

의약품 품목 변경허가 보고서

접수일자	2025.12.22.	접수번호	20250222584
변경신청사항	RSV 백신의 고위험군에 대한 접종연령 확대		
신청인(회사명)	(주)글락소스미스클라인		
제품명	아렉스비주[호흡기세포융합바이러스백신(유전자재조합)]		
주성분명 (원료의약품등록번호)	재조합호흡기세포융합바이러스융합-전단백질F(숙주세포주: CHO-K1PD, 플라스미드: pBW780 PreF R196)		
제조/수입 품목	☐ 제조 ☒ 수입	전문/일반	☒ 전문 ☐ 일반
제형/함량	현탁액주사제/1 항원 바이알(120 μ g) + 1 면역증강제 바이알(0.5 mL)		
기 허 가 사 항	허가일자	2024년 12월 24일	
	효능·효과	다음에서의 호흡기세포융합바이러스(RSV; Respiratory Syncytial Virus)에 의한 하기도 질환(LRTD)의 예방 - 60세 이상 성인 - 50세 이상 59세 이하의 성인 중 RSV로 인한 LRTD의 위험이 증가한 사람	
	용법·용량	기 허가사항과 동일	
변 경 허 가 사 항	변경허가일자	2026.07.01.	
	효능·효과	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	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	- 미국 : 2023.05., 유럽: 2023.06. *적응증 추가: 미국(FDA) 2026.03., 유럽(EMA) 2026.01.		
허가부서	바이오의약품허가과	허가담당자	최선희 심사원, 이지은 사무관, 박현정 과장
심사부서	생물제제과 바이오의약품품질관리과	심사담당자	(안유)송주경 주무관 이연희 연구관 김재욱 과장 (RM)신용관 주무관 최찬웅 연구관 안광수 과장
GMP* 평가부서	-	GMP 담당자	-

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

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

○ 용법·용량 (변경 없음)

1. 투여 일정 및 용량

이 백신은 1회 0.5mL 투여한다.

2. 투여 방법

근육주사로만 투여하며, 삼각근에 투여하는 것을 권장한다.

이 백신은 분말(항원)이 들어있는 바이알과 현탁액(면역증강제)이 들어있는 바이알로 제공된다. 이 백신의 구성품인 분말과 현탁액은 반드시 투여 전에 재구성되어야 한다.

투여 전 재구성 방법은 사용상의 주의사항의 9. 적용상의 주의 항을 참고한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 백신의 구성 성분에 과민반응이 있는 자

2. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것

- 1) 급성 중증 열성 질환을 앓고 있는 자(급성 중증 열성질환이 있는 경우, 이 백신의 접종을 연기해야 한다.)
- 2) 혈소판 감소증이나 다른 혈액응고장애가 있는 자(근육주사 시 출혈이 일어날 수 있으므로 주의하여 투여해야 한다.)

3. 이상사례

1) 임상시험

안전성 프로파일은 60세 이상의 성인에 대해서 실시한 제3상 위약 대조 임상시험에서 이 백신을 1회 투여 받은 12,467명과 위약을 투여 받은 12,499명을 기반으로 한다. 이 임상시험에서 매우 흔하

계($\geq 1/10$) 보고된 약물이상반응은 주사 부위 통증(60.9%), 피로(33.6%), 근육통(28.9%), 두통(27.2%) 및 관절통(18.1%) 이었다.

제3상 위약 대조 임상시험에서, 50세 이상 60세 미만까지의 769명과 60세 이상 381명은 이 백신을 1회 접종받았다. 주사 부위 통증(76% 대 61%), 피로(40% 대 24%), 근육통(36% 대 21%), 두통(32% 대 21%) 및 관절통(23% 대 13%)의 발생률은 60세 이상 연령군에 비해 50세 이상 60세 미만 연령군에서 더 높았다.

공개 제3상 임상시험에서, 18세 이상 50세 미만의 1,029명과 60세 이상 429명은 이 백신을 1회 접종받았다. 주사 부위 통증(76% 대 58%), 피로(60% 대 35%), 근육통(60% 대 40%), 두통(44% 대 18%) 및 관절통(28% 대 18%)의 발생률은 60세 이상 연령군에 비해 18세 이상 50세 미만 연령군에서 더 높았다.

그러나 해당 약물이상반응의 지속기간 중앙값 및 중증도는 연령군 간 유사했다.

보고된 약물이상반응은 다음 빈도 용어를 따른다.

- 매우 흔하게(very common): $\geq 1/10$
- 흔하게(common): $\geq 1/100$ 이고 $< 1/10$
- 흔하지 않게(uncommon): $\geq 1/1,000$ 이고 $< 1/100$
- 드물게(rare): $\geq 1/10,000$ 이고 $< 1/1,000$
- 매우 드물게(very rare): $< 1/10,000$

① 혈액 및 림프계 장애

- 흔하지 않게: 림프절 병증

② 각종 면역계 장애

- 흔하지 않게: 과민 반응(예, 발진)

③ 각종 신경계 장애

- 매우 흔하게: 두통

④ 호흡기, 흉곽 및 종격 장애

- 흔하지 않게: 콧물

⑤ 각종 위장관 장애

- 흔하게: 오심^a
- 흔하지 않게: 복통

^a 50세 이상 시험대상자에서는 흔하지 않게 보고되었으며, 18세 이상 50세 미만 시험대상자에서는 흔하게 보고됨.

⑥ 근골격 및 결합 조직 장애

- 매우 흔하게: 근육통, 관절통

⑦ 전신 장애 및 투여 부위 병태

- 매우 흔하게: 주사 부위 통증, 주사 부위 홍반, 피로
- 흔하게: 주사 부위 종창, 열, 오한
- 흔하지 않게: 주사 부위 소양증, 통증, 병감(권태)

예측되지 않은 이상사례

임상시험에서 접종 30일 이내에 예측되지 않은 이상사례는 이 백신 투여군에서 33.0%(4,117/12,467명), 위약 투여군에서 17.8%(2,229/12,499명) 보고되었다. 보고된 이상사례의 비율이 위약 투여군보다 이 백신 투여군에서 높은 것은, 주사 부위 반응(주사 부위 통증[15.8% 대 1.4%], 주사 부위 홍반[3.6% 대 0.2%], 주사 부위 종창[2.6% 대 0.2%]), 피로(2.6% 대 1.1%), 두통(5.2% 대 2.9%), 발열

(1.7% 대 0.3%), 및 근육통(1.2% 대 0.4%)이 이 백신 투여군에서 위약 투여군보다 주로 높게 나타났기 때문이다.

백신 접종 후 30일 이내에 이 백신을 투여 받은 시험 대상자 10명과 위약을 투여 받은 시험 대상자 4명에서 심방세동이 보고되었다(이 중 이 백신군에서 7건, 위약군에서 1건이 중대한 이상사례). 심방세동과 이 백신과의 인과관계를 판단하기에 현재의 정보는 충분하지 않다. 이외에 예측되지 않은 이상사례의 특정 범주에서 투여군 간에 두드러지게 다른 경향성이나 수치적인 불균형은 관찰되지 않았다.

중대한 이상사례(SAEs; Serious Adverse Events)

임상시험에서 백신 접종 후 6개월 이내에 발생한 중대한 이상사례는 이 백신(4.2%) 또는 위약(4.0%)을 투여 받은 시험대상자들에게서 유사한 비율로 보고되었다. 백신 접종 후 6개월 이내에 이 백신을 투여 받은 시험대상자 13명과 위약을 투여 받은 시험대상자 15명에서 심방세동이 보고되었다.

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

임상시험에서 백신 접종 후 6개월 이내에 새로운 잠재적 면역 매개 질환의 발생 또는 기존 잠재적 면역 매개 질환 악화가 이 백신을 투여 받은 시험대상자의 0.3%, 위약을 투여 받은 시험대상자의 0.3%에서 보고되었다. 두 투여군 간에 두드러지는 불균형을 보인 특정 잠재적 면역 매개 질환은 없었다.

2) 기타 임상시험에서 보고된 중대한 이상사례

RSV-OA=ADJ-004 임상시험에서 이 백신 접종 9일 후 한 시험대상자에서 길랭-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome)이 일본에서 보고되었다.

3) 특수 집단에서 보고된 이상사례

면역저하자

공개 제2b상 임상시험에서, 18세 이상 고형장기이식(SOT) 수혜자(신장 또는 폐) 261명은 이 백신을 1회 접종(131명) 또는 2회 접종(130명)받았다. 이 백신의 1차 접종 후 SOT 수혜자에서 관찰된 약물 이상반응은 18세 이상 면역저자가 없는 성인에서 관찰된 약물이상반응과 일관되었다.

4) 시판 후 조사

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

① 각종 신경계 장애

- 매우 드물게: 길랭-바레 증후군

한 번의 RSV 시즌 동안 65세 이상을 대상으로 한 미국에서의 시판 후 관찰 연구에 따르면 이 백신 접종 후 42일 동안 길랭-바레 증후군의 발생 위험이 증가할 수 있는 것으로 나타났다(이 백신 투여량 1,000,000 dose 당 발생 건 수 7건 증가 추정). 이 백신 투여와의 인과관계를 판단하기에는 정보가 충분하지 않다.

4. 일반적 주의

- 1) 다른 백신과 마찬가지로, 백신 접종 후 아나필락시스 반응이 일어날 경우에 대비하여 적절한 의학적 치료 및 감독이 항상 준비되어 있어야 한다.
- 2) 다른 백신과 마찬가지로, 이 백신이 모든 접종자에게 보호 면역 반응이 나타나는 것은 아니다.
- 3) 주사침 투여로 인한 심리적 반응으로서 백신 접종 후나 접종 전에 실신이 나타날 수 있다. 실신으로 인한 상해를 방지하기 위한 절차가 준비되어 있는 것이 중요하다.

- 4) 이 백신을 혈관내 또는 피내로 투여하지 않는다. 이 백신의 피하투여와 관련된 자료는 없다.
- 5) 면역 억제 요법을 받고 있는 환자나 면역 결핍 환자는 이 백신에 대한 면역 반응이 감소할 수 있다('11. 전문가를 위한 정보 2) 임상시험 정보' 참조).
- 6) 이 백신이 운전이나 기계 사용에 미치는 영향에 대한 연구는 수행되지 않았다.

5. 상호작용

이 백신은 불활화 계절성 인플루엔자 백신(표준용량 비-면역증강, 고용량 비-면역증강, 또는 표준용량 면역증강), 대상포진 백신(유전자재조합, 면역증강), 폐렴구균 접합 백신 또는 사스코로나바이러스-2 mRNA 백신과 동시에 투여할 수 있다.

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

1) 인플루엔자 백신과의 동시 투여

3건의 제3상 공개 임상시험에서 시험대상자는 1일차에 이 백신과 불활화 계절성 4가 인플루엔자 백신(표준 용량의 비-면역증강 백신^a, 60세 이상 성인, N=885; 고용량의 비-면역증강 백신^b, 65세 이상 성인, N=1,029; 또는 표준 용량의 면역증강 백신^c, 65세 이상 성인, N=1,045)을 동시 접종 받거나, 30일 간격으로 순차적으로 접종 받도록 무작위 배정되었다(a: 플루아릭스테트라, b: 에플루엘다테트라, c: 플루아드퀴드).

이 백신과 표준 용량 및 고용량의 비-면역증강 계절성 인플루엔자 백신과 병용 투여했을 때 RSV-A 혹은 4개의 Flu 항원들에 대하여 면역 반응에 대한 간섭의 증거는 없었다.

이 백신과 표준 용량의 면역증강 계절성 인플루엔자 백신을 병용 투여했을 때에도 RSV-A 또는 4가지 인플루엔자 항원에 대한 면역 반응에 임상적으로 유의한 간섭은 없었으나, 표준 용량 면역증강 계절성 인플루엔자 백신의 한 항원(Flu A, H3N2)의 기하 평균 역가(GMT)는 동시 투여군에서 더 낮게 나타났다.

비록 통계적으로 유의하지는 않지만, 동시 투여군의 면역반응은 순차 투여군에 비해 수치적으로 낮은 경향을 보였다. 이러한 관찰의 임상적 관련성은 알려져 있지 않다.

이 백신을 플루아릭스 테트라와 병용투여한 군에서 보고된 비율은 두 백신을 순차 투여한 군에서 이 백신을 투여했을 때와 비교하여 다음과 같은 비율로 보고되었다(각각 병용투여군 대 순차투여군): 주사 부위 반응(통증[47.9% 대 39.1%], 홍반[4.1% 대 2.1%], 종창[3.2% 대 1.0%]), 및 예측된 전신 반응(피로[22.4% 대 17.9%], 근육통[22.1% 대 19.6%], 두통[21.7% 대 16.2%], 관절통[16.2% 대 11.2%], 열($\geq 38^{\circ}\text{C}$)[2.5% 대 1.0%]).

2) 대상포진 백신(유전자재조합, 면역증강)과의 동시 투여

제3상 공개 임상시험에서, 50세 이상 시험대상자는 두 군으로 무작위 배정되었다. 첫 번째 군(N=265)에서는 1일차에 대상포진 백신^a 1회와 이 백신 1회를 접종하고, 61일차에 대상포진 백신을 1회 추가 접종하였다(a: 싱그릭스주). 두 번째 군(N=265)에서는 1일차와 61일차에 대상포진 백신을 접종하고, 31일차에 이 백신을 1회 접종했다. 대상포진 백신(유전자재조합, 면역증강)과의 동시 투여는 RSV-A, RSV-B 및 대상포진 항원에 대한 면역 반응에 간섭을 보이지 않았다.

이 백신을 대상포진 백신과 병용투여한 군에서 보고된 비율은 두 백신을 순차 투여한 군에서 이 백신을 투여했을 때와 비교하여 다음과 같은 비율로 보고되었다(각각 병용투여군 대 순차투여군): 주사 부위 통증(63.1% 대 49.6%), 및 예측된 전신 반응(근육통[51.9% 대 26.9%], 피로[48.8% 대 31.8%], 두통[37.2% 대 22.9%], 관절통[24.0% 대 12.7%], 열($\geq 38^{\circ}\text{C}$)[8.9% 대 3.3%]), 오한[22.9% 대 13.1%], 위장관 증상[15.9% 대 11.4%]).

3) 20가 폐렴구균 접합 백신(흡착)(PCV20)과의 동시 투여

제3상 공개 임상시험에서, 60세 이상 시험대상자는 두 군으로 무작위 배정되었다. 첫 번째 군(N = 553)에서는 시험대상자가 1일차에 PCV20^a 1회와 이 백신 1회를 접종받았다(a: 프리베나20). 두 번째 군(N = 557)에서는 시험대상자가 1일차에 PCV20 1회, 31일차에 이 백신 1회를 접종받았다. PCV20과의 동시 투여는 RSV-A, RSV-B 및 PCV20 항원에 대한 면역 반응에 간섭을 보이지 않았다.

이 백신을 PCV20 백신과 병용투여한 군에서 보고된 비율은 두 백신을 순차 투여한 군에서 이 백신을 투여했을 때와 비교하여 다음과 같은 비율로 보고되었다(각각 병용투여군 대 순차투여군): 주사 부위 반응(통증[54.0% 대 44.1%], 홍반[10.1% 대 6.5%]), 및 예측된 전신 반응(피로[36.8% 대 28.2%], 근육통[32.7% 대 21.2%], 두통[26.8% 대 19.0%], 관절통[14.9% 대 13.1%], 열($\geq 38^{\circ}\text{C}$)[3.0% 대 1.6%]).

4) 사스코로나바이러스-2 mRNA 백신과의 동시 투여

제3상 공개 임상시험에서, 50세 이상 시험대상자는 두 군으로 무작위 배정되었다. 첫 번째 군(N = 417)에서는 시험대상자가 1일차에 사스코로나바이러스-2 mRNA 백신^a 1회와 이 백신 1회를 접종받았다. 두 번째 군(N = 416)에서는 시험대상자가 1일차에 사스코로나바이러스-2 mRNA 백신 1회, 31일차에 이 백신 1회를 접종받았다(a: 코미나티주[SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5]). 사스코로나바이러스-2 mRNA 백신과의 동시 투여는 RSV-A, RSV-B에 대한 면역 반응에 간섭을 보이지 않았다. 사스코로나바이러스-2 mRNA 백신 항원의 기하평균가(GMT)는 동시 투여군에서 낮았다. 이러한 데이터의 임상적 관련성은 알려져 있지 않다.

이 백신을 사스코로나바이러스-2 mRNA 백신과 병용투여한 군에서 보고된 비율은 두 백신을 순차 투여한 군에서 이 백신을 투여했을 때와 비교하여 다음과 같은 비율로 보고되었다(각각 병용투여군 대 순차투여군): 주사 부위 반응(통증[73.3% 대 58.5%], 홍반[8.3% 대 6.5%], 종창[4.9% 대 2.2%]), 및 예측된 전신 반응(근육통[41.3% 대 22.6%], 피로[40.3% 대 23.6%], 두통[29.1% 대 20.6%], 관절통[19.7% 대 9.0%], 열($\geq 38^{\circ}\text{C}$)[6.3% 대 2.2%]).

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

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에서 이 백신을 사용한 임상시험 자료는 없다. 임신 중 이 백신의 사용은 권장되지 않는다.

이 백신과 동일한 RSVPreF3 항원을 함유하는 임상시험용 비면역증강 RSV 백신을 3,557명의 임부에 투여한 단일 임상시험에서 위약군과 비교하여 조산 증가가 관찰되었다.

동물시험에서 발달 및 생식 독성 면에서 직접적 또는 간접적인 유해한 영향이 나타나지 않았다.

2) 수유

이 백신이 사람 또는 동물의 모유로 분비되는지 여부에 대한 자료는 없다. 수유 중 이 백신의 사용은 권장되지 않는다.

3) 수태능

사람의 수태능에 대한 이 백신의 영향과 관련된 자료는 없다. 동물시험에서 암컷의 수태능 면에서 직접적 또는 간접적인 유해한 영향이 나타나지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

소아에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으며 관련 자료가 없다.

8. 과량투여시의 처치

과량 투여와 관련된 자료는 충분하지 않다.

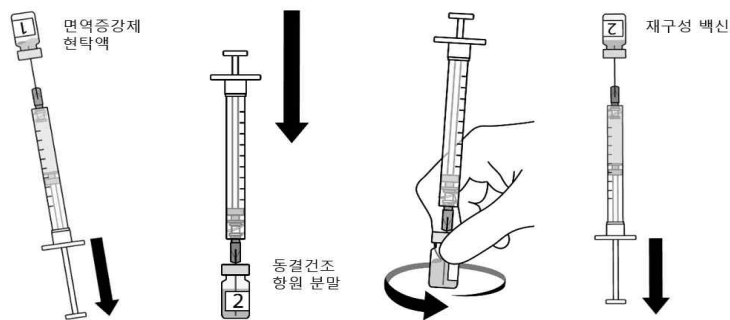
9. 적용상의 주의

이 백신은 분말(항원)이 들어있는 바이알과 현탁액(면역증강제)이 들어있는 바이알로 제공된다. 분말과 현탁액은 반드시 투여 전에 재구성되어야 한다.

1) 재구성 방법

백신 구성품에 이물 및/또는 성상의 이상이 있는지 육안으로 확인해야 한다. 이상이 관찰된 경우에는 사용하지 않는다.

재구성 방법은 다음과 같다.



- ① 현탁액이 든 바이알의 전체 내용물을 적절한 주사침(21~25게이지)을 사용하여 주사기로 빨아들인다.
- ② 주사기에 든 전체 내용물을 분말이 든 바이알에 주입한다.
- ③ 분말이 완전히 용해될 때까지 가볍게 흔든다. 힘차게 흔들지 않는다.

재구성한 백신은 유백색, 무색 내지는 연한 갈색의 현탁액이다.

재구성한 백신에 이물 및/또는 성상의 이상이 있는지 육안으로 확인해야 한다. 이상이 관찰된 경우에는 백신을 투여하지 않는다.

2) 투여 방법

- ① 재구성한 백신의 내용물의 0.5 mL를 주사기로 빨아들인다.
- ② 새로운 주사침을 사용하여 백신을 투여한다.
- ③ 이 백신은 근육 내로 투여해야 한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 이 백신은 냉장 보관(2~8℃)한다. 동결시키지 않는다. 바이알이 동결된 경우 백신은 폐기한다.
- 2) 빛으로부터 보호하기 위해 원래의 포장에 보관한다.
- 3) 재구성한 백신은 신속하게 사용해야 한다. 만약 신속히 사용하는 것이 불가능하다면 냉장 보관(2~8℃)하거나 최대 25℃의 실온에서 보관한다. 재구성 후 4시간 이내에 사용되지 않은 백신은 폐기해야 한다.
- 4) 이 백신을 다른 의약품과 혼합해서는 안 된다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

가) 약동학적 정보

① 작용 기전

RSV와 연관된 하기도 질환(LRTD; Lower Respiratory Tract Disease) 발생의 위험성은 연령과 기저 질환의 존재에 따라 증가한다. 이 백신은 RSV F-단백질의 융합-전 형태의 항원과 면역증강제(AS01_E)를 함께 투여하며, 항원 특이적 세포성 면역 반응 및 RSV-A 및 RSV-B에 대한 중화 항체 반응을 촉진시켜 RSV 관련 LRTD의 면역에 기여한다.

2) 임상시험 정보

가) 유효성

60세 이상 성인에서 RSV 관련 LRTD에 대한 이 백신의 유효성은 북반구 및 남반구의 17개국에서 실시한 제3상 무작위배정 위약 대조 관찰자 눈가림 임상시험인 RSV OA=ADJ-006에서 세 번의 RSV 시즌 동안 평가하였다.

1차 유효성 분석을 위한 모집단(modified Exposed Set과 칭함)에는 이 백신 또는 위약을 1회 투여 받았고 백신 접종 후 제15일 이전에 RSV로 인한 급성 호흡기 질환(ARI)을 보고하지 않은 60세 이상의 성인이 포함되었다.

첫 번째 RSV 시즌에서 1차 유효성 분석에는 이 백신(N = 12,466) 또는 위약(N = 12,494)을 1회 투여 받도록 동일하게 무작위 배정된 24,960명의 시험대상자가 포함되었다. 1차 유효성 분석 당시, 시험대상자는 RSV 관련 LRTD의 발생에 대해 최대 약 10개월(중앙값 6.7개월)동안 추적관찰했다.

두 번째 RSV 시즌 이전, 이 백신을 투여 받은 시험대상자는 이 백신의 2차 접종(N=4,966) 또는 위약(N=4,991)을 접종 받도록 다시 무작위 배정되었다. 첫 번째 시즌 이전에 위약을 투여 받은 시험대상자는 두 번째 시즌 이전에 두 번째 위약을 투여 받았다. 시험대상자들은 세 번째 RSV 시즌이 끝날 때까지 추적 관찰했다(중앙값 30.6개월).

시험대상자 연령의 중앙값은 69세(범위: 59~102세)였으며 약 74%는 65세 이상, 약 44%는 70세 이상, 약 8%는 80세 이상이였다. 약 52%가 여성이였다. 베이스라인에서 시험대상자의 39.3%에게 한 가지 이상의 관심 기저 질환이 있었다; 시험대상자의 19.7%에게는 기저 심폐 질환(COPD, 천식, 만성 호흡기/폐 질환, 또는 만성 심부전)이 있었고, 25.8%에게는 내분비 대사 질환(당뇨병, 진행성 간 또는 신장 질환)이 있었다.

두 번 및 세 번의 RSV 시즌 동안의 유효성 분석에 대한 modified Exposed Set의 시험대상자들에 대한 인구 통계학적 및 베이스라인 특성은 첫 번째 RSV 시즌의 유효성 분석에 대한 modified Exposed Set과 유사했다.

RSV 확진 증례는 모든 ARI 에피소드 발생 시 비인두 면봉 채취물에 대한 정량적 역전사 중합효소 연쇄 반응(qRT-PCR)을 통해 판단했다. ARI는 다음 기준으로 정의했다: 최소 24시간 동안 최소 2개의 호흡기 증상/징후(코막힘, 인후통, 하기도 증상/징후 - 아래 설명 참조)가 발생하거나 최소 24시간 동안 최소 1개의 호흡기 증상/징후에 1개의 전신 증상/징후(발열, 피로, 몸살, 두통, 식욕 감소)가 발생했다.

LRTD는 다음 기준으로 정의했다: 시험대상자에게는 반드시 한 가지 이상의 24시간 이상 나타나는 하기도 징후를 포함한 두 가지 이상의 하기도 증상/징후가 있거나, 최소 3가지 이상의 24시간 이상 지속되는 하기도 증상이 있어야 한다. 하기도 증상으로는 가래 발생 또는 증가, 기침 발생 또는 증가, 호흡 곤란(숨가쁨)의 발생 또는 증가를 포함했다. 하기도 징후로는 천명 발생 또는 증가, 수포음/각종 건성 수포음, 호흡수 ≥ 20 회/분, 산소 포화도 낮음 또는 감소(산소 포화도 $<95\%$, 또는 베이스라인이 $<95\%$ 인 경우에는 $\leq 90\%$), 또는 산소 보충을 필요로 하는 경우를 포함했다.

중증의 RSV 관련 LRTD는 qRT-PCR에서 확진된 RSV 관련 LRTD가 있으며, 최소 2개의 하기도 정후가 있거나 정상적인 일상 활동을 방해하거나 지지 요법이 필요한 것으로 정의했다.

① 첫 번째 RSV 시즌에서 RSV 관련 LRTD에 대한 유효성

1차 목적은 첫 번째 시즌 동안 확진된 RSV-A 및/또는 B 관련 LRTD 증상의 첫 번째 에피소드 예방에 대한 이 백신의 유효성이었다.

이 백신은 60세 이상의 시험대상자에서 위약에 비해 RSV 관련 LRTD를 일으킬 위험성을 82.6% (96.95% CI: [57.9, 94.1])로 유의하게 감소시켜, 사전에 정의된 1차 시험 목적 기준을 충족하였다(표 1).

RSV-A 관련 LRTD 및 RSV-B 관련 LRTD에 대한 백신 유효성은 각각 84.6% (95% CI [32.1, 98.3]) 및 80.9% (95% CI [49.4, 94.3])이었다.

표 1. 첫 번째 RSV 시즌 유효성 분석: RSV OA=ADJ-006에서의 연령별 및 동반 이환 하위군별 전반적인 RSV 관련 최초 LRTD(modified Exposed Set)

하위군	이 백신			위약			%유효성(CI) ^a
	N	n	1,000명-년 당 발생률	N	n	1,000명-년 당 발생률	
전체(≥60세) ^b	12466	7	1.0	12494	40	5.8	82.6 (57.9, 94.1)
60~69세	6963	4	1.0	6979	21	5.5	81.0 (43.6, 95.3)
70~79세	4487	1	0.4	4487	16	6.5	93.8 (60.2, 99.9)
80세 이상	1016	2	3.6	1028	3	5.4	신뢰할 수 있는 추정 불가 ^c
한 가지 이상의 동반 이환이 있는 시험대상자	4937	1	0.4	4861	18	6.6	94.6 (65.9, 99.9)

a CI = 신뢰구간 (전체(60세 이상)로는 96.95%, 모든 하위군 분석에서는 95%). 백신 유효성에 대한 양측 정확 CI는 연령 범주 및 지역별로 보정된 포아송(Poisson) 모형을 근거로 도출.

b 일차 유효성 평가변수의 성공 기준: 백신 유효성에 대한 양측 CI의 하한이 20%를 초과

c 해당 연령군에서 발생한 증례 수가 적기 때문

N = 각 군에 포함된 시험대상자 수

n = 백신접종 후 제15일부터 나타난 RSV 확진 LRTD의 최초 발생을 나타낸 시험대상자 수

70세 이상의 시험대상자에서 이 백신은 위약에 비해 RSV 관련 LRTD를 일으킬 위험성을 84.4%(95% CI: [46.9, 97.0])로 유의하게 감소시켰다.

② 첫 번째 RSV 시즌에서 RSV 관련 중증 LRTD에 대한 유효성

60세 이상의 시험대상자에서 이 백신은 위약에 비해 중증의 RSV 관련 LRTD를 일으킬 위험성을 94.1%(95% CI [62.4, 99.9])로 유의하게 감소시켰다. 중증의 RSV 관련 LRTD가 이 백신군에서는 1건 보고되었고 위약군에서는 17건이 보고되었는데, 이 중 2건은 지지 요법(산소 보충)을 필요로 하였다.

③ 두 번의 RSV 시즌 및 세 번의 RSV 시즌 동안 RSV 관련 LRTD에 대한 유효성

이 백신 또는 위약을 1회 투여 받은 60세 이상의 시험대상자의 세 번의 RSV 시즌(북반구에서 1회 투여 후 15일부터 두 번째 시즌 및 세 번째 시즌이 끝날 때까지) 동안 평균 추적 기간은 17.8개월(두 번의 RSV 시즌에 대하여) 및 30.6개월(세 번의 RSV 시즌에 대하여)이었다. RSV 관련 LRTD에 대한 이 백신의 유효성은 두 번의 RSV 시즌 동안 67.2%(97.5% CI [48.2, 80.0]), 세 번의 RSV 시즌

동안 62.9%(97.5% CI [46.7, 74.8])였다.

세 번의 RSV 시즌까지의 RSV A 관련 LRTD 및 RSV B 관련 LRTD에 대한 백신 유효성은 각각 69.8%(97.5% CI[42.2, 85.7]) 및 58.6%(97.5% CI[35.9, 74.1])였다.

연령 하위군 및 하나 이상의 동반 이환이 있는 시험대상자에 대한 백신 유효성은 아래 표2와 같다.

표 2. 두 번의 RSV 시즌 및 세 번의 RSV 시즌 동안의 유효성 분석: RSV OA=ADJ-006에서의 연령별 및 동반 이환 하위군별 전반적인 RSV 관련 최초 LRTD(modified Exposed Set)

하위군	이 백신 ^a			위약			%유효성 ^c (CI) ^d
	N ^b	n	1,000명-년 당 발생률	N ^b	n	1,000명-년 당 발생률	
두 번의 RSV 시즌 동안							
전체(≥60세)	12469	30	2.0	12498	139	8.0	67.2 (48.2, 80.0)
60~69세	6963	17	2.1	6981	74	7.7	65.4 (40.4, 80.9)
70~79세	4489	9	1.7	4489	55	8.8	74.9 (48.4, 89.2)
80세 이상	1017	4	3.5	1028	10	7.2	신뢰할 수 있는 추정 불가 ^e
한 가지 이상의 동반 이환이 있는 시험대상자	4983	16	2.7	4919	72	10.6	66.7 (41.8, 82.0)
세 번의 RSV 시즌 동안							
전체(≥60세)	12468	48	2.4	12498	215	7.9	62.9 (46.7, 74.8)
60~69세	6962	28	2.5	6981	117	7.6	60.3 (39.5, 74.8)
70~79세	4489	15	2.1	4489	85	8.6	70.6 (48.4, 84.3)
80세 이상	1017	5	3.3	1028	13	6.0	신뢰할 수 있는 추정 불가 ^e
한 가지 이상의 동반 이환이 있는 시험대상자	5014	25	3.2	4951	116	10.8	64.7 (45.1, 78.1)

^a이 백신의 두 번째 접종을 받은 시험대상자는 두 번째 접종 후 유효성 분석에 포함되지 않음

^b일부 시험대상자에 대하여 새롭게나 업데이트되는 정보들이 있어서 다수의 분석이 수행되었으며, 이로 인해 각 분석에 포함된 시험대상자 수가 상이함

^cVE(%)(푸아송 방법) - 전체(≥60세) 시험대상자 및 동반 이환이 1개 이상인 시험대상자에 대해 연령, 지역 및 시즌 별로 조정되었으며, 연령 범주별 분석을 위해 지역 및 계절별로 조정됨

^dCI = 신뢰 구간(전체(≥60세)의 경우 97.5%, 다른 하위군 분석의 경우 95%).

^e해당 연령군에서 발생한 증례 수가 적기 때문

백신 유효성에 대한 양측의 정확한 CI는 연령, 지역 및 시즌에 따라 조정된 푸아송 모델을 기반으로 도출
N = 각 군에 포함된 시험대상자 수

n = 백신접종 후 제15일부터 나타난 RSV 확진 LRTD의 최초 발생을 나타낸 시험대상자 수

두 번의 RSV 시즌 및 세 번의 RSV 시즌 동안 RSV 관련 LRTD에 대한 이 백신의 유효성은 하위군 분석들에서 유사한 점 추정값을 나타냈다. 70세 이상의 시험대상자에서 RSV 관련 LRTD에 대한 이 백신의 유효성은 두 번의 RSV 시즌 동안 69.3%(95% CI [43.4, 84.6])였으며, 세 번의 RSV 시즌 동안 66.0%(95% CI [44.3, 80.2])였다.

두 번의 RSV 시즌 동안 RSV 관련 중증 LRTD에 대한 이 백신의 유효성은 60세 이상 시험대상자에서 78.8%(95% CI [52.6, 92.0])였다(이 백신군에서 7건 및 위약군에서 48건, 그 중 이 백신군에서의 1건 및 위약군의 5건은 지지 요법[산소 보충 및 양압기 사용]이 필요했다). 세 번의 RSV 시즌

동안 RSV 관련 중증 LRTD에 대한 이 백신의 유효성은 60세 이상 시험대상자에서 67.4%(95% CI [42.4, 82.7])였다(이 백신군에서 15건 및 위약군에서 75건, 그 중 이 백신군에서의 2건 및 위약군의 5건은 지지 요법[산소 보충 및 양압기 사용]이 필요했다).

④ 두 번째 RSV 시즌 및 세 번째 RSV 시즌에서 RSV 관련 LRTD에 대한 유효성

두 번째 시즌 동안의 평균 추적 기간은 6.3개월로 60세 이상의 시험대상자의 RSV 관련 LRTD에 대한 이 백신의 유효성은 56.1%(95% CI [28.2, 74.4])였다(이 백신군 20건 및 위약군 91건).

세 번째 시즌 동안의 평균 추적 기간은 7.0개월로 60세 이상의 시험대상자의 RSV 관련 LRTD에 대한 이 백신의 유효성은 48.0%(95% CI [8.7, 72.0])였다(이 백신군 16건 및 위약군 61건).

나) 면역원성

예방과 면역원성의 상관관계는 확립되지 않았기 때문에 RSV 관련 LRTD에 대한 예방이 가능한 면역 반응의 정도는 알려져 있지 않다.

① 60세 이상 성인에서의 면역원성

제3상 면역원성 및 안전성 연구인 RSV OA=ADJ-004에서 60세 이상의 성인에서의 이 백신에 대한 면역 반응이 평가되었다. 백신접종 전 대비 백신 접종 후의 기능적 체액성 면역 반응을 평가하기 위해 백신 접종 1개월 후 940명의 RSV-A에 대한 결과 및 941명의 RSV-B에 대한 결과를 접종 전과 비교하였고, 백신 접종 6개월 후 928명의 RSV-A에 대한 결과 및 929명의 RSV-B에 대한 결과를 접종 전과 비교하였다.

이 백신 접종 1개월 후의 RSV-A 및 RSV-B 중화항체 기하평균 역가는 백신 접종 전에 비해 각각 10.5배(95% CI [9.9, 11.2]) 및 7.8배(95% CI [7.4, 8.3])증가했고, 백신 접종 6개월 후에는 각각 4.4배(95% CI [4.2, 4.6]) 및 3.5배(95% CI [3.4, 3.7]) 증가했다.

② RSV로 인한 LRTD의 위험이 높은 18세 이상 60세 미만 성인에서의 면역원성

제3상 무작위배정 위약 대조 관찰자 눈가림 임상시험인 RSV OA=ADJ-018과 제3상 공개 임상시험인 RSV OA=ADJ-025에서, RSV 관련 LRTD에 대한 백신 유효성이 입증된 60세 이상 성인과 비교하여 18세 이상 60세 미만 성인에서의 이 백신에 대한 면역 반응의 비열등성을 평가했다.

RSV OA=ADJ-018 임상시험에서, 첫 번째 코호트는 50세 이상 60세 미만 시험대상자로 병력에 따라 2개의 하위 코호트로 분류되었다. 첫 번째 하위 코호트는 만성 폐 질환, 만성 심혈관 질환, 당뇨병, 만성 신장 또는 간 질환과 같은 RSV 질환의 위험을 증가시키는 것으로 사전 정의되고 안정적인 만성 의학적 상태(이 백신군: N=386, 위약군: N=191)를 가진 시험대상자가 포함되었다. 두 번째 하위 코호트는 사전 정의되고 안정적인 만성 의학적 상태가 없는 시험대상자가 포함되었다(이 백신군: N=383; 위약군: N=192). 두 번째 코호트는 60세 이상의 시험대상자가 포함되었다(이 백신군: N=381). 모든 코호트에서 면역억제 또는 면역결핍 상태인 자는 제외되었다.

RSV OA=ADJ-025 임상시험은 만성 폐질환, 만성 심혈관질환, 당뇨병, 만성 신장 또는 간질환, 신경학적 또는 신경근육질환과 같이 RSV 질환 위험을 증가시키는 것으로 사전 정의되고 안정적인 만성 의학적 상태를 가진 18세 이상 50세 미만 시험대상자(N=1,029, 이 중 426명은 면역원성 하위집단에 포함)와 60세 이상 시험대상자(N=429)로 구성되었다. 모든 시험대상자는 이 백신을 1회 투여 받았다.

면역원성의 일차 목적은 RSV 관련 LRTD에 대한 백신 유효성이 입증된 60세 이상의 성인과 비교하여 RSV 질환 위험을 증가시키는 것으로 사전 정의되고 안정적인 만성 의학적 상태가 있는 50세

이상 60세 미만 성인과 이러한 상태가 있는 18세 이상 50세 미만 성인에서 이 백신 접종 후 1개월 후 체액성 면역 반응(RSV-A 및 RSV-B 중화항체 역가)의 비열등성을 입증하는 것이었다.

사전에 정의된 면역반응의 비열등성 기준은 두 연구에서 RSV-A 및 RSV-B 중화항체 역가에 대해 그룹 기하평균 역가(GMT) 비율의 양측 95% CI의 상한이 1.50 이하이고, 혈청 반응률(SRR) 차이에 대한 양측 95% CI 상한이 10% 이하로 정의되었다.

RSV-A 및 RSV-B 중화항체 역가에 대한 면역반응의 비열등성 기준은 두 연령군에서 충족되었다.

표 3. 60세 이상의 성인과 비교하여 RSV 하기도질환의 위험이 높은^a 50세 이상 60세 미만 성인의 RSV-A 및 RSV-B 중화항체 역가(ED60)의 기하평균 역가 비율 및 혈청 반응률 차이(RSV OA=ADJ-018 - Per Protocol Set)

	GMT 비율 ^b	SRR 차이 ^c
RSV-A 중화항체 역가(ED60)	0.83 (95% CI [0.73, 0.95])	-6.5 (95% CI [-12.1, -0.9])
RSV-B 중화항체 역가(ED60)	0.80 (95% CI [0.71, 0.91])	-7.2 (95% CI [-13.3, -0.9])

^a만성 폐 질환, 만성 심혈관 질환, 당뇨병, 만성 신장 또는 간 질환과 같은 사전 정의되고 안정적인 만성 의학적 상태

^b비교는 보정된 GMT의 그룹 비율을 사용하여 수행됨(60세 이상 성인과 비교하였을 때 RSV로 인한 LRTD 위험이 높은 50세 이상 60세 미만 성인).

ANCOVA 모델에는 그룹을 고정 효과로, 베이스라인 log10 역가를 공변량으로 포함했음

^cSRR은 백신 접종 이전 대비 백신 접종 후 1개월 시점에서 중화 항체 역가가 4배 이상 증가한 시험대상자의 비율로 정의됨. SRR 차이는 60세 이상 성인의 SRR에서 RSV로 인한 LRTD 위험이 높은 50세 이상 60세 미만 성인의 SRR을 뺀 값으로 계산됨

ED60: Estimated Dilution 60; CI = 신뢰 구간; GMT = 기하평균 역가; SRR = 혈청 반응률

표 4. 60세 이상의 성인과 비교하여 RSV 하기도질환의 위험이 높은^a 18세 이상 50세 미만 성인의 RSV-A 및 RSV-B 중화항체 역가(ED60)의 기하평균 역가 비율 및 혈청반응률 차이 (RSV OA=ADJ-025 - Per Protocol Set)

	GMT 비율 ^b	SRR 차이 ^c
RSV-A 중화항체 역가(ED60)	0.72 (95% CI [0.64, 0.81])	-9.4 (95% CI [-14.6, -4.1])
RSV-B 중화항체 역가(ED60)	0.73 (95% CI [0.65, 0.82])	-10.1 (95% CI [-15.3, -4.8])

^a만성 폐 질환, 만성 심혈관 질환, 당뇨병, 만성 신장 또는 간 질환과 같은 사전 정의되고 안정적인 만성 의학적 상태

^b비교는 보정된 GMT의 그룹 비율을 사용하여 수행됨(60세 이상 성인과 비교하였을 때 RSV로 인한 LRTD 위험이 높은 18세 이상 50세 미만 성인).

ANCOVA 모델에는 그룹을 고정 효과로, 베이스라인 log10 역가를 공변량으로 포함했음

^cSRR은 백신 접종 이전 대비 백신 접종 후 1개월 시점에서 중화 항체 역가가 4배 이상 증가한 시험대상자의 비율로 정의됨. SRR 차이는 60세 이상 성인의 SRR에서 RSV로 인한 LRTD 위험이 높은 18세 이상 50세 미만 성인의 SRR을 뺀 값으로 계산됨

ED60: Estimated Dilution 60; CI = 신뢰 구간; GMT = 기하평균 역가; SRR = 혈청 반응률

③ 특수 집단에서의 면역원성

면역저하자

공개 제2b상 무작위 배정 대조 임상시험(RSV OA=ADJ-023)에서, 18세 이상 장기이식(SOT) 수혜자(신장 또는 폐, N=261) 중 이 백신을 1회(131명) 또는 2회(130명, 30~60일 간격) 접종받은 경우의 면역 반응을 이 백신을 1회 접종받은 50세 이상 면역저하가 없는 시험대상자(N=125)와 비교하였다.

장기이식(SOT) 수혜자에서 이 백신의 1회 접종은 RSV-A 및 RSV-B 중화항체 역가를 증가시켰으

며, 접종 후 최대 12개월 동안 베이스라인 이상을 유지하였다.

면역억제 요법 중 미코페놀레이트를 포함하지 않는 경우(시험대상자의 23%)에는 1회 접종 후 중화항체 역가는 면역저하가 없는 시험대상자와 유사하였다.

미코페놀레이트를 포함하는 면역억제 요법을 받는 경우(시험대상자의 77%) 1회 접종 후 중화항체 역가는 미코페놀레이트를 받지 않는 장기이식 수혜자보다 낮았다.

3) 비임상 정보

반복투여 독성 및 생식·발생에 대한 독성(면역증강제를 포함한 RSVPreF3) 결과들을 근거로 할 때 비임상 자료에서는 사람에 대한 특별한 위험을 나타내지 않았다.

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

- (위해성 관리계획) 의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조 제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2 <붙임 2 참조>

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	‘25.12.22.	‘25.12.22.	‘25.12.22.
보완요청일자	‘26.02.25.	‘26.02.13.	‘26.02.24.
보완접수일자	‘26.05.28.	‘26.05.29.	‘26.06.01.
최종처리일자	‘26.07.01.	‘26.06.19.	‘26.06.23.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

- 관련규정: 생물학적제제 제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처고시) [별표 1] > 제1부 > III. 당해품목 허가변경 > 1. 새로운 효능·효과

자료번호 구분	1	2	3	4						5				6		7	8	9
				가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
제출범위	○	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	△	X	○	X	○	○	○
제출여부	○	X	X	X	X	X	X	○	X	X	X	X	X	○	X	○	○	○
면제사유	참고. 접종연령을 '60세 이상 성인' 및 '50~59세 RSV 질환 위험이 증가한 성인'에서 '60세 이상 성인' 및 '18세 이상 60세 미만'의 성인 중 RSV로 인한 LRTD의 위험이 높은 사람'으로 확대하는 효능·효과를 변경신청하였음 최초 허가 시, 비임상시험자료가 제출되었으며, 추가 신청한 효능·효과는 임상시험에서 평가되었으므로 추가 비임상자료는 무의미하다고 판단됨																	

주1) 자료번호 1부터 8까지는 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제6조 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) 구조결정에 관한 자료
- 2) 물리화학적 성질에 관한 자료
- 3) 제조방법에 관한 자료
- 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 6) 시험성적에 관한 자료
- 7) 표준품 및 시약·시액에 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 시험방법이 기재된 자료
- 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 5) 시험성적에 관한 자료
- 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험
- 2) 가속시험자료

- 3) 가속시험자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험
 - 2) 가속시험자료
 - 3) 가속시험자료
- 4. 독성에 관한 자료
 - 나. 반복투여독성시험자료
 - 다. 유전독성시험자료
 - 마. 생식발생독성시험자료
- 5. 약리작용에 관한 자료
 - 가. 효력시험자료
 - 나. 안전성약리시험자료
 - 다. 분포시험자료
- 6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
 - 나. 가교자료
- 7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
- 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료
- 9. 위해성관리계획에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 '60세 이상 성인에서 호흡기세포융합바이러스(RSV; Respiratory Syncytial Virus)에 의한 하기도 질환(LRTD; Lower Respiratory Tract Disease)의 예방'을 효능·효과로 2024.12.24.자로 국내에 수입품목 허가되었음
 - 이후, '50세 이상 59세 이하의 성인 중 RSV로 인한 LRTD의 위험이 증가한 사람'이 효능·효과에 추가되었음
- 이번 변경은 효능·효과 중, RSV-LRTD 고위험군의 연령을 50세 이상에서 "18세 이상"으로 확대하고자 신청하였음
 - * 국외에서 추가 적응증은 미국 2026.03., 유럽 2026.01 및 일본 2026.05.자로 허가되었음
- 효능·효과에 근거자료로 면역원성 및 안전성을 평가한 3상 임상시험(RSVPreF3 OA=ADJ-025) 1건이 제출되었음
- 제출한 임상시험은 60세 이상 성인(대조군; 최초 품목허가시 백신 유효성이 평가된 연령)과 비교하여 RSV로 인한 LRTD의 위험이 높은 18세 이상 50세 미만 성인(시험군)에서의 면역원성이 비열등함을 평가하는 것으로 디자인되었음
- 1차 면역원성 평가변수는 백신을 단회 접종한 후 1개월 시점의 중화항체(RSV A 및 RSV B 각각)의 기하평균 역가(Geometric Mean Titer; GMT) 비율과 혈청반응율(Seroresponse rate; SRR) 차이로 설정되었으며, 비열등성 기준은 GMT 비율($\text{GMT}_{60\text{세이상 성인}}/\text{GMT}_{\text{RSV-LRTD위험이 높은 18세 이상 50세 미만 성인}}$)에 대해서는 양측 신뢰구간 상한 ≤ 1.5 , SRR 차이($\text{SRR}_{60\text{세이상 성인}}-\text{SRR}_{\text{RSV-LRTD위험이 높은 18세 이상 50세 미만 성인}}$)에 대해서는 양측 신뢰구간 상한 $\leq 10\%$ 로 사전에 정의되었음
- 1차 면역원성 평가결과, 사전에 정의한 면역원성 비열등 기준을 충족하였음
 - RSV A 중화항체에 대해 GMT 비율 0.72 (95% CI: 0.64, 0.81), SRR 차이 -9.4 (95% CI: -14.6, -4.1)
 - RSV B 중화항체에 대해 GMT 비율 0.73 (95% CI: 0.65, 0.82), SRR 차이 -10.1 (95% CI: -15.3, -4.8)
- 안전성 평가에서, 전반적 내약성은 양호하였음. 백신 접종 후 4일 내 발생한 예측된 약물이상반응, 백신 접종 후 30일 내 발생한 예측되지 않은 이상사례, 백신 접종 후 시험종료(6개월)까지 중대한 이상사례 및 잠재적 면역 매개 질환이 평가되었음. 18세 이상 50세 미만의 RSV-LRTD 고위험 성인에서 매우 흔하게 보고된 약물이상반응은 주사부위 통증(76%), 근육통(60%), 피로(60%), 두통(44%), 관절통(28%)이었으며, 60세 이상 성인과 비교 빈도 차이가 10% 이상으로 확인되었음. 대부분의 약물이상반응은 경증~중등증이었음. 18세 이상 60세 미만 성인에서 백신과 관련된 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았음
- 현재 제출된 임상시험 결과는 사전에 정의된 1차 평가변수 기준을 만족하였으며, 연령 확대는 타당함.

[약어 및 정의]

- CAD coronary artery disease, 관상동맥질환
- CHF Congestive Heart Failure, 울혈성 심부전
- COPD Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 만성 폐쇄성 폐질환
- GMT Geometric Mean Titer, 기하 평균 역가
- LRTD Lower Respiratory Tract Disease, 하기도 질환
- RSV-A RSV subtype A, RSV 아형 A
- RSV-B RSV subtype B, RSV 아형 B
- RSV-LRTD RSV-associated lower respiratory tract disease, 호흡기세포융합바이러스 관련 하기도 질환
- SAE Serious Adverse Event, 중대한 이상사례

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제안 적응증 : 18세 이상 성인에서 호흡기세포융합바이러스(RSV; Respiratory Syncytial Virus)로 인한 하기도 질환(LRTD)의 예방
- 약리작용 기전 : RSV와 연관된 하기도 질환(LRTD) 발생의 위험성은 연령과 기저 질환의 존재에 따라 증가함. 이 백신은 RSV F-단백질의 융합-전(pre-fusion) 형태의 항원과 면역증강제(AS01E)를 함께 투여하여, 항원 특이적 세포성 면역 반응 및 RSV-A 및 RSV-B에 대한 중화 항체 반응을 촉진시켜 RSV 관련 LRTD의 면역에 기여함

1.2. 기원 및 개발경위

- 수입품목 아렉스비주[호흡기세포융합바이러스백신(유전자재조합)](이하 아렉스비주)는 호흡기세포융합바이러스(RSV)로 인한 하기도질환(LRTD) 예방을 위해 개발된 백신으로, 현재 50세 이상 60세 미만의 성인 중 RSV에 의한 LRTD의 위험이 증가한 사람 및 60세 이상 성인에서의 사용이 승인되어 있다.
- 주요 변경신청 사항
 - 백신 접종 연령을 18세 이상 RSV-LRTD 고위험군 성인으로 확대(효능·효과 및 사용상의 주의사항)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- RSV는 감염성이 매우 높은 사람 RNA 바이러스로, 서로 다른 두 개의 아형(RSV-A 및 RSV-B)으로 존재하여 모든 연령대에서 호흡기 질환을 유발할 수 있다.
- 성인에서 연령이 증가함에 따라 동반 이환 및 면역 노화에 따라 RSV 질환 부담이 증가하면서 심각한 감염의 위험성이 증가한다.
- RSV 감염에 특이적인 치료법은 없으며, 동 품목(아렉스비주)이 현재 국내 허가된 RSV 예방백신이다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 새롭게 보고된 안전성 문제는 없음
- 국외(미국) 시판 후 조사에 따른 길랭-바레 증후군에 대한 이상사례 정보를 '3. 이상사례'항에 추가 신청함

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 자료제출 증명서 제출(EMA)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 효능·효과 변경을 위해 1건의 3상 임상시험자료가 제출됨

단 계	시험#	시험목적		디자인	용법용량	시험대상자		
3상	RSV OA= ADJ- 025	1차	· RSVPreF3 OA 백신 투여 후 RSV strain A, B 각각에 대해 60세 이상 성인과 비교하여 RSV-LRTD 위험이 높은 18-49세 시험대상자에서 체액 면역 반응의 비열등성을 입증	· 비무작위배정 · 공개, 비대조 · 다국가(6개), 다기관(52개) · 2024.04.29.~	삼각근에 RSVPreF3 120 μ g/0.5 ml, IM	· RSV-LRTD 위험이 높은 18-49세 성인 남·녀		
		구분	코호트 1			코호트 2		
			RSV-LRTD 위험이 높은 18-49세			60세 이상		
			RSV군			RSV군		
ES	426	429						
PPS	419	425						
2차	· 면역원성, 안전성							

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

- 약동학시험: 해당사항 없음
- 약력학시험: 백신에 대한 체액성 및 세포매개면역 반응에 대한 평가를 포함한 임상시험이 수행됨(아래 6.5 참고)

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 효능·효과 및 사용상의 주의사항 변경을 위해 제출된 RSV OA=ADJ-025 임상시험은 RSV 질환 위험이 높은 18세 이상 50세 미만 성인과 60세 이상 성인의 면역원성 및 안전성을 비교하는 무작위배정, 공개, 3상 임상시험

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

6.5.2.1. RSV OA=ADJ-025

- 호흡기 세포 융합 바이러스(RSV) 하기도 질환(LRTD)의 위험이 높은 18세 이상 50세 미만 성인을 대상으로 60세 이상 성인과 비교하여 RSVPreF3 OA 임상시험용 백신의 면역반응 비열등성 및 안전성을 평가하기 위한 제3상, 공개, 무작위배정 임상시험

시험명	A Phase 3b, open-label study to evaluate the non-inferiority of the immune response and to evaluate the safety of the RSVPreF3 OA investigational vaccine in adults 18-49 years of age at increased risk for respiratory syncytial virus disease, compared to older adults ≥60 years of age.		
임상단계	제IIIb상	연구번호	222253 (RSV OA=ADJ-025)
시험기관	6개국, 52개 시험기관 (남아프리카, 독일, 미국, 일본, 호주, 캐나다)	시험기간	2024.04.29.~ 2025.03.18. (DLP: primary analysis 2024.09.17., end of study analysis 2025.03.26.)
시험목적 및 평가변수	1차 면역 원성 · RSVPreF3 OA 임상시험용 백신 투여 후 RSV-A 및 RSV-B strain에 대해 60세 이상 고령 성인(OA, older adults)과 비교하여 RSV 질환의 위험이 높은 18세 이상 50세 미만 시험대상자에서 체액성 면역반응의 비열등성(NI, non-inferiority)을 입증 (분석군) 면역원성에 대한 일차 분석은 계획서 순응군(PPS, Per Protocol Set for humoral immunogenicity)에 대해 수행, 추가 분석은 ES(Exposed Set)에 대해 수행 (Co-primary endpoint) - RSV-A-① RSVPreF3 OA 임상시험용 백신 투여 후 1개월 이후 군(OA-RSV/RSV-A-AIR)의 기하 평균 역가(GMT, Geometric Mean Titer) 비율로 표현되는 RSV-A 중화 역가 * AIR = at increased risk, RSV-A-AIR = 파트 A의 RSV 고위험군 성인 * 가설 성공기준: RSVPreF3 OA 백신 투여 후 1개월 시점에 항-RSV A GMT 비율(OA-RSV군을 RSV-A-AIR군으로 나눔)의 양측 95% CI 상한 값이 ≤ 1.5 - RSV-A-② RSVPreF3 OA 임상시험용 백신 투여 1개월 이후 베이스라인 대비 각 군의 혈청전환율(SRR, Seroresponse Rate) 차이(OA-RSV - RSV-A-AIR)로 표현되는 RSV-A 중화 역가 * 가설 성공기준: RSVPreF3 OA 백신 투여 후 1개월 시점에 SRR 차이(OA-RSV군에서 RSV-A-AIR군을 뺀)의 양측 95% CI 상한 값이 ≤ 10% - RSV-B-① RSVPreF3 OA 임상시험용 백신 투여 1개월 이후 군(OA-RSV/RSV-A-AIR)의 기하 평균 역가(GMT) 비율로 표현되는 RSV-B 중화 역가 * 가설 성공기준: RSVPreF3 OA 백신 투여 후 1개월 시점에 항-RSV B GMT 비율(OA-RSV군을 RSV-A-AIR군으로 나눔)의 양측 95% CI 상한 값이 ≤ 1.5 - RSV-B-② RSVPreF3 OA 임상시험용 백신 투여 1개월 이후 베이스라인 대비 군(OA-RSV - RSV-A-AIR)의 혈청전환율(SRR, Seroresponse Rate) 차이로 표현되는 RSV-B 중화 역가 * 가설 성공기준: RSVPreF3 OA 백신 투여 후 1개월 시점에 SRR 차이(OA-RSV군에서 RSV-A-AIR군을 뺀)의 양측 95% CI 상한 값이 ≤ 10% 2차 면역 원성 · 두 모집단에 대해 시험 백신접종 후 6개월까지 RSVPreF3 OA 백신에 대한 체액성 면역 반응을 평가 (평가변수) RSV-A 및 RSV-B 중화 역가 GMT를 국제단위(IU)로 분석, 기하평균증가(MGI, Mean geometric increase), 역누적분포곡선 3차 면역 원성 · 두 모집단(하위군)에 대해 시험 백신접종 후 6개월까지 RSVPreF3 OA 백신 투여 후 세포 매개 면역(CMI, cell-mediated immunity) 반응을 평가 (평가변수) CMI 반응은 시험대상자 하위군에서 IP 투여 전, IP 투여 후 1개월, 6개월 시점에 CD40L(분화 클러스터 40 리간드, Cluster of differentiation 40 ligand), 41BB, IL(인터루킨, Interleukin)-2, TNF(종양 괴사 인자, Tumor necrosis factor)-α, IFN(인터페론, Interferon)-γ, IL-13, IL-17 중 최소 1개의 사이토카인을 포함하여 적어도 2개의 활성화 표지자를 발현하는 RSVPreF3 특이 CD4+ 및/또는 CD8+ T 세포의 빈도에 대한 기술 통계(기하평균, 최소, Q1, 중앙값, Q3, 최대) 2차 안전 성 · RSVPreF3 OA 임상시험용 백신 투여 후 안전성 및 반응원성을 평가 (평가변수) ▲임상시험용약품(IP) 투여 후 4일 이내(즉, IP 투여 당일 및 이후 3일)에 발생한 각 예측된 투여부위 사례를 보고한 시험대상자의 비율, ▲IP 투여 후 4일 이내(즉, IP 투여 당일 및 이후 3일)에 발생한 각 예측된 전신 사례를 보고한 시험대상자의 비율, ▲IP 투여 후 30일 이내(즉, IP 투여 당일 및 이후 29일)에 예측되지 않은 이상사례(AE, adverse event)를 보고한 시험대상자의 비율, ▲IP 투여 후(제1일) 시험 종료(제6개월)까지 모든 중대한 이상사례(SAE, serious adverse event) 및 특별 관심대상 이상사례(AESI, Adverse event of special interest; 잠재적 면역 매개 질환 pIMD, potential immune-mediated disease 및 심방세동 포함)을 보고한 시험대상자 비율 (분석군) 안전성 분석은 Exposed Set에 대해 수행		
시험방법 및 투여방법	· 비무작위배정, 비대조, 공개, 제3b상 · 시험대상자는 2개의 연령 코호트에 등록됨. 즉, RSV 질환의 위험 증가를 초래하는 사전 정의된, 안정적인 만성 질환(만성 심폐 질환, 당뇨병 또는 RSV 질환의 위험이 높은 기타 질환)이 있는 시험대상자를 포함하는 RSV 질환의 위험이 높은 18세 이상 50세 미만 성인 그리고 60세 이상 고령 성인 · 이 시험은 2개의 파트로 수행됐음. RSVPreF3 OA 백신 1회 투여에 대한 면역반응은 파트 A(코호트 1 및 코호트 2)에서 평가된 반면 안전성은 시험의 파트 A와 파트 B(코호트 3) 모두에서 평가됐음		
대상질환 및	· 파트 A에는 855명의 시험대상자가 등록되었고, 855명의 시험대상자 모두가 IP를 투여받았음 · Exposed Set(855명): RSV-A-AIR군 426명, RSV-OA군 429명		

시험대상 자수	· 체액성 면역반응을 위한 PPS · 방문1[제1일, 844명(98.7%)] : RSV-A-AIR군 419명(98.4%), RSV-OA군 425명(99.1%) · 방문 2[제31일, 810명(94.7%)] : RSV-A-AIR군 393명(92.3%), RSV-OA군 417명(97.2%) · 방문3[제6개월, 799명(93.5%)] : RSV-A-AIR군 393명(92.3%), RSV-OA군 406명(94.6%) · 총 130명의 시험대상자가 CMI 하위군에 포함되었음: RSV-A-AIR군 81명, RSV-OA군 49명 · CMI 분석을 위한 PPS · 방문1[제1일, 122명(93.8%)] : RSV-A-AIR군 74명(91.4%), RSV-OA군 48명(98.0%) · 방문2[제31일, 116명(89.2%)] : RSV-A-AIR군 72명(88.9%), RSV-OA군 44명(89.8%) · 방문3[제6개월, 101명(77.7%)] : RSV-A-AIR군 64명(79.0%), RSV-OA군 37명(75.5%) · 파트 B에는 603명의 시험대상자가 IP를 투여받았음(Exposed Set)																												
	· (주요 선정 및 제외 기준) RSV OA=ADJ-006(≥60세 성인, 3상 유효성), RSV OA=ADJ 004(≥60세 성인 다양한 재접종 일정, 3상 면역원성), RSV OA=ADJ-018(50세 이상 60세 미만 RSV 고위험군 성인, 3상 면역원성)의 모집단과 가능한 한 가깝게 일치시켰음 - 코호트1 및 3에서 RSV 질환의 위험이 높은 18세 이상 50세 미만 시험대상자의 경우, 기준을 시험 RSV OA=ADJ-018의 위험이 높은 모집단과 가능한 한 가깝게 일치시켰음. 단, RSV OA=ADJ-025는 RSV OA=ADJ-018과 참여 연령이 다르며, RSV OA=ADJ-018과 달리 신경 또는 신경근 질환이 있는 시험대상자가 선정기준에 포함되었음 - 코호트 2에서 60세 이상 시험대상자의 경우, RSV OA=ADJ-006 및 RSV OA=ADJ-004와 동일한 기준을 사용했음 · 시험 모집단은 IP 투여 시점에 코호트 1과 코호트 3에서 RSV 질환의 위험이 높은 18세 이상 50세 미만, 코호트 2에서 60세 이상 남녀 시험대상자로 구성되었음 · 18세 이상 50세 미만의 가입 여성 시험대상자는 시험 백신 투여 전 최소 1개월 동안 피임을 하고, 임신검사 결과가 음성이며, IP 투여 완료 후 최소 1개월 동안 적절한 피임을 계속하는데 동의한 경우 등록할 수 있었음 · 코호트 1 및 3의 선정 기준의 경우, RSV 질환의 위험이 높은 18세 이상 50세 미만 성인에는 시험자가 다음과 같은 의학적(및 안정적) 상태 중 최소 1가지를 진단한 시험대상자가 포함되었음: COPD, 천식, 만성 섬유증, 기타 만성 호흡기 질환(폐 섬유증, 폐쇄성 폐 질환, 간질성 폐 질환, 폐기종 또는 기관지 확장증 포함), CHF, 기존 CAD, 심부정맥, 당뇨병(I형 또는 II형), 기타 RSV 질환의 위험이 높은 질환(만성 신장병, 만성 중등증~중증 간 질환, 신경 또는 신경근 질환) · 모든 코호트에서 면역억제 또는 면역결핍 상태인 자는 제외되었음																												
시험결과	· 인구학적 정보 · (Exposed set) 시험에 참여한 연령 중앙값(범위)은 RSV-A-AIR군의 경우 40.0세(범위: 18-50세), RSV-OA군의 경우 68.0세(범위: 59-89세)였음. 적합성 기준에 따라 RSV-A-AIR군의 모든 성인은 최소 1개의 기존 관심대상 만성 질환이 있었음. 정확하게 1개의 기존 관심대상 만성 질환(68.8%)이 있는 시험대상자 수는 최소 2개의 기존 관심대상 만성 질환(31.0%)이 있는 시험대상자보다 더 많았음. RSV-A-AIR군과 RSV OA군에서 가장 빈번하게 보고된 만성 질환은 심폐질환(각각 55.0% 및 31.5%)이었고, 그 다음으로 당뇨병(각각 48.9% 및 30.3%), 기타 질환(만성 신장 질환, 만성 중등도~중증 간 질환 또는 신경/신경근 질환 포함)(각각 26.8% 및 30.1%) 순이었음																												
면역 원성 (1차)	· 60세이상 성인 대비 RSV고위험군 18세이상 50세미만 성인에서 RSVPreF3 OA 단회 접종 후 31일 시점의 중화항체 · 60세 이상 성인과 비교하여 RSV로 인한 LRTD 위험이 높은 18세 이상 50세 미만 성인^a의 제31일차 RSV-A 및 RSV-B 중화항체 역가 기하평균 역가 비율(GMR) (RSV OA=ADJ-025 - Per Protocol Set) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th colspan="2">60세 이상 성인 (PPset)</th><th colspan="2">RSV로 인한 LRTD 위험이 높은 18세 이상 50세 미만 성인 (PPset)</th><th>60세 이상 성인 대 18세 이상 50세 미만 고위험군 성인</th></tr> <tr> <th>RSV 아형</th><th>n</th><th>GMT^b(95%CI)</th><th>n</th><th>GMT^b(95%CI)</th><th>GMR^b(95%CI)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RSV-A 중화항체 역가 (ED60)</td><td>417</td><td>8591.5 (7902.7, 9340.3)</td><td>394</td><td>11914.6 (10933.2, 12984.2)</td><td>0.72 (0.64, 0.81)</td></tr> <tr> <td>RSV-B 중화항체 역가 (ED60)</td><td>417</td><td>9087.6 (8372.1, 9864.2)</td><td>393</td><td>12503.4 (11490.5, 13605.4)</td><td>0.73 (0.65, 0.82)</td></tr> </tbody> </table> a 만성 폐질환, 만성 심혈관질환, 당뇨병, 만성 신장 또는 간 질환과 같은 사전 정의되고 안정적인 만성 의학적 상태 b 비교는 보정된 GMT의 그룹 비율을 사용하여 수행됨(60세 이상 시험 대상자와 비교하였을 때 RSV로 인한 LRTD 위험이 높은 18세 이상 50세 미만 시험대상자). ANCOVA 모델에는 그룹을 고정 효과로, 베이스라인 log10 역가를 공변량으로 포함했음 ED60: Estimated Dilution 60; CI = 신뢰 구간; GMT = 기하평균 역가; SRR = 혈청 반응률 CSR Table 14, Table 15 ☞ 사전에 정의된 면역반응의 비열등성 기준은 RSV-A 및 RSV-B 중화항체 역가에 대해 GMR의 양측 95% CI의 상한이 1.50 이하로 정의되었음. RSV-A 및 RSV-B 중화항체 역가에 대한 면역반응의 비열등성 기준은 충족되었음						60세 이상 성인 (PPset)		RSV로 인한 LRTD 위험이 높은 18세 이상 50세 미만 성인 (PPset)		60세 이상 성인 대 18세 이상 50세 미만 고위험군 성인	RSV 아형	n	GMT ^b (95%CI)	n	GMT ^b (95%CI)	GMR ^b (95%CI)	RSV-A 중화항체 역가 (ED60)	417	8591.5 (7902.7, 9340.3)	394	11914.6 (10933.2, 12984.2)	0.72 (0.64, 0.81)	RSV-B 중화항체 역가 (ED60)	417	9087.6 (8372.1, 9864.2)	393	12503.4 (11490.5, 13605.4)	0.73 (0.65, 0.82)
	60세 이상 성인 (PPset)		RSV로 인한 LRTD 위험이 높은 18세 이상 50세 미만 성인 (PPset)		60세 이상 성인 대 18세 이상 50세 미만 고위험군 성인																								
RSV 아형	n	GMT ^b (95%CI)	n	GMT ^b (95%CI)	GMR ^b (95%CI)																								
RSV-A 중화항체 역가 (ED60)	417	8591.5 (7902.7, 9340.3)	394	11914.6 (10933.2, 12984.2)	0.72 (0.64, 0.81)																								
RSV-B 중화항체 역가 (ED60)	417	9087.6 (8372.1, 9864.2)	393	12503.4 (11490.5, 13605.4)	0.73 (0.65, 0.82)																								

60세 이상 성인과 비교하여 RSV로 인한 LRTD 위험이 높은 18세 이상 50세 미만 성인 ^a 의 제31일차 RSV-A 및 RSV-B 중화항체 역가 혈청반응률(SRR) 차이(RSV OA=ADJ-025 - Per Protocol Set)					
	60세 이상 성인 (PPset)		RSV로 인한 LRTD 위험이 높은 18세 이상 50세 미만 성인 (PPset)		60세 이상 성인 대 18세 이상 50세 미만 고위험군 성인
RSV 아형	n	SRR ^b (95%CI)	n	SRR ^b (95%CI)	SRR 차이^b (95%CI)
RSV-A nAb 역가(ED60) SRR	324	77.7 (73.4, 81.6)	343	87.1 (83.3, 90.2)	-9.36 (-14.58, -4.14)
RSV-B nAb 역가(ED60) SRR	322	77.2 (72.9, 81.2)	343	87.3 (83.6, 90.4)	-10.06 (-15.29, -4.83)
a 만성 폐질환, 만성 심혈관질환, 당뇨병, 만성 신장 또는 간 질환과 같은 사전 정의되고 안정적인 만성 의학적 상태 b SRR은 백신 접종 이전 대비 백신 접종 후 1개월 시점에서 중화 항체 역가가 4배 이상 증가한 시험대상자의 비율로 정의됨. SRR 차이는 60세 이상 성인의 SRR에서 RSV로 인한 LRTD 위험이 높은 18세 이상 50세 미만 고위험군 성인의 SRR을 뺀 값으로 계산됨 nAb = 중화항체 역가; ED60: Estimated Dilution 60; CI = 신뢰 구간; GMT = 기하평균 역가; SRR = 혈청 반응률 CSR Table 14, Table 15 ☞ 사전에 정의된 면역반응의 비열등성 기준은 RSV-A 및 RSV-B 중화항체 역가에 대해 혈청 반응률(SRR) 차이에 대한 양측 95% CI 상한이 10% 이하로 정의되었음. RSV-A 및 RSV-B 중화항체 역가에 대한 면역반응의 비열등성 기준은 충족되었음					
면역 원성 (2차)	· RSV-A 및 RSV-B 중화항체역가 기하평균증가(MGI, Mean geometric increase) ※민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다. · RSV-A 및 RSV-B 중화 역가 GMT를 국제단위(IU)로 분석 ※민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다. · 역누적분포곡선 ※민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다. · RSV-A 및 RSV-B 중화 역가 Kinetics ※민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.				
면역 원성 (3차)	· 세포성 면역 • CMI는 시험대상자 하위군에서만 평가되었고 모든 시험대상자가 CMI에 대한 PPS에 포함되지는 않았으므로, 결과는 주의해서 해석해야 함 • 방문 2(제31일)에 RSVPreF3 특이적 CD4+ T 세포의 빈도 중앙값은 RSV-A-AIR군의 경우 1,834.5, RSV-OA군의 경우 1,288.0이었음 • 방문 3(제6개월)에 RSVPreF3 특이적 CD4+ T 세포의 빈도 중앙값은 RSV-A-AIR군의 경우 997.0, RSV-OA군의 경우 667.0이었음 • 백신접종 후 1개월 및 6개월 시점에 RSVPreF3 특이적 CD8+ T 세포 반응은 관찰되지 않았음				
안전성	· Solicited AE - 백신 접종 후 4일 이내 • 예측된 사례를 보고한(백신접종 후 4일 이내) 시험대상자의 백분율 RSV-A-AIR군의 경우 84.3%, RSV OA군의 경우 69.4%였음 - 이 차이는 주로 RSV-A-AIR군이 RSV-OA군보다 다음 이상사례 발생률이 더 높다는 사실 때문에 발생했음: <u>주사 부위 통증</u>(각각 76.0% 및 57.5%), <u>근육통</u>(각각 59.9% 및 39.5%), <u>피로</u>(각각 59.6% 및 34.6%), <u>두통</u>(각각 43.6% 및 18.2%), <u>관절통</u>(각각 28.3% 및 18.2%) • 대부분의 예측된 사례의 강도는 경증 내지 중등도였음 - 예측된 3등급 투여 부위 사례 및 전신 사례를 보고한 시험대상자의 백분율은 RSV-A-AIR군의 경우 각각 1.6% 및 5.8%였고 RSV-OA 군의 경우 각각 0.2% 및 2.3%였음 • 예측된 투여 부위 사례 및 예측된 전신 사례의 지속기간 중앙값은 RSV-A-AIR군과 RSV OA군에 걸쳐 각각 2~3일 및 1~2일이었음. 전반적으로, 예측된 사례의 지속기간 중앙값은 RSV-A-AIR군과 RSV-OA군 간에 유사했음				

< 접종 후 4일내 Solicited Administration site ADRs >

ADRs	중증도	RSV-A-AIR (Cohort 1) N = 425 n (%)	RSV-A-AIR (Cohort 3) N = 601 n (%)	RSV-A-AIR (Cohort 1 + Cohort 3) N = 1026 n (%)	RSV-OA (Cohort 2) N = 428 n (%)
통증	전체	358 (84.2)	422 (70.2)	780 (76.0) [73.3, 78.6]	246 (57.5) [52.6, 62.2]
	Grade 3	7 (1.6)	6 (1.0)	13 (1.3) [0.7, 2.2]	1 (0.2) [0.0, 1.3]
홍반	전체	36 (8.5)	52 (8.7)	88 (8.6) [6.9, 10.5]	23 (5.4) [3.4, 8.0]
	> 100 mm	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	0
종창	전체	25 (5.9)	47 (7.8)	72 (7.0) [5.5, 8.8]	19 (4.4) [2.7, 6.8]
	> 100 mm	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	0

CSR Table 22

< 접종 후 4일내 Solicited Systemic ADRs >

ADRs	중증도	RSV-A-AIR (Cohort 1) N = 425 n (%)	RSV-A-AIR (Cohort 3) N = 602 n (%)	RSV-A-AIR (Cohort 1 + Cohort 3) N = 1027 n (%)	RSV-OA (Cohort 2) N = 428 n (%)
피로	전체	275 (64.7)	337 (56.0)	612 (59.6) [56.5, 62.6]	148 (34.6) [30.1, 39.3]
	Grade 3	12 (2.8)	19 (3.2)	31 (3.0) [2.1, 4.3]	2 (0.5) [0.1, 1.7]
근육통	전체	284 (66.8)	331 (55.0)	615 (59.9) [56.8, 62.9]	169 (39.5) [34.8, 44.3]
	Grade 3	10 (2.4)	12 (2.0)	22 (2.1) [1.3, 3.2]	0 [0, 0.9]
두통	전체	198 (46.6)	250 (41.5)	448 (43.6) [40.6, 46.7]	78 (18.2) [14.7, 22.2]
	Grade 3	8 (1.9)	14 (2.3)	22 (2.1) [1.3, 3.2]	1 (0.2) [0.0, 1.3]
관절통	전체	124 (29.2)	167 (27.7)	291 (28.3) [25.6, 31.2]	78 (18.2) [14.7, 22.2]
	Grade 3	5 (1.2)	7 (1.2)	12 (1.2) [0.6, 2.0]	1 (0.2) [0.0, 1.3]
발열	전체	25 (5.9)	26 (4.3)	51 (5.0) [3.7, 6.5]	11 (2.6) [1.3, 4.6]
	> 39 ℃	3 (0.7)	8 (1.3)	11 (1.1) [0.5, 1.9]	6 (1.4) [0.5, 3.0]

CSR Table 23

· **Unsolicited AE** - 접종 후 30일 이내

- 예측되지 않은 AE를 보고한(백신접종 후 30일 이내) 시험대상자의 백분율
RSV-A-AIR군의 경우 18.5%, RSV OA군의 경우 17.7%였음
- 시험자가 IP와 관련이 있는 것(**related**)으로 간주한 예측되지 않은 AE를 보고한 시험대상자의 백분율은
RSV-A-AIR군의 경우 8.7%, RSV-OA군의 경우 3.0%였음
 - 이 차이는 주로 RSV-A-AIR군이 RSV-OA군보다 다음 이상사례 발생률이 더 높다는 사실 때문에 발생했음
 - SOC 기준: 전신 장애 및 투여 부위 병태(각각 4.1%, 1.9%), 각종 위장관 장애(각각 2.2%, 0.2%)
 - HLT 기준: 오심 및 구토(각각 1.9%, 0.2%)
- ☞ 예측되지 않은 약물이상반응 중, '오심'은 RSV-LRTD 위험이 높은 18세 이상 50세 미만에서 1.8%(19/1029), 60세 이상 성인에서 0.2%(1/429)로 빈도에 차이가 있었음
 - 사용상의 주의사항에, 18이상 50세 미만 연령군에서는 오심이 흔하게, 50-59세 및 60세 이상 연령군에서는 흔하지 않게 보고되었다는 것을 반영하여 신청함
- 예측되지 않은 3등급 AE는 소수의 시험대상자, 즉 RSV-A-AIR군의 경우 0.5%, RSV-OA군의 경우 1.2%가 보고하였음. 시험자가 IP와 관련이 있는 것으로 간주한 3등급 사례는 없었음

· **SAE 및 치명적 결과를 동반한 SAE**

- 시험 종료까지 수집된 SAE는 RSV-A-AIR군의 경우 14명(1.4%), RSV-OA군의 경우 13명(3.0%)에서 보고
- 시험 종료까지 **관련이 있는 SAE를 경험한 시험대상자는 없었음**
- 시험 종료까지 치명적인 사례는 보고되지 않았음

· **pIMD 및 심방세동**

- pIMD 사례는 RSV-A-AIR군 시험대상자 2명(0.2%)(1명은 중대하지 않은 혈종, 1명은 중대한 1형 당뇨병) 및 RSV-OA군 시험대상자 1명(0.2%)(중대하지 않은 악성 빈혈)에서 보고되었음
 - 중대하지 않은 혈종 AE는 시험자가 IP와 관련이 있는 것으로 간주했음
- AF는 RSV-A-AIR군과 RSV-OA군에서 각각 1명씩 보고되었음
 - RSV-OA군에서 보고된 사례는 SAE였음

	· 시험 참여 중단으로 이어진 AE • 시험 종료까지 시험 참여 중단으로 이어진 AE는 없었음 · 임신 • 3건의 임신이 RSV-A-AIR군에서 보고됐음 - 1건의 만삭 임신은 뚜렷한 선천적 기형이 없는 생존 출산으로 이어졌음 - 시험 종료 시 2건의 임신은 진행 중인 것으로 보고됐음
결론	· 일차 목적은 RSV-LRTD에 대한 유효성이 제3상 시험 RSV OA=ADJ-006에서 입증된 동일한 시험의 60세 이상 성인에 비해 RSV 질환의 위험이 높은 18세 이상 50세 미만 성인의 1개월 면역원성 자료가 RSV-A 및 RSV-B에 대한 중화 역가 측면에서 열등하지 않았음을 입증함으로써 충족했음 · RSVPreF3 OA 백신은 RSV-A-AIR군 및 RSV OA군 모두에서 체액성(RSV-A/RSV-B 중화 역가) 및 세포(CD4+ T 세포) 면역 반응을 유도했음 · 백신접종 후 최대 6개월까지의 안전성 자료는 RSVPreF3 OA 백신이 RSV 질환의 위험이 있는 18세 이상 50세 미만 성인에서 허용 가능한 반응원성 및 안전성 프로파일을 가지고 있음을 나타냄. RSV-A-AIR 군의 안전성 프로파일은 RSV-OA군의 프로파일과 전반적으로 일치함. 이 시험에서 60세 이상 성인에 비해 위험이 높은 18세 이상 50세 미만의 시험대상자에서 주사 부위 통증, 근육통, 피로, 두통, 관절통 발생률이 더 높았지만 이러한 사례의 빈도 범주는 현 허가사항 범위에서 유지됨. 오심은 RSV 위험이 높은 18세 이상 50세 미만 성인에서 더 높은 빈도로 보고됐음

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당사항 없음

6.5.6. 시판 후 경험에 대한 보고서

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- RSV OA=ADJ-025 임상시험에서 RSV-A 및 RSV-B 중화항체 역가에 대해 60세 이상 성인 대비 RSV 하기도 질환의 위험이 높은 18세 이상 50세 미만 성인(AIR)에서 공동 일차 평가변수에 대한 성공기준을 충족하였다. 18세 이상 50세 미만 성인 시험대상자는 RSVPreF3 OA 백신을 1회 접종했을 때 GMT 비율 및 SRR 차이 모두 60세 이상 고령 성인 RSV군 대비 비열등성을 보였다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- RSVPreF3 OA 백신은 18세 이상 50세 미만 시험대상자(성인-AIR군)와 60세 이상 시험대상자(고령 성인)에서 단회 투여했을 때 허용 가능한 반응원성 프로파일을 보였다. 18세 이상 50세 미만 시험대상자(성인-AIR 군)의 국소 및 전신 예측된 약물이상반응(주사부위 통증, 피로, 근육통, 두통, 관절통)은 60세 이상 고령 성인 보다 더 높은 빈도로 보고되었다. 임상시험 종료(6개월)까지 모든군에서 임상시험용 의약품과 관련된 SAE 및 치명적 SAE는 보고되지 않았다.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 심사자 종합의견 참조

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국(FDA) 2026.03., 유럽(EMA) 2026.01 및 일본 2026.05. 적응증 추가

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)글락소스미스클라인	허가일	2026.07.01.
제품명	아렉스비주[호흡기세포융합바이러스백신(유전자재조합)]	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	버전 6.2('26.06.)
주성분 및 함량	재조합호흡기세포융합바이러스융합-전단백질F(숙주세포주: CHO-K1PD, 플라스미드: pBW780 PreF R196)/1 항원 바이알(0.5mL)		
효능·효과	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		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
없음	해당 없음	해당 없음
2. 중요한 잠재적 위해성		
아렉스비주 접종 후 잠재적 면역매개장애 (pIMDs)의 위험	- 일반적 의약품 감시활동 - 추가적 의약품 감시활동 *시판 후 조사(6년, 3,000례)	첨부분서(안)
3. 중요한 부족정보		
없음	해당 없음	해당 없음

※ “경고” 항 : 없음