

의약품 품목허가 보고서

접수일자		2023년 12월 20일	접수번호	20230194923
신청구분		신약		
신청인(회사명)		(주)글락소스미스클라인		
제품명		아렉스비주[호흡기세포융합바이러스백신(유전자재조합)]		
주성분명		재조합호흡기세포융합바이러스융합-전단백질F(숙주세포주: CHO-K1PD, 플라스미드: pBW780 PreF R196)		
제조/수입 품목		☐ 제조 ☒ 수입	전문/일반	☒ 전문 ☐ 일반
제형/함량		현탁액주사제/1 항원 바이알(120 µg) + 1 면역증강제 바이알(0.5 mL)		
최종 허가 사항	허가일자	2024년 12월 24일		
	효능·효과	60세 이상 성인에서 호흡기세포융합바이러스(RSV; Respiratory Syncytial Virus)에 의한 하기도 질환(LRTD)의 예방		
	용법·용량	불임 참조		
	사용상의 주의사항	불임 참조		
	저장방법 및 사용기간	불임 참조		
	제조원	불임 참조		
	허가조건	불임 참조		
국외 허가현황		미국(2023.05.03.), 유럽(2023.06.06.), 일본(2023.09.25.) 등		
허가부서		바이오의약품정책과 (바이오허가TF)	허가담당자	최선림 심사원, 이내리 연구관, 박현정 팀장, 신준수 국장
심사부서		생물제제과 생물제제과 백신검정과 바이오의약품품질관리과	심사담당자	(안유) 송주경 주무관 이연희 연구관 김재욱 과장 (기시) 박소영 주무관 이연희 연구관 김재욱 과장 (사함첩) 박종식 주무관 안준익 연구관 손경희 과장 (RMP) 김성민 주무관 김영립 연구관 안광수 과장
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	이광배 심사원, 문성은 사무관, 안광수 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

60세 이상 성인에서 호흡기세포융합바이러스(RSV; Respiratory Syncytial Virus)에 의한 하기도 질환(LRTD)의 예방

○ 용법·용량

1. 투여 일정 및 용량

이 백신은 1회 0.5 mL 투여한다.

2. 투여 방법

근육주사로만 투여하며, 삼각근에 투여하는 것을 권장한다.

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

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

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 백신의 구성 성분에 과민반응이 있는 자

2. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것

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

3. 이상사례

1) 유효성 임상시험 (RSV-OA=ADJ-006)

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 약물이상 반응은 주사 부위 통증(60.9%), 피로(33.6%), 근육통 (28.9%), 두통(27.2%) 및 관절통(18.1%) 이었다.

보고된 약물이상반응은 다음 빈도 용어를 따른다.

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

- 드물게(rare): $\geq 1/10,000$ 이고 $< 1/1,000$
- 매우 드물게(very rare): $< 1/10,000$

① 혈액 및 림프계 장애

- 흔하지 않게: 림프절 병증

② 각종 면역계 장애

- 흔하지 않게: 과민 반응(예, 발진)

③ 각종 신경계 장애

- 매우 흔하게: 두통

④ 호흡기, 흉곽 및 종격 장애

- 흔하지 않게: 콧물

⑤ 각종 위장관 장애

- 흔하지 않게: 오심, 복통

⑥ 근육격 및 결합 조직 장애

- 매우 흔하게: 근육통, 관절통

⑦ 전신 장애 및 투여 부위 병태

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

예측되지 않은 이상사례

임상시험에서 접종 30일 이내에 예측되지 않은 이상사례는 이 백신 투여군에서 33.0%(4,117/ 12,467명), 위약 투여군에서 17.8%(2,229/12,499명) 보고되었다. 보고된 이상사례의 비율이 위약 투여군보다 이 백신 투여군에서 높은 것은, 주사 부위 반응(주사 부위 통증[15.8% 대 1.4%], 주사 부위 홍반[3.6% 대 0.2%], 주사 부위 종창[2.6% 대 0.2%]), 피로(2.6% 대 1.1%), 두통(5.2% 대 2.9%), 발열(1.7% 대 0.3%), 및 근육통(1.2% 대 0.4%)이 이 백신 투여군에서 위약 투여군보다 주로 높게 나타났기 때문이다. 백신 접종 후 30일 이내에 이 백신을 투여 받은 시험 대상자 10명과 위약을 투여 받은 시험 대상자 4명에서 심방세동이 보고되었다(이 중 이 백신군에서 7건, 위약군에서 1건이 중대한 이상사례). 심방세동과 이 백신과의 인과관계를 판단하기에 현재의 정보는 충분하지 않다. 이외에 예측되지 않은 이상사례의 특정 범주에서 투여군 간에 두드러지게 다른 경향성이나 수치적인 불균형은 관찰되지 않았다.

중대한 이상사례(SAEs; Serious Adverse Events)

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

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

임상시험에서 백신 접종 후 6개월 이내에 새로운 잠재적 면역 매개 질환의 발생 또는 기존 잠재적 면역 매개

질환 악화가 이 백신을 투여 받은 시험대상자의 0.3%, 위약을 투여 받은 시험대상자의 0.3%에서 보고되었다. 두 투여군 간에 두드러지는 불균형을 보인 특정 잠재적 면역 매개 질환은 없었다.

2) 기타 임상시험에서 보고된 중대한 이상사례

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

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 비-면역증강 불활화 계절성 인플루엔자 백신과 병용 투여할 수 있다.

다른 백신과 병용 투여 시 서로 다른 주사 부위에 투여해야 한다.

제3상 공개 임상시험에서, 60세 이상의 시험대상자는 이 백신과 플루아릭스 테트라 1회 용량을 0개월(시험군, N=442) 시점에 동시 접종 받거나, 0개월에 플루아릭스테트라 1회 접종 후 1개월 시점에 이 백신을 접종 받았다(대조군, N = 443).

두 병용 백신에 함유된 모든 항원들에 대하여 면역 반응(투여 후 1개월 시점의 RSV-A 중화 항체 및 헤마글루티닌 억제 항체)에 대한 간섭의 증거는 없었다. 면역반응의 비열등성 기준[RSV-A 중화항체 및 헤마글루티닌 억제 항체에 대한 기하 평균 역가 비율(대조군을 병용투여군으로 나눈 값)의 양측 95% 신뢰구간 상한이 1.5 미만]을 충족하였다.

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.

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.

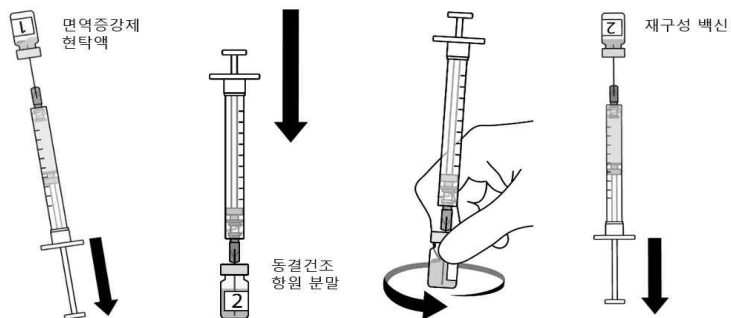
9. 적용상의 주의

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(AS01_E)를 함께 투여하며, 항원 특이적 세포성 면역 반응 및 RSV-A 및 RSV-B에 대한 중화 항체 반응을 촉진시켜 RSV 관련 LRTD의 면역에 기여한다.

- 2) 임상시험 정보
 - 가) 유효성

60세 이상 성인에서 RSV 관련 LRTD에 대한 이 백신의 유효성은 북반구 및 남반구의 17개국에서 실시한 진행 중인 제3상 무작위배정 위약 대조 관찰자 눈가림 임상시험인 RSV OA=ADJ-006에서 평가하였다. 시험대상자는 36개월까지 추적관찰하도록 계획되었다.

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

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.

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. RSV 확진 증례는 비인두 면봉 채취물에 대한 정량적 역전사 중합 효소 연쇄 반응(qRT-PCR)을 통해 판단하였다. 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 증가가 있었다. 하기도 징후로는 천명, 수포음/건성 수포음, 호흡수 ≥ 20 회/분, 산소 포화도 낮음 또는 감소(산소 포화도 $<95\%$, 또는 베이스라인이 $<95\%$ 인 경우에는 $\leq 90\%$), 또는 산소 보충을 필요로

하는 경우의 발생 혹은 증가가 있었다.

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

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

하위군	이 백신			위약			% 유효성 (CI) ^a
	N	n	1,000명-년 당 발생률	N	n	1,000명-년 당 발생률	
전체 (≥60세) ^b	12466	7	1.0	12494	40	5.8	82.6 (57.9, 94.1)
60~69세	6963	4	1.0	6979	21	5.5	81.0 (43.6, 95.3)
70~79세	4487	1	0.4	4487	16	6.5	93.8 (60.2, 99.9)
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

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. 80세 이상의 시험대상자 하위군(이 백신군 1,016명 및 위약군 1,028명)에서의 이 백신의 유효성은 총 누적 증례 수(5건)가 적어서 신뢰할 수 있는 추정이 가능하지 않다.

② 첫 번째 RSV 시즌에서 RSV 관련 중증 LRTD에 대한 유효성

RSV-OA=ADJ-006 연구에서, 중증의 RSV 관련 LRTD는 두 가지 이상의 하기도 증상을 수반하면서 RT-PCR로 확진된 RSV 관련 LRTD 또는 시험자에 의해 ‘중증’으로 평가된 RT-PCR로 확진된 RSV 관련 LRTD 에피소드로 정의되었다. 중증의 RSV 관련 LRTD가 이 백신군에서는 1건 보고되었고 위약군에서는 17건이 보고되었는데, 이 중 2건은 지지 요법을 필요로 하였다. 60세 이상의 시험대상자에서 이 백신은 위약에 비해 중증의 RSV 관련 LRTD를 일으킬 위험성을 94.1% (95% CI [62.4, 99.9])로 유의하게 감소시켰다.

③ 두 번의 RSV 시즌 동안 RSV 관련 LRTD에 대한 유효성

두 번의 RSV 시즌(북반구에서 1회 투여 후 15일부터 두 번째 시즌이 끝날 때까지) 동안 평균 추적 기간은 17.8 개월로 60세 이상의 시험대상자의 RSV 관련 LRTD에 대한 이 백신의 유효성은 67.2%(97.5% CI [48.2, 80.0])였다 (이 백신군 30건 및 위약군 139건).

RSV 관련 LRTD에 대한 이 백신의 유효성은 동반 이환이 1개 이상 있는 시험대상자의 경우 66.7%(95% CI [41.8, 82.0])였다. 70세 이상의 시험대상자에서 RSV 관련 LRTD에 대한 이 백신의 유효성은 69.3%(95% CI [43.4, 84.6])였다. 80세 이상 시험대상자의 하위군의 경우, 이 백신군에서 4건 및 위약군에서는 10건이 발생하여 신뢰할 수 있는 추정이 가능하지 않다.

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 요법이 필요했다).

④ 두 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).

나) 면역원성

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

제 3상 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])였고, 백신 접종 6개월 후에는 각각 4.4배(95% CI [4.2, 4.6]) 및 3.5배(95% CI [3.4, 3.7])였다.

3) 비임상 정보

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

○ 저장방법 및 사용기간

- 사용(유효)기간: 제조일로부터 24개월
- 저장방법: 밀봉용기, 차광하여 냉장(2-8℃)보관

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
수입(수입자)	(주)글락소스미스클라인	대한민국	서울특별시 용산구 한강대로 92
일부공정위탁 제조(제조위탁자)	GlaxoSmithKline Biologicals SA	벨기에	Rue de L' Institut 89, 1330 Rixensart
일부공정위탁 제조(제조자)	GlaxoSmithKline Biologicals SA	벨기에	Avenue Fleming, 20, 1300 Wavre
일부공정위탁 제조(제조자)	GlaxoSmithKline Vaccines S.r.l.	이탈리아	Bellaria-Rosia, 53018 Sovicille

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- (재심사) 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목에 따른 재심사 6년 부관
- (위해성 관리계획) 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 및 ‘생물학적제제 등의 품목허가심사 규정’ 제7조의2 해당하는 신약 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료
접수일자	‘23.12.20.	‘23.12.20.	‘23.12.20.	‘23.12.21.	‘23.12.22.
보완요청 일자	(1차)‘23.04.11.	(1차)‘23.04.09.	(1차)‘24.07.10.	(1차)‘24.03.22.	(1차)‘23.04.08.
보완접수 일자	(1차)‘24.10.15.	(1차)‘24.10.15.	(1차)‘24.11.01.	(1차)‘24.10.16.	(1차)‘24.10.15.
최종처리 일자	‘24.12.24.	‘24.12.17.	‘24.12.02.	‘24.11.15.	‘24.12.17.

[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 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] 제1부. I.신약. 1.백신

구분 \ 제출자료		자 료 번 호 ^{주1)}																																		
		1	2								3						4					5				6		7	8							
			가				나				가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가			나						
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
제출자료		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	△	○	△	X	△	○	○	○	○
제출여부		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	○	△	X	○	X	○	△	△	X	○	○	○	○
면제사유		● 제4조 <u>가</u>목(단회투여독성시험자료)은 반복투여독성시험에 관한 자료로서 같음 ● 제4조 <u>다</u>목(유전독성시험자료) 및 <u>라</u>목(발암성시험자료)은 생물의약품 비임상시험가이드라인(식약처, 2018), WHO 가이드라인(2005)에 따라 일반적으로 백신에서 요구되지 않음. 다만, 면역증강제에 대한 유전독성시험은 별도로 수행하였음 ● 제4조 <u>바</u>목(기타독성시험자료) 중 국소내성은 반복투여독성시험에 관한 자료로서 같음 ● 제5조 <u>나</u>목(안전성약리시험자료)은 면역증강제에 대해 별도로 수행되었음 ● 제5조 <u>다</u>목(흡수,분포,대사,배설에 관한 자료)은 면역증강제에 대한 분포 자료를 제출하였음 ● 제5조 <u>라</u>목(기타 약리작용에 관한 자료)은 제5조 가목, 나목, 다목으로 약리작용에 관한 근거로 충분하여 추가적인 약리작용에 관한 자료 불필요																																		

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

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료
 - 나. 반복투여독성시험자료
 - 다. 유전독성시험자료
 - 마. 생식발생독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
 - 가. 효력시험자료
 - 나. 안전성약리시험자료
 - 다. 분포 시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
 - 나. 가교자료
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 '60세 이상 성인에서 호흡기세포융합바이러스(Respiratory Syncytial Virus, 이하 RSV)에 의한 하기도 질환(Lower Respiratory Tract Disease, 이하 LRTD)의 예방'을 적응증으로 하는 예방백신으로 현재 미국 및 유럽 등에서 이미 허가를 받아 사용 중임
 - * 세계 최초 RSV 백신으로, 제품명 'AREXVY (Respiratory Syncytial Virus Vaccine, Adjuvanted) suspension for intramuscular injection'으로 미국에서 2023.05.03.자 품목 승인됨. 이후 유럽 2023.06.06.자, 일본 2023.09.25.자, 호주 2024.01.14.자로 허가되었음
- 제출된 비임상시험자료는 백신제제에 대한 반복투여독성시험, 생식발생독성시험 및 효력시험자료와 면역증강제 및 면역증강제 구성성분에 대한 반복투여독성시험, 생식발생독성시험 및 효력시험자료로써 요구되는 모든 자료가 제출되었으며, 자료는 심사기준에 적합하였고, 그 결과는 임상시험성적에 관한 자료를 뒷받침하기에 충분함
- 임상시험은 총 6편(1/2상 1편, 2b상 1편, 3상 4편)이 제출되었으며, 유효성 및 안전성을 입증하는 자료는 RSV-OA=ADJ-006의 3상임
- RSV-OA=ADJ-006 임상시험은 의학적으로 안정적인 상태의 60세 이상 성인을 대상으로 수행하였음. 1차 유효성 평가변수는 북반구 첫 번째 시즌(유행시기) 동안 임상시험용 백신인 RSVPreF3 OA를 1회 근육 주사 후 15일 이내 RSV로 확인된 급성 호흡기 질환(Acute Respiratory illness, 이하 ARI)을 보고하지 않은 유효성 집단에서 RSV로 확인된 LRTD에 대한 예방효과임. 1차 유효성 평가변수에 대한 추적관찰 기간은 중앙값 6.7개월(0~10.1개월)임
- 1차 유효성 평가결과 예방효과(Vaccine Efficacy, 이하 VE)는 1회 근육 주사 후 15일 이내 RSV로 확인된 ARI를 보고하지 않은 대상자에서 LRTD에 대한 VE 82.6% (96.95% CI 57.9, 94.1)로 사전 정의된 CI 하한 > 20%를 만족하여 예방효과를 확인하였음
- 2차 유효성 평가결과 중, 60세 이상 성인에서 북반구 두 번의 시즌 동안(1차 투여 후 15일부터 북반구 시즌 2까지) RSV로 확인된 LRTD 최초 발생에 대한 RSVPreF3 OA 백신 1회 투여의 VE는 67.2% (97.5% CI 48.2, 80.0)로 사전에 정의된 CI 하한 > 20%를 만족하였음. 이 때, 1차 투여 후 15일부터 추적관찰 기간은 중앙값 17.8개월임
- 안전성 평가에서 전반적 내약성은 양호하였음. 백신 접종 후 4일 내 발생한 예측된 약물이상반응, 백신 접종 후 30일 내 발생한 예측되지 않은 이상사례, 임상시험기간 동안 발생한 중대한 이상사례, 잠재적 면역매개질환이 평가되었음. 대부분 예측된 약물이상반응은 경증~중등증으로 증상의 지속기간은 2일이었음. 이 백신(RSVPreF3 OA)군에서 매우 흔하게(대상자 중 10% 이상) 보고된 예측된 약물이상반응은 주사 부위 통증(60.9%), 피로(33.6%), 근육통 (28.9%), 두통(27.2%) 및 관절통(18.1%) 이었음. 이 약물이상반응의 Grade 3 빈도는 1.7% 이하였음.
- 현재 제출된 임상시험 결과는 사전 정의 기준을 만족하였으며, 신청 효능·효과 및 용법·용량은 타당함. RSV는 동반질환이 있는 경우 발생률이 더 높아지며, 국내에서 RSV는 소아를 제외한 연령층에서는 65세 이상에서 그 발생 빈도가 가장 높음. 이러한 상황에서 국내에 허가된 고령자를 적응증으로 하는 RSV 치료제 및 예방백신이 없는 바, 신청품목은 고령자에서 RSV로 인한 LRTD 예방백신으로써 개발 및 도입에 의의가 있음

[약어 및 정의]

- ARI Acute Respiratory Illness, 급성 호흡기 질환 (ARI는 Acute Respiratory Infection, 급성 호흡기 감염의 약어로도 사용됨)
- CMI Cell-Mediated Immunity, 세포 매개성 면역
- ELISA Enzyme-linked immunosorbent assay, 효소결합 면역흡착 분석
- FLU-QIV Influenza Quadrivalent Inactivated Vaccine, 인플루엔자 4가 불활화 백신, 플루아릭스테트라
- GM Geometric Mean, 기하 평균
- GMC Geometric Mean Concentration, 기하 평균 농도
- GMT Geometric Mean Titer, 기하 평균 역가
- HZ Herpes Zoster, 대상포진
- ICS Intracellular Cytokine Staining, 세포 내 사이토카인 염색
- IDMC Independent Data Monitoring Committee, 독립적 자료 모니터링 위원회
- ILI Influenza like illness, 인플루엔자 유사 질병
- LRTD Lower Respiratory Tract Disease, 하기도 질환
- LRTI Lower Respiratory Tract Infection, 하기도 감염
- NH Northern Hemisphere, 북반구
- pIMD Potential Immune-Mediated Disease, 잠재적 면역 매개 질환
- RSV Respiratory Syncytial Virus, 호흡기 세포 융합 바이러스
- RSVPreF3 OA RSV PreFusion protein 3 Older Adult, RSV 융합 전 단백질 3 고령 성인

항목		구성성분		기원
완제의약품 · RSVPreF3 OA 또는 · RSVPreF3- AS01 _E 백신 또는 · 아렉스비주	항원 (RSVPreF3)	-		-
	AS01 _E	QS-21		칼라야 사포나리아 몰리나(<i>Quillaja saponaria molina</i>) 나무 껍질에서 얻은 천연 사포닌 분자(트리테르펜 글리코사이드)
		MPL		그람음성균 <i>Salmonella minnesota</i> 의 모체 지질다당류 (lipopolysaccharide, LPS)에서 화학적으로 독성을 제거한 형태로 구성됨
		리포솜	DOPC	-
			콜레스테롤	-

* AS01_E MPL, QS-21 및 리포솜이 포함된 면역증강제 시스템

- RT-PCR Reverse transcription and polymerase chain reaction, 역전사 및 중합효소 연쇄 반응
- SAE Serious Adverse Event, 중대한 이상사례
- SH Southern Hemisphere, 남반구
- VE Vaccine Efficacy, 백신 유효성

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

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

60세 이상 성인에서 호흡기세포융합바이러스(RSV; Respiratory Syncytial Virus)에 의한 하기도 질환(LRTD)의 예방

- 신청 용법·용량 :

1. 투여 일정 및 용량

이 백신은 1회 0.5 mL 투여한다.

2. 투여 방법

근육주사로만 투여하며, 삼각근에 투여하는 것을 권장한다.

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

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

- 약리작용 기전 : RSV와 연관된 하기도 질환(LRTD) 발생의 위험성은 연령과 기저 질환의 존재에 따라 증가한다. 이 백신은 RSV F-단백질의 전-융합 형태의 항원과 면역증강제(AS01_E)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

- GSK는 60세 이상 성인에서 호흡기 세포 융합 바이러스(RSV, respiratory syncytial virus) 관련(아형 A 및 B) 질환에 대한 후보 백신을 개발했으며, 이는 단위 용량으로 투여되는 120 μ g의 RSVPreF3 재조합 항원과 AS01_E 면역증강제 시스템으로 구성됨. 이 백신은 60세 이상 성인의 항원 특이적 체액성 및 세포 매개성 면역을 자극하고, RSV로 인한 하기도 질환(LRTD)을 예방하기 위해 개발되었음
- RSVPreF3 항원*은 RSV F 표면 당단백질의 융합 전 형태에서 안정화된 삼량체 RSV F 단백질임
 - * 미 국립보건원(NIH, National Institutes of Health)에서 개발되어 DS-Cav1이라는 이름이 지정된 융합 전 형태의 정제된 재조합 RSV F 항원은 동물 모델에서 융합 후 형태의 RSV F 단백질에서 관찰된 것보다 더 높은 수준의 중화 항체를 유도하는 것으로 나타났음. 따라서 GSK는 재조합 융합 전 단백질 DS-Cav1을 항원으로 선택했으며, 이름을 개발 과정에서 RSVPreF3로 변경했음(항원 명칭이 DS-Cav1으로 기재되어 있는 일부 자료(비임상시험자료)가 제출되었으며, 이 검토서에는 RSVPreF3로 표현하였음)
- AS01_E는 QS-21 및 3-O-데사실-4'-모노포스포릴 지질 A(MPL, 3-O-desacyl- 4'-mono phosphoryl lipid A)이 포함된 리포솜 기반 면역증강제 시스템임
 - QS-21은 켈라야 사포나리아 물리나의 나무 껍질에서 얻은 천연 사포닌 분자(트리테르펜 글리코사이드)임
 - MPL은 그람 음성 세균 살모넬라 미네소타에서 나온 모지질다당질의 화학적 독성제거 형태로 구성되어 있음
 - 리포솜은 디올레오일포스파티딜콜린과 콜레스테롤로 구성되어 있음
- RSVPreF3 OA 백신은 바이알에 담긴 RSVPreF3 항원 원료의약품 및 부형제를 포함하는 동결건조 제제로 구성되며, 투여 전에 AS01_E를 사용하여 재구성됨. 주사용으로 재구성된 현탁액은 근육 내로 투여해야 함
- 건강한 젊은 성인의 경우 RSV의 임상 증상은 감기와 유사하여 경증 내지 중등증의 기침과 코 막힘을 동반하는 반면, 고령 성인에서 RSV는 더 중증의 질환(즉, LRTD)과 관련이 있음. 고령 성인에서 RSV LRTD에 대한 감수성 증가와 관련된 면역 상관관계는 잘 알려져 있지 않지만, 수많은 시험에서 RSV에 대한 면역의 노화에 따른 결핍이 입증되었음

1.3. 신형 적응증 개요 및 치료법

1.3.1. RSV 질병 부담

- RSV는 음성 가닥 RNA 바이러스(*Pneumoviridae*과, *Mononegavirales*목, *Orthopneumovirus*속, Respiratory Syncytial Virus)로서, 재채기나 기침을 통해 전염될 수 있으며 모든 연령대의 사람들에게 상기도 또는 하기도 감염을 유발함. 감염되면 4~6일 이내에 증상이 나타나고 3~8일 동안 바이러스를 전염시킬 수 있지만, 일부 면역이 저하된 성인은 4주 동안 바이러스를 계속 전파할 수 있음
- RSV는 성인 호흡기 질환으로 인한 입원의 매우 빈번한 원인 중 하나임. 고소득 국가의 60세 이상 성인을 고려할 때 RSV는 2019년에 520만 건의 RSV 급성 호흡기 감염, 470,000건의 입원 및 33,000건의 병원 내 사망을 유발하는 것으로 추정되었음. 그러나 이러한 수치는 호흡기 감염으로 입원한 고령 성인에서 RSV를 일상적으로 검사하지 않고 외래 환경에서 더 적게 검사한다는 사실과 특정 호흡 검체에 대한 PCR 사용으로 인해 확인이 잘 이루어지지 않아 과소평가될 수 있음

1.3.2. RSV 유병률

- 유병률 자료는 광범위하며 고소득 지역에서 고령 성인(≥ 65 세)의 RSV-ARI 유병률 중앙값은 5.6%임. 북미, 유럽 및 대만의 다국가 시험에서 RSV 중등도 내지 중증 인플루엔자 유사 질병(ILI)이 7.4%의 사례에서 검출되었음
- RSV와 인플루엔자는 온대 기후에서 연례 패턴이 강한 반면 열대 및 아열대 지역에서는 시즌별 피크와 함께 연중 내내 활동함
- 한국의 고령 성인(60세 이상)에서 검출율은 RSV-A (0.8%)보다 RSV-B(1.4%)가 더 높았음[Lim et al, 2022]. 한국에서는 중증 지역 획득 폐렴(CAP, community-acquired pneumonia) 또는 의료시설 관련 폐렴(HCAP, health care-associated pneumonia)이 있는 집중치료실(ICU, intensive care unit) 성인 환자에서 RSV가 13.9%로 확인되었으며, HCAP의 2.2%에 비해 CAP군(10.9%)에서 유의하게 더 흔했음($p=0.01$)[Choi, 2012]. 한국에서 상기도 증상으로 병원에 내원한 사람들을 대상으로 한 다른 연구에서는 65세 이상 환자 중 2,050명 중 33명(1.6%)에서 RSV가 확인된 것으로 나타났음[Kim, 2018]
- 일본의 한 시험에서는 급성 호흡기 감염이 있는 50세 이상의 환자 401명에서 RSV 유병률이 4.2%로 추정되었음
- 홍콩에서는 인플루엔자와 RSV가 계절성 전염병과 중복되고 지역 간 이질성이 거의 없으며, 2004-2013년에 수집된 검체의 RSV 유병률은 ≥ 65 세 성인에서 2.3%로 추정되었음

1.3.3. 동반이환이 있는 환자의 RSV 감염 위험

- 문헌에서 여러 동반이환, 특히 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD, chronic obstructive pulmonary disease), 심혈관 상태, 당뇨병, 면역 저하 및 약함이 RSV의 위험인자인 것으로 나타났음
- 미국에서 ARI 증상 ≥ 2 개 또는 기저 심폐 질환의 악화가 있는 65세 이상 입원 환자를 대상으로 한 연구에서, COPD가 없는 환자에 비해 COPD가 있는 환자에서 RSV 사례 발생률이 3.5~13.4배 더 높았음. 당뇨병이 있는 환자에서 이 비율은 2.3~6.4였고, 관상 동맥 질환이 있는 환자의 경우는 3.7~6.5였음. 만성 심부전은 다양한 연령대에 존재했음. 만 60~79세에서 발생률은 5.9~7.6이었고 ≥ 80 세에서는 발생률이 4.9~5.4였음

1.3.4. 기존 요법의 개요

- 상당한 의학적 요구에도 불구하고 현재 고령 성인의 RSV 감염에 대한 특정 요법은 없으며 RSV 관련 질환 예방을

위한 백신도 없었으나, 미국에서 세계 최초로 아렉스비주(AREXVY)가 2023.05.03.자로 승인되었음. 고령 성인의 RSV 치료는 산소 보충, 정맥 수액 및 기관지확장제로 구성된 지지 요법으로 제한되어 있음. 흡입형 및 전신 코르티코스테로이드는 천식 또는 COPD 환자에게 자주 처방됨

- 특이적인 항바이러스제가 없으며, 대증 치료(수액공급, 해열제 등 보존적인 치료, 고위험요소를 가지고 있을 경우 평가에 따라 산소치료 또는 입원치료)를 함

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 중요한 규명된 위해성은 없으며, 중요한 잠재적 위해성으로 아렉스비주 접종 후 잠재적 면역매개장애(pIMDs. potential Immune-Mediated disorder: 급성 파종 뇌척수염, 자가 면역 혈소판 감소증, 벨 마비, 거대 세포 동맥염, 길랭-바레 증후군, 다발성 경화증, 류마티스성 다발 근육통, 건선 및 건선성 관절염, 류마티스 관절염, 단일 기관 피부 혈관염)가 있음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 식약처 임상시험 승인 이력(RSV OA=ADJ-006): 일련번호 202100491(최초 승인일 2021.5.25.)
- 제목 : 만 60세 이상 성인에서 GSK의 RSVPreF3 OA 임상시험 백신의 1회 투여 및 매년 재접종의 유효성을 입증하기 위한 제3상, 무작위배정, 위약 대조, 관찰자 눈가림, 다국가 시험

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 재조합호흡기세포융합바이러스융합-전단백질F(숙주세포주:CHO-K1PD, 플라스미드:pBW780 PreF R196)

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH □단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인
■기타(성상, 숙주세포단백질함량,고분자량단백질함량, RSVPreF3함량, 삼량체측정)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 트레할로시수화물, 폴리소르베이트80, 인산이수소칼륨, 인산수소칼륨, 3-O-데스아실4'-모노포스포릴 리피드 에이, 큐에스-21(QS-21), 디올레올포스파티딜콜린(DOPC), 콜레스테롤, 제이인산나트륨무수화물, 인산이수소칼륨, 염화나트륨, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 ☐ pH ☐ 단백질 ☒ 무균(면역증강제 바이알) ☐ 발열성물질 ☐ 보존제(사용 보존제명) ☐ 엔도톡신 ☐ 역가 ☐ 확인 ☒ 기타(미생물한도, 항원 바이알)
완제의약품 ☒ pH ☒ 성상 ☐ 단백질 ☒ 무균 ☐ 발열성물질 ☐ 보존제 ☒ 엔도톡신 ☒ 역가 ☐ 이상독성부정 ☒ 수분함량 ☒ 확인 ☒ 주사제 관련 시험(☒ 불용성미립자 ☒ 불용성이물 ☒ 실용량 ☒ 제제균일성) ☒ 기타(삼투압, 삼량체측정, 고분자량단백질함량, 폴리소르베이트80함량, 트레할로스함량, 함량, 입자도 및 다분산지수, MPL동중체분포)

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	-45±10 °C	병/PE	적합
가속/가혹	5±3 °C 25±2 °C		

3.2. 완제의약품의 안정성

- 완제의약품

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	2 ~ 8 °C	바이알/유리	적합
가속	25±2 °C		
가혹	40±2 °C		
사용 중 안정성시험	Temperature cycling 투여상황 시뮬레이션 (37±2 °C)		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청품목의 저장방법에 대한 신청사항
 - 밀봉용기, 냉장(2~8°C), 차광보관, 제조일로부터 24개월
- 외국의 CPP, 의약품집 등 공인된 자료에 수재된 사항
 - 미국 허가 : 2023.05.03., 유럽 허가 : 2023.06.06

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처고시) 제7조 제3호에 따라 저장방법 및 사용(유효)기간 설정을 위한 안정성 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처고시) 제6조 [별표 1] 제1부. I. 신약. '1. 백신'의 경우, 독성에 관한 자료의 제출자료의 범위는 “개개 의약품에 따라 판단하여 제출하는 것이 무의미하거나 불가능하여 면제할 수 있는 것”으로 정하고 있음
- 국내·외 가이드라인[생물의약품 비임상시험 가이드라인(민원인 안내서, 식약처 2018년), 호흡기세포융합바이러스 백신 평가 가이드라인(민원인 안내서, 식약처 2022년) 및 WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccine, WHO TRS No. 927, 2005]에 따라, ▲단회투여 독성시험자료는 반복투여 독성시험에 관한 자료로 갈음할 수 있고, 백신의 경우 일반적으로 ▲발암성시험을 요구하지 않음

4.1. 독성시험자료 개요

- RSVPreF3 항원 및 RSVPreF3 항원에 AS01_B 또는 AS01_E를 포함한 제제에 대한 독성시험을 실시하였음
- RSVPreF3-AS01_B 반복투여독성시험 2건 및 RSVPreF3-AS01_E 생식발생독성시험 1건과 RSVPreF3로 수행한 생식발생독성시험 1건이 제출되었음

* AS01_B 면역증강제는 동 신청 품목(아렉스비주)에 포함된 AS01_E 면역증강제와 조성이 같음

구분	시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	투여량 (/head)	GLP 준수	결과
RSVPreF3-AS01 _B	반복투여 독성시험	토끼 (NZW)	근육 (I.M)	1회/2주, 3회 (4주 회복)	120 μ g	Yes	· 급성 염증반응 및 투여부위 반응이 있었으며, 독성학적 변화는 관찰되지 않았음
		토끼 (NZW)	근육 (I.M)	1회/2주, 3회 (4주 회복)	240 μ g	Yes	· 급성 염증반응 및 투여부위 반응이 있었으며, 독성학적 변화는 관찰되지 않았음
RSVPreF3-AS01 _E	생식·발생 독성시험	토끼 (NZW)	근육 (I.M)	교미일 기준 (-28/-14/3/9/16/24), 출산 후 7일	120 μ g	Yes	· 조합시험(암컷 수태능, 배·태자 발생을 포함한 출생 전·후 발생 및 모체기능)으로 수행 · 내약성 양호
RSVPreF3	생식·발생 독성시험	토끼 (NZW)	근육 (I.M)	교미일 기준 (-28/-14/3/11/16/24), 출산 후 7일	120 μ g	Yes	· 조합시험(암컷 수태능, 배·태자 발생을 포함한 출생 전·후 발생 및 모체기능)으로 수행 · 내약성 양호

- 아래의 면역증강제에 대한 제출자료는 싱그릭스주 국내 품목허가 당시 제출되어 기검토된 자료와 동일함

구분	시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	GLP 준수
gE-AS01 _B	반복투여 독성시험	토끼(NZW)	IM/SC	1회/2주, 4회	Yes
	생식·발생 독성시험	랫드(SD)	IM	교미일 기준(-28/-14/3/8/11/15)	Yes
	생식·발생 독성시험	랫드(CD)	IM	교미일 기준(-42/-28/-14)	Yes
	국소 독성시험	토끼(NZW)	IM	단회	Yes
AS01 _B	반복투여 독성시험	랫드(SD)	IM	1회/2주, 7회	Yes
	반복투여 독성시험	토끼(NW)	IM	1회/2주, 5회	Yes
	유전 독성시험	랫드(SD)	IM	-	Yes
	유전 독성시험	랫드(SD)	IM	-	Yes
	유전 독성시험	In Vitro	-	-	Yes
QS21	반복투여 독성시험	랫드(SD)	IM	1회/2주, 6회	Yes

구분	시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	GLP 준수
	반복투여 독성시험	랫드(SD)	IM	1회/4일, 4회	Yes
	반복투여 독성시험	토끼(NZW)	IM	1회/2주, 6회	Yes
	유전 독성시험	<i>S. typhimurium</i>	-	-	Yes
	유전 독성시험	<i>E. coli</i>	-	-	Yes
	유전 독성시험	Mouse lymphoma cells	-	-	Yes
	유전 독성시험	랫드(SD)	IV	-	Yes
	생식·발생 독성시험	랫드(SD)	IM	-	Yes
	생식·발생 독성시험	토끼(NW)	IM	-	Yes
	국소 독성시험	랫드(SD)	IM	단회	Yes
	국소 독성시험	토끼(NW)	IM	단회	Yes
MPL	단회투여 독성시험	랫드	IP	단회	Yes
	반복투여 독성시험	랫드(Wistar)	IV	1회/일, 7회	Yes
	반복투여 독성시험	랫드	IV	1회/일, 8회	Yes
	반복투여 독성시험	개(비글)	IV	1회/일, 14회	Yes
	유전 독성시험	<i>S. typhimurium</i> <i>E. coli</i>	-	-	Yes
	유전 독성시험	CHO 세포주	-	-	Yes
	유전 독성시험	랫드	IM	-	Yes
	생식·발생 독성시험	토끼	SC	임신 제7일~제19일(매일)	Yes
	생식·발생 독성시험	랫드	SC	임신 제6일~제17일(매일)	Yes
	생식·발생 독성시험	랫드	SC	임신 제6일~제21일(매일)	Yes
· 발암성시험은 미 실시 · gE-AS01 _B : 싱그릭스주, gE : 재조합 항원 단백질(주성분), · AS01 _B : QS-021 + MPL, · OS-21 : 면역증강제,(Quillaja saponaria Molina 나무 껍질에서 얻은 사포닌), · MPL : 면역증강제(<i>Salmonella minnesota</i> R595의 LPS 무독화형)					

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험

- 미수행 (단회투여독성시험자료는 반복투여독성시험에 관한 자료로서 같음)

4.2.2. 반복투여독성시험

4.2.2.1. NZW 토끼에서 4주 회복기를 포함한 RSVPreF3-AS01_B의 근육 내 3회 반복투여독성시험

- NZW 토끼에서 2주 간격으로 총 3회(0-2-4주) 근육 내 반복투여 후 4주의 회복기간을 두었을 때 백신제제의 잠재적 국소 및/또는 전신독성을 평가함. 시험물질은 RSVPreF3(120 μ g) 및 RSVPreF3(120 μ g)-AS01_B를 투여하였으며, 대조물질로 생리식염수를 사용함
- (결과) 사망 개체는 없었으며, 임상증상, 체중, 사료 섭취량, 피부반응 또는 체온 관찰에서 시험물질 관련 이상 변화는 없었음. 또한, 항-RSVPreF3 IgG 항체가 측정시, 대조군과 달리 시험군에서는 면역반응을 보였음. 시험 물질 투여와 관련하여 급성 염증반응(호중구 수 및 CRP 증가 등), 투여 부위의 경미한 근섬유 퇴화/괴사 및 미미~중등도의 혼합 세포 침윤, 좌골신경의 혼합 세포 침윤, 오금 림프절의 림프구 수 증가(오금 림프절 비대),

내부 장골 림프절(heterophil 증가)변화가 관찰되었으며, 이러한 변화는 부분적으로 또는 완전히 회복되는 경향을 보였음

- 결론적으로 시험조건에서 시험물질은 전반적으로 면역반응 유도 및 내약성 양호하였음

4.2.2.2. NZW 토끼에서 4주 회복기를 포함한 RSVPreF3, RSVPreF3-AS01_B 단독 및 RSVPreF3와 부스트릭스 동시투여 반복투여독성시험

- NZW 토끼에서 RSVPreF3 단독 또는 RSVPreF3와 부스트릭스를 동시에 2주 간격으로 총 3회 근육내 반복투여 후 투여 시의 국소 내성, 잠재적 국소 및/또는 전신독성과 4주 회복기간에 걸친 지속성, 독성지연 또는 가역성을 평가함. 시험물질은 RSVPreF3(240 μ g), RSVPreF3(240 μ g)-AS01_B 및 RSVPreF3(240 μ g) + 부스트릭스를 시험하였으며, 대조물질로 생리식염수를 사용함
- (결과) 사망 개체는 없었음. 시험물질 투여와 관련된 변화는 염증/급성기 반응에 제한되었으며, 피브리노겐 및 CRP 증가, 투여부위의 혼합세포 침윤, 근섬유 퇴화/괴사, 장골 림프절 림프구수 증가가 관찰되었음. 대부분의 관찰사항은 4주 회복기간 후에 가역성을 보였으며, 지연독성의 증거는 없었음
- 결론적으로 시험조건에서 시험물질은 전반적으로 면역반응 유도 및 내약성 양호하였음

4.2.3. 유전독성시험

- 면역증강제 AS01_B 및 그 구성성분 QS-21과 MPL의 유전독성시험자료를 제출하였음
- * GSK, 싱그릭스주 품목허가 당시 제출된 신규 면역증강제(AS01_B)의 유전독성시험자료를 모두 재제출하였음.
- AS01_B는 콜레스테롤과 DOPC에 의한 리포솜 제형에 MPL(Salmonella minnesota R595의 LPS 무독화형)과 QS-21(Quillaja saponaria Molina 나무 껍질에서 얻은 사포닌)을 포함하고 있음. AS01_B는 국내 품목허가된 싱그릭스주[대상포진바이러스백신(유전자재조합)]에 사용되고 있음
- 면역증강제 AS01_B에 대한 독성시험 자료로 AS01_B, QS-21, MPL 각각에 대해 별도의 반복투여 독성시험, 유전독성시험, 생식발생 독성시험, 국소내성 시험 자료가 제출됨. 여기에는 AS01_B 유전독성 시험 결과를 기술하였음. 랫드 근육 내 AS01_B를 2회 투여 후 24시간에 골수도말표본을 제작하여 미성숙 적혈구의 소핵 존재 여부를 검사한 결과, AS01_B는 소핵을 유발하지 않았음. 또한, 수컷 랫드 근육 내 AS01_B를 1일/1회 간격으로 1회 또는 2회 투여 후 1일 및 13일에 희생시켜 말초혈액에서의 혈액학, 골수 검사, 육안적 병리학 검사를 실시한 결과, AS01_B가 골수의 적혈구 생산능력에 영향을 미치지 않는다는 결론을 내림

4.2.4. 생식·발생독성시험

- 생식 및 발달 독성 시험은 60세 이상의 성인인 의도된 목표 모집단과 관련이 없으므로 RSVPreF3 OA 임상시험용 백신에 해당없다는 사유를 제출하였음
- 이와 별개로, 생식발생독성시험 2건(RSVPreF3 또는 RSVPreF3-AS01_E를 투여한 각 1건)을 제출하였음

4.2.4.1. NZW 토끼에서 RSVPreF3 또는 AS01_B의 근육 내 투여 암컷 수태능 및 발생독성시험 (조합시험)

- 암컷 토끼에서 RSVPreF3 또는 AS01_B 단일 용량(대조물질로 0.9% NaCl를 사용)을 교배 전 28일, 14일 및 임신 3일, 11일, 16일, 24일과 수유 7일에 총 7회 근육 투여한 결과,
- (결과) 모체 독성, 배태자 독성 또는 출생후 수유 35일까지 차산자의 성장 및 발달에 대한 영향을 주지 않았음

4.2.4.2. NZW 토끼에서 RSVPreF3-AS01_E의 근육 내 투여 암컷 수태능 및 발생독성시험 (조합시험)

- 암컷 토끼에서 RSVPreF3-AS01_E 단일 용량(대조물질로 0.9% NaCl을 사용)을 교배 전 28일, 14일 및 임신 3일, 9일, 16일, 24일과 수유 7일에 총 7회 근육 투여한 결과,
- (결과) 모체 독성, 배태자 독성 또는 출생후 수유 35일까지 차산자의 성장 및 발달에 대한 영향을 주지 않았음

4.2.5. 발암성시험

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

4.2.6. 기타독성시험

4.2.6.1. 국소내성시험

- 미수행 (투여부위 국소내성시험자료는 반복투여독성시험에 관한 자료로서 같음)

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」에 따라 독성시험자료요건으로 RSVPreF3-AS01_B*를 투여한 GLP 반복 투여독성시험 2건, RSVPreF3-AS01_E를 투여한 GLP 생식발생독성시험 1건 및 RSVPreF3를 투여한 GLP 생식발생 독성시험 1건을 제출하였으며, 반복투여독성시험에서 시험물질 관련 급성 염증반응과 투여부위 및 주변 림프절의 변화가 있었으나 4주 회복기간 후에 가역성을 보였으며, 검토 결과 타당함
- * 독성시험에 투여된 AS01_B는 신청 품목의 면역증강제(AS01_E)와 조성 및 비율이 같음
- 또한, 면역증강제와 관련하여 AS01_B, QS21, MPL에 대해 단독적인 독성시험자료(반복, 유전, 생식, 국소내성)가 제출되었음 * GSK 싱그릭스주 품목허가 당시 제출되어 검토된 자료와 동일함

5. 약리작용에 관한 자료

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처고시) 제6조 [별표 1] 제1부. I. 신약. '1. 백신'의 경우, 약리에 관한 자료의 제출자료의 범위는 효력시험자료 외에는 "개개 의약품에 따라 판단하여 제출하는 것이 무의미 하거나 불가능하여 면제할 수 있는 것"으로 정하고 있음
- 국내·외 가이드라인[생물의약품 비임상시험 가이드라인(민원인 안내서, 식약처 2018년), 호흡기세포융합바이러스 백신 평가 가이드라인(민원인 안내서, 식약처 2022년) 및 WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccine, WHO TRS No. 927, 2005]에 따라, 안전성 약리시험 및 분포 시험자료는 면역증강제에 대한 별도 자료로 제출하였음

5.1. 약리작용시험 개요

- 해당 의약품의 허가국에서 허가신청 당시 제출되어 평가된 모든 약리시험자료로서 허가국 정부가 제출받았거나 승인하였음을 공증한 자료를 제출함(EMA)
- RSVPreF3 항원 및 RSVPreF3 항원에 AS01_B를 포함한 제제에 대한 효력시험 제출되었음
- * AS01_B 면역증강제는 동 신청 품목(아렉스비주)에 포함된 AS01_E 면역증강제와 조성이 같음. 참고로 RSVPreF3 OA 임상시험용 백신의 초기 임상 개발 중에 AS01_B 및 AS01_E 용량을 평가했음

효력시험	종 및 계통	투여방법	투여기간	투여량 (/head)	결과
RSV A 중화항체 및 T세포반응	마우스 (CB6F1)	근육 (I.M)	2주/1회, 3회	0, 2 μ g	· 면역증강제와 함께 RSVPreF3를 투여했을 때 면역증강제 없이 항원만 투여한 군에 비해 2차 및 3차 투여 후 더 높은 RSV nAb 역가가 유도됨 · AS01 _B 제형은 AS03 _A , Alum-기반 또는 면역증강제 불포함 제형 보다 더 강한 세포성 면역반응을 유도하였음
	마우스 (CB6F1)	근육 (I.M)	2주/1회, 3회	0.125, 0.5, 2 μ g	· RSVPreF3-AS01 _B 모든 용량에서 RSV 중화항체 및 항-PreF 결합항체 반응을 유도하였으며, 세포성 면역반응을 유도하였음
	마우스 (CB6F1)	근육 (I.M)	2주/1회, 3회	0.5 μ g	· RSVPreF3는 다양한 용량의 AS01(AS01 _B , AS01 _E , 또는 AS01 _F)와 함께 투여 시에, RSV 중화항체(실험실 strain 및 동시대 RSV strain) 및 항-PreF 결합항체 반응(특히 site Ø-특이 항체)을 유도하였으며, 세포성 면역반응을 유도하였음
	마우스 (BALB/c)	근육 (I.M)	3주/1회, 2회	0.75, 1.5, 3 μ g	· RSVPreF3-AS01 _B (GMP 완제) 3 μ g투여군의 모든 동물은 백신 접종-후 RSV A 중화항체 역가가 4배 이상 증가하였음
· AS01 _B : QS-21 + MPL, · OS-21 : 면역증강제(<i>Salmonella minnesota</i> R595의 LPS 무독화형), · MPL : 면역증강제(Quillaja saponaria Molina 나무 껍질에서 얻은 사포닌)					

- 아래의 면역증강제에 대한 제출자료는 싱그릭스주 국내 품목허가 당시 제출되어 기검토된 자료와 동일함

시험항목	구분	동물종
효력 (12건)	AS01 _B (7건)	마우스(C57BL/6)
	QS-21 (3건)	<i>In vitro</i>
	MPL (2건)	<i>In vitro</i>
안전성 약리 (3건)	AS01 _B (2건)	개(비글견), 랫드(SD)
	MPL	개(비글견)
분포 (5건)	AS01 _B	마우스(C57BL/6)
	QS-21 (2건)	마우스(C57BL/6), 토끼(NW)
	MPL (2건)	랫드(SD)
· AS01 _B : QS-21 + MPL, · OS-21 : 면역증강제(<i>Salmonella minnesota</i> R595의 LPS 무독화형), · MPL : 면역증강제(Quillaja saponaria Molina 나무 껍질에서 얻은 사포닌)		

5.2. 효력시험

- CB6F1 마우스 및 BALB/c 마우스에 RSVPreF3-AS01_B의 반복 투여 시, 면역원성 연구 자료를 아래와 같이 제출하였음

5.2.1. CB6F1 마우스에서 RSVPreF3(면역증강제 포함/불포함)의 RSV 중화 항체 및 F-특이적 T 세포 반응

- CB6F1 마우스에 RSVPreF3을 단독 또는 AS01_B 면역증강제를 포함한 RSVPreF3를 반복 투여한 후, 3차 투여 후 면역원성을 평가하였음. 면역증강제 없이 RSVPreF3 항원만을 접종받은 군에 비해 면역증강제와 함께 RSVPreF3를 투여 했을 때 통계적으로 유의한 더 높은 RSV 중화항체가가 유도되었음. 또한, 면역증강제 불포함 제형과 달리 AS01_B 면역증강제와 함께 RSVPreF3를 투여 시에 세포성 면역반응이 관찰되었음

5.2.2. CB6F1 마우스에서 RSVPreF3(면역증강제 포함)의 용량 별 RSV 중화 항체 및 항-PreF 결합항체 반응

- CB6F1 마우스에 RSVPreF3-AS01_B를 각 시험군에 항원 용량(0.125 μ g, 0.5 μ g, 2 μ g) 별 3회 반복 근육투여하였음. 모

든 용량에서 RSV 중화항체 및 항-PreF 결합항체 반응을 유도하였으며, CD4+ T 세포성 면역반응이 관찰되었음

5.2.3. CB6F1 마우스에서 RSVPreF3(AS01_B 또는 AS01_E 면역증강제 포함/불포함)의 RSV 중화 항체 및 F-특이적 T 세포 반응

- CB6F1 마우스에 RSVPreF3을 단독 또는 다양한 용량의 AS01(AS01_B, AS01_E, AS01_F) 면역증강제를 포함한 RSVPreF3를 반복 근육투여한 후, 3차 투여 후 면역원성을 평가하였음. 면역증강제 없이 RSVPreF3 항원만을 접종받은 군에 비해 면역증강제와 함께 RSVPreF3를 투여 했을 때 높은 RSV 중화항체가를 유도하였음. 면역증강제 불포함 제형과 달리 AS01 면역증강제와 함께 RSVPreF3를 투여 시에 site Ø-특이 항체 및 세포성 면역반응이 관찰되었음

5.2.4. Balb/c 마우스에서 RSVPreF3-AS01_B(GMP 완제의약품)의 항원 용량 별 RSV 중화 항체 반응

- Balb/c 마우스에 RSVPreF3-AS01_B를 3주 간격으로 2회 (0.75, 1.5, 3 μ g) 반복 근육투여한 후, 2차 투여 후 면역원성을 평가하였음. 백신 접종-전과 백신 접종-후를 비교했을 때 RSVPreF3 3 μ g 투여군의 모든 동물은 백신 접종-후 RSV 중화항체 역가가 4배 이상 증가하였음

5.3. 안전성약리시험

- 동 품목에 포함되는 면역증강제 AS01_E와 관련하여, AS01_B 및 MPL의 심혈관계, 호흡기계 안전성약리시험자료를 제출하였음(싱그릭스주 국내 품목허가 당시 제출되어 기검토됨). ASRSVPreF3-AS01_B 또는 RSVPreF3-AS01_E에 대해서는 별도의 안전성약리시험은 미수행하였음

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

- RSVPreF3-AS01_B 또는 RSVPreF3-AS01_E에 대해 미수행(CHMP guideline “Guideline on Clinical Evaluation of New vaccines”에 따라 불필요)
 - 면역증강제 AS01 및 그 구성성분 QS-21과 MPL의 분포시험자료를 제출하였음
- * GSK, 싱그릭스주 품목허가 당시 제출된 신규 면역증강제(AS01_B)의 유전독성시험자료를 모두 재제출하였음.

< 시험 GSK-CH-01-09 >

[¹⁴C]로 표지한 AS01의 구성성분(DOPC 및 QS-21)의 분포 및 소변 제거는 C57BL/6 마우스에 AS01_B의 HD의 1/5과 AS01_E의 HD의 2/5에 해당하는 QS-21 10 μ g/마우스 및 DOPC 200 μ g/마우스 용량으로 IM 투여하여 조사하였음. 시험은 각각 DOPC 및 QS-21의 생체내분포를 조사하기 위한 2부로 구성되었음. 1부는 AS01_B에 제형화한 [¹⁴C]-DOPC로 조제한 방사성 리포솜 주사로 이루어졌음. 2부는 AS01_B에 제형화한 [¹⁴C]-글리신-QS-21을 사용하여 실시하였음. 선정된 기관/조직(혈액, 간, 비장, 심장, 폐, 신장, 뇌, 흉선, 비복근, 림프절)과 소변을 분석하였음

< 시험 GSK-CH-01-015 >

AS01 유사 제형인 AS01_B의 0.1437 μ g/Head(HD의 1/350)의 용량으로 투여한 [³H]-RC-529의 분포 및 소변 제거는 C57BL/6 마우스에 단회 근육내 투여 후 주사 72시간 후까지 조사하였음. 혈액, 선정 기관(간, 비장, 심장, 폐, 신장, 뇌, 흉선, 양측 비복근, 림프절)과 소변을 72시간까지 분석하였음

5.5. 기타(VAERD, Vaccine-associated enhanced respiratory disease)

- 미실시 사유 제출 [ERD(Enhanced Respiratory Disease)의 위험은 주로 혈청 음성 집단에서 나타남. 이는 반복 노출 후 경험이 있는 집단에서 RSV 감염의 중증도가 감소하며 포르말린 불활화(FI, Formalin Inactivated) RSV 임상시험에 참여한 혈청 반응 양성 소아에서 ERD가 부재함을 입증한 임상 자료에 기반함. 이러한 위험은 자연적 RSV 감염에 반복적으로 노출되어 기존 면역성을 확보한 고령자에서는 무시할 만한 수준으로 간주됨]

5.6. 약리에 대한 심사자 의견

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조 제1항 제5호에 따른 자료제출 증명서 제출하였음(EMA)
- RSVPreF3를 투여한 5건의 효력시험자료[CB6F1 마우스에서 ①면역증강제(AS01_B, AS01_A, 수산화알루미늄) 유/무 별, ②RSVPreF3 항원 용량 별, ③AS01(AS01_B, AS01_E, AS01_F) 용량 별 및 면역증강제 유/무 별, ④p27 포함 유/무에 따른 중화항체, 결합항체 및 T 세포반응과 ⑤Balb/c 마우스에서 RSVPreF3-AS01_B (GMP 완제의약품)의 항원 용량 별 중화항체 반응]를 제출하였음. CB6F1 마우스 또는 Balb/c 마우스에서 RSVPreF3-AS01_B 또는 RSVPreF3-AS01_E 투여가 RSV 중화항체 반응, anti-PreF 결합항체, T 세포 면역반응을 유도함을 확인하였음
- 또한, 면역증강제와 관련하여 AS01_B, QS21, MPL에 대해 단독의 약리시험자료(효력, 분포 또는 안전성 약리시험)가 제출되었음 * GSK, 싱그릭스주 품목허가 당시 제출되어 검토된 자료와 동일함
- 국내·외 가이드라인(호흡기세포융합바이러스 백신 평가 가이드라인, 식약처 및 WHO TRS 1024 Annex2)에 따라, 고령자에 대한 RSV 백신 개발에 있어 VERD 평가는 반드시 요구되지는 않는 바, VAERD 미수행에 대한 사유는 인정가능함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 자료제출 증명서 제출(EMA)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 6건, 1/2상 1건, 2b상 1건, 3상 4건
 - 1/2상시험은 용량 선정을 위한 RSV OA=ADJ-002(208851) 시험으로, AS01_B 또는 AS01_E를 면역증강제로 사용하지 않거나 사용한 RSVPreF3 (30 μ g, 60 μ g 또는 120 μ g)의 농도가 서로 다른 9가지 임상시험용 RSV 백신 제형을 평가했음
 - 2b상시험은 RSV OA=ADJ-002의 연장시험으로 RSV OA=ADJ-011(213569) 시험임. RSV OA=ADJ-002 시험에서 RSVPreF3(30 μ g, 60 μ g, 120 μ g)-AS01_E를 2회 투여받은 시험대상자에게 마지막 투여 후 약 18개월 시점에 RSVPreF3 (120 μ g)-AS01_E를 단회 투여한 후 안전성 및 면역원성을 평가함
 - 3상 로트 일관성 시험 1건 : RSV OA=ADJ-009(217131)
 - 3상 약물상호작용시험 1건 : RSV OA=ADJ-007(214488)은 아렉스비주(RSVPreF3 OA)와 플루아릭스테트라(인플루엔자 분할백신) 동시투여 시의 면역원성 및 안전성을 평가함
 - 3상 재접종 스케줄 시험 1건 : RSV OA=ADJ-004(212496)
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 006(212494) 시험임

단계	시험#	시험목적		디자인	용법용량	시험대상자										
3상	006 ¹⁾ (212494)	1차	· 첫 시즌 동안 RSV로 확인된 LRTD 예방에 대한 RSVPreF3 OA 단회 투여의 유효성	· 무작위배정 · 관찰자눈가림 · 위약대조 · 다국가(17개), 다기관(278개) · 2021.05.25.~	삼각근에 RSVPreF3 120μg/0.5 mL, IM	· 60세 이상 남·녀 <u>시즌 1</u> <table><tr><th>구분</th><th>RSVPreF3 OA</th><th>위약</th></tr><tr><td>ES</td><td>12,467</td><td>12,499</td></tr><tr><td>mES</td><td>12,466</td><td>12,494</td></tr></table>	구분	RSVPreF3 OA	위약	ES	12,467	12,499	mES	12,466	12,494	
		구분	RSVPreF3 OA				위약									
		ES	12,467				12,499									
		mES	12,466				12,494									
2차	· 여러 유행시기 동안 RSV로 확인된 LRTD 예방에 대한 RSVPreF3 OA 단회 투여의 유효성 · 여러 유행시기 동안 RSV로 확인된 LRTD 예방에 대한 RSVPreF3 OA 백신 재접종의 유효성															
-	· 면역원성, 안전성, 기타 유효성															
3상	004 ²⁾ (212496)	1차	· 1차 투여 후 12개월까지 RSVPreF3 OA 단회 투여의 체액성 면역반응 (RSV A 및 B에 대한 중화항체가)	· 무작위배정 · 공개 · 다국가(5개), 대기관(46개) · 2021.02.15.~	삼각근에 RSVPreF3 120μg/0.5 mL, IM	· 60세 이상 남·녀 <table><tr><th>구분</th><th>annual</th><th>flexible</th><th>1dose</th></tr><tr><td>ES</td><td>993</td><td>329</td><td>331</td></tr></table>	구분	annual	flexible	1dose	ES	993	329	331		
		구분	annual				flexible	1dose								
ES	993	329	331													
2차	· 면역원성 및 안전성															
3상	007 (214488)	1차	· RSVPreF3 OA 순차 투여 대비 플루아릭스테트라 백신과 동시에 병용투여한 RSVPreF3 OA의 비열등성	· 무작위배정 · 공개 · 다국가(3개), 다기관(14개) · 2021.04.27.~ 2022.02.08.	삼각근에 RSVPreF3 120μg/0.5 mL, IM 단회 투여	· 60세 이상 남·녀 <table><tr><th>구분</th><th>Co-Ad*</th><th>Contorl**</th></tr><tr><td>ES</td><td>442</td><td>443</td></tr></table> * Co-Ad: 제1일에 Flu-QIV + RSVPreF3 OA를 동시에 투여 * Control: 제1일에 Flu-QIV, 제31일에 RSVPreF3 OA 투여	구분	Co-Ad*	Contorl**	ES	442	443				
			구분				Co-Ad*	Contorl**								
		ES	442				443									
		· 플루아릭스테트라 순차 투여 대비 RSVPreF3 OA와 동시에 병용투여한 인플루엔자 백신의 비열등성														
2차	· 병용 또는 순차 투여 시 RSVPreF3 OA의 체액성 면역반응															
	· 안전성															
3상	009 (217131)	1차	· RSVPreF3 OA 3개 로트의 로트 간 일관성	· 무작위배정 · 이중눈가림 · 다국가(3개), 다기관(19개) · 2021.10.01.~ 2022.03.09.	삼각근에 RSVPreF3 120μg/0.5 mL, IM 단회 투여	· 60세 이상 남·녀 <table><tr><th>구분</th><th>로트1</th><th>로트2</th><th>로트3</th></tr><tr><td>ES</td><td>251</td><td>253</td><td>253</td></tr></table>	구분	로트1	로트2	로트3	ES	251	253	253		
		구분	로트1				로트2	로트3								
ES	251	253	253													
2차	· 면역원성 및 안전성															
1/2 상	002 (208851)	1차	· 안전성 및 반응원성	· 무작위배정 · 관찰자눈가림 · 위약대조 · 다기관(21개) · 2019.01.21.~ 2021.02.23.	2개월 간격 2회, IM	<u>Part A*</u> · 18세~40세 남·녀 총 48명 <table><tr><th>구분</th><th>30μg</th><th>60μg</th><th>120μg</th><th>위약</th></tr><tr><td>ES</td><td>12</td><td>12</td><td>12</td><td>12</td></tr></table> * 면역증강제 불포함 RSVPreF3투여 <u>Part B</u> · 60세~80세 남·녀 총 1,005명 AS01 _B 또는 AS01 _E 를 면역증강제로 사용 하지 않거나 사용한 RSVPreF3 (30μg, 60μg 또는 120μg)의 농도가 서로 다른 9가지 임상시험용 RSV 백신 제형 투여	구분	30μg	60μg	120μg	위약	ES	12	12	12	12
		구분	30μg				60μg	120μg	위약							
		ES	12				12	12	12							
2차	· 마지막 투여 후 1개월 시점의 체액성 및 세포매개 면역반응															
	(Part B) · 추적관찰종료(제14개월)까지 안전성 및 반응원성 · RSV 시즌 동안 RSV 관련 RTI 발생률															
2b 상	011 EXT:002 (213569)	1차	· 안전성 및 반응원성	· 공개 · 다기관(10개) · 2020.12.09.~	삼각근에 RSVPreF3 120μg/0.5 mL, IM 단회 투여	· 002연구의 연장연구										
			· 체액성 면역반응													
		2차	· 세포성 면역반응 및 안전성													

1) 006(212494)연구는 북반구 기준 유행시기 3시즌에 걸쳐 수행하는 임상시험으로, 1차 평가변수에 대한 데이터를 확보한 1시즌 데이터에 대한 중간보고서로 국외 최초 허가를 득하였으며, 동 품목의 허가신청 제출자료로 2시즌까지의 자료를 제출하였음. 국내 시험대상자를 포함하여 수행한 핵심임상시험으로 동 임상시험결과로부터 가교자료를 생성하였음

2) 004(212496)연구는 다양한 재접종 스케줄의 면역원성, 안전성 및 면역원성 지속성을 평가하는 3상 임상시험으로 1차 투여(제1일)로부터 제36개월까지를 평가하는 것으로 계획되었으며, 동 품목의 허가신청 제출자료로 제13개월까지의 면역원성 분석 및 제18개월까지의 안전성 결과를 제출하였음

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

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

- 60세 이상 성인 3상(4건): 006(유효성), 004(재접종 스케줄), 007(계절 인플루엔자 백신과 병용투여), 009(로트 일관성)
- 이 중, 3상 핵심(유효성 및 안전성) 임상시험은 1건, 006(212494)
- 그 외 임상시험은 1/2상 1건(002)과 002연구의 연장연구로 수행된 2b상 1건(011)

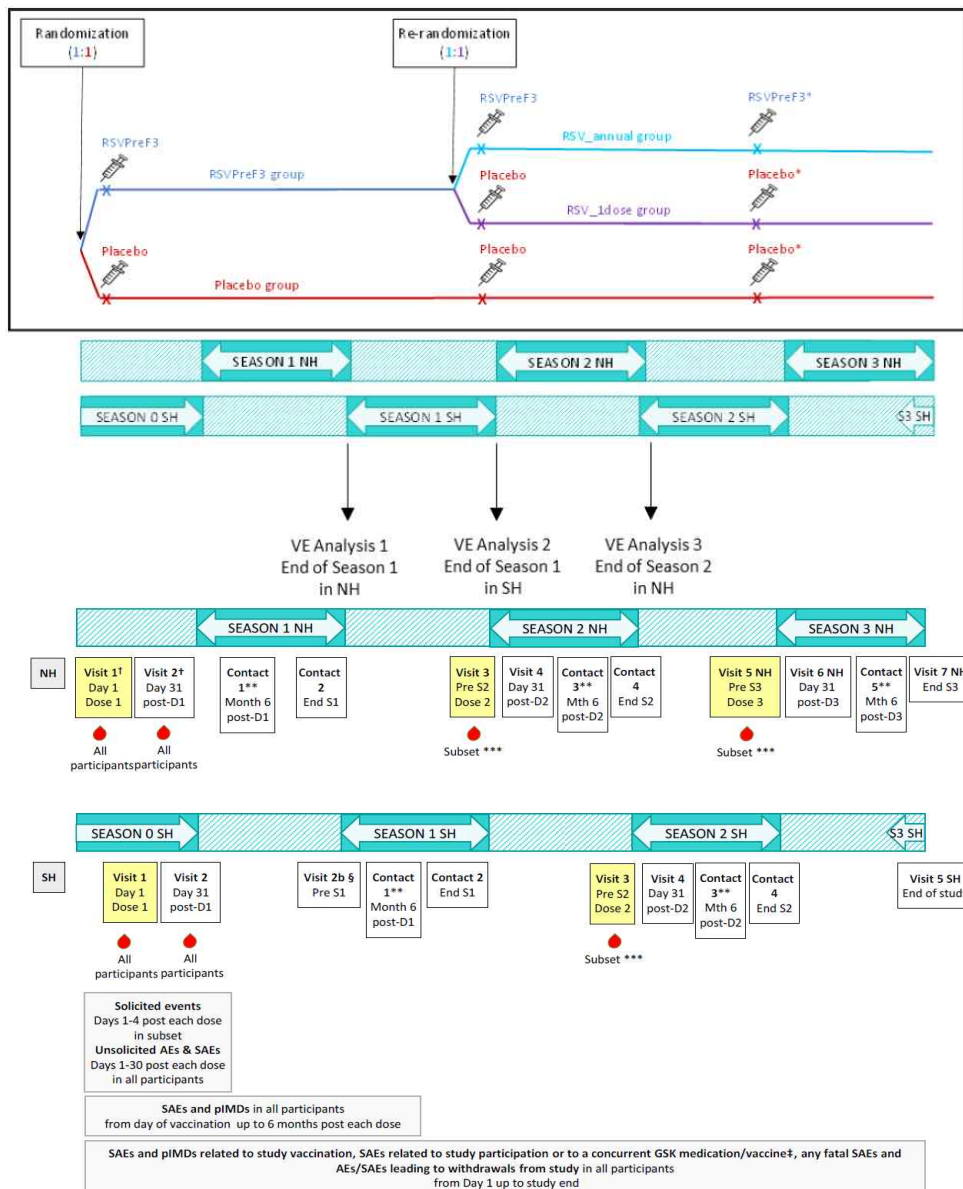
6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

6.5.2.1. RSV OA=ADJ-006(212494) (3상) - VE 분석 1 시점까지 * VE 분석 1은 계획서는 개정 3(2022.01.24.)에 따라 수행

- 60세 이상 성인에서 GSK의 RSVPreF3 OA 임상시험 백신의 1회 투여 및 매년 재접종의 유효성을 입증하기 위한 무작위배정, 위약 대조, 관찰자 눈가림, 다국가, 제3상 임상시험 (2021.05.25.~)
- * 제출자료의 임상기간 : (VE 분석 1; NH 시점1) 유효성분석 ~2022.04.11. 안전성분석 .~2022.04.30.

1) 시험개요

- 무작위배정, 관찰자 눈가림, 위약 대조, 다국가(17개), 다기관(278개)



참고. NH 시즌 2까지의 결과를 토대로 006 임상시험의 계획서 개정 5부터는 NH 시즌 3에 IP를 재투여 하지 않는 것으로 변경됨. 또한, 방문 5에서 채혈하는 대상자를 세부군에서 모든 시험대상자로 확대하였고, NH 시즌 3의 방문 6 및 연락 5는 수행하지 않는 것으로 변경됨

- (배정)

· NH 시즌(유행시기) 1 전 : 시험군 RSVPreF3 OA vs. 대조군(위약) = 1: 1 무작위배정

	RSVPreF3-AS01 _E	위약(생리식염수)	Total
Exposed set(ES)	12,467	12,499	24,966
Modified exposed set(mES)	12,466	12,494	24,960

· 등록 기준 : (연령) 60~69세 약 40%, 70~79세 약 30%, 80세 이상 약 10%, (성별) 각각 약 40%

- (투여방법)

· 시험군 : RSVPreF3 항원 로트와 AS01_E 면역증강제 로트의 고유 조합으로 구성된 면역증강제 사용 백신 RSVPreF3 120 μ g/0.5mL을 주로 사용하지 않는 팔의 삼각근에 근육내(IM) 투여함

· 대조군 : 생리식염수(NaCl) 0.7mL을 주로 사용하지 않는 팔의 삼각근에 근육내(IM) 투여함

* NH 시즌 2 시작 시점에 RSV annual군을 제외한 대조군(위약)과 RSV 1dose군은 생리식염수를 근육내 투여함

- (시험기관) 17개국, 278개 기관(남아프리카 8, 뉴질랜드 6, 대한민국 12, 독일 27, 러시아 9, 멕시코 10, 벨기에

- 15, 스페인 17, 에스토니아 6, 영국 20, 이탈리아 17, 일본 14, 캐나다 20, 폴란드 17, 핀란드 10, 호주 9)
- CSK 안전성 검토팀과 더불어 독립적 자료 모니터링 위원회(IDMC)가 시험대상자의 안전성 및 시험실시를 감독하였으며, IDMC는 안전성 모니터링 및 중간분석 결과를 검토하고 의뢰자에게 권고사항(임상시험 지속여부 등)을 제공하였으며
 - 외부 LRTD 판정 위원회가 LRTD 증례 정의를 충족하거나 시험자가 LRTD 증례로 보고한 모든 RSV RT-PCR로 확인된 증례를 검토하였음. 일차 VE 분석에서는 외부 판정 증례만을 고려하였음
 - (급성 호흡기 감염(ARI) 감시 및 추적관찰) ARI 검출에 대한 감시는 시험 참여자의 자발적 보고(첫 번째 백신 접종일 [방문 1, 제1일]에 시작) 및 예정된 시험기관 직원의 연락(방문 2[제31일]부터 시작)을 통해 전체 시험 기간 동안 계획되어 있으며, RSV 시즌과 시즌간 기간 동안에는 서로 다른 빈도(RSV 유행시기 동안에는 2주마다, 유행시기 사이 기간 동안에는 매달 감시 연락을 실시)로 연락함. 채취하는 비강 자가 면봉 검체와 비강/인후 부위 검체는 ARI 증례 정의에 대해 사전에 명시된 기준을 충족하는 참여자로부터 채취함[발생 후 6일 이내, 최대 14일(제15일) 이내]. ARI 에피소드 종료 또는 최대 14일(제15일까지) 일일 건강 설문지를 작성해야 함
 - (하위군) NH 및 SH의 시험대상자를 포함한 3개 RSVPreF3 OA 임상시험용 백신 로트군 및 위약군의 시험대상자를 포함해 반응원성 및 면역원성 하위군이라 지칭하는 시험대상자 하위군에서 예측된(solicited) 사례 및 체액 면역 반응에 대한 평가를 수행했음

2) 주요 시험목적 및 평가변수

- **(1차 유효성)** 첫 번째 유행시기 동안, 60세 이상 성인에서 RSV로 확인된 LRTD 예방에 대한 RSVPreF3 OA 1회 투여의 유효성
- 평가변수 : 사례 정의*에 따라 RT-PCR로 확인된 RSV A 및/또는 B 연관 LRTD의 최초 발생
 - 기준 : VE(백신 유효성) 신뢰구간 하한 > 20%
 - * 계획서에 기술한 사례 정의에 따름

평가변수	사례 정의		
ARI	• 최소 24시간 이상 동안 최소 2건 이상의 호흡기 증상/징후 - 또는 • 최소 24시간 이상 동안 최소 1건 이상의 호흡기 증상/징후 + 1건 이상의 전신 증상/징후		
	[호흡기 증상/징후] 코막힘/콧물, 인후통, 객담 발생 또는 증가, 기침 발생 또는 증가, 숨참(호흡곤란) 발생 또는 증가, 쌕쌕거림(wheezing) 발생 또는 증가, 흉부 청진 시 수포음(crackle)/건성 수포음(rhonchi) 발생 또는 증가, 호흡수 ≥ 20 호흡/분, 산소 포화도가 낮거나 감소 (= SpO ₂ < 95% 또는 유행시기 전 베이스라인이 95% 미만일 경우 $\leq 90\%$), 산소 공급 필요	[전신 증상/징후] 발열/발열감, 피로, 몸살, 두통, 식욕 저하	
RT-PCR 검사로 확인된 RSV-ARI	ARI 사례 정의에 부합하면서 RT-PCR를 통한 면봉 검사 결과 최소 한 건 이상의 RSV 양성으로 검출된 사례		
LRTD	• 1가지 이상의 하부 호흡기 징후를 포함한 최소 24시간 동안 2가지 이상의 하부 호흡기 증상/징후 - 또는 • 최소 24시간 동안의 최소 3가지 이상의 하부 호흡기 증상		
	[하부 호흡기 증상] 객담 발생 또는 증가, 기침 발생 또는 증가, 숨참(호흡곤란) 발생 또는 증가	[하부 호흡기 징후] 쌕쌕거림(wheezing) 발생 또는 증가, 흉부 청진 시 수포음(crackle)/건성 수포음(rhonchi) 발생 또는 증가, 호흡수 ≥ 20 호흡/분, 산소 포화도가 낮거나 감소 (= SpO ₂ < 95% 또는 유행시기 전 베이스라인이 95% 미만일 경우 $\leq 90\%$), 산소 공급 필요	
RT-PCR 검사로 확인된 RSV -LRTD	LRTD 사례 정의에 부합하면서 RT-PCR를 통한 면봉 검사 결과 최소 한 건 이상의 RSV 양성으로 검출된 사례		
RT-PCR 검사로 확인된 중증 RSV-LRTD 정의 1 “임상 증상”	다음 기준 중 최소 하나 이상과 함께 LRTD가 있음: • 최소 2가지 이상의 하부 호흡기 징후 • 시험자가 ‘중증’ 이라고 평가한 LRTD 에피소드 • RT-PCR를 통해 검출된 최소 한 가지 이상의 RSV 양성 면봉 채취 검사 결과		
	[하부 호흡기 징후] 쌕쌕거림(wheezing) 발생 또는 증가, 흉부 청진 시 수포음(crackle)/건성 수포음(rhonchi) 발생 또는 증가, 호흡수 ≥ 20 호흡/분, 산소 포화도가 낮거나 감소 (= SpO ₂ < 95% 또는 유행시기 전 베이스라인이 95%		

평가변수	사례 정의
	미만일 경우 $\leq 90\%$, 산소 공급 필요
RT-PCR 확인된 중증 RSV-LRTD 정의 2 “지지 요법”	다음 기준 중 최소 하나 이상과 함께 LRTD가 있음 : • 산소 공급 필요 • 호흡기 양압 치료 (예, CPAP) 필요 • 기타 종류의 기계 환기 필요 • RT-PCR를 통해 검출된 최소 한 가지 이상의 RSV 양성 면봉 채취 검사 결과

- (2차 주요 유효성)

- 몇 번의 유행시기 동안, 60세 이상의 성인에서 RSVPreF3 OA 1회 투여의 RSV로 확인된 LRTD 예방에 VE
- 몇 번의 유행시기 동안, 60세 이상의 성인에서 RSVPreF3 OA 1회 투여 후 매년 재접종을 통해 RSV로 확인된 LRTD 예방에 대한 VE
- 3개의 유행시기 동안, 60세 이상의 성인에서 RSVPreF3 OA 1회 투여 및 매년 재접종을 통해 RSV로 확인된 LRTD 예방에 대한 RSV 아형(A와 B)별 유효성

* VE 분석 1 보고서는 북반구 첫 번째 유행시기 동안의 데이터만을 포함하므로 주요 2차 목적에 대한 결과는 포함되지 않음

- (2차 면역원성) RSVPreF3 OA에 대한 체액성 면역 반응

- 세부군 시험대상자의 경우, 투여 1회차 전(제1일), 투여 1회차 후 30일 시점(제31일), 투여 2회차 전(유행시기 2 전) 및 투여 3회차 전(유행시기 3 전): RSV A에 대한 중화 역가, RSV B에 대한 중화 역가, RSVPreF3 IgG 결합 항체 농도

- (2차 안전성)

- RSVPreF3 OA의 반응원성 평가 : 세부군 시험대상자에서 각 백신접종 후 4일의 추적관찰 기간(즉, 백신접종일 및 그 후 연속 3일) 동안 발생한 명시된(solicited) 접종 부위 및 전신적 이상사례의 발생, 중증도 및 기간)

* solicited 접종부위 이상사례 : 통증, 홍반, 부종, solicited 전신 이상사례 : 발열, 두통, 피로, 근육통, 관절통

- RSVPreF3 OA의 안전성 평가 : 모든 시험대상자에서 ▲각 백신접종 후 30일의 추적관찰 기간 동안(즉, 백신접종 당일 및 이후 29일) 발생한 명시되지 않은 AE의 발생, ▲각 백신접종 후 백신접종일부터 6개월까지의 모든 중대한 이상사례 (SAE)의 발생, ▲각 백신접종 후 백신접종일부터 6개월까지의 모든 pIMD의 발생, ▲제1일부터 시험 종료 시까지 시험 백신접종과 관련된 SAE 발생, ▲제1일부터 시험 종료 시까지 시험 백신접종과 관련된 pIMD 발생, ▲제1일부터 시험 종료 시까지 모든 치명적인 SAE의 발생

3) 목표 시험대상자 수

- 유의미한 VE를 도출하기 위한 전체 시험대상자 수는 최소 16,000명이었음

4) 시험대상자

- (주요 선정기준)

- 임상시험용의약품 첫 투여 시에 60세 이상이며 시험자가 판단하기에 의학적으로 안정적인 시험대상자

- (주요 제외기준)

- 의학적 병력 및 신체 검진에 따라, 질환 또는 면역억제/세포독성 요법으로 인해 면역억제 또는 면역결핍 상태로 확진되거나 추정되는 경우
- 시험 백신 투여 30일* 전부터 시험 백신 외의 모든 임상시험용 또는 미등록 제품(약물, 백신 또는 의료 기기)을 사용하거나 시험 기간 동안에 사용할 계획이 있는 경우 * 대한민국의 경우, 30일이 아닌 '6개월'을 적용
- 시험 기간에 해당되는 RSV 유행시기* 동안 연속 4주 이상 휴가 또는 연휴가 예정되어 있어서 ARI 사례 보고와 ARI 방문 참여를 할 수 없는 경우 *RSV 유행시기는 NH의 경우 10월 1일~4월 30일, SH의 경우 3월 1일~9월 30일

5) 인구학적 정보

Exposed set		RSVPreF3-AS01 _E N= 12,467		Placebo N= 12,499	
		수치 or n	(%)	수치 or n	(%)
연령(세) 1차투여일기준	평균 (편차)	69.5 (6.5)		69.6 (6.4)	
	중앙	69.0		69.0	
	최소 - 최대 범위	59 - 102		59 - 98	
연령 구간	60~69세	6,963	55.9	6,980	55.8
	70~79세	4,487	36.0	4,491	35.9
	80세 이상	1,017	8.2	1,028	8.2
성별 n (%)	남성	5,979	48.0	6,072	48.6
	여성	6,488	52.0	6,427	51.4
민족 n (%)	히스패닉 또는 라틴계	682	5.5	682	5.5
	非-히스패닉 또는 라틴계	11,780	94.5	11,811	94.5
	모름	5	0.0	6	0.0
인종 n (%)	American Indian or Alaska Native	44	0.4	35	0.3
	Asian	953	7.6	956	7.6
	Black or African American	1,064	8.5	1,101	8.8
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	11	0.1	6	0.0
	White	9,887	79.3	9,932	79.5
	Other	508	4.1	469	3.8
반구 n (%)	북반구	11,496	92.2	11,522	92.2
	남반구	971	7.8	977	7.8
Frailty (노쇠) Status* n (%)	Frail	189	1.5	177	1.4
	Pre-Frail	4,793	38.4	4,781	38.3
	Fit	7,464	59.9	7,521	60.2
	Unknown	21	0.2	20	0.2
관심 동반이환 n (%)	최소 1개의 관심 동반이환 존재**	4,937	39.6	4,864	38.9
	최소 1개의 심혈관계 이환 존재	2,496	20.0	2,422	19.4
	최소 1개의 내분비대사 이환 존재	3,200	25.7	3,236	25.9

* Frailty status : Frail = 보행 속도가 0.4m/s 미만이거나 검사를 수행할 수 없는 상태; Pre-Frail = 보행속도가 0.4-0.99 m/s; Fit = 보행속도가 1 m/s 이상

** 베이스라인 동반이환: 임상시험계획서(즉, 만성폐쇄성폐질환, 천식, 만성 호흡기/폐질환, 제형 또는 제II형 당뇨병, 만성 심부전, 진행성 간질환 또는 신질환)에 정의된 및 또한 시험대상자에서 보고된 기저 의학적 상태에 기반한 Charlson 동반이환 지수(CCI, Charlson comorbidity index)에 따른 관심 대상 동반질환을 최소 1건 보고한 시험대상자

- (기저치 동반질환)

- 보고 빈도가 가장 높은 동반질환은 혈관계 고혈압 장애 57.8%, 56.7%, 골관절염 33.8%, 33.3%, 콜레스테롤 증가 25.2%, 24.5% (RSVPreF3 OA군, 위약군 각각)
- 관심 동반질환 중 높은 빈도는 당뇨병 22.7%, 23.0%, 기관지 연축 및 폐쇄 16.9%, 16.2%, 신 부전 및 장애 3.4%, 3.4%, 심부전 등 3.2%, 3.2% (RSVPreF3 OA군, 위약군 각각)

6) 주요 평가변수 분석

① 1차 유효성 평가변수

- NH 시점 1 동안, 호흡기세포융합바이러스(RSV)로 확인된 최초 하기도질환(LRTD) 증례
 - 주분석군은 mES(수정된 노출군; modified exposed set)이며, PPSe와 ES에 대해 추가 분석을 수행함
 - * mES : 최소 1회 투여를 받았고(ES) 각 임상시험용의약품 투여 후 제15일 시점 전에 RSV로 확인된 ARI를 보고하지 않은 모든 시험대상자가 포함됨. mES RSV로 확인된 LRTD 증례는 mES-RSV에서 RT-PCR로 확인된 RSV-LRTD 증례가 있는 모든 시험대상자
 - * 대상군에의 배정은 투여 횟수와 관련하여 실시됨. ▲mES : 1차 투여를 받았고 1차 투여 후 15일 이내에 RSV ARI를 보고하지 않은 시험대상자, ▲mES Dose 2 : 2차 투여를 받았고 2차 투여 후 15일 이내에 RSV ARI를 보고하지 않은 시험대상자
 - 첫 임상시험용의약품 투여 후 제15일 시점을 시작으로 하여 qRT-PCR로 확인된 RSV A 및/또는 RSV B 연관 LRTD는 최초 발생 시에 계수함

- * RSV-A qRT-PCR assay 304 copies/mL(또는 1.63 PFU/mL), RSV-B qRT-PCR assay 475 copies/mL(또는 2.08 PFU/mL) 컷오프치는 LOD관련
- RSV로 확인된 LRTD의 발생에 관한 VE 일차 분석은 포아송(Poisson) 모델에 기반한 조건부 정확 이항법을 사용해 평가함. VE는 $1 - RR$ (상대 위험도)로 정의함
- (통계방법) 60세 이상 성인에서 RT-PCR로 확인된 RSV 관련 LRTD에 대한 VE는 VE의 양측 95% CI 하한이 20%를 넘으면 입증된 것으로 함

② 안전성

- ES(노출군; exposed set) 기반으로 분석함
 - * ES : 임상시험용의약품을 최소한 첫 번째 투여 받은 모든 시험대상자. 대상군에의 배정은 투여된 임상시험용의약품과 관련하여 실시되었음
- solicited AEs에 대한 분석에 대해 누락 또는 평가 불가능 측정치는 대체하지 않음
- unsolicited AEs, SAEs, AESIs(pIMDs 및 AF 포함)

③ 면역원성

- PPSi(면역원성에 대한 임상시험계획서 준수군; per protocol set for immunogenicity) 기반으로 분석함
 - * PPSi : 무작위배정된 임상시험용의약품을 최소한 첫 번째 투여 받았고, 투여 후 면역원성 자료가 있으며, 시험 제외를 초래하는 임상시험 계획서 이탈을 하지 않은 모든 시험대상자
- 모든 누락 또는 평가 불가능 면역원성 측정치는 대체하지 않음
- 기하 평균 역가/농도(GMT/GMC)는 $\log_{10}$ 변환 역가/농도의 산술 평균의 진수를 이용해 계산함
- 음성혈청반응 시험대상자는 항체 역가/농도가 분석의 컷오프 값 미만인 시험대상자로 정의됨. 양성혈청반응 시험대상자는 항체 역가/농도가 분석의 컷오프 값 이상인 시험대상자임
- * cut-off 수치(LLOQ) : ●RSV-A 중화항체 18 ED₅₀ 및 56 IU/mL, ●RSV-B 중화항체 30 ED₅₀ 및 44 IU/mL, ●RSVPreF3-특이 IgG ELISA 25 EU/mL

7) 1차 유효성 평가 결과 (NH 시즌1까지)

① 추적관찰 기간 : IP 투여 후 제15일부터 'VE 분석 1(NH 시즌1 종료)'까지 (mES)

- RSVPreF3 중앙값 6.7개월, 위약군 중앙값 6.7개월

② 분석집단

- 최소 1회 투여를 받았고 각 IP 투여 후 제15일 전에 RSV로 확인된 ARI를 보고하지 않은 시험대상자(mES)

③ 1차 유효성 평가 결과 (NH 시즌1까지)

(목적) 60세 이상의 성인에서 첫 번째 유행시기 동안 임상시험용 백신인 RSVPreF3 OA 1회 투여의 RSV로 확인된 LRTD 예방에 대한 유효성

(평가변수) 사례 정의에 따라 RT-PCR로 확인된 RSV A 및/또는 B 연관 LRTD의 최초 발생

(통계기준) 백신 유효성에 대한 양측 CI의 하한은 20%를 넘음

- 'VE 분석 1'은 SAP 개정 3(2022.05.12.)에 따라 수행됨. 계획서는 개정 3(2022.01.24.)에 따름
- NH의 시즌 1 종료 시, VE 분석 1을 유발하는 증례 수(최소 56건)를 달성하지 못한 경우, 최소 35건의 증례가 누적됐을 때(시즌 1 종료 시 또는 그 이후) 선택적 중간 분석을 실시할 수 있음. 이 경우, 전체 유의 수준을 2.5%로 유지하기 위해 제1종 오류의 보정을 실시함
- 중간 분석을 실시한 경우, 최종 분석은 유효성에 관한 일차 코호트의 증례가 최소 60건이 누적되었을 때 또는

일차 목적과 연관된 모든 자료를 입수했을 때 실시함

- 'VE 분석 1'(중간분석)은 증례 기반(case-driven)이며, 2022.04.11.까지 RSV-확인된 LRTDs 47건에 대해 수행되었음(mES)
- 가용한 ARI 데이터 및 SH 데이터가 분석에 포함되었음
- 중간분석에 보정 α 값을 사용하여, 1차 평가변수 및 관련 민감도 분석에 대해 96.95%CI가 계산되었으며, 기타 기술적 분석에는 95% CI가 사용되었음
- 이 연구에서는 다중성 α 값 보정은 적용되지 않았음
- (결과) 사전에 정의된 일차 유효성 목적(RT-PCR 확인된 RSV LRTD)의 기준(양측 CI 하한 > 20%)을 충족하였음

VE 분석 1 시점까지(포아송 방법 사용) RT-PCR 확인된 RSV LRTD의 첫 번째 발생에 대한 백신 유효성 - mES												
Endpoint	RSVPreF3 OA				Placebo				VE			
	N	n	T(year)	n/T (per 1000)	N	n	T(year)	n/T (per 1000)	%	LL	UL	P-value
RT-PCR												
-confirmed	12,466	7	6,865.9	1.0	12,494	40	6,857.3	5.8	82.58	57.89	94.08	<0.0001
RSV LRTD												
N = 시험대상자 수(mES) n = 최소 1건의 RT-PCR-확인된 RSV LRTD를 보고한 시험대상자 수; RSV LRTD = 판정 위원회(Adjudication Committee)에서 RSV LRTD 확인됨 T (year) = year로 표현한 추적관찰 기간(IP 투여 후 제15일부터 첫 번째 사례 발생까지 또는 유효성 데이터 잠금 시점까지 또는 탈락시점까지)의 합 n/T (per 1000) = 최소 1건의 사례를 보고한 시험대상자의 보고율 96.95% CI = 96.95% 신뢰구간 - Wang-Tsiatis 방법을 사용하여 interim에서의 alpha 수준을 보정 LL = 하한, UL = 상한 VE (%) = Vaccine Efficacy 백신 유효성 (포아송 방법 - 연령 및 지역에 대해 보정) P-value = 보고율을 비교하는 case 수에 대한 조건부 양측 정확 P-value; 참고: Cases는 IP 투여 후 제15일부터 유효성 자료 잠금 시점 = 2022.04.11.까지												

- ES에 대한 VE는 83.8%(96.95% CI: 61.1, 94.5)였으며, PPSe에 대한 VE는 81.7% (96.95% CI: 55.5, 93.8) 였음
- 민감도 분석(Sensitivity analyses)
- 연령 및 지역 공변량을 보정한 콕스(Cox) 비례위험 회귀모델을 사용해 추정된 VE : 82.52% (96.95% CI: 57.58, 92.80)

< VE 분석 1 시점(NH 시즌1)까지의 유효성 결과 >

1차 Endpoint	RSVPreF3 OA				Placebo				VE			
	N	n	T(year)	n/T (per 1000)	N	n	T(year)	n/T (per 1000)	%	LL	UL	P-value
RT-PCR												
-confirmed RSV	12,466	7	6,865.9	1.0	12,494	40	6,857.3	5.8	82.58	57.89	94.08	<0.0001
LRTD (overall)												

8) 안전성 (NH 시즌1까지)

① 분석집단

- 1회 이상 백신 또는 위약을 투여한 시험대상자(노출군, ES)

② 안전성 결과

- (Solicited Local 및 Systemic ARs) 반응원성 평가 하위군 시험대상자(RSVPreF3 OA군)에서 백신 접종 후 4일 내 보고된 solicited local ARs 중 가장 빈번하게 관찰된 증상은 통증이었으며, 가장 빈번하게 보고된 solicited systemic ARs은 피로, 근육통, 두통 순이었음
- (기타 AEs) 6개월까지 SAEs, DLP까지 수집된 치명적 AEs는 RSVPreF3 OA군과 위약군 간에 보고율의 불균형이 관찰되지 않았음

< 안전성 결과 요약 > - VE 분석 1 DLP(2021.05.25.~2022.04.30.)까지

구분	이 백신(RSVPreF3 OA) % (n/N)	위약 % (n/N)
백신 접종 후 30분내 발생한 즉각적 이상사례	0.8% (98/12467) 대부분(68명)은 '투여 부위 통증'을 보고하였음 Grade 3는 5명(0.0%), 설사 1건을 제외한 4명은 투 여부위 반응이었음	0.1% (18/12499)
백신 접종 후 4일내 발생한 예측된(solicited) 이상사례	71.9% (632/879)	27.9% (245/878)
- 국소(접종 부위)	62.2% (547/879)	10.0% (88/878)
- 전신	49.4% (434/879)	23.2% (204/878)
백신 접종 후 30일내 발생한 예측되지 않은 (unsolicited) 이상사례	33.0% (4117/12467)	17.8% (2229/12499)
백신 접종 후 발생한 중대한 이상사례(SAEs)		
- 6개월까지 SAEs	4.2% (522/12467)	4.0% (506/12499)
- DLP까지 치명적 이상사례(사망)	0.4% (49/12467)	0.5% (58/12499)
백신 접종 후 발생한 잠재적 면역매개질환		
- 6개월까지 pIMDs	0.3% (40/12467)	0.3% (34/12499)
- DLP까지 related	0.1% (7/12467)	0.0% (5/12499)
N: 시험대상자 수, n: 최소 하나 이상의 이상사례를 보고한 시험대상자 수 a 임상시험 철회(withdrawal)는 마지막 방문/연락을 완료하지 않은 시험대상자 수		

표 14.3.1.44, 표 14.3.1.44, 표 2.12, 표 2.14, 표 14.3.2.4

< 접종 후 4일내 Solicited Local ADRs >

ADRs	중증도	이 백신(RSVPreF3 OA) % (n/N)	위약 % (n/N)
전체	전체	62.2% (547/879)	10.0% (88/878)
	Grade 3	1.5% (13/879)	0% (0/878)
통증	전체	60.9% (535/879)	9.3% (81/874)
	Grade 3	1.0% (9/879)	0% (0/874)
홍반	전체	7.5% (66/879)	0.8% (7/874)
	> 100 mm	0.2% (2/879)	0% (0/874)
종창(Swelling)	전체	5.5% (48/879)	0.6% (5/874)
	> 100 mm	0.2% (2/879)	0% (0/874)

표 2.12, 표 2.13, 표 12.2

- 투여 후 4일내 보고된 예측된 투여부위 약물이상반응의 지속기간(중앙값)은 RSVPreF3 OA군에서는 모든 투여부위 반응에 대해 모두 2일이었으며, 위약군에서는 1~4일이었음
- 4일을 넘어 진행중인 이상사례를 보고한 시험대상자 수는 제한적이었음(RSVPreF3 OA군 6~24명, 위약군 1~2명)
 - 지속기간(중앙값)은 RSVPreF3 OA군에서는 5.5~6일, 위약군은 8.0~21.5일
 - Grade 3 반응의 지속기간(중앙값) RSVPreF3 OA군에서 6.0~7.5일

< 접종 후 4일내 Solicited Systemic ADRs >

ADRs	중증도	이 백신(RSVPreF3 OA) % (n/N)	위약 % (n/N)
전체	전체	49.4% (434/879)	23.2% (204/878)
	Grade 3	3.3% (29/879)	0.9% (8/878)
발열	전체	2.0% (18/879)	0.3% (3/878)
	> 39 °C	0.1% (1/879)	0.1% (1/879)
두통	전체	27.2% (239/879)	12.6% (111/879)
	Grade 3	1.3% (11/879)	0% (0/879)
피로	전체	33.6% (295/879)	16.1% (141/878)
	Grade 3	1.7% (15/879)	0.5% (4/878)
근육통	전체	28.9% (254/879)	8.2% (72/878)
	Grade 3	1.4% (12/879)	0.3% (3/878)
관절통	전체	18.1% (159/879)	6.4% (56/878)
	Grade 3	1.3% (11/879)	0.6% (5/878)

표 2.12, 표 2.13, 표 12.3

- 투여 후 4일내 보고된 예측된 전신 약물이상반응의 지속기간(중앙값)은 RSVPreF3 OA군 및 위약군 모두 1~2일
 - Grade 3 반응의 지속기간(중앙값) RSVPreF3 OA군 및 위약군에서 모두 1.0일
- 4일을 넘어 진행중인 이상사례를 보고한 시험대상자 수는 제한적이었음(RSVPreF3 OA군 8~19명, 위약군 5~9명)
 - 지속기간(중앙값)은 RSVPreF3 OA군에서는 5~7.5일, 위약군은 5.0~46.5일
 - Grade 3 반응의 지속기간(중앙값) RSVPreF3 OA군에서 7.5~10.0일, 위약군에서 30.5일

< 접종 후 30일내 Unsolicited Systemic AEs >

구분	이 백신(RSVPreF3 OA)		위약	
	% (n/N)	events	% (n/N)	events
전체	33.0% (4117/12467)	8411	17.8% (2229/12499)	3732
Grade 3	2.0% (246/12467)	336	1.3% (158/12499)	207
Related	24.9% (3105/12467)	5584	5.8% (731/12499)	1146
Related Grade 3	0.9% (112/12467)	165	0.2% (25/12499)	41

표 2.14, 표 12.5

< 접종 후 30일내 Unsolicited Systemic AEs > 위약군 대비 RR 95%CI 하한 >1.0

SOC High level term Preferred term	이 백신(RSVPreF3 OA) N=12467	위약 N=12499	Relative risk (RSVPreF3 over Placebo)
Any unsolicited adverse event	33.0 % (4117/12467)	17.8 % (2229/12499)	1.85 (1.76, 1.95)
General disorders and administration site conditions	23.5 % (2929/12467)	4.6 (572/12499)	5.13 (4.69, 5.62)
Injection site reactions	19.3 % (2402/12467)	2.2 % (275/12499)	8.76 (7.73, 9.96)
Injection site pain	15.8 % (1967/12467)	1.4 % (174 /12499)	11.33 (9.70, 13.31)
Injection site erythema	3.6 % (452/12467)	0.2 % (27/12499)	16.78 (11.38, 25.75)
Injection site swelling	2.6 % (319/12467)	0.2 % (19/12499)	16.83 (10.60, 28.33)
Injection site pruritus	0.6 % (80/12467)	0.1 % (16/12499)	5.01 (2.91, 9.19)
Injection site warmth	0.6 % (79/12467)	0.0 % (5/12499)	15.84 (6.51, 50.13)
Injection site joint pain	0.5 % (65/12467)	0.0 % (5/12499)	13.03 (5.31, 41.48)
Injection site reaction	0.4 % (53/12467)	0.1 % (12/12499)	4.43 (2.34, 9.10)
Injection site discomfort	0.2 % (26/12467)	0.0 % (4/12499)	6.52 (2.26, 25.69)
Injection site induration	0.1 % (18/12467)	0.0 % (2/12499)	9.02 (2.16, 80.19)
Injection site movement impairment	0.1 % (12/12467)	0.0 % (1/12499)	12.03 (1.78, 514.29)
Injection site inflammation	0.1 % (9/12467)	0.0 % (1/12499)	9.02 (1.25, 395.49)
Asthenic conditions	3.3 % (415/12467)	1.3 % (165/12499)	2.52 (2.10, 3.04)
Fatigue	2.6 % (318/12467)	1.1 % (133/12499)	2.40 (1.95, 2.96)
Malaise	0.5 % (58/12467)	0.1 % (14/12499)	4.15 (2.29, 8.06)
Asthenia	0.4 % (49/12467)	0.2 % (19/12499)	2.59 (1.49, 4.65)

< 접종 후 30일내 Unsolicited Systemic AEs > 위약군 대비 RR 95%CI 하한 >1.0

SOC High level term Preferred term	이 백신(RSVPreF3 OA) N=12467	위약 N=12499	Relative risk (RSVPreF3 over Placebo)
Febrile disorders	1.7 % (215/12467)	0.3 % (38/12499)	5.67 (4.00, 8.23)
Pyrexia	1.7 % (215/12467)	0.3 % (38/12499)	5.67 (4.00, 8.23)
Pain and discomfort NEC	1.3 % (163/12467)	0.4 % (55/12499)	2.97 (2.18, 4.11)
Pain	0.9 % (116/12467)	0.3 % (33/12499)	3.52 (2.38, 5.36)
Discomfort	0.1 % (14/12467)	0.0 % (3/12499)	4.68 (1.31, 25.39)
Feelings and sensations NEC	1.1 % (138/12467)	0.3 % (42/12499)	3.29 (2.32, 4.77)
Chills	0.7 % (85/12467)	0.2 % (29/12499)	2.94 (1.91, 4.65)
Feeling hot	0.3 % (38/12467)	0.1 % (7/12499)	5.44 (2.40, 14.44)
Feeling cold	0.1 % (13/12467)	0.0 % (3/12499)	4.34 (1.19, 23.77)
Vaccination site reactions	1.2 % (148/12467)	0.1 % (14/12499)	10.60 (6.12, 19.86)
Vaccination site pain	0.9 % (115/12467)	0.0 % (6/12499)	19.22 (8.56, 53.45)
Vaccination site erythema	0.1 % (18/12467)	0.0 % (1/12499)	18.05 (2.85, 751.89)
Administration site reactions NEC	0.5 % (66/12467)	0.1 % (8/12499)	8.27 (3.96, 19.95)
Administration site pain	0.4 % (49/12467)	0.0 % (4/12499)	12.28 (4.50, 46.86)
Nervous system disorders	6.4 % (803/12467)	3.9 % (485/12499)	1.66 (1.48, 1.86)
Headaches NEC	5.3 % (655/12467)	3.0 % (374/12499)	1.76 (1.54, 2.00)
Headache	5.2 % (651/12467)	2.9 % (362/12499)	1.80 (1.58, 2.06)
Disturbances in consciousness NEC	0.3 % (43/12467)	0.1 % (15/12499)	2.87 (1.57, 5.57)
Lethargy	0.2 % (21/12467)	0.0 % (5/12499)	4.21 (1.55, 14.29)
Somnolence	0.1 % (15/12467)	0.0 % (5/12499)	3.01 (1.04, 10.58)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4.0 % (502/12467)	3.5 % (437/12499)	1.15 (1.01, 1.31)
Upper respiratory tract signs and symptoms	2.3 % (292/12467)	2.0 % (249/12499)	1.18 (0.99, 1.40)
Rhinorrhoea	1.1 % (141/12467)	0.9 % (108/12499)	1.31 (1.01, 1.70)
Coughing and associated symptoms	1.2 % (144/12467)	0.9 % (110/12499)	1.31 (1.02, 1.70)
Cough	0.9 % (116/12467)	0.7 % (90/12499)	1.29 (0.97, 1.72)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	4.4 % (553/12467)	2.6 % (328/12499)	1.69 (1.47, 1.94)
Musculoskeletal and connective tissue pain and discomfort	1.7 % (208/12467)	1.1 % (138/12499)	1.51 (1.21, 1.89)
Pain in extremity	0.7 % (83/12467)	0.3 % (36/12499)	2.31 (1.55, 3.52)
Joint related signs and symptoms	1.1 % (131/12467)	0.8 % (97/12499)	1.35 (1.03, 1.78)
Arthralgia	1.0 % (128/12467)	0.7 % (93/12499)	1.38 (1.05, 1.82)
Muscle pains	1.2 % (153/12467)	0.4 % (53/12499)	2.89 (2.10, 4.03)
Myalgia	1.2 % (152/12467)	0.4 % (53/12499)	2.88 (2.09, 4.01)
Muscle related signs and symptoms NEC	0.2 % (29/12467)	0.1 % (11/12499)	2.64 (1.28, 5.86)
Muscle spasms	0.2 % (24/12467)	0.1 % (8/12499)	3.01 (1.31, 7.74)
Gastrointestinal disorders	2.6 % (326/12467)	2.1 % (260/12499)	1.26 (1.06, 1.49)
Nausea and vomiting symptoms	0.8 % (102/12467)	0.4 % (49/12499)	2.09 (1.47, 3.00)
Nausea	0.7 % (85/12467)	0.3 % (32/12499)	2.66 (1.75, 4.13)
Gastrointestinal and abdominal pains (excl oral and throat)	0.4 % (54/12467)	0.3 % (41/12499)	1.32 (0.86, 2.03)
Abdominal pain	0.2 % (23/12467)	0.1 % (9/12499)	2.56 (1.14, 6.29)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1.0 % (126/12467)	0.7 % (87/12499)	1.45 (1.10, 1.93)
Rashes, eruptions and exanthems NEC	0.3 % (38/12467)	0.1 % (11/12499)	3.46 (1.73, 7.51)
Rash	0.2 % (31/12467)	0.1 % (10/12499)	3.11 (1.48, 7.11)
Psychiatric disorders	0.4 % (52/12467)	0.3 % (33/12499)	1.58 (1.00, 2.52)
Anxiety symptoms	0.1 % (10/12467)	0.0 % (3/12499)	3.34 (0.86, 18.90)
Anxiety	0.1 % (10/12467)	0.0 % (2/12499)	5.01 (1.07, 47.05)
Investigations	0.5 % (63/12467)	0.1 % (17/12499)	3.72 (2.15, 6.77)
Physical examination procedures and organ system status	0.3 % (36/12467)	0.0 % (6/12499)	6.02 (2.51, 17.47)
Body temperature increased	0.3 % (32/12467)	0.0 % (3/12499)	10.69 (3.35, 54.58)
Blood and lymphatic system disorders	0.2 % (22/12467)	0.1 % (18/12499)	1.23 (0.63, 2.42)
Lymphatic system disorders NEC	0.1 % (17/12467)	0.0 % (6/12499)	2.84 (1.07, 8.80)
Lymphadenopathy	0.1 % (15/12467)	0.0 % (4/12499)	3.76 (1.20, 15.56)

⦿ 14.3.1.27 Summary of participants with at least one unsolicited adverse event with onset within 30 days following vaccination and relative risk (Exposed Set)

< 접종 후 30일내 Unsolicited Systemic AEs - 연령 구간 별 >

구분	60~69세		70~79세		80세 이상	
	이 백신	위약 % (n/N)	이 백신 % (n/N)	위약 % (n/N)	이 백신 % (n/N)	위약 % (n/N)
전체	36.1% (2516/6963)	18.4% (1286/6980)	30.5% (1368/4487)	17.9% (802/4491)	22.9% (233/1017)	13.7% (141/1028)
Grade 3	2.0% (142/6963)	1.2% (84/6980)	1.8% (82/4487)	1.4% (63/4491)	2.2% (22/1017)	1.1% (11/1028)

표 2.14, 12.3.3, 표 12.5, 표 14.3.1.27.1, 표 14.3.1.30.1

< SAEs >

구분		이 백신 (RSVPreF3 OA)		위약	
		% (n/N)	events	% (n/N)	events
6개월 까지	전체 SAEs	4.2% (522/12467)	643	4.0% (506/12499)	656
		Relative risk (RSVPreF3 over Placebo) 1.03			
	Related SAEs	0.1% (9/12467)	-	0.0% (6/12499)	-
		RR 1.50			
	fatal SAEs	0.3% (39/12467)	-	0.4% (46/12499)	-
DLP까지	전체 SAEs	4.9% (608/12467)	-	4.9% (607/12499)	-
	Related SAEs	0.1% (10/12467)	12	0.1% (7/12499)	7
	fatal SAEs*	0.4% (49/12467)	58	0.5% (58/12499)	64

* 표 14.3.2.2 Listing of Fatal SAEs reported up to data lock pointExposed Set

Related fatal SAEs

- 60-69세의 남성이 백신 접종 30일 후 심폐부전(Cardiopulmonary failure)이 발생했음.
- 70-79세 남성이 위약 접종 147일 이후 폐색전증(Pulmonary embolism)이 발생했음.
- 발병 시점 및 기저 질환/위험인자/동반 질환(제2형 당뇨병, 고혈압, COPD, 및 천식)을 고려할 때 안전성 우려사항은 확인되지 않음.

- 30일 이내 보고된 SAE 중 위약군 대비 RR의 80% CI 하한이 1보다 큰 이상사례는 Atrial fibrillation(심방세동)이 유일하였음

< 잠재적 면역-매개 질환 (pIMDs) >

구분		이 백신(RSVPreF3 OA) % (n/N)	위약 % (n/N)
DLP까지	pIMDs	0.4% (46/12467)	0.4% (44/12499)
	related pIMDs	0.1% (7/12467), 7건	0.0% (5/12499), 5건

표 2.14, 표 14.3.1.53, 표 14.3.1.53.4, 표 14.3.1.55, 표 14.3.1.56

9) 면역원성

- 면역원성 목적에 대해서는 PPSi에서 기술분석을 수행하였음
- 두 시험군의 모든 시험대상자는 이전 RSV에 대한 노출로 인해 RSVPreF3 특이 IgG, RSV-A 및 RSV-B 중화 항체 (NAb) 베이스라인 수치가 기술 분석 컷오프 이상이었음
- 제31일에 관찰된 RSVPreF3 특이 IgG GMC는 RSVPreF3군에서 베이스라인 대비 증가했으며, 베이스라인 대비 제31일 시점의 MGI는 RSVPreF3군에서 13.1이었고(95% CI: 12.3, 13.9) 위약군에서는 증가를 보이지 않았음(MGI 1.0[95% CI: 1.0, 1.0])
- 제31일 관찰된 RSV-A/B NAb GMT는 RSVPreF3 OA군에서 베이스라인 대비 증가했으며 위약군에서는 증가하지 않았음. RSVPreF3 OA군에서 베이스라인 대비 제31일 시점에 관찰된 MGI는 RSV A의 경우 10.2(95% CI: 9.5, 11.0)였고 RSV-B의 경우 8.6(95% CI: 8.0, 9.2)이었음

① RSV-A NAb 역가가 18 ED60, GMT, MGI 이상인 시험대상자의 수 및 비율 - PPSi

- RSVPreF3 OA군에서 베이스라인 대비 제31일 시점에 관찰된 MGI는 RSV A의 경우 10.2

② RSV-B NAb 역가가 30 ED60, GMT, MGI 이상인 시험대상자의 수 및 비율 - PPSi

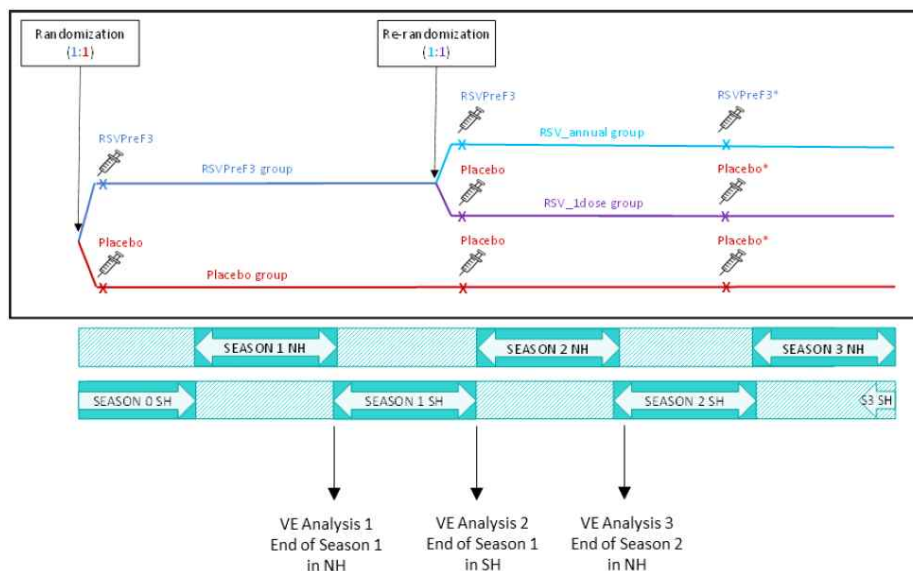
- RSVPreF3군에서 베이스라인 대비 제31일 시점에 관찰된 MGI는 RSV A의 경우 8.6

6.5.2.2. RSV OA=ADJ-006(212494) (3상) - VE 분석 3 시점까지 * VE 분석 3은 계획서는 4(2023.3.23.)에 따라 수행

- 60세 이상 성인에서 GSK의 RSVPreF3 OA 임상시험 백신의 1회 투여 및 매년 재접종의 유효성을 입증하기 위한 무작위배정, 위약 대조, 관찰자 눈가림, 다국가, 제3상 임상시험 (2021.05.25.~)
- * 제출자료의 임상기간 : (VE 분석 3; NH 시즌2) 유효성 및 안전성분석 .~2023.03.31.

1) 시험개요

- 무작위배정, 관찰자 눈가림, 위약 대조, 다국가(17개), 다기관(276개)



참고. NH 시즌 2까지의 결과를 토대로 006 임상시험의 계획서 개정 5부터는 NH 시즌 3에 IP를 재투여 하지 않는 것으로 변경됨

- (배정)

- NH 시즌 1 전 : 시험군 RSVPreF3 OA vs. 대조군(위약) = 1: 1 무작위배정
- NH 시즌 2 전 : 시험군 RSVPreF3 OA군을 2개 하위군(RSV 연례 투여군 vs. RSV 1회 투여군)에 1: 1 무작위배정

Disposition of participants	- <i>post-Dose 1</i>			- <i>post-Dose 2</i>		
	RSVPreF3-AS01 _E	위약	Total	RSVPreF3-AS01 _E	위약	Total
Exposed set(ES) (d); (c)에서 유효하지 않은 시험대상자동의서를 제출한 8명 제외	12,470		12,503	9,957		10,033
	annual군	1dose군		annual군	1dose군	
	6,242	6,228		4,966	4,991	
Modified exposed set(mES) (e); (d)에서 IP투여 후 제15일내 RSV 감염된 자 제외	12,469		12,498	9,957		10,031
	annual군	1dose군		annual군	1dose군	
	6,242	6,227		4,966	4,991	

- (투여방법)

- RSVPreF3 항원 로트와 AS01_E 면역증강제 로트의 고유 조합으로 구성된 면역증강제 사용 백신 RSVPreF3 120 μ g/0.5ml (RSV annual군) 또는 위약(RSV 1dose군, 위약군)을 주로 사용하지 않는 팔의 삼각근에 근육내(IM) 투여함

2) 주요 시험목적 및 평가변수

구분	목적	평가변수
일차	· 60세 이상의 성인에서 첫 번째 유행시기 동안 임상시험용 백신인 RSVPreF3 OA 1회 투여의 RSV로 확인된 LRTD 예방에 대한 유효성을 입증하기 위함 기준: 백신 유효성(vaccine efficacy, VE)에 대한 양측 신뢰구간(confidence interval, CI)의 하한(lower limit, LL)은 20%를 넘는다.	· 사례 정의에 따라 RT-PCR로 확인된 RSV A 및/또는 B 연관 LRTD의 최초 발생
이차 (확증적)	· 60세 이상의 성인에서 여러 차례의 유행시기 동안 임상시험용 백신인 RSVPreF3 OA 1회 투여의 RSV로 확인된 LRTD 예방에 대한 유효성을 입증하기 위함 기준: VE에 대한 양측 CI의 하한 > 20%	· 사례 정의에 따라 RT-PCR로 확인된 RSV A 및/또는 B 연관 LRTD의 최초 발생
	· 60세 이상의 성인에서 여러 차례의 유행시기 동안 임상시험용 백신인 RSVPreF3 OA 1회 투여 후 매년 재접종을 통해 RSV로 확인된 LRTD 예방에 대한 유효성을 입증하기 위함 기준: VE에 대한 양측 CI의 하한 > 20%	· 사례 정의에 따라 RT-PCR로 확인된 RSV A 및/또는 B 연관 LRTD의 최초 발생
	· 60세 이상의 성인에서 3번의 유행시기 동안 임상시험용 백신인 RSVPreF3 OA 1회 투여 및 매년 재접종을 통해 RSV로 확인된 LRTD 예방에 대한 유효성을 입증하기 위함 기준: VE에 대한 양측 CI의 하한 > 0%	· 사례 정의에 따라 RT-PCR로 확인된 RSV A 및/또는 B 연관 LRTD의 최초 발생
이차 (기술적)	· RSVPreF3 OA 1회 투여 및 매년 재접종을 통해 - RSV로 확인된 LRTD 예방에 대한 유효성을 각 RSV sub type 별(A와 B, 각각), 연령 범주별, 유행시기별, 베이스라인 동반이환별, 베이스라인 노쇠정도별로 평가하기 위함 - RSV로 확인된 중증 LRTD 예방에 대한 유효성평가 - RSV로 확인된 ARI 예방에 대한 유효성 평가 - 모든 ARI 및 모든 LRTD 예방에 대한 유효성평가 - 호흡기 질환으로 인한 입원 예방에 대한 유효성 - RSV로 확인된 ARI 시험대상자의 하기도 증상에 미치는 영향을 평가	· 사례 정의에 따라 RT-PCR로 확인된 RSV A 및/또는 B 연관 LRTD의 최초 발생 · 호흡기질환 또는 RSV로 확인된 호흡기 질환과 관련된 합병증으로 인한 입원 발생 · RT-PCR로 확인된 RSV A 및/또는 B 연관 ARI 시험대상자의 ARI 증상 발생일로부터 최초 7일 동안의 FLU-PRO 흉부 점수 최대값
이차 안전성	· RSVPreF3 OA에 대한 반응원성 및 안전성	· Solicited AEs, Unsolicited AEs, SAEs, pIMDs

4) 인구학적 정보

- RSV 1회 투여에 대한 노출군의 인구학적 정보

<i>Exposed set</i> <i>- post-Dose 1</i>		RSV_annual N= 6,242		RSV_1dose N= 6,228		RSVPreF3 N= 12,470		Placebo N= 12,503	
		수치 or n	(%)	수치 or n	(%)	수치 or n	(%)	수치 or n	(%)
연령(세)	평균 (편차)	69.6 (6.5)		69.5 (6.4)		69.5 (6.5)		69.6 (6.4)	
*1차 투여일 기준	중앙	69.0		69.0		69.0		69.0	
	최소 - 최대 범위	59 - 102		59 - 95		59 - 102		59 - 98	
연령 구간	60~69세	3,483	55.8	3,480	55.9	6,963	55.8	6,982	55.8
	70~79세	2,245	36.0	2,244	36.0	4,489	36.0	4,493	35.9
	80세 이상	514	8.2	504	8.1	1,018	8.2	1,028	8.2
성별 n (%)	남성	3,036	48.6	2,945	47.3	5,981	48.0	6,074	48.6
	여성	3,206	51.4	3,283	52.7	6,489	52.0	6,429	51.4
민족 n (%)	히스패닉 또는 라틴계	340	5.4	342	5.5	682	5.5	682	5.5
	非-히스패닉 또는 라틴계	5,899	94.5	5,884	94.5	11,783	94.5	11,815	94.5
	모름	3	0.0	2	0.0	5	0.0	6	0.0
인종	American Indian or Alaska Native	23	0.4	21	0.3	44	0.4	35	0.3
	Asian	484	7.8	469	7.5	953	7.6	956	7.6
	Black or African American	524	8.4	540	8.7	1,064	8.5	1,101	8.8
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	7	0.1	4	0.1	11	0.1	6	0.0
	White	4,951	79.3	4,939	79.3	9,890	79.3	9,936	79.5
	Other	253	4.1	255	4.1	508	4.1	469	3.8
반구	북반구	5,757	92.2	5,742	92.2	11,499	92.2	11,526	92.2
	남반구	485	7.8	486	7.8	971	7.8	977	7.8
Frailty (노쇠) Status	Frail	86	1.4	103	1.7	189	1.5	177	1.4
	Pre-Frail	2,437	39.0	2,358	37.9	4,795	38.5	4,782	38.2
	Fit	3,707	59.4	3,758	60.3	7,465	59.9	7,524	60.2
	Unknown	12	0.2	9	0.1	21	0.2	20	0.2
관심 동반질환	최소 1개의 관심 동반질환	2,502	40.1	2,481	39.8	4,983	40.0	4,922	39.4
	최소 1개의 심혈관계 질환	1,285	20.6	1,261	20.2	2,546	20.4	2,480	19.8
	최소 1개의 내분비대사 질환	1,618	25.9	1,611	25.9	3,229	25.9	3,257	26.0

5) 유효성 추적관찰기간(Follow-up time)

- (VE분석1) IP 투여 후 제15일부터 'NH시즌 1 종료'까지 추적관찰기간 (mES) : 중앙값 6.7개월
- (VE분석3) IP 1차 투여 후 제15일부터 'NH시즌 2 종료'까지 추적관찰기간 (mES) : 중앙값 17.8개월
IP 2차 투여 후 제15일부터 'NH시즌 2 종료'까지 추적관찰기간 (mES) : 중앙값 6.3개월

6) 유효성 결과 (NH 시즌 2까지)

- VE 분석 3에서 유효성 분석은 북반구(NH) 시즌2 종료 시점(IP 1차 투여 후 15일부터 2023.03.31. DLP)까지 수집한 유효성 데이터를 토대로 함
 - * 참고로 VE 분석1에서는 1차 투여 후 15일부터 북반구 첫 번째 시즌 종료(2022.04.11. DLP)까지 수집된 조정위원회 검토 및 RSV 확인된 LRTD 47건을 토대로 유효성을 분석한 결과, RT-PCR로 확인된 RSV 관련 LRTD의 첫 번째 발생에 대한 RSVPreF3 OA 1회 투여의 VE는 82.58% (96.95% CI: 57.89, 94.08) 이었음. 이는 사전 정의된 기준(양측 CI 하한 > 20%)을 충족하였음. 이때, 추적관찰기간의 중앙값은 mES 기준 6.7개월이었음
- 이 기간 동안, 조정위원회 검토 및 RT-PCR로써 RSV로 확인된 LRTD 최초 발생 증례는 총 189건 이었음
- RSVPreF3 OA 백신을 투여받은 시험대상자에서 50건(시즌 1에서 RSVPreF3군 10건, 시즌 2에서 RSV_1dose군 및 RSV_annual군 각각 20건), 위약군 139건(시즌 1에서 47건, 시즌 2에서 92건)

externally adjudicated cases of RSV-confirmed LRTD	RSVPreF3 OA						위약				
	시즌 1	시즌 2		Total	RSV subtype		시즌 1	시즌 2	Total (2시즌)	RSV subtype	
		1dose	annual		A	B				A	B
Total (189건)	10	20	20	50	17	33	47	92	139	48	90
	2시즌에 걸친 1회 투여군 및 annual군의 증례수는 각각 30건									1건은 확인되지 않았음	

* VE 분석 3시점(NH 시즌 2 종료까지)에서의 '시즌 1'은 SH 시즌 1 종료까지를 의미함

- ① 60세 이상의 성인에서 NH 시즌 1~2에 걸쳐 2번의 시즌 동안(IP 1차 투여 후 15일 부터 NH 시즌 2까지) RSV로 확인된 LRTD 최초 발생에 대한 RSVPreF3 OA 백신 1회 투여의 유효성 - *modified exposed set*

Endpoint using Poisson method (연령, 지역, 시즌에 대한 공변량 보정을 적용함)	RSVPreF3 OA (single dose)				Placebo				VE			
	N	n	T(year)	n/T (per 1000)	N	n	T(year)	n/T (per 1000)	%	97.5% CI		P-value
										LL	UL	
RT-PCR - confirmed RSV LRTD (overall)	12,469	30	14,662.6	2.0	12,498	139	17,269.0	8.0	67.18	48.19	80.04	<0.0001
참고. 2번의 시즌에 걸친 분석의 경우, VE 분석3에는 1차 투여(RSVPreF3)를 받은 모든 시험대상자의 시즌 1 자료가 포함되었으며, 2차 투여의 위약을 받은 시험대상자의 시즌 2 자료는 RSV_1회 투여군에 포함되었음												

- (참고. 사후 분석 데이터)

- IP 1차 투여 후 15일 부터 NH 시즌 2까지 RSV로 확인된 LRTD 최초 발생에 대한 RSVPreF3 OA 백신 1회 투여의 유효성 - 시즌을 공변량으로 사용하지 않은 사후 분석, *Modified exposed set*

Endpoint using Poisson method (공변수 보정: 연령, 지역)	RSVPreF3 OA (Single dose)				Placebo				VE			
	N	n	T(year)	n/T (per 1000)	N	n	T(year)	n/T (per 1000)	%	97.5% CI		P-value
										LL	UL	
RT-PCR-confirmed RSV LRTD	12,469	30	14,662.6	2.0	12,498	139	17,269.0	8.0	74.54	59.99	84.45	<0.0001
RT-PCR-confirmed RSV-A LRTD	12,469	6	14,673.7	0.4	12,498	48	17,323.5	2.8	85.20	65.36	94.82	<0.0001
RT-PCR-confirmed RSV-B LRTD	12,469	24	14,665.5	1.6	12,498	90	17,297.6	5.2	68.51	50.15	80.81	<0.0001

- ② NH 시즌 2기간 동안 RSV로 확인된 LRTD의 최초 발생에 대한 RSVPreF3 OA 백신 1회 투여의 유효성 - *modified exposed set Dose 2*

Endpoint	RSVPreF3 OA (1dose)				Placebo				VE			
	N	n	T(year)	n/T (per 1000)	N	n	T(year)	n/T (per 1000)	%	95% CI		P-value
										LL	UL	
RT-PCR-confirmed RSV LRTD	4991	20	2448.8	8.2	10031	91	4914.5	18.5	56.09	28.17	74.38	0.0005

- ③ NH 시즌 2기간 동안(IP 2차 투여 후 15일 부터 NH 시즌 2까지) RSV로 확인된 LRTD의 최초 발생에 대한 RSVPreF3 OA 백신 제2회(dose 2)의 유효성 - *modified exposed set Dose 2*

Endpoint	RSVPreF3 OA (annual)				Placebo				VE			
	N	n	T(year)	n/T (per 1000)	N	n	T(year)	n/T (per 1000)	%	95% CI		P-value
										LL	UL	
RT-PCR-confirmed RSV LRTD	4966	20	2448.2	8.2	10031	91	4914.5	18.5	55.94	27.92	74.29	0.0005

8) 안전성 (NH 시즌2까지)

- 60세 이상 성인에서 1차 투여부터 DLP까지(약 18.2개월) 및 2차 투여부터 DLP까지(약 6.7개월)의 추적관찰 시간 중앙값을 가진 안전성 자료에 근거함

① 예측되는 약물이상반응 (solicited ADRs)

- 위약 1차 투여 후 및 2차 투여 후에 비해 RSVPreF3 OA 백신을 받은 시험대상자에서 반응원성이 더 높았음
- 예측하는 이상사례의 대부분은 경증에서 중등도이고 단기간이었으며, 3등급 기재된 AE 발생률은 낮았음(각 투여 이후 4일 이내에 최소 1건의 3등급의 예측하는 이상사례를 가진 시험대상자 <5%). 또한 RSVPreF3 OA 백신의 반응원성은 각 투여 이후 유사했음
- 1차 투여 후(RSV_연례 투여군 시험대상자 61.3%, RSV_1회 투여군 60.4%, 위약군 9.3%) 및 2차 투여 후(RSV_연례 투여군 52.1%, RSV_1회 투여군 9.0%, 위약군 7.6%) 모든 두 투여군에서 통증이 가장 빈번하게 보고된 예측하는 투여부위 이상사례였음
- 1차 투여 후(RSV_연례 투여군 시험대상자 35.0%, RSV_1회 투여군 32.4%, 위약군 16.1%) 및 2차 투여 후(RSV_연례 투여군 30.1%, RSV_1회 투여군 12.8%, 위약군 12.0%) 모든 두 투여군에서 피로가 가장 빈번하게 보고된 예측하는 전신 이상사례였음

② 예측되지 않는 이상사례 (Unsolicited AEs)

< 접종 후 30일내 Unsolicited Systemic AEs > - *post-Dose 1 Exposed set*

구분	RSV annual		RSV 1 dose		RSVPreF3 OA		위약	
	% (n/N)	events	% (n/N)	events	% (n/N)	events	% (n/N)	events
전체	33.8% (2110/6242)	4275	33.9% (2111/6228)	4323	33.8% (4221/12470)	8598	18.4% (2299/12503)	3828
Grade 3	2.2% (137/6242)	188	1.8% (114/6228)	153	2.0% (251/12470)	341	1.3% (158/12503)	198
Related	25.0% (1563/6242)	2824	25.9% (1613/6228)	2901	25.5% (3176/12470)	5725	6.0% (749/12503)	1159
Related Grade 3	0.9% (58/6242)	93	0.8% (52/6228)	70	0.9% (110/12470)	163	0.2% (23/12503)	31

표 12.4. Safety Data lock point = 31MAR2023. Participants followed post-Dose 1 up to Safety DLP

< 접종 후 30일내 Unsolicited Systemic AEs > - *post-Dose 2 Exposed set*

구분	RSV annual		RSV 1 dose		위약	
	% (n/N)	events	% (n/N)	events	% (n/N)	events
전체	28.5% (1416/4966)	2700	15.8% (791/4991)	1149	14.9% (1495/10033)	2062
Grade 3	2.2% (107/4966)	153	1.1% (54/4991)	70	1.2% (120/10033)	145
Related	19.1% (947/4966)	1791	4.3% (215/4991)	311	3.2% (326/10033)	442
Related Grade 3	1.1% (56/4966)	92	0.1% (7/4991)	7	0.1% (12/10033)	17

표 12.5. Safety Data lock point = 31MAR2023. Participants followed post-Dose 2 up to Safety DLP

③ 중대한 이상사례 (Serious AEs)

< SAEs > - *post-Dose 1 Exposed set*

구분		RSV annual		RSV 1 dose		RSVPreF3 OA		위약	
		% (n/N)	events	% (n/N)	events	% (n/N)	events	% (n/N)	events
DLP까지	Related SAEs	0.1% (7/6242)	8	0.1% (8/6228)	10	-	-	0.1% (10/12470)	12
	fatal SAEs	1.2% (77/6242)	88	1.1% (71/6228)	87	-	-	1.2% (149/12470)	175

표 12.4. Safety Data lock point = 31MAR2023. Participants followed post-Dose 1 up to Safety DLP

< SAEs > - *post-Dose 2 Exposed set*

구분		RSV annual		RSV 1 dose		위약	
		% (n/N)	events	% (n/N)	events	% (n/N)	events
DLP까지	Related SAEs	0.1% (4/4966)	4	0.0% (2/4991)	2	0.0% (4/10033)	6
	fatal SAEs	0.4% (20/4966)	22	0.5% (26/4991)	34	0.4% (41/10033)	56

표 12.5. Safety Data lock point = 31MAR2023. Participants followed post-Dose 2 up to Safety DLP

④ 잠재적 면역매개 질환 (potential Immune-Mediated Diseases)

< 잠재적 면역-매개 질환 (pIMDs) > - *post-Dose 1 Exposed set*

구분		RSV annual		RSV 1 dose		RSVPreF3 OA		위약	
		% (n/N)	events	% (n/N)	events	% (n/N)	events	% (n/N)	events
DLP까지	Related pIMDs	0.0% (3/6242)	3	0.1% (5/6228)	5	-	-	0.1% (7/12503)	7

표 12.4. Safety Data lock point = 31MAR2023. Participants followed post-Dose 1 up to Safety DLP

< 잠재적 면역-매개 질환 (pIMDs) > - *post-Dose 2 Exposed set*

구분		RSV annual		RSV 1 dose		위약	
		% (n/N)	events	% (n/N)	events	% (n/N)	events
DLP까지	Related pIMDs	0.0% (1/4966)	1	0.0% (1/4991)	1	0.0% (2/10033)	2

표 12.5. Safety Data lock point = 31MAR2023. Participants followed post-Dose 2 up to Safety DLP

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

6.5.3.1. RSV OA=ADJ-004(212496) (3상) - 13개월까지 분석

- 60세 이상 성인에서 RSVPreF3 OA 임상시험용 백신의 단회 투여 및 다양한 재백신접종 일정의 면역원성, 안전성, 반응원성 및 지속성을 평가하기 위한 제3상, 무작위배정, 공개, 다국가 시험 (2021.02.25.~)

* 제출자료의 임상기간 : 면역원성 및 안전성분석 .~DLP 2023.02.25.

시험명	60세 이상 성인에서 RSVPreF3 OA 임상시험용 백신의 단회 투여 및 다양한 재백신접종 일정의 면역원성, 안전성, 반응원성 및 지속성을 평가하기 위한 제3상, 무작위배정, 공개, 다국가 시험				
임상단계	제III상		연구번호	212496(RSV OA=ADJ-004)	
시험기관	5개국, 46개 시험기관(핀란드, 독일, 일본, 대만, 미국)		시험기간	2021.02.15.~, DLP 2023.02.25.	
시험목적 및 평가변수	1차	· 1차 투여 이후 12개월까지 RSVPreF3 OA 임상시험용 백신의 1회 투여 일차 일정에 따른 체액 면역 반응을 평가 (평가변수) 시험대상자의 하위군에서 백신 접종 전(제1일), 1차 투여 후 30일(제31일) 및 1차 투여 후 6개월 및 12개월(제6개월 및 제12개월)에서의 체액 면역 반응: RSV-A에 대한 중화 항체 역가(GMT), RSV-B에 대한 중화 항체 역가(GMT) (분석군) 면역원성에 대한 일차 분석은 계획서 순응군(PPS)에 대해 수행			
	2차	· 1차 투여 후 12개월까지 RSVPreF3 OA 임상시험용 백신의 1회 후 일차 일정에 따른 체액 면역 반응을 추가로 평가 (평가변수) 시험대상자의 하위군에서 백신 접종 전(제1일), 1차 투여 후 30일(제31일) 및 1차 투여 후 6개월 및 12개월(제6개월 및 제12개월)에서의 체액 면역 반응: RSVPreF3 특이 IgG 항체 농도			
		· RSVPreF3 OA 임상시험용 백신의 1차 투여 후 및 재백신 접종 투여 후 시험 종료까지의 체액 면역 반응을 평가 (평가변수) 시험대상자의 하위군에서 1차 투여 후 제18, 24, 30, 36개월 및 각 재백신 접종 투여 후 1개월(제13 및 25개월)에서의 체액 면역 반응: RSV-A 및 RSV-B에 대한 중화 항체 역가, RSVPreF3 특이 IgG 항체 농도			
		· RSVPreF3 OA 임상시험용 백신의 1차 투여 후 및 재백신 접종 투여 후 시험 종료까지의 세포 매개 면역 (CMI, cell-mediated immunity) 반응을 평가 (평가변수) 시험대상자의 하위군에서 백신 접종 전(제1일), 30일, 1차 투여 후 30일(제31일), 1차 투여 후 제6, 12, 18, 24, 30, 36개월 및 각 재백신 접종 투여 후 1개월(제13 및 25개월)에서의 CMI반응: CD40L, 4-1BB, IL-2, TNF-α, IFN-γ, IL-13, IL-17 중 최소 1개의 사이토카인을 포함하여 최소 2개의 활성화 표지자를 발현하는 RSVPreF3 특이 CD4+ 및/또는 CD8+ T 세포의 빈도			
		· 모든 시험대상자에서 RSVPreF3 OA 임상시험용 백신의 각 백신 접종 일정의 안전성 및 반응원성을 평가 (평가변수) 각 백신 접종 후 4일의 추적관찰 기간(즉, 백신 접종 당일 및 이후 3일) 동안 각 예측된(solicited) 투여 부위 및 전신 사례 발생률, 각 백신 접종 후 30일의 추적관찰 기간(즉, 백신 접종 당일 및 이후 29일) 동안 모든 예측되지 않은(Unsolicited) AE 발생률, 각 백신 접종 후 6개월까지 모든 SAE 및 pIMD의 발생률, 첫 번째 백신 접종(제1일)부터 시험 종료(제36개월)까지 치명적 SAE, 관련이 있는 SAE 및 관련이 있는 pIMD의 발생률 (분석군) 안전성 분석은 ES에 대해 수행			
대상질환 및 시험대상자수	(계획) 약 1650명의 시험대상자를 3개 시험군(RSV annual군, RSV flexible군, RSV 1dose군) 중 1개에 3:1:1 비율로 무작위배정할 계획 (등록) 총 1720명의 시험대상자가 등록됨				
	RSV_annual	RSV_flexible revaccination	RSV_1dose	Randomized	Total
	N 998	330	332	60	1720
	* 표 14.1.1.1 S				
	(분석) 총 1653명의 시험대상자가 시험 백신의 첫 번째 용량을 투여받았고(노출군[ES, Exposed Set]), 제1일에 983명이 HI 하위군에 포함되었고 566명이 CMI 하위군에 포함되었음. HI 및 CMI 하위군에 포함된 시험대상자의 참여상태는 각각 제31일에 937명 및 456명이었고 제6개월에 924명 및 478명, 제12개월 시점에 871명 및 460명이었음				
		RSV_annual	RSV_flexible revaccination	RSV_1dose	Total
	Exposed Set	993	329	331	1653

	<table><tr><td rowspan="3">Number of participants included in Per Protocol Set for humoral immunogenicity</td><td>at Day 1</td><td>34.4% (342/993)</td><td>97.6% (321/329)</td><td>96.7% (324/331)</td><td>59.5% (983/1653)</td></tr><tr><td>at Day 31</td><td>33.0% (328/993)</td><td>91.2% (300/329)</td><td>93.4% (309/331)</td><td>56.7% (937/1653)</td></tr><tr><td>at Month 6</td><td>32.1% (319/993)</td><td>89.4% (294/329)</td><td>94.0% (311/331)</td><td>55.9% (924/1653)</td></tr></table> * 표 14.1.1.2, 표 14.1.1.4 표 14.1.1.6	Number of participants included in Per Protocol Set for humoral immunogenicity	at Day 1	34.4% (342/993)	97.6% (321/329)	96.7% (324/331)	59.5% (983/1653)	at Day 31	33.0% (328/993)	91.2% (300/329)	93.4% (309/331)	56.7% (937/1653)	at Month 6	32.1% (319/993)	89.4% (294/329)	94.0% (311/331)	55.9% (924/1653)														
Number of participants included in Per Protocol Set for humoral immunogenicity	at Day 1		34.4% (342/993)	97.6% (321/329)	96.7% (324/331)	59.5% (983/1653)																									
	at Day 31		33.0% (328/993)	91.2% (300/329)	93.4% (309/331)	56.7% (937/1653)																									
	at Month 6	32.1% (319/993)	89.4% (294/329)	94.0% (311/331)	55.9% (924/1653)																										
IP	· 시험약 : RSVPreF3 OA 대조약 : 없음																														
시험방법	· 이 시험은 ≥ 60세 성인에서 RSVPreF3 OA 임상시험용 백신의 단회 투여 백신 접종 요법 후 최대 3년까지 면역 원성, 안전성 및 반응원성 프로파일과 면역 반응의 장기 지속성을 평가하기 위해 수행됨. 면역 반응의 지속성에 대한 불확실성을 고려하여, 이 시험은 또한 서로 다른 재백신 접종 일정(연간 재백신 접종 또는 후기 백신 접종)에 따른 추가 백신 투여의 안전성, 반응원성 및 면역원성을 평가하도록 설계되었음 · 시험 설계: 본 시험은 3개 평행군을 포함한 한 제3상, 무작위배정(3:1:1), 공개, 다국가 시험 - RSV_연례 투여군: ~990명의 참여자가 제1일에 최초 투여(1차 투여)를 받고, 이후 1차 투여 후 12개월 및 1차 투여 후 24개월에 재접종 투여 - RSV_유연한 재접종 투여군: ~330명의 참여자가 제1일에 최초 투여(1차 투여)를 받고, 이후 1차 투여 후 24개월에 재접종 투여 - RSV_1회 투여군: ~제1일에 단회 투여(1차 투여)를 받은 330명의 시험대상자 < Study design > <table><tr><td></td><td>Exposed Set</td><td>Immunogenicity Humoral (제1일)</td><td>1차 접종 (제1일)</td><td>재접종 (제12개월)</td><td>재접종 (제24개월)</td></tr><tr><td></td><td>N</td><td>N</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>RSV annual</td><td>993</td><td>342</td><td>RSVPreF3 OA</td><td>RSVPreF3 OA</td><td>RSVPreF3 OA</td></tr><tr><td>RSV flexible revaccination</td><td>329</td><td>321</td><td>RSVPreF3 OA</td><td>·</td><td>RSVPreF3 OA</td></tr><tr><td>RSV 1dose</td><td>331</td><td>324</td><td>RSVPreF3 OA</td><td>·</td><td>·</td></tr></table> * 그림 9.1		Exposed Set	Immunogenicity Humoral (제1일)	1차 접종 (제1일)	재접종 (제12개월)	재접종 (제24개월)		N	N				RSV annual	993	342	RSVPreF3 OA	RSVPreF3 OA	RSVPreF3 OA	RSV flexible revaccination	329	321	RSVPreF3 OA	·	RSVPreF3 OA	RSV 1dose	331	324	RSVPreF3 OA	·	·
	Exposed Set	Immunogenicity Humoral (제1일)	1차 접종 (제1일)	재접종 (제12개월)	재접종 (제24개월)																										
	N	N																													
RSV annual	993	342	RSVPreF3 OA	RSVPreF3 OA	RSVPreF3 OA																										
RSV flexible revaccination	329	321	RSVPreF3 OA	·	RSVPreF3 OA																										
RSV 1dose	331	324	RSVPreF3 OA	·	·																										
시험결과	면역 원성 · HI - RSV_연례 투여군에서 재접종 1개월 이후(제13개월)에 재접종 전(제12개월) 대비 RSV-A 중화 GMT 증가가 관찰되었지만, 이 추가 투여는 최초 투여 이후 30일 시점에 관찰된 수치를 회복시키지 못했으며, 베이스라인, 제31일 및 제12개월 대비 MGI는 각각 6.1, 0.6, 2.0이었음. - RSV-B 중화 GMT에 대해서도 유사하게 관찰되었음. 재접종 이후 1개월(제13개월)에 베이스라인, 제31일 및 12월 대비 RSV-B 중화 역가 MGI는 각각 4.1, 0.5 및 1.7이었음 < RSVPreF3 특이 IgG 면역 반응 > - RSV_연례 투여군에서 재접종 이후 1개월(제13개월)에 재접종 전에 비해 RSVPreF3-결합 IgG GMC의 증가가 관찰되었으나 - 이 추가 투여는 최초 투여 이후 30일에 관찰된 수치를 회복시키지 못했다. 베이스라인, 제31일 및 제12개월 대비 MGI는 각각 8.0, 0.6, 2.4이었음 · CMI - RSV_연례 투여군에서 재접종 후 1개월(제13개월)에 RSVPreF3 특이적 다중양성 CD4+ T 세포의 빈도 중앙값은 1차 투여 후 1개월 시점(제31일)에 최소한 관찰된 수준 이상으로 증가했음. 제13개월 시점에 RSVPreF3 특이적 다중양성 CD4+ T 세포의 빈도 중앙값은 1909.5였음 - 백신 접종으로 인한 RSVPreF3 특이 CD8+ T 세포 반응의 변화는 관찰되지 않았음 안전성 · Solicited AE - 백신 접종 후 4일 이내 - RSV_연례 투여군에서 제12개월에 재접종 이후 4일 이내에 60.8%의 시험대상자에서 기재된 투여 사례가 보고되었음. 시험대상자의 2.9%에서 3등급 기재된 투여 사례가 보고되었음. 가장 빈번하게 보고된 기재된 투여 부위는 주사 부위의 통증으로 58.9%의 시험대상자에서 보고되었음																														

	- RSV_연례 투여군에서 제12개월 시점에 재접종 이후 4일 이내에 47.2%의 시험대상자에서 기재된 전신 사례가 보고되었음. 시험대상자의 4.3%에서 3등급 기재된 전신 사례가 보고되었음. 가장 빈번하게 보고된 전신 사례는 피로(32.6%)와 근육통(31.8%)이었음 · Unsolicited AE - 접종 후 30일 이내 - 백신 1차 접종 후 30일 이내에 12.8%의 시험대상자가 최소 1건의 기재되지 않은 AE를 보고했음 • 1.2%의 시험대상자가 최소 1건의 3등급 기재되지 않은 AE를 보고했음 • 3.6%의 시험대상자가 시험자가 RSVPreF3 OA 임상시험용 백신과 관련이 있다고 간주한 최소 1건의 기재되지 않은 AE를 보고했음 - 재접종(RSV_연례 투여군) 이후 30일 이내에 • 시험대상자의 11.0%에서 기재되지 않은 AE가 보고되었음 • 시험대상자의 0.9%에서 3등급 기재되지 않은 AE가 보고되었음. 시험대상자의 0.2%에서 3등급의 관련 있으며 기재되지 않은 AE가 보고되었음 • 시험자가 시험 중재와 관련이 있다고 판단한 기재되지 않은 AE는 2.3%의 시험대상자에서 보고되었음 · 치명적 결과를 동반한 SAE, pIMD - 백신 1차 접종 후 6일 이내: • 6명(3.9%)의 시험대상자가 최소 1건의 SAE를 보고했음 • 7명(0.4%)의 시험대상자가 최소 1건의 pIMD를 보고했음 - 백신 1차 접종 후 '22.02.11.까지: • 6명(0.4%)의 시험대상자에서 치명적 결과를 동반한 SAE를 보고함. 시험자의 평가에 따라 치명적 SAE 중 시험 중재와 인과관계가 있는 것으로 간주된 것은 없었음 • 1건의 SAE는 시험자가 시험 중재와 인과관계가 있는 것으로 간주했으며(길랭-바레 증후군), 또한 pIMD로 보고되었음 - 재접종(RSV_연례 투여군) 이후 6개월 이내에 • 46명(5.1%)의 시험대상자에서 최소 1건의 SAE가 보고되었음. 시험자는 시험대상자 1명(0.1%)에서 보고된 1건의 SAE(발작)를 시험 중재와 인과관계가 있는 것으로 간주했음. 이 사건은 시험 중재를 투여받고 5시간 이내에 발생한 것으로 보고되었음. • 시험대상자 2명(0.2%)에서 최소 1건의 치명적 결과로 이어진 SAE가 보고되었음(시험대상자 1명은 빈혈, 뇌혈관 사고, 출혈 및 패혈증, 참여자 1명은 심근 경색). 시험자는 치명적인 SAE 중 어느 것도 시험 중재와 인과관계가 있다고 판단하지 않았음 • 1명(0.1%)의 시험대상자에서 1건의 pIMD(통풍)가 보고되었음. 시험자는 이 사례를 시험 중재와 관련이 없는 것으로 간주했음
결론	· RSVPreF3 OA 임상시험용 백신은 ≥ 60세 성인에 단회 투여했을 때 면역원성이 있었으며, 1차 투여 후 1개월 시점에 체액(RSV-A 및 RSV-B 중화 역가 및 RSVPreF3-결합 IgG Ab 농도) 및 CMI(RSVPreF3 특이적 다중양성 CD4+ T 세포) 반응 증가를 유발했음 · 1차 투여 후 1개월 시점에 증가 이후, 체액성 면역 반응이 감소했지만 최소 1차 투여 후 12개월 시점까지 백신 접종 전 수준을 훨씬 상회하여 유지되었음. 반면 CMI 반응은 6개월까지 낮아진 후, 1차 투여 후 최소 12개월까지 백신 접종 전 수준을 초과하여 안정적으로 유지되었음 · 기본 투여 이후 1년 시점에 재접종은 재접종 전에 비해 체액(RSV-A와 RSV-B 중화 역가 및 RSVPreF3-결합 IgG Ab 농도) 및 CMI(RSVPreF3 특이적 다중양성 CD4+ T 세포) 반응 증가를 유발했음. 이는 재접종 후 1개월 시점 수치가 최소한 CMI에 대한 1차 투여 후 1개월 시점의 수치만큼 높았지만 체액성 면역 반응에 대해서는 낮았음 · 이 분석의 DLP까지 RSVPreF3 OA 임상시험용 백신은 ≥ 60세 성인에게 단회 투여로 투여했을 때 단기간 경증에서 중증도의 기재된 사례로서 허용 가능한 안전성 프로파일로 내약성이 양호했음. RSVPreF3 OA 임상시험용 백신의 반응원성 및 안전성 프로파일은 1차 투여 후 및 재접종 후 간에 유사했음. 전반적으로 보고된 사례(기재되지 않은 AE/SAE/치명적인 SAE)는 ≥ 60세 성인 모집단에서 예상되는 것과 일치했음 · 보고일(13개월 분석 및 18개월 안전성 자료); 최종: 2023년 8월 1일

RSV-A Nab	RSV 연례투여(annual)군		RSV flexible 재접종군		RSV 1회 투여군		Total	
	n	수치 (95%CI)	n	수치 (95%CI)	n	수치 (95%CI)	n	수치 (95%CI)
D31 MGI (D31/D1)	328	10.6 (9.5, 11.8)	299	10.3 (9.2, 11.6)	306	10.6 (9.4, 12.0)	933	10.5 (9.8, 11.2)
M6 MGI (M6/D1)	319	4.2 (3.9, 4.6)	290	4.2 (3.9, 4.6)	303	4.8 (4.4, 5.2)	912	4.4 (4.2, 4.6)
M12 MGI (M12/D1)	284	3.1 (2.9, 3.4)	287	3.1 (2.8, 3.3)	290	3.2 (2.9, 3.5)	861	3.1 (3.0, 3.3)
M13 MGI								
MGI (M13/D1)	272	6.1 (5.6, 6.8)	-	-	-	-	272	6.1 (5.6, 6.8)
MGI (M13/D31)	270	0.6 (0.5, 0.6)	-	-	-	-	270	0.6 (0.5, 0.6)
MGI (M13/M12)	269	2.0 (1.8, 2.1)	-	-	-	-	269	2.0 (1.8, 2.1)

RSV-B Nab	RSV 연례투여(annual)군		RSV flexibal 재접종군		RSV 1회 투여군		Total	
	n	수치 (95%CI)	n	수치 (95%CI)	n	수치 (95%CI)	n	수치 (95%CI)
D31 MGI (D31/D1)	328	8.1 (7.4, 9.0)	299	7.4 (6.6, 8.3)	307	7.8 (7.0, 8.7)	934	7.8 (7.3, 8.3)
M6 MGI (M6/D1)	319	3.5 (3.2, 3.8)	290	3.4 (3.1, 3.7)	304	3.7 (3.4, 4.0)	913	3.5 (3.4, 3.7)
M12 MGI (M12/D1)	284	2.4 (2.2, 2.6)	287	2.3 (2.1, 2.5)	291	2.4 (2.2, 2.6)	862	2.3 (2.2, 2.5)
M13 MGI								
MGI (M13/D1)	272	4.1 (3.8, 4.5)	-	-	-	-	272	4.1 (3.8, 4.5)
MGI (M13/D31)	270	0.5 (0.4, 0.5)	-	-	-	-	270	0.5 (0.4, 0.5)
MGI (M13/M12)	269	1.7 (1.6, 1.8)	-	-	-	-	269	1.7 (1.6, 1.8)

6.5.3.2. RSV OA=ADJ-007(21488) (3상)

- 60세 이상 성인에서 면역증강제가 사용된 FLU-QIV 백신과 병용 투여 시 RSVPreF3 OA 임상시험용 백신의 면역 반응, 안전성 및 반응원성을 평가하기 위한 제3상, 공개, 무작위 배정, 대조, 다국적 시험

시험명	60세 이상 성인에서 면역증강제가 사용된 FLU-QIV 백신과 병용 투여 시 RSVPreF3 OA 임상시험용 백신의 면역 반응, 안전성 및 반응원성을 평가하기 위한 제3상, 공개, 무작위 배정, 대조, 다국적 시험		
임상단계	제Ⅲ상	연구번호	214488(RSV OA=ADJ-007)
시험기관	3개국, 14개 시험기관(뉴질랜드, 파나마, 남아프리카)	시험기간	첫 번째 시험대상자 첫 번째 방문: 2021.4.27. 시험 종료 분석을 위한 마지막 시험대상자의 마지막 연락: 2022.2.8.
1차목적 및 평가변수	· RSVPreF3 OA 백신 단독 투여 대비 FLU 백신과 병용 투여한 RSVPreF3 OA 백신의 비열등성을 입증 (분석군) 면역원성에 대한 일차 분석은 PPS에 대해 수행 (평가변수) RSVPreF3 OA 백신 투여 후 1개월 시점에 군 GMT 비율로 표현되는 RSV-A 중화 항체 역가 (성공기준) RSV 임상시험용 백신에 대한 GMT 비율(대조군을 병용투여군으로 나눈 값)에 대한 양측 95% CI의 UL ≤ 1.5)		
	· FLU 백신 단독 투여 대비 RSVPreF3 OA 백신과 병용 투여한 FLU 백신의 비열등성을 입증 (평가변수) FLU 백신 1차 투여개월 후 군 GMT 비율로 표현되는 각 FLU 백신 군주에 대한 HI 항체 역가 (성공기준) 각 FLU 백신 군주에 대한 GMT 비율(대조군을 병용투여군으로 나눈 값)에 대한 양측 95% CI의 UL ≤ 1.5)		
대상질환 및 피험자수	(계획) 약 880명의 시험대상자를 2개 시험군 중 1개에 1:1 비율로 무작위배정할 계획 (분석) 총 976명의 시험대상자가 시험에 등록되었으며 그 중 890명이 무작위배정되었고 885명이 최소 1회 시험 중재를 투여받았으며 노출군(ES)에 포함되었음(병용투여군 442명, 대조군 443명) 시험 종료 분석에서 885명 중 837명(94.6%)이 방문 2의 PPS에 포함되었고(병용투여군 427명, 대조군 410명*) 397명* (89.6%)이 방문 3의 PPS에 포함되었음(대조군에 한함). * 최종 분석을 위한 DBF(data base freeze) 후에 수신된 추가 정보로 인해, 최종 분석의 PPS와 비교하여 시험 종료 분석의 PPS에서는 대조군으로 부터 1명의 추가 시험대상자가 제거되었음. 이 변화는 최종 분석에서 도출된 결론에 영향을 미치지 않음		

IP	· 시험군(병용투여군) - 제조합 RSVPreF3 항원(주성분) 120μg 및 면역증강제로 AS01E를 함유한 시험약(RSVPreF3 OA 임상시험용 백신), 단위 용량(0.5mL)을 준비하여 근육내 주사로 제1일에 투여 - 군주/용량당 15μg 혈구응집소를 함유한 단위 용량(0.5mL)의 시험 중재 (FLU-QIV)를 제1일에 근육내 주사로 투여 · 대조군(순차투여군) - 시험 약물과 동일(즉, 허가된 FLU 백신과 RSVPreF3 OA 임상시험용 백신의 시차 투여) - 군주/용량당 15μg 혈구응집소를 함유한 단위 용량(0.5mL)의 시험 중재 (FLU-QIV)를 제1일에 근육내 주사로 투여 - 제조합 RSVPreF3 항원(주성분) 120μg 및 면역증강제로 AS01E를 함유한 시험약(RSVPreF3 OA 임상시험용 백신) 단위 용량(0.5mL)을 준비하여 근육내 주사로 제31일에 투여 * FLU-QIV : GSK's Fluarix Quadrivalent or Fluarix Tetra (quadrivalent seasonal influenza vaccine)																													
시험방법 및 투여방법	< Study design > <table><tr><td></td><td>방문 1 (제1일)</td><td>방문 2 (제31일)</td><td>방문 3 (제61일)</td><td>연락 (V2 + 6M)</td></tr><tr><td>Co-Ad group</td><td>RSVPreF3 OA FLU-QIV</td><td>.</td><td>.</td><td>.</td></tr><tr><td>Control group</td><td>FLU-QIV</td><td>RSVPreF3 OA</td><td>.</td><td>.</td></tr><tr><td>검체 채취</td><td>투여 전 채혈</td><td>채혈 (control군 투여전)</td><td>채혈 (control군 투여전)</td><td>.</td></tr><tr><td>안전성 모니터링</td><td>→</td><td>→</td><td>→</td><td>(안전성 연락)</td></tr></table> * 그림 9.1 · RSVPreF3 OA 백신 단위 용량(0.5mL)을 준비하여 주로 사용하지 않는 팔의 삼각근에 근육내 주사로 제1일(병용투여군) 또는 제31일(대조군)에 투여 · 군주/용량당 15μg 혈구응집소를 함유한 단위 용량(0.5mL)의 시험 중재(FLU-QIV)를 제1일에 병용투여군의 경우 주로 사용하는 팔, 대조군의 경우 주로 사용하지 않는 팔의 삼각근에 근육내 주사로 투여 · 혈액 검체 채취 일정: - 병용투여군: 백신접종 전(제1일) 및 백신접종 후 1개월(제31일) 시 시험대상자로부터 혈액 검체를 채취하였음 - 대조군: 백신접종 전(FLU 백신의 경우 제1일/RSVPreF3 OA 백신의 경우 제31일), FLU 후 백신 1개월(제31일) 및 RSVPreF3 OA 백신 후 1개월(제61일) 시 시험대상자로부터 혈액 검체를 채취했음						방문 1 (제1일)	방문 2 (제31일)	방문 3 (제61일)	연락 (V2 + 6M)	Co-Ad group	RSVPreF3 OA FLU-QIV	.	.	.	Control group	FLU-QIV	RSVPreF3 OA	.	.	검체 채취	투여 전 채혈	채혈 (control군 투여전)	채혈 (control군 투여전)	.	안전성 모니터링	→	→	→	(안전성 연락)
	방문 1 (제1일)	방문 2 (제31일)	방문 3 (제61일)	연락 (V2 + 6M)																										
Co-Ad group	RSVPreF3 OA FLU-QIV	.	.	.																										
Control group	FLU-QIV	RSVPreF3 OA	.	.																										
검체 채취	투여 전 채혈	채혈 (control군 투여전)	채혈 (control군 투여전)	.																										
안전성 모니터링	→	→	→	(안전성 연락)																										
주요 선정기준	· 시험자의 의견에 따라 임상시험계획서의 요건을 준수할 수 있고 준수할 의지가 있으며 시험별 절차 전에 대상자 동의를 제공한, 첫 번째 시험 중재 투여 시점 ≥ 60세인 의학적으로 안정한 남성 및 여성 시험대상자																													
주요 제외기준	· 질병 또는 면역억제/세포독성 요법으로 인해 면역억제 또는 면역결핍 상태가 확인되거나 의심되는 시험대상자 · 치매나 중증도 또는 중증 인지 기능 저하를 초래하는 의학적 상태의 병력이 있는 시험대상자																													
시험결과	1차 면역 원성	· co-primary endpoint - RSVPreF3 OA 백신 1차 투여 1개월 후, 병용투여군의 RSV-A 중화 항체 역가(ED60)는 대조군에 비해 열등하지 않은 것으로 나타났음 * 성공 기준: RSV 임상시험용 백신에 대한 군 GMT 비율(대조군을 병용투여군으로 나눈 값)에 대한 양측 95% CI의 UL ≤ 1.5) ➔ RSVPreF3 OA 백신 1차 투여 1개월 후(병용투여군의 경우 제31일, 대조군의 경우 제61일) 대조군과 병용투여군 간 RSV-A 중화 항체(ED60)의 GMT 비율은 1.27이었음(95% CI: 1.12, 1.44) - FLU 백신 1차 투여 1개월 후, 병용투여군의 각 FLU 백신 군주에 대한 HI 항체 역가는 대조군에 비해 열등하지 않은 것으로 나타났음 * 성공 기준: 각 FLU 백신 군주에 대한 군 GMT 비율(대조군을 병용투여군으로 나눈 값)에 대한 양측 95% CI의 UL ≤ 1.5) ➔ FLU 백신 투여 후 1개월(제31일) 시점에 대조군과 병용투여군 간 FLU A/H3N2, FLU A/H1N1, FLU B/Yamagata, FLU B/Victoria 군주 항체의 GMT 비율(1/DIL)은 1.17이었음(각각 95% CI: 1.02, 1.35), 1.22 (95% CI: 1.03, 1.44), 1.17 (95% CI: 1.04, 1.32), 1.10(95% CI: 0.95, 1.26)																												
	2차 면역 원성	· FLU 백신 단독 투여 대비 RSVPreF3 OA 백신과 병용 투여한 FLU 백신의 비열등성을 평가 (평가변수) FLU 백신 1차 투여 1개월 후 혈청전환율(SCR)로 표현되는 각 FLU 백신 군주에 대한 HI 혈청 전환 상태 * SCR: Seroconversion rate:혈청 전환율. HI 투여 전 역가 $<1:10$ 및 투여 후 역가 $\geq 1:40$ 또는 투여 전 역가 $\geq 1:10$ 및 투여 후 역가의 최소 4배 증가를 보인 백신 투여자의 비율 · FLU 백신과 병용 또는 단독 투여 시 RSVPreF3 OA 백신에 대한 체액 면역 반응을 평가 (평가변수) RSVPreF3 OA 임상시험용 백신 투여 후 1개월 시점에 MGI로 표현되는 RSV-A 중화 항체 역가 하위군에서 RSVPreF3 OA 임상시험용 백신 투여 후 1개월 시점에 군 GMT 비율 및 MGI로 표현되는 RSV-B 중화 항체 역가																												

	· RSVPreF3 OA 백신과 병용 또는 단독 투여 시 FLU 백신에 대한 체액 면역 반응을 평가 (평가변수) · 제1일 및 제31일에 GMT로 표현되는 각 FLU 백신 군주에 대한 HI 항체 역가 - 제1일부터 제31일까지 SCR로 표현되는 각 FLU 백신 군주에 대한 HI 혈청 전환 상태 * SPR: Seroprotection rate: The percentage of vaccinees with a serum HI titer $\geq 1:40$ that usually is accepted as indicating protection
안전성	· Solicited AE - 백신 접종 후 4일 이내 - solicited 투여 부위 사례: 병용투여군 53.4%, 대조군 44.5%가 보고했음 3등급 사례: 병용투여군 3.0%, 대조군 1.4%가 보고했음 - 가장 빈번하게 보고된 사례는 통증이었음: FLU 백신(병용투여군 28.3%, 대조군 20.5%), RSVPreF3 OA 백신(병용투여군 47.9%, 대조군 39.1%) - 기재된 전신 사례: 병용투여군 40.2%, 대조군 41.8%가 보고했음 3등급 사례: 병용투여군 2.5%, 대조군 3.2%가 보고했음 - 피로(병용투여군 22.4%, 대조군 24.0%), 근육통(22.1% 및 22.8%), 두통(21.7% 및 22.4%), 관절통(16.2% 및 13.2%) 및 발열($\geq 38^{\circ}\text{C}$; 2.5% 및 1.4%) · Unsolicited AE - 접종 후 30일 이내 - 투여 후 30일 이내에 최소 1건의 기재되지 않은 AE를 병용투여군 18.8% 및 대조군 23.7%가 보고했음 - 투여 후 30일 이내에 최소 1건의 3등급 기재되지 않은 AE를 병용투여군 2.9% 및 대조군 3.4%가 보고 - 투여 후 30일 이내에 시험자가 시험 중재와 관련이 있다고 간주한 최소 1건의 기재되지 않은 AE를 병용투여군의 시험대상자 5.9% 및 대조군의 시험대상자 3.4%가 보고했음 · SAE, 치명적 결과를 동반한 SAE, pIMD - 시험 종료까지 최소 1건의 SAE를 병용투여군 15명(3.4%) 및 대조군 20명(4.5%)이 보고했음 - 시험 종료까지 시험자가 시험 중재(FLU 백신)와 관련이 있을 가능성이 있다고 간주한 최소 1건의 SAE를 병용투여군의 시험대상자 2명(0.5%)이 보고했음(pIMD로도 보고된 급성 파종성 뇌척수염 2건, 이 중 1건은 치명적 사례였음). 대조군에서는 관련이 있는 SAE가 보고되지 않았음 - 시험 종료까지 치명적 SAE(사망)를 병용투여군 4명(0.9%) 및 대조군 8명(1.8%)이 보고했음. 이 중 병용투여군에서 발생한 급성 파종성 뇌척수염 1건은 시험자가 시험 중재인 FLU 백신과 관련이 있다고 간주하였음. 치명적 결과를 보인 가장 빈번한 SAE는 코로나바이러스 감염이었음(병용투여군의 시험대상자 2명 및 대조군의 시험대상자 3명) - 시험 종료까지 최소 1건의 pIMD 병용투여군 5명(1.1%) 및 대조군 1명(0.2%)이 보고했음 - 시험 종료까지 시험자가 시험 중재와 관련이 있다고 간주한 최소 1건의 pIMD를 병용투여군의 시험대상자 3명(0.7%)(SAE로도 보고된 급성 파종성 뇌척수염 2건 및 통풍 1건) 및 대조군의 시험대상자 1명(0.2%)(통풍)이 보고했음 → 이전에 급성 파종성 뇌척수염으로 보고된 2건의 related SAE가 1건의 not-related 뇌혈관사고와 1건의 not-related 저혈당, 치매로 연구자에 의해 업데이트되었음 (RSV OA= ADJ-007 CSR 개정됨)
결론	· 일차 목적이 모두 충족되었음 · RSVPreF3 OA 백신과 FLU 백신을 병용 투여하는 것은 군 GMT 비율로 표현되는 RSV-A 중화 항체 역가 측면에서 RSVPreF3 OA 백신 단독 투여보다 통계적으로 열등하지 않은 것으로 나타났음 · FLU 백신과 RSVPreF3 OA 백신의 병용 투여는 군 GMT 비율로 표현되는 4가지 FLU 군주 각각에 대한 HI 항체 역가 측면에서 FLU 백신 단독 투여보다 통계적으로 열등하지 않은 것으로 나타났음 · RSVPreF3 OA 백신과 FLU 백신을 병용 투여했을 때 안전성 우려는 확인되지 않았음

6.5.3.3. RSV OA=ADJ-009(217131) (3상)

- 60세 이상 성인에서 단일 투여된 3개 로트의 RSVPreF3 OA 임상시험용 백신의 일관성, 안전성 및 반응원성을 평가하기 위한 제3상, 무작위배정, 이중 눈가림, 다국가 시험

시험명	60세 이상 성인에서 단일 투여된 3개 로트의 RSVPreF3 OA 임상시험용 백신의 일관성, 안전성 및 반응원성을 평가하기 위한 제3상, 무작위배정, 이중 눈가림, 다국가 시험		
임상단계	제III상	연구번호	217131(RSV OA=ADJ-009)
시험기관	3개국, 19개 시험기관	시험기간	첫 번째 시험대상자의 최초 방문: 2021.10.1.

	(캐나다, 스웨덴, 미국)		최종 분석을 위한 마지막 시험대상자의 최종 방문(방문 2): 2022.1.24. 안전성 분석을 위한 자료 마감 시점: 2022.3.9.
1차목적 및 평가변수	1차	· 면역원성 측면에서 RSVPreF3 OA 백신 3개 로트의 로트 간 일관성을 입증 (분석군) 면역원성에 대한 일차 분석은 PPS에 대해 수행 (평가변수) 백신 접종 후 30일(제31일) 시점에 군 기하평균 농도(GMC) 비율로 표현된 RSVPreF3 특이 IgG 항체 농도 * 3개 로트의 각 쌍(RSVPreF3 OA 로트를 다른 RSVPreF3 OA 로트로 나눈 값) 간 RSVPreF3 특이 IgG 군 GMC 비율의 양측 95% CI는 사전 정의된 한계[0.67, 1.5]	
	2차	· RSVPreF3 OA 백신 3개 로트의 체액 면역 반응을 평가 (평가변수) 백신 접종 후 30일(제31일) 시점에 기하평균 증가(MGI)으로 표현된 RSVPreF3 특이 IgG 항체 농도 · RSVPreF3 OA 백신 투여 후 안전성 및 반응원성을 평가 (평가변수) 시험 중재 투여 후 4일 이내에 발생한 각 기재된 사례를 보고한 시험대상자의 비율 시험 중재 투여 후 30일 이내에 기재되지 않은 이상사례를 보고한 시험대상자의 비율 시험 중재 투여(제1일) 후 시험 종료까지(백신 접종 후 6개월) SAE를 보고한 시험대상자의 비율 시험 중재 투여(제1일) 후 시험 종료까지(백신 접종 후 6개월) pIMD를 보고한 시험대상자의 비율	
대상질환 및 피험자수	(계획) 약 750명의 시험대상자가 3개군 중 1개에 1:1:1 비율로 무작위배정할 계획(군당 250명) (분석) 770명의 시험대상자가 시험 참여에 동의했으며, 그 중 758명이 무작위배정되었고 757명(98.3%)이 방문 1 시 시험 중재를 받았으며 노출군(ES, Exposed Set)에 포함되었음. ES의 시험대상자 757명 중 708명(93.5%)이 방문 2 시 면역원성 분석을 위해 계획서 순응군(PPS, Per-Protocol Set)에 포함되었음		
IP	· 시험약: 주성분: 재조합 RSV 당단백질 F(RSVPreF3) 항원 - 재조합 RSVPreF3 항원 120μg 및 면역증강제로 AS01E를 함유한 시험 중재(RSVPreF3 OA 임상시험용 백신) 단회 용량(0.5mL)을 주로 사용하지 않는 팔의 삼각근에 근육 내 주사로 제1일에 투여 · 대조약: 해당 없음		
시험방법	- 시험대상자를 3개 시험군에 무작위배정(1:1:1)하여 RSVPreF3 OA 임상시험용 백신 3개 로트 중 1개를 투여받도록 했으며, 각 로트는 항원과 면역증강제 로트의 고유한 무작위 조합으로 구성되었음		
투여방법	· RSVPreF3 OA 백신 단회 용량(0.5mL)을 주로 사용하지 않는 팔의 삼각근에 근육내 주사로 제1일에 투여		
주요 선정기준	· 시험자의 의견에 따라 임상시험계획서의 요건을 준수할 수 있고 준수할 의지가 있으며 시험별 절차 전에 대상자 동의를 제공한, 시험 중재 투여 시점 ≥60세인 의학적으로 안정한 남성 및 여성 시험대상자		
주요 제외기준	· 질병 또는 면역억제/세포독성 요법으로 인해 면역억제 또는 면역결핍 상태가 확인되거나 의심되는 시험대상자 · 치매나 중등도 또는 중증 인지 기능 저하를 초래하는 의학적 상태의 병력이 있는 시험대상자		
시험결과	면역 원성	· primary endpoint - 일차 확정적 목적이 충족되었음 : 3개의 RSVPreF3 OA 임상시험용 백신 로트 간에 로트간 일관성은 백신 접종 후 1개월 시점의 RSVPreF3 특이 IgG 항체 농도 측면에서 입증되었음. 3개 로트의 각 쌍(RSVPreF3 OA 로트를 다른 RSVPreF3 OA 로트로 나눈 값) 간 RSVPreF3 특이 IgG 군 GMC 비율의 양측 95% CI 는 사전 정의된 한계[0.67, 1.5] 이내였음 - GMC의 보정된 군 비율을 사용하여 수행된 민감도 연구에서 유사한 결과가 관찰되었음(치료군, 연령 범 주 및 시험기관을 고정 효과로, 투여 전 log10 역가를 공변량으로 포함한 ANCOVA 모델)	
	안전성	· Solicited AE - 백신 접종 후 4일 이내 - solicited 투여 부위 사례: RSVPreF3_Grp1, RSVPreF3_Grp2 및 RSVPreF3_Grp3군에서 각각 150명(60.2%), 168명(66.9%) 및 162명(64.3%)가 보고했음 · 3등급 사례: RSVPreF3_Grp1, RSVPreF3_Grp2 및 RSVPreF3_Grp3군에서 각각 2명(0.8%), 3명(1.2%) 및 5 명(2.0%)이 보고했음 · 가장 빈번하게 보고된 사례는 주사 부위 통증이었으며 RSVPreF3_Grp1, RSVPreF3_Grp2 및 RSVPreF3_Grp3군에서 각각 145명(58.2%), 165명(65.7%) 및 158명(62.7%)이 보고했음 - 기재된 전신 사례: RSVPreF3_Grp1, RSVPreF3_Grp2 및 RSVPreF3_Grp3군에서 각각 113명(45.4%), 127명 (50.6%) 및 119명(47.2%)이 보고했음 · 3등급 사례: RSVPreF3_Grp1군 6명(2.4%)과 RSVPreF3_Grp2 및 RSVPreF3_Grp3군의 각 7명(2.8%)이 보	

	고했음 - 가장 빈번하게 보고된 기재된 전신 사례는 근육통, 피로 순이었음. 근육통은 RSVPreF3_Grp1, RSVPreF3_Grp2 및 RSVPreF3_Grp3군에서 각각 78명(31.3%), 86명(34.3%) 및 85명(33.7%)이 보고했으며 피로는 각각 70명(28.1%), 65명(25.9%) 및 70명(27.8%)이 보고했음 · Unsolicited AE - 접종 후 30일 이내 - 기재되지 않은 AE는 RSVPreF3_Grp1, RSVPreF3_Grp2 및 RSVPreF3_Grp3군에서 각각 36명(14.3%), 37명(14.6%) 및 33명(13.0%)이 보고했음 - 관련이 있는 기재되지 않은 ADR은 RSVPreF3_Grp1, RSVPreF3_Grp2 및 RSVPreF3_Grp3군에서 각각 11명(4.4%), 15명(5.9%) 및 12명(4.7%)이 보고했음. 전반적으로 관련이 있는 기재되지 않은 AE에 대해 가장 빈번하게 보고된 SOC는 '전신 장애 및 투여 부위 병태'였음 3등급 기재되지 않은 AE는 RSVPreF3_Grp1, RSVPreF3_Grp2 및 RSVPreF3_Grp3군에서 각각 5명(2.0%), 6명(2.4%) 및 4명(1.6%)이 보고했음. 이 중 관련이 있는 3등급 기재되지 않은 ADR은 RSVPreF3_Grp1군 1명(0.4%)과 RSVPreF3_Grp2군 3명(1.2%)이었음 · SAE, 치명적 결과를 동반한 SAE, pIMD - SAE는 RSVPreF3_Grp1군 3명(1.2%)(낙상, 패혈증 및 담낭염), RSVPreF3_Grp2군 2명(0.8%)(심근경색 및 급성심장사) 및 RSVPreF3_Grp3군 2명(0.8%)(1명에서 COPD*, 흉막삼출 및 폐부종, 다른 1명에서 급성 심근경색)이 보고했음 * 이는 악화였으며 COPD의 첫 발병이 아니었음 - 치명적 결과를 보이는 SAE는 3명의 시험대상자에서 보고되었음(RSVPreF3_Grp2군의 2명[0.8%][심근경색 및 급성심장사] 및 RSVPreF3_Grp3군의 1명[0.4%][COPD, 흉막삼출 및 폐부종]) - SAE 중 시험자에 의해 시험 중재와 인과관계가 있는 것으로 간주된 것은 없었음 - RSVPreF3_Grp3군에서 2명(0.8%)의 시험대상자가 pIMD(건선 2건**)를 보고했다. 사례 중 1건이 시험자에 의해 시험 중재와 인과관계가 있는 것으로 간주되었음 ** 두 건선 증례 모두 기존 상태의 악화 사례
결론	- 일차 목적이 충족되었음 3개의 RSVPreF3 OA 임상시험용 백신 로트 간에 로트간 일관성은 백신 접종 후 1개월 시점의 RSVPreF3 특이 IgG 항체 농도 측면에서 입증되었음 - RSVPreF3 OA 임상시험용 백신은 60세 이상 시험대상자에서 면역 반응을 유도했음 - 안전성 우려는 확인되지 않았음

6.5.4. 시판후 경험에 대한 보고서

- 최초 m2.5 Clin Overview addendum 중, '5.4. 시판 후 경험'에 "시판 후 안전성 자료는 현재 입수되지 않았다"고 기술
- 보완자료로 PBRER('23.11.03.~'24.05.02.)을 제출하였으며, 시판 후 안전성 자료에 따른 허가 업데이트는 없음

6.5.5. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 의학적으로 안정한 60세 이상 성인 약 25,000명에게 1:1로 무작위배정하여 RSVPreF3 OA 백신 또는 위약을 1회 근육주사로 투여하였을 때, 북반구 첫 번째 시즌 동안 RT-PCR로 확인된 RSV LRTD의 첫 번째 증례 발생에 대한 RSVPreF3 OA 백신 1회 접종의 VE는 82.58% (96.95% CI 57.89, 94.08)이었음(유효성 추적관찰 기간의 중앙값은 6.7개월)

< RT-PCR 확인된 RSV LRTD의 첫 번째 발생 증례에 대한 VE - mES >

Endpoint	RSVPreF3 OA 백신				Placebo				VE			
	N	n	T(year)	n/T (per 1000)	N	n	T(year)	n/T (per 1000)	%	LL	UL	P-value
RT-PCR -confirmed RSV LRTD	12,466	7	6,865.9	1.0	12,494	40	6,857.3	5.8	82.58	57.89	94.08	<0.0001

- 유효성 추적관찰 기간(중앙값) 17.8개월까지 RSVPreF3 OA 백신 1회 접종의 RT-PCR로 확인된 RSV LRTD에

대한 VE는 67.18% (97.5% CI 48.19, 80.04) 이었음

< RT-PCR 확인된 RSV LRTD의 첫 번째 발생 증례에 대한 VE - mES >

Endpoint	RSVPreF3 OA 백신 (1회 접종)								Placebo		VE		
	N	n	T(year)	n/T (per 1000)	N	n	T(year)	n/T (per 1000)	%	96.95% CI		P-value	
										LL	UL		
RT-PCR -confirmed RSV LRTD	12,469	30	14,662.6	2.0	12,498	139	17,269.0	8.0	67.18	48.19	80.04	<0.0001	

- 60세 이상 성인에서 아렉스비주 백신 1회 접종 후 RSV로 인한 LRTD 예방 효과가 약 18개월까지 확인되었음

6.5.6. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- RSV OA=ADJ-006 유효성 3상 임상시험에서 RSVPreF3 OA 백신 1회 접종 후 4일(백신 접종 당일 이후 3일) 내 보고된 예측된 국소 및 전신약물이상반응 중 가장 빈번하게 보고된 증상은 주사부위 통증 60.9% (Grade 3: 1.0%), 피로 33.6% (Grade 3: 1.7%), 근육통 28.9% (Grade 3: 1.4%), 두통 27.2% (Grade 3: 1.3%), 관절통 18.1% (Grade 3: 1.3%) 순이었으며, 약물이상반응의 지속기간(중앙값)은 1~2일 이었음
- 임상시험용의약품 접종 후 30일 내 보고된 예측되지 않은 이상사례는 RSVPreF3 OA 백신군에서 33.0%, 위약군에서 17.8%이었으며, 이중 Grade 3는 각각 2.0%, 1.3%이었음. 임상시험용의약품 접종과 관련된 예측되지 않은 약물이상반응은 RSVPreF3 OA 백신군에서 24.9%, 위약군에서 5.8%이었으며, 이중 Grade 3는 각각 0.9%, 0.2%이었음. 위약군 대비 RSVPreF3 OA 백신군에서 보고 빈도가 높은(상대 위험도 95% CI 하한이 1보다 큰) 예측되지 않은 약물이상반응 중 RSVPreF3 OA 백신군에서 1%이상 보고된 약물이상반응은 주사 부위 통증 15.5%, 두통 3.7%, 주사 부위 홍반 3.6%, 주사 부위 종창 2.5%, 피로 2.1%, 발열 1.5%, 근육통 1.0%이었음. 30일 내 상대적으로 높은 보고된 예측되지 않은 약물이상반응은 4일 내 보고된 예측된 약물이상반응의 종류와 유사하였음
- 임상시험용의약품 접종 후 30일 내 보고된 중대한 이상사례는 RSVPreF3 OA 백신군에서 0.7%, 위약군에서 0.7%이었으며, 이 중 위약군 대비 RSVPreF3 OA 백신군에서 보고 빈도가 높은(상대 위험도 80% CI 하한이 1보다 큰) SAE는 심방세동으로 백신군에서 7명, 위약군에서 1명에서 보고되었음. 접종 후 6개월 이내에 발생한 중대한 이상사례는 RSVPreF3 OA 백신군에서 4.2%, 위약군에서 4.0%로 유사한 비율로 보고되었으며, 이때 심방세동은 백신군에서 13명, 위약군에서 15명에서 보고되었음. 잠재적 면역 매개 질환의 발생 또는 악화는 RSVPreF3 OA 백신군에서 0.3%, 위약군에서 0.3%로 유사한 비율로 보고되었음
- RSV OA=ADJ-004 3상 임상시험에 참여한 1명에서 RSVPreF3 OA 백신 접종 9일 후 길랭-바레 증후군이 보고되었음
- 아렉스비주 임상시험 중 보고된 주요 이상사례는 사용상의 주의사항 중 '3. 이상사례'에 반영되었음

6.5.7. 유익성-위해성 평가

- 60세 이상 성인에서 호흡기세포융합바이러스(RSV)로 인한 하기도질환(LRTD)을 예방하는 백신은 현재 국내에 허가된 바 없으며, 미충족 의학적 요구를 해결하기 위해 필요한 백신임
- RSV OA=ADJ-006 유효성 3상 임상시험에서 의학적으로 안정한 60세 이상 성인에 아렉스비주 백신 1회 접종 후 RSV로 인한 LRTD 예방 효과가 약 18개월까지 확인되었음
- 의학적으로 안정하나 동반질환(만성폐쇄성폐질환, 천식, 만성 호흡기/폐질환, 제I형 또는 제II형 당뇨병, 만성 심부전, 진행성 간질환 또는 신질환)이 있는 경우, PCR로 확인한 RSV LRTD 첫 번째 발생에 대한 VE는 추적관찰

기간(중앙값) 6.7개월까지 94.61% (95% CI: 65.88, 99.87)이었으며, 추적관찰 기간(중앙값) 17.8개월까지 66.68% (95% CI: 41.82, 82.00)이었음

- 위약군 대비 이 백신 투여군에서 주로 나타난 이상사례는 주사 부위 통증, 두통, 주사 부위 홍반, 주사 부위 종창, 피로, 발열, 근육통 등이었으며, 중대한 이상사례 및 잠재적 면역 매개 질환의 발생 또는 악화는 이 백신군과 위약군에서 유사한 비율로 보고되었음
- 임상시험 중 중요한 규명된 위해성은 확인되지 않았으며, 아렉스비주 위해성 관리 계획에 중요한 잠재적 위해성으로 ‘아렉스비주 접종 후 잠재적 면역매개장애(pIMDs)의 위험’이 설정되어 있음. pIMDs에는 길랭-바레증후군, 급성 파종 뇌척수염 등이 포함됨

6.6. 가교자료

- 한국인을 포함하여 수행된 핵심 유효성 3상 임상시험(RSV OA=ADJ-006) 결과가 제출되었으며, 핵심임상시험의 전체 시험 모집단과 한국인의 유효성, 안전성, 면역원성을 비교분석한 가교분석자료를 제출하였음

구분		결과, 결론				
유효성 (RSV LRTD 발생률)		· 한국인 시험대상자의 경우 관찰된 사례의 수가 적었기 때문에(RSV LRTD 사례가 1건만 보고됨), 어떤 시점에서든 VE에 대한 결론을 내릴 수 없었음				
			RSV-LRTD 발생률		VE(%) [신뢰구간] ³⁾	P
			위약군	백신군		
		한국인	0/359 ¹⁾	1/360 ¹⁾	-	-
		아시아(한국, 일본)	0/956 ²⁾	1/953 ²⁾	-	-
		전체	40/12,494 ²⁾	7/12,466 ²⁾	82.6% [57.9, 94.1]	<0.0001
		1) 노출군(ES), 2) 수정 노출군(mES) 3) 전체군은 96.95% CI, 하위분석군은 95% CI				
면역 원성	HI	· 백신 접종 전 역가는 한국인 시험대상자와 전체 시험대상자 간에 비슷했음 · 한국인 시험대상자와 전체 시험대상자 모두 RSVPreF3 OA 투여군에서 1차 투여 후 1개월(제31일) 시점에 RSV-A 및 RSV-B GMT 및 RSVPreF3 결합 IgG GMC에서 체액성 면역 반응을 보였음. 백신 접종 전부터 백신 접종 후 1개월까지 한국인 시험대상자와 전체 시험대상자의 배수 증가는 각각 RSV-A 중화 역가의 경우 7.7(95% CI: 5.8, 10.2) 및 10.2(95% CI: 9.5, 11.0), RSV-B 중화 역가의 경우 7.2(95% CI: 5.5, 9.4) 및 8.6(95% CI: 8.0, 9.2), RSVPreF3 결합 IgG Ab의 경우 13.4(95% CI: 10.8, 16.8) 및 13.1(95% CI: 12.3, 13.9)이었음 · RSV-A 및 RSV-N 중화 역가의 관측치는 결과를 IU/mL로 나타냈을 때 유사하게 유지되었음				
안전성 (한국인)		· 한국인에서 RSVPreF3 OA 백신의 1차 투여 후 및 2차 투여 후 반응원성 및 안전성 자료는 임상적으로 허용 가능한 안전성 프로파일을 보여주었음 - 1차 투여 후 및 2차 투여 후 모두, RSVPreF3 OA 투여군의 한국인 시험대상자 및 전체 시험대상자에서 예측된 이상사례의 발생률이 위약군에 비해 더 높게 관찰되었음. 예측된 AE의 대부분은 중증도가 경증~중등증였으며, 지속기간은 3등급 이상사례를 포함하여 대체로 단기간이었음. RSVPreF3 OA 백신을 투여받은 후 한국인 시험대상자 및 전체 시험대상자에서 3등급 이상사례의 발생률이 낮게 관찰되었음 - 홍반, 종창, 피로 및 근육통의 발생률은 RSVPreF3 OA 투여군의 전체 시험대상자에 비해 한국인 시험대상자에서 더 높은 경향이 있었음 - 한국인 시험대상자에서 치명적인 SAE는 발생하지 않았음 - 한국인 모집단에서 1차 투여 후 6개월 이내에 RSVPreF3 OA 투여군에서는 pIMD가 보고되지 않았으며, 1건 (0.3%, 95% CI: 0.0, 1.5)의 pIMD가 위약군에서 보고되었음 - 자료 마감 시점까지 수집된 자료를 고려할 때, 1차 투여 후 및 2차 투여 후 6개월 이내, 그리고 DLP까지의 중대한 이상사례의 전체 발생률 및 잠재적 면역 매개 질환은 RSVPreF3 OA 투여군과 위약군 간에 한국 및 전체 시험대상자에서 균형을 이루었음 - 결론적으로, 검토한 현재 자료를 바탕으로, 평가된 한국인 모집단의 작은 시험대상자 수를 고려하면, 60세 이상 성인에서 단회 투여 또는 연례 재접종으로 투여하는 RSVPreF3 OA 백신의 전반적인 안전성 프로파일은 한국인 시험대상자와 전체 시험대상자 간에 유사함				

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 핵심 3상 임상시험의 전체 모집단과 한국인 하위집단 간의 RSVPreF3 OA 1회(0.5mL) 근육주사의 유효성, 면역원성, 안전성을 분석한 결과, 유효성은 한국인 시험대상자의 경우 관찰된 RSV LRTD 사례의 수가 적었기 때문에 유효성에 대한 결론을 내릴 수 없었으나, 면역원성 면에서 전체 모집단과 같이 한국인 하위집단에서도 백신 투여전 대비 RSV A 중화항체 증가를 비롯하여 체액성 면역반응을 보였고(기저치 대비 RSV A 중화항체 GMT 7.7배, RSV B 중화항체 GMT 7.2배, RSVPreF3 결합 IgG GMC 13.4배 증가), 안전성 면에서 전체 모집단과 한국인 하위집단의 안전성 프로파일은 유사하였음
- RSVPreF3 OA를 1회 근육주사 시, 전체 모집단과 한국인 하위집단 모두 체액성 면역반응(중화항체 포함)의 뚜렷한 증가를 보였으며, 전반적인 안전성 프로파일이 유사했다는 점, 국내·외 동일하게 성인 RSV에 대한 특정 치료법이 없다는 점, 국내 허가된 RSV 예방백신이 없다는 점 등을 종합적으로 고려해 볼 때, 한국인이 참여한 핵심 3상 임상시험 결과를 토대로 한국인 '60세 이상 성인에서 호흡기세포융합바이러스(RSV)에 의한 하기도 질환(LRTD)의 예방'을 목적으로 이 백신을 1회 0.5 mL 근육주사하는 것은 인정가능함

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 핵심 임상시험(RSV OA=ADJ-006)의 유효성 결과는 사전 정의 기준(위약 대비 아렉스비주의 1회 근육주사에 대한 유효성(RSV 확인된 LRTD 예방에 대한 VE)의 신뢰구간 하한 > 20%)을 만족하였으며, 핵심 임상시험 결과에 기반한 신청 효능·효과 및 용법·용량은 타당함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국(2023.05.03.), 유럽(2023.06.06.), 일본(2023.09.25.), 호주(2024.01.14.) 등

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)글락소스미스클라인	허가일	2024.12.24.
제품명	아렉스비주[호흡기세포융합 바이러스백신(유전자재조합)]	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	버전2.2(24.12월)
주성분 및 함량	재조합호흡기세포융합바이러스융합-전단백질F(숙주세포주: CHO-K1PD, 플라스미드: pBW780 PreF R196)/1바이알(0.5mL)		
효능·효과	60세 이상 성인에서 호흡기세포융합바이러스(RSV; Respiratory Syncytial Virus)에 의한 하기도 질환(LRTD)의 예방		

□ 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	■ 일반적인 의약품 감시 활동 ■ 시판 후 조사(6년, 3000례)	첨부문서(안)
3. 중요한 부족정보		
면역저하 성인에서의 아렉스비주 사용	■ 일반적인 의약품 감시 활동 ■ 비교관찰 연구	첨부문서(안)

※ “경고” 항 : 없음