# 의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2024. 7. 3.</td><td>접수번호</td><td>20240130503</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">모더나코리아(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">스파이크박스제이엔주(사스코로나바이러스-2 mRNA 백신)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명<br>(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">사스코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(SARS-CoV-2 JN.1 mRNA)(숙주: DIG315, 벡터: PL-041563)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>■ 제조 □ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형: 현탁액주사제<br>함량: 1 바이알(0.65 밀리리터) 중<br>사스코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(SARS-CoV-2 JN.1 mRNA)(숙주: DIG315, 벡터: PL-041563) 0.065 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종 허가 사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2024.09.11.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의 주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및 사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">유럽 변경허가('24.9.10.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오의약품정책과(바이오허가TF)</td><td>허가담당자</td><td>정모아 주무관, 이내리 연구관, 박현정 팀장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>신속심사과 등<br>백신검정과<br>바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 엄소영 주무관, 정주연 연구관, 박재현 과장<br>(기시) 이은조 주무관, 김지현 연구관, 박재현 과장<br>(시험법) 조미란 주무관, 안준익 연구관, 손경희 과장<br>(RMP) 김보라 심사원, 김영림 연구관, 안광수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP* 평가부서</td><td>서울청 의약품안전관리과</td><td>GMP 담당자</td><td>홍혜영 심사원, 양지은 주무관, 성주희 과장</td></tr>
</table>

* 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

| |
|---|
| 12세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나19의 예방 |

○ 용법·용량

| |
|---|
| 1. 투여 용량<br>이 약(스파이크박스제이엔주)은 이전 COVID-19 백신접종과 상관없이 근육주사로 0.5mL를 1회 투여한다.<br>이전에 COVID-19 백신을 접종 받은 경우, 가장 최근 COVID-19 백신 접종 후 최소 3개월 이후에 이 약을 투여할 수 있다.<br><br>2. 투여 방법<br>이 약은 근육주사로 투여하며, 가급적 위팔 삼각근에 투여한다.<br>혈관내, 피하 또는 피내 주사해서는 안 된다.<br>동일한 주사기로 다른 백신 또는 약물과 혼합해서 사용해서는 안 된다.<br>이 약을 투여하기 전 취해야 할 주의사항은 사용상의 주의사항 '4. 일반적 주의'를 참조한다.<br>이 약의 해동, 취급 및 폐기에 관한 주의사항은 사용상의 주의사항 '10. 적용상의 주의'를 참조한다. |

○ 사용상의 주의사항

| |
|---|
| 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것<br>이 약의 주성분 또는 구성성분에 과민증이 있는 자<br><br>2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것<br>1) 급성 중증 열성 질환이 있는 자 (급성 중증 열성 질환 또는 급성 감염이 있는 경우, 백신 접종을 연기해야 한다. 경미한 감염 또는 미열로 접종을 연기할 필요는 없다.)<br>2) 항응고제를 투여 중이거나, 혈소판감소증 또는 기타 혈액응고장애(예: 혈우병)가 있는 환자(근육주사 시 출혈이 있을 수 있으므로 주의하여 투여해야 한다.)<br><br>3. 약물이상반응<br>1) 안전성 자료 요약<br>(1) 18세 이상 대상자에서의 스파이크박스주의 기초접종<br>스파이크박스주의 안전성은 3상 임상시험(mRNA-1273-P301)에서 평가되었다. 18세 이상 성인 총 |

30,351명이 스파이크박스주(n=15,185) 또는 대조약(위약, n=15,166)을 최소 1회 이상 투여 받았다.
임상시험 참여자의 연령 중앙값은 52세(범위 18 ~ 95세)로 65세 이상 고령자는 24.8 %(7,520명) 포함되었다. 안전성 자료는 백신 2회 투여 후 9주(중앙값)의 추적기간 도달 시점에 분석되었다.
가장 흔하게 보고된 약물이상반응은 주사부위 통증(92.0%), 피로(70.0%), 두통(64.7%), 근육통(61.5%), 관절통(46.4%), 오한(45.4%), 오심/구토(23.0%), 액와 종창/압통(19.8%), 발열(15.5%), 주사부위 종창/경화(14.7%), 주사부위 홍반/발적(10.0%)이었다. 대부분의 약물이상반응은 경증 또는 중등증으로 수일내에 소실되었다. 약물이상반응 발현빈도 및 중증도는 1회 투여시 보다 2회 투여시에 더 증가하였고, 고령자(65세 이상)에서 반응원성 사례의 빈도가 약간 더 낮았다.
전반적으로 액와 종창/압통, 피로, 두통, 근육통, 관절통, 오한, 메스꺼움/구토 및 열과 같은 일부 약물이상반응의 발생률은 65세 이상 성인보다 18~65세 성인에서 더 높았다. 국소 및 전신 약물이상반응은 1회 투여 후보다 2회 투여 후에 더 자주 보고되었다.
(2) 18세 이상 대상자에서의 스파이크박스주의 추가접종
스파이크박스주의 18세 이상에서의 추가접종의 안전성, 반응원성 및 면역원성을 평가하기 위한 무작위배정, 관찰자-눈가림, 위약-대조, 용량-확정 2상 임상시험(mRNA-1273-P201)이 수행되었다. 198명 대상자는 기초접종을 2회(0.5 mL, 100 마이크로그램, 1개월 간격) 투여받았다. 공개-라벨 단계에서 167명 대상자들은 기초접종 2회 투여 후 최소 6개월 이후에 추가접종 1회(0.25 mL, 50 마이크로그램)를 투여 받았다. 추가접종에서의 예측된 약물이상반응 프로파일은 기초접종의 2회 투여에서와 유사하였다.
(3) 12-17세 청소년에서의 스파이크박스주의 기초접종
스파이크박스주의 청소년에서의 안전성 자료는 미국에서 진행중인 무작위배정, 위약-대조, 관찰자-눈가림, 2/3상 임상시험(mRNA-1273-P203)에서 수집되었다. 스파이크박스주를 최소 1회 이상 투여 받은 12-17세 3,726명을 대상으로 수행되었다(백신군 2,486명, 위약군 1,240명). 인구통계학적 특성은 백신군과 위약군 사이에서 유사하였다.
가장 흔하게 보고된 약물이상반응은 주사 부위 통증(97.2%), 두통(78.4%), 피로(75.2%), 근육통(54.3%), 오한(49.1%), 관절통(34.6%), 액와 종창/압통(34.6%), 오심/구토(29.3%), 주사 부위 종창(27.7%), 주사 부위 홍반(25.8%), 열(13.7%)이었다
(4) 고형 장기 이식 수여자에서의 스파이크박스주(엘라소메란, 초기주)의 접종
스파이크박스주(엘라소메란, 초기주)의 안전성, 반응원성 및 면역원성은 신장 및 간 이식을 포함한 성인 고형 장기 이식 수여자(SOT)를 대상으로 두 파트로 구성된 3b상 공개 라벨 시험(mRNA-1273-P304)에서 평가되었다. 시험 수행 당시 허가된 용량인 100마이크로그램(0.5mL)의 용량을 투여했다.
파트 A에서는 128명의 SOT 대상자에게 스파이크박스주의 세 번째 용량을 투여했다. 파트 B에서는 159명의 SOT 대상자가 마지막 접종 후 최소 4개월 후에 추가 접종(마지막 접종이 mRNA 백신인 경우 4차 접종, 비mRNA 백신인 경우 3차 접종)을 받았다.
반응원성은 스파이크박스주의 기존 프로파일과 일치했다. 예상치 못한 안전성 결과는 없었다.
(5) 스파이크박스2주(엘라소메란, 이멜라소메란)의 추가접종 (2차)
18세 이상에서의 스파이크박스2주(엘라소메란, 이멜라소메란) 추가접종의 안전성, 반응원성 및 면역원성을 평가하기 위한 공개-라벨 단계 시험으로 임상 2/3상 연구(mRNA-1273-P205)가 수행되었다. 이 연구에서 437명의 대상자는 2가 백신 추가접종(50 마이크로그램)을 투여 받았고, 377명은 스파이크박스주 추가접종(50 마이크로그램)을 투여 받았다. 스파이크박스2주(엘라소메란, 이멜라소메란) 의 반응원성 프로파일은 스파이크박스주의 2차 추가 접종과 유사하였다. 스파이크박스2주(엘라소메란, 이멜라소메란)의 약물이상반응의 빈도 또한 스파이크박스주의 1차 추가 접종 (50마이크로그램) 및 기초접종의 2회 투여(100 마이크로그램)에 비해 비슷하거나 더 낮았다. 스파이크박스2주(엘라소메란, 이

멜라소메란)의 안전성 프로파일은 스파이크박스주와 유사하였다.

(6) 스파이크박스 듀오2주 (엘라소메란, 다베소메란)의 추가접종 (2차)

18세 이상에서의 스파이크박스 듀오2주(엘라소메란, 다베소메란) 추가접종의 안전성, 반응원성 및 면역원성을 평가하기 위한 공개-라벨 단계 시험으로 임상 2/3상 연구(mRNA-1273-P205)가 수행되었다. 이 연구에서 511명의 참가자는 2가 백신 추가접종(50 마이크로그램)을 투여 받았고, 376명은 스파이크박스주 추가접종(50 마이크로그램)을 투여 받았다. 스파이크박스 듀오2주(엘라소메란, 다베소메란)의 반응원성 프로파일은 스파이크박스주의 2차 추가 접종과 유사하였다.

2) 임상시험에서의 약물이상반응 요약표

임상시험(mRNA-1273-P301, mRNA-1273-P203, mRNA-1273-P204) 중 관찰된 약물이상반응을 다음의 빈도로 나타내었다:

매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100 이고 <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000 이고 <1/100), 드물게 (≥1/10,000 이고<1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000), 빈도 불명(기존의 자료로 평가할 수 없음).

표 1: 임상시험에서의 이상사례

| MedDRA 기관계 분류 | 빈도 | 약물이상반응 |
|---|---|---|
| 혈액 및 림프계 | 매우 흔하게 | 림프절병증[1)] |
| 면역계 | 빈도 불명 | 아나필락시스<br>과민증 |
| 신경계 | 매우 흔하게 | 두통 |
| | 흔하지않게 | 어지러움 |
| | 드물게 | 급성 말초 안면마비[2)]<br>감각저하<br>지각 이상 |
| 위장관 | 매우 흔하게 | 오심 / 구토 |
| | 흔하게 | 설사 |
| | 흔하지않게 | 복통[3)] |
| 피부 및 피하 조직 | 흔하게 | 발진 |
| | 흔하지않게 | 두드러기[4)] |
| 근골격 및 결합 조직 | 매우 흔하게 | 근육통<br>관절통 |
| 전신 및 투여 부위 병태 | 매우 흔하게 | 주사 부위 압통<br>피로<br>오한<br>발열<br>주사 부위 종창<br>주사 부위 홍반 |
| | 흔하게 | 주사 부위 두드러기<br>주사 부위 발진<br>주사 부위 반응 지연[5)] |
| | 흔하지 않게 | 주사 부위 소양증 |
| | 드물게 | 얼굴종창[6)] |

1) 림프절병증은 투여 부위와 동일한 팔의 액와 림프절병증(액와 종창 및 압통)으로 평가되었다.

2) 안전성 추적관찰기간 동안, 백신군 3명 및 위약군 1명에서 급성 말초 안면마비(또는 마비)가 보고

되었다. 백신군에서는 2회 투여 22일, 28일, 32일차에 발생했다.
3) 6~11세 소아에서 복통이 관찰되었다(백신군 5건 및 위약군 0건)
4) 두드러기는 급성 발병 (백신 접종 후 며칠 이내) 또는 지연 발병 (백신 접종 후 약 2주까지)으로 관찰되었다.
5) 반응 발생일 중앙값 : 초회 투여 후 9일, 2차 투여 후 11일. 반응 지속 기간 중앙값 : 초회 투여 및 2차 투여 모두 4일
6) 백신군에서 얼굴종창에 대한 중대한 이상사례 2건이 보고되었다. 2건 모두 피부에 필러 투여이력이 있었으며 백신 투여 후 1일 및 2일에 보고되었다.
※ 스파이크박스주와 스파이크박스2주의 약물이상반응을 통합하였음
3상 임상시험(mRNA-1273-P301)에서 자료마감일(2020.11.21.) 기준으로 백신군에서 자율신경계 불균형(1건), 난치성 오심 및 구토(각 1건), 류마티스 관절염(1건), B세포 소림프구성 림프종(1건), 운동 시 호흡곤란 및 말초부종(각 1건), 얼굴종창(2건)의 중대한 이상사례(총 9건)이 보고 되었다.

3) 시판 후 안전성 자료
시판 후 수집된 안전성 자료에서 다음의 이상사례가 보고되었다.
심혈관계 질환: 심근염 및 심장막염
피부 및 피하조직: 다형성 홍반, 마찰성 두드러기
전신 및 투여 부위 병태: 접종받은 사지의 광범위한 종창
생식계 및 유방 질환: 과다 월경 출혈

4. 일반적 주의
1) 과민증 및 아나필락시스
아나필락시스 사례가 보고된 바 있다. 백신 투여 후 아나필락시스 반응이 나타나는 경우 적절한 의학적 치료와 조치가 즉시 이루어질 수 있도록 준비되어야 한다. 백신 투여 후 최소 15분간 면밀히 관찰한다. 이 약의 1회 투여 후 아나필락시스를 경험한 사람에게 2회 투여를 해서는 안 된다.
2) 심근염 및 심장막염
스파이크박스주 투여 후 심근염 및 심장막염의 위험이 증가되었다. 이는 백신 접종 후 며칠 이내에 발생할 수 있으며 주로 14일 이내에 발생했다. 젊은 남성에서 더 자주 발생했으며 1차 투여와 비교하여 2차 투여에서 더 자주 발생했다.
수집된 데이터에 따르면 대부분의 경우 회복되었지만, 일부 사례에서는 집중치료가 필요했고 치명적인 사례도 관찰되었다.
보건의료전문가는 심근염과 심장막염의 징후와 증상에 주의를 기울여야 한다.
이 약 투여 후 (급성 및 지속성)흉통, 숨참 또는 두근거림과 같은 심근염 또는 심장막염을 나타내는 증상이 있으면 즉시 진료를 받도록 해야 한다.
보건의료전문가는 이 상태를 진단하고 치료하기 위해 관련 지침을 참조하거나 전문가와 상의해야 한다.
3) 불안관련 반응
백신투여 주사바늘에 대한 심인성 반응으로, 혈관미주신경 반응(실신), 과호흡 또는 스트레스 관련 반응을 포함한 불안관련 반응이 발생할 수 있다. 실신으로 인한 부상을 방지하기 위해 주의가 필요하다.
4) 모세혈관 누출 증후군
백신 투여 후 첫 1일 이내에 매우 드문 사례로 모세혈관 누출 증후군이 보고되었다. 보건의료전문가들은 이 증상이 나타나면 즉각적으로 인지하고 치료하기 위하여 모세혈관 누출 증후군의 징후와 증

상에 주의를 기울여야 한다. 모세혈관 누출 증후군에 대한 병력이 있는 사람은 적절한 의료전문가의 협조를 받아 접종 계획을 세워야 한다.
5) 면역기능이 저하된 사람
면역억제 요법 중인 경우를 포함하여 면역기능이 저하된 사람에서 백신의 유효성 및 면역원성은 평가되지 않았다. 면역기능이 억제된 사람에서는 이 백신의 유효성이 더 낮을 수 있다.
6) 예방지속기간
백신의 예방지속기간은 아직 알 수 없다. 진행중인 임상시험에서 평가중이다.
7) 백신 예방효과의 한계
다른 백신과 마찬가지로, 모든 백신 접종자에서 예방효과를 나타내는 것은 아니다.
8) 운전 및 기계사용 능력에 미치는 영향
이 백신은 운전 및 기계사용 능력에 거의 영향을 미치지 않는다. 그러나, '3. 약물이상반응'항에 기재된 일부 증상에 의해 운전 또는 기계사용 능력에 일시적으로 영향을 미칠 수 있다.

5. 상호작용
65세 이상 시험 대상자에 대해 진행된 임상시험에서, 스파이크박스주와 고용량 4가 인플루엔자 백신(에플루엘다)을 동시 투여하였다. 각각 투여군과 동시 투여군의 안전성 프로파일은 임상적으로 유의한 차이가 없었다.

6. 임부, 수유부 및 가임여성에 대한 투여
1) 임부
임부에 대한 이 백신의 사용 경험은 제한적이다. 동물 시험에서 임신, 배태자 발달, 분만 또는 출생 후 발달과 관련하여 직접적 또는 간접적인 유해영향이 나타나지 않았다. 임신 중 이 약의 투여는 모체 및 태아에 대한 잠재적 유익성이 잠재적 위험을 상회하는 경우에만 고려되어야 한다.
2) 수유부
이 약이 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다.
3) 수태능
동물 시험에서 생식독성과 관련된 직접적 또는 간접적 유해영향을 나타내지 않았다.

7. 소아에 대한 투여
12세 미만의 소아에 대한 이 백신의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으며 관련 자료가 없다.

8. 고령자에 대한 투여
65세 이상의 고령자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

9. 과량투여시의 처치
과량투여 사례는 보고된 바 없다. 과량투여 시, 개별적으로 생체기능을 모니터링하며 증상에 따라 적절히 치료해야 한다.

10. 적용상의 주의
1) 이 약은 조제된 주사액의 무균성을 보장하기 위해 전문의료진이 무균조작(aseptic technique)을 통해 조제하고 투여해야 한다.
2) 이 약은 해동되면 바로 사용할 수 있다. 흔들거나 희석하지 않는다. 해동 후 주사액을 취하기 전

에 바이알을 부드럽게 회전(swirl) 시킨다.
3) 이 약은 백색 내지 미백색의 현탁액으로, 백색 또는 반투명의 제품 관련 미립자가 포함될 수 있다. 투여 전에 바이알과 주사기를 육안으로 검사하여 다른 미립자 물질이나 변색 등 이상 여부를 확인해야 한다. 주사기로 정확한 용량(0.5mL)이 취해지지 않았거나, 변색 또는 이물질이 육안으로 관찰되면 해당 백신을 투여해서는 안 된다.
4) 백신의 이력을 추적하기 위해 접종하는 백신의 이름과 제조번호가 명확히 기록되어야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 냉동 보관 (-50 ~ -15℃)하고, 차광을 위해 바이알을 본래의 상자 안에 두고 보관한다.
2) 아래 지침에 따라 사용하기 전 각 단회 투여 바이알을 해동한다. 각 단회 투여 바이알 또는 상자를 냉장고 또는 실온에서 해동한다. 냉장고에서 해동된 바이알은 투여 전에 실온에서 약 15분간 두어 실온이 되게 한다.

| 제품 형태 | 해동 지침 및 시간 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 해동 온도 (냉장고) | 해동 시간 | 해동 온도 (실온) | 해동 시간 |
| 단회 투여 바이알 | 2°C ~ 8°C | 45 분 | 15°C ~ 25°C | 15 분 |
| 상자 | 2°C ~ 8°C | 1 시간 45 분 | 15°C ~ 25°C | 45 분 |

3) 한번 해동된 백신은 다시 냉동해서는 안된다.
4) (해동 후 미개봉 백신) 차광상태로 2 ~ 8℃에서 최대 30일 동안 보관할 수 있으며, 해당 기간 내에 최대 36시간 동안 운송할 수 있다. 해동되어 운송된 바이알은 사용시까지 냉장 보관(2 ~ 8℃)한다. 8 ~ 25℃에서 최대12시간 동안 보관할 수 있다. 1회용으로만 사용하며 이후 즉시 폐기한다.

12. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용
이 백신은 mRNA의 지질 나노입자제형으로, 헵타드 반복영역 1 내에 두 지점 돌연변이(point mutations)가 있는 전장(full-length) SARS-CoV-2 스파이크(S) 단백질을 발현하도록 암호화한다. 두 개 아미노산을 돌연변이시킴으로써 스파이크(S) 단백질은 융합 전 형태로 항원성을 유지하게 된다. 이 백신은 SARS-CoV-2의 스파이크(S) 항원에 대한 중화항체와 세포성 면역반응을 유도하여 코로나19로부터 보호작용을 나타낸다.
2) 임상시험 정보
(1) 18세 이상 대상자에서의 스파이크박스 듀오2주(엘라소메란, 다베소메란)의 추가접종(2차)
18세 이상에서의 스파이크박스 듀오2주(엘라소메란, 다베소메란) 추가접종의 안전성, 반응원성 및 면역원성을 평가하기 위한 공개-라벨 단계 시험으로 임상 2/3상 연구(mRNA-1273-P205)가 수행되었다. 이 연구에서 511명의 참가자는 2가 백신 추가접종(50 마이크로그램)을 투여 받았고, 376명은 스파이크박스주 추가접종(50 마이크로그램)을 투여 받았다.
이 연구의 파트 H는 이전에 스파이크박스주로 기초접종 2회(100 마이크로그램)와 추가접종(50 마이크로그램)을 받은 지 최소 3개월이 지난 대상자 209명에게 스파이크박스 듀오2주(엘라소메란, 다베소메란)로 2차 추가접종하였을 때의 안전성, 반응원성 및 면역원성을 평가하기 위한 연구이다. 이 연구의 파트 F의 대상자 259명은 스파이크박스주로 2차 추가접종을 받았고, 스파이크박스 듀오2주(엘라소메란, 다베소메란)군에 대한 대조군이다.
이 연구에서 주요 면역원성 분석은 2차 추가접종 전 SARS-CoV-2에 감염되지 않은 시험참여자를 주요 면역원성 분석군으로 한다. 주요 면역원성 분석에서 중화항체 기하평균(GMT)와 95% 신뢰구간은

추가 접종 전 87.9 (72.2, 107.1)에서 스파이크박스 듀오2주(엘라소메란, 다베소메란) 추가 접종 후 28일에 2324.6 (1921.2, 2812.7)로 증가하였다. 스파이크박스 듀오2주(엘라소메란, 다베소메란) 50 마이크로그램과 스파이크박스주 50마이크로그램 추가접종의 D29 기하평균비(GMR, 95% 신뢰구간)는 6.29 (5.27, 7.51)로, 우월성 기준(95% 신뢰구간 하한 >1)을 만족하였다.

(2) 18세 이상 대상자에서의 스파이크박스2주(엘라소메란, 이멜라소메란)의 추가접종(2차)

18세 이상에서의 스파이크박스2주(엘라소메란, 이멜라소메란) 추가접종의 안전성, 반응원성 및 면역원성을 평가하기 위한 공개-라벨 단계 시험으로 임상 2/3상 연구(mRNA-1273-P205)가 수행되었다. 이 연구에서 437명의 대상자는 2가 백신 추가접종(50 마이크로그램)을 투여 받았고, 377명은 스파이크박스주 추가접종(50 마이크로그램)을 투여 받았다.

이 연구의 파트 G는 이전에 스파이크박스주로 기초접종 2회(100 마이크로그램)와 추가접종(50 마이크로그램)을 받은 지 최소 3개월이 지난 대상자에게 스파이크박스2주(엘라소메란, 이멜라소메란)으로 2차 추가접종하였을 때의 안전성, 반응원성 및 면역원성을 평가하기 위한 연구이다. 이 연구의 파트 F의 대상자는 스파이크박스주로 2차 추가접종을 받았고, 스파이크박스2주(엘라소메란, 이멜라소메란) 군에 대한 대조군이다.

이 연구에서 주요 면역원성 분석은 2차 추가접종 전 SARS-CoV-2에 감염되지 않은 시험참여자를 주요 면역원성 분석군으로 한다. 주요 면역원성 분석에서 우한주에 대한 중화항체 기하평균(GMT)와 95% 신뢰구간은 스파이크박스2주(엘라소메란, 이멜라소메란)와 스파이크박스주 2차 추가접종 후 28일 시점에서 각각 6422.3 (5990.1, 6885.7)과 5286.6 (4887.1, 5718.9)이었다. 기하평균비(GMR, 97.5% 신뢰구간)는 1.22 (1.08, 1.37)로, 비열등성 기준(97.5% 신뢰구간 하한 ≥ 0.67)을 만족하였다.

2차 추가접종 후 28일 시점에서의 오미크론변이(BA.1)에 대한 중화항체 기하평균(GMT)은 스파이크박스2주(엘라소메란, 이멜라소메란)와 스파이크박스주 추가접종군에 대해 각각 2479.9 (2264.5, 2715.8)와 1421.2 (1283.0, 1574.4)이었고, 기하평균비(GMR, 97.5% 신뢰구간)는 1.75 (1.49, 2.04)로, 우월성 기준(97.5% 신뢰구간 하한 >1)을 만족하였다.

(3) 18세 이상 대상자에서의 스파이크박스주의 기초접종

임상시험(mRNA-1273-P301)은 18세 이상 성인을 대상으로 한 스파이크박스주의 무작위배정, 관찰자-눈가림, 위약대조 3상 임상시험으로 미국에서 수행되었다. 면역저하자, 6개월 이내에 면역억제제를 투여 받은 자, 임신중인 자 및 이전에 SARS-CoV-2에 감염되었던 자는 시험에서 제외되었으며 인간면역결핍바이러스(HIV)에 감염된 안정된 상태의 환자는 시험에 포함되었다.

1차 유효성 평가변수 분석군(Per Protocol Set, PPS)은 SARS-CoV-2에 감염되지 않은 28,207명의 참가자가 포함되었다(백신군 14,134명, 위약군 14,073명). 이 중 98%의 참가자가 1회 투여 후 25일 ~ 35일에 2회 투여를 받았다.

2020년 11월 21일 자료마감일 기준으로 백신 투여 후 추적관찰기간 중앙값은 2회 투여 후 9주로, 코로나 19에 대한 안전성 및 유효성을 평가하기 위해 최대 24 개월간 추적 관찰할 예정이다.

코로나19 확진사례는 역전사-중합효소 연쇄반응(RT-PCR) 및 임상 판정 위원회 판단에 의해 결정 되었다. 2회 투여 14일 이후 코로나19 감염 예방효과는 94.1%였으며 연령별 코로나19 감염 예방 효과는 다음의 표에 제시되었다.

표 2. 백신 유효성 분석 (2회 투여 후 14일 이후에 중증도와 상관 없이 확인된 코로나19 확진사례[1])

| 연령 | 백신군 | | 위약군 | | 백신 유효성% (95% CI2)) |
|---|---|---|---|---|---|
| | 대상자 수 (N) | 코로나19 확진사례(n) | 대상자 수 (N) | 코로나19 확진사례(n) | |
| 전체 | 14,134 | 11 | 14,073 | 185 | 94.1 (89.3, 96.8) |
| 18 ~ 64세 | 10,551 | 7 | 10,521 | 156 | 95.6 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | (90.6, 97.9) |
| 65세 이상 | 3,583 | 4 | 3,552 | 29 | 86.4<br>(61.4, 95.2) |
| 65 ~ 74세 | 2,953 | 4 | 2,864 | 22 | 82.4<br>(48.9, 93.9) |
| 75세 이상 | 630 | 0 | 688 | 7 | 100<br>(NE, 100) |

1) 코로나19 확진은 SARS-CoV-2 바이러스에 대한 역전사-중합효소 연쇄반응(RT-PCR) 양성결과와 최소 2가지 전신증상(발열(≥38), 오한, 근육통, 두통, 인후통, 새로운 후각 및 미각소실) 또는 최소 1가지 호 흡기 증상(기침, 호흡가쁨 또는 호흡곤란, 폐렴의 임상적 또는 방사선학적 증거) 발현에 의해 결정되었다.

2) 백신의 유효성과 95% 신뢰구간은 층화된 Cox proportional hazard model에서 산출되었다. 신뢰구간은 다중성을 보정하지 않았다.

1차 유효성 평가변수 분석군에서 중증 코로나19 감염사례는 백신군에서는 보고되지 않았으며, 위약군에서만 30건이 보고되었다.

이전 SARS-CoV-2 감염 여부에 관계 없이, 2회 투여 후 14일 이후 코로나19 감염 예방효과는 93.6%(95% 신뢰 구간, 88.6, 96.5%)였다.

또한, 1차 유효성 평가변수 하위 분석결과 성별 및 기저질환(중증 코로나19에 대한 위험요인과 관련된 동반질환) 유무에 따른 예방효과는 유사하였다.

(4) 18세 이상 대상자에서의 스파이크박스주의 면역원성- 추가 접종 (0.25mL, 50 micrograms)

진행중인 임상시험(mRNA-1273-P201)은 스파이크박스주의 18세 이상 성인을 대상으로 추가접종의 안전성, 반응원성 및 면역원성을 평가하기 위한 무작위배정, 관찰자-눈가림, 위약-대조, 용량-확정, 2상 임상시험으로 미국에서 수행되었다. 총 198명 대상자는 기초접종을 2회(0.5 mL, 100 마이크로그램, 1개월 간격) 투여 받았다. 공개-라벨 단계에서 기초접종 2회 투여 후 최소 6개월 이후에 추가접종 1회(0.25 mL, 50 마이크로그램)를 투여받은 149명 대상자를 대상으로 하였다.

추가접종 전 대비 추가접종 1회 접종 후 28일차의 중화항체가 기하평균증가율(Geometric Mean Fold Rise, GMFR)은 12.99(95% 신뢰구간 11.04, 15.29)이었다. 기초접종 완료 후 28일차 대비 추가접종 후 28일차의 중화항체가 기하평균비(Geometric Mean Ratio, GMR)는 1.54(95% 신뢰구간, 1.33, 1.78) 이었다.

(5) 12-17세 청소년에서의 스파이크박스주의 기초접종

진행중인 임상시험(mRNA-1273-P203)은 12-17세 청소년을 대상으로 스파이크박스주의 안전성, 반응원성 및 유효성을 평가하기 위한 무작위배정, 위약 대조, 관찰자-눈가림, 2/3상 임상시험으로 미국에서 수행되었다. SARS-CoV-2 바이러스 감염력이 알려진 자는 연구에서 제외되었다.

총 3,732명 대상자는 2:1 비율로 무작위 배정되었으며, 백신 또는 위약을 1개월 간격으로 투여받았다. 백신군과 위약군 사이에 인구통계학적 특성 또는 기초적인 의학적 조건의 유의미한 차이는 없었다.

청소년의 면역원성은 SARS-CoV-2에 감염되지 않은 12-17세(n=340)와 3상 임상시험(mRNA-1273-P301)의 18-25세(n=295) 참가자를 대상으로 백신 2회 투여 28일 후 중화항체가 및 혈청반응률을 평가하였다. 12-17세와 18-25세 참가자의 중화항체가 기하평균비(Geometric Mean Ratio, GMR)는 1.08(95% 신뢰구간, 0.94, 1.24)이었고 혈청반응률 차이는 0.2%(95% 신뢰구간, -1.8, 2.4)로 비열등성 기준(기하평균비의 95% 신뢰구간 하한 >0.67, 혈청반응률 차이에 대한 95% 신뢰구간 하한 >-10%)을 만족하였다.

유효성 분석군(PPS)은 SARS-CoV-2에 감염되지 않은 3,181명의 참가자(백신군 2,139명, 위약군 1,042명)를 포함하였다. 백신 2회 투여 14일 후 코로나19 감염 사례는 백신군에서 0건, 위약군에서 4건이

었다.
(6) 고형장기 이식 수여자에서의 스파이크박스주(엘라소메란, 초기주)의 면역원성
스파이크박스주(엘라소메란, 초기주)의 안전성, 반응원성 및 면역원성은 신장 및 간 이식을 포함한 성인 고형 장기 이식 수여자(SOT)를 대상으로 두 파트로 구성된 3b상 공개 라벨 시험(mRNA-1273-P304)에서 평가되었다. 시험 수행 당시 허가된 용량인 100마이크로그램(0.5mL)의 용량을 투여했다.
파트 A에서는 128명의 SOT 대상자에게 스파이크박스주의 세 번째 용량을 투여했다. 파트 B에서는 159명의 SOT 대상자가 마지막 접종 후 최소 4개월 후에 추가 접종(마지막 접종이 mRNA 백신인 경우 4차 접종, 비mRNA 백신인 경우 3차 접종)을 받았다.
이 시험에서 면역원성은 파트 A는 2회 접종 1개월 후, 3회 접종 1개월 및 6개월 후, 파트 B에서는 추가접종 1개월 후에 초기주 SARS-CoV-2(D614G) 균주를 발현하는 슈도바이러스에 대한 중화 항체를 측정하여 평가했다.
3회 접종한 SOT 대상자는 2회 접종한 SOT 대상자에 비해 혈청반응 기준(베이스라인 또는 LLOQ 대비 4배 이상)에 도달한 대상자의 비율이 더 컸다.
3회 접종한 간 SOT 대상자에게서 관찰된 중화 항체 수준은 접종 전 SARS-CoV-2 음성인 건강한 성인 참가자에게서 관찰된 2회 접종 후 항체수준과 유사했다. 신장 SOT 대상자의 중화 항체 반응은 2회 및 3회 접종 후에 각각 간 SOT 대상자에 비해 낮게 나타났다. 전체 SOT 대상자의 3회 접종 1개월 후 관찰된 중화 항체 수준은 6개월까지 지속되었으며, 항체 수준은 1회 접종 전(베이스라인) 대비 26배, 혈청 반응률은 67%로 유지되었다.
이전에 접종한 백신[mRNA-1273(모더나), BNT162b2 또는 모든 mRNA-백신 조합]에 관계없이 스파이크박스주 4회(추가) 접종 시 3회 접종 후보다 전체 SOT 대상자의 중화항체 반응은 증가되었으나, 신장 SOT 대상자(GMC: 3차(223), 4차(393))는 간 SOT 대상자(GMC: 3차(743), 4차(3946))에 비해 중화항체 반응이 낮게 나타났다.

## ○ 저장방법 및 사용기간

저장방법: 밀봉용기, 냉동(-50°C~-15°C) 보관, 해동된 바이알은 유효기간 내 2℃~8℃에서 30일 동안 보관, 재냉동 불가, 차광보관
사용(유효)기간: 제조일로부터 9개월

## ○ 제조원

| 구분 | 제조원 | 제조국 | 소재지 |
|---|---|---|---|
| 전공정위탁제조<br>(제조의뢰자) | 모더나코리아(주) | 대한민국 | 서울특별시 종로구 새문안로 76, 501호 |
| 일부공정위탁제조<br>(제조자) | ModernaTX, Inc. | 미국 | One Moderna Way Norwood, MA 02062, USA |
| 일부공정위탁제조<br>(제조자) | 삼성바이오로직스 주식회사 | 대한민국 | 인천광역시 연수구 송도바이오대로 300 (송도동, 삼성바이오로직스) |

## 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

## 1.4 허가조건

○ **(재심사) 4년**

*「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제2호나목

○ **(위해성 관리계획)** <붙임 2 참조>

*「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제7조의2

## 1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

## 1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

## 1.7 사전검토

○ 바이오의약품품질관리과-1221('24.8.30.)

## 1.8 검토이력

| 구 분 | 품목허가 | 안전성·유효성 관련 자료 및 기준및시험방법 관련 자료 | 제조및품질관리 기준 관련 자료 | 시험법 관련 자료 | RMP 관련 자료 |
|---|---|---|---|---|---|
| 신청일자 | 2024.7.3. | 2024.7.3. | 2024.7.3. | 2024.7.3. | 2024.7.3. |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 보완요청 일자 | 2024.8.8. | 2024.8.6. | - | 2024.7.31. | 2024.8.7. |
| 보완접수 일자 | 2024.8.23. | 2024.8.26. | - | 2024.8.26. | 2024.8.26. |
| 최종처리 일자 | 2024.9.11. | 2024.9.3. | 2024.9.5. | 2024.8.29. | 2024.9.3. |

[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) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분 > 제1부 > 8. 기타 따로 분류되지 않은 품목

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

## [심사자 종합의견]

- 본 민원은 '12세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의해 발생하는 COVID-19 의 예방'에 대하여 JN.1 단가 백신에 대한 품목허가 민원임
- (독성시험) 스파이크박스제이엔주(사스코로나바이러스-2 mRNA)에 대한 별도의 독성시험은 미제출 하였음. 해당 백신은 기존 백신들과 동일한 LNP 플랫폼 기반으로 제조되었으며, 원형 백신에서 제출된 독성시험 자료를 통해 해당 백신에 대한 독성을 예측할 수 있음. 또한, 스파이크박스제이엔주에 대한 효력시험 기간 동안 새로운 독성 결과는 관찰되지 않았으므로, 스파이크박스제이엔주에 대한 별도의 독성시험 미제출은 인정 가능함
- (효력시험) 마우스에 스파이크박스제이엔주(mRNA-1273.167)로 기초접종 또는 추가접종(3차 또는 5차) 후 ELISA 및 VSV 기반 PSVNA를 통해 면역원성을 평가하였음. 마우스에 스파이크박스제이엔주로 기초접종(1일, 22일) 후 IgG 역가는 접종 전 대비 증가되었으며, XBB.1.5 단가 백신(mRNA-1273.815)과 비교시 JN.1 및 KP.2 변이주에 대한 중화항체 역가가 각각 39배, 34배 증가하였음. 원형 백신으로 기초접종이 완료된 마우스에 스파이크박스제이엔주로 3차 추가 접종(제 54일) 후 접종 전 대비 IgG 역가가 증가되었고, XBB.1.5 단가 백신(mRNA-1273.815)과 비교시 JN.1 및 KP.2 변이주에 대한 중화항체 역가가 각각 3.5배, 4.3배 증가하였음. 원형 백신으로 기초접종 + BA4/5 백신으로 3차 + XBB.1.5 백신으로 4차 접종이 완료된 마우스에 스파이크박스제이엔주로 5차 추가 접종(제 210일) 후 JN.1 및 KP.2 변이주에 대한 중화항체 역가가 XBB.1.5 단가 백신(mRNA-1273.815)과 비교시 각각 4.3배, 3.8배 증가하였음. 종합적으로, 스파이크박스제이엔주 투여 후 IgG 역가가 증가하였으며, 기초접종 및 추가 접종(3차, 5차) 후 JN.1 및 KP.2 변이주에 대한 중화항체가 증가가 관찰되었음. 따라서, JN.1 및 KP.2 변이주에 대한 면역원성은 XBB.1.5 단가 백신보다 스파이크박스제이엔주가 더 적합할 것으로 사료됨. 코로나19 바이러스 변이주(KP.3)의 전세계적 증가((5월5주)24% → (6월3주)40%, WHO) 되고 있으며, 국내의 경우 JN.1은 감소하는 반면, KP.3와 KP.2는 각각 39.8%, 16.1%로 증가하는 추세임(질병관리청, WHO, 7.26). 따라서 현재 국내 우세종인 KP3 변이주에 대한 면역원성 결과를 제출함. 신청품목인 스파이크박스제이엔주(mRNA-1273.167)에 대한 비임상 면역원성 시험에서 이 백신 접종 경험 마우스에 시험 백신을 3차 및 5차 추가접종 또는 접종 무경험 마우스에 기본 접종(2회 투여)으로 투여했을 때 JN.1 및 JN.1 하위계통(JN.1.13.1, KP.2, KP.3 등)에 대해 강력한 중화반응을 유도하였음
- (흡수·분포·대사·배설 시험) 스파이크박스제이엔주(사스코로나바이러스-2 mRNA)에 대한 별도의 약동학시험은 미제출 하였음. 해당 백신은 기존 백신들과 동일한 LNP 플랫폼 기반으로 제조되었으며, 원형 백신에서 제출된 비임상 자료를 통해 흡수·분포·대사·배설 자료를 통해 해당 백신에 대한 결과를 예측할 수 있으므로, 스파이크박스제이엔주에 대한 별도의 약동학 시험 미제출은 인정 가능함
- 제출된 스파이크박스제이엔주의 비임상 면역원성 자료는, 변이체에 일치하는 변이체 대응 백신이 강력한 중화반응을 유도할 뿐만 아니라 모 변이체에서 파생된 광범위한 슈도바이러스 패널에 대해서도 유사한 중화반응을 유도하여, 이전의 변이체 대응 백신에서 관찰된 바와 같이 동종 JN.1 계통 및 관련 하위계통 변이체에 가깝게 일치시킨 스파이크박스제이엔주의 임상적 예방 효과를 제공할 수 있는 교차 중화반응을 나타내어 그 유익성이 예측됨
- 본 품목은 제출된 자료와 그동안 기존 변이주 백신의 국내 사용 경험 등을 근거로 하여 이 약의 안전성·유효성 인정 여부, 최근 우세 균주(KP3, KP2)를 고려 시 이 약의 효과성에 대한 의견에 대한 전문가 자문을 실시함. 신청품목의 안전성 및 효과성은 인정가능하며, 비임상자료에서 KP3, KP2에 대한 JN.1 백신의 중화항체가 형성이 확인되므로 최근 우세 균주(KP3, KP2)에 대해 JN1 백신은 일정 수준 효과를 보일 것으로 예상됨. 임상시험 결과는 추후 제출을 통해 안전성 및 유효성에 대한 확인이 가능함

## [약어 및 정의]

- ACE2(Angiotensin-Converting Enzyme 2)
- AE(Adverse Event) : 이상사례
- CI(Confidence Interval) : 신뢰구간
- CMI(Cell Mediated Immunity, 세포성 면역)
- CSR(Clinical Study Report, 임상시험결과보고서)
- EU(ELISA Unit)
- GCP(Good Clinical Practice) : 임상시험관리기준
- GMC(Geometric Mean Concentration) : 기하평균농도
- GMFR(Geometirc Mean Fold Rise) : 기하평균농도 증가률
- GMT(Geometric Mean Titer) : 기하평균역가
- ICS(Intracellular Cytokines Staining)
- IP(Investigational Product) : 임상시험용의약품
- LLOQ(Lower Limit of Quantification) : 정량한계
- PD(Pharmacodynamics) : 약력학시험
- PK(Pharmacokinetics) : 약동학시험
- PPS(Per Protocol Set) : 계획서 순응군
- SAE(Serious AE) : 중대한 이상사례
- SCR(Seroconversion Rate) : 혈청양전률
- Solicited AE :예측된 이상사례
- SRR(Seroresponse Rate) : 혈청반응률
- Unsolicited AE : 예측되지 않은 이상사례

# 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

## 1.1. 제품정보

- 제품명 : 스파이크박스제이엔주(사스코로나바이러스-2 mRNA 백신)
- 신청 효능효과 : 12세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나19의 예방
- 약리작용 기전 : 지질 나노입자로 제형화된 뉴클레오시드 변형 mRNA 백신으로 숙주세포에 RNA를 주입하여 SARS-CoV-2 항원을 발현하여 S항원에 대한 면역반응 유도

## 1.2. 기원 및 개발경위

- 12세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의해 발생하는 COVID-19 의 예방에 대하여 JN.1 단가백신에 대한 품목허가 신청 건으로 임상시험 자료 제출없이 마우스 효력시험 결과를 기반으로 허가신청함

## 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 생략

## 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 생략

## 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 생략

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

## 2.1. 원료의약품(Drug substance)

### 2.1.1. 일반정보

- 주성분: 사스코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(SARS-CoV-2 JN.1 mRNA)(숙주: DIG315, 벡터: PL-041563)

### 2.1.2 원료의약품 시험항목

| |
|---|
| ■pH □단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 □역가(감염력) ■확인<br>■기타 (성상, 미생물한도, 순도, RNA 캡슐화, 시험관 내 단백질 발현, 지질 확인, 지질 함량, 지질 유연물질, 평균입자크기, 다분산성, 함량) |

## 2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- SM-102, 콜레스테롤, DSPC, PEG2000-DMG, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄, 트리스염산염, 아세트산, 아세트산나트륨 삼수화물, 백당, 주사용수

### 2.2.2. 완제의약품 시험항목

| |
|---|
| 최종원액<br>□pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제 □엔도톡신 □역가 □확인<br>■기타(미생물한도) |
| 완제의약품<br>■pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제<br>■엔도톡신 ■역가(시험관 내 단백질 발현) □이상독성부정 □함습도 ■확인<br>■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성)<br>■기타(순도, 함량, RNA캡슐화비율, 지질확인, 지질함량, 지질 유연물질, 지질나노입자 크기 및 다분산도, 삼투압) |

## 3. 안정성에 관한 자료

### 3.1. 원료의약품의 안정성

| 시험종류 | 시험조건 | 용기형태/재질 | 결과 |
|---|---|---|---|
| 장기보존시험 | -90~-60℃ | Bag/ULDPE | 적합 |
| 가속시험 | 5±3℃ | | |

### 3.2. 완제의약품의 안정성

| 시험종류 | 시험조건 | 용기형태/재질 | 결과 |
|---|---|---|---|
| 장기보존시험 | -20±5℃<br>-50~-30℃ | 바이알/유리 | 적합 |
| 가속시험 | 5±3℃ | | |
| 가혹시험 | 25±2℃ | | |

### 3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

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

## 4. 독성에 관한 자료

- 스파이크박스제이엔주(사스코로나바이러스-2 mRNA 백신)에 대한 별도의 독성시험 미제출

### 4.1. 독성에 대한 심사자 의견

- 스파이크박스제이엔주는 이전 원형 스파이크박스주를 비롯한 변이백신과 동일한 '플랫폼 개념'전략으로 동일한 LNP mRNA 기반 플랫폼으로 개발되었음. 제이엔주 변이주에 대한 독성시험은 원형 백신 자료에서 유추가 가능하므로, 별도의 제이엔주에대한 독성시험 미수행에 대해 인정 가능함

# 5. 약리작용에 관한 자료

## 5.1. 약리작용시험 개요

| 시험항목 | | 동물종 | 투여용량 | 사용물질 | GLP 준수 |
|---|---|---|---|---|---|
| 기초접종 | 마우스에 JN.1 단가 백신으로 기초 접종 후 면역원성 평가 | BALB/c 마우스 (n=8/group) | IM, 기초접종(1μg) 1일, 22일 | PBS(대조)<br>mRNA-1273.815(XBB.1.5/XBB1.9.1)<br>mRNA-1273.167(JN.1) | × |
| 추가접종 | 마우스에 JN.1 단가 백신으로 3차 접종 후 면역원성 평가 | BALB/c 마우스 (n=8/group) | IM, 기초접종(1μg) :1일, 22일 추가접종(0.5μg) 3차: 54일 | (기초접종)<br>PBS(대조)<br>mRNA-1273(원형)<br>(3차 접종)<br>mRNA-1273.815(XBB.1.5/XBB1.9.1)<br>mRNA-1273.167(JN.1) | × |
| | 마우스에 JN.1 단가 백신으로 5차 접종 후 면역원성 평가 | BALB/c 마우스 (n=8/group) | IM, 기초접종(1μg) :1일, 22일 추가접종(0.5μg) 3차: 106일 4차: 187일 5차 210일 | (기초접종)<br>PBS(대조)<br>mRNA-1273(원형)<br>(3차 및 4차 접종)<br>mRNA-1273.222(원형+BA.4/5)<br>mRNA-1273.815(XBB.1.5/XBB1.9.1)<br>(5차 접종)<br>mRNA-1273.167(JN.1) | × |

## 5.2. 효력시험

### 5.2.1. In Vivo

- 군당 8마리 BALB/c 마우스에 PBS 또는 1μg mRNA 백신으로 기초 접종(IM; 1일, 22일) 후 면역원성 평가함. 기초 접종 후 mRNA-1273.167 투여그룹은 높은 IgG 역가 반응을 보임. RNA-1273.167을 투여받은 마우스는 JN.14과 KP.2 변이를 강력하게 중화시킴. mRNA-1273.815는 XBB.1.5 균주를 효과적으로 중화했지만 JN.1 또는 KP.2 균주를 효과적으로 중화하지 않음.
- 군당 8마리 BALB/c 마우스에 PBS 또는 원형 백신(mRNA-1273)으로 기초 접종 투여(IM; 제1일, 제22일)하고 약 4주 후 XBB.1.5 단가 백신(mRNA-1276.815) 또는 JN1 단가 백신(mRNA-1273.167)으로 3차 추가접종 후 면역원성 평가함. mRNA-1273.815로 추가 접종한 마우스는 3차 접종 전 그룹대비 약 2.4배 증가, mRNA-1273.167로 추가 접종한 마우스는 3차 접종 전 대비 약 2배 증가하였음. 두 백신 유사한 IgG 역가 반응을 보임. XBB.1.5 단가 백신(mRNA-1273.815)으로 추가 접종한 마우스는 XBB.1.5에 대해 높은 중화 항체 역가를 보였고 JN.1 및 KP.2에 대해 낮은 역가가 측정됨. JN.1 단가 백신(mRNA-1273.167)으로 추가 접종한 마우스는 2주 후(제 69일)에 JJN.1 및 KP.2 변이주에 대해 높은 중화항체 역가를 보임(3차 투여 전 대비 >10배)
- 군당 8마리 BALB/c 마우스에 원형 백신(mRNA-1273)으로 기초 접종 후 mRNA-1273.222(BA.4/5) 백신으로 3차, mRNA-1273.815(XBB.1.5) 백신으로 4차 접종 후 mRNA-1273.815(XBB.1.5) 백신 또는 mRNA-1273.167(JN.1) 백신으로 5차 접종 후 면역원성 평가함. XBB1.5 단가 백신(mRNA-1273.815)으로 4차 추가 접종한 마우스에 JN.1 단가 백신(mRNA-1273.167)로 5차 추가 접종시 JN.1과 KP.2 변이주에 대해 각각 2.5배, 1.7배 증가했지만, XBB.1.5 변이주에 대해서 증가하지 않음. 반면, XBB.15 단가 백신(mRNA-1273.815) 백신으로 5차 추가 접종은 변이주에 대해 추가로 역가를 높이지 않음

## 5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당사항 없음

### 5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 스파이크박스제이엔주(사스코로나바이러스-2 mRNA 백신)에 대한 별도의 흡수·분포·대사·배설은 미제출

### 5.4.1. 흡수・분포・대사・배설에 대한 심사자 의견

- 스파이크박스제이엔주는 이전 원형 스파이크박스주를 비롯한 변이백신과 동일한 '플랫폼 개념' 전략으로, 동일한 LNP mRNA 기반 플랫폼으로 개발되었음. 해당 ADME 자료는 원형 백신 자료에서 유추가 가능하므로, 제이엔주에 대한 별도의 ADME 미수행에 대해 인정 가능함

### 5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 마우스에 스파이크박스제이엔주(mRNA-1273.167)로 기초접종 또는 추가접종(3차 또는 5차) 후 ELISA 및 VSV 기반 PSVNA를 통해 면역원성을 평가하였음
- 마우스에 스파이크박스제이엔주로 기초접종(제 1일, 22일) 후 IgG 역가는 접종 전 대비 증가되었으며, XBB.1.5 단가 백신(mRNA-1273.815)과 비교시 JN.1 및 KP.2 변이주에 대한 중화항체 역가가 각각 39배, 34배 증가하였음
- 원형 백신으로 기초접종이 완료된 마우스에 스파이크박스제이엔주로 3차 추가 접종(제 54일) 후 접종 전 대비 IgG 역가가 증가되었고, XBB.1.5 단가 백신(mRNA-1273.815)과 비교시 JN.1 및 KP.2 변이주에 대한 중화항체 역가가 각각 3.5배, 4.3배 증가하였음
- 원형 백신으로 기초접종 + BA4/5 백신으로 3차 + XBB.1.5 백신으로 4차 접종이 완료된 마우스에 스파이크박스제이엔주로 5차 추가 접종(제 210일) 후 JN.1 및 KP.2 변이주에 대한 중화항체 역가가 XBB.1.5 단가 백신(mRNA-1273.815)과 비교시 각각 4.3배, 3.8배 증가하였음
- 종합적으로, 스파이크박스제이엔주 투여 후 IgG 역가가 증가하였으며, 기초접종 및 추가 접종(3차, 5차) 후 JN.1 및 KP.2 변이주에 대한 중화항체가 증가가 관찰되었음. 따라서, JN.1 및 KP.2 변이주에 대한 면역원성은 XBB.1.5 단가 백신보다 스파이크박스제이엔주가 더 적합할 것으로 사료됨
- 코로나19 바이러스 변이주(KP.3)의 전세계적 증가((5월5주)24% → (6월3주)40%, WHO)되고 있으며, 국내의 경우 JN.1은 감소하는 반면, KP.3와 KP.2는 각각 39.8%, 16.1%로 증가하는 추세임(질병관리청, WHO, 7.26). 따라서 현재 국내 우세종인 KP3 변이주에 대한 면역원성 결과를 제출하였으며, JN.1 백신으로 기초접종 또는 추가접종 후 JN.1 및 JN.1 하위계통(JN.1.13.1, KP.2, KP.3 등)에 대해 강력한 중화반응을 유도하는 것을 확인하였음

## 6. 임상시험성적에 관한 자료

- 본 품목은 제출된 자료와 그동안 기존 변이주 백신의 국내 사용 경험 등을 근거로 하여 신청품목의 안전성 및 효과성은 인정가능하며 임상시험 결과는 추후 제출을 통해 안전성 및 유효성에 대한 확인이 가능함

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 영국('24.9.3), 일본('24.8.23.), 유럽('24.9.10.) 등

## 8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

## [붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

### □ 품목 개요

| | | | |
|---|---|---|---|
| **회사명** | 모더나코리아(주) | **허가일** | 2024.9.11. |
| **제품명** | 스파이크박스제이엔주(사스코로나바이러스-2 mRNA 백신) | **위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)** | Ver.7.0, '24.8.1. |
| **주성분 및 함량** | 사스코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(SARS-CoV-2 JN.1 mRNA)(숙주: DIG315, 벡터: PL-041563) 0.065 밀리그램 | | |
| **효능·효과** | 12세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나19의 예방 | | |

### □ 안전성 검토항목 및 조치계획

| 안전성 검토항목 | 의약품 감시계획 | 위해성 완화 조치방법* |
|---|---|---|
| **1. 중요한 규명된 위해성** | | |
| 심근염 및 심장막염 | · 일반적인 의약품 감시활동<br>· 추가적인 의약품 감시활동 | · 첨부문서<br>· 환자용 사용설명서<br>· 전문가용 설명서 |
| **2. 중요한 잠재적 위해성** | | |
| - | - | - |
| **3. 중요한 부족정보** | | |
| 임부 및 수유부에서의 사용 | · 일반적인 의약품 감시활동<br>· 추가적인 의약품 감시활동 | · 첨부문서<br>· 환자용 사용설명서 |
| 장기 안전성 | · 일반적인 의약품 감시활동<br>· 추가적인 의약품 감시활동 | · 없음 |

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)