

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2025.2.28.	접수번호	20250020733
신청구분	신약		
신청인(회사명)	모더나코리아(주)		
제품명	엠레스비아프리필드시린지(호흡기세포융합바이러스 mRNA 백신)		
주성분명 (원료의약품등록번호)	호흡기세포융합바이러스 F 당단백질 발현 메신저 리보핵산(숙주: DIG315, 벡터: PL-029735)		
제조/수입 품목	☐ 제조 ☒ 수입	전문/일반	☒ 전문 ☐ 일반
제형/함량	제형: 현탁액주사제 함량: 1 프리필드시린지(0.5 밀리리터) 중 호흡기세포융합바이러스 F 당단백질 발현 메신저 리보핵산(숙주: DIG315, 벡터: PL-029735) 0.05 밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2025.12.18.	
	효능·효과	불임 참조	
	용법·용량	불임 참조	
	사용상의 주의사항	불임 참조	
	저장방법 및 사용기간	불임 참조	
	제조원	불임 참조	
	허가조건	불임 참조	
국외 허가현황	미국("24.5.31.), 유럽("24.8.22.), 캐나다("24.11.6.) 등		
허가부서	바이오의약품정책과(바이오허가TF)	허가담당자	정모아 주무관, 이지은 사무관, 박현정 팀장
심사부서	생물제제과 사전상담과 백신검정과 바이오의약품품질관리과	심사담당자	(안유) 송주경 주무관, 이연희 연구관, 김재욱 과장 (임상통계) 박애란 심사원, 김문신 연구관, 김희성 과장 (기시) 이진무 심사원, 박소영 주무관, 이연희 연구관, 김재욱 과장 (시험법) 박종식 주무관, 안준익 연구관, 손경희 과장 (RMP) 서지숙 주무관, 성윤선 사무관, 안광수 과장
GMP* 평가부서	바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	인경실 심사원, 문성은 사무관, 안광수 과장

* 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

다음에서의 호흡기세포융합바이러스(RSV; Respiratory Syncytial Virus)로 인한 하기도 질환(LRTD)의 예방

- 60세 이상 성인
- 18세 이상 60세 미만의 성인 중 RSV로 인한 LRTD의 위험이 높은 사람

○ 용법·용량

1. 투여 일정 및 용량

이 백신은 1회 0.5mL 투여한다.

2. 투여 방법

이 백신은 근육주사로만 투여하며, 상완 삼각근에 투여하는 것을 권장한다.

이 백신은 정맥, 피하, 피내로 주사해서는 안된다.

이 백신의 취급에 관한 주의사항은 사용상의 주의사항의 '9. 적용상의 주의'항 및 '10. 보관 및 취급상의 주의사항'항을 참조한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 백신의 주성분 또는 구성성분에 과민증이 있는 자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 급성 감염 또는 열성 질환을 앓고 있는 사람은 백신 접종을 연기해야 한다.
- 2) 다른 근육주사 백신과 마찬가지로, 항응고제를 투여 중이거나, 혈소판감소증 또는 기타 혈액응고 장애(혈우병 등)가 있는 사람은 근육주사 시 출혈이나 멍이 발생할 수 있으므로 주의가 필요하다.

3. 이상사례

1) 임상시험

① 60세 이상 성인

안전성 프로파일은 60세 이상 성인을 대상으로 한 위약-대조 2/3상 임상시험(시험 1)에서 이 백신

50 마이크로그램을 1회 투여받은 18,245명에서 생성된 자료를 기반으로 한다. 임상시험은 중남미, 아프리카, 아시아 태평양, 북미 및 유럽 22개국에서 수행되고 있다.

이 임상시험에서 매우 흔하게(10% 이상) 보고된 약물이상반응은 주사 부위 통증(55.9%), 피로(30.8%), 두통(26.7%), 근육통(25.6%), 관절통(21.7%), 액와 종창 또는 압통(15.2%) 및 오한(11.6%)이었다.

대부분의 국소 및 전신 약물이상반응은 경증 또는 중등증으로 접종 후 2일(중앙값) 이내에 시작되었으며 발현 후 1~2일(중앙값) 이내에 회복되었다.

② RSV로 인한 LRTD에 대한 위험이 높은 18세 이상 60세 미만 성인

RSV로 인한 LRTD 고위험군의 18세 이상 60세 미만 성인에서 이 백신의 면역원성과 안전성을 평가하기 위한 3상 임상시험(시험 2)이 미국, 캐나다, 영국에서 수행되고 있다. RSV로 인한 LRTD 고위험군 18세 이상 60세 미만 502명은 이 백신 50 마이크로그램(0.5mL)을 투여받았다.

이 임상시험에서 매우 흔하게(10% 이상) 보고된 약물이상반응은 주사 부위 통증(73.9%), 피로(36.9%), 두통(33.3%), 근육통(28.9%), 관절통(22.7%), 오한(19.9%), 액와 종창 또는 압통(17.1%) 및 오심/구토(10.8%)이었다.

대부분의 국소 및 전신 약물이상반응은 경증 및 중등증으로 접종 후 2일(중앙값) 이내에 시작되었으며 발현 후 지속 기간의 중앙값은 3일이었다.

③ 약물이상반응 표

보고된 약물이상반응은 다음 빈도 용어를 따른다.

- 매우 흔하게(very common): $\geq 1/10$
- 흔하게(common): $\geq 1/100$ 이고 $< 1/10$
- 흔하지 않게(uncommon): $\geq 1/1,000$ 이고 $< 1/100$
- 드물게(rare): $\geq 1/10,000$ 이고 $< 1/1,000$
- 매우 드물게(very rare): $< 1/10,000$

표 1. 이 백신 투여 후 관찰된 약물이상반응

MedDRA 기관계 분류	빈도	약물이상반응
혈액 및 림프계 장애	매우 흔하게	림프절병증 ¹⁾
각종 면역계 장애	흔하지 않게	과민증
각종 신경계 장애	매우 흔하게	두통
	드물게	어지러움
	매우 드물게	말초 안면 신경 마비(벨 마비)
각종 위장관 장애	흔하게	오심/구토 ²⁾
피부 및 피하조직 장애	드물게	두드러기 ³⁾
근골격 및 결합조직 장애	매우 흔하게	근육통
		관절통
전신 장애 및 투여 부위 병태	매우 흔하게	주사 부위 통증
		피로
		오한

	흔하게	발열
		주사 부위 홍반
		주사 부위 종창/경화
	드물게	주사 부위 소양증

- 1) 림프절병증은 투여 부위와 동일한 팔의 액와 림프절병증(액와 종창 및 압통)으로 평가되었다.
- 2) RSV로 인한 LRTD 위험이 높은 18세 이상 60세 미만 성인에서 매우 흔하게 보고되었다(시험 2).
- 3) 두드러기는 백신 접종 후 급성(수일 이내) 또는 지연(약 2주까지) 발현될 수 있으며, 급성 또는 만성(지속기간 ≥ 6 주)으로 지속될 수 있다.

④ 시험 1에서의 중대한 이상사례 및 기타 특별관심 이상사례

시험 1의 안전성 추적관찰의 중앙값 기간은 257일이었으며 (범위: 1~530일), 시험대상자의 93.9%가 접종 후 최소 6개월 이상 추적 관찰되었다. 임상시험 기간 동안, 백신군 6.1%, 위약군 6.0%에서 중대한 이상사례가 보고되었다. 특정 범주의 중대한 이상사례 또는 특별관심 이상사례에 대한 투여군 간 유의한 경향성이나 수치적 차이는 없었다. 백신군 중 1명에서 백신 투여 후 5일 차에 중대한 이상사례인 안면마비(facial paralysis)가 발생하였고, 백신과 인과관계가 있는 것으로 평가되었다. 접종 후 42일 간의 위험기간 내에, 백신군 2명과 위약군 2명에서 벨마비(Bell's palsy) 및/또는 안면마비가 보고되었다. 이들 4명 모두 벨마비의 위험인자를 가지고 있었다.

⑤ 시험 2에서의 중대한 이상사례 및 기타 특별관심 이상사례

시험 2의 안전성 추적관찰의 중앙값 기간은 253일이었으며 (범위: 8~349일), 시험대상자의 98.0%가 접종 후 최소 180일 이상 추적 관찰되었다. 총 19명(3.8%)의 시험대상자에서 중대한 이상사례가 보고되었다. 증례 세부사항 검토 및 임상적 위험기간(risk window)을 고려하였을 때, 특별관심 이상사례와 관련된 안전성에 대한 우려는 관찰되지 않았다. 여러 기저질환을 가진 1명의 시험대상자가 임상시험용 백신 저용량을 투여 후 43일 차에 중대한 이상사례(벨마비)가 발생하였으며, 이는 백신과 인과관계가 있는 것으로 평가되었다.

4. 일반적 주의

- 1) 다른 백신과 마찬가지로, 백신 접종 후 아나필락시스를 포함한 심각한 과민반응이 발생할 경우에 대비하여 적절한 의학적 치료와 조치가 즉시 이루어질 수 있도록 항상 준비되어야 한다.
- 2) 백신 투여 주사바늘에 대한 심인성 반응으로, 혈관 미주신경 반응(실신), 과호흡 또는 스트레스 반응을 포함한 불안 관련 반응이 발생할 수 있다. 실신으로 인한 부상을 방지하기 위해 주의가 필요하다.
- 3) 면역기능이 저하된 사람에 대한 이 백신의 안전성 및 면역원성 자료는 없다. 면역억제 요법 중이거나 면역 결핍 환자는 이 백신에 대한 면역반응이 감소할 수 있다.
- 4) 다른 백신과 마찬가지로, 모든 백신 접종자에서 예방효과를 나타내는 것은 아니다.
- 5) 이 백신이 운전이나 기계 사용에 미치는 영향에 대한 연구는 수행되지 않았다.
- 6) 이 백신(호흡기세포융합바이러스mRNA백신)을 투여한 시험 1 및 시험 2에서 42일 내 급성 심근염 및 심장막염으로 확인된 사례는 보고되지 않았다. 다만 사스코로나바이러스-2 백신투여 후 심근염 및 심장막염의 위험이 증가되었다. 따라서 이 백신 투여 후 (급성 및 지속성) 흉통, 숨참 또는 두근거림과 같은 심근염 또는 심장막염을 나타내는 증상이 있으면 즉시 진료를 받도록 해야 한다.

5. 상호작용

약물상호작용에 대한 시험은 수행되지 않았다. 이 백신과 다른 백신의 병용투여는 연구되지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 백신은 임신 중이거나 임신 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는다. 임부에 대한 이 백신의 사용에 대한 자료는 없거나 제한적이다. 이 백신을 암컷 랫드에 투여한 동물 시험에서 임신과 관련하여 직접적 또는 간접적인 유해한 영향이 관찰되지 않았다.

2) 수유부

이 백신이 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다.

3) 수태능

이 백신이 사람의 생식 능력에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 동물 시험에서 암컷의 수태능과 관련하여 직접적 또는 간접적인 유해한 영향이 관찰되지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

소아에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으며 관련 자료가 없다.

8. 과량투여시의 처치

과량 투여와 관련된 자료는 충분하지 않다.

과량투여 시, 환자를 모니터링하고, 증상에 따라 즉시 적절한 치료를 실시하는 것이 권고된다.

9. 적응상의 주의

- 1) 이 백신은 해동 후 바로 사용할 수 있다(해동 조건은 '10. 보관 및 취급상의 주의사항'항의 표 2를 참조).
- 2) 이 백신은 희석하지 않으며, 사용 전 프리필드시린지를 흔들지 않는다. 프리필드시린지는 1회용이다.
- 3) 이 백신은 백색 내지 미백색의 현탁액으로, 백색 또는 반투명의 제품 관련 미립자가 포함될 수 있다. 투여 전에 육안으로 검사하여 다른 미립자 물질이나 변색 등 이상 여부를 확인해야 한다. 변색 또는 이물질이 육안으로 관찰되면 해당 백신을 투여해서는 안된다.
- 4) 주사침 덮개(팁 캡)를 똑바로 세운 상태에서 팁 캡이 풀릴 때까지 시계 반대 방향으로 돌리고, 천천히 일정한 동작으로 제거한다. 팁 캡을 잡아당기지 않는다. 이 백신은 캡을 푼 후 즉시 투여해야 한다.
- 5) 상자에는 주사침이 제공되지 않는다. 근육 주사에 적합한 크기의 멸균 주사침(21게이지 또는 더 가는 주사침)을 사용한다. 주사침을 프리필드시린지에 시계 방향으로 돌려서 부착한다.
- 6) 전체 용량을 근육 내로 투여한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 냉동 보관(-40°C ~ -15°C) 한다.
- 2) 프리필드시린지는 차광을 위해 본래의 상자 안에 두고 보관한다.
- 3) 이 백신은 표 2에 따라 사용 전에 냉장 또는 실온에서 해동한다.

사용하기 직전에 프리필드시린지 1개 또는 10개가 들어 있는 상자에서 하나의 프리필드 시린지*를

꺼내거나, 상자에 들어 있는 채로 냉장 또는 실온에서 해동할 수 있다. 남은 프리필드시린지*는 원래 상자에서 냉동이나 냉장에 계속 보관해야 한다.

* 프리필드시린지 고정방식: 블리스터 포장 또는 종이트레이

표 2. 사용 전 해동 조건 및 시간

제품 형태	해동 지침 및 시간				
	냉장 해동	해동 시간(분)	또 는	실온 해동	해동 시간(분)
프리필드시린지 1개가 들어있는 상자	2°C ~ 8°C	100		15°C ~ 25°C	40
프리필드시린지 10개가 들어있는 상자	2°C ~ 8°C	160		15°C ~ 25°C	80
프리필드시린지 1개 (상자에서 꺼낸 것)	2°C ~ 8°C	100		15°C ~ 25°C	40

- 4) 한번 해동된 백신은 다시 냉동해서는 안된다.
- 5) 안정성 데이터에 따르면 이 백신은 차광 상태로 2°C~8°C에서 최대 90일 동안 보관할 수 있다. 90일이 되면 백신을 즉시 사용하거나 폐기해야 한다.
- 6) 백신을 실온(15°C~25°C)에서 해동한 경우, 투여 준비가 된 것이다. 실온에서 해동한 프리필드시린지는 냉장고에 다시 넣어서는 안 된다.
- 7) 프리필드시린지는 냉장 상태에서 꺼낸 후 8°C~25°C에서 총 24시간 동안 보관할 수 있다. 이 기간 내에는 프리필드시린지는 일반적인 조명에서 취급할 수 있다. 이 기간 내에 사용하지 않을 경우 프리필드시린지를 폐기하여야 한다.
- 8) 이 백신은 다른 백신 또는 의약품과 같은 주사기에 혼합해서 사용해서는 안된다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

이 백신은 mRNA 기반으로, 아미노산 서열 변화를 통해 융합-전 형태로 안정화된 RSV-A F 당단백질(막결합형)을 암호화한다. RSV-A 융합-전 당단백질은 RSV-B 융합-전 당단백질과 항원적 교차 반응을 나타낸다. 융합-전 F 당단백질은 RSV 호흡기 질환을 방어하는 중화 항체의 표적이다. 이 백신은 RSV-A 및 RSV-B 중화 항체 생성을 촉진하며, 항원 특이적 세포성 면역 반응을 유도한다.

2) 임상시험 정보

가) 시험 1 : 60세 이상 성인

시험 1은 60세 이상 성인에서 이 백신의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 무작위 배정, 관찰자-눈 가림, 위약 대조, 중재 기반, 핵심 2/3상 임상시험으로 22개국에서 수행되고 있다.

이 시험은 이 백신을 1회 접종한 후 24개월까지의 유효성[RSV로 인한 하기도 질환(LRTD; Lower Respiratory Tract Disease)의 예방], 안전성 및 면역원성을 평가하도록 계획되었다. 시험대상자는 1:1 비율로 무작위 배정되어 백신 또는 위약을 접종받았다. 무작위 배정은 연령(60-74세, 75세 이상)과 사전에 정의된 LRTD 위험 요인[울혈성 심부전(CHF) 및/또는 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD) 동반 질환 유무]에 따라 층화되었다.

① RSV로 인한 LRTD 첫 발병 예방에 대한 백신 유효성(Primary Analysis, 추적관찰기간 중앙값 3.7개월)

1차 유효성 분석군(per-protocol efficacy set)에는 이 백신(n=17,561) 또는 위약(n=17,503)을 투여받은 35,064명의 시험대상자가 포함되었다(추적관찰 중앙값은 1회 투여 후 3.7개월).

시험대상자 연령의 중앙값은 67세(범위: 60-96세)이었고, 이 중 남성이 50.9%, 백인이 63.4%, 흑인 12.2%, 아시아인 8.7%이었다. 베이스라인에서 시험대상자의 7.0%가 사전에 정의한 LRTD 위험요인(CHF 및/또는 COPD)이 있었고, 시험대상자의 29.5%가 한 가지 이상의 관심 동반 질환(COPD, 천식, 만성 호흡기 질환, 당뇨병, CHF, 진행성 간 또는 신장 질환)이 있었다.

1차 유효성 평가변수는 백신 접종 후 14일에서 12개월 사이에 2개 이상 또는 3개 이상의 징후/증상을 동반한 RSV로 인한 LRTD의 첫 발병의 예방이었다. RSV로 인한 LRTD는 다음 기준에 따라 정의되었다: 대상자는 역전사 중합 효소 연쇄 반응(RT-PCR)로 확인된 RSV 감염과 폐렴의 방사선학적 증거가 있거나, 최소 24시간 동안 지속되는 호흡 곤란(숨참), 기침 및/또는 발열(37.8°C 이상), 천명 및/또는 거품소리 및/또는 각종 건성 거품소리, 가래 생성, 빈호흡 (분당 20회 이상 호흡 또는 빈호흡이 있는 대상자의 베이스라인보다 분당 2회 이상 호흡이 증가한 경우), 저산소 혈증 (산소 포화도가 93% 이하이거나 보충 산소를 새로 사용하거나 사용량이 증가한 경우), 흉막성 흉통 중 최소 2개 이상 (또는 3개 이상)이 새로 발생하거나 악화 되었어야 한다.

유효성은 중앙값 3.7개월(범위: 15~379일)의 추적 관찰 후 평가되었다. 1차 유효성 평가변수는 모두 사전 정의된 성공 기준(백신 유효성의 α -보정 신뢰구간의 하한값 20% 초과)을 충족하였다. 2개 이상의 징후/증상이 있는 RSV로 인한 LRTD에 대한 백신 유효성(VE)은 78.7%(95.04% 신뢰구간: 62.8, 87.9), 3개 이상의 징후/증상이 있는 RSV로 인한 LRTD에 대한 백신 유효성은 80.9%(95.10% 신뢰구간: 50.1, 92.7)이었다 (표 3).

표 3. RSV로 인한 LRTD 첫 발병 예방에 대한 백신 유효성 분석 (Per-Protocol Efficacy Set) (Primary Analysis, 추적관찰기간 중앙값 3.7개월)

	백신군 (N=17,561) n (%)	위약군 (N=17,503) n (%)	위험비 기반 (%) 백신 유효성 ¹⁾ (% 신뢰구간 ²⁾)
2개 이상의 징후/증상이 있는 RSV로 인한 LRTD	15 (0.09)	70 (0.40)	78.7 (62.8, 87.9)
3개 이상의 징후/증상이 있는 RSV로 인한 LRTD	5 (0.03)	26 (0.15)	80.9 (50.1, 92.7)

약어: RSV로 인한 LRTD = 호흡기세포융합바이러스로 인한 하기도 질환, N = Per Protocol Efficacy set의 시험대상자 수, n = 임상시험 계획서에 따라 정의된 RSV-LRTD가 발생한 시험대상자 수

1) 백신유효성은 $100\% \times (1 - \text{위험비(백신군 대 위약군)})$ 로 정의된다. 백신유효성에 대한 신뢰구간은 Efron의 동점 처리법을 적용한 층화된 Cox 비례 위험 모형을 기반으로 하며, 무작위 배정 시의 층화 요인을 보정하고, 치료군을 고정효과로 포함하여 산출한다. 무작위 배정 시의 층화요인은 연령군(60~74세 또는 75세 이상) 및 LRTD 위험요인 유무이다.

2) 2개 이상의 증상을 동반한 RSV로 인한 LRTD에 대한 분석의 경우, 전체 86건 중 85건이 포함된 정보비율 0.99를 기준으로, Pocock 중단경계에 대한 Lan-DeMets 근사법을 통해 산출된 알파값 4.96%를 사용하여 95.04% 신뢰구간이 도출되었다. 3개 이상의 증상을 동반한 RSV로 인한 LRTD에 대한 분석의 경우, 전체 32건 중 31건이 포함된 정보 비율 0.97을 기준으로, Pocock 중단 경계에 대한 Lan-DeMets 근사법을 통해 산출된 알파 값 4.90%를 사용하여 95.10% 신뢰구간이 도출되었다.

② RSV로 인한 LRTD 첫 발병 예방에 대한 백신 유효성(Additional analysis, 추적관찰기간 중앙값

8.6개월)

유효성에 대한 추가 분석의 추적관찰 기간 중앙값은 1회 투여 후 8.6개월(범위: 15일~530일)이었다. 이 백신 1회 접종은 1차 분석에서 정의된 RSV로 인한 LRTD 예방 기준(백신 유효성의 95% 신뢰구간 하한값 20% 초과)과 동일한 기준을 충족했다. 60세 이상 성인에서 2가지 이상의 징후/증상이 있는 RSV로 인한 LRTD에 대한 백신 유효성은 62.5%(95% 신뢰구간: 47.7, 73.1), 3가지 이상의 징후/증상이 있는 RSV로 인한 LRTD에 대한 백신 유효성은 61.1%(95% 신뢰구간: 34.7, 76.8)였다(표 4).

표 4. RSV로 인한 LRTD 첫 발병 예방에 대한 백신 유효성 추가분석 (Per-Protocol Efficacy Set) (추적관찰기간 중앙값 8.6개월)

하위군	백신군 (N=18,074) n (%)	위약군 (N=18,010) n (%)	위험비 기반 (%) 백신 유효성 ¹⁾ (% 신뢰구간 ²⁾)
2개 이상의 징후/증상이 있는 RSV로 인한 LRTD	48 (0.27)	127 (0.71)	62.5 (47.7, 73.1)
3개 이상의 징후/증상이 있는 RSV로 인한 LRTD	20 (0.11)	51 (0.28)	61.1 (34.7, 76.8)

약어: RSV로 인한 LRTD = 호흡기세포융합바이러스로 인한 하기도 질환, N = Per Protocol Efficacy set의 시험대상자 수, n = 임상시험 계획서에 따라 정의된 RSV로 인한 LRTD가 발생한 시험대상자 수

1) 백신 유효성은 $100\% \times (1 - \text{위험비}(\text{백신군 대 위약군}))$ 로 정의된다. 백신 유효성의 신뢰구간은 무작위 배정 시의 층화 요인을 보정하고, 치료군을 고정 효과로 포함한 Efron의 동점 처리 방법을 적용한 층화된 Cox 비례 위험 모형을 기반으로 산출된다. 무작위 배정 시의 층화 요인은 연령군(60~74세 또는 75세 이상)과 LRTD 위험요인 유무이다.

2) 2개 이상 및 3개 이상의 증상을 동반한 RSV로 인한 LRTD에 대한 추가 분석에는 95% 신뢰구간(CI)이 사용되었다.

연령 하위군 및 최소 1개 이상의 기저질환을 가진 시험대상자에 대한 백신 유효성 분석 결과는 표 5와 같다.

표 5. 연령/기저질환 하위군에서의 2개 이상의 징후/증상을 동반한 RSV로 인한 LRTD 첫 발병 예방에 대한 백신 유효성(추적관찰기간 중앙값 8.6개월, Per-Protocol set)

연령 그룹	백신군 증례, n/N ¹⁾	위약군 증례, n/N ¹⁾	백신유효성, % (95% 신뢰구간)
60 ~ 69세	32/11,193	77/11,146	58.8 (37.8, 72.7)
70 ~ 79세	10/5,455	45/5,431	78.0 (56.3, 88.9)
80세 이상	6/1,426	5/1,433	-20.3(-294.2, 63.3) ²⁾
60세 이상에서 1개 이상의 관심동반질환 ³⁾	17/5,365	51/5,244	67.4 (43.6, 81.2)

1) 각 하위군의 대상자 수 기준

2) 80세 이상의 시험대상자 하위군에서 이 백신의 유효성은 RSV로 인한 LRTD에 대한 증례가 적어서 신뢰할 수 있는 추정이 가능하지 않다.

3) 이 분석에 포함된 관심동반질환은 만성 심폐 질환(CHF, COPD, 천식 및 기타 만성 호흡기 질환), 당뇨병, 진행성 간질환 및 진행성 신장질환이었다.

나) 시험 2 : RSV로 인한 LRTD에 대한 위험이 높은 18세 이상 60세 미만 성인

시험 2는 RSV로 인한 LRTD 고위험군의 18세 이상 60세 미만 성인에서 이 백신의 면역원성과 안전

성을 평가하기 위한 3상 임상시험으로 수행되고 있다. 이 임상시험에서 RSV로 인한 LRTD 고위험군은 안정적이고 만성인 관상 동맥 질환(CAD)/울혈성 심부전(CHF), 만성 폐질환(만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 지속적인 천식 포함), 안정한 제1형 또는 제2형 당뇨병(DM) 중 하나 이상의 기저질환이 있는 자를 의미한다. 이 시험은 이 백신을 1회 접종한 후 24개월까지의 면역원성 및 안전성을 평가하도록 계획되었다.

베이스라인에서 시험대상자[Per-Protocol(PP) Set 494명]의 59.7%가 당뇨병(DM), 38.1%가 지속성 천식, 20.9%가 관상 동맥 질환(CAD), 10.1%가 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 8.9%가 울혈성 심부전(CHF), 약 2.4%가 COPD나 천식을 제외한 만성 호흡기 질환의 기저질환이 있었다. 비만[체질량지수(BMI) 30kg/m² 이상] 시험대상자 비율이 63.6%로 높았다. 면역억제 또는 면역결핍 상태인 자는 이 시험에서 제외되었다.

연령의 중앙값은 53.0세였으며, 시험대상자의 대부분은 백인(80.2%)이었고 53.6%는 여성, 27.5%는 히스패닉 또는 라틴계였다.

공동 1차 면역원성 평가변수는 이 백신 50 마이크로그램을 1회 투여한 후 29일차 RSV-A 및 RSV-B 중화항체(nAb) 기하평균역가(GMT)에 대해 시험 1 PPI set과 비교하여 시험 2 PP set의 면역원성 비열등성을 평가하는 것이었다. 기하평균비[GMR(시험 2 GMT/시험 1 GMT)]의 95% 신뢰구간 하한값이 0.667 초과인 경우, GMT에 대한 비열등성을 입증한 것으로 간주하였다.

29일차의 GMR(95% 신뢰구간)은 RSV-A와 RSV-B에 대해 각각 1.163(1.053, 1.285)과 1.135(1.037, 1.242)로 사전 정의된 비열등성 기준을 충족했다(표 6).

표 6. 시험 2(RSV로 인한 LRTD 위험이 높은 18세 이상 60세 미만 성인) 및 시험 1(60세 이상 성인)의 29일차 RSV-A 및 RSV-B nAb GMT 및 GMR

	시험 2 RSV로 인한 LRTD 위험이 높은 18세 이상 60세 미만 성인 (PP set) (N= 489-492)	시험1 60세 이상 (PPI set) (N=1511-1513)	시험2 대 시험1
RSV 아형	GMT ¹⁾ (95% 신뢰구간)	GMT ¹⁾ (95% 신뢰구간)	GMR (95% 신뢰구간)
RSV-A	23245 (21326, 25336)	19988 (19038, 20985)	1.2 (1.1, 1.3)
RSV-B	7831 (7242, 8467)	6901 (6603, 7213)	1.1 (1.0, 1.2)

약어: PP=Per-Protocol (임상시험 계획서 준수), PPI= Per-Protocol Immunogenicity (임상시험 계획서 준수 면역원성), N1 = 베이스라인(1일차) 및 29일차에 항체 데이터가 누락되지 않은 대상자 수. 최저정량한계(LLOQ) 이하로 보고된 항체 값은 0.5 x LLOQ로 대체하였으며 최고정량한계(ULOQ)보다 큰 값은 ULOQ로 대체하였음

1) 모델 기반 GMT는 공분산 분석(ANCOVA) 모델에 따라 추정됨. ANCOVA 모델에서 베이스라인 이후 29일차의 로그 변환 항체가를 종속변수로, 각 투여군을 설명변수로, 로그 변환 베이스라인 항체가를 공변량으로 처리함. 그 결과로 인한 최소제곱(LS) 평균, LS 평균의 차이, 95% 신뢰구간은 원래 척도로 다시 변환하여 표기함

① 시험 2와 시험 1의 29일 차 RSV-A 및 RSV-B nAb에 대한 혈청 반응률 차이

시험 2와 시험 1 간의 29일차 혈청 반응률(SRR) 차이의 95% 신뢰구간 하한값이 - 10% 초과인 경우 SRR에 대한 비열등성을 입증한 것으로 간주하였다. SRR(베이스라인 항체가가 LLOQ 미만의 경우, LLOQ의 4배 이상, 베이스라인 항체가가 LLOQ 이상인 경우, 베이스라인의 4배 이상 중화항체가 증가한 시험대상자 비율 %) 차이는 RSV-A의 경우 11.8%(95% 신뢰구간: 7.8, 15.5)였고 RSV-B의 경우 10.8%(95% 신뢰구간: 5.9, 15.6)였다. 이 백신 50마이크로그램을 접종한 RSV로 인한 LRTD 고위험군 18세 이상 60세 미만 성인과 시험 1 간의 RSV-A와 RSV-B의 SRR 차이는 사전 정의된 비

열등성 성공 기준을 충족했다.

3) 비임상 정보

반복투여독성 및 생식발생독성 시험자료에서 사람에게 대한 특별한 위험을 나타내지 않았다.

① 일반 독성

랫드에 이 백신 98 μ g을 3주 간격으로 총 2회 근육주사 한 반복투여독성 시험이 수행되었으며, 주사 부위 국소 및 염증 반응(주사부위 부종 및 홍반, 혈액 호중구, 호산구 및 피브리노겐 농도 증가, 알부민/글로불린 비 감소)이 관찰되었다.

② 유전독성/발암성

백신의 새로운 지질 성분 SM-102의 시험관 및 생체 내 유전독성 결과, 인체에 대한 유전독성 가능성은 매우 낮은 것으로 나타났다. 발암성 시험은 수행되지 않았다.

③ 생식 발생 독성

암컷 랫드에 이 백신 96 μ g을 근육 내로 4회(교배 28일 전 및 14일 전, 임신 중 1일 및 13일째) 투여 시, 암컷 수태능, 임신, 배태자 또는 출생자 발달에 대한 백신 관련 영향은 없었다.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법: 밀봉용기, 냉동(-40°C~-15°C) 보관, 해동된 프리필드시린지는 유효기간 내 2°C~8°C에서 90일 동안 보관, 재냉동 불가, 차광보관

사용기간: 제조일로부터 18개월

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
수입자	모더나코리아(주)	대한민국	서울특별시 종로구 새문안로 76, 501호
전공정위탁제조(제조의뢰자)	Moderna Biotech Spain S.L	스페인	Calle Julián Camarillo nº31, 28037 Madrid, Spain
일부공정위탁제조(제조자)	ModernaTX, Inc.	미국	One Moderna Way Norwood, Ma 02062, USA
일부공정위탁제조(제조자)	LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ROVI, S.A.	스페인	Avda. De la Ilustración, 110, Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud, 18016 Granada, Spain
일부공정위탁제조(제조자)	ROVI PHARMA INDUSTRIAL SERVICES, S.A	스페인	Julian Camarillo, 35, 28037 Madrid, Spain
일부공정위탁제조(제조자)	Alloga Logistica Espana, S.L. (Borox II)	스페인	Poligono Industrial Antonio del RinconAvenida de la Industria 101645222 Borox, Toledo, Spain

일부공정위탁 제조(제조사)	Rovi Pharma Industrial Services, S.A.	스페인	Via complutense, 140, Alcala de Henares, 28805 Madrid, Spain
-------------------	--	-----	---

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 해당사항 없음

1.4 허가조건

- (위해성 관리계획) 「약사법」 제32조의2 제1항 제1호 및 「생물학적제제 등의 품목 허가·심사 규정」 제7조의2 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 관련 자료 및 기 준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자 료	RMP 관련 자료
신청일자	2025.02.28.	2025.02.28.	2025.02.28.	2025.03.04.	2025.02.28.
보완요청 일자	2025.06.16.	2025.06.11.	2025.07.03.	2025.05.14.	2025.06.04.

보완접수 일자	2025.10.17.	2025.10.20.	2025.11.14.	2025.10.21.	2025.10.20
최종처리 일자	2025.12.18.	2025.12.02.	2025.12.09.	2025.11.10.	2025.12.03.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) 제6조 [별표1] 제1부. I. 신약, 1. 백신

제출자료 구분		자 료 번 호 주1)																																			
		1	2														3						4					5				6		7	8		
			가							나							가			나			가	나	다	라	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)			가	나
I. 신약 - 1. 백신	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	△	○	△	×	△	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	×	○	×	○	×	○	×	○	○	○	○
면제사유	▪ 제4조 가목(단회투여독성시험자료)은 반복투여독성시험에 관한 자료로서 같음 ▪ 제4조 다목(유전독성시험자료) 및 라목(발암성시험자료)은 생물의약품 비임상시험가이드라인(식약처, 2018), WHO 가이드라인(2005)에 따라 일반적으로 백신에서 요구되지 않음. 다만, LNP(지질나노입자) 구성성분(SM-102, PEG2000- DMG)에 대한 유전독성시험은 별도로 수행하였음 ▪ 제4조 바목(기타독성시험자료) 중 국소내성은 반복투여독성시험에 관한 자료로서 같음 ▪ 제5조 다목(흡수,분포,대사,배설에 관한 자료)은 LNP에 대한 분포 및 SM-102 대사,배설에 관한 자료를 제출하였음 ▪ 제5조 나목(안전성약리시험자료) 및 라목(기타 약리작용에 관한 자료)은 제4조 나목 및 제5조 가목, 다목으로 약리작용에 관한 근거로 충분하여 추가적인 약리작용에 관한 자료 불필요																																				

주1) 자료번호 1부터 8까지는 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제6조 제1호부터 제8호까지의 자료를 말함

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
 - 가. 원료의약품에 관한 자료
 - 1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
 - 2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
 - 3) 제조방법에 관한 자료(제조 중에 사용되는 물질에 대한 자료 포함)
 - 4) 기준 및 시험방법
 - 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
 - 6) 시험성적에 관한 자료
 - 7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
 - 8) 용기 및 포장에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
 - 2) 제조방법에 관한 자료
 - 3) 기준 및 시험방법
 - 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
 - 5) 시험성적에 관한 자료
 - 6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
 - 7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험
- 2) 가속시험자료
- 3) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험
- 2) 가속시험자료
- 3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 발암성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타 독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료(기타 WHO 가이드라인 및 공정서 수재내용 등의 자료 등)

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 '60세 이상 성인에서 호흡기세포융합바이러스(Respiratory Syncytial Virus, 이하 RSV)로 인한 하기도 질환(Lower Respiratory Tract Disease, 이하 LRTD)의 예방'과 '18세 이상 60세 미만의 성인 중 RSV로 인한 LRTD에 대한 위험이 높은 사람에서 RSV에 의한 LRTD의 예방'을 적응증으로 하는 예방백신으로 현재 미국 및 유럽에서 이미 허가를 받아 사용 중임
 - * 국외에서는 제품명 'mRESVIA™ (Respiratory Syncytial Virus Vaccine) injectable suspension, for intramuscular use'으로 미국에서 2024.05.31.자 최초 품목 승인됨(60세 이상 성인에서 RSV-LRTD의 예방). 이후 유럽 2024.08.22.자, 캐나다 2024.11.06.자, 영국 2025.02.27.자, 호주 2025.03.28.자, 일본 2025.05.19.자로 허가되었음. RSV-LRTD 고위험군에 대한 적응증도 미국, 유럽에서 허가되었음
- 비임상시험 독성시험자료는 mRNA-1345에 대한 반복투여독성시험 1건 및 생식발생독성시험 1건과 백신에 사용하는 지질 첨가제 또는 신청품목과 주성분 항원이 상이한 mRNA 시험물질에 대한 유전독성시험자료 5건(in vitro 시험 4건, in vivo 시험 1 건)이 제출되었음. mRNA-1345에 대한 non-GLP 반복투여 독성시험 이 제출되었으며, 이외에도 보충자료로 신청품목과 주성분 항원이 상이한 mRNA 시험물질을 투여한 반복투여 독성시험 6건과 non-GLP로 수행한 유전독성시험자료 1건이 제출되었음. 비임상 약리시험자료는 효력시험(면역원성 및 ERD(vaccine-enhanced respiratory disease)평가) 4건, 분포시험 1건, 대사시험 2건이 제출되었음. 제출된 비임상시험 자료는 심사기준에 적합하였고, 그 결과는 임상시험 자료를 뒷받침하기에 충분함
 - * mRNA-1345 : 안정화된 RSV 융합-전 단백질을 암호화한 mRNA와 4가지 지질(SM-102, PEG2000-DMG, 콜레스테롤, DSPC)로 구성됨
- 임상시험은 총 3편(1상 1편, 2/3상 1편, 3상 1편)이 제출되었으며, 유효성 및 안전성을 입증하는 자료는 mRNA-1345-P301(2/3상)의 3상임
- 60세 이상 성인에 대한 신청 효능·효과는 mRNA-1345-P301 임상시험의 1차 유효성 평가변수 입증에 기반하였음. 의학적으로 안정적인 상태의 60세 이상 성인에게 mRNA-1345 50 μ g을 1회 근육주사하였음. 율혈성 심부전 및 만성 폐쇄성 폐질환이 있는 시험대상자가 7.0% 포함되었음
- 1차 유효성 평가변수는 RSV로 인한 LRTD 첫 발병 예방에 대한 mRNA-1345 50 μ g 단회 투여의 백신 유효성이었음. 1차 유효성 평가변수에 대한 추적관찰(Follow Up, 이하 F/U) 기간은 중앙값 3.7개월임
- 1차 유효성 평가결과(1차 투여 후 15일부터 F/U 기간은 중앙값 3.7개월), 백신 유효성(Vaccine Efficacy, 이하 VE)은 2개 이상의 징후/증상이 있는 RSV로 인한 LRTD에 대해 78.7% (95.04% CI 62.8, 87.9), 3개 이상의 징후/증상이 있는 RSV로 인한 LRTD에 대해 80.9% (95.10% CI 50.1, 92.7)로 사전에 정의된 CI 하한 > 20%를 만족하여 예방효과를 확인하였음
- 추가 유효성 평가결과(1차 투여 후 15일부터 F/U 기간은 8.6개월), VE는 2개 이상의 징후/증상이 있는 RSV로 인한 LRTD에 대해 62.5% (95% CI 47.7, 73.1), 3개 이상의 징후/증상이 있는 RSV로 인한 LRTD에 대해 61.1% (95% CI 34.7, 76.8)이었음
- 안전성 평가(1차 투여 후 1일부터 F/U 기간은 중앙값 8.6개월)에서, 전반적으로 반응원성 관련 지표(주사 부위 통증, 피로, 근육통 등)는 mRNA-1345군에서 위약군 보다 보고율이 높았음. 이 임상시험에서 매우 흔하게 (10% 이상) 보고된 약물이상반응은 주사 부위 통증(55.9%), 피로(30.8%), 두통(26.7%), 근육통(25.6%), 관절통(21.7%), 액와(겨드랑이) 종창 또는 압통(15.2%) 및 오한(11.6%)이었음. 예측된 약물이상반응 중증도는 대부분 경증~중등도이었고, 예측된 투여부위 약물이상반응의 지속기간은 중앙값 2일(범위: 1~69일), 예측된 전신 약물이상반응의 지속기간은 중앙값 2일(범위: 1~184일)이었음

- 백신과 관련된 아나필락시스 반응, 심근염 및 심장막염, 길랭-바레 증후군, 급성 과중성 뇌척수염, 혈소판 감소증은 보고되지 않았음. 백신 접종 후 42일 내(risk window)에 벨 마비/얼굴 마비가 각 군에서 2명(<0.1%)씩 보고되었음. F/U 기간 중앙값 8.6개월까지 벨마비는 mRNA-1345군에서 6명(<0.1%), 위약군에서 3명(<0.1%)이 보고되었으며, 얼굴 마비는 mRNA-1345군에서 3명(<0.1%), 위약군에서 2명(<0.1%)이 보고되었음. mRNA-1345군에서 백신 접종 후 5일차에 얼굴마비 1건이 발생하였고, 백신과 인과관계가 있는 것으로 평가되었음.
- F/U기간 동안 SAEs, 의사가 검진한 이상사례(Medically attended adverse events, 이하 MAAEs), 특별관심 이상사례(Adverse event of special interest, 이하 AESI)를 보고한 비율은 mRNA-1345 백신군과 위약군 간에 유사하였음
- RSV로 인한 LRTD에 대한 위험이 높은 18세 이상 60세 미만 성인에 대한 신청 효능·효과는 mRNA-1345-P303 임상시험의 1차 면역원성 평가변수 입증에 기반하였음. 관상동맥질환(Coronary Artery Disease, 이하 CAD), 울혈성 심부전(Congestive Heart Failure, 이하 CHF), 만성 폐색성 폐질환(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 이하 COPD) 또는 지속적인 천식을 포함하는 만성 폐질환, 제1형 또는 제2형 당뇨병(DM) 중 적어도 하나의 의학적으로 안정적인 상태의 만성질환이 있는 18세 이상 60세 미만 성인에게 mRNA-1345 50 μ g 또는 저용량(30 μ g)을 1회 근육주사하였음
- 1차 면역원성 평가변수는 mRNA-1345-P301 유효성 임상시험(60세 이상 성인)에서 mRNA-1345 50 μ g 단회 투여와 비교하여 mRNA-1345-P303 임상시험(RSV로 인한 LRTD에 대한 위험이 증가한 18세 이상 60세 미만 성인)에서 mRNA-1345 50 μ g 단회 투여 후 제29일차 RSV A 및 RSV B에 대한 중화항체(neutralizing Antibody, 이하 nAb) 기하평균역가(Geometric Mean Titer, 이하 GMT)의 비열등성[사전에 정의된 기준: GMT ratio(GMT_{P303 50 μ g}/GMT_{P301 50 μ g}) 양측 95%CI 하한 > 0.667]을 평가하였음. RSV A 중화항체 GMR은 1.163 (95% CI 1.053, 1.285), RSV B 중화항체 GMR은 1.135(95% CI 1.037, 1.242)로 사전에 정의한 비열등성 기준을 충족하였음
- 안전성 평가(1차 투여 후 1일부터 F/U 기간은 중앙값 8.4개월) 결과, mRNA-1345 50 μ g군에서 매우 흔하게 (10% 이상) 보고된 예측된 약물이상반응은 주사 부위 통증(73.9%), 피로(36.9%), 두통(33.3%), 근육통(28.9%), 관절통 (22.7%), 오한(19.9%), 액와(겨드랑이) 종창 또는 압통(17.1%) 및 오심/구토(10.8%)이었음. 예측된 약물이상반응 중증도는 대부분 경증~중등도이었고, 발현일의 중앙값은 2.0일, 지속기간의 중앙값은 3.0일, 7일이상 지속된 비율은 약 3.5%이었음
- F/U 기간 동안 백신과 관련된 SAEs, AESI는 보고되지 않았음. mRNA-1345 30 μ g군에서 백신 접종 후 43일차에 벨마비 1건이 발생하였고, 이는 백신과 인과관계가 있는 것으로 평가되었음
- 현재 제출된 임상시험 결과는 사전에 정의된 기준을 만족하였음. RSV는 동반질환이 있는 경우 발생률이 더 높아지며, 국내에서 RSV는 소아를 제외한 연령층에서는 65세 이상에서 그 발생 빈도가 가장 높음. 18세 이상의 건강한 성인에서는 60세 이상 고령자에 비해 RSV 유증상 감염이 상대적으로 적게 보고되고 있지만, 울혈성 심부전, 당뇨병, 만성 폐색성 폐질환, 천식, 관상동맥질환과 같은 만성 질환을 앓고 있는 18세 이상 성인에서는 RSV 하기도 질환의 위험이 높아지는 것으로 보고되고 있음. 이러한 상황에서 신청품목은 ‘60세 이상 성인’ 및 ‘18세 이상 60세 미만의 성인 중 RSV로 인한 LRTD에 대한 위험이 높은 사람(신청 문구는 전문가 자문결과를 종합적으로 검토한 결과, 적절함)’에서 “호흡기세포융합바이러스에 의한 하기도 질환의 예방백신”으로써 개발 및 도입에 의의가 있음

[약어 및 정의]

- AE Adverse Event, 이상사례
- AESI Adverse Event of Special Interest, 특별관심 이상사례
- AR Adverse Reaction, 약물이상반응
- ARD Acute Respiratory Disease, 급성 호흡기 질환
- bAb binding Antibody(ies), 결합 항체
- CAD Coronary artery disease, 관상동맥질환
- CEAC Cardiac Event Adjudication Committee, 심장 사례 판정 위원회
- CHF Congestive Heart Failure, 울혈성 심부전
- COPD Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 만성 폐색성 폐질환
- DSMB Data Safety Monitoring Board, 자료안전성 모니터링위원회
- eDiary electronic Diary, 전자일지
- EFS Edmonton Frail Scale, Edmonton 노쇠 척도
- GM Geometric Mean, 기하 평균
- GMC Geometric Mean Concentration, 기하 평균 농도
- GMFR Geometric Mean Fold Rise, 기하평균증가율
- GMT Geometric Mean Titer, 기하 평균 역가
- IgG Immunoglobulin G, 면역글로불린 G
- IP Investigational product, 임상시험용 의약품
- IU International Units, 국제 단위
- LNP Lipid NanoParticle, 지질 나노입자
- LRTD Lower Respiratory Tract Disease, 하기도 질환
- MAAE Medically attended adverse event, 의사가 검진한 이상사례
- mRNA Messenger ribonucleic acid, 메신저 리보핵산
- mRNA-1345 융합전 형태로 안정화된 RSV 융합 당단백질을 부호화하는 RSV 감염과 관련된 질병을 예방하기 위한 지질* 나노입자(LNP) 캡슐화 mRNA 기반 백신

* SM-102 (heptadecan-9-yl 8-((2-hydroxyethyl) (6-oxo-6-(undecyloxy) hexyl) amino) octanoate), DSPC (1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine), PEG2000-DMG로 구성

- nAb neutralizing Antibody(ies), 중화 항체
- PPE Per-protocol Efficacy, 임상시험계획서 준응 유효성
- PostF Postfusion, 융합 후
- PreF Prefusion, 융합 전
- RSV Respiratory Syncytial Virus, 호흡기 세포 융합 바이러스
- RSV-A RSV subtype A, RSV 아형 A
- RSV-B RSV subtype B, RSV 아형 B
- RSV-ARD RSV-associated acute respiratory disease, 호흡기세포융합바이러스 관련 급성 호흡기 질환
- RSV-LRTD RSV-associated lower respiratory tract disease, 호흡기세포융합바이러스 관련 하기도 질환
- RT-PCR Reverse transcription polymerase chain reaction, 역전사 중합효소 연쇄 반응
- SAE Serious Adverse Event, 중대한 이상사례
- SRR Seroresponse rate, 혈청반응률
- TEAE Treatment-emergent adverse event 투여 후 발생한 이상사례
- VE Vaccine Efficacy, 백신 유효성

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 엠레스비아 프리필드시린지(호흡기세포융합바이러스mRNA백신)
- 분류 : 백신
- 신청 효능·효과

다음에서의 호흡기세포융합바이러스(RSV; Respiratory Syncytial Virus)로 인한 하기도 질환(LRTD)의 예방

- 60세 이상 성인

- 18세 이상 60세 미만의 성인 중 RSV로 인한 LRTD의 위험이 높은 사람

- 신청 용법·용량

1. 투여 일정 및 용량

이 백신은 1회 0.5mL 투여한다.

2. 투여 방법

이 백신은 근육주사로만 투여하며, 상완 삼각근에 투여하는 것을 권장한다.

이 백신은 정맥, 피하, 피내로 주사해서는 안된다.

이 백신의 취급에 관한 주의사항은 사용상의 주의사항의 '9. 적용상의 주의'항 및 '10. 보관 및 취급상의 주의사항'항을 참조한다.

- 약리작용 기전 : 이 백신은 mRNA 기반으로, 아미노산 서열 변화를 통해 융합-전 형태로 안정화된 RSV-A F 단백질(막결합형)을 암호화함. RSV-A 융합-전 당단백질은 RSV-B 융합-전 단백질과 항원적 교차 반응을 나타냄. 융합-전 F 단백질은 RSV 호흡기 질환을 방어하는 중화 항체의 표적임. 이 백신은 RSV pre-F 단백질에 대한 면역반응을 유도하여 RSV 관련 LRTD 면역에 기여함

1.2. 기원 및 개발경위

- Moderna는 mRNA 기반 플랫폼[무세포(cell-free), 시험관내 전사 반응(in vitro transcription reaction)으로 제조]을 사용하여 RSV에 대한 LNP 피막화 mRNA 성분 백신인 mRNA-1345를 개발하였음. 혈장과 혈청에서 뉴클레아제에 의한 빠른 분해로부터 mRNA를 보호하고 세포의 흡수를 돕기 위해, mRNA를 독점 LNP로 피막화했음 mRNA-1345에서 사용된 LNP는 모더나의 SPIKEVAX™ COVID-19 백신에서 사용된 것과 동일함
- 전달된 mRNA는 세포 핵으로 들어가거나 유전체와 상호작용을 하지 않고 복제되지 않으며 암호화된 단백질 발현에 필요한 유전적 요소만을 전달하고 일시적으로 발현되며 체내에 잔존하지 않음. mRNA는 자연 발생 포유류 mRNA와 화학적으로 비슷하지만, 정상적으로 존재하는 우리딘(uridine) 뉴클레오타이드가 포유류 transfer RNA에 존재하는 자연 발생 피리미딘(pyrimidine) N1-methyl-pseudouridine과 완전히 대체한다는 것을 예외로 함. 이 뉴클레오타이드는 정상 우리딘 염기를 대신하기 위해 mRNA에 포함되어 병원체 연관 분자 패턴 수용체의 무차별적 인식을 최소화함. mRNA에 사용된 캡 구조는 자연 포유류 캡 1 구조와 동일함
- mRNA-1345는 RSV-A(RSV-A A2 균주)에서 유래되고 preF 형태로 안정화된 막 고정 RSV F 당단백질을 암호화하는 LNP 피막화 mRNA 성분 백신임. F 단백질은 RSV-A 및 RSV-B 아형 전반에서 보존되며 아미노산 서열 전반에서 약 90% 동일성을 가짐. preF 형태는 nAb를 유도하는 것으로 알려진 모든 항원결정인자를 표시하고 RSV 노출 후 nAb 반응의 주요 표적이기 때문에 선택됨
- mRNA-1345 백신은 IM 주사를 통해 전달됨. LNP로 제조된 mRNA 성분 백신의 생물학적 분포는 IM 백신 투여

및 림프계를 통한 분포와 일치함. mRNA는 근육(주사 부위), 근위 오금 및 원위 액와 림프절과 비장 이외의 조직에서 1~3일이 채 유지되지 않으며, SD 랫드의 이 부위 평균 반감기 값은 14.9~63.0 시간 범위였음. 세포로 전달된 후, mRNA는 세포의 번역 메커니즘을 사용하여 preF 형태로 RSV F 단백질을 생성하고 적절한 조립 및 처리 후 세포 밖으로 이동됨

- 이 백신은 RSV pre-F 단백질에 대한 면역반응을 유도하여 RSV 관련 LRTD 면역에 기여함
- 국내·외 개발현황에 관한 자료 : (60세 이상) 미국허가 2024. 5. 31., 유럽 2024. 8. 22., 캐나다 2024. 11. 6., 영국 2025. 2. 27., 호주 2025. 3. 28., 일본 2025. 5. 19.에 허가를 득함
(18세 이상 60세 미만 성인 중 RSV로 인한 LRTD에 대한 위험이 높은 사람) 미국 2025. 6. 12., 유럽 2025. 9. 18.에 허가를 득함

1.3. 신형 적응증 개요 및 치료법

1.3.1. RSV 개요

- RSV는 뉴모바이러스과(Pneumoviridae family)에 속하며 단일 혈청형(serotype)과 2개의 아형(subtypes), RSV-A 및 RSV-B가 있음. RSV-A 및 RSV-B 아형은 부착 당단백질 G의 서열을 토대로 구분됨. F 당단백질은 아형 사이에서 높은 수준으로 보존되어 있으며 preF 형태는 RSV 감염 후 nAb 반응의 주요 표적임
- RSV 감염으로 평생 면역(Life-long immunity)이 부여되지는 않음. 대부분의 사람들이 2세까지 RSV에 감염되지만, 면역은 불완전하고 재감염이 평생 발생하고 있으며 방어-면역 상관관계(the immune correlates of protection)가 잘 정의되지 않았음. 혈청 RSV 중화능 감소가 RSV 감염 및 보다 중증 질병의 위험 요인이기 때문에, 체액성 면역이 방어에 강력함을 시사하고 있음

1.3.2. RSV 질병 부담

- RSV는 자연 감염 후에 단기의 불완전한 보호 효과를 나타내고 사람은 평생 여러번의 RSV 감염을 경험할 수 있음. 증상의 중증도는 경증의 상기도 증상(예: 코막힘과 콧물)부터 하기도 질환 및 폐렴 등 보다 중증의 질병까지 다양할 수 있음. 수많은 질병이 상기도에서 발생하지만, 영아, 소아, 면역 저하 및 기타 위험 증상이 있는 사람 및 고령층 등 취약한 집단에서는 하기도로 진행될 위험성이 매우 높음. RSV와 연관된 하기도 질환은 입원, 기계적 호흡 및 사망으로 이어질 수 있음
- 고령층의 감소된 면역력과 높은 기저 질환(만성 심장 또는 폐 질환 등) 유병률 때문에 RSV 질병으로 인한 이환률 및 사망 위험이 높으며, RSV 감염의 임상 발현은 경증 감기부터 중증 호흡 곤란의 범위로 다양하게 나타날 수 있음. 기침은 매우 일반적이며 발열은 감염된 사람의 절반가량에서 나타남. 고령층 RSV 질병의 다른 일반적 증상에는 인후통, 가래, 호흡곤란, 근육통 및 천명이 있음. 하기도 연관 질환은 일반적이며 환자의 30%~40%는 흉통 검사 시 수포음(거품소리)과 천명이 있었음. 수포음(거품소리)과 천명 외에, 호흡곤란은 입원, 응급실 방문 또는 폐렴 발생으로 정의되는 중대한 결과를 초래하는 환자 및 관련된 주요 요인임. 고령층의 RSV는 인플루엔자 같은 다른 바이러스성 급성 호흡기 질환과 비슷한 높은 임상 및 경제적 부담과 연관성이 있음. 전 세계 인구가 고령화됨에 따라, RSV에 대한 성인의 절대적 부담은 계속 늘어날 것임
- 고령층에서 RSV는 인플루엔자 같은 기타 호흡기 바이러스와 임상적으로 쉽게 구별되지 않음. 성인에서 RSV 감염에 대한 낮은 인식과 드물게 사용되는 진단 검사 등의 요인으로 인해 RSV의 실제 부담은 과소평가되었을 수 있음
- 2010년부터 2019년까지 2,700병상 규모의 3차 진료 병원 중환자실에 입원한 중증 폐렴 성인 환자 2,865명을 대상

으로 전향적 코호트를 분석한 국내 연구(Kim et al 2023)에서, RSV 감염은 중증 성인 환자에서 인플루엔자와 유사하게 상당한 이환율과 사망률을 보였음

- 또 다른 국내 연구(Yoon et al., 2020)에서, 2012~2015년 3개의 3차병원의 RSV 감염으로 진단받은 입원 성인 환자의 수는 60세 이상(132명)에 비해, 19~49세(20명) 및 50~64세(52명)에서 적지만, 각 연령군 별 기저질환(당뇨병, 심혈관질환, 뇌졸중, 호흡기질환, 만성신장질환, 간질환, 고혈압, 혈액암)을 앓고 있던 환자 비율(85.0%, 90.4%, 90.9%), 폐렴을 앓은 환자 비율(60.0%, 59.6%, 56.8%)은 유사하였음(각각 19~49세, 50~64세, 60세 이상). 또한 RSV로 인한 폐렴을 앓은 환자 중 병원 내 사망비율도 각각 16.7%, 16.1%, 12.0%로 유사하였음(각각 19~49세, 50~64세, 60세 이상). 후향적 연구로써 조시기관 수, 조사대상자 규모의 한계가 있으나, 성인에서 RSV 입원율은 고령일수록 높지만, 폐렴 및 사망률은 유사할 수 있다는 것을 보여줌. 다만, 성별, 연령, RSV 혈청형, 증상 유무, 기저질환 유무(고혈압 제외) 요인에 따른 유의적인 Odds ratio는 구할 수 없었음
- 질병청에서 보고한 2023 - 2024절기 인플루엔자 및 호흡기바이러스 병원체 감시 결과에서 18,040건의 호흡기 감염증 유증상자 검체 중 인플루엔자 바이러스 15.1%, 코로나19바이러스 15.1%, 호흡기세포융합바이러스 5.0%으로 보고하였음. 동반질환 상관없이 연령 별, RSV 검출은 65세 이상 성인 > 6세 이하 소아 > 50~64세 > 19~49세 > 13~18세 > 7~12세 순으로 높았음

1.3.3. RSV 위험인자

- RSV 중증화에 ▲연령(생후 6개월 미만 영아와 65세 이상 고령층), ▲기저질환(COPD, 심부전, 당뇨병, 간질환, 신경·근육 질환 등), ▲면역저하자(항암치료, 장기이식, HIV 등), ▲동시 감염(세균과 RSV의 동시 감염은 예후를 악화시키며, 항생제 사용률을 높임), ▲사회적 요인(요양시설 거주, 의료 접근성 낮은 지역 등)이 영향을 줄 수 있음. 60세 미만 성인에서도 심장질환(CAD, CHF), 호흡기질환(COPD, 천식), 당뇨병 등이 있는 경우, 없는 경우에 비해 RSV로 인한 입원의 상대 위험도가 증가하였음
- 미국에서 12번의 RSV 시즌에 걸쳐서 수행된 연구에 따르면 RSV로 인해 외래 진료를 찾는 환자는 60~64세 대비 75세 이상이거나 COPD나 CHF가 있는 경우 중증 결과가 발생할 가능성이 높았음. 미국에서 3번의 RSV 시즌에 걸쳐서 수행된 또 다른 연구에 따르면 10만 명당 RSV 입원 발생률은 연령에 따라 증가했으며, 50~64세 연령의 33.5~63.0에서 85세 이상 연령에서 207.2~666.2 범위였음. 동일한 연구에서 COPD, CHF 및 당뇨병이 있는 성인 환자는 이러한 증상이 없는 환자보다 RSV 입원 발생률이 각각 3~13배, 4~33배, 2~11배로 높았음. 2011~2015년 메디케어에서 RSV 진단 코드의 의료 청구를 한 성인 3510명을 대상으로 한 후향 연구에 따르면, 연령 증가, 혈액학 악성종양, 만성 신장 질환, COPD, CHF, 뇌졸중 및 이전의 폐렴 증거가 RSV-연관 입원의 유의미한 지표였음
- 최근의 미국 ACIP(Advisory Committee on Immunization Practices, 예방접종 자문위원회) RSV 백신 권고안에서는 중증 RSV 질환의 위험 증가와 관련된 의학적 상태 및 기타 요인에 만성 폐 및 심혈관 질환, 중등도 또는 중증 면역 저하, 당뇨병, 혈액 질환, 신경 또는 신경근 질환, 신장 질환, 간질환, 고령, 노쇠(frailty), 영양원이나 기타 장기 영양 시설 거주 및 의료진이 판단한 기타 증상이나 요인이 포함됨

1.3.4. 기존 요법의 개요

- RSV 질환에 대한 특별한 치료법은 없음. 보조적인 치료를 받는 것이 일반적이며, 여기에는 산소 보충, 기관내 삽관 및/또는 인공호흡기 사용, 그리고 종종 정맥으로 투여되는 수분 공급이 포함될 수 있음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 중요한 규명된 위해성은 없으며, 중요한 잠재적 위해성으로 심근염/심장막염이 있음
 - * mRNA-P301 임상시험의 mRNA-1345 백신군에서 CEAC(심장사례판정위원회; 사례가 CDC 정의에 부하하는지는 판정하나, 백신과의 인과관계는 판정하지 않음)가 판정한 심장막염이 2명에서 3건(백신 접종 후 제48일, 제81일, 제223일 발병) 보고되었음. mRNA-P301 및 mRNA-P303 임상시험에서 백신 접종과 관련된 심장막염/심근염은 보고되지 않았음
 - * 특발성 말초 안면 신경 마비(벨 마비)는 임상시험의 특별관심이상사례(AESIs) 중 하나로 모니터링되었으며, P301 임상시험에서 백신 접종 후 5일에 얼굴 마비가 1건(고혈압 기저질환이 있는 69세), P303 임상시험에서 mRNA-1345 30 μ g 투여 후 43일에 벨 마비 1건(제2형 당뇨병 기저질환이 있는 54세)이 발생하였고, 백신과 인과관계가 있는 것으로 평가되었음
 - 다만, P301 임상시험에서 위약군과 시험군 간 접종 후 42일내 벨 마비 발생 빈도에 불균형이 없었고, 2025년 4월 기준으로 누적된 엠레스비아 글로벌 안전성 데이터(가용한 임상시험, 시판 후 보고, 문헌 데이터) 중, 시판 후 보고된 사례는 없었으며, 임상시험에서 접종 후 42일 내 보고된 빈도는 위약군과 균형을 이루었으므로 벨 마비를 중요한 잠재적 위해성으로 설정하지는 않았음. 사용상의 주의사항에 임상시험 중 보고된 안면 마비(벨 마비)에 대해 반영하였고, 신청사는 위해성 관리 계획의 일반적 감시로서 지속적으로 벨 마비를 모니터링할 계획임

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 식약처 임상시험 승인 이력(mRNA-1345-P301): 일련번호 202200716 (최초 승인일 2022. 9. 6.)
- 만 60세 이상의 성인을 대상으로 호흡기세포융합바이러스(RSV)를 표적으로 하는 mRNA 백신인 mRNA-1345의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 제2/3상, 무작위배정, 관찰자 눈가림, 위약대조 임상시험
- * 2상은 미국 단일 국가에서 수행되었으며, 3상은 다국가로 수행되었음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭: 호흡기세포융합바이러스 F 당단백질 발현 메신저 리보핵산(숙주: DIG315, 벡터: PL-029735)

2.1.2 원료의약품 시험항목

☒ 성상	☒ 확인시험	시정치 (☒ pH ☐ 비선광도 ☐ 굴절률 ☐ 용점 ☒ 기타)
순도시험 (☒ 유연물질 ☐ 잔류용매시험 ☐ 중금속 ☒ 기타)		
☐ 건조감량/강열감량/수분	☐ 강열잔분/회분/산불용성회분	
☐ 특수시험	☒ 기타시험	☒ 정량법 ☐ 표준품/시약·시액

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

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

2.2.2. 완제의약품 시험항목

☒ 정상 ☒ 확인시험 시성치 (☒ pH ☐ 비중 ☒ 기타) 순도시험 (☒ 유연물질 ☒ 기타) ☐ 건조감량/수분 ☐ 특수시험 ☒ 기타시험 ☒ 함량시험 ☐ 표준품/시약·시액
제제시험 ☐ 봉해/용출시험 ☒ 질량(용량)편차/제제균일성시험 ☐ 입도시험/입자도시험 ☐ 금속성이물시험 ☐ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 ☒ 무균시험 ☐ 미생물한도시험 ☒ 불용성미립자시험 ☒ 불용성이물시험 ☐ 알코올수시험 ☒ 엔도독신/발열성물질시험 ☐ 점착력시험 ☐ 형상시험 ☒ 기타시험

* 기타시험 : 삼투압시험, RNA캡슐화비율시험, 지질나노입자크기시험, 지질나노입자다분산도시험, 지질확인시험, 지질유연물질한도시험, 지질함량시험, 무세포단백질발현시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-80 ℃ ~ -60 ℃	bag/플루오로폴리머필름	적 합
가속/가혹시험	2 ℃ ~ 8 ℃		

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치가 신청품목과 원료약품 및 그분량이 동일함

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-50 ℃ ~ -30 ℃ -25 ℃ ~ -15 ℃	프리필드시린지/ 환형올레핀공중합체	적합
가속/가혹시험	2 ℃ ~ 8 ℃ 23 ℃ ~ 27 ℃		
교차온도 안정성시험	-25 ℃ ~ -15 ℃ → 2 ℃ ~ 8 ℃		
	→ 23 ℃ ~ 27 ℃		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청품목의 저장방법에 대한 신청사항
 - 밀봉용기, 냉동(-40℃ ~ -15℃)보관, 해동된 프리필드시린지는 유효기간 내 2~8℃에서 90일 동안 보관, 재냉동 불가, 차광보관, 제조일로부터 18개월
- 외국의 CPP, 의약품집 등 공인된 자료에 수제된 사항
 - 미국 허가 : 2024.05.31., 유럽 허가 : 2024.08.22., 캐나다 : 2024.11.06

3.4. 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

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처고시) 제6조 [별표 1] 제1부. I. 신약. '1. 백신'의 경우, 독성에 관한 자료의 제출자료의 범위는 “개개 의약품에 따라 판단하여 제출하는 것이 무의미하거나 불가능하여 면제할 수 있는 것”으로 정하고 있음
- 국내·외 가이드라인[생물의약품 비임상시험 가이드라인(민원인 안내서, 식약처 2018년), 호흡기세포융합바이러스 백신 평가 가이드라인(민원인 안내서, 식약처 2022년) 및 WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccine, WHO TRS No. 927, 2005]에 따라, ▲단회투여 독성시험자료는 반복투여 독성시험에 관한 자료로 갈음할 수 있고, 백신의 경우 일반적으로 ▲발암성시험을 요구하지 않음

4.1. 독성시험자료 개요

- mRNA-1345*에 대한 반복투여독성시험 1건 및 생식발생독성시험 1건 제출되었음

* mRNA-1345는 4가지 지질(SM-102, PEG2000-DMG, 콜레스테롤, DSPC)로 구성된 LNP와 융합-전(preF) 입체형태에서 안정화된 RSV 융합 단백질질을 암호화한 mRNA로 구성되어 있음

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	투여량(dose)	GLP 준수	결과
반복투여 독성시험	랫드 (SD)	근육 (I.M)	1회/3주, 2회	0, 98 μ g	Yes	· mRNA-1345 98 μ g/dose 3주 간격 2회 근육내 주사는 내약성이 있었음
생식·발생 독성시험	랫드 (SD)	근육 (I.M)	교미일 기준 (-28/-14/1/13)	0, 96 μ g	Yes	· 조합시험(암컷 수태능, 배·태자 발생을 포함한 출생 전·후 발생 및 모체기능)으로 수행 · 내약성 양호

- 백신에 사용하는 지질 첨가제(SM-102, PEG2000-DMG)에 대한 유전독성시험자료*가 제출되었음

* 모더나스파이크박스주(사스코로나바이러스-2 mRNA 백신) 신약 품목허가(2021. 5. 21.)를 위해 기제출되어 평가된 자료와 동일함

구분	시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	GLP 준수
SM-102	유전 독성시험	<i>In vitro</i>	<i>Styphimurium E.coli</i>	-	Yes
		<i>In vitro</i>	사람말초혈액 림프구	-	Yes
PEG2000 -DMG	유전 독성시험	<i>In vitro</i>	<i>Styphimurium E.coli</i>	-	Yes
		<i>In vitro</i>	사람말초혈액 림프구	-	Yes
mRNA- 1706*	유전 독성시험	랫드 (SD)	I.V	단회	Yes

* mRNA-1706에는 4가지 지질 혼합물(SM-102, PEG2000-DMG, 콜레스테롤, DSPC)과 결합되어 20mM 트리스, 8% 수크로스, pH 7.4에서 제조된 ZIKV(지카바이러스)의 prME(전막 및 외피) 구조 단백질을 암호화하는 단일 mRNA 서열이 들어있음

- 이외에도 보충자료로 신청품목과 주성분 항원이 상이한 mRNA 시험물질을 투여한 반복투여독성시험 6건과 non-GLP로 수행한 독성시험자료 2건이 제출*되었음

* mRNA-1345로 수행한 자료를 제외한 모든 자료는 모더나스파이크박스주(사스코로나바이러스-2 mRNA 백신) 신약 품목허가(2021. 5. 21.)를 위해 기제출되어 평가된 자료와 동일

구분	종	투여방법	투여기간	투여량(dose)	GLP 준수	결과
반복 투여 독성 (3회)	mRNA-1706 ¹	랫드 (SD)	근육 (I.M)	2주 간격/ 3회	0, 13, 65, 129 μ g	Yes
						· 임상적으로 내약성이 좋았음 - 13 μ g/dose부터 시작하여 투여 부위, 임상 병리 지표, 사이토카인 변화는 투여 부위에서 염증 반응과 관련되었음 - mRNA-1706의 용량-의존적인 표적 기관 영향은 투여 부위, 주변 림프절, 비장 및 간에 한정되었음

구분		종	투여방법	투여기간	투여량(dose)	GLP 준수	결과	
							- 2주 회복기 말에 모든 변화는 부분적으로 또는 완전히 회복되었음	
		랫드 (SD)	근육 (I.M)	2주 간격/ 3회	0, 10, 50, 100 μ g	Yes	· 임상적으로 내약성이 좋았음 - 10 μ g/dose부터 시작하여 투여 부위, 임상 병리 지표, 사이토카인 변화는 투여 부위에서 염증 반응과 관련되었음 - mRNA-1706의 용량-의존적인 표적 기관 영향은 투여 부위, 골수, 주변 림프절, 부신, 간, 비장 및 흉선에 한정되었음 - 2주 회복기 말에 모든 변화는 부분적으로 또는 완전히 회복되었음	
		mRNA-1653 ²	랫드 (SD)	근육 (I.M)	2주 간격/ 3회	0, 10, 50, 150 μ g	Yes	· 임상적으로 내약성이 좋았음 - 10 μ g/dose부터 시작하여 용량의존적인 변화 (투여 부위, 임상 병리 지표, 사이토카인)는 투여 부위에서 염증 반응과 관련되었음 - mRNA-1653의 용량-의존적인 표적 기관 영향은 투여 부위, 골수, 서혜부, 오금 및/또는 장골 림프절, 좌골신경을 둘러싼 결합조직, 비장 및 간에 한정되었음 - 2주 회복기 말에 모든 변화는 부분적(주사부위, 오금 림프절, 좌골신경을 둘러싼 결합조직)으로 또는 완전히 회복되었음
		mRNA-1893 ³	랫드 (SD)	근육 (I.M)	2주 간격/ 3회	0, 10, 30, 96 μ g	Yes	· 임상적으로 내약성이 좋았음 - 10 μ g/dose부터 시작하여 용량의존적인 변화 (투여 부위, 임상 병리 지표 및 체온의 minimal~ mild 상승과 함께 증가한 사이토카인 수치)는 투여 부위에서 염증 반응과 관련되었음 - mRNA-1893의 용량-의존적인 표적 기관 영향은 투여 부위, 좌골신경의 신경주위조직, 장골, 서혜부 및 오금 림프절, 간, 비장, 정낭 및 골수에 한정되었음 - 2주 회복기 말에 모든 변화는 부분적(주사부위, 오금 림프절, 좌골신경을 둘러싼 결합조직)으로 또는 완전히 회복되었음
반복 투여 독성 (4회)	mRNA-1647 ⁴	랫드 (SD)	근육 (I.M)	2주 간격/ 4회	0, 8.9, 27, 89 μ g	Yes	· 임상적으로 내약성이 좋았음 - 용량의존적인 변화(투여 부위 임상증상, 임상 병리, 사이토카인, 급성기 단백질 수치)는 투여 부위에서 염증 반응과 관련되었음 - 용량-의존적인 표적 기관 영향은 투여 부위, 골수, 서혜부 및 오금 림프절, 좌골신경을 둘러싼 결합조직, 비장에 한정되었음 - 2주 회복기 말에 모든 변화는 부분적으로 또는 완전히 회복되었음	
	mRNA-1443 ⁵	랫드 (SD)	근육 (I.M)	2주 간격/ 4회	0, 9.6, 29, 96 μ g	Yes	· 임상적으로 내약성이 좋았음 - 9.6 μ g/dose부터 시작하여 용량의존적인 변화 (투여 부위 임상증상, 임상 병리, 사이토카인/단백질 수치)는 투여 부위에서 염증 반응과 관련되었음 - 용량-의존적인 표적 기관 영향은 투여 부위, 좌골신경을 둘러싼 결합조직, 서혜부 및 오금 림프절, 비장, 골수 및 간에 한정되었음 - 2주 회복기 말에 모든 변화는 부분적으로 또는 완전히 회복되었음	
반복 투여 독성 (2회)	mRNA-1345 ⁶	랫드 (SD)	근육 (I.M)	3주 간격/ 2회	0, 15, 50, 100 μ g	No	· mRNA-1345 관련 사망 또는 체중 변화는 없었음 - 임상징후는 일시적 국소 영향으로 주사 부위의 부종 및 사지 기능 저하였음 - 임상 병리학 지표 변화는 염증 반응과 일치했음	

구분		종	투여방법	투여기간	투여량(dose)	GLP 준수	결과
							으며, 이에 더하여 경미한 간 영향이 있었음
유전 독성	NPI luciferase mRNA ⁷	랫드 (SD)	정맥 (I.V)	단회	NPI luciferase RNA/SM-102 0, 0.32/3.3, 1.07/10.9, 3.21/32.7 mg/kg	No	· NPI 루시페라제 mRNA를 포함한 SM-102 LNPs 제제에서 생체내 소핵시험 결과, 다른 mRNA 백신(mRNA-1706) 시험에서의 용량과 유사 하거나 더 높은 SM-102 용량에서 음성이었음

* LNP 조성은 4가지 지질 혼합물(SM-102, PEG2000-DMG, 콜레스테롤, DSPC)이며, mRNA 서열은 각각 상이함. ¹ZIKV(지카바이러스)의 prME(전막 및 외피) 구조 단백질을 암호화하는 단일 mRNA 서열, ²hMPV(사람 메타뉴모바이러스) 및 PIV3(파라인플루엔자 바이러스 3형)의 전체 길이 막 결합 융합 단백질을 암호화하는 2개의 구분되는 mRNA 서열, ³ZIKV(지카바이러스)의 prME(전막 및 외피) 구조 단백질을 암호화하는 단일 mRNA 서열, ⁴전체 길이 CMV(거대세포바이러스) gB(당단백질 B)와 펜타머 gH/gL/UL128/UL130/ UL131A 당단백질 복합체를 암호화하는 6개의 mRNA, ⁵CMV(거대세포바이러스) pp65(인단백질65) 단백질의 인산화 돌연변이(즉, 아미노산 435부터 438까지 삭제)를 암호화하는 단일 mRNA 서열, ⁶안정화된 RSV 융합-전 단백질을 암호화한 mRNA, ⁷NPI(nascent peptide imaging) luciferase mRNA

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험

- 미수행 (단회투여독성시험자료는 반복투여독성시험에 관한 자료로서 같음가능)

4.2.2. 반복투여독성시험

4.2.2.1. SD 랫드에서 mRNA-1345의 근육 내 2회 반복투여독성시험

- SD 랫드에서 3주 간격으로 총 2회(제1일 및 제22일) 뒷다리 근육 내 반복투여 했을 때 백신제제의 잠재적 독성을 평가함. 시험물질은 mRNA-1345(98µg)를 투여하였으며, 대조물질로 희석 버퍼를 사용함
- (결과) 사망 개체는 없었으며, 평균 체중 증가량, 사료 섭취량 및 체중이 수컷에서만 감소가 관찰되었고, 국소 및 /또는 전신의 염증/면역 반응이 mRNA-1345 투여와 관련되었음
- 뒷다리 및/또는 뒷발바닥의 제한된 사용, 피부 변색 및 부종을 포함하는 임상증상은 mRNA-1345군(시험군)에서만 관찰되었으며, 이는 시험물질 투여로 인한 염증반응과 관련된 것으로 보임
- 시험군에서 주사부위 부종 및/또는 홍반, 혈액 호중구 및 호산구 증가, 피브리노겐 농도 증가, 알부민/글로불린 비 감소가 관찰됨
- mRNA-1345와 관련된 영향은 주사부위[급성 염증(호중구 증가), 피하부종, 근섬유 퇴화], 장골, 서혜부 및 오금 림프절(호중구~혼합 염증세포 침윤), 좌골 신경을 둘러싼 결합조직(호중구 증가), 비장(절대/상대 무게 증가)에 한정됨
- 결론적으로 시험조건에서 mRNA-1345 투여는 임상적으로 98µg/dose까지 내약성이 양호했음

4.2.3. 유전독성시험

- LNP* 및 그 구성성분 SM-102와 PEG2000-DMG의 유전독성 시험자료를 제출하였음

* mRNA-1706에는 4가지 지질 혼합물(SM-102, PEG2000-DMG, 콜레스테롤, DSPC)과 결합되어 20mM 트리스, 8% 수크로스, pH 7.4에서 제조된 ZIKV(지카바이러스)의 prME(전막 및 외피) 구조 단백질을 암호화하는 단일 mRNA 서열이 들어있음

4.2.3.1. SM-102에 대한 박테리아를 이용한 복귀돌연변이 시험

- 모든 시험 균주[Salmonella typhimurium strain(TA1535, TA1537, TA98, TA100) 및 Escherichia coli WP2 uvrA]의 SM-102 농도(1.58 μ g, 5.0 μ g, 15.8 μ g, 50 μ g, 158 μ g, 500 μ g, 1581 μ g, 5000 μ g/plate; 대사활성화 비존재하 각 균주의 1581 μ g/plate, 대사활성화 존재하의 각 균주의 500 μ g/plate에서 침전물이 관찰됨)에서 대사활성계 적용 유무에 상관없이 37℃에서 67시간 29분 동안 SM-102 처리했을 때, SM-102 처리균의 평균 집락 수의 실질적인 증가는 나타나지 않았음. 따라서, SM-102는 본 *in vitro* 시험조건 하에 사용한 시험 균주에 대해 복귀돌연변이(변이원성, mutagenicity)를 유발하지 않는 것으로 사료됨

4.2.3.2. SM-102에 대한 *in vitro* 소핵시험

- 사람 말초혈액 림프구에 SM-102 시험 농도(163 μ g, 286 μ g, 500 μ g/plate; 대사활성화 비존재하 4시간 및 24시간 500 μ g/ml 처리 종료 시점에 침전물이 관찰됨)에서 대사활성계 적용 유(4시간)/무(4시간 또는 24시간)에 상관없이 SM-102 처리균에서 소핵을 가진 이핵세포의 빈도가 유의하게 증가하지 않았음. 모든 음성대조군과 시험군(SM-102)에서 소핵을 가진 이핵 세포의 빈도는 실험기관의 negative historical control 범위 내에 있었음. 양성 대조군은 통계적으로 유의하게 증가하였음. 따라서, SM-102는 본 *in vitro* 시험조건 하 사람 말초 혈액 림프구 소핵시험에서 유전독성 활성(genotoxic activity)의 증거를 보이지 않았음

4.2.3.3. PEG2000-DMG에 대한 박테리아를 이용한 복귀돌연변이 시험

- 모든 시험 균주[Salmonella typhimurium strain(TA1535, TA1537, TA98, TA100) 및 Escherichia coli WP2 uvrA]의 PEG2000-DMG 농도(50 μ g, 158 μ g, 500 μ g, 1581 μ g, 5000 μ g/plate; 대사활성화 존재하 Salmonella 각 균주의 5000 μ g/plate에서 침전물이 관찰됨)에서 대사활성계 적용 유무에 상관없이 37℃에서 67시간 57분 동안 PEG2000-DMG 처리했을 때, PEG2000-DMG 처리균의 평균 집락 수의 실질적인 증가는 나타나지 않았음. 따라서, PEG2000-DMG는 본 *in vitro* 시험조건 하에 사용한 시험 균주에 대해 복귀돌연변이(변이원성, mutagenicity)를 유발하지 않는 것으로 사료됨

4.2.3.4. PEG2000-DMG에 대한 *in vitro* 소핵시험

- 사람 말초혈액 림프구에 PEG 2000-DMG를 ICH 가이드라인에 따라 500 μ g/ml를 최고 농도로 시험하였을 때, S9 혼합물이 있거나 없는 4시간 처리 시에는 세포독성이 관찰되지 않았으므로, 소핵 평가를 위해 상위 3개 용량 수준인 163, 286 및 500 μ g/mL을 선택하여 평가했음. S9 혼합물이 없는 24시간 처리 시에 163 μ g/mL 이상 농도에서 약 55%의 세포독성이 관찰되어, 163 μ g/mL와 그 다음 두 개의 낮은 용량 수준인 93.3 및 53.3 μ g/mL를 소핵 평가를 위해 선택했음. 시험농도에서 PEG 2000-DMG 처리 시에 소핵을 가진 이핵 세포의 빈도가 유의하게 증가하지 않았음.
- PEG 2000-DMG 처리 종료시점까지 침전물은 관찰되지 않았음. S9 혼합물이 없는 4시간 500 μ g/mL 및 24시간 $\geq$ 286 μ g/mL 처리 종료 시점에, 배지 색이 붉은색으로 변했는데, 이는 적혈구 용혈 가능성을 의미함
- 본 시험조건 하 시험물질 PEG 2000-DMG는 외인성 대사 활성화 체계가 있거나 없는 상태에서 사람 말초혈액 림프구의 소핵을 유도하지 않았음

4.2.3.5. SD 랫드에서 LNP(SM-102, PEG2000-DMG, 콜레스테롤, DSPC)의 IV투여 유전독성시험

- SD 랫드에 SM-102를 포함하는 mRNA-1706(ZIKV 의 prME 구조 단백질을 암호화한 단일 mRNA 서열)을 예비시험

에서 결정한 최대내성용량(RNA/SM-102 Dose level: 수컷 5.2/60.3 mg/kg, 암컷 2.6/30.1 mg/kg)까지 단회 IV로 투여 후, 24시간 및 48시간 시점에 대퇴골에서 골수 검체를 수집하여 골수세포 소핵시험을 이용하여 잠재적 유전독성을 확인하였음

- 암컷에서는 mRNA-1706 MTD 용량(RNA/SM-102 Dose level: 2.6/30.1 mg/kg)을 투여하고 48시간 시점에 음성대조군 대비 변화가 있었으나 실험기관의 historical control 범위 내 변화였음. 수컷에서는 mRNA-1706 투여 후 24시간 시점에 용량-비의존적인 변화가 있었으며, MTD 용량(RNA/SM-102 Dose level: 5.2/60.3 mg/kg)을 투여 후 48시간 시점에 소핵을 가진 미성숙 적혈구(MIE)의 빈도가 양성반응 기준을 충족하였음. 즉, 본 시험조건 하 MTD 용량까지 시험했을 때 mRNA-1706은 랫드 골수 미성숙 적혈구에서 염색체 손상을 유발하였음
- 본 시험 조건은 정맥주사로 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

- 60세 이상 성인을 대상으로 하는 경우 생식 및 발생 독성시험이 반드시 요구되는 것은 아니나, 신청 효능·효과에 '18세 이상 60세 미만 성인 중 RSV로 인한 LRTD 고위험군'을 포함하고 있어 1건의 출생 전·후 발생 및 모체 기능시험 조합시험을 제출하였음. 발육기 동물을 대상으로 한 독성시험은 수행하지 않았음

4.2.4.1. SD 랫드에서 mRNA-1345의 근육 내 생식·발생 독성시험

- 암컷 SD 랫드에서 mRNA-1345 96 μ g(대조물질로 희석버퍼를 사용)을 교배 전 28일, 14일 및 임신 1일, 13일에 총 4회 근육 투여한 결과,
- (결과) 모체 독성, 배태자 독성 또는 출생후 21일까지 F1의 성장 및 발달에 대한 영향을 주지 않았음

4.2.5. 발암성시험

- 미수행 (WHO 가이드라인(2005) 및 제품 사용범위 등에 따라 제출이 필요하지 아니하여 면제)

4.2.6. 기타독성시험

4.2.6.1. 국소내성시험

- 미수행 (투여부위 국소내성시험자료는 반복투여독성시험에 관한 자료로서 같음)

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」에 따라 독성시험자료요건으로 mRNA-1345를 투여한 GLP 반복투여 독성시험 1건, 생식발생독성시험 1건을 제출하였으며, 시험물질 투여로 인한 영향은 뒷다리 및/또는 뒷발바닥의 제한된 사용과 투여부위 및 림프절 염증 반응*에 한정되었으며, 이외 내약성이 양호하였음

* 주사부위(급성 염증(호중구 증가), 피하부종, 근섬유 퇴화), 장골, 서혜부 및 오금 림프절(호중구~혼합 염증세포 침윤), 좌골 신경을 둘러싼 결합 조직(호중구 증가), 비장(절대/상대 무게 증가)

- 또한, mRNA-1345에 포함된 지질(SM-102, PEG2000-DMG)과 관련하여 유전독성시험자료가 제출되었음

* 모더나스파이크박스주(사스코로나바이러스-2 mRNA 백신) 신약 품목허가(2021.05.21.) 당시 제출되어 검토된 자료와 동일함

5. 약리작용에 관한 자료

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」(식품의약품안전처고시) 제6조 [별표 1] 제1부. I. 신약. '1. 백신'의 경우, 약리에 관한 자료의 제출자료의 범위는 효력시험자료 외에는 “개개 의약품에 따라 판단하여 제출하는 것이 무의미하거나 불가능하여 면제할 수 있는 것”으로 정하고 있음
- 국내·외 가이드라인[생물의약품 비임상시험 가이드라인(민원인 안내서, 식약처 2018년), 호흡기세포융합바이러스 백신 평가 가이드라인(민원인 안내서, 식약처 2022년) 및 WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccine, WHO TRS No. 927, 2005]에 따라, 분포·대사 시험자료는 백신에 사용하는 지질 첨가제 SM-102에 대한 별도 자료로 제출하였음

5.1. 약리작용시험 개요

- 해당 의약품의 허가국에서 허가신청 당시 제출되어 평가된 모든 약리시험자료로서 허가국 정부가 제출받았거나 승인하였음을 공증한 자료를 제출함(EMA)
- mRNA-1345에 대한 효력시험(면역원성)이 제출되었음

효력시험	종(계통)	투여방법	투여기간	투여량(dose)	결과
면역원성 (중화항체 및 IgG)	마우스 (BALB/c)	근육 (I.M)	3주 간격/ 2회	0, 0.1, 0.2, 1, 5 μ g	· mRNA-1345는 마우스에서 용량 의존적 RSV 중화항체 및 preF 결합항체 반응을 유도했으며, 액체 및 동결건조 제형은 유사하게 면역원성이 있었음
면역원성 (중화항체, IgG 및 세포성면역)	마우스 (BALB/c)	근육 (I.M)	3~4주 간격/3회	0 또는 5 μ g	· mRNA-1345는 RSV 중화항체 및 preF 결합항체 반응을 유도했음 · mRNA-1345가 주로 기능적(중화항체) RSV 항체 반응을 유도한 반면에, FI-RSV는 비-기능적 반응(postF IgG)을 주로 유도하였음 · mRNA-1345가 Th1 반응을 유도한 반면에, FI-RSV는 Th2 반응을 유도하였음
공격방어 (면역원성 및 ERD)	코튼 랫드	근육 (I.M)	4주 간격/2회	0, 0.0003, 0.003, 0.03, 0.3, 3, 30 μ g	· 코튼 랫드 모델에서 mRNA-1345는 ERD와 관련된 면역학적 또는 병리학적 특징을 유도하지 않았음

- 백신에 사용하는 지질 첨가제(SM-102)에 대한 분포·대사시험자료*가 제출되었음

* 이 중 분포시험자료는 모더나스파이크박스주(사스코로나바이러스-2 mRNA 백신) 신약 품목허가(2021.05.21.)를 위해 기제출되어 평가된 자료와 동일하며, mRNA-1647(CMV에 대한 6개 mRNA 구조체 포함)을 투여하여 각각의 mRNA의 분포를 분석함

구분	종(계통)	투여방법	투여기간	투여량(dose)	결과
분포 시험	랫드 (SD)	IM	단회	100 μ g	· 주사부위 근육, 근위(오금) 및 원위(액와) 림프절 순으로 mRNA 농도가 높았음 · 주사부위 근육, 림프절, 비장 이외의 조직에서 mRNA는 1~3일 넘어 검출되지 않았음
	· mRNA-1647(CMV) 단회 투여 후 0, 2, 8, 24, 48, 72, 120hrs 시점에서 조직 내 mRNA 농도를 a qualified branched DNA multiplex method로 측정				
대사 시험	랫드 (SD)	IV	단회 (10분 점적)	0.672 mg/kg	· SM-102는 간 및 신장을 통해 에스테르 수화 및 산화 대사체가 제거되며, 혈장 농도는 투여 후 6시간, 24시간째 각각 최고 수치의 <10%, <1%이었음. 담즙에서 SM-102는 투여 후 2시간, 6시간, 24시간째 각각 혈장 농도의 14%, 9%, 1.2%이었음. 소변에서는 SM-102의 흔적량만 검출되었음
	· SD 랫드에 NT-FIX MRNA(non-translating Factor IX, 비번역인자 IX)와 SM-102를 IV로 점적 투여 후, 랫드의 혈장, 요, 담즙에서 SM-102 대사체 프로파일을 확인하였음				
	랫드, NHP 및 인간 간세포와 함께 <i>in vitro</i> 배양	<i>in vitro</i>	0, 4, 24hr 배양	100 μ M	· SM-102를 포함한 LNP의 사람 및 NHP 간세포 배양에서 5개의 SM-102 대사체(M1, M3, M4, M6 및 M7)가 확인되었음. 랫드 간세포 배양에서는 4개 대사체(M1, M4, M6 및 M7)를 확인하였음. SM-102 대사체는 에스테르 가수분해, 베타-산화 사슬 단축 또는 N-탈킬화로 에스테르 가수분해를 거쳐 형성하였음
	· SD 랫드, Cynomolgus monkey(NHP) 및 사람 간 세포에서 10 μ M SM-102를 0, 4, 24시간 배양하고, UPLC-M5/M6로 SM-102				

구분	종(계통)	투여방법	투여기간	투여량(dose)	결과
	대사체를 검출하였음				

5.2. 효력시험

- mRNA-1345를 BALB/c 마우스 및 코튼 랫드에 근육 내로 반복투여하여 면역반응(중화항체, 결합항체, 세포성 면역), ERD, 또는 공격방어 효과를 평가하였음

5.2.1. BALB/c 마우스에서 mRNA-1345의 용량 별 RSV 중화 항체 및 항-PreF 결합항체 반응

- BALB/c 마우스에 액상 또는 동결건조 제형의 mRNA-1345를 각 시험군에 항원 용량(0.1 μ g, 0.2 μ g, 1 μ g, 5 μ g) 별 3주 간격으로 2회 반복 근육투여하였음. 2차 투여 후 14일 시점에 용량 의존적으로 RSV 중화항체 및 항-PreF 결합항체 반응을 유도하였으며, 액상 및 동결건조 제형은 유사하게 면역원성이 있었음

5.2.2. BALB/c 마우스에서 ERD 대조군(FI-RSV) 대비 mRNA-1345의 면역반응

- BALB/c 마우스에 mRNA-1345 5 μ g 및 ERD(vaccine-enhanced respiratory disease) 대조군 FI-RSV (formalin-inactivated respiratory syncytial virus)를 3주 간격으로 3회(제0일, 제21일, 제49일) 반복 근육투여하였음. 3차 투여 후 7일 시점(제56일)에 채혈 및 비장 적출하여 mRNA-1345가 유도한 면역반응을 ERD 대조군(FI-RSV)와 비교하였음
- mRNA-1345는 BALB/c 마우스에서 RSV 중화항체 및 preF 결합항체 반응을 유도했으며, mRNA-1345가 유도한 RSV 항체 반응은 주로 기능적(중화항체)인 반면에 FI-RSV는 비-기능적 반응(postF IgG)이 주였으며, mRNA-1345는 Th1 반응을 주로 유도한 반면에, FI-RSV는 Th2 반응을 유도하였음

5.2.3. 코튼 랫드에서 ERD 대조군(FI-RSV) 대비 mRNA-1345의 용량 별 면역반응 및 ERD 평가

- 코튼 랫드에 mRNA-1345를 항원 용량(0.3, 3, 30ng 및 0.3, 3, 30 μ g) 별 4주 간격으로 2회 반복(제0일, 제28일) 또는 30ng 및 0.3 μ g 단회 근육투여하였음. 또한 ERD 대조군으로 포르말린 불활화 RSV (FI-RSV), 비-RSV 투여 물질로 FI-Mock, LNP control, PBS를 4주 간격 2회 근육투여하였음. 제56일 공격접종 전에 면역원성 분석을 위한 채혈을 하고 나서, RSV A2 strain을 비강에 공격접종 하였음. 공격접종 5일 후(제61일)에 RSV 바이러스 titer(코 및 폐), 폐조직병리, 폐 사이토카인을 분석을 위해 폐 및 코 검체를 확보하였음
- mRNA-1345는 코튼 랫드에서 증가된 RSV 중화항체를 유도한 반면에 FI-RSV 약한 RSV 중화항체 반응을 유도하였음. mRNA-1345가 유도한 RSV 항체 반응은 주로 기능적(중화항체)인 반면에 FI-RSV는 주로 비-기능적 반응(postF IgG)을 유도하였음. mRNA-1345는 preF-편향 결합항체 반응을 유도한 반면에 FI-RSV는 postF에 더 편향된 결합항체 반응을 유도하였음
- mRNA-1345는 RSV 공격접종 후에 enhanced 폐 염증 또는 Th2 사이토카인을 촉진하지 않은 반면에, FI-RSV는 ERD의 특징인 enhanced 폐 염증 및 Th2 사이토카인을 초래하였음
- (결론) 코튼 랫드 모델에서 mRNA-1345는 ERD와 관련된 면역학적 또는 병리학적 특징을 유도하지 않았음

5.3. 안전성약리시험

- mRNA-1345 및 동 품목에 포함되는 지질 첨가제(SM-102 및 PEG2000-DMG)에 대한 안전성약리시험은 미수행하였음

5.4. 분포 및 대사 시험

- 지질 첨가제 SM-102 및 SM-102를 포함한 mRNA-1647로 연구가 수행하였음

5.4.1. 분포 시험

- mRNA-1647(6가지 CMV mRNA 원료의약품이 4가지 지질 혼합물(SM-102, 콜레스테롤, DSPC, PEG-DMG)에 제제화됨)을 수컷 SD 랫드에 단회 투여 후, multiplexing Branched DNA(bDNA) 분석을 이용하여 경시 별(0, 2, 8, 24, 48, 72, 120 시간) 각 장기(혈액, 폐, 간, 심장, 신장, 액와 림프절, 오금 및 서혜부 림프절, 비장, 뇌, 위, 고환, 안구, 대퇴부 골수, 공장, 주사부위 근육)의 mRNA 농도를 측정하였음
- 주사 부위에서 가장 고농도의 mRNA가 측정되었으며, 그 다음으로 근위(오금) 및 원위(액와) 림프절에서 높았음. T1/2은 혈장 2.7~3.8시간, 근육(주사 부위) 14.9시간, 근위(오금) 림프절 34.8시간, 원위(액와) 림프절 31.1시간, 비장 63.0시간이었음. 120시간 검체에서 mRNA가 확인된 검체는 주사부위 근육(6개 mRNA), 오금(6개 mRNA) 및 액와(6개 mRNA) 림프절, 비장(6개 mRNA), 골수(1개 mRNA)이었으며, 이외 조직에서는 mRNA는 1~3일 넘게 지속되지 않았음

5.4.2. SM-102의 *in vivo* 대사체 확인

- SD 랫드에 NT-FIX MRNA(non-translating Factor IX, 비번역인자 IX)와 SM-102를 IV로 점적 투여 후, 랫드의 혈장, 요(urin), 담즙에서 SM-102 대사체 프로파일을 확인하였음
- SM-102는 간 및 신장을 통해 에스테르 수화 및 산화 대사체가 제거되며, 혈장 농도는 투여 후 6시간, 24시간째 각각 최고 수치의 <10%, <1% 이었음. 담즙에서 Intact SM-102는 투여 후 2시간, 6시간, 24시간째 각각 혈장 농도의 14%, 9%, 1.2%이었음. 요에서는 SM-102의 흔적량만(only trace amounts) 검출되었음

5.4.3. SM-102의 *in vitro* 대사체 확인

- SD 랫드, Cynomolgus monkey(NHP) 및 사람 간 세포에서 10μM SM-102를 0, 4, 24시간 배양하고, UPLC-MS/MS로 SM-102 대사체를 검출하였음
- SM-102를 포함한 LNP의 사람 및 NHP 간세포 배양에서 5개의 SM-102 대사체(M1, M3, M4, M6 및 M7)가 확인되었음. 랫드 간세포 배양에서는 4개 대사체(M1, M4, M6 및 M7)를 확인하였음. SM-102 대사체는 에스테르 가수분해, 베타-산화 사슬 단축 또는 N-탈킬화로 에스테르 가수분해를 거쳐 형성하였음

5.5. 기타(VAERD, Vaccine-associated enhanced respiratory disease)

- 코튼 랫드 모델에서 mRNA-1345는 ERD 양성대조물질인 FI-RSV와 비교하여 잠재적 ERD(Enhanced Respiratory Disease)를 유도하지 않았음

5.6. 약리에 대한 심사자 의견

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조 제1항 제5호에 따른 자료제출 증명서 제출하였음(EMA)
- mRNA-1345를 투여한 약리시험자료[BALB/c 마우스에서 ①mRNA-1345 용량 별 중화항체 및 결합항체(IgG) 반응, ②mRNA-1345와 FI-RSV의 면역반응(중화항체, 결합항체 및 T 세포반응) 비교, ③코튼 랫드 모델(공격방어)에서 mRNA-1345와 FI-RSV의 면역반응 및 ERD(enhanced respiratory disease) 비교]를 제출하였음. BALB/c 마우스 또는 코튼 랫드에서 mRNA-1345 투여가 RSV A 중화항체 반응, anti-PreF 결합항체, T 세포 면역반응을 유도함을 확인하였음. 또한, 코튼 랫드 모델에서 mRNA-1345는 ERD와 관련된 면역학적 또는 병리학적 특징을 유도

하지 않았음

- 지질 첨가제(SM-102)와 관련하여 분포, 대사 시험자료가 제출되었음

* 분포자료는 모더나스파이크주 품목허가 당시 제출되어 검토된 자료와 동일함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 자료제출 증명서 제출(EMA)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 3건, 1상 1건, 2/3상 1건, 3상 1건
 - 2/3상시험 mRNA-1345-P301(Part A)은 60세 이상 고령자를 대상으로 mRNA-1345 백신 1회 투여의 유효성 및 안전성을 평가함 * (2상) 미국, (3상) 다국가로 수행됨
 - 3상시험 mRNA-1345-P303(Part A)은 18세 이상 60세 미만 성인(RSV 고위험군; 관상동맥질환, 울혈성심부전, 만성 폐질환(만성 폐쇄성 폐질환 포함), 조절되는 제1형/제2형 당뇨병 환자)을 대상으로 mRNA-1345 백신 1회 투여 후 면역원성(P301 면역반응과 비열등성) 및 안전성을 평가함

단계	시험#	시험목적		디자인	용법용량	시험대상자		
2/3상	mRNA-1345-P301	1차	· 주사 후 14일에서 12개월 동안 RSV 관련 LRTD 첫 발병 예방에 대한 mRNA-1345 단회 투여의 유효성	무작위배정, 관찰자눈가림, 위약대조	· mRNA-1345 50μg/0.5ml · IM			
		2차	· 주사 후 14일에서 12개월 동안 RSV 관련 ARD 첫 발병 예방에 대한 mRNA-1345 단회 투여의 유효성			F/U 3.7개월	위약 (생리식염수)	mRNA-1345 50 μg
			· 주사 후 14일에서 12개월 동안 RSV-LRTD 또는 RSV-ARD 관련 첫 입원 예방에 대한 mRNA-1345 단회 투여의 유효성			PPset	17,503	17,561
		-	· 면역원성, 안전성, 기타 유효성			F/U 8.6개월	위약 (생리식염수)	mRNA-1345 50 μg
						PPset	18,010	18,074
3상	mRNA-1345-P303	1차	· mRNA-1345- P301에서 mRNA-1345 50μg 단회투여와 비교하여 고위험군 성인 (18세 이상 ~ 60세 미만)에서의 mRNA-1345 50μg 단회 투여 후 RSV-A 및 RSV-B 중화항체(nAb)에 대한 면역반응(GMR) 비열등성 평가	무작위배정, 이중눈가림	· mRNA-1345 50μg/0.5ml 또는 30μg/0.3ml · IM			
		2차	· mRNA-1345- P301와 비교하여 고위험군 성인 (18세 이상 ~ 60세 미만)에서의 mRNA-1345 50μg 단회 투여 후 RSV-A 및 RSV-B 중화항체(nAb)에 대한 면역반응(SRR 차이) 비열등성 평가			mRNA-1345		
			· 면역원성, 안전성			30 μg	50 μg	
								PPset
1상	mRNA-1345	1차	· mRNA-1345 내약성 및 반응원성 평가	무작위배정, 관찰자눈가림,	· IM (mRNA-1345 vs. 위약 = 4 : 1)			
		2차	· RSV 중화항체, RSV preF 결합항체					

단계	시험#	시험목적		디자인	용법용량	시험대상자			
	-P101		면역반응	위약대조	코호트	시험대상자 (용량)	투여 횟수	간격	각 인원
					1, 2, 4	18~49세 (50,100,200 μ g)	1	-	25
					3	18~49세 100 μ g	3	56일	25
					7~11	65~79세 (12.5,25,50,100,200 μ g)	2	1년	60
					15	60세이상 일본계 100 μ g	1	-	25

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

- 약동학시험: 해당사항 없음
- 약력학시험: 백신에 대한 체액성 및 세포매개면역 반응에 대한 평가를 포함한 임상시험이 수행됨(아래 6.5 참고)

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 60세 이상 성인에 대한 3상(1건): mRNA-1345-P301(유효성 및 안전성)
- RSV-LRTD에 대한 위험이 높은 18세 이상 60세 미만 성인에 대한 3상(1건): mRNA-1345-P303(면역원성 및 안전성)
- 1상 임상시험은 1건: mRNA-1345-P101(면역원성 및 안전성)

* 그 외 mRNA-1345-CRID-001시험(mRNA-1345 투여에 의한 세포성 면역반응 평가)에 대한 1b상 임상결과 메모가 제출됨

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

6.5.2.1. mRNA-1345-P301 (진행 중 3상)

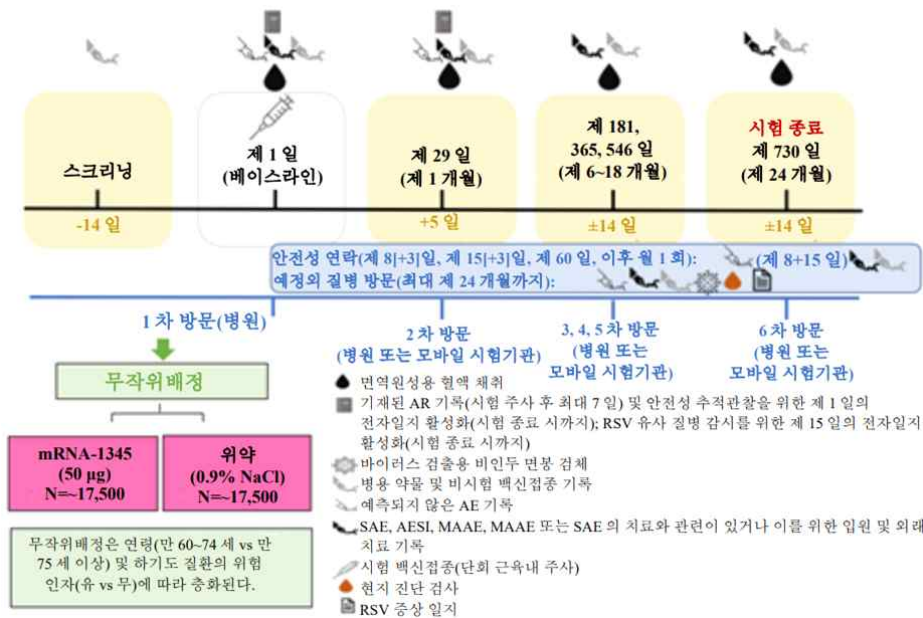
- 60세 이상 성인을 대상으로 호흡기세포융합바이러스(RSV)를 표적으로 하는 mRNA 백신인 mRNA-1345의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 제2/3상, 무작위배정, 관찰자 눈가림, 위약대조 임상시험 (2021.11.17.~)

* 이 임상시험은 심리스(seamless) 디자인으로 설계하여 2상이 2021.11.17.자로 시작(미국 한정)되었고, 2상 시험대상자가 3상 유효성 임상시험에 포함되었기에, 3상 임상시험의 시작날짜가 2상과 동일하게 됨. 2022.02.21.자 DSMB의 긍정적 권고 후, 3상 진행이 확정됨. 미국 외 국가에서 3상 시험대상자는 2022년 4월부터 무작위배정에 포함되기 시작하였으며, 대한민국은 2022.10.28.부터 무작위배정에 시험대상자가 포함되었음

1) 시험개요

- 무작위배정, 관찰자 눈가림, 위약 대조, 증례-기반, 다국가(22개), 다기관(264개 기관)

< P301 - Part A, 3상 > *참고, mRNA-1345-P301 Part B는 Part A에 참여한 미국인 중 일부에서 추가접종에 대한 연구로 진행되고 있음



스크리닝방문	방문	안전성 연락	안전성 연락	방문	안전성 연락	방문	방문	방문	방문
-14일	제1일	제8일 (+ 3일)	제15일 (+ 3일)	제29일 (+ 5일)	24개월까지 매달	제181일 (± 14일)	제365일 (± 14일)	제546일 (± 14일)	제730일 (± 14일)
-	백신 접종	-	-	면역원성 채혈	-	면역원성 채혈	면역원성 채혈	면역원성 채혈	면역원성 채혈

- * 제출자료의 임상기간 : 1차 중간분석 - 유효성 및 안전성 분석의 data cut off(DCO) 2022.11.30. (첫번째 시험대상자의 첫 방문일 2021.11.17.)
- 2022.11.16.자 글로벌 계획서 개정에 유효성 평가변수와 관련된 주요 변경[1차 유효성 평가변수 성공기준(CI 하한 30% 초과 → CI 하한 20% 초과), 필요한 총 증례수(106건 → 86건), 가정한 단측 유의수준(IA1, IA2 및 일차 분석: 0.04%, 0.73%, 2.27% → 1.55%, 1.18%, 0.91%), 중간분석 통계 분석 방법(O'Brien-Fleming → Lan-DeMets Pocock 경계) 및 시점(총 증례 수의 40% 및 70% → 50% 및 85%)]이 포함되었고, 최초 중간 분석 보고서부터 적용되었으며, 이 중간 분석 보고서의 DCO는 2022.11.30.임
- * 글로벌 계획서가 2022.09.22., 2022.11.16. 개정(1차 유효성 평가변수의 통계분석 변경 포함)되어 첫 번째 중간분석(DCO 2022.11.30.)에 적용됨
- * 첫 번째 중간분석은 증례수 86건의 적어도 50%가 수집된 시점에 계획되었으며, 데이터 마감시점(DCO) 2022.11.30.기준으로 분석되었음(분석에 대한 시험대상자 등록enrollment 마감시점 2022.10.31., DB lock point 2023.01.25.). → CSR 버전 1.0 (2023.05.18.)
- * 첫 번째 중간분석에서 1차 유효성 성공기준(VE CI 하한 > 20%)을 충족하였으며, 이후 추가분석은 시험대상자의 90%가 넘는 사람의 F/U이 최소 6개월 완료된 시점인 DCO 2023.04.30.기준으로 분석되었음(분석에 대한 등록 마감시점 2022.12.23., DB lock point 2023.06.02.) → CSR 버전 2.0 (2023.08.25.)
- 신청사는 CSR 버전 1.0(DCO 2022.11.30.; F/U 약 3.7개월), 버전 2.0(DCO 2023.04.30.; F/U 약 8.6개월), Summary of changes to clinical study report data(추가적인 주요 계획서 이탈 반영) 및 CSR addendum(DCO 2024.03.08.)을 모두 제출하였으며, 아래에 기술된 검토 내용은 이를 종합하여 기술하였음

- (배정) 시험군 mRNA-1345 vs. 대조군(위약) = 1: 1 무작위배정

· 등록 연령 : 70~79세 약 30%, 80세 이상 약 10% 등록을 목표로 함

· 층화 배정 : 연령(60~74세 vs 75세 이상)과 사전에 정의된 LRTD 위험인자 COPD 및/또는 CHF(유 vs 무)

	위약 (생리식염수)	mRNA-1345 50 µg	Total
Per-protocol efficacy set (F/U 3.7개월)	17,503	17,561	35,064
Per-protocol efficacy set (F/U 8.6개월)	18,010	18,074	36,084
Safety Set	18,184	18,245	36,429
Solicited Safety Set	18,102	18,174	36,276

* 사전에 정의된 분석군 정의

모집단	설명
Randomization Set	■ 무작위배정군: 시험대상자의 IP 투여 상태와 관계없이 시험에 무작위배정된 모든 시험대상자
Full Analysis Set (FAS)	■ 모든 분석 대상자군: 일체의 IP를 투여받은 무작위배정된 모든 시험대상자. 무작위배정된 백신접종군에 따라 분석
modified Intent-to-Treat (mITT) Set	■ 수정 배정된 대로 분석군: IP 투여 14일 후에 최소 1회 방문 또는 감시를 완료하는 FAS의 모든 시험대상자 ■ 시험대상자는 무작위배정된 백신접종군에 따라 분석됨. ■ 이 분석군은 주요 임상시험 계획서 위반이 있는 시험대상자를 포함함.
Per-Protocol Immunogenicity (PPI) Set	■ 계획서 순응 면역원성 분석군: 임상시험 계획서에 따라 배정된 IP 용량을 투여받고 (IP 투여 전) 베이스라인에서 RSV 면역원성 역가 결과가 있으며, 관심시점에 IP 투여 후 최소 1개의 유효한 결과가 있고, 데이터베이스 잠금 및 눈가림 해제 전에 확인된 일차 면역원성 결과에 영향을 미치는 주요 임상시험 계획서 이탈이 없는 FAS의 시험대상자 중 무작위로 선정된 하위군. ■ 면역원성 분석에 사용되는 일차 모집단. 무작위배정된 백신접종군에 따라 분석
Per-Protocol Efficacy (PPE) Set	■ 계획서 순응 유효성 분석군: 임상시험 계획서에 따라 배정된 IP 용량을 투여받고, IP 투여 14일 후에 최소 1회의 방문 또는 감시 연락을 완료하며, 데이터베이스 잠금 및 눈가림 해제 전에 확인된 유효성 결과에 영향을 미치는 주요 임상시험 계획서 이탈이 없는 mITT 분석군의 모든 시험대상자. ■ PPE 분석군은 유효성 분석을 위한 일차 모집단. 무작위배정된 백신접종군에 따라 분석됨.
Solicited Safety Set	■ 예측된 안전성 분석군: 일체의 IP를 투여받고 일체의 예측된 AR 자료를 제공하는 무작위배정된 모든 시험대상자 ■ 실제로 투여받은 IP에 상응하는 백신접종군에 포함됨.
Safety Set	■ 안전성 분석군: 일체의 IP를 투여받은 무작위배정된 모든 시험대상자. ■ 모든 안전성 분석에 대해 안전성 분석군을 사용함. 실제로 투여받은 IP에 해당하는 백신접종군에 포함됨.

- (투여방법) mRNA-1345 50µg/0.5 mL 또는 위약(생리식염수)을 제1일에 단회 근육 주사(IM)
- (시험기관) 22개국, 264개 기관 (남아프리카 6, 뉴질랜드 6, 대만 4, 대한민국 5, 독일 6, 멕시코 7, 미국 137, 방글라데시 4, 벨기에 4, 스페인 5, 싱가포르 1, 아르헨티나 5, 영국 11, 일본 10, 칠레 5, 캐나다 10, 코스타리카 4, 콜롬비아 10, 파나마 2, 폴란드 6, 핀란드 10, 호주 6)
- 이 임상시험 모니터링에는 내부 안전성팀(Internal safety team, IST), 독립적인 자료 안전성 모니터링 위원회(Data and safety monitoring board, DSMB), 독립적인 심장 사건 판정 위원회(Cardiac event adjudication committee, CEAC)가 참여하였음
- 눈가림된 (이 임상시험에 직접 관여하지 않는) Moderna 내부 안전성 검토팀과 눈가림 해제된 독립적인 DSMB에서 안전성을 검토하였음. DSMB는 독립적인 외부 전문가 및 눈가림해제된 통계학자로 구성되었음
- (RSV 유사 질병 RSV-like illness 감시) RSV 감시는 수동 및 능동 감시로 수행되었음. IP 투여 후 14일(제15일)부터 매주마다 시험대상자의 전자일지(eDiary)에 잠재적 호흡기 또는 전신 증상이 있는 지에 대한 알림이 제공되었음. 시험대상자가 전자일지에 입력을 놓친 경우, 연구진에게 연락하도록 하였음. 새롭거나 악화된 호흡기 증상을 보고한 후에 RSV 유사 증상(illness)에 대한 방문을 하여, 의료검진 및 비인두 면봉 검체를 수집하였음. 방문은 가능한 빨리 (RSV 검사의 민감도를 높이기 위해 이상적으로는 발병 후 5일 이내), 발병 또는 악화로부터 14일까지 허용되었음. 비인두 면봉 검체에 대한 RSV 검사는 multiplexed RT-PCR(RSV 하위 유형 및 다른 호흡기 바이러스 검출)을 사용하였음. 비인두 면봉 검체는 RSV에 대한 RT-PCR 검사를 위해 중앙 실험실, 지역 CLIA(clinical laboratory improvement amendment)-인증 실험실 또는 CLIA-동등 실험실로 운송되었음

2) 시험 주요 목적 및 평가변수

• (1차 유효성)

- ① 주사 후 14일에서 12개월까지의 기간 내에 **증상이 2가지 이상인 RSV-LRTD***의 최초 발병을 예방하는 것에 대한

mRNA-1345의 백신 유효성

- 사전에 정의한 성공기준 : 분석시점에 VE의 α -보정 CI 하한 > 20%

② 주사 후 14일에서 12개월 까지의 기간 내에 **증상이 3가지 이상인 RSV-LRTD***의 최초 발병을 예방하는 것에 대한 mRNA-1345의 백신 유효성

- 사전에 정의한 성공기준 : 분석시점에 VE의 α -보정 CI 하한 > 20%

* RSV-LRTD는 계획서에 기술한 사례 정의에 따름

평가 변수	사례 정의
RSV-LRTD 증상이 2가지 이상 (또는 3가지 이상)	• RT-PCR로 확인된 RSV 감염 + 최소 24시간 동안 지속되는 최소 2가지 이상(또는 최소 3가지 이상)의 다음 증상의 새로운 발생 또는 악화: ○ 호흡곤란(숨가쁨), ○ 기침 및/또는 발열($37.8^{\circ}\text{C}(100^{\circ}\text{F})$ 이상), ○ 천명(쌽쌽거림) 및/또는 수포음 및/또는 건성 수포음, ○ 가래 생성, ○ 빈호흡(분당 20회 이상 호흡 또는 베이스라인 빈호흡이 있는 사람에서 베이스라인 측정 대비 분당 2회 이상 호흡 증가) ○ 저산소혈증(새로운 산소 포화도 93% 이하 또는 보충용 산소의 새로운 사용이나 사용 증가), ○ 흉막성 흉통 임상 평가가 제한되는 경우, RSV-LRTD를 확인하기 위해 RT-PCR로 확인된 RSV 감염을 동반한 폐렴의 방사선학적 증거를 사용할 수도 있음
RSV-ARD	• RT-PCR로 확인된 RSV 감염 + 최소 24시간 동안 지속되는 최소 1개 이상의 다음 증상의 새로운 발생 또는 악화되는 급성 증상성 호흡기 질환 ○ 기침, ○ 코막힘, ○ 콧물, ○ 인후통, ○ 발열($37.8^{\circ}\text{C}(100^{\circ}\text{F})$ 이상), ○ 호흡곤란(숨가쁨), ○ 관찰된 빈호흡(분당 20회 이상 호흡 또는 베이스라인 빈호흡이 있는 환자에서 베이스라인 대비 분당 2회 이상 호흡 증가), ○ 저산소혈증(새로운 산소포화도 93% 이하 또는 보충용 산소의 새로운 사용이나 사용 증가), ○ 천명(쌽쌽거림), ○ 가래 생성, ○ 쉼소리, ○ 부비동 통증, ○ 오한 임상 평가가 제한되는 경우, RSV-LRTD를 확인하기 위해 RT-PCR로 확인된 RSV 감염을 동반한 폐렴의 방사선학적 증거를 사용할 수도 있음

• (2차 주요 유효성)

- 주사 후 14일에서 12개월까지의 기간 내에 RSV-ARD의 최초 발병을 예방하는 것에 대한 mRNA-1345의 VE
- 주사 후 14일에서 12개월까지의 기간 내에 RSV-ARD 또는 RSV- LRTD와 관련된 첫 입원을 예방하는 것에 대한 mRNA-1345의 VE

• (2차 면역원성)

- 베이스라인부터 주사 후 24개월까지 사전 지정된 시험 시점에서 혈청 RSV 중화 Ab의 GMT 및 혈청 RSV 결합 Ab의 GMC

- 주사 후 24개월까지 RSV 중화 Ab의 SRR

* SRR: 베이스라인이 < LLOQ인 경우 백신접종 후 역가가 $\geq 4 \times \text{LLOQ}$ 또는 베이스라인이 $\geq \text{LLOQ}$ 인 경우 베이스라인 대비 ≥ 4 배 증가가 있는 시험대상자의 비율

- 베이스라인부터 주사 후 24개월까지 사전 지정된 시험 시점에서 GMFR

- 베이스라인부터 주사 후 24개월까지 사전 지정된 시험 시점에서 Ab 역가의 2배이상 증가가 있는 시험대상자의 비율

- (안전성)

- 근육주사 후 7일까지 예측된(solicited) 국소 및 전신 약물이상반응

- * 국소 : 주사 부위 통증, 주사 부위 홍반(발적), 주사 부위 종창/경화(경직), 주사 부위와 같은쪽 액와(거드랑이) 종창 또는 압통

- * 전신 : 두통, 피로, 근육통(전신에 걸친 근육 통증), 관절통(여러 관절의 관절 통증), 오심/구토, 발열(구강 체온), 오한

- 주사 후 28일까지 예측되지 않은(unsolicited) 이상사례

- 주사 후 24개월까지 의사가 검진한 이상사례(MAAE), 특별 관심대상 이상사례(AESI)*, 중대한 이상사례(SAE), 참여 중단을 초래한 AE

- * 혈소판감소증(혈소판 수 < 150×10^9 cells/L, 면역성 혈소판감소증, 혈소판 생성 감소, 혈소판감소증, 혈소판감소성 자반증, 혈전성 혈소판감소성 자반증, 또는 HELLP(hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count 용혈, 간 효소 상승, 낮은 혈소판 수) 증후군 등), 신경학적 질환의 새로운 발생 또는 악화 [길랭-바레 증후군, 급성 파종성 뇌척수염, 특발성 말초 안면 신경 마비(벨 마비), 열성 발작 및/또는 전신 발작/경련을 포함하나 이에 국한되지 않는 발작], 아나필락시스, 심근염, 심장막염, 심근심막염

3) 목표 시험대상자 수

- 2상 및 3상 시험대상자를 포함한 총 시험 표본 크기 = 약 37,000명

4) 시험대상자

- (주요 선정기준)

- 60세 이상의 성인. 의학적으로 안정한 만성 진단(CHF 및 COPD 포함)을 받은 자가 포함될 수 있음

- (주요 제외기준)

- 시험자가 판단하기에 임상적으로 불안정하거나 시험대상자의 안전성, 안전성 평가변수 평가, 면역반응 평가, 또는 시험 절차 준수에 영향을 미칠 수 있는 진단 또는 상태의 이력이 있는 자

- 선천성 또는 후천성 면역결핍증, 면역억제 상태 또는 면역 매개 질환의 병력이 있는 자(안정한 인체면역결핍 바이러스(HIV) 양성 시험대상자는 시험대상자의 의무 기록에서 확인된 바에 따라 참여가 허용됨)

- 이전에 백신접종으로 인한 중대한 이상사례 또는 이전 인플루엔자 예방접종으로부터 6주 이내에 길랭-바레 증후군의 병력이 있는 자

- 제1일 IP 주사 전 또는 후 28일 내에 비(非)시험 백신을 투여받았거나 투여받을 계획이 있는 자

- 스크리닝 전 2개월 내에 심근염, 심장막염 또는 심근심막염의 병력이 있는 자

5) 인구학적 정보

베이스라인 시점의 인구학적 정보 <i>Per-Protocol Efficacy Set</i> (F/U 3.7개월)		Placebo (N=17,503)		mRNA-1345 50 µg (N=17,561)		Total (N=35,064)	
		수치	or n (%)	수치	or n (%)	수치	or n (%)
연령(세)	평균 (편차)	68.1	(6.20)	68.1	(6.19)	68.1	(6.19)
	중앙	67.0		67.0		67.0	
	최소 - 최대 범위	60	- 96	60	- 95	60	- 96
연령 구간 n (%)	60~69 세	11,113	63.5	11,158	63.5	22,271	63.5
	70~79 세	5,408	30.9	5,436	31.0	10,844	30.9
	80 세 이상	982	5.6	967	5.5	1,949	5.6
성별 n (%)	남성	8,862	50.6	8,971	51.1	17,833	50.9
	여성	8,641	49.4	8,590	48.9	17,231	49.1
민족 n (%)	히스패닉 또는 라틴계	6,111	34.9	6,048	34.4	12,159	34.7
	비(非)-히스패닉 또는 라틴계	11,187	63.9	11,331	64.5	22,518	64.2
	모름	205	1.2	182	1.0	387	1.1
인종 n (%)	American Indian or Alaska Native	889	5.1	899	5.1	1,788	5.1
	Asian	1,523	8.7	1,534	8.7	3,057	8.7
	Black or African American	2,109	12.0	2,156	12.3	4,265	12.2
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	19	0.1	26	0.2	45	0.1
	White	11,107	63.5	11,138	63.4	22,245	63.4
	Other	1,856	10.6	1,808	10.3	3,664	10.5
Frailty(노쇠) Status n (%)	0-3: Fit	13,199	75.4	13,340	76.0	26,539	75.7
	4-5: Vulnerable	2,842	16.2	2,785	15.9	5,627	16.0
	6 or More: Frail	996	5.7	983	5.6	1,979	5.6
	Missing	466	2.7	453	2.6	919	2.6
LRTD Risk Factors (CHF/COPD) n (%)	Present	1,234	7.1	1,222	7.0	2,456	7.0
	CHF	204	1.2	207	1.2	411	1.2
	COPD	980	5.6	963	5.5	1,943	5.5
	CHF and COPD	50	0.3	52	0.3	102	0.3
	Absent	16,269	92.9	16,339	93.0	32,608	93.0
관심 동반질환 n (%)	0	12,396	70.8	12,338	70.3	24,734	70.5
	>= 1	5,107	29.2	5,223	29.7	10,330	29.5

Frailty status는 Edmonton Frail scale total score에 기반함

- 하나 이상의 병력 있는 시험대상자 비율 및 표적 병력[관심 병력(COPD, 천신, 만성 호흡기 질환, 당뇨병, CHF, 진행성 간 또는 신장 질환), 면역계 질환, COVID-19] 보고율은 mRNA-1345 50µg군과 위약군간에 유사하였음

6) 주요 평가변수 분석

① 1차 유효성 평가변수

- 주사 후 14일에서 12개월까지의 기간 내에 증상이 2가지 이상인(또는 3가지 이상인) RSV-LRTD의 최초 발병을 예방하는 것에 대한 mRNA-1345의 백신 유효성
- 주분석군은 PPE set(계획서 순응 유효성 분석군; per-protocol efficacy set)이며, mITT set에 대해 추가 분석을 수행함
 - * mITT set : FAS(IP를 투여받은 모든 시험대상자) 중 IP 투여 14일 후에 최소 1회 방문 또는 감시를 완료한 모든 시험대상자
 - * PPE set : mITT set 중 유효성 결과에 영향을 미치는 주요 임상시험 계획서 이탈이 없는 모든 시험대상자
- VE는 $100\% \times [1 - \text{위험비(HR, hazard ratio; mRNA-1345 vs. 위약군)}]$ 로 정의함. VE에 대한 CI는 Efron's method of tie handling 및 고정 효과로써 백신 접종군을 사용한 계층화 콕스 비례 위험 모델(Cox proportional hazard model)을 토대로 하고, 무작위 배정의 층화 인자로 조정했음

- (통계방법) RSV로 인한 LRTD에 대한 VE의 α -보정 양측 CI 하한이 20%를 넘으면 입증된 것으로 함

② 안전성

- Safety set(안전성 분석군)을 기반으로 분석함
 - * Safety set : 임상시험용의약품을 투여 받은 모든 시험대상자. 실제로 투여된 임상시험용의약품과 관련하여 실시되었음
- 근육주사 후 7일까지 예측된 국소 및 전신 약물이상반응(ADR)
 - * 국소 : 주사 부위 통증, 주사 부위 홍반(발적), 주사 부위 종창/경화(경직), 주사 부위와 같은쪽 액와(거드랑이) 종창 또는 압통
 - * 전신 : 두통, 피로, 근육통(전신에 걸친 근육 통증), 관절통(여러 관절의 관절 통증), 오심/구토, 발열(구강 체온), 오한
- 주사 후 28일까지 예측되지 않은 이상사례(AE)
- 주사 후 24개월까지 의사가 검진한 이상사례(MAAE), 특별 관심대상 이상사례(AESI), 중대한 이상사례(SAE), 참여 중단을 초래한 AE
 - * AESIs : 혈소판감소증[혈소판 수 $< 150 \times 10^9$ cells/L, 면역성 혈소판감소증, 혈소판 생성 감소, 혈소판감소증, 혈소판감소성 자반증, 혈전성 혈소판감소성 자반증, 또는 HELLP(hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count 용혈, 간 효소 상승, 낮은 혈소판 수) 증후군 등], 신경학적 질환의 새로운 발생 또는 악화[길랑-바레 증후군, 급성 파종성 뇌척수염, 특발성 말초 안면 신경 마비(벨 마비), 열성 발작 및/또는 전신 발작/경련을 포함하나 이에 국한되지 않는 발작], 아나필락시스, 심근염, 심장막염, 심근심막염

③ 면역원성

- PPI(면역원성에 대한 임상시험계획서 준수군; per-protocol immunogenicity) set 기반으로 분석함
 - * PPI : 임상시험 계획서에 따라 배정된 IP 용량을 투여받고, (IP 투여 전) 베이스라인에서 RSV 면역원성 역가 결과가 있으며, IP 투여 후 최소 1개의 유효한 결과가 있고, 일차 면역원성 결과에 영향을 미치는 주요 임상시험 계획서 이탈이 없는 FAS의 시험대상자 중 무작위로 선정된 하위군.
- 베이스라인부터 주사 후 24개월까지 사전 지정된 시점에서 혈청 RSV 중화항체의 GMT 및 혈청 RSV 결합항체의 GMC
 - * 주사 후 24개월까지 RSV 중화 Ab의 SRR (SRR: 베이스라인이 $< \text{LLOQ}$ 인 경우 백신접종 후 역가가 $\geq 4 \times \text{LLOQ}$ 또는 베이스라인이 $\geq \text{LLOQ}$ 인 경우 베이스라인 대비 ≥ 4 배 증가가 있는 시험대상자의 비율)
 - ** LLOQ: RSV-A nAb(IU/ml) 13, RSV-B nAb(IU/ml) 10, RSV Pre-F IgG Ab(AU/ml) 35
- 베이스라인부터 주사 후 24개월까지 사전 지정된 시점에서 GMFR
- 베이스라인부터 주사 후 24개월까지 사전 지정된 시험 시점에서 Ab 역가의 2배이상 증가가 있는 시험대상자 비율

7) 유효성 평가 결과

• 1차 유효성 평가 결과

① 추적관찰 기간 : IP 투여 후 일차 중간분석 시점(2022.11.30.)까지

- mRNA-1345군 및 위약군 중앙값 3.7개월 (중앙값 112.0일, 범위 15~379일)

② 분석집단

- IP를 투여 받았고 IP 투여 후 14일 후에 최소 1회 방문 또는 감시를 완료하였으며, 유효성 결과에 영향을 미치는 주요 임상시험계획서 이탈이 없는 시험대상자(PPE set)

③ 1차 유효성 분석 결과 (1차 투여 후 추적관찰기간의 중앙값 약 3.7개월)

(목적) 주사 후 14일에서 12개월까지의 기간 내에 RSV-LRTD의 최초 발병을 예방하기 위한 mRNA-1345 백신 단회 투여의 유효성을 위약과 비교하여 입증

(평가변수) ①주사 후 14일에서 12개월 까지의 기간 내에 **증상이 2가지 이상인 RSV-LRTD**의 최초 발병을 예방하는 것에 대한 mRNA-1345의 백신 유효성

②주사 후 14일에서 12개월 까지의 기간 내에 **증상이 3가지 이상인 RSV-LRTD**의 최초 발병을 예방하는 것에 대한 mRNA-1345의 백신 유효성

(통계기준) 백신 유효성에 대한 양측 CI의 하한은 20%를 넘음

- ‘중간분석 1(DCO 2022.11.30. DLP 2023.01.25., 보고서 2023.05.18.)은 글로벌 계획서 개정 2(2022.11.16.)에 따름
- 일차 IA 는 계획된 증례(증상이 2 가지 이상인 최소 43 건의 RSV-LRTD 증례 및 증상이 3 가지 이상인 16 건의 RSV-LRTD 증례)의 약 50%가 발생했을 때 실시함
- 주요 임상시험계획서 이탈이 확인되어 추가적인 분석이 수행되었음
- (결과) 사전에 정의된 일차 유효성 목적(RSV LRTD)의 기준(양측 CI 하한 > 20%)을 충족하였음

투여 후 14일부터 12개월까지 확인된 RSV LRTD의 첫 번째 발생에 대한 백신 유효성 (중간분석, 약 3.7개월 F/U) – PPE									
Endpoint	mRNA-1345 50µg			Placebo			%	HR 기반 VE ^b	
	N	n	(%)	N	n	(%)		α-보정 95.04% CI ^c	
								LL	UL
증상이 2개 이상인 RSV-LRTD^a	17,561	15	0.09	17,503	70	0.40	78.7	62.8	87.9
Endpoint	mRNA-1345 50µg			Placebo			%	HR 기반 VE ^b	
	N	n	(%)	N	n	(%)		α-보정 95.10% CI ^c	
								LL	UL
증상이 3개 이상인 RSV-LRTD^a	17,561	5	0.03	17,503	26	0.15	80.9	50.1	92.7

a. 2개 이상 또는 3개 이상 증상이 있는 RSV-LRTD는 양성 RSV RT-PCR 수집일로부터 ±14일 기간 내에 적합한 증상 시작을 근거로 함. 사례 정의의 경우, 전문 실험실의 양성 RSV RT-PCR 검사 결과가 사용됐음. 사용할 수 없는 경우, 규제 승인(FDA 또는 다른 기관) RT-PCR 테스트 키트를 사용한 공인 실험실(CLIA 또는 CLIA에 상당함)의 결과를 대신 사용했음

b. VE는 $100\% \times (1 - \text{위험비}[\text{mRNA-1345 vs. 위약}])$ 으로 정의됐음. VE에 대한 CI는 Efron의 동점 처리법(Efron's method of tie handling)을 적용한 총화된 Cox 비례 위험 모형을 기반으로 하며, 무작위 배정 시의 총화 요인을 보정하고, 치료군을 고정효과로 포함하여 산출한다. 무작위 배정 시의 총화요인은 연령군(60~74세 또는 75세 이상) 및 LRTD 위험요인 유무임

c. 2개 이상의 증상을 동반한 RSV로 인한 LRTD에 대한 분석의 경우, 전체 86건 중 85건이 포함된 정보비율 0.99를 기준으로, Pocock 중단경계에 대한 Lan-DeMets 근사법을 통해 산출된 알파값 4.96%를 사용하여 95.04% 신뢰구간이 도출되었음. 3개 이상의 증상을 동반한 RSV로 인한 LRTD에 대한 분석의 경우, 전체 32건 중 31건이 포함된 정보 비율 0.97을 기준으로, Pocock 중단 경계에 대한 Lan-DeMets 근사법을 통해 산출된 알파 값 4.90%를 사용하여 95.10% 신뢰구간이 도출되었음.

• 1차 투여 후 추적관찰기간의 중앙값 약 8.6개월 시점의 유효성 평가 결과

투여 후 14일부터 12개월까지 확인된 RSV LRTD의 첫 번째 발생에 대한 백신 유효성 (추가분석, 약8.6개월 F/U) – PPE set									
Endpoint	mRNA-1345 50µg			Placebo			HR 기반 VE ^b %	95% CI	
	N	n	(%)	N	n	(%)		LL	UL
증상이 2개 이상인 RSV-LRTD ^a	18,074	48	(0.27)	18,010	127	(0.71)	62.5	47.7	73.1
증상이 3개 이상인 RSV-LRTD ^a	18,074	20	(0.11)	18,010	51	(0.28)	61.1	34.7	76.8

a. 2개 이상 또는 3개 이상 증상이 있는 RSV-LRTD는 양성 RSV RT-PCR 수집일로부터 ±14일 기간 내에 적합한 증상 시작을 근거로 함. 사례 정의의 경우, 전문(specialty) 실험실의 양성 RSV RT-PCR 검사 결과가 사용됨. 사용할 수 없는 경우, 규제 승인(FDA 또는 다른 기관) RT-PCR 테스트 키트를 사용한 공인 실험실(CLIA 또는 CLIA에 상당함)의 결과를 대신 사용했음

b. VE는 $100\% \times (1 - \text{위험비}[\text{mRNA-1345 vs. 위약}])$ 으로 정의됨. VE에 대한 CI는 Efron의 동점 처리법(Efron's method of tie handling)을 적용한 층화된 Cox 비례 위험 모형을 기반으로 하며, 무작위 배정 시의 층화 요인을 보정하고, 치료군을 고정효과로 포함하여 산출한다. 무작위 배정 시의 층화요인은 연령군(60~74세 또는 75세 이상) 및 LRTD 위험요인 유무임

• 유효성 평가 결과 - 기타

- ① IP 1차 투여 후 14일부터 12개월까지 확인된 RSV LRTD의 첫 번째 발생에 대한 백신 유효성 하위분석 (중간 분석, 약 3.7개월 F/U)

F/U 중앙값 3.7개월 (DCO 2022.11.30.)	백신군(N=17,561) n (%)	위약군(N=17,503) n (%)	위험비 기반 (%) 백신 유효성 (95%CI)
2개 이상의 징후/증상이 있는 RSV로 인한 LRTD			
Subtype			
RSV Subtype A	8/17,561	45/17,503	82.4 (62.6, 91.7)
RSV Subtype B	7/17,561	25/17,503	72.1 (35.5, 87.9)
Risk Factors for LRTD			
CHF/COPD Absent	14/16,339	66/16,269	79.0 (62.6, 88.2)
CHF/COPD Present	1/1,222	4/1,234	74.5 (-127.8, 97.2)
Age group 1			
60 ~ 74세	13/14,752	61/14,688	78.9 (61.6, 88.4)
75세 이상	2/2,809	9/2,815	77.7 (-3.4, 95.2)
Age group 2			
60 ~ 69세	13/11,158	42/11,113	69.4 (43.0, 83.6)
70 ~ 79세	1/5,436	27/5,408	96.3 (72.6, 99.5)
80세 이상	1/967	1/982	3.4 (-1444.5, 94.0)
Comorbidities of interest			
0	10/12,338	44/12,396	77.4 (55.1, 88.6)
>= 1	5/5,223	26/5,107	81.0 (50.6, 92.7)
Gender			
Male	6/8,971	33/8,862	81.8 (56.6, 92.4)
Female	9/8,590	37/8,641	76.1 (50.4, 88.4)
Race group			
White	12/11,138	53/11,107	77.5 (57.9, 88.0)
Black	0/2,156	2/2,109	100.0 (NE, 100.0)
Asian	1/1,534	6/1,523	83.6 (-36.0, 98.0)
Other	2/2,665	9/2,662	78.0 (-1.8, 95.3)
3개 이상의 징후/증상이 있는 RSV로 인한 LRTD			
Subtype			
RSV Subtype A	3/17,561	15/17,503	80.2 (31.6, 94.3)

F/U 중앙값 3.7개월 (DCO 2022.11.30.)	백신군(N=17,561) n (%)	위약군(N=17,503) n (%)	위험비 기반 (%) 백신 유효성 (95%CI)
RSV Subtype B	2/17,561	11/17,503	81.9 (18.4, 96.0)
Risk Factors for LRTD			
CHF/COPD Absent	4/16,339	24/16,269	83.5 (52.3, 94.3)
CHF/COPD Present	1/1,222	2/1,234	48.5 (-467.6, 95.3)
Age group 1			
60 ~ 74세	5/14,752	23/14,688	78.5 (43.4, 91.8)
75세 이상	0/2,809	3/2,815	100.0 (NE, 100.0)
Age group 2			
60 ~ 69세	5/11,158	16/11,113	69.0 (15.4, 88.6)
70 ~ 79세	0/5,436	9/5,408	100.0 (NE, 100.0)
80세 이상	0/967	1/982	100.0 (NE, 100.0)
Comorbidities of interest			
0	2/12,338	12/12,396	83.5 (26.1, 96.3)
>= 1	3/5,223	14/5,107	78.8 (26.3, 93.9)
Gender			
Male	1/8,971	11/8,862	90.9 (29.3, 98.8)
Female	4/8,590	15/8,641	73.9 (21.2, 91.3)
Race group			
White	5/11,138	23/11,107	78.4 (43.2, 91.8)
Black	0/2,156	1/2,109	100.0 (NE, 100.0)
Asian	0/1,534	1/1,523	100.0 (NE, 100.0)
Other	0/2,665	1/2,662	100.0 (NE, 100.0)

② IP 1차 투여 후 14일부터 12개월까지 확인된 RSV LRTD의 첫 번째 발생에 대한 백신 유효성 하위분석 (추가 분석, 약 8.6개월 F/U)

F/U 중앙값 8.6개월 (DCO 2023.04.30.)	백신군(N=18,074) n (%)	위약군(N=18,010) n (%)	위험비 기반 (%) 백신 유효성 (95%CI)
2개 이상의 징후/증상이 있는 RSV로 인한 LRTD			
Subtype			
RSV Subtype A	25/18,074	78/18,010	68.2 (50.0, 79.7)
RSV Subtype B	22/18,074	50/18,010	56.3 (27.9, 73.5)
Risk Factors for LRTD			
CHF/COPD Absent	45/16,773	113/16,703	60.6 (44.3, 72.1)
CHF/COPD Present	3/1,301	14/1,307	78.3 (24.3, 93.8)
Age group 1			
60 ~ 74세	37/14,798	110/14,733	66.7 (51.7, 77.0)
75세 이상	11/3,276	17/3,277	35.3 (-38.1, 69.7)
Age group 2			
60 ~ 69세	32/11,193	77/11,146	58.8 (37.8, 72.7)
70 ~ 79세	10/5,455	45/5,431	78.0 (56.3, 88.9)
80세 이상	6/1,426	5/1,433	-20.0 (-293.3, 63.4)
Comorbidities of interest			
0	31/12,709	76/12,766	59.5 (38.5, 73.3)
>= 1	17/5,365	51/5,244	67.4 (43.6, 81.2)
Gender			
Male	22/9,248	57/9,134	61.9 (37.6, 76.7)
Female	26/8,826	70/8,876	63.0 (41.9, 76.4)
Race group			

F/U 중앙값 8.6개월 (DCO 2023.04.30.)	백신군(N=18,074) n (%)	위약군(N=18,010) n (%)	위험비 기반 (%) 백신 유효성 (95%CI)
White	44/11,172	105/11,144	58.4 (40.8, 70.7)
Black	1/2,157	3/2,112	68.1 (-207.1, 96.7)
Asian	1/2,007	9/1,988	89.0 (13.5, 98.6)
Other	2/2,670	10/2,664	80.1 (9.0, 95.6)
3개 이상의 징후/증상이 있는 RSV로 인한 LRTD			
Subtype			
RSV Subtype A	11/18,074	30/18,010	63.6 (27.3, 81.7)
RSV Subtype B	9/18,074	22/18,010	59.3 (11.7, 81.3)
Risk Factors for LRTD			
CHF/COPD Absent	17/16,773	43/16,703	60.8 (31.3, 77.7)
CHF/COPD Present	3/1,301	8/1,307	61.7 (-44.5, 89.8)
Age group 1			
60 ~ 74세	17/14,798	46/14,733	63.4 (36.1, 79.0)
75세 이상	3/3,276	5/3,277	40.0 (-150.9, 85.7)
Age group 2			
60 ~ 69세	14/11,193	31/11,146	55.1 (15.6, 76.1)
70 ~ 79세	4/5,455	18/5,431	77.9 (34.6, 92.5)
80세 이상	2/1,426	2/1,433	0.3 (-607.7, 86.0)
Comorbidities of interest			
0	9/12,709	23/12,766	60.7 (15.1, 81.8)
>= 1	11/5,365	28/5,244	61.6 (22.8, 80.9)
Gender			
Male	7/9,248	19/9,134	63.7 (13.6, 84.7)
Female	13/8,826	32/8,876	59.4 (22.6, 78.7)
Race group			
White	19/11,172	46/11,144	58.9 (29.8, 75.9)
Black	1/2,157	2/2,112	52.2 (-426.8, 95.7)
Asian	0/2,007	2/1,988	100.0 (NE, 100.0)
Other	0/2,670	1/2,664	100.0 (NE, 100.0)

8) 안전성

- **Data cut-off 2023.04.30.**

① 분석집단

- 일체의 IP를 투여받는 무작위배정된 모든 시험대상자. 시험대상자는 실제로 투여받은 IP에 해당하는 백신접종 군에 포함됨. (Safety set)

② 안전성 결과

- (Solicited Local 및 Systemic ADRs) 예측된 안전성 분석군(solicited safety set)에서 백신 접종(제1일) 후 7일 내 전자일지(eDiary)로 보고된 solicited local ADRs 중 가장 빈번하게 관찰된 증상은 주사 부위 통증이었으며, 가장 빈번하게 보고된 solicited systemic ADRs은 피로, 두통, 근육통, 관절통 순이었음. 대부분 이상사례 발현 후 1~2일 내 회복하였으며, 대부분 Grade1의 경증이었음. Grade3를 보고한 비율은 시험백신군에서 6.2%, 위약군에서 4.1%이었음
- (기타 AEs) 투여 후 28일까지 SAEs, MAAEs, AESIs 및 AEs를 보고한 비율은 mRNA-1345군과 위약군 간에 유사하였음. 백신 관련 아나필락시스 반응, 백신 관련 심장막염은 보고되지 않았으며, 급성 심근염, GBS 또는 ADEM, 혈소판감소증 관련 질환도 보고되지 않았음. 투여 후 28일까지 '두드러기' 보고율이 mRNA-1345군에서

위약군 보다 높았음(발현 시점이 다양하고 주사부위에 국한되지 않았으며, 일부 대체 병인이 있는 경우도 있었음. 백신 투여와 일시적 관련성이 있었음).

< 안전성 결과 요약 > - 2021.11.17.~ DCO 2023.04.30.까지

구분	AEs		ADRs	
	mRNA-1345 50µg % (n/N)	위약 % (n/N)	mRNA-1345 50µg % (n/N)	위약 % (n/N)
백신 접종 후 7일내 발생한 예측된(solicited) 이상사례	68.1% (12,383/18,174)	38.5% (6,975/18,102)	68.1% (12,383/18,174)	38.5% (6,975/18,102)
- 국소(접종 부위)	58.3% (10,591/18,171)	16.2% (2,939/18,097)	58.3% (10,591/18,171)	16.2% (2,939/18,097)
- 전신	47.4% (8,613/18,171)	32.9% (5,959/18,101)	47.4% (8,613/18,171)	32.9% (5,959/18,101)
백신 접종 후 7일내 발생한 예측되지 않은(unsolicited) 이상사례	9.6% (1,743/18,245)	7.9% (1,439/18,184)	5.5% (1,007/18,245)	4.3% (776/18,184)
- Grade 3 이상	0.4% (70/18,245)	0.4% (73/18,184)	0.3% (53/18,245)	0.3% (51/18,184)
백신 접종 후 28일내 발생한 예측되지 않은(unsolicited) 이상사 례	20.5% (3,749/18,245)	18.8% (3,412/18,184)	5.7% (1,035/18,245)	4.4% (795/18,184)
- Grade 3 이상	0.7% (129/18,245)	0.7% (135/18,184)	0.3% (53/18,245)	0.3% (52/18,184)
백신 접종 후 DCO(2023.04.30.)까지 발생한				
- 중대한 이상사례(SAEs)	6.1% (1,114/18,245)	6.0% (1,092/18,184)	<0.1 (4/18,245)	<0.1 (5/18,184)
- 치명적 이상사례(사망)	0.5% (84/18,245)	0.5% (83/18,184)	0	0
- MAAEs(의사가 검진한 이상사례)	39.2% (7,145/18,245)	38.1% (6,923/18,184)	0.5% (85/18,245)	0.3% (60/18,184)
- 참여 중단을 초래한 이상사례	0.5% (99/18,245)	0.6% (105/18,184)	<0.1 (1/18,245)	0
- AESI(특별관심이상사례)	0.2% (37/18,245)	0.2% (35/18,184)	<0.1 (2/18,245)	<0.1 (2/18,184)

7일을 넘어 지속된 Solicited adverse reactions은 mRNA-1345군에서 6.7%(1,218/18,174), 위약군에서 5.1%(925/18,102)이었음

< 접종 후 7일내 Solicited Local ADRs >

ADRs	중증도	mRNA-1345 50µg % (n/N)	위약 % (n/N)
전체	전체	58.3% (10,591/18,171)	16.2% (2,939/18,097)
	Grade 3 이상	3.1% (561/18,171)	1.7% (310/18,097)
통증	전체	55.9% (10,161/18,170)	13.8% (2,498/18,097)
	Grade 3 이상	1.7% (308/18,170)	1.1% (194/18,097)
홍반	전체	2.0% (364/18,168)	0.6% (103/18,096)
	> 100 mm	0.6% (106/18,168)	0.3% (59/18,096)
종창(Swelling)	전체	3.7% (673/18,169)	0.3% (61/18,096)
	> 100 mm	0.9% (156/18,169)	<0.1% (18/18,096)
겨드랑이 종창 또는 주사부위 압통	전체	15.2% (2,764/18,168)	6.1% (1,105/18,096)
	Grade 3 이상	0.8% (138/18,168)	0.6% (116/18,096)

투여 후 7일내 보고된 예측된 투여부위 약물이상반응 지속기간의 중앙값은 mRNA-1345군에서 2일(범위: 1, 69 일)이었으며, 위약군에서는 1일(범위: 1, 48일)이었음

- 7일을 넘어 진행중인 이상사례를 보고한 시험대상자는 mRNA-1345군에서 1.7%(314/18,171), 위약군에서 0.7%(119/18,097)이었음

< 접종 후 7일내 Solicited Systemic ADRs >

ADRs	중증도	mRNA-1345 50µg % (n/N)	위약 % (n/N)
전체	전체	47.4% (8,613/18,171)	32.9% (5,959/18,101)
	Grade 3 이상	4.0% (719/18,171)	2.8% (513/18,101)
발열	전체	2.8% (502/18,160)	1.3% (235/18,096)
	39.0 °C 이상	0.6% (111/18,160)	0.4% (69/18,096)
두통	전체	26.7% (4,856/18,167)	18.8% (3,406/18,096)
	Grade 3 이상	1.5% (277/18,167)	1.2% (209/18,096)
피로	전체	30.8% (5,589/18,167)	20.0% (3,618/18,096)
	Grade 3	1.7% (316/18,167)	1.2% (218/18,096)
근육통	전체	25.6% (4,655/18,167)	14.4% (2,610/18,096)
	Grade 3	1.4% (260/18,167)	0.9% (154/18,096)
관절통	전체	21.7% (3,948/18,167)	14.0% (2,541/18,095)
	Grade 3	1.1% (201/18,167)	0.7% (134/18,095)
오심/구토	전체	7.0% (1,274/18,167)	5.3% (950/18,095)
	Grade 3	0.4% (80/18,167)	0.4% (75/18,095)
오한	전체	11.6% (2,114/18,167)	6.8% (1,228/18,095)
	Grade 3	0.6% (110/18,167)	0.4% (79/18,095)

- 투여 후 7일내 보고된 예측된 전신 약물이상반응 지속기간의 중앙값은 mRNA-1345군에서 2일(범위: 1, 184일)이었으며, 위약군에서 2일(범위: 1, 152일)이었음

· Grade 3 반응의 지속기간(중앙값) RSVPreF3군 및 위약군에서 모두 1.0일

- 7일을 넘어 진행중인 이상사례를 보고한 시험대상자는 mRNA-1345군에서 5.8%(1,047/18,171), 위약군에서 4.8%(119/18,101)이었음

- solicited ADRs 보고율은 국소 통증(55.9%) > 피로(30.8%) > 근육통(25.6%) > 관절통(21.7%) > 겨드랑이 종창 또는 압통(15.2%) > 오한(11.6%)순이었음

< 접종 후 28일내 Unsolicited AEs >

구분	mRNA-1345 50µg % (n/N)	위약 % (n/N)
전체	20.5% (3,749/18,245), 5,827건	18.8% (3,412/18,184), 5,143건
Grade 3	0.7% (129/18,245)	0.7% (135/18,184)
Related	5.7% (1,035/18,245), 1,878건	4.4% (795/18,184), 1,510건
Related Grade 3	0.3% (53/18,245)	0.3% (52/18,184)

< SAEs > - F/U 중앙값 8.6개월

구분		mRNA-1345 N=18,245		위약 N=18,184	
		% (n/N)	events	% (n/N)	events
7일까지	전체 SAEs	0.1% (27/18,245)	30	0.1% (26/18,184)	33
	Related SAEs	<0.1% (3/18,245)		<0.1% (2/18,184)	
	fatal SAEs	0	0	<0.1% (1/18,184)	
	Related fatal SAEs	0	0	0	0
28일까지	전체 SAEs	0.6% (115/18,245)	136	0.6% (111/18,184)	141
	Related SAEs	<0.1% (4/18,245)	4	<0.1% (3/18,184)	3
	fatal SAEs	<0.1% (1/18,245)		<0.1% (6/18,184)	
	Related fatal SAEs	0	0	0	0
DCO (2023.04.30.) 까지	전체 SAEs	6.1% (1114/18,245)	1,634	6.0% (1092/18,184)	1,630
	Related SAEs	<0.1% (4/18,245)	4	<0.1% (5/18,184)	5
	fatal SAEs	0.5% (84/18,245)		0.5% (83/18,184)	
	Related fatal SAEs	0	0	0	0

< AESIs > - F/U 중앙값 8.6개월

구분	mRNA-1345 N=18,245		위약 N=18,184	
	% (n/N)	events	% (n/N)	events
7일까지	<0.1% (1/18,245)	1	<0.1% (2/18,184)	2
28일까지	<0.1% (3/18,245)	3	<0.1% (8/18,184)	8
DCO (2023.04.30.) 까지 수집된 28일까지의 AESIs	0.2% (37/18,245)	39	0.2% (35/18,184)	37

* 임상시험계획서에 설정한 AESIs : ▲혈소판감소증[혈소판 수 < 150×10^9 cells/L, 면역성 혈소판감소증, 혈소판 생성 감소, 혈소판감소증, 혈소판감소성 자반증, 혈전성 혈소판감소성 자반증, 또는 HELLP(hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) 용혈, 간 효소 상승, 낮은 혈소판 수) 증후군 등], ▲신경학적 질환의 새로운 발생 또는 악화[길랑-바레 증후군, 급성 파종성 뇌척수염, 특발성 말초 안면 신경 마비(벨 마비), 열성 발작 및/또는 전신 발작/경련을 포함하나 이에 국한되지 않는 발작], ▲아나필락시스, ▲심근염, 심장막염, 심근심막염

• Data cut-off 2024.03.08. 안전성 결과

< 접종 후 7일내 Solicited Local ADRs >

- mRNA-1345 시험대상자의 예측된 약물이상반응은 대부분 경증~중등증으로 접종 후 중앙값 2일(범위 1일~7일) 이내에 시작되어 발현 후 중앙값 2일(범위 1일~478일) 이내에 회복되었음

Solicited safety set		위약 N=18,233 n/N1 (%)	mRNA-1345 50 µg N=18,298 n/N1 (%)
백신 접종 후 7일내 발생 예측된(solicited) ADR			
전체		7,030/18,233 (38.6)	12,474/18,298 (68.2)
≥Grade 3		727/18,233 (4.0)	1,123/18,298 (6.1)
국소 (주사 부위)	전체	2,965/18,229 (16.3)	10,671/18,295 (58.3)
	≥Grade 3	313/18,229 (1.7)	566/18,295 (3.1)
통증	전체	2,523/18,229 (13.8)	10,239/18,294 (56.0)
	≥Grade 3	195/18,229 (1.1)	311/18,294 (1.7)
홍반	전체	104/18,228 (0.6)	365/18,292 (2.0)
	≥Grade 3	0	0
종창	전체	60/18,228 (0.3)	679/18,293 (3.7)
	≥Grade 3	18/18,228 (<0.1)	156/18,293 (0.9)
액와(겨드랑이) 종창 또는 압통	전체	1,126/18,228 (6.2)	2,798/18,292 (15.3)
	≥Grade 3	119/18,228 (0.7)	139/18,292 (0.8)
전신	전체	6,007/18,232 (32.9)	8,688/18,295 (47.5)
	≥Grade 3	514/18,232 (2.8)	724/18,295 (4.0)
발열	전체	239/18,227 (1.3)	503/18,284 (2.8)
	≥Grade 3	70/18,227 (0.4)	113/18,284 (0.6)
두통	전체	3,429/18,228 (18.8)	4,897/18,291 (26.8)
	≥Grade 3	207/18,228 (1.1)	278/18,291 (1.5)
피로	전체	3,654/18,228 (20.0)	5,646/18,291 (30.9)
	≥Grade 3	217/18,228 (1.2)	316/18,291 (1.7)
근육통	전체	2,637/18,228 (14.5)	4,703/18,291 (25.7)
	≥Grade 3	154/18,228 (0.8)	262/18,291 (1.4)
관절통	전체	2,566/18,227 (14.1)	3,983/18,291 (21.8)
	≥Grade 3	134/18,227 (0.7)	202/18,291 (1.1)
오심/구토	전체	952/18,227 (5.2)	1,279/18,291 (7.0)
	≥Grade 3	74/18,227 (0.4)	80/18,291 (0.4)
오한	전체	1,238/18,227 (6.8)	2,135/18,291 (11.7)
	≥Grade 3	78/18,227 (0.4)	111/18,291 (0.6)

N1 = number of exposed participants who submitted any data for the event.
data cut off 2024.03.08

< 안전성 결과 요약 >

safety set	위약 N=18,316 n (%)	mRNA-1345 50 µg N=18,369 n (%)
접종 후 7일내 발생한 예측되지 않은(Unsolicited) 이상사례		
Any	1,475 (8.1)	1,782 (9.7)
SAEs	26 (0.1)	27 (0.1)
Fatal	1 (<0.1)	0
MAAEs	445 (2.4)	487 (2.7)
Leading to study discontinuation	77 (0.4)	73 (0.4)
Severe/≥Grade 3	77 (0.4)	73 (0.4)
Non-SAEs	1,449 (7.9)	1755 (9.6)
Any AESI	2 (<0.1)	1 (<0.1)
접종 후 7일내 발생한 IP 투여와 관련된 Unsolicited ADRs		
Any	787 (4.3)	1,025 (5.6)
SAEs	2 (<0.1)	3 (<0.1)
Fatal	0	0
MAAEs	44 (0.2)	57 (0.3)
Leading to study discontinuation	0	0
Severe/≥Grade 3	53 (0.3)	54 (0.3)
Non-SAEs	785 (4.3)	1,022 (5.6)
Any AESI	1 (<0.1)	1 (<0.1)
접종 후 28일내 발생한 Unsolicited AEs		
Any	3,467 (18.9)	3,823 (20.8)
SAEs	114 (0.6)	126 (0.7)
Fatal	6 (<0.1)	2 (<0.1)
MAAEs	1,587 (8.7)	1,664 (9.1)
Leading to study discontinuation	11 (<0.1)	2 (<0.1)
Severe/≥Grade 3	138 (0.8)	138 (0.8)
Non-SAEs	3,353 (18.3)	3,697 (20.1)
Any AESI	9 (<0.1)	3 (<0.1)
접종 후 28일내 발생한 IP 투여와 관련된 Unsolicited ADRs		
Any	807 (4.4)	1,050 (5.7)
SAEs	2 (<0.1)	4 (<0.1)
Fatal	0	0
MAAEs	51 (0.3)	67 (0.4)
Leading to study discontinuation	0	0
Severe/≥Grade 3	53 (0.3)	54 (0.3)
Non-SAEs	805 (4.4)	1,046 (5.7)
Any AESI	2 (<0.1)	1 (<0.1)
백신 접종 후 DCO(2024.03.08.)까지 발생한 Unsolicited AEs		
SAEs	2,298 (12.5)	2,296 (12.5)
Fatal	223 (1.2)	211 (1.1)
MAAEs	10,227 (55.8)	10,476 (57.0)
Leading to study discontinuation	256 (1.4)	233 (1.3)
Any AESI	115 (0.6)	102 (0.6)
백신 접종 후 DCO(2024.03.08.)까지 발생한 IP 투여와 관련된 Unsolicited ADRs		
SAEs	4 (<0.1)	5 (<0.1)
Fatal	0	0
MAAEs	58 (0.3)	78 (0.4)
Leading to study discontinuation	0	0
Any AESI	2 (<0.1)	3 (<0.1)

* 백신군에서 보고된 Related SAEs

구분	성별	연령	현병력	PT	onset 일	비고
7일까지	여	75세	COPD	오한 (ADR)	제1일	제10일차에 회복함
	여	64세	제2형 당뇨, 당뇨병성 위장 병증	탈수 (ADR)	제2일	제2일차에 회복함
	여	69세	고혈압	얼굴 마비 (AESI)	제5일	제118일차에 회복함
28일까지	남	72세	하지 정맥류, celecoxib 병용	표재성 정맥 혈전증 (입원)	제11일	제44일차에 회복함
DCO까지	남	73세	대동맥판 역류, 서맥, Factor V 결핍, 인공심장 박동기 삽입, 삼첨판 및 이첨판 역류	대동맥판 기능 부전 (악화된 대동맥판 역류)	제146일	제150일 심장 카테터 검사(양측), 제153일차에 대동맥판 대체술, 삼첨판 대체술, 이첨판 성형술을 받음
				혈소판 감소증 (AESI)	제153일	제158일차에 회복됨

9) 번역원성

① PPI set의 인구학적 정보

	Placebo (N=333)	mRNA-1345 50 µg (N=1,515)	Total (N=1,848)
Age at Enrollment (years)			
n	333	1,515	1,848
Mean (SD)	72.9 (7.36)	71.9 (7.31)	72.1 (7.33)
Median	74.0	72.0	73.0
Min, Max	60, 94	60, 94	60, 94
Age Group 1, n (%)			
60 to 74 Years	168 (50.5)	836 (55.2)	1,004 (54.3)
>= 75 Years	165 (49.5)	679 (44.8)	844 (45.7)
Age Group 2, n (%)			
60 to 69 Years	120 (36.0)	619 (40.9)	739 (40.0)
70 to 79 Years	154 (46.2)	673 (44.4)	827 (44.8)
>= 80 Years	59 (17.7)	223 (14.7)	282 (15.3)
LRTD Risk Factors (CHF/COPD), n (%)			
Present	150 (45.0)	585 (38.6)	735 (39.8)
CHF	35 (10.5)	110 (7.3)	145 (7.8)
COPD	108 (32.4)	444 (29.3)	552 (29.9)
CHF and COPD	7 (2.1)	31 (2.0)	38 (2.1)
Absent	183 (55.0)	930 (61.4)	1113 (60.2)
Gender, n (%)			
Male	182 (54.7)	833 (55.0)	1,015 (54.9)
Female	151 (45.3)	682 (45.0)	833 (45.1)
Race, n (%)			
White	267 (80.2)	1,172 (77.4)	1,439 (77.9)
Black or African American	27 (8.1)	133 (8.8)	160 (8.7)
Asian	12 (3.6)	66 (4.4)	78 (4.2)
American Indian or Alaska Native	12 (3.6)	57 (3.8)	69 (3.7)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	5 (0.3)	5 (0.3)
Other	8 (2.4)	42 (2.8)	50 (2.7)
Multiple	6 (1.8)	37 (2.4)	43 (2.3)
Unknown	0	0	0
Not Reported	1 (0.3)	3 (0.2)	4 (0.2)
Body Mass Index (BMI) (kg/m2)			
n	333	1,512	1,845
Mean (SD)	27.14 (4.346)	27.63 (4.207)	27.54 (4.235)
Median	26.81	27.63	27.51
Min, Max	18.1, 35.4	18.0, 35.1	18.0, 35.4
Body Mass Index Group, n (%)			
< 30 kg/m2	236 (70.9)	1,038 (68.5)	1,274 (68.9)
>= 30 kg/m2	97 (29.1)	474 (31.3)	571 (30.9)
Missing	0	3 (0.2)	3 (0.2)
Frailty Status, n (%)			
0-3: Fit	235 (70.6)	1,034 (68.3)	1,269 (68.7)
4 or More: Vulnerable/Frail	94 (28.2)	459 (30.3)	553 (29.9)
Missing	4 (1.2)	22 (1.5)	26 (1.4)
History of COVID-19, n (%)			
No	288 (86.5)	1,313 (86.7)	1,601 (86.6)
Yes	45 (13.5)	202 (13.3)	247 (13.4)
Comorbidities of Interest, n (%)			
0	138 (41.4)	648 (42.8)	786 (42.5)
>= 1	195 (58.6)	867 (57.2)	1,062 (57.5)

② RSV-A 및 RSV-B 중화항체 역가(IU/mL)

PPI set		RSV-A 중화항체		RSV-B 중화항체	
		위약군 N=333	mRNA-1345군 N=1,515	위약군 N=333	mRNA-1345군 N=1,515
제1일	n	333	1,513	333	1,512
	GMT	2403.72	2552.82	1350.25	1425.35
	95%CI	(2136.01, 2704.98)	(2414.25, 2699.35)	(1203.25, 1515.20)	(1352.69, 1501.91)
	min, max	157, 106190	175, 259061	114, 79619	94, 112476
제29일	n	332	1,511	332	1,509
	GMT	2417.17	21475.40	1304.74	7245.98
	95%CI	(2155.94, 2710.04)	(20273.94, 22748.05)	(1159.97, 1467.58)	(6864.75, 7648.38)
	min, max	149, 89840	512, 259061	108, 77520	122, 112476
N1		332	1,509	332	1,506
GMFR	배수	1.00 배	8.44 배	0.96 배	5.11 배
	95%CI	0.95, 1.05	7.98, 8.92	0.90, 1.03	4.87, 5.37
Seroresponse rate	% (n/N1)	0.6% (2/332)	74.2% (1,119/1,509)	1.5% (5/332)	56.5% (851/1,506)
	95%CI	0.1, 2.2	71.9, 76.3	0.5, 3.5	54.0, 59.0
≥2배증가	% (n/N1)	4.5% (15/332)	91.4% (1,379/1,509)	5.4% (18/332)	84.3% (1,269/1,506)
	95%CI	(2.6, 7.3)	(89.9, 92.8)	(3.2, 8.4)	(82.3, 86.1)

N1 = 기저치 및 접종 후 데이터가 누락되지 않은 시험대상자 수

n = 기저치 또는 접종 후 데이터가 누락되지 않은 시험대상자 수

Seroresponse는 베이스라인이 < LLOQ인 경우 백신접종 후 역가가 ≥ 4 × LLOQ 또는 베이스라인이 ≥ LLOQ인 경우 베이스라인 대비 ≥4배 증가가 있는 시험대상자의 비율 (RSV-A, LLOQ: 13 IU/mL, ULOQ: 259,061 IU/mL; RSV-B, LLOQ: 10 IU/mL, ULOQ: 112,476 IU/mL)

< 연령 구간 별, 중화항체 역가 >

	60~69 세		70~79 세		80 세 이상	
	Placebo	mRNA-1345	Placebo	mRNA-1345	Placebo	mRNA-1345
	(N=120)	50 µg (N=619)	(N=154)	50 µg (N=673)	(N=59)	50 µg (N=223)
Baseline (Day 1)						
n	120	619	154	671	59	223
GM Titer	2507.01	2308.99	2241.71	2746.76	2647.41	2706.13
95% CI	(2075.95, 3027.57)	(2123.48, 2510.72)	(1880.00, 2673.02)	(2517.80, 2996.55)	(1948.49, 3597.02)	(2344.61, 3123.39)
Median	2364.5	2144.0	1897.0	2538.0	2602.0	2422.0
Min, Max	255, 106190	175, 259061	214, 44227	177, 259061	157, 54910	205, 85333
Day 29						
n	120	618	154	671	58	222
GM Titer	2473.14	22611.81	2258.57	20374.31	2760.55	21811.74
95% CI	(2087.92, 2929.43)	(20733.81, 24659.90)	(1893.49, 2694.03)	(18646.91, 22261.74)	(2031.34, 3751.53)	(18680.71, 25467.55)
Median	2235.5	22918.0	1975.5	22337.0	3054.5	21494.0
Min, Max	255, 50925	665, 259061	149, 24494	564, 259061	172, 89840	512, 259061
N1	120	618	154	669	58	222
GM Fold-Rise	0.99	9.79	1.01	7.46	1.02	8.09
95% CI	(0.91, 1.07)	(9.00, 10.65)	(0.92, 1.10)	(6.85, 8.12)	(0.92, 1.13)	(6.98, 9.38)
Seroresponse						
n (%)	1 (0.8)	492 (79.6)	1 (0.6)	474 (70.9)	0	153 (68.9)
95% CI	(0.0, 4.6)	(76.2, 82.7)	(0.0, 3.6)	(67.2, 74.3)	(0.0, 6.2)	(62.4, 74.9)
>= 2-fold Increase from Baseline						
n (%)	6 (5.0)	583 (94.3)	8 (5.2)	592 (88.5)	1 (1.7)	204 (91.9)
95% CI	(1.9, 10.6)	(92.2, 96.0)	(2.3, 10.0)	(85.8, 90.8)	(0.0, 9.2)	(87.5, 95.1)

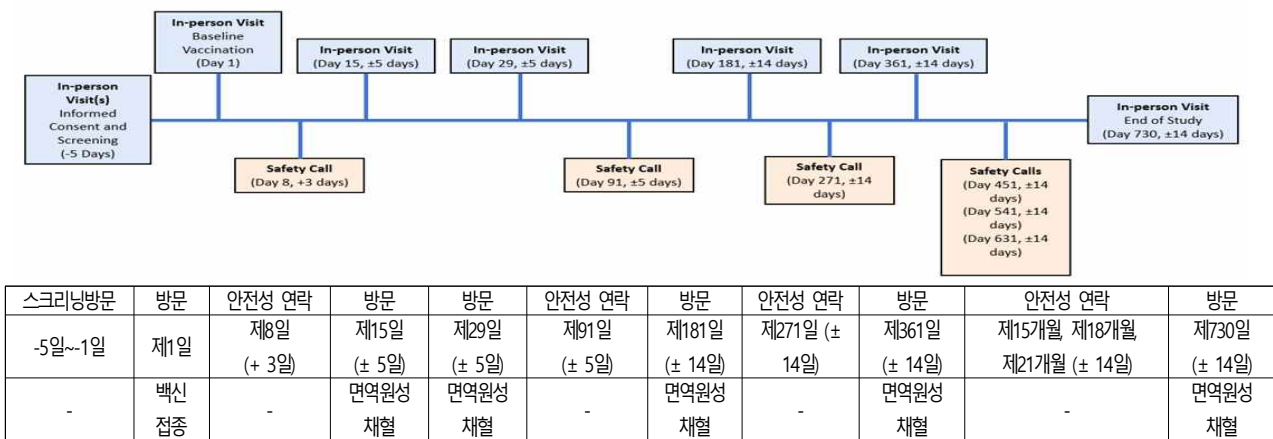
6.5.2.2. mRNA-1345-P303 (진행 중 3상)

- 고위험군 성인에서 호흡기세포융합 바이러스에 대한 mRNA 백신(mRNA-1345)의 면역원성과 안전성을 평가하기 위한 제3상 시험 (2023.10.06.~)

1) 시험개요

- 무작위배정, 이중 눈가림, 다국가(3개; 미국, 캐나다, 영국), 다기관(36개 기관)

< P303 - Part A, 3상 > 참고로, Part B는 고형 장기 이식 환자를 대상으로 진행 중에 있으며, 허가신청자료에 포함되지 않았음



- (배정) 시험군 mRNA-1345 50 μ g vs. mRNA-1345 30 μ g = 1: 1 무작위배정

· 등록 연령 : 18세 이상 60세 미만의 성인

DCO 2024.09.18. (F/U 중앙값 약 8.4개월)	mRNA-1345 30 μ g	mRNA-1345 50 μ g	Total
Randomization set	502	501	1,003
Full analysis set, n (%)	498 (99.2)	501 (100)	999 (99.6)
Per-protocol set, n (%) *	492 (98.0)	494 (98.6)	986 (98.3)
PPS에서 제외된 시험대상자 수	6	7	13
제외 사유	▲잘못된 IP 접종(1명), ▲IP 투여 전 유효한 면역원성 결과 없음(1명), ▲IP 투여 후 유효한 면역원성 결과 없음(3명), ▲제29일 방문 전에 면역조절약물을 투여 받음(1명)		
	▲IP 투여 후 유효한 면역원성 결과 없음(5명), ▲제29일 방문 전에 면역조절약물을 투여 받음(1명), ▲면역반응에 영향을 주는 계획서 이탈이 있음(1명)		
Safety Set	497**	502**	999
Solicited Safety Set, n (%)	497 (100)	502 (100)	999 (100)
* 제29일에 면역원성 결과가 없지만 제15일에 면역원성 결과가 있는 US0140016(30 μ g군) 및 US0300002(50 μ g군) 시험대상자는 SAP의 PPS 기준(제14일~제42일 사이에 유효한 면역원성 결과가 있는 자)에 따라 PPS에 포함되었음			
** 30 μ g군에 배정된 1명이 50 μ g을 배정받음			

* 분석군 정의

모집단	설명
Randomization Set	■ 무작위배정군: 시험대상자의 IP 투여 상태와 관계없이 시험에 무작위배정된 모든 시험대상자
Full Analysis Set (FAS)	■ 모든 분석 대상자군: 일체의 IP를 투여받은 무작위배정된 모든 시험대상자
Per-Protocol Set	■ 계획서 순응 분석군: 임상시험 계획서에 따라 배정된 IP를 투여받고, (IP 투여 전) 베이스라인에서 RSV 면역원성 역가 결과가 있으며, IP 투여 후 최소 1개의 결과가 있고, 면역원성 결과에 영향을 미치는 주요 임상시험 계획서 이탈이 없는 자. 면역반응에 영향을 미칠 수 있는 면역조절제를 제29일 면역원성 평가 이전에 투여 받은 자는 제외됨. ■ 면역원성 분석에 사용되는 일차 모집단. 무작위배정된 백신접종군에 따라 분석
Solicited Safety Set	■ 예측된 안전성 분석군: 일체의 IP를 투여받고 일체의 예측된 AR 자료를 제공하는 무작위배정된 모든 시험대상자. ■ 실제로 투여받은 IP에 상응하는 백신접종군에 포함됨.
Safety Set	■ 안전성 분석군: 일체의 IP를 투여받은 무작위배정된 모든 시험대상자. ■ 모든 안전성 분석에 대해 안전성 분석군을 사용함. 실제로 투여받은 IP에 해당하는 백신접종군에 포함됨.

- (투여방법) mRNA-1345 50 μ g/0.5 mL 또는 mRNA-1345 30 μ g/0.3 mL을 제1일에 단회 근육 주사(IM)
- 이 임상시험(mRNA-1345-P303)은 ‘COPD(만성 폐색성 폐질환 및 지속적인 천식 포함), CAD(관상동맥질환), CHF(울혈성 심부전), 및 DM(당뇨병) 중 적어도 한 가지 질환이 있는 18세 이상 60세 미만의 성인’에 mRNA-1345 1회 IM 투여 후 제29일 시점의 RSV 중화항체 역가와 mRNA-1345-P301(기저질환이 있거나 없는 60세 이상 성인)의 RSV 중화항체 역가의 비열등성을 평가하기 위하여 계획되었음
- 모든 시험대상자의 제29일 방문이 완료된 후에, 눈가림 해제되었고 계획서에서 정의한 제29일 면역원성 분석이 수행되었음. 이 분석이 수행된 이후 P303 50 μ g PP set(18~59세)과 P301 PPI set의 제181일 RSV-A 및 RSV-B 중화항체에 대한 비교(즉, GMR) 기술 분석을 수행하였음. P303 50 μ g PP set(50~59세)과 P301 PPI set의 60~69세 하위군의 제29일 중화항체 반응(RSV-A 및 RSV-B)을 비교(즉, GMR) 기술 분석 하였음. P303 50 μ g PP set(18~59세)과 P301 PPI set의 60~69세 하위군의 제29일 중화항체 반응도 비교 기술 분석 하였음.

2) 시험 주요 목적 및 평가변수

일차 목적	일차 평가변수
안전성 목적	안전성 평가변수
· mRNA-1345 백신의 안전성 및 내약성을 평가	· 근육주사 후 7일까지 예측된 국소 및 전신 약물이상반응(AR) * 국소 : 주사 부위 통증, 주사 부위 홍반(발적), 주사 부위 종창/경화(경직), 주사 부위와 같은쪽 액와(겨드랑이) 종창 또는 압통 * 전신 : 두통, 피로, 근육통(전신에 걸친 근육 통증), 관절통(여러 관절의 관절 통증), 오심/구토, 발열(구강 체온), 오한 · 근육주사 후 28일까지 예측되지 않은 이상사례(AE) · 1일차부터 6개월까지 - 의사가 검진한 이상사례(MAAE), · 1일차부터 연구 종료시점(EoS)까지 - 특별 관심대상 이상사례(AESI), * 혈소판감소증[혈소판 수 < 125 × 10⁹ cells/L, 면역성 혈소판감소증, 혈소판 생성 감소, 혈소판감소증, 혈소판감소성 자반증, 혈전성 혈소판감소성 자반증, 또는 HELLP(hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) 용혈, 간 효소 상승, 낮은 혈소판 수) 증후군 등], * 신경학적 질환의 새로운 발생 또는 악화[길랑-바레 증후군, 급성 파종성 뇌척수염, 특발성 말초 안면 신경 마비(벨 마비), 열성 발작 및/또는 전신 발작/경련을 포함하나 이에 국한되지 않는 발작], * 아나필락시스 * 심근염, 심장막염, 심근심막염 - 중대한 이상사례(SAE), - 참여 중단을 초래한 AE
면역원성 목적	면역원성 평가변수
· 핵심 2/3상 유효성 시험(mRNA-1345-P301)에서 mRNA-1345 50 μ g 단회 투여와 비교하여 고위험군 성인 (18세 이상 ~ 60세 미만)에서의 mRNA-1345 50 μ g 단회 투여 후 RSV-A 및 RSV-B 중화항체 (nAb)에 대한 면역 반응 평가	· 제29일 혈청 RSV-A nAb의 GMT * 사전에 정의한 성공기준 : GMR 95% 신뢰구간의 하한 > 0.667 · 제29일 혈청 RSV-B nAb의 GMT * 사전에 정의한 성공기준 : GMR 95% 신뢰구간의 하한 > 0.667
이차 면역원성 목적	이차 평가변수
· 핵심 2/3상 유효성 시험 (mRNA-1345-P301)에서 mRNA-1345 50 μ g 단회 투여와 비교하여 고위험군 성인(18세 이상~60세 미만)에서 mRNA-1345 50 μ g 단회 투여 후	· 제29일 RSV-A nAb의 SRR * 사전에 정의한 성공기준 : SRR 차이 95% 신뢰구간의 하한 > -10%

RSV-A nAb에 대한 면역 반응 추가 평가	2023.08.25. 계획서를 개정하면서 1차평가변수에서 2차로 변경함
· 핵심 2/3상 유효성 시험 (mRNA-1345-P301)에서 mRNA-1345 50 μ g 단회 투여와 비교하여 고위험군 성인(18세 이상~60세 미만)에서 mRNA-1345 50 μ g 단회 투여 후 RSV-B nAb에 대한 면역 반응 추가 평가	· 제29일 RSV-B nAb의 SRR * 사전에 정의한 성공기준 : SRR 차이 95% 신뢰구간의 하한 > -10% 2023.08.25. 계획서를 개정하면서 1차평가변수에서 2차로 변경함
· 핵심 2/3상 유효성 시험 (mRNA-1345-P301)에서 mRNA-1345 50 μ g 단회 투여와 비교하여 고위험군 성인(18세 이상~60세 미만)에서 mRNA-1345 50 μ g 단회 투여 후 RSV 결합항체(bAb)에 대한 면역 반응 추가 평가	· EoS까지의 혈청 RSV Pre-F bAb의 GMC 및 GMFR · 주사 후/베이스라인 수준의 혈청 RSV Pre-F bAb의 SRR · EoS까지 RSV Pre-F bAb가 2배 이상 증가한 시험대상자 비율
· 핵심 2/3상 유효성 시험 (mRNA-1345-P301)에서 mRNA-1345 50 μ g 단회 투여와 비교하여 고위험군 성인(18세 이상~60세 미만)에서 mRNA-1345 30 μ g 단회 투여 후 RSV-A nAb에 대한 면역 반응 추가 평가	· 29일째 혈청 RSV-A nAb의 GMT · 29일째 RSV-A nAb의 SRR
· 핵심 2/3상 유효성 시험 (mRNA-1345-P301)에서 mRNA-1345 50 μ g 단회 투여와 비교하여 고위험군 성인(18세 이상~60세 미만)에서 mRNA-1345 30 μ g 단회 투여 후 RSV-B nAb에 대한 면역 반응 추가 평가	· 29일째 혈청 RSV-B nAb의 GMT · 29일째 RSV-B nAb의 SRR
· 핵심 2/3상 유효성 시험 (mRNA-1345-P301)에서 mRNA-1345 50 μ g 단회 투여와 비교하여 고위험군 성인(18세 이상~60세 미만)에서 mRNA-1345 30 μ g 단회 투여 후 RSV bAb에 대한 면역 반응 추가 평가	· EoS까지의 혈청 RSV Pre-F bAb의 GMC 및 GMFR · 주사 후/베이스라인 수준의 혈청 RSV Pre-F bAb의 SRR · EoS까지 RSV Pre-F bAb가 2배 이상 증가한 시험대상자 비율
· 고위험군 성인(18세 이상~60세 미만)에서 mRNA-1345 50 μ g 단회 투여 후 모든 시점에서 RSV-A 및 RSV-B nAb에 대한 면역 반응 추가 평가	· EoS까지 RSV-A nAb에 대한 투여 후/베이스라인 역가의 GMT 및 GMFR · EoS까지 RSV-B nAb에 대한 투여 후/베이스라인 역가의 GMT 및 GMFR · EoS까지 RSV-A nAb의 SRR · EoS까지 RSV-B nAb의 SRR · EoS까지 RSV-A nAb 역가가 2배 이상 증가한 시험대상자 비율 · EoS까지 RSV-B nAb 역가가 2배 이상 증가한 시험대상자 비율
· 고위험군 성인(18세 이상~60세 미만)에서 mRNA-1345 30 μ g 단회 투여 후 모든 시점에서 RSV-A 및 RSV-B nAb에 대한 면역 반응 추가 평가	· EoS까지 RSV-A nAb에 대한 투여 후/베이스라인 역가의 GMT 및 GMFR · EoS까지 RSV-B nAb에 대한 투여 후/베이스라인 역가의 GMT 및 GMFR · EoS까지 RSV-A nAb의 SRR · EoS까지 RSV-B nAb의 SRR · EoS까지 RSV-A nAb 역가가 2배 이상 증가한 시험대상자 비율 · EoS까지 RSV-B nAb 역가가 2배 이상 증가한 시험대상자 비율
탐색적 목적	탐색적 평가변수

· 고위험 성인(18세 이상~60세 미만)에서 mRNA-1345 30 또는 50 μg을 단회 투여 후 RSV 질환을 특성화	· 다음 사례의 수와 발생률: · 2개 이상의 증상이 있는 RSV-LRTD · 3개 이상의 증상이 있는 RSV-LRTD · 호흡곤란을 동반한 RSV-LRTD · RSV-ARD · RSV 입원
---	---

3) 목표 시험대상자 수

- 약 1000명의 시험대상자가 계획되었으며, 1003명의 시험대상자가 mRNA-1345 50 μ g (n=501) 또는 30 μ g (n=502)를 받도록 1:1 무작위 배정됨
- 핵심 2/3상 유효성 시험(mRNA-1345-P301)에서 60세 이상 성인에 mRNA-1345 50 μ g 단회 투여와 비교하여 고위험군 성인(18세 이상~60세 미만)에서 mRNA-1345 50 μ g 단회 투여 후 제29일 시점의 RSV-A 중화항체 GMT에 대한 면역반응 비열등성을 입증하기 위해 최소 95.7% 검정력을 제공 (양측 α 0.05, 비열등성마진 1.5, GMR 0.9)
- 핵심 2/3상 유효성 시험(mRNA-1345-P301)에서 60세 이상 성인에 mRNA-1345 50 μ g 단회 투여와 비교하여 고위험군 성인(18세 이상~60세 미만)에서 mRNA-1345 50 μ g 단회 투여 후 제29일 시점의 RSV-B 중화항체 GMT에 대한 면역반응 비열등성을 입증하기 위해 최소 95.7% 검정력을 제공 (양측 α 0.05, 비열등성마진 1.5, GMR 0.9)
- 2가지 공동 1차 면역원성 평가변수에 대한 비열등성을 입증하기 위한 전체 검정력은 약 91%임(양측 α 0.05)

4) 시험대상자

- (주요 선정기준)
 - 18세 이상 60세 미만의 성인으로, 다음 중 적어도 하나의 만성 질환이 있는 경우였음: (1) CAD 및/또는 CHF; (2) COPD 또는 지속적인 천식을 포함하는 만성 폐질환; (3) 제1형 또는 제2형 당뇨병(DM). 모든 의학적 상태는 시험자가 안정적이라고 판단해야 했음
- (주요 제외기준)
 - 불안정한 건강 상태(즉, 1일차 이전 30일 이내에 새로운 진단이나 질환이 발생한 경우)를 가진 시험대상자는 제외되었음. 시험자가 평가변수 평가 또는 시험 절차를 준수할 수 없다고 판단한 시험대상자는 제외되었음

5) 기저치 인구학적 정보

베이스라인 시점의 인구학적 정보 Safety set		mRNA-1345 30 μ g (N=497)	mRNA-1345 50 μ g (N=502)	Total (N=999)
	수치 or n (%)	수치 or n (%)	수치 or n (%)	수치 or n (%)
연령(세)	평균 (편차)	49.1 (9.09)	49.6 (9.16)	49.3 (9.12)
	중앙	52.0	53.0	52.0
	최소 - 최대 범위	19, 59	19, 59	19, 59
연령 구간 n (%)	18~49 세	196 (39.4)	196 (39.0)	392 (39.2)
	50~79 세	301 (60.6)	306 (61.0)	607 (60.8)
	18~29 세	19 (3.8)	26 (5.2)	45 (4.5)
	30~39 세	62 (12.5)	47 (9.4)	109 (10.9)
	40~49 세	115 (23.1)	123 (24.5)	238 (23.8)
	50~59 세	301 (60.6)	306 (61.0)	607 (60.8)
성별 n (%)	남성	240 (48.3)	233 (46.4)	473 (47.3)
	여성	257 (51.7)	269 (53.6)	526 (52.7)
민족	히스패닉 또는 라틴계	144 (29.0)	140 (27.9)	284 (28.4)

베이스라인 시점의 인구학적 정보 Safety set		mRNA-1345 30 µg (N=497)		mRNA-1345 50 µg (N=502)		Total (N=999)	
		수치	or n (%)	수치	or n (%)	수치	or n (%)
n (%)	비(非)-히스패닉 또는 라틴계	346	(69.6)	360	(71.7)	706	(70.7)
	모름	7	(1.4)	2	(0.4)	9	(0.9)
인종 n (%)	American Indian or Alaska Native	3	(0.6)	2	(0.4)	5	(0.5)
	Asian	13	(2.6)	4	(0.8)	17	(1.7)
	Black or African American	92	(18.5)	85	(16.9)	177	(17.7)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1	(0.2)	3	(0.6)	4	(0.4)
	White	383	(77.1)	401	(79.9)	784	(78.5)
	Other	5	(1.0)	7	(1.4)	12	(1.2)
BMI (kg/m ²) n (%)	<30 kg/m ²	195	(39.2)	183	(36.5)	378	(37.8)
	≥30 kg/m ²	302	(60.8)	319	(63.5)	621	(62.2)
	<40 kg/m ²	412	(82.9)	413	(82.3)	825	(82.6)
	≥40 kg/m ²	85	(17.1)	89	(17.7)	174	(17.4)
Risk factor n (%)	CAD/CHF	129	(26.0)	129	(25.7)	258	(25.8)
	CAD	97	(19.5)	104	(20.7)	201	(20.1)
	CHF	53	(10.7)	45	(9.0)	98	(9.8)
	Chronic lung disease	236	(47.5)	225	(44.8)	461	(46.1)
	COPD	51	(10.3)	52	(10.4)	103	(10.3)
	Asthma	193	(38.8)	195	(38.8)	388	(38.8)
	Chronic respiratory disease	18	(3.6)	12	(2.4)	30	(3.0)
	Pulmonary fibrosis	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
	Type 1 or 2 DM	278	(55.9)	299	(59.6)	577	(57.8)
	At least two risk factors	150	(30.2)	149	(29.7)	299	(29.9)
	At least three risk factors	36	(7.2)	41	(8.2)	77	(7.7)

- (임상시험 F/U 기간)

- DCO 기준(2024.09.18.)으로 추적관찰기간의 중앙값은 253일이었음. 모든 시험대상자가 최소 6개월이상 추적관찰을 완료하였음

6) 1차 면역원성 평가 결과

- 면역원성 분석은 P303 시험의 프로토콜에 따른(PP) 세트와 P301 시험의 프로토콜 면역원성(PPI) 하위군을 기반으로 수행되었음
- P303 시험의 **공동 일차 면역원성 평가변수**는 50µg군(PP set)에서의 **RSV-A 및 RSV-B 중화항체(nAb)의 제29일 GMT**를 P301 시험의 PPI set와 비교하는 것이었음
- 공분산 분석(ANCOVA) 모델이 적용되어, 제29일의 RSV-A 또는 RSV-B nAb의 로그 변환된 역가를 종속 변수로, 시험군을 고정 변수로, 및 베이스라인 RSV-A 또는 RSV-B nAb 역가를 고정 공변량으로 설정하였음
- 모델에서 추정된 기하 평균 최소 제곱값(GLSM, geometric least square mean)과 해당하는 양측 95% 신뢰 구간(CI)은 original scale로 다시 변환되어 GMT 추정값을 산출하였음
- GMR은 GLSM의 비율과 해당하는 양측 95% CI를 통해 면역반응 차이를 평가하는 데 사용되었음. 공동 일차 평가변수에 대한 각 귀무 가설 검정에서, **GMR의 95% CI 하한이 0.667보다 크다면 GMT에 대한 비열등성(NI)**이 입증된 것으로 보았음. 이는 비열등성 한계 1.5를 기준으로 함
- 이차 면역원성 평가변수인 제29일 RSV-A 및 RSV-B nAb의 혈청반응률(SRR)도 P303시험 50µg(PP set)과 P301 시험 PPI set 간에 비교되었음. 제29일에서의 혈청반응을 보인 시험대상자의 수와 비율은 Clopper-Pearson 방법을 사용하여 양측 95% CI와 함께 제공되었음. 두 그룹 간 SRR 차이와 그 95% CI는 Miettinen-Nurminen 방법을 사용하여 추정되었으며, 면역반응 차이를 평가하는 데 사용되었음. 각 SRR에 대한 각 귀무 가설 검정에서,

SRR의 비열등성은 SRR 차이의 95% CI 하한이 **-10%**보다 크다면 입증된 것으로 보았음. 이는 10%의 비열등성 한계를 기준으로 함

- 공동 일차 평가변수에 대해 비열등성 가설 검증을 수행한 후, 두 시험(P301, P303)의 mRNA-1345 50 μ g에 대한 면역원성 반응을 비교하기 위해 제29일에 RSV-A 및 RSV-B nAb의 SRR에 대한 가설 검증을 순차적으로 수행했음. 면역원성 평가변수에 대한 기술 통계는 해당 하위군에 따라 제공되었음
- 제181일에 백신에 대한 면역반응의 지속성을 평가하기 위해 시험 P303의 50 μ g군에서 GMT, SRR 및 기하평균 증가율(GMFR)을 평가했음. 또한, P301 시험에서 관찰된 반응과 비교하기 위해 사후 분석이 수행되었음
- 위와 유사한 방법을 사용하여 제29일에 시험 P303 30 μ g군에 대해서도 GMT와 SRR을 비교했음

< 1차 면역원성 결과 >

P301 50 μ g 단회투여와 **P303 50 μ g** 단회투여 시, **제29일의 RSV-A 및 RSV-B 중화항체**에 대한 ‘**GMR**’ 비열등성

- **(결과)** 사전에 정의된 일차 면역원성 평가변수의 기준(양측95% CI 하한 > 0.667)을 충족하였음

P301 임상시험(PPI set)과 비교하여 P303 임상시험(50 μ g PP set)의 제29일 시점의 RSV-A 및 RSV-B 중화항체 GMT 및 GMR

Neutralizing Antibody Titer (IU/ml)	P303 50 μ g (N=494)			P301 50 μ g (N=1,515)			P303 50 μ g vs. P301 50 μ g	
	N1	Model-Based GMT ^a	95% CI	N1	Model-Based GMT ^a	95% CI	GMR	95% CI
RSV-A	492	23245.01	(21326.32, 25336.34)	1,513	19988.17	(19038.32, 20985.41)	1.163	(1.053, 1.285)
RSV-B	489	7830.71	(7242.04, 8467.23)	1,511	6901.15	(6602.51, 7213.30)	1.135	(1.037, 1.242)

^a모델 기반 GMT는 ANCOVA 모델로 추정됨. ANCOVA 모델에서 베이스라인 후 제29일의 로그-변환 항체가는 종속 변수로서 처리되고 시험군은 설명 변수, 로그 변환 베이스라인 항체가는 공변량으로 처리됨. 그 결과로 인한 LS(최소 제곱) 평균, LS 평균 차이 및 95% CI는 설명을 위해 본래 척도로 다시 변환함

7) 주요 이차 면역원성 평가변수 분석 결과

① **P301(PPI set) 50 μ g** 단회투여와 **P303(PP set) 50 μ g** 단회투여 시, **제29일의 RSV-A 및 RSV-B 중화항체**에 대한 ‘**SRR 차이**’ 비열등성

- **(결과)** 사전에 정의된 일차 면역원성 평가변수의 기준(양측95% CI 하한 > -10%)을 충족하였음

Table 12: Day 29 nAb SRR and SRR difference (nAb Against RSV-A and RSV-B) from Studies P303 (50 μ g; PP Set) and P301 (PPI Set)

	P303 50 μ g (N=494)				P301 50 μ g (N=1515)				P303 50 μ g vs. P301 50 μ g	
	SRR				SRR				SRR Difference	
	n	N1	(%) ^a	95% CI ^b	n	N1	(%) ^a	95% CI ^b	(%)	95% CI ^c
RSV-A Neutralizing Antibody Titer (IU/ml)	422	492	85.8	(82.4, 88.7)	1119	1513	74.0	(71.7, 76.2)	11.8	(7.8, 15.5)
RSV-B Neutralizing Antibody Titer (IU/ml)	329	489	67.3	(62.9, 71.4)	853	1511	56.5	(53.9, 59.0)	10.8	(5.9, 15.6)

a. 시험대상자의 혈청반응(Seroresponse)은 기저치 LLOQ 미만의 경우, 4 $\times$ LLOQ 이상까지 변화 또는 기저치 LLOQ 이상인 경우 4배 증가로 정의함. 백분율은 N1[기저치(제1일) 및 제29일의 항체가가 누락되지 않은 시험대상자 수]로 함. 정량 하한(LLOQ) 이하로 보고된 항체 값은 0.5 $\times$ LLOQ로 대체하였으며 정량화 상한(ULOQ)보다 큰 값은 ULOQ로 대체되었음

b. 95% CI는 클로퍼-피어슨(Clopper-Pearson) 방법을 사용하여 계산함

c. 95% CI는 미티넨-누미넨(Miettinen-Nurminen)(점수) 신뢰한계를 사용하여 계산함

② P301(PPI set) 50 μ g 단회투여와 P303(PP set) 50 μ g 단회투여 시, 제29일의 RSV-A 및 RSV-B 중화항체 GMT 및 GMFR

Table 11: Summary of nAb GMT and GMFR (nAb Against RSV-A and RSV-B) from Studies P303 (50 μ g; PP Set) and P301 (PPI Set) by Visit

Timepoint Statistic	P303 50 μ g (N=494)	P301 50 μ g (N=1515)
RSV-A Neutralizing Antibody Titer (IU/ml)		
Baseline (Day 1)		
n ^a	493	1514
GM Titer	1560.76	2560.23
95% CI ^b	(1410.06, 1727.56)	(2421.27, 2707.17)
Day 29		
n ^a	493	1514
GM Titer	19158.04	21300.14
95% CI ^b	(17336.35, 21171.16)	(20122.75, 22546.43)
N1	492	1513
GM Fold-Rise	12.21	8.33
95% CI ^b	(11.09, 13.43)	(7.88, 8.80)
RSV-B Neutralizing Antibody Titer (IU/ml)		
Baseline (Day 1)		
n ^a	493	1514
GM Titer	1031.65	1424.26
95% CI ^b	(936.76, 1136.16)	(1351.77, 1500.63)
Day 29		
n ^a	490	1512
GM Titer	6719.34	7248.75
95% CI ^b	(6108.93, 7390.73)	(6867.92, 7650.69)
N1	489	1511
GM Fold-Rise	6.64	5.10
95% CI ^b	(6.08, 7.25)	(4.85, 5.35)

N1는 기저치(제1일) 및 제29일의 항체가가 누락되지 않은 시험대상자 수

a. 기저치 또는 IP 투여 후의 누락 자료가 없는 시험대상자의 수.

b. 95% CI는 로그변환값의 t 분포 또는 GM 값과 GMFR의 로그 변환 값 차이를 근거로 각각 계산된 후 설명을 위해 본래 척도로 다시 변환함
 신청사는 P303 CSR 분석 시점에 P301 면역원성 결과의 ①전송시점 누적 데이터와 ②PD 목록 기준일의 상이함으로 인해 'mRNA-1345-P303 CSR' 중 Table 11에서 P301 50 μ g(PPI set)의 제29일 N1과 'GLOBAL IMMUNOGENICITY ANALYSIS REPORT THROUGH DAY 29' 중 Table 4에서 P301 50 μ g(PPI set)의 제29일 N1의 면역원성 평가 시험대상자 수가 상이하였다고 답변함

8) 안전성 요약

① Solicited Adverse reactions (solicited safety set)

- 예측한 약물이상반응은 30 μ g군에서 50 μ g 보다 전반적으로 보고율이 조금씩 낮았음
- 약물이상반응 발현일의 중앙값은 2.0일, 지속기간의 중앙값은 3.0일, 7일 이상 지속된 비율은 약 3.5%이었음

< 7일내 발생한 예측된 약물이상반응 요약 >

Solicited Adverse Reaction Category Grade	mRNA-1345 30 μ g (N=497) n (%)	mRNA-1345 50 μ g (N=502) n (%)	Total (N=999) n (%)
Solicited adverse reactions - N1	497	502	999
Any solicited adverse reactions	366 (73.6)	397 (79.1)	763 (76.4)
≥ Grade 3	20 (4.0)	36 (7.2)	56 (5.6)
Solicited local adverse reactions - N1	497	502	999
Any solicited local adverse reactions	337 (67.8)	374 (74.5)	711 (71.2)
≥ Grade 3	4 (0.8)	10 (2.0)	14 (1.4)
Pain - N1	497	502	999
Any	328 (66.0)	371 (73.9)	699 (70.0)
≥ Grade 3	2 (0.4)	8 (1.6)	10 (1.0)
Erythema (redness) - N1	497	502	999
Any	5 (1.0)	12 (2.4)	17 (1.7)

Solicited Adverse Reaction Category	mRNA-1345 30 µg (N=497)	mRNA-1345 50 µg (N=502)	Total (N=999)
Grade	n (%)	n (%)	n (%)
≥ Grade 3	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Swelling (hardness) - N1	497	502	999
Any	17 (3.4)	23 (4.6)	40 (4.0)
≥ Grade 3	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
Axillary (underarm) swelling or tenderness - N1	497	502	999
Any	77 (15.5)	86 (17.1)	163 (16.3)
≥ Grade 3	0	3 (0.6)	3 (0.3)
Solicited systemic adverse reactions - N1	497	502	999
Any solicited systemic adverse reactions	247 (49.7)	261 (52.0)	508 (50.9)
≥ Grade 3	17 (3.4)	29 (5.8)	46 (4.6)
Fever - N1	497	502	999
Any	16 (3.2)	18 (3.6)	34 (3.4)
≥ Grade 3	5 (1.0)	3 (0.6)	8 (0.8)
Headache - N1	497	502	999
Any	150 (30.2)	167 (33.3)	317 (31.7)
≥ Grade 3	2 (0.4)	8 (1.6)	10 (1.0)
Fatigue - N1	497	502	999
Any	159 (32.0)	185 (36.9)	344 (34.4)
≥ Grade 3	9 (1.8)	14 (2.8)	23 (2.3)
Myalgia - N1	497	502	999
Any	132 (26.6)	145 (28.9)	277 (27.7)
≥ Grade 3	4 (0.8)	11 (2.2)	15 (1.5)
Arthralgia - N1	497	502	999
Any	112 (22.5)	114 (22.7)	226 (22.6)
≥ Grade 3	3 (0.6)	10 (2.0)	13 (1.3)
Nausea/Vomiting - N1	497	502	999
Any	38 (7.6)	54 (10.8)	92 (9.2)
≥ Grade 3	0	0	0
Chills - N1	497	502	999
Any	68 (13.7)	100 (19.9)	168 (16.8)
≥ Grade 3	0	4 (0.8)	4 (0.4)

Any = Grade 1 or above; N1 = Number of exposed participants who submitted any data for the event

② IP 투여 후 28일 이내의 Unsolicited Adverse events (safety set)

- 28일내 예측하지 않은 이상사례는 30µg군 24.1%, 50µg군 21.1%로 50µg군에서 더 낮았음
- 28일내 IP와 관련이 있는 예측하지 못한 이상사례는 30µg군 1.6%(8명/497명), 50µg군 1.8%(9명/502명)
- IP와 관련된 중대한 이상사례 및 AESIs는 보고되지 않았음

< 28일내 발생한 예측되지 않은 이상사례 요약 >

	mRNA-1345 30 µg (N=497)	mRNA-1345 50 µg (N=502)	Total (N=999)
	n (%)	n (%)	n (%)
Unsolicited AEs up to 28 days after injection, regardless of relationship to study injection			
All	120 (24.1)	106 (21.1)	226 (22.6)
Serious	2 (0.4)	0	2 (0.2)

	mRNA-1345 30 µg (N=497) n (%)	mRNA-1345 50 µg (N=502) n (%)	Total (N=999) n (%)
Fatal	0	0	0
Medically-attended	64 (12.9)	53 (10.6)	117 (11.7)
Leading to study discontinuation	0	0	0
Severe/≥ Grade 3	2 (0.4)	0	2 (0.2)
Any AESI	0	0	0
Unsolicited AEs up to 28 days after injection, related to study injection			
All	8 (1.6)	9 (1.8)	17 (1.7)
Serious	0	0	0
Fatal	0	0	0
Medically-attended	0	2 (0.4)	2 (0.2)
Leading to study discontinuation	0	0	0
Severe/≥ Grade 3	0	0	0
Any AESI	0	0	0

AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; AR = adverse reaction; SAE=serious adverse event.

③ DCO(2024.09.18.)까지의 Unsolicited Adverse events (safety set)

- DCO까지 중대한 이상사례는 30µg군 7.4%, 50µg군 3.8%로 50µg군에서 더 낮았음
- 중대한 약물이상반응 및 IP 관련 AESIs는 30µg군에서만 1명 보고되었음

성별	연령	기저질환	PT	발현일	회복일	비고
여	54세	고혈압, 제2형 당뇨, 비만, 편두통	Bell's palsy	제43일	제64일	IP related SAE & AESI

④ DCO(2024.09.18.)까지의 임신 결과 (safety set)

- 임상시험기간 동안 30µg군 2명, 50µg군 1명에서 임신하였음

군	연령	과거력	임신 확인일	임신 결과
50µg	27세	이전에 3번의 만삭 출산, 주의력 결핍 과잉 행동 장애, 양극성 장애, 비만, 천식 (선천성 기형/유전 질환에 대한 가족력은 없었음)	IP 투여 후 약 44일 후 임신 테스트 양성확인	· 임신 34주에 제왕절개로 건강한 남아 출산 · 임신 및 출산 중 모자에 대한 합병증은 보고되지 않았음 · 출산 시, 언급된 선천성 기형은 없었음
30µg	22세	지속적인 천식, 불안 과거 임신 경험 없음 (선천성 기형/유전 질환에 대한 가족력은 보고되지 않음)	IP 투여 후 약 14일 후 임신 테스트 양성확인	· 임신 합병증은 보고되지 않았음 · 초음파 검사에서 쌍둥이 확인 · 시험대상자가 임신 중절 결정
	35세	제2형 당뇨병, 본태성 고혈압, 우울증, 불안 과거 임신 경험 없음 (선천성 기형/유전 질환에 대한 가족력은 보고되지 않음)	IP 투여 후 약 5개월 후 임신 테스트 양성확인	· 임신 17주차에 초음파검사서 태아 1명 확인 · DCO까지 임신 합병증이나 급성 질환은 보고되지 않았음 · DCO까지 임신 중이었으며, 출산예정일은 2025년2월

6.5.3. 기타임상시험(Supportive studies)

6.5.3.1. mRNA-1345-P101 (1상)

- 18~49세의 건강한 성인, 18~40세의 가임 여성, 65~79세의 건강한 성인, 60세 이상의 일본계 성인, 12~59개월의 RSV 혈청 양성 소아를 대상으로 호흡기세포융합 바이러스(RSV)에 대한 mRNA-1345 백신의 안전성, 반응원성 및 면역원성을 평가하기 위한 1상, 무작위 배정, 관찰자 눈가림, 위약 대조, 용량 증량 시험

시험명	A Phase 1, Randomized, Observer-Blind, Placebo-Controlled, Dose Escalation Study to Evaluate the Safety, Reactogenicity, and Immunogenicity of mRNA-1345, an mRNA Vaccine Targeting Respiratory Syncytial Virus (RSV), in Healthy Younger Adults Aged 18 to 49 Years, Women of Child-Bearing Potential Aged 18 to 40 Years, Healthy Older Adults Aged 65 to 79 Years, Japanese Older Adults Aged ≥60 Years, and RSV-Seropositive Children Aged 12 to 59 Months																																								
임상단계	제1상	연구번호	23342 (mRNA-1345-P101)																																						
시험기관	미국, 21개 기관	시험기간	코호트	시험대상자	첫 시험대상자 첫방문일	데이터 컷-오프(DCO) 일	계획된 F/U기간																																		
			1~4	18~49세 성인	2020.09.22.	2021.09.27.	코호트 1, 2 및 4 : 6개월, 코호트 3 : 10개월																																		
			7~11	65~79세 성인	2021.01.28.	2024.07.15.	약 36개월 (2차 접종 후 24개월)																																		
			15	60세 이상 일본계 성인	2021.11.18.	2022.09.13.	6개월																																		
시험목적 및 평가변수		목적			평가변수																																				
	1차 (안전성)	· 18~49세 성인, 65~79세 성인, 60세 이상의 일본계 성인을 대상으로 최대 5가지 용량의 mRNA-1345에 대한 내약성 및 반응원성 평가 · 18~49세 성인을 대상으로 56일 간격으로 중간 용량의 mRNA-1345를 3회 투여하여 내약성 및 반응원성 평가 · 65~79세 성인에서 1차 투여 후 약 12개월 후에 투여하는 mRNA-1345의 추가 투여에 대한 내약성 및 반응원성 평가			· 각 투여 후 7일까지 예측된 국소 및 전신 약물이상반응 * 국소: 주사 부위 통증, 주사 부위 홍반(발적), 주사 부위 종창/경화(경직), 주사 부위와 같은쪽 Underarm 종창 또는 압통 * 전신: 두통, 피로, 근육통(전신에 걸친 근육 통증), 관절통(여러 관절의 관절 통증), 오심/구토, 발열(구강 체온), 오한 · 마지막 투여 후 28일까지 예측되지 않은 이상 사례 · 전체 연구 기간 동안 SAE 및 MAAE																																				
	2차 (면역원성)	· 18~49세 성인, 65~79세 성인, 60세 이상의 일본계 성인에서 각 백신 용량 수준에 대한 항체(Ab) 반응 평가 · 18~49세 성인을 대상으로 mRNA-1345 중간 용량 수준에서 백신 1회 및 3회 접종에 대한 Ab 반응 평가 · 65~79세 성인을 대상으로 1차 투여 후 약 12개월 후에 투여하는 백신 추가 투여에 대한 Ab 반응 평가			· 사전 지정된 연구 시점에서의 혈청 RSV 중화항체 기하 평균 역가(GMT) 및 혈청 RSV 결합항체 기하 평균 농도(GMC) · 베이스라인 대비 기하 평균 항체 역가 상승 비율(GMFR) · 베이스라인 대비 항체 역가가 2배 이상 및 4배 이상 증가한 시험대상자의 비율																																				
대상질환 및 시험대상자 수	< 각 코호트 별, 등록 시험대상자 수>																																								
	<table><tr><th>Cohorts</th><th>mRNA-1345 Dose</th><th>Injections</th><th>mRNA-1345 N</th><th>Placebo N</th></tr><tr><td colspan="5">Healthy adult participants 18 to 49 years of age (Cohort 1 to 4)*</td></tr><tr><td>Cohort 1</td><td>50 µg</td><td>1</td><td>20</td><td>5</td></tr><tr><td>Cohort 2</td><td>100 µg</td><td>1</td><td>20</td><td>5</td></tr><tr><td>Cohort 3</td><td>100 µg</td><td>3</td><td>20</td><td>5</td></tr><tr><td>Cohort 4</td><td>200 µg</td><td>1</td><td>20</td><td>5</td></tr><tr><td>Total</td><td colspan="2">-</td><td>80</td><td>20</td></tr></table>						Cohorts	mRNA-1345 Dose	Injections	mRNA-1345 N	Placebo N	Healthy adult participants 18 to 49 years of age (Cohort 1 to 4)*					Cohort 1	50 µg	1	20	5	Cohort 2	100 µg	1	20	5	Cohort 3	100 µg	3	20	5	Cohort 4	200 µg	1	20	5	Total	-		80	20
Cohorts	mRNA-1345 Dose	Injections	mRNA-1345 N	Placebo N																																					
Healthy adult participants 18 to 49 years of age (Cohort 1 to 4)*																																									
Cohort 1	50 µg	1	20	5																																					
Cohort 2	100 µg	1	20	5																																					
Cohort 3	100 µg	3	20	5																																					
Cohort 4	200 µg	1	20	5																																					
Total	-		80	20																																					

Healthy adult participants 65 to 79 years of age (Cohort 7 to 11) ^{b,c}				
Cohort 7	50 µg	2	48	12
Cohort 8	100 µg	2	48	12
Cohort 9	200 µg	2	48	12
Cohort 10	12.5 µg	2	48	12
Cohort 11	25 µg	2	48	12
Total	-		240	60
Healthy adult participants of Japanese descent aged ≥60 years (Cohort 15) ^d				
Cohort 15	100 µg	1	20	5
Total	-		20	5

- a. 각 용량 수준 코호트 내에서 4:1로 무작위 배정하여 mRNA-1345 또는 위약을 투여했음. 코호트 1, 2, 4에서는 모든 시험대상자가 제1일에 1회 투여를 받았음. 코호트 3에 배정된 시험대상자는 56일 간격(1일차, 57일차, 113일차)으로 3회 투여를 받았음
- b. 시험대상자는 2:2:1의 비율로 mRNA-1345/mRNA-1345, mRNA-1345/위약, 위약/위약에 무작위 배정되었음. 모든 시험대상자는 제1일에 1차 투여를 받고 약 12개월 후에 추가 투여(2차)를 받았음. 또한 약 24개월 후 mRNA-1345 50 µg을 3차 투여받았음
- c. 코호트 7, 8, 9는 동시에 등록되었음. 코호트 7, 8, 9가 완전히 등록한 후에 코호트 10과 11은 동시에 등록되었음
- d. 무작위 배정을 통해 4:1로 mRNA-1345 또는 위약을 투여했음

IP · 시험약 : mRNA-1345 대조약 : 위약(0.9% NaCl)

시험방법 · 이 시험은 무작위 배정, 관찰자 눈가림, 위약 대조, 용량 증량 1상 시험으로, IST(내부 안전성 팀)와 독립적인 외부 DSMB의 감독 하에 진행되었음. 이 임상시험의 다른 코호트 집단에 대한 등록을 시작하기 전에 제1일에 mRNA-1345 50µg를 투여한 18세에서 49세 성인의 안전성 프로파일을 IST에서 평가했음. 시험대상자의 점진적 등록은 다양한 용량 수준에서 mRNA-1345의 안전성 프로파일에 대한 IST/DSMB 평가에 따라 수행되었음

· 최초 제출한 CSR에는 코호트 1~4(최종분석), 7~11(중간분석) 및 15(최종분석) 결과만 포함되어 있음

· 보완 제출한 CSR에는 코호트 7~11(최종분석) 결과가 포함되어 있음

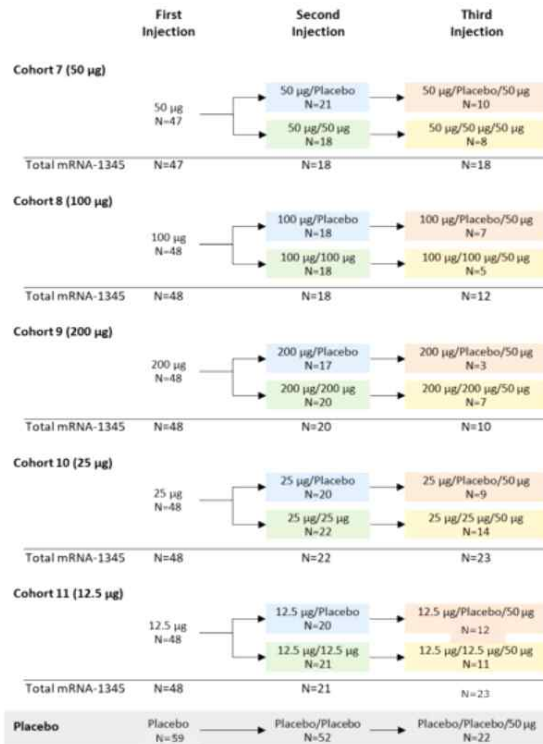
< 코호트 1, 2, 및 4 (18~49세 성인) > P101 임상계획의 단회 투여 코호트에는 가임여성(코호트 12~14)도 포함되어 있으나, 결과는 제시되지 않음

스크리닝 방문	방문 M0	안전성 연락	방문	방문 M1	방문 M2	방문 M3	방문 M4	방문 M5	EOS 방문 M6
-28일	제1일	제2일	제8일 (+ 3일)	제29일 (± 4일)	제57일 (± 4일)	제85일 (± 4일)	제113일 (± 4일)	제141일 (± 4일)	제169일 (+ 14일)
-	백신 접종	-	-	-	-	-	-	-	-
-	면역원성 채혈	-	-	면역원성 채혈	면역원성 채혈	면역원성 채혈	면역원성 채혈	면역원성 채혈	면역원성 채혈
-	Solicited ADRs 기록								
-	Unsolicited AEs 기록								
-	MAAEs, SAEs 기록								
-	병용약물 기록								

< 코호트 3 (18~49세 성인) > 56일 간격으로 3회 투여

스크리닝	방문 M0	안전 연락	방문	방문 M1	방문 M2	안전 연락	방문	방문 M3	방문 M4	안전 연락	방문	방문 M5	방문 M6	안전 연락	EOS M10
-28일	제1일	제2일	제8일 (+ 3일)	제29일 (± 4일)	제57일 (± 4일)	제58일	제64일 (+ 3일)	제85일 (± 4일)	제113일 (± 4일)	제114일	제120일 (+ 3일)	제141일 (± 4일)	제169일 (± 4일)	D197 D225 D253 ± 7	제281일 (+ 14일)
-	백신 접종	1차 + 1일	1차 + 7일	1차 + 28일	백신 접종	2차 + 1일	2차 + 7일	2차투여 + 28일	백신 접종	3차 + 1일	3차 + 7일	3차 + 28일			-
-	채혈 (면역)	-	-	채혈 (면역)	채혈 (면역)	-	-	채혈 (면역)	채혈 (면역)	-		채혈 (면역)	채혈 (면역)		채혈 (면역)
-	Solicited ADRs 기록			Solicited ADRs 기록			Solicited ADRs 기록			Solicited ADRs 기록					
-	Unsolicited AEs 기록			Unsolicited AEs 기록			Unsolicited AEs 기록			Unsolicited AEs 기록					
-	MAAEs, SAEs 기록														
-	병용약물 기록														

< 코호트 7~11 (65~79세 성인) > 1차 투여 후 12개월 및 24개월에 추가 투여



	1차 (제1일)		2차 (M12)		3차 (M24)	
코호트 7	N=47	50 µg	N=21	위약	N=10	50 µg
			N=18	50 µg	N=8	50 µg
코호트 8	N=48	100 µg	N=18	위약	N=7	50 µg
			N=18	100 µg	N=5	50 µg
코호트 9	N=48	200 µg	N=17	위약	N=3	50 µg
			N=20	200 µg	N=7	50 µg
코호트 10	N=48	25 µg	N=20	위약	N=9	50 µg
			N=22	25 µg	N=14	50 µg
코호트 11	N=48	12.5 µg	N=20	위약	N=12	50 µg
			N=21	12.5 µg	N=11	50 µg

Color code is representative of the 4 comparisons presented in this document
 Blue = First Injection
 Green = Year 1 Revaccination
 Orange = Year 2 Revaccination
 Yellow = Year 1 and Year 2 Revaccination

스크리닝 방문	방문 M0	안전 연락	방문	방문 M1	방문 M2, M3, M6	방문 M 12	안전 연락	방문	방문 M13	방문 M14, M15, M18	방문 M 24	안전 연락	방문	방문 M25	방문 M26, M27, M30	EOS M 36
-28일	제1일	제2일	제8일 (+ 3일)	제29일 (± 4일)	제57일 제85일 제169일 (± 4일)	제365일 (± 14일)	제366일	제372일 (+ 3일)	제393일 (± 4일)	제421일 제449일 제533일 (± 4일)	제730일 (+ 28일)	제731일	제737일 (+3일)	제758일 (± 4일)	제786일 제814일 제898일 (± 4일)	제1085일 (± 14일)
-	백신 접종	1차 + 1일	1차 + 7일	1차 + 28일	1차 + 56일 84일 168일	백신 접종	2차 + 1일	2차 + 7일	2차 + 28일	2차 + 56일 84일 168일	백신 접종	3차 + 1일	3차 + 7일	3차 + 28일	3차 + 56일 84일 168일	3차 + 365일
-	채혈 (면역)	-	-	채혈 (면역)	채혈 (면역)	채혈 (면역)	-	채혈 (면역)	채혈 (면역)	채혈 (면역)	채혈 (면역)	-	-	채혈 (면역)	채혈 (면역)	채혈 (면역)
-	Solicited ADRs 기록				Solicited ADRs 기록				Solicited ADRs 기록				Solicited ADRs 기록			
-	Unsolicited AEs 기록				Unsolicited AEs 기록				Unsolicited AEs 기록				Unsolicited AEs 기록			
-	MAAEs, SAEs 기록															
-	병용약물 기록															

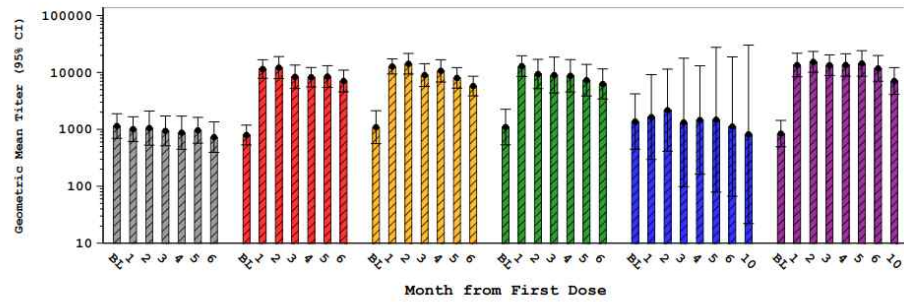
< 코호트 15 (60세 이상 일본계 성인) > 단회투여, 6개월 F/U

스크리닝	방문 M0	안전성 연락	방문	방문 M1	방문 M2	방문 M3	방문 M4	방문 M5	EOS 방문 /M6
-28일	제1일	제2일	제8일 (+3일)	제29일(± 4일)	제57일(±4)	제85일(±4)	제113일(±4)	제141일(±4)	제169일+14일)
-	백신 접종	-	-	-	-	-	-	-	-
-	채혈 (면역원성)	-	-	채혈 (면역원성)	채혈 (면역원성)	채혈 (면역원성)	- 신체감사 활력징후	- 신체감사 활력징후	채혈 (면역원성)
-	Solicited ADRs 기록								
-	Unsolicited AEs 기록								
-	MAAEs, SAEs 기록								
-	병용약물 기록								

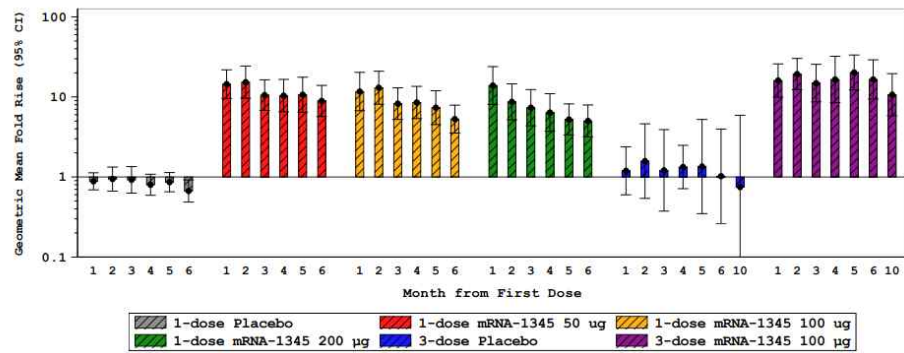
투여방법	· 코호트 1(50μg), 2(100μg), 4(200μg) 18~49세 및 15(일본계 100μg) 60세 이상 : 단회 근육(IM) 주사 · 코호트 3(18~49세 성인) : 1회 100μg을 56일 간격으로 총 3회 근육(IM) 주사 · 코호트 7~11(12.5, 25, 50, 100, 200μg) 65~79세 성인 : 12개월 간격으로 총 3회 근육(IM) 주사
주요 선정 및 제외 기준	· 지정된 모집단 내 건강한 개인 중에서, 면역원성 평가에 영향을 미칠 수 있거나 안전성 우려가 될 수 있는 의학적 상태 또는 약물 복용 이력이 없는 경우(예: 백신 접종 후 아나필락시스 반응 병력, 적절히 조절되지 않은 고혈압, 중증 만성 폐 질환 또는 심혈관 질환)를 연구에 참여할 수 있는 대상으로 선정하였음
통계분석	· 가설 검정을 수행하지 않았음
	면역원성 · 면역원성 분석은 PP set를 사용하여 수행되었으며 코호트별로 분석되었음 · 각 면역원성 방문 시 혈청 RSV nAbs의 GMT 또는 bAbs의 GMC를 95% CI로 평가했음. 95% CI는 GMT와 GMC에 대한 로그 변환된 값의 t 분포를 기반으로 계산한 다음 원래 척도로 역변환했음. 베이스라인 대비 각 개별 투여 후 시점의 95% CI로 베이스라인 대비 항체 역가의 GMFR을 계산했음. GMFR의 95% CI는 로그 변환된 값의 t 분포를 기준으로 계산한 다음 원래 척도로 다시 변환하여 계산했음. 각 투여 후 시점에서 기준치 대비 역가가 2배 이상 및 4배 이상 증가한 시험대상자의 수와 비율을 평가하고 클로퍼-피어슨 방법을 사용하여 양측 정확한 95% CI를 계산했음 · 65세에서 79세의 건강한 성인을 대상으로 한 추가 접종 데이터는 1차 접종일과 12개월째 추가 접종을 모두 받은 시험대상자를 대상으로 분석했음 안전성 · 반응원성은 투여 후 7일 이내에 발생한 예측된 약물이상반응(국소 및 전신)을 평가했음 · 안전성 평가에는 28일까지 보고된 예측되지 않은 이상사례와 연구 기간 동안 발생한 SAE, AESI, MAAE, 연구 백신 및/또는 연구 참여 중단으로 이어진 AE를 포함하였음. 또한, 안전성 검사(실험실 검사) 및 활력징후 측정이 수행되었음
시험결과	면역원성 · 18~49세 성인 < RSV A 중화항체 반응 > Figure 2: RSV-A Neutralizing Antibodies – Adults Aged 18 to 49 Years – (Per Protocol Set) GMT (IU/mL) GMFR from Baseline < RSV B 중화항체 반응 >

Figure 3: RSV-B Neutralizing Antibodies - Adults aged 18 to 49 Years – (Per-Protocol Set)

GMT (IU/mL)



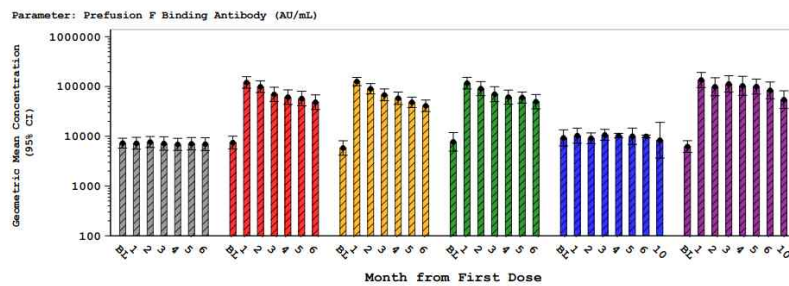
GMFR from Baseline



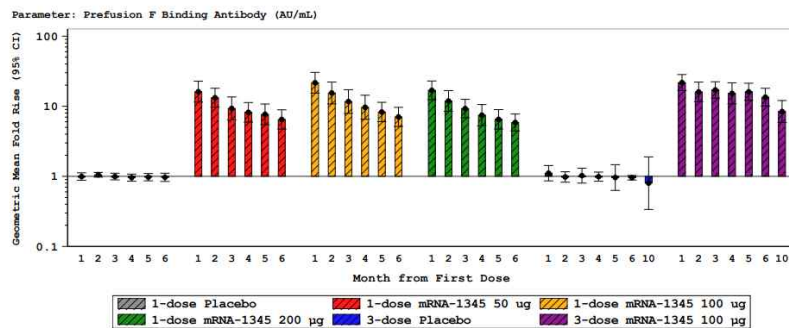
< RSV PreF 결합항체 반응 >

Figure 4: PreF-Binding Antibodies - Adults Aged 18 to 49 Years – (Per Protocol Set)

GMC (AU/mL)



GMFR from Baseline



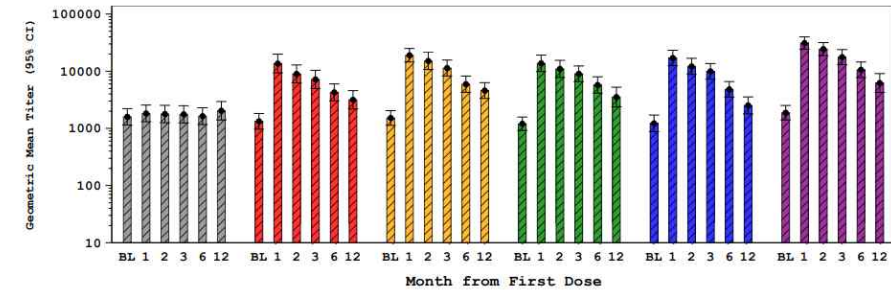
· 65~79세 성인

< RSV A 중화항체 반응 >

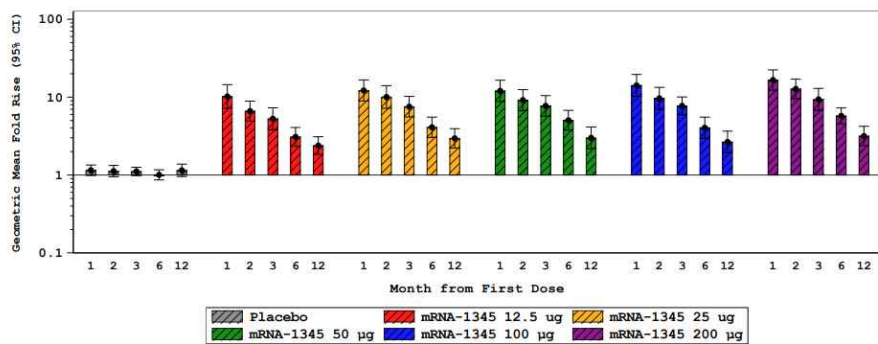
Figure 5: RSV-A Neutralizing Antibodies - Adults Aged 65 to 79 Years – (Per Protocol Set)

RSV-A Neutralizing Antibodies

GMT (IU/mL)



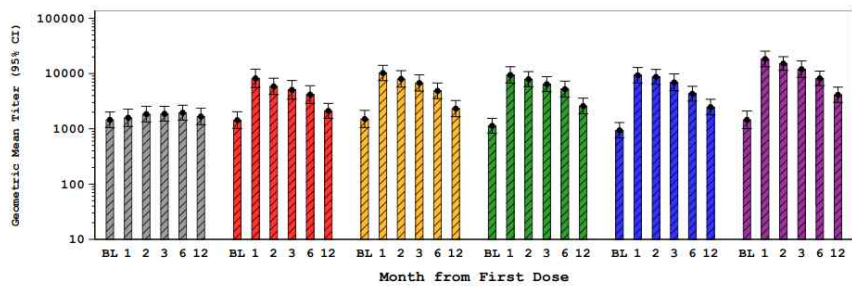
GMFR from Baseline



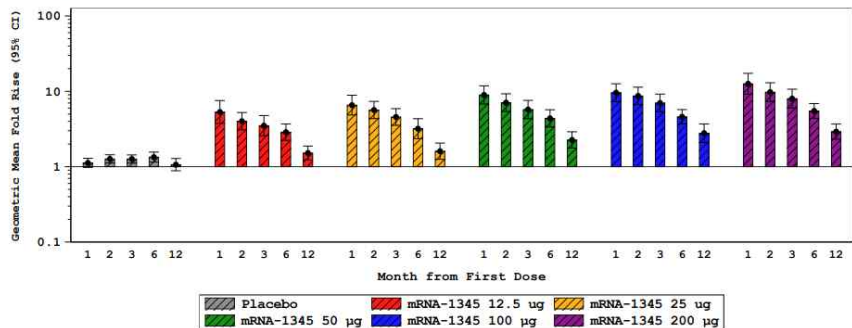
< RSV B 중화항체 반응 >

Figure 6: RSV-B Neutralizing Antibodies - Adults Aged 65 to 79 Years – (Per Protocol Set)

GMT (IU/mL)



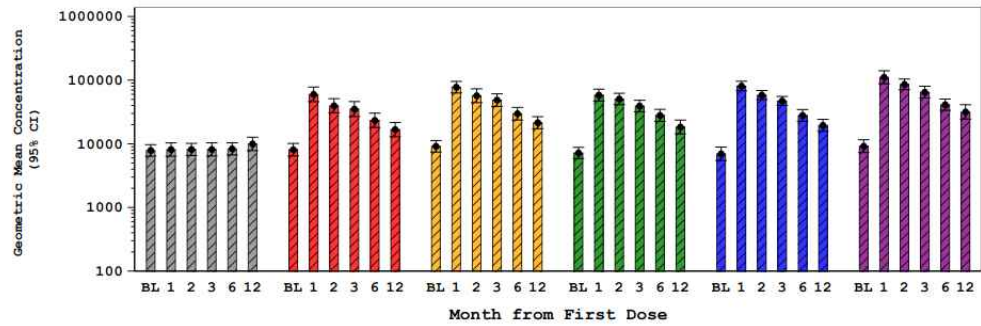
GMFR from Baseline



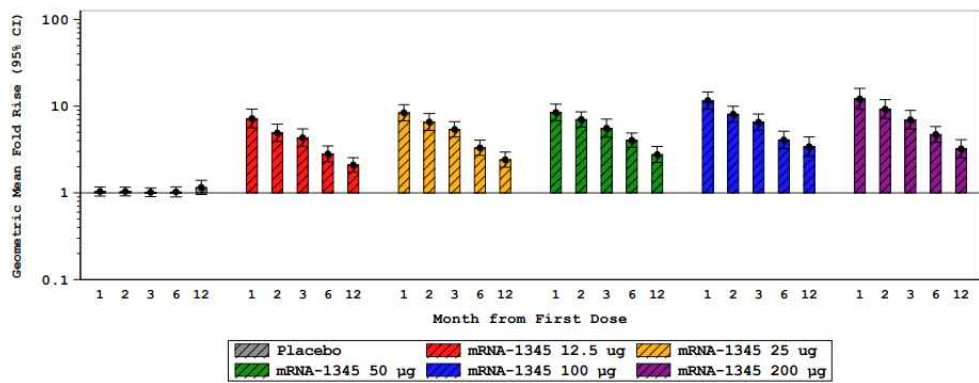
< RSV PreF 결합항체 반응 >

Figure 7: PreF-Binding Antibodies - Adults Aged 65 to 79 Years – (Per Protocol Set)

GMC (AU/mL)



GMFR from Baseline



65~79세 성인에서 12개월에 추가 접종 후 RSV A 증화항체가(IU/mL)

	위약 /위약	12.5µg /위약	25µg /위약	50µg /위약	100µg /위약	200µg /위약	12.5µg /12.5µg	25µg /25µg	50µg /50µg	100µg /100µg	200µg /200µg
Day1	51	20	19	21	17	17	21	22	18	17	20
GMT	1702.2	1209.1	2037.9	1312.6	1481.4	1870.8	1416.4	1227.9	1038.7	695.6	2043.0
M1 (Day29)	49	19	19	19	17	17	21	21	17	17	20
GMT	1978.7	10007.5	25714.6	15825.0	14817.7	27667.8	18307.1	12842.5	9951.3	14526.5	33624.6
GMFR	1.16	7.91	12.62	13.05	10.00	14.79	12.93	9.96	10.05	20.88	16.46
4배 이상 증가한 %	6.1	68.4	84.2	89.5	88.2	100.0	76.2	90.5	76.5	94.1	90.0
M12 (Day365)	49	20	19	20	16	17	20	22	18	17	19
GMT	2035.5	2874.3	6590.4	4058.9	2932.2	6543.1	3477.2	3361.7	2791.9	2194.7	5802.3
GMFR	1.15	2.38	3.23	3.43	2.22	3.50	2.40	2.74	2.69	3.16	2.94
4배 이상 증가한 %	6.1	35.0	42.1	45.0	18.8	35.3	20.0	31.8	38.9	29.4	47.4
M13 (Day393)	49	19	17	20	15	14	21	22	17	16	16
GMT	2135.3	2667.4	6256.1	3658.8	4274.3	6263.1	10415.0	8899.1	8354.7	6702.8	21203.9
GMFR	1.24	2.13	3.12	3.09	2.49	3.46	7.35	7.25	7.29	9.04	11.84
4배 이상 증가한 %	6.1	21.1	41.2	30.0	26.7	33.3	66.7	63.6	64.7	81.3	87.5
M24 (Day730)	33	17	13	14	10	8	15	17	13	12	11
GMT	2012.4	2896.5	4559.7	3585.0	2843.8	3215.0	4351.9	4700.0	5320.0	4107.3	7168.6
GMFR	1.12	3.20	2.22	2.99	1.69	2.09	3.50	4.23	4.20	4.86	3.38
95% CI	0.85, 1.47	1.97, 5.22	1.43, 3.44	2.14, 4.18	0.95, 3.00	1.21, 3.63	2.27, 5.39	3.14, 5.68	2.14, 8.26	2.25, 10.51	1.58, 7.19
4배 이상 증가한 %	6.1	29.4	23.1	21.4	10.0	25.0	46.7	47.1	46.2	50.0	63.6

65~79세 성인에서 24개월에 추가 접종 후 RSV A 증화항체가(IU/mL)

	위약 /위약	12.5µg /위약	25µg /위약	50µg /위약	100µg /위약	200µg /위약	12.5µg /12.5µg	25µg /25µg	50µg /50µg	100µg /100µg	200µg /200µg
Day1	21	12	9	10	7	3	11	14	8	5	7
GMT	1845.2	844.2	2168.2	1122.4	1855.6	2208.7	1166.6	1127.8	1180.5	1163.2	1671.9
M1 (Day29)	21	11	9	9	7	3	11	14	7	5	7

GMT	2450.7	7797.0	16638.4	10771.9	15870.5	18091.2	21095.0	13121.3	11156.5	14069.7	19611.0
GMFR	1.33	8.83	7.67	9.17	8.55	8.19	18.08	11.63	10.42	12.10	11.73
4배 이상 증가한 %	14.3	72.7	77.8	77.8	85.7	100.0	81.8	92.9	71.4	80.0	85.7
M12 (Day365)	20	12	9	10	6	3	10	14	8	5	6
GMT	2342.5	2311.0	4733.2	2645.9	2201.1	4022.2	4882.5	3471.6	2735.5	2429.7	4499.4
GMFR	1.19	2.74	2.18	2.36	1.55	1.82	4.08	3.08	2.32	2.09	3.11
4배 이상 증가한 %	10.0	41.7	33.3	30.0	16.7	0.0	40.0	28.6	37.5	20.0	50.0
M13 (Day393)	20	12	8	10	7	3	11	14	8	5	6
GMT	2151.8	1651.5	5611.2	2542.0	3435.7	3076.3	11923.4	9230.2	8278.3	8063.0	17789.0
GMFR	1.12	1.96	2.57	2.26	1.85	1.39	10.22	8.18	7.01	6.93	12.29
4배 이상 증가한 %	5.0	16.7	37.5	10.0	14.3	0.0	90.9	64.3	62.5	80.0	83.3
M24 (Day730)	21	12	9	10	7	3	11	14	7	5	5
GMT	2227.3	2358.0	5964.8	3621.5	2934.8	4114.1	4934.2	4462.6	4178.0	3950.4	3177.3
GMFR	1.21	2.79	2.75	3.23	1.58	1.86	4.23	3.96	3.49	3.40	1.81
4배 이상 증가한 %	9.5	33.3	33.3	20.0	14.3	0.0	54.5	35.7	42.9	20.0	40.0
M25 (Day758)	18	11	8	6	6	3	10	14	8	3	6
GMT	20,004.1	7338.9	24594.9	9769.5	19163.9	10486.2	12481.6	7560.4	10196.6	11140.9	12875.6
GMFR	11.56	8.09	11.29	11.92	9.64	4.75	10.81	6.70	8.64	9.87	8.90
4배 이상 증가한 %	72.2	81.8	87.5	100.0	83.3	33.3	100.0	64.3	75.0	100.0	66.7
M30 (Day898)	18	11	9	8	5	3	11	12	8	4	6
GMT	6950.2	2645.3	7843.8	5434.0	3438.6	6838.4	5967.7	4557.7	4823.1	4043.0	4876.4
GMFR	3.43	2.92	3.62	5.68	2.36	3.10	5.12	3.63	4.09	4.10	3.37
4배 이상 증가한 %	50.0	36.4	44.4	62.5	20.0	33.3	63.6	33.3	50.0	75.0	50.0
M36 (Day1095)	9	2	4	3	4	0	5	5	4	1	1
GMT	3950.0	2967.9	4824.2	4202.4	4256.7	-	3357.3	8428.1	2194.4	523.0	2705.0
GMFR	2.48	2.21	3.05	7.20	2.89	-	3.94	4.46	2.74	2.62	4.91
95% CI	1.39, 4.42	0.00, 1955.69	1.51, 6.17	0.17, 298.38	0.23, 36.67	-	1.88, 8.23	1.43, 13.94	0.62, 12.12	NE, NE	NE, NE
4배 이상 증가한 %	22.2	0.0	50.0	66.7	50.0	-	40.0	60.0	25.0	0.0	100.0

· 현재까지 가용한 결과에서는 1년 또는 2년 후 재접종은 시험대상자 수가 적어 해석의 한계가 있어, 추가적 유의성을 판단하기 어려움

안전성

DCO 2022.10.03.까지

· **Solicited ARs** - 백신 접종 후 7일 이내

- **(18~49세 성인)** Solicited ARs은 mRNA-1345 200 μ g군 100.0% (20/20), 100 μ g군 90.0% (18/20), 50 μ g군 78.9% (15/19), 위약군 40.0% (6/15)이었으며, Grade 3는 mRNA-1345 200 μ g군 35.0% (7/20), 100 μ g군 5.0% (1/20), 50 μ g군 5.3% (1/19), 위약군 0.0%이었음

- **(65~79세 성인)** 1차 접종 후, Solicited ARs은 mRNA-1345 200 μ g군 89.4% (42/47), 100 μ g군 89.4% (42/48), 50 μ g군 72.3% (34/47), 25 μ g군 79.5% (35/44), 12.5 μ g군 67.4% (31/46), 위약군 45.5% (25/55)이었으며, Grade 3는 mRNA-1345 200 μ g군 14.9% (7/47), 100 μ g군 8.5% (4/47), 50 μ g군 10.6% (5/47), 25 μ g군 6.8% (3/44), 12.5 μ g군 4.3% (2/46), 위약군 5.5% (3/55)이었음

* 65~79세 성인에서 12개월 간격 2회 접종에 대한 Solicited ARs

Solicited ARs	1차 접종	추가접종		
	mRNA-1345 50 μ g/50 μ g (N = 18) n, (%)	mRNA-1345 50 μ g/50 μ g (N = 18) n, (%)	mRNA-1345 50 μ g/ Placebo (N = 21) n, (%)	Placebo/ Placebo (N = 51) n, (%)
Any Solicited ARs	14 (77.8)	15 (83.3)	7 (33.3)	14 (27.5)
Grade 3	2 (11.1)	2 (11.1)	1 (4.8)	1 (2.0)

Grade 4	0	0	0	0
Any Solicited Local ARs	13 (72.2)	14 (77.8)	2 (9.5)	5 (9.8)
Grade 3	0	1 (5.6)	0	1 (2.0)
Pain	13 (72.2)	14 (77.8)	2 (9.5)	5 (9.8)
Grade 3	0	1 (5.6)	0	1 (2.0)
Erythema	0	1 (5.6)	0	0
Grade 3	0	0	0	0
Swelling	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0
Any Solicited Sytemic ARs	10 (55.6)	9 (50.0)	6 (28.6)	12 (23.5)
Grade 3	2 (11.1)	1 (5.6)	1 (4.8)	0
Fever	0	0	0	2 (3.9)
Grade 3	0	0	0	0
Headache	7 (38.9)	8 (44.4)	5 (23.8)	7 (13.7)
Grade 3	2 (11.1)	1 (5.6)	1 (4.8)	0
Myalgia	5 (27.8)	8 (44.4)	4 (19.0)	4 (7.8)
Grade 3	0	0	0	0
Fatigue	5 (27.8)	7 (38.9)	3 (14.3)	10 (19.6)
Grade 3	0	0	0	0
Arthralgia	4 (22.2)	7 (38.9)	4 (19.0)	7 (13.7)
Grade 3	0	0	0	0
Nausea/vomiting	2 (11.1)	2 (11.1)	0	0
Grade 3	0	0	0	0
Chills	0	2 (11.1)	0	3 (5.9)
Grade 3	0	0	0	0
Axillary swelling or tenderness	0	1 (5.6)	1 (4.8)	0
Grade 3	0	0	0	0

· **Unsolicited AE**

- (18~49세 성인에서 EOS까지) AEs은 mRNA-1345 200 μ g군 75.0% (15/20), 100 μ g군 10.0% (2/20), 50 μ g군 10.5% (2/19), 위약군 33.3% (5/15)이었음. ADRs은 mRNA-1345 200 μ g군 15.0% (3/20), 100 μ g군 5.0% (1/20), 50 μ g군 10.5% (2/19), 위약군은 없었음. SAEs는 보고되지 않았음. MAAE는 mRNA-1345 200 μ g군 45.0% (9/20), 위약군 26.7%(4/15)이었음. 시험자가 IP와 관련되었다고 평가한 MAAE는 없었음
- * ADRs은 관절통 1건, 주사 부위 경화 1건, 주사 부위 통증 2건, 주사 부위 소양증 1건, 근육경 경직 1건
- (65~79세 성인) AEs은 mRNA-1345 200 μ g군 60.4% (29/48), 100 μ g군 41.7% (20/48), 50 μ g군 63.8% (30/47), 25 μ g군 50.0% (24/48), 12.5 μ g군 66.7% (32/48), 위약군 35.6% (21/59)이었음.
- ADRs은 mRNA-1345 200 μ g군 10.4% (5/48), 100 μ g군 10.4% (5/48), 50 μ g군 4.3% (2/47), 25 μ g군 4.2% (2/48), 12.5 μ g군 10.4% (5/48), 위약군 10.2% (6/59)이었음.
- SAEs는 mRNA-1345 200 μ g군 2.1% (1/48), 100 μ g군 0%(0/48), 50 μ g군 8.5% (4/47), 25 μ g군 6.3% (3/48), 12.5 μ g군 12.5% (6/48), 위약군 1.7% (1/59)이었음. 시험자가 IP와 관련되었다고 평가한 SADRs은 보고되지 않았음
- MAAE는 mRNA-1345 200 μ g군 56.3% (27/48), 100 μ g군 33.3%(16/48), 50 μ g군 59.6% (28/47), 25 μ g군 50.0% (24/48), 12.5 μ g군 64.6% (31/48), 위약군 35.6% (21/59)이었음. 시험자가 IP와 관련되었다고 평가한 MAAE는 mRNA-1345 50 μ g군 2.1% (1/47)만 보고되었음
- 혈소판감소증, 심근염/심장막염, 아나필락시스, 신경질환의 새로운 발생 또는 악화는 보고되지 않았음
fatal case는 보고되지 않았음

DCO 2024.07.15까지 (약 36개월, (2차 접종 후 24개월)

- 65~79세 성인에서 백신 접종 후 7일 이내 solicited ARs
- solicited local ARs은 모든 용량 수준에서 “주사부위 통증”이 가장 많이 보고되었음
- solicited systemic ARs은 “두통, 피로, 근육통”이 많이 보고되었음
- 대부분은 Grade 1 또는 Grade 2의 중증도 이었고, 접종을 받고 1~2일 내에 발현하였고, 지속기간 중앙값은

	2~3일이었음 - Grade 4 solicited local ARs은 보고되지 않았음 - mRNA-1345 100μg를 1년 후에 재접종 받은 만성 퇴행성 요추 질환을 앓고 있는 시험대상자에서 1건의 Grade 4 solicited AR(근육통)이 보고되었음 - 연구 종료 시점까지 새로운 안전성 우려사항은 확인되지 않았음 - AESI는 보고되지 않았음. 백신 접종과 관련된 아나필락시스 반응, 심근염/심장막염, 길랭-바레 증후군, ADEM, 벨 마비/안면 마비 또는 발작도 보고되지 않았음 - SAEs를 보고한 대부분의 시험대상자들은 이상사례에 대한 교란인자나 위험인자를 나타내는 현병력이 있었음 - 시험자가 백신 접종과 관련 있다고 평가한 SAEs, fatal TEAEs, 연구 중단이나 백신 중단을 초래한 AEs는 없었음 - 연구 중단 사유: 동의 철회 11.7%(35명), 추적관찰 실패 9.7%(29명), 사망 1.3%(4명), 기타 이유 2.3%(7명) * 사망 3건은 모두 Year 1에 위약 투여 후 각각 63일, 162일, 338일에 보고되었으며, 나머지 1건은 Year 2에 mRNA-1345 50μg 투여 후 23일차에 보고되었음. 4건 모두 IP와 관련 없는 것으로 보고됨
결론	· 본 임상 1상 분석은 mRNA-1345의 면역원성, 반응원성 및 안전성 프로파일을 평가하기 위해 수행되었음. 또한 1상 데이터를 통해 성인 대상의 후속 임상 개발을 위한 mRNA-1345 용량과 백신 접종 일정을 선택할 수 있었음 <안전성> · mRNA-1345 투여는 단회, 추가(부스터), 다회 투여 요법을 포함한 모든 용량에서 내약성이 우수했음. 단회 용량 투여 후 국소 및 전신 반응원성은 65~79세 성인에서 18~49세 성인보다 낮았으며, 국소 및 전신 AR의 발생률과 중증도는 연령대에 관계없이 용량에 따라 달라졌음 · 18~49세 성인과 65~79세 성인에서 mRNA-1345 1회 접종 후 반응원성은 발생률, 중증도, 발병 시간 및 예측된 AR의 지속 기간에 따라 50μg 이하 mRNA-1345를 투여한 군이 100μg 이상 mRNA-1345를 투여한 군보다 낮았음 · mRNA-1345군과 위약군의 차이는 예측된 전신 약물 이상반응 보다 예측된 국소 이상반응에서 더 뚜렷하게 나타났음. 추가 투여 또는 3회 투여를 받은 시험대상의 경우, 후속 mRNA-1345 투여 후 반응원성은 첫 번째 투여 후 반응원성과 큰 차이가 없었으며, 단회 투여군과 추가 투여군의 샘플 크기가 작았음 · 위약과 비교해서, mRNA-1345 단회 또는 다회 투여 후 예측되지 않은 이상사례, 임상 실험실 수치 및 활력 징후를 평가한 결과 새로운 안전성 우려는 나타나지 않았음. 임상시험 종료 또는 자료마감일까지 보고된 백신 관련 SAEs, 임상시험 백신투여 중단으로 이어진 TEAEs, 임상시험 참여 중단으로 이어진 TEAEs, AESI는 없었음 <면역원성> · 18~49세 성인, 65~79세 성인, 60세 이상 일본계 성인에서 평가한 모든 용량에서 mRNA-1345 백신 단회투여로 RSV-A 및 RSV-B nAb 역가와 RSV PreF-bAb 농도가 모두 증가했음. 동일한 mRNA-1345 용량에서, 베이스라인 대비 RSV nAb 증가는 65~79세 성인보다 18~49세 성인에서 수치적으로 더 높았음. · 18~49세 성인의 경우, 2개월과 4개월에 두 번째 및 세 번째 mRNA-1345 백신을 투여한 경우 단회투여에 비해 RSV 항체 수치가 더 높아지지 않았음. · 65~79세 성인의 경우, 1회 mRNA-1345 백신 투여 후 RSV nAb 역가가 12개월까지 베이스라인 이상으로 유지되었음. 첫 번째 백신 투여 후 약 12개월 후에 추가 mRNA-1345 백신을 투여 시, 2차 투여 전 대비 nAb 역가가 증가하였으며, GMFR은 첫 번째 백신 투여 후 1개월 시점보다는 낮았음 · 전반적으로 이러한 데이터는 관찰된 양호한 면역 반응과 안전성 및 내약성 프로파일을 바탕으로 성인 대상 후속 임상 개발을 위한 50 μg mRNA-1345 단회투여에 대한 용량 선택 및 추가 임상 평가를 뒷받침했음. 또한 25μg 및 50μg mRNA-1345 용량에서 관찰된 유사한 nAb 역가를 통해 CMC 품질 관리 전략은 제안된 제품 사용기한까지 안전하고 효과적인 용량을 보장할 수 있음

6.5.4. 시판후 경험에 대한 보고서

- 보완자료로 PBRER("24.11.30.~'25.05.30.")을 제출하였으며, 시판 후 안전성 자료에 따른 허가 업데이트는 없음
- * 신청 효능·효과와 관련되지는 않으나 mRNA-1365-P101 임상시험(생후 5개월 이상 24개월 미만)을 스페인 및 폴란드에서 수행하던 중 2024.12.18.자 생후 5개월 이상 8개월 미만 소아에서 RSV-ERD 안전성 실마리 정보로 인해 해당 국가에서 등록이 시작되지 않고 있음
- * 이외, 보고기간 중 새로운 위해성이나 안전성 우려사항은 확인되지 않았음

6.5.5. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- (mRNA-1345-P301 유효성 임상시험) 의학적으로 안정적인 상태의 60세 이상 성인에게 mRNA-1345 50 μ g을 1회 근육주사하였을 때, 1회 투여 후 14일부터 12개월까지 확인된 RSV LRTD의 첫 번째 발생에 대한 위약군 대비 mRNA-1345 50 μ g군의 RSV-LRTD 백신 유효성(추적관찰기간 3.7개월(중앙값))은 사전에 정의된 신뢰구간 하한 > 20%를 만족하여 예방효과를 확인하였음

Endpoint	mRNA-1345 50 μ g			Placebo			HR 기반 VE		
	N	n	(%)	N	n	(%)	%	α -보정 CI	
증상이 2개 이상인 RSV-LRTD	17,561	15	0.09	17,503	70	0.40	78.7	62.8	87.9
증상이 3개 이상인 RSV-LRTD	17,561	5	0.03	17,503	26	0.15	80.9	50.1	92.7
증상이 2개 이상인 RSV-LRTD α -보정 95.04% CI, 증상이 3개 이상인 RSV-LRTD α -보정 95.10% CI									

- 1회 투여 후 14일부터 12개월까지 백신 유효성 (추적관찰기간 8.6개월(중앙값))도 95% 신뢰구간 하한 > 20%를 만족하였음

Endpoint	mRNA-1345 50 μ g			Placebo			HR 기반	95% CI	
	N	n	(%)	N	n	(%)	VE %	LL	UL
증상이 2개 이상인 RSV-LRTD	18,074	48	(0.27)	18,010	127	(0.71)	62.5	47.7	73.1
증상이 3개 이상인 RSV-LRTD	18,074	20	(0.11)	18,010	51	(0.28)	61.1	34.7	76.8

- (mRNA-1345-P303 면역원성 임상시험) RSV로 인한 LRTD에 대한 위험이 높은 18세 이상 60세 미만 성인[관상동맥질환(Coronary Artery Disease, 이하 CAD), 울혈성 심부전(Congestive Heart Failure, 이하 CHF), 만성 폐색성 폐질환(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 이하 COPD) 및/또는 지속적인 천식을 포함하는 만성 폐질환, 제1형 또는 제2형 당뇨병(DM) 중 적어도 하나의 의학적으로 안정적인 상태의 만성질환이 있음]에게 mRNA-1345 50 μ g 또는 저용량(30 μ g)을 1회 근육주사하였음
- mRNA-1345-P301 유효성 임상시험(60세 이상 성인)에서 mRNA-1345 50 μ g 단회 투여와 비교하여 mRNA-1345-P303 임상시험(RSV로 인한 LRTD에 대한 위험이 높은 18세 이상 60세 미만 성인)에서 mRNA-1345 50 μ g 단회 투여 후 제29일차 RSV A 및 RSV B에 대한 중화항체 기하평균역가(GMT)가 사전에 정의된 비열등성 기준 [GMT ratio(GMT_{P303 50 μ g}/GMT_{P301 50 μ g}) 양측 95%CI 하한 > 0.667]을 충족하였음

	P303 50 μ g PP set (N=494)		P301 50 μ g PPI set (N=1,515)		P303 대 P301
	n	모델기반 GMT (95% CI)	n	모델기반 GMT (95% CI)	GMR (95% CI)
RSV-A (IU/mL)	492	23245 (21326, 25336)	1,513	19988 (19038, 20985)	1.2 (1.1, 1.3)
RSV-B (IU/mL)	489	7831 (7242, 8467)	1,511	6901 (6603, 7213)	1.1 (1.0, 1.2)

6.5.6. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- (mRNA-1345-P301 임상시험) 안전성 평가에서, 전반적으로 반응원성 관련 지표(주사 부위 통증, 피로, 근육통 등)는 mRNA-1345군에서 위약군 보다 보고율이 높았음. 이 임상시험에서 매우 흔하게(10% 이상) 보고된 약물이상반응은 주사 부위 통증(55.9%), 피로(30.8%), 두통(26.7%), 근육통(25.6%), 관절통(21.7%), 겨드랑이 종창 또는 압통(15.2%) 및 오한(11.6%)이었음. 예측된 약물이상반응 중증도는 대부분 경증~중등도이었고, 예측된 투여부위 약물이상반응의 지속기간은 중앙값 2일(범위: 1~69일), 예측된 전신 약물이상반응의 지속기간은 중앙값 2일(범위:

1~184일)이었음

- 임상시험용의약품 투여 후 28일까지 '두드러기' 보고율에서 mRNA-1345군과 위약군 간 수치적 불균형이 관찰되었음. mRNA-1345군에서 15명(<0.1%), 위약군에서 5명(<0.1%)의 시험대상자가 보고하였으며, 이 중 시험자가 임상시험용의약품 투여와 관련 있다고 평가한 '두드러기'는 mRNA-1345군에서 6명(<0.1%), 위약군에서 1명(<0.1%)이었음
- 백신과 관련된 아나필락시스 반응, 심근염 및 심장막염, 길랭-바레 증후군, 급성 과중성 뇌척수염, 혈소판감소증은 보고되지 않았음. 백신 접종 후 42일 내에 벨 마비/얼굴 마비가 각 군에서 2명(<0.1%)씩 보고되었음. 추적관찰기간 중앙값 8.6개월까지 벨마비는 mRNA-1345군에서 6명(<0.1%), 위약군에서 3명(<0.1%)이 보고되었으며, 얼굴 마비는 mRNA-1345군에서 3명(<0.1%), 위약군에서 2명(<0.1%)이 보고되었음. mRNA-1345군에서 백신 접종 후 5일차에 얼굴마비 1건이 발생하였고, 이는 백신과 인과관계가 있는것으로 평가되었음
- 데이터마감일까지 SAEs, 의사가 검진한 이상사례(MAEs), 특별관심 이상사례(AESI)를 보고한 비율은 mRNA-1345 백신군과 위약군 간에 유사하였음
- (mRNA-1345-P303 임상시험) 안전성 평가 결과, mRNA-1345 50 μ g군에서 매우 흔하게(10% 이상) 보고된 예측된 약물이상반응은 주사 부위 통증(73.9%), 피로(36.9%), 두통(33.3%), 근육통(28.9%), 관절통 (22.7%), 오한(19.9%), 액와(겨드랑이) 종창 또는 압통(17.1%) 및 오심/구토(10.8%)이었음. 예측된 약물이상반응 중증도는 대부분 경증~중등도이었고, 발현일의 중앙값은 2.0일, 지속기간의 중앙값은 3.0일, 7일이상 지속된 비율은 약 3.5%이었음
- 데이터마감일까지 mRNA-1345 50 μ g군에서 백신과 관련된 SAEs, AESI 보고는 없었음. mRNA-1345 30 μ g군에서 백신 접종 후 43일차에 벨마비 1건이 발생하였고, 이는 백신과 인과관계가 있는 것으로 평가되었음

6.5.7. 유익성-위해성 평가

- 호흡기세포융합바이러스(RSV)는 영·유아 및 60세 이상 고령자에서 폐렴 등 중증 하기도 질환을 유발할 수 있음. 18세 이상의 건강한 성인에서는 60세 이상 고령자에 비해 RSV 유증상 감염이 상대적으로 적게 보고되고 있지만, 유행성 심부전, 당뇨병, 만성 폐쇄성 폐질환, 천식, 관상동맥질환과 같은 만성 질환을 앓고 있는 18세 이상 성인에서는 RSV 하기도 질환의 위험이 높아지는 것으로 보고되고 있음
- 또한, 성인에서 RSV 감염 시, 특정 치료제(항바이러스제)가 없어 대증치료(수액공급, 코르티코스테로이드, 산소 치료 등)를 하는 상황임
- 백신 1회 접종 후 RSV로 인한 하기도질환 예방 효과가 1차 평가변수(약 3.7개월) 및 추가 분석(약 8.6개월)에서 확인되었음
- 의학적으로 안정하나 동반질환(만성 폐쇄성 폐질환, 천식과 같은 만성 폐 질환, 심부전, 관상동맥질환, 당뇨병)이 있는 18세 이상 60세 미만 성인의 경우, 유효성이 평가된 60세 이상 성인과 비교하여 mRNA-1345 50 μ g 1회 투여 후 29일 시점의 면역원성(RSV-A 및 RSV-B 중화항체 역가)이 비열등한 것으로 확인되었음(mRNA-1345 P303)
- 위약군 대비 mRNA-1345 50 μ g 투여군에서 주로 나타난 약물이상반응[주사 부위 통증, 피로, 두통, 근육통, 관절통, 백신을 접종한 팔의 액와 림프절병증(겨드랑이 종창 및 압통), 오한]과 보고 빈도가 10% 미만이지만 위약군 대비 더 보고된 약물이상반응[발열, 주사 부위 홍반, 주사 부위 종창/경화, 오심/구토, 과민증, 두드러기, 주사 부위 소양증, 어지러움, 말초 안면 신경 마비(벨마비)]은 사용상의 주의사항에 반영되었음
- 임상시험 중 규명된 위해성은 확인되지 않았으며, 이 백신의 위해성 관리 계획에 중요한 잠재적 위해성으로 '심근염/심장막염'이 설정되어 있음. mRNA-1345 P301 및 mRNA-1345 P303 임상시험에서는 이 백신의 심근염 및 심장막염에 대한 우려가 제기되지 않았으나, 사스코로나 바이러스-2 백신의 경우, 투여 후 심근염 및 심장막염

의 위험이 증가[백신 접종 후 며칠 이내에 발생할 수 있으며 주로 14일 이내에 발생]가 보고되었기 때문에, 이 백신(RSV mRNA) 백신에도 중요한 잠재적 위해성으로 설정되었음. 다만, 이 백신(RSV mRNA)을 투여한 mRNA-1345 P301 및 mRNA-1345 P303 임상시험에서 투여 후 42일 내 급성 심근염 및 심장막염으로 확인된 이상사례는 보고되지 않았음

6.6. 가교자료

- 핵심 유효성 3상 임상시험(mRNA-1345-P301)의 전체 시험 모집단의 안전성, 유효성 및 면역원성과 mRNA-1345 50 μ g을 단회 투여한 한국인의 안전성, 유효성 및 면역원성을 비교분석한 자료를 제출하였음

구분	결과, 결론																																																							
한국인 모집단의 RSV 질병부담	· RSV에 의해 유발되는 호흡기 감염(RTI)은 대한민국을 포함한 아시아태평양(AP) 지역에서 주요한 임상적 및 경제적 부담을 형성했다. 온대 지역에서는 RSV 감염이 뚜렷한 계절적 양상을 보였으며, 늦가을 또는 초겨울에 시작되어 12월 중순에서 2월 초 사이에 정점을 이루고, 늦은 봄에 유행이 종료되는 것으로 나타났다. 한국의 자료도 이와 유사하다. KDCA(질병관리청)의 주간 감시 결과, RSV 양성률이 3%를 초과한 시점은 2024년 10월 26일에 종료된 43주차부터였으며, 2025년 3월 15일에 종료된 11주차까지 지속되었고, 2024년 12월 말에 정점을 보였다 (KDCA 2024-2025). · RSV는 만성 폐질환 및 심장질환을 포함한 특정 동반이환(‘고위험군’)을 가진 모든 연령대의 성인에서 주요 질환 원인으로 점점 더 인식되고 있다. 미국의 대규모 건강보험 청구 데이터베이스를 활용한 한 연구에서는, 질병통제예방센터(CDC)가 정의한 중증 인플루엔자 위험요인을 가진 성인 중, 18세에서 49세는 이러한 위험요인이 없는 동일 연령대 성인에 비해 RSV 입원 발생률이 26배 높았고, 50세에서 64세는 36배 높았다. 또한 최근 미국의 한 연구에서는, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 울혈성 심부전(CHF), 당뇨병을 가진 성인 환자의 RSV 입원 발생률이 각각 이러한 질환이 없는 환자에 비해 3~13배, 4~33배, 2~11배 더 높았다고 보고했다. 2011년부터 2015년까지 메디케어(Medicare)에서 RSV 진단 코드로 청구된 3,510명의 성인을 대상으로 한 미국의 후향적 연구는, 연령 증가, 혈액암, 만성 신질환, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 울혈성 심부전(CHF), 뇌졸중, 그리고 과거 폐렴 병력이 RSV 관련 입원의 유의한 예측인자임을 보고했다. 이러한 결과는 동반이환이 젊은 성인에서 RSV 중증도에 상당한 영향을 미친다는 점을 보여준다. · 전 세계적인 경향과 마찬가지로, 한국에서도 성인 RSV 감염의 역학적 특성은 소아에 비해 충분히 규명되지 않았다. 질병관리청(KDCA)이 2023년부터 2024년까지 증상이 있는 성인을 대상으로 실시한 대규모 감시 연구에서, RSV는 19세에서 49세 성인의 4.2%, 50세에서 64세의 6.3%, 그리고 65세 이상 성인의 10.3%에서 확인되었다. 최근 여러 연구들은 성인 RSV의 유행률, 임상적 결과, 그리고 경제적 영향을 정량화하려는 시도를 했으며, 아시아태평양(AP) 지역의 고위험군 및 고령층의 RSV 감염 부담을 조사한 문헌 고찰 연구에서는, 한국 내 급성 호흡기 감염 또는 지역사회획득 폐렴 성인 환자 중 60세 이상에서 RSV가 검출된 비율의 중앙값이 28.57%(범위 22.76%~33.33%)로 보고되었다. 또한, 2000년부터 2017년까지 발표된 한국의 20편의 논문을 대상으로 메타분석을 실시한 결과, 급성 호흡기 감염 또는 인플루엔자 유사 질환 환자에서 채취된 호흡기 검체 중 18.05%(95% 신뢰구간: 13.84%~22.67%)가 RSV 양성이었다. 아울러, 대한결핵 및 호흡기학회의 연구에 따르면(An et al 2024), 2015년부터 2018년 사이 한국에서 RSV는 성인 천식 및 COPD 악화 사례의 3.4%~5.0%를 유발한 원인 병원체로 확인되었다. · 한국에서 RSV 관련 폐렴으로 인한 1회 입원당 비용은 연령에 따라 증가하는 경향을 보였으며, 19세에서 49세 연령군의 입원 비의 중앙값은 1,957.33 달러였고, 50세에서 64세 및 65세 이상 연령군에서는 각각 2,116.43 달러와 2,933.17 달러였다(Yoon et al 2020).																																																							
한국인 모집단의 인구학적 정보	· 분석군<table><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="3">mRNA-1345-P301</th><th colspan="3">한국인</th></tr><tr><th>위약 n(%)</th><th>mRNA-1345 50μg n(%)</th><th>Total n(%)</th><th>위약 n(%)</th><th>mRNA-1345 50μg n(%)</th><th>Total n(%)</th></tr><tr><td>Randomization Set</td><td>18,387</td><td>18,427</td><td>36,814</td><td>151</td><td>150</td><td>301</td></tr><tr><td>Full Analysis Set</td><td>18,318</td><td>18,367</td><td>36,685</td><td>150</td><td>150</td><td>300</td></tr><tr><td>Modified Intent-to-Treat Set</td><td>18,236</td><td>18,284</td><td>36,520</td><td>150</td><td>150</td><td>300</td></tr><tr><td>Per-Protocol Efficacy Set</td><td>18,132</td><td>18,181</td><td>36,313</td><td>149</td><td>150</td><td>299</td></tr><tr><td>Safety Set</td><td>18,316</td><td>18,369</td><td>36,685</td><td>150</td><td>150</td><td>300</td></tr><tr><td>Solicited Safety Set</td><td>18,233</td><td>18,298</td><td>36,531</td><td>150</td><td>150</td><td>300</td></tr></table>		mRNA-1345-P301			한국인			위약 n(%)	mRNA-1345 50μg n(%)	Total n(%)	위약 n(%)	mRNA-1345 50μg n(%)	Total n(%)	Randomization Set	18,387	18,427	36,814	151	150	301	Full Analysis Set	18,318	18,367	36,685	150	150	300	Modified Intent-to-Treat Set	18,236	18,284	36,520	150	150	300	Per-Protocol Efficacy Set	18,132	18,181	36,313	149	150	299	Safety Set	18,316	18,369	36,685	150	150	300	Solicited Safety Set	18,233	18,298	36,531	150	150	300
	mRNA-1345-P301			한국인																																																				
	위약 n(%)	mRNA-1345 50μg n(%)	Total n(%)	위약 n(%)	mRNA-1345 50μg n(%)	Total n(%)																																																		
Randomization Set	18,387	18,427	36,814	151	150	301																																																		
Full Analysis Set	18,318	18,367	36,685	150	150	300																																																		
Modified Intent-to-Treat Set	18,236	18,284	36,520	150	150	300																																																		
Per-Protocol Efficacy Set	18,132	18,181	36,313	149	150	299																																																		
Safety Set	18,316	18,369	36,685	150	150	300																																																		
Solicited Safety Set	18,233	18,298	36,531	150	150	300																																																		

Per-Protocol Immunogenicity Set		341		1,532		1,873		147		150		297	
· 인구학적 정보													
Safety set		mRNA-1345-P301						한국인					
		위약 N= 18,316		mRNA-1345 N = 18,369		Total N= 36,685		위약 N= 150		mRNA-1345 N = 150		Total N= 300	
		수치 or n	(%)	수치 or n	(%)	수치 or n	(%)	수치 or n	(%)	수치 or n	(%)	수치 or n	(%)
연령 (세)	평균 (편차)	68.5 (6.61)		68.5 (6.59)		68.5 (6.60)		66.7 (4.74)		66.5 (4.71)		66.6 (4.72)	
	중앙	67.0		67.0		67.0		66.0		65.0		66.0	
	최소 - 최대	60, 105		60, 108		60, 108		60, 84		60, 80		60, 84	
연령 구간	60~74세	15,003	81.9	15,058	82.0	30,061	81.9	141	94.0	140	93.3	281	93.7
	75세 이상	3,313	18.1	3,311	18.0	6,624	18.1	9	6.0	10	6.7	19	6.3
	60~69세	11,349	62.0	11,404	62.1	22,753	62.0	112	74.7	111	74.0	223	74.3
	70~79세	5,516	30.1	5,527	30.1	11,043	30.1	36	24.0	38	25.3	74	24.7
	80세 이상	1,451	7.9	1,438	7.8	2,889	7.9	2	1.3	1	0.7	3	1.0
성별	남성	9,293	50.7	9,387	51.1	18,680	50.9	59	39.3	46	30.7	105	35.0
	여성	9,023	49.3	8,982	48.9	18,005	49.1	91	60.7	104	69.3	195	65.0
인종	American Indian or Alaska Native	892	4.9	905	4.9	1,797	4.9	0	0	0	0	0	0
	Asian	2,131	11.6	2,150	11.7	4,281	11.7	150	100	150	100	300	100
	Black or African American	2,158	11.8	2,197	12.0	4,355	11.9	0	0	0	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	19	0.1	27	0.1	46	0.1	0	0	0	0	0	0
	White	11,251	61.4	11,267	61.3	22,518	61.4	0	0	0	0	0	0
	Other	1,865	10.2	1,823	9.9	3,688	10.1	0	0	0	0	0	0
Frailty (노쇠) Status	Fit	13,491	73.7	13,632	74.2	27,123	73.9	145	96.7	143	95.3	288	96.0
	Vulnerable	2,904	15.9	2,840	15.5	5,744	15.7	4	2.7	6	4.0	10	3.3
	Frail	1,026	5.6	1,007	5.5	2,033	5.5	1	0.7	1	0.7	2	0.7
	missing	895	4.9	890	4.8	1,785	4.9	0	0	0	0	0	0
LRTD Risk Factors (CHF/CO PD)	Present	1,321	7.2	1,312	7.1	2,633	7.2	3	2.0	0	0	3	1.0
	CHF	215	1.2	220	1.2	435	1.2	1	0.7	0	0	1	0.3
	COPD	1,053	5.7	1,038	5.7	2,091	5.7	2	1.3	0	0	2	0.7
	CHF and COPD	53	0.3	54	0.3	107	0.3	0	0	0	0	0	0
	Absent	16,995	92.8	17,057	92.9	34,052	92.8	147	98.0	150	100	297	99.0
Comorbidities of Interest	0	12,987	70.9	12,926	70.4	25,913	70.6	116	77.3	115	76.7	231	77.0
	≥1	5,329	29.1	5,443	29.6	10,772	29.4	34	22.7	35	23.3	69	23.0
Body Mass Index	<30 kg/m ²	13,297	72.6	13,289	72.3	26,586	72.5	145	96.7	145	96.7	290	96.7
	≥30 kg/m ²	4,999	27.3	5,065	27.6	10,064	27.4	5	3.3	5	3.3	10	3.3
	missing	20	0.1	15	<0.1	35	<0.1	0	0	0	0	0	0
data cut off 2024.03.08													
유효성	· 한국인 시험대상자의 경우, RSV LRTD 증례가 없었기 때문에 VE에 대한 결론을 내릴 수 없었음												
PPE set	RSV-LRTD With ≥ 2 Symptoms 발생률		VE(%) [95%CI]	RSV-LRTD With ≥ 3 Symptoms 발생률		VE(%) [95%CI]	RSV-ARD 발생률		VE(%) [95%CI]				
	위약군	mRNA-1345 50μg		위약군	mRNA-1345 50μg		위약군	mRNA-1345 50μg					
14 days to 12 months													
한국인	0/149	0/150	-	0/149	0/150	-	1/149	0/150	-				
아시아	13/2,123	5/2,144	62.2 [-6.1, 86.5]	3/2,123	1/2,144	67.3 [-214.0, 96.6]	47/2,123	28/2,144	41.9 [7.2, 63.6]				
전체	165/18,132	73/18,181	56.1	66/18,132	30/18,181	54.9	282/18,132	140/18,181	50.9				

				[42.2, 66.7]			[30.5, 70.7]			[39.8, 59.9]																																																																																																																																		
VE was defined as 100% × (1 – hazard ratio [mRNA-1345 vs placebo]). data cut off 2024.03.08																																																																																																																																												
면역 원성	HI	· 백신 접종 전 역가는 한국인 시험대상자에서 mRNA-1345-P301 전체 시험대상자의 면역원성 하위군 보다 낮았음 · 한국인 시험대상자와 mRNA-1345-P301 전체 시험대상자의 면역원성 하위군 모두 mRNA-1345 50μg 투여군에서 1차 투여 후 1개월(제29일) 시점에 RSV-A 및 RSV-B 중화항체 GMT 및 RSV Pre-F IgG GMC가 백신 접종 전 기저치 대비 증가하는 체액성 면역 반응을 보였음 · 백신 접종 전부터 백신 접종 후 1개월(제29일)까지 한국인 시험대상자와 전체 시험대상자 면역원성 하위군의 배수 증가(GMFR)는 각각 RSV-A 중화 역가의 경우 6.6(95% CI: 5.7, 7.8) 및 8.3(95% CI: 7.9, 8.8), RSV-B 중화 역가의 경우 3.6(95% CI: 3.1, 4.2) 및 5.1(95% CI: 4.9, 5.4), RSV Pre-F 결합 IgG Ab의 경우 6.4(95% CI: 5.7, 7.2) 및 7.7(95% CI: 7.3, 8.0)이었음. 한국인에서의 면역반응은 mRNA-1345-P301 전체 시험대상자의 면역원성 하위군에 비해 수치적으로 낮은 경향을 보였음 · 백신 접종 전부터 백신 접종 후 1개월(제29일)까지 한국인 시험대상자와 전체 시험대상자 면역원성 하위군의 백신 접종 전 대비 항체가가 4배 이상 증가한 시험대상자 비율(SRR)은 각각 RSV-A 중화 역가의 경우 71.1%(95% CI: 63.2, 78.3) 및 74.0%(95% CI: 71.7, 76.2), RSV-B 중화 역가의 경우 44.0%(95% CI: 35.9, 52.3) 및 56.5%(95% CI: 54.0, 59.0), RSV Pre-F 결합 IgG Ab의 경우 74.7%(95% CI: 66.9, 81.4) 및 79.2%(95% CI: 77.0, 81.2)이었음. 한국인에서의 RSV-A 중화항체 및 RSV Pre-F IgG 결합항체 면역반응은 mRNA- 1345-P301 전체 시험대상자의 면역원성 하위군과 비교하여 유사한 경향을 보였음 < RSV-A 중화항체 면역반응 - PPI set > · mRNA-1345 50μg군에서 기저치 대비 제29일 시점에 관찰된 GMFR는 pivotal 전체 모집단에서 8.3, 한국인에서 6.6 <table><tr><th rowspan="2">RSV-A nAb</th><th rowspan="2">시기 (N)</th><th colspan="2">시험대상자수 (명)</th><th colspan="2">GMT [95% CI]</th><th colspan="2">GMFR [95% CI]</th><th colspan="2">SRR % [95% CI]</th></tr><tr><th>위약군</th><th>시험군</th><th>위약군</th><th>시험군</th><th>위약군</th><th>시험군</th><th>위약군</th><th>시험군</th></tr><tr><td rowspan="3">한국인</td><td>접종전</td><td>147</td><td>149</td><td>1762.52 [1501.78, 2068.53]</td><td>1749.52 [1516.02, 2018.98]</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>제29일</td><td>147</td><td>150</td><td>1814.09 [1537.74, 2140.10]</td><td>11623.36 [9720.13, 13899.24]</td><td>1.03 [0.93, 1.14]</td><td>6.64 [5.65, 7.81]</td><td>2.0 % [0.4, 5.8]</td><td>71.1 % [63.2, 78.3]</td></tr><tr><td>제181일</td><td>147</td><td>148</td><td>1105.48 [953.90, 1281.16]</td><td>2546.12 [2178.10, 2976.30]</td><td>0.63 [0.56, 0.71]</td><td>1.46 [1.25, 1.71]</td><td>1.4 % [0.2, 4.8]</td><td>12.9 % [8.0, 19.4]</td></tr><tr><td rowspan="3">전체</td><td>접종전</td><td>341</td><td>1,531</td><td>2399.60 [2133.97, 2698.30]</td><td>2554.42 [2416.85, 2699.82]</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>제29일</td><td>333</td><td>1,512</td><td>2414.38 [2154.15, 2706.04]</td><td>21275.64 [20,098.64, 22,521.58]</td><td>1.00 [0.95, 1.05]</td><td>8.34 [7.89, 8.81]</td><td>0.6 % [0.1, 2.2]</td><td>74.0 % [71.7, 76.2]</td></tr><tr><td>제181일</td><td>318</td><td>1,421</td><td>2113.18 [1874.78, 2381.90]</td><td>7083.80 [6678.47, 7513.73]</td><td>0.88 [0.82, 0.95]</td><td>2.80 [2.66, 2.96]</td><td>3.5 % [1.7, 6.1]</td><td>32.8 % [30.4, 35.3]</td></tr></table> RSV-A Neutralizing Antibody Titer (IU/ml) (LLOQ: 13, ULOQ: 259061) GMT = Geometric Mean Titer, GMFR = GM Fold-Rise, SRR = Seroreponse at a participant level is defined as a change from below the LLOQ to equal or above 4 x LLOQ, or at least a 4-fold increase if baseline is equal to or above the LLOQ. data cut off 2024.03.08 < RSV-B 중화항체 면역반응 - PPI set > · mRNA-1345 50μg군에서 기저치 대비 제29일 시점에 관찰된 GMFR는 pivotal 전체 모집단에서 5.1, 한국인에서 3.6 <table><tr><th rowspan="2">RSV-B nAb</th><th rowspan="2">시기 (N)</th><th colspan="2">시험대상자수 (명)</th><th colspan="2">GMT [95% CI]</th><th colspan="2">GMFR [95% CI]</th><th colspan="2">SRR % [95% CI]</th></tr><tr><th>위약군</th><th>시험군</th><th>위약군</th><th>시험군</th><th>위약군</th><th>시험군</th><th>위약군</th><th>시험군</th></tr><tr><td rowspan="3">한국인</td><td>접종전</td><td>146</td><td>150</td><td>1193.92 [1019.05, 1398.80]</td><td>1363.86 [1161.44, 1601.56]</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>제29일</td><td>146</td><td>150</td><td>1200.98 [1020.94, 1412.78]</td><td>4905.62 [4140.93, 5811.53]</td><td>1.01 [0.91, 1.11]</td><td>3.60 [3.10, 4.18]</td><td>2.7 % [0.8, 6.9]</td><td>44.0 % [35.9, 52.3]</td></tr><tr><td>제181일</td><td>147</td><td>148</td><td>931.09 [803.12, 1079.45]</td><td>1795.14 [1555.23, 2072.06]</td><td>0.79 [0.72, 0.87]</td><td>1.31 [1.15, 1.50]</td><td>0.7 % [0.0, 3.8]</td><td>7.4 % [3.8, 12.9]</td></tr><tr><td>전체</td><td>접종전</td><td>340</td><td>1,531</td><td>1367.01</td><td>1423.31</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr></table>									RSV-A nAb	시기 (N)	시험대상자수 (명)		GMT [95% CI]		GMFR [95% CI]		SRR % [95% CI]		위약군	시험군	위약군	시험군	위약군	시험군	위약군	시험군	한국인	접종전	147	149	1762.52 [1501.78, 2068.53]	1749.52 [1516.02, 2018.98]	-	-	-	-	제29일	147	150	1814.09 [1537.74, 2140.10]	11623.36 [9720.13, 13899.24]	1.03 [0.93, 1.14]	6.64 [5.65, 7.81]	2.0 % [0.4, 5.8]	71.1 % [63.2, 78.3]	제181일	147	148	1105.48 [953.90, 1281.16]	2546.12 [2178.10, 2976.30]	0.63 [0.56, 0.71]	1.46 [1.25, 1.71]	1.4 % [0.2, 4.8]	12.9 % [8.0, 19.4]	전체	접종전	341	1,531	2399.60 [2133.97, 2698.30]	2554.42 [2416.85, 2699.82]	-	-	-	-	제29일	333	1,512	2414.38 [2154.15, 2706.04]	21275.64 [20,098.64, 22,521.58]	1.00 [0.95, 1.05]	8.34 [7.89, 8.81]	0.6 % [0.1, 2.2]	74.0 % [71.7, 76.2]	제181일	318	1,421	2113.18 [1874.78, 2381.90]	7083.80 [6678.47, 7513.73]	0.88 [0.82, 0.95]	2.80 [2.66, 2.96]	3.5 % [1.7, 6.1]	32.8 % [30.4, 35.3]	RSV-B nAb	시기 (N)	시험대상자수 (명)		GMT [95% CI]		GMFR [95% CI]		SRR % [95% CI]		위약군	시험군	위약군	시험군	위약군	시험군	위약군	시험군	한국인	접종전	146	150	1193.92 [1019.05, 1398.80]	1363.86 [1161.44, 1601.56]	-	-	-	-	제29일	146	150	1200.98 [1020.94, 1412.78]	4905.62 [4140.93, 5811.53]	1.01 [0.91, 1.11]	3.60 [3.10, 4.18]	2.7 % [0.8, 6.9]	44.0 % [35.9, 52.3]	제181일	147	148	931.09 [803.12, 1079.45]	1795.14 [1555.23, 2072.06]	0.79 [0.72, 0.87]	1.31 [1.15, 1.50]	0.7 % [0.0, 3.8]	7.4 % [3.8, 12.9]	전체	접종전	340	1,531	1367.01	1423.31	-	-	-	-
RSV-A nAb	시기 (N)	시험대상자수 (명)		GMT [95% CI]		GMFR [95% CI]		SRR % [95% CI]																																																																																																																																				
		위약군	시험군	위약군	시험군	위약군	시험군	위약군	시험군																																																																																																																																			
한국인	접종전	147	149	1762.52 [1501.78, 2068.53]	1749.52 [1516.02, 2018.98]	-	-	-	-																																																																																																																																			
	제29일	147	150	1814.09 [1537.74, 2140.10]	11623.36 [9720.13, 13899.24]	1.03 [0.93, 1.14]	6.64 [5.65, 7.81]	2.0 % [0.4, 5.8]	71.1 % [63.2, 78.3]																																																																																																																																			
	제181일	147	148	1105.48 [953.90, 1281.16]	2546.12 [2178.10, 2976.30]	0.63 [0.56, 0.71]	1.46 [1.25, 1.71]	1.4 % [0.2, 4.8]	12.9 % [8.0, 19.4]																																																																																																																																			
전체	접종전	341	1,531	2399.60 [2133.97, 2698.30]	2554.42 [2416.85, 2699.82]	-	-	-	-																																																																																																																																			
	제29일	333	1,512	2414.38 [2154.15, 2706.04]	21275.64 [20,098.64, 22,521.58]	1.00 [0.95, 1.05]	8.34 [7.89, 8.81]	0.6 % [0.1, 2.2]	74.0 % [71.7, 76.2]																																																																																																																																			
	제181일	318	1,421	2113.18 [1874.78, 2381.90]	7083.80 [6678.47, 7513.73]	0.88 [0.82, 0.95]	2.80 [2.66, 2.96]	3.5 % [1.7, 6.1]	32.8 % [30.4, 35.3]																																																																																																																																			
RSV-B nAb	시기 (N)	시험대상자수 (명)		GMT [95% CI]		GMFR [95% CI]		SRR % [95% CI]																																																																																																																																				
		위약군	시험군	위약군	시험군	위약군	시험군	위약군	시험군																																																																																																																																			
한국인	접종전	146	150	1193.92 [1019.05, 1398.80]	1363.86 [1161.44, 1601.56]	-	-	-	-																																																																																																																																			
	제29일	146	150	1200.98 [1020.94, 1412.78]	4905.62 [4140.93, 5811.53]	1.01 [0.91, 1.11]	3.60 [3.10, 4.18]	2.7 % [0.8, 6.9]	44.0 % [35.9, 52.3]																																																																																																																																			
	제181일	147	148	931.09 [803.12, 1079.45]	1795.14 [1555.23, 2072.06]	0.79 [0.72, 0.87]	1.31 [1.15, 1.50]	0.7 % [0.0, 3.8]	7.4 % [3.8, 12.9]																																																																																																																																			
전체	접종전	340	1,531	1367.01	1423.31	-	-	-	-																																																																																																																																			

				[1218.56, 1533.53]	[1351.55, 1498.87]				
	제29일	333	1,510	1305.02 [1160.63, 1467.37]	7227.70 [6848.53, 7627.85]	0.96 [0.90, 1.03]	5.10 [4.86, 5.36]	1.5 % [0.5, 3.5]	56.5 % [54.0, 59.0]
	제181일	318	1,421	1124.39 [1003.63, 1259.68]	2795.30 [2651.30, 2947.13]	0.83 [0.77, 0.90]	1.99 [1.89, 2.08]	3.2 % [1.5, 5.7]	19.9 % [17.8, 22.0]
RSV-B Neutralizing Antibody Titer (IU/ml) (LLOQ: 10, ULOQ: 112476) GMT = Geometric Mean Titer, GMFR = GM Fold-Rise, SRR = Seroresponse at a participant level is defined as a change from below the LLOQ to equal or above 4 x LLOQ, or at least a 4-fold increase if baseline is equal to or above the LLOQ. data cut off 2024.03.08									
< RSV Pre-F 결합 IgG 항체 면역반응 - PPI set > mRNA-1345 50 μ g군에서 기저치 대비 제29일 시점에 관찰된 GMFR는 pivotal 전체 모집단에서 7.7, 한국인에서 6.4									
	시기 (N)	시험대상자수 (명)		GMC [95% CI]		GMFR [95% CI]		SRR % [95% CI]	
		위약군	시험군	위약군	시험군	위약군	시험군	위약군	시험군
한국인	접종전	147	150	8152.06 [7387.25, 8996.05]	8699.23 [7896.16, 9583.98]	-	-	-	-
	제29일	147	150	8386.58 [7529.06, 9341.78]	55602.46 [49810.21, 62068.28]	1.03 [0.97, 1.09]	6.39 [5.70, 7.16]	1.4 % [0.2, 4.8]	74.7 % [66.9, 81.4]
	제181일	147	149	8408.67 [7490.24, 9439.72]	23555.87 [21190.40, 26185.40]	1.03 [0.98, 1.09]	2.71 [2.45, 3.00]	1.4% [0.2, 4.8]	26.2% [19.3, 34.0]
전체	접종전	341	1,530	10173.69 [9367.52, 11,049.24]	10724.40 [10309.69, 11155.79]	-	-	-	-
	제29일	334	1,512	10047.87 [9249.62, 10915.01]	81935.28 [78693.31, 85310.82]	0.99 [0.96, 1.01]	7.65 [7.33, 7.98]	0.3 % [0.0, 1.7]	79.2 % [77.0, 81.2]
	제181일	318	1,423	11510.76 [10598.81, 12501.17]	36210.07 [34871.19, 37600.36]	1.13 [1.08, 1.18]	3.44 [3.31, 3.57]	1.9 % [0.7, 4.1]	37.4 % [34.9, 40.0]
RSV Pre-F IgG Antibody (AU/ml) (LLOQ: 35, ULOQ: 580553) GMC = Geometric Mean Concentration, GMFR = GM Fold-Rise, SRR = Seroresponse at a participant level is defined as a change from below the LLOQ to equal or above 4 x LLOQ, or at least a 4-fold increase if baseline is equal to or above the LLOQ. data cut off 2024.03.08									
CMI	mRNA-1345-P301 임상시험에서는 세포성 매개 면역반응이 평가되지 않았음								
안전성 (한국인)	한국인에서 mRNA-1345 백신의 1회 투여 후 반응원형 및 안전성 자료는 임상적으로 허용 가능한 전체 안전성 프로파일을 보여주었음. - mRNA-1345 P301 전체 시험대상자 및 한국인 시험대상자에서 임상시험용의약품 1회 투여 후, mRNA-1345 50 μ g 투여군의 예측된 약물이상반응의 발생률이 위약군에 비해 더 높게 관찰되었음 - 한국인에서 예측된(solicited) 약물이상반응은 대부분 경증~중등증으로, 투여 후 중앙값 2일(범위 1일~7일) 이내에 시작되어 발현 후 중앙값 2일(범위 1일~13일) 이내에 회복되었음. 예측된 약물이상반응 mRNA-1345 50 μ g 투여군에서 75%, 위약군에서 43%이었으며, 중증도 3등급 이상의 약물이상반응을 보고한 시험대상자는 mRNA-1345 50 μ g 투여군에서 9%, 위약군에서 5%이었음. 전체 시험대상자에서 예측된 약물이상반응은 대부분 경증~중등증으로 접종 후 중앙값 2일(범위 1일~7일) 이내에 시작되어 발현 후 중앙값 2일(범위 1일~478일) 이내에 회복되었음. 예측된 약물이상반응 mRNA-1345 50 μ g 투여군에서 68%, 위약군에서 39%이었으며, 중증도 3등급 이상의 약물이상반응을 보고한 시험대상자는 mRNA-1345 50 μ g 투여군에서 6%, 위약군에서 4%이었음. - 예측된 약물이상반응 보고율은 전반적으로 전체 시험대상자에 비해 한국인 시험대상자에서 위약군 및 mRNA-1345 50 μ g군 모두 더 높은 경향이 있었음 - 한국인 mRNA-1345 50 μ g 투여군에서 10% 이상 보고된 예측된 약물이상반응은 주사부위 통증(63%), 피로(46%), 근육통(39%), 두통(31%), 주사부위 액와(겨드랑이) 종창 또는 압통(29%), 관절통(27%), 오한(18%)이었음. mRNA-1345 P301 전체 시험대상자 mRNA-1345 50 μ g 투여군에서 10% 이상 보고된 예측된 약물이상반응은 주사부위 통증(56%), 피로(31%), 두통(27%), 근육통(26%), 관절통(22%), 주사부위 액와(겨드랑이) 종창 또는 압통(15%), 오한(12%)이었음 - 한국인 시험대상자에서 투여후 28일 내 발생한 예측하지 못한(unsolicited) 이상사례는 위약군 12.0%(18/150), mRNA-1345 50 μ g 투여군 12.7%(19/150)이었으며, 28일 내 발생한 예측하지 못한(unsolicited) 약물이상반응은 위약군 4.0%(6/150), mRNA-1345 50 μ g 투여군 4.0%(6/150)으로 군간 균형을 이루었음 - 한국인 시험대상자에서 투여후 DCO(2024.03.08.)까지 특별관심이상사례(AESI), 치명적인 SAE 및 임상시험용의약품 투여와 관련된 SAE는 발생하지 않았음								

- 한국인 시험대상자에서 투여후 DCO(2024.03.08.)까지 임상시험용의약품 투여와 관련되지 않은 SAE는 위약군 2.7%(4/150), mRNA-1345 50 μ g 투여군 2.7%(4/150)으로 군간 균형을 이루었음
- 현재까지 가용한 자료를 바탕으로 평가된 mRNA-1345 50 μ g 단회 근육주사의 전반적인 안전성 프로파일은 한국인 시험대상자 mRNA-1345 P301 전체 시험대상자 간에 유사함

< 예측된 약물이상반응 >

- 한국인 시험대상자의 예측된 약물이상반응은 대부분 경증~중등증으로 접종 후 중앙값 2일(범위 1일~7일) 이내에 시작되어 발현 후 중앙값 2일(범위 1일~13일) 이내에 회복되었음
- mRNA-1345 시험대상자의 예측된 약물이상반응은 대부분 경증~중등증으로 접종 후 중앙값 2일(범위 1일~7일) 이내에 시작되어 발현 후 중앙값 2일(범위 1일~478일) 이내에 회복되었음

Solicited safety set		mRNA-1345-P301		한국인	
		위약 N=18,233 n/N1 (%)	mRNA-1345 50 μ g N=18,298 n/N1 (%)	위약 N=150 n/N1 (%)	mRNA-1345 50 μ g N=150 n/N1 (%)
백신 접종 후 7일내 발생 예측된(solicited) ADR					
전체		7,030/18,233 (38.6)	12,474/18,298 (68.2)	64/150 (42.7)	112/150 (74.7)
≥Grade 3		727/18,233 (4.0)	1,123/18,298 (6.1)	8/150 (5.3)	14/150 (9.3)
국소 (주사 부위)	전체	2,965/18,229 (16.3)	10,671/18,295 (58.3)	34/150 (22.7)	99/150 (66.0)
	≥Grade 3	313/18,229 (1.7)	566/18,295 (3.1)	5/150 (3.3)	8/150 (5.3)
통증	전체	2,523/18,229 (13.8)	10,239/18,294 (56.0)	30/150 (20.0)	95/150 (63.3)
	≥Grade 3	195/18,229 (1.1)	311/18,294 (1.7)	1/150 (0.7)	4/150 (2.7)
홍반	전체	104/18,228 (0.6)	365/18,292 (2.0)	1/150 (0.7)	5/150 (3.3)
	≥Grade 3	0	0	1/150 (0.7)	3/150 (2.0)
종창	전체	60/18,228 (0.3)	679/18,293 (3.7)	0/150	7/150 (4.7)
	≥Grade 3	18/18,228 (<0.1)	156/18,293 (0.9)	0/150	0/150
액와 (거드랑이) 종창 또는 압통	전체	1,126/18,228 (6.2)	2,798/18,292 (15.3)	23/150 (15.3)	43/150 (28.7)
	≥Grade 3	119/18,228 (0.7)	139/18,292 (0.8)	3/150 (2.0)	1/150 (0.7)
전신	전체	6,007/18,232 (32.9)	8,688/18,295 (47.5)	51/150 (34.0)	84/150 (56.0)
	≥Grade 3	514/18,232 (2.8)	724/18,295 (4.0)	3/150 (2.0)	9/150 (6.0)
발열	전체	239/18,227 (1.3)	503/18,284 (2.8)	3/150 (2.0)	6/150 (4.0)
	≥Grade 3	70/18,227 (0.4)	113/18,284 (0.6)	1/150 (0.7)	3/150 (2.0)
두통	전체	3,429/18,228 (18.8)	4,897/18,291 (26.8)	27/150 (18.0)	46/150 (30.7)
	≥Grade 3	207/18,228 (1.1)	278/18,291 (1.5)	0	2/150 (1.3)
피로	전체	3,654/18,228 (20.0)	5,646/18,291 (30.9)	38/150 (25.3)	69/150 (46.0)
	≥Grade 3	217/18,228 (1.2)	316/18,291 (1.7)	0/150	3/150 (2.0)
근육통	전체	2,637/18,228 (14.5)	4,703/18,291 (25.7)	30/150 (20.0)	58/150 (38.7)
	≥Grade 3	154/18,228 (0.8)	262/18,291 (1.4)	1/150 (0.7)	5/150 (3.3)
관절통	전체	2,566/18,227 (14.1)	3,983/18,291 (21.8)	27/150 (18.0)	40/150 (26.7)
	≥Grade 3	134/18,227 (0.7)	202/18,291 (1.1)	1/150 (0.7)	2/150 (1.3)
오심/ 구토	전체	952/18,227 (5.2)	1,279/18,291 (7.0)	4/150 (2.7)	7/150 (4.7)
	≥Grade 3	74/18,227 (0.4)	80/18,291 (0.4)	0/150	0/150
오한	전체	1,238/18,227 (6.8)	2,135/18,291 (11.7)	13/150 (8.7)	27/150 (18.0)
	≥Grade 3	78/18,227 (0.4)	111/18,291 (0.6)	0/150	1/150 (0.7)

N1 = number of exposed participants who submitted any data for the event.
data cut off 2024.03.08

< 안전성 결과 요약 >

safety set	mRNA-1345-P301		한국인	
	위약 N=18,316 n (%)	mRNA-1345 50 µg N=18,369 n (%)	위약 N=150 n (%)	mRNA-1345 50 µg N=150 n (%)
접종 후 7일내 발생한 예측되지 않은(Unsolicited) 이상사례				
Any	1,475 (8.1)	1,782 (9.7)	8 (5.3)	10 (6.7)
SAEs	26 (0.1)	27 (0.1)	0	1 ¹⁾ (0.7)
Fatal	1 (<0.1)	0	0	0
MAAEs	445 (2.4)	487 (2.7)	2 (1.3)	2 (1.3)
Leading to study discontinuation	77 (0.4)	73 (0.4)	0	0
Severe/ ≥Grade 3	77 (0.4)	73 (0.4)	0	2 (1.3)
Non-SAEs	1,449 (7.9)	1,755 (9.6)	8 (5.3)	9 (6.0)
Any AESI	2 (<0.1)	1 (<0.1)	0	0
접종 후 7일내 발생한 IP 투여와 관련된 Unsolicited ADRs				
Any	787 (4.3)	1,025 (5.6)	6 (4.0)	6 (4.0)
SAEs	2 (<0.1)	3 (<0.1)	0	0
Fatal	0	0	0	0
MAAEs	44 (0.2)	57 (0.3)	0	0
Leading to study discontinuation	0	0	0	0
Severe/ ≥Grade 3	53 (0.3)	54 (0.3)	0	1 (0.7)
Non-SAEs	785 (4.3)	1,022 (5.6)	6 (4.0)	6 (4.0)
Any AESI	1 (<0.1)	1 (<0.1)	0	0
접종 후 28일내 발생한 Unsolicited AEs				
Any	3,467 (18.9)	3,823 (20.8)	18 (12.0)	19 (12.7)
SAEs	114 (0.6)	126 (0.7)	0	1 (0.7)
Fatal	6 (<0.1)	2 (<0.1)	0	0
MAAEs	1,587 (8.7)	1,664 (9.1)	6 (4.0)	7 (4.7)
Leading to study discontinuation	11 (<0.1)	2 (<0.1)	0	0
Severe/ ≥Grade 3	138 (0.8)	138 (0.8)	0	2 ²⁾ (1.3)
Non-SAEs	3,353 (18.3)	3,697 (20.1)	18 (12.0)	18 (12.0)
Any AESI	9 (<0.1)	3 (<0.1)	0	0
접종 후 28일내 발생한 IP 투여와 관련된 Unsolicited ADRs				
Any	807 (4.4)	1,050 (5.7)	6 (4.0)	6 (4.0)
SAEs	2 (<0.1)	4 (<0.1)	0	0
Fatal	0	0	0	0
MAAEs	51 (0.3)	67 (0.4)	0	0
Leading to study discontinuation	0	0	0	0
Severe/ ≥Grade 3	53 (0.3)	54 (0.3)	0	1 (0.7)
Non-SAEs	805 (4.4)	1,046 (5.7)	6 (4.0)	6 (4.0)
Any AESI	2 (<0.1)	1 (<0.1)	0	0
백신 접종 후 DCO(2024.03.08.)까지 발생한 Unsolicited AEs				
SAEs	2,298 (12.5)	2,296 (12.5)	4 (2.7)	4 ³⁾ (2.7)
Fatal	223 (1.2)	211 (1.1)	0	0
MAAEs	10,227 (55.8)	10,476 (57.0)	26 (17.3)	31 (20.7)
Leading to study discontinuation	256 (1.4)	233 (1.3)	1 (0.7)	0
Any AESI	115 (0.6)	102 (0.6)	0	0
백신 접종 후 DCO(2024.03.08.)까지 발생한 IP 투여와 관련된 Unsolicited ADRs				
SAEs	4 (<0.1)	5 (<0.1)	0	0
Fatal	0	0	0	0

safety set	mRNA-1345-P301		한국인	
	위약 N=18,316 n (%)	mRNA-1345 50 µg N=18,369 n (%)	위약 N=150 n (%)	mRNA-1345 50 µg N=150 n (%)
MAAEs	58 (0.3)	78 (0.4)	0	0
Leading to study discontinuation	0	0	0	0
Any AESI	2 (<0.1)	3 (<0.1)	0	0

1) 한국인에서 7일 이내에 보고된 SAEs 1건은 63세 여성에서 접종 후 제1일차에 발생한 위 용종(gastric polyp)으로 제140일차에 회복되었음. 시험자가 IP와 관련되지 않은 SAEs로 보고하였음
2) 한국인에서 28일 내 보고된 중증도 3등급 이상의 Unsolicited AEs는 총 2건으로, IP와 관련되지 않은 위 용종(gastric polyp)과 IP와 관련된 것으로 보고된 근육통/관절통이 있음
3) 한국인에서 DCO까지 보고된 SAEs: 모두 IP와 관련되지 않은 SAEs로 보고됨

6.6.1. 가교평가에 대한 심사자의견

- 한국인 시험대상자의 경우, RSV LRTD 증례가 없었기 때문에 VE에 대한 결론을 내릴 수 없었으나, 한국인 시험대상자와 mRNA-1345-P301 전체 시험대상자의 면역원성 하위군 모두 mRNA-1345 50µg 투여군에서 1차 투여 후 1개월(제29일) 시점에 RSV-A 및 RSV-B 중화항체 GMT 및 RSV Pre-F IgG GMC가 백신 접종 전 기저치 대비 증가하는 체액성 면역 반응을 보였음. RSV-A 중화항체 및 RSV Pre-F IgG 결합항체에 대한 혈청반응율(SRR; 백신 접종 전 대비 백신 접종 후 1개월(제29일)까지의 항체가가 4배 이상 증가한 시험대상자 비율)은 한국인 시험대상자와 mRNA- 1345-P301 전체 시험대상자의 면역원성 하위군 간 유사한 경향을 보였음. 또한, 한국인에서 mRNA-1345 백신의 1회 투여 후 반응원성 및 안전성 자료는 임상적으로 허용 가능한 전체 안전성 프로파일을 보여주었음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 유효성 임상시험(mRNA-1345 P301; 60세 이상 성인) 및 면역원성 임상시험(mRNA-1345 P303; RSV 하기도질환의 위험이 높은 18세 이상 60세 미만 성인)에서 사전에 정의한 일차 평가 변수 기준을 충족하였고, 이 임상시험에 기반하여 신청 효능·효과 및 용법·용량은 타당함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 60세 이상 성인에서 RSV-LRTD의 예방: 미국(2024.05.31.), 유럽(2024.08.22.), 캐나다(2024.11.06.), 영국(2025.02.27.), 호주(2025.03.28.), 일본(2025.05.19.) 최초 허가 [MRESVIA is indicated for active immunization for the prevention of lower respiratory tract disease (LRTD) caused by respiratory syncytial virus (RSV) in individuals 60 years of age and older.]
- 18세 이상 60세 미만 RSV로 인한 LRTD에 대한 위험이 높은 사람에 대한 적응증도 미국, 유럽에서 허가됨 [MRESVIA is indicated for active immunization for the prevention of lower respiratory tract disease (LRTD) caused by respiratory syncytial virus (RSV) in individuals 18 through 59 years of age who are at increased risk for LRTD caused by RSV.]

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내에 적응증 유사제품은 (주)글락소스미스클라인社, “아렉스비주[호흡기세포융합바이러스백신(유전자재조합)]”가 있음(국내 최초 허가 2024.12.24.)

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	모더나코리아(주)	허가일	2025.12.18.
제품명	엠레스비아프리필드시린지(호흡기 세포융합바이러스 mRNA 백신)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v1.0(2025.11.19.)
주성분 및 함량	호흡기세포융합바이러스 F 당단백질 발현 메신저 리보핵산(숙주: DIG315, 벡터: PL-029735) 0.05 밀리그램		
효능·효과	다음에서의 호흡기세포융합바이러스(RSV; Respiratory Syncytial Virus)로 인한 하기도 질환(LRTD)의 예방 - 60세 이상 성인 - 18세 이상 60세 미만의 성인 중 RSV로 인한 LRTD의 위험이 높은 사람		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
-	-	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
·심근염/심장막염	·일반적인 의약품 감시 활동 ·추가적인 의약품 감시 활동	·첨부문서(안)
3. 중요한 부족정보		
·다른 백신과의 병용투여 ·면역이 저하된 자에서의 사용	·일반적인 의약품 감시 활동 ·추가적인 의약품 감시 활동	·첨부문서(안)
·자가면역 또는 염증성 질환을 가진 환자에서의 사용 ·장기 안전성	·일반적인 의약품 감시 활동 ·추가적인 의약품 감시 활동	-
·임부에서의 사용	·일반적인 의약품 감시 활동 ·추가적인 의약품 감시 활동	·첨부문서(안)

※ 경고항: 없음