

# 의약품 품목변경허가 보고서

접수일자	2025.05.02.	접수번호	20250030893
변경신청사항	RSV 고위험군에 대한 접종연령 확대 및 위해성관리계획 변경		
신청인(회사명)	(주)글락소스미스클라인		
제품명	아렉스비주[호흡기세포융합바이러스백신(유전자재조합)]		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	재조합호흡기세포융합바이러스융합-전단백질F(숙주세포주: CHO-K1PD, 플라스미드: pBW780 PreF R196)		
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	재조합호흡기세포융합바이러스융합-전단백질F(숙주세포주: CHO-K1PD, 플라스미드: pBW780 PreF R196) 120마이크로그램 / 1바이알(0.5밀리리터 중)		
기 허가 사항	허가일자	2024.12.24.	
	효능·효과	60세 이상 성인에서 호흡기세포융합바이러스(RSV; Respiratory Syncytial Virus)에 의한 하기도 질환(LRTD)의 예방	
	용법·용량	기 허가사항과 동일	
변경 허가 사항	변경허가일자	2025.11.19.	
	효능·효과	다음에서의 호흡기세포융합바이러스(RSV; Respiratory Syncytial Virus)에 의한 하기도 질환(LRTD)의 예방 - 60세 이상 성인 - 50세 이상 59세 이하의 성인 중 RSV로 인한 LRTD의 위험이 증가한 사람	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	- 미국 : 2024.06., 유럽: 2024.08.		
허가부서	바이오의약품정책과(바이오허가TF)	허가담당자	최선림심사원 이지은사무관 박현정과장
심사부서	생물제제과 바이오의약품품질관리과	심사담당자	(안유) 송주경주무관, 이연희연구관, 김재욱과장 (RMP) 김보라심사원, 성윤선사무관, 안광수과장
GMP* 평가부서	-	GMP 담당자	-

\* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

### 1.1 안전성·유효성 심사결과 <붙임 1 참조>

### 1.2 최종 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

#### ○ 효능·효과

다음에서의 호흡기세포융합바이러스(RSV; Respiratory Syncytial Virus)에 의한 하기도 질환(LRTD)의 예방

- 60세 이상 성인
- 50세 이상 59세 이하의 성인 중 RSV로 인한 LRTD의 위험이 증가한 사람

#### ○ 사용상의 주의사항

##### 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 백신의 구성 성분에 과민반응이 있는 자

##### 2. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것

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

##### 3. 이상사례

###### 1) 임상시험 (RSV OA=ADJ-006, RSV OA=ADJ-018)

안전성 프로파일은 60세 이상의 성인에 대해서 실시한 제3상 위약 대조 임상시험에서 이 백신을 1회 투여 받은 12,467명과 위약을 투여 받은 12,499명을 기반으로 한다. 이 임상시험에서 매우 흔하게( $\geq 1/10$ ) 보고된 약물이상반응은 주사 부위 통증(60.9%), 피로(33.6%), 근육통(28.9%), 두통(27.2%) 및 관절통(18.1%) 이었다.

추가적으로, 제3상 위약 대조 임상시험에서 이 백신을 1회 투여 받은 50~59세 시험대상자 769명(사전 정의되고 안정적인 만성 의학적 상태로 인해 RSV 질환에 대한 위험이 증가한 시험대상자 386명 포함)과 60세 이상의 시험대상자 381명에서 유사한 빈도의 약물이상반응이 보고되었다. 이 임상시험에서 주사 부위 통증(76%), 피로(40%), 근육통(36%), 두통(32%), 관절통(23%)의 발생률이 60세 이상의 연령군보다 50~59세 연령군에서 더 높은 빈도로 보고되었다. 단, 해당 약물이상반응들의 지속시간 및 중증도는 연령군 간 유사했다.

보고된 약물이상반응은 다음 빈도 용어를 따른다.

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

- 매우 드물게(very rare): <1/10,000

① 혈액 및 림프계 장애

- 흔하지 않음: 림프절 병증

② 각종 면역계 장애

- 흔하지 않음: 과민 반응(예, 발진)

③ 각종 신경계 장애

- 매우 흔하게: 두통

④ 호흡기, 흉곽 및 종격 장애

- 흔하지 않음: 콧물

⑤ 각종 위장관 장애

- 흔하지 않음: 오심, 복통

⑥ 근육격 및 결합 조직 장애

- 매우 흔하게: 근육통, 관절통

⑦ 전신 장애 및 투여 부위 병태

- 매우 흔하게: 주사 부위 통증, 주사 부위 홍반, 피로

- 흔하게: 주사 부위 종창, 열, 오한

- 흔하지 않음: 주사 부위 소양증, 통증, 병감(권태)

예측되지 않은 이상사례

임상시험에서 접종 30일 이내에 예측되지 않은 이상사례는 이 백신 투여군에서 33.0%(4,117/12,467명), 위약 투여군에서 17.8%(2,229/12,499명) 보고되었다. 보고된 이상사례의 비율이 위약 투여군보다 이 백신 투여군에서 높은 것은, 주사 부위 반응(주사 부위 통증[15.8% 대 1.4%], 주사 부위 홍반[3.6% 대 0.2%], 주사 부위 종창[2.6% 대 0.2%]), 피로(2.6% 대 1.1%), 두통(5.2% 대 2.9%), 발열(1.7% 대 0.3%), 및 근육통(1.2% 대 0.4%)이 이 백신 투여군에서 위약 투여군보다 주로 높게 나타났기 때문이다.

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

중대한 이상사례(SAEs; Serious Adverse Events)

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

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

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

2) 기타 임상시험에서 보고된 중대한 이상사례

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

#### 4. 일반적 주의

- 1) 다른 백신과 마찬가지로, 백신 접종 후 아나필락시스 반응이 일어날 경우에 대비하여 적절한 의학적 치료 및 감독이 항상 준비되어 있어야 한다.
- 2) 다른 백신과 마찬가지로, 이 백신이 모든 접종자에게 보호 면역 반응이 나타나는 것은 아니다.
- 3) 주사침 투여로 인한 심리적 반응으로서 백신 접종 후나 접종 전에 실신이 나타날 수 있다. 실신으로 인한 상해를 방지하기 위한 절차가 준비되어 있는 것이 중요하다.
- 4) 이 백신을 혈관내 또는 피내로 투여하지 않는다. 이 백신의 피하투여와 관련된 자료는 없다.
- 5) 면역저하자에 대한 이 백신의 안전성 및 면역원성 자료는 없다. 면역 억제 요법을 받고 있는 환자나 면역 결핍 환자는 이 백신에 대해 감소된 면역 반응을 나타낼 수도 있다.
- 6) 이 백신이 운전이나 기계 사용에 미치는 영향에 대한 연구는 수행되지 않았다.

#### 5. 상호작용

이 백신은 불활화 계절성 인플루엔자 백신(표준용량 비-면역증강, 고용량 비-면역증강, 또는 표준용량 면역증강)과 동시에 투여할 수 있다. 이 백신을 불활화 계절성 인플루엔자 백신과 함께 투여했을 때의 안전성 프로파일은 이 백신을 최소 30일 간격으로 순차 투여했을 때와 유사했다.

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

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

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

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

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

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

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

#### 6. 임부 및 수유부에 대한 투여

##### 1) 임부

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

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

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

## 2) 수유

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

## 3) 수태능

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

## 7. 소아에 대한 투여

소아에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으며 관련 자료가 없다.

## 8. 과량투여시의 처리

과량 투여와 관련된 자료는 충분하지 않다.

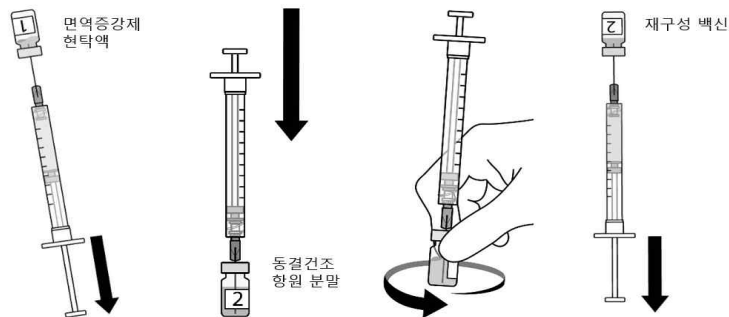
## 9. 적용상의 주의

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

### 1) 재구성 방법

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

재구성 방법은 다음과 같다.



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

재구성한 백신은 유백색, 무색 내지는 연한 갈색의 현탁액이다.

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

### 2) 투여 방법

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

## 10. 보관 및 취급상의 주의사항

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

## 11. 전문가를 위한 정보

### 1) 약리작용 정보

#### 가) 약동학적 정보

##### ① 작용 기전

RSV와 연관된 하기도 질환(LRTD; Lower Respiratory Tract Disease) 발생의 위험성은 연령과 기저 질환의 존재에 따라 증가한다. 이 백신은 RSV F-단백질의 전-융합 형태의 항원과 면역증강제(AS01E)를 함께 투여하며, 항원 특이적 세포성 면역 반응 및 RSV-A 및 RSV-B에 대한 중화 항체 반응을 촉진시켜 RSV 관련 LRTD의 면역에 기여한다.

### 2) 임상시험 정보

#### 가) 유효성

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

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

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

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

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

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

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

24시간 동안 최소 1개의 호흡기 증상/징후에 1개의 전신 증상/징후(발열, 피로, 몸살, 두통, 식욕 감소)가 발생했다.

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

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

#### ① 첫 번째 RSV 시즌에서 RSV 관련 LRTD에 대한 유효성

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

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

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

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

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

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

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

c 해당 연령군에서 발생한 증례 수가 적기 때문

N = 각 군에 포함된 시험대상자 수

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

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

#### ② 첫 번째 RSV 시즌에서 RSV 관련 중증 LRTD에 대한 유효성

60세 이상의 시험대상자에서 이 백신은 위약에 비해 중증의 RSV 관련 LRTD를 일으킬 위험성을 94.1%(95% CI [62.4, 99.9])로 유의하게 감소시켰다. 중증의 RSV 관련 LRTD가 이 백신군에서는 1

건 보고되었고 위약군에서는 17건이 보고되었는데, 이 중 2건은 지지 요법(산소 보충)을 필요로 하였다.

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

이 백신 또는 위약을 1회 투여 받은 60세 이상의 시험대상자의 세 번의 RSV 시즌(북반구에서 1회 투여 후 15일부터 두 번째 시즌 및 세 번째 시즌이 끝날 때까지) 동안 평균 추적 기간은 17.8개월(두 번의 RSV 시즌에 대하여) 및 30.6개월(세 번의 RSV 시즌에 대하여)이었다. RSV 관련 LRTD에 대한 이 백신의 유효성은 두 번의 RSV 시즌 동안 67.2%(97.5% CI [48.2, 80.0]), 세 번의 RSV 시즌 동안 62.9%(97.5% CI [46.7, 74.8])였다.

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

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

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

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

<sup>a</sup>이 백신의 두 번째 접종을 받은 시험대상자는 두 번째 접종 후 유효성 분석에 포함되지 않음

<sup>b</sup>일부 시험대상자에 대하여 새롭거나 업데이트되는 정보들이 있어서 다수의 분석이 수행되었으며, 이로 인해 각 분석에 포함된 시험대상자 수가 상이함

<sup>c</sup>VE(%)(푸아송 방법) - 전체(≥60세) 시험대상자 및 동반 이환이 1개 이상인 시험대상자에 대해 연령, 지역 및 시즌 별로 조정되었으며, 연령 범주별 분석을 위해 지역 및 계절별로 조정됨

<sup>d</sup>CI = 신뢰 구간(전체(≥60세)의 경우 97.5%, 다른 하위군 분석의 경우 95%).

<sup>e</sup>해당 연령군에서 발생한 증례 수가 적기 때문

백신 유효성에 대한 양측의 정확한 CI는 연령, 지역 및 시즌에 따라 조정된 푸아송 모델을 기반으로 도출

N = 각 군에 포함된 시험대상자 수

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



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

두 번의 RSV 시즌 동안 RSV 관련 중증 LRTD에 대한 이 백신의 유효성은 60세 이상 시험대상자에서 78.8%(95% CI [52.6, 92.0])였다(이 백신군에서 7건 및 위약군에서 48건, 그 중 이 백신군에서의 1건 및 위약군의 5건은 지지 요법[산소 보충 및 양압기 사용]이 필요했다). 세 번의 RSV 시즌 동안 RSV 관련 중증 LRTD에 대한 이 백신의 유효성은 60세 이상 시험대상자에서 67.4%(95% CI [42.4, 82.7])였다(이 백신군에서 15건 및 위약군에서 75건, 그 중 이 백신군에서의 2건 및 위약군의 5건은 지지 요법[산소 보충 및 양압기 사용]이 필요했다).

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

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

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

### 나) 면역원성

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

#### ① 60세 이상 성인에서의 면역원성

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

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

#### ② RSV로 인한 LRTD의 위험이 증가한 50~59세 성인에서의 면역원성

제3상 무작위배정 위약 대조 관찰자 눈가림 임상시험인 RSV OA=ADJ-018에서 RSV 관련 LRTD에 대한 백신 유효성이 입증된 60세 이상 성인과 비교하여 50~59세 사이의 성인에서의 이 백신에 대한 면역 반응의 비열등성을 평가했다.

첫 번째 코호트에서는 50~59세의 시험대상자로 병력에 따라 2개의 하위 코호트로 분류되었다. 첫 번째 하위 코호트는 만성 폐 질환, 만성 심혈관 질환, 당뇨병, 만성 신장 또는 간 질환과 같은 RSV 질환의 위험을 증가시키는 것으로 사전 정의되고 안정적인 만성 의학적 상태(이 백신군: N=386, 위약군: N=191)를 가진 시험대상자가 포함되었다. 두 번째 하위 코호트는 사전 정의되고 안정적인 만성 의학적 상태가 없는 시험대상자가 포함되었다(이 백신군: N=383; 위약군: N=192). 두 번째 코호트는 60세 이상의 시험대상자가 포함되었다(이 백신군: N=381). 모든 코호트에서 면역 억제 또는 면역결핍 상태인 자는 제외되었다.

면역원성의 일차 목적은 60세 이상의 시험대상자와 비교하여 RSV 질환에 대한 위험이 증가한 50-59세 시험대상자들의 이 백신 접종 후 1개월 후 체액성 면역 반응(RSV-A 및 RSV-B 중화항체 역가)의 비열등성을 입증하는 것이었다.

표 3. 60세 이상의 시험대상자와 비교하여 RSV 질환에 대한 위험이 증가한 50-59세 시험대상자<sup>a</sup>의 RSV-A 및 RSV-B 중화항체 역가(ED60)의 기하평균 역가 비율 및 혈청 반응률 차이 요약(Per Protocol Set)

	GMT 비율 <sup>b</sup>	SRR 차이 <sup>b</sup>
RSV-A 중화항체 역가(ED60)	0.8 (95% CI [0.7, 1.0])	-6.5 (95% CI [-12.1, -0.9])
RSV-B 중화항체 역가(ED60)	0.8 (95% CI [0.7, 0.9])	-7.2 (95% CI [-13.3, -0.9])

<sup>a</sup>만성 폐 질환, 만성 심혈관 질환, 당뇨병, 만성 신장 또는 간 질환과 같은 사전 정의되고 안정적인 만성 의학적 상태

<sup>b</sup>비열등성 기준은 시험군과 대조군의 기하평균 역가(GMT) 비율에 대한 양측 95% CI 상한 1.50 이하, 혈청 반응률(SRR) 차이에 대한 양측 95% CI의 상한 10%이하로 사전에 정의되었음

ED60: Estimated Dilution 60; CI = 신뢰 구간; GMT = 기하평균 역가; SRR = 혈청 반응률 (SRR은 백신 접종 이전 대비 백신 접종 후 1개월 시점에서 중화 항체 역가가 4배 이상 증가한 시험 대상자의 비율로 정의됨)

RSV-A 및 RSV-B 중화항체 역가에 대한 면역 반응의 비열등성 기준은 충족되었다.

### 3) 비임상 정보

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

## 1.3 허가조건

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

## 1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과

- 해당사항 없음

## 1.5 사전검토

- 해당사항 없음

## 1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	‘25.05.02.	‘25.05.02.	‘25.05.02.
보완요청일자	‘25.07.07.	‘25.07.04.	‘25.07.03.

보완접수일자	'25.10.17.	'25.10.17.	'25.10.17.
최종처리일자	'25.11.19.	'25.11.07.	'25.11.10.

[붙임 1] 안전성·유효성 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(식품의약품안전처고시) [별표 1] > 제1부 > III. 당해품목 허가변경 > 1. 새로운 효능·효과

자료번호 구분	1	2	3	4						5				6		7	8
				가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
제출범위	○	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	△	X	○	X	○	○
제출여부	○	X	X	X	X	X	X	○	X	X	X	X	X	○	X	○	○
면제사유	참고. 효능·효과를 변경신청하면서 접종연령이 '60세 이상 성인' 대상에서 '50~59세 RSV 질환 위험이 증가한 성인'으로 확대됨에 따라, '4. 마(생식발생독성시험자료)'를 제출하였음. 이 생식발생독성시험자료는 아렉스비주 최초 품목 허가 시, 제출되어 검토되었음 '5. 약리에 관한 자료' 중 효력시험자료 미제출에 대한 사유서를 제출하였음. 최초 허가 시, 비임상 효력시험자료가 제출되었으며, 추가 신청한 효능·효과는 임상시험에서 평가되었으므로 추가 비임상자료는 무의미하다고 판단됨																

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

### ○ 제출자료 목록

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

#### 가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 구조결정에 관한 자료
- 2) 물리화학적 성질에 관한 자료
- 3) 제조방법에 관한 자료
- 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 6) 시험성적에 관한 자료
- 7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 8) 용기 및 포장에 관한 자료

#### 나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
- 2) 제조방법에 관한 자료
- 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 5) 시험성적에 관한 자료
- 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

#### 가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험

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

## [심사자 종합의견]

- 신청품목은 '60세 이상 성인에서 호흡기세포융합바이러스(RSV; Respiratory Syncytial Virus)에 의한 하기도 질환(LRTD; Lower Respiratory Tract Disease)의 예방'을 효능·효과로 2024.12.24.자로 국내에 수입품목 허가되었음
- 효능·효과에 '50세 이상 59세 이하의 성인 중 RSV로 인한 LRTD의 위험이 증가한 사람'에서의 RSV에 의한 하기도 질환(LRTD)의 예방을 추가하고 사용상의 주의사항을 업데이트하고자 변경허가 신청하였음
- \* 국외에서는 제품명 'AREXVY (Respiratory Syncytial Virus Vaccine, Adjuvanted) for injectable suspension, for intramuscular use'으로 미국에서 60세 이상 성인에서 RSV-LRTD의 예방으로 2023.05 최초 허가된 이후 50~59세 RSV-LRTD에 대한 위험이 증가한 사람에 대한 적응증이 2024.06자로 추가되었음. 추가 적응증은 유럽 2024.08., 일본 2024.11., 영국 2025.01.자로 허가되었음
- 효능·효과의 근거자료로 면역원성 및 안전성을 평가한 3상 임상시험(RSVPreF3 OA=ADJ-018) 1건이 제출되었음
- 제출한 임상시험은 60세 이상 성인(대조군; 최초 품목허가시 백신 유효성이 평가된 연령)과 비교하여 RSV로 인한 LRTD의 위험이 증가한 50~59세 성인(시험군)에서의 면역원성이 비열등함을 평가하는 것으로 디자인 되었음
- \* 참고로, RSVPreF3 OA=ADJ-018 임상시험에 참여한 50~59세 성인은 건강한 성인 하위군과 RSV로 인한 LRTD 위험이 증가한 하위군으로 나뉘며, 각 하위군은 이 백신과 위약을 2:1로 무작위배정 받았음
- 1차 면역원성 평가변수는 백신을 단회 접종한 후 30일 시점의 중화항체(RSV A 및 RSV B 각각)의 기하평균 역가(Geometric Mean Titer; GMT) 비율과 혈청반응율(Seroresponse rate; SRR) 차이로 설정되었으며, 비열등성 기준은 GMT 비율( $\text{GMT}_{60\text{세이상 성인}}/\text{GMT}_{\text{RSV-LRTD위험이 증가한 50-59세 성인}}$ )에 대해서는 양측 신뢰구간 상한  $\leq 1.5$ , SRR 차이( $\text{SRR}_{60\text{세이상 성인}}-\text{SRR}_{\text{RSV-LRTD위험이 증가한 50-59세 성인}}$ )에 대해서는 양측 신뢰구간 상한  $\leq 10\%$ 로 사전에 정의되었음
- 1차 면역원성 평가결과, 사전에 정의한 면역원성 비열등 기준을 충족하였음
  - RSV A 중화항체에 대해 GMT 비율 0.8 (95% CI: 0.7, 1.0), SRR 차이 -6.5 (95% CI: -12.1, -0.9)
  - RSV B 중화항체에 대해 GMT 비율 0.8 (95% CI: 0.7, 0.9), SRR 차이 -7.2 (95% CI: -13.3, -0.9)
- 안전성 평가에서, 전반적 내약성은 양호하였음. 백신 접종 후 4일 내 발생한 예측된 약물이상반응, 백신 접종 후 30일 내 발생한 예측되지 않은 이상사례, 백신 접종 후 6개월까지 중대한 이상사례 및 잠재적 면역 매개 질환, 백신 접종 후 시험종료(12개월)까지 백신과 관련된 중대한 이상사례 및 잠재적 면역 매개 질환, 백신 접종 후 시험종료(12개월)까지 치명적인 중대한 이상사례가 평가되었음. 50세 이상 59세 이하 성인군에서 매우 흔하게 보고된 약물이상반응은 주사부위 통증(75.8%), 피로(39.8%), 근육통(35.6%), 두통(31.7%), 관절통(23.4%), 주사부위 홍반(13.2%), 주사부위 종창(10.4%)이었음. 이 중, 주사부위 통증, 관절통, 피로, 두통, 근육통은 60세 이상 성인과 보고 빈도 차이가 10% 이상으로 확인되었음. 대부분의 약물이상반응은 경증~중등증이었음. 50세 이상 59세 이하 성인군에서 백신과 관련된 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았음
- 현재 제출된 임상시험 결과는 사전에 정의된 1차 평가변수 기준을 만족하였으며, 전문가 자문결과를 종합적으로 검토한 결과, 신청 효능·효과 문구는 적절함. RSV는 기저질환이 없는 성인에 비해 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환, 관상동맥질환, 울혈성 심부전, 당뇨병 등과 같은 기저질환이 있는 50세 이상 성인에서 발생 빈도가 높아 지는 것으로 알려져 있음. 이러한 상황에서 신청품목은 RSV로 인한 LRTD에 대한 위험이 증가한 50세 이상 59세 이하 성인에서 RSV에 의한 LRTD의 예방백신으로써 도입에 의의가 있음

## [약어 및 정의]

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

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 제안 적응증 : 다음에서의 호흡기세포융합바이러스(RSV; Respiratory Syncytial Virus)에 의한 하기도 질환(LRTD)의 예방
  - 60세 이상 성인
  - 50세 이상 59세 이하의 성인 중 RSV로 인한 LRTD의 위험이 증가한 사람
- 약리작용 기전 : RSV와 연관된 하기도 질환(LRTD) 발생의 위험성은 연령과 기저 질환의 존재에 따라 증가함. 이 백신은 RSV F-단백질의 융합-전(pre-fusion) 형태의 항원과 면역증강제(AS01E)를 함께 투여하여, 항원 특이적 세포성 면역 반응 및 RSV-A 및 RSV-B에 대한 중화 항체 반응을 촉진시켜 RSV 관련 LRTD의 면역에 기여함

### 1.2. 기원 및 개발경위

- 성인에서 연령이 증가함에 따라 동반 질환 및 면역 노화에 따라 RSV 질환 부담이 증가하면서 심각한 감염의 위험성이 증가한다. 이러한 요소들로 인하여 특정 만성 질환을 가진 50-59세의 성인들에게 RSV 질환들에 대한 매우 큰 질환 부담이 있다. 특히 50-59세의 성인들 중 당뇨, 관상 동맥 질환(Coronary Artery Disease, CAD), 만성 폐쇄성 폐질환(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD), 천식, 만성 신장 질환(Chronic kidney disease, CKD), 만성 간 질환(Chronic liver disease) 및 심부전(Heart failure)을 포함한 기저 의학적인 소견들은 심각한 RSV 감염의 위험성을 증가시킨다.
- RSV 감염으로 인한 심각한 증상 및 입원과 더불어 RSV 질환은 환자의 삶의 질에도 영향을 줄 수 있다. 이는 일상의 활동, 사회 활동 및 업무 효율성에 영향을 줄 수 있다.
- 상기 의학적 필요성에 따라 아렉스비주(RSVPreF3 OA)의 접종 연령을 RSV 질환에 대한 위험도가 높은 50-59세의 성인으로 확대하고자 한다.
- 국내·외 개발현황에 관한 자료 : 미국 2024.6., 유럽 2024.8., 일본 2024.11., 영국 2025.1.에 허가를 득함

### 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- RSV는 감염성이 매우 높은 사람 RNA 바이러스로, 서로 다른 두 개의 아형(RSV-A 및 RSV-B)으로 존재하여 모든

연령대에서 호흡기 질환을 유발할 수 있다.

- 성인에서 연령이 증가함에 따라 동반 이환 및 면역 노화에 따라 RSV 질환 부담이 증가하면서 심각한 감염의 위험성이 증가한다.
- RSV 감염에 특이적인 치료법은 없으며, 동 품목(아렉스비주)이 현재 국내 허가된 유일한 RSV 예방백신이다.

#### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 품목 허가 이후 새롭게 보고된 안전성 문제는 없음
- '25.1.7자로 미국에서 재조합단백질 RSV 백신에 대한 길랭-바레 증후군 위험에 대한 안전성 서한을 발표 및 시판 후 이상사례를 업데이트한 이력이 있으나, 국내 최초 허가당시 사용상의 주의사항에 임상시험 중 보고된 중대한 이상사례로 길랭-바레 증후군을 반영한 바 있으며, 위해성 관리 계획(RMP) 및 시판후 사용성적조사(PMS)로 모니터링하고 있음

#### 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

### 3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

### 4. 독성에 관한 자료

- 아렉스비주 접종 연령이 60세이상에서 50세 이상으로 확장됨에 따라 생식·발생 독성시험자료를 제출하였음
- 제출된 생식·발생 독성시험자료 자료는 최초 품목허가 당시에도 제출되어 기검토된 자료임
- 품목 허가 당시 제출된 생식·발생 독성시험자료는 아래와 같음

구분	종 및 계통	투여경로	투여기간	투여량 (/head)	GLP	결과
RSVPreF3-AS01E	토끼 (NZW)	근육 (I.M)	교미일 기준 (-28/-14/3/9/16/24), 출산 후 7일	120 $\mu$ g	○	· 조합시험(암컷 수태능, 배·태자 발생을 포함한 출생 전·후 발생 및 모체기능)으로 수행 · 내약성 양호
RSVPreF3	토끼 (NZW)	근육 (I.M)	교미일 기준 (-28/-14/3/11/16/24), 출산 후 7일	120 $\mu$ g	○	· 조합시험(암컷 수태능, 배·태자 발생을 포함한 출생 전·후 발생 및 모체기능)으로 수행 · 내약성 양호

### 5. 약리작용에 관한 자료

- 미제출 사유서를 제출
- 60세 이상 고령자를 대상으로 하는 최초 품목허가 당시 비임상 약리시험자료를 제출하였고, RSV OA=ADJ-018 임상시험을 통해 60세 이상 고령자와 50세~59세 성인의 약리학적 비열등성 입증 및 안전성을 평가했으므로, 추가적인 비임상 약리시험자료 제출 면제 요청은 타당함



## 6. 임상시험성적에 관한 자료

### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 자료제출 증명서 제출(EMA)

### 6.2. 임상시험자료집 개요

- 효능·효과 변경을 위해 1건의 3상 임상시험자료가 제출됨

단 계	시험#	시험목적		디자인	용법용량	시험대상자			
3상	RSV OA=A DJ- 018	1차	· RSVPreF3 OA 백신 투여 후 RSV strain A, B 각각에 대해 60세 이상과 비교하여 RSV-LRTD 위험이 높은 50~59세 성인에서 체액 면역 반응의 비열등성을 입증	· 무작위배정 · 관찰자눈가림 · 위약대조 · 다국가(8개), 다기관(60개)	삼각근에 RSVPreF3 120 $\mu$ g/0.5 ml, IM	· 50~59세 또는 60세 이상 남·녀 * 상세 시험군 정보는 '6.5.2' 참고			
		2차	· 면역원성, 안전성			구분	RSV-LRTD 위험이 높은 50~59세		60세 이상
							RSV 군	위약군	
						ES	386	191	381
						PPS	365	186	362

### 6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

### 6.4. 임상약리시험

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

## 6.5. 유효성 및 안전성

### 6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 효능·효과 및 사용상의 주의사항 변경을 위해 제출된 RSV OA=ADJ-018 임상시험은 RSV 질환 위험이 높은 50세~ 59세 이상 성인과 60세 이상 성인의 면역원성 및 안전성을 비교하는 무작위배정, 위약 대조, 관찰자 눈가림, 3상 임상시험임

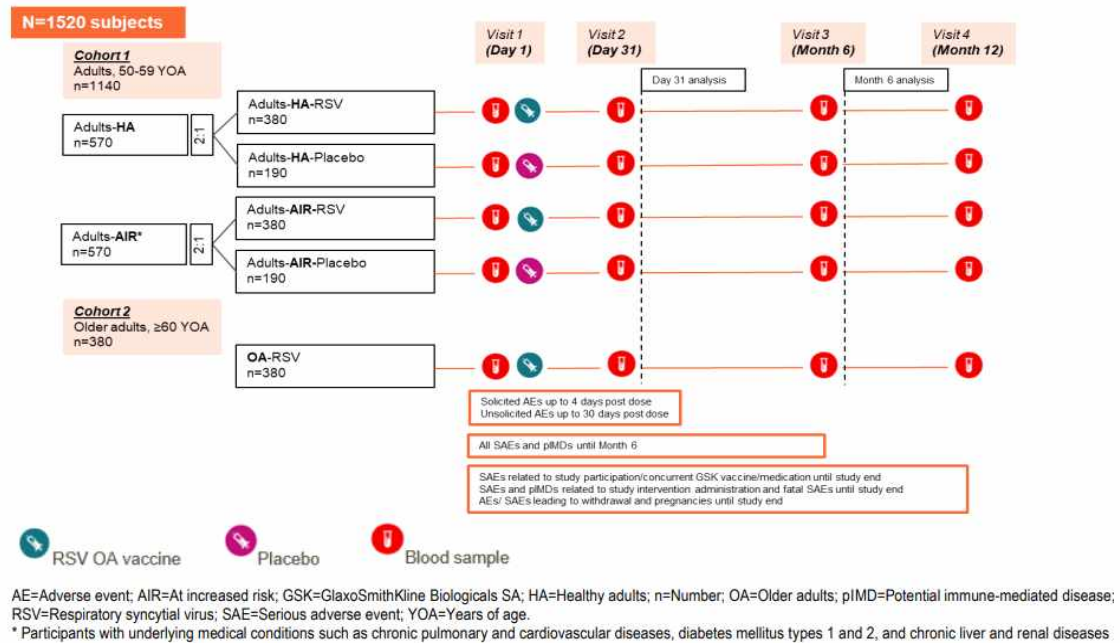
### 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

#### 6.5.2.1. RSV OA=ADJ-018

- 호흡기 세포 융합 바이러스(RSV) 하기도 질환(LRTD)의 위험이 높은 성인을 포함한 50~59세 성인을 대상으로 60세 이상 성인과 비교하여 RSVPreF3 OA 임상시험용 백신의 면역반응 비열등성 및 안전성을 평가하기 위한 제3상, 관찰자 눈가림, 무작위배정, 위약 대조 임상시험

#### 1) 시험개요

- 2개 코호트 포함한 제3상, 관찰자 눈가림, 무작위배정, 위약 대조, 다국가(8개), 다기관(60개 기관)



- (배정) 선정·제외 기준에 적합한 약 1520명의 시험대상자를 등록할 계획이었다. 코호트 1은 시험백신 또는 위약을 투여받도록 무작위(2:1) 배정되었다.

- 코호트 1(50~59세 성인) 및 2개의 하위 코호트(성인-HA 및 성인-AIR), 4개의 평행군:

코호트 1	성인-HA		성인-AIR	
	RSV군	위약군	RSV군	위약군
N	약 380명	약 190명	약 380명	약 190명

\* HA = 건강한 성인(healthy adults), AIR = RSV 하기도질환에 대한 위험이 증가한 사람(at increased risk)

코호트 2는 무작위배정을 실시하지 않았으며, 60세 이상 고령자(OA-RSV)군에 약 380명을 참여시킬 계획이었다.

- 코호트 2(≥60세 성인), 단일군, OA-RSV 군
- \* 이 임상시험에서는 60세 이상 성인을 OA(Older adults, 고령자)라고 표현함

- (분석) 총 1,544명의 시험대상자가 등록되었다. 임상시험용의약품을 투여받고 노출군(Exposed set, ES)에 포함된 시험대상자 수는 성인-HA-RSV군 383명, 성인-HA-위약군 192명, 성인-AIR-RSV군 386명, 성인-AIR-위약군 191명, OA-RSV군 381명이었다.

		성인-HA		성인-AIR		OA
		RSV 군	위약군	RSV 군	위약군	RSV 군
ES	1533명	383명	192명	386명	191명	381명
PPS	(제1일) 1441명	347명	181명	365명	186명	362명
	(제31일) 1377명	329명	177명	345명	179명	347명

\* ES = Exposed set, PPS = Per-protocol set, CMI 하위군 = Cellular mediated immunogenicity 하위군

- (투여방법) RSVPreF3 OA 120 $\mu$ g/0.5mL 또는 위약(생리식염수)을 제1일에 단회 근육 주사(IM)
- (시험기관) 8개국(네덜란드, 독일, 미국, 스페인, 아르헨티나, 일본, 캐나다, 폴란드), 60개 기관
- 백신 접종 일정: 시험대상자들은 방문 1(제1일)에서 임상시험용의약품(RSV PreFusion protein F3 Older Adult[RSVPreF3 OA] 백신(120 $\mu$ g/0.5mL) 또는 위약 중 하나)를 단회 근육(IM)으로 투여받았다.
- 검체 채취 일정: 혈액 검체는 임상시험용의약품 투여 전 방문 1(제1일), 방문 2(임상시험용의약품 투여 후 1개월), 방문 3(임상시험용의약품 투여 후 6개월) 및 방문 4(임상시험용의약품 투여 후 12개월)에 채취했다.

## 2) 시험 주요 목적 및 평가변수

### • (1차 면역원성)

- ① RSVPreF3 OA 임상시험용 백신 투여 후 RSV-A strain에 대해 60세 이상 고령 성인(OA, older adults)과 비교하여 50~59세의 건강한 시험대상자(HA, healthy adults)에서 체액 면역 반응의 비열등성(NI, non-inferiority)을 입증

(Co-primary endpoint)

- ① RSVPreF3 OA 임상시험용 백신 투여 1개월 이후 군 간 RSV-A 중화항체 기하 평균 역가(GMT) 비율 (OA-RSV/성인-HA-RSV)

· 사전에 정의한 가설 성공기준: RSVPreF3 OA 백신 투여 후 1개월 시점에 항-RSV A GMT 비율(OA-RSV군을 성인-HA-RSV군으로 나눔)의 양측 CI 상한 값이  $\leq 1.5$

- ② 베이스라인 대비 RSVPreF3 OA 임상시험용 백신 투여 1개월 이후 군 간 RSV-A 중화항체 혈청전환율(SRR, Seroresponse Rate) 차이(OA-RSV - 성인-HA-RSV)

· 사전에 정의한 가설 성공기준: RSVPreF3 OA 백신 투여 후 1개월 시점에 RSV-A SRR 차이(OA-RSV군에서 성인-HA-RSV군을 뺀)의 양측 CI 상한 값이  $\leq 10\%$

- ② RSVPreF3 OA 임상시험용 백신 투여 후 RSV-B strain에 대해 60세 이상 고령 성인(OA, older adults)과 비교하여 50~59세의 건강한 시험대상자(HA, healthy adults)에서 체액 면역 반응의 비열등성(NI, non-inferiority)을 입증

(Co-primary endpoint)

- ① RSVPreF3 OA 임상시험용 백신 투여 1개월 이후 군 간 RSV-B 중화항체 기하 평균 역가(GMT) 비율 (OA-RSV/성인-HA-RSV)

· 사전에 정의한 가설 성공기준: RSVPreF3 OA 백신 투여 후 1개월 시점에 항-RSV B GMT 비율(OA-RSV군을 성인-HA-RSV군으로 나눔)의 양측 CI 상한 값이  $\leq 1.5$

- ② 베이스라인 대비 RSVPreF3 OA 임상시험용 백신 투여 1개월 이후 군 간 RSV-B 중화항체 혈청전환율(SRR, Seroresponse Rate) 차이(OA-RSV - 성인-HA-RSV)

· 사전에 정의한 가설 성공기준: RSVPreF3 OA 백신 투여 후 1개월 시점에 RSV B SRR 차이(OA-RSV군에서 성인-HA-RSV군을 뺀)의 양측 CI 상한 값이  $\leq 10\%$

- ③ RSVPreF3 OA 임상시험용 백신 투여 후 RSV-A strain에 대해 60세 이상 고령 성인(OA, older adults)과 비교하여 호흡기세포융합바이러스 하기도 질환(RSV-LRTD) 위험이 높은 50~59세 시험대상자(AIR, at increased risk)에서 체액 면역 반응의 비열등성(NI, non-inferiority)을 입증

(Co-primary endpoint)

- ① RSVPreF3 OA 임상시험용 백신 투여 1개월 이후 군 간 RSV-A 중화항체 기하 평균 역가(GMT) 비율 (OA-RSV/성인-AIR-RSV)

· 사전에 정의한 가설 성공기준: RSVPreF3 OA 백신 투여 후 1개월 시점에 항-RSV A GMT 비율(OA-RSV군을 성인-AIR-RSV군으로 나눔)의 양측 CI 상한 값이  $\leq 1.5$

- ② 베이스라인 대비 RSVPreF3 OA 임상시험용 백신 투여 1개월 이후 군 간 RSV-A 중화항체 혈청전환율(SRR, Seroresponse Rate) 차이(OA-RSV - 성인-AIR-RSV)

· 사전에 정의한 가설 성공기준: RSVPreF3 OA 백신 투여 후 1개월 시점에 RSV-A SRR 차이(OA-RSV군에서 성인-AIR-RSV군을 뺀)의 양측 CI 상한 값이  $\leq 10\%$

- ④ RSVPreF3 OA 임상시험용 백신 투여 후 RSV-B strain에 대해 60세 이상 고령 성인(OA, older adults)과 비교하여 호흡기세포융합바이러스 하기도 질환(RSV-LRTD) 위험이 높은 50~59세 시험대상자(AIR, at increased risk)에서 체액 면역 반응의 비열등성(NI, non-inferiority)을 입증

(Co-primary endpoint)

① RSVPreF3 OA 임상시험용 백신 투여 1개월 이후 군 간 RSV-B 중화항체 기하 평균 역가(GMT) 비율 (OA-RSV/성인-AIR-RSV)

- 사전에 정의한 가설 성공기준: RSVPreF3 OA 백신 투여 후 1개월 시점에 항-RSV B GMT 비율(OA-RSV군을 성인-AIR-RSV군으로 나눔)의 양측 CI 상한 값이  $\leq 1.5$

② 베이스라인 대비 RSVPreF3 OA 임상시험용 백신 투여 1개월 이후 군 간 RSV-B 중화항체 혈청전환율(SRR, Seroresponse Rate) 차이(OA-RSV - 성인-AIR-RSV)

- 사전에 정의한 가설 성공기준: RSVPreF3 OA 백신 투여 후 1개월 시점에 RSV-B SRR 차이(OA-RSV군에서 성인-AIR-RSV군을 뺀)의 양측 CI 상한 값이  $\leq 10\%$

### • (2차 면역원성)

- 임상시험용의약품 투여 후 12개월까지 RSVPreF3 OA 백신에 대한 체액 면역 반응을 평가 (평가변수) 임상시험용의약품 투여 전, 임상시험용의약품 투여 후 1개월, 6개월 및 12개월 시점에 GMT로 표현되는 RSV-A 및 RSV-B 중화 역가
- 임상시험용의약품 투여 후 12개월까지 RSVPreF3 OA 임상시험용 백신 투여 후 세포 매개 면역(CMI, cell-mediated immunity) 반응을 평가 (평가변수) CMI 반응은 시험대상자 하위군에서 임상시험용의약품 투여 전, 임상시험용의약품 투여 후 1개월, 6개월, 12개월 시점에 CD40L, 4-1BB, IL-2, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-13, IL-17 중 최소 1개의 사이토카인을 포함하여 적어도 2개의 활성화 표지자를 발현하는 RSVPreF3 특이 CD4+ 및/또는 CD8+ T 세포의 빈도에 대한 기하학적 평균으로 표현

### • (2차 안전성)

- 투여 후 4일 이내(즉, 임상시험용의약품 투여 당일 및 이후 3일)에 발생한 각 예측된 사례를 보고한 시험대상자의 비율
- 투여 후 30일 이내 예측되지 않은 이상사례를 보고한 시험대상자의 비율
- 투여 후 6개월까지 중대한 이상사례(SAE), 잠재적 면역 매개 질환(pIMD)을 보고한 시험대상자의 비율
- 투여 후 시험 종료(제12개월)까지 임상시험용의약품 투여와 관련된 SAE 및 pIMD를 보고한 시험대상자의 비율
- 투여 후 시험 종료(제12개월)까지 치명적인 SAE를 보고한 시험대상자의 비율

## 3) 시험대상자

### • (주요 선정기준)

- 임상시험용의약품 투여 시점에 코호트 1에서 50~59세, 코호트 2에서 60세 이상 남성과 여성으로 구성되었으며, 이들은 시험자의 의견에 따라 임상시험계획서의 요건을 준수할 능력 및 의향이 있고 시험별 절차 전에 사전 동의서를 제공했다. 코호트 1에서 가입 여성 시험대상자는 적어도 1개월 동안 피임을 수행하고 시험 백신 투여 전에 임신 검사 결과가 음성인 경우 등록할 수 있었다. 일반 지역사회 또는 시험대상자가 주로 자기 관리와 일상생활 활동에 책임이 있는 등 최소한의 도움을 제공하는 생활지원시설에 거주하는 자를 등록했다. 특이적 치료의 유무에 관계없이 만성 안정 의학적 상태를 가진 시험대상자는 시험자가 의학적으로 안정된 것으로 간주하

는 경우 참여가 허용되었다.

성인-AIRat increased risk 하위 코호트에 선정되려면 시험대상자는 다음과 같은 의학적 상태 중 하나로 진단받아야 했다

- 활동을 제한하는 증상이나 장기 약물 사용을 초래하는 만성 폐 질환:
  - 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD, Chronic obstructive pulmonary disease)
    - o 세계 만성폐쇄성폐질환 기구(GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) 2~4등급
  - 천식
    - o 정기적인 약물 치료를 받고 있는 환자(운동 유발 천식 제외)
  - 만성 섬유증
  - 기타 만성 호흡기 질환: 폐 섬유증, 제한성 폐 질환, 간질성 폐 질환, 폐기종 또는 기관지 확장증
- 만성 심혈관 질환
  - 만성 심부전(CHF, Chronic heart failure):
    - o 뉴욕심장학회(NYHA, New York Heart Association)의 심부전 분류에 따른 최소 II등급 증상
  - 기존 관상동맥 질환(CAD, coronary artery disease, 달리 명시되지 않음)
    - o 심전도, 운동 자극 검사, 핵의학 심장 부하 검사, 심장 컴퓨터 단층촬영 스캔 또는 심장 혈관조영술을 기반으로 의사가 진단한 CAD(고콜레스테롤혈증 존재 이상)
  - 심장 부정맥
    - o 심장 부정맥 치료를 받고 있는 환자
- 당뇨병: 제1형 및 제2형
- RSV-LRTD 질환의 위험이 높은 기타 질병
  - 만성 신장 질환
    - o G2~G3 질환(사구체 여과율 30~90ml/min/1.73m<sup>2</sup>)
  - 만성 간 질환
- (주요 제외기준)
  - 질병 또는 면역억제/세포독성 요법으로 인한 면역억제 또는 면역결핍이 확인되었거나 의심되는 경우, 치매 또는 중등증 또는 중증의 인지 장애를 초래하는 의학적 상태의 병력이 있는 경우, 재발성 또는 조절되지 않는 신경계 장애 또는 발작이 있는 경우, 시험자가 판단할 때 심각한 기저 질환으로 인해 시험을 완료할 수 없다고 여겨지는 경우, 백신의 어떤 성분이든 이에 대한 알려진 과민성이 있는 경우, 임상시험용의약품 투여 30일 전부터 투여 후 30일까지의 기간 동안 임상시험용의약품 이외의 백신을 투여받은 경우 (또는 투여받기로 예정되었던 경우)(14일 간격이 적용된 인플루엔자와 COVID-19 백신 제외)

#### 4) 인구학적 정보

베이스라인 시점의 인구학적 정보		Adults-HA-RSV N=383		Adults-HA-Placebo N=192		Adults-AIR-RSV N=386		Adults-AIR-Placebo N=191		OA-RSV N=381		Total N=1533	
<i>Exposed set</i>		수치 n	or (%)	수치 n	or (%)	수치 n	or (%)	수치 n	or (%)	수치 n	or (%)	수치 n	or (%)
연령(세) 1차투여일기준	평균 (편차)	54.8 (2.8)		54.7 (2.8)		55.3 (2.8)		55.6 (2.8)		69.5 (6.9)		58.6 (7.5)	
	중앙	55.0		55.0		55.0		56.0		69.0		57.0	
	최소 - 최대	50 - 59		50 - 59		50 - 59		50 - 59		60 - 90		50 - 90	
연령 구간	50~59세	383	100	192	100	386	100	191	100	0	0	1152	75.1
	60~69세	0	0	0	0	0	0	0	0	202	53.0	202	13.2
	70~79세	0	0	0	0	0	0	0	0	130	34.1	130	8.5

베이스라인 시점의 인구학적 정보		Adults-HA-RSV N=383		Adults-HA-Placebo N=192		Adults-AIR-RSV N=386		Adults-AIR-Placebo N=191		OA-RSV N=381		Total N=1533	
<i>Exposed set</i>		수치 n	or (%)	수치 n	or (%)	수치 n	or (%)	수치 n	or (%)	수치 n	or (%)	수치 n	or (%)
	80세 이상	0	0	0	0	0	0	0	0	49	12.9	49	3.2
성별 n (%)	남성	162	42.3	73	38.0	200	51.8	106	55.5	193	50.7	734	47.9
	여성	221	57.7	119	62.0	186	48.2	85	44.5	188	49.3	799	52.1
민족 n (%)	히스패닉 또는 라틴계	48	12.5	23	12.0	63	16.3	35	18.3	50	13.1	219	14.3
	非-히스패닉 또는 라틴계	335	87.5	168	87.5	323	83.7	156	81.7	330	86.6	1312	85.6
	모름	0	0	1	0.5	0	0	0	0	1	0.3	2	0.1
인종 n (%)	American Indian or Alaska Native	1	0.3	0	0	4	1.0	3	1.6	1	0.3	9	0.6
	Asian	41	10.7	22	11.5	42	10.9	23	12.0	43	11.3	171	11.2
	Black or African American	14	3.7	8	4.2	15	3.9	3	1.6	11	2.9	51	3.3
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0	2	1.0	1	0.3	3	0.2
	White	320	83.6	158	82.3	324	83.9	158	82.7	324	85.0	1284	83.8
	Multiple	4	1.0	3	1.6	1	0.3	1	0.5	0	0	9	0.6
	Unknown	3	0.8	1	0.5	0	0	1	0.5	1	0.3	6	0.4
관심 동반 질환 n (%)	1개의 관심 동반질환	0	0	0	0	267	69.2	136	71.2	94	24.7	497	32.4
	최소 2개의 관심동반질환	0	0	0	0	119	30.8	55	28.8	51	13.4	225	14.7
	만성 폐질환	0	0	0	0	148	38.3	79	41.4	59	15.5	286	18.7
	만성 심혈관 질환	0	0	0	0	125	32.4	58	30.4	58	15.2	241	15.7
	당뇨병	0	0	0	0	188	48.7	92	48.2	67	17.6	347	22.6
	만성 간 또는 신장 질환	0	0	0	0	57	14.8	23	12.0	17	4.5	97	6.3
Charlson 동반질환 index n (%)	Low/mediu m risk	383	100	192	100	315	81.6	161	84.3	163	42.8	1214	79.2
	High risk	0	0	0	0	71	18.4	30	15.7	218	57.2	319	20.8

## 5) 1차 면역원성 평가 결과

- ① 60세 이상의 성인과 비교하여 건강한 50~59세 성인에서 RSV 중화항체 기하평균역가 비율(GMT ratio) 및 혈청 반응율(SRR) 차이
- 건강한 50~59세 성인 시험대상자는 사전에 정의한 면역원성 비열등성 기준을 모두 충족하였다.

Per Protocol Set	GMT 비율 GMT <sub>OA-RSV</sub> / GMT <sub>성인-HA-RSV</sub>	비열등 기준 <sup>1)</sup>	SRR 차이 SRR <sub>OA-RSV</sub> - SRR <sub>성인-HA-RSV</sub>	비열등 기준 <sup>2)</sup>
RSV-A 중화항체 역가(ED60)	1.0 (95% CI [0.8, <b>1.1</b> ])	충족	-2.4 (95% CI [-8.3, <b>3.5</b> ])	충족
RSV-B 중화항체 역가(ED60)	0.9 (97.5% CI [0.8, <b>1.0</b> ])	충족	-3.7 (97.5% CI [-11.1, <b>3.7</b> ])	충족

ED60: Estimated Dilution 60; CI = 신뢰 구간

1) RSV 중화항체 GMT(기하평균역가) 비율의 양측 CI 상한 값이  $\leq 1.5$

2) 중화항체 혈청전환율(SRR, Seroresponse Rate; SRR은 백신 접종 이전 대비 백신 접종 후 1개월 시점에서 중화 항체 역가가 4배 이상 증가한 시험 대상자의 비율로 정의됨) 차이의 양측 CI 상한 값이  $\leq 10\%$

- ② 60세 이상의 성인과 비교하여 호흡기세포융합바이러스 하기도 질환(RSV-LRTD) 위험이 높은 50~59세 성인에서 RSV 중화항체 기하평균역가 비율(GMT ratio) 및 혈청 반응율(SRR) 차이
- RSV-LRTD 위험이 높은 50~59세 성인 시험대상자는 사전에 정의한 면역원성 비열등성 기준을 모두 충족하였다.

Per Protocol Set	GMT 비율 GMT <sub>OA-RSV</sub> / GMT <sub>성인-AIR-RSV</sub>	비열등 기준 <sup>1)</sup>	SRR 차이 SRR <sub>OA-RSV</sub> - SRR <sub>성인-AIR-RSV</sub>	비열등 기준 <sup>2)</sup>
RSV-A 중화항체 역가(ED60)	0.8 (95% CI [0.7, <b>1.0</b> ])	충족	-6.5 (95% CI [-12.1, <b>-0.9</b> ])	충족
RSV-B 중화항체 역가(ED60)	0.8 (95% CI [0.7, <b>0.9</b> ])	충족	-7.2 (95% CI [-13.3, <b>-0.9</b> ])	충족

ED60: Estimated Dilution 60; CI = 신뢰 구간

1) RSV 중화항체 GMT 비율의 양측 CI 상한 값이  $\leq 1.5$

2) 중화항체 혈청전환율(SRR, Seroreponse Rate; SRR은 백신 접종 이전 대비 백신 접종 후 1개월 시점에서 중화 항체 역가가 4배 이상 증가한 시험 대상자의 비율로 정의됨) 차이의 양측 CI 상한 값이  $\leq 10\%$

## 6) 2차 면역원성 평가 결과

- (체액성 면역반응) 임상시험용의약품 투여 전, 임상시험용의약품 투여 후 1개월, 6개월 및 12개월 시점에 RSV-A 및 RSV-B 중화항체 GMT

### ① RSV-A 중화항체 반응

RSV-A neutralizing titers(ED60) Per Protocol Set for humoral		Adults-HA -RSV	Adults-HA -Placebo	Adults-AIR -RSV	Adults-AIR -Placebo	OA-RSV
		% or value	% or value	% or value	% or value	% or value
Pre	N	347	181	364	186	364
	$\geq 18$ ED60	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
	GMT	768.8	772.0	779.5	729.8	775.7
PI(D31)	N	329	177	344	178	348
	$\geq 18$ ED60	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
	GMT	7925.4	796.9	8804.1	774.7	7498.8
	<b>MGI</b>	<b>10.1</b>	<b>1.04</b>	<b>11.6</b>	<b>1.04</b>	<b>9.6</b>
	SRR	82.8 %	2.9 %	86.8 %	0.6 %	80.2 %
PI(M6)	N	317	171	345	178	355
	$\geq 18$ ED60	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
	GMT	3850.7	849.6	3980.6	854.2	3846.3
	MGI	4.9	1.08	5.2	1.14	5.0
	SRR	59.6 %	1.2 %	63.5 %	2.3 %	56.0 %
PI(M12)	N	306	166	327	170	334
	$\geq 18$ ED60	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
	GMT	3192.9	965.1	3075.1	971.8	3080.4
	MGI	4.1	1.25	4.1	1.31	3.9
	SRR	47.9 %	4.9 %	49.1 %	5.4 %	44.4 %

Adults-HA-RSV = 방문1(제1일)에 RSVPreF3 OA 임상시험용 백신을 1회 접종받은 건강한 50~59세 성인 시험대상자(HA; Healthy adult), Adults-AIR-RSV = 방문1(제1일)에 RSVPreF3 OA 임상시험용 백신을 1회 접종받은 호흡기세포융합바이러스 하기도 질환(RSV-LRTD) 위험이 높은 50~59세 성인 시험대상자(AIR; At increased risk), OA-RSV = 방문1(제1일)에 RSVPreF3 OA 임상시험용 백신을 1회 접종받은 60세 이상 고령 성인 시험대상자(OA; Older adult), ED60: Estimated Dilution 60; CI = 신뢰 구간(confidence interval), GMT = 기하평균역가(geometric mean titer), MGI = 기하평균증가(mean geometric increase), PRE = 백신 접종-전(Pre-vaccination). PI(D31) = 백신 접종-후 1달(1 month post RSV vaccination)

② RSV-B 중화항체 반응

RSV-B neutralizing titers(ED60) <i>Per Protocol Set for humoral</i>		Adults-HA-RSV	Adults-HA-Placebo	Adults-AIR-RSV	Adults-AIR-Placebo	OA-RSV
		% or value	% or value	% or value	% or value	% or value
Pre	N	347	181	364	186	364
	>= 18 ED60	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
	GMT	1091.1	1197.7	1141.4	1167.2	1109.1
PI(D31)	N	329	177	344	178	347
	>= 18 ED60	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
	GMT	8971.9	1145.3	9943.0	1141.8	8169.3
	<b>MGI</b>	<b>8.1</b>	<b>0.95</b>	<b>9.0</b>	<b>0.97</b>	<b>7.2</b>
	SRR	78.2 %	1.7 %	81.6 %	0.6 %	74.3 %
PI(M6)	N	317	171	345	178	355
	>= 18 ED60	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
	GMT	3880.7	1003.2	4020.8	942.1	3710.4
	MGI	3.5	0.83	3.6	0.79	3.3
	SRR	43.6 %	2.4 %	45.6 %	1.7 %	37.7 %
PI(M12)	N	306	166	327	170	334
	>= 18 ED60	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
	GMT	3562.8	1218.6	3669.9	1153.5	3527.7
	MGI	3.3	1.00	3.4	0.98	3.1
	SRR	36.6 %	4.9 %	40.7 %	3.6 %	39.2 %

- (세포성 면역반응) 시험대상자 하위군에서 임상시험용의약품 투여 후 1개월 시점에 RSVPreF3 특이 CD4+ T 세포(CD40L, 4-1BB, IL-2, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-13, IL-17 중 최소 1개의 사이토카인을 포함하여 적어도 2개의 활성화 표지자를 발현)의 중앙값 빈도는 다음과 같음: Adults-HA-RSV 1616.0, Adults-AIR-RSV 1379.0, OA-RSV 1030.5, Adults-HA-Placebo 281.0, Adults-AIR-Placebo 258.0.

• (안전성)

- ① 투여 후 4일 이내에 발생한 예측된 약물이상반응

Exposed set	Adults-RSV N=769			Adults-Placebo N=383			OA-RSV N=381		
	n	%	95%CI	n	%	95%CI	n	%	95%CI
<b>주사부위 홍반 (mm)</b>	756			379			379		
Any	100	13.2	10.9 15.9	2	0.5	0.1 1.9	46	12.1	9.0 15.9
>100	4	0.5	0.1 1.3	0	0	0 1.0	3	0.8	0.2 2.3
Medically attended visits	0	0	0 0.5	0	0	0 1.0	1	0.3	0.0 1.5
<b>주사부위 통증</b>	756			379			379		
Any	573	75.8	72.6 78.8	46	12.1	9.0 15.9	232	61.2	56.1 66.1
Grade 3	26	3.4	2.3 5.0	1	0.3	0.0 1.5	8	2.1	0.9 4.1
Medically attended visits	0	0	0 0.5	0	0	0 1.0	1	0.3	0.0 1.5
<b>주사부위 종창 (mm)</b>	756			379			379		
Any	79	10.4	8.4 12.9	3	0.8	0.2 2.3	29	7.7	5.2 10.8
>100	1	0.1	0.0 0.7	0	0	0 1.0	0	0	0 1.0
Medically attended visits	0	0	0 0.5	0	0	0 1.0	0	0	0 1.0
<b>관절통</b>	756			380			379		
Any	177	23.4	20.4 26.6	30	7.9	5.4 11.1	49	12.9	9.7 16.7
Grade 3	13	1.7	0.9 2.9	3	0.8	0.2 2.3	4	1.1	0.3 2.7
Medically attended visits	0	0	0 0.5	0	0	0 1.0	1	0.3	0.0 1.5
<b>피로</b>	756			380			379		
Any	301	39.8	36.3 43.4	69	18.2	14.4 22.4	90	23.7	19.6 28.4



Exposed set	Adults-RSV N=769			Adults-Placebo N=383			OA-RSV N=381		
	n	%	95%CI	n	%	95%CI	n	%	95%CI
Grade 3	21	2.8	1.7 4.2	3	0.8	0.2 2.3	7	1.8	0.7 3.8
Medically attended visits	1	0.1	0.0 0.7	0	0	0 1.0	0	0	0 1.0
열 (°C)	756			380			379		
>= 38.0	24	3.2	2.0 4.7	4	1.1	0.3 2.7	6	1.6	0.6 3.4
> 38.5	6	0.8	0.3 1.7	3	0.8	0.2 2.3	1	0.3	0.0 1.5
> 39.0	1	0.1	0.0 0.7	2	0.5	0.1 1.9	0	0	0 1.0
> 39.5	0	0	0 0.5	2	0.5	0.1 1.9	0	0	0 1.0
> 40.0	0	0	0 0.5	0	0	0 1.0	0	0	0 1.0
Medically attended visits	2	0.3	0.0 1.0	0	0	0 1.0	0	0	0 1.0
두통	756			380			379		
Any	240	31.7	28.4 35.2	64	16.8	13.2 21.0	80	21.1	17.1 25.6
Grade 3	20	2.6	1.6 4.1	4	1.1	0.3 2.7	3	0.8	0.2 2.3
Medically attended visits	2	0.3	0.0 1.0	0	0	0 1.0	1	0.3	0.0 1.5
근육통	756			380			379		
Any	269	35.6	32.2 39.1	37	9.7	6.9 13.2	80	21.1	17.1 25.6
Grade 3	19	2.5	1.5 3.9	2	0.5	0.1 1.9	3	0.8	0.2 2.3
Medically attended visits	0	0	0 0.5	0	0	0 1.0	1	0.3	0.0 1.5

② 투여 후 30일 이내 발생한 예측되지 않은 이상사례(Unsolicited AEs)

- 예측되지 않은 이상사례는 성인-HA-RSV군 52명(13.6%), 성인-HA-위약군 26명(13.5%), 성인-AIR-RSV군 59명(15.3%), 성인-AIR-위약군 20명(10.5%), OA-RSV군 62명(16.3%)에서 보고되었음
- 3등급의 예측되지 않은 이상사례는 성인-HA-RSV군 4명(1.0%)에서 보고되었고 성인-HA-위약군에서는 보고되지 않았으며 성인-AIR-RSV군 4명(1.0%), 성인-AIR-위약군 4명(2.1%), OA-RSV군 2명(0.5%)에서 보고되었음
- 시험자가 임상시험용의약품과 인과관계가 있다고 판단한 예측되지 않은 이상사례는 성인-HA-RSV군 14명(3.7%), 성인-HA-위약군 5명(2.6%), 성인-AIR-RSV군 12명(3.1%), 성인-AIR-위약군 3명(1.6%), OA-RSV군 12명(3.1%)에서 보고되었음
- OA-RSV군 1명(0.3%)에서 1건의 AF 사례가 보고되었음. 시험자는 이 사례를 중대하지 않고 임상시험용의약품과 관련이 없는 것으로 간주했음

< 시험자가 임상시험용의약품과 인과관계가 있다고 판단한 예측되지 않은 이상사례 >

SOC PT	성인-HA-RSV N=383	성인-HA-위약 N=192	성인-AIR-RSV N=386	성인-AIR-위약 N=191	OA-RSV N=381
Any related unsolicited adverse event	3.7% (14/383)	2.6% (5/192)	3.1% (12/386)	1.6% (3/191)	3.1% (12/381)
전신장애 및 투여부위 병태	1.3% (5명)	0.5% (1명)	1.3% (5명)	0 (0명)	1.3% (5명)
주사 부위 소양증	0.8%	0	0.8%	0	0
주사 부위 타박상	0	0	0	0	0.3%
주사 부위 경화	0.3%	0	0	0	0
주사 부위 통증	0	0	0	0	0.3%
무력증	0.3%	0	0	0	0.5%
피로	0	0.5%	0	0	0
투여 부위 타박상	0	0	0.3%	0	0
투여 부위 온감	0	0	0.3%	0	0
오한	0.5%	0	0	0	0
인플루엔자 유사 질병	0	0	0	0	0.3%
설사	0.3%	0	0.8%	1.0%	0.5%

SOC PT	성인-HA-RSV N=383	성인-HA-위약 N=192	성인-AIR-RSV N=386	성인-AIR-위약 N=191	OA-RSV N=381
구토	0	0	0.3%	0	0.5%
오심	0.5%	0	0	0	0
복통	0.3%	0	0	0	0
비감염성 타액선염	0	0	0	0	0.3%
피부 및 피하 조직 장애	0 (0명)	0.5% (1명)	0.8% (3명)	0.5% (1명)	0.3% (1명)
피부염	0	0	0.3%	0	0
아토피 피부염	0	0	0.3%	0	0
원형 습진	0	0.5%	0	0	0
건성 피부	0	0	0	0.5%	0
홍반	0	0	0	0	0.3%
두드러기	0	0	0.3%	0	0
근골격 및 결합 조직 장애	0.3% (1명)	1.0% (2명)	0.3% (1명)	0 (0명)	0.3% (1명)
근육통	0	1.0%	0.3%	0	0.3%
관절통	0.3%	0.5%	0.3%	0	0
관절 종창	0.3%	0	0	0	0
혈액 및 림프계 장애	0.8% (3명)	0.5% (1명)	0 (0명)	0 (0명)	0 (0명)
림프절 병증	0.8%	0.5%	0	0	0
감염 및 기생충 감염	0.5% (2명)	0 (0명)	0 (0명)	0 (0명)	0.3% (1명)
단순 포진	0.3%	0	0	0	0
인플루엔자	0.3%	0	0	0	0
상기도 감염	0	0	0	0	0.3%
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	0 (0명)	0 (0명)	0.3% (1명)	0.5% (1명)	0.3% (1명)
구인두 통증	0	0	0.3%	0.5%	0
콧물	0	0	0	0	0.3%
각종 신경계 장애	0 (0명)	1.0% (2명)	0 (0명)	0 (0명)	0 (0명)
두통	0	0.5%	0	0	0
어지러움	0	0.5%	0	0	0
각종 심장 장애	0.3% (1명)	0 (0명)	0 (0명)	0 (0명)	0 (0명)
두근거림	0.3%	0	0	0	0
대사 및 영양 장애	0 (0명)	0 (0명)	0.3% (1명)	0 (0명)	0 (0명)
고혈당증	0	0	0.3%	0	0

### ③ 투여 후 6개월까지 중대한 이상사례(SAE), 잠재적 면역 매개 질환(pIMD)

#### SAE

- 최소 1건의 SAE가 성인-HA-RSV군 2명(0.5%), 성인-HA-위약군 4명(2.1%), 성인-AIR-RSV군 14명(3.6%), 성인-AIR-위약군 4명(2.1%), OA-RSV군 9명(2.4%)에서 보고되었음
- OA-RSV군 1명에서 AF(심방세동, SAE) 사례 1건이 보고되었음. 시험자는 이 사례를 임상시험용의약품과 관련이 없는 것으로 간주했음
- 모든 시험군 중 치명적 SAE는 없었음

#### pIMD

- pIMD는 성인-AIR-RSV군 4명(1.0%), OA-RSV군 3명(0.8%), 성인-AIR-위약군 1명(0.5%)에서 보고되었음
- 시험자는 OA-RSV군 1명(0.3%)에서 보고된 1건의 중대한 pIMD인 한랭형 용혈성 빈혈(Cold type hemolytic anemia)을 임상시험용의약품과 인과관계가 있는 것으로 간주했음. 이 시험대상자는 임상시험용의약품을 투여받기 전에 과거 건강검진(2018년, 2019년, 2022년)에서 여러 혈액학 실험실 검사 결과 빈혈, 빌리루빈 수치 증가, 젖산 탈수소효소(LDH) 증가를 보인 것으로 보고되었음

### ④ 투여 후 시험 종료(제12개월)까지 임상시험용의약품 투여와 관련된 SAE 및 pIMD

- 투여 후 6개월 시점부터 시험종료까지 추가로 보고된 임상시험용의약품 투여와 관련된 SAE 및 pIMD는 없었음

### 6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

### 6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음

### 6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당사항 없음

### 6.5.6. 시판 후 경험에 대한 보고서

- 해당사항 없음

### 6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- RSV OA=ADJ-018 임상시험에서 RSV-A 및 RSV-B 중화항체 역가에 대해 건강한 50~59세 성인(HA) RSV군 및 RSV 하기도 질환의 위험이 높은 50~59세 성인(AIR) RSV군 모두 4가지 공동 일차 평가변수에 대한 성공기준을 충족하였다. 50~59세 성인 시험대상자는 RSVPreF3 OA 백신을 1회 접종했을 때 GMT 비율 및 SRR 차이 모두 60세 이상 고령 성인 RSV군 대비 비열등성을 보였다. 또한, 건강한 50~59세 성인 RSV군 및 RSV 하기도 질환의 위험이 높은 50~59세 성인 RSV군은 각 군의 위약군 대비 뚜렷한 체액성 면역반응(RSV-A 및 RSV-B 중화항체) 및 세포성 면역반응(CD4+T 세포)을 유도하였다.

### 6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- RSVPreF3 OA 백신은 50~59세 시험대상자(성인-HA 및 성인-AIR 군 모두)와 60세 이상 시험대상자(고령 성인)에서 단회 투여했을 때 허용 가능한 반응원성 프로파일을 보였다. 50~59세 시험대상자(성인-HA 및 성인-AIR 군)의 국소 및 전신 예측된 약물이상반응(주사부위 통증, 피로, 근육통, 두통, 관절통)은 60세 이상 고령 성인보다 더 높은 빈도로 보고되었다. 6개월까지 모든 시험군에서 치명적 SAE는 보고되지 않았다. 임상시험 종료까지 임상시험용의약품과 관련된 SADR 및 pIMD는 50세~59세 시험대상자에서 보고되지 않았다.

## 6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

## 6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 심사자 종합의견 참조

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국(FDA): 2024.06. 적응증 추가
- 유럽(EMA): 2024.08. 적응증 추가

## 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음

## [붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

### □ 품목 개요

회사명	(주)글락소스미스클라인	허가일	
제품명	아렉스비주[호흡기세포융합 바이러스백신(유전자재조합)]	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	버전 3.2
주성분 및 함량	재조합호흡기세포융합바이러스융합-전단백질F(숙주세포주: CHO-K1PD, 플라스미드: pBW780 PreF R196)/1바이알(0.5mL)		
효능·효과	다음에서의 호흡기세포융합바이러스(RSV; Respiratory Syncytial Virus)에 의한 하기도 질환(LRTD)의 예방 - 60세 이상 성인 - 50세 이상 59세 이하의 성인 중 RSV로 인한 LRTD의 위험이 증가한 사람		

### □ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
없음	해당 없음	해당 없음
2. 중요한 잠재적 위해성		
아렉스비주 접종 후 잠재적 면역매개장애 (pIMDs)의 위험	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 일반적인 의약품 감시 활동</li> <li>■ 시판 후 조사(6년, 3000례)</li> </ul>	첨부분서(안)
3. 중요한 부족정보		
면역저하 성인에서의 아렉스비주 사용	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 일반적인 의약품 감시 활동</li> <li>■ 비교관찰 연구</li> </ul>	첨부분서(안)

※ “경고” 항 : 없음