의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2024.06.19.</td><td>접수번호</td><td>20240117897</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국화이자제약(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">코미나티제이엔원주(브레토바메란)(사스코로나바이러스-2 mRNA 백신)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">사스 코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(브레토바메란)(숙주: DH10B, 벡터: pVV-02106)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형: 용액주사제
함량: 1 바이알(2.25 밀리리터) 중
사스 코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(브레토바메란)(숙주: DH10B, 벡터: pVV-02106) 225 마이크로그램</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2024.08.30.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">유럽 변경허가('24.7.3.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오의약품정책과(바이오허가TF)</td><td>허가담당자</td><td>정모아 주무관, 이내리 연구관, 박현정 팀장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>신속심사과
백신검정과
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 엄소영 주무관, 정주연 연구관, 박재현 과장
(기시) 박혜원 주무관, 김용국 전문관, 김지현 연구관, 박재현 과장
(시험법) 조미란 주무관, 안준익 연구관, 손경희 과장
(RMP) 안새롬 심사원, 김영림 연구관, 안광수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP
담당자</td><td>이광배 심사원, 문성은 사무관, 안광수 과장</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

12세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나19의 예방

○ 용법·용량

1. 투여일정 및 용량 이 약은 12세 이상에서 이전 COVID-19 백신접종과 상관없이 근육주사로 0.3 mL을 1회 투여한다. 이전에 COVID-19 백신을 접종 받은 경우, 가장 최근 COVID-19 백신 접종 후 최소 3개월 이후에 이 약을 투여해야 한다. 2. 투여방법 이 약은 근육주사로 투여한다. 사용 전에 희석해서는 안 된다. 가급적 위팔 삼각근에 투여한다. 이 약에는 0.3 mL씩 6 회 용량이 들어있다. 1개의 바이알에서 6회 용량을 취하기 위해서는 최소잔여형 주사기 및 주사바늘을 사용해야 한다. 최소잔여형 주사기와 주사바늘 조합제품의 잔류량은 35마이크로리터 이하여야 한다. 표준 주사기와 주사바늘을 사용하는 경우 1개의 바이알에서 6회째 용량을 취하지 못할 수 있다. 주사기 및 주사바늘의 종류와 관계없이, - 각 1회 용량에는 이 약 0.3 mL가 포함되어야 한다. - 바이알에 남아있는 백신의 양이 0.3 mL가 안 되는 경우에는 바이알과 내용물을 폐기해야 한다. - 여러 바이알에 남아있는 백신을 모아서 사용해서는 안 된다. 이 약은 혈관내, 피하 또는 피내 주사해서는 안 된다. 동일한 주사기로 다른 백신 또는 약물과 혼합해서 사용해서는 안 된다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 이 약의 주성분 또는 구성성분에 과민증이 있는 자 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 1) 급성 중증 열성 질환이 있는 자(급성 중증 열성질환 또는 급성감염이 있는 경우, 백신접종을 연기해야 한다. 경미한 감염 또는 미열로 접종을 연기할 필요는 없다) 2) 항응고제를 투여중이거나, 혈소판감소증 또는 기타 혈액응고장애(예, 혈우병)가 있는 환자 (근육주사 시 출혈 또는 멍이 있을 수 있으므로 주의하여 투여하여야 한다)

3. 약물이상반응

이 약의 안전성은 이전 코미나티 백신들의 안전성 자료에서 추론된다.

1) 코미나티주(30 마이크로그램) - 기초접종 (2회 접종)

(1) 16세 이상

시험 2(C4591001)에서는 16세 이상 참가자 총 22,026명이 코미나티주를 최소 1회 이상 투여받았으며, 총 22,021명이 위약을 투여받았다 (16－17세는 백신군 138명, 위약군145명 포함). 16세 이상 참가자 총 20,519명이 코미나티주 2회 용량을 투여받았다.

시험 2의 2021년 3월 13일까지 자료분석시점에서, 참가자의 눈가림 해제일까지의 위약대조 눈가림 추적관찰 기간 동안 16세 이상의 참가자 총 25,651명(58.2%: 백신군13,031명, 위약군 12,620명)이 2차 접종 후 4개월 이상 추적관찰되었다. 여기에는 16세－55세 참가자 총 15,111명(백신군 7,704명, 위약군 7,407명)과 56세 이상 참가자 총 10,540명(백신군 5,327명, 위약군 5,213명)이 포함되었다.

2회접종 후 16세 이상 참가자에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 주사부위 통증(>80%), 피로(>60%), 두통(>50%), 근육통(>40%), 오한(>30%), 관절통(>20%), 발열 및 주사부위 부종(각 >10%)이었으며, 대부분 경증 또는 중등증이었고 대체로 백신투여 후 수일내에 소실되었다. 이러한 반응원성은 연령이 높을 수록 다소 낮은 빈도로 보고되었다.

(2) 12－15세

시험 2의 장기 안전성 추적관찰 분석에서, 12－15세 참가자는 총 2,260명이었다(백신군 1,131명 및 위약군 1,129명). 이 중 1,559명(백신군 786명 및 위약군 773명)은 코미나티주 2차 투여 후 4개월 이상 추적관찰되었다.

12－15세에서의 전반적 안전성 프로파일은 16세 이상 참가자와 유사하였다. 2회접종 후 12－15세에서 가장 빈번한 이상반응은 주사부위 통증(> 90%), 피로 및 두통(각 > 70%), 근육통 및 오한(각 > 40 %), 관절통 및 발열(각 > 20 %)이었다.

2) 코미나티주(30 마이크로그램) - 추가접종(3차 투여)

(1) 12세 이상

코미나티주의 추가접종에 대한 안전성은 시험 2하위군으로, 기존의 코미나티주로 기초접종(2회 투여)을 완료한 약 6개월 후(범위: 4.8-8.0개월) 코미나티주로 추가접종을 받은 18세－55세 참가자 306명에 대해 평가되었다. 가장 빈번한 이상반응은 주사부위 통증(>80%), 피로(>60%), 두통(>40%), 근육통(>30%), 관절통 및 오한(각 >20%)이었다.

위약 대조 추가접종 시험인 시험 4(C4591031 Sub A)에서, 시험 2에서 모집된 16세 이상 참가자가 코미나티주 2차 투여의 최소 6개월 후 코미나티주(5,081명) 또는 위약(5,044 명)으로 추가접종을 받았다. 추가접종 후 2021년 10월 5일까지 추가접종을 받은 참가자의 추적관찰 기간 중앙값은 2.8개월이었다. 추가접종에서 전반적인 안전성 프로파일은 2차 접종에서와 유사했다.

시험 2의 또 다른 하위군에서, 코미나티주(30 마이크로그램) 2회 투여를 완료한 12－15세 청소년 825명이 2차 투여의 약 11.2개월(범위: 6.3－20.1개월)후에 코미나티주(30 마이크로그램)를 추가접종 받았다. 전반적으로, 마감일(2022년 11월 3일)까지 자료를 기준으로 추가접종을 받은 참가자의 평균 추적관찰기간은 9.5개월(범위: 1.5－10.7개월)이었다. 코미나티주(30 마이크로그램)의 새로운 이상반응은 확인되지 않았다.

3) 승인된 다른 COVID-19 백신으로 기초접종 후의 추가 접종

문헌에 따르면 독립된 5개의 연구에서, 승인된 다른 COVID-19 백신으로 기초접종한 후 코미나티주를 추가 접종했을 때(이종 추가접종) 새로운 안전성 문제가 확인되지 않았다.

재조합 단백 기반 COVID-19 백신과의 호환성에 대한 자료는 없다.

4) 오미크론 대응 백신

12세이상 - 코미나티바이밸런트주(토지나메란, 팜토지나메란)의 추가접종(4차 투여)
시험 5(C4591044)의 하위군에서 12-17세 참가자 107명, 18-55세 참가자 313명, 그리고 56세 이상 참가자 306명에게 코미나티주 3차접종을 완료한 후 5.4-16.9개월 기간에 코미나티바이밸런트주(토지나메란, 팜토지나메란)를 추가접종(4차 투여)하였다. 코미나티바이밸런트주(토지나메란, 팜토지나메란)를 추가접종(4차 투여)한 참가자는 최소 1.5개월의 추적관찰기간 중앙값을 가졌다.
코미나티바이밸런트주(토지나메란, 팜토지나메란) 추가접종(4차 투여)의 전반적인 안전성 프로파일은 3회접종 후 관찰된 것과 유사했다. 12세이상 참가자에서 가장 빈번한 이상반응은 주사부위 통증(>60%), 피로(>50%), 두통(> 40%), 근육통(> 20%), 오한(>10%) 및 관절통(>10%)이었다.
5) 이상반응 요약표
12세 이상을 대상으로 한 코미나티주와 코미나티바이밸런트주(토지나메란, 팜토지나메란)의 임상시험에서의 이상반응은 다음과 같다.
빈도정의: 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100, 이고 <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000, 이고 <1/100), 드물게(≥1/10,000, 이고 <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000), 빈도불명(이용가능한 자료로부터 추정할 수 없음).
표 1: 12세 이상을 대상으로 한 코미나티주 및 코미나티바이밸런트주(토지나메란, 팜토지나메란)의 임상시험에서의 이상반응

기관계	매우 흔하게 (≥ 1/10)	흔하게 (≥ 1/100 - < 1/10)	흔하지 않게 (≥ 1/1,000 - < 1/100)	드물게 (≥ 1/10,000 - < 1/1,000)	매우 드물게 (< 1/10,000)	빈도 불명 (기존의 자료로 평가할 수 없음)
혈액 및 림프계			림프절병증[a]			
면역계			과민반응(예: 발진, 가려움, 두드러기[b], 혈관부종[b])			아나필락시스
대사 및 영양			식욕감퇴			
정신			불면증			
신경계	두통		어지러움, 기면	급성 말초 안면마비[c]		
위장관	설사	오심, 구토	상복부통증			
호흡기, 흉부 및 종격			구인두통증, 코막힘			
피부 및 피하 조직			발진, 다한증, 야간발한			
근골격계 및 결합조직	관절통, 근육통		사지 통증[d] 등허리통증, 근골격경직			
생식계 및 유방						과다월경출혈[f]
전신 및 투여부위	주사부위 통증, 피로, 오한, 발열[e], 주사부위 종창	주사부위 발적, 통증	무력증, 권태, 주사부위 가려움, 주사부위 온감, 주사부위 부종, 주사부위 홍반, 독감유사증상			

a. 시험 4에서 추가접종을 받은 참가자에서 2회 투여 참가자보다 더 높은 빈도의 림프절비대(2.8% vs. 0.4%)가 관찰되었다.
b. 두드러기 및 혈관부종의 빈도범주는 '드물게'였다.
c.2020년 11월 14일까지 임상시험 안전성 추적관찰 기간 동안, 백신 투여군 4명에서 급성 말초 안면마비(또는 마비)가 보고되었다. 해당 사례는 1차 투여 후 37일차(참가자가 2차 투여를 받지 않았음)와 2차 투여 후 3, 9, 48일차에 발생했다. 위약군에서는 급성 말초 안면마비(또는 마비) 사례가 보고되지 않았다.
d. 예방접종을 받은 팔을 말한다.
e. 발열은 1차 투여에 비해 2차 투여 후 더 높은 빈도로 관찰되었다.
f. 대부분의 사례는 중대하지 않으며 일시적인 것으로 나타났다.
6) 시판 후 안전성 자료
시판 후 다음과 같은 이상반응이 보고되었다.
심혈관계 질환 : 심근염 및 심장막염(매우 드물게)
전신 및 투여부위 병태: 접종을 받은 사지의 광범위한 종창, 얼굴종창*
* 피부과 필러주사 이력이 있는 백신 접종자의 얼굴종창이 시판후에 보고되었다.
신경계 : 감각이상, 감각저하(빈도불명), 어지러움
피부 및 피하 조직 : 다형 홍반

4. 일반적 주의
1) 과민증 및 아나필락시스: 아나필락시스 사례가 보고되었다. 아나필락시스를 포함한 중증 과민반응을 경험한 과거력이 있는 경우 백신 투여 후 면밀한 모니터링이 요구된다. 백신투여 후 아나필락시스 반응이 나타나는 경우 적절한 의학적 치료 및 조치가 즉시 이루어질 수 있도록 준비해야 한다. 백신투여 후 최소 15분간 면밀히 관찰한다. 코미나티주의 이전 투여에서 아나필락시스를 경험한 사람에게 투여해서는 안 된다.
2) 심근염 및 심장막염: 코미나티주 투여 후 매우 드물게 심근염 및 심장막염 사례가 보고되었다. 이러한 사례는 일반적으로 젊은 남성에게 더 자주 발생했으며, 주로 투여 후 14일 이내에, 그리고 두 번째 백신 투여 후 더 자주 발생했다. 백신 투여 후 발생한 심근염 및 심장막염의 경과는 일반적인 심근염 또는 심장막염과 다르지 않다.
보건의료전문가는 백신 접종자의 심근염 및 심장막염 징후와 증상에 주의를 기울여야 한다. 백신 접종자, 부모, 간병인 등은 이 약 투여 후 (급성 및 지속성) 흉통, 숨참 또는 두근거림과 같은 심근염 또는 심장막염을 나타내는 증상이 있으면 즉시 진료를 받도록 해야 한다.
보건의료전문가는 이 상태를 진단하고 치료하기 위해 관련 지침을 참조하거나 전문가와 상의해야 한다. 코미나티주(30 마이크로그램) 및 이 약의 3차 또는 4차 접종 후 심근염의 위험은 아직 규명되지 않았다.
3) 불안관련 반응:백신 투여 과정 자체에 대한 심인성 반응으로, 혈관미주신경 반응(실신), 과호흡 또는 스트레스 관련 반응(어지러움, 두근거림, 심박수 증가, 혈압 변화, 숨가쁨, 저린감각, 발한)을 포함한 불안관련 반응이 발생할 수 있다. 스트레스 관련 반응은 일시적이며, 특별한 치료없이 해소된다. 백신을 투여받는 사람은 증상을 의료전문가에게 알려야 하며, 실신으로 인한 부상을 방지하기 위해 주의가 필요하다.
4) 면역기능이 저하된 사람: 면역억제 요법중인 경우를 포함하여 면역기능이 저하된 사람에서 백신의 유효성 및 안전성은 평가되지 않았다. 면역기능이 저하된 사람에서는 이 약의 유효성이 더 낮을 수 있다.

중증 면역저하자에서의 3차 투여에 대한 근거는, 고형장기를 이식 받은 사람에게 추가접종시 항체 증가에 대한 제한된 문헌 사례를 기반으로 한다.
5) 예방지속기간: 백신의 예방지속기간은 아직 알 수 없다. 진행중인 임상시험에서 평가중이다.
6) 백신 예방효과의 한계: 다른 백신과 마찬가지로, 이 약은 모든 백신 접종자에서 예방효과를 나타내는 것은 아니다. 백신 2차 투여 후 7일까지는 완전한 예방 효과가 나타나지 않을 수 있다.
7) 운전 및 기계사용 능력에 미치는 영향: 이 약은 운전 및 기계사용 능력에 거의 영향을 미치지 않는다. 그러나, '3. 약물이상반응'항에 기재된 일부 증상에 의해 운전 또는 기계사용 능력에 일시적으로 영향을 미칠 수 있다.

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

6. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부
이 약의 임부 투여에 대한 자료는 없다.
임부에 대한 코미나티주의 사용 경험은 제한적이다. 동물 시험에서 임신, 배태자 발달, 분만 또는 출생후 발달과 관련하여 직접적 또는 간접적 유해영향이 나타나지 않았다. 임신 중 이 약의 투여는 모체 및 태아에 대한 잠재적 유익성이 잠재적 위험을 상회하는 경우에만 고려되어야 한다.
2) 수유부
이 약의 모유 수유 중 투여에 대한 자료는 없다. 코미나티주가 모유로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않다.
3) 수태능
동물 시험에서 생식독성과 관련된 직접적 또는 간접적 유해영향이 나타나지 않았다.

7. 소아에 대한 투여
6개월이상 유아에서 - 11세까지 소아를 위한 소아용 제품이 있다. 자세한 내용은 해당 제품의 허가사항을 참조한다.
6개월 미만 영유아에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여
65세 이상의 고령자에서 용량조절은 필요하지 않다.

9. 과량투여시의 처치
코미나티주의 임상시험에서 주사제 희석오류로 인해 참가자 52명이 58마이크로그램을 투여받았으며 이들 대상자에서 반응원성 또는 이상사례가 증가되었다는 보고는 없었다.
과량투여가 발생한 경우, 생명기능을 모니터링하며 증상에 따라 적절히 치료해야 한다.

10. 적용상의 주의
이 약은 다회투여용 바이알(multidose vial)이다. 희석하지 않고 사용하는 제품으로 1개의 바이알(2.25 mL)에는 회당 0.3 mL씩 6회 용량이 들어있다. 1회 용량(0.3 mL)에는 브레토바메란(30 마이크로그램)의 코로나19 mRNA 백신(지질 나노입자에 삽입된 형태)이 들어있다. 주사액의 무균성을 보장하기 위해, 이 약은 전문의료진이 무균조작(aseptic technique)을 통해 준비해야 한다.

1) 제품 확인
• 이 약은 바이알에 회색 플라스틱 뚜껑과 회색 테두리 라벨이 있고, 제품명에 'Comirnaty JN.1 Injection'가 기재되었는지 확인한다.
• 바이알 라벨에서 단회투여용 바이알인지 또는 다회투여용 바이알인지 확인하고, 취급시 아래의 지침을 따른다.
• 바이알에 회색 플라스틱 뚜껑과 회색 테두리가 있지만, 라벨에 다른 제품명이 있는 경우 해당 제품의 허가사항을 참조한다.
2) 사용 전 취급
• 다회투여 바이알을 냉동보관한 경우 사용 전에 해동해야 한다. 냉동 바이알은 해동을 위해 2°C~8°C 로 옮겨야 한다.사용 전에 바이알이 완전하게 해동되었는지 확인한다.
- 10개 다회투여용 바이알 팩은 해동하는 데 6시간이 소요될 수 있다
• 바이알을 2°C~8°C 보관소로 옮길 때, 외부포장의 유효기간을 업데이트한다.
• 개봉하지 않은 바이알은 외부포장에 기재된 유효기간 내에서 2°C~8°C에서 최대 10주 동안 보관할 수 있다.
• 각각의 냉동 바이알을 최대 30°C 온도에서 30분간 해동할 수 있다.
• 사용 전에, 개봉하지 않은 바이알은 최대 30°C 에서 최대 12시간 동안 보관할 수 있다. 해동한 바이알은 실내조명 조건에서 취급할 수 있다.
• 사용 전에 바이알을 10회 부드럽게 뒤집어 혼합하고 흔들지 않는다.
• 혼합 전에, 해동한 분산액은 흰색에서 미백색의 불투명한 무정형 입자가 포함되어 있을 수 있다.
• 혼합 후에는 흰색에서 미백색의 분산액으로 미립자가 보이지 않아야 한다. 미립자가 있거나 변색이 보이는 경우 백신을 투여해서는 안 된다.
3) 이 약의 개별 0.3 mL 용량 조제
이 약 다회투여 바이알에는 0.3 mL씩 6회 용량이 들어있다.
• 무균조작을 사용하여, 일회용 소독솜으로 바이알 마개를 닦고 최소잔여형 주사기 및/또는 주사바늘을 사용한다.
• 이 약 0.3 mL를 취한다.
1개 바이알에서 6회 용량을 추출하려면 최소잔여형 주사기 및/또는 주사바늘을 사용해야 한다. 최소잔여형 주사기 및 주사바늘의 잔류량은 35마이크로리터 이하여야 한다. 표준 주사기와 주사바늘을 사용하는 경우, 1개 바이알에서 6회분 용량을 취하지 못할 수 있다.
• 각 1회 용량에는 이 약 0.3 mL가 포함되어야 한다.
• 바이알에 남아 있는 백신의 양이 0.3 mL가 안 되는 경우에는 바이알과 내용물을 폐기해야 한다.
• 바이알에 해당 날짜/시간을 기록한다. 처음 구멍을 낸 후 12시간이 지난 미사용 백신은 폐기한다.
4) 백신의 이력을 추적하기 위해서 접종을 받는 개인별로 투여받은 백신의 이름과 제조번호가 명확히 기록되어야 한다.
5) 배합금기: 이 약은 다른 약물과 혼합해서는 안 된다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 개봉하지 않은 바이알
(1) 냉동된 바이알
냉동된 바이알은 -90°C ~ -60°C에서 18개월 동안 보관할 수 있다. -90°C ~ -60°C 의 냉동상태로 수령한, 냉동 백신은 -90°C ~ -60°C 또는 2°C ~ 8°C에서 보관할 수 있다.
-90°C ~ -60°C에서 냉동 보관된 10개 다회투여 바이알팩은 2°C ~ 8°C에서 6시간 동안 또는 개별 바

이알은 실온(최대 30°C)에서 30분 동안 해동할 수 있다.
(2) 해동된 바이알
해동된 바이알은 18개월 유효기간 내에서 2°C ~ 8°C에서 10주 동안 보관 및 운반할 수 있다.
이 약을 2°C ~ 8°C 보관소로 옮길 때, 바깥 상자에 업데이트된 유효기간을 기입해야 하며, 업데이트된 유효기간까지 백신을 사용하거나 폐기해야 한다. 원래의 유효기간에는 줄을 그어 지워야 한다.
백신을 2°C ~ 8°C로 받는 경우 2°C ~ 8°C에서 보관해야 한다. 바깥 상자에 표시된 유효기간이 냉장 유효기간을 반영하여 업데이트되어 있고 원래 유효기간은 줄을 그어 지웠는지 확인한다.
개봉하지 않은 바이알은 사용하기 전에 8°C ~ 30°C에서 최대 12시간까지 보관할 수 있다. 해동된 바이알은 실내조명 조건에서 취급할 수 있다.
해동된 백신을 다시 냉동해서는 안 된다.
2) 개봉된 바이알
2°C ~ 30°C에서 물리 화학적으로 12시간 동안 안정하나, 미생물학적 관점에서, 미생물 오염을 고려하여, 즉시 사용해야 한다.
3) 차광을 위해 원래의 용기에 보관한다. 보관 중에는 실내조명에 대한 노출을 최소화하고 직사광선과 자외선 노출을 피한다.
4) 폐기: 모든 미사용 약물 또는 폐기물은 관련규정에 따라 폐기해야 한다.

12. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용
이 약은 뉴클레오시드 변형 messanger RNA(mRNA)의 지질 나노입자제형으로, 비복제 RNA를 숙주 세포로 전달하여 SARS-CoV-2 스파이크(S) 단백질 항원을 발현시킨다. mRNA는 중심 나선 영역내에 두 지점 돌연변이(point mutations)가 있는 막 고정전장(full-length) 스파이크(S) 단백질을 발현하도록 암호화한다. 두개 아미노산을 돌연변이시킴으로써 스파이크(S) 단백질은 융합 전 형태로 고정시킨다. 이 백신은 스파이크(S) 항원에 대한 중화항체와 세포성 면역반응을 유도하여 코로나19로부터 보호작용을 나타낸다.
2) 임상시험 정보
(1) 오미크론 대응 백신
① 12세 이상에서의 면역원성 – 추가접종(4차 투여) 후
시험 5의 하위군 분석에서, 이전에 2회 기초접종 및 코미나티주를 추가접종 받은 12-17세 참가자 105명, 18-55세 참가자 297명, 그리고 56세이상 참가자 286명에게 코미나티바이밸런트주(토지나메란, 팜토지나메란)를 추가접종(4차 투여)했다. 12-17세, 18-55세 및 56세이상 참가자의 각각 75.2%, 71.7% 및 61.5%가 베이스라인에서 SARS CoV 2 양성이었다.
시험 5에서 코미나티바이밸런트주(토지나메란, 팜토지나메란)를 추가접종(4차 투여)한 56세 이상 참가자의 오미크론 BA.4-5 및 참조균주에 대한 50% 중화항체역가(NT50)를 코미나티주를 추가접종(4차투여)한 시험4의 참가자 하위군과 비교하여, 코미나티바이밸런트주(토지나메란, 팜토지나메란)의 코미나티주에 대한 기하평균비(GMR)에 기초한 우월성, 항-오미크론 BA.4-5 반응에 대한 혈청반응률 차이에 기초한 비열등성, 그리고 GMR에 기초한 항-참조균주 면역반응의 비열등성을 입증하였다(표 2).
시험 5에서 코미나티바이밸런트주(토지나메란, 팜토지나메란)를 추가접종(4차 투여)한 56세이상 참가자와 비교한 18-55세 참가자의 오미크론 BA.4/BA.5에 대한 NT50을 분석했을 때, 18-55세 참가자가 56세이상의 참가자와 비교하여 GMR 및 혈청반응률 차이 모두에서 항-오미크론 BA.4-5 반응의 비열등성을 입증했다(표 2).
이 시험은 또한, 추가접종(4차 투여)한 참가자의 항-오미크론 BA.4-5 SARS-COV-2 및 참조균주의 백

신접종 전 및 추가접종(4차용량)을 받은 참가자의 백신접종 1개월 후 NT50 수치를 평가했다(표 3).

표 2: 백신접종 1개월 후 SARS-CoV-2 GMT(NT50) 및 혈청반응이 있는 참가자 백분율 차이 - 시험 5의 코미나티바이밸런트주(토지나메란, 팜토지나메란) 및 시험4 하위군 코미나티주 -SARS CoV-2 감염의 증거가 있거나 없는 참가자 - 평가가능한 면역원성 모집단

백신접종 1개월 후 SARS-CoV-2 GMT(NT50)								
SARS-CoV-2 중화항체 분석	시험 5 코미나티바이밸런트주 (토지나메란, 팜토지나메란)				시험 4 하위군 코미나티주		연령군 비교	백신군 비교
	18-55세		56세 이상		56세 이상		코미나티바이밸런트주 (토지나메란, 팜토지나메란) 18-55세/ 56세 이상	56세 이상 코미나티바이밸런트주 (토지나메란, 팜토지나메란)/ 코미나티주
	n[a]	GMT[c] (95% CI[c])	n[a]	GMT[b] (95% CI[b])	N[a]	GMT[b] (95% CI[b])	GMR[c](95% CI[c])	GMR[c](95% CI[c])
오미크론 BA.4-5 -NT50 (역가)[d]	297	4455.9 (3851.7, 5154.8)	284	4158.1 (3554.8, 4863.8)	282	938.9 (802.3, 1098.8)	0.98 (0.83, 1.16)[e]	2.91 (2.45, 3.44)[f]
참조균주 -NT50(역가)[d]	-	-	286	16250.1 (14499.2, 18212.4)	289	10415.5 (9366.7, 11581.8)	-	1.38 (1.22, 1.56)[g]
백신접종의 1개월 후 혈청반응이 있는 참가자 백분율 차이								
SARS-CoV-2 중화항체 분석	코미나티바이밸런트주 (토지나메란, 팜토지나메란)				시험 4 하위군 코미나티주		연령군 비교	백신군 비교
	18-55세		56세 이상		56세 이상		코미나티바이밸런트주 (토지나메란, 팜토지나메란) 18-55세/56세 이상	56세 이상 코미나티바이밸런트주 (토지나메란, 팜토지나메란) /코미나티주
	N[h]	N[i](%) (95% CI[k])	N[h]	N[i](%) (95% CI[k])	N[h]	N[i](%) (95% CI[j])	차이[k] (95% CI[l])	차이[k] (95% CI[l])
오미크론 BA.4-5 -NT50(역가)[d]	294	180 (61.2) (55.4, 66.8)	282	188 (66.7) (60.8, 72.1)	273	127 (46.5) (40.5, 52.6)	-3.03 (-9.68, 3.63)[m]	26.77 (19.59, 33.95)[n]

약어: CI = 신뢰구간; 기하평균비(GMR); GMT = 기하평균역가; LLOQ = 정량 하한; LS = 최소 제곱; NT50=50% 중화항체 역가 ; SARS-CoV-2 = 중증급성호흡기증후군 코로나바이러스2.

비고: 혈청반응은 베이스라인에서 4배이상 상승한 것으로 정의된다. 베이스라인 측정치가 LLOQ 미만인 경우, 백신 접종 후 분석 결과가 ≥ 4×LLOQ이면 혈청반응으로 간주된다.

a. n = 지정된 검체채취 시점에서 지정된 분석에 대해 유효하고 확정적인 분석결과가 있는 참가자 수.
b. GMT 및 양측 95%신뢰구간은 역가의 평균 로그값과 해당 신뢰구간(CI: Student t 분포에 근거)을 거듭제곱(exponentiation)하여 계산하였다. LLOQ 미만의 분석결과는 0.5 × LLOQ로 설정되었다.
c. GMR 및 양측 95%신뢰구간은 베이스라인 중화역가(로그 척도) 및 백신군 또는 연령군의 항으로 선형 회귀모델을 사용하여 로그값으로 변환한 중화항체 역가의 분석을 기반으로 LS 평균과 해당 CI의 차이를 거듭제곱(exponentiation)하여 계산하였다.
d. SARS-CoV-2 NT50은 밸리데이션된 384-웰 분석 플랫폼을 사용하여 결정되었다(원형 균주 [USA-WA1/2020, 2020년 1월 분리] 및 오미크론 B.1.1.529 하위변이 BA.4/BA.5).
e. GMR에 대한 양측 95% 신뢰구간의 하한이 0.67보다 크면 비열등성을 입증한 것으로 판단하였다.
f. GMR에 대한 양측 95% 신뢰구간의 하한이 1보다 크면 우월성을 입증한 것으로 판단하였다.
g. GMR의 양측 95% 신뢰구간의 하한이 0.67보다 크고 GMR의 점 추정치가 0.8이상인 경우 비열등성을 입증한 것으로 판단하였다.
h. N = 접종 전 시점과 지정된 검체채취 시점 모두에서 지정된 분석에 대해 유효하고 확정적인 분석 결과를 가진 참가자 수. 이 값은 백분율 계산에서 분모가 된다.
i. n = 지정된 검체채취 시점에서, 지정된 분석에 대해 혈청반응을 보인 참가자 수.
j. Clopper-Pearson 방법에 기반한, 정확한 양측 신뢰구간.
k.백분율로 표시한 비율 차이.
l. 비율 차이에 대해, 베이스라인 중화항체 역가 범주(<중앙값, ≥중앙값)로 계층화된 Miettinen-Nurminen 방법에 기반한 양측 신뢰구간. 베이스라인 중화항체 역가의 중앙값은 2개 비교군의 통합자료에 기반하여 계산되었다.
m. 혈청반응이 있는 참가자의 백분율 차이에 대한 양측 95% 신뢰구간의 하한이 > -10%인 경우 비열등성을 입증한 것으로 판단하였다.
n. 혈청반응이 있는 참가자의 백분율 차이에 대한 양측 95% 신뢰구간의 하한이 > -5%인 경우 비열등성을 입증한 것으로 판단하였다.

표 3: 기하평균역가 – 시험 5의 코미나티바이밸런트주(토지나메란, 팜토지나메란) 하위군 – 추가접종(4차 투여) 전 및 1개월 후 –12세 이상 참가자 – 감염의 증거가 있거나 없는 참가자 – 평가가능한 면역원성 모집단

SARS-CoV-2 중화항체 분석	검체 채취 시점[a]	코미나티바이밸런트주(토지나메란, 팜토지나메란)					
		12-17세		18-55세		56세 이상	
		n[b]	GMT[c] (95% CI[c])	n[b]	GMT[c] (95% CI[c])	n[b]	GMT[c] (95% CI[c])
오미크론 BA.4-5 – NT50(역가)[d]	접종 전	104	1105.8 (835.1, 1464.3)	294	569.6 (471.4, 688.2)	284	458.2 (365.2, 574.8)
	1개월	105	8212.8 (6807.3, 9908.7)	297	4455.9 (3851.7, 5154.8)	284	4158.1 (3554.8, 4863.8)
참조균주 – NT50 (titre)[d]	접종 전	105	6 863.3 (5 587.8, 8 430.1)	296	4 017.3 (3 430.7, 4 704.1)	284	3 690.6 (3 082.2, 4 419.0)
	1개월	105	23 641.3 (20 473.1, 27 299.8)	296	16 323.3 (14 686.5, 18 142.6)	286	16 250.1 (14 499.2, 18 212.4)

약어: CI = 신뢰구간; GMT = 기하평균역가; LLOQ = 정량 하한; NT50=50% 중화항체 역가; SARS-CoV-2 = 중증급성호흡기증후군 코로나바이러스2.

a. 임상시험계획서에 지정된 혈액검체 채취시점.
b. n = 지정된 검체 채취시점에 지정된 분석의 유효하고 확정적인 분석결과가 있는 참가자 수.
c. GMT 및 양측 95% 신뢰구간은 역가의 평균 로그와 해당 신뢰구간(Studentt 분포에 기반)을 거듭제곱(exponentiation)하여 계산했다. LLOQ 미만의 분석결과는 0.5 × LLOQ로 설정되었다.
d. SARS-CoV-2 NT50은 밸리데이션된 384-웰 분석 플랫폼([USA WA1/2020], 2020년1월 분리된 원 균주 및 오미크론 B.1.1.529 하위변이 BA.4-5)을 사용하여 결정되었다.

(2) 코미나티주(30 마이크로그램)의 기초 접종

시험 2(C4591001)는 12세 이상의 참가자를 대상으로 한 다국적, 1/2/3상 무작위배정, 위약대조, 관찰자-눈가림, 용량설정, 백신 후보물질선정 및 유효성 평가시험이다. 연령별로 층화하여(12－15세, 16－55세, 또는 56세 이상) 무작위 배정되었으며, 참가자의 최소 40%가 56세 이상이었다. 이전에 코로나19로 임상적 또는 바이러스학적 진단을 받은 적이 있는 자와 면역기능이 저하된 자는 시험에서 제외되었다. 등록 전 6주 동안 질병악화로 인해 중대한 치료변경이나 입원을 요하지 않는 안정된 상태의 기저질환자와 인간면역결핍바이러스(HIV), C형간염바이러스 (HCV) 또는 B형간염바이러스(HBV)에 감염된 안정된 상태의 환자는 시험에 포함되었다.

① 16세 이상에서의 유효성

2020년 11월 14일까지의 자료를 기반으로 한 시험2의 임상2/3상에서는 약44,000명이 균등하게 무작위 배정되어 기존의 코미나티주 또는 위약을 21일 간격으로 2회 투여 받았다. 1차 유효성 분석은 1차 투여 후 19－42일 이내에 2차 투여를 받은 참가자들을 대상으로 수행되었다. 대다수(93.1%)의 대상자가 1차 투여 후 19－23일에 2차 투여를 받았다. 유효성 분석군에서 자료분석시점(2020년11월14일) 기준으로 2차 투여 후 추적관찰기간 중앙값은 약 50일이었다. 참가자들은 코로나-19의 안전성 및 유효성 평가를 위해 2차 투여 후 최대 24개월 동안 추적관찰할 예정이다.

1차 유효성 평가변수 분석군에는 2차 투여 후 7일까지 이전에 SARS-CoV-2 감염의 증거가 없었던 12세이상 36,621명이 포함되었다(백신군 18,242명, 위약군 18,379명). 16－17세는 134명(백신군 66명과 위약군 68명)이었고, 65세 이상은 8,018명(백신군 3,980명, 위약군 4,038명)이었다.

1차 유효성 분석 시 증상이 있는 코로나-19에 대해 백신군은 총 2,214인-년, 위약군은 총 2,222인-년 동안 추적관찰하였다. 중증 코로나-19 위험을 증가시키는 동반기저질환(예: 천식, 체질량 지수(BMI) ≥30 kg/m^2, 만성 호흡기질환, 당뇨병, 고혈압 등)이 1개 이상 있는 참가자를 포함하였을 때 대상자에서 전반적 백신 유효성은 임상적으로 유의한 차이가 없었다.

백신 유효성 정보는 표 4에 제시되어 있다.

표 4: 백신 유효성 - 연령군별 2차 투여의 7일 이후 코로나-19 첫 발생 - (2차 투여의 7일 이전에 코로나-19 감염의 증거가 없는 참가자 - 평가 가능한 유효성(7일) 모집단)

이전 SARS-CoV-2 감염의 증거가 없는 참가자에서 2차 투여의 7일 이후 최초 발생한 첫 코로나-19 확진사례*			
하위군	COVID-19 mRNA 백신 N[a] = 18,198 사례 n1[b] 조사 시간[c](n2[d])	위약 N[a] = 18,325 사례 n1[b] 조사 시간[c](n2[d])	백신 유효성% (95% CI)[f]
모든 대상자[e]	8 2.214(17,411)	162 2.222(17,511)	95.0(90.0, 97.9)
16- 64세	7 1.706(13,549)	143 1.710(13,618)	95.1(89.6, 98.1)

65세 이상	1 0.508(3848)	19 0.511(3880)	94.7(66.7, 99.9)
65-74세	1 0.406(3074)	14 0.406(3095)	92.9(53.1, 99.8)
75세 이상	0 0.102(774)	5 0.106(785)	100.0(-13.1, 100.0)

확진사례는 역전사-중합효소 연쇄반응(RT PCR) 및 코로나19와 일치하는 임상증상 1가지 이상 발현에 의해 결정되었다 [*임상증상: (적어도 1건의) 발열, 새로 발생한 또는 증가된 기침, 새로 발생한 또는 증가된 호흡곤란, 오한, 새로 발생한 또는 증가된 근육통, 새로 발생한 미각 또는 후각 상실, 인후통, 설사 또는 구토.]

* 2차 투여의 7일 이전에 SARS-CoV-2 감염의 혈청학적 또는 바이러스학적 증거가 없고 (예:1차 방문시 N-결합항체[혈청] 음성 및 1/2차 방문시 핵산증폭시험(NAAT)[비강검체]에서 SARS-CoV-2 미검출), 2차 투여의 7일 이전에 예정되지 않은 방문에서 NAAT(비강검체) 음성인 참가자들이 분석에 포함되었다.

a. N = 특정 그룹의 참가자 수. (2차 투여의 7일 이전 코로나19 감염 증거가 없는 평가가능한 유효성 분석군)

b. n1 = 평가변수 정의를 충족하는 참가자 수. (코로나19 확진 사례 수)

c. 평가변수에 대한 위험이 있는 각 그룹내 모든 대상자에서 주어진 평가변수에 대한 총 조사시간(1000인-년). 코로나19 사례 발생에 대한 조사시간은 2차 투여의 7일부터 조사기간(surveillance period) 종료까지이다.

d. n2 = 평가변수에 대한 위험이 있는 대상자 수(2차 투여의 7일이 도래한 대상자, 코로나19 바이러스 감염 검사 완료 대상자 등).

e. 12-15세 참가자 중 확인된 확진사례는 없었다.

f. 백신 유효성의 양측 신뢰구간(CI)은 조사시간(surveillance time)에 대해 보정된 Clopper-Pearson 방법으로 도출한다(CI는 다중성에 대해 보정되지 않음).

두번째 1차 분석에서 사전 SARS-CoV-2 감염 증거가 있거나 없는 참가자에서 2차 투여 후 7일 이후 처음 발생한 코로나19 사례에 대한 코미나티주의 예방효과는 위약군과 비교시94.6%(95% 신뢰구간 89.6%－97.6%) 였다.

또한, 1차 유효성 평가변수의 하위군 분석에서는 성별, 민족 및 동반질환이 있는 참가자 간에 예방효과는 유사하였다.

② 12－15 세 유효성 및 면역원성 - 2차투여 후

시험2의 초기분석에서, 2차 투여후 7일부터 이전에 감염증거가 없는 12-15세(2차투여 후 2개월을 초과하는 추적관찰기간 중앙값에 해당) 중 코로나19 감염 사례는 백신투여군(1,005명, 조사시간(1000인-년 0.154)에서 없었고, 위약투여군(978명, 조사시간(1000인-년 0.147)에서 16건으로, 백신의 예방효과는 100%(95% 신뢰구간 75.3%－100.0%)였다. 이전 SARS-CoV-2 감염 증거가 없거나 있는 대상자에서는 코로나19 감염사례는 백신 투여군(1,119명, 조사시간(1000인-년) 0.170)에서 없었고, 위약 투여군(1,110명, 조사시간(1000인-년) 0.16)에서 18건이 있었으며, 백신의 예방효과는 100%(95% 신뢰구간 78.1%－100.0%)였다. 이들 대상자에서의 평가방법은 16세 이상 대상자에서 사용한 방법과 동일하였다.

또한 시험2에서 이전 SARS-CoV-2 감염의 혈청학적 또는 바이러스학적 증거가 없는 무작위로 선택된 12－15세(190명)와 16－25세(170명) 참가자를 대상으로 2차투여 후 1개월 시점에 SARS-CoV-2에 대한 중화항체역가를 비교 분석하였다. 12－15세와 16－25세 참가자의 중화항체의 기하평균역가(GMT) 비율은 1.76(양측 95% 신뢰구간 1.47－2.10)으로 1.5배 비열등성 기준(GMR의 양측 95% 신뢰구간하한 > 0.67)을 만족하였다.

(3) 코미나티주(30 마이크로그램)의 추가접종(3차 투여)

① 18세 이상

시험 2에서, 코미나티주의 추가접종(3차 투여) 효과는 SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) 바이러스를 50% 중화시키는데 필요한 항체의 양(NT50)을 기반으로 평가되었다. 이 시험에서, 추가접종은 2차 투여 후 5−8개월(중앙값 7개월)에 투여되었다. 시험 2에서 추가접종(3차 투여) 후 1개월까지 SARS CoV-2 감염의 혈청학적 또는 바이러스학적 증거가 없었던 18−55세 성인을 대상으로 기초접종 후 1개월 시점과 추가접종 후 1개월 시점의 중화항체가(NT50)를 비교한 결과, 기하평균비(GMR)와 혈청반응률* 차이 모두 비열등성 기준을 만족하였다. 이러한 결과는 표 5에 요약되어 있다.

*혈청반응률 : 베이스라인(기초접종 전) 대비 중화항체가 4배 이상 상승한 사람의 비율

표 5: SARS-CoV-2 중화항체 분석 결과 - SARS-CoV-2 USA_WA1/2020(기초 균주)에 대한 NT50(역가)†- - 기초접종의 1개월 후와 추가접종 의 1개월후의 GMT 및 혈청반응률 비교 -추가접종 후 1개월 이전에 감염의 증거가 없었던 18−55세 참가자*- 추가접종 평가가능한 면역원성 모집단±

	N	추가접종 후 1개월 경과 시점 (95% CI)	기초접종 후 1개월 경과 시점 (95% CI)	추가접종 후 1개월 경과 시점 vs. 기초접종 후 1개월 경과 시점 (97.5% CI)	비열등성 입증여부 (Y/N)
NT50에 대한 기하평균 50% 중화 역가(GMT[b])	212[a]	2466.0[b] (2202.6, 2760.8)	755.7[b] (663.1, 861.2)	3.26[c] (2.76, 3.86)	Y[d]
NT50에 대한 혈청반응률 (%)†	200[e]	199[f] 99.5% (97.2%, 100.0%)	190[f] 95.0% (91.0%, 97.6%)	4.5%[g] (1.0%, 7.9%[h])	Y[i]

약어: CI = 신뢰구간, GMR = 기하평균비, GMT = 기하평균역가, LLOQ = 정량 하한, N-binding = CoV-2 핵단백-결합; NAAT = 핵산증폭검사, NT50 = 50% 중화항체 역가, Y/N =예/아니요.

† SARS-CoV-2에 대한 NT50은 vero cell을 이용한 미세중화분석법(Microneutralization Assay)으로 분석하였다.

*추가접종 후 1개월 시점 까지, SARS-CoV-2 감염의 혈청학적 또는 바이러스학적 증거가 없고(예: N-결합 항체[혈청] 음성 및 핵산증폭시험(NAAT)[비강검체]에서 SARS CoV 2 미검출), 추가접종 후 1개월 이전에 예정되지 않은 모든 방문에서 NAAT(비강검체) 음성인 참가자들이 분석에 포함되었다.

±무작위배정 계획에 따라 사전 정의한 기간(1차 투여 후 19−42일 2차 투여) 내에 2차투여를 모두 완료한 참가자로, 코미나티주로 추가접종을 받은 후 적절한 기간(추가접종 후 28−42일)내에 채취한 혈액으로 1번 이상 평가한 유효하고 확정적인 면역원성 결과가 있으며 임상의가 확인한 다른 중요한 임상시험계획서 위반이 없었던 모든 적합한 참가자.

a. n = 기초접종 및 추가접종 후 정해진 기간내 검체를 채취하였으며 유효하고 확정적인 분석 결과가 있는 참가자 수.

b. GMT 및 양측 95% 신뢰구간은 두 시점의 역가의 로그값에 대한 평균과 신뢰구간(Student t 분포에 근거)을 산출한 후 이를 거듭제곱(exponentiating)하여 계산하였다. LLOQ아래의 분석결과는 0.5 × LLOQ로 설정되었다.

c. GMR 및 양측 97.5% 신뢰구간은 두 시점의 역가 로그값 평균차와 이에 대한 신뢰구간(Student t 분포에 근거)을 산출한 후 이를 거듭제곱(exponentiating)하여 계산하였다.

d. GMR에 대한 양측 97.5% 신뢰구간 하한이 >0.67 이고 GMR 점추정치가 ≥0.80인 경우 비열등성을 입증한 것으로 판단하였다.

e. n = 베이스라인(기초접종전), 정해진 기간내 2차 투여 및 추가접종을 받은 후 1개월 시점에 명시된 분석법에 따른 유효하고 확정적인 분석 결과가 있는 참가자 수. 이 값은 백분율 계산의 분모이다.

f. 주어진 용량/검체 채취 시점에서 주어진 분석법으로 평가시 혈청반응을 보인 참가자 수. Clopper-Pearson 방법에 기반한 exact 양측 신뢰구간을 계산하였다.
g. 백분율로 표시한 비율 차이(추가접종 후 1개월 시점 – 기초접종 완료(2차 투여) 후 1개월 시점)
h. 백분율로 표시한 비율 차이에 대해 adjusted Wald 양측 신뢰구간을 계산하였다.
i. 차이에 대한 양측 97.5% 신뢰구간 하한이 >-10%인 경우 비열등성을 입증한 것으로 판단하였다.

② 16세 이상 참가자에 대한 상대적 백신 유효성
시험 2에서 모집된 16세 이상 참가자 약 10,000명을 대상으로 수행된 위약대조 추가접종 시험인 시험 4의 중간 유효성 분석에서, 추가접종의 최소 7일후 부터 자료마감일 2021년 10월 5일까지 누적된 코로나19 확진사례에 대해 평가했으며, 이는 추가접종 후 추적관찰 2.5개월의 중앙값을 가진다. 추가접종은 2차 투여 후 5-13개월(중앙값 11개월)에 투여되었다. 기초접종 후 코미나티주 추가접종의 백신 유효성은 위약 추가접종군(기초접종만 실시)과 비교하여 평가되었다.
이전에 SARS-CoV-2 감염의 증거가 없는 16세 이상 참가자에 대한 상대적 백신 유효성은 표 6과 같다. 이전 SARS-CoV-2 감염의 증거가 있거나 없는 참가자의 상대적 백신 유효성은 94.6%(95% CI 88.5%-97.9%)였으며, 이전 감염의 증거가 없는 참가자에서 관찰된 것과 유사했다. 추가접종의 7일 후부터 관찰된 첫 코로나19 사례는 백신 투여군에서 7건, 위약 투여군에서 124건이었다.
표 6: 백신 유효성 –추가접종의 7일 이후 첫 코로나19 발생 – 감염의 증거가 없는 16세 이상 참가자 – 평가 가능한 유효성 모집단

이전에 SARS CoV 2 감염의 증거가 없는 참가자에서 추가접종의 7일 이후 첫 코로나19 발생*			
	코미나티주 N[a]=4695 사례 n1[b] 조사 시간[c](n2[d])	위약 N[a]=4671 사례 n1[b] 조사 시간[c](n2[d])	상대적 백신 유효성[e]% (95% CI[f])
추가접종의 7일 후 첫 코로나19 발생 사례	6 0.823 (4659)	123 0.792 (4614)	95.3 (89.5, 98.3)

확진사례는 역전사-중합효소 연쇄반응(RT PCR) 및 코로나19와 일치하는 1가지 이상의 증상 발현에 의해 결정되었다(포함된 증상: 발열, 새로 발생한 또는 증가된 기침, 새로 발생한 또는 증가된 호흡곤란, 오한, 새로 발생한 또는 증가된 근육통, 새로 발생한 미각 또는 후각 상실, 인후통, 설사, 구토).
* 과거 SARS-CoV-2 감염의 혈청학적 또는 바이러스학적 증거(추가접종 후의 7일 이전)가 없고(예: 1차 방문 시 N-결합항체[혈청] 음성 및 1차 방문 시 NAAT[비강검체]에서 SARS CoV-2 미검출), 추가접종 후 7일 이전에 예정되지 않은 방문에서 NAAT[비강검체] 음성인 참가자들이 분석에 포함되었다.
a. N = 특정 그룹의 참가자 수.
b. n1 = 평가변수 정의를 충족하는 참가자 수.
c. 평가변수에 대한 위험이 있는 각 그룹 내 모든 참가자에서 주어진 평가변수에 대한 총 조사시간(1,000인-년). 코로나19 사례 누적 조사시간은 추가접종의 7일후부터 조사기간(surveillance period) 종료까지이다.
d. n2 = 평가변수에 대한 위험이 있는 참가자 수.
e. 위약군(비추가접종) 대비 코미나티주 추가접종군의 상대적 백신 유효성.
f. 상대적 백신 유효성의 양측 신뢰구간(CI)은 조사시간(surveillance time)에 대해 보정된 Clopper-Pearson 방법으로 도출한다.

3) 독성시험 정보
통상적인 반복투여독성 및 생식발달독성시험자료에서 사람에게 특이할 만한 유해성은 관찰되지 않았다.
(1) 전신 독성
코미나티주를 랫드에 근육투여시(사람에서의 용량을 주1회로 3회 투여, 체중 차이로 인해 랫드에서 상대적으로 더 높은 수치에 해당), 염증반응과 일치하는 일부 주사부위 부종 및 홍반과 백혈구증가(호염기구 및 호산구 포함)가 나타났다. 간문맥세포 내 공포형성이 관찰되었으며, 간손상에 대한 증거는 없었다. 모든 영향은 가역적이었다.
(2) 유전독성/발암성
유전독성과 발암성시험은 수행되지 않았다. 백신의 구성 성분(지질 및 mRNA)은 유전독성이 없을 것으로 예상된다.
(3) 생식독성
교배 전 및 임신 중의 암컷 랫드에게 코미나티주를 근육내 투여한 수태능 및 발달독성 통합하여 평가한 시험에서 사람에서의 용량(체중 차이로 인해 랫드에서 상대적으로 더 높은 수치에 해당)을 교배 21일 전부터 임신 20일 사이에 4회 투여시,교배 전부터 시험종료(출생 후 21일)까지 모체 및 태자와 출생자에서 SARS CoV-2 중화항체 반응이 나타났다. 암컷 수태능, 임신, 배태자 또는 출생자 발달에 대한 백신관련 영향은 없었다. 이 약의 태반통과 또는 모유분비에 대한 자료는 없다.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법: 밀봉용기, 냉동(-90℃ ~ -60℃) 보관, 해동된 바이알은 유효기간 내에서 2℃ ~ 8℃에서 10주 동안 보관, 재냉동 불가, 차광보관
사용(유효)기간: 제조일로부터 18개월

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
수입(수입자)	한국화이자제약(주)	대한민국	서울특별시 중구 퇴계로 110 (회현동3가)
전공정위탁제조 (제조의뢰자)	BioNTech Manufacturing GmbH	독일	An der Goldgrube 12, 55131 Mainz, Germany
일부공정위탁제조(제조자)	Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC	미국	Building B (Suite J), 1 Burtt Road, Andover, MA 01810, United States
일부공정위탁제조(제조자)	Pfizer Ireland Pharmaceuticals	아일랜드	Grange Castle Business Park, Clondalkin, Dublin 22, Ireland
일부공정위탁제조(제조자)	Pfizer Manufacturing Belgium N.V.	벨기에	Rijksweg 12, 2870 Puurs, Belgium

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건

○ **(재심사) 4년**

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

○ **(위해성 관리계획)** <붙임 2 참조>

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

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 관련 자료 및 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	2024.06.19.	2024.06.19.	2024.06.19.	2024.06.20.	2024.06.19.
보완요청 일자	2024.08.01.	2024.07.26.	-	2024.07.25.	2024.07.30.
보완접수 일자	2024.08.14.	2024.08.14.	-	2024.08.14.	2024.08.14.
최종처리 일자	2024.08.30.	2024.08.23.	2024.08.27.	2024.08.19.	2024.08.26.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

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

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																	
	1	2															3				4						5				6		7	8	비고
		가								나							가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)															
제출자료	제출자료의 범위는 개개 의약품의 특성에 따라 판단한다.																																	
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	x	x	x	x	x	○	x	x	x	x	x	○	○	
면제사유	신청사 기허가품목 허가현황 등을 고려하여 일부 비임상시험 및 임상시험자료 기허가시 제출된 자료로 갈음																																	

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

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 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 시험방법이 기재된 자료
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 본 민원은 '12세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의해 발생하는 COVID-19의 예방'을 목적으로 하는 JN.1 단가백신에 대한 품목허가 민원임
- 신청품목은 기존 오리지널 코미나티주 백신에 대한 독성시험 및 흡수, 분포, 대사, 배설시험에 대한 자료로 비임상시험을 갈음함. 오미크론 JN.1 변이주와 관련하여 마우스 효력시험을 추가로 실시하였으며 추가접종에 대한 면역반응이 유도됨을 확인함
- BNT162b2 JN.1 변이체 대응 백신에 대한 비임상 면역원성 시험에서 BNT162b2 접종 경험 마우스에 시험백신을 5차 추가접종 또는 접종 무경험 마우스에 기본 접종(2회 투여)으로 투여했을 때 JN.1 및 시험된 모든 JN.1 하위계통(JN.1.6.1, JN.1.7, JN.1.13.1, JN.1.16.1, KP.1.1, KP.2 및 KP.3)에 대해 강력한 중화반응을 유도하였으며, 강력한 Th1형 CD4+ T 세포 반응과 CD8+ IFNɣ 반응을 유도하였음. 이러한 결과는 오미크론 BA.4/5, XBB.1.5 대응 백신을 포함한 여러 변이체의 업데이트된 대응 백신 전반에 걸쳐 일관되게 관찰되었음
- 면역원성 시험을 제외한 BNT162b2 JN.1 변이체 또는 하위 변이체를 이용한 독성시험 미수행 및 동일 자료 제출에 대한 타당성은 ① 제3상 임상시험의 평가를 통해 원균주 백신의 유효성 입증 ② SARS-CoV-2 변이체 및 하위 변이체의 지속적인 진화에서 관심 변이체에 대한 대응 백신의 개선된 비임상 면역원성 입증 ③ 백신 개발에 대한 WHO 가이드라인, mRNA 기반 백신에 대한 플랫폼 접근법에 대한 WHO 지침에 기반한 기존 오리지널 코미나티주 백신에 대한 검토된 비임상시험 결과를 근거로 함
- 제출된 JN.1 대응 백신의 비임상 면역원성 자료는, 변이체에 일치하는 변이체 대응 백신이 강력한 중화반응을 유도할 뿐만 아니라 모 변이체에서 파생된 광범위한 슈도바이러스 패널에 대해서도 유사한 중화반응을 유도하여, 이전의 변이체 대응 백신에서 관찰된 바와 같이 동종 JN.1 계통 및 관련 하위계통 변이체에 가깝게 일치시킨 JN.1 대응 백신의 임상적 예방 효과를 제공할 수 있는 교차 중화반응을 나타내어 그 유익성이 예측됨
- 본 품목은 제출된 자료와 그동안 기존 변이주 백신의 국내 사용 경험 등을 근거로 하여 이 약의 안전성·유효성 인정 여부, 최근 우세 균주(KP3, KP2)를 고려 시 이 약의 효과성에 대한 의견에 대한 전문가 자문을 실시함. 신청품목의 안전성 및 효과성은 인정가능하며, 비임상자료에서 KP3, KP2에 대한 JN.1 백신의 중화항체가 형성이 확인되므로 최근 우세 균주(KP3, KP2)에 대해 JN1 백신은 일정 수준 효과를 보일 것으로 예상됨. 임상시험 결과는 추후 제출을 통해 안전성 및 유효성에 대한 확인이 가능함

[약어 및 정의]

A:G	Albumin:globulin ratio
ACE2	Angiotensin-converting enzyme 2
ADME	Absorption, distribution, metabolism, excretion
ALC-0159	Proprietary PEG-lipid included as an excipient in the LNP formulation used in BNT162b2
ALC-0315	Proprietary amino-lipid included as an excipient in the LNP formulation used in BNT162b2
BAL	Bronchoalveolar lavage
BLI	Bioluminescence imaging
CBER	Center for Biologics Evaluation and Research
CD	Cluster of differentiation
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
DART	Developmental and reproductive toxicity
dLIA	Direct Luminex immunoassay
DNA	Deoxyribonucleic acid
DSPC	1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
F0	Parental generation administered vaccine
F1	First generation offspring of F0 generation
GD	Gestation day
GFP	Green fluorescent protein
GGT	Gamma-glutamyl transferase
GLP	Good Laboratory Practice
GMT	Geometric mean titer
H	Human (in metabolite scheme)
HCS	Human convalescent sera
[3H]-CHE	Radiolabeled [Cholesteryl-1,2-3H(N)]-CholesterylHexadecylEther
HPD	Hours post dose
IFN	Interferon
IgG	Immunoglobulin G
IHC	Immunohistochemistry
IL	Interleukin
IM	Intramuscular(ly)
ISH	In situ hybridization
IV	Intravenous(ly)
LC/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry
LD	Lactation day
LNP	Lipid-nanoparticle
Mk	Monkey (in metabolite scheme)
Mo	Mouse (in metabolite scheme)
M0	Prior to mating phase
modRNA	Nucleoside-modified mRNA
mRNA	Messenger RNA
NA	Not applicable
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
P2 S	Spike protein P2 mutant
PEG	Polyethylene glycol
PK	Pharmacokinetics
PLT	Platelet
PND	Postnatal day
pVNT	Pseudovirus neutralization test
QW	Once weekly
R	Rat (in metabolite scheme)
RBC	Red blood cell
RBD	Receptor binding domain
RDW	Red cell distribution width
RETIC	Reticulocyte
RNA	Ribonucleic acid
RT-qPCR	Reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction

S	SARS-CoV-2 spike glycoprotein
S1	S1 domain of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein
S9	Supernatant fraction obtained from liver homogenate by centrifuging at 9000 g
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; coronavirus causing COVID-19
Tfh	T follicular helper cell
Th1	Type 1 T helper cells
Th2	Type 2 T helper cells
TK	Toxicokinetic
TNF	Tumor necrosis factor
VOC	Variant of concern
WBC	White blood cell
WHO	World Health Organization

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 코미나티제이엔원주(브레토바메란)(사스코로나바이러스-2 mRNA 백신)
- 신청 효능효과 : 12세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나19의 예방
- 약리작용 기전 : 지질 나노입자로 제형화된 뉴클레오시드 변형 mRNA 백신으로 숙주세포에 RNA를 주입하여 SARS-CoV-2 항원을 발현하여 S항원에 대한 면역반응 유도

1.2. 기원 및 개발경위

- 12세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의해 발생하는 COVID-19 의 예방에 대하여 JN.1 단가백신에 대한 품목허가 신청 건으로 임상시험 자료 제출없이 마우스 면역원성 효력시험 결과를 기반으로 허가신청함

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 생략

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 생략

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 생략

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 주성분: 사스 코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(브레토바메란)(숙주: DH10B, 벡터: pVV-02106)

2.1.2 원료의약품 시험항목

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- ((4-하이드록시부틸)아자네디일)비스(헥산-6,1-디일)비스(2-헥실디케노에이트)(에이엘씨-0315), 2-[(폴리에틸렌 글리콜)-2000]- N,N-디테트라데실아세트아미드(에이엘씨-0159), 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린(디에스피씨), 콜레스테롤, 백당, 트로메타민, 트리스염산염, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-20±5℃	EVA	적합
가속시험	5±3℃		
가혹시험	25±2℃		

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-90~-60℃	바이알/유리	적합
가속시험	-20±5℃ 5±3℃		
가혹	25±2℃/60±5%RH 30±2℃/60±5%RH		

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

- 기존 코미나티주 백신에 대한 독성시험 자료로 갈음함. BNT162b2를 이용한 단회투여 독성시험은 수행되지 않았으며, 플랫폼의 안전성을 뒷받침하는 백신 후보물질에 대해 랫드를 대상으로 한 BNT162b2에 대한 반복투여 독성시험과 생식발생독성시험은 이전 기허가 품목에서 검토되었음

- BNT162b2 JN.1 변이체 또는 하위 변이체에 대한 추가 독성시험은 계획되어 있지 않음

4.1. 독성에 대한 심사자 의견

- 기존 백신에 대해 수행된 독성시험의 내용을 종합한 결과, BNT162b2는 내약성을 보였으며 전신 독성의 증거는 없었으며, 가역적이었음
- BNT162b2 JN.1 변이체 또는 하위 변이체를 이용한 추가 독성시험의 미수행과 동일 자료 제출은 ① 원 균주 백신은 제3상 임상시험의 평가를 통해 입증됨 ② SARS-CoV-2 변이체 및 하위 변이체의 지속적인 진화에서 관심 변이체에 대한 BNT162b2 기반 변이체 특이적 돌연변이를 포함하는 후속 변이체 대응 백신의 개선된 비임상 면역원성이 변이체 대응 백신이 추가될 시 평가되어 입증됨 ③ 백신 개발에 대한 WHO 가이드라인, mRNA 기반 백신에 대한 플랫폼 접근법에 대한 WHO 지침에 기반한 기존 오리지널 코미나티주 백신에 대한 비임상시험 결과들이 검토됨을 근거로 하여, '코로나19 백신 개발 시 고려사항'에 따라 신청 품목의 동일 자료 제출의 타당성이 인정됨

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

1차 약력학					
시험항목	시험계	투여방법	시험기관	시험번호	시험결과
마우스에서 기본접종으로 BNT162b2 JN.1의 면역원성 평가	Balb/c 마우스	IM	Pfizer (Pearl River, NY)	VR-VTR-11311 [JN.1 대응 백신 제출 자료]	• (작용 항체 반응) 접종 무경험 마우스에 대한 JN.1 또는 XBB.1.5 대응백신의 2회 용량 근육주사 면역화 결과 - 일치하거나 밀접하게 일치하는 하위계통에 대해 강력한 중화 항체 반응을 유도했음. - XBB.1.5 대응백신: XBB.1.5에 대해 강력한 중화반응을 유도했으나 JN.1 및 JN.1 하위계통에 대해서는 훨씬 더 낮은 반응을 유도했음 - JN.1 대응백신; JN.1 및 시험된 모든 JN.1 하위계통(JN.1.6.1, JN.1.7, JN.1.13.1, JN.1.16.1, KP.1.1, KP.2 및 KP.3)에 대해 강력한 중화반응을 유도했음 - 2차 접종 후 2주 시점에 JN.1 백신은 XBB.1.5 백신에 의해 유도된 것보다 100~200배 더 높은 JN.1 계통에 대해 중화항체 반응을 유도했음 - 2차 접종 후 1개월 시점에 JN.1 백신은 XBB.1.5 백신군의 중화역가에 비해 KP.2 하위계통에 대해 33배 더 높은 반응을 보였으며, JN.1 하위계통에 대해 현저히 더 높은 중화역가를 유도했음 • (T 세포 반응) 기본 접종으로 마우스에 JN.1 또는 XBB.1.5 대응 백신으로 2차 접종후 1개월 시점에 비장세포에서 세포내 사이토카인 염색(ICS) 분석을 통해 야생형(WT) 바이러스의 전장 스파이크 단백질, BA.4/5, XBB.1.5 및 JN.1을 나타내는 펩타이드 pool을 사용하여 변이체 특이적 T 세포 반응 평가 결과 - JN.1 대응백신 접종은 XBB.1.5 대응백신에 비해 JN.1 변이체 펩타이드 pool에 대해 높은 빈도의 사이토카인 발현(IFN-γ, TNF-α, IL-2) CD4+ T 세포를 유도했음 - JN.1 대응백신은 시험된 모든 변이체에 대해 T 세포 반응을 유도했으며, 이는 T 세포 반응이 안정적이고 교차 반응성이 높음을 나타냄
마우스에서 5차 백신 접종으로	Balb/c 마우스	IM	Pfizer (Pearl	VR-VTR-11313	• (작용 항체 반응) 5차 접종으로 JN.1 대응백신 IM 접종한 후 1개월 시점에 JN.1

BNT162b2 JN.1의 면역원성 평가			River, NY)	[JN.1 대응 백신 제출 자료]	계통 및 JN.1 하위계통에 대한 중화항체 기하평균역가(GMT) 결과: - XBB.1.5 대응백신으로 유도된 것보다 JN.1 백신군에서 2~3배 더 높게 유도되었음 - JN.1 대응백신으로 유도된 반응은 KP.2를 포함하여 시험된 모든 JN.1 하위계통을 교차 중화시켰음 • (T 세포 반응) 5차 접종후 1개월 시점에 사이토카인 염색(intracellular cytokine staining, ICS) 분석을 통해 비장세포 내에서의 SARS-CoV-2 스파이크 특이적 T 세포 반응 결과: - XBB.1.5 대응백신과 비교했을 때, JN.1 대응백신은 사이토카인 발현(IFN-ɣ, TNF-α, IL-2) CD4+T 세포 및 CD8+T 세포를 유사한 빈도로 유도했음 - CD4+ T 세포 반응은 Th1 우세였으며, IL-4+CD4+ T 세포는 제한적 내지는 전혀 검출되지 않았음 - 이 시험은 BNT162b2 백신에 대한 이전 시험과 일치하는 결과로, 특히, T 세포 작용 반응의 정도는 각 백신군에서 시험된 모든 변이체에 대해 유사했으며, 이는 T 세포 반응이 안정적이고 교차반응성이 높음을 의미함
이차 약력학					
• BNT162b2 또는 JN.1 변이체 백신에 대한 이차 약력학 시험은 수행되지 않았음					
약물학적 안전성					
• BNT162b2 또는 JN.1 변이체 백신에 대한 약물학적 안전성 시험은 WHO 가이드라인(WHO, 2005)에 따라 백신 개발에 필요하지 않은 것으로 간주되어 수행되지 않았음					
약력학적 약물상호작용					
• BNT162b2와의 약력학적 약물상호작용을 평가한 비임상 시험은 일반적으로 감염병 백신 제품의 개발 및 품목허가를 뒷받침하는데 필요하지 않은 것으로 간주되어 수행되지 않았음(WHO, 2005).					

5.2. 효력시험

- 접종 무경험 마우스에서 기본접종(2회 근육주사)으로 BNT162b2 JN.1의 면역원성 평가 결과는 다음과 같음
  - (작용 항체반응) 일치하거나 밀접하게 일치하는 하위 계통에 대해 강력한 중화 항체 반응을 유도했음. JN.1 대응백신의 경우, JN.1 및 시험된 모든 JN.1 하위 계통(JN.1.6.1, JN.1.7, JN.1.13.1, JN.1.16.1, KP.1.1, KP.2 및 KP.3)에 대해 강력한 중화반응을 유도했음. XBB.1.5 대응백신의 경우, XBB.1.5에 대해 강력한 중화반응을 유도했으나 JN.1 및 JN.1 하위 계통에 대해서는 훨씬 더 낮은 반응을 유도했음. 2차 접종 후 2주 시점에 JN.1 백신은 JN.1 계통에 대해 XBB.1.5 백신에 의해 유도된 것보다 100~200배 더 높은 중화항체반응을 유도했음. 2차 접종 후 1개월 시점에 JN.1 백신은 XBB.1.5 백신군의 중화역가에 비해 KP.2 하위 계통에 대해 33배 더 높은 반응을 보였으며, JN.1 하위계통에 대해 현저히 더 높은 중화역가를 유도했음
  - (T 세포 반응) 2차 접종 후 1개월 시점에 비장세포에서의 세포내 사이토카인 염색(ICS) 분석을 수행한 결과, JN.1 대응백신 접종은 XBB.1.5 대응백신에 비해 JN.1 변이체 펩타이드 pool에 대해 높은 빈도의 사이토카인 발현(IFN-ɣ, TNF-α, IL-2) CD4+ T 세포를 유도했음. JN.1 대응백신은 시험된 모든 변이체에 대해 T 세포 반응을 유도했으며, 이는 T 세포 반응이 안정적이고 교차 반응성이 높음을 나타냄

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 미수행

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

분포				
시험유형	동물종/ 마리수 (성별)	투여방법/ 시험물질/ 투여용량	시험결과	시험 번호
modRNA –LNP 플랫폼 (COVID-19, 인플루엔자 modRNA 백신과 동일)을 사용한 루시페아라제를 암호화하는 LNP 제형 modRNA의 체내 분포를 평가	마우스/ BALB/c 6F/ dose, 3F/ 시점별	단회, 근육내 투여/ 오른쪽 비복근에 0.2 or 1 μg (20μl) modRNA- Luc-LNP,	루시페라아제 발현을 BLI(bioluminescence Imaging) 평가 - 1.0μg modRNA-LNP 투여군: 모든 장기에서 총 루시페라아제 발현은 제6일에 비해 24시간(HPD)에 통계적으로 유의하게 더 높은 발현을 나타냈음 - 주사 부위(근육)와 가장 가까운 배액 림프절(오금)은modRNA-LNP 루시페라아제 발현의 주요 부위였음 - 신체의 오른쪽(주사가 투여된 곳), 간, 비장의 추가 배액 림프절은 모두 극도로 낮은 발현을 보였음 - 두 용량 모두에서 mRNA는 주요 표적장기에 동일하게 분배되어 있었지만, 높은 용량군의 림프절 조직에서 루시페라아제 발현이 증가하여 림프관 배액에 대한 modRNA 투여의 잠재적 영향을 나타냄 - BLI 분석에서 제1일부터 제6일까지 루시페라아제 발현이 감소하고 주로 주사 부위에서 검출되었음	R-23-03 55
루시페아라제를 암호화하는 LNP 제형 modRNA BNT162b2의 체내 분포 및 스파이크 단백질로의 전환 평가	마우스/ BALB/ cJRj 3F	단회, 근육내 투여/ 뒷다리 한 곳에 1μg(20μl) modRNA- GFP-LNP	BNT162b2 mRNA의 체내 분포 및 스파이크 단백질로의 전환 평가 - 1μg BNT162b2 IM 투여 24시간 후 장기 채취 분석 결과: BNT162b2 mRNA의 가장 높은 비율은 근육(2.1%~15.9%), 간(3%~8%), 비장(1.4%~3.8%)이었음. 서혜부(최대 0.9%), 오금(최대 0.2%), 액와부(0.05%) 림프절에서도 많은 양의 mRNA가 포함되어 있었음. 심장과 폐 조직은 대조군과 유사한 BNT162b2 mRNA의 비율을 보였음. 뇌의 경우 BNT162b2 mRNA 검출 프로브의 비특이적 결합으로 인해 결론 도출이 불가했음 - IHC 기반 분석 결과: BNT162b2 주입 마우스에서 스파이크 단백질이 존재하는 양성 세포(or 영역) 평균 비율은 근육 11%~16%, 오금 0.3%~1.7%, 서혜부 림프절 0~1.6%로 나타났음. 3마리 중 1마리에서 액와 림프절은 평균 4%의 양성 면적으로 스파이크 단백질 발현에 대해 양성이었음. 뇌 조직, 비장, 간, 폐, 심장에서는 스파이크 발현에 대한 명백한 증거가 발견되지 않았음.	R-23-04 75

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 신청 품목은 기존 BNT162b2과 동일한 플랫폼 및 동등한 제조공정이 활용했으며, 표적화되는 새로운 변이와 일치하도록 스파이크 단백질을 인코딩하는 RNA 서열만 변경함
- BNT162b2 JN.1 변이체 백신을 이용한 비임상시험은 면역원성 시험만 수행되었으며, LNP 제형 modRNA의 체내 분포 시험이 추가로 수행되어 자료가 제출되었음. 추가 비임상시험을 제외한 제출된 약리/약동 시험은 기존 코미나티주 제형의 백신들(WT, BA,1, BA4./BA.5, XBB.1.5)의 허가 혹은 승인 당시 제출된 자료와 동일한 것임
- BNT162b2에 대한 동일한 약리/약동 시험 자료 제출은 ① 원 균주 백신에 대한 유효성은 제3상 임상시험의 평가를 통해 입증되었고 ② SARS-CoV-2 변이체 및 하위 변이체의 지속적인 진화에서 BNT162b2 기반 변이체 특이적 돌연변이를 포함하는 관심 변이체에 대한 후속 변이체 대응 백신의 개선된 비임상 면역원성을 평가하였으며 ③ 백신 개발에 대한 WHO 가이드라인, mRNA 기반 백신에 대한 플랫폼 접근법에 대한 WHO 지침에 기반한 기존 오리지널 코미나티주 백신에 대한 비임상시험 결과들이 검토되었으므로, '코로나19 백신 개발 시 고려사항'에 따라 동일 자료 제출의 타당성이 인정됨
- (효력시험) 5차 접종으로 투여된 BNT162b2 오미크론 JN.1 대응 백신은, BNT162b2 오미크론 XBB.1.5 백신에 비해 KP.2를 포함한 JN.1 계통과 최근 JN.1 하위 계통에 대해 2~3배 높은 중화반응(GMT)을 유도했음. 또한 5차 백신 접종으로 투여된 XBB.1.5 백신과 비교했을 때, JN.1 백신은 사이토카인 발현(IFN-ɣ, TNF-α, IL-2) CD4+T 세포 및 CD8+T 세포를 유사한 빈도로 유도했음. BNT162b2 접종 무경험 마우스에 기본 접종으로 2회 투여된 BNT162b2 오미크론 JN.1 대응 백신은, 동종 JN.1 계통 및 관련 하위 계통에 대해 오미크론 XBB.1.5 대응 백신으로 유도된 것보다 14~195배 더 높은 중화반응을 유도했음. 또한 BNT162b2 JN.1 백신은 XBB.1.5 백신에

비해 JN.1 변이체 펩타이드 pool에서 높은 빈도의 사이토카인 발현(IFN-ɣ, TNF-α, IL-2) CD4+ T 세포 및 CD8+ T 세포를 유도했음. 결론적으로, 이러한 결과는 오미크론 BA.4/5, XBB.1.5 및 JN.1 대응 백신을 포함한 여러 변이체 대응 백신 업데이트 전반에 걸쳐 일관되게 관찰되었음. 이는 관심 변이체에 가깝게 일치시킨 대응 백신의 유익성을 입증하는 결과임

- (흡수·분포·대사·배설 시험) BLI(bioluminescence Imaging)로 총 루시페라아제 발현을 평가한 결과, 1.0μg modRNA-LNP 투여군은 모든 장기에서 제6일에 비해 24시간에 통계적으로 유의하게 더 높은 발현을 나타냈으며, 제1일부터 제6일까지 루시페라아제 발현이 감소함. 주로 주사 부위와 주사 부위와 가장 가까운 배액 림프절(오금)이 modRNA-LNP 루시페라아제 발현의 주요 부위였음. 신체의 오른쪽(주사가 투여된 곳), 간, 비장의 추가 배액 림프절은 모두 극도로 낮은 발현을 보였음. 두 용량 모두에서 mRNA는 주요 표적 장기에 동일하게 분포되어 있었지만, 높은 용량군의 림프절 조직에서 루시페라아제 발현이 증가하여 림프관 배액에 대한 modRNA 투여의 잠재적 영향을 나타냄
  - Balb/cJRj 마우스에서 BNT162b2 mRNA의 체내 분포와 스파이크 단백질로의 전환을 평가한 결과, IM 투여 24시간 후 장기 채취 분석에서 가장 높은 비율의 BNT162b2 mRNA를 포함하는 세포는 24HPD 시점에서 주입 근육(2.1%~15.9%), 간(3%~8%). 비장(1.4%~3.8%)이었으며, 서혜부(최대 0.9%), 오금(최대 0.2%), 액와부(0.05%) 림프절에서도 풍부한 양의 mRNA가 관찰되었지만, 심장 및 폐 조직에서는 대조군과 유사한 정도로, 뇌에서는 mRNA 프로브의 비특이적 결합으로 검출이 불가했음. IHC 기반 분석에서는 모든 BNT162b2 주입 마우스에서 스파이크 단백질이 검출된 양성 세포의 평균 비율이 주입 근육 11%~16%, 오금 0.3%~1.7%, 서혜부 림프절 0~1.6%로 나타났음. 뇌, 비장, 간, 폐 및 심장에서는 스파이크 단백질 발현의 명확한 증거가 없었음. BNT162b2 mRNA가 분포된 모든 세포 유형에서 BNT162b2 mRNA가 스파이크 단백질로 전환되지는 않았음. 근육의 여러 세포 유형에서 전환이 이루어지는 것으로 보이며, 림프절에서 스파이크 단백질을 발현하는 세포의 대부분은 대식세포인 것으로 보임. 이와 대조적으로 BNT162b2 mRNA가 양성인 배 중심에 위치한 세포와 비장 및 간에서는 스파이크 단백질을 발현하지 않았음

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 본 품목은 제출된 자료와 그동안 기존 변이주 백신의 국내 사용 경험 등을 근거로 하여 신청품목의 안전성 및 효과성은 인정가능하며 임상시험 결과는 추후 제출을 통해 안전성 및 유효성에 대한 확인이 가능함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽: 변경허가(2024.7.3.) 등

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국화이자제약(주)	**허가일**	2024.08.30.
제품명	코미나티제이엔원주(브레토바메란)(사스코로나바이러스-2 mRNA 백신)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	ver 9.4('24.8)
주성분 및 함량	1 바이알(2.25 mL) 중 사스 코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(브레토바메란)(숙주: DH10B, 벡터: pVV-02106) 225 ㎍		
효능·효과	12세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나19의 예방		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
심근염 및 심장막염	• 일반적인 약물감시 활동 • 추가적인 의약품 감시활동	• 첨부문서 • 환자용 사용설명서 • 전문가용 설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
백신관련호흡기질환 악화(VAERD)를 포함한 백신관련 코로나19 악화(VAED)	• 일반적인 약물감시 활동 • 추가적인 의약품 감시활동	• 없음
3. 중요한 부족정보		
임부 및 수유부에 대한 투여	• 일반적인 약물감시 활동 • 추가적인 의약품 감시활동	• 첨부문서 • 환자용 사용설명서 • 전문가용 설명서
면역기능이 저하된 환자에 대한 투여	• 일반적인 약물감시 활동 • 추가적인 의약품 감시활동	• 첨부문서 • 전문가용 설명서
동반이환(예: 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 당뇨병, 만성 신경 질환, 심혈관계 질환)이 있는 허약한 환자에 대한 투여	• 일반적인 약물감시 활동 • 추가적인 의약품 감시활동	• 첨부문서
자가면역 질환 또는 염증성 질환이 있는 환자에 대한 투여	• 일반적인 약물감시 활동 • 추가적인 의약품 감시활동	• 없음

다른 백신과의 상호작용	• 일반적인 약물감시 활동 • 추가적인 의약품 감시활동	• 첨부문서
장기간 안전성 데이터	• 일반적인 약물감시 활동 • 추가적인 의약품 감시활동	• 없음

※ 경고 항 : 없음

*** 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)**