의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2021.04.12.</td><td>접수번호</td><td>20210083626</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">신약</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)녹십자</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">모더나코비드-19백신주(사스코로나바이러스-2 mRNA 백신)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">사스 코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(숙주: DIG315, 벡터: PL-022856)</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 : 1 바이알(6.3mL) 중 사스 코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(숙주: DIG315, 벡터: PL-022856) 1.26 mg</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">18세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나19의 예방</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">1. 투여 용량
18세 이상
이 약은 0.5 mL씩 28일 간격으로 2회 투여한다.
이 약과 다른 COVID-19 백신과의 호환성에 대한 자료는 없다. 이 약으로 1차 투여를 받은 사람은 백신접종 일정을 완료하기 위해 이 약으로 2차 투여를 받아야 한다.

2. 투여 방법
이 약은 상완 삼각근에 근육주사로 투여한다.
이 약은 혈관내, 피하 또는 피내 주사해서는 안 된다.
동일한 주사기로 다른 백신 또는 약물과 혼합해서 사용해서는 안 된다.</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2021.05.21.</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>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국 긴급사용승인(‘20.12.18.)
유럽 조건부허가(‘21.01.06.)</td></tr>
</table>

허가부서	첨단제품허가담당관 (코로나19위기대응지원본부 허가전담반)	**허가담당자**	정현철 첨단제품허가담당관, 남주선 연구관, 하지혜 주무관
심사부서	코로나19위기대응지원본부 백신심사반 등	**심사담당자**	(총괄검토) 김희성 과장, 고용석 연구관, 김지현 연구관, 유선애 주무관, 손상현 주무관 (비임상) 김세은 과장, 송현 연구관, 양준영 주무관, 김명준 주무관, 이재린 주무관, 홍영기 심사관 (임상) 강주혜 과장, 왕소영 연구관, 박소라 주무관, 배창준 주무관, 진미령 주무관, 최현진 임상심사위원, 박애란 임상심사위원, 정지원 심사관 (위해성관리계획 일부) 김은주 과장, 승호선 연구관, 황유리 주무관 (기시) 김재옥 과장, 김지현 연구관, 김연희 연구관, 박혜원 주무관, 권오석 주무관, 박종식 주무관 (시험법) 오호정 과장, 이내리 연구관, 김선희 주무관
GMP* 평가부서	바이오의약품품질관리과 (코로나19위기대응지원본부 유통관리반)	**GMP 담당자**	김은주 과장, 지영혜 사무관, 최규석 주무관

* 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
이 약은 0.5 mL씩 4주 간격으로 2회 투여한다.
이 약과 다른 COVID-19 백신과의 호환성에 대한 자료는 없다. 이 약으로 1회 투여를 받은 사람은 백신접종 일정을 완료하기 위해 이 약으로 2회 투여를 받아야 한다.

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.
투여 관련 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
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 %(7,520 명) 포함되었다. 안전성 자료는 백신 2회 투여 후 9주(중앙값)의 추적기간 도달 시점에 분석되었다.

가장 흔하게 보고된 이상반응은 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 이상반응은 경증 또는 중등증으로 수일내에 소실되었다. 이상반응 발현빈도 및 중증도는 1회 투여시 보다 2회 투여시에 더 증가하였고, 고령자(65세 이상)에서 반응원성 사례의 빈도가 약간 더 낮았다.

2) 임상시험에서의 이상반응 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 이상반응

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

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) 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.

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) 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.

3) 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.

4) 예방지속기간
백신의 예방지속기간은 아직 알 수 없다. 진행중인 임상시험에서 평가중이다.

5) 백신 예방효과의 한계
다른 백신과 마찬가지로, 모든 백신 접종자에서 예방효과를 나타내는 것은 아니다. 백신 2회 투여 후 14일까지는 완전한 예방효과가 나타나지 않을 수 있다.

6) 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 및 수유부에 대한 투여
1) 임부
임부에 대한 이 약의 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. 소아 및 청소년에 대한 투여
18세 미만의 소아 및 청소년에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았으며 관련 자료가 없다.

8. 고령자에 대한 투여
65세 이상의 고령자에서 용량조절은 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 전문 의료진이 무균조작(aseptic technique)을 통해 조제하고 투여해야한다.

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 100마이크로그램의 코로나19 mRNA 백신(지질 나노입자에 삽입된 형태)이 들어있다.

4) 각 주사 시, 새로운 멸균 주사바늘과 멸균주사기를 사용하여 바이알에서 1회 투여 용량인 0.5mL를 취하고 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 (-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 상태의 백신은 차광상태로 2 ~ 8℃에서 최대 30일 동안 보관할 수 있으며, 8 ~ 25℃에서 최대 12시간 동안 보관할 수 있다.

5) 개봉된 백신은 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

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 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 확진사례[1])

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)
16- 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.

4) 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 유전독성시험 결과, 사람에 대한 유전독성 위험은 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, 차광보관
사용기간: 제조일로부터 7개월

1.3 중앙약사심의위원회 자문 결과

□ 중앙약사심의위원회는 녹십자㈜에서 '모더나코비드-19백신주'의 품목허가 신청을 위해 제출한 자료를 통해 이 약의 안전성과 유효성 인정 여부를 논의한 결과,

○ **(안전성 수용가능 여부)** 임상시험에서 발생한 이상사례와 관련하여, 임상시험에서 안전성 프로파일은 허용할 수 있는 수준임

* 국내에서 허가된 코로나19 mRNA 백신과 같이 2차 투여 후 통증, 피로, 오한 등 접종에 의한 사례 발생의 증가 경향이 있으므로, 2차 접종시 안내 필요

○ **(백신 유효성 견해)** 제출한 과학적 근거를 토대로, 전체적으로 18세 이상에서 28일 간격 2회 투여로 예방효과가 확인되었으므로, 허가를 위한 예방효과는 인정할 만하다고 판단됨

* 6개월 이상 장기 유효성에 관한 자료 제출 필요

○ **(허가 후 안전성 확보 방안 적절성)** 전반적인 안전성 확보방안은 적절함. 임상시험 중 나타난 이상사례는 위해성 관리계획 중 특별관심대상 이상사례에 포함하여 모니터링 필요

* 특별관심대상 이상사례에 예방적 차원에서 말초신경병증, 탈수초질환 등 신경계 이상사례 추가 권고

○ 이상을 종합할 때, 신청 품목의 국내 코로나-19 예방 목적의 필요성이 인정되고, 품목허가 할 수 있을 것으로 자문함

1.4 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	‘21.4.12.	‘21.4.12.	‘21.4.12.	‘21.4.12.	해당없음
보완요청 일자	‘21.5.7.	‘21.5.7.	‘21.5.7.	‘21.4.21.	해당없음
보완접수 일자	‘21.5.20.	‘21.5.20.	‘21.5.20.	‘21.5.17.	해당없음
최종처리 일자	‘21.5.21.	‘21.5.21.	‘21.5.21.	‘21.5.18.	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] I. 신약, 2. 생물학적제제, 가. 백신

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																		
	1	2																	3						4						5				6		7	8
		가									나								가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)															
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	△	○	△	×	△	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	×	○	×	○	×	○	×	○	×	○	○
면제사유	▪ 제4조가목. 단회투여독성시험은 반복투여독성시험에 관한 자료로서 갈음 ▪ 제4조 라목, 바목은 WHO 가이드라인(2005) 및 제품 사용범위 등에 따라 제출이 필요하지 아니하여 면제 ▪ 제5조나목, 안전성약리 시험은 WHO 가이드라인(2005)에 따라 면제 ▪ 제5조라목(기타 약리작용에 관한 자료)은 제5조가목, 다목으로 약리작용에 관한 근거로 충분하여 추가적인 약리작용에 관한 자료 불필요 ▪ 제6호나목(가교자료)은 제41조(신속심사 등) 제1항 제3호를 적용하여 시판 후 제출																																		

주 : 1. 자료번호 1부터 8까지는「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제6조제1항 제1호부터 제8호까지의 자료를 말함

○ 제출자료 목록

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

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 '18세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나19의 예방'에 대하여 품목허가 신청하였음
- 제출된 비임상시험자료는 예비 반복투여독성시험, 유전독성시험, 생식발생독성시험, 효력시험 및 분포시험자료임. 예비 반복투여독성시험은 mRNA-1273과 동일한 LNP로 제형화된 백신으로 수행되었으며, 시험물질과 관련된 독성은 관찰되지 않았으나, 수행 중인 mRNA-1273의 반복투여독성시험 결과보고서 제출이 필요함. 그 외 요구되는 모든 자료가 제출되었으며, 자료요건 및 시험방법은 심사기준에 적합하였고, 그 결과는 임상시험성적에 관한 자료를 뒷받침하기에 충분함
- 임상시험은 총 3편(1상 1편(20-0003), 2a상 1편(mRNA-1273-P201), 3상 1편(mRNA-1273-P301))이 제출되었으며, 유효성을 입증하는 자료는 mRNA-1273-P301의 3상임
- mRNA-1273-P301시험은 위약대조, 1:1 무작위배정, 층화, 관찰자눈가림 시험으로, 2년 f/u 계획의 임상시험임
- 1차 유효성 평가변수의 코로나19의 임상적 증상은 발열, 오한 등의 전신 증상이 최소 2가지 이상이거나 호흡기 징후/증상 중 1가지 이상 경험한 경우로 정의하였으며 2차 유효성 평가변수로 FDA(CDC) 정의에 따른 코로나 증상을 1가지 이상 경험하는 경우로 정의하여 평가하였음
- 핵심임상시험은 18세 이상 건강한 성인을 대상으로 수행하였으며 1차 유효성 평가변수는 2차 투여 후 14일 시점부터 첫 번째 코로나-19 발생 예방효과임
- 최종 1차 유효성 평가결과 예방효과(이하 VE, 20.11.21 cutoff)는,

- PP분석군에서 판정위원회 평가를 근거한 2차 투여 후 14일 시점부터 코로나-19에 대한 위험비를 기반한 백신 유효성은 94.1%(95% CI : 89.3%, 96.8%)로 백신군 11건, 위약군 185건이 발생하였음. 백신 유효성이 95% 신뢰구간 하한 30%를 초과하여 가설은 입증되었으며 발생률에 기반한 백신 유효성은 94.1%(95% CI : 89.2%, 97.1%)였음. mITT분석군에 기반한 민감도 분석에서 백신 유효성은 93.6%로 PP분석군 결과와 유사하였음

- 2차 유효성 평가와 관련하여,

- (중증 코로나-19 예방 효과) 판정위원회 평가에 근거한 2차 투여 후 14일 시점부터 발생한 중증 코로나-19 에 대한 백신 유효성은 100%로 위약군에서 30건, 백신군에서 0건의 증례가 보고되었음
- (임상적 증상의 2차 정의를 이용한 코로나-19 예방 효과) FDA(CDC) 정의에 따른 코로나 증상 1가지 이상의 임상적 증상을 기반으로 평가한 결과, 코로나-19증례는 위약군 221건, 백신군 11건으로 코로나-19 예방효과는 95.1%(95% CI : 91.1%, 97.3%)를 나타냈으며, 이는 1차 유효성 평가결과인 94.1%와 유사하였음
- (코로나-19에 의한 사망 예방효과) 2차 투여 후 14일 시점부터 발생한 코로나-19에 의한 사망은 위약군 1건, 백신군 0건 보고되었음
- (모든 대상자에 대한 예방 효과) 판정위원회 평가에 근거한 이전 SARS-CoV-2 감염여부에 관계없이 모든 대상자에 대한 코로나-19 예방효과는 93.6%(95% CI : 88.6%, 96.5%)로, 코로나-19 증례는 위약군에서 187건, 백신군에서 12건이었음

- 현재, 위약군이 mRNA-1273 백신을 투여받고자 하는 경우 투여가 가능하도록 계획이 변경되었으며 2년 추적관찰이 진행중이므로 위약군, 백신군 및 위약 투여 후 백신군에 대한 장기 유효성 자료를 평가할 예정임
- 안전성과 관련하여,

- mRNA-1273-P301시험에서의 안전성은 자료마감일 2020년 11월 25일 기준으로 총 30,351명(백신군 15,185명, 위약군 15,166명)에 대하여 평가되었으며 solicited AE는 총 30,323명(백신군 15,168명, 위약군 15,155명) 대상으로 평가되었음
- 노출기간 중앙값은 자료마감일 기준(20.11.25) 백신군과 위약군 모두 1차 투여후 92일(범위 1, 122일), 2차 투여후 63일(범위 0, 97일)이었으며, 2개월 이상 f/u 대상자는 53.6%였음(백신군 53.8%)
- solicited AE는 총 30,323명(백식군 15,168명, 위약군 15,155명)에서 백신 투여후 7일 동안 평가되었음
- solicited AE 중 백신군에서 보고된 국소반응은 주사부위 통증(92%), 액와 종창/압통(19.8%), 주사부위 종창/경화(14.7%), 홍반/발적(10.0%)이고, 전신반응은 피로(70.0%), 두통(64.7%), 근육통(61.5%), 관절통(46.4%), 오한(45.4%), 오심/구토(23.0%), 발열(15.5%)였음. 대부분 1~2등급이었고 2차 투여후 발생빈도 및 중증도가 더 높았으며, 65세 이상에서 발생빈도 및 중증도는 18~65세 보다 대체로 낮았음
- 백신 투여후 28일 동안 unsolicited AE는 백신군 23.9%, 위약군 21.6%에서 보고되었으며, 중증 사례는 백신군 1.5%, 위약군 1.3%, 중대한 사례는 백신군과 위약군 각 0.6%였으며, 의학적 치료를 받은 이상사례는 백신군 9%, 위약군 9.7%로 전반적인 unsolicited AE는 두 군에서 유사하였음. 전체시험기간 동안의 전반적 unsolicited AE도 두 군에서 유사하였음
- 28일 동안 백신군에서 가장 흔하게 보고된 AE는 두통 3.1%, 근육통 1.4%, 관절통 1.3%, 설사 1.2%, 기침 1.1%, 피로, 주사부위 통증 각 1% 등이었으며 모두 위약군과 유사하였음
- 백신 투여후 28일 동안 약물 관련 unsolicited AE는 백신군 8.2%, 위약군 4.5%에서 보고되었으며, 중증 사례는 백신군 0.5%, 위약군 0.2%, 중대한 사례는 백신군(6건)과 위약군(4건) 각 <0.1%였으며, 의학적 치료를 받은 이상사례는 백신군 0.9%, 위약군 0.5%로 전반적인 약물 관련 unsolicited AE는 두 군에서 유사하였음. 이는 전체 기간에서도 유사하였음. 약물 관련 치명적 사례는 두 군 모두에서 없었음
- 28일 동안 백신군에서 가장 흔한 약물 관련 unsolicited AE는 피로 1.5%(위약 1.2%), 두통 1.4%(위약 0.9%), 근육통 0.8%(위약 0.5%), 주사부위 통증 0.8%(위약 0.3%), 주사부위 발적 0.8%(위약 0.1%) 등이었음
- 시험 전체기간 동안 보고된 중대한 이상사례는 백신군 1%(147명, 207건), 위약군 1%(153명, 211건)으로 두 군에서 유사하였음. 이 중 중대한 약물이상반응은 백신군 7명(9건), 위약군 5명(14건)에서 보고되었으며, 백신군에서는 자율신경계불균형, 오심/구토, 류마티스 관절염, 얼굴종창 2건, 말초부종/호흡곤란, B세포 소림프구성 림프종이 각 1건씩 보고되었음
- 18~65세의 젊은 연령군과 65세 이상 고령자에서 전반적으로 유의미한 차이는 없었음
- 임상시험에서 VAED 보고 사례는 없었음
- 전반적인 안전성 프로파일에 대해서는, 검증자문단 회의('21.5.9) 및 중앙약사심의위원회('21.5.13) 자문결과, 보고된 이상반응 등 안전성 프로파일은 허용할 만한 수준인 것으로 자문하였음

- 신청 백신은 안전성 및 면역원성을 포함한 장기 효과에 대한 평가를 2년 동안 수행하기로 계획되어 있음. 전세계적 팬더믹 상황에서 개발중인 모든 백신은 3상 임상시험에서 1차 유효성 평가 후 (조건부)허가 또는 긴급사용승인을 받았으며 2회 접종후 f/u 기간 중앙값은 9주 정도임. 신청 백신 또한 유사한 기간 동안 f/u되어 장기 추적에 대한 안전성 자료는 부족함. 그러나 현 상황을 고려하고 국내 백신 도입의 장기 안전성 평가를 RMP로 수행하도록 하며, 백신 접종시 우려되는 아나필락시스, VAED 등을 잠재적 또는 규명된 위해성으로 설정하여 평가 필요함. 가교자료는 추후 제출하도록 조건 부여 필요함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 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

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 코로나바이러스는 2019년12월 중국 후베이성 우한에서 시작되어 2020년11월 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, 중요한 잠재적 위해성으로 VAERD를 포함한 VAED가 있음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 주성분 : 사스 코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(숙주: DIG315, 벡터: PL-022856)

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH □단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 □역가 ■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

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 ■기타(함량)
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	Freeze-Thaw cycling 광안정성		

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	-20±5℃	바이알/유리	적합
가속	2-8℃		
가혹	25±2℃ Freeze-Thaw cycling 광안정성		
사용 중 안정성시험	투여상황 시뮬레이션		

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

<table>
<tr><th>시험종류</th><th>종 및
계통</th><th>투여
방법</th><th>투여기간</th><th>용량</th><th>GLP
준수</th></tr>
<tr><td rowspan="3">반복투여
독성시험</td><td>랫드
(SD)</td><td>근육
(I.M.)</td><td>3주
(총 2회)
(1, 22일)</td><td>- 시험물질: mRNA-1273 in SM-102 LNP
- 투여용량: 30, 60, 100 μg/dose
(총 2회 투여)
· 동물군 구성(마리)
<table>
<tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">본시험
(3주)</th><th rowspan="2">비고</th></tr>
<tr><th>M</th><th>F</th></tr>
<tr><td>대조군</td><td>5</td><td>5</td><td rowspan="2">총 2회
투여</td></tr>
<tr><td>시험군</td><td>5</td><td>5</td></tr>
</table></td><td>No</td></tr>
<tr><td>랫드
(SD)</td><td>근육
(I.M.)</td><td>1개월
(총 3회)
(1, 15, 29일)</td><td>- 시험물질: mRNA-1706 in SM-102 LNP
- 투여용량: 10/13, 50/65, 100/129 μg/dose
(총 3회 투여)
· 동물군 구성(마리)
<table>
<tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">본시험
(4주)</th><th colspan="2">회복기
(3주)</th><th rowspan="2">비고</th></tr>
<tr><th>M</th><th>F</th><th>M</th><th>F</th></tr>
<tr><td>대조군</td><td>10</td><td>10</td><td>5</td><td>5</td><td rowspan="2">총 3회
투여</td></tr>
<tr><td>시험군</td><td>10</td><td>10</td><td>5</td><td>5</td></tr>
</table></td><td>Yes</td></tr>
<tr><td>랫드
(SD)</td><td>근육
(I.M.)</td><td>1개월
(총 3회)
(1, 15, 29일)</td><td>- 시험물질: mRNA-1706 in SM-102 LNP
- 투여용량: 10, 50, 100 μg/dose
(총 3회 투여)
· 동물군 구성(마리)</td><td>Yes</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th colspan="2">시험종류</th><th>종 및
계통</th><th>투여
방법</th><th>투여기간</th><th>용량</th><th>GLP
준수</th></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="5"></td><td></td><td></td><td></td><td><table><tr><td rowspan="2"></td><td colspan="2">본시험
(4주)</td><td colspan="2">회복기
(3주)</td><td rowspan="2">비고</td></tr><tr><td>M</td><td>F</td><td>M</td><td>F</td></tr><tr><td>대조군</td><td>10</td><td>10</td><td>5</td><td>5</td><td rowspan="2">총 3회
투여</td></tr><tr><td>시험군</td><td>10</td><td>10</td><td>5</td><td>5</td></tr></table></td><td></td></tr>
<tr><td>랫드
(SD)</td><td>근육
(I.M.)</td><td>1개월
(총 3회)
(1, 15, 29일)</td><td>- 시험물질: mRNA-1653 in SM-102 LNP
- 투여용량: 10, 50, 150 ㎍/dose
(총 3회 투여)
· 동물군 구성(마리)<table><tr><td rowspan="2"></td><td colspan="2">본시험
(4주)</td><td colspan="2">회복기
(3주)</td><td rowspan="2">비고</td></tr><tr><td>M</td><td>F</td><td>M</td><td>F</td></tr><tr><td>대조군</td><td>10</td><td>10</td><td>5</td><td>5</td><td rowspan="2">총 3회
투여</td></tr><tr><td>시험군</td><td>10</td><td>10</td><td>5</td><td>5</td></tr></table></td><td>Yes</td></tr>
<tr><td>랫드
(SD)</td><td>근육
(I.M.)</td><td>1개월
(총 3회)
(1, 15, 29일)</td><td>- 시험물질: mRNA-1893 in SM-102 LNP
- 투여용량: 10, 30, 96 ㎍/dose
(총 3회 투여)
· 동물군 구성(마리)<table><tr><td rowspan="2"></td><td colspan="2">본시험
(4주)</td><td colspan="2">회복기
(3주)</td><td rowspan="2">비고</td></tr><tr><td>M</td><td>F</td><td>M</td><td>F</td></tr><tr><td>대조군</td><td>10</td><td>10</td><td>5</td><td>5</td><td rowspan="2">총 3회
투여</td></tr><tr><td>시험군</td><td>10</td><td>10</td><td>5</td><td>5</td></tr></table></td><td>Yes</td></tr>
<tr><td>랫드
(SD)</td><td>근육
(I.M.)</td><td>6주
(총 4회)
(1, 15, 29,
43일)</td><td>- 시험물질: mRNA-1647 in SM-102 LNP
- 투여용량: 10/8.9, 30/27, 100/89 ㎍/dose
(총 4회 투여)
· 동물군 구성(마리)<table><tr><td rowspan="2"></td><td colspan="2">본시험
(4주)</td><td colspan="2">회복기
(3주)</td><td rowspan="2">비고</td></tr><tr><td>M</td><td>F</td><td>M</td><td>F</td></tr><tr><td>대조군</td><td>10</td><td>10</td><td>5</td><td>5</td><td rowspan="2">총 3회
투여</td></tr><tr><td>시험군</td><td>10</td><td>10</td><td>5</td><td>5</td></tr></table></td><td>Yes</td></tr>
<tr><td>랫드
(SD)</td><td>근육
(I.M.)</td><td>6주
(총 4회)
(1, 15, 29,
43일)</td><td>- 시험물질: mRNA-1443 in SM-102 LNP
- 투여용량: 10/9.6, 30/29, 100/96 ㎍/dose
(총 4회 투여)
· 동물군 구성(마리)<table><tr><td rowspan="2"></td><td colspan="2">본시험
(4주)</td><td colspan="2">회복기
(3주)</td><td rowspan="2">비고</td></tr><tr><td>M</td><td>F</td><td>M</td><td>F</td></tr><tr><td>대조군</td><td>10</td><td>10</td><td>5</td><td>5</td><td rowspan="2">총 3회
투여</td></tr><tr><td>시험군</td><td>10</td><td>10</td><td>5</td><td>5</td></tr></table></td><td>Yes</td></tr>
<tr><td rowspan="2">유전
독성
시험</td><td>in vitro
Reverse
Mutation</td><td>살모넬라
균주 및
대장균</td><td>in vitro
culture</td><td>약 67h</td><td>- 시험물질: SM-102
- 농도: 1.58/5.0/15.8/50/158/500/1581/5000
(ug/plate)
- 대사활성계: S9 (-/+) 사용
- 음성대조군: 1종
- 양성대조군: 6종</td><td>Yes</td></tr>
<tr><td>in vitro
Micro-
nucleus</td><td>사람
말초혈액
림프구</td><td>in vitro
culture</td><td>4h/
24h</td><td>- 시험물질: SM-102
- 농도: 163/286/500 (ug/mL)</td><td>Yes</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th colspan="2">시험종류</th><th>종 및
계통</th><th>투여
방법</th><th>투여기간</th><th>용량</th><th>GLP
준수</th></tr>
<tr><td rowspan="5"></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>- 대사활성계: S9 (-/+) 사용
- 음성대조군: 1종
- 양성대조군: 3종</td><td></td></tr>
<tr><td>in vitro
Reverse
Mutation</td><td>살모넬라
균주 및
대장균</td><td>in vitro
culture</td><td>약 67h</td><td>- 시험물질: GM020(PEG 2K-DMG)
- 농도: 50/158/500/1581/5000 (ug/plate)
- 대사활성계: S9 (-/+) 사용
- 음성대조군: 1종
- 양성대조군: 6종</td><td>Yes</td></tr>
<tr><td>in vitro
Micro-
nucleus</td><td>사람
말초혈액
림프구</td><td>in vitro
culture</td><td>4h/
24h</td><td>- 시험물질: GM020(PEG 2K-DMG)
- 농도: (4h) 163/286/500 (ug/mL)
(24h) 53.3/93.3/163 (ug/mL)
- 대사활성계: S9 (-/+) 사용
- 음성대조군: 1종
- 양성대조군: 3종</td><td>Yes</td></tr>
<tr><td>in vivo
Micro-
nucleus</td><td>랫드
(SD)</td><td>I.V.</td><td>24h/
48h</td><td>- 시험물질: NPI Luciferase mRNA in SM-102 LNP
- 용량: (M) 0.32/1.07/3.21 (mg/kg)
(F) 0.32/1.07/3.21 (mg/kg)
- 음성대조군: 1종
- 양성대조군: 1종</td><td>No</td></tr>
<tr><td>in vivo
Micro-
nucleus</td><td>랫드
(SD)</td><td>I.V.</td><td>24h/
48h</td><td>- 시험물질: mRNA-1706 in SM-102 LNP
- 용량: (M) 1.3/2.6/5.2 (mg/kg)
(F) 0.6/1.3/2.6 (mg/kg)
- 음성대조군: 1종
- 양성대조군: 1종</td><td>Yes</td></tr>
<tr><td rowspan="2">생식·
발생
독성
시험</td><td>코호트1
(Cesaear
an-Secti
oning
Phase)</td><td rowspan="2">랫드
(SD)</td><td rowspan="2">근육
(I.M.)</td><td rowspan="2">약 6주
(총 4회, 2주
간격)

(교미 전
28일·14일,
임신 후
1일·13일)</td><td>- 시험물질: mRNA-1273 in SM-102 LNP
- 투여용량: 100 ug/dose
· 동물군 구성(마리)(수컷은 교미 목적으로만 사용)
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">Sex</th><th>비고</th></tr>
<tr><th></th><th>M</th><th>F</th><th></th></tr>
<tr><td>대조군</td><td>-</td><td>22</td><td rowspan="2">출산전
부검
(GD21)</td></tr>
<tr><td>시험군</td><td>-</td><td>22</td></tr>
</table></td><td rowspan="2">Yes</td></tr>
<tr><td>코호트2
(Natural
Delivery
Phase)</td><td>- 시험물질: mRNA-1273 in SM-102 LNP
- 투여용량: 100 ug/dose
· 동물군 구성(마리)(수컷은 교미 목적으로만 사용)
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">Sex</th><th>비고</th></tr>
<tr><th></th><th>M</th><th>F</th><th></th></tr>
<tr><td>대조군</td><td>-</td><td>22</td><td rowspan="2">이유기
부검
(LD21)</td></tr>
<tr><td>시험군</td><td>-</td><td>22</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- 미수행

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

- mRNA-1273 백신 제제의 반복투여독성시험은 non-GLP 시험 1건이 실시되었음

- 그 외 참고적으로 SM-102 LNP의 독성을 평가하기 위하여 다양한 백신의 반복투여독성시험 6건이 제출되었음

4.2.2.1. SD 랫드를 이용한 mRNA-1273 in SM-102 LNP의 근육 내 주사의 비-GLP 반복 투여 면역원성 및 독성 시험

- SD 랫드에 투여 1, 22일에 근육내 투여했을 때 mRNA-1273의 잠재적 독성 및 면역원성 반응을 평가하기 위해 반복투여독성시험 실시함
- mRNA-1273을 SD 랫드에 3주 간격으로 총 2회 근육내 투여시 백신 투여에 따른 면역 반응에 따른 혈액학적 및 혈액생화학적 변화가 관찰되었으며, mRNA-1273 투여에 따른 항체 농도를 측정한 결과 항체가의 증가가 관찰되었음
- SD 랫드에서 제 1일 및 22일에 근육내 mRNA-1273 투여에 따라 백신의 면역 반응 유도 및 투여부위의 염증에 따른 변화들이 관찰되었으며, 심각한 전신독성을 의심할 만한 데이터는 없었으므로 100 μg/dose 까지 내약성이 양호하였음

4.2.2.2. SD 랫드를 이용한 2주 회복기를 둔 mRNA-1706 in SM-102 LNP의 1개월(3회 투여) 근육내 주사 독성시험

- SD 랫드에 투여 1, 15, 29일에 근육내 투여했을 때 mRNA-1706의 잠재적 독성 및 2주 회복기 후 소견의 잠재적 가역성을 평가하기 위함
- 투여부위 염증과 관련된 임상증상, 임상병리, 사이토카인 수준 변화는 투여부위 염증과 관련이 있으며, 용량의존적인 표적 기관영향이 투여부위, 비장, 주변 림프절 및 간에서 관찰되었으나 회복기간 후 부분적 또는 완전히 회복이 되었고, 회복기간 후에(43일) 항체가가 더 높게 관찰됨
- SD 랫드에서 1개월간 3회 근육내 mRNA-1706 투여에 따라 백신의 면역 반응 유도 및 투여부위의 염증에 따른 변화들이 관찰되었으며, 심각한 전신독성을 의심할 만한 데이터는 없었으므로 129 μg/dose 까지 내약성이 양호하였음

4.2.2.3. SD 랫드를 이용한 2주 회복기를 둔 mRNA-1706 in SM-102 LNP의 1개월(3회 투여) 근육내 주사 독성시험

- SD 랫드에 투여 1, 15, 29일에 근육내 투여했을 때 mRNA-1706의 잠재적 독성 및 2주 회복기 후 소견의 잠재적 가역성을 평가하기 위함
- 투여부위 염증과 관련된 임상증상, 임상병리, 사이토카인 수준 변화는 투여부위 염증과 관련이 있으며, 용량의존적인 표적 기관영향이 투여부위, 골수, 주변 림프절, 부신, 간, 비장 및 흉선에서 관찰되었으나 회복기간 후 부분적 또는 완전히 회복이 되었고, 회복기간 후에(43일) 항체가가 더 높게 관찰됨
- SD 랫드에서 1개월간 3회 근육내 mRNA-1706 투여에 따라 백신의 면역 반응 유도 및 투여부위의 염증에 따른 변화들이 관찰되었으며, 심각한 전신독성을 의심할 만한 데이터는 없었으므로 100 μg/dose 까지 내약성이 양호하였음

4.2.2.4. SD 랫드를 이용한 2주 회복기를 둔 mRNA-1653 in SM-102 LNP의 1개월(3회 투여) 근육내 주사 독성시험

- SD 랫드에 투여 1, 15, 29일에 1개월동안(3회 투여) 근육내 투여했을 때 mRNA-1653의 잠재적 독성 및 2주 회복기 후 소견의 잠재적 가역성을 평가하기 위함
- 투여부위 염증과 관련된 임상증상, 임상병리, 사이토카인 수준 변화는 투여부위 염증과 관련이 있으며, 용량의존적인 표적 기관영향이 투여부위, 골수, 주변 림프절, 좌골신경 주위의 결합조직, 비장 및 간에서 관찰되었으나 회복기간 후 부분적 또는 완전히 회복이 되었고, 회복기간 후에(43일) 항체가가 더 높게 관찰됨
- SD 랫드에서 1개월간 3회 근육내 mRNA-1653 투여에 따라 백신의 면역 반응 유도 및 투여부위의 염증에 따른 변화들이 관찰되었으며, 심각한 전신독성을 의심할 만한 데이터는 없었으므로 150 μg/dose 까지 내약성이 양호하였음

4.2.2.5. SD 랫드를 이용한 2주 회복기를 둔 mRNA-1893 in SM-102 LNP의 1개월(3회 투여) 근육내 주사 독성시험

- SD 랫드에 투여 1, 15, 29일에 1개월동안(3회 투여) 근육내 투여했을 때 mRNA-1893의 잠재적 독성 및 2주 회복기 후 소견의 잠재적 가역성을 평가하기 위함
- 시험물질 투여와 관련된 심각한 독성은 관찰되지 않았으며, 투여부위에서 관찰된 임상증상, 임상병리 관련 항목들, 사이토카인 수준 변화 및 체온변화는 염증 반응과 관련이 있었고, 용량의존적인 표적 기관영향이 투여부위, 좌골신경 주위의 조직, 림프절(장골, 오금, 서혜), 간, 비장, 정낭 및 골수에서 관찰되었으나 회복기간 후 부분적 또는 완전히 회복이 되었고, 회복기간 후에(43일) 항체가가 더 높게 관찰됨
- SD 랫드에서 1개월간 3회 근육내 mRNA-1893 투여에 따라 백신의 면역 반응 유도 및 투여부위의 염증에 따른 변화들이 관찰되었으며, 심각한 전신독성을 의심할 만한 데이터는 없었으므로 96 μg/dose 까지 내약성이 양호하였음

4.2.2.6. SD 랫드를 이용한 2주 회복기를 둔 mRNA-1647 in SM-102 LNP의 6주(4회 투여) 근육내 주사 독성시험

- SD 랫드에 투여 1, 15, 29, 43일에 6주 동안(4회 투여) 근육내 투여했을 때 mRNA-1647의 잠재적 독성 및 2주 회복기 후 소견의 잠재적 가역성을 평가하기 위함
- 시험물질 투여와 관련된 심각한 독성은 관찰되지 않았으며, 투여부위에서 관찰된 임상증상, 임상병리 관련 항목들, 사이토카인 수준 변화 및 체온변화는 염증 반응과 관련이 있었고, 용량의존적인 표적 기관영향이 투여부위, 좌골신경 주위의 조직, 림프절(오금, 서혜), 비장 및 골수에서 관찰되었으나 회복기간 후 부분적 또는 완전히 회복이 되었음. 투여기간 종료 및 회복기간 후 항체가는 비슷하게 관찰됨
- SD 랫드에서 6주간 4회 근육내 mRNA-1647 투여에 따라 백신의 면역 반응 유도 및 투여부위의 염증에 따른 변화들이 관찰되었으며, 심각한 전신독성을 의심할 만한 데이터는 없었으므로 89 μg/dose 까지 내약성이 양호하였음

4.2.2.7. SD 랫드를 이용한 2주 회복기를 둔 mRNA-1443 in SM-102 LNP의 6주(4회 투여) 근육내 주사 독성시험

- SD 랫드에 투여 1, 15, 29, 43일에 6주 동안(4회 투여) 근육내 투여했을 때 mRNA-1443의 잠재적 독성 및 2주 회복기 후 소견의 잠재적 가역성을 평가하기 위함

- 시험물질 투여와 관련된 심각한 독성은 관찰되지 않았으며, 투여부위에서 관찰된 임상증상, 임상병리 관련 항목들, 사이토카인 수준 변화 및 체온변화는 염증 반응과 관련이 있었고, 용량의존적인 표적 기관영향이 투여부위, 좌골신경 주위의 조직, 림프절(오금, 서혜), 비장, 간 및 골수에서 관찰되었으나 회복기간 후 부분적 또는 완전히 회복이 되었음
- SD 랫드에서 6주간 4회 근육내 mRNA-1443 투여에 따라 백신의 면역 반응 유도 및 투여부위의 염증에 따른 변화들이 관찰되었으며, 심각한 전신독성을 의심할 만한 데이터는 없었으므로 96 μg/dose 까지 내약성이 양호하였음

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- WHO 가이드라인에 따라 mRNA-1273 백신 최종 제형에 대한 유전독성시험은 수행되지 않았으며, 새로운 성분이 포함된 SM-102 LNP에 대한 유전독성을 평가하기 위하여 체외(in vitro) 시험과 체내(in vivo) 시험이 실시되었음
- 그 외 참고적으로 SM-102 LNP를 사용한 다른 백신의 체내(in vivo) 시험이 제출되었음

4.2.3.1. SM-102에 대한 박테리아를 이용한 체외 복귀돌연변이시험

- SM-102의 유전독성을 평가하기 위하여 OECD TG471과 ICH S2(R1) 가이드라인에 기반한 in vitro Bacterial Reverse Mutation test를 실시함
- SM-102는 in vitro 복귀돌연변이 시험에서 변이원성을 나타내지 않음

4.2.3.2. SM-102에 대한 포유류 배양세포를 이용한 체외 소핵시험

- SM-102의 유전독성을 평가하기 위하여 OECD TG487과 ICH S2(R1) 가이드라인에 기반한 in vitro Mammalian cell Micronucleus test를 실시함
- SM-102는 in vitro 소핵시험에서 소핵을 유발하지 않음

4.2.3.3. GM-020(PEG 2K-DMG)에 대한 박테리아를 이용한 체외 복귀돌연변이시험

- GM-020(PEG 2K-DMG)의 유전독성을 평가하기 위하여 OECD TG471과 ICH S2(R1) 가이드라인에 기반한 in vitro Bacterial Reverse Mutation test를 실시함
- GM-020(PEG 2K-DMG)는 in vitro 복귀돌연변이 시험에서 변이원성을 나타내지 않음

4.2.3.4. GM-020(PEG 2K-DMG)에 대한 포유류 배양세포를 이용한 체외 소핵시험

- GM-020(PEG 2K-DMG)의 유전독성을 평가하기 위하여 OECD TG487과 ICH S2(R1) 가이드라인에 기반한 in vitro Mammalian cell Micronucleus test를 실시함
- GM-020(PEG 2K-DMG)는 in vitro 소핵시험에서 소핵을 유발하지 않음

4.2.3.5. SM-102 LNP에 대한 랫드를 이용한 체내 소핵시험

- NPI Luciferase mRNA가 들어있는 SM-102 LNP의 체내 유전독성을 평가하기 위하여 OECD TG474과 ICH S2(R1) 가이드라인에 기반한 in vivo Mammalian Erythrocyte Micronucleus test를 실시함
- SM-102 LNP는 in vivo Mammalian Erythrocyte Micronucleus test에서 소핵을 유발하지 않음

4.2.3.6. mRNA-1706 in SM-102 LNP에 대한 랫드를 이용한 체내 소핵시험

- SM-102 LNP를 포함하는 mRNA-1706 백신의 유전독성을 평가하기 위하여 OECD TG474과 ICH S2(R1) 가이드라인에 기반한 in vivo Mammalian Erythrocyte Micronucleus test를 실시함
- mRNA-1706 in SM-102 LNP 투여(I.V.)에 따른 in vivo Mammalian Erythrocyte Micronucleus test에서 일부 용량군의 소핵 발생빈도가 증가하는 것으로 나타났으나, 명확한 용량의존성은 보이지 않음. 또한 실제 백신의 임상투여 경로인 근육주사(I.M.)가 아닌 정맥주사(I.V.)로 투여한 시험이며, 실제 임상 노출량 보다 매우 높은 용량으로 투여되었고, 다른 in vitro 시험과 in vivo 시험에서 보여진 음성 결과를 고려할 때 본 시험 결과와 mRNA-1273 백신의 SM-102 LNP에 대한 유전독성과의 연관성은 낮을 것으로 예상됨

4.2.4. 생식・발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

- 코로나-19 백신인 mRNA-1273에 대한 생식발생독성시험이 실시되었음
- 또한 Cytomegalovirus(CMV) 백신인 mRNA-1647에 대한 배태자 발생독성의 용량결정시험(Non-GLP)이 실시되었음

4.2.4.1. 랫드를 이용한 mRNA-1273 in SM-102 LNP의 발생 및 출생 전・후 생식독성 조합시험

- mRNA-1273 in SM-102 LNP의 생식・발생독성을 평가하기 위하여 배・태자 발생독성시험 및 출생 전・후 생식독성시험을 조합한 시험을 실시함
- 랫드를 이용한 생식발생독성시험에서 mRNA-1273 in SM-102 LNP의 투여(100 ug/dose, 총 4회)에 따른 모체의 독성학적 징후는 관찰되지 않았으며, 태자와 신생자 역시 독성학적 징후는 관찰되지 않았음. mRNA-1273 in SM-102 LNP 투여에 따라 항체를 측정한 결과 모체와 태자, 신생자 모두에게서 확인되었음
- 임신 전과 임신 중 mRNA-1273 in SM-102 LNP 투여에 의한 독성은 관찰되지 않았으며, 임신 전・후 mRNA-1273 in SM-102 LNP 투여에 따라 항체가 모체를 비롯하여 태자 및 신생자에게서도 확인되었기 때문에 항체가 태반 또는 수유를 통해 이행될 가능성이 있음

4.2.4.2. 랫드를 이용한 mRNA-1647 in SM-102 LNP의 배태자 발생독성 용량결정시험

- CMV 백신(mRNA-1647)의 배・태자 발생독성을 평가하기 위하여 용량결정시험을 실시함
- 랫드를 이용한 mRNA-1647의 투여(15, 50, 150 ug/dose, 총 4회)에 따른 모체의 독성학적 징후는 관찰되지 않았으며, 태자 역시 독성학적 징후는 관찰되지 않았음. mRNA-1647투여에 따라 항체를 측정한 결과 모체와 태자 모두에게서 확인되었음
- 생식발생독성시험은 적절하게 수행되었으며, 임신 전과 임신 중 mRNA-1647 투여에 의한 독성은 관찰되지 않았으며, 임신 전・후 mRNA-1647 투여에 따라 항체가 모체를 비롯하여 태자에게서도 확인되었기 때문에 항체가 태반을 통해 이행될 가능성이 있음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- 미수행

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

4.2.6.1 국소내성시험

- 미수행

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- (반복투여독성) mRNA-1273에 대한 독성평가자료로 GLP 비준수 예비 시험자료가 제출되었으며, mRNA-1273에 의한 독성변화가 관찰되지 않았으나 적절한 독성 평가를 위해 GLP 준수 반복투여독성시험 결과 제출 필요
  mRNA-1273과 동일한 조성의 LNP를 포함한 다양한 백신의 반복투여독성시험 자료가 제출되었으며, 관찰된 변화들은 면역 반응 및 투여부위의 염증에 따른 가역적 변화들로, 심각한 전신독성은 관찰되지 않았음
- (유전독성) 새로운 성분이 포함된 SM-102 LNP에 대한 유전독성을 평가하기 위하여 표준 조합 유전독성시험(in vitro 및 in vivo 시험)이 수행되었으며, SM-102 LNP에 대한 유전독성의 위험성은 적은 것으로 평가됨
- (생식발생독성) 임신 전과 임신 중 mRNA-1273 in SM-102 LNP 투여에 의한 독성은 관찰되지 않았으며, 임신 전·후 mRNA-1273 in SM-102 LNP 투여에 따라 항체가 모체를 비롯하여 태자 및 신생자에게서도 확인되었기 때문에 항체가 태반 또는 수유를 통해 이행될 가능성이 있음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

시험항목	시험유형	동물종	투여용량	투여방법
효력시험	어린 마우스에서의 면역원성, 보호능, 안전성 평가	(어린) 마우스, BALB/cJ, C57BL/6J, B6C3F1/J	mRNA-1273: 0.01, 0.1, 1 또는 10 μg SARS-CoV-2 S-2P: 0.01, 0.1, 또는 1 μg (+ SAS-보강제)	IM; 프라임 단독 프라임/부스트 (3주 간격) 프라임/부스트 (4주 간격)
	호흡기 질환 악화 평가변수 모니터링을 포함한 어린 BALB/c 마우스에서의 면역화 및 단백질 재자극	(어린) 마우스, BALB/c	mRNA-1273: 1 또는 10 μg SARS-CoV-2 S-2P: 10 μg (+ alum)	IM; 프라임/부스트 (2주 간격)
	어린 BALB/c 마우스에서 면역원성 및 역가 동적 범위 결정	(어린) 마우스, BALB/c	mRNA-1273: 0.0025~20 μg	IM; 프라임/부스트 (3주 간격)
	어린 BALB/cJ 마우스에서 면역원성 및 세포 반응 특성규명	(어린) 마우스, BALB/c	mRNA-1273: 0.1, 1, 또는 10 μg SARS-CoV-1 DIV: 0.2 또는 1 μg (+ alum) CDS: 0.2 또는 1 μg (+ alum)	IM; 프라임/부스트 (3주 간격)
	고령 BALB/c 마우스에서의 유효성 및 호흡기 질환 악화	(고령) 마우스, BALB/c	mRNA-1273: 0.1 또는 1 μg SARS-CoV-1 DIV: 0.1 μg (+ alum)	IM; 프라임/부스트 (3주 간격)
	안전성 평가변수를 포함한 5주	랫드, 스프래그 다우리	mRNA-1273: 0, 30, 60, 또는 100 μg	IM; 프라임/부스트

시험항목	시험유형	동물종	투여용량	투여방법
	(2회 용량: 프라임/부스트) 반복투여 면역원성			(3주 간격)
	최적 및 준최적 용량을 이용한 햄스터에서의 WT SARS-CoV-2로부터의 보호	햄스터, 골든 시리아	mRNA-1273: 1, 5, 또는 25 μg	IM; 프라임/부스트 (3주 간격)
	NHP에서의 면역원성 및 보호 유효성	NHP, 붉은털원숭이 (인도 기원)	mRNA-1273: 10 또는 100 μg	IM; 프라임/부스트 (4주 간격)
	NHP에서 확장 용량범위로부터의 면역원성 및 유효성 평가	NHP, 붉은털원숭이 (인도 기원)	mRNA-1273: 2.5, 30, 또는 100 μg	IM; 프라임/부스트 (4주 간격)
분포시험	단회투여 조직 분포 시험	랫드, 스프래그 다우리	mRNA-1647: 1 μg	IM; 단회(제1일)

약어: alum = aluminum hydroxide, 수산화 알루미늄; CDS = conformationally disrupted severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 S protein, 구조적으로 파괴된 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2 S 단백질; SARS-CoV-1 DIV = double-inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus-1, 이중 불활화 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스-1; S-2P = spike protein modified with 2 proline substitutions within the heptad repeat 1 domain, 헵타드 반복 1 도메인 내 2개 프롤린 치환으로 변형된 SARS-CoV-2 스파이크 단백질; SAS = Sigma Adjuvant System®

5.2. 효력시험

5.2.1. 붉은털원숭이(Rhesus Macaque)에서 mRNA-1273의 면역원성 및 보호 유효성

- 3~6년의 암수 인디언 기원 붉은털원숭이에서 10 μg 또는 100 μg의 mRNA-1273으로 면역화(프라임/부스트, 4주간격)하여 SARS-CoV-2 S-2P 결합 항체(총 IgG), 중화역가 및 T세포 사이토카인 반응을 분석하였으며, 공격접종 후 PCR을 사용하여 기관지폐포 세척(BAL) 체액 및 비강 스왑(Nasal Swab) 검체의 활성 바이러스 복제 및 바이러스 부하에 대해 평가함
- 또한, IHC(항SARS-CoV-2 염색 사용) 및 발색성 제자리부합법(cISH) 분석과 염증(H&E 염색 사용)에 의해 평가한 조직병리학적 분석은 동물들을 공격접종 후 제7/8일 또는 제14/15일에 안락사시킨 후 채취한 폐 조직 검체에서 평가하였음
- 백신 면역화를 통해 SARS-CoV-2 표면 단백질에 대한 결합항체, 중화 활성 및 Th1 세포 반응을 나타내었으며, 기관지폐포 세척 체액 및 비강 스왑 검체에서 SARS-CoV-2 감염에 따른 바이러스 복제 억제와 폐에서의 염증 억제, 바이러스 RNA 또는 항원 미검출 결과를 통해 백신의 상/하기도부 보호효과를 나타냄

5.2.2. 붉은털원숭이에서 mRNA-1273의 확장 용량 범위로부터의 면역원성 및 유효성 평가

- 3~6년의 암수 인디언 기원 붉은털원숭이에서 면역화 후(제6주 및 제7주) SARS-CoV-2 S-2P 항체 결합, 중화역가 및 T 세포 사이토카인 반응을 분석했으며, 공격접종 후 활성 바이러스 복제와 바이러스 부하를 PCR로 평가하였고, 폐 조직 검체에서 조직병리학적 분석 및 바이러스 정량을 실시함
- 백신 면역화를 통해 SARS-CoV-2 표면 단백질에 대한 결합항체, 중화 활성 및 Th1 세포 반응을 나타내며, 상/하기도부(NS, BAL) 보호효과를 보임
- 100 μg 단회투여 군의 경우, 30 μg 반복투여 군보다 면역반응은 다소 작게 나타났지만, SARS-CoV-2 감염에 대한 보호효과는 충분히 나타냄

5.2.3. 최적 및 준최적 용량의 mRNA-1273을 사용하여 골든 시리아 햄스터를 대상으로 한 WT SARS-CoV-2로부터의 보호

- 암컷 골든 시리아 햄스터(6~7주령)에게 면역화(프라임/부스트, 3주간격)하여 SARS-CoV-2 결합 항체(S 특이적 및 RBD 특이적 IgG), 중화역가에 대해 분석했으며, 비강 내 공격접종하여 바이러스 부하를 평가하기 위해 폐와 비갑개를 채취하였고, IHC(항-SARS-CoV-2 염색 사용) 및 염증(헤마톡실린 및 에오신[H&E] 염색 사용)에 의한 조직병리 평가는 공격접종 후 채취한 폐 검체에서 평가함
- 백신 면역화를 통해 SARS-CoV-2 표면 단백질에 대한 결합항체, 중화 활성을 나타내며, 상/하기도부(비갑개, 폐) 보호효과(바이러스 검출량 감소)를 보였으며, 25 μg 투여군 중 프라임군 보다 프라임-부스트군에서 더 강한 면역반응 및 보호를 나타내어 임상 용법을 지지함

5.2.4. 어린 마우스를 대상으로 한 mRNA-1273의 면역원성, 보호능 및 안전성 평가

- 어린(약 6~8주령) 암컷 마우스(BALB/cJ, C57BL/6J, B6C3F1)에서 면역화한 후 SARS-CoV-2 S-2P 결합 항체, 중화역가 및 T세포 사이토카인 반응에 대해 평가하였고, 공격접종 후 상기도(비갑개)와 하기도(폐)의 바이러스 부하와 폐 검체의 조직병리를 평가함
- mRNA-1273의 내약성이 양호하고 면역원성이 있으며, 최적의 용량수준에서 접종으로부터 마우스를 완전히 보호하며, 최적의 용량 또는 준최적의 용량수준에서 ERD를 유도하지 않음

5.2.5. 호흡기 질환 악화 평가변수 모니터링을 포함한 어린 BALB/c 마우스에서의 면역화 및 단백질 재자극

- 어린 암컷(약 8~9주령) BALB/c 마우스에게 면역화 후 SARS-CoV-2 S-2P 결합 항체, 중화역가 및 T세포 사이토카인 반응을 평가함
- Th2 표적 반응을 유도하는 alum 면역증강제가 있는 SARS-CoV-2 S-2P 단백질과 달리, mRNA-1273이 Th1 표적 면역반응을 유도하고, 백신 관련 ERD를 유도할 것으로 예상되지 않는 면역 시그니처인 강력한 결합 및 중화 활성을 유도함

5.2.6. 어린 BALB/c 마우스를 대상으로 한 mRNA-1273의 면역원성 및 역가 동적 범위 결정

- 어린 암컷(약 8~9주령) BALB/c 마우스에게 면역화 후 SARS-CoV-2 S-2P 결합 항체, 중화역가 및 T세포 사이토카인 반응을 평가함
- mRNA-1273의 면역원성이 있고 어린 BALB/c 마우스의 0.02~20 μg 용량 범위에서 용량 의존적 결합 및 중화항체를 유도함을 보여주며, 결합과 중화항체 역가 간의 강력한 상관관계가 입증됨

5.2.7. 어린 BALB/cJ 마우스를 대상으로 한 세포 반응의 면역원성 및 특성 규명

- 어린(약 6~8주령) 암컷 BALB/cJ 마우스에게 면역화 후 SARS-CoV-2 S-2P 결합 항체, 중화역가 및 T세포 사이토카인 반응을 분석하였고, 공격접종 후 체중, 폐 및 비갑개 검체를 채취해 바이러스 역가를 평가했으며, 염증의 중증도(주로 단핵 및 다형핵 세포), 면역조직화학(IHC) (항SARS-CoV-2 또는 항호산구 주요 염기성 단백질[EMBP] 염색 사용) 및 육안 출혈 평가로 폐 조직병리를 수행함

- mRNA-1273은 면역원성이 있었고, 효과적이었으며, 어린 BALB/cJ 마우스의 준보호 용량에서도 ERD 촉진의 증거를 보이지 않음

5.2.8. 고령 BALB/c 마우스를 대상으로 한 mRNA-1273 및 호흡기 질환 악화의 유효성

- 약 1년 된 암컷 BALB/c 마우스에게 면역화하여 SARS-CoV-2 S-2P 결합 항체, 중화역가를 분석하였으며, 공격접종 후 체중, 바이러스 역가, 상대 사이토카인 RNA 수치(qPCR), IHC (항SARS-CoV-2 또는 항EMBP 염색 사용)를 포함한 폐 검체의 조직병리 평가 및 폐 엽의 육안적 출혈 평가를 수행함
- mRNA-1273은 용량 의존적인 방식으로 면역원성 및 유효성이 있는 것으로 보이며, 고령 마우스에서 백신 관련 ERD를 유도하지 않음

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

- 미수행

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2)

- 미수행

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3)

5.4.2.1. 스프래그 다우리 랫드를 대상으로 한 mRNA-1647의 단회투여 근육 내 약동학 및 생체분포 시험

- SD 랫드에서 단회 근육내 투여한 후 혈액 및 조직 샘플 채취하여 multiplex branched DNA(bDNA) assay를 수행하여 6 mRNA constructs(gB, gH, gL, UL128, UL130, UL131A)에 대해 분석함
- mRNA 농도는 근육(주사 부위), 근위(슬와)와 원위(액와) 림프절 순으로 높게 관찰됐으며, 비장과 눈을 제외한 나머지 조직-혈장 AUC 비율은 1.0 미만이었고, 근육, 림프절, 비장 외의 조직에서 mRNA 구조체는 1~3일 넘게 지속되지 않았음

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4)

- 미수행

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5)

- 미수행

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 효력시험과 관련하여, 여러 동물종에서 백신 면역화를 통해 SARS-CoV-2 표면 단백질에 대한 체액성(결합항체 및 중화 활성) 및 세포성 면역반응(Th1 표적 T세포 반응)을 나타냈으며, SARS-CoV-2 공격시험에서 바이러스 RNA 감소 및 폐 조직 병변 감소 등을 관찰하여 백신의 상기도부 및 하기도부에 대한 보호효과를 보임
- 분포시험과 관련하여, mRNA 농도는 근육(주사 부위), 근위(슬와)와 원위(액와) 림프절 순으로

높게 관찰되었으며, 비장과 눈을 제외한 나머지 조직-혈장 AUC 비율은 1.0 미만으로 검출되었고, 근육, 림프절, 비장 외의 조직에서 mRNA 구조체는 1~3일 넘게 지속되지 않았음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 자료제출 증명서 제출(스위스)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 3건(1상 1건, 2a상 1건, 3상 1건)
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 mRNA-1273-P301임.

6.3. 생물약제학시험

- 임상개발 프로그램에서 혈청상태 및 면역원성(체액면역반응) 분석법은 밸리데이션되었음

6.4. 임상약리시험

단계	대상환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	주요 평가결과
[20-0003] 건강한 성인에서 mRNA-1273의 안전성 및 면역원성 평가를 위한 공개, 용량 범위 연구(미국, 진행 중)				
1상	만18세~만55세(75명), 만56세~만70세(40명), 만71세이상(40명)	10ug(15명) 25ug(35명) 50ug(35명) 100ug(35명) 250ug(35명) 28일 간격 2회 근육주사	안전성 및 면역원성	1. 면역원성 평가결과 - 100ug 이상 용량의 2회 투여는 가장 높은 중화 또는 결합항체가를 나타냈음 - mRNA1273의 2회 투여 후 항체 수준은 회복기 혈청의 항체 수준을 초과하였음 - 중화 활성은 D36기준으로 100ug 투여 시 관찰되었으며 회복기 혈청 대조군의 중화 활성보다 높았음 - 연령군 전반에 걸쳐 Th1 표적 CD4+세포가 유도되는 것이 관찰되었음 2. 안전성 평가결과 - 예측된 약물이상반응의 발생률 및 중증도는 전반적으로 용량 의존적이었으며 2차 투여 후 전반적으로 발생률 및 중증도가 증가하였음 - 18-55세의 250ug 용량군에서 높은 반응원성이 나타나 고령자에서는 해당 용량군 시험을 수행하지 않았음. - D119까지 중대한 이상사례는 보고되지 않았음

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

- 만18세이상의 건강 성인을 대상으로 면역원성 및 안전성 평가

- 만18세 이상 건강한 성인을 대상으로 mRNA-1273의 안전성 및 면역원성을 평가하기 위한 공개, 용량 탐색 연구로 20.10.26 기준 120명 등록되었음

- 시험대상자는 28일 간격, 2회 용량으로 mRNA-1273을 근육 투여 받았으며 2차 투여 후 394일 추적 관찰중임

- 면역원성 평가 결과,

- mRNA-1273을 사용한 백신 접종에 대한 면역반응의 정도를 평가하기 위해 코로나19로부터 회복된 환자에서 채취한 Pooling된 회복기 혈청을 임상적으로 의미 있는 기준점으로 사용했음. ELISA로 측정한 Spike 단백질에 대한 결합항체가는 회복기 혈청 대조군보다 mRNA-1273군에서 1차 접종 후 6주 및 그 이후에 더 높은 중앙값을 나타내는 것으로 관찰되었음

- 중화항체 관련 면역반응은 연령군 전반에서 일관성이 있었으며 두 번째 주사 후 3개월 동안 지속되었음. 모든 연령 코호트의 전반적으로 유사한 반응정도가 관찰되었음. 이는 회복기 혈청 대조군의 중화항체가보다 높았고, 역가 중앙값은 연령층 전반에서 회복기 혈청 대조군의 역가 중앙값과 동일한 범위로 유지되었음

- 세포 내 사이토카인 자극 분석(ICS, Intracellular Cytokine Stimulation Assay)을 사용하여 mRNA-1273 백신에 의해 유도된 T세포 반응을 평가했음. 신청용량인 100μg 용량에서 CD4+ T세포 반응을 유도했으며, 이는 S 특이적 펩티드 pool로 자극 시 Th1 사이토카인 발현으로 강력하게 편향되었고 Th2 사이토카인 발현은 미미했음

- 안전성 평가 결과,

- solicited AE는 대부분 1~2등급이었으며, 용량이 높을수록, 연령이 낮을수록, 1차 투여 보다 2차 투여시 발생빈도 및 중증도는 높았음

- 가장 흔한 solicited AE 는 피로, 오한, 두통, 근육통, 주사부위 통증 등이었음

- unsolicited AE는 2명 이상에서 보고된 약물 관련성 unsolicited AE는 18~55세군에서 100ug용량에서 주사부위 가려움증, 250ug에서 주사부위발적, 식욕감소가 나타났음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	대상환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	주요결과
[mRNA-1273-P201] 18세이상 성인에서 mRNA-1273의 안전성, 반응원성 및 면역원성을 평가하기 위한 제2a상, 무작위배정, 관찰자 맹검, 위약대조, 용량 확인 연구(미국, 진행 중)				
2a상	코호트1: 만18세~ 만55세미 만(300명) 코호트2: 만55세이 상(300명)	용량군 위약(200명) 50ug(200명) 100ug(200명) 28일 간격 2회 근육주사	안전성 및 면역원성	1. 면역원성 평가결과 - 28일 간격으로 50ug 또는 100ug 용량의 mRNA-1273을 투여받은 시험대상자의 혈청에서 전반적으로 유사한 중화 및 결합 항체 반응이 측정되었음 2. 안전성 평가결과 - 예측된 약물이상반응의 대다수는 1~2등급이었으며 1~3일 이내에 해소되었음 - 예측되지 않은 TEAE, 예측되지 않은 약물이상반응, 의사가 검진한 이상사례의 발생률은 백신군과 위약군이 유사했음
[mRNA-1273-P301] 18세 이상 성인을 대상으로 mRNA-1273 SARS-CoV-2 백신의 유효성, 안전성 및 면역원성 평가를 위한 제3상, 무작위배정, 층화, 관찰자 눈가림, 위약 대조 시험(미국, 진행중)				
3상	만18세이상(30,000명)	위약(15,000명) 100ug(15,000명)	유효성, 면역원성 및 안전성	1. 유효성 평가결과 - mRNA-1273은 총 196건의 증례를 근거로 2차 투여 후 14일 시점부터 COVID-19를 예방했음(VE 94.1%)

		28일 간격 2회 근육주사		- 중증의 COVID-19는 대조군 30건, 백신군 0건 보고됨 2. 안전성 평가결과 - 예측된 국소 및 전신 약물이상반응은 대조군에 비해 백신군에서 더 흔했으며 전신 약물이상반응은 2차 투여 후 더 흔했음 - 가장 흔한 예측된 국소 및 전신반응은 각각 주사부위 통증 및 두통, 피로 등이였음 - 백신 접종 후 28일까지 보고된 예측되지 않은 이상사례 및 MAAE의 전체 발생률은 대조군 또는 시험군에서 유사했음

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 임상시험은 mRNA-1273-P301 1편이 수행되었음.

- 18세 이상 성인을 대상으로 mRNA-1273 SARS-CoV-2 백신의 유효성, 안전성 및 면역원성 평가를 위한 제3상, 무작위배정, 층화, 관찰자 눈가림, 위약 대조 시험

1) 시험설계

- 시험설계: 무작위배정, 위약대조, 관찰자눈가림, 2차 투여 후 2년 추적관찰

- 백신군 vs. 위약군 1:1 무작위배정

- 투여방법: mRNA-1273 100㎍ 또는 위약(0.9% saline) 28일 간격 2회 투여

2) 시험목적 및 평가변수

- (1차 유효성 평가변수) 임상시험용의약품 2차 투여 후 14일 시점부터 첫 번째 COVID-19 발생에 대한 예방효과

- 바이러스 검사 : 중앙랩 또는 지역 CLIA 실험실에서 FDA 승인된 시험법으로 RT-PCR 검사

- 임상적 증상 : 전신 증상은 2가지 이상 또는 호흡기 징후/증상은 1가지 이상

전신 증상 : 발열(≥38℃), 오한, 근육통, 두통, 인후통, 새로운 후각 및 미각 장애 호흡기 징후/증상 : 기침, 숨가쁨 또는 호흡곤란, 또는 폐렴의 임상적 또는 방사선학적 증거

* 코로나19 증례는 눈가림된 독립 판정위원회에서 판정

- (주요 2차 유효성 평가변수)

- 중증 코로나19에 대한 효과

증례의 정의는 일차 유효성 평가변수 증례 정의에 따라 확인된 COVID-19와 다음 중 하나 이상인 경우 • 중증 전신 질환을 시사하는 임상 징후, 분당 호흡수≥30, 분당 심박수≥125, 실내 공기 중 SpO2≤93% 또는 PaO2/FIO2<300mmHg 또는 • 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) 또는 • 유의한 급성 신장, 간 또는 신경학적 기능이상

또는 • 중환자실 입원 또는 사망

- 증상에 대한 2차 정의를 이용한 코로나19 예방효과 (FDA(CDC) 코로나19 증례 정의와 동일)

• 임상적 증상: 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, 그리고 • 시험대상자는 RT-PCR 소견상 SARS-CoV-2 양성인 NP 면봉채취, 비강면봉채취 또는 타액 검체(또는 입원한 경우 호흡기 검체)가 있어야 함

- 코로나19에 의한 사망 예방효과

- 임상시험용의약품 1차 투여 후 14일 시점부터 코로나19에 대한 예방효과

3) 통계분석계획

- 코로나19증례 분석계획 : 2회의 중간분석(53건, 106건)과 최종 분석(151건)

- 가설 : PP분석군에서 2회 투여후 14일 시점, 예방 효과 60%이상, 95% 신뢰구간 하한 30% 초과

4) 대상 환자

- (주요 선정기준)

: SARS-CoV-2 감염에 고위험인 18세 이상의 대상자

- (주요 제외기준)

: SARS-CoV-2 감염 이력이 있는 자

: 스크리닝 시점 또는 72시간 전 급성 질환이나 발열

: 근육주사가 투여금기에 해당되는 출혈성질환이 있는 자

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

: 임부 또는 수유부

: 면역억제 또는 면역결핍상태, 무비증, 재발성 중증 감염(CD4+ 350cells/mm^3이상이거나 HIV load가 검출되지 않은 HIV-양성인 대상자는 선정가능)

: 스크리닝 6개월이내에 14일을 초과하는 면역억제제 또는 면역조절제 투여자

: 스크리닝 3개월이내에 혈액치료 또는 면역글로불린 투여자

5) 분석집단

분석집단	정의
무작위배정군	무작위배정된 모든 시험대상자
FAS	최소 1회의 IP 주사를 투여받은 무작위배정된 시험대상자(무작위배정 기준으로 분석)
mITT	면역학적 또는 바이러스학적으로 COVID-19에 대한 증거가 없는 즉, 1일 NP 면봉채취 RT-PCR 검사 음성 및 LOD 미만에서의 SARS-Co-V-2 뉴클레오캡시드에 대한 bAb 음성(Roche Elecsys Anti-SARS-CoV-2 분석으로 측정한 SARS-CoV-2 뉴클레오캡시드에 특이적인 bAb 기반) 모두로 정의되는 베이스라인에서의 SARS-CoV-2 음성인 FAS 시험대상자
PPS	일차분석 모집단에 해당되며 아래의 사유로 분석군에서 제외됨 • 베이스라인 SARS-Co-V-2 상태가 양성이거나 알려지지 않음. • 시험대상자가 무작위배정된 것 이외의 시험백신 또는 IP를 투여받음

	• 두 번째 주사를 투여받지 않고 시험 또는 시험 백신을 중단함 • window visit을 벗어난 경우(Day 29 허용범위 -7, +14) • 두 번째 주사를 아직 투여받지 않은 경우
안전성 분석군	최소 1회의 IP 주사를 투여받은 무작위배정된 시험대상자 - 실제로 투여받은 IP에 해당하는 군에 따라 분석
예측된 안전성 분석군	최소 1회의 IP 주사를 투여받았고 예측된 AR 데이터에 기여한 무작위배정된 시험대상자

6) 대상자 분포(cutoff 20.11.21)

- 유효성 분석군(PPS): 총 28,207명(백신군 14,134명, 위약군 14,073명)

- 2차 투여 후 추적 관찰기간 : 9주(중앙값)

7) 유효성 평가결과

① 분석시점

- 백신 2회 투여후 14일 시점부터 코로나19증례 95건에 대해 중간분석(2020.11.7.일 cutoff), 196건에 대해 일차분석(2020.11.21.일 cutoff)

② 유효성 분석군(PP)

- 무작위배정 30,420명 중 백신을 1회 이상 투여받은 대상자는 30,351명(백신군 15,181명, 위약군 15,170명)이며 FAS 중 주요 유효성 평가군(PPS)에서 제외된 경우는 총 2,213명(7.3%)으로 대부분 베이스라인에서 SARS-CoV-2 status가 양성이거나 모르는 경우(4.0%, 1,203명), 2회 투여받지 않았거나 2회 투여받지 않고 시험을 중단한 경우(2.3%, 691명)이었음

- PP분석군 총 28,207명(백신군 14,134명, 위약군 14,073명)

③ 유효성 분석군 환자 특성

- 백신군과 위약군의 인구학적 특성, 기저질환은 군간 유사하였음

- 유효성 분석군(PPS)에서 백신군과 위약군의 두 군 사이 인구학적 특성 및 기저질환 특성은 두 군 사이 유사하였음.

- 알려진 SARS-CoV-2 감염 병력이 없으나 지역 또는 상황상 COVID-19 및/또는 SARS-CoV-2 감염을 획득할 위험이 큰 만 18세 이상의 성인에서 백신의 안전성 및 유효성을 평가하도록 설계되었음

- 평균 연령은 중앙값 기준으로 53세였으며 65세 이상은 백신군 3,583명(25.4%), 위약군 3,552명(25.2%) 포함되었음

- 여성과 남성의 비율은 47.4%, 52.6%로 유사하였으며 아시아인은 4.6% 포함되었되었으며, 중증 코로나19에 대한 위험요인이 있는 자(즉, 만65세 미만이면서 위험이 있는 시험대상자 또는 만65세 이상인 시험대상자)는 41.5% 포함되었음

④ 유효성 평가집단에서 노출기간

- 20.11.21일 기준, 유효성 분석군(PPS)에 대해 2차 투여 후 9주(중앙값)간 관찰한 결과로, 2차 투여 후 8주 이상 추적한 대상자의 비율은 64.1%임

⑤ 1차 유효성 평가 결과(최종 분석, 자료마감일 21.11.21)

- 일차 유효성 평가변수는 첫 번째 COVID-19 발생을 예방하는 mRNA-1273의 VE였으며 일차 평가변수 분석에는 PP분석군의 백신군에 대해 눈가림된 독립 판정위원회가 판정한 2차 투여 후 14일 시점부터의 증례가 포함되었음

- 일차 분석에서 mRNA-1273은 베이스라인 혈청 검사 음성 시험대상자에서 COVID-19를 예방하는 것으로 나타났음. 판정위원회 평가에 기반했을 때 PP분석군에서 2차 투여 후 14일 시점부터 총 196건의 COVID-19 증례가 있었음(위약군 185건, 백신군 11건). 위험비를 기반한 mRNA-1273의 VE는 위약과 비교하여 94.1%였으며 95% 신뢰구간은 89.3%, 96.8%였음. 단측 p값은 귀무가설인 VE≤30%를 기각하는 <0.0001이었음. 발생률에 기반한 VE(94.1%)에 위험비에 기반한 VE와 동일하였으며 mITT 분석군에 기반한 민감도 분석은 유사한 결과를 보여주었으며 위험비에 기반한 VE는 93.6%였음

	위약군 (n=14073명)	백신군 (n=14134명)
COVID-19를 경험한 시험대상자 수, n(%)	185(1.3)	11(<0.1)
위험비에 기반한 백신 유효성(95%CI) [1]	0.941(0.893, 0.968)	
p값 [2]	<0.0001	
person-year [3]	3273.7	3304.9
1,000인-년당 발생률(95%CI) [4]	56.510(48.660, 65.266)	3.328(1.662, 5.955)
발생률에 기반한 백신 유효성(95%CI) [5]	0.941(0.892, 0.971)	

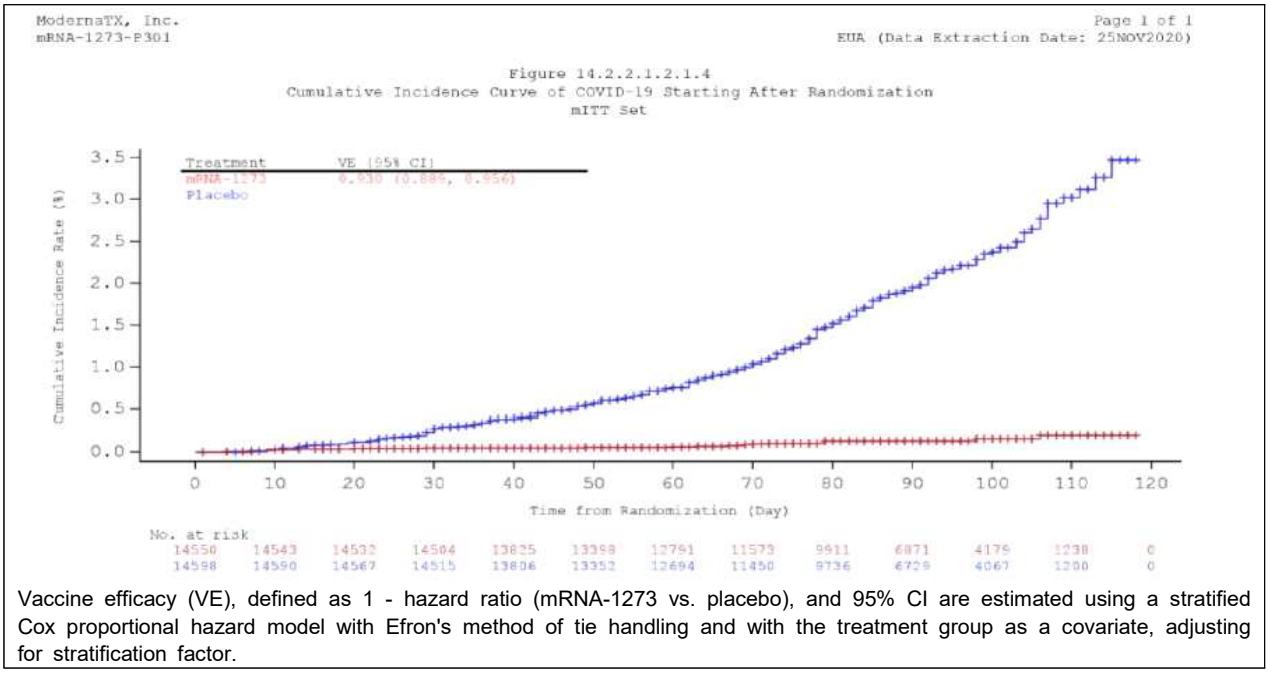
[1] Vaccine efficacy (VE), defined as 1 - hazard ratio (mRNA-1273 vs. placebo), and 95% CI are estimated using a stratified Cox proportional hazard model with Efron's method of tie handling and with the treatment group as a covariate, adjusting for stratification factor.
[2] 1-sided p-value from stratified Cox proportional hazard model to test the null hypothesis VE <= 0.3.
[3] Person-years is defined as the total years from randomization date to the date of COVID-19, last date of study participation, or efficacy data cutoff date, whichever is earlier.
[4] Incidence rate is defined as the number of subjects with an event divided by the number of subjects at risk and adjusted by person-years (total time at risk) in each treatment group. The 95% CI is calculated using the exact method (Poisson distribution) and adjusted by person-years.
[5] VE is defined as 1 - ratio of incidence rate (mRNA-1273 vs. placebo). The 95% CI of the ratio is calculated using the exact method conditional upon the total number of cases, adjusting for person-years.

- 판정위원회 판단을 기반으로 한 2차 투여 후 14일 시점부터 코로나19 감염에 대한 위험요인 관련 하위군 분석결과

2차 투여후 14일 시점부터 코로나19 감염(판정위원회 판단기반)	위약군		백신군		VE (1-HR) (95% CI)	VE (1-발생률) (95% CI)
	증례(%)	시험대상자 수	증례(%)	시험대상자 수		
전체	185(1.3)	14073명	11(<0.1)	14134명	0.941(0.893, 0.968)	0.941(0.892, 0.971)
위험요인						
Yes	43 (1.4)	3167명	4 (0.1)	3206명	0.909 (0.747, 0.967)	0.909 (0.749, 0.976)
No	142 (1.3)	10906명	7 (<0.1)	10928명	0.951 (0.896, 0.977)	0.951 (0.896, 0.981)
연령 및 위험요인						
18-64, 위험요인 No	121 (1.4)	8403명	5 (<0.1)	8396명	0.959 (0.900, 0.983)	0.959 (0.901, 0.987)
18-64, 위험요인 Yes	35 (1.7)	2118명	2 (<0.1)	2155명	0.944 (0.769, 0.987)	0.944 (0.783, 0.993)
≥65, 위험요인 No	21 (0.8)	2503명	2 (<0.1)	2532명	0.907 (0.602, 0.978)	0.906 (0.616, 0.989)

≥65, 위험요인 Yes	8 (0.8)	1049명	2 (0.2)	1051명	0.752 (-0.169, 0.947)	0.752 (-0.244, 0.974)

- 1차 투여 후 첫 번째 코로나19 발생까지의 시간에 대한 kaplan-meier 추정치(mITT분석군)는 아래와 같으며 백신 투여후 14일 이후부터 두 군간의 코로나19 증례 차이가 나타나기 시작하였음



Vaccine efficacy (VE), defined as 1 - hazard ratio (mRNA-1273 vs. placebo), and 95% CI are estimated using a stratified Cox proportional hazard model with Efron's method of tie handling and with the treatment group as a covariate, adjusting for stratification factor.

⑥ 주요 2차 유효성 평가결과

- 중증 COVID-19 예방효과

- 판정위원회 판단을 기반으로 2차 투여 후 14일 시점부터 중증 코로나19 사례는 위약군 30건, 백신군 0건으로, 백신 유효성은 100%였음

2차 투여후 14일 시점부터 COVID-19 감염		위약군		백신군		VE (1-HR) (95% CI)	VE (1-발생률) (95% CI)
		증례(%)	시험대상자 수	증례(%)	시험대상자 수		
전체(판정 위원회 판단기준)	PP분석군	30 (0.2)	14,073명	0	14,134명	1.000 (NE, 1.000)	1.000 (0.870, NE)
	mITT분석군	30 (0.2)	14,598명	0	14,550명	1.000 (NE, 1.000)	1.000 (0.869, NE)

- 증상에 대한 2차 정의를 이용한 COVID-19 예방효과

- 코로나19에 대한 2차 임상적 정의(FDA 가이드라인의 임상적 증상과 동일)를 기반으로 백신 유효성을 평가한 경우 위약군 221명, 백신군 11명으로 COVID 예방효과는 95.1%로 일차유효성 평가결과와 유사하였음

	위약군 (n=14073명)	백신군 (n=14134명)
COVID-19를 경험한 시험대상자 수, n(%)	221 (1.6)	11 (<0.1)

위험비에 기반한 백신 유효성(95%CI) [1]	0.951 (0.911, 0.973)	
person-year [2]	3269.8	3304.8
1,000인-년당 발생률(95%CI) [3]	67.589 (58.971, 77.112)	3.329 (1.662, 5.956)
발생률에 기반한 백신 유효성(95%CI) [4]	0.951 (0.910, 0.976)	

* 코로나19에 대한 2차 임상적 정의 : 발열(≥38℃) 또는 오한, 기침, 호흡가쁨 또는 호흡곤란, 피로, 근육통 또는 몸살, 두통, 새로운 미각 또는 후각소실, 인후통, 코막힘 또는 콧물, 오심 또는 구토 또는 설사 중 1가지 이상 증상 발현

- COVID-19에 의한 사망 예방효과

- 2차 투여 후 14일 시점부터 발생한 COVID에 의한 사망은 위약군 1건, 백신군 0건이 보고되었음

- 임상시험용의약품 1차 투여 후 14일 시점부터 COVID-19에 대한 예방효과

- 1차 투여 후 14일 시점부터 발생한 COVID-19를 예방하는 mRNA-1273의 백신 유효성 분석

	위약군 (n=14073명)	백신군 (n=14134명)
COVID-19를 경험한 시험대상자 수, n(%)	225 (1.6)	11 (<0.1)
위험비에 기반한 백신 유효성(95%CI) [1]	0.952 (0.912, 0.974)	
person-year [2]	3271.1	3304.8
1,000인-년당 발생률(95%CI) [3]	68.785 (60.090, 78.384)	3.329 (1.662, 5.956)
발생률에 기반한 백신 유효성(95%CI) [4]	0.952 (0.912, 0.976)	

- 이전에 SARS-CoV-2 감염에 대한 증거와 상관없는 모든 대상자에 대한 COVID-19 예방효과

- 판정위원회 평가에 기반하여 이전 SARS-CoV-2 감염과 관계없이 2차 투여 후 14일 시점부터 발생한 COVID-19를 예방하는 mRNA-1273의 백신 유효성 분석(FAS분석군)

	위약군 (N=15170)	백신군 (N=15181)
COVID-19를 경험한 시험대상자 수, n(%)	187 (1.2)	12 (<0.1)
위험비에 기반한 백신 유효성(95%CI) [1]	0.936 (0.886, 0.965)	
person-year [2]	3507.9	3525.1
1,000인-년당 발생률(95%CI) [3]	53.309 (45.942, 61.521)	3.404 (1.759, 5.946)
발생률에 기반한 백신 유효성(95%CI) [4]	0.936 (0.886, 0.968)	

8) 안전성 평가결과

① 분석집단(cutoff 20.11.25)

분석집단	정의	대상자수(명)		
		백신군	위약군	총
안전성 분석군	최소 1회 이상 백신 또는 위약을 투여받은 무작위배정자 - solicited AE를 제외한 안전성 분석(SAE, MAAE 등) - 실제 투여받은 약물에 배정하여 분석	15,185	15,166	30,351
solicited 안전성 분석군	최소 1회 이상 백신 또는 위약을 투여받은 무작위배정자 중 solicited AE 평가군	15,168	15,155	30,323

② 대상자 특성

- 인구학적 특성은 FAS 기준으로 제출되었으며 두 군간 유사하였음(안전성 분석군은 실제 투여된 약물 기준이며, FAS군은 무작위배정기준). 총 30,351명에서 연령 중앙값 52세, 평균 51.4세였으며, 65세 이상은 24.8%(7,520명)이 포함되었음. 기저질환은 만성폐질환, 유의미한 심질환, 중증 비만(≥ 40kg/m2), 당뇨, 간질환, HIV으로 정의하였으며, 22.5%(6,817명)이 포함되었음. 65세 미만에서 해당 기저질환이 있는 참가자는 16.7%(5,065명), 65세 이상에서는 7.3%(2,220명)이었음. seropositive인 경우는 2.2%(680명)이었음

③ 노출기간

- 2차 투여후 노출 중앙값 백신군 63일(범위 0, 97일), 위약군 63일(범위 0, 97일), 총 63일(범위 0, 97일)
- 2차 투여후 2개월 이상 참가자 비율: 백신군 53.8%, 위약군 53.5%, 총 53.6%

④ 평가방법

- solicited AE
- 각 차수 백신 또는 위약 투여일로부터 7일 동안 국소 및 전신 이상사례를 e-다이어리를 통해 평가
- (국소) 주사부위 통증, 주사부위 홍반, 주사부위 종창/경화, 림프절병증(주사 팔 동측 액와 종창 또는 압통)
- (전신) 두통, 피로, 근육통(전신에 걸친 모든 근육 통증), 관절통(일부 관절 통증), 오심/구토, 체온(잠재적 발열), 오한

- unsolicited AE
- 각 차수 백신 또는 위약 투여일로부터 28일 동안 계획서에 명시되지 않은 solicited AE를 제외한 AE 평가
- 명시된 solicited AE에 대하여 계획서에 사전 정의된 기간 이외 시작된 경우 unsolicited AE로 평가
- safety phone call 평가(각 차수 투여후 7, 14, 21일, 2차 투여후 56일, 이후 730일까지 매달), 방문평가(각 차수 투여후 28일, 2차 투여후 180, 365, 730일)

- 투여중단을 유도한 AE, MAAE, SAE 등
- 백신 또는 위약 투여일로부터 시험 종료까지 투여중단을 유도한 AE, 의학적 진료를 받은 이상사례(MAAE), 사망을 포함한 모든 SAE
- safety phone call 평가(각 차수 투여후 7, 14, 21일, 2차 투여후 56일, 이후 730일까지 매달), 방문평가(각 차수 투여후 28일, 2차 투여후 180, 365, 730일)

⑤ 예측된 이상사례 (Solicited AE)

- 국소반응은 주사부위 통증, 홍반, 종창(경화), 림프절병증(주사 팔 동측 국소 액와 종창 또는 압통)에 대하여 평가하였으며, 백신군에서 주사부위 통증(1차 투여후 83.7%, 2차 투여후 88.2%), 림프절병증(1차 투여후 10.2%, 2차 투여후 14.2%), 주사부위 종창(경화)(1차 투여후 6.1%, 2차 투여후 12.2%), 홍반(1차 투여후 2.8%, 2차 투여후 8.6%) 순으로 나타났음. 중증도는 대부분 1~2등급이었으며, 4등급 사례는 없었음
- 백신군에서 대부분 국소반응은 투여후 1~2일에 나타났으며, 전반적으로 1~3일 동안 지속되었음

- 전신반응은 발열, 두통, 피로, 근육통, 관절통, 오심/구토, 오한에 대하여 평가하였으며, 전신반응은 위약군보다 백신군에서 높았고, 1차 투여후 보다 2차 투여후 발생빈도 및 중증도가 높았음

- 백신군에서 전체 전신반응은 1차 투여후 54.9%(위약 42.2%), 2차 투여후 79.4%(위약 36.5%)였으며, 3등급 이상은 백신군에서 1차 투여후 3%(위약 2.1%), 2차 투여후 15.9%(위약 2.0%)였음

- 가장 빈도 높은 전신반응은 피로(1차 투여후 37.2%, 2차 투여후 65.3%), 두통(1차 투여후 32.7%, 2차 투여후 58.6%), 근육통(1차 투여후 22.7%, 2차 투여후 58.0%), 오한(1차 투여후 8.3%, 2차 투여후 44.2%), 관절통(1차 투여후 16.6%, 2차 투여후 42.8%), 오심/구토(1차 투여후 8.3%, 2차 투여후 19.0%), 발열(1차 투여후 0.8%, 2차 투여후 15.5%)순으로 나타났음. 중증도는 대부분 1~2등급이었으며, 3등급 사례는 1차 투여후 보다 2차 투여후에 더 발생빈도가 높았음
4등급 사례는 백신군에서 1차 투여후 5명(위약 6명), 2차 투여후 14명(위약 3명)이 있었음
7일 이후 나타난 4등급 사례로 2차 투여후 백신군에서 오심/구토 1건이 있었음

- 백신군에서 대부분 전신반응은 투여후 1~2일에 나타났으며, 전반적으로 1~2일 동안 지속되었음

⑥ 예측되지 않은 이상사례(Unsolicited AE)

- 백신 투여후 28일 동안 unsolicited AE는 백신군 23.9%, 위약군 21.6%에서 보고되었으며, 중증사례는 백신군 1.5%, 위약군 1.3%, 중대한 사례는 백신군과 위약군 각 0.6%였으며, 의학적 치료를 받은 이상사례는 백신군 9%, 위약군 9.7%로 전반적인 unsolicited AE는 두 군에서 유사하였음. 전체기간에서의 전반적 unsolicited AE도 두 군에서 유사하였음

- 전반적인 28일 동안 unsolicited AE는 두 군에서 유사하였으며, 백신군에서 가장 흔하게 보고된 AE는 두통 3.1%, 근육통 1.4%, 관절통 1.3%, 설사 1.2%, 기침 1.1%, 피로, 주사부위 통증 각 1% 등이었으며 모두 위약군과 유사하였음

- 백신군에서 위약군 보다 높게 나타난 AE는 림프절병증 0.8%(위약 0.5%), 근육통 1.4%(위약 1.1%), 피로 2.4%(위약 2.2%), 주사부위 통증 1.0%(위약 0.4%), 주사부위 홍반 0.8%(위약 0.1%), 주사부위 종창 0.5%(위약 <0.1%), 발열 0.5%(위약 0.3%), 주사부위 가려움 0.5%(위약 <0.1%) 등이었음

- 28일 동안 약물 관련 unsolicited AE는 백신군 8.2%(1242명, 206건), 위약군 4.5%(686명, 1137건)으로, 백신군에서 더 많이 보고되었음

- 백신군에서 가장 흔한 약물 관련 unsolicited AE는 피로 1.5%(위약 1.2%), 두통 1.4%(위약 0.9%), 근육통 0.8%(위약 0.5%), 주사부위 통증 0.8%(위약 0.3%), 주사부위 발적 0.8%(위약 0.1%) 등이었음

- 약물 관련 림프절병증은 백신군 0.6%(91명), 위약군 0.3%(48명)이었으며, 정맥혈전증은 백신군만 1명 있었음

- 약물 관련 과민증은 백신군에서는 없었으며(위약 1명), 4형 과민반응은 백신군에서 1명(위약 0명) 있었음

- 약물 관련 두드러기는 백신군 18명(위약 5명), 발진은 15명(위약 4명), 발적 9명(위약 0명)이었음

- 약물 관련 안면마비 사례는 두 군 모두에서 없었음

- 두 군 사이 차이를 보인 약물 관련 unsolicited AE(백신군에서 더 많이 보고)로 피로 1.5%(위약 1.2%), 두통 1.4%(위약 0.9%), 근육통 0.8%(위약 0.5%), 주사부위 통증 0.8%(위약 0.3%), 주사부위 발적 0.8%(위약 0.1%) 등이 주로 보고되었음

⑦ 중대한 이상사례(약물이상반응)

- 시험 전체기간 동안 중대한 이상사례는 백신군 1%(147명, 207건), 위약군 1%(153명, 211건)으로 두 군에서 유사하였음

- 전체기간 동안 중대한 약물이상반응은 백신군 7명(9건), 위약군 5명(14건)에서 보고되었으며, 백신군에서는 자율신경계불균형, 오심/구토, 류마티스 관절염, 얼굴종창 2건, 말초부종/호흡곤란, B세포 소림프구성 림프종이 각 1건씩 보고되었음

⑧ 사망

- 시험 전체기간 동안(20.11.25. 기준) 총 10건(백신군 4명(4건), 위약군 6명(6건))의 사망례가 있었으며 모두 약물 관련성 아님

⑨ 투여중단을 초래한 이상사례

- 전체기간 동안 백신군에서 가장 흔한 투여중단을 초래한 이상사례는 코로나19 감염 백신 13명(위약 45명), 두드러기 백신 4명(위약 2명), 주사부위 발적 백신 3명(위약 0명) 등이었음
- 림프절병증에 의한 투여중단은 1명이 있었음

⑩ 관심대상 이상사례

- SMQ에 따른 분석은 혈관부종, 과민증 등에 대하여 수행하였음
- 과민증에 대한 SMQ 분석에서 백신군 1.5%(233명, 258건), 위약군 1.1%(166명, 185건)에서 보고되었음. 과민증은 백신군에서 고령자에서 1.8%(위약 1%), 젊은 성인에서 1.4%(위약 1.1%)에서 보고되어 고령자에서 약간 높은 경향을 보였음. 두 군에서 차이를 보이는 가장 흔한 과민증 SMQ는 발진 0.3%(위약 0.2%), 주사부위 발진 0.2%(위약 <0.1%), 주사부위 두드러기 <0.1%(위약 0)이었음. 백신군에서 아나필락시스 반응은 1건 있었으며, 4형 과민반응 1건(약물 관련성, 중증)이 있었음
- 혈관부종은 두 군에서 유사한 수준으로 나타났으며, 백신군에서 가장 흔하게 보고된 이상사례는 두드러기 0.2%(위약 0.2%)였음
- VAED(VAERD 포함) 해당 사례는 보고되지 않았음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 최신의 안전성 정보(21.4.30.까지) 제출하였으며 지속적인 안전성 모니터링을 실시할 계획임

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 신청품목은 '18세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나19의 예방'에 대하여 품목허가 신청하였음
- 임상시험은 총 3편(1상 1편(20-0003), 2a상 1편(mRNA-1273-P201), 3상 1편(mRNA-1273-P301)이 제출되었으며, 유효성을 입증하는 자료는 mRNA-1273-P301의 3상임
- mRNA-1273-P301시험은 위약대조, 1:1 무작위배정, 층화, 관찰자눈가림 시험으로, 2년 f/u 계획의 임상시험임
- 만65세이상 또는 65세미만이나 기저질환이 있는 시험대상자를 25~40% 포함되도록 계획하였고 41.5%가 등록되었음
- 시험은 2번의 중간분석(53건, 106건 코로나19 감염 발생)과 최종분석(151건 코로나19 감염 발생)을 계획하였으나, 팬더믹 상황으로 실제 1번의 중간분석(11.11.자 cutoff, 95건 발생)과 최종분석(11.21.자 cutoff, 196건 발생)이 수행되었음

- 1차 유효성 평가변수의 코로나19의 임상적 증상은 발열, 오한 등의 전신 증상이 최소 2가지 이상이거나 호흡기 징후/증상 중 1가지 경험한 경우이었으며 2차 유효성 평가변수로 FDA(CDC) 정의에 따른 코로나 증상을 1가지이상 경험하는 경우도 평가하였음

- 바이러스검사(RT-PCR)에 대한 밸리데이션 자료를 제출하였으며 검사는 중앙랩 또는 지역 실험실에서 수행하였으며 지역 실험실의 경우 FDA에서 승인된 시험법으로 CLIA에서 수행함

- 핵심임상시험은 18세 이상 건강한 성인을 대상으로 수행하였으며 1차 유효성 평가변수는 2차 투여 후 14일 시점부터 첫 번째 코로나-19 발생까지의 예방이며, 코로나-19에 대한 판단은 3명의 맹검 평가자가 평가하였음

- 최종 1차 유효성 평가결과 예방효과(이하 VE)는,

- PP분석군에서 2차 투여 후 14일 시점부터 코로나-19에 대한 위험비를 기반한 백신 유효성은 94.1%(89.3%, 96.8%)로 백신군 11건, 위약군 185건이 발생하였음. 백신 유효성이 30%를 초과하므로 가설은 입증되었으며 mITT분석군에 기반한 민감도 분석에서 백신 유효성은 93.6%로 PP분석군 결과와 유사하였음

- 하위군 분석결과 연령, 성별, 백인/유색인종 지역사회, 위험요인에 대한 백신 유효성은 유사하였으나 연령 및 위험요인에 따른 백신유효성은 18-64세이면서 위험요인이 있거나 없는 경우는 각각 94.4%, 95.9%로 유사하였으나 65세이상이면서 위험요인이 있거나 없는 경우 각각 75.2%, 90.7%이었음

- 2차 유효성 평가와 관련하여,

- (중증 코로나-19 예방 효과) 판정위원회 평가에 기반하여 2차 투여 후 14일 시점부터 발생한 중증 코로나-19 에 대한 백신 유효성은 100%로 위약군에서 30건, 백신군에서 0건의 증례가 보고되었음(18-64세 20건, 65세이상 10건). 판정위원회 평가와 상관없는 무작위배정 후 발생한 중증 코로나-19의 증례는 위약군 39건, 백신군 0건이었음

- (임상적 증상의 2차 정의를 이용한 코로나-19 예방 효과) 발열, 기침 등 1가지 이상의 임상적 증상을 기반으로 백신 유효성을 평가한 결과 95.1%(91.1%, 97.3%)의 효과를 나타냈으며 위약군 221건, 백신군 11건으로 1차 유효성 평가변수에서 설정한 임상적 증상을 기반으로 한 코로나-19 예방효과 94.1%와 유사하였음

- (코로나-19에 의한 사망 예방효과) 2차 투여 후 14일 시점부터 발생한 코로나-19에 의한 사망은 위약군 1건, 백신군 0건이 보고되었음

- (모든 대상자에 대한 예방 효과) 이전에 SARS-CoV-2 감염에 대한 증거와 상관없는 모든 대상자에 대한 코로나-19 예방효과는 93.6%(88.6%, 96.5%)이었음. 코로나-19 증례는 위약군에서 187건, 백신군에서 12건이었으며 베이스라인 SARS-CoV-2 음성인 대상자에서는 코로나-19 증례가 위약군, 백신군 각각 185건, 12건, SARS-CoV-2 양성인 대상자에서는 위약군에서만 1건 보고되었음

- 면역원성 분석 결과

- (결합항체가) 결합항체가를 평가하기 위해 사용된 ELISA에서 1차 접종 후 4주의 반응이 50μg의 mRNA-1273을 투여받은 시험대상자(GMFR: 3.4)보다 100μg의 mRNA-1273을 투여받은 시험대상자(GMFR: 4.3)에서 다소 높았음. 100μg의 mRNA-1273 또는 50μg의 mRNA-1273을 투여받은 시험대상자의 결합항체가 차이는 1차 접종 후 차이가 없었으나 2차 접종 후 100ug이 다소 높았음

- (중화항체가) 중화항체가 측면에서, 50μg 또는 100μg의 mRNA-1273을 사용한 백신 접종에 대한 반응은 유사했음

- 4주 간격으로 2회 용량의 mRNA-1273 50μg 또는 100μg을 투여받은 시험대상자에서 SARS-CoV-2

바이러스에 대한 결합항체 및 중화항체가 모두 생성되었으며, 용량 수준에 관계없이 GMFR은 >20배(결합항체가) 및 >50배(중화항체가)였음

- (세포성면역반응) 세포 내 사이토카인 자극 분석(ICS, Intracellular Cytokine Stimulation Assay)을 사용하여 mRNA-1273 백신에 의해 유도된 T세포 반응을 평가함. 25μg 및 100μg 용량은 CD4+ T세포 반응을 유도했으며, 이는 S 특이적 펩티드 pool로 자극 시 Th1 사이토카인 발현으로 강력하게 편향되었고 Th2 사이토카인 발현은 미미했음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 임상시험은 총 3편(1상 1편(20-0003), 2상 1편(P201), 3상 1편(P301)이 제출되었으며, 안전성 및 유효성을 입증하는 핵심임상시험은 P301 시험임
- 3상 임상시험에서의 안전성은 자료마감일 2020년 11월 25일 기준으로 총 30,351명(백신군 15,185명, 위약군 15,166명)에 대하여 평가되었으며 solicited AE는 총 30,323명(백식군 15,168명, 위약군 15,155명) 대상으로 평가되었음
- 노출기간 중앙값은 자료마감일 기준(20.11.25) 백신군과 위약군 모두 1차 투여후 92일(범위 1, 122일), 2차 투여후 63일(범위 0, 97일)이었으며, 2개월 이상 f/u 대상자는 53.6%였음(백신군 53.8%)
- solicited AE는 총 30,323명(백식군 15,168명, 위약군 15,155명)에서 백신 투여후 7일 동안 전자일지를 통하여 평가되었으며(7일 이상 지속되는 경우 계속 f/u) unsolicited AE는 백신 투여후 28일 동안, 투여중단을 유도한 AE, 중대한 이상반응, 의학적 진료를 받은 이상사례는 시험 전체기간 동안 평가되었음
- solicited AE는 백신군에서 1차 투여후 87.8%, 2차 투여후 92.2%에서 보고되었으며, 3등급 이상은 1차 투여후 5.6%, 2차 투여후 19.7%에서 보고되었음. 백신군에서 전체적인 solicited AE인 국소 및 전신반응은 2차 투여후 발생빈도 및 중증도가 더 높았음. 65세 이상에서 발생빈도 및 중증도는 18~65세 보다 낮았으며 seropositive 보다 seronegative에서 발생빈도 및 중증도는 약간 높았으나 유의미한 차이는 아님
- 국소반응은 위약군보다 백신군에서 높았으며, 1차 투여후 보다 2차 투여후 발생빈도 및 중증도가 높았고, 65세 이상에서 18~65세 연령군보다 발생빈도가 낮았으며, 중증도는 유사하거나 약간 낮은 수준이었음

- 백신군에서 주사부위 통증(1차 투여후 83.7%, 2차 투여후 88.2%), 림프절병증(1차 투여후 10.2%, 2차 투여후 14.2%), 주사부위 종창(경화)(1차 투여후 6.1%, 2차 투여후 12.2%), 홍반(1차 투여후 2.8%, 2차 투여후 8.6%) 순으로 나타났음. 중증도는 대부분 1~2등급이었으며, 4등급 사례는 없었음

- 백신군에서 대부분 국소반응은 투여후 1~2일에 나타났으며, 전반적으로 1~3일 동안 지속되었음

- 전신반응은 위약군보다 백신군에서 높았으며, 1차 투여후 보다 2차 투여후 발생빈도 및 중증도가 높았고, 65세 이상에서 18~65세 연령군보다 발생빈도가 낮았으며, 중증도는 유사하거나 약간 낮은 수준이었음. 전신반응은 seronegative에서 seropositive 보다 발생빈도 및 중증도는 더 높았음

- 가장 빈도 높은 전신반응은 피로(1차 투여후 37.2%, 2차 투여후 65.3%), 두통(1차 투여후 32.7%, 2차 투여후 58.6%), 근육통(1차 투여후 22.7%, 2차 투여후 58.0%), 오한(1차 투여후 8.3%, 2차 투여후 44.2%), 관절통(1차 투여후 16.6%, 2차 투여후 42.8%), 오심/구토(1차 투여후 8.3%, 2차 투여후 19.0%), 발열(1차 투여후 0.8%, 2차 투여후 15.5%)순으로 나타났음. 중증도는 대부분 1~2등급이었으며, 3등급 사례는 1차 투여후 보다 2차 투여후에 더 발생빈도가 높았음

- 4등급 사례는 백신군에서 1차 투여후 5명(위약 6명), 2차 투여후 14명(위약 3명)이 있었음

- 백신군에서 대부분 전신반응은 투여후 1~2일에 나타났으며, 전반적으로 1~2일 동안 지속되었음
  전체 전신반응 지속기간 중앙값은 1차 투여후 2일(최대 83일), 2차 투여후 2일(최대 84일)이었음
- 7일을 초과하여 나타난 전신반응은 백신군에서 유사하였음

- 백신 투여후 28일 동안 unsolicited AE는 백신군 23.9%, 위약군 21.6%에서 보고되었으며, 중증사례는 백신군 1.5%, 위약군 1.3%, 중대한 사례는 백신군과 위약군 각 0.6%였으며, 의학적 치료를 받은 이상사례는 백신군 9%, 위약군 9.7%로 전반적인 unsolicited AE는 두 군에서 유사하였음. 전체기간에서의 전반적 unsolicited AE도 두 군에서 유사하였음

- 백신 투여후 28일 동안 약물관련 unsolicited AE는 백신군 8.2%, 위약군 4.5%에서 보고되었으며, 중증사례는 백신군 0.5%, 위약군 0.2%, 중대한 사례는 백신군(6건)과 위약군(4건) 각 <0.1%였으며, 의학적 치료를 받은 이상사례는 백신군 0.9%, 위약군 0.5%로 전반적인 약물 관련 unsolicited AE는 두 군에서 유사하였음. 이는 전체 기간에서도 유사하였음. 약물 관련 치명적 사례는 두 군 모두에서 없었음

- 28일 동안 unsolicited AE는 두 군에서 유사하였으며, 백신군에서 가장 흔하게 보고된 AE는 두통 3.1%, 근육통 1.4%, 관절통 1.3%, 설사 1.2%, 기침 1.1%, 피로, 주사부위 통증 각 1% 등이었으며 모두 위약군과 유사하였음

- 28일 동안 약물 관련 unsolicited AE는 백신군 8.2%(1242명, 206건), 위약군 4.5%(686명, 1137건)으로, 백신군에서 더 많이 보고되었으며, 백신군에서 가장 흔한 약물 관련 unsolicited AE는 피로 1.5%(위약 1.2%), 두통 1.4%(위약 0.9%), 근육통 0.8%(위약 0.5%), 주사부위 통증 0.8%(위약 0.3%), 주사부위 발적 0.8%(위약 0.1%) 등이었음

- 시험 전체기간 동안 unsolicited AE는 백신군 26.7%, 위약군 25.6%로 두 군에서 유사하였으며, 백신군에서 가장 흔한 unsolicited AE는 두통 3.4%(위약 3.6%), 피로 2.7%(위약 2.6%), 근육통 1.5%(위약 1.3%), 관절통 1.4%(위약 1.3%), 기침 1.4%(위약 1.3%), 설사 1.4%(위약 1.3%) 등이었음

- 두 군에서 차이를 보인 unsolicited AE는 안면마비 백신군 3명(위약 1명), 근육경련 0.2%(위약 0.1%), 감각이상 29명(위약 26명), 과민감각 6명(위약 0명), 설사 1.4%(위약 1.3%) 등이었음

- 28일 동안 중증 이상사례는 백신군 1.5%(234명, 291건), 위약군 1.3%(202명, 242건)으로 두 군에서 유사하였으며, 이 중 약물 관련 중증 이상반응은 백신군 0.5%(71명, 83건), 위약군 0.2%(28명, 32건)에서 보고되었음. 가장 흔한 약물 관련 중증 이상반응은 주사부위 발적 11명, 피로 9명, 두통 9명, 근육통 6명, 혈압상승 5명 등이었음. 면역계 이상으로 4형 과민반응이 백신군에서 1명 보고되었음

- 시험 전체기간 동안 사망례는 총 10건(백신군 4건, 위약군 6건)의 사망례가 있었으며 모두 약물 관련성 아님

- 시험 전체기간 동안 보고된 중대한 이상사례는 백신군 1%(147명, 207건), 위약군 1%(153명, 211건)으로 두 군에서 유사하였음. 백신군에서 가장 흔한 중대한 이상사례는 폐렴 5명(위약 7명), 심방세동 5명(위약 5명), 심근경색 5명(위약 3명), 폐색전증 4명(위약 5명) 등이었음. 이 중 중대한 약물이상반응은 백신군 7명(9건), 위약군 5명(14건)에서 보고되었으며, 백신군에서는 자율신경계 불균형, 오심/구토, 류마티스 관절염, 얼굴종창 2건, 말초부종/호흡곤란, B세포 소림프구성 림프종이 각 1건씩 보고되었음

- 시험 전체기간 동안 의학적 진료를 받은 이상사례는 백신군 11.5%, 위약군 12.9%, 중증사례는 백신군 1.2%, 위약군 1.1%로 두 군에서 유사하였음. 백신군에서 가장 흔한 이상사례는 두통, 요로감염, 고혈암, 기침 각 0.5%, 상기도감염, 코막힘, 콧물, 피로 각 0.4% 등이었음. 가장 흔한 중증사례는 두통, 심방세동, 설사, 오심, 주사부위 발적, 관절통 등이었음

- 혈전염, 과민증, 관절염, 혈관부종, 말초신경병증, 중추신경계 탈수초 질환, 경련에 대하여 SMQ 분석을 수행하였음

- 과민증에 대한 SMQ 분석에서 백신군 1.5%(233명, 258건), 위약군 1.1%(166명, 185건)에서 보고되었음. 두 군에서 차이를 보이는 가장 흔한 과민증 SMQ는 발진 0.3%(위약 0.2%), 주사부위 발진 0.24%(위약 0.01%), 주사부위 두드러기 0.1%(위약 0)이었음. 백신군에서 아나필락시스 반응은 없었으며, 4형 과민반응 1건(약물 관련성, 중증)이 있었음
- 탈수초성 질환은 위약군에서 1명(다발성 경화증)에서 보고되었고, 백신군에서는 없었음
- 혈관부종은 두 군에서 유사한 수준으로 나타났으며, 백신군에서 가장 흔하게 보고된 이상사례는 두드러기 0.2%(위약 0.2%)였음
- 말초신경병증은 두 군에서 유사하였음
- 18~65세의 젊은 연령군과 65세 이상 고령자에서 전반적으로 유의미한 차이는 없었음

- 임상시험에서 VAERD 사례는 없었음
- 전반적인 이상사례는 백신군에서 낮은 수준으로 발생하였으며, 백신군과 위약군 두 군에서 유사하였음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 신청 백신의 예방효과는 94.1% 이상의 예방효과를 보였음
- 시판후 위해성관리계획에 따라 규명된 위해성으로 아나필락시스, 잠재적 위해성으로 백신 관련 호흡기 질환 악화를 포함한 백신 관련 코로나19악화의 모니터링 및 특별관심이상사례 등에 대한 지속적인 안전성 모니터링이 필요함
- 코로나19의 세계적 대유행 상황에서 전반적 유효성과 안전성을 고려하였을 때 유익성이 위해성을 상회할 것으로 사료됨

6.6. 가교자료

- 미제출(허가후제출 조건)

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청품목은 '18세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나19의 예방'에 대하여 품목허가 신청하였음
- 임상시험은 총 3편(1상 1편(20-0003), 2a상 1편(mRNA-1273-P201), 3상 1편(mRNA-1273-P301)이 제출되었으며, 유효성을 입증하는 자료는 mRNA-1273-P301의 3상임
- mRNA-1273-P301시험은 위약대조, 1:1 무작위배정, 층화, 관찰자눈가림 시험으로, 2년 f/u 계획의 임상시험임
- 1차 유효성 평가변수의 코로나19의 임상적 증상은 발열, 오한 등의 전신 증상이 최소 2가지 이상이거나 호흡기 징후/증상 중 1가지 경험한 경우로 정의하였으며 2차 유효성 평가변수로 FDA(CDC) 정의에 따른 코로나 증상을 1가지 이상 경험하는 경우로 정의하여 평가하였음
- 핵심임상시험은 18세 이상 건강한 성인을 대상으로 수행하였으며 1차 유효성 평가변수는 2차 투여 후 14일 시점부터 첫 번째 코로나-19 발생 예방효과임
- 최종 1차 유효성 평가결과 예방효과(이하 VE)는,

- PP분석군에서 판정위원회 평가를 근거한 2차 투여 후 14일 시점부터 코로나-19에 대한 위험비를 기반한 백신 유효성은 94.1%(95% CI : 89.3%, 96.8%)로 백신군 11건, 위약군 185건이 발생하였음. 백신 유효성이 95% 신뢰구간 하한 30%를 초과하여 가설은 입증되었으며 발생률에 기반한 백신 유효성은 94.1%(95% CI : 89.2%, 97.1%)였음. mITT분석군에 기반한 민감도 분석에서 백신 유효성은 93.6%로 PP분석군 결과와 유사하였음

• 2차 유효성 평가와 관련하여,

- (중증 코로나-19 예방 효과) 판정위원회 평가에 근거한 2차 투여 후 14일 시점부터 발생한 중증 코로나-19 에 대한 백신 유효성은 100%로 위약군에서 30건, 백신군에서 0건의 증례가 보고되었음

- (임상적 증상의 2차 정의를 이용한 코로나-19 예방 효과) FDA(CDC) 정의에 따른 코로나 증상 1가지 이상의 임상적 증상을 기반으로 평가한 결과, 코로나-19증례는 위약군 221건, 백신군 11건으로 코로나-19 예방효과는 95.1%(95% CI : 91.1%, 97.3%)를 나타냈으며, 이는 1차 유효성 평가결과인 94.1%와 유사하였음

- (코로나-19에 의한 사망 예방효과) 2차 투여 후 14일 시점부터 발생한 코로나-19에 의한 사망은 위약군 1건, 백신군 0건 보고되었음

- (모든 대상자에 대한 예방 효과) 판정위원회 평가에 근거한 이전 SARS-CoV-2 감염여부에 관계없이 모든 대상자에 대한 코로나-19 예방효과는 93.6%(95% CI : 88.6%, 96.5%)로, 코로나-19 증례는 위약군에서 187건, 백신군에서 12건이었음

• 현재, 위약군이 mRNA-1273 백신을 투여받고자 하는 경우 투여가 가능하도록 계획이 변경되었으며 2년 추적관찰이 진행중이므로 위약군, 백신군 및 위약 투여 후 백신군에 대한 장기 유효성 자료를 평가할 예정임

• 안전성과 관련하여,

- mRNA-1273-P301시험에서의 안전성은 자료마감일 2020년 11월 25일 기준으로 총 30,351명(백신군 15,185명, 위약군 15,166명)에 대하여 평가되었으며 solicited AE는 총 30,323명(백식군 15,168명, 위약군 15,155명) 대상으로 평가되었음
- 노출기간 중앙값은 자료마감일 기준(20.11.25) 백신군과 위약군 모두 1차 투여후 92일(범위 1, 122일), 2차 투여후 63일(범위 0, 97일)이었으며, 2개월 이상 f/u 대상자는 53.6%였음(백신군 53.8%)
- solicited AE는 총 30,323명(백식군 15,168명, 위약군 15,155명)에서 백신 투여후 7일 동안 평가되었음
- solicited AE 중 백신군에서 보고된 국소반응은 주사부위 통증(92%), 액와 종창/압통(19.8%), 주사부위 종창/경화(14.7%), 홍반/발적(10.0%)이고, 전신반응은 피로(70.0%), 두통(64.7%), 근육통(61.5%), 관절통(46.4%), 오한(45.4%), 오심/구토(23.0%), 발열(15.5%)였음. 대부분 1~2등급이었고 2차 투여후 발생빈도 및 중증도가 더 높았으며, 65세 이상에서 발생빈도 및 중증도는 18~65세 보다 대체로 낮았음
- 백신 투여후 28일 동안 unsolicited AE는 백신군 23.9%, 위약군 21.6%에서 보고되었으며, 중증 사례는 백신군 1.5%, 위약군 1.3%, 중대한 사례는 백신군과 위약군 각 0.6%였으며, 의학적 치료를 받은 이상사례는 백신군 9%, 위약군 9.7%로 전반적인 unsolicited AE는 두 군에서 유사하였음. 전체시험기간 동안의 전반적 unsolicited AE도 두 군에서 유사하였음
- 28일 동안 백신군에서 가장 흔하게 보고된 AE는 두통 3.1%, 근육통 1.4%, 관절통 1.3%, 설사 1.2%, 기침 1.1%, 피로, 주사부위 통증 각 1% 등이었으며 모두 위약군과 유사하였음
- 백신 투여후 28일 동안 약물 관련 unsolicited AE는 백신군 8.2%, 위약군 4.5%에서 보고되었으며, 중증 사례는 백신군 0.5%, 위약군 0.2%, 중대한 사례는 백신군(6건)과 위약군(4건) 각 <0.1%였으며, 의학적 치료를 받은 이상사례는 백신군 0.9%, 위약군 0.5%로 전반적인 약물 관련 unsolicited AE는 두 군에서 유사하였음. 이는 전체 기간에서도 유사하였음. 약물 관련 치명적 사례는 두 군 모두에

서 없었음

- 28일 동안 백신군에서 가장 흔한 약물 관련 unsolicited AE는 피로 1.5%(위약 1.2%), 두통 1.4%(위약 0.9%), 근육통 0.8%(위약 0.5%), 주사부위 통증 0.8%(위약 0.3%), 주사부위 발적 0.8%(위약 0.1%) 등이었음
- 시험 전체기간 동안 보고된 중대한 이상사례는 백신군 1%(147명, 207건), 위약군 1%(153명, 211건)으로 두 군에서 유사하였음. 이 중 중대한 약물이상반응은 백신군 7명(9건), 위약군 5명(14건)에서 보고되었으며, 백신군에서는 자율신경계 불균형, 오심/구토, 류마티스 관절염, 얼굴종창 2건, 말초부종/호흡곤란, B세포 소림프구성 림프종이 각 1건씩 보고되었음
- 18~65세의 젊은 연령군과 65세 이상 고령자에서 전반적으로 유의미한 차이는 없었음
- 임상시험에서 VAED 보고 사례는 없었음
- 전반적인 안전성 프로파일에 대해서는, 검증자문단 회의('21.5.9) 및 중앙약사심의위원회('21.5.13) 자문결과, 보고된 이상반응 등 안전성 프로파일은 허용할 만한 수준인 것으로 자문하였음

- 신청 백신은 안전성 및 면역원성을 포함한 장기 효과에 대한 평가를 2년 동안 수행하기로 계획되어 있음. 전세계적 팬더믹 상황에서 개발중인 모든 백신은 3상 임상시험에서 1차 유효성 평가 후 (조건부)허가 또는 긴급사용승인을 받았으며 2회 접종후 f/u 기간 중앙값은 9주 정도임. 신청 백신 또한 유사한 기간 동안 f/u되어 장기 추적에 대한 안전성 자료는 부족함. 그러나 현 상황을 고려하고 국내 백신 도입의 장기 안전성 평가를 RMP로 수행하도록 하며, 백신 접종시 우려되는 아나필락시스, VAED 등을 잠재적 또는 규명된 위해성으로 설정하여 평가 필요함. 가교자료는 추후 제출하도록 조건 부여 필요함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 긴급사용승인: 미국, WHO, 이스라엘, 카타르, 싱가포르, 영국
- 조건부 허가: 유럽, 캐나다, 스위스

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

	신청품목	기허가 유사제품
제품명	모더나코비드-19백신주(사스코로나바이러스-2 mRNA 백신)	코미나티주(토지나메란)(사스코로나바이러스-2 mRNA 백신)
성분명	사스 코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(숙주: DIG315, 벡터: PL-022856)	사스 코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(토지나메란)(숙주: DH10B, 벡터: pST4-1525)
업체명	(주)녹십자	한국화이자제약(주)
허가일자	'21.5.21.	'21.3.5.
효능효과	18세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나19의 예방	16세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나19의 예방
용법용량	**1. 투여 용량** 18 세 이상 이 약은 0.5mL 씩 28 일간격으로 2 회 투여한다. 이 약과 다른 COVID-19 백신과의 호환성에 대한 자료는 없다. 이 약으로 1 차 투여를 받은 사람은 백신접종 일정을 완료하기 위해 이 약으로 2 차 투여를 받아야 한다.	**1. 투여용량** 16세 이상 이 약은 희석 후 각 0.3 mL을 21일 간격을 두고 2회 근육주사 한다. 이 약과 다른 COVID-19 백신과의 호환성에 대한 자료는 없다. 이 약으로 1차 투여 받은 사람은 백신접종 일정을 완료하기 위해 이 약으로 2차 투여를 받아야 한다.

	2. 투여 방법 이 약은 상완 삼각근에 근육주사로 투여한다. 이 약은 혈관내, 피하 또는 피내 주사해서는 안된다. 동일한 주사기로 다른 백신 또는 약물과 혼합해서 사용해서는 안된다	**2. 투여방법** 이 약은 희석 후에 근육주사로 투여하며, 가급적 위팔 삼각근에 투여한다. 이 약을 희석한 바이알에는 0.3mL씩 6회 용량이 들어있다. 1개의 바이알에서 6회 용량을 취하기 위해서는 최소잔여형 주사기 및 주사바늘을 사용해야 한다. 최소잔여형 주사기와 주사바늘 조합제품의 잔류량은 35 마이크로리터 이하여야 한다. 표준 주사기와 주사바늘을 사용하는 경우 1개의 바이알에서 6회째 용량을 취하지 못할 수 있다. 주사기 및 주사바늘의 종류와 관계없이, - 각 1회 용량에는 이 약의 희석된 용액 0.3 mL가 포함되어야 한다. - 희석한 바이알에 남아있는 백신의 양이 0.3 mL가 안 되는 경우에는 바이알과 내용물을 폐기해야 한다. - 여러 바이알에 남아있는 백신을 모아서 사용해서는 안 된다. 혈관내, 피하 또는 피내 주사해서는 안 된다. 동일한 주사기로 다른 백신 또는 약물과 혼합해서 사용해서는 안 된다.

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	㈜녹십자	**허가일**	2021.05.21.
제품명	모더나코비드-19백신주	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	Ver1.0 (2021.05.17.)
주성분 및 함량	1 바이알 중, 사스 코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산 (숙주: DIG315, 벡터: PL-022856)		
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		
아나필락시스	• 일반적인 약물감시 활동 • 시판후 조사	• 첨부문서 • 전문가용 설명자료
2. 중요한 잠재적 위해성		
백신관련 호흡기 질환 악화를 포함한 백신 관련 코로나19 악화	• 일반적인 약물감시 활동 • 시판후 조사	없음
3. 중요한 부족정보		
임부 및 수유부에서의 사용	• 일반적인 약물감시 활동 • 시판후 조사	• 첨부문서
장기 안전성	• 일반적인 약물감시 활동	없음
면역이 저하된 자에서의 사용	• 일반적인 약물감시 활동 • 시판후 조사	• 첨부문서
다른 백신과의 상호작용	• 일반적인 약물감시 활동 • 시판후 조사	• 첨부문서
조절되지 않는 기저질환을 동반한 환자에서의 사용(예: 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 당뇨병, 만성 신경 질환, 심혈관계 질환)	• 일반적인 약물감시 활동 • 시판후 조사	없음
자가면역 또는 염증성 질환을 가진 환자에서의 사용	• 일반적인 약물감시 활동 • 시판후 조사	없음