의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2022.08.24.</td><td>접수번호</td><td>20220160222</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">스파이크박스2주(엘라소메란,이멜라소메란)(사스코로나바이러스-2 mRNA 백신)</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(이멜라소메란)(숙주: DIG315, 벡터: PL-028274)</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 : 바이알(3.2 밀리리터) 중
・사스코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(엘라소메란)(숙주: DIG315, 벡터: PL-022856) 0.16 밀리그램
・사스코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(이멜라소메란)(숙주: DIG315, 벡터: PL-028274) 0.16 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">12세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나19의 예방</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">1. 투여용량
이 약의 투여 용량은 아래 표 1을 참조한다.
표 1: 이 약의 추가접종에 대한 투여 용량 (‘사용상의주의사항 4. 일반적 주의’와 ’ 12. 전문가를 위한 정보, 1) 약리작용’ 참조)
<table><tr><td>접종 종류</td><td>이 약(2가 백신) 용량</td></tr><tr><td>추가접종
스파이크박스주 또는 허가된 다른 코로나 19 백신으로 기초접종 및 이전의 추가접종을 받은 후 최소 3개월 이후에 투여할 수 있다.</td><td>12세 이상
0.5 mL (50 마이크로그램)</td></tr></table>
2. 투여방법
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.</td></tr>
<tr><td>최종</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2022.10.07.</td></tr>
</table>

허가 사항	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		-		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	김남수 첨단제품허가담당관, 남주선 연구관, 정모아 주무관
심사부서		혁신제품심사팀 등	심사담당자	(안유) 김희성 과장, 김지현 연구관, (장정인 연구관), 박지영 연구관 (품질) 김희성 과장, 김지현 연구관, 김용국 연구관, 손상현 주무관 (위해성관리계획) 김은주 과장, 김영림 연구관, (이진영 주무관), 권도연 주무관 (시험법) 손경희 과장, 임종미 연구관, (조미란 주무관), 문명숙 주무관
GMP* 평가부서		서울청 의약품안전관리과	GMP 담당자	이윤제 과장, 양지은 주무관, 강성각 심사원 (※실태조사자: 경인청 의료제품실사과 설혜린 심사원, 강상호 주무관, 김준규 과장)

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가심사 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(근육주사 시 출혈이 있을 수 있으므로 주의하여 투여해야 한다.) 3. 약물이상반응 1) 안전성 자료 요약 (1) 18세 이상 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 수일내에 소실되었다. 이상사례 발현빈도 및 중증도는 1회 투여시 보다 2회 투여시에 더 증가하였고, 고령자(65세 이상)에서 반응원성 사례의 빈도가 약간 더 낮았다.

(2) 이 약(2가 백신)의 추가접종 (2차)

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

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 기관계 분류	빈도	이상사례
혈액 및 림프계	매우 흔하게	림프절병증[1)]
면역계	빈도 불명	아나필락시스 과민증
신경계	매우 흔하게	두통
	흔하지않게	졸음
	드물게	급성 말초 안면마비[2)] 감각저하 지각이상
심혈관계	매우 드물게	심근염 심장막염
위장관	매우 흔하게	오심/구토
	흔하게	설사
피부 및 피하 조직	흔하게	발진
	빈도 불명	다형 홍반
근골격 및 결합 조직	매우 흔하게	근육통 관절통
전신 및 투여 부위 병태	매우 흔하게	주사 부위 압통 피로 오한 발열 주사부위 종창 주사 부위 홍반
	흔하게	주사 부위 두드러기 주사 부위 발진 주사부위반응지연[3)]
	흔하지 않게	주사 부위 소양증

	드물게	안면종창[4]
	빈도 불명	접종받은 사지의 광범위한 종창

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) 반응 발생일 중앙값 초회 투여 후 9일, 2차 투여 후 11일. 반응 기간 중앙값 초회 투여 및 2차 투여 모두 4일
4) 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 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

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 심낭염

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 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 필요

하다.

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. 그러나 '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 출생 후 발달과 관련하여 직접적 또는 간접적인 유해영향이 나타나지 않았다. 임신 중 이 약의 투여는 모체 및 태아에 대한 잠재적 유익성이 잠재적 위험을 상회하는 경우에만 고려되어야 한다.

2) 수유부
이 약이 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다.

3) 수태능
동물 시험에서 생식독성과 관련된 직접적 또는 간접적 유해영향을 나타내지 않았다.

7. 소아 및 청소년에 대한 투여
18세 미만의 소아 및 청소년에 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(0.5mL)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 0.5mL를 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(0.5mL)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 (-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.

○ 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) 18세 이상 대상자에서의 스파이크박스2주의 추가접종(2차)

이 연구는 18세 이상의 성인을 대상으로 이 약(스파이크박스2주)(2가 백신)의 추가접종에 대한 안전성, 반응원성 및 면역원성을 평가하기 위한 공개-라벨 시험으로 현재 진행중인 2/3상 임상 연구이다(mRNA-1273-P205). 이 연구에는 이 약을 2차 추가접종 받은 시험대상자 437명과 스파이크박스주를 2차 추가접종 받은 377명이 포함되었다.

이 연구의 파트 G는 이전에 스파이크박스주로 기초접종 2회(100 마이크로그램)와 추가접종(50 마이크로그램)을 받은 지 최소 3개월이 지난 대상자에게 이 약(2가 백신)으로 2차 추가접종하였을 때의안전성, 반응원성 및 면역원성을 평가하기 위한 연구이다. 이 연구의 파트 F의 대상자는 스파이크박스주로 2차 추가접종을 받았고, 이 약(2가 백신)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 97.5% 신뢰구간은 이 약(2가 백신)과 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)은 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)는 이 약(2가 백신)과 스파이크박스주 추가접종군에 대해 각각 2479.9 (2264.5, 2715.8)와 1421.2 (1283.0, 1574.4)이었고, 기하평균비(GMR, 97,5% 신뢰구간)은 1.75 (1.49, 2.04)로, 우월성 기준(97.5% 신뢰구간 하한 >1)을 만족하였다.

(2) 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 24개월간 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% CI2))
	대상자 수 (N)	코로나19 확진사례 (n)	대상자 수 (N)	코로나19 확진사례 (n)	
전체	14,134	11	14,073	185	94.1 (89.3, 96.8)
18 ~ 64세	10,551	7	10,521	156	95.6 (90.6, 97.9)
65세 이상	3,583	4	3,552	29	86.4 (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.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법: 밀봉용기, 냉동(-50℃~-15℃) 보관, 차광 보관
사용(유효)기간: 제조일로부터 9개월

1.3 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	’22.08.24.	’22.08.24.	’22.08.24.	’22.08.24.	해당없음
보완요청 일자	‘22.09.20.	’22.09.16.	’22.09.16.	‘22.09.20.	해당없음
보완접수 일자	‘22.09.29.	‘22.09.29.	‘22.09.29.	’22.09.30.	해당없음
재보완 요청일자	-	-	-	‘22.10.05.	해당없음
재보완 접수일자	-	-	-	‘22.10.05.	해당없음
최종처리 일자	‘22.10.07.	‘22.10.06.	‘22.10.06.	‘22.10.06.	해당없음

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준및시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정: 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] II. 자료제출의약품 8. 기타 따로 분류되지 않은 품목

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

4. 독성에 관한 자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 본 신청 건은 '우한주와 오미크론 변이주'가 혼합된 2가 백신(mRNA-1273.214) 허가 신청임
- 2가 백신 허가를 위하여 제출된 임상시험자료는 P205 임상의 파트G(mRNA-1273.214) 및 파트F(mRNA-1273)로서, 파트F(mRNA-1273)과 파트G(mRNA-1273.214)의 2차 추가접종을 비교평가하였음
- 2가 백신 2차 추가접종에 대한 근거자료로, 1차 접종 후 적어도 3개월 이후 2차 추가접종 후 1개월간의 면역원성 및 안전성을 비교하는 면역 가교 시험자료를 제출하였으며, 공동 1차 면역원성 평가변수로 GMR과 SRR의 차이를 평가하였음
- 주분석군인 PPSI-Negative 시험결과 오미크론변이주에 대한 GMR은 1.745(97.5% CI : 1.493, 2.040)로 비열성 만족 기준인 97.5% CI 하한 0.67 초과를 만족하였고, SRR 차이의 경우 1.5%(97.5% CI : -1.1, 4.0)로 비열성 만족 기준인 95% CI 하한 -10% 초과를 만족하였음. PPSI-Negative 시험결과 원형바이러스에 대한 GMR은 1.215(1.078, 1.370)로 비열성 만족 기준인 97.5% CI 하한 0.67 초과를 만족하였음. PPSI-Negative 시험결과(오미크론변이주) GMR은 97.5% CI 하한이 > 1으로 우월성을 입증함
- 안전성 평가결과, 추가접종 후 반응원성의 중증도는 경증 또는 중등증으로 대부분 2~3일 지속후 해소되었음
- 가장 빈번하게 보고된 국소반응은 통증, 겨드랑이 부종 또는 압통 순이었으며, 전신반응은 피로, 근육통, 두통 등의 순으로 보고되었음
- 추가접종 전 SARS-CoV-2 감염여부와 상관없이 파트F(mRNA-1273)과 파트G(mRNA-1273.214)군의 unsolicited TEAEs 양상은 유사하며, 보고된 사례들은 대부분 파트F(mRNA-1273)의 안전성 프로파일과 유사함. SAEs 및 severe TEAEs 발현율은 낮았으며, 새로이 발견된 안전성 이슈는 없었음
- 파트G(mRNA-1273.214)에서 백신접종과 관련있는 것으로 보고된 사례는 피로(9/437명(2.1%)), 관절통(6/437명(1.4%)), 두통(6/437명(1.4%))이었음. 파트F(mRNA-1273)에서 의해 백신접종과 관련있는 것으로 보고된 사례는 피로(11/377명(2.9%)), 관절통(6/377명(1.6%)), 근육통(6/377명(1.6%) 두통(6/437명(1.4%))이었음
- 기존 알려진 AE에서 추가접종 후 새롭게 보고된 AE는 없었으며 AESI 사례 없었음. 가장 흔한 백신접종 관련 Unsolicited TEAE는 두통, 관절통이었음. 추가접종후 1개월까지 수행한 SMQ 분석에서, 특이적 소견이나 새로운 안전성 이슈는 없었음
- 심근염/심장막염과 관련하여 새로이 확인된 사례는 없었음
- 안전성 평가결과 새로운 안전성 이슈는 없었으며 전반적으로 기존 평가된 안전성 프로파일과 유사하고 허용가능한 안전성 프로파일로 사료됨

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 스파이크박스2주(엘라소메란,이멜라소메란)(사스코로나바이러스-2 mRNA 백신)
- 신청 효능·효과 : 만 12세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나19의 예방
- 약리작용 기전 : mRNA 백신

1.2. 기원 및 개발경위

- 생략

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

2.1. 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(이멜라소메란)(숙주: DIG315, 벡터: PL-028274)

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(미생물한도, 삼투압)
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℃		

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	-20±5℃ -50~-30℃	바이알/유리	적합
가속	2-8℃		
가혹	25±2℃		

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

4.1. 독성시험자료 개요

• 신청 품목(mRNA-1273.214) 관련 독성시험자료 미제출

4.2. 독성시험자료 개별 요약

<table>
<tr><th>시험종류</th><th>종 및 계통</th><th>투여 방법</th><th>투여기간</th><th>용량 (mg/kg)</th><th>GLP 준수</th><th>study #</th></tr>
<tr><td rowspan="6">반복투여 독성시험</td><td rowspan="6">랫드 (SD)</td><td rowspan="6">근육내 주사 (I.M.)</td><td>1개월(3회 투여) 반복 투여 후 2주 회복 기간 (1, 15, 29일)</td><td>-시험물질: mRNA-1706
<table><tr><th rowspan="2">Group</th><th rowspan="2">용량 (μg/dose)</th><th colspan="2">본시험 (1M)</th><th colspan="2">회복기 (2주)</th></tr><tr><th>M</th><th>F</th><th>M</th><th>F</th></tr><tr><td>대조군 (PBS)</td><td>0</td><td>10</td><td>10</td><td>5</td><td>5</td></tr><tr><td rowspan="3">mRNA-1706</td><td>13</td><td>10</td><td>10</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>65</td><td>10</td><td>10</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>129</td><td>10</td><td>10</td><td>5</td><td>5</td></tr></table></td><td>○</td><td>5002045</td></tr>
<tr><td>1개월(3회 투여) 반복 투여 후 2주 회복 기간 (1, 15, 29일)</td><td>-시험물질: mRNA-1706
<table><tr><th rowspan="2">Group</th><th rowspan="2">용량 (μg/dose)</th><th colspan="2">본시험 (1M)</th><th colspan="2">회복기 (2주)</th></tr><tr><th>M</th><th>F</th><th>M</th><th>F</th></tr><tr><td>대조군 (PBS)</td><td>0</td><td>10</td><td>10</td><td>5</td><td>5</td></tr><tr><td rowspan="3">mRNA-1706</td><td>10</td><td>10</td><td>10</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>50</td><td>10</td><td>10</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>100</td><td>10</td><td>10</td><td>5</td><td>5</td></tr></table>-결과: 100μg/dose까지 내약성 우수함</td><td>○</td><td>502231</td></tr>
<tr><td>1개월(3회 투여) 반복 투여 후 2주 회복 기간 (1, 15, 29일)</td><td>-시험물질: mRNA-1653
<table><tr><th rowspan="2">Group</th><th rowspan="2">용량 (μg/dose)</th><th colspan="2">본시험 (1M)</th><th colspan="2">회복기 (2주)</th></tr><tr><th>M</th><th>F</th><th>M</th><th>F</th></tr><tr><td>대조군 (PBS)</td><td>0</td><td>10</td><td>10</td><td>5</td><td>5</td></tr><tr><td rowspan="3">mRNA-1653</td><td>10</td><td>10</td><td>10</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>50</td><td>10</td><td>10</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>150</td><td>10</td><td>10</td><td>5</td><td>5</td></tr></table></td><td>○</td><td>5002033</td></tr>
<tr><td>1개월(3회 투여) 반복 투여 후 2주 회복 기간 (1, 15, 29일)</td><td>-시험물질: mRNA-1893
<table><tr><th rowspan="2">Group</th><th rowspan="2">용량 (μg/dose)</th><th colspan="2">본시험 (1M)</th><th colspan="2">회복기 (2주)</th></tr><tr><th>M</th><th>F</th><th>M</th><th>F</th></tr><tr><td>대조군 (PBS)</td><td>0</td><td>10</td><td>10</td><td>5</td><td>5</td></tr><tr><td rowspan="3">mRNA-1893</td><td>10</td><td>10</td><td>10</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>30</td><td>10</td><td>10</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>96</td><td>10</td><td>10</td><td>5</td><td>5</td></tr></table></td><td>○</td><td>5002400</td></tr>
<tr><td>6주(4회 투여) 반복 투여 후 2주 회복 기간 (1, 15, 29, 43일)</td><td>-시험물질: mRNA-1647
<table><tr><th rowspan="2">Group</th><th rowspan="2">용량 (μg/dose)</th><th colspan="2">본시험 (6week)</th><th colspan="2">회복기 (2주)</th></tr><tr><th>M</th><th>F</th><th>M</th><th>F</th></tr><tr><td>대조군 (PBS)</td><td>0</td><td>10</td><td>10</td><td>5</td><td>5</td></tr><tr><td rowspan="3">mRNA-1647</td><td>8.9</td><td>10</td><td>10</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>27</td><td>10</td><td>10</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>89</td><td>10</td><td>10</td><td>5</td><td>5</td></tr></table></td><td>○</td><td>5002034</td></tr>
<tr><td>6주(4회 투여) 반복 투여 후 2주 회복 기간 (1, 15, 29, 43일)</td><td>-시험물질: mRNA-1443
<table><tr><th rowspan="2">Group</th><th rowspan="2">용량 (μg/dose)</th><th colspan="2">본시험 (6week)</th><th colspan="2">회복기 (2주)</th></tr><tr><th>M</th><th>F</th><th>M</th><th>F</th></tr><tr><td>대조군 (PBS)</td><td>0</td><td>10</td><td>10</td><td>5</td><td>5</td></tr><tr><td rowspan="3">mRNA-1443</td><td>9.6</td><td>10</td><td>10</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>29</td><td>10</td><td>10</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>96</td><td>10</td><td>10</td><td>5</td><td>5</td></tr></table></td><td>○</td><td>5002158</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th colspan="2">시험종류</th><th>종 및 계통</th><th>투여 방법</th><th>투여기간</th><th>용량 (mg/kg)</th><th>GLP 준수</th><th>study #</th></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td></td><td></td><td>8주(3회 투여) 반복 투여 후 2주 회복 기간 (1, 29, 57일)</td><td>-시험물질: mRNA-1273
<table><tr><th rowspan="2">Group</th><th rowspan="2">용량 (μg/dose)</th><th colspan="2">본시험 (8week)</th><th colspan="2">회복기 (2주)</th></tr><tr><th>M</th><th>F</th><th>M</th><th>F</th></tr><tr><td>대조군[1)]</td><td>0</td><td>10</td><td>10</td><td>5</td><td>5</td></tr><tr><td>mRNA-1273</td><td>40</td><td>10</td><td>10</td><td>5</td><td>5</td></tr></table>[1)] 20 mM Tris buffer with 8% sucrose, pH 7.4.</td><td>○</td><td>2308-245</td></tr>
<tr><td rowspan="4">생체외 유전독성</td><td rowspan="2">복귀돌연변이 검사</td><td>살모넬라균, 대장균</td><td>in vitro</td><td>67시간 29분 배양</td><td>-시험물질: SM-102
-0, 1.58, 5.0, 15.8, 50, 158, 500, 1,581, 5,000μg/plate
-대사활성계: S9(-/+) 사용
-음성대조군:1종(Ethanol)
-양성대조군:6종
-결과: 음성</td><td>○</td><td>9601567</td></tr>
<tr><td>살모넬라균, 대장균</td><td>in vitro</td><td>67시간 57분 배양</td><td>-시험물질: PEG2000-DMG(Sunbright GM-020)
-0, 1.58, 5.0, 15.8, 50, 158, 500, 1,581, 5,000μg/plate
-대사활성계: S9(-/+) 사용
-음성대조군:1종(DMSO)
-양성대조군:6종
-결과: 음성</td><td>○</td><td>9601035</td></tr>
<tr><td rowspan="2">포유동물 세포 미소핵 검사</td><td rowspan="2">사람 말초혈액 림프구</td><td rowspan="2">in vitro</td><td rowspan="2">4시간 및 24시간 배양</td><td>-시험물질: SM-102
-0, 163, 286, 500μg/mL
-음성대조군:1종(EtOH)
-양성대조군:3종
-결과: 음성</td><td>○</td><td>9601568</td></tr>
<tr><td>-시험물질: PEG2000-DMG(Sunbright GM-020)
-0, 53.3, 93.3, 163, 286, 500μg/mL
-음성대조군:1종(DMSO)
-양성대조군:3종
-결과: 음성</td><td>○</td><td>9601036</td></tr>
<tr><td rowspan="2">생체내 유전독성</td><td rowspan="2">생체내 포유동물 적혈구 미소핵 검사</td><td rowspan="2">랫드 (SD)</td><td rowspan="2">단일 (I.V.)</td><td rowspan="2">24시간 및 48시간 후 골수 채취</td><td>-시험물질: mRNA-1706(RNA/SM 102)
-M: 1.3/15.1, 2.6/30.1, 5.2/60.3mg/kg(n=3~5)
-F: 0.6/6.9, 1.3/15.1, 2.6/30.1mg/kg(n=3~5)
-결과: 약하게 골수 독성 있음
-MTD:암컷 2.6mg/kg, 수컷 5.2mg/kg</td><td>○</td><td>9800399</td></tr>
<tr><td>-시험물질: NPI luciferase mRNA(RNA/SM 102)
-0, 0.32/6.0, 1.07/20, 3.21/60 mg/kg(n=13)
-결과: 음성</td><td>×</td><td>AF87FU.125012NGLPICHBLT</td></tr>
<tr><td colspan="2">생식·발생 독성</td><td>랫드 (SD)</td><td>근육내 주사 (I.M.)</td><td>약 6주 (총 4회, 2주 간격)

(교미 전 28일·14일, 임신 후 1일·13일)</td><td>-시험물질: mRNA-1273
-코호트1: Cesaearan-Sectioning Phase
-코호트2: Natural Delivery Phase
<table><tr><th rowspan="2">Group</th><th rowspan="2">용량 (μg/dose)</th><th colspan="2">코호트1</th><th colspan="2">코호트2</th></tr><tr><th>M</th><th>F</th><th>M</th><th>F</th></tr><tr><td>대조군[1)]</td><td>0</td><td>-</td><td>22</td><td>-</td><td>22</td></tr><tr><td>mRNA-1273</td><td>100</td><td>-</td><td>22</td><td>-</td><td>22</td></tr></table>[1)] 20mM Tris, 8.7%(w/v) sucrose, and 10.7mM sodium acetate</td><td>○</td><td>20248897</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>시험종류</th><th>종 및 계통</th><th>투여 방법</th><th>투여기간</th><th>용량 (mg/kg)</th><th>GLP 준수</th><th>study #</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>-결과: F1 세대의 늑골 결절이 증가함</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>기타독성학 (면역원성 및 독성학시험)</td><td>랫드 (SD)</td><td>근육내 주사 (I.M.)</td><td>5주 반복 (2회 투여)</td><td>-시험물질: mRNA-1273
<table>
<tr><th rowspan="2">Group</th><th rowspan="2">용량 (μg/dose)</th><th colspan="2">본시험 (5week)</th></tr>
<tr><th>M</th><th>F</th></tr>
<tr><td>대조군[1)]</td><td>0</td><td>5</td><td>5</td></tr>
<tr><td rowspan="3">mRNA-1273</td><td>30</td><td>5</td><td>5</td></tr>
<tr><td>60</td><td>5</td><td>5</td></tr>
<tr><td>100</td><td>5</td><td>5</td></tr>
</table>
1) 20mM Tris, 8.7%(w/v) sucrose, and 10.7mM sodium acetate
-결과: 100μg/dose까지 내약성 있음</td><td>×</td><td>2308-123</td></tr>
</table>

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- 해당사항 없음

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

- SM-102 포함 LNP 제제의 잠재적 독성을 평가하기 위하여 다양한 종류(mRNA-1706, mRNA-1653, mRNA-1893, mRNA-1647, mRNA-1443)의 백신의 반복투여독성시험 6건이 실시되었으며, 관찰된 다른 변화들은 백신의 면역 반응 유도 및 투여 부위의 염증에 따른 변화들로 백신에서 흔히 기대되는 변화들이고 회복기간 후에 모두 회복되거나 회복경향을 보임. mRNA-1723 백신 제제의 반복투여 독성시험은 1건으로 수행되었으며, 이는 랫드에 40μg/dose으로 3회 근육투여한 후 2주간 회복기를 두었음. 그 결과, 백신의 면역 반응 유도 및 심각한 전신독성을 의심할 만한 결과는 관찰되지 않았음.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- SM-102 및 PEG2000-DMG의 세균 복귀돌연변이, 포유 동물세포(*in vitro*)를 이용한 소핵검사 및 동물을 이용한(*in vivo*) 적혈구 소핵시험을 종합적으로 검토한 결과, 변이원성을 나타내지 않음.

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

- mRNA-1273을 임신한 랫드에 근육 주사한 결과, F1세대에 늑골 결절이 통계적으로 유의하게 증가되었지만 이는 생존과 성장에 영향을 미치지 않았음. 또한, mRNA-1273의 항체는 모체 및 태자에게 전달됨.

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- 백신 비임상 평가에 관한 WHO 가이드라인(WHO, 2005)에 의거할 때 백신 항원에는 발암성 연구가 요구되지 않음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

- (면역원성) mRNA-1273를 랫드에 0, 30, 60, 100μg/dose로 1, 22일에 근육 투여한 결과, 모든 투여량 수준에서 10^6이상의 측정된 IgG 항체 역가를 나타냈으며, 백신의 면역 반응 유도 및 투여 부위의 염증에 따른 변화들이 관찰되었으며, 심각한 전신독성을 의심할 만한 결과는 없었으며, 최대 100μg/dose까지 내약성이 양호함. 다만, 수컷에서 적혈구 질량의 경미한 감소 및 RDW 증가, 평균 포도당도에서 약간 증가되었기에 암수컷 차이가 있어 보임.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 변이주에 대한 별도의 독성시험 미제출하였으나 보완자료를 통하여 독성시험 미제출 사유에 대한 타당한 근거를 제시하였으며, WHO 가이드라인(2021)에서 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 판단된다는 것을 고려하여 변이주에 대한 반복독성시험의 미제출이 인정 가능함.

- mRNA-1273 및 SM-102 함유 LNP로 제조된 백신과 관련된 독성은 주사부위의 국소 염증 및 근육 투여 백신으로 예상되는 일관성 있는 전신 염증 및 면역체계 반응과 일치하였음. 또한, 변이원성을 나타내지 않았으며, mRNA-1273의 항체는 모체 및 태자에게 전달됨. 면역원성 시험 결과, 10^6이상의 측정된 IgG 항체 역가를 나타냄.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

시험유형	동물종	시험물질, 투여용량	투여방법	GLP 여부	시험 번호
마우스에 1차 접종 후 백신의 면역원성 평가	마우스 (BALB/c)	PBS 대조 mRNA-1273 mRNA-1273.529 mRNA-1273.214	1차 시리즈: 시험약 1 μg을 약 3주 간격으로 2회 IM 투여	×	MOD-5156
	마우스 (BALB/c)	PBS 대조 mRNA-1273 mRNA-1273.529 mRNA-1273.214	IM: 각 시험약 0.25 μg을 1일, 22일(1차접종), 50일(추가접종1), 78일(추가접종2)	×	MOD-5019
마우스에 1차 접종 및 추가 접종 후 면역원성과 공격시험	마우스 (K18-hACE2)	mRNA 대조 mRNA-1273(0.1, 5 μg)	3주 간격으로 0.1 μg 또는 5 μg mRNA 대조군 또는 mRNA-1273을 2회 투여(1일 21일)	×	WASHU-01-MOD-5020
	마우스 (K18-hACE2)	mRNA 대조 mRNA-1273(0.25, 5 μg/추가접종: 1 μg)	1차 접종: 0.25 μg 또는 5 μg mRNA-1273(0일, 21일) 추가 접종: 1 μg 추가 투여(134일/156일)		
	마우스 (BALB/c)	PBS 대조 mRNA-1273 mRNA-1273.529(0.1, 1 μg)	0.1, 1 μg 투여(1일, 22일)		
	마우스 (129S2)	mRNA 대조 mRNA-1273(5, 0.25 μg) mRNA-1273.529(1 μg)	1차 접종: 5, 0.25 μg 추가 접종: 1 μg(98/99일) (mRNA-1273.529)		
히말라야 원숭이에 공격시험	NHP 히말라야 원숭이	mRNA-1273(1차 접종 100μg) mRNA-1273.529(추가접종: 50μg)	4주동안 2회 투여 후 9개월 뒤(41주차)에 50 μg mRNA-1273 또는 mRNA-1273.529 투여 후 2주 뒤(43주)에 혈액분석	×	VRC-20-857

5.2. 효력시험

- mRNA-1273 은 주요 VOC 에 대한 저중화 및 낮은 보호 결과로 이어진 반면, mRNA-1273.529 는 BA.1을 보다 강력하게 중화시킴. 그러나 mRNA-1273.529는 다른 비 BA.1 변이, 원형종 SARS-CoV-2 계통에 대해서는 중화가 낮았음. mRNA-1273.214 같은 2가 백신은 비임상시험에서 교차 변이 중화가 더 크다는

것을 보여줌. mRNA-1273.529와 mRNA-1273.214 모두 BA.1 과 BA.2 중화, 보호 및 항원 반응성 B 세포에 대해 mRNA-1273 와 동등하거나 보다 개선됨을 보여줌.

5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험) (CTD 4.2.1.2 및 CTD 4.2.1.3)

- 해당사항 없음.

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

- 흡수, 분포, 대사 및 배설 시험이 수행되지 않음. 신장 및 간 제거 경로를 통해 제거된 에스테르 가수분해와 β 산화 대사체가 포함됨. 에스테르 가수분해와 β 산화 산물은 소변(TIC >99%)과 담즙(TIC 약 70%) 모두에서 검출된 모든 SM-102 대사체의 대부분을 차지했으며 나머지는 무손상 SM-102로 구성됨. 저분자 무게, 친수성 대사체는 혈장과 담즙의 보다 크고 보다 소수성인 대사체에 비해 소변에서 비교적 다량(약 10 배)으로 검출됨.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 효력시험과 관련하여, 전반적으로 마우스와 비영장류에서 mRNA-1273, mRNA-1273.529 백신 면역화를 통해 SARS-CoV-2 표면 단백질에 대한 결합항체, 중화 활성 및 면역반응(사이토카인 및 케모카인)의 개선을 확인할 수 있으며, mRNA-127.214 다가 백신의 효력을 유추할 수 있음.
- 흡수·분포·대사·배설시험과 관련하여, mRNA-1273과 동일한 LNP 조성으로 제형화된 mRNA-1647을 사용한 분포시험을 진행함. 혈액 및 조직을 채취하여 multiplex bDNA assay 방법으로 mRNA를 검출하였음. 그 결과 mRNA-1647의 6개 구성물 농도는 혈장 및 조직에서 1:1:1:1:1:1 비율로 검출됨. 랫드에서 mRNA 농도는 주사 부위(근육)에 이어 근위(슬와) 및 원위(액와)림프절에서 관찰되며, 이는 mRNA 분포가 림프계를 통하는 것을 알 수 있음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- Protocol 및 Interim CSR에서 GCP Compliance 선언함

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 1편(2/3상 1편)의 중간분석 결과
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 mRNA1273-P205임

6.3. 생물약제학시험

- 임상개발 프로그램에서 혈청 상태 및 면역원성(체액성, 세포성) 분석법은 밸리데이션되었음

6.4. 임상약리시험

- 해당없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	시험번호	시험명	시험대상자, 투여군	용법·용량
2/3상	mRNA-1273-P205	18세 이상 성인을 대상으로 스파이크박스2가백신 2차 추가접종의 안전성, 반응원성 및 면역원성을 평가하기 위한 공개, 제2/3상 임상시험	18세 이상 건강 성인	근육주사 1회

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

• 2/3상 임상시험(mRNA-1273-P205) 1편이 수행되었음

1) 시험개요

- (파트G(mRNA-1273.214)) 파트F(mRNA1273)으로 기본접종 및 1차 추가접종을 마친 대상자에 대해 2차 추가접종으로 mRNA-1273.214 백신투여
- (파트F(mRNA-1273)) cohort 2) 파트F(mRNA1273)으로 기본접종 및 1차 추가접종을 마친 대상자에 대해 2차 추가접종으로 파트F(mRNA1273) 투여
  ＊Days 8, 15, 29, 91, 181, and 366(EoS)에서의 안전성 및 면역원성 비교
- baseline 및 Day 29에 SARS-CoV-2 antibody 여부 확인

2) 평가변수 및 평가항목(Part G 및 F)

① 1차 평가변수 : Day 8, 15, 29, 91, 181, 366 시점 안전성 및 면역원성 비교

- 안전성(7일 이내 solicited AE, 28일 이내 unsolicited AE, 시험 전체기간 동안 MAAE/SAE 등)
- Day 29 및 91에서의 오미크론에 대한 면역원성 결과(GMT, SRR)

· 원형 SARS-CoV-2에 대한 GMR에 근거한 50μg mRNA-1273의 2회차 추가접종 대비 50μg mRNA-1273.214의 2회차 추가 접종 항체반응 비열등성

· 오미크론에 대한 GMR 근거한 50μg mRNA-1273의 이차 추가 접종 분량 대비 50μg mRNA-1273.214의 2회차 추가 접종 항체 반응 비열등성

· 오미크론에 대한 SRR 차이에 근거한 50μg mRNA-1273의 2회차 추가 접종 대비 50μg mRNA-1273.214의 2회차 추가 접종의 항체반응 비열등성

· 오미크론 GMR에 근거한 50μg mRNA-1273의 2회차 추가 접종 대비 50μg mRNA-1273.214의 2회차 추가 접종 항체반응 우월성

② 2차 평가변수

- 시험기간 동안 오미크론에 대한 면역원성 결과(GMT, SRR)

2) 대상 환자

- (주요 선정기준)

: 18세 이상 남녀

: 기초접종 후 적어도 6개월 경과, 또는 mRNA-1273-P205 study 참여 적어도 3개월 전 1차 추가접종을 받은 참여자

- (주요 제외기준)

: 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

: 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)

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

: 스크리닝 3개월이내에 혈액치료 또는 면역글로불린 투여자

3) 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 a) 계획대로 백신을 접종한 시험대상자 b) 추가접종 전 및 Day 29에 중화항체 결과가 있는 시험대상자 1) 파트A : Beta(B.1.351) 변이주에 대한 결과가 있는 시험대상자 2) 파트F(mRNA-1273.214) 및 G : Omicron(B.1.1.529) 변이주에 대한 결과가 있는 시험대상자 c) 임상 시험결과에 영향을 주는 중요한 계획서 위반이 없는 시험대상자 d) 이전에 HIV infection 이력이 없는 시험대상자
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

4) 면역원성 평가 결과

(1) Omicron 및 Ancestral

<Omicron>

	omicron					
	PPSI (표11)		**PPSI-Negative (표10)**		PPSI-Positive (표12)	
antibody:PsVNA nAb ID50	partG	partF	**partG**	**partF**	partG	partF
pre-booster(n)	**428**	**367**	**334**	**260**	**94**	**98**
GMT(95% CI)	432.051 (372.466, 501.168)	511.984 (433.386, 604.836)	**298.127 (258.753, 343.492**	**332.023 (282.047, 390.854)**	1614.640 (1149.671, 2267.658	1558.360 (1088.941, 2230.136
Day 29(n)	428	367	**334**	**260**	94	98
Observed GMT (95% CI)	3070.379 (2685.375, 3510.581	1932.785 (1681.186, 2222.037	**2372.424 (2070.634, 2718.200**	**1473.462 (1270.849, 1708.379**	7676.226 (5618.245, 10488.050)	3885.596 (2877.774, 5246.367
Observed GMFR (95% CI)	7.107 (6.484, 7.789	3.775 (3.422, 4.165)	**7.958 (7.181, 8.819)**	**4.438 (3.971, 4.960)**	4.754 (3.954, 5.716)	2.493 (2.058, 3.021)
GMR (97.5% CI)	1.781 (1.557, 2.037)		**1.745 (1.493, 2.040)**		1.898 (1.499, 2.403)	
Seroreponse(N1)	**380**	**342**	**333**	**258**	**47**	**76**
SRR(%) (95%CI)	380(100) (99.0, 100.0)	340(99.4) (97.9, 99.9)	**333(100) (98.9, 100.0)**	**256(99.2) (97.2, 99.9)**	47(100) (92.5, 100.0)	76(100) (95.3, 100.0)
Difference in seroresponse rates (97.5%)	1.2 (-1.3, 3.7)		**1.5 (-1.1, 4.0)**		0 (-, -)	

<Ancestral>

	Ancestral					
	PPSI		PPSI-Negative		PPSI-Positive	
antibody:PsVNA nAb ID50	partG	partF	partG	partF	partG	partF
pre-booster(n)	428	367	334	260	94	98
GMT(95% CI)	1603.353 (1420.264, 1810.045	1944.781 (1725.353, 2192.116)	1266.743 (1120.190, 1432.469	1520.998 (1352.766, 1710.151	3703.953 (2793.198, 4911.670	3637.972 (2742.046, 4826.629)
Day 29(n)	428	367	334	260	94	98
Observed GMT (95% CI)	6619.010 (5941.728, 7373.494	6047.489 (5465.873, 6690.994)	5977.257 (5321.897, 6713.320	5649.331 (5056.848, 6311.231))	9509.727 (7345.948, 12310.856	7003.503 (5592.574, 8770.390)
Observed GMFR (95% CI)	4.128 (3.840, 4.438)	3.110 (2.877, 3.361)	4.719 (4.358, 5.109	3.714 (3.420, 4.034)	2.567 (2.245, 2.936)	1.925 (1.649, 2.247)
GMR (97.5% CI)	1.237 (1.117, 1.369)		1.215 (1.078, 1.370		1.272 (1.070, 1.512)	
Seroreponse(N1)	383	347	334	260	49	79
SRR(%) (95%CI)	383(100) (99.0, 100.0)	347(100) (98.9, 100.0)	334(100) (98.9, 100.0)	260(100) (98.6, 100.0)	49(100) (92,7, 100)	79(100) (95.4, 100.0)
Difference in seroresponse rates (97.5%)	0 (-, -)		0		0 (-, -)	

(PPSI-Negative 분석군)

- 오미크론에 대한 2차 추가접종 전후 GMR(97.5% CI)은 1.745(1.493, 2.040)으로 97.5% CI 하한값 >0.67로 비열등성 기준 충족
- ancestral에 대한 2차 추가접종 전후 GMR(97.5% CI)은 1.125(1.078, 1.370)으로 97.5%CI 하한값 >0.67로 비열등성 기준 충족
- 오미크론에 대한 혈청반응률 차(95% CI)는 1.5(-1.1, 4.0)으로 97.5% CI 하한값 > -10%으로 비열등성 기준 충족
- 2차 추가접종후 28일 시점의 B.1.1.529에 대한 GMR(97.5% CI)은 1.745(1.493, 2.040)으로 97.5% CI 하한 > 1 우월성 기준 만족

(PPSI, PPSI-Positive 분석군)

- PPSI-Negative 분석군과 유사 결과를 나타냄

(2) Omicron Subvariants BA.4/5에 대한 중화항체 결과

Table A **Summary of Neutralizing Antibody Geometric Mean Titers for Omicron BA.4, BA.5 Variant - Comparison Between mRNA-1273.214 50 µg and mRNA-1273 50 µg Booster Doses**

	Omicron BA.4, BA.5 Variant					
	PPSI		PPSI - Neg		PPSI - Pos	
Antibody: PsVNA nAb ID_{50} titers	P205 Part G mRNA-1273.214 50 µg (N=428)	P205 Part F mRNA-1273 50 µg (N=367)	P205 Part G mRNA-1273.214 50 µg (N=334)	P205 Part F mRNA-1273 50 µg (N=260)	P205 Part G mRNA-1273.214 50 µg (N=94)	P205 Part F mRNA-1273 50 µg (N=98)
Pre-booster, n[a]	428	367	334	260	94	98
Observed GMT (95% CI)[a,b]	172.716	209.307	115.590	139.683	719.542	609.123
	(147.449, 202.313)	(179.475, 244.097)	(98.507, 135.635)	(119.510, 163.260)	(531.639, 973.857)	(448.078, 828.051)
Day 29, n[a]	427	367	333	260	94	98
Observed GMT (95% CI)[a,b]	940.567	645.365	727.427	492.126	2337.435	1270.823
	(826.319, 1070.611)	(570.113, 730.551)	(632.846, 836.143)	(431.053, 561.853)	(1825.510, 2992.918)	(987.277, 1635.804)
Observed GMFR (95% CI)[a,b]	5.444	3.083	6.299	3.523	3.249	2.086
	(5.005, 5.922)	(2.842, 3.345)	(5.739, 6.913)	(3.212, 3.864)	(2.780, 3.795)	(1.795, 2.425)
GLSM [Estimated GMT] (95% CI)[b]	985.376	588.359	776.447	458.282	2246.251	1406.894
	(914.769, 1061.434)	(544.078, 636.244)	(719.488, 837.915)	(420.621, 499.316)	(1975.519, 2554.085)	(1227.880, 1612.006)
GMR (95% CI)[b]	**1.675**		**1.694**		**1.597**	
	(1.521, 1.844)		**(1.511, 1.900)**		**(1.336, 1.909)**	

Abbreviations: CI = confidence interval; GLSM=geometric least squares mean; GMFR = geometric mean fold-rise (post-baseline/baseline titers); GMT = geometric mean titer; ID_{50} = 50% inhibitory dilution; LOD = limit of detection; mRNA = messenger ribonucleic acid; nAb = neutralizing antibody; PPSI = per-protocol set for immunogenicity; PPSI – Neg = per-protocol Set for immunogenicity – SARs-CoV-2 Negative at baseline; PPSI – Pos = per-protocol Set for immunogenicity – SARS-CoV-2 Positive at baseline; PsVNA = pseudotyped virus neutralization assay.
Note: antibody values reported as below the lower limit of detection are replaced by 0.5 x LOD.
N1 = number of participants with non-missing data at pre-vaccination baseline and the corresponding timepoint.
[a] Number of subjects with non-missing data at the timepoint (baseline or post-baseline).
[b] 95% CI is calculated based on the t-distribution of the log-transformed values or the difference in the log-transformed values for GM value and GM fold-rise, respectively, then back transformed to the original scale for presentation.
Source: Table 5, Table 6, Table 7, Table 8, Table 9, and Table 10.

5) 결합항체가

<Omicron>

	Omicron			
	PPSI		PPSI-Negative	
antibody:MSD (VAC123) bAb	partG	partF	partG	partF
pre-booster(n)	420	360	331	256
GMT(95% CI)	54956.411 (49719.089, 60745.423	58640.356 (53338.964, 64468.656	50655.927 (45583.372, 56292.960	55961.844 (50768.815, 61686.057
Day 29(n)	384	334	292	239
GLSM (95% CI)	187825.636 (178053.923, 198133.627)	152402.936 (144175.281, 161100.118)	209858.615 (198169.736, 222236.952	168686.787 (158454.185, 179580.187)
GMR (95% CI)	1.232 (1.149, 1.321)		1.244 (1.143, 1.354)	

<Ancestral>

	Ancestral			
	PPSI		PPSI-Negative	
antibody:MSD (VAC123) bAb	partG	partF	partG	partF
pre-booster(n)	423	365	332	259
GMT(95% CI)	282635.391 (257514.098, 310207.342)	299028.620 (274089.724, 326236.658)	253731.553 (230052.946, 279847.322	280186.866 (255545.533, 307204.275)
Day 29(n)	405	353	313	251
GLSM (95% CI)	797187.847 (758938.563, 837364.833	700606.075 (665933.827, 737083.555)	884978.378 (839674.114, 932727.016)	761984.392 (718960.954, 807582.401
GMR (95% CI)	1.138 (1.068, 1.213)		1.161 (1.074, 1.256)	

5) 안전성 평가 결과

① Solicited ARs : 백신 접종 후 7일 동안 추적관찰

- Solicited local ARs : injection site pain, injection site erythema(redness), injection site swelling/induration(hardness), axillary(underarm) swelling or tenderness ipsilateral to the side of the injection
- Solicited systemic ARs : headache, fatigue, myalgia (muscle aches all over the body), arthralgia (joint aches in several joints), nausea/vomiting, chills, and fever (oral temperature)

(1) Solicited Local Adverse Reactions

	Part G(mRNA-1273.214)	Part F(mRNA-1273)
적어도 1개 이상의 국소 반응을 경험한 대상자	347/437명(79.4%)	279/351명(79.5%)
주요 증상	통증(338/437명(77.3%)), 겨드랑이 부종 또는 압통(76/437명(17.4%))	통증(269/351명(76.6%)), 겨드랑이 부종 또는 압통(54/351명(15.4%))
중등도	대부분 grade 1(291/437명(66.6%)), grade 3(15/437명(3.4%)) * grade 3 국소반응 중 대부분 홍반(9/437명(2.1%). grade 4 국소반응은 없음	대부분 grade 1(239/351명(68.1%)), grade 3(12/351명(3.4%)) * grade 3 국소반응 중 대부분 부종(5/351명(1.4%). grade 4 국소반응은 없음
반응기간 등	반응은 일시적이었으며, 반응 기간 중앙값은 2.0days[1, 10 days]	반응은 일시적이었으며, 반응 기간 중앙값은 2.0days[1, 22 days]

(2) Solicited Systemic Adverse Reactions

	Part G(mRNA-1273.214)	Part F(mRNA-1273)
적어도 1개 이상의 전신 반응을 경험한 대상자	307/437명(70.3%)	232/351명(66.1%)
주요 증상	피로(240/437명(54.9%)), 두통(192/437명(43.9%)), 근육통(173/437명(39.6%)), 관절통(136/437명(31.1%))	피로(180/350명(51.4%)),두통(144/350명(41.1%)), 근육통(135/350명(38.6%)), 관절통(111/350명(31.7%))
중등도	grade 1(167/437명(38.2%)), grade 2(116/437명(26.5%)) * grade 3(24/437명(5.5%)), 전신반응 중 대부분 피로(15/437명(3.4%). grade 4 국소반응은 없음	대부분 grade 1(124/351명(35.3%)), grade 2(92/351명(26.2%)) * grade 3(16/351명(4.6%)), 전신반응 중 대부분 근육통(13/350명(3.7%). grade 4 국소반응은 없음
반응기간 등	반응 기간 중앙값은 2.0days[1, 21 days]	반응 기간 중앙값은 2.0days[1, 13 days]

(3) Solicited adverse Reactions(Pre-booster SARS-CoV-2 Status)

- 추가접종 전 감염여부에 따른 Solicited adverse Reactions 차이는 없었음.
- 파트G(mRNA-1273.214) : pre-booster SARS-CoV-2 status(positive vs negative)

· 96/437명(22.0%) vs 340/437명(77.8%)

* 1 participant had missing status

· solicited local ARs : 추가접종 전 감염여부에 따른 차이는 없음

: pre-booster SARS-CoV-2 status(positive vs negative) 74/96명(77.1%) vs 272/340명(80.0%)

: 3등급 발현

- positive pre-booster SARS-CoV-2 status 1/96명(1.0%)/ negative SARS-CoV-2 status 14/340명(4.1%)

· solicited systemic ARs : 추가접종 전 감염여부에 따른 차이는 없음

: pre-booster SARS-CoV-2 status(positive vs negative) 63/96명(65.6%) vs 244/340명(71.8%)

: 3등급 발현은 비슷 - pre-booster SARS-CoV-2 status(positive vs negative) : 5/96명(5.2%) vs (5.2%)/19/340명(5.6%)

- 파트F(mRNA1273) : pre-booster SARS-CoV-2 status(positive vs negative) 92/351명(26.2%) vs 250/351명(72.1%)

* 9 participant had missing status

· solicited local ARs : 추가접종 전 감염여부에 따른 차이는 없음

: positive pre-booster SARS-CoV-2 status 73/92명(79.3%)/negative SARS-CoV-2 status 200/250명(80.0%)

: 3등급 발현은 비슷 - positive pre-booster SARS-CoV-2 status 3/92명(3.3%)/negative SARS-CoV-2 status 9/250명(3.6%)

· solicited systemic ARs : 추가접종 전 감염여부에 따른 차이는 없음

: positive pre-booster SARS-CoV-2 status 57/92명(62.0%)/negative SARS-CoV-2 status 171/250명(68.4%)

: 3등급 발현

- positive pre-booster SARS-CoV-2 status 1/92명(1.1%)/negative SARS-CoV-2 status 15/250명(6.0%)

(4) Unsolicited ARs

- 추적관찰기간 중앙값 : 파트G(mRNA-1273.214) 43일, 파트F(mRNA-1273) 57일
- 추가접종 전 SARS-CoV-2 감염여부와 상관없이 파트G와 파트F의 unsolicited TEAEs 양상은 유사함
- 보고된 사례들은 대부분 파트G의 안전성 프로파일과 유사함. SAEs 및 severe TEAEs 발현율은 낮았으며, 새로이 발견된 안전성 이슈는 없었음

<50 μg mRNA-1273.214 Booster Dose (Part G)>

- 치명적 사례는 없었으며, 중대한 이상반응은 2/437명(0.5%)에서 발생하였으나, 연구자는 관련없음으로 판단(prostate cancer, traumatic fracture)
- 적어도 1건 이상의 MAAE로 보고된 사례는 43/437명((9.8%), 이중 2건(0.5%)가 백신접종과 관련있다고 판단((fatigue, dermatitis). TEAEs 로 연구중단 사례는 없음
- Part G에서 Unsolicited TEAEs(28일 이내)로 보고된 사례는 81/437명(18.5%), 연구자에 의해 백신접종과 관련있음으로 분류된 사례는 25/437명(5.7%)
- 연구자에 의해 백신접종과 관련있는 것으로 보고된 사례는 피로(9/437명(2.1%)), 관절통(6/437명(1.4%)), 두통(6/437명(1.4%)) 등이었음
- 1명의 참가자에서 백신 접종과 관련된 severe TEAE가 보고됨
- 백신접종과 관련없이 가장 빈번하게 보고된 unsolicited TEAEs(28일 이내)는 피로(11/437명(2.5%)), 두통 및 관절통(각각 7/437명(1.6%)), 근육통, COVID-19, 상기도감염(각각 5/437명(1.1%))
- cutoff date(22.4.27)까지 1건의 SAE가 추가 보고되었음(nephrolithiasis), 연구자 관련없음으로 판단
- cutoff date(22.4.27)까지 사망사례나 AE로 인해 연구 중단사례는 없었음

<50 μg mRNA-1273 Booster Dose (Part F)>

- 치명적 사례는 없었으며, 중대한 이상반응은 1/377명(0.3%)에서 발생하였으나, 연구자는 관련없음으로 판단(spinal osteoarthritis)
- 적어도 1건 이상의 MAAE로 보고된 사례는 52/377명(13.8%), 이중 2건(0.5%)가 백신접종과 관련있다고 판단((hypertension, urticaria). TEAEs 로 연구중단 사례는 없음
- Part F에서 Unsolicited TEAEs(28일 이내)로 보고된 사례는 78/377명(20.7%), 연구자에 의해 백신접종과 관련있음으로 분류된 사례는 22/377명(5.8%)

- 연구자에 의해 백신접종과 관련있는 것으로 보고된 사례는 피로(11/377명(2.9%)), 관절통(6/377명(1.6%)), 근육통(6/377명(1.6%) 두통(6/437명(1.4%))이었음
- 2명의 참가자에서 백신 접종과 관련된 severe TEAE가 보고됨(fatigue, myalgia)
- 백신접종과 관련없이 가장 빈번하게 보고된 unsolicited TEAEs(28일 이내)는 피로(12/377명(3.2%)), 상기도감염(9/377명(2.4%)), SARS-CoV-2바이러스 외 코로나바이러스 감염(각각 7/437명(1.6%)), 근육통, COVID-19, 상기도감염(8/377명(2.1%)), 관절통(7/377명(1.9%)), 근육통(6/377명(1.6%), 두통(4/377명(1.1%)
- cutoff date(22.4.27)까지 SAE가 보고없음. 연구자에 의해 백신접종과 관련있는 것으로 보고된 MAAE 2건(back pain)
- cutoff date(22.4.27)까지 사망사례나 AE로 인해 연구 중단사례는 없었음

<Unsolicited adverse Reactions(Pre-booster SARS-CoV-2 Status)>
- 추가접종 전 감염여부에 따른 unsolicited TEATs 차이는 없었음.
- 파트G(mRNA-1273.214) : pre-booster SARS-CoV-2 status positive vs negative
· 13/96명(13.5%) vs 68/340명(20.0%)
· 추가접종 전 감염여부에 따른 SAEs, MAAEs, severe TEAEs(grade 3 이상) 양상 및 발현율 차이는 없음

- 파트F(mRNA-1273) : pre-booster SARS-CoV-2 status positive vs negative
· 17/101명(16.8%) vs 59/267명(22.1%)
· 추가접종 전 감염여부에 따른 SAEs, MAAEs, severe TEAEs(grade 3 이상) 양상 및 발현율 차이는 없음

(5) 사망 등 SAE, 기타 significant unsolicited AEs
① 사망
- 파트G(mRNA-1273.214)와 파트F(mRNA-1273) 모두 사망은 보고되지 않음
② 기타 SAEs
- 총 4건의 SAEs가 보고됨. 백신 접종 후 28일 이내 (파트G(mRNA-1273.214)) 2명 2건[pelvic fracture, prostate cancer] / (파트F(mRNA-1273)) 1명1건[spinal osteoarthritis], Data cutoff date 까지 (파트G(mRNA-1273.214) 군) 1명 1건[nephtolithiasis]
③ MAAEs
- MAAE : 예정에 없는 병원방문으로 이어지는 AEs.
- 가장 많이 보고된 MAAEs는 COVID-19 감염 및 상기도 감염
- 연구자에 의해 백신접종과 관련있음으로 보고된 MAAEs는 (파트G(mRNA-1273.214) 피부염과 피로 각 1명/1건, (파트F(mRNA-1273) 고혈압, 두드러기, back pain 각 2명/2건
④ AESI
• 연구자에 의한 AESI 평가 결과
- 파트G(mRNA-1273.214) 투여군에서는 data cutoff date까지 연구자에 의하여 평가된 AESI 보고 없었음
- 파트F(mRNA-1273) 투여군 : 1/377명(0.3%)(irregular heart rate)
• SMQ 근거 AESI
- 추가 백신 접종 28일 내로 발생했던 AE에 대한 SMQ분석에서 PartG와 PartF를 2차 추가 백신으로 투여했을 경우 백신 접종 후 안전성 우려가 없었음
• CMQ 분석을 이용한 심근염과 심막염 사례 심화평가
- PartG와 PartF의 시험대상자 중 (4-2)에서 설명한 SMQ 분석에서 이미 검토되지 않은, CMQ 분석으로 새로이 확인된 잠재적 심근염과 심낭염은 없음
⑤ 임신
- PartG와 PartF의 시험대상자 중 data cutoff date 까지 보고된 임신사례는 없음

6.5.3. 비핵심임상시험 (Non-pivotal studies)

- 해당없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당없음

6.5.6. 시판 후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 각 분석법별 밸리데이션에 대한 결과보고서를 제출하였고 사전에 계획된 기준에 적합하였음
- 체액성 면역반응으로 결합항체가, 중화항체가를 확인하였음
- 2가 백신 허가를 위하여 제출된 임상시험자료는 P205 임상의 파트G(mRNA-1273.214) 및 파트F(mRNA-1273)로서, 파트F(mRNA-1273)과 파트G(mRNA-1273.214)의 2차 추가접종을 비교평가하였음.
- 2가 백신 2차 추가접종에 대한 근거자료로, 1차 접종 후 적어도 3개월 이후 2차 추가접종 후 1개월간의 면역원성 및 안전성을 비교하는 면역 가교 시험자료를 제출하였으며, 공동 1차 면역원성 평가변수로 GMR과 SRR의 차이를 평가하였음
- 주분석군인 PPSI-Negative 시험결과 오미크론변이주에 대한 GMR은 1.745(97.5% CI : 1.493, 2.040)로 비열성 만족 기준인 97.5% CI 하한 0.67 초과를 만족하였고, SRR 차이의 경우 1.5%(97.5% CI : -1.1, 4.0)로 비열성 만족 기준인 95% CI 하한 -10% 초과를 만족하였음. PPSI-Negative 시험결과 원형바이러스에 대한 GMR은 1.215(1.078, 1.370)로 비열성 만족 기준인 97.5% CI 하한 0.67 초과를 만족하였음. PPSI-Negative 시험결과(오미크론변이주) GMR은 97.5% CI 하한이 > 1으로 우월성을 입증함

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 안전성 평가결과, 추가접종 후 반응원성의 중증도는 경증 또는 중등증으로 대부분 2~3일 지속후 해소되었음
- 가장 빈번하게 보고된 국소반응은 통증, 겨드랑이 부종 또는 압통 순이었으며, 전신반응은 피로, 근육통, 두통 등의 순으로 보고되었음.
- 추가접종 전 SARS-CoV-2 감염여부와 상관없이 파트F(mRNA-1273)과 파트G(mRNA-1273.214)군의 unsolicited TEAEs 양상은 유사하며, 보고된 사례들은 대부분 파트F(mRNA-1273)의 안전성 프로파일과 유사함. SAEs 및 severe TEAEs 발현율은 낮았으며, 새로이 발견된 안전성 이슈는 없었음
- 파트G(mRNA-1273.214)에서 백신접종과 관련있는 것으로 보고된 사례는 피로(9/437명(2.1%)), 관절통(6/437명(1.4%)), 두통(6/437명(1.4%))이었음. 파트F(mRNA-1273)에서 의해 백신접종과 관련있는 것으로 보고된 사례는 피로(11/377명(2.9%)), 관절통(6/377명(1.6%)), 근육통(6/377명(1.6%) 두통(6/437명(1.4%))이었음
- 기존 알려진 AE에서 추가접종 후 새롭게 보고된 AE는 없었으며 AESI 사례 없었음. 가장 흔한 백신접종 관련 Unsolicited TEAE는 두통, 관절통이었음. 추가접종후 1개월까지 수행한 SMQ 분석에서, 특이적 소견이나 새로운 안전성 이슈는 없었음
- 심근염/심장막염과 관련하여 새로이 확인된 사례는 없었음.
- 안전성 평가결과 새로운 안전성 이슈는 없었으며 전반적으로 기존 평가된 안전성 프로파일과 유사하고 허용가능한 안전성 프로파일로 사료됨.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 제출된 1건의 임상시험 중간 결과를 평가한 결과 신청 품목은 코로나19 백신으로서의 robust immune response를 보여주고 있음. 2/3상 임상시험에서의 스파이크박스주와의 비교 면역원성 임상에서 사전에 정의한 중화항체가 GMT 비의 우월성과 혈청전환율 차이의 비열등성을 모두 만족하여 효과성은 인정 가능함
- 장기 면역원성 평가는 진행 중으로 지속적인 평가가 필요함
- 임상시험 중 약물 관련 아나필락시스 반응은 없었며 잠재적 위해성으로 백신 관련 호흡기 질환 악화를 포함한 백신 관련 코로나19 악화를 포함한 잠재적인 면역-매개 장애에 대한 지속적인 모니터링이 필요함.
- 제출된 임상시험 자료를 토대로 신청 백신의 안전성 프로파일은 허용할 만한 수준으로 판단됨
- 허가 후 '위해성 관리계획'으로 임상시험 중 나타난 이상사례와 특별관심 이상사례를 관찰하고 정보를 수집 평가하는 것이 타당하며, 특히 허가 후 유용성 연구(effectiveness study) 예방에 대한 직접적인 효과에 대한 증거를 보완하는 것이 필요함
- 코로나19의 세계적 대유행 상황에서 전반적 유효성과 안전성을 고려하였을 때 유익성이 위해성을 상회할 것으로 사료됨

6.6. 가교자료

- 가교자료(스파이크박스주 가교자료 및 이를 바탕으로 한 스파이크박스2주 설명자료)를 2023.5.31.까지 제출

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당사항 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 스파이크박스주와의 비교자료

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	모더나코리아(주)	**허가일**	2022.10.07.
제품명	스파이크박스2주(엘라소메란,이멜라소메란) (사스코로나바이러스-2 mRNA 백신)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	version 4.1 (2022.10.5.)
주성분 및 함량	사스코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(엘라소메란)(숙주: DIG315, 벡터: PL-022856) 사스코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(이멜라소메란)(숙주: DIG315, 벡터: PL-028274) 1바이알(3.2mL) 중 각 0.16mg		
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 약물감시 활동 · 시판 후 조사	· 첨부문서 · 전문가용 설명자료 · 환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
백신 관련 호흡기 질환 악화(VAERD)를 포함한 백신관련 코로나 19 악화(VAED)	· 일반적인 약물감시 활동 · 시판 후 조사	없음
3. 중요한 부족정보		
임부 및 수유부에서의 사용	· 일반적인 약물감시 활동 · 시판 후 조사	· 첨부문서
장기 안전성	· 일반적인 약물감시 활동 · 시판 후 조사	없음
면역이 저하된 환자	· 일반적인 약물감시 활동 · 시판 후 조사	· 첨부문서
다른 백신과의 상호작용	· 일반적인 약물감시 활동 · 시판 후 조사	· 첨부문서
조절되지 않는 기저질환을 동반한 환자에서의 사용(예 : 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 당뇨병, 만성 신경 질환, 심혈관 질환)	· 일반적인 약물감시 활동 · 시판 후 조사	없음
자가면역 또는 염증성 질환 환자	· 일반적인 약물감시 활동 · 시판 후 조사	없음