의약품 품목허가 보고서

접수일자		2025.11.7.	접수번호	20250192926
신청구분		신약		
신 청 인 (회사명)		한국화이자제약(주)		
제 품 명		아브리스보주[호흡기세포융합바이러스백신(유전자재조합)]		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		• 호흡기세포융합바이러스 아형 A 안정화 융합전 F 단백질 (숙주세포주: CHOK1SV GSKO 144E12, 벡터: VEC-9201) • 호흡기세포융합바이러스 아형 B 안정화 융합전 F 단백질 (숙주세포주: CHOK1SV GSKO 144E12, 벡터: VEC-5599)		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		• 제형: 주사제 • 함량: 1 바이알(0.5 밀리리터) 중 - 호흡기세포융합바이러스 아형 A 안정화 융합전 F 단백질 (숙주세포주: CHOK1SV GSKO 144E12, 벡터: VEC-9201) 60 마이크로그램 - 호흡기세포융합바이러스 아형 B 안정화 융합전 F 단백질 (숙주세포주: CHOK1SV GSKO 144E12, 벡터: VEC-5599) 60 마이크로그램		
최종 허가 사항	허가일자	2026.8.13.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		미국('23.5.31), 유럽('23.8.23), 일본('24.3.26)		
허가부서		바이오의약품허가과	허가담당자	안난영 주무관, 박현정 과장
심사부서		생물제제과 사전상담과 백신검정과 바이오의약품품질관리과	심사담당자	(안유) 김하은 심사원, 송주경 주무관, 이연희 연구관, 김재옥 과장 (임상통계) 박애란 심사원, 김문신 연구관, 김희성 과장 (기시) 박소영 주무관, 이연희 연구

			관, 김재옥 과장 (시험법) 박종식 주무관, 장석기 연구관, 손경희 과장 (RMP) 김소리 주무관, 최찬웅 연구관. 안광수 과장
GMP* 평가부서	바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	윤아 심사원, 문성은 사무관, 안광수 과장

* 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

다음에서 호흡기세포융합바이러스(RSV; Respiratory Syncytial Virus)로 인한 하기도 질환(LRTD)의 예방 - 임신 28주에서 36주 사이의 임부 예방접종을 통한 생후 6개월까지의 영아 - 60세 이상 성인 - 18세 이상 60세 미만의 성인 중 RSV로 인한 LRTD의 위험이 높은 사람

○ 용법·용량

1. 투여 일정 및 용량 1) 임부: 임신 28주에서 36주 사이에 이 백신 0.5 mL를 1회 투여한다. 2) 성인: 이 백신 0.5 mL를 1회 투여한다. **2. 투여 방법** 이 백신은 상완의 삼각근 부위에 근육주사 한다. 이 백신은 다른 백신이나 약물과 혼합해서는 안 된다. 투여 전, 약물의 조제 및 취급방법은 '9. 적용상의 주의'항 및 '10. 보관 및 취급상의 주의사항'항을 참조한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 이 백신의 주성분 또는 첨가제(폴리소르베이트 80 등)에 과민반응이 있는 자 **2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것** 1) 급성 중증 열성 질환을 앓고 있는 자(급성 중증 열성 질환이 있는 경우, 이 백신의 접종을 연기해야 한다.) 2) 혈소판 감소증 또는 응고 장애가 있는 자(이 백신의 근육주사 후 출혈 또는 멍이 발생할 수 있으므로 주의하여 투여해야 한다.)

3. 이상사례

1) 임부 및 출생 후 6개월까지의 영아

이 백신의 안전성은 49세 이하, 합병증이 없는, 단태 임신을 한 임부를 대상으로 제3상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상시험(시험 1)에서 평가되었다. 시험대상자 3,698명은 이 백신을, 3,687명은 위약을 1회 투여받았다. 최종분석 시점에서 백신군에서 3,659명, 위약군에서 3,646명의 영아가 출생하였으며, 1년 차에 출생한 영아는 최대 24개월 동안, 2년 차에 출생한 영아는 최대 12개월 동안 추적 관찰하여 안전성을 평가하였다.

- 예측된 국소 및 전신 약물이상반응(시험 1)

백신 접종 후 7일 이내에 보고된 예측된 국소 및 전신 반응은 표 1과 표 2에 제시되어 있다. 임부 시험대상자에서 발생한 예측된 국소 및 전신 반응의 대부분은 발생 후 2-3일 이내(중앙값)에 소실되었다.

[표 1] 임부에서 백신 접종 후 7일 이내 보고된 예측된 국소 약물이상반응(시험 1)

국소 반응	이 백신 N=3,678[a] %	위약 N=3,651[a] %
주사부위 통증[b]		
모든 중증도[c]	40.7	10.2
경증	36.1	9.3
중등도	4.5	0.9
중증	0.1	0
발적[d]		
모든 중증도[c]	7.2	0.2
경증	5.0	0.1
중등도	2.1	0.1
중증	0.1	0
종창[d]		
모든 중증도[c]	6.2	0.2
경증	4.1	0.1
중등도	2.0	<0.1
중증	<0.1	0

a. N = 백신 접종 후 특정 반응에 대해 전자일지 자료를 제공한 시험대상자 수
b. 경증: 활동을 방해하지 않음; 중등도: 활동을 방해함; 중증: 일상적인 활동을 수행할 수 없음
c. '모든 중증도'에는 백신 접종 후 1일에서 7일 사이에 해당 반응을 경증, 중등도 또는 중증으로 보고한 모든 시험대상자가 포함된다.
d. 경증: >2 cm - 5 cm; 중등도: >5 cm - 10 cm; 중증: >10 cm

[표 2] 임부에서 백신 접종 후 7일 이내 보고된 예측된 전신 약물이상반응(시험 1)

전신 반응	이 백신 N=3,678[a]	위약 N=3,651[a]

	%	%
발열 (≥38.0°C)		
≥38.0°C	2.6	2.9
≥38.0°C - 38.4°C	1.7	1.5
≥38.5°C - 38.9°C	0.8	1.2
≥39.0°C - 40.0°C	<0.1	0.1
>40.0°C	<0.1	0.1
피로[b]		
모든 중증도[c]	46.1	43.8
경증	23.5	22.7
중등도	21.3	19.6
중증	1.3	1.4
두통[b]		
모든 중증도[c]	31.0	27.6
경증	20.2	17.9
중등도	10.4	9.4
중증	0.4	0.4
근육통[b]		
모든 중증도[c]	26.6	17.1
경증	17.6	10.0
중등도	8.6	6.8
중증	0.4	0.3
구역[b]		
모든 중증도[c]	20.0	19.3
경증	14.4	13.9
중등도	5.4	5.2
중증	0.2	0.2
관절통[b]		
모든 중증도[c]	11.6	10.5
경증	6.5	6.0
중등도	4.9	4.4
중증	0.2	<0.1
설사[d]		
모든 중증도	11.3	11.4
경증	9.1	9.4
중등도	2.0	1.9
중증	0.1	0.2
구토[e]		
모든 중증도	7.9	7.0
경증	6.4	5.4
중등도	1.3	1.5
중증	0.2	<0.1

a. N = 백신 접종 후 특정 반응에 대해 전자일지 자료를 제공한 시험대상자 수
b. 경증: 활동을 방해하지 않음; 중등도: 일부 활동을 방해함; 중증: 일상적인 활동을 수행할 수 없음
c. '모든 중증도'에는 백신 접종 후 1일에서 7일 사이에 해당 반응을 경증, 중등도 또는 중증으로 보고한 모든 시험대상자가 포함된다.
d. 경증: 24시간 동안 묽은 변 2-3회; 중등도: 24시간 동안 묽은 변 4-5회; 중증: 24시간 동안 묽은 변 6회 이상
e. 경증: 24시간 동안 1-2회; 중등도: 24시간 동안 2회를 초과; 중증: 정맥 수액 투여가 필요함

• 예측되지 않은 이상사례(시험 1)

임부 시험대상자가 백신 접종 후 1개월 이내에 보고한 예측되지 않은 이상사례는 백신군에서 14.0%, 위약군에서 13.2%였다.

백신 접종부터 1개월 추적 관찰 방문까지 임부 시험대상자에서 가장 빈번하게 보고된 예측되지 않은 이상사례는 임신, 산후기 및 주산기 상태 관련 질환이었다(백신군 7.1% 대 위약군 6.3%).

백신 접종 후 14일 이내에 백신군 2명에서 림프절 병증이 보고되었으며, 위약군에서는 보고되지 않았고, 이는 이 백신과 관련된 것으로 간주되었다.

• 중대한 이상사례(시험 1)

임부에서 중대한 이상사례는 시험기간 전반에 걸쳐 백신군 16.6% 및 위약군 15.8%에서 보고되었으며([표 3]), 백신 접종 후 1개월 이내에 발생한 중대한 이상사례는 백신군의 4.3%, 위약군의 3.8%였다. 임부 시험대상자에서 발생한 중대한 이상사례의 대부분은 임신 합병증과 관련이 있었으며, 백신 접종 후 1개월 이후에 발생하였다.

[표 3] 임부에서 백신 접종 후 보고된 임신 관련 중대한 이상사례[a](시험 1)

중대한 이상사례	이 백신 N=3,698		위약 N=3,687	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
모든 임부에서의 중대한 이상사례(SAE)	613 (16.6)	(15.4, 17.8)	581 (15.8)	(14.6, 17.0)
자간전증	67 (1.8)	(1.4, 2.3)	53 (1.4)	(1.1, 1.9)
임신성 고혈압	43 (1.2)	(0.8, 1.6)	41 (1.1)	(0.8, 1.5)
자간증	7 (0.2)	(0.1, 0.4)	3 (<0.1)	(0.0, 0.2)
조기 양막 파열	14 (0.4)	(0.2, 0.6)	16 (0.4)	(0.2, 0.7)
만삭 전 조기 양막 파수	15 (0.4)	(0.2, 0.7)	11 (0.3)	(0.1, 0.5)
고혈압	13 (0.4)	(0.2, 0.6)	6 (0.2)	(0.1, 0.4)
임부 사망[b]	1 (<0.1)	(0.0, 0.2)	0	(0.0, 0.1)
태아 사망[c]	10 (0.3)	(0.1, 0.5)	9 (0.2)	(0.1, 0.5)

a. 백신 접종부터 분만 후 6개월까지(백신 접종 시 임신 주수에 따라 최대 약 10개월)의 기간 동안 발생한 모든 중대한 이상사례(SAEs)를 포함한다.
b. 백신군에서 산후 출혈로 인한 임부 사망이 1건 발생하였으며, 이는 백신 접종과 관련이 없을 가능성이 높은 것으로 평가되었다.
c. 해당 임신과 관련하여 총 19건의 자궁내 사망이 보고되었으며, 백신군에서 10건(0.3%), 위약군

에서 9건(0.2%)이었다. 보고된 자궁내 사망은 다양한 임상적 상태 및 양상으로 나타났으며, 태아사망을 초래하는 공통된 병태생리를 시사하는 명확한 증거는 확인되지 않았다.

• 임부 대상 임상시험에서의 조산

임부 대상 2상 및 3상(시험 1) 임상시험에서 백신군은 위약군과 비교하여 조산 발생률에서 수치적 불균형을 보였다. 2상 임상시험에서 조산은 백신군의 5.3%(6/114명), 위약군의 2.6%(3/116명)에서 보고되었다. 3상 임상시험(시험 1)에서는 조산이 백신군에서 5.7% [95% CI: 4.9, 6.5] (207/3,659명), 위약군에서 4.7% [95% CI: 4.1, 5.5] (172/3,646명)로 보고되었다. 조산으로 출생한 영아 중 신생아기(출생 후 최대 30일) 동안 지속 입원 또는 재입원이 필요했던 경우는 백신군 84명, 위약군 81명이었다. 현재 이용 가능한 자료로는 조산 발생과 이 백신 간의 인과관계를 확립하거나 배제하기에 충분하지 않다.

• 영아에서의 이상사례

시험 1에서, 출생 후부터 생후 1개월까지의 영아에서 보고된 이상사례 발생률은 백신군에서 38.0%, 위약군에서 35.4%로 관찰되었다. 저체중 출생은 백신군에서 5.1%, 위약군의 4.3%에서 보고되었으며, 신생아 황달은 백신군에서 7.3%, 위약군의 6.9%에서 보고되었다.

2) 60세 이상의 성인

이 백신의 안전성은 60세 이상 성인을 대상으로 이 백신의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 제3상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상시험(시험 2)에서 평가되었다. 시험대상자 18,574명은 이 백신을, 18,288명은 위약을 1회 투여받았다.

• 예측된 국소 및 전신 약물이상반응(시험 2)

백신 접종 후 7일 이내에 보고된 예측된 국소 및 전신 반응은 표 4 및 표 5에 제시되어 있다. 예측된 국소 및 전신 반응의 대부분은 발생 후 1-2일 이내(중앙값)에 소실되었다.

[표 4] 60세 이상 성인에서 백신 접종 후 7일 이내 보고된 예측된 국소 약물이상반응(시험 2)

국소 반응	이 백신 N=3,628[a] %	위약 N=3,447[a] %
주사부위 통증[b]		
모든 중증도[c]	10.6	6.1
경증	9.5	5.4
중등도	1.1	0.7
중증	<0.1	0
발적[d]		
모든 중증도[c]	2.7	0.6
경증	1.6	0.4
중등도	1.0	0.2
중증	0.1	0

종창[d]		
모든 중증도[c]	2.5	0.4
경증	1.5	0.2
중등도	0.9	0.1
중증	0.1	<0.1

a. N = 백신 접종 후 특정 반응에 대해 전자일지 자료를 제공한 시험대상자 수
b. 경증: 활동을 방해하지 않음; 중등도: 일부 활동을 방해함; 중증: 일상적인 활동을 수행할 수 없음
c. '모든 중증도'에는 백신 접종 후 1일에서 7일 사이에 해당 반응을 경증, 중등도 또는 중증으로 보고한 모든 시험대상자가 포함된다.
d. 경증: 2.5 cm - 5 cm; 중등도: >5 cm - 10 cm; 중증: >10 cm

[표 5] 60세 이상 성인에서 백신 접종 후 7일 이내 보고된 예측된 전신 약물이상반응(시험 2)

전신 반응	이 백신 N=3,628[a] %	위약 N=3,447[a] %
발열 (≥38.0°C)		
≥38.0°C	1.4	1.5
≥38.0°C - 38.4°C	0.6	0.8
>38.4°C - 38.9°C	0.8	0.6
>38.9°C - 40.0°C	<0.1	<0.1
>40.0°C	0	<0.1
피로[b]		
모든 중증도[c]	15.7	14.8
경증	9.3	8.6
중등도	6.0	6.0
중증	0.3	0.1
두통[b]		
모든 중증도[c]	12.9	12.0
경증	9.0	8.6
중등도	3.8	3.2
중증	0.1	<0.1
근육통[b]		
모든 중증도[c]	10.2	8.5
경증	6.5	5.6
중등도	3.5	2.8

중증	0.2	<0.1
관절통[b]		
모든 중증도[c]	7.6	7.0
경증	4.5	3.9
중등도	3.0	3.0
중증	<0.1	<0.1
구역[b]		
모든 중증도[c]	3.5	3.8
경증	2.6	3.1
중등도	0.9	0.6
중증	0	<0.1
구토[d]		
모든 중증도[c]	0.9	0.9
경증	0.7	0.7
중등도	0.2	0.2
중증	0	<0.1
설사[e]		
모든 중증도[c]	6.0	5.3
경증	4.5	4.3
중등도	1.4	0.9
중증	0.1	0.1

a. N = 백신 접종 후 특정 반응에 대해 전자일지 자료를 제공한 시험대상자 수
b. 경증: 활동을 방해하지 않음; 중등도: 일부 활동을 방해함; 중증: 일상적인 활동을 수행할 수 없음
c. '모든 중증도'에는 백신 접종 후 1일에서 7일 사이에 해당 반응을 경증, 중등도 또는 중증으로 보고한 모든 시험대상자가 포함된다.
d. 경증: 24시간 동안 1-2회; 중등도: 24시간 동안 2회 초과; 중증: 정맥 수액 투여가 필요함
e. 경증: 24시간 동안 묽은 변 2-3회; 중등도: 24시간 동안 묽은 변 4-5회; 중증: 24시간 동안 묽은 변 6회 이상

• 예측되지 않은 이상사례(시험 2)

백신 접종 후 1개월 이내에 보고된 예측되지 않은 이상사례의 발생률은 백신군과 위약군에서 각각 10.8% 및 10.5%로 두 군 간에 유사하였다.

백신 접종 후 30일 이내에 심방세동이 백신군 11명과 위약군 3명에서 보고되었으며, 이 중 백신군 5명, 위약군 2명은 중대한 이상사례였다. 증상 발현 시점은 백신 접종 후 8일에서 30일 사이였다. 현재 이용가능한 자료로는 심방세동 발생과 이 백신과의 인과관계를 평가하기에 충분하지 않다. 백신 접종 후 14일 이내에 림프절 병증이 백신군 6명(이 백신과 관련이 있는 것으로 간주됨)과 위약군 3명에서 보고되었다. 특정 범주의 예측되지 않은 이상사례에 대해 두 군 간에 주목할 만한 다른 패턴

이나 수치적 불균형은 관찰되지 않았다.

• 중대한 이상사례(시험 2)

중대한 이상사례는 백신군에서 6.2% 및 위약군에서 6.1%로 보고되었다. 백신군 3명에서 접종백신과 관련 가능성이 있는 것으로 평가된 중대한 이상사례가 보고되었으며, 각각 접종 7일 후 보고된 길랭-바레 증후군(Guillain-Barré syndrome, 이후 만성 염증성 탈수초 다발신경병증으로 진단이 변경됨), 접종 8일 후 보고된 밀러 피셔 증후군(Miller Fisher syndrome), 접종 8시간 후 보고된 과민성(Hypersensitivity)이었다.

3) RSV로 인한 LRTD 위험이 높은 18세 이상 60세 미만 성인

이 백신의 안전성은 특정 만성 질환으로 인해 RSV로 인한 LRTD 위험이 높은 18세 이상 60세 미만 성인을 대상으로 이 백신의 면역원성 및 안전성을 평가하기 위한 제3상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상시험(시험 3)에서 평가되었다. 시험대상자 453명은 이 백신을, 225명은 위약을 1회 투여받았다.

• 예측된 국소 및 전신 약물이상반응(시험 3)

백신 접종 후 7일 이내에 보고된 예측된 국소 및 전신 반응은 표 6과 표 7에 제시되어 있다. 예측된 국소 및 전신 반응의 지속기간 중앙값은 1-2일이었다.

[표 6] RSV로 인한 LRTD 위험이 높은 18세 이상 60세 미만 성인에서 백신 접종 후 7일 이내 보고된 예측된 국소 약물이상반응(시험 3)

국소 반응	이 백신 N=451[a] %	위약 N=225[a] %
주사부위 통증[b]		
모든 중증도[c]	35.3	10.7
경증	29.7	10.2
중등도	5.5	0.4
중증	0	0
발적[d]		
모든 중증도[c]	6.0	0.4
경증	3.8	0
중등도	2.2	0.4
중증	0	0
종창[d]		
모든 중증도[c]	7.1	0.9
경증	4.0	0.4
중등도	2.9	0.4
중증	0.2	0

a. N = 백신 접종 후 특정 반응에 대해 전자일지 자료를 제공한 시험대상자 수
b. 경증: 활동을 방해하지 않음; 중등도: 일부 활동을 방해함; 중증: 일상적인 활동을 수행할 수 없음
c. '모든 중증도'에는 백신 접종 후 1일에서 7일 사이에 해당 반응을 경증, 중등도 또는 중증으로 보고한 모든 시험대상자가 포함된다.
d. 경증: >2 cm- 5 cm; 중등도: >5 cm-10 cm; 중증: >10 cm

[표 7] RSV로 인한 LRTD 위험이 높은 18세 이상 60세 미만 성인에서 백신 접종 후 7일 이내 보고된 예측된 전신 약물이상반응(시험 3)

전신 반응	이 백신 N=451[a] %	위약 N=225[a] %
발열 (≥38.0°C)		
≥38.0°C	1.6	1.3
≥38.0°C - 38.4°C	0.4	0.4
>38.4°C - 38.9°C	1.1	0.9
>38.9°C - 40.0°C	0	0
피로[b]		
모든 중증도[c]	37.3	38.2
경증	18.2	22.2
중등도	18.2	15.6
중증	0.9	0.4
두통[b]		
모든 중증도[c]	28.4	30.2
경증	20.8	18.7
중등도	7.3	11.6
중증	0.2	0
근육통[b]		
모든 중증도[c]	24.4	16.0
경증	15.7	9.8
중등도	8.6	6.2
중증	0	0
관절통[b]		
모든 중증도[c]	12.4	10.2
경증	7.1	4.0
중등도	5.1	6.2
중증	0.2	0

구역[b]		
모든 중증도[c]	11.8	10.2
경증	9.3	8.9
중등도	2.4	0.9
중증	0	0.4
구토[d]		
모든 중증도[c]	2.0	1.3
경증	1.6	0.4
중등도	0.4	0.9
중증	0	0
설사[e]		
모든 중증도[c]	14.9	16.9
경증	11.1	12.4
중등도	3.1	3.6
중증	0.7	0.9

a. N = 백신 접종 후 특정 반응에 대해 전자일지 자료를 제공한 시험대상자 수
b. 경증: 활동을 방해하지 않음; 중등도: 일부 활동을 방해함; 중증: 일상적인 활동을 수행할 수 없음
c. '모든 중증도'에는 백신 접종 후 1일에서 7일 사이에 해당 반응을 경증, 중등도 또는 중증으로 보고한 모든 시험대상자가 포함된다.
d. 경증: 24시간 동안 1-2회; 중등도: 24시간 동안 2회 초과; 중증: 정맥 수액 투여가 필요함
e. 경증: 24시간 동안 묽은 변 2-3회; 중등도: 24시간 동안 묽은 변 4-5회; 중증: 24시간 동안 묽은 변 6회 이상

• 예측되지 않은 이상사례(시험 3)
백신 접종 후 1개월 이내에 발생한 예측되지 않은 이상사례는 백신군과 위약군의 각각 7.1% 및 7.6%였다. 두드러기 1건이 백신 접종 당일에 발생하였으며, 이는 이 백신과 관련된 것으로 간주되었다.

• 중대한 이상사례(시험 3)
중대한 이상사례는 백신군 1.1% 및 위약군 3.1%에서 보고되었다. 시험 백신 접종과 관련된 것으로 평가된 중대한 이상사례는 보고되지 않았다.

4) 다른 시험에서 보고된 중대한 이상사례
미국에서 수행된 시험(C4841001)에 등록된 대상자 1명에서 아나필락시스가 보고되었으며, 증상은 이 백신 접종 10분 후 발현되었다. 해당 연구에는 18세에서 49세의 건강한 여성 450명이 등록되었다.

5) 백신의 약물상호작용 임상시험에서의 약물이상반응
(1) 표준용량의 면역증강 불활화 계절성 인플루엔자 백신

65세 이상 성인에서, 이 백신과 표준용량 면역증강 불활화 계절성 인플루엔자 백신을 동시투여한 군(동시투여군)과 표준용량 면역증강 불활화 계절성 인플루엔자 백신 접종으로부터 1개월 후 이 백신을 단독투여한 군(순차투여군)을 비교했을 때, 동시투여군에서 백신 접종 후 7일 내 보고된 피로(30.0%), 근육통(15.8%), 관절통(11.6%)은 순차투여군에서 이 백신을 단독투여 받은 후 보고된 비율(19.1%, 9.5%, 7.1%) 보다 증가했다. 이 외에 백신 접종 후 7일 내 보고된 국소 및 전신 반응은 동시투여군과 순차투여군에서 주목할만한 차이는 없었다. 백신 접종과 관련된 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았다.

(2) 사스코로나바이러스-2 mRNA 백신

65세 이상 성인에서, 백신 접종 후 7일 이내에 보고된 국소 및 전신 반응은 이 백신 단독투여군 보다 병용투여군에서 더 높게 나타났다. 이 백신 및 사스코로나바이러스-2 mRNA 백신을 병용투여한 군에서 보고된 비율은 이 백신을 단독투여했을 때와 비교하여 다음과 같은 비율로 보고되었다(각각 병용투여군 대 단독투여군): 예측된 국소 반응[주사부위 통증(56.7% 대 10.5%), 발적(12.7% 대 2.6%), 종창(12.7% 대 3.3%)], 예측된 전신 반응[피로(38.9% 대 24.3%) 및 두통(24.2% 대 19.1%), 근육통(14.0% 대 9.9%), 관절통(10.2% 대 5.9%), 오한(10.2% 대 3.9%), 열(1.9% 대 1.3%)]. 백신 접종과 관련된 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았다.

6) 시판 후 경험

이 백신의 시판 후 사용 중 자발적 보고에서 다음과 같은 이상사례가 확인되었다. 이러한 이상사례는 불특정 규모의 집단에서 자발적으로 보고된 것이므로, 그 발생 빈도를 신뢰성 있게 추정하거나 이 백신과의 인과관계를 확립하는 것이 항상 가능한 것은 아니다.

- 면역계 장애: 아나필락시스 및 기타 과민반응(발진 및 두드러기 포함)
- 신경계 장애: 길랭-바레 증후군(Guillain-Barré syndrome)

이 백신 접종 후 길랭-바레 증후군의 위험에 대한 시판 후 관찰 연구에서, 이 백신 접종 후 42일 동안 길랭-바레 증후군의 위험 증가가 관찰되었다(65세 이상에서 이 백신 투여량 1,000,000 dose 당 발생 건 수 약 9건 증가).

4. 일반적 주의

1) 다른 백신과 마찬가지로, 백신 접종 후 아나필락시스 반응이 발생할 경우를 대비하여 항상 적절한 의학적 치료와 감독이 준비되어 있어야 한다.
2) 미주신경 반응(실신), 과호흡 또는 스트레스 관련 반응을 포함한 불안 관련 반응이 백신 접종 관련 주사침 주사에 대한 심인성 반응으로 발생할 수 있다. 실신으로 인한 부상을 예방하기 위한 적절한 조치를 취하는 것이 중요하다.
3) 면역억제 요법을 받는 경우를 포함하여 면역저하자를 대상으로 백신의 유효성 및 안전성은 평가되지 않았다. 면역이 억제된 환자에서 이 백신의 면역반응이 감소할 수 있다.
4) 다른 백신과 마찬가지로, 백신 접종 후에 보호 면역반응이 유도되지 않을 수도 있다.
5) 이 백신이 운전이나 기계 사용에 미치는 영향에 대한 연구는 수행되지 않았다.

5. 상호작용

이 백신은 다음 백신과 병용투여될 수 있다:

- 계절성 인플루엔자 백신(표준용량의 면역증강제 함유 백신)
- 사스코로나바이러스-2 mRNA 백신

임신한 여성을 대상으로 한 병용투여 연구는 수행되지 않았다.

1) 65세 이상 성인

65세 이상 성인을 대상으로 2건의 병용투여 연구가 수행되었다.

이 백신과 면역증강제가 포함된 불활화 계절성 인플루엔자 백신(플루아드쿼드)의 병용투여 제3상 임상시험(C3671006)에서 RSV 항원 및 Flu 항원에 대하여 면역반응에 대한 간섭의 증거는 없었다.

이 백신과 사스코로나바이러스-2 mRNA백신[코미나티바이밸런트주(토지나메란, 팜토지나메란)]의 병용투여 제1/2상 임상시험(C5481001)에서 RSV 항원 및 SARS-CoV-2 항원[초기주 및 오미크론 변이주(BA.4/BA.5)]에 대하여 면역반응에 대한 간섭의 증거는 없었다.

2) 비임신 여성 (18세 이상 49세 이하)

18세 이상 49세 이하의 비임신 여성을 대상으로 이 백신과 디프테리아, 파상풍, 정제 백일해 혼합백신[Tdap(부스트릭스)]의 병용투여를 평가한 제2상 임상시험(C3671004)이 수행되었다. RSV-A, RSV-B, 디프테리아, 파상풍에 대한 면역반응은 각 백신을 단독으로 투여했을 때와 비교하여 간섭의 증거는 없었다. 그러나 백일해 성분에 대한 면역반응은 Tdap 단독투여 보다 병용투여 시 더 낮게 나타났다. 이 결과의 임상적 관련성은 확립되지 않았다.

상기 병용 연구 이외에 이 백신과 다른 백신의 상호작용에 대한 자료는 없다.

다른 백신과 동시에 투여할 경우, 서로 다른 주사 부위에 투여해야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

2건의 임상에서 약 4,000명의 임부에게 이 백신이 노출되었으며, 위약 투여군과 비교 시 조산에 있어서 유의하지는 않지만 백신군에서 높게 보고되었다.

이 백신의 동물시험 결과, 생식독성과 관련된 직접 또는 간접적으로 유해한 영향은 보이지 않는다.

2) 수유부

이 백신이 사람 또는 동물의 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다.

3) 수태능

이 백신이 사람 수태능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 동물시험에서 암컷 생식 능력과 관련하여 직접 또는 간접적으로 유해한 영향은 나타나지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

소아에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으며 관련 자료가 없다. 임신한 청소년과 그 영아에 대한 자료는 제한적이다.

8. 과량 투여 시의 처치

과량 투여와 관련된 자료는 충분하지 않다.

이 백신 과량투여에 대한 특정 치료제는 없다. 과량 투여 시, 개개인에 대한 모니터링 및 적절한 대증치료가 이루어져야 한다.

9. 적용상의 주의

<이 백신 항원이 담긴 바이알 및 용제 프리필드시린지의 사용>

이 백신은 투여 전에 항원 바이알에 프리필드시린지의 용제 전체를 주입하여 재구성해야 한다.

이 백신은 함께 제공된 용제로만 재구성되어야 한다.

1) 투여 준비

(1) 전용 용제가 담긴 프리필드시린지에 멸균 주사침을 장착한다. 흰색 덩어리가 들어있는 바이알에 프리필드시린지 내용물 전체를 주입한다. 주사침과 빈 시린지는 제거하지 않는다.

(2) 플런저 로드를 누른 상태로 흰색 덩어리가 완전히 용해될 때까지 바이알을 원을 그리듯 부드럽게 돌린다. 흔들지 않는다.

(3) 바이알을 완전히 뒤집고, 시린지로 전체 내용물을 빼내어 이 백신 0.5mL가 되도록 한다.

2) 재구성된 백신은 무색 투명한 용액이다. 투여하기 전에 백신에 입자나 변색이 있는지 육안으로 검사한다. 입자나 변색이 발견되면 사용하지 않는다.

<이 백신 항원이 담긴 바이알 및 용제 바이알의 사용>

이 백신 항원이 담긴 바이알은 이 백신과 함께 제공되는 용제 바이알로만 재구성해야 한다.

1) 투여 준비

(1) 멸균 주사침과 멸균 주사기를 사용하여 용제가 담긴 바이알의 전체 내용물을 빼낸 후, 주사기의 전체 내용물을 흰색 덩어리가 담긴 바이알에 주입한다.

(2) 주사기가 꽂힌 상태로 흰색 덩어리가 완전히 용해될 때까지 원을 그리듯 바이알을 부드럽게 돌린다. 흔들지 않는다.

(3) 재구성된 백신이 담긴 바이알에서 0.5mL를 빼낸다.

2) 재구성된 백신은 무색 투명한 용액이다. 투여하기 전에 백신에 입자나 변색이 있는지 육안으로 검사한다. 입자나 변색이 발견되면 사용하지 않는다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 냉장보관(2°C - 8°C)한다. 얼리지 않는다. 상자가 냉동되었던 경우 폐기한다.

2) 미개봉 바이알은 8°C - 30°C사이의 온도에서 보관 시 5일 동안 안정하다. 이 기간까지 이 백신이 사용되지 않으면 폐기해야 한다.

3) 조제 후

이 백신은 조제 후 즉시 투여해야 하며, 15°C - 30°C에 보관하는 경우 4시간 이내에 투여해야 한다. 얼리지 않는다.

4) 이 백신은 다른 약물과 혼합해서는 안 된다.

5) 사용하지 않은 의약품이나 폐기물은 국내 규정에 따라 폐기해야 한다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

<작용기전>

이 백신은 RSV-A 및 RSV B 아형을 나타내는 두 가지 재조합 안정화 RSV 융합전 F 단백질을 함유한다. 융합전 F 단백질은 RSV 감염을 차단하는 중화항체의 주요 표적이다. 근육주사 후 융합전 F 단백질은 면역반응을 유도하여 RSV로 인한 하기도 질환(LRTD)을 예방한다.

이 백신을 접종받은 임부에서 출생한 영아의 경우, RSV 중화항체가 태반을 통해 전달됨에 따라 수동면역으로 보호된다.

18세 이상 성인은 능동면역을 통해 보호된다.

2) 임상시험 정보

(1) 임부 접종에 따른 생후 6개월까지의 영아

시험 1(C3671008)은 임신 24주에서 36주 사이에 백신 접종을 받은 49세 이하 임부로부터 출생한 영아의 RSV로 인한 하기도 질환 예방에 있어, 이 백신의 유효성 평가를 위한 제3상, 다기관, 무작위배정(1:1), 이중눈가림, 위약대조, 단회투여, 임상시험이다. 후속 임신 시 백신 재접종의 필요성은 확립되지 않았다.

RSV로 인한 하기도 질환은 역전사 중합 효소 연쇄반응(RT-PCR)으로 확진되고, 다음의 호흡기 증상 중 하나 이상을 동반하여 의학적 진료를 받은 경우로 정의되었다: 빠른 호흡[호흡수 ≥60회/분(생후 2개월 미만), ≥50회/분(생후 2-12개월), 또는 ≥40회/분(생후 12-24개월)], 낮은 산소포화도(SpO_2 <95%), 흉벽 함몰.

RSV로 인한 중증 하기도 질환은 다음 중 하나 이상의 증상을 추가로 동반하는 RSV로 인한 하기도 질환으로 정의되었다: 매우 빠른 호흡[호흡수 ≥70회/분(생후 2개월 미만), ≥60회/분(생후 2-12개월), 또는 ≥50회/분(생후 12-24개월)], 낮은 산소포화도(SpO_2 <93%), 비강 캐뉼라를 통한 고유량 산소 공급 혹은 기계환기(침습적 또는 비침습적), 4시간 초과의 중환자실(ICU) 입원 및/또는 무반응/무의식.

고위험 임부는 시험에서 제외되었다(임신 전 체질량지수(BMI) > 40kg/m^2, 체외수정 임신, 자간전증, 자간증, 조절되지 않는 임신성 고혈압, 태반 이상, 양수과다증 또는 양수과소증, 유의한 출혈 또는 혈액응고장애, 치료되지 않은 포도당 불내성 또는 갑상선 장애를 포함한 불안정한 내분비 장애). 이전 임신에서의 임신 합병증(예: 임신 주수 34주 이하의 조산력, 이전의 사산, 신생아 사망, 유전적 이상 또는 중대한 선천적 기형이 있는 영아 출산 이력)이 있는 경우에는 시험자 판단에 따라 포함될 수 있었으나, 일반적으로 등록되지 않았다.

이 시험에서 합병증이 없는 단태 임신 임부 3,711명이 백신군에, 3,709명은 위약군에 무작위로 배정되었다.

백신 유효성(VE)은 이 백신을 접종한 임부로부터 출생한 영아에서 위약군 대비 평가변수의 상대적 위험감소로 정의되었다. 일차 유효성 평가변수는 출생 후 90일, 120일, 150일 및 180일 이내에 발생한 의학적 진료를 받은 RSV로 인한 중증 하기도 질환과 RSV로 인한 하기도 질환이었다.

이 백신을 투여받은 임부는 백인 65%, 흑인 또는 아프리카계 미국인 20%, 아시아인 13%, 히스패닉계/라틴계 29%이었다. 시험대상자의 연령 중앙값은 29세(범위 16-45세)였으며, 18세 미만 시험대상자는 0.2%, 20세 미만 시험대상자는 4.3%이었다. 백신 접종 시 임신 주수 중앙값은 31주 2일(범위 24주 0일-36주4일)이었다. 출생 시 임신 주수 중앙값은 39주 1일(범위 27주3일-43주6일)이었다.

일차 분석(영아의 추적관찰 6개월 약 80% 완료) 기준, 백신 유효성은 RSV로 인한 중증 하기도 질환 감소의 경우, 출생 후 90일, 120일, 150일 및 180일 이내 영아에서 사전 정의된 성공 기준(신뢰구간 하한 >20%)을 만족하였다. RSV로 인한 하기도 질환 감소는 생후 90일 이내 영아에서 성공 기준을 만족하지 못하였으나 120일, 150일 및 180일 이내 시점의 영아에서는 성공 기준을 만족하였다.

본 임상시험은 일차 유효성 평가변수에 대해, 이 백신의 유효성을 입증하기 위한 사전에 정의된 성공 기준을 충족하였다.

[표 8] 접종한 임부로부터 출생한 생후 6개월까지의 영아에서 의학적 진료를 받은 RSV로 인한 중증 하기도 질환에 대한 이 백신의 유효성

시점	이 백신 N=3,495[a] n	위약 N=3,480[a] n	VE(%) (CI)[b]

90일	6	33	81.8(40.6, 96.3)
120일	12	46	73.9(45.6, 88.8)
150일	16	55	70.9(44.5, 85.9)
180일	19	62	69.4(44.3, 84.1)

CI = 신뢰 구간, N = 시험대상자 수, n = 증례 수, VE = 백신 유효성
a. 일차 유효성 분석군(유효성 평가 가능 집단)
b. 90일 시점에는 99.5% CI, 이후 시점에는 97.58% CI, 사전에 정의된 백신 유효성 성공 기준은 CI 하한이 20%를 초과하는 경우이다.

[표 9] 접종한 임부로부터 출생한 생후 6개월까지의 영아에서 의학적 진료를 받은 RSV로 인한 하기도 질환에 대한 이 백신의 유효성

시점	이 백신 N=3,495[a] n	위약 N=3,480[a] n	VE(%) (CI)[b]
90일	24	56	57.1(14.7, 79.8)
120일	35	81	56.8(31.2, 73.5)
150일	47	99	52.5(28.7, 68.9)
180일	57	117	51.3(29.4, 66.8)

CI = 신뢰 구간, N = 시험대상자 수, n = 증례 수, VE = 백신 유효성
a. 일차 유효성 분석군(유효성 평가 가능 집단)
b. 90일 시점에는 99.5% CI, 이후 시점에는 97.58% CI, 사전에 정의된 백신 유효성 성공 기준은 CI 하한이 20%를 초과하는 경우이다.

임신 주수에 따른 이 백신의 유효성 분석은 사후(post-hoc) 분석으로 수행되었고 시험 1에서 사전 설정된 평가변수는 아니었다. 출생부터 생후 6개월까지의 영아에서 의학적 진료를 받은 RSV로 인한 하기도 질환 및 중증 하기도 질환 감소에 대한 백신 유효성 결과는, 백신 접종 시점의 임신 주수에 따른 하위군별로 표 10 및 표 11에 제시되어 있다.

[표 10] 접종 임부 주수에 따른 하위군별 접종한 임부로부터 출생한 생후 6개월까지의 영아에서 의학적 진료를 받은 RSV로 인한 중증 하기도 질환에 대한 이 백신의 유효성

시점	접종 임신 주수[a]	이 백신 n	위약 n	VE(%) (95% CI)
90일	24주에서 28주 미만	4	11	64.6 (-19.4, 91.8)
	28주에서 32주 미만	1	11	90.6 (35.0, 99.8)
	32주에서 36주	1	11	91.1 (38.8, 99.8)
120일	24주에서 28주 미만	7	15	54.6 (-18.3, 84.3)
	28주에서 32주 미만	2	13	84.0

				(29.4, 98.2)
	32주에서 36주	3	18	83.7 (44.1, 96.9)
150일	24주에서 28주 미만	10	17	42.8 (-32.4, 76.6)
	28주에서 32주 미만	2	16	87.0 (44.8, 98.6)
	32주에서 36주	4	22	82.2 (47.6, 95.5)
180일	24주에서 28주 미만	11	19	43.7 (-24.6, 75.8)
	28주에서 32주 미만	2	18	88.5 (51.8, 98.7)
	32주에서 36주	6	25	76.5 (41.3, 92.1)

n = 증례 수
a. 연구 시 예방접종 당시 임신 주수에 따른 각 하위군의 영아 대상자 수(백신군, 위약군)는 다음과 같다: 24주 이상 28주 미만: 890명, 866명/ 28주 이상 32주 미만: 1,030명, 1,070명/ 32주 이상 36주 이하: 1,572명, 1,539명/36주 초과: 3명, 5명이다. 36주 초과 하위군에서는 의학적 진료를 받은 RSV로 인한 중증 하기도 질환 발생 사례가 없었으므로, 백신 유효성(VE)은 산출되지 않았다.

[표 11] 접종 임부 주수에 따른 하위군별 접종한 임부로부터 출생한 생후 6개월까지의 영아에서 의학적 진료를 받은 RSV로 인한 하기도 질환에 대한 이 백신의 유효성

시점	접종 임신 주수[a]	이 백신 n	위약 n	VE(%) (95% CI)
90일	24주에서 28주 미만	6	13	55.1 (-26.6, 86.0)
	28주에서 32주 미만	4	22	81.1 (44.4, 95.3)
	32주에서 36주	14	21	34.7 (-34.6, 69.3)
120일	24주에서 28주 미만	10	20	51.3 (-8.9, 79.7)
	28주에서 32주 미만	7	26	72.0 (33.8, 89.8)
	32주에서 36주	18	35	49.7 (8.7, 73.2)
150일	24주에서 28주 미만	17	23	28.1 (-40.7, 63.9)
	28주에서 32주 미만	10	31	66.5

				(29.9, 85.3)
	32주에서 36주	20	45	56.5 (24.8, 75.7)
180일	24주에서 28주 미만	22	27	20.7 (-44.6, 57.0)
	28주에서 32주 미만	11	35	67.4 (34.2, 85.0)
	32주에서 36주	24	55	57.3 (29.8, 74.7)

n = 증례 수
a. 연구 시 예방접종 당시 임신 주수에 따른 각 하위군의 영아 대상자 수(백신군, 위약군)는 다음과 같다: 24주 이상 28주 미만: 890명, 866명/ 28주 이상 32주 미만: 1,030명, 1,070명/ 32주 이상 36주 이하: 1,572명, 1,539명/ 36주 초과: 3명, 5명이다. 36주 초과 하위군에서는 의학적 진료를 받은 RSV로 인한 하기도 질환 발생 사례가 없었으므로, 백신 유효성(VE)은 산출되지 않았다.

(2) 60세 이상 성인

시험 2(C3671013)는 60세 이상에서 RSV로 인한 하기도 질환의 예방에 있어 이 백신의 유효성을 평가하기 위한 제3상, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상시험이다.

RSV로 인한 하기도 질환은 RT-PCR로 확진된 경우로서, 증상 발현 후 7일 이내에, 동일 질환 기간 동안 1일을 초과하여 지속되는, 2가지 이상 혹은 3가지 이상의 다음의 호흡기 증상이 동반된 경우로 정의한다: 새로 발생하거나 증가한 기침, 천명, 가래 생성, 호흡곤란(숨참), 또는 빠른 호흡(분당 호흡수 25회 이상 또는 안정 시 베이스라인 대비 15% 증가).

시험대상자는 무작위배정(1:1)으로 이 백신(n=18,487) 또는 위약(n=18,479)을 단회투여 받았다. 등록(유효성 평가 가능 집단 기준)된 시험대상자 수는 60세 이상-70세 미만(63%), 70세 이상-80세 미만(32%), 그리고 80세 이상(5%)으로 층화되었다. 안정적인 만성 기저질환이 있는 시험대상자는 이 시험에 참여 가능했으며, 시험대상자의 52%는 최소 1개 이상의 이전에 명시된 질환(현재 흡연, 당뇨병, 만성 폐쇄성 폐질환 및 기타 폐질환, 울혈성 심부전 및 기타 심장질환, 간 및 신장 질환)을 가지고 있었다. 등록 시 시험대상자의 16%는 천식(9%), 만성 폐쇄성 폐질환(6%), 또는 울혈성 심부전(2%)과 같은 안정적인 만성 심폐질환을 가지고 있었다.

이 백신을 투여받은 시험대상자는 남성 50%, 백인 80%, 흑인 또는 아프리카계 미국인 12%, 아시아인 8%, 히스패닉/라틴계 42%이었다. 시험대상자의 연령 중앙값은 67세(60세-95세)이었다.

일차 목적은 백신 유효성 평가였으며, 백신 유효성은 첫 RSV 시즌에 위약군 대비 백신군에서 RSV로 인한 하기도 질환 첫 발생의 상대적 위험 감소로 정의된다.

① 60세 이상 성인에서 RSV로 인한 하기도 질환에 대한 일차 유효성 분석

일차 유효성 분석은 첫 번째 RSV 시즌 동안 2가지 이상의 증상을 동반한 RSV-LRTD의 첫 번째 발생 증례가 44건에 도달하였을 때 수행되었다.

본 임상시험은 2가지 이상의 증상을 동반한 RSV-LRTD 예방 및 3가지 이상의 증상을 동반한 RSV-LRTD 예방이라는 일차 유효성 평가변수에 대해, 이 백신의 유효성을 입증하기 위한 사전에 정의된 성공 기준을 충족하였다(표 12).

[표 12] 60세 이상 성인에서 RSV로 인한 하기도 질환에 대한 이 백신의 유효성

유효성 평가변수 [추적관찰(중앙값) 7개월]	이 백신 N = 16,306[a] n	위약 N = 16,308[a] n	VE(%)[b] (96.66% CI)
2가지 이상의 증상을 동반한 RSV로 인한 하기도 질환의 첫 번째 발생[c]	11	33	66.7 (28.8, 85.8)
3가지 이상의 증상을 동반한 RSV로 인한 하기도 질환의 첫 번째 발생[c]	2	14	85.7 (32.0, 98.7)

CI = 신뢰 구간, N = 시험대상자 수, n = 증례 수, VE = 백신 유효성

[a] 일차 유효성 분석군(유효성 평가 가능 집단)

[b] 백신 유효성(VE)은 증례 수 비율(case count ratio)에 기반하여 계산한다. 1-[P/(1-P)]. 여기서 P는 백신군의 증례 수를 이 백신군과 위약군의 총 증례 수(두군의 합계)로 나눈 값이다. 사전에 정의된 백신 유효성 성공 기준은 CI 하한이 20%를 초과하는 경우이다.

[c] RSV로 인한 하기도 질환의 증상에는 다음이 포함된다: 새로 발생하거나 증가한 기침, 천명, 가래 생성, 호흡곤란(숨참), 또는 빠른 호흡(호흡수 ≥25회/분 또는 안정 시 베이스라인 대비 15% 증가)

② 60세 이상 성인에서 첫 번째 RSV 시즌 동안 RSV로 인한 하기도 질환에 대한 유효성

첫 번째 RSV 시즌 종료 시점에서의 분석 결과, 이 백신은 RSV로 인한 LRTD(≥2개 증상 및 ≥3개 증상)의 감소에 통계적으로 유의한 유효성을 보였다.

첫 번째 RSV 시즌 종료 시점(추적관찰 기간 중앙값 7.4개월)의 백신 유효성 정보는 표 13에 제시되어 있다.

[표 13] 60세 이상 성인에서 RSV로 인한 하기도 질환에 대한 이 백신의 유효성 (첫 번째 RSV 시즌)

유효성 평가변수	하위군	이 백신		위약		VE(%) (95% CI)
		N	n	N	n	
2가지 이상의 증상을 동반한 RSV로 인한 하기도 질환의 첫 번째 발생[a]	전체	18,050	15	18,074	43	65.1 (35.9, 82.0)
	60세 이상-70세 미만	11,305	10	11,351	25	60.0 (13.8, 82.9)
	70세 이상-80세 미만	5,750	4	5,742	12	66.7 (-10.0, 92.2)
	1개 이상 주요 동반질환	9,387	8	9,448	22	63.6 (15.2, 86.0)
3가지 이상의 증상을 동반한 RSV로 인한 하기도 질환의 첫 번째 발생[b]	전체	18,050	2	18,074	18	88.9 (53.6, 98.7)
	60세 이상-70세 미만	11,305	2	11,351	11	81.8 (16.7, 98.0)
	70세 이상-80세 미만	5,750	0	5,742	4	100 (-51.5, 100.0)
	1개 이상	9,387	2	9,448	11	81.8

	주요 동반질환					(16.7, 98.0)

CI = 신뢰 구간, N = 시험대상자 수, n = 증례 수, VE = 백신 유효성

[a.] RSV-A(이 백신 n=3, 위약 n=16)의 백신 유효성은 81.3%(CI 34.5, 96.5)였고, RSV-B(이 백신 n=12, 위약 n=26)의 백신 유효성은 53.8%(CI 5.2, 78.8)이었다.

[b.] RSV-A(이 백신 n=1, 위약 n=5)의 백신 유효성은 80.0%(CI -78.7, 99.6)였고, RSV-B(이 백신 n=1, 위약 n=12)의 백신 유효성은 91.7%(CI 43.7, 99.8)이었다.

80세 이상 시험대상자 하위군(백신군 995명, 위약군 981명)에서의 백신 유효성은 총 누적사례가 적어 결론을 내릴 수 없다(2개 이상 증상이 있는 RSV로 인한 LRTD 7건 및 3개 이상 증상이 있는 RSV로 인한 LRTD 3건).

③ 60세 이상 성인에서 2번의 RSV 시즌 동안 RSV로 인한 하기도 질환에 대한 유효성

추적기간의 중앙값이 16.9개월인 2번의 RSV 시즌에 걸쳐, 2개 이상의 증상이 있는 RSV로 인한 LRTD에 대한 백신 유효성은 58.8%(95% CI 43.0, 70.6; 백신군 54건 및 위약군 131건)이었고, 3개 이상의 증상이 있는 경우는 81.5%(95% CI 63.3, 91.6; 백신군 10건, 위약군 54건)이었다.

두번째 RSV 시즌 종료 시점에서의 분석 결과, 이 백신은 RSV로 인한 LRTD(≥2개 증상 및 ≥3개 증상)의 감소에 통계적으로 유의한 유효성을 보였다.

RSV-A 및 RSV-B로 인한 LRTD에 대한 백신 유효성은 2개 이상의 LRTD 증상이 있는 경우 각각 66.3%(95% CI 47.2, 79.0) 및 50.0%(95% CI 18.5, 70.0)이고, 3개 이상의 LRTD 증상이 있는 경우 각각 80.6%(95% CI 52.9, 93.4) 및 86.4%(95% CI 54.6, 97.4)이었다.

(3) RSV로 인한 LRTD 위험이 높은 18세 이상 60세 미만 성인

시험 3(C3671023 Substudy A)은 RSV로 인한 중증 하기도 질환 발생 위험이 높은 것으로 간주되는 18세 이상 60세 미만을 대상으로 이 백신의 안전성과 면역원성을 평가한 제3상, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상시험이다.

시험 3은 만성 폐질환(천식 포함), 심혈관장애(단독 고혈압 제외), 신장애, 간장애, 신경학적 장애, 혈액장애, 또는 대사장애(당뇨병과 갑상선항진증, 갑상선저하증 포함)가 있는 성인이 등록되었다. 면역억제 또는 면역결핍 상태인 자는 이 시험에서 제외되었다. 시험대상자는 무작위로 배정(2:1)되어 이 백신(n=453) 또는 위약(n=225)을 단회투여 받았다.

시험 3에서 백신군과 위약군의 인구통계학적 특성은 연령, 인종 및 민족에서 전반적으로 유사했다. 53%가 18세 이상부터 50세 미만이었고, 47%가 50세 이상 60세 미만이었다. 백신군과 위약군은 사전에 지정된 질환을 적어도 하나 이상 가지고 있다는 점에서 유사했는데, 만성 폐질환 1개 이상이 53%, 심혈관 질환 1개 이상이 8%, 당뇨병이 42%, 기타 질환(간, 신장, 신경, 혈액 또는 기타 대사질환)을 1개 이상 가진 경우가 31%이었다.

유효성이 입증된 60세 이상 외부 대조군(시험 2의 면역원성 하위집단)과 비교하여, 18세 이상 60세 미만의 RSV 고위험군은 RSV 중화항체 기하평균역가(GMT) 비율 및 RSV 중화항체 혈청반응률 차이에 대해 사전에 정의한 비열등성 기준을 모두 충족하였다(표 14 및 표 15).

[표 14] 60세 이상 성인(시험 2)과 비교하여 18세 이상 60세 미만 RSV 고위험군(시험 3)에서 이 백신 접종 후 1개월 시점의 RSV 중화항체 역가 GMTs 비교

	시험 3, 18세 이상 60세 미만 RSV 고위험군		시험 2, 60세 이상 성인		시험 3 대 시험 2
RSV 아형	n	보정 GMT[1)] (95% CI)	n	보정 GMT[1)] (95% CI)	보정 GMR[2)] (95% CI)
A	435	41,097 (37,986, 44,463)	408	26,225 (24,143, 28,486)	1.57 (1.40, 1.76)
B	437	37,416 (34,278, 40,842)	408	24,680 (22,504, 27,065)	1.52 (1.33, 1.73)

CI = 신뢰 구간, GMR = 기하평균 비율; GMT = 기하평균 역가

1) 모델로 보정된 GMT는 베이스라인 로그변환 항체가 및 성별로 보정된 공분산 분석(ANCOVA)에 따름
2) 비열등성 기준은 RSV-A 및 RSV-B 모두 보정된 GMR(시험 3/시험 2)의 양측 95% CI 하한 > 0.667 (1.5배 비열등 기준)로 사전에 정의되었으며, 기준을 충족하였음

[표 15] 60세 이상 성인(시험 2)과 비교하여 18세 이상 60세 미만 RSV 고위험군(시험 3)에서 이 백신 접종 후 1개월 시점의 RSV 중화항체 역가 혈청반응[1)]률 비교

	시험 3, 18세 이상 60세 미만 RSV 고위험군		시험 2, 60세 이상 성인		시험 3 대 시험 2
RSV 아형	n/N (%)	95% CI	n/N (%)	95% CI	차이[2)] (95% CI)
A	405/435 (93.1)	90.3, 95.3	359/408 (88.0)	84.4, 91.0	5.1 (1.2, 9.2)
B	408/437 (93.4)	90.6, 95.5	347/408 (85.0)	81.2, 88.4	8.3 (4.2, 12.6)

CI = 신뢰 구간, LLOQ = 최저정량한계, SRR = 혈청 반응률

1) 혈청 반응(seroresponse)은 베이스라인 역가가 LLOQ 미만인 경우 백신 접종 후 항체 역가가 LLOQ의 ≥4배인 상태로 정의되고, 베이스라인 역가가 LLOQ 초과인 경우에 대해서는 백신 접종 후 베이스라인 대비 항체 역가 ≥4배 상승으로 정의되었음
2) 비열등성 기준은 RSV-A 및 RSV-B 모두 SRR % 차이(시험 3 - 시험 2)의 양측 95% CI 하한 > -10% (10% 비열등 기준)로 사전에 정의되었으며, 기준을 충족하였음

3) 비임상 정보

반복투여독성 및 생식·발생독성 시험자료에서 사람에게 특별한 위험이 없는 것으로 나타났다.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법: 밀봉용기, 냉장보관(2°C-8°C). 얼리지 말것.
사용(유효)기간: 제조일로부터 48개월

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
수입자	한국화이자제약(주)	대한민국	서울특별시 중구 퇴계로 100, 5층, 6층
전공정위탁제조(제조의뢰자)	Pfizer Europe MA EEIG	벨기에	Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgium
일부공정위탁제조(제조자)	Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC.	미국	1 Burtt Road Andover, MA 01810, USA
일부공정위탁제조(제조자)	Pfizer Manufacturing Belgium N.V.	벨기에	Rijksweg 12, Puurs-Sint-Amands, 2870 Belgium

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건

○ **(위해성 관리계획)**「약사법」 제32조의2 제1항 제1호 및「생물학적제제 등의 품목 허가·심사 규정」제7조의2 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 관련 자료 및 기준및시험 방법 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	2025.11.07.	2025.11.07.	2025.11.07.	2025.11.07.	2025.11.07.
보완요청 일자	2026.02.25.	2026.02.20.	2026.03.19.	2026.01.27.	2026.02.23.
보완접수 일자	2026.06.26.	2026.06.26.	2026.06.26.	2026.06.26.	2026.06.26.
최종처리 일자	2026.08.13.	2026.07.29.	2026.07.13.	2026.07.21.	2026.07.30.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) 제3조(품목 허가의 처리)
[별표1] I. 신약, 1. 백신

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																					
	1	2															3						4							5				6		7	8
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)															
Ⅰ.신약 - 1.백신 제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	△	○	△	×	△	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	×	×	○	×	○	×	×	○	○	○	○	○
면제사유	▪ 제4조 가목(단회투여독성시험자료)은 반복투여독성시험에 관한 자료로서 갈음 ▪ 제4조 다목(유전독성시험자료) 및 라목(발암성시험자료)은 생물의약품 비임상시험가이드라인(식약처)에 따라 일반적으로 백신에서 요구되지 않음 ▪ 제4조 바목(기타독성시험자료) 중 국소내성은 반복투여독성시험에 관한 자료로서 갈음 ▪ 제5조 나목(안전성약리시험자료)은 제4조 나목, 제5조 가목 및 라목으로 약리작용에 관한 근거가 충분하여 추가적인 안전성 약리작용에 관한 자료는 요구되지 않음																																				

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

○ 제출자료 목록

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

가. 원료의약품에 관한 자료

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

나. 완제의약품에 관한 자료

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

7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

나. 반복투여독성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료(기타 WHO 가이드라인 및 공정서 수재내용 등의 자료 등)

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 '임신 28주에서 36주 사이의 임부 예방접종을 통한 생후 6개월까지의 영아', '60세 이상 성인' 및 '18세 이상 60세 미만의 성인 중 RSV로 인한 LRTD의 위험이 높은 사람'에서 호흡기세포융합바이러스(RSV; Respiratory Syncytial Virus)로 인한 하기도 질환(LRTD)의 예방을 적응증으로 하는 예방 백신으로 현재 미국 및 유럽 등에서 이미 허가를 받아 사용 중임

  * 국외에서는 제품명 'ABRYSVO® (Respiratory Syncytial Virus Vaccine) for injection, for intramuscular use'으로 미국에서 2023.05.31자 최초 품목 승인됨. 이후 유럽 2023.08.23자, 일본 2024.03.26.자로 허가되었음

- 비임상시험 독성시험자료는 반복투여독성 1건, 생식발생독성 1건을 제출하였으며 초기 임상시험을 위한 탐색 목적으로 면역증강제를 함유한 제제를 포함하여 시험하였으나 최종적으로 면역증강제 없는 제제로 신청하였음. 반복투여독성시험에서 혈액·혈액생화학적 수치의 변화가 있었으나 가역적 회복을 확인하였으며 생식발생독성시험에서 모체의 사망 및 태아·신생자에서 우려할만한 기형이나 발달 지표가 나타나지 않았으므로 백신에 대한 유해성이 낮을 것으로 사료 됨

- 비임상시험 약리시험자료는 면역원성 시험 4건, 혈청 중화시험 2건, 효력시험(공격시험) 2건, in vitro 시험 2건, 면역증강제 평가 시험 2건으로 총 12건을 제출함. 백신 후보물질 선정을 위해 1차 약리학 시험을 통해 적합한 항원 선정 및 면역원성, 중화항체를 평가하여 면역반응을 확인하였음. 1/2상 임상시험에서 백신으로 면역한 인간 혈청과 RSV 자연 감염 후 회복 중인 인간 혈청을 통해 RSV 구조 등을 확인하는 근거를 바탕으로 이 백신의 약리학적 기전을 증명하였음

- 임상시험은 총 12건(1/2상 3건, 2a상 1건, 2b상 2건, 3상 7건)이 제출되었으며, 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 C3671008(임부에서 태어난 영아 유효성 및 안전성), C3671013(고령자 유효성 및 안전성) 및 C3671023(고위험군 성인 면역원성 및 안전성) 시험임
- '임신 28주에서 36주 사이의 임부 예방접종을 통한 생후 6개월까지의 영아' 신청 효능·효과는 임부 대상 3상 핵심 C3671008에서 일차 분석 시점의 영아 유효성 평가변수 결과 및 최종 분석 시점의 안전성 분석 결과를 바탕으로 하였음. 임신 주수 24주~36주, 49세 이하 건강한 임부에게 RSVpreF 120㎍을 1회 근육주사하여 임부는 분만 후 6개월까지, 접종받은 임부에서 태어난 영아는 생후 12개월까지(1년 차에 출생한 영아는 생후 24개월까지) 관찰함
- 영아에서 1차 유효성 평가변수는 생후 90, 120, 150, 180일 시점에서 RSV로 인한 MA-LRTD(Medically Attended-LRTD, 의학적 진료받은 하기도 질환) 또는 중증 MA-LRTD의 백신 유효성(Vaccine Efficacy, 이하 VE) CI 하한이 20% 초과를 기준으로 2개의 1차 평가변수 중 최소 1개를 충족하는 경우 임상시험 성공으로 간주하였음
- 일차 분석 시점에서(영아 추적관찰 6개월 약 80% 기준) RSV로 인한 MA-LRTD는 생후 90일 시점의 VE 하한(99.5% CI)이 14.7%로 성공 기준을 충족하지 못하였으나 RSV로 인한 중증 MA-LRTD가 성공 기준을 충족하여 영아에서 유효성이 입증되었음
- 최종 분석 시점에서(영아 추적관찰 12개월 약 93% 기준) 접종받은 임부의 예측된 약물이상반응은 주사 부위 통증(40.7%), 발적(7.2%), 종창(6.2%), 피로(46.1%), 두통(31.0%), 근육통(26.6%), 구역(20.0%), 관절통(11.6%), 설사(11.3%), 구토(7.9%), 발열(2.6%), 지속 기간은 중앙값 1.0~3.0일으로 보고됨. 접종 후 1개월까지 예측되지 않은 이상사례는 14.0%였으며 대부분 임신 상태와 관련된 임신, 산후기, 주산기 상태(7.1%)와 관련됨
- 접종부터 출산 6개월까지 보고된 조산아는 백신군[207/3,659, 5.7%(95% CI 4.9, 6.5)]이 위약군[172/3,646, 4.7%(95% CI 4.1, 5.5)] 대비 유의하지 않지만 높게 보고되었으며, 임신 주수 별 하위 분석 결과 접종 주수 28주 미만 군[66/942, 7.0%(95% CI 5.5, 8.8)]과 32주 이상 군[72/1,672, 4.3%(95% CI 3.4, 5.4)]에서 유의한 조산율 차이가 나타나 risk-benefit 평가를 통해 임부의 용법·용량 접종 주수를 28주 이상 36주 미만으로 신청한 것은 타당하다고 사료 됨. 백신군에서 약물이상반응으로 자간증 1건, 림프절 병증 2건 등이 보고되었음
- 영아에서 생후 1개월까지의 예측되지 않은 이상사례는 백신군이 위약군 대비 높게 나타났으며(38.0% vs 35.4%), 저체중 출생은 백신군에서 5.1%, 위약군의 4.3%, 신생아 황달은 백신군에서 7.3%, 위약군의 6.9%에서 보고되었음. 생후 24개월까지 SAE(19.0% vs 18.9%)는 백신군과 위약군이 유사하였음
- 60세 이상 성인에 대한 신청 효능·효과는 C3671013 임상시험의 1차 유효성 평가변수 입증에 기반하였음. 의학적으로 안정적인 상태의 60세 이상 성인에게 RSVpreF 120㎍을 1회 근육주사하였음. 안정적인 만성 심폐질환(울혈성 심부전, 만성 폐쇄성 폐질환, 천식)이 있는 시험대상자가 16% 포함되었음
- 1차 유효성 평가변수는 첫 RSV 시즌에 위약군 대비 백신군에서 RSV로 인한 하기도 질환 첫 발생의 상대적 위험 감소로 정의된 RSVpreF 120㎍ 단회 투여의 백신 유효성이었음(증례가 44건에 도달하였을 때 분석 수행). 1차 유효성 평가변수에 대한 추적관찰(Follow Up, 이하 F/U) 기간은 중앙값 7개월임
- 1차 유효성 평가결과, 백신 유효성(Vaccine Efficacy, 이하 VE)은 2개 이상의 증상이 있는 RSV로 인한 하기도 질환에 대해 66.7% (96.66% CI 28.8, 85.8), 3개 이상의 증상이 있는 RSV로 인한 하기도 질환에 대해 80.9% (95.10% CI 50.1, 92.7)로 사전에 정의된 CI 하한 > 20%를 만족하여 예방효과를 확인하였음
- 추가 유효성 평가결과(1차 투여 후 15일부터 F/U 기간은 중앙값 8.6개월), VE는 2개 이상의 징후/증상이 있는 RSV로 인한 LRTD에 대해 62.5% (95% CI 47.7, 73.1), 3개 이상의 징후/증상이 있는 RSV로 인한 LRTD에 대해 85.7% (32.0, 98.7)이었음
- 안전성 평가에서, 백신 접종 후 7일 이내 보고된 예측된 국소 약물이상반응(주사 부위 통증, 발적, 종창)은

RSVpreF 120㎍군에서 위약군 보다 보고율이 높았음. 이 임상시험에서 매우 흔하게(10% 이상) 보고된 약물이상반응은 피로(15.7%), 두통(12.9%), 주사 부위 통증(10.6%) 및 근육통(10.2%)이었음. 예측된 약물이상반응 중증도는 대부분 경증~중등도이었고, 예측된 국소 및 전신 반응의 대부분은 발생 후 1-2일 이내(중앙값)에 소실되었음

- 백신 접종 후 1개월 이내에 보고된 예측되지 않은 이상사례는 백신군과 위약군에서 각각 10.8% 및 10.5%로 두 군 간에 유사하였음. 백신 접종 후 30일 이내에 심방세동이 백신군 11명과 위약군 3명에서 보고되었으며, 이 중 백신군 5명, 위약군 2명은 중대한 이상사례였음. 백신 접종 후 14일 이내에 림프절 병증이 백신군 6명(이 백신과 관련이 있는 것으로 간주)과 위약군 3명에서 보고되었음
- 중대한 이상사례는 백신군에서 6.2% 및 위약군에서 6.1%로 보고되었음. 백신군 3명에서 백신과 관련 가능성이 있는 것으로 평가된 중대한 이상사례가 보고되었으며, 각각 접종 7일 후 보고된 길랭-바레 증후군(이후 만성 염증성 탈수초 다발신경병증으로 진단 변경), 접종 8일 후 보고된 밀러 피셔 증후군, 접종 8시간 후 보고된 과민성이었음
- RSV로 인한 LRTD에 대한 위험이 높은 18세 이상 60세 미만 성인에 대한 신청 효능·효과는 C3671023 임상시험의 1차 면역원성 평가변수 입증에 기반하였음. 만성 폐질환(천식 포함), 심혈관 질환(단독 고혈압 제외), 신장, 간장, 신경계, 혈액학적 또는 대사 질환(당뇨병 및 갑상선 저하증/항진증 포함) 중 적어도 한 가지 질환이 있는 18세 이상 60세 미만 성인에게 RSVpreF 120㎍ 또는 위약을 1회 근육주사하였음
- 1차 면역원성 평가변수는 C3671013 유효성 임상시험(60세 이상 성인)에서 RSVpreF 120㎍ 단회 투여와 비교하여 C3671023 임상시험(RSV로 인한 LRTD에 대한 위험이 높은 18세 이상 60세 미만 성인)에서 RSVpreF 120㎍ 단회 투여 후 1개월 시점의 RSV-A 및 RSV-B에 대한 중화항체 기하평균역가(Geometric Mean Titer, 이하 GMT)의 비열등성[사전에 정의된 기준: GMT ratio($GMT_{C3671013\ 50\mu g}$/$GMT_{C3671023}$) 양측 95%CI 하한 > 0.667]을 평가하였음. RSV-A 중화항체 GMR은 1.57 (95%CI 1.396, 1.759), RSV-B 중화항체 GMR은 1.52 (95% CI 1.333, 1.725)로 사전에 정의한 비열등성 기준을 충족하였음
- 안전성 평가에서, 백신 접종 후 7일 이내 보고된 예측된 국소 약물이상반응(주사 부위 통증, 발적, 종창)은 RSVpreF 120㎍군에서 위약군 보다 보고율이 높았음. 이 임상시험에서 매우 흔하게(10% 이상) 보고된 약물이상반응은 주사 부위 통증(35.3%), 근육통(24.4%), 관절통(12.4%) 및 구역(11.8%)이었음. 예측된 약물이상반응 중증도는 대부분 경증~중등도이었고, 예측된 국소 및 전신 반응의 지속기간 중앙값은 1-2일 이내(중앙값) 이었음
- 백신 접종 후 1개월 이내에 보고된 예측되지 않은 이상사례는 백신군과 위약군에서 각각 7.1% 및 7.6%로 두 군 간에 유사하였음.
- 중대한 이상사례는 백신군과 위약군에서 각각 1.1% 및 3.1% 보고되었음. 시험백신과 관련된 중대한 이상사례는 보고되지 않았음
- 현재 제출된 임상시험 결과는 사전에 정의된 기준을 만족하였음. RSV는 동반질환이 있는 경우 발생률이 더 높아지며, 국내에서 RSV는 소아에서 가장 호발하며, 그 다음으로 고령자에서 발생 빈도가 높음. 18세 이상의 건강한 성인에서는 60세 이상 고령자에 비해 RSV 유증상 감염이 상대적으로 적게 보고되고 있지만, 울혈성 심부전, 당뇨병, 만성 폐쇄성 폐질환, 천식, 관상동맥질환과 같은 만성 질환을 앓고 있는 18세 이상 성인에서는 RSV 하기도 질환의 위험이 높아지는 것으로 보고되고 있음. 이러한 상황에서 신청품목을 검토한 결과, 임신 28주에서 36주 사이의 임부 예방접종을 통한 생후 6개월까지의 영아, 60세 이상 고령자 및 18세 이상 RSV 고위험군에서 호흡기세포융합바이러스로 인한 하기도 질환의 예방백신"으로써 개발 및 도입에 의의가 있음
- 품질 및 안정성 자료의 적절성은 '생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정' 제7조제1항제2호, 제7조제1항제3호, 제26조 및 제28조에 따라 검토한 결과 타당함

[약어 및 정의]

- AESI — Adverse event of special interest, 특별 관심 대상 이상 사례
- $Al(OH)_3$ — Aluminum hydroxide, 수산화 알루미늄
- ARD — Acute Respiratory Disease, 급성 호흡기 질환
- Apgar — Appearance, pulse, grimace, activity, and respiration, 신생아 건강 측정 지표(5가지)
- CHF — Congestive heart failure, 울혈성 심부전
- COPD — Chronic obstructive pulmonary disease, 만성 폐쇄성 폐질환
- EAC — Endpoint Adjudication Committee, 평가변수 판정 위원회

  * Protocol에 사전 정의된 평가변수 기준에 따라 시험자 보고 증례가 질병 관련 유효성 평가변수의 정의에 부합하는지 여부를 판별하기 위한 독립적인 위원회로 공정한 평가를 위해 백신 배정에 대해 눈가림됨
- EOS1 — End Of (RSV) Season 1, RSV 계절 1 종료
- FI-RSV — Formalin-Inactivated respiratory syncytial virus, 포르말린 불활화 호흡기세포융합 바이러스
- GBS — Guillain-Barré syndrome, 길랭-바레 증후군
- GMFR — Geometric mean fold rise, 기하평균 배수 증가
- GMR — Geometric mean ratio, 기하평균 비
- GMT — Geometric Mean Titer, 기하 평균 역가
- LLOQ — Lower Limit Of Quantitation, 정량 하한
- LMP — Last Menstrual Period, 최종 월경 주기
- LRTD — Lower Respiratory Tract Disease, 하기도 질환
- MA-LRTD — Medically Attended Lower Respiratory Tract Disease, 의학적 진료를 받은 하기도 질환
- MAE — Medically Attended AE, 의학적으로 치료를 받은 AE
- NDCMC — Newly Diagnosed Chronic Medical Condition, 새롭게 진단된 만성 의학적 상태
- NH — Northern Hemisphere, 북반구
- NT — Neutralizing Titer, 중화 역가
- QIV — Quadrivalent Influenza Vaccine, 4가 인플루엔자 백신
- qRT-PCR — quantitative Reverse Transcription–Polymerase Chain Reaction, 정량 역전사 중합효소 연쇄 반응
- **RSV** — Respiratory Syncytial Virus, 호흡기 세포 융합 바이러스
- RSV-A — Respiratory Syncytial Virus subgroup A, 호흡기 세포 융합 바이러스 하위군 A
- RSV-B — Respiratory Syncytial Virus subgroup B, 호흡기 세포 융합 바이러스 하위군 B
- RSV-LRTD — RSV-associated Lower Respiratory Tract Disease, RSV 관련 하기도 질환
- RSVpreF — Respiratory Syncytial Virus stabilized prefusion F subunit vaccine, 호흡기 세포 융합 바이러스 안정화 융합 전 F 아단위 백신
- RSV-sLRTD — RSV-associated severe Lower Respiratory Tract Disease, RSV 관련 중증 하기도 질환
- RT-PCR — Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, 역전사 중합효소 연쇄 반응
- SAE — Serious Adverse Event, 중대한 이상사례
- SH — Southern Hemisphere, 남반구
- SIIV — Seasonal Inactivated Influenza Vaccine, 계절성 불활화 인플루엔자 백신
- sLRTD — severe Lower Respiratory Tract Disease, 중증 하기도 질환
- Tdap — Tetanus, Diphtheria & Acellular Pertussis, 파상풍, 디프테리아 및 무세포 백일해
- VE — Vaccine Efficacy, 백신 유효성

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 아브리스보주[호흡기세포융합바이러스백신(유전자재조합)]
- 분류 : 백신
- 신청 효능·효과 :

다음에서 호흡기세포융합바이러스(RSV; Respiratory Syncytial Virus)로 인한 하기도 질환(LRTD)의 예방 - 임신 28주에서 36주 사이의 임부 예방접종을 통한 생후 6개월까지의 영아 - 60세 이상 성인 - 18세 이상 60세 미만의 성인 중 RSV로 인한 LRTD의 위험이 높은 사람

- 약리작용 기전: RSV 아형 2개(A, B)는 함께 순환하며 호흡기세포융합바이러스(RSV) 질환을 유발할 수 있음. Abrysvo(RSVpreF)는 RSV의 다양성을 최적으로 포함하기 위해, 2개의 주요 아형 A와 B에 대한 동량의 2가지 재조합 RSV F 단백질로 구성됨. 각각은 중화 항체가 표적으로 삼는 형태인 융합 전(prefusion) 형태로 안정성 향상을 위해 구조적으로 삼량체로 설계되었음. 이 백신의 재조합 RSVpreF 항원은 RSV-중화 항체 반응을 유도하여 RSV로 인한 하기도질환(LRTD; Lower Respiratory Tract Disease)을 예방하기 위한 면역에 기여함
- 신청 용법·용량 :

1. 투여 일정 및 용량 1) 임부: 임신 28주에서 36주 사이에 이 백신 0.5mL를 1회 투여한다. 2) 성인: 이 백신 0.5mL를 1회 투여한다. **2. 투여 방법** 이 백신은 상완의 삼각근 부위에 근육주사 한다. 이 백신은 다른 백신이나 약물과 혼합해서는 안 된다. 투여 전, 약물의 조제 및 취급방법은 '9. 적용상의 주의'항 및 '10. 보관 및 취급상의 주의사항'항을 참조한다.

1.2. 기원 및 개발경위

- Pfizer, Abrysvo는 RSV의 2가지 주요 아형 A와 B를 나타내는 2가지 재조합 RSV F 항원을 동일한 양으로 함유하고 있으며, 각 항원*은 융합-전 입체형태(prefusion conformation)에서 안정성을 향상시키도록 구조적으로 조작되었음. 이 백신은 총 단백질 120㎍에 해당하는 각 융합-전 단백질 항원 60㎍ 용량을 투여하도록 설계되었음. 이 백신은 호흡기세포융합바이러스로 인한 하기도 질환(LRTD, lower respiratory tract disease)을 예방하기 위해 개발되었음. 이 백신의 완제의약품은 2mL 투명 유리 바이알로 제공되며, 사용하기 전에 동결건조 백신 바이알은 제공된 용제(주사용수)로 재구성한 후 근육 주사로 투여하여 사용함. 아브리스보주에는 면역증강제가 포함되어 있지 않음

  * 야생형의 RSV F 표면 당단백질은 RSV가 세포로 유입되는 동안 융합-전(prefusion) 입체형태에서 융합-후(postfusion) 입체형태로 재배열되며, 수십 년 동안 백신 개발에 실패한 백신 중에는 융합-후 입체형태의 RSV F를 표적으로 하는 백신이 다수 포함되어 있고,. RSV F 입체형태 사이의 구조적 차이가 항원성 차이를 야기하는 것으로 알려짐. 융합-전 RSV F의 결정 구조를 결정하는 중요한 발견과 항체 단편과 복합체를 형성하여 융합-전에서 융합-후로의 재배열을 방지하는 연구가 가능해지면서, 미 국립보건원(NIH, National Institutes of Health) 연구실은 불완전하게 안정화된 융합-전 RSV F를 설계할 수 있게 되었음[McLellan JS, Chen M, Leung S, et al. Structure of RSV fusion glycoprotein trimer bound to a prefusion-specific neutralizing antibody. Science. 2013;340(6136):1113-17]. 이후 Pfizer는 유전자재조합으로 안정화된 삼량체의 융합 전 F 표면 당단백질을 를 기반으로 설계된 항원을 포함하는 RSV 백신(RSVpreF) 개발을 시작했음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

1.3.1. RSV 질병부담

- RSV는 영아와 고령자 모두에서 호흡기 감염을 일으키는 주요 원인임. 인플루엔자와 마찬가지로 RSV 감염은 계절성 패턴을 따르며, 온대 지역에서는 주로 1년 중 서늘한 달에 질병을 일으키고 계절성 강우가 있는 열대 국가에서는 우기에 질병을 일으킴. RSV에는 함께 유행하는 2가지 아형인 A 및 B가 있으며, 두 아형 모두 중증 질환을 유발할 수 있음
- RSV는 영아의 모세기관지염과 바이러스 폐렴의 주요 원인이며 특히 매우 어린 영아, 기저 심폐 질환이 있는 영아 또는 효과적인 의료 시스템이 없는 경우에 치명적인 호흡곤란을 유발할 수 있음. RSV 질환은 고령자의 경우 바이러스 자체 유발, 세균 균교대증 또는 기저 만성 질환의 악화로 인해 이환율 및 사망률 증가와 관련이 있음. RSV 감염으로 인해 입원한 고령자는 이환율과 의료 자원 활용도가 높음
- RSV 위험요소가 있는 젊은 성인의 입원 발생률 증가는 위험요소가 없는 고령자의 발생률과 비슷하거나 이보다 더 높을 수 있음. 최근 한 시험에서 20~39세와 40~59세 CHF 환자의 연간 발생률은 100,000명당 각각 237명과 403명이었던 반면, 65세 이상 모든 사람의 연간 발생률은 100,000 명당 167명이었음

1.3.2. 현재 치료법

- RSV에 의한 자연 감염은 장기적인 면역성으로 이어지지 않으며 소아와 성인 모두에서 감염이 재발함. 현재 성인에서의 RSV 질환 관리는 이용 가능한 치료 옵션이 없기 때문에 주로 지지 요법으로 이루어짐. 상당한 부담, 단기 자연 면역성, 이용 가능한 치료 옵션 부족의 조합은 성인을 위한 안전하고 효과적인 백신의 필요성을 뒷받침함

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

안전성 검토항목 요약	
중요한 규명된 위해성	· 길랭-바레 증후군
중요한 잠재적 위해성	· 조산
부족정보	· 면역 저하 임부 및 고위험 임신에서의 사용 · 면역 저하, 신장애 또는 간장애가 있는 ≥60세 고령자의 사용

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 임상시험계획 승인 민원 이력(고령자 대상 임상시험)

시험제목(연구번호)	접수번호	승인일	시험대상자	단계
고령자를 대상으로 한 호흡기 세포 융합 바이러스(RSV) 융합 전 F 아단위 백신의 안전성, 내약성 및 면역원성 평가 3상시험	20240098896 *가교임상	2024.07.26	60세 이상 성인	3상

- 국내 임상시험계획 승인 민원 이력(임부 대상 임상시험)

시험제목(연구번호)	접수번호	승인일	시험대상자	단계
임신 중 백신 접종을 받은 여성에서 태어난 영아에서 호흡기 세포융합 바이러스(RSV) 선융합 F 아단위 백신의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 제3상, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험	20210021010	2021.03.19	18~49세 임신한 여성	3상

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭:

  호흡기세포융합바이러스 아형 A 안정화 융합전 F 단백질(숙주세포주:CHOK1SV GSKO 144E12, 벡터:VEC-9201)

  호흡기세포융합바이러스 아형 B 안정화 융합전 F 단백질(숙주세포주:CHOK1SV GSKO 144E12, 벡터:VEC-5599)

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (□ 유연물질 □ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타)
□ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액

* 기타시험 : 미생물한도시험, 엔도톡신시험, 잔류숙주유래단백질함량시험, 단백질함량시험, 삼량체, 고분자 및 저분자단백질함량시험, 상대선융합함량(역가)시험

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 트로메타민, 트리스염산염, 백당, 만니톨, 폴리소르베이트80, 염화나트륨

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH □ 비중 ■ 기타)
순도시험 (□ 유연물질 ■ 기타) ■ 건조감량/수분
□ 특수시험 ■기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액

제제시험
□ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험
□ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
■ 무균시험 □ 미생물한도시험 ■ 불용성미립자시험 ■ 불용성이물시험
□ 알코올수시험 ■ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 ■ 기타시험

* 기타시험 : 용해시간, 삼투압측정시험, 단백질함량시험, 항원함량시험, 폴리소르베이트80함량시험, 삼량체, 고분자 및 저분자단백질함량시험, 상대선융합함량(역가)시험

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	-50 ℃ ~ -30 ℃	bag / 에틸렌 비닐 아세테이트(EVA) 연질용기	적합
가속/가혹	2 ℃ ~8 ℃		

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치는 신청품목의 원료약품 및 그 분량 동일함.

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	2 ℃ ~ 8 ℃	유리바이알 / 붕규산염 또는 알루미노실리케이트	적합
가속	28 ℃ ~ 32 ℃ / 65±5%RH		
가혹	38 ℃ ~ 42 ℃ / 75±5%RH		
광안정성	조도 1,200,000 lux / 근자외선 에너지 200 Wh/m2 23 ℃ ~ 27 ℃ / 60%RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청품목의 저장방법에 대한 신청사항

- 밀봉용기, 냉장(2℃ ~ 8℃)보관, 냉동 불가, 제조일로부터 48개월

- 외국의 CPP, 의약품집 등 공인된 자료에 수재된 사항

- 미국(60세 이상 성인) 허가 : 2023.05.31., 미국(임부) 허가 : 2023.08.21., 미국(18세-59세) 허가 : 2024.10.22.,
유럽(60세이상 성인 및 임부) 허가 : 2023.08.23., 유럽(18세-59세) 허가 : 2025.03.28.
일본(임부) : 2024.01.18., 일본(60세 이상 성인) : 2024.03.26.

3.4. 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

- 일부 자료 면제에 대한 규정 근거: 생허심 제6조 [별표 1] 제1부. Ⅰ. 신약. '1. 백신'의 경우, 독성에 관한 자료의 제출자료의 범위는 "개개 의약품에 따라 판단하여 제출하는 것이 무의미하거나 불가능하여 면제할 수 있는 것"으로 정하고 있음
- 신청 품목의 특성에 따라 면제한 항목과 사유: 국내·외 가이드라인[생물의약품 비임상시험 가이드라인(식약처), 호흡기세포융합바이러스 백신 평가 가이드라인(식약처) 및 WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines, WHO TRS No. 927]에 따라, ▲단회투여 독성시험자료는 반복투여 독성시험에 관한 자료로으며, 백신의 경우 일반적으로 ▲유전독성시험, ▲발암성시험을 요구하지 않음

4.1. 독성시험자료 개요

- RSVpreF 제제에 반복투여독성시험 1건 및 생식발생독성시험 1건 제출되었음

시험 종류	종 및 계통	투여경로	투여기간	투여량(/head)	GLP	결과
반복 투여 독성	랫드 (Wistar Han)	근육 (I.M)	3회 (1일, 22일, 36일) (4주 회복)	RSVpreF 240㎍(120/120) ±Al(OH)$_3$ 0.5 ㎖	○	· 랫드에서 전신 독성의 증거 없이 내약성을 보였음 · 예상된 국소 염증 반응은 가역적이었음 · 주사 부위 염증 반응 및 배액 림프절의 배중심 세포충실성 증가는 일반적으로 백신 접종 시 관찰되는 소견과 일치했음 · RSVpreF(±Al[OH]$_3$)는 랫드를 대상으로 기능적 항체 반응을 유도했음
생식 발생 독성	토끼 (NZW)	근육 (I.M)	4회 교미일 기준 (-21/-7/10/24)	RSVpreF 240㎍(120/120) ±Al(OH)$_3$ 0.5 ㎖	○	· NZW 암컷 토끼에 임신 전 및 임신 중 RSVpreF(±Al[OH]$_3$) IM 투여에서는 모체 전신 독성의 징후를 나타내지 않았음 · 암컷 토끼에서 교미 능력 또는 수태능, F1 자손의 배태자에서 출생 후 생존, 성장 또는 발달에 미치는 RSVpreF(±Al[OH]$_3$) 관련 영향은 없었음

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험

- 미수행 (단회투여독성시험자료는 반복투여독성시험에 관한 자료로서 갈음)

4.2.2. 반복투여독성시험

4.2.2.1. WH 랫드에서 4주 회복기를 포함한 PF-07052944의 38일 3회 반복투여독성시험

- WH(Wistar Han) 랫드에서 각 3, 2주 간격으로 총 3회(Day 1, 22, 36) 근육 내 반복투여 후 4주의 회복기간을 두었을 때 백신제제의 잠재적 국소 및/또는 전신독성을 평가함. 시험물질은 Al(OH)$_3$, RSVPreF(240㎍), RSVPreF(240㎍)+Al(OH)$_3$을 투여하였으며, 대조물질로 생리식염수를 사용함
- (결과) 전반적으로 시험물질은 면역반응 유도 및 내약성 양호하였음

4.2.3. 유전독성시험

- 미수행 (생물의약품 비임상시험 가이드라인(식약처)에 따라 제출이 필요하지 아니하여 면제)

4.2.4. 생식·발생독성시험

4.2.3.1. NZW 토끼에서 근육주사 투여에 의한 RSVpreF의 수태능 및 발달 통합 시험(기형 발생 및 출생 후 검사 포함)

- 임신 및 수유 중인 암컷 NZW 토끼를 대상으로 RSVpreF±Al(OH)$_3$ 또는 Al(OH)$_3$을 교배 전 21일과 7일 전, 이후 임신 10일과 24일에 총 4회 투여일 동안 근육 내 접종하여 수태능 및 출생 전/후 발달에 대해 미치는 잠재적 영향과 동반 면역 반응을 평가하였음
- (결과) 모체 전신 독성, 교미 능력, 수태능 및 F1의 배태자의 성장, 발달에 대한 영향을 주지 않았음

4.2.5. 발암성시험

- 미수행 (생물의약품 비임상시험 가이드라인(식약처)에 따라 제출이 필요하지 아니하여 면제)

4.2.6. 기타독성시험

4.2.6.1. 국소내성시험

- 미수행 (투여부위 국소내성시험자료는 반복투여독성시험에 관한 자료로서 갈음)

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 시험백신 RSVPreF를 투여한 GLP 반복투여독성시험 1건, 생식발생독성시험 1건을 제출하였음
- Wistar Han 랫드의 반복독성시험에서 시험백신을 포함한 군에서 호중구, 피브리노겐, 알부민, 글로불린 등 일부 혈액·혈액생화학적 수치의 변화가 있었으나 4주 뒤 가역적으로 회복되었음. 투여 부위에서 만성적인 염증 및 림프절의 세포치밀도 증가가 나타났으며 이는 일반적인 백신 접종 시 나타나는 반응으로 여겨짐
- New Zealand White 토끼의 생식·발생독성시험에서 시험백신과 연관있는 모체의 사망, 생식 기능 이상, 임상증상은 관찰되지 않았음. 태아 및 신생자에서 우려될만한 기형 및 발달 지표 이상이 나타나지 않았으며 RSV A, B에 대한 중화항체 관찰 시 시험백신군에서 모체, 태아, 신생자에서 항체가가 나타나므로 생식·발생독성시험에 적절한 시험동물 종으로 생각됨

5. 약리작용에 관한 자료

- 일부 자료 면제에 대한 규정 근거: 생허심 제6조 [별표 1] 제1부. Ⅰ. 신약. '1. 백신'의 경우, 약리에 관한 자료의 제출자료의 범위는 효력시험자료 외에는 "개개 의약품에 따라 판단하여 제출하는 것이 무의미하거나 불가능하여 면제할 수 있는 것"으로 정하고 있음
- 국내·외 가이드라인[생물의약품 비임상시험 가이드라인(식약처), 호흡기세포융합바이러스 백신 평가 가이드라인(식약처) 및 WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccine, WHO TRS No. 927]에 따라, 백신의 경우, 일반적으로 ▲흡수분포대사배설 시험을 요구하지 않으며, 독성시험, 효력시험 및 기타 약리시험 등으로 약리작용에 관한 근거가 충분하여 추가적인 약리작용에 관한 자료로 ▲안전성약리시험을 요구하지 않았음

5.1. 약리작용시험 개요

- 해당 의약품의 허가국에서 허가신청 당시 제출되어 평가된 모든 약리시험자료로서 허가국 정부가 제출받았거나 승인하였음을 공증한 자료를 제출함(EMA)
- RSVPreF 항원을 포함한 시험백신에 대한 12건의 약리 시험을 제출하였음. 공격-접종 시험 2건, 면역원성 시험 4건, 혈청 중화시험 2건, 면역증강제* 평가 시험 2건 등을 제출함

  * 신청 백신은 면역증강제를 포함하지 않은 제제로 시험물질 개발 시에는 면역증강제와 함께 제조한 물질도 평가하였음

약리시험	종(계통)	투여경로	시험물질	투여기간	투여량(/head)	시험성적
공격-접종 시험	코튼 랫드	IM	RSVpreF(847A, 847B), FI-RSV	1회/ 4주, 2회	50μg, FI-RSV 1:100, 1:625 0.1mL	2가 RSVpreF 847 후보 백신이 RSV 감염을 예방하고 호흡기 병변을 악화시키지 않으며 면역보조제인 $Al(OH)_3$를 포함하였을 때 강력한 RSV 중화항체를 유발
			면역증강제 $Al(OH)_3$		0.2mg	
	코튼 랫드	IM	RSVpreF(847A, 847B), FI-RSV	1회/ 4주, 2회	60μg, FI-RSV 1:100 0.1mL	RSVpreF 847 후보 백신 항원을 보조제($Al(OH)_3$ 또는 CpG 24555)와 함께 또는 없이 투여한 결과, RSV에 대한 보호를 제공, 병리 검사 결과 호흡기를 악화시키지 않으며 강력한 RSV 중화 항체 반응을 유도
			면역증강제 CpG24555, $Al(OH)_3$		0.1mg CpG24555/ 0.15mg 또는 2mg $Al(OH)_3$	
면역원성 시험	마우스 (balb/c)	IM	RSVpreF 후보물질 11개, DS-Cav1, Wild type F	1회/ 3주, 3회	0.25μg, 0.025μg	가장 안정한 RSVpreF 후보 물질이 면역원성을 가짐. 3개의 RSVpreF 구성(847, 852, 851)이 비임상 우선 후보물질로 선택
			면역증강제 $Al(PO)_4$		0.1mg/mL	
	코튼 랫드	IM	RSVpreF 후보물질 3개, DS-Cav1,	1회/ 3주, 3회	25μg, 2.5μg, 0.25μg	RSVpreF 후보물질은 용량 의존적 중화항체 반응이 나타나고 후보물질 847은 다른 후보물질들보다 가장 높은 반응을 나타냄
			면역증강제 $Al(PO)_4$		0.1mg/mL	
	코튼 랫드	IM	RSVpreF(847A, 847B)	1회/ 3주, 2회	25μg, 12.5μg, 7.5μg, 2.5μg	RSVpreF(847A+847B) 2가 제제에서 RSV-A, RSV-B에 대한 높은 중화항체 반응을 보여줌
			Palivizumab		15mg/kg	
	붉은 털 원숭이	IM	RSVpreF(847A, 847B), RSVpostF	0, 4, 6주에 1회/총 3회	60μg, 30μg,	RSVpreF(847)로 접종 시 RSVpostF 접종보다 중화항체가 높게 관찰
			Palivizumab		15mg/kg	
			면역증강제 $Al(OH)_3$		0.2mg	
혈청 중화 시험	붉은털 원숭이, 코튼 랫드, 인간	IM	비임상, 임상시험에서 면역화된 혈청	비임상 (2회), 임상 (1회)	비임상(RSVpreF 60μg +$Al(OH)_3$)	비임상, 임상시험에서 RSVpreF으로 면역한 혈청은 임상 검체로부터 분리한 유행하는 RSV A, B 균주를 효과적으로 중화함
					임상(RSVpreF 120μg ± $Al(OH)_3$)	
	인간	-	RSV 감염 후 회복 중인 인간 혈청, RSV-A형 바이러스 (M37), RSV-B형 바이러스 (B18537)	RSVpreF, RSVpostF로 흡착 후 중화항체가 측정		847A 흡착은 RSV-B 바이러스(B18537)에 대한 중화항체를 부분적으로 제거하고, 847B 흡착은 RSV-A 바이러스(M37)에 대한 기능 항체를 부분적으로 제거하였음
면역 증강제 평가 시험	코튼 랫드	IM	RSVpreF(847A, 847B)	1회/ 3주, 2회	12μg	RSVpreF 2회 접종 후 강한 중화 및 Th1-편향 면역반응이 관찰되어, 기존 RSV 백신에서 나타나는 ERD(증강 호흡기 질환) 관련 면역 패턴이 나타나지 않음을 시사함
			Palivizumab		15mg/kg	
			면역증강제 CpG24555, $Al(OH)_3$		0.1, 0.2, 0.4mg CpG24555/ 0.15mg $Al(OH)_3$	
	붉은 털 원숭이	IM	RSVpreF(847A, 847B)	1회/ 4주, 3회	60μg	모든 RSVpreF 제형은 붉은 털 원숭이에서 강력한 RSV 중화항체 및 RSVpreF 결합 IgG 면역 반응을 유도함
			Palivizumab		15mg/kg	
			면역증강제 CpG24555, $Al(OH)_3$		0.5, 1.0, 2.0mg CpG24555/ 0.75mg $Al(OH)_3$	

5.2. 효력시험

- 코튼 랫드에서 효력 시험 및 BALB/c 마우스 및 코튼 랫드, 붉은 털 원숭이(Rhesus Macaque)에 RSVPreF의 반복 투여 시, 면역원성 연구 자료를 아래와 같이 제출하였음

5.2.1 코튼 랫드에서 후보 백신 물질의 공격시험(방어능, 면역원성 및 ERD 평가) - ❶

- 코튼 랫드에 0.2mg의 $Al(OH)_3$를 포함 또는 불포함하여 RSVpreF 847A 및 847B의 2가 제제(각 25μg, 총 50 μg)를 접종하고, RSV를 비강 내 공격 접종하였음
- (결과) 백신 접종군 및 공격 접종군의 조직학적 소견은 백신을 접종받지 않은 감염 투여군의 조직학적 소견과 유사함. 이와 대조적으로 FI-RSV로 면역화되고 공격접종한 코튼 랫드는 폐포염을 포함한 폐 병리가 발생했고 이는 FI-RSV 관련 ERD의 특징으로 알려져있음

5.2.2 코튼 랫드에서 후보 백신 물질의 공격시험(방어능, 면역원성 및 ERD 평가) - ❷

- 코튼 랫드에 RSVpreF 847A 및 847B (각각 30μg, 총 60μg)으로 $\pm Al(OH)_3$ 또는 CpG 24555를 포함하여 백신을 접종하고, 백신 접종 5일 후에 비강 내로 공격 접종하였음
- (결과) 후보 백신이 코튼 랫드에서 RSV 감염을 예방하고, 호흡기 병리를 악화시키지 않으며, 강력한 RSV 중화 항체를 유도함을 입증함

5.2.3 Balb/c 마우스에서 후보 물질의 면역원성 시험

- Balb/c 마우스에 11가지의 가장 안정적인 RSVpreF 후보물질(안정화 이황화 결합 부분에 돌연변이를 가짐)을 투여하여 면역원성을 평가하였음. 11가지의 새로운 융합 전 구조 중 6가지는 DS-Cav1(미국 NIH에서 개발한 부분적 안정화 RSVpreF 단백질 물질) 및 RSVpostF(RSV 융합 후 단백질)보다 더 높은 RSV 중화 항체 역가를 유도하였음

5.2.4 코튼 랫드에서 후보 백신 물질의 면역원성 시험

- 마우스에서 후보 물질들의 면역원성 시험을 바탕으로, 코튼 랫드에서 세 가지 후보 물질 RSVpreF 847, 851 및 852로 중화항체가 시험을 하였음. 코튼 랫드는 인간과 같이 RSVpreF epitope에 더 잘 반응할 수 있는 시험동물 종으로, 용량 의존적 중화항체 반응을 보였으며 세가지 후보 물질 중 RSVpreF 847항원이 가장 높은 중화항체 반응을 유도했음

5.2.5 코튼 랫드에서 RSVpreF 1가 및 2가 제형의 면역원성 시험

- 2가 RSVpreF 백신의 개발은 각각 RSV 하위군 A와 B의 최신 유행 균주인 Ontario(ON) 및 Buenos Aires(BA) 균주의 F 아미노산 백본 구조 847에서 돌연변이 발현에 중점을 둠. RSV Ontario 기반 구조는 847A로 지칭되고, RSV Buenos Aires 구조는 847B로 지칭함
- (결과) 코튼 랫드를 대상으로 RSV A 및 B 바이러스 전반에서 2가 RSVpreF 847A+847B 제형으로 중화항체 반응 개선이 관찰됨. 각 1가 제형에 의해 유도되는 각 하위군에 대한 중화 반응에서 입증된 바와 같이 교차 중화가 관찰됨. A와 B RSVpreF 단백질의 병용은 전체적으로 더 넓은 중화 능력을 보여줌. 2가 제형은 RSV-A 및 RSV -B에 대해 인간 용량의 체중 보정 등가로 palivizumab*을 근육주사로 투여하고 주사 24시간

후에 채취한 혈청 분석을 통해 생성된 palivizumab의 역가보다 각각 11.8배 및 9.8배 더 높은 90% 중화 역가를 유도함

* palivizumab : 중증 RSV 질병으로부터 고위험군 영아의 보호에 사용되는 재조합 humanized monoclonal 항체

5.2.6 붉은 털 원숭이에서 RSVpreF 후보 백신 물질들의 면역원성 시험

- 붉은 털 원숭이에 대한 시험을 통해 RSVpreF 847이 RSVpostF 항원 보다 훨씬 더 높은 중화 역가를 유도하는 것을 확인하였음. 시험 개체는 RSVpreF 847 또는 RSVpostF 중 하나로 접종을 받았으며, 각각 $Al[OH]_3$을 포함 또는 불포함하여 제조됨. RSVpreF 847은 모든 시험 조건에서 RSVpostF 보다 훨씬 더 높은 중화항체가를 유도함. 두 백신에 의해 유도된 면역 반응은 강력한 F 결합 IgG 반응을 보임. 그러나 RSVpostF 항원에 의해 유도된 IgG의 대부분은 기능하지 않음

5.2.7 실험실 RSV 균주 및 임상 검체 균주들에 대한 RSVpreF 백신 면역 혈청 중화 활성 평가*(in vitro)*

- 2가 RSVpreF를 2회 투여받은 코튼 랫드, 붉은 털 원숭이 및 단회 근육 접종한 1/2상 임상시험의 사람 검체의 면역 혈청으로 최근 유행 RSV-A 및 RSV-B 임상 분리 주* 및 RSV reference 실험실 균주(M37 및 B18537)에 대해 중화항체 시험한 결과, 효과적으로 중화능을 나타냄

  * RSV-A 유행 주 : 2016년부터 2018년까지 아프리카, 미국, 칠레, 네덜란드에서 분리
    RSV-B 유행 주 : 2017년부터 2018년까지 미국, 칠레, 네덜란드에서 분리

5.3. 안전성약리시험

- 미수행 [생물의약품 비임상시험 가이드라인(식약처) 등에 따라 독성시험, 효력시험 및 기타 약리시험 등으로 약리작용에 대한 근거가 충분하여 추가적인 약리작용에 관한 자료를 요구하지 않음]

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 미수행 [생물의약품 비임상시험 가이드라인(식약처)에 따라 제출이 요구되지 않음]

5.5. 기타 약리작용에 관한 자료

5.5.1. VAERD (Vaccine-associated enhanced respiratory disease)

- 호흡기세포융합바이러스 백신 평가 가이드라인(식약처)에 따라 RSV에 노출된 적 없는 영아의 능동적 면역접종은 VAERD 위해성 평가가 필수적이지만, RSV에 노출 경험이 있는 임부·성인 등 시험대상자가 임상시험에 참여하는 경우 해당 평가는 필요하지 않음

5.5.2. 기타 1차 약리학적 자료

- ❶RSV F 후보 백신물질의 설계, 스크리닝 및 선택, ❷AM14, AM22 및 847A의 복합체에 대한 구조적 특성, ❸코튼 랫드에서 2가 RSVpreF 제형에서 면역증강제 평가, ❹붉은 털 원숭이에서 2가 RSVpreF 제형에서 면역증강제 평가자료를 제출함

5.6. 약리에 대한 심사자 의견

- RSVPreF를 투여한 12건의 약리시험자료를 제출함. 시험백신 후보물질 선정을 위한 1차 약리학 시험을 바탕

으로 최종 적합한 RSVpreF 847 항원이 선정되었음

- 마우스, 코튼 랫드, 붉은 털 원숭이에서 면역반응(중화항체 반응 포함)을 확인하였음. 1/2상 임상시험에서 시험백신으로 면역한 인간 혈청 및 RSV 자연 감염 후 회복 중인 인간 혈청을 이용하여 면역반응 확인 및 RSVpreF 구조임을 확인함
- 면역증강제가 포함된 RSVpreF 847 시험백신군의 면역반응이 허가신청한 RSVpreF 847 단독군 대비 높게 나타나는 경향이 있었음*

* 2b상 임상시험(임부, 임부에서 태어난 영아 대상, C3671003)에서 RSVpreF 단독군과 $Al(OH)_3$을 포함한 RSVpreF군이 면역원성 및 안전성이 유사하게 나타났음. $Al(OH)_3$가 유발하는 국소 반응 등을 고려하여 $Al(OH)_3$을 포함하지 않은 단독 제형으로 후속임상시험을 진행하여 허가 신청하였음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성

- 자료제출 증명서 제출(EMA) 및 가교임상시험 실태조사 실시

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 12건, 1/2상 3건, 2a상 1건, 2b상 2건, 3상 7건

■ **임부** 또는 여성 대상 연구

- 3상 : C3671008 건강한 49세 이하 임부 대상 **유효성** 3상 임상시험
- 2b상 : C3671003 건강한 18~49세 임부에서 안전성 및 면역원성
- 2b상 : **(약물상호작용)** C3671004 건강한 18~49세 비임신 여성에서 Tdap 백신과 병용

■ **고령자** 대상 연구

- 3상 임상시험

· **(유효성)** C3671013 건강한 60세 이상 고령자 대상 3상 유효성 임상시험

· **(가교)** C3671053 건강한 60세 이상 고령자 대상 3상 면역원성 및 안전성

· **(약물상호작용)** C3671006 건강한 65세 이상 성인에서 계절성 인플루엔자 백신과 병용

■ **RSV high risk** 18~59세 대상 연구(1건)

- 3상 : C3671023 RSV high risk 18~59세 성인에서 **면역원성** 및 안전성

■ 기타 임상시험

- 3상 임상시험

· **(로트일관성)** C3671014 건강한 18~49세 성인 면역원성 및 안전성

- 2a상 : WI257521 건강한 18~50세 성인에서 **유효성**, 면역원성 및 안전성
- 1/2상 임상시험 3건

· **(FIH trial용량결정)** C3671001 건강한 18~85세 성인에서 안전성, 내약성 및 면역원성
C3671002 건강한 65~85세 성인에서 안전성, 내약성 및 면역원성

· **(약물상호작용)** C5481001 건강한 65세 이상 성인에서 COVID-19 백신과 병용

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 C3671008(임부 유효성), C3671013(고령자 유효성) 및 C3671023 (고위험군 성인 면역원성) 시험임

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험#</th><th colspan="2">시험목적</th><th>디자인</th><th>용법용량</th><th>시험대상자</th></tr>
<tr><td rowspan="3">Ⅲ</td><td rowspan="3">C3671013</td><td>1차</td><td>· 백신 접종 후 첫 번째 RSV 계절에 LRTI-RSV 예방에 대한 RSVpreF의 유효성
· RSVpreF 백신의 안전성</td><td rowspan="3">· 무작위배정
· 이중눈가림
· 위약대조
· 다국가(7개), 다기관
· 2021.08.31.~ 2023.12.18.
Ongoing(revaccination substudies)</td><td rowspan="3">· RSVpreF 120㎍ IM</td><td rowspan="3">· 건강한 60세 이상 남·녀
<table><tr><th></th><th>RSVpreF 120㎍</th><th>Placebo</th></tr><tr><td>R</td><td>18,487</td><td>18,479</td></tr><tr><td>T</td><td>18,436</td><td>18,426</td></tr><tr><td>C</td><td>14,298</td><td>14,456</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>2차</td><td>· 백신 접종 후 첫 번째 RSV 계절에 sLRTD-RSV 예방에 대한 RSVpreF의 유효성</td></tr>
<tr><td>-</td><td>· 유효성, 면역원성</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Ⅲ</td><td rowspan="3">C3671008</td><td>1차</td><td>(영아)
· EAC가 판정한 RSV에 의한 MA-LRTD 발생률 감소에 대한 RSVpreF의 유효성
· RSV에 의한 중증 MA-LRTD 발생률 감소에 대한 RSVpreF의 유효성
· RSVpreF 백신의 안전성
· (임부) RSVpreF 백신의 내약성 및 안전성</td><td rowspan="3">· 무작위배정
· 이중눈가림
· 위약대조
· 다국가(18개), 다기관
· 2020.06.17.~ 2023.10.27.</td><td rowspan="3">· RSVpreF 120㎍ IM</td><td rowspan="3">· 건강한 49세 이하 임부 (임신 24 0/7주~36 0/7주)

· 임부
<table><tr><th></th><th>RSVpreF 120㎍</th><th>Placebo</th></tr><tr><td>R</td><td>3,711</td><td>3,709</td></tr><tr><td>T</td><td>3,698</td><td>3,687</td></tr><tr><td>C</td><td>3,515</td><td>3,510</td></tr></table>
· 영아
<table><tr><th></th><th>RSVpreF 120㎍</th><th>Placebo</th></tr><tr><td>E</td><td>3,660</td><td>3,647</td></tr><tr><td>C_1</td><td>3,422</td><td>3,399</td></tr><tr><td>C_2</td><td>1,656</td><td>1,643</td></tr></table>* C_1: 12개월 F/U 완료
C_2: 24개월 F/U 완료
(C_2 - 시험 1년 차에 참여한 영아만 해당)</td></tr>
<tr><td>2차</td><td>(영아)
· RSV에 의한 입원률 감소에 대한 RSVpreF의 유효성
· 모든 MA-LRTD 발생률 감소에 대한 RSVpreF의 유효성
· RSV에 의한 MA-LRTD 발생률 감소에 대한 RSVpreF의 유효성</td></tr>
<tr><td>-</td><td>· (영아) 유효성, 면역원성(RSV nAb)
· (임부) MA-LRTD 발생률, 면역원성</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Ⅲ</td><td rowspan="2">C3671023 sub-study A</td><td>1차</td><td>· RSVpreF 백신의 안전성
· C3671013 유효성 시험 면역원성 하위집단(60세 이상) 대비 만성질환이 있는 18~59세 고위험군의 면역원성(RSV A 및 B nAb) 비열등성</td><td rowspan="2">· 무작위배정
· 이중눈가림
· 위약대조
· 미국, 다기관
· 2023.05.31.~ 2024.03.13.</td><td rowspan="2">· RSVpreF 120㎍ IM</td><td rowspan="2">· RSV high risk 18~59세
<table><tr><th></th><th>RSVpreF 120㎍</th><th>Placebo</th></tr><tr><td>R</td><td>454</td><td>227</td></tr><tr><td>T</td><td>453</td><td>225</td></tr><tr><td>C</td><td>432</td><td>218</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>2차</td><td>· 면역원성</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Ⅲ</td><td rowspan="2">C3671053</td><td>1차</td><td>· RSVpreF 백신의 안전성
· RSVpreF 백신의 면역원성</td><td rowspan="2">· 무작위배정
· 이중눈가림
· 위약대조
· 한국, 다기관
· 2024.10.07.~ 2025.02.03.</td><td rowspan="2">· RSVpreF 120㎍ IM</td><td rowspan="2">· (한국) 60세 이상 남·녀
<table><tr><th></th><th>RSVpreF 120㎍</th><th>Placebo</th></tr><tr><td>R</td><td>252</td><td>126</td></tr><tr><td>T</td><td>251</td><td>126</td></tr><tr><td>C</td><td>250</td><td>126</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>2차</td><td>· 면역원성</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Ⅲ</td><td rowspan="3">C3671006</td><td>1차</td><td>· SIIV와 병용투여 또는 순차투여 시, RSVpreF의 안전성
· RSVpreF 순차투여 대비 SIIV와 병용투여한 RSVpreF 백신의 면역원성 비열등성 동시접종(RSVpreF+SIIV)
· SIIV 순차투여 대비 RSVpreF와 병용투여한 SIIV 백신의 면역원성 비열등성</td><td rowspan="3">· 무작위배정
· 이중눈가림
· 호주, 다기관
· 2022.04.13.~ 2022.10.12.</td><td rowspan="3">· RSVpreF 120㎍ IM</td><td rowspan="3">· 건강한 65세 이상 남·녀
<table><tr><th>구분</th><th>동시접종*</th><th>순차접종**</th></tr><tr><td>R</td><td>705</td><td>698</td></tr><tr><td>T</td><td>702</td><td>697</td></tr><tr><td>C</td><td>686</td><td>692</td></tr></table>* 동시접종: 제1일에 SIIV (Fluad® Quad) + RSVpreF를 동시에 투여
** 순차접종: 제1일에 SIIV (Fluad® Quad), 1개월에 RSVpreF를 순차 투여</td></tr>
<tr><td>2차</td><td>· SIIV 백신과 병용 또는 단독 투여 시 RSVpreF의 면역반응
· RSVpreF 백신과 병용 또는 단독 투여 시 SIIV의 면역반응</td></tr>
<tr><td>-</td><td>· 면역원성</td></tr>
<tr><td>Ⅲ</td><td>C3671014</td><td>1차</td><td>· RSVpreF 3개 로트의 로트 간 면역원성 일관성
· RSVpreF 3개 로트의 내약성 및 안전성</td><td>· 무작위배정
· 이중눈가림
· 위약대조
· 미국, 다기관
· 2021.10.211.~ 2022.04.04.</td><td>· RSVpreF 120㎍ IM</td><td>· 건강한 18세-49세 남·녀</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험#</th><th colspan="2">시험목적</th><th>디자인</th><th>용법용량</th><th>시험대상자</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>-</td><td>· 면역원성</td><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><th>구분</th><th>Placebo</th><th>Lot 1</th><th>Lot 2</th><th>Lot 3</th></tr>
<tr><td>R</td><td>247</td><td>249</td><td>247</td><td>250</td></tr>
<tr><td>T</td><td>247</td><td>249</td><td>247</td><td>249</td></tr>
<tr><td>C</td><td>243</td><td>243</td><td>239</td><td>245</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>IIb</td><td>C3671004</td><td>1차</td><td>· Tdap 단독투여 대비 RSVpreF와 병용투여한 Tdap 백신의 면역원성 비열등성
· RSVpreF 단독투여 대비 Tdap과 병용투여한 RSVpreF 백신의 면역원성 비열등성
· RSVpreF 단독투여 대비 Tdap과 병용투여한 RSVpreF 백신의 내약성 및 안전성</td><td rowspan="3">· 무작위배정
· 관찰자눈가림
· 위약대조
· 미국, 다기관
· 2019.10.01.~ 2019.12.11</td><td rowspan="3">· RSVpreF 120㎍ 또는 240㎍ IM</td><td rowspan="3">· 건강한 임신하지 않은 18세-49세 여성
<table>
<tr><th>구분</th><th>G1</th><th>G2</th><th>G3</th><th>G4</th><th>G5</th></tr>
<tr><td>R</td><td>143</td><td>143</td><td>143</td><td>143</td><td>141</td></tr>
<tr><td>T</td><td>141</td><td>141</td><td>143</td><td>143</td><td>141</td></tr>
<tr><td>C</td><td>140</td><td>139</td><td>140</td><td>140</td><td>136</td></tr>
</table>
G1: RSVpreF 120㎍ + Placebo
G2: RSVpreF 120㎍ + Tdap
G3: RSVpreF 240㎍ +Al(OH)$_3$ + Placebo
G4: RSVpreF 240㎍ +Al(OH)$_3$ + Tdap
G5: Placebo + Tdap</td></tr>
<tr><td>2차</td><td>· RSVpreF 단독투여 대비 Tdap과 병용투여한 RSVpreF 백신의 면역원성 비열등성</td></tr>
<tr><td>-</td><td>· 면역원성</td></tr>
<tr><td>IIb</td><td>C3671003</td><td>1차</td><td>(임부)
· RSV 백신의 내약성 및 안전성</td><td rowspan="3">· 무작위배정
· 관찰자눈가림
· 위약대조
· 다국가(4개), 다기관
· 2019.08.07.~ 2021.09.30.</td><td rowspan="3">· RSVpreF 120㎍ 또는 240㎍ IM</td><td rowspan="3">· 건강한 18~49세 임부 (임신 24 0/7주~36 0/7주)
· 임부
<table>
<tr><th></th><th>G1</th><th>G2</th><th>G3</th><th>G4</th><th>G5</th></tr>
<tr><td>R</td><td>116</td><td>117</td><td>116</td><td>115</td><td>117</td></tr>
<tr><td>T</td><td>115</td><td>117</td><td>116</td><td>114</td><td>117</td></tr>
<tr><td>C</td><td>107</td><td>107</td><td>108</td><td>100</td><td>99</td></tr>
</table>
· 영아
<table>
<tr><th></th><th>G1</th><th>G2</th><th>G3</th><th>G4</th><th>G5</th></tr>
<tr><td>E</td><td>114</td><td>117</td><td>113</td><td>112</td><td>116</td></tr>
<tr><td>C</td><td>106</td><td>107</td><td>108</td><td>100</td><td>98</td></tr>
</table>
G1: RSVpreF 120㎍
G2: RSVpreF 120㎍ +Al(OH)3
G3: RSVpreF 240㎍
G4: RSVpreF 240㎍ +Al(OH)3
G5: Placebo</td></tr>
<tr><td>2차</td><td>(임부)
· RSV 백신의 면역반응
(영아)
· RSV 백신을 접종받은 임부에서 태어난 영아의 RSV 항체</td></tr>
<tr><td>-</td><td>· (임부) 면역원성
· (영아) 유효성, 면역원성</td></tr>
<tr><td>I/II</td><td>C5481001</td><td>-</td><td>· RSVpreF+BNT162b2 병용투여의 내약성 및 안전성
· 각 백신 단독 대비 RSVpreF+ BNT162b2의 면역원성 비열등 G6 vs G4, G6 vs G3,</td><td>· 무작위배정
· 관찰자눈가림
· 미국, 다기관
· 2023.06.05..~ 2024.01.01.</td><td>· RSVpreF 120㎍ IM</td><td>· 건강한 65세 이상 남·녀
<table>
<tr><th>구분</th><th>G3</th><th>G4</th><th>G6</th></tr>
<tr><td>R</td><td>152</td><td>155</td><td>158</td></tr>
<tr><td>T</td><td>150</td><td>152</td><td>158</td></tr>
<tr><td>C</td><td>147</td><td>150</td><td>155</td></tr>
</table>
G3: BNT162b2 + Placebo
G4: RSVpreF + Placebo
G6: RSVpreF + BNT162b2 + Placebo</td></tr>
<tr><td>IIa</td><td>WI257521</td><td>1차</td><td>· 백신 접종 후 RSV-A Memphis 37b로 인한 질환 중증도 또는 감염 예방에 대한 RSVpreF의 유효성</td><td rowspan="3">· 무작위배정
· 이중눈가림
· 위약대조
· 영국, 다기관
· 2020.09.21.~ 2021.04.08.</td><td rowspan="3">· RSVpreF 120㎍ IM</td><td rowspan="3">· 건강한 18~50세 남·녀
<table>
<tr><th></th><th>RSVpreF 120㎍</th><th>Placebo</th></tr>
<tr><td>R</td><td>35</td><td>35</td></tr>
<tr><td>T</td><td>35</td><td>35</td></tr>
<tr><td>Ch</td><td>31</td><td>31</td></tr>
<tr><td>C</td><td>30</td><td>30</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>2차</td><td>· 백신 접종 후 RSV-A Memphis 37b로 인한 감염 예방에 대한 RSVpreF의 유효성
· 백신 접종 후 RSV-A Memphis 37b로 인한 증상성 감염 예방에 대한 RSVpreF의 유효성
· RSVpreF 백신의 안전성
· RSV 공격방어 모델의 안전성</td></tr>
<tr><td>-</td><td>· 면역원성, 유효성</td></tr>
<tr><td>I/II</td><td>C3671002</td><td>1차</td><td>· 면역증강제를 포함하는 RSVpreF 단독투여 또는 SIIV 병용투여의</td><td>· 무작위배정
· 관찰자눈가림</td><td>· RSVpreF 60㎍,</td><td>Primary Cohort (with concomitant SIIV)</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험#</th><th colspan="2">시험목적</th><th>디자인</th><th>용법용량</th><th>시험대상자</th></tr>
<tr><td rowspan="3"></td><td rowspan="3"></td><td></td><td>내약성 및 안전성</td><td rowspan="3">· 위약대조
· 호주, 다기관
· 2018.06.05.~
2020.06.23.</td><td rowspan="3">120㎍또는
240㎍ (with
Al(OH)3,
CpG/Al(OH
)3) IM</td><td rowspan="3">· 건강한 65세~85세 남·녀
<table><tr><td></td><td>G1</td><td>G2</td><td>G3</td><td>G4</td></tr><tr><td>R</td><td>32</td><td>32</td><td>32</td><td>31</td></tr><tr><td></td><td>G5</td><td>G6</td><td>G7</td><td>G8</td></tr><tr><td>R</td><td>32</td><td>32</td><td>32</td><td>31</td></tr></table>G1: RSVpreF 60㎍ + Al(OH)3
G2: RSVpreF 60㎍ + CpG/Al(OH)3
G3: RSVpreF 120㎍ + Al(OH)3
G4: RSVpreF 120㎍ + CpG/Al(OH)3
G5: RSVpreF 240㎍ + Al(OH)3
G6: RSVpreF 240㎍ + CpG/Al(OH)3
G7: RSVpreF 240㎍
G8: Placebo
Month-0, Month-2 Cohort
(without concomitant SIIV)
· 건강한 65세~85세 남·녀
<table><tr><td></td><td>RSVpreF 240㎍ + CpG/Al(OH)3</td><td>Placebo</td></tr><tr><td>R</td><td>32</td><td>31</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>2차</td><td>· SIIV 병용투여 시, 면역증강제를 포함하는 RSVpreF 면역반응

· SIIV 단독투여 또는 면역증강제 포함/미포함 RSVpreF 병용투여의 SIIV 면역반응</td></tr>
<tr><td>-</td><td>· 면역원성, 안전성</td></tr>
<tr><td rowspan="4">I/
II</td><td rowspan="4">C367100
1</td><td>1차</td><td>· RSVpreF 단독투여 또는 SIIV 병용투여의 내약성 및 안전성</td><td rowspan="4">· 무작위배정
· 관찰자눈가림
· 위약대조
· 미국, 다기관
· 2018.04.18.~
2020.12.28.</td><td rowspan="4">· RSVpreF
60㎍,
120㎍또는
240㎍ IM</td><td rowspan="4">Sentinel Cohort
· 건강한 18세~49세 남·녀
<table><tr><td></td><td>G1</td><td>G2</td><td>G3</td><td>G4</td></tr><tr><td>R</td><td>12</td><td>12</td><td>12</td><td>12</td></tr><tr><td></td><td>G5</td><td>G6</td><td>G7</td><td>.</td></tr><tr><td>R</td><td>12</td><td>12</td><td>12</td><td>.</td></tr></table>· 건강한 50세~85세 남·녀
<table><tr><td></td><td colspan="4">G1~G7</td></tr><tr><td>R</td><td>…</td><td>…</td><td>…</td><td>…</td></tr></table>G1: RSVpreF 60㎍
G2: RSVpreF 60㎍ + Al(OH)3
G3: RSVpreF 120㎍
G4: RSVpreF 120㎍ + Al(OH)3
G5: RSVpreF 240㎍
G6: RSVpreF 240㎍ + Al(OH)3
G7: Placebo
Expanded Cohort
· 건강한 18세~85세 남·녀
<table><tr><td></td><td>RSVPreF60㎍</td><td>위약</td><td>…*</td></tr><tr><td>R</td><td>…</td><td>…</td><td>…</td></tr></table>* 투여군 총 11개</td></tr>
<tr><td>2차</td><td>· (Sentinel 및 Expanded Cohorts) RSVpreF 단독투여 또는 SIIV 병용투여(Expanded 코호트에 한함)의 면역반응</td></tr>
<tr><td>· (Expanded Cohorts) SIIV 단독투여 또는 RSVpreF 병용투여의 면역반응</td></tr>
<tr><td></td><td>· 안전성, 면역원성</td></tr>
</table>

R/T/C=Randomized/Treated/Completed, E/C=Enrolled/Completed, R/T/Ch/C=Randomized/Treated/Challenged/Completed

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

- 약동학시험 - 해당사항 없음 : 일반적으로 백신 임상 평가에서 약물동태학의 적용을 받지 않음. 현행 EMEA 가이드라인[Guideline on clinical evaluation of vaccines]에서는 약물동태에 관한 임상자료가 일반적으로 요구되지 않는다고 명시되어 있으며, 국내 백신 임상평가 가이드라인[백신 임상평가 가이드라인]과 WHO 백신 임상평가 가이드라인[Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations]에서는 허가 전 임상개발 프로그램의 필수 요소 자료로서 규정하고 있지 않음
- 약력학시험 : 백신에 대한 면역 반응에 대한 평가를 포함한 임상시험이 수행됨(아래 6.5 참고)

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 60세 이상 고령자 효능·효과를 위한 핵심 임상시험은 C3671013 1건임
- 임부 효능·효과를 위한 핵심 임상시험은 C3671008(3상 유효성) 1건임
- RSV high risk 18~59세 효능·효과를 위한 임상시험은 C3671023(RSV high risk 18~59세 성인 면역원성 및 안전성) 1건임

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

6.5.2.1. C3671013 (3상) - *1차 유효성 분석*

- 60세 이상 성인에서 RSV prefusion F subunit 백신의 유효성, 면역원성 및 안전성을 평가하기 위한 제3상 임상시험

1) 시험개요

- 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다국가(7개), 다기관(240개)

~ 45,000 명 건강한 60세 이상 성인	**Visit 1 (Day 1) Vaccination** Clinic	**Visit 2 1-Month Follow-Up** Clinic	**Visit 3 6-Month Follow-Up** Telephone or Clinic	**Visit 4 Start of Season 2** Telephone, Home or Clinic	**Visit 5 End of Season 2 Follow-Up** Telephone	**Unplanned Respiratory disease Visit** Telephone, Telehealth, Clinic, or Home
1:1 무작위배정		28-35 Days After Vaccination	175-189 Days After Vaccination	Prior to Season Start	Within 4 Weeks After End of Season	Optimally Within 7 Days After Respiratory Illness Onset
Study Groups						
RSVpreF 120㎍						
Placebo						
Efficacy						
비강검체	ARD 증상 중 1건 이상을 경험한 경우 RSV 분석을 위해, 중비갑개 비강 도말물 채취 (self-collected by participant)					
호흡기질환검사						
Safety						
reactogenicity (subset only)	Days 1 to 7 after vaccination					
AEs						
SAEs,NDCMCs						
Immunogenicity						
면역원성 분석을 위한 채혈			-		-	-

Immunogenicity blood draw, Study intervention administration, Telephone contact, Clinic visit

- (배정) 시험군 RSVpreF vs. 대조군(위약) = 1: 1 무작위배정

RSV Season 1 ***Primary Analysis***	RSVpreF	위약	Total
Enrolled			35,971
Randomized population	17,197	17,186	34,383
Vaccinated population	17,215	17,069	34,284
Safety population	17,215	17,069	34,284
Safety population with 6-month follow-up visit	13,273	13,122	26,395
mITT efficacy population	16,999	16,988	33,987
Evaluable efficacy population	16,306	16,308	32,614
e-Diary subset safety population	3,630	3,539	7,169

· 연령 층화 : 60~69세 최소 6,000명(최소 13.3%), 70~79세 최소 6,000명(최소 13.3%), 80세 이상 최소 800명(최소 1.8%)

- (투여방법)

· 백신군(RSVpreF) : 안정화 RSV 융합 전 F 항원 2가지를 함유한(바이러스 아형 A와 B에서 유래한 항원을 동등한 양으로 포함한) RSVpreF 120μg, 단회 근육주사

· 위약군 : 유리 바이알에 담긴 흰색 덩어리로 제공되어, 멸균 희석액으로 조제하여 단회 근육주사

- (시험기관) 7개국, 240개 기관(남아프리카(20), 네덜란드(12), 미국(158), 아르헨티나(4), 일본(18), 캐나다(15), 핀란드(13))
- (Data Monitoring Committee, DMC) 시험팀과 별개이며 외부 구성원만으로 이루어진 자료 모니터링 위원회가 임상시험계획서에 따라 ≥2가지 증상을 동반한 최초 발생 RSV 하기도질환 증례에 대해 성공적인 요건 충족을 확정한 후, 일차 분석 CSR을 통해 보고할 분석을 위해 의뢰자 측의 특정 담당자에 대해 시험 눈가림을 해제했음. 시험에 참여 중인 모든 시험대상자는 분석 후에도 눈가림을 유지한 상태에서 추적관찰을 계속했음
- (급성 호흡기 감염(ARD) 감시 및 추적관찰) 제15일(제1일은 백신 접종일)부터 모든 시험대상자로 하여금 e-다이어리 또는 이와 동등한 기술을 사용하여 스크리닝 설문지를 작성하도록(대략 주 1회) 했음. 시험대상자에게는 또한 첫 번째 RSV 시즌(유행기)이 끝날 때까지 언제라도 ARD 증상을 경험하는 경우 설문지를 작성하도록 지시함. 두 번째 RSV 시즌이 시작된 시점부터 끝나는 시점까지 동일한 과정을 반복했음. 한 가지 이상의 ARD 증상을 경험하는 시험대상자는 ARD 증상 발생 후 가장 이상적으로 ARD-제2일 및 ARD-제3일(여기서 ARD-제1일은 증상 발생 당일을 의미함)에 중비갑개 비강 도말물을 채취하고 호흡기 질환 검사를 위해 예정에 없는 방문을 실시하도록 했음. 역전사 중합효소 연쇄반응(Reverse Transcription – Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) 검사를 위해 도말물은 시험기관에서 채취했음.
- (하위군) e-다이어리 하위 집단 안전성 모집단(반응원성Solicitd AR 평가변수 분석용)에는 e-다이어리 자료를 제출한 반응원성Solicitd AR 하위 집단의 시험대상자 총 7,169명이 포함되었음(RSVpreF 투여군 3,630명, 위약군 3,539명)

2) 시험 주요 목적 및 평가변수

- **(1차 유효성)** 첫 번째 RSV 시즌에 RSV 하기도질환 최초 발생에 대한 RSVpreF 1회 투여의 유효성

· 평가변수 : ❶첫 번째 RSV 시즌(IP 접종 후 15일째부터 시작)에 위약군과 비교하여 RSVpreF군의 ≥2가지의 하기도질환 증상(Symptoms)이 있는 RSV-LRTD 최초 발생 증례의 상대적 위험 감소로 정의된 VE

❷첫 번째 RSV 시즌(IP 접종 후 15일째부터 시작)에 위약군과 비교하여 RSVpreF군의 ≥3가지의 LRTD 증상(Symptoms)가 있는 RSV-LRTD 최초 발생 증례의 상대적 위험 감소로 정의된 VE

· 기준 : VE(백신 유효성) 양측 CI 하한 > 20%

- (2차 유효성)

· 첫 번째 RSV 시즌(IP 접종 후 15일째부터 시작)에 위약군과 비교하여 RSVpreF군의 RSV-ARD 최초 발생 증례의 상대적 위험 감소로 정의된 VE

* 계획서에 기술한 "증례 정의"에 따름

ARD 다음 7가지 호흡기 질환 중 최소 1일 이상 지속되는 1가지 이상의 질환을 포함 ● 인후통-, ● 기침-, ● 코 막힘-, ● 콧물-, ● 천명(wheezing)-, ● 가래 생성-, ● 숨참(호흡곤란)- 새로운 발생 또는 증가
RSV-positive test 화이자 중앙 실험실에서 분석한 RSV RT-PCR 양성 ***OR*** 중앙 실험실을 이용할 수 없는 경우, RSV NAAT로 인증 실험실에서 분석한 RSV 양성 결과
RSV-ARD ARD 증상 발생 7일 내에 RT-PCR로 확인한 RSV 감염이 있는 ARD

LRTD 다음 중 2가지 이상 또는 3가지 이상의 LRTD 징후/증상 • 기침-, • 천명-, • 가래 생성-, • 호흡곤란(숨참)- 새로운 발생 또는 증가, • 빈호흡(분당 호흡수 25회 이상 또는 안정된 휴식 상태 대비 15% 이상 증가)
최소 2가지 이상의 증상이 있는 RSV-LRTD 5개 LRTD 징후/증상 중 동일 질환을 앓는 동안 1일 이상 지속되는 최소 2개 이상의 증상 : • 최소 2가지 이상의 하부 호흡기 증상 *Plus* • 증상 발생 후 7일 내 RT-PCR로 확인된 RSV 감염
최소 3가지 이상의 증상이 있는 RSV-LRTD 5개 LRTD 징후/증상 중 동일 질환을 앓는 동안 1일 이상 지속되는 최소 3개 이상의 증상 : • 최소 3가지 이상의 하부 호흡기 증상 *Plus* • 증상 발생 후 7일 내 RT-PCR로 확인된 RSV 감염
RSV-sLRTD 다음 중 최소 1개 이상을 포함하는 LRTD-RSV : • LRTD-RSV로 인한 입원, • 산소 공급의 새로운 발생 또는 증가, • CPAP를 포함한 기계 환기의 새로운 발생 또는 증가

- (1차 안전성)

· RSVpreF의 반응원성Solicitd AR 평가 : e-다이어리 하위집단에서 백신접종 후 7일내 보고된 주사 부위 및 전신적 이상사례의 발생, 중증도 및 기간

* 국소 : 주사부위 발적, 종창 및 통증, 전신 : 발열, 피로, 두통, 오한, 근육통, 관절통

· RSVpreF의 안전성 평가 : 모든 시험대상자에서 ▲각 백신접종 후 1달의 추적관찰 기간 동안 발생한 AE의 발생, ▲임상시험기간 동안 보고된 새로 진단된 만성 의학적 상태(NDCMCs)의 발생, ▲임상시험기간 동안 보고된 중대한 이상사례(SAE)의 발생

3) 목표 시험대상자 수

- 일차 목적 평가를 위해 필요한 등록 대상자 수는 최대 45,000명으로 예상
- RSVpreF의 첫 번째 시즌에 RSV로 확인된 LRTD의 VE 70%, 성공기준 VE 양측 95% CI의 LB > 20%, 제1종 오류 5%(양측), 검정력 90%일 때, 59건의 LRTD case가 필요하며, RSV로 확인된 LRTD 발병률 약 0.3%, 유효성 평가 탈락률 약 10%을 가정하여, 예상 case 수에 도달하기 위한 전체 표본 크기는 최소 33,620명 이었음

· 임상시험계획서에 따라, 일차 유효성 목적과 주요 이차 목적에 대해 RSVpreF를 위약과 비교하여 다음 3가지 가설을 검정함

1. H_0: VE $\leq$20% vs H_a: VE >20% - $\geq$2가지 증상이 있는 최초 에피소드 RSV-LRTD(첫 번째 RSV 시즌에 5가지 LRTD 징후/증상 중 $\geq$2가지 발생으로 정의) 기준
2. H_0: VE $\leq$20% vs H_a: VE >20% - $\geq$3가지 증상이 있는 최초 에피소드 RSV-LRTD(첫 번째 RSV 시즌에 5가지 LRTD 징후/증상 중 $\geq$3가지 발생으로 정의) 기준
3. H_0: VE $\leq$20% vs H_a: VE >20% - 첫 번째 RSV 시즌의 최초 에피소드 RSV-sLRTD 기준

· 여기서 H_0과 H_a는 각각 귀무가설과 대립 가설을 나타냄. VE는 VE = 100 × (1 - 위험비)로 정의됨. 위험비(Risk ratio)는 RSVpreF군에서 확인된 최초 에피소드 증례 수와 위약군의 해당 증례 수의 비율로 계산함. 위에 명시된 3가지 가설 검정은 전체 제1종 오류 5%(양측) 또는 단측 알파 2.5%를 적용하여 지정된 순서에 따라 순차적으로 진행함. 일차 유효성 목적은 $\geq$2가지 증상이 있는 RSV-LRTD에 대한 VE CI 하한이 >20%일 경우에 달성된 것으로 간주되며, 최종 분석 시 Pocock-adjusted CI(중간 분석이 실시된 경우) 또는 95% CI(중간 분석이 실시되지 않은 경우)를 적용함

4) 시험대상자

- (주요 선정기준)

· 60세 이상의 임신 가능성이 없는 건강한 시험대상자(안정성 질환을 가지고 있는 시험대상자도 포함 가능)

- (주요 제외기준)

· 시험 참여 시 위험이 높을 가능성이 있는 것으로 간주되거나 시험자의 판단에 따라 시험대상자의 시험 참여를 부적절하게 만드는, 기저 의학적 상태(시험자가 임상적으로 안정적이지 않다고 판단한 상태) 또는 정신과적 상태가 있는 사람

· 잦은 출혈 또는 장시간 출혈 지속이 있는 사람

· 백신과 관련된 중증 이상사례 또는 알레르기 반응 병력이 있는 사람

· 면역결핍이 확인되었거나 의심되는 면역력 저하 상태(만성의 안정화된 인간면역결핍 바이러스[HIV], C형 간염 바이러스[HCV] 또는 B형 간염 바이러스[HBV]를 가진 시험대상자는 포함 대상으로 고려될 수 있음)가 있는 사람

· 중대한 만성 장애(전이성 악성 종양, 말기 신장 질환, 임상적으로 불안정한 심장 질환 포함)가 있는 사람

· 임상시험용의약품 투여 전 60일 이내에 RSV 백신, 혈액/혈장 제제 또는 면역글로불린을 투여받은 적이 있거나 해당 약물을 병용한 치료를 받고 있는 사람

· 임상시험용의약품 전 60일 이내부터 만성적 전신 면역억제 치료를 받고 있거나 시험 기간 중에 받을 예정인 사람

· 시험 등록 전 28일 이내에 단기간(<14일) 전신 코르티코스테로이드 사용(COPD 또는 천식이 있는 시험대상자의 경우 프레드니손 ≤10mg/day 만성 투여는 허용됨)한 사람

5) 인구학적 정보

Safety population		RSVpreF 120㎍ (N=17,215)		Placebo (N=17,069)		Total (N=34,284)	
		수치 or n	(%)	수치 or n	(%)	수치 or n	(%)
연령 (세) 투여일기준	평균 (편차)	68.3	6.14	68.3	6.18	68.3	6.16
	중앙	67.0		67.0		67.0	
	최소, 최대	59, 95		60, 97		59, 97	
연령 구간	< 60세	1	<0.1	0		1	<0.1
	60~69세	10,756	62.5	10,680	62.6	21,436	62.5
	70~79세	5,488	31.9	5,431	31.8	10,919	31.8
	≥ 80세	970	5.6	958	5.6	1,928	5.6
성별 n (%)	남성	8,800	51.1	8,601	50.4	17,401	50.8
	여성	8,415	48.9	8,468	49.6	16,883	49.2
민족 n (%)	非-히스패닉 또는 非-라틴계	10,740	62.4	10,715	62.8	21,455	62.6
	히스패닉 또는 라틴계	6,384	37.1	6,260	36.7	12,644	36.9
	미보고	91	0.5	94	0.6	185	0.5
인종	White	13,475	78.3	13,360	78.3	26,835	78.3
	Black or African American	2,206	12.8	2,207	12.9	4,413	12.9
	Asian	1,352	7.9	1,333	7.8	2,685	7.8
	Not reported	56	0.3	50	0.3	106	0.3
	American Indian or Alaska Native	44	0.3	36	0.2	80	0.2
	Multiracial	44	0.3	36	0.2	80	0.2
	Unknown	28	0.2	32	0.2	60	0.2
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	10	<0.1	15	<0.1	25	<0.1

Safety population		RSVpreF 120㎍ (N=17,215)		Placebo (N=17,069)		Total (N=34,284)	
		수치 or n	(%)	수치 or n	(%)	수치 or n	(%)
동반질환	With ≥1 prespecified significant condition	8,867	51.5	8,831	51.7	17,698	51.6
	Current tobacco use	2,642	15.3	2,571	15.1	5,213	15.2
	Diabetes	3,224	18.7	3,284	19.2	6,508	19.0
	Lung diseasee [1]	1,956	11.4	2,040	12.0	3,996	11.7
	Heart disease [2]	2,221	12.9	2,233	13.1	4,454	13.0
	Liver disease	335	1.9	329	1.9	664	1.9
	Renal disease	502	2.9	459	2.7	961	2.8
	With ≥1 chronic cardiopulmonary condition	2,595	15.1	2,640	15.5	5,235	15.3
	Asthma	1,541	9.0	1,508	8.8	3,049	8.9
	Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	1,012	5.9	1,080	6.3	2,092	6.1
	Congestive heart failure (CHF)	293	1.7	307	1.8	600	1.8
	With no prespecified significant conditions	8,348	48.5	8,238	48.3	16,586	48.4
호흡수 기저치 (breaths/min)	n	17,188		17,050		34,238	
	평균 (편차)	15.7	2.14	15.7	2.24	15.7	2.19
	중앙	16.0		16.0		16.0	
	최소, 최대 [3]	8, 29		6, 92		6, 92	

1) COPD 및 기타 폐 질환 포함
2) CHF 및 기타 심장 질환 포함
3) 호흡수 92회는 시험자에 의해 임상적으로 유의미하지 않으며 출처 문서와 정확하게 일치함을 확인했음

Evaluable Efficacy Population		RSVpreF 120㎍ (N=16,306)		Placebo (N=16,308)		Total (N=32,614)	
		수치 or n	(%)	수치 or n	(%)	수치 or n	(%)
연령 (세) 투여일기준	평균 (편차)	68.3 (6.14)		68.3 (6.18)		68.3 (6.16)	
	중앙	67.0		67.0		67.0	
	최소, 최대	60, 95		60, 97		60, 97	
연령 구간	60~69세	10,176	62.4	10,191	62.5	20,367	62.4
	70~79세	5,207	31.9	5,196	31.9	10,403	31.9
	≥ 80세	923	5.7	921	5.6	1,844	5.7
성별 n (%)	남성	8,327	51.1	8,225	50.4	16,552	50.8
	여성	7,979	48.9	8,083	49.6	16,062	49.2
민족 n (%)	非-히스패닉 또는 非-라틴계	10,614	65.1	10,616	65.1	21,230	65.1
	히스패닉 또는 라틴계	5,603	34.4	5,601	34.3	11,204	34.4
	미보고	89	0.5	91	0.6	180	0.6
인종	White	12,654	77.6	12,652	77.6	25,306	77.6
	Black or African American	2,131	13.1	2,162	13.3	4,293	13.2
	Asian	1,341	8.2	1,330	8.2	2,671	8.2
	Not reported	55	0.3	48	0.3	103	0.3
	Multiracial	44	0.3	36	0.2	80	0.2
	American Indian or Alaska Native	44	0.3	34	0.2	78	0.2
	Unknown	27	0.2	31	0.2	58	0.2
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	10	<0.1	15	<0.1	25	<0.1
동반질환	With ≥1 prespecified significant condition	8,314	51.0	8,396	51.5	16,710	51.2
	With no prespecified significant conditions	7,992	49.0	7,912	48.5	15,904	48.8

6) 평가변수 분석

① 유효성

- 시험대상자가 1일 이상 지속되는 사전에 정의된 호흡기 질환 증상 중 1건 이상의 증상을 경험하는 경우 ARD로 간주되었음
- RSV-LRTD 및 RSV-sLRTD 증례는 사전 정의된 임상 징후 및 증상과 검사기준을 기반으로 결정되었음
- LRTD 및 sLRTD는 시험 백신 접종 후 제15일(제1일이 백신 접종 당일임)부터 시즌 1 종료까지 및 두 번째 RSV 시즌 동안 확인되었음

  * 각 RSV season(유행기)은 6~9개월로 추정됨. 이 임상시험에서 정의하는 RSV 시즌의 시작 및 종료날짜는 각 지역별로 결정되었으며, 해당 날짜는 의뢰자가 시험기관에 통보하였음

- 제15일(제1일이 백신 접종 당일임)부터 첫 번째 시즌 종료까지 및 다음 시즌 기간 동안 시험대상자가 7가지의 ARD 증상 중 1건 이상을 경험한 경우 RSV 분석을 위해 ARD 증상 발병 후 ARD-제2일 및 ARD-제3일(ARD-제1일이 증상 발병 당일임)에 중비갑개 비강 도말물 채취하는 것이 가장 적절했음

  * RSV 양성 검사 결과는 증상 발생 후 7일 이내에 채취된 검체에 대해 화이자 중앙연구소 검사 결과에 기반함. 중앙연구소에서 비강 검체를 이용할 수 없는 경우(검체가 채취되지 않았거나 7일을 벗어난 시점에 채취됨)에 한해, RSV에 대한 핵산 증폭 검사(NAAT)를 수행한 인증 연구소의 검사 결과가 사용될 수 있었음(증상 발생 후 7일 이내에 중앙 연구소 검사를 위한 검체를 이용할 수 없어, local 연구소에서 수행한 RSV 양성 PCR 검사 결과 1건이 RSV-LRTD의 총 case 수에 포함되었음)

  ** RSV A 및 B에 대한 LOD는 각각 2.69 FFU(focus-forming units)/mL, 2.25 FFU/mL이었음

- 주분석군은 평가 가능 유효성 모집단(evaluable efficacy population)이며, mITT 유효성 모집단에 대해 추가 분석을 수행함

  * 평가 가능 유효성 모집단(evaluable efficacy population) : 다음 기준을 모두 충족하는 시험대상자. ▲임상시험에 적격함, ▲무작위배정(RSVpreF 또는 위약)에 따른 임상시험용의약품을 투여 받았음, ▲접종 후 제15일(제1일이 백신 접종 당일임)까지 최소한 추적관찰을 받았음, ▲확인된 ARD 또는 LRTD 증상 발생일까지 주요 임상시험계획서 위반이 없었음
  * mITT 유효성 모집단 : 무작위배정되고 임상시험용의약품을 투여받은 모든 시험대상자

· 백신 유효성은 평가 가능한 2가지 이상의 증상이 있는 RSV로 확인된 하기도질환(RSV-LRTD)의 첫 번째 발생 증례 59건을 대상으로 한 누적된 증례를 기반(case-driven)으로 하며, VE는 1 – Risk ratio(위험비)로 정의함. 중간 분석은 RSV-LRTD 첫 번째 발생 증례의 총 수가 최소 29건인 경우 수행될 수 있음

· 60세 이상 성인에서 RSV-LRTD에 대한 VE는 VE의 양측 CI 하한이 20%를 넘으면 입증된 것으로 함

② 안전성

- 반응원성(solicited adverse reaction, 예측된 약물이상반응)은 e-diary 하위군을 대상으로 백신 접종 후 7일까지 보고받았고, 이상사례는 안전성 모집단에서 data cutoff 일까지 보고된 데이터를 분석하였음(시험대상자의 76.8%(26395명)가 임상시험용의약품 투여 후 최소 6개월 이상 추적관찰 되었음)
- 안전성 모집단(Safety population) 기반으로 분석하며, 반응원성은 E-diary 안전성 하위군을 대상으로 분석함

  * Safety population : 임상시험용의약품을 투여 받은 모든 시험대상자

  ** E-diary subset safety population : 반응원성 하위군에 속하며 최소 1일의 e-diary 데이터가 있는 시험대상자

③ 면역원성

- evaluable efficacy population 기반으로 하되, mITT immunogenicity population도 분석함. 다만, 1차 유효성 평가 결과보고서에는 면역원성 결과는 포함되지 않았음

  * mITT immunogenicity population : 임상시험용의약품 투여 후 어느 시점이든 최소 1회의 면역원성 자료가 있는 면역원성 하위군에 배정된 모든 시험대상자
  * 평가 가능 면역원성 모집단(evaluable immunogenicity population) : 다음 기준을 모두 충족하는 시험대상자. ▲임상시험에 적격함, ▲무작위배정(RSVpreF 또는 위약)에 따른 임상시험용의약품을 투여 받았음, ▲적합한 방문기간 내에 접종 후 제1개월에 해당하는 채혈을 하였음, ▲접종 후 1개월 시점의 유효한 면역원성 분석결과가 있음, ▲접종 후 1개월 채혈시점까지 주요 임상시험계획서 위반이 없었음

7) 1차 유효성 평가 결과

① 추적관찰 기간 : IP 투여 후 제15일부터 '1차 유효성 분석'까지 평균 6.78개월(evaluable efficacy population)

- RSVPreF군 평균 206.7일, 위약군 평균 206.3일 ➔ **중앙값 7개월** (211.0 ÷ 30.4 = 6.94)

② 분석집단

- 임상시험에 적격하고, 무작위배정에 따른 IP 투여 후 최소한 제15일까지 추적관찰을 받았고, 확인된 ARD 또는 LRTD 증상 발생일까지 주요 임상시험계획서 위반이 없었던 시험대상자(evaluable efficacy population)

③ 1차 유효성 평가 결과

(목적) 60세 이상 성인에서 첫 번째 시즌 동안 임상시험용 백신인 RSVPreF 1회 투여의 RSV로 확인된 LRTD 예방에 대한 유효성
(평가변수) 증례 정의에 따라 RSV A 및/또는 B 관련으로 확인된 하기도질환의 최초 발생
(통계기준) 백신 유효성에 대한 양측 CI의 하한은 20%를 넘음

· 임상시험계획서에 따라 2가지 이상의 증상이 있는 평가 가능한 RSV-LRTD의 증례(일차 평가변수)의 총 수가 최소 29건일 때 중간 분석을 실시하도록 했음. 이 경우, 최종 분석 시 Pocock 조정 CI를 적용함

- **(결과)** 사전에 정의된 일차 유효성 목적(실험실 검사로 확인된 RSV LRTD)의 기준(양측 CI 하한 > 20%)을 충족하였음

RSV-LRTD의 첫 번째 발생에 대한 RSVpreF 백신 유효성 - *evaluable efficacy population* (추적관찰기간 중앙값 7개월)

	RSVPreF 120㎍	Placebo	**VE**		
	N = 16,306	**N = 16,308**		96.66% CI	
Endpoint	n (%)	n (%)	%	**LL**	UL
2개 이상의 증상이 있는 RSV로 인한 LRTD	11 (0.07)	33 (0.20)	**66.7**	**28.8**	85.8
3개 이상의 증상이 있는 RSV로 인한 LRTD	2 (0.01)	14 (0.09)	**85.7**	**32.0**	98.7

N = 시험대상자 수(evaluable efficacy population)
n = 유효성 평가변수에 해당하는 증례(case) 수
VE (%) = Vaccine Efficacy 백신 유효성 (RSV-LRTD 증례 발생 비율에 기반한 VE는 1 - (P/[1-P])로 계산되며, 여기서 P는 RSVpreF 증례 수를 총 증례 수로 나눈 값임. CI는 이항 분포를 기반으로 한 조건부 정확 검정을 사용하여 얻으며, 이는 Pocock 오류 보정으로 조정됨. CI 하한이 20%를 초과할 경우 백신 유효성이 입증됨

※ RSV 아형(A/B)에 대한 유효성 하위분석 결과

< RSV 각 아형(A/B)으로 인한 LRTD의 첫 번째 발생에 대한 RSVpreF 백신 유효성 - *evaluable efficacy population* (추적관찰기간 중앙값 7개월) >

	RSVPreF 120㎍	Placebo	**VE**		
	N = 16,306	**N = 16,308**		96.66% CI	
Endpoint	n (%)	n (%)	%	**LL**	UL
2개 이상의 증상이 있는 RSV로 인한 LRTD	11 (0.07)	33 (0.20)	66.7	28.8	85.8
RSV-A	1 (0.01)	9 (0.06)	88.9	10.6	99.8
RSV-B	10 (0.06)	23 (0.14)	56.5	**-0.7**	82.8
3개 이상의 증상이 있는 RSV로 인한 LRTD	2 (0.01)	14 (0.09)	85.7	32.0	98.7
RSV-A	1 (0.01)	3 (0.02)	66.7	**-393.7**	99.6
RSV-B	1 (0.01)	10 (0.06)	90.0	21.8	99.8

* RSV 양성 검사 결과는 증상 발생 후 7일 이내에 채취된 검체에 대해 화이자 중앙연구소 검사 결과에 기반함. 중앙연구소에서 비강 검체를 이용할 수 없는 경우(검체가 채취되지 않았거나 7일을 벗어난 시점에 채취됨)에 한해, RSV에 대한 핵산 증폭 검사(NAAT)를 수행한 인증 연구소의 검사 결과가 사용될 수 있었음(증상 발생 후 7일 이내에 중앙 연구소 검사를 위한 검체를 이용할 수 없어, local 연구소에서 수행한 RSV 양성 PCR 검사 결과 1건이 RSV-LRTD의 총 case 수에 포함되었음. 단, 하위군 분석에는 포함되지 않음)

※ 유효성 하위분석 결과

< 각 연령 하위군에서 RSV로 인한 LRTD의 첫 번째 발생에 대한 RSVpreF 백신 유효성 - *evaluable efficacy population* (추적관찰기간 중앙값 7개월) >

- 2개 이상의 증상이 있는 RSV로 인한 LRTD의 첫 번째 발생에 대한 RSVpreF 백신 유효성

Endpoint	총 증례 수	**RSVPreF 120㎍** n	Placebo n	**VE** (1- Risk ratio) VE %	96.66% CI
성별					
남성	23	6	17	64.7	(-0.6, 89.7)
여성	21	5	16	68.8	(3.9, 92.0)
연령 (백신 접종 시점 기준)					
60-69세	27	8	19	57.9	(-7.4, 85.3)
70-79세	11	2	9	77.8	(-18.7, 98.1)
≥ 80세	6	1	5	80.0	(-104.3, 99.7)
인종					
White	38	8	30	73.3	(36.9, 90.3)
Black or African American	5	3	2	-50.0	(-2,143.8, 85.5)
Asian	1	0	1	100.0	(-5,788.0, 100.0)
민족					
Hispanic/Latino	8	1	7	85.7	(-25.1, 99.8)
Non-Hispanic/non-Latino	36	10	26	61.5	(12.8, 84.6)
Prespecified Significant Conditions					
With no prespecified significant conditions	22	5	17	70.6	(10.7, 92.4)
With ≥1 prespecified significant condition	22	6	16	62.5	(-8.4, 89.1)
With ≥1 chronic cardiopulmonary condition	10	4	6	33.3	(-213.7, 87.9)

- 3개 이상의 증상이 있는 RSV로 인한 LRTD의 첫 번째 발생에 대한 RSVpreF 백신 유효성

Endpoint	총 증례 수	**RSVPreF 120㎍** n	Placebo n	**VE** (1- Risk ratio) VE %	96.66% CI
성별					
남성	10	1	9	88.9	(10.6, 99.8)
여성	6	1	5	80.0	(-104.3, 99.7)
연령 (백신 접종 시점 기준)					
60-69세	11	2	9	77.8	(-18.7, 98.1)
70-79세	2	0	2	100.0	(-573.8, 100.0)
≥ 80세	3	0	3	100.0	(-191.2, 100.0)
인종					
White	15	1	14	92.9	(48.2, 99.9)
Black or African American	1	1	0	NE	(NE, 98.3)
민족					
Hispanic/Latino	3	0	3	100.0	(-191.2, 100.0)
Non-Hispanic/non-Latino	13	2	11	81.8	(8.4, 98.4)
Prespecified Significant Conditions					
With no prespecified significant conditions	6	0	6	100.0	(2.2, 100.0)
With ≥1 prespecified significant condition	10	2	8	75.0	(-39.1, 97.9)
With ≥1 chronic cardiopulmonary condition	6	2	4	50.0	(-302.1, 96.4)

8) 2차 유효성 분석 결과 (data cutoff date 2022.07.14.)

- RSV로 인한 급성 호흡기 질환(ARD)의 첫 번째 발생에 대한 RSVpreF 백신 유효성

RSV ARD의 첫 번째 발생에 대한 RSVpreF 백신 유효성 - *evaluable efficacy population* (추적관찰기간 중앙값 7개월)

	RSVPreF 120μg	Placebo	**VE**		
	N = 16,306	**N = 16,308**		95% CI	
Endpoint	n (%)	n (%)	%	**LL**	UL
RSV로 인한 ARD	22 (0.13)	58 (0.36)	62.1	37.1	77.9
RSV-A	4 (0.02)	12 (0.07)	66.7	-10.0	92.2
RSV-B	18 (0.11)	45 (0.28)	60.0	29.5	78.2

N = 시험대상자 수(evaluable efficacy population)
n = 유효성 평가변수에 해당하는 증례(case) 수
VE (%) = Vaccine Efficacy 백신 유효성 (RSV-LRTD 증례 발생 비율에 기반한 VE는 1 - (P/[1-P])로 계산되며, 여기서 P는 RSVpreF 증례 수를 총 증례 수로 나눈 값임. 명목적 95% 신뢰 구간은 P의 이항 분포를 기반으로 한 조건부 정확 검정을 사용하여 얻음

9) 안전성

① 분석집단

- Safety population : 임상시험용의약품을 투여 받은 모든 시험대상자
- E-diary subset safety population : 반응원성 하위군에 속하며 최소 1일의 e-diary 데이터가 있는 시험대상자

② 안전성 결과

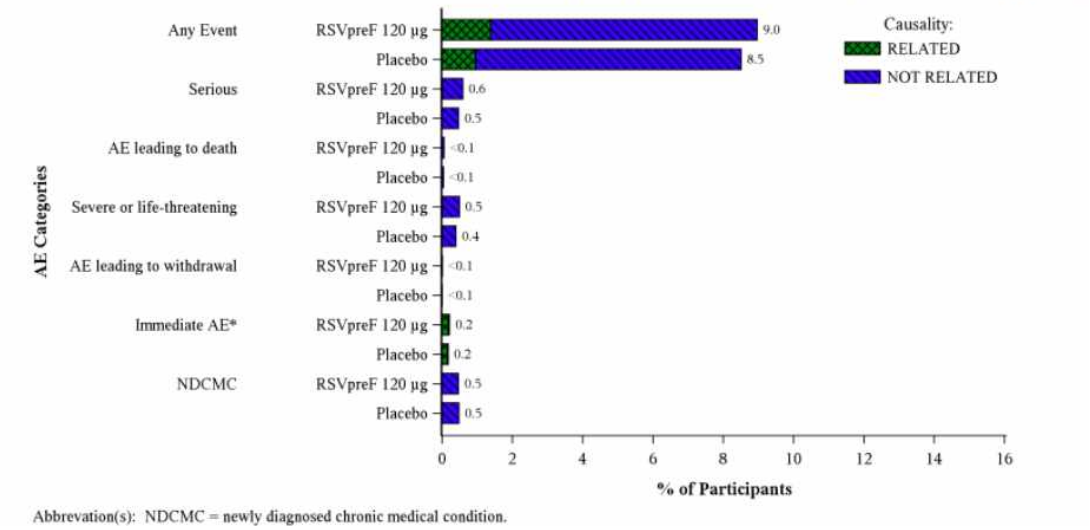
- **반응원성**(solicited, 예측된) 평가 하위군 시험대상자(e-diary subset)에서 백신 접종 후 7일 내 보고된 국소 약물이상반응 중 매우 흔하게(≥10%) 보고된 증상은 '주사부위 통증'이었으며, 매우 흔하게(≥10%) 보고된 전신 이상사례는 피로, 두통, 근육통 순이었음. 국소 약물이상반응은 백신 접종 후 2일~3일(중앙값)에 발현하였으며, 지속기간은 1일~1.5일(중앙값)이었음. 전신 이상사례는 백신 접종 후 2일~3일(중앙값)에 발현하였으며, 지속기간은 1일~2일(중앙값)이었음. 국소 약물이상반응은 백신군(12.1%)에서 위약군(6.6%)보다 보고율이 높았으나, 상대적으로 전신 이상사례는 백신군(27.4%)과 위약군(25.7%) 간에 보고율이 유사하였음
- (기타 AEs) DCO(2022.07.14.)까지 수집된 이상사례는 RSVPreF군과 위약군 간에 유사하였으며, 보고율의 불균형이 관찰되지 않았음

< 안전성 결과 요약 >

Safety population	RSVPreF 120μg N = 17,215 n (%)	위약 N = 17,069 n (%)
투여 후 1개월까지 보고된 이상사례		
이상사례	1,544 (9.0%)	1,453 (8.5%)
중대한 이상사례	103 (0.6%)	81 (0.5%)
사망을 초래한 이상사례	11 (<0.1%)	8 (<0.1%)
중증 이상사례	65 (0.4%)	51 (0.3%)
생명을 위협하는 이상사례	24 (0.1%)	19 (0.1%)
약물이상반응(Related)	239 (1.4%)	163 (1.0%)
임상시험 참여중단을 초래한 이상사례	3 (<0.1%)	2 (<0.1%)
즉각적 이상사례(투여 후 30분 내 보고)	37 (0.2%)	31 (0.2%)
새로 진단된 만성 의학적 상태 (NDCMC*newly diagnosed chronic medical condition*)	81 (0.5%)	83 (0.5%)

Safety population	RSVPreF 120㎍ N = 17,215 n (%)	위약 N = 17,069 n (%)
투여 후 DCO (2022.07.14.)까지 보고된 이상사례		
이상사례	2,234 (13.0%)	2,181 (12.8%)
중대한 이상사례	396 (2.3%)	387 (2.3%)
사망을 초래한 이상사례	52 (0.3%)	49 (0.3%)
중증 이상사례	246 (1.4%)	218 (1.3%)
생명을 위협하는 이상사례	101 (0.6%)	103 (0.6%)
임상시험 참여중단을 초래한 이상사례	10 (<0.1%)	6 (<0.1%)
즉각적 이상사례(투여 후 30분 내 보고)	37 (0.2%)	31 (0.2%)
새로 진단된 만성 의학적 상태	301 (1.7%)	313 (1.8%)
약물이상반응(Related)	240 (1.4%)	164 (1.0%)
중대한 약물이상반응	3 (<0.1%)	0
사망을 초래한 약물이상반응	0	0
중증 약물이상반응	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
생명을 위협하는 약물이상반응	1 (<0.1%)	0
임상시험 참여중단을 초래한 약물이상반응	0	0
즉각적 약물이상반응	32 (0.2%)	26 (0.2%)
새로 진단된 만성 의학적 상태	0	1 (<0.1%)
N: 시험대상자 수, n: 최소 하나 이상의 이상사례를 보고한 시험대상자 수		

14.9. Adverse Events, by Category, Reported From Vaccination Through the 1-Month Follow-Up Visit – Safety Population



Abbrevation(s): NDCMC = newly diagnosed chronic medical condition.

< 투여 후 1개월까지 보고된 중증(Severe, Grade 3) 약물이상반응 >

군	PT	발현시점(일)	지속기간(일)	인과관계	경과	NDCMC/SAE/Imm AE
RSVpreF군	Miller Fisher syndrome	9 (접종후 8일)	92	Yes	회복	N/Y/N
위약군	Viral infection	2	7	Yes	회복	N/N/N

< 투여 후 1개월까지 보고된 생명을 위협하는(life-threatening, Grade 4) 약물이상반응 >

군	PT	발현시점(일)	지속기간(일)	인과관계	경과	NDCMC/SAE/Imm AE
RSVpreF군	Acute myocardial infarction	7	2	No	회복	N/Y/N
	Guillain-Barre syndrome	8 (접종후 7일)	지속중	Yes	회복중	N/Y/N

< 사망을 초래한 이상사례 >

- 투여 후 DCO까지 사망을 초래한 이상사례는 RSVpreF군에서 0.3% (52/17,215), 위약군에서 0.3% (49/17,069) 보고되었으며, 이 중 약물이상반응은 없음
- 1차 사망 원인으로 가장 많이 보고된 SOC(기관계 대분류)는 각종 심장 장애(Cardiac disorders)로 RSVpreF군에서 0.1% (20/17,215), 위약군에서 0.1% (19/17,069)이었음

< 중대한 이상사례 >

- RSVpreF군에서 가장 많이 보고된 SOC는 각종 심장 장애 0.5% (81/17,215), 감염 및 기생충 감염 0.5% (78/17,215), 양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함) 0.3% (56/17,215), 각종 신경계 장애 0.3% (49/17,215)이었으며, 위약군과 보고 빈도는 유사하였음. 대표용어(PT) 기준으로 모든 SAE는 0.1% 미만으로 보고되었음

Safety population	RSVPreF 120μg N = 17,215 n (%)	위약 N = 17,069 n (%)
투여 후 1개월까지 보고된 이상사례		
중대한 이상사례	103 (0.6%)	81 (0.5%)
중대한 약물이상반응	3 (<0.1%)	0
투여 후 DCO (2022.07.14.)까지 보고된 이상사례		
중대한 이상사례	396 (2.3%)	387 (2.3%)
중대한 약물이상반응	3 (<0.1%)	0
Safety Population With the 6-Month Follow-Up Visit	RSVPreF 120 μg N = 13,273 n (%)	위약 N = 13,122 n (%)
중대한 이상사례	246 (1.9%)	228 (1.7%)

6.5.2.1.1. C3671013 (3상) - *Season 2 종료 시점까지*

- 60세 이상 성인에서 RSV prefusion F subunit 백신의 유효성, 면역원성 및 안전성을 평가하기 위한 제3상 임상시험

* 당초 RSVpreF 백신 1회 접종의 RSV 하기도질환 예방에 대한 유효성을 평가하는 것으로 임상시험이 계획(Season 2)되었다가, 임상 중 substudy A(Year 2 Revaccination immunogenicity substudy), substudy B(Year 1 Revaccination immunogenicity substudy), substudy C(Year 3 and Year 4 Revaccination immunogenicity substudy)가 포함되었음

1) 유효성 평가 결과

① 추적관찰 기간 : (evaluable efficacy population)

- **첫 번째 시즌**까지 추적관찰 기간의 평균값 7.1개월, **중앙값 7.4개월** (224.0 ÷ 30.4 = 7.36)
- **2번의 시즌**에 걸친 추적관찰 기간의 평균값 16.4개월, **중앙값 16.9개월** (514.0 ÷ 30.4 = 16.90)

② 분석집단

- 임상시험에 적격하고, 무작위배정에 따른 IP 투여 후 최소한 제15일까지 추적관찰을 받았고, 확인된 ARD 또는 LRTD 증상 발생일까지 주요 임상시험계획서 위반이 없었던 시험대상자(evaluable efficacy population)

③ 유효성 평가 결과

** 1차 유효성 결과는 '6.5.2.1.'에 기술함*

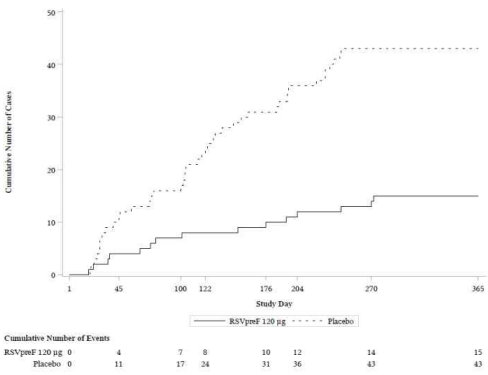
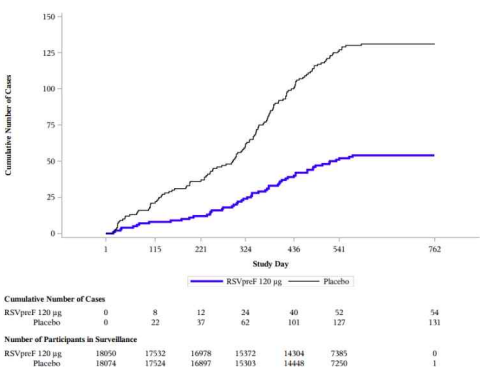
2개 이상의 증상이 있는 RSV-LRTD 최초 발생	**RSVPreF 120㎍** **N = 18,050** n (%)	Placebo **N = 18,074** n (%)	**VE = 1- Risk Ratio** **VE** %	95% CI **LL**	UL
제15일~**첫 번째 RSV 시즌**까지 (추적관찰기간 **중앙값 7.4개월**)	15 (0.08)	43 (0.24)	**65.1**	**35.9**	82.0
RSV-A	3 (0.02)	16 (0.09)	81.3	34.5	96.5
RSV-B	12 (0.07)	26 (0.14)	53.8	5.2	78.8
제15일~**두 번째 RSV 시즌**까지 (추적관찰기간 **중앙값 16.9개월**)	54 (0.30)	131 (0.72)	**58.8**	**43.0**	70.6
RSV-A	27 (0.15)	80 (0.44)	66.3	47.2	79.0
RSV-B	26 (0.14)	52 (0.29)	50.0	18.5	70.0

* RSV 양성 검사 결과는 증상 발생 후 7일 이내에 채취된 검체에 대해 화이자 중앙연구소 검사 결과에 기반함. 중앙연구소에서 비강 검체를 이용할 수 없는 경우(검체가 채취되지 않았거나 7일을 벗어난 시점에 채취됨)에 한해, RSV에 대한 핵산 증폭 검사(NAAT)를 수행한 인증 연구소의 검사 결과가 사용될 수 있었음(증상 발생 후 7일 이내에 중앙 연구소 검사를 위한 검체를 이용할 수 없어, local 연구소에서 수행한 RSV 양성 PCR 검사 결과 3건이 RSV-LRTD의 총 case 수에 포함되었음. 단, 하위군 분석에는 포함되지 않음)

* RSV-A 및 RSV-B 모두 양성인 3개의 RSV PCR 결과는 RSV-A 및 RSV-B 하위분석에 모두 포함되었으며, RSV-LRTD 분석시에는 중복없이 한번만 반영함

< 2개 이상의 증상이 있는 RSV로 인한 하기도질환*LRTD*의 예방 > - *Evaluable Efficacy Population*

백신 접종일 기준 누적 증례 발생 곡선 - 2개 이상의 증상이 있는 RSV로 인한 LRTD

제15일~**첫 번째** 시즌 종료시점까지	제15일~**두 번째** 시즌 종료시점까지
	

< 3개 이상의 증상이 있는 RSV로 인한 하기도질환*LRTD*의 예방 > - *Evaluable Efficacy Population*

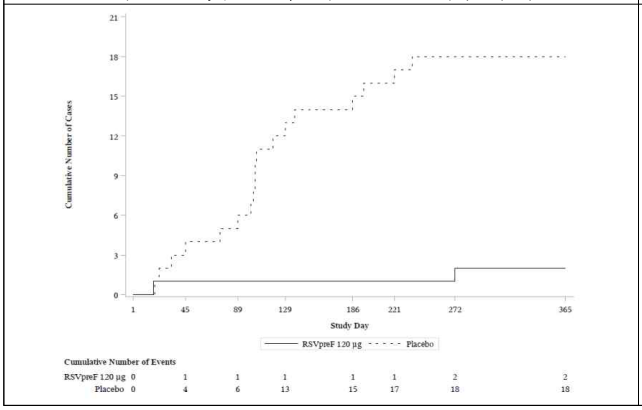
3개 이상의 증상이 있는 RSV-LRTD 최초 발생	**RSVPreF 120㎍ N = 18,050** n (%)	Placebo **N = 18,074** n (%)	**VE = 1- Risk Ratio** VE %	95% CI **LL**	UL
제15일~**첫 번째 RSV 시즌**까지 (추적관찰기간 **중앙값 7.4개월**)	2 (0.01)	18 (0.10)	88.9	53.6	98.7
RSV-A	1 (0.01)	5 (0.03)	80.0	-78.7	99.6
RSV-B	1 (0.01)	12 (0.07)	91.7	43.7	99.8
제15일~**두 번째 RSV 시즌**까지 (추적관찰기간 **중앙값 16.9개월**)	10 (0.06)	54 (0.30)	81.5	63.3	91.6
RSV-A	6 (0.03)	31 (0.17)	80.6	52.9	93.4
RSV-B	3 (0.02)	22 (0.12)	86.4	54.6	97.4

* RSV 양성 검사 결과는 증상 발생 후 7일 이내에 채취된 검체에 대해 화이자 중앙연구소 검사 결과에 기반함. 중앙연구소에서 비강 검체를 이용할 수 없는 경우(검체가 채취되지 않았거나 7일을 벗어난 시점에 채취됨)에 한해, RSV에 대한 핵산 증폭 검사(NAAT)를 수행한 인증 연구소의 검사 결과가 사용될 수 있었음(증상 발생 후 7일 이내에 중앙 연구소 검사를 위한 검체를 이용할 수 없어, local 연구소에서 수행한 RSV 양성 PCR 검사 결과 3건이 RSV-LRTD의 총 case 수에 포함되었음. 단, 하위군 분석에는 포함되지 않음)

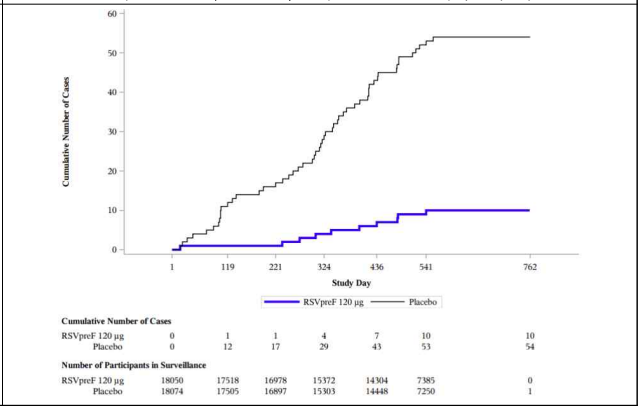
* RSV-A 및 RSV-B 모두 양성인 1개의 RSV PCR 결과는 RSV-A 및 RSV-B 하위분석에 모두 포함되었으며, RSV-LRTD 분석시에는 중복없이 한번만 반영함

백신 접종일 기준 누적 증례 발생 곡선 - 3개 이상의 증상이 있는 RSV로 인한 LRTD

제15일~**첫 번째** 시즌 종료시점까지



제15일~**두 번째** 시즌 종료시점까지



※ 유효성 하위분석 결과

< 첫 번째 RSV 시즌 >

- 2개 이상의 증상이 있는 RSV로 인한 LRTD의 첫 번째 발생에 대한 백신 유효성 (F/U **중앙값 7.4개월**)

evaluable efficacy population Endpoint	총 증례 수	**RSVPreF 120㎍** N	n	Placebo N	n	**VE** = 1- Risk ratio VE %	(95% CI)
연령 (백신 접종 시점 기준)							
60-69세	35	11,305	10	11,351	25	60.0	(13.8, 82.9)
70-79세	16	5,750	4	5,742	12	66.7	(-10.0, 92.2)
≥ 80세	7	995	1	981	6	83.3	(-37.4, 99.6)
인종							
White	51	14,453	12	14,478	39	69.2	(40.0, 85.3)
Black or African American	5	2,076	3	2,102	2	-50.0	(-1,695.9, 82.8)
Asian	2	1,339	0	1,330	2	100.0	(-432.5, 100.0)
Prespecified Significant Conditions							
With no prespecified significant conditions	28	8,663	7	8,626	21	66.7	(18.6, 88.0)
With ≥1 prespecified significant condition	30	9,387	8	9,448	22	63.6	(15.2, 86.0)
With ≥1 chronic cardiopulmonary condition	14	2,845	5	2,930	9	44.4	(-84.6, 85.4)

• 3개 이상의 증상이 있는 RSV로 인한 LRTD의 첫 번째 발생에 대한 백신 유효성 (F/U **중앙값 7.4개월**)

evaluable efficacy population	총 증례 수	**RSVPreF 120㎍**		Placebo		**VE** = 1- Risk ratio	
Endpoint		N	n	N	n	VE %	(95% CI)
연령 (백신 접종 시점 기준)							
60-69세	13	11,305	2	11,351	11	81.8	(16.7, 98.0)
70-79세	4	5,750	0	5,742	4	100.0	(-51.5, 100.0)
≥ 80세	3	995	0	981	3	100.0	(-142.0, 100.0)
인종							
White	19	14,453	1	14,478	18	94.4	(64.8, 99.9)
Black or African American	1	2,076	1	2,102	0	NE	(NE, 97.4)
Prespecified Significant Conditions							
With no prespecified significant conditions	7	8,663	0	8,626	7	100.0	(30.6, 100.0)
With ≥1 prespecified significant condition	13	9,387	2	9,448	11	81.8	(16.7, 98.0)
With ≥1 chronic cardiopulmonary condition	8	2,845	2	2,930	6	66.7	(-86.4, 96.7)

< 2번의 RSV 시즌 동안 >

• 2개 이상의 증상이 있는 RSV로 인한 LRTD의 첫 번째 발생에 대한 백신 유효성 (F/U **중앙값 16.9개월**)

evaluable efficacy population	총 증례 수	**RSVPreF 120㎍**		Placebo		**VE** = 1- Risk ratio	
Endpoint		N	n	N	n	VE %	(95% CI)
연령 (백신 접종 시점 기준)							
60-69세	114	11,305	34	11,351	80	57.5	(35.8, 72.4)
70-79세	55	5,750	15	5,742	40	62.5	(30.6, 80.8)
≥ 80세	16	995	5	981	11	54.5	(-41.9, 87.6)
인종							
White	173	14,453	49	14,478	124	60.5	(44.6, 72.2)
Black or African American	6	2,076	4	2,102	2	-100.0	(-2,111.0, 71.3)
Asian	5	1,339	0	1,330	5	100.0	(-9.1, 100.0)
Prespecified Significant Conditions							
With no prespecified significant conditions	78	8,663	18	8,626	60	70.0	(48.5, 83.3)
With ≥1 prespecified significant condition	107	9,387	36	9,448	71	49.3	(23.2, 67.0)
With ≥1 chronic cardiopulmonary condition	53	2,845	22	2,930	31	29.0	(-26.6, 60.8)

• 3개 이상의 증상이 있는 RSV로 인한 LRTD의 첫 번째 발생에 대한 백신 유효성 (F/U **중앙값 16.9개월**)

evaluable efficacy population	총 증례 수	**RSVPreF 120㎍**		Placebo		**VE** (1- Risk ratio)	
Endpoint		N	n	N	n	VE %	95% CI
연령 (백신 접종 시점 기준)							
60-69세	45	11,305	7	11,351	38	81.6	(58.2, 93.1)
70-79세	14	5,750	3	5,742	11	72.7	(-3.2, 95.1)
≥ 80세	5	995	0	981	5	100.0	(-9.1, 100.0)
인종							
White	62	14,453	9	14,478	53	83.0	(65.3, 92.6)
Black or African American	1	2,076	1	2,102	0	NE	(NE, 97.4)
Asian	1	1,339	0	1,330	1	100.0	(-3,800.0, 100.0)
Prespecified Significant Conditions							
With no prespecified significant conditions	21	8,663	1	8,626	20	95.0	(68.7, 99.9)
With ≥1 prespecified significant condition	43	9,387	9	9,448	34	73.5	(43.6, 88.8)
With ≥1 chronic cardiopulmonary condition	26	2,845	7	2,930	19	63.2	(8.5, 86.9)

< RSV로 인한 중증 하기도질환*sLRTD*의 예방 > - *Evaluable Efficacy Population*

RSV-ARD	RSVPreF 120㎍ N = 18,050	Placebo N = 18,074	VE = 1- Risk Ratio		
			VE	95% CI	
	n (%)	n (%)	%	LL	UL
제15일~**첫 번째 RSV 시즌**까지 (추적관찰기간 **중앙값 7.4개월**)	0 (0.00)	2 (0.01)	100.0	-432.5	100.0
RSV-A	0	0	NE	NE	NE
RSV-B	0	1 (0.01)	100.0	-3,800.0	100.0
제15일~**두 번째 RSV 시즌**까지 (추적관찰기간 **중앙값 16.9개월**)	1 (0.01)	3 (0.02)	66.7	-315.1	99.4
RSV-A	0	1 (0.01)	100.0	-3,800.0	100.0
RSV-B	0	1 (0.01)	100.0	-3,800.0	100.0

* RSV 양성 검사 결과는 증상 발생 후 7일 이내에 채취된 검체에 대해 화이자 중앙연구소 검사 결과에 기반함. 중앙연구소에서 비강 검체를 이용할 수 없는 경우(검체가 채취되지 않았거나 7일을 벗어난 시점에 채취됨)에 한해, RSV에 대한 핵산 증폭 검사(NAAT)를 수행한 인증 연구소의 검사 결과가 사용될 수 있었음(증상 발생 후 7일 이내에 중앙 연구소 검사를 위한 검체를 이용할 수 없어, local 연구소에서 수행한 RSV 양성 PCR 검사 결과 2건이 RSV-LRTD의 총 case 수에 포함되었음. 단, 하위군 분석에는 포함되지 않음)

< RSV로 인한 급성 호흡기질환*ARD*의 예방 > - *Evaluable Efficacy Population*

RSV-ARD	RSVPreF 120㎍ N = 18,050	Placebo N = 18,074	VE = 1- Risk Ratio		
			VE	95% CI	
	n (%)	n (%)	%	LL	UL
제15일~**첫 번째 RSV 시즌**까지 (추적관찰기간 **중앙값 7.4개월**)	37 (0.20)	98 (0.54)	62.2	44.4	74.9
RSV-A	11 (0.06)	35 (0.19)	68.6	36.7	85.6
RSV-B	26 (0.14)	63 (0.35)	58.7	33.9	74.9
제15일~**두 번째 RSV 시즌**까지 (추적관찰기간 **중앙값 16.9개월**)	186 (1.03)	334 (1.85)	44.3	33.2	53.7
RSV-A	117 (0.65)	210 (1.16)	44.3	29.8	55.9
RSV-B	69 (0.38)	127 (0.70)	45.7	26.6	60.1

* RSV 양성 검사 결과는 증상 발생 후 7일 이내에 채취된 검체에 대해 화이자 중앙연구소 검사 결과에 기반함. 중앙연구소에서 비강 검체를 이용할 수 없는 경우(검체가 채취되지 않았거나 7일을 벗어난 시점에 채취됨)에 한해, RSV에 대한 핵산 증폭 검사(NAAT)를 수행한 인증 연구소의 검사 결과가 사용될 수 있었음(증상 발생 후 7일 이내에 중앙 연구소 검사를 위한 검체를 이용할 수 없어, local 연구소에서 수행한 RSV 양성 PCR 검사 결과 3건이 RSV-LRTD의 총 case 수에 포함되었음. 단, 하위군 분석에는 포함되지 않음)
* RSV-A 및 RSV-B 모두 양성인 6개의 RSV PCR 결과는 RSV-A 및 RSV-B 하위분석에 모두 포함되었으며, RSV-LRTD 분석시에는 중복없이 한번만 반영함

6) 면역원성

① 분석집단

- 임상시험에 적격하고, 무작위배정된 대로 IP를 투여받고, IP 투여 후 1개월 시점의 채혈 방문을 허용기간 내 준수하였으며, IP 투여 후 1개월 채혈 시점까지 주요 계획서 위반이 없고 최소 1개의 유효한 결과가 있는 모든 시험대상자(evaluable immunogenicity population)

② 면역원성 평가 결과

< RSV-A 및 RSV-B 50% Neutralizing Titer GMTs 및 GMFRs > – *Evaluable Immunogenicity Population*

Vaccine Group (as Randomized)	RSV subgroup	Time Point	중화항체 역가 n[a]	중화항체 역가 GMT[b]	중화항체 역가 (95%CI)[b]	증가 배수 n[a]	증가 배수 GMFR[c]	증가 배수 (95%CI)[c]
RSVpreF 120μg	A	백신 접종 전	534	1,882	(1,741, 2,034)	NA		
		접종 후 1개월 시점	537	21,923	(20,103, 23,908)	534	11.6	(10.54, 12.73)
		시즌 2 전	436	8,564	(7,828, 9,370)	433	4.7	(4.23, 5.13)
	B	백신 접종 전	534	1,437	(1,328, 1,554)	NA		
		접종 후 1개월 시점	537	18,252	(16,623, 20,041)	534	12.7	(11.50, 14.00)
		시즌 2 전	436	6,724	(6,119, 7,389)	433	4.8	(4.35, 5.32)
	A/B	백신 접종 전	534	1,644	(1,528, 1,769)	NA		
		접종 후 1개월 시점	537	20,003	(18,348, 21,808)	534	12.1	(11.05, 13.31)
		시즌 2 전	436	7,589	(6,956, 8,278)	433	4.7	(4.31, 5.21)
Placebo	A	백신 접종 전	528	1,843	(1,703, 1,994)	NA		
		접종 후 1개월 시점	530	1,978	(1,817, 2,152)	528	1.1	(1.01, 1.14)
		시즌 2 전	432	2,302	(2,099, 2,525)	430	1.3	(1.18, 1.39)
	B	백신 접종 전	528	1,352	(1,247, 1,467)	NA		
		접종 후 1개월 시점	530	1,490	(1,368, 1,623)	528	1.1	(1.04, 1.17)
		시즌 2 전	433	1,651	(1,505, 1,810)	431	1.3	(1.17, 1.39)
	A/B	백신 접종 전	528	1,579	(1,464, 1,702)	NA		
		접종 후 1개월 시점	530	1,717	(1,583, 1,862)	528	1.1	(1.03, 1.15)
		시즌 2 전	433	1,949	(1,789, 2,124)	431	1.3	(1.17, 1.38)

* 시즌 2 전 방문 시점은 백신 접종 후 최대 20개월까지(미국: 백신 접종 후 168~447일, 일본: 백신 접종 후 508~627일)
* 각 개인의 A/B combined 값은 지정된 시점에서의 RSV-A 및 RSV-B의 역가(또는 증가 배수)의 기하 평균(GM)으로 계산됨.
* 각 중화 역가의 정량 하한값(LLOQ)은 RSV-A 50% = 242, RSV-B 50% = 99임. LLOQ 미만의 검사 결과는 분석을 위해 0.5×LLOQ로 설정되었음. 단, 접종 전 검사값이 LLOQ 미만이면서 접종 후 대응값이 LLOQ 이상일 경우, 증가 배수 계산에서만 접종 전 LLOQ가 적용됨

a. n = 각 시점에서 유효하고 확정된 검사 결과를 가진 시험대상자 수. 단, GMFR(Geometric Mean Fold Rise)의 경우 접종 전과 접종 후 검사 결과 모두 유효한 시험대상자만 계산됨
b. GMT(Geometric Mean Titer)와 양측 95% 신뢰구간(CI)은 역가의 표준 로그 평균 및 해당 CI(Student t 분포 기반)을 지수화(exponentiation)하여 산출되었음
c. GMFR(Geometric Mean Fold Rise)과 양측 95% CI 역시 증가 배수의 표준 로그 평균 및 해당 CI를 지수화하여 계산되었음

Table 17. RSV A and RSV B 50% Neutralizing Titer GMTs, by Time Interval After Vaccination with RSVpreF, by Country – Evaluable Immunogenicity Population

		RSV A Neutralizing Titer			RSV B Neutralizing Titer			RSV A/B Neutralizing Titer		
Country	Time Point	n[a]	GMT[b]	(95% CI[b])	n[a]	GMT[b]	(95% CI[b])	n[a]	GMT[b]	(95% CI[b])
United States	Before vaccination	304	2353	(2113, 2620)	304	1849	(1659, 2061)	304	2086	(1886, 2307)
	1 Month after vaccination	307	27800	(24731, 31249)	307	23781	(20997, 26934)	307	25712	(22926, 28837)
	Before Season 2	226	8954	(7771, 10316)	226	7435	(6441, 8581)	226	8159	(7123, 9345)
	168-207 Days after vaccination	2	3913	Not estimated	2	3239	Not estimated	2	3560	Not estimated
	208-267 Days after vaccination	91	8349	(6656, 10472)	91	6678	(5329, 8368)	91	7467	(6017, 9266)
	268-327 Days after vaccination	98	10242	(8200, 12791)	98	8163	(6514, 10228)	98	9143	(7386, 11320)
	328-387 Days after vaccination	27	6868	(4753, 9925)	27	6938	(4592, 10482)	27	6903	(4753, 10025)
	388-447 Days after vaccination	8	11511	(5195, 25506)	8	12476	(6647, 23417)	8	11984	(6634, 21648)
Japan	Before vaccination	230	1401	(1267, 1548)	230	1029	(933, 1135)	230	1201	(1097, 1315)
	1 Month after vaccination	230	15967	(14194, 17961)	230	12821	(11269, 14587)	230	14308	(12703, 16116)
	Before Season 2	210	8164	(7323, 9101)	210	6035	(5353, 6804)	210	7019	(6311, 7807)
	508-567 Days after vaccination	137	8160	(7114, 9359)	137	6132	(5259, 7150)	137	7074	(6171, 8108)
	568-627 Days after vaccination	73	8172	(6813, 9803)	73	5857	(4823, 7112)	73	6918	(5826, 8216)

Abbreviations: GMT = geometric mean titer; LLOQ = lower limit of quantitation.
Note: For each individual, the combined A/B is the GM of titer of RSV A and RSV B at the specified timepoint.
Note: The LLOQ for each neutralization titer was: RSV A 50% = 242, RSV B 50% = 99. Assay results below the LLOQ were set to 0.5 x LLOQ for analysis, with the exception of calculating the fold-rise when a before vaccination assay value was below LLOQ but a corresponding after vaccination assay value was LLOQ or above, where LLOQ was set for before vaccination.
a. n = Number of participants with valid and determinate assay results at each time point.
b. GMTs and 2-sided 95% CIs were calculated by exponentiating the mean logarithm of the titers and the corresponding CIs (based on the Student t distribution). 95% CI was not estimated due to small sample size for "168-207 Days after vaccination".

< RSV-A 및 RSV-B 50% Neutralizing Titer Seroresponse Rates > - *Evaluable Immunogenicity Population*

Vaccine Group (as Randomized)	Time Point	RSV-A 중화항체 역가			RSV-B 중화항체 역가		
		N[a]	n[b](%)	(95%CI)[b]	N[a]	n[b](%)	(95%CI)[b]
RSVpreF 120 μg	접종 후 1개월 시점	534	450 (84.3)	(80.9, 87.3)	534	457 (85.6)	(82.3, 88.4)
	시즌 2 전	433	257 (59.4)	(54.6, 64.0)	433	249 (57.5)	(52.7, 62.2)
Placebo	접종 후 1개월 시점	528	14 (2.7)	(1.5, 4.4)	528	16 (3.0)	(1.7, 4.9)
	시즌 2 전	430	33 (7.7)	(5.3, 10.6)	431	29 (6.7)	(4.6, 9.5)

* 각 중화 역가의 정량 하한값(LLOQ)은 RSV-A 50% = 242, RSV-B 50% = 99임
* 혈청 반응(seroresponse)은 다음 기준으로 정의됨
- 접종 전 기저값이 LLOQ보다 높은 경우, 기저값 대비 ≥4배 상승이 있을 때 항체 반응으로 간주함
- 접종 전 기저값이 LLOQ보다 낮은 경우, 접종 후 ≥4 × LLOQ 결과가 나오면 항체 반응으로 간주함
a. N = 각 시점별로 유효한 검사 결과(결정된 값)를 가진 시험대상자 수. 이 값이 비율 계산의 분모임
b. n = 혈청 반응 정의에 부합하는 시험대상자 수
c. 양측 exact 신뢰구간(CI)은 Clopper-Pearson 방법을 사용하여 계산되었음

※ 면역원성 하위분석 결과

- **(인종 별) RSV-A 및 RSV-B 50% Neutralizing Titer GMTs 및 GMFRs** - *Evaluable Immunogenicity Population*

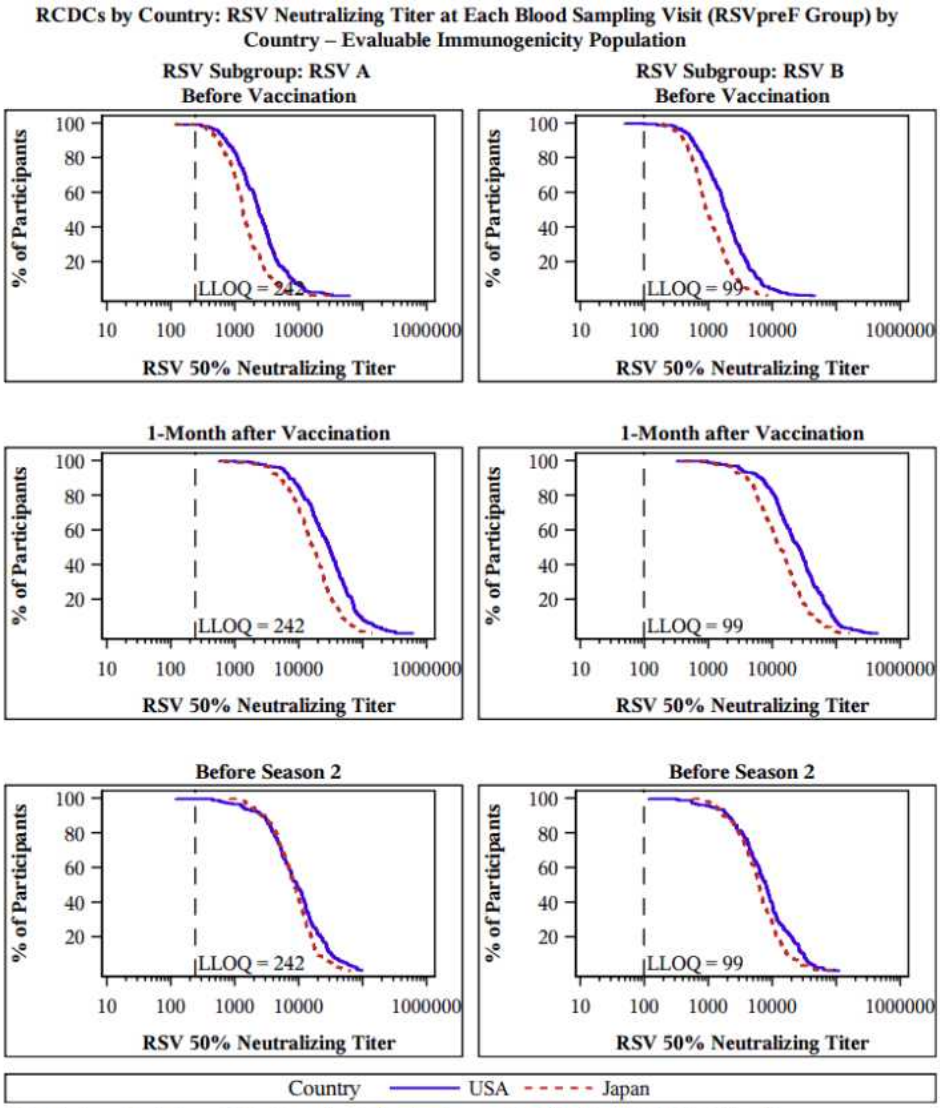
RSV subgroup	Race	Time Point	중화항체 역가 n	중화항체 역가 GMT	중화항체 역가 (95%CI)	증가 배수 n	증가 배수 GMFR	증가 배수 (95%CI)
A	Asian	백신 접종 전	238	1,416	(1,284, 1,562)	NA		
		접종 후 1개월 시점	238	16,183	(14,424, 18,157)	238	11.4	(10.12, 12.75)
		시즌 2 전	217	8,063	(7,235, 8,985)	217	5.7	(5.15, 6.26)
	White	백신 접종 전	186	2,382	(2,072, 2,739)	NA		
		접종 후 1개월 시점	188	29,935	(25,857, 34,656)	186	12.5	(10.42, 14.99)
		시즌 2 전	157	9,161	(7,744, 10,837)	155	3.8	(3.14, 4.60)
	Black or African American	백신 접종 전	100	2,410	(1,985, 2,927)	NA		
		접종 후 1개월 시점	101	23,493	(18,812, 29,340)	100	9.8	(7.58, 12.55)
		시즌 2 전	55	8,774	(6,423, 11,986)	54	3.6	(2.50, 5.14)
B	Asian	백신 접종 전	238	1,040	(944, 1,145)	NA		
		접종 후 1개월 시점	238	12,989	(11,447, 14,740)	238	12.5	(11.06, 14.11)
		시즌 2 전	217	5,974	(5,308, 6,723)	217	5.7	(5.10, 6.26)
	White	백신 접종 전	186	1,828	(1,602, 2,086)	NA		
		접종 후 1개월 시점	188	23,956	(20,488, 28,012)	186	13.1	(10.89, 15.85)
		시즌 2 전	157	7,195	(6,074, 8,522)	155	3.9	(3.19, 4.71)
	Black or African American	백신 접종 전	100	1,944	(1,567, 2,411)	NA		
		접종 후 1개월 시점	101	22,655	(17,882, 28,702)	100	11.6	(8.92, 15.16)
		시즌 2 전	55	8,262	(6,015, 11,350)	54	4.4	(2.90, 6.64)
A/B	Asian	백신 접종 전	238	1,214	(1,110, 1,327)	NA		
		접종 후 1개월 시점	238	14,499	(12,904, 16,290)	238	11.9	(10.62, 13.36)
		시즌 2 전	217	6,940	(6,245, 7,713)	217	5.7	(5.16, 6.22)
	White	백신 접종 전	186	2,087	(1,841, 2,365)	NA		
		접종 후 1개월 시점	188	26,779	(23,191, 30,923)	186	12.8	(10.70, 15.34)
		시즌 2 전	157	8,118	(6,915, 9,531)	155	3.8	(3.18, 4.63)
	Black or African American	백신 접종 전	100	2,165	(1,780, 2,633)	NA		
		접종 후 1개월 시점	101	23,070	(18,549, 28,695)	100	10.7	(8.32, 13.64)
		시즌 2 전	55	8,515	(6,299, 11,510)	54	4.0	(2.73, 5.77)

대상자가 각 1명인 Multiracial, American Indian or Alaska Native, Native Hawaiian or Other Pacific Islander는 상기 표에서는 생략함

- **(인종 별) RSV-A 및 RSV-B 50% Neutralizing Titer Seroresponse Rate** - *Evaluable Immunogenicity Population*

Vaccine Group (as Randomized)	Time Point	RSV-A 중화항체 역가			RSV-B 중화항체 역가		
		N[a]	n[b](%)	(95%CI)[b]	N[a]	n[b](%)	(95%CI)[b]
Asian	접종 후 1개월 시점	238	204 (85.7)	(80.6, 89.9)	238	216 (90.8)	(86.3, 94.1)
	시즌 2 전	217	149 (68.7)	(62.0, 74.8)	217	134 (61.8)	(54.9, 68.2)
White	접종 후 1개월 시점	186	158 (84.9)	(79.0, 89.8)	186	155 (83.3)	(77.2, 88.4)
	시즌 2 전	155	78 (50.3)	(42.2, 58.4)	155	77 (49.7)	(41.6, 57.8)
Black or African American	접종 후 1개월 시점	100	78 (78.0)	(68.6, 85.7)	100	76 (76.0)	(66.4, 84.0)
	시즌 2 전	54	25 (46.3)	(32.6, 60.4)	54	31 (57.4)	(43.2, 70.8)

< 역누적분포곡선(RCDC, reverse cumulative distribution curves) >



Note: The lower limit of quantitation for each neutralization titer was: RSV A 50% = 242, RSV B 50% = 99.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 06FEB2024 (12:11) Source Data: adva Table Generation: 19FEB2024 (04:30)
Output File: ./oa_1013/C3671013_EOS2/adva_f002_evimm_country

7) 안전성

① 분석집단

- Safety population : 임상시험용의약품을 투여 받은 모든 시험대상자

  * 6개월의 안전성 추적관찰 방문을 완료한 비율은 RSVpreF군 94.7%, Placebo군 94.6%

- E-diary subset safety population : 반응원성Solicitd AR 하위군에 속하며 최소 1일의 e-diary 데이터가 있는 시험대상자

② 안전성 결과

- **반응원성**(Solicited AR) 평가 하위군 시험대상자(e-diary subset)에서 백신 접종 후 7일 내 보고된 국소 약물이상반응 중 매우 흔하게(≥10%) 보고된 증상은 '주사부위 통증'이었으며, 매우 흔하게(≥10%) 보고된 전신 이상사례는 피로, 두통, 근육통 순이었음. 국소 약물이상반응은 백신 접종 후 2일~3일(중앙값)에 발현하였으며, 지속기간은 1일(중앙값)이었음. 전신 이상사례는 백신 접종 후 2일~3일(중앙값)에 발현하였으며, 지속기간은 1일~2일(중앙값)이었음. 국소 약물이상반응은 백신군(12.3%)에서 위약군(6.7%)보다 보고율이 높았으나, 상대적으로 전신 이상사례는 백신군(27.7%)과 위약군(26.4%) 간에 보고율이 유사하였음 * 시즌 2 종료 CSR의 Solicited AR 결과는 시즌 1 종료 CSR(DCO 2022.10.13.)의 Solicited AR 결과와 유사함
- (기타 AEs) 2번째 유행기(시즌2)까지 수집된 중대한 이상사례는 RSVpreF군 6.2% (1,149/18,574), 위약군 6.1% (1,107/18,288), 새로 진단된 만성 의학적 상태는 RSVpreF군 6.8% (1,267/18,574), 6.6% (1,208/18,288) 보고되었음 * 시즌 2 종료 CSR의 중대한 약물이상반응은 시즌 1 종료 CSR(DCO 2022.10.13.)와 유사함
- (AESI) 백신 접종 후 특정한 시간 간격으로 수집되는 임상적으로 중요한 것으로 사전에 명시된 AE를 1단계Tier1 AE로 정의하였음. 심방세동(백신 접종 후 1개월까지), 길랭-바레 증후군(제1일부터 제43일까지) 및 다발 신경증*(제1일부터 제43일까지)이 포함되었음. 심방세동의 보고빈도는 RSVpreF군에서 <0.1% (11/18,574), 위약군에서 <0.1% (3/18,288), 길랭-바레 증후군은 위약군에서는 보고되지 않았으며, RSVpreF군에서 <0.1% (2/18,574) 보고되었음. 다발 신경증은 보고되지 않았음

  * 길랭-바레 증후군(GBS)를 확인하기 위한 선호용어(PT)로는 협의의 MedDRA SMQ 길랭-바레 증후군이 사용되었음. 다발 신경증 보고 확인을 위해 사용된 PT는 자가 면역 신경 병증, 축삭 및 탈수초 다발 신경염, 축삭 신경 병증, 면역-매개 신경 병증, 신경원성 신경 병증, 운동 말초 신경 병증, 감각 운동 말초 신경 병증, 말초 감각 신경 병증, 및 다발 신경증임. 심방세동 확인에 사용된 PT는 심방세동임.

- (2단계Tier2 AE) 1단계가 아닌 이상사례로, 투여군 내 최소 1% 이상의 시험대상자에서 보고되는 PT가 있는 이상사례로 정의됨. 1개월 추적관찰 방문 시점까지 보고된 2단계 이상사례는 없었음

< 안전성 결과 요약 >

Safety population		Vaccine Group (as Administered)	
		RSVPreF 120㎍ N = 18,574 n (%)	위약 N = 18,288 n (%)
투여 후 1개월까지 보고된 이상사례			
AE	이상사례	2,012 (10.8)	1,917 (10.5)
	즉각적 이상사례(투여 후 30분 내 보고)	39 (0.2)	35 (0.2)
	중증 또는 생명을 위협하는 이상사례	106 (0.6)	97 (0.5)
ADR	약물이상반응	264 (1.4)	179 (1.0)
	즉각적 약물이상반응	33 (0.2)	27 (0.1)
	중증 또는 생명을 위협하는 약물이상반응	2 (<0.1)	1 (<0.1)
투여 후 임상시험기간 동안 보고된 이상사례			
AE	새로 진단된 만성 의학적 상태	1,267 (6.8)	1,208 (6.6)
	중대한 이상사례	1,149 (6.2)	1,107 (6.1)
	임상시험 참여중단을 초래한 이상사례	20 (0.1)	17 (<0.1)
	사망을 초래한 이상사례	160 (0.9)	157 (0.9)

Safety population		Vaccine Group (as Administered)	
		RSVPreF 120㎍ N = 18,574 n (%)	위약 N = 18,288 n (%)
ADR	새로 진단된 만성 의학적 상태	1 (<0.1)	1 (<0.1)
	중대한 약물이상반응	3 (<0.1)*	0
	임상시험 참여중단을 초래한 약물이상반응	0	0
	사망을 초래한 약물이상반응	0	0

* 중대한 약물이상반응은 이전 CSR(DCO 2022.07.14. 및 2022.10.13.)과 동일함. ❶밀러 피셔 증후군(GBS의 변종으로 간주됨, 66세, 여성, IP 투여 후 제9일에 발현, 92일간 지속 후 회복, Grade 3, SAE), ❷만성 염증성 탈수초 다발 신경근 병증(이전 CSR까지는 길랭-바레 증후군으로 보고되었으나, 진단명이 변경됨. GBS의 변종으로 간주됨; 66세, 남성, IP 투여 후 제8일에 발현, 회복중, Grade 4, SAE), ❸ Hypersensitivity(61세 여성, IP 투여 당일(8시간후)에 발현, 5일간 지속 후 회복, Grade 2, SAE)

< 1단계 *Tier 1* **AEs >** - *Safety Population*

Safety population	Vaccine Group (as Administered)			
	RSVPreF 120 ㎍ N[a] = 18,574		위약 N[a] = 18,288	
	n[b] (%)	(95% CI)	n[b] (%)	(95% CI)
심방세동(백신 접종 후 1개월까지)	11 (<0.1)	(0.0, 0.1)	3 (<0.1)	(0.0, 0.0)
길랭-바레 증후군(제1일부터 제43일까지)	2 (<0.1)	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)
다발 신경증(제1일부터 제43일까지)	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)

* 다중 등록으로 여러 차례 접종받은 시험대상자의 경우, RSVpreF군은 해당 시험대상자가 RSVpreF 접종을 1회 이상 받았을 때 할당되었으며, 위약군은 모든 접종에서 위약을 투여받은 경우 할당되었음. 각 Tier 1 events에 따라 제1일(각 용량의 접종일)부터 제31일 또는 제43일까지 보고된 이상사례가 분석에 포함되었음

* 심방세동, 길랭-바레 증후군, 다발성 신경병증은 RSVpreF에 대한 Tier 1 events로 지정되었음. 길랭-바레 증후군은 협의의 SMQ 내 PT로 정의되었음. 다발성 신경병증의 PT에는 자가면역 신경병증, 축삭 및 탈수초 다발성 신경병증, 축삭 신경병증, 면역 매개 신경병증, 신경세포 신경병증, 말초 운동 신경병증, 말초 감각운동 신경병증, 말초 감각 신경병증, 다발성 신경병증이 포함됨

a. N = 지정된 군의 총 시험대상자 수(%) 계산 시 분모로 사용됨

b. n = 지정된 이상사례를 1회 이상 보고한 시험대상자 수(각 시험대상자는 1회만 계산됨)

● **길랭-바레 증후군** (제1일부터 제43일까지) *모두 SAE*

군	PT	Grade	발현시점(일)	지속기간(일)	인과관계	경과
RSVpreF 군	만성 염증성 탈수초 다발 신경근 병증	4	8 (접종후 7일)	지속중	**Yes**	회복중
	밀러 피셔 증후군 Miller Fisher syndrome	3	9 (접종후 8일)	92	**Yes**	회복

● **심방세동** (백신 접종 후 1개월까지)

군	SAE	나이	성별	기저질환	Grade	발현시점(일)	지속기간(일)	인과관계	경과
백신군	○	73	남	고콜레스테롤혈증, 고혈압, 갑상선저하	3	8	지속중	No	회복중
	○	69	남	심방세동, 메니에르병, 혈관부종	3	18	지속중	No	지속중
	×	77	여	심실중격 결손, 심잡음	1	18	지속중	No	지속중
	○	63	남	울혈성심부전, COPD, 제2형 당뇨병	4	19	지속중	No	지속중
					4	45	4	No	회복
	○	78	남	심방세동, 천식	4	20	3	No	회복
	×	67	여	COPD, 제2형 당뇨병, 폐쇄성 수면 무호흡	2	20	1	No	회복
	×	71	여	심방세동, 고혈압	2	23	3	No	회복
	×	61	남	천식, COPD, 부정맥	2	24	11	No	회복
	×	82	남	심방세동, 고콜레스테롤, 관상동맥질환, 고혈압	2	25	1	No	회복
					2	93	7	No	회복
	○	84	여	심방세동, 울혈성심부전, 심근병증	2	29	7	No	회복
	×	78	여	고콜레스테롤혈증, 불안, 골관절염	1	29	지속중	No	지속중
위약	○	65	여	심방세동, 울혈성심부전, 심근경색	2	21	3	No	회복
	○	66	여	심방세동, 폐색전, 신질환	2	25	5	No	회복
	×	74	여	울혈성심부전	1	27	지속중	No	지속중

- **림프절병증** (백신 접종 후 14일까지)

군	발현시점	지속기간	중증도	경과	NDCMC/SAE/Imm AE
RSVpreF군	2일	8일	경증	회복	N/N/N
	2일	3일	경증	회복	N/N/N
	2일	3일	경증	회복	N/N/N
	3일	8일	경증	회복	N/N/N
	4일	2일	경증	회복	N/N/N
	9일	6일	경증	회복	N/N/N
위약군	3일	5일	경증	회복	N/N/N
	1일	7일	중등도	회복	N/N/N
	3일	1일	경증	회복	N/N/N

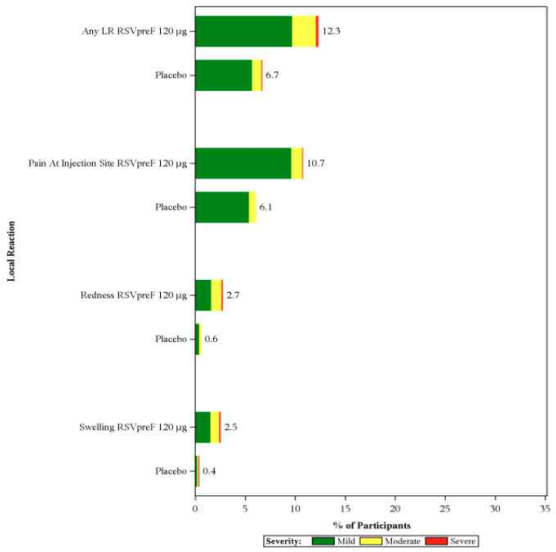
< 투여 후 7일내 보고된 국소 약물이상반응 > - *solicited Local ARs*

ADRs	중증도	Vaccine Group (as Administered)			
		E-Diary and CRF		E-Diary	
		RSVPreF 120㎍ % (n/N)	위약 % (n/N)	RSVPreF 120㎍ % (n/N)	위약 % (n/N)
전체	전체	12.3% (446/3,628)	6.7% (230/3,447)	12.2% (441/3,628)	6.7% (230/3,447)
	중증	0.2% (8/3,628)	<0.1% (2/3,447)	0.2% (8/3,628)	<0.1% (2/3,447)
통증	전체	10.7% (390/3,628)	6.1% (209/3,447)	10.6% (385/3,628)	6.1% (209/3,447)
	중증	<0.1% (2/3,628)	0 (0/3,447)	<0.1% (2/3,628)	0 (0/3,447)
발적	전체	2.7% (99/3,628)	0.6% (20/3,447)	2.7% (99/3,628)	0.6% (20/3,447)
	중증	0.1% (4/3,628)	0 (0/3,447)	0.1% (4/3,628)	0 (0/3,447)
종창(Swelling)	전체	2.5% (91/3,628)	0.4% (13/3,447)	2.5% (90/3,628)	0.4% (13/3,447)
	중증	0.1% (4/3,628)	<0.1% (2/3,447)	0.1% (4/3,628)	<0.1% (2/3,447)

< 투여 후 7일내 보고된 전신 약물이상반응 > - *solicited systemic AEs*

ADRs	중증도	Vaccine Group (as Administered)			
		E-Diary and CRF		E-Diary	
		RSVPreF 120㎍ % (n/N)	위약 % (n/N)	RSVPreF 120 ㎍ % (n/N)	위약 % (n/N)
전체	전체	**27.7%** (1006/3,628)	**26.4%** (909/3,447)	**27.6%** (1002/3,628)	**26.3%** (908/3,447)
	중증	0.7% (27/3,628)	0.6% (20/3,447)	0.7% (27/3,628)	0.6% (20/3,447)
	Grade 4 (> 40℃)	0% (0/3,628)	<0.1% (1/3,447)	0% (0/3,628)	<0.1% (1/3,447)
발열	전체	1.5% (55/3,628)	1.5% (50/3,447)	1.4% (52/3,628)	1.5% (50/3,447)
	중증(>38.9℃~40.0℃)	<0.1% (1/3,628)	<0.1% (2/3,447)	<0.1% (1/3,628)	<0.1% (2/3,447)
	> 40℃	0 (0/3,628)	<0.1% (1/3,447)	0 (0/3,628)	<0.1% (1/3,447)
피로	전체	15.7% (568/3,628)	14.9% (512/3,447)	15.7% (568/3,628)	14.8% (510/3,447)
	중증	0.3% (12/3,628)	0.1% (5/3,447)	0.3% (12/3,628)	0.1% (5/3,447)
두통	전체	13.0% (470/3,628)	12.0% (412/3,447)	12.9% (468/3,628)	12.0% (412/3,447)
	중증	0.1% (4/3,628)	<0.1% (3/3,447)	0.1% (4/3,628)	<0.1% (3/3,447)
근육통	전체	10.3% (372/3,628)	8.5% (293/3,447)	10.2% (372/3,628)	8.5% (293/3,447)
	중증	0.2% (8/3,628)	<0.1% (3/3,447)	0.2% (8/3,628)	<0.1% (3/3,447)
관절통	전체	7.6% (275/3,628)	7.0% (241/3,447)	7.6% (274/3,628)	7.0% (241/3,447)
	중증	<0.1% (3/3,628)	<0.1% (2/3,447)	<0.1% (3/3,628)	<0.1% (2/3,447)
오심	전체	3.5% (127/3,628)	3.8% (131/3,447)	3.5% (126/3,628)	3.8% (131/3,447)
	중증	0 (0/3,628)	<0.1% (3/3,447)	0 (0/3,628)	<0.1% (3/3,447)
구토	전체	0.9% (33/3,628)	0.9% (31/3,447)	0.9% (33/3,628)	0.9% (31/3,447)
	중증	0 (0/3,628)	<0.1% (2/3,447)	0 (0/3,628)	<0.1% (2/3,447)
설사	전체	6.0% (218/3,628)	5.3% (184/3,447)	6.0% (217/3,628)	5.3% (183/3,447)
	중증	0.1% (4/3,628)	0.1% (4/3,447)	0.1% (4/3,628)	0.1% (4/3,447)

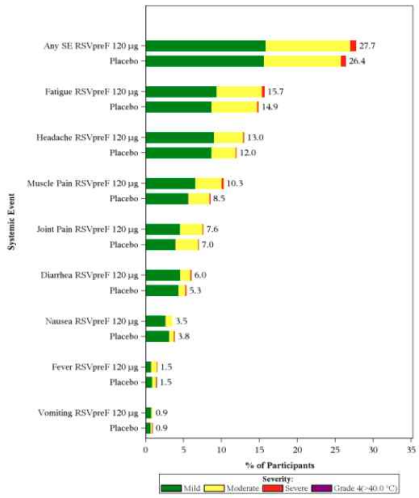
Figure 5. Local Reactions, by Maximum Severity, Within 7 Days After Vaccination – E-Diary Subset Safety Population



Abbreviation(s): LR = local reaction.
Note: Local reactions were collected in the e-diary from Day 1 to Day 7 after vaccination for a subset of study participants from selected sites. Any prespecified events reported as adverse events within 7 days of vaccination from the e-diary subset safety population were included in this figure.

Note: For participants who received multiple vaccinations due to multiple enrollments, the vaccine group RSVpreF 120 µg was assigned when at least one dose of RSVpreF was administered and placebo was assigned when placebo was administered for all vaccinations; across vaccinations, the highest severity of local reactions reported from the time of the first dose of RSVpreF (RSVpreF group) or placebo (placebo group) was included in the analysis.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 06FEB2024 (12:14) Source Data: adfacevd Table Generation: 19FEB2024 (00:08)
(Database snapshot date : 01FEB2024) Output File: ./oa 1013/C3671013 EOS2/adce fx01

Figure 6. Systemic Events, by Maximum Severity, Within 7 Days After Vaccination – E-Diary Subset Safety Population



Abbreviation(s): SE = systemic event.
Note: Events were collected in the e-diary from Day 1 to Day 7 after vaccination for a subset of study participants from selected sites. Any prespecified events reported as adverse events within 7 days of vaccination from the e-diary subset safety population are included in this figure.

Note: For participants who received multiple vaccinations due to multiple enrollments, the vaccine group RSVpreF 120 µg was assigned when at least one dose of RSVpreF was administered and placebo was assigned when placebo was administered for all vaccinations; across vaccinations, the highest severity of systemic events reported from the time of the first dose of RSVpreF (RSVpreF group) or placebo (placebo group) was included in the analysis.
Note: Only an investigator or qualified designee is able to classify a participant's fever as Grade 4, after clinical evaluation of the participant, review of documentation from another medically qualified source, or contact with the participant. While this figure provides a summary of participants who reported a temperature at Grade 4 level in their e-diary, not all of the e-diary reports have been classified as Grade 4 fevers per the protocol.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 06FEB2024 (12:14) Source Data: adfacevd Table Generation: 19FEB2024 (00:08)
(Database snapshot date : 01FEB2024) Output File: ./oa 1013/C3671013 EOS2/adce fx01 1

< 투여 후 1개월까지 보고된 약물이상반응 >

SOC PT	RSVPreF 120㎍ N = 18,574 n (%)	위약 N = 18,288 n (%)
Any AE	**264 (1.4)**	**179 (1.0)**
General disorders and administration site conditions	198 (1.1)	109 (0.6)
Injection site pain	82 (0.4)	49 (0.3)
Injection site erythema	34 (0.2)	6 (<0.1)
Injection site swelling	23 (0.1)	5 (<0.1)
Pyrexia	20 (0.1)	11 (<0.1)
Fatigue	16 (<0.1)	24 (0.1)
Influenza like illness	11 (<0.1)	10 (<0.1)
Injection site pruritus	11 (<0.1)	3 (<0.1)
Asthenia	5 (<0.1)	1 (<0.1)
Injection site induration	5 (<0.1)	0
Chills	4 (<0.1)	2 (<0.1)
Injection site joint pain	4 (<0.1)	1 (<0.1)
Injection site warmth	4 (<0.1)	1 (<0.1)
Axillary pain	3 (<0.1)	0
Injection site bruising	3 (<0.1)	0
Injection site haematoma	3 (<0.1)	1 (<0.1)
Injection site oedema	3 (<0.1)	1 (<0.1)
Injection site reaction	3 (<0.1)	0
Malaise	3 (<0.1)	0
Peripheral swelling	3 (<0.1)	0
Injection site inflammation	2 (<0.1)	1 (<0.1)
Chest discomfort	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Injection site haemorrhage	1 (<0.1)	0
Injection site hypersensitivity	1 (<0.1)	0
Injection site hypoaesthesia	1 (<0.1)	0
Injection site nodule	1 (<0.1)	0
Injection site plaque	1 (<0.1)	0
Injection site rash	1 (<0.1)	1 (<0.1)

SOC PT	RSVPreF 120㎍ N = 18,574 n (%)	위약 N = 18,288 n (%)
Pain	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Swelling face	1 (<0.1)	0
Injection site paraesthesia	0	1 (<0.1)
Injection site scab	0	1 (<0.1)
Nervous system disorders	46 (0.2)	38 (0.2)
Headache	38 (0.2)	30 (0.2)
Dizziness	2 (<0.1)	4 (<0.1)
시준1CSR ~~Guillain-Barre syndrome~~ *진단명이 변경됨* Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP, 만성 염증성 탈수초 다발 신경근 병증)	1 (<0.1)	0
Dysaesthesia	1 (<0.1)	0
Head discomfort	1 (<0.1)	0
Hypoaesthesia	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Lethargy	1 (<0.1)	0
Miller Fisher syndrome	1 (<0.1)	0
Brain fog	0	1 (<0.1)
Dysgeusia	0	1 (<0.1)
Paraesthesia	0	1 (<0.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	28 (0.2)	19 (<0.1)
Myalgia	18 (<0.1)	13 (<0.1)
Pain in extremity	6 (<0.1)	1 (<0.1)
Arthralgia	3 (<0.1)	3 (<0.1)
Musculoskeletal stiffness	2 (<0.1)	1 (<0.1)
Bursitis	1 (<0.1)	0
Muscle spasms	0	1 (<0.1)
Polymyalgia rheumatica	0	1 (<0.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	13 (<0.1)	16 (<0.1)
Rhinorrhoea	5 (<0.1)	6 (<0.1)
Oropharyngeal pain	3 (<0.1)	4 (<0.1)
Cough	2 (<0.1)	1 (<0.1)
Asthma	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Dyspnoea exertional	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Nasal congestion	1 (<0.1)	0
Pharyngeal paraesthesia	1 (<0.1)	0
Chronic obstructive pulmonary disease	0	1 (<0.1)
Dyspnoea	0	1 (<0.1)
Productive cough	0	1 (<0.1)
Gastrointestinal disorders	9 (<0.1)	19 (0.1)
Vomiting	5 (<0.1)	4 (<0.1)
Diarrhoea	3 (<0.1)	8 (<0.1)
Nausea	2 (<0.1)	11 (<0.1)
Paraesthesia oral	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Abdominal discomfort	0	1 (<0.1)
Blood and lymphatic system disorders	4 (<0.1)	2 (<0.1)
Lymphadenopathy	3 (<0.1)	2 (<0.1)
Thrombocytosis	1 (<0.1)	0
Infections and infestations	4 (<0.1)	5 (<0.1)
Upper respiratory tract infection	2 (<0.1)	3 (<0.1)
Nasopharyngitis	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Pharyngitis	1 (<0.1)	0
Herpes zoster	0	1 (<0.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (<0.1)	5 (<0.1)
Dermatitis	1 (<0.1)	0

SOC PT	RSVPreF 120㎍ N = 18,574 n (%)	위약 N = 18,288 n (%)
Eczema	1 (<0.1)	0
Hyperhidrosis	1 (<0.1)	0
Urticaria	1 (<0.1)	0
Macule	0	1 (<0.1)
Pruritus	0	2 (<0.1)
Psoriasis	0	1 (<0.1)
Rash	0	1 (<0.1)
Vascular disorders	3 (<0.1)	0
Flushing	2 (<0.1)	0
Hypotension	1 (<0.1)	0
Cardiac disorders	1 (<0.1)	0
Tachycardia	1 (<0.1)	0
Ear and labyrinth disorders	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Vertigo positional	1 (<0.1)	0
Ear congestion	0	1 (<0.1)
Immune system disorders	1 (<0.1)	0
Hypersensitivity	1 (<0.1)	0
Metabolism and nutrition disorders	1 (<0.1)	0
Hyperglycaemia	1 (<0.1)	0
Eye disorders	0	1 (<0.1)
Dry eye	0	1 (<0.1)
Injury, poisoning and procedural complications	0	1 (<0.1)
Immunisation reaction	0	1 (<0.1)
Investigations	0	1 (<0.1)
Body temperature increased	0	1 (<0.1)

☞ 투여 후 1개월까지 보고된 약물이상반응은 RSVPreF군 1.4%(264/18,574), 위약군 1.0%(179/18,288)이었으며, 두 군간 차이는 전신 장애 및 투여 부위 병태(General disorders and administration site conditions)의 군 간 차이가 주로 기여한 것으로 보임(RSVPreF군 1.1%(198/18,574), 위약군 0.6%(109/18,288)). RSVPreF군에서 0.1% 이상 보고된 PT는 주사부위 통증(0.4%), 주사부위 홍반(0.2%), 주사부위 종창(0.1%), 발열(0.1%)과 각종 신경계 장애에 속하는 두통(0.2%)이었음 * 시즌 2 종료 CSR 데이터는 시즌 1 종료 CSR 데이터(DCO 2022.10.13.)와 유사함. 시즌 1 종료 CSR 데이터에서 '길랭-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome)'으로 보고된 이상사례의 진단명이 "만성 염증성 탈수초 다발 신경근 병증(Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, CIDP)"으로 변경되었음

참고) 투여 후 1개월까지 보고된 이상사례는 RSVpreF군 10.8%(2012/18,574명), 위약군 10.5%(1917/18,288명)

< 사망을 초래한 이상사례 >

- 사망을 초래한 이상사례는 RSVpreF군에서 0.9% (160/18,574), 위약군에서 0.9% (157/18,288) 보고되었으며, 이 중 약물이상반응은 없음
- 1차 사망 원인으로 가장 많이 보고된 SOC(기관계 대분류)는 각종 심장 장애(Cardiac disorders)로 RSVpreF군에서 0.3% (61/18,574), 위약군에서 0.3% (59/18,288)이었음
- 투여 후 42일내 사망을 초래한 이상사례는 RSVpreF군에서 17건(DCO '22.10.13. 16건, 발현시점 미상 1건 추가), 위약군에서 9건(DCO '22.10.13. 7건, 발현시점 미상 2건 추가) 보고되었음

6.5.2.2. C3671023 (3상) - *Substudy A final analysis*

- 하위시험 A 최종 분석: 중증 RSV 질환의 고위험군 성인을 대상으로 호흡기 세포 융합 바이러스(Respiratory Syncytial Virus, RSV) 융합-전 F 아단위 백신의 안전성, 내약성 및 면역원성을 평가하는 3상시험(substudy A: FSFV 2023.05.11.~LSLV 2024.03.13.)

1) 시험개요

- 무작위배정, 이중 눈가림, 미국, 다기관(27개 기관)
- 이 임상시험(C3671023)은 중증 RSV 질환에 걸릴 위험이 높은 18세 이상 60세 미만의 성인을 대상으로 60세 이상 성인과 RSVpreF 120㎍ 단회 근육주사 후 1개월 시점의 면역원성 비열등성을 입증하여, 60세 이상에서 입증된 유효성을 면역 가교하고자 수행되었음 * 면역저하자는 이 시험에 참여가 제외됨

< C3671023 – substudy A, 3상 >

Adults ≥18 to <60 Years of Age N = 675 Randomized 2:1 RSVpreF : Placebo	Visit 101 (Day 1)	Visit 102 (Month 1) 28 to 35 Days After Vaccination 1	Visit 103 (Month 6) 175 to 189 Days After Vaccination 1
	Vaccination 1	Follow-Up	Follow-Up
RSVpreF / placebo	Blood draw and vaccination	Blood draw	

- (배정) 시험군 RSVpreF 120㎍ vs. 위약 = 2 : 1 무작위배정

· 등록 연령 : 18세 이상 60세 미만('18-59세'로 지칭)의 성인

	RSVpreF 120㎍	위약	Total
Randomization set	454	227	681
IP를 투여받지 않음	1	2	3
Safety Population	453	225	678
IP 투여후 유효한 면역원성 결과가 없음	12	3	15
mITT immunogenicity population	441	222	663
평가가능 면역원성 모집단에서 제외되는 mITT 시험대상자	4	5	9
임상시험에 적격하지 않은 시험대상자	1	1*	2*
IP 투여 후 27일~42일 사이에 채혈하지 않은 시험대상자	3	4	7
Evaluable immunogenicity population	437	217	654

IP를 투여받은 모든 시험대상자는 무작위배정된 대로 IP를 투여받았음
* 위약군에서 임상시험에 적격하지 않은 시험대상자 2명 중 1은 IP 투여 후 유효한 면역원성 결과가 없어, mITT 시험대상자에 해당하지 않았음

* 분석군 정의

모집단	설명
Enrolled	이 하위시험 참여에 대한 시험대상자 동의서에 서명한 모든 대상자
Randomized population	이 하위시험에서 IRT(상호응답기술)로 무작위배정 번호를 받은 등록된 모든 시험대상자
Safety population	이 하위시험에서 IP(임상시험용의약품)을 투여 받은 등록된 모든 시험대상자
mITT immunogenicity population	이 하위시험에서 IP를 투여받은 후에 최소 1개의 유효한 면역원성 분석결과가 있는 등록된 모든 시험대상자
Evaluable immunogenicity population	하위시험 A에서는 다음 기준을 모두 충족한 시험대상자를 평가가능 면역원성 모집단으로 정의함 • 하위시험 A에 참여하기에 적격함 • 무작위배정된 대로 IP를 투여받았음 • 적합한 방문기간 내에 IP 투여 후 제1개월에 해당하는 채혈을 하였음 • 최소 1개의 IP 투여 후 1개월 시점의 유효한 면역원성 분석결과가 있음 • IP 투여 후 1개월 채혈시점까지 주요 임상시험계획서 위반이 없었음

- (투여방법) RSVpreF 120㎍ 또는 위약을 제1일에 단회 근육 주사(IM)

- (대상자) C3671023 substudy A에서는 '만성 폐질환(천식 포함), 심혈관 질환(단독 고혈압 제외), 신장, 간장, 신경계, 혈액학적 또는 대사 질환(당뇨병 및 갑상선 저하증/항진증 포함)'을 중 적어도 한 가지 질환이 있는 18세 이상 60세 미만의 성인
- (면역원성) C3671023 하위시험 A의 혈청 검체와 C3671013 유효성시험 면역원성 하위 모집단의 무작위 선정 RSVpreF 시험대상자의 백신 접종 후 1개월 시점의 혈청 검체를 동시에 분석
- (안전성) e-다이어리를 사용해 시험 백신 접종 후 7일 동안(제1일부터 제7일까지, 여기서 제1일은 백신 접종 당일) 예측된 약물이상반응(국소 반응 및 전신 사례) 자료를 수집했음. 보고된 3 등급 반응원성 사례를 시험기관에서 평가하고 예정 외 방문이 필요한지 여부를 확인했음. AE는 대상자 동의 시점부터 IP 투여 후 1개월까지 수집했으며, 특별 관심 대상 이상 사례(Adverse Events of Special Interest, AESI), NDCMC 및 SAE는 대상자 동의 시점부터 전체 시험 참여기간 동안 수집했음. 또한, 채혈 후 최대 48시간까지 발생한 시험 관련 AE도 수집했음. AESI는 길랭바레 증후군 진단, 기저 병인이 없는 급성 다발신경병증 진단, 심방세동 진단, 조기 분만(재태 기간 < 37 0/7 주), 임신성 고혈압 장애 진단 등임

2) 시험 주요 목적 및 평가변수

일차 목적	일차 평가변수
안전성 목적	**안전성 평가변수**
• IP 투여 후 국소 반응, 전신 사례, 이상 사례 및 중대한 이상 사례(SAE)를 보고한 만성 의학적 상태가 있는 고위험군 18-59세 시험대상자의 비율로 측정한 RSVpreF의 안전성 프로파일을 기술하기 위함	• IP 투여 후 7일 이내 국소 반응 (주사 부위 통증, 발적 및 종창) • IP 투여 후 7일 이내 전신 사례 (발열, 구역, 설사, 구토, 두통, 피로, 근육 통증 및 관절 통증) • IP 투여 후 1개월까지 AE • 전체 시험기간 동안 새로 진단된 만성 의학적 상태(NDCMC) • 전체 시험기간 동안 SAE.
면역원성 목적	**면역원성 평가변수**
• 만성 의학적 상태가 있는 고위험군 18-59세 성인에서 RSVpreF로 유도되는 면역 반응이 시험 C3671013에서 백신을 접종받은 ≥ 60세 성인에서의 면역 반응 대비 비열등함을 입증하기 위함 ** 평가 가능 면역원성 모집단*	• 접종 후 1개월 시점의 RSV subgroup A 및 RSV subgroup B 혈청 중화 역가(neutralizing titer, NT)에 대한 기하평균 역가(GMT) 비(GMR) ■ 비열등성 가설검정 기준: 95% 신뢰구간 하한 > 0.667 • 접종 후 1개월 시점의 RSV subgroup A 및 RSV subgroup B 혈청 NT의 혈청 반응률 차이 ■ 비열등성 가설검정 기준: 95% 신뢰구간 하한 > - 10% *혈청반응: 베이스라인 역가가 정량 하한(LLOQ) 미만인 경우에는 백신 접종 후 NT가 LLOQ의 ≥4 배이거나 베이스라인 역가가 LLOQ를 초과하는 경우에는 백신 접종 후 NT가 베이스라인 대비 ≥4 배 증가하는 것으로 정의
이차 면역원성 목적	**이차 평가변수**
• 만성 의학적 상태가 있는 고위험군 18-59세 성인에서 RSVpreF로 유도되는 면역 반응을 기술하기 위함 ** 평가 가능 면역원성 모집단*	• 각 혈액 검체 채취 방문 시 RSV-A 및 RSV-B에 대한 NT의 GMT • IP 투여 전부터 투여 후 혈액 검체 채취 방문까지 RSV-A 및 RSV-B에 대한 NT의 기하평균 배수 증가 (Geometric mean fold rise, GMFR)

3) 목표 시험대상자 수

- 약 675명의 시험대상자가 계획되었으며, 681명의 시험대상자가 RSVpreF 120㎍ (n=454) 또는 위약 (n=227)을 투여받도록 2:1 무작위 배정됨
- 하위시험 A의 시험대상자 수는 이 하위시험에서 RSVpreF를 투여받은 성인(RSV 고위험군 18세 이상 60세 미만)의 혈청 내 RSV-A 및 RSV-B 50% NT가 C3671013 핵심 유효성 시험에서 RSVpreF 백신을 투여받은 고령자(60세 이상)의 혈청 샘플 검사 결과와 비교해 열등하지 않음을 입증할 수 있는 크기로 선정했음
- 총 4개의 비교가 수행됨. RSV-A 및 RSV-B 모두에 대한 GMR에 대한 1.5배 비열등성 한계와 혈청 반응률 차이에 대한 -10% 비열등성 한계를 사용함. 각 비교에 대해 95% CI를 기준으로 비열등성 기준을 충족할 확률이 계산됨. 결과적으로 나오는 4가지 확률을 곱하여 백신 전체의 비열등성을 선언하기 위한 Power를 추정하였음. NT의 자연 로그는 정규 분포를 따른다고 가정함. C3671023 하위시험 A에서 RSVpreF를 투여받은 시험대상자의 GMT와 C3671013 핵심 유효성 임상시험에서 RSVpreF를 받은 매칭된 시험대상자(60세 이상)의 GMT의 비율은 RSV-A와 RSV-B 모두에서 1로 가정됨(즉, GMR = 1 이라고 가정). 자연 로그 스케일을 사용한 공통 assay 표준편차는 RSV-A와 RSV-B 모두에 대해 1.1로 가정함. 혈청 반응률 차이에 대한 Power 계산은 조건 없는 정확 테스트(unconditional exact test)를 기반으로 함. 하위시험 A에서 RSVpreF를 투여받은 시험대상자의 혈청 반응률과 C3671013 임상시험에서 RSVpreF를 투여받은 매칭된 시험대상자(60세 이상)의 혈청 반응률 차이는 RSV-A와 RSV-B 모두에서 0으로 가정됨. 공통 혈청 반응률은 RSV-A와 RSV-B 모두에서 0.82로 가정됨. 2 그룹(C3671023 하위시험 A 시험대상자 대 C3671013 임상시험에서 RSVpreF를 투여받은 60세 이상 시험대상자)의 동등한 시험대상자 수는 연령 군당 400명의 평가 가능한 시험대상자가 GMR에 대한 1.5배 비열등성 한계와 혈청 반응률 차이에 대한 -10% 비열등성 한계를 사용하여 C3671023 하위시험 A에서의 면역반응이 C3671013 임상시험에서 RSVpreF를 투여받은 60세 이상 시험대상자의 면역반응과 비열등하지 않음을 입증하는 데 91.2%의 전체 Power를 제공함
- C3671013 유효성 임상시험의 혈청 데이터를 사용하여 비교함에 따라, C3671013 임상시험 면역원성 하위군(RSVpreF를 투여 받고 evaluable immunogenicity 정의를 충족한 NT 결과를 추정할 수 있는) 400명의 시험대상자를 무작위로 선택하고, 이들의 혈청을 C3671023 하위시험 A에서 RSVpreF를 투여받은 시험대상자로부터 수집된 모든 혈청과 동시에 NT에 대해 분석함. 2:1 무작위배정비율을 사용하고 ~10%의 평가 불가능률을 가정할 때, 이 연구에 약 675명의 시험대상자 등록을 예상함
- C3671023 하위시험 A에서 총 681명의 시험대상자가 RSVpreF 또는 위약을 투여받도록 무작위 배정되었고, 대부분의 무작위배정 시험대상자(99.6%, 678명/681명)에게 IP가 투여되었음. RSVpreF 투여군과 위약군에서 각각 95.2%(432명)와 96.0%(218명)가 6개월 안전성 추적관찰 방문을 완료했음. 안전성 모집단에는 IP를 투여한 총 678명의 시험대상자가 포함되었으며, 이 중 453명이 RSVpreF 투여군, 225명이 위약군이었음. mITT 면역원성 모집단에는 RSVpreF 투여군의 시험대상자 441명과 위약군 222명이 포함되었음. 평가 가능 면역원성 모집단*(Evaluable immunogenicity population)*에는 RSVpreF 투여군의 시험대상자 437명과 위약군 217명이 포함되었음. 일차 면역원성 분석을 위해, C3671013 핵심 유효성 시험의 시험대상자 중 평가 가능 면역원성 모집단*(Evaluable immunogenicity population)*에 속한 RSVpreF 시험대상자 410명을 무작위로 선정했음

4) 시험대상자

- (주요 선정기준)

· 18세 이상 60세 미만 성인으로, 등록 시 시험자의 판단에 따라 잔여 기대 수명이 12개월(365일)이상이며, 시험대상자 동의서에 동의한 시험절차를 준수할 의지와 능력이 있는 자

· 다음의 RSV 질환 고위험군(at high risk of RSV disease)으로 고려되는 자: ▲만성 폐질환(천식 포함), ▲심혈관 질환(단독 고혈압 제외), ▲신장, ▲간장, ▲신경계, ▲혈액학적 또는 ▲대사 질환(당뇨병 포함)을 가진 성인

* 여기서 만성질환은 다음과 같이 정의됨: 지속기간이 6개월 이상이고, IP 투여 전 6주 이내에 치료의 유의미한 변화나 상태 악화로 인한 입원이 필요하지 않은 안정된 상태이며, 지난 해에 정기적인 의료 추적관찰이나 지속적 약물복용 또는 입원

** 고위험의 추가군(additional group)으로는 요양원 및 기타 장기 요양시설 거주자

- (주요 제외기준)

· 임상시험 중 모든 허가 또는 시험용 RSV 백신 접종을 받은 이력 또는 계획된 접종이 있는 경우

· 병력 및/또는 실험실/신체 검사를 통해 확인된 또는 의심되는 면역 결핍증을 가진 면역 저하자인 경우

· 세포 독성제제, 면역억제 단클론 항체, 전신 코르티코스테로이드*(예: 암 또는 자가면역 질환 치료), 방사선 치료 등 면역억제 요법을 만성적으로 전신 치료를 받는 경우. IP 투여 전 60일 이내 또는 시험기간 동안 계획된 투여를 받는 경우에 해당됨

* 암 또는 자가면역 질환 치료를 위해 프레드니손 또는 그에 상응하는 용량 ≥20mg/일 이상으로 ≥14일 이상 투여되는 전신 코르티코스테로이드에 해당함 프레드니손 또는 그에 상응하는 용량 <20mg/일로 투여되는 전신 코르티코스테로이드는 허용됨. 흡입, 관절내, 윤활낭내 또는 국소(피부, 눈 또는 귀) 코르티코스테로이드는 허용됨

· 전이성 악성 종양, 투석 유무를 불문한 말기 신장 질환, 임상적으로 불안정한 심장 질환 또는 시험대상자를 임상시험에서 배제할 수 있다고 시험자가 판단하는 기타 심각한 만성 질환이 있는 경우

· 근육 주사를 금기하게 하는 출혈 경향 또는 과도한 출혈과 관련된 질환이 있는 경우

· 백신 또는 IP 구성 성분 또는 관련 백신에 대한 심각한 알레르기 반응(예: 아나필락시스) 이력이 있는 경우

· IP 투여 전 60일 이내에 혈액/혈장 제제 또는 면역글로불린을 투여받거나, 최종 채혈 전에 이러한 약물을 투여받은 경우

* 참고: 만성 질환 (예: 편두통, 골다공증) 관리에 사용되는 표적 작용 메커니즘을 가진 단클론항체는 제외 기준 7을 충족하지 않는 경우 허용됨

5) 인구학적 정보

Safety population		RSVpreF 120㎍ (N= 453)		Placebo (N= 225)		Total (N= 678)	
		수치 or n	%	수치 or n	%	수치 or n	%
연령(세) 투여일기준	평균 (편차)	46.8 (9.9)		46.4 (10.5)		46.7 (10.1)	
	중앙	49.0		49.0		49.0	
	최소, 최대	18, 59		20, 59		18, 59	
연령 구간	18-49세	240	53.0	113	50.2	353	52.1
	50-59세	213	47.0	112	49.8	325	47.9
성별 n (%)	남성	193	42.6	73	32.4	266	39.2
	여성	260	57.4	152	67.6	412	60.8
민족 n (%)	非-히스패닉 또는 非-라틴계	348	76.8	175	77.8	523	77.1
	히스패닉 또는 라틴계	102	22.5	48	21.3	150	22.1
	미보고	3	0.7	2	0.9	5	0.7
인종	White	312	68.9	152	67.6	464	68.4
	Black or African American	106	23.4	57	25.3	163	24.0
	Asian	24	5.3	9	4.0	33	4.9
	Not reported	5	1.1	5	2.2	10	1.5
	Multiracial	3	0.7	1	0.4	4	0.6
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	2	0.4	1	0.4	3	0.4

Safety population		RSVpreF 120㎍ (N= 453)		Placebo (N= 225)		Total (N= 678)	
		수치 or n	%	수치 or n	%	수치 or n	%
	American Indian or Alaska Native	1	0.2		0	1	0.1
동반질환	With at least 1 prespecified medical condition	453	100.0	223 *	99.1	676	99.7
	Chronic pulmonary conditions	239	52.8	116	51.6	355	52.4
	COPD	25	5.5	11	4.9	36	5.3
	Asthma	198	43.7	88	39.1	286	42.2
	Other lung disease	47	10.4	26	11.6	73	10.8
	Cardiovascular conditions	38	8.4	16	7.1	54	8.0
	CHF	9	2.0	3	1.3	12	1.8
	CAD	19	4.2	4	1.8	23	3.4
	Other heart disease	19	4.2	12	5.3	31	4.6
	Diabetes	189	41.7	101	44.9	290	42.8
	Other	139	30.7	68	30.2	207	30.5
	Liver disease	20	4.4	13	5.8	33	4.9
	Renal disease	17	3.8	4	1.8	21	3.1
	Neurologic disease	16	3.5	1	0.4	17	2.5
	Hematologic disease	6	1.3	7	3.1	13	1.9
	Other metabolic disease	91	20.1	51	22.7	142	20.9
흡연	Current	78	17.2	39	17.3	117	17.3
	Former	101	22.3	39	17.3	140	20.6
	Never	274	60.5	147	65.3	421	62.1
호흡수 기저치 (breaths/ min)	n	453		225		678	
	평균 (편차)	15.6 (1.9)		15.7 (2.0)		15.6 (2.0)	
	중앙	16.0		16.0		16.0	
	최소, 최대	12, 22		12, 21		12, 22	

* 2명의 시험대상자가 시험계획서의 동반질환 선정기준을 충족하지 않았음

Evaluable Immunogenicity Population		RSVpreF 120㎍ (N= 437)		Placebo (N= 217)		Total (N= 654)	
		수치 or n	%	수치 or n	%	수치 or n	%
연령(세) 투여일기준	평균 (편차)	46.9 (9.8)		46.3 (10.6)		46.7 (10.1)	
	중앙	49.0		49.0		49.0	
	최소, 최대	18, 59		20, 59		18, 59	
연령 구간	18-49세	230	52.6	110	50.7	340	52.0
	50-59세	207	47.4	107	49.3	314	48.0
동반질환	With at least 1 prespecified medical condition	437	100.0	217	100.0	654	100.0

- **(임상시험 F/U 기간)**

· 계획된 안전성 추적기간은 IP 접종 후 6개월로, 무작위배정된 시험대상자의 95.4% (650명/681명)가 6개월의 안전성 추적관찰을 완료하였음

6) 면역원성 분석

- 면역원성 평가변수에 대한 일차 분석은 평가 가능 면역원성 모집단*(Evaluable immunogenicity population)*을 기반으로 함
- 면역원성 분석은 이 임상시험(C3671023)의 평가 가능 면역원성 모집단과 C3671013 유효성 임상시험의 평가 가능 면역원성 모집단 하위 군을 기반으로 수행되었음

• 통계적 가설

- 일차 면역원성 목적에 대해 총 4건의 분석이 수행되었음(RSV-A에 대해 2건, RSV-B에 대해 2건). 일차 면역원성 목적은 다음과 같은 귀무가설로 평가했음

· H_0: $\ln(\mu_1) - \ln(\mu_2) \leq -\ln(1.5)$ 또는 $p_1 - p_2 \leq -10\%$ 대(vs)

· H_a: $\ln(\mu_1) - \ln(\mu_2) > -\ln(1.5)$ 및 $p_1 - p_2 > -10\%$

- 여기서 -ln(1.5)은 GMR에서 1.5배 비열등성 한계에 해당하며 $\ln(\mu_1)$은 이 임상에 참여하여 동일한 용량으로 RSVpreF를 투여받은 시험대상자(만성 의학적 상태가 있는 고위험군 18-59세의 시험대상자)의 백신 접종 후 1개월 시점의 자연 로그 변환 혈청 NT(중화항체 역가) 평균, 그리고 $\ln(\mu_2)$는 C3671013 시험의 면역원성 하위 모집단(60세 이상 시험대상자)에 포함되어 RSVpreF를 투여받은 시험대상자의 자연 로그 변환 혈청 NT 평균임. -10%는 혈청 반응률에 대한 비열등성 허용한계이고, p_1은 만성 의학적 질환이 있는 고위험 18-59세 시험대상자의 RSVpreF 백신 접종 1개월 후 혈청 반응률, 그리고 p_2는 C3671013 시험 면역원성 하위 모집단(60세 이상)에서 RSVpreF를 투여받은 시험대상자의 백신 접종 1개월 후 혈청 반응률임

  * 백신 접종 1개월 후의 혈청 반응(seroresponse)은 베이스라인 역가가 LLOQ 미만인 경우 백신 접종 후 항체 역가가 LLOQ의 ≥4배인 상태로 정의되고, 베이스라인 역가가 LLOQ 초과인 경우에 대해서는 백신 접종 후 베이스라인 대비 항체 역가 ≥4배 상승으로 정의되었음

• 통계적 분석

- RSV-A 및 RSV-B 혈청 NT(중화항체 역가) GMT(기하평균 역가)를 비교하기 위한 일차 분석에는 공변량 분석(ANCOVA) 모델을 기반으로, **백신 접종 후 1개월** 시점의 모델-보정 **GMR**(기하평균 비)을 사용했음. 변수는 백신 접종 후 1개월 시점의 분석 결과(로그 변환)이며, C3671023 하위시험 A와 C3671013 유효성 시험(면역원성 하위 모집단) 시험대상자 간의 편차를 제어하기 위해 종속변수에 투여군(C3671023 하위시험 A 및 C3671013 유효성 시험(면역원성 하위 모집단)), 베이스라인 분석 결과(로그 척도) 및 성별을 포함했음

  * 역가가 LLOQ(정량한계) 미만이거나, BLQ(below the lower limit of quantitation)로 표시된 검체 결과는 분석시, LLOQ의 0.5로 설정하였음

- C3671023 하위시험 A에서 RSVpreF를 투여받은 시험대상자와 C3671013 유효성 시험의 면역원성 하위 모집단의 60세 이상 시험대상자 사이의 RSVpreF **백신 접종 후 1개월** 시점의 **혈청 반응**seroresponse (RSV-A 및 RSV-B 혈청 NT)을 비교한 일차 분석에서는 Miettinen 및 Nurminen 방법으로 계산한 혈청 반응률 차이를 양측 95% 신뢰 구간(CI)과 함께 제시했음
- 95% 보정 GMR의 하한이 > **0.667** 이고 혈청 반응률 차이의 95% 하한이 RSV-A와 RSV-B에 대해 모두 > **-10%**라는 두 조건이 모두 충족되었을 때 비열등성을 확정하기로 했음

• 검체 분석

- 분석 검사 조건으로 인한 잠재적 이질성을 최소화하기 위해, C3671023 하위시험 A 및 시험 C3671013 면역원성 하위 집단에서 무작위 선택된 RSVpreF 투여자의 혈청학검사를 동시에 실시했음
- RSV A 및 B 중화항체 분석은 Pfizer Vaccine Research & Development(USA)에서 수행함

7) 면역원성 결과

< 1차 면역원성 결과 >

① **C3671023**(RSV 고위험군 18-59세) **120㎍** 단회투여와 **C3671013**(60세 이상) **120㎍** 단회투여 시, **1개월 시점의 RSV-A 및 RSV-B 중화항체**에 대한 **'GMR' 비열등성**

- **(결과)** 사전에 정의된 일차 면역원성 평가변수의 기준(양측95% CI 하한 > **0.667**)을 충족하였음

60세 이상(C3671013) 대비 18세 이상 60세 미만 RSV 고위험군(C3671023 SSA)에서 이 백신 접종 1개월 시점의 모델 보정된 **RSV 중화항체 GMT의 비교** - *평가 가능 면역원성 모집단(Evaluable Immunogenicity Population)*

RSV subgroup	Population Group and ANCOVA Adjusted GMTs						ANCOVA Comparison	
	C3671023-SSA **RSV-고위험 18세 이상 60세 미만** RSVpreF군			C3671013 유효성 임상시험 **60세 이상** RSVpreF군				
	n	LS GMT	(95% CI)	n	LS GMT	(95% CI)	LS GMR	(95% CI)
A	435	41,097	(37,986.1, 44,463.4)	408	26,225	(24,143.1, 28,485.7)	1.57	(**1.396,** 1.759)
B	437	37,416	(34,277.9, 40,842.0)	408	24,680	(22,504.3, 27,065.4)	1.52	(**1.333,** 1.725)

CI= confidence interval; GMR= geometric mean ratio; GMT= geometric mean titer, RSV = respiratory syncytial virus; SSA = Substudy A.

- LLOQ값은 RSV-A 242, RSV-B 99. ULOQ 값은 RSV-A 108,216, RSV-B 130,420.
- 희석(predilution) 샘플의 분석 결과는 ULOQ 값으로 설정하였고, LLOQ 미만 검체 결과는 분석시, LLOQ의 0.5로 설정하였음
- 베이스라인 로그변환 역가 및 성별로 보정된 공변량 분석(ANCOVA). 최소 제곱 평균[least square (LS) means] GMT.
- 비열등성은 RSV-A 및 RSV-B 모두 보정된 GMR(C3671023-SSA/C3671013)의 양측 95%CI 하한 > 0.667 (1.5배 비열등 기준)이므로, 기준을 충족하였음

② **C3671023**(RSV 고위험군 18-59세) **120㎍** 단회투여와 **C3671013**(60세 이상) **120㎍** 단회투여 시, **1개월 시점의 RSV-A 및 RSV-B 중화항체**에 대한 **'SRR 차이' 비열등성**

- **(결과)** 사전에 정의된 일차 면역원성 평가변수의 기준(양측95% CI 하한 > **-10%**)을 충족하였음

60세 이상(C3671013) 대비 18세 이상 60세 미만 RSV 고위험군(C3671023 SSA)에서 이 백신 접종 1개월 시점의 **RSV 중화항체 혈청반응률 차이의 비교** - *평가 가능 면역원성 모집단(Evaluable Immunogenicity Population)*

RSV subgroup	Population Group						Comparison	
	C3671023-SSA **RSV-고위험 18세 이상 60세 미만** RSVpreF군			C3671013 유효성 임상시험 **60세 이상** RSVpreF군				
	N	n	(95% CI)	N	n	(95% CI)	difference	(95% CI)
A	435	405 (93.1)	(90.3, 95.3)	408	359 (88.0)	(84.4, 91.0)	5.1	(**1.2,** 9.2)
B	437	408 (93.4)	(90.6, 95.5)	408	347 (85.0)	(81.2, 88.4)	8.3	(**4.2,** 12.6)

- LLOQ값은 RSV-A 242, RSV-B 99. ULOQ 값은 RSV-A 108,216, RSV-B 130,420. 희석(predilution) 샘플의 분석 결과는 ULOQ값으로 설정하였음
- 혈청 반응(seroresponse)은 베이스라인 역가가 LLOQ 미만인 경우 백신 접종 후 항체 역가가 LLOQ의 ≥4배인 상태로 정의되고, 베이스라인 역가가 LLOQ 초과인 경우에 대해서는 백신 접종 후 베이스라인 대비 항체 역가 ≥4배 상승으로 정의되었음
- SRR에 대한 정확(Exact) 양측 신뢰구간(CI)은 Clopper 및 Pearson 법으로 계산하였음
- SRR 차이에 대한 95% CI는 Miettinen 및 Nurminen에 기반한 정확(Exact) 법으로 계산하였음
- 비열등성은 RSV-A 및 RSV-B 모두 SRR % 차이(C3671023-SSA - C3671013)의 양측 95%CI 하한 > -10 (10% 비열등 기준)이므로, 기준을 충족하였음

☞ 'mITT 면역원성 모집단'의 분석결과도 '평가 가능 면역원성 모집단'과 유사하였음

< 이차 면역원성 결과 >

- **C3671023**(RSV 고위험군 18-59세) **120㎍** 단회투여 시, **1개월 시점의 RSV-A 및 RSV-B 중화항체 GMT 및 GMFR**
  - *(Evaluable Immunogenicity Population)* RSV-A GMFR **17.5** (95%CI 15.88, 19.21), RSV-B GMFR **18.5** (16.76, 20.43)
    * 참고. C3671013 유효성 임상시험(60세 이상 성인)의 평가가능 면역원성 모집단 RSV-A **11.6배**(10.54, 12.73), RSV-B **12.7배**(11.50, 14.00)
  - *(mITT Immunogenicity Population)* RSV-A GMFR **17.2** (95%CI 15.65, 18.96), RSV-B GMFR **18.3** (16.53, 20.18)

< 하위군 별, RSV 중화항체 반응(GMFR) > - ***Evaluable** Immunogenicity Population*

· ***연령*** (C3671023 18~49세 vs. 50~59세), ***RSV risk factor*** 등 GMFR

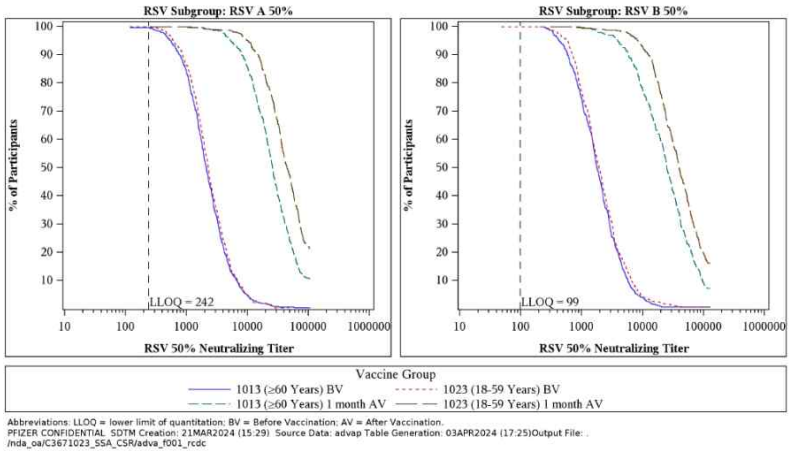
RSV	전체 N = 436~467	연령		동반질환			
		18-49세 N = 229~230	50-59세 N = 207	만성 폐질환 N = 229~230	심혈관질환 N = 36	당뇨병 N = 184	기타 질환 N = 135
A	17.5 (15.88, 19.21)	17.9 (15.67, 20.52)	17.0 (14.82, 19.40)	16.9 (14.81, 19.24)	23.9 (17.57, 32.56)	18.7 (16.09, 21.67)	18.2 (15.20, 21.70)
B	18.5 (16.76, 20.43)	18.4 (15.94, 21.18)	18.7 (16.25, 21.41)	18.8 (16.32, 21.55)	21.8 (14.76, 32.33)	20.5 (17.66, 23.74)	19.4 (16.28, 23.06)

* 참고. C3671013 유효성 임상시험(60세 이상 성인)의 평가가능 면역원성 모집단 RSV-A **11.6배**(10.54, 12.73), RSV-B **12.7배**(11.50, 14.00)

☞ 연령 구간 및 위험 인자와 상관없이 기저치 대비 RSVpreF 접종 후 RSV-A 및 RSV-B 중화항체가 증가함

< RSV 중화항체가 역누적분포곡선(RCDC) >

14.1. Reverse Cumulative Distribution Curves: RSV Neutralizing Titer 1-Month After Vaccination – Evaluable Immunogenicity Population



Abbreviations: LLOQ = lower limit of quantitation; BV = Before Vaccination; AV = After Vaccination.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 21MAR2024 (15:29) Source Data: advap Table Generation: 03APR2024 (17:25)Output File: . /nda_oa/C3671023_SSA_CSR/adva_f001_rcdc

8) 안전성 요약

① 반응원성 평가(Solicited Adverse reactions) - *E-diary safety population*

- 시험대상자(e-diary safety population)에서 백신 접종 후 7일 내 보고된 국소 약물이상반응 중 매우 흔하게(≥10%) 보고된 증상은 '주사부위 통증(35.3%, 165/451)'이었으며, 매우 흔하게(≥10%) 보고된 전신 이상사례는 피로(37.3%, 168/451), 두통(28.4%, 128/451), 근육통(24.4%, 110/451), 관절통(12.4%, 56/451), 오심(11.8%, 53/451), 설사(14.9%, 67/451) 이었음. 국소 약물이상반응은 백신 접종 후 2일~3일(중앙값)에 발현하였으며, 지속기간은 2일(중앙값)이었음. 전신 이상사례는 백신 접종 후 1일~3일(중앙값)에 발현하였으며, 지속기간은 1일~2일(중앙값)이었음. 국소 약물이상반응은 백신군(36.6%)에서 위약군(11.6%)보다 보고율이 높았으나, 상대적으로 전신 약물이상반응은 백신군(57.4%)과 위약군(55.6%) 간에 보고율이 유사하였음

② 기타 AEs

- 투여 후 1개월까지 보고된 이상사례는 7일내 보고된 Solicited AEs를 제외했을 때(SAEs는 포함), RSVpreF군 7.1%(32/453), 위약군 7.6%(17/225)으로 유사하였음.
- 약물이상반응은 RSVpreF군 1명(0.2%)에서만 보고되었으며, 중증 또는 생명을 위협하는 이상사례는 RSVpreF군 0.2%(1/453), 위약군 1.8%(4/225) 이었음
- 임상시험기간 동안 RSVpreF군에서 특별관심이상사례 및 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았음. RSVpreF군의 안전성은 양호하였음

< 안전성 결과 요약 >

Safety population		AEs (CRF로 수집)		**Unsolicited AEs**	
		RSVPreF 120㎍ N = 453 n (%)	위약 N = 225 n (%)	RSVPreF 120㎍ N = 453 n (%)	위약 N = 225 n (%)
투여 후 1개월까지 보고된 이상사례					
이상사례		39 (8.6)	18 (8.0)	32 (7.1)	17 (7.6)
약물이상반응(Related)		8 (1.8) [1)]	0	1 (0.2) [2)]	0
즉각적 이상사례(투여 후 30분 내 보고)		2 (0.4)	0	0	0
중증 또는 생명을 위협하는 이상사례		1 (0.2)	4 (1.8)	1 (0.2) [3)]	4 (1.8)
특별관심이상사례		0	0	0	0
임상시험기간 동안 보고된 이상사례					
AEs	중대한 이상사례	5 (1.1)	7 (3.1)	5 (1.1) [4)]	7 (3.1)
	새로 진단된 만성 의학적 상태 (NDCMC)	3 (0.7)	5 (2.2)	3 (0.7) [5)]	5 (2.2)
	임상시험 참여중단을 초래한 이상사례	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.2) [6)]	1 (0.4)
	사망을 초래한 이상사례	1 (0.2)	0	1 (0.2) [7)]	0
	특별관심이상사례	0	0	0	0
ADRs	중대한 약물이상반응	0	0	0	0
	새로 진단된 만성 의학적 상태	0	0	0	0
	임상시험 참여중단을 초래한 약물이상반응	0	0	0	0
	사망을 초래한 약물이상반응	0	0	0	0
	특별관심 약물이상반응	0	0	0	0

1) ADR/발현시점/지속기간/중증도 : ❶두드러기/제1일/2일, 경증, ❷피로/제5일/1일/경증, ❸피로, 관절통, 근육통, 두통/제5일/1일/경증, ❹주사부위 통증/제1일/6일/경증, ❺설사, 관절통/제4일/1일/중등도, ❻피로/제1일/3일/중등도, ❼주사부위 통증/제1일/1일/경증, ❽근육통/제1일/1일/경증
2) Solicited ADRs을 제외한 **ADR은 두드러기(Urticaria) 1건**임(발현시점 제1일, 지속기간 2일, 경증)
3) RSVpreF군에서 IP 투여 후 1개월 내 IP와 관련되지 않은 중증 이상사례 1건[빈맥(Tachycardia)]이 보고됨
4) RSVpreF군에서 **SAEs**는 18-49세에서 2명(빈맥 1건, 자살 충동 1건), 50-59세에서 3명, 4건(심폐 정지 1건, 현훈 1건, 수술 후 상처 감염 1건, 지각이상 1건)이 보고
5) RSVpreF군에서 NDCMC는 18-49세에서 2명(원발성 담즙성 담관염 1건, 주의력 결핍 과잉 행동 장애 1건), 50-59세에서 제2형 당뇨병 1건 보고
6) RSVpreF군에서 임상시험 참여 중단을 초래한 AEs는 1명, 2건(고안압 1건, 유리체 출혈 1건) 보고
7) RSVpreF군에서 사망을 초래한 AEs는 58세, 남성에서 IP 투여 후 제106일에 심폐 정지로 인한 사망 1건 보고

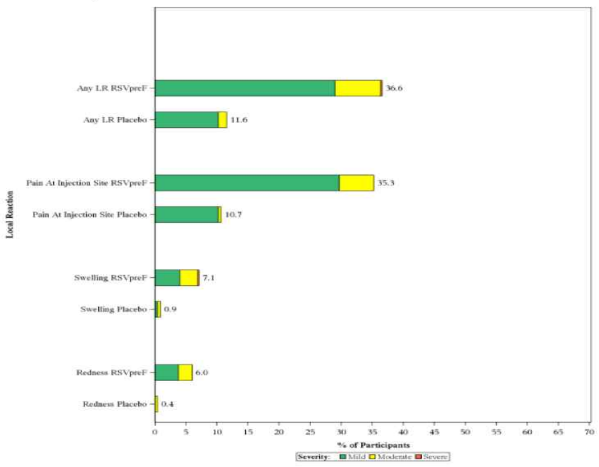
< 투여 후 7일내 보고된 국소 약물이상반응 > - *solicited Local ARs*

ADRs	중증도	RSVPreF 120㎍ % (n/N)	위약 % (n/N)
전체	전체	36.6% (165/451)	11.6% (26/225)
	중증	0.2% (1/451)	0 (0/225)
통증	전체	**35.3%** (159/451)	10.7% (24/225)
	중증	0 (0/451)	0 (0/225)
발적	전체	6.0% (27/451)	0.4% (1/225)
	중증	0 (0/451)	0 (0/225)
종창(Swelling)	전체	7.1% (32/451)	0.9% (2/225)
	중증	0.2% (1/451)	0 (0/225)

< 투여 후 7일내 보고된 전신 약물이상반응 > - *solicited systemic AEs*

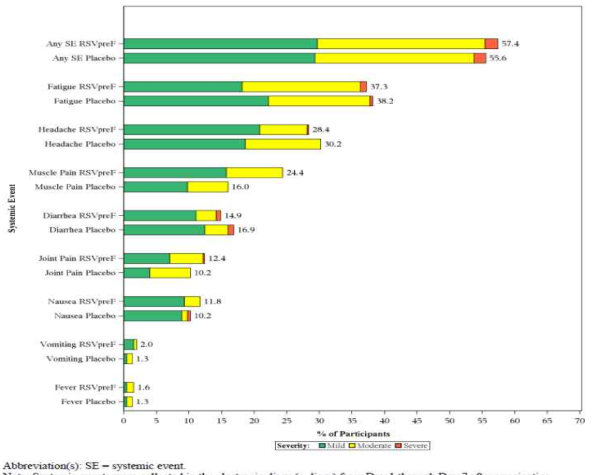
ADRs	중증도	RSVPreF 120㎍ % (n/N)	위약 % (n/N)
전체	전체	57.4% (259/451)	55.6% (125/225)
	중증	2.0% (9/451)	1.8% (4/225)
발열	전체	1.6% (7/451)	1.3% (3/225)
	중증(>38.9℃~40.0℃)	0 (0/451)	0 (0/225)
피로	전체	**37.3%** (168/451)	38.2% (86/225)
	중증	0.9% (4/451)	0.4% (1/225)
두통	전체	**28.4%** (128/451)	30.2% (68/225)
	중증	0.2% (1/451)	0 (0/225)
근육통	전체	**24.4%** (110/451)	16.0% (36/225)
	중증	0 (0/451)	0 (0/225)
관절통	전체	**12.4%** (56/451)	10.2% (23/225)
	중증	0.2% (1/451)	0 (0/225)
오심	전체	**11.8%** (53/451)	10.2% (23/225)
	중증	0 (0/451)	0.4% (1/225)
구토	전체	2.0% (9/451)	1.3% (3/225)
	중증	0 (0/451)	0 (0/225)
설사	전체	**14.9%** (67/451)	16.9% (38/225)
	중증	0.7% (3/451)	0.9% (2/225)

Figure 1. Local Reactions Reported in the E-Diary and the Case Report Form, by Maximum Severity, Within 7 Days After Vaccination – E-Diary Safety Population



Abbreviation(s): LR = local reaction.
Note: Local reactions were collected in the electronic diary (e-diary) from Day 1 through Day 7 after vaccination.
Note: Any local reaction = any pain at the injection site, any redness or any swelling of at least mild severity.
Note: Pain at injection site: mild = does not interfere with activity, moderate = interferes with activity, severe = prevents daily activity; Redness/Swelling: mild is >2.0 cm to 5.0 cm; moderate is >5.0 cm to 10.0 cm; severe is >10.0 cm.

Figure 2. Systemic Events Reported in the E-Diary and the Case Report Form, by Maximum Severity, Within 7 Days After Vaccination – E-Diary Safety Population



Abbreviation(s): SE = systemic event.
Note: Systemic events were collected in the electronic diary (e-diary) from Day 1 through Day 7 after vaccination.
Note: Any systemic event: any fever (≥38.0°C from e-diary), fatigue, headache, muscle pain, joint pain, nausea, vomiting, or diarrhea of at least mild severity.
Note: For data from e-diary, fever - mild:≥38.0°C to 38.4°C; moderate: >38.4°C to 38.9°C; severe:>38.9°C to 40°C; for vomiting - mild: 1 to 2 times in 24 hours; moderate: >2 times in 24 hours; severe: requires intravenous hydration; for diarrhea - mild: 2 to 3 loose stools in 24 hours; moderate: 4 to 5 loose stools in 24 hours; severe: 6 or more loose stools in 24 hours.

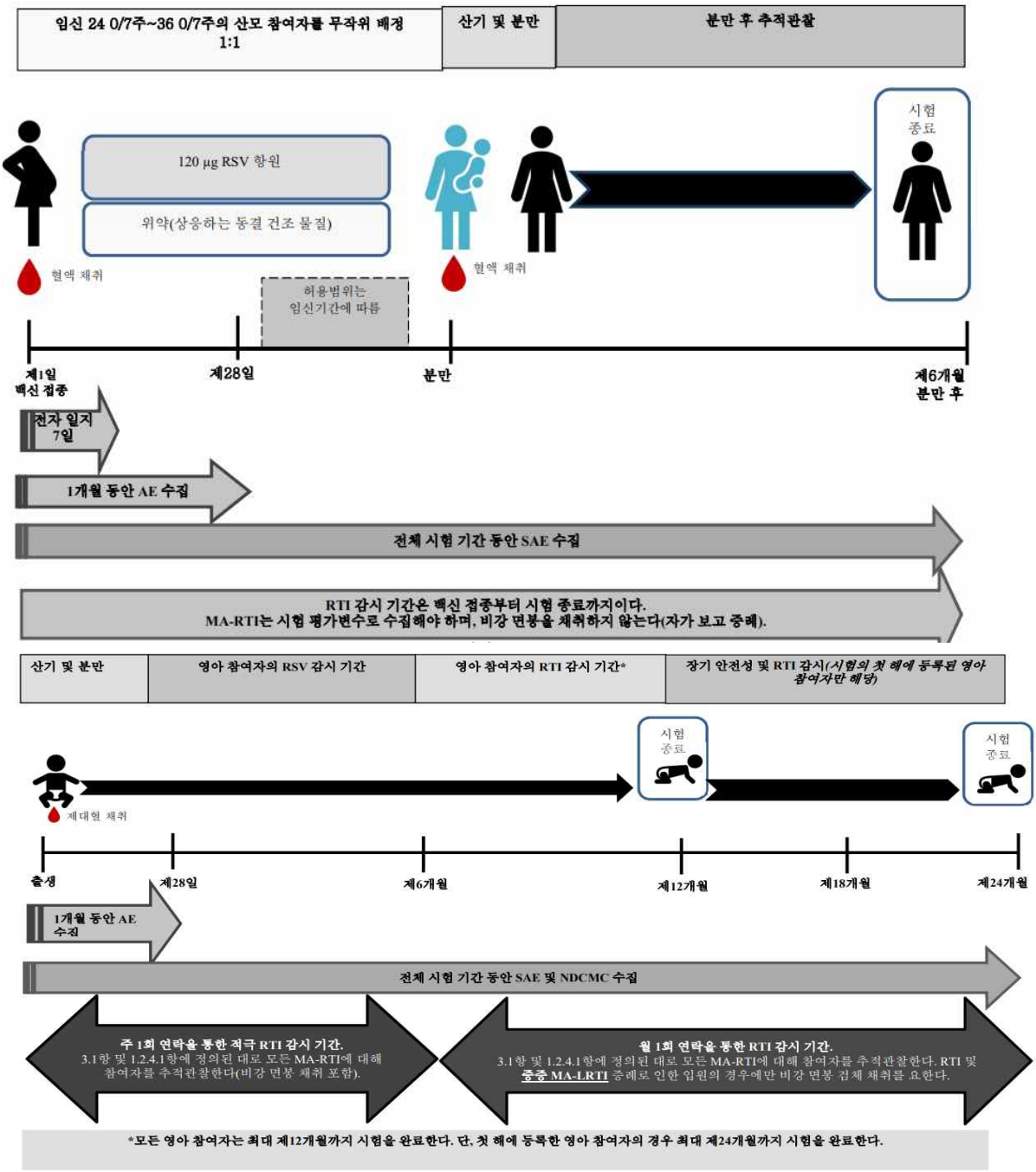
6.5.2.3. C3671008 (3상)

- 임신 중 백신 접종을 받은 임신부로부터 출생한 영아를 대상으로 한 RSV prefusion F subunit 백신의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 위약 대조, 이중눈가림, 다국가, 제3상 임상시험 (2020.06.17.~2023.10.27.)
- 유효성 자료는 중간 분석*(일차 분석), 안전성 자료는 최종 분석(LPLV, 2023.10.27.)에 기반함

  * 중간 분석 시점: 유효성 자료 마감일 2022.09.30., 안전성 자료 마감일 2022.09.02.

1) 시험개요

- 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 다국가(18개), 다기관(216개)



Labor & Delivery	Infant Participants' RTI Surveillance Period [72 hours after delivery to 6 months after birth (Day 180)]	Infant Participants' RTI Surveillance Period* [6 months after birth (Day 181) to end of study]	Long-term Safety and RTI Surveillance (*infant participants enrolled during the first year of the study only*)

- (배정)

  · 임부 : 시험군 RSVPreF vs 대조군(위약) = 1:1 무작위배정

임부(primary analysis)	RSVPreF 120㎍(%)	위약 (%)	Total (%)
Screened			8,046
Randomized	3,695	3,697	7,392
Completed vaccination	3,682 (99.6)	3,676 (99.4)	7,358 (99.5)
Withdrawn after vaccination but before 1 month after vaccination	9 (0.2)	7 (0.2)	16 (0.2)
Completed delivery	3,578 (96.8)	3,570 (96.6)	7,148 (96.7)
Completed study	2,840 (76.9)	2,843 (76.9)	5,683 (76.9)

임부(LPLV, 2023.10.27)	RSVPreF 120㎍(%)	위약 (%)	Total (%)
Screened			8,075
Randomized	3,711	3,709	7,420
Completed vaccination	3,698 (99.6)	3,688 (99.4)	7,386 (99.5)
Withdrawn after vaccination but before 1 month after vaccination	9 (0.2)	7 (0.2)	16 (0.2)
Completed delivery	3,669 (98.9)	3,658 (98.6)	7,327 (98.7)
Completed study	3,515 (94.7)	3,510 (94.6)	7,025 (94.7)

  · 접종받은 임부에서 태어난 영아

영아(primary analysis)	RSVPreF 120㎍(%)	위약 (%)	Total (%)
Enrolled	3,570	3,558	7,128
Planned 12 months follow-up	1,599 (44.8)	1,591 (44.7)	3,190 (44.8)
Planned 24 months follow-up	1,971 (55.2)	1,967 (55.3)	3,938 (55.2)
Completed 1 month follow-up	3,423 (95.9)	3,400 (95.6)	6,823 (95.7)
Completed 6 months follow-up	2,830 (79.3)	2,824 (79.4)	5,654 (79.3)
Completed 12 months follow-up	1,631 (45.7)	1,616 (45.4)	3,247 (45.6)
Completed 24 months follow-up	3 (<0.1)	3 (<0.1)	6 (<0.1)

영아(LPLV, 2023.10.27)	RSVPreF 120㎍(%)	위약 (%)	Total (%)
Enrolled	3,660	3,647	7,307
Planned 12 months follow-up	1,758 (48.0)	1,746 (47.9)	3,504 (48.0)
Planned 24 months follow-up	1,902 (52.0)	1,901 (52.1)	3,803 (52.0)
Completed 1 month follow-up	3,585 (98.0)	3,574 (98.0)	7,159 (98.0)
Completed 6 months follow-up	3,498 (95.6)	3,479 (95.4)	6,977 (95.5)
Completed 12 months follow-up	3,422 (93.5)	3,399 (93.2)	6,821 (93.3)
Completed 18 months follow-up	1,712 (90.0)	1,681 (88.4)	3,393 (89.2)
Completed 24 months follow-up	1,656 (87.1)	1,643 (86.4)	3,299 (86.7)

  · 등록 기준 : (연령) 평균 29.0세

- (투여방법)

· 시험군 : 멸균 희석액이 담긴 프리필드시린지를 사용하였으며 동결 건조된 흰색 덩어리가 2ml 유리 바이알에 담겨 제공됨. 2가 RSVPreF 항원 120㎍(60㎍ A +60㎍ B)을 잘 사용하지 않는 쪽 삼각근에 투여함

· 대조군 : 시험 백신의 구성 중 유효성분을 제외하여 구성하였으며 시험백신과 물리적 성상이 동일함. 위약의 바이알과 희석 프리필드시린지의 전체 시린지 내용을 주사할 수 있도록 일정한 양으로 제작하여 주로 사용하지 않는 쪽 팔의 삼각근에 투여함

- (시험기관) 18개국, 216개 기관 (감비아, 남아프리카공화국, 대한민국, 뉴질랜드, 네덜란드, 대만, 덴마크, 멕시코, 미국, 브라질, 스페인, 아르헨티나, 일본, 칠레, 캐나다, 필리핀, 핀란드, 호주)

- (분석시점)

모체 시험자 등록 마지막일: 2022.10.03.

최종 시험 완료(LPLV, Last Participant Last Visit): 2023.10.27.

중간 분석 - 일차(primary analysis): 유효성 자료 마감일 2022.09.30., 안전성 자료 마감일 2022.09.02.

➔ 국외 허가 시 제출한 자료 분석 시점

첫 번째 중간 유효성 분석 2022.04., 두 번째 중간 유효성 분석 2022.10.28.

- (분석군 정의)

모집단			설명
임부	안전성	Safety	임상시험용의약품을 접종받은 모든 무작위 임부 시험대상자
영아	유효성	Evaluable efficacy (Per-protocol)	아래 기준을 만족하는 영아; • 시험 대상자 요건을 만족하는 경우 • RSVpreF 또는 위약이 무작위 배정되어 출산 예정일 최소 14일 전에 접종받은 임부로부터 태어난 경우 • 팔리비주맙(palivizumab) 또는 RSV 표적 단클론 항체를 투여받지 않은 경우 • 연구 계획서 상 중대한 위반을 하지 않은 경우 • 생후 180일 미만 동안 어떠한 혈액 제품이라도 체중 1kg당 20mL 이상 수혈받지 않은 경우
		Modified intent-to-treat (mITT) efficacy	접종한 임부로부터 태어난 모든 영아
	안전성	Safety	접종한 임부로부터 태어난 모든 영아
1) 혈액 샘플은 분만 전에 수집하는 것이 권장됨. 단, 분만 전에 혈액 샘플을 채취할 수 없는 경우, 분만이 시작된 직후 가능한 한 가까운 시점에 수집해야 하며 출산 후 최대 48시간까지 유효함 2) 제대혈 샘플은 태어난 당일 수집되어야 함. 제대혈 채취가 불가능한 경우, 24시간 이내에 정맥혈 샘플을 영아로부터 수집할 수 있으며, 최대 생후 7일까지 수집하는 것이 권장됨			

• 영아 시험대상자의 증례 정의

증례	정의
의료진 진료	의료계 종사자가 시험 대상자를 처치 또는 시진한 경우(예, 외래진료, 입원 진료, 응급실, 긴급 진료소 또는 가정 방문)
MA-RTD 진료	의료진 진료와 함께 아래의 RTD 징후와 증상을 1개 이상 보인 경우 • 24시간 또는 그 이상 코 분비물 • 호흡곤란, 노력성 호흡, 빠른 호흡 • 기침

	• 호흡기 증상으로 기간 상관없이 음식 섭취의 어려움 • 무호흡 • 이외 다른 고려가 필요한 모든 호흡기 증상
RSV 양성 검사	• 신청사 중앙 실험실에서 RSV RT-PCR 양성 • RSV 핵산 증폭 기술로 인증된 실험실에서 RSV 양성
RSV로 인한 MA-RTD	• MA-RTD 진료 그리고 • RSV 양성 결과
모든 원인으로 인한 MA-LRTD	• MA-RTD 진료를 받은 영아 그리고 • 빠른 호흡(60일 미만 영아에서 호흡수≥60bpm, 60일 이상 12개월 미만 영아에서 ≥50bpm, 또는 12개월에서 24개월 영아에서 ≥40bpm) 또는 • SpO_2<95% 또는 • 흉벽 함몰
RSV로 인한 MA-LRTD	• MA-RTD 진료를 받은 영아 그리고 • 빠른 호흡(60일 미만 영아에서 호흡수≥60bpm, 60일 이상 12개월 미만 영아에서 ≥50bpm, 또는 12개월에서 24개월 영아에서 ≥40bpm) 또는 • SpO_2<95% 또는 • 흉벽 함몰 그리고 • RSV 양성 결과
RSV로 인한 입원 치료 RTD	• 입원이 필요한 RSV로 인한 RTD
RSV로 인한 중증 MA-LRTD	• MA-RTD 진료를 받은 영아 그리고 • 빠른 호흡(60일 미만 영아에서 호흡수≥70bpm, 60일 이상 12개월 미만 영아에서 ≥60bpm, 또는 12개월에서 24개월 영아에서 ≥50bpm) 또는 • SpO_2<93% 또는 • 빠른 속도의 비강 캐뉼라 또는 기계적 환기(침습적 또는 비침습적) 또는 • 4시간 이상 중환자실(ICU) 입원 또는 • 반응 없음/의식소실 그리고 • RSV 양성 결과
시험계획서에서 정의된 1차 평가변수	• EAC에 의해 확인된, RSV로 인한 MA-LRTD 또는 중증 MA-LRTD

2) 시험 주요 목적 및 평가변수

• 영아

- (1차 유효성) RSV로 인한 MA-LRTD 또는 중증 MA-LRTD 발생률을 감소시키는 데 있어 RSVpreF의 유효성

· 평가변수

❶ EAC(평가변수 판정위원회)에 의해 확인된 RSV로 인한 RSV 양성 MA-LRTD, ❷ 중증 MA-LRTD

- 생후 90일 내 발생
- 90일 시점의 분석이 유효성 기준에 부합하는 경우, 생후 120일 내 발생
- 120일 시점의 분석이 유효성 기준에 부합하는 경우, 생후 150일 내 발생

- 150일 시점의 분석이 유효성 기준에 부합하는 경우, 생후 180일 내 발생

· 기준 : VE(백신 유효성) 95% CI 하한 > 20%

- (1차 안전성)

· 평가변수

❶ 출생 결과, ❷ 출생 시부터 생후 1개월까지의 AE,

❸ SAE 및 NDCMC

- 출생 시부터 생후 6개월까지(모든 영아 시험대상자의 첫 번째 RSV 유행시기)
- 출생 시부터 생후 12개월까지(모든 영아 시험대상자)
- 출생 시부터 생후 24개월까지(시험 첫 해 동안 등록된 임부 시험대상자에서 태어난 영아 시험대상자)

- (2차 유효성)

· RSV로 인한 입원 발생률을 감소시키는 데 있어 RSVpreF의 유효성

· 모든 원인으로 인한 MA-LRTD 발생률을 감소시키는 데 있어 RSVpreF의 유효성

· RSV로 인한 MA-LRTD 발생률을 감소시키는 데 있어 RSVpreF의 유효성

· 기준 : 1차 평가변수의 귀무가설 기각 및 VE(백신 유효성) 95% CI 하한 > 0%

• 임부

- **(1차 안전성)** RSVpreF의 안전성 및 내약성 기술

· 평가변수

❶ 백신 접종 후 7일 내에 예측된 국소 및 전신 약물이상반응 발생률,

❷ 백신 접종 시점부터 백신 접종 후 1개월까지의 AE,

❸ 전체 시험 기간 동안의 SAE(방문 1부터 분만 후 6개월 시험 방문까지)

3) 목표 시험대상자 수

- RSV로 인한 MA-LRTD의 VE 60%, 유의수준 단측 알파 1.25%, 최소 90% 검정력으로 귀무가설을 기각하고자 할 때, 출생 90일 이내에 RSV로 인한 MA-LRTD(1차 평가변수, per-protocol population)의 124건의 case가 필요함

· 최근 완료된 3상 RSV 백신 연구를 바탕으로 미국과 같이 출생 90일 이내 RSV로 인한 MA-LRTD의 발생율이 낮은 국가들은 1.75%로 타 국가에서는 대략 3.90%이었음. 이러한 발병률 추정치와 함께 60% VE, 10% 평가불가능한 참가자를 고려하여 시험대상자는 약 6,900명으로 계획하였었음

· 코로나19 팬데믹 관련하여 RSV 전파 감소와 기존 RSV 유행 시기의 패턴 변화가 관찰되어 목표한 증례 발생률이 예상보다 낮아졌고 6,900명에서 최대 10,000명으로 확대하여 임상시험대상자 모집 기간을 계절 중심에서 연중 모집으로 전환하였음

4) 시험대상자

- (주요 선정기준)

· 건강한 여성(49세 이하) 중 백신 접종일 기준 임신 24주 0/7일 ~ 36주 0/7일차로 단태아, 임신 및 분만전까지의 합병증 없고 위험 요소가 없는 시험 대상자

* 임신 주수(GA) 산정: 최종 월경일(last menstrual period, LMP)과 1분기, 2분기 초음파검사를 통해 확정. 일부 국가에서 기초 검진으로 LMP 없이 단독으로 1분기 초음파검사에서 임신 주수를 산정하는 경우, 이를 반영함
* 임신 1분기, 2분기에서 LMP와 초음파검사에서 임신 주수, 일수가 차이나는 경우 초음파검사를 바탕으로 확정함

- 해당 국가의 산전 표준 관리 기준에 따라 산전 관리를 받고 있는 자
- 임신 18주 이상에 태아 기형 초음파검사를 통해 중대한 태아 기형이 발견되지 않은 자
- 현재 임신 중, 무작위 배정 전(Visit 1)에 HIV 항체 검사, 매독 검사, 간염 B 바이러스 항원 검사 상 음성인 자
- 연구 절차가 제공되는 병원 또는 분만 시설에서 분만할 의도가 있는 자
- 태어날 영아가 연구에 참여하는 것에 동의할 수 있는 자

- (주요 제외기준)

- 임신 전 체질량지수(BMI) 40kg/m^2 초과인 자
- 출혈 경향 또는 장기간 출혈 상태에서 연구자가 판단 시 근육주사 금기에 해당하는 경우인 자
- 백신 또는 연구 약물의 구성 성분 중 어느 하나에 대해 과거 중증 이상반응 또는 알레르기 반응 경험이 있는 자
- 체외수정(IVF)로 임신한 자(다만, 배란 유도제인 clomiphene citrate, letrozole를 사용한 경우는 허용)
- 동의서를 작성하는 시점 기준 임신 합병증 또는 기형을 증가시킬 수 있는 위험 요인*을 가진 자로 요인이 아래에 한정되지는 않음
  * 전자간증(preeclampsia), 자간증(eclampsia), 조절되지 않는 임신성 고혈압, 태반 이상, 양수과다증 또는 양수과소증, 심각한 출혈 또는 혈액 응고 장애, 내분비 장애(치료되지않는 갑상선기능항진증/갑상선기능저하증, 임신 전부터 존재했거나 임신 중 발생한 조절되지 않는 1형/2형 당뇨병), 조산 징후 또는 조산 방지를 위한 지속적인 치료로 약물/수술적 조치
- 이전 임신력 관련 합병증 또는 기형 발생 요인*이 있어 시험 완료까지 위험이 발생이 증가할 수 있는 자로 요인이 아래에 한정되지는 않음
  * 34주 이하 조산력, 사산 또는 신생아 사망 이력, 유전적 이상 또는 중대한 선천성 기형 태아 출산 경험
- 임부 또는 태아의 중증 질환이 시험자 판단 시 시험 참여 후 위험 증가 가능성*이 있는 자
  * 현지 산전 관리 기준 또는 산부인과 권고에 따라 지역 전염병(regional endemic condition)에 양성 검사 결과
- 등록 시점 이전 1년 내 선천성 또는 후천성 면역결핍자 또는 류마티스 장애 또는 단일 항체를 포함한 면역억제 처방을 받아야하는 만성질환자
- 등록 이전 1년 내에 단일 항체 치료를 받았거나 등록 이전 28일 내 전신 코르티코스테로이드를 14일을 초과하여 복용한 자.(코로나19 치료를 위한 단일 항체 치료, 14일을 초과하지 않는 내에 프레드니손 <20mg/day 치료로 흡입/분무, 관절낭 내, 피부나 눈의 국소 부위 코르티코스테로이드는 허용됨)

5) 인구학적 정보

① 임부

안전성 분석군(Safety population), LPLV		RSVPreF 120μg N= 3,698		Placebo N= 3,687		Total N= 7,385	
		수치 or n	(%)	수치 or n	(%)	수치 or n	(%)
인종	White	2,397	64.8	2,375	64.4	4,772	64.6
	Black or African American	720	19.5	725	19.7	1,445	19.6
	Asian	456	12.3	464	12.6	920	12.5
	American Indian or Alaskan Native	38	1.0	37	1.0	75	1.0
	Native Hawaiian or other Pacific Islander	9	0.2	12	0.3	21	0.3
	Multiracial	30	0.8	21	0.6	51	0.7
	Not reported	41	1.1	45	1.2	86	1.2
	Unknown	7	0.2	8	0.2	15	0.2
민족	히스패닉 또는 라틴계	1,063	28.7	1,086	29.5	2,149	29.1
	非-히스패닉 또는 라틴계	2,605	70.4	2,568	69.7	5,173	70.0
	Not reported	28	0.8	33	0.9	61	0.8

	모름	2 <0.1	0 0	2 <0.1
연령	평균(SD)	29.0(5.64)	29.0(5.75)	29.0(5.69)
	중앙값(범위)	29.0(16-45)	29.0(14-47)	29.0(14-47)
임신 주수 (wks)	평균(SD)	30.85(3.540)	30.84 (3.552)	30.84 (3.545)
	중앙값(범위)	31.30 (24.0 - 36.6)	31.30 (24.0 - 36.9)	31.30 (24.0 - 36.9)
백신을 접종한 임신주수	≥24 weeks to <28 weeks	942 (25.5)	908 (24.6)	1,850 (25.1)
	≥28 weeks to <32 weeks	1,084 (29.3)	1,129 (30.6)	2,213 (30.0)
	≥32 weeks to ≤36 weeks	1,669 (45.1)	1,644 (44.6)	3,313 (44.9)
	>36 weeks	3 (<0.1)	6 (0.2)	9 (0.1)

② 영아

안전성 분석군(Safety population), LPLV		RSVPreF 120㎍ N= 3,659		Placebo N= 3,646		Total N= 7,305	
		수치 or n	(%)	수치 or n	(%)	수치 or n	(%)
성별	남	1,865	51.0	1,831	50.2	3,696	50.6
	여	1,794	49.0	1,815	49.8	3,609	49.4
인종	White	2,340	64.0	2,328	63.9	4,668	63.9
	Black or African American	706	19.3	706	19.4	1,412	19.3
	Asian	446	12.2	456	12.5	902	12.3
	American Indian or Alaskan Native	42	1.1	36	1.0	78	1.1
	Native Hawaiian or other Pacific Islander	13	0.4	11	0.3	24	0.3
	Multiracial	65	1.8	59	1.6	124	1.7
	Not reported	37	1.0	40	1.1	77	1.1
	Unknown	10	0.3	10	0.3	20	0.3
민족	히스패닉 또는 라틴계	1,079	29.5	1,081	29.6	2,160	29.6
	非-히스패닉 또는 라틴계	2,529	69.1	2,519	69.1	5,048	69.1
	Not reported	49	1.3	44	1.2	93	1.3
	모름	2	<0.1	2	<0.1	4	<0.1

*한국인 임부 7명, 영아 4명

6) 평가변수 분석

① (영아) 유효성

- 주분석군은 Evaluable efficacy population(=per-protocol efficacy set)이며, mITT set*에 대해 추가 분석을 수행함 * mITT set : IP를 투여받은 모든 시험대상자
- VE는 상대적 위험감소율(relative risk)로 100% × [1 – (P/1-P)]로 정의함. P는 RSVpreF군을 총 시험대상자 수로 나눈 값임. VE에 대한 CI는 하한 20% 초과 시 입증된 것으로 함

· (통계방법)

- 1차 평가변수 : 2개의 1차 평가변수 중 하나라도 성공할 경우 연구 목표 달성으로 간주하며 Bonferroni 다중검정 방법을 이용. 90일, 120일, 150일, 180일 시점에서 차등 검증하며(gate keeping method), 각 단계의 성공 여부에 따라 유의수준 재설정

  (검정) ❶ MA-LRTD, ❷ 중증 MA-LRTD 각 1차 평가변수에 대해 H_0: VE ≤ 20% vs H_a: VE > 20% 가설로 설정하여 Bonferroni 검정법을 이용함: 유의확률 α를 2개의 1차 평가변수에 α/2 분할하여 총 유의확률 α ≤ 2.5%로 설정

- 2차 평가변수 : 최소 1개의 1차 평가변수의 180일까지 성공이 되면 조건부적으로 진행함. 마찬가지로 1차 평가변수에서 사용된 gate keeping method로 각 해당일 시점마다 차등 검증

  (검정) RSV로 인한 입원, 모든 원인 MA-LRTD, 생후 180일 초과 시점의 RSV로 인한 MA-LRTD 각 3개 동시 검정. H_0: VE ≤ 0% vs H_a: VE > 0% 가설로 설정함 타입 I 오류는 2.5% 단측으로 제한하며, Bonferroni 검정법 이용함 α(유의수준) 할당은 일차 평가변수 결과에 따라 양쪽 성공: 전체 알파 사용, 하나만 성공: 알파의 절반만 할당함

② (영아, 임부) 안전성

· (통계방법)

- 1차 평가변수: 기술적 통계를 사용하며 양측 95% CI로 제시함

(영아)

❶ 특정 출생 결과, ❷ 생후 1개월까지의 AE, ❸ 생후 6개월(첫 RSV 시즌), 생후 12개월(모든 영아 시험 대상자), 24개월(시험 등록 첫 해의 임부 시험대상자에서 태어난 영아)의 SAE, NDCMCs

(임부)

❶ 백신 접종 후 7일 이내에 나타난 예측된 국소 약물이상반응, ❷ 백신 접종 후 7일 이내에 확인된 예측된 전신 약물이상반응, ❸ 백신 접종 시점부터 1개월 후까지 발생한 AE, ❹ 연구 전체 기간(방문 1~6개월 후 추적 방문) 동안 모니터링된 AE

7) 평가변수 결과

7-1) 유효성 (분석 시점: 중간 분석, 자료 마감일 2022.09.30.)

① (영아) 1차 유효성 평가변수

- 출생 후 90, 120, 150, 180일 이내, RSV로 인한 MA-LRTD

· 생후 90일 이내 발생한 EAC-확인・RSV 양성・MA-LRTD이 RSVpreF군에서 24건, 위약군에서 56건으로 RSVPreF 유효성 57.1%(99.5%CI: 14.7, 79.8)으로 나타남. 생후 180일 이내 발생한 EAC-확인・RSV 양성・MA-LRTD이 RSVpreF군에서 57건, 위약군에서 117건으로 RSVpreF 유효성 51.3%(97.58% CI: 29.4, 66.8)로 나타남

생후 시점	RSVpreF 120㎍ (N=3,495)	위약 (N=3,480)	VE(%) (CI)
	n(%)	n(%)	
90일	24(0.7)	56(1.6)	57.1 (99.5% CI **14.7,** 79.8)
120일	35(1.0)	81(2.3)	56.8 (97.58% CI 31.2, 73.5)
150일	47(1.3)	99(2.8)	52.5 (97.58% CI 28.7, 68.9)
180일	57(1.6)	117(3.4)	51.3 (97.58% CI 29.4, 66.8)

CI = 신뢰 구간, N = 시험대상자 수, n = 증례 수, VE = 백신 유효성
a. 일차 유효성 분석군(유효성 평가 가능 집단)
b. 90일 시점에는 99.5% CI, 이후 시점에는 97.58% CI, 사전에 정의된 백신 유효성 성공 기준은 CI 하한이 20%를 초과하는 경우이다.

· (하위군 분석) 생후 시점과 모체 접종 임신 주수에 따른 RSV로 인한 MA-LRTD 분석

생후 시점	접종 임신 주수	RSVpreF 120㎍ (N=3,495)		위약 (N=3,480)		VE	
		n	%	n	%	%	(95% CI)
90일	≥24주 ~ <28주	890	6 (0.7)	866	13 (1.5)	55.1	(-26.6, 86.0)
	≥28주 ~ <32주	1,030	4 (0.4)	1,070	22 (2.1)	81.1	(44.4, 95.3)
	≥32주 ~ <36주	1,572	14 (0.9)	1,539	21 (1.4)	34.7	(-34.6, 69.3)
	>36주	3	0	5	0	NC	
120일	≥24주 ~ <28주	890	10 (1.1)	866	20 (2.3)	51.3	(-8.9, 79.7)
	≥28주 ~ <32주	1,030	7 (0.7)	1,070	26 (2.4)	72.0	(33.8, 89.8)

	≥32주 ~ <36주	1,572	18 (1.1)	1,539	35 (2.3)	49.7	(8.7, 73.2)
	>36주	3	0	5	0	NC	
150일	≥24주 ~ <28주	890	17 (1.9)	866	23 (2.7)	28.1	(-40.7, 63.9)
	≥28주 ~ <32주	1,030	10 (1.0)	1,070	31 (2.9)	66.5	(29.9, 85.3)
	≥32주 ~ <36주	1,572	20 (1.3)	1,539	45 (2.9)	56.5	(24.8, 75.7)
	>36주	3	0	5	0	NC	
180일	≥24주 ~ <28주	890	22 (2.5)	866	27 (3.1)	20.7	(-44.6, 57.0)
	≥28주 ~ <32주	1,030	11 (1.1)	1,070	35 (3.3)	67.4	(34.2, 85.0)
	≥32주 ~ <36주	1,572	24 (1.5)	1,539	55 (3.6)	57.3	(29.8, 74.7)
	>36주	3	0	5	0	NC	

- **출생 후 90, 120, 150, 180일 이내, RSV로 인한 중증 MA-LRTD**

· 생후 90일 이내 발생한 EAC-확인・RSV 양성・중증 MA-LRTD이 RSVpreF군에서 6건, 위약군에서 33건으로 RSVPreF 유효성 81.8%(99.5%CI: 40.6, 96.3)으로 나타남. 생후 180일 이내 발생한 EAC-확인・RSV 양성・중증MA-LRTD이 RSVpreF군에서 19건, 위약군에서 62건으로 RSVpreF 유효성 69.4%(97.58% CI: 44.3, 84.1)으로 나타남

생후 시점	**RSVpreF 120㎍ (N=3,495)**	**위약 (N=3,480)**	**VE(%) (CI)**
	n(%)	n(%)	
90일	6(0.2)	33(0.9)	81.8 (99.5% CI 40.6, 96.3)
120일	12(0.3)	46(1.3)	73.9 (97.58% CI 45.6, 88.8)
150일	16(0.5)	55(1.6)	70.9 (97.58% CI 44.5, 85.9)
180일	19(0.5)	62(1.8)	69.4 (97.58% CI 44.3, 84.1)

CI = 신뢰 구간, N = 시험대상자 수, n = 증례 수, VE = 백신 유효성
a. 일차 유효성 분석군(유효성 평가 가능 집단)
b. 90일 시점에는 99.5% CI, 이후 시점에는 97.58% CI, 사전에 정의된 백신 유효성 성공 기준은 CI 하한이 20%를 초과하는 경우이다.

· (하위군 분석) 생후 시점과 모체 접종 임신 주수에 따른 RSV로 인한 **중증** MA-LRTD 분석

생후 시점	접종 임신 주수	RSVpreF 120 (N=3495)		위약 (N=3480)		VE	
		n	%	n	%	%	(95% CI)
90일	≥24주 ~ <28주	890	4(0.4)	866	11 (1.3)	64.6	(-19.4, 91.8)
	≥28주 ~ <32주	1030	1 (<0.1)	1070	11 (1.0)	90.6	(35.0, 99.8)
	≥32주 ~ <36주	1572	1 (<0.1)	1539	11 (0.7)	91.1	(38.8, 99.8)
	>36주	3	0	5	0	NC	
120일	≥24주 ~ <28주	890	7 (0.8)	866	15 (1.7)	54.6	(-18.3, 84.3)
	≥28주 ~ <32주	1030	2 (0.2)	1070	13 (1.2)	84.0	(29.4, 98.2)
	≥32주 ~ <36주	1572	3 (0.2)	1539	18 (1.2)	83.7	(44.1, 96.9)
	>36주	3	0	5	0	NC	
150일	≥24주 ~ <28주	890	10 (1.1)	866	17 (2.0)	42.8	(-32.4, 76.6)
	≥28주 ~ <32주	1030	2 (0.2)	1070	16 (1.5)	87.0	(44.8, 98.6)
	≥32주 ~ <36주	1572	4 (0.3)	1539	22 (1.4)	82.2	(47.6, 95.5)
	>36주	3	0	5	0	NC	
180일	≥24주 ~ <28주	890	11 (1.2)	866	19 (2.2)	43.7	(-24.6, 75.8)
	≥28주 ~ <32주	1030	2 (0.2)	1070	18 (1.7)	88.5	(51.8, 98.7)
	≥32주 ~ <36주	1572	6 (0.4)	1539	25 (1.6)	76.5	(41.3, 92.1)
	>36주	3	0	5	0	NC	

② (영아) 2차 유효성 평가변수

- 출생 후 210, 240, 270, 360일 이내, RSV로 인한 MA-LRTD (시험자 보고)
  - 생후 210일 이내 발생한 시험자 판단・RSV 양성・MA-LRTD가 RSVpreF군에서 70건, 위약군에서 127건으로 RSVPreF 유효성 44.9%(99.17%CI: 17.9, 63.5)로 나타남. 관찰된 VE는 240, 270, 360일과 동등한 수준이었음
- 출생 후 90, 120, 150, 180, 360일 이내, RSV로 인한 입원 (EAC 확인)
  - 생후 90일 이내 발생한 EAC-확인・RSV 양성・입원이 RSVpreF군에서 10건, 위약군에서 31건으로 RSVPreF 유효성 67.7%(99.17%CI: 15.9, 89.5)로 나타남. 생후 180일 이내 발생한 EAC-확인・RSV 양성・입원이 RSVpreF군에서 19건, 위약군에서 44건으로 RSVpreF 유효성 56.8%(99.17% CI: 10.1, 80.7)로 나타남
- 출생 후 90, 120, 150, 180, 360일 이내, 모든 유발 요인으로 인한 MA-LRTD (시험자 보고)
  - 생후 180일 이내 발생한 시험자판단・MA-LRTD가 RSVpreF군에서 392건, 위약군에서 402건으로 RSVPreF 유효성 2.5%(99.17%CI: -17.9, 19.4)로 나타남. 생후 360일 이내 발생한 시험자판단・MA-LRTD가 RSVpreF군에서 504건, 위약군에서 531건으로 RSVpreF 유효성 5.1%(99.17% CI: -12.1, 19.6)로 나타남

7-2) 안전성(분석 시점: 최종 분석, 자료 마감일 2023.10.27.)

• 임부

- 모든 임부 시험대상자의 반응원성(국소 및 전신 약물이상반응)은 전자 일기(e-diary)를 통해 수집되었음.
- 최종 결과 보고서에 보고된 반응원성 결과는 중간 분석(일차)시점(2022년 12월 6일)에 보고된 결과와 유사함

< 접종 후 7일 이내 발생한 국소 약물이상반응 >

- RSVpreF군의 임부 시험대상자에서 접종 후 7일 이내 보고된 국소 약물이상반응 비율은 위약군보다 높았으며, 두 그룹 모두 경증 또는 중등도 반응이 대부분임; RSVpreF군에서는 임부의 0.3%에서 중증 국소 약물이상반응이 보고됨. 가장 흔한 국소 약물이상반응은 주사 부위 통증으로, RSVpreF군 참가자의 40.7%와 위약군 참가자의 10.2%에서 나타남
- RSVpreF군에서 어떤 국소 약물이상반응이라도 발생하는 기간 중앙값은 2일이었고, 지속 기간의 중앙값은 2.0-3.0일임

< 임부, 접종 후 7일 이내 발생한 국소 약물이상반응과 중증도 비율, E-diary>

Local reaction	RSVpreF 120㎍ (N= 3,678)		Placebo (N=3,651)	
	n (%)	(95%CI)	n	(95%CI)
Redness				
Any	265 (7.2)	(6.4, 8.1)	8 (0.2)	(0.1, 0.4)
Mild	183 (5.0)	(4.3, 5.7)	4 (0.1)	(0.0, 0.3)
Moderate	77 (2.1)	(1.7, 2.6)	4 (0.1)	(0.0, 0.3)
Severe	5 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.1)
Grade 4	0	(0.0, 0.1)	0	(0.0, 0.1)
Swelling				
Any	228 (6.2)	(5.4, 7.0)	8 (0.2)	(0.1, 0.4)

Mild	151 (4.1)	(3.5, 4.8)	5 (0.1)	(0.0, 0.3)
Moderate	74 (2.0)	(1.6, 2.5)	3 (<0.1)	(0.0, 0.2)
Severe	3 (<0.1)	(0.0, 0.2)	0	(0.0, 0.1)
Grade 4	0	(0.0, 0.1)	0	(0.0, 0.1)
Pain at injection site				
Any	1,496 (40.7)	(39.1, 42.3)	371 (10.2)	(9.2, 11.2)
Mild	1,328 (36.1)	(34.6, 37.7)	339 (9.3)	(8.4, 10.3)
Moderate	164 (4.5)	(3.8, 5.2)	32 (0.9)	(0.6, 1.2)
Severe	4 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.1)
Grade 4	0	(0.0, 0.1)	0	(0.0, 0.1)
Any local reaction				
Any	1,564 (42.5)	(40.9, 44.1)	380 (10.4)	(9.4, 11.4)
Mild	1,304 (35.5)	(33.9, 37.0)	345 (9.4)	(8.5, 10.4)
Moderate	250 (6.8)	(6.0, 7.7)	35 (1.0)	(0.7, 1.3)
Severe	10 (0.3)	(0.1, 0.5)	0	(0.0, 0.1)
Grade 4	0	(0.0, 0.1)	0	(0.0, 0.1)
n = e-diary 또는 CRF에 최소 1번 이상 보고한 시험대상자 수				

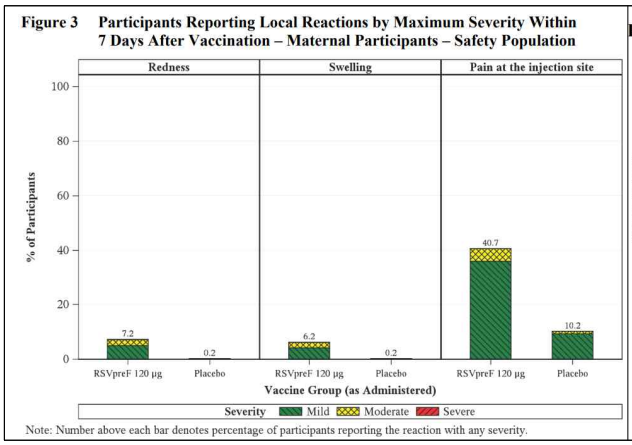
< 접종 후 7일 이내 발생한 전신 약물이상반응 >

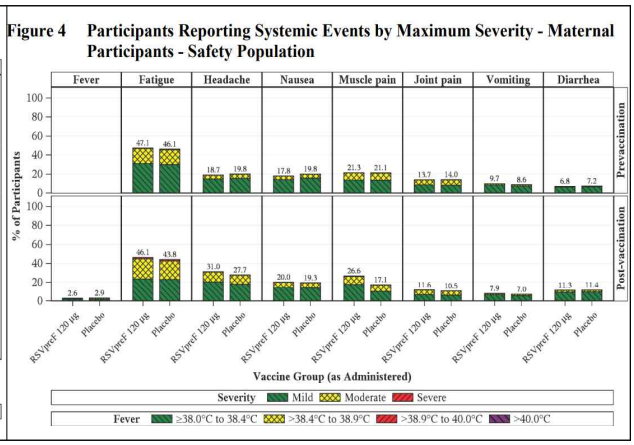
- 접종 후 7일 이내 전신 약물이상반응 역시 두 군에서 비슷한 비율로 보고되었으며, 대다수가 경증/중등도임. 중증 전신 약물이상반응은 두 군 모두 임부의 2.3%에서 발생함. 가장 빈번한 반응은 피로감(RSVpreF군 46.1%, 위약군 43.8%)이었음. 발열 발생률은 두 군 모두 낮았으며(≤2.9%), 대부분 38.9° C 이하임. 근육통은 RSVpreF군(26.6%)에서 위약군(17.1%)보다 더 빈번히 보고됨
- RSVpreF군에서 어떤 전신 약물이상반응이든 발생 기간 중앙값은 2일이었으며, 지속 기간의 중앙값은 1.0-3.0일임

< 임부, 접종 후 7일 이내 발생한 전신 약물이상반응과 중증도 비율, E-diary>

Systemic reaction	RSVpreF 120㎍ (N=3,678)		Placebo (N=3,651)	
	n (%)	(95%CI)	n	(95%CI)
Fever(≥38.0°C)				
≥38.0°C	94 (2.6)	(2.1, 3.1)	107 (2.9)	(2.4, 3.5)
38.0°C - 38.4°C	61 (1.7)	(1.3, 2.1)	55 (1.5)	(1.1, 2.0)
38.5°C - 38.9°C	29 (0.8)	(0.5, 1.1)	42 (1.2)	(0.8, 1.6)
39.0°C - 40.0°C	1 (<0.1)	(0.0, 0.2)	5 (0.1)	(0.0, 0.3)
>40.0°C	3 (<0.1)	(0.0, 0.2)	5 (0.1)	(0.0, 0.3)
Fatigue				
Any	1,696 (46.1)	(44.5, 47.7)	1,599 (43.8)	(42.2, 45.4)
Mild	863 (23.5)	(22.1, 24.9)	830 (22.7)	(21.4, 24.1)
Moderate	784 (21.3)	(20.0, 22.7)	717 (19.6)	(18.4, 21.0)
Severe	49 (1.3)	(1.0, 1.8)	52 (1.4)	(1.1, 1.9)
Grade 4	0	(0.0, 0.1)	0	(0.0, 0.1)
Headache				
Any	1,141 (31.0)	(29.5, 32.5)	1,009 (27.6)	(26.2, 29.1)
Mild	743 (20.2)	(18.9, 21.5)	653 (17.9)	(16.7, 19.2)
Moderate	383 (10.4)	(9.4, 11.4)	343 (9.4)	(8.5, 10.4)
Severe	15 (0.4)	(0.2, 0.7)	13 (0.4)	(0.2, 0.6)
Grade 4	0	(0.0, 0.1)	0	(0.0, 0.1)
Nausea				
Any	734 (20.0)	(18.7, 21.3)	705 (19.3)	(18.0, 20.6)
Mild	529 (14.4)	(13.3, 15.6)	506 (13.9)	(12.8, 15.0)
Moderate	197 (5.4)	(4.7, 6.1)	191 (5.2)	(4.5, 6.0)
Severe	8 (0.2)	(0.1, 0.4)	8 (0.2)	(0.1, 0.4)
Grade 4	0	(0.0, 0.1)	0	(0.0, 0.1)

Muscle pain				
Any	977 (26.6)	(25.1, 28.0)	626 (17.1)	(15.9, 18.4)
Mild	648 (17.6)	(16.4, 18.9)	365 (10.0)	(9.0, 11.0)
Moderate	315 (8.6)	(7.7, 9.5)	249 (6.8)	(6.0, 7.7)
Severe	14 (0.4)	(0.2, 0.6)	12 (0.3)	(0.2, 0.6)
Grade 4	0	(0.0, 0.1)	0	(0.0, 0.1)
Joint pain				
Any	426 (11.6)	(10.6, 12.7)	384 (10.5)	(9.5, 11.6)
Mild	239 (6.5)	(5.7, 7.3)	219 (6.0)	(5.2, 6.8)
Moderate	181 (4.9)	(4.2, 5.7)	162 (4.4)	(3.8, 5.2)
Severe	6 (0.2)	(0.1, 0.4)	3 (<0.1)	(0.0, 0.2)
Grade 4	0	(0.0, 0.1)	0	(0.0, 0.1)
Vomiting				
Any	289 (7.9)	(7.0, 8.8)	254 (7.0)	(6.2, 7.8)
Mild	235 (6.4)	(5.6, 7.2)	196 (5.4)	(4.7, 6.1)
Moderate	47 (1.3)	(0.9, 1.7)	56 (1.5)	(1.2, 2.0)
Severe	7 (0.2)	(0.1, 0.4)	2 (<0.1)	(0.0, 0.2)
Grade 4	0	(0.0, 0.1)	0	(0.0, 0.1)
Diarrhea				
Any	414 (11.3)	(10.3, 12.3)	416 (11.4)	(10.4, 12.5)
Mild	336 (9.1)	(8.2, 10.1)	342 (9.4)	(8.4, 10.4)
Moderate	74 (2.0)	(1.6, 2.5)	68 (1.9)	(1.4, 2.4)
Severe	4 (0.1)	(0.0, 0.3)	6 (0.2)	(0.1, 0.4)
Grade 4	0	(0.0, 0.1)	0	(0.0, 0.1)
Any systemic event				
Any	2,349 (63.9)	(62.3, 65.4)	2,164 (59.3)	(57.7, 60.9)
Mild	1,199 (32.6)	(31.1, 34.1)	1,091 (29.9)	(28.4, 31.4)
Moderate	1,067 (29.0)	(27.5, 30.5)	991 (27.1)	(25.7, 28.6)
Severe	83 (2.3)	(1.8, 2.8)	82 (2.2)	(1.8, 2.8)
Grade 4	0	(0.0, 0.1)	0	(0.0, 0.1)
n = e-diary 또는 CRF에 최소 1번 이상 보고한 시험대상자 수				





< 접종 1개월 이내 발생한 이상사례 >

- 접종 후 1개월 내 보고된 AE의 종류와 어떠한 AE라도 보고한 시험대상자 비율은 RSVpreF군(14.0%)과 위약군(13.2%)에서 유사함. 경증 또는 중등도 AE가 대부분이었으며, 중증 AE는 1.8%이하, 생명에 위협적인 AE는 0.5% 이하였음. 접종 후 1개월 내 AE로 인해 중단된 시험대상자는 없었음

< 임부, 접종 1개월 이내 발생한 이상사례 요약>

Adverse Event Category	RSVpreF 120㎍ (N=3,698)		Placebo (N=3,687)	
	n (%)	(95%CI)	n	(95%CI)
Any event	516 (14.0)	(12.9, 15.1)	488 (13.2)	(12.2, 14.4)
Serious (SAE, 중대한 이상사례)	160 (4.3)	(3.7, 5.0)	139 (3.8)	(3.2, 4.4)
Immediate(즉각적 이상사례)	1 (<0.1)	(0.0, 0.2)	1 (<0.1)	(0.0, 0.2)
Severe (중증)	66 (1.8)	(1.4, 2.3)	50 (1.4)	(1.0, 1.8)
Life-threatening (생명에 위협적인)	19 (0.5)	(0.3, 0.8)	11 (0.3)	(0.1, 0.5)
Related (약물 이상반응)	13 (0.4)	(0.2, 0.6)	4 (0.1)	(0.0, 0.3)
AESIs (특별관심 이상사례)	102 (2.8)	(2.3, 3.3)	95 (2.6)	(2.1, 3.1)
AE leading to withdrawal	0	(0.0, 0.1)	0	(0.0, 0.1)

임부 < 접종 후 1개월 이내 AE, 보고 빈도가 ≥0.1% 이상사례 > - SOC / PT

SOC / PT	RSVpreF 120㎍ N=3,698 n(%)	위약 N=3,687 n(%)
Any event	**516 (14.0)**	**488 (13.2)**
Blood and lymphatic system disorders	32 (0.9)	29 (0.8)
Aneamia	14 (0.4)	22 (0.6)
Anaemia of preganancy	5 (0.1)	0
Iron deficiency anaemia	4 (0.1)	6 (0.2)
Thrombocytopenia	5 (0.1)	1 (<0.1)
Cardiac disorders	21 (0.6)	21 (0.6)
Nonreassuring foetal heart rate pattern	5 (0.1)	8 (0.2)
Tachycardia	6 (0.2)	2 (<0.1)
Gastrointestinal disorders	34 (0.9)	34 (0.9)
Abdominal pain	7 (0.2)	3 (<0.1)
Constipation	4 (0.1)	3 (<0.1)
Gastrooesophageal reflux disease	4 (0.1)	1 (<0.1)
Haemorrhoids	4 (0.1)	4 (0.1)
Nausea	5 (0.1)	1 (<0.1)
Vomiting	6 (0.2)	1 (<0.1)
General disorders and administration site conditions	17 (0.5)	18 (0.5)
Pyrexia	5 (0.1)	4 (0.1)
Hepatobiliary disorders	10 (0.3)	17 (0.5)
Cholestasis of pregnancy	5 (0.1)	13 (0.4)
Infections and infestations	72 (1.9)	76 (2.1)
Amniotic cavity infection	5 (0.1)	2 (<0.1)
Bacterial vaginosis	4 (0.1)	0
Gastroenteritis	10 (0.3)	4 (0.1)
Nasopharyngitis	4 (0.1)	2 (<0.1)
Urinary tract infection	22 (0.6)	20 (0.5)
Injury, poisoning and procedural complications	20 (0.5)	20 (0.5)
Fall	4 (0.1)	4 (0.1)
Vulvovaginal injury	4 (0.1)	3 (<0.1)
Investigations		
SARS-CoV-2 test positive	23 (0.6)	22 (0.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	21 (0.6)	14 (0.4)
Arthralgia	4 (0.1)	1 (<0.1)
Back pain	6 (0.2)	8 (0.2)
Nervous system disorders	23 (0.6)	20 (0.5)
Dizziness	4 (0.1)	2 (<0.1)
Headache	7 (0.2)	10 (0.3)
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	264 (7.1)	234 (6.3)
Arrested labour	8 (0.2)	8 (0.2)
Breech presentation	5 (0.1)	3 (<0.1)
False labour	5 (0.1)	4 (0.1)

임부 < 접종 후 1개월 이내 AE, 보고 빈도가 ≥0.1% 이상사례 > - SOC / PT

SOC / PT	RSVpreF 120㎍ N=3,698 n(%)	위약 N=3,687 n(%)
Foetal distress syndrome	9 (0.2)	8 (0.2)
Foetal growth restriction	9 (0.2)	9 (0.2)
Foetal hypokinesia	4 (0.1)	2 (<0.1)
Gestational diabetes	23 (0.6)	16 (0.4)
Gestational hypertension	31 (0.8)	24 (0.7)
Haemorrhage in pregnancy	4 (0.1)	2 (<0.1)
Oligohydramnios	9 (0.2)	9 (0.2)
Polyhydramnios	8 (0.2)	11 (0.3)
Postpartum haemorrhage	5 (0.1)	7 (0.2)
Pre-eclampsia	36 (1.0)	32 (0.9)
Premature delivery	82 (2.2)	73 (2.0)
Premature labour	13 (0.4)	11 (0.3)
Premature rupture of membranes	11 (0.3)	7 (0.2)
Premature separation of placenta	6 (0.2)	4 (0.1)
Preterm premature rupture of membranes	9 (0.2)	5 (0.1)
Prolonged labour	5 (0.1)	1 (<0.1)
Prolonged rupture of membranes	5 (0.1)	2 (<0.1)
Threatened labour	18 (0.5)	11 (0.3)
Reproductive system and breast disorders	18 (0.5)	12 (0.3)
Vaginal discharge	5 (0.1)	5 (0.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	21 (0.6)	14 (0.4)
Dermatitis contact	5 (0.1)	1 (<0.1)
Pruritus	5 (0.1)	3 (<0.1)
Vascular disorders	13 (0.4)	15 (0.4)
Hypertension	10 (0.3)	9 (0.2)

< 접종 1개월 이내 발생한 약물이상반응 >

- 접종 후 1개월 추적 관찰 동안 약물이상반응은 드물게 발생했으며, RSVpreF군에서 0.4%, 위약군에서 0.1%로 보고됨. 가장 흔한 SOC는 일반적 장애 및 주사 부위임
- 중간 분석(일차) 후 2건(체온 증가, 전신 홍반성 루푸스)이 제외되었음

임부 < 접종 후 1개월 이내 약물이상반응 > - SOC / PT

SOC / PT	RSVpreF 120㎍ N=3,698 n(%)	위약 N=3,687 n(%)
Any event	**13 (0.4)**	**4 (0.1)**
Blood and lymphatic system disorders	2 (<0.1)	0
Lymphadenopathy	2 (<0.1)	0
General disorders and administration site conditions	4 (0.1)	2 (<0.1)
Injection site bruising	2 (<0.1)	0
Injection site pruritus	1 (<0.1)	0
Malaise	1 (<0.1)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (<0.1)	0
Pain in extremity	1 (<0.1)	0
Nervous system disorders	2 (<0.1)	0
Dizziness	1 (<0.1)	0
Paraesthesia	1 (<0.1)	0
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	3 (<0.1)	1 (<0.1)
Eclampsia	1 (<0.1)	0
Premature labour	1 (<0.1)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (<0.1)	0
Rash	1 (<0.1)	0
Urticaria	1 (<0.1)	0

< 접종 후 30분내 즉각적 이상사례 >

- 백신 접종 후 30분 내에 보고된 즉각적 이상사례는 RSVpreF군에서 경증의 어지러움이 1건 발생하였고 해당 이상사례는 시험자가 연구 관련으로 평가했으며, 발생 당일에 해소됨. 위약군에서는 중등도의 COVID-19가 1건으로 이는 연구 개입과 무관한 사례로, 11일 후 해소됨

< 접종 후 30일내 중증, 생명을 위협하는 이상사례 >

- 접종 후 1개월 내 중증 또는 생명을 위협하는 이상사례의 보고 수는 RSVpreF군(2.2%)과 위약군(1.6%)에서 균형적이었으며, 대부분 '임신, 산후기 및 주산기 상태'에서 발생함(RSVpreF군 1.8%, 위약군 1.0%)
- 중대한/생명을 위협하는 이상사례는 출산 후 6개월까지 기록되었으며, 시간 구간별 발생률은 두 군에서 균형적임. 주요 발생 시점은 ❶접종 후부터 출산 전까지: RSVpreF군 3.0%, 위약군 2.5%, ❷출산 후 1개월 이내: 양측 군 각각 4.3%

임부 < 접종 후 30일내 중증, 생명을 위협하는 이상사례 > - SOC / PT

SOC / PT	RSVpreF 120㎍ N=3,698 n(%)	위약 N=3,687 n(%)
Any event	**83 (2.2)**	**58 (1.6)**
Blood and lymphatic system disorders	1 (<0.1)	29 (0.8)
Thrombocytopenia	1 (<0.1)	0
Cardiac disorders	6 (0.2)	3 (<0.1)
Foetal heart rate deceleration abnormality	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Mitral valve incompetence	1 (<0.1)	0
Nonreassuring foetal heart rate pattern	3 (<0.1)	0
Tachycardia	1 (<0.1)	0
Hepatobiliary disorders	2 (<0.1)	5 (0.1)
Cholestasis of pregnancy	2 (<0.1)	4 (0.1)
Immune system disorders	1 (<0.1)	0
Rhesus incompatibility	1 (<0.1)	0
Infections and infestations	6 (0.2)	3 (<0.1)
Endometritis	1 (<0.1)	0
Gastroenteritis	2 (<0.1)	0
Urinary tract infection	3 (<0.1)	1 (<0.1)
Injury, poisoning and procedural complications	3 (<0.1)	1 (<0.1)
Ankle fracture	1 (<0.1)	0
Perineal injury	1 (<0.1)	0
Uterine rupture	1 (<0.1)	0
Investigations	1 (<0.1)	0
Foetal heart rate abnormal	1 (<0.1)	0
Metabolism and nutrition disorders	1 (<0.1)	0
Diabetes mellitus	1 (<0.1)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (<0.1)	0
Pain in extremity	1 (<0.1)	0
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	66 (1.8)	38 (1.0)
Abnormal labour	1 (<0.1)	0
Arrested labour	2 (<0.1)	1 (<0.1)
Eclampsia	1 (<0.1)	2 (<0.1)
Foetal death	2 (<0.1)	2 (<0.1)
Foetal distress syndrome	4 (0.1)	5 (0.1)
Foetal growth restriction	1 (<0.1)	2 (<0.1)
Foetal hypokinesia	2 (<0.1)	0
Foetal-maternal haemorrhage	1 (<0.1)	0
Gestational hypertension	2 (<0.1)	1 (<0.1)
HELLP syndrome	2 (<0.1)	1 (<0.1)
Haemorrhage in pregnancy	1 (<0.1)	2 (<0.1)
Oligohydramnios	3 (<0.1)	2 (<0.1)
Placental insufficiency	1 (<0.1)	0

임부 < 접종 후 30일내 중증, 생명을 위협하는 이상사례 > - SOC / PT

SOC / PT	RSVpreF 120㎍ N=3,698 n(%)	위약 N=3,687 n(%)
Postpartum haemorrhage	2 (<0.1)	0
Pre-eclampsia	17 (0.5)	7 (0.2)
Premature delivery	8 (0.2)	4 (0.1)
Premature labour	4 (0.1)	0
Premature rupture of membranes	3 (<0.1)	2 (<0.1)
Premature separation of placenta	2 (<0.1)	3 (<0.1)
Preterm premature rupture of membranes	3 (<0.1)	1 (<0.1)
Retained placenta or membranes	2 (<0.1)	0
Threatened labour	6 (0.2)	3 (<0.1)
Umbilical cord abnormality	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Uterine atony	2 (<0.1)	0
Psychiatric disorders	1 (<0.1)	0
Anxiety disorder	1 (<0.1)	0
Renal and urinary disorders	2 (<0.1)	0
Nephrolithiasis	1 (<0.1)	0
Renal impairment	1 (<0.1)	0
Reproductive system and breast disorders	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Uterine haemorrhage	1 (<0.1)	0

< 접종 후 ~ 분만 후 6개월 내 SAE >

- 임부 시험대상자에서 접종 후 6개월까지 보고된 SAE의 발생률은 RSVpreF군(16.6%)과 위약군(15.8%)에서 유사함. 두 군 모두에서 대부분의 SAE는 출산 후 1개월 이내(≤10.4%) 또는 접종 후부터 출산 전까지(≤ 7.4%) 발생함
- RSVpreF군과 위약군에서 가장 흔히 보고된 SAE는 임신, 산후기 및 주산기 상태 SOC로, 각각 12.3%와 11.6%로 나타남. RSVpreF군에서 가장 빈번한 SAE(≥1.0%): 전자간증(1.8%), 자궁 내 태아 곤란증후군(1.8%), 임신성 고혈압(1.2%), 비정상적인 태아 심박 패턴(1.0%), 수축 진행 정지(1.0%)

임부 < 접종 후 ~ 분만 후 6개월 내 SAE(보고 빈도 ≥0.1%, 일부분 정리) > - SOC / PT

SOC / PT	RSVpreF 120㎍ N=3,698 n(%)	위약 N=3,687 n(%)
Any event	**613 (16.6)**	**581(15.8)**
Blood and lymphatic system disorders	8 (0.2)	10 (0.3)
Aneamia	4 (0.1)	5 (0.1)
Cardiac disorders	61 (1.6)	63 (1.7)
Bradycardia foetal	8 (0.2)	13 (0.4)
Foetal heart rate deceleration abnormality	6 (0.2)	12 (0.3)
Nonreassuring foetal heart rate pattern	37 (1.0)	30 (0.8)
Tachycardia	4 (0.1)	2 (<0.1)
Gastrointestinal disorders	7 (0.2)	9 (0.2)
Hepatobiliary disorders	18 (0.5)	19 (0.5)
Cholestasis of pregnancy	11 (0.3)	6 (0.2)
Immune system disorders	2 (<0.1)	1 (<0.1)
Anaphylactic reaction	1 (<0.1)	0
Rhesus incompatibility	1 (<0.1)	0
Infections and infestations	52 (1.4)	46 (1.2)
Amniotic cavity infection	10 (0.3)	5 (0.1)
Endometritis	5 (0.1)	2 (<0.1)
Gastroenteritis	5 (0.1)	3 (<0.1)
Mastitis	5 (0.1)	1 (<0.1)
Urinary tract infection	7 (0.2)	6 (0.2)
Investigations	21 (0.6)	17 (0.5)
Foetal heart rate abnormal	7 (0.2)	2 (<0.1)
SARS-CoV-2 test positive	5 (0.1)	2 (<0.1)

임부 < 접종 후 ~ 분만 후 6개월 내 SAE(보고 빈도 ≥0.1%, 일부분 정리) > - SOC / PT

SOC / PT	RSVpreF 120㎍ N=3,698 n(%)	위약 N=3,687 n(%)
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	456 (12.3)	426 (11.6)
Abnormal labour	5 (0.1)	7 (0.2)
Arrested labour	37 (1.0)	43 (1.2)
Breech presentation	6 (0.2)	5 (0.1)
Cephalo-pelvic disproportion	14 (0.4)	19 (0.5)
Eclampsia	7 (0.2)	3 (<0.1)
Failed induction of labour	9 (0.2)	8 (0.2)
Foetal death	6 (0.2)	8 (0.2)
Foetal distress syndrome	67 (1.8)	65 (1.8)
Foetal growth restriction	15 (0.4)	11 (0.3)
Foetal hypokinesia	5 (0.1)	4 (0.1)
Foetal macrosomia	6 (0.2)	7 (0.2)
Gestational hypertension	43 (1.2)	41 (1.1)
Haemorrhage in pregnancy	7 (0.2)	3 (<0.1)
Obstructed labour	15 (0.4)	12 (0.3)
Oligohydramnios	16 (0.4)	21 (0.6)
Postpartum haemorrhage	29 (0.8)	33 (0.9)
Pre-eclampsia	67 (1.8)	53 (1.4)
Premature delivery	30 (0.8)	24 (0.7)
Premature labour	15 (0.4)	9 (0.2)
Premature rupture of membranes	14 (0.4)	16 (0.4)
Premature separation of placenta	19 (0.5)	13 (0.4)
Preterm premature rupture of membranes	15 (0.4)	11 (0.3)
Prolonged labour	23 (0.6)	21 (0.6)
Prolonged pregnancy	9 (0.2)	7 (0.2)
Prolonged rupture of membranes	10 (0.3)	10 (0.3)
Retained placenta or membranes	8 (0.2)	5 (0.1)
Stillbirth	4 (0.1)	1 (<0.1)
Threatened labour	15 (0.4)	15 (0.4)
Uterine atony	5 (0.1)	3 (<0.1)
Vascular disorders	14 (0.4)	13 (0.4)
Hypertension	13 (0.4)	6 (0.2)

< 사망 >

- 임부 시험대상자에서 보고된 사망에는 사산(시험자가 “사산“ 또는 “태아 사망“으로 분류한 경우)이 포함되었으며, 이는 태아와 관련된 사건으로 데이터를 분류함. 이러한 사망은 접종 후 6개월까지 모든 시간 구간에서 보고됨
- RSVpreF군에서는 출산 후 1개월 내 산후 출혈 및 저혈량성 쇼크로 인한 1건의 임부 사망이 보고됨
- 접종 후 6개월까지 보고된 사산건은 총 19건으로 RSVpreF 10건(0.3%), 위약군 9건(0.2%)임

< 특별관심 이상사례(AESI) >

- AESI로 보고된 조산은 RSVpreF군(5.7% [95% CI: 5.0%, 6.5%])과 위약군(4.8% [95% CI: 4.1%, 5.5%])으로 나타났음

● 영아

- 평균 추적 관찰 기간

duration of follow-up (Day)	RSVpreF 120㎍ (N=3,659)	Placebo (N=3,646)
평균	398.0	392.0
범위	1-939	1-1,004

< 출생결과 >

	Maternal Vaccine Group (as Administered) RSVpreF 120 µg (N[a]=3659) n[b] (%)	Placebo (N[a]=3646) n[b] (%)
Gestational age at birth		
≥24 weeks to <28 weeks	1 (<0.1)	1 (<0.1)
≥28 weeks to <34 weeks	21 (0.6)	11 (0.3)
≥34 weeks to <37 weeks	185 (5.1)	160 (4.4)
≥37 weeks to <42 weeks	3423 (93.6)	3437 (94.3)
≥42 weeks	27 (0.7)	34 (0.9)
Apgar score - 1 minute		
n[c]	3625	3606
<4	49 (1.4)	44 (1.2)
4 to <7	135 (3.7)	124 (3.4)
7 to 10	3441 (94.9)	3438 (95.3)
Median (Range)	8.0 (1, 10)	8.0 (1, 10)
Apgar score - 5 minutes		
n[c]	3618	3602
<4	8 (0.2)	5 (0.1)
4 to <7	29 (0.8)	27 (0.7)
7 to 10	3581 (99.0)	3570 (99.1)
Median (Range)	9.0 (1, 10)	9.0 (2, 10)
Apgar score - 10 minutes		
n[c]	999	999
<4	0	0
4 to <7	6 (0.6)	4 (0.4)
7 to 10	993 (99.4)	995 (99.6)
Median (Range)	10.0 (4, 10)	10.0 (5, 10)
Outcome		
Normal	3225 (88.1)	3193 (87.6)
Congenital malformation/anomaly	205 (5.6)	245 (6.7)
Other neonatal problem	226 (6.2)	202 (5.5)
Unknown	0	0
Extremely low birth weight (≤ 1000 g)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
Very low birth weight (> 1000 g to ≤ 1500 g)	3 (<0.1)	6 (0.2)
Low birth weight (> 1500 g to ≤ 2500 g)	182 (5.0)	150 (4.1)
Developmental delay[d]	25 (0.7)	17 (0.5)

* Apgar score(Appearance 피부색, Pulse 심박수, Grimace 반사 및 과민성, Activity 근 긴장도, Respiration 호흡): 신생아 건강 측정 지표로 8~10점(각 항목당 2점)이 정상적인 상태로 평가

< 생후 1개월 이내 발생한 이상사례 >

- 영아가 첫 호흡을 한 이후부터 AE와 SAE가 수집되었고, MA-RTD은 영아의 첫 72시간 동안 AE나 SAE로 기록되었으며, 그 이후에는 연구 개입과 관련되거나 사망을 초래한 경우에만 기록함. 모든 AE는 출생 후 1개월까지 수집되었고, SAE(선천성 이상 포함), AESI, NDCMC(새로 진단된 만성 의학적 상태)는 연구의 참

여 기간 동안 (12개월 또는 24개월까지) 수집됨

- 출생 후 1개월 내 보고된 모든 AE 카테고리에서, 영아 시험대상자의 발생률은 RSVpreF군과 위약군에서 유사하였음(RSVpreF군: 38.0%, 위약군: 35.4%) 두 군 모두에서 대부분의 AE는 경증 또는 중등도였으며, SAE는 ≤4.6%, 생명에 위협적인 이상사례는 ≤1.0%에서 발생함 출생 후 1개월 내 AE로 인해 제외된 영아 시험대상자는 없음

영아 <생후 1개월 이내 발생한 이상사례 요약>

Adverse Event Category	RSVpreF 120㎍ (N=3,659)		Placebo (N=3,646)	
	n (%)	(95%CI)	n	(95%CI)
Any event	1,391 (38.0)	(36.4, 39.6)	1,291 (35.4)	(33.9, 37.0)
Serious (SAE, 중대한 이상사례)	597 (16.3)	(15.1, 17.6)	587 (16.1)	(14.9, 17.3)
Severe (중증)	168 (4.6)	(3.9, 5.3)	142 (3.9)	(3.3, 4.6)
Life-threatening (생명을 위협하는)	34 (0.9)	(0.6, 1.3)	35 (1.0)	(0.7, 1.3)
Related (약물 이상반응)	1 (<0.1)	(0.0, 0.2)	0	(0.0, 0.1)
AESIs	306 (8.4)	(7.5, 9.3)	265 (7.3)	(6.4, 8.2)
Congenital Anomalies	205 (5.6)	(4.9, 6.4)	245 (6.7)	(5.9, 7.6)
NDCMC	10 (0.3)	(0.1, 0.5)	6 (0.2)	(0.1, 0.4)
AE leading to withdrawal	0	(0.0, 0.1)	0	(0.0, 0.1)

영아 < 생후 1개월 이내 AE, 보고 빈도가 ≥0.1% 중 일부 이상사례 발췌> - SOC / PT

SOC / PT	RSVpreF 120㎍ N=3,659 n(%)	위약 N=3,646 n(%)
Any event	**1,391 (38.0)**	**1,291 (35.4)**
Blood and lymphatic system disorders	19 (0.5)	14 (0.4)
Aneamia	4 (0.1)	4 (0.1)
Anaemia neonatal	4 (0.1)	2 (<0.1)
Thrombocytopenia neonatal	4 (0.1)	0
Cardiac disorders	25 (0.7)	27 (0.7)
Bradycardia	6 (0.2)	9 (0.2)
Congenital, familial and genetic disorders	313 (8.6)	318 (8.7)
Accessory auricle	5 (0.1)	3 (<0.1)
Atrial septal defect	39 (1.1)	52 (1.4)
Birth mark	9 (0.2)	8 (0.2)
Congenital naevus	48 (1.3)	31 (0.9)
Congenital skin dimples	7 (0.2)	10 (0.3)
Cryptorchism	12 (0.3)	18 (0.5)
Dacryostenosis congenital	5 (0.1)	1 (<0.1)
Developmental hip dysplasia	11 (0.3)	15 (0.4)
Hydrocele	16 (0.4)	6 (0.2)
Laryngomalacia	8 (0.2)	3 (<0.1)
Tethered oral tissue	57 (1.6)	46 (1.3)
... 외 선천성 유전성 기형 생략		
Gastrointestinal disorders	129 (3.5)	105 (2.9)
Constipation	13 (0.4)	15 (0.4)
Gastrooesophageal reflux disease	23 (0.6)	21 (0.6)
Infantile colic	8 (0.2)	6 (0.2)
Umbilical hernia	24 (0.7)	21 (0.6)
Vomiting	11 (0.3)	5 (0.1)
General disorders and administration site conditions	40 (1.1)	43 (1.2)
Fever neonatal	6 (0.2)	2 (<0.1)
Hypothermia	7 (0.2)	5 (0.1)
Macrosomia	11 (0.3)	10 (0.3)
Pyrexia	10 (0.3)	10 (0.3)
Hepatobiliary disorders	114 (3.1)	108 (3.0)

영아 < 생후 1개월 이내 AE, 보고 빈도가 ≥0.1% 중 일부 이상사례 발췌> - SOC / PT

SOC / PT	RSVpreF 120㎍ N=3,659 n(%)	위약 N=3,646 n(%)
Hyperbilirubinaemia neonatal	110 (3.0)	107 (2.9)
Infections and infestations	131 (3.6)	134 (3.7)
Conjunctivitis	18 (0.5)	16 (0.4)
Infection	19 (0.5)	17 (0.5)
Sepsis neonatal	20 (0.5)	23 (0.6)
Sepsis	8 (0.2)	4 (0.1)
Injury, poisoning and procedural complications	36 (1.0)	46 (1.3)
Contusion	10 (0.3)	8 (0.2)
Investigations	87 (2.4)	75 (2.1)
Apgar score low	8 (0.2)	4 (0.1)
Body temperature increased	12 (0.3)	12 (0.3)
Cardiac murmur	20 (0.5)	24 (0.7)
Oxygen saturation decreased	7 (0.2)	4 (0.1)
Metabolism and nutrition disorders	121 (3.3)	116 (3.2)
Hypoglycaemia	42 (1.1)	39 (1.1)
Hypoglycaemia neonatal	40 (1.1)	30 (0.8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	27 (0.7)	25 (0.7)
Hypotonia neonatal	4 (0.1)	1 (<0.1)
Torticollis	7 (0.2)	7 (0.2)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	24 (0.7)	26 (0.7)
Haemangioma	10 (0.3)	10 (0.3)
Nervous system disorders	41 (1.1)	29 (0.8)
Hypoxic-ischaemic encephalopathy	7 (0.2)	3 (<0.1)
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	619 (16.9)	570 (15.6)
Caput succedaneum	18 (0.5)	23 (0.6)
Cephalhaematoma	16 (0.4)	16 (0.4)
Jaundice neonatal	267 (7.3)	250 (6.9)
Large for dates baby	24 (0.7)	17 (0.5)
Low birth weight baby	186 (5.1)	158 (4.3)
Premature baby	207 (5.7)	172 (4.7)
Small for dates baby	32 (0.9)	40 (1.1)
Umbilical cord around neck	16 (0.4)	12 (0.3)
Renal and urinary disorders	20 (0.5)	27 (0.7)
Hydronephrosis	7 (0.2)	9 (0.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	255 (7.0)	245 (6.7)
Cyanosis neonatal	10 (0.3)	12 (0.3)
Dyspnoea	6 (0.2)	1 (<0.1)
Hypoxia	8 (0.2)	4 (0.1)
Infantile apnoea	14 (0.4)	6 (0.2)
Meconium aspiration syndrome	12 (0.3)	9 (0.2)
Neonatal asphyxia	9 (0.2)	9 (0.2)
Neonatal respiratory distress	20 (0.5)	20 (0.5)
Respiratory distress	70 (1.9)	66 (1.8)
Transient tachypnoea of the newborn	47 (1.3)	49 (1.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	144 (3.9)	129 (3.5)
Dermatitis diaper	31 (0.8)	38 (1.0)
Erythema toxicum neonatorum	19 (0.5)	15 (0.4)
Rash	20 (0.5)	17 (0.5)

< 생후 1개월까지의 약물이상반응 >

- RSVpreF군에서 발생한 1건의 약물이상반응인 조산(경증; 임신 연령 36주 5일)은 임부의 접종(접종일 86일) 및 영아의 출생(출생일 1일)과 관련하여 시험자에 의해 임부 백신 접종과 연관성이 있다고 평가되었음

영아 < 생후 1개월까지 약물이상반응 >

	SOC PT	RSVpreF 120㎍ (N=3,659)		Placebo (N=3,646)	
		n (%)	(95%CI)	n	(95%CI)
생후 1개월까지	Any event	1 (<0.1)	(0.0, 0.2)	0	(0.0, 0.1)
	Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	1 (<0.1)	(0.0, 0.2)	0	(0.0, 0.1)
	Premature baby	1 (<0.1)	(0.0, 0.2)	0	(0.0, 0.1)

< SAE >

- SAE는 출생 후 1개월 내 두 군에서 유사한 빈도로 보고되었으며(≤16.3%), 최대 24개월까지 수집됨
- SAE 발생 비율은 RSVpreF군(19.0%)과 위약군(18.9%)에서 유사했으며, 주로 출생 후 1개월 이내에 발생(≤16.3%)
- RSVpreF군은 호흡기계, 산과/부인과/주산기 상태, 감염 및 기생충 감염 영역에서 각각 4.5%, 3.9%, 3.6%로 가장 높은 SAE 발생률을 보였고, 위약군에서도 유사(4.2%, 3.5%, 3.1%)
- RSVpreF군에서 가장 빈번한 SAE(≥1.0%): 신생아 황달(2.1%), 신생아 고빌리루빈혈증(1.4%), 조산아(1.3%), 호흡곤란(1.3%)이었고 위약군 그룹에서 동일하게 보고됨(1.9%, 1.2%, 1.2%, 1.3%)

영아 < 생후 24개월 이내 발생한 SAE>, *대분류군만 정리*

SOC PT	RSVpreF 120㎍ (N=3,659)	Placebo (N=3,646)
	n (%)	n (%)
Any event	697 (19.0)	689 (18.9)
Blood and lymphatic system disorders	8 (0.2)	9 (0.2)
Cardiac disorders	18 (0.5)	15 (0.4)
Congenital, familial and genetic disorders	177 (4.8)	216 (5.9)
Gastrointestinal disorders	26 (0.7)	35 (1.0)
General disorders and administration site conditions	13 (0.4)	23 (0.6)
Hepatobiliary disorders	57 (1.6)	45 (1.2)
Infections and infestations	132 (3.6)	113 (3.1)
Injury, poisoning and procedural complications	25 (0.7)	20 (0.5)
Investigations	21 (0.6)	15 (0.4)
Metabolism and nutrition disorders	57 (1.6)	50 (1.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	16 (0.4)	11 (0.3)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	11 (0.3)	8 (0.2)
Nervous system disorders	49 (1.3)	45 (1.2)
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	144 (3.9)	129 (3.5)
Renal and urinary disorders	17 (0.5)	23 (0.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	164 (4.5)	152 (4.2)

< 새로 진단된 만성 의학적 상태NDCMC) >

- 새로 진단된 만성 의학적 상태(NDCMC)는 생후 24개월까지 RSVpreF군(3.9%)과 위약군(4.5%)에서 유사한 빈도로 보고됨
- MA-RTD 방문 중 또는 이상사례로 보고된 천식 관련 진단은 두 군에서 비슷한 발생률(RSVpreF군 6.8% vs 위약군 6.3%)로 관찰됨
- NDCMC로 인해 연구에서 제외된 영아 시험대상자는 없었음

영아 < 생후 24개월 이내 발생한 NDCMC, 대분류군만 정리>

SOC PT	RSVpreF 120㎍ (N=3,659)		Placebo (N=3,646)	
	n (%)	(95%CI)	n	(95%CI)
Any event	144 (3.9)	(3.3, 4.6)	163 (4.5)	(3.8, 5.2)
Congenital, familial and genetic disorders	5 (0.1)	(0.0, 0.3)	4 (0.1)	(0.0, 0.3)
Endocrine disorders	1 (<0.1)	(0.0, 0.2)	3 (<0.1)	(0.0, 0.2)
Gastrointestinal disorders	14 (0.4)	(0.2, 0.6)	11 (0.3)	(0.2, 0.5)
Immune system disorders	20 (0.5)	(0.3, 0.8)	31 (0.9)	(0.6, 1.2)
Investigations	4 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.1)
Metabolism and nutrition disorders	6 (0.2)	(0.1, 0.4)	3 (<0.1)	(0.0, 0.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	50 (1.4)	(1.0, 1.8)	56 (1.5)	(1.2, 2.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	33 (0.9)	(0.6, 1.3)	50 (1.4)	(1.0, 1.8)

< 사망 >

- 영아 사망은 생후 24개월까지 시간 구간별로 정리되었으며, 모든 기간 동안 보고된 사망이 포함됨. 영아 사망 중 임부 백신 접종과 관련성이 있다고 평가된 사례는 없음
- 총 22건의 영아 사망이 생후 24개월까지 보고되었으며, RSVpreF군 8건(0.2%)과 위약군 14건(0.4%)임. 이 중 주요 분석 기준일 이후 추가된 사망은 RSVpreF군 3건과 위약군 2건임

영아 < 생후 1개월, 24개월까지의 사망>

SOC PT		RSVpreF 120㎍ (N=3,659)		Placebo (N=3,646)	
		n (%)	(95%CI)	n	(95%CI)
생후 1개월 까지	Any event	3 (<0.1)	(0.0, 0.2)	5 (0.1)	(0.0, 0.3)
	Escherichia sepsis	1 (<0.1)	(0.0, 0.2)	0	(0.0, 0.1)
	Meconium aspiration syndrome	1 (<0.1)	(0.0, 0.2)	1 (<0.1)	(0.0, 0.2)
	Premature baby	1 (<0.1)	(0.0, 0.2)	0	(0.0, 0.1)
생후 24개 월까 지	Any event	8 (0.2)	(0.1, 0.4)	14 (0.4)	(0.2, 0.6)
	Chronic hepatic failure	1 (<0.1)	(0.0, 0.2)	0	(0.0, 0.1)
	Enterovirus infection	1 (<0.1)	(0.0, 0.2)	0	(0.0, 0.1)
	Escherichia sepsis	1 (<0.1)	(0.0, 0.2)	0	(0.0, 0.1)
	Gastroenteritis	1 (<0.1)	(0.0, 0.2)	1 (<0.1)	(0.0, 0.2)
	Ill-defined disorder	1 (<0.1)	(0.0, 0.2)	1 (<0.1)	(0.0, 0.2)
	Interstitial lung disease	1 (<0.1)	(0.0, 0.2)	0	(0.0, 0.1)
	Meconium aspiration syndrome	1 (<0.1)	(0.0, 0.2)	1 (<0.1)	(0.0, 0.2)
	Premature baby	1 (<0.1)	(0.0, 0.2)	1 (<0.1)	(0.0, 0.2)
	Rhinovirus infection	1 (<0.1)	(0.0, 0.2)	0	(0.0, 0.1)
	Skull base tumour	1 (<0.1)	(0.0, 0.2)	0	(0.0, 0.1)

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

6.5.3.1. C3671006 - (3상)

- 건강한 65세 이상 성인에서 표준 용량 면역증강 계절성 불활화 인플루엔자(Flu) 백신과 병용

시험명	65세 이상 성인을 대상으로 계절성 불활화 인플루엔자 백신과 병용투여한 호흡기 세포 융합 바이러스(Respiratory Syncytial Virus, RSV) 융합-전 F subunit 백신의 안전성, 내약성 및 면역원성을 평가하기 위한 3상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상시험		
임상단계	제Ⅲ상	연구번호	C3671006
시험기관	호주, 31개 기관	시험기간	첫 번째 시험대상자 첫 번째 방문(FSFV): 2022.04.13. 마지막 시험대상자의 마지막 방문(LSLV): 2022.10.12.
1차목적 및 평가변수	·계절성 불활화 인플루엔자 백신(SIIV, Seasonal Inactivated Influenza Vaccine)과 병용투여 시(RSVpreF + SIIV) RSVpreF로 유도되는 면역반응이 SIIV 투여 후 1개월 시점에 순차 투여한 RSVpreF로 유도되는 면역반응(RSV-A 및 RSV-B nAb GMT)에 비해 비열등함을 입증 (분석군) 면역원성에 대한 일차 분석은 evaluable immunogenicity population에 대해 수행 (평가변수) RSVpreF 단독(순차 투여군) 대비 RSVpreF + SIIV에서 각 RSV 아형(A 또는 B)에 대해 RSVpreF 백신 접종 후 1개월 시점의 NT의 GMR (성공기준) GMT 비율[병용투여군의 GMT를 순차투여군의 GMT로 나눈 값]에 대한 양측 95% CI의 하한 > 0.667 (1.5배 비열등 기준)		
	·RSVpreF와 병용투여 시(RSVpreF + SIIV) SIIV로 유도되는 면역반응이 SIIV 단독으로 유도되는 면역반응(strain specific HAI titer)에 비해 비열등함을 입증 (분석군) 면역원성에 대한 일차 분석은 evaluable immunogenicity population에 대해 수행 (평가변수) SIIV 백신 단독 투여군 대비 병용투여군의 SIIV 백신 접종 후 1개월 시점의 해당 HAI(또는 H3N2 중화 항체) 역가의 GMR (성공기준) 각 FLU 백신 strain에 대한 GMT 비율[병용투여군의 GMT를 단독투여군의 GMT로 나눈 값]에 대한 양측 95% CI의 하한 > 0.667 (1.5배 비열등 기준)		
	(안전성) ·각 백신 접종 후 7일 동안 e-diary에 자가 보고한 국소 반응 • 주사 부위 발적, 주사 부위 종창 및 주사 부위 통증 ·각 백신 접종 후 7일 동안 e-diary에 자가 보고한 전신 사례 • 발열, 피로, 두통, 오심, 구토, 설사, 근육통 및 관절통 ·각 백신 접종 후 1개월 이내의 AE 및 SAE		
대상질환 및 피험자수	(계획) 65세 이상의 건강한 고령자 약 1,400명을 시험에 등록하기로 계획했음 (분석) 총 1,403명의 시험대상자(병용투여군 705명, 순차투여군 698명)가 무작위배정되었음 무작위배정된 시험대상자 중 1,399명(99.7%)이 1차 백신 접종을 완료했고 1,381명(98.4%)이 2차 백신 접종을 완료했음. 전체적으로, 시험대상자 1,378명(98.2%)이 시험을 완료했음 * Safety population: 병용 투여군 703명, 순차 투여군 696명, 총 1,399명 mITT immunogenicity population: 병용 투여군 688~691명, 순차 투여군 692~693명 Evaluable RSV immunogenicity population: 병용 투여군 680~681명, 순차 투여군 670~671명 Evaluable SIIV immunogenicity population: 병용 투여군 674~670명, 순차 투여군 686~687명 · 1차 백신 접종 후 2차 백신 접종 전까지의 가장 흔한 중단 사유는, 병용투여군의 경우 AE(7명[1.0%])와 시험대상자의 결정에 따른 참여 중단(3명[0.4%])이었고, 순차투여군의 경우 AE(3명[0.4%])였음 · 2차 백신 접종 후의 중단 사유는 병용투여군의 경우 추적관찰 실패(1명[0.1%]) 및 기타(1명[0.1%])였고, 순차투여군의 경우 추적관찰 실패(1명[0.1%])였음		
IP	·계절성 불활화 인플루엔자 백신(SIIV): 상용 SIIV(플루아드쿼드[Fluad® Quad, Seqirus Inc.]) ☞ 표준 용량(각 strain 별 15㎍)의 면역증강 백신 ·RSV 융합-전 F subunit 백신(RSVpreF) 120 ㎍ 또는 위약 ·RSVpreF 및 위약은 유리 바이알에 담긴 흰색 덩어리로 제공되었으며, 재구성 시 멸균수 희석액이 들어 있는 프리필드시린지(PFS)를 사용하도록 했음 ·RSVpreF 및 위약은 왼쪽 팔의 삼각근에 근육주사하였으며, SIIV는 오른쪽 팔의 삼각근에 근육주사로 투여했음		
시험방법	< Study design >		

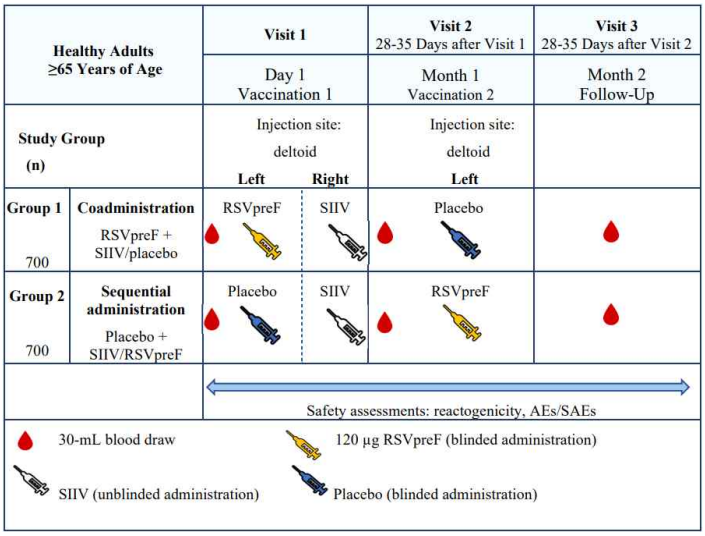
및 투여방법	
주요 선정기준	·시험 일정, 절차 및 검사, 기록, 생활방식 고려사항을 준수할 의향과 능력이 있고, 시험자의 임상적 판단에 따라 건강한 것으로 판정된 65세 이상의 남성 및 여성 시험대상자가 포함되었음 ·등록 전 6주 동안 질환의 악화로 인해 요법이나 입원에 유의한 변화가 필요하지 않은 질환으로 정의된 기존의 안정성인 질환이 있는 건강한 시험대상자는 선정될 수 있었음
주요 제외기준	·근육 주사가 금기되는 출혈 상태, 백신이나 IP 또는 관련 백신의 성분에 약물이상반응이나 알레르기 반응의 과거력, 달걀 또는 닭 단백질/제품에 대한 알레르기, 길랭-바레 증후군 과거력, 중대한 만성 질환(예: 악성 종양, 말기 신장 질환, 불안정 심장 질환), 면역 결핍이 알려져 있거나 의심되는 경우, 정신과 질환 또는 자살 생각/행동, 시험 참여의 위해성을 높일 수 있는 기타 의학적 상태 또는 실험실 검사 이상 등이 있는 시험대상자는 시험에서 제외됨
시험결과	1차 면역원성 ·co-primary endpoint - 1.5배 허용한계를 기준으로 한 면역 반응 유도의 비열등성은 병용투여군에 대해 평가 가능 RSVpreF 및 SIIV 면역원성 모집단 모두에서 입증되었음 - RSV-A 및 RSV-B NT와 4개의 strain 특이적 SIIV HAI 역가에 대한 GMR(개별 백신 단독투여 대비 병용투여)의 양측 95% CI 하한이 모두 >0.667이었음

Table 8. SIIV HAI and RSV Neutralizing Titer GMTs/GMRs at 1 Month After Vaccination – Evaluable SIIV Immunogenicity Population and Evaluable RSV Immunogenicity Population

		Vaccine Group (as Randomized)						Comparison	
		Coadministration (RSVpreF + SIIV)/Placebo			Sequential-Administration (Placebo + SIIV)/RSVpreF				
Vaccine	Assay: Strain or Subgroup	N[a]	GMT[b]	(95% CI[b])	N[a]	GMT[b]	(95% CI[b])	GMR[c]	(95% CI[c])
SIIV[d]	HAI: H1N1 A/Victoria	680	139.6	(128.8, 151.2)	687	162.2	(149.9, 175.6)	0.86	(0.769, 0.963)
	HAI: H3N2 A/Darwin	679	104.7	(96.3, 113.8)	687	136.4	(125.0, 148.8)	0.77	(0.680, 0.866)
	HAI: B/Austria	674	113.3	(103.2, 124.3)	686	126.3	(115.6, 138.0)	0.90	(0.789, 1.019)
	HAI: B/Phuket	679	106.7	(98.7, 115.4)	687	123.2	(114.6, 132.4)	0.87	(0.779, 0.964)
RSVpreF[e]	NT: RSV A	681	19709.9	(18445.0, 21061.7)	671	22817.1	(21284.8, 24459.7)	0.86	(0.785, 0.951)
	NT: RSV B	680	18384.5	(17093.1, 19773.5)	670	21621.4	(20071.6, 23290.8)	0.85	(0.766, 0.943)

☞ 순차투여군 대비 병용투여군에서 사전에 정의한 비열등성 기준을 모두 충족하였음.
다만, A/H3N2 HAI GMT 및 B/Victoria(B/Austria) HAI GMT와 RSV (A 및 B 모두) 중화항체 GMT는 순차 투여군에 비해 병용 투여군에서 수치적으로 낮은 경향을 보였음

- mITT(Modified Intent-to-Treat) 면역원성 모집단에서도 유사한 결과가 나왔음

14.6. SIIV HAI and RSV Neutralizing Titer GMTs/GMRs at 1 Month After Vaccination – mITT Immunogenicity Population

		Vaccine Group (as Randomized)							
		Coadministration (RSVpreF + SIIV)/Placebo			Sequential-Administration (Placebo + SIIV)/RSVpreF			Comparison	
Vaccine	Assay: Strain or Subgroup	N[a]	GMT[b]	(95% CI[b])	N[a]	GMT[b]	(95% CI[b])	GMR[c]	(95% CI[c])
SIIV	HAI: H1N1 A/Victoria	689	139.1	(128.5, 150.6)	693	162.3	(150.0, 175.6)	0.86	(0.767, 0.959)
	HAI: H3N2 A/Darwin	688	104.2	(96.0, 113.2)	693	136.5	(125.1, 148.9)	0.76	(0.678, 0.861)
	HAI: B/Austria	683	113.0	(103.0, 124.0)	692	125.8	(115.2, 137.4)	0.90	(0.791, 1.021)
	HAI: B/Phuket	688	106.1	(98.1, 114.7)	693	123.2	(114.7, 132.4)	0.86	(0.774, 0.957)
RSVpreF	NT: RSV A	690	19725.4	(18466.8, 21069.8)	693	22503.9	(21018.1, 24094.7)	0.88	(0.797, 0.964)
	NT: RSV B	689	18380.6	(17099.2, 19758.0)	692	21152.9	(19658.4, 22761.0)	0.87	(0.784, 0.963)

☞ 순차투여군 대비 병용투여군에서 사전에 정의한 비열등성 기준을 모두 충족하였음.
다만, A/H3N2 HAI GMT는 순차 투여군에 비해 병용 투여군에서 수치적으로 낮은 경향을 보였음

- 연령별 평가 가능 RSVpreF 및 SIIV 면역원성 모집단에 대한 **하위군 분석 결과**는

14.7. SIIV HAI and RSV Neutralizing Titer GMTs/GMRs at 1 Month After Vaccination by Age Group – Evaluable SIIV Immunogenicity Population and Evaluable RSV Immunogenicity Population

			Vaccine Group (as Randomized)							
			Coadministration (RSVpreF + SIIV)/Placebo			Sequential-Administration (Placebo + SIIV)/RSVpreF			Comparison	
Age Group	Vaccine	Assay: Strain or Subgroup	N[a]	GMT[b]	(95% CI[b])	N[a]	GMT[b]	(95% CI[b])	GMR[c]	(95% CI[c])
65-74 years	SIIV[d]	HAI: H1N1 A/Victoria	551	148.6	(136.3, 162.1)	550	173.8	(159.7, 189.0)	0.86	(0.758, 0.965)
		HAI: H3N2 A/Darwin	550	103.0	(94.1, 112.7)	550	143.2	(129.5, 158.2)	0.72	(0.629, 0.823)
		HAI: B/Austria	546	107.9	(97.0, 119.9)	549	123.0	(111.3, 135.9)	0.88	(0.758, 1.014)
		HAI: B/Phuket	550	114.1	(104.8, 124.2)	550	128.5	(118.7, 139.2)	0.89	(0.790, 0.997)
	RSVpreF[e]	NT: RSV A	552	20110.1	(18742.9, 21577.1)	537	22525.5	(20899.4, 24278.1)	0.89	(0.806, 0.989)
		NT: RSV B	551	18549.4	(17128.2, 20088.4)	536	21442.0	(19774.8, 23249.7)	0.87	(0.772, 0.969)
≥75 years	SIIV[d]	HAI: H1N1 A/Victoria	129	106.7	(87.4, 130.2)	137	123.2	(100.4, 151.1)	0.87	(0.652, 1.151)
		HAI: H3N2 A/Darwin	129	112.4	(90.9, 138.9)	137	112.3	(94.5, 133.4)	1.00	(0.763, 1.313)
		HAI: B/Austria	128	139.5	(116.1, 167.8)	137	140.6	(115.9, 170.6)	0.99	(0.761, 1.295)
		HAI: B/Phuket	129	80.2	(66.1, 97.4)	137	103.9	(87.3, 123.6)	0.77	(0.596, 1.001)
	RSVpreF[e]	NT: RSV A	129	18085.5	(15107.3, 21650.8)	134	24024.0	(20106.2, 28705.2)	0.75	(0.585, 0.969)
		NT: RSV B	129	17696.8	(14787.1, 21179.0)	134	22354.3	(18576.8, 26899.9)	0.79	(0.612, 1.023)

- 65~74세 연령구간에서는 GMR 양측 95% CI 하한이 모두 >0.667이었음
- 75세 이상 연령구간에서는 A/H3N2 HAI GMR 및 B/Victoria(B/Austria) HAI GMR의 양측 95% CI 하한이 >0.667이었음

☞ 연령구간 별 하위분석은 사전에 비열등성 가설 검정이 설정되지 않았음

2차 면역	·평가 가능 RSVpreF 면역원성 모집단의 경우, 기저치 대비 RSVpreF 접종 후 1개월 시점의 RSV-A 및 RSV-B NT GMFR은 두 투여군 모두 ≥10.0이었음

원성

• 병용 투여군: RSV-A 10.0 (9.28, 10.87), RSV-B 10.1 (9.38, 10.97)
• 순차 투여군: RSV-A 11.4 (10.46, 12.36), RSV-B 12.0 (11.02, 12.98)

·병용투여군의 경우 1차 백신 접종 후 2개월 시점에 면역 반응이 기저치 대비 상승된 상태로 유지되었음 (RSV-A 7.8, RSV-B 7.6)

Table 9. RSV 50% Neutralizing Titer GMTs and GMFRs – Evaluable RSV Immunogenicity Population

			GMTs			GMFRs		
RSV Subgroup	Time Point	Vaccine Group (as Randomized)	n[a]	GMT[b]	95% CI[b]	n[c]	GMFR[d]	95% CI[d]
RSV A	Before RSVpreF vaccination[e]	Coadministration (RSVpreF + SIIV)/Placebo	681	1951.2	(1829.4, 2081.2)	NA	NA	NA
		Sequential-Administration (Placebo + SIIV)/RSVpreF	670	1999.1	(1862.4, 2145.8)	NA	NA	NA
	1 Month after RSVpreF vaccination[e]	Coadministration (RSVpreF + SIIV)/Placebo	681	19709.9	(18445.0, 21061.7)	681	10.0	(9.28, 10.87)
		Sequential-Administration (Placebo + SIIV)/RSVpreF	671	22817.1	(21284.8, 24459.7)	670	11.4	(10.46, 12.36)
	2 Months after RSVpreF vaccination[e]	Coadministration (RSVpreF + SIIV)/Placebo	678	15357.5	(14395.8, 16383.5)	678	7.8	(7.27, 8.42)
RSV B	Before RSVpreF vaccination[e]	Coadministration (RSVpreF + SIIV)/Placebo	681	1810.2	(1695.7, 1932.4)	NA	NA	NA
		Sequential-Administration (Placebo + SIIV)/RSVpreF	671	1807.6	(1683.0, 1941.4)	NA	NA	NA
	1 Month after RSVpreF vaccination[e]	Coadministration (RSVpreF + SIIV)/Placebo	680	18384.5	(17093.1, 19773.5)	680	10.1	(9.38, 10.97)
		Sequential-Administration (Placebo + SIIV)/RSVpreF	670	21621.4	(20071.6, 23290.8)	670	12.0	(11.02, 12.98)
	2 Months after RSVpreF vaccination[e]	Coadministration (RSVpreF + SIIV)/Placebo	678	13681.7	(12749.1, 14682.5)	678	7.6	(7.03, 8.12)
RSV A/B	Before RSVpreF vaccination[e]	Coadministration (RSVpreF + SIIV)/Placebo	681	1879.4	(1774.0, 1991.1)	NA	NA	NA
		Sequential-Administration (Placebo + SIIV)/RSVpreF	671	1900.9	(1782.0, 2027.8)	NA	NA	NA
	1 Month after RSVpreF vaccination[e]	Coadministration (RSVpreF + SIIV)/Placebo	681	19027.0	(17848.6, 20283.2)	681	10.1	(9.37, 10.88)
		Sequential-Administration (Placebo + SIIV)/RSVpreF	671	22216.6	(20781.9, 23750.3)	671	11.7	(10.78, 12.61)
	2 Months after RSVpreF vaccination[e]	Coadministration (RSVpreF + SIIV)/Placebo	678	14495.4	(13620.7, 15426.2)	678	7.7	(7.18, 8.24)

·평가 가능 SIIV 면역원성 모집단의 경우, 기저치 대비 strain 특이적 HAI 역가의 GMFR은 strain별로 다양했으나 두 투여군 모두 >2.0이었음(범위: 2.1~5.4)

• 병용 투여군: A/HIN1 2.6 (2.37, 2.85), A/H3N2 4.1 (3.78, 4.49)
B/Victoria(B/Austria) 3.1 (2.80, 3.32), B/Yamagata 2.1 (1.95, 2.23)
• 순차 투여군: A/HIN1 3.3 (3.00, 3.65), A/H3N2 5.4 (4.92, 5.84)
B/Victoria(B/Austria) 3.5 (3.26, 3.87), B/Yamagata 2.3 (2.15, 2.48)

Table 10. HAI GMTs and GMFRs – Evaluable SIIV Immunogenicity Population

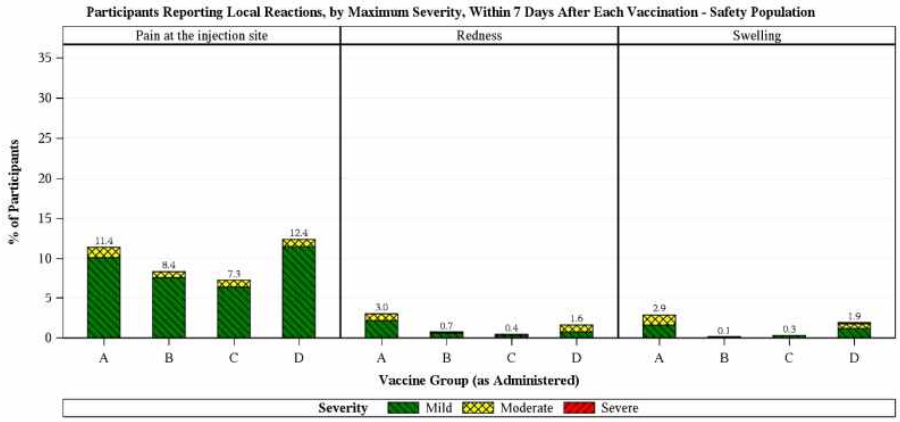
		Sampling Time Point								
		Before SIIV Vaccination			1 Month After SIIV Vaccination			Fold Rise		
Influenza Strain	Vaccine Group (as Randomized)	n[a]	GMT[b]	95% CI[b]	n[a]	GMT[b]	95% CI[b]	n[c]	GMFR[d]	95% CI[d]
H1N1 A/Victoria	Coadministration (RSVpreF + SIIV)/Placebo	678	48.8	(44.3, 53.9)	680	139.6	(128.8, 151.2)	678	2.6	(2.37, 2.85)
	Sequential-Administration (Placebo + SIIV)/RSVpreF	684	43.3	(39.2, 47.8)	687	162.2	(149.9, 175.6)	684	3.3	(3.00, 3.65)
H3N2 A/Darwin	Coadministration (RSVpreF + SIIV)/Placebo	678	21.9	(20.2, 23.7)	679	104.7	(96.3, 113.8)	678	4.1	(3.78, 4.49)
	Sequential-Administration (Placebo + SIIV)/RSVpreF	682	21.7	(20.0, 23.5)	687	136.4	(125.0, 148.8)	682	5.4	(4.92, 5.84)
B/Austria	Coadministration (RSVpreF + SIIV)/Placebo	677	32.4	(29.3, 35.8)	674	113.3	(103.2, 124.3)	673	3.1	(2.80, 3.32)
	Sequential-Administration (Placebo + SIIV)/RSVpreF	679	31.0	(28.2, 34.1)	686	126.3	(115.6, 138.0)	679	3.5	(3.26, 3.87)
B/Phuket	Coadministration (RSVpreF + SIIV)/Placebo	680	47.5	(43.3, 52.0)	679	106.7	(98.7, 115.4)	679	2.1	(1.95, 2.23)
	Sequential-Administration (Placebo + SIIV)/RSVpreF	683	49.7	(45.4, 54.3)	687	123.2	(114.6, 132.4)	683	2.3	(2.15, 2.48)

Abbreviations: GMFR = geometric mean fold rise; GMT = geometric mean titer; HAI = hemagglutination inhibition assay; LLOQ = lower limit of quantitation.
Note: The LLOQ titer value was 10 for HAI. Assay results below the LLOQ are set to 0.5 × LLOQ for all GMTs and GMFRs calculation, except when the prevaccination assay result is < LLOQ while the postvaccination result is ≥ LLOQ, in which case the prevaccination value is set to LLOQ when calculating GMFRs.

탐색적 면역원성	·평가 가능 SIIV 면역원성 모집단의 경우, IP 투여 후 1개월 시점에 strain-특이적 HAI 역가 혈청 방어(seroprotection)를 나타낸 시험대상자의 비율은 • 병용 투여군: RSVpreF + SIIV 투여의 경우, 85.3%~91.6%이었음 • 단독 투여군: 위약 + SIIV 투여의 경우, 혈청 방어율은 89.5%~94.3%이었음 * 혈청 방어(Seroprotection)는 HAI 항체 역가가 1:40 이상일 때로 정의됨 ·평가 가능 SIIV 면역원성 모집단의 경우, IP 투여 후 1개월 시점의 혈청 전환율은 • 병용 투여군: RSVpreF + SIIV 투여의 경우, 25.3%~58.8%이었음 • 단독 투여군: 위약 + SIIV 투여의 경우, 28.0%~62.6%이었음 · B/Yamagata(B/Phuket) strain에 대해서는 병용투여군(RSVpreF + SIIV 투여; 25.3%) 및 단독투여군(위약 + SIIV 투여; (28.0%)의 혈청 전환율이 다른 3개 strain(범위: 36.6%~62.6%, 두 투여군 모두에서 신뢰 구간 하한 >30%)에 비해 더 낮았음 * 혈청 전환(Seroconversion)은 SIIV 투여 전 HAI 항체 역가가 1:10 이상인 경우 SIIV 투여 후 HAI 항체 역가가 4배 이상 상승(≥4-fold rise)한 경우, 또는 투여 전 역가는 1:10 미만인 경우 SIIV 투여 후 HAI 항체 역가가 1:40 이상으로 정의됨
안전성	·Solicted Local AR - 백신 접종 후 7일 이내 *(safety population)* • 주사 부위 발적, 주사 부위 종창 및 주사 부위 통증 - IP 투여 후 7일 이내에 국소 반응을 보고한 시험대상자의 비율은 • RSVpreF 투여군 13.7%~14.0%, 위약군 7.6%~9.1%였음 - 가장 빈번하게 보고된 국소 반응은 "주사 부위 통증"으로, • RSVpreF 투여군 11.4%~12.4%, 위약군 7.3%~8.4%였음

- 백신 접종 후 7일 이내에 RSVpreF 투여군 또는 위약군에서 보고된 주사 부위 국소 반응은 대부분 중증도가 경증 또는 중등도였음. 2차 백신 접종 시 RSVpreF를 단독투여받은 1명(0.1%)의 시험대상자에서 중증 종창이 보고되었음
- 국소 반응의 발생시점 및 지속기간의 중앙값은
  - RSVpreF 투여군: 발생 시점 제2일~제3일, 지속 기간 1.0일~2.0일 범위였음
  - 위약군: 발생 시점 제1일~제3일, 지속 기간 1.0일~15.5일 범위였음

Figure 3. Participants Reporting Local Reactions, by Maximum Severity, Within 7 Days after Each Vaccination – Safety Population



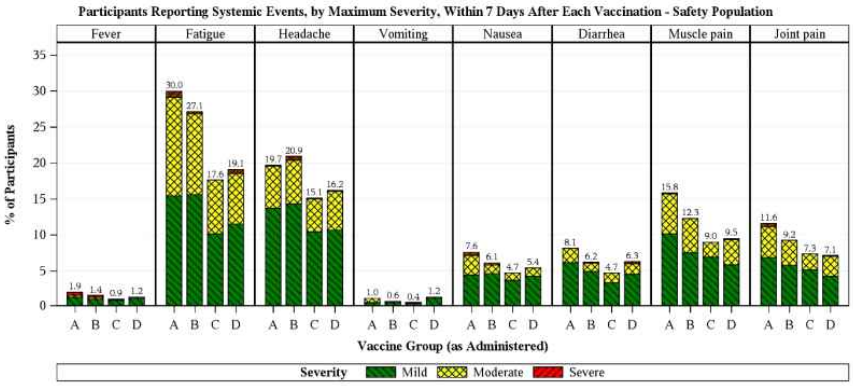
Abbreviations: A = Coadministration Group/Visit 1: RSVpreF and SIIV; B = Sequential-Administration Group/Visit 1: Placebo and SIIV; C = Coadministration Group/Visit 2: Placebo; D = Sequential-Administration Group/Visit 2: RSVpreF.
Note: Local reactions were collected in the electronic diary (e-diary) from Day 1 through Day 7 after each vaccination. Any reactogenicity reported as related adverse events within 7 days of each vaccination from participants with e-diary transmitted are included in this figure.
Note: Local reactions were reported by participants at the RSVpreF/Placebo injection site only.
Note: Pain at the injection site: mild = does not interfere with activity, moderate = interferes with activity, severe = prevents daily activity.
Note: Redness/Swelling: mild greater than or equal to 2.5 cm to 5.0 cm; moderate >5.0 cm to 10.0 cm; severe >10.0 cm, or actual severity reported from a related AE.

A: 병용 투여군(방문 1; RSVpreF 주사 부위), B: 순차 투여군(방문 1; 위약 투여 부위),
C: 병용 투여군(방문 2; 위약 주사 부위), D: 순차 투여군(방문 2; RSVpreF 주사 부위)

·Solicted Systemic AE - 백신 접종 후 7일 이내 *(safety population)*
- 발열, 피로, 두통, 오심, 구토, 설사, 근육통 및 관절통

- IP 투여 후 7일 이내에 전신 사례를 보고한 시험대상자의 비율은
  - RSVpreF + SIIV(44.7%) > 위약 + SIIV(41.4%) > RSVpreF 단독투여(34.4%) > 위약 단독투여(31.6%)
    * %(95%CI): 44.7% (40.9, 48.4) 41.4% (37.7, 45.2) 34.4% (30.8, 38.1) 31.6% (28.1, 35.2)
- 가장 빈번하게 보고된 전신 사례는 "피로, 두통, 근육통"이었음
- **피로**
  - RSVpreF + SIIV(**30.0%**) > 위약 + SIIV(**27.1%**) > RSVpreF 단독투여(**19.1%**) > 위약 단독투여(17.6%)
    * %(95%CI): 30.0% (26.6, 33.5) 27.1% (23.8, 30.6) 19.1% (16.2, 22.2) 17.6% (14.8, 20.7)
- 두통은
  - 위약 + SIIV(20.9%) > RSVpreF + SIIV(19.7%) > RSVpreF 단독투여(16.2%) > 위약 단독투여(15.1%)
    * %(95%CI): 20.9% (18.0, 24.1) 19.7% (16.8, 22.8) 16.2% (13.5, 19.2) 15.1% (12.5, 18.0)
- **근육통**
  - RSVpreF + SIIV(**15.8%**) > 위약 + SIIV(12.3%) > RSVpreF 단독투여(**9.5%**) > 위약 단독투여(9.0%)
    * %(95%CI): 15.8% (13.2, 18.8) 12.3% (9.9, 14.9) 9.5% (7.4, 11.9) 9.0% (6.9, 11.4)
- 백신 접종 후 7일 이내에 보고된 대부분의 전신 사례는 중증도가 경증 또는 중등도였음. 중증 전신 사례는 두 투여군 모두에서 각 백신 접종 후 시험대상자의 0.1%~1.7%에서 보고되었음
- 전신 사례의 발생시점 및 지속기간의 중앙값은
  - RSVpreF + SIIV 투여: 발생 시점 제2일~제4일, 지속 기간 1.0일~2.0일 범위였음
  - RSVpreF 단독투여: 발생 시점 제2일~제4.5일, 지속 기간 1.0일~2.0일 범위였음
  - 위약 + SIIV 투여: 발생 시점 제2일~제4일, 지속 기간 1.0일
  - 위약 단독투여: 발생 시점 제2일~제5일, 지속 기간 1.0일
- 백신 접종 후 발열의 발생률은 낮았음(<2.0%). RSVpreF + SIIV에서 3건(0.4%)의 중증 발열 사례가 보고되었고 위약 + SIIV에서 2건(0.3%)의 중증 사례가 보고되었음. 백신 접종 후 4등급 발열(>40.0° C)이 보고된 사례는 없었음

Figure 4. Participants Reporting Systemic Events, by Maximum Severity, Within 7 Days After Each Vaccination – Safety Population



Abbreviations: A = Coadministration Group/Visit 1: RSVpreF and SIIV; B = Sequential-Administration Group/Visit 1: Placebo and SIIV; C = Coadministration Group/Visit 2: Placebo; D = Sequential-Administration Group/Visit 2: RSVpreF.
Note: Systemic events were collected in the electronic diary (e-diary) from Day 1 through Day 7 after each vaccination. Any reactogenicity reported as related adverse events within 7 days of each vaccination from participants with e-diary transmitted are included in this figure.
Note: For data from e-diary, fever - mild:38.0°C-38.4°C; moderate:>38.4°C-38.9°C; severe:>38.9°C-40.0°C; for vomiting - mild: 1 to 2 times in 24 hours; moderate: >2 times in 24 hours; severe: requires intravenous hydration. For diarrhea - mild: 2 to 3 loose stools in 24 hours; moderate: 4 to 5 loose stools in 24 hours; severe: 6 or more loose stools in 24 hours.
Note: All other systemic events except diarrhea/fever/vomiting: mild = does not interfere with activity, moderate = some interference with activity, severe = prevents daily routine activity.

A: 병용 투여군(방문 1; RSVpreF + SIIV), B: 순차 투여군(방문 1; SIIV),
C: 병용 투여군(방문 2; 위약), D: 순차 투여군(방문 2; RSVpreF)

☞ 백신 접종 후 7일이내 보고된 '피로'는 SIIV와 RSVpreF 병용투여시 30.0%, SIIV 단독투여시 27.1%, RSVpreF 단독투여시 19.1%이었음. '근육통'은 SIIV와 RSVpreF 병용투여시 15.8%, RSVpreF 단독투여시 9.5%이었음. 백신 접종 후 7일 이내 보고된 국소 및 전신 약물이상반응의 병용투여와 RSVpreF 단독투여(순차투여군)의 큰 차이는 없었음

·AE - 접종 후 1개월 이내
- 백신 접종 후 1개월 이내에 발생한 AE는 RSVpreF + SIIV 21.9%, 위약 + SIIV 19.3%, 위약 단독투여 17.0%, RSVpreF 단독투여 16.6% 순으로 보고되었음
- 백신 접종 후 1개월 이내에 시험자에 의해 약물이상반응(ADR)으로 보고된 비율은
  - 위약 + SIIV 0.4%(1명), 위약 단독투여 0.4%(1명)였음
  - RSVpreF 백신 접종 후 시험자에 의해 약물이상반응(ADR)으로 보고된 비율은 RSVpreF + SIIV 병용투여 (1.3%), RSVpreF 단독투여 (0.7%)이었음. RSVpreF 백신 접종 후 가장 흔하게 보고된 ADR은 RSVpreF + SIIV 병용투여 후 보고된 "림프절 병증(2명[0.3%])"이었음. RSVpreF 투여 후 발생한 다른 모든 시험 관련 AE는 각각 1명의 시험대상자에서 보고되었음

·SAE, 치명적 결과를 동반한 SAE
- SAE는 RSVpreF + SIIV 8명(1.1%), RSVpreF 단독투여 5명(0.7%)에서 보고되었음
- 전체 시험 기간에 보고된 SAE 중 시험자나 의뢰자에 의해 IP 투여와 관련이 있는 것으로 간주된 SAE는 없었음
- 시험 중단으로 이어진 AE는 RSVpreF + SIIV 투여 후 7명(1.0%)의 시험대상자에서 보고되었고 RSVpreF 단독투여 후에는 보고된 시험대상자가 없었음
- 사망은 이 시험에서 1건[위약 + SIIV(1차 백신 접종 후 순차투여군)에서 치명적인 결과로 이어진 심부전 AESI가 보고되었음. RSVpreF 투여 후 보고된 사망 사례는 없음

결론	·일차 목적이 모두 충족되었음 ·RSVpreF를 SIIV와 병용투여했을 때 RSVpreF 및 SIIV 면역반응의 비열등성이 입증되었음 ·RSVpreF는 단독투여하거나 SIIV와 병용투여할 때 안전성 우려는 확인되지 않았음

6.5.3.2. C5481001 - (1/2상)

- 건강한 65세 이상 성인에서 이 백신과 코미나티바이밸런트 백신과 병용

<table>
<tr><td>시험명</td><td colspan="3">건강한 사람에서 COVID-19 및 RSV를 비롯한 감염성 호흡기 질환에 대한 복합백신 후보물질의 안전성, 내약성 및 면역원성을 평가하는 1/2상 하위시험</td></tr>
<tr><td>임상단계</td><td>제 I / II 상</td><td>연구번호</td><td>C5481001</td></tr>
<tr><td>시험기관</td><td>미국, 30개 기관</td><td rowspan="2">시험기간</td><td rowspan="2">첫 번째 시험대상자 첫 번째 방문(FSFV): 2023.06.05.
마지막 시험대상자의 마지막 방문(LSLV): 2024.01.01.</td></tr>
<tr><td>설계</td><td>무작위배정, 평행군</td></tr>
<tr><td>시험대상자 수</td><td colspan="3">
<table>
<tr><th>Group 3
(BNT162b2 + Placebo)</th><th>Group 4
(RSVpreF + Placebo)</th><th>Group 6
(RSVpreF + BNT162b2 + Placebo)</th></tr>
<tr><td colspan="3">Safety population: Vaccine Group (as Administered)</td></tr>
<tr><td>150명</td><td>152명</td><td>157명</td></tr>
<tr><td colspan="3">mITT immunogenicity population: Vaccine Group (as Randomized)</td></tr>
<tr><td>145명</td><td>147명</td><td>156명</td></tr>
<tr><td colspan="3">Evaluable immunogenicity population: Vaccine Group (as Randomized)</td></tr>
<tr><td>145명</td><td>147명</td><td>149명</td></tr>
</table>
백신군 6은 같은 팔에 2.5cm 간격을 두고 병용 투여
</td></tr>
<tr><td>IP</td><td colspan="3">· 120㎍ RSVpreF containing 2 stabilized RSV prefusion F antigens, in equal amounts (60㎍ per strain) from virus subgroups A and B
· 30㎍ BNT162b2(BioNTech), which contains original BNT162b2 (15㎍) and BNT162b2 Omicron (15㎍ B.1.1.529 sublineage BA.4/BA.5)
· Normal saline (0.9% sodium chloride solution for injection) 0.8mL</td></tr>
<tr><td>시험방법 및 투여방법</td><td colspan="3">< Study design >
<table>
<tr><td></td><td colspan="3">Vaccination</td><td>1-Month Follow-Up Visit</td><td>6-Month Telephone Contact</td></tr>
<tr><td>Approximate Month (Visit Window)</td><td colspan="3">0 (Day 1)</td><td>1 (28 to 35 Days After Vaccination)</td><td>6 (175 to 189 Days After Vaccination)</td></tr>
<tr><td>Visit Identifier</td><td colspan="3">Visit A101</td><td>Visit A102</td><td>Visit A103</td></tr>
<tr><td></td><td>Vaccination 1 (Right Arm)</td><td>Vaccination 2 (Left Arm)</td><td>Vaccination 3 (Right Arm)</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Group 3 (n=150)</td><td>Bivalent BNT162b2</td><td>Placebo</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Group 4 (n=150)</td><td>RSVpreF</td><td>Placebo</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Group 6[a] (n=150)</td><td>Bivalent BNT162b2</td><td>Placebo</td><td>RSVpreF</td><td></td><td></td></tr>
</table>
a. Separate administration sites on right arm by 1 inch (2.5 cm).
</td></tr>
<tr><td>주요 선정기준</td><td colspan="3">· 미국에서 허가된 mRNA COVID-19 백신을 최소 3회 접종한 적이 있으며, C5481001 IP투여(제1일) 최소≥150일 전에 업데이트된(2가) 백신을 마지막으로 투여받았고, 등록 전 RSV 백신 접종 또는 등록 ≤120일 전 인플루엔자 백신 접종 이력이 없는 ≥65세의 건강한 여성 및 남성</td></tr>
<tr><td>주요 제외기준</td><td colspan="3">· IP 투여≤120일 전에 COVID-19, RSV 감염 또는 인플루엔자 확진을 받았거나, 유형에 관계 없이 어떤 백신에라도 중증 이상반응의 이력이 있거나, IP의 어떤 성분에라도 중증 알레르기 반응(예: 아나필락시스)의 이력이 있거나, 면역저하상태, 잦은 출혈 또는 장시간 출혈 지속, 달걀 단백질 또는 닭단백질 알레르기, 최근의(과거 1년 이내) 또는 적극적 자살 시도/충동을 포함한 의학적 또는 정신과적 상태, 또는 시험참여의 위험이 높을 수 있거나 시험자가 판단하기에 시험대상자의 시험참여를 부적절하게 만드는 실험실 검사이상이 있는 사람</td></tr>
<tr><td>시험결과</td><td>면역원성</td><td colspan="2">면역원성 평가변수 - GMT ratio
- 병용투여백신(RSVpreF + BNT162b2+ 위약)[6군]에 대해, 임상시험계획서에 명시된 허용한계를 기반으로 RSVpreF + 위약과 비교한 면역반응의 비열등성을 입증함</td></tr>
</table>

< 백신 접종 후 1개월 시점에 RSVpreF+위약군 또는 BNT162b2+위약군 대비 RSVpreF+BNT162b2+위약군의 중화항체(NT50) GMT 비교 - *Evaluable Immunogenicity Population* >

	Group 3 (BNT162b2 + Placebo)			Group 6 (RSVpreF + BNT162b2 + Placebo)			Comparison	
	N[a]	GMT[b]	(97.5% CI[b])	N[a]	GMT[b]	(97.5% CI[b])	**GMR**	(97.5% CI[c])
SARS-CoV-2 Omicron BA.4/BA.5	145	3,667	(2,861.9, 4,697.5)	148	3,430	(2,756.9, 4,267.7)	0.94	(**0.673**, 1.300)
SARS-CoV-2 reference strain	145	12,439	(10,185.9, 15,190.1)	148	12,111	(10,010.3, 14,652.1)	0.97	(**0.740**, 1.281)
	Group 4 (RSVpreF + Placebo)			Group 6 (RSVpreF + BNT162b2 + Placebo)			Comparison	
	N[a]	GMT[b]	(97.5% CI[b])	N[a]	GMT[b]	(97.5% CI[b])	**GMR**	(97.5% CI[c])
RSV-A	147	18,498	(15,570.0, 21,975.9)	149	26,452	(22,515.2, 31,076.8)	1.43	(**1.131,** 1.808)
RSV-B	147	16,677	(13,884.0, 20,031.4)	148	22,859	(19,040.4, 27,442.5)	1.37	(**1.060,** 1.773)

GMR = geometric mean ratio; GMT = geometric mean titer; NT50 = 50% neutralizing titer; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
a. N = number of participants with valid and determinate assay results for the specified assay in evaluable immunogenicity population.
b. GMTs and the corresponding 2-sided CIs were calculated by exponentiating the mean logarithm of the titers and the corresponding CIs (based on the Student t distribution).
c. GMRs and 2-sided CIs were calculated by exponentiating the mean differences of the logarithms of the titers (Intervention Group minus Reference Group) and the corresponding CIs (based on the Student t distribution).
Original refers to the ancestral strain (Wuhan-Hu-1; USA-WA1/2020), also referred to in this report as the reference strain.

☞ 사전에 정의한 비열등성 기준을 충족하였음. GMR 신뢰구간 하한 > 0.67 (1.5배 허용한계) 해당함.

- mITT(Modified Intent-to-Treat) 면역원성 모집단에서도 유사한 결과가 나왔음(supplemental 14.16)
- 베이스라인 역가를 공변량으로 사용한 모델 보정 GMT를 기반으로한 분석에서 두 RSV 항원과 SARS-CoV-2 항원 모두에 대해 1.5배 허용한계에 기반한 비열등성 기준이 충족되었음

< 백신 접종 후 1개월 시점에 RSVpreF+위약군 또는 BNT162b2+위약군 대비 RSVpreF+BNT162b2+위약군의 모델 보정된 중화항체(NT50) GMT 비교 - *Evaluable Immunogenicity Population* >

	Group 3 (BNT162b2 + Placebo)			Group 6 (RSVpreF + BNT162b2 + Placebo)			ANCOVA Comparison	
	N[a]	LS GMT[b]	(97.5% CI[b])	N[a]	LS GMT[b]	(97.5% CI[b])	LS GMR	(97.5% CI[c])
SARS-CoV-2 Omicron BA.4/BA.5	142	3,805	(3,270.6, 4,425.7)	148	3,340	(2,880.3, 3,873.4)	0.88	(0.710, 1.085)
SARS-CoV-2 reference strain	144	12,984	(11,401.2, 14,786.7)	148	11,525	(10,137.6, 13,101.5)	0.89	(0.739, 1.066)
	Group 4 (RSVpreF + Placebo)			Group 6 (RSVpreF + BNT162b2 + Placebo)			ANCOVA Comparison	
	N[a]	LS GMT[b]	(97.5% CI[b])	N[a]	LS GMT[b]	(97.5% CI[b])	LS GMR	(97.5% CI[c])
RSV-A	147	19,020	(16,102.1, 22,467.7)	149	25,734	(21,810.9, 30,363.8)	1.35	(1.067, 1.715)
RSV-B	147	17,396	(14,624.6, 20,691.9)	148	21,920	(18,439.3, 26,058.3)	1.26	(0.985, 1.612)

ANCOVA = analysis of covariance; GMR = geometric mean ratio; GMT = geometric mean titer; LS = least square; NT50 = 50% neutralizing titer; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.
a. N = number of participants with valid and determinate assay results for the specified assay at both the prevaccination time point and 1 month after vaccination in evaluable immunogenicity population.
b. GMTs and 2-sided CIs were calculated by exponentiating the LS mean and the corresponding CIs based on analysis of log-transformed titers using a regression model with vaccine groups (Group 3 or Group 4 as reference) and baseline log-transformed titers as covariates.
c. GMRs (ratio of GMTs for a specific vaccine group, compared to Group 3 or Group 4) and 2-sided CIs were calculated by exponentiating the difference in LS means and the corresponding CIs based on the same regression model as above
Original refers to the ancestral strain (Wuhan-Hu-1; USA-WA1/2020), also referred to in this report as the reference strain.

탐색적 면역원성

- Seroresponse rate 차이

< 백신 접종 후 1개월 시점에 RSV 중화항체(NT50) Seroresponse rates 차이 - *Evaluable Immunogenicity Population* >

	Group 4 (RSVpreF + Placebo)			Group 6 (RSVpreF + BNT162b2 + Placebo)			Comparison	
	N[a]	n[b](%)	(95% CI[c])	N[a]	n[b](%)	(95% CI[c])	**Diff**[d]	(95% CI[d])
RSV-A	147	113 (76.9)	(69.2, 83.4)	149	118 (79.2)	(71.8, 85.4)	2.3	(-7.2, 11.8)
RSV-B	147	115 (78.2)	(70.7, 84.6)	148	122 (82.4)	(75.3, 88.2)	4.2	(-4.9, 13.4)

Note: Seroresponse is defined as achieving a ≥4-fold rise from baseline (before vaccination). If the baseline measurement is below the LLOQ, a postvaccination assay result ≥4 × LLOQ is considered a seroresponse.

☞ RSVpreF 단독 투여 대비 RSVpreF와 BNT162b2(SARS-CoV-2) 동시 투여 시, RSV A 및 B 중화항체(NT50)의 혈청 반응율 차이의 신뢰구간 하한 > -10% 이었음

< 백신 접종 후 1개월 시점에 SARS-CoV-2 중화항체(NT50) Seroresponse rates 차이 - *Evaluable Immunogenicity Population* >

	Group 3 (BNT162b2 + Placebo)			Group 6 (RSVpreF + BNT162b2 + Placebo)			Comparison	
	N[a]	n[b](%)	(95% CI[c])	N[a]	n[b](%)	(95% CI[c])	**Diff**[d]	(95% CI[d])
SARS-CoV-2 Omicron BA.4/BA.5	142	53 (37.3)	(29.4, 45.8)	148	44 (29.7)	(22.5, 37.8)	-7.6	(-18.4, 3.3)
SARS-CoV-2 reference strain	144	53 (36.8)	(28.9, 45.2)	148	31 (20.9)	(14.7, 28.4)	-15.9	(-26.0, -5.5)

Note: Seroresponse is defined as achieving a ≥4-fold rise from baseline (before vaccination). If the baseline measurement is below the LLOQ, a postvaccination assay result ≥4 × LLOQ is considered a seroresponse.

☞ BNT162b2(SARS-CoV-2) 단독 투여 대비 RSV와 BNT162b2 동시 투여 시, Omicron BA.4/BA.5 및 reference strain 중화항체(NT50)의 혈청 반응율 차이의 신뢰구간 하한은 -10% 보다 작았음

- 즉, 이 백신(RSV)과 사스코로나바이러스-2 mRNA 백신(토지나메란, 팜토지나메란)을 동시에 투여하는 경우, 각각의 백신 단독 투여 대비 GMT ratio는 일반적 비열등성 기준(1.5배; 신뢰구간 하한 > 0.67)을 충족하였으나,
- 탐색적 평가변수로 분석을 수행한 SRR 차이의 경우, RSV에 대해서는 일반적 비열등성 기준(10%; 신뢰구간 하한 > -10%)을 충족하였고, 사스코로나바이러스-2 strain에 대해서는 충족하지 못하였음

- GMFR (geometric mean fold rise) - RSV 중화항체(NT50)

< 베이스라인 대비 백신 접종 후 1개월 시점에 GMFR- *Evaluable Immunogenicity Population* >

	Vaccine Group (as Randomized)	접종 전			접종 후			Fold Rise		
		n[a]	GMT[b]	(95% CI[b])	n[a]	GMT[b]	(95% CI[b])	n[a]	**GMFR**	(95% CI[c])
RSV-A	G4 RSVpreF	147	1,813	(1,539.1, 2,135.0)	147	18,498	(15,915.4, 21,499.0)	147	10.0	(8.17, 12.27)
	G6 RSVpreF + BNT162b2	149	2,674	(2,314.7, 3,088.6)	149	26,452	(22,981.9, 30,445.7)	149	9.9	(8.25, 11.86)
RSV-B	G4 RSVpreF	147	1,695	(1,430.2, 2,008.1)	147	16,677	(14,211.9, 19,569.3)	147	9.8	(8.15, 11.88)
	G6 RSVpreF + BNT162b2	149	2,159	(1,896.2, 2,458.8)	148	22,859	(19,488.7, 26,811.3)	148	10.6	(8.88, 12.55)

- GMFR (geometric mean fold rise) - SARS-CoV-2 중화항체(NT50)

< 베이스라인 대비 백신 접종 후 1개월 시점에 GMFR- *Evaluable Immunogenicity Population* >

	Vaccine Group (as Randomized)	접종 전			접종 후			Fold Rise		
		n[a]	GMT[b]	(95% CI[b])	n[a]	GMT[b]	(95% CI[b])	n[a]	**GMFR**	(95% CI[c])
SARS-CoV-2 Omicron BA.4/BA.5	G3 BNT162b2	142	1,052	(802.0, 1,381.3)	145	3,667	(2,953.7, 4,551.6)	142	3.4	(2.89, 3.99)
	G6 RSVpreF + BNT162b2	149	1,157	(889.9, 1,505.6)	148	3,430	(2,834.7, 4,150.6)	148	2.8	(2.38, 3.31)
SARS-CoV-2 reference strain	G3 BNT162b2	144	4,560	(3,672.3, 5,662.5)	145	12,439	(10,448.5, 14,808.4)	144	2.7	(2.32, 3.12)
	G6 RSVpreF + BNT162b2	149	5,379	(4,407.0, 6,565.3)	148	12,111	(10,256.1, 14,301.0)	148	2.3	(1.98, 2.57)

안전성 · **Solicted Local AR** - 백신 접종 후 7일 이내 *(e-diary safety population)*

- 주사 부위 발적, 주사 부위 종창 및 주사 부위 통증

- IP 투여 후 7일 이내에 국소 반응을 보고한 시험대상자의 비율은
  - 3군(BNT162b2 + Placebo): 64.0% (96/150) [발생시점 제2~3일, 지속기간 1.0일~1.5일 범위였음]
  - 4군(**RSVpreF** + Placebo): **13.8**% (21/152) [발생시점 제2.5~6일, 지속기간 2.0일 범위였음]
  - 6군(**RSVpreF + BNT162b2** + Placebo): **59.2%** (93/157) [발생시점 제2일, 지속기간 2.0~2.5일 범위였음]
- 국소반응의 발생빈도는 4군(RSVpreF + 위약)에서 비교적 낮게 나타나는 경향이 있었으며, 기존에 pivotal 3상 시험C3671013에서 RSVpreF 접종자에 대해 보고된 것과 유사했음
- 백신 투여군 모두 가장 빈번하게 보고된 국소반응이 주사 부위 통증으로, 4군 시험대상자 10.5%와 나머지 백신 투여군 전체 ≤62.7%에서 발생했음
  - 3군(BNT162b2 + Placebo): 62.7% (94/150)
  - 4군(RSVpreF + Placebo): 10.5% (16/152)
  - 6군(RSVpreF + BNT162b2 + Placebo): 56.7% (89/157)
- 백신 투여군 모두, 국소반응은 중증도가 경증 또는 중등도였고 지속기간이 짧았음

☞ 신청 품목인 RSVpreF를 기준으로 보자면, 65세 이상을 대상으로 한 이 임상시험에서 RSVpreF 단독 투여군의 7일내 국소반응은 13.8%로, 60세 이상을 대상으로 한 핵심 유효성 임상시험(C3671013)의 빈도(12.3%)와 유사함. 다만, RSVpreF 백신을 BNT162b2(코미나티바이밸런트) 백신과 병용 투여 시, 국소 약물이상반응 보고 빈도는 59.2%로 뚜렷하게 증가함

Vaccine Group (as Administered)		Group 3 (BNT162b2 + Placebo) N = 150		Group 4 (**RSVpreF** + Placebo) N = 152		Group 6 (**RSVpreF + BNT162b2** + Placebo) N = 157	
		n (%)	(95% CI)	n (%)	(95% CI)	n (%)	(95% CI)
국소반응	전체	96 (64.0)	(55.8, 71.7)	**21 (13.8)**	**(8.8, 20.3)**	**93 (59.2)**	(51.1, 67.0)
	Grade 3	1 (0.7)	(0.0, 3.7)	**0**	**(0.0, 2.4)**	**2 (1.3)**	(0.2, 4.5)
주사부위 통증	전체	94 (62.7)	(54.4, 70.4)	**16 (10.5)**	**(6.1, 16.5)**	**89 (56.7)**	(48.6, 64.6)
	Grade 3	1 (0.7)	(0.0, 3.7)	**0**	**(0.0, 2.4)**	**0**	(0.0, 2.3)
발적	전체	11 (7.3)	(3.7, 12.7)	**4 (2.6)**	**(0.7, 6.6)**	**20 (12.7)**	(8.0, 19.0)
	Grade 3	0	(0.0, 2.4)	**0**	**(0.0, 2.4)**	**2 (1.3)**	(0.2, 4.5)
종창	전체	14 (9.3)	(5.2, 15.2)	**5 (3.3)**	**(1.1, 7.5)**	**20 (12.7)**	(8.0, 19.0)
	Grade 3	0	(0.0, 2.4)	**0**	**(0.0, 2.4)**	**1 (0.6)**	(0.0, 3.5)

· **Solicted Systemic AE** - 백신 접종 후 7일 이내 *(e-diary safety population)*

- 발열, 피로, 두통, 오한, 구토, 설사, 새로운 또는 악화된 근육통 및 새로운 또는 악화된 관절통

- 백신 투여군 모두, 전신사례는 중증도가 경증 또는 중등도였고 지속기간이 짧았음
- IP 투여 후 7일 이내에 전신 사례를 보고한 시험대상자의 비율은
  - 6군(RSVpreF + BNT162b2 + Placebo) 52.2% > 3군(BNT162b2 + Placebo) 46.0% > 4군(RSVpreF + Placebo) 42.1 % 순
- 백신 투여군 모두 가장 빈번하게 보고된 전신사례는 피로
- **피로**
  - 6군(RSVpreF + BNT162b2 + Placebo) 38.9% > 3군(BNT162b2 + Placebo) 35.3% > 4군(RSVpreF + Placebo) 24.3% 순
- 피로 외에 가장 빈번하게 보고된 전신 사례는 "두통, 근육통" 순이었음
- 백신 접종 후 7일 이내에 보고된 대부분의 전신 사례는 중증도가 경증 또는 중등도였음. 중증 전신 사례는 각 백신 접종 후 시험대상자의 0.7%~2.5%에서 보고되었음
- 전신 사례의 발생시점 및 지속기간의 중앙값은
  - 3군(BNT162b2 + Placebo): 발생 시점 제2~3일, 지속 기간 1.0일~2.0일 범위였음
  - 4군(RSVpreF + Placebo): 발생 시점 제1.5~5일, 지속 기간 1.0일~2.0일 범위였음
  - 6군(RSVpreF + BNT162b2 + Placebo): 발생 시점 제2~4일, 지속 기간 1.0일 범위였음

Vaccine Group (as Administered)		Group 3 (BNT162b2 + Placebo) N = 150		Group 4 (**RSVpreF** + Placebo) N = 152		Group 6 (**RSVpreF + BNT162b2** + Placebo) N = 157	
		n (%)	(95% CI)	n (%)	(95% CI)	n (%)	(95% CI)
전신반응	전체	69 (46.0)	(37.8, 54.3)	64 (**42.1**)	(34.2, 50.4)	82 (**52.2**)	(44.1, 60.3)
	Grade 3	1 (0.7)	(0.0, 3.7)	2 (1.3)	(0.2, 4.7)	2 (1.3)	(0.2, 4.5)
열	전체	2 (1.3)	(0.2, 4.7)	2 (**1.3**)	(0.2, 4.7)	3 (**1.9**)	(0.4, 5.5)
	Grade 3 (>40.0℃)	0	(0.0, 2.4)	0	(0.0, 2.4)	0	(0.0, 2.3)
피로	전체	53 (35.3)	(27.7, 43.5)	37 (**24.3**)	(17.8, 32.0)	61 (**38.9**)	(31.2, 46.9)
	Grade 3	1 (0.7)	(0.0, 3.7)	1 (0.7)	(0.0, 3.6)	2 (1.3)	(0.2, 4.5)
두통	전체	34 (22.7)	(16.2, 30.2)	29 (**19.1**)	(13.2, 26.2)	38 (**24.2**)	(17.7, 31.7)
	Grade 3	0	(0.0, 2.4)	0	(0.0, 2.4)	1 (0.6)	(0.0, 3.5)
구토	전체	2 (1.3)	(0.2, 4.7)	4 (2.6)	(0.7, 6.6)	1 (0.6)	(0.0, 3.5)
	Grade 3	0	(0.0, 2.4)	0	(0.0, 2.4)	0	(0.0, 2.3)
설사	전체	8 (5.3)	(2.3, 10.2)	16 (10.5)	(6.1, 16.5)	7 (4.5)	(1.8, 9.0)
	Grade 3	0	(0.0, 2.4)	1 (0.7)	(0.0, 3.6)	0	(0.0, 2.3)
오한	전체	14 (9.3)	(5.2, 15.2)	6 (**3.9**)	(1.5, 8.4)	16 (**10.2**)	(5.9, 16.0)
	Grade 3	0	(0.0, 2.4)	0	(0.0, 2.4)	1 (0.6)	(0.0, 3.5)
근육통 발생 또는 악화	전체	16 (10.7)	(6.2, 16.7)	15 (**9.9**)	(5.6, 15.8)	22 (**14.0**)	(9.0, 20.4)
	Grade 3	0	(0.0, 2.4)	0	(0.0, 2.4)	1 (0.6)	(0.0, 3.5)
관절통 발생 또는 악화	전체	13 (8.7)	(4.7, 14.4)	9 (**5.9**)	(2.7, 10.9)	16 (**10.2**)	(5.9, 16.0)
	Grade 3	0	(0.0, 2.4)	0	(0.0, 2.4)	0	(0.0, 2.3)
해열제또는 진통제사용		36 (24.0)	(17.4, 31.6)	19 (**12.5**)	(7.7, 18.8)	36 (**22.9**)	(16.6, 30.3)

· **AE** - 접종 후 1개월 이내 *(safety population)*

- 백신 접종 후 1개월 이내에 발생한 AE는 군간에 유사하였음
  - 6군(RSVpreF + BNT162b2 + Placebo) 8.9% > 3군(BNT162b2 + Placebo) 8.0% > 4군(RSVpreF + Placebo) 7.2% 순

· **ADR** - 접종 후 1개월 이내 *(safety population)*

- 백신 접종 후 1개월 이내에 시험자에 의해 약물이상반응(ADR)으로 보고된 빈도는 낮았음
  - 6군(RSVpreF + BNT162b2 + Placebo) 2.5% > 3군(BNT162b2 + Placebo) 및 4군(RSVpreF + Placebo) 0.7% 순

< Related Adverse Events Reported From Vaccination Through 1 Month After Vaccination, by System Organ Class and Preferred Term – Safety Population >

1개월까지 발생한 이상사례	Group 3 (BNT162b2 + Placebo) N = 150 n (%)	Group 4 (**RSVpreF** + Placebo) N = 152 n (%)	Group 6 (**RSVpreF + BNT162b2** + Placebo) N = 157 n (%)
All AEs, excluding prespecified event	1 (0.7)	**1 (0.7)**	**4 (2.5)**
림프절 병증	1 (0.7)	0	1 (0.6)
시야 흐림	0	1 (0.7)*	0
주사부위 멍	0	0	1 (0.6)
주사부위 통증	0	0	1 (0.6)
기관지염	0	0	1 (0.6)

"Prespecified event" refers to e-diary-specified local reactions and systemic events reported in the AE CRF during the e-diary collection period, except for SAEs.

* Group4 ADR 1건 시야 흐림: 백신 접종 당일 보고되었으며, 3일간 지속됨. 중증도는 경증(mild)로 보고됨. 취해진 조치 없음. 경과는 회복으로 보고됨. SAE 해당없음. 즉각적 AE 해당없음. SoI AE 해당없음

· **임상시험기간 동안 보고된 SAE, 치명적 결과를 동반한 SAE**

임상시험기간 동안 보고된 SAEs	Group 3 (BNT162b2 + Placebo) N = 150 n (%)	Group 4 (**RSVpreF** + Placebo) N = 152 n (%)	Group 6 (**RSVpreF + BNT162b2** + Placebo) N = 157 n (%)
SAEs	4 (2.7)	**2 (1.3)**	**1 (0.6)**
흉통	0	1 (0.7)	0
담낭염	0	0	1 (0.6)
요추 골절	1 (0.7)	0	0
허혈성 뇌졸중	1 (0.7)	0	0
중뇌동맥 뇌졸중	0	1 (0.7)	0
시상 뇌졸중	1 (0.7)	0	0
방광류	1 (0.7)	0	0
직장류	1 (0.7)	0	0
질 탈출	1 (0.7)	0	0
Related-SAE	0	0	0

- 시험자에 의해 시험과 관련이 있는 것으로 평가된 SAE는 없었음
- 시험기간중에 시험참여중단으로 이어진 AE나 사망을 초래한 AE가 보고된 백신투여군은 없었음
- 백신접종 후 시험기간 내내 IP 투여와 관련이 있는 심근염 또는 심낭염은 보고되지 않았음.

비고

· 비열등성 기준을 1.5배 허용한계(신뢰구간 하한 > 0.667)로 적용시, RSVpreF 또는 코미나티바이밸런트 단독투여 대비 RSVpreF + 코미나티바이밸런트 병용투여 시에 비열등성 기준을 충족하였음

· RSVpreF 백신을 BNT162b2(코미나티바이밸런트) 백신과 병용 투여 시, 국소 약물이상반응 보고 빈도는 59.2%로 뚜렷하게 증가함

· 전신사례를 비롯해 이상사례는 RSVpreF 백신 단독투여군 대비 병용하는 경우에 군간에 빈도가 유사하다고 볼 수 있음

6.5.3.3. C3671003 - (2b상)

- 18 - 49세 임부와 그 영아를 대상으로 호흡기 세포 융합 바이러스 백신의 안전성, 내약성 및 면역원성을 평가하는 2b상 시험

<table>
<tr><td>시험명</td><td colspan="3">18 - 49세 임부와 그 영아를 대상으로 호흡기 세포 융합 바이러스(respiratory syncytial virus, RSV) 백신의 안전성, 내약성 및 면역원성을 평가하는 2b상, 무작위배정, 위약 대조군, 관찰자 눈가림</td></tr>
<tr><td>임상단계</td><td>제Ⅱb상</td><td>연구번호</td><td>C3671003</td></tr>
<tr><td>시험기관</td><td>다국가(4개), 다기관(66개)</td><td rowspan="2">시험기간</td><td rowspan="2">첫 번째 시험대상자 첫 번째 방문(FSFV): 2019.08.07.
마지막 시험대상자의 마지막 방문(LSLV): 2021.09.30.</td></tr>
<tr><td>설계</td><td>무작위배정, 관찰자 눈가림,
위약 대조</td></tr>
<tr><td>시험대상자 수</td><td colspan="3">· 임부 : 시험군 RSVPreF 120㎍(or 240㎍) ± Al(OH)3 vs 대조군(위약) = 1:1:1:1:1 무작위배정
<table>
<tr><th>임부</th><th>RSVPreF 120㎍(%)</th><th>RSVPreF 120㎍ + Al(OH)3(%)</th><th>RSVPreF 240㎍(%)</th><th>RSVPreF 240㎍ + Al(OH)3(%)</th><th>위약 (%)</th><th>Total (%)</th></tr>
<tr><td>Screened</td><td colspan="5"></td><td>778</td></tr>
<tr><td>Randomized</td><td>116</td><td>117</td><td>116</td><td>115</td><td>117</td><td>581</td></tr>
<tr><td>Completed vaccination</td><td>115 (99.1)</td><td>117 (100.0)</td><td>116 (100.0)</td><td>114 (99.1)</td><td>117 (100.0)</td><td>579 (99.7)</td></tr>
<tr><td>Completed delivery</td><td>114 (98.3)</td><td>117 (100.0)</td><td>114 (98.3)</td><td>112 (97.4)</td><td>117 (100.0)</td><td>574 (98.8)</td></tr>
<tr><td>Completed study</td><td>107 (92.2)</td><td>107 (91.5)</td><td>108 (93.1)</td><td>100 (87.0)</td><td>99 (84.6)</td><td>99 (84.6)</td></tr>
</table>
· 접종받은 임부에서 태어난 영아
<table>
<tr><th>영아</th><th>RSVPreF 120㎍(%)</th><th>RSVPreF 120㎍ + Al(OH)3(%)</th><th>RSVPreF 240㎍(%)</th><th>RSVPreF 240㎍ + Al(OH)3(%)</th><th>위약 (%)</th><th>Total (%)</th></tr>
<tr><td>Enrolled</td><td>114</td><td>117</td><td>113</td><td>112</td><td>116</td><td>572</td></tr>
<tr><td>Completed 1 month visit</td><td>112 (98.2)</td><td>113 (96.6)</td><td>110 (97.3)</td><td>111 (99.1)</td><td>111 (95.7)</td><td>557 (97.4)</td></tr>
<tr><td>Completed 6 months visit</td><td>107 (93.9)</td><td>111 (94.9)</td><td>112 (99.1)</td><td>103 (92.0)</td><td>107 (92.2)</td><td>540 (94.4)</td></tr>
<tr><td>Completed the study</td><td>106 (93.0)</td><td>106 (93.0)</td><td>108 (95.6)</td><td>100 (89.3)</td><td>98 (84.5)</td><td>519 (90.7)</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>시험방법 및 투여방법</td><td colspan="3">· 시험군 : 동결 건조된 흰색 덩어리가 2ml 유리 바이알에 담겨 제공됨 멸균 주사용 증류수 또는 물 중의 수산화 알루미늄(Al(OH)) 현탁액으로 희석하여 최종적으로 0.5mL를 삼각근에 근육주사함
· 대조군 : 생리 식염수(0.9% 염화나트륨)을 0.5mL 주사함</td></tr>
<tr><td>주요 선정기준</td><td colspan="3">· 계획된 백신 접종 당일에 합병증 없는 단태아 임신 24 0/7 - 36 0/7주이고 알려진 합병증의 위험성 증가가 없고 초음파상 태아에게 심각한 이상이 관찰되지 않는 ≥18세 및 ≤49세의 건강한 여성
· 임신 주수(GA) 산정: 초음파 결과 상으로 임신 18주 이상인 경우에만 참여하였음
· 병력, 신체 검사, 스크리닝 실험실 평가 및 임상 판단에 따라 시험에 선정하기에 적절한 것으로 판단됨
· 시험 기간 내내 참여가 가능할 것으로 예상되고, 시험 참여 중 전화로 연락할 수 있으며, 영아의 시험 참여에 대한 설명에 입각한 사전 동의를 제공할 의사가 있음</td></tr>
<tr><td>주요 제외기준</td><td colspan="3">· 시험자가 판단하기에 근육주사가 금기되는 장시간 출혈과 관련된 출혈 체질 또는 상태
· 체외 수정 또는 보조 생식술을 통한 임신인 자
· 시험 완료에 있어 시험대상자의 참여에 위험을 증가시킬 수 있는 합병증 또는 이상을 가진 이력 또는 현재 앓고 있는 자(임신성 고혈압, 전자간증, 자간증, 태반 이상, 임신성 당뇨, 심각한 출혈 또는 혈액 응고 이상, 현재 임신 상태 관련하여 조산성 진통 관련 어떠한 징후, 이전에 사산 또는 신생아 사망, 저체중이나 조산 이력, 3번 이상의 유산, 5번을 초과하는 임신력, 유전자 이상이나 주요 선천성 기형을 가진 영아의 임부)
· 면역 억제 치료(세포독성 물질 또는 전신성 코르티코스테로이드)를 받았거나 관련 치료를 받을 계획이 있는 자.</td></tr>
</table>

	전신 스테로이드 치료를 짧은 기간(<14일)에 급성 질환을 위해 치료 받은 경우 치료가 끝날 때까지 시험에 참여할 수 없으며 치료는 임상시험용의약품 접종 최소 30일 이전에 중단되어야 함 흡입/분무화, 관절내, 활액낭내 또는 국소(피부 또는 눈) 코르티코스테로이드는 허용됨 · 시험자가 판단하기에 시험대상자의 시험 참여 및 완료와 관련된 위험성을 상당히 증가시키거나 시험대상자의 반응에 대한 평가를 불가능하게 할 수 있는 임부의 주요 질환 또는 태아의 상태 · 시험대상자의 시험 참여 및 완료와 관련된 위험성을 증가시킬 수 있는 이전의 임신 합병증 또는 이상 과거력 또는 알려진 현재의 임신 합병증 또는 이상 · 허가받은 또는 임상시험용 RSV 백신으로 이전에 백신 접종을 받았거나 시험 참여 동안 받을 예정인 경우
시험결과	2차 면역원성 (임부)

< 출산을 통한 모체 GMT >

· RSVpreF는 모든 용량과 제형에서 RSV-A 및 RSV-B 모두에 대해 중화항체가를 유도함

· 중화항체가 GMR은 RSVpreF군에서 출산 시 RSV A, B에서 12.0-15.9로, 출산 후 6개월에서는 3.9-5.8이었음

· 접종 2주 후부터 출산 후 6개월까지 RSVpreF를 투여한 군에서 RSV A/B의 GMT는 위약을 투여한 군보다 높음

· Al(OH)3가 포함된 RSVpreF 제형의 GMT는 Al(OH)3가 없는 RSVpreF 단독 접종군보다 더 높았으며, 120㎍ 및 240㎍ 용량군 간 GMT는 유사함

< 임부, RSV 50% 중화항체가 GMT, GMR (Evaluable immunogenicity population)>

RSV Subgroup	Time Point	RSVPreF 120㎍ (n=112)		RSVPreF 120㎍ + Al(OH)3 (n=113)		RSVPreF 240㎍ (n=112)		RSVPreF 240㎍ + Al(OH)3 (n=110)		위약 (n=115)
		GMT(n)	GMR	GMT(n)	GMR	GMT (n)	GMR	GMT (n)	GMR	GMT (n)
Combined A and B 50%	접종 전	1,662 (111)	1.1	1,664 (112)	1.1	1,536 (112)	1.0	1,651 (110)	1.1	1,541 (114)
	접종 2주 후	35,324 (102)	22.0	33,930 (100)	21.1	37,985 (99)	23.6	47,240 (101)	29.4	1,606 (104)
	접종 1달 후	28,821 (102)	17.8	34,295 (98)	21.2	26,811 (97)	16.6	33,131 (96)	20.5	1,616 (97)
	출산 시	14,445 (107)	12.4	18,557 (109)	15.9	13,994 (103)	12.0	17,393 (103)	14.9	1,167 (111)
	출산 6개월 후	11,851 (99)	5.4	12,881 (95)	5.8	8,522 (98)	3.9	11,144 (91)	5.0	2,212 (98)

	2차 면역원성 (영아)

< 6개월 동안의 영아 GMT >

· 모든 용량 및 제형에서 RSVpreF를 사용한 임부 접종은 영아에서 높은 RSV A, B 중화항체가를 나타냄

· 출생 시와 생후 6개월 동안의 RSV-A 및 RSV-B GMT는 임부가 위약을 투여받은 영아에 비해 RSVpreF를 투여받은 영아에서 더 높음

· RSV A 및 B 개별 GMT는 모체가 투여받은 RSVpreF 제형($Al(OH)_3$ 포함 여부)이나 용량 수준에 관계없이 유사함

· 중화항체 GMR은 RSVpreF 접종군 모체의 영아에서 출생 시 10.9-13.6, 6개월까지 4.1-6.8임

· Al(OH)3 포함 제형 군의 모체에서 중화항체가 GMT 증가 경향은 있었으나, 이는 영아의 제대혈 GMT에서 관찰되지는 않음

· RSV A/B 중화항체가의 반감기는 RSVpreF군에서 약 39-44일로 측정됨

< 영아, RSV 50% 중화항체가 GMT, GMR (Evaluable immunogenicity population)>

RSV Subgroup	Time Point	RSVPreF 120㎍ (n=100)		RSVPreF 120㎍ + Al(OH)3 (n=109)		RSVPreF 240㎍ (n=103)		RSVPreF 240㎍ + Al(OH)3 (n=104)		위약 (n=106)
		GMT(n)	GMR	GMT (n)	GMR	GMT (n)	GMR	GMT (n)	GMR	GMT (n) (95% CI)
Combined A and B 50%	출생시	26,298 (100)	12.6	25,654 (108)	12.3	22,706 (103)	10.9	28,368 (103)	13.6	2,089 (106)
	생후 1개월	15,352 (37)	9.9	16,189 (37)	10.4	15,073 (33)	9.7	17,694 (41)	11.4	1,549 (30)
	생후 2개월	12,215 (27)	17.4	7,886 (35)	11.2	7,095 (37)	10.1	11,420 (35)	16.3	701 (40)
	생후 4개월	2,910 (35)	6.2	3,996 (30)	8.5	2,339 (34)	5.0	3,484 (31)	7.4	468 (36)
	생후 6개월	1,569 (35)	6.8	1,159 (39)	5.0	943 (40)	4.1	1,203 (29)	5.2	232 (39)

안전성 (임부)

· **< 접종 후 7일이내 국소 약물이상반응 >**

· 국소 약물이상반응은 위약군에 비해 RSVpreF를 투여받은 임부 시험대상자들에서 더 빈번하게 보고되었음

· 모든 RSVprF 백신군과 위약군 전반에서 임부 시험대상자에게 발생한 가장 흔한 국소 약물이상반응은 주사 부위 통증으로 대부분의 국소 약물이상반응은 경증 또는 중등도였음. 또한, RSVpreF + Al(OH)3를 접종받은 시험대상자가 Al(OH)3를 포함하지 않은 백신을 접종받은 시험대상자보다 주사 부위의 통증을 나타낸 비율이 높았음

· 중증 국소 약물이상반응(주사 부위 통증)은 120㎍ RSVpreF + Al(OH)3을 투여받은 시험대상자 2명, 240㎍ RSVpreF를 투여받은 시험대상자 1명에서 보고됨

· 주사부위 통증은 RSVpreF군에서 중앙값 2일, 위약군에서 1일이었음. RSVpreF군, 위약군 모두 발적 또는 종창은 중앙값 2-5.5일임

< 임부, 접종 후 7일 이내 발생한 국소 약물이상반응과 중증도 비율>

Local reaction	RSVPreF 120㎍ (n=114)	RSVPreF 120㎍ + Al(OH)3 (n=115)	RSVPreF 240㎍ (n=116)	RSVPreF 240㎍ + Al(OH)3 (n=114)	위약 (n=117)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Redness					
Any	5 (4.4)	5 (4.3)	7 (6.0)	4 (3.5)	1 (0.9)
Mild	4 (3.5)	3 (2.6)	6 (5.2)	1 (0.9)	0
Moderate	1 (0.9)	2 (1.7)	1 (0.9)	3 (2.6)	1 (0.9)
Severe	0	0	0	0	0
Swelling					
Any	4 (3.5)	6 (5.2)	6 (5.2)	5 (4.4)	0
Mild	4 (3.5)	3 (2.6)	5 (4.3)	4 (3.5)	0
Moderate	0	3 (2.6)	1 (0.9)	1 (0.9)	0
Severe	0	0	0	0	0
Pain at injection site					
Any	33 (28.9)	81 (70.4)	40 (34.5)	69 (60.5)	15 (12.8)
Mild	26 (22.8)	61 (53.0)	33 (28.4)	54 (47.4)	15 (12.8)
Moderate	7 (6.1)	18 (15.7)	6 (5.2)	15 (13.2)	0

Severe	0	2 (1.7)	1 (0.9)	0	0
Any local reaction					
Any	36 (31.6)	81 (70.4)	41 (35.3)	70 (61.4)	16 (13.7)
Mild	28 (24.6)	60 (52.2)	34 (29.3)	53 (46.5)	15 (12.8)
Moderate	8 (7.0)	19 (16.5)	6 (5.2)	17 (14.9)	1 (0.9)
Severe	0	2 (1.7)	1 (0.9)	0	0

.

< 접종 후 7일 이내 발생한 전신 약물이상반응 >

· 일반적으로 전신 사례는 모든 임부 시험대상자(RSVpreF군 및 위약군)에서 유사하게 보고됨

· 대부분의 전신 사례는 경증 또는 중등도였으며 모든 백신군 중 시험대상자 6명 이상의 중증 전신 사례는 없음. 모든 군 전반에서 가장 빈번하게 보고된 중증 전신 사례는 피로였음. 발열은 거의 보고되지 않았으며, 대부분 경증 또는 중등도임

· 120㎍ RSVpreF + Al(OH)3을 투여받은 한 명의 시험대상자에서 4등급 발열이 보고됨

< 임부, 접종 후 7일 이내 발생한 전신 약물이상반응과 중증도 비율>

systemic reaction	RSVPreF 120㎍ (n=114)	RSVPreF 120㎍ + Al(OH)3 (n=115)	RSVPreF 240㎍ (n=116)	RSVPreF 240㎍ + Al(OH)3 (n=114)	위약 (n=117)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Fever(≥38.0oC)					
≥38.0°C	4 (3.5)	6 (5.2)	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (0.9)
38.0°C to 38.4°C	3 (2.6)	1 (0.9)	0	0	0
38.5°C to 38.9°C	1 (0.9)	3 (2.6)	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (0.9)
39.0°C to 40.0°C	0	1 (0.9)	0	0	0
>40.0°C	0	1 (0.9)	0	0	0
Fatigue					
Any	55 (48.2)	55 (47.8)	53 (45.7)	58 (50.9)	55 (47.0)
Mild	26 (22.8)	31 (27.0)	27 (23.3)	29 (25.4)	29 (24.8)
Moderate	28 (24.6)	20 (17.4)	23 (19.8)	27 (23.7)	24 (20.5)
Severe	1 (0.9)	4 (3.5)	3 (2.6)	2 (1.8)	2 (1.7)
Headache					
Any	33 (28.9)	43 (37.4)	43 (37.1)	33 (28.9)	30 (25.6)
Mild	21 (18.4)	22 (19.1)	29 (25.0)	21 (18.4)	17 (14.5)
Moderate	12 (10.5)	19 (16.5)	14 (12.1)	12 (10.5)	11 (9.4)
Severe	0	2 (1.7)	0	0	2 (1.7)
Nausea					
Any	37 (32.5)	31 (27.0)	29 (25.0)	22 (19.3)	26 (22.2)
Mild	17 (14.9)	20 (17.4)	19 (16.4)	17 (14.9)	19 (16.2)
Moderate	19 (16.7)	10 (8.7)	10 (8.6)	5 (4.4)	7 (6.0)
Severe	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0
Muscle Pain					
Any	31 (27.2)	51 (44.3)	40 (34.5)	41 (36.0)	14 (12.0)
Mild	17 (14.9)	33 (28.7)	25 (21.6)	25 (21.9)	8 (6.8)
Moderate	13 (11.4)	17 (14.8)	14 (12.1)	16 (14.0)	6 (5.1)
Severe	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
Joint Pain					
Any	17 (14.9)	14 (12.2)	24 (20.7)	12 (10.5)	11 (9.4)
Mild	5 (4.4)	9 (7.8)	13 (11.2)	8 (7.0)	6 (5.1)
Moderate	11 (9.6)	4 (3.5)	11 (9.5)	4 (3.5)	5 (4.3)
Severe	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0
Vomiting					
Any	19 (16.7)	15 (13.0)	8 (6.9)	5 (4.4)	9 (7.7)
Mild	13 (11.4)	9 (7.8)	6 (5.2)	5 (4.4)	7 (6.0)
Moderate	6 (5.3)	6 (5.2)	2 (1.7)	0	2 (1.7)

Severe	0	0	0	0	0
Diarrhea					
Any	15 (13.2)	13 (11.3)	13 (11.2)	13 (11.4)	16 (13.7)
Mild	11 (9.6)	12 (10.4)	11 (9.5)	8 (7.0)	14 (12.0)
Moderate	4 (3.5)	0	2 (1.7)	4 (3.5)	2 (1.7)
Severe	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0
Any local reaction					
Any	72 (63.2)	89 (77.4)	79 (68.1)	79 (69.3)	73 (62.4)
Mild	26 (22.8)	48 (41.7)	42 (36.2)	41 (36.0)	34 (29.1)
Moderate	44 (38.6)	34 (29.6)	33 (28.4)	35 (30.7)	35 (29.9)
Severe	2 (1.8)	6 (5.2)	4 (3.4)	3 (2.6)	4 (3.4)

.

< 접종 후 1개월 이내 이상사례 >

· 접종 후 1개월 이내에 임부 시험대상자에서 보고된 이상사례는 용량 수준 또는 제형과의 분명한 연관성 없이 모든 백신군 전반에서 유사한 빈도로 나타남. 백신 접종 후 1개월 내 발생한 이상사례 중 가장 빈번한 것은 감염 및 기생충 감염(6.0%~11.2%), 임신·산후기 및 주산기 상태(3.5%~7.7%), 소화기계 장애 1.7%~9.5%)로 보고됨

· 즉각적인 AE 또는 시험 참여 중단으로 이어진 AE는 보고되지 않음

< 임부, 접종 1개월 이내 발생한 이상사례 요약>

Adverse Event Category	RSVPreF 120㎍ (n=115)	RSVPreF 120㎍ + Al(OH)3 (n=117)	RSVPreF 240㎍ (n=116)	RSVPreF 240㎍ + Al(OH)3 (n=114)	위약 (n=117)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Any event	26 (22.6)	28 (23.9)	35 (30.2)	26 (22.8)	29 (24.8)
Serious	1 (0.9)	3 (2.6)	2 (1.7)	4 (3.5)	3 (2.6)
Immediate(occured within 30 minutes)	0	0	0	0	0
Severe	2 (1.7)	3 (2.6)	1 (0.9)	2 (1.8)	2 (1.7)
Life-threatening	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0
Related(약물이상반응)	1 (0.9)	0	0	0	0
Medically attended	5 (4.3)	7 (6.0)	6 (5.2)	10 (8.8)	6 (5.1)
AE leading to withdrawal	0	0	0	0	0

< 임부, 접종 1개월 이내 발생한 이상사례>, 일부 분류군만 발췌

SOC PT	RSVPreF 120㎍ (n=115)	RSVPreF 120㎍ + Al(OH)3 (n=117)	RSVPreF 240㎍ (n=116)	RSVPreF 240㎍ + Al(OH)3 (n=114)	위약 (n=117)
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Any event	26 (22.6) (15.3, 31.3)	28 (23.9) (16.5, 32.7)	35 (30.2) (22.0, 39.4)	26 (22.8) (15.5, 31.6)	29 (24.8) (17.3, 33.6)
Blood and lymphatic system disorders	2 (1.7) (0.2, 6.1)	3 (2.6) (0.5, 7.3)	1 (0.9) (0.0, 4.7)	2 (1.8) (0.2, 6.2)	3 (2.6) (0.5, 7.3)
Cardiac disorders	1 (0.9) (0.0, 4.7)	0 (0.0, 3.1)	2 (1.7) (0.2, 6.1)	0 (0.0, 3.2)	1 (0.9) (0.0, 4.7)
Gastrointestinal disorders	6 (5.2) (1.9, 11.0)	4 (3.4) (0.9, 8.5)	11 (9.5) (4.8, 16.3)	4 (3.5) (1.0, 8.7)	2 (1.7) (0.2, 6.0)
Abdominal pain	0 (0.0, 3.2)	0 (0.0, 3.1)	4 (3.4) (0.9, 8.6)	0 (0.0, 3.2)	0 (0.0, 3.1)
Nausea	1 (0.9)	1 (0.9)	4 (3.4)	1 (0.9)	1 (0.9)

	(0.0, 4.7)	(0.0, 4.7)	(0.9, 8.6)	(0.0, 4.8)	(0.0, 4.7)
General disorders and administration site conditions	0 (0.0, 3.2)	0 (0.0, 3.1)	1 (0.9) (0.0, 4.7)	3 (2.6) (0.5, 7.5)	0 (0.0, 3.1)
Infections and infestations	7 (6.1) (2.5, 12.1)	7 (6.0) (2.4, 11.9)	13 (11.2) (6.1, 18.4)	8 (7.0) (3.1, 13.4)	9 (7.7) (3.6, 14.1)
Upper respiratory tract infection	3 (2.6) (0.5, 7.4)	1 (0.9) (0.0, 4.7)	1 (0.9) (0.0, 4.7)	0 (0.0, 3.2)	0 (0.0, 3.1)
Urinary tract infection	1 (0.9) (0.0, 4.7)	2 (1.7) (0.2, 6.0)	3 (2.6) (0.5, 7.4)	3 (2.6) (0.5, 7.5)	0 (0.0, 3.1)
Investigations	2 (1.7) (0.2, 6.1)	1 (0.9) (0.0, 4.7)	4 (3.4) (0.9, 8.6)	6 (5.3) (2.0, 11.1)	4 (3.4) (0.9, 8.5)
Metabolism and nutrition disorders	1 (0.9) (0.0, 4.7)	0 (0.0, 3.1)	0 (0.0, 3.1)	3 (2.6) (0.5, 7.5)	0 (0.0, 3.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0.0, 3.2)	0 (0.0, 3.1)	3 (2.6) (0.5, 7.4)	2 (1.8) (0.2, 6.2)	2 (1.7) (0.2, 6.0)
Nervous system disorders	3 (2.6) (0.5, 7.4)	4 (3.4) (0.9, 8.5)	5 (4.3) (1.4, 9.8)	3 (2.6) (0.5, 7.5)	1 (0.9) (0.0, 4.7)
Dizziness	2 (1.7) (0.2, 6.1)	2 (1.7) (0.2, 6.0)	1 (0.9) (0.0, 4.7)	0 (0.0, 3.2)	0 (0.0, 3.1)
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	4 (3.5) (1.0, 8.7)	9 (7.7) (3.6, 14.1)	8 (6.9) (3.0, 13.1)	5 (4.4) (1.4, 9.9)	7 (6.0) (2.4, 11.9)
Arrested labour	0 (0.0, 3.2)	1 (0.9) (0.0, 4.7)	0 (0.0, 3.1)	0 (0.0, 3.2)	0 (0.0, 3.1)
Gestational hypertension	1 (0.9) (0.0, 4.7)	1 (0.9) (0.0, 4.7)	3 (2.6) (0.5, 7.4)	0 (0.0, 3.2)	1 (0.9) (0.0, 4.7)
Premature delivery	2 (1.7) (0.2, 6.1)	2 (1.7) (0.2, 6.0)	4 (3.4) (0.9, 8.6)	1 (0.9) (0.0, 4.8)	2 (1.7) (0.2, 6.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (1.7) (0.2, 6.1)	3 (2.6) (0.5, 7.3)	4 (3.4) (0.9, 8.6)	3 (2.6) (0.5, 7.5)	2 (1.7) (0.2, 6.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (1.7) (0.2, 6.1)	1 (0.9) (0.0, 4.7)	1 (0.9) (0.0, 4.7)	0 (0.0, 3.2)	1 (0.9) (0.0, 4.7)
Vascular disorders	1 (0.9) (0.0, 4.7)	0 (0.0, 3.1)	1 (0.9) (0.0, 4.7)	1 (0.9) (0.0, 4.8)	0 (0.0, 3.1)

< 사망 >

· 임부 시험대상자의 사망 사례는 없음

< SAE, MAE, 산과적 합병증 >

- 중대한 이상사례(SAE)

· 모든 군에서 SAE 보고 빈도는 유사하였으며, 주로 임신 관련 상태와 연관되었으며 위약군 임부 1명에서 사산 발생했으나 인과관계가 없다고 판단됨

< 임부, 시험 전체 기간동안 발생한 SAE>, 대분류군만 발췌

SOC PT	RSVPreF 120㎍ (n=115)	RSVPreF 120㎍ + Al(OH)3 (n=117)	RSVPreF 240㎍ (n=116)	RSVPreF 240㎍ + Al(OH)3 (n=114)	위약 (n=117)
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Any event	7 (6.1) (2.5, 12.1)	15 (12.8) (7.4, 20.3)	15 (12.9) (7.4, 20.4)	19 (16.7) (10.3, 24.8)	14 (12.0) (6.7, 19.3)
Blood and lymphatic system disorders	0 (0.0, 3.2)	1 (0.9) (0.0, 4.7)	1 (0.9) (0.0, 4.7)	1 (0.9) (0.0, 4.8)	0 (0.0, 3.1)
Cardiac disorders	2 (1.7) (0.2, 6.1)	2 (1.7) (0.2, 6.0)	2 (1.7) (0.2, 6.1)	2 (1.8) (0.2, 6.2)	2 (1.7) (0.2, 6.0)
Congenital, familial and genetic	0	0	0	1 (0.9)	0

disorders	(0.0, 3.2)	(0.0, 3.1)	(0.0, 3.1)	(0.0, 4.8)	(0.0, 3.1)
Hepatobiliary disorders	0 (0.0, 3.2)	0 (0.0, 3.1)	0 (0.0, 3.1)	1 (0.9) (0.0, 4.8)	0 (0.0, 3.1)
Infections and infestations	2 (1.7) (0.2, 6.1)	0 (0.0, 3.1)	1 (0.9) (0.0, 4.7)	4 (3.5) (1.0, 8.7)	1 (0.9) (0.0, 4.7)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0.9) (0.0, 4.7)	1 (0.9) (0.0, 4.7)	0 (0.0, 3.1)	0 (0.0, 3.2)	1 (0.9) (0.0, 4.7)
Investigations	0 (0.0, 3.2)	1 (0.9) (0.0, 4.7)	2 (1.7) (0.2, 6.1)	0 (0.0, 3.2)	1 (0.9) (0.0, 4.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0.0, 3.2)	1 (0.9) (0.0, 4.7)	0 (0.0, 3.1)	0 (0.0, 3.2)	0 (0.0, 3.1)
Nervous system disorders	0 (0.0, 3.2)	3 (2.6) (0.5, 7.3)	0 (0.0, 3.1)	0 (0.0, 3.2)	0 (0.0, 3.1)
Headache	0 (0.0, 3.2)	2 (1.7) (0.2, 6.0	0 (0.0, 3.1)	0 (0.0, 3.2)	0 (0.0, 3.1)
Migraine	0 (0.0, 3.2)	1 (0.9) (0.0, 4.7)	0 (0.0, 3.1)	0 (0.0, 3.2)	0 (0.0, 3.1)
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	4 (3.5) (1.0, 8.7)	11 (9.4) (4.8, 16.2)	8 (6.9) (3.0, 13.1)	11 (9.6) (4.9, 16.6)	10 (8.5) (4.2, 15.2)
Arrested labour	1 (0.9) (0.0, 4.7)	2 (1.7) (0.2, 6.0)	1 (0.9) (0.0, 4.7)	3 (2.6) (0.5, 7.5)	2 (1.7) (0.2, 6.0)
Premature delivery	0 (0.0, 3.2)	2 (1.7) (0.2, 6.0)	0 (0.0, 3.1)	0 (0.0, 3.2)	1 (0.9) (0.0, 4.7)
Premature labour	0 (0.0, 3.2)	1 (0.9) (0.0, 4.7)	0 (0.0, 3.1)	2 (1.8) (0.2, 6.2)	0 (0.0, 3.1)
Reproductive system and breast disorders	0 (0.0, 3.2)	0 (0.0, 3.1)	0 (0.0, 3.1)	1 (0.9) (0.0, 4.8)	0 (0.0, 3.1)
Vascular disorders	0 (0.0, 3.2)	0 (0.0, 3.1)	1 (0.9) (0.0, 4.7)	1 (0.9) (0.0, 4.8)	0 (0.0, 3.1)

- 의학적으로 치료를 받은 이상사례(MAE)

· MAE 발생률은 RSVpreF군에서 18명(15.5%)에서 24명(21.1%) 사이였으며, 위약군에서는 20명(17.1%)이었음

- 산과적 합병증

· 대부분 합병증이 없는 임신 상태였으며 자연 분만을 하였음 분만 과정에서의 합병증은 모든 시험군 간에 유사한 수준으로 보고되었음. 산과적 합병증 역시 시험군 간에 유사한 빈도로 나타났으며, 가장 흔한 합병증은 임신·산후기 및 주산기에 속함으로써 조기 분만, 전자간증/임신성 고혈압, 진통 정체였음

안전성 (영아)

< 출생 결과 >

< 영아, 출생 결과>

Birth Outcomes	RSVPreF 120㎍ (n=114)	RSVPreF 120㎍ + Al(OH)3 (n=117)	RSVPreF 240㎍ (n=113)	RSVPreF 240㎍ + Al(OH)3 (n=112)	위약 (n=116)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
임신주수					
평균(SD)	39.06 (1.092)	38.96 (1.279)	38.86 (1.523)	39.07 (1.089)	39.08 (1.165)
중앙값	39.14	39.00	39.00	39.29	39.14
Apgar score – 1 minute					
n	111	116	112	111	114

중앙값	8.0	8.0	8.0	9.0	8.0
선천성 기형/이상					
YES	19 (16.7)	14 (12.0)	16 (14.2)	22 (19.6)	16 (13.8)
NO	95 (83.3)	103 (88.0)	96 (85.0)	90 (80.4)	99 (85.3)
Not reported	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)

< 출생 시의 특정한 합병증 >

· 대부분의 영아는 만산 주수에 태어났으며 분만 후 합병증이 없었음. 또한, 특정 출생 관련 합병증은 시험군 전반에 걸쳐 유사한 빈도였음

< 생후 1개월 이내 발생한 이상사례 >

· 생후 1개월 이내의 영아 시험대상자에서 발생한 AE는 용량 수준 또는 제형과 명백한 연관성이 없이 모든 백신군 전반에서 유사한 빈도로 보고되었음

· 시험 기간 내내 영아 시험대상자에서 약물이상반응(관련성 있다고 판단된 AE)은 없었음

· 위약을 투여받은 한 명의 영아 시험대상자가 AE로 인해 참여를 중단하였음

· 영아 시험대상자에서 보고된 Tier 2 AE 중 모든 백신군 전반에서 가장 빈번한 AE는 고빌리루빈혈증(시험대상자 2 - 11명)과 황달(시험대상자 5 - 12명)

< 영아, 생후 1개월 이내 발생한 이상사례 요약>

Adverse Event Category	RSVPreF 120㎍ (n=114)	RSVPreF 120㎍ + Al(OH)3 (n=117)	RSVPreF 240㎍ (n=113)	RSVPreF 240㎍ + Al(OH)3 (n=112)	위약 (n=116)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Any event	58 (50.9)	55 (47.0)	53 (46.9)	55 (49.1)	59 (50.9)
Serious	31 (27.2)	33 (28.2)	28 (24.8)	33 (29.5)	31 (26.7)
Severe	4 (3.5)	9 (7.7)	5 (4.4)	5 (4.5)	8 (6.9)
Life-threatening	1 (0.9)	4 (3.4)	2 (1.8)	0	1 (0.9)
Related	0	0	0	0	0
Medically attended	4 (3.5)	7 (6.0)	9 (8.0)	7 (6.3)	7 (6.0)
AE leading to withdrawal	0	0	0	0	1 (0.9)

< 영아, 생후 1개월 이내 발생한 이상사례>, 일부 분류군만 발췌

SOC PT	RSVPreF 120㎍ (n=114)	RSVPreF 120㎍ + Al(OH)3 (n=117)	RSVPreF 240㎍ (n=113)	RSVPreF 240㎍ + Al(OH)3 (n=112)	위약 (n=116)
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Any event	58 (50.9) (41.3, 60.4)	55 (47.0) (37.7, 56.5)	53 (46.9) (37.5, 56.5)	55 (49.1) (39.5, 58.7)	59 (50.9) (41.4, 60.3)
Blood and lymphatic system disorders	0 (0.0, 3.2)	1 (0.9) (0.0, 4.7)	2 (1.8) (0.2, 6.2)	0 (0.0, 3.2)	2 (1.7) (0.2, 6.1)
Cardiac disorders	2 (1.8) (0.2, 6.2)	0 (0.0, 3.1)	1 (0.9) (0.0, 4.8)	0 (0.0, 3.2)	1 (0.9) (0.0, 4.7)
Congenital, familial and genetic disorders	23 (20.2) (13.2, 28.7)	20 (17.1) (10.8, 25.2)	22 (19.5) (12.6, 28.0)	20 (17.9) (11.3, 26.2)	21 (18.1) (11.6, 26.3)
Congenital naevus	7 (6.1) (2.5, 12.2)	8 (6.8) (3.0, 13.0)	6 (5.3) (2.0, 11.2)	8 (7.1) (3.1, 13.6)	3 (2.6) (0.5, 7.4)

Congenital umbilical hernia	2 (1.8) (0.2, 6.2)	4 (3.4) (0.9, 8.5)	6 (5.3) (2.0, 11.2)	1 (0.9) (0.0, 4.9)	3 (2.6) (0.5, 7.4)
Gastrointestinal disorders	12 (10.5) (5.6, 17.7)	7 (6.0) (2.4, 11.9)	12 (10.6) (5.6, 17.8)	11 (9.8) (5.0, 16.9)	15 (12.9) (7.4, 20.4)
General disorders and administration site conditions	0 (0.0, 3.2)	4 (3.4) (0.9, 8.5)	0 (0.0, 3.2)	0 (0.0, 3.2)	0 (0.0, 3.1)
Hypothermia	0 (0.0, 3.2)	2 (1.7) (0.2, 6.0)	0 (0.0, 3.2)	0 (0.0, 3.2)	0 (0.0, 3.1)
Hepatobiliary disorders	15 (13.2) (7.6, 20.8)	16 (13.7) (8.0, 21.3)	11 (9.7) (5.0, 16.8)	18 (16.1) (9.8, 24.2)	11 (9.5) (4.8, 16.3)
Hyperbilirubinaemia	5 (4.4) (1.4, 9.9)	7 (6.0) (2.4, 11.9)	2 (1.8) (0.2, 6.2)	11 (9.8) (5.0, 16.9)	5 (4.3) (1.4, 9.8)
Jaundice	12 (10.5) (5.6, 17.7)	10 (8.5) (4.2, 15.2)	9 (8.0) (3.7, 14.6)	9 (8.0) (3.7, 14.7)	5 (4.3) (1.4, 9.8)
Infections and infestations	6 (5.3) (2.0, 11.1)	10 (8.5) (4.2, 15.2)	4 (3.5) (1.0, 8.8)	5 (4.5) (1.5, 10.1)	6 (5.2) (1.9, 10.9)
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	9 (7.9) (3.7, 14.5)	6 (5.1) (1.9, 10.8)	13 (11.5) (6.3, 18.9)	9 (8.0) (3.7, 14.7)	10 (8.6) (4.2, 15.3)
Cephalhaematoma	1 (0.9) (0.0, 4.8)	0 (0.0, 3.1)	1 (0.9) (0.0, 4.8)	1 (0.9) (0.0, 4.9)	0 (0.0, 3.1)
Jaundice neonatal	2 (1.8) (0.2, 6.2)	1 (0.9) (0.0, 4.7)	3 (2.7) (0.6, 7.6)	2 (1.8) (0.2, 6.3)	2 (1.7) (0.2, 6.1)
Low birth weight baby	1 (0.9) (0.0, 4.8)	1 (0.9) (0.0, 4.7)	3 (2.7) (0.6, 7.6)	2 (1.8) (0.2, 6.3)	0 (0.0, 3.1)
Premature baby	6 (5.3) (2.0, 11.1)	4 (3.4) (0.9, 8.5)	8 (7.1) (3.1, 13.5)	4 (3.6) (1.0, 8.9)	3 (2.6) (0.5, 7.4)
Umbilical granuloma	0 (0.0, 3.2)	1 (0.9) (0.0, 4.7)	1 (0.9) (0.0, 4.8)	0 (0.0, 3.2)	0 (0.0, 3.1)
Reproductive system and breast disorders	1 (0.9) (0.0, 4.8)	0 (0.0, 3.1)	0 (0.0, 3.1)	2 (1.8) (0.2, 6.3)	0 (0.0, 3.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	9 (7.9) (3.7, 14.5)	10 (8.5) (4.2, 15.2)	7 (6.2) (2.5, 12.3)	10 (8.9) (4.4, 15.8)	11 (9.5) (4.8, 16.3)

< 사망 >

· 영아 시험대상자의 사망 사례는 없음

< SAE, AESI(선천성 기형 포함) >

- 중대한 이상사례(SAE)

· RSVpreF시험군에서 SAE 발생률은 31.0%~39.3%, 위약군에서는 32.8%로 나타났으며 임부의 임상시험용의약품 투여와는 무관하였음

< 영아, 전체 시험 기간 동안의 SAE>, 일부 분류군만 발췌

SOC PT	RSVPreF 120㎍ (n=114)	RSVPreF 120㎍ + Al(OH)3 (n=117)	RSVPreF 240㎍ (n=113)	RSVPreF 240㎍ + Al(OH)3 (n=112)	위약 (n=116)
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Any event	41 (36.0) (27.2, 45.5)	39 (33.3) (24.9, 42.6)	35 (31.0) (22.6, 40.4)	44 (39.3) (30.2, 49.0)	38 (32.8) (24.3, 42.1)
Cardiac disorders	1 (0.9) (0.0, 4.8)	0 (0.0, 3.1)	0 (0.0, 3.2)	0 (0.0, 3.2)	0 (0.0, 3.1)
Congenital, familial and genetic disorders	30 (26.3) (18.5, 35.4)	21 (17.9) (11.5, 26.1)	23 (20.4) (13.4, 29.0)	24 (21.4) (14.2, 30.2)	22 (19.0) (12.3, 27.3)
Ankyloglossia congenital	5 (4.4) (1.4, 9.9)	1 (0.9) (0.0, 4.7)	4 (3.5) (1.0, 8.8)	3 (2.7) (0.6, 7.6)	4 (3.4) (0.9, 8.6)

Congenital naevus	8 (7.0) (3.1, 13.4)	8 (6.8) (3.0, 13.0)	6 (5.3) (2.0, 11.2)	9 (8.0) (3.7, 14.7)	3 (2.6) (0.5, 7.4)
Congenital umbilical hernia	2 (1.8) (0.2, 6.2)	4 (3.4) (0.9, 8.5)	6 (5.3) (2.0, 11.2)	1 (0.9) (0.0, 4.9)	3 (2.6) (0.5, 7.4)
Gastrointestinal disorders	7 (6.1) (2.5, 12.2)	5 (4.3) (1.4, 9.7)	5 (4.4) (1.5, 10.0)	8 (7.1) (3.1, 13.6)	6 (5.2) (1.9, 10.9)
General disorders and administration site conditions	0 (0.0, 3.2)	3 (2.6) (0.5, 7.3)	0 (0.0, 3.2)	0 (0.0, 3.2)	0 (0.0, 3.1)
Hepatobiliary disorders	0 (0.0, 3.2)	4 (3.4) (0.9, 8.5)	1 (0.9) (0.0, 4.8)	3 (2.7) (0.6, 7.6)	1 (0.9) (0.0, 4.7)
Jaundice	0 (0.0, 3.2)	3 (2.6) (0.5, 7.3)	1 (0.9) (0.0, 4.8)	3 (2.7) (0.6, 7.6)	0 (0.0, 3.1)
Investigations	0 (0.0, 3.2)	4 (3.4) (0.9, 8.5)	0 (0.0, 3.2)	1 (0.9) (0.0, 4.9)	2 (1.7) (0.2, 6.1)
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	3 (2.6) (0.5, 7.5)	2 (1.7) (0.2, 6.0	2 (1.8) (0.2, 6.2)	2 (1.8) (0.2, 6.3)	2 (1.7) (0.2, 6.1)
Jaundice neonatal	1 (0.9) (0.0, 4.8)	0 (0.0, 3.1)	1 (0.9) (0.0, 4.8)	0 (0.0, 3.2)	0 (0.0, 3.1)
Low birth weight baby	1 (0.9) (0.0, 4.8)	1 (0.9) (0.0, 4.7)	0 (0.0, 3.2)	1 (0.9) (0.0, 4.9)	0 (0.0, 3.1)
Premature baby	2 (1.8) (0.2, 6.2)	2 (1.7) (0.2, 6.0)	1 (0.9) (0.0, 4.8)	1 (0.9) (0.0, 4.9)	2 (1.7) (0.2, 6.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0.9) (0.0, 4.8)	7 (6.0) (2.4, 11.9)	3 (2.7) (0.6, 7.6)	5 (4.5) (1.5, 10.1)	7 (6.0) (2.5, 12.0)

- 특별관심 이상사례(AESI)

· 발달 지연을 보인 영아는 없었음

· 선천성 기형으로 보고된 대부분의 AESI는 모든 군에서 중등도는 경증, 최소한 중등증이었음. 모체의 접종과 연관성 있다고 여겨지는 사례는 없음

< 영아, 전체 시험 기간 동안의 최소 중등도(Moderate) 이상 AESI, 일부군만 정리>

SOC PT	RSVPreF 120㎍ (n=114)	RSVPreF 120㎍ + Al(OH)3 (n=117)	RSVPreF 240㎍ (n=113)	RSVPreF 240㎍ + Al(OH)3 (n=112)	위약 (n=116)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Any event	11 (9.6) (4.9, 16.6)	5 (4.3) (1.4, 9.7)	2 (1.8) (0.2, 6.2)	2 (1.8) (0.2, 6.3)	7 (6.0) (2.5, 12.0)
Cardiac disorders	2 (1.8) (0.2, 6.2)	0 (0.0, 3.1)	0 (0.0, 3.2)	0 (0.0, 3.2)	0 (0.0, 3.1)
Congenital, familial and genetic disorders	10 (8.8) (4.3, 15.5)	5 (4.3) (1.4, 9.7)	2 (1.8) (0.2, 6.2)	2 (1.8) (0.2, 6.3)	6 (5.2) (1.9, 10.9)
Ankyloglossia congenital	3 (2.6) (0.5, 7.5)	0 (0.0, 3.1)	0 (0.0, 3.2)	1 (0.9) (0.0, 4.9)	1 (0.9) (0.0, 4.7)
Atrial septal defect	2 (1.8) (0.2, 6.2)	1 (0.9) (0.0, 4.7)	0 (0.0, 3.2)	0 (0.0, 3.2)	1 (0.9) (0.0, 4.7)
Patent ductus arteriosus	2 (1.8) (0.2, 6.2)	0 (0.0, 3.1)	0 (0.0, 3.2)	0 (0.0, 3.2)	1 (0.9) (0.0, 4.7)

.

- 의학적으로 치료를 받은 이상사례(MAE)

· 영아에서 전체 시험기간 동안에 나타난 MAE는 백신군은 26명(22.8%)에서 43명(38.4%) 사이로 나타났고, 위약군에서는 37명(31.9%)으로 나타남

6.5.3.4. C3671004 - (2b상)

- 18-49세의 건강한 비임신 여성을 대상으로 파상풍, 디프테리아 및 무세포 백일해(tetanus, diphtheria & acellular pertussis, Tdap) 백신과 병용투여 시 호흡기 세포 융합 바이러스(RSV) 백신의 안전성, 내약성 및 면역원성을 평가하는 2b상 시험

<table>
<tr><td>시험명</td><td colspan="4">18 - 49세의 건강한 비임신 여성을 대상으로 파상풍, 디프테리아 및 무세포 백일해(tetanus, diphtheria & acellular pertussis, Tdap) 백신과 병용투여 시 호흡기 세포 융합 바이러스(respiratory syncytial virus, RSV) 백신의 안전성, 내약성 및 면역원성을 평가하는 2b상, 위약 대조군, 무작위배정, 관찰자 맹검 시험</td></tr>
<tr><td>임상단계</td><td colspan="2">제IIb상</td><td>연구번호</td><td>C3671004</td></tr>
<tr><td>시험기관</td><td colspan="2">16개 시험기관(미국)</td><td>시험기간</td><td>· 첫 번째 시험대상자 첫 번째 방문(FSFV): 2019.10.01.
· 마지막 시험대상자의 마지막 방문(LPLV): 2019.12.11.</td></tr>
<tr><td>연구
목적</td><td colspan="4">·임신부 접종 고려: RSVPreF는 제2/제3분기 임신부에게 접종 예정, Tdap은 미국 및 다수 국가에서 임신 제3분기 접종 권장
·동시 접종 안전성 및 면역 간섭 평가 필요성: 두 백신을 임신부에게 동시 접종할 가능성이 있어, 안전성과 면역 간섭 가능성을 비임신 여성에서 평가함. 이는 임신부의 표준 접종 스케줄 변경을 피하고 태아 백일해 보호를 위한 리스크를 최소화하기 위함</td></tr>
<tr><td rowspan="3">시험목적</td><td rowspan="2">1차</td><td>면역원성</td><td colspan="2">·RSVpreF+Tdap 병용 투여한 경우 Tdap 단독 투여(위약+Tdap) 대비 면역 반응 비열등성 입증
·RSVpreF+Tdap 병용 투여한 경우가 RSVpreF 단독 투여(RSVpreF+위약) 대비 RSV A형 및 B형 항원에 의한 면역 반응 비열등성 입증</td></tr>
<tr><td>안전성</td><td colspan="2">·RSVpreF의 안전성 및 내약성이 Tdap과 병용 투여 시와 RSVpreF 단독 투여 시 허용치(acceptability) 평가</td></tr>
<tr><td colspan="2">2차 면역원성</td><td colspan="2">·RSVpreF (RSV A형 및 B형 항원)을 Tdap과 병용 투여했을 때 유도된 면역 반응이, RSVpreF 단독 투여 시 유발된 면역 반응보다 비열등함을(1.5배) 입증</td></tr>
<tr><td>대상질환
및
피험자수</td><td colspan="4">·계획 시, RSV와 Tdap의 동시 접종이 면역원성에서 기존 접종에 비해 비열등성을 입증하기 위해 설계되었으며, 7개의 평가변수를 충족하기 위함 7개의 평가변수의 전체 검정력은 77.5%로 각 군 128명 대상으로 92.1~99.9% 검정력 확보를 목표로 함
·각 군에서 128명의 평가 가능한 시험대상자 및 평가 불가능한 시험대상자 비율을 10%로 설정을 목표로 하여 총 710명의 시험대상자를 목표로 했음
·백신 접종을 받은 시험대상자 709명 중 695명(97.5%)이 백신 접종 후 1개월 방문 완료.</td></tr>
<tr><td>IP</td><td colspan="4">·RSVpreF 백신 :안정화된 융합 전 F항원 2개 각 RSV A, B 항원을 동량씩 포함하고 있음
- RSVpreF 120㎍: 멸균된 주사용수와구성됨
- RSVpreF 240㎍: 멸균된 $Al(OH)_3$ 0.4mg/mL, 60mM NaCl과 함께 구성됨
·Tdap 백신 : 부스트릭스(GSK사): 2Y74B
·대조약(위약) : 생리식염수(0.9%NaCl): 18-000719</td></tr>
<tr><td>시험방법</td><td colspan="4">시험대상자들은 등록부터 접종 1개월 후까지 연구 참여
·5개 그룹에 1:1:1:1:1 비율로 무작위 배정:
1) 120㎍ RSV 백신 + Tdap
2) 120㎍ RSV 백신 + 위약
3) 240㎍ RSV 백신[+ $Al(OH)_3$] + Tdap
4) 240㎍ RSV 백신[+ $Al(OH)_3$]+ 위약
5) 위약 + Tdap
·시험대상자는 2번의 방문을 하게 됨(Visit 1, Visit 2)
·Visit 1: 접종 당일, 사전 평가 및 정보 수집 후 채혈, 접종, 이상사례 관찰 전자 일기를 배포하여 접종 후 7일까지 매일 기록
·Visit 2: 전자 일기 검토 및 채혈, 이상사례 모니터링
·안전성 및 면역 반응 평가
- 안전성 평가: 접종 후 1개월 동안 모니터링.
- 면역 반응 측정: 접종 1개월 후 RSV 및 Tdap 항원에 대한 반응 분석

<table><tr><th>Visit 1 접종 조합</th><th>접종 위치</th></tr><tr><td>120㎍ RSV vaccine + sWFI
위약</td><td>왼쪽 삼각근
오른쪽 삼각근</td></tr><tr><td>120㎍ RSV vaccine + sWFI
Tdap</td><td>왼쪽 삼각근
오른쪽 삼각근</td></tr><tr><td>240㎍ RSV vaccine + $Al(OH)_3$
위약</td><td>왼쪽 삼각근
오른쪽 삼각근</td></tr><tr><td>240㎍ RSV vaccine + $Al(OH)_3$
Tdap</td><td>왼쪽 삼각근
오른쪽 삼각근</td></tr><tr><td>위약
Tdap</td><td>왼쪽 삼각근
오른쪽 삼각근</td></tr></table></td></tr>
</table>

투여방법	·각 임상시험용의약품을 0.5mL씩 근육내 주사. 시험대상자당 2개의 임상시험용의약품을 배정된 팔에 접종		
주요 선정기준	1. ≥18세 및 ≤49세의 건강한 가임 또는 비가임 여성 (등록 전 6주 동안 질환 악화로 인해 치료나 입원에 유의성 있는 변화가 필요하지 않은 질환으로 정의된 선재성 안정성 질환이 있는 건강한 참여자가 포함될 수 있음) * 가임 여성 및 실제 임신 가능성이 있는 여성 참여자는 임상시험용 의약품 마지막 투여 후 최소 28일 동안 임상시험계획서에 기술된 바와 같이 매우 효과적인 피임 방법을 이용할 것에 동의가 필수 2. 방문 일정, 치료 계획, 생활방식 고려 사항, 기타 시험 절차를 준수할 의사 및 능력 3. 시험 기간 내내 참여가 가능할 것으로 예상되며 시험 참여 중 전화로 연락이 가능한 자 4. 동의 시점의 체질량 지수 <40kg/m^2 5. 설명에 입각한 사전 동의 및 임상시험계획서에 열거된 요건 및 제약사항 준수가 포함된 설명에 입각한 사전 동의서에 서명할 능력		
주요 제외기준	1. 시험 참여 또는 임상시험용 의약품 투여 관련 위험성을 증가시키거나 시험 결과의 해석을 간섭할 수 있으며 시험자가 판단하기에 참여자의 본 시험 참여가 적절하지 않은 기타 급성 또는 만성 의학적 또는 정신병적 상태(최근 [지난 1년 이내] 또는 적극적인 자살 생각 또는 행동 포함) 또는 실험실 검사 이상 2. 알려진 사람 면역 결핍 바이러스, C형 간염 바이러스 또는 B형 간염 바이러스 감염 3. 백신과 관련된 중증 약물 이상 반응 및/또는 본 시험에서 투여되는 백신의 어떠한 성분에 대한 중증 알레르기 반응(예: 아나필락시스) 과거력 4. 라텍스 알레르기 과거력 5. 과거력, 실험실 검사 및/또는 신체 검사로 확인된 알려졌거나 의심되는 면역 결핍이 있는 면역 저하자 6. Tdap 금기사항(뇌병증 포함)에 해당 7. 전신 또는 피부홍반루푸스, 자가면역 관절염/류마티스 관절염, 길랑-바레 증후군, 다발성 경화증, 쇼그렌 증후군, 특발성 혈소판감소성 자색반, 사구체 신염, 자가면역성 갑상선염, 거대세포동맥염(일시적 동맥염), 건선 및 인슐린 의존성 당뇨병(제1형)을 포함하나 이에 국한되지 않는 자가면역질환의 과거력이 있거나 치료적 개입이 필요한 활동성 자가면역질환 8. 시험자가 판단하기에 근육 주사가 금기되는 장시간 출혈과 관련된 출혈 체질 또는 상태 9. 임신했거나 수유 중인 여성 10. 허가된 또는 임상시험용 호흡기 세포 융합 바이러스(respiratory syncytial virus, RSV) 백신을 사용한 이전 백신 접종 또는 시험 기간 동안 비시험 RSV 백신의 투여가 예정된 자 11. 암이나 자가면역질환과 같은 세포독성제나 전신 코르티코스테로이드를 포함한 면역억제 요법으로 치료를 받았거나 전체 시험 기간 동안 투여가 예정됨 급성 질환을 치료하기 위해 전신 코르티코스테로이드를 단기간(<14일) 투여한 참여자는 임상시험용 의약품을 투여하기 최소 28일 전 코르티코스테로이드 요법을 중단해야만 시험에 등록될 수 있었음 흡입/분무화, 관절내, 활액낭내 또는 국소(피부 또는 눈) 코르티코스테로이드는 허용됨 12. 임상시험용 의약품 투여 전 60일 이내에 혈액/혈장 제제 또는 면역글로불린의 투여 또는 전체 시험 기간 동안 투여가 예정된 자 13. 현재 알코올 남용, 마리화나 남용 또는 불법 약물 사용 14. 5년 이내에 부스트릭스 백신 접종 일정에 따라 임상시험용 의약품 투여 전 디프테리아 및 파상풍 톡소이드 및 무세포 백일해(diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis, DTaP) 흡착 백신 또는 파상풍 및 디프테리아 톡소이드(tetanus and diphtheria toxoids, Td) 흡착 백신을 사용한 백신 접종 15. 시험 등록 전 28일 이내 및/또는 시험 참여 동안 임상시험용 의약품, 임상시험용 백신 또는 임상시험용 장치와 관련된 다른 시험에 참여(순수 관찰 시험에 참여하는 것은 허용) 16. 시험 수행에 직접적으로 관여하는 해당 시험기관 담당자 및 가족, 그렇지 않으면, 시험자의 감독을 받는 시험기관 담당자 또는 시험 수행에 직접적으로 관여하는가족을 포함한 Pfizer 직원		
평가변수	1차	면역원성	·파상풍 독소(TTd)와 디프테리아 독소(DTd)에 대한 항체, 그리고 백일해 관련 항원(PT, FHA, PRN)에 대한 항체가를 접종 1개월 후에 측정 ·RSV-A 및 RSV-B 중화항체역가를 접종 후 1개월에 측정
		안전성	·백신 접종 후 7일 이내에 발생하는 예측된 국소 약물이상반응 ·백신 접종 후 7일 이내에 발생하는 예측된 전신 약물이상반응 ·백신 접종 후 1개월 이내에 발생하는 이상사례 ·연구 기간 동안 발생하는 의료시설의 평가가 필요한 심각하지 않은 이상사례(Medical Assessment Evaluation, MAE) 및 중대한 이상사례(SAE)
	2차	면역원성	·RSV-A 및 RSV-B 중화항체역가를 접종 후 1개월에 측정
통계분석			·RSV 백신과 Tdap 병용투여 vs Tdap 단독/위약 그룹의 면역원성에서 비열등성을 평가하며, 다음과 같이 세 가지 귀무가설(H_0)을 설정

1. 항백일해 면역원성 평가 (H_0)
H_0: $\ln(\mu_1) - \ln(\mu_2) \leq -\ln(1.5)$
비교 그룹:
μ_1: RSV + Tdap 그룹의 1개월 후 항백일 항체 농도 평균
μ_2: 위약 + Tdap 그룹의 1개월 후 항백일 항체 농도 평균
2. RSV 면역원성 평가 (H_0)
H_0: $\ln(\mu_1) - \ln(\mu_3) \leq -\ln(2)$
비교 그룹:
μ_1:: RSV + Tdap 그룹의 1개월 후 RSV 항체 역가 평균
μ_3: RSV + 위약 그룹의 1개월 후 RSV 항체 역가 평균
3. 이분법적 항-파상풍/항-디프테리아 면역원성 평가 (H_0)
H_0: $\pi_1 - \pi_2 \leq -10\%$
비교 그룹:
π_1: RSV + Tdap 그룹에서 특정 항체 역가 이상인 참가자의 비율
π_2: 위약 + Tdap 그룹에서 동일 기준 충족 비율

·1차 목적(아래 두 조건 충족 시 비열등성 입증)
1) Tdap 면역반응
· 항-파상풍/디프테리아 항체율(0.1 IU/mL 이상) 시험군 차이 하한 > -10% (95%CI)
· 각 항백일 항원(PT, FHA, PRN)의 GMC 비율의 하한 ≥ 0.67 (95%CI)
2) RSV 면역반응: GMT 비율의 하한 ≥ 0.5 (95%CI)

·1차 목표 다중성으로 인해 알파 조정은 하지 않음

시험대상자 정보

분석군

분석군	RSVPreF 120㎍ + 위약	RSVPreF 120㎍ + Tdap	RSVPreF 240㎍ [+Al(OH)3] + 위약	RSVPreF 240㎍ [+Al(OH)3] + Tdap	위약 + Tdap
	n=143 (%)	n=143 (%)	n=143 (%)	n=143 (%)	n=141 (%)
Vaccinated	141 (98.6)	141 (98.6)	143 (100.0)	143 (100.0)	141 (100.0)
Completed 1-month postvaccination visit	140 (97.9)	139 (97.2)	140 (97.9)	140 (97.9)	136 (96.5)
Safety population	141 (98.6)	141 (98.6)	143 (100.0)	143 (100.0)	141 (100.0)
mITT population	140 (97.9)	139 (97.2)	140 (97.9)	140 (97.9)	136 (96.5)
Evaluable immunogenicity population	135 (94.4)	135 (94.4)	136 (95.1)	137 (95.8)	134 (95.0)
Excluded from evaluable immunogenicity population	8 (5.6)	8 (5.6)	7 (4.9)	6 (4.2)	7 (5.0)

인구학적 배경

Safety population		RSVPreF 120㎍ + 위약	RSVPreF 120㎍ + Tdap	RSVPreF 240㎍ [+Al(OH)3] + 위약	RSVPreF 240㎍ [+Al(OH)3] + Tdap	위약 + Tdap	Total
		141 (%)	141 (%)	142 (%)	144 (%)	141 (%)	709 (%)
인종	White	100 (70.9)	98 (69.5)	101 (71.1)	107 (74.3)	97 (68.8)	503 (70.9)
	Black or African American	29 (20.6)	28 (19.9)	25 (17.6)	29 (20.1)	38 (27.0)	149 (21.0)
	Asian	12 (8.5)	9 (6.4)	10 (7.0)	5 (3.5)	5 (3.5)	41 (5.8)
	American Indian or Alaskan Native	0	2 (1.4)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	4 (0.6)
	Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	0	2 (0.3)

		Multiracial	0	2 (1.4)	3 (2.1)	1 (0.7)	0	6 (0.8)
		Not reported	0	1 (0.7)	0	1 (0.9)	0	2 (0.3)
	민족	히스패닉 또는 라틴계	23 (16.3)	16 (11.3)	23 (16.2)	19 (13.2)	16 (11.3)	97 (13.7)
		非-히스패닉 또는 라틴계	116 (82.3)	125 (88.7)	119 (83.8)	124 (86.1)	125 (88.7)	609 (85.9)
		Not reported	2 (1.4)	0	0	1 (0.7)	0	3 (0.4)
	연령	평균(SD)	35.6 (9.2)	35.7 (8.7)	36.0 (8.3)	36.1 (9.1)	34.4 (9.2)	35.6 (8.9)
		중앙값(범위)	39.0	38.0	37.0	38.0	35.0	37.0

시험결과 | 면역원성

·1차 면역원성 평가변수: Tdap 병용 투여시 면역반응

1) Tdap 단독투여에 비해 RSVpreF와 병용투여 시 Tdap에 대한 면역 반응의 비열등성을 입증 - 항DTd 및 항TTd 면역 반응 모두에 대해 충족됨

・ RSVpreF/Tdap 병용군 및 위약/Tdap군에서 항DTd 항체 농도가 ≥0.1IU/mL인 참여자 비율에서 관찰된 차이는 백신 접종 1개월 후 -1.8%(95% CI = -4.6, 1.7)

・ RSVpreF/Tdap 병용군 및 위약/Tdap군의 모든 참여자가 백신 접종 1개월 후 에 항TTd 항체 농도 ≥0.1IU/mL를 달성(95% CI = -1.4, 2.8)

Table 8. Difference in % of Subjects Achieving Anti-TTd or Anti-DTd Antibody Concentrations ≥0.1 IU/mL Between Combined RSVpreF/Tdap Groups and Placebo/Tdap Group – Evaluable Immunogenicity Population

		Vaccine Group (as Randomized)		
		RSVpreF/Tdap	Placebo/Tdap	Vaccine Comparison
Antibody	Time Point[a]	n[b]/N[c] (%) (95% CI)[d]	n[b]/N[c] (%) (95% CI)[d]	Diff[e] (95% CI)[f]
Anti-DTd	Before vaccination	220/272 (80.9) (75.7, 85.4)	110/134 (82.1) (74.5, 88.2)	
	1 Month after vaccination	265/272 (97.4) (94.8, 99.0)	133/134 (99.3) (95.9, 100.0)	-1.8 (-4.6, 1.7)
Anti-TTd	Before vaccination	264/272 (97.1) (94.3, 98.7)	133/134 (99.3) (95.9, 100.0)	
	1 Month after vaccination	272/272 (100.0) (98.7, 100.0)	134/134 (100.0) (97.3, 100.0)	0.0 (-1.4, 2.8)

2) Tdap 단독투여에 비해 RSVpreF와 병용투여 시 Tdap에 대한 면역 반응의 비열등성을 입증 - 항백일해 성분 면역 반응에 대해서는 충족되지 않음

・ 위약/Tdap군 대비 RSVpreF/Tdap 병용군의 항PT, 항FHA 및 항PRN 항체에 대한 GMR은 백신 접종 1개월 후에 각각 0.80(95% CI = 0.64, 1.00), 0.59(95% CI = 0.50, 0.70) 및 0.60(95% CI = 0.48, 0.76)

Table 9. Antipertussis Component Antibody GMRs of Combined RSVpreF/Tdap Groups GMCs to Placebo/Tdap Group GMCs – Evaluable Immunogenicity Population

		Vaccine Group (as Randomized)		
		RSVpreF/Tdap	Placebo/Tdap	
Antipertussis Component	Time Point[a]	GMC[b] (n[c]) (95% CI)[d]	GMC[b] (n[c]) (95% CI)[d]	GMR[e] (95% CI)[f]
Anti-PT	Before vaccination	5.55 (272) (4.79, 6.43)	5.66 (134) (4.49, 7.14)	
	1 Month after vaccination	36.59 (272) (33.10, 40.46)	45.90 (134) (37.43, 56.29)	0.80 (0.64, 1.00)
Anti-FHA	Before vaccination	25.07 (272) (21.88, 28.72)	26.39 (134) (22.11, 31.50)	
	1 Month after vaccination	113.30 (272) (104.13, 123.28)	191.33 (134) (164.46, 222.59)	0.59 (0.50, 0.70)
Anti-PRN	Before vaccination	28.31 (272) (23.41, 34.24)	23.63 (134) (18.23, 30.63)	
	1 Month after vaccination	154.13 (272) (135.98, 174.70)	257.05 (134) (211.55, 312.34)	0.60 (0.48, 0.76)

·1차 면역원성 평가변수: RSVpreF에 대한 면역반응

- RSVpreF 단독투여에 비해 Tdap과 병용투여 시 RSVpreF에 대한 면역 반응의 비열등성을 입증; RSV-A 및 RSV-B 면역 반응 모두에 대해 충족
  - RSVpreF/Tdap 병용군 및 RSVpreF/위약 병용군의 RSV-A 및 RSV-B 50% 중화 역가 GMR은 백신 접종 1개월 후 각각 0.97 및 0.96임
  - RSV-A 및 RSV-B 50% 중화 역가 GMR에 대한 양측 95% CI의 하한값(95%CI 하한 >0.5, 2배 비열등성 마진)은 각각 0.84 및 0.81임

Table 10. RSV Neutralizing Titer GMRs at all Time Points for Combined RSVpreF/Tdap Groups GMTs to Combined RSVpreF/Placebo Group GMTs – Evaluable Immunogenicity Population

		Vaccine Group (as Randomized)		
		RSVpreF/Tdap	RSVpreF/Placebo	
RSV Subgroup	Time Point[a]	GMT[b] (n[c]) (95% CI)[d]	GMT[b] (n[c]) (95% CI)[d]	GMR[e] (95% CI)[f]
A - 50%	Before vaccination	1582.6 (272) (1450.3, 1726.9)	1560.6 (271) (1419.4, 1715.8)	
	1 Month after vaccination	22339.0 (272) (20362.3, 24507.6)	22980.1 (270) (20371.3, 25922.9)	0.97 (0.84, 1.13)
B - 50%	Before vaccination	1470.2 (272) (1343.6, 1608.7)	1417.3 (271) (1284.8, 1563.5)	
	1 Month after vaccination	21509.7 (272) (19279.4, 23997.9)	22486.0 (271) (19696.2, 25671.0)	0.96 (0.81, 1.14)
A - 90%	Before vaccination	254.7 (272) (235.0, 276.1)	255.3 (271) (232.9, 279.8)	
	1 Month after vaccination	3315.4 (272) (3030.5, 3627.1)	3527.7 (271) (3160.2, 3937.9)	0.94 (0.82, 1.08)
B - 90%	Before vaccination	234.8 (272) (214.4, 257.2)	228.8 (271) (206.8, 253.2)	
	1 Month after vaccination	3457.9 (272) (3095.8, 3862.3)	3779.1 (271) (3338.4, 4278.0)	0.91 (0.78, 1.08)

·2차 면역원성 평가변수: RSVpreF에 대한 면역반응

- RSVpreF 단독투여에 비해 Tdap과 병용투여 시 RSVpreF에 대한 면역반응의 비열등성을 입증(95%CI 하한 > 0.67, 1.5배 비열등성 마진) : 항 RSV-A 및 항 RSV-B 면역 반응 모두에 대해 충족함

안전성

< 접종 후 7일 이내 국소 약물이상반응>

- 대부분의 보고된 국소 약물이상반응(주사 부위 통증, 발적 또는 부종)의 강도는 경증 또는 중등도였음
- 중증 주사 부위 통증은 참여자 2명(RSVpreF 120㎍/Tdap군 및 RSVpreF 240㎍ + Al(OH)3/위약군에서 각 1명)에서 보고됨
- 국소 약물이상반응의 발생률과 지속 기간 중앙값은 백신군 간에 유사하게 관찰

< 접종 후 7일 이내 발생한 국소 약물이상반응과 중증도 비율>

Local reaction	RSVPreF 120㎍ + 위약	RSVPreF 120㎍ + Tdap	RSVPreF 240㎍ [+Al(OH)$_3$] + 위약	RSVPreF 240㎍ [+Al(OH)$_3$] + Tdap	위약 + Tdap
	141 (%)	141 (%)	141 (%)	143 (%)	139 (%)
Redness					
Any	10 (7.1)	6 (4.3)	7 (5.0)	8 (5.6)	1 (0.7)
Mild	9 (6.4)	5 (3.5)	6 (4.3)	4 (2.8)	1 (0.7)
Moderate	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	4 (2.8)	0
Severe	0	0	0	0	0
Swelling					
Any	10 (7.1)	8 (5.7)	6 (4.3)	10 (7.0)	2 (1.4)
Mild	6 (4.3)	6 (4.3)	3 (2.1)	5 (3.5)	1 (0.7)

Moderate	4 (2.8)	2 (1.4)	3 (2.1)	5 (3.5)	1 (0.7)
Severe	0	0	0	0	0
Pain at injection site					
Any	57 (40.4)	63 (44.7)	94 (66.7)	89 (62.2)	36 (25.9)
Mild	47 (33.3)	48 (34.0)	65 (46.1)	67 (46.9)	30 (21.6)
Moderate	10 (7.1)	14 (9.9)	28 (19.9)	22 (15.4)	6 (4.3)
Severe	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Any local reaction					
Any	59 (41.8)	64 (45.4)	95 (67.4)	90 (62.9)	36 (25.9)
Mild	48 (34.0)	49 (34.8)	66 (46.8)	67 (46.9)	29 (20.9)
Moderate	11 (7.8)	14 (9.9)	28 (19.9)	23 (16.1)	7 (5.0)
Severe	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0

< 접종 후 7일 이내 전신 약물이상반응>

- 전신 약물이상반응(열, 피로, 두통, 오심, 근육 통증, 관절 통증, 구토 또는 설사)의 강도는 경증 또는 중등도였음
- 중증 강도의 전신 사례의 발생률은 RSVpreF 120㎍/위약군(6.4%), RSVpreF 120㎍/Tdap군(4.3%), RSVpreF 240㎍ + Al(OH)3/Tdap군(4.2%), RSVpreF 240㎍ + Al(OH)3/위약군(2.8%)보다 위약/Tdap군(0.7%)에서 더 낮게 관찰됨
- 전신 약물이상반응의 발생률과 지속 기간 중앙값은 백신군 간에 유사하게 관찰

< 접종 후 7일 이내 발생한 전신 약물이상반응과 중증도 비율>

Systemic reaction	RSVPreF 120μg + 위약	RSVPreF 120μg + Tdap	RSVPreF 240μg [+Al(OH)$_3$] + 위약	RSVPreF 240μg [+Al(OH)$_3$] + Tdap	위약 + Tdap
	141 (%)	141 (%)	141 (%)	143 (%)	139 (%)
Fever(≥38.0° C)					
≥38.0° C	11 (7.8)	9 (6.4)	9 (6.4)	11 (7.7)	7 (5.0)
mild 38.0° C to 38.4° C	6 (4.3)	5 (3.5)	8 (5.7)	4 (2.8)	5 (3.6)
moderate 38.5° C to 38.9° C	3 (2.1)	2 (1.4)	1 (0.7)	5 (3.5)	1 (0.7)
severe 39.0° C to 40.0° C	2 (1.4)	0	0	2 (1.4)	0
Grade 4 >40.0° C	0	2 (1.4)	0	0	1 (0.7)
Fatigue					
Any	60 (42.6)	68 (48.2)	67 (46.9)	61 (43.9)	61 (43.9)
Mild	29 (20.6)	34 (24.1)	30 (21.3)	33 (23.1)	37 (26.6)
Moderate	27 (19.1)	31 (22.0)	32 (22.7)	32 (22.4)	24 (17.3)
Severe	4 (2.8)	3 (2.1)	1 (0.7)	2 (1.4)	0
Headache					
Any	50 (35.5)	59 (41.8)	65 (46.1)	59 (41.3)	51 (36.7)
Mild	24 (17.0)	29 (20.6)	38 (27.0)	35 (24.5)	28 (20.1)
Moderate	23 (16.3)	28 (19.9)	25 (17.7)	21 (14.7)	22 (15.8)
Severe	3 (2.1)	2 (1.4)	2 (1.4)	3 (2.1)	1 (0.7)
Nausea					
Any	32 (22.7)	24 (17.0)	22 (15.6)	28 (19.6)	30 (21.6)
Mild	14 (9.9)	16 (11.3)	14 (9.9)	18 (12.6)	19 (13.7)
Moderate	17 (12.1)	8 (5.7)	8 (5.7)	10 (7.0)	11 (7.9)
Severe	1 (0.7)	0	0	0	0

Muscle Pain					
Any	49 (34.8)	70 (49.6)	68 (48.2)	76 (53.1)	48 (34.5)
Mild	27 (19.1)	47 (33.3)	45 (31.9)	43 (30.1)	32 (23.0)
Moderate	22 (15.6)	22 (15.6)	22 (15.6)	32 (22.4)	16 (11.5)
Severe	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
Joint Pain					
Any	21 (14.9)	25 (17.7)	24 (17.0)	25 (17.5)	16 (11.5)
Mild	11 (7.8)	16 (11.3)	13 (9.2)	13 (9.1)	6 (4.3)
Moderate	10 (7.1)	9 (6.4)	11 (7.8)	12 (8.4)	10 (7.2)
Severe	0	0	0	0	0
Vomiting					
Any	5 (3.5)	7 (5.0)	3 (2.1)	3 (2.1)	6 (4.3)
Mild	5 (3.5)	6 (4.3)	1 (0.7)	3 (2.1)	3 (2.2)
Moderate	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	3 (2.2)
Severe	0	0	1 (0.7)	0	0
Diarrhea					
Any	22 (15.6)	27 (19.1)	17 (12.1)	24 (16.8)	21 (15.1)
Mild	17 (12.1)	19 (13.5)	13 (9.2)	15 (10.5)	14 (10.1)
Moderate	5 (3.5)	7 (5.0)	2 (1.4)	9 (6.3)	7 (5.0)
Severe	0	1 (0.7)	2 (1.4)	0	0
Any systemic reaction					
Any	94 (66.7)	109 (77.3)	99 (70.2)	104 (72.7)	96 (69.1)
Mild	39 (27.7)	50 (35.5)	46 (32.6)	42 (29.4)	44 (31.7)
Moderate	46 (32.6)	51 (36.2)	49 (34.8)	56 (39.2)	50 (36.0)
Severe	9 (6.4)	6 (4.3)	4 (2.8)	6 (4.2)	1 (0.7)
Grade 4 Fever	0	2 (1.4)0	0	0	1 (0.7)

< 접종 후 1개월 이내 이상사례 >

- AE의 빈도는 RSVpreF 120㎍/Tdap군(7.8%), RSVpreF 120㎍/위약군(5.7%) 또는 RSVpreF 240㎍ + $Al(OH)_3$/위약군(5.6%)에 비해 RSVpreF 240㎍ + $Al(OH)_3$/Tdap군(10.4%) 및 위약/Tdap군(9.2%)에서 더 높게 보고됨

< 접종 1개월 이내 발생한 이상사례 요약>

Adverse Event Category	RSVPreF 120㎍ + 위약	RSVPreF 120㎍ + Tdap	RSVPreF 240㎍ [+$Al(OH)_3$] + 위약	RSVPreF 240㎍ [+$Al(OH)_3$] + Tdap	위약 + Tdap
	141 (%)	141 (%)	142 (%)	144 (%)	141 (%)
Any event	8 (5.7)	11 (7.8)	8 (5.6)	15 (10.4)	13 (9.2)
Serious	0	0	0	0	0
Immediate(occured within 30 minutes)	0	0	0	0	0
Severe	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Life-threatening	0	0	0	0	0
Related (약물이상반응)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.1)	0
Medically attended	2 (1.4)	0	0	2 (1.4)	3 (2.1)
AE leading to withdrawal	0	0	0	0	0

< 접종 후 1개월 약물이상반응 >

- 약물이상반응으로 보고된 6건 중 4건은 경증으로 RSVPreF 240㎍[+$Al(OH)_3$]+위약군에서 1건의 경증의 림프절 비대(접종 2일차 발생, 8일간 지속), RSVPreF 240㎍[+$Al(OH)_3$]+Tdap군에서 총 3건으로 2건의 두통(접종 4-7일차 발생, 3-4일간 지속), 1건의 겨드랑이 통증(접종 2일차 발생, 5일간 지속)으로 나타남
- 나머지 약물이상반응 2건은 RSVpreF 120㎍+위약군에서 1건은 중증 변비(접종 1일차 발생, 4일간 지

속), RSVpreF 120㎍+Tdap군에서 1건이 중증 림프절 비대(접종 2일차 발생, 8일간 지속)로 나타남

<접종 1개월 이내 발생한 약물이상반응, 일부 분류군 정리>

AE	RSVPreF 120㎍ + 위약	RSVPreF 120㎍ + Tdap	RSVPreF 240㎍ [+$Al(OH)_3$] + 위약	RSVPreF 240㎍ [+$Al(OH)_3$] + Tdap	위약 + Tdap
	141 (%)	141 (%)	142 (%)	144 (%)	141 (%)
Any event	8 (5.7)	11 (7.8)	8 (5.6)	15 (10.4)	13 (9.2)
Blood and lymphatic system disorders					
Lymphadenopathy	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Nervous system disorders	2 (1.4)	1 (0.7)	0	4 (2.8)	1 (0.7)
Dizziness	1 (0.7)	0	0	0	0
Headache	0	1 (0.7)	0	2 (1.4)	0

< 시험 전체 기간 동안 SAE, MAE >

- 백신 접종 후 1개월 이내에 보고된 SAE, 즉각적인 AE 또는 생명을 위협하는 AE는 없었으며 참여 중단으로 이어진 AE도 없음
- 시험 전체 기간 동안 발생한 SAE는 1건으로 시험과 관련없음으로 보고되었으며 아래와 같이 기술됨
- Visit 2(접종 42일) 후 RSVpreF 240㎍ + $Al(OH)_3$/위약군의 한 참여자가 1건의 자연적 유산 SAE를 보고함. 이 사례는 시험 치료와 관련이 있는 것으로 간주 되지 않았음
- (MAE) 시험기간 동안 MAE로 보고된 건은 백신군 4건, 위약군 3건으로 중대한 이상사례, 즉각적 이상사례에 해당되지 않으며 시험과 관련없음으로 평가됨

<SAE(시험 전체 기간)>

SAE	RSVPreF 120㎍ + 위약	RSVPreF 120㎍ + Tdap	RSVPreF 240㎍ [+$Al(OH)_3$] + 위약	RSVPreF 240㎍ [+$Al(OH)_3$] + Tdap	위약 + Tdap
	141 (%)	141 (%)	142 (%)	144 (%)	141 (%)
Any event	0	0	1 (0.7)	0	0
Pregnancy, puerperium, perinatal conditions					
Abortion spontaneous	0	0	1 (0.7)	0	0

- 중대하거나 즉각적인 시험 치료와 관련이 있는 것으로 간주된 사례는 없음

결론

· RSVpreF 단독투여 또는 Tdap 단독투여 대비 Tdap과 RSVpreF의 병용투여 후 RSVpreF 및 Tdap에 대한 면역 반응의 비열등성을 평가함. RSVpreF 결과는 RSV-A 및 RSV-B 면역 반응 모두에서 면역 반응의 비열등성을 나타냄. Tdap 결과는 항DTd 및 항TTd 면역 반응 모두에서 비열등성을 나타냄. 그러나 면역 반응의 비열등성은 항백일해 성분(PT, FHA 및 PRN)에 대해서는 충족되지 않았음. 이 시험의 결과를 통해 18 - 49세의 건강한 비임신 여성에게 단독투여하거나 Tdap과 병용투여 시 $Al(OH)_3$ 면역증강제를 포함하거나 포함하지 않는 2가지 RSVpreF 제형이 안전하고 내약성이 우수함을 확인함

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

6.5.4.1. C4841001 (Final CSR Ver 1.0, 2025.02.11.)

- 임상제목 : A Phase 3, Randomized, Open-label Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prefusion F Subunit Vaccine Formulated in Multidose Vials in Healthy Female Adults
- 임상기간 : (FSFV) 2024.06.24. ~ (LSLV) 2024.09.20.
- 임상기관 : 미국 내 6개 기관
- 백신 접종 후 1개월까지 ADR은 MDV(multidose vial)군 및 SDV(singledose vial)군 각각 3명(1.3%)에서 보고되었음
- **SDV(단회용 제제)군**에서 1명이 **'anaphylactic reaction' (**즉각적, Grade 3, SAE, 약물이상반응)으로 보고됨.
  - 시험대상자는 여러 약물에 대한 알레르기 반응 이력이 있었음.
  - 시험대상자는 임상시험기관에서 증상 개선을 위한 처치를 받고, 관찰을 위해 응급실로 보내졌고, 다음날 완전히 회복되었음

성별	등록시점 나이	PT	중증도	발현 시점	지속 기간	인과관계	경과
여성	43세	Anaphylactic reaction (아나필락시스 반응)	Grade 3	1일	2일	Yes	회복
●현병력(ongoing) : 주의력 결핍 과잉 행동 장애, 편두통, 비만, 다낭성 난소증후군, 계절성 알레르기, 자궁 평활근종이 있음 - 약물 과민반응 이력이 있음(2000년에 levofloxacin (Levaquin)을 투여 받고 발진/두드러기, 2006년에 Imitrex를 투여받고 열감 홍조, 흉부 무거움, 2020년에 몰핀에 대해 위경련의 약물 알레르기 반응을 보고). 다만, 백신에 대한 알레르기 반응 이력은 없음							
●제1일(2024년 7월 24일), 시험대상자는 관찰 기간 중 아나필락시스 반응을 경험했음. 접종 후 약 4분 후 목이 마르다고 느꼈지만 스탭에게 알리지는 않았음. 접종 후 약 10분이 지났을 때 목이 조이는 느낌과 목 건조감, 혀와 잇몸이 이상하다는 증상을 스탭에게 알렸음. 연구 책임자는 즉시 시험대상자를 진단했고 혀의 부기와 쉰 목소리를 확인했음. 시험대상자는 즉시 디펜히드라민 염산염(베나드릴) 50mg과 에피네프린 0.3mg으로 치료를 받았음. 에피네프린 투여 후 증상 호전이 시작되었고, 응급실로 이송되어 모니터링되었음. 당일 저녁 7시경 응급실에 있는 동안 두피, 팔, 다리 등 전신 가려움증이 발생했음. 응급실에서 시험대상자에게 메틸프레드니솔론 나트륨 숙시네이트(솔로메드롤) IV투여와 베나드릴이 IV 투여되었음. 프레드니손과 베나드릴 처방을 받던 중 관찰 후 그녀는 퇴원 조치되었음. 2024년 7월 25일, 시험대상자는 아나필락시스 반응에서 호전되었음							
●시험자는 아나필락시스가 IP와 관련되었을 가능성이 합리적이라고 판단하였으며, 의뢰자도 연구자의 인과관계 평가에 동의했음							

6.5.5. 시판후 경험에 대한 보고서

- 아브리스보 Periodic Safety Update Report를 제출하였음
- 국외 시판 후 이상사례에 대한 M2.5 Clinical overview를 제출하였음

6.5.6. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

< C3671013 >

- **[일차 유효성 분석]** 의학적으로 안정한 **60세 이상** 성인 약 32,000명에게 1:1로 무작위배정하여 RSVPreF 120㎍ 백신 또는 위약을 1회 근육주사로 투여하였을 때,
  - 첫 번째 시즌 동안(추적기간 중앙값 **7개월**) RT-PCR로 확인된 RSV-LRTD의 첫 번째 증례 발생에 대한 RSVPreF 120㎍ 백신 **1회 접종의 VE**는 ❶**2개** 이상의 LRTD **증상**에 대해 **66.7%** (96.66% CI **28.8**, 85.8), ❷**3개** 이상의 LRTD **증상**에 대해 **85.7%** (96.66% CI **32.0**, 98.7) 이었음

- **[시즌 1 분석]** 시즌1 종료 시점까지 유효성 추적기간(중앙값은 7.4개월)은 1차 유효성평가 분석의 추적기간(중앙값 7개월)과 유사하며, VE 결과도 유사함

  ※ 이 백신의 IP 투여 후 첫 번째 시즌 종료 시점(추적기간 중앙값 7.4개월)까지 VE는 ❶2개 이상의 LRTD 증상에 대해 65.1% (95% CI 35.9, 82.0), ❷3개 이상의 LRTD 증상에 대해 88.9% (95% CI 53.6, 98.7) 이었음

- **[시즌 2 분석]** 시즌2 종료 시점까지(추적기간 중앙값은 16.9개월) RT-PCR로 확인된 RSV-LRTD의 첫 번째 증례 발생에 대한 RSVPreF 120㎍ 백신 **1회 접종의 VE**는 **❶2개** 이상의 LRTD **증상**에 대해 **58.8%** (95% CI **43.0**, 70.6), **❷3개** 이상의 LRTD **증상**에 대해 **81.5%** (95% CI **63.3**, 91.6) 이었음
- 즉, 60세 이상 성인에서 아브리스보주 백신 1회 접종 후 RSV로 인한 LRTD 예방 효과가 약 17개월까지 확인되었음

< C3671008 > 일차 분석 기준

- 49세 이하 임부(임신 주수 24주-36주)에서 백신 1회 접종 이후 그 임부에서 출생한 영아에서 유효성을 관찰하였음. 영아 생후 90일, 120일, 150일, 180일 시점에 발생한 RSV로 인한 MA-LRTD*, 중증 MA-LRTD의 VE 결과를 1차 유효성 평가변수로 설정하였고, 2개의 유효성 평가변수 중 1개 이상 성공 시 유효성 입증으로 설정하였음. MA-LRTD 유효성은 90일 이내 시점의 VE를 만족하지 못해* 입증하지 못하였으나, 중증 MA-LRTD는 90, 120, 150, 180일 시점 모두 기준을 만족하여 1차 유효성이 입증됨

  * 생후 90일 이내 RSV로 인한 LRTD은 VE 하한 14.7(99.5% CI)로 충족하지 못함

RSV로 인한 MA-LRTD			
생후 시기	RSVpreF 120㎍ (N=3,495)	위약 (N=3,480)	VE(%)*
90일	24(0.7)	56(1.6)	57.1(14.7,79.8)
120일	35(1.0)	81(2.3)	56.8(31.2,73.5)
150일	47(1.3)	99(2.8)	52.5(28.7, 68.9)
180일	57(1.6)	117(3.4)	51.3(29.4, 66.8)
분석 시기: 중간분석(유효성 데이터 마감일 2022.09.30.) *생후 90일은 99.5% CI, 이외 생후 시기는 97.58% CI			

RSV로 인한 중증 MA-LRTD			
생후 시기	RSVpreF 120㎍ (N=3,495)	위약 (N=3,480)	VE(%)*
90일	6(0.2)	33(0.9)	81.8(40.6, 96.3)
120일	12(0.3)	46(1.3)	73.9(45.6, 88.8)
150일	16(0.5)	55(1.6)	70.9(44.5, 85.9)
180일	19(0.5)	62(1.8)	69.4(44.3, 84.1)
분석 시기: 중간분석(유효성 데이터 마감일 2022.09.30.) *생후 90일은 99.5% CI, 이외 생후 시기는 97.58% CI			

< C3671023 >

- RSV로 인한 LRTD에 대한 위험이 높은* 18세 이상 60세 미만 성인에게 RSVpreF 120㎍을 1회 근육주사하였음

  * 만성 폐질환(천식 포함), 심혈관 질환(단독 고혈압 제외), 신장, 간장, 신경계, 혈액학적 또는 대사 질환(당뇨병 및 갑상선 저하증/항진증 포함)이 있음

- C3671013 유효성 임상시험(60세 이상 성인)에서 RSVpreF 120㎍ 단회 투여와 비교하여 C3671023 임상시험(RSV로 인한 LRTD에 대한 위험이 높은 18세 이상 60세 미만 성인)에서 RSVpreF 120㎍ 단회 투여 후 1개월 시점의 RSV-A 및 RSV-B에 대한 중화항체 기하평균역가(GMT)가 사전에 정의된 비열등성 기준[GMT ratio (GMT_{1023}/GMT_{1013}) 양측 95%CI 하한 > 0.667]을 충족하였음

6.5.7. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

< C3671013 > *- EOS2 기준*

- **60세 이상** 성인에서 이 백신 1회 접종 후 7일 내 보고된 국소 약물이상반응은 백신군(12.3%)에서 위약군(6.7%)보다 보고율이 높았으나, 상대적으로 전신 이상사례는 백신군(27.7%)과 위약군(26.4%) 간에 보고율이 유사하였음. 백신군에서 접종 후 7일 내 매우 흔하게(≥10%) 보고된 증상은 주사부위 통증(10.7%), 피로(15.7%), 두통(13.0%), 근육통(10.3%) 순이었음. 백신군 및 위약군에서 IP 투여 후 30일 내 보고된 이상사례는 각각 10.8%, 10.5%, 약물이상반응은 각각 1.4%, 1.0%로 유사했음

- 백신군 및 위약군에서 두 번째 시즌 종료시점까지 보고된 중대한 이상사례는 각각 6.2%, 6.1%, 중대한 약물이상반응은 각각 <0.1%, 0 이었음
  - 백신군에서 임상시험기간 중 보고된 중대한 약물이상반응은 총 3건(<0.1%)으로 밀러 피셔 증후군*, 만성 염증성 탈수초 다발 신경근 병증**, 과민반응*** 이었음

  * GBS(길랭-바레 증후군)의 변종으로 간주됨, 66세, 여성, IP 투여 후 제9일에 발현, 92일간 지속 후 회복, Grade 3, SAE

  ** 이전 CSR까지는 길랭-바레 증후군으로 보고되었으나, 진단명이 변경됨. GBS의 변종으로 간주됨; 66세, 남성, IP 투여 후 제8일에 발현, 회복중, Grade 4, SAE

  *** 61세 여성, IP 투여 당일(8시간후)에 발현, 5일간 지속 후 회복, Grade 2, SAE

< C3671008 >

- 임부
  - 49세 이하 임부에서 백신 1회 접종 이후 7일간 보고된 국소 약물이상반응, 전신 약물이상반응에서 주사부위 통증(40.7%), 피로(46.1%), 두통(31.0%), 근육통(26.6%) 등이 높게 나타났음. 접종 후 1개월까지 보고된 이상사례 및 전체 임상시험 동안 보고된 SAE에서 백신군이 위약군보다 높게 관찰되는 경향이 있었음. 약물이상반응으로 림프절 병증, 주사 부위 멍, 주사 부위 가려움, 병태감, 사지 통증, 어지러움, 지각 이상, 자간증, 조기 수축, 발진, 두드러기가 보고되었음
  - 전체 시험기간 동안의 이상사례를 임부 접종 주수에 따른 하위군 분석 결과, 임부 접종 주수가 28주 미만과 32주 이상의 조산 발생 비율에 유의한 차이가 나타남

- 영아
  - 출생 결과에서, 조기 출생에 해당되는 37주 미만에 출생한 경우는 백신군이 위약군 대비 높게 나타났음(5.7% vs 4.7%). 생후 1개월까지의 AE는 백신군이 위약군 대비 높게 나타났으며(38.0% vs 35.4%), 생후 24개월까지의 SAE(19.0% vs 18.9%)로 백신군이 위약군과 유사하게 나타남. 약물이상반응으로 보고된 1건은 조산아(경증, 출생 시 임신 주수 36주 5일)였음

< C3671023 >

- 안전성 평가 결과, 18세 이상 60세 미만의 고위험군에서 매우 흔하게(10% 이상) 보고된 예측된 약물이상반응은 주사 부위 통증(35.3%), 피로(37.3%), 두통(28.4%,), 근육통(24.4%), 설사(14.9%), 관절통 (12.4%), 오심(11.8%)이었음. 예측된 약물이상반응 중증도는 대부분 경증~중등도이었고, 발현일의 중앙값은 1일~3일, 지속기간의 중앙값은 1~2일이었음
- 18세 이상 60세 미만의 고위험군에서 IP 투여 후 30일 내 보고된 예측되지 않은 이상사례는 백신군 6.8%, 위약군 7.6%, 약물이상반응은 각각 0.2%, 0으로 유사했음
- 임상시험기간 동안 특별관심이상사례 및 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았음

6.5.8. 유익성-위해성 평가

- 호흡기세포융합바이러스(RSV)는 영·유아 및 60세 이상 고령자에서 중증 하기도질환(LRTD)을 유발할 수 있음. 천식, 고혈압, 당뇨병 같은 RSV-LRTD 위험을 높이는 동반질환이 있는 18세 이상 성인에서도 RSV 하기도 질환의 위험이 높아지는 것으로 알려져 있음
- 영·유아를 직접적으로 예방하는 백신은 전세계적으로 시판허가된 품목이 없음. 또한, 임부 접종으로 인한 수동면역으

로 영아에서 호흡기세포융합바이러스로 인한 하기도질환을 예방하는 백신은 현재 국내에 허가된 바 없으며, 미충족 의학적 요구를 해결하기 위해 필요한 백신임

- 60세 이상 성인에서 이 백신 1회 접종 후 RSV로 인한 하기도질환에 대한 예방 효과는 사전에 정의된 유효성 성공기준을 충족*하였으며(추적기간 중앙값 7개월),

  * 2개 이상의 LRTD에 대한 VE 66.7% (96.66% CI 28.8, 85.8), 3개 이상의 LRTD 증상에 대한 VE 85.7% (96.66% CI 32.0, 98.7)

  - 국소 약물이상반응(백신군 12.3%, 위약군 6.7%)을 제외하고는 백신군과 위약군 간 이상사례 보고 빈도가 유사했음. 중대한 약물이상반응으로 길랭-바레 증후군의 변종(밀러 피셔 증후군 및 만성 염증성 탈수초 다발 신경근 병증)과 과민반응이 보고됐으며, GBS와 과민반응은 사용상의 주의사항에 반영되어 있음
  - 또한, 길랭-바레 증후군은 위해성 관리 계획에 중요한 규명된 위해성으로 설정되어 있음
- 임신 주수 24주-36주 임부 대상 3상 다국가 임상시험(C3671008)으로 RSVpreF 120㎍이 영아에서 생후 6개월까지의 유효성을 입증하였으며, 백신 투여군에서 나타난 국소반응 및 전신반응은 대부분 경증 및 중등도였음. 하위군 분석에서 임신 주수 28주 미만에 접종 시 조산의 이상사례가 높게 나타나는 경향이 있어 임부 접종 임신 주수를 28주-36주로 설정 및 위해성 관리계획에 안전성 중점 검토항목으로 조산을 설정하고자 함
- 18세 이상 60세 미만의 RSV 고위험군의 경우, 유효성이 평가된 60세 이상 성인과 비교하여 백신 투여 후 1개월 시점의 RSV-A 및 RSV-B 중화항체 면역반응이 비열등함을 입증하였고, 임상시험기간 동안 특별관심이상사례 및 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았음

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- (C3671053) 건강한 60세 이상 고령자 대상 3상 면역원성 및 안전성

<table>
<tr><td>시험명</td><td colspan="3">고령자를 대상으로 한 호흡기세포융합 바이러스(RSV) 융합-전 F 아단위 백신의 안전성, 내약성 및 면역원성 평가 3상시험</td></tr>
<tr><td>임상단계</td><td>제Ⅲ상</td><td>연구번호</td><td>C3671053</td></tr>
<tr><td>시험기관</td><td>한국, 16개 시험기관</td><td>시험기간</td><td>첫 번째 시험대상자의 최초 방문: 2024.10.07.
마지막 시험대상자의 최종 방문: 2025.02.03.</td></tr>
<tr><td rowspan="3">1차목적
및
평가변수</td><td>1차</td><td colspan="2">·60세 이상 한국인 성인에서 RSVpreF에 의해 유도된 RSV-A 및 RSV-B에 대한 면역반응을 기술
(분석군) evaluable immunogenicity population에 대해 수행
(평가변수) • 백신접종 전 및 접종 후 1개월 시점의 RSV-A 및 RSV-B에 대한 NT의 GMT
• 백신 접종 전부터 백신 접종 후 1개월 시점까지 RSV-A 및 RSV-B에 대한 NT의 GMFR</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">·60세 이상 한국인 성인에 투여 시 RSVpreF의 안전성 프로파일을 기술
(분석군) Safety population에 대해 수행
(평가변수) • 백신 접종 후 7일 이내에 발생한 국소 반응, • 백신 접종 후 7일 이내에 발생한 전신 사례
• 백신 접종 후 1개월 이내에 발생한 AE, • 임상시험 기간 동안 발생한 SAE
• 임상시험 기간 동안 발생한 NDCMC(새롭게 진단된 만성 의학적 상태)</td></tr>
<tr><td>2차</td><td colspan="2">·60세 이상 한국인 성인에서 RSVpreF에 의해 유도된 RSV-A 및 RSV-B에 대한 면역반응을 추가 기술
(분석군) evaluable immunogenicity population에 대해 수행
(평가변수) • 백신 접종 1개월 후 RSV-A 및 RSV-B에 대한 NT의 혈청반응 비율
* 혈청 반응은 베이스라인 역가가 LLOQ 미만인 경우 백신 접종 후 NT 가 LLOQ 의 ≥4 배인 것으로 정의; 베이스라인 역가가 ≥LLOQ 인 경우 베이스라인 대비 ≥4 배 상승으로 정의</td></tr>
<tr><td>대상질환
및</td><td colspan="3">(계획) 360명의 시험대상자가 RSVpreF군(240명) 및 위약군(120명) 중 1개에 2:1 비율로 무작위배정
* 연령 층화: 60-69세, 70-79세, 80세 이상. 약 100명의 시험대상자가 70세 이상에 등록</td></tr>
</table>

피험자수

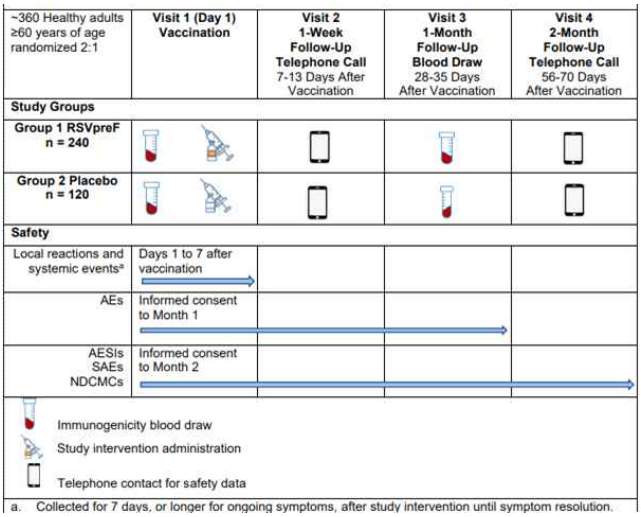
	RSVpreF 120μg	위약	Total
Randomized population	252	126	378
Not vaccinated	1	0	1
Safety population	251	126	377
Had no valid and determinate assay results after vaccination	1*	0	1
mITT immunogenicity population	250	126	376
Not eligible for this study	1	0	1
Evaluable immunogenicity population	249	126	375

* 제외기준 12번에 해당되어, 중도탈락되었음.
모든 시험대상자는 배정된 대로 투여받았음(as Administered와 as Randomized가 같음)

IP

·시험약(RSVpreF): 동결 건조제형에서 바이러스 하위군 A 및 B로부터 동일한 양의 2개의 안정화된 RSV prefusion F 항원 - RSV prefusion F 항원의 총 용량은 120μg
·대조약(위약): RSVpreF에 상응하는 동결건조 물질이 함유되며, 이는 RSVpreF 제형에 사용되는 부형제에서 활성 성분을 뺀 부형제로 구성됨

시험방법



투여방법

·RSVPreF 백신 단회 용량(0.5mL)을 삼각근에 근육내 주사로 제1일에 투여

주요 선정기준

·시험자의 임상적 판단에 따라 선정에 적합하다고 확인된 60세 이상(1차 방문 시점 기준)의 건강한 시험대상자
·예정된 모든 방문, 시험 계획, 실험실 시험, 모바일 기기 애플리케이션(전자일지)을 통한 빈번한 증상 평가 및 기타 임상시험 절차를 준수할 의사 및 능력이 있는 시험대상자

주요 제외기준

·임상시험용 의약품 투여 ≤180일 전에 RSV 감염 확진.
·과거력 및/또는 실험실 검사/신체 검사에서 면역 결핍이 알려지거나 의심되는 면역 저하자
·세포독성 제제, 면역 억제 단클론 항체 또는 방사선 요법을 비롯한 면역 억제 요법으로 장기간에 걸친 전신 치료를 받은 환자(아래 명시된 기준을 충족하는 전신 코르티코스테로이드 제외)(예: 암 또는 자가 면역 질환의 경우, 본 임상시험 기간 동안 계획된 투여 또는 임상시험용 의약품 투여 전 60일부터)

시험결과

인구학적정보

Safety population		RSVpreF 120μg (N=251)		Placebo (N=126)		Total (N=377)	
		수치 or n	(%)	수치 or n	(%)	수치 or n	(%)
연령 (세)	평균 (편차)	67.3 (5.18)		67.3 (5.19)		67.3 (5.17)	
	중앙	66.0		67.0		66.0	
	최소, 최대	60, 89		60, 83		60, 89	
연령 구간	60~69세	181	72.1	91	72.2	272	72.1
	70~79세	66	26.3	33	26.2	99	26.3
	≥ 80세	4	1.6	2	1.6	6	1.6
성별	남성	83	33.1	50	39.7	133	35.3

Safety population		RSVpreF 120㎍ (N=251)		Placebo (N=126)		Total (N=377)	
		수치 or n	(%)	수치 or n	(%)	수치 or n	(%)
n (%)	여성	168	66.9	76	60.3	244	64.7
민족 n (%)	非-히스패닉 또는 非-라틴계	251	100.0	126	100.0	377	100.0
인종	Asian	251	100.0	126	100.0	377	100.0
동반 질환	With ≥1 prespecified significant condition	59	23.5	43	34.1	102	27.1
	Current tobacco use	10	4.0	14	11.1	24	6.4
	Diabetes mellitus	42	16.7	27	21.4	69	18.3
	Lung diseasee [1)]	2	0.8	2	1.6	4	1.1
	Heart disease [2)]	12	4.8	8	6.3	20	5.3
	Liver disease	0	0	3	2.4	3	0.8
	Renal disease	2	0.8	0	0	2	0.5
	With ≥1 chronic cardiopulmonary condition	1	0.4	2	1.6	3	0.8
	Asthma	1	0.4	0	0	1	0.3
	Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	1	0.4	1	0.8	2	0.5
	Congestive heart failure (CHF)	0	0	1	0.8	1	0.3
	With no prespecified significant conditions	192	76.5	83	65.9	275	72.9

1) COPD 및 기타 폐 질환 포함, 2) CHF 및 기타 심장 질환 포함

·10%이상 보고된 기저질환 PT

Safety population	RSVpreF 120㎍ (N=251)	Placebo (N=126)	Total (N=377)
	n (%)	n (%)	n (%)
Any medical history	184 (73.3)	85 (67.5)	269 (71.4)
Hypertension	102 (40.6)	51 (40.5)	153 (40.6)
Hyperlipidaemia	69 (27.5)	38 (30.2)	107 (28.4)
Type 2 diabetes mellitus	42 (16.7)	27 (21.4)	69 (18.3)
Dyslipidaemia	34 (13.5)	14 (11.1)	48 (12.7)

면역원성

·<u>Primary immunogenicity endpoint</u>

- 평가 가능한 면역원성 집단에서 RSVpreF 백신접종 후 1개월 시점에 RSV-A 및 RSV-B에 대한 중화 기하평균 역가(GMT)가 증가했음. RSV-A 및 RSV-B에 대한 RSVpreF 백신접종 후 기하평균 배수 증가(GMFR)는 각각 9.5(95% CI: 8.51, 10.67) 및 8.3(95% CI: 7.37, 9.39)이었음. 대조적으로 위약을 투여받은 시험대상자의 경우, RSV-A 및 RSV-B에 대한 GMFR은 각각 0.9 및 1.0이었음

< RSV-A 및 RSV-B 50% Neutralizing Titer GMTs 및 GMFRs > - *Evaluable Immunogenicity Population*

Vaccine Group	RSV subgroup	Time Point	중화항체 역가 n[a]	중화항체 역가 GMT[b]	중화항체 역가 (95%CI)[b]	증가 배수 n[a]	증가 배수 GMFR[c]	증가 배수 (95%CI)[c]
RSVpreF 120㎍	A	백신 접종 전	248	1,472	(1,326, 1,636)	NA		
		접종 후 1개월 시점	249	14,240	(12,977, 15,625)	248	9.5	(8.51, 10.67)
	B	백신 접종 전	249	1,957	(1,766, 2,168)	NA		
		접종 후 1개월 시점	249	16,277	(14,623, 18,117)	249	8.3	(7.37, 9.39)
	A/B	백신 접종 전	249	1,703	(1,549, 1,872)	NA		
		접종 후 1개월 시점	249	15,224	(13,875, 16,704)	249	8.9	(8.00, 9.93)
Placebo	A	백신 접종 전	126	1,617	(1,402, 1,866)	NA		
		접종 후	125	1,397	(1,199, 1,628)	125	0.9	(0.78, 0.94)

	1개월 시점						
B	백신 접종 전	126	1,865	(1,601, 2,174)	NA		
	접종 후 1개월 시점	126	1,813	(1,554, 2,115)	126	1.0	(0.89, 1.06)
A/B	백신 접종 전	126	1,737	(1,523, 1,981)	NA		
	접종 후 1개월 시점	126	1,587	(1,377, 1,830)	126	0.9	(0.84, 0.99)

* 각 개인의 A/B combined 값은 지정된 시점에서의 RSV-A 및 RSV-B의 역가(또는 증가 배수)의 기하 평균(GM)으로 계산됨
* 각 중화 역가의 정량 하한값(LLOQ)은 RSV-A 50% = 242, RSV-B 50% = 99임. LLOQ 미만의 검사 결과는 분석을 위해 0.5×LLOQ로 설정되었음. 단, 접종 전 검사값이 LLOQ 미만이면서 접종 후 대응값이 LLOQ 이상일 경우, 증가 배수 계산에서만 접종 전 LLOQ가 적용됨
a. n = 각 시점에서 유효하고 확정된 검사 결과를 가진 시험대상자 수. 단, GMFR(Geometric Mean Fold Rise)의 경우 접종 전과 접종 후 검사 결과 모두 유효한 시험대상자만 계산됨
b. GMT(Geometric Mean Titer)와 양측 95% 신뢰구간(CI)은 역가의 표준 로그 평균 및 해당 CI(Student t 분포 기반)을 지수화(exponentiation)하여 산출되었음
c. GMFR(Geometric Mean Fold Rise)과 양측 95% CI 역시 증가 배수의 표준 로그 평균 및 해당 CI를 지수화하여 계산되었음

·Secondary immunogenicity endpoint

- 평가 가능한 면역원성 집단의 경우, RSVpreF를 투여받은 시험대상자에서 RSV-A 및 RSV-B 혈청 NT에 대한 백신접종 후 1개월 시점의 혈청반응률은 각각 81.0%(95% CI: 75.6, 85.7) 및 75.9%(95% CI: 70.1, 81.1)였다. 위약군에서 RSV A 및 B에 대한 혈청반응 역치를 충족한 시험대상자는 1명(0.8%)에 불과했음

< RSV-A 및 RSV-B 50% Neutralizing Titer Seroresponse Rates > - *Evaluable Immunogenicity Population*

RSV subgroup	Vaccine Group					
	RSVpreF 120 μg			Placebo		
	N[a]	n[b](%)	(95%CI)[b]	N[a]	n[b](%)	(95%CI)[b]
RSV-A	248	201 (81.0)	(75.6, 85.7)	125	1 (0.8)	(0.0, 4.4)
RSV-B	249	189 (75.9)	(70.1, 81.1)	126	1 (0.8)	(0.0, 4.3)

* 각 중화 역가의 정량 하한값(LLOQ)은 RSV-A 50% = 242, RSV-B 50% = 99임
* 혈청 반응(seroresponse)은 다음 기준으로 정의됨
- 접종 전 기저값이 LLOQ보다 높은 경우, 기저값 대비 ≥4배 상승이 있을 때 항체 반응으로 간주함
- 접종 전 기저값이 LLOQ보다 낮은 경우, 접종 후 ≥4 × LLOQ 결과가 나오면 항체 반응으로 간주함
a. N = 접종 점 및 IP 투여후 1개월 시점에 유효한 검사 결과(결정된 값)를 가진 시험대상자 수. 이 값이 비율 계산의 분모임
b. n = 혈청 반응 정의에 부합하는 시험대상자 수
c. 양측 exact 신뢰구간(CI)은 Clopper-Pearson 방법을 사용하여 계산되었음

안전성

·**반응원성**(Solicited ARs, 예측된 약물이상반응) - 백신 접종 후 7일 이내

- **(국소 약물이상반응)** 매우 흔하게(≥10%) 보고된 증상은 '주사부위 통증(12.4%)'이었으며, 백신 접종 후 2일~6일(중앙값)에 발현하였으며, 지속기간은 1일~1.5일(중앙값)이었음

* 발현시점(지속기간)의 중앙값 : 주사부위 통증 2일(1일), 주사부위 발적 6일(1일), 주사부위 종창 3일(1.5일)

- **(전신 이상사례)** 매우 흔하게(≥10%) 보고된 전신 약물이상반응은 피로(23.1%), 근육통(15.5%), 두통(12.7%) 순이었음. 백신 접종 후 2일~5일(중앙값)에 발현하였으며, 지속기간은 1일~4일(중앙값)이었음.

* 발현시점(지속기간)의 중앙값 : 발열 5일(1일), 피로 2일(2일), 두통 3일(1일), 근육통 2일(2일), 관절통 3일(4일), 오심 3일(1일), 설사 2일(2일)

- 국소 약물이상반응은 백신군(14.7%)에서 위약군(3.2%)보다 보고율이 높았으나, 상대적으로 전신 약물이상반응은 백신군(35.5%)과 위약군(33.3%) 간에 보고율이 유사하였음

< 투여 후 7일내 보고된 국소 약물이상반응 >

ADRs	중증도	RSVPreF 120μg % (n/N)	위약 % (n/N)
전체	전체	14.7% (37/251)	3.2% (4/126)
	중증	0.4% (1/251)	0
통증	전체	12.4% (31/251)	3.2% (4/126)
	중증	0	0
발적	전체	2.8% (7/251)	0.8% (1/126)
	중증	0.4% (1/251)	0
종창(Swelling)	전체	1.6% (4/251)	0.8% (1/126)
	중증	0	0

< 투여 후 7일내 보고된 전신 약물이상반응 >

ADRs	중증도	RSVPreF 120μg % (n/N)	위약 % (n/N)
전체	전체	35.5% (89/251)	33.3% (42/126)
	중증	0	0
	Grade 4 (> 40℃)	0	0
발열	전체	0.4% (1/251)	1.6% (2/126)
	중증(>38.9℃~40.0℃)	0	0
	> 40℃	0	0
피로	전체	23.1% (58/251)	26.2% (33/126)
	중증	0	0
두통	전체	12.7% (32/251)	11.1% (14/126)
	중증	0	0
근육통	전체	15.5% (39/251)	9.5% (12/126)
	중증	0	0
관절통	전체	9.2% (23/251)	7.9% (10/126)
	중증	0	0
오심	전체	3.6% (9/251)	6.3% (8/126)
	중증	0	0
구토	전체	0	0.8% (1/126)
	중증	0	0
설사	전체	4.8% (12/251)	4.0% (5/126)
	중증	0	0

Figure 1. Local Reactions, by Maximum Severity, Within 7 Days After Vaccination - Safety Population

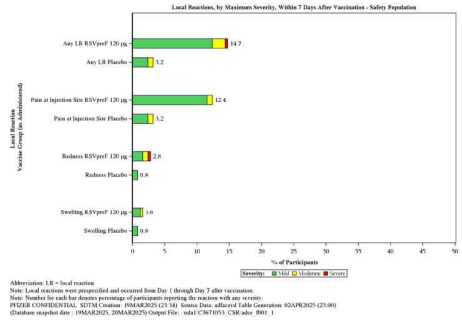
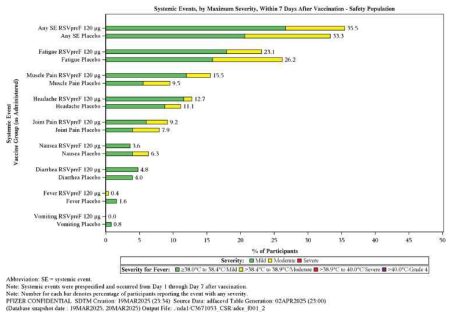


Figure 2. Systemic Events, by Maximum Severity, Within 7 Days After Vaccination - Safety Population



·**이상사례** - 백신 접종 후 1달 이내

- 전반적으로, RSVpreF군에서 보고된 AE는 빈번하지 않았으며 위약군과 유사한 빈도로 발생했음
- 백신접종 후 1개월까지 RSVpreF군에서 9명(3.6%), 위약군에서 1명(0.8%)이 AE를 보고했으며, 시험자에 의해 관련이 있는 것으로 평가된 것은 없었음
- 모든 AE는 경증 또는 중등증이었으며, 중증 또는 생명을 위협하는 AE는 보고되지 않았음

< 투여 후 1개월까지 보고된 이상사례 > * 시험자가 약물이상반응으로 판단한 보고 건은 없음

SOC PT	RSVPreF 120μg N = 251 n (%)	위약 N = 126 n (%)
Any AE	**9 (3.6)**	**1 (0.8)**
Infections and infestations	3 (1.2)	0
Nasopharyngitis 비인두염	1 (0.4)	0
Urinary tract infection 요로감염	1 (0.4)	0
Varicella zoster virus infection	1 (0.4)	0
General disorders and administration site conditions	2 (0.8)	0
Asthenia 무력증	2 (0.8)	0
Metabolism and nutrition disorders	2 (0.8)	0
Hyperlipidaemia 고지혈증	1 (0.4)	0
Type 2 diabetes mellitus 제2형당뇨	1 (0.4)	0

SOC PT	RSVPreF 120μg N = 251 n (%)	위약 N = 126 n (%)
Gastrointestinal disorders	1 (0.4)	0
Enteritis 장염	1 (0.4)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0.4)	1 (0.8)
Rhinitis allergic 알레르기성 비염	0	1 (0.8)
Rhinorrhoea 콧물	1 (0.4)	0
Vascular disorders	1 (0.4)	0
Hypertension 고혈압	1 (0.4)	0

·**중대한 이상사례(SAE), 새롭게 진단된 만성 의학적 상태(NDCMC)** - 임상시험기간 동안(백신 접종 후 2달 이내)

- 중대한 이상사례는 RSVpreF군 0.8% (2/251), 위약군 0.8% (1/126) 보고되었으며, 새로 진단된 만성 의학적 상태는 위약군에서는 보고되지 않았고 RSVpreF군에서 1.2% (3/251) 보고되었음. IP와 관련이 있는 것으로 보고된 SAE 및 NDCMC는 없었음
  * NDCMC: 1명(0.4%)이 고지혈증 및 고혈압을 보고했고, 각 1명(0.4%)이 제2형 당뇨병 및 골다공증을 보고
- AESI(심방세동, 길랭-바레 증후군 및 다발 신경증)는 보고되지 않았음
- 사망 또는 참여 중단을 초래한 AE는 보고되지 않았음
- 시험자에 의해 시험중재약물과 관련이 있는 것으로 간주된 AE는 없었음

< 임상시험기간 동안 보고된 중대한 이상사례 > * 시험자가 약물이상반응으로 판단한 보고 건은 없음

SOC PT	RSVPreF 120μg N = 251 n (%)	위약 N = 126 n (%)
Any AE	**2 (0.8)**	**1 (0.8)**
Eye disorders	0	1 (0.8)
Retinal detachment 망막 박리 [1)]	0	1 (0.8)
Gastrointestinal disorders	1 (0.4)	0
Enteritis 장염 [2)]	1 (0.4)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0.4)	0
Asthma 천식 [3)]	1 (0.4)	0

1) 발현시점 : 제39일, 지속기간 : 3일, 경과 : 회복, IP와 인과관계 : 없음
2) 발현시점 : 제22일, 지속기간 : 6일, 경과 : 회복, IP와 인과관계 : 없음
3) 발현시점 : 제58일, 지속기간 : 지속, 경과 : 회복중, IP와 인과관계 : 없음

< 안전성 결과 요약 >

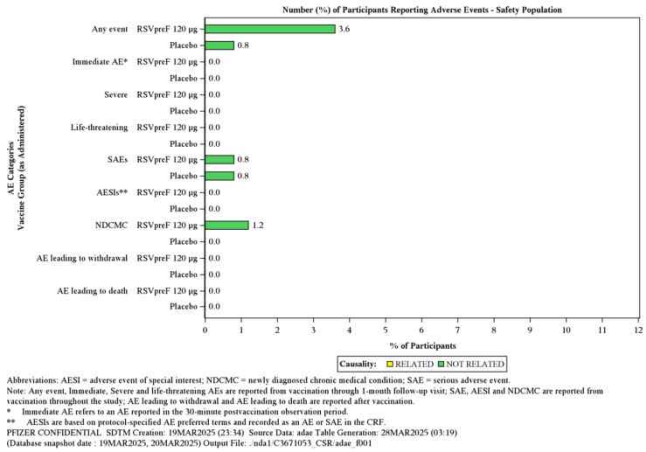
Safety population		RSVPreF 120μg N = 251 n (%)	위약 N = 126 n (%)
투여 후 1개월까지 보고된 이상사례			
AE	이상사례	9 (3.6)	1 (0.8)
	즉각적 이상사례(투여 후 30분 내 보고)	0	0
	중증 또는 생명을 위협하는 이상사례	0	0
ADR	약물이상반응	0	0
	즉각적 약물이상반응	0	0
	중증 또는 생명을 위협하는 약물이상반응	0	0
투여 후 임상시험기간 동안 보고된 이상사례			
AE	새로 진단된 만성 의학적 상태	3 (1.2)	0
	중대한 이상사례	2 (0.8)	1 (0.8)
	임상시험 참여중단을 초래한 이상사례	0	0
	사망을 초래한 이상사례	0	0
ADR	새로 진단된 만성 의학적 상태	0	0
	중대한 약물이상반응	0	0

Safety population	RSVPreF 120μg N = 251 n (%)	위약 N = 126 n (%)
투여 후 1개월까지 보고된 이상사례		
임상시험 참여중단을 초래한 약물이상반응	0	0
사망을 초래한 약물이상반응	0	0

< 특별관심대상이상사례 AESIs > - *Safety Population*

Safety population	RSVPreF 120μg N = 251 n (%)	위약 N = 126 n (%)
심방세동	0	0
길랭-바레 증후군	0	0
다발 신경증	0	0

Figure 3. Number (%) of Participants Reporting Adverse Events - Safety Population



Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; NDCMC = newly diagnosed chronic medical condition; SAE = serious adverse event.
Note: Any event, Immediate, Severe and life-threatening AEs are reported from vaccination through 1-month follow-up visit; SAE, AESI and NDCMC are reported from vaccination throughout the study; AE leading to withdrawal and AE leading to death are reported after vaccination.
* Immediate AE refers to an AE reported in the 30-minute postvaccination observation period.
** AESIs are based on protocol-specified AE preferred terms and recorded as an AE or SAE in the CRF.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 19MAR2025 (23:34) Source Data: adae Table Generation: 28MAR2025 (03:19)
(Database snapshot date : 19MAR2025, 20MAR2025) Output File: ../nda1/C3671053_CSR/adae_f001

결론	·RSVpreF는 한국의 60세 이상 성인에서 백신접종 후 1개월 시점에 RSV-A 및 RSV-B 중화 반응을 유도했음 ·RSVpreF는 한국의 60세 이상 성인에게 투여했을 때 안전하고 내약성이 양호했음

6.6.2. 가교자료평가

- 핵심 유효성 3상 임상시험(C3671013)과 가교 임상시험(C3671053) 결과가 제출되었으며, 가교 임상시험의 한국인과 핵심임상시험의 전체 모집단과의 안전성, 면역원성을 비교분석한 가교분석자료를 제출하였음

구분	결과, 결론
한국인 모집단의 RSV 질병부담	·RSV는 영아의 모세기관지염과 바이러스 폐렴의 주요 원인이며 특히 매우 어린 영아, 기저 심폐 질환이 있는 영아 또는 효과적인 의료 시스템이 없는 경우에 치명적인 호흡곤란을 유발할 수 있음. RSV 감염 및 질환의 위험요소에는 미숙아, 어린 형제자매와의 공동 거주, 어린이집 등원, 낮은 수준의 모체 중화 항체가 포함됨. RSV 감염은 생후 2년 이내에 대부분의 아이들에게 발생함 ·고령자에서 RSV 질환의 예방은 전 세계적으로 중요한 충족되지 않은 백신 수요가 있음. RSV는 흔히 RSV 노출로 인해 악화되는 기존 동반 질환이 있는 고령자에게서 호흡기 질환을 유발함. 최근의 역학 조사에 따르면 60세 이상의 미국 성인에서 RSV로 인해 연간 약 100,000~150,000건의 입원이 발생함. 미국의 여러 연구에서 고령자의 경우 연간 RSV 비율이 2%~10%인 것으로 나타났음. 뉴욕에서 4회의 겨울 시즌(유행기)에 걸쳐 건강한 고령자와 고위험 성인을 대상으로 한 전향적 조사 연구에서 건강한 고령자와 고위험 성인의 연간 RSV 발생률은 각각 3~7%와 4~10%로 기록되었음. 이 연구에서 감염의 90%는 증상이 있었고, 절반은 의학적 치료를 받았으며, 16%는 입원했음. 이 연구에서 연평균 RSV의 발생률은 5.5%였음 ·고령자에서 중증 RSV 질환의 발병기전은 잘 알려져있지 않지만, 고령자의 경우 중증 질환의 공통적 위험요소가 있음. 고령자의 경우 호흡근과 횡격막의 근력 약화로 인해 폐 확장이 저하되어 고령자에서의 위험이 증가함. 고령자는 또한 보호 점액 수준, 폐 탄성 및 탄력도가 감소할 수 있음 ·RSV 위험요소가 있는 젊은 성인의 입원 발생률 증가가 위험요소가 없는 고령자에서의 발생률과 비슷하거나 더

	높을 수 있음. 예를 들어, 최근의 한 연구에서 20~39세 및 40~59세 CHF 환자에서의 연간 발생률은 각각 100,000명당 237명 및 403명인데 비해 65세 이상 모든 사람에서의 연간 발생률은 100,000명당 167명이었음 ·한국에서 RSV는 법정감염병으로 지정되어 있으며 급성 호흡기 감염 병원체 중 하나로 중앙에서 관리됨. 질병관리청의 2023 감염병 신고 현황 연보에 따르면, 2019년부터 2023년까지 보고된 급성 호흡기 감염 증례 249,068건 중 36,816건은 RSV로 인한 것으로, 약 14.8%를 차지했음 ·질병관리청이 주도하는 국가 감시의 일환으로 시행된 급성 호흡기 감염 의심 환자의 검체 검사 결과에 따르면, 2024년 전체 바이러스 검출률은 65.1%, RSV 검출률은 5.2%였음. 220개 감시 센터에서 바이러스성 급성 호흡기 감염으로 입원한 환자들 가운데 73,891명 중 8,967명(12.1%)은 RSV 때문이었음. 바이러스성 호흡기 감염 중, RSV는 COVID-19와 리노바이러스 다음으로 3위를 차지했으며, 인플루엔자 바이러스보다 더 높은 비율로 보고되어 6,205건(8.4%)을 차지했음 ·질병관리청은 2021년 12월에 보고된 모든 RSV 증례 중 약 93.8%의 환자가 6세 이하, 67.6%가 1~6세, 26.2%가 1세 미만이었음. 또한 대부분의 영아는 3세까지 RSV 감염이 발생함 ·대한민국 천안의 감염 환자를 대상으로 7년 연속 수행한 호흡기세포융합 바이러스 A형 및 B형의 발생 패턴에 대한 조사에서 호흡기 증상이 있는 모든 입원 환자 중 RSV 검출률은 12.8%였음(n = 1,150/9,010). RSV 양성 증례 내에서 RSV-A형 검출률은 7.1%(n = 639/9,010)였고 RSV-B형 검출률은 5.8%였음(n = 521/9,010). 전체 연령군 환자 중 1세 미만 환자에서 검출률이 24.6%로 가장 높았음 ·2012년 1월부터 2015년 12월까지 입원한 성인 중 RSV 감염의 임상 특성 및 질환 부담에 대한 다기관 후향적 연구에서는 입원 중 임상 결과를 연령군별로 비교했음. 총 204명의 환자 중 19~49세, 50~64세 및 ≥65세 연령군은 각각 9.8%, 25.5% 및 64.7%였음. 기저질환의 비율은 19~49세 연령군에서 85.0%, 50~64세 연령군에서 90.4%, 65세 이상 연령군에서 90.9%로 서로 다른 연령군에서 유사했음. 연구 결과와 관련하여, 원내 사망률은 약 10.8%였으며, 전체 환자군에서 폐렴 발생률은 약 57.8%였음. 한편, ICU 치료의 필요성은 연령대 증가에 따라 증가하는 것으로 나타났음: 19~49세, 50~64세 및 ≥65세에서 각각 10.0%, 11.5% 및 25.0%.
한국의 RSV 관리와 의료	·한국에서, 60세 이상 성인의 RSV LRTD를 예방하기 위한 백신(아렉스비[Arexvy])이 2024년 12월에 승인되었으며, 현재 영아 및 소아의 RSV 질환 예방에 대해 허가된 백신은 없음 ·RSV 질환의 치료는 주로 지지 요법(예: 수분 공급을 유지할 수 없는 영아의 영양/수분 공급, 산소 보충)으로 구성됨. RSV에 대한 항바이러스 요법(예: 리바비린)의 유익성은 명확하지 않으므로, 투여 불편, 면역 적격 환자에서의 의문스러운 유익성, 사람 외 동물 자료에 근거한 기형 유발성 우려 및 높은 비용으로 인해 중증 면역저하 상태를 제외하고는 RSV 치료에 거의 사용되지 않음. 경증 증상 완화에 아세트아미노펜 및 OTC 감기약을 사용할 수 있음 ·팔리비주맙(시나지스[Synagis])는 항원 부위 II(F의 융합 전 및 융합 후 입체형태 간 공유 부위)에 결합함. mAb는 고위험 영아의 중증 질환에 대한 안전성 및 유효성이 입증되었으며 현재 특정 고위험 영아에 대한 면역예방 요법으로 허가되어 있음 ·항원 부위 Ø를 표적으로 하는 융합 전 F 특이적 mAb인 니르세비맙은 제3상 시험에서 RSV LRTD에 대한 유효성이 입증되었음. 한국에서 니르세비맙(베이포투스[Beyfortus])은 RSV 첫 시즌에 진입하는 신생아 및 영아와 RSV 첫 번째 시즌 동안의 신생아 및 영아, 그리고 RSV 두 번째 시즌 동안의 중증 RSV 질환 위험이 높은 생후 24개월 미만의 소아에 대해 2024년 4월에 허가되었음
한국인 모집단의 인구학적 정보	·분석군 - 핵심 임상시험(C3671013) 시험대상자의 경우, 가장 빈도가 높은 중단 사유는 시험대상자의 동의 철회 7.1%(2,616명)였으며, 그 다음은 추적실패 5.5%(2,015명)였음 - 한국인(C3671053)의 경우, 임상시험 참여를 중단한 시험대상자는 0.3%(1명)로, 계획서 위반(제외기준 12번)에 따른 참여 중단에 해당하였음 * 핵심 임상시험의 시험대상자에서 계획서 위반에 위한 시험참여 중단은 0.2%(82명)이었음

구분	C3671013 Global			C3671013 Japan			C3671053 Korea		
	RSVpreF	위약	Total	RSVpreF	위약	Total	RSVpreF	위약	Total
Randomized population	18,487	18,479	36,966	1,161	1,157	2,318	252	126	378
Safety population *(as administered)*	18,574	18,288	36,862	1,159	1,156	2,315	251	126	377
mITT immunogenicity population *(as randomized)*	566	553	1,119	232	227	459	250	126	376
Evaluable immunogenicity population *(as randomized)*	537	530	1,067	230	227	457	249	126	375

구분	C3671013 Global			C3671013 Japan			C3671053 Korea		
	RSVpreF	위약	Total	RSVpreF	위약	Total	RSVpreF	위약	Total
e-Diary subset safety population *(as administered)*	3,669	3,447	7,116	233	228	461	251	126	377
mITT efficacy population *(as randomized)*	18,436	18,426	36,862	1,159	1,156	2,315	·	·	·
Evaluable efficacy population for Season 1 *(as randomized)*	18,050	18,074	36,124	1,147	1,152	2,299	·	·	·
mITT efficacy population for Season 2 *(as randomized)*	16,486	16,357	32,843	1,055	1,021	2,076	·	·	·
Evaluable efficacy population for Season 2 *(as randomized)*	16,164	16,059	32,223	1,045	1,018	2,063	·	·	·

·인구학적 정보

- C3671013 다국가 유효성 임상시험에 참여한 시험대상자의 연령 중앙값은 67.0세, C3671053 한국인 가교 임상시험에 참여한 시험대상자의 연령 중앙값은 66.0세로 유사하였음
- 사전에 명시한 주요 동반질환이 있는 시험대상자는 C3671013 임상시험에서 52.3%, c3671053 가교 임상시험에서 27.1%였음. 가교 임상시험에 참여한 한국인에서는 당뇨병, 폐 질환(COPD 및 천식 포함), 심장질환(CHF 포함), 간 및 신장 질환의 기저질환이 상대적으로 C3671013에 참여한 시험대상자 보다 적었음. 다만, 한국인 시험대상자에는 기저질환이 있는 자가 71.4%(269/377) 포함되었으며, 10% 이상 빈도 보고된 기저질환으로는 고혈압 40.6%(153/377), 고지혈증 28.4%(107/377), 제2형당뇨병 18.3%(69/377), 이상지질혈증 12.7%(48/377)가 있음

Safety population		C3671013 (핵심 임상시험)						C3671053 (한국인 가교시험)					
		RSVpreF 120μg (N=18,574)		Placebo (N=18,288)		Total (N=36,862)		RSVpreF 120μg (N=251)		Placebo (N=126)		Total (N=377)	
		수치 or n	(%)	수치 or n	(%)	수치 or n	(%)	수치 or n	(%)	수치 or n	(%)	수치 or n	(%)
연령 (세)	평균 (편차)	68.3 (6.12)		68.2 (6.15)		68.2 (6.13)		67.3 (5.18)		67.3 (5.19)		67.3 (5.17)	
	중앙	67.0		67.0		67.0		66.0		67.0		66.0	
	최소, 최대	59, 95		60, 97		59, 97		60, 89		60, 83		60, 89	
연령 구간	< 60세	1	<0.1	0		1	<0.1	.		.		.	
	60~69세	11,619	62.6	11,470	62.7	23,089	62.6	181	72.1	91	72.2	272	72.1
	70~79세	5,928	31.9	5,822	31.8	11,750	31.9	66	26.3	33	26.2	99	26.3
	≥ 80세	1,026	5.5	996	5.4	2,022	5.5	4	1.6	2	1.6	6	1.6
성별	남성	9,460	50.9	9,183	50.2	18,643	50.6	83	33.1	50	39.7	133	35.3
	여성	9,114	49.1	9,105	49.8	18,219	49.4	168	66.9	76	60.3	244	64.7
민족	非-히스패닉 또는 非-라틴계	10,761	57.9	10,719	58.6	21,480	58.3	251	100.0	126	100.0	377	100.0
	히스패닉 또는 라틴계	7,722	41.6	7,475	40.9	15,197	41.2	.		.		.	
	미보고	91	0.5	94	0.5	185	0.5	.		.		.	
인종	White	14,844	79.9	14,625	80.0	29,469	79.9	.		.		.	
	Black or African American	2,193	11.8	2,161	11.8	4,354	11.8	.		.		.	
	Asian	1,354	7.3	1,334	7.3	2,688	7.3	251	100.0	126	100.0	377	100.0
	Not reported	57	0.3	49	0.3	106	0.3	.		.		.	
	Multiracial	45	0.2	35	0.2	80	0.2	.		.		.	
	American Indian or Alaska Native	42	0.2	36	0.2	78	0.2	.		.		.	
	Unknown	29	0.2	33	0.2	62	0.2	.		.		.	
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	10	<0.1	15	<0.1	25	<0.1	.		.		.	
동반 질환	With ≥1 prespecified significant condition	9,709	52.3	9,562	52.3	19,271	52.3	59	23.5	43	34.1	102	27.1
	Current tobacco use	2,885	15.5	2,737	15.0	5,622	15.3	10	4.0	14	11.1	24	6.4
	Diabetes	3,500	18.8	3,500	19.1	7,000	19.0	42	16.7	27	21.4	69	18.3
	Lung diseasee [1)]	2,180	11.7	2,262	12.4	4,442	12.1	2	0.8	2	1.6	4	1.1
	Heart disease [2)]	2,494	13.4	2,462	13.5	4,956	13.4	12	4.8	8	6.3	20	5.3
	Liver disease	391	2.1	394	2.2	785	2.1	0	0	3	2.4	3	0.8
	Renal disease	578	3.1	522	2.9	1,100	3.0	2	0.8	0	0	2	0.5
	With ≥1 chronic cardiopulmonary condition	2,917	15.7	2,954	16.2	5,871	15.9	1	0.4	2	1.6	3	0.8
	Asthma	1,671	9.0	1,639	9.0	3,310	9.0	1	0.4	0	0	1	0.3
	Chronic	1,172	6.3	1,242	6.8	2,414	6.5	1	0.4	1	0.8	2	0.5

Safety population		C3671013 (핵심 임상시험)						C3671053 (한국인 가교시험)					
		RSVpreF 120μg (N=18,574)		Placebo (N=18,288)		Total (N=36,862)		RSVpreF 120μg (N=251)		Placebo (N=126)		Total (N=377)	
		수치 or n	(%)	수치 or n	(%)	수치 or n	(%)	수치 or n	(%)	수치 or n	(%)	수치 or n	(%)
	obstructive pulmonary disease (COPD)												
	Congestive heart failure (CHF)	368	2.0	364	2.0	732	2.0	0	0	1	0.8	1	0.3
	With no prespecified significant conditions	8,865	47.7	8,726	47.7	17,591	47.7	192	76.5	83	65.9	275	72.9

1) COPD 및 기타 폐 질환 포함, 2) CHF 및 기타 심장 질환 포함

유효성 (RSV LRTD 발생률)

·한국인은 별도의 가교 임상시험에서 안전성 및 면역원성을 평가하였고, 유효성 평가는 실시하지 않았음
·핵심 유효성시험에 포함된 아시아 국가(일본)는 두 번째 RSV 시즌 종료시점까지 보고된 RSV-LRTD 증례가 1건으로 적었기 때문에, 어떤 시점에서도 VE에 대한 결론을 내릴 수 없었음

C3671013 (핵심 임상시험)						
Evaluable Efficacy Population	2개 이상 증상이 있는 RSV-LRTD		VE % (신뢰구간)	3개 이상 증상이 있는 RSV-LRTD		VE % (신뢰구간)
	RSVpreF	위약		RSVpreF	위약	
일차 평가변수						
전체	11/16,306	33/16,308	66.7 % (96.66% CI 28.8, 85.8)	2/16,306	14/16,308	85.7 % (96.66% CI 32.0, 98.7)
아시아 (일본)	0/1,151	0/1,153	-	0	0	-
첫 번째 RSV 시즌까지						
전체	15/18,050	43/18,074	65.1 % (95% CI 35.9, 82.0)	2/18,050	18/18,074	88.9 % (95% CI 53.6, 98.7)
아시아 (일본)	0/1,149	1/1,153	100.0 % (95% CI -3800.0, 100.0)	0	0	-
두 번의 RSV 시즌동안						
전체	54/18,050	131/18,074	58.8 % (95% CI 43.0, 70.6)	10/18,050	54/18,074	81.5 % (95% CI 63.3, 91.6)
아시아 (일본)	0/1,147	1/1,152	100.0 % (95% CI -3800.0, 100.0)	0	0	-

면역원성 HI

·RSV A 백신 접종 전 역가는 한국인에서 핵심임상시험 모집단의 면역원성 하위군 보다 낮았고, RSV B 백신 접종 전 역가는 한국인에서 더 높았음
·핵심임상시험의 면역원성 하위군 및 한국인 모두 RSVpreF 투여군에서 단회 IM 투여 후 1개월 시점에 RSV-A 및 RSV-B 중화항체 GMT가 백신 접종 전 기저치 대비 증가하는 체액성 면역 반응을 보였음
·백신 접종 전 대비 백신 접종 후 1개월 시점의 핵심임상시험의 면역원성 하위군 및 한국인의 중화항체 증가 배수(GMFR)는 각각 RSV-A 중화 역가의 경우 11.6 (95%CI 10.54, 12.73) 및 9.5 (95%CI 8.51, 10.67), RSV-B 중화 역가의 경우 12.7 (95% CI 11.50, 14.00) 및 8.3 (95% CI 7.37, 9.39)이었음. 한국인에서의 RSV B 면역반응은 핵심임상시험의 면역원성 하위군에 비해 수치적으로 낮은 경향을 보였음
·핵심임상시험의 면역원성 하위군 및 한국인의 백신 접종 전 대비 백신 접종 후 1개월 시점에 항체가가 4배 이상 증가한 시험대상자 비율(SRR)은 각각 RSV-A 중화 역가의 경우 84.3% (95% CI 80.9, 87.3) 및 81.0% (95% CI 75.6, 85.7), RSV-B 중화 역가의 경우 85.6% (95% CI 82.3, 88.4) 및 75.9% (95% CI 70.1, 81.1)이었음. 한국인에서 RSV-B 중화항체는 접종 전 대비 접종 후 1개월 시점에 8.3배 증가하였으며, RSV-A 중화항체 면역반응은 핵심임상시험의 면역원성 하위군과 비교하여 한국인에서 유사한 경향을 보였음

< RSV-A 중화항체 면역반응– *Evaluable Immunogenicity Population* >

·RSVpreF군에서 기저치 대비 1개월 시점에 관찰된 RSV-A nAb GMFR는 핵심임상시험에서 11.6, 한국인에서 9.5
·RSVpreF군에서 기저치 대비 1개월 시점에 관찰된 RSV-A nAb SRR은 핵심임상시험에서 84.3%, 한국인에서 81.0%

RSV-A nAb	시기 (N)	시험대상자수 (명)		GMT [95% CI]		GMFR [95% CI]		SRR % [95% CI]	
		RSVpreF	위약	RSVpreF	위약	RSVpreF	위약	RSVpreF	위약
한국인 C3671053	접종전	248	126	1,472 (1,326, 1,636)	1,617 (1,402, 1,866)	-	-	-	-
	1개월	249	125	14,240 (12,977, 15,625)	1,397 (1,199, 1,628)	9.5 (8.51, 10.67)	0.9 (0.78, 0.94)	81.0% (75.6, 85.7)	0.8% (0.0, 4.4)
전체 C3671013	접종전	534	528	1,882 (1,741, 2,034)	1,843 (1,703, 1,994)	-	-	-	-
	1개월	537	530	21,923 (20,103, 23,908)	1,978 (1,817, 2,152)	11.6 (10.54, 12.73)	1.1 (1.01, 1.14)	84.3% (80.9, 87.3)	2.7% (1.5, 4.4)

* 혈청 반응(seroresponse)은 접종 전 기저값이 LLOQ보다 높은 경우, 기저값 대비 ≥4배 상승이 있을 때 또는 접종 전 기저값이 LLOQ보다 낮은 경우, 접종 후 ≥4 × LLOQ 결과가 나오면 항체 반응으로 간주함

< RSV-B 중화항체 면역반응– *Evaluable Immunogenicity Population* >

·RSVpreF군에서 기저치 대비 1개월 시점에 관찰된 RSV-B nAb GMFR는 핵심임상시험에서 12.7, 한국인에서 8.3

·RSVpreF군에서 기저치 대비 1개월 시점에 관찰된 RSV-B nAb SRR은 핵심임상시험에서 85.6%, 한국인에서 75.9%

RSV-B nAb	시기 (N)	시험대상자수 (명)		GMT [95% CI]		GMFR [95% CI]		SRR % [95% CI]	
		RSVpreF	위약	RSVpreF	위약	RSVpreF	위약	RSVpreF	위약
한국인 C3671053	접종전	249	126	1,957 (1,766, 2,168)	1,865 (1,601, 2,174)	-	-	-	-
	1개월	249	126	16,277 (14,623, 18,117)	1,813 (1,554, 2,115)	8.3 (7.37, 9.39)	1.0 (0.89, 1.06)	75.9% (70.1, 81.1)	0.8% (0.0, 4.3)
전체 C3671013	접종전	534	528	1,437 (1,328, 1,554)	1,352 (1,247, 1,467)	-	-	-	-
	1개월	537	530	18,252 (16,623, 20,041)	1,490 (1,368, 1,623)	12.7 (11.50, 14.00)	1.1 (1.04, 1.17)	85.6% (82.3, 88.4)	3.0% (1.7, 4.9)

CMI

·C3671013 (핵심임상시험) 및 C3671053 (한국인 가교시험)에서는 세포성 매개 면역반응이 평가되지 않았음

안전성 (한국인)

한국인에서 RSVPreF 백신 단회 투여 후 반응원성 및 안전성 자료는 임상적으로 허용 가능한 안전성 프로파일을 보여줌

·RSVpreF군에서 국소 반응원성은 핵심임상시험(C3671013)에 e-diary 하위군 및 가교임상시험(C3671053)에 한국인 안전성 분석군 모두 위약군에 비해 더 높게 관찰되었음(C3671013: RSVpreF군 12.3%, 위약군 6.7%, C3671053: RSVpreF군 14.7%, 위약군 3.2%). 국소반응의 중증도는 대부분 경증~중등증였으며, 지속기간은 중앙값은 핵심임상시험에서 1일, 한국인에서 1일~1.5일이었음

- 한국인 RSVpreF군에서 매우 흔하게(≥10%) 보고된 국소반응은 '주사부위 통증(12.4%)' 이었음
- 핵심임상시험 e-diary 하위군에서 매우 흔하게(≥10%) 보고된 국소반응은 '주사부위 통증(10.7%)' 이었음

·RSVpreF군에서 전신 반응원성은 핵심임상시험에 e-diary 하위군 및 가교임상시험에 한국인 안전성 분석군 모두 위약군과 유사하게 관찰되었음(C3671013: RSVpreF군 27.7%, 위약군 26.4%, C3671053: RSVpreF군 35.5%, 위약군 33.3%). 전신반응의 중증도는 대부분 경증~중등증였으며, 지속기간은 중앙값은 핵심임상시험에서 1~2일, 한국인에서 1일~4일이었음

- 한국인 RSVpreF군에서 매우 흔하게(≥10%) 보고된 전신반응은 '피로(23.1%), 근육통(15.5%), 두통(12.7%)' 이었음
- 핵심임상시험 e-diary 하위군에서 매우 흔하게(≥10%) 보고된 전신반응은 '피로(15.7%), 두통(13.0%), 근육통(10.3%)' 이었음

·한국인 시험대상자에서 보고된 SAE 3건[RSVpreF군 2건(장염, 천식), 위약군 1건(망막박리)]은 모두 임상시험용의약품과 관련되지 않은 SAE로 보고되었음

·한국인 시험대상자에서는 중증도 Grade 3 및 Grade 4 이상사례와 치명적인 SAE가 보고되지 않았음

·한국인 시험대상자에서는 심방세동, 길랭-바레 증후군, 다발 신경증이 보고되지 않았음

·60세 이상 한국인에게 RSVpreF 백신을 단회 IM 투여했을 때, 안전성 및 내약성은 양호하였으며, 전반적인 안전성 프로파일은 한국인 시험대상자와 핵심임상시험의 안전성 분석군 간에 유사함

< 안전성 결과 요약 >

Safety population (as Administered)		C3671013 (핵심 임상시험)		C3671053 (한국인가교시험)	
		RSVPreF N = 18,574 n (%)	위약 N = 18,288 n (%)	RSVPreF N = 251 n (%)	위약 N = 126 n (%)
투여 후 1개월까지 보고된 이상사례					
AE	이상사례	2,012 (10.8)	1,917 (10.5)	9 (3.6)	1 (0.8)
	즉각적 이상사례(투여 후 30분 내 보고)	39 (0.2)	35 (0.2)	0	0
	중증 또는 생명을 위협하는 이상사례	106 (0.6)	97 (0.5)	0	0
ADR	약물이상반응	264 (1.4)	179 (1.0)	0	0
	즉각적 약물이상반응	33 (0.2)	27 (0.1)	0	0
	중증 또는 생명을 위협하는 약물이상반응	2 (<0.1)	1 (<0.1)	0	0
투여 후 임상시험기간 동안 보고된 이상사례					
AE	새로 진단된 만성 의학적 상태	1,267 (6.8)	1,208 (6.6)	3 (1.2)	0
	중대한 이상사례	1,149 (6.2)	1,107 (6.1)	2 (0.8)[1)]	1 (0.8)[2)]
	임상시험 참여중단을 초래한 이상사례	20 (0.1)	17 (<0.1)	0	0
	사망을 초래한 이상사례	160 (0.9)	157 (0.9)	0	0
ADR	새로 진단된 만성 의학적 상태	1 (<0.1)	1 (<0.1)	0	0
	중대한 약물이상반응	3 (<0.1)	0	0	0
	임상시험 참여중단을 초래한 약물이상반응	0	0	0	0
	사망을 초래한 약물이상반응	0	0	0	0

1) 한국인에서 보고된 SAE는 모두 시험자가 IP와 관련이 없다고 보고하였음. RSVpreF 군에서 장염 1건(발현시점 : 제22일, 지속기간 : 6일, 경과 : 회복), 천식 1건(발현시점: 제58일, 지속기간 : 지속, 경과 : 회복중)이 보고되었음
2) 위약군에서 망막박리(발현시점 : 제39일, 지속기간 : 3일, 경과 : 회복) 1건이 IP와 관련없음으로 보고되었음

< 특별관심대상 이상사례 AESIs >

Safety population (as Administered)	C3671013 (핵심 임상시험)		C3671053 (한국인 가교시험)	
	RSVPreF N = 18,574 n (%)	위약 N = 18,288 n (%)	RSVPreF N = 251 n (%)	위약 N = 126 n (%)
심방세동(제1일부터 1개월까지)	11 (<0.1)	3 (<0.1)	0	0
길랭-바레 증후군(제1일부터 제43일까지)	2 (<0.1)	0	0	0
다발 신경증(제1일부터 제43일까지)	0	0	0	0

< 투여 후 7일내 보고된 국소 약물이상반응 >

ADRs	중증도	C3671013 (핵심 임상시험)		C3671053 (한국인 가교시험)	
		RSVPreF 120μg % (n/N)	위약 % (n/N)	RSVPreF 120μg % (n/N)	위약 % (n/N)
전체	전체	12.3% (446/3,628)	6.7% (230/3,447)	14.7% (37/251)	3.2% (4/126)
	중증	0.2% (8/3,628)	<0.1% (2/3,447)	0.4% (1/251)	0
통증	전체	10.7% (390/3,628)	6.1% (209/3,447)	12.4% (31/251)	3.2% (4/126)
	중증	<0.1% (2/3,628)	0 (0/3,447)	0	0
발적	전체	2.7% (99/3,628)	0.6% (20/3,447)	2.8% (7/251)	0.8% (1/126)
	중증	0.1% (4/3,628)	0 (0/3,447)	0.4% (1/251)	0
종창(Swelling)	전체	2.5% (91/3,628)	0.4% (13/3,447)	1.6% (4/251)	0.8% (1/126)
	중증	0.1% (4/3,628)	<0.1% (2/3,447)	0	0

< 투여 후 7일내 보고된 전신 약물이상반응 >

ADRs	중증도	C3671013 (핵심 임상시험)		C3671053 (한국인 가교시험)	
		RSVPreF 120μg % (n/N)	위약 % (n/N)	RSVPreF 120μg % (n/N)	위약 % (n/N)
전체	전체	27.7% (1,006/3,628)	26.4% (909/3,447)	35.5% (89/251)	33.3% (42/126)
	중증	0.7% (27/3,628)	0.6% (20/3,447)	0	0
	Grade 4 (> 40℃)	0% (0/3,628)	<0.1% (1/3,447)	0	0
발열	전체	1.5% (55/3,628)	1.5% (50/3,447)	0.4% (1/251)	1.6% (2/126)
	중증 (>38.9℃~40.0℃)	<0.1% (1/3,628)	<0.1% (2/3,447)	0	0
	> 40℃	0 (0/3,628)	<0.1% (1/3,447)	0	0
피로	전체	15.7% (568/3,628)	14.9% (512/3,447)	23.1% (58/251)	26.2% (33/126)
	중증	0.3% (12/3,628)	0.1% (5/3,447)	0	0
두통	전체	13.0% (470/3,628)	12.0% (412/3,447)	12.7% (32/251)	11.1% (14/126)
	중증	0.1% (4/3,628)	<0.1% (3/3,447)	0	0
근육통	전체	10.3% (372/3,628)	8.5% (293/3,447)	15.5% (39/251)	9.5% (12/126)
	중증	0.2% (8/3,628)	<0.1% (3/3,447)	0	0
관절통	전체	7.6% (275/3,628)	7.0% (241/3,447)	9.2% (23/251)	7.9% (10/126)
	중증	<0.1% (3/3,628)	<0.1% (2/3,447)	0	0
오심	전체	3.5% (127/3,628)	3.8% (131/3,447)	3.6% (9/251)	6.3% (8/126)
	중증	0 (0/3,628)	<0.1% (3/3,447)	0	0
구토	전체	0.9% (33/3,628)	0.9% (31/3,447)	0	0.8% (1/126)
	중증	0 (0/3,628)	<0.1% (2/3,447)	0	0
설사	전체	6.0% (218/3,628)	5.3% (184/3,447)	4.8% (12/251)	4.0% (5/126)
	중증	0.1% (4/3,628)	0.1% (4/3,447)	0	0

6.6.3. 가교평가에 대한 심사자의견

- 핵심 3상 임상시험(C3671013)의 모집단과 가교 임상시험(C3671053)의 한국인 간의 RSVpreF 단회 근육주사의 면역원성 및 안전성을 분석한 결과, 면역원성 면에서 한국인 가교임상시험에서 백신 투여전 대비 투여 후 1개월 시점에 RSV-B 중화항체 역가는 8.3배 증가하였고, 혈청반응률은 75.9%이었으며, RSV-A 중화항체 면역반응은 핵심 임상시험의 면역원성 하위군과 비교하여 한국인에서 유사한 경향을 보였음(RSV-A nAb GMFR: 핵심임상시험 11.6, 한국인 9.5, RSV-A nAb SRR: 핵심임상시험 84.3%, 한국인 81.0%). 이러한 면역반응 결과와 핵심 3상 임상시험(C3671013)에서 입증한 유효성 결과는, 60세 이상 한국인 성인에서 RSVpreF 백신의 RSV로 인한 하기도질환에 대한 예방을 뒷받침함. 또한, 안전성 면에서 핵심 임상시험과 한국인 가교시험의 안전성 프로파일은 유사하였음
- RSVpreF를 단회 근육주사 시, 핵심 3상 모집단과 가교임상 한국인에서 모두 체액성 면역반응(중화항체)의 뚜렷한 증가를 보였으며, 전반적인 안전성 프로파일이 유사했다는 점, 국내·외 동일하게 성인 RSV에 대한 특정 치료법이 없다는 점을 종합적으로 고려해 볼 때, 핵심 3상 임상시험(C3671013)과 한국인 가교 임상시험(C3671053)의 결과를 토대로 한국인 '60세 이상 성인에서 호흡기세포융합바이러스(RSV)에 의한 하기도 질환(LRTD)의 예방' 을 목적으로 이 백신을 1회 0.5 mL 근육주사하는 것은 인정가능함

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 효능·효과는 C3671013(60세 이상 고령자) 및 C3671008(49세 이하 임부)에서 RSVpreF로 수행한 위약 대비 유효성(RSV로 인한 하기도질환의 첫 발생 예방에 대한 VE) 입증 및 C3671023(18세 이상 60세 미만 RSV 고위험군)의 면역원성 가교시험에 기반하였음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 국외 허가일: 미국(FDA) 2023.05.31., 유럽(EMA) 2023.08.23., 일본(MHLW) 2024.03.26.
- 임부 허가사항 현황 (2026년 6월 19일 기준)

아브리스보 신청(안)	국외 아브리스보 허가사항('26.6.19. 기준)						
	미국(FDA)	유럽(EMA)	일본(PMDA)	호주(TGA)	영국(MHRA)	스위스 (Swissmedic)	캐나다
임신 28~36주	임신 32~36주	임신 24~36주	임신 24~36주 *용법 주의에 28~36주 접종 권고	임신 24~36주	임신 28~36주	임신 32~36주	임신 32~36주

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

제품명	아렉스비주 [호흡기세포융합바이러스백신 (유전자재조합)]	엠레스비아프리필드시린지 (호흡기세포융합바이러스 mRNA 백신)	아브리스보주 [호흡기세포융합바이러스백신 (유전자재조합)]
업체명	(주)글락소스미스클라인	모더나코리아(주)	한국화이자제약(주)
효능·효과	다음에서의 호흡기세포융합바이러스(RSV; Respiratory Syncytial Virus)에 의한 하기도 질환(LRTD)의 예방 - 60세 이상 성인 - 18세 이상 60세 미만의 성인 중 RSV로 인한 LRTD의 위험이 높은 사람	다음에서의 호흡기세포융합바이러스(RSV; Respiratory Syncytial Virus)로 인한 하기도 질환(LRTD)의 예방 - 60세 이상 성인 - 18세 이상 60세 미만의 성인 중 RSV로 인한 LRTD의 위험이 높은 사람	다음에서 호흡기세포융합바이러스(RSV; Respiratory Syncytial Virus)로 인한 하기도 질환(LRTD)의 예방 - 임신 28주에서 36주 사이의 임부 예방접종을 통한 생후 6개월까지의 영아 - 60세 이상 성인 - 18세 이상 60세 미만의 성인 중 RSV로 인한 LRTD의 위험이 높은 사람

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

<table>
<tr><td>회사명</td><td>한국화이자제약(주)</td><td>허가일</td><td></td></tr>
<tr><td>제품명</td><td>아브리스보주[호흡기세포융합바이러스백신(유전자재조합)]</td><td>위해성관리계획 번호
(버전, 날짜)</td><td></td></tr>
<tr><td>주성분 및 함량</td><td colspan="3">
<table>
<tr><td>배합목적</td><td>원료명</td><td>규격</td><td>분량</td></tr>
<tr><td rowspan="2">주성분</td><td>RSV 아형 A 안정화 융합전 F 단백질
(숙주세포주: CHOK1SV GSKO 144E12, 벡터: VEC-9201)</td><td>별규</td><td>60 ㎍</td></tr>
<tr><td>RSV 아형 B 안정화 융합전 F 단백질
(숙주세포주: CHOK1SV GSKO 144E12, 벡터: VEC-5599)</td><td>별규</td><td>60 ㎍</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">다음에서 호흡기세포융합바이러스(RSV; Respiratory Syncytial Virus)로 인한 하기도 질환(LRTD)의 예방
- 임신 28주에서 36주 사이의 임부 예방접종을 통한 생후 6개월까지의 영아
- 60세 이상 성인
- 18세 이상 60세 미만의 성인 중 RSV로 인한 LRTD의 위험이 높은 사람</td></tr>
</table>

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
• 길랭-바레 증후군	• 일반적인 약물감시 • 시판 후 사용성적조사	• 첨부문서(사용상의 주의사항) • 환자용 사용설명서, 전문가용 설명자료
2. 중요한 잠재적 위해성		
• 조산	• 일반적인 약물감시 • 시판 후 사용성적조사	• 첨부문서(사용상의 주의사항) • 환자용 사용설명서, 전문가용 설명자료
3. 중요한 부족정보		
• 면역 저하 임부 및 고위험 임신에서의 사용	• 일반적인 약물감시 • 시판 후 사용성적조사	• 첨부문서(사용상의 주의사항) • 환자용 사용설명서, 전문가용 설명자료
• 면역 저하, 신장애 또는 간장애가 있는 ≥60세 고령자의 사용	• 일반적인 약물감시 • 시판 후 사용성적조사	• 첨부문서(사용상의 주의사항) • 환자용 사용설명서, 전문가용 설명자료

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치(해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)