# 의약품 품목허가 보고서

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **접수일자** | | 2022.05.02. | **접수번호** | 20220083877 |
| **신청구분** | | 신약(□ 최초, ■ 변경) | | |
| **신 청 인 (회사명)** | | 모더나코리아(주) | | |
| **제 품 명** | | 모더나스파이크박스주(사스코로나바이러스-2 mRNA 백신) | | |
| **주성분명 (원료의약품등록 번호)** | | 사스 코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(숙주: DIG315, 벡터: PL-022856) | | |
| **제조/수입 품목** | | □ 제조 ■ 수입 | **전문/일반** | ■ 전문 □ 일반 |
| **제형/함량** | | 제형 : 현탁액주사제<br>함량 : 1 바이알(6.3mL) 중 사스 코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(숙주: DIG315, 벡터: PL-022856) 1.26 mg,<br>1 바이알(8.0mL) 중 사스 코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(숙주: DIG315, 벡터: PL-022856) 1.60 mg | | |
| **신청 사항** | **효능효과** | 6세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나19의 예방 | | |
| | **용법용량** | 1. 투여 용량<br><br>기초접종<br>12세 이상<br>이 약은 0.5 mL씩(각 100 마이크로그램) 4주 간격으로 2회 투여한다.<br><br>6세-11세<br>이 약은 0.25 mL씩(각 50 마이크로그램) 2회 투여한다.<br>2회 투여는 1회 투여를 받은 지 1개월 이후에 투여할 수 있다(사용상의 주의사항 ’ 4. 일반적 주의’ 및 ’ 12. 전문가를 위한 정보의 1) 약리작용’ 를 참조한다.).<br><br>면역기능 저하자<br>18세 이상의 고형장기를 이식 받은 자, 또는 면역 저하와 동등한 수준의 상태를 진단받은 자는 최초 2회 투여 최소 28일 이후에 3회 투여 (0.5 mL, 100 마이크로그램)를 받을 수 있다.<br><br>추가접종<br>18세 이상<br>이 약의 추가접종은 기초접종을 2회 투여 받은 지 최소 6개월 이후에 0.25 mL (50 마이크로그램)를 근육주사로 투여할 수 있다.<br><br>호환성 | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 기초접종<br>이 약과 허가된 다른 코로나 19 백신과의 호환성은 확립되지 않았다.<br>12 세 이상이며 이 약으로 1회 투여(0.5 mL, 100 마이크로그램)를 받은 자는 기초접종 일정을 완료하기 위해 이 약으로 2회 투여(0.5 mL, 100 마이크로그램)를 받아야 한다.<br>6-11세 소아이며 이 약으로 1회 투여(0.25 mL, 50 마이크로그램)를 받은 자는 기초접종 일정을 완료하기 위해 이 약으로 2회 투여(0.25 mL, 50 마이크로그램)를 받아야 한다.<br><br>18세 이상 추가접종<br>이 약의 추가접종 투여(0.25 mL, 50 마이크로그램)는 허가된 다른 코로나 19 백신으로 기초접종을 완료한 후 교차로 투여할 수 있다. 교차 추가접종의 투여 대상과 투여 간격은 이 약의 추가접종에 대한 허가사항에 따른다.<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. | | |
| 최종 허가 사항 | 허가일자 | 2023.01.09. | | |
| | 효능·효과 | 붙임 참조 | | |
| | 용법·용량 | 붙임 참조 | | |
| | 사용상의 주의사항 | 붙임 참조 | | |
| | 저장방법 및 사용기간 | 붙임 참조 | | |
| | 허가조건 | 붙임 참조 | | |
| 국외 허가현황 | | 미국 긴급사용승인( '20.12.18.)<br>유럽 조건부허가( '21.01.06.) | | |
| 허가부서 | | 첨단제품허가담당관 | 허가담당자 | 김남수 첨단제품허가담당관, 남주선 연구관, 정모아 주무관 |
| 심사부서 | | 신속심사과(혁신제품심사팀) 등 | 심사담당자 | (임상) 김희성 과장, 김지현 연구관, 박지영 전문관, 엄소영 주무관, 최영주 과장, 김문신 연구관, 정지원 심사원<br>(위해성관리계획) 김은주 과장, 김영림 연구관, (이진영 주무관), 권도연 주무관 김희성 과장, 김지현 연구관, 정아영 심사원 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| GMP*<br>평가부서 | - | GMP<br>담당자 | - |

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

## 1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

| |
|---|
| 6세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나19의 예방 |

○ 용법·용량

**1. 투여 용량**
1) 12세 이상
이 약은 0.5 mL씩(각 100 마이크로그램) 4주 간격으로 2회 투여한다.
2) 6세-11세
이 약은 0.25 mL씩(각 50 마이크로그램) 4주 간격으로 2회 투여한다.
3) 면역기능 저하자
18세 이상의 고형장기를 이식 받은 자, 또는 면역 저하와 동등한 수준의 상태를 진단받은 자는 최초 2회 투여 최소 28일 이후에 3회 투여 (0.5 mL, 100 마이크로그램)를 받을 수 있다.
이 약과 다른 COVID-19 백신과의 호환성에 대한 자료는 없다. 이 약으로 1회 투여를 받은 사람은 기초접종 일정을 완료하기 위해 이 약으로 2회 투여를 받아야 한다.
추가접종
18세 이상
이 약의 추가접종은 기초접종을 완료하고 최소 3개월 이후에 0.25 mL (50 마이크로그램)를 근육주사로 투여한다

**2. 투여 방법**
이 약은 근육주사로 투여하며, 가급적 위팔 삼각근에 투여한다.
혈관내, 피하 또는 피내 주사해서는 안 된다.
동일한 주사기로 다른 백신 또는 약물과 혼합해서 사용해서는 안 된다.
투여관련 주의사항은 사용상의 주의사항 ’ 10. 적용상의 주의’ 를 참조한다.

○ 사용상의 주의사항

**1. 다음 환자에는 투여하지 말 것**
이 약의 주성분 또는 구성성분에 과민증이 있는 자

**2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것**
1) 급성 중증 열성 질환이 있는 자(급성 중증 열성질환 또는 급성 감염이 있는 경우, 백신 접종을 연기해야 한다. 경미한 감염 또는 미열로 접종을 연기할 필요는 없다.)
2) 항응고제를 투여중이거나, 혈소판감소증 또는 기타 혈액응고장애(예: 혈우병)가 있는 환자(근육주사 시 출혈이 있을 수 있으므로 주의하여 투여해야 한다.)

**3. 약물이상반응**

1) 안전성 자료 요약

(1) 18세 이상

이 백신의 안전성은 진행중인 3상 임상시험(mRNA-1273-P301)에서 평가되었다. 18세 이상 성인 총 30,351명이 이 백신(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 이상사례는 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 이상사례는 경증 또는 중등증으로 수일내에 소실되었다. 이상사례 발현빈도 및 중증도는 1회 투여시 보다 2회 투여시에 더 증가하였고, 고령자(65세 이상)에서 반응원성 사례의 빈도가 약간 더 낮았다.

(2) 12-17세 청소년

청소년에서의 안전성 자료는 미국에서 진행중인 무작위배정, 위약-대조, 관찰자-눈가림, 2/3상 임상시험(mRNA-1273-P203)에서 수집되었다. 이 약을 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 이상반응은 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.

(3) 6-11세 소아

소아에서의 안전성 자료는 미국과 캐나다에서 진행중인 임상 2-파트, 무작위배정, 관찰자-눈가림 2/3상 임상시험(mRNA-1273-P204)에서 수집되었다. 파트 1은 안전성, 용량-선택 및 면역원성 평가를 위한 공개-라벨 단계 시험으로 이 약을 최소 1회 이상 투여받은 6-11세 380명을 대상으로 수행되었다. 파트 2는 안전성 평가를 위한 위약-대조 단계 시험으로 이 약을 최소 1회 이상 투여 받은 6-11세 4,016명을 대상으로 수행되었다(백신군 3,012명, 위약군 1,004명). 파트 1에서의 대상자는 파트 2에 참여하지 않았다. 인구통계학적 특성은 백신군과 위약군 사이에서 유사하였다.

가장 흔하게 보고된 이상반응은 주사 부위 통증(98.4%), 피로(73.1%), 두통(62.1%), 근육통(35.3%), 오한(34.6%), 오심/구토(29.3%), 액와 종창/압통(27.0%), 열(25.7%), 주사 부위 홍반(24.0%), 주사 부위 종창(22.3%), 관절통(21.3%)이었다.

(4) 추가접종

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 이상반응 프로파일은 기초접종의 2회 투여에서와 유사하였다.

2) 임상시험에서의 이상사례 요약표

임상시험 중 관찰된 이상사례를 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), 빈도불명 (기존의 자료로 평가할 수 없음).

표 1: 임상시험에서의 이상사례

| MedDRA | 빈도 | 이상사례 |
|---|---|---|

| 기관계 분류 | | |
|---|---|---|
| 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>지각이상 |
| 위장관 | 매우 흔하게 | 오심/구토 |
| | 흔하게 | 설사 |
| | 흔하지않게 | 복통[3)] |
| 피부 및 피하 조직 | 흔하게 | 발진 |
| | 흔하지않게 | 두드러기 |
| 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>주사부위 종창<br>주사 부위 홍반 |
| | 흔하게 | 주사 부위 두드러기<br>주사 부위 발진<br>주사부위반응지연[4)] |
| | 흔하지 않게 | 주사 부위 소양증 |
| | 드물게 | 얼굴종창[5)] |

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 보고되었다. 백신군에 서는 2회 투여 22일, 28일, 32일차에 발생했다.
3) 6~11세 소아에서 복통이 관찰되었다(백신군 5건 및 위약군 0건)
4) 반응 발생일 중앙값 초회 투여 후 9일, 2차 투여 후 11일. 반응 기간 중앙값 초회 투여 및 2차 투여 모두 4일
5) 백신군에서 얼굴종창에 대한 중대한 이상사례 2건이 보고되었다. 2건 모두 피부에 필러 투여이력이 있었으며 백신 투여 후 1일 및 2일에 보고되었다.
3상 임상시험(mRNA-1273-P301)에서 자료마감일(2020.11.21.) 기준으로 백신군에서 자율신경계불균형(1건), 난치성 오심 및 구토(각 1건), 류마티스 관절염(1건), B세포 소림프구성 림프종(1건), 운동시 호흡곤란 및 말초부종(각 1건), 얼굴종창(2건)의 중대한 약물이상반응(총 9건)이 보고되었다.

3) 시판 후 안전성 자료

시판 후 수집된 안전성 자료에서 다음의 이상사례가 보고되었다.

심혈관계 질환: 심근염 및 심장막염
피부 및 피하조직: 다형성 홍반
전신 및 투여 부위 병태: 주사받은 사지의 광범위한 종창

**4. 일반적 주의**

1) 과민증 및 아나필락시스

아나필락시스가 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

이 약 투여 후 매우 드물게 심근염 및 심장막염 사례가 보고되었다. 이러한 사례는 일반적으로 젊은 남성에서 더 자주 발생했으며, 주로 투여 후 14일 이내에 그리고, 두 번째 백신 투여 후 더 자주 발생했다. 백신 투여 후 발생한 심근염 및 심장막염의 경과는 일반적인 심근염 또는 심장막염과 다르지 않다.

보건의료전문가는 심근염과 심장막염의 징후와 증상에 주의를 기울여야 한다.

이 약 투여 후 (급성 및 지속성)흉통, 숨참 또는 두근거림과 같은 심근염 또는 심장막염을 나타내 는 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 징후과 증상에 주의를 기울여야 한다. 모세혈관 누출 증후군에 대한 병력이 있는 사람은 적절한 의료전문가의 협조를 받아 접종계획을 세워야 한다.

5) 면역기능이 저하된 사람

면역억제 요법중인 경우를 포함하여 면역기능이 저하된 사람에서 백신의 유효성, 안전성 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. 백신 2회 투여 후 14일까지는 완전한 예방효과가 나타나지 않을 수 있다.

8) 운전 및 기계사용 능력에 미치는 영향

이 백신은 운전 및 기계사용 능력에 거의 영향을 미치지 않는다. 다만, '3. 약물이상반응' 항에 기재된 일부 증상에 의해 운전 또는 기계사용 능력에 일시적으로 영향을 미칠 수 있다.

**5. 상호작용**

약물상호작용에 대한 시험은 수행되지 않았다. 이 약과 다른 백신의 병용투여는 연구된 바 없다.

**6. 임부, 수유부 및 가임여성에 대한 투여**

1) 임부

임부에 대한 이 백신의 사용 경험은 제한적이다. 동물 시험에서 임신, 배태자 발달, 분만 또는 출생후 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**

6세 미만의 소아에 대한 이 백신의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으며 관련 자료가 없다.

**8. 고령자에 대한 투여**

65세 이상의 고령자에게 용량 조절이 필요하지 않다.

**9. 과량투여 시의 처치**

과량투여 사례는 보고된 바 없다. 과량투여 시, 개별적으로 생체기능을 모니터링하여 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 전에 바이알을 부드럽게 회전(swirl) 시킨다.

3) 이 약은 다회투여용 바이알이며 1개의 바이알에는 표시된 투여 횟수분 이상이 과충전 되어 있다. 1회 용량(0.5 mL)에는 100 마이크로그램, 1회 용량(0.25 mL)에는 50 마이크로그램의 코로나19 mRNA 백신(지질 나노입자에 삽입된 형태)이 들어있다.

4) 각 주사 시, 새로운 멸균 주사바늘과 멸균주사기를 사용하여 바이알에서 1회 투여 용량인 0.5 mL 또는 0.25 mL를 주사기로 취한 약은 바로 사용해야 한다.

5) 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(0.5 mL 또는 0.25 mL)이 취해지지 않았거나, 변색 또는 이물질이 육안으로 관찰되면 해당 백신을 투여해서는 안 된다.

6) 백신의 이력을 추적하기 위해 접종하는 백신의 이름과 제조번호가 명확히 기록되어야 한다.

**11. 보관 및 취급상의 주의사항**

1) 냉동 보관 (-25 ~ -15℃)하고, 드라이아이스 또는 -40℃ 이하에서는 보관하지 않는다. 차광을 위해 바이알을 본래의 상자 안에 두고 보관한다.

2) 냉동 보관된 바이알을 해동시 냉장고(2 ~ 8℃)에서 약 2시간 30분 또는 실온(15 ~ 25℃)에서 약 1시간이 소요될 수 있다. 냉장고에서 해동된 바이알은 투여 전에 실온에서 약 15분간 두어 실온이 되게 한다.

3) 한번 해동된 백신은 다시 냉동해서는 안된다.
4) (해동 후 미개봉 백신) 차광상태로 2 ~ 8℃에서 최대 30일 동안 보관할 수 있으며, 8 ~ 25℃에서 최대 12시간 동안 보관할 수 있다.
5) (해동 후 개봉 백신) 2 ~ 25℃에서 6시간 동안 물리 화학적으로 안정하나, 미생물 오염 등을 고려하여 즉시 사용해야 한다. 6시간 이내 사용하지 않은 경우 즉시 폐기한다.

○ 사용상의 주의사항(전문가를 위한 정보)

**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) 기초접종

① 18세 이상 성인에서의 유효성

진행중인 임상시험(mRNA-1273-P301)은 18세 이상 성인을 대상으로 한 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 인간 면역결핍바이러스(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 추적관찰 기간 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 결정되었다. 2회 투여 14일 이후 코로나19 감염 예방효과는 94.1%였으며 연령별 코로나19 감염 예방효과는 다음의 표에 제시되었다.

표 2. 백신 유효성 분석 (2회 투여 후 14일 이후에 중증도와 상관 없이 확인된 코로나19 확진사례1))

| 연령 | 백신군 | | 위약군 | | 백신 유효성 % (95% CI[2)]) |
|---|---|---|---|---|---|
| | 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 (61.4, 95.2) |
| 65 ~ 74세 | 2,953 | 4 | 2,864 | 22 | 82.4 (48.9, 93.9) |
| 75세 이상 | 630 | 0 | 688 | 7 | 100 (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 호흡기 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.

② 12-17세 청소년에서의 면역원성 및 유효성
진행중인 임상시험(mRNA-1273-P203)은 12-17세 청소년을 대상으로 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 4건이었다.

③ 6-11세 소아에서의 면역원성 및 유효성
진행중인 임상시험(mRNA-1273-P204)은 6-11세 소아를 대상으로 이 약의 안전성, 반응원성 및 유효성을 평가하기 위한 무작위배정, 위약-대조, 관찰자-눈가림 2/3상 임상시험으로 미국과 캐나다에서 수행되었다. SARS-CoV-2 바이러스 감염력이 알려진 자는 연구에서 제외되었다. 총 4,016 대상자는 3:1 비율로 무작위 배정되었으며, 백신 또는 위약을 1개월 간격으로 투여받았다. (자료마감일 2021년 11월 10일)
소아의 면역원성은 SARS-CoV-2에 감염되지 않은 6-11세(n=319)와 3상 임상시험(mRNA-1273-P301)의 18-25세(n=295) 참가자를 대상으로 2회 투여 후 28일 후 중화항체가와 혈청반응률을 평가하였다. 6-11세와 18-25세 참가자의 중화항체가 기하평균비(GMR)는 1.239(95% 신뢰구간 1.072, 1.432)이었고 혈청반응률 차이는 0.1%(95% 신뢰구간 -1.9, 2.1)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 3,497명의 참가자(백신군 2,644명, 위약군 853명)를 포함하였다. 백신 2회 투여 14일 후 코로나19 감염 사례는 백신군에서 3건, 위약군에서

3건이었다.

추가접종을 받은 대상자에서의 면역원성
진행중인 임상시험(mRNA-1273-P201)은 18세 이상에 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 대상자 149명(PPS)에서 추가접종 후 29일차의 중화항체가 기하평균배수[Geometric Mean Fold Rise, GMFR]는 기초접종 완료 후 29일차 대비 1.54(95% 신뢰구간, 1.33, 1.78)이었다.

3) 비임상 정보
반복투여독성 및 생식발생독성 시험자료에서 특이할 만한 유해성은 관찰되지 않았다.
(1) 일반 독성
랫드에서 수행한 mRNA 플랫폼의 일반 독성 연구에서 일시적이고 가역적인 주사부위 종창과 홍반, 혈액(생화)학적 수치(호산구 증가, 활성화부분트롬보플라스틴시간 및 피브리노겐 증가 등)의 일시적이고 가역적인 변화가 관찰되었다

(2) 유전 독성/발암성
이 약의 지질나노입자 성분인 SM-102에 대하여 시험관 내 및 생체 내 유전독성시험결과, 사람에 대한 유전독성은 낮을 것으로 예측되었다. 발암성 연구는 수행되지 않았다.

(3) 생식 독성
생식발생독성시험에서, 암컷 랫드에게 사람에서의 1회 투여량(mRNA 100 ug/0.2 mL)을 교배 28일 전부터 임신 13일 사이에 총 4회 투여하였다. 교배 전부터 시험이 끝날 때(수유 21일)까지 모체, 태자 및 출생자에서 SARS-CoV-2 중화항체 반응이 나타났다. 암컷 수태능, 임신, 배태자 또는 출생자 발달에 대한 백신 관련 영향은 없었다. 이 약의 태반통과 또는 모유분비에 대한 자료는 없다.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법: 밀봉용기, 냉동(-25~-15℃) 보관, 차광 보관
사용기간: 제조일로부터 9개월

## 1.3 검토이력

| 구 분 | 품목허가 | 안전성·유효성 및 기준및시험방법 관련 자료 | RMP 관련 자료 | 제조및품질관리 기준 관련 자료 | 원료의약품등록 관련 자료 |
|---|---|---|---|---|---|
| 신청일자 | ‘22.5.2. | ‘22.5.2. | ‘22.5.2. | - | 해당없음 |
| 보완(1차) 요청일자 | ‘22.6.30. | ‘22.6.24. | ‘22.6.29. | - | 해당없음 |
| 보완(1차) 접수일자 | ‘22.11.11. | ‘22.11.14. | ‘22.11.14. | - | 해당없음 |
| 보완(2차) 요청일자 | ‘22.12.6. | ‘22.11.22. | ‘22.12.2. | - | |
| 보완(2차) 접수일자 | ‘22.12.16. | ‘22.12.19. | ‘22.12.19. | - | |
| 최종처리 일자 | ‘23.1.9. | ‘22.12.22. | ‘23.1.4. | - | 해당없음 |

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

# [붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

## 【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) [별표1] > 제1부 > Ⅲ. 당해품목 허가변경 > 1. 새로운 효능・효과, 2. 새로운 용법・용량

| 구분 \ 제출자료 | 자 료 번 호 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 비고 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 제출자료 1. | ○ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | ○ | × | △ | × | ○ | × | ○ | ○ | | | | | | | |
| 제출자료 2. | ○ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | △ | △ | × | △ | × | ○ | × | ○ | ○ | | | | | | | |
| 제출여부 | ○ | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | ○ | x | ○ | ○ | | | | | | | |
| 면제사유 | 제5호가목 효력시험에 관한 자료, 기허가된 적응증과 유사한 질환 특성 및 약물의 동일한 작용기전을 고려하여 기허가시 제출된 자료로 갈음. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가현황 등에 관한 자료
8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

## [심사자 종합의견]

- 신청품목은 ‘18세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의해 발생하는 COVID-19 의 예방’에 대하여 품목허가되었으며, 본 변경허가 신청 건은 ‘6~<12세 소아’, ‘12~<18세 청소년’대상 효능효과, 용법용량 확대와, ‘18세 이상 추가접종(3차투여)’에 대한 용법·용량 변경신청 건임

**<6~<12세 소아>**

- 6~<12세 소아 효능효과 추가를 위하여 제출된 임상시험자료는 1편(P204)이 제출되었으며, 자료 분석 마감일은 2021.11.10.이었음
- P204 시험은 6개월 이상 12세 미만의 건강한 소아 대상으로 백신의 안전성, 내약성, 반응원성, 효과성 평가를 위한 2 파트, 무작위배정, 관찰자-눈가림, 위약대조 2/3상 임상시험으로, 파트 1은 공개, 용량 증량, 연령 점감이고, 파트 2는 무작위배정, 관찰자 눈가림, 위약 대조 확장 단계임
- Part 1에서의 백신 FAS군은 총 751명(50ug 380명, 100ug 371명)이었으며 면역원성 및 반응원성을 통해 최종 투여용량은 50ug으로 결정함
- Part 2에서 총 4,016명의 시험대상자가 50ug의 mRNA-1273 백신 또는 위약을 투여받도록 무작위배정(3:1)되었으며 총 4,016명(백신군 3,012명, 위약군 1,004명)임
- 유효성 평가는 최초 허가 시 임상시험과 동일하게 “P301 증례 정의”를 적용한 코로나19 감염 예방효과로 평가하였으며, SARS-CoV-2에 감염되지 않은 3,497명의 참가자(백신군 2,644명, 위약군 853명)에서 백신 2회 투여 14일 후 코로나19 감염 사례는 백신군은 3건(0.1%)(발생률 5.040/1000인년), 위약군은 3건(0.4%)(발생률 16.262/1000인년)이었으며 코로나19 감염 예방효과는 69.0%였음.
- 소아군에서 인구학적 특성은 백신군과 위약군은 균형을 이루었음
- 면역원성과 관련하여, 6~<12세에서의 중화항체(pseudo)에 대한 GMR은 P301시험에서의 18~25세 젊은 성인군의 1.239(95%CI 1.072, 1.432)로 95%CI 하한>0.65을 만족하였으며, SRR 차이 0.1(95%CI -1.9, 2.1)로 95%CI 하한>-10%의 사전 정의한 기준을 만족하였음
- 6~<12세 연령의 반응원성의 중증도는 경증 또는 중등증으로 대부분 투여 후 1~3일 발현되어 7일 이내에 해소되었음. 이러한 결과는 18세 이상 성인에서의 연령 평가결과와 유사하였음.
- 가장 빈번하게 보고된 예측된 이상반응으로 주사부위 통증(98.4%), 피로(73.1%), 두통(62.1%), 근육통(35.3%), 오한(34.6%), 메스꺼움/구토(29.3%), 겨드랑이 부기/압통(27.0%), 발열(25.7%), 주사부위 홍반(25.7%), 주사부위 부기(22.3%), 관절통(21.3%)이 확인되었음.
- 가장 흔한 국소반응은 통증, 홍반(발적), 종창, 액와 종창 또는 압통 순이었으며 대부분 경증~중등증이었으며 4등급 사례는 없었음. 3등급 이상 국소 이상반응은 1차 투여 및 2차 투여 각각 백신군에서 1.8% 및 4.1%로 2차 투여 후에 이상반응 빈도가 증가됨. 성인 임상시험(P301)에서의 18~25세와 비교하여 국소 이상반응은 6~11세에서 발생빈도가 높았으며, 중증 이상의 이상반응은 젊은 성인군에서 더 높았음.
- 가장 흔한 전신반응은 피로, 두통, 근육통, 오한, 메스꺼움/구토, 발열, 관절통 순이었으며 대부분 경증~중등증이었으며 4등급 사례는 없었음. 참고로 1차 투여 후 위약에서 발열에서 4등급 사례가 있었으나 이는 입력 오류로 확인됨. 3등급 이상 전신 이상반응은 1차 투여 및 2차 투여 각각 백신군에서 1.8% 및 12.2%로 2차 투여 후에 이상반응 빈도가 증가됨. 성인 임상시험(P301)에서의 18~25세와 비교하여 전신 이상반응과 중증 이상의 이상반응은 젊은 성인군에서 더 높았음.
- 예측되지 않은 이상사례는 백신군 29.6%(중증 0.4%, 12명 포함), 위약군 25.1%(중증 0.2%, 2명 포함)으로 백신군에서 높았으며, 이 중 약물 관련 AE는 백신군 10.6%(중증 0.3%, 9명 포함), 위약군 5.0%(중증 0.1%, 1명 포함)으로 백신군에서 높았음. SAE는 약물 관련 상관없이 백신군 3명, 위약군 2명에서 보고되었으며 모두 약물 관련성은 아니었음
- 예측되지 않은 이상사례 관련하여 6~<12세 소아에서 any 차수 투여후 28일 이내 발생한 가장 흔한

AE는 상기도감염(3.9%), 주사부위 홍반(3.1%), 두통(2.6%), 입인두통증(2.3%), 코막힘(2.2%), 감기(2.1%), 콧물(2.1%), 주사부위 림프절병증(1.7%), 피로(1.5%), 등이었음. 백신군의 TEAE는 기존 연구에서 알려진 반응원성 및 아동기 질환과 일치함.

- 약물이상반응(이하 ADR)은 백신군 10.6% 위약군 5.0%에서 보고되었으며 백신군에서 가장 흔한 ADR은 주사부위 홍반(3.0%), 주사부위 림프절병증(1.7%), 두통(1.3%), 피로(1.2%), 주사부위 통증(0.9%) 등 대부분 반응원성 기인으로 보임
- ADR은 대부분 백신군에서 더 많이 보고되었음. 반응원성에 기인한 ADR을 제외하고 백신군에서 더 많이 보고된 ADR로는 복통(5명(0.2%) vs. 0명), 흉통(2명(<0.1%) vs. 0명), 발진, 두드러기(4명 vs. 1명), 광민감성 반응, 인슐린 저항, 눈 관련(안검염, 결막출혈, 눈곱, 눈 가려움, 눈 부기, 눈주위 부기), 귓바퀴부종 등(각 1명 vs. 0명)이 있었음.
- 복통의 경우 소아에서만 특이적으로 발생된 이상반응으로 보임
- 약물 관련 흉통(1건)을 제외하고 심장 관련, 혈전/색전증, 소아 다계통 염증 증후군 사례는 없었음
- 소아에서의 평가 대상자수가 적어 직접 비교는 제한적이나 18세 이상 성인 임상시험(P301)의 결과와 비교했을 때 안전성에 특별히 우려될만한 차이는 보이지 않았음.
- 6~<12세에서 사망례는 없었음
- 투여중단을 초래한 이상반응으로는 위약군은 없었으며 백신군에서 Part 1에서 구진성 두드러기 1명, Part 2에서는 염증성 장질환 1명으로 약물 관련성은 아니었음
- 투여 후 28일 이내 중증 이상사례는 백신군 <0.1%(3명, 3건), 위약군 0.2%(2명, 2건)이었으며, 중대한 이상사례는 백신군 <0.1%(3명, 3건), 위약군 <0.2%(2명, 2건)이었으며 모두 약물 관련성은 없었음
- 투약 후 28일 이내에 4건의 AESI가 백신군 3명(<0.1%)에서 보고됨.
- 관심 대상 이상사례에 대한 SMQ 분석을 수행하였으며, 과민성, 혈관부종, 청력 및 전정기관의 narrow SMQ 분석에서만 백신군에서 발생사례가 있었음. 이는 백신에서 예상되는 것이며 이외 다른 특이적 이상반응 경향은 없었음
- 전반적 6~<12세 소아에서의 안전성 프로파일은 양호하였음

**<12~<18세 청소년>**

- 12~<18세 청소년 효능효과 추가를 위하여 제출된 임상시험자료는 1편(P203)이 제출되었음
- 유효성 평가방법은 최초 허가시 제출된 임상시험자료와 동일함
- 무작위배정된 12~17세 소아(이하 청소년) 중 1회 이상 백신 또는 위약을 투여받은 대상자는 백신군 2,486명, 위약군 1,243명임
- 1차 유효성 평가결과 예방효과는
  - PP분석군에서 2차 투여 후 14일 시점부터 코로나-19에 대한 위험비를 기반한 백신 유효성은 100%(28.9%, NE)로 코로나19 증례는 시험군 0건, 대조군 4건이 발생하였음. 95% 신뢰구간 하한이 30% 보다 낮은 수치를 나타내고 있으나 203 연구는 유효성은 통계적 가설을 기반으로 평가한 것은 아님
- 2차 유효성 평가와 관련하여,
  - (2차 정의에 의한 예방효과) 단일 증상으로 정의되는 CDC 증례 정의에 의한 mRNA-1273의 코로나19 예방효과를 평가하였음. 2차 투여 후 14일 시점부터 발생한 2차 정의에 의한 코로나-19 감염 예방효과는 93.3%(47.9, 99.9)로 대조군에서 7건, 시험군에서 1건의 증례가 보고되었음. 1차 투여 후 14일 시점부터 발생한 2차 정의에 의한 코로나19 감염 예방효과는 92.7%(67.8, 99.2)였음. 중증 코로나19 감염 예방효과는 제출하지 않았으나 의학적 처치가 필요한 코로나19 관련 이상사례 중 중증에 해당되는 사례는 없었음.
  - (SARS-CoV-2 감염 예방효과) 증상 유무과 관계없이 모든 SARS-CoV-2 감염에 대한 예방효과는 2차 투여 후 14일 시점부터는 55.7%(16.8, 76.4)였으며 SARS-CoV-2 감염 증례는 시험군 22건(42.856건/1000

인년), 대조군 23건(96.649/1000인년)이었음. 1차 투여 후 14일 시점부터의 예방효과는 69.8%(49.9, 82.1)였음

- (무증상 SARS-CoV-2 감염 예방효과) 베이스라인 SARS-CoV-2 음성인 시험대상자가 SARS-CoV-2 nucleocapsid 결합항체가 양성이 되거나 RT-PCR 양성인 경우로 무증상 SARS-CoV-2 감염에 대해 평가한 결과 1차 투여 후 14일 이후부터 SARS-CoV-2 감염 예방효과는 59.5%(28.4, 77.3%)였으며 무증상 SARS-CoV-2 감염 증례는 시험군 25건(48.076/1000인년), 대조군 29건(118.828/1000인년)이었음. 2차 투여 후 14일 이후부터 무증상 SARS-CoV-2 감염 예방효과는 39.2%(-24.7, 69.7%)였음

- 면역원성과 관련하여, 12~17세에서의 중화항체(pseudo)에 대한 GMR은 P301시험에서의 18~25세 젊은 성인군의 1.077(95%CI 0.939, 1.236)로 95%CI 하한>0.65을 만족하였으며, SRR 차이 0.2(95%CI -1.8, 2.4)로 95%CI 하한>-10%의 사전 정의한 기준을 만족하였음
- 12~<18세 연령의 반응원성의 중증도는 경증 또는 중등증으로 대부분 투여 후 1~3일 발현되어 1~3일 이내에 해소되었음. 이러한 결과는 18세 이상 성인에서의 연령 평가결과와 유사하였음. 12~16세, 16~18세 두 연령군에서 전반적 반응원성의 발생빈도 및 중증도는 유사하였음
- 가장 빈번하게 보고된 예측된 국소반응은 통증, 액와 종창 또는 압통, 종창, 홍반(발적) 순이었으며, 예측된 전신반응은 두통, 피로, 근육통, 오한, 관절통, 오심/구토, 발열 순이었음
- 12~<18세 소아에서 각 차수 투여후 28일 이내 보고된 약물 관련 unsolicited AE는 백신군 12.6%, 위약군 5.8%로 백신군에서 높았으며 중증 사례는 없었음. SAE는 백신군 2명, 위약군 1명이었으며 모두 약물 관련성 아닌 것으로 시험약 투여 후 관찰된 이상사례 프로파일은 중대한 안전성 문제를 암시하고 있지 않았음.
- 백신군에서 가장 흔한 약물 관련 AE는 주사부위 림프절병증(4.3%), 두통(2.2%), 주사부위 발적(1.9%), 피로(1.8%), 주사부위 경화, 주사부위 통증, 근육통(각 1.1%) 등으로 대부분 반응원성 기인으로 보임
- 예측되지 않은 이상사례에서 12~<16세, 16~<18세 두 연령군 사이 발생빈도 및 중증도는 유사하였음.
- 12~18세에서 사망례는 없었음
- 약물 관련 안면마비, 두근거림 제외한 심장 관련, 혈전/색전증, 소아 다계통 염증 증후군 사례는 없었음. 아나필락시스 반응은 백신군에서 시험 전체기간 동안 1명에서 보고되었으나 약물 관련성은 아니었음
- 관심 대상 이상사례에 대한 SMQ 분석을 수행하였으며, 과민성, 혈관부종의 narrow SMQ 분석에서만 백신군에서 발생사례가 있었음. 이는 백신에서 예상되는 것이며 성인 임상시험(P301)에서도 유사한 발생빈도를 보였으며 이외 다른 특이적 이상반응 경향은 없었음

**<18세 이상 추가접종(3차 투여)>**

- 추가 접종에 대한 용법·용량 추가를 위하여 제출된 임상시험자료는 2편의 임상시험인 P201과 P301에 대한 병행비교로 P201 시험에서 추가접종시와 P301 시험에서 기초접종을 비교평가하였음.
- 추가접종에 대한 근거자료로, 2차 접종 후 1개월 시점과 추가접종 효과를 대표하는 3차 접종 후 1개월간의 면역원성 및 안전성을 비교하는 면역 가교 시험자료를 제출하였으며, 공동 1차 면역원성 평가변수로 GMR과 SRR의 차이를 평가하였음
- 시험결과 GMR은 1.712(95% CI : 1.519, 1.929)로 비열성 만족 기준인 95% CI 하한 0.67 초과를 만족하였고, SRR 차이의 경우 SAP에 따라 비교시 -5.3%(95% CI : -8.8, -2.9)로 비열성 만족 기준인 95% CI 하한 -10% 초과를 만족하였음. 다만, FDA 요청사항에 따라 분석시 -8.2%(95% CI : -12.2, -5.2)로 비열성 만족 기준인 95% CI 하한 -10% 초과를 만족하지 않았음
- 안전성 평가결과, 추가접종 후 반응원성의 중증도는 경증 또는 중등증으로 대부분 2~3일 지속후 해소되었음

- 가장 빈번하게 보고된 국소반응은 통증, 림프절병증, 종창, 홍반 순이었으며, 전신반응은 피로, 두통, 근육통, 관절통 등의 순으로 보고되었음.

  P201 파트B의 100ug 2회+50ug 군에서의 국소반응은 P201 파트A와 P301에서 기초접종 100ug 2회 투여군보다 발생빈도 및 중증도는 낮아 추가접종시 증가하는 양상은 나타나지 않았음.

- 추가접종 ~ 추가접종후 1개월까지 약물 관련 이상반응은 4.1%(7/171명)에서 보고되었으며 중증 이상의 사례는 없었고 중등증 사례가 1.2%(2명)였으며 대부분 경증(2.9%, 5명)였음. 가장 흔한 ADR(2명 이상)은 두통, 피로(각 1.8%)이었음. 이외 발진, 주사부위 홍반 각 1명이었음

- 기존 알려진 ADR에서 추가접종 후 새롭게 보고된 ADR은 없었으며 AESI 사례 없었음. 가장 흔한 ADR은 두통, 피로였음. 추가접종후 1개월까지 수행한 SMQ 분석에서, 특이적 소견이나 새로운 안전성 이슈는 없었음

- 심근염/심장막염, 안면마비, 과민증, 아나필락시스, 혈소판감소증, 혈전색전증 등의 특이적 사례는 없었음. 다만 50ug 2회+50ug 군에서 안면마비가 1건 보고되었으며, 28일 이후 50ug 2회+50ug 용량군에서 심부정맥 혈전증 및 폐색전증이 1명(SAE)에서 보고되었음

- 평가 대상자수가 제한적이므로 추가접종후 안전성 평가에는 한계가 있으나, 새로운 안전성 이슈는 없었으며 전반적으로 기존 평가된 3상 시험에서의 기초접종 시 안전성 프로파일과 유사하고 허용가능한 안전성 프로파일로 사료됨.

# 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

## 1.1. 제품정보

- 제품명 : 모더나스파이크박스주(사스코로나바이러스-2 mRNA 백신)
- 신청 효능효과 : 6세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나19의 예방
- 약리작용 기전 : 새로운 LNP(lipid nanoparticle, 지질 나노입자)로 캡슐화된 mRNA 기반 백신으로 생체 내 세포에 mRNA가 흡수되어 번역(translation) 후 세포 표면에 바이러스 항원 단백질이 발현됨으로써 면역반응 유도

## 1.2. 기원 및 개발경위

- mRNA 구조는 uridine nucleoside를 N1-methyl-pseudouridine으로 대체한 것 이외에는 자연 발생하는 포유류 mRNA와 화학적으로 유사함. 이는 병원체와 관련된 분자 패턴 수용체(pathogen-associated molecular pattern receptors)에 의해 mRNA의 무분별한 인식을 최소화하기 위함임. LNP(lipid nanoparticle, 지질 나노입자)로 캡슐화된 mRNA 기반 백신은 생체 내에서 세포에 mRNA가 흡수되고 번역(translation) 후 세포 표면에 바이러스 항원 단백질이 발현하게 됨. 전달된 mRNA는 세포핵으로 들어가거나 생체내 게놈과 상호작용하지 않으며 복제되지 않고 일시적으로 발현함
- 위와 같이 개발된 모더나스파이크박스주, 스파이크박스주(성인, 만 18세 이상 대상)는 '21.5.21., ' 21.12.13. 각각 품목허가를 허가받았으며, 이에 6~<12세 소아에 대한 효능효과 및 용법용량 추가를 위한 허가변경 신청 건으로 P204 임상시험자료를 제출하였으며, 12~<18세 청소년 효능효과 추가를 위하여 제출된 임상시험자료는 1편(P203)이 제출되었음

## 1.3 신청 적응증 개요 및 치료법

- 코로나바이러스는 2019년 12월 중국 후베이성 우한에서 시작되어 2020년 11월 기준으로 전 세계적으로 5,300만 건이 넘는 증례와 130만 건이 넘는 사망이 보고됨. SARS-CoV-2는 주로 직접 접촉 또는 감염된 사람(증상 여부와 관계없이)의 기침 또는 재채기로 인한 호흡기 비말을 통해 사람 간 전파됨. 코로나19의 일반적 증상은 발열, 기침, 숨가쁨 또는 호흡곤란, 근육통, 오한, 인후통, 두통, 미각 또는 후각 상실 등이 있으며 코로나19 및 중증 코로나19의 위험이 높은 사람은 고령자(만65세 이상) 및 암, 만성 신장 질환, 만성 폐쇄성 폐질환, 중대한 심장 질환, 면역체계 손상, 비만, 임신, 겸상 적혈구병, 제2형 당뇨병과 같은 특정 기저 질환을 가진 모든 연령이 해당됨. 또한 흡연자는 중증 코로나19의 위험이 증가함

## 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 중요한 규명된 위해성으로 아나필락시스, 심근염 및 심장막염이 있음. 중요한 잠재적 위해성으로 백신관련 호흡기 질환 악화를 포함한 백신 관련 코로나19 악화가 있음

## 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

## 3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

## 4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

## 5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

## 6. 임상시험성적에 관한 자료

### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 6~<12세 소아, 12~<18세 청소년, 18세 이상 추가접종에 대하여 유럽(EMA)허가

### 6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 3건
- 6~<12세 소아 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 mRNA-1273-P204임.
- 12~<18세 청소년 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 mRNA-1273-P203임.
- 18세 이상 추가접종을 입증하는 핵심 임상시험은 mRNA-1273-P201(partB)임.

### 6.3. 생물약제학시험

- 임상개발 프로그램에서 혈청상태 및 면역원성(체액면역반응 및 세포면역반응) 분석법은 밸리데이션되었음.

### 6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음

### 6.5. 유효성 및 안전성

#### 6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

| 단계 | 대상환자 | 투여용량 및 방법<br>투여기간 | 평가항목 | 결과 |
|---|---|---|---|---|
| 1. [mRNA-1273-P204] 6개월 이상 12세 미만의 건강한 소아 대상 mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine의 안전성, 내약성, 반응원성, 효과성 평가를 위한 2 파트, 무작위배정, 관찰자-눈가림, 위약대조 2/3상 임상시험<br>- 계획서 중간분석(IA)에 따라 6세 이상 12세 미만 아동의 하위군 분석 결과임(Data cut 2021.11.10.) | | | | |
| 2/3상 | <2/3상><br>건강 소아 6세 이상 <12세, 2세 | (Part 1)<br>25㎍, 50㎍ 또는 100㎍ mRNA-1273 IM 28일 간격 2회 | 면역원성, 반응원성, 안전성 | 1. 면역원성(Part 2 PP Immunogenicity Subset)<br>- 6~<12세에서의 중화항체가(Pseudo)의 GMR은 P301시험에서의 18~25세 젊은 성인의 1.239(95% CI: 1.072, 1.432)배로 비열등성 기준을 만족하였음 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 이상 <6세, 6개월 이상 <2세 | 투여 (Part 2) mRNA-1273 50 ug 또는 위약 28일 간격 2회 투여(3:1) | | 2. 예방효과(VE)(Part 2 mITT1 set)<br>- PP 유효성 분석군에서 2차 투여 후 14일 시점부터 코로나-19에 대한 위험비를 기반한 백신 유효성은 CDC 증례정의에 따르면 88%(95% CI: 70.0%, 95.8%)로 코로나19 증례는 시험군 3건(1000명당 발생률 5.043), 위약군 4건(1000명당 발생률 21.716)이 발생하였음, P301 증례정의에 따르면 91.8%(95% CI: 74.2%, 98.0%)로 코로나19 증례는 시험군 3건(1000명당 발생률 5.040), 대조군 3건(1000명당 발생률 16.262)이 발생하였음<br>3. 안전성(Part 1과 2)<br>- solicited AE는 대부분 경증~중등도였음. 가장 흔한 solicited AE는 주사부위통증이었으며, 가장 흔한 전신 solicited AE는 피로, 두통, 발열 등이었음 |
| 2. [mRNA-1273-P203] 건강한 청소년 12세 이상 18세 미만 건강한 청소년 대상 mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine의 안전성, 반응원성, 효과성 평가를 위한 무작위배정, 관찰자-눈가림, 위약대조 2/3상 임상시험 | | | | |
| 1/2/3상 | <2/3상> 건강 청소년 12세 이상 <18세 | mRNA-1273 100ug 또는 위약 28일 간격 2회 투여 | 면역원성 | 1. 면역원성<br>- 12~<18세에서의 중화항체가(Pseudo)의 GMR은 P301시험에서의 18~25세 젊은 성인의 1.077배로 비열등성 기준을 만족하였음<br>2. 예방효과(VE)<br>- PP분석군에서 2차 투여 후 14일 시점부터 코로나-19에 대한 위험비를 기반한 백신 유효성은 100%(28.9%, NE)로 코로나19 증례는 시험군 0건, 대조군 4건이 발생하였음<br>3. 안전성<br>- solicited AE는 대부분 경증~중등도였음. 가장 흔한 solicited AE는 주사부위통증이었으며, 가장 흔한 전신 solicited AE는 피로, 두통, 오한, 근육통, 발열 등이었음 |
| 3. [mRNA-1273-P201 partB] 건강한 18세 이상 성인 대상 mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine의 추가접종에 대한 안전성, 반응원성, 효과성 평가를 위한 무작위배정, open-label, 2/3상 임상시험 | | | | |
| 2/3상 | <2/3상> 건강한 18세 이상 | mRNA-1273 50ug 또는 100ug을 기초접종 완료 6개월 후 1회 투여 (P301과 면역원성 비교) | 면역원성<br>안전성 | 1. 면역원성<br>- 18세 이상 성인의 추가접종시 중화항체가(Pseudo)의 GMR은 P301시험에서의 18~65세 성인의 1.712배로 비열등성 기준을 만족하였음<br>2. 안전성<br>- solicited AE는 대부분 경증~중등도였음. 가장 흔한 solicited AE는 주사부위통증이었으며, 가장 흔한 전신 solicited AE는 피로, 두통, 근육통, 관절통 등이었음 |

### 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

**<6~<12세 소아>**

- 임상시험은 mRNA-1273-P204 1편이 수행되었음.
- (mRNA-1273-P204) 6개월 이상 12세 미만의 건강한 소아 대상 mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine의 안전성, 내약성, 반응원성, 효과성 평가를 위한 2 파트, 무작위배정, 관찰자-눈가림, 위약대조 2/3상 임상시험

- 파트 1(용량선택) : 공개, 용량 증량, 연령 점감
- 파트 2 : 무작위배정, 관찰자 눈가림, 위약 대조 확장 단계

1) 시험개요

- 파트 1(공개), 파트 2(관찰자 눈가림) 구성됨. Part 1 시험에서 선택된 용량은 Part 2에서 평가됨(선택 용량 50 ug). 파트 1과 2의 대상자는 다름
- (Part 1) 백신 FAS군 총 751명(50㎍ 380명, 100㎍ 371명)
- (Part 2) 백신군 vs. 위약군 3:1 무작위배정(4,000명 계획, 총 4,016명, 백신군 3,012명, 위약군 1,004명)
- (투여방법) mRNA-1273(이하 백신) 50㎍ 또는 위약(0.9% saline) 28일 간격 2회 투여

2) 시험목적 및 평가변수

| 구분 | 시험목적 | 평가변수 |
|---|---|---|
| 1차 | 안전성, 반응원성 | - 3 연령군에서 28일 간 2차 투여 시 백신 투여용량별(25, 50, and 100 ug) 평가<br>: 각 주사 후 7일 동안의 국소 및 전신 solicited AR<br>: 각 주입 후 28일 동안의 unsolicited AE<br>: 전 기간 동안의 MAAE<br>: 전 기간 동안의 SAE<br>: 전 기간 동안의 MIS-C(multisystem inflammatory syndrome in children) 및 심근염 및/또는 심장막염을 포함한 AESI |
| | 면역원성 | - 3 연령군에서 28일 간 2차 투여 시 백신 투여용량별(25, 50, and 100 ug) 평가<br>- 백신 방어항체가(백신 유효성)<br>: 접종 57일 시점에서 방어항체가 기준을 넘는 시험대상자 분율(SPR)<br>* 방어항체가 기준이 없는 경우 비열등성 기준에 따른 유효성 평가 실시<br>- P204과 P301(18~25세)에서의 GMT(GMC) 및 혈청반응율(SRR) 비교 평가(백신 면역원성)<br>: 접종 57일 시점에서 결합항체가 및 중화항체가 GLSM 비율(GMR)<br>: 접종 57일 시점에서 결합항체가 및 중화항체가 SRR<br>* 혈청반응률은 베이스라인 LLOQ 미만에서 4xLLOQ 이상 또는 LLOQ 4배 이상 증가 |
| 2차 | | - 백신 28일 간격 2차 투여 후 면역반응 지속성 평가(D1, D57(2차 접종 후 1개월), D209(2차 접종 후 6개월), D394(2차 접종 후 1년)에 결합항체 및 중화항체 GM값)<br>- 백신군 또는 위약군의 SARS-CoV-2 감염 발생률(증상 또는 무증상 감염)<br>* SARS-CoV-2 감염은 D1 베이스라인 SARS-CoV-2 nucleocapsid protein 결합항체 음성이 2차 투여 후 14일 시점 이후 양성인 경우 또는 2차 투여 후 14일 시점부터 RT-PCR 양성인 경우<br>- 백신군 또는 위약군의 COVID-19 감염 발생률<br>* COVID-19 감염은 코로나 임상증상(CDC 증례정의에 따름) 및 RT-PCR 상에서 SARS-CoV-2 양성인 경우 |
| 탐색적 | | - 분리된 SARS-CoV-2 균주와 백신의 유전자 서열 비교<br>- 혈청에서 S protein 중화항체 대비 결합항체 비율 또는 프로파일<br>- 코로나19 또는 SARS-CoV-2 감염자에서 임상 프로파일(중증도) 및 면역반응<br>- 유세포분석기를 이용한 베이스라인에서 백신 투여 후 여러 시점의 SARS-CoV-2 S protein 특이 T세포 반응 평가 |

3) 통계분석계획

- 비열등성 입증
  · 1차 : 57일 시점에서 Ab GMT에 대하여 P301시험에서 젊은 성인군(18-25세)과 비열등성 입증. GMR 비열등성 마진 1.5(95% CI 하한 > 0.67)
  · 1차 : 57일 시점에서 Ab 혈청반응률에 대하여 P301시험에서 18~25세와 비열등성 입증. 혈청반응률 차이 비열등성 마진 10%(95% CI 하한 >-10%)

4) 주요 분석집단

| 분석집단 | 정의 |
|---|---|
| FAS | (파트1) 최소 1회 IP를 투여받은 등록된 대상자<br>(파트2) 최소 1회 IP를 투여받은 무작위배정자 |
| 면역원성 subset | FAS 중 면역원성 검사를 위해 선택된 자<br>- 베이스라인 SARS-CoV-2 상태가 이용 가능하며<br>- 분석 평가변수에 대한 베이스라인 및 최소 1회의 주사 후 항체 평가를 받음 |
| PP 면역원성 subset | 일정에 따라 계획된 용량의 시험 백신 접종을 투여받았고, 2차 투여 시기를 준수했으며 베이스라인 시 이전 코로나19의 면역학적 및 바이러스학적 증거가 없었고, 면역원성 검사 일정을 준수했으며 핵심 또는 중요한 자료에 영향을 미치는 주요 임상시험 계획서 이탈이 없었던 면역원성 하위군 |
| PP 유효성 set | 계획된 시험 백신 접종을 받았고 2차 투여 시기를 준수했으며 베이스라인 시 이전 코로나19의 면역학적 및 바이러스학적 증거가 없었고 핵심 또는 중요한 유효성 자료에 영향을 미치는 주요 임상시험 계획서 이탈이 없는 FAS의 모든 시험대상자 |
| solicited 안전성 set | FAS 중 solicited AE 자료가 있는 자 |
| 안전성 set | (파트1) 등록된 모든 대상자<br>(파트 2) 최소 1회 IP를 투여받은 모든 무작위배정자(solicited AE를 제외한 안전성 분석에 사용) |
| mITT set | FAS 중 베이스라인에서 IP 1차 투여전 혈청학 또는 바이러스학적 SARS-CoV-2 감염 이력이 없는 자(SARS-CoV-2의 RT-PCR 음성이고 SARS-CoV-2 nucleocapsid에 대한 특정 bAb 음성) |
| mITT1 set | 잘못된 치료를 받은 사람을 제외한 mITT 분석군의 모든 대상자 |

5) 면역원성 평가(cutoff 21.11.10)

① 시험 모집단의 분포

- Part 2에서 총 4,016명의 시험대상자가 50ug의 mRNA-1273 백신 또는 위약을 투여받도록 무작위배정됨(3:1) (총 4,016명, 백신군 3,012명, 위약군 1,004명)
- MIS-C로 인한 AESI 발생은 두 군 모두 없었음

② 면역원성 결과

<Pseudotype virus 중화항체가로 분석한 GMR 및 SRR 차이>

| 평가변수 \ 백신그룹 | | P204 study | P301 study | GMR [95%CI] | SRR 차이 [95%CI] | 성공 기준 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 6~11세 [N=320] | 18~25세 [N=295] | | | |
| ID50 | N | 319 | 295 | - | - | - |
| | GLSM [95%CI] | 1610.203 [1456.589, 1780.017] | 1299.855 [1171.156, 1442.696] | 1.239 [1.072, 1.432] | - | 95%CI 하한 > 0.67, GMR 점추정치 > 0.8 |
| | N | 313 | 292 | - | - | - |
| | SRR [95%CI] | 99.1% [97.3, 99.8] | 99.0% [97.1, 99.8] | - | 0.1 [-1.9, 2.1] | 95%CI 하한 > -10%, SRR 차이 점추정치 > -5% |
| ID80 | N | 319 | 295 | - | - | - |
| | GLSM [95%CI] | 494.932 [453.664, 539.954] | 424.399 [387.663, 464.615] | 1.166 [1.029, 1.322] | - | 95%CI 하한 > 0.67, GMR 점추정치 > 0.8 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | 313 | 292 | - | - | - |
| | SRR [95%CI] | 98.4% [96.3, 99.5] | 99.0% [97.1, 99.8] | - | -0.6 [-2.8, 1.5] | 95%CI 하한 > -10%, SRR 차이 점추정치 > -5% |

·GLSM(Geometric Least Square Mean) : 2차 접종 후 1개월째(제57일째) 중화항체가 기준(P204 Part 2 vs. P301)
·GMR(Geometirc Mean Ratio) : 6~11세에서 GMT / 18~25세에서 GMT(P204 vs. P301)
·SRR(Seroresponse Rate) : 베이스라인(제1일)에서 LLOQ(ID50 18.5 ID80 14.3) 미만인 경우 LLOQ 이상, 베이스라인에서 LLOQ 이상인 경우 베이스라인 대비 4배 이상인 시험대상자 분율
·제1일에 RT-PCR 검사 음성 및 Elecsys 결과 음성인 시험대상자만 분석(Seronegative)
·중화항체가가 LLOQ(18.5) 미만인 경우 0.5×LLOQ를 사용하고 ULOQ(45,118) 이상인 경우 ULOQ 값을 사용함

<결합항체가로 분석한 GMR>

| 시험법 \ 백신그룹 | | P204 study 6~11세 [N=320] | P301 study 18~25세 [N=295] | GMR [95%CI] | SRR 차이 [95%CI] | 성공 기준 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MSD multiplex | N | 318 | 279 | - | - | - |
| | GLSM [95%CI] | 295106.291 [265272.622, 328295.178] | 257788.267 [230063.565, 288854.042] | 1.145 [0.980, 1.338] | - | 95%CI 하한 > 0.67, GMR 점추정치 > 0.8 |
| | N | 302 | 279 | - | - | - |
| | SRR [95%CI] | 99.0% [97.1, 99.8] | 99.3% [97.4, 99.9] | - | -0.3 [-2.3, 1.7] | 95%CI 하한 > -10%, SRR 차이 점추정치 > -5% |

·GLSM(Geometric Least Square Mean) : 2차 접종 후 1개월째(제57일째) 결합항체가 기준(P204 Part 2 vs. P301)
·GMR(Geometirc Mean Ratio) : 6~11세에서 GMT / 18~25세에서 GMT(P204 vs. P301)
·SRR(Seroresponse Rate) : 베이스라인(제1일)에서 MSD MULTIPLEX LLOQ(23) 미만인 경우 LLOQ 이상, 베이스라인에서 LLOQ 이상인 경우 베이스라인 대비 4배 이상인 시험대상자 분율 (Table 14.2.1.2.2.1.2)
·제1일에 RT-PCR 검사 음성 및 Elecsys 결과 음성인 시험대상자만 분석(Seronegative)
·중화항체가가 LLOQ 미만인 경우 0.5×LLOQ를 사용하고 ULOQ 이상인 경우 ULOQ 값을 사용함

6) 유효성 평가결과(cutoff 21.11.10)

- 유효성 분석은 COVID-19 (즉, 증상이 있는 SARS-CoV-2 감염), SARS-CoV-2 감염(무증상 또는 증상이 있는 감염), 무증상 SARS-CoV-2 감염의 발생률을 2차 평가변수로 평가함
- COVID-19 증례는 “CDC 증례 정의“와 “P301 증례 정의“를 각각 사용하여 평가함.

| | |
|---|---|
| 코로나19 감염 (CDC | * 감염 확진 : RT-PCR 검사로 SARS-CoV-2 양성이 확인되고 전신증상 1가지 이상 또는 호흡기 증상 1가지 이상 발현된 경우 |

| | |
|---|---|
| 증례정의) | ** 전신증상 : 발열(≥ 38℃), 오한, 피로, 두통, 근육통, 코막힘 또는 콧물, 새로운 미각 또는 후각 상실, 인후통, 복통, 설사, 오심/구토, 식욕 부진/수유 불량<br>호흡기증상 : 기침, 호흡가쁨 또는 호흡곤란 |
| 코로나19 감염<br>(P301<br>증례정의) | * 감염 확진 : RT-PCR 검사로 SARS-CoV-2 양성이 확인되고 전신증상 2가지 이상 또는 호흡기 증상 1가지 이상 발현된 경우<br>** 전신증상 : 발열(≥ 38℃), 오한, 근육통, 두통, 인후통, 새로운 후각 및 미각소실<br>호흡기증상 : 기침, 호흡가쁨 또는 호흡곤란, 폐렴의 임상적 또는 방사선학적 증거 |
| SARS-CoV-2 감염 | 베이스라인에서 SARS-CoV-2 상태가 음성이었다가,<br>- 1일째에 SARS-CoV-2에 대한 bAb 수치 뉴클레오캡시드 단백질 음성(Elecsys 측정)이었다가 사후 베이스라인이 양성이 되는 경우, 또는<br>- 베이스라인 이후 RT-PCR 사후 테스트 결과 양성인 경우 |
| 무증상<br>SARS-CoV-2 감염 | COVID-19 증상이 없고,<br>베이스라인에서 SARS-CoV-2 상태가 음성이었다가 아래 최소 1개의 검사에 의해 감지되는 경우,<br>- 1일째에 SARS-CoV-2에 대한 bAb 수치 뉴클레오캡시드 단백질 음성(Elecsys 측정)이었다가 사후 베이스라인이 양성이 되는 경우, 또는<br>- 베이스라인 이후 RT-PCR 사후 테스트 결과 양성인 경우 |

- 유효성 분석군에서 추적관찰기간은 제출하지 않았으나 안전성 분석군에서 추적관찰기간은 2차 투여 후 대조군, 시험군의 중앙값은 49일, 52일이었음.
- 일차 유효성 평가결과, “CDC 증례 정의”를 사용한 유효성 분석에서 2차 투여 14일부터 자료마감일까지의 COVID-19 증례는 백신군에서 3건(0.1%)(발생률 5.043/1000인년) 위약군에서 4건(0.5%)(발생률 21.716/1000인년)이었으며, 코로나19 감염 예방효과는 76.8%였음. 2회 투여 후 14일 이상 경과한 증례에 대해 “P301 증례 정의”를 적용한 결과, 백신군은 3건(0.1%)(발생률 5.040/1000인년), 위약군은 3건(0.4%)(발생률 16.262/1000인년)이었으며 코로나19 감염 예방효과는 69.0%였음.
- 이차 유효성 평가결과, SARS-CoV-2 감염 및 COVID-19 증례 및 mITT1 에서 1차 투여 후 최소 14일에 발생하는 증례에 대해 유효성 분석을 실시함. mITT1는 “CDC 증례 정의“를 사용하여 COVID-19를 분석한 경우, 1회 투여 후 14일 이상 발생한 증례에 대해 7건(0.3건)이 발생함. 백신군(발생률 14.006/1000인년) 및 위약군(발생률 117.096/1000인년)의 유효성은 88.0%(95% CI: 70.0%, 95.8%)였음. mITT1 코로나19 분석을 위한 1차 접종 후 14일 이상 경과한 증례에 대한 ’P301 증례 정의’를 사용하여 분석한 결과 백신군에서 4건(0.1%)(발생률 7.993/1000인년) 및 위약군에서 15건(1.7%)(발생률 97.144/1000인년)이 발생했고 유효성은 91.8%(95% CI: 74.2%, 98.0%)였음

| 대상군 | 시험군 | | | 대조군 | | | 예방효과[1] (95% CI) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | n | % | N | n | % | |
| | (1,000인년당 발생율2)) | | | (1,000인년당 발생율2)) | | | |
| 유효성 PPS (코로나19 감염) (CDC) | 2,644 | 3 | 0.1 | 853 | 4 | 0.5 | 76.8 % (-37.3, 96.6) |
| | (5.043) | | | (21.716) | | | |
| 유효성 PPS (코로나19 감염) (P301) | 2,644 | 3 | 0.1 | 853 | 3 | 0.4 | 69.0 % (-131.4, 95.8) |
| | (5.040) | | | (16.262) | | | |
| 유효성 PPS (SARS-CoV-2 감염) | 2,644 | 12 | 0.5 | 853 | 14 | 1.6 | 73.6 % (38.5, 88.8) |
| | (20.297) | | | (76.902) | | | |
| 유효성 PPS (무증상 SARS-CoV-2 감염) | 2,644 | 9 | 0.3 | 853 | 10 | 0.5 | 72.3 % (24.1, 90.0) |
| | (15.223) | | | (54.930) | | | |

1) 백신 예방효과 : Cox 비례 위험 모델을 이용하여 1 - 위험비(시험군 vs. 대조군)로 계산

2) 발생률은 사건이 있는 대상자의 수를 위험에 처한 대상자의 수로 나누고 각 치료군에서 인년(총 위험에 처한 시간)으로 조정한 것으로 정의. 95% CI는 포아송 분포를 사용하여 계산되고 인년으로 조정됨

* 데이터 분석시점: 2021.11.10.

7) 안전성 평가

- 2/3상 임상시험(mRNA-1273-P204)에서 최소 1회 이상 백신 또는 위약을 투여받은 대상자 총 4,002명 (백신군 3,007명, 위약군 995명)
- 평균 연령 8세(6~8세 : 1,514명, 9~11세: 1,493명)로, 여성 48.3%, 기저질환자 27.9%, 아시아인 9.9% 포함
- (2차 투여후 노출 중앙값) 위약군 49.0일(범위 0, 65일), 백신군 52.0일(범위 0, 65일). 총 51일(범위 0, 65일)

- 안전성 평가결과(cut-off 21.11.10.)

① 예측된 이상사례(solicited AE) 평가 결과

㉮ 전반적 예측된 이상사례 개요

- Part 2 Solicited Safety Set 위약군(N=824)에서는 Solicited AR은 중앙값 2일로 최대 33일까지, 백신군(N=2984)은 3일로 최대 34일까지 지속됨. Solicited Local AR의 경우도 중앙값으로 위약군 2일로 최대 15일까지, 백신군은 3일로 최대 34일까지 나타남. Solicited Systemic AR의 경우 중앙값으로 위약군 2일로 최대 33일까지, 백신군은 2일로 최대 18일까지 나타났음(Table 14.3.1.4.3.2)
- Part 2 Solicited Safety Set에서 Onset Day는 위약군(N=824)에서는 Solicited AR은 중앙값 1일 최대 7일에, 백신군(N=2984)은 중앙값 1일 최대 6일에 시작됨. Solicited Local AR의 경우 위약군에서는 중앙값 1일 최대 7일에, 백신군의 경우 1일 최대 5일에 시작되었으며 Solicited Systemic AR의 경우 위약군 백신군 모두 1일 최대 7일에 시작됨(Table 14.3.1.5.3.2)
- 주사부위 통증(98.4%), 피로(73.1%), 두통(62.1%), 근육통(35.3%), 오한(34.6%), 메스꺼움/구토(29.3%), 겨드랑이 부기/압통(27.0%), 발열(25.7%), 주사부위 홍반(25.7%), 주사부위 부기(22.3%), 관절통(21.3%)이 확인되었으며, 3등급 이상 국소 이상반응은 1차 투여 및 2차 투여 각각 백신군에서 1.8% 및 4.1%로 2차 투여 후에 이상반응 빈도가 증가됨. 3등급 이상 전신 이상반응은 1차 투여 및 2차 투여 각각 백신군에서 1.8% 및 12.2%로 2차 투여 후에 이상반응 빈도가 증가됨. 2차 투여 후 가장 흔하게 보고된 3등급 전신 이상반응은 피로(6.4%)와 두통(4.0%)이었음. 발열은 1차 및 2차 투여 각각 3.3% 및 23.9%

였으며 3등급 이상 발열은 0.6% 및 3.8%였음.

- 6-11세에서 1차 투여시 보다 2차 투여시 반응원성 발생빈도(1차 95.5% vs. 2차 97.0%) 및 중증도(3등급 이상 1차 3.5% vs. 2차 14.8%)가 약간 높았음
- 투여 횟수 상관없이 전반적 반응원성은 백신군 99.3%, 위약군 82.9%에서 보고되었으며 3등급 이상은 백신군 17.0%, 위약군 3.3%에서 보고되었음.

㉯ 국소반응

- 국소반응은 2차 투여후 발생빈도 및 중증도가 더 높았음
- 백신군에서 보고된 가장 흔한 국소반응은 주사부위 통증(98.4%), 액와 종창/압통(27.0%), 발적(24.0%), 주사부위 종창/경화(22.3%)으로, 대부분 경증 또는 중등도였으며, 투여 1~2일에 시작하여 1~3일 이내 소실되었음. 4등급 사례는 없었음

㉰ 전신반응

- 전신반응은 2차 투여후 발생빈도 및 중증도가 더 높았음
- 가장 흔한 전신반응은 피로(73.1%), 두통(62.1%), 근육통(35.3%), 오한(34.6%), 관절통(21.3%), 오심/구토(29.3%), 발열(25.7%) 순이었으며 대부분 경증~중등증이었으며 4등급 사례는 없었음. 참고로 1차 투여후 위약에서 발열에서 4등급 사례가 있었으나 이는 입력 오류로 확인됨

② 예측되지 않은 이상사례(unsolicited AE) 평가 결과

㉮ 이상사례 개요(any 차수 투여후 28일 이내)

- 예측되지 않은 이상사례는 백신군 29.6%(중증 0.4%, 12명 포함), 위약군 25.1%(중증 0.2%, 2명 포함)으로 백신군에서 높았으며, 이 중 약물 관련 AE는 백신군 10.6%(중증 0.3%, 9명 포함), 위약군 5.0%(중증 0.1%, 1명 포함)으로 백신군에서 높았음. SAE는 약물 관련 상관없이 백신군 3명, 위약군 2명에서 보고되었으며 모두 약물 관련성은 아니었음

㉯ 예측되지 않은 이상사례(any 차수 투여후 28일 이내)

- 예측되지 않은 이상사례 관련하여 6~<12세 소아에서 any 차수 투여후 28일 이내 발생한 가장 흔한 AE는 상기도감염(3.9%), 주사부위 홍반(3.1%), 두통(2.6%), 입인두통증(2.3%), 코막힘(2.2%), 감기(2.1%), 콧물(2.1%), 주사부위 림프절병증(1.7%), 피로(1.5%), 등이었음. 백신군의 TEAE는 기존 연구에서 알려진 반응원성 및 아동기 질환과 일치함.
- 백신군의 치료 후 발생 AE(TEAE)는 위약군과 유사하게 발생함. 다만 백신군에서 주사 부위 병태의 발생률 증가와 위약군에서 TEAE의 COVID-19의 발생률 증가가 있었음.
- Part 2에서 투여 28일 이내에 최소 하나의 투여군에서 최소 1%의 참여자에게서 발생한 SOC 및 PT별 TEAE를 봤을 때 백신군 12명(0.4%)과 위약군 2명(0.2%)에서 최소 1건의 중증 TEAE가 보고됨
- 백신군에서 보고된 예상치 못한 중증 TEAE에는 다음과 같은 PT가 있었음

: 두드러기, 안와봉소직염, 두통, 피로, 주사 부위 통증, 오한, 발열, 발 골절(각각 <0.1%).

: 이러한 중증 TEAE 모두는 피로(3명) 및 주사부위 통증, 두드러기, 피로(각각 2명)의 경우를 제외하고 1명에서 보고됨

: 피로(3건), 주사부위 통증(2건), 두드러기/두통/오한/발열(각각 1건)의 증례는 시험 IP와 관련이 있는 것으로 간주됨

: 6건의 중증 TEAE가 위약 투여군의 2명에서 보고되었으며, PT는 정신질환(1명) 및 COVID-19, 두통, 관절통, 근육통, 피로(각각 1명)였음

㉰ 약물이상반응(any 차수 투여후 28일 이내)

- 약물이상반응(이하 ADR)은 백신군 10.6% 위약군 5.0%에서 보고되었으며 백신군에서 가장 흔한 ADR

은 주사부위 홍반(3.0%), 주사부위 림프절병증(1.7%), 두통(1.3%), 피로(1.2%), 주사부위 통증(0.9%) 등 대부분 반응원성 기인으로 보임

- ADR은 대부분 백신군에서 더 많이 보고되었음. 반응원성에 기인한 ADR을 제외하고 백신군에서 더 많이 보고된 ADR로는 복통(5명(0.2%) vs. 0명), 흉통(2명(<0.1%) vs. 0명), 발진, 두드러기(4명 vs. 1명), 광민감성 반응, 인슐린 저항, 눈 관련(안검염, 결막출혈, 눈곱, 눈 가려움, 눈 부기, 눈주위 부기), 귓바퀴부종 등(각 1명 vs. 0명)이 있었음.
- 복통의 경우 소아에서만 특이적으로 발생된 이상반응으로 보임
- 약물 관련 흉통(1건)을 제외하고 심장 관련, 혈전/색전증, 소아 다계통 염증 증후군 사례는 없었음

㉮ 중증 이상사례(severe TEAE)

- 중증 이상사례는 any 차수 투여후 28일 이내 백신군 <0.1%(3명, 3건), 위약군 0.2%(2명, 2건)이었으며 모두 약물 관련성은 없었음

㉯ 중대한 이상사례(serious TEAE)

- 중대한 이상사례는 any 차수 투여후 28일 이내 백신군 <0.1%(3명, 3건), 위약군 <0.2%(2명, 2건)이었으며, 시험 전체기간 동안 백신군 0.2%(6명, 7건), 위약군 0.2%(2명, 2건)이었으며 모두 약물 관련성 없었음
- 백신군에서의 중대한 이상사례는 1명(맹장염, 2건), 1명(연조직염), 1명(안와 연조직염), 1명(신우신염), 1명(요로성 패혈증), 1명(1형 당뇨병)이었음

㉰ 특별관심대상 이상반응(AESI)

- 투약 후 28일 이내에 4건의 AESI가 백신군 3명(<0.1%)에서 보고됨.
- 1건의 맹장염 증례가 백신군(50 $\mu$g) 7세 여아 1명에서 보고됨. 1차 투여 후 26일째에 발생하였으며 입원하여 맹장 수술을 받음. 이후 회복하여, 증례 발병 1일째에 퇴원했다. 연구자는 IP와 관련이 있는 것으로 판단하지 않았음. 이후 2차 투여를 받음.
- 1건의 미각소실증 증례가 백신군(50 $\mu$g) 9세 남아 1명에서 보고됨. 설사도 보고됨. 두 케이스 모두 제35일째 발생하여 43일째에 해소됨.
- 1건의 미각소실증과 1건의 후각소실증의 증례는 백신군(50 $\mu$g) 8세 여아 1명에서 보고됨. 이 여아는 동시에 비충혈, 구강인두통, 콧물도 보고함. 모든 증례는 연구 제54일에 발생했으며 제56일에 해소됨.
- 투여 28일 이후에 1건의 AESI가 보고됨. 1건의 맹장염 증례가 백신군(50$\mu$g) 10세 남아에서 보고됨. 이 증례는 제49일재 발생했으며, 맹장 수술을 받았고, 제52일째에 해소된 것으로 간주됨
- 연구자가 보고하지 않은 AESI 기준을 충족한 3건의 추가 증례가 있었음. 1건의 후각소실증 증례가 백신군(50 $\mu$g) 9세 남아에게 보고되었음. 이 남아는 또한 복통, 설사, 구강인두통, 기침의 증례도 보고함. 이러한 증례는 모두 연구 제20일째에 발생하였고, 복통, 설사, 구강인두통의 증례는 다음 날에 해소됨. 후각소실증과 기침의 증례는 연구 제28일째 해소됨. 1건의 후각소실증 증례와 1건의 미각소실증 증례는 백신군(50 $\mu$g) 8세 남아에서 보고됨. 이 남아는 두통, 기침, 구강인두통, 콧물의 증례도 보고함. 모든 증례는 연구 제9일째에 발생했으며 제15일에 해소됨.

㉱ 사망

- 사망례 없음

㉲ 투여 중단을 초래한 AE

- 위약군은 없었으며 백신군에서 Part 1에서 구진성 두드러기 1명, Part 2에서는 염증성 장질환 1명으로 약물 관련성은 아니었음

③ SMQ 분석 결과(시험 전체기간)

- 혈관염, 과민성, 혈관부종, 말초신경병증, 경련, 아나필락시스, 자가면역질환, 청력 및 전정기관, 조혈감소증, 심근병증에 대한 SMQ 분석을 수행하였음

**<12~<18세 청소년>**

- 임상시험은 mRNA-1273-P203 1편이 수행되었음.
  - (mRNA-1273-P203) 건강한 청소년 12세 이상 18세 미만 건강한 청소년 대상 mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine의 안전성, 반응원성, 효과성 평가를 위한 무작위배정, 관찰자-눈가림, 위약대조 2/3상 임상시험

1) 시험개요

- 파트A(눈가림), 파트B(공개) 구성, 무작위배정, 위약대조, 관찰자눈가림, 위약을 투여받은 대상자는 백신 투여 선택 가능하며 이 경우 파트B(공개 라벨 관찰자) 수행
- (배정) 백신군 vs. 위약군 2:1 무작위배정(3,000명 계획, FAS군 총 3,726명)
- (투여방법) mRNA-1273(이하 백신) 100㎍ 또는 위약(0.9% saline) 28일 간격 2회 투여

2) 시험목적 및 평가변수

| 구분 | 시험목적 | 평가변수 |
|---|---|---|
| 1차 | 면역원성 | - P301 Study를 통해 ICP가 확립된 경우, SPR 평가<br>: 1차 접종 후 57일 시점에서 ICP threshold를 넘는 시험대상자 분율(SPR)<br>- P301 Study를 통해 ICP가 확립되지 않은 경우, P203과 P301(18~25세)에서의 GMT(GMC) 및 SRR 비교 평가<br>: 1차 접종 후 57일 시점에서 결합항체가 및 중화항체가 GLSM 비율(GMR)<br>: 1차 접종 후 57일 시점에서 결합항체가 및 중화항체가 SRR |
| | 안전성 | - 각 차수 투여 후 7일 동안 국소 및 전신 solicited AE<br>- 각 차수 투여 후 28일 동안 unsolicited AE<br>- 시험 전체기간 동안 SAE, MAAE, MIS-C(multisystem inflammatory syndrome in children)의 AESI<br>- 활력징후, 신체검사 |
| 2차 | | - 2차 투여 후 14일 시점부터 SARS-CoV-2 감염 발생률(증상 또는 무증상 감염)<br>* SARS-CoV-2 감염은 베이스라인 SARS-CoV-2 음성(D1 SARS-CoV-2 nucelocapsid 결합항체 음성) → D57 또는 그 이후에 양성인 경우 또는 2차 투여 후 14일 시점부터 RT-PCR 양성인 경우<br>- 베이스라인 SARS-CoV-2 음성인 시험대상자가 2차 투여 후 14일 시점부터 SARS-CoV-2 nucleotide 결합항체 또는/ 및 RT-PCR 양성으로 평가된 무증상 SARS-CoV-2 감염 발생률<br>- 2차 투여 후 14일 시점부터 코로나19 발생률 |
| 탐색적 | | - prototype 백신 균주와 분리된 균주에서 결합항체 및 중화항체 titer 비교 및 백신과 바이러스 분리물의 유전자 서열 비교(Alignment of genetic sequence of viral isolates with that of the vaccine sequence and comparison of bAb and nAb titers against isolated strain relative to prototype vaccine strain)<br>- 코로나19 또는 SARS-CoV-2 감염자에서 임상 프로파일(중증도) 및 면역반응<br>- SARS-CoV-2 nucleocapsid protein에 대한 bAb(IgG)의 GM 및 GMFR 및 기저대비 2배, 3배, 4배 증가한 대상자 비율 |

3) 통계분석계획

- 비열등성 입증

· 1차 : 57일 시점에서 Ab GMT에 대하여 P301시험에서 18~25세와 비열등성 입증. GMR 비열등성 마진 1.5(95% CI 하한 > 0.67) 및 GMR > 0.8(최소 threshold)

· co-1차 : 57일 시점에서 Ab 혈청반응률에 대하여 P301시험에서 18~25세와 비열등성 입증. 혈청반응률 차이 비열등성 마진 10%(95% CI 하한 >-10%) 및 혈청반응률 차이 > -5%(최소 threshold)

4) 대상 환자

- (주요 선정기준)

: 건강 12세~<18세

- (주요 제외기준)

: 스크리닝 방문시점 또는 24시간 이전 illness 또는 발열(≥38℃)

: 이전 SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV와 같은 CoV vaccine 투여자, 코로나19 예방을 위한 임상시험용 의약품 투여자

: 대상자가 추가적 위험에 노출될 수 있거나 안전성 평가 또는 결과 해석에 영향을 미칠 수 있는 의학적, 정신적 또는 직업적 환경에 있는 자

: 흡입 물질 사용자(담배, 대마초, 니코틴 등)

: 스크리닝 방문(day 0) 1년 이내 만성 흡연자

: 과거 2년 이내 알코올 남용자, 불법 물질 사용자

: 연구자 판단에 따라 평가변수 또는 안전성에 영향을 미칠 우려가 있는 질환 진단자 또는 상태(HIV를 포함한 선천성 또는 획득성 면역결핍, 의심되는 활동성 간염, 정맥절개술 또는 im 주사에 금기인 출혈장애, 국소 solicited AE 평가에 영향을 미칠 수 있는 피부상태, 백신 접종 후 의학적 중재를 필요로 하는 아나필락시스, 두드러기 또는 기타 유의한 반응원성 기왕력이 있는 자, 이전 10년 이내 악성종양(비흑색종 피부암 제외), 열성 발작 등)

: IP 1차 투여전 28일 이내 기타 허가 백신 투여자 또는 마지막 투여후 28일내 기타 허가 백신 투여 계획인 자

: 등록일 이전 6개월 이내 총 14일 초과하여 전신 면역억제제 또는 면역조절제 복용자

: 등록 3개월 이내 혈액제제 투여자

5) 분석집단

| 분석집단 | 정의 |
|---|---|
| FAS | 최소 1회 IP를 투여받은 무작위배정자 |
| 면역원성 subset | FAS 중 면역원성 검사를 위해 선택된 자<br>- 베이스라인 SARS-CoV-2 상태가 이용 가능하며<br>- 분석 평가변수에 대한 베이스라인 및 최소 1회의 주사 후 항체 평가를 받음 |
| PP 면역원성 subset | 일정에 따라 계획된 용량의 시험 백신 접종을 투여받았고, 2차 투여 시기를 준수했으며 베이스라인 시 이전 코로나19의 면역학적 및 바이러스학적 증거가 없었고, 면역원성 검사 일정을 준수했으며 핵심 또는 중요한 자료에 영향을 미치는 주요 임상시험 계획서 이탈이 없었던 면역원성 하위군<br>- 파트A에 등록된 첫 550명 |
| PP 유효성 set | 계획된 시험 백신 접종을 받았고 2차 투여 시기를 준수했으며 베이스라인 시 이전 코로나19의 면역학적 및 바이러스학적 증거가 없었고 핵심 또는 중요한 유효성 자료에 영향을 미치는 주요 임상시험 계획서 이탈이 없는 FAS의 모든 시험대상자 |

| | |
|---|---|
| solicited 안전성 set | FAS 중 solicited AE 자료가 있는 자 |
| 안전성 set | 최소 1회 IP를 투여받은 모든 무작위배정자<br>(solicited AE를 제외한 안전성 분석에 사용) |
| mITT set | FAS 중 베이스라인에서 IP 1차 투여전 혈청학 또는 바이러스학적 SARS-CoV-2 감염 이력이 없는 자(SARS-CoV-2의 RT-PCR 음성이고 SARS-CoV-2 nucleocapsid에 대한 특정 bAb 음성) |
| mITT1 set | 배정된 IP를 투여받지 않은 자를 제외한 mITT |

6) 대상자 분포(cutoff 21.05.08)

- 유효성 분석군(PPS): 총 3,181명(백신군 2,139명, 위약군 1,042명)

  - 2차 투여 후 추적 관찰기간 : 53일(중앙값)

7) 유효성 평가결과

① 유효성 평가방법

| | |
|---|---|
| COVID-19 증례 | 일차 유효성 평가변수 증례 정의<br>• 두 번째 임상시험의약품 투여 후 14일 시점부터 첫 번째 COVID-19 발생까지의 예방으로 정의됨.<br>- 시험대상자는 다음 전신 증상 중 최소 2가지를 경험했어야 함: 발열(≥38℃/≥100.4°F), 오한, 근육통, 두통, 인후통, 새로운 후각 및 미각 장애<br>또는<br>- 시험대상자는 다음 호흡기 징후/증상 중 최소 1가지를 경험했어야 함: 기침, 숨가쁨 또는 호흡곤란, 또는 폐렴의 임상적 또는 방사선학적 증거<br><br>시험대상자는 RT-PCR 소견상 SARS-CoV-2 양성인 NP 면봉채취또는 타액 검체가 있어야 함<br>- 시험대상자는 RT-PCR 소견상 SARS-CoV-2 양성인 최소 1개의 NP 면봉채취 또는 타액 검체(또는 입원한 경우 호흡기 검체)가 있어야 함. |
| 중증 COVID-19 증례 | 일차 유효성 평가변수 증례 정의에 따라 확인된 COVID-19와 다음 중 하나 이상인 경우<br>• 중증 전신 질환을 시사하는 임상 징후, 분당 호흡수≥30, 분당 심박수≥125, 해수면상 실내 공기 중 SpO2≤93% 또는 PaO2/FIO2<300mmHg<br>또는<br>• 호흡 부전 또는 ARDS(acute respiratory distress syndrome)(고유량 산소, 비침습적 또는 기계적 환기 또는 ECMO 필요로 정의), 쇼크의 증거(수축기 혈압<90mmHg, 이완기 혈압<60mmHg 또는 혈압상승제 필요)<br>또는<br>• 유의한 급성 신장, 간 또는 신경학적 기능이상<br>또는<br>• 중환자실 입원 또는 사망 (중증 COVID-19의 정의는 FDA 가이던스와 동일) |
| COVID19에 대한 2차 정의 | 발열(≥38℃) 또는 오한, 기침, 짧은 호흡 또는 호흡곤란, 피로, 근육통 또는 몸살, 두통, 미각 또는 후각의 새로운 손실, 인후통, 코막힘 또는 콧물, 오심 또는 구토, 설사, → 2차 정의는 코로나-19 임상적 증상은 FDA 가이던스와 동일<br>그리고 |

| | |
|---|---|
| | - mRNA-1273-P301(주요 임상시험) 평가변수 판정을 위한 RT-PCR은 시험대상자는 RT-PCR 소견상 SARS-CoV-2 양성인 NP 면봉채취, 비강면봉채취 또는 타액 검체 (또는 입원한 경우 호흡기 검체)가 있어야 함 |
| SARS-CoV-2 감염 | • 베이스라인 SARS-CoV-2 음성인 시험대상자가<br>- D1에 SARS-CoV2 nucleocapsid 결합항체 음성인 대상자가 베이스라인 이후 양성이 된 경우<br>- 베이스라인 이후 RT-PCR의 양성 결과 |

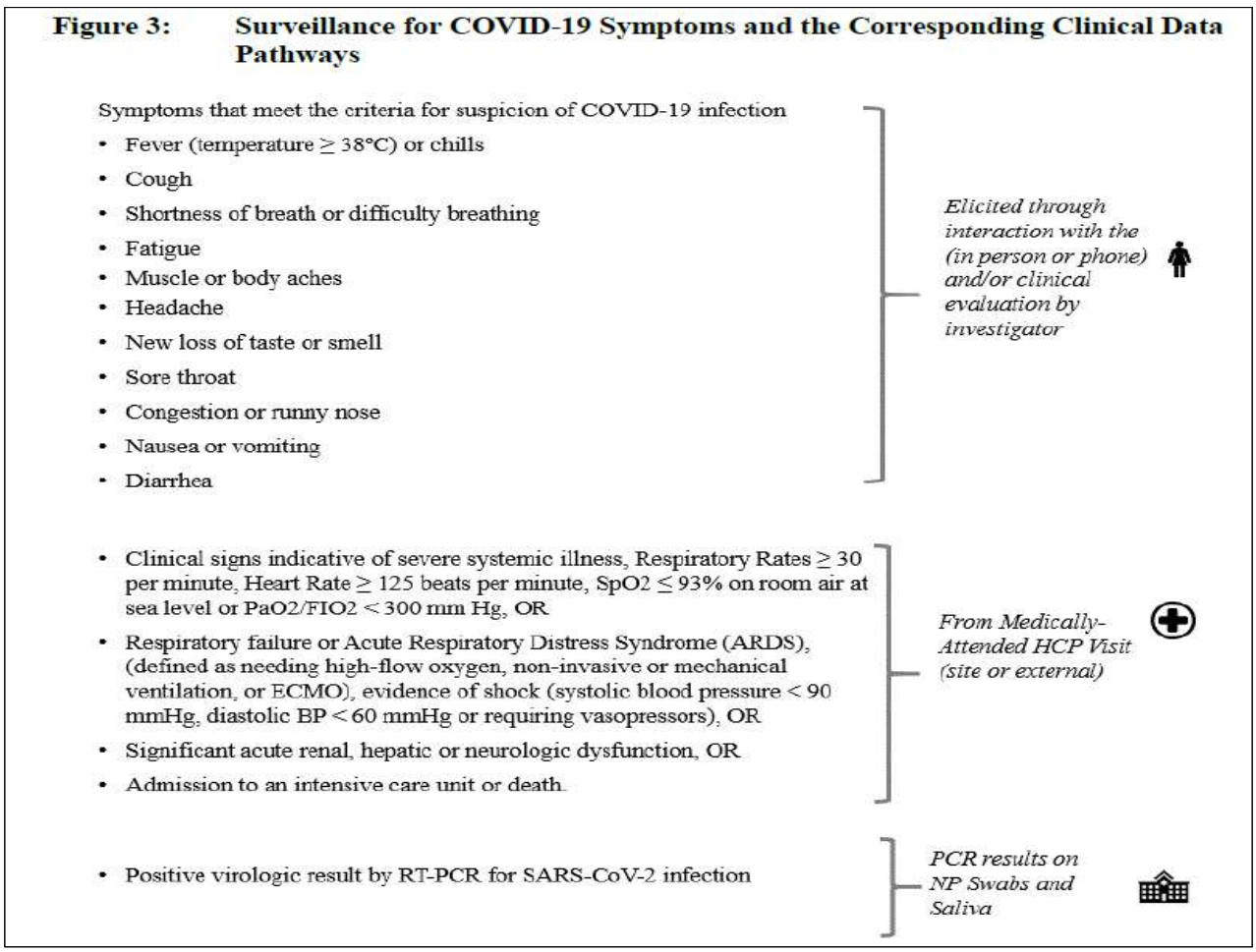
② 코로나19 증상의 조사

- 2주에 1회 전화 또는 eDiary prompts로 코로나19 증상에 대해 조사를 수행함(만일, 3일 동안 eDiary prompt에 응답하지 않는 경우 시험기관의 직원이 전화로 연락)
- 참가자로부터 임상시험기간 동안 매주 코로나19 의심 증상*이 도출됨.

* 발열 또는 오한, 숨가쁨 또는 호흡곤란, 기침, 피로, 근육통 또는 몸살, 두통, 새로운 미각 또는 후각의 손실, 인후통, 코막힘 또는 콧물, 오심 또는 구토, 설사

- 발열 및/또는 호흡기 증상 이외에 다른 증상이 48시간 지속되는 경우 72시간 이내에 NP 스왑을 위해서 질병평가 방문을 수행

**Figure 3: Surveillance for COVID-19 Symptoms and the Corresponding Clinical Data Pathways**




- NP 스왑으로 다른 호흡기 감염도 같이 평가할 예정임.
- 회복기 방문은 약 28일로 계획되어 있음.

③ 시험 모집단의 분포

- 총 3,732명의 시험대상자가 100ug의 mRNA-1273 백신 또는 위약을 투여받도록 무작위배정됨(2:1)
- 만12세~15세 2,773명 및 만16세~17세 959명
- 245명의 시험대상자(6.6%)가 시험을 중단했으며 가장 빈번하게 보고된 시험 중단 사유는 시험대상자의 동의 철회였음.
- 위약군에서 mRNA-1273군보다 더 많은 시험 중단이 발생함(시험군 57명 2.3%, 위약군 188명 15.1). 이는 눈가림 해제된 위약을 투여받은 시험대상자는 긴급 사용 하에 이용 가능한 백신을 투여받기 위해 시험을 중단했기 때문임.
- 시험군에서 1명이 이상사례로 인해 시험을 중단했고 1명은 이상사례로 시험 백신을 중단했음

④ 유효성 분석군

- 유효성 분석군의 인구학적 특성은 아래와 같으며 두 군간의 특성은 유사하였음. 안전성 분석군에서 베이스라인 RT-PCR 양성은 대조군 9명, 시험군 13명, anti-SARS-CoV-2 양성은 대조군 63명, 시험군 139명에 해당하였음

⑤ 추적관찰기간

- 유효성 분석군에서 추적관찰기간은 제출하지 않았으나 안전성 분석군에서 추적관찰기간은 2차 투여 후 대조군, 시험군의 중앙값은 52.0일, 53.0일이었음

⑥ 유효성 평가결과

• 일차 유효성 평가결과

- PP분석군을 이용한 평가는 중추적 성인 시험에서 사용된 분석군과 일치함. 시험 P203에서 mITT 분석군을 이용한 평가는 증례 발생에 대해 보다 긴 관찰 기간을 허용하여 자료 스냅샷 시점에 증례의 평가를 확장했음.
- 2차 투여 후 14일 이후에 발생한 코로나19 감염 예방효과는 100%였음. 코로나19 증례는 시험군 0건, 대조군 4건이었음
- 유효성은 통계적 가설을 기반으로 평가한 것이 아님. 301연구는 코로나 19 감염 예방효과는 94.1%(95% 신뢰구간 89.3%, 96.8%)였음. 화이자 청소년 연구는 2차 투여 후 7일 이전 감염이력이 없는 경우 100%(75.3, 100)이었으며 코로나19 감염은 대조군만 16건 보고되었음.

• 이차 유효성 평가결과(CDC 정의에 의한 코로나19 예방효과)

- 단일 증상으로 정의되는 CDC 증례 정의는 성인보다 경증의 임상 발현을 보이는 것으로 알려진 청소년에 대한 예방효과를 평가하기에 적절함
- 2차 투여 후 14일 이후에 발생한 코로나19 감염 예방효과는 93.3%(95% 신뢰구간 47.9%, 99.9%)였으며 코로나19 증례는 시험군 1건(1.94건/1000인년), 대조군에서 7건(28.981건/1000인년)이었음
- 1차 투여 후 14일 이후에 발생한 코로나19 감염 예방효과는 92.7%(95% 신뢰구간 67.8%, 99.2%)였으며 코로나19 증례는 시험군 2건(3.828건/1000인년), 대조군에서 13건(52.473건/1000인년)이었음
- CDC 임상기준에 의한 코로나19 감염 예방효과는 2차 투여 후 14일 시점부터는 93.3%(47.9, 99.9), 1차 투여 후 14일 시점부터는 92.7%(67.8, 99.2), 무작위배정부터는 93.2%(70.5, 99.3)이었음
- 301연구에서 2차 정의에 의한 2차 투여 후 14일 시점부터 예방효과는 95.1%(91.1, 97.3)였으며 코로나19 증례는 시험군 11건, 대조군 221건이었음
- 증증 코로나19 감염 예방효과는 제출하지 않았으나 의학적 처치가 필요한 이상사례 중 코로나19에 해당하는 경우는 12~15세는 대조군 15명/929명, 시험군 3명/1838명, 16~17세는 대조군 5명/311명, 3명/648

명이었으며 코로나19로 인한 중증의 의학적 처치가 필요한 이상사례는 없었음.

(SARS-CoV-2 감염 예방효과)

- 모든 SARS-CoV-2 감염(증상과 관계없이)에 대해 평가한 결과 1차 투여 후 14일 이후부터 SARS-CoV-2 감염 예방효과는 69.8%(49.9, 82.1%)였으며 2차 투여 후 14일 이후부터 SARS-CoV-2 감염 예방효과는 55.7%(16.8, 76.4%)였으며 SARS-CoV-2 감염은 시험군 22건(42.856건/1000인년), 대조군 23건(96.649/1000인년)이었음
- 증상과 관계없이 모든 SARS-CoV-2 감염에 대한 예방효과는 2차 투여 후 14일 시점부터는 55.7%(16.8, 76.4)였으며 SARS-CoV-2 감염 증례는 시험군 22건(42.856건/1,000인년), 대조군 23건(96.649/1,000인년)이었음. 1차 투여 후 14일 시점부터의 예방효과는 69.8%(49.9, 82.1)였음

(무증상 SARS-CoV-2 감염 예방효과)

- 무증상 SARS-CoV-2 감염에 대해 평가한 결과 1차 투여 후 14일 이후부터 SARS-CoV-2 감염 예방효과는 59.5%(28.4, 77.3%)였으며 무증상 SARS-CoV-2 감염은 시험군 25건(48.076/1,000인년), 대조군 29건(118.828/1,000인년)이었음. 2차 투여 후 14일 이후부터 무증상 SARS-CoV-2 감염 예방효과는 39.2%(-24.7, 69.7%)였음
- 베이스라인 SARS-CoV-2 음성인 시험대상자가 SARS-CoV-2 nucleocapsid 결합항체가 양성이 되거나 RT-PCR 양성인 경우로 무증상 SARS-CoV-2 감염에 대해 평가한 결과 1차 투여 후 14일 이후부터 SARS-CoV-2 감염 예방효과는 59.5%(28.4, 77.3%)였으며 무증상 SARS-CoV-2 감염 증례는 시험군 25건(48.076/1,000인년), 대조군 29건(118.828/1,000인년)이었음. 2차 투여 후 14일 이후부터 무증상 SARS-CoV-2 감염 예방효과는 39.2%(-24.7, 69.7%)였음

8) 면역원성 평가결과

① 평가변수 및 분석군

• 시험목적 및 평가변수

| 시험목적 | | 평가변수 | 가설검증 및 성공기준 |
|---|---|---|---|
| 1차 | P301 Study를 통해 ICP가 확립된 경우, SPR 평가 | 1차 접종 후 57일 시점에서 ICP threshold를 넘는 시험대상자 분율(SPR) | - |
| | P301 Study를 통해 ICP가 확립되지 않은 경우, P203과 P301(18~25세)에서의 GMT(GMC) 및 SRR 비교 평가 | 1차 접종 후 57일 시점에서 결합항체가 및 중화항체가 GLSM 비율(GMR) | ·GMR(12~17세에서 GLSM / 18~25세에서 GLSM)의 95% CI 하한 > 0.67<br>·GMR 점추정치 > 0.8 |
| | | 1차 접종 후 57일 시점에서 결합항체가 및 중화항체가 SRR | ·SRR 차이(12~17세에서 SRR - 18~25세에서 SRR)의 95% CI 하한 > -10%<br>·SRR 차이 점추정치 > -5% |
| 2차 | 2차 접종 후 1년간 결합항체가의 지속성 평가 | 1차 접종 후 1일, 2차 접종 후 1개월/6개월/1년 시점에서 결합항체가 | - |
| | 2차 접종 후 1년간 중화항체가의 지속성 평가 | 1차 접종 후 1일, 2차 접종 후 1개월/6개월/1년 시점에서 중화항체가 | - |
| 탐색적 | 결합항체가와 중화항체가 간의 비율 또는 프로파일 평가 | 결합항체가와 중화항체가 간의 비율 또는 프로파일 | - |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 코로나19 바이러스 감염자에서 임상 프로파일 및 면역반응 특성 분석 | 코로나19 바이러스 감염자에서 임상 프로파일 및 면역반응 특성 분석 | - |

·GLSM(Geometric Least Square Mean) : ANCOVA 모델에서 추정되는 기하평균 항체가
·분석법 별 혈청반응률(Sero Response Rate, SRR) 기준

| 구분 | 시험법 | | SRR 기준 |
|---|---|---|---|
| 중화항체가 | Pseudotype virus 중화항체 시험법 | ID50 | 베이스라인에서 LLOQ 미만 : LLOQ 이상<br>베이스라인에서 LLOQ 이상 : 베이스라인 대비 3.3배 이상 |
| | | ID80 | 베이스라인에서 LLOQ 미만 : LLOQ 이상<br>베이스라인에서 LLOQ 이상 : 베이스라인 대비 2.3배 이상 |
| 결합항체가 | ELISA | | 베이스라인에서 LLOQ 미만 : LLOQ 이상<br>베이스라인에서 LLOQ 이상 : 베이스라인 대비 4.6배 이상 |
| | MSD multiplex | | 베이스라인에서 LLOQ 미만 : LLOQ 이상<br>베이스라인에서 LLOQ 이상 : 베이스라인 대비 1.9배 이상 |

- 시험대상자 수

| 분석군 | | | 시험군 | 위약군 | 계 |
|---|---|---|---|---|---|
| 무작위배정 | | | 2,489명 | 1,243명 | 3,732명 |
| 면역원성 (하위분석군) | 배정 | | 374명 | - | - |
| | PPS | | 340명 | - | - |
| | 제외 | 베이스라인 양성 | 26명 | - | - |
| | | 2차 접종 허용 기간 초과 | 8명 | - | - |

·PPS : 면역원성 주분석군, 혈청 음성이며 중대한 임상시험계획서 위반이 없는 시험대상자
·혈청양성(Seropositive) : 제1일에 RT-PCR 검사 양성 또는 Elecsys 결과 양성
·혈청음성(Seronegative) : 제1일에 RT-PCR 검사 음성 및 Elecsys 결과 음성

- 면역원성 분석군의 인구학적 분포

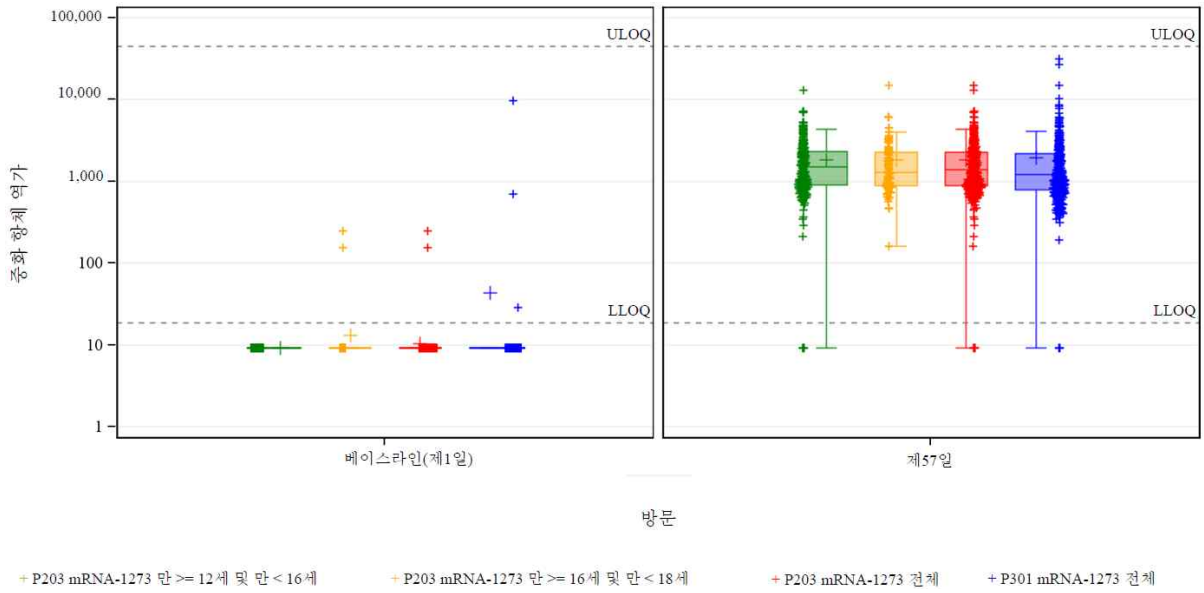
| 특성 | | P203 study | P301 study |
|---|---|---|---|
| | | 12~17세 (N=340) | 18~25세 (N=305) |
| 성별 | 여성 | 47.6% | 51.5% |
| | 남성 | 52.4% | 48.5% |
| 연령 | 12~15세 | 70.3% | 0% |
| | 16~17세 | 29.7% | 0% |
| 인종 | 아메리칸 인디언, 알래스카 원주민 | 0% | 1.0% |
| | 아시아인 | 4.4% | 9.8% |
| | 흑인, 아프리카계 미국인 | 1.2% | 11.1% |
| | 하와이 원주민 또는 태평양섬 주민 | 0% | 0.7% |
| | 백인 | 83.8% | 69.2% |
| | 기타 | 2.1% | 2.6% |
| | 다인종 | 5.6% | 4.6% |
| | 보고되지 않음 | 1.8% | 1.0% |
| | 알려지지 않음 | 1.2% | 0% |
| 민족 | 히스패닉계, 라틴계 | 7.6% | 26.6% |
| | 비히스패닉계, 라틴계 | 89.4% | 72.8% |
| | 보고되지 않음 | 2.6% | 0% |
| | 알려지지 않음 | 0.3% | 0.7% |
| 인종 및 민족군 | 비히스패닉계 백인 | 78.5% | 48.2% |
| | 유색인종 집단 | 20.3% | 51.8% |
| | 결측 | 1.2% | 0% |
| 체질량 지수 | $< 30 kg/m^2$ | 92.9% | 76.4% |
| | $\geq 30 kg/m^2$ | 7.1% | 23.3% |

② 면역원성 결과

<Pseudotype virus 중화항체가로 분석한 GMR 및 SRR 차이>

| 평가변수 \ 백신그룹 | | P203 study<br>12~17세<br>[N=340] | P301 study<br>18~25세<br>[N=305] | GMR<br>[95%CI] | SRR 차이<br>[95%CI] | 성공 기준 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $ID_{50}$ | GLSM<br>[95%CI] | 1,402<br>[1,276,<br>1,539] | 1,301<br>[1,177,<br>1,439] | 1.077<br>[0.939,<br>1.236] | - | 95%CI 하한 > 0.65,<br>GMR 점추정치 > 0.8 |
| | SRR<br>[95%CI] | 98.8%<br>[97.0, 99.7] | 98.6%<br>[96.6, 99.6] | - | 0.2<br>[-1.8, 2.4] | 95%CI 하한 > -10%,<br>SRR 차이 점추정치 ><br>-5% |
| $ID_{80}$ | GLSM<br>[95%CI] | 474<br>[437, 515] | 425<br>[389, 464] | 1.117<br>[0.991,<br>1.260] | - | 95%CI 하한 > 0.65,<br>GMR 점추정치 > 0.8 |
| | SRR<br>[95%CI] | 98.8%<br>[97.0, 98.8] | 98.6%<br>[966, 99.6] | - | 0.2<br>[-1.8, 2.4] | 95%CI 하한 > -10%,<br>SRR 차이 점추정치 ><br>-5% |

<ID50>




- GLSM(Geometric Least Square Mean) : 2차 접종 후 1개월째(제57일째) 중화항체가 기준
- GMR(Geometirc Mean Ratio) : 12~17세에서 GMT / 18~25세에서 GMT
- SRR(Seroresponse Rate) : 베이스라인(제1일)에서 LLOQ(18.5) 미만인 경우 LLOQ 이상, 베이스라인에서 LLOQ 이상인 경우 베이스라인 대비 3.3배 이상인 시험대상자 분율
- 제1일에 RT-PCR 검사 음성 및 Elecsys 결과 음성인 시험대상자만 분석(Seronegative)
- 중화항체가가 LLOQ(18.5) 미만인 경우 0.5×LLOQ를 사용하고 ULOQ(45,118) 이상인 경우 ULOQ 값을 사용함

**<결합항체가로 분석한 GMR>**

| 시험법 \ 백신그룹 | | P203 study 12~17세 | P301 study 18~25세 | GMR [95%CI] | SRR 차이 [95%CI] | 성공 기준 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ELISA | N | 340 | 295 | - | - | - |
| | GLSM [95%CI] | 807 [730, 892] | 740 [664, 824] | 1.091 [0.941, 1.264] | - | 95%CI 하한 > 0.65, GMR 점추정치 > 0.8 |
| | SRR [95%CI] | 98.5% [96.6, 99.56] | 99.3 [97.6, 99.9] | - | -0.8% [-2.8, 1.1] | 95%CI 하한 > -10%, SRR 차이 점추정치 > -5% |
| MSD multiplex | N | 340 | 280 | - | - | - |
| | GLSM [95%CI] | 331,274 [295,993 370,761] | 257,131 [227,124, 291,103] | 1.288 [1.090, 1.523] | - | 95%CI 하한 > 0.65, GMR 점추정치 > 0.8 |
| | SRR [95%CI] | 98.8% [97.0, 99.7] | 99.6% [98.0, 100.0] | - | -0.8 [-2.7, 0.9] | 95%CI 하한 > -10%, SRR 차이 점추정치 > -5% |

- GLSM(Geometric Least Square Mean) : 2차 접종 후 1개월째(제57일째) 결합항체가 기준
- GMR(Geometirc Mean Ratio) : 12~17세에서 GMT / 18~25세에서 GMT
- 제1일에 RT-PCR 검사 음성 및 Elecsys 결과 음성인 시험대상자만 분석(Seronegative)
- 중화항체가가 LLOQ 미만인 경우 0.5×LLOQ를 사용하고 ULOQ 이상인 경우 ULOQ 값을 사용함

<결합항체가로 분석한 Serostatus 별 GMR - 결측치가 없는 면역원성 분석군>

| 구분 | 백신그룹 | | Seronegative | | | Seropositive | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | P203 study | P301 study | GMR/ SRR 차이 [95%CI] | P203 study | P301 study | GMR/ SRR 차이 [95%CI] |
| | | | 12~17세 | 18~25세 | | 12~17세 | 18~25세 | |
| 중화 항체가 | $ID_{50}$ | N | 347 | 300 | - | 27 | 15 | - |
| | | GLSM [95%CI] | 1,413 [1,285, 1,554] | 1,263 [1,140, 1,339] | 1.119 [0.973, 1.286] | 2,867 [1,690, 4,861] | 1,216 [596, 2,482] | 2.357 [0.961, 5.779] |
| | | SRR [95%CI] | 98.8% [97.1, 99.7] | 98.7% [966, 99.6] | 0.2% [-1.8, 2.4] | 100% [87.2, 100.0] | 86.7% [59.5, 98.3] | 13.3% [-0.5, 38.2] |
| | $ID_{80}$ | N | 347 | 300 | - | 27 | 15 | - |
| | | GLSM [95%CI] | 479 [440, 520] | 412 [377, 451] | 1.161 [1.026, 1.313] | 1,054 [626, 1,778] | 489 [219, 920] | 2.351 [0.936, 5.905] |
| | | SRR [95%CI] | 98.8% [97.1, 99.7] | 98.7% [96.6, 99.6] | 0.2% [-1.8, 2.4] | 100% [87.2, 100.0] | 80.0% [51.9, 95.7] | 20.0% [57, 45.5] |
| 결합 항체가 | ELISA | N | 347 | 299 | - | 27 | 15 | - |
| | | GLSM [95%CI] | 812 [735, 897] | 728 [654, 811] | 1.115 [0.963, 1.292] | 1,231 [983, 1,540] | 816 [603, 1,104] | 1.509 [1.033, 2.204] |
| | | SRR [95%CI] | 98.6% [96.7, 99.5] | 99.3% [97.6, 99.9] | -0.8% [-2.7, 1.1] | 100% [87.2, 100.0] | 1005 [78.2, 100.0] | NA [NA, NA] |
| | MSD multiplex | N | 347 | 284 | - | 27 | 1 | - |
| | | GLSM [95%CI] | 333,571 [298,204, 373,132] | 251,900 [222,546, 285,127] | 1.324 [1.120, 1.565] | 618,977 [530,508, 722,199] | 533,160 [238,208, 119,323] | 1.161 [0.511, 2.638] |
| | | SRR [95%CI] | 98.8% [97.1, 99.7] | 99.6% [98.1, 100.0] | -0.8% [-2.6, 0.9] | 100% [87.2, 100.0] | 100% [2.5, 100.0] | NA [NA, NA] |

- GLSM(Geometric Least Square Mean) : 2차 접종 후 1개월째(제57일째) 결합항체가 기준
- GMR(Geometirc Mean Ratio) : 12~17세에서 GMT / 18~25세에서 GMT
- 제1일에 RT-PCR 검사 음성 및 Elecsys 결과 음성인 시험대상자만 분석(Seronegative)
- 중화항체가가 LLOQ 미만인 경우 0.5×LLOQ를 사용하고 ULOQ 이상인 경우 ULOQ 값을 사용함

**9) 안전성 평가결과**

**(1) 안전성 평가방법**

① solicited AE

- 각 차수 투여후 7일 동안 전자일지를 사용하여 solicited AE 평가
- 국소: 주사부위 통증, 주사부위 홍반, 주사부위 종창/경화, 주사부위 동측 액와 종창 또는 압통
- 전신: 두통, 피로, 근육통, 관절통, 오심/구토, 오한, 발열
- 7일을 초과하여 계속 지속되는 경우 해소 또는 다음 IP 투여일 중 먼저 도래할 때까지 전자일지에 국소 또는 전신반응을 상세히 캡쳐하며 이는 각 차수 투여후 28일을 초과해서는 안 됨. 7일을 초과하여 전자일지에 기록된 반응원성은 다음 일정의 전화 또는 방문 일정 동안 각 사이트 스태프가 검토함

② unsolicited AE

- 각 차수 투여후 28일 동안 평가
- 1, 29, 57일에 visit 평가. 8, 36일 전화

③ SAE, MAAE, AESI(MIS-C)

- 시험 전체기간 동안 평가
- 1, 29, 57, 71~182일, 85~197일, 209일, 223~363일, 394일에 visit 평가. 8, 36일 전화
- 71~183일, 223~363일 사이 전자일지를 4주마다 사용하여 AE, MAAE, SAE, AESI 또는 시험철회를 유도한 AE 캡쳐
- MIS-C 기준(CDC 정의에 따름)

: 21세 미만으로 발열, 염증에 대한 실험실적 결과 및 입원을 요하는 임상적 중증 illness, 다발 장기(>2개, 심장, 신장, 호흡기, 혈액, 위장관, 피부 또는 신경) 동반. 그리고

: 대체 타당한 진단이 없음. 그리고

: RT-PCR, 혈청 또는 항원 검사 결과 SARS-CoV-2 infection 양성, 또는 증상 발현 이전 4주 이내 코로나19 노출

④ 기타

- 의심되는 모든 아나필락시스는 MAAE 및 SAE로 보고(아나필락시스: multi-organ-system 동반 급성 과민성 반응)

(2) 안전성 평가결과

① 분석집단(cut-off 21.5.8.)

| 분석집단 | 정의 | 대상자수(명) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 12~16세 | | 16~18세 | | 총 | |
| | | 백신군 | 위약군 | 백신군 | 위약군 | 백신군 | 위약군 |
| FAS | 최소 1회 IP를 투여받은 모든 무작위배정자 | 1,837 | 930 | 649 | 310 | 2,486 | 1,240 |
| 안전성 분석군 | 최소 1회 IP를 투여받은 모든 무작위배정자 (실제 투여) | 1,838 | 929 | 648 | 311 | 2,486 | 1,240 |
| solicited 안전성 분석군 | FAS 중 solicited AE 자료가 있는 자 | 1,838 | 929 | 647 | 311 | 2,485 | 1,240 |
| | 1차 투여후 | 1,837 | 927 | 645 | 311 | 2,482 | 1,238 |
| | 2차 투여후 | 1,834 | 920 | 644 | 300 | 2,478 | 1,220 |

② 인구학적 특성

| 안전성 분석군 (N=3,726) | | |
|---|---|---|
| 백신군(n=2,486) | 위약군(n=1,240) | 총(n=3,726) |
| 연령 중앙값 14세(범위 12, 17)<br>-12~<16세 1,838명<br>-16~<18세 648명 | 연령 중앙값 14세(범위 12, 17)<br>-12~<16세 929명<br>-16~<18세 311명 | 연령 중앙값 14세(범위 12, 17)<br>-12~<16세 2,486명(66.7%)<br>-16~<18세 1,240명(33.3%) |
| 여성 48.4%(1,203명) | 여성 49%(608명) | 여성 48.6%(1,811명) |
| 백인 83.9%(3,126명), 아시아 5.7%(142명) | 백인 84%(1,041명), 아시아 6.4%(79명) | 백인 83.9%(3,126명), 아시아 5.9%(221명) |
| - 기저질환정보없음<br>- BMI ≥30kg/m2 6.8%(170명) | -<br>- BMI ≥30kg/m2 7.6%(94명) | -<br>- BMI ≥30kg/m2 7.1%(264명) |
| seronegative 87.2%(2,167명), positive 5.9%(147명), missing 6.9%(172명) | seronegative 86.7%(1,075명), positive 5.6%(69명), missing 7.7%(96명) | seronegative 87%(3,242명), positive 5.8%(216명), missing 7.2%(268명) |
| *기저질환: | | |

- 인구학적 특성은 두 군간 유사하였음. 총 3,726명에서 연령 중앙값 14.0세, 평균 14.3세였으며, 12~<16세 미만이 66.7%(2,486명)가 포함됨

③ 노출도

- (무작위배정후 노출 중앙값) 백신군 83.5일(범위 30, 151일), 위약군 82.0일(범위 9, 151일)
- (2차 투여후 노출 중앙값) 백신군 53.0일(범위 0, 121일), 위약군 51일(0, 121일)
- (2차 투여를 받은 자의 2차 투여후 노출 중앙값) 백신군 53일(범위 1, 121일), 위약군 52일(1, 121일)
- (2차 투여후 28일 이상 대상자) 백신군 98.7%, 위약군 94.6%
- (2차 투여후 56일 이상 대상자) 백신군 43.7%, 위약군 38.2%
- 2차까지 모두 투여받은 대상자는 백신군 99.8%, 위약군 98.5%(1,023명)로 대부분 2회 투여받았음
- 2차 투여후 f/u 중앙값은 백신군 53일(범위 0, 121일), 위약군 51일(범위 0, 121일)이었으며, 2차 투여후 1개월 이상 f/u 대상자는 백신군 98.7%, 위약군 94.6%, 2차 투여후 2개월 이상 f/u 대상자는 백신군 43.7%, 위약군 38.2%였음
- 12~16세와 16~18세 연령군에서 2차 투여후 1개월 이상 f/u 대상자, 2개월 이상 f/u 대상자의 비율이 백신군에서는 유사하였고 위약군에서는 16~18세 연령군에서 약간 낮았음
- (2차 투여후 1개월 이상 f/u(12~16세 vs. 16~18세) 백신군 99.4% vs. 96.6%, 위약군 98.6% vs. 82.6%)
- (2차 투여후 2개월 이상 f/u(12~16세 vs. 16~18세) 백신군 43.6% vs. 44.1%, 위약군 43.6% vs. 27.7%)
- 시험중단률은 백신군 2.3%, 위약군 15.1%로 위약군에서 높았으며, AE로 인한 중단은 백신군에서만 1명 있었음(눈 종창, 약물 관련성 아님). 시험중단은 대부분 위약군에서 허가 백신 투여로 인한 것으로 보여지나 세부사항은 제출되지 않았음

④ 예측된 이상사례 (Solicited AE)

- 12~18세에서 1차 투여시 보다 2차 투여시 반응원성 발생빈도(1차 95.9% vs. 2차 97.1%) 및 중증도(3등급 이상 1차 9.4% vs. 2차 19.6%)가 약간 높았음
- 12~18세에서 차수 상관없이 전반적 반응원성은 백신군 99.2%, 위약군 75.6%에서 보고되었으며 3등급 이상은 백신군 25.3%, 위약군 4.8%에서 보고되었음.
- 12~16세, 16~18세 두 연령군에서 전반적 반응원성의 발생빈도 및 중증도는 유사하였음
- 12~18세에서의 반응원성은 성인 임상시험(P301)에서 18~65세 보다 발생빈도 및 중증도가 약간 높았음. 다만, 전신반응의 경우 중증도는 18~65세에서 약간 높았음

<국소반응>

- 국소반응은 대부분 각 차수 투여후 1~2일 이내 발현하였으며 지속시간 중앙값은 1차 투여후 3일(범위 1, 102일), 2차 투여후 3일(1, 77일)이었음.
- 1차 투여후 7일을 초과하여 지속된 국소반응은 1차 투여후 6.4%, 2차 투여후 1.6%였으며 액와 종창/압통의 비율이 높았음(1차 투여후 5.1%, 2차 투여후 1.1%)
- 7일 이후 발현된 국소반응은 차수 상관없이 1.3%였음(발적 0.7%, 종창, 액와종창 각 0.4% 등)
- 국소반응은 1차와 2차 투여시 유사한 수준이었으며, 홍반, 종창은 2차 투여후 발생빈도 및 중증도가 더 높았음
- 가장 흔한 국소반응은 통증, 액와 종창 또는 압통, 종창, 홍반(발적) 순이었으며 대부분 경증~중등증이었으며 4등급 사례는 없었음. serostatus에 따른 차이는 없었음
- 성인 임상시험(P301)에서의 18~65세와 비교하여 12~18세에서 발생빈도 및 중증도가 높았음

<전신반응>

- 전신반응은 대부분 각 차수 투여후 1~2일 이내 발현하였으며 지속시간 중앙값은 1차 투여후 1~2일(범위 1, 29일), 2차 투여후 1~2일(1, 82일)이었음.
- 1차 투여후 7일을 초과하여 지속된 전신반응은 1차 투여후 4.7%, 2차 투여후 3.1%였으며 두통, 피로의 빈도가 높았음
- 7일 이후 발현된 전신반응은 차수 상관없이 0.7%였음(두통, 피로 각 0.3%, 통증, 발열 각 0.2% 등)
- 전신반응은 차수 상관없이 백신군 91.9%에서 보고되었으며 3등급 이상은 16.5%(411/2485명)이었고 4등급 3명(발열, 두통, 오심/구토 각 1명)이 있었음. 1차 투여시 보다 2차 투여시 발생빈도가 높았으며(1차 68.5% vs. 2차 86.1%) 중증도도 2차 투여시 높았음(3등급 이상 1차 4.4% vs. 2차 13.8%)
- 가장 흔한 전신반응은 두통, 피로, 근육통, 오한, 관절통, 오심/구토, 발열 순이었음. 차수 상관없이 serostatus에 따른 차이는 없었으나 오한의 경우 seropositive에서 발생빈도가 더 높았음(seronegative 48.7% vs. positive 61.2%). 다만 1차 투여 후에는 전신반응에 있어 seropositive(87.1%, 128/147명)에서 seronegative(67.6%, 1462/2163명) 보다 발열(19.7% vs. 1.5%), 두통(70.1% vs. 43.4%), 피로(70.1% vs. 46.4%), 근육통(42.9% vs. 25.8%), 관절통(24.5% vs. 14.1%), 오심/구토(20.4% vs. 11%), 오한(49% vs. 16.8%)의 발생빈도가 더 높았음
- 해열제 또는 진통제 사용 비율은 백신군에서 1차 투여후 30.1%, 2차 투여후 50.1%였으며 위약군에서는 10% 미만이었음. 해열제 또는 진통제 사용자 중 94% 이상이 치료 목적이었고 6% 미만이 예방목적이었음
- 성인 임상시험(P301)에서의 18~65세와 비교하여 12~18세에서 전체 전신반응의 발생빈도는 약간 높았으나 위약과의 차이는 유사한 수준이었으며 중증도는 18~65세에서 약간 높았으나 위약과의 차이는 두 연령군에서 유사하여 전반적 전신반응의 발생빈도 및 중증도는 18~65세와 12~18세 두 연령군에서 유사한 것으로 판단됨. 다만, 피로(3등급), 근육통, 관절통의 발생빈도 및 중증도는 18~65세에서 더 높았음

⑥ 예측되지 않은 이상사례(Unsolicited AE)

- unsolicited AE는 백신군 20.5%(중증 0.2%, 4명 포함), 위약군 15.9%(중증 <0.1%, 1명 포함)으로 백신군에서 높았으며, 이 중 약물 관련 AE는 백신군 12.6%, 위약군 5.8%였으며 약물 관련 중증 사례는 없었음. SAE는 약물 관련 상관없이 백신군 2명, 위약군 1명에서 보고되었으며 모두 약물 관련성은 아니었음
- 12~<16세, 16~<18세 두 연령군 사이 발생빈도 및 중증도는 유사하였음
- 성인 임상시험(P301)에서의 18~65세와 12~18세에서 unsolicited AE의 발생빈도는 유사하였으며 SAE의 사례는 18~65세에서 높았음. 이는 12~18세에서의 평가 대상자 수가 적어 비교는 제한적임. 약물 관련 unsolicited AE는 12~18세에서 약간 높았음
- 약물이상반응(이하 ADR)은 백신군 12.6% 위약군 5.8%에서 보고되었으며 백신군에서 가장 흔한 ADR은 주

사부위 림프절병증(4.3%), 두통(2.2%), 주사부위 발적(1.9%), 피로(1.8%), 주사부위 경화, 주사부위 통증, 근육통(각 1.1%) 등으로 대부분 반응원성 기인으로 보임

- ADR은 대부분 백신군에서 더 많이 보고되었음. 반응원성에 기인한 ADR을 제외하고 백신군에서 더 많이 보고된 ADR로는 4형 과민반응(3명 vs. 0명), 구인두 통증(0.2%(5명) vs. 0명), 어지러움(3명 vs. 0명), 호흡곤란(2명 vs. 0명), 비심장성 흉통(2명 vs. 0명), 틱(1명 vs. 0명), 틱, 일과성 실명, 안와 주위 염증, 두근거림, 광민감성 반응 및 동창(각 1명 vs. 0명)이 있었음. 이들 ADR 중 SAE 사례는 없었음

- 약물 관련 림프절병증은 0.6%(위약 0명)이었음

- 약물 관련 아나필락시스 반응은 없었으나, 4형 과민반응이 백신군 0.1%(3명)(위약 0명)이었음. 참고로 성인 임상시험에서 약물 관련 4형 과민반응이 백신군에서 1명 있었음

- 4형 과민반응은 3명 모두 지연형 피부 과민이었으며 1차 투여후 8~11일에 발현되었고 3~4일 지속되었으며 모두 회복되었고 중대한 사례는 없었음. 1명은 다리에 소양성, 여드름성 발진(두드러기성 아님)으로 이어졌으며, 다른 1명은 왼쪽 팔 상부에 발진(두드러기성 아님)이 있었으며 다른 1명은 상세내용 없음

- 동창의 경우 오른쪽 발에 1차 투여후 3일에 발현하여 24일 동안 지속되었고 회복되었음(코로나19 미감염자임)

- 약물 관련 안면마비, 두근거림 제외한 심장 관련, 혈전/색전증, 소아 다계통 염증 증후군 사례는 없었음

- 18세 이상 성인 임상시험(P301)에서 ADR은 백신군 8.2%, 위약군 4.5%에서 보고되어 12~18세 소아에서의 ADR 발생빈도가 더 높았음. 그러나 이는 소아에서의 평가 대상자수가 적어 직접 비교는 제한적임

⑦ 중대한 이상사례

- 중대한 이상사례는 any 차수 투여후 28일 이내 백신군 <0.1%(2명, 5건), 위약군 <0.1%(1명, 1건)이었으며, 시험 전체기간 동안 백신군 0.2%(6명, 9건), 위약군 0.2%(2명, 2건)이었으며 모두 약물 관련성 없음

- 백신군에서의 중대한 이상사례는 1명(오목가슴), 1명(약물 유도 간손상), 1명(자살 경향이 있는 우울), 1명(충수염, 설사, 구토), 1명(시술후 발열), 2명(자살 생각)

(약물이상반응)

- 약물이상반응(이하 ADR)은 백신군 12.6% 위약군 5.8%에서 보고되었으며 백신군에서 가장 흔한 ADR은 주사부위 림프절병증(4.3%), 두통(2.2%), 주사부위 발적(1.9%), 피로(1.8%), 주사부위 경화, 주사부위 통증, 근육통(각 1.1%) 등으로 대부분 반응원성 기인으로 보임
- ADR은 대부분 백신군에서 더 많이 보고되었음. 반응원성에 기인한 ADR을 제외하고 백신군에서 더 많이 보고된 ADR로는 4형 과민반응(3명 vs. 0명), 구인두 통증(0.2%(5명) vs. 0명), 어지러움(3명 vs. 0명), 호흡곤란(2명 vs. 0명), 비심장성 흉통(2명 vs. 0명), 틱(1명 vs. 0명), 틱, 일과성 실명, 안와 주위 염증, 두근거림, 광민감성 반응 및 동창(각 1명 vs. 0명)이 있었음. 이들 ADR 중 SAE 사례는 없었음
- 약물 관련 림프절병증은 0.6%(위약 0명)이었음
- 약물 관련 아나필락시스 반응은 없었으나, 4형 과민반응이 백신군 0.1%(3명)(위약 0명)이었음. 참고로 성인 임상시험에서 약물 관련 4형 과민반응이 백신군에서 1명 있었음
- 4형 과민반응은 3명 모두 지연형 피부 과민이었으며 1차 투여후 8~11일에 발현되었고 3~4일 지속되었으며 모두 회복되었고 중대한 사례는 없었음. 1명은 다리에 소양성, 여드름성 발진(두드러기성 아님)으로 이어졌으며, 다른 1명은 왼쪽 팔 상부에 발진(두드러기성 아님)이 있었으며 다른 1명은 상세내용 없음
- 동창의 경우 오른쪽 발에 1차 투여후 3일에 발현하여 24일 동안 지속되었고 회복되었음(코로나19 미감염자임)
- 약물 관련 안면마비, 두근거림 제외한 심장 관련, 혈전/색전증, 소아 다계통 염증 증후군 사례는 없었음
- 18세 이상 성인 임상시험(P301)에서 ADR은 백신군 8.2%, 위약군 4.5%에서 보고되어 12~18세 소아에서의 ADR 발생빈도가 더 높았음. 그러나 이는 소아에서의 평가 대상자수가 적어 직접 비교는 제한적임

⑧ 사망

- 사망사례는 없었음.

⑨ 투여중단을 초래한 이상사례

- 백신군 1명으로 눈 종창(Grade 2)이었으며 약물 관련성은 아니었음

- 시험 중단을 초래한 이상사례는 없었음.

⑩ 관심대상 이상사례

• SMQ에 따른 분석은
  - 혈관염, 과민성, 관절염, 혈관부종, 말초신경병증, 탈수초, 경련, 아나필락시스, 자가면역질환, 중추신경계 출혈 및 뇌혈관 사고, 혈전/색전증, 청력/전정기관 장애, 혈전정맥염, 조혈 감소증, 심근병증에 대한 SMQ 분석을 수행하였음
  - (혈관염) 없음
  - (과민성) narrow SMQ 분석시 백신군 1.6%(vs. 위약군 0.5%), narrow+broad SMQ 분석시 백신군 1.9%(vs. 위약군 0.8%)로 백신군에서 높았음
  : < 24시간 발생한 과민성(narrow)은 백신군 0.2%(4명)(위약군 0.2%)였으며, 백신군에서 접촉성 피부염 1명, 수포성 발진 1명, 두드러기 2명이었음
  : 2~7일 사이 발생한 과민성(narrow)은 백신군 0.4%(9명)(위약군 <0.1%, 1명)였으며, 백신군에서 접촉성 피부염, 습진, 눈 종창, 눈꺼풀 부종, 주사부위 발진, 주사부위 두드러기, 발진, 소양성 발진, 두드러기, 각 1명
  : 8~14일 사이 발생한 과민성(narrow)은 백신군 0.8%(21명)(위약군 <0.1%, 1명)였으며, 백신군에서 혈관부종, 피부염, 주사부위 발진 각 1명, 주사부위 과민증 8명, 주사부위 두드러기 및 4형 과민반응 각 3명, 발진 및 두드러기 각 2명이었음
  : 15일 이후 발생한 과민성(narrow)은 백신군 0.3%(7명)(위약군 0.2%, 3명)였으며, 백신군에서 아나필락시스 반응, 아토피성 피부염, 접촉성 피부염, 습진, 발진, 알레르기성 비염, 두드러기 각 1명이었음
  - (관절염) narrow SMQ 없음. narrow+broad SMQ 분석 시 백신군 1%(26명)(위약군 0.8%, 10명)이었음. narrow+broad SMQ 분석 시 백신군에서 관절통 0.8%, 관절 삼출, 관절 경직, 관절 종창, 근골격 경직 각 1명이었음
  - (혈관부종) narrow SMQ 분석시 백신군 0.3%(8명)(위약군 <0.1%, 1명)이었으며 narrow+broad SMQ 분석시 백신군 0.4%(10명)(위약군 <0.1%, 1명)이었음
  : < 24시간 발생한 혈관부종(narrow)은 백신군 <0.1%(2명)(위약군 <0.1%, 1명)였으며, 백신군에서 두드러기 2명이었음
  : 2~7일 사이 발생한 혈관부종(narrow)은 백신군 0.1%(3명)(위약군 0명)였으며, 백신군에서 눈 종창, 눈꺼풀 부종 및 두드러기 각 1명이었음
  : 8~14일 사이 발생한 혈관부종(narrow)은 백신군 0.1%(3명)(위약군 0명)였으며, 백신군에서 혈관부종 1명, 두드러기 2명이었음
  : 15일 이후 발생한 혈관부종(narrow)은 백신군 <0.1%(1명)(위약군 0명)였으며, 백신군에서 두드러기 1명이었음
  - (말초 신경병증) narrow SMQ 없음. narrow+broad SMQ 분석 시 백신군 <0.1%(2명)(위약군 0명)이었음. narrow+broad SMQ 분석 시 백신군에서 감각저하 및 근육쇠약 각 1명씩이었음
  - (탈수초) narrow SMQ 없음. narrow+broad SMQ 없음
  - (경련) narrow SMQ 없음. narrow+broad SMQ 없음
  - (아나필락시스) 백신군 1명(15일 이후 발생하였으며 약물 관련성 아님)에서 보고되었음
  - (자가면역질환) 백신군 0명, 위약군 1명

- (중추신경계 출혈 및 뇌혈관 사고) narrow SMQ 없음. narrow+broad SMQ 없음
- (혈전/색전 사례) narrow SMQ 분석 시 백신군 1명(일과성 실명), 위약군 0명이었음. narrow+broad SMQ 분석 시 narrow SMQ 분석 결과와 동일함
- (청력 및 전정기관) narrow SMQ 분석 시 백신군 0명, 위약군 1명(현훈), narrow+broad SMQ 분석 시 백신군 1명(어지러움), 위약군 1명(현훈)
- (혈전정맥염) narrow SMQ 없음. narrow+broad SMQ 없음
- (조혈 감소증) narrow SMQ 없음. narrow+broad SMQ 분석 시 백신군 1명(빈혈), 위약군 0명
- (심근병증) narrow SMQ 없음. narrow+broad SMQ 분석 시 백신군 0.5%(12명)(위약군 0.2%, 3명). 백신군에서 호흡곤란 0.2%(4명)(위약군 1명), 두근거림 <0.1%(1명), 실신 0.3%(7명)(위약 0.2%, 2명)

- narrow SMQ 분석 시 백신군에서 과민성과 혈관부종이 각 1.6%(vs. 위약군 0.5%), 0.3%(8명)(위약군 <0.1%, 1명)에서 보고되었으며 이는 백신에서 예상되는 것으로 다른 특이적 이상반응 경향은 없었음.참고로 과민성과 혈관부종의 SMQ 분석 결과는 성인 임상시험(P301)과 유사한 수준이었음. 성인 임상시험에서 과민성 백신군 1.5%(위약군 1.1%), 혈관부종 백신군 0.3%(위약군 0.3%)였음.
- 12~<18세 소아에서 narrow SMQ 분석 시 백신군에서 혈관염, 관절염, 말초신경병증, 탈수초, 경련, 자가면역질환, 중추신경계 출혈 및 뇌혈관 사고, 혈전/색전 사례, 청력 및 전정기관 장애, 혈전정맥염, 조혈 감소증, 심근병증 사례는 없었음

**<18세 이상 추가접종(3차 투여)>**

- 임상시험은 P201 파트 B(100ug 2회 기초접종후 50 또는 100ug으로 추가접종), DMID 21-0012(면역저하자 추가접종) 2편이 수행되었음
- 추가접종에 대한 용법용량 신청을 위하여 P201 파트B와 P301(2회 기초접종 핵심임상시험)에서의 면역원성을 비교평가하였음
- (mRNA-1273-P201) 18세 이상 성인에서 mRNA-1273의 안전성, 반응원성 및 면역원성을 평가하기 위한 제2a상, 무작위배정, 관찰자 맹검, 위약대조, 용량 확인 연구(자료마감일 21.6.10)

1) 시험개요

- (파트A) 이중눈가림. 백신 50ug, 100ug 또는 위약 1:1:1 배정. 28일 간격 2회 투여(18~55세, ≥55세)
- **(파트B)** 공개 중재 단계. 파트A에서 백신 50ug, 100ug을 각 2회 투여받고 6개월이 지난 대상자에 대해 눈가림해제후 백신 50ug 1회 추가투여

  * 파트A의 위약군은 백신 100ug 2회 투여

2) 시험목적 및 평가변수

① 1차 평가변수

- 안전성(7일 이내 solicited AE, 28일 이내 unsolicited AE, 시험 전체기간 동안 MAAE/SAE, 활력징후)
- 면역원성(공개라벨 1, 8, 15, 29, 57, 209일 시점 결합항체)

② 2차 평가변수

- 28일 간격으로 100ug 2회 투여받은 대상자에서 공개라벨 1, 8, 15, 29, 57, 209일 시점 중화항체, 혈청전환율
- 50ug로 추가접종받은 대상자에서 공개라벨 1, 8, 15, 29, 57, 181일 시점 중화항체, 공개라벨 베이스라인 대비 항체가 2, 3, 4배 이상 증가자 비율

3) 통계분석계획

- prototype virus strain에 대해 P201 시험의 파트B에서 50ug로 추가접종후 28일 시점과 P301 시험의 100ug 2회 기초접종후 28일 시점에서 다음의 비열등성 만족

① P201 파트B에서 50ug로 추가접종후 28일 시점의 prototype virus strain에 대한 GMR은 비열등성 마

진 1.5배. GMR 95% CI 하한 >0.67, GMR 점추정치 ≥1 만족

② prototype virus strain에 대한 혈청반응률 차(P201 파트B - P301)의 95% CI 하한 >-10%

* 혈청반응률 정의: 1차 투여전 베이스라인 대비 4배 이상 증가. LLOQ 미만인 경우 ≥ LLOQ X 4

- Variant Virus Strain (B.1.617.2)에 대해 P201 시험의 파트B에서 50ug로 추가접종후 28일 시점과 P301 시험의 100ug 2회 기초접종후 28일 시점에서 다음의 비열등성 만족

① P201 파트B에서 50ug로 추가접종후 28일 시점의 B.1.617.2에 대한 GMR은 비열등성 마진 1.5배. GMR 95% CI 하한 >0.67, GMR 점추정치 ≥1 만족

② B.1.617.2에 대한 혈청반응률 차(P201 파트B - P301)의 95% CI 하한 >-10%

* 혈청반응률 정의: 1차 투여전 베이스라인 대비 4배 이상 증가. LLOQ 미만인 경우 ≥ LLOQ X 4

4) 대상 환자

- (주요 제외기준)

: 스크리닝 전 24시간 이내 급성 질환 또는 발열이 있는 자

: 안전성 평가에 영향을 미치는 의학적, 정신학적 또는 직업적 환경에 있는 자

: 고혈압, 저혈압 기왕력자, 당뇨, 만성 폐질환, 만성 심질환, 스크리닝 시점에서 1등급 이상 실험실 수치, 면역저하 상태, 면역매개 질환 또는 기타 면역억제 상태, 전신 면역억제제 또는 면역조절제 복용자, 면역억제 치료를 요하는 자, HBV, HCV, HIV 양성인 자, 백신 투여후 아나필락시스, 두드러기 또는 유의한 이상반응 기왕력자, 10년 이내 암 진단자 등

: 만성 흡연자

5) 분석집단

| | Overall mRNA-1273 | | |
|---|---|---|---|
| | 50 µg - Boost n (%) | 100 µg - Boost n (%) | Total n (%) |
| Safety Set | 173 | 171 | 344 |
| Solicited Safety Set | 163 (94.2) | 167 (97.7) | 330 (95.9) |
| Full Analysis Set [1] | 150 (86.7) | 156 (91.2) | 306 (89.0) |
| Per-Protocol (PP) Set [2] | 146 (84.4) | 149 (87.1) | 295 (85.8) |

6) 대상자 분포(cutoff 21.05.08)

- 유효성 분석군(PPS): 총 1,350명(추가접종군 295명, 대조군(P301) 1,055명)

- 2차 투여 후 추적 관찰기간 : cutoff 2022.05.04.기준(맹검단계) 148일(중앙값)

7) 면역원성 평가결과

① 평가변수 및 분석군

- P201 분석군

| 분석군 | 정의 | 기초접종 군 | | 전체 |
|---|---|---|---|---|
| | | 50㎍ | 100㎍ | |
| 안전성 | 추가접종한 모든 시험대상자 | 173 | 171 | 344 |
| 기재 안전성 | 안전성 분석군에서 최소 1회의 베이스라인 후 기재 안전성 평가가 있는 모든 시험대상자 | 163 | 167 | 330 |
| 전체 | 추가접종하고 면역원성 자료가 있는 모든 시험대상자 | 150 | 156 | 306 |
| 계획서 순응 (PPS) 면역원성 | 전체 분석군 중 베이스라인에 코로나19 바이러스 감염(RT-PCR 또는 Elecsys 검사 양성)이 없었고, 면역반응에 영향을 미치는 주요 임상시험계획서 이탈이 없었으며, 추가접종 후 4주 면역원성 결과가 있는 모든 시험대상자 | 146 | 149 | 295 |

- P301 분석군 : P301에서 베이스라인 혈청음성 1,080명 무작위 선정 → 25명 제외한 총 1,055명이 PPS 면

역원성 분석군에 포함(HIV 양성 18명, 투여 기간을 준수하지 않음 5명, 2차 미접종 1명, 계획서 위반 1명)

- (면역가교) 공동 1차 평가변수(PsVNA $ID_{50}$로 측정한 중화항체가 GLSM 기준)
  - GMR의 점추정치 ≥ 1이고, 95% CI 하한 ≥ 0.67
    ※ GMR = P201 파트 B에서 추가접종 후 초기주에 대한 GLSM / P301에서 기초접종 후 초기주에 대한 GLSM
    ※ GLSM(Geometric Least Square Mean) : GMT에 대한 모델 기반 추정치)
  - SRR 차이의 95% CI 하한 ≥ -10%
    ※ SRR 차이 = P201 파트 B에서 추가접종 후 초기주에 대한 SRR - P301에서 기초접종 후 초기주에 대한 SRR
    ※ SRR 정의(2가지)
    ① (SAP 정의) 베이스라인에서 LLOQ 미만인 경우 LLOQ 이상, 베이스라인에서 LLOQ 이상인 경우 3.3배 이상인 시험대상자 비율(Assay-specific critical fold-rise)
    ② (FDA 제안) 베이스라인에서 LLOQ 미만인 경우 4×LLOQ 이상, 베이스라인에서 LLOQ 이상인 경우 4배 이상인 시험대상자 비율

• 면역원성 분석군의 인구학적 분포

| 통계 | P201 파트 B mRNA-1273 50 µg 부스터 접종 (N=295) | P301 mRNA-1273 100 µg 기초 시리즈 접종 (N=1055) |
|---|---|---|
| 연령(세) | | |
| n | 295 | 1055 |
| 평균(SD) | 52.77 (15.170) | 54.51 (15.329) |
| 중앙값 | 56 | 57 |
| 최소, 최대 | 18.0, 87.0 | 18.0, 87.0 |
| 연령군 | | |
| 만 ≥18 세 및 <65 세 | 219 (74.2) | 700 (66.4) |
| 만 ≥65 세 | 76 (25.8) | 355 (33.6) |
| 성별, n(%) | | |
| 남성 | 103 (34.9) | 560 (53.1) |
| 여성 | 192 (65.1) | 495 (46.9) |
| 인종, n(%) | | |
| 백인 | 281 (95.3) | 767 (72.7) |
| 흑인 또는 아프리카계 미국인 | 7 (2.4) | 188 (17.8) |
| 아시아인 | 3 (1.0) | 26 (2.5) |
| 아메리칸 인디언 또는 알래스카 원주민 | 2 (0.7) | 17 (1.6) |
| 하와이 원주민 또는 기타 태평양 섬 주민 | 1 (0.3) | 5 (0.5) |
| 다인종 | 1 (0.3) | 15 (1.4) |
| 기타 | 0 | 27 (2.6) |
| 보고되지 않음 | 0 | 5 (0.5) |
| 알려지지 않음 | 0 | 5 (0.5) |
| 민족, n(%) | | |
| 히스패닉계 또는 라틴계 | 20 (6.8) | 334 (31.7) |
| 히스패닉계 또는 라틴계 외 | 274 (92.9) | 717 (68.0) |
| 보고되지 않음 | 1 (0.3) | 2 (0.2) |
| 알려지지 않음 | 0 | 2 (0.2) |
| 체질량 지수($kg/m^2$) | | |
| n | 290 | 1050 |
| 평균(SD) | 25.65 (3.210) | 30.96 (7.758) |
| 중앙값 | 26.05 | 29.62 |
| 최소, 최대 | 18.0, 34.9 | 14.0, 79.2 |
| 베이스라인 SARS-CoV-2 상태 양성[a] | 0 | 0 |

② 면역원성 결과

<P201 추가접종 후 중화항체 반응 - PsVNA $ID_{50}$>

| 구분 | | 50㎍ 기초접종 군 | 100㎍ 기초접종 군 | 전체 |
|---|---|---|---|---|
| 베이스라인 | N | 104 | 149 | 294 |
| | GMT | 105 | 150 | 126 |
| 4주 | N | 146 | 149 | 295 |
| | GMT | 1,834 | 1,952 | 1,893 |
| | GMFR | 17.5 | 13.0 | 15.1 |

<중화항체가 면역가교 결과 - PsVNA $ID_{50}$>

면역원성 분석군에서 GMR 및 SRR 차이 - P201 전체 기초접종 군

| 구분 | | P201 추가접종 군 | P301 기초접종 군 | GMR [95%CI] | Difference [95%CI] |
|---|---|---|---|---|---|
| GLSM [95%CI] (N) | | 1,768 [1,586, 1,970] (295) | 1,033 [974, 1,095] (1,053) | 1.712 [1.519, 1.929] | - |
| SRR(%) [95%CI] (n/N)* | SAP 정의 | 93.5 [90.1, 96.1] (275/295) | 98.9 [98.0, 99.4] (1,038/1,050) | - | -5.3 [-8.8, -2.9] |
| | FDA 제안 | 90.1 [86.1, 93.3] (265/295) | 98.4 [97.4, 99.1] (1,033/1,050) | - | -8.2 [-12.2, -5.2] |

면역원성 분석군에서 GMR 차이 - P201 기초접종 용량별 분석

| 구분 | | P201 추가접종 군 | P301 기초접종 군 | GMR [95%CI] | Difference [95%CI] |
|---|---|---|---|---|---|
| GLSM [95%CI] (N) | 50㎍ | 1,716 [1,469, 2,004] (146) | 1,033 [974, 1,095] (1,053) | 1.66 [1.412, 1.958] | - |
| | 100㎍ | 1,802 [1,548, 2,099] (146) | 1,033 [974, 1,095] (1,053) | 1.76 [1.496, 2.060] | - |

면역원성 분석군에서 GMR 및 SRR 차이 - 연령군별(18~64세)

| 구분 | | P201<br>추가접종 군 | P301<br>기초접종 군 | GMR<br>[95%CI] | Difference<br>[95%CI] |
|---|---|---|---|---|---|
| 18~65세 | GLSM<br>[95%CI]<br>(N) | 1,940<br>[1,722, 2,186]<br>(219) | 1,207<br>[1,129, 1,290]<br>(700) | 1.608<br>[1.403, 1.844] | - |
| | SRR(%)<br>[95%CI]<br>(n/N)* | 92.7<br>[88.4, 95.7]<br>(218/219) | 98.6<br>[97.4, 99.3]<br>(697/700) | - | -5.9<br>[-10.2, -2.9] |
| 65세 이상 | GLSM<br>[95%CI]<br>(N) | 1,762<br>[1,417, 2,190]<br>(76) | 871<br>[788, 964]<br>(355) | 2.022<br>[1.591, 2.570] | - |
| | SRR(%)<br>[95%CI]<br>(n/N)* | 96.1<br>[88.9, 99.2]<br>(73/76) | 99.4<br>[98.0, 99.9]<br>(353/355) | - | -3.4<br>[-10.4, -0.5] |
| *SAP 정의 | | | | | |

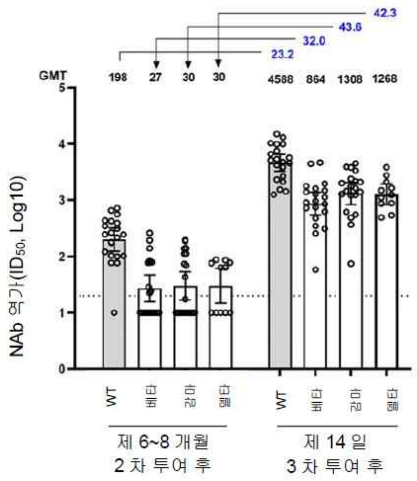
<결합항체가 면역가교 결과 - VAC65, MSD>

면역원성 분석군에서 GMR 및 SRR 차이 - 결합항체가 분석법 별

| 구분 | | P201<br>추가접종 군 | P301<br>기초접종 군 | GMR<br>[95%CI] | Difference<br>[95%CI] |
|---|---|---|---|---|---|
| PPD<br>시험법 | GLSM<br>[95%CI]<br>(N) | 1,037<br>[957, 1,123]<br>(290) | 678<br>[650, 708]<br>(1,053) | 1.529<br>[1.401, 1.669] | - |
| | SRR(%)<br>[95%CI]<br>(n/N)* | 94.7<br>[91.4, 97.0]<br>(269/284) | 99.6<br>[99.0, 99.9]<br>(1,046/1,050) | - | -4.9<br>[-8.2, -2.8] |
| MSD<br>시험법 | GLSM<br>[95%CI]<br>(N) | 544,505<br>[494,975, 598,990]<br>(289) | 306,843<br>[291,498, 322,997]<br>(1,035) | 1.775<br>[1.598, 1.971] | - |
| | SRR(%)<br>[95%CI]<br>(n/N)* | 98.2<br>[95.9, 99.4]<br>(279/284) | 99.4<br>[98.7, 99.8]<br>(1,021/1,027) | - | -1.2<br>[-3.5, 0.0] |
| *SAP 정의 | | | | | |

<추가접종 시 변이주에 대한 효과 - PsVNA $ID_{50}$>

| 구분 | | 우한주 | 베타주 | 델타주 | 감마주 |
|---|---|---|---|---|---|
| N | | 20 | 20 | 11 | 20 |
| 추가접종 전 | GMT | 198 | 27 | 30 | 30 |
| 추가접종 후 2주 | GMT | 4,588 | 864 | 1,268 | 1,308 |
| | GMFR | 23 | 32 | 42 | 43 |




* LOQ : Log 49

8) 안전성 평가결과

(1) 안전성 평가방법

① 대상자 분포(cut-off 21.6.10)

| 분석집단 | 정의 | 대상자수(명) | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 50ug | 100ug | Total |
| 안전성 분석군 | 최소 1회 IP를 투여받은 모든 무작위배정자 | 173 | 171 | 344 |
| solicited 안전성 분석군 | FAS 중 solicited AE 자료가 있는 자 | 163 | 167 | 330 |

- 추가접종을 받은 대상자(Safety set)는 기초접종 50ug군에서 173명, 기초접종 100ug군에서 171명이었으며, 18~55세는 50ug군에서 80명, 100ug에서 82명, ≥55세는 50ug군에서 93명, 100ug에서 89명이었음

② 추가접종 안전성 분석군

- 2차 투여후 추가접종까지 중앙값 50ug 216일(범위 183, 269일), 100ug 219일(범위 177, 259일)
- 대부분 기초접종 2차 투여후 6~8개월 사이 추가접종을 받았음

③ 추가접종 안전성 분석군 대상자의 특성

- 기초접종 100ug 용량군 기준 연령 중앙값 55세(범위 18, 87세), 남성 39.2%이었으며 대부분 백인(95.9%)이었으며 아시아인 0.6% 포함되었고 65세 이상 52.0% 포함

* 병행 대조를 위해 제출된 P301 시험은 자료마감일 21.5.4(최초 허가당시 자료마감일 20.11.11)

- P201(50ug 용량군) 시험과 P301 시험에서의 안전성 분석군 중 백신군의 인구학적 특징은 P201 시험에서 65세 이상, 여성 비율이 더 높았음. 이는 시험의 특성(면역원성 평가 목적 vs. 예방효과 평가를 위한 대규모 시험)에 따른 것으로 보임

: 연령 중앙값 P201 55세 vs. P301 53세, 65세 이상 P201 52.0% vs. P301 24.8%

: 여성 P201 60.8% vs. P301 47.8%

: 백인 P201 95.9% vs. P301 79.3%

④ 예측된 이상사례 (Solicited AE)

<국소반응>

- 추가접종후 7일 이내 국소반응은 통증, 림프절병증, 종창, 홍반 순이었으며 중증도는 대부분 경증~중등증이었음. 4등급 사례는 없었음.
- 기초접종 50ug 2회 + 추가접종 50ug 투여시(이하 50ug 2회+50ug 군)와 기초접종 100ug 2회 + 추가접종 50ug 투여시(이하 100ug 2회+50ug 군)의 반응원성의 발생빈도는 유사하거나 50ug 군에서 더 높아 기초접종 용량 반응 경향성을 나타내지는 않았음
- P201 파트 B에서 100ug 2회+50ug 군에서의 국소반응은 P201 파트 A와 P301에서 기초접종 100ug 2회 투여군보다 발생빈도 및 중증도는 낮아 추가접종시 국소반응이 증가하는 양상은 나타나지 않았음. 참고로 P201 파트 A에서의 국소반응과 P301 시험에서의 국소반응은 유사하였음
- 추가접종시 국소반응은 18~55세 젊은 연령군에서 55세 이상 연령군에서 보다 높았음
- P301 시험에서 기초접종후(2차) 7일 이상 지속되는 대상자는 2.4%로 추가접종시와 유사하였음

| 국소반응 | | P201 파트 B | P301 | |
|---|---|---|---|---|
| | | 부스터 | 1차 | 2차 |
| N | | 전체 N=167 | 전체 N=15,166 | 전체 N=14,691 |
| 전체 | 모든 | 143 (85.6) | 12,765 (84.2) | 13,029 (88.7) |
| | 중증 | 8 (4.8) | 529 (3.5) | 1,023 (7.0) |
| 발적 | 모든 | 8 (4.8) | 445 (2.9) | 1274 (8.7) |
| | 중증 | 1 (0.6) | 42 (0.3) | 287 (2.0) |
| 종창 | 모든 | 9 (5.4) | 935 (6.2) | 1807 (12.3) |
| | 중증 | 1 (0.6) | 82 (0.5) | 255 (1.7) |
| 주사부위통증 | 모든 | 140 (83.8) | 12,688 (83.7) | 12,964 (88.3) |
| | 중증 | 6 (3.6) | 416 (2.7) | 606 (4.1) |
| 림프절병증 | 모든 | 34 (20.4) | | |
| | 중증 | 1 (0.6) | | |
| 액와 종창 또는 압통 | 모든 | | 1,553 (10.2) | 2,092 (14.2) |
| | 중증 | | 49 (0.3) | 68 (0.5) |

<전신반응>

- 추가접종후 7일 이내 전신반응은 피로, 두통, 근육통, 관절통, 오한, 오심/구토, 피로, 근육통, 관절통, 오심/구토, 오한, 발진 순이었으며 중증도는 대부분 경증~중등증이었음. 4등급 사례는 없었음.
- 기초접종 50ug 2회 + 추가접종 50ug 투여시(이하 50ug 2회+50ug 군)와 기초접종 100ug 2회 + 추가접종 50ug 투여시(이하 100ug 2회+50ug 군)의 반응원성의 발생빈도는 유사하거나 50ug 군에서 더 높아 기초접종 용량 반응 경향성을 나타내지는 않았음
- P201 파트B에서 100ug 2회+50ug 군에서의 전신반응은 P201 파트A와 P301에서 기초접종 100ug 2회 투여군보다 발생빈도 및 중증도는 낮아 추가접종시 전신반응이 증가하는 양상은 나타나지 않았음. 참고로 P201 파트A에서의 국소반응과 P301 시험에서의 전신반응은 유사하였음
- 추가접종시 전신반응의 발생빈도 및 중증도는 연령군에 따라 뚜렷한 차이를 보이지 않았음
- 100ug 2회+50ug군에서 전신반응 지속시간 중앙값은 2~3일이었으며 7일 이상 지속되는 대상자는 10.6%였음. P301 시험에서 기초접종후(2차) 7일 이상 지속되는 대상자는 5.7%로 추가접종시에 더 높았음.

* 50ug 2회+50ug군 보다 100ug 2회+50ug군에서 국소반응의 지속은 유사하였으며 피로에 있어 100ug에서 7일 이상 지속되는 대상자 비율이 더 높았음(7일째 7.7% vs. 3.3%)

- 추가접종후 7일 이내 전신반응은 피로, 두통, 근육통, 관절통, 오한, 오심/구토, 피로, 근육통, 관절통, 오심/구토, 오한, 발진 순이었으며 중증도는 대부분 경증~중등증이었음. 4등급 사례는 없었음.

- 기초접종 50ug 2회 + 추가접종 50ug 투여시(이하 50ug 2회+50ug 군)와 기초접종 100ug 2회 + 추가접종 50ug 투여시(이하 100ug 2회+50ug 군)의 반응원성의 발생빈도는 유사하거나 50ug 군에서 더 높아 기초접종 용량 반응 경향성을 나타내지는 않았음
- P201 파트 B에서 100ug+50ug 군에서의 국소반응은 P201 파트 A와 P301에서 기초접종 100ug 2회 투여군보다 발생빈도 및 중증도는 낮아 추가접종시 국소반응이 증가하는 양상은 나타나지 않았음. 참고로 P201 파트 A에서의 국소반응과 P301 시험에서의 국소반응은 유사하였음
- 국소반응 지속시간은 중앙값은 2~3일이었으며 7일 이상 지속되는 대상자는 2.6%였으며 P301 시험에서 기초접종후 7일 이상 지속되는 대상자 비율과 유사하여 추가접종후 반응 지속시간에는 영향이 없는 것으로 판단됨.
- 추가접종후 7일 이내 전신반응은 피로, 두통, 근육통, 관절통, 오한, 오심/구토, 피로, 근육통, 관절통, 오심/구토, 오한, 발진 순이었으며 중증도는 대부분 경증~중등증이었음. 4등급 사례는 없었음. 추가접종시 전신반응의 발생빈도 및 중증도는 연령군에 따라 뚜렷한 차이를 보이지 않았음. 추가접종후 전신반응의 발생빈도 및 중증도는 P301 시험에서 1차 투여시 보다 높았으며 2차 투여시 보다 낮은 경향을 보였음. 다만, 고령자에서는 추가접종후 2회 투여시 보다 높았음
- 기초접종 50ug 2회 + 추가접종 50ug 투여시(이하 50ug 2회+50ug 군)와 기초접종 100ug 2회 + 추가접종 50ug 투여시(이하 100ug 2회+50ug 군)의 반응원성의 발생빈도는 유사하거나 50ug 군에서 더 높아 기초접종 용량 반응 경향성을 나타내지는 않았음
- P201 파트 B에서 100ug 2회+50ug 군에서의 전신반응은 P201 파트 A와 P301에서 기초접종 100ug 2회 투여군보다 발생빈도 및 중증도는 낮아 추가접종시 전신반응이 증가하는 양상은 나타나지 않았음. 참고로 P201 파트 A에서의 국소반응과 P301 시험에서의 전신반응은 유사하였음.
- 100ug 2회+50ug군에서 전신반응 지속시간 중앙값은 2~3일이었으며 7일 이상 지속되는 대상자는 10.6%였음. P301 시험에서 기초접종후(2차) 7일 이상 지속되는 대상자는 5.7%로 추가접종시에 더 높았음.

| 전신반응 | | P201 파트 B | P301 | |
|---|---|---|---|---|
| | | 부스터 | 1차 | 2차 |
| 전체 | 모든 | 126 (75.4) | 8316 (54.8) | 11678 (79.5) |
| | 중증 | 12 (7.2) | 454 (3.0) | 2350 (16.0) |
| 발열 | ≥38.0° C | 11 (6.6) | 112 (0.7) | 2276 (15.5) |
| | ≥38.0~38.4° C | 6 (3.6) | 73 (0.5) | 1363 (9.3) |
| | >38.4~38.9° C | 3 (1.8) | 24 (0.2) | 697 (4.7) |
| | >38.9~40.0° C | 2 (1.2) | 11 (<0.1) | 203 (1.4) |
| | >40.0° C | 0 | 4 (<0.1) | 13 (<0.1) |
| 피로 | 모든 | 98 (58.7) | 5636 (37.2) | 9607 (65.4) |
| | 중증 | 7 (4.2) | 152 (1.0) | 1433 (9.8) |
| 두통 | 모든 | 92 (55.1) | 4950 (32.6) | 8637 (58.8) |
| | 중증 | 2 (1.2) | 273 (1.8) | 666 (4.5) |
| 오한 | 모든 | 59 (35.3) | 1251 (8.3) | 6500 (44.3) |
| | 중증 | 0 | 24 (0.2) | 191 (1.3) |
| 구토 | 모든 | 19 (11.4) | 1262 (8.3) | 2794 (19.0) |
| | 중증 | 0 | 10 (<0.1) | 22 (0.1) |
| 설사 | 모든 | | | |
| | 중증 | | | |
| 근육통 | 모든 | 82 (49.1) | 3442 (22.7) | 8529 (58.1) |
| | 중증 | 5 (3.0) | 91 (0.6) | 1321 (9.0) |
| 관절통 | 모든 | 69 (41.3) | 2510 (16.6) | 6303 (42.9) |
| | 중증 | 5 (3.0) | 61 (0.4) | 775 (5.3) |

⑥ 예측되지 않은 이상사례(Unsolicited AE)

- 3차 투여일~3차 투여후 1개월까지 unsolicited AE 평가하였으며 자료마감일(21.8.16)까지 SAE, MAAE 평가
- (3차 투여일~3차 투여후 1개월까지) 추가접종후 28일까지 AE를 경험한 대상자 비율은 100ug 2회+50ug 군에서 12.9%였으며 약물 관련성은 4.1%(7/171명)에서 보고되었음. 중증, SAE, 시험철회를 초래한 AE 또는 사망례는 없었음. 100ug 2회+50ug 군에서 unsoolicited AE 발생빈도 및 MAAE는 50ug 2회+50ug 군과 비교하여 높았으며, P301 시험 보다는 낮았음
- 가장 흔하게 보고된 AE(2명 이상)는 두통(2.3%), 피로(2.3%), 코로나 19(1.8%)이었으며, 이외 AE는 모두 1명에서 보고되었음
- 가장 흔하게 보고된 AE(2명 이상)는 두통(2.3%), 피로(2.3%), 코로나 19(1.8%)이었으며, 이외 AE는 모두 1명에서 보고되었고, 중증 이상사례는 없었음.
- 심근염/심장막염, 안면마비, 과민증, 아나필락시스, 혈소판감소증, 혈전색전증 등의 특이적 사례는 없었음. 다만 50ug 2회+50ug 군에서 안면마비가 1건 보고되었으며, 28일 이후 50ug 2회+50ug 용량군에서 심부정맥 혈전증 및 폐색전증이 1명(SAE)에서 보고되었음
- 평가 대상자수가 제한적이므로 추가접종후 안전성 평가에는 한계가 있음

(약물이상반응)
- 추가접종~추가접종후 1개월까지 약물 관련 이상반응은 4.1%(7/171명)에서 보고되었으며 중증 이상의 사례는 없었고 중등증 사례가 1.2%(2명)였으며 대부분 경증(2.9%, 5명)였음
- 가장 흔한 ADR(2명 이상)은 두통, 피로(각 1.8%)이었음. 이외 발진, 주사부위 홍반 각 1명이었음
- 기존 알려진 ADR에서 추가접종후 새롭게 보고된 ADR은 없었으며 AESI 사례 없었음. 가장 흔한 ADR은 두통, 피로였음

⑦ 중대한 이상사례

추가접종후 28일까지 중증, SAE, 생명을 위협하는 사례는 없었음
- 두 가지 용량군에서 자료마감일(21.8.16)까지 추가로 4명에서 5건의 SAE가 보고되었음(50ug 2회+50ug 군 2명, 100ug 2회+50ug 군 2명)

| | 군 | ID<br>(연령/성별) | SAE | 백신<br>관련 |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 50+50 | US2051071<br>(71세, 남) | 심부정맥 혈전증(마지막 투여후 79일째, 1일후 회복) | X |
| 2 | | | 폐색전증(마지막 투여후 79일째, 1일후 회복)<br>병력: 고혈압 | X |
| 3 | | US2071083<br>(87세, 여) | 심장막염(마지막 투여후 89일째 발현(2등급 협심증 동반, 당일 회복), 6일후 회복<br>이후 122-127일에도 심장막염 발생(2등급, SAE 아님)<br>병력: 갑상선기능저하증, 고콜레스테롤혈증, 골관절염, 1등급 이완기 기능이상, 만성 서맥(2차 투여후 44일째 악화, 60일째 심박조율기 삽입) | X |
| 4 | 100+50 | US2041046<br>(23세/남) | 시술 합병증(건 파열)<br>마지막 투여후 93일째 발현, 12일 지속, 회복 | X |
| 5 | | US2071073<br>(26세, 여) | 자연유산(마지막 투여후 52일째)<br>상세내용: 2회 기초접종시 임신검사 음성 확인후 진행<br>(2021.2.26.) 부스터 접종당일에도 임신검사 음성 확인후 투여 진행<br>(2021.3.28.) 부스터 투여후 31일째 자가 임신검사 양성<br>(LMP 2021.2.26. 수정예상일 2021.2.28. 불명확)<br>(2021.4.18.) 부스터 투여후 52일째 골반통과 질출혈로 응급실 내원, 임신 약 8주경(산과전문의 진료 미시행), 초음파상 자궁내 및 자궁외임신소견(-)으로 유산 진단<br>병력: 생식기 HSV2, 불안증, 우울증 | X |

⑧ 사망
- 사망사례는 없었음.

⑨ 투여중단을 초래한 이상사례
- 위약군은 없었으며 백신군에서 Part 1에서 구진성 두드러기 1명, Part 2에서는 염증성 장질환 1명으로 약물 관련성은 아니었음

⑩ 관심대상 이상사례 (SMQ분석 포함)
- 추가접종후 29일까지 P201 파트B에서 AESI에 대하여 SMQ Ad-hoc 분석 실시함
 : 혈관부종, 관절염, 심근병증, CNS 질환, 경련, 탈수초, 혈전/색전증, 청력/전정, 과민성, 말초신경병증, 혈전염, 혈관염, 조혈 감소증
 : 혈관부종, 관절염, 심근병증, CNS 질환, 경련, 탈수초, 혈전/색전증, 말초신경병증, 혈전염, 혈관염, 조혈 감소증에 대한 SMQ 분석에서 해당 사례 없었음
- (과민성) 50ug 2회+50ug군에서 탈락 피부염 1명(40세, 여, 12일째 스파 관리 직후 얼굴에 경증, 1일 지속, 관련성 없음), 소양증(37세 남, 다음날 경증 왼쪽 손 가려움, 1일 지속, 관련성 있음), 100ug 2회+50ug군에서 발진 1명(60세 여, 다음날 몸통 및 양측 팔에 경증, 29일 지속, 관련성 있음), 천명 1명(69세 여, 당일 좌하엽에 경증, 진행중, 관련성 없음)이 있었음
- (청력/전정) narrow 분석에서 50ug 2회+50ug군에서 현훈 1명(35세 여, 1일째 경증, 8일 지속, 관련성 없음) 있었으며, broad 분석에서 안면마비 1명이 있었음.
 (US2061006, 여, 40세, 부스터 접종 후 5시간 시점에 2등급 벨마비 발생, 25일째 회복, 관련성 없음)이 있었음.
 : 관절염에 있어, narrow 분석에서는 해당 사례 없었으며, broad 분석에서 50ug 2회+50ug 군 1명, 100ug 2회+50ug 군 1명에서 관절염으로 capture된 관절통을 경험하였음
- (심근염/심장막염) 자료마감일(21.8.16)까지 분석
 : ECG(with ST 상승, PR 감소), troponin 상승, 심장막 마찰음, 심장초음파 이상, 협심증, 흉통, 호흡곤란, 두근거림, 실신 사례 분석
 : 심근염 사례는 없었음
 : 심장막염 사례는 1건(SAE)이었으며, 협심증도 있었음(87세, 여, 추가접종후 89일, 백신 관련 아님)
 : 2등급 호흡곤란(67세, 여, 추가접종후 78일후 발생하여 추가접종후 112일 회복), 조기심실수축(71세, 여, 추가접종후 92일에 시작, 진행 중)이 있었으나 백신 관련 아닌 것으로 평가됨

### 6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)
- 해당사항 없음

### 6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)
- 해당사항 없음

### 6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)
- 해당사항 없음

### 6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)
- 해당사항 없음

### 6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

### 6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

**<6~<12세 소아>**

- 신청품목은 '18세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의해 발생하는 COVID-19 의 예방' 에 대하여 21.5.21.품목허가되었으며, 본 변경허가 신청 건은 '6~<12세 소아' 대상 효능효과 추가 건임
- 6~<12세 소아 효능효과 추가를 위하여 제출된 임상시험자료는 1편(P204)이 제출되었으며, 자료 분석 마감일은 2021.11.10.이었음
- P204 시험은 6개월 이상 12세 미만의 건강한 소아 대상으로 백신의 안전성, 내약성, 반응원성, 효과성 평가를 위한 2 파트, 무작위배정, 관찰자-눈가림, 위약대조 2/3상 임상시험으로, 파트 1은 공개, 용량 증량, 연령 점감이고, 파트 2는 무작위배정, 관찰자 눈가림, 위약 대조 확장 단계임
- Part 1에서의 백신 FAS군은 총 751명(50ug 380명, 100ug 371명)이었으며 면역원성 및 반응원성을 통해 최종 투여용량은 50ug으로 결정함
- Part 2에서 총 4,016명의 시험대상자가 50ug의 mRNA-1273 백신 또는 위약을 투여받도록 무작위배정(3:1)되었으며 총 4,016명(백신군 3,012명, 위약군 1,004명)임
- 유효성 평가는 최초 허가 시 임상시험과 동일하게 "P301 증례 정의"를 적용한 코로나19 감염 예방 효과로 평가하였으며, SARS-CoV-2에 감염되지 않은 3,497명의 참가자(백신군 2,644명, 위약군 853명)에서 백신 2회 투여 14일 후 코로나19 감염 사례는 백신군은 3건(0.1%)(발생률 5.040/1000인년), 위약군은 3건(0.4%)(발생률 16.262/1000인년)이었으며 코로나19 감염 예방효과는 69.0%였음.
- 소아군에서 인구학적 특성은 백신군과 위약군은 균형을 이루었음
- 면역원성과 관련하여, 6~<12세에서의 중화항체(pseudo)에 대한 GMR은 P301시험에서의 18~25세 젊은 성인군의 1.239(95%CI 1.072, 1.432)로 95%CI 하한>0.65을 만족하였으며, SRR 차이 0.1(95%CI -1.9, 2.1)로 95%CI 하한>-10%의 사전 정의한 기준을 만족하였음
- 1차 유효성 평가결과 예방효과는
  - PP분석군에서 2차 투여 후 14일 시점부터 "CDC 증례 정의"를 사용한 유효성 분석에서 2차 투여 14일 후 시작하는 백신군에서 3건(0.1%)(발생률 5.043/1000인년) 위약군에서 4건(0.5%)(발생률 21.716/1000인년)이었으며, 코로나19 감염 예방효과는 76.8%였음.
  - 2회 투여 후 14일 이상 경과한 증례에 대해 "P301 증례 정의"를 적용한 결과, 백신군은 3건(0.1%)(발생률 5.040/1000인년), 위약군은 3건(0.4%)(발생률 16.262/1000인년)이었으며 코로나19 감염 예방효과는 69.0%였음.
- 2차 유효성 평가와 관련하여,
  - (2차 정의에 의한 예방효과)

    mITT1는 "CDC 증례 정의"를 사용하여 COVID-19를 분석한 경우, 1회 투여 후 14일 이상 발생한 증례에 대해 7건(0.3건)이 발생함. 백신군(발생률 14.006/1000인년) 및 위약군(발생률 117.096/1000인년)의 유효성은 88.0%(95% CI: 70.0%, 95.8%)였음. 또한 "P301 증례 정의"를 사용하여 분석한 결과 백신군에서 4건(0.1%)(발생률 7.993/1000인년) 및 위약군에서 15건(1.7%)(발생률 97.144/1000인년)이 발생했고 유효성은 91.8%(95% CI: 74.2%, 98.0%)였음

- (SARS-CoV-2 감염 예방효과) 2차 투여 후 14일 째 SARS-CoV-2 감염 증례에 대해 유효성 분석 결과, 백신군에서 12건(0.5%)(발생률 20.297/1000인년) 및 위약군에서 14건(1.6%)(발생률 76.902/1000인년)이 발생했고 유효성은 73.6%(95% CI: 38.5%, 88.8%)였음
- (무증상 SARS-CoV-2 감염 예방효과) 2차 투여 후 14일 째 무증상 SARS-CoV-2 감염 증례에 대해 유효성 분석 결과, 백신군에서 9건(0.3%)(발생률 15.223/1000인년) 및 위약군에서 10건(1.2%)(발생률 54.930/1000인년)이 발생했고 유효성은 72.3%(95% CI: 24.1%, 90.0%)였음

**<12~<18세 청소년>**

- 1차 유효성 평가결과 예방효과는

- PP분석군에서 2차 투여 후 14일 시점부터 코로나-19에 대한 위험비를 기반한 백신 유효성은 100%(28.9%, NE)로 코로나19 증례는 시험군 0건, 대조군 4건이 발생하였음. 95% 신뢰구간 하한이 30% 보다 낮은 수치를 나타내고 있으나 203 연구는 유효성은 통계적 가설을 기반으로 평가한 것은 아님

- 2차 유효성 평가와 관련하여,

- (2차 정의에 의한 예방효과) 단일 증상으로 정의되는 CDC 증례 정의에 의한 mRNA-1273의 코로나19 예방효과를 평가하였음. 2차 투여 후 14일 시점부터 발생한 2차 정의에 의한 코로나-19 감염 예방효과는 93.3%(47.9, 99.9)로 대조군에서 7건, 시험군에서 1건의 증례가 보고되었음. 1차 투여 후 14일 시점부터 발생한 2차 정의에 의한 코로나19 감염 예방효과는 92.7%(67.8, 99.2)였음. 중증 코로나19 감염 예방효과는 제출하지 않았으나 의학적 처치가 필요한 코로나19 관련 이상사례 중 중증에 해당되는 사례는 없었음.

- (SARS-CoV-2 감염 예방효과) 증상 유무과 관계없이 모든 SARS-CoV-2 감염에 대한 예방효과는 2차 투여 후 14일 시점부터는 55.7%(16.8, 76.4)였으며 SARS-CoV-2 감염 증례는 시험군 22건(42.856건/1000인년), 대조군 23건(96.649/1000인년)이었음. 1차 투여 후 14일 시점부터의 예방효과는 69.8%(49.9, 82.1)였음

- (무증상 SARS-CoV-2 감염 예방효과) 베이스라인 SARS-CoV-2 음성인 시험대상자가 SARS-CoV-2 nucleocapsid 결합항체가 양성이 되거나 RT-PCR 양성인 경우로 무증상 SARS-CoV-2 감염에 대해 평가한 결과 1차 투여 후 14일 이후부터 SARS-CoV-2 감염 예방효과는 59.5%(28.4, 77.3%)였으며 무증상 SARS-CoV-2 감염 증례는 시험군 25건(48.076/1000인년), 대조군 29건(118.828/1000인년)이었음. 2차 투여 후 14일 이후부터 무증상 SARS-CoV-2 감염 예방효과는 39.2%(-24.7, 69.7%)였음

- 면역원성과 관련하여, 12~17세에서의 중화항체(pseudo)에 대한 GMR은 P301시험에서의 18~25세 젊은 성인군의 1.077(95%CI 0.939, 1.236)로 95%CI 하한>0.65을 만족하였으며, SRR 차이 0.2(95%CI -1.8, 2.4)로 95%CI 하한>-10%의 사전 정의한 기준을 만족하였음

**<18세 이상 추가접종(3차 투여)>**

- 추가 접종에 대한 용법·용량 추가 신청 건으로 제출된 임상시험자료는 P201과 P301 시험의 병행비교로 P201 시험에서 추가접종시와 P301 시험에서 기초접종에 대한 면역원성을 비교평가하였음.
- P201 시험에서 100ug 2회 투여 완료자 대상으로 6개월 이후 50ug 3차 투여후 1개월 시점과 P301 시험에서 100ug 2회 투여후 1개월 시점에서의 GMR과 SRR을 비교평가하였으며 이는 일반적인 백신제제의 면역가교 임상 설계에서 받아들여지는 평가변수임
- 시험결과 GMR은 3.29(97.5% CI : 2.76, 3.91)로 비열성 만족 기준인 97.5% CI 하한 0.67 초과를 만족하였고, SRR 차이는 1.5%(97.5% CI : -0.7, 3.7)로 비열성 만족 기준인 97.5% CI 하한 -10% 초과를 만족

하였음

### 6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

**<6~<12세 소아>**

- 6~<12세 연령의 반응원성의 중증도는 경증 또는 중등증으로 대부분 투여 후 1~3일 발현되어 7일 이내에 해소되었음. 이러한 결과는 18세 이상 성인에서의 연령 평가결과와 유사하였음.
- 가장 빈번하게 보고된 예측된 이상반응으로 주사부위 통증(98.4%), 피로(73.1%), 두통(62.1%), 근육통(35.3%), 오한(34.6%), 메스꺼움/구토(29.3%), 겨드랑이 부기/압통(27.0%), 발열(25.7%), 주사부위 홍반(25.7%), 주사부위 부기(22.3%), 관절통(21.3%)이 확인되었음.
- 가장 흔한 국소반응은 통증, 홍반(발적), 종창, 액와 종창 또는 압통 순이었으며 대부분 경증~중등증이었으며 4등급 사례는 없었음. 3등급 이상 국소 이상반응은 1차 투여 및 2차 투여 각각 백신군에서 1.8% 및 4.1%로 2차 투여 후에 이상반응 빈도가 증가됨. 성인 임상시험(P301)에서의 18~25세와 비교하여 국소 이상반응은 6~11세에서 발생빈도가 높았으며, 중증 이상의 이상반응은 젊은 성인군에서 더 높았음.
- 가장 흔한 전신반응은 피로, 두통, 근육통, 오한, 메스꺼움/구토, 발열, 관절통 순이었으며 대부분 경증~중등증이었으며 4등급 사례는 없었음. 참고로 1차 투여 후 위약에서 발열에서 4등급 사례가 있었으나 이는 입력 오류로 확인됨. 3등급 이상 전신 이상반응은 1차 투여 및 2차 투여 각각 백신군에서 1.8% 및 12.2%로 2차 투여 후에 이상반응 빈도가 증가됨. 성인 임상시험(P301)에서의 18~25세와 비교하여 전신 이상반응과 중증 이상의 이상반응은 젊은 성인군에서 더 높았음.
- 예측되지 않은 이상사례는 백신군 29.6%(중증 0.4%, 12명 포함), 위약군 25.1%(중증 0.2%, 2명 포함)으로 백신군에서 높았으며, 이 중 약물 관련 AE는 백신군 10.6%(중증 0.3%, 9명 포함), 위약군 5.0%(중증 0.1%, 1명 포함)으로 백신군에서 높았음. SAE는 약물 관련 상관없이 백신군 3명, 위약군 2명에서 보고되었으며 모두 약물 관련성은 아니었음
- 예측되지 않은 이상사례 관련하여 6~<12세 소아에서 any 차수 투여후 28일 이내 발생한 가장 흔한 AE는 상기도감염(3.9%), 주사부위 홍반(3.1%), 두통(2.6%), 입인두통증(2.3%), 코막힘(2.2%), 감기(2.1%), 콧물(2.1%), 주사부위 림프절병증(1.7%), 피로(1.5%), 등이었음. 백신군의 TEAE는 기존 연구에서 알려진 반응원성 및 아동기 질환과 일치함.
- ADR은 백신군 10.6% 위약군 5.0%에서 보고되었으며 백신군에서 가장 흔한 ADR은 주사부위 홍반(3.0%), 주사부위 림프절병증(1.7%), 두통(1.3%), 피로(1.2%), 주사부위 통증(0.9%) 등 대부분 반응원성 기인으로 보임
- ADR은 대부분 백신군에서 더 많이 보고되었음. 반응원성에 기인한 ADR을 제외하고 백신군에서 더 많이 보고된 ADR로는 복통(5명(0.2%) vs. 0명), 흉통(2명(<0.1%) vs. 0명), 발진, 두드러기(4명 vs. 1명), 광민감성 반응, 인슐린 저항, 눈 관련(안검염, 결막출혈, 눈곱, 눈 가려움, 눈 부기, 눈주위 부기), 귓바퀴부종 등(각 1명 vs. 0명)이 있었음.
- 복통의 경우 소아에서만 특이적으로 발생된 이상반응으로 보임
- 약물 관련 흉통(1건)을 제외하고 심장 관련, 혈전/색전증, 소아 다계통 염증 증후군 사례는 없었음
- 소아에서의 평가 대상자수가 적어 직접 비교는 제한적이나 18세 이상 성인 임상시험(P301)의 결과와 비교했을 때 안전성에 특별히 우려될만한 차이는 보이지 않았음.
- 6~<12세에서 사망례는 없었음
- 투여중단을 초래한 이상반응으로는 위약군은 없었으며 백신군에서 Part 1에서 구진성 두드러기 1명,

Part 2에서는 염증성 장질환 1명으로 약물 관련성은 아니었음

- 투여 후 28일 이내 중증 이상사례는 백신군 <0.1%(3명, 3건), 위약군 0.2%(2명, 2건)이었으며, 중대한 이상사례는 백신군 <0.1%(3명, 3건), 위약군 <0.2%(2명, 2건)이었으며 모두 약물 관련성은 없었음
- 투약 후 28일 이내에 4건의 AESI가 백신군 3명(<0.1%)에서 보고됨.
- 관심 대상 이상사례에 대한 SMQ 분석을 수행하였으며, 과민성, 혈관부종, 청력 및 전정기관의 narrow SMQ 분석에서만 백신군에서 발생사례가 있었음. 이는 백신에서 예상되는 것이며 이외 다른 특이적 이상반응 경향은 없었음
- 전반적 6~<12세 소아에서의 안전성 프로파일은 양호하였음

**<12~<18세 청소년>**

- 12~<18세 연령의 반응원성의 중증도는 경증 또는 중등증으로 대부분 투여 후 1~3일 발현되어 1~3일 이내에 해소되었음. 이러한 결과는 18세 이상 성인에서의 연령 평가결과와 유사하였음. 12~16세, 16~18세 두 연령군에서 전반적 반응원성의 발생빈도 및 중증도는 유사하였음.

- 가장 빈번하게 보고된 예측된 국소반응은 통증, 액와 종창 또는 압통, 종창, 홍반(발적) 순이었으며, 예측된 전신반응은 두통, 피로, 근육통, 오한, 관절통, 오심/구토, 발열 순이었음

- 12~<18세 소아에서 각 차수 투여후 28일 이내 보고된 약물 관련 unsolicited AE는 백신군 12.6%, 위약군 5.8%로 백신군에서 높았으며 중증 사례는 없었음. SAE는 백신군 2명, 위약군 1명이었으며 모두 약물 관련성 아닌 것으로 시험약 투여 후 관찰된 이상사례 프로파일은 중대한 안전성 문제를 암시하고 있지 않았음.

- 백신군에서 가장 흔한 약물 관련 AE는 주사부위 림프절병증(4.3%), 두통(2.2%), 주사부위 발적(1.9%), 피로(1.8%), 주사부위 경화, 주사부위 통증, 근육통(각 1.1%) 등으로 대부분 반응원성 기인으로 보임

- unsolicited AE에서 12~<16세, 16~<18세 두 연령군 사이 발생빈도 및 중증도는 유사하였음.

- 12~18세에서 사망례는 없었음

- 약물 관련 안면마비, 두근거림 제외한 심장 관련, 혈전/색전증, 소아 다계통 염증 증후군 사례는 없었음. 아나필락시스 반응은 백신군에서 시험 전체기간 동안 1명에서 보고되었으나 약물 관련성은 아니었음

- 관심 대상 이상사례에 대한 SMQ 분석을 수행하였으며, 과민성, 혈관부종의 narrow SMQ 분석에서만 백신군에서 발생사례가 있었음. 이는 백신에서 예상되는 것이며 성인 임상시험(P301)에서도 유사한 발생빈도를 보였으며 이외 다른 특이적 이상반응 경향은 없었음

- 전반적 12~<18세 소아에서의 안전성 프로파일은 양호하였으며, 화이자 소아 임상시험에서와 유사하였음

**<18세 이상 추가접종(3차 투여)>**

- 안전성 평가는 P201 파트B의 추가접종군과 P301 시험의 기초접종을 병행비교하였음
- P201 파트B에서 기초접종 50ug+추가접종 50ug와 기초접종 100ug+추가접종 50ug 두 군이 있었으며 기초접종 50ug 2회 + 추가접종 50ug 투여시(이하 50ug 2회 + 50ug 군)와 기초접종 100ug 2회 + 추가접종 50ug 투여시(이하 100ug 2회 + 50ug 군)의 반응원성의 발생빈도는 유사하거나 50ug 군에서 더 높아 기초접종 용량 반응 경향성을 나타내지는 않았음
- P201 파트B에서 100ug 2회 +50ug 군에서의 국소반응은 P201 파트A와 P301에서 기초접종 100ug 2회 투여군보다 발생빈도 및 중증도는 낮아 추가접종시 국소반응이 증가하는 양상은 나타나지 않았음.

- 추가접종후 7일 이내 국소반응은 통증, 림프절병증, 종창, 홍반 순이었으며 중증도는 대부분 경증~중등증이었음. 4등급 사례는 없었음. 기초접종과 동일한 경향으로 55세 이상 연령군에서 젊은 연령군 보다 국소반응의 발생빈도는 낮았음. 반응 지속시간 중앙값은 2~3일이었으며 7일 이상 지속되는 대상자는 2.6%였음.
- 추가접종후 7일 이내 전신반응은 피로, 두통, 근육통, 관절통, 오한, 오심/구토, 피로, 근육통, 관절통, 오심/구토, 오한, 발진 순이었으며 중증도는 대부분 경증~중등증이었음. 4등급 사례는 없었음. 추가접종시 전신반응 발생빈도 및 중증도는 연령군에 따라 뚜렷한 차이를 보이지 않았음. 반응 지속시간 중앙값은 2~3일이었으며 7일 이상 지속되는 대상자는 10.6%였음.
- 예측되지 않은 이상사례는 추가접종 부터 추가접종후 1개월까지 평가하였으며 자료마감일까지(21.8.16) SAE, MAAE를 평가하였음
- 추가접종후 28일까지 AE를 경험한 대상자 비율은 100 2회 + 50ug 군에서 12.9%였으며 약물 관련성은 4.1%(7/171명)에서 보고되었음. 중증, SAE, 시험철회를 초래한 AE 또는 사망례는 없었음. 100ug 2회 + 50ug 군에서 unsoolicited AE 발생빈도 및 MAAE는 50ug 2회 + 50ug 군과 비교하여 높았으며, P301 시험 보다는 낮았음
- 55세 이상에서 18-55세 보다 unsolicited AE 발생빈도 및 MAAE가 높았음
- 가장 흔하게 보고된 AE(2명 이상)는 두통(2.3%), 피로(2.3%), 코로나 19(1.8%)이었으며, 이외 AE는 모두 1명에서 보고되었음
- 추가접종 ~추가접종후 1개월까지 약물 관련 이상반응은 4.1%(7/171명)에서 보고되었으며 중증 이상의 사례는 없었고 중등증 사례가 1.2%(2명)였으며 대부분 경증(2.9%, 5명)였음. 가장 흔한 ADR(2명 이상)은 두통, 피로(각 1.8%)이었음. 이외 발진, 주사부위 홍반 각 1명이었음
- 심근염/심장막염, 안면마비, 과민증, 아나필락시스, 혈소판감소증, 혈전색전증 등의 특이적 사례는 없었음. 다만, 50ug 2회 + 50ug 군에서 안면마비가 1건 보고되었으며, 28일 이후 50ug 2회 + 50ug 용량군에서 심부정맥 혈전증 및 폐색전증이 1명(SAE)에서 보고되었음
- 기존 알려진 ADR에서 추가접종후 새롭게 보고된 ADR은 없었으며 AESI 사례 없었음. 가장 흔한 ADR은 두통, 피로였음
- 추가접종후 1개월까지 수행한 SMQ 분석에서,

: 혈관부종, 관절염, 심근병증, CNS 질환, 경련, 탈수초, 혈전/색전증, 말초신경병증, 혈전염, 혈관염, 조혈 감소증에 대한 SMQ 분석에서 해당 사례 없었음.

: 과민성 SMQ에서 50ug 2회 + 50ug군에서 탈락 피부염 1명, 100ug 2회 + 50ug군에서 발진 1명이 있었음

: 청력/전정 SMQ에서 50ug 2회 + 50ug군에서 현훈 1명, 안면마비 1명이 있었음

: 관절염 SMQ에서 narrow 분석에서는 해당 사례 없었고, broad 분석에서 50ug 2회 + 50ug 군 1명, 100ug 2회 + 50ug 군 1명에서 관절염으로 capture된 관절통을 경험하였음

- 심근염/심장막염에 대하여 자료마감일(21.8.16)까지 분석을 수행하였으며 심근염 사례는 없었고, 1명에서 심장막염, 협심증 사례가 있었음(SAE, 87세, 여, 추가접종후 89일, 백신 관련 아님). 이외 2등급 호흡곤란(67세, 여, 추가접종후 78일후 발생하여 추가접종후 112일 회복), 조기심실수축(71세, 여, 추가접종후 92일에 시작, 진행 중)이 있었으나 백신 관련 아닌 것으로 평가됨
- 평가 대상자수가 제한적이므로 추가접종후 안전성 평가에는 한계가 있으나, 추가접종 후 새로운 안전성 이슈는 없었으며 전반적으로 기존 평가된 3상 시험에서의 2차 투여 시 안전성 프로파일과 유사하고 허용가능한 안전성 프로파일로 사료됨.
- 비핵심임상시험으로 시험 등록전 12~20주 전 얀센, 모더나, 화이자 백신으로 기초접종한 18세 이상 대상자에 대하여 모더나 백신을 추가접종한 코호트1, 모더나 백신으로 기초접종후 >12주 시점에 신규 homologous 또는 heterologous variant lineage spike protein 또는 heterologous 플랫폼 투여한 코호트2

에 대한 안전성 분석이 수행되었음

- 모더나 백신 투여후 모더나 백신으로 추가접종한 군에서 다른 군 보다 국소반응의 발생빈도가 높았으며, 전신반응 중 권태, 근육통, 관절통에 있어 더 높았음
- unsolicited AE는 모든 군에서 대부분 경증~중등증이었으며, 중증 사례는 얀센→모더나군에서 1건(약물 관련, 구토), 모더나→모더나군에서 1건(약물 관련 아님, 옆구리 통증) 있었으며 잠재적 생명을 위협하는 사례는 얀센→모더나군에서 1건(약물 관련 아님, 급성 신부전)있었음
- 가장 흔한 AE는 림프절병증이었음

### 6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

**<6~<12세 소아>**

- 6~<12세 아동에게 mRNA-1273은 새로운 안전성 실마리정보 없이 보편적으로 안전한 것으로 보임
- mRNA-1273은 P301에 대한 면역가교 형성 기준을 충족했으며 델타 변이 유행기간 동안 유효성을 보여주었으므로 COVID-19 예방을 위해 6~<12세 아동에게 mRNA-1273의 사용을 확장하는 것을 뒷받침함. 또한 18~25세 젊은 성인에서 관찰된 안전성 프로파일과 전반적으로 일치함. 심근염과 심막염의 확정 사례(또는 이를 시사하는 사례)는 보고되지 않았고, 특이적 PT에 관한 안전성 데이터베이스의 추가적인 검색에서도 이러한 질환을 시사하는 사례가 발견되지 않았음. SARS-CoV-2로 인한 진행 중인 공중보건 응급상황, 6~<12세 아동에서 질병 부담, 그리고 여기에 제시된 임상 연구 P204의 효과와 안전성 데이터를 감안하여, 신청자는 mRNA-1273의 알려진 그리고 잠재적 이익이 mRNA-1273에 관한 알려진 그리고 잠재적 위험보다 더 클 것임

**<12~<18세 청소년>**

- 만 12세 이상 18세 미만 청소년 시험대상자에 대한 중화항체 반응을 통해 만 18세 이상 26세 미만 젊은 성인군과 비교하여 비열등성을 입증하였으며, 면역원성 효과에 대한 기준을 충족하였음
- 신청 백신의 예방효과는 델타변이(B.1.617.2)가 우세한 시험기간동안 약 80%의 예방효과를 보였음
- 임상시험 중 약물 관련 아나필락시스, 감각이상/지각저하 및 심근염/심장막염 사례는 없었으나, 백신접종에 의한 안전성 문제로 나타날 수 있으며, 시판후 관련 이상사례가 보고됨에 따라 규명된 위해성으로 설정하여 관리가 필요함. 또한, 심근염/심장막염 관련 증상에 대한 안전성 관리가 필요함
- 코로나19의 세계적 대유행 상황에서 전반적 유효성과 안전성을 고려하였을 때 유익성이 위해성을 상회할 것으로 사료됨

**<18세 이상 추가접종(3차 투여)>**

- 18세 이상 성인을 대상으로 유효성이 입증된 P301의 기초접종과 비교하여 비열등성을 입증하였으며, 면역원성 효과에 대한 면역가교

### 6.6. 가교자료

- 가교자료를 2023.5.31.까지 제출 (기존 허가조건 동일)

### 6.7. 임상에 대한 심사자의견

**<6~<12세 소아>**

- 신청품목은 ‘18세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의해 발생하는 COVID-19 의 예방’에 대하여 품목허가되었으며, 본 변경허가 신청 건은 ‘6세 이상 소아’ 대상 효능효과, 용법용량 확대 건임.
- 6~<12세 소아 효능효과 추가를 위하여 제출된 임상시험자료는 1편(P204)이 제출되었으며, 자료 분석 마감일은 2021.11.10.이었음
- P204 시험은 6개월 이상 12세 미만의 건강한 소아 대상으로 백신의 안전성, 내약성, 반응원성, 효과성 평가를 위한 2 파트, 무작위배정, 관찰자-눈가림, 위약대조 2/3상 임상시험으로, 파트 1은 공개, 용량 증량, 연령 점감이고, 파트 2는 무작위배정, 관찰자 눈가림, 위약 대조 확장 단계임
- Part 1에서의 백신 FAS군은 총 751명(50ug 380명, 100ug 371명)이었으며 면역원성 및 반응원성을 통해 최종 투여용량은 50ug으로 결정함
- Part 2에서 총 4,016명의 시험대상자가 50ug의 mRNA-1273 백신 또는 위약을 투여받도록 무작위배정(3:1)되었으며 총 4,016명(백신군 3,012명, 위약군 1,004명)임
- 유효성 평가는 최초 허가 시 임상시험과 동일하게 “P301 증례 정의”를 적용한 코로나19 감염 예방효과로 평가하였으며, SARS-CoV-2에 감염되지 않은 3,497명의 참가자(백신군 2,644명, 위약군 853명)에서 백신 2회 투여 14일 후 코로나19 감염 사례는 백신군은 3건(0.1%)(발생률 5.040/1000인년), 위약군은 3건(0.4%)(발생률 16.262/1000인년)이었으며 코로나19 감염 예방효과는 69.0%였음.
- 소아군에서 인구학적 특성은 백신군과 위약군은 균형을 이루었음
- 면역원성과 관련하여, 6~<12세에서의 중화항체(pseudo)에 대한 GMR은 P301시험에서의 18~25세 젊은 성인군의 1.239(95%CI 1.072, 1.432)로 95%CI 하한>0.65을 만족하였으며, SRR 차이 0.1(95%CI -1.9, 2.1)로 95%CI 하한>-10%의 사전 정의한 기준을 만족하였음
- 6~<12세 연령의 반응원성의 중증도는 경증 또는 중등증으로 대부분 투여 후 1~3일 발현되어 7일 이내에 해소되었음. 이러한 결과는 18세 이상 성인에서의 연령 평가결과와 유사하였음.
- 가장 빈번하게 보고된 예측된 이상반응으로 주사부위 통증(98.4%), 피로(73.1%), 두통(62.1%), 근육통(35.3%), 오한(34.6%), 메스꺼움/구토(29.3%), 겨드랑이 부기/압통(27.0%), 발열(25.7%), 주사부위 홍반(25.7%), 주사부위 부기(22.3%), 관절통(21.3%)이 확인되었음.
- 가장 흔한 국소반응은 통증, 홍반(발적), 종창, 액와 종창 또는 압통 순이었으며 대부분 경증~중등증이었으며 4등급 사례는 없었음. 3등급 이상 국소 이상반응은 1차 투여 및 2차 투여 각각 백신군에서 1.8% 및 4.1%로 2차 투여 후에 이상반응 빈도가 증가됨. 성인 임상시험(P301)에서의 18~25세와 비교하여 국소 이상반응은 6~11세에서 발생빈도가 높았으며, 중증 이상의 이상반응은 젊은 성인군에서 더 높았음.
- 가장 흔한 전신반응은 피로, 두통, 근육통, 오한, 메스꺼움/구토, 발열, 관절통 순이었으며 대부분 경증~중등증이었으며 4등급 사례는 없었음. 참고로 1차 투여 후 위약에서 발열에서 4등급 사례가 있었으나 이는 입력 오류로 확인됨. 3등급 이상 전신 이상반응은 1차 투여 및 2차 투여 각각 백신군에서 1.8% 및 12.2%로 2차 투여 후에 이상반응 빈도가 증가됨. 성인 임상시험(P301)에서의 18~25세와 비교하여 전신 이상반응과 중증 이상의 이상반응은 젊은 성인군에서 더 높았음.
- 예측되지 않은 이상사례는 백신군 29.6%(중증 0.4%, 12명 포함), 위약군 25.1%(중증 0.2%, 2명 포함)으로 백신군에서 높았으며, 이 중 약물 관련 AE는 백신군 10.6%(중증 0.3%, 9명 포함), 위약군 5.0%(중증 0.1%, 1명 포함)으로 백신군에서 높았음. SAE는 약물 관련 상관없이 백신군 3명, 위약군 2명에서 보고되었으며 모두 약물 관련성은 아니었음
- 예측되지 않은 이상사례 관련하여 6~<12세 소아에서 any 차수 투여후 28일 이내 발생한 가장 흔한 AE는 상기도감염(3.9%), 주사부위 홍반(3.1%), 두통(2.6%), 입인두통증(2.3%), 코막힘(2.2%), 감기(2.1%), 콧물(2.1%), 주사부위 림프절병증(1.7%), 피로(1.5%), 등이었음. 백신군의 TEAE는 기존 연구에서 알려진 반응원성 및 아동기 질환과 일치함.
- 약물이상반응(이하 ADR)은 백신군 10.6% 위약군 5.0%에서 보고되었으며 백신군에서 가장 흔한 ADR은 주사부위 홍반(3.0%), 주사부위 림프절병증(1.7%), 두통(1.3%), 피로(1.2%), 주사부위 통증(0.9%) 등

대부분 반응원성 기인으로 보임

- ADR은 대부분 백신군에서 더 많이 보고되었음. 반응원성에 기인한 ADR을 제외하고 백신군에서 더 많이 보고된 ADR로는 복통(5명(0.2%) vs. 0명), 흉통(2명(<0.1%) vs. 0명), 발진, 두드러기(4명 vs. 1명), 광민감성 반응, 인슐린 저항, 눈 관련(안검염, 결막출혈, 눈곱, 눈 가려움, 눈 부기, 눈주위 부기), 귓바퀴부종 등(각 1명 vs. 0명)이 있었음.
- 복통의 경우 소아에서만 특이적으로 발생된 이상반응으로 보임
- 약물 관련 흉통(1건)을 제외하고 심장 관련, 혈전/색전증, 소아 다계통 염증 증후군 사례는 없었음
- 소아에서의 평가 대상자수가 적어 직접 비교는 제한적이나 18세 이상 성인 임상시험(P301)의 결과와 비교했을 때 안전성에 특별히 우려될만한 차이는 보이지 않았음.
- 6~<12세에서 사망례는 없었음
- 투여중단을 초래한 이상반응으로는 위약군은 없었으며 백신군에서 Part 1에서 구진성 두드러기 1명, Part 2에서는 염증성 장질환 1명으로 약물 관련성은 아니었음
- 투여 후 28일 이내 중증 이상사례는 백신군 <0.1%(3명, 3건), 위약군 0.2%(2명, 2건)이었으며, 중대한 이상사례는 백신군 <0.1%(3명, 3건), 위약군 <0.2%(2명, 2건)이었으며 모두 약물 관련성은 없었음
- 투약 후 28일 이내에 4건의 AESI가 백신군 3명(<0.1%)에서 보고됨.
- 관심 대상 이상사례에 대한 SMQ 분석을 수행하였으며, 과민성, 혈관부종, 청력 및 전정기관의 narrow SMQ 분석에서만 백신군에서 발생사례가 있었음. 이는 백신에서 예상되는 것이며 이외 다른 특이적 이상반응 경향은 없었음
- 전반적 6~<12세 소아에서의 안전성 프로파일은 양호하였음

**<12~<18세 청소년>**

- 12~<18세 소아 효능효과 추가를 위하여 제출된 임상시험자료는 1편(P203)이 제출되었음
- 유효성 평가방법은 최초 허가시 제출된 P301 임상시험자료와 동일함
- 무작위배정된 12~17세 소아(이하 청소년) 중 1회 이상 백신 또는 위약을 투여받은 대상자는 백신군 2,486명, 위약군 1,243명임
- 1차 유효성 평가결과 예방효과는
  - PP분석군에서 2차 투여 후 14일 시점부터 코로나-19에 대한 위험비를 기반한 백신 유효성은 100%(28.9%, NE)로 코로나19 증례는 시험군 0건, 대조군 4건이 발생하였음. 95% 신뢰구간 하한이 30% 보다 낮은 수치를 나타내고 있으나 203 연구는 유효성은 통계적 가설을 기반으로 평가한 것은 아님.
- 면역원성과 관련하여, 12~17세에서의 중화항체(pseudo)에 대한 GMR은 P301시험에서의 18~25세 젊은 성인군의 1.077(95%CI 0.939, 1.236)로 95%CI 하한>0.65을 만족하였으며, SRR 차이 0.2(95%CI -1.8, 2.4)로 95%CI 하한>-10%의 사전 정의한 기준을 만족하였음
- 12~<18세 연령의 반응원성의 중증도는 경증 또는 중등증으로 대부분 투여 후 1~3일 발현되어 1~3일 이내에 해소되었음. 이러한 결과는 18세 이상 성인에서의 연령 평가결과와 유사하였음. 12~16세, 16~18세 두 연령군에서 전반적 반응원성의 발생빈도 및 중증도는 유사하였음.
- 가장 빈번하게 보고된 예측된 국소반응은 통증, 액와 종창 또는 압통, 종창, 홍반(발적) 순이었으며, 예측된 전신반응은 두통, 피로, 근육통, 오한, 관절통, 오심/구토, 발열 순이었음
- 12~<18세 소아에서 각 차수 투여후 28일 이내 보고된 약물 관련 unsolicited AE는 백신군 12.6%, 위약군 5.8%로 백신군에서 높았으며 중증 사례는 없었음. SAE는 백신군 2명, 위약군 1명이었으며 모두 약물 관련성 아닌 것으로 시험약 투여 후 관찰된 이상사례 프로파일은 중대한 안전성 문제를 암시하고 있지 않았음.
- 백신군에서 가장 흔한 약물 관련 AE는 주사부위 림프절병증(4.3%), 두통(2.2%), 주사부위 발적(1.9%), 피

로(1.8%), 주사부위 경화, 주사부위 통증, 근육통(각 1.1%) 등으로 대부분 반응원성에서 기인한 증상임

- 12~18세에서 사망례는 없었으며, 약물 관련 안면마비, 두근거림 제외한 심장 관련, 혈전/색전증, 소아 다계통 염증 증후군 사례는 없었음. 아나필락시스 반응은 백신군에서 시험 전체기간 동안 1명에서 보고되었으나 약물 관련성은 아니었음
- 관심 대상 이상사례에 대한 SMQ 분석을 수행하였으며, 과민성, 혈관부종의 narrow SMQ 분석에서만 백신군에서 발생사례가 있었음. 이는 백신에서 예상되는 것이며 성인 임상시험(P301)에서도 유사한 발생빈도를 보였으며 이외 다른 특이적 이상반응 경향은 없었음
- 전반적 12~<18세 소아에서의 유효성·안전성 프로파일은 허용가능하나, 지속적인 안전성 모니터링이 필요함

**<18세 이상 추가접종(3차 투여)>**

- 추가 접종에 대한 용법·용량 추가를 위하여 제출된 임상시험자료는 2편의 임상시험인 P201과 P301에 대한 병행비교로 P201 시험에서 추가접종시와 P301 시험에서 기초접종을 비교평가하였음.
- 추가접종에 대한 근거자료로, 2차 접종 후 1개월 시점과 추가접종 효과를 대표하는 3차 접종 후 1개월간의 면역원성 및 안전성을 비교하는 면역 가교 시험자료를 제출하였으며, 공동 1차 면역원성 평가변수로 GMR과 SRR의 차이를 평가하였음
- 시험결과 GMR은 1.712(95% CI : 1.519, 1.929)로 비열성 만족 기준인 95% CI 하한 0.67 초과를 만족하였고, SRR 차이의 경우 SAP에 따라 비교시 -5.3%(95% CI : -8.8, -2.9)로 비열성 만족 기준인 95% CI 하한 -10% 초과를 만족하였음. 다만, FDA 요청사항에 따라 분석시 -8.2%(95% CI : -12.2, -5.2)로 비열성 만족 기준인 95% CI 하한 -10% 초과를 만족하지 않았음
- 안전성 평가결과, 추가접종 후 반응원성의 중증도는 경증 또는 중등증으로 대부분 2~3일 지속후 해소되었음
- 가장 빈번하게 보고된 국소반응은 통증, 림프절병증, 종창, 홍반 순이었으며, 전신반응은 피로, 두통, 근육통, 관절통 등의 순으로 보고되었음.

  P201 파트B의 100ug 2회+50ug 군에서의 국소반응은 P201 파트A와 P301에서 기초접종 100ug 2회 투여군보다 발생빈도 및 중증도는 낮아 추가접종시 증가하는 양상은 나타나지 않았음.
- 추가접종 ~ 추가접종후 1개월까지 약물 관련 이상반응은 4.1%(7/171명)에서 보고되었으며 중증 이상의 사례는 없었고 중등증 사례가 1.2%(2명)였으며 대부분 경증(2.9%, 5명)였음. 가장 흔한 ADR(2명 이상)은 두통, 피로(각 1.8%)이었음. 이외 발진, 주사부위 홍반 각 1명이었음
- 기존 알려진 ADR에서 추가접종 후 새롭게 보고된 ADR은 없었으며 AESI 사례 없었음. 가장 흔한 ADR은 두통, 피로였음. 추가접종후 1개월까지 수행한 SMQ 분석에서, 특이적 소견이나 새로운 안전성 이슈는 없었음
- 심근염/심장막염, 안면마비, 과민증, 아나필락시스, 혈소판감소증, 혈전색전증 등의 특이적 사례는 없었음. 다만 50ug 2회+50ug 군에서 안면마비가 1건 보고되었으며, 28일 이후 50ug 2회+50ug 용량군에서 심부정맥 혈전증 및 폐색전증이 1명(SAE)에서 보고되었음
- 평가 대상자수가 제한적이므로 추가접종후 안전성 평가에는 한계가 있으나, 새로운 안전성 이슈는 없었으며 전반적으로 기존 평가된 3상 시험에서의 기초접종 시 안전성 프로파일과 유사하고 허용가능한 안전성 프로파일로 사료됨.

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국: 긴급사용승인
- 유럽: 조건부허가(6~11세, 12~17세, 추가접종 포함)

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

- 해당없음

# [붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

## □ 품목 개요

| | | | |
|---|---|---|---|
| **회사명** | 모더나코리아(주) | **허가일** | 2023.01.09. |
| **제품명** | 모더나스파이크박스주(사스코로나바이러스-2 mRNA 백신) | **위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)** | Ver3.0 (2022.12.15.) |
| **주성분 및 함량** | 1 바이알 중,<br>사스 코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산<br>(숙주: DIG315, 벡터: PL-022856) | | |
| **효능·효과** | 6세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나19의 예방 | | |

## □ 안전성 검토항목 및 조치계획

| 안전성 검토항목 | 의약품 감시계획 | 위해성 완화 조치방법 |
|---|---|---|
| **1. 중요한 규명된 위해성** | | |
| 아나필락시스 | • 일반적인 약물감시 활동<br>• 시판후 조사 | • 첨부문서<br>• 전문가용 설명자료<br>• 환자용 사용설명서 |
| 심근염, 심장막염 | • 일반적인 약물감시 활동<br>• 시판후 조사 | • 첨부문서<br>• 전문가용 설명자료<br>• 환자용 사용설명서 |
| **2. 중요한 잠재적 위해성** | | |
| 백신관련 호흡기 질환 악화를 포함한 백신 관련 코로나19 악화 | • 일반적인 약물감시 활동<br>• 시판후 조사 | 없음 |
| **3. 중요한 부족정보** | | |
| 임부 및 수유부에서의 사용 | • 일반적인 약물감시 활동<br>• 시판후 조사 | • 첨부문서 |
| 장기 안전성 | • 일반적인 약물감시 활동 | 없음 |
| 면역이 저하된 자에서의 사용 | • 일반적인 약물감시 활동<br>• 시판후 조사 | • 첨부문서 |
| 다른 백신과의 상호작용 | • 일반적인 약물감시 활동<br>• 시판후 조사 | • 첨부문서 |
| 조절되지 않는 기저질환을 동반한 환자에서의 사용(예: 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 당뇨병, 만성 신경 질환, 심혈관계 질환) | • 일반적인 약물감시 활동<br>• 시판후 조사 | 없음 |
| 자가면역 또는 염증성 질환을 가진 환자에서의 사용 | • 일반적인 약물감시 활동<br>• 시판후 조사 | 없음 |