의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2023.05.01.</td><td>접수번호</td><td>20230068061</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">코미나티바이밸런트주(토지나메란,팜토지나메란)(사스코로나바이러스-2 mRNA백신)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">• 사스 코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(토지나메란)(숙주: DH10B, 벡터: pST4-1525)
• 사스 코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(팜토지나메란)(숙주: DH10B, 벡터: pVV-00880)</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(토지나메란)(숙주: DH10B, 벡터: pST4-1525) 113 마이크로그램
• 사스 코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(팜토지나메란)(숙주: DH10B, 벡터: pVV-00880) 113 마이크로그램</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종 허가 사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2024.7.3.</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></td><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="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
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 엄소영 주무관, 정주연 연구관, 박재현 과장
(기시) 김용국 전문관, 김지현 연구관, 박재현 과장</td></tr>
</table>

			(RMP) 안새롬 심사원, 김영림 연구관, 안광수 과장
GMP* 평가부서	바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	김해인 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

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

○ 용법·용량

1. 투여일정 및 용량 이 약(코미나티바이밸런트주(토지나메란, 팜토지나메란))은 근육주사로 0.3mL 투여한다. 이 약은 기초접종 또는 추가접종을 받은 후 최소 3개월 이후에 투여할 수 있다. 기초 접종(12세 이상)에 대한 자세한 내용은 기존 코미나티주 및 코미나티주0.1mg/mL의 허가사항을 참조한다. 2. 투여방법 이 약은 근육주사로 투여한다. 사용 전에 희석해서는 안 된다. 가급적 위팔 삼각근에 투여한다. 이 약에는 0.3mL씩 6회 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 0.3mL가 포함되어야 한다. - 바이알에 남아있는 백신의 양이 0.3mL가 안 되는 경우에는 바이알과 내용물을 폐기해야한다. - 여러 바이알에 남아있는 백신을 모아서 사용해서는 안 된다. 이 약은 혈관 내, 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 (근육주

사 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. 시험 2의 안전성 평가는 진행 중이다.

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) 16세 이상

코미나티주의 추가접종에 대한 안전성은 시험 2 하위군으로, 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)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 2.5개월이었다.

3) 오미크론 대응 백신

(1) 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.

4) 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 피하조직			발진, 다한증, 야간발한			
근골격계 및 결합조직	관절통, 근육통		사지 통증[d] 등허리통증, 근골격경직			
생식계 및 유방						과다 월경 출혈 [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 안면

마비(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.
5) 시판 후 이상반응
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. 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, 개별적으로 모니터링하며 증상에 따라 적절히 치료해야 한다.

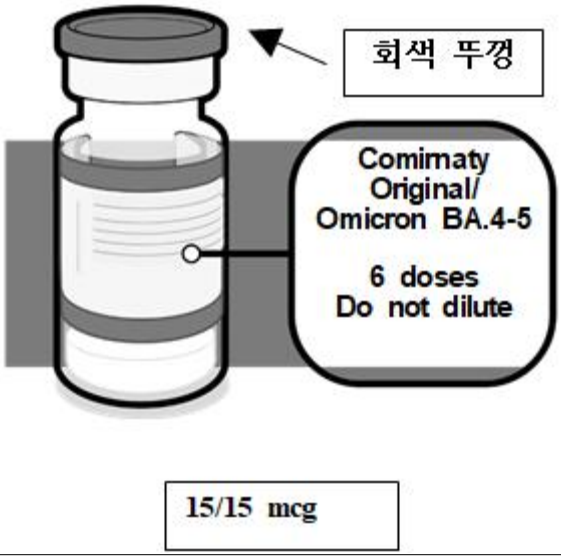
10. 적용상의 주의
이 약은 다회투여용 바이알(multidose vial)이다. 희석하지 않고 사용하는 제품으로 1개의 바이알(2.25mL)에는 회당 0.3mL씩 6회 용량이 들어있다. 1회 용량(0.3mL)에는 토지나메란(15 마이크로그램) 및 팜토지나메란(15 마이크로그램)의 코로나19 mRNA 백신(지질 나노입자에 삽입된 형태)이 들어있다. 주사액의 무균성을 보장하기 위해, 이 약은 전문 의료진이 무균조작(aseptic technique)을 통해 준비해야 한다.

1) 제품 확인

• 이 약은 바이알에 회색 플라스틱 뚜껑과 회색 테두리 라벨이 있고, 제품명에 'Comirnaty Original/Omicron BA.4-5(15/15 mcg)/dose dispersion for 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

• 다회투여용 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, 상자의 유효기간을 업데이트한다.

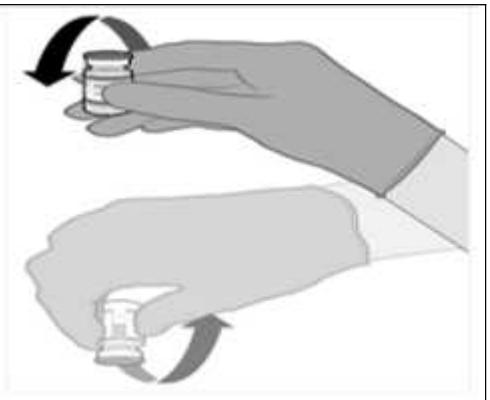
• 개봉하지 않은 바이알은 18개월 유효기간 내에서 2° C~8° C에서 최대 10주 동안 보관할 수 있다.

•각각의 냉동 바이알을 최대 30° C 온도에서 30분간 해동할 수 있다.

• 사용 전에, 개봉하지 않은 바이알은 최대 30° C에서 최대 12시간 동안 보관할 수 있다. 해동한 바이알은 실내조명 조건에서 취급할 수 있다.



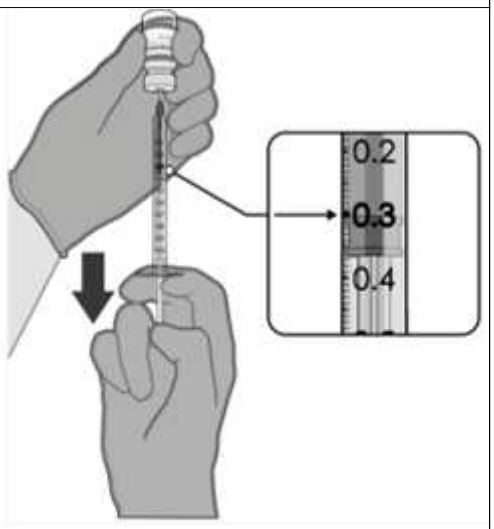
• 사용 전에 바이알을 10회 부드럽게 뒤집어 혼합하고 흔들지 않는다.
•혼합 전에, 해동한 분산액은 흰색에서 미백색의 불투명한 무정형 입자가 포함되어 있을 수 있다.
• 혼합 후에는 흰색에서 미백색의 분산액으로 미립자가 보이지 않아야 한다. 미립자가 있거나 변색이 보이는 경우 백신을 투여해서는 안 된다.



부드럽게 10 회

3) 이 약의 개별 0.3mL 용량 조제

이 약 다회투여용 바이알에는 0.3mL씩 6회 용량이 들어있다.
• 무균조작을 사용하여, 일회용 소독솜으로 바이알 마개를 닦고 최소잔여형 주사기 및/또는 주사바늘을 사용한다.
• 이 약0.3mL를 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 0.3mL가 포함되어야 한다.
• 바이알에 남아 있는 백신의 양이 0.3mL가 안 되는 경우에는 바이알과 내용물을 폐기해야 한다.
• 바이알에 해당 날짜/시간을 기록한다. 처음 구멍을 낸 후 12시간이 지난 미사용 백신은 폐기한다.



0.3mL 백신

1) 백신의 이력을 추적하기 위해서 접종을 받는 개인별로 투여받은 백신의 이름과 제조번호가 명확히 기록되어야 한다.
2) 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 다회투여용 바이알팩은 2° C ~ 8° C에서 6시간 동안 또는 개별 바이알은 실온(최대 30° C)에서 30분 동안 해동할 수 있다.

(2) 해동된 바이알
해동된 바이알은 18개월 유효기간 내에서 2° C ~ 8° C에서10주 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.

○ 사용상의 주의사항(전문가를 위한 정보)

12. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용
이 약은 뉴클레오시드 변형 messanger RNA(mRNA)의 지질 나노입자제형으로, 비복제 RNA를 숙주세포로 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 이상의 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 - 시험5의 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[i])	차이[k] (95% CI[i])
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)[h]	26.77 (19.59, 33.95)[i]

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 거

듭제곱(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.

①16세 이상에서의 유효성

2020년 11월 14일까지의 자료를 기반으로 한 시험2의 임상2/3상에서는 약44,000명이 균등하게 무작위배정되어 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) ≥30kg/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	5	100.0(-13.1, 100.0)

	0.102(774)	0.106(785)	

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%(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 감

염의 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(GMTb)	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 6와 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, 차광보관
사용기간: 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)	BioNTech Manufacturing Marburg GmbH	독일	Emil-von-Behring-Straße 76, 35401 Marburg, Germany
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 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 관련 자료 및 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	2023.05.01	2023.05.01	2023.05.01	2023.05.02	2023.05.01

보완요청 일자	(1차)2023.07.31 (2차)2024.03.08	(1차)2023.07.26 (2차)2024.03.06	(1차)2023.06.12 (2차)2024.04.08	(1차)2023.06.09 (2차)2024.02.19	(1차)2023.07.27 (2차)2024.02.28
보완접수 일자	(1차)2024.02.01 (2차)2024.03.18	(1차)2024.02.01 (2차)2024.03.19	(1차)2023.10.16 (2차)2024.04.18	(1차)2024.02.02 (2차)2024.03.19	(1차)2023.07.14 (2차)2024.03.19
최종처리 일자	2024.07.03	2024.03.22	2024.07.03	2024.03.22	2024.04.01

[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) | | |

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 본 민원은 '12세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의해 발생하는 COVID-19 의 예방'에 대하여 12세 이상 청소년을 포함하여 BA.4/5 2가백신의 추가접종에 대한 품목허가 민원임
- 신청품목은 기존 오리지널 코미나티주 백신에 대한 독성시험 및 흡수, 분포, 대사, 배설시험에 대한 자료로 비임상시험을 갈음함. 오미크론 BA.4/5 변이주와 관련하여 마우스 효력시험을 추가로 실시하였으며 추가접종에 대한 면역반응이 유도됨을 확인함
- 신청품목 관련 효력시험은 BNT162b2 경험이 있는 마우스에 1가 또는 2가 BNT162b2 BA.4/5 백신으로 추가접종 후 면역원성 평가를 진행하였음. 이는 이전에 허가된 코미나티주 및 신청품목에서 제출된 효력시험 자료와 일치함
- C4591044 임상의 코호트2를 근거로 하여 12-17세 대상자에서 타 연령군에 비해 높은 중화항체면역반응을 보였으며, 반응원성 및 이상사례의 발현빈도는 상대적으로 높았으나 대부분 경증-중등증으로 안전성이슈는 거의 없었음. 코호트3에는 청소년 대상자가 포함되어 있지 않기 때문에 12-17세의 결과는 매우 제한적이나, 타 연령과 비교시 높게 확인된 중화항체가와 기존백신의 안전성 자료를 근거로하여 BA.4/5 2가백신을 12-17세 청소년에 적용하는 것은 인정가능함
- 통합 코호트2/3자료의 ①>55세 대상자에서 기존백신 대비 오미크론 BA.4/5 변이주에 대한 중화항체반응의 우월성 및 혈청반응률의 비열등성을 입증하였으며, ②18-55세 대상자가 >55세 대상자에 비해 오미크론 BA.4/5 변이주에 대한 중화항체반응/혈청반응률이 비열등한 것을 입증하였고, ③우한주에 대한 중화항체반응/혈청반응률이 기존백신 대비 비열등한 것을 입증함

[약어 및 정의]

- ACE2(Angiotensin-Converting Enzyme 2)
- AE(Adverse Event) : 이상사례
- BNT162b2 OMI : 오미크론 백신 BA.1
- CI(Confidence Interval) : 신뢰구간
- CO(Clinical Overview) :
- CMI(Cell Mediated Immunity, 세포성 면역)
- CSR(Clinical Study Report, 임상시험결과보고서)
- EMA(European Medicines Agency)
- FFRNT(Fluorescent focus redction neutralization test)
- GCP(Good Clinical Practice) : 임상시험관리기준
- GMC(Geometric Mean Concentration) : 기하평균농도
- GMFR(Geometirc Mean Fold Rise) : 기하평균농도 증가률
- GMT(Geometric Mean Ratio) :
- GMT(Geometric Mean Titer) : 기하평균역가
- ICS(Intracellular Cytokines Staining)
- IP(Investigational Product) : 임상시험용의약품
- IM(Intramuscular) : 근육 내 투여
- LLOQ(Lower Limit of Quantification) : 정량한계

- P2 S(SARS-CoV-2 full-length, P2 mutant, “heads up,” prefusion spike glycoprotein)
- PK(Pharmacokinetics) : 약동학시험
- PPS(Per Protocol Set) : 계획서 순응군
- SAE(Serious AE) : 중대한 이상사례
- SCR(Seroconversion Rate) : 혈청양전률
- Solicited AE :예측된 이상사례
- SRR(Seroresponse Rate) : 혈청반응률
- Unsolicited AE : 예측되지 않은 이상사례
- VOC(Variant of concern) : 변이 우세종

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 코미나티바이밸런트주(토지나메란, 팜토지나메란)(사스코로나바이러스-2 mRNA 백신)
- 신청 효능효과 : 만 12세 이상에서 SARS-CoV-2바이러스에 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

- SARS-CoV-2의 변이주는 지속적으로 나오고 있으며, 그 중 현재 검체 확인비율이 가장 높게 관찰되는 오미크론 하위계통(BQ.1, BQ1.1, XBB.1, XBB.1.5 등)은 증가된 면역회피를 보임.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 생략

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 BA.4/5 긴급사용승인(12세이상 2022.10.17., 5-11세용 2023.2.24.)

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(토지나메란)(숙주: DH10B, 벡터: pST4-1525), 사스 코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(팜토지나메란)(숙주: DH10B, 벡터: pVV-00880)

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

- ((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(함량)
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		

3.3. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조제1항제3호에 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

4.1. 독성에 대한 심사자 의견

- 비임상 안전성은 ModRNA-LNP 플랫폼의 후보 백신들로 최대 100㎍까지 투여한 결과 독성학적 결과와 생식발생독성 시험 결과가 유사하였음. 따라서 BNT162b2의 확립된 비임상 및 임상 안전성을 기반한 BNT162b2 2가를 포함한 SARS-CoV-2 변이 백신의 임상 개발을 지원하기 위한 비임상 안전성 연구를 갈음할 수 있음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

(1) 일차약력학

시험 항목	시험계	투여 경로 및 기간	시험성적	GLP 준수
마우스에서 BNT162b2 BA.4/5 변이 백신의 면역원성	Balb/c 마우스 (n=10/group, F)	BNT162b2 /BNT162b 2BA.4/5 (기초접종 또는 추가접종)	·(기초접종시) -BNT162b2 BA.4/5 2가 백신으로 기초 접종 후 우한 및 오미크론 BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.4/5 모든 변이주에 대한 중화 항체 반응을 유도함. BNT162b2 BA.4/5 1가 백신은 우한에 대한 중화항체 반응이 낮았음 ·(추가접종시) -(중화항체) BNT162b2 우한 백신으로 기초 접종시 오미크론 변이주에 대한 중화 항체 반응 낮음. BA.4/5 1가 또는 2가 백신으로 추가 접종시 우한 및 델타, 오미크론 BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.4/5 모든 변이주에 대한 중화 항체 반응을 유도함 -(B 세포) BNT162b2 BA.4/5 1가 또는 2가 백신으로 추가 접종시 총 스파이크 특이적 B 세포가 유도되며, 2가 백신 투여시 교차 반응성 B 세포가 더 많이 유도됨. 1가 및 2가 백신 모두 BA.4/5 특이적 스파이크 B 세포를 유도 -(T 세포) 1가 및 2가 백신 모두 스파이크 특이적 T 세포(CD8+, CD4+) 유도함. Th1 편향적 T 세포 반응 유도(IL-2 및 TNFα 생성 CD4+ T 세포 유도)	×

(2) 이차 약력학

시험 항목	시험계	투여 경로 및 기간	시험성적	GLP 준수
- 수행되지 않음				

(3) 안전성 약리학

시험 항목	시험계	투여 경로 및 기간	시험성적	GLP 준수
- 수행되지 않음				

(4) 약력학적 약물 상호작용

시험 항목	시험계	투여 경로 및 기간	시험성적	GLP 준수
- 수행되지 않음				

5.2. 효력시험

5.2.1. 일차 약력학(CTD 2.6.2)

- BA.4/5 1가 또는 2가 백신으로 기초 접종 후 7일 및 1개월 시점에서, 1가 투여 그룹은 우한 및 BA.1 변이주에 대한 중화 항체 값이 증가되지 않았으나 2가 투여 그룹은 모든 균주에 대해 넓은 중화 항체 반응을 유도함
- BNT162b2 우한 백신으로 기초접종된 마우스에 BA.4/5 1가 또는 2가 백신으로 3차 추가 접종 후 1개월 시점에서 우한, 델타, 오미크론 BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.4/5 변이주에 대한 중화 항체 반응이 증가함
- 1가 및 2가 BA.4/5 백신으로 추가 접종된 그룹은 총 스파이크 특이적 B 세포를 높은 빈도로 유도하였으며, 1가 BA.4/5 백신과 비교 시 2가 BA.4/5 백신에서 약간 더 많은 교차 반응성 B 세포가 관찰됨
- 1가 BA.4/5 백신 또는 2가 BA.4/5 백신으로 3차 추가 접종시 높은 빈도의 스파이크 특이적 T 세포(CD8+CD4+ T 세포)를 유도하였으며, IFNɣ생성 CD8+ T 세포 빈도는 CD4+ T 세포보다 높고, IL-2 및 TNF-α 생성 CD4+ T 세포의 빈도는 INFɣ 발현 CD4+ T 세포보다 약간 더 높았음. IL-4 또는 IL-10 발현 CD4+ T 세포의 수치는 낮게 관찰됨. 이는 Th1 편향적 T 세포 반응을 시사함

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당사항 없음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 기존 코미나티주 백신에 대한 흡수·분포·대사·배설 자료로 갈음함

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

<효력시험에 관한 시험>

- 코미나티바이밸런트주(토지나메란,팜토지나메란) 관련 효력시험은 BNT162b2 우한 백신으로 기초 접종된 마우스에 BNT162b2 BA.4/5 1가 또는 2가 백신으로 추가접종 후 면역원성 평가를 진행하였음. BNT162b2 우한 백신으로 기초 접종시 우한주에 대해 높은 중화항체 반응이 나타났으며, BNT162b2 변형 백신(1가 또는 2가)으로 3차 투여시 우한, 베타, 델타, 오미크론 변이주 모두 전반적으로 중화항체를 증가시키는 것을 확인함
- BNT162b2 변형 백신으로 3차 접종 시 총 스파이크 특이적 B 세포를 높은 빈도로 유도했으며, 오미크론 BA.4/5 항원 특이적 B 세포의 반응이 가장 높았음. 또한, 우한, 오미크론 BA.1 및 BA.4/5 변이주에 결합할 수 있는 교차 반응성 스파이크 특이적 B 세포를 낮은 수준으로 유도하였으며, BNT162b2 변형 백신은 오미크론 BA.4 변이주에 특이적 스파이크 B 세포를 유도하는 것을 확인함
- BNT162b2 변형 백신으로 추가접종 후 INFɣ CD8+ T 세포, INFɣ CD4+ T 세포, IL-2 CD4+ T 세포, TNFα CD4+ T 세포의 빈도가 높은 Th1의 편향된 반응이 관찰되었으며, 이전에 허가된 코미나티주 및 코미나티2주 0.1 mg/mL에서 제출된 자료와 패턴이 동일함

<흡수・분포・대사・배설에 관한 시험>

- 코미나티바이밸런트주(토지나메란,팜토지나메란)는 기존 백신과 동일한 플랫폼으로 제조하였으므로 동일 자료에 대해 인정하는 바임
- BNT162b2내 RNA가 암호화하는 단백질은 다른 내인성 단백질처럼 단백분해 될 것으로 예상되며, RNA는 세포 RNase에 의해 분해되며 핵산 대사의 영향을 받을 것으로 보임. LNP를 구성하는 ALC-0159 및 ALC-0315는 각각 amide hydrolysis, ester hydrolysis에 의해 대사될 것으로 사료됨

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출한 임상시험결과보고서 GCP 준수함

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 임상 3건(C4591044, C4591001, C4591031)

- C4591044: 2가 변이주 백신(OMI BA.2 30㎍, OMI BA.4/5 30㎍ 및 60㎍)의 코호트2(만 12세 이상)와 코호트 3(만 18세 이상)의 추가접종(4차접종)자료
- C4591001: 기존 백신(BNT162b2) 30㎍의 추가접종(3차접종)자료. 만 12-15세 대상자에서 기존백신으로 기초접종 완료후 기존백신으로 3차투여(30㎍) 안전성자료
- C4591031: 기존 백신(BNT162b2) 30㎍, 10㎍의 추가접종(3차접종)자료. 만 12-17세 대상자에서 기존백신으로 기초접종 완료후 기존백신으로 3차투여(10㎍, 30㎍)한 안전성자료

- 핵심임상시험은 C4591044으로 interim CSR이 제출됨
- 기타 임상시험자료로써 C4591031 substudy C (12-17세, 기존백신의 3차접종)와 C4591001 (12-15세, 기존백신의 3차접종) 중간보고서가 함께 제출됨

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	대상환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과요약
1. [C4591044] COVID-19 백신접종 경험이 있는 건강한 사람에서 추가접종으로서 WT/OMI BA.4/BA.5 2가백신(이하 BA.4/5 2가백신으로 표기)에 대한 안전성, 내약성, 면역원성을 평가하기 위한 중재적, 무작위배정, 활성-대조군, 2/3상 임상시험				
2/3상	건강한 대상자 (12~17세, 18~55세, >55세)	·코호트 1 (약 200명): (18-55세) 무작위 배정 전 이전 백신투여일을 3~6개월(90~180일) 또는 >6개월(>180일)로 층화하여 1:1 무작위배정 후 코미나티2가(BA.2 또는 BA.1) 30㎍을 투여 후 평가 (18-55세 군당 100명) ·코호트 2 (약 500명): (12-17세, 18-55세, >55세) 코미나티2가(BA.4/5) 평가: (공개) 등록 150~365일 전에 백신	1. 면역원성 <1차 평가변수> 4차 접종 후 4주 시점 ①중화항체가 ②혈청전환율 2. 안전성(반응원성 포함)	(C4591044 통합코호트2/3) <유효성> ① BA.4/5 2가백신과 우한백신의 4차접종 비교(>55세) - BA.4/5 2가백신의 4차접종(시험군)과 우한백신의 4차접종(대조군) 비교시 오미크론 BA.4/5 변이주에 대한 중화항체가 2.91배 증가(우월성 만족) ② BA.4/5 2가백신을 4차접종한 연령군 비교(18-55세 vs. >55세) - BA.4/5 2가백신의 4차접종한 18-55세(시험군)과 BA.4/5 2가백신의 4차접종한 >55세(대조군) 비교시 오

		30㎍을 3회 투여한 12-17세에 코미나티2가(BA.4/5) 30㎍을 4차 투여 후 평가 (12-17세 100명) : (무작위배정) 무작위 배정 150~365일 전에 이전 3회 백신투여를 마친 18-55세 또는 >55세 대상자는 1:1 무작위배정 후 코미나티2가(BA.4/5) 30㎍ 또는 60㎍를 4차 투여 후 평가 (18-55세 군당 100명, >55세 군당 100명) ·코호트 3 (약 400명): (18세 이상) 4차 투여 평가 : (공개) 등록 150~365일 전에 백신 30㎍을 3회 투여한 18세 이상에 코미나티2가(BA.4/5) 30㎍을 4차 투여 후 평가 (18-55세 200명, >55세 200명)		미크론 BA.4/5 변이주에 대한 중화항체가는 유사하였음(비열등성 만족) <안전성> -(국소반응) 발생빈도 및 중증도는 고연령(>55세)에서 낮게 보고됨. 허가 백신자료와 비교시 유사하거나 다소 낮은 발생빈도를 보였으며, 국소반응은 주사부위 통증(76.1% vs. 57.8%), 발적(6.5% vs. 4.0%) 등으로 대부분 경증 내지 중등증이었으며 4등급 사례는 없었음(반응은 일시적, 반응중앙값은 2일) -(전신반응) 발생빈도 및 중증도는 고연령(>55세)에서 낮게 보고됨. 허가 백신자료와 비교시 유사하거나 다소 낮은 발생빈도를 보였으며, 전신반응은 피로(61.2% vs. 38.5%), 두통(46.6% vs. 30.7%) 등으로 대부분 경증 내지 중등증이었으며 4등급 사례는 없었음(반응은 일시적, 반응 중앙값은 1일) -(예측되지 않은 이상사례) 이상반응 사례, 발생빈도 및 중증도는 18-55세와 >55세 대상자에서 거의 유사. 대부분 림프절병증, 주사부위 통증, 피로 등 반응원성 사례이며, 심근염/심장막염 사례는 보고되지 않음. 림프절병증(1.6% vs 0.3%), 피로(0.6% vs 0.3%), 주사부위 통증(0.6% vs 0.3%) 등 -(약물관련 이상반응) 18-55세에서 보고된 약물관련이상반응은 림프절병증 5명(1.6%), 피로, 주사부위통증 2명씩(0.6%), 잦은배변, 오한, 주사부위 홍반, 부종, 구강헤르페스, 두통, 기침, 두드러기 1명씩(0.3%). >55세에서 보고된 약물관련이상반응은 림프절병증, 설사, 주사부위 통증, 발열, 홍반, 소양증, 림프부종 1명씩(0.3%). 중증의 약물이상반응은 보고되지 않음 -(SAE) 총 619명(안전성 분석군) 중 중대한 이상반응 발생률은 18-55세 0.3%(1명, 저혈압) vs. >55세 0.6%(2명, T2DM, 호흡곤란)으로 모두 중증사례였으나, 백신접종과 관련되지 않음 -(사망) 사망례 없음

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 임상시험은 C4591044으로 1편이 수행중으로 interim CSR이 제출됨

- (C4591044) COVID-19 백신접종 경험이 있는 건강한 사람에서 추가접종으로서 WT/OMI BA.4/BA.5 2가백신(이하 BA.4/5 2가 백신으로 표기)에 대한 안전성, 내약성, 면역원성을 평가하기 위한 중재적, 무작위배정, 활성-대조군, 2/3상 임상시험

1) 시험 개요

- C4591044 시험은 12세 이상을 대상으로 코미나티2가백신 추가접종의 안전성, 내약성 및 면역원성을 평가하기 위한 제2/3상 임상시험으로 미국에서 진행중으로 1개월 보고서를 제출함

- 코호트 1 (약 200명): (18-55세) 무작위 배정 전 이전 백신투여일을 3~6개월(90~180일) 또는 >6개월(>180일)로 층화하여 1:1 무작위배정 후 코미나티2가(BA.2 또는 BA.1) 30㎍을 투여 후 평가 (18-55세 군당 100명)

Study Arms – Cohort 1		
Arm Title	BNT162b5 Bivalent (WT/OMI BA.2)	BNT162b2 Bivalent (WT/OMI BA.1)
Arm Type	Experimental	Experimental and active comparator
Arm Description	Participants will receive 30 µg of BNT162b5 Bivalent (WT/OMI BA.2) at Visit 1.	Participants will receive 30 µg of BNT162b2 Bivalent (WT/OMI BA.1) at Visit 1.

- 코호트 2 (약 500명): (12-17세, 18-55세, >55세) 코미나티2가(BA.4/5) 평가

: (공개) 등록 150~365일 전에 백신 30㎍을 3회 투여한 12-17세에 코미나티2가(BA.4/5) 30㎍을 4차 투여 후 평가 (12-17세 100명)

: (무작위배정) 무작위 배정 150~365일 전에 이전 3회 백신투여를 마친 18-55세 또는 >55세 대상자는 1:1 무작위 배정 후 코미나티2가(BA.4/5) 30㎍ 또는 60㎍를 4차 투여 후 평가 (18-55세 군당 100명, >55세 군당 100명)(관찰자눈가림)

Study Arms – Cohort 2					
Arm Title	Group 1: 12-17 years, 30 µg	Group 2: 18-55 years, 30 µg	Group 3: 18-55 years, 60 µg	Group 4: >55 years, 30 µg	Group 5: >55 years, 60 µg
Arm Type	Experimental	Experimental	Experimental	Experimental	Experimental
Arm Description	Participants will receive BNT162b2 Bivalent (WT/OMI BA.4/BA.5) 30 µg	Participants will receive BNT162b2 Bivalent (WT/OMI BA.4/BA.5) 30 µg	Participants will receive BNT162b2 Bivalent (WT/OMI BA.4/BA.5) 60 µg	Participants will receive BNT162b2 Bivalent (WT/OMI BA.4/BA.5) 30 µg	Participants will receive BNT162b2 Bivalent (WT/OMI BA.4/BA.5) 60 µg

- 코호트 3 (약 400명): (18세 이상) 4차 투여 평가

: (공개) 등록 150~365일 전에 백신 30㎍을 3회 투여한 18세 이상에 코미나티2가(BA.4/5) 30㎍을 4차 투여 후 평가 (18-55세 200명, >55세 200명)

Study Arms – Cohort 3		
Arm Title	Group 1: 18-55 years, 30 µg	Group 2: >55 years, 30 µg
Arm Type	Experimental	Experimental
Arm Description	Participants will receive BNT162b2 Bivalent (WT/OMI BA.4/BA.5) 30 µg at Visit 1	Participants will receive BNT162b2 Bivalent (WT/OMI BA.4/BA.5) 30 µg at Visit 1

- 통합 코호트2/3

2) 평가변수 및 평가항목

구분	시험목적	평가변수
1차	안전성	각 그룹별 - 7일차까지 확인된 국소·전신 이상반응(Reactogenicity) (95% CI, Clopper-Pearson) - 1개월까지 확인된 이상사례(AEs) - 6개월까지 확인된 심각한 이상사례(SAE)
	면역원성 Against BA.4/5변이주	- 중화항체가의 비(GMR) 및 혈청반응률(SRR) 비교 C4591031 Substudy E(기존백신 30㎍)을 접종받은 대상자 vs. C4591044 BA.4/5 2가백신을 접종받은 대상자의 오미크론 하위변이주(BA.1, BA.4/5) 및 우한주에 대한 중화항체가, 혈청반응률 - (통합 코호트2/3) · 감염의 증거가 있거나 없는 시험대상자에서 BA.4/5에 대한 중화항체가의 비(GMR), 혈청반응률(SRR)

		· >55세 대상자(C2/G4+C3/G2)에서 GMT우월성/ SRR비열등성 : GMR 95% 신뢰구간 하한 > 1 (우월성 만족) : SRR 차이 95% 신뢰구간 하한 > -5% (비열등성 만족) · 18-55세 대상자(C2/G2+C3/G1)에서 GMT비열등성/ SRR비열등성 : GMR 95% 신뢰구간 하한 > 0.67 (비열등성 만족) : SRR 차이 95% 신뢰구간 하한 > -10% (비열등성 만족)
2차	면역원성	- (통합 코호트2/3) · 우한주에 대한 GMR(GMR점추정치≥0.8, 95% CI 하한 ≥0.67, 비열등성) · 시간대별 BA.4/5와 우한주에 대한 중화항체가 GMFR, 혈청반응률 · 베이스라인 감염상태에 따른 GMT, GMFR, SRR
탐색적	유효성	· COVID-19 감염 및 중증 COVID-19 감염, strain sequencing · COVID-19로 인한 병원방문 대상자에서 각 visit time별 중화항체가 측정
	면역원성	· VOC에 대한 중화항체가 측정
	세포매개 면역반응	· 코호트 2에서 오미크론과 우한주에 대한 세포매개성 면역반응 및 추가적인 체액성 면역반응

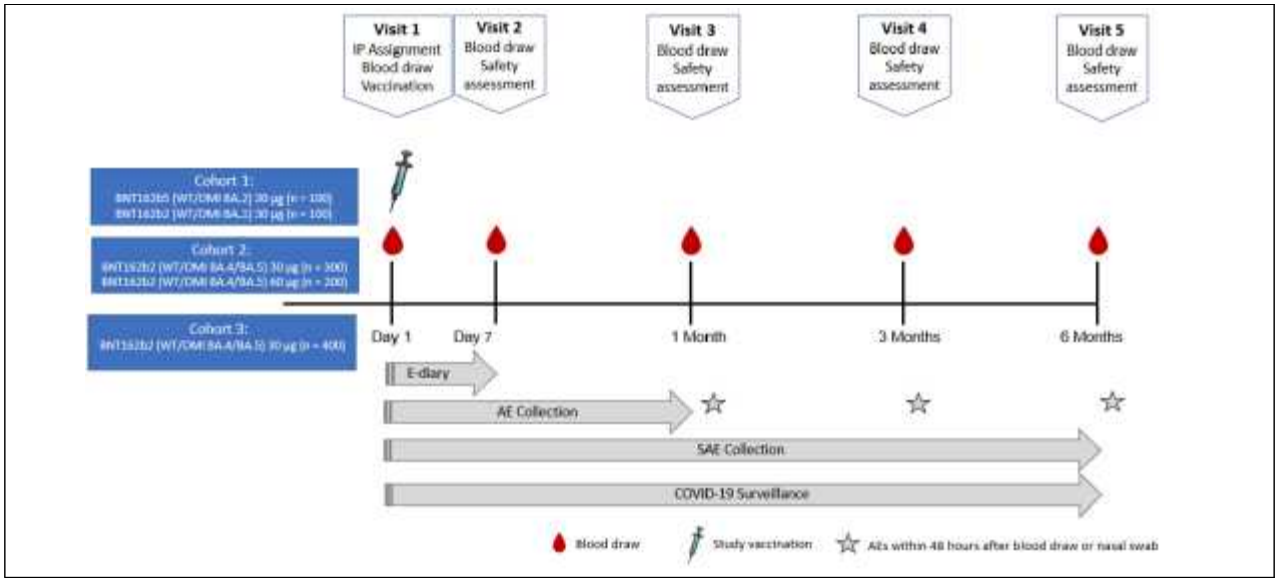
3) 통계분석

- (1차) >55세 : BA.4/5에 대한 중화항체가의 우월성(양측 95% CI 하한 >1), 혈청반응률 비열등성(양측 95% CI 하한 >-5%) 확인.
- (1차) 18-55세, >55세 비교 : BA.4/5에 대한 GMR의 비열등성(양측 95% CI 하한 >0.67), SRR의 비열등성(양측 95% CI 하한 >-10%)
- (2차) >55세 : 우한주에 대한 GMR의 비열등성(양측 95% CI 하한 >0.67 및 GMR점추정치 ≥0.8)

4) 대상 환자 (코호트 2, 3기준)

- (주요 선정기준)
  : 방문 1일시점 건강한 12세 이상인 자
  : 기존백신(BNT162b2 30ug)을 3회 접종 받은 후 150-365일 이내인 자
- (주요 제외기준)
  : 백신 관련 중증 ADR 기왕력이 있는 경우/또는 첨가제에 대한 중증 알레르기 반응(아나필락시스 등) 이력이 있는 자
  : 최근(1년이내) 자살을 시도하는 등 정신학적 상태가 부적절한 경우
  : 알려진 또는 의심되는 면역결핍의 면역저하자. 백신 투여 60일 이내 면역억제제, 세포독성항암제 또는 전신스테로이드 치료 등 치료요법을 받는 자
  : 임부 또는 수유부
  : 근육내 주사를 금하는 체질 및 장기간 출혈이 있었던 자
  : 백신 투여 전 60일부터 혈액/혈장 치료 또는 면역글로불린 투여자

5) 시험흐름도



- 6개월 까지 관찰, 안전성 문진 및 면역원성 검사는 접종전, 접종후 1주, 1개월, 3개월, 6개월에 수행
- 제공된 자체 nasal self-swab kit 로 자체 검사 (V1, V2, V3, V4)
- 참가자는 CDC에서 정의한 COVID-19로 의심되는 증상이 3일이상 나타난 경우, 즉시 접종한 사이트에 연락하고 대면 및 원격 의료를 수행할 것.(대면의료의 경우, 혈액 채취, 원격의료의 경우, swab을 채취하여 배송)
- 잠재적 코로나19라고 진단받은 경우 이후 28~35일 사이 회복기 상태를 확인하기 위해 대면 및 원격의료에 참여

6) 주요 분석집단

분석집단	정의
평가 가능한 면역원성 (evaluable immunogenicity)	4차 추가접종 후 1개 이상 유효한 면역원성 자료를 가진 경우로, 임상의가 주요 protocol deviations 없다고 한 경우
모든 이용가능한 면역원성 (All-Available immunogenicity	4차 추가접종 후 1개 이상 유효한 면역원성 자료를 가진 경우
안전성	임상시험용약을 적어도 1회 투여받은 무작위배정자

7) 시험대상자 분포

① Cohort 2

- 12세 이상의 총 대상자 530명에서 약 100명씩 무작위배정에 참여. 529명(99.8%)이 접종받았으며, 521명(98.3%)가 접종 후 1개월 방문을 마침. 1명(0.9%)가 중도탈락됨

② Cohort 2/3 combined

- 18세~55세, >55세 총 620명이 2개 group 별 약 300명씩 무작위배정에 참여. 619명(99.8%)이 접종받았으며, 609명(98.2%)가 접종 후 1개월 방문을 마침. 2명(0.3%)이 중도탈락됨

8) 면역원성 평가결과

① Cohort 2 (cut-off 2022.10.12.)

○ 시험대상자

- 12세 이상 WT/BA.4.BA.5을 4차 추가로 접종한 자.
  - 비교군 C4591031 E 연구에서 WT/BA.1 30㎍ 또는 60㎍ 4차 추가접종으로 받은 18-55세 및 >55세

• 백신접종 1개월까지 감염의 증거가 있거나 없는 그룹당 약 100명의 참가자에 대하여 면역원성 평가 진행
• 감염의 증거가 없는 대상자도 그룹별 면역원성 평가 진행(탐색적 평가)
• C4591031의 경우 접종 전 음성 혈청 시험자의 비율이 높았음

분석집단 (명)	C4591044 BA.4/5 2가 백신					C4591031 BA.1 2가 백신			
	12-17세	18-55세		>55세		18-55세		>55세	
	30ug	30ug	60ug	30ug	60ug	30ug	60ug	30ug	60ug
모든 이용가능한 면역원성 (All-Available immunogenicity population)	107	97	105	105	101	100	100	100	100
평가 가능한 면역원성 (evaluable immunogenicity)	105	95	102	102	99	100	100	100	100
-감염증거가 없는* 대상자	25	32	23	40	31	67	30	64	65

○ 인구학적 정보 (코호트 2)

평가 가능한 면역원성 분석군 (evaluable immunogenicity) 인구학적 특성 (%)	C4591044 BA.4/5 2가백신					C4591031 BA.1 2가백신			
	12-17세	18-55세		>55세		18-55세		>55세	
	30ug	30ug	60ug	30ug	60ug	30ug	60ug	30ug	60ug
	105	95	102	102	99	100	100	100	100
연령 (중앙값)	15세	40세	41세	65세	63세	42세	39.5세	66세	67세
성별 (남성, %)	55.2	42.1	40.2	60.8	45.5	51.0	58.0	57.0	53.0
인종 (백인, %)	84.8	78.9	81.4	78.4	89.9	77.0	86.0	89.0	83.0
민족성 (비 히스페닉/라틴, %)	91.4	86.3	86.3	90.2	85.9	89.0	77.0	82.0	79.0
베이스라인 감염여부-양성 (Baseline SARS-CoV-2 infection positive)	75.2	65.3	73.5	60.8	67.7	33.0	70.0	36.0	35.0
추가접종사이 간격(개월) (3차~4차사이) (중앙값, 범위)	8.4 (5.6, 12.0)	10.9 (5.5, 12.8)	10.8 (6.6, 13.0)	10.9 (5.5, 12.9)	10.9 (6.6, 13.0)	8.6 (5.6, 13.0)	8.5 (5.4, 12.3)	6.3 (4.7, 11.5)	6.3 (5.4, 11.1)

② Cohort 2/3 Combined (코호트 3 : cut-off 2022.10.31.)
• 백신접종 1개월까지 그룹당 시험백신과 비교백신을 30㎍으로 4차 추가접종한 약 300명의 참가자에 대하여 면역원성 평가 진행

통합 코호트2/3	C4591044 (BA.4/5)		C4591031 (기존)
연령	18-55세	>55세	>55세
접종용량	30㎍	30㎍	30㎍
모든 이용가능한	302	299	289
평가 가능한	297	286	289
W/O evidence	77(24.5%)	105(34.3%)	238(82.4%)

○ 인구학적 정보 : 면역원성 분석군과 안전성 분석군의 인구학적 특성은 유사함
- 통합분석군에서 백신접종 후 추적관찰기간은 중간보고서를 기준으로 평균 1.5개월(99.8%)

평가 가능한 면역원성 분석군 (evaluable immunogenicity) 인구학적 특성 (%)	코호트2			통합 코호트2/3		
	C4591044 BA.4/5 2가 백신		C4591031 기존백신	C4591044 BA.4/5 2가 백신		C4591031 기존백신
	18-55세	>55세	>55세	18-55세	>55세	>55세
	30ug	30ug	30ug	30ug	30ug	30ug
	38	36	40	297	286	289
연령 (중앙값)	41세	66세	65.5세	41세	65세	66세

성별 (남성, %)	47.4	61.1	42.5	35.0	45.1	46.4
인종* (백인, %)	81.6	80.6	90.0	80.5	78.3	87.9
민족성 (비 히스패닉/라틴, %)	92.1	91.7	77.5	13.1	12.9	18.7
베이스라인 감염여부-양성 (Baseline SARS-CoV-2 infection positive)	52.6 (20명)	52.8 (19명)	50.0 (20명)	71.7 (213명)	61.5 (176명)	14.2 (41명)
추가접종사이 간격(개월) (3차~4차사이) (중앙값, 범위)	10.7 (5.6, 12.8)	11.3 (5.5, 13.0)	6.3 (5.4, 13.1)	11.3 (5.4, 13.0)	11.5 (5.5, 12.9)	6.3 (5.3, 13.0)

[면역원성시험 결과]

① Cohort 2

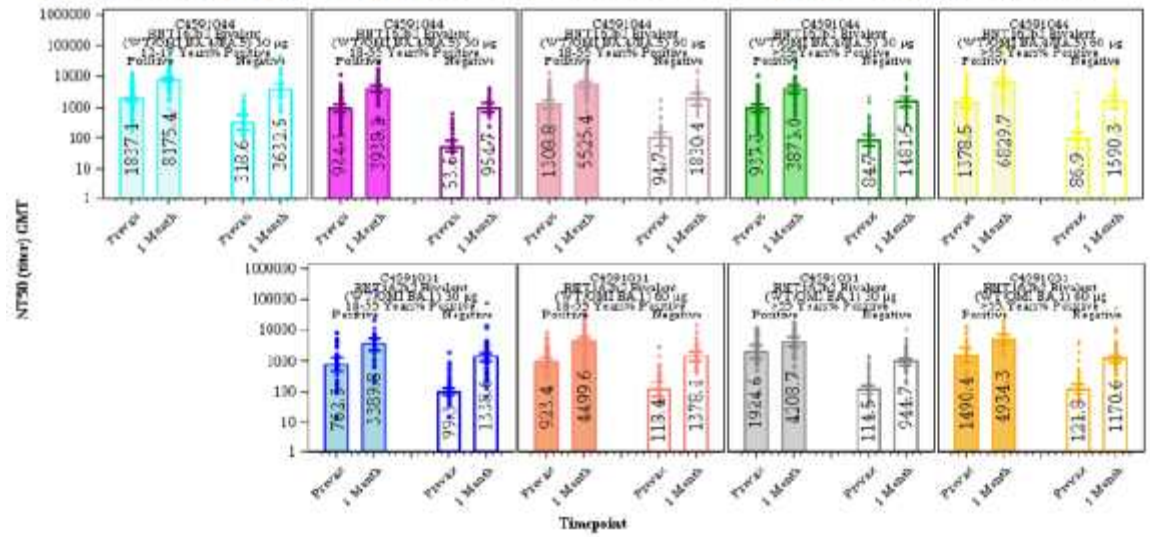
(1) 투여 후 최대 1개월까지 감염증거가 있거나 없는 면역원성 그룹과 대조군 간 비교 (Evaluable)

○ 중화항체 기하평균값(GMT)

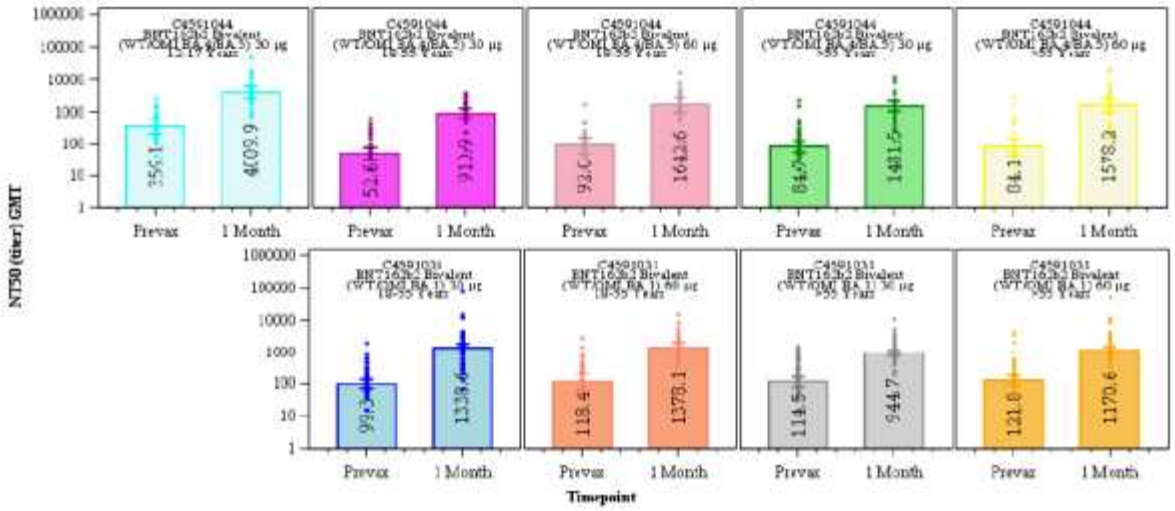
평가변수 \ 백신그룹		C4591044 BA.4/5 2가 백신					C4591031 BA.1 2가 백신			
		12-17세	18-55세		>55세		18-55세		>55세	
		30㎍	30㎍	60㎍	30㎍	60㎍	30㎍	60㎍	30㎍	60㎍
오미크론 BA.4/5 GMT [95% CI] (n*)	접종 전	1105.8 [835.1, 1464.3] (104)	338.3 [238.1, 480.7] (95)	607.0 [433.2, 850.6] (102)	301.9 [215.6, 422.8] (101)	582.4 [397.6, 853.1] (98)	151.5 [113.4, 202.3] (100)	420.6 [312.7, 565.6] (100)	225.4 [164.1, 309.6] (99)	249.6 [180.5, 345.2] (100)
	접종 후 1개월	8212.8 [6807.3, 9908.7] (105)	2839.0 [2150.0, 3748.8] (95)	5454.2 [4292.2, 6930.8] (102)	3019.8 [2327.5, 3918.0] (102)	5472.8 [3930.9, 7619.6] (99)	1072.0 [816.1, 1408.1] (100)	2525.2 [1970.5, 3236.0] (100)	943.4 [733.4, 1213.6] (100)	1520.9 [1196.0, 1934.0] (100)
오미크론 BA.1 GMT [95% CI] (n*)	접종 전	1190 [921.8, 1537.5] (105)	346.0 [2498.9, 498.8] (95)	653.1 [466.3, 914.8] (102)	365.1 [260.8, 511.1] (102)	581.2 [392.5, 860.6] (96)	194.6 [142.4, 266.0] (100)	492.4 [351.5, 689.9] (98)	316.3 [215.9, 463.4] (100)	285.6 [195.8, 416.5] (97)
	접종 후 1개월	6687.6 [5617.0, 7962.3 (105)	2407.2 [1884.9, 3.74.2] (95)	4112.4 [3263.6, 5181.9] (101)	2656.1 [2089.6, 3376.3] (102)	4264.0 [3247.9, 5597.9] (99)	1819.0 [1401.6, 2360.6] (100)	3143.8 [2486.9, 3974.1] (99)	1617.7 [1274.7, 2053.0] (100)	1936.9 [1489.4, 2518.8] (100)
표준균주 (우한주) GMT [95% CI] (n*)	접종 전	6863.3 [5587.8, 8430.1] (105)	2349.0 [1693.4, 3258.4] (95)	4287.4 [3245.6, 5663.8] (101)	2643.1 [1990.8, 3509.1] (101)	4324.8 [3099.0, 6035.4] (98)	1338.4 [1056.9, 1695.1] (100)	3933.2 [3058.0, 5058.9] (100)	1985.7 [1510.1, 2611.0] (100)	2509.3 [1906.8, 3302.3] (100)
	접종 후 1개월	23641.3 [20473.1, 27299.8] (105)	11919.3 [9839.1, 14439.9] (95)	18614.7 [15754.1, 21994.7] (102)	12103.8 [9992.0, 14662.0] (102)	22982.3 [18524.3, 28513.3] (99)	6913.9 [5690.4, 8400.5] (99)	14685.8 [12301.1, 17532.8] (100)	7128.6 (5954.4, 8534.3) (100)	11106.5 [8956.8, 13772.2] (99)
* 분석 가능한 면역원성 결과가 모두 있는 시험대상자 수										

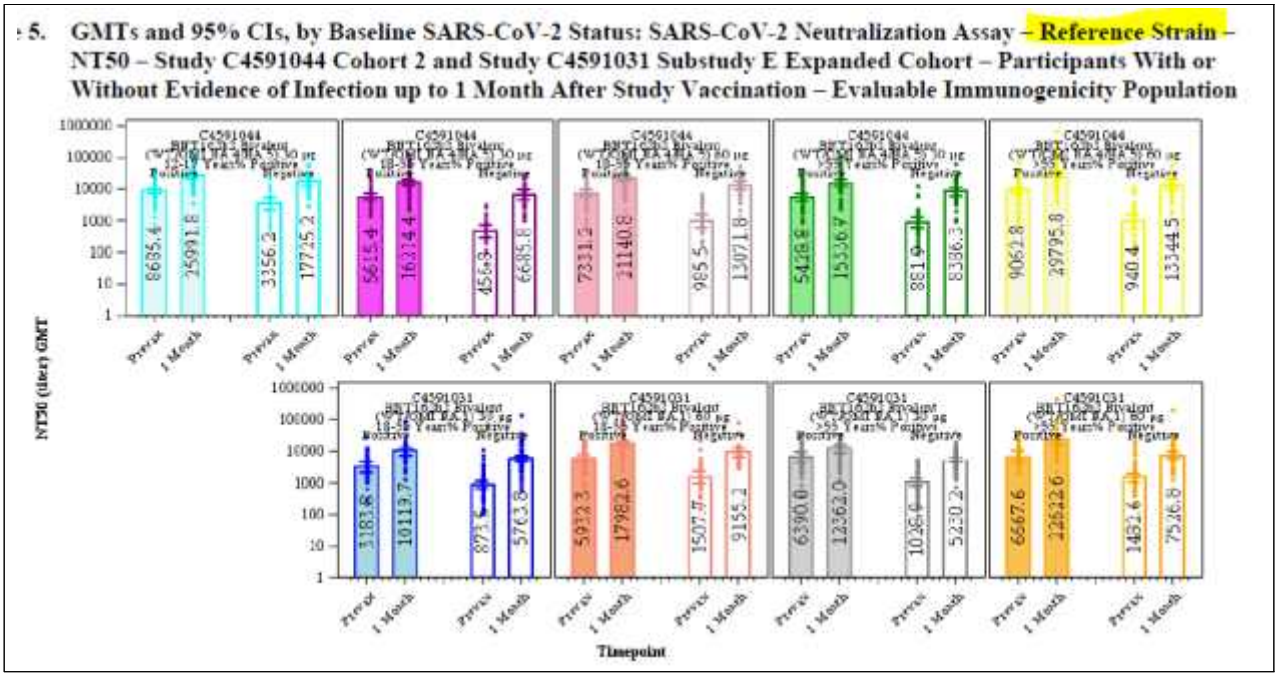
- 평가 가능한 면역원성 분석군(Eva-Imm)과 모든 이용가능한 면역원성 분석군(All-av)의 면역원성 결과의 결과값은 유사한 경향성을 가짐

GMTs and 95% CIs, by Baseline SARS-CoV-2 Status: SARS-CoV-2 Neutralization Assay – Omicron BA.1 – NT50 – Study C4591044 Cohort 2 and Study C4591031 Substudy E Expanded Cohort – Participants With or Without Evidence of Infection up to 1 Month After Study Vaccination – Evaluable Immunogenicity Population



ıre 4. **GMTs and 95% CIs: SARS-CoV-2 Neutralization Assay – Omicron BA.1 – NT50 – Study C4591044 Cohort 2 and Study C4591031 Substudy E Expanded Cohort – Participants Without Evidence of Infection up to 1 Month After Study Vaccination – Evaluable Immunogenicity Population**





○ 베이스라인 SARS-CoV-2 감염유무에 따른 주요 GMT(anti-BA.4/5)

평가변수 \ 백신그룹		C4591044 BA.4/5 2가 백신			C4591031 BA.1 2가 백신	
		12-17세	18-55세	>55세	18-55세	>55세
		30㎍	30㎍	30㎍	30㎍	30㎍
Positive	접종 전	1791.1 [1379.6, 2325.3] (78)	900.3 [661.5, 1225.2] (62)	745.8 [516.5, 1076.9] (61)	558.4 [338.6, 920.9] (33)	948.9 [576.4, 1562.1] (36)
	접종 후 1개월	9892.5 [8114.6, 12059.8] (79)	4678.4 [3438.9, 6364.6] (62)	4386.5 [3263.2, 5896.4] (62)	2271.4 [1346.7, 3831.2] (33)	2334.3 [1524.5, 3574.3] (36)
Negative	접종 전	260.2 [157.1, 430.9] (26)	53.8 [41.1, 70.5] (33)	76.0 [54.7, 105.7] (40)	79.7 [62.7, 101.1] (67)	99.1 [78.1, 125.8] (63)
	접종 후 1개월	4666.1 [3096.1, 7032.2] (26)	1110.7 [743.9, 1658.4] (33)	1693.1 [1094.0, 2620.1] (40)	740.6 [557.2, 984.2] (67)	566.7 [446.2, 719.9] (64)

○ 베이스라인 SARS-CoV-2 감염유무에 따른 주요 GMT(anti-reference strain)

평가변수 \ 백신그룹		C4591044 BA.4/5 2가 백신			C4591031 BA.1 2가 백신	
		12-17세	18-55세	>55세	18-55세	>55세
		30㎍	30㎍	30㎍	30㎍	30㎍
Positive	접종 전	8685.4 [7062.7, 10680.9] (79)	5615.4 [4406.4, 7156.1] (62)	5428.8 [4112.6, 7166.3] (61)	3183.8 [2185.4, 4638.2] (33)	6390.0 [4353.9, 9378.3] (36)
	접종 후 1개월	25991.8 [22377.5, 30189.8] (79)	16214.4 [13340.3, 19707.6] (62)	15336.7 [12079.9, 19471.6] (62)	10119.7 [7341.3, 13949.6] (32)	12362.0 [9000.5, 16978.9] (36)
Negative	접종 전	3356.2 [2106.9, 5346.2] (26)	456.8 [291.5, 716.0] (33)	881.9 [601.6, 1292.7] (40)	873.5 [682.8, 1117.3) (67)	1028.9 [795.8, 1330.3] (64)
	접종 후 1개월	17725.2 [12376.4, 25385.7] (26)	6685.8 [4731.8, 9446.9] (33)	8386.3 [6235.4, 11279.2] (40)	5763.8 [4550.1, 7301.1] (67)	5230.2 [4357.9, 6277.2] (64)

○ 감염증거가 없는 대상자에서 중화항체가 결과

평가변수 \ 백신그룹		C4591044 BA.4/5 2가 백신					C4591031 BA.1 2가 백신	
		12-17세	18-55세		>55세		18-55세	>55세
		30㎍	30㎍	60㎍	30㎍	60㎍	30㎍	30㎍
BA.4/5	접종 전	281.8 [171.4, 463.4] (25)	54.5 [41.3, 71.9] (32)	86.8 [49.9, 1508.9] (23)	76.0 [54.7, 105.7] (40)	89.2 [57.5, 105.7] (31)	79.7 [62.7, 101.1] (67)	99.1 [78.1, 125.8] (63)
	접종 후 1개월	5004.6 [3353.0, 7469.8] (25)	1029.6 [702.6, 1508.9] (32)	1989.3 [1191.0, 3322.8] (23)	1693.1 [1094.0, 2620.1] (40)	1872.3 [952.5, 3680.3] (99)	740.6 [557.2, 984.2] (67)	566.7 [446.2, 719.9] (64)
BA.1	접종 전	359.1 [215.8, 597.5] (25)	52.6 [34.0, 81.3] (32)	92.0 [52.3, 161.9] (23)	84.7 [55.7, 128.6] (40)	84.1 [46.0, 153.8] (29)	99.3 [75.4, 130.8] (67)	114.5 [82.4, 159.3] (64)
	접종 후 1개월	4009.9 [2602.4, 6178.5] (25)	910.9 [634.8, 1307.1] (32)	1642.6 [977.5, 2760.2] (23)	1481.5 [1020.3, 2151.2] (40)	1578.2 [983.3, 2532.9] (31)	1338.6 [998.9, 1793.9] (67)	944.7 [746.2, 1196.1] (64)
Reference	접종 전	3465.5 [2142.9, 5604.5] (25)	455.3 [286.2, 724.2] (32)	909.7 [512.0, 1616.2] (23)	881.9 [601.6, 1292.7] (40)	903.9 [495.1, 1650.0] (31)	873.5 [682.8, 1117.3] (67)	1028.9 [795.8, 1330.3] (64)
	접종 후 1개월	18432.0 [12794.0, 26554.7] (25)	6431.7 [4542.9, 9106.0] (32)	12277.0 [8444.7, 17848.4] (23)	8386.3 [6235.4, 11279.2] (40)	13233.6 [8933.3, 19604.1] (31)	5763.8 [4550.1, 7301.1] (67)	5230.2 [4357.9, 6277.2] (64)

○ 기하평균증가 (GMFR)

평가변수 \ 백신그룹		C4591044 BA.4/5 2가 백신					C4591031 BA.1 2가 백신			
		12-17세	18-55세		>55세		18-55세		>55세	
		30㎍	30㎍	60㎍	30㎍	60㎍	30㎍	60㎍	30㎍	60㎍
오미크론 BA.4/5 GMFR [95% CI] (n*)	접종 후 1개월	17.8 (25)	18.9 (32)	22.9 (23)	22.3 (40)	21.0 (31)	9.3 (67)	8.7 (30)	5.8 (63)	8.4 (65)
오미크론 BA.1 GMFR [95% CI] (n*)	접종 후 1개월	11.2 (25)	17.3 (32)	17.9 (23)	17.5 (40)	17.8 (29)	13.5 (67)	11.6 (30)	8.2 (64)	9.7 (64)
표준균주 (우한주) GMFR [95% CI] (n*)	접종 후 1개월	5.3 (25)	14.1 (32)	13.5 (23)	9.5 (40)	14.6 (31)	6.6 (67)	6.1 (30)	5.1 (64)	5.0 (64)
* 분석 가능한 면역원성 결과가 모두 있는 시험대상자 수										

○ 혈청반응율 차이

- BA.4/5 2가백신의 2차 추가접종 1개월 후 시점에서 접종전 대비 4배이상 중화항체가가 증가한 참가자의 비율은 BA.4/5에 대해서는 77~96%, BA.1에 대해서는 71~93%, 우한주에 대해서는 64~91%, BA.1 2가백신은 BA.4/5 49~70%, BA.1 69~88%, 우한주 53~72%였음
- BA.4/5 2가백신의 2차 추가접종시 BA.1 2가백신 대비 전체적으로 증가된 혈청반응률을 보였으며, 베이스라인시점에 음성이었던 대상자에서 대부분 높은 혈청반응률을 보임

<결과요약>

(GMT) BA.4/5 2가백신 접종 후 1개월까지 12-17세, 18-55세, >55세 3개 그룹에서 모두 오미크론변이주(BA.1, BA.4/5) 및 우한주에 대해 중화항체 기하평균값이 증가함

(SRR) BA.4/5 2가백신 2차 추가접종 1개월 후 접종전 대비 4배이상 중화항체가가 증가한 참가자의 분율은 BA.4/5에 대해서는 77~90%, BA.1에 대해서는 71~93%, 우한주에 대해서는 64~91% 였으며, BA.4/5 2가백신의 2차 추가접종이 BA.1 2가백신보다 모든 변이주에 대해 조금 더 반응율이 높음

(GMFR) BA.4/5 2가백신을 2차 추가접종 하였을 때 우한주, 오미크론 BA.1 및 BA.4/5 GMFR은 각각 (11-17), (17-23), (5-15)임. BA.4/5 2가백신을 2차 추가접종 하였을 때가 모든 연령 모든 용량군에서 BA.1 2가백신을 2차 추가접종 하였을 때보다 상대적으로 더 증가함

② Cohort 2/3 Combined

※ 1차 유효성 평가변수

① 통합 코호트2/3의 >55세 대상자에서 기존백신 4차접종 대비 BA.4/5 2가백신의 4차접종시 오미크론 변이주(BA.4/5)에 대한 중화항체반응의 우월성 및 혈청반응률의 비열등성 입증

② 통합 코호트2/3에서 BA.4/5 2가백신의 4차접종시 오미크론 변이주(BA.4/5)에 대한 >55세 대상자 대비 18-55세의 중화항체반응 및 혈청반응률의 비열등성 입증

③ 코호트2에서 BA.1 2가백신 4차접종 대비 BA.4/5 2가백신의 4차접종시 오미크론 변이주(BA.1, BA.4/5) 및 우한주 각각에 대한 중화항체면역반응

※ 2차 유효성 평가변수

① >55세 대상자(통합 코호트2/3)에서 기존백신 4차접종 대비 BA.4/5 2가백신의 4차접종시 우한주에 대한 중화항체반응의 비열등성 입증

② 통합 코호트2/3에서 기존백신 4차접종 대비 BA.4/5 2가백신의 4차접종시 >55세, 18-55세의 오미크론 BA.4/5 및 우한주 각각에 대한 중화항체면역반응

※ 탐색적 유효성 평가변수 (③제외 미제출)

① COVID-19 및 중증 COVID-19 감염사례 및 감염사례의 strain sequencing

② COVID-19 illness 방문시 SARS-CoV-2감염에 대한 면역반응

③ VOCs에 대한 면역반응 →코호트2에 대한 결과만 제출(vs. 기존백신)

④ 코호트2에서 PBMC 샘플에서 확인된 세포성 면역반응 및 체액성 면역반응

(1) 통합 코호트2/3 감염증거가 있거나 없는 >55세 대상자에서의 중화항체가(GMT) 비교

평가변수 \ 백신그룹		C4591044 BA.4/5 2가 백신	C4591031 기존백신	기존 vs. BA.4/5 GMR [95% CI]
		>55세	>55세	
오미크론 BA.4/5 GMT [95% CI] (n*)	접종 후 1개월	3373.4 (3000.3, 3793.0) (282)	1160.7 (1030.3, 1307.7) (273)	2.91 (2.45, 3.44)
우한주 GMT [95% CI] (n*)	접종 후 1개월	15361.6 (14082.9, 16756.5) (284)	11117.2 (10196.4, 12121.1) (287)	1.38 (1.22, 1.56)

: 우월성 입증기준은 GMR의 양측 95% 신뢰구간 하한값>1 이며

: 기존백신을 2차 추가접종한 >55세 대비 BA.4/5 2가백신 2차 추가접종 1개월 후 >55세의 오미크론BA.4/5에 대한 중화항체가 비율(GMR)은 2.91(2.42, 3.44) 으로 95% CI 하한값이 1보다 큰 값을 나타내어 우월성을 입증

(2) 통합 코호트2/3 감염증거가 있거나 없는 18-55세 및 >55세 대상자에서의 중화항체가(GMT) 비교

→ model-based GMR로 베이스라인시점의 중화항체가 및 비교군을 포함한 linear regression model(X와 Y의 선형 상관관계분석)

평가변수 \ 백신그룹		C4591044 BA.4/5 2가 백신		18-55세 vs. >55세 GMR [95% CI]
		18-55세	>55세	
오미크론 BA.4/5 GMT [95% CI] (n*)	접종 후 1개월	4254.2 (3779.6, 4788.4) (294)	4344.4 (3850.2, 4902.1) (282)	0.98 (0.83, 1.16)

: BA.4/5 2가백신 2차 추가접종 1개월 후 >55세 대비 18-55세의 변이주에 대한 면역반응 GMR은 0.98(0.83, 1.16)로 양측 95% CI 하한값>0.67이므로 비열등성을 입증

: 2차 유효성 평가변수인 >55세 대상자에서 기존백신 대비 BA.4/5 2가백신 접종 시 우한주에 대한 중화항체가비(GMR)는 1.38(1.22, 1.56)을 나타내어 비열등성을 입증

(3) 통합 코호트2/3 감염증거가 있거나 없는 대상자에서의 혈청반응률(SRR)

평가변수 \ 백신그룹		C4591044 BA.4/5 2가 백신		C4591031 기존백신	기존 vs. BA.4/5 SRR 차이 % [95% CI]	18-55 vs. >55세 SRR 차이 % [95% CI]
		18-55세	>55세	>55세		
오미크론 BA.4/5 SRR (%)	접종 후 1개월	180 (61.2%) (294)	188 (66.7%) (282)	127 (46.5%) (273)	26.77 (19.59, 33.95)	-3.03 (-9.68, 3.63)

: 기존백신 대비 BA.4/5 2가백신 2차 추가접종시 변이주(BA.4/5)에 대한 혈청반응률의 차이는 26.77%(19.59, 33.95)으로 95% CI 하한값이 -5%보다 큰 값을 나타내어 비열등성을 입증

: >55세 대비 18-55세의 BA.4/5 백신 2차 추가접종 SRR 차이는 -3.03%(-9.68, 3.63) 으로 양측 95% CI 하한값이 -10%보다 큰 값을 나타내어 비열등성을 입증

(4) 통합 코호트2/3 오미크론BA.4/5 및 우한주에 대한 중화항체 면역반응 (2차 유효성 평가변수)

○ GMT

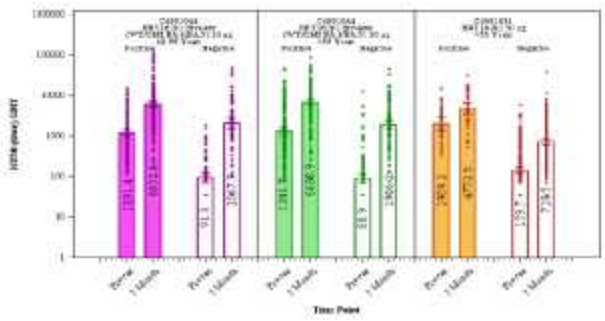
평가변수 \ 백신그룹		C4591044 BA.4/5 2가 백신		C4591031 기존백신
		18-55세	>55세	>55세
<감염 증거가 있거나 없는 대상자 >				
오미크론 BA.4/5 GMT [95% CI] (n*)	접종 전	569.6 [471.4, 688.2] (294)	458.2 [365.2, 574.8] (284)	205.4 [170.3, 247.7] (278)
	접종 후 1개월	4455.9 [3851.7, 5154.8] (297)	4158.1 [3554.8, 4863.8] (284)	938.9 [802.3, 1098.8] (282)
우한주 GMT [95% CI] (n*)	접종 전	4017.3 [3430.7, 4704.1] (296)	3690.6 [3082.2, 4419.0] (284)	2633.9 [2291.7, 3180.9] (287)
	접종 후 1개월	16323.3 [14686.5, 18142.6] (296)	16250.1 [14499.2, 18212.4] (286)	10415.5 [9366.7, 11581.8] (289)
<감염 증거가 없는 대상자 >				
오미크론 BA.4/5 GMT [95% CI] (n*)	접종 전	91.1 [69.8, 118.8] (77)	83.7 [66.3, 105.7] (105)	138.6 [117.1, 164.1] (228)
	접종 후 1개월	1872.7 [1385.4, 2531.6] (77)	1786.9 [1387.4, 2301.5] (103)	697.5 [599.7, 811.2] (232)
우한주 GMT [95% CI] (n*)	접종 전	925.2 [681.7, 1255.8] (76)	1036.7 [812.6, 1322.5] (105)	2043.5 [1734.9, 2407.1] (236)
	접종 후 1개월	10224.4 [8224.2, 12711.1] (77)	10055.9 [8387.0, 12056.9] (105)	9150.6 [8161.4, 10259.7] (238)

: 감염증거가 있거나 없는 대상자에서 기존백신을 3차까지 투여한 대상자에서 2가백신의 경우 약 11개월, 기존백신은 6개월 정도의 접종간격을 보였으나, 베이스라인 양성의 차이로 접종전 GMT값이 높게 확인됐을 것으로 추측됨.

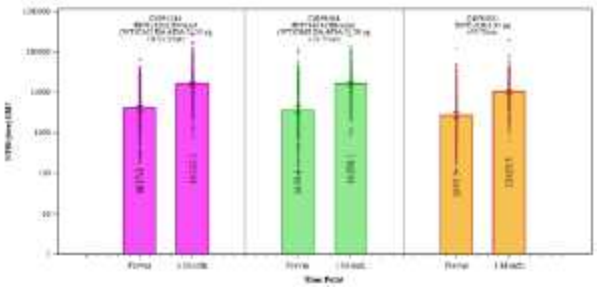
: 감염증거가 없는 대상자에서도 BA.4/5 2가백신을 접종한 대상자가 우한주에 대한 중화항체가(GMT) 및 중화항체가 증가비율(GMFR)이 상대적으로 높게 측정됨

감염증거가 있거나 없는

<BA.4/5 GMT>

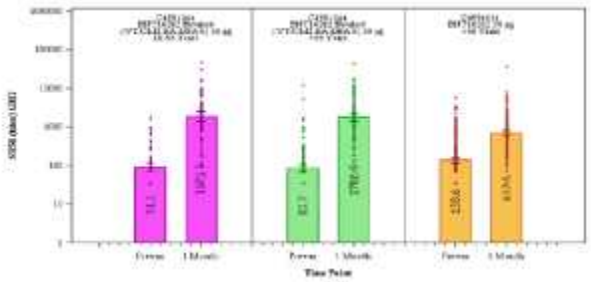


<우한주 GMT>

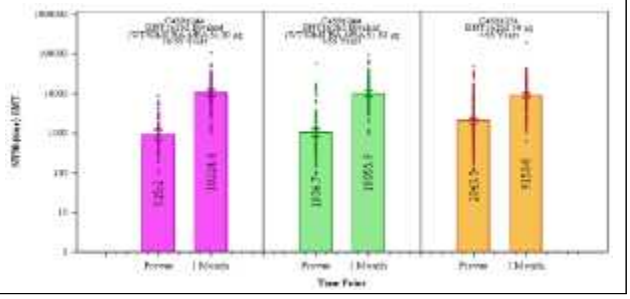


<그림 12, 14> 감염증거가 없는

<BA.4/5 GMT>



<우한주 GMT>



○ GMFR

평가변수 \ 백신그룹		C4591044 BA.4/5 2가 백신		C4591031 기존백신
		18-55세	>55세	>55세
<감염 증거가 있거나 없는 대상자 >				
오미크론 BA.4/5 GMFR [95% CI] (n*)	접종 1개월 후	7.8 (6.7, 9.2) (294)	8.9 (7.5, 10.6) (284)	4.6 (4.0, 5.2) (273)
우한주 GMFR [95% CI] (n*)	접종 1개월 후	4.1 (3.6, 4.6) (295)	4.4 (3.8, 5.1) (284)	3.9 (3.4, 4.4) (287)
<감염 증거가 없는 대상자 >				
오미크론 BA.4/5 GMFR [95% CI] (n*)	접종 1개월 후	20.6 (15.6, 27.1) (77)	21.3 (16.5, 27.7) (103)	5.0 (4.3, 5.8) (224)
우한주 GMFR [95% CI] (n*)	접종 1개월 후	11.0 (8.5, 14.2) (76)	9.7 (7.6, 12.3) (105)	4.5 (3.9, 5.2) (236)

○ SRR

평가변수 \ 백신그룹		C4591044 BA.4/5 2가 백신		C4591031 기존백신
		18-55세	>55세	>55세
<감염 증거가 있거나 없는 대상자 >				
오미크론 BA.4/5 SRR(%) [95% CI] (n*)	접종 1개월 후	180 (61.2) (55.4, 66.8) (294)	188 (66.7) (60.8, 72.1) (282)	127 (46.5) (40.5, 52.6) (273)
우한주 SRR(%) [95% CI] (n*)	접종 1개월 후	130 (44.1) (38.3, 49.9) (295)	130 (45.8) (39.9, 51.8) (284)	138 (48.1) (42.2, 54.0) (287)
<감염 증거가 없는 대상자 >				
오미크론 BA.4/5 SRR(%) [95% CI] (n*)	접종 1개월 후	65 (84.4) (74.4, 91.7) (77)	89 (86.4) (78.2, 92.4) (103)	113 (50.4) (43.7, 57.2) (224)
우한주 SRR(%) [95% CI] (n*)	접종 1개월 후	61 (80.3) (69.5, 88.5) (76)	78 (74.3) (64.8, 82.3) (105)	127 (53.8) (47.2, 60.3) (236)

: BA.4/5 2가백신을 접종한 18세-55세의 혈청반응은 (약 44~84%)였고, >55세 대상자는 46~86%, 기존백신을 접종한 >55세에서 47~54%의 비율을 보여 연령에 대한 영향보다 접종한 백신종류에 따라 결과값이 차이남

: 기존백신을 접종한 경우 변이주 BA.4/5와 우한주에 대한 혈청반응률은 유사하였음

: GMT, GMFR 결과와 동일한 경향성으로 확인됨

: BA.4/5 2가백신에서 기존백신보다 우한주대비 오미크론에 높은 중화항체가 및 혈청반응률을 보임. GMT와 마찬가지로 팬더믹 상황에서 베이스라인 항체가가 높아 초창기 백신에 비해 투여횟수가 많아질수록 SRR은 낮아질 수 있으므로 타당함(초창기 백신의 SRR은 90% 정도로 나타남)

<유효성에 대한 종합적인 검토의견>

① 코호트 2

- BA.1 2가백신 30㎍ vs. BA.4/5 2가백신 30㎍의 중화항체반응 및 혈청반응률 비교

평가 가능한 면역원성 분석군 인구학적 특성 (%)		C4591044 BA.4/5 2가백신					C4591031 BA.1 2가백신			
		12-17세	18-55세		>55세		18-55세		>55세	
		30ug	30ug	60ug	30ug	60ug	30ug	60ug	30ug	60ug
		105	95	102	102	99	100	100	100	100
베이스라인 감염여부 -양성자비율		75.2	65.3	73.5	60.8	67.7	33.0	70.0	36.0	35.0
추가접종사이 간격 (3차~4차사이 중앙값)		8.4 (5.6, 12.0)	10.9 (5.5, 12.8)	10.8 (6.6, 13.0)	10.9 (5.5, 12.9)	10.9 (6.6, 13.0)	8.6 (5.6, 13.0)	8.5 (5.4, 12.3)	6.3 (4.7, 11.5)	6.3 (5.4, 11.1)
BA.4/5 전체 중화항체가	접종전	1105.8 (835.1, 1464.3)	338.3 (238.1, 480.7)	607.0 (433.2, 850.6)	301.9 (215.6, 422.8)	582.4 (397.6,8 53.1)	151.5 (113.4, 202.3)	420.6 (312.7, 565.6)	225.4 (164.1, 309.6)	249.6 (180.5, 345.2)
	접종 1개월 후	8212.8 (6807.3, 9908.7)	2839.0 (2150.0, 3748.8)	5454.2 (4292.2, 6930.8)	3019.8 (2327.5, 3918.0)	5472.8 (3930.9, 7619.6)	1072.0 (816.1, 1408.1)	2525.2 (1970.5, 3236.0)	943.4 (733.4, 1213.6)	1520.9 (1196.0, 1934.0)
Baseline positive	접종전	1791.1 (1379.6, 2325.3)	900.3 (661.5, 1225.2)	1185.0 (873.7, 1607.2)	745.8 (516.5, 1076.9)	1443.6 (1003.8, 2076.2)	558.4 (338.6, 920.9)	731.1 (543.3, 983.9)	948.9 (576.4, 1562.1)	992.0 (627.9, 1567.3)
	접종 1개월 후	9892.5 (8114.6, 12059.8)	4678.4 (3438.9, 6364.6)	7289.8 (5751.6, 9239.4)	4386.5 (3263.2, 5896.4)	9101.8 (6603.1, 12546.2)	2271.4 (1346.7, 3831.2)	3751.6 (2879.8, 4887.2)	2334.3 (1524.5, 3574.3)	3354.7 (2479.6, 4538.6)
Baseline	접종전	260.2	53.8	94.7	76.0	89.5	79.7	115.8	99.1	118.7

negative		(157.1, 430.9)	(41.1, 70.5)	(57.5, 155.9)	(54.7, 105.7)	(58.5, 137.0)	(62.7, 101.1)	(73.7, 181.8)	(78.1, 125.8)	(86.9, 162.2)
	접종 1개월 후	4666.1 (3096.1, 7032.2)	1110.7 (743.9, 1658.4)	2436.5 (1424.1, 4168.7)	1693.1 (1094.0, 2620.1)	1886.6 (981.3, 3627.0)	740.6 (557.2, 984.2)	1002.6 (672.2, 1495.5)	566.7 (446.2, 719.9)	993.4 (746.4, 1322.1)
GMFR (All)		7.6	8.4	9.0	10.0	9.3	7.1	6.0	4.2	6.1
SRR (All)		66.3%	64.2%	66.7%	71.3%	63.3%	62.0%	59.0%	37.4%	53.0%
BA.1 전체 중화항체가	접종전	1190.5 (921.8, 1537.5)	346.0 (240.0, 498.9)	653.1 (466.3, 914.8)	365.1 (260.8, 511.1)	581.2 (392.5, 860.6)	194.6 (142.4, 266.0)	492.4 (351.5, 689.9)	316.3 (215.9, 463.4)	285.6 (195.8, 416.5)
	접종 1개월 후	6687.6 (5617.0,7 962.3)	2407.2 (1884.9, 3074.2)	4112.4 (3263.6, 5181.9)	2656.1 (2089.6, 3376.3)	4264.0 (3247.9, 5597.9)	1819.0 (1401.6, 2360.6)	3143.8 (2486.9, 3974.1)	1617.7 (1274.7, 2053.0)	1936.9 (1489.4, 2518.8)
Baseline negative	접종전	318.6 (184.4,55 0.4)	53.5 (35.0, 81.8)	94.7 (55.4, 161.8)	84.7 (55.7, 128.6)	86.9 (48.4, 156.2)	99.3 (75.4, 130.8)	118.4 (67.5, 207.8)	114.5 (82.4, 159.3)	121.8 (85.3, 173.9)
	접종 1개월 후	3632.5 (2289.1,5 764.4)	954.7 (664.4, 1371.8)	1830.4 (1132.3, 2959.1)	1481.5 (1020.3, 2151.2)	1590.3 (1006.2, 2513.4)	1338.6 (998.9, 1793.9)	1378.1 (959.3, 1979.9)	944.7 (746.2, 1196.1)	1170.6 (876.3, 1563.8)
GMFR (All)		5.6	7.0	6.3	7.3	7.3	9.3	6.4	5.1	6.8
우한주 전체 중화항체가	접종전	6863.3 (5587.8,8 430.1)	2349.0 (1693.4, 3258.4)	4287.4 (3245.6, 5663.8)	2643.1 (1990.8, 3509.1)	4324.8 (3099.0, 6035.4)	1338.4 (1056.9, 1695.1)	3933.2 (3058.0, 5058.9)	1985.7 (1510.1, 2611.0)	2509.3 (1906.8, 3302.3)
	접종 1개월 후	23641.3 (20473.1, 27299.8)	11919.3 (9839.1, 14439.3)	18614.7 (15754.1 ,21994.7)	12103.8 (9992.0, 14662.0)	22982.3 (18524.3 ,28513.3)	6913.9 (5690.4, 8400.5)	14685.8 (12301.1 ,17532.8)	7128.6 (5954.4, 8534.3)	11106.5 (8956.8, 13772.2)
Baseline negative	접종전	3356.2 (2106.9,5 346.2)	456.8 (291.5, 716.0)	985.5 (595.1, 1631.9)	881.9 (601.6, 1292.7)	940.4 (522.6, 1692.2)	873.5 (682.8, 1117.3)	1507.7 (937.0, 2425.9)	1028.9 (795.8, 1330.3)	1482.6 (1102.7, 1993.3)
	접종 1개월 후	17725.2 (12376.4, 25385.7)	6685.8 (4731.8, 9446.9)	13071.8 (9165.4, 18643.2)	8386.3 (6235.4, 11279.2)	13344.5 (9122.4, 19520.6)	5763.8 (4550.1, 7301.1)	9155.2 (6737.7, 12440.2)	5230.2 (4357.9, 6277.2)	7526.8 (5942.0, 9534.4)
GMFR (All)		3.4	5.1	4.3	4.6	5.4	5.2	3.7	3.6	4.4

- 기허가 백신과 동일하게 성별에 대한 영향은 거의 없었으며, 베이스라인시점 SARS-CoV-2 감염이력이 있는 대상자(positive)에서 감염이력이 없는 대상자(negative)에 비해 높은 중화항체가를 보임
- 용량(30ug, 60ug)대비 중화항체가 수치가 증가되는 것으로 관찰됨
- 베이스라인 시점의 중화항체가 수치는 BA.1 2가백신 대비 BA.4/5 2가백신에서 높았으면 BA.4/5 2가백신을 2차 추가접종한 경우 더 높은 기하평균증가(GMFR)를 보임 (오미크론 BA.4/5 변이주에 대한 BA.4/5 2가백신의 GMFR은 17.8~22.9배, BA.1 2가백신은 5.8~9.3배)
- BA.4/5 2가백신의 혈청반응률은 77~96%, BA.1에 대해서는 71~93%, 우한주에 대해서는 64~91%, BA.1 2가백신은 BA.4/5 49~70%, BA.1 69~88%, 우한주 53~72%였음
- 베이스라인시점의 SARS-CoV-2 감염이력이 시험군(BA.4/5 2가)과 대조군(BA.1 2가)에서 불균형을 보이므로, 양성자/음성자 비율을 조정한 경우에도 우한주 및 오미크론에 대한 중화항체가는 시험군에서 높았음
- 현재 유행 변이주 VOCs(BA.4.6, BA2.75.2, BQ1.1, XBB 등) VOC에 대한 베이스라인시점의 중화항체가는 기존 백신 접종군과 BA.4/5 2가백신 접종군에서 유사하였으며, 백신접종 후 BA.4/5 2가백신을 2차 추가접종 시 기존 백신 대비 GMT 증가폭이 큼

② 코호트 2/3 Combined

- 통합 코호트2/3에서 백신접종 간격은 BA.4/5 2가백신을 접종한 18-55세 대상자는 11.3개월, >55세 대상자는 11.5개월, 기존 백신 >55세 대상자 6.3개월로 차이를 보임
- 베이스라인 SARS-CoV-2 감염여부 또한 차이를 보였으며 각각의 양성자 비율은 72% vs. 62% vs. 14% 였음

<1차 유효성 평가변수> - (오미크론 BA.4/5 변이주에 대한 우월성/비열등성 입증)

- BA.4/5 2가백신 30㎍을 2차 추가접종한 >55세 vs. 기존 백신 30㎍을 2차 추가 접종한 >55세

- 기존 백신을 2차 추가 접종한 >55세 대비 BA.4/5 2가백신 2차 추가접종 1개월 후 >55세의 오미크론BA.4/5에 대한 중화항체가 비율(GMR)은 2.91(2.42, 3.44) 으로 95% CI 하한값이 1보다 큰 값을 나타내어 우월성을 입증
- BA.4/5에 대한 혈청반응률 차이는 26.77%(19.59, 33.95)으로 95% CI 하한값이 -5%보다 큰 값을 나타내어 비열등성을 입증

- BA.4/5 2가백신 30㎍ 2차 추가 접종한 18-55세 vs. >55세

- BA.4/5 2가백신 2차 추가접종 1개월 후 >55세 대비 18-55세의 변이주에 대한 면역반응 GMR은 0.98(0.83, 1.16)로 양측 95% CI 하한값>0.67이므로 비열등성을 입증
- BA.4/5에 대한 혈청반응률 차이는 -3.03%(-9.68, 3.63)으로 95% CI 하한값이 -10%보다 큰 값을 나타내어 비열등성을 입증

<2차 유효성 평가변수> - (우한주에 대한 비열등성 입증 및 strain에 따른 면역반응결과)

- BA.4/5 2가백신 30㎍을 2차 추가 접종한 >55세 vs. 기존백신 30㎍을 2차 추가 접종한 >55세

- 기존 백신을 2차 추가 접종한 >55세 대비 BA.4/5 2가백신 2차 추가접종 1개월 후 >55세의 우한주에 대한 중화항체가 비율(GMR)은 1.38(1.22, 1.56) 으로 95% CI 하한값이 0.67보다 크며 점추정치 GMR≥0.8을 나타내어 비열등성을 입증

- BA.4/5 2가백신 30㎍ 2차 추가접종한 18-55세 vs. >55세 vs. 기존백신 >55세

평가 가능한 면역원성 분석군		통합 코호트2/3		
		C4591044 BA.4/5 2가 백신		C4591031 기존백신
		18-55세	>55세	>55세
		30ug	30ug	30ug
		297	286	289
베이스라인 감염여부 -양성자비율		71.7% (213명)	61.5% (176명)	14.2% (41명)
추가접종사이 간격 (3차~4차사이 중앙값)		11.3 (5.4, 13.0)	11.5 (5.5, 12.9)	6.3 (5.3, 13.0)
BA.4/5 전체 중화항체가	접종전	569.6 (471.4, 688.2)	458.2 (365.2, 574.8)	205.4 (170.3, 247.7)
	접종 1개월 후	4455.9 (3851.7, 5154.8)	4158.1 (3554.8, 4863.8)	938.9 (802.3, 1098.8)
Baseline positive	접종전	1181.4 (1005.3, 1388.3)	1291.7 (1027.5, 1623.8)	1939.2 (1326.0, 2835.8)
	접종 1개월 후	6031.6 (5203.9, 6991.0)	6688.9 (5664.4, 7898.8)	4772.5 (3413.9, 6671.9)
Baseline negative	접종전	91.9 (71.5, 118.1)	88.9 (69.8, 113.4)	139.7 (118.0, 165.3)
	접종 1개월 후	2067.7 (1530.2, 2793.9)	1916.2 (1489.5, 2465.1)	718.5 (617.5, 836.0)
GMFR (All)		7.8	8.9	4.6
SRR (All)		61.2%	66.7%	46.5%
우한주 전체 중화항체가	접종전	4017.3 (3430.7, 4704.1)	3690.6 (3082.2, 4419.0)	2699.9 (2291.7, 3180.9)
	접종 1개월 후	16323.3 (14686.5, 18142.6)	16250.1 (14499.2, 18212.4)	10415.5 (9366.7, 11581.8)
Baseline negative	접종전	942.3 (705.6, 1258.3)	1068.0 (835.9, 1364.6)	2054.8 (1749.9, 2412.8)
	접종 1개월 후	11014.6 (8793.9, 13796.0)	10560.6 (8827.1, 12634.5)	9286.4 (8296.8, 10394.0)
GMFR (All)		4.1	4.4	3.9
SRR (All)		44.1%	45.8%	48.1%

- 동일 연령대를 기준으로(>55세) 기존백신 대비 BA.4/5 2가백신을 접종한 경우 중화항체반응이 상대적으로 높았으며, 18-55세의 경우 미미하지만 >55세 대상자보다 상대적으로 높은 중화항체가를 보여 18세이상 성인에 대한 접종은 기허가 백신과 동일하게 타당함
- 12-17세의 청소년 대상자에 대한 검토사항은 코호트2 결과 참고

9) 안전성 평가결과

① Cohort 2

○ 시험대상자 분포(cut-off 2022.10.12.)

- 총 530명이 약 100명씩 5개 그룹별 투여에 배정되었으며 이 중 2명을 제외하고(미동의 1명, 연구개입 부재 1명) 528명(99.6%)이 참여함
- 12-17세 30㎍ 107명
- 18-55세 30㎍ 102명, 60㎍ 110명
- >55세 30㎍ 105명, 60㎍ 101명

○ 인구학적 정보 (코호트 2)

- 12-17세 : 연령 중앙값 15세, 남성59명(55%), 여성48명(45%)1
- 18-55세 : 연령 중앙값 41세(45% 남성),
- >55세 : 연령 중앙값 64세(56% 남성)
- baseline SARS-CoV-2 infection positive인 참여자는 68.2%
- 3차 추가접종부터 4차 추가접종 사이의 간격 중앙값은 10.5개월

② Combined Cohort 2/3

○ 시험대상자 분포(코호트 3 cut-off 2022.10.31.)

- 총 620명이 약 300명씩 2개 그룹별(18-55세, >55세) 투여에 배정되었으며 이 중 1명을 제외하고(연구개입 부재 1명) 619명(99.8%)이 참여함
- 18-55세 313명, >55세 306명
- 백신접종 후 cut-off 또는 동의 철회까지의 추적기간 중앙값은 1.5 개월이며, 대부분의 참여자들의 추적기간은 1~2개월 정도임

○ 인구학적 정보

- 18-55세 : 연령 중앙값 39.3세(35.8% 남성),
- >55세 : 연령 중앙값 65.6세(45.4% 남성)
- baseline SARS-CoV-2 infection positive인 참여자는 66.1%
- 3차 추가접종부터 4차 추가접종 사이의 간격 중앙값은 11개월

[안전성 결과]

① Cohort 2

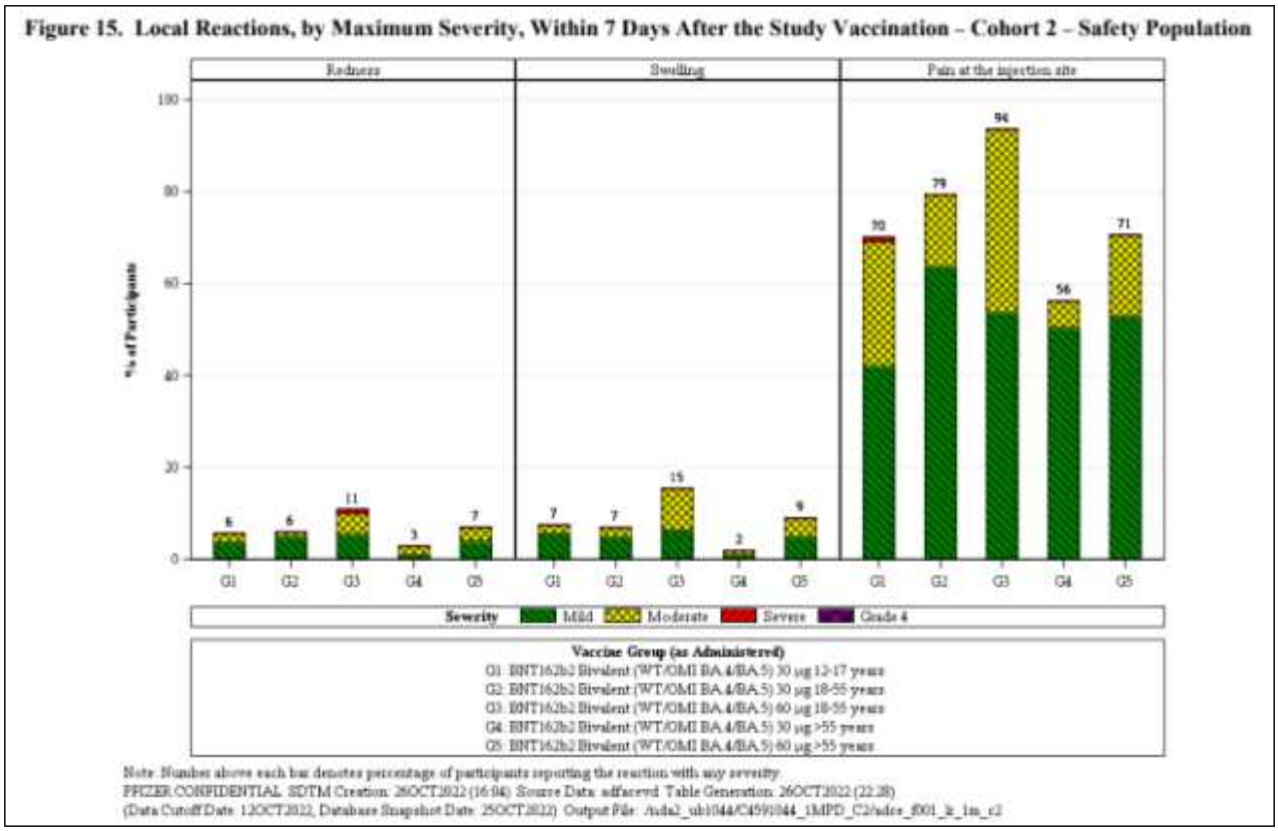
○ 반응원성 결과

- 국소반응

국소반응	C4591044

n, (%)		BA.4/5 2가 백신				
		12-17세	18-55세		>55세	
		30ug	30ug	60ug	30ug	60ug
		107	102	110	105	101
전체	모두	75 (70.1)	85 (83.3)	103 (93.6)	60 (57.1)	73 (71.6)
발진	모두	6 (5.6)	6 (5.9)	12 (10.9)	3 (2.9)	7 (6.9)
	중증	-	-	1 (0.9)	-	-
종창	모두	8 (7.5)	7 (6.9)	17 (15.5)	2 (1.9)	9 (8.9)
	중증	-	-	-	-	-
주사부위통증	모두	75 (70.1)	81 (79.4)	103 (93.6)	59 (56.2)	72 (70.6)
	중증	1 (0.9)	-	-	-	-

- 백신 접종 후 7일 이내 보고 가장 많이 보고된 국소반응은 주사부위 통증으로 접종 후 1-2일 이내 발생한 경증-중등증 증상으로, 발병후 중앙값 1-3일이내 소실됨
- 성별 및 베이스라인시점의 SARS-CoV-2 감염이력에 의한 국소반응의 발생빈도 경향성 차이는 없었음
- 상대적으로 60ug 고용량으로 접종한 경우 국소반응의 발생빈도가 높았음
- 중증사례는 12-17세 청소년에서 1명(0.9%) 주사부위 통증과 1-55세에서 발진 1명(0.9%)으로 보고되었으며, Grade 4의 국소반응은 보고되지 않음
- >55세 그룹은 다른 연령층보다 국소반응 발생비율이 낮게 나타남



- 국소반응은 기허가 코미나티2주(BA.1 2가백신) 및 우한주백신 접종 프로파일과 유사하였으나, BA.4/5 2가백신의 국소반응 발생비율은 18-55세 대상자(83.3%)에서 상대적으로 높음 (>55세 57.1%로 유사)

국소반응 (BA.1 허가제출자료, >55세)	BA.1 2가백신 (N=301)		기존백신 (N=298)	
	n	%	n	%

전체	모두	179	59.5	182	61.1
주사부위 통증	모두	175	58.1	179	60.1
	중증	1	0.3	1	0.3
발진	모두	21	7.0	19	6.4
	중증	0	0	1	0.3
종창	모두	20	6.6	18	6.0
	중증	0	0	0	0
* 코로나19 감염 결과 누락된 시험대상자 제외, ※ 4등급 사례 없음					

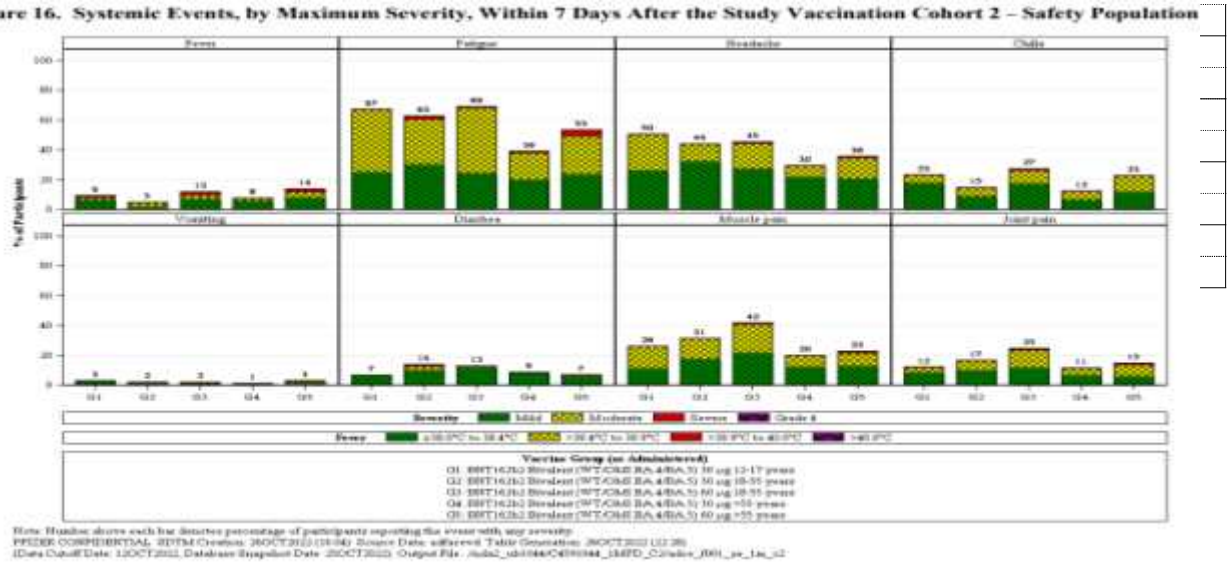
- 전신반응

전신반응 n, (%)		C4591044 BA.4/5 2가 백신				
		12-17세	18-55세		>55세	
		30ug	30ug	60ug	30ug	60ug
		107	102	110	105	101
전체	모두	86 (80.4)	77 (75.5)	90 (81.8)	59 (56.2)	64 (63.4)
발열	모두	10 (9.3)	5 (4.9)	13 (11.8)	8 (7.6)	14 (13.9)
	중증	1 (0.9)	-	2 (1.8)	-	2 (2.0)
피로	모두	72 (67.3)	64 (62.7)	76 (69.1)	41 (39.0)	54 (53.5)
	중증	-	2 (2.0)	1 (0.9)	1 (1.0)	4 (4.0)
두통	모두	54 (50.5)	45 (44.1)	50 (45.5)	31 (29.5)	36 (35.6)
	중증	-	-	1 (0.9)	-	1 (1.0)
오한	모두	25 (23.4)	15 (14.7)	30 (27.3)	13 (12.4)	23 (22.8)
	중증	-	-	1 (0.9)	-	-
구토	모두	3 (2.8)	2 (2.0)	2 (1.8)	1 (1.0)	3 (3.0)
	중증	-	-	-	-	-
설사	모두	7 (6.5)	14 (13.7)	14 (12.7)	9 (8.6)	7 (6.9)
	중증	-	1 (1.0)	-	-	-
근육통	모두	28 (26.2)	32 (31.4)	46 (41.8)	21 (20.0)	23 (22.8)
	중증	-	-	1 (0.9)	-	1 (1.0)
관절통	모두	13 (12.1)	17 (16.7)	27 (24.5)	12 (11.4)	15 (14.9)
	중증	-	-	1 (0.9)	-	-

- 백신 접종 후 7일 이내 보고 가장 많이 보고된 전신반응은 피로>두통>근육통> 오한> 관절통 순으로 빈번하게 보고되었으며, 성별 및 베이스라인시점의 SARS-CoV-2 감염이력에 의한 전신반응의 발생빈도 경향성 차이는 없었음
- 상대적으로 60ug 고용량으로 접종한 경우 전신반응의 발생빈도가 높았음
- Grade 4사례는 없었음
- 대부분 경증-중등증으로 전신반응 발현 중앙값은 2~4일 이었으며, 모든 사례가 시작 후 중앙값 기간(1~2일)이내 소실됨

전신반응 (BA.1 허가제출자료, >55세)		BA.1 2가백신 (N=301)		기존백신 (N=298)	
		n	%	n	%
전체	모두	182	69.5	167	56.0
피로	모두	148	49.2	135	45.3
	중증	5	1.7	1	0.3
두통	모두	101	33.6	79	26.5
	중증	1	0.3	1	0.3
근육통	모두	67	22.3	59	19.8
	중증	0	0	0	0
오한	모두	39	13.0	49	16.4

Figure 16. Systemic Events, by Maximum Severity, Within 7 Days After the Study Vaccination Cohort 2 – Safety Population



○ 이상사례 요약 (백신접종 시점부터 접종 후 1개월까지)

- 각 연령별, 접종용량별 확인된 이상사례의 빈도는 낮 5.6%, 1.0%, 2.7%, 0.9%, 1.0%로 12-17세에서 가장 높게 나타났으며, 심각한 중증 이상사례는 55세이상 30㎍ 접종군에서 0.9%(1명) 보고됨
- AE로 인한 참여 중단 및 사망사례는 없었음
- 약물이상반응 및 중증의 이상사례의 비율은 낮음
- 12-17세 그룹에서 다른 연령대 30㎍ 투여그룹 보다 이상사례 빈도가 높음
- 장기 안전성 f/u은 3개월, 6개월까지 시행

백신접종 후 1개월까지	C4591044-Cohort 2				
	12-17세	18-55세		>55세	
	30 µg (Na=107)	30 µg (Na=103)	60 µg (Na=110)	30 µg (Na=106)	60 µg (Na=102)
전체이상사례	8 (7.5)	3 (2.9)	9 (8.2)	4 (3.8)	7 (6.9)
연관된	6 (5.6)	1 (1.0)	3 (2.7)	1 (0.9)	1 (1.0)
Serious	-	-	-	1 (0.9)*	-
연관된	-	-	-	-	-
non-Serious	8 (7.5)	3 (2.9)	9 (8.2)	4 (3.8)	7 (6.9)
연관된	6 (5.6)	1 (1.0)	3 (2.7)	1 (0.9)	1 (1.0)
Baseline positive / Baseline negative	12-17세	18-55세		>55세	
	30 µg (Na=107)	30 µg (Na=103)	60 µg (Na=110)	30 µg (Na=106)	60 µg (Na=102)
전체이상사례	6 (7.4) / 2 (7.7)	3 (4.5) / -	8 (9.8) / 1 (3.6)	2 (3.1) / 2 (4.8)	5 (7.5) / 2 (5.7)
연관된	5 (6.2) / 1 (3.8)	1 (1.5) / -	2 (2.4) / 1 (3.6)	1 (1.6) /	1 (1.5) /
Serious	-	-	-	- / 1 (2.4)*	-
연관된	-	-	-	-	-
non-Serious	6 (7.4) / 2 (7.7)	3 (4.5) / -	8 (9.8) / 1 (3.6)	2 (3.1) / 2 (4.8)	5 (7.5) / 2 (5.7)
연관된	5 (6.2) / 1 (3.8)	1 (1.5) / -	2 (2.4) / 1 (3.6)	1 (1.6) / -	1 (1.5) / -

*Severe사례 1명(>55세 BA.4/5 2가백신 30ug 접종대상자에서)

○ SOC/PT 분석 (백신접종 시점부터 접종 후 1개월까지)

- 전신장애 및 투여부위 이상 SOC에 속하는 AE(피로, 주사부위 통증, 홍반, 오한, 두통, 근육통)는 주사부위 반응 및 피로가 큰 원인이었음
- 잠재적인 백신관련 부작용으로 림프절병증이 포함되었음.

- 월경불규칙 사례가 1건 확인되었음(월경과다가 안전성정보로서 업데이트됨)
- 성별 및 접종전 혈청상태에 따른 차이점은 나타나지 않았음
- 12-17세 그룹에서 접종후 30분이내의 즉각적인 반응(주사부위 홍반)이 나타났음
- >55세 30㎍ 접종군에서 SAE(호흡곤란)이 1건 보고되었으며 생명을 위협하는 AE는 접종 후 1개월까지 보고되지 않았음

· 모든 AE: 7.5% vs 2.9% vs 8.2% vs 3.8% vs 6.9%
· 약물관련 AE : 5.6% vs 1.0% vs 2.7% vs 0.9% vs 1.0%
· 전신장애 및 투여 부위 이상: 3.7% vs 0% vs 0.9% vs 0% vs 1.0%
· 근골격 및 결합조직 이상: 1.9% vs 0% vs 0.9% vs 1.9% vs 1.0%
· 신경계 질환: 1.9% vs 0% vs 0.9% vs 0% vs 0%
· 위장관 질환: 0% vs 0% vs 0.9% vs 0% vs 0%

<관련이 있는 이상반응 분석>

- 약물과 관련된 이상반응은 12-17세 30㎍ 투여군에서 가장 빈번하게 발생하였으며, 대부분 반응원성 사례였음(주로 전신장애 및 투여부위 이상의 SOC(3.7%))

n(%)=Number of Participants reporting at least 1 AE	C4591044-Cohort 2				
	12-17세	18-55세		>55세	
	30㎍, 107명	30㎍, 103명	60㎍, 110명	30㎍, 106명	60㎍, 102명
MedDRA(v25.0)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
전체 이상사례 (명,%)	8(7.5)	3(2.9)	9(8.2)	4(3.8)	7(6.9)
약물과 연관된 이상사례	6(5.6)	1(1.0)	3(2.7)	1(0.9)	1(1.0)
Any severe adverse envet	-	-	-	1(0.9)	-
Blood and lymphatic system disorders	-	2(1.9)	1(0.9)	-	-
림프절병증		1(1.0)	1(0.9)		
빈혈증		1(1.0)	-		
Cardiac disorders	-	1(0.6)	1(0.3)		
심실 위 기외수축		1(0.6)	1(0.3)		
Gastrointestinal disorders	-	-	1(0.9)	-	-
변비	-	-	1(0.9)		
General disorders and administration site conditions	4(3.7)	-	1(0.9)	-	1(1.0)
피로	3(2.8)	-	1(0.9)	-	-
주사부위 통증	2(0.4)	-	-	-	1(1.0)
오한	1(0.9)	-	-	-	-
주사부위 홍반	1(0.9)	-	-	-	-
Infections and infestations	2(1.9)	1(1.0)	2(1.8)	-	-
정맥두염	2(1.9)	-	-	-	-
유방 봉와직염	-	-	1(0.9)	-	-
외이도염	-	1(1.0)	-	-	-
치아농양	-	-	1(0.3)	-	-
Injury, poisoning and procedural complications	-	-	1(0.3)	-	3(2.9)
등 손상	-	-	-	-	1(1.0)
타박상	-	-	1(0.3)	-	-
낙상	-	-	-	-	1(1.0)
사지 손상	-	-	-	-	1(0.9)
피부 열상	-	-	-	-	1(0.9)
Investigations	-	-	-	1(0.9)	-

트로포닌 증가	-	-	-	1(0.9)	-
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2(1.9)	-	1(0.9)	2(1.9)	1(1.0)
근육통	2(1.9)	-	-	-	-
관절통	-	-	-	-	1(1.0)
허리 통증	-	-	-	1(0.9)	-
근육 경련	-	-	-	1(0.9)	-
건염	-	-	1(0.9)	-	-
Nervous system disorders	2(1.9)	-	1(0.9)	-	-
두통	2(1.9)	-	-	-	
좌골 신경통	-	-	1(0.9)		
Renal and urinary disorder	-	-	1(0.9)	-	-
요관결석증	-	-	1(0.9)	-	-
Reproductive system and breast disorders	-	-	2(1.8)	-	-
생리 불순					
음낭 종괴	-	-	1(0.9)	-	-
	-	-	1(0.9)	-	-
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	-	-	-	1(0.9)	1(1.0)
호흡곤란	-	-	-	1(0.9)	1(0.9)
거품소리	-	-	-	1(0.9)	-
Skin and subcutaneous tissue disorders	-	-	-	1(0.9)	-
홍반	-	-	-	1(0.9)	-
Vascular disorders	-	-	-	-	1(1.0)
동맥 경화증	-	-	-	-	1(1.0)

<중증 및 생명을 위협하는 이상사례 분석>

- 사망사례는 없었음.
- 심각한 이상사례(SAE)는 >55세 30㎍ 접종군에서 호흡곤란 1명(0.9%)이 Grade 3로 보고되었으며, 79세 아시아인으로 30㎍ 투여군에서 1명(0.9%), 접종 15일 이후에 호흡곤란 발병되었으며 Cut-off(2022.10.12.)때까지 지속되었으며, 백신과의 연관성은 없는 것으로 보고됨
- AE로 인한 연구중단 사례는 없음

<AESI>

- 심근염 및 심장막염 사례는 보고되지 않음
- 접종후 1개월까지 총 5건(타박상, 관절통, 호흡곤란(2), 홍반)의 AESI 보고됨
- 림프절병증 : 2건의 사례보고, 이 백신에 대한 부작용으로 간주되며 제품 라벨에 명시되어 있음.
  · 48세 백인 여성 60㎍을 투여 받았으며, 2일 후 왼쪽 겨드랑이에 중등증의 림프절병증 발생하였으나 6일이내 소실. 백신연관성 있음
  · 55세 아프리카계 흑인 여성 30㎍을 투여 후 2일째 왼쪽 겨드랑이 부위에 경증으로 발생하였으나 증상발현 후 8일 이내 소실, 백신연관성 있음
- 발진 : 이 백신에 대한 부작용으로 간주되며 제품 라벨에 명시되어 있음.
  · 63세 백인 여성 30㎍을 투여 받았으며 접종 3일째 중등증 발진 발생되었으며 증상발현 4일이내 해결됨. 백신연관성 있음
- 호흡곤란 : 2건 발생
  · 79세 아시아인 남성 30㎍을 투여받았으며, Grade 3 호흡곤란사례로 cutoff시점까지 지속. 약물관련성 X
  · 66세 백인 여성 60㎍을 투여받았으며, 접종 후 20일째 중등증 호흡곤란이 발병되었으나 2일내 회복, 약물관련성 없음
- 타박상 : 37세 히스패닉/라틴계 남성 60㎍ 투여받았으며 오른쪽 삼각근에 경증의 타박상 발생, 증상발현 후 18일째 회복되었음. 약물관련성 없음

- 관절통 : 73세 아프리카계 여성 60㎍ 투여받았으며 접종 17일째 중등증 관절통 발생, cutoff시점까지 지속. 약물관련성 없음

<코로나 19 확진> - 탐색적 유효성 평가변수

- 접종 후 8명의 확진자(CDC 정의기준) 보고되었으나, 5명이 계획서에서 정의된 CDC 정의기준에 따른 COVID-19 감염사례였음
- 중증의 COVID-19 감염대상자는 없었음
- 백신 투여 후 MIS-C 감염 대상자도 없었음
- COVID-19 발생에 투여용량에 따른 차이는 없었음

C4591044 - Cohort 2					
대상자수	12-17세	18-55세		>55세	
	30㎍	30㎍	60㎍	30㎍	60㎍
이상반응	107명	103명	110명	106명	102명
감염사례	108명	104명	110명	106명	102명
감염자	2명	2명	3명	1명	0

- 감염 바이러스 주는 30ug 접종군에서 오미크론 BA.4.6, BF.7, BA.5.2, BA.5.6, BA.5.2.1, 60ug 접종군에서 BF.14, BA.5.5, BA.5.2 으로 전부 오미크론 하위변이주에 감염된 사례임

② Cohort 2/3 Combined (Cut off : 2022.10.12./2022.10.31.)

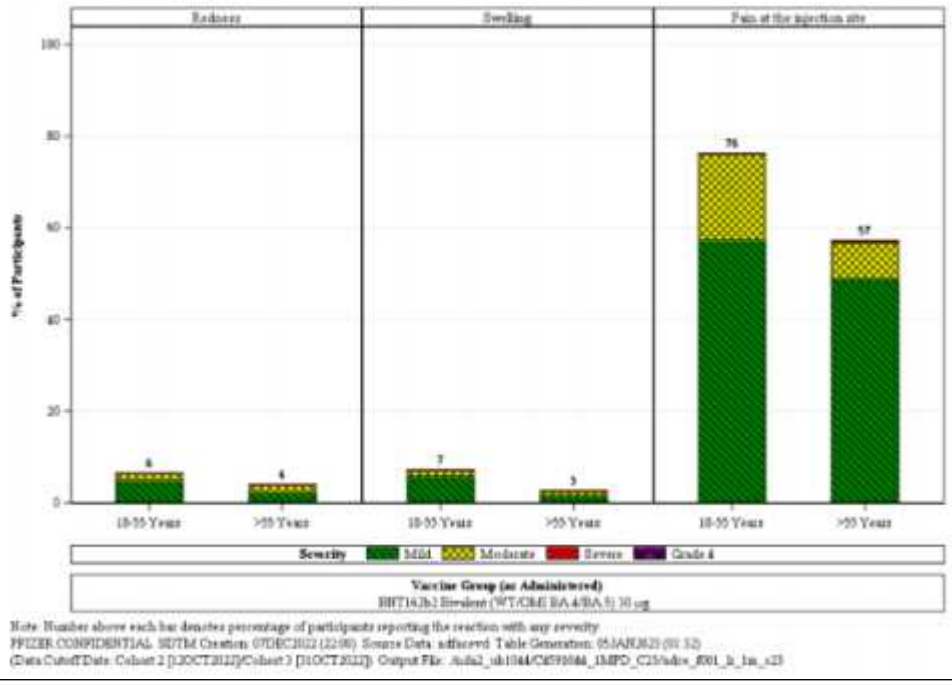
○ 반응원성 결과

• 국소반응 (안전성 분석군 313명, 306명)

국소반응 n, (%)		C4591044 코호트2/3 BA.4/5 2가 백신	
		18-55세	>55세
		30ug	30ug
전체	모두	240 (77.4)	174 (57.8)
발진	모두	20 (6.5)	12 (4.0)
	중증	-	-
종창	모두	22 (7.1)	8 (2.7)
	중증	-	-
주사부위통증	모두	236 (76.1)	172 (57.1)
	중증	-	1 (0.3)

- 백신 접종 후 7일 이내 보고 가장 많이 보고된 국소반응은 주사부위 통증으로 대부분 경증-중등증으로 1~2일 이내 국소 반응이 발생하였으며, 증상발현 후 2일 이내로 소실
- >55세에 비해 18-55세에서 국소반응의 발생빈도가 높았으며, >55세(30㎍)에서 1명이 중증의 주사부위 통증이 보고되었으나, Grade 4의 국소반응은 보고되지 않았음
- 성별 및 초기 혈청상태(음/양성)에 따른 국소반응 차이는 없었음

Figure 17. Local Reactions, by Maximum Severity, Within 7 Days After Study Vaccination - Cohort 2 and Cohort 3 Combined - Safety Population



Note: Number above each bar denotes percentage of participants reporting the reaction with any severity.

- 전신반응

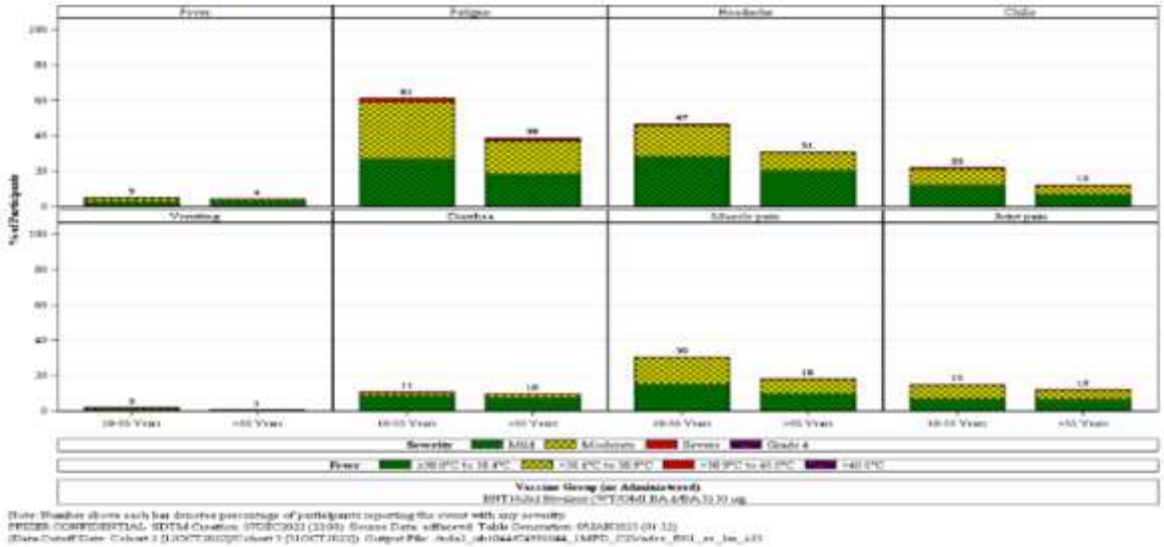
전신반응 n, (%)		C4591044 코호트2/3 BA.4/5 2가 백신	
		18-55세	>55세
		30ug	30ug
전체	모두	229 (74.1)	162 (53.8)
발열	모두	15 (4.9)	13 (4.3)
	중증	-	-
피로	모두	189 (61.2)	116 (38.5)
	중증	6 (1.9)	4 (1.3)
두통	모두	144 (46.6)	92 (30.7)
	중증	2 (0.6)	-
오한	모두	68 (22.0)	36 (12.0)
	중증	2 (0.6)	1 (0.3)
구토	모두	6 (1.9)	2 (0.7)
	중증	-	-
설사	모두	33 (10.7)	29 (9.6)
	중증	1 (0.3)	-
근육통	모두	94 (30.4)	54 (18.0)
	중증	-	-
관절통	모두	46 (14.9)	36 (12.0)
	중증	-	-

- 백신 접종 후 7일 이내 보고 가장 많이 보고된 전신반응은 피로였으며, 대부분 경증-중등증으로 중앙값 2일 이내 증상이 발생하였으며, 증상발현 1~2일 이내로 소실됨
- 중증(Grade 3)로 보고된 전신반응은 18-55세 투여군에서 피로(n=6), 두통(n=2), 오한(n=2)이 보고되었으며, >55세 투여군에서는 피로(n=4), 오한(n=1)이 보고되었다.

- 4등급 전신 사례는 보고되지 않았음

- 성별 및 베이스라인시점 감염여부에 의해 차이를 보이지 않음

Figure 18. Systemic Events, by Maximum Severity, Within 7 Days After Study Vaccination - Cohort 2 and Cohort 3 Combined - Safety Population



○ 이상사례 요약 (백신접종 시점부터 접종 후 1개월까지)

- 18-55세에서 19명(6.1%), 55세이상에서 21명(6.9%)이 이상사례를 보고함

- AE로 인한 참여 중단 및 사망은 보고되지 않았음

- 대부분 심각하지않은 이상사례로 심각한 이상사례로 보고된 건 중 백신과의 연관성은 없었음

: 성별, 베이스라인시점의 SARS-CoV-2 감염이력에 따른 하위분석시 이상반응에서 유의미한 차이는 없었음. 대부분 심각하지 않은 이상사례로 심각한 이상사례 18-55세 1명, >55세 2명이 확인되나 약물과의 연관성은 없었음(이중 >55세 대상자 1명은 코호트 2에서 확인된 사례임)

백신접종 후 1개월까지	C4591044-Cohort 2				
	12-17세	18-55세		>55세	
	30 µg (Na=107)	30 µg (Na=103)	60 µg (Na=110)	30 µg (Na=106)	60 µg (Na=102)
전체이상사례	8 (7.5)	3 (2.9)	9 (8.2)	4 (3.8)	7 (6.9)
연관된	6 (5.6)	1 (1.0)	3 (2.7)	1 (0.9)	1 (1.0)
Serious	-	-	-	1 (0.9)*	-
연관된	-	-	-	-	-
non-Serious	8 (7.5)	3 (2.9)	9 (8.2)	4 (3.8)	7 (6.9)
연관된	6 (5.6)	1 (1.0)	3 (2.7)	1 (0.9)	1 (1.0)

○ SOC/PT 분석 (백신접종 시점부터 접종 후 1개월까지)

- 전신장애 및 투여부위 이상 SOC에 속하는 AE(피로, 주사부위 통증, 홍반, 오한, 두통, 근육통)는 주사부위 반응 및 피로가 큰 원인이었음
- 잠재적인 백신관련 부작용으로 림프절병증이 포함되었음.(18-55세 5명, 55세이상 1명)

· 모든 AE: 6.1% vs 6.9%
· 약물관련 ADR : 3.8% vs 2.0%
· 혈액 및 림프계 장애: 2.2% vs 0.3%
· 전신장애 및 투여 부위 이상: 1.3% vs 0.7%
· 감염 및 징후: 1.0% vs 0%
· 근골격 및 결합조직 이상: 0.3% vs 2.3%
· 위장관 질환: 0.3% vs 1.0%

- 성별 및 접종전 혈청상태에 따른 차이는 없었음
- 18-55세 대상자 1명이 30분이내 즉각적인 반응(주사부위 홍반, 통증, 부종)을 보고하였음(14.93)
- 중증의 SAE사례: 18-55세 대상자 1명에서 저혈압, >55세 대상자 2명에서 T2DM과 호흡곤란 1명씩 보고됨
- 관련된 ADR 발생율은 3.8%(12명) vs 2.0%(6명) 으로 18-55세에서 상대적으로 더 많이 보고됨
- 대부분은 반응원성 사례와 일치하고 주로 전신장애 및 투여부위 이상의 SOC에 속하였음 (1.3%, 0.7%)

n(%)=Number of Participants reporting at least 1 AE	Cohort 2/3	
	18-55세	> 55세
	30㎍, 313명	30㎍, 306명
MedDRA(v25.0)	n(%)	n(%)
전체 이상사례	19(6.1)	21(6.9)
약물과 연관된 이상반응	12(3.8)	6(2.0)
Any severe adverse envet	1(0.3)	2(0.7)
Blood and lymphatic system disorders	7(2.2)	1(0.3)
림프절병증	5(1.6)	1(0.3)
빈혈증	1(0.3)	-
림프절염	1(0.3)	-
Cardiac disorders	-	1(0.3)
심실 위 기외수축		1(0.3)
Gastrointestinal disorders	1(0.3)	3(1.0)
항문요실금	-	1(0.3)
설사	-	1(0.3)
잦은 배변	1(0.3)	-
입 붓기	-	1(0.3)
General disorders and administration site conditions	4(1.3)	2(0.7)
피로	2(0.6)	1(0.3)
주사부위 통증	2(0.6)	1(0.3)
오한	1(0.3)	-
주사부위 홍반	1(0.3)	-
주사부위 부종	1(0.3)	-
발열	-	1(0.3)
Hepatobiliary disorders	1(0.3)	-
담낭염	1(0.3)	-
Infections and infestations	3(1.0)	-
구강 헤르페스	1(0.3)	-
외이도염	1(0.3)	-
정맥두염	1(0.3)	-
Injury, poisoning and procedural complications	1(0.3)	2(0.7)
낙상	-	2(0.7)
타박상	-	1(0.3)
차 사고	1(0.3)	-
Investigations	-	1(0.3)
트로포닌 증가	-	1(0.3)
Metabolism and nutrition disorders	-	1(0.3)

제2형 당뇨병	-	1(0.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1(0.3)	7(2.3)
등 통증	1(0.3)	1(0.3)
관절통	-	1(0.3)
관절운동 감소	-	1(0.3)
근육 연축	-	1(0.3)
근골격 통증	-	1(0.3)
사지통증	-	1(0.3)
천골통증	-	1(0.3)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1(0.3)	-
지방종	1(0.3)	-
Nervous system disorders	1(0.3)	2(0.7)
두통	1(0.3)	1(0.3)
국소 인지 불능 발작	-	1(0.3)
Psychiatric disorder	-	3(1.0)
불안	-	2(0.7)
우울증	-	1(0.3)
불안장애	-	1(0.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1(0.3)	1(0.3)
기침	1(0.3)	-
호흡곤란	-	1(0.3)
거품소리	-	1(0.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1(0.3)	3(1.0)
피 물집	-	1(0.3)
홍반	-	1(0.3)
소양증	-	1(0.3)
두드러기	1(0.3)	-
Vascular disorders	1(0.3)	2(0.7)
고혈압	-	1(0.3)
저혈압	1(0.3)	-
림프부종	-	1(0.3)

<중증 및 생명을 위협하는 이상사례 분석>

- 사망사례는 없었음
- 중증의 SAE의 사례는 3명/3건으로
  · 79세 아시아인 남성으로 30㎍ 투여군에서 1명(0.3%), 접종 15일 이후에 호흡곤란 발병되었으며 Cut-off 때까지 계속 관찰됨, 조사자로부터 관련없는 AE로 보고. 백신연관성 없었음
  · 74세 백인 여성으로 접종 15일에 제2형 당뇨병이 보고되었으며 14일 이내로 해결됨. 백신연관성 없었음
  · 54세 백인 여성으로 접종 9일에 저혈압이 보고되었으나 1일 이내 회복됨. 백신연관성 없었음
- AE로 인한 연구중단 사례는 없었음.

<AESI>

- 심근염 및 심장막염 사례는 보고되지 않음
- 접종후 1개월까지 18-55세 4명, >55세 8명/9건 보고됨
- 코호트2에서 확인된 (60ug 포함 타박상, 관절통, 호흡곤란(2), 홍반) 외에 아래와 같은 AESI사례가 확인되었으나 특징적으로 빈번하게 보고된 AESI사례는 없었음.
- 림프절병증 : 백신접종 1개월까지 1건의 사례가 보고되었음
  · 57세 백인 여성 30㎍을 투여 받았으며 왼쪽 겨드랑이에 발병(경증)하였으나 접종 2일 이내에 회복되었음.
- 관절통 : 백신접종 1개월까지 1건의 사례가 보고되었음
  · 67세 백인 남성으로 접종 10일째 중증한 관절통 발생, 16일 이내 회복되었음

○ COVID-19 CASE (코호트2는 42일까지, 코호트2/3은 35일까지 집계)

: 코호트2와 코호트2/3에서 확인된 COVID-19 감염대상자수는 일치하며, 코호트2/3에서 본 제품의 접종용량 대상군(12세이상, 30ug)에서 10명이 확인됨. 확인된 감염 바이러스 주는 BA.4.6(2건), BF.7, BA.5.2, BA.5.6, BQ.1.1, BA.5.2.1(2건), BA.5.1, 미확인사례 1건임

- 중증 코로나 증상 감염자 및 MIS-C/A 증상을 보인 참가자는 없었음
- 감염 바이러스 주는 BA.5.2(N=6) BF.14(N=2), BF.7(N=2), BQ.1. BA.4. 였음

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

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

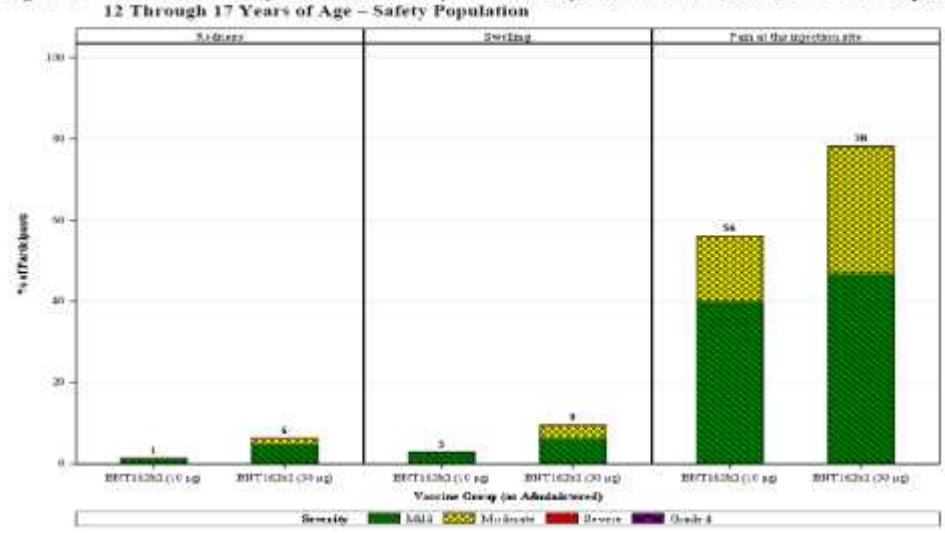
- 기타 임상시험자료로써 C4591031 substudy C와 C4591001중간보고서가 함께 제출됨
  - C4591031 substudy C (12-17세, 기존백신의 3차접종)
  - C4591001 (12-15세, 기존백신의 3차접종)

[안전성 결과-C4591031 substudy C]

- 국소반응

	BNT162b2 10 µg			BNT162b2 30 µg		
	Positive (n=23)		Negative (n=51)	Positive (n=27)		Negative (n=37)
Pain at injection site:	43.5%	vs	62.7%	66.7%	vs	86.5%
Redness at injection site:	0%	vs	2.0%	3.7%	vs	8.1%
Swelling at injection site:	4.3%	vs	2.0%	11.1%	vs	8.1%

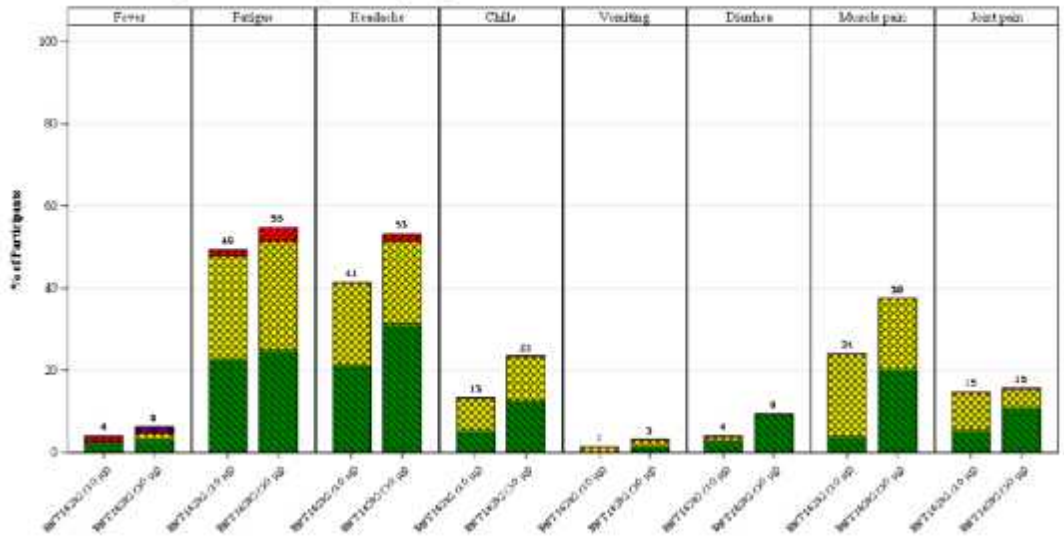
Figure 3. Local Reactions, by Maximum Severity, Within 7 Days After Booster (Third) Dose – Participants 12 Through 17 Years of Age – Safety Population



- 전신반응

- Fatigue: 49.3% vs 54.7%
- Headache: 41.3% vs 53.1%
- Muscle pain: 24.0% vs 37.5%
- Joint pain: 14.7% vs 15.6%
- Chills: 13.3% vs 23.4%
- Fever: 4.0% vs 6.3%
- Diarrhea: 4.0% vs 9.4%
- Vomiting: 1.3% vs 3.1%

Figure 4. Systemic Events, by Maximum Severity, Within 7 Days After Booster (Third) Dose – Participants 12 Through 17 Years of Age – Safety Population



- 이상사례 요약

Table 13. Number (%) of Participants Reporting at Least 1 Adverse Event From Booster (Third) Dose Through 1 Month After Booster (Third) Dose - Participants 12 Through 17 Years of Age - Safety Population

	Vaccine Group (as Administered)	
	BNT162b2 (10 µg) (N^a=75)	BNT162b2 (30 µg) (N^a=65)
Adverse Event	n^b (%)	n^b (%)
Any adverse event	3 (4.0)	5 (7.7)
Related[c]	1 (1.3)	0
Severe	0	0
Life-threatening	0	0
Any serious adverse event	0	0
Related[c]	0	0
Severe	0	0
Life-threatening	0	0
Any nonserious adverse event	3 (4.0)	5 (7.7)
Related[c]	1 (1.3)	0
Severe	0	0
Life-threatening	0	0
Any adverse event leading to withdrawal	0	0
Related[c]	0	0
Severe	0	0
Life-threatening	0	0
Death	0	0

- 이상사례

	BNT162b2 10 µg			BNT162b2 30 µg		
	Positive (n=23)	vs	Negative (n=51)	Positive (n=28)	vs	Negative (n=37)
Any AE:	4.3%		3.9%	7.1%		8.1%

Table 14. Number (%) of Participants Reporting at Least 1 Adverse Event From Booster (Third) Dose Through 1 Month After Booster (Third) Dose, by System Organ Class and Preferred Term - Participants 12 Through 17 Years of Age - Safety Population

	Vaccine Group (as Administered)			
	BNT162b2 (10 µg) (N[a]=75)		BNT162b2 (30 µg) (N[a]=65)	
System Organ Class Preferred Term	n[b] (%)	(95% CI[c])	n[b] (%)	(95% CI[c])
Any event	3 (4.0)	(0.8, 11.2)	5 (7.7)	(2.5, 17.0)
Psychiatric disorders	0	(0.0, 4.8)	2 (3.1)	(0.4, 10.7)
Attention deficit hyperactivity disorder	0	(0.0, 4.8)	2 (3.1)	(0.4, 10.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (1.3)	(0.0, 7.2)	1 (1.5)	(0.0, 8.3)
Epistaxis	1 (1.3)	(0.0, 7.2)	0	(0.0, 5.5)
Rhinitis allergic	0	(0.0, 4.8)	1 (1.5)	(0.0, 8.3)
Immune system disorders	0	(0.0, 4.8)	1 (1.5)	(0.0, 8.3)
Seasonal allergy	0	(0.0, 4.8)	1 (1.5)	(0.0, 8.3)
Infections and infestations	1 (1.3)	(0.0, 7.2)	0	(0.0, 5.5)
Ear infection	1 (1.3)	(0.0, 7.2)	0	(0.0, 5.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (1.3)	(0.0, 7.2)	0	(0.0, 5.5)
Arthralgia	1 (1.3)	(0.0, 7.2)	0	(0.0, 5.5)
Nervous system disorders	0	(0.0, 4.8)	1 (1.5)	(0.0, 8.3)
Syncope	0	(0.0, 4.8)	1 (1.5)	(0.0, 8.3)
Reproductive system and breast disorders	0	(0.0, 4.8)	1 (1.5)	(0.0, 8.3)
Dysmenorrhoea	0	(0.0, 4.8)	1 (1.5)	(0.0, 8.3)

- 심각한 이상사례

14.34. Number (%) of Participants Reporting at Least 1 Serious Adverse Event From Booster (Third) Dose Through the Data Cutoff Date (14JUL2022), by System Organ Class and Preferred Term - Participants 12 Through 17 Years of Age - Safety Population

	Vaccine Group (as Administered)			
	BNT162b2 (10 µg) (N[a]=75)		BNT162b2 (30 µg) (N[a]=65)	
System Organ Class Preferred Term	n[b] (%)	(95% CI[c])	n[b] (%)	(95% CI[c])
Any event	0	(0.0, 4.8)	1 (1.5)	(0.0, 8.3)
Gastrointestinal disorders	0	(0.0, 4.8)	1 (1.5)	(0.0, 8.3)
Constipation	0	(0.0, 4.8)	1 (1.5)	(0.0, 8.3)

: 대부분 심각하지 않은 이상사례가 보고되었으며, 약물이상반응은 기존백신 10ug 접종군에서 1건(1.3%, 비출혈 중등증)의 보고됨

: 심각한 이상사례로 변비 1건이 보고되었으나 백신연관성 없음

:AESI는 심근염/심장막염이 설정되었으나 이상사례보고 없음, 그 외 1건 월경불순, 1건 비출혈 사례보고

[안전성 결과-C4591001]

- 국소반응/전신반응

→ C4591001에서는 국소/전신반응이 분석되지 않음(면역원성 결과만 확인함)

- 이상사례

Table 9. Number (%) of Subjects Reporting at Least 1 Adverse Event From Booster Dose to 1 Month After Booster Dose – Phase 2/3 Subjects 12 Through 15 Years of Age at the Time of Receiving the First Booster Dose of BNT162b2 (30 µg) – Booster Safety Population

	Vaccine Group (as Administered)
	BNT162b2 (30 µg) (N[a]=825)
Adverse Event	n[b] (%)
Any adverse event	152 (18.4)
Related[c]	139 (16.8)
Severe	6 (0.7)
Life-threatening	1 (0.1)
Any serious adverse event	2 (0.2)
Related[c]	0
Severe	2 (0.2)
Life-threatening	1 (0.1)
Any nonserious adverse event	152 (18.4)
Related[c]	139 (16.8)
Severe	6 (0.7)
Life-threatening	0
Any adverse event leading to withdrawal	0
Related[c]	0
Severe	0
Life-threatening	0
Death	0

- 12~15세의 청소년 기존백신 3차접종 후 1개월까지 확인된 이상사례는 대상자 825명 중 152명(18.4%)에서 보고되었으며, 확인된 이상사례는 대부분 반응원성에 기인한 증상이 대부분이었음(주사부위통증 8.0%, 피로 7.4%, 두통 5.7%, 발열 3.4% 등)
- cut-off 시점까지는 19.5%의 대상자가 확인되었으며, 전체적인 이상사례 결과는 1개월 후 결과와 유사하였음
- 중증의 이상사례(초록색표기)는 발열 3명(0.4%), 우울감 2명(0.2%), 공격성, 자살생각, 월경통 각 1명씩 보고되었으며, 이중 백신과 연관된 중증 사례는 발열 3명임
- 생명을 위협하는 이상반응(Grade 4)는 자살시도 1명이 보고되었으나 백신과의 연관성은 없는 것으로 보고됨

- 심각한 이상사례
- 3차접종 후 1개월 시점까지 확인된 SAE사례는 2명/3건(우울증, 자살생각·자살시도)
- 백신과 연관된 SAE사례 없음

- 약물이상반응
- 백신과 연관된 이상반응은 대부분 경증이었으며, 반응원성에 기인한 증상들이 다수였고, 새롭게 확인된 약물이상반응사례는 없었음
- 백신으로 인한 임상시험 중단사례 또는 사망사례 없었음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- post-marketing review 1건 제출(2022.11.15.일까지 BA.4/5 2가백신의 누적이상사례)
- 총 2645건의 BA.4/5 2가백신 접종 후 보고된 이상사례중 사망사례 26명(0.9%)에서 21명은 기저질환이 있었으며

1명(42세)를 제외하고 고령자였음

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

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 기허가시 제출되었던 백신결과와 동일하게 BA.4/5 2가백신을 접종한 12-17세, 18-55세, >55세 연령그룹에서 연령이 낮을수록 접종 후 1개월 시점의 중화항체반응이 높게 관찰되었으며(12-17세 > 18세이상), 베이스라인시점의 SASR-CoV-2 음성대상자에서 중화항체가(GMT) 수치는 낮았으나 증가율이 높았고, 양성대상자의 경우 GMT 수치가 더 높았으며 성별에 따른 차이는 없었음
- 통합 코호트2/3의 >55세에서 BA.4/5 2가백신의 4차접종시 오미크론 BA.4/5변이주에 대한 기존 백신 대비 중화항체가의 우월성(GMR 2.91(양측 95% CI;2.45, 3.44))을 입증하였으며, 혈청반응률의 비열등성(혈청반응률 차이 26.77%(양측 95% CI;19.59, 33.95))을 입증함
- 통합 코호트2/3에서 BA.4/5 2가백신의 4차접종에 대하여 >55세와 18-55세 대상자의 중화항체반응(GMR 0.98 (양측 95% CI; 0.83, 1.16)) 및 혈청반응률의 비열등성(-3.03%(양측 95% CI;-9.68, 3.63))을 입증하여 18세 이상의 대상자에서도 오미크론 BA.4/5 변이주에 대한 충분한 중화항체능을 보임
- 통합 코호트2/3에서 우한주에 대한 기존백신 대비 중화항체가의 비열등성(GMR 1.38(양측 95% CI; 1.22, 1.56), 점추정치 ≥0.8)을 입증함
- 기존 백신 또는 BA.1 2가백신을 접종한 경우보다 오미크론 BA.4/5 변이주 뿐만아니라 우한주, 오미크론 BA.1 변이주에 대하여 상대적으로 높은 중화항체가를 보였으며, 중화항체증가율(GMFR)도 대부분 높게 관찰됨. 현재 유행중인 오미크론 하위변이주(BA.4.6, BA2.75.2, BQ1.1, XBB, XBB.1.5)에 대한 중화항체반응 결과를 제출하였으며, 기존 백신 대비 상대적으로 높은 GMT, GMFR을 보였으나 절대적인 GMT수치값은 새로운 변이체에 대한 충분한 면역반응을 일으키기 어려울 것으로 사료 됨.
- COVID-19감염사례는 12세이상 청소년을 포함한 30ug 백신투여군에서 총 10명이 확인되었으며, 대부분 오미크론 하위변이주로 확인됨(단, COVID-19 감염 집계기간이 1.5개월 이내로 이후 분석자료제출필요)
- 12세 이상의 청소년에 대해서는 기허가 백신에서 인정한 사유 및 제출된 코호트2의 결과자료를 근거로 하여 BA.4/5 2가백신의 청소년 추가 접종 시 중화항체반응은 유효할 것으로 사료 됨
- 신청 용법용량은 기초접종 또는 추가접종을 받은 후 최소 3개월 이후에 투여할 수 있도록 함. 이는 추가접종 임상시험 자료, 백신 효과 감소 경향, 최소접종 간격임을 고려하여 인정 가능하다고 판단함

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 기존의 백신결과와 유사하게 연령이 낮은 경우 반응원성 및 이상사례의 발현빈도는 높았음. 확인된 반응원성 결과에서 가장 빈번하게 보고된 사례는 주사부위 통증(18-55세 76.1%, >55세 57.1%), 피로(18-55세 67.3%, >55세 62.7%)였으며, 대부분 경증-중등증의 사례로 중증의 사례는 없었으며 2-3일 이내로 증상이 소실됨
- 기허가받은 기존백신 및 BA.1 2가백신을 접종한 >55세 대상자를 비교하였을 때, 유사한 안전성 발현비율을 보

여 BA.4/5 백신의 내약성 및 안전성은 기허가받은 백신들과 유사할 것으로 사료 됨

- 4차 투여 후 반응원성의 중증도는 경증 또는 중등증으로 대부분 투여 후 1~3일(국소반응), 2~4일(전신반응)에 발현되어 1~3일 이내(국소반응, 전신반응)에 해소됨
- 백신과 연관된 이상반응(ADR)은 대부분 반응원성에 기인한 증상들이었음
- 통합 코호트2/3에서 중증(Severe)의 사례는 18-55세 1명(0.3%, 저혈압), >55세 2명(0.7%, 호흡곤란, 제2형 당뇨)로 SAE사례와 동일하며, 백신과의 연관성은 없는 것으로 보고됨
- 심근염, 심장막염 등 중요한 규명된 위해성과 연관된 이상사례와 사망사례는 보고되지 않음
- 가장 빈번하게 보고된 국소반응은 주사 부위 통증이었으며 전신반응은 피로, 두통, 근육통, 오한 등의 순으로 보고되었음. 반응원성 중 4등급 사례는 없었음
- 반응원성 양상은 2/3상 시험의 3차 투여(1차 추가접종)시 평가결과(18세-55세)와 유사하였음
- 대부분의 AE는 반응원성에 인한 것으로 가장 흔하게 보고된 AE는 림프절병증으로 ≤1.6%(5명)으로 18-55세에서 주로 보고되었음. 림프절병증을 제외하고 5명 이상에서 보고된 AE는 없었음. 심근염/심장막염, 안면마비, 과민증, 아나필락시스, 혈소판감소증, 혈전색전증 등의 특이적 사례는 없었음.
- 접종 후 1개월까지 심근염 심장막염 사례는 보고되지 않았으며, 특별관심이상사례(AESI)으로 림프절병증, 발진, 타박상, 관절통, 호흡곤란, 홍반이 보고되었으나, 약물과의 연관성이 보고된 림프절병증, 발진, 관절통은 현재 라벨에 반영되어있는 이상반응임
- 가장 흔한 ADR은 림프절병증(≤1.6%)이었음. 이는 이전 임상에서도 나타난 결과임
- 추적관찰기간 1.5개월까지 확인된 생명에 위협이 되는 중대한 약물이상반응은 없었으나, 6개월까지 장기f/u자료제출이 필요하며, 22년 11월까지 집계된 시판후 안전성정보에서 새롭게 확인된 안전성 이슈는 없었으나 BA.4/5 2가백신에 대하여 추후 지속적인 모니터링이 필요함
- C4591031 및 C4591001 임상은 기허가 품목에서 제출되었던 결과로 해당 임상의 기존백신을 추가접종한 청소년자료를 추가적으로 제출하였음. 기타 임상으로 확인된 청소년 대상자의 기존백신의 3차접종(1차 추가접종)은 반응원성에 기인한 증상들이 대부분이었으며, 약물이상반응으로 확인된 사례들은 대부분 심각하지 않은 사례이므로 청소년에서의 추가접종은 기타임상의 안전성 자료 및 코호트2의 12-18세 결과를 근거로 하여 인정 가능함

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 본 민원으로 제출된 중간임상결과 보고서를 근거로 하여 BA.4/5 2가백신은 오미크론 BA.4/5변이주 뿐만 아니라 우한주, 오미크론 하위변이주에 대한 위약군 대비 높은 중화항체반응을 보였으며, 약물과 연관된 심각한 이상반응이 보고되지 않았고, 보고된 이상반응은 대부분 허가라벨에 반영되어 있는 정보임. 현재 유행중인 오미크론 하위변이주에 대한 중화항체반응은 충분한 면역반응을 일으킨다고 판단하기 어려우나 위약대비 높은 결과를 보임
- 현재까지 평가된 중화항체반응/안전성 자료를 근거로 하였을 때 이 약의 위해성보다 유익성이 클 것으로 예상됨

6.6. 가교자료

- 본 품목은 자료제출의약품으로 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 본 민원은 '12세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의해 발생하는 COVID-19 의 예방'에 대하여 12세 이상 청

소년을 포함하여 BA.4/5 2가백신의 추가접종에 대한 품목허가 민원임

- C4591044 임상의 코호트2를 근거로 하여 12-17세 대상자에서 타 연령군에 비해 높은 중화항체면역반응을 보였으며, 반응원성 및 이상사례의 발현빈도는 상대적으로 높았으나 대부분 경증-중등증으로 안전성이슈는 거의 없었음. 코호트3에는 청소년 대상자가 포함되어 있지 않기 때문에 12-17세의 결과는 매우 제한적이나, 타 연령과 비교시 높게 확인된 중화항체가와 기존백신의 안전성 자료를 근거로하여 BA.4/5 2가백신을 12-17세 청소년에 적용하는 것은 인정가능함
- 통합 코호트2/3자료의 ①>55세 대상자에서 기존백신 대비 오미크론 BA.4/5 변이주에 대한 중화항체반응의 우월성 및 혈청반응률의 비열등성을 입증하였으며, ②18-55세 대상자가 >55세 대상자에 비해 오미크론 BA.4/5 변이주에 대한 중화항체반응/혈청반응률이 비열등 한 것을 입증하였고, ③우한주에 대한 중화항체반응/혈청반응률이 기존백신 대비 비열등한 것을 입증함
- BA.1 2가백신과 기존백신 대비 각 변이주에 대한 중화항체 면역반응이 BA.4/5 2가백신을 접종한 시험군에서 높게 관찰되었으며, 반응원성을 포함한 안전성 프로파일이 기허가된 백신의 결과와 유사한 점·중증의 약물이상반응을 포함한 안전성 이슈가 보고되지 않은 점 등을 근거로 하여 이 약의 유익성이 위해성을 상회함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국: ‘22.8.31. 긴급사용승인(부스터)
- 유럽: ‘22.9.12. Type II variation으로 조건부허가 → ‘22.10.10. 정식허가 전환됨

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**	2024.7.3.
제품명	코미나티바이밸런트주(토지나메란, 팜토지나메란)(사스코로나바이러스-2 mRNA 백신)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	ver 9.1('24.3)
주성분 및 함량	1 바이알(2.25 밀리리터) 중 • 사스 코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(토지나메란)(숙주: DH10B, 벡터: pST4-1525) 113 마이크로그램 • 사스 코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(팜토지나메란)(숙주: DH10B, 벡터: pVV-00880) 113 마이크로그램		
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 신경질환, 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)**