의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2023.02.13.</td><td>접수번호</td><td>20230030728</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">모더나코리아(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">스파이크박스듀오2주(엘라소메란,다베소메란)(사스코로나바이러스-2 mRNA백신)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">사스코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(엘라소메란)(숙주: DIG315, 벡터: PL-022856)
사스코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(다베소메란)(숙주: DIG315, 벡터: PL-030872)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>■ 제조 □ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형: 현탁액주사제
함량: 0.65 밀리리터(1 바이알) 중
• 사스코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(엘라소메란)(숙주: DIG315, 벡터: PL-022856) 0.0325 밀리그램
• 사스코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(다베소메란)(숙주: DIG315, 벡터: PL-030872) 0.0325 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종 허가 사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2023.09.27.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의 주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및 사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국 긴급사용승인('22.08.31.) 등</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>정모아 주무관, 남주선 연구관, 김남수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>신속심사과
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 박지영 주무관, 김지현 연구관, 박재현 과장
(기시) 김용국 주무관, 김지현 연구관, 박재현 과장
(RMP) 서지숙 주무관, 김영림 연구관, 안광수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP* 평가부서</td><td>서울청 의약품안전관리과</td><td>GMP 담당자</td><td>강성각 심사원, 양지은 주무관, 박종필 과장</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

18세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나19의 예방

○ 용법·용량

1. 투여 용량 18세 이상 추가접종 이 약 0.5 mL을 기초접종 또는 추가접종을 받은 후 최소 3개월 이후에 투여할 수 있다. 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. 이 약을 투여하기 전 취해야 할 주의사항은 사용상의 주의사항 '4. 일반적 주의'를 참조한다. 이 약의 해동, 취급 및 폐기에 관한 주의사항은 사용상의주의사항 '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(근육 주사 시 출혈이 있을 수 있으므로 주의하여 투여해야 한다.) **3. 약물이상반응** 1) 안전성 자료 요약 (1) 18세 이상 대상자에서의 스파이크박스주의 기초접종 스파이크박스주의 안전성은 진행중인 3상 임상시험(mRNA-1273-P301)에서 평가되었다. 18세 이상 성인 총 30,351명이 스파이크박스주(n=15,185) 또는 대조약(위약, n=15,166)을 최소 1회 이상 투여 받았다. 임상시험 참여자의 연령 중앙값은 52세(범위 18 ~ 95세)로 65세 이상 고령자는 24.8 %(7,520명) 포함되었다. 안전성 자료는 백신 2회 투여 후 9주(중앙값)의 추적기간 도달 시점에 분석되었다.

가장 흔하게 보고된 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 수 일내에 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 청소년에서의 스파이크박스주의 기초접종

스파이크박스주의 청소년에서의 안전성 자료는 미국에서 진행중인 무작위배정, 위약-대조, 관찰자-눈가림, 2/3상 임상시험(mRNA-1273-P203)에서 수집되었다. 스파이크박스주를 최소 1회 이상 투여 받은 12-17세 3,726명을 대상으로 수행되었다(백신군 2,486명, 위약군 1,240명). 인구통계학적 특성은 백신군과 위약군 사이에서 유사하였다.

가장 흔하게 보고된 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 소아에서의 스파이크박스주의 기초접종

스파이크박스주의 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 스파이크박스주를 최소 1회 이상 투여받은 6-11세 380명을 대상으로 수행되었다. 파트 2는 안전성 평가를 위한 위약-대조 단계 시험으로 스파이크박스주를 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) 18세 이상 대상자에서의 스파이크박스주의 추가접종

스파이크박스주의 18세 이상에서의 추가접종의 안전성, 반응원성 및 면역원성을 평가하기 위한 무작위배정, 관찰자-눈가림, 위약-대조, 용량-확정 2상 임상시험(mRNA-1273-P201)이 수행되었다. 198명 대상자는 기초접종을 2회(0.5 mL, 100 마이크로그램, 1개월 간격) 투여받았다. 공개-라벨 단계에서 167명 대상자들은 기초접종 2회 투여 후 최소 6개월 이후에 추가접종 1회(0.25 mL, 50 마이크로그램)를 투여 받았다. 추가접종에서의 예측된 이상반응 프로파일은 기초접종의 2회 투여에서와 유사하였다.

(5) 스파이크박스2주(엘라소메란, 이멜라소메란)의 추가접종 (2차)

18세 이상에서의 스파이크박스2주(엘라소메란, 이멜라소메란) 추가접종의 안전성, 반응원성 및 면역원성을 평가하기 위한 공개-라벨 단계 시험으로 임상 2/3상 연구(mRNA-1273-P205)가 수행되었다. 이 연구에서 437명의 대상자는 2가 백신 추가접종(50 마이크로그램)을 투여 받았고, 377명은 스파이크박스주 추가접종(50 마이크로그램)을 투여 받았다. 스파이크박스2주(엘라소메란, 이멜라소메란) 의 반응원성 프로파일은 스파이크박스주의 2차 추가 접종과 유사하였다. 스파이크박스2주(엘라소메란, 이멜라소메란)의 이상반응의 빈도 또한 스파이크박스주의 1차 추가 접종 (50마이크로그램) 및 기초접종의 2회 투여(100 마이크로그램)에 비해 비슷하거나 더 낮았다. 스파이크박스2주(엘라소메란, 이멜라소메란)의 안전성 프로파일은 스파이크박스주와 유사하였다.

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

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

크박스주 추가접종(50 마이크로그램)을 투여 받았다. 스파이크박스 듀오2주(엘라소메란, 다베소메란)의 반응원성 프로파일은 스파이크박스주의 2차 추가 접종과 유사하였다.

2) 임상시험에서의 이상사례 요약표

임상시험 중 관찰된 이상반응을 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 기관계 분류	빈도	이상사례
혈액 및 림프계	매우 흔하게	림프절병증[1)]
면역계	빈도 불명	아나필락시스
		과민증
신경계	매우 흔하게	두통
	흔하지 않게	어지러움
	드물게	급성 말초 안면마비[2)]
		감각저하
		지각이상
위장관	매우 흔하게	오심 / 구토
	흔하게	설사
	흔하지 않게	복통[3)]
피부 및 피하조직	흔하게	발진
	흔하지 않게	두드러기
근골격 및 결합조직	매우 흔하게	근육통
		관절통
전신 및 투여 부위 병태	매우 흔하게	주사 부위 압통
		피로
		오한
		발열
		주사 부위 종창
		주사 부위 홍반
	흔하게	주사 부위 두드러기
		주사 부위 발진
		주사 부위 반응 지연[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. 백신군에서는 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 지속기간 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.

※ 스파이크박스주와 스파이크박스2주의 이상사례를 종합하였음

3상 임상시험(mRNA-1273-P301)에서 자료마감일(2020.11.21.) 기준으로 백신군에서 자율신경계 불균형(1건), 난치성 오심 및 구토(각 1건), 류마티스 관절염(1건), B세포 소림프구성 림프종(1건), 운동 시 호흡곤란 및 말초부종(각 1건), 얼굴종창(2건)의 중대한 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: 접종받은 사지의 광범위한 종창
생식계 및 유방 질환: 과다 월경 출혈

4. 일반적 주의
1) 과민증 및 아나필락시스
아나필락시스 사례가 보고된 바 있다. 백신 투여 후 아나필락시스 반응이 나타나는 경우 적절한 의학적 치료와 조치가 즉시 이루어질 수 있도록 준비되어야 한다. 백신 투여 후 최소 15분간 면밀히 관찰한다. 이 약의 1회 투여 후 아나필락시스를 경험한 사람에게 2회 투여를 해서는 안 된다.
2) 심근염 및 심장막염
백신 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 나타내는 증상이 있으면 즉시 진료를 받도록 해야 한다.
보건의료전문가는 이 상태를 진단하고 치료하기 위해 관련 지침을 참조하거나 전문가와 상의해야 한다.
3) 불안관련 반응
백신투여 주사바늘에 대한 심인성 반응으로, 혈관미주신경 반응(실신), 과호흡 또는 스트레스 관련 반응을 포함한 불안관련 반응이 발생할 수 있다. 실신으로 인한 부상을 방지하기 위해 주의가 필요하다.
4) 모세혈관 누출 증후군
백신 투여 후 첫 1일 이내에 매우 드문 사례로 모세혈관 누출 증후군이 보고되었다. 보건의료전문가들은 이 증상이 나타나면 즉각적으로 인지하고 치료하기 위하여 모세혈관 누출 증후군의 징후와 증상에 주의를 기울여야 한다. 모세혈관 누출 증후군에 대한 병력이 있는 사람은 적절한 의료전문가의 협조를 받아 접종 계획을 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.
8) 운전 및 기계사용 능력에 미치는 영향
이 백신은 운전 및 기계사용 능력에 거의 영향을 미치지 않는다. 그러나, '3. 약물이상반응' 항에 기재 된 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 출생 후 발달과 관련하여 직접적 또는 간접적인 유해영향이 나타나지 않았다. 임신 중 이 약의 투여 는 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

18세 미만의 소아 및 청소년에 대한 이 백신의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으며 관련 자료가 없다.

8. 고령자에 대한 투여

65세 이상의 고령자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

9. 과량투여시의 처치

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

10. 적용상의 주의

1) 이 약은 조제된 주사액의 무균성을 보장하기 위해 전문의료진이 무균조작(aseptic technique)을 통해 조제하고 투여해야 한다.

2) 이 약은 해동되면 바로 사용할 수 있다. 흔들거나 희석하지 않는다. 해동 후 주사액을 취하기 전에 바이알을 부드럽게 회전(swirl) 시킨다.

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

4) 이 약은 백색 내지 미백색의 현탁액으로, 백색 또는 반투명의 제품 관련 미립자가 포함될 수 있다.

투여 전에 바이알과 주사기를 육안으로 검사하여 다른 미립자 물질이나 변색 등 이상 여부를 확인해야 한다. 주사기로 정확한 용량(0.5mL)이 취해지지 않았거나, 변색 또는 이물질이 육안으로 관찰되면 해당 백신을 투여해서는 안 된다.

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

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 냉동 보관 (-50 ~ -15℃)하고, 차광을 위해 바이알을 본래의 상자 안에 두고 보관한다.

2) 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.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이 백신은 mRNA의 지질 나노입자제형으로, 헵타드 반복영역 1 내에 두 지점 돌연변이(point mutations)가 있는 전장(full-length) SARS-CoV-2 스파이크(S) 단백질을 발현하도록 암호화한다. 두 개 아미노산을 돌연변이시킴으로써 스파이크(S) 단백질은 융합 전 형태로 항원성을 유지하게 된다. 이 백신은 SARS-CoV-2의 스파이크(S) 항원에 대한 중화항체와 세포성 면역반응을 유도하여 코로나19로부터 보호작용을 나타낸다.

2) 임상시험 정보

(1) 18세 이상 대상자에서의 스파이크박스 듀오2주(엘라소메란, 다베소메란)의 추가접종(2차)

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

이 연구의 파트 H는 이전에 스파이크박스주로 기초접종 2회(100 마이크로그램)와 추가접종(50 마이크로그램)을 받은 지 최소 3개월이 지난 대상자 209명에게 스파이크박스 듀오2주(엘라소메란, 다베소메란)로 2차 추가접종하였을 때의 안전성, 반응원성 및 면역원성을 평가하기 위한 연구이다. 이 연구의 파트 F의 대상자 259명은 스파이크박스주로 2차 추가접종을 받았고, 스파이크박스 듀오2주(엘라소메란, 다베소메란)군에 대한 대조군이다.

이 연구에서 주요 면역원성 분석은 2차 추가접종 전 SARS-CoV-2에 감염되지 않은 시험참여자를 주요 면역원성 분석군으로 한다. 주요 면역원성 분석에서 중화항체 기하평균(GMT)와 95% 신뢰구간은 추가 접종 전 87.9 (72.2, 107.1)에서 스파이크박스 듀오2주(엘라소메란, 다베소메란) 추가 접종 후 28일에 2324.6 (1921.2, 2812.7)로 증가하였다. 스파이크박스 듀오2주(엘라소메란, 다베소메란) 50 마이크로그램과 스파이크박스주 50마이크로그램 추가접종의 D29 기하평균비(GMR, 95% 신뢰구간)는 6.29 (5.27, 7.51)로, 우월성 기준(95% 신뢰구간 하한 >1)을 만족하였다.

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

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

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

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

2차 추가접종 후 28일 시점에서의 오미크론변이(BA.1)에 대한 중화항체 기하평균(GMT)은 스파이크박

스2주(엘라소메란, 이멜라소메란)와 스파이크박스주 추가접종군에 대해 각각 2479.9 (2264.5, 2715.8)와 1421.2 (1283.0, 1574.4)이었고, 기하평균비(GMR, 97.5% 신뢰구간)는 1.75 (1.49, 2.04)로, 우월성 기준(97.5% 신뢰구간 하한 >1)을 만족하였다.

(3) 18세 이상 대상자에서의 스파이크박스주의 기초접종

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

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

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

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

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

연령	백신군		위약군		백신 유효성 % (95% CI[2])
	대상자 수 (N)	코로나19 확진 사례 (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 호 흡기 증상(기침, 호흡가쁨 또는 호흡곤란, 폐렴의 임상적 또는 방사선학적 증거) 발현에 의해 결정되었다.

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

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

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

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

(4) 12-17세 청소년에서의 스파이크박스주의 기초접종

진행중인 임상시험(mRNA-1273-P203)은 12-17세 청소년을 대상으로 스파이크박스주의 안전성, 반응원성 및 유효성을 평가하기 위한 무작위배정, 위약 대조, 관찰자-눈가림, 2/3상 임상시험으로 미국에서 수행되었다. SARS-CoV-2 바이러스 감염력이 알려진 자는 연구에서 제외되었다.
총 3,732명 대상자는 2:1 비율로 무작위 배정되었으며, 백신 또는 위약을 1개월 간격으로 투여받았다. 백신군과 위약군 사이에 인구통계학적 특성 또는 기초적인 의학적 조건의 유의미한 차이는 없었다.
청소년의 면역원성은 SARS-CoV-2에 감염되지 않은 12-17세(n=340)와 3상 임상시험(mRNA-1273-P301)의 18-25세(n=295) 참가자를 대상으로 백신 2회 투여 28일 후 중화항체가 및 혈청반응률을 평가하였다. 12-17세와 18-25세 참가자의 중화항체가 기하평균비(Geometric Mean Ratio, GMR)는 1.08(95% 신뢰구간, 0.94, 1.24)이었고 혈청반응률 차이는 0.2%(95% 신뢰구간, -1.8, 2.4)로 비열등성 기준(기하평균비의 95% 신뢰구간 하한 >0.67, 혈청반응률 차이에 대한 95% 신뢰구간 하한 >-10%)을 만족하였다.
유효성 분석군(PPS)은 SARS-CoV-2에 감염되지 않은 3,181명의 참가자(백신군 2,139명, 위약군 1,042명)를 포함하였다. 백신 2회 투여 14일 후 코로나19 감염 사례는 백신군에서 0건, 위약군에서 4건이었다.
(5) 6-11세 소아에서의 스파이크박스주의 기초접종
진행중인 임상시험(mRNA-1273-P204)은 6-11세 소아를 대상으로 스파이크박스주의 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.
(6) 18세 이상 대상자에서의 스파이크박스주의 추가접종
진행중인 임상시험(mRNA-1273-P201)은 스파이크박스주의 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.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법: 밀봉용기, 냉동(-50℃－-15℃) 보관, 차광 보관
사용기간: 제조일로부터 9개월

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
전공정위탁제조(제조의뢰자)	모더나코리아(주)	대한민국	서울특별시 종로구 새문안로 76 4층 일부
일부공정위탁제조(제조자)	Lonza AG	스위스	Lonzastrasse, 3930 Visp, Switzerland
일부공정위탁제조(제조자)	ModernaTX, Inc.	미국	One Moderna Way Norwood, MA 02062, USA
일부공정위탁제조(제조자)	삼성바이오로직스 주식회사	대한민국	인천광역시 연수구 송도바이오대로 300 (송도동, 삼성바이오로직스)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건

○ **(재심사) 4년**

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

○ **(위해성 관리계획)** <붙임 2 참조>

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

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 관련 자료 및 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	2023.02.13	2023.02.13	2023.02.13	2023.02.14	2023.02.13
보완요청 일자	(1차)2023.05.19 (2차)2023.08.25	(1차)2023.04.25 (2차)2023.08.24	2023.04.06	2023.04.07	2023.05.18
보완접수 일자	(1차)2023.07.13 (2차)2023.09.04	(1차)2023.07.14 (2차)2023.09.05	2023.07.07	2023.07.28	2023.07.14
최종처리 일자	2023.09.27.	2023.09.12	2023.07.28	2023.08.09.	2023.08.21.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분 > 제1부 > 8. 기타

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 본 민원은 'SARS-CoV-2 바이러스에 의해 발생하는 COVID-19 의 예방'에 대하여 18세 이상 성인에서 BA.4/5 2가 백신의 추가접종에 대한 품목허가 민원임
- mRNA-1273-P205 임상시험의 파트H(mRNA-1273.222백신의 4차접종)와 파트F(mRNA-1273백신의 4차접종)의 유효성·안전성을 비교한 임상자료의 중간분석자료가 제출되었으며, 4차접종(2차 추가접종) 후 Day 29일 시점에 확인된 오미크론 BA.4/5에 대한 중화항체 반응이 기존백신 대비 유의적으로 확인됨
  - mRNA-1273.222백신의 기존백신 대비 오미크론 BA.4/5에 대한 중화항체가의 비(GMR)는 6.292(95% CI: 5.27, 7.51), SRR차이는 53.9% (46.7, 61.2) (based on pre-booster baseline)으로 해당 백신의 오미크론 BA.4/5에 대한 우월성이 입증됨
  - mRNA-1273.222백신의 기존백신 대비 우한주에 대한 중화항체가의 비(GMR)는 1.957(95% CI: 1.70, 2.253), SRR차이는 37.3% (29.0, 45.6) (based on pre-booster baseline)으로 해당 백신의 우한주에 대한 우월성이 입증됨
- 결합항체 면역반응: 우한주 및 변이주(알파, 감마, 델타, 오미크론BA.1)에 대한 결합항체는 기존백신 대비 이 약의 수치가 상대적으로 높게 관찰되어 변이주에 대한 면역반응이 기존백신의 결과값을 상회함
- 해당 백신의 오미크론 BA.4/5 및 우한주, 타 변이주에 대한 면역반응이 기존백신의 효과에 비해 매우 높게 관찰되었으며 대조군과 시험군의 조건이 동등하게 조성되지 않아(3차-4차의 접종간격차이 등) 발생된 면역원성 차이로 추측되나, 결정적인 원인을 접종간격차이로 단정지을 수 없음
- 국소이상반응은 대부분 경증(64.9%)으로 반응은 일시적이었으며, 반응 기간 중앙값은 3.0일로 가장 빈번하게 통증(82.4%), 겨드랑이 부종 또는 압통(20.9%)이 보고됨. Grade 3(5.5%)은 대부분 통증(3.9%) 사례로, Grade 4 국소반응은 없었음
- 전신이상반응은 대부분 경증·중등증(Grade 1(33.9%), Grade 2(32.5%)으로 반응 기간 중앙값은 2.0일이었으며, 가장 빈번한 전신이상반응은 피로(59.8%),두통(49.1%), 근육통(46.4%)으로 보고됨. Grade 3(6.9%)으로 대부분 근육통(3.9%). Grade 4 전신반응은 없었음
- 중증이상사례(Grade 3)는 5명(1.0%)으로 피로 2명(0.4%), 빈혈 1명(0.2%), 거미막하출혈 1명(0.2%), 협심증유사증상 1명(0.2%)보고됨. 이 중 피로사례가 백신과 연관성이 있었으며, cutoff시점을 기준으로 해소됨
- 임상시험을 중단시킨 이상반응 사례는 없었음
- 백신과 연관된 이상반응은 대부분 반응원성 증상으로, 대부분 경증에서 중등증이었음. 백신과 연관된 이상반응(cutoff시점까지)은 총 7.8%으로 피로(4.3%), 두통 (2.3%), 근육통과 관절통(1.0%)순이었음
- Data cutoff시점까지 보고된 SAE는 3명/4건(0.6%)으로 거미막하출혈, 협심증유사증상 및 실신, 빈혈사례가 보고되었으며 백신과의 연관성은 보고되지 않음

- 사망사례는 cutoff시점까지 1명으로 거미막하출혈로 인한 사망으로 보고되었으며, cutoff시점 이후 추가적으로 1명(원인불명)이 보고되었으나, 약물관련 사망사례로 보고되지 않음
- 본 품목은 기존백신 대비 BA.4/5 변이주에 대한 우월성을 입증하였으며, 새롭게 확인된 안전성 관련 이슈가 없었으므로 제출된 자료들을 근거로 하여 이 약의 안전성·유효성은 인정가능함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 스파이크박스듀오2주(엘라소메란,다베소메란)(사스코로나바이러스-2 mRNA 백신)
- 신청 효능효과 : 18세 이상에서 코로나19 (COVID-19)의 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

- WHO(2022.06.17.)에서 SARS-CoV-2 바이러스가 지속적으로 진화됨에 따라 새로 나타날 변이에 대한 광범위한 면역원성 달성 및 중증 질병과 사망에 대한 보호능력 유지를 위한 우려변이 백신구성 권고
- 오미크론 BA.4/5에 대한 mRNA-1273/mRNA-1273.222의 안전성·유효성은 P205 part H에서 평가됨

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 생략

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 생략

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 생략

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 주성분 : 사스코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(엘라소메란)(숙주: DIG315, 벡터: PL-022856), 사스코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(다베소메란)(숙주: DIG315, 벡터: PL-030872)

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH □단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 □역가(감염력) ■확인 ■기타(성상, 미생물한도, 순도, 함량, 삼투압)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

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

2.22. 완제의약품 시험항목

최종원액 □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 ■기타(미생물 한도)
완제의약품 ■pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제 ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(순도, 함량, 삼투압)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제2호, 제26조, 제29조에 따라 품질 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	-60 ~ -90℃	Bag/ULDPE	적합
가속	5 ± 3℃		
가혹	20 ± 5℃		

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	-20 ± 5℃ -50 ~ -30℃	바이알/유리	적합
가속	5 ± 3℃		
가혹	20 ± 5℃		

3.3. 안정성에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제3호에 따라 저장방법 및 사용(유효)기간 설정을 위한 안정성 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

4. 독성에 관한 자료

- WHO 가이드라인(2021)에 따르면, 추가적인 SARS-CoV-2 변이주의 평가시 일반적으로 변경된 COVID-19 백신에 대한 반복독성 및 생식발생독성 연구는 원형 백신 자료에서 유추가 가능하므로, 이를 실시할 필요가 없을 것으로 판단된다고 명시되어 있음. 따라서, 스파이크박스듀오2주(엘라소메란, 다베소메란)에 대한 반복독성시험의 미제출이 인정 가능함

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

시험항목	동물종	투여용량	사용물질	시험번호	비고
mRNA-1273.222 백신에 함유된 BA.4/BA.5 mRNA 시험관 내 발현 평가	Expi293 cell	106 cell/mL	mRNA-1273.222	MOD-045EXP	in vitro
마우스에서 mRNA-1273.222 백신 기초 접종 후 면역원성 평가	BALB/c 마우스	1 µg (0, 21일)	mRNA-1273(우한) mRNA-1273.529(BA.1) mRNA-1273.045(BA.4/5) mRNA-1273.214(우한+BA.1) mRNA-1273.222(우한+BA.4/5)	MOD-5482	면역원성
마우스를 대상으로 mRNA-1273을 사용한 기초 접종 후 mRNA-1273.222 추가 백신 투여의 면역원성 및 보호기능 평가	K-18-hACE2 형질전환 마우스	0.25 µg (기존백신 0, 21일, 추가접종 241일)	mRNA-1273(우한) mRNA-1273.214(우한+BA.1) mRNA-1273.222(우한+BA.4/5)	WASHU-K18-89	면역원성 및 공격시험 (BA.5 104 FFU)

5.2. 효력시험

- mRNA-1273.222 백신에 함유된 BA.4/BA.5 mRNA 시험관 내 발현 평가(#MOD-045EXP, non-GLP)

시험항목	동물종/계통	시험물질	비고
- mRNA-1273.222 백신에 함유된 BA.4/BA.5 mRNA 시험관 내 발현 평가	· Expi293 cell 106 cells/mL	· mRNA-1273.222(우한+BA.4/5) · mRNA-1283	

(목적)

- BA.4/5 2가(mRNA-1273.222) 백신에 함유 된 BA.4/BA.5 mRNA 발현 평가

(시험방법)

- Expi293 세포에서 형질 감염 후 3개의 검출 시약을 사용하여 발현을 측정하였음

(1) CC40.8: S2 하위 도메인에 결합

(2) CR3022: 우한-Hu-1 RBDa에 특이적 결합

(3) hACE-2: Wuhan-Hu-1 스파이크 단백질, 현재까지 등장한 모든 변종의 RBMb에 결합

[a]: receptor binding domain

[b]: receptor binding motif

(시험결과)

- 500 ng/mL 및 100 ng/mL mRNA 용량 농도로 형질감염된 Expi293 세포를 표면 발현을 평가함
- mRNA-1283(양성대조군)에 포함된 mRNA는 CR3022 mAb 및 재조합 hACE-2에 의해 검출되었으나 CC40.8 mAb에서는 검출되지 않음
- mRNA-1273.222에 포함된 BA.4/5 mRNA는 S2 서브도메인(CC40.8) 영역에 결합하는 mAb와 hACE-2의 높은 MFI 검출. 반면, BA.4/5 스파이크에 존재하지 않는다는 점을 감안할 때 예상대로 CR3022 mAb로 측정되지 않음
- CC40.8 및 hACE-2의 높은 형광 강도로 Expi293 세포에서 mRNA-1273.222의 mRNA BA.4/5가 잘 발현되었으나, CR3022 mAb의 낮은 형광 강도로 우한 스파이크 단백질은 낮게 발현됨. 따라서, mRNA-1273.222 백신은 mRNA-1273.1283 백신 대비 BA.4/5 변이주에 대한 스파이크 단백질을 특이적으로 발현함을 알 수 있음

- 마우스에서 mRNA-1273.222 백신 기초 접종 후 면역원성 평가(#MOD-5482, non-GLP)

시험항목	동물종/계통	시험물질	비고
- 마우스에서 mRNA-1273.222 백신 기초 접종 후 면역원성 평가	· BALB/c 마우스 (n=8)	· IM 투여(1일, 22일) · mRNA-1273(우한) · mRNA-1273.529(BA.1) · RNA-1273.045(BA.4/5) · mRNA-1273.214(우한 +BA.1) · mRNA-1273.222(우한 +BA.4/5)	

(목적)

- 마우스를 대상으로 2가 mRNA-1273.222 백신을 기초 백신 접종 2차를 투여한 후 유도된 면역원성을 평가

(시험방법)

- PBS 또는 1 μg의 mRNA 백신을 2회(제1일, 제22일) 근육내 주사 투여함. 두 번째 투여 후 2주에 모든 동물에서 혈액 채취하여 ELISA 시험법으로 bAb(binding antibody) 평가, 두 가지 중화 시험법(VSV 기반, 렌티바이러스 기반 PSVNA)으로 nAb 평가

(시험결과)

- S-2P, S-2P.529 및 S-2P.045 IgG GMT 증가는 두 번째 투여 후 2주(35일)에 모든 mRNA 그룹에서 관찰됨
- (S-2P IgG GMT) 21일째(첫 번째 투여 후 3주)에 S-2P IgG GMT 값의 범위는 907 ~ 3229이고 35일(두 번째 투여 후 2주)에 대략 23배 ~ 52배까지 증가함. 35일에 1가 mRNA-1273, 2가 mRNA-1273.214, mRNA-1273.222로 백신 접종된 마우스는 1가 mRNA-1273.529 또는 mRNA-1273.045로 접종된 마우스보다 더 높은 S-2P IgG GMT를 달성
- (S-2P.529 IgG GMT) 21일째 S-2P.529 IgG GMT 값의 범위는 147 ~ 527이었고, 35일에 대략 61배 ~ 90배까지 증가했음. 1가 mRNA-1273.045 그룹은 다른 그룹과 비교할 때 더 낮은 값을 가짐. 나머지 그룹은 유사한 값으로 증가
- (S-2P.045 IgG GMT) 21일째 S-2P.045 IgG GMT 값의 범위는 1545 ~ 3421이었고, 35일에 대략 17배 ~ 52배까지 증가
- VSV 기반 PSVNA에 기초하여, 35일째 2가 mRNA-1273.222 백신 접종 받은 마우스에서 BA.4/5에 대한 강력한 nAb 반응(19036)이 관찰되었음. WA.1+D614G에 대한 nAb 반응(3035)은 1가 백신 투여 그룹(110) 대비 높은 반응을 보임

- BA.1 2가 mRNA-1273.214(13433) 및 BA.1 1가 mRNA-1273.529(20717) 백신은 BA.1에 대한 강력한 중화를 보여줌 - 렌티바이러스 기반 PSVNA에 기초하여, 1가 mRNA-1273 및 2가 mRNA-1273.214 및 mRNA-1273.222의 2회 접종 후 우한 및 오미크론 변이 바이러스에 대한 nAb 반응은 VSV-PSVNA 결과와 유사한 경향을 보임 - 35일째 2가 mRNA-1273.222로 백신 접종한 마우스는 BA.4/BA.5에 대해 강력한 nAb 반응을 보인 반면, WA.4 및 BA.1에 대한 반응 낮았음. 2가 mRNA-1273.222 백신은 BA.1 변이주에 대해 강력한 nAb 반응을 보임
- bAb 결과, 기존 백신(mRNA-1273)은 35일째(2차 접종 후 2주 후) 우한주에 대한 IgG 역가가 가장 높았으며, BA.4/5 1가 백신(mRNA-1273.045)은 및 BA.4/5 2가 백신(mRNA-1273.222)은 우한 및 BA.4/5 변이주에 대해 높은 IgG 값이 보이며, 2차 접종시 모두 증가함 - 즉, 우한주를 포함하는 백신 모두(mRNA-1273, mRNA-1273.214, mRNA-1273.222) 우한주에 대한 IgG 역가가 2차 접종시 증가하였고, BA.1 변이주를 포함하는 백신(mRNA-1273.529, mRNA-1273.214)은 BA.1 변이주에 대한 IgG 역가가 가장 높았으며, BA.4/5 변이주를 포함하는 백신(mRNA-1273.045, mRNA-1273.222)은 2차 접종시 IgG 역가가 증가함 - nAb 결과, mRNA-1273.222 백신 투여 후 BA.4/5 변이주에 대해 두 가지 중화 시험법에서 약 100배 증가하여 오미크론 BA.4/5 변이주에 대한 백신의 효력을 확인할 수 있음 - 전반적으로, 기존 백신(mRNA-1273)은 상대적으로 오미크론 바이러스 변이에 대한 중화항체 역가가 낮고, BA.1 2가(mRNA-1273.214) 및 BA.4/5 2가(mRNA-1273.222) 백신은 각각 BA.1 및 BA.4/5 변이주에 대한 중화항체 역가가 높았음. 특히, BA.4/5 2가 mRNA-1273.222 백신은 BA.4/5 변이주에 대체로 높았음

- 마우스를 대상으로 mRNA-1273을 사용한 기초 백신 접종 후 mRNA-1273.222 추가 백신 투여의 면역원성 및 보호기능 평가(#WASHU-K18-89, non-GLP)

시험항목	동물종/계통	시험물질	비고
- 마우스를 대상으로 mRNA-1273을 사용한 기초 접종 후 mRNA-1273.222 추가 백신 투여의 면역원성 및 보호기능 평가	· K18-hACE2 마우스 (n=8-10)	·IM 투여 ·mRNA-1273(우한) ·mRNA-1273.214(우한+BA.1) ·mRNA-1273.222(우한+BA.4/5)	· 공격용 투여 용량: 부스터 접종 후 4주 뒤 BA.5 10^4 FFU로 공격

(목적)

- K-18-hACE2 유전자 삽입 마우스를 대상으로 기초 백신 접종 후 mRNA-1273.222 추가 백신 투여(제241일)로 유도된 면역원성과 보호기능 평가

(시험방법)

- 모든 mRNA 백신은 50μL의 PBS로 투여되었고, IM 주사는 마우스 뒷다리에 투여 되었음
- 마우스는 3주 간격으로 0.25 μg의 대조군(UNFIX-01) 또는 mRNA-1273을 2회 IN 주사(기본접종)
- 두 번째 투여 약 31주 후 마우스에 0.25 μg의 mRNA-1273, mRNA-1273.214, mRNA-1273.222, UNFIX-01 또는 PBS를 추가 투여(부스터접종)
- 추가 투여 4주 후 마우스에 104 FFU의 BA.5를 비강내 투여
- 혈액 채취는 추가 투여 직전과 추가 투여 4주 후(챌린지 직전)에 수집되어 nAb 분석에 사용됨
- 감염 4일 후 안락사 시켜 비강 세척액, 비갑개, 폐 수집하여 바이러스 역가 평가

(시험결과)

- (개요) K-18-hACE2 형질전환 마우스에서 mRNA-1273을 사용한 1차 기본 시리즈 접종 후 mRNA-1273.222 백신으로 추가 부스터 접종 후 면역원성과 바이러스 보호 평가

- mRNA-1273 백신으로 1차 시리즈 접종 후 약 31주(7.75 개월) 후 부스터 접종전 WA1/2020 D614G와 Delta B.1.617.2에 대한 nAb 역가는 유사했으며, 부스터 접종 전 BA.1 및 BA.5에 대한 nAb 역가는 유사했음. 부스터 접종 후 WA1/2020 D614G, Delta B.1.617.2에 대해 증가된 혈청 nAb 역가가 관찰되었으며, BA.1 및 BA.5에 대한 nAb 역가도 작게 증가
- mRNA-1273.214 백신으로 부스터 접종 후 BA.1에 대한 혈청 nAb 역가는 투여전 대비 약 7배 증가하였으며, mRNA-1273.222 백신으로 부스터 접쫑은 약 3배 증가
- mRNA-1273.222 및 mRNA-1273.214 백신에 의해 유발된 부스트 효과는 유사했으며, 부스트 전 수준에서 BA.5 nAb 역가는 약 4.5배 및 4.3배 증가함

- mRNA-1273, mRNA-1273.214, mRNA-1273.222 또는 대조군(PBS) 백신으로 부스터 접종하고 4주 후 마우스에 BA.5로 감염시켜 상기도 및 하기도에서 바이러스 부하를 측정하였음.
- mRNA-1273 백신으로 기본 접종하고 mRNA-1273 백신으로 부스터 접종한 마우스의 폐, 비갑개, 비강 세척액의 바이러스 부하는 control 그룹 또는 PBS로 부스팅된 마우스보다 상당히 낮았음.
- 폐의 경향을 살펴보면 mRNA-1273.222 백신 접종 후 BA.5 감염에 대한 방어도가 가장 높았고, mRNA-1273.214 백신, mRNA-1273 백신 순으로 나타남. mRNA-1273.222에 의해 유도된 보호 수준은 mRNA-1273에 비해 통계적 유의성에 도달했음.
- 전반적으로, mRNA-1273.214 또는 mRNA-1273.222 백신으로 부스팅한 후 바이러스 부하의 평가 결과, 두 2가 백신 모두 상부 및 하부 호흡기에서 nAb 반응을 개선하고 BA.5 바이러스 부하를 감소시켰음.

- WA1/2020 D614G에 대한 중화항체 반응은 기존 백신, BA.1 2가, BA.4/5 2가 백신으로 각 부스터 접종 후 모두 증가 하였음
- 부스터 접종 후 BA.5에 대한 중화항체 반응은 기존 백신 접종시 약간 증가 하였으며, BA.1 2가 (mRNA-1273.214)로 접종시 4.2배 증가, BA.4/5 2가 (mRNA-1273.222) 백신으로 접종시 4.45배 중화항체 반응이 증가됨
- 즉, 오미크론 변이주에 대한 중화항체 반응은 BA.1 2가 mRNA-1273.214, BA.4/5 2가 mRNA-1273.222 백신 투여 그룹에서 유의하게 증가함
- 부스터 접종 후 4주 뒤 마우스에 BA.5로 감염시켜 4일 후 마우스의 폐, 비갑개, 비강세척액에서 바이러스 역가 측정 결과, BA.1 2가(mRNA-1273.214), BA.4/5 2가(mRNA-1273.222) 백신으로 부스팅한 마우스 조직 모두에서 대조군 그룹대비 유의하게 바이러스 보호 효과를 확인할 수 있음
- 새로 제출된 염증성 사이토카인 및 케모카인 수준결과에서, mRNA-1273.214, mRNA-1273.222로 부스팅된 그룹에서 낮게 타나났으며, 특히 CCL3에서는 mRNA-1273.222 그룹만이 PBS로 부스팅한 그룹대비 유의한 수준으로 감소되었음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당없음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

흡수

시험유형	동물종	시험물질, 투여용량	투여방법	GLP 여부	시험 번호
-수행하지 않음					

분포(생물분포)

시험유형	동물종	시험물질, 투여용량	투여방법	GLP 여부	시험 번호

단일 투여 분포 시험	SD 랫드	mRNA-1647	IM 1일 단회 투여(100 μg)	×	500212 1 Amend m e n t 2
시험유형	**동물종**	**시험물질, 투여용량**	**투여방법**	**GLP 여부**	**시험 번호**
대사(대사체 식별)					
- 수행되지 않음. 다만, mRNA-1273의 새로운 아미노 지질 성분, SM-102의 대사 및 지질을 조사					
대사체 프로파일링 (in vitro)	랫드, 원숭이 및 사람 간세포	SM-102	10 μM	×	NCS-BA-2022-010
대사체 프로파일링 (in vivo)	SD 랫드	SM-102	IV 0.7 mg/kg	×	QV-0236-DA-RE
배설					
시험유형	**동물종**	**시험물질, 투여용량**	**투여방법**	**GLP 여부**	**시험 번호**
-수행하지 않음					

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 효력시험

- mRNA-1273.222에 들어있는 BA.4/BA.5 mRNA 발현은 Expi293세포에서 CC40.8 mAb를 통해 BA.4/5 mRNA가 세포에 발현됨을 확인
- 마우스에 기존백신(mRNA-1273), BA.1 1가/2가 백신(mRNA-1273.529/mRNA-1273.214), BA.4/5 1가/2가 백신(mRNA-1273.045/mRNA-1273.222)으로 기초 접종 후 전반적으로 우한주를 포함하는 백신은 우한주에 대한 IgG 역가가 높고, BA.1 변이주를 포함하는 백신은 BA.1 변이주에 대한 IgG 역가가 높았으며, BA.4/5 변이주를 포함하는 백신은 BA.4/5 변이주에 대한 IgG 역가가 부스터 접종 시 증가함
- BA.4/5 변이주에 대한 VSV-중화항체 및 렌티바이러스-중화항체 값은 BA.4/5 2가 백신이 기존 백신 대비 약 약 100배 이상 높았음
- 부스터 접종 4주 후 마우스에 BA.5 변이주로 감염시켜 마우스의 폐, 비갑개, 비강 세척액에서 바이러스 역가를 평가하였으며, 그 결과 BA.1 2가 백신, BA.4/5 2가 백신으로 부스팅한 마우스 조직 모두에서 유의하게 바이러스 부하가 대조군 대비 낮게 관찰됨
- mRNA-1273.214, mRNA-1273.222로 부스팅된 마우스는 BA.5로 챌린지 후 대부분의 전염증성 사이토카인 및 케모카인 수준이 대부분 낮게 나타났으며, 챌린지 4일 후에 얻은 폐의 조직학적 분석 결과, mRNA-1273.214 및 mRNA-1273.222 백신으로 부스트된 마우스에서 세포 침윤이 발견되지 않음
- 결론적으로, 기존 백신으로 기본 접종 후 BA.4/5 2가 백신으로 부스터 접종시 우한 및 오미크론 변이주 모두에 대해 증가된 중화항체 반응을 보이고, BA.5 챌린지 시험에서 낮은 바이러스 역가 검출 결과를 통해 BA.4/5 2가 백신의 오미크론 변이주에 대한 효력 및 보호능력을 알 수 있음

- 흡수·분포·대사·배설 시험

- 신청된 스파이크박스듀오2주(엘라소메란,다베소메란)에 대한 별도의 약동학시험은 기존 백신들과 동일한 자료를 제출

하였음. 신청 백신은 기존 백신들과 동일한 SM-102 지질 나노입자(LNP) 사용으로 기존 백신에서 수행된 비임상 자료를 통해 흡수·분포·대사·배설 결과가 유추 가능하므로 스파이크박스듀오2주(엘라소메란,다베소메란)에 대한 이전과 동일한 자료 제출이 인정 가능함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 국내·미국 긴급사용승인, 유럽 조건부 허가됨
- Protocol 및 interim CSR에서 GCP 준수
- EMA TOC제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 1건

- 주요 임상시험 P205의 Part H 자료임
- Part H: mRNA-1273.222(BA.4/5)백신의 4차접종, 과거대조군(P205 Part F): mRNA-1273 기존백신의 4차접종

6.3. 생물약제학시험

- 해당없음

6.4. 임상약리시험

- 해당없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	시험대상자	시험방법 (투여용량·방법·간격 등)	주요 평가변수
[mRNA-1273-P205 파트H] 18세 이상 성인을 대상으로 스파이크박스2가백신 2차 추가접종의 안전성, 반응원성 및 면역원성을 평가하기 위한 공개, 제2/3상 임상시험			
2/3상	**[파트 H]** · 18세 이상 건강 성인 2차 추가접종 (2가백신) **[파트 F]** · 18세 이상 건강 성인 2차 추가접종 (기존백신)	**[파트 G]** · 기초접종(2회)과 1차 추가접종을 기존 우한백신으로 완료한 대상자에서 **BA.4/5 2가백신**을 2차 추가접종(4회차) **[파트 F]** -과거대조군 · 기초접종(2회)과 1차 추가접종을 기존 우한백신으로 완료한 대상자에서 **우한백신**을 2차 추가접종(4회차)	1. 면역원성 <1차 평가변수> 2차 투여 후 4주 시점 ① 중화항체가 ② 혈청전환율 2. 안전성(반응원성 포함)

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- [P205] part H (mRNA-1273.222, 오미크론(BA.4/5))

1) 시험 개요

- 기존백신으로 기본접종 및 1차 추가접종을 마친 대상자에 대해 2차 추가접종으로 mRNA-1273.222 백신투여
- (파트 F cohort 2) 기존백신으로 기초접종과 1차 및 2차 추가접종 진행

* Days 29에서의 안전성 및 면역원성 비교(interim)

2) 평가변수 및 평가항목(Part H 및 F)

① 1차 평가변수

: Day 29 시점 안전성 및 면역원성 비교

- 오미크론(BA.4/5) SARS-CoV-2에 대하여 mRNA-1273의 2회차 추가접종 대비 BA.4/5백신의 2회차 추가접종의 항체반응(GMR, SRR) 비열등성
- 오미크론(BA.4/5) SARS-CoV-2에 대하여 mRNA-1273의 2회차 추가접종 대비 BA.4/5백신의 2회차 추가접종의 항체반응(GMR, SRR) 우월성
- 원형 SARS-CoV-2에 대하여 mRNA-1273의 2회차 추가접종 대비 BA.4/5백신의 2회차 추가접종의 항체반응(GMR, SRR) 비열등성
- 안전성(7일 이내 solicited AE, 28일 이내 unsolicited AE, 시험 전체기간 동안 MAAE/SAE 등)

② 2차 평가변수

- (all timepoints post-booster) 원형 SARS-CoV-2에 대하여 mRNA-1273의 2회차 추가접종 대비 BA.4/5백신의 2회차 추가접종의 항체반응(GMR, SRR) 비열등성

3) 통계분석계획

① 기존백신 대비 BA.4/5 2가백신의 2차 추가접종 28일후(Day 29) 시점의 오미크론(BA.4/5) SARS-CoV-2에 대한 GMT ratio의 비열등성 마진 1.5(GMR 하한 > 0.667), 혈청반응률 차이 95% CI 하한 〉 -5%

② 기존백신 대비 BA.4/5 2가백신의 2차 추가접종 28일후(Day 29) 시점의 오미크론(BA.4/5) SARS-CoV-2에 대한 GMR 하한 > 1, 혈청반응률 차이 95% CI 하한 〉 -5%

③ 기존백신 대비 BA.4/5 2가백신의 2차 추가접종 28일후(Day 29) 시점의 우한주 SARS-CoV-2에 대한 GMT ratio의 하한 > 0.667, 혈청반응률 차이 95% CI 하한 〉 -10%

* 혈청반응률 정의 : 1차 투여전 베이스라인 대비 4배 이상 증가(> LLOQ). 기초접종의 1차 투여 전 LLOQ 미만인 경우 ≥ LLOQ X 4

4) 대상 환자

- (주요 선정기준)

: 18세 이상 남녀

: mRNA-1273 기존백신을 2회 투여받고, 기초접종(2회차) 후 적어도 6개월 경과, 또는 mRNA-1273-P205 study 참여 적어도 3개월 전 1차 추가접종을 받은 참여자

(주요 제외기준)

: 등록 전 3개월 이내에 SARS-CoV-2 감염 이력

: 스크리닝 시점 또는 72시간 전 급성 질환이나 발열

: 임부 또는 수유부

: 백신 또는 이 백신의 첨가제에 대한 알려진 또는 의심되는 알러지 또는 아니필락시스 이력, 두드러기 또는 다른 중대한 부작용

: 스크리닝 방문 전 2개월 이내 myocarditis 또는 pericarditis 병력이 있는 자

: 스크리닝 3개월이내에 혈액치료 또는 면역글로불린 투여자

: 면역결핍바이러스를 포함한 immunocompromising condition으로 진단받은 적이 있는 자, 면역억제제 투여가 필요한 면역매개질환자, 기타 다른 면역억제상태

: 스크리닝 6개월이내에 14일을 초과하는 면역억제제 또는 면역조절제 투여자(corticosteroids ≥ 10mg/day)

5) 분석군

분석집단	정의
FAS	임상시험용 백신을 접종한 모든 시험대상자
Per Protocol set for immunogenicity - SARS-CoV-2 Negative(PPSI-Neg)* <1차 분석군>	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
Per Protocol set for immunogenicity(PPSI)	FAS 분석군 중 다음의 조건을 만족하는 시험대상자 계획대로 백신을 접종한 시험대상자, 임상 시험결과에 영향을 주는 중요한 계획서 위반이 없는 시험대상자 면역가교를 위한 면역원성 분석군
PP(efficacy)	FAS 분석군 중 계획대로 백신을 접종한 시험대상자, 추가접종 전 SARS-CoV-2 negative임이 확인(RT-PCR 음성 및 결합항체 특이적 SARS-CoV-2 nucleocapsid에 기반한 혈청학적 검사에서 음성)된 시험대상자, 임상 시험결과에 영향을 주는 중요한 계획서 위반이 없는 시험대상자
Safety Set	임상시험용 백신을 접종한 모든 시험대상자
Solicited Safety Set	계획대로 백신을 접종하였고 solicited AR data가 있는 시험대상자

• mRNA-1273-P205 part H와 F의 시험분석군

전체 모집대상자(Enrolled)는 시험군 511명, 대조군 379명으로 주요 유효성 분석군은 시험군 209명, 위약군 259명임

D29일 시점까지 확인된 시험군 내 임상시험 중단 대상자는 4명으로, 이상사례로 인한 중단은 없었으며, 시험동의철회 2명, 사망 1건, 추적관찰 실패 1명이었음

• 인구학적 특성(Safety set)

- 시험군과 대조군에서 차이를 보인 인구학적 특성은 연령비율, 2차 추가접종 간격임
- 65세 이상의 고령자 비율이 시험군에서 105명(20.5%), 대조군에서 150명(39.9%)
- 안전성 분석군에서 2차 추가접종간격의 중앙값은 시험군 289일, 대조군 134일로 차이를 보임(1차 추가접종간격은 두 군간 유사함(251일 vs. 242일)
- interim 임상에서 확인된 평균 추적관찰기간은 37일임
- 면역원성 분석군(PPIS-Neg군)의 인구학적 특성은 안전성분석군과 유사하였으며, 고령자의 비율이 시험군 25.4%, 대조군 46.3%, 2차 추가접종간격도 시험군 288일, 대조군 133일임

6) 면역원성 평가결과

·Part H: mRNA-1273.222 50ug을 2차 추가접종 받는 대상자는 약 500명으로 평가가능한 시험대상자는 300명 (Protocol am전 400명, 240명)

① 오미크론BA.4/5 대응 중화항체가 결과

• PPIS-Negative 분석군에서 오미크론 BA.4/5 대응 중화항체가 결과

- PPIS-Negative 대상자의 면역원성 결과 대조군 대비 시험군에서 오미크론 BA.4/5에 대한 중화항체가 증가비는

6.292(5.270, 7.511)배로 우월성을 입증함

② 우한주 대응 중화항체가 결과

• PPIS-Negative 분석군에서 우한주 대응 중화항체가 결과

- PPIS-Negative 대상자의 면역원성 결과 대조군 대비 시험군에서 우한주에 대한 중화항체가 증가비는 1.957(1.700, 2.253)배로 비열등성을 입증함

PP Negative	오미크론주 (BA.4/5)		우한주	
	시험군 (N=209)	**대조군** (N=259)	**시험군** (N=209)	**대조군** (N=259)
BL GMT [95%CI]	87.9 [72.2, 107.1]	136.1 [116.3, 159.3]	796.9 [678.7, 935.8]	1515.4 [1347.5, 1704.2]
D29 GMT [95%CI]	2324.6 [1921.2, 2812.7]	488.5 [427.4, 558.4]	7322.4 [6386.2, 8395.7]	5651.4 [5055.7, 6317.3]
GMT 비 [95%CI]	**6.292** **[5.270,** 7.511]		**1.957** [**1.700**, 2.253]	
	시험군 (N=209)	**대조군** (N=257)	**시험군** (N=209)	**대조군** (N=257)
SRR(%) [95%CI]	90.9 [86.2, 94.4]	37.8 [31.9, 44.0]	80.4 [74.3, 85.5]	42.9 [36.7, 49.1]
SRR 차이 [95%CI]	**53.9** *[46.7, 61.2]*		**37.3** *[29.0, 45.6]*	

③ 결합항체가(D29)

- 접종 후 Day 29시점에 확인된 우한주 및 알파, 감마, 델타, 오미크론 BA.1 변이주에 대한 결합항체가의 GMR은 각각 1.753 (1.565, 1.963), 1.777 (1.590, 1.985), 2.025 (1.809, 2.267), 1.839 (1.658, 2.041), and 1.979 (1.765, 2.219)로 확인됨

④ 2차 유효성 평가변수

- 미제출

7) 안전성 평가결과

① 대상자 분포:

- 시험군과 대조군에서 차이를 보인 인구학적 특성은 연령비율, 2차 추가접종 간격임(시험군 289일, 대조군 134일)
- (Safety set) 65세 이상의 고령자 비율이 시험군에서 105명(20.5%), 대조군에서 150명(39.9%)

② 투여간격 (Interim)

- 2차 추가접종으로 mRNA-1273.214 vaccine 50ug을 투여받은 파트H(mRNA-1273.222)(511명)에 대한 반응원성 및 안전성 결과

• 파트 H(mRNA-1273.222) : 1차 추가접종 후 2차 추가접종까지의 기간은 중앙값 289일, 추적관찰 기간은 37일(5~45일)

③ Solicited ARs : 백신 접종 후 7일 동안 추적관찰

- 예측된 국소반응 : injection site pain, injection site erythema(redness), injection site swelling/ induration(hardness), axillary(underarm) swelling or tenderness ipsilateral to the side of the injection

- 예측된 전신반응: headache, fatigue, myalgia (muscle aches all over the body), arthralgia (joint aches in several joints), nausea/vomiting, chills, and fever (oral temperature)
- 전체 국소·전신반응의 발현빈도는 mRNA-1273.214백신 및 기존백신의 전체 빈도 및 Grade 3 대상자가 다소 높았으며, 전신반응의 지속기간도 기 제출된 자료결과보다 긴 것으로 확인됨. 허나 그 차이가 크지 않고 대부분의 예측된 이상반응은 반응원성에 기인한 증상들이 대부분이며 Grade 4사례는 없었음

• 감염여부에 따른 예측된 이상반응의 발현빈도
- 감염여부에 상관없이 유사한 예측된 이상반응 발현빈도를 보임. 피로와 근육통에서 감염이력이 없는 대상자에서 다소 높게 확인되었으나, 그 차이는 미비함
- 추가접종 전 감염여부에 따른 Solicited adverse Reactions 차이는 없었음

• 연령에 따른 발현빈도
- 기존 백신에서 확인된 바와 동일하게 고연령 대상자에서 젊은 성인군보다 반응원성에 기인한 증상의 발현 빈도는 낮게 확인됨

④ Unsolicited AE
- 추적관찰기간 중앙값 : 파트H(mRNA-1273.222) 37일
- 대조군(파트F)에 대한 안전성정보 미제출
- 파트H(mRNA-1273.222; BA.4/5 2가백신) 에서 data cut-off 시점까지 확인된 Grade 4사례는 없었으며, Grade 3사례(1.0%)와 약물과 연관된 사례(7.8%)는 대부분 반응원성에 기인한 이상사례였음
- 파트F(mRNA-1273; 기존백신)에서 data cut-off 시점까지 확인된 Grade 4사례는 없었으며, Grade 3사례(확인x)와 약물과 연관된 사례(5.6%)는 대부분 반응원성에 기인한 이상사례였음

• TEAE (추가접종 후 28일까지 수집된 이상반응)
- 백신접종과 관련없이 가장 빈번하게 보고된 unsolicited TEAEs(28일 이내)는 116명/176건으로 피로(22/511명(4.3%)), 두통(15/511명(2.9%)), COVID-19(11/511명(2.2%)), 리노바이러스 감염 및 상기도감염(각각 7/511명(1.4%)) 관절통, 근육통, 요도감염(각각 5/511명(1.0%))으로 그 외 TEAE는 1%미만이었음
- Data cutoff시점까지 확인된 unsolicited TEAEs(28일 이내)는 129명/196건으로 28일 이내에 보고된 안전성 프로파일과 유사하였음

• 백신과 연관된 TEAE
- 28일까지 보고된 백신과 연관된 이상반응은 총 40명/57건(7.8%)
- 대부분의 백신 이상반응은 반응원성에 기인함. 투여 후 28일까지 보고된 약물이상반응은 피로(22/511명(4.3%)), 두통(12/511명(2.3%)), 관절통, 근육통(각각 5/511명(1.0%))이었음. cutoff시점까지 보고된 약물이상반응은 동일함

• MAAEs
- MAAE : 예정에 없는 병원방문으로 이어지는 AEs
- 가장 많이 보고된 MAAEs는 COVID-19 감염 및 상기도 감염
- 연구자에 의해 백신접종과 관련있음으로 28일 이내에 보고된 MAAEs는 없음

• 임상시험을 중단시킨 AE
- 임상시험을 중단한 사례는 총 4명(0.4%)으로 2명 동의철회, lost to follow-up과 사망이 각 1명씩 보고됨

• **사망**

- 사망사례는 1건(거미막하출혈)으로 백신과 연관성없음으로 평가됨
- cutoff시점 이후 1명의 사망사례가 추가적으로 보고되었으며 원인불명으로 백신과 연관성 없음

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- 해당없음

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

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 2차 추가접종 후 Day 29일 시점에 확인된 오미크론 BA.4/5에 대한 중화항체 반응이 기존백신대비 유의적으로 확인됨
  - mRNA-1273.222백신의 기존백신(mRNA-1273) 대비 오미크론 BA.4/5에 대한 백신의 우월성이 입증됨. 오미크론 BA.4/5에 대한 중화항체가의 GMR은 6.292(95% CI: 5.27, 7.51), SRR차이는 53.9% (46.7, 61.2) (based on pre-booster baseline)
  - mRNA-1273.222백신의 기존백신(mRNA-1273) 대비 우한주에 대한 백신의 비열등성이 입증됨. 우한주에 대한 중화항체가의 GMR은 1.957(95% CI: 1.70, 2.253), SRR차이는 37.3% (29.0, 45.6) (based on pre-booster baseline)
- 결합항체 면역반응: 우한주 및 변이주(알파, 감마, 델타, 오미크론BA.1)에 대한 결합항체는 기존백신 대비 이 약의 수치가 상대적으로 높게 관찰되어 변이주에 대한 면역반응이 기존백신의 결과값을 상회함

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 국소이상반응은 대부분 경증(329/508명(64.9%))으로 반응은 일시적이었으며, 반응 기간 중앙값은 3.0일로 가장 빈번하게 통증(418/507명(82.4%)), 겨드랑이 부종 또는 압통(106/507명(20.9%))이 보고됨
- 국소이상반응 Grade 3(28/508명(5.5%))은 대부분 통증(20/508명(3.9%) 사례로, Grade 4 국소반응은 없음
- 전신이상반응은 대부분 경증·중등증(Grade 1(172/508명(33.9%)), Grade 2(165/508명(32.5%)))으로 반응 기간 중앙값은 2.0일이었음. 가장 빈번한 전신이상반응은 피로(304/508명(59.8%)),두통(249/507명(49.1%)), 근육통(235/507명(46.4%))으로 보고됨
- 전신이상반응 Grade 3(35/508명(6.9%))으로 대부분 근육통(20/507명(3.9%). Grade 4 전신반응은 없음
- 기존백신 및 BA.1 2가백신에 비해 국소/전신이상반응의 비율이 다소 높았으며, 특히 주사부위 통증과 두통사례가 다수 보고됨
- 중증이상사례(Grade 3)는 5명(1.0%)으로 피로 2명(0.4%), 빈혈 1명(0.2%), 거미막하출혈 1명(0.2%), 협심증유사증상 1

명(0.2%)보고됨. 이 중 피로사례가 백신과 연관성이 있었으며, cutoff시점을 기준으로 해소됨

- 임상시험을 중단시킨 이상반응 사례는 없었음
- 백신과 연관된 이상반응은 대부분 반응원성 증상으로, 대부분 경증에서 중등증이었음. 백신과 연관된 이상반응(cutoff시점까지)은 총 40/511명(7.8%)으로 피로 22/511명(4.3%), 두통 12/511명(2.3%), 근육통과 관절통 5/511명(1.0%)순이었음
- 연구자에 의해 백신접종과 관련있음으로 28일 이내에 보고된 MAAEs는 없음. 가장 빈번하게 보고된 사례는 COVID-19감염(16명(3/1%))이었음
- Data cutoff시점까지 보고된 SAE는 3명/4건(0.6%)으로 거미막하출혈, 협심증유사증상 및 실신, 빈혈사례가 보고되었으며 백신과의 연관성은 보고되지 않음
- 사망사례는 cutoff시점까지 1명(70세흑인남성)으로 거미막하출혈로 인한 사망으로 보고되었으며, cutoff시점 이후 추가적으로 1명(원인불명)이 보고됨
- 파트 H에서 cutoff기간까지 확인된 SMQ(Narrow and Broad)분석시 허혈성심장병 1/511명(0.2%), 심부정맥 2/511명(0.4%), 심근병증 1/511명(0.2%), 중추신경계 혈관장애 1/511명(0.2%), 과민증 4/511명(0.8%), 혈관부종 1/511명(0.2%), 청력 및 전정장애 1/511명(0.2%), 조혈세포감소증 1/511명(0.2%), 말초신경병증 2/511명(0.4%) 등이 보고됨
- 파트 H에서 심근염 및 심장막염에 대한 사례는 없었음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 오미크론 BA.4/5 2가백신은 기존백신 대비 변이주 및 우한주에 대한 면역반응이 상대적으로 높게 확인되었으며, 기존 허가된 백신 임상에서 확인된 이상반응과 유사한 결과를 보임

6.6. 가교자료

- 허가 후 제출 조건

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 2차 추가접종 후 Day 29일 시점에 확인된 오미크론 BA.4/5에 대한 중화항체 반응이 기존백신대비 유의적으로 확인됨
  - mRNA-1273.222백신의 기존백신(mRNA-1273) 대비 오미크론 BA.4/5에 대한 백신의 우월성이 입증됨. 오미크론 BA.4/5에 대한 중화항체가의 GMR은 6.292(95% CI: 5.27, 7.51), SRR차이는 53.9% (46.7, 61.2) (based on pre-booster baseline)
  - mRNA-1273.222백신의 기존백신(mRNA-1273) 대비 우한주에 대한 백신의 비열등성이 입증됨. 우한주에 대한 중화항체가의 GMR은 1.957(95% CI: 1.70, 2.253), SRR차이는 37.3% (29.0, 45.6) (based on pre-booster baseline)
- 국소이상반응은 대부분 경증(329/508명(64.9%))으로 반응은 일시적이었으며, 반응 기간 중앙값은 3.0일로 가장 빈번하게 통증(418/507명(82.4%)), 겨드랑이 부종 또는 압통(106/507명(20.9%))이 보고됨
- 국소이상반응 Grade 3(28/508명(5.5%))은 대부분 통증(20/508명(3.9%) 사례로, Grade 4 국소반응은 없음
- 전신이상반응은 대부분 경증·중등증(Grade 1(172/508명(33.9%)), Grade 2(165/508명(32.5%)))으로 반응 기간 중앙값은 2.0일이었음. 가장 빈번한 전신이상반응은 피로(304/508명(59.8%)),두통(249/507명(49.1%)), 근육통(235/507명(46.4%))으로 보고됨
- 전신이상반응 Grade 3(35/508명(6.9%))으로 대부분 근육통(20/507명(3.9%). Grade 4 전신반응은 없음
- 기존백신 및 BA.1 2가백신에 비해 국소/전신이상반응의 비율이 다소 높았으며, 특히 주사부위 통증과 두통사례가 다수 보고됨
- 중증이상사례(Grade 3)는 5명(1.0%)으로 피로 2명(0.4%), 빈혈 1명(0.2%), 거미막하출혈 1명(0.2%), 협심증유사증상 1명

(0.2%)보고됨. 이 중 피로사례가 백신과 연관성이 있었으며, cutoff시점을 기준으로 해소됨

- 임상시험을 중단시킨 이상반응 사례는 없었음
- 백신과 연관된 이상반응은 대부분 반응원성 증상으로, 대부분 경증에서 중등증이었음. 백신과 연관된 이상반응(cutoff시점까지)은 총 40/511명(7.8%)으로 피로 22/511명(4.3%), 두통 12/511명(2.3%), 근육통과 관절통 5/511명(1.0%)순이었음
- 본 품목은 기존백신 대비 BA.4/5 변이주에 대한 우월성을 입증하였으며, 새롭게 확인된 안전성관련 이슈가 없으므로 제출된 자료들을 근거로 하여 이 약의 품목허가는 인정 가능함. 다만, 장기 안전성 결과에 대하여 지속적인 모니터링이 필요함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 긴급사용승인('22.08.31.) 등

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 스파이크박스주 및 스파이크박스2주(엘라소메란, 이멜라소메란)와의 비교 자료 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	모더나코리아(주)	**허가일**	2023.09.27.
제품명	스파이크박스듀오2주(엘라소메란, 다베소메란)(사스코로나바이러스-2 mRNA백신)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	ver5.1('23.06.01.)
주성분 및 함량	0.65 밀리리터(1 바이알) 중 • 사스코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(엘라소메란) (숙주: DIG315, 벡터: PL-022856) 0.0325 밀리그램 • 사스코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(다베소메란) (숙주: DIG315, 벡터: PL-030872) 0.0325 밀리그램		
효능·효과	18세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나19의 예방		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
심근염 심장막염	· 일반적인 의약품감시활동 · 추가적인 의약품감시활동	· 첨부문서(안) · 전문가용 설명자료 · 환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
백신 관련 호흡기 질환 악화를 포함한 백신 관련 코로나19 악화	· 일반적인 의약품감시활동 · 추가적인 의약품감시활동	· 해당없음
3. 중요한 부족정보		
임부 및 수유부에서의 사용	· 일반적인 의약품감시활동 · 추가적인 의약품감시활동	· 첨부문서(안) · 환자용 사용설명서
장기 안전성		· 해당없음
면역이 저하된 자에서의 사용		· 첨부문서(안) · 환자용 사용설명서 · 전문가용 사용설명서
다른 백신과의 상호작용		· 첨부문서(안) · 환자용 사용설명서 · 전문가용 사용설명서
조절되지 않는 기저질환을 동반한 환자에서의 사용 (예. 당뇨병, 만성 폐쇄성 폐질환,		· 해당없음

만성 신경질환, 심혈관계질환)		
자가면역 또는 염증성 질환을 가진 환자에서의 사용		· 해당없음