

의약품 품목허가 보고서

접수일자		2023년 7월 24일	접수번호	20230129688
신청구분		자료제출의약품(8. 기타 따로 분류되지 않은 품목)		
신청인 (회사명)		한국화이자제약(주)		
제품명		프리베나20프리필드시린지(폐렴구균·디프테리아 CRM197단백 접합 백신)		
주성분명 (원료의약품등록번호)		· 폐렴구균폴리사카라이드(혈청형1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F)-디프테리아CRM197단백질접합체		
제조/수입 품목		☐ 제조 ☒ 수입	전문/일반	☒ 전문 ☐ 일반
제형/함량		제형 : 현탁액주사제 함량 : 프리필드시린지(0.5 밀리리터) 중 주성분 : 폐렴구균폴리사카라이드(혈청형1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F) - 디프테리아CRM197단백질접합체(균주: <i>S. pneumoniae</i> strains (혈청형1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F), <i>C. diphtheriae</i> C7(β 197 strain), (백터: pPX3520) 97.2 마이크로그램		
신청 사항	효능효과	생후6주에서18세미만의영아, 어린이및청소년에서폐렴구균(혈청형1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F)에의한침습성질환, 폐렴및급성중이염의예방. 18세이상성인에서폐렴구균(혈청형1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F)에의한침습성질환및폐렴의예방		
	용법용량	불임 참조		
최종 허가 사항	허가일자	2024.10.31.		
	효능·효과	불임 참조		
	용법·용량	불임 참조		
	사용상의 주의사항	불임 참조		
	저장방법 및 사용기간	불임 참조		
허가조건		불임 참조		
국외 허가현황		미국(2021.06., 2023.04.), 유럽(2022.02.) 등		
허가부서		바이오허가TF	허가담당자	최선희 심사원, 이내리 연구관, 박형정 팀장
심사부서		생물제제과 생물제제과 백신검정과 바이오의약품품질관리과	심사담당자	(안유) 신진영 주무관, 김연희 연구관, 김재욱 과장 (기시) 이현 주무관, 김연희 연구관, 김재욱 과장 (사합) 문명숙 주무관, 안준익 연구관, 손경희 과장 (RMP) 김성민 주무관, 김영림 연구관, 안광수 과장
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	이광배 심사원, 문성은 사무관, 안광수 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시사항 평가에 필요한 자료

1. 허가심사 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

생후6주에서18세미만의영아, 어린이및청소년에서폐렴구균(혈청형1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F)에의한침습성질환, 폐렴및급성중이염의예방.

18세이상성인에서폐렴구균(혈청형1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F)에의한침습성질환및폐렴의예방.

○ 용법·용량

근육주사 전용이다.

이 백신은 1회 0.5mL을 근육주사 한다. 영아의 경우 대퇴부 외측면(외측대퇴근)에, 어린이 및 성인은 상완 삼각근 부위에 투여하는 것이 바람직하다. 이 백신은 신경 및 혈관 내 또는 그 주위에 주사하지 않도록 주의한다.

1. 생후 6주에서- 15개월 영아

1) 기초접종: 1회 용량 0.5mL씩 생후 2, 4, 6개월에 3회 주사한다.

2) 추가접종: 12-15개월에 0.5mL을 추가 주사한다.

영아의 경우 약 1~2개월 간격으로 0.5mL씩 3회 주사하고 생후 12-15개월에 추가 주사한다. 보통 생후 2개월에 초회 접종을 하지만, 생후 6주에 접종할 수도 있다.

2. 기존에 프리베나/프리베나13을 접종받은 생후 15개월에서 18세 미만 영아, 어린이 및 청소년에서 이 백신으로의 전환 접종(Transition Schedule)

프리베나/프리베나13을 1회 이상 투여받은 영아 및 어린이 및 청소년은 이 백신으로 전환하여 접종할 수 있다.

프리베나13으로 적어도 3회 예방접종을 완료한 생후 15개월에서- 5세 미만의 어린이는 이 백신을 1회 투여 받을 수 있다. 이 추가(보강) 접종은 프리베나13 마지막 투여 후 적어도 2개월 간격을 두고 투여한다.

프리베나/프리베나13을 1회 이상 투여받은 5세 이상 18세 미만의 어린이 및 청소년은 이 백신을 1회 투여 받을 수 있다. 이 접종은 프리베나/프리베나13 마지막 투여 후 적어도 2개월 간격을 두고 투여한다.

3. 18세 이상의 성인

이 백신을 1회 0.5mL을 주사한다.

투여 전 백신 취급상의 주의는 ‘9. 적용상의주의’ 항목을 참조한다.

○ 사용상의 주의사항

1.다음 환자에는 투여하지 말 것 1. 1) 이 백신의 유효성분, 첨가제 또는 디프테리아 독소이드에 과민증이 있는 환자 2. 2) 급성 중증의 열성질환을 앓고 있는 환자(이 백신의 백신접종을 연기해야 한다.) 2.이상사례 모든 연령군에서 임상시험에서 보고된 이상사례는 신체부위 및 빈도에 따라 아래와 같으며 빈도에 대한 정의는 다음과 같다. 매우 흔함: ≥10%, 흔함: ≥1% 및 <10%, 흔하지 않음: ≥0.1% 및 <1%, 드물게: ≥0.01% 및 <0.1%, 매우 드물게: <0.01% 1) 6주에서 17세까지의 소아 〈생후 6주에서 15개월의 영아〉 이 백신의 안전성은 2건의 무작위배정, 이중맹검, 활성대조 제3상 임상시험에서 평가되었다(시험 B7471011(시험1011), B7471013(시험1013)). 본 안전성 분석에는 전 세계적으로 이 백신의 4회접종 중 1회이상을 투여 받은 2,001명의 대상자와 프리베나13의 4회접종 중 1회이상을 투여 받은 1,493명의 대상자가 포함되었다. 시험1011과 시험1013은 각각 이 백신 또는 프리베나13에 1:1 혹은 2:1로 무작위 배정되어 생후 2, 4, 6, 12-15개월에 4회 접종한, 안전성 및 면역원성 또는 내약성 및 안전성에 대한 이중맹검, 활성대조 임상시험이다. 시험 B7471013에서 111명의 후기미숙아(임신 34주 초과-37주 미만)가 포함되었으며, 이 백신 투여군은 77명이고 프리베나13 투여군은 34명이었다. 시험1011 및 1013은 2, 4, 6, 12-15개월로 4회 접종된 이 백신 또는 프리베나13을 평가했다. 대상자는 다른 기본 소아용백신과 병용 투여되거나 투여가 허용되었다. (‘4. 상호작용’ 항 참조). 모든 영아 임상시험에서 약물이상반응의 빈도와 중증도는 이 백신과 프리베나13 투여군에서 일반적으로 유사했다. ▪ 예측된 약물이상반응 이 백신을 영아 모집단에 4회 접종으로 투여했을 때 중증 국소반응 및 전신반응 비율이 낮고, 1-3일내에 대부분의 반응이 해소되었다. 이 백신 투여 후 반응원성 사례를 보인 대상자의 비율은 일반적으로 프리베나13 투여 후와 유사했다. 영아 자료에 따르면, 이 백신의 모든 용량에서 가장 빈번하게 보고된 국소반응 및 전신반응은 자극과민성, 줄음 및 주사부위 통증이었다. 핵심임상시험인 시험 1011에 따르면 4회접종을 받은 영아에서 이 백신 또는 프리베나13을 각각 투여 후 7일 이내에 발생한 국소반응 및 전신반응의 비율은 표 1에 나와 있다. 대부분의 약물이상반응은 백신접종 후 경증 또는 중등증이었고, 중증 반응은 드물게 보고되었다. [표 1] 4회 예방접종을 받은 영아에서 각 접종 후 7일 이내에 발생한 국소반응 및 전신반응(시험 1011)
--

투여	1차투여		2차투여		3차투여		4차투여 (추가 접종)	
	이 백신 (N ^a =993) %	프리베나13 (N ^a =974) %	이 백신 (N ^a =940) %	프리베나13 (N ^a =924) %	이 백신 (N ^a =914) %	프리베나13 (N ^a =901) %	이 백신 (N ^a =826) %	프리베나13 (N ^a =815) %
국소반응								
주사부위 통증 ^c (전체)	49.1	45.3	44.0	41.7	38.6	39.0	35.7	35.8
중증	0.1	0	0	0	0	0	0.4	0
홍반 ^b (전체)	25.5	24.6	23.2	26.4	25.4	27.2	23.5	26.6
중증	0	0	0	0	0	0	0	0
종창 ^b (전체)	16.4	18.8	15.5	17.3	17.1	17.6	14.9	17.3
중증	0.1	0	0	0	0	0.1	0	0
전신반응								
자극과민성 ^d (전체)	70.9	71.7	71.6	68.8	64.4	63.0	61.0	61.1
중증	4.5	3.9	4.0	4.2	1.8	2.2	2.7	1.3
줄음 (전체) ^e	67.2	66.0	54.7	55.6	44.1	44.1	39.5	39.5
중증	0.9	1.1	0.7	0.9	0.5	0.9	0.6	0.6
식욕 감소 (전체) ^f	24.4	23.9	26.4	23.5	20.6	22.4	24.8	25.2
중증	0.2	0.3	0.2	0.5	0.4	0.3	0.4	0.7
38.0℃ 이상 열 (전체)	10.3	7.5	17.3	16.3	12.6	13.7	14.5	14.0
38.0° C 이상 - 38.4° C 열	7.3	6.3	10.9	10.0	7.7	7.9	6.5	7.7
38.4° C 초과 - 38.9° C 열	2.2	0.9	4.0	4.2	3.4	3.9	5.1	3.2
38.9℃ 초과 -40℃ 열	0.7	0.3	2.2	2.2	1.4	1.9	2.7	2.9
40.0℃ 초과 열	0.1	0	0.2	0	0.1	0	0.2	0.1
a. N=예방접종 후 전자일지 자료가 보고된 대상자 수. 이 값은 백분율 계산의 분모이다. b. 전체: 0.0 cm 초과, 중등증: 2.0 초과에서 7.0 cm까지, 중증: 7.0 cm 초과. c. 전체: 모든 주사부위 통증, 중등증: 부드럽게 만졌을 경우 울음을 동반한 통증, 중증: 사지 움직임에 제한 유발. d. 전체 사례에는 경증, 중등증, 중증이 포함되며; 경증: 쉽게 진정, 중등증: 증가된 주의를 요함, 중증: 진정되지 않음 e. 전체 사례에는 경증, 중등증, 중증이 포함되며; 경증: 잠이 늘어나거나 길어짐, 중등증: 약간 침울하여 일상 활동을 방해함, 중증: 일상생활에 관심이 없을 정도로 장애가 생김 f. 전체 사례에는 경증, 중등증, 중증이 포함되며; 경증: 식욕에 관심이 줄음, 중등증: 경구 섭취가 감소함, 중증: 섭취 거부 시험1013에서 보고된 예측된 약물이상반응은 시험 1011과 전반적으로 유사한 안전성 프로파일을 보였다. 시험1013에서 미숙아 하위군(임신 34주에서-37주 미만에 태어난 영아 111명)의 국소반응 및 전신반응은 이 시험의 만삭아와 비슷하거나 더 낮았다. 미숙아 하위군에서 보고된 빈도는 국소반응(이 백신 투여군에서 31.7%-55.3%, 프리베나13 투여군에서 37.9%-47.1%) 및 전신반응(이 백신 투여군에서 65.0%-85.5%, 프리베나13 투여군에서 59.4%-77.4%)으로 이 백신과 프리베나13 투여에서 유사했다. 대부분의 약물이상반응은 백신접종 후 1-2일 이내에								

발생했고, 경증에서 중등도이었으며, 지속기간이 짧았다(1-3일).

■ 예측되지 않은 중대한 이상사례

시험1011 및 1013에서 1차 접종 이후부터 마지막 접종 후 6개월 이내에 중대한 이상사례를 보고한 시험 대상자의 비율은 이 백신(각각 4.5%와 4.4%)과 프리베나13(각각 3.1%와 5.6%)에서 낮고 유사했다. 가장 빈번하게 보고된 중대한 이상사례는 해당 연령군에서 빈번하게 관찰되는 감염으로 인한 입원을 포함했다. 모든 중대한 이상사례는 시험 책임자에 의해 이 백신과 관련이 없다고 판단되었다.

<15개월에서-17세까지의 소아>

제3상 시험B7471014(시험1014)에서 15개월에서-18세 미만 대상자 831명이 4개 연령군(15개월에서-24개월 미만 대상자 209명, 2세에서-5세 미만 대상자 216명, 5세에서-10세 미만 대상자 201명, 10세에서-18세 미만 대상자 205명)으로 이 백신을 단회 투여받았다. 5세 미만의 대상자는 사전에 프리베나13을 최소 3회 투여받았다.

■ 예측된 약물이상반응

시험1014는 15개월에서 - 17세까지의 소아를 대상으로 이 백신 단회 투여의 안전성을 평가했다. 소아(연령군별)에서 이 백신 또는 프리베나13 투여 후 7일 이내에 발생한 국소반응 및 전신반응 비율이 표 2에 나와 있다.

15개월부터 - 2세 미만의 대상자에서 수집된 예측된 전신반응의 유형은 영아에서 수집된 것과 일치했으나, 2세 이상 소아에서 수집된 전신반응은 대상자와의 구두 의사소통이 필요했다.

이 백신을 투여한 2세 미만 대상자의 모든 용량에서 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응(>10%)은 자극과민성(61.8%), 주사부위 통증(52.5%), 졸음/수면 증가(41.7%), 주사부위 홍반(37.7%), 식욕감소(25.0%), 주사부위 종창(22.1%), 38.0° C 이상의 열(11.8%)이었다. 2세 이상의 대상자에서 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응은 주사부위 통증(66.0%-82.9%), 근육통증(26.5%-48.3%), 주사부위 홍반(15.1%-39.1%), 피로(27.8%-37.2%), 두통(5.6%-29.3%), 주사부위 종창(15.6%-27.1%)이었다.

[표 2] 15개월에서-17세까지의 대상자에서 예방접종 후 7일 이내에 발생한 국소반응 및 전신반응(시험1014)

연령	15개월부터 24개월 미만	2세부터 5세 미만	5세부터 10세 미만	10세부터 18세 미만
	이 백신 (N ^a =204) %	이 백신 (N ^a =215) %	이 백신 (N ^a =199) %	이 백신 (N ^a =205) %
국소반응				
홍반 ^b (전체)	37.7	39.1	37.2	15.1
중증	0	0.9	2.0	0.5
종창 ^b (전체)	22.1	23.3	27.1	15.6
중증	0	0.5	1.0	0
주사부위 통증 ^c (전체)	52.5	66.0	82.9	82.0
중증	1.0	1.4	1.5	1.5
전신반응^d				
38.0°C 이상 열 (전체)	11.8	3.3	0.5	0

38.0°C 이상 38.4°C 까지 열	5.9	1.4	0.5	0
38.4°C 초과 38.9°C 까지 열	2.9	1.4	0	0
38.9°C 초과 40°C 까지 열	2.9	0.5	0	0
40.0°C 초과 열	0	0	0	0
식욕 감소 ^e (전체)	25.0	-	-	-
중증	1.0	-	-	-
졸음/수면 증가 ^f (전체)	41.7	-	-	-
중증	1.0	-	-	-
자극과민성 ^g (전체)	61.8	-	-	-
중증	2.0	-	-	-
피로 ^h (전체)	-	37.2	28.1	27.8
중증	-	0.9	0.5	0
두통 ^h (전체)	-	5.6	18.6	29.3
중증	-	0.5	1.0	1.5
근육통 ^h (전체)	-	26.5	39.2	48.3
중증	-	0.5	1.5	0.5
관절통 ^h (전체)	-	3.7	6.5	8.3
중증	-	0	0.5	0

a. N=예방접종 후 전자일지 자료가 보고된 대상자 수. 이 값은 백분율 계산의 분모이다.

b. 전체: 0.0 cm 초과, 중등증: 2.0초과에서 7.0 cm까지, 중증: 7.0 cm 초과.

c. 15개월에서-24개월 미만 대상자의 경우, 전체: 모든 주사부위 통증, 중등증: 부드럽게 만졌을 경우 울음을 동반한 통증, 중증: 사지 움직임에 제한 유발. 2세부터-18세 미만 대상자의 경우, 전체: 모든 주사부위 통증, 중등증: 활동 저해, 중증: 일상활동 방해.

d. 15개월부터-24개월 미만 대상자의 경우, 발생한 전신반응은 열, 식욕감소, 졸음/수면 증가 및 자극과민성이었다. 2세부터-18세 미만 대상자의 경우, 발생한 전신반응은 열, 피로, 두통, 근육통 및 관절통이었다.

e. 전체 사례에는 경증, 중등증, 중증이 포함되며; 경증: 식욕에 관심이 줄음, 중등증: 경구 섭취가 감소함, 중증: 섭취 거부

f. 전체 사례에는 경증, 중등증, 중증이 포함되며; 경증: 잠이 늘어나거나 길어짐, 중등증: 약간 침울하여 일상 활동을 방해함, 중증: 일상생활에 관심이 없을 정도로 장애가 생김

g. 전체 사례에는 경증, 중등증, 중증이 포함되며; 경증: 쉽게 진정, 중등증: 증가된 주의를 요함, 중증: 진정되지 않음

h. 전체 사례에는 경증, 중등증, 중증이 포함되며; 경증은 활동에 방해받지 않으며, 중등증은 활동에 방해가 있고 중증은 일상적인 활동을 할 수 없음

■ 예측되지 않은 중대한 이상사례

시험 1014에서 백신접종 후 6개월 이내에 대상자 5명에서 중대한 이상사례가 보고되었다(생후 15개월 이상 - 24개월 미만 2명[1.0%], 10세 이상 - 18세 미만 3명[1.5%]). 백신접종 후 1개월 이내에 생후 15개월 이상 - 24개월 미만 1명(0.5%)에서 중대한 이상사례가 보고되었다. 이 백신과 관련된 것으로 여겨지는 중대한 약물이상반응은 없었다.

<소아 임상시험에서 예측되지 않은 약물이상반응>

생후 6주에서 - 5세 미만 소아에 대한 이 백신의 임상시험에서 보고된 예측되지 않은 약물이상반응에는 설사(1.0%), 구토(1.4%), 발진(1.0%), 두드러기 또는 두드러기-유사

발진(0.5%), 발작(열성발작 포함)(0.4%) 및 백신 접종부위 과민증(<0.1%)이 포함되었다.

5세부터 - 18세 미만 소아에 대한 이 백신의 임상시험에서 보고된 예측되지 않은 약물이상반응에는 두드러기 또는 두드러기-유사 발진(0.5%)이 포함되었다.

2) 18세 이상 성인

제3상 임상시험(임상시험 1007, 1008, 1006, 1009)에서는 4,974명의 대상자가 이 백신을 투여받았다. 여기에는 18-49세 1,798명, 50-59세 334명, 60세 이상 2,842명(65세 이상은 1,535명)이 포함되었다. 제3상 시험에서 이 백신을 투여받은 대상자 중 4,350명은 페럼구균 백신접종 경험이 없었고, 253명은 이전에 프로디악스-23(페럼구균 폴리사카라이드 백신[23가], PPSV23)을 투여받았고(등록전 1년 이상-5년 이하), 246명은 이전에 프리베나13 단독으로(등록전 6개월 이상), 125명은 이전에 프리베나13 투여 후 PPSV23을 투여받았다(등록전 1년 이상 PPSV23용량). 시험대상자는 백신접종 후 1개월 동안 이상사례 및 백신접종 후 6개월까지의 중대한 이상사례가 평가되었다.

■ 예측된 약물이상반응

페럼구균 예방접종 경험이 없는 성인 및 이전에 페럼구균 예방접종을 받은 성인에서 발생한 약물이상반응의 빈도는 각각 표3 및 표4에 나와 있다. 국소반응(주사부위 홍반, 종창, 통증)은 예방접종 후 연속 10일동안 전자일지에 관찰 요청되었다. 전신반응(열, 피로, 두통, 근육통 및 관절통)은 예방접종 후 7일 동안 매일 전자일지에 관찰 요청되었다.

시험 B7471007(핵심 임상시험 1007)과 B7471008(로트(Lot)의 일관성 시험1008)의 18-49세 대상자에서 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응은 주사부위 통증(79.2%), 근육통(62.9%), 피로(46.7%), 두통(36.7%) 및 관절통(16.2%)이었다. 시험 1007의 50-59세 대상자에서 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응은 주사부위 통증(72.5%), 근육통(49.8%), 피로(39.3%), 두통(32.3%) 및 관절통(15.4%)이었고, 60세 이상 대상자에서 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응은 주사부위 통증(55.4%), 근육통(39.1%), 피로(30.2%), 두통(21.5%) 및 관절통(12.6%)이었다. 이는 일반적으로 경증 또는 중등증이었으며 백신접종 후 수일 이내에 해소되었다.

일반적으로 국소반응의 발생일 중앙값은 제1일(예방접종일)-제2.5일 사이였고, 국소반응 해소기간 중앙값은 1-2일이었다. 대부분 전신반응의 발생일 중앙값은 일반적으로 제1일-제2일 사이였으며, 전신반응 해소기간 중앙값은 1-2일이었다.

[표 3] 시험 1007 및 1008에서 페럼구균 백신접종 경험이 없는 성인의 예방접종 후 나타난 국소반응 및 전신반응

	시험 1007 60세 이상		시험 1007 50-59세		시험 1007 및 시험 1008 18-49세	
	이 백신 (N ^a =1505) %	프리베나13 (N ^a =1483) %	이 백신 (N ^a =331) %	프리베나13 (N ^a =111) %	이 백신 (N ^a =1,791) %	프리베나13 (N ^a =355) %
국소반응^b						
홍반 ^c (전체)	7.3	6.2	8.2	5.4	7.4	7.3
중증	0.8	0.2	0.3	0	0.5	0
종창 ^c (전체)	7.5	8.0	8.8	10.8	9.1	9.9

[표 3] 시험 1007 및 1008에서 페럼구균 백신접종 경험이 없는 성인의 예방접종 후 나타난 국소반응 및 전신반응

	시험 1007 60세 이상		시험 1007 50-59세		시험 1007 및 시험 1008 18-49세	
	이 백신 (N ^a =1505) %	프리베나13 (N ^a =1483) %	이 백신 (N ^a =331) %	프리베나13 (N ^a =111) %	이 백신 (N ^a =1,791) %	프리베나13 (N ^a =355) %
중증	0.3	0.3	0	0	0.2	0
주사 부위 통증 ^d (전체)	55.4	54.1	72.5	69.4	79.2	77.7
중증	0.2	0.3	1.2	0.9	1.0	1.4
전신반응^b						
38.0°C 이상 열 (전체)	0.9	0.8	1.5	0.9	1.2	1.1
38.0°C 이상 - 38.4°C 열	0.3	0.4	0.6	0.9	0.7	0.3
38.4°C 초과 - 38.9°C 열	0.3	0.2	0.3	0	0.3	0.3
38.9°C 초과 - 40.0°C 열	0.0	0	0.3	0	0.2	0.6
40.0°C 초과 열	0.3	0.2	0.3	0	0	0
피로 ^d (전체)	30.2	30.7	39.3	36.0	46.7	43.7
중증	1.2	1.2	0.9	2.7	1.7	2.3
두통 ^d (전체)	21.5	23.3	32.3	36.0	36.7	36.6
중증	0.7	0.3	0.9	0.9	1.8	0.8
근육 통증 ^d (전체)	39.1	37.3	49.8	49.5	62.9	64.8
중증	0.4	0.5	0.6	0.9	1.1	1.7
관절 통증 ^d (전체)	12.6	13.7	15.4	20.7	16.2	15.2
중증	0.3	0.2	0	0.9	0.3	0.8

a. N=예방접종 후 전자일지 자료가 보고된 대상자 수.

b. 예방접종 후 10일 이내에 발생한 국소반응, 예방접종 후 7일 이내에 발생한 전신반응.

c. 전체 사례에는 경증, 중등증, 중증이 포함되며; 경증은 >2.0 에서 5.0 cm, 중등증은 >5.0 에서 10.0 cm, 중증은 >10.0 cm

d. 전체 사례에는 경증, 중등증, 중증이 포함되며; 경증은 활동에 방해받지 않으며, 중등증은 활동에 방해가 있고 중증은 일상적인 활동을 할 수 없음.

시험 B7471009(시험 1009)는 한국, 일본, 대만에서 페럼구균 백신접종 경험이 없는 60세 이상의 성인을 대상으로 이 백신을 평가했다. 이 시험의 대상자에서 가장 빈번하게 보고된 국소반응은 주사부위 통증이었으며, 대부분의 국소반응은 경미하거나 중증이었다. 피로와 근육통은 두 그룹 모두 대상자의 약 20%에서 보고되었다. 대부분의 전신반응은 경미하거나 중등증이었다.

시험1009에서 보고된 예측된 약물이상반응은 시험 1007/1008과 전반적으로 유사한 안전성 프로파일을 보였다.

시험B7471006(시험1006)에서 다양한 페럼구균 상태가 있었던(과거 PPSV23접종, 과거 프리베나13 접종 또는 과거 프리베나13 접종 후 PPSV23 접종) 65세 이상 대상자를 대상으로 이 백신을 평가했다. 이 시험의 대상자에서 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응은 시험1007의 60세 이상 대상자에서 기술된 것과 빈도가 유사했으며, 주사부위 통증(61.2%)은 이전에 프리베나13을 투여받은 대상자에서, 관절통(16.8%)은 이전에 프리베나13 투여 후 PPSV23을 투여받은 대상자에서 약간 더 높았다.

일반적으로 국소반응의 발생일 중앙값은 제1일(예방접종일) 혹은 제2일이었고, 국소반응 해소기간 중앙값은 1-2일이었다. 대부분 전신반응의 발생일 중앙값은 일반적으로 제1일-제3.5일 사이였으며, 전신반응 해소기간 중앙값은 1-2일이었다.

[표 4] 시험 1006에서 이전 페럼구균 백신접종 상태에 따라 65세 이상 성인의 예방접종 후 나타난 국소반응 및 전신반응

	시험 1006				
	이전의 페럼구균 예방접종 상태 ^c				
	PPSV23		프리베나13		프리베나13 및 PPSV23
	이 백신 (N ^a =253) %	프리베나13 (N ^a =121) %	이 백신 (N ^a =245) %	PPSV23 (N ^a =126) %	이 백신 (N ^a =125) %
국소반응^b					
홍반 ^d (전체)	7.9	2.5	8.6	12.7	4.8
중증	1.2	0	0.4	0.8	0
종창 ^d (전체)	9.9	6.6	9.4	14.3	4.0
중증	1.2	0	0	0.8	0
주사 부위 통증 ^e (전체)	50.2	43.0	61.2	56.3	52.8
중증	0	0.8	0.4	1.6	0
전신반응^b					
38.0°C 이상 열 (전체)	0.8	0	0	1.6	0
38.0°C 이상 - 38.4°C 열	0.8	0	0	0.8	0
38.4°C 초과 - 38.9°C 열	0	0	0	0.8	0
38.9°C 초과 - 40.0°C 열	0	0	0	0	0
40.0°C 초과 열	0	0	0	0	0
피로 ^e (전체)	28.9	22.3	31.0	33.3	32.8
중증	0	2.5	1.2	0	1.6
두통 ^e (전체)	17.8	18.2	13.5	21.4	19.2
중증	0.4	0	0	0	0.8
근육 통증 ^e (전체)	32.0	31.4	33.9	46.0	37.6
중증	0.4	2.5	0	2.4	0.8
관절 통증 ^e (전체)	6.7	10.7	11.8	15.9	16.8
중증	0	0.8	0	0	0

a. N=예방접종 후 전자일지 자료가 보고된 대상자 수.

b. 예방접종 후 10일 이내에 발생한 국소반응, 예방접종 후 7일 이내에 발생한 전신반응.

c. 임상시험 등록의 1년이상-5년이하 이전에 PPSV23을 접종받았거나(PPSV23), 등록의 6개월 이상 이전에 프리베나13을 접종받았거나(프리베나13), 등록의 1년 이상 이전에 프리베나13 투여후 PPSV23을 접종받은(프리베나13 및 PPSV23) 대상자를 포함한다.

d. 전체 사례에는 경증, 중등증, 중증이 포함되며; 경증은 >2.0 에서 5.0 cm, 중등증은 >5.0 에서 10.0 cm, 중증은 >10.0 cm

e. 전체 사례에는 경증, 중등증, 중증이 포함되며; 경증은 활동에 방해받지 않으며, 중등증은 활동에 방해가 있고 중증은 일상적인 활동을 할 수 없음.

- 예측되지 않은 중대한 이상사례

시험 1007과 1008에 참여한 페럼구균 백신접종 경험이 없는 시험대상자 중에서 백신접종 6개월 이내에 한 개 이상 중대한 이상사례를 보고한 비율은 이 백신($\leq 2.4\%$)이 프리베나13($\leq 1.9\%$) 보다 낮거나 유사했다. 중대한 이상사례는 60세 이상 시험대상자(이

백신: 2.4%, 프리베나13: 1.9%)에서 젊은 연령대(두 백신 모두 $\leq 0.9\%$)보다 약간 더 높은 빈도로 보고되었다. 시험책임자는 보고된 중대한 이상사례 중 어느 것도 이 백신과 관련이 있다고 평가하지 않았다.

시험 1009에 참여한 페럼구균 백신접종 경험이 없는 시험대상자 중에서 백신접종 1개월 이내에 한 개 이상 중대한 이상사례를 보고한 비율은 이 백신과 프리베나13군에서 낮거나(1% 이하) 유사했다. 보고된 중대한 이상사례 중 프리베나13군의 대상자 1명에서 보고된 2건의 중대한 이상사례는 임상 백신 투여와 관련이 있었다.

시험 1006에 참여한 이전 페럼구균 백신접종 이력이 있는 65세 이상 시험 대상자 중에서 백신접종 6개월 이내에 한 개 이상 중대한 이상사례를 보고한 비율은 이 백신($\leq 3.7\%$)이 대조 백신($\leq 2.8\%$) 보다 낮거나 유사했다. 시험책임자는 보고된 중대한 이상사례 중 어느 것도 이 백신과 관련이 있다고 평가하지 않았다.

■ 예측되지 않은 약물이상반응

성인을 대상으로 한 이 백신의 임상시험에서 보고된 예측되지 않은 약물이상반응은 아래와 같다.

- 면역계: 안면 부종, 호흡곤란, 기관지 연축을 포함한 과민반응(0.3%)

- 위장관: 설사(0.4%), 오심(0.3%), 구토(0.2%)

- 피부 및 피하조직: 발진(0.4%), 혈관부종(0.2%)

- 전신 장애 및 투여부위 병태: 백신접종부위 소양증(0.4%), 림프절병증(0.3%), 백신 접종부위 두드러기(0.3%), 오한(0.1%)

3) 시판 후 경험에서의 약물이상반응

표 5는 소아 및 성인 모집단에서 프리베나 13의 시판 후 사용 중 자발적으로 보고된 약물이상반응을 포함하며, 이는 이 백신에서도 발생할 수 있다. 이 백신에는 프리베나 13의 모든 성분(폴리사카라이드 접합체 및 첨가제)이 포함되어 있으므로 프리베나 13의 시판 후 안전성 경험은 이 백신과 관련이 있다. 이러한 약물이상반응은 불특정 크기의 모집단에서 자발적으로 보고되었다. 따라서 빈도를 확실하게 추정하거나 모든 사례에 대해 백신 노출과의 인과관계를 확립하는 것은 가능하지 않다.

[표 5] 프리베나13 시판 후 경험에서의 약물이상반응

기관계	빈도불명(기존의 자료로 평가할 수 없음)
혈액 및 림프계	접종부위에 한정된 림프절병증
면역계	쇼크를 포함한 아나필락시스/아나필락시양 반응
피부 및 피하조직	혈관 부종, 다형홍반, 혈관 신경성 부종
전신 및 투여부위 병태	접종부위 피부염, 접종부위 두드러기, 접종부위 가려움증, 홍조

프리베나 13 시판 후 경험에서 자발적으로 보고된 사례, 기존의 자료에서 빈도를 추정할 수

없어 빈도불명으로 간주되었다.

3. 일반적 주의

1) 이 백신을 혈관 내에 주사하지 않는다.

2) 추적성

생물학적제제의 추적성을 향상하기 위해, 투여받은 제품명과 제조번호를 명확히 기록해야 한다.

3) 과민증

모든 주사용 백신과 마찬가지로, 백신투여 후 드물게 아나필락시스 반응에 대비하기 위해 적절한 의학적 처치 및 감독이 항상 가능해야 한다.

4) 혈소판감소증 및 응고장애

투여에 대한 잠재적인 유익성이 위험성을 명백히 상회하지 않는다면 근육주사가 금지되어 있는 혈소판 감소증 또는 기타 혈액응고 장애가 있거나 항응고 요법을 받고 있는 영아, 어린이 및 성인에게 이 백신을 투여해서는 안된다.

5) 폐렴구균 질환 예방

이 백신은 백신에 포함된 *Streptococcus pneumoniae* 혈청형에 대해서만 예방효과가 있으며, 침습성질환, 폐렴 또는 중이염을 일으키는 다른 미생물에 대해서는 예방하지 않는다. 다른 백신과 마찬가지로, 이 백신은 침습성 폐렴구균 질환(IPD), 폐렴 또는 중이염을 예방하지 않을 수 있다.

6) 급성 중이염 예방효과에 대한 유효성은 혈청형 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F 이외 다른 혈청형에서는 평가되지 않았다.

7) 면역저하자

면역저하자에 대한 이 백신의 안전성 및 면역원성 자료가 없다. 백신접종은 개별적으로 고려되어야 한다.

폐렴구균 백신 경험에 따르면, 면역능력이 변경된 일부 사람들에서 이 백신에 대한 면역반응이 감소할 수 있다.

면역억제요법, 유전적 결손, HIV감염 또는 기타 원인으로 면역반응이 손상된 사람은 능동면역에 대한 항체반응이 감소할 수 있다. 이것의 임상적관련성은 알려져 있지 않다.

HIV감염, 겸상적혈구병 또는 조혈모세포 이식(HSCT) 환자에서 이 백신의 안전성 및 면역원성 자료는 제한적이다.

이 백신은 프리베나13과 비교하여 대부분 혈청형에 대해 수치상 더 낮은 기하평균 역가가 관찰되었지만, 연구된 모든 연령군의 성인에서 공식적인 비열등성 기준이 충족되었다. 그러나 면역저하자에 대한 이러한 관찰의 임상적 관련성은 알려져 있지 않다.

8) 소아 모집단

조미숙아(임신 28주 이하 출생)에게 기본 예방접종을 할 경우, 특히 호흡기계 미숙의 과거력이 있는 경우, 무호흡의 잠재적 위험성과 48-72시간 동안 호흡 모니터링의 필요성이 고려되어야 한다. 이 영아군에서 예방접종의 유익성이 높기 때문에, 예방접종이 보류되거나 연기되어서는 안 된다.

9) 운전 및 기계사용 능력에 대한 영향

이 백신은 운전 및 기계사용 능력에 영향을 미치지 않거나 무시할 만한 수준이다. 그러나 ‘2. 이상사례’ 항의 일부는 운전 및 기계사용 능력에 일시적으로 영향을 미칠 수 있다.

4. 상호작용

1) 2세 미만의 소아

시험1011에서 이 백신 또는 프리베나13의 각 3회 영아용량과 국내에 허가되지 않은 백신인 Pediarix(디프테리아•파상풍•백일해(DTaP), B형간염(HBV), 폴리오(IPV) 항원 함유) 및 Hiberix(B형 헤모필루스인플루엔자(Hib) 항원)의 병용투여가 3차투여의 1개월 후에 평가되었다. 이 백신 또는 프리베나13의 4차 접종과 엠엘알III(홍역, 유행성이하선염 및 풍진 혼합생바이러스백신)와 바리박스주(수두 생바이러스백신) 단회 용량의 병용투여는 예방접종의 1개월 후에 평가되었다. 이 백신의 3회 영아용량과 병용투여된 디프테리아, 파상풍, 무세포 백일해, B형간염 바이러스, 폴리오바이러스 및 Hib 백신 항원에 대한 1개월 뒤의 면역반응에서 프리베나13 대비 비열등성이 입증되었다. 또한 이 백신의 4차(1회 추가투여) 접종 시 병용투여된 MMR, 수두 바이러스 백신 항원에 대한 면역반응에서도 프리베나13 대비 비열등성이 입증되었다. 시험1011의 결과는 이 백신과 일반적인 소아용 백신과의 병용투여를 뒷받침한다. 이 시험에서 안전성 문제는 확인되지 않았다.

2) 65세 이상 성인

4가 인플루엔자백신(QIV)과 병용투여한 이 백신을 평가하기 위한 성인 임상시험 이중맹검, 무작위배정 시험(시험1004)에서 65세 이상 성인이 과거 폐렴구균 백신접종 유무와 상관없이 4가 인플루엔자백신(QIV)인 플루아드퀴드프리필드시린지와 이 백신의 병용투여(투여군 1, N=898) 또는 QIV 투여 1개월 후 이 백신을 투여한 그룹(투여군 2, N=898)으로 1:1로 무작위 배정되었다. 폐렴구균 혈청형특이적 옴소닌식세포 활성(OPA) GMT는 이 백신 접종 1개월 후에 평가되었고, 인플루엔자백신 군주 혈구응집억제 분석(HAI) GMT는 QIV 접종 1개월 후에 평가되었다. 이 백신의 모든 20개 폐렴구균 혈청형에서 OPA GMT 비교를 위한 비열등성 기준이 충족되었다(GMT 비율[투여군 1/투여군 2]의 양측 95% CI 하한값>0.5, 2배 비열등성기준). 또한 모든 4가 인플루엔자백신 군주에서 HAI GMT 비교를 위한 비열등성 기준이 충족되었다(GMT 비율[투여군 1/투여군 2]에 대한 양측 95% CI의 하한>0.67, 1.5배 비열등성 기준).

시험1004에서 이 백신과 인플루엔자 백신(QIV)을 병용투여한 후 7일 이내에 발생한 모든 예측된 전신반응의 빈도는 개별적으로 투여한 경우에 비해 병용 투여 시 수치적으로 더 높았다. 병용 투여 후 가장 빈번하게 보고된 전신반응은 피로(33.2%)였고, 그 다음은 두통(21.9%), 근육통(19.7%), 관절통(13.3%)이었으며, 대부분의 경우 경증에서 중등도($\leq 0.9\%$ 가 중증)였다. 발병시간과 지속기간은 이 백신 또는 인플루엔자백신을 단독 투여한 경우와 유사했다. 병용투여군(1.5%), 이 백신 단독투여군(0.5%), 인플루엔자 백신 단독투여군(0.6%)에서 열 빈도는 모두 낮았다. 백신 병용투여 및 각각의 백신 단독투여 간에 안전성 프로파일에서 다른 차이는 관찰되지 않았다.

3) 이 백신과 기타 다른 백신의 병용투여에 대한 자료는 없다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에게 이 백신을 사용한 자료는 없다.

임부에 이 백신의 투여는 모체와 태아에 잠재적 유익성이 잠재적 위험성을 상회하는

경우에만 고려되어야 한다.

동물시험에서 생식·발생독성과 관련하여 직간접적인 유해영향이 나타나지 않았다.

생식·발생 독성 연구에서 암컷 토끼에게 이 백신을 교미 전 2회(교미 17일 전과 4일 전) 및 임신 중 2회(임신 10일과 24일) 근육 주사로 0.5mL/토끼/회(사람 단위 투여량)를 투여했다. 이유 전 발달에 대한 이상사례는 관찰되지 않았다. 백신 관련 태아 기형이나 변이는 없었다.

2) 수유부

이 백신이 모유로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않다.

6. 소아에 대한 투여

생후 6주 미만 영아에 대한 이 백신의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 자료가 없다.

7. 특수 모집단에 대한 추가 정보

1) 미숙아(임신기간 37주 미만)

미숙아에 대한 이 백신의 면역원성을 설명하기 위한 시험은 특별히 수행되지 않았다. 프리베나 및 프리베나 13의 경험에 따르면 미숙아에서 면역반응이 유도되지만 만삭아보다 낮을 수 있다. 제3상 시험(시험 1013)에서 이 백신의 안전성 및 내약성이 평가되었고, 여기에는 전체 시험 모집단 중 111명의 후기미숙아(임신 34주에서-37주 미만에 출생한 영아)가 포함되었다. 대상자들은 이 백신(N=77) 또는 프리베나 13(N=34)을 4회 투여받도록 무작위배정되었다.

8. 과량투여시의 처리

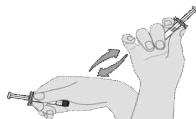
이 백신은 프리필드시린지 형태이기 때문에 과량투여의 가능성이 거의 없다.

9. 적용상의 주의

- 1) 다른 주사용 백신은 항상 서로 다른 접종부위에 투여되어야 한다.
- 2) 이 백신을 다른 백신/의약품과 같은 주사기에 혼합하지 않는다.
- 3) 현탁액으로 채워진 프리필드시린지는 보관 중에 흰색 침전물 및 투명한 상등액이 관찰될 수 있다. 재현탁 시간을 최소화하기 위해 프리필드시린지를 수평으로 보관해야 한다.
- 4) 투여 준비

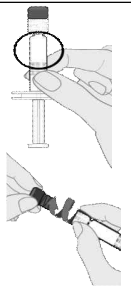
(1) 1단계: 백신 재현탁

프리필드시린지를 엄지와 검지로 수평으로 잡고 주사기의 내용물이 균질한 흰색 현탁액이 될 때까지 세게 흔든다. 균일하게 현탁되지 않는 경우 백신을 사용하지 않는다.



(2) 2단계: 육안 검사

투여 전에 큰 미립자 물질 및 변색이 있는지 백신을 육안으로 검사한다. 큰 미립자 물질 또는 변색이 관찰되면 사용하지 않는다. 백신이 흰색의 균질한 현탁액이 아닌 경우 1단계와 2단계를 반복한다.



(3) 3단계: 시린지 캡 제거

루어락 어댑터를 잡고, 캡을 시계 반대방향으로 천천히 돌려 루어락 어댑터에서 주사기 캡을 제거한다.

참고: 주사기 캡을 제거하는 동안 연장된 밀대(plunger rod)가 눌리지 않도록 주의해야 한다.

(4) 4단계: 무균 주사침 부착

루어락 어댑터를 잡고 주사침을 시계방향으로 돌려서 근육주사에 적합한 주사침을 프리필드시린지에 부착한다.

5) 배합금지

배합적합성에 대한 연구가 없으므로, 이 백신을 다른 약물과 혼합해서는 안 된다.

6) 미사용 의약품이나 폐기물은 국내규정에 따라 폐기해야 한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 2-8° C에서 (냉장)보관한다. 재현탁 시간을 최소화하기 위해 프리필드시린지를 수평으로 냉장보관해야 한다.
- 2) 얼리지 말아야 한다. 동결된 백신은 폐기한다.
- 3) 미생물학적 관점에서, 냉장고에서 꺼낸 백신은 즉시 사용해야 한다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 작용기전

이 백신은 모두 CRM₁₉₇ 운반 단백질에 결합된 20개의 폐렴구균 피막 폴리사카라이드를 함유하고 있으며, 이는 T-세포 비의존성 반응에서 T-세포 의존성 반응으로 폴리사카라이드에 대한 면역반응을 바꾼다. T-세포 의존성 반응은 더 높은 항체반응을 유도하고 폐렴구균성 질환으로부터 보호하기 위해 폐렴구균의 옵소닌작용, 식균작용 및 사멸에 관여하는 항체와 기억 B세포의 생성을 유도하여 세균에 재노출 시 면역기억(촉진) 반응이 일어난다.

이 백신으로 백신접종시 백신에 포함된 혈청형에 대한 항체생성 및 면역기억이 유도된다.

2) 임상시험 정보

(1) 면역원성 자료

<영아, 어린이 및 청소년에서 이 백신의 임상시험>

1건의 제3상 임상시험(시험1011)과 1건의 제2상 임상시험(시험1003)에서 영아를 대상으로 이 백신 4회 접종에 대한 면역원성을 평가했다. 15개월에서 18세 미만의 소아에 대한 1건의 제3상 임상시험(시험1014)에서 이 백신의 단회투여를 평가했다.

- 영아 4회접종 일정에서 3차 및 4차투여 후 면역반응

다기관, 무작위, 활성-대조, 이중맹검 시험 B7471011에서, 시험대상자들은 1:1로 무작위배정되어 이 백신(N=1004) 또는 프리베나13(N=993)을 4회투여 받았다. 백신은 생후 2, 4, 6, 12-15개월에 투여되었다. 국내에 허가되지 않은 백신인 Pediarix(디프테리아•파상풍•백일해(DTaP), B형간염(HBV), 폴리오(IPV) 항원 함유) 및 Hiberix(B형 헤모필루스인플루엔자(Hib) 항원)는 영아 3차 투여와 동시에 투여되었다. 엠엠알II(홍역, 유행성이하선염 및 풍진 혼합생바이러스백신)와 바리박스주(수두 생바이러스백신)는 4차 투여와 함께 투여되었다.

시험 B7471011은 이 백신에 함유된 모든 20개 혈청형에 대해 3차투여의 1개월 후와 4차투여의 1개월 후에 혈청형-특이적 IgG 반응을, IgG 기하평균농도 (GMC) 및 OPA GMT를 평가하였다. 13개의 일치하는 혈청형 각각에 대해 이 백신에서의 IgG 반응을 프리베나13 군과 비교하였다. 7개의 추가 혈청형(혈청형 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F 및 33F)에 대해 이 백신에서의 IgG 반응을 프리베나13군에서 혈청형 3을 제외한 13개의 일치하는 백신 혈청형 중 가장 낮은 반응과 비교하였다.

■ 이 백신 3회 투여 후 폐렴구균 IgG 항체반응

이 백신 투여 후 IgG 항체반응은 프리베나13 대비 13개 공통 혈청형 중 8개 및 7개 추가 혈청형 중 6개에서 비열등하였고, 이는 10% 비열등성 기준([이 백신-프리베나13]의 양측 95%CI의 하한 %차이가 -10%보다 큼)을 사용하여 3차투여의 1개월 후 사전 정의된 혈청형-특이적 IgG 농도를 가진 대상자의 비율로 평가되었다.

13개의 일치하는 혈청형 중 5개(혈청형 1, 3, 4, 9V 및 23F)는 백분율 차이(이 백신-프리베나13) 값이 각각 -12.1%, -20.1%, -12.0%, -11.3% 및 -11.4%로 양측 95%CI의 하한이었던 사전에 정의된 비열등성 기준을 충족하지 못하였다. 한 가지 추가 혈청형(혈청형 12F)도 프리베나13 군의 혈청형 23F(혈청형 3을 제외한 가장 낮은 백분율을 가진 프리베나13의 혈청형)와 비교했을 때 비열등성 기준을 충족하지 못했고, 백분율 차이(이 백신-프리베나13)에 대한 양측 95%CI 하한 값은 -41.6%이었다(표 6).

3회 투여의 1개월 후 추가 IgG GMC 데이터와 3회 투여의 1개월 후 OPA 데이터는 각각 표 7 및 표 9에 제시되어 있으며, 사전 정의된 비열등성 기준을 충족하지 못한 6가지 혈청형 각각에서 이 백신의 효과를 뒷받침한다.

【표 6】 2, 4, 6개월에 투여된 대상자에서 3차 투여의 1개월 후 사전에 정의된 혈청-특이적 폐렴구균 IgG 농도를 만족하는 대상자의 백분율 - B7471011^a

	이 백신 N ^b =831-833	프리베나13 N ^b =801-802	이 백신-프리베나13 백분율 차이 ^a (95% CI ^{a,c})
	% (95% CI ^c)	% (95% CI ^c)	
혈청형			
1	79.8 (76.9, 82.5)	88.4 (86.0, 90.5)	-8.6 (-12.1, -5.1)
3	52.1 (48.6, 55.5)	67.6 (64.2, 70.8)	-15.5 (-20.1, -10.8)
4	79.7 (76.8, 82.4)	88.2 (85.7, 90.3)	-8.4 (-12.0, -4.9)

【표 6】 2, 4, 6개월에 투여된 대상자에서 3차 투여의 1개월 후 사전에 정의된 혈청-특이적 폐렴구균 IgG 농도를 만족하는 대상자의 백분율 - B7471011^a

	이 백신 N ^b =831-833	프리베나13 N ^b =801-802	이 백신-프리베나13 백분율 차이 ^a (95% CI ^{a,c})
	% (95% CI ^c)	% (95% CI ^c)	
5	82.5 (79.7, 85.0)	86.8 (84.2, 89.1)	-4.3 (-7.8, -0.8)
6A	93.5 (91.6, 95.1)	95.9 (94.3, 97.2)	-2.4 (-4.6, -0.2)
6B	88.3 (85.9, 90.4)	92.4 (90.3, 94.1)	-4.1 (-7.0, -1.2)
7F	96.6 (95.2, 97.8)	97.6 (96.3, 98.6)	-1.0 (-2.7, 0.7)
9V	81.9 (79.1, 84.4)	89.8 (87.5, 91.8)	-7.9 (-11.3, -4.6)
14	93.4 (91.5, 95.0)	94.1 (92.3, 95.7)	-0.8 (-3.1, 1.6)
18C	92.6 (90.6, 94.2)	93.1 (91.2, 94.8)	-0.6 (-3.1, 1.9)
19A	97.1 (95.7, 98.1)	98.1 (96.9, 98.9)	-1.0 (-2.6, 0.5)
19F	96.9 (95.5, 98.0)	96.6 (95.1, 97.8)	0.2 (-1.5, 2.0)
23F	77.9 (74.9, 80.7)	85.5 (82.9, 87.9)	-7.6 (-11.4, -3.9)
추가 혈청형^f			
8	96.8 (95.3, 97.9)	^f , g	11.2 (8.6, 14.0)
10A	82.2 (79.5, 84.8)	^f , g	-3.3 (-6.9, 0.3)
11A	92.7 (90.7, 94.4)	^f , g	7.1 (4.2, 10.2)
12F	48.0 (44.6, 51.5)	^f , g	-37.5 (-41.6, -33.3)
15B	98.2 (97.0, 99.0)	^f , g	12.7 (10.2, 15.4)
22F	98.3 (97.2, 99.1)	^f , g	12.8 (10.3, 15.5)
33F	86.7 (84.2, 88.9)	^f , g	1.1 (-2.2, 4.5)

약어: IgG = 면역글로불린 G.

참고: 사전 정의된 IgG 농도는 혈청형 5, 6B, 12F 및 19A를 제외한 모든 혈청형에 대해 $\geq 0.35 \mu\text{g/mL}$ 였으며, 혈청형 5, 6B, 12F 및 19A는 각각 $\geq 0.23 \mu\text{g/mL}$, $\geq 0.10 \mu\text{g/mL}$, $\geq 0.69 \mu\text{g/mL}$ 및 $\geq 0.12 \mu\text{g/mL}$ 이었다. 혈청형 5, 6B, 12F 및 19A의 경우, WHO ELISA를 보다 구체적인 dLIA 플랫폼과 비교했을 때 분석 범위의 하단에서 지속적으로 더 높은 IgG 항체 농도를 측정했기 때문에 원래의 $0.35 \mu\text{g/mL}$ 임계값과 일치시키고자 dLIA 임계값을 3회 투여 후 IgG 데이터에서 데밍 회귀를 통해 계산한 값을 사용했다.

a. 시험B7471011은 미국과 푸에르토리코에서 수행되었다(NCT04382326).

b. N = 유효한 분석결과가 있는 대상자 수. 이 값은 해당 백분율 계산의 분모이다.

c. Clopper and Pearson method에 기반한 정확한 양측 CI.

d. 혈청형에 대한 비열등성은 백분율 차이(이 백신-프리베나13)에 대한 양측 CI의 하한이 해당 혈청형에 대해 $>-10\%$ (10% NI 기준)인 경우 충족되었다.

e. 백분율로 표현된 비율 차이에 대한 Miettinen and Nurminen method에 기반한 양측 CI.

f. 7개 추가 혈청형의 경우, 프리베나13 군에서 혈청형 23F(프리베나13혈청형 중 백분율이 가장 낮은 혈청형, 혈청형 3 제외)에 대해 사전 정의된 IgG 농도를 가진 대상자의 백분율을 백분율 차이 계산에 사용하였다.

g. 7개 추가 혈청형의 경우, 프리베나13 군에서 혈청형 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F 및 33F에 대해 사전 정의된 IgG 농도를 가진 대상자의 백분율은 각각 1.6%, 1.2%, 1.5%, 0.1%, 2.6%, 0.9% 및 1.1%이었다.

3차투여의 1개월 후에, 모든 20개의 백신 혈청형에서 이 백신 투여군의 IgG GMC는 프리베나13 투여군에서 상응하는 IgG GMC에 대해 비열등했으며, 이는 3차투여의 1개월 후에 사전 정의된 IgG 농도를 충족하는 대상자의 백분율에 기반한 비열등성 기준을 충족하지 못한 6가지 혈청형도 포함되었다. 13가지 일치하는 혈청형 각각에 대해, 이

백신 투여군의 IgG GMC는 프리베나13 투여군에 상응하는 IgG GMC에 대해 비열등이었다. 7개의 추가 혈청형 각각에 대해, 이 백신 투여군의 IgG GMC는 프리베나13 투여군의 혈청형 19A에 대한 IgG GMC(혈청형3을 제외하고 13개의 일치하는 백신 혈청형 중 가장 낮은 결과 값)에 대해 비열등하였다(표 7).

[표 7] 2, 4, 6 및 12-15개월에 접종된 대상자의 3차투여의 1개월 후 혈청형-특이적 폐렴구균 IgG GMCs($\mu\text{g/mL}$) 및 GMC 비율- B7471011^a

폐렴구균 혈청형	이 백신 N ^b =831-833	프리베나13 N ^b =801-802	이 백신/프리베나13 GMC Ratio ^d (95% CI ^{d,e})
	GMC ^c (95% CI ^c)	GMC ^c (95% CI ^c)	
혈청형			
1	0.74 (0.70, 0.79)	1.14 (1.06, 1.22)	0.65 (0.59, 0.72)
3	0.36 (0.33, 0.38)	0.51 (0.48, 0.55)	0.70 (0.64, 0.76)
4	0.75 (0.70, 0.81)	1.08 (1.00, 1.17)	0.70 (0.63, 0.78)
5	0.66 (0.61, 0.71)	0.96 (0.88, 1.04)	0.69 (0.61, 0.77)
6A	1.95 (1.81, 2.10)	2.69 (2.48, 2.92)	0.72 (0.65, 0.81)
6B	0.61 (0.55, 0.68)	1.02 (0.91, 1.14)	0.60 (0.51, 0.70)
7F	1.71 (1.62, 1.81)	2.29 (2.16, 2.43)	0.75 (0.69, 0.81)
9V	0.87 (0.81, 0.93)	1.21 (1.12, 1.30)	0.72 (0.65, 0.80)
14	2.16 (2.01, 2.33)	2.72 (2.51, 2.95)	0.79 (0.71, 0.89)
18C	1.31 (1.23, 1.39)	1.71 (1.59, 1.84)	0.77 (0.70, 0.84)
19A	0.72 (0.67, 0.76)	0.91 (0.85, 0.97)	0.79 (0.72, 0.86)
19F	1.59 (1.50, 1.67)	2.00 (1.88, 2.12)	0.79 (0.73, 0.86)
23F	0.82 (0.75, 0.90)	1.25 (1.14, 1.37)	0.66 (0.58, 0.75)
추가 혈청형^f			
8	1.80 (1.70, 1.91)	f, g	1.98 (1.81, 2.16)
10A	1.21 (1.09, 1.33)	f, g	1.32 (1.18, 1.49)
11A	1.39 (1.30, 1.48)	f, g	1.52 (1.39, 1.67)
12F	0.55 (0.50, 0.60)	f, g	0.60 (0.54, 0.67)
15B	4.40 (4.11, 4.71)	f, g	4.82 (4.39, 5.30)
22F	3.71 (3.45, 3.99)	f, g	4.06 (3.68, 4.48)
33F	1.49 (1.36, 1.64)	f, g	1.64 (1.46, 1.83)

약어: GMC = 기하평균 농도; IgG = 면역글로불린G; LLOQ = 정량 하한.

참고: LLOQ 미만의 분석결과는 분석에서 0.5 × LLOQ로 설정되었다.

a. 시험B7471011은 미국과 푸에르토리코에서 수행되었다(NCT04382326).

b. N = 유효한 IgG 농도를 가진 대상자 수.

c. GMC 및 양측CI는 농도의 평균로그 및 해당 CI(Student t 분포 기반)를 지수화하여 계산되었다.

d. 혈청형에 대한 비열등성은 IgG GMC 비율(이 백신/프리베나13)의 양측 CI 하한이 해당 혈청형에 대해 >0.5(2배 NI 기준) 일 때 충족되었다.

e. 양측CI는 IgG 농도의 로그변환 평균 차이(이 백신-프리베나13)와 이에 상응하는 CI(Student t 분포 기반)를 지수화하여 계산하였다.

f. 7개 추가 혈청형의 경우, 프리베나13 투여군에서 혈청형 19A(혈청형3을 제외한 가장 낮은 IgG GMC를 가진 프리베나13 혈청형)에 대한 IgG GMC를 GMC비율 계산에 사용하였다.

g. 7개 추가 혈청형의 경우, 프리베나13 투여군의 혈청형 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F 및 33F에

[표 7] 2, 4, 6 및 12-15개월에 접종된 대상자의 3차투여의 1개월 후 혈청형-특이적 폐렴구균 IgG GMCs($\mu\text{g/mL}$) 및 GMC 비율- B7471011^a

대한 IgG GMC는 각각 0.02 $\mu\text{g/mL}$, 0.01 $\mu\text{g/mL}$, 0.02 $\mu\text{g/mL}$, 0.01 $\mu\text{g/mL}$, 0.03 $\mu\text{g/mL}$, 0.01 $\mu\text{g/mL}$ 및 0.02 $\mu\text{g/mL}$ 이었다.

■ 이 백신 4회투여 후 폐렴구균 IgG항체 반응

13가지 일치하는 혈청형 각각에 대해, 이 백신 투여군의 IgG GMC는 프리베나13 투여군에서 상응하는 IgG GMC에 대해 비열등이었다. 7개 추가 혈청형 각각에 대해, 이 백신 투여군의 IgG GMC는 프리베나13 투여군의 혈청형 1(혈청형 3을 제외한 13가지 일치하는 백신 혈청형 중 가장 낮은 결과)에 대한 IgG GMC보다 비열등이었다(표 8).

[표 8] 2, 4, 6 및 12-15개월에 4회투여의 1개월 후 혈청형-특이적 폐렴구균 IgG GMCs($\mu\text{g/mL}$) 및 GMC비율- B7471011^a

	이 백신 N ^b =753-755	프리베나13 N ^b =744-745	이 백신/프리베나13 GMC Ratio ^d (95% CI ^{d,e})
	GMC ^c (95% CI ^c)	GMC ^c (95% CI ^c)	
혈청형			
1	1.47 (1.37, 1.57)	2.12 (1.97, 2.27)	0.69 (0.63, 0.76)
3	0.56 (0.53, 0.60)	0.85 (0.80, 0.90)	0.66 (0.61, 0.73)
4	3.77 (3.52, 4.04)	4.84 (4.50, 5.22)	0.78 (0.70, 0.86)
5	1.87 (1.74, 2.00)	2.51 (2.33, 2.70)	0.74 (0.67, 0.82)
6A	9.01 (8.45, 9.61)	11.69 (10.91, 12.53)	0.77 (0.70, 0.85)
6B	4.01 (3.70, 4.35)	5.74 (5.27, 6.24)	0.70 (0.62, 0.79)
7F	3.91 (3.70, 4.14)	5.18 (4.88, 5.49)	0.76 (0.70, 0.82)
9V	3.44 (3.23, 3.67)	4.30 (4.02, 4.59)	0.80 (0.73, 0.88)
14	5.68 (5.27, 6.12)	6.34 (5.88, 6.83)	0.90 (0.81, 1.00)
18C	3.46 (3.24, 3.70)	4.69 (4.34, 5.05)	0.74 (0.67, 0.82)
19A	3.53 (3.30, 3.77)	4.13 (3.84, 4.45)	0.85 (0.77, 0.94)
19F	5.01 (4.68, 5.36)	5.79 (5.36, 6.25)	0.86 (0.78, 0.96)
23F	3.95 (3.63, 4.31)	6.18 (5.66, 6.75)	0.64 (0.57, 0.72)
추가 혈청형^f			
8	3.97 (3.73, 4.22)	f, g	1.87 (1.71, 2.06)
10A	6.22 (5.75, 6.72)	f, g	2.94 (2.64, 3.26)
11A	3.53 (3.31, 3.78)	f, g	1.67 (1.51, 1.84)
12F	1.85 (1.73, 1.99)	f, g	0.88 (0.79, 0.97)
15B	12.59 (11.78, 13.45)	f, g	5.95 (5.39, 6.55)
22F	10.60 (9.92, 11.33)	f, g	5.01 (4.54, 5.52)
33F	9.31 (8.71, 9.96)	f, g	4.40 (3.99, 4.85)

약어: GMC = 기하평균 농도; IgG = 면역글로불린G; LLOQ = 정량하한.

참고: LLOQ 미만의 분석 결과는 분석에서 0.5 × LLOQ로 설정되었다.

a. B7471011은 미국과 푸에르토리코에서 수행되었다(NCT04382326).

b. N = 유효한 IgG 농도를 가진 대상자 수.

c. GMC 및 양측CI는 농도의 평균로그 및 해당 CI(Student t 분포 기반)를 지수화하여 계산하였다.

d. 혈청형에 대한 비열등성은 IgG GMC 비율(이 백신/프리베나13)의 양측CI 하한이 해당 혈청형에 대해 > 0.5(2배 NI 기준)인 경우 충족되었다.

e. 양측 CI는 IgG 농도의 로그변환 평균 차이(이 백신-프리베나13) 및 이에 상응하는 CI(Student t 분포 기반)를 지수화하여 계산하였다.

f. 7개 추가 혈청형의 경우, 프리베나13 투여군에서 혈청형 1(혈청형 3을 제외한 가장 낮은 IgG

[표 8] 2, 4, 6 및 12-15개월에 4회투여의 1개월 후 혈청형-특이적 폐렴구균 IgG

GMCs(μ g/mL) 및 GMC비율- B7471011^a

GMC를 가진 프리베나13 혈청형)에 대한 IgG GMC를 GMC 비율 계산에 사용하였다.

g. 7개 추가 혈청형의 경우, 프리베나13 투여군의 혈청형 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F 및 33F에 대한 IgG GMC는 각각 0.03 μ g/mL, 0.01 μ g/mL, 0.02 μ g/mL, 0.01 μ g/mL, 0.02 μ g/mL, 0.00 μ g/mL 및 0.01 μ g/mL이었다.

■ 이 백신 3회 및 4회 투여 후 옴소닌식세포 활성화(OPA) 반응

시험 B7471011의 이 백신과 프리베나13을 투여받은 대상자 하위 군에서 3회 투여의 1개월 후와 4회투여의 1개월 후 혈청형별 OPA GMT를 기술적으로 평가하였다(표 9). 사전 정의된 혈청형-특이적 IgG 농도를 충족하는 대상자의 백분율에 대해 3회투여의 1개월 후 비열등성이 충족되지 않은 혈청형 1, 3, 4, 9V, 23F 및 12F의 경우, 3회투여의 1개월 후 OPA GMT는 5개의 일치하는 혈청형에 대해 투여군간 수치상 유사했고, 추가 혈청형 12F에 대한 OPA 항체반응이 생성되었다.

[표 9] 4회투여 일정에서 3차 및 4차 투여의 1개월 후 폐렴구균 OPA GMTs- B7471011^a

	이 백신 N ^b = 85-105 3차투여 후 GMT ^c (95% CI ^c)	프리베나13 N ^b = 84-113 3차투여 후 GMT ^c (95% CI ^c)	이 백신 N ^b = 80-99 4차투여 후 GMT ^c (95% CI ^c)	프리베나13 N ^b = 77-103 4차투여 후 GMT ^c (95% CI ^c)
혈청형				
1	26 (21, 33)	34 (27, 42)	36 (27, 48)	66 (50, 87)
3	51 (43, 61)	63 (53, 76)	62 (49, 78)	102 (86, 120)
4	339 (252, 455)	280 (207, 378)	621 (435, 887)	961 (714, 1294)
5	32 (27, 39)	39 (32, 47)	55 (45, 67)	69 (54, 87)
6A	910 (763, 1084)	936 (757, 1156)	1384 (1092, 1753)	1767(1329, 2348)
6B	318 (242, 419)	516 (409, 651)	666 (489, 906)	1211 (861, 1703)
	1222 (1020, 1465)	1149 (926, 1424)	2022 (1673, 2444)	2099 (1741, 2531)
7F				
9V	661 (482, 906)	594 (421, 838)	2609 (1913, 3558)	3210 (2500, 4123)
14	415 (323, 535)	420 (330, 535)	667 (523, 850)	593 (462, 761)
18C	1153 (910, 1460)	996 (754, 1317)	1973 (1472, 2643)	2425 (1914, 3072)
19A	108 (78, 149)	109 (79, 151)	844 (622, 1145)	1357 (1007, 1829)
19F	84 (67, 105)	116 (90, 149)	246 (179, 337)	373 (272, 513)
23F	255 (186, 350)	295 (215, 406)	827 (554, 1235)	1532 (1118, 2100)
추가 혈청형				
8	665 (503, 880)	18 (17, 20)	1228 (901, 1673)	26 (21, 31)
	2558 (1869, 3501)	37 (33, 42)	3674 (2746, 4916)	57 (44, 74)
10A				
11A	289 (212, 395)	50 (46, 55)	2728 (1975, 3768)	69 (53, 89)
	7677 (5952, 9901)	28 (24, 33)	9320 (7037, 12343)	31 (26, 37)
12F				
	1560 (1090, 2233)	18 (16, 22)	3035 (2138, 4308)	23 (17, 30)
15B				
	6797 (5170, 8936)	9 (9, 9)	11077 (7956, 15422)	15 (11, 20)
22F				
	7388 (4803, 11365)	198 (177, 220)	19216 (13193, 27990)	363 (292, 451)
33F				

약어: GMT = 기하평균 역가; LLOQ = 정량하한; OPA = 옴소닌식세포 활성화.

참고: LLOQ 미만의 분석 결과는 분석에서 0.5 × LLOQ로 설정되었다.

참고: OPA 역가는 두 백신 군이 동등하게 대표되도록 무작위로 선택된 대상자 하위군의 혈청에서 결정되었다.

a. 시험 B7471011은 미국과 푸에르토리코에서 수행되었다(NCT04382326).

b. N = 유효한 OPA 역가를 가진 대상자 수.

c. GMT와 양측 CI는 역가의 평균 로그와 해당 CI(student t 분포 기반)를 지수화하여

[표 9] 4회투여 일정에서 3차 및 4차 투여의 1개월 후 폐렴구균 OPA GMTs- B7471011^a

	이 백신 N ^b = 85-105 3차투여 후 GMT ^c (95% CI ^c)	프리베나13 N ^b = 84-113 3차투여 후 GMT ^c (95% CI ^c)	이 백신 N ^b = 80-99 4차투여 후 GMT ^c (95% CI ^c)	프리베나13 N ^b = 77-103 4차투여 후 GMT ^c (95% CI ^c)
--	--	--	---	--

계산하였다.

- 생후 15개월에서-18세 미만의 소아에서 면역반응

다기관, 단일군 임상시험(시험1014)에서 대상자들은 연령군별로(그룹당 약 200명의 대상자) 시험에 등록하여, 아래에 기술된 바와 같이 이 백신 단위 용량을 투여받았다.

■ 이전에 프리베나13을 접종한 생후 15개월에서-5세 미만의 소아

생후 15개월에서-24개월 미만 및 2세에서-5세 미만 연령군에서 대상자는 이전에 프리베나13을 3회 또는 4회 접종했다. 이전에 프리베나13을 접종했던 생후 15개월에서-5세 미만 대상자에서, 이 백신 20개의 모든 백신 혈청형에 대해 IgG 농도 증가가 이 백신 투여 전부터 투여 후 1개월까지 관찰되었다. 7개 추가 혈청형에 대해 관찰된 IgG 기하평균증가(GMFR)는 27.9-1847.7 범위였으며 IgG GMC의 증가는 이 백신 투여 전부터 이 백신 투여 후 1개월까지 20개 백신 혈청형 모두에서 관찰되었다. 생후 15개월에서-24개월 미만 영아의 83.2%-100.0%에서 7개 추가 혈청형 중 6개에 대해 미리 정의된 IgG 농도를 가졌고, 혈청형 12F는 40.0%였다.

■ 이전 접종이력이 없거나 프리베나13 또는 프리베나(7가 폐렴구균 결합백신)로 접종을 받은 5세에서-18세 미만의 소아

시험에서 5세에서-10세 미만, 10세에서-18세 미만 연령군의 대상자는 예방접종 이력이 없거나 이전에 프리베나13 또는 프리베나(7가 폐렴구균 결합백신)을 접종했을 수 있다. 5세에서-18세 미만 대상자에 이 백신 단위투여 후 20개의 백신 혈청형에서 강력한 IgG 및 OPA 면역반응이 유도되었다. 7개 추가 혈청형에 대한 OPA GMFR은 11.5-499.0 범위였고, 모든 20개의 백신 혈청형에 대해 OPA GMT 상승이 관찰되었다.

<성인에서 이 백신의 임상시험>

- 폐렴구균 백신 접종이력이 없던 성인에서의 면역반응

미국 및 스웨덴에서 이 백신의 면역원성 평가를 위해 다양한 성인 연령군과 폐렴구균 백신 접종이력이 없던 대상자를 대상으로 제3상 임상시험 B7471007을 수행했다.

이 시험에는 만성 심혈관질환, 만성 폐질환, 신장장애, 당뇨병, 만성 간질환, 중대한 폐렴구균성 폐렴 및 IPD 위험을 증가시키는 것으로 알려진 의학적 위험상태 및 행동(예: 흡연)을 포함하여 안정적인 기저상태가 있는 면역력이 있거나 또는 건강한 대상자가 포함되었다. 핵심시험(시험1007)에서 이러한 위험요인은 60세 이상, 50-59세 및 18-49세 대상자의 각각 34%, 32% 및 26%에서 확인되었다. 안정적인 의학적상태는 이전 6주 동안 치료에 유의미한 변화가 요구되지 않거나(즉, 질병악화로 인한 새로운 치료요법으로 변경) 또는 시험백신 투여 전 12주 이내에 질병악화로 입원이 요구되지 않았던 의학적 상태로 정의되었다.

이 시험에서 이 백신과 대조군 폐렴구균 백신에 의해 유도된 면역반응은 OPA 분석으로 측정되었다. OPA 분석은 *S. pneumoniae*에 대한 기능적항체를 측정한다.

■ 이 백신, 프리베나 13 및 PPSV23의 면역반응 비교

미국 및 스웨덴에서 실시된 이 백신의 무작위배정, 활성대조, 이중맹검, 비열등성 임상시험(핵심시험1007)에서, 폐렴구균 백신의 접종경험이 없는 18세 이상을 등록당시 연령기준으로 3개 코호트 중 하나에 등록했고(18-49세, 50-59세, 60세 이상), 이 백신 또는 대조약에 무작위배정하였다. 60세 이상 대상자를 1:1로 무작위배정하여, 이 백신(n=1,507) 투여의 1개월 후 식염수 위약 투여, 또는 프리베나13(n=1,490) 투여의 1개월 후 PPSV23을 투여했다. 18-49세 및 50-59세 대상자가 무작위로 배정되었으며(3:1 비율), 이들은 이 백신(18-49세: n=335; 50-59세: n=334) 또는 프리베나13(18-49세: n=112; 50-59세: n=111)을 투여받았다.

혈청형별 OPA GMT는 1차 백신접종 전 그리고 각 백신접종의 후 1개월에 측정되었다. GMT 비율(이 백신/프리베나13; 이 백신/PPSV23)의 양측 95% CI 하한이 0.5를 초과하면, 해당 혈청형에 대한 대조백신 대비 이 백신 면역반응의 비열등성이 충족되었다(백신접종 1개월 후 OPA GMT).

60세 이상 대상자에서 백신접종 1개월 후에 13개 일치 혈청형 모두에 대한 면역반응은 프리베나13 대비 이 백신에서 열등하지 않았다. 일반적으로 일치 혈청형에서 프리베나13 대비 이 백신에서 수치상 더 낮은 기하평균 역가가 관찰되었지만(표 10), 이러한 결과의 임상적 관련성은 알려지지 않았다.

백신접종 1개월 후에 6/7 추가 혈청형에 대한 이 백신의 면역반응은 동일한 혈청형에 대해 PPSV23에 의한 면역반응보다 열등하지 않았다. 혈청형 8에 대한 반응은 사전 지정된 통계적 비열등성 기준을 벗어났다(GMT 비율에 대한 양측 95% CI의 하한은 0.5 초과가 아닌 0.49이다)(표 10). 이에 대한 임상적 관련성은 알려지지 않았다. 다른 혈청형 8 평가변수에 대한 이 백신 투여군의 보조분석에서 유리한 결과가 나타났다. 여기에는 백신접종 전에서 백신접종 후 1개월까지 GMFR이 22.1, 백신접종 전에서 백신접종 후 1개월까지 대상자의 77.8%에서 OPA 역가가 4배 이상 증가했으며, 대상자의 92.9%에서 백신접종 1개월 후 OPA 역가가 정량하한(LLOQ) 이상이였다.

[표 10] 60세 이상 대상자에서 이 백신 백신접종 1개월 후 OPA GMT는 13개의 일치 혈청형에 대해 프리베나13과 비교하고, 7개의 추가 혈청형에 대해 PPSV23과 비교했다(시험1007)^{a,b,c,d}

	이 백신 (N=1,157-1,430)	프리베나13 (N=1,390-1,419)	PPSV23 (N=1,201-1,319)	백신 비교	
	GMT ^e	GMT ^e	GMT ^e	GMT 비율 ^e	95% CI ^e
혈청형					
1	123	154		0.80	0.71, 0.90
3	41	48		0.85	0.78, 0.93
4	509	627		0.81	0.71, 0.93
5	92	110		0.83	0.74, 0.94
6A	889	1165		0.76	0.66, 0.88
6B	1115	1341		0.83	0.73, 0.95
7F	969	1129		0.86	0.77, 0.96
9V	1456	1568		0.93	0.82, 1.05
14	747	747		1.00	0.89, 1.13
18C	1253	1482		0.85	0.74, 0.97
19A	518	645		0.80	0.71, 0.90
19F	266	333		0.80	0.70, 0.91
23F	277	335		0.83	0.70, 0.97
추가 혈청형					

	이 백신 (N=1,157-1,430)	프리베나13 (N=1,390-1,419)	PPSV23 (N=1,201-1,319)	백신 비교	
	GMT ^e	GMT ^e	GMT ^e	GMT 비율 ^e	95% CI ^e
8	466		848	0.55	0.49, 0.62
10A	2008		1080	1.86	1.63, 2.12
11A	4427		2535	1.75	1.52, 2.01
12F	2539		1717	1.48	1.27, 1.72
15B	2398		769	3.12	2.62, 3.71
22F	3666		1846	1.99	1.70, 2.32
33F	5126		3721	1.38	1.21, 1.57

a. 시험1007은 미국 및 스웨덴에서 수행되었다.

b. GMT비율(이 백신/대조군 비율)의 양측 95%CI 하한이 0.5보다 큰 경우 혈청형에 대한 비열등성이 충족되었다(비열등성의 2배 기준).

c. 정량하한(LLOQ) 미만의 분석결과는 0.5 × 정량하한(LLOQ)으로 설정되었다.

d. 평가 가능한 면역원성 모집단.

e. GMT 및 GMT 비율과 관련 양측 CI는 백신군, 성별, 흡연상태, 백신접종시 연령, 베이스라인 로그변환 OPA 역가를 포함하는 회귀모델을 사용하여 로그변환된 OPA 역가분석을 기반으로 한다.

■ 18-59세 성인에서의 면역원성

시험1007에서 50-59세 시험대상자와 18-49세 시험대상자가 이 백신 또는 프리베나13으로 1회 백신접종을 받도록 무작위배정되었다(3:1 비율). 혈청형별 OPA GMT는 백신접종 전 및 백신접종의 1개월 후 측정되었다. 두 백신 모두 고령에 비해 젊은 대상자에서 더 높은 면역반응이 관찰되었다. 18-49세 및 50-59세 성인에서의 적응증을 뒷받침하기 위해, 이 백신을 투여한 60-64세 대상자와 젊은 연령군에 대한 비열등성 분석을 혈청형별로 수행했다. 각 20개 혈청형에 대한 GMT비율(이 백신 18-49세/60-64세 및 50-59세/60-64세)의 양측 95%CI 하한이 0.5 초과이면 비열등성이 입증된다. 이 백신은 백신접종의 1개월 후에 20개의 모든 백신 혈청형에 대해 두개 젊은 연령군에서의 면역반응은 60-64세 대상자에서의 반응 대비 비열등했다(표 11).

시험에서 면역원성 평가를 위한 활성 대조군으로 계획되지는 않았으나, 사후 기술분석에서는 18-59세 대상자에서 프리베나13과 일치하는 혈청형에 대해 이 백신 투여의 1개월 후 OPA 기하평균 역가가 일반적으로 수치상 더 낮았다. 이러한 결과의 임상적 관련성은 알려져 있지 않다.

1) 위에서 언급한 바와 같이 위험요인이 있는 사람들이 이 시험에 포함되었다. 시험된 모든 연령군에서 일반적으로 위험요인이 없는 대상자에 비해 위험요인이 있는 대상자에서 수치적으로 더 낮은 면역반응이 관찰되었다. 이 관찰의 임상적 관련성은 알려져 있지 않다.

²⁰ [표 11] 18-49세 또는 50-59세 대상자 대비 60-64세 대상자에서 이 백신 투여 1개월 후 OPA GMT 비교(시험1007)^{a,b,c,d}

	18-49세 (N=251-317)	60-64세 (N=765-941)	60-64세 대비 18-49세 GMT 비율 ^e (95% CI) ^e	50-59세 (N=266-320)	60-64세 (N=765-941)	60-64세 대비 50-59세 GMT 비율 ^e (95% CI) ^e
	GMT ^e	GMT ^e		GMT ^e	GMT ^e	
혈청형						

	18-49세 (N=251-317)	60-64세 (N=765-941)	60-64세 대비 18-49세 GMT 비율 ^e (95% CI) ^e	50-59세 (N=266-320)	60-64세 (N=765-941)	60-64세 대비 50-59세 GMT 비율 ^e (95% CI) ^e
	GMT ^c	GMT ^c		GMT ^c	GMT ^c	
1	163	132	1.23 (1.01, 1.50)	136	132	1.03 (0.84, 1.26)
3	42	42	1.00 (0.87, 1.16)	43	41	1.06 (0.92, 1.22)
4	1967	594	3.31 (2.65, 4.13)	633	578	1.10 (0.87, 1.38)
5	108	97	1.11 (0.91, 1.36)	85	97	0.88 (0.72, 1.07)
6A	3931	1023	3.84 (3.06, 4.83)	1204	997	1.21 (0.95, 1.53)
6B	4260	1250	3.41 (2.73, 4.26)	1503	1199	1.25 (1.00, 1.56)
7F	1873	1187	1.58 (1.30, 1.91)	1047	1173	0.89 (0.74, 1.07)
9V	6041	1727	3.50 (2.83, 4.33)	1726	1688	1.02 (0.83, 1.26)
14	1848	773	2.39 (1.93, 2.96)	926	742	1.25 (1.01, 1.54)
18C	4460	1395	3.20 (2.53, 4.04)	1805	1355	1.33 (1.06, 1.68)
19A	1415	611	2.31 (1.91, 2.81)	618	600	1.03 (0.85, 1.25)
19F	655	301	2.17 (1.76, 2.68)	287	290	0.99 (0.80, 1.22)
23F	1559	325	4.80 (3.65, 6.32)	549	328	1.68 (1.27, 2.22)
추가 혈청형						
8	867	508	1.71 (1.38, 2.12)	487	502	0.97 (0.78, 1.20)
10A	4157	2570	1.62 (1.31, 2.00)	2520	2437	1.03 (0.84, 1.28)
11A	7169	5420	1.32 (1.04, 1.68)	6417	5249	1.22 (0.96, 1.56)
12F	5875	3075	1.91 (1.51, 2.41)	3445	3105	1.11 (0.88, 1.39)
15B	4601	3019	1.52 (1.13, 2.05)	3356	2874	1.17 (0.88, 1.56)
22F	7568	4482	1.69 (1.30, 2.20)	3808	4228	0.90 (0.69, 1.17)
33F	7977	5693	1.40 (1.10, 1.79)	5571	5445	1.02 (0.81, 1.30)

	18-49세 (N=251-317)	60-64세 (N=765-941)	60-64세 대비 18-49세 GMT 비율 ^e (95% CI) ^e	50-59세 (N=266-320)	60-64세 (N=765-941)	60-64세 대비 50-59세 GMT 비율 ^e (95% CI) ^e
	GMT ^c	GMT ^c		GMT ^c	GMT ^c	
a. 시험1007은 미국 및 스웨덴에서 수행되었다. b. GMT비율(젊은 연령군/60-64세 연령군의 비)에 대한 양측 95%CI 하한이 0.5보다 크면(비열등성의 기준 2배) 혈청형의 비열등성이 충족되었다. c. 정량화한 미만의 분석 결과는 분석에서 0.5×LLOQ로 설정되었다. d. 평가 가능한 면역원성 모집단. e. GMT, GMT 비율 및 관련 양측 CI는 연령군, 성별, 흡연상태 및 베이스라인 로그변환 OPA 역가에 회귀모델을 사용한 로그변환 OPA역가 분석을 기반으로 한다. 18-49세 대상자와 60-64세 대상자, 50-59세 대상자와 60-64세 대상자 간의 비교는 별도의 회귀모델을 기반으로 했다.						
이전에 폐렴구균 백신 접종 경험이 있는 65세 이상 성인에서의 면역원성 제3상 무작위, 개방형 임상 시험(시험 1006)에서 이전에 PPSV23, 프리베나13 또는 프리베나13과 PPSV23을 접종받은 65세 이상의 대상자에게 이 백신에 대한 면역 반응이 시험되었다. 이 백신 접종 후 1개월 시점에 20가지 백신 혈청형에 대한 OPA GMT는 이전에 프리베나13만 접종한 65세 이상의 대상자에서 수치적으로 높았고, 그 다음으로 이전에 프리베나13 및 PPSV23을 접종받은 대상자, PPSV23만 접종받은 대상자 순으로 이전에 PPSV23 백신을 접종받은 두 그룹 모두에서 면역반응이 더 낮았다.						
3) 비임상시험 정보						
토끼 대상 국소 내성 평가를 포함한 반복투여독성시험 및 생식·발생독성시험에서 사람에 대한 특별한 위험을 보이지 않았다.						

○ 저장방법 및 사용기간

유효기간 : 제조일로부터 24개월
저장방법 : 밀봉용기, 냉장(2-8 ℃) 보관

○ 제조원

구분	제조원	소재지
수입(수입자)	한국화이자제약(주)	서울특별시 중구 퇴계로 100, 5층, 6층
일부공정위탁제조(제조의뢰자)	Pfizer Europe MA EEIG	Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brussels, Belgium
일부공정위탁제조(제조사)	Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC.	1 Burt Road Andover, MA 01810, USA
일부공정위탁제조(제조사)	Wyeth Pharmaceutical Division of Wyeth Holdings LLC	4300 Oak Park Sanford, NC 27330, USA

일부공정위탁제조(제조사)	Pfizer Ireland Pharmaceuticals	Grange Castle Business Park, Clondalkin, Dublin 22, Ireland
일부공정위탁제조(제조사)	Pfizer Manufacturing Belgium N.V.	Rijksweg 12, 2870 Puurs, Belgium

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 해당사항 없음

1.4 허가조건

- (재심사) 4년

* 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조 제1항 제2호 나목

- (위해성 관리계획)

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2(위해성 관리 계획의 작성) <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부

- 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

- 해당사항 없음

1.7 사전검토

- 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타
신청일자	‘23.07.24.	‘23.07.26.	‘23.07.25.	‘23.07.26.	‘23.07.26.	-
보완요청	(1차)‘23.11.14.	(1차)‘23.11.13.	(1차)‘24.04.02.	(1차)‘23.10.11.	(1차)‘23.11.14.	-

일자	(2차)‘24.09.04.	(2차)‘24.08.30.			(2차)‘24.09.02.	
보완접수 일자	(1차)‘24.07.18.	(1차)‘24.07.18.	(1차)‘24.08.16.	(1차)‘24.07.22	(1차)‘24.07.18.	-
최종처리 일자	(2차)‘24.09.19.	(2차)‘24.09.20.			(2차)‘24.09.20.	
	‘24.10.31.	‘24.10.24.	‘24.08.27.	‘24.08.09.	‘24.10.25.	-

[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 등의 품목허가·심사 규정(식약처 고시) 제6조 [별표 1] 제1부. II. 자료제출의약품.
- 8. 기타 따로 분류되지 않은 품목

구 분	자료번호	2								3				4				5				6		7	8							
		1	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)
8. 기타 따로 분류되지 않은 품목		제출자료의 범위는 개개 의약품의 특성에 따라 판단한다.																														
제출여부		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
면제사유		제4호 가목은 반복투여독성시험으로 대체 제4호 다목, 라목 및 제5호 나목, 다목, 라목은 WHO 가이드라인(2005)에 따라 면제 제4호 바목은 반복투여독성시험의 일부로서 국소내성 수행																														

- 제출자료 목록1. 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
 - 바. 기타 독성시험자료
- 5. 약리작용에 관한 자료
 - 가. 효력시험자료

- 6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
 - 나. 가교자료
- 7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료(기타 WHO 가이드라인 및 공정서 수제내용 등의 자료 등)
- 8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목은 프리베나 13주와 동일한 13개 혈청형(1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F)과 7개 추가 혈청형(8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22 및 33F)의 협막다당류에 *Corynebacterium diphtheriae* strain C7(β197)에서 유래된 CRM197 단백질을 개별적으로 접합하여 제조한 폐렴구균 접합 백신(Pneumococcal conjugate vaccine, PCV)임
- 비임상시험은 토끼 대상 반복투여독성시험(국소내성 포함) 및 생식·발생독성시험을 수행하였으며, 해당 동물 중에서 20가지 혈청형 각각에 대해 양성 IgG 항체 반응을 보였음. 반복투여독성시험에서 주사부위의 국소 염증 반응 및 배수 림프절 및 비장에서 림프구 증가가 관찰되었으나, 이는 알루미늄이 함유된 백신 투여 시 관찰되는 양상과 유사하였고 회복기간 후 회복되는 경향을 보였음. 20vPnC 투여 토끼 중 일부 심장 소견(경미한 심근세포의 변성/괴사 또는 심근 섬유증)이 관찰되었으나, 이 심장 소견은 후속 조사 활동을 통해 독성연구 절차 및 취급에 의한 가능성으로 백신과 관련이 없는 것으로 나타났음. 생식발생독성시험에서는 대조군(식염수)와 비교 시 각 관찰항목에 대한 평가 결과, 두 군간의 유사한 결과가 관찰되었음. 이에 임상용량에서 독성학적으로 우려될 사항은 없었음. 효력시험에서는 추가된 7가지 혈청형에 대해 마우스 및 랫드를 사용하여 면역원성을 확인하였고 각 혈청형에 대해 특이적이고 세균의 기능적 사멸과 관련된 면역반응을 유도함을 토끼에서 확인하였음.
- 초기 개발을 위한 평가로서 초기 임상시험(1상 또는 2상)은 4건(성인 3, 소아 1)을 시작으로 신청 적응증을 뒷받침하는 임상시험은 만 18세 이상 성인 대상 5건(병용투여에 대한 임상 2건 포함) 및 생후 6개월부터 만 18세 미만 소아 대상 3건이 수행되었음. 활성대조약인 프리베나13 또는 PPSV23과 유사한 안전성 프로파일을 보였으며 면역원성의 경우 기허가된 활성대조약과 비교 시 성인에서 혈청형 특이적인 OPA GMT, 소아에서는 사전에 정의된 항체가 이상인 시험대상자 비율 및 IgG GMC가 비열등함을 보여주었음
- 제출한 비임상 및 임상시험 결과를 종합적으로 검토한 결과, 신청품목의 효능·효과, 용법·용량 및 사용상의주의사항에 대한 신청사항은 인정 가능함
- 품질 및 안정성 자료의 적절성은 ‘생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정’ 제7조제1항제2호, 제7조제1항제3호, 제26조, 제28조에 따라 검토한 결과 타당함

[약어 및 정의]

- 13vPnC : 13-valent pneumococcal conjugate vaccine
- 20vPnC : 20-valent pneumococcal conjugate vaccine
- PPSV23 : 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine
- NDCMC : newly diagnosed chronic medical condition

- OPA : opsonophagocytic activity
- GMR : geometric mean ratio
- GMT : geometric mean titer
- GMFR : geometric mean fold rise
- IgG : immunoglobulin G
- HBsAg : hepatitis B surface antigen
- PT : pertussis toxoid
- FHA : filamentous hemagglutinin
- PRN : pertactin
- HBsAg : hepatitis B surface antigen
- AU/mL : arbitrary unit per milliliter
- mIU/mL : milli-international units per milliliter
- AE : adverse event
- SAE : serious adverse event
- COPD : chronic obstructive pulmonary disease
- LLOQ : lower limit of quantitation
- Hib : *Haemophilus Influenzae* Type b
- GD : gestation day
- IM : intramuscular

1. 기원 또는 발전 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 프리베나20프리필드시린지(폐렴구균·디프테리아 CRM197단백 접합 백신)
- 분류 : 백신
- 신청 효능·효과, 용법·용량, 대상 연령 등 : 생후 6주 이상 소아 및 성인을 대상으로, (1) 생후 6주부터 만 18세 미만 대상 폐렴구균 혈청형 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F에 의한 침습적 질환, 폐렴 및 급성 중이염의 예방, (2) 만 18세 이상 성인 대상 폐렴구균 혈청형 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F에 의한 침습적 질환 및 폐렴의 예방
- 약리작용 기전 : 각 혈청형에 대한 면역반응으로 혈청형 특이적 항체 생성을 유도하여 옅소년 부착, 식세포 식작용, 폐렴구균 사멸을 증가시킴으로써 폐렴구균 질환에 대한 보호 효과를 나타냄

1.2. 기원 및 개발경위

- 20vPnC는 13vPnC에 포함된 것과 동일한 13가지 혈청형 특이 피막 다당류 항원(1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F)에 더해 추가로 7가지 혈청형 특이 피막 다당류(8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, 33F)를 포함하고 있으며, 이들은 각각 개별적으로 디프테리아 독소 CRM197의 비독성 변이체에 접합되어 있음
- 13vPnC에 포함되지 않는 7가지의 추가 혈청형은 성인 모집단과 소아 모집단 모두에서 침습성 폐렴구균 질환(invasive pneumococcal disease, IPD)(정상 무균 부위에서 폐렴 연쇄구균(*Streptococcus pneumoniae*) 분리를 통해 확인된 감염)의 원인으로서 전 세계 유행물과 전 세계적으로 일반화된 지리적 분포에 근거하여 20vPnC에 포함될 혈청형으로 선택되었음. 또한, 이러한 혈청형은 항생제 내성(11A, 15B), 발병(8, 12F)과의 연관성, 보다 중증의 질병(예: 수막염 및/또는 사망률 증가와의 연관성)을 유발하는 경향(10A, 11A, 22F) 등 의학적으로 중요한 특성을 가짐. 이 7가지의 피막 다당류는 또한 23가 폐렴구균 다당류 백신(23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, PPSV23)에 비접합 다당류로 포함됨. 13vPnC에 포함된 13가지의 피막 다당류 항원을 생산하는 데 사용된 혈청형 특이 균주는 20vPnC 생산 시에도 그대로 사용되어 연속성을 유지하였고, 7가지의 추가 혈청형 특이 피막 다당류 항원(8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, 33F)에 대해서는 이전에 기허가 백신 Pnu-Immune®(PPSV23, Pneumovax 23)의 생산에 사용된 균주를 선택했는데, 이는 해당 다당류 항원에 대한 이전 임상경험이 있기 때문임. 폐렴구균 다당류 기반 백신의 작용기전은 폐렴구균 피막 다당류에 결합하여 호중구와 같은 효과기 세포에 의한 보체 매개 흡수 및 사멸을 촉진하는 항체의 유도를 통해 이루어짐.
- 비접합 백신의 한계와 13vPnC가 보장하지 않는 20vPnC의 추가 혈청형 7종으로 인한 폐렴구균 질환의 현재 및 전 세계적인 부담이 높아지고 있다는 점을 감안할 때, 성인 및 소아 모집단에서 보호 범위가 확대된 폐렴구균 접합 백신에 대한 의학적 요구가 존재함.

1.3 신청 적응증 개요 및 치료법

- 질환의 치료는 임상 증세와 항생제 감수성 검사 결과를 토대로 진행함. 이와 아울러 현재 성인 대상 이용 가능한 폐렴구균 백신은 23가지 질병 유발 혈청형에 대한 비접합 폐렴구균 피막 다당류(20vPnC에 포함된 7가지 추가 피막 다당류 포함)를 포함하는 프로디악스-23(PPSV23, 폐렴구균 다당류 백신)과 13가지 또는 15가지 질병 유발 혈청형에 대한 CRM197 접합 피막 다당류를 포함하는 프리베나13(폐렴구균 13가 접합 백신), 박스뉴반스프리필드시린지(폐렴구균 15가 접합 백신)이고, 소아에서 이용 가능한 영유아 예방접종용 폐렴구균 접합 백신은 프리베나13, 신플로릭스(폐렴구균 10가 접합 백신), 박스뉴반스프리필드시린지가 있음.

1.4. 신청 품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항(1. 다음 환자에는 투여하지 말 것) 중 이 백신의 유효성분, 첨가제 또는 디프테리아 독소이드에 과민증이 있는 자, 급성 중증의 열성질환을 앓고 있는 자는 투여하지 말 것을 포함하고 있음.

1.5. 신청 품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 만 60세 이상의 폐렴구균 백신 경험이 없는 건강한 성인을 대상으로 하는 제3상 임상시험(2021.07.30.)에 대해 승인받은 바 있음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명 칭 : 폐렴구균폴리사카라이드(혈청형 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F) - 디프테리아 CRM197 단백질 접합체(균주: *S. pneumoniae* strains (혈청형 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F), *C. diphtheriae* C7(β197) strain), (백터: pPX3520)

2.1.2. 원료의약품 시험항목

성상, pH, 단백질, 무균, 엔도독신, 확인, 유리단백질함량, 유리당류함량, 분자량분포, 잔류시액, 당류함량, 당류와 단백질함량비 측정, 용해단백질(%), O-아세틸화, 글리세롤
--

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 염화나트륨, 숙신산, 인산알루미늄, 폴리소르베이트 80, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액
무균
완제의약품
성상, pH, 단백질, 무균, 엔도톡신, 확인, 항원함량, 알루미늄함량, 폴리소르베이트80함량, 주사제실용량, 불용성이물

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	5±3 °C	유연성 용기(Flexible Container) /저밀도폴리에틸렌(LDPE)	적합
가속	25±2 °C/60±5% RH	유연성 용기(Flexible Container) /저밀도폴리에틸렌(LDPE)	적합
가혹	40±2 °C 또는 37±2 °C/75±5% RH	유연성 용기(Flexible Container) /저밀도폴리에틸렌(LDPE)	적합
	Freeze-Thaw: -20±5 °C/25±2 °C 이후 5±3 °C 또는 -25±5 °C/25±2 °C 이후 5±3 °C	유연성 용기(Flexible Container) /저밀도폴리에틸렌(LDPE)	적합
	가시광선 1,200,000 lux, UV 200 W h/m2	유연성 용기(Flexible Container) /저밀도폴리에틸렌(LDPE)	적합

3.2. 완제의약품의 안정성

- 완제의약품

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	5±3 °C	시린지/유리	적합
가속	25±2 °C/60±5% RH	시린지/유리	적합
가혹	40±2 °C/75±5% RH	시린지/유리	적합
	Freeze-Thaw: -5±3 °C/25±2 °C 이후 5±3 °C	시린지/유리	적합
	가시광선 1,200,000 lux, UV 200 W h/m2	시린지/유리	적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 밀봉용기, 냉장(2-8 °C) 보관, 제조일로부터 24개월

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

- 4.1. 독성시험자료 개요

구분	종 및 계통	투여방법	투여기간 /관찰기간(회복)	투여방법/ 투여용량(mL)	GLP 준수
----	--------	------	-------------------	-------------------	-----------

구분	종 및 계통	투여방법	투여기간 /관찰기간(회복)	투여방법/ 투여용량(mL)	GLP 준수
반복투여독성시험	토끼	근육	2주 간격, 5회	IM 주사 식염수 0.5 부형제(vehicle) 0.5 20vPnC 0.5 20vPnC 1.0	Yes
생식발생독성시험 (배태자 발생시험)	토끼	근육	교미 전 17일 및 4일, GD 10, GD 24 (총 4회)	IM 주사 식염수 0.5 20vPnC 0.5	Yes
국소내성	반복투여독성시험의 일부로서 수행함				

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 암수 토끼 대상 20vPnC를 2× 인간 임상 용량으로 5회 근육(IM) 주사(2주마다 1회 용량 투여) 시 예상된 가역적인 국소 염증 반응이 나타났으며 전신 독성의 증거는 없었음. 20vPnC를 투여한 동물 들은 백신의 20가지 혈청형 각각에 대해 양성 IgG 항체 반응을 보였음. 따라서, 20vPnC의 최대무 독성용량(no observed adverse effect level, NOAEL)은 인간 임상 용량의 2배였음. 20vPnC 투여 토 끼에서 심장 소견이 확인되기는 했으나, 이 심장 소견은 후속 조사 활동을 통해 시험물질과 관련이 없는 것으로 나타났음.
- 암컷 토끼 대상 총 4회(교미 시작 전 17일 및 4일과 임신일(gestation day, GD) 10일 및 GD 24일) 에 20vPnC를 근육(IM) 투여하였음. 각 용량군은 암컷 44마리로 구성되었으며 제왕절개 하위군에 22 마리, 한배새끼 하위군에 22마리가 배정되었으며 각 용량은 사두군에 교대로 투여하는 0.5 mL 근육 (IM) 주사로 이루어졌음. 대조군(식염수)과 비교 시 각 관찰항목에 대한 평가 결과, 두 군 간의 유사 한 결과가 관찰되었음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

시험종류	종 및 계통	투여 방법 및 용량
토끼에서 페렴 연쇄구균 20vPnC 백신의 면역원성	토끼	2회 근육 투여(0, 2주)
마우스에서 페렴 연쇄구균 혈청 형 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F,	마우스	2회 피하 투여(0, 3주)

시험종류	종 및 계통	투여 방법 및 용량
33F 접합체의 면역원성		
랫드의 20vPnC 에서 7 개의 새로운 페렴 연쇄구균 접합체의 면역원성	랫드	3회 피하 투여(0, 3, 6주)

5.2. 효력시험

- 20vPnC 제제의 면역원성을 확립하기 위해 토끼 대상 혈청형 특이 다중 Luminex 기반 및 옴소닌 포식 활성(opsonophagocytic activity, OPA) 면역분석으로 혈청을 평가했고 인체 임상 용량으로 2회 면역접종한 후 항체반응을 평가한 결과, 시험물질에 포함된 각 페렴구균 혈청에 대한 혈청 IgG 수준을 베이슬라인 대비 2-log 초과 증가시켰고 OPA 기하 평균 역가를 특이적이고 측정 가능한 정도(>20 배)로 증가시켰음. 또한 추가된 7가지 혈청형에 대해 마우스 및 랫드를 사용하여 면역원성을 확인하였음.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- WHO 가이드라인(2005, 2014)에 따라 안전성약리시험은 수행되지 않았으며 독성시험 시 신체 징후, 병리학 평가변수에서 시험물질과 관련된 중추신경계, 심혈관, 신장 또는 호흡계에 대한 이상 영향을 나타내지 않았음

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

- WHO 가이드라인(2005, 2014)에 따라 약동학시험은 수행되지 않았음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 토끼 대상 20vPnC제제에 대한 면역원성, 13vPnC 대비 추가된 7가지 혈청형에 대해 마우스 및 랫드 대상 면역원성 평가 결과, 인간 용량의 20vPnC가 각 혈청형에 특이적이고 세균의 기능적 사멸과 관련된 면역반응을 유도함을 보여주었음.
- WHO 가이드라인(2005)에 따라 안전성약리시험은 수행되지 않았으며, 대상 반복투여독성시험 중 병리학 평가변수에서 중추 신경계, 심혈관, 신장 또는 호흡계에 대한 이상 영향을 나타내지 않았음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 유럽 허가 당시 제출자료 증명서(TOC) 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 제품 개발을 위해 초기 개발 임상시험으로 성인 대상 3건(1상 B7471001(최초 인체 적용 임상시험), 1b상 B4741005, 2상 B7471002) 및 소아 1건(2상 B7471003)이 있음
- 신청 적응증을 뒷받침하기 위한 3상 임상시험은 성인 5건 임상시험[3상 B7471007(핵심), B7471008, B7471006, 3상 병용 B7471026(코비드19), B7471004(인플루엔자)], 소아 5건 임상시험[3상 B7471012(핵심, 3회 투여), B7471011(핵심, 4회 투여), B7471013, B7471014(생후 15개월~18세 미만)]이 있음. 다만 국내 소아 대상 국가예방접종일정과 상이하거나 병용백신과 상호작용 평가에 대해 가설검증이 없는 일부 임상시험 2건(B7471012, B7471026)은 제외됨

6.3. 생물약제학시험

- 해당 없음

6.4. 임상약리시험

- 최초 개발 시 아래의 1상 임상시험(최초 인체 적용)이 수행되었음 :

단계	시험번호	시험목적/설계	대상자	투여용량/방법	평가항목	주요결과
1	B7471001	만 18-49세의 건강한 성인에서 다가 페렴구균 접합 백신의 안전성 및 면역원성 평가 다기관 무작위배정 2개군 평행 설계 대조 관찰자 눈가림	만 18~49 세 / 페렴구균 백신 미경험	• 20vPnC • Tdap 단회, 근육(IM)	[일차평가변수] • 안전성 [이차평가변수] • 면역원성 - 접종 후 1개월 시점에 혈청형 특이 OPA 역가 - 접종 전부터 접종 후 1개월 시점까지 혈청형 특이 OPA GMFR	Tdap 대비 20vPnC의 안전성 및 내약성은 양호하며 혈청형 특이 OPA 및 IgG 면역반응이 유도되었음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 전체 성인 9건 및 소아 4건 임상시험이 수행되었으며 상세 임상시험은 아래와 같음. 다만 국내 영아 대상 예방접종일정과 상이하거나(B7471012(핵심, 3회 투여)) 병용백신과 상호작용 평가에 대해 가설검증이 없는(3상 병용 B7471026(코비드19)) 2건의 임상시험은 제외됨.
- (성인) 1상 B7471001(최초 인체 적용 임상시험), 1b상 B4741005, 2상 B7471002, 3상 B7471007(핵심), B7471008, B7471006, , B7471009, B7471004(인플루엔자)
- (소아) 2상 B7471003, 3상 B7471011(핵심, 4회 투여), B7471013, B7471014(생후 15개월~18세 미만)
- 신청 적응증을 위한 2상 및 3상 임상시험에 대한 개요는 아래와 같음. :

[성인]임상시험자료 7건[핵심 1건, 비핵심 6건(병용투여 1건 포함)]

단 계	시험 번호	시험목적/ 설계	대상자	투여용량/ 방법	평가항목	주요결과
3	B7471007 [핵심]	만 18세 이상의 페렴구균 백신 미경험 성인에 서 20가 페렴구 균 접합백신의 안전성 및 면역 원 평가	≥ 만 18세 / 페렴구균 백신 미경험 [코호트 1] ≥ 만 60세 [코호트 2] 만 50~59세 [코호트 3] 만 18~49세	20vPnC, 13vPnC, 또는 PPSV23 단회, 근육(IM) [코호트 1] • 20vPnC/ 식염수 • 13vPnC/ PPSV23 [코호트 2] • 20vPnC • 13vPnC [코호트 3] • 20vPnC • 13vPnC	[일차평가변수] • 안전성 - 20vPnC의 안전성 프로파일은 13vPnC(코 호트 1의 경우 PPSV23 포함)과 비교 시 유사 한 경향을 보였음 • 면역원성 - ≥만 60 세 성인에서 접종 후 1개월 시점에 혈청형 특이 OPA GMT(비열등성) [이차평가변수] • 면역원성 - 접종 후 1개월 시점에 혈청형 특이 OPA 역가 * 만 50~59세 성인에서 20가지 혈청형에 대하여 20vPnC 에 의해 유도된 면역반응이 만 60~64세 성인에서 20vPnC 에 의해 유도된 면역반응보다 비 열등성 평가 * 만 18~49세 성인에서 20vPnC 에 의해 유도된 면역반응이 만 60~64세 성인에서 20vPnC 에 의해 유도된 면역반응보다 비열등성 평가 - 접종 후 1개월까지 혈청형 특 이 OPA GMFR - 접종 후 1개월까지 혈청형 특이 OPA 역가의 ≥4배 증가 - 접종 후 1개월 시점 혈청형 특이 OPA 역가 ≥ 정량하한(LLOQ)	• 안전성 - 20vPnC의 안전성 프로파일은 13vPnC(코 호트 1의 경우 PPSV23 포함)과 비교 시 유사 한 경향을 보였음 • 면역원성 - (일차) 20vPnC의 각 혈청형은 13vPnC (공통 혈청형 13종) 또는 PPSV23(추가 혈 청형 7종)에 의해 유 도된 면역반응과 비 교 시 열등하지 않았 음. 다만 혈청형 8의 경우 PPSV23 대비 비열등성 기준을 만 족하지 못하였으나 OPA GMFR, OPA 역가 ≥4배 증가, OPA 역가 ≥LLOQ 인 시험대상자 비율 을 고려 시 13vPnC 에서 관찰된 범위 내 해당하였음. - (이차) 20vPnC에 의해 유도된 만 50~59세 및 만 18~29 세 면역반응이 만 60~64세 면역반응과 비교 시 열등하지 않 았음
3	B7471008	만 18~49세의 페 렴구균 백신 미 경험 성인을 대 상으로 20가 페 렴구균 접합 백 신 3개 로트의 안전성 및 면역 원성 평가	만 18~49 세 / 페렴구균 백신 미경험	20vPnC 3개 로트 또는 13vPnC 단회, 근육(IM)	[일차평가변수] • 안전성 - 20vPnC의 3개 로 트 전반에서 안전성 프로파일은 유사했으 며, 전반적인 안전성 프로파일은 13vPnC 과 유사하였음 • 면역원성 - 접종 전부터 접종 후 1개월까 지 혈청형 특이 OPA 역가의 배 수 증가 - 접종 전부터 접종 후 1개월까	• 안전성 - 20vPnC의 3개 로 트 전반에서 안전성 프로파일은 유사했으 며, 전반적인 안전성 프로파일은 13vPnC 과 유사하였음 • 면역원성 - 20vPnC의 3개 로 트 간 동등성이 입증 되었으며, 유사한 면 역원성을 보였음

단 계	시험 번호	시험목적/ 설계	대상자	투여용량/ 방법	평가항목	주요결과
		이중눈가림, 로트 일관성			지 혈청형 특이 OPA 역가의 ≥ 4배 증가 - 접종 후 1개월 시점 혈청형 특 이 OPA 역가 ≥ 정량하한 (LLOQ)	
3	B7471006	이전 페렴구균 백신접종을 받은 ≥ 만 65세 이상 성인을 대상으로 20가 페렴구균 접합 백신의 안 전성 및 면역원 성 평가	≥ 만 65 세 / 이전에 페렴구 균 백신접종 [코호트 A] 시험에서 백신 접종 전 ≥1 년 ~ ≤5 년 사 이 에 PPSV23 백신 접종을 받았고, 이 전 에 13vPnC 백신 접종을 받지 않음 [코호트 B] 시험에서 백신 접종 ≥6 개월 전에 13vPnC 백신접종을 받 았고, 이전에 PPSV23 백신 접종을 받지 않음 [코호트 C] 13vPnC 백신 접종 후 PPSV23 백신 접종을 받음 (시험에서 백 신접종 ≥1 년 전에 PPSV23 백신접종)	20vPnC, 13vPnC, 또는 PPSV23 단회, 근육(IM) [코호트 A] • 20vPnC • 13vPnC [코호트 B] • 20vPnC • PPSV23 [코호트 C] • 20vPnC/ 식염수 • 13vPnC/ 식염수	[일차평가변수] • 안전성 • 면역원성 - 접종 후 1개월 시점에 혈청형 특이 OPA GMT [이차평가변수] • 면역원성 - 접종 전부터 접종 후 1개월까 지 혈청형 특이 OPA GMFR - 접종 전부터 접종 후 1개월까 지 혈청형 특이 OPA 역가의 ≥ 4배 증가 - 접종 후 1개월 시점 혈청형 특 이 OPA 역가 ≥ 정량하한 (LLOQ)	• 안전성 - 13vPnC 및 PPSV23 대조군과 유사한 안 전성 프로파일을 보 였음 • 면역원성 - 20vPnC 접종 후 1 개월 시점에 각 혈청 형에 대한 OPA GMT는 이전에 13vPnC만 접종받은 시험대상자에서 가장 높고, 그 다음으로 이 전에 13vPnC 및 PPSV23 접종받은 시 험대상자였으며, 이전 에 PPSV23만 접종받 은 시험대상자가 가 장 낮은 경향을 보였 음
3	B7471009	만 60세 이상의 페렴구균 백신 미 경험 성인을 대상	≥ 만 60 세 / 이전에 페렴구 균 백신 미경	• 20vPnC/ 식염수 • 13vPnC/ 식염수	[일차평가변수] • 안전성 • 면역원성	• 안전성 - 13vPnC와 유사한 안전성 프로파일을

단 계	시험 번호	시험목적/ 설계	대상자	투여용량/ 방법	평가항목	주요결과
		으로 20가 페럼구 균 접합 백신의 안전성 및 면역원 성 평가 다기관 무작위배정 대조 이중눈가림	협	PFSV23 단회, 근육(IM)	- 접종 후 1개월 시점에 혈청형 특이 OPA GMR(비열등성) [이차평가변수] • 안전성(일본인 대상 2차 접종 (PFSV23 또는 식염수) 후 안전성) • 면역원성 - 접종 후 1개월 시점에 혈청형 특이 OPA GMT - 접종 전부터 접종 후 1개월까 지 혈청형 특이 OPA GMFR - 접종 전부터 접종 후 1개월까 지 혈청형 특이 OPA 역가의 ≥ 4배 증가 - 접종 후 1개월 시점 혈청형 특 이 OPA 역가 ≥ 정량화한 (LLOQ)	보였음 • 면역원성 - 20vPnC에 의해 유 도된 면역반응은 13vPnC(공통 혈청형 13종) 및 PFSV23(추 가 혈청형 7종 중 6 종(혈청형 8 계외)) 유도된 면역반응에 대해 열등하지 않았 음. 다만 혈청형 8의 경우 OPA GMT, OPA GMFR, OPA 역가 ≥4배 증가, OPA 역가 ≥LLOQ 인 시험대상자 비율 을 고려 시 13vPnC 에서 관찰된 범위 내 해당하였음
3	B7471004 (병용)	만 65세 이상 성인을 대상으 로 20가 페럼구 균 접합 백신을 계절성 불활화 인플루엔자 백 신(SiIV)과 병용 투여 시의 안전 성 및 면역원성 평가 다기관 무작위배정 이중눈가림	페럼구균 백신 을 투여받은 이력이 없거나 시험의 첫 백 신접종 ≥6개 월 전 페럼구 균 백신접종을 받은 이력이 있는 만 65세 이상 건강한 성인	• 병용투여: QIV+20vPnC / Saline • 단독투여: QIV+Saline / 20vPnC 단회, 근육(IM)	[일차평가변수] • 안전성 • 면역원성 - 단독 대비 병용 투여 시 20vPnC 접종 후 1개월 시점에 혈청형 특이 OPA GMT(비열등 성) - 단독 대비 병용 투여 시 QIV 접종 후 1개월 시점에 항원 특 이 HAI GMT(비열등성) [이차평가변수] • 면역원성 - (20vPnC) 접종 전과 후 1개월 시점에 혈청형 특이 OPA GMFR - (20vPnC) 접종 전과 후 1개월 시점에 혈청형 특이 OPA 역가 가 4배 이상 증가한 시험대상자 비율 - (SiIV) 접종 전과 후 1개월 시 점에서 병용백신에 포함된 HAI 역가 증가 비율(GMFR)	• 안전성 - 병용투여 시 안전 성 프로파일은 단독 투여 시와 비교 시 유사하였음 • 면역원성 - QIV와 20vPnC 병 용투여 후 면역반응 은 각 단독투여 후 면역반응과 비교 시 열등하지 않았음
2	B7471002	만 60-64세의 성 인을 대상으로 다가 페럼구균	만 60~64 세 / 페럼구균 백신 미경험	• 20vPnC/ 식염수 • 13vPnC/	[일차평가변수] • 안전성	• 안전성 - 13vPnC와 안전성 프로파일은 유사하였음

단 계	시험 번호	시험목적/ 설계	대상자	투여용량/ 방법	평가항목	주요결과
		접합 백신의 안 전성 및 면역원 성 평가 다기관 무작위배정 대조 이중눈가림		PFSV23 단회, 근육(IM)	[이차평가변수] • 면역원성 - 접종 후 1개월 시점에 혈청형 특이 OPA GMT - 접종 전부터 접종 후 1개월 시점까지 혈청형 특이 OPA GMFR	• 면역원성 - 20vPnC에 의해 유 도된 혈청형 20종에 대한 면역반응은 13vPnC에 의해 유도 된 것보다 다소 낮고 PFSV23에 의해 유도 된 것보다 높은 경향 을 보였음
	1b B7471005	만 18-49세의 건 강한 일본인 성 인에서 다가 페 럼구균 접합 백 신의 안전성 및 면역원성 평가 다기관 무작위배정 대조 이중눈가림	만 18~49 세 / 페럼구균 백신 미경험	• 20vPnC [redacted] • 13vPnC 단회, 근육(IM)	[일차평가변수] • 안전성 [이차평가변수] • 면역원성 - 백신 접종 후 1개월 시점에 혈청형 특이 OPA 역가	• 유사한 안전성을 보였음 • 혈청형 특이 기능 적 OPA 면역반응을 유도하였음

[소아] 임상시험자료 4건[핵심 1건, 비핵심 3건]

단 계	시험 번호	시험목적/ 설계	대상자	투여용량/ 방법	평가항목	주요결과
3	B7471011 [핵심]	건강한 영아에 서 20가 페럼구 균 접합 백신의 안전성 및 면역 원성 평가 다기관 무작위배정 대조 이중눈가림	생 후 2개월 (≥ 42~ ≤ 98일) 영아	• 20vPnC • 13vPnC 4회(생후 2, 4, 6, 12~15개월), 근육(IM) [병용백신(4)] Pediarix(DTaP- HepB-IPV) Hiberix(Hib) 항원에 대한 3차 투여 후 1개월 시점에 사전에 정의된 항체 수 준을 보인 시험대상자 비율(비 열등성)	[일차평가변수] • 안전성 • 면역원성 - 3차 접종 후 1개월 시점에 사 전에 정의된 혈청형 특이 IgG 농도를 보인 시험대상자 비율 (비열등성) - 4차 접종 후 1개월 시점에 IgG 농도(GMC)의 기하평균비 (GMR)(비열등성) - 병용백신(Pediarix, Hiberix) 항원에 대한 3차 투여 후 1개월 시점에 사전에 정의된 항체 수 준을 보인 시험대상자 비율(비 열등성) [이차평가변수] • 면역원성 - 3회 접종 후 1개월 시점에 혈	• 안전성 - 13vPnC와 안전성 프로파일은 유사하였 음 • 면역원성 - 20vPnC은 활성대 조(13vPnC) 대비 열 등하지 않았음. 다만 일부 혈청형(공통: 1, 3, 4, 9V, 23F; 추가: 12F)의 경우, 3차 접 종 후 1개월 시점에 비열등성 기준을 만 족하지 않았으나, GMR에서 열등하지 않았고, 4차 접종 시 1개월 시점에 13vPnC 대비 모두 열등하지 않았음

단 계	시험 번호	시험목적/ 설계	대상자	투여용량/ 방법	평가항목	주요결과
					청형 특이 IgG 농도의 GMR(비열등성) - 3차 및 4차 접종 후 1개월 시점에 혈청형 특이 OPA GMT - 4차 접종 후 1개월 시점에 혈청형 특이 IgG 농도 - 3차 접종 후 1개월 시점부터 4차 접종 전, 4차 접종 후 1개월까지 혈청형 특이 IgG 농도의 기하평균증가 비율(GMFR) - 병용백신 접종 시 3차 (Hiberix/대체기준적용/기술) 또는 4차(엘엘알II 및 바리박스/비열등성) 접종 후 1개월 시점에 병용백신의 항원에 대한 항체 수준	- 20vPnC와 병용투여 시 병용백신 항원에 대해 항체 수준은 13vPnC과 병용투여와 비교 시 열등하지 않았음
3	B7471013	건강한 영아에서 20가 폐렴구균 접합 백신의 안전성 평가 다기관 무작위배정 대조 이중눈가림	생후 2개월(≥ 42~≤98일) 영아	• 20vPnC • 13vPnC 4회(생후 2, 4, 6, 12~15개월), 근육(IM)	[일차평가변수] • 안전성	• 안전성 - 13vPnC와 안전성 프로파일은 유사하였음
3	B7471014 (Catch-up)	생후 15개월부터 17세까지의 건강한 소아를 대상으로 20가 폐렴구균 접합 백신의 안전성 및 면역원성 평가 다기관 단일군, 공개	생후 ≥15개월~<18세 [코호트 1] ≥15~<24개월 [코호트 2] ≥2~<5세 * 코호트 1과 2는 13vPnC를 최소 3회 접종 [코호트 3] ≥5~<10세 [코호트 4] ≥10~<18세 * 코호트 3과	• 20vPnC 단회, 근육(IM)	[일차평가변수] • 안전성 • 면역원성 - (코호트 1, 2) 추가 혈청형 7종에 대한 혈청형 특이 IgG 농도의 GMFR(우월성) - (코호트 3, 4) 추가 혈청형 7종에 대한 혈청형 특이 OPA 역가의 GMFR(우월성) [이차평가변수] • 면역원성 - (코호트 1) 접종 후 1개월 시점에 추가 혈청형 7종에 대해 혈청형 특이 IgG 농도를 보인 시험대상자 비율 - (코호트 2, 3, 4) 접종 전부터 후 1개월 시점에 추가 혈청형 7종에 대해 혈청형 특이 OPA 역가의 4배 이상 상승	• 안전성 - 전체 안전성 프로파일에서 특이사항은 없었으며, 13vPnC와 유사하였음 • 면역원성 - 20vPnC 접종 후 1개월 시점에 추가 혈청형 7종에 대해 사전에 정의된 우월성 기준을 만족하였음 - 20vPnC는 모든 연령 코호트에서 접종 전부터 접종 후 1개월까지 IgG GMC 및 OPA GMT 증가 등 면역반응을 유도했음

단 계	시험 번호	시험목적/ 설계	대상자	투여용량/ 방법	평가항목	주요결과
			4는 폐렴구균 접합 백신 접종 경험이 있거나 없음		을 보인 시험대상자 비율 - 접종 전 및 후 1개월 시점의 혈청형 20종에 대해 혈청형 특이 IgG GMC - 접종 전부터 접종 후 1개월까지 혈청형 13종에 대한 혈청형 특이 IgG GMFR(코호트 1, 2) - 접종 전부터 접종 후 1개월까지 혈청형 20종에 대한 혈청형 특이 IgG GMFR(코호트 1, 2) - 접종 전 및 후 1개월 시점의 혈청형 20종에 대한 혈청형 특이 OPA 역가의 GMT - 접종 전 및 후 1개월 시점의 혈청형 20종에 대한 혈청형 특이 OPA 역가의 GMFR(코호트 1, 2) - 접종 전 및 후 1개월 시점의 혈청형 13종에 대한 혈청형 특이 OPA 역가의 GMFR(코호트 3, 4)	
2	B7471008	건강한 영아를 대상으로 다가 폐렴구균 접합 백신의 안전성 및 면역원성 평가 다기관 무작위배정 활성대조 이중눈가림	생후 2개월(≥ 42 ~ ≤ 98 일) 영아	• 20vPnC • 13vPnC 4회(생후 2, 4, 6, 12개월), 근육(IM)	[일차평가변수] • 안전성 [이차평가변수] • 면역원성 - 3차 접종 후 1개월 시점에 폐렴구균 혈청형 특이 IgG 농도 - 4차 접종 후 1개월 시점에 폐렴구균 혈청형 특이 IgG 농도	• 안전성 - 13vPnC와 안전성 프로파일은 유사하였음 • 면역원성 - 20vPnC 4차 접종에 따른 혈청형 20종에 대해 면역반응이 유도되었음

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[성인] B7471007

- **시험제목** : 만 18세 이상의 폐렴구균 백신 미경험 성인에서 20가 폐렴구균 접합백신의 안전성 및 면역원성을 평가하기 위한 제 3상, 무작위배정, 이중눈가림 임상시험

- **시험기관** : 미국의 54개 시험기관 및 스웨덴의 7개 시험기관

• 시험목적 및 평가변수

[일차평가변수]

- 안전성

- 백신접종 후 10일 이내 예측된 국소반응(주사부위 발적, 부종, 통증)
- 백신접종 후 7일 이내 예측된 전신반응(발열, 두통, 피로, 근육통, 관절통)
- 백신접종 후 1개월 이내 보고된 이상반응(AE)
- 백신접종 후 6개월 이내 보고된 중대한 AE 및 새로 진단된 만성 의학적 상태(NDCMC)
 - 면역원성

- 백신접종 후 1개월 시점에 혈청형 특이 OPA 역가
 - 만 60세 이상에서 13vPnC와 20vPnC 간 공통 13가지 혈청형에서 20vPnC가 비열등함*
 - * 양측 95% 신뢰구간(CI) 하한이 0.5(2 배 기준)보다 클 경우
 - 만 60세 이상에서 20vPnC와 PPSV23 간 추가 7가지 혈청형에서 20vPnC가 비열등함

[이차평가변수]

- 면역원성
- 백신접종 후 1개월 시점에 혈청형 특이 OPA 역가
 - 만 50~59세 20vPnC에 의해 유도된 면역반응이 만60~64세 성인에 비해 비열등함
 - * 양측 95% 신뢰구간(CI) 하한이 0.5(2 배 기준)보다 클 경우
 - 만 18~49세 20vPnC에 의해 유도된 면역반응이 만60~64세 성인에 비해 비열등함
 - * 양측 95% 신뢰구간(CI) 하한이 0.5(2 배 기준)보다 클 경우
 - 백신접종 전부터 후 1개월까지 혈청형 특이 OPA 역가의 배수 증가
 - 백신접종 전부터 후 1개월까지 혈청형 특이 OPA 역가의 ≥ 4 배 증가
 - 백신접종 후 1개월 시점 혈청형 특이 OPA 역가 $\geq$ 정량하한(LLOQ)

● 시험설계 :

- 시험대상자 : 만 18세 이상
- 3개 코호트 : (코호트 1)만 60~64세, 만 65세 이상, (코호트 2)만 50~59세, (코호트 3)만 18~49세

[코호트 1]

시험대상자는 연령에 따라 층화되었고 1차 백신접종(1차 방문)에서 20vPnC 또는 13vPnC(대조 백신)를 투여받도록 무작위 배정(1:1)되었음. 1차 백신접종에서 20vPnC를 투여받은 시험대상자는 2차 백신접종(2 차 방문)에서 식염수를 투여받았고, 1차 백신접종에서 13vPnC를 투여받은 시험대상자는 2차 백신접종(2차 방문)에서 PPSV23을 투여받았음.

[코호트 2]

1차 방문에서 20vPnC 또는 13vPnC 단회 용량을 투여받도록 무작위 배정(3:1)되었음

[코호트 3]

1차 방문에서 20vPnC 또는 13vPnC 단회 용량을 투여받도록 무작위 배정(3:1)되었음

[공통]

코호트 1, 2, 3의 시험대상자는 1차 방문 후 약 6개월(168~196일) 시점에 전화를 통해 최종 방문하여 안전성 평가(중대한 이상사례, 새롭게 진단된 만성 질환)

● 주요 선정/제외 기준

[선정기준]

- 코호트 1: 만 60세 이상의 남성 또는 여성 성인
- 코호트 2: 만 50~59세의 남성 또는 여성 성인
- 코호트 3: 만 18~49세의 남성 또는 여성 성인
- 의학적 병력 및 임상 판단을 포함한 임상 평가에 의해 시험에 적합한 것으로 확인된 성인(이전 6주 이내에 요법의 유의한 변화 또는 임상시험용 의약품 투여 전 12 주 이내에 질병 악화로 인한 입원을 필요로 하지 않는 질병으로 정의된 선제성 안정성 변이 있는 성인 포함)

[제외기준]

- 모든 허가된 또는 임상시험용 폐렴구균 백신을 사용한 이전 백신접종 또는 전체 시험 참여기간 동안 계획된 백신접종
- 폐렴구균(*S. pneumoniae*)으로 인한 미생물학적으로 입증된 침습성 질환의 병력
- 백신과 관련된 중증 약물이상반응 및/또는 20vPnC, 13vPnC 또는 기타 디프테리아 독소이드 함유 백신 또는 PPSV23 의 성

분에 대한 중증 알레르기 반응(예: 아나필락시스) 병력 등

● 임상시험용의약품

- 코호트 1의 1차 백신접종과 코호트 2 및 3 에게 투여된 단일 백신접종 시, 눈가림된 시험기관 연구진이 비우세 팔의 삼각근에 0.5 mL 용량의 20vPnC 또는 13vPnC 를 근육내 투여했음(20vPnC 와 13vPnC 는 외형이 동일함). 2차 백신접종(코호트 1만 해당)에서, 3차 눈가림 해제된 시험기관 연구진이 0.5 mL 용량의 식염수 또는 PPSV23을 조제하여 투여하고, 눈가림된 시험대상자에게 비우세팔의 삼각근에 근육내 투여했음. 시험책임자를 포함한 다른 모든 연구진과 시험대상자는 눈가림되었음. 눈가림 해제된 시험기관 연구진은 시험대상자 평가에 참여하지 않았음.

● 시험대상자 수 : 총 3009명

- 코호트 1 : (전체) 3009/(1회 투여) 2997/(완료)2835명(94.2%)
 - * 코호트 1에서, 시험대상자의 12.9%가 $\geq$ 만 70 세였으며, 이는 $\geq$ 만 65 세 시험대상자의 38.3%에 해당하였음
- 코호트 2 : (전체) 445/(1회 투여)445/(완료)432 명(97.1%)
- 코호트 3 : (전체) 448/(1회 투여)447/(완료)423 명(94.4%)

● 결과

[면역원성 결과]

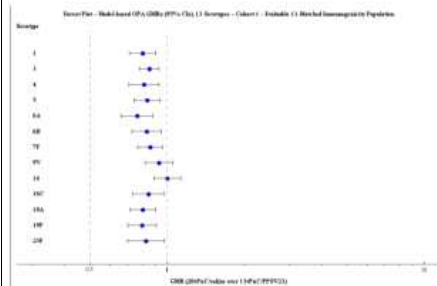
▶ 일차평가변수

1) 접종 후 1개월 시점에 혈청형 특이 OPA 역가[만 60세 이상(코호트 1)]

- 20vPnC 에 의해 유도된 13가지 상용 백신 혈청형에 대한 면역반응은 13vPnC에 의해 유도된 반응에 비열등했음
- 7가지 추가 백신 혈청형 중 6가지에 대하여 20vPnC 에 의해 유도된 면역반응은 PPSV23 에 의해 유도된 면역반응에 비열등했음. 다만, 혈청형 8은 20vPnC 후 1개월 시점에 통계적 비열등성 기준을 근소하게 벗어났으나, OPA GMT, OPA GMFR, OPA 역가가 ≥ 4 배 증가한 시험대상자의 비율, OPA 역가가 $\geq$ LLOQ 인 시험대상자의 비율을 고려 시 13vPnC에서 관찰된 범위 내 해당하였음

[공통 혈청형 13종]

- 접종 후 1개월 시점에 공통 혈청형 13종에 대한 13vPnC 대비 20vPnC의 Model-Based OPA GMRs(95% 신뢰구간 포함)

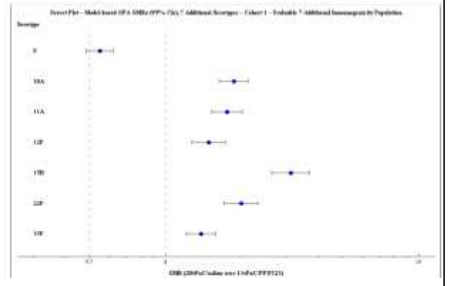


- 접종 후 1개월 시점에 공통 혈청형 13종에 대한 혈청형 특이 OPA GMT 및 GMRs

Serotype	Vaccine Group (as Randomized)				Vaccine Comparison			
	n ^a	GMT ^b	(95% CI) ^b	n ^a	GMT ^b	(95% CI) ^b	GMR ^c	(95% CI) ^c
1	1436	125.4	(112.3, 135.3)	1419	133.8	(119.2, 148.8)	0.90	(0.71, 0.98)
3	1415	40.7	(36.0, 43.8)	1411	47.8	(44.7, 51.2)	0.85	(0.78, 0.93)
4	1415	566.7	(456.5, 566.9)	1409	626.9	(563.5, 697.4)	0.91	(0.71, 0.93)
5	1418	91.6	(83.6, 102.3)	1395	106.7	(100.3, 120.3)	0.85	(0.78, 0.94)

[추가 혈청형 7종]

- 접종 후 1개월 시점에 추가 혈청형 7종에 대한 PPSV23 대비 20vPnC의 Model-Based OPA GMRs(95% 신뢰구간 포함)



- 접종 후 1개월 시점에 추가 혈청형 7종에 대한 혈청형 특이 OPA GMT 및 GMRs

Serotype	Vaccine Group (as Randomized)				Vaccine Comparison			
	n ^a	GMT ^b	(95% CI) ^b	n ^a	GMT ^b	(95% CI) ^b	GMR ^c	(95% CI) ^c
8	1374	405.6	(323.5, 513.1)	1319	848.1	(760.1, 935.2)	0.53	(0.49, 0.62)
10A	1310	2007.6	(1809.0, 2229.1)	1263	1079.9	(972.1, 1190.5)	1.86	(1.63, 2.13)
11A	1198	8426.9	(7865.5, 8993.8)	1209	2538.9	(2276.8, 2822.3)	3.32	(2.92, 3.78)

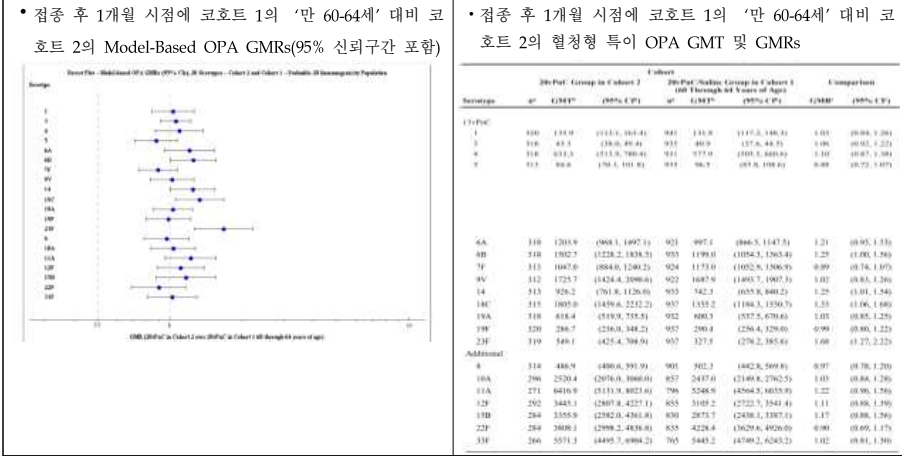
6A	1403	1409.0	(1795.0, 1996.3)	1390	1345.3	(1043.3, 1301.0)	0.76	(0.66, 0.86)
6B	1413	1313.2	(1003.3, 1239.0)	1403	1345.3	(1200.3, 1400.0)	0.63	(0.53, 0.93)
7F	1409	1406.0	(1007.0, 1076.3)	1391	1329.2	(1014.3, 1232.4)	0.96	(0.73, 0.96)
9V	1390	1435.5	(1317.5, 1400.0)	1391	1347.8	(1420.5, 1701.5)	0.03	(0.02, 1.05)
14	1419	786.7	(679.0, 821.2)	1400	786.7	(679.0, 820.3)	1.00	(0.89, 1.13)
18C	1426	1232.0	(1123.1, 1307.0)	1403	1402.3	(1330.5, 1671.3)	0.85	(0.74, 0.97)
19A	1426	517.9	(473.2, 560.0)	1398	645.3	(580.0, 707.3)	0.00	(0.0, 0.90)
19F	1421	235.0	(240.2, 284.3)	1403	333.3	(301.5, 368.3)	0.00	(0.0, 0.93)
23F	1424	276.0	(242.5, 315.2)	1409	333.1	(294.4, 381.4)	0.03	(0.0, 0.97)

▶ 이차평가변수

1) 접종 후 1개월 시점에 혈청형 특이 OPA 역가(만 60-64세 면역가교)

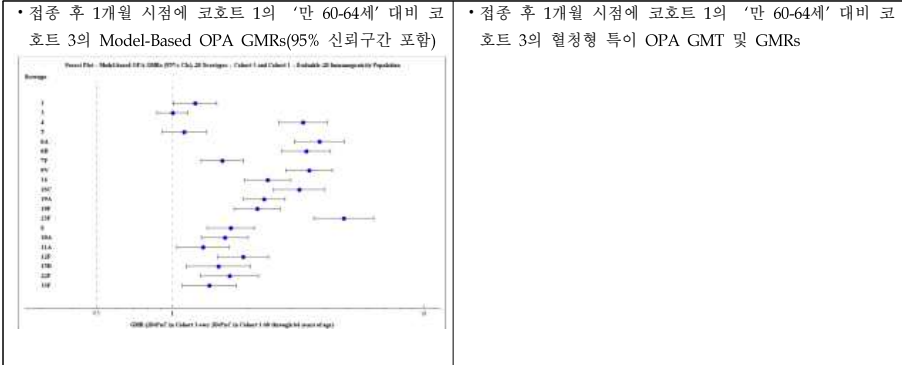
① 만 50~59세(코호트 2)

- 20vPnC에 의해 유도된 20가지 백신 혈청형에 대한 만 50~59세 성인에서의 면역반응은 만 60~64세 성인에서의 면역반응에 비열등했음



② 만 18~49세(코호트 3)

- 20vPnC 에 의해 유도된 20가지 백신 혈청형에 대한 만 18~49세 성인에서의 면역반응은 만 60~64 세 성인에서의 면역반응에 비열등했음



Serotype	Cohort 1			Cohort 2			Comparison		
	GMT	95% CI	GMT	95% CI	GMT	95% CI	GMT	95% CI	GMT
1	100	(13.0, 145.0)	93	(13.0, 145.0)	1.03	(0.93, 1.13)	1.03	(0.93, 1.13)	1.03
3	100	(13.0, 145.0)	93	(13.0, 145.0)	1.03	(0.93, 1.13)	1.03	(0.93, 1.13)	1.03
4	100	(13.0, 145.0)	93	(13.0, 145.0)	1.03	(0.93, 1.13)	1.03	(0.93, 1.13)	1.03
6A	100	(13.0, 145.0)	93	(13.0, 145.0)	1.03	(0.93, 1.13)	1.03	(0.93, 1.13)	1.03
6B	100	(13.0, 145.0)	93	(13.0, 145.0)	1.03	(0.93, 1.13)	1.03	(0.93, 1.13)	1.03
7F	100	(13.0, 145.0)	93	(13.0, 145.0)	1.03	(0.93, 1.13)	1.03	(0.93, 1.13)	1.03
9V	100	(13.0, 145.0)	93	(13.0, 145.0)	1.03	(0.93, 1.13)	1.03	(0.93, 1.13)	1.03
14	100	(13.0, 145.0)	93	(13.0, 145.0)	1.03	(0.93, 1.13)	1.03	(0.93, 1.13)	1.03
18C	100	(13.0, 145.0)	93	(13.0, 145.0)	1.03	(0.93, 1.13)	1.03	(0.93, 1.13)	1.03
19A	100	(13.0, 145.0)	93	(13.0, 145.0)	1.03	(0.93, 1.13)	1.03	(0.93, 1.13)	1.03
19F	100	(13.0, 145.0)	93	(13.0, 145.0)	1.03	(0.93, 1.13)	1.03	(0.93, 1.13)	1.03
23F	100	(13.0, 145.0)	93	(13.0, 145.0)	1.03	(0.93, 1.13)	1.03	(0.93, 1.13)	1.03

2~4) OPA GMT/ GMTFR, OPA 역가가 ≥4 배 증가한 시험대상자의 비율, OPA 역가가 ≥ LLOQ 인 시험대상자의 비율

- 모든 코호트(1, 2, 3)에서 20vPnC 후 1개월 시점에 모든 20가지 백신 혈청형에 대한 면역반응이 관찰되었음 :

① [코호트 1]만 60세 이상

• 공통 혈청형 13종에 대한 접종 전과 접종 후 1개월 시점에 혈청형 특이 OPA GMTFR

• 추가 혈청형 7종에 대한 접종 전과 접종 후 1개월 시점에 OPA GMTFR

Sampling Time Point						Sampling Time Point														
Serotype	Vaccine Group (n Randomized)	Before Vaccination 1		1 Month After Vaccination 1		1 Month After Vaccination 1		Serotype	Vaccine Group (n Randomized)	Before Vaccination 1		1 Month After Vaccination 1		1 Month After Vaccination 1						
		GMT	(95% CI)	GMT	(95% CI)	GMT	(95% CI)			GMT	(95% CI)	GMT	(95% CI)	GMT	(95% CI)					
1	13vPnC/PPSV23	1408	13.1	(11.5, 14.5)	1406	13.0	(11.5, 14.5)	13.6	(11.5, 15.3)	8	20vPnC/PPSV23	1333	24.2	(22.8, 25.7)	2338	(448.7, 585.8)	223	(38.0, 24.5)		
	13vPnC/PPSV23	1408	12.1	(10.6, 12.6)	1406	11.7	(10.1, 13.1)	11.4	(10.1, 13.0)		13vPnC/PPSV23	1293	24.0	(22.6, 25.5)	2197	(888.1, 1059.4)	404	(36.4, 40.7)		
	13vPnC/PPSV23	1401	8.6	(6.8, 9.4)	436	(8.0, 8.6)	8.8	(8.3, 9.3)	10A		1308	117.4	(106.5, 119.6)	2160	(1984.5, 2369.6)	185	(38.5, 38.8)			
	13vPnC/PPSV23	1338	8.8	(7.0, 8.3)	436	(8.0, 8.6)	8.8	(8.3, 9.3)	13vPnC/PPSV23		1174	10.9	(9.7, 12.4)	404	(675.2, 825.9)	393	(51.1, 44.1)			
	13vPnC/PPSV23	1411	16.7	(16.2, 17.1)	1018	(93.2, 110.7)	6.3	(5.6, 6.6)	13vPnC/PPSV23		1384	17.2	(16.7, 17.8)	1234	(111.5, 134.4)	7.2	(6.6, 7.8)			
6A	13vPnC/PPSV23	1312	29.2	(27.5, 31.2)	1009	(80.6, 110.9)	6.4	(3.07, 16.3)	13vPnC/PPSV23	1166	113.0	(102.3, 124.7)	1149	(1024.1, 1274.5)	10.1	(9.1, 11.1)				
	13vPnC/PPSV23	1316	31.6	(29.7, 33.5)	1023	(119.4, 144.4)	42.6	(38.2, 47.5)		13vPnC/PPSV23	973	524.8	(480.1, 569.5)	90.1	(81.1, 106.7)					
	13vPnC/PPSV23	1360	37.0	(32.5, 41.5)	1511.6	(1369, 1668)	26.8	(23.7, 29.6)		13vPnC/PPSV23	903	447.8	(396.6, 500.4)	6.6	(5.3, 6.9)					
	13vPnC/PPSV23	1347	85.5	(81.1, 90.1)	1018	(89.8, 126.8)	10.1	(11.1, 13.3)		13vPnC/PPSV23	1226	41.5	(400.49, 431.1)	2311.9	(2833.2, 3462.1)	72.4	(64.2, 81.6)			
	13vPnC/PPSV23	1355	91.2	(86.3, 96.5)	1278.5	(132.7, 133.2)	4.3	(3.3, 14.8)		13vPnC/PPSV23	1147	44.7	(41.2, 48.5)	3116.4	(1872.5, 2182.1)	12.4	(10.2, 14.5)			
6B	13vPnC/PPSV23	1313	146.4	(137.1, 155.1)	1008	(106.2, 127.3)	11.0	(9.9, 12.2)	13vPnC/PPSV23	1228	44.1	(43.0, 43.7)	2464.8	(1972.7, 2995.9)	81.4	(47.5, 44.4)				
	13vPnC/PPSV23	1324	155.7	(146.8, 164.8)	1008	(106.2, 127.3)	11.0	(9.9, 12.2)		13vPnC/PPSV23	1178	40.7	(40.7, 40.7)	847.7	(575.9, 979.8)	18.2	(15.2, 21.5)			
	13vPnC/PPSV23	1324	155.7	(146.8, 164.8)	1008	(106.2, 127.3)	11.0	(9.9, 12.2)		20vPnC/PPSV23	1178	36.6	(39.9, 40.1)	2464.8	(2092.2, 4498.6)	18.5	(16.3, 31.6)			
	13vPnC/PPSV23	1324	155.7	(146.8, 164.8)	1008	(106.2, 127.3)	11.0	(9.9, 12.2)		13vPnC/PPSV23	1136	37.7	(39.0, 45.7)	2187.7	(1956.1, 2470.3)	37.9	(32.7, 49.9)			
	13vPnC/PPSV23	1324	155.7	(146.8, 164.8)	1008	(106.2, 127.3)	11.0	(9.9, 12.2)		13vPnC/PPSV23	1080	728.6	(660.9, 795.9)	4139.7	(1708.7, 4711.5)	5.7	(5.1, 8.3)			
14	20vPnC/PPSV23	1370	80.8	(73.4, 88.0)	764.8	(69.7, 81.8)	9.3	(8.3, 10.3)	23F	20vPnC/PPSV23	1080	728.6	(660.9, 795.9)	4139.7	(1708.7, 4711.5)	5.7	(5.1, 8.3)			
	13vPnC/PPSV23	1306	95.5	(88.6, 104.1)	766.8	(72.6, 85.8)	8.3	(7.4, 8.2)		33F	20vPnC/PPSV23	1080	728.6	(660.9, 795.9)	4139.7	(1708.7, 4711.5)	5.7	(5.1, 8.3)		
	13vPnC/PPSV23	1306	95.5	(88.6, 104.1)	766.8	(72.6, 85.8)	8.3	(7.4, 8.2)			33F	20vPnC/PPSV23	1080	728.6	(660.9, 795.9)	4139.7	(1708.7, 4711.5)	5.7	(5.1, 8.3)	
	13vPnC/PPSV23	1306	95.5	(88.6, 104.1)	766.8	(72.6, 85.8)	8.3	(7.4, 8.2)				33F	20vPnC/PPSV23	1080	728.6	(660.9, 795.9)	4139.7	(1708.7, 4711.5)	5.7	(5.1, 8.3)
	13vPnC/PPSV23	1306	95.5	(88.6, 104.1)	766.8	(72.6, 85.8)	8.3	(7.4, 8.2)					33F	20vPnC/PPSV23	1080	728.6	(660.9, 795.9)	4139.7	(1708.7, 4711.5)	5.7
18C	20vPnC/PPSV23	1386	43.7	(40.2, 47.4)	1460.4	(180.4, 182.2)	17.7	(53.5, 42.5)	19A					20vPnC/PPSV23	1386	43.7	(40.2, 47.4)	1460.4	(180.4, 182.2)	17.7
	20vPnC/PPSV23	1400	27.8	(27.7, 30.1)	564.4	(57.6, 67.9)	31.0	(10.8, 25.3)		19A				20vPnC/PPSV23	1386	43.7	(40.2, 47.4)	1460.4	(180.4, 182.2)	17.7
	20vPnC/PPSV23	1386	43.7	(40.2, 47.4)	1460.4	(180.4, 182.2)	17.7	(53.5, 42.5)			19A			20vPnC/PPSV23	1386	43.7	(40.2, 47.4)	1460.4	(180.4, 182.2)	17.7
	20vPnC/PPSV23	1386	43.7	(40.2, 47.4)	1460.4	(180.4, 182.2)	17.7	(53.5, 42.5)				19A		20vPnC/PPSV23	1386	43.7	(40.2, 47.4)	1460.4	(180.4, 182.2)	17.7
	20vPnC/PPSV23	1386	43.7	(40.2, 47.4)	1460.4	(180.4, 182.2)	17.7	(53.5, 42.5)					19A	20vPnC/PPSV23	1386	43.7	(40.2, 47.4)	1460.4	(180.4, 182.2)	17.7
19A	20vPnC/PPSV23	1386	43.7	(40.2, 47.4)	1460.4	(180.4, 182.2)	17.7	(53.5, 42.5)	19A					20vPnC/PPSV23	1386	43.7	(40.2, 47.4)	1460.4	(180.4, 182.2)	17.7
	20vPnC/PPSV23	1386	43.7	(40.2, 47.4)	1460.4	(180.4, 182.2)	17.7	(53.5, 42.5)		19A				20vPnC/PPSV23	1386	43.7	(40.2, 47.4)	1460.4	(180.4, 182.2)	17.7
	20vPnC/PPSV23	1386	43.7	(40.2, 47.4)	1460.4	(180.4, 182.2)	17.7	(53.5, 42.5)			19A			20vPnC/PPSV23	1386	43.7	(40.2, 47.4)	1460.4	(180.4, 182.2)	17.7
	20vPnC/PPSV23	1386	43.7	(40.2, 47.4)	1460.4	(180.4, 182.2)	17.7	(53.5, 42.5)				19A		20vPnC/PPSV23	1386	43.7	(40.2, 47.4)	1460.4	(180.4, 182.2)	17.7
	20vPnC/PPSV23	1386	43.7	(40.2, 47.4)	1460.4	(180.4, 182.2)	17.7	(53.5, 42.5)					19A	20vPnC/PPSV23	1386	43.7	(40.2, 47.4)	1460.4	(180.4, 182.2)	17.7

혈청형 8의 경우 백신접종 전부터 20vPnC 접종 후 개월까지의 GMTFR은 22.1로 관찰되었으며, 13vPnC/PPSV23군과 비교 시 다른 혈청형에 비해 낮은 경향(대략 2배 정도)을 보였으나, 공통 혈청형 13종에 대하여 13vPnC/PPSV23 군에서 백신접종 전부터 13vPnC 접종 후 1개월까지 관찰된 GMTFR 범위 내에 해당되었음

• 공통 혈청형 13종에 대한 접종 전부터 접종 후 1개월 시점에 OPA 역가가 ≥4 배 증가한 시험대상자의 비율

• 추가 혈청형 7종에 대한 접종 전부터 접종 후 1개월 시점에 OPA 역가가 ≥4 배 증가한 시험대상자의 비율

Vaccine Group (as Randomized)									
Serotype	N ^a	20vPnC/Naive			13vPnC/PPSV23			N ^a	N ^b
		n ^a	%	(95% CI) ^c	n ^a	%	(95% CI) ^c		
1	1425	1027	72.1	(69.7, 74.4)	1418	1060	74.8	(72.4, 77.0)	
3	1404	767	54.6	(53.4, 56.7)	1401	804	57.3	(56.1, 58.5)	
4	1370	1019	74.3	(73.2, 77.4)	1374	1004	73.0	(71.4, 74.7)	
5	1411	784	55.6	(53.9, 58.2)	1394	845	60.6	(58.0, 63.2)	
6A	1362	1112	81.5	(79.3, 82.5)	1371	1152	84.0	(82.6, 85.5)	
6B	1360	1029	75.7	(73.7, 77.6)	1360	1055	77.6	(75.3, 79.9)	
7F	1367	981	71.8	(69.5, 74.1)	1315	979	74.5	(72.8, 76.4)	
9V	1317	892	67.7	(65.1, 70.1)	1294	897	69.3	(66.7, 71.9)	
14	1370	995	72.6	(70.5, 74.6)	1366	977	71.6	(69.3, 73.9)	
18C	1407	1003	71.3	(69.4, 73.4)	1396	1111	79.6	(77.4, 81.7)	
19A	1400	1031	73.6	(71.3, 75.9)	1379	1069	77.5	(75.2, 79.7)	
19F	1405	894	63.6	(61.1, 66.2)	1387	935	67.4	(64.8, 69.8)	
23F	1409	991	70.3	(68.2, 72.6)	1402	1065	76.0	(73.6, 78.7)	

13 가지 공통 혈청형에 대하여 20vPnC 또는 13vPnC 접종 전부터 접종 후 1개월까지 혈청형 특이 OPA 역가의 ≥ 4 배 증가를 달성한 시험대상자 비율은 두 군에서 유사하였음. 7가지 추가 혈청형에 대하여 백신접종 전부터 접종 후 1개월까지 OPA 역가의 ≥ 4 배 증가를 달성한 시험대상자의 추정 비율은 20vPnC 접종 후의 비율이 PPSV23 접종 후의 비율보다 높았음(혈청형 8 제외). 20vPnC 접종 후, 시험대상자의 77.8%가 혈청형 8에 대하여 OPA 역가의 ≥ 4 배 증가를 달성했으며, 이는 상기 언급한 13vPnC/PPSV23 군에서 13vPnC 접종 후 13 가지 일치 백신 혈청형에 대해 관찰된 범위 내에 속하였음.

• OPA 역가가 $\geq$ LLOQ 인 시험대상자의 비율

13가지 공통 혈청형에 대하여 접종 전 대비 20vPnC 또는 13vPnC 접종 후 1개월 시점에 OPA 역가가 $\geq$ LLOQ 인 시험대상자의 비율이 증가하였음. 접종 후 1개월 시점의 비율은 20vPnC/식염수군에서 71.9%(혈청형 5)-96.3%(혈청형 19A) 범위였고, 13vPnC 군에서 76.0%(혈청형 5)-96.6%(혈청형 19A) 범위였음. 7가지 추가 혈청형에 대하여 접종 전 대비 20vPnC 또는 PPSV23 접종 후 1개월 시점에 OPA 역가가 $\geq$ LLOQ인 시험대상자의 비율이 증가하였음. 접종 후 1개월 시점의 비율은 20vPnC/식염수군에서 92.9%(혈청형 8)-98.6% (혈청형 22F) 범위였고, 13vPnC/PPSV23 군에서 83.3%(혈청형 15B)-96.6%(혈청형 8) 범위였음

② [코호트 2]만 50-59세

• 접종 전과 접종 후 1개월 시점에 코호트 1 대비 코호트 2의 혈청형 특이 OPA GMFRs

Sampling Time Point								Sampling Time Point									
Serotype	Cohort	Before Vaccination			1 Month After Vaccination		1 Month After Vaccination/ Before Vaccination	GMFR ^b (95% CI) ^c	Serotype	Cohort	Before Vaccination			1 Month After Vaccination		1 Month After Vaccination/ Before Vaccination	GMFR ^b (95% CI) ^c
		n ^a	GMFR ^b	(95% CI) ^c	GMFR ^b	(95% CI) ^c					n ^a	GMFR ^b	(95% CI) ^c	GMFR ^b	(95% CI) ^c		
1	Cohort 2	319	11.8	(10.7, 12.6)	167.0	(140.1, 199.0)	14.6	(12.0, 17.3)	8	Cohort 2	310	22.7	(20.3, 25.3)	542.7	(458.6, 653.3)	23.9	(19.3, 29.2)
	Cohort 1 60 through 64 years of age	496	11.4	(10.9, 11.9)	167.6	(140.1, 198.0)	14.5	(11.8, 17.6)		Cohort 1 60 through 64 years of age	486	23.0	(21.3, 24.7)	573.1	(513.4, 639.9)	24.9	(21.8, 28.2)
3	Cohort 2	317	9.5	(8.6, 10.4)	46.5	(42.6, 50.5)	9.5	(8.4, 9.8)	16A	Cohort 2	273	142.9	(131.5, 201.9)	2623.9	(2403.7, 3552.9)	17.9	(14.2, 22.8)
	Cohort 1 60 through 64 years of age	927	8.8	(8.4, 9.4)	44.8	(41.1, 48.0)	9.0	(8.4, 9.4)		Cohort 1 60 through 64 years of age	784	123.0	(108.6, 138.2)	2611.8	(2321.0, 2933.8)	21.2	(18.5, 24.6)
4	Cohort 2	304	14.0	(14.4, 14.1)	719.7	(799.6, 877.2)	45.4	(34.4, 74.4)	11A	Cohort 2	213	643.9	(497.1, 824.1)	6714.7	(5201.8, 8536.4)	10.4	(7.7, 14.2)
	Cohort 1 60 through 64 years of age	902	14.8	(17.6, 20.5)	698.9	(613.4, 777.8)	37.1	(32.5, 42.5)		Cohort 1 60 through 64 years of age	649	576.3	(480.3, 689.2)	5417.4	(4094.8, 6108.1)	9.4	(7.8, 11.2)
5	Cohort 2	312	16.5	(15.4, 17.7)	96.4	(81.0, 114.8)	9.9	(7.6, 7.8)	12F	Cohort 2	279	37.0	(32.3, 42.3)	1964.7	(1322.6, 4729.7)	107.3	(85.4, 134.4)
	Cohort 1 60 through 64 years of age	936	16.1	(15.7, 16.6)	108.4	(98.4, 121.4)	4.8	(4.1, 7.2)		Cohort 1 60 through 64 years of age	807	44.4	(40.2, 49.1)	1692.7	(1276.8, 4161.9)	8.1	(7.1, 96.4)
6A	Cohort 2	312	27.5	(24.2, 31.2)	1383.8	(1130.1, 1694.4)	49.3	(40.5, 63.0)	13B	Cohort 2	263	50.9	(39.3, 67.5)	3688.6	(2876.7, 4676.9)	72.1	(51.8, 108.6)
	Cohort 1 60 through 64 years of age	907	27.5	(25.7, 29.5)	1129.0	(997.3, 1278.2)	44.6	(37.9, 46.9)		Cohort 1 60 through 64 years of age	785	49.5	(46.8, 52.4)	4170.8	(3274.2, 4678.3)	68.4	(48.8, 92.3)
6B	Cohort 2	209	56.2	(46.4, 67.2)	1782.2	(1491.1, 2130.1)	11.7	(23.3, 94.7)	22F	Cohort 2	236	71.8	(54.5, 94.1)	4366.1	(3596.1, 5886.1)	63.3	(46.8, 90.1)
	Cohort 1 60 through 64 years of age	485	48.7	(44.2, 53.7)	1315.0	(1204.5, 1524.2)	27.8	(24.4, 31.8)		Cohort 1 60 through 64 years of age	770	62.5	(53.0, 73.8)	5066.6	(4430.9, 5763.1)	81.0	(66.8, 98.2)
7F	Cohort 2	305	45.6	(36.2, 46.2)	1097.2	(941.0, 1279.2)	12.8	(10.7, 12.4)	23F	Cohort 2	233	679.2	(560.0, 821.5)	6302.9	(5008.8, 7681.6)	9.1	(7.1, 11.7)
	Cohort 1 60 through 64 years of age	495	42.1	(37.1, 47.4)	1232.5	(1120.3, 1356.1)	10.8	(13.5, 16.7)		Cohort 1 60 through 64 years of age	669	621.8	(720.7, 916.2)	6246.1	(5010.0, 7142.0)	6.7	(6.7, 67.0)
9V	Cohort 2	288	146.3	(117.3, 187.1)	1953.0	(1409.6, 2323.4)	12.1	(9.4, 14.7)									
	Cohort 1 60 through 64 years of age	859	148.0	(135.4, 161.9)	1896.3	(1406.9, 2118.4)	12.8	(11.3, 14.5)									
14	Cohort 2	300	161.7	(84.4, 123.2)	1005.9	(980.5, 1272.5)	10.4	(8.5, 13.6)									
	Cohort 1 60 through 64 years of age	784	74.9	(66.9, 82.8)	784.7	(703.1, 866.2)	10.5	(10.2, 12.4)									
18C	Cohort 2	308	42.2	(35.0, 50.9)	2040.0	(1701.0, 2446.5)	48.3	(37.0, 61.5)									
	Cohort 1 60 through 64 years of age	927	37.1	(33.7, 40.8)	1507.2	(1334.9, 1701.8)	40.6	(35.2, 46.9)									
19A	Cohort 2	310	28.7	(24.4, 33.8)	479.4	(394.6, 789.4)	23.8	(19.2, 29.1)									
	Cohort 1 60 through 64 years of age	419	26.4	(24.0, 29.1)	462.8	(398.9, 733.5)	25.1	(22.2, 28.4)									
19F	Cohort 2	316	34.2	(30.9, 37.8)	315.5	(260.9, 381.3)	9.2	(7.6, 11.3)									
	Cohort 1 60 through 64 years of age	926	33.7	(32.0, 35.6)	321.9	(286.6, 359.2)	9.2	(6.5, 10.7)									
23F	Cohort 2	313	11.8	(10.1, 13.7)	563.1	(445.4, 711.9)	47.8	(37.2, 61.3)									
	Cohort 1 60 through 64 years of age	928	11.7	(10.7, 12.8)	541.9	(294.0, 397.5)	29.2	(25.1, 33.8)									

• 접종 전부터 접종 후 1개월 시점에 코호트 1 대비 코호트 2의 혈청형 특이 OPA 역가가 ≥ 4 배 증가한 시험대상자의 비율

Cohort 2								Cohort 1 60 Through 64 Years of Age											
Serotype	N ^a	n ^a	%	(95% CI) ^c	Serotype	N ^a	n ^a	%	(95% CI) ^c	Cohort 1 60 Through 64 Years of Age									
										Serotype	N ^a	n ^a	%	(95% CI) ^c	Serotype	N ^a	n ^a	%	(95% CI) ^c
Additional																			
1	119	239	74.9	(69.8, 79.6)	938	711	75.8	(72.8, 78.9)	8	330	249	75.4	(74.4, 81.7)	88b	760	77.7	(76.8, 82.3)		
3	317	147	59.0	(53.4, 64.5)	927	577	59.9	(54.6, 65.1)	10A	273	215	78.8	(74.3, 82.3)	79b	609	79.3	(78.4, 85.6)		
4	304	236	84.2	(79.6, 88.3)	942	710	76.7	(73.6, 81.3)	11A	213	130	61.0	(54.1, 67.8)	64b	392	60.4	(58.5, 66.2)		
5	312	171	54.8	(49.1, 60.4)	930	538	58.1	(54.9, 63.3)	12B	229	268	91.2	(89.6, 95.8)	887	715	79.4	(78.4, 84.1)		
6A	312	249	80.0	(74.5, 85.6)	907	754	83.1	(80.5, 85.5)	13B	217	321	82.5	(77.4, 88.9)	79d	636	80.1	(77.0, 82.7)		
7F	260	236	78.9	(73.9, 83.4)	895	706	78.9	(76.1, 81.5)	23B	236	208	88.5	(73.1, 91.1)	77b	828	82.9	(80.9, 85.5)		
9V	260	219	77.0	(67.6, 77.9)	895	683	77.4	(74.5, 80.1)	33F	232	149	63.9	(57.4, 70.1)	64b	614	61.0	(58.1, 65.6)		
14	300	147	62.3	(50.6, 67.0)	894	547	61.2	(57.9, 64.4)											
18C	306	254	82.9	(77.8, 86.5)	927	755	81.2	(79.6, 82.7)											
19A	310	248	80.0	(75.1, 84.3)	919	714	77.7	(74.9, 80.5)											
19F	316	293	64.2	(58.7, 69.5)	926	823	87.1	(85.9, 88.1)											
23F	313	254	81.2	(76.4, 85.1)	928	684	73.7	(70.7, 76.5)											

• 접종 전과 접종 후 1개월 시점에 코호트 1 대비 코호트 2의 혈청형 특이 OPA 역가가 $\geq$ LLOQ 인 시험대상자의 비율
20vPnC 접종 후 1개월 시점에 OPA 역가 $\geq$ LLOQ 를 보인 시험대상자 비율은 코호트 2 와 코호트 1 만 60-64 세 시험대상자에서 유사하였음. 비율은 코호트 2에서 72.8%(혈청형 5)-98.7%(혈청형 19A) 범위였고 코호트 1 만 60-64 세 시험대상자에서 74.2%(혈청형 5)-98.6%(혈청형 22F) 범위였음.

③ [코호트 3] 만 18-49세

• 접종 전과 접종 후 1개월 시점에 코호트 1 대비 코호트 3의 혈청형 특이 OPA GMFRs

Sampling Time Point								
Serotype	Cohort	Before Vaccination			1 Month After Vaccination			
		n ^a	GMFR ^b	(95% CI) ^c	GMFR ^b	(95% CI) ^c	GMFR ^b	(95% CI) ^c
1	Cohort 3	315	18.5	(16.9, 19.1)	195.2	(146.8, 228.5)	19.6	(16.0, 21.8)
	Cohort 1 60 through 64 years of age	436	11.4	(10.8, 11.9)	142.6	(146.2, 180.8)	14.3	(12.4, 15.6)
3	Cohort 3	312	9.7	(8.8, 10.7)	46.8	(41.4, 52.9)	4.8	(4.2, 5.5)
	Cohort 1 60 through 64 years of age	927	9.9	(9.4, 9.4)	44.4	(41.1, 48.0)	5.0	(4.6, 5.4)
4	Cohort 3	302	17.0	(14.5, 19.8)	2215.5	(1908.4, 2618.1)	111.8	(106.4, 143.4)
	Cohort 1 60 through 64 years of age	902	18.6	(17.0, 20.3)	406.9	(461.6, 777.8)	37.1	(32.1, 42.5)
5	Cohort 3	315	15.6	(14.9, 16.4)	123.8	(114.8, 146.2)	7.8	(6.7, 9.4)
	Cohort 1 60 through 64 years of age	436	16.1	(15.7, 16.6)	109.4	(98.4, 121.4)	4.8	(4.1, 7.2)
6A	Cohort 3	307	31.9	(27.4, 36.9)	4676.9	(4040.3, 5386.9)	146.5	(128.6, 178.0)
	Cohort 1 60 through 64 years of age	907	27.5	(25.7, 29.5)	1129.0	(997.3, 1278.2)	41.0	(37.6, 46.9)
6B	Cohort 3	286	76.2	(61.4, 94.8)	533.2	(457.5, 626.7)	38.3	(35.7, 88.7)
	Cohort 1 60 through 64 years of age	495	44.2	(44.2, 53.7)	1155.0	(1264.5, 1524.2)	27.8	(24.4, 31.8)
7F	Cohort 3	284	102.1	(88.6, 117.5)	2014.8	(1719.2, 2362.5)	19.7	(16.1, 24.3)
	Cohort 1 60 through 64 years of age	899	82.1	(77.1, 87.4)	1232.7	(1120.3, 1356.1)	19.8	(15.5, 18.7)
9V	Cohort 3	281	201.2	(148.8, 244.4)	7047.4	(5999.3, 8321.0)	35.1	(27.9, 44.2)
	Cohort 1 60 through 64 years of age	859	149.0	(115.4, 161.9)	1896.1	(1406.9, 2118.4)	12.8	(11.3, 14.5)
14	Cohort 3	291	147.6	(117.3, 183.9)	2116.3	(1854.6, 2511.4)	14.6	(11.3, 18.9)
	Cohort 1 60 through 64 years of age	494	74.9	(66.9, 82.8)	780.7	(703.1, 880.2)	10.5	(9.2, 12.4)
18C	Cohort 3	299	44.6	(35.9, 55.2)	4190.5	(4202.1, 5003.2)	111.8	(96.8, 143.8)
	Cohort 1 60 through 64 years of age	927	37.1	(33.7, 40.8)	1507.2	(1334.9, 1701.8)	40.6	(35.2, 46.9)
19A	Cohort 3	299	42.4	(34.3, 52.4)	1658.7	(1441.3, 1908.0)	39.1	(30.9, 49.6)
	Cohort 1 60 through 64 years of age	419	26.4	(24.0, 28.1)	462.8	(398.9, 733.5)	25.1	(22.2, 28.4)
19F	Cohort 3	310	41.5	(36.8, 46.7)	738.9	(626.5, 871.3)	17.8	(14.7, 21.6)
	Cohort 1 60 through 64 years of age	426	33.7	(32.0, 33.6)	321.9	(288.6, 339.2)	9.2	(8.3, 10.7)
23F	Cohort 3	309	11.9	(12.3, 18.3)	1734.2	(1461.3, 2154.1)	118.2	(92.7, 130.7)
	Cohort 1 60 through 64 years of age	928	11.7	(10.7, 12.8)	541.9	(294.0, 397.5)	29.2	(25.1, 33.8)

• 접종 전부터 접종 후 1개월 시점에 코호트 1 대비 코호트 3의 OPA 역가가 ≥ 4 배 증가한 시험대상자의 비율

Sampling Time Point									
Serotype	Cohort	Cohort 3			Cohort 1 60 through 64 Years of Age				
		n ^a	n ^b	% ^c	n ^a	n ^b	% ^c		
Additional	8	380	240	63.0	(78.3, 87.1)	886	706	78.7	(76.0, 82.5)
	10A	260	265	74.8	(74.4, 83.0)	886	889	77.5	(74.8, 80.2)
11A	220	184	83.3	(40.5, 54.1)	449	342	80.4	(65.5, 84.2)	
	12F	252	236	93.7	(89.4, 96.3)	773	59.6	(16.2, 90.7)	
10B	249	162	73.4	(67.8, 78.8)	849	360	80.0	(77.1, 82.7)	
	22F	241	202	83.8	(78.5, 88.2)	730	638	82.9	(80.0, 85.5)
33F	213	129	60.6	(33.7, 67.2)	689	414	61.9	(38.1, 65.6)	

• 접종 전부터 접종 후 1개월 시점에 코호트 1 대비 코호트 3의 OPA 역가가 ≥ 4 배 증가한 시험대상자의 비율

Serotype	Cohort				Cohort 3 All Throughout All Years of Age			
	Cohort 3				Cohort 3 All Throughout All Years of Age			
	N	n	%	(95% CI)	N	n	%	(95% CI)

• 접종 전과 접종 후 1개월 시점에 코호트 1 대비 코호트 3의 OPA 역가가 ≥ LLOQ 인 시험대상자의 비율
코호트 3에서 20vPnC 접종 후 1개월 시점에 OPA 역가 ≥ LLOQ 를 보인 시험대상자의 비율은 코호트 1 만 60~64 세 시험대상자의 비율과 유사하거나 더 높았음. 비율은 코호트 3에서 81.1%(혈청형 5)-100.0%(혈청형 10A) 범위였고 코호트 1 만 60~64 세 시험대상자에서 74.2%(혈청형 5)-98.6%(혈청형 22F) 범위였음.

[안전성 결과]

1~2) 접종 후 10일 이내 예측된 국소반응 및 접종 후 7일 이내 전신사례

- 예측된 국소 반응 및 전신 사례가 보고한 시험대상자 비율은 각 코호트 내 두 접종군 간에 유사했음, 대부분의 국소반응 및 전신 사례는 중증도가 경증 또는 중등증이었음.

[코호트1] 만 60세 이상

• 국소반응(중증도 포함)

Local Reaction	Vaccine Group (as Administered)				Difference	(95% CI)
	20vPac (N=1081)		13vPac/PPSV23 (N=1481)			
	n ^a (%)	(95% CI)	n ^a (%)	(95% CI)		
Redness^b						
Any	110 (7.1)	(6.0, 8.7)	92 (6.2)	(5.0, 7.6)	1.1	(-0.7, 2.9)
Mild	76 (7.1)	(2.8, 8.9)	50 (6.0)	(2.9, 8.4)	0.1	(-1.4, 1.3)
Moderate	42 (2.6)	(2.0, 3.9)	33 (2.5)	(1.5, 3.1)	0.6	(-0.6, 1.7)
Severe	12 (0.8)	(0.4, 1.4)	3 (0.2)	(0.0, 0.6)	0.6	(0.1, 1.2)
Swelling^c						
Any	113 (7.1)	(6.2, 9.0)	118 (8.0)	(6.8, 9.2)	-0.4	(-2.4, 1.3)
Mild	72 (6.8)	(3.8, 6.0)	72 (6.9)	(3.8, 9.4)	0.1	(-1.6, 1.3)
Moderate	36 (2.4)	(1.7, 3.3)	42 (2.8)	(2.0, 3.9)	-0.4	(-1.6, 0.7)
Severe	5 (0.3)	(0.1, 0.8)	4 (0.3)	(0.1, 0.7)	0.1	(-0.4, 0.5)
Pain at injection site^d						
Any	434 (20.4)	(19.2, 21.9)	503 (34.1)	(31.6, 36.7)	1.3	(-1.3, 4.0)
Mild	462 (48.3)	(46.8, 49.7)	682 (46.6)	(42.1, 47.2)	0.5	(-2.6, 4.2)
Moderate	144 (16.9)	(16.4, 17.3)	136 (9.2)	(7.7, 10.8)	0.7	(-1.4, 2.8)
Severe	1 (0.2)	(0.0, 0.6)	0 (0.0)	(0.0, 0.0)	0.1	(-0.6, 0.3)
Any local reaction ^e	569 (57.4)	(56.0, 58.9)	639 (56.6)	(53.8, 59.3)	1.4	(-1.1, 3.9)

Redness ^a	Any	110 (7.3)	(6.0, 8.7)	92 (6.2)	(5.0, 7.6)	1.7	(-0.7, 2.9)
	Mild	76 (3.7)	(2.8, 4.8)	56 (3.8)	(2.9, 4.9)	-0.1	(-1.4, 1.1)
	Moderate	42 (2.8)	(2.0, 3.8)	33 (2.2)	(1.5, 3.1)	0.6	(-0.6, 1.7)
	Severe	12 (0.8)	(0.4, 1.4)	3 (0.2)	(0.0, 0.6)	0.6	(0.1, 1.2)
	Swelling ^b	113 (7.3)	(6.2, 9.0)	118 (8.0)	(6.8, 9.7)	-0.6	(-2.4, 1.1)
Pain at injection site ^c	Any	72 (4.8)	(3.8, 6.0)	72 (4.9)	(3.8, 6.1)	-0.1	(-1.6, 1.3)
	Mild	36 (2.4)	(1.7, 3.3)	42 (2.8)	(2.0, 3.8)	-0.4	(-1.6, 0.7)
	Moderate	36 (2.4)	(1.7, 3.3)	30 (2.0)	(1.5, 2.7)	0.1	(-0.4, 0.5)
	Severe	3 (0.3)	(0.1, 0.8)	4 (0.3)	(0.1, 0.7)	0.1	(-0.4, 0.5)
Any local reaction ^d	Any	634 (25.4)	(23.0, 27.9)	603 (24.1)	(21.6, 26.7)	1.3 ^e	(-1.2, 3.8)
	Mild	482 (45.3)	(42.8, 47.9)	482 (44.6)	(42.1, 47.2)	0.7	(-2.8, 4.2)
	Moderate	148 (9.9)	(8.4, 11.3)	136 (9.2)	(7.7, 10.8)	0.7	(-1.4, 2.8)
	Severe	3 (0.2)	(0.0, 0.6)	3 (0.3)	(0.1, 0.8)	-0.1	(-0.6, 0.3)
	Any local reaction ^d	864 (27.4)	(24.9, 29.9)	839 (24.6)	(22.1, 27.1)	1.4	(-1.1, 3.9)

• 전신반응(중증도 포함)

Systemic Event	Vaccine Group (as Administered)				Difference	(95% CI)
	20vPac (N=1588)		13vPac/PPSV23 (N=1481)			
	n ^a (%)	(95% CI)	n ^a (%)	(95% CI)		
Fever						
≥38.0°C	14 (0.9)	(0.5, 1.4)	32 (0.8)	(0.4, 1.4)	0.1	(-0.6, 0.8)
≥38.0°C to 39.4°C	4 (0.3)	(0.1, 0.7)	6 (0.4)	(0.1, 0.9)	0.1	(-0.6, 0.8)
≥39.4°C to 39.9°C	10 (0.6)	(0.3, 0.7)	3 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.1	(-0.4, 0.5)
>39.9°C to 40.0°C	1 (0.0)	(0.0, 0.4)	0	(0.0, 0.2)	0.1	(-0.2, 0.4)
≥40.0°C	5 (0.3)	(0.1, 0.8)	3 (0.2)	(0.0, 0.4)	0.1	(-0.3, 0.6)
Fatigue^b						
Any	454 (30.2)	(27.9, 32.4)	435 (30.7)	(28.3, 33.1)	-0.5	(-3.8, 2.8)
Mild	243 (16.1)	(14.3, 18.1)	266 (17.3)	(15.8, 19.6)	-1.4	(-4.1, 1.3)
PPSV23	109 (12.8)	(11.2, 14.6)	117 (11.9)	(10.3, 13.7)	0.9	(-1.5, 3.3)
Severe ^c	19 (1.2)	(0.7, 1.9)	16 (1.2)	(0.7, 1.9)	-0.4	(-0.8, 0.8)
Sore throat^b						
Any	324 (21.3)	(19.5, 23.7)	343 (23.3)	(21.1, 25.5)	-1.7	(-4.7, 1.3)
Mild	233 (15.3)	(13.7, 17.4)	252 (17.0)	(15.1, 19.0)	-1.5	(-4.2, 1.1)
Moderate	83 (5.4)	(4.1, 6.6)	85 (5.9)	(4.8, 7.3)	-0.6	(-2.2, 1.1)
Severe	10 (0.7)	(0.3, 1.2)	6 (0.4)	(0.1, 0.8)	0.3	(-0.2, 0.9)
Muscle pain^d						
Any	388 (39.3)	(36.6, 41.8)	533 (37.1)	(34.8, 39.6)	1.8	(-1.7, 5.3)
Mild	415 (28.9)	(26.6, 31.1)	579 (28.6)	(26.4, 29.2)	2.3	(-1.2, 5.9)
Moderate	147 (9.8)	(8.3, 11.4)	148 (10.0)	(8.5, 11.8)	-0.2	(-2.4, 1.9)
Severe	6 (0.4)	(0.1, 0.9)	7 (0.5)	(0.2, 1.0)	-0.1	(-0.8, 0.7)
Joint pain^e						
Any	190 (12.4)	(11.0, 14.4)	203 (13.7)	(12.0, 15.5)	-1.1	(-3.5, 1.4)
Moderate	106 (6.9)	(5.5, 8.3)	106 (7.1)	(5.8, 8.6)	-0.2	(-2.1, 1.6)
Severe	81 (5.4)	(4.3, 6.6)	94 (6.3)	(5.2, 7.7)	-1.0	(-2.7, 0.7)
Moderate	5 (0.3)	(0.1, 0.8)	3 (0.2)	(0.0, 0.4)	0.1	(-0.3, 0.6)
Severe	9 (0.6)	(0.2, 0.7)	82 (5.4)	(3.8, 8.0)	-0.2	(-1.8, 1.4)
Any systemic event^f						
Any	811 (55.2)	(52.7, 57.7)	822 (55.4)	(52.8, 58.0)	-0.2	(-3.0, 2.6)
Use of antipyretic or pain medicine^g						
Any	278 (18.5)	(16.8, 20.5)	303 (20.4)	(18.4, 22.6)	-2.0	(-4.0, 0.0)

Any systemic event ^f	831 (55.2)	(52.7, 57.7)	822 (55.4)	(52.8, 58.0)	-0.2	(-3.8, 3.4)
---------------------------------	------------	--------------	------------	--------------	------	-------------

Local Reaction	Vaccine Group (as Administered)				Difference	(95% CI) ^a
	20vPac (N=111)		13vPac ^b (N=111)			
	n ^a (%)	(95% CI) ^a	n ^a (%)	(95% CI) ^a		
Reactions^c						
Any	27 (8.2)	(5.4, 11.6)	0 (7.0)	(2.0, 11.4)	2.8	(-1.36, 7.4)
Mild	17 (2.1)	(1.0, 3.5)	1 (2.7)	(0.6, 5.7)	2.4	(-2.8, 6.0)
Moderate	9 (1.1)	(1.3, 3.5)	1 (3.7)	(0.6, 7.7)	0.6	(-1.5, 3.0)
Severe	1 (0.3)	(0.0, 1.7)	0	(0.0, 3.3)	0.3	(-3.3, 1.7)
Swellings						
Any	29 (8.0)	(5.9, 11.3)	12 (10.0)	(5.7, 18.1)	-2.0	(-6.7, 3.7)
Mild	19 (3.7)	(3.5, 3.8)	8 (7.3)	(3.2, 13.7)	-3.5	(-8.2, 3.2)
Moderate	10 (10)	(1.5, 5.3)	4 (4.4)	(1.9, 9.0)	-0.6	(-3.0, 2.7)
Severe	0	(0.0, 1.3)	0	(0.0, 3.3)	0.0	(-3.4, 1.1)
Pain at injection site^d						
Any	340 (72.3)	(67.4, 77.2)	277 (68.8)	(65.9, 71.9)	3.1	(0.2, 16.0)
Mild	177 (33.5)	(31.5, 36.0)	59 (15.3)	(12.6, 18.0)	1.2	(-0.4, 11.4)
Moderate	181 (37.4)	(33.9, 22.4)	181 (26)	(19.9, 28.4)	1.6	(-1.7, 9.0)
Severe	4 (1.3)	(0.0, 3.3)	1 (0.0)	(0.0, 4.9)	0.3	(-3.8, 3.4)
Any local reaction ^e	341 (72.6)	(67.7, 77.5)	278 (70.3)	(66.9, 73.6)	2.5	(-0.7, 12.7)

Redness ^a	Any	30 (9.0)	(6.1, 12.1)	11 (9.8)	(5.0, 18.9)	-0.9	(-8.3, 6.7)
	Mild	19 (3.0)	(1.4, 5.4)	6 (5.4)	(2.0, 11.3)	-2.4	(-8.4, 1.4)
	Moderate	18 (5.4)	(3.2, 8.4)	5 (4.5)	(1.3, 10.3)	0.9	(-5.0, 6.9)
	Severe	2 (0.6)	(0.1, 2.3)	0	(0.0, 3.2)	0.6	(-2.7, 2.2)
	Swelling ^b	39 (11.6)	(8.4, 13.6)	14 (12.5)	(7.6, 20.3)	-0.9	(-8.9, 5.5)
Pain at injection site ^c	Any	24 (7.2)	(4.6, 10.5)	10 (9.0)	(4.4, 13.8)	-1.8	(-8.9, 3.5)
	Mild	15 (4.5)	(2.5, 7.3)	4 (3.6)	(1.0, 8.9)	0.9	(-4.8, 4.5)
	Moderate	9 (2.6)	(1.3, 4.1)	0	(0.0, 1.2)	0.0	(-3.3, 1.3)
	Severe	0	(0.0, 1.1)	0	(0.0, 0.0)	0.0	(0.0, 0.0)
Any local reaction ^d	Any	272 (81.2)	(76.8, 85.2)	92 (82.1)	(73.8, 88.7)	-0.9	(-8.3, 6.6)
	Mild	143 (42.7)	(37.4, 46.2)	59 (52.7)	(43.0, 62.2)	-10.0	(-28.5, 8.7)
	Moderate	129 (38.2)	(33.6, 43.6)	32 (28.6)	(20.4, 37.9)	9.6	(-6.7, 19.0)
	Severe	1 (0.3)	(0.0, 1.7)	1 (0.9)	(0.0, 4.9)	-0.6	(-4.6, 0.9)
	Any local reaction ^d	272 (81.2)	(76.8, 85.2)	92 (82.1)	(73.8, 88.7)	-0.9	(-8.5, 6.6)

Systemic Event	Vaccine Group (as Administered)				Difference	(95% CI)
	20vPac ^a (N=1081)		13vPac ^a (N=1411)			
	n (%)	(95% CI)	n (%)	(95% CI)		
Fever						
>38.0°C	513/50	(95.1, 95.9)	1/0/0	(0.0, 0.0)	0.6	(-3.5, 1.9)
>39.0°C to <38.4°C	1/0/0	(0.0, 0.2)	1/0/0	(0.0, 0.0)	0.0	
>38.4°C to <38.0°C	1/0/0	(0.0, 0.1)	0	(0.0, 0.3)	0.5	(-3.1, 1.7)
>40.0°C	1/0/0	(0.0, 0.1)	0	(0.0, 0.3)	0.5	(-3.1, 1.7)
<40.0°C	1/0/0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.3)	0.5	(-3.1, 1.7)
Enlarged						
Any	186/39	(33.6, 44.8)	404/60	(27.1, 45.7)	3.2	(-3.8, 13.3)
Mild	70/21	(16.8, 23.9)	201/30	(11.8, 24.3)	1	(0.0, 10.0)
Severe	37/47	(15.3, 21.7)	173/24	(9.2, 24.1)	1.9	(-3.8, 7.7)
Severe	37/47	(15.3, 24.4)	34/21	(6.6, 7.5)	-1.8	(-6.8, 0.6)
Headache^b						
Any	107/32	(27.3, 37.7)	404/60	(27.1, 45.7)	-1.7	(-14.2, 6.2)
Mild	60/20	(16.2, 25.3)	242/35	(14.4, 26.4)	-1.1	(-10.5, 7.1)
Severe	50/18	(17.7, 24.7)	161/23	(9.5, 24.1)	-2.6	(-10.8, 1.9)
Severe	50/18	(18.2, 25.8)	10/0	(0.0, 0.0)	0.0	(-6.1, 3.9)
Muscle pain^b						
Any	185/39	(34.3, 55.4)	518/55	(23.8, 40.0)	-9.5	(-16.1, -1.9)
Mild	112/35	(20.8, 36.2)	313/34	(23.8, 40.0)	2.3	(-8.1, 11.0)
Severe	71/17	(14.1, 27.9)	197/17	(19.6, 24.1)	-7.7	(-10.5, -5.0)
Severe	2/0/0	(0.0, 0.2)	1/0/0	(0.0, 0.0)	-0.1	(-4.1, 1.6)
Joint pain^b						
Any	51/10	(11.4, 21.0)	212/20	(11.6, 20.5)	-5.3	(-14.5, 2.5)
Mild	39/0/0	(7.7, 14.6)	143/20	(7.5, 30.1)	-1.0	(-6.0, 4.3)
Severe	12/0/0	(3.8, 7.7)	67/21	(3.2, 13.7)	-3.4	(-9.9, 0.2)
Severe	0	(0.0, 0.1)	1/0/0	(0.0, 0.0)	-0.9	(-4.9, 0.3)
Any systemic event ^c	284/55	(56.2, 74.1)	745/61	(45.0, 59.0)	-1.8	(-7.2, 12.5)
Use of antipyretic or pain medication ^d	91/18	(19.9, 29.5)	312/29	(19.8, 37.2)	-3.8	(-13.5, 3.6)

Redness ^a	Any	41 (3.1)	(0.5, 5.1)	2 (1.8)	(0.2, 6.3)	-0.6	(-3.3, 1.7)
	Mild	2 (0.6)	(0.1, 2.1)	0	(0.0, 3.2)	0.6	(-2.1, 2.2)
	Moderate	1 (0.3)	(0.0, 1.7)	0	(0.0, 3.2)	0.3	(-1.0, 1.7)
	Severe	0	(0.0, 1.1)	0	(0.0, 0.0)	-0.9	(-4.0, 0.3)
	Swelling ^b	0	(0.0, 1.1)	0	(0.0, 3.2)	0.0	(-3.3, 1.1)
Pain at injection site ^c	Any	143 (42.7)	(37.4, 46.2)	49 (40.3)	(34.4, 53.4)	-1.1	(-11.7, 9.3)
	Mild	83 (18.8)	(14.8, 22.4)	23 (28.7)	(13.4, 29.2)	-1.7	(-11.6, 6.2)
	Moderate	74 (22.1)	(17.8, 26.9)	22 (19.6)	(11.2, 28.2)	-2.4	(-6.8, 10.0)
	Severe	6 (1.8)	(0.7, 3.9)	4 (3.6)	(1.8, 8.9)	-1.8	(-7.1, 1.2)
	Any local reaction ^d	193 (18.8)	(13.6, 24.1)	38 (33.9)	(25.3, 43.5)	-4.9	(-5.6, 14.7)
Any systemic event ^f	Any	223 (66.8)	(61.2, 71.4)	83 (54.1)	(40.4, 61.8)	-5.8	(-16.6, 2.3)
	Mild	123 (66.4)	(59.3, 69.8)	47 (42.0)	(23.7, 59.7)	-5.5	(-16.1, 4.7)
	Moderate	97 (29.0)	(24.2, 34.1)	35 (31.3)	(22.8, 40.7)	-2.3	(-12.3, 7.1)
	Severe	4 (1.2)	(0.3, 3.0)	1 (0.9)	(0.0, 4.9)	0.3	(-3.7, 2.3)
	Any systemic event ^f	266 (79.4)	(74.7, 83.4)	93 (83.0)	(78.8, 90.5)	-3.6	(-11.2, 3.1)

Use of antipyretic or pain medication ^g	86 (25.7)	(21.1, 30.7)	28 (23.2)	(19.8, 32.1)	-2.5	(-7.2, 11.0)
--	-----------	--------------	-----------	--------------	------	--------------

3) 접종 후 1개월 이내 보고된 이상사례

- 20vPnC 또는 13vPnC 후 1개월 이내의 이상사례 발생률은 각 코호트 내 두 접종군 간에 유사했음. 안전성 우려는 확인되지 않았음
- 시험백신과 관련된 이상사례는 코호트 1 0.9%, 코호트 2 0.9%, 코호트 3 1.2% 이내로 대부분 낮은 비율을 나타냈으며 코호트별 두 접종군 간에 유사했음
- 즉각적인 이상사례의 경우, 코호트 1에서는 모든 투여군에서 1% 이내 낮은 발생율을 보였고, 코호트 2와 3에서는 13vPnC 군에서 1건만 발생되었음

4) 접종 후 6개월 이내 보고된 SAE, NDCMC

- 모든 SAE가 보고된 시험대상자의 비율은 낮았고(코호트 1에서 ≤24%, 코호트 2와 3에서 <1%), 각 코호트 내 두 접종군 간에

서 유사했음. 시험자에 의해 시험 백신과 관련이 있는 것으로 간주된 SAE는 없었음

- 20vPnC 또는 13vPnC 후 6개월 이내에 NDCMC를 보고한 시험대상자의 비율은 낮았으며(코호트 1 에서 ≤2.3%, 코호트 2 에서 ≤1.5%, 코호트 3 에서 ≤1.8%), 각 코호트 내 2 개군에서 유사했고, 이러한 모집단에서 발생할 수 있는 의학적 사건과 일치했음.
- 안전성과 관련하여 시험을 중단한 사례는 코호트 1에서 20vPnC/식염수군에서 12명(시험백신과 관련이 없는 사망 1건 포함), 13vPnC/PSPSV23 투여군에서 8명이 있었음. 코호트 2와 3에서는 없었음.
- 시험기간동안 코호트3에서 2명 임신자가 있었음. 등록 시 소변임신검사서 음성이었으나 각 74일, 121일에 보고되었음. 임신 부는 39주 출산하였고 아이는 건강하였으며 보고된 합병증은 없었음.

[소아] B7471011(4회 접종)

- **시험제목** : 건강한 영아에서 20가 폐렴구균 결합 백신의 안전성 및 면역원성을 평가하기 위한 3상, 무작위배정, 이중맹검 시험
- **시험기관 수 및 시험자 수**: 미국 및 푸에르토리코 내 107개 기관
- **시험목적 및 평가변수** :

[일차평가변수]

- 안전성
 - 1) 접종 후 7일 이내에 유도된 국소반응(주사부위의 발적, 부종, 통증)
 - 2) 접종 후 7일 이내에 유도된 전신사례(발열, 식욕감퇴, 졸음/수면 증가, 자극과민성)
 - 3) 접종 후 1차부터 3차 투여 후 1개월까지 이상사례
 - 4) 4차 투여 후 최대 6개월까지 중대한 이상사례
 - 5) 4차 투여 후 최대 6개월까지 새롭게 진단된 만성 질환(NDCMC)
 - 면역원성
 - 1) 폐렴구균 3차 투여 후 1개월 시점에,
 - ① 공통 혈청형 13종에 대해 혈청형 특이적 IgG 지정된 농도의 시험대상자 백분율(비열등성)
 - * 양측 95% 신뢰구간(CI) 마진 -10%보다 클 경우
 - ② 3차 투여 후 추가 혈청형 7종에 대해 혈청형 특이적 지정된 IgG 농도의 시험대상자 백분율(13vPnC 군의 혈청형 13종 중 가장 낮은 백분율(혈청형 3 제외)보다 비열등성)
 - * 양측 95% 신뢰구간(CI) 마진 -10%보다 클 경우
 - * 사전에 정의된 혈청형별 특이 IgG 농도 기준 : 0.35 µg/mL. 단. (혈청형 5) 0.23 µg/mL, (혈청형 6B) 0.10 µg/mL, (혈청형 19A) 0.12 µg/mL
 - 2) 폐렴구균 4차 투여 후 1개월 시점에,
 - ① 공통 혈청형 13종에 대해 혈청형 특이적 IgG 농도(GMC)의 기하평균비[GMR(20vPnC/13cPnC)](비열등성)
 - * 양측 95% 신뢰구간(CI) 하한 0.5보다 클 경우
 - ② 추가 혈청형 7종에 대해 혈청형 특이적 IgG 농도(GMC)의 기하평균비[GMR(20vPnC/13cPnC)](13cPnC 군의 혈청형 13종 중 가장 낮은 백분율(혈청형 3 제외)보다 비열등성)
 - * 양측 95% 신뢰구간(CI) 하한 0.5보다 클 경우
 - 3) 병용백신 투여 시 특정 병용 백신 항원에 대해 3차 투여 후 1개월 시점에 사전에 정의된 항체 수준의 시험대상자 백분율(비열등성)
 - 디프테리아 독소이드, 파상풍 독소이드, 백일해 항원(백일해 독소이드[pertussis toxoid, PT], 필라멘트 헤마글루티닌[filamentous hemagglutinin, FHA], 퍼택틴[pertactin, PRN]), B 형 간염 표면 항원(hepatitis B surface antigen, HBsAg, 폴리오바이러스 군주, 헤모필루스 인플루엔자 b 형[Haemophilus influenzae type b, Hib])

항원	정의된 수준
Diphtheria	≥ 0.1 IU/mL
Tetanus	≥ 0.1 IU/mL
Acellular pertussis(PT, FHA, PRN)	≥ 13vPnC의 95% 이내 관찰된 항-백일해 항체 농도
Hepatitis B	≥ 10 mIU/mL

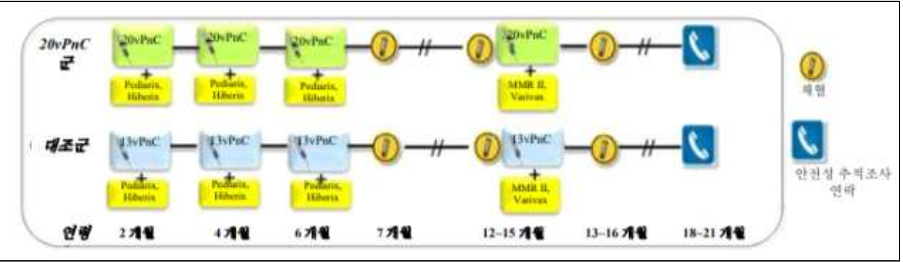
Poliomyelitis(type 1, 2, 3)	≥ 1:8
Hib	≥ 0.15 µg/mL anti-PRP Alternative: ≥ 1.0 µg/mL anti-PRP
* (비열등성) 백신 항원에 대해 백분율로 나타난 차이(20vPnC - 13vPnC)에 대해 양측 95% CI가 -10%(10% 비열등성 마진)보다 클	

[이차평가변수]

- 면역원성
 - 1) 3차 접종 후 1개월 시점에,
 - ① 공통 혈청형 13종에 대한 혈청형 특이적인 IgG 농도의 GMR(20vPnC/13cPnC)(비열등성)
 - * 양측 95% 신뢰구간(CI) 하한 0.5보다 클 경우
 - ② 추가 혈청형 7종에 대한 혈청형 특이적인 IgG 농도의 GMR(20vPnC/13cPnC)(13cPnC 군의 혈청형 13종 중 가장 낮은 백분율(혈청형 3 제외)보다 비열등성)
 - * 양측 95% 신뢰구간(CI) 하한 0.5보다 클 경우
 - 2) 3차 및 4차 접종 후 1개월 시점에 혈청형 특이적 OPA GMT(기술)
 - 3) 4차 접종 후 1개월 시점에 혈청형 특이적인 IgG 농도(기술)
 - 4) 3차 접종 후 1개월 시점부터 4차 접종 전, 4차 접종 후 1개월까지 혈청형 특이적인 IgG 농도의 기하평균 증가비율(GMFR)(기술)
 - 5) 병용백신 투여 시
 - ① 3차 접종 후 1개월 시점에 Hib에 대한 사전 정의된(대체) 항체 수준(기술)
 - ② 4차 접종 후 1개월 시점에 홍역, 유행성이하선염, 풍진, 수두 바이러스에 대한 항체 수준의 GMR(비열등성)
 - * GMC 비율 기반으로 양측 95% 신뢰구간(CI) 하한 0.5보다 클 경우

● 시험방법

시험대상자는 생후 2, 4, 6 및 12~15 개월(각 1 차, 2 차, 3 차 및 4 차 투여)에 20vPnC 또는 13vPnC(대조 백신)를 투여받도록 1:1 비율로 무작위배정되었음. 시험대상자는 4회 투여 모두에 대해 동일한 백신(20vPnC 또는 13vPnC)을 투여받았음. 병용백신은 다음과 같음 : (1, 2, 3차, 총 3회) Pediarix, Hiberix, (4차, 총 1회) 엠엠알II(MMRII), 바리박스(varivax)



● 시험대상자 수 : 총 1997명

- (전체) 1997/(1차 투여) 1991(99.7%)/(2차 투여) 1915(95.9%)/(3차 투여)1860(93.1%)/(4차 투여)1697명(85.0%)

● 주요 선정 및 제외 기준:

[선정기준]

- 출생 시 제태주령이 >36주이고 동의 시 생후 2월(≥42~≤98 일)인 남아 또는 여아
- 시험 참여 자격을 정하는 병력 및 임상적 판단을 포함한 임상 평가에 의해 결정된 건강한 영아

[제외기준]

- 백신과 관련된 중증 이상반응 및/또는 임상시험용 의약품 또는 디프테리아 독소이드 함유 백신의 어느 성분에 대한 중증 알레르기 반응(예: 아나필락시스) 과거력

- 폐렴연쇄구균으로 인한 미생물학적으로 입증된 침습성 질환 과거력
- 급성된 사전/병용 요법:
 - 허가받은 또는 임상시험용 폐렴구균 백신으로 이전에 예방접종을 받았거나 시험 참여까지 받을 예정인 경우
 - 이전에 디프테리아, 파상풍, 백일해, 소아폴수염 및/또는 Hib 백신을 투여받은 경우
- 알려진 또는 의심되는 면역결핍 또는 면역글로불린군/하위군 결핍, 디조지 증후군, 전신 악성종양, 사람 면역결핍 바이러스 (human immunodeficiency virus, HIV) 감염, 백혈병, 림프종 또는 장기 또는 골수 이식을 포함하되 이에 국한되지 않는 면역 억제와 관련된 기타 상태 등

● 임상시험용의약품

- 각 예방접종 방문(1차, 2차, 3차 및 5차 방문에서 각각 1차, 2차, 3차 및 4차 투여)에 20vPnC 또는 13vPnC를 왼쪽 다리의 앞쪽 허벅지 근육에 근육 주사로 단회 투여(0.5 ml)받았음. 또한 시험대상자는 1차, 2차, 3차 방문에서 다른 항원(폴리오바이러스 및 B 형 간염 포함)과 병용하여 DTaP 함유 백신(PEDIARIX)과 Hib 백신(HIBERIX)을 투여받았음. 홍역, 유행성 이하선염 및 풍진(MMR[M-M-RII])과 수두(VARIVAX) 백신은 4차 투여와 함께 5차 방문에서 20vPnC 또는 13vPnC와 병용투여되었음. 모든 병용 예방접종은 왼쪽 다리(20vPnC 또는 13vPnC 주사 부위) 이외의 사지에 투여되었음.

● 인구학적 정보 및 기타 베이스라인 특성:

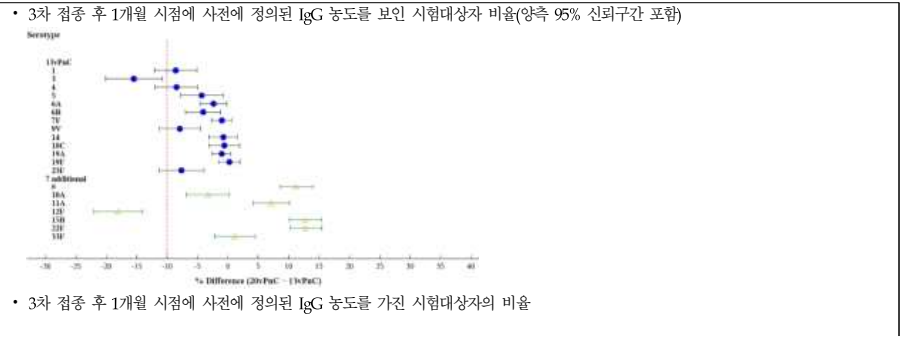
- 무작위배정 : 1997, (3회 완료) 1860(93.1%) (3회 추적관찰 완료) 1854(92.8%), (4회 완료) 1697(85.0%) (모든 방문 완료)1623명(81.3%)
- 무작위배정된 모든 참여자의 참여상태는 20vPnC 군과 13vPnC 군에서 유사했으며 1차 접종 시 평균 연령 중앙값(범위)은 64일 (42일~97일)이었음
- 안전성 모집단의 인구학적 정보 및 베이스라인 특성인 성별, 인종, 민족, 지리적 지역(미국/푸에르토리코), 연령은 20vPnC 군과 13vPnC 군 간에 유사했음. 대부분의 참여자가 백인과 비히스패닉계/비라틴계였으나 시험 모집단의 약 25%는 비백인, 약 11%는 흑인 또는 아프리카계 미국인, 7%는 다인종, 약 30%는 히스패닉/라틴계였음.

● 결과

[면역원성 결과]

▶ 일차평가변수

- 1) 폐렴구균 3차 투여 후 1개월 시점에 ① 공통 혈청형 13종에 대해 사전에 정의된 혈청형 특이적 IgG 농도(비열등성), ② 3차 투여 후 추가 혈청형 7종에 대해 사전에 정의된 혈청형 특이적 IgG 농도를 보인 시험대상자 백분율 차이(13cPnC 군의 혈청형 13종 중 가장 낮은 백분율(혈청형 3 제외)보다 비열등성)
- 3차 투여 후 1개월 시점에 대응 혈청형 13종 중 8개에 대해 사전 정의된 혈청형 특이적 IgG 농도를 보인 시험대상자의 백분율은 13vPnC 군의 해당 혈청형에 대한 백분율보다 열등하지 않았고, 20vPnC 군의 추가 혈청형 7종 중 6종은 13vPnC 군의 백신 혈청형 중 혈청형 3을 제외한 가장 낮은 백분율(혈청형 23F)보다 열등하지 않았음.



Vaccine Group (in Randomized)									
Serotype	Predefined Level	20vPnC				13vPnC*			
		N ^b	n ^c	%	(95% CI) ^d	N ^b	n ^c	%	(95% CI) ^d
13 Matched									
1	≥0.35 µg/mL	813	485	59.8	(56.9, 62.5)	802	709	88.4	(86.6, 90.5)
3	≥0.35 µg/mL	813	434	53.3	(49.6, 57.0)	802	742	92.6	(90.2, 94.8)
4	≥0.35 µg/mL	813	444	54.7	(50.6, 58.8)	802	887	110.7	(107.5, 114.0)
5	≥0.25 µg/mL	813	487	59.9	(57.3, 62.0)	802	496	60.8	(58.2, 63.1)
6A	≥0.35 µg/mL	813	770	94.8	(93.6, 96.1)	802	769	95.9	(94.3, 97.2)
6B	≥0.50 µg/mL	813	734	90.3	(88.9, 91.6)	801	740	92.4	(90.3, 94.1)
7F	≥0.35 µg/mL	813	809	99.6	(99.2, 99.8)	802	783	97.6	(96.3, 98.6)
9V	≥0.35 µg/mL	813	442	54.5	(50.1, 58.9)	802	730	90.9	(87.5, 93.8)
14	≥0.35 µg/mL	812	777	94.8	(93.5, 96.0)	802	793	98.5	(97.3, 99.7)
18C	≥0.35 µg/mL	813	771	93.6	(90.6, 96.2)	802	747	93.3	(91.2, 94.8)
19A	≥0.2 µg/mL	813	806	97.1	(96.7, 98.1)	802	787	98.1	(96.9, 99.0)
19F	≥0.35 µg/mL	813	807	98.6	(98.5, 98.6)	803	773	96.0	(95.1, 97.0)
23F	≥0.35 µg/mL	813	649	79.9	(74.9, 84.7)	802	686	85.5	(82.9, 87.9)
7 Additional									
8	≥0.35 µg/mL	813	806	96.8	(95.3, 97.6)	802	686	85.5	(82.9, 87.9)
10A	≥0.35 µg/mL	813	685	82.2	(78.5, 84.8)	802	686	85.5	(82.9, 87.9)
11A	≥0.35 µg/mL	813	772	93.5	(90.7, 94.8)	802	686	85.5	(82.9, 87.9)
12F	≥0.35 µg/mL	813	762	93.5	(90.2, 96.0)	802	686	85.5	(82.9, 87.9)
15B	≥0.25 µg/mL	813	818	98.2	(97.6, 99.0)	802	686	85.5	(82.9, 87.9)
22F	≥0.35 µg/mL	813	819	98.3	(97.2, 99.1)	802	686	85.5	(82.9, 87.9)
33F	≥0.35 µg/mL	813	722	86.7	(84.2, 88.9)	802	686	85.5	(82.9, 87.9)

3차 투여 후 혈청형 20종 중 6종(공통 1, 3, 4, 9V, 23F, 고유 12F)이 비열등성 기준을 만족하지 못했음. 다만 4차 투여 후 혈청형 20종 모두 열등하지 않음을 보여주었으며, 3차 투여 후 GMR이 비열등성 기준인 95% 신뢰구간 하한 0.5를 만족하였음

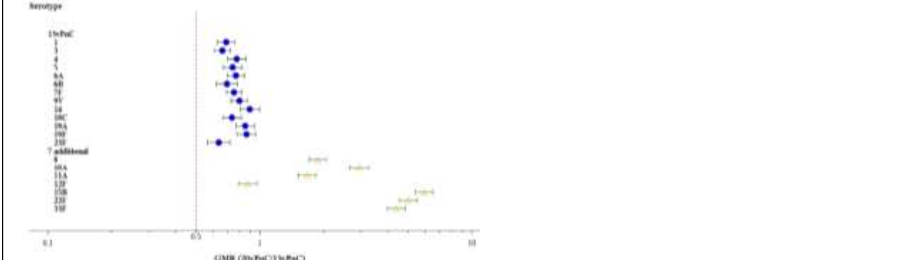
- 혈청형별 4차 접종에 따른 13vPnC와 비교한 20vPnC의 비열등성 요약표

Table 16. Noninferiority of 20vPnC Compared With 13vPnC With a 4-Dose Schedule, by Serotype																				
NI Comparison	13 Matched Serotypes ^a													7 Additional Serotypes ^b						
	1	3	4	5	6A	6B	7F	9V	14	18C	19A	19F	23F	8	10A	11	12F	15B	22F	33F
Co-primary																				
GMR ^c after Dose 4 (toddler dose)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Diff in % with predefined conc ^d after Dose 3 (last infant dose)	+/−	−	+/−	+	+	+	+	+/−	+	+	+	+	+/−	+	+	+	−	+	+	+
Key Secondary																				
GMR ^c after Dose 3 (last infant dose)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

- 2) 폐렴구균 4차 투여 후 1개월 시점에, ① 공통 혈청형 13종에 대해 혈청형 특이적 IgG 농도의 기하평균비(GMR)(비열등성), ② 추가 혈청형 7종에 대해 혈청형 특이적 IgG 농도의 기하평균비(GMR)(13cPnC 군의 혈청형 13종 중 가장 낮은 백분율(혈청형 3 제외)보다 비열등성)

- 4차 접종 후 1개월 시점에 20vPnC 군의 공통 혈청형 13종 모두의 혈청형 특이적 IgG GMC는 13vPnC 군의 해당 혈청형에 대한 GMC보다 열등하지 않았고, 20vPnC 군의 추가 혈청형 7종 모두 13vPnC 군의 백신 혈청형(혈청형 3 제외) 중 가장 낮은 IgG GMC(혈청형 1)보다 열등하지 않았음.

- 4차 접종 후 1개월 시점에 혈청형 특이 IgG 농도(양측 95% 신뢰구간)의 GMRs

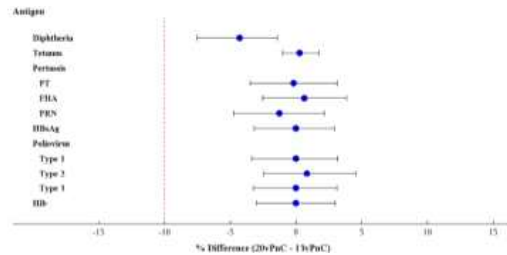


Serotype	Vaccine Group (as Randomized)							
	20vPnC			13vPnC*				
	n ^b	GMC ^a	(95% CI) ^a	n ^b	GMC ^a	(95% CI) ^a		
20vPnC/13vPnC								
					GMR ^a	(95% CI) ^a		
13vPnC								
1	755	1.47	(1.37, 1.57)	744	2.12	(1.97, 2.27)	0.69	(0.63, 0.76)
3	755	0.56	(0.53, 0.60)	745	0.85	(0.80, 0.90)	0.66	(0.61, 0.73)
4	754	3.77	(3.52, 4.04)	745	4.84	(4.50, 5.22)	0.78	(0.70, 0.86)
5	755	1.87	(1.74, 2.00)	745	2.51	(2.33, 2.70)	0.74	(0.67, 0.82)
6A	755	9.01	(8.45, 9.61)	745	11.69	(10.91, 12.53)	0.77	(0.70, 0.85)
6B	753	4.01	(3.70, 4.35)	744	5.74	(5.27, 6.24)	0.70	(0.62, 0.79)
7F	755	3.91	(3.70, 4.14)	745	5.18	(4.88, 5.49)	0.76	(0.70, 0.82)
9V	755	3.44	(3.23, 3.67)	744	4.30	(4.02, 4.59)	0.80	(0.73, 0.88)
14	755	5.68	(5.27, 6.12)	745	6.34	(5.88, 6.83)	0.90	(0.81, 1.00)
18C	755	3.46	(3.24, 3.70)	745	4.69	(4.34, 5.05)	0.74	(0.67, 0.82)
19A	754	5.53	(5.30, 5.77)	745	4.13	(3.84, 4.45)	0.85	(0.77, 0.94)
19F	755	5.01	(4.68, 5.36)	745	5.79	(5.36, 6.25)	0.86	(0.78, 0.96)
23F	755	3.95	(3.63, 4.31)	745	6.18	(5.66, 6.75)	0.64	(0.57, 0.72)
† Additional								
8	755	3.97	(3.73, 4.22)	744	2.12	(1.97, 2.27)	1.87	(1.71, 2.06)
10A	755	6.22	(5.75, 6.72)	744	2.12	(1.97, 2.27)	2.94	(2.64, 3.26)
11A	755	3.53	(3.31, 3.78)	744	2.12	(1.97, 2.27)	1.67	(1.51, 1.84)
12F	755	1.85	(1.73, 1.99)	744	2.12	(1.97, 2.27)	0.88	(0.79, 0.97)
15B	755	12.59	(11.78, 13.45)	744	2.12	(1.97, 2.27)	5.95	(5.39, 6.55)
22F	755	10.60	(9.92, 11.33)	744	2.12	(1.97, 2.27)	5.01	(4.54, 5.52)
33F	755	9.31	(8.71, 9.96)	744	2.12	(1.97, 2.27)	4.40	(3.99, 4.85)

3) 병용백신 투여 시 특정 병용 백신 항원에 대해 3차 투여 후 1개월 시점에 사전에 정의된 항체 수준

- 3차 접종 후 1개월 시점에, 20vPnC와 병용투여했을 때 특정 병용 백신 항원(디프테리아 독소이드, 파상풍 독소이드, 백일해 항원[PT, FHA, PRN], HBsAg, 폴리오바이러스 군주 및 Hib)에 대해 사전 지정된 항체 수준을 보인 시험대상자 백분율은 항원을 13vPnC와 병용투여했을 때의 해당 백분율보다 열등하지 않았음.

- 3차 접종 후 1개월 시점에 병용백신에 대해 사전에 정의된 항체 농도를 보인 시험대상자의 비율



* (디프테리아 독소이드, 파상풍 독소이드, 백일해 항원(백일해 독소이드[pertussis toxin, PT], 필라멘트 헤마글루티닌 [filamentous hemagglutinin, FHA], 퍼택틴[pertactin, PRN]), B 형 간염 표면 항원(hepatitis B surface antigen, HBsAg, 폴리오바이러스 군주, 헤모필루스 인플루엔자 b 형[Haemophilus influenzae type b, Hib])

- 3차 접종 후 1개월 시점에 병용백신 항원에 대해 사전에 정의된 항체 농도를 가진 시험대상자의 비율 비교

		Vaccine Group (as Randomized)						
		20vPnC			13vPnC			
Concomitant Vaccine Antigen	Predicted Level	N ^a	n ^b	% (95% CI) ^a	N ^a	n ^b	% (95% CI) ^a	
20vPnC - 13vPnC								
							Difference (%) (95% CI) ^a	
Diphtheria	≥10 IU/mL ^c	370	346	93.5 (90.5, 95.0)	363	355	97.8 (95.7, 99.0)	-4.3 (-7.5, -1.4)
Tetanus	≥0.1 IU/mL ^c	370	369	99.7 (98.5, 100.0)	363	361	99.4 (98.0, 99.9)	0.3 (-1.0, 1.7)
Pertussis								
PT	≥14.00 IU/mL ^c	370	371	94.9 (92.1, 96.9)	363	345	95.0 (92.5, 97.0)	-0.2 (-3.5, 3.1)
FHA	≥20.00 IU/mL ^c	370	374	95.7 (93.1, 97.5)	363	345	95.0 (92.5, 97.0)	0.6 (-2.5, 3.6)
PRN	≥13.00 IU/mL ^c	370	347	93.0 (90.8, 96.0)	363	345	95.0 (92.5, 97.0)	-1.3 (-4.3, 2.2)
HBsAg	≥10 mIU/mL ^c	118	118	100.0 (96.9, 100.0)	127	127	100.0 (97.1, 100.0)	0.0 (-3.2, 3.9)
Poliovirus								
Type 1	≥1.0	111	111	100.0 (96.7, 100.0)	117	117	100.0 (96.9, 100.0)	0.0 (-3.4, 3.2)
Type 2	≥1.0	111	111	100.0 (96.9, 100.0)	120	119	99.2 (95.4, 100.0)	0.8 (-2.4, 4.0)
Type 3	≥1.0	111	111	100.0 (96.9, 100.0)	120	120	100.0 (97.0, 100.0)	0.0 (-3.2, 3.1)
Hib	≥0.35 µg/mL ^c	124	124	100.0 (97.1, 100.0)	125	125	100.0 (97.1, 100.0)	0.0 (-3.0, 3.0)
	≥1.0 µg/mL ^c	124	93	75.0 (66.4, 82.5)	125	99	79.2 (65.3, 89.5)	3.0 (-4.0, 14.0)

- 3차 접종 후 1개월 시점에 Hib 항원에 대한 사전에 정의된 항체 농도를 가진 시험대상자의 비율 비교

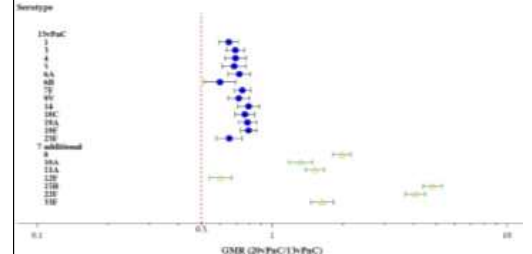
Pre-specified Level	Vaccine Group (as Randomized)						
	20vPnC			13vPnC			
	N ^a	n ^b	% (95% CI) ^a	N ^a	n ^b	% (95% CI) ^a	
≥0.13 µg/mL (BLQ considered negative ^c)	124	107	86.3 (79.0, 91.6)	125	109	87.2 (80.0, 92.5)	-0.9 (-8.6, 7.5)
≥0.17 µg/mL (BLQ considered positive ^c)	124	124	100.0 (97.1, 100.0)	125	125	100.0 (97.1, 100.0)	0.0 (-3.0, 3.0)

[이차평가변수]

1) 3차 접종 후 1개월 시점에, ① 공통 혈청형 13종에 대한 혈청형 특이적인 IgG 농도의 GMR(비열등성), ② 추가 혈청형 7종에 대한 혈청형 특이적인 IgG 농도의 GMR(13cPnC 군의 혈청형 13종(혈청형 3 제외) 중 가장 낮은 백분율보다 비열등성)

- 3차 접종 후 1개월 시점에 20vPnC군의 공통 혈청형 13종 모두의 혈청형 특이적 IgG GMC는 13vPnC 군의 해당 혈청형에 대한 GMC보다 열등하지 않았고, 추가 혈청형 7종 모두 13vPnC군의 백신 혈청형(혈청형 3 제외) 중 가장 낮은 IgG GMC(혈청형 19A)보다 열등하지 않았음.

- 3차 접종 후 1개월 시점에 혈청형 특이 IgG 농도(양측 95% 신뢰구간)을 가진 GMR(20vPnC/13vPnC)



- 3차 접종 후 1개월 시점에 혈청형 특이 IgG GMC 및 GMR

Serotype	Vaccine Group (as Randomized)						20vPnC/13vPnC	
	20vPnC			13vPnC			GMR ^a	(95% CI) ^a
	n ^b	GMC ^a	(95% CI) ^a	n ^b	GMC ^a	(95% CI) ^a		
13vPnC								
1	833	0.74	(0.70, 0.79)	802	1.14	(1.06, 1.22)	0.65	(0.59, 0.72)
3	833	0.36	(0.33, 0.38)	802	0.51	(0.46, 0.55)	0.70	(0.64, 0.76)
4	833	0.75	(0.70, 0.81)	802	1.08	(1.00, 1.17)	0.70	(0.63, 0.78)
5	833	0.66	(0.61, 0.71)	802	0.96	(0.88, 1.04)	0.69	(0.61, 0.77)
6A	833	1.95	(1.81, 2.10)	802	2.69	(2.48, 2.92)	0.72	(0.65, 0.81)
6B	831	0.61	(0.55, 0.68)	801	1.02	(0.91, 1.14)	0.60	(0.51, 0.70)
7F	833	1.71	(1.62, 1.81)	802	2.29	(2.16, 2.43)	0.75	(0.69, 0.81)
9V	833	0.87	(0.81, 0.93)	802	1.21	(1.12, 1.30)	0.72	(0.65, 0.80)
14	832	2.16	(2.01, 2.33)	802	2.72	(2.51, 2.95)	0.79	(0.71, 0.89)
18C	833	1.31	(1.23, 1.39)	802	1.71	(1.59, 1.84)	0.77	(0.70, 0.84)
19A	833	0.72	(0.67, 0.76)	802	0.91	(0.85, 0.97)	0.79	(0.72, 0.86)
19F	833	1.59	(1.50, 1.67)	802	2.00	(1.88, 2.12)	0.79	(0.73, 0.86)
23F	833	0.82	(0.75, 0.90)	802	1.25	(1.14, 1.37)	0.66	(0.58, 0.75)
† Additional								
8	833	1.80	(1.70, 1.91)	802	0.91	(0.85, 0.97)	1.98	(1.81, 2.16)
10A	833	1.21	(1.09, 1.33)	802	0.91	(0.85, 0.97)	1.32	(1.18, 1.49)
11A	833	1.39	(1.30, 1.48)	802	0.91	(0.85, 0.97)	1.52	(1.39, 1.67)
12F	833	0.55	(0.50, 0.60)	802	0.91	(0.85, 0.97)	0.60	(0.54, 0.67)
15B	833	4.40	(4.11, 4.71)	802	0.91	(0.85, 0.97)	4.82	(4.39, 5.30)
22F	833	3.71	(3.45, 3.99)	802	0.91	(0.85, 0.97)	4.06	(3.68, 4.48)
33F	833	1.48	(1.36, 1.64)	802	0.91	(0.85, 0.97)	1.64	(1.46, 1.83)

2) 3차 및 4차 접종 후 1개월 시점에 혈청형 특이적 OPA GMT(기술)

- 20vPnC는 OPA GMT, GMFR, ≥4 배 상승 참여자 백분율, OPA 역가 ≥LLOQ 인 참여자 백분율을 기반으로 했을 때, 3차 투여 후 1개월 및 4차 투여 후 1개월에 혈청형 20종 모두에 대해 기능적 OPA 반응도 유도했음. IgG 반응에 대해 관찰된 증가와 유사하게 모든 혈청형에 대해 OPA 증가가 관찰되었음.

- 3차 접종 후 1개월 시점에 혈청형 특이 OPA GMT
- 4차 접종 후 1개월 시점에 혈청형 특이 OPA GMT

Vaccine Group (as Randomized)							Vaccine Group (as Randomized)						
Serotype	2b:PaC			13:PaC			Serotype	2b:PaC			13:PaC		
	n ^a	GMFR ^b	(95% CI) ^c	n ^a	GMFR ^b	(95% CI) ^c		n ^a	GMFR ^b	(95% CI) ^c	n ^a	GMFR ^b	(95% CI) ^c
13:PaC							13:PaC						
1	103	26	(21, 33)	98	34	(27, 42)	1	94	36	(27, 44)	91	66	(50, 87)
3	103	31	(43, 61)	97	63	(33, 76)	3	42	62	(49, 76)	88	192	(86, 128)
4	97	339	(252, 455)	90	280	(207, 376)	4	85	621	(435, 887)	82	961	(714, 1294)
5	103	32	(27, 39)	98	39	(32, 47)	5	84	53	(43, 67)	91	69	(54, 87)
6A	104	910	(763, 1084)	96	936	(757, 1156)	6A	93	1364	(1092, 1753)	91	1707	(1329, 2340)
6B	99	318	(242, 419)	91	316	(409, 651)	6B	92	666	(489, 906)	88	1211	(861, 1703)
7F	91	1222	(1020, 1465)	87	1149	(926, 1424)	7F	84	2022	(1673, 2444)	81	2099	(1741, 2531)
9V	84	661	(482, 966)	87	392	(421, 836)	9V	85	2699	(1913, 3536)	79	1210	(2500, 4125)
14	103	413	(323, 535)	97	426	(330, 535)	14	82	667	(523, 830)	91	937	(662, 761)
18C	95	1157	(910, 1460)	87	996	(754, 1317)	18C	84	1973	(1472, 2645)	83	2425	(1914, 3075)
19A	95	108	(78, 149)	84	109	(79, 151)	19A	85	844	(622, 1145)	79	1357	(1007, 1829)
19F	102	84	(67, 105)	97	116	(90, 149)	19F	93	246	(179, 337)	91	373	(272, 513)
23F	96	237	(186, 300)	86	295	(215, 406)	23F	84	827	(554, 1233)	77	1532	(1118, 2100)
7 Additional							7 Additional						
8	100	665	(503, 880)	112	18	(17, 20)	8	89	1228	(901, 1673)	97	26	(21, 31)
10A	103	2558	(1969, 3391)	109	37	(33, 42)	10A	99	3674	(2746, 4916)	102	57	(44, 74)
11A	100	239	(212, 305)	108	36	(46, 53)	11A	90	2728	(1971, 3768)	89	69	(53, 89)
12F	92	7677	(5952, 9901)	119	28	(24, 31)	12F	86	9239	(7007, 12343)	103	31	(26, 37)
15B	97	3560	(1090, 2233)	119	19	(16, 22)	15B	92	3035	(2136, 4306)	100	23	(17, 30)
22F	97	6797	(5170, 8936)	113	9	(9, 9)	22F	86	11077	(7956, 15422)	101	15	(11, 20)
33F	85	7388	(4803, 11365)	111	198	(177, 220)	33F	80	19216	(13193, 27990)	97	343	(262, 451)

3) 4차 접종 후 1개월 시점에 사전에 정의된 혈청형 특이적인 IgG 농도의 시험대상자 백분율(기술)

- 4차 접종 후 1개월 시점에 혈청형 특이 IgG 농도를 보인 시험대상자의 비율 비교

Vaccine Group (as Randomized)											
Serotype	Predefined Level	2b:PaC				13:PaC ^a				2b:PaC – 13:PaC ^c	
		N ^b	n ^a	%	(95% CI) ^c	N ^b	n ^a	%	(95% CI) ^c	Difference ^d (%)	(95% CI) ^e
13:PaC											
1	≥0.35 µg/mL	755	712	94.3	(92.4, 95.8)	744	723	97.2	(95.7, 98.2)	-2.9	(-5.0, -0.8)
3	≥0.35 µg/mL	755	556	73.6	(70.3, 76.8)	745	639	85.8	(83.1, 88.2)	-12.1	(-16.2, -8.1)
4	≥0.35 µg/mL	754	786	98.9	(97.9, 99.5)	743	718	96.1	(94.1, 98.6)	-0.1	(-1.3, 1.0)
5	≥0.23 µg/mL	755	739	97.9	(96.6, 98.8)	743	728	97.7	(96.4, 98.7)	0.2	(-1.4, 1.7)
6A	≥0.35 µg/mL	755	751	99.5	(98.6, 99.9)	745	743	99.7	(99.0, 100.0)	-0.3	(-1.1, 0.5)
6B	≥0.10 µg/mL	753	746	99.1	(98.1, 99.6)	744	740	99.3	(98.6, 99.9)	-0.4	(-1.4, 0.6)
7F	≥0.35 µg/mL	755	751	99.5	(98.6, 99.9)	745	744	99.9	(99.1, 100.0)	-0.4	(-1.2, 0.3)
9V	≥0.35 µg/mL	755	744	98.5	(97.4, 99.3)	744	736	98.9	(97.9, 99.5)	-0.4	(-1.6, 0.8)
14	≥0.35 µg/mL	755	747	98.9	(97.9, 99.5)	745	741	99.3	(98.6, 99.9)	-0.3	(-1.0, 0.4)
18C	≥0.35 µg/mL	755	747	98.9	(97.9, 99.5)	745	735	98.7	(97.5, 99.4)	0.3	(-0.9, 1.5)
19A	≥0.12 µg/mL	754	753	99.9	(99.3, 100.0)	745	743	99.7	(99.0, 100.0)	0.1	(-0.5, 0.9)
19F	≥0.35 µg/mL	755	746	98.8	(97.7, 99.5)	745	737	98.9	(97.9, 99.5)	-0.1	(-1.3, 1.1)
23F	≥0.35 µg/mL	755	734	97.2	(95.8, 98.3)	745	731	98.1	(96.9, 99.0)	-0.9	(-2.5, 0.7)
7 Additional											
8	≥0.35 µg/mL	755	751	99.3	(98.6, 99.9)	744	723	97.2	(95.7, 98.2)	-2.3	(-1.1, 3.8)
10A	≥0.35 µg/mL	755	738	97.7	(96.4, 98.7)	744	723	97.2	(95.7, 98.2)	0.6	(-1.1, 2.3)
11A	≥0.35 µg/mL	755	746	98.8	(97.7, 99.5)	744	723	97.2	(95.7, 98.2)	1.6	(0.2, 3.2)
12F	≥0.35 µg/mL	755	719	95.2	(93.5, 96.6)	744	723	97.2	(95.7, 98.2)	-1.9	(-4.0, 0.0)
15B	≥0.35 µg/mL	755	753	99.7	(99.0, 100.0)	744	723	97.2	(95.7, 98.2)	-2.6	(-1.4, 4.0)
22F	≥0.35 µg/mL	755	752	99.6	(98.8, 99.9)	744	723	97.2	(95.7, 98.2)	-2.4	(-1.3, 3.9)
33F	≥0.35 µg/mL	755	751	99.5	(98.6, 99.9)	744	723	97.2	(95.7, 98.2)	-2.3	(-1.1, 3.8)

4) 3차 접종 후 1개월 시점부터 4차 접종 전, 4차 접종 후 1개월까지 혈청형 특이적인 IgG 농도의 기하평균증가비율 (GMFR)(기술)

- 4차 투여 후 1개월 시점에 4차 투여 전부터의 혈청형 특이적 IgG 농도를 비교했을 때 혈청형 20종에 대해 항체 증가 반응이 관찰되었고 3차 투여 후 1개월부터 4차 투여 후 1개월까지 IgG 농도 증가도 관찰되었음

- 혈청형 특이 IgG GMFRs(3차 투여 후 1개월부터 4차 투여 전, 4차 투여 후 1개월)

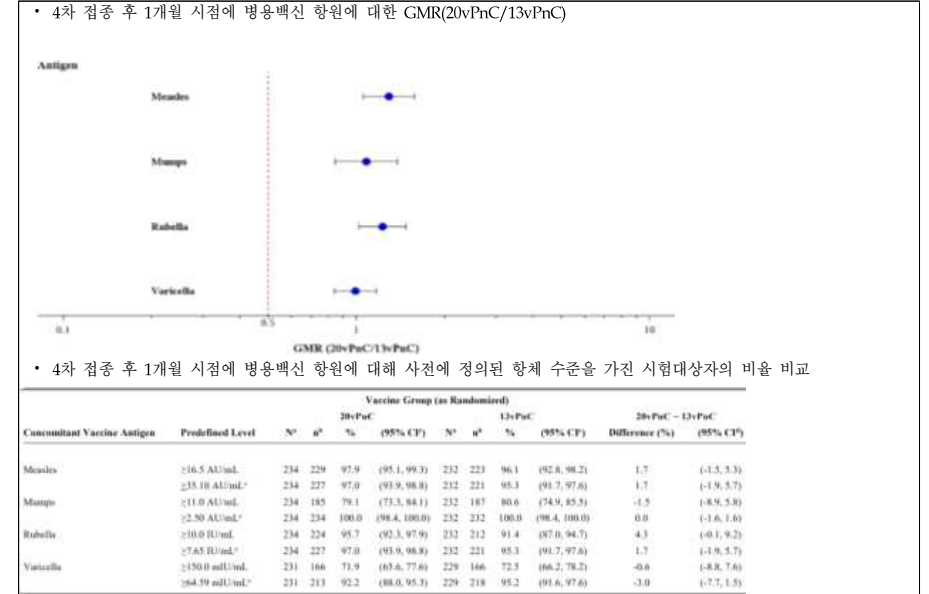
Serotype	Sampling Time Point										Fold Rise	
	Time Point 1		Vaccine Group (as Randomized)	n ^a	Time Point 1		Time Point 2		Time Point 2			
					GMR ^b	(95% CI) ^c	GMR ^b	(95% CI) ^c	GMR ^b	(95% CI) ^c		
13:PaC												
1	1 Month after Dose 3	Before Dose 4	2b:PaC	759	0.74	(0.69, 0.79)	0.28	(0.19, 0.21)	0.3	(0.3, 0.3)		
			13:PaC	733	1.16	(1.08, 1.25)	0.39	(0.28, 0.32)	0.3	(0.2, 0.3)		
	1 Month after Dose 3	1 Month after Dose 4	2b:PaC	704	0.73	(0.68, 0.78)	1.44	(1.33, 1.54)	2.0	(1.9, 2.1)		
			13:PaC	687	1.14	(1.05, 1.23)	2.07	(1.92, 2.22)	1.8	(1.7, 1.9)		
	Before Dose 4	1 Month after Dose 4	2b:PaC	732	0.20	(0.19, 0.21)	1.47	(1.37, 1.57)	7.1	(6.8, 7.6)		
		13:PaC	720	0.30	(0.28, 0.32)	2.12	(1.97, 2.28)	7.1	(6.7, 7.6)			
3	1 Month after Dose 3	Before Dose 4	2b:PaC	759	0.15	(0.12, 0.17)	0.07	(0.06, 0.07)	0.2	(0.2, 0.2)		
			13:PaC	733	0.52	(0.48, 0.55)	0.09	(0.09, 0.10)	0.2	(0.2, 0.2)		
	1 Month after Dose 3	1 Month after Dose 4	2b:PaC	704	0.34	(0.32, 0.36)	0.56	(0.52, 0.59)	1.6	(1.5, 1.7)		
			13:PaC	686	0.10	(0.07, 0.14)	0.43	(0.39, 0.49)	1.7	(1.6, 1.8)		
	Before Dose 4	1 Month after Dose 4	2b:PaC	732	0.07	(0.06, 0.07)	0.56	(0.53, 0.60)	8.5	(7.9, 9.1)		
		13:PaC	721	0.09	(0.09, 0.10)	0.45	(0.40, 0.51)	8.0	(8.4, 9.6)			
8	1 Month after Dose 3	Before Dose 4	2b:PaC	759	0.78	(0.69, 0.88)	0.23	(0.23, 0.27)	0.3	(0.3, 0.4)		
			13:PaC	733	1.09	(1.01, 1.19)	0.34	(0.31, 0.36)	0.3	(0.3, 0.3)		
	1 Month after Dose 3	1 Month after Dose 4	2b:PaC	703	0.73	(0.67, 0.79)	3.73	(3.47, 4.01)	5.1	(4.8, 5.5)		
			13:PaC	686	1.07	(0.98, 1.16)	4.73	(4.38, 5.11)	4.4	(4.1, 4.8)		
	Before Dose 4	1 Month after Dose 4	2b:PaC	731	0.25	(0.23, 0.26)	5.77	(5.32, 6.05)	15.4	(14.3, 16.6)		
		13:PaC	721	0.34	(0.32, 0.37)	4.43	(4.06, 5.21)	15.2	(13.1, 15.3)			
5	1 Month after Dose 3	Before Dose 4	2b:PaC	759	0.65	(0.59, 0.70)	0.21	(0.20, 0.23)	0.3	(0.3, 0.3)		
			13:PaC	733	0.97	(0.89, 1.06)	0.30	(0.27, 0.32)	0.3	(0.3, 0.3)		
	1 Month after Dose 3	1 Month after Dose 4	2b:PaC	704	0.64	(0.58, 0.69)	1.84	(1.72, 1.98)	2.9	(2.7, 3.1)		
			13:PaC	686	0.94	(0.86, 1.03)	2.46	(2.28, 2.66)	2.6	(2.4, 2.8)		
	Before Dose 4	1 Month after Dose 4	2b:PaC	732	0.21	(0.19, 0.23)	1.86	(1.74, 2.00)	8.9	(8.4, 9.5)		
		13:PaC	721	0.30	(0.27, 0.32)	2.51	(2.33, 2.71)	8.5	(8.0, 9.0)			
6A	1 Month after Dose 3	Before Dose 4	2b:PaC	759	1.91	(1.77, 2.07)	0.79	(0.55, 0.64)	0.3	(0.3, 0.3)		
			13:PaC	732	2.72	(2.58, 2.86)	0.80	(0.74, 0.85)	0.3	(0.3, 0.3)		
	1 Month after Dose 3	1 Month after Dose 4	2b:PaC	704	1.90	(1.76, 2.06)	8.97	(8.41, 9.57)	4.7	(4.4, 5.0)		
			13:PaC	686	2.70	(2.47, 2.94)	11.36	(10.75, 12.43)	4.3	(4.0, 4.6)		
	Before Dose 4	1 Month after Dose 4	2b:PaC	732	0.59	(0.55, 0.64)	9.01	(8.44, 9.62)	15.2	(14.3, 16.2)		
		13:PaC	720	0.81	(0.75, 0.87)	11.71	(10.91, 12.57)	14.5	(13.5, 15.5)			
6B	1 Month after Dose 3	Before Dose 4	2b:PaC	759	0.59	(0.53, 0.66)	0.22	(0.21, 0.24)	0.4	(0.4, 0.4)		
			13:PaC	730	1.04	(0.93, 1.17)	0.33	(0.31, 0.37)	0.3	(0.3, 0.3)		
	1 Month after Dose 3	1 Month after Dose 4	2b:PaC	700	0.59	(0.53, 0.66)	1.99	(1.87, 4.34)	8.6	(8.2, 7.4)		
			13:PaC	685	1.02	(0.91, 1.15)	5.62	(5.35, 6.44)	5.5	(5.0, 6.0)		
	Before Dose 4	1 Month after Dose 4	2b:PaC	727	0.22	(0.20, 0.24)	4.02	(3.70, 4.37)	18.0	(16.8, 19.3)		
		13:PaC	718	0.34	(0.31, 0.37)	5.76	(5.28, 6.27)	17.0	(15.8, 18.2)			
7F	1 Month after Dose 3	Before Dose 4	2b:PaC	759	1.68	(1.59, 1.78)	0.45	(0.41, 0.49)	0.4	(0.4, 0.4)		
			13:PaC	733	2.33	(2.19, 2.48)	0.47	(0.77, 0.87)	0.4	(0.3, 0.4)		
	1 Month after Dose 3	1 Month after Dose 4	2b:PaC	704	1.69	(1.59, 1.79)	3.89	(3.68, 4.12)	2.3	(2.2, 2.4)		
			13:PaC	686	2.30	(2.16, 2.45)	3.96	(4.76, 5.39)	2.2	(2.1, 2.3)		
	Before Dose 4	1 Month after Dose 4	2b:PaC	732	0.65	(0.61, 0.69)	3.91	(3.69, 4.13)	6.0	(5.7, 6.3)		
		13:PaC	721	0.81	(0.77, 0.86)	5.19	(4.89, 5.52)	6.4	(6.0, 6.8)			
9V	1 Month after Dose 3	Before Dose 4	2b:PaC	759	0.86	(0.80, 0.93)	0.29	(0.27, 0.31)	0.3	(0.3, 0.4)		
			13:PaC	733	1.23	(1.14, 1.33)	0.38	(0.36, 0.41)	0.3	(0.3, 0.3)		
	1 Month after Dose 3	1 Month after Dose 4	2b:PaC	704	0.86	(0.80, 0.93)	1.41	(1.19, 1.64)	4.0	(3.7, 4.3)		
			13:PaC	685	1.21	(1.12, 1.30)	4.16	(3.88, 4.46)	3.4	(3.2, 3.7)		
	Before Dose 4	1 Month after Dose 4	2b:PaC	732	0.29	(0.27, 0.31)	3.43	(3.21, 3.66)	11.8	(11.1, 12.6)		
		13:PaC	720	0.38	(0.36, 0.41)	4.30	(4.02, 4.60)	11.2	(10.5, 11.9)			
14	1 Month after Dose 3	Before Dose 4	2b:PaC	757	2.13	(1.97, 2.30)	0.98	(0.90, 1.06)	0.5	(0.4, 0.5)		
			13:PaC	733	2.82	(2.60, 3.01)	1.29	(1.20, 1.40)	0.5	(0.4, 0.5)		
	1 Month after Dose 3	1 Month after Dose 4	2b:PaC	703	2.16	(2.06, 2.33)	5.67	(5.25, 6.12)	2.6	(2.4, 2.9)		
			13:PaC	686	2.73	(2.51, 2.98)	6.12	(5.66, 6.61)	2.2	(2.0, 2.5)		
	Before Dose 4	1 Month after Dose 4	2b:PaC	732	0.96	(0.86, 1.05)	3.64	(3.25, 4.05)	3.0	(2.4, 4.3)		
		13:PaC	721	1.28	(1.17, 1.38)	6.26	(5.80, 6.73)	3.0	(4.6, 5.3)			
19C	1 Month after Dose 3	Before Dose 4	2b:PaC	758	1.29	(1.21, 1.36)	0.30	(0.29, 0.32)	0.2	(0.2, 0.2)		
			13:PaC	733	1.77	(1.68, 1.91)	0.41	(0.38, 0.44)	0.2	(0.2, 0.2)		
	1 Month after Dose 3	1 Month after Dose 4	2b:PaC	694	1.29	(1.21, 1.38)	3.43	(3.21, 3.64)	2.7	(2.5, 2.8)		
			13:PaC	686	1.73	(1.60, 1.87)	4.57	(4.22, 4.94)	2.6	(2.5, 2.8)		
	Before Dose 4	1 Month after Dose 4	2b:PaC	732	0.13	(0.09, 0.13)	5.45	(5.22, 5.69)	11.5	(10.6, 12.6)		
		13:PaC	721	0.41	(0.39, 0.44)	4.70	(4.35, 5.08)	11.4	(10.7, 12.1)			

SeroType	Time Point 1	Time Point 2	Vaccine Group (as Randomized)	Sampling Time Point				Fold Rise (95% CI)
				a*	GMC ^b (95% CI) ^c	GMC ^b (95% CI) ^c	GMEF ^b (95% CI) ^c	
10A	1 Month after Dose 1	Before Dose 4	20vPac	797	0.71 (0.66, 0.76)	0.14 (0.13, 0.15)	0.2 (0.2, 0.2)	
			13vPac	723	0.92 (0.86, 0.98)	0.16 (0.15, 0.17)	0.2 (0.2, 0.2)	
	1 Month after Dose 1	1 Month after Dose 4	20vPac	703	0.72 (0.67, 0.77)	3.31 (3.23, 3.39)	4.9 (4.6, 5.2)	
			13vPac	686	0.89 (0.83, 0.96)	4.08 (3.78, 4.40)	4.6 (4.2, 4.9)	
	Before Dose 4	1 Month after Dose 4	20vPac	731	0.14 (0.13, 0.15)	3.51 (3.29, 3.76)	25.6 (23.6, 27.6)	
			13vPac	721	0.16 (0.15, 0.17)	4.14 (3.85, 4.47)	25.6 (23.6, 27.7)	
10F	1 Month after Dose 1	Before Dose 4	20vPac	758	1.57 (1.46, 1.68)	0.38 (0.36, 0.41)	0.2 (0.2, 0.2)	
			13vPac	723	2.06 (1.87, 2.23)	0.46 (0.43, 0.49)	0.2 (0.2, 0.2)	
	1 Month after Dose 1	1 Month after Dose 4	20vPac	786	1.55 (1.47, 1.63)	4.99 (4.66, 5.35)	3.2 (3.0, 3.4)	
			13vPac	686	1.96 (1.83, 2.09)	3.71 (3.27, 4.19)	2.9 (2.7, 3.1)	
	Before Dose 4	1 Month after Dose 4	20vPac	732	0.36 (0.36, 0.42)	5.02 (4.68, 5.38)	13.1 (12.2, 14.1)	
			13vPac	721	0.46 (0.43, 0.49)	5.79 (5.35, 6.26)	12.5 (11.6, 13.5)	
23F	1 Month after Dose 1	Before Dose 4	20vPac	758	0.88 (0.73, 0.87)	0.21 (0.20, 0.24)	0.2 (0.2, 0.2)	
			13vPac	733	1.27 (1.16, 1.40)	0.33 (0.30, 0.36)	0.2 (0.2, 0.2)	
	1 Month after Dose 1	1 Month after Dose 4	20vPac	786	0.88 (0.73, 0.88)	5.91 (5.38, 6.46)	4.9 (4.5, 5.3)	
			13vPac	686	1.24 (1.12, 1.37)	6.08 (5.35, 6.86)	4.9 (4.5, 5.3)	
	Before Dose 4	1 Month after Dose 4	20vPac	732	0.22 (0.20, 0.24)	3.85 (3.62, 4.32)	18.1 (16.9, 19.5)	
			13vPac	721	0.32 (0.29, 0.35)	6.18 (5.65, 6.76)	19.2 (17.9, 20.6)	
7 Additional 8	1 Month after Dose 1	Before Dose 4	20vPac	758	1.78 (1.67, 1.89)	0.43 (0.40, 0.46)	0.2 (0.2, 0.2)	
			13vPac	786	0.82 (0.82, 0.82)	0.02 (0.02, 0.03)	1.4 (1.3, 1.3)	
	1 Month after Dose 1	1 Month after Dose 4	20vPac	786	1.79 (1.68, 1.91)	3.82 (3.68, 4.17)	2.2 (2.0, 2.3)	
			13vPac	689	0.82 (0.82, 0.82)	0.03 (0.03, 0.04)	1.8 (1.6, 2.0)	
	Before Dose 4	1 Month after Dose 4	20vPac	732	0.43 (0.41, 0.46)	3.96 (3.72, 4.22)	9.1 (8.5, 9.8)	
			13vPac	682	0.82 (0.82, 0.83)	0.03 (0.03, 0.04)	1.3 (1.2, 1.4)	
10A	1 Month after Dose 1	Before Dose 4	20vPac	758	1.77 (1.65, 1.29)	0.78 (0.72, 0.85)	0.7 (0.6, 0.7)	
			13vPac	752	0.81 (0.81, 0.81)	0.01 (0.01, 0.01)	0.9 (0.9, 1.0)	
	1 Month after Dose 1	1 Month after Dose 4	20vPac	784	1.18 (1.06, 1.31)	6.29 (5.81, 6.88)	5.3 (4.5, 5.8)	
			13vPac	686	0.81 (0.81, 0.81)	0.01 (0.01, 0.01)	1.0 (0.9, 1.1)	
	Before Dose 4	1 Month after Dose 4	20vPac	732	0.76 (0.70, 0.83)	6.17 (5.78, 6.68)	6.1 (5.6, 6.7)	
			13vPac	718	0.81 (0.81, 0.81)	0.01 (0.01, 0.01)	1.1 (1.0, 1.1)	
11A	1 Month after Dose 1	Before Dose 4	20vPac	758	1.37 (1.28, 1.47)	0.36 (0.34, 0.39)	0.3 (0.2, 0.3)	
			13vPac	732	0.82 (0.81, 0.82)	0.02 (0.02, 0.02)	1.1 (1.0, 1.2)	
	1 Month after Dose 1	1 Month after Dose 4	20vPac	784	1.37 (1.27, 1.47)	3.52 (3.26, 3.77)	2.6 (2.4, 2.8)	
			13vPac	687	0.82 (0.81, 0.82)	0.02 (0.02, 0.02)	1.1 (1.0, 1.1)	
	Before Dose 4	1 Month after Dose 4	20vPac	732	0.36 (0.34, 0.39)	3.53 (3.32, 3.80)	9.8 (9.1, 10.6)	
			13vPac	719	0.82 (0.81, 0.82)	0.02 (0.02, 0.02)	1.1 (1.0, 1.2)	
12F	1 Month after Dose 1	Before Dose 4	20vPac	758	0.54 (0.49, 0.59)	0.19 (0.17, 0.20)	0.3 (0.3, 0.4)	
			13vPac	732	0.81 (0.81, 0.81)	0.01 (0.01, 0.01)	1.8 (1.8, 1.1)	
	1 Month after Dose 1	1 Month after Dose 4	20vPac	784	0.55 (0.51, 0.61)	1.85 (1.72, 1.99)	3.3 (3.1, 3.6)	
			13vPac	687	0.81 (0.81, 0.81)	0.01 (0.01, 0.01)	1.8 (1.8, 1.1)	
	Before Dose 4	1 Month after Dose 4	20vPac	732	0.19 (0.17, 0.20)	1.85 (1.72, 1.99)	10.0 (9.4, 10.6)	
			13vPac	719	0.81 (0.81, 0.81)	0.01 (0.01, 0.01)	1.8 (1.8, 1.1)	
15B	1 Month after Dose 1	Before Dose 4	20vPac	758	4.33 (4.03, 4.66)	1.55 (1.45, 1.67)	0.4 (0.3, 0.4)	
			13vPac	732	0.83 (0.82, 0.83)	0.02 (0.02, 0.02)	0.8 (0.7, 0.8)	
	1 Month after Dose 1	1 Month after Dose 4	20vPac	784	4.48 (4.15, 4.78)	12.98 (11.76, 13.42)	2.8 (2.6, 3.0)	
			13vPac	687	0.83 (0.82, 0.83)	0.02 (0.02, 0.03)	1.9 (0.9, 1.3)	
	Before Dose 4	1 Month after Dose 4	20vPac	732	1.36 (1.25, 1.48)	12.54 (11.76, 13.40)	6.1 (5.7, 6.7)	
			13vPac	719	0.82 (0.82, 0.82)	0.02 (0.02, 0.03)	1.2 (1.2, 1.3)	
22F	1 Month after Dose 1	Before Dose 4	20vPac	758	3.63 (3.36, 3.92)	1.25 (1.15, 1.35)	0.3 (0.3, 0.4)	
			13vPac	732	0.81 (0.80, 0.81)	0.00 (0.00, 0.00)	0.8 (0.7, 0.9)	
	1 Month after Dose 1	1 Month after Dose 4	20vPac	784	3.63 (3.38, 3.84)	10.40 (9.79, 11.21)	2.9 (2.7, 3.1)	
			13vPac	687	0.80 (0.80, 0.81)	0.00 (0.00, 0.01)	1.0 (0.9, 1.1)	
	Before Dose 4	1 Month after Dose 4	20vPac	732	1.25 (1.15, 1.35)	10.53 (9.84, 11.26)	6.4 (5.9, 6.9)	
			13vPac	719	0.80 (0.80, 0.80)	0.00 (0.00, 0.01)	1.2 (1.1, 1.3)	
33F	1 Month after Dose 1	Before Dose 4	20vPac	758	1.40 (1.32, 1.48)	3.07 (0.99, 1.16)	0.7 (0.7, 0.8)	
			13vPac	731	0.82 (0.81, 0.82)	0.01 (0.01, 0.01)	0.8 (0.7, 0.8)	
	1 Month after Dose 1	1 Month after Dose 4	20vPac	784	1.44 (1.30, 1.59)	9.19 (8.58, 9.83)	6.4 (5.9, 7.0)	
			13vPac	686	0.82 (0.81, 0.82)	0.01 (0.01, 0.01)	0.8 (0.8, 0.9)	
	Before Dose 4	1 Month after Dose 4	20vPac	732	1.06 (0.98, 1.14)	9.31 (8.70, 9.97)	8.8 (8.2, 9.4)	
			13vPac	719	0.81 (0.81, 0.81)	0.01 (0.01, 0.01)	1.1 (1.0, 1.1)	

5) 병용백신 투여 시, ① 3차 접종 후 1개월 시점에 Hib에 대한 사전 정의된 항체 수준(기술), ② 4차 접종 후 1개월 시점에 홍역, 유행성이하선염, 풍진, 수두 바이러스에 대한 항체 수준의 GMR(비열등성)

- 3차 접종 후 1개월 시점에 사전에 정의된 대체 항체 기준($\geq 1.0\text{ug/mL}$)의 시험대상자 비율을 비교했을 때 20vPnC 75.0%, 13vPnC 72.0%로 유사하였음

- 4차 접종 후 1개월 시점에 20vPnC 와 병용투여했을 때 특정 병용 백신 항원(홍역, 유행성 이하선염, 풍진 및 수두 바이러스)에 대한 항체 수준의 기하평균(GM)은 항원을 13vPnC와 병용 투여했을 때 해당 GM에 비해 열등하지 않았음



[안전성 결과]

1) 접종 후 7일 이내에 유도된 국소반응(주사부위의 발적, 부종, 통증)

- 유도된 국소반응을 보인 참여자 백분율은 각 투여 후 20vPnC 군과 13vPnC 군에서 유사했음. 주사 부위 통증은 두 군 모두에서 가장 빈번하게 보고되었음. 대부분의 국소반응은 중증도가 경증 또는 중등도였으며 모든 사례는 기간 중앙값 1~2 일 내에 일반적으로 해소되었음

▶ 3차 접종별 국소반응(중증도 포함)

• 1차 접종 후

Vaccine Group (as Administered)							
Dose	Local Reaction	N ^a	20vPac		13vPac		Difference (%)
			n ^b (%)	(95% CI)	n ^b (%)	(95% CI)	
Dose 1 Redness ^c	Any	914	253 (27.6, 28.3)	(24.6, 29.6)	240 (22.0, 27.5)	(19.7, 25.0)	-0.8 (-3.0, 4.7)
	Mild	213 (21.5)	(18.9, 24.1)	(14.3, 22.3)	217 (19.7, 25.0)	(14.3, 22.3)	-0.8 (-4.5, 2.8)
	Moderate	40 (4.0)	(2.9, 5.4)	(1.5, 3.5)	23 (2.4)	(1.5, 3.5)	1.7 (0.1, 3.3)
	Severe	0 (0.0, 0.4)			0 (0.0, 0.4)		0 (-0.4, 0.4)
	Swelling ^c	913	163 (14.2, 18.8)	(10.4, 18.8)	183 (16.4, 21.4)	(12.5, 17.1)	-2.4 (-5.8, 1.0)
Any	114 (9.6, 13.6)	(4.3, 14.3)	143 (12.5, 17.1)	(4.3, 14.3)	-1.2 (-6.2, -0.2)		
Mild	11 (1.1)			14 (1.2)			
Moderate	40 (4.0)	(3.6, 4.6)	(2.9, 5.4)	40 (4.1)	(2.9, 5.4)	0.7 (-1.1, 2.4)	
Severe	1 (0.1)	(0.0, 0.6)		0 (0.0, 0.4)		0.1 (-0.3, 0.6)	

• 3차 접종 후

Vaccine Group (as Administered)							
Dose	Local Reaction	N ^a	20vPac		13vPac		Difference (%)
			n ^b (%)	(95% CI)	n ^b (%)	(95% CI)	
Dose 3 Redness ^c	Any	914	252 (22.6, 28.3)	(17.1, 25.4)	245 (24.3, 30.2)	(17.1, 25.4)	-1.8 (-5.9, 2.2)
	Mild	193 (21.1)	(18.3, 23.9)	(11.1, 23.1)	212 (20.8, 26.4)	(11.1, 23.1)	-2.4 (-6.2, 1.4)
	Moderate	39 (4.3)	(3.1, 5.8)	(2.5, 3.1)	33 (3.1)	(2.5, 3.1)	0.6 (-1.2, 2.4)
	Severe	0 (0.0, 0.4)			0 (0.0, 0.4)		0 (-0.4, 0.4)
	Swelling ^c	914	196 (14.7, 19.7)	(10.4, 18.8)	199 (19.2, 26.3)	(10.4, 18.8)	-0.6 (-4.1, 2.9)
Any	118 (12.5)	(10.4, 14.8)	(4.3, 14.3)	124 (11.6, 16.2)	(4.3, 14.3)	-1.3 (-4.4, 1.8)	
Mild	11 (1.1)			12 (1.1)			
Moderate	42 (4.6)	(3.3, 6.2)	(2.6, 5.2)	34 (3.8)	(2.6, 5.2)	0.8 (-1.3, 2.7)	
Severe	0 (0.0, 0.4)			0 (0.0, 0.4)		-0.1 (-0.6, 0.3)	

• 2차 접종 후

		Vaccine Group (as Administered)					
Dose	Systemic Event	N	n (%)	(95% CI)	N	n (%)	(95% CI)
Dose 2: Rash/urticaria		940	924				
Any	Any	218	(23.5, 26.0)		244	(23.6, 29.4)	-3.2
	Mild	199	(18.6, 23.9)		213	(20.4, 23.9)	-1.8
	Moderate	19 (2.0)	(1.2, 3.1)		31 (3.4)	(2.3, 4.7)	-1.3
	Severe	0	(0.0, 0.4)		0	(0.0, 0.4)	0.0
Swelling		940	924				
Any	Any	146	(13.3, 18.0)		160	(14.9, 19.9)	-1.8
	Mild	108	(8.5, 13.7)		125	(11.4, 15.9)	-2.0
	Moderate	38 (4.0)	(2.8, 5.5)		31 (3.4)	(2.7, 5.2)	0.3
	Severe	0	(0.0, 0.4)		0	(0.0, 0.4)	0.0
Pain at the injection site		940	924				
Any	Any	414	(40.8, 47.3)		385	(38.5, 44.9)	2.4
	Mild	235	(20.4, 32.3)		236	(24.8, 30.7)	-1.5
	Moderate	138	(12.6, 17.4)		129	(11.8, 16.4)	0.8
	Severe	0	(0.0, 0.4)		0	(0.0, 0.4)	0.0
Any local reaction		940	924				
Any	Any	409	(40.8, 56.3)		487	(40.8, 56.0)	0.4
	Mild	235	(20.4, 32.3)		236	(24.8, 30.7)	-1.5
	Moderate	138	(12.6, 17.4)		129	(11.8, 16.4)	0.8
	Severe	0	(0.0, 0.4)		0	(0.0, 0.4)	0.0

• 4차 접종 후

		Vaccine Group (as Administered)					
Dose	Systemic Event	N	n (%)	(95% CI)	N	n (%)	(95% CI)
Dose 4: Rash/urticaria		926	915				
Any	Any	198	(20.6, 26.7)		217	(23.6, 29.0)	-3.1
	Mild	162	(17.8, 22.5)		179	(19.7, 23.0)	-2.4
	Moderate	32 (3.9)	(2.5, 5.4)		36 (4.7)	(3.3, 6.3)	-0.8
	Severe	0	(0.0, 0.4)		0	(0.0, 0.4)	0.0
Swelling		926	915				
Any	Any	123	(12.3, 17.3)		141	(14.8, 20.1)	-2.8
	Mild	89 (10.7)	(8.0, 13.0)		111	(11.3, 16.2)	-3.0
	Moderate	33 (4.2)	(3.0, 5.3)		30 (3.7)	(2.3, 5.2)	0.6
	Severe	0	(0.0, 0.4)		0	(0.0, 0.4)	0.0
Pain at the injection site		926	915				
Any	Any	298	(32.4, 39.1)		292	(32.5, 39.2)	-0.1
	Mild	199	(21.7, 27.2)		221	(24.1, 30.3)	-3.0
	Moderate	93 (11.3)	(9.2, 13.0)		71 (8.7)	(6.8, 10.9)	2.3
	Severe	3 (0.4)	(0.1, 1.1)		0	(0.0, 0.4)	0.4
Any local reaction		926	915				
Any	Any	379	(40.8, 48.3)		378	(42.4, 49.4)	-1.5
	Mild	235	(20.4, 32.3)		236	(24.8, 30.7)	-1.5
	Moderate	138	(12.6, 17.4)		129	(11.8, 16.4)	0.8
	Severe	0	(0.0, 0.4)		0	(0.0, 0.4)	0.0

2) 접종 후 7일 이내에 유도된 전신사례(발열, 식욕감퇴, 졸음/수면 증가, 자각파괴성)

- 유도된 전신사례를 보인 참여자 백분율은 각 투여 후 20vPnC군과 13vPnC군에서 유사했음. 자각파괴성이 두 군 모두에서 가장 빈번하게 보고되었으며, 그다음은 졸음이었음. 대부분의 전신사례는 중증도가 경증 또는 중등도였으며 모든 사례는 기간 중앙 값 1~3일 내에 일반적으로 해소되었음. 발열을 보고한 참여자 백분율은 20vPnC 군과 13vPnC 군에서 유사했으며(7.5%~17.3%), >38.9°C 의 발열은 드물게 보고되었음.

▷ 각 접종별 전신사례(중증도 포함)

• 1차 접종 후

		Vaccine Group (as Administered)					
Dose	Systemic Event	N	n (%)	(95% CI)	N	n (%)	(95% CI)
Dose 1: Fever		993	974				
Any	Any	182	(18.5, 22.3)		73 (7.5)	(5.8, 9.3)	2.8
	Mild	72 (7.3)	(5.7, 9.0)		61 (6.3)	(4.8, 8.0)	1.0
	Moderate	22 (2.2)	(1.4, 3.1)		9 (0.9)	(0.4, 1.7)	1.3
	Severe	7 (0.7)	(0.3, 1.4)		3 (0.3)	(0.1, 0.9)	0.4
Decreased appetite		993	974				
Any	Any	242	(21.7, 25.7)		233	(21.3, 26.7)	-0.4
	Mild	144	(12.4, 16.4)		157	(13.9, 18.6)	-1.6
	Moderate	96 (9.7)	(7.9, 11.7)		73 (7.5)	(5.8, 9.3)	2.2
	Severe	2 (0.2)	(0.0, 0.7)		3 (0.3)	(0.1, 0.9)	-0.1
Drowsiness		993	974				
Any	Any	667	(64.2, 70.3)		643	(62.9, 69.0)	1.2
	Mild	496	(47.0, 51.0)		480	(46.5, 52.5)	0.9
	Moderate	160	(13.9, 15.9)		152	(13.4, 16.0)	0.5
	Severe	9 (0.9)	(0.4, 1.7)		11 (1.1)	(0.6, 2.0)	-0.2
Irritability		993	974				
Any	Any	794	(80.0, 83.9)		806	(80.7, 84.5)	-0.8
	Mild	222	(20.8, 22.4)		216	(19.0, 24.3)	1.8
	Moderate	427	(39.8, 42.7)		430	(43.0, 49.4)	-3.2
	Severe	45 (4.5)	(3.1, 6.0)		36 (3.9)	(2.8, 5.3)	0.6
Any systemic event		993	974				
Any	Any	833	(83.8, 88.9)		823	(82.1, 88.7)	1.4
	Mild	496	(47.0, 51.0)		480	(46.5, 52.5)	0.9
	Moderate	160	(13.9, 15.9)		152	(13.4, 16.0)	0.5
	Severe	9 (0.9)	(0.4, 1.7)		11 (1.1)	(0.6, 2.0)	-0.2
Use of antipyretic or pain medication		993	974				
Any	Any	349	(32.2, 35.1)		329	(30.8, 36.8)	1.4
	Mild	222	(20.8, 22.4)		216	(19.0, 24.3)	1.8
	Moderate	427	(39.8, 42.7)		430	(43.0, 49.4)	-3.2
	Severe	45 (4.5)	(3.1, 6.0)		36 (3.9)	(2.8, 5.3)	0.6

• 3차 접종 후

		Vaccine Group (as Administered)					
Dose	Systemic Event	N	n (%)	(95% CI)	N	n (%)	(95% CI)
Dose 3: Fever		914	901				
Any	Any	115	(10.5, 14.9)		123	(11.5, 16.1)	-1.1
	Mild	70 (7.7)	(6.0, 9.0)		71 (7.9)	(6.2, 9.8)	-0.2
	Moderate	31 (3.4)	(2.5, 4.8)		33 (3.9)	(2.7, 5.4)	-0.5
	Severe	13 (1.4)	(0.8, 2.4)		17 (1.9)	(1.1, 3.0)	-0.9
Decreased appetite		914	901				
Any	Any	180	(19.0, 23.1)		202	(19.7, 25.3)	-1.9
	Mild	123	(13.1, 15.8)		135	(13.7, 18.3)	-0.8
	Moderate	61 (6.7)	(5.1, 8.7)		78 (8.2)	(6.5, 10.2)	-1.5
	Severe	4 (0.4)	(0.1, 1.1)		3 (0.3)	(0.1, 1.0)	0.1
Drowsiness		914	901				
Any	Any	403	(40.8, 47.4)		387	(40.8, 47.4)	0.0
	Mild	284	(28.1, 34.2)		271	(27.1, 33.2)	1.0
	Moderate	114	(10.4, 12.9)		118	(11.0, 15.5)	-0.6
	Severe	5 (0.5)	(0.2, 1.3)		8 (0.9)	(0.4, 1.7)	-0.3
Irritability		914	901				
Any	Any	380	(41.2, 47.4)		368	(40.8, 47.4)	0.0
	Mild	230	(25.2, 28.1)		219	(21.3, 25.2)	3.5
	Moderate	145	(15.9, 18.6)		133	(12.9, 16.0)	2.7
	Severe	16 (1.8)	(1.0, 2.8)		20 (2.2)	(1.4, 3.4)	-0.5
Any systemic event		914	901				
Any	Any	676	(73.0, 78.8)		654	(69.5, 75.5)	1.4
	Mild	427	(46.7, 51.0)		430	(43.0, 49.4)	3.2
	Moderate	145	(15.9, 18.6)		133	(12.9, 16.0)	2.7
	Severe	16 (1.8)	(1.0, 2.8)		20 (2.2)	(1.4, 3.4)	-0.5
Use of antipyretic or pain medication		914	901				
Any	Any	332	(33.2, 36.3)		328	(32.9, 39.3)	0.3
	Mild	222	(20.8, 22.4)		216	(19.0, 24.3)	1.8
	Moderate	427	(39.8, 42.7)		430	(43.0, 49.4)	-3.2
	Severe	45 (4.5)	(3.1, 6.0)		36 (3.9)	(2.8, 5.3)	0.6

• 2차 접종 후

		Vaccine Group (as Administered)					
Dose	Systemic Event	N	n (%)	(95% CI)	N	n (%)	(95% CI)
Dose 2: Fever		940	924				
Any	Any	163	(17.6, 19.1)		151	(14.0, 19.9)	2.8
	Mild	142	(15.3, 16.8)		142	(13.1, 17.7)	2.2
	Moderate	21 (2.2)	(1.4, 3.1)		39 (4.2)	(3.0, 5.7)	-0.2
	Severe	0	(0.0, 0.4)		0	(0.0, 0.4)	0.0
Decreased appetite		940	924				
Any	Any	280	(25.6, 28.1)		277	(20.8, 28.4)	2.9
	Mild	194	(18.4, 20.9)		141	(13.0, 17.7)	5.1
	Moderate	82 (8.8)	(6.8, 11.9)		71 (7.7)	(6.0, 9.6)	2.1
	Severe	2 (0.2)	(0.0, 0.8)		9 (0.9)	(0.2, 1.9)	-0.9
Drowsiness		940	924				
Any	Any	514	(51.4, 54.9)		514	(52.4, 58.9)	-0.9
	Mild	349	(33.9, 36.9)		341	(33.8, 40.1)	0.1
	Moderate	169	(16.4, 18.9)		165	(15.4, 20.5)	-0.9
	Severe	7 (0.7)	(0.3, 1.5)		8 (0.8)	(0.4, 1.7)	-0.1
Irritability		940	924				
Any	Any	473	(47.6, 51.1)		473	(47.6, 53.1)	0.0
	Mild	215	(20.2, 22.7)		215	(19.8, 24.0)	1.7
	Moderate	429	(41.5, 44.0)		401	(40.2, 46.7)	1.3
	Severe	38 (3.8)	(2.8, 5.3)		39 (4.2)	(3.0, 5.7)	-0.2
Any systemic event		940	924				
Any	Any	771	(79.4, 84.4)		744	(77.8, 83.0)	1.3
	Mild	429	(41.5, 44.0)		401	(40.2, 46.7)	1.3
	Moderate	169	(16.4, 18.9)		165	(15.4, 20.5)	-0.9
	Severe	7 (0.7)	(0.3, 1.5)		8 (0.8)	(0.4, 1.7)	-0.1
Use of antipyretic or pain medication		940	924				
Any	Any	303	(31.6, 34.1)		319	(31.8, 44.3)	-0.3
	Mild	222	(20.8, 22.4)		216	(19.0, 24.3)	1.8
	Moderate	427	(39.8, 42.7)		430	(43.0, 49.4)	-3.2
	Severe	45 (4.5)	(3.1, 6.0)		36 (3.9)	(2.8, 5.3)	0.6

• 4차 접종 후

		Vaccine Group (as Administered)							
Dose	Systemic Event	N	n (%)	(95% CI)	N	n (%)	(95% CI)	Difference (%)	(95% CI)
Dose 1/2/3/4	Fever	926	915						
Any	≥18.0°C		120	(12.2, 14.3)		114	(11.3, 16.8)	0.3	(-2.8, 3.4)
	≥18.0°C to <34.4°C		54 (6.3)	(4.8, 8.4)		47 (7.3)	(6.0, 9.9)	-1.2	(-3.7, 1.3)
	>34.4°C to ≥39.9°C		42 (5.1)	(3.7, 6.8)		38 (5.2)	(2.1, 4.8)	1.9	(-0.8, 3.9)
	≥39.9°C to ≥40.0°C		22 (2.7)	(1.7, 4.0)		24 (3.2)	(1.9, 4.4)	-0.3	(-1.5, 1.4)
	>40.0°C		2 (0.2)	(0.0, 0.6)		1 (0.1)	(0.0, 0.7)	0.1	(-0.5, 0.8)
Decreased appetite ^a		926	915						
Any	Any		203	(21.9, 24.8)		203	(22.2, 28.3)	-0.3	(-4.3, 3.9)
	Mild		131	(13.6, 16.8)		131	(13.6, 18.8)	-0.2	(-3.4, 3.0)
Moderate/Severe	Moderate		71 (8.6)	(6.8, 10.7)		68 (8.3)	(6.5, 10.3)	0.3	(-2.5, 3.0)
	Severe		3 (0.4)	(0.1, 1.1)		6 (0.7)	(0.3, 1.4)	-0.4	(-1.3, 0.4)
Decreased ^a		926	915						
Any	Any		126	(13.1, 13.9)		122	(16.1, 16.4)	-0.8	(-4.8, 4.3)
	Mild		230	(23.8, 24.1)		230	(25.2, 31.4)	-0.4	(-7.4, 6.0)
	Moderate		91	(10.0, 11.4)		87	(8.8, 10.3)	0.3	(-2.7, 3.4)
	Severe		3 (0.6)	(0.2, 1.4)		5 (0.6)	(0.2, 1.4)	-0.8	(-4.0, 6.0)
	Irresolvable ^a		926	915					
Any	Any		590	(57.6, 61.0)		498	(57.7, 61.8)	-0.1	(-4.8, 4.6)
	Mild		193	(20.3, 23.4)		178	(19.0, 24.8)	1.5	(-2.3, 5.6)
	Moderate		249	(31.7, 33.2)		290	(34.6, 41.1)	-2.9	(-7.6, 1.7)
	Severe		22 (2.7)	(1.7, 4.0)		11 (1.1)	(0.3, 2.4)	0.0	(-0.8, 2.8)
	Any systemic event ^b	926	985	(97.6, 98.9)	915	580	(67.9, 74.3)	-0.3	(-6.7, 4.1)
Use of antipyretic or pain medication ^c	926	310	(34.2, 37.5)	915	290	(34.4, 40.1)	0.8	(-3.8, 5.5)	

- **시험기관 및 시험자 수:** 일본, 한국, 대만의 28 개 시험기관

● **시험목적 및 평가변수:**

[일차평가변수]

- 안전성
 - 1) 접종 후 10일 이내 예측된 국소반응(주사부위 발적, 부종, 통증)
 - 2) 접종 후 7일 이내 예측된 전신반응(발열, 두통, 피로, 근육통, 관절통)
 - 3) 접종 후 1개월 이내 보고된 이상반응(AE)
 - 4) 접종 후 6개월 이내 보고된 중대한 AE 및 새로 진단된 만성 의학적 상태(NDCMC)
 - 면역원성
 - 1) 접종 후 1개월 시점에 공통 혈청형 13종에 대한 혈청형 특이 OPA 역가(비열등성)
 - 2) 접종 후 1개월 시점에 추가 혈청형 7종에 대한 혈청형 특이 OPA GMR(비열등성)
 - * 양측 95% 신뢰구간(CI) 하한이 0.5(2 배 기준)보다 클 경우

[이차평가변수]

- 안전성(일본인 시험대상자들 13vPnC 접종 후 PPSV23의 반응원성)
 - 1) 접종 후 10일 이내 예측된 국소반응(주사부위 발적, 부종, 통증)
 - 2) 접종 후 7일 이내 예측된 전신반응(발열, 두통, 피로, 근육통, 관절통)
 - 면역원성
 - 1) 20가 폐렴구균 면역원성에서,
 - ① 접종 후 1개월 시점에 혈청형 특이 OPA GMT
 - ② 접종 전부터 후 1개월까지 혈청형 트기 OPA 역가의 배수 증가(GMFR)
 - ③ 접종 전부터 후 1개월까지 혈청형 특이 OPA 역가의 ≥ 4 배 증가
 - ④ 백신접종 후 1개월 시점 혈청형 특이 OPA 역가 $\geq$ 정량하한(LLOQ)

● **시험 설계 :**

등록 시 만 60세 이상의 약 1,400명의 시험대상자들이 시험기관 기반 무작위배정에 따라 20vPnC/식염수군과 13vPnC/PPSV23 군의 두 군에 1:1 의 비율로 무작위배정되었으며 연령별로 중화(만 60~64 세 및 ≥ 65 세)되었음. 1차 백신 접종에서 20vPnC 또는 13vPnC(대조 백신)를 투여받도록 무작위배정되었음. 20vPnC/식염수군에서 1차 백신접종 시 20vPnC 를 투여받은 시험대상자들은 2차 백신접종 시(1차 백신접종 후 1개월 시점) 식염수를 투여받았음.

13vPnC/PPSV23 군에서 1차 백신접종 시 13vPnC를 투여받은 시험대상자들은 2차 백신접종 시(1차 백신접종 후 1개월 시점) PPSV23을 투여받았음.

● **주요 선정/제외 기준**

[선정기준]

- 동의 시점에 $\geq$ 만 60세의 남성 또는 여성 시험대상자들
 - 이전 6주 내에 요법의 유의한 변화 또는 시험중제약물 투여 전 12주 내에 질병 악화로 인한 입원을 필요로 하지 않는 질병으로 정의된 선제성 안정병변이 있는 성인을 비롯한 의학적 병력, 임상 판단을 포함한 임상 평가에 의해 시험에 적합한 것으로 확인된 성인
 - * 일본 시험기관에서 등록한 만 60~64세 성인에 한해 : 시험대상자들은 폐렴구균 질환의 위험이 높은 선제성 만성 안정병변이 요구되었다(예: 만성 심장 질환, 만성 폐질환, 만성 간 질환, 당뇨병 및/또는 만성 신장 질환)

[제외기준]

- 백신과 관련된 중증 약물이상반응 및/또는 20vPnC, 13vPnC 또는 기타 디프테리아 독소이드 함유 백신 또는 PPSV23의 성분에 대한 중증 알레르기 반응(예: 아나필락시스) 병력
- 전이성 악성종양, 보충 산소가 필요한 중증 COPD, 투석을 받거나 받지 않는 말기 신질환, 간경변증, 임상적으로 불안정한 심장 질환, 또는 시험자가 판단하기에 시험대상자를 시험 참여에서 제외시키는 기타 모든 질환을 포함한 중대한 만성 장애
- 모든 허가된 또는 임상시험용 폐렴구균 백신을 사용한 이전 백신 접종 또는 전체 시험 참여 기간 동안 계획된 접종 등

● **임상시험용의약품**

1차 백신접종(1 차 방문)에서, 눈가림 시험기관 연구진이 비-우세 팔의 삼각근에 0.5mL 용량의 20vPnC 또는 13vPnC를 근육 내로 투여하였음. 2차 백신접종(2차 방문)에서, 제 3차 눈가림 해제된 시험기관 연구진이 0.5 mL 용량의 식염수 또는 PPSV23을 조제하여 투여하고, 눈가림된 시험대상자에게 비우세 팔의 삼각근에 근육내 투여했음. 임상시험 중제약물 기간은 각 시험대상자 당 대략 2 개월임.

● **인구통계 및 기타 배이스라인 특성:**

- 무작위배정 1425명, 1차 접종 1421명, 2차 접종 1394명, 완료 1391명이었음
- 백신을 접종한 시험대상자(1421명)에 대해 평균 연령 중앙값(범위)는 65세(60~85세), 성별은 남성 791명(55.7%), 여성 630명(44.3%)이며 일본, 한국, 대만에서 각각 832명(58.6%), 349명(24.6%), 239명(16.8%)의 시험대상자가 참여하였음
- 분포는 두 백신군에서 유사했으며, 가장 흔한 참여 중단 사유는 “시험대상자에 의한 참여 중단”이었음

	Vaccine Group (as Administered)		
	20vPnC/Saline (N=711) n ^a (%)	13vPnC/PPSV23 (N=710) n ^a (%)	Total (N=1421) n ^a (%)
Sex			
Male	396 (55.7)	395 (55.6)	791 (55.7)
Female	315 (44.3)	315 (44.4)	630 (44.3)
Race			
Asian	711 (100.0)	710 (100.0)	1421 (100.0)
Racial designation			
Japanese	416 (58.5)	417 (58.7)	833 (58.6)
Korean	177 (24.9)	172 (24.2)	349 (24.6)
Taiwanese	118 (16.6)	121 (17.0)	239 (16.8)
Country			
Japan	415 (58.4)	417 (58.7)	832 (58.6)
Korea	177 (24.9)	172 (24.2)	349 (24.6)
Taiwan	119 (16.7)	121 (17.0)	240 (16.9)
Ethnicity			
Non-Hispanic/non-Latino	711 (100.0)	710 (100.0)	1421 (100.0)
Age group			
60 to 64 Years	314 (44.2)	314 (44.2)	628 (44.2)
≥ 65 Years	397 (55.8)	396 (55.8)	793 (55.8)
65 to 74 Years	366 (51.5)	353 (49.7)	719 (50.6)
≥ 75 Years	31 (4.4)	43 (6.1)	74 (5.2)
Age at Vaccination 1 (years)			
Mean (SD)	66.0 (4.46)	66.2 (4.83)	66.1 (4.65)
Median	65.0	65.0	65.0
Min, max	(60, 84)	(60, 85)	(60, 85)
Smoking history			
Current smoker	84 (11.8)	83 (11.7)	167 (11.8)
Ex-smoker	206 (29.0)	209 (29.4)	415 (29.2)
Never smoked	421 (59.2)	418 (58.9)	839 (59.0)

● **결과**

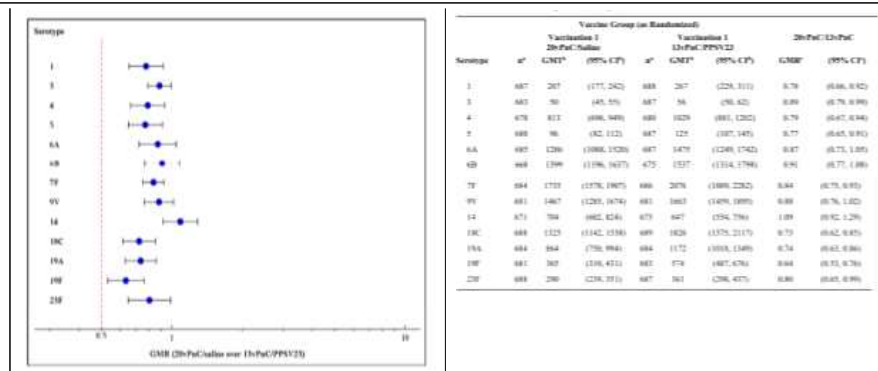
[면역원성 결과]

▶ **일차평가변수**

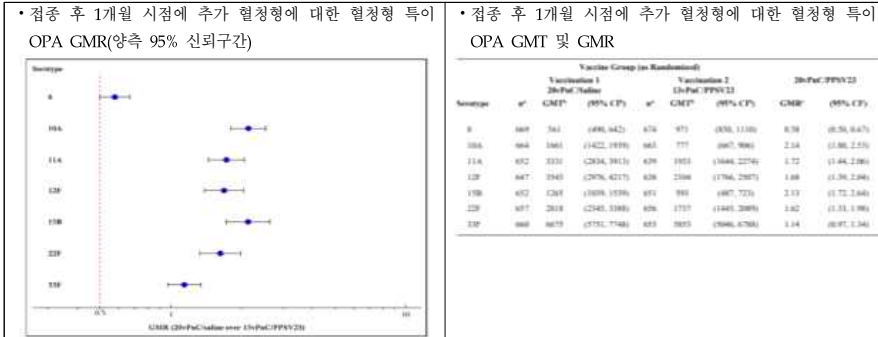
1) 접종 후 1개월 시점에 공통 혈청형 13종에 대한 혈청형 특이 OPA 역가(비열등성)

- 공통 혈청형 13종 모두에 대하여 20vPnC 에 의해 유도된 면역반응은 13vPnC에 의해 유도된 면역반응에 비열등했음.

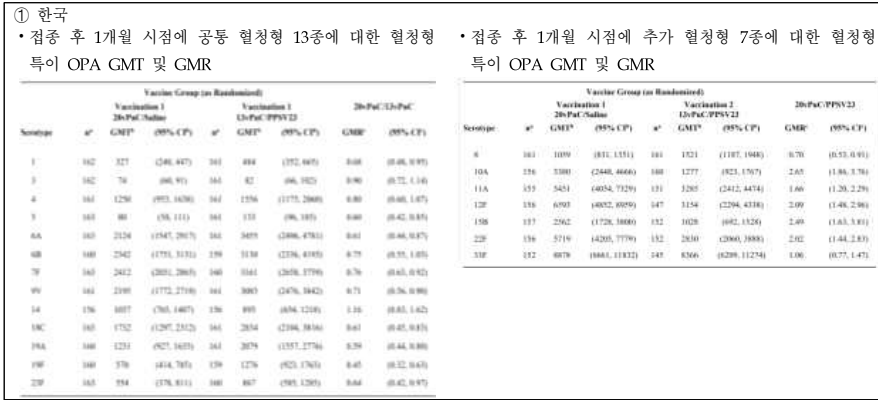
• 접종 후 1개월 시점에 공통 혈청형 13종에 대한 혈청형 특이 OPA GMR	• 접종 후 1개월 시점에 공통 혈청형 13종에 대한 혈청형 특이 OPA GMT 및 GMR
--	--



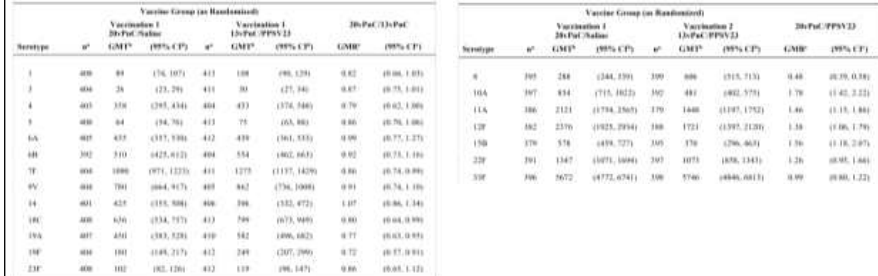
2) 접종 후 1개월 시점에 추가 혈청형 7종에 대한 혈청형 특이 OPA GMR(비열등성)
 - 추가 혈청형 7종 중 6종에 대하여 20vPnC 에 의해 유도된 면역반응은 PPSV23 에 의해 유도된 면역반응에 비열등했음



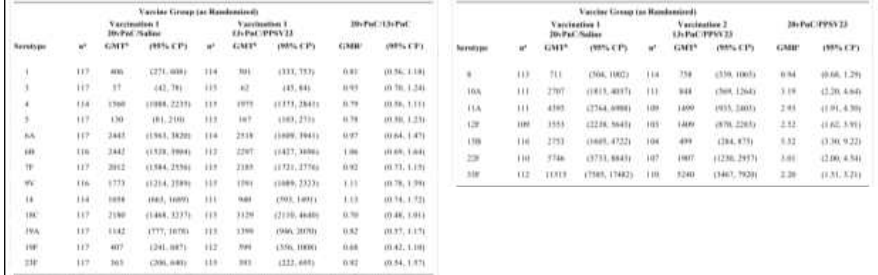
[국가별]



② 일본
 • 접종 후 1개월 시점에 공통 혈청형 13종에 대한 혈청형 특이 OPA GMT 및 GMR
 • 접종 후 1개월 시점에 추가 혈청형 7종에 대한 혈청형 특이 OPA GMT 및 GMR



③ 대만
 • 접종 후 1개월 시점에 공통 혈청형 13종에 대한 혈청형 특이 OPA GMT 및 GMR
 • 접종 후 1개월 시점에 추가 혈청형 7종에 대한 혈청형 특이 OPA GMT 및 GMR



▶ 이차평가변수
 1) 20vPnC 면역원성에서, ① 접종 후 1개월 시점에 혈청형 특이 OPA GMT, ② 접종 전부터 후 1개월까지 혈청형 특이 OPA 역가의 배수 증가(GMFR), ③ 접종 전부터 후 1개월까지 혈청형 특이 OPA 역가의 ≥4배 증가, ④ 백신 접종 후 1개월 시점 혈청형 특이 OPA 역가 ≥ 경량화한(LLOQ)
 - 혈청형 8은 20vPnC 후 1개월 시점에 비열등성 통계적 기준을 근소하게 벗어났으나, OPA GMT, OPA GMFR, OPA 역가 가 ≥4배 증가한 시험대상자의 비율, OPA 역가가 ≥ LLOQ 인 시험대상자의 비율은 공통 혈청형 13종에서 관찰된 범위 내에 해당되었음
 - OPA GMT, OPA GMFR, OPA 역가가 ≥ 4 배 증가한 시험대상자의 비율, OPA 역가가 ≥ LLOQ 인 시험대상자의 비율에 근거하여, ≥만 60 세 성인에서 20vPnC 후 1개월 시점에 모든 20가지 백신 혈청형에 대한 면역반응이 관찰되었음.
 - 20가지 백신 혈청형 모두에 대한 면역반응은 3개국 각각에서 20vPnC 접종 후 증가했음.

[안전성 결과/차 평가변수]
 1) 접종 후 10일 이내 예측된 국소반응(주사부위 발적, 부종, 통증), 2) 접종 후 7일 이내 예측된 전신반응(발열, 두통, 피로, 근육통, 관절통)
 - 유도된 국소 반응 및 전신 사례를 보고한 시험대상자 비율은 2개군에서 유사했음. 대부분의 국소반응 및 전신사례는 중증 도가 경증 또는 중등증이었음
 - 전반적으로 일본이나 대만보다 한국인에게서 이상사례가 상대적으로 높은 경향을 보였음
 • 접종 후 10일 이내 국소반응
 • 접종 후 7일 이내 전신사례

Vaccine Group (as Administered)										Vaccine Group (as Administered)																						
Local Reaction		20vPnC/Saline (N=718)		13vPnC/PPSV23 (N=718)		20vPnC - 13vPnC (%)		Systemic Event		20vPnC/Saline (N=718)		13vPnC/PPSV23 (N=718)		20vPnC - 13vPnC (%)		Systemic Event		20vPnC/Saline (N=718)		13vPnC/PPSV23 (N=718)		20vPnC - 13vPnC (%)										
		n ^a (%)	(95% CI) ^a	n ^a (%)	(95% CI) ^a	Difference ^a	(95% CI) ^a			n ^a (%)	(95% CI) ^a	n ^a (%)	(95% CI) ^a	n ^a (%)	(95% CI) ^a			Difference ^a	(95% CI) ^a	n ^a (%)	(95% CI) ^a	n ^a (%)	(95% CI) ^a	Difference ^a	(95% CI) ^a							
Redness^b																																
Any	88 (12.4)	(10.1, 15.8)	69 (9.7)	(7.6, 12.1)	2.7	(-0.6, 6.0)			Focus	1 (0.1)	(0.0, 0.8)	4 (0.6)	(0.2, 1.4)	-0.4	(-1.3, 0.5)			1 (0.1)	(0.0, 0.8)	7 (1.0)	(0.5, 1.8)	-0.1	(-1.3, 0.5)									
Mild	44 (6.2)	(4.5, 8.2)	32 (4.5)	(3.1, 6.3)	1.7	(-0.5, 4.1)			>100°C	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)			0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)									
Moderate	34 (4.8)	(3.3, 6.6)	28 (3.9)	(2.6, 5.6)	0.8	(-1.3, 3.0)			>100°C to 38.4°C	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)			0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)									
Severe	10 (1.4)	(0.7, 2.8)	9 (1.3)	(0.6, 2.4)	0.1	(-1.2, 1.3)			>100°C to 39.4°C	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)			0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)									
Swelling^b																																
Any	74 (10.4)	(8.3, 12.9)	55 (7.5)	(5.6, 9.7)	3.0	(0.8, 6.0)			>100°C to 40.0°C	0	(0.0, 0.0)	1 (0.1)	(0.0, 0.8)	-0.1	(-0.8, 0.7)			0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)									
Mild	38 (5.4)	(3.8, 7.3)	25 (3.5)	(2.3, 5.2)	1.8	(-0.3, 4.1)			<100°C	0	(0.0, 0.0)	6	(0.0, 0.7)	6	(0.0, 0.7)			0	(0.0, 0.0)	6	(0.0, 0.7)	0	(0.0, 0.0)									
Moderate	32 (4.5)	(3.1, 6.3)	22 (3.1)	(1.9, 4.7)	1.4	(-0.6, 3.5)			Focus	147 (20.7)	(17.8, 23.8)	163 (23.0)	(19.8, 26.2)	-2.3	(-6.6, 2.0)			148 (20.8)	(17.9, 23.9)	134 (19.0)	(16.1, 21.9)	-0.8	(-4.9, 3.2)									
Severe	4 (0.6)	(0.2, 1.4)	0 (0.0)	(0.0, 0.0)	-0.3	(-1.3, 0.7)			Mild	12 (1.7)	(0.8, 2.8)	13 (1.8)	(0.9, 3.0)	-0.1	(-1.0, 0.7)			12 (1.7)	(0.8, 2.8)	13 (1.8)	(0.9, 3.0)	-0.1	(-1.0, 0.7)									
Pain at the injection site^c																																
Any	371 (52.3)	(48.5, 56.0)	368 (50.7)	(47.0, 54.4)	1.9	(-3.6, 6.7)			Moderate	19 (2.7)	(1.6, 4.1)	23 (3.3)	(2.3, 5.5)	-1.1	(-3.1, 0.7)			19 (2.7)	(1.6, 4.1)	23 (3.3)	(2.3, 5.5)	-1.1	(-3.1, 0.7)									
Mild	324 (45.4)	(41.8, 49.4)	329 (45.3)	(42.8, 50.1)	-0.7	(-3.9, 4.3)			Severe	0	(0.0, 0.0)	2 (0.3)	(0.0, 1.0)	-0.3	(-1.0, 0.3)			0	(0.0, 0.0)	2 (0.3)	(0.0, 1.0)	-0.3	(-1.0, 0.3)									
Moderate	40 (5.5)	(3.8, 8.3)	29 (4.1)	(2.8, 5.8)	2.4	(0.1, 4.8)																										
Severe	1 (0.1)	(0.0, 0.8)	7 (0.9)	(0.0, 1.6)	-0.1	(-0.8, 0.7)																										
Any local reaction ^d	503 (70.4)	(66.6, 74.1)	495 (67.6)	(63.1, 70.3)	2.8	(-2.6, 7.7)																										
Any systemic event^e																																
Any	10 (1.4)	(0.7, 2.8)	9 (1.3)	(0.6, 2.4)	0.1	(-1.2, 1.3)																										
Use of antipyretic or pain medication^e																																
Any	10 (1.4)	(0.7, 2.8)	9 (1.3)	(0.6, 2.4)	0.1	(-1.2, 1.3)																										

Vaccine Group (as Administered)										Vaccine Group (as Administered)																						
Local Reaction		20vPnC/Saline (N=718)		13vPnC/PPSV23 (N=718)		20vPnC - 13vPnC (%)		Systemic Event		20vPnC/Saline (N=718)		13vPnC/PPSV23 (N=718)		20vPnC - 13vPnC (%)		Systemic Event		20vPnC/Saline (N=718)		13vPnC/PPSV23 (N=718)		20vPnC - 13vPnC (%)										
		n ^a (%)	(95% CI) ^a	n ^a (%)	(95% CI) ^a	Difference ^a	(95% CI) ^a			n ^a (%)	(95% CI) ^a	n ^a (%)	(95% CI) ^a	n ^a (%)	(95% CI) ^a			Difference ^a	(95% CI) ^a	n ^a (%)	(95% CI) ^a	n ^a (%)	(95% CI) ^a	Difference ^a	(95% CI) ^a							
Redness^b																																
Any	29 (7.7)	(5.8, 10.1)	55 (19.8)	(15.1, 25.4)	-25.1 (19.8, 25.4)	(-25.1, 25.4)			Focus	1 (0.1)	(0.0, 0.8)	4 (0.6)	(0.2, 1.4)	-0.4	(-1.3, 0.5)			1 (0.1)	(0.0, 0.8)	7 (1.0)	(0.5, 1.8)	-0.1	(-1.3, 0.5)									
Mild	14 (3.9)	(2.6, 5.7)	28 (10.1)	(7.6, 12.6)	-14.1 (10.1, 12.6)	(-14.1, 12.6)			>100°C	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)			0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)									
Moderate	10 (2.8)	(1.7, 4.3)	14 (5.1)	(3.7, 6.7)	-4.1 (5.1, 6.7)	(-4.1, 6.7)			>100°C to 38.4°C	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)			0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)									
Severe	5 (1.4)	(0.7, 2.8)	9 (3.3)	(2.0, 4.8)	-4.1 (3.3, 4.8)	(-4.1, 4.8)			>100°C to 39.4°C	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)			0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)									
Swelling^b																																
Any	26 (6.3)	(4.6, 8.5)	27 (10.1)	(7.6, 12.6)	-14.1 (10.1, 12.6)	(-14.1, 12.6)			>100°C	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)			0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)									
Mild	13 (3.6)	(2.3, 5.3)	22 (8.1)	(6.1, 10.1)	-8.1 (8.1, 10.1)	(-8.1, 10.1)			>100°C to 38.4°C	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)			0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)									
Moderate	9 (2.5)	(1.4, 4.0)	14 (5.1)	(3.7, 6.7)	-4.1 (5.1, 6.7)	(-4.1, 6.7)			>100°C to 39.4°C	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)			0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)									
Severe	4 (1.1)	(0.5, 2.0)	9 (3.3)	(2.0, 4.8)	-4.1 (3.3, 4.8)	(-4.1, 4.8)			<100°C	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)			0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)									
Pain at the injection site^c																																
Any	26 (6.3)	(4.6, 8.5)	27 (10.1)	(7.6, 12.6)	-14.1 (10.1, 12.6)	(-14.1, 12.6)																										
Mild	13 (3.6)	(2.3, 5.3)	22 (8.1)	(6.1, 10.1)	-8.1 (8.1, 10.1)	(-8.1, 10.1)																										
Moderate	9 (2.5)	(1.4, 4.0)	14 (5.1)	(3.7, 6.7)	-4.1 (5.1, 6.7)	(-4.1, 6.7)																										
Severe	4 (1.1)	(0.5, 2.0)	9 (3.3)	(2.0, 4.8)	-4.1 (3.3, 4.8)	(-4.1, 4.8)																										
Any systemic event^e																																
Any	10 (1.4)	(0.7, 2.8)	9 (1.3)	(0.6, 2.4)	0.1	(-1.2, 1.3)																										
Use of antipyretic or pain medication^e																																
Any	10 (1.4)	(0.7, 2.8)	9 (1.3)	(0.6, 2.4)	0.1	(-1.2, 1.3)																										

Vaccine Group (as Administered)										Vaccine Group (as Administered)																						
Local Reaction		20vPnC/Saline (N=718)		13vPnC/PPSV23 (N=718)		20vPnC - 13vPnC (%)		Systemic Event		20vPnC/Saline (N=718)		13vPnC/PPSV23 (N=718)		20vPnC - 13vPnC (%)		Systemic Event		20vPnC/Saline (N=718)		13vPnC/PPSV23 (N=718)		20vPnC - 13vPnC (%)										
		n ^a (%)	(95% CI) ^a	n ^a (%)	(95% CI) ^a	Difference ^a	(95% CI) ^a			n ^a (%)	(95% CI) ^a	n ^a (%)	(95% CI) ^a	n ^a (%)	(95% CI) ^a			Difference ^a	(95% CI) ^a	n ^a (%)	(95% CI) ^a	n ^a (%)	(95% CI) ^a	Difference ^a	(95% CI) ^a							
Redness^b																																
Any	29 (7.7)	(5.8, 10.1)	55 (19.8)	(15.1, 25.4)	-25.1 (19.8, 25.4)	(-25.1, 25.4)			Focus	1 (0.1)	(0.0, 0.8)	4 (0.6)	(0.2, 1.4)	-0.4	(-1.3, 0.5)			1 (0.1)	(0.0, 0.8)	7 (1.0)	(0.5, 1.8)	-0.1	(-1.3, 0.5)									
Mild	14 (3.9)	(2.6, 5.7)	28 (10.1)	(7.6, 12.6)	-14.1 (10.1, 12.6)	(-14.1, 12.6)			>100°C	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)			0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)									
Moderate	10 (2.8)	(1.7, 4.3)	14 (5.1)	(3.7, 6.7)	-4.1 (5.1, 6.7)	(-4.1, 6.7)			>100°C to 38.4°C	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)			0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)									
Severe	5 (1.4)	(0.7, 2.8)	9 (3.3)	(2.0, 4.8)	-4.1 (3.3, 4.8)	(-4.1, 4.8)			>100°C to 39.4°C	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)			0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)									
Swelling^b																																
Any	26 (6.3)	(4.6, 8.5)	27 (10.1)	(7.6, 12.6)	-14.1 (10.1, 12.6)	(-14.1, 12.6)			>100°C	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)			0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)									
Mild	13 (3.6)	(2.3, 5.3)	22 (8.1)	(6.1, 10.1)	-8.1 (8.1, 10.1)	(-8.1, 10.1)			>100°C to 38.4°C	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)			0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)									
Moderate	9 (2.5)	(1.4, 4.0)	14 (5.1)	(3.7, 6.7)	-4.1 (5.1, 6.7)	(-4.1, 6.7)			>100°C to 39.4°C	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)			0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)									
Severe	4 (1.1)	(0.5, 2.0)	9 (3.3)	(2.0, 4.8)	-4.1 (3.3, 4.8)	(-4.1, 4.8)			<100°C	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)			0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)	0	(0.0, 0.0)									
Pain at the injection site^c																																
Any	26 (6.3)	(4.6, 8.5)	27 (10.1)	(7.6, 12.6)	-14.1 (10.1, 12.6)	(-14.1, 12.6)																										
Mild	13 (3.6)	(2.3, 5.3)	22 (8.1)	(6.1, 10.1)	-8.1 (8.1, 10.1)	(-8.1, 10.1)																										
Moderate	9 (2.5)	(1.4, 4.0)	14 (5.1)	(3.7, 6.7)	-4.1 (5.1, 6.7)	(-4.1, 6.7)																										
Severe	4 (1.1)	(0.5, 2.0)	9 (3.3)	(2.0, 4.8)	-4.1 (3.3, 4.8)	(-4.1, 4.8)																										
Any systemic event^e																																
Any	10 (1.4)	(0.7, 2.8)	9 (1.3)	(0.6, 2.4)	0.1	(-1.2, 1.3)																										
Use of antipyretic or pain medication^e																																
Any	10 (1.4)	(0.7, 2.8)	9 (1.3)	(0.6, 2.4)	0.1	(-1.2, 1.3)																										

3) 접종 후 1개월 이내 보고된 이상반응(AE)
 - 20vPnC 또는 13vPnC 후 1개월 이내의 AE 발생률은 2개군에서 유사했음. 안전성 우려는 확인되지 않았음.

4) 접종 후 6개월 이내 보고된 중대한 AE 및 새로 진단된 만성 의학적 상태(NDCMC)
 - SAE를 보고한 시험대상자 비율은 낮았으며 2개군에서 유사하였음. 13vPnC/PPSV23 군의 1명의 시험대상자가 시험자에 의해 시험 백신과 관련이 있는 것으로 간주된 2 건의 SAE(발열 및 두드러기)를 보고했음. 본 시험에서 20vPnC와 관련된 것으로 간주된 SAE는 없었음.

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

• 해당없음

6.6.3. 가교자료평가(요약)

[성인]		
대상	한국인 대상 가교시험(B7471009)	핵심임상시험(B7271007)
시험대상자	만 60세 이상 건강한 성인	
대상약품	(시험약) 20vPnC/Saline (활성대조약) 프리베나13주/PPSV23	
투여방법 및 기간	근육, 단회 투여	
면역원성 결과	B7471009에서 모든 20종 백신 혈청형에 대한 면역 반응은 3개 국가(한국, 일본 및 대만) 각각에 대해 20vPnC 투여 이후 증가하였음. 한국인 시험 하위 모집단 내에서는 표본 크기(전체 참가자의 약 25%)로 인해 비열등성 비교가 실시되지 않았으나 20vPnC 반응의 전반적인 패턴과 면역원성 결과의 대조 백신(13vPnC 및 PPSV23) 대비 경향은 한국인 하위 모집단과 전체 동아시아 시험 모집단 및 글로벌 모집단간에 유사하였음	
안전성 평가결과	국소반응의 비율은 한국인 하위 모집단에서 수치상 더 높았으나 상대적 경향은 20vPnC/식염수 및 프리베나13주/PPSV23 군 간에 일치하였음. 전신반응의 비율은 글로벌 시험(코호트1)에서 가장 빈번하게 보고된 전신반응은 근육 통증이었으며 한국인 하위 모집단에서 피로였고, 아시아인 대상자 두 군 모두 피로와 근육 통증이 보고되었음. 국소 및 전신 반응의 대부분이 경증 또는 중등중이었음. 이상사례의 비율은 글로벌 시험 모집단보다 한국인 하위 모집단에서 낮았으며 중대한 이상사례는 글로벌 0.7% 이하, 한국인 1.8%가 보고되었으며 시험백신과 관련된 것으로 간주된 것은 없었음	

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

• 핵심임상시험(B7471007)과 비교 시 한국인의 OPA GMT가 전체 집단보다 전반적으로 높았으나 20vPnC/식염수 투여군과 프리베나13주/PPSV23 투여군 간의 GMR 비율은 유사한 경향을 보였음. 안전성의 경우, 예측된 국소반응에서 전체 집단보다 한국인에서 높은 경향을 보였으나 대부분 경증이거나 중등증으로 대부분 소실되었으며 전반적으로 핵심임상시험과 유사한 경향을 보였음.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 성인 및 소아 대상 각 핵심임상시험(B7471007, B7471011)에서 각 혈청형 특이 항체반응에 대해 활성 대조백신(프리베나13주, PPSV23) 대비 면역원성 비열등성을 입증하였으며, 다른 백신과 병용 투여 시(B7471004, B7471011) 단독투여 또는 활성대조백신 대비 면역원성 비열등성을 입증하였음. 또한 전반적으로 활성대조약(프리베나13주, PPSV23)과 유사한 안전성 프로파일을 보임에 따라 신청품목의 허가사항 부여는 인정 가능할 것으로 사료됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국(성인 2021.06.10. 소아 2023.04.27.), 유럽연합(성인 2022.02.14. 소아 2024.03.12.)

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 허가된 유사제품과 효능효과, 용법용량, 사용상의주의사항에 대한 비교표 제출함

[붙임 2] 위해성관리계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국화이자제약(주)	허가일	2024.10.31.
제품명	프리베나20프리필드시린지(폐렴구균·디프테리아 CRM197단백 접합 백신)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	Ver 1.0 (2024.10.)
주성분 및 함량	폐렴구균폴리사카라이드(혈청형 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F) - 디프테리아 CRM ₁₉₇ 단백질 접합체(균주: <i>S. pneumoniae</i> strains (혈청형 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F), <i>C. diphtheriae</i> C7(β 197) strain), (백터: pPX3520)		
효능·효과	생후 6주에서 18세 미만의 영아, 어린이 및 청소년에서 폐렴구균(혈청형 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F)에 의한 침습성질환, 폐렴 및 급성중이염의 예방. 18세 이상 성인에서 폐렴구균(혈청형 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F)에 의한 침습성질환 및 폐렴의 예방.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

중요한 규명된 위해성	의약품 감시 계획	위해성 완화조치
없음	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 추가적인 감시계획(4년, 600례)	- 첨부문서 - 환자용 설명서
중요한 잠재적 위해성	의약품 감시 계획	위해성 완화조치
없음	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 추가적인 감시계획(4년, 600례)	-
중요한 부족 정보	의약품 감시 계획	위해성 완화조치
없음	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 추가적인 감시계획(4년, 600례)	-

※ 경고항: 없음