다(표7).

표 7. ZOE-50 및 ZOE-70 통합분석에서 위약 대비 이 백신의 대상포진에 대한 유효성(mTVC[a])

만 나이 (세)	이 백신			위약			백신 유효성 (%) (95% CI[b])
	시험대상자 수	HZ 증례 수	1000 명-년 당 발생률	시험대상자 수	HZ 증례 수	1000 명-년 당 발생률	
전체 (≥ 70)[c]	8,250	25	0.8	8,346	284	9.3	91.3 (86.9, 94.5)
70-79	6,468	19	0.8	6,554	216	8.9	91.3 (86.0, 94.9)
≥ 80	1,782	6	1.0	1,792	68	11.1	91.4 (80.2, 96.9)

a Modified Total vaccinated cohort(mTVC) : 이 백신 혹은 위약으로 2회 접종 (0, 2개월 일정)을 완료하였고, 두 번째 접종 후 1개월 이내에 대상포진 확진되지 않은 시험대상자들로 정의됨
b CI : 신뢰구간
c 일차 유효성 통합 평가변수는 만 70세 이상 성인에서 대상포진 확진사례로 평가함

대상포진 후 신경통(PHN)에 대한 유효성

ZOE-50 및 ZOE-70 통합분석에서 위약 대비 이 백신의 대상포진 후 신경통(PHN)의 유효성은 아래 표8과 같다.

표 8. ZOE-50 및 ZOE-70 통합분석에서 위약 대비 이 백신의 대상포진 후 신경통에 대한 유효성 (mTVC[a])

만 나이 (세)	이 백신			위약			백신 유효성 (%) (95% CI[c])
	시험대상자 수	PHN[b] 증례 수	1000 명-년 당 발생률	시험대상자 수	PHN 증례 수	1000 명-년 당 발생률	
전체 (≥ 70)	8,250	4	0.1	8,346	36	1.2	88.8 (68.7, 97.1)
70-79	6,468	2	0.1	6,554	29	1.2	93.0 (72.5, 99.2)
≥ 80	1,782	2	0.3	1,792	7	1.1	71.2 (-51.5, 97.1)

a Modified Total vaccinated cohort(mTVC) : 이 백신 혹은 위약으로 2회 접종 (0, 2개월 일정)을 완료하였고, 두 번째 접종 후 1개월 이내에 대상포진 확진되지 않은 시험대상자들로 정의됨
b 대상포진 후 신경통(PHN) : 대상포진 간이통증검사 (ZBPI)를 사용했을 때 (0~10점 척도 중) 3점 이상으로 매겨지고 대상포진 발진 발생 후 90일 이상 지속되거나 나타난 대상포진 관련 통증으로 정의함
c CI : 신뢰구간

대상포진 후 신경통 예방에서의 이 백신의 이익은 대상포진 예방에 대한 이 백신의 효과에서 기인할 수 있다. 대상포진 확진사례가 있는 시험대상자에서 이 백신의 대상포진 후 신경통(PHN)에 대한 유효성은 확립되지 않았다.

④ 이 백신을 6개월 간격으로 2회 접종한 시험대상자에서의 면역원성

예방에 대한 면역학적 상관관계는 확립되지 않았다. 따라서 대상포진에 대한 예방을 제공하는 면역학적 반응의 수치는 알려져있지 않다. 접종 일정을 뒷받침하기 위하여, 항-gE 항체농도를 항-gE 효소면역검사법(anti-gE enzyme-linked immunosorbent assay, gE ELISA)으로 측정하였다.

만 50세 이상의 성인 238명을 동등하게 무작위 배정하여 이 백신을 2개월 또는 6개월 간격으로 2회

접종한 3상 공개 임상시험이 수행되었다(Zoster-026). 0, 2개월 접종 일정과 비교하여 0, 6개월 접종 일정에서 2회 접종 후 1개월 후의 항-gE 항체 농도는 비열등한 것으로 입증되었다.

⑤ 과거에 약독화 대상포진 생백신을 접종한 사람에서의 면역원성

만 65세 이상의 성인에서 과거 5년 이전에 약독화 대상포진 생백신을 접종한 이력이 있는 성인 215명을 약독화 대상포진 생백신을 접종한 이력이 없는 215명과 비교하는 3상 공개 임상시험이 수행되었다(Zoster-048). 과거 약독화 대상포진 생백신 접종이력이 없는 시험대상자와 비교하여 과거 5년 이전에 약독화 대상포진 생백신을 접종한 이력이 있는 시험대상자에서 2회 접종 후 1개월 후의 항-gE 항체 농도는 비열등한 것으로 입증되었다.

⑥ 만 18세 이상 면역저하자 (immunocompromised)에 대한 유효성

만 18세 이상 자가조혈모세포 이식 환자에서의 유효성 (Zoster-002)

만 18세 이상의 자가조혈모세포 이식 환자에서 무작위배정, 위약 대조, 관찰자 눈가림, 3상 유효성 임상시험이 수행되었다. 이 백신은 자가조혈모세포 이식 후 50~70일 이내에 1차 투여되었으며, 자가조혈모세포 이식 후 항바이러스 예방요법을 6개월 이내에 시행할 것으로 예상되는 자를 시험대상자로 선정하였다.

대상포진(HZ) 및 대상포진 후 신경통(PHN)의 발생은 중앙값 21개월(0~49.4개월) 동안 추적관찰되었다. 대상포진 의심사례의 대상포진 후 신경통(PHN)에 대한 추적 관찰 방법은 ZOE-50 (Zoster-006) 및 ZOE-70 (Zoster-022)과 같다.

1차 유효성 평가 분석 대상자(mTVC)에는 이 백신 혹은 위약으로 2회 접종 (0, 2개월 일정)을 완료하였고, 두 번째 접종 후 1개월 이내에 대상포진 확진되지 않은 이 백신 시험대상자 870명, 위약 시험대상자 851명이 포함되었다.

대상포진에 대한 유효성 : 만 18세 이상의 자가조혈모세포 이식 환자에서 위약과 비교하여 이 백신은 대상포진 발생의 위험을 유의하게 감소시켰다(표9).

표 9. 만 18세 이상 자가조혈모세포 이식 환자(Zoster-002)에서 위약 대비 이 백신의 대상포진에 대한 유효성(mTVC[a])

만 나이 (세)	이 백신			위약			백신 유효성 (%) (95% CI[b])
	시험대상자 수	HZ 증례 수	1000 명-년 당 발생률	시험대상자 수	HZ 증례 수	1000 명-년 당 발생률	
전체 (≥ 18)[c]	870	49	30.0	851	135	94.3	68.2 (55.5, 77.6)
18-49	213	9	21.5	212	29	76.0	71.8 (38.7, 88.3)
≥ 50	657	40	33.0	639	106	100.9	67.3 (52.6, 77.9)

a Modified Total vaccinated cohort(mTVC) : 이 백신 혹은 위약으로 2회 접종 (0, 2개월 일정)을 완료하였고, 두 번째 접종 후 1개월 이내에 대상포진 확진되지 않은 시험대상자들로 정의됨
b CI : 신뢰구간
c 일차 유효성 평가변수는 만 18세 이상 시험대상자에서 대상포진 확진사례로 평가함

대상포진 후 신경통에 대한 유효성 : 기술적 분석으로 만 18세 이상 자가조혈모세포 이식 환자에서 (mTVC) 대상포진 후 신경통(PHN)은 위약 시험대상자에서 9건, 이 백신 시험대상자에서 1건 발생하였다. 대상포진 후 신경통 예방에서의 이 백신의 이익은 대상포진 예방에 대한 이 백신의 효과에서 기인할 수 있다.

대상포진 관련 통증 : 대상포진 의심사례가 있는 시험대상자에서 “최악” 통증은 0~10점 척도 중 3점 이상으로 매겨진 통증으로 정의하였다. 대상포진 확진사례가 있는 시험대상자에서 “최악” 통증은 이 백신 시험대상자에서 49명 중 37명(75.5%), 위약 시험대상자에서 135명 중 120명(88.9%) 이었다. 대상포진 확진사례가 있는 시험대상자에서 “최악” 통증의 지속시간은 이 백신과 위약 각각 14일, 24일이었다.

만 18세 이상 혈액암 환자에서의 유효성 (Zoster-039)

만 18세 이상의 혈액암 환자에서 무작위배정, 위약 대조, 관찰자 눈가림, 3상 임상시험 결과를 사후분석(post-hoc)하여 이 백신의 유효성을 계산하였다. 시험대상자에서 이 백신은 항암치료 종료 후 10일 ~ 6개월에 1차 투여되거나, 항암치료 중 백신 투여와 항암치료 주기 사이에 최소 10일의 간격을 두고 투여되었다.

대상포진(HZ) 발생은 중앙값 11.1개월(0~15.6개월) 동안 추적관찰되었다. 대상포진 후 신경통(PHN)은 평가변수로서 분석되지 않았다.

사후 분석에 사용된 집단(mTVC)에는 이 백신 혹은 위약으로 2회 접종 (0, 2개월 일정)을 완료하였고, 두 번째 접종 후 1개월 이내에 대상포진 확진되지 않은 이 백신 시험대상자 259명, 위약 시험대상자 256명이 포함되었다.

사후분석을 통해 이 백신의 대상포진에 대한 유효성은 87.2 % (95%CI: 44.3, 98.6)으로 나타났다. 대상포진의 1000 명-년 당 발생률은 이 백신 대 위약이 각각 8.5 대 66.2 이었다.

3) 비임상시험 정보

비임상 독성 시험(급성 및 반복투여 독성, 국소 내성, 심혈관계/호흡기계의 안전성 약리, 생식 발생 독성) 결과를 기반으로 할 때 특별한 위험을 나타내지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법: 밀봉용기, 냉장(2~8℃), 차광보관 사용(유효)기간: 제조일로부터 36개월

1.3 허가조건

○ **(재심사) 6년**

*「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조 제1항 제1호 가목

○ **(위해성 관리 계획)** 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고

1.4 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	‘20.7.23.	‘20.7.24.	‘20.7.24.	‘20.7.27.	해당없음
보완요청 일자	‘20.11.23.	‘21.11.18.	‘21.11.18.	‘20.11.3.	해당없음
보완접수 일자	‘21.6.21.	‘21.6.22.	‘21.6.22.	‘21.3.26.	해당없음
재보완 요청일자	‘21.8.10.	‘21.8.9.	‘21.8.9.	-	해당없음
재보완 접수일자	‘21.8.20.	‘21.8.20.	‘21.8.20.	-	해당없음
최종처리 일자	‘21.9.6.	‘21.8.27.	‘21.8.27.	‘21.4.5.	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, 2. 생물학적제제, 가. 백신

<table>
<tr><td rowspan="3">구분 ＼ 제출자료</td><td colspan="20">자 료 번 호 주1)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">1</td><td colspan="16">2</td><td colspan="5">3</td><td colspan="7">4</td><td colspan="4">5</td><td colspan="2">6</td><td rowspan="2">7</td><td rowspan="2">8</td></tr>
<tr><td colspan="8">가</td><td colspan="8">나</td><td colspan="3">가</td><td colspan="2">나</td><td rowspan="2">가</td><td rowspan="2">나</td><td rowspan="2">다</td><td rowspan="2">라</td><td rowspan="2">마</td><td rowspan="2">바</td><td rowspan="2">가</td><td rowspan="2">나</td><td rowspan="2">다</td><td rowspan="2">라</td><td rowspan="2">가</td><td rowspan="2">나</td></tr>
<tr><td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td><td>4)</td><td>5)</td><td>6)</td><td>7)</td><td>8)</td><td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td><td>4)</td><td>5)</td><td>6)</td><td>7)</td><td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td><td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td></tr>
<tr><td>제출자료</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>△</td><td>△</td><td>△</td><td>△</td><td>△</td><td>△</td><td>○</td><td>△</td><td>×</td><td>△</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>제출여부</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>×</td><td>○</td><td>△</td><td>×</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>△</td><td>×</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>면제사유</td><td colspan="32">▪ 제4조가목(단회투여독성시험자료)은 반복투여독성시험에 관한 자료로서 갈음
▪ 제4조다목(유전독성시험자료)는 신규면역증강에 대한 자료를 제출
▪ 제4조라목은 WHO 가이드라인(2005) 및 제품 사용범위 등에 따라 제출이 필요하지 아니하여 면제
▪ 제5조다목(흡수, 분포, 대사, 배설에 관한 자료)은 신규면역증강제에 대한 흡수, 분포, 배설에 관한 자료를 제출
▪ 제5조라목(기타 약리작용에 관한 자료)은 제5조가목, 나목, 다목으로 약리작용에 관한 근거로 충분하여 추가적인 약리작용에 관한 자료 불필요</td></tr>
</table>

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. 유전독성시험자료
   마. 생식발생독성시험자료
   바. 기타독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
   가. 효력시험자료
   나. 안전성약리시험자료
   다. 흡수, 분포 및 배설시험자료
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 '대상포진(HZ; herpes zoster)의 예방'을 적응증으로 하는 예방백신으로 현재 미국 및 유럽 등에서 이미 허가를 받아 사용 중임
- 제출된 비임상시험자료는 백신제제에 대한 반복투여독성시험, 생식발생독성시험, 국소내성시험, 효력시험 및 안전성약리시험자료이며, 면역증강제 구성성분과 면역증강제 각각에 대한 반복투여독성시험, 유전독성시험, 생식발생독성시험, 국소내성시험, 효력시험, 안전성약리시험 및 흡수·분포·배설시험 자료 자료임. 요구되는 모든 자료가 제출되었으며, 자료요건 및 시험방법은 심사기준에 적합하였고, 그 결과는 임상시험성적에 관한 자료를 뒷받침하기에 충분함
- 임상시험은 총 29편(1상 1편, 1/2상 5편(연장포함), 2상 6편, 2/3상 1편, 3상 16편)이 제출되었으며, 유효성 및 안전성을 입증하는 자료는 zoster-006, zoster-022, zoster-002의 3상임
- zoster-006 임상시험은 만 50세 이상 면역적격 성인을 대상으로 수행하였음. 1차 유효성 평가변수는 2차 투여를 완료하고 2차 투여 후 1달 이내 대상포진 확진되지 않은 평가가능 유효성 집단에서 대상포진 감염에 대한 예방효과임. 대상포진 발생의 추적관찰 기간은 중앙값 3.1년(0~3.7년)임
- 1차 유효성 평가결과 예방효과(이하 VE)는 2차 투여후 1달 이내 대상포진이 확진되지 않은 평가가능 대상자에서 VE 97.2%(95% CI 93.7, 99.0)로 사전 정의된 95% CI 하한 > 25%를 만족하여 예방효과를 확인하였음
- zoster-022 임상시험은 만 70세 이상 면역적격 성인을 대상으로 수행하였음. 1차 유효성 평가변수는 2차 투여를 완료하고 2차 투여 후 1달 이내 대상포진 확진되지 않은 평가가능 유효성 집단에서 대상포진 감염에 대한 예방효과임. 대상포진 발생의 추적관찰 기간은 중앙값 3.9년(0~4.5년)임
- 1차 유효성 평가결과 VE는 2차 투여후 1달 이내 대상포진이 확진되지 않은 평가가능 대상자에서 VE 89.8%(95% CI 84.3, 93.7)로 사전 정의된 95% CI 하한 > 10%를 만족하여 예방효과를 확인하였음
- 안전성 평가에서 전반적 내약성은 양호하였음. 예상된 약물이상반응은 투여후 7일 동안, 예상되지 않은 이상사례는 4주 동안, 이상사례, 중대한 이상사례 및 잠재적 면역 매개 질환은 시험기간 동안 평가되었음. 대부분 예상된 약물이상반응은 경증~중등증으로 2~3일 이내 증상이 소실되었으며 상대적으로 고연령군(≥만 70세) 보다 저연령군(만 50~69세)에서 발현율이 높았음. 백신군에서 7일 내 보고된 예상된 국소반응은 연령 하위군 별(만 50~59세, 만 60~69세, 만 70세 이상, 각각) 주사부위 통증(88.4%, 82.8%, 69.2%), 발적(38.7%, 38.4%, 37.7%), 종창(30.5%, 26.5%, 23.0%)이었으며 전신반응은 피로(57.0%, 45.7%, 36.6%), 근육통(56.9%, 49.0%, 35.1%), 두통(50.6%, 39.6%, 29.0%), 떨림(35.8%, 30.3%, 19.5%), 열(27.8%, 23.9%, 14.3%), 위장관증상(24.3%, 16.7%, 13.5%)이었음
- zoster-002 임상시험은 만 18세 이상에서 자가조혈모세포 이식 후 50~70일 이내에 1차 투여가 가능하고, 자가조혈모세포 이식 후 항바이러스 예방요법이 6개월을 초과하지 않을 것으로 예상되는 사람을 대상으로 수행하였음. 1차 유효성 평가변수는 2차 투여를 완료하고 2차 투여 후 1달 이내 대상포진 확진되지 않은 평가가능 유효성 집단에서 대상포진 감염에 대한 예방효과임. 대상포진 발생의 추적관찰 기간은 중앙값 21개월(0~49.4개월)임
- 1차 유효성 평가결과 VE는 2차 투여후 1달 이내 대상포진이 확진되지 않은 평가가능 대상자에서 VE 68.2%(95% CI 55.5, 77.6)로 사전 정의된 95% CI 하한 > 0%를 만족하여 예방효과를 확인하였음
- zoster-039 임상시험은 만 18세 이상에서 혈액암 환자를 대상으로 수행하였음. 이 백신은 항암치료 종료 후 10일~6개월에 1차 투여되거나 항암치료 중 백신 투여와 항암치료 주기 사이에 최소 10일의 간격을 두고 투여되었음. 1차 유효성 평가변수는 면역원성 평가이나, 사후 분석으로 유효성을 계산

하였음. 대상포진 발생의 추적관찰 기간은 중앙값 11.1개월(0~15.6개월)임

- 사후분석 결과 VE는 2차 투여후 1달 이내 대상포진이 확진되지 않은 평가가능 대상자에서 VE 87.2%(95% CI 44.3, 98.6)로 나타났음
- 질병 혹은 치료로 인한 면역저하 또는 면역억제로 대상포진의 위험이 높거나 높을 것으로 예상되는 자(이하 면역저하자(IC; Immunocompromised))에 대한 3상 임상시험은 상기 자가조혈모이식 환자(zoster-002) 및 혈액암 환자(zoster-039) 이외에 추가로 신장이식 환자(zoster-041)와 화학요법을 받은 고형암 환자(zoster-028)에서 안전성 및 면역원성 평가를 목적으로 수행되었음.
- zoster-002, 028, 039, 041 임상시험에서 싱그릭스주 투여군에서 위약(생리식염수) 군에 비해 투여 후 7일 동안 예상된 약물이상반응 보고율이 높았으나 그 외 안전성에 대해서는 위약군과 유사하였음. 또한, 싱그릭스주 투여군은 위약(생리식염수) 군과 달리 항-당단백질 E(Glycoprotein, 이하 gE) 체액성 면역반응과 gE 특이적 세포성 면역(Cell Mediated Immunity, 이하 CMI) 반응을 유도하였음. 면역반응은 1차 투여 1개월 후 관찰되었고, 2차 투여 후에 더 증가하였으며 2차 투여 1년 후까지 백신접종 전 수치 이상으로 지속되었음
- 만 18세 이상 자가조혈모이식(사전계획) 및 혈액암(사후분석) 대상자에서 예방효과가 확인되었고, 투여 후 7일 동안의 예상된 국소 및 전신 약물이상반응을 제외한 전반적인 안전성 양상이 위약군(생리식염수)과 유사하였으며, 만 18세 이상의 자가조혈모세포이식, 혈액암, 고형암, 신장이식 대상자에서 위약군과 달리 항-gE 체액성 면역반응 및 gE 특이적 CMI 반응을 유도하였음
- 현재 제출된 임상시험 결과는 사전 정의 기준을 만족하였으며, 전문가 자문결과를 종합적으로 검토한 결과, 신청 효능효과 및 용법용량은 일부 시정하여 타당함. 만 18세 이상에서의 자료는 제한적이나 자가조혈모세포 이식 환자에서 유효성, 면역원성 및 안전성을 확인하였으며, 자가조혈모세포이식, 혈액암, 고형암, 신장이식 대상자의 면역원성 및 안전성이 다른 면역저하자(IC; Immunocompromised)를 대표할 것으로 사료되고, 면역저하자(IC; Immunocompromised)에서 대상포진 발생 위험이 높으나 국내 사용 가능한 예방백신이 없는 점을 고려할 때, 신청 백신의 '만 18세 이상에서 질병 혹은 치료로 인한 면역저하 또는 면역억제로 인하여 대상포진의 위험이 높거나 높을 것으로 예상되는 사람(예, 자가조혈모세포이식자, 고형암, 혈액암, 고형장기 이식 환자)'은 인정 가능할 것으로 사료됨

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용 기전 : 대상포진 발생의 위험은 연령과 질병 및/또는 치료로 인한 면역억제로 증가되며, 수두 대상포진 바이러스(varicella zoster virus, VZV)-특이적 면역의 감소와 관련된 것으로 여겨짐. 이 백신의 VZV gE 항원과 $AS01_B$ 면역증강제 조합은 VZV-특이적 면역반응의 유도를 보여주었으며, 이로 인하여 대상포진을 예방하는 것으로 여겨짐

1.2. 기원 및 개발경위

- 싱그릭스주: 재조합 수두대상포진바이러스(Varicella-Zoster Virus, 이하 VZV) gE 항원 바이알과 $AS01_B$ 면역증강제 바이알로 구성된 백신
- 대상포진 발생의 위험성은 면역저하자(IC; Immunocompromised)에서 더 높으나, 약독화 생백신 투여 시, IC인 사람에서 파종성 감염의 우려가 있어 금기이며 임상 진료에 대한 대부분의 가이드라인에서 권장되지 않음. 고령자 뿐 아니라 IC인 사람에게도 안전하면서 대상포진에 대한 보호 면역 반응을 제공하고자 단일 유전자재조합 VZV 항원인 gE 및 $AS01_B$로 구성된 항원보강 재조합 단백질 백신이 개발되었음
- VZV gE는 숙주 면역반응에 대한 표적으로서의 중요성과 바이러스 감염과정 동안의 기능적 유의성 모두 때문에 재조합 단백질 백신의 항원으로 선정되었음. 전임상시험에서 gE 투여 시, 항-gE 항체(Ab)와 gE 특이적 CMI가 유도되었음. 비임상자료에서는 $AS01_B$가 특이적 분자경로를 통해 선천적 면역계의 국소적인 일과성 활성화를 유발하는 것으로 나타남. 이는 배액림프절에서 gE를 운반하는 항원제시 세포의 모집과 활성화를 용이하게 하여 gE 특이적 CD4+ T 세포 및 항체의 생산을 일으킴. $AS01_B$의 항원보강효과는 리포좀[콜레스테롤과 디올레올포스파티딜콜린(이하 DOPC)으로 구성]으로 제형화된 3-O-데스아실-4′-모노포스포릴리피드에이(이하 MPL)과 큐에스-21(이하 QS-21) 간의 상호작용 결과로 일어남
- 동 품목허가를 위하여 총 29건(3상 임상시험 16건 포함)의 임상시험에 관한 자료가 제출되었으며, 이 중 사전에 계획된 3상 유효성 임상시험은 모두 한국을 포함한 다국가 임상시험으로 3건(zoster-006, 022, 002) 임

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- HZ은 감각신경절에서 사람 신경친화 α-헤르페스바이러스의 일종인 잠복상태의 VZV가 재활성화되어 일어남. 1차 VZV 감염은 수두를 일으키며, 이후 VZV는 후근 및 뇌신경절의 신경세포에서 잠복상태가 됨. HZ는 전형적으로 단일 피부분절을 따라 분포하는 급성의 통증성 소포성 발진으로 나타남. 증례의 70%~80%에서는 HZ에 앞서 전구통이 선행하는데, 특히 고령의 성인에서 그러하며 3~4일에서 1주 이상 지속됨. 또한 구통은 발열, 권태, 두통과 연관되기도 함. 발진기 동안에는 면역적격 개인의 90%까지에서 급성의 국소적 신경통이 발생함. 급성기 통증은 강도 면에서 전구통과 유사하거나, 더 아프거나, 덜 아플 수도 있고, 발진이 나타난 후에 처음으로 나타나기도 함. 발진은 보통 2~4주 후에 치유되나, 흉터나 색소침착 변화를 남기기도 함. 급성기 통증 지속시간 중앙값은 2주이고 매우 중증이고 장애를 초래하고 환자의 일상 활동을 간섭할 수 있음
- 면역적격 성인에서는 항바이러스요법이 HZ 발진의 지속시간과 발진 관련 통증의 중증도를 줄이는 것으로 나타남. 그러나, 이러한 유익성은 발진이 발생한 후 72시간 이내에 항바이러스제를 투여한 환자에서만 입증되었음. 임상시험 자료의 메타분석에서는 항바이러스제가 PHN의 발생을 줄인다고 결론적으로 나타나지 않았음. 마약류와 삼환계 항우울제나 항전간제 같은 신경병증 통증 치료제가 질환이 진행되는 과정 중 초기에 필요할 수도 있음. 그러나, 통증 조절은 어려울 수 있으며 종종

적절하게 일어나지 않음

- 대상포진 백신은 약독화 대상포진 생바이러스 백신과 재조합단백질 백신(싱그릭스주)가 있으며, 싱그릭스주는 만 50세 이상의 대상포진 예방을 목적으로 미국(2017년), 유럽(2018년) 등 세계적으로 품목허가를 받았으며, 최근 만 18세 이상의 IC인 사람에 대한 효능효과가 추가되었음(미국 2021.7.23., 유럽 2020.9.8.)

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 중요한 규명된 위해성은 없으며, 중요한 잠재적 위해성으로 싱그릭스주 접종 후 잠재적 면역매개 장애[pIMDs, Potential Immune-Mediated Diseases: 자가 면역성 갑상선염, 통풍, 길랭-바레증후군, 특발성 혈소판 감소증, 염증성 장 질환, 백혈구 파괴성 혈관염, 다발성 경화증, 허혈성 시신경 병증 (동맥성 및 비-동맥성), 시신경염, 류마티스성 다발 근육통, 건선, 류마티스 관절염, 스틸병 (성인 발병), 관자 동맥염 등]가 있음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 주성분 : 재조합 수두대상포진바이러스 당단백질E
  (숙주세포주: CHO-K1, 벡터: pRIT14427)

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 □역가 ■확인 ■기타(성상, 순도, 함량, gE1차서열이질성의상대분포도)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 백당, 폴리소르베이트80, 인산이수소나트륨이수화물, 인산일수소칼륨, 3-O-데스아실-4′-모노포스포릴 리피드 에이, 큐에스-21(QS-21), 디올레올포스파티딜콜린(DOPC), 콜레스테롤, 인산수소나트륨수화물, 인산이수소칼륨, 염화나트륨, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 □pH □단백질 ■무균(면역증강제 바이알) □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 ■기타(미생물한도, 항원 바이알)

완제의약품(항원 바이알)

■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제

■엔도톡신 ■역가 ■이상독성부정 ■수분함량 ■확인

■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 □실용량 ■제제균일성)

■기타(함량, 삼투압)

완제의약품(면역증강제 바이알)

■pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제

□엔도톡신 □역가 □이상독성부정 □수분함량 □확인

□주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성)

■기타(삼투압, 입자도 및 다분산지수, MPL동종체분포)

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	-45±10 ℃	병/PETG	적합
가속/가혹	37±2 ℃		

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	2 ~ 8 ℃	바이알/유리	적합
가속	25±2 ℃		
가혹	37±2 ℃ Temperature cycling		
사용 중 안정성시험	투여상황 시뮬레이션 (30 ℃)		

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

구분	시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (/head)	결과	GLP 준수
백신제제 (6건)	반복투여 독성시험	토끼 (NZW)	근육(I.M.)	1회/2주, 3회	100㎍	·주사부위 경증 반응만 유발 ·독성학적 변화 관찰되지 않음	Yes
		토끼 (NZW)	근육(I.M.), 피하(S.C.)	1회/2주, 4회	50㎍	·주사부위 경증 반응만 유발 ·독성학적 변화 관찰되지 않음	Yes
	생식·발생 독성시험	랫드 (SD)	근육(I.M.)	교미일 기준 (-28/-14 /3/8/11/15)	2/5HD	·암컷 수태능, 초기배 발생 및 출생 전후 발생 통합 시험 ·주사부위 경증 반응만 유발 ·내약성 양호	Yes
		랫드 (CD)	근육(I.M.)	교미일 기준 (-42/-28/-14)	1/5HD	·수컷 수태능 및 초기배 발생시험 ·주사부위 경증 반응만 유발 ·내약성 양호	Yes
	국소내성시험	토끼 (NZW)	근육(I.M.)	단회	100㎍	·주사부위 경증 반응만 유발 ·독성학적 변화 관찰되지 않음	Yes
		토끼 (NZW)	피하(S.C.)	단회	50㎍	·주사부위 경증 반응만 유발 ·독성학적 변화 관찰되지 않음	Yes
면역증강제 (30건)	AS01B QS21+MPL (10건)	·반복투여 독성시험(3건) : 랫드(IM), 토끼(IM), 토끼(IM/SC) ·유전 독성시험(3건) : 랫드(IM) 2건, in vitro 1건 ·생식발생 독성시험(3건) : 랫드(IM) 2건, 토끼(IM) 1건 ·국소내성 시험(1건) : 토끼(IM)					Yes
	QS21 (10건)	·반복투여 독성시험(2건) : 랫드(IM), 토끼(IM) ·유전 독성시험(4건) : 랫드(IV) 1건, in vitro 3건(복귀돌연변이 2건, 체외 마우스 림포마 TK 1건) ·생식발생 독성시험(2건) : 랫드(IM), 토끼(IM) ·국소내성 시험(2건) : 랫드(IM), 토끼(IM)					Yes
	MPL (10건)	·단회투여 독성시험(1건) : 랫드(IP) ·반복투여 독성시험(3건) : 랫드(IV) 2건, 비글견(IV) 1건 ·유전 독성시험(3건) : 랫드(IM) 1건, in vitro 2건(복귀돌연변이 1건, 체외 염색체이상 1건) ·생식발생 독성시험(3건) : 랫드(SC) 2건, 토끼(SC) 1건					Yes

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

●미수행 (단회투여독성시험자료)은 반복투여독성시험에 관한 자료로서 갈음)

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

4.2.2.1. NZW 토끼를 이용한 gE/AS01$_B$ 백신 제형의 근육 내 3회 반복투여독성시험

NZW 토끼에 1회/2주 간격(총 3회 투여)으로 근육내 반복투여독성시험 실시함. 시험물질은 임상예정 보다 고용량으로 gE(100 μg)/AS01$_B$ 백신 제형을 이용하여 단일 용량으로 시험하였으며, 대조물질로 식염수를 사용함

(결과) gE(100 μg)/AS01$_B$ 백신을 NZW 토끼에 2주당 1회 총 3회 근육내 투여시 전신적인 독성 반응은 보이지 않았으며 주사부위에서 경증의 국소적 영향이 관찰되었음. 국소 염증과 관련된 소수의 혈액학 및 임상화학 파라미터만이 일과성으로 영향을 받았음. gE(100 μg)/AS01$_B$ 백신군에서 경증의 국소적 영향은 시험기간 종료 시 회복이 진행 중이었음

4.2.2.2. NZW 토끼를 이용한 gE/AS01$_B$ 백신 제형의 피하 또는 근육 내 4회 반복투여독성시험

NZW 토끼에 1회/2주 간격(총 4회 투여)으로 피하 또는 근육내 반복투여독성시험 실시함. 시험물질은 임상예정 용량으로 gE(50 μg)/AS01$_B$ 백신 제형을 이용하여 단일 용량으로 시험하였으며, 대조물질로 식염수를 사용함

(결과) gE(100 μg)/AS01$_B$ 백신을 NZW 토끼에 2주당 1회 총 4회 피하 또는 근육내 투여시 전신적인 독성 반응은 보이지 않았으며 주사부위에서 경증의 국소적 영향이 관찰되었음. 주사부위에서의 소견은 미미하거나 육안적으로 나타나지 않았고 백신 접종 후 염증과정의 일환으로 간주되는 피브리노겐과 CRP에서의 경미한 증가만 있었음

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

• 신규 면역증강에 대한 자료를 제출

새로운 면역증강 시스템인 AS01$_B$는 콜레스테롤과 DOPC에 의한 리포좀 제형에 MPL(Salmonella minnesota R595의 LPS 무독화형)과 QS-21을 포함하고 있음. QS-21은 Quillaja saponaria Molina 나무 껍질에서 얻은 물질로 새로운 첨가제에 해당함

신규 면역증강제에 대한 독성시험 자료로 AS01$_B$, QS-21, MPL 각각에 대해 별도의 반복투여 독성시험, 유전 독성시험, 생식발생 독성시험, 국소내성 시험 자료가 제출됨. 여기에는 싱그릭스주 완제에 사용된 AS01$_B$ 유전독성 시험 결과를 기술하였음. 랫드 근육 내 AS01$_B$를 2회 투여 후 24시간에 골수도말표본을 제작하여 미성숙 적혈구의 소핵 존재 여부를 검사한 결과, AS01$_B$는 소핵을 유발하지 않았음. 또한, 수컷 랫트 근육 내 AS01$_B$를 1일/1회 간격으로 1회 또는 2회 투여 후 1일 및 13일에 희생시켜 말초혈액에서의 혈액학, 골수 검사, 육안적 병리학 검사를 실시한 결과, AS01$_B$가 골수의 적혈구 생산능력에 영향을 미치지 않는다는 결론을 내림

4.2.4. 생식・발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

4.2.4.1. SD 랫드를 이용한 gE/AS01$_B$ 백신 제형의 암컷 수태능 및 발생독성 조합시험

암컷 랫드에서 gE(50 μg)/AS01$_B$ 백신 제형의 근육내 투여가 배태자, 출생전후 발생, 암컷 수태능에 미치는 영향을 평가함. 시험물질군(gE/AS01$_B$ 백신)군과 위약군(식염수)에 각각 암컷 랫드 44마리를 배정하고 교배 -28 일과 -14 일에 투여함. 암컷은 동일 주의 종수컷과 교배시킴. 각 군에서 양성 교배 지표를 나타낸 암컷 랫드 40마리에 교배 후 3, 8, 11, 15일 후 접종하고 나머지 동물은 교배 후 6일 또는 7일에 치사시켰음. 각 군에서 교배 후 20일(배태자기)에 20마리가 치사되었고 나머지 20 마리는 새끼를 낳아 출산 후 25일(출산후기)까지 기르도록 함. 출산후기의 암컷에게도 수유 7일에 접종하였음. 암컷 랫드에는 식염수

또는 gE/AS01$_B$(인체 접종량의 2/5)를 투여 당 200㎕ 접종함. 시험기간 동안 모체에 대해 임상적 상태, 체중, 식이 섭취, 임신일수, 출산 소견, 육안적 병리학 검사 내용을 기록함. 시험의 배태자기에 얻은 태아는 부검 시 육안적으로 검사하고 이후 내장 검사 또는 골격 검사를 함. 시험의 출산후기에 얻은 차산자에 대해서는 임상적 상태 및 생존, 성별 비율, 체중, 이유기 전 반응 발달, 육안적 병리 소견을 기록함. 항체 분석에 사용된 혈청 검체는 투여 전과 교배 -5 일에 모든 모체로부터 채취함. 임신 20일에는 배태자기 동물과 군당 차산자 10마리의 모든 태자로부터 검체를 채취함. 출산후기 모체의 검체는 수유 25일에 채취하였고, 4일에 치사시킨 모든 차산자와 출생 25일에 각 차산자로부터의 수컷 새끼 3마리와 암컷 새끼 3마리까지에서 검체를 채취함

(결과-모체) 임신 및 수유기간 동안 주사부위에서 일과성 국소 부기가 나타난 것을 제외하고는 투여에 대한 영향은 없었음. 시험기간 동안 식이 섭취에서 독성학적으로 유의한 변화가 관찰되지 않았음. 교배 수행능력, 암컷 수태능은 gE/AS01$_B$ 투여의 영향을 받지 않았음. 황체 수, 착상 수, 재흡수 수, 생존 새끼 및 성별 비율, 태반 중량, 태자 중량, 차산자 중량을 포함한 차산자 자료는 모든 군에서 유사하였음

(결과-태자) gE/AS01$_B$ 투여에 따른 태자 검사 결과 경미한 이상이나 골격 변화 나타나지 않았음

(결과-신생자) gE/AS01$_B$ 투여에 따른 차산자 크기, 차산자 생존, 성별 비율, 체중은 백신의 영향을 받지 않았음. 차산자에서의 정상적 반사 발달에 미치는 영향도 없었음

(결론) 암컷 랫트에서 교배 28일 및 14일 전과 임신 3, 8, 11, 15일, 수유 7일에 gE/AS01$_B$를 인체용 전 투여량의 2/5로 근육내 주사했을 때 모체에서 우수한 내약성을 나타내었고 영향은 주사부위에서의 경미한 일과성 부기로 제한되었다는 결론을 내림. gE/AS01$_B$ 백신은 배태자 또는 출생 전후의 생존과 25일령까지의 차산자의 성장이나 발달에 유해한 영향을 미치지 않았음

4.2.4.2. CD 랫드를 이용한 gE/AS01$_B$ 백신 제형의 수컷 수태능 및 초기배 발생 독성시험

수컷 CD 랫드를 교배 전에 gE(50㎍)/AS01$_B$ 백신의 근육내 접종으로 노출시켰을 때 수태능과 초기 배자 발생에 미치는 영향을 평가함. 22마리의 수컷으로 구성된 3개 시험군 각각에 교배 전 -42, -28, -14일에 식염수 또는 gE/AS01$_B$(인체 접종량의 1/5)를 수컷 랫드에 투여 당 100㎕ 투여하였음. 수태능과 초기 배자 발생에 미치는 잠재적 효과를 평가하기 위해 1차 투여 42일 후 접종한 수컷을 미접종 암컷과 교배시켰음. 시험기간 동안 수컷의 임상적 상태, 체중, 식이 섭취, 교배 수행능력, 수태능을 기록하고, 미접종 암컷의 임상적 상태와 체중을 기록하였음. 수컷에 대해 1차 투여 후 9주 이상 기관 중량, 육안적 검사, 현미경 검사, 정액 검사를 실시하였음. 암컷은 교배 후 14일에 수행한 부검에서 현미경 검사를 실시하고 자궁 내용물을 조사하였음. 혈청 검체는 접종 전, 교배 전 5 일, 종결 시에 모든 수컷으로부터 채취하였음. 항체 분석에서는 백신을 접종한 수컷에서 백신 테이크가 확인되었음.

(결과-수컷) gE/AS01$_B$ 접종은 국소적으로나 전신적으로 우수한 내약성을 보였고 조기 사망은 없었음. 매 접종 다음날 국소 부기와 부종이 gE/AS01$_B$ 접종군의 주사부위에서 관찰되었으나 대체로 1~2일 후 해소되었음. 체중 증가나 식이 섭취에 대한 유해한 영향은 없었음. 교배 백분율, 교미전 간격, 임신 비율, 가임지수로 평가한 교배 수행능력과 수태능은 gE/AS01$_B$의 영향을 받지 않았음. 평균 황체 수, 착상 수, 재흡수 수, 생존 배자, 착상 전후 소실로 평가했을 때 수컷의 gE/AS01$_B$ 접종은 초기 배자 발생에 영향을 미치지 않았음. 육안 검사와 기관 중량 자료에서 gE/AS01$_B$ 백신 투여 관련 변화가 나타나지 않았고 백신 투여 후 정자의 운동성, 수, 형태에 미치는 영향도 뚜렷하지 않았음. 현미경검사에서 오른쪽 고환, 오른쪽 부고환, 전립선, 정낭의 투여관련 변화도 없었음

(결과-암컷) 모든 암컷은 임신 14 일에 생존 배아를 임신하고 있었음

(결론) 수컷 CD 랫드에 교배 -42 일, -28 일, -14일에 gE/AS01$_B$ 백신을 3회 접종했을 때 수컷의 교배 수행능력, 수태능 또는 초기 배자 발생에 영향을 미치지 않았음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- 미수행(WHO 가이드라인(2005) 및 제품 사용범위 등에 따라 제출이 필요하지 아니하여 면제)

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

4.2.6.1 국소내성시험

- NZW 토끼를 이용한 국소내성시험(IM)
  - gE(100μg)/AS01$_B$ 백신 제형 IM 투여의 국소내약성을 위약군(식염수)과 비교하여 평가하였음. 시험기간 동안 조기사망 및 전신독성은 관찰되지 않았음. 주사부위의 현미경검사에서 모든 백신제형 투여 동물에서 투여와 관련한 매우 경미~경미한 염증이 관찰됨. 주로 근육이외의 광범위한 단핵구 침윤이 나타났음
  - 결론적으로 NZW 토끼에 gE/AS01$_B$를 단회 근육 내 투여 시, 식염수 대조군에 비해 유해한 임상 징후나 유의한 소견은 없었음
- NZW 토끼를 이용한 국소내성시험(SC)
  - gE(50μg)/AS01$_B$ 백신 제형 SC 투여의 국소내약성을 위약군(식염수)과 비교하여 평가하였음. gE/AS01$_B$ 백신 투여에 따른 해한 임상 징후나 유의한 소견은 없었음. 주사부위의 현미경검사에서 모든 백신제형 투여 동물에서 투여와 관련한 경미~중증의 미만성 혼합 염증세포 침윤(작은 크기와 중간 크기의 대식세포, 형질세포, 과립구)이 나타났음
  - 결론적으로 NZW 토끼에 gE/AS01$_B$를 단회 피하 투여 시, 식염수 대조군에 비해 유해한 임상 징후나 유의한 소견은 없었음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 면역증강제가 포함된 백신제제(gE/AS01$_B$) 및 면역증강제 단독에 대한 다수의 GLP 독성시험자료를 제출하였으며, 수행된 독성시험에서의 시험동물, 시험방법, 관찰항목 등은 '의약품등의 독성시험기준'에 적합하게 설정되어 평가되었음
- 싱그릭스주의 비임상 독성시험 프로그램에서는 gE/AS01$_B$에 대해 6건(반복, 생식, 국소내성), 면역증강제인 AS01$_B$, QS21, MPL에 대해 각각 10건(반복, 유전, 생식, 국소내성)의 단독적인 독성시험자료가 제출되었음
- gE/AS01$_B$ 투여에 따른 반복독성시험은 적절하게 수행되었으며, 전신성 부작용은 관찰되지 않았음. gE/AS01$_B$에 대한 독성시험결과 대부분의 항목에서 경미하였고 주요군에서의 유의한 변화는 회복군에서 회복되었음. 전체적인 독성은 낮은 것으로 판단됨
- gE/AS01$_B$ 투여에 따른 생식발생독성시험은 적절하게 수행되었으며, 독성은 확인되지 않았음
- 새로운 첨가제에 의한 유전독성시험에서 gE/AS01$_B$ 투여에 따른 유전독성은 관찰되지 않았음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

구분	시험항목	동물종	투여용량	사용물질
백신제제 (11건)	효력시험 (10건)	마우스(C57BL/6)	gE 5μg (바릴릭스주 HD로 초회감작 5주 후, 4주간격 2회 IM 접종)	gE, gE/AS01$_E$, gE/AS01$_B$, gE/AS50$_A$, gE/AS25$_A$, gE/AS02$_A$, gE/AS03$_A$
		마우스(C57BL/6)	gE 5μg (바릴릭스주 HD로 초회감작 5주 후, 4주간격 2회 IM 접종)	gE, gE/AS01$_E$, gE/AS01$_B$, gE/AS02$_A$, gE/AS03$_A$, gE/AS04$_D$
		마우스(C57BL/6)	gE 5μg (바릴릭스주로 초회감작 5주 후, 4주간격 2회 IM 접종)	gE, gE/AS01$_E$, gE/AS01$_B$, gE/AS03$_A$, gE/AS04$_C$
		마우스(C57BL/6)	gE/AS01$_B$ Human Dose의 1/5, 1/10, 1/20, 1/50, 1/250 (4주간격 2회 IM 접종)	gE/AS01$_B$
		마우스(C57BL/6)	gE/AS01$_B$ Human Dose의 1/10 IM vs. SC (바릴릭스주로 초회감작 4주 후, 4주간격 2회 IM 또는 SC 접종)	gE/AS01$_B$
		마우스(C57BL/6)	gE/AS01$_B$ Human Dose의 1/10 (4주간격 2회 IM 접종)	gE/AS01$_B$
		마우스(C57BL/6)		gE/AS01$_B$
		마우스(C57BL/6)		gE/AS01$_B$
		마우스(C57BL/6)		gE/AS01$_B$
		마우스(C57BL/6)		gE/AS01$_B$
	안전성약리 (1건)	랫드(SD)	gE/AS01$_B$ Human Dose	gE/AS01$_B$
	*gE(glycoprotein E) 당단백질E *AS01$_B$, AS01$_E$(=AS01$_{B\ 1/2}$), AS01$_F$(=AS01$_{B\ 1/4}$), AS50$_A$, AS25$_A$, AS02$_A$, AS03$_{A\ 2x\ conc}$, AS03$_A$, AS03$_B$(=AS03$_{A\ 1/2}$), AS04$_D$, AS04$_{D\ 1/2}$, AS04$_{D\ 1/4}$, AS04$_C$			
면역증강제 (21건)	AS01$_B$ QS21+MPL (9건)	·면역원성시험(7건, 마우스) : gE 단독이나, 리포좀, 리포좀+MPL, 리포좀+QS21에 비해 AS01B 투여 시, 유의하게 높은 gE-특이적 체액성 및 세포성(CD4+ Tcell) 면역 반응을 유도함(IM) ·안전성 약리시험(1건, 비글견) : 심혈관계 및 호흡기계에 미치는 영향이 없었음 ·흡수 분포 대사 배설(1건, 마우스) : 특이사항이 없었음		
	QS21 (7건)	·면역원성시험(4건, in vitro) : QS21이 사람 단핵구 및 림프구에 의한 사이토카인 분비에 미치는 영향을 평가(QS21이 사람의 일차 APC를 직접 활성화 할 수 있는 것으로 나타남) ·안전성 약리시험(1건, 랫드) : 심혈관계 및 호흡기계에 미치는 영향이 없었음 ·흡수 분포 대사 배설(2건, 마우스 및 토끼) : 특이사항이 없었음		
	MPL (5건)	·면역원성시험(2건, in vivo 및 in vitro) : TLR4 결핍 마우스를 사용하여 MPL이 TLR4 의존적임을 확인 ·안전성 약리시험(1건, 비글견) : 심혈관계 및 호흡기계에 미치는 영향이 없었음 ·흡수 분포 대사 배설(2건, 랫드) : 특이사항이 없었음		

5.2. 효력시험

• C57Bl/6 마우스에서 면역원성 평가

재조합 VZV gE 항원 단독과 다양한 면역증강제를 포함한 시험물질의 2회 접종에 의한 체액성 및 세포성 면역반응 유도를 평가하였음. gE 항원 단독 투여와 비교하여 면역증강제를 포함하는 경우, 유의하게 높은 gE-특이적 체액성 및 세포성(CD4+ Tcell) 면역 반응을 유도하였음. VZV로 초회감작한 마우스에서 AS01 군은 AS03군 및 AS04군에 비해 가장 높은 gE 특이적 항체와 CD4+ T 세포반응을 유도하였음. gE가 AS01$_B$로 항원보강되었을 때 AS01$_E$로 항원보강된 경우에 비해 높은 면역반응을 나타내는 경향을 보였음. IM 경로와 SC 경로 모두 gE 특이적 세포성 및 항체 반응을 유도하였는데, 통계적으로 유의하지는 않았으나 IM 경로에서 SC 경로에 비해 약간 높은 사이토카인 생산 CD4+ T 세포반응이 있었고, SC에 비해 통계적

으로 유의한 1.4~1.5배 높은 항체반응이 있었음. gE/AS01$_B$ Human Dose의 1/5, 1/10, 1/20, 1/50, 1/250을 투여 하였을 때, gE/AS01$_B$ HD의 1/5이 가장 높은 수치의 gE 특이적 사이토카인 생산 CD4+ T 세포 및 항-gE 항체를 일으킨 것으로 나타났음. gE/AS01$_B$의 HD의 1/10이 비포화 gE 특이적 CD4+ T 세포반응을 일으켰다는 점을 고려하여, gE/AS01$_B$의 HD의 1/10이 로트-대-로트 비교를 위한 면역가교 시험을 실시하기 위한 최적 용량으로 선정되었음

5.3. 안전성약리시험 (CTD 4.2.1.2 및 CTD 4.2.1.3)

- SD 랫드에서 심혈관계 및 호흡기계 영향을 평가하는 1건의 안전성약리시험을 수행하였음(중추신경계 안전성약리는 반복투여 독성시험에 포함하여 평가되었음). gE/AS01$_B$ 단회 투여 후 120분 이상 심혈관 및 호흡 파라미터를 측정하였음. 외과적 마취를 유도한 후 적절하게 캐뉼라 삽입을 실시하여 심혈관 파라미터(동맥압, 심박수, 심전도[ECG; 유도 II])와 호흡 파라미터 (일회호흡량, 호흡수, 분당호흡량)를 기록하였음. 심혈관 및 호흡 파라미터는 gE/AS01$_B$ 백신 제형을 투여하기 전 30분 이상의 안정화기 동안 연속적으로 기록하였음. 본 시험 조건에서 gE/AS01$_B$ 백신 제형은 심혈관계 및 호흡기계에 유해한 부작용을 일으키지 않았음

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 신규 면역증강에 대한 자료를 제출

새로운 면역증강 시스템인 AS01$_B$는 콜레스테롤과 DOPC에 의한 리포좀 제형에 MPL과 QS-21을 포함하고 있음. QS-21은 Quillaja saponaria Molina 나무 껍질에서 얻은 물질로 새로운 첨가제에 해당함

신규 면역증강제에 대한 약리자료로 AS01$_B$, QS-21, MPL 각각에 대해 별도의 면역원성시험, 안전성약리시험, 흡수・분포・배설에 관한 자료가 제출됨. 여기에는 싱그릭스주 완제에 사용된 AS01$_B$에 대한 2건의 흡수・분포・배설 결과를 기술하였음

- **시험 GSK-CH-01-09**

[^{14}C]로 표지한 AS01의 구성성분(DOPC 및 QS-21)의 분포 및 소변 제거는 C57BL/6 마우스에 AS01$_B$의 HD의 1/5과 AS01$_E$의 HD의 2/5에 해당하는 QS-21 10㎍/마우스 및 DOPC 200㎍/마우스 용량으로 IM 투여하여 조사하였음. 시험은 각각 DOPC 및 QS-21의 생체내분포를 조사하기 위한 2부로 구성되었음. 1부는 AS01$_B$에 제형화한 [^{14}C]-DOPC로 조제한 방사성 리포좀 주사로 이루어졌음. 2부는 AS01$_B$에 제형화한 [^{14}C]-글리신-QS-21을 사용하여 실시하였음. 선정된 기관/조직(혈액, 간, 비장, 심장, 폐, 신장, 뇌, 흉선, 비복근, 림프절)과 소변을 분석하였음

- **시험 GSK-CH-01-015**

AS01 유사 제형인 AS01$_B$의 0.1437㎍/Head(HD의 1/350)의 용량으로 투여한 [^{3}H]-RC-529의 분포 및 소변 제거는 C57Bl/6 마우스에 단회 근육내 투여 후 주사 72시간 후까지 조사하였음. 혈액, 선정 기관(간, 비장, 심장, 폐, 신장, 뇌, 흉선, 양측 비복근, 림프절)과 소변을 72시간까지 분석하였음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가・심사 규정 제25조 5호 가목에 따라 '백신의 경우에는 감수성이 있는 실험동물에서의 면역 후 공격시험(Challenge Test)를 통한 방어여부를 확인할 수 있는 자료 또는 이와 동등한 시험을 통한 방어여부를 확인할 수 있는 자료'가 제출되어야 함. 따라서 원칙적으로 Challenge Test 자료가 제출되어야 하고 이론적으로 실시가 불가능 할 경우 그 근거자료가 제출되어야 함. 수두-대상포진 바이러스(Varicella zoster virus)는 대단히 종 특이적이며 인간 및 유인원만 자연적으로 감염

시키는 것으로 알려져 있음. 따라서 WHO TRS927 Annex 1(43페이지, A pharmacodynamic study for a vaccine product is generally conducted~)에 따라 일반적인 백신 효력시험으로 면역원성을 평가하였음

- 싱그릭스주의 효력시험으로 HZ/su(gE/AS01$_B$) 10건, AS01$_B$ 7건, QS-21 4건, MPL 2건의 자료를 제출하였음. HZ 백신의 개발에서는 높은 세포성 및 체액성 면역반응 모두를 유도하는 것이 바람직함. 특히, CD4+ T 세포반응이 HZ에 대한 방어력과 특히 연관되어 있다고 알려져 있음. 효력시험에서는 gE 단백질과 병용한 항원보강제 사용의 이익을 평가하고 HZ/su(gE/AS01$_B$) 백신에 있어 높은 gE-특이적 세포성 및 체액성 면역반응을 유도하기 위한 최선의 항원보강제를 식별하는 일련의 실험이 수행되었음
- HZ/su(gE/AS01$_B$), AS01$_B$, QS21, MPL 각각에 대해 단독적으로 수행된 GLP 안전성약리시험(심혈관계 및 호흡기계) 자료를 제출하였음. 중추신경계에 대한 평가는 반복독성시험에 포함하여 수행되었음
- 면역증강제(AS01$_B$, QS-21, MPL)에 대한 6건의 체내분포시험이 수행되었음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 자료제출 증명서 제출(유럽연합)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 29건

· 만 50세 이상 면역적격자 대상 23건, 1상 1건, 1/2상 3건(연장 포함), 2상 6건(연장 포함), 3상 13건

· 만 18세 이상 면역저하자 대상 6건, 1/2a상 2건, 2/3상 1건, 3상 3건

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 3상 유효성 임상시험은 zoster-006(만 50세 이상 면역적격), zoster-022 (만70세 이상 면역적격), zoster-002(만 18세 이상 자가조혈모세포 이식자)

<table>
<tr><th colspan="2">구분</th><th>단계</th><th>시험#</th><th colspan="2">시험목적</th><th>디자인</th><th>용법·용량</th><th>시험대상자</th></tr>
<tr><td rowspan="5">50세 이상 고령자</td><td rowspan="5">핵심</td><td>III</td><td>ZOSTER -006

(국내 포함)</td><td>1차</td><td>· 50세 이상 시험대상자에서 HZ 예방에서의 VE</td><td>-무작위배정
-관찰자눈가림</td><td>1회/2개월, 2회</td><td>-50세 이상 성인
<table><tr><th rowspan="2" colspan="2">분석군</th><th colspan="2">시험대상자수(명)</th></tr><tr><th>시험약 (HZ/su)</th><th>위약 (식염수)</th></tr><tr><td colspan="2">TVC</td><td>7,695</td><td>7,710</td></tr><tr><td colspan="2">mTVC</td><td>7,344</td><td>7,415</td></tr><tr><td rowspan="2">ATP</td><td>체액</td><td>1,070</td><td>1,067</td></tr><tr><td>세포</td><td>212</td><td>218</td></tr></table></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>2차</td><td>다음 사항에 대한 연령층별 VE
· HZ의 예방
다음 사항에 대한 전체 및 연령층별 VE:
· 총 PHN의 예방
· HZ가 확진된 시험대상자에서 중증의 ‘최악’ HZ 통증 지속시간, HZ 관련 사망 및 입원, HZ 관련 합병증 발생률, 진통제 사용에서의 감소
· 반응원성 및 안전성</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>III</td><td>ZOSTER -022

(국내 포함)</td><td>1차</td><td>· 70세 이상 시험대상자에서 HZ 예방에서의 VE</td><td>-무작위배정
-관찰자눈가림</td><td>1회/2개월, 2회</td><td>-70세 이상 성인
<table><tr><th rowspan="2">분석군</th><th colspan="2">시험대상자수(명)</th></tr><tr><th>시험약 (HZ/su)</th><th>위약 (식염수)</th></tr><tr><td>TVC</td><td>6,950</td><td>6,950</td></tr><tr><td>mTVC</td><td>6,541</td><td>6,622</td></tr><tr><td>ATP(체액)</td><td>387</td><td>412</td></tr></table></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>2차</td><td>다음 사항에 대한 VE
· 총 PHN의 예방
· HZ가 확진된 시험대상자에서 중증의 ‘최악’ HZ 통증 지속시간, HZ 관련 사망 및 입원 발생률, 진통제 사용에서의 감소
· 반응원성 및 안전성</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>III</td><td>ZOSTER -006 및 ZOSTER -022 통합분석

(국내 포함)</td><td>1차</td><td>· 두 시험에 걸친 70세 이상 시험대상자에서 HZ 예방에서의 VE
· 두 시험에 걸친 70세 이상 시험대상자에서 HZ 예방에서의 VE 추정을 통합</td><td>-무작위 배정
-관찰자눈가림</td><td>1회/2개월, 2회</td><td>-50세 이상 성인
<table><tr><th rowspan="2">분석군</th><th colspan="2">시험대상자수(명)</th></tr><tr><th>시험약 (HZ/su)</th><th>위약 (식염수)</th></tr><tr><td>TVC</td><td>14,645</td><td>14,660</td></tr><tr><td>mTVC</td><td>13,881</td><td>14,035</td></tr><tr><td>ATP(체액)</td><td>1,457</td><td>1,479</td></tr></table></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>2차</td><td>다음 사항에 대한 VE
· HZ가 확진된 50세 이상 시험대상자에서 총 PHN 예방에서의 VE
· HZ가 확진된 70세 이상 시험대상자에서 중증의 ‘최악’ HZ 통증 지속시간 감소
· 70세 이상 시험대상자에서의 반응원성 및 안전성</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>III</td><td>ZOSTER -007</td><td>1차</td><td>· gE에 대한 체액성 면역반응 면에서 3개 제조 로트의 로트-대-로트 일관성(항-gE GMC 비)</td><td>-무작위배정
-이중 눈가림
-Lot consistency</td><td>1회/2개월, 2회</td><td>-50세 이상 성인</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>2차</td><td>· HZ/su에 대한 VRR 면에서</td><td></td><td></td><td></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th colspan="2">구분</th><th>단계</th><th>시험#</th><th colspan="2">시험목적</th><th>디자인</th><th>용법·용량</th><th>시험대상자</th></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td></td><td></td><td></td><td>로트-대-로트 일관성
· gE에 대한 체액성 면역반응
· 반응원성 및 안전성</td><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><th rowspan="2">분석군</th><th colspan="4">시험대상자수(명)</th></tr>
<tr><th colspan="4">로트</th></tr>
<tr><th></th><th>A</th><th>B</th><th>C</th></tr>
<tr><td>TVC</td><td>218</td><td>217</td><td>216</td></tr>
<tr><td>ATP(체액)</td><td>210</td><td>210</td><td>202</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td>III</td><td>ZOSTER
-026</td><td>1차</td><td>0→6군과 0→12군에서 두 번째 접종 1개월 후 HZ/su에 대한 VRR
· 0→6군에서 VRR 목적이 충족된 경우: 항-gE 항체에 대한 GMC 비율 면에서의 NI(0→2군 대 0→6군).
· 0→12군에서 VRR 목적이 충족된 경우: 항-gE 항체에 대한 GMC 비율 면에서의 NI(0→2군 대 0→12군)</td><td>-무작위배정
-공개
-접종 일정 비교</td><td>0→2군 : 1회/2개월, 2회
0→6군 : 1회/6개월, 2회
0→12군 : 1회/12개월, 2회</td><td>-50세 이상 성인
<table>
<tr><th rowspan="2">분석군</th><th colspan="4">시험대상자수(명)</th></tr>
<tr><th>0→2</th><th>0→6</th><th>0→12</th></tr>
<tr><td>TVC</td><td>119</td><td>119</td><td>116</td></tr>
<tr><td>ATP(1차)</td><td>118</td><td>114</td><td>111</td></tr>
<tr><td>ATP(2차)</td><td>117</td><td>115</td><td>110</td></tr>
<tr><td colspan="4">· ATP(1차) : 2회 접종 1개월 후 시험대상자
· ATP(2차) : 2회 접종 12개월 후 시험대상자</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td></td><td></td><td>2차</td><td>· gE에 대한 체액성 면역반응
· 반응원성 및 안전성</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td>III</td><td>ZOSTER
-004</td><td>1차</td><td>· Co-Ad군에서 gE에 대한 체액성 면역반응(VRR)
· 제개월 Co-Ad군 대 제5개월 위약군의 gE에 대한 체액성 면역반응 면에서의 NI
· 백신접종 후 제21일에 Co-Ad군 대 위약군의 4종 인플루엔자 백신주에 대한 HI 항체 GMT 면에서의 NI</td><td>-무작위배정
-공개
-HZ/su와 FLU-D-QIV와의 병용접종</td><td>Co-Ad군 : 0개월에 FLU-D-QIV를 1회 접종하고 0, 2개월에 HZ/su를 2회 접종
대조군 : 0개월에 FLU-D-QIV를 1회 접종하고 제2, 4개월에 HZ/su를 2회 접종</td><td>-50세 이상 성인
<table>
<tr><th rowspan="2">분석군</th><th colspan="2">시험대상자수(명)</th></tr>
<tr><th>Co-Ad</th><th>대조군</th></tr>
<tr><td>TVC</td><td>413</td><td>415</td></tr>
<tr><td>ATP</td><td>386</td><td>395</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td></td><td></td><td>2차</td><td>· 백신접종 후 제21일에 Co-Ad군 대 위약군의 4종 인플루엔자 백신주에 대한 HI 항체양전율 면에서의 NI.
· FLU-D-QIV에 반응한 GMT, 혈청방어율, 항체양전율, MGI
· HZ/su 및 FLU-D-QIV 모두의 반응원성 및 안전성</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td>III</td><td>ZOSTER
-035</td><td>1차</td><td>· Co-Ad군에서 3개월의 HZ/su에 대한 VRR
· 3개월 Co-Ad군 대 5개월 위약군의 gE에 대한 체액성 면역반응 면에서의 NI
· 백신접종 1개월 후 Co-Ad군 대 위약군의 12종의 선정 개별 폐렴구균 접합체 혈청형에 대한 체액성 면역반응 면에서의 NI</td><td>-무작위배정
-공개
-HZ/su와 PPV23과의 병용접종</td><td>Co-Ad군 : 0개월에 PPV23를 1회 접종하고 0, 2개월에 HZ/su를 2회 접종
대조군 : 0개월에 PPV23를 1회 접종하고 제2, 4개월에 HZ/su를 2회 접종</td><td>-50세 이상 성인
<table>
<tr><th rowspan="2">분석군</th><th colspan="2">시험대상자수(명)</th></tr>
<tr><th>Co-Ad</th><th>대조군</th></tr>
<tr><td>TVC</td><td>432</td><td>433</td></tr>
<tr><td>ATP</td><td>412</td><td>417</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td></td><td></td><td>2차</td><td>· HZ/su 및 PPV23 모두의 반응원성 및 안전성</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td>III</td><td>ZOSTER
-042</td><td>1차</td><td>· Co-Ad군에서 3개월의 HZ/su에 대한 VRR
· 3개월 Co-Ad군 대 5개월 위약군의 gE에 대한 체액성 면역반응 면에서의 NI
· 백신접종 1개월 후 Co-Ad군</td><td>-무작위배정
-공개
-HZ/su와 dTpa와의 병용접종</td><td>Co-Ad군 : 0개월에 dTpa를 1회 접종하고 0, 2개월에 HZ/su를 2회</td><td>-50세 이상 성인
<table>
<tr><th rowspan="2">분석군</th><th colspan="2">시험대상자수(명)</th></tr>
<tr><th>Co-Ad</th><th>대조군</th></tr>
<tr><td>TVC</td><td>412</td><td>418</td></tr>
<tr><td>ATP</td><td>377</td><td>394</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th colspan="2">구분</th><th>단계</th><th>시험#</th><th colspan="2">시험목적</th><th>디자인</th><th>용법·용량</th><th>시험대상자</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>대 위약군의 PT, FHA, PRN에 대한 체액성 면역반응과 항-D 및 항-T 농도를 나타낸 시험대상자 백분율의 차이 면에서의 NI</td><td rowspan="2"></td><td rowspan="2">접종
대조군 : 0개월에 dTpa를 1회 접종하고 제2, 4개월에 HZ/su를 2회 접종</td><td rowspan="2"></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>2차</td><td>·HZ/su 및 dTpa 모두의 반응원성 및 안전성</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>III</td><td>ZOSTER-048</td><td>1차</td><td>·두 번째 접종 1개월 후 gE에 대한 체액성 면역반응(GMC 비율: 과거 Zvax 접종 안함 대 접종함)
·반응원성 및 안전성(두 번째 접종 1개월 후)</td><td rowspan="2">-공개
-다기관
-약독화 HZ 생백신 접종 이력을 기반</td><td rowspan="2">과거 Zvax 접종군 : 5년 이상 전에 약독화 생 HZ 백신을 접종
과거 Zvax 미접종군 : 과거에 약독화 생 HZ 백신을 접종하지 않음
0, 2개월에 2회 접종</td><td rowspan="2">-65세 이상 성인
<table><tr><th rowspan="2">분석군</th><th colspan="2">시험대상자수(명)</th></tr><tr><th>접종군</th><th>미접종군</th></tr><tr><td>TVC</td><td>215</td><td>215</td></tr><tr><td>ATP</td><td>204</td><td>204</td></tr></table></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>2차</td><td>·제0일, 첫 번째 접종 1개월 후, 두 번째 접종 1, 12개월 후 gE에 대한 CMI 및 체액성 면역반응.
·두 번째 접종 1개월 후부터 두 번째 접종 12개월 후까지의 안전성</td></tr>
<tr><td></td><td>지지</td><td>I/II</td><td>EXPLO-CRD-004</td><td>1차</td><td>·OKA 수두백신을 병용하거나 병용하지 않았을 때의 HZ/su의 반응원성 및 안전성
·제3개월의 최적 CD4+ 및/또는 CD8+ T 세포 비교</td><td rowspan="3">-공개
-무작위배정
-탐색적 투여 횟수 근거</td><td>gE/Y : 제0, 2개월에 HZ/su를 2회 접종
gEVAR/Y : 제0, 2개월에 HZ/su와 OKA VZV 수두백신을 2회 접종</td><td>-18~30세 성인
<table><tr><th rowspan="2">분석군</th><th colspan="2">시험대상자수(명)</th></tr><tr><th>gE/Y</th><th>gEVAR/Y</th></tr><tr><td>TVC</td><td>10</td><td>10</td></tr><tr><td>ATP</td><td>10</td><td>10</td></tr></table></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>2차</td><td>·혈액학 및 생화학 파라미터별로 측정한 안전성
·다양한 백신 전략에 의해 일어난 CMI 및 체액성 면역반응</td><td>① VAR/E : 제0, 2개월에 OKA VZV 수두백신을 2회 접종
② gE/E : 제0, 2개월에 HZ/su을 2회 접종
③ gEVAR/E : 제0, 2개월에 HZ/su와 OKA VZV 수두백신을 2회 접종</td><td>-50~70세 성인
<table><tr><th rowspan="2">분석군</th><th colspan="3">시험대상자수(명)</th></tr><tr><th>①</th><th>②</th><th>③</th></tr><tr><td>TVC</td><td>45</td><td>45</td><td>45</td></tr><tr><td>ATP(1차)</td><td>45</td><td>45</td><td>45</td></tr><tr><td>ATP(2차)</td><td>45</td><td>45</td><td>45</td></tr></table></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>I/II</td><td>ZOSTER-018</td><td colspan="2">-EXPLO-CRD-004 연장시험</td><td rowspan="3">-공개
-비-무작위배정
-EXPLO-CRD-004에서 HZ/su로 접종한 시험대상자의 제30개월 및 제42개월 추적관찰</td><td rowspan="2">-gE/Y : 제0, 2개월에 HZ/su를 2회 접종</td><td rowspan="2">-18~30세 성인
<table><tr><th rowspan="2">분석군</th><th colspan="2">시험대상자수(명)</th></tr><tr><th colspan="2">gE/Y</th></tr><tr><th></th><th>M30</th><th>M42</th></tr><tr><td>TVC</td><td>4</td><td>3</td></tr><tr><td>ATP</td><td>4</td><td>3</td></tr></table></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>1차</td><td>·제30개월 및 제42개월에 HZ/su군에서 gE 및 VZV에 대한 CMI의 지속성에 대한 기술적 평가</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>2차</td><td>·HZ/su군에서 gE 및 VZV에 대한 체액성 면역반응의 지속성
·전체 시험기간 동안 SAE 면에서의 안전성</td><td>-gE/E : 제0, 2개월에 HZ/su을</td><td>-50~70세 성인</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th colspan="2">구분</th><th>단계</th><th>시험#</th><th colspan="2">시험목적</th><th>디자인</th><th>용법·용량</th><th>시험대상자</th></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td></td><td></td><td></td><td>·EXPLO-CRD-004 시험의 제12개월부터 ZOSTER-019 종료 시까지 임상적으로 진단된 HZ</td><td></td><td>2회 접종</td><td><table><tr><th rowspan="2">분석군</th><th colspan="2">시험대상자수(명)</th></tr><tr><th colspan="2">gE/E</th></tr><tr><th>M30</th><th>M42</th></tr><tr><td>TVC</td><td>30</td><td>20</td></tr><tr><td>ATP</td><td>29</td><td>20</td></tr></table></td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td>II</td><td>ZOSTER -003</td><td>1차</td><td>·70세 이상 시험대상자에서 제3개월의 gE/AS01B 백신 중의 gE에 대한 CD4+ T 세포 반응 비교</td><td>-단일 맹검
-무작위 배정
-항원용량 선정</td><td>① gE251B : 25μg gE/AS01$_B$
② gE501B : 50μg(HZ/su)
③ gE1001B : 100μg gE/AS01$_B$
④ GE100S 100μg gE/식염수
⑤ SgE1B 식염수 1회 투여, AS01$_B$ 100μg 1회 투여</td><td>-60세 이상 성인<table><tr><th rowspan="2">분석군</th><th colspan="5">시험대상자수(명)</th></tr><tr><th>①</th><th>②</th><th>③</th><th>④</th><th>⑤</th></tr><tr><td>TVC</td><td>164</td><td>166</td><td>165</td><td>54</td><td>165</td></tr><tr><td>ATP</td><td>157</td><td>156</td><td>151</td><td>50</td><td>153</td></tr></table></td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td></td><td></td><td>2차</td><td>·70세 이상 시험대상자에서 gE1001B군과 gE100S군 간 gE에 대한 CD4+ T 세포 반응 비교
·70세 이상 시험대상자에서 gE 및 VZV /AS01B 백신 중의 gE 및 VZV에 대한 체액성 면역반응 비교
·60~69세 및 70세 이상 시험대상자에서 시험백신 제형의 첫 번째 및 두 번째 접종 후 체액성 및 CMI 면역반응
·반응원성 및 안전성
·임상적으로 진단된 HZ</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td>II</td><td>ZOSTER -011, ZOSTER -012, ZOSTER -013</td><td colspan="2">-ZOSTER-003 연장시험(12/24/36개월)</td><td>-단일맹검
-비-무작위배정
-ZOOSTER-003에서 백신접종 시험대상자에 대한 제12, 24, 36개월 확장 추적 관찰</td><td>① gE251B : 25μg gE/ AS01$_B$
② gE501B : 50μg gE/ AS01$_B$
③ gE1001B : 100μg gE/ AS01$_B$
④ GE100S 100μg gE/식염수
⑤ S gE1B 식염수 1회 투여, 100μg gE/ AS01$_B$ 1회 투여</td><td>-60세 이상 성인<table><tr><th colspan="2" rowspan="2">분석군</th><th colspan="5">시험대상자수(명)</th></tr><tr><th>①</th><th>②</th><th>③</th><th>④</th><th>⑤</th></tr><tr><td rowspan="3">TVC</td><td>M12</td><td>156</td><td>159</td><td>159</td><td>50</td><td>161</td></tr><tr><td>M24</td><td>150</td><td>155</td><td>154</td><td>49</td><td>157</td></tr><tr><td>M36</td><td>147</td><td>147</td><td>150</td><td>47</td><td>154</td></tr><tr><td rowspan="3">ATP</td><td>M12</td><td>146</td><td>144</td><td>147</td><td>48</td><td>145</td></tr><tr><td>M24</td><td>126</td><td>133</td><td>135</td><td>44</td><td>133</td></tr><tr><td>M36</td><td>117</td><td>123</td><td>127</td><td>40</td><td>133</td></tr></table></td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td></td><td></td><td>1차</td><td>·없음</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td></td><td></td><td>2차</td><td>·제30개월 및 제42개월에 HZ/su군에서 gE 및 VZV에 대한 CMI의 지속성에 대한 기술적 평가
·gE 및 VZV에 대한 CMI 및 체액성 면역반응의 지속성
·전체 시험기간 동안 SAE 면에서의 안전성
·제36개월까지 임상적으로 진단된 HZ</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td>II</td><td>ZOSTER -024</td><td colspan="2">-ZOSTER-003 연장시험(48/60/72개월)</td><td>-공개
-단일군
-비-무작위배정
-ZOOSTER-003에서 백신접종 시험대상자에 대한 제48, 60, 72개월 확장 추적 관찰</td><td>gE501B : 50μg gE/ AS01$_B$</td><td>-60세 이상 성인<table><tr><th colspan="2">분석군</th><th>시험대상자수(명)</th></tr><tr><td rowspan="3">TVC</td><td>M48</td><td>129</td></tr><tr><td>M60</td><td>124</td></tr><tr><td>M72</td><td>119</td></tr><tr><td rowspan="3">ATP</td><td>M48</td><td>126</td></tr><tr><td>M60</td><td>NA</td></tr><tr><td>M72</td><td>NA</td></tr></table></td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td></td><td></td><td>1차</td><td>·전체적으로와 연령층별 gE 및 VZV에 대한 CMI 및 체액성 면역반응 평가</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td></td><td></td><td>2차</td><td>·각 연령에서 SAE 및 pIMD 면에서의 안전성
·HZ 의심증례</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td>IIIb</td><td>ZOSTER -060</td><td colspan="2">-ZOSTER-003 연장시험(120개월)</td><td>-공개
-다기관
-지속성기에는 ZOSTER-003</td><td>ZOSTER-003에서 HZ/su로 접종한 60세</td><td>-60세 이상 성인</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td></td><td></td><td>1차</td><td>·제108개월 및 제120개월에 gE에 대한 CMI 및 체액성 면역반응 지속성</td><td></td><td></td><td></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th colspan="2">구분</th><th>단계</th><th>시험#</th><th colspan="2">시험목적</th><th>디자인</th><th>용법·용량</th><th>시험대상자</th></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="6"></td><td></td><td></td><td>2차</td><td><지속성기>
· 연령층별로 제108개월 및 제120개월의 CMI 및 체액성 면역반응 지속성
· 제108개월~제120개월의 안전성
<재접종기:>
· 최초 접종일정 10년 후 접종했을 때, 매 접종 1개월 후(제121, 123개월) 및 마지막 접종 12개월 후(제134개월)의 2회 재접종 일정에 대한 CMI 및 체액성 면역반응
· 추가 2회 접종으로 재접종 후의 반응원성 및 안전성</td><td>에서 첫 번째 접종 후 120개월까지, 재접종기에는 마지막 접종 후 12개월까지</td><td>이상 성인(50μg gE/AS01B군)

지속성기: HZ/su를 접종하지 않음

재접종기: 제120, 122개월에 2회 접종</td><td><table><tr><th rowspan="2">분석군</th><th colspan="2">시험대상자수(명)</th></tr><tr><th>지속성기</th><th>재접종기</th></tr><tr><td>TVC</td><td>70</td><td>62</td></tr><tr><td>ATP</td><td>68</td><td>54</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>II</td><td>ZOSTER-010</td><td>1차</td><td>· 50세 이상 시험대상자에서 HZ/su군, AS01E군, gE/식염수군 간 gE 및 VZV에 대한 CMI 및 체액성 면역반응 비교</td><td rowspan="2">-관찰자 맹검
-무작위 배정
-항원보강용량 선정</td><td rowspan="2">1회/2개월, 2회
① gE/AS01_B : HZ/su
② gE/AS01E : 50μg gE/AS01E
③ gE/식염수 : 50μg gE/식염수
④ 식염수</td><td>-60세 이상 성인
<table><tr><th rowspan="2">분석군</th><th colspan="4">시험대상자수(명)</th></tr><tr><th>①</th><th>②</th><th>③</th><th>④</th></tr><tr><td>TVC</td><td>150</td><td>149</td><td>73</td><td>38</td></tr><tr><td>ATP</td><td>140</td><td>138</td><td>71</td><td>37</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>2차</td><td>· 연령층별 gE- 및 VZV 특이적 CMI (총 CD8+ T 세포 포함)와 체액성 면역반응 비교
· 반응원성 및 안전성
· HZ 의심증례</td></tr>
<tr><td>I</td><td>ZOSTER-023</td><td>1차</td><td>· 반응원성 및 안전성</td><td rowspan="2">-공개
-단일국가</td><td rowspan="2">1회/2개월, 2회</td><td>-일본 민족기원의 성인
<table><tr><th rowspan="2">분석군</th><th colspan="2">시험대상자수(명)</th></tr><tr><th>18~30세</th><th>50~69세</th></tr><tr><td>TVC</td><td>10</td><td>10</td></tr><tr><td>ATP</td><td>10</td><td>8</td></tr></table></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>2차</td><td>· gE VZV에 대한 체액성 면역반응</td></tr>
<tr><td></td><td>ZOSTER-032</td><td>1차</td><td>· SC 대 IM로 투여했을 때 제3개월의 gE에 대한 VRR 및 GMC의 기술적 평가
· 제3개월까지의 반응원성 및 안전성</td><td rowspan="2">-공개
-무작위 배정</td><td rowspan="2">1회/2개월, 2회</td><td>-50세 이상의 성인
<table><tr><th rowspan="3">분석군</th><th colspan="4">시험대상자수(명)</th></tr><tr><th colspan="2">SC HZ/su</th><th colspan="2">IM HZ/su</th></tr><tr><th>M3</th><th>M14</th><th>M3</th><th>M14</th></tr><tr><td>TVC</td><td>30</td><td>30</td><td>30</td><td>30</td></tr><tr><td>ATP</td><td>29</td><td>30</td><td>29</td><td>28</td></tr></table></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>2차</td><td>· 제0개월부터 제14개월까지 gE에 대한 체액성 면역반응(VRR 및 GMC)
· 제3개월부터 제14개월까지 SAE 및 pIMD 면에서의 안전성</td></tr>
<tr><td></td><td>II</td><td>ZOSTER-033</td><td>1차</td><td>· 3개월의 gE에 대한 체액성 면역반응 (VRR)
· 제3개월까지의 반응원성 및 안전성</td><td rowspan="2">-공개</td><td rowspan="2">1회/2개월, 2회</td><td>-과거 HZ 에피소드가 있는 50세 이상의 성인
<table><tr><th>분석군</th><th>시험대상자수(명)</th></tr><tr><td>TVC</td><td>82</td></tr><tr><td>ATP</td><td>96</td></tr></table></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>2차</td><td>· 연령층별 gE에 대한 체액성 면역반응
· 마지막 접종 30일 후부터 제14개월까지 SAE 및 pIMD 면에서의 안전성</td></tr>
<tr><td></td><td>IIIb</td><td>ZOSTER-056</td><td>1차</td><td>· HZ/su 백신의 매 접종 후 Unsolicited AE, SAE, pIMD 면에서의 안전성</td><td rowspan="2">-공개
-교차접종</td><td rowspan="2">1회/2개월, 2회</td><td>-과거 위약 접종자 (ZOSTER-006 또는 ZOSTER-022에서 50세 이상)
<table><tr><th>분석군</th><th>시험대상자수(명)</th></tr><tr><td>TVC</td><td>8,687</td></tr><tr><td>ATP</td><td>NA</td></tr></table></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>2차</td><td>· 전체 시험기간 동안의 HZ 의심증례</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th colspan="2">구분</th><th>단계</th><th>시험#</th><th colspan="2">시험목적</th><th>디자인</th><th>용법·용량</th><th>시험대상자</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>III</td><td>ZOSTER
-063</td><td>1차</td><td>· 첫 번째 접종 후 SF-36 PF 점수에서의 베이스라인 대비 변화</td><td>-공개
-다기관</td><td>1회/2개월,
2회</td><td>-50세 이상 성인
<table><tr><th>분석군</th><th>시험대상자수(명)</th></tr><tr><td>TVC</td><td>401</td></tr><tr><td>ATP</td><td>NA</td></tr></table></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>2차</td><td>· 두 번째 접종 후 SF-36 PF 점수에서의 베이스라인 대비 변화
· SF-36 PF 단일항목 점수, SF-36 RP 점수, QALY에서의 변화
· 반응원성이 의료자원 사용, 시험대상자와 비전담 간병인의 업무 손실, 전담 간병인의 추가 업무에 미치는 영향
· 반응원성 및 안전성</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>18세 이상 IC 성인</td><td>핵심</td><td>III</td><td>ZOSTER
-
002

(국내 포함)</td><td>1차</td><td>· HZ 예방에서의 VE</td><td>-무작위 배정
-관찰자 눈가림
-위약대조
-유효성</td><td>1회/2개월,
2회</td><td>-18세 이상의 HSCT 수혜자
-기저질환별 2개 하위군:
· MM
· NHBCL
호지킨 림프종, NHTCL, AML, 고형기관암 등을 포함한 기타 진단
<table><tr><th rowspan="2">분석군</th><th colspan="2">시험대상자수(명)</th></tr><tr><th>HZ/su</th><th>위약</th></tr><tr><td>TVC</td><td>922</td><td>924</td></tr><tr><td>mTVC</td><td>870</td><td>851</td></tr><tr><td>ATP</td><td>82</td><td>76</td></tr></table></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>2차</td><td>· 중증의 ‘최악’ HZ 통증의 총 지속시간 감소, 확진된 HZ 관련 합병증 감소, PHN 예방에서의 VE
· 제0, 1, 2, 13, 25개월에 시험대상자 하위코호트에서의 gE에 대한 체액성 면역반응
· 전체 시험기간 동안의 반응원성 및 안전성</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>III</td><td>ZOSTER
-
039

(국내 포함)</td><td>1차</td><td>· 마지막 접종 후 30일까지의 반응원성 및 안전성
· NHBCL 및 CLL이 있는 자를 제외한 혈액암 시험대상자에서 제2개월의 gE에 대한 체액성 면역반응</td><td>-무작위 배정
-관찰자 눈가림
-위약대조
-유효성</td><td>1회/2개월,
2회</td><td>-혈액암이 있는 18세 이상의 성인
-기저질환에 따라 3개 하위군으로 층화함:
· NHBCL
· CLL
· MM 및 기타 질환 (즉, MM, NHTCL, 호지킨 림프종, 기타 혈액암)
<table><tr><th rowspan="2">분석군</th><th colspan="2">시험대상자수(명)</th></tr><tr><th>HZ/su</th><th>위약</th></tr><tr><td>TVC</td><td>283</td><td>279</td></tr><tr><td>mTVC</td><td>259</td><td>256</td></tr><tr><td>ATP</td><td>217</td><td>198</td></tr></table></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>2차</td><td>· 마지막 접종 30일 후부터 시험 종료 시까지의 안전성
· gE에 대한 체액성 면역반응:
- NHBCL이 있는 자를 제외한 혈액암 시험대상자에서 제2개월의 HZ/su에 대한 VRR.
- NHBCL이 있는 자를 제외한 혈액암 시험대상자에서 제2개월의 GMC 비율
- 전체 시험모집단과 기저질환층별 제0, 1, 2, 13개월의 gE에 대한 체액성 면역반응
· CMI 하위코호트와 기저질환층별 제0, 1, 2, 13개월의 gE에 대한 CMI</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>II/
III</td><td>ZOSTER
-
028

(국내 포함)</td><td>1차</td><td>· PreChemo군에서 제2개월에 GMC 비율을 사용한 gE에 대한 체액성 면역반응
· 마지막 접종 후 30일까지의 반응원성 및 안전성</td><td>-무작위 배정
-관찰자 눈가림
-위약대조</td><td>1회/2개월,
2회

HZ/su
① PreChemo 군
② OnChemo</td><td>-고형암이 있는 18세 이상의 성인
-기저질환에 따라 3개 하위군으로 층화함:
· NHBCL
· CLL
· MM 및 기타 질환 (즉,</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>2차</td><td>· gE에 대한 체액성 면역반응:</td><td></td><td></td><td></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th colspan="2">구분</th><th>단계</th><th>시험#</th><th colspan="2">시험목적</th><th>디자인</th><th>용법·용량</th><th>시험대상자</th></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td></td><td></td><td></td><td>- PreChemo군에서 제2개월에 HZ/su에 대한 VRR
- 모든 시험대상자에서 제2개월의 GMC 비율
- 모든 시험대상자에서 제2개월의 HZ/su에 대한 VRR
- 모든 시험대상자에서 제0, 1, 2, 6, 13개월의 gE에 대한 체액성 면역반응
· CMI 하위코호트에서 gE에 대한 CMI (PreChemo군만)
- 제2개월의 GM 비율
- 제2개월의 HZ/su에 대한 VRR.
- 제0, 1, 2, 13개월의 gE 특이적 CD4+ T 세포 빈도</td><td></td><td>군

위약
③ PreChemo 군
④ OnChemo 군</td><td>MM, NHTCL, 호지킨 림프종, 기타 혈액암)
<table><tr><th rowspan="2">분석군</th><th colspan="4">시험대상자수(명)</th></tr><tr><th colspan="2">HZ/su</th><th colspan="2">위약</th></tr><tr><th></th><th>①</th><th>②</th><th>③</th><th>④</th></tr><tr><td>TVC</td><td>90</td><td>27</td><td>91</td><td>24</td></tr><tr><td>ATP</td><td>65</td><td>22</td><td>78</td><td>20</td></tr></table></td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td>III</td><td>ZOSTER
-
041

(국내 포함)</td><td>1차</td><td>· 제2개월에 HZ/su에 대한 VRR을 사용한 gE에 대한 체액성 면역반응
· 첫 번째 접종부터 마지막 접종 30일 후까지의 반응원성 및 안전성</td><td>-무작위 배정
-관찰자 눈가림
-위약대조</td><td>1회/2개월, 2회</td><td>-18세 이상의 신장이식 수혜자
<table><tr><th rowspan="2">분석군</th><th colspan="2">시험대상자수(명)</th></tr><tr><th>HZ/su</th><th>위약</th></tr><tr><td>TVC</td><td>132</td><td>132</td></tr><tr><td>ATP</td><td>121</td><td>119</td></tr></table></td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td></td><td></td><td>2차</td><td>· gE에 대한 체액성 면역반응:
- 제2개월의 GMC 비율
- 제0, 1, 2, 7, 13개월의 gE에 대한 체액성 면역반응
· CMI 하위코호트에서의 gE에 대한 CMI
- 제2개월의 HZ/su에 대한 VRR
- 제2개월의 GM 비율
- 제0, 2, 13개월의 gE 특이적 CD4+ T 세포 빈도
· 마지막 접종 30일 후부터 시험종료 시까지의 안전성</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">지지</td><td>I/
IIa</td><td>ZOSTER
-
001</td><td>1차</td><td>· 혈액학 및 생화학 파라미터를 포함한 반응원성 및 안전성
· HZ/su 3회 접종자, gE/AS01E 백신 3회 접종자, HZ/su 2회 접종자, 위약 접종자 간의 gE에 대한 CMI 및 체액성 면역반응 비교</td><td>-무작위 배정
-관찰자 눈가림
-위약대조</td><td>0/1/3개월(3회)

① gE/AS01$_B$3 : HZ/su 3회 접종
② gE/AS01$_E$3 : gE/AS01$_E$ 3회 접종
③ gE/AS01$_B$2 : 제0개월에 위약 1회 + 제1, 3개월에 HZ/su 2회 접종
④ 위약 : 식염수 3회</td><td>-18세 이상의 자가 HSCT 수혜자
<table><tr><th rowspan="2">분석군</th><th colspan="4">시험대상자수(명)</th></tr><tr><th>①</th><th>②</th><th>③</th><th>④</th></tr><tr><td>TVC</td><td>30</td><td>29</td><td>31</td><td>30</td></tr><tr><td>ATP</td><td>29</td><td>26</td><td>27</td><td>24</td></tr></table></td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td></td><td></td><td>2차</td><td>· 상이한 시점에서 gE 및 VZV에 대한 CMI 및 체액성 면역반응의 4개군 간 비교
· HZ 및 그 합병증</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td>I/</td><td>ZOSTER</td><td>1차</td><td>· 혈액학 및 생화학 파라미터를</td><td>-무작위 배정</td><td>0/1/3개월(3회)</td><td>-18세 이상의 HIV 감염</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th colspan="2">구분</th><th>단계</th><th>시험#</th><th colspan="2">시험목적</th><th>디자인</th><th>용법·용량</th><th>시험대상자</th></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2"></td><td rowspan="2">IIa</td><td rowspan="2">-
015</td><td></td><td>포함한 반응원성 및 안전성과 HIV 상태 악화
·제7개월의 gE에 대한 CMI 및 체액성 면역반응</td><td rowspan="2">-관찰자 눈가림
-위약대조</td><td rowspan="2">① gE/AS01$_B$3 : HZ/su 3회 접종
② gE/AS01$_E$3 : gE/AS01$_E$ 3회 접종
③ gE/AS01$_B$2 : 제0개월에 위약 1회 + 제1, 3개월에 HZ/su 2회 접종
④ 위약 : 식염수 3회</td><td rowspan="2">성인
<table><tr><th rowspan="2">분석군</th><th colspan="4">시험대상자수(명)</th></tr><tr><th>①</th><th>②</th><th>③</th><th>④</th></tr><tr><td>TVC</td><td>30</td><td>29</td><td>31</td><td>30</td></tr><tr><td>ATP</td><td>29</td><td>26</td><td>27</td><td>24</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>2차</td><td>·제0, 1, 2, 3, 6, 7, 18개월의 gE 및 VZV에 대한 CMI 및 체액성 면역반응
·HZ 및 그 합병증</td></tr>
<tr><td colspan="9">mTVC : 유효성 분석군, ATP : 면역원성 분석군</td></tr>
</table>

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음 : 일반적으로 백신 임상 평가에서 약물동태학의 적용을 받지 않음. 현행 EMEA 가이드라인 [Guideline on clinical evaluation of vaccines, EMEA/CHMP/VWP/164653/2005]에서는 약물동태에 관한 임상자료가 일반적으로 요구되지 않는다고 명시되어 있으며, 국내 백신 임상평가 가이드라인[백신 임상평가 가이드라인(민원인 안내서)]과 WHO 백신 임상평가 가이드라인[Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations]에서는 허가 전 임상개발 프로그램의 필수 요소 자료로서 규정하고 있지 않음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 만 50세 이상 면역적격자 대상 3상 임상시험은 총 13건, zoster-006, zoster-022, zoster-004, zoster-032, zoster-033, zoster-007, zoster-026, zoster-035, zoster-042, zoster-048, zoster-056, zoster-060, zoster-063
  · 이 중, 3상 유효성·안전성 임상시험은 2건이 수행됨(zoster-006, zoster-022)
- 만 18세 이상 면역저하자 대상 3상 임상시험은 총 4건(2/3상 포함), zoster-002, zoster-028, zoster-039, zoster-041
  · 이 중, 3상 유효성·안전성 임상시험은 1건이 수행됨(zoster-002)

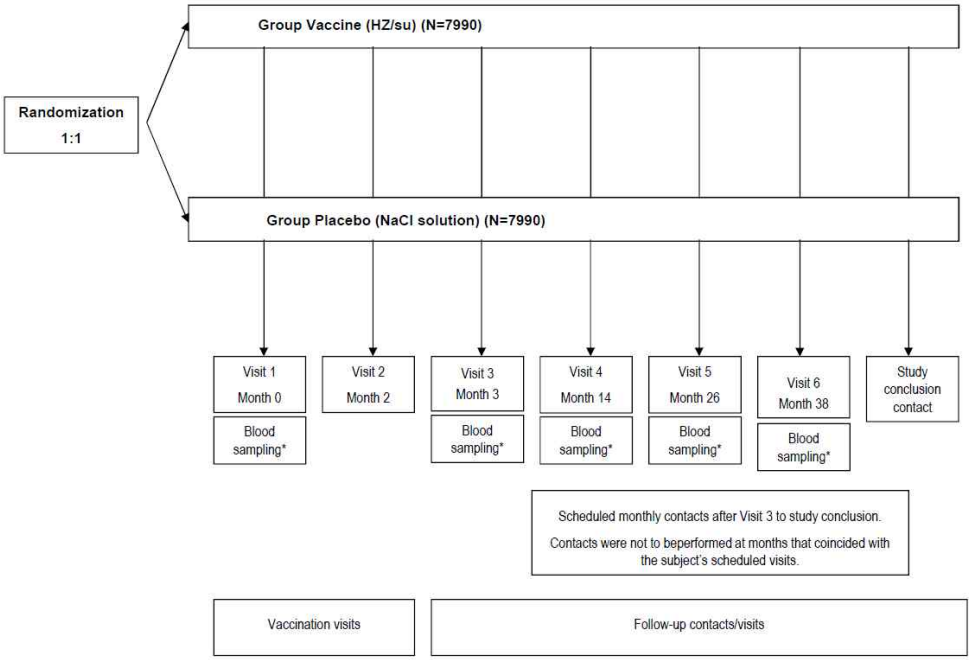
6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1. zoster-006

- 만 50세 이상의 성인에게 GSK Biologicals의 gE/AS01B 백신을 0, 2개월 일정으로 근육 내 접종했을 때의 예방적 유효성, 안전성, 면역원성을 평가한 제III상 무작위배정, 관찰자눈가림, 위약대조, 다기관, 백신접종 임상시험

1) 시험개요

: 무작위배정, 위약대조, 관찰자눈가림, 약 4년 f/u



- (배정) 백신군 vs. 위약군 1:1 무작위배정
· 만 50~59세, 60~69세, 70~79세, 80세 이상 연령범위의 시험대상자가 약 8:5:3:1의 비율로 등록되었음
· 목표 등록 수는 약 15,980명의 적격 시험대상자였음(백신군 7,990명, 위약군 7,990명)
· 70~79세 및 80세 이상인 적격 시험대상자는 방문 1(제0개월)에 ZOSTER-006 또는 ZOSTER-022에 무작위 배정되었음. 무작위배정 애플리케이션(SBIR)으로 ZOSTER-006 및 ZOSTER-022 모두의 두 가지 연령층 등록내용을 검토하여 시험대상자에 대한 시험 배정을 결정하였음
- (투여방법) HZ/su[gE(50μg)/AS01$_B$, 이하 백신] 50μg 또는 위약(0.9% saline) 2개월 간격 2회 IM 투여
- (시험기관) 18개국에서 다기관 연구 : 호주, 브라질, 캐나다, 체코, 에스토니아, 핀란드, 프랑스, 독일, 홍콩, 이탈리아, 일본, 멕시코, 대한민국, 스페인, 스웨덴, 대만, 영국 및 미국 주 (US)
- 독립 자료모니터링위원회(IDMC)에서 안전성을 모니터링 및 추적관찰하고 평가하여 시험 지속 중단 결정
- HZ 의심 에피소드가 있는 경우, 시험대상자는 HZ 전용 일지카드를 작성해야 했고 HZ 추적관찰을 위한 추가 방문 및 연락을 행했음. HZ 의심증례를 가지고 있다고 임상적으로 진단된 시험대상자로부터는 HZ 병변의 임상시료를 채취했음. HZ 의심증례는 유전자 증폭 검사(polymerase chain reaction, PCR)나 임상평가위원회(HZ 판정위원회, 이하 HZAC)에 의해 확진될 수 있었음. 모든 HZ 의심증례는 HZAC에 회부되었음. HZAC에서는 회부된 모든 증례를 "HZ", "비-HZ", 또는 "결정불가" 중 한 가지로 분류하였음. HZAC 분류는, 어떤 시험대상자에서 나온 모든 검체가 부적절하거나 어떤 시험대상자에 대해 유용한 검체가 없는 때 같이 증례가 PCR에 의해 확진되거나 배제될 수 없을 때만 최종 증례 정의로서 작용하였음. 따라서 확정적 PCR 결과가 유효한 경우에는 이것으로 최종 HZ 증례 지정을 결정하였음. 증례를 PCR로 확진 또는 배제할 수 없고 HZAC 최종 결과가 '결정불가'인 경우에는 총 최종결과를 "분류 불가능"으로 하였고, 분석에서 "비-HZ"와 "분류 불가능" 범주는 "비-HZ"로 간주하였음

2) 시험목적 및 주요 평가변수

- (1차 유효성 평가변수) HZ 확진증례 - mTVC에서 임상시험 중 확진된 대상포진(HZ) 증례
  * 확진된 대상포진 : PCR 및/또는 임상평가위원회로 결정
- (2차 유효성 평가변수)

: mTVC에서 총 대상포진 후 신경통(Postherpetic neuralgia, PHN)의 발생
: 중증의 "최악" HZ 관련 통증의 지속시간
: 총 사망 및 HZ 관련 사망 발생률, HZ 합병증 발생률, 총 입원 및 HZ 관련 입원 발생률, HZ에 대한 진통제 투여기간
: 급성 HZ 중증도
: HZ의 QoL(Quality of Life) 간섭
- (안전성 평가변수)
: Solicited Local/Systemic AE, Unsolicted AEs, SAE, MAE, pIMDs(Potential Immune-Mediated Diseases)

3) 목표 시험대상자 수

- 대상포진(HZ) 사례는 포아송 분포(poisson distribution)을 사용하여 시뮬레이션 됨.
- 가정한 HZ 예방에서의 VE의 값은 68, 성공기준 25%으로 대상자수 15,980명를 계산하였으며 이때의 유의수준은 양측 5%, 검정력은 99%임

4) 대상 환자

- (주요 선정기준)
: 과거 HZ 병력이나 과거 HZ 또는 수두에 대한 백신접종 이력이 없는 만 50세 이상의 성인
- (주요 제외기준)
: 질병이나 면역억제요법/세포독성요법으로 인해 면역약화 상태나 면역결핍 상태가 확진 또는 의심되는 경우뿐 아니라 시험자의 의견상 시험에서 필요한 평가를 간섭할 수 있는 다른 상태에 있는 사람

5) 유효성 평가방법

① 1차 유효성 평가변수

- 대상포진(HZ) 확진 증례
: 주분석군은 mTVC(수정 총 백신접종 코호트; mTVC, modified total vaccinated cohort)로 2회 접종을 완료하고 2차 접종 후 1개월 이내에 대상포진 확진되지 않은 시험대상자임
: 몇 가지 HZ 증례가 동일한 시험대상자에서 발생한 경우, HZ 발생률은 시험대상자에서 관찰된 최초의 HZ 확진증례를 기준으로 판정함
: 상대 위험도(RR)는 HZ/su군 대 위약군의 발생률 비율로 정의하며, VE는 1 - RR로 정의함. VE는 Poisson 분석법을 사용함
: 한 시험대상자에 대한 HZ 미발생 기간은 HZ 발생 시점부터 고려대상 코호트에 대한 시점 0까지 산출함(TVC에 대해서는 첫 번째 백신접종, mTVC 및 ATP 유효성 코호트에 대해서는 두 번째 백신접종 후 HZ 증례 배제기간 이후로 하였음). 어떤 시간구간에 걸친 위험대상자의 명-년은 한 시험대상자에 대한 분석용 마감일, 중도절단일 또는 첫 번째 HZ 증례 발생 시점까지의 해당 구간 동안 모든 위험대상자에서의 HZ 미발생 확진 에피소드의 합으로 정의함. VE 관련 평가변수에 있어, HZ 평가를 위한 발진 시작 또는 통증 시작 또는 가려움 시작 최소일자는 이 중 가장 먼저 발생한 것을 취하도록 하였음
: 대상포진 확진 평가는 PCR 및/또는 임상평가위원회로 결정함
- (통계방법) 전체적(50세 이상) HZ에 대한 HZ/su의 VE는 VE의 양측 95% 하한이 25%를 넘으면 입증된 것으로 함. 50~59세 및 60~69세에서의 HZ에 대한 HZ/su의 VE는 VE의 양측 95% 하한이 10%를 넘으면 입증된 것으로 함
- (층화분석) 연령(50~59세, 60~69세, ≥ 70세)

② 2차 유효성 평가변수

- mTVC에서 총 대상포진 후 신경통(Postherpetic neuralgia, PHN)의 발생
  : 전체적인 PHN 위해성 감소는 HZ 위해성과 유사하게 관찰된 총 PHN 증례 수와 위험 시간에 대해 조건부로 연령층 및 지역에 대해 층화한 상대 위험도에 대한 정확한 추론을 사용하여 평가하였음. PHN은 HZ 발진 발생 후 90일 넘게 지속되거나 나타난 중증의 "최악" HZ 관련 통증 존재여부로 정의하였음. 중증의 "최악" 통증은 "최악의 통증" ZBPI 설문에서 3점 이상으로 매겨진 HZ 관련 통증으로 정의하였음. PHN VE는 사전에 Solicited 통합분석을 기준으로 평가되도록 하였기 때문에, 시험은 PHN VE를 입증할 만한 검정력을 가지지 못했음. PHN VE에 대한 평가는 EOS 시에 실시하였음
  : 50세 이상 시험대상자에서의 PHN에 대한 HZ/su의 VE는 VE의 양측 95 CI의 LL이 0%을 넘으면 입증된 것으로 하였음
- 중증의 "최악" HZ 관련 통증의 지속시간 : HZ이 확진된 시험대상자에서 전체 통증 보고기간에 걸쳐 HZ 확진 발진 발생 후 ZBPI로 측정한 바로 중증의 "최악" HZ 관련 통증이 지속된 시간
  : HZ가 확진된 50세 이상 시험대상자에서 중증의 최악 통증 지속시간에 대한 HZ/su의 VE는 위험비로부터 도출된 VE의 양측 95% CI의 LL이 0%를 넘으면 입증된 것으로 하였음
- HZ 관련 사망 발생률, HZ 합병증 발생률, 총 입원 및 HZ 관련 입원 발생률, HZ에 대한 진통제 투여기간
  : 50세 이상 시험대상자에서의 HZ 관련 사망 및 입원횟수/ HZ 관련 합병증/ HZ 관련 진통제 사용 감소에 대한 HZ/su의 VE는 VE의 양측 95 CI의 LL이 0%을 넘으면 입증된 것으로 하였음
- 급성 HZ 중증도 : HZ가 확진된 시험대상자에서 HZ 확진 발생 후 4주 동안 ZBPI로 측정한 바로 중증도 대 HZ 관련 통증 지속시간의 평균 곡선하면적(AUC)로 판정한 급성 HZ 중증도
- HZ의 QoL(Quality of Life) 간섭 : QoL 설문지인 Euro-Quality of Life-5 Dimension(EQ-5D)와 Short form-36(SF-36)은 모든 시험대상자가 방문 1, 4, 5, 6에서와 HZ가 의심되는 경우에 작성하였음

6) 안전성 분석

- TVC(총 백신접종 코호트; TVC, total vaccinated cohort) 기반으로 분석함
- 7일 일지카드 하위군에 대하여 접종 후 7일 Solicited Local/Systemic AE 분석
  : Solicited Local AE 통증, 발적, 부종
  : Solicited Systemic AE 피로, 위장관 증상, 두통, 근육통, 떨림, 체온
- 접종 후 30일간 Unsolicted AEs
- 임상시험기간 동안 AE, SAE, MAE, pIMDs

7) 면역원성

- 체액성 면역반응 : 항-gE 및 항-VZV 항체의 GMC (ELISA), VRR
  * VRR(Vaccine Response Rate, 백신반응) : ① 기저치 혈청 음성인 경우, 접종 후 cut-off 치의 4배 이상 증가하거나, ② 기저치 혈청 양성인 경우, 기저치 항체 농도의 4배 이상 증가한 경우임 (anti-gE ELISA cut-off치 : 97mIU/mL)
- 세포성 면역반응 : gE 및 VZV로 유도한 후 gE- 및 VZV-특이적 CD4 T 세포 빈도와 CD4 T 세포에 대해 분석
  : △VZV 항원 및 gE 항원 모두에 대해 두 가지 이상의 상이한 활성화 마커(IFN-ɣ, IL-2, TNF-α, CD40L)를 분비하는 CD4 T 세포 (즉, CD4[2+]) 빈도, △VZV 항원 및 gE 항원 모두에 대해 적어도 IFN-ɣ와 다른 활성화 마커(IL-2, TNF-α, CD40L)를 분비하는 CD4 T 세포 빈도, △VZV 항원 및 gE 항원 모두에 대해 적어도 IL-2와 다른 활성화 마커(IFN-ɣ, TNF-α, CD40L)를 분비하는 CD4 T 세포 빈도, △VZV 항원 및 gE 항원 모두에 대해 적어도 TNF-α와 다른 활성화 마커(IFN-ɣ, IL-2, CD40L)를 분비하는 CD4 T 세포 빈도, △VZV 항원 및 gE 항원 모두에 대해 적어도 CD40L과 다른 활성화 마커(IFN-ɣ, IL-2, TNF-α)를 분비하는 CD4 T 세포 빈도

: 제3, 14, 26, 38개월의 CD4[2+] 빈도에서의 백신접종 전 대비 배수증가

: 제3, 14, 26, 38개월에서의 VRR 및 정확 95% CI(gE-특이적이고 VZV-특이적인 CD4[2+] T 세포 빈도에 대해서만)

* VRR(백신반응) : 백신접종 전의 T 세포 빈도가 배제한계인 '양성사례 320/106 CD4 T 세포' 미만으로 나타난 시험대상자에서는 배제한계 대비 2배 이상의 증가를 나타낸 경우이고, 백신접종 전 T 세포 빈도가 배제한계를 초과한 시험대상자에서는 백신접종 전 T 세포 빈도 대비 2배 이상의 증가를 나타낸 경우임

* CD4[2+]는 IFN-ɣ, IL-2, TNF-α 및/또는 CD40L 중에서 두 가지 이상의 활성화 마커를 생산하는 CD4 T 세포를 말함

- 분석은 체액성 면역원성용 ATP 코호트 및 CMI 면역원성용 ATP 코호트 각각을 기반으로 하였음. ATP 분석에서의 시험대상자 제외 기준은 시점별로 정의하였음(제3개월; 제14개월, 제26개월, 제38개월)
- 중화항체 역가는 분석되지 않았음

8) 인구학적 정보 (총 백신 접종 코호트, TVC-시험종료 분석)

구분	HZ/su 7,695 명			위약 7,710 명		
	50~59세	60~69세	70세 이상	50~59세	60~69세	70세 이상
N (TVC)	3,644	2,243	1,808	3,642	2,245	1,823
여성:남성	2,318:1,326	1,378:865	1,013:795	2,351:1,291	1,351:894	1,009:814
평균 연령, 세 (SD)	54.6 (2.9)	64.3 (2.8)	75.5 (4.8)	54.5 (2.9)	64.4 (2.9)	75.3 (4.6)
중앙 연령, 세 (최소, 최대)	55 (50, 59)	64 (60, 69)	74 (70, 96)	55 (48, 59)	64 (60, 69)	74 (70, 95)
백인-caucasian, european heritage, n (%)	2,484 (68.2)	1,611 (71.8)	1,393 (77.0)	2,491 (68.4)	1,608 (71.6)	1,395 (76.5)
아시아인-east asian heritage, n (%)	555 (15.2)	346 (15.4)	242 (13.4)	557 (15.3)	341 (15.2)	239 (13.1)
기타, n (%)	605 (16.6)	286 (12.8)	173 (9.6)	594 (16.3)	296 (13.2)	189 (10.4)

9) 유효성평가결과

① 추적관찰기간: 대상포진(HZ) 및 대상포진 후 신경통(Postherpetic neuralgia, PHN)의 발생은 중앙값 3.1년(0~3.7년), 평균값(표준편차)은 3.1(0.5)년 동안 추적관찰됨

* 시험 ZOSTER-006에서의 최종 HZ VE 결과와 ZOSTER-006 및 ZOSTER-022에서 누적된(DLP 2014년 10월 15일) HZ 및 PHN 증례 수를 근거로 하여 GSK에서는 통계적 검정력을 재추정하였음. 처음에 Solicited HZ 및 PHN 증례 목표 수는 HZ(ZOSTER-022) 및 PHN(ZOSTER-006 및 ZOSTER-006-022 통합) 주요 평가변수에 대해 적절한 통계적 검정력을 달성하는데 필요한 것보다 많다는 결론이 나왔음. 또한, 시험대상자는 이미 두 번째 백신접종 후 3.3년 이상 안전성에 대해 추적조사를 받아오고 있었음(두 시험계획서 모두에서 예측된 추적관찰과 일치함). 그러나 이들 시험을 계속하게 되면 교차접종 시험계획서에 따라 위약군의 시험대상자가 HZ/su 백신을 접종받게 되기까지의 시간이 지연될 것이었음. 따라서 GSK는 두 유효성 시험인 ZOSTER-006과 ZOSTER-022을 처음에 예정된 것보다 일찍 종결시켰음; 논의한 IDMC와 허가당국에서 GSK의 결정에 대해 이의를 제기하지 않았음. EOS 유효성 분석용 마감일은 2015년 4월 21일이었음. 즉, 2015년 4월 21일 당일까지 발생한 HZ 예측 에피소드가 추적관찰 및 평가되었음

② 분석집단

- 2차 투여를 완료하고 2차 투여후 1개월 이내 대상포진 확진이 없는 시험대상자(mTVC)

③ 1차 유효성 평가 결과

- 대상포진 확진 증례
  - 총 216명의 시험대상자에서 HZ 확진 에피소드가 보고되었는데, 이 중 6명은 HZ/su군이었고 210명은 위약군이었음. 한 건을 넘는 HZ 확진 에피소드가 보고된 시험대상자는 없었음
    * 대상포진 확진사례는 PCR 89.4% 또는 임상평가위원회 10.6%로 결정되었음
  - HZ VE는 모든 연령층에서 일관되었음

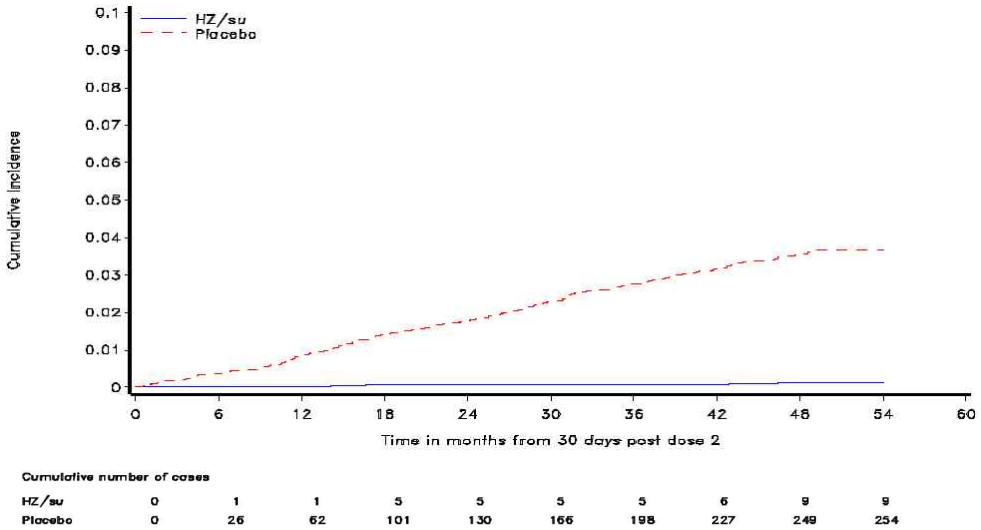
· 연령층별 HZ VE에 관한 2차 목적은, 50~59세 및 60~69세에서 HZ VE의 95% CI의 하한이 해당 연령층에 대해 10%를 훨씬 초과하였으므로 충족되었음

구분	대조군		시험군		VE(%)[95% CI]
	시험대상자수	HZ 증례수	시험대상자수	HZ 증례수	
50~59세	3,525	87	3,492	3	96.57[89.62, 99.31]
60~69세	2,166	75	2,141	2	97.36[90.14, 99.69]
70세 이상	1,724	48	1,711	1	97.93[87.91, 99.95]
60세 이상	3,890	123	3,852	3	97.58[92.77, 99.51]
전체 (1차 유효성)	7,415	**210**	7,344	**6**	**97.16[93.72**, 98.87]

<전체 시험기간 동안 HZ 유효성>

구분	대조군		시험군		VE(%) [95% CI]
	시험대상자수	HZ 증례수	시험대상자수	HZ 증례수	
Year 1	7,413	62	7,340	1	98.38 [90.64, 99.96]
Year 2	7,192	68	7,190	4	94.16 [84.36, 98.45]
Year 3	6,998	68	7,048	0	100.00 [94.52, 100.00]
Year 4	6,741	56	6,859	4	93.07 [81.26, 98.18]

<대상포진 누적 발생 곡선>



④ 2차 유효성 평가 결과

- (총 PHN의 발생)

· HZ/su군에서는 PHN 에피소드를 보고한 시험대상자가 없었고, 위약군에서는 18명에서 한 건 이상의 PHN 에피소드가 보고되었음. 총 PHN VE는 100.00%이었음

구분	대조군		시험군		VE(%)[95% CI]
	시험대상자수	PHN 증례수	시험대상자수	PHN 증례수	
50~59세	3,523	8	3,491	0	100.00[40.88, 100.00]
60~69세	2,166	2	2,140	0	100.00[-442.83, 100.00]
70세 이상	1,724	8	1,709	0	100.00[41.40, 100.00]
60세 이상	3,890	10	3,849	0	100.00[55.25, 100.00]
전체	7,413	18	7,340	0	100.00[77.11, 100.00]

- (중증의 "최악" HZ 관련 통증의 지속시간, HZ 관련 합병증의 감소, 진통제 사용의 감소, HZ 확진 에피소드 관련 사망 및 입원횟수의 감소)
  · HZ VE가 높아 그 결과 HZ/su군에서 HZ 확진 증례 수가 적어 본 목적에 대한 결론을 내리는 것은 불가능하였음
- (HZ 확진 에피소드가 있는 시험대상자에서의 PHN 발생 감소)
  · HZ VE가 높아 그 결과 HZ/su군에서 HZ 확진 증례 수가 적어 본 목적에 대한 결론을 내리는 것은 불가능하였음

10) 면역원성 결과 (탐색적 평가변수)

- 2차 투여 후 1개월 시점에 (체액성) 항-gE 항체 반응 및 (세포성) gE-특이적 CMI 반응을 유도했음

구분 (2차 접종 후 1개월 시점)	위약군(N=1,065) [95% CI]	시험군(N=1,069) [95% CI]	Ratio [95% CI]	p-value for ratio
체액성 - GMT	1,196.5 [1,146.0, 1,249.3]	53,012.6 [50,776.7, 55,347.1]	44.31 [41.68, 47.09]	<0.0001
세포성 - CD4+ T세포 빈도	110.26 [81.27, 141.56]	2,062.56 [1,884.19, 2,255.59]	18.71 [14.02, 24.95]	<0.0001

<접종 전 및 접종 후 3, 14, 26, 38개월 시점의 면역원성 결과>

측정 시기	HI(항-gE 항체)			CMI(CD4 T세포 빈도)	
	VRR(%)[1] (n/N) [95% CI]	GMC (n) [95% CI]	접종 전 대비 증가비 (중앙값)	VRR(%)[2] (n/N) [95% CI]	빈도 (n) [Q1, Q3]
접종 전	-	1247.1 (1069명) [1174.8, 1323.8]	-	-	89.8 (174명) [1.0, 202.4]
접종 후 3개월	98.5% (1,053/1,069명) [97.6, 99.1]	52376.6 (1070명) [50264.1, 54577.9]	42.0	93.3% (139/149명) [88.0, 96.7]	1844.1 (164명) [1253.6, 2932.3]
접종 후 14개월	89.5% (910/1,017명) [87.4, 91.3]	17726.2 (1037명) [16910.7, 18581.0]	14.4	57.2% (87/152명) [49.0, 65.2]	799.9 (169명) [454.3, 1277.3]
접종 후 26개월	83.4% (832/998명) [80.9, 85.6]	13933.3 (1018명) [13290.4, 14607.2]	11.4	57.6% (87/151명) [49.3, 65.6]	821.0 (172명) [425.6, 1277.5]
접종 후 38개월	80.9% (770/952명) [78.2, 83.3]	11919.6 (967명) [11345.6, 12522.7]	9.7	52.6% (70/133명) [43.8, 61.3]	738.9 (152명) [355.7, 1206.5]

VRR(Vaccine Response Rate, 백신 반응률)

1) 체액성 VRR : ① 기저치 혈청 음성인 경우, 접종 후 cut-off 치(97mIU/mL)의 4배 이상 증가하거나, ② 기저치 혈청 양성인 경우, 기저치 항체 농도의 4배 이상 증가한 경우

2) 세포성 VRR : ① 기저치 T 세포 빈도가 역가 미만인 경우, 접종 후 역가 대비 최소 2배 이상 증가 하거나, ② 기저치 T 세포 빈도가 역가 이상인 경우, 기저치 빈도의 최소 2배 이상 증가한 경우 (역가 : 2×<320> events/10^6 CD4+ T cells)

11) 안전성 결과

① 추적관찰기간: TVC에서의 안전성 추적관찰 시간은 평균(SD) 4.1(0.9)년, 중앙값(최소값~최대값)은 4.4(0~5.0)년임. TVC에서의 치료 순응도에 있어서는 시험대상자의 96.0%가 두 번째 접종을 받았음

② 분석집단

- 1회 이상 백신 또는 위약을 투여한 시험대상자(총 접종코호트, TVC)

③ 평가결과

- (Solicited Local 및 Systemic AE) 만 50세 이상의 TVC 일지카드 시험대상자에서는 백신접종 후 7일 동안 Solicited Local 및 Systemic AE(모든 등급, 3등급, 시험자 평가상 연관성이 있는 모든 등급 및 연관성이 있는 3등급)이 보고된 시험대상자의 백분율이 HZ/su군에서 위약군에 비해 높았음

: HZ/su군에서 가장 빈번하게 관찰된 Solicited Local 증상은 통증이었고, 가장 빈번한 Solicited Systemic 증상은 근육통과 피로였음

- (기타 AE) 만 50세 이상 TVC 시험대상자에서는 시험기간 동안 보고된 SAE, 시험자 평가상 백신접종과 인과관계가 있는 SAE, 치명적 SAE 또는 pIMD에 있어 HZ/su군과 위약군 간에 불균형이 관찰되지 않았음. 중대하지 않은 AE로 시험에서 중도탈락한 시험대상자는 HZ/su군에서 위약군에 비해 많았음(TVC에서 각각 30명 및 18명). SAE로 인해 시험에서 중도탈락한 시험대상자에 있어서는 HZ/su군과 위약군 간에 불균형이 관찰되지 않았음

<접종 후 7일간 Solicited Local ADRs> ** 1차 및 2차 투여 통합 분석*

AE	증중도	대조군 % (n/N)	시험군 % (n/N)
통증	전체	11.2% (490명/4,375명)	79.1% (3,463명/4,379명)
	Grade 3	10.4% (16명/4,375명)	6.7% (293명/4,379명)
발적	전체	1.3% (59명/4,375명)	38.0% 1,665명/4,379명)
	>100mm	0.0% (0명/4,375명)	2.8% (121명/4,379명)
부종	전체	1.1% (46명/4,375명)	26.3% (1,153명/4,379명)
	>100mm	0.0% (0명/4,375명)	1.0% (43명/4,379명)

<접종 후 7일간 Solicited Systemic ADRs> ** 1차 및 2차 투여 통합 분석*

ADR	증중도	대조군 % (n/N)	시험군 % (n/N)
피로	전체	16.6% (728명/4,376명)	45.9% (2,006명/4,372명)
	Grade 3	1.1% (46명/4,376명)	5.5% (241명/4,372명)
위장관 증상	전체	8.8% (386명/4,376명)	18.0% (787명/4,372명)
	Grade 3	0.6% (25명/4,376명)	1.4% (61명/4,372명)
두통	전체	16.0% (700명/4,376명)	39.2% (1,714명/4,372명)
	Grade 3	0.7% (30명/4,376명)	3.6% (157명/4,372명)
근육통	전체	12.1% (529명/4,376명)	46.3% (2,023명/4,372명)
	Grade 3	0.7% (31명/4,376명)	5.4% (236명/4,372명)
떨림	전체	5.9% (259명/4,376명)	28.2% (1,232명/4,372명)
	Grade 3	0.3% (11명/4,376명)	4.4% (192명/4,372명)

ADR	증증도	대조군 % (n/N)	시험군 % (n/N)
체온	전체	3.0% (132명/4,376명)	21.5% (940명/4,372명)
	>39.0℃	0.1% (6명/4,376명)	0.3% (14명/4,372명)

<접종 후 30일간 Unsolicited Systemic AEs>

구분	50~59세		60~69세		70세 이상	
	위약군	시험군	위약군	시험군	위약군	시험군
전체	34.6% (1,260명)	56.0% (2,041명)	31.0% (697명)	44.0% (986명)	25.7% (469명)	28.0% (507명)
Grade 3	4.0% (145명)	10.8% (393명)	3.7% (83명)	6.6% (148명)	3.8% (70명)	3.8% (68명)
Related	7.6% (278명)	41.7% (1,521명)	5.0% (112명)	25.4% (570명)	2.7% (49명)	6.0% (108명)
Related Grade 3	0.4% (15명)	6.7% (244명)	0.4% (8명)	3.3% (74명)	0.2% (8명)	0.4% (7명)

<SAEs>

구분	접종 후 30일 이내		전체 시험기간	
	위약군	시험군	위약군	시험군
전체	1.3% (97명)	1.1% (88명)	9.5% (731명)	9.4% (727명)
Related	0.0% (3명)	0.1% (7명)	0.0% (1명)	0.0% (3명)
치명적인	0.1% (7명)	0.1% (8명)	2.9% (221명)	2.7% (208명)
치명적인 Related	0.0% (0명)	0.0% (0명)	0.0% (0명)	0.0% (0명)
pIMDs	1.4% (105명)	1.1% (87명)	-	-

*Potential Immune-mediated diseases(pIMDs) 잠재적 면역-매개 질환

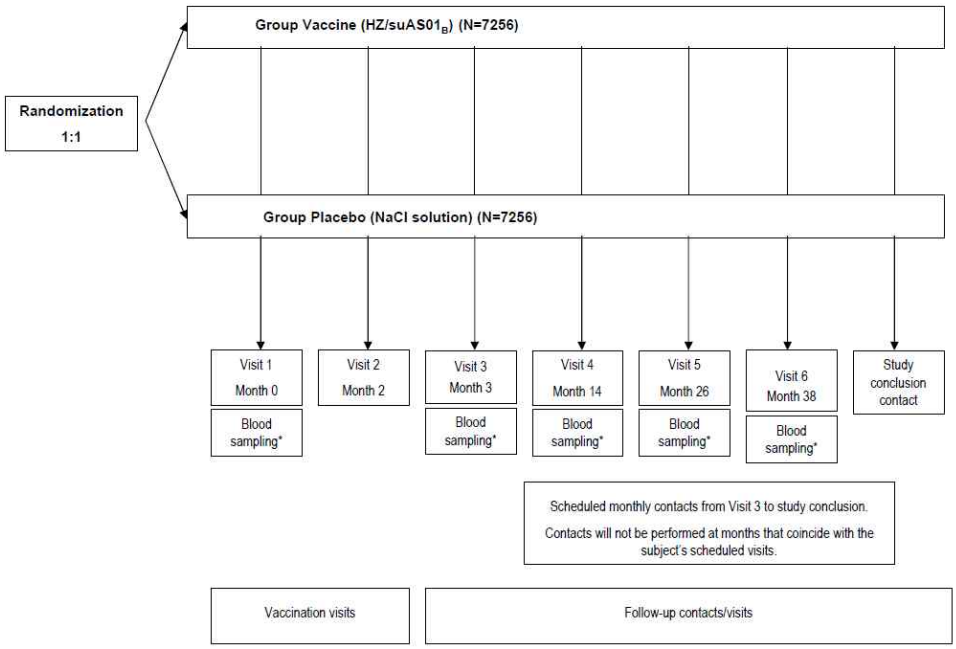
PT	위약군	시험군
류마티스 관절염	0.2%(17명)	0.1%(10명)
류마티스성 다발근육통	0.1%(8명)	0.1%(10명)
건선	0.1%(11명)	0.1%(9명)
자가면역성 갑상선염	0.1%(8명)	0.1%(9명)

2. zoster-022

- 70세 이상의 성인에게 GSK Biologicals의 gE/AS01B 백신을 0, 2개월 일정으로 근육내 접종했을 때의 예방적 유효성, 안전성, 면역원성을 평가한 제III상 무작위배정 관찰자눈가림 위약대조 다기관 백신접종 임상시험

1) 시험개요

: 무작위배정, 위약대조, 관찰자눈가림, 약 4년 f/u



- (배정) 백신군 vs. 위약군 1:1 무작위배정
- (투여방법) HZ/su[gE(50μg)/AS01$_B$, 이하 백신] 50μg 또는 위약(0.9% saline) 2개월 간격 2회 IM 투여
- (시험기관) 18개국에서 다기관 연구 : 호주, 브라질, 캐나다, 체코공화국, 에스토니아, 핀란드, 프랑스, 독일, 홍콩, 이태리, 일본, 멕시코, 대한민국, 스페인, 스웨덴, 대만, 영국, 미국
- IDMC에서 안전성을 모니터링 및 추적관찰하고 평가하여 시험 지속 중단 결정
- 대상포진 의심사례의 PHN에 대한 추적 관찰 방법과 대상포진 확진방법은 zoster-006과 같음

2) 시험목적 및 주요 평가변수

- (1차 유효성 평가변수) HZ 확진증례 – mTVC에서 임상시험 중 확진된 대상포진(HZ) 증례
  * 확진된 대상포진 : PCR 및/또는 임상평가위원회로 결정
- (2차 유효성 평가변수)
  : mTVC에서 총 대상포진 후 신경통(PHN)의 발생
  : 중증의 "최악" HZ 관련 통증의 지속시간
  : HZ 확진 사례 관련 사망 및 입원횟수의 감소, HZ 관련 (PHN 이외의) 합병증의 감소, 진통제 사용의 감소
  : 삶의 질
- (안전성 평가변수)
  : Solicited Local/Systemic AE, Unsolicted AEs, SAE, MAE, pIMDs(Potential Immune-Mediated Diseases)

3) 통계분석계획

- 대상포진(HZ) 사례는 포아송 분포(poisson distribution)을 사용하여 시뮬레이션 됨.
- 가정한 HZ 예방에서의 VE의 값은 53, 성공기준 10으로 대상자수 14,512명를 계산하였으며 이때의 유의수준은 양측 5%, 검정력은 99%임

4) 대상 환자

- (주요 선정기준)
 : 과거 HZ 병력이나 과거 HZ 또는 수두에 대한 백신접종 이력이 없는 만 70세 이상의 성인
- (주요 제외기준)
 : 질병이나 면역억제요법/세포독성요법으로 인해 면역약화 상태나 면역결핍 상태가 확진 또는 의심되는 경우뿐 아니라 시험자의 의견상 시험에서 필요한 평가를 간섭할 수 있는 다른 상태에 있는 사람

5) 유효성 평가방법

① 1차 유효성 평가변수

- 대상포진(HZ) 확진 증례
 : 주분석군은 mTVC(수정 총 백신접종 코호트; mTVC, modified total vaccinated cohort)로 2회 접종을 완료하고 2차 접종 후 1개월 이내에 대상포진 확진되지 않은 시험대상자임
 : 1차 유효성 평가방법은 zoster-006과 같음
- (통계방법) VE는 VE의 양측 95%의 하한(LL)이 10%를 넘으면 입증된 것으로 하였음
 : 관찰된 총 HZ 증례 수와 위험 시간에 대해 조건부로 연령층 및 지역에 대해 층화한 상대 위험도에 대한 정확한 추론을 고려하였음. 이 방법은 Cytel이 제공하는 StatXact 패키지의 Poisson 절차로 시행하였음.
- (층화분석) 연령(70~79세, ≥ 80세)

② 2차 유효성 평가변수

- mTVC에서 총 대상포진 후 신경통(Postherpetic neuralgia, PHN)의 발생
 : 70세 이상 시험대상자에서의 PHN에 대한 HZ/su의 VE는 VE의 양측 95 CI의 LL이 0%을 넘으면 입증된 것으로 하였음
- 전반적으로 평가방법은 zoster-006과 같음

6) 안전성 분석

- TVC(총 백신접종 코호트; TVC, total vaccinated cohort) 기반으로 분석함
- 7일 일지카드 하위군에 대하여 접종 후 7일 Solicited Local/Systemic AE 분석
 : Solicited Local AE 통증, 발적, 부종
 : Solicited Systemic AE 피로, 위장관 증상, 두통, 근육통, 떨림, 체온
- 접종 후 30일간 Unsolicted AEs
- 임상시험기간 동안 AE, SAE, MAE, pIMDs

7) 면역원성

- 체액성 면역반응 : 항-gE 및 항-VZV 항체의 GMC (ELISA), VRR
- 세포성 면역반응 : gE 및 VZV로 유도한 후 gE- 및 VZV-특이적 CD4 T 세포 빈도와 CD4 T 세포에 대해 분석
- 중화항체 역가는 분석되지 않았음

8) 인구학적 정보 (총 백신 접종 코호트, TVC-시험종료 분석)

구분	HZ/su 6,950 명		위약 6,950 명	
	70~79세	80세 이상	70~79세	80세 이상
N (TVC)	5,414	1,536	5,420	1,530
여성:남성	2,965:2,449	824:712	3,037:2,383	799:731
평균 연령, 세 (SD)	73.5 (2.7)	82.7 (2.6)	73.5 (2.8)	82.8 (2.7)
중앙 연령, 세 (최소, 최대)	73 (69, 79)	82 (80, 96)	73 (62, 79)	82 (80, 95)
백인-caucasian, european heritage, n (%)	4,123 (76.2)	1,184 (77.1)	4,135 (76.3)	1,166 (76.2)
아시아인-east asian heritage, n (%)	694 (12.8)	213 (13.9)	698 (12.9)	210 (13.7)
기타, n (%)	597 (11.0)	139 (9.0)	587 (10.8)	154 (10.1)

9) 유효성평가 결과

① 추적관찰기간: 대상포진(HZ) 및 대상포진 후 신경통(Postherpetic neuralgia, PHN)의 발생은 중앙값 3.9년(0~4.5)년 동안 추적관찰됨

* 시험 ZOSTER-006에서의 최종 HZ VE 결과와 ZOSTER-006 및 ZOSTER-022에서 누적된(DLP 2014년 10월 15일) HZ 및 PHN 증례 수를 근거로 하여 GSK에서는 통계적 검정력을 재추정하였음. 처음에 Solicited HZ 및 PHN 증례 목표 수는 HZ(ZOSTER-022) 및 PHN(ZOSTER-006 및 ZOSTER-006-022 통합) 주요 평가변수에 대해 적절한 통계적 검정력을 달성하는데 필요한 것보다 많다는 결론이 나왔음. 또한, 시험대상자는 이미 두 번째 백신접종 후 3.3년 이상 안전성에 대해 추적조사를 받아오고 있었음(두 시험계획서 모두에서 예측된 추적관찰과 일치함). 그러나 이들 시험을 계속하게 되면 교차접종 시험계획서에 따라 위약군의 시험대상자가 HZ/su 백신을 접종받게 되기까지의 시간이 지연될 것이었음. 따라서 GSK는 두 유효성 시험인 ZOSTER-006과 ZOSTER-022을 처음에 예정된 것보다 일찍 종결시켰음; 논의한 IDMC와 허가당국에서 GSK의 결정에 대해 이의를 제기하지 않았음. EOS 유효성 분석용 마감일은 2015년 4월 21일이었음. 즉, 2015년 4월 21일 당일까지 발생한 HZ 예측 에피소드가 추적관찰 및 평가되었음

② 분석집단

- 2차 투여를 완료하고 2차 투여후 1개월 이내 대상포진 확진이 없는 시험대상자(mTVC)

③ 1차 유효성 평가 결과

- 대상포진 확진 증례
  - 총 246명의 시험대상자에서 HZ 확진 에피소드가 보고되었는데, 이 중 23명은 HZ/su군이었고 223명은 위약군이었음

    * 대상포진 확진사례는 PCR 92.3% 또는 임상평가위원회 7.7%로 결정되었음
  - 시험 ZOSTER-022에서 70세 이상 시험대상자에 대한 1차 목적은 HZ에 대한 VE의 95% CI의 LL이 10%를 초과하였으므로 충족되었음
  - HZ VE는 모든 연령층에서 일관되었음

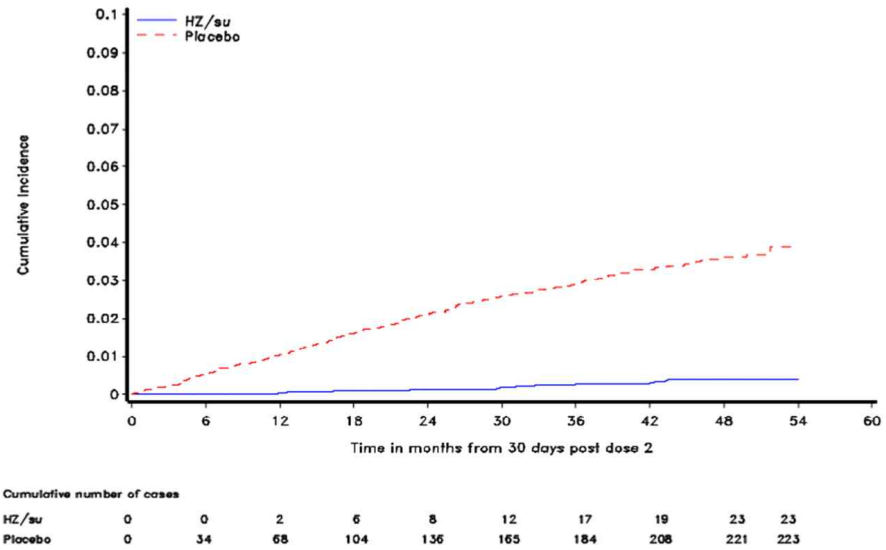
구분	대조군		시험군		VE(%) [95% CI]
	시험대상자수	HZ 증례수	시험대상자수	HZ 증례수	
70~79세	5,189	169	5,114	17	90.02 [83.54, 94..32]
80세 이상	1,433	54	1,427	6	89.08 [74.65, 96.16]
전체 **(1차 유효성)**	6,622	223	6,541	23	**89.79 [84.29, 93.66]**

<전체 시험기간 동안 HZ 유효성>

구분	대조군		시험군		VE(%) [95% CI]
	시험대상자수	HZ 증례수	시험대상자수	HZ 증례수	
Year 1	6,622	68	6,541	2	97.04 [88.88, 99.65]
Year 2	6,372	68	6,379	6	91.26 [79.97, 96.90]
Year 3	6,076	48	6,137	9	81.55 [61.97, 92.04]
Year 4	5,776	39	5,898	6	85.07 [64.47, 94.83]

Year 1 : 2차 접종 후 30일부터 395일까지
Year 2 : 2차 접종 후 >395 일부터 760일까지
Year 3 : 2차 접종 후 >760 일부터 1125 일까지
Year 4 : 2차 접종 후 >1125 일부터 마지막 연락일까지

<대상포진 누적 발생 곡선>



④ 2차 유효성 평가 결과

- (총 PHN의 발생)
  · 시험이 이에 대한 검정력을 가지지는 못했으나, PHN VE는 70세 이상 시험대상자(VE 85.49%(95% CI: 58.52%~96.30%; P<0.0001))와 70~79세(VE 90.80%(95% CI: 62.57%~98.95%; P<0.0001)에서 입증되었음
  · PHN VE는 ≥80세에서는 입증할 수 없었는데, 이는 ≥80세 위약군에서 PHN 에피소드를 보고한 시험대상자의 수가 적기 때문일 것임

구분	대조군		시험군		VE(%) [95% CI]	P
	시험대상자수	PHN 증례수	시험대상자수	PHN 증례수		
70~79세	5,189	22	5,114	2	90.80 [62.57, 98.95]	<0.0001
80세 이상	1,433	6	1,427	2	65.76 [-91.58, 96.62]	0.3072
전체	6,622	28	6,541	4	85.49 [58.52, 96.30]	<0.0001

- (중증의 "최악" HZ 관련 통증의 지속시간 감소, HZ 관련 합병증의 감소, HZ 확진 에피소드 관련 사망 및 입원횟수의 감소)

· HZ VE가 높아 그 결과 HZ/su군에서 HZ 확진 증례 수가 적어 본 목적에 대한 결론을 내리는 것은 불가능하였음

- (HZ 확진 에피소드가 있는 시험대상자에서의 PHN 발생 감소)

· HZ VE가 높아 그 결과 HZ/su군에서 HZ 확진 증례 수가 적어 본 목적에 대한 결론을 내리는 것은 불가능하였음

10) 면역원성 결과 (탐색적 평가변수)

- 2차 투여 후 1개월 시점에 gE-특이적 면역 반응을 유도했음

구분 (2차 접종 후 1개월 시점)	위약군(N=412) [95% CI]	시험군(N=386) [95% CI]	Ratio [95% CI]	p-value for ratio
체액성 - GMT	1,523.4 [1,410.5, 1,645.4]	50,090.3 [46,178, 54,333.1]	32.88 [29.69, 36.41]	<0.001

11) 안전성 결과

① 추적관찰기간: TVC에서의 안전성 추적관찰 시간은 평균(SD) 4.1(1.0)년, 중앙값(최소값~최대값)은 4.2(0~5.0)년임. TVC에서의 치료 순응도에 있어서는 시험대상자의 95.0%가 두 번째 접종을 받았음

② 분석집단

- 1회 이상 백신 또는 위약을 투여한 시험대상자(총 접종코호트, TVC)

③ 평가결과

- (Solicited Local 및 Systemic AE) 만 70세 이상의 TVC 일지카드 시험대상자에서는 백신접종 후 7일 동안 Solicited Local 및 Systemic AE(모든 등급, 3등급, 시험자 평가상 연관성이 있는 모든 등급 및 연관성이 있는 3등급)이 보고된 시험대상자의 백분율이 HZ/su군에서 위약군에 비해 높았음

: HZ/su군에서 가장 빈번하게 관찰된 Solicited Local 증상은 통증이었고, 가장 빈번한 Solicited Systemic 증상은 피로와 근육통이었음

- (기타 AE) 만 70세 이상 TVC 시험대상자에서는 시험기간 동안 보고된 SAE, 시험자 평가상 백신접종과 인과관계가 있는 SAE, 치명적 SAE 또는 pIMD에 있어 HZ/su군과 위약군 간에 불균형이 관찰되지 않았음. 중대하지 않은 AE로 시험에서 중도탈락한 시험대상자는 HZ/su군에서 위약군에 비해 많았음(TVC에서 각각 47명 및 15명). SAE로 인해 시험에서 중도탈락한 시험대상자에 있어서는 HZ/su군과 위약군 간에 불균형이 관찰되지 않았음

<접종 후 7일간 Solicited Local ADRs> ** 1차 및 2차 투여 통합 분석*

AE	증증도	대조군 % (n/N)	시험군 % (n/N)
통증	전체	8.5% (43명/505명)	68.7% (347명/505명)
	Grade 3	0.2% (1명/505명)	4.4% (22명/505명)
발적	전체	1.0% (5명/505명)	39.2% (198명/505명)
	>100mm	0.0% (0명/505명)	4.0% (20명/505명)
부종	전체	0.4% (2명/505명)	22.6% (114명/505명)
	>100mm	0.0% (0명/505명)	1.6% (8명/505명)

<접종 후 7일간 Solicited Systemic ADRs> ** 1차 및 2차 투여 통합 분석*

ADR	증중도	대조군 % (n/N)	시험군 % (n/N)
피로	전체	15.2% (77명/505명)	32.9% (166명/504명)
	Grade 3	0.8% (4명/505명)	3.2% (16명/504명)
위장관 증상	전체	7.9% (40명/505명)	10.9% (55명/504명)
	Grade 3	0.4% (2명/505명)	1.0% (5명/504명)
두통	전체	10.9% (55명/505명)	24.6% (124명/504명)
	Grade 3	0.8% (4명/505명)	1.0% (5명/504명)
근육통	전체	8.1% (41명/505명)	31.2% (157명/504명)
	Grade 3	0.4% (2명/505명)	2.4% (12명/504명)
떨림	전체	4.4% (22명/505명)	14.9% (75명/504명)
	Grade 3	0.4% (2명/505명)	1.2% (6명/504명)
체온	전체	2.6% (13명/505명)	12.3% (62명/504명)
	>39.0℃	0.4% (2명/505명)	0.0% (0명/504명)

<접종 후 30일간 Unsolicited Systemic AEs>

구분	70~79세		80세 이상	
	위약군	시험군	위약군	시험군
전체	32.8% (1,779명)	57.6% (3,118명)	31.6% (484명)	48.2% (741명)
Grade 3	3.8% (206명)	7.3% (396명)	3.9% (59명)	5.8% (89명)
Related	7.8% (423명)	43.5% (2,356명)	6.9% (106명)	32.4% (497명)
Related Grade 3	0.3% (17명)	4.0% (217명)	0.8% (13명)	2.9% (45명)

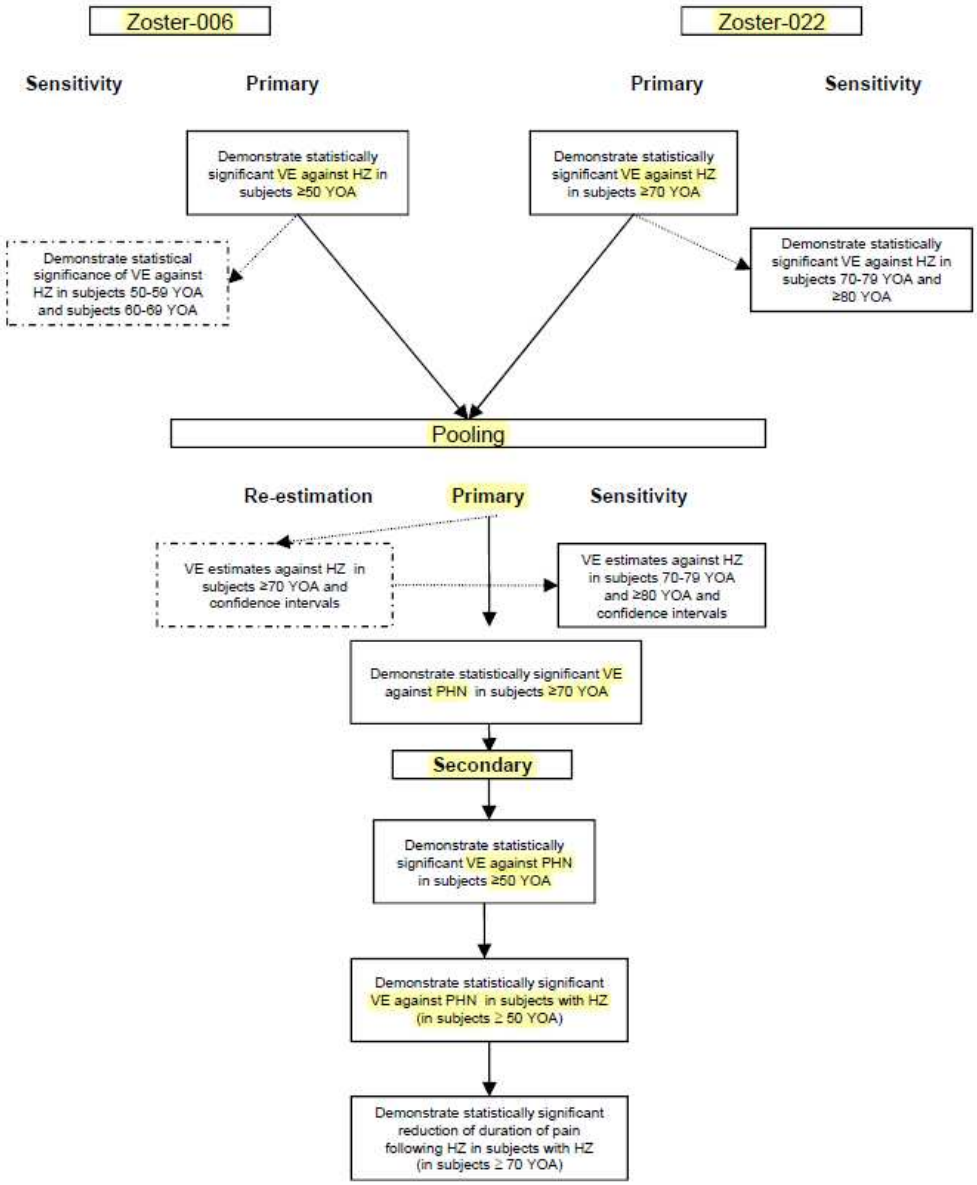
<SAEs>

구분	접종 후 30일 이내				전체 시험기간			
	70~79세		80세 이상		70~79세		80세 이상	
	위약군	시험군	위약군	시험군	위약군	시험군	위약군	시험군
전체	2.0% (109명)	2.3% (123명)	3.2% (49명)	2.2% (34명)	-	-	-	-
Related	-	-	-	-	0.1% (4명)	0.1% (8명)	0.3% (4명)	0.3% (4명)
치명적인	-	-	-	-	4.2% (226명)	4.5% (245명)	15.2% (233명)	11.8% (181명)
pIMDs					1.4% (78명)	1.3% (72명)	1.2% (19명)	1.3% (20명)

3. zoster-006 및 022 통합분석

- (zoster-006) 만 50세 이상의 성인에게 GSK Biologicals의 gE/AS01B 백신을 0, 2개월 일정으로 근육 내 접종했을 때의 예방적 유효성, 안전성, 면역원성을 평가한 제III상 무작위배정, 관찰자눈가림, 위약대조, 다기관, 백신접종 임상시험
- (zoster-022) 만 70세 이상의 성인에게 GSK Biologicals의 gE/AS01B 백신을 0, 2개월 일정으로 근육내 접종했을 때의 예방적 유효성, 안전성, 면역원성을 평가한 제III상 무작위배정 관찰자눈가림 위약대조 다기관 백신접종 임상시험

1) zoster-006 및 zoster-022 통합분석의 전략



2) 시험목적 및 주요 평가변수

- (1차 유효성 평가변수) 예방효과

: 2건의 제III상 시험에 걸쳐 만 70세 이상의 성인에서 대상포진후 신경통(PHN) 예방에서의 위약 대비 VE를 평가

: 2건의 제III상 시험에 걸쳐 만 70세 이상의 성인에서 HZ 예방에서의 위약 대비 VE 추정을 통합

- (2차 유효성 평가변수)
 : 2건의 제III상 시험에 걸쳐 만 50세 이상의 성인에서 전반적 PHN 예방에서의 위약 대비 VE를 평가
 : HZ가 확진된 만 50세 이상의 시험대상자에서 PHN 예방에서의 위약 대비 VE를 평가
 : HZ가 확진된 만 70세 이상의 시험대상자에서 전체 통증 보고기간에 걸쳐 중증의 "최악" HZ 관련 통증의 총 지속시간 감소에서의 위약 대비 VE를 평가
- (안전성 평가변수)
 : 만 70세 이상의 시험대상자에서 백신의 안전성 및 반응원성을 평가

3) 인구학적 정보 (총 백신 접종 코호트, TVC-시험종료 분석)

구분	HZ/su 9,136 명		위약 9,136 명	
	70~79세	80세 이상	70~79세	80세 이상
N (TVC)	6,837	1,921	6,856	1,917
여성:남성	3,757:3,080	1,045:876	3,836:3,020	1,009:908
평균 연령, 세 (SD)	73.5 (2.7)	82.8 (2.7)	73.5 (2.8)	82.8 (2.7)
중앙 연령, 세 (최소, 최대)	73 (69, 79)	82 (80, 96)	73 (62, 79)	82 (80, 95)
백인-caucasian, european heritage, n (%)	5,229 (76.5)	1,471 (76.6)	5,239 (76.4)	1,457 (76.0)
아시아인-east asian heritage, n (%)	880 (12.9)	269 (14.0)	884 (12.9)	263 (13.7)
기타, n (%)	428 (6.3)	181 (9.4)	733 (10.7)	197 (10.3)

4) 유효성평가 결과 (mTVC)

① 1차 유효성 평가 결과

- 대상포진 확진 증례
  · 총 309명의 시험대상자에서 HZ 확진 에피소드가 보고되었는데, 이 중 25명은 HZ/su군이었고 284명은 위약군이었음
  · 통합분석에서 만 70세 이상 시험대상자에 대한 공동 1차 목적은 HZ에 대한 VE의 95% CI의 LL이 10%를 초과하였으므로 충족되었음

구분	연령 범위	대조군(위약)		시험군 (HZ/su)		VE(%) [95% CI]
		시험대상자수	HZ 증례수	시험대상자수	HZ 증례수	
ZOSTER-006	70~79세	1,365	47	1,354	2	95.77 [83.84, 99.50]
	80세 이상	359	14	355	0	100.00 [70.60, 100.00]
ZOSTER-022	70~79세	5,189	169	5,114	17	90.02 [83.54, 94.32]
	80세 이상	1,433	54	1,427	6	89.08 [74.65, 96.16]
통합	**70~79세**	6,554	216	6,468	19	91.27 [**86.04**, 94.85]
	80세 이상	1,792	68	1,782	6	91.37 [**80.22**, 96.94]
	70세 이상	8,346	284	8,250	25	**91.30** [**86.88**, 94.46]

- 대상포진 후 신경통 증례
  · 총 40명의 시험대상자에서 대상포진 후 신경통이 보고되었는데, 이 중 4명은 HZ/su군이었고 36명은 위약군이었음
  · 통합분석에서 만 70세 이상 시험대상자에 대한 공동 1차 목적은 PHN에 대한 VE의 95% CI의 LL이 0%를 초과하였으므로 충족되었음

구분		대조군		시험군		VE(%) [95% CI]
		시험대상자수	PHN* 증례수	시험대상자수	PHN* 증례수	
ZOSTER-006	70~79세	1,365	7	1,354	0	100.00 [30.52, 100.00]
	80세 이상	359	1	355	0	100.00 [-3,864.04, 100.00]
ZOSTER-022	70~79세	5,189	22	5,114	2	90.80 [62.57, 98.95]
	80세 이상	1,433	6	1,427	2	65.76 [-91.58, 96.62]
통합	70~79세	6,554	29	6,468	2	93.04 [72.47, 99.19]
	80세 이상	1,792	7	1,782	2	71.16 [-51.51, 97.08]
	70세 이상	8,346	36	8,250	4	**88.78** [**68.70**, 97.10]

* PHN 증례: HZ 발진 발생 후 90일 넘게 지속되거나 나타난 중증의 "최악" HZ 관련 통증 존재 여부

② 2차 유효성 평가 결과

- (중증의 "최악" HZ 관련 통증의 지속기간 감소)
  · 시험이 이에 대한 검정력을 가지지는 못했으나, 만 70세 이상에서 VE 30.48%

구분	VE(%) [95% CI]	P
70~79세	23.75% [-25.80, 53.78]	< 0.2885
80세 이상	54.93% [-50.03, 86.46]	< 0.1940
70세 이상	**30.48%** [**-10.52**, 56.27]	< 0.1243

- (만 50세 이상의 HZ 확진자에서 PHN에 대한 유효성)
  · 시험이 이에 대한 검정력을 가지지는 못했으나, 만 50세 이상에서 VE 0.29%

구분	VE(%) [95% CI]	P
50세 이상	**0.29%** [**-161.53**, 65.57]	< 0.5417

* HZ에 대한 높은 유효성 때문에, 시험군에서 HZ 확진 증례가 너무 적어서 결론을 내릴 수 없음

5) 면역원성 결과 (탐색적 평가변수)

- 2차 투여 후 1개월 시점에 gE-특이적 면역 반응을 유도했음

구분 (2차 접종 후 1개월 시점)	위약군(N=1,477) [95% CI]	시험군(N=1,455) [95% CI]	Ratio [95% CI]	p-value for ratio
체액성 - GMT	1,281.2 [1,231.7, 1,332.6]	52,260.4 [50,219, 54,384.07]	40.79 [38.70, 43.00]	<0.001

6) 안전성 결과(TVC)

① 추적관찰기간: TVC에서의 안전성 추적관찰 시간은 평균(SD) 4.1(1.0)년, 중앙값(최소값~최대값)은 4.4(0~5.0)년임. TVC에서의 치료 순응도에 있어서는 시험대상자의 95.0%가 두 번째 접종을 받았음

② 분석집단

- 1회 이상 백신 또는 위약을 투여한 시험대상자(총 접종코호트, TVC)

③ 평가결과

- (Solicited Local 및 Systemic AE) 만 70세 이상의 TVC 일지카드 시험대상자에서는 백신접종 후 7일 동안 Solicited Local 및 Systemic AE(모든 등급, 3등급, 시험자 평가상 연관성이 있는 모든 등급 및 연관성이 있는 3등급)이 보고된 시험대상자의 백분율이 HZ/su군에서 위약군에 비해 높았음

: HZ/su군에서 가장 빈번하게 관찰된 Solicited Local 증상은 통증이었고, 가장 빈번한 Solicited Systemic 증상은 피로와 두통이었음

- (기타 AE) 만 70세 이상 TVC 시험대상자에서는 시험기간 동안 보고된 SAE, 시험자 평가상 백신접종과 인과관계가 있는 SAE, 치명적 SAE 또는 pIMD에 있어 HZ/su군과 위약군 간에 불균형이 관찰되지 않았음. 중대하지 않은 AE로 시험에서 중도탈락한 시험대상자는 HZ/su군에서 위약군에 비해 많았음(TVC에서 각각 77명 및 33명). SAE로 인해 시험에서 중도탈락한 시험대상자에 있어서는 HZ/su군과 위약군 간에 불균형이 관찰되지 않았음

<접종 후 7일간 Solicited Local ADRs> ** 1차 및 2차 투여 통합 분석*

AE	증중도	대조군 % (n/N)	시험군 % (n/N)
통증	전체	8.8% (199명/2,263명)	69.2% (1,562명/2,258명)
	Grade 3	0.2% (4명/2,263명)	4.0% (90명/2,258명)
발적	전체	1.2% (27명/2,263명)	37.7% (851명/2,258명)
	>100mm	0.0% (0명/2,263명)	3.1% (70명/2,258명)
부종	전체	1.1% (25명/2,263명)	23.0% (519명/2,258명)
	>100mm	0.0% (0명/2,263명)	1.3% (30명/2,258명)

<접종 후 7일간 Solicited Systemic ADRs> ** 1차 및 2차 투여 통합 분석*

ADR	증중도	대조군 % (n/N)	시험군 % (n/N)
피로	전체	14.4% (326명/2,264명)	36.6% (825명/2,159명)
	Grade 3	0.8% (17명/2,264명)	3.5% (79명/2,252명)
위장관 증상	전체	7.6% (172명/2,264명)	13.5% (304명/2,252명)
	Grade 3	0.4% (10명/2,264명)	1.2% (26명/2,252명)
두통	전체	11.8% (268명/2,264명)	29.0% (653명/2,252명)
	Grade 3	0.4% (10명/2,264명)	1.5% (34명/2,252명)
근육통	전체	9.9% (225명/2,264명)	35.1% (790명/2,252명)
	Grade 3	0.4% (10명/2,264명)	2.8% (62명/2,252명)
떨림	전체	4.9% (110명/2,264명)	19.5% (439명/2,252명)
	Grade 3	0.3% (6명/2,264명)	2.2% (49명/2,252명)
체온	전체	2.7% (61명/2,264명)	14.3% (323명/2,252명)
	>39.0℃	0.1% (3명/2,264명)	0.1% (3명/2,252명)

<만 70세 이상에서 접종 후 30일간 Unsolicited Systemic AEs>

구분	위약군	시험군
전체	31.1% (2,732명)	49.9% (4,366명)
Grade 3	3.8% (335명)	6.3% (553명)
Related	6.6% (578명)	33.8% (2,961명)
Related Grade 3	0.4% (34명)	3.1% (269명)

<SAEs>

구분	접종 후 30일 이내		전체 시험기간	
	위약군	시험군	위약군	시험군
전체	2.2% (194명)	2.2% (193명)	17.3% (1,521명)	16.5% (1,447명)
Related	0.1% (5명)	0.1% (7명)	0.1% (8명)	0.1% (12명)
치명적인	0.2% (15명)	0.1% (13명)	6.6% (580명)	6.2% (539명)
치명적인 Related	-	-	0	1명*
pIMDs			1.3% (118명)	1.3% (110명)

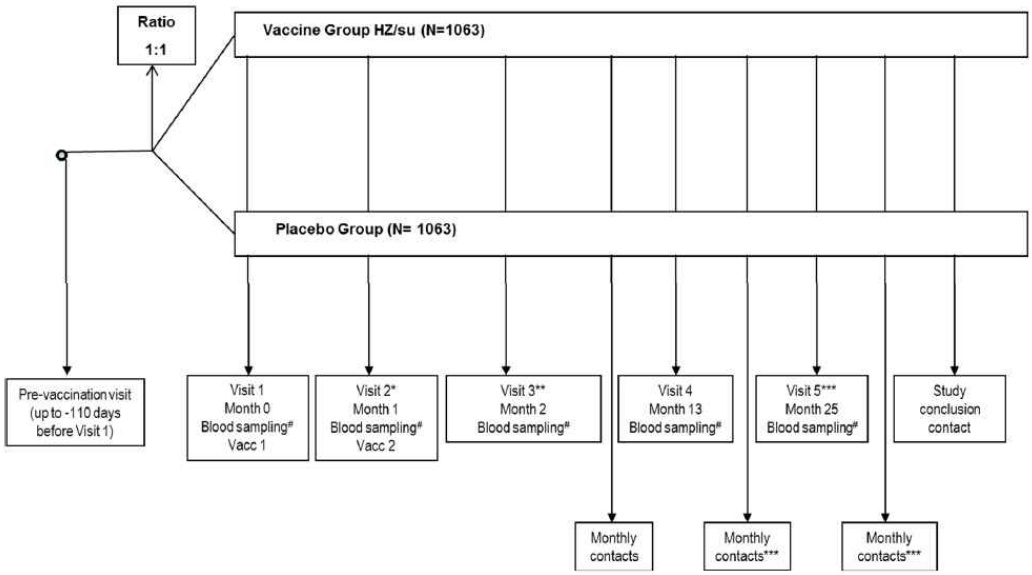
* 호중구감소성 패혈증은 시험자에 의해 백신접종과 연관된 것으로 간주되었고 ZOSTER-022의 시험군 시험대상자 한 명에서 보고되었음.
- 이 90세 남성 시험대상자는 첫 번째 접종 75일 후에 중증의 3등급 급성 골수성백혈병을 일으켰음. 시험백신 2차 투여는 실시되지 않았으며, 첫 번째 접종 98일 후에 호중구감소성 패혈증으로 사망함
- 신청사는 시험대상자의 연령, 발병까지의 오랜 시간, 시험대상자의 기존 상태뿐 아니라 사례의 속성(생물학적 타당성이 없다는 점)으로 인해 호중구감소성 패혈증과 시험백신 접종 간의 인과관계 가능성이 낮다고 판단함

4. zoster-002

- 성인 자가조혈모세포 이식(HCT) 수혜자에게 GSK Biologicals의 대상포진 gE/AS01B 후보백신을 2회 일정으로 근육내 접종했을 때의 예방적 유효성, 안전성, 면역원성을 평가한 제III상 무작위배정 관찰자 눈가림 위약대조 다기관 임상시험

1) 시험개요

: 무작위배정, 위약대조, 관찰자눈가림, 약 2년 f/u



- (배정) 백신군 vs. 위약군 1:1 무작위배정
- (투여방법) HZ/su[gE(50μg)/AS01$_B$, 이하 백신] 50μg 또는 위약(0.9% saline) 1~2개월 간격 2회 IM 투여
- (시험기관) 28개국에서 다기관 연구 : 호주, 벨기에, 불가리아, 캐나다, 체코공화국(체키아), 에스토니아, 핀란드, 프랑스, 독일, 그리스, 홍콩, 이스라엘, 이태리, 일본, 말레이시아, 네덜란드, 뉴질랜드, 파마마, 폴란드, 루마니아, 대한민국, 러시아연방, 남아프리카, 스페인, 대만, 터키, 영국, 미국
- IDMC에서 안전성을 모니터링 및 추적관찰하고 평가하여 시험 지속 중단 결정
- 대상포진 의심사례의 PHN에 대한 추적 관찰 방법과 대상포진 확진방법은 zoster-006 및 zoter-022와 같음

2) 시험목적 및 주요 평가변수

- (1차 유효성 평가변수) HZ 확진증례 – mTVC에서 임상시험 중 확진된 대상포진(HZ) 증례
  * 확진된 대상포진 : PCR 및/또는 임상평가위원회로 결정
- (2차 유효성 평가변수)
  : mTVC에서 총 대상포진 후 신경통(PHN)의 발생
  : 중증의 "최악" HZ 관련 통증의 지속시간 감소
  : HZ 관련 합병증의 감소
- (면역원성 평가변수)
  : gE 특이적 체액성 및 세포성 면역반응
- (안전성 평가변수)
  : Solicited Local/Systemic AE, Unsolicted AEs, SAE, MAE, pIMDs(Potential Immune-Mediated Diseases)

3) 통계분석계획

- 가정한 HZ 예방에서의 VE의 값은 50, 성공기준 0으로 대상자수 1595명를 계산하였으며 이때의 유의수준은 양측 5%, 검정력은 97%임

4) 대상 환자

- (주요 선정기준)

: 시험 시작 당시 만 18세 이상인 남성 및 여성으로, 시험대상자 동의서를 제공하였고 첫 번째 시험백신/위약 접종 전 50~70일 이내에 자가 HCT를 받았거나 받기로 했으며, 시험 시작 당시에는 추가적인 HCT가 예정되어 있지 않은 사람(연속 자가 HCT 수혜자는 최종 HCT을 받은 후에 참가할 수 있었음)

: 여성 시험대상자는 임신가능성이 없거나 접종 전 최소한 30일 전부터 시험백신 접종 후 12개월까지 적절한 피임법을 수행해야 하고, 매 접종 전에 임신검사에서 음성이어야 했음

- (주요 제외기준)

: 자가조혈모세포 이식 후 6개월 이상 지속될 것으로 예정된(VZV에 대해 활성을 가진) 항바이러스요법을 받는 시험대상자는 제외되었음. 임상병력에서 수두 또는 HZ 에피소드가 있거나 첫 번째 백신접종 전 12개월 이내에 수두 또는 HZ 백신접종을 한 시험대상자뿐 아니라 시험기간 동안 시험백신 이외의 HZ 백신(임상시험용 백신 또는 미등록 백신 포함)을 접종하기로 예정된 적이 있는 시험대상자도 제외되었음

5) 유효성 평가방법

① 1차 유효성 평가변수

- 대상포진(HZ) 확진 증례

: 주분석군은 mTVC로 2회 접종을 완료하고 2차 접종 후 1개월 이내에 대상포진 확진되지 않은 시험대상자임

: 1차 유효성 평가방법은 zoster-006 및 zoster-022와 같음

- (통계방법) VE는 VE의 양측 95%의 하한(LL)이 0%를 넘으면 입증된 것으로 하였음
- (층화분석) 연령(18~49세, ≥ 50세)

② 2차 유효성 평가변수

- mTVC에서 총 대상포진 후 신경통(PHN)의 발생

: 만 18세 이상 시험대상자에서의 PHN에 대한 HZ/su의 VE는 VE의 양측 95 CI의 LL이 0%을 넘으면 입증된 것으로 하였음

- 전반적으로 평가방법은 zoster-006 및 zoster-022와 같음

6) 안전성 분석

- TVC(총 백신접종 코호트; TVC, total vaccinated cohort) 기반으로 분석함
- 7일 일지카드 하위군에 대하여 접종 후 7일 Solicited Local/Systemic AE 분석

: Solicited Local AE 통증, 발적, 부종

: Solicited Systemic AE 피로, 위장관 증상, 두통, 근육통, 떨림, 체온

- 접종 후 30일간 Unsolicted AEs
- 임상시험기간 동안 AE, SAE, MAE, pIMDs

7) 면역원성

- 체액성 면역반응 : 항-gE 및 항-VZV 항체의 GMC (ELISA), VRR
- 세포성 면역반응 : gE 및 VZV로 유도한 후 gE- 및 VZV-특이적 CD4 T 세포 빈도와 CD4 T 세포에 대해 분석

- 중화항체 역가는 분석되지 않았음

8) 인구학적 정보 (총 백신 접종 코호트, TVC-시험종료 분석)

구분	HZ/su	위약
N (TVC)	922	924
여성:남성	342:580	346:578
평균 연령, 세 (SD)	54.8 (11.7)	55.1 (11.4)
중앙 연령, 세 (최소, 최대)	57 (18, 78)	58 (18, 75)
백인-caucasian, european heritage, n (%)	715 (77.5)	712 (77.1)
아시아인-east asian heritage, n (%)	83 (9.0)	91 (9.8)
기타, n (%)	124 (13.4)	121 (13.1)

9) 유효성평가 결과

① 추적관찰기간: 대상포진(HZ)의 발생은 평균 약 21개월(백신 약 22개월, 위약 약 20개월), 중앙값 21개월 (0~49.4개월) 동안 추적관찰됨 **1차 유효성 평가 기준*

② 분석집단

- 2차 투여를 완료하고 2차 투여후 1개월 이내 대상포진 확진이 없는 시험대상자(mTVC)

③ 1차 유효성 평가 결과

- 대상포진 확진 증례
  - 총 184명의 시험대상자에서 HZ 확진 에피소드가 보고되었는데, 이 중 49명은 HZ/su군이었고 135명은 위약군이었음
    * 대상포진 확진사례는 PCR 83.7% 또는 임상평가위원회 13.3%로 결정되었음
  - 만 18세 이상 시험대상자에 대한 1차 목적은 HZ에 대한 VE의 95% CI의 LL이 0%를 초과하였으므로 충족되었음

구분	대조군		시험군		VE(%) [95% CI]
	시험대상자수	HZ 증례수	시험대상자수	HZ 증례수	
18~49세	212	29	213	9	71.77 [38.75, 88.25]
50세 이상	639	106	657	40	67.34 [52.60, 77.89]
전체 (1차 유효성)	851	135	870	49	**68.17** [**55.56**, 77.53]

④ 2차 유효성 평가 결과

- (총 PHN의 발생)
  - PHN을 나타낸 시험대상자는 10명이었는데, 1명은 HZ/su군이고 9명은 위약군이었음. 전체 시험기간 동안 총 PHN VE는 89.27%(95% CI: 22.54%~99.76%)

구분	대조군		시험군		VE(%) [95% CI]	P
	시험대상자수	PHN 증례수	시험대상자수	PHN 증례수		
전체	851	9	870	1	**89.27** [**22.54**, 99.76]	0.0186

* PHN 증례: HZ 발진 발생 후 90일 넘게 지속되거나 나타난 중증의 "최악" HZ 관련 통증 존재 여부로 정의

- (중증의 “최악” HZ 관련 통증의 지속시간 감소)

· HZ 확진된 만 18세 이상에서 VE 38.53%

구분	대조군		시험군		VE(%) [95% CI]	P
	시험대상자수	증례수*	시험대상자수	증례수*		
전체	135	120	49	37	**38.53** [**11.05**, 57.52]	0.0099

* 증례수: 최소 1일 이상 중증의 “최악” HZ 관련 통증을 경험한 시험대상자 수

- (HZ 관련 합병증 감소) 만 18세 이상에서 VE 77.76%

구분	대조군		시험군		VE(%) [95% CI]	P
	시험대상자수	증례수[1)]	시험대상자수	증례수[2)]		
전체	851	13	870	3	**77.76** [**19.05**, 95.93]	0.0175

1) 위약 대조군의 HZ 관련 합병증 : HZ 수막뇌염 1명, 피부 파종성 HZ 12명

2) 시험군의 HZ 관련 합병증 : 피부 파종성 HZ 3명

⑤ 3차 평가변수

- (HCT 후 1년 동안의 HZ 증례)

구분	대조군		시험군		VE(%) [95% CI]	P
	시험대상자수	HZ* 증례수	시험대상자수	HZ* 증례수		
전체	851	82	870	21	**76.15** [**61.11**, 85.98]	<0.0001

* HZ 증례: HZ 의심 사례가 있는 경우, PCR 이나 HZ판정위원회에 의해 확진

- (HZ 확진자에서 PHN의 발생)

구분	대조군		시험군		VE(%) [95% CI]	P
	시험대상자수	PHN 증례수	시험대상자수	PHN 증례수		
전체	135	9	49	1	**69.39** [**-77.38**, 94.97]	0.2941

⑥ 기타 하위분석

- (기저질환별 대상포진 VE)

구분	대조군		시험군		VE(%) [95% CI]
	시험대상자수	HZ 증례수	시험대상자수	HZ 증례수	
다발성골수종	465	69	472	22	72.35 [54.76, 83.71]
기타 진단*	386	66	398	27	63.63 [42.29, 77.66]
전체	851	135	870	49	68.17 [55.56, 77.53]

* 기타 진단 시험대상자: B-세포 비-호지킨 림프종, 호지킨 림프종, T-세포 비-호지킨 림프종, 급성 골수 백혈병, 고형장기 악성종양(solid organ malignancies)

- (성별 대상포진 VE)

구분	대조군		시험군		VE(%) [95% CI]
	시험대상자수	HZ 증례수	시험대상자수	HZ 증례수	
여성	371	61	323	16	77.60 [60.66, 87.95]
남성	534	74	547	33	60.28 [39.37, 74.48]
전체	851	135	870	49	68.17 [55.56, 77.53]

10) 면역원성 결과 (탐색적 평가변수)

- 2차 투여 후 1개월 시점에 gE-특이적 면역 반응을 유도했음

구분 (2차 접종 후 1개월 시점)	위약군(N=76) [95% CI]	시험군(N=1,455) [95% CI]	Ratio [95% CI]	p-value for ratio
HI - GMT	520.7 [470.0, 577.0]	11,227.7 [6,769.6, 18,621.7]	21.56 [12.91, 36.01]	<0.001
CMI - CD4 T세포 빈도	83.9 [5.3, 189.4]	5,397.0 [4,013.7, 7,231.8]	64.36 [21.80, 190.06]	<0.001

<2차 접종 후 시점 별 체액성 및 세포성 면역반응>

구분	측정 시기	HI(항-gE 항체)			CMI(CD4 T세포 빈도)	
		VRR(%) (n/N) [95% CI]	GMC (n) [95% CI]	접종 전 대비 증가비 중앙값 [Q1, Q3]	VRR(%) (n/N) [95% CI]	빈도 (n) [Q1, Q3]
위약 대조군	접종 전	-	555.0 (76명) [404.3, 761.8]	-	-	65.0 (47명) [1.0, 149.9]
	접종 후 1개월	0.0% (0/71명) [0.0, 5.1]	556.6 (71명) [407.3, 760.6]	0.9 [0.8, 1.1]	0.0% (0/43명) [0.0, 8.2]	23.5 (50명) [1.0, 129.6]
	접종 후 2개월	0.0% (0/76명) [0.0, 4.7]	443.8 (76명) [330.8, 595.4]	**0.8** [0.7, 1.0]	0.0% (0/41명) [0.0, 8.6]	82.6 (48명) [1.0, 176.1]
	접종 후 13개월	8.9% (4/45명) [2.5, 21.2]	503.6 (45명) [307.8, 824.1]	0.7 [0.4, 1.0]	7.7% (2/26명) [0.9, 25.1]	80.9 (29명) [1.0, 170.0]
	접종 후 25개월	14.8% (4/27명) [4.2, 33.7]	527.0 (28명) [274.3, 1012.6]	0.6 [0.4, 1.2]	12.5% (2/16명) [1.6, 38.3]	97.0 (18명) [1.0, 243.2]
시험군 (전체)	접종 전	-	762.8 (82명) [568.6, 1,023.5]	-	-	48.9 (47명) [1.0, 207.4]
	접종 후 1개월	29.5% (23/78명) [19.7, 40.9]	1844.2 (78명) [1282.2, 2652.4]	1.3 [0.9, 6.5]	46.3% (19/41명) [30.7, 62.6]	570.3 (49명) [215.6, 1420.8]
	접종 후 2개월	67.1% (55/82명) [55.8, 77.1]	12,753.2 (82명) [7,973.0, 20,399.4]	**14.1** [1.7, 137.0]	92.9% (39/42명) [80.5, 98.5]	6644.9 (51명) [1,438.3, 13,298.6]
	접종 후 13개월	40.4 (21/52명) [27.0, 54.9]	3,183.8 (54명) [1,869.8, 5,421.2]	2.7 [1.0, 24.0]	70.4% (19/27명) [49.8, 86.2]	1,706.4 (32명) [591.4, 5,207.0]

구분	측정 시기	HI(항-gE 항체)			CMI(CD4 T세포 빈도)	
		VRR(%) (n/N) [95% CI]	GMC (n) [95% CI]	접종 전 대비 증가비 중앙값 [Q1, Q3]	VRR(%) (n/N) [95% CI]	빈도 (n) [Q1, Q3]
	접종 후 25개월	44.7 (17/38명) [28.6, 61.7]	2,819.0 (39명) [1,387.1, 5,729.1]	1.3 [0.6, 44.7]	70.8% (17/24명) [48.9, 87.4]	2,2944 (30명) [455.2, 3,633.2]

<기저질환별 2차 접종 후 시점 별 체액성 및 세포성 면역반응>

기저 질환	군	측정 시기	HI(항-gE 항체)			CMI(CD4 T세포 빈도)	
			VRR(%) (n/N) [95% CI]	GMC (n) [SD]	접종 전 대비 증가비 (중앙값) [Q1, Q3]	VRR(%) (n/N) [95% CI]	빈도 (n) [Q1, Q3]
다발성 골수종	위약 대조군	접종 전	-	1524.43 (42명) [± 3804.95]	-	-	81.7 (28명) [1.0, 195.1]
		접종 후 1개월	0.0% (0/39명) [0.0, 9.0]	1021.39 (39명) [± 1967.19]	0.9 [0.7, 1.1]	0.0% (0/25명) [0.0, 13.7]	44.8 (28명) [1.0, 166.0]
		접종 후 2개월	0.0% (0/42명) [0.0, 8.4]	743.28 (42명) [± 1401.16]	**0.8** [0.6, 1.0]	0.0% (0/24명) [0.0, 14.2]	118.3 (27명) [15.0, 195.7]
		접종 후 13개월	15.4% (4/26명) [4.4, 34.9]	2094.01 (26명) [± 4339.32]	0.6 [0.2, 1.7]	6.7% (1/15명) [0.2, 31.9]	80.9 (15명) [1.0, 229.3]
		접종 후 25개월	20.0% (3/15명) [4.3, 48.1]	3070.46 (16명) [± 6079.24]	0.7 [0.2, 1.5]	10.0% (1/10명) [0.3, 44.5]	111.8 (10명) [1.0, 243.2]
	시험군	접종 전	-	1791.06 (44명) [± 3802.97]	-	-	57.0 (26명) [1.0, 207.4]
		접종 후 1개월	43.2% (19/44명) [28.3, 59.0]	10441.33 (44명) [± 25799.11]	3.1 [1.1, 10.8]	48.0% (12/25명) [27.8, 68.7]	470.4 (28명) [92.0, 1598.8]
		접종 후 2개월	86.4% (38/44명) [72.6, 94.8]	72712.69 (44명) [± 92712.97]	**62.0** [9.7, 205.8]	87.5% (21/24명) [67.6, 97.3]	4110.1 (29명) [1017.1, 9575.4]
		접종 후 13개월	59.3% (16/27명) [38.8, 77.6]	18298.48 (29명) [± 32561.90]	8.2 [2.7, 40.4]	60.0% (9/15명) [32.3, 83.7]	1209.2 (16명) [476.4, 2788.5]
		접종 후 25개월	61.9% (13/21명) [38.4, 81.9]	19913.35 (22명) [± 31372.29]	27.7 [1.3, 53.1]	69.2% (9/13명) [38.6, 90.9]	1691.0 (16명) [579.5, 3862.9]
기타 진단	위약 대조군	접종 전	-	1675.13 (34명) [± 3834.89]	-	-	39.0 (19명) [1.0, 116.2]
		접종 후 1개월	0.0% (0/32명) [0.0, 10.9]	1715.18 (32명) [± 3588.06]	1.0 [0.8, 1.1]	0.0% (0/18명) [0.0, 18.]5	16.0 (22명) [1.0, 87.2]
		접종 후 2개월	0.0% (0/34명) [0.0, 10.3]	1365.60 (34명) [± 2678.68]	**0.8** [0.7, 1.1]	0.0% (0/17명) [0.0, 19.5]	8.3 (21명) [1.0, 94.8]
		접종 후 13개월	0.0% (0/19명) [0.0, 17.6]	1693.39 (19명) [± 3714.59]	0.8 [0.5, 0.9]	9.1% (1/11명) [0.2, 41.3]	75.4 (14명) [1.0, 127.5]
		접종 후 25개월	8.3% (1/12명) [0.2, 38.5]	958.68 (12명) [± 1201.27]	0.6 [0.5, 1.1]	16.7% (1/6명) [0.4, 64.1]	97.0 (8명) [1.0, 244.0]
	시험군	접종 전	-	2039.43 (38명) [± 3765.22]	-	-	30.6 (21명) [1.0, 185.2]
		접종 후 1개월	11.8% (4/34명) [3.3, 27.5]	3650.45 (34명) [± 7173.91]	1.0 [0.8, 1.3]	43.8% (7/16명) [19.8, 70.1]	578.7 (21명) [355.9, 1411.4]

기저 질환	군	측정 시기	HI(항-gE 항체)			CMI(CD4 T세포 빈도)	
			VRR(%) (n/N) [95% CI]	GMC (n) [SD]	접종 전 대비 증가비 (중앙값) [Q1, Q3]	VRR(%) (n/N) [95% CI]	빈도 (n) [Q1, Q3]
		접종 후 2개월	44.7% (17/38명) [28.6, 61.7]	46633.65 (38명) [± 102046.41]	1.9 [1.0, 36.4]	100% (18/18명) [81.5, 100]	9448.7 (22명) [3017.3, 19334.4]
		접종 후 13개월	20.0% (5/25명) [6.8, 40.7]	16513.94 (25명) [± 51821.43]	1.0 [0.8, 2.5]	83.3% (10/12명) [51.6, 97.9]	3391.5 (16명) [1172.9, 7106.0]
		접종 후 25개월	23.5% (4/17명) [6.8, 49.9]	12869.13 (17명) [± 31922.48]	0.5 [0.2, 0.9]	72.7% (8/11명) [39.0, 94.0]	2965.2 (14명) [455.2, 3633.2]

11) 안전성 결과(TVC)

- (Solicited Local 및 Systemic AE) 백신접종 후 7일 동안 Solicited Local 및 Systemic AE(모든 등급, 3등급, 시험자 평가상 연관성이 있는 모든 등급 및 연관성이 있는 3등급)이 보고된 시험대상자의 백분율이 HZ/su군에서 위약군에 비해 높았음

: HZ/su군에서 가장 빈번하게 관찰된 Solicited Local 증상은 통증이었고, 가장 빈번한 Solicited Systemic 증상은 피로와 근육통이었음

- (기타 AE) 만 70세 이상 TVC 시험대상자에서는 시험기간 동안 보고된 SAE, 시험자 평가상 백신접종과 인과관계가 있는 SAE, 치명적 SAE 또는 pIMD에 있어 HZ/su군과 위약군 간에 불균형이 관찰되지 않았음. SAE로 인해 시험에서 중도탈락한 시험대상자에 있어서는 HZ/su군과 위약군 간에 불균형이 관찰되지 않았음. 백신접종과 인과관계가 있는 치명적 SAE는 보고되지 않았음. 시험기간 동안 보고된 재발 증례를 나타낸 시험대상자의 백분율에서는 HZ/su군과 위약군 간에 뚜렷한 차이가 없었음

<접종 후 7일간 Solicited Local ADRs> ** 1차 및 2차 투여 통합 분석*

AE	증중도	대조군 % (n/N)	시험군 % (n/N)
통증	전체	5.9% (101/1,724 dose)	76.4% (1,326/1,736 dose)
	Grade 3	0.2% (3/1,724 dose)	7.0% (122/1,736 dose)
발적	전체	0.5% (9/1,724 dose)	24.1% (418/1,736 dose)
	>100mm	0.0% (0/1,724 dose)	1.8% (31/1,736 dose)
부종	전체	0.6% (10/1,724 dose)	13.4% (233/1,736 dose)
	>100mm	0.0% (0/1,724 dose)	0.7% (13/1,736 dose)

<접종 후 7일간 Solicited Systemic ADRs> ** 1차 및 2차 투여 통합 분석*

ADR	증중도	대조군 % (n/N)	시험군 % (n/N)
피로	전체	28.6% (494/1,727)	43.4% (751/1,732)
	Grade 3	2.1% (36/1,727)	4.5% (78/1,732)
위장관 증상	전체	13.4% (232/1,727)	16.9% (292/1,732)
	Grade 3	1.1% (19/1,727)	1.1% (19/1,732)
두통	전체	12.1% (209/1,727)	22.4% (388/1,732)
	Grade 3	0.6% (11/1,727)	1.5% (26/1,732)

ADR	증증도	대조군 % (n/N)	시험군 % (n/N)
근육통	전체	18.7% (323/1,727)	41.2% (714/1,732)
	Grade 3	1.2% (20/1,727)	3.7% (64/1,732)
떨림	전체	7.6% (132/1,727)	17.4% (301/1,732)
	Grade 3	0.4% (7/1,727)	2.0% (35/1,732)
체온	전체	3.2% (56/1,727)	12.1% (210/1,732)
	>39.0℃	0.1% (1/1,727)	0.2% (3/1,732)

<접종 후 30일간 Unsolicited Systemic AEs>

구분	위약군 924명	시험군 922명
전체	38.2% (353명)	39.0% (360명)
Grade 3	5.1% (47명)	6.5% (60명)
Related	2.5% (23명)	3.4% (31명)
Related Grade 3	0.5% (5명)	0.7% (6명)
	· 중성구 감소증(Neutropenia) 0.3%(3명), · 변비(Constipation) 0.1%(1명), · 설사(Diarrhoea) 0.1%(1명), · 오심(Nausea) 0.1%(1명), · 구토(Vomiting) 0.1%(1명), · 무력증(Asthenia) 0.1%(1명), · 야간 발한(Night sweats) 0.1%(1명)	· 중성구 감소증(Neutropenia) 0.4%(4명), · 골수 부전(Bone marrow failure) 0.1%(1명), · 발열성 중성구 감소증(Febrile neutropenia) 0.1%(1명), · 인플루엔자 유사 질병(Influenza like illness) 0.1%(1명), · 주사 부위 통증(Injection site pain) 0.1%(1명)

<SAEs>

구분	마지막 접종 후 30일 이내		전체 시험기간(마지막 접종후 365일)	
	위약군 N=924	시험군 N=922	위약군 N=924	시험군 N=922
	n* (%)	n* (%)	n* (%)	n* (%)
전체	7.1% (66명)	7.4% (68명)	26.1% (241명)	28.5% (263명)
Related	0.3% (3명)	0.1% (1명)	0.4% (4명)	0.3% (3명)
	· 대상 포진 (Herpes zoster) 0.1%(1명), · 독성 피부 발진 (Toxic skin eruption) 0.1%(1명), · 변비 (Constipation) 0.1%(1명)	· 중성구 감소증 (Neutropenia) 0.1%(1명)	· 대상 포진 (Herpes zoster) 0.1%(1명), · 파종 피부 대상 포진 (Herpes zoster cutaneous disseminated) 0.1%(1명), · 독성 피부 발진 (Toxic skin eruption) 0.1%(1명), · 변비 (Constipation) 0.1%(1명)	· 중성구 감소증 (Neutropenia) 0.1%(1명), · 면역성 혈소판 감소성 자색반 (Immune thrombocytopenic purpura) 0.1%(1명), · 심방세동 (Atrial fibrillation) 0.1%(1명), · 관절통 (Arthralgia) 0.1%(1명), · 피부 혈관염 (Cutaneous vasculitis) 0.1%(1명)
치명적인	2.1% (19명)	2.2% (20명)	8.5% (79명)	8.4% (77명)
치명적인 Related	0% (0명)	0% (0명)	0% (0명)	0% (0명)

* 최소 하나 이상의 증상을 보고한 시험대상자 수

※만 18세 이상의 질병 혹은 치료로 인한 면역저하 또는 면역억제로 대상포진의 위험이 높거나 높을 것으로 예상되는 자와 관련된 임상시험

1) 만 18세 이상의 면역저하자(immunocompromised)를 대상으로 한 6건의 임상시험

임상시험	임상단계	이 백신 (명)	위약 (명)	연구 집단	안전성 추적기간
ZOSTER-002	3상	922	924	자가 조혈모세포 이식환자[a]	중앙값 29개월[b]
ZOSTER-039	3상	283	279	혈액암 환자[c, d]	마지막 접종 후 12개월
ZOSTER-041	3상	132	132	신장이식 환자[e]	마지막 접종 후 12개월
ZOSTER-028	2/3상	117	115	화학요법을 받은 고형암 환자[f, g]	마지막 접종 후 12개월
ZOSTER-015	1/2a상	74	49	사람면역결핍바이러스 (HIV) 감염자	마지막 접종 후 12개월
ZOSTER-001	1/2a상	59	30	자가 조혈모세포 이식환자[a]	마지막 접종 후 12개월

a 1차 접종은 자가조혈모세포 이식 후 50~70일 이내에 투여되었음
b 안전성 추적은 대상포진(HZ) 증례 발생에 따랐으며, 시험대상자 별 안전성 추적 기간은 마지막 접종 후 12개월 ~ 4년 이었음
c '항암 치료 중'에 백신을 접종받은 시험대상자에게 이 백신은 백신과 항암치료주기 간에 최소 10일 간격으로 매 투여되었다.
d '항암 치료 완료' 후에 백신을 접종받은 시험대상자에게 이 백신은 항암 치료 후 최소 10일에서 6개월에 1차 투여되었다.
e 이 백신은 신장 이식 후 4~18개월 사이에 1차 투여되었다.
f PreChemo 군[TVC: 이 백신 (n=90명), 위약 (n=91명)]에서 1차 접종은 화학요법주기 시작 전(최대 1개월에서 최소 10일 전)에 투여되었고, 2차 접종은 화학요법주기의 첫 번째 날에 투여되었다.
g OnChemo 군[TVC: 이 백신 (n=27명), 위약 (n=24명)]에서 매 백신 접종은 화학요법주기의 첫 번째 날에 투여되었다.

2) 만 18세 이상의 면역저하자(immunocompromised)를 대상으로 한 4건의 3상 임상시험

Study	ZOSTER-002	ZOSTER-028	ZOSTER-039	ZOSTER-041
임상단계	3상	2/3상	3상	3상
시험 대상자	자가조혈모세포 이식 환자 (HSCT) (MM 약 54%)	고형암 (유방암 약45%, 결장직장암 약 20%)	혈액암 (MM및HBCL,NHTCL등 약 71%, CLL 약 15%, NHBCL 약 1%)	신장이식
평가변수	유효성, 면역원성, 안전성	면역원성, 안전성	면역원성, 안전성	면역원성, 안전성
용법용량	1회/1~2개월, 2회	1회/1~2개월, 2회	1회/1~2개월, 2회	1회/1~2개월, 2회
대상자수	시험군: 922명 위약군: 924명	시험군 ·PreChemo 90명, OnChemo 27명 위약군 ·PreChemo 91명, OnChemo 24명	시험군: 283명 위약군: 279명	시험군: 132명 위약군: 132명

<대상포진 예방에 대한 유효성>

- 만 18세 이상 자가조혈모세포 이식자(zoster-002)

평가변수	대조군		시험군		VE(%) [95% CI]
	시험대상자수	HZ 증례수	시험대상자수	HZ 증례수	
(1차유효성) HZ	851	135	870	49	**68.17** [**55.56**, 77.53]

- 만 18세 이상 혈액암 환자(zoster-039>

평가변수	대조군		시험군		VE(%) [95% CI]
	시험대상자수	HZ 증례수	시험대상자수	HZ 증례수	
(사후분석) HZ	256	14	259	2	**87.20** [**44.25**, 98.59]

<2차 접종 후 시점 별 체액성 및 세포성 면역반응>

IC 임상시험	측정 시기	HI(항-gE 항체)			CMI(CD4 T세포 빈도)	
		VRR(%) (n/N) [95% CI]	GMC (n) [95% CI]	접종 전 대비 증가비 (중앙값)	VRR(%) (n/N) [95% CI]	빈도 (n) [Q1, Q3]
ZOSTER-022 (HSCT)	접종 전	-	762.8 (82명) [568.6, 1,023.5]	-	-	48.9 (47명) [1.0, 207.4]
	접종 후 2개월	67.1% (55/82명) [55.8, 77.1]	12,753.2 (82명) [7,973.0, 20,399.4]	14.1	92.9% (39/42명) [80.5, 98.5]	6644.9 (51명) [1,438.3, 13,298.6]
	접종 후 13개월	40.4 (21/52명) [27.0, 54.9]	3,183.8 (54명) [1,869.8, 5,421.2]	2.7	70.4% (19/27명) [49.8, 86.2]	1,706.4 (32명) [591.4, 5,207.0]
	접종 후 25개월	44.7 (17/38명) [28.6, 61.7]	2,819.0 (39명) [1,387.1, 5,729.1]	1.3	70.8% (17/24명) [48.9, 87.4]	2,2944 (30명) [455.2, 3,633.2]
ZOSTER-028 (고형암) *CMI는 PreChemo 군만 분석*	접종 전	-	1,049.8 (87명) [865.8, 1,273.0]	-	-	127.3 (25명) [49.7, 192.4]
	접종 후 2개월	86.2% (75/87명) [77.1, 92.7]	18,291.7 (87명) [14,432.1, 23,183.5]	21.5	50.0% (11/22명) [28.2, 71.8]	778.3 (22명) [393.1, 1,098.2]
	접종 후 13개월	51.5% (35/68명) [39.0, 63.8]	4,477.3 (68명) [3,482.4, 5,756.3]	4.1	17.6% (3/17명) [3.8, 43.4]	332.9 (18명) [114.9, 604.6]
ZOSTER-039 (혈액암)	접종 전	-	964.0 (217명) [814.5, 1,140.8]	-	-	77.5 (52명) [1.0, 191.4]
	접종 후 2개월	65.4% (142/217명) [58.7, 71.7]	13,445.6 (217명) [10,158.9, 17,795.6]	17.2	83.7% (36/43명) [69.3, 93.2]	3,081.9 (53명) [1,766.2, 7,413.6]
	접종 후 13개월	52.1% (86/165명) [44.2, 59.9]	5,202.7 (167명) [4,074.8, 6,642.8]	5.1	66.7% (22/33명) [48.2, 82.0]	1,006.7 (44명) [416.0, 3,284.5]
ZOSTER-041 (신장 이식)	접종 전	-	1,354.4 (121명) [1,118.3, 1,640.4]	-	-	21.2 (31명) [1.0, 105.0]
	접종 후 2개월	80.2% (97/121명) [71.9, 86.9]	19,163.8 (121명) [15,041.5, 24,416.0]	15.1	71.4% (20/28명) [51.3, 86.8]	2,149.0 (32명) [569.4, 3,695.1]
	접종 후 13개월	66.7% (74/111명) [57.1, 75.3]	8,545.1 (111명) [6,753.7, 10,811.5]	6.5	56.7% (17/30명) [37.4, 74.5]	1,066.3 (33명) [424.8, 1,481.5]

<접종 후 7일간 Solicited local ADRs> *1차 및 2차 투여 통합*

구분	증중도	ZOSTER-002 자가조혈모세포이식 환자		ZOSTER-028 고형암		ZOSTER-039 혈액암		ZOSTER-041 신장이식	
		대조군 % (n/N)	시험군 % (n/N)	대조군 % (n/N)	시험군 % (n/N)	대조군 % (n/N)	시험군 % (n/N)	대조군 % (n/N)	시험군 % (n/N)
통증	전체	5.9% (101/1,724 dose)	76.4% (1,326/1,736 dose)	3.3% (7/215 dose)	64.3% (135/210 dose)	11.0% (57/519 dose)	69.6% (371/533 dose)	5.4% (14/260 dose)	78.1% (200/256 dose)
	Grade 3	0.2% (3/1,724 dose)	7.0% (122/1,736 dose)	0.0% (0/215 dose)	5.7% (12/210 dose)	0.0% (0/519 dose)	6.8% (36/533 dose)	0.0% (0/260 dose)	7.4% (19/256 dose)
발적	전체	0.5% (9/1,724 dose)	24.1% (418/1,736 dose)	0.0% (0/215 dose)	25.2% (53/210 dose)	1.2% (6/519 dose)	30.4% (162/533 dose)	0.8% (2/260 dose)	17.6% (45/256 dose)
	>100mm	0.0% (0/1,724 dose)	1.8% (31/1,736 dose)	0.0% (0/215 dose)	1.0% (2/210 dose)	0.0% (0/519 dose)	2.3% (12/533 dose)	0.0% (0/260 dose)	0.4% (1/256 dose)
부종	전체	0.6% (10/1,724 dose)	13.4% (233/1,736 dose)	0.5% (1/215 dose)	11.0% (23/210 dose)	0.6% (3/519 dose)	16.7% (89/533 dose)	0.4% (1/260 dose)	8.2% (21/256 dose)
	>100mm	0.0% (0/1,724 dose)	0.7% (13/1,736 dose)	0.0% (0/215 dose)	0.0% (0/210 dose)	0.0% (0/519 dose)	1.1% (6/533 dose)	0.0% (0/260 dose)	0.4% (1/256 dose)

<접종 후 7일간 Solicited Systemic ADRs> *1차 및 2차 투여 통합*

구분	증중도	ZOSTER-002 자가조혈모세포이식 환자		ZOSTER-028 고형암		ZOSTER-039 혈액암		ZOSTER-041 신장이식	
		대조군 % (n/N)	시험군 % (n/N)	대조군 % (n/N)	시험군 % (n/N)	대조군 % (n/N)	시험군 % (n/N)	대조군 % (n/N)	시험군 % (n/N)
피로	전체	28.6% (494/1,727 dose)	43.4% (751/1,732 dose)	47.2% (101/214 dose)	54.1% (113/209 dose)	27.0% (140/518 dose)	46.5% (248/533 dose)	30.0% (78/260 dose)	37.5% (96/256 dose)
	Grade 3	2.1% (36/1,727 dose)	4.5% (78/1,732 dose)	4.2% (9/214 dose)	9.1% (19/209 dose)	2.7% (14/518 dose)	5.1% (27/533 dose)	2.7% (7/260 dose)	2.7% (7/256 dose)
위장관 증상	전체	13.4% (232/1,727 dose)	16.9% (292/1,732 dose)	28.0% (60/214 dose)	34.9% (73/209 dose)	7.7% (40/518 dose)	18.9% (101/533 dose)	11.5% (30/260 dose)	12.1% (31/256 dose)
	Grade 3	1.1% (19/1,727 dose)	1.1% (19/1,732 dose)	3.7% (8/214 dose)	3.3% (7/209 dose)	0.8% (4/518 dose)	1.9% (10/533 dose)	0.4% (1/260 dose)	0.4% (1/256 dose)
두통	전체	12.1% (209/1,727 dose)	22.4% (388/1,732 dose)	22.9% (49/214 dose)	27.3% (57/209 dose)	15.8% (82/518 dose)	30.0% (160/533 dose)	18.1% (47/260 dose)	26.2% (67/256 dose)
	Grade 3	0.6% (11/1,727 dose)	1.5% (26/1,732 dose)	1.4% (3/214 dose)	2.9% (6/209 dose)	1.2% (6/518 dose)	2.4% (13/533 dose)	2.7% (7/260 dose)	1.2% (3/256 dose)
근육통	전체	18.7% (323/1,727 dose)	41.2% (714/1,732 dose)	18.7% (40/214 dose)	39.2% (82/209 dose)	11.6% (60/518 dose)	32.5% (173/533 dose)	16.2% (42/260 dose)	35.2% (90/256 dose)
	Grade 3	1.2% (20/1,727 dose)	3.7% (64/1,732 dose)	1.9% (4/214 dose)	5.7% (12/209 dose)	1.0% (5/518 dose)	4.7% (25/533 dose)	1.5% (4/260 dose)	4.7% (12/256 dose)
떨림	전체	7.6% (132/1,727 dose)	17.4% (301/1,732 dose)	14.0% (30/214 dose)	22.5% (47/209 dose)	4.4% (23/518 dose)	16.3% (87/533 dose)	8.5% (22/260 dose)	12.9% (33/256 dose)
	Grade 3	0.4% (7/1,727 dose)	2.0% (35/1,732 dose)	1.4% (3/214 dose)	3.8% (8/209 dose)	0.0% (0/518 dose)	2.1% (11/533 dose)	1.2% (3/260 dose)	1.6% (4/256 dose)
체온	전체	3.2% (56/1,727 dose)	12.1% (210/1,732 dose)	2.3% (5/214 dose)	10.0% (21/209 dose)	5.0% (26/518 dose)	15.8% (84/533 dose)	1.9% (5/260 dose)	9.0% (23/256 dose)
	Grade 3	0.1% (1/1,727 dose)	0.2% (3/1,732 dose)	0.0% (0/214 dose)	0.0% (0/209 dose)	0.2% (1/518 dose)	0.6% (3/533 dose)	0.0% (0/260 dose)	0.4% (1/256 dose)

<첫 접종 ~ 마지막 접종 후 30일간 중대한 이상사례 > *총 백신 접종 코호트*

구분	ZOSTER-002 자가조혈모세포이식 환자		ZOSTER-028 고형암		ZOSTER-039 혈액암		ZOSTER-041 신장이식	
	위약군 N=924 n* (%))	시험군 N=922 n* (%)	위약군 N=115 n* (%))	시험군 N=117 n* (%)	위약군 N=279 n* (%))	시험군 N=283 n* (%)	위약군 N=132 n* (%))	시험군 N=132 n* (%)
전체	7.1% (66명)	7.4% (68명)	12.2% (14명)	13.7% (16명)	10.4% (29명)	6.0% (17명)	3.8% (5명)	4.5% (6명)
Related	0.3% (3명)	0.1% (1명)	0.0% (0명)	0.0% (0명)	0.0% (0명)	0.0% (0명)	0.0% (0명)	0.0% (0명)
치명적인	2.1% (19명)	2.2% (20명)	1.7% (2명)	2.6% (3명)	3.2% (9명)	0.7% (2명)	0.0% (0명)	0.8% (1명)
치명적인 Related	0% (0명)	0% (0명)	0% (0명)	0% (0명)	0% (0명)	0% (0명)	0% (0명)	0% (0명)

* 최소 하나 이상의 증상을 보고한 시험대상자 수

<전체 시험기간 동안(마지막 접종 후 365일) 중대한 이상사례 > *총 백신 접종 코호트*

구분	ZOSTER-002 자가조혈모세포 이식 환자		ZOSTER-028 고형암		ZOSTER-039 혈액암		ZOSTER-041 신장이식	
	위약군 N=924 n* (%))	시험군 N=922 n* (%)	위약군 N=115 n* (%))	시험군 N=117 n* (%)	위약군 N=279 n* (%))	시험군 N=283 n* (%)	위약군 N=132 n* (%))	시험군 N=132 n* (%)
전체	26.1% (241명)	28.5% (263명)	36.5% (42명)	30.8% (36명)	29.4% (82명)	23.3% (66명)	25.0% (33명)	19.7% (26명)
Related	0.4% (4명) · 대상 포진 (Herpes zoster) 0.1%(1명), · 파종 피부 대상 포진 (Herpes zoster cutaneous disseminated) 0.1%(1명), · 독성 피부 발진 (Toxic skin eruption) 0.1%(1명), · 변비 (Constipation) 0.1%(1명)	0.3% (3명) · 중성구 감소증 (Neutropenia) 0.1%(1명), · 면역성 혈소판 감소성 자색반 (Immune thrombocytopenic purpura) 0.1%(1명), · 심방세동(Atrial fibrillation)0.1%(1명), ·관절통(Arthralgia) 0.1%(1명), · 피부 혈관염 (Cutaneous vasculitis)0.1%(1명)	0.0% (0명) -	0.0% (0명) -	0.4% (1명) · 길랭-바레 증후군 (Guillain-Barre syndrome) 0.4%(1명)	0.4% (1명) · 신생아 사망 (Death neonatal) 0.4%(1명)	0.8% (1명) · 발열성 중성구 감소증 (Febrile neutropenia) 0.8%(1명) · 점막 염증 (Mucosal inflammation) 0.8%(1명) · 버킷 림프종 (Burkitt's lymphoma) 0.8%(1명)	0.0% (0명) -
치명적인	8.5% (79명)	8.4% (77명)	9.6% (11명) ·PreChemo 10/91 ·OnChemo 1/24	10.3% (12명) ·PreChemo 9/90 ·OnChemo 3/27	13.3% (37명) ·MM및기타 32/199 ·CLL 2/41 ·NHBCL 3/39	10.2% (29명) ·MM및기타 23/200 ·CLL 4/42 ·NHBCL 2/41	0.8% (1명)	0.8% (1명)
치명적인 Related	0% (0명)	0% (0명)	0% (0명)	0% (0명)	0% (0명)	0% (0명)	0% (0명)	0% (0명)

* 최소 하나 이상의 증상을 보고한 시험대상자 수

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험#</th><th colspan="2">시험목적</th><th>디자인</th><th>용법·용량</th><th>시험대상자</th><th>결과</th></tr>
<tr><td>III</td><td>ZOSTER
-007</td><td>1차</td><td>· gE에 대한 체액성 면역반응 면에서 3개 제조 로트의 로트-대-로트 일관성(항-gE GMC 비)</td><td>-무작위 배정
-이중 눈가림
-Lot consistency</td><td>1회/2개월, 2회</td><td>-50세 이상 성인
<table><tr><th rowspan="3">분석군</th><th colspan="4">시험대상자수(명)</th></tr><tr><th colspan="3">로트</th></tr><tr><th>A</th><th>B</th><th>C</th></tr><tr><td>TVC</td><td>218</td><td>217</td><td>216</td></tr><tr><td>ATP(체액)</td><td>210</td><td>210</td><td>202</td></tr></table></td><td>-HZ/su 임상 3로트에서는 반응원성 및 안전성 프로파일이 유사하였고, ZOSTER-007에서 얻은 안전성 결과는 HZ/su 제조의 임상적 일관성을 뒷받침함
-ZOSTER-007의 안전성 결과는 안전성 통합분석 결과와 일치하였음. DLP까지 SAE는 HZ/su 로트 A군 9명(1건의 치명적 SAE 포함), HZ/su 로트 B군 9명, HZ/su 로트 C군 11명에서 보고되었고, 이들 SAE 중 시험자에 의해 백신접종과 관련되었다고 간주된 것은 없었음
-8건의 pIMD가 로트 A군의 5명과 로트 C군의 3명에서 보고되었음. 이들 pIMD 중 2건(레이노 현상 및 류마티스 다발성근육통)은 시험자에 의해 백신접종과 연관이 있는 것으로 간주되었음
-로트 C의 시험대상자 1명은 중증도 강도의 HZ 증례로 진단되었는데, 두 번째 접종 4일 후에 시작되고 31일 후 해소되었음. 이 증례는 시험자에 의해 백신접종과 연관이 있는 것으로 간주되었음</td></tr>
<tr><td>III</td><td>ZOSTER
-026</td><td>1차</td><td>0→6군과 0→12군에서 두 번째 접종 1개월 후 HZ/su에 대한 VRR
· 0→6군에서 VRR 목적이 충족된 경우: GMR 면에서의 NI(0→2군 대 0→6군).
· 0→12군에서 VRR 목적이 충족된 경우: GMR 면에서의 NI(0→2군 대 0→12군)</td><td>-무작위 배정
-공개
-접종 일정 비교</td><td>0→2군 : 1회/2개월, 2회
0→6군 : 1회/6개월, 2회
0→12군 : 1회/12개월, 2회</td><td>-50세 이상 성인
<table><tr><th rowspan="2">분석군</th><th colspan="3">시험대상자수(명)</th></tr><tr><th>0→2</th><th>0→6</th><th>0→12</th></tr><tr><td>TVC</td><td>119</td><td>119</td><td>116</td></tr><tr><td>ATP(1차)</td><td>118</td><td>114</td><td>111</td></tr><tr><td>ATP(2차)</td><td>117</td><td>115</td><td>110</td></tr></table>· ATP(1차) : 2회 접종 1개월 후 시험대상자
· ATP(2차) : 2회 접종 12개월 후 시험대상자</td><td>· 최소 VRR 면에서의 1차 목적은 0, 6개월 일정과 0, 12개월 일정 모두에서 충족되었고(97.5% CI의 LL ≥60%), VRR은 두 군에서 각각 96.5%(97.5% CI: 90.4%, 99.2%) 및 94.5%(97.5% CI: 87.6%, 98.3%)로 유사하였음
· GMR 면에서의 비열등성 기준(97.5% CI의 UL <1.5)은 0, 6개월 일정에서는 충족되었으나(1.16[97.5% CI: 0.98%, 1.39%]) 0, 12개월 일정에서는 충족되지 않았음(1.19[97.5% CI: 0.93%, 1.53%])</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>2차</td><td>· gE에 대한 체액성 면역반응
· 반응원성 및 안전성</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>III</td><td>ZOSTER
-004</td><td>1차</td><td>· Co-Ad군에서 gE에 대한 체액성 면역반응(VRR)
· 제3개월 Co-Ad군 대 제5개월 위약군의 gE에 대한 체액성 면역반응</td><td>-무작위 배정
-공개
-HZ/su와 FLU-D-QIV와의 병용접종</td><td>Co-Ad군 : 0개월에 FLU-D-QIV를 1회 접종하고 0, 2개월에 HZ/su를 2회 접종

대조군 :</td><td>-50세 이상 성인
<table><tr><th rowspan="2">분석군</th><th colspan="2">시험대상자수(명)</th></tr><tr><th>Co-Ad</th><th>대조군</th></tr><tr><td>TVC</td><td>413</td><td>415</td></tr><tr><td>ATP</td><td>386</td><td>395</td></tr></table></td><td>· 동시에 접종했든 연속하여 접종했든 두 백신 모두에 대한 항체반응이 유사하여 모든 공동 1차 목적이 충족되었음
· 두 번째 접종1개월 후, HZ/su를 FLU-D-QIV와 병용접종했을 때의 (항-gE 항체 면에서의) VRR은 95.8% (95% CI: 93.3; 97.6; LL ≥60%)이었음
· FLU-D-QIV와 병용접종한</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험#</th><th colspan="2">시험목적</th><th>디자인</th><th>용법·용량</th><th>시험대상자</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>면에서의 NI
·백신접종 후 제21일에 Co-Ad군 대 위약군의 4종 인플루엔자 백신주에 대한 HI 항체 GMT 면에서의 NI</td><td></td><td>0개월에 FLU-D-QIV를 1회 접종하고 제2, 4개월에 HZ/su를 2회 접종</td><td></td><td>HZ/su는 단독으로 접종한 HZ/su에 비해 항-gE GMC 면에서 열등하지 않음이 입증되었음
· HZ/su와 병용접종한 FLU-D-QIV (4종 바이러스주 모두)는 단독으로 접종한 FLU-D-QIV에 비해 HI 항체 GMT 면에서 열등하지 않음이 입증되었음</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>2차</td><td>·백신접종 후 제21일에 Co-Ad군 대 위약군의 4종 인플루엔자 백신주에 대한 HI 항체양전율 면에서의 NI.
·FLU-D-QIV에 반응한 GMT, 혈청방어율, 항체양전율, MGI
·HZ/su 및 FLU-D-QIV 모두의 반응원성 및 안전성</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>III</td><td>ZOSTER
-035</td><td>1차</td><td>·Co-Ad군에서 3개월의 HZ/su에 대한 VRR
·3개월 Co-Ad군 대 5개월 위약군의 gE에 대한 체액성 면역반응 면에서의 NI
·백신접종 1개월 후 Co-Ad군 대 위약군의 12종의 선정 개별 폐렴구균 접합체 혈청형에 대한 체액성 면역반응 면에서의 NI</td><td>-무작위 배정
-공개
-HZ/su와 PPV23 (프로아딕스-23)과의 병용접종</td><td>Co-Ad군 : 0개월에 PPV23를 1회 접종하고 0, 2개월에 HZ/su를 2회 접종
대조군 : 0개월에 PPV23를 1회 접종하고 제2, 4개월에 HZ/su를 2회 접종</td><td>-50세 이상 성인
<table><tr><th rowspan="2">분석군</th><th colspan="2">시험대상자수(명)</th></tr><tr><th>Co-Ad</th><th>대조군</th></tr><tr><td>TVC</td><td>432</td><td>433</td></tr><tr><td>ATP</td><td>412</td><td>417</td></tr></table></td><td>· HZ/su에 대한 VRR 및 면역하적 비열등성 면에서 세 가지 모든 공동 1차 목적이 충족되었음
· PPV23을 병용접종했을 때 항-gE 항체농도 면에서 HZ/su에 대한 VRR은 98.3%(95% CI: 96.4, 99.3)이었는데, 이는ZOSTER-010 시험결과에 근거하여 건강한 성인에서 추정한 VRR인 95%를 상회함
· HZ/su를 PPV23과 병용접종했을 때는 백신을 연속적으로 접종했을 때에 비해 항-gE 항체 GMC 면에서의 HZ/su에 대한 면역반응이 열등하지 않았음
· 또한, 12종의 평가대상 폐렴구균 혈청형 각각에 대한 MOPA GMT 면에서의 PPV23에 대한 면역반응은 PPV23을 HZ/su와 병용접종했을 때 백신을 연속 접종한 경우에 비해 열등하지 않았음</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>2차</td><td>·HZ/su 및 PPV23 모두의 반응원성 및 안전성</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>III</td><td>ZOSTER
-042</td><td>1차</td><td>·Co-Ad군에서 3개월의 HZ/su에 대한 VRR
·3개월 Co-Ad군 대 5개월 위약군의 gE에 대한 체액성 면역반응 면에서의 NI</td><td>-무작위 배정
-공개
-HZ/su와 dTpa (부스트릭스주)와</td><td>Co-Ad군 : 0개월에 dTpa를 1회 접종하고 0, 2개월에 HZ/su를 2회 접종
대조군 :</td><td>-50세 이상 성인
<table><tr><th rowspan="2">분석군</th><th colspan="2">시험대상자수(명)</th></tr><tr><th>Co-Ad</th><th>대조군</th></tr><tr><td>TVC</td><td>412</td><td>418</td></tr><tr><td>ATP</td><td>377</td><td>394</td></tr></table></td><td>· 항-gE 항체농도 면에서 VRR이 97.8%(95% CI: 95.8, 99.1)로 ZOSTER-010 시험 결과를 근거로 건강한 성인에서 가정된 VRR인 95%보다 높았음. HZ/su를 dTpa와 병용접종했을 때도 백신을 연속 접종한 경우에 비해 항-gE 항체 GMC 면에서 열등하지 않음이 입증되었음</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험#</th><th colspan="2">시험목적</th><th>디자인</th><th>용법·용량</th><th>시험대상자</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>·백신접종 1개월 후 Co-Ad군 대위약군의 PT, FHA, PRN에 대한 체액성 면역반응과 항-D 및 항-T 농도를 나타낸 시험대상자 백분율의 차이 면에서의 NI</td><td>의 병용접종</td><td>0개월에 dTpa를 1회 접종하고 제2, 4개월에 HZ/su를 2회 접종</td><td></td><td>· dTpa를 HZ/su와 병용접종했을 때는 이들을 연속 접종한 경우에 비해 5종의 dTpa 항원 중 4종에서 면역원성 간섭이 관찰되지 않았음. 그러나, 백일해 항원인 PRN에 있어서는 항체 GMC로 입증된 면역학적 비열등성이 항-PRN 항체에 대해 사전에 정의된 한도인 1.5를 상회하였음(1.58). PRN GMC에 대한 이 공동 1차 목적은 경계적으로 실패하기는 하였으나, 두 시험군 모두에서 접종 1개월 후 PRN에 대해 높은 혈청양성률 (≥98.5%)이 관찰되었음. 뿐만 아니라, 접종 전 시점과 접종 후 시점 간 12.1배 이상의 GMC 증가 및 역누적분포곡선에서는 두 시험군 모두에서 PRN에 대해 완건한 반응을 나타내었음. 게다가, dTpa 접종 후 백일해 항원에 대한 항체 수치는, 백일해 질환에 대한 방어에서 인판릭스(Infanrix)의 유효성이 88.7%로 입증된 APV-039에서 영아에게 인판릭스를 3회 접종했을 때 일어난 수치와 유사하였음. ZOSTER-042에서 Co-Ad군에게 dTpa를 접종한 후의 항-PRN 항체 GMC (i.e., 222.6 IU/mL)는 영아 시험에서 관찰된 수치 (126.4 IU/mL)의 약 두배였음. 또한, FHA 및 PT 백일해 항원에서는 ZOSTER-042의 Co-Ad군에서 관찰된 GMC(각각 309.3 및 41.1 IU/mL)가 영아 시험에서 관찰된 값과 동등하거다 더 컸음. 전체적으로, 본 분석은 HZ/su를 dTpa와 병용접종할 때 백일해 질환 예방에 있어 적어도 인판릭스만큼은 효과적일 것임을 나타냄. 따라서, 백일해에 대한 혈청학적 방어 상관성이 없는 경우 조차도, 50세 이상 성인에게 HZ/su와 dTpa를 병용접종할 때는 백일해 항원에 대한 면역반응에서 임상적으로 연관된 간섭이 없을 것으로 기대하는 것이 합리적임</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>2차</td><td>·HZ/su 및 dTpa 모두의 반응원성 및 안전성</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>III</td><td>ZOSTER
-048</td><td>1차</td><td>·두 번째 접종 1개월 후 gE에 대한 체액성 면역반응(GMC 비율: 과거 Zvax 접종 안함 대 접종함)
·반응원성 및 안전성(두 번째 접종 1개월 후)</td><td>-공개
-다기관
-약독화 HZ 생백신 접종 이력을 기반</td><td>과거 Zvax 접종군 : 5년 이상 전에 약독화 생 HZ 백신을 접종
2과거 Zvax 미접종군 : 과거에 약독화 생 HZ 백신을</td><td>-65세 이상 성인
<table><tr><th rowspan="2">분석군</th><th colspan="2">시험대상자수(명)</th></tr><tr><th>접종군</th><th>미접종군</th></tr><tr><td>TVC</td><td>215</td><td>215</td></tr><tr><td>ATP</td><td>204</td><td>204</td></tr></table></td><td>· 시험 5년 이전에 조스타박스를 접종한 시험대상자에서의 백신 특이적 항체반응이 과거 조스타박스로 접종한 적이 없는 시험대상자에서 유도된 반응에 비해 열등하지 않았음(GMR의 95% CI의 UL이 1.17임).
· HZ/su는 과거에 조스타박스로 접종한 시험대상자에서도 완건한 gE 특이적 체액성 및 CD4+ T 세포 반응을 일으켰고 접종 1년</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>2차</td><td>·제0일, 첫 번째</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험#</th><th colspan="2">시험목적</th><th>디자인</th><th>용법·용량</th><th>시험대상자</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>접종 1개월 후, 두 번째 접종 1, 12개월 후 gE에 대한 CMI 및 체액성 면역반응.
· 두 번째 접종 1개월 후부터 두 번째 접종 12개월 후까지의 안전성</td><td></td><td>접종하지 않음
0, 2개월에 2회 접종</td><td></td><td>후까지 지속되었는데, 이는 과거에 조스타박스로 접종하지 않은 시험대상자에서 유도된 반응과 동등하였음
· 결론적으로, 이들 자료에서는 HZ/su가 과거 조스타박스 접종여부에 관계없이 강한 면역반응을 일으킨다는 점이 강조되어 있음</td></tr>
<tr><td>II/ III</td><td>ZOSTER-028

(국내 포함)</td><td>1차</td><td>· PreChemo군에서 제2개월에 GMC 비율을 사용한 gE에 대한 체액성 면역반응
· 마지막 접종 후 30일까지의 반응원성 및 안전성</td><td>-무작위 배정
-관찰자 눈가림
-위약대조</td><td>1회/2개월, 2회

HZ/su
① PreChemo군
② OnChemo군

위약
③ PreChemo군
④ OnChemo군</td><td>-고형암이 있는 18세 이상의 성인
-기저질환에 따라 3개 하위군으로 층화함:
· NHBCL
· CLL
· MM 및 기타 질환 (즉, MM, NHTCL, 호지킨 림프종, 기타 혈액암)
<table><tr><th rowspan="3">분석군</th><th colspan="4">시험대상자수(명)</th></tr><tr><th colspan="2">HZ/su</th><th colspan="2">위약</th></tr><tr><th>①</th><th>②</th><th>③</th><th>④</th></tr><tr><td>TVC</td><td>90</td><td>27</td><td>91</td><td>24</td></tr><tr><td>ATP</td><td>65</td><td>22</td><td>78</td><td>20</td></tr></table></td><td>-ZOSTER-028에서는, HZ/su가 화학요법을 받고 있는 고형암 모집단에서 체액성 및 세포성 면역반응을 일으켰음
-본 시험에서는 화학요법 과정을 시작하기 8~30일 전에(PreChemo) 첫 번째 접종을 했을 때 체액성 반응이 화학요법 시작 당시(OnChemo)에 비해 높은 경향을 나타낸 것으로 관찰되었음. 이러한 소견은 'PreChemo' 참가자에서 첫 번째 접종 후 면역억제요법을 시작하기 전에 면역반응을 일으킬 충분한 시간이 있었기 때문이라고 설명할 수 있음. 또한, 화학요법과 화학요법 증상을 완화하고자 투여하는 약물이 이들 모든 치료와 함께 투여한 두 번째 접종이 일으킨 면역반응에 영향을 미쳤을 수도 있음
-고형암 환자에서는 gE 특이적 CMI 반응에 있어 GMR에 대한 확정적 목적은 충족되었으나, 2차 목적으로서 평가한 gE 특이적 CD4[2+] T 세포 빈도에 대한 VRR은 충족되지 않았음</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>2차</td><td>· gE에 대한 체액성 면역반응:
- PreChemo군에서 제2개월에 HZ/su에 대한 VRR
- 모든 시험대상자에서 제2개월의 GMC 비율
- 모든 시험대상자에서 제2개월의 HZ/su에 대한 VRR
- 모든 시험대상자에서 제0, 1, 2, 6, 13개월의 gE에 대한 체액성 면역반응
· CMI 하위코호트에서 gE에 대한 CMI (PreChemo군만)
- 제2개월의 GM 비율
- 제2개월의 HZ/su에 대한 VRR.
- 제0, 1, 2, 13개월의 gE 특이적 CD4+ T 세포 빈도</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>III</td><td>ZOSTER-041

(국내</td><td>1차</td><td>· 제2개월에 HZ/su에 대한 VRR을 사용한 gE에 대한 체액성 면역반응</td><td>-무작위 배정
-관찰자 눈가림
-위약대</td><td>1회/2개월, 2회</td><td>-18세 이상의 신장이식 수혜자</td><td>-만성 면역억제 상태인 신장이식 수혜자에서는 gE 특이적 CMI 반응에 있어 GMR 및 VRR에 대한 두 가지 확정적 목적 모두가 충족되었음</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험#</th><th colspan="2">시험목적</th><th>디자인</th><th>용법·용량</th><th>시험대상자</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td>포함)</td><td></td><td>· 첫 번째 접종부터 마지막 접종 30일 후까지의 반응원성 및 안전성</td><td rowspan="2">조</td><td rowspan="2"></td><td rowspan="2"><table><tr><td rowspan="2">분석군</td><td colspan="2">시험대상자수(명)</td></tr><tr><td>HZ/su</td><td>위약</td></tr><tr><td>TVC</td><td>132</td><td>132</td></tr><tr><td>ATP</td><td>121</td><td>119</td></tr></table></td><td rowspan="2"></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>2차</td><td>· gE에 대한 체액성 면역반응:
- 제2개월의 GMC 비율
- 제0, 1, 2, 7, 13개월의 gE에 대한 체액성 면역반응
· CMI
하위코호트에서의 gE에 대한 CMI
- 제2개월의 HZ/su에 대한 VRR
- 제2개월의 GM 비율
- 제0, 2, 13개월의 gE 특이적 CD4+ T 세포 빈도
· 마지막 접종 30일 후부터 시험종료 시까지의 안전성</td></tr>
</table>

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- '6.2. 임상시험자료집 개요'를 참고

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- zoster-006 및 zoster-002 연구의 안전성 통합 분석자료

6.6. 가교자료

- 가교분석자료 제출

구분		결과, 결론
유효성 (HZ 발생률)		· 한국에서 등록된 시험대상자에서는 HZ/su군에서 위약군에 비해 HZ 확진증례가 적었음. 이는 전체 시험 모집단에서 관찰된 것과 일치함
면역원성	HI	· 한국에 등록된 50세 이상 시험대상자(ZOSTER-006 및 통합 ZOSTER-006/022[≥50세])에서 HZ/su는 완건한 체액성 면역반응 (항-gE 항체반응)을 일으켰고 백신접종 후 3년까지 본질적으로 베이스라인 이상으로 유지되었음. 총 백신접종 한국 코호트에서 관찰된 체액성 면역반응에서의 동력학은 전체 모집단의 TVC 면역원성 하위군에서 관찰된 결과와 유사하였음
	CMI	한국에서의 시험대상자는 CMI 하위 코호트의 일원이 아니었기 때문에 CMI 자료는 나타나 있지않음
안전성 (한국인)		· **한국에서 등록되고 50세 이상(ZOSTER-006) 및 70세 이상(통합 ZOSTER-006/022)인 시험대상자에서, HZ/su 백신은 임상적으로 허용할만한 안전성 프로파일을 나타내었음. 주요 ZOSTER-006/022 안전성 통합에서 취한 한국 시험대상자에서의 HZ/su의 안전성 프로파일은 전반적으로 전체 모집단에서의 안전성 프로파일과 동등하였고 반응원성 프로파일에서 경미한 차이만 있었음** **- 한국 TVC(ZOSTER-006 및 통합 ZOSTER-006/022)에서는 HZ/su군과 위약군 간에 SAE, 백신접종과 인과관계가 있는 SAE, 치명적 SAE, pIMD 발생에서의 전반적 불균형이 나타나지 않았음**

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 싱그릭스주 임상프로그램에서 허가사항 설정 근거가 되는 확증적 임상시험 목록(임상시험 번호)은 다음과 같음

CDP		임상시험 규모		허가사항 설정근거가 되는 확증적 임상		
		시험대상자	시험건수	효능·효과	용법·용량	사용상의 주의사항
≥50세	≥50세	28,234명	23건	· ≥50세 : ZOSTER-006 · ≥70세 : ZOSTER-022	· 접종간격 : ZOSTER-026	<병용접종> · 4가독감 : ZOSTER-004 · PPV23 : ZOSTER-035 · Tdap : ZOSTER-042 <다른 대상포진 백신과 접종 가능성> · Zostavax : ZOSTER-048
	<50세	30명				
≥18세 IC		1,587명	6건	· HSCT : ZOSTER-002 · 혈액암 : ZOSTER-039 · 고형암 : ZOSTER-028 · 신장이식 : ZOSTER-041	-	-
계		29,851명	29건	-		

※ ZOSTER-039, ZOSTER-028, ZOSTER-041은 유효성 평가 미실시(면역원성 평가 수행)

- 대상포진 예방에 대한 면역학적 상관관계는 확립되지 않았으며, 대상포진에 대한 예방을 제공하는 면역학적 반응의 수치는 알려져있지 않음. 싱그릭스주 허가사항 설정근거가 되는 확증적 임상시험자료로만 50세 이상에서 HZ의 예방을 위한 근거가 되는 Pivotal clinical study 자료로 위약과의 유효성·면역원성·안전성을 평가한 2개의 임상시험자료(zoster-006, zoster-022)를 제출하였음. 2편의 임상시험자료에서 유효성 결과는 미리 계획서 상에 정의한 1차 평가변수 기준을 월등히 초과하는 우수한 성적을 제시하였음. zoster-006 임상시험(만 50세 이상 면역적격 성인)에서는 대상포진 예방에 대한 VE 97.2%(95% CI 93.7, 99.0)로 사전 정의된 95% CI 하한 > 25%를 만족하여 예방효과를 확인하였음. zoster-022 임상시험(만 70세 이상 면역적격 성인)에서는 VE 91.3%(95% CI 86.9, 94.5)로 사전 정의된 95% CI 하한 > 10%를 만족하여 예방효과를 확인하였음. 안전성 평가에서도 만 50세 이상인 TVC 시험대상자에서 시험기간 동안 보고된 SAE, 시험자 평가상 백신접종과 인과관계가 있다고 보고된 SAE, 치명적 SAE에 있어 시험군과 위약에 불균형이 관찰되지 않았음
- IC에 대한 임상증거로서 유효성 시험은 zoster-002(HSCT)에서만 수행되었고, zoster-028(고형암), zoster-039(혈액암), zoster-041(신장이식)에서는 면역원성 분석이 수행되었음. 만 18세 이상의 자가조혈모세포이식(HCT) 수혜자(zoster-002)에서 총 HZ 예방에 대한 VE의 점추정치는 68.2%이고, 95% CI 하한은 55.6%로 사전 계획된 기준(95% CI 하한 0% 초과)을 만족하였음. 혈액암 환자(zoster-039) 사후분석 결과에서 대상포진 예방에 대한 VE는 87.2%(95% CI 44.3, 98.6)로 나타났음. 만 18세 이상 자가조혈모이식(사전계획) 및 혈액암(사후분석) 대상자에서 예방효과가 확인되었고, 투여 후 7일 동안의 예상된 국소 및 전신 약물이상반응을 제외한 전반적인 안전성 양상이 위약군(생리식염수)과 유사하였으며, 만 18세 이상의 자가조혈모세포이식, 혈액암, 고형암, 신장이식 대상자에서 위약군과 달리 항-gE 체액성 면역반응 및 gE 특이적 CMI 반응을 유도하였음. 실제 수행한 임상시험의 시험대상자를 예시로, 신청 효능·효과 '만 18세 이상에서 질병 혹은 치료로 인한 면역저하 또는 면역억제로 인하여 대상포진의 위험이 높거나 높을 것으로 예상되는 사람'에 '예, 자가조혈모세포이식자, 고형암, 혈액암, 고형장기 이식 환자'를 병기하는 것으로 시정하였음

IC 임상시험	측정시기	HI(항-gE 항체)		CMI(CD4 T세포 빈도)	
		VRR(%) (n/N) [95% CI]	GMC (n) [95% CI]	VRR(%) (n/N) [95% CI]	빈도 (n) [Q1, Q3]
ZOSTER-022 (HSCT)	접종 전	-	762.8 (82명) [568.6, 1,023.5]	-	48.9 (47명) [1.0, 207.4]
	접종 후 2개월	67.1% (55/85명) [55.8, 77.1]	12,753.2 (82명) [7,973.0, 20,399.4]	92.9% (39/42명) [80.5, 98.5]	6644.9 (51명) [1,438.3, 13,298.6]
	접종 후 13개월	40.4 (21/52명) [27.0, 54.9]	3,183.8 (54명) [3,183.8, 1,869.8]	70.4% (19/27명) [49.8, 86.2]	1,706.4 (32명) [591.4, 5,207.0]
	접종 후 25개월	44.7 (17/38명) [28.6, 61.7]	2,819.0 (39명) [1,387.1, 5,729.1]	70.8% (17/24명) [48.9, 87.4]	2,2944 (30명) [455.2, 3,633.2]
ZOSTER-028 (고형암)	접종 전	-	1,049.8 (87명) [865.8, 1,273.0]	-	127.3 (25명) [49.7, 192.4]
	접종 후 2개월	86.2% (75/87명) [77.1, 92.7]	18,91.7 (87명) [14,432.1, 23,183.5]	50.0% (11/22명) [28.2, 71.8]	778.3 (22명) [393.1, 1,098.2]
	접종 후 13개월	51.5% (35/68명) [39.0, 63.8]	4,477.3 (68명) [3,482.4, 5,756.3]	17.6% (3/17명) [3.8, 43.4]	332.9 (18명) [114.9, 604.6]
ZOSTER-039 (혈액암)	접종 전	-	964.0 (217명) [814.5, 1,140.8]	-	77.5 (52명) [1.0, 191.4]
	접종 후 2개월	65.4% (142/217명) [58.7, 1.7]	13,445.6 (217명) [10,158.9, 17,795.6]	83.7% (36/43명) [69.3, 93.2]	3,081.9 (53명) [1,766.2, 7,43.6]
	접종 후 13개월	52.1% (86/165명) [44.2, 59.9]	5,202.7 (167명) [4,074.8, 6,642.8]	66.7% (22/33명) [48.2, 82.0]	1,006.7 (44명) [416.0, 3,284.5]
ZOSTER-041 (신장이식)	접종 전	-	1,354.4 (121명) [1,18.3, 1,640.4]	-	21.2 (31명) [1.0, 105.0]
	접종 후 2개월	80.2% (97/121명) [71.9, 86.9]	19,163.8 (121명) [15,041.5, 24,416.0]	71.4% (20/28명) [51.3, 86.8]	2,149.0 (32명) [569.4, 3,695.1]
	접종 후 13개월	66.7% (74/111명) [57.1, 75.3]	8,545.1 (111명) [6,753.7, 10,811.5]	56.7% (17/30명) [37.4, 74.5]	1,066.3 (33명) [424.8, 1,481.5]

- 1차 접종과 2차 접종간의 접종간격 유연성(2~6개월)을 위한 임상시험자료(ZOSTER-026)을 제출하였는데, 3개의 군(0-2개월, 0-6개월, 0-12개월) 중 0-12개월 군에서는 미리 계획서 상에 정의한 면역원성 기준에 부합하지 않아 최종 허가사항은 0-2~6개월로 설정하였음
- 만 50세 이상 면역적격 성인에서 4가독감(ZOSTER-004), PPV23(ZOSTER-035), Tdap(ZOSTER-042)과의 동시 접종 시 싱그릭스주 및 각각의 백신 측면에서 면역원성에 영향이 없다는 것을 증명하였음. 또한 과거 5년 이상 전에 조스타박스주(약독화 대상포진 생백신)을 접종한 이력이 있는 만 65세 이상 면역적격 성인에게 싱그릭스주를 2개월 간격 2회 근육주사 시, 과거 조스타박스주 접종이력이 없는 군에서 유도된 항-gE 특이적 항체 농도와 비교하여 비열등함을 입증하였음. 해당 임상시험 정보는 사용상의 주의사항 중에 반영하였음

구분(임상시험 번호)		1차 평가변수 및 성공기준	면역원성 결과	
접종간격 (ZOSTER-026)		anti-gE 항체가 기준 0-6개월, 0-12개월 접종군에서 VRR의 97.5% CI 하한 ≥ 60%	0-6개월	96.5% (110/114명) [90.4, 99.2]
			0-12개월	94.5% (104/110명) [87.6, 98.3]
		anti-gE 항체가 기준 GMC 비율(0-2개월 접종군/0-6개월 또는 0-12개월 접종군)의 97.5% CI 상한 < 1.5	0-6개월	1.16 [0.98, 1.39]
			0-12개월	1.19 [0.93, 1.53]
동시접종	4가 독감 (ZOSTER-004)	anti-gE 항체가 기준 동시접종군에서 VRR의 95% CI 하한 ≥ 60%	95.8% (366/382명) [93.3, 97.6]	
		anti-gE 항체가 기준 GMC 비율(동시접종군/단독접종군)의 95% CI 상한 < 1.5	1.08 [0.97, 1.20]	
		4가독감 각 혈청형의 항체가 기준 GMC 비율(단독접종군/동시접종군)의 95% CI 상한 < 1.5	A H1N1	1.04 [0.88, 1.22]
			A H3N2	1.03 [0.91, 1.17]
			B Victoria	1.07 [0.95, 1.20]
			B Yamagata	0.98 [0.88, 1.09]
	PPV3 (ZOSTER-035)	anti-gE 항체가 기준 동시접종군에서 VRR의 95% CI 하한 ≥ 60%	98.3% (394/401명) [96.4, 99.3]	
		anti-gE 항체가 기준 GMC 비율(동시접종군/단독접종군)의 95% CI 상한 < 1.5	1.02 [0.93, 1.11]	
		PPV23 각 혈청형의 항체가 기준 GMC 비율(단독접종군/동시접종군)의 95% CI 상한 < 1.5	1형	1.03 [0.81, 1.31]
			3형	0.96 [0.80, 1.16]
			4형	1.13 [0.92, 1.40]
			5형	0.96 [0.75, 1.21]
			6B형	0.92 [0.73, 1.16]
			7F형	1.07 [0.89, 1.29]
			9V형	0.97 [0.79, 1.19]
			14형	0.97 [0.81, 1.18]
			18C형	0.95 [0.77, 1.16]
			19A형	1.15 [0.95, 1.40]
			19F형	1.03 [0.84, 1.25]
			23F형	0.89 [0.70, 1.12]
	DTaP (ZOSTER-042)	anti-gE 항체가 기준 동시접종군에서 VRR의 95% CI 하한 ≥ 60%	97.8% (361/369명) [95.8, 99.1]	
		anti-gE 항체가 기준 GMC 비율(동시접종군/단독접종군)의 95% CI 상한 < 1.5	1.11 [1.02, 1.21]	
		DTaP 각 혈청형의 항체가 기준 GMC 비율(단독접종군/동시접종군)의 95% CI 상한 < 1.5	*FHA*	1.24 [1.07, 1.44]
			PT	1.17 [1.00, 1.36]
			PRN	1.27 [1.02, 1.58]
		항혈청농도 ≥ 1.0IU/mL인 시험대상자 분율 기준 (단독접종군 - 동시접종군)의 95% CI 상한 < 10%	*diphtheria*	1.52% [-4.66, 7.72]
			tetanus	-1.52% [-7.72, 4.66]
조스타박스 접종이력 (ZOSTER-048)		anti-gE 항체가 기준 GMC 비율(미접종자/접종자)의 95% CI 상한 < 1.5	1.04 [0.92, 1.17]	

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국(2017년), 유럽(2018년) 등

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

	해당 허가 품목	기허가 유사제품	
제품명	싱그릭스주 [대상포진바이러스백신 (유전자재조합)]	조스타박스주 (대상포진생바이러스백신)	스카이조스터주 (대상포진생바이러스백신)
성분명	재조합 수두대상포진바이러스 당단백질E (숙주세포주: CHO-K1, 벡터: RIT14427)	약독 수두생바이러스 (바이러스주: Oka/Merck주, 세포주: MRC-5)	약독 수두 생바이러스 (바이러스주:Oka/SK, 세포주:MRC-5)
업체명	(주)글락소스미스클라인	한국엠에스디(주)	에스케이바이오사이언스(주)
허가일자	2021.9.6	2009.4.17	2017.9.29
효능효과	대상포진 (HZ; herpes zoster)의 예방 - 만 50세 이상의 성인 - 만 18세 이상에서 질병 혹은 치료로 인한 면역저하 또는 면역억제로 인하여 대상포진의 위험이 높거나 높을 것으로 예상되는 사람 (예, 자가조혈모세포이식자, 고형암, 혈액암, 고형장기 이식 환자)	만 50세 이상의 성인에서의 대상포진의 예방	만 50세 이상 성인에서의 대상포진의 예방
용법용량	1. 투여 일정 및 용량 이 백신은 1회 0.5 mL씩, 2개월 간격으로 총 2회 근육 주사한다. 접종 일정의 유연성이 필요한 경우, 두 번째 접종을 첫 번째 접종 후 2~6개월 사이에 할 수 있다. 질병 혹은 치료로 인해 면역이 저하/억제되거나 저하/억제되기 쉬운 사람 중에서 더 짧은 접종 간격이 이로울 것으로 판단되는 경우, 두 번째 접종은 첫 번째 접종 후 1~2개월 사이에 할 수 있다. 2. 투여 방법 근육주사로만 투여하며, 주로 삼각근에 투여한다. 이 백신은 분말 (항원)이 들어있는 바이알과 현탁액 (면역증강제)이 들어있는 바이알로 제공된다. 이 백신의 구성품인 분말과 현탁액은 반드시 투여 전에 재구성 되어야 한다. 투여 전 재구성 방법은 사용상의 주의사항 9. 적용상의 주의 항을 참고한다.	이 백신은 1회 0.65㎖ 피하주사하며, 상완부 (삼각근 부위)에 주사하는 것이 선호된다. 혈관내 또는 근육주사를 하여서는 안된다. - 조제 및 투여방법 이 약과 함께 제공된 주사기내 첨부용제를 동결건조된 백신이 들어있는 바이알에 모두 넣고 완전히 혼화되도록 흔든다. 이 백신은 조제시 약간 흐리거나 반투명의 회색 빛이 도는 흰색 또는 연한 노란색의 액체이다. 용해액 전량을 주사기에 취한 후 0.65㎖피하주사한다. 역가 손실을 최소화하기 위하여 조제 후 즉시 백신을 투여하여야 하며, 조제 후 30분 이내 사용하지 않은 백신은 폐기하여야 한다. 이 약은 냉장보관해야 하며 냉장고에서 꺼낸 후 즉시 조제한다. 또한 조제된 백신을 냉동하여서는 안된다.이 약의 조제 및 투여시 별도의 무균 주사침을 사용한다. 사용된 바늘은 적절하게 처리하며 다시 사용되어서는 안 된다.	이 백신은 상완 외측에 1회 전량 (약 0.5 mL) 피하주사하며, 혈관 내 또는 근육 주사를 하여서는 안 된다. [조제 및 투여방법] 이 백신을 용해하기 위하여 첨부용제 전량을 동결건조된 백신이 들어있는 바이알에 가하여(23G 주사침 사용) 완전히 혼화되도록 흔든다. 이 용해액 전량(약 0.5 mL)을 피하주사(25G 주사침 사용)한다. 역가손실을 최소화하기 위하여 조제 후 즉시 백신을 투여하여야 하며, 조제 후 30분 이내 사용하지 않은 백신은 폐기하여야 한다.

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)글락소스미스클라인	**허가일**	2021.09.06.
제품명	싱그릭스주[대상포진바이러스백신(유전자재조합)]	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	Ver 1.3
주성분 및 함량	재조합 수두대상포진바이러스 당단백질E (숙주세포주: CHO-K1, 벡터: pRIT14427)		
효능·효과	대상포진 (HZ; herpes zoster)의 예방 - 만 50세 이상의 성인 - 만 18세 이상에서 질병 혹은 치료로 인한 면역저하 또는 면역억제로 인하여 대상포진의 위험이 높거나 높을 것으로 예상되는 사람 (예, 자가조혈모세포이식자, 고형암, 혈액암, 고형장기 이식 환자)		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
없음	• 해당없음	• 해당없음
2. 중요한 잠재적 위해성		
싱그릭스주 접종 후 잠재적 면역매개장애(pIMDs)의 위험 (자가 면역성 갑상선염, 통풍, 길랭-바레증후군, 특발성 혈소판 감소증, 염증성 장 질환, 백혈구 파괴성 혈관염, 다발성 경화증, 허혈성 시신경병증 (동맥성 및 비-동맥성), 시신경염, 류마티스성 다발근육통, 건선, 류마티스 관절염, 스틸병 (성인 발병), 관자 동맥염 등)	• 일반적인 약물감시 활동 • 국내 시판후 조사 (EPI-ZOSTER-040)	• 없음
3. 중요한 부족정보		
18세 이상 성인에서의 장기 유효성 및 추가 접종 필요성 평가	• 일반적인 의약품 감시 활동 • ZOSTER-049	• 없음
18세 이상 성인에서의 장기 면역원성	• 일반적인 약물감시 활동 • ZOSTER-049 • ZOSTER-073	• 없음
임신 중 의도치 않은 싱그릭스주 사용	• 일반적인 약물감시 활동 • 국내 시판후 조사 (EPI-ZOSTER-040)	• 첨부문서