의약품 품목허가 보고서

접수일자	2022.08.31.	접수번호	20220167731
신청구분	자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)	한국화이자제약㈜		
제 품 명	코미나티주0.1mg/mL(6개월-4세용)(토지나메란)(사스코로나바이러스-2 mRNA 백신)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	사스 코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(토지나메란)(숙주: DH10B, 벡터: pST4-1525)		
제조/수입 품목	□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량	제형 : 용액주사제 함량 : 1 바이알(0.4 밀리리터) 중 사스 코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(토지나메란)(숙주: DH10B, 벡터: pST4-1525) 40 ㎍		
신청사항	효능효과	6 개월－4 세에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나 19 의 예방	
	용법용량	1. 투여용량 (6 개월－4 세) 이 약(6 개월－4 세용)은 희석 후, 3 회(각 0.2mL)로 근육주사한다. 1 차 접종의 3 주 후에 2 차 접종을 하고, 2 차 접종 후 최소 8 주 뒤에 3 차 접종을 하도록 권장한다. 백신접종 과정 중에 4 세에서 5 세가 되는 소아는 접종시점의 연령에 해당하는 용량으로 투여해야 하며, 접종 간격은 백신접종 과정 시작 시 소아의 연령에 따라 결정된다. 이 약과 다른 COVID-19 백신과의 호환성은 확립되지 않았다. 이 약 코미나티주 0.1mg/mL(6 개월－4 세용)는 생후 6 개월－4 세에게만 사용해야 한다. 2. 투여방법 이 약(6 개월－4 세용)은 희석 후에 근육주사로 투여한다. 생후 6 개월－12 개월 미만에서 권장되는 주사부위는 허벅지의 앞-바깥쪽(전외측)이다. 1 세 이상에서 권장되는 주사부위는 허벅지의 앞-바깥쪽(전외측) 또는 삼각근이다. 이 약을 희석한 바이알에는 0.2 mL 씩 10 회 용량이 들어있다. 1 개의 바이알에서 10 회 용량을 취하기 위해서는 최소잔여형 주사기 및 주사바늘을 사용해야 한다. 최소잔여형 주사기와 주사바늘 조합제품의 잔류량은 35 마이크로리터 이하여야 한다. 표준 주사기와 주사바늘을 사용하는 경우 1 개의 바이알에서 10 회째 용량을 취하지 못할 수 있다. 주사기 및 주사바늘의 종류와 관계없이, - 각 1 회 용량에는 이 약의 희석된 용량 0.2 mL 가 포함되어야 한다. - 희석한 바이알에 남아있는 백신의 양이 0.2 mL 가 안 되는 경우에는 바이알과 내용물을 폐기해야 한다.	

		- 여러 바이알에 남아있는 백신을 모아서 사용해서는 안 된다. 혈관내, 피하 또는 피내 주사해서는 안 된다. 동일한 주사기로 다른 백신 또는 약물과 혼합해서 사용해서는 안 된다.		
최종 허가 사항	허가일자	2022.11.25.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		유럽 조건부허가(‘22.10.20.)		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	김남수 첨단제품허가담당관, 남주선 연구관, 정모아 주무관
심사부서		신속심사과(혁신제품심사팀) 등	심사담당자	(안유) 김희성 과장, 송영미 연구관, 정아영 심사원, 엄소영 주무관, 최영주 팀장, 김문신 연구관, 정지원 심사원 (위해성관리계획) 김은주 과장, 김영림 연구관, 권도연 주무관 (기시) 김재옥 과장, 송영미 연구관, 김용국 전문관 (시험법) 오호정 과장, 김정환 연구관, 이은조 주무관
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	김은주 과장, 이경욱 사무관, 조성혜 심사관

* 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

6개월-4세에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나19의 예방

○ 용법·용량

1. 투여일정 및 용량 코미나티주 0.1mg/mL(6개월-4세용)는 6개월－4세에게만 사용해야 한다. 이 약은 희석 후, 각 0.2 mL을 3주 간격을 두고 2회 근육주사 후, 최소 8주 후 근육주사하여 총 3회 접종을 실시한다. 백신접종 과정 중에 4세에서 5세가 되는 소아는 동일한 코미나티주 3마이크로그램의 용량으로 백신 접종을 완료한다. 이 약과 다른 COVID-19 백신과의 호환성은 확립되지 않았다. 2. 투여방법 이 약은 희석 후에 근육주사 한다. 6개월－12개월 미만의 영아의 경우 대퇴부 전외측에, 1세 이상의 영유아의 경우 대퇴부 전외측 또는 상완 삼각근 부위에 투여하는 것이 권장된다. 이 약을 희석한 바이알에는 0.2 mL씩 10회 용량이 들어있다. 1개의 바이알에서 10회 용량을 취하기 위해서는 최소잔여형 주사기 및 주사바늘을 사용해야 한다. 최소잔여형 주사기와 주사바늘 조합제품의 잔류량은 35마이크로리터 이하여야 한다. 표준 주사기와 주사바늘을 사용하는 경우 1개의 바이알에서 10회째 용량을 취하지 못할 수 있다. 주사기 및 주사바늘의 종류와 관계없이, - 각 1회 용량에는 이 약의 희석된 용량 0.2 mL가 포함되어야 한다. - 희석한 바이알에 남아있는 백신의 양이 0.2 mL가 안 되는 경우에는 바이알과 내용물을 폐기해야 한다. - 여러 바이알에 남아있는 백신을 모아서 사용해서는 안 된다. 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 급성 감염이 있는 경우, 백신접종을 연기해야 한다. 경미한 감염 또는 미열로 접종을 연기할 필요는 없다) 2) 항응고제를 투여 중이거나, 혈소판감소증 또는 기타 혈액응고장애(예, 혈우병)가 있는 환자(근육주사 시 출혈이 있을 수 있으므로 주의하여 투여하여야 한다)

3. 약물이상반응

1) 기초접종

(1) 16세 이상 - 2회 기초접종 후

코미나티주의 안전성은 안전성은 16세 이상의 참가자를 대상으로 한 2건의 임상시험에서 이 약을 최소 1회 이상 투여받은 22,074명에 대해 평가되었다.

시험 2(C4591001)에서는 16세 이상 참가자 총 22,026명이 코미나티주 30마이크로그램을 최소 1회 이상 투여 받았으며, 총 22,021명이 위약을 투여 받았다 (16－17세는 백신군 138명, 위약군 145명 포함). 16세 이상 참가자 총 20,519명이 코미나티주 30마이크로그램 2회 용량을 투여 받았다.

시험 2의 2021년 3월 13일까지 자료분석시점에서, 참가자의 눈가림 해제일까지의 위약대조 눈가림 추적관찰 기간 동안 16세 이상의 참가자 총 25,651명(58.2%: 백신군 13,031명, 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.

16세 이상 참가자에서 2회 접종 후 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 고령자에서 다소 낮은 빈도로 보고되었다.

(2) 12－15세 - 2회 기초접종 후

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 30마이크로그램 2차 투여 후 4개월 이상 추적관찰하였다. 시험 2의 안전성 평가는 진행 중이다.

12－15세에서 가장 빈번한 이상반응은 주사부위 통증(> 90%), 피로 및 두통(각 > 70%), 근육통 및 오한(각 > 40 %), 관절통 및 발열(각 > 20 %)이었다.

12－15세에서의 전반적 안전성 프로파일은 16세 이상 참가자와 유사하였다. 다만, 코미나티주와 관련이 있는 림프절병증이 백신군에서 더 많이 보고되었으며, 중대한 이상사례는 없었다.

(3) 5－11세 - 2회 기초접종 후

시험 3에서 5-11세 참가자는 코미나티주 10마이크로그램씩 최소 1회 이상 투여받았으며 1차 분석시점(2021년 9월 6일) 기준으로, 총 2,268명(백신군 1,518명 및 위약군 750명)이었다. 이 중 2,158명(백신군 1,444명 및 위약군 714명)은 이 약 2차 투여 후 최소 2개월 동안 추적관찰되었다. 또한, 추가 분석시점(2021.10.8.) 기준으로 2,379명(백신군 1,591명 및 위약군 788명)에 대하여 이상사례 분석이 추가로 포함되었으며 71.2%가 2차 투여후 최소 2주 동안 추적관찰되었다. 시험 3의 안전성 평가는 진행 중이다.

5-11세 소아에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 주사부위 통증(>80%), 피로(>50%), 두통(>30%), 주사부위 발적 및 종창(>20%), 근육통 및 오한(>10%)이었다.

5-11세에서의 전반적 안전성 프로파일은 16세 이상 참가자와 유사하였다. 다만, 주사부위 발적은 5-11세에서 더 높은 빈도로 발생했다.

(4) 2－4세 - 3회 기초접종 후

시험 3에서 2-4세의 참가자는 코미나티주 3마이크로그램씩 최소 1회 이상 투여받았으며 분석시점(2022년 4월 29일) 기준으로, 2,750명(백신군 1,835명 및 위약군 915명)이었다. 이 중 886명(백신군 606명 및 위약군 280명)은 이 약 3회 투여 후 중앙값 1.4개월 동안 추적 관찰되었다. 시험 3의 안전성 평가는 진행 중이다.

2-4세에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 주사부위 통증 및 피로(>40%), 주사부위 발적 및 발열(>10%)이었다.

(5) 6－23개월 - 3회 기초접종 후

시험 3에서 6-23개월의 참가자는 코미나티주 3마이크로그램씩 최소 1회 이상 투여받았으며 분석시점(2022년 4월 29일) 기준으로, 1,776명(백신군 1,178명 및 위약군 598명)이었다. 이 중 570명(백신군 386명 및 위약군 184명)은 이 약 3회 투여 후 중앙값 1.3개월 동안 추적 관찰되었다. 시험 3의 안전성 평가는 진행 중이다.

6-23개월에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 자극과민성(> 60%), 졸음(> 40%), 식욕감퇴(> 30%), 주사부위 압통(> 20%), 주사부위 발적 및 발열(> 10%)이었다.

2) 추가접종

16세 이상 - 3회 추가접종 후

코미나티주 30마이크로그램의 추가접종(3차 투여)에 대한 안전성은 시험2(C4591001) 하위군으로, 기초접종(2회 투여) 완료 후 약 6개월 후(범위:4.8-8.0개월) 코미나티주 30마이크로그램으로 추가접종(3차 투여)을 받은 18-55세 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 4에서, 시험 2에서 모집된 16세 이상 참가자가 코미나티주 30마이크로그램 2차 투여의 최소 6개월 후 이 약(5,081명) 또는 위약(5,044명)으로 추가접종을 받았다. 추가접종 후 2021년 10월 5일까지 추가접종을 받은 참가자의 추적관찰 기간 중앙값은 2.5개월이었다.

3) 이상반응 요약표

코미나티주(30 마이크로그램) 및 이 약(코미나티주 0.1mg/mL(6개월-4세용))의 임상시험에서의 이상반응은 다음과 같다.

임상시험 중 관찰된 이상반응은 다음의 빈도로 나타내었다:

매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100, 이고 <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000, 이고 <1/100), 드물게(≥1/10,000, 이고 <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000), 빈도불명(이용가능한 자료로부터 추정할 수 없음).

표 1: 코미나티주(30 마이크로그램)의 12세 이상 임상시험 및 이 약(코미나티주 0.1mg/mL(6개월-4세용))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)	빈도 불명 (기존의 자료로 평가할 수 없음)
혈액 및 림프계			림프절비대[a]		
면역계			과민반응(예: 발진[g], 가려움, 두드러기, 혈관부종[b])		아나필락시스
대사 및 영양			식욕감퇴[h]		
정신	자극과민성[i]		불면증		
신경계	두통, 졸음[i]		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], 등 허리 통증, 근골격 경직		
전신 및 투여 부위	주사부위 통증, 피로, 오한, 발열[e].주사부위 종창, 주사부위 압통[i]	주사부위 발적[f] 통증	무력증, 권태, 주사부위 가려움, 주사부위 온감, 주사부위 부종, 주사부위 홍반, 독감유사증상		

a. 2회 투여 참가자 대비 시험 4의 추가접종을 받은 참가자에서 더 높은 빈도의 림프절비대(2.8% vs. 0.4%)이 관찰되었다.
b. 혈관부종의 빈도 범주는 ‘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. 주사부위 발적은 6개월－11세 참가자에서 더 높은 빈도(매우 흔함)로 발생했다.
g. 6－23개월의 참가자에서 발진에 대한 빈도 범주는 ‘흔함’이었다.
h. 6－23개월의 참가자에서 식욕감퇴에 대한 빈도 범주는 ‘매우 흔함’이었다.
i. 자극과민성, 주사부위 압통 및 졸음이 6－23개월의 참가자에서 발생했다.

4) 시판 후 안전성 자료
코미나티주(30 마이크로그램)의 시판 후 수집된 안전성 자료에서 다음의 이상사례가 보고되었다.
심혈관계 질환 : 심근염 및 심장막염(매우 드물게)
전신 및 투여부위 병태 : 예방접종을 받은 사지의 광범위한 종창, 얼굴종창*
* 피부과용 필러 주사 이력이 있는 백신 접종자의 얼굴 종창이 시판허가 후 단계에서 보고되었다.
신경계 : 감각저하, 지각이상
피부 및 피하 조직 : 다형성 홍반

4. 일반적 주의
1) 과민증 및 아나필락시스: 아나필락시스 사례가 보고되었다. 아나필락시스를 포함한 중증 과민반응을 경험한 과거력이 있는 경우 백신투여 후 면밀한 모니터링이 요구된다. 백신투여 후 아나필락시스 반응이 나타나는 경우 적절한 의학적 치료 및 조치가 즉시 이루어질 수 있도록 준비해야 한다. 백신 투여 후 최소 15분간 면밀히 관찰한다. 이 약의 투여 후 아나필락시스를 경험한 사람에게 더 이상의 접종을 해서는 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 안내받아야 한다. 보건의료전문가는

이 상태를 진단하고 치료하기 위해 관련 지침을 참조하거나 전문가와 상의해야 한다.
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 투여 받는 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.
5) 예방지속기간: 백신의 예방지속기간은 아직 알 수 없다. 진행중인 임상시험에서 평가중이다.
6) 백신 예방효과의 한계: 다른 백신과 마찬가지로, 모든 백신 접종자에서 예방효과를 나타내는 것은 아니다. 이 약의 기초접종 (3차 투여) 후 7일까지는 완전한 예방효과가 나타나지 않을 수 있다.
7) 운전 및 기계사용 능력에 미치는 영향
이 약은 운전, 자전거 타기 및 기계사용 능력에 거의 영향을 미치지 않는다. 그러나, '3. 약물이상반응' 항에 기재된 일부 증상에 의해 운전, 자전거 타기 또는 기계사용 능력에 일시적으로 영향을 미칠 수 있다.

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

6. 소아에 대한 투여
이 약은 6개월-4세 소아에게만 사용해야 한다.
6개월 미만 소아에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

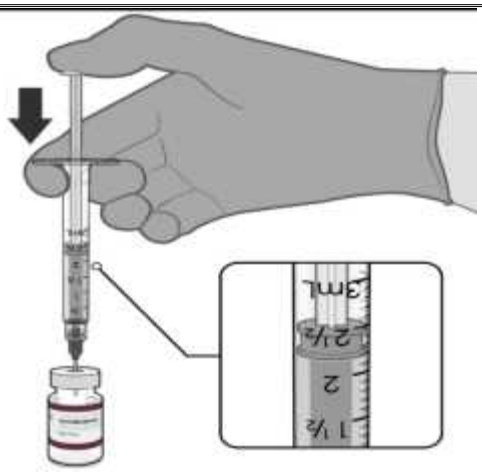
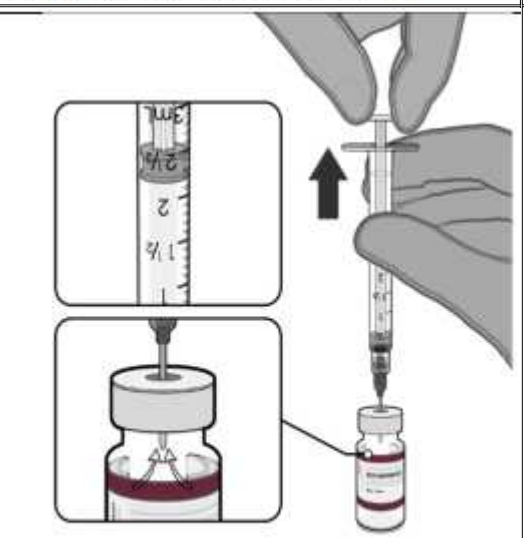
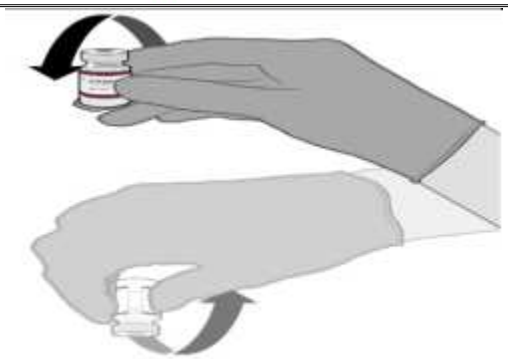
7. 임부 및 수유부에 대한 투여
이 약은 5세 이상에게 투여하지 않는다.

8. 과량투여시의 처치
16세 이상 참가자를 대상으로 코미나티주 30마이크로그램을 투여한 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.

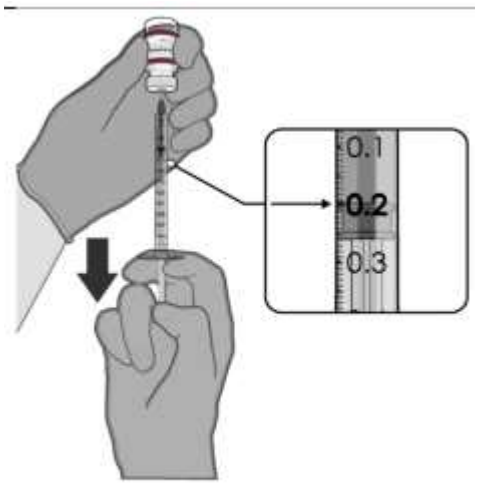
9. 적용상의 주의
이 약은 다회투여용 바이알(multidose vial)로 사용전에 반드시 희석해야 한다. 1개의 바이알(0.4 mL)에는 희석 후 회당 0.2 mL씩 10회 용량이 들어있다. 1회 용량(0.2 mL)에는 3마이크로그램의 코로나19 mRNA 백신(지질 나노입자에 삽입된 형태)이 들어있다. 조제된 주사액의 무균성을 보장하기 위해, 이 약은 전문의료진이 무균조작(aseptic technique)을 통해 준비해야 한다.
<코미나티주0.1mg/mL(6개월－4세용)의 투여를 위한 준비>

1) 용량 확인

	바이알의 플라스틱 뚜껑이 적갈색인지 확인한다. 바이알의 플라스틱 뚜껑이 보라색(코미나티주), 회색(코미나티주0.1mg/mL), 주황색(코미나티주0.1 mg/mL(5-11세용)) 인 경우, 본 제품이 아니다.
2) 사용 전 취급	
	다회투여 바이알을 냉동보관한 경우 사용 전에 해동해야 한다. 냉동 바이알은 해동을 위해 2° C~8° C의 환경으로 옮겨야 한다. 10개 바이알 팩을 해동하는 데 2시간이 소요될 수 있다. 사용 전에 바이알이 완전하게 해동되었는지 확인한다. 2° C~8° C 보관소로 바이알을 옮길 때, 상자의 유효기간을 업데이트한다. 개봉하지 않은 바이알은 12개월 유효기간 내에서 2° C~8° C로 최대 10주까지 보관 가능하다. 또한, 각각의 냉동 바이알을 최대 30° C 온도에서 30분간 해동할 수 있다. 사용 전에, 개봉하지 않은 바이알은 최대 30° C 온도에서 최대 12시간 동안 보관할 수 있다. 해동된 바이알은 실내조명 조건에서 취급할 수 있다.
3) 희석 전 혼합	
	해동된 바이알은 실온이 되도록 하고, 희석하기 전에 부드럽게 10회 뒤집는다. 흔들지 않는다. 희석 전에 해동된 분산액에 흰색 내지 미백색의 불투명한 무정형 입자가 포함되어 있을 수 있다. 변색되거나 다른 입자가 관찰되는 경우 사용하지 않는다.
4) 희석	

 0.9% 염화나트륨 주사액 2.2 mL	해동된 백신은 무균조작으로 21게이지 이상의 가는 주사바늘을 이용하여 원래의 바이알에서 0.9% 염화나트륨 주사액 2.2mL로 희석해야 한다.
 피스톤(plunger)을 당겨 바이알에서 2.2mL 공기를 빼낸다.	바이알 마개에서 주사바늘을 제거하기 전에, 빈 희석용 주사기로 2.2mL의 공기를 빼내어 바이알내 압력을 균일화한다.
 부드럽게 10 회	희석된 용액은 10회 부드럽게 뒤집으며, 흔들지 않는다. 희석된 백신은 미립자가 보이지 않는 흰색에서 미백색의 용액이어야 한다. 미립자가 있거나 변색이 보이는 경우 희석된 백신은 폐기한다.

<table>
<tr><td>

적절한 날짜와 시간을 기록한다.
희석 후 12시간 이내에
사용한다.</td><td>희석된 바이알에는 적절한 날짜와 시간을 표기한다.
희석 후 2ㅇC~30ㅇC에 보관하고 12시간 이내에 사용한다.
희석된 용액을 냉동하거나 흔들지 않는다. 냉장 보관한 경우, 사용 전에 실온에 도달하게 한다.</td></tr>
<tr><td colspan="2">5) 이 약의 1회 투여용량(0.2mL) 준비</td></tr>
<tr><td>

0.2 mL 희석된 백신</td><td>희석 후 바이알에는 0.2 mL씩 10회 용량에 해당하는 2.6 mL가 들어 있다.
무균조작을 이용하여, 일회용 소독솜으로 바이알 마개를 닦고 최소잔여형 멸균 주사기 및/또는 주사바늘을 이용하여 이 약 0.2mL용량을 취한다.
6개월－4세 투여를 위해 이 약 0.2 mL를 취한다.
1개 바이알에서 10회 용량을 추출하려면 최소잔여형 주사기 및/또는 주사바늘을 사용해야 한다. 최소잔여형 주사기 및 주사바늘의 잔류량은 35마이크로리터 이하여야 한다.
표준 주사기와 주사바늘을 사용하는 경우, 1개 바이알에서 10회분 용량을 취하지 못할 수 있다.
각 1회 용량에는 백신 0.2 mL가 포함되어야 한다.
바이알에 남아 있는 백신의 양이 0.2 mL가 안 되는 경우에는 바이알과 내용물을 폐기해야 한다.
희석 후 12시간 이내에 미사용 백신은 모두 폐기한다.</td></tr>
</table>

6) 백신의 이력을 추적하기 위해서 접종을 받는 개인별로 투여받은 백신의 이름과 제조번호가 명확히 기록되어야 한다.

7) 배합금기

이 약은 다른 약물과 혼합해서는 안 된다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 개봉하지 않은 바이알

(1) 냉동된 바이알

냉동된 바이알은 -90° C ~ -60° C에서 12개월 동안 보관할 수 있다. 수령한, 냉동 백신은 -90° C ~ -60° C 또는 2° C ~ 8° C에서 보관할 수 있다.

-90° C ~ -60° C에서 냉동 보관된 10개 바이알팩은 2° C ~ 8° C에서 2시간 동안 또는 개별 바이알은 실온(최대 30° C)에서 30분 동안 해동할 수 있다.

(2) 해동된 바이알

해동된 바이알은 12개월 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) 희석 후 바이알
희석 후 백신은 2° C ~ 30° C에서 물리화학적으로 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)

11. 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 고정 전장(full-length) 스파이크(S) 단백질을 발현하도록 암호화한다. 두개 아미노산을 돌연변이시킴으로써 스파이크(S) 단백질은 융합 전 형태로 항원성을 유지하게 된다. 이 백신은 스파이크(S) 항원에 대한 중화항체와 세포성 면역반응을 유도하여 코로나19로부터 보호작용을 나타낸다.
2) 임상시험 정보
(1) 기초접종
① 16세 이상에 대한 유효성 - 2회 접종 후
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 6주동안 질병악화로 인해 중대한 치료변경이나 입원을 요하지 않는 안정된 상태의 기저질환자와 인간면역결핍바이러스(HIV), C형간염바이러스(HCV) 또는 B형간염바이러스(HBV)에 감염된 안정된 상태의 환자는 시험에 포함되었다.
2020년 11월 14일까지의 자료를 기반으로 한 시험2의 임상2/3상에서는 약44,000명이 균등하게 무작위배정되어 코미나티주 30마이크로그램 또는 위약을 2회 투여받았다. 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(2020년 11월 14일) 기준으로 2차 투여 후 추적관찰기간 중앙값은 약 50일이었다. 참가자들은 코로나19의 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 12세 이상 36,621명이 포함되었다(백신군 18,242명, 위약군 18,379명). 16-17세는 134명(백신군 66명과 위약군 68명)이었고, 65세 이상은 8018명(백신군 3980명, 위약군 4038명)이었다.

1차 유효성 분석 시 증상이 있는 코로나19에 대해 백신군은 총 2,214인-년, 위약군은 총 2,222인-년 동안 추적 관찰하였다. 중증 코로나19 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 2에 제시되어 있다.

표 2: 백신 유효성 – 2차 투여 후 7일 이후 최초 발생한 연령군별 코로나19 사례 – (2차 투여 후 7일 이전에 코로나19 감염의 증거가 없는 참가자 – 평가 가능한 유효성(7일) 모집단)

이전 SARS-CoV-2 감염의 증거가 없는 참가자에서 2차 투여 후 7일 이후 최초 발생한 코로나19 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 투여 후 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 투여 후 7일 이전에 예정되지 않은 방문에서 NAAT(비강검체) 음성인 참가자들이 분석에 포함되었다.

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

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

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

d. n2=평가변수에 대한 위험이 있는 대상자 수(2차 투여 후 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).

두 번째 1차 분석에서 사전 SARS-CoV-2 감염 증거가 있거나 없는 참가자에서 2차 투여 후 7일 이후 처음 발생한 코로나19 사례에 대한 코미나티주의 예방효과는 위약군과 비교 시 94.6%(95% 신뢰구

간 89.9% – 97.3%)였다.
또한, 1차 유효성 평가변수의 하위군 분석에서는 성별, 인종, 민족 및 동반 질환이 있는 참가자 간에 예방효과는 유사하였다.
② 12–15세에 대한 유효성 및 면역원성 - 2회 접종 후
시험 2의 초기 분석(2차 투여 후 2개월을 초과하는 추적관찰 기간 중앙값에 해당)에서, 2차 투여 후 7일 이전에 SARS-CoV-2 감염 증거가 없는 12-15세 중 코로나19 감염 사례는 백신 투여군(1,005명, 조사시간(1000인-년) 0.154)에서 없었고, 위약 투여군(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) 0.163)에서 18건이 있었으며, 백신의 예방효과는 100%(95% 신뢰구간 78.1%–100.0%)였다. 이들 대상자에서의 평가방법은 16세 이상 대상자에서 사용한 방법과 동일하였다.
또한 시험 2 에서 이전 SARS-CoV-2 감염의 혈청학적 또는 바이러스학적 증거가 없는 12~15 세(190명)와 16–25 세(170명) 참가자를 대상으로 2차 투여 후 1개월 시점에 SARS-CoV-2에 대한 50% 중화항체 역가를 비교 분석하였다. 12–15세와 16–25세 참가자의 중화항체의 기하평균역가(Geometric Mean Titer, GMT) 비율은 1.76(양측 95% 신뢰구간 1.47–2.10)으로 비열등성 기준(기하평균비율[Geometric Mean Ratio, GMR]의 양측 95% 신뢰구간 하한 > 0.67)을 만족하였다.
③ 5–11세에 대한 유효성 및 면역원성 - 2회 접종 후
시험 3에서 5-11세가 포함된 공개라벨, 용량결정 시험(1상)과 5~11세를 대상으로 한 다기관, 다국가, 무작위배정, 위약대조, 관찰자-눈가림, 안전성, 면역원성 및 유효성 평가(2/3상) 시험이 수행되었다. 백신군에 무작위 배정된 참가자는 코미나티주 10마이크로그램을 2회 투여받았으며 대부분(94.4%)은 1차 투여 후 19일~23일 사이에 2차 투여를 받았다.
2차 투여후 7일 이전에 SARS-CoV-2 감염의 증거가 없는 5~11세 참가자 중 코로나19 감염 사례는 백신군(1,305명, 조사시간(1000인-년) 0.322)에서 3건, 위약군(663명, 조사시간(1000인-년) 0.159)에서 16건으로, 백신의 예방효과는 90.7%(95% 신뢰구간 67.7%~98.3%)였다. 이전 SARS-CoV-2 감염의 증거가 있는 참가자 중 코로나-19 감염 사례는 백신군과 위약군 모두에서 관찰되지 않았다. 이들 대상자에서의 평가방법은 16세 이상 대상자에서 사용한 방법과 동일하였다.
또한, 이전 SARS-CoV-2 감염의 혈청학적 또는 바이러스학적 증거가 없는 참여자로, 시험 3의 5-11세(264명)와 시험 2에서 무작위 선정한 16~25세(253명)를 대상으로 2차 투여 후 1개월 시점에 SARS-CoV-2에 대한 50% 중화항체 역가를 비교 분석하였다. 5~11세와 16~25세 참가자의 중화항체의 기하평균역가 비율(Geometric Mean Ratio, GMR)은 1.04(양측 95% 신뢰구간 0.93~1.18), 혈청반응률 차이는 0.0%(양측 95% 신뢰구간 -2.0%~2.2%)로 비열등성 기준(각 기하평균비율[Geometric Mean Ratio, GMR]의 양측 95% 신뢰구간 하한 > 0.67 및 점추정치 ≥ 0.8, 혈청반응률 차이의 양측 95% 신뢰구간 하한 > -10%)을 만족하였다.
* 혈청반응률 : 베이스라인(기초접종 전) 대비 중화항체가가 4배 이상 상승한 사람의 비율
④ 6개월–4세에 대한 유효성 및 면역원성 - 3회 접종 후
시험 3에서 6개월-4세가 포함된 공개라벨, 용량결정 시험(1상)과 다기관, 다국가, 무작위배정, 위약대조, 관찰자-눈가림, 안전성, 면역원성 및 유효성 평가(2/3상) 시험이 수행되었다. 백신군에 무작위 배정된 참가자는 코미나티주 3마이크로그램을 3회 투여받았으며 1차 투여 후 대부분 19~23일 간격으로 2차 투여를 받고 8주~<13주에 3차 투여를 받았다.
면역원성 분석은 2022년 4월 29일 자료마감일을 기준으로, 시험 3(제2/3상)에서 3차 투여 후 1개월까지 감염의 증거가 없는 6-23개월 또는 2–4세를 대상으로 3차 투여 후 1개월 시점과 시험 2에서 무작위 선정한 16-25세의 기초접종 후 1개월 시점의 SARS-CoV-2에 대한 50% 중화항체 역가를 비교한

결과, 기하평균비(GMR)와 혈청반응률*차이 모두 비열등성 기준(각 기하평균비율[Geometric Mean Ratio, GMR]의 양측 95% 신뢰구간 하한 > 0.67 및 점추정치 ≥ 0.8, 혈청반응률 차이의 양측 95% 신뢰구간 하한 > -10%)을 만족하였다. 이러한 결과는 표 3에 요약되어 있다.

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

표 3: SARS-CoV-2 중화항체 분석 결과 – 면역가교 하위집단 – 6개월－4세 참가자(시험 3)의 3차 투여 후 1개월 및 16－25세 참가자(시험 2)의 2차 투여 후 1개월까지 SARS-CoV-2 감염의 증거가 없는 – 평가가능한 면역원성 모집단

백신접종 1개월 후 SARS-CoV-2 GMT(NT50)							
SARS-CoV-2 중화분석법- NT50(역가)[e]							
연령	N[a]	GMT[b] (95% CI[b]) (3차 투여 후1개월)	연령	N[a]	GMT[b] (95% CI[b]) (2차 투여 후 1개월)	연령	GMR[c,d] (95% CI)
2－4세	143	1535.2 (1388.2, 1697.8)	16-25세	170	1180 (1066.6, 1305.4)	2－4세/16－25세	1.3 (1.13, 1.50)
6개월-23개월	82	1406.5 (1211.3, 1633.1)	16-25세	170	1180 (1066.6, 1305.4)	6개월-23개월/16－25세	1.19 (1.00, 1.42)
백신접종 1개월 후 혈청반응을 보인 참가자의 비율 차이							
SARS-CoV-2 중화분석법- NT50(역가)[e]							
연령	N[a]	n[f](%) (95% CI[g]) (3차 투여 후 1개월)	연령	N[a]	n[f](%) (95% CI[g]) (2차 투여 후 1개월)	연령	혈청반응률차이%[h](95% CI[i])[j]
2－4세	141	141(100.0) (97.4, 100.0)	16－25세	170	168 (98.8) (95.8, 99.9)	2－4세/16－25세	1.2 (1.5, 4.2)
6개월-23개월	80	80 (100.0) (95.5, 100.0)	16－25세	170	168 (98.8) (95.8, 99.9)	6개월-23개월/16－25세	1.2 (3.4, 4.2)

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

十 2회 투여 후 1개월까지(시험 2) 또는 3회 투여 혈액검체 수집 후 1개월까지(시험 3) SARS-CoV-2 감염의 혈청학적 또는 바이러스학적 증거가 없고(예: N-결합 항체[혈청] 음성 및 핵산증폭시험(NAAT)[비강검체]에서 SARS-CoV-2 미검출), 기초접종 후 1개월 이전에 예정되지 않은 모든 방문에서 NAAT(비강검체) 음성인 참가자들이 분석에 포함되었다.

a. N = GMT에 대해 주어진 용량/검체채취 시점에 지정된 분석법으로 유효하고 확실한 분석 결과가 있는 참가자 수 및 혈청반응률에 대해 베이스라인 및 주어진 용량/검체채취 시점에서 지정된 분석법으로 유효하고 확실한 분석 결과가 있는 참가자 수.

b. GMT 및 양측 95% 신뢰구간은 역가의 로그값에 대한 평균과 해당 신뢰구간(Student t 분포에 근거)을 산출한 후 이를 거듭제곱(exponentiating)하여 계산하였다. LLOQ 미만의 분석 결과는 0.5 x

LLOQ로 설정되었다.
c. GMR 및 양측 95% 신뢰구간은 역가 로그값 평균차(어린 연령군에 대한 값에서16－25세에 대한 값을 뺀)와 해당 신뢰구간(Student t 분포에 근거)을 산출한 후 이를 거듭제곱(exponentiation)하여 계산하였다.
d. 각 연령군(2－4세, 6개월－23개월)에서, GMR 비율에 대한 양측 95% 신뢰구간의 하한이 0.67보다 크고 GMR의 점 추정치가 0.8 이상인 경우 GMR에 기반한 면역가교가 충족된다.
e. SARS-CoV-2 NT50은 SARS-CoV-2 mNeonGreen 바이러스 미세중화분석을 사용하여 결정되었다. 이 분석은 USA_WA1/2020 균종에서 유래한 형광 리포터바이러스를 사용했으며 Vero 세포단층에서 바이러스 중화를 판독했다. 검체의 NT50은 바이러스의 50%가 중화되는 혈청희석의 역수로 정의된다.
f. n = 주어진 용량/검체채취 시점에서 명시된 분석법에 대해 혈청반응을 보인 참가자 수.
g. Clopper-Pearson 방법을 기반으로 exact 양측 신뢰구간을 계산하였다.
h. 백분율로 표시된 비율의 차이(3차 투여 후 1개월 시점의 2-4세 또는 6-23개월과 기초접종 완료(2차 투여) 후 1개월 시점의 16-25세 차이)
I. 백분율로 표시한 비율 차이에 대해 Miettinen-Nurminen 방법을 기반으로 양측 신뢰구간을 계산하였다.
j. 각 연령군(2－4세, 6개월－23개월)에서, GMR에 기반한 면역가교 기준이 충족되는 경우, 비율 차이에 대한 양측 95% 신뢰구간의 하한이 >－10%인 경우 비열등성을 입증한 것으로 판단하였다.

2022년 6월 17일까지의 자료를 기반으로 한 6개월－4세 참가자의 통합 모집단에서 3차 투여 후 최소 7일 후부터 자료마감일까지 누적된 코로나19 확진 사례에 대해 눈가림 추적관찰 기간동안 3회 용량을 모두 투여받은 백신군 873명과 위약군 381명 대상으로 수행되었다. 이는 추가접종 후 추적관찰 2.2개월의 중앙값을 가진다.

3차 투여 후 7일 이전에 SARS-CoV-2 감염의 증거가 없는 6개월－4세 참가자에서 백신의 예방효과는 표 4에 제시되어 있다.

표 4: 백신 유효성 – 3차 투여 후 7일 이후 최초 발생한 6개월-4세 코로나19 사례 – (3차 투여 후 7일 이전에 코로나19 감염의 증거가 없는 참가자 – 평가 가능한 유효성 모집단)

이전 SARS-CoV-2 감염의 증거가 없는 참가자에서 3차 투여 후 7일 이후 최초 발생한 코로나19 확진사례*			
하위군	COVID-19 mRNA 백신 N[a]=873 사례 n1[b] 조사 시간[c](n2[d])	위약 N[a]=381 사례 n1[b] 조사 시간[c](n2[d])	백신 유효성 % (95% CI)[e]
6개월-4세[e]	13 0.124 (794)	21 0.054 (351)	73.2 (43.8, 87.6)
2세-4세	9 0.081 (498)	13 0.033 (204)	71.8 (28.6, 89.4)
6개월-23개월	4 0.042 (296)	8 0.020 (147)	75.8 (9.7, 94.7)
*과거 SARS-CoV-2 감염의 혈청학적 또는 바이러스학적 증거가 없는 참가자[3회 투여 후 7일 이전. 즉, N-결합항체(혈청)는 1차 투여 시점, 2차 투여 후 1개월 시점(가능한 경우) 그리고 3차 투여 시점			

(가능한 경우) 방문 시 음성이며, 1차 투여, 2차 투여, 3차 투여의 방문시점에 NAAT (비강검체)에서 SARS-CoV-2 미검출, 3차 투여 후 7일 이전까지 예정되지 않은 방문에서 NAAT(비강검체) 음성] 및 코로나-19의 병력이 없는 참가자가 분석에 포함되었다.

a. N = 특정 군의 참가자 수.

b. n1 = 평가변수 정의를 충족하는 참가자 수.

c. 평가변수에 대한 위험이 있는 각 그룹내 모든 참가자의 해당 평가변수에 대한 총 조사시간(1000인-년). 코로나-19 사례 발생에 대한 조사시간은 3차 투여 후 7일부터 조사기간 종료까지이다.

d. n2 = 평가변수에 대한 위험이 있는 참가자 수.

e. 백신 유효성의 양측 신뢰구간(CI)은 조사시간(surveillance time)에 대해 보정된 Clopper-Pearson 방법으로 도출한다.

이전 SARS-CoV-2 감염의 증거가 있거나 없는 참가자에서 백신 유효성은 이전 SARS-CoV-2 감염이 없는 참가자와 유사하였다. 이들 대상자에서의 평가방법은 16세 이상 대상자에서 사용한 방법과 동일하였다.

3) 독성시험 정보

반복투여독성 및 생식발달독성시험자료에서 사람에게 특이할 만한 유해성은 관찰되지 않았다.

(1) 전신 독성

이 약을 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. 간문맥세포내 공포형성이 관찰되었으며, 간손상에 대한 증거는 없었다. 모든 영향은 가역적이었다.

(2) 유전독성/발암성

유전독성과 발암성시험은 수행되지 않았다. 이 약의 구성 성분(지질 및 mRNA)은 유전독성이 없을 것으로 예상된다.

(3) 생식독성

교배 전 및 임신 중의 암컷 랫드에게 이 약을 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 12개월

1.3 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	′22.08.31.	′22.08.31.	′22.08.31.	′22.08.31.	해당없음
보완요청 일자	′22.10.23.	′22.10.21.	′22.10.21.	′22.11.04.	해당없음
보완접수 일자	′22.11.18.	′22.11.18.	′22.11.18.	′22.11.18.	해당없음
최종처리 일자	′22.11.25.	′22.11.21.	′22.11.21.	′22.11.22.	해당없음

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준및시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

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

구분 \ 제출자료	자 료 번 호 주1)																																							
	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)															
제출자료	제출자료의 범위는 개개 의약품의 특성에 따라 판단한다.																																							
제출여부	○	x	x	x	x	x	x	x	x	○	○	○	○	○	x	x	x	x	x	○	○	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	○				
면제사유	▪ 제2호 가목, 나목 6), 7), 제3호 가목, 제4호, 제5호에 관한 자료는 '코미나티주' 제출자료로 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)
   나. 완제의약품에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 '6개월~4세에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의해 발생하는 COVID-19 의 예방'에 6개월~4세용 신규 품목 허가신청 건임
- 제출된 핵심임상시험은 C4591007(1/2/3상 시험)으로, 6개월~4세 소아 대상으로 3주 간격 2회 투여 후 최소 8주 후 3차 투여로 하는 면역원성 및 유효성, 안전성에 대하여 평가하였음
- 6개월~4세에 대한 효능·효과 및 용법·용량 추가를 위하여 제출한 임상자료는 혈청음성인 6개월~23개월, 2세~4세에서 3차 접종 후 1개월 시점에 평가한 면역원성과 기수행 임상시험(C4591001)에서 무작위로 선정한 16~25세에서 2차 접종 후 1개월 시점에 평가한 면역원성을 비교한 면역 가교 자료, 6개월~4세에서의 예방효과 및 안전성을 평가한 결과임
- 면역 가교 자료는 C4591007 시험에서의 6개월~23개월, 2세~4세와 C4591001 시험에서의 16~25세 두 연령군간 중화항체가의 기하평균비(GMR) 및 혈청전환율(SRR, 베이스라인 대비 4배 이상 증가한 대상자의 비율) 차이에 대하여 사전 정의한 비열등성 평가기준을 만족하였음. (2022.4.29. cutoff)
  - (2세~4세) GMR 1.30(양측 95% CI: 1.13, 1.50), SRR 차이 1.2%(양측 95% CI: -1.5%, 4.2%)
  - (6개월~23개월) GMR 1.19(양측 95% CI: 1.00, 1.42), SRR 차이 1.2%(양측 95% CI: -3.4%, 4.2%)

  * 비열등성 평가기준: 1) GMR의 95% CI 하한 > 0.67 및 점추정치 ≥ 0.8, 2) SRR 차이의 95% CI 하한 > -10%
- 예방효과에 대한 유효성 평가결과 예방효과(이하 VE)는 탐색적 분석자료로 제시되었으며 SARS-CoV-2 감염이력이 없는 시험대상자에서 3차 투여 후 7일부터 자료마감일(2022.6.17.)까지 6개월~4세에서 관찰된 VE는 백신군 13건, 위약군 21건을 기준으로 73.2%(양측 95% CI: 43.8%, 87.6%)였음. 2~4세에서 관찰된 VE는 백신군 9건, 위약군 13건을 기준으로 71.8%(양측 95% CI: 28.6%, 89.4%)였음. 6개월~23개월에서 관찰된 VE는 백신군 4건, 위약군 8건을 기준으로 75.8%(양측 95% CI: 9.7%, 94.7%)였음. 중증 감염 및 CDC 정의에 기반한 소아 MIC-S 사례는 보고되지 않았음
- 안전성 평가결과, 전반적 내약성은 양호하였음. 6개월~4세 연령의 반응원성의 중증도는 경증 내지 중등증으로 대부분 투여 후 1~3일에 발현되어 1~2일 이내에 해소되었음.
  - 6개월~4세 안전성 평가결과 시험약의 안전성 프로파일은 허용가능한 수준으로, 심근염/심장막염에 대하여 임상 평가기간 동안 보고된 사례는 없으나, 평가 대상자수가 제한적이므로 결과 해석 시 주의가 필요하며 지속적인 모니터링이 필요함
- 백신 접종후 코로나19 예방효과와 백신 접종후 안전성 프로파일을 종합적 고려 시 백신 접종의 이익이 위험을 상회할 것으로 사료됨

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 코미나티주 0.1mg/mL(6개월-4세용)
- 신청 효능효과 : 6개월-4세에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나19의 예방
- 약리작용 기전 : 지질 나노입자로 제형화된 뉴클레오시드 변형 mRNA 백신으로 숙주세포에 RNA를 주입하여 SARS-CoV-2 항원을 발현시켜 S항원에 대한 면역반응 유도

1.2. 기원 및 개발경위

- 기본적으로 '코미나티주' 와 동일하며, 동 제품의 경우 C4591007 시험에서 6개월~4세 소아에서의 안전성, 유효성 및 면역원성을 평가한 자료로, 혈청음성인 혈청음성인 6개월~23개월, 2세~4세에서 3차 접종 후 1개월 시점에 평가한 면역원성과 기수행 임상시험(C4591001)에서 무작위로 선정한 16~25세에서 2차 접종 후 1개월 시점에 평가한 면역원성을 비교한 면역 가교 자료, 6개월~4세에서의 예방효과 및 안전성 평가 결과를 근거로 6개월~4세에서의 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나19의 예방 백신에 대한 품목허가를 신청하였음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- '코미나티주' 와 동일

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 중요한 규명된 위해성으로 아나필락시스가 있으며, 중요한 잠재적 위해성으로 VAERD(백신 관련 코로나19 증상 악화)를 포함한 VAED(백신 관련 질환), 심근염/심장막염이 있음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

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

2.1.2 원료의약품 시험항목

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

ALC-0315, ALC-0159, DSPC, 콜레스테롤, 백당, 트로메타민, 트리스염산염, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가・심사 규정 제7조제2호, 제28조6호, 제28조7호 따라 품질 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	-20±5℃	병/EVA	적합
가속	5±3℃		
가혹	25±2℃ -60~-90℃ Thermal cycling 광안정성(ICH Q1B)		

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	-60~-90℃	바이알/유리	적합
가속	5±3℃		
사용 중 안정성시험	투여상황 시뮬레이션		

3.3. 안정성에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제3호에 따라 저장방법 및 사용(유효)기간 설정을 위한 안정성 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

4. 독성에 관한 자료

- '코미나티주' 와 동일

5. 약리작용에 관한 자료

- '코미나티주' 와 동일

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 유럽 자료제출증명서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 1건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 C4591007임

6.3. 생물약제학시험

- 임상개발 프로그램에서 혈청상태 및 면역원성(체액면역반응 및 세포면역반응) 분석법은 밸리데이션되었음

6.4. 임상약리시험

- 해당없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	대상환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과
1. [C4591007] 건강한 소아 및 젊은 성인에서 COVID-19에 대한 SARS-COV-2 RNA 백신후보물질의 안전성, 내약성, 면역원성 평가를 위한 공개 라벨, 용량 탐색 1상 및 위약대조, 관찰자-눈가림 2/3상 임상시험				
1/ 2/ 3상	<1상> 건강 소아(용량 탐색: 5~11세, 2~4세, 6개월~23개월) *금번 허가신청시 2~4세, 6개월~23개월 자료 제출 <2/3상> ·2~4세, 6개월~23개월	<1상> -BNT162b2(3, 3/10, 10/20/30ug) 또는 위약을 21일 간격 2회 투여 *금번 허가신청시 2~4세의 3, 10ug와 6개월-23개월의 3ug 면역원성 및 안전성 평가결과 제출 <2/3상> -BNT162b2 3ug 또는 위약 21일 간격 2회 투여 후 최소 8주 후 3회 투여	안전성, 면역원성	**(2~4세)** <1상> 1.면역원성(2~4세) -2차 투여후 7일째 3, 10ug 용량 모두 높은 중화항체가 확보하였으나, 반응원성은 10ug이 더 높음 ⇒ 2/3상 용량으로 BNT162b2 3ug 선택 <2/3상> 1.면역원성 (주요 평가항목) (2022.4.29. cut-off 기준) -C4591007에서 2~4세와 C4591001에서의 16~25세의 중화항체가 및 혈청반응률 비교 -3차 투여후 1개월째 중화항체가는 C4591001 시험의 16~25세에서의 중화항체가와 비교시 1.30(양측 95% CI: 1.13, 1.50)로 비열등성 평가기준 만족 (비열등성 평가기준: 95%CI 하한 GMR>0.67, 점추정치 ≥0.8) -3차 투여후 1개월째 혈청반응률 차이는 1.2%(양측 95% CI: -1.5%, 4.2%)로 비열등성 평가기준 만족(비열등성 평가기준: 95%CI 하한 > -10%) 2. 유효성 (탐색적 평가항목) (2022.6.17. cut-off 기준) -SARS-CoV-2 감염이력이 없는 시험대상자에서 3차 투여 후 7일부터 코로나19 예방효과는 71.8%(28.6%, 89.4%)로, 코로나19 증례는 백신군 9건, 위약군 13건 보고됨 **(6개월~23개월)** <1상> 1.면역원성(6개월~23개월) -2~4세 결과를 근거로 2/3상 용량으로 BNT162b2 3ug 선택 <2/3상> 1.면역원성 (주요 평가항목) (2022.4.29. cut-off 기준) -C4591007에서 6개월~23개월와 C4591001에서의 16~25세의 중화항체가 및 혈청반응률 비교 -3차 투여후 1개월째 중화항체가는 C4591001 시험의 16~25세에서의 중화항체가와 비교시 1.19(양측 95% CI: 1.00, 1.42로 비열등성 평가기준 만족 (비열등성 평가기준: 95%CI 하한 GMR>0.67, 점추정치 ≥0.8) -3차 투여후 1개월째 혈청반응률 차이는 1.2%(양측 95% CI:

				-3.4%, 4.2%)로 비열등성 평가기준 만족(비열등성 평가기준: 95%CI 하한 > -10%) 2. 유효성 (탐색적 평가항목) (2022.6.17. cut-off 기준) -SARS-CoV-2 감염이력이 없는 시험대상자에서 3차 투여 후 7일부터 코로나19 예방효과는 75.8%(9.7%, 94.7%)로, 코로나19 증례는 백신군 4건, 위약군 8건 보고됨

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 임상시험은 C4591007 1편이 수행되었음
- (C4591007) 건강한 소아 및 젊은 성인에서 COVID-19에 대한 SARS-COV-2 RNA 백신후보물질의 안전성, 내약성, 면역원성 평가를 위한 공개 라벨, 용량 탐색 1상 및 위약대조, 관찰자-눈가림 2/3상 임상시험

1. 시험설계

· (1상) 2~4세, 6개월~23개월)에서 용량탐색

· (2/3상) 2~4세, 6개월~23개월 위약대조, 2:1 무작위배정, 관찰자 눈가림

* 동 품목허가는 6개월~4세 소아용임을 감안하여 1상, 2/3상의 기허가받은 5~11세 자료를 제외하고, 6개월~23개월, 2세~4세 부분이 제출되어 검토하였으며, 이외 연령 및 저용량 평가 파트, troponin I 자료는 제출되지 않았음

2. 시험목적 및 평가변수

구분	시험목적	평가변수
1차	안전성	- 최소 1회 이상 투여받은 선택 용량, 저용량, potential-troponin I 평가 대상자의 각 연령군별 대상자에서 각 차수 투여후 7일 동안 국소반응(주사부위 통증, 발적, 종창) 및 전신반응*, 1차 투여~3회 투여후 1개월까지 AE, 1회 투여~3차 투여후 6개월까지 SAE 평가 * 국소반응 - 2~4세: 주사 부위 통증, 발적, 부종 - 6개월~<만 2세: 주사부위 압통, 발적, 부종 * 전신반응 - 2~4세 : 발열, 피로, 두통, 오한, 구토, 설사, 새로 또는 악화된 근육통, 새로 또는 악화된 관절통 - 6개월~<만 2세: 발열, 식욕감퇴, 졸음, 자극과민성
	면역원성	<선택용량 파트> - 3차 투여후 1개월까지 혈청학적 또는 바이러스학적 코로나19 감염 이력이 없고 주요 계획서 위반이 없는 각 연령군 대상자에서 2차 투여후 1개월 시점에서 C4591001 시험의 2/3상의 16~25세 대상자와 GMR 및 혈청반응률 차이 비교
2차	면역원성	- 1차 투여전, 3차 투여후 1, 6, 12, 18개월 시점에서의 중화항체가 GMT
	유효성	- 선택 용량 파트에서 눈가림 f/u 기간 동안 이전 코로나19 감염 이력이 없는 대상자에서 3차 투여후 7일부터 코로나19 감염 예방효과 - 선택 용량 파트에서 눈가림 f/u 기간 동안 이전 코로나19 감염 이력이 있거나 없는 대상자에서 3차 투여후 7일부터 코로나19 감염 예방효과

구분	시험목적	평가변수
탐색적	유효성	- 선택 용량 파트에서 눈가림 f/u 기간 동안 이전 코로나19 감염 이력이 없는/ 또는 없거나 있는 대상자에서 2차 투여후 7일부터 코로나19 감염 예방효과: 각 연령군 및 모든 연령 통합분석 - 중증 코로나19 감염 예방효과 - MIS-C 사례 - 안정적 HIV 질환이 있는 소아에서 선택 용량 파트에서 안전성, 면역원성 평가 - 베이스라인, 2차 투여후 7일 및 6개월 시점에서 세포성/체액성 면역반응

3. 대상 환자

- (주요 선정기준)
  : 용량 탐색 및 선택된 용량에서의 평가를 위한 1, 2/3상 부분에서 6개월~<12세 건강 소아
  : 안정적 기저질환 참여 가능(등록 6주전 동안 기저질환 악화로 치료, 입원을 요하지 않는 경우)
  : 안정적 HIV, HCV, HBV 감염자(2/3상에 한함)
- 1상 용량군별 최소 16명 배정 총 144명
- 2/3상 연령별 약 4,500명(백신군 3,000명, 대조군 1,500명) 계획

4. 주요 분석집단

분석집단	정의
모든 이용 가능한 면역원성	최소 1회 투여받은 무작위배정자로 백신 투여 후 최소 1개 이상 유효한 면역원성 자료를 가진 자
평가 가능한 면역원성 (3차 투여) (6 개월−4 세)	사전에 정의한 window 기간 내(19~42일) 2차 접종을 받았고 2차 투여후 최소 8주(175일)에 3차 투여를 받았고, 3차 접종 후 window 기간 내(28~42일), 적어도 한 개 이상의 면역원성 결과가 있으며, 중요한 계획서 위반이 없는 자
평가 가능한 유효성 (3차 투여)	사전 정의된 window(1차 투여 후 19~42일)이내 무작위배정된 대로 2차 투여를 받고 2차 투여 후 최소 175일에 3차 투여를 받고 기타 중요한 계획서 위반이 없는 무작위배정된 투여자
평가 가능한 유효성(혈청전환)	사전 정의된 window 이내 무작위배정된 대로 3차 투여를 받고 3차 투여 후 이용가능한 최소 1개 이상의 N-binding antibody 결과가 있으며 기타 중요한 계획서 위반이 없는 자
모든 이용 가능한 유효성(mITT)	1차 투여 모든 이용가능한 유효성 - 최소 1회 투여된 모든 무작위배정자 2차 투여 모든 이용가능한 유효성 - 2회 투여를 완료한 모든 무작위배정자 3차 투여 모든 이용가능한 유효성 - 3회 투여를 완료한 모든 무작위배정자
안전성	최소 1회 투여받은 무작위배정자

5. 면역원성 평가(1상)

- (시험설계) 공개, 2/3상 최적 용량 선정
  : 2~4세의 경우 3㎍, 10㎍에서, 6개월~23개월의 경우 3㎍에서 2차 투여 후 안전성 및 면역원성을 평가하였음. 두 연령군에서 3㎍에서의 면역원성을 확인하였으며 2~4세에서 3㎍에 비해 10㎍에서 더 높은 빈도의 반응원성이 관찰되어 2~4세에 대해 2/3상 평가를 진행함에 있어 용량 수준을 3㎍으로 선정되었고 6개월~23개월은 2~4세 안전성 결과를 통해 3㎍으로 선정됨
- (평가항목) 용량별로 2차 투여 후 7일째 중화항체에 대한 GMT 평가
- (평가결과)

<평가 가능한 면역원성 분석군의 용량군별 GMT (2~4세) >

측정시점	면역원성 분석군	3㎍			10㎍		
		n	GMT	95%CI	n	GMT	95%CI
2차 접종 후 1주	모든 이용 가능한	14	1302.2	954.3, 1776.9	31	2189.8	1757.6, 2728.4
	평가 가능한	13	1350.4	973.1, 1873.9	29	2059.5	1679.1, 2526.0

<평가 가능한 면역원성 분석군의 용량군별 GMT (6개월~23개월) >

측정시점	면역원성 분석군	3㎍		
		n	GMT	95%CI
2차 접종 후 1주	모든 이용 가능한	13	1643.8	1151.3, 2347.1
	평가 가능한	13	1643.8	1151.3, 2347.1

6. 유효성 평가(면역가교)

1) 평가방법

- C4591007의 2/3상에서 6개월~23개월, 2세~4세(3㎍ 시험백신 혹은 위약 접종)의 3차 접종 후 1개월 시점에 평가한 면역원성 데이터를 C4591001의 2/3상에서 16~25세(30㎍ 시험백신 혹은 위약 접종)에서 2차 접종 후 1개월 시점에 평가한 면역원성을 비교분석
- 평가변수
  · GMR : 양측 95% CI 하한 > 0.67, 점추정치 ≥ 0.8
    * GMR : 6개월~23개월 또는 2세~4세 중화항체 GMT / C4591001 시험의 16~25세 중화항체 GMT
  · 혈청반응율 (SRR) 차이 : 양측 95% CI 하한 > -10%
    * SRR의 차이 : 6개월~23개월 또는 2세~4세 중화항체 SRR - 16~25세 중화항체 SRR
    * SRR : 베이스라인 대비 4배 이상 증가한 시험대상자의 분율, 베이스라인에서 LLOQ 미만인 경우 측정값은 0.5×LLOQ로 imputation함
    * 베이스라인에서 LLOQ(20) 미만인 경우 결과 값 처리 : GMR을 위한 GMT 산출 시에는 0.5×LLOQ(10)를 사용하나, SRR을 위한 GMT 산출 시에는 LLOQ(20)를 사용함

2) 평가결과

< 평가 가능한 면역원성 분석군(혈청음성)에서 GMR 및 SRR 차이(seronegative) (2~4세) >

평가변수 \ 백신그룹	3μg 2~4세 (C4591007) (3차 투여)	30μg 16~25세 (C4591001) (2차 투여)	GMR [95%CI]	SRR 차이 [95%CI]
GMT [95%CI] (N)*	1535.2 [1388.2, 1697.8] (143)	1180.0 [1066.6, 1305.4] (170)	1.30 [1.13, 1.50]	-
SRR(%) [95%CI] (n/N)*	100.0 [97.4, 100.0] (141/141)	98.8 [95.8, 99.9] (168/170)	-	1.2 [-1.5, 4.2]

< 평가 가능한 면역원성 분석군(혈청음성)에서 GMR 및 SRR 차이(seronegative) (6개월~23개월) >

평가변수 \ 백신그룹	3μg 6개월~23개월 (C4591007) (3차 투여)	30μg 16~25세 (C4591001) (2차 투여)	GMR [95%CI]	SRR 차이 [95%CI]
GMT [95%CI] (N)*	1406.5 [1211.3, 1633.1] (82)	1180.0 [1066.6, 1305.4] (170)	1.19 [1.00, 1.42]	-
SRR(%) [95%CI] (n/N)*	100.0 [95.5, 100.0] (80/80)	98.8 [95.8, 99.9] (168/170)	-	1.2 [-3.4, 4.2]

- 2가지 평가변수에 대해 사전에 계획된 연령군간 비열등성 평가기준을 만족하였음.
- 하위그룹 분석 결과 GMT, SRR에서 성별, 인종, 민족간 유사하였음. 일부 하위분석 그룹의 대상자수는 제한으로 결과 해석에 주의가 필요함

7. 예방효과

1) 평가방법

- 1상과 2/3상 임상시험기간 동안 코로나 19 의심증상이 있는 경우 대상자의 부모/법적 대리인이 기관에 연락하여 비강 스왑을 통해 검체를 채취한 후, 중앙 실험실에서 SARS-CoV-2 검출을 위한 RT-PCR(Cepheid) 또는 이와 동등한 시험(예, NAAT) 실시

* 중앙 실험실 결과가 없는 경우 지역 다음의 NAAT 결과도 이용 가능: Cepheid Xpert Xpress SARS-CoV-2, Roche Cobas SARS-CoV-2 Real-Time RT-PCR, Abbott Molecular/RealTime SARS-CoV-2 assay)

2) 평가결과

- SARS-CoV-2 감염이력이 없는 시험대상자에서 3차 투여 후 7일부터 자료마감일(2022.6.17.)까지 6개월~4세에서 관찰된 VE는 백신군 13건, 위약군 21건을 기준으로 73.2%(양측 95% CI: 43.8%, 87.6%)였음. 2~4세에서 관찰된 VE는 백신군 9건, 위약군 13건을 기준으로 71.8%(양측 95% CI: 28.6%, 89.4%)였음. 6개월~23개월에서 관찰된 VE는 백신군 4건, 위약군 8건을 기준으로 75.8%(양측 95% CI: 9.7%, 94.7%)였음.
- 중증 사례 또는 CDC 정의에 기반한 MIS-C 사례는 없었음

8. 안전성 결과

1) 자료마감일

- 1상 21.7.16, 2/3상 자료마감일 22.4.29

2) 평가방법 및 평가항목

- 각 차수 투여후 7일 동안 전자일지를 통한 예측되는 이상사례 평가, 3차 투여후 1개월까지 예측되지 않는 이상사례 평가, 자료마감일까지 사망, SAE 등 평가

3) 대상자 분포

(2~4세)

- (1상) 2~4세 연령군에서 총 49명이 3㎍ 또는 10㎍의 백신을 투여받는 용량군(1:1 비)에 배정. 이 중 48/49명이 백신접종을 받았고 10㎍군(N=32), 3㎍군(N=16)이 투여받았으며 안전성 모집단에 포함됨.
- (2/3상) 2~4세 참여자 2750명으로 이루어진 안전성 모집단은 백신군(N=1835) 및 위약군(N=915)이었음.

Table 41. Disposition of All Randomized Participants Prior to Unblinding – Phase 2/3 – 2 to <5 Years of Age

	Vaccine Group (as Randomized)		
	BNT162b2 (3 µg) n[a] (%)	Placebo n[a] (%)	Total n[a] (%)
Randomized[b]	1835 (100.0)	915 (100.0)	2750 (100.0)
Not vaccinated	0	0	0
Vaccinated	1835 (100.0)	915 (100.0)	2750 (100.0)
Dose 1	1835 (100.0)	915 (100.0)	2750 (100.0)
Dose 2	1819 (99.1)	907 (99.1)	2726 (99.1)
Dose 3	606 (33.0)	280 (30.6)	886 (32.2)
Completed 1-month post–Dose 2 visit (vaccination period)	1814 (98.9)	907 (99.1)	2721 (98.9)
Completed 1-month post–Dose 3 visit (vaccination period)	503 (27.4)	274 (29.9)	777 (28.3)
Discontinued from vaccination period but continued in the study	0	3 (0.3)	3 (0.1)
Discontinued after Dose 1 and before Dose 2	0	2 (0.2)	2 (0.1)
Discontinued after Dose 2 and before 1-month post–Dose 2 visit	0	1 (0.1)	1 (0.0)
Discontinued after Dose 3 and before 1-month post–Dose 3 visit	0	0	0
Reason for discontinuation from vaccination period			
Adverse event	0	1 (0.1)	1 (0.0)
Withdrawal by participant	0	1 (0.1)	1 (0.0)
Other	0	1 (0.1)	1 (0.0)
Withdrawn from study	24 (1.3)	21 (2.3)	45 (1.6)
Withdrawn after Dose 1 and before Dose 2	6 (0.3)	4 (0.4)	10 (0.4)
Withdrawn after Dose 2 and before 1-month post–Dose 2 visit	0	0	0
Withdrawn on or after 1-month post–Dose 2 visit and before Dose 3	14 (0.8)	16 (1.7)	30 (1.1)
Withdrawn after Dose 3 and before 1-month post–Dose 3 visit	2 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.1)
Withdrawn on or after 1-month post–Dose 3 visit	2 (0.1)	0	2 (0.1)
Reason for withdrawal from study			
Adverse event	1 (0.1)	0	1 (0.0)
Lost to follow-up	4 (0.2)	3 (0.3)	7 (0.3)
Protocol deviation	2 (0.1)	3 (0.3)	5 (0.2)
Withdrawal by participant	4 (0.2)	2 (0.2)	6 (0.2)
Withdrawal by parent/guardian	13 (0.7)	13 (1.4)	26 (0.9)

a. n = Number of participants with the specified characteristic.
b. These values are the denominators for the percentage calculations.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12MAY2022 (08:22) Source Data: adds Table Generation: 15MAY2022 (17:31) (Cutoff Date: 29APR2022, Snapshot Date: 11MAY2022) Output File: ./nda2_ubped/C4591007_6M_LT5Y_SAF_IMM_EUA_MAY2022/adds_s002_disp_p2_5

(6개월~23개월)

- (1상) 6개월~23개월 연령군에서 총 16명의 참여자가 3㎍의 백신을 투여받도록 배정. 이 중 16/16명이 백신접종을 받았고 BNT162b2의 두 가지 투여량을 모두 투여받았으며 안전성 모집단에 포함됨.
- (2/3상) 6개월~23개월 참여자 1776명으로 이루어진 안전성 모집단은 백신군(N=1178) 및 위약군(N=598)이었음.

4) 백신 투여 시점(2/3상)

(2~4세)

- 자료 분석 기준일(2022.4.29.) 기준으로 백신군(89.5%) 및 위약군(88.7%)은 임상시험 계획서에 정의된 허용기간(19~23일)에 1차 접종 후 2차 접종을 받았음. 백신군(22.1%) 및 위약군(20.1%)이 임상시험 계획서에 정의된 기간(최소 8주)에 3차 접종을 받았으며, 2차 접종 후 3차 접종 시기의 중앙값은 21.4주(범위: 6.0~41.3주)였으며 위약은 11.0주(범위: 6.3~31.1주)였음

Table 42. Vaccine as Administered – Phase 2/3 – 2 to <5 Years of Age – All Randomized Participants

Vaccine (as Administered)	Vaccine Group (as Randomized) BNT162b2 (3 µg) (N[a]=1835) n[b] (%)	Placebo (N[a]=915) n[b] (%)
Original placebo-controlled period		
Vaccinated	1835 (100.0)	915 (100.0)
Dose 1		
BNT162b2 (3 µg)	1835 (100.0)	0
Placebo	0	915 (100.0)
Dose 2[c]		
BNT162b2 (3 µg)	1819 (99.1)	0
BNT162b2 (10 µg)	1 (0.1)	0
Placebo	0	907 (99.1)
Dose 3		
BNT162b2 (3 µg)	920 (50.1)	0
BNT162b2 (10 µg)	121 (6.6)	0
Placebo	0	280 (30.6)
Open-label BNT162b2 vaccination for original placebo recipients		
First crossover dose		
BNT162b2 (3 µg)		305 (33.3)
BNT162b2 (10 µg)		65 (7.1)
Second crossover dose		
BNT162b2 (3 µg)		284 (31.0)
BNT162b2 (10 µg)		66 (7.2)
Third crossover dose		
BNT162b2 (3 µg)		89 (9.7)
BNT162b2 (10 µg)		9 (1.0)

a. N = number of participants in the specified group. This value is the denominator for the percentage calculations.
b. n = Number of participants with the specified characteristic.
c. Participants who turned 5 years of age received the age appropriate dose of BNT162b2 10 µg.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12MAY2022 (06:32) Source Data: adsl Table Generation: 20MAY2022 (02:26) (Cutoff Date: 29APR2022, Snapshot Date: 11MAY2022) Output File: ./nda2_ubped/C4591007_6M_LT5Y_SAF_IMM_EUA_MAY2022/advx_s002_adm_p2_5

(6개월~23개월)

- 자료 분석 기준일(2022.4.29.) 기준으로 백신군(87.7%) 및 위약군(88.1%)에서 임상시험 계획서에 정의된 허용기간(19~23일)에 1차 투여 후 2차 투여받았음. 3차 투여는 백신군(12.3%) 및 위약군(12.7%)에서 2차 투여 후 계획서에 정의된 기간(최소 8주)에 3차 투여를 받았음. BNT162b2 2차 투여 후 3차 투여 중앙값은 25.3주(범위: 8.0~41.0주)였으며 위약은 15.8주(범위: 8.0~35.0주)였음

Table 51. Vaccine as Administered – Phase 2/3 – 6 Months to <2 Years of Age – All Randomized Participants

Vaccine (as Administered)	Vaccine Group (as Randomized) BNT162b2 (3 µg) (N[a]=1178) n[b] (%)	Placebo (N[a]=598) n[b] (%)
Original placebo-controlled period		
Vaccinated	1178 (100.0)	598 (100.0)
Dose 1		
BNT162b2 (3 µg)	1178 (100.0)	0
Placebo	0	598 (100.0)
Dose 2		
BNT162b2 (3 µg)	1167 (99.1)	0
Placebo	0	596 (99.7)
Dose 3		
BNT162b2 (3 µg)	758 (64.3)	0
Placebo	0	184 (30.8)
Open-label BNT162b2 vaccination for original placebo recipients		
First crossover dose		
BNT162b2 (3 µg)		344 (57.5)
Second crossover dose		
BNT162b2 (3 µg)		296 (49.5)
Third crossover dose		
BNT162b2 (3 µg)		77 (12.9)

a. N = number of participants in the specified group. This value is the denominator for the percentage calculations.
b. n = Number of participants with the specified characteristic.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12MAY2022 (06:32) Source Data: adsl Table Generation: 20MAY2022 (02:26) (Cutoff Date: 29APR2022, Snapshot Date: 11MAY2022) Output File: ./nda2_ubped/C4591007_6M_LT5Y_SAF_IMM_EUA_MAY2022/advx_s002_adm_p2_2

5) 추적관찰기간(2/3상)

- (2~4세) 3차 접종 후 2~4세 소아에 대한 눈가림 추적관찰 기간 중앙값은 1.4개월(범위: 0.0~3.2개월)이었음. 눈가림 기간과 공개라벨 기간을 합친 3차 접종 후 추적관찰 기간 중앙값은 2.1개월(범위: 0.0~3.2개월)이었음
- (6개월~23개월) 3차 접종 후 6개월~23개월 소아에 대한 눈가림 추적관찰 기간 중앙값은 1.3개월(범위: 0.0~3.2개월)이었음. 눈가림 기간과 공개라벨 기간을 합친 3차 접종 후 추적관찰 기간 중앙값은 2.1개월(범위: 0.0~3.2개월)이었음

6) 안전성 평가결과

① 1상

(2~4세)

- (예측되는 이상사례)

	(2~4세)					
	3ug		10ug		모든 용량	
n(%)	1차 (N=16)	2차 (N=16)	1차 (N=32)	2차 (N=32)	3ug (N=16)	10ug (N=32)
any 국소반응	5 (31.3)	6 (37.5)	23 (71.9)	20 (62.5)	7 (43.8)	24 (75.0)
발적	0	0	9 (28.1)	5 (15.6)	0	9 (28.1)
≥ 3등급	0	0	0	0	0	0
종창	0	0	3 (9.4)	1 (3.1)	0	4 (12.5)
≥ 3등급	0	0	0	0	0	0
주사부위통증	5 (31.3)	6 (37.5)	20 (62.5)	17 (53.1)	7 (43.8)	21 (65.6)
≥ 3등급	0	0	0	0	0	0

	(2~4세)					
	3ug		10ug		모든 용량	
n(%)	1차 (N=16)	2차 (N=16)	1차 (N=32)	2차 (N=32)	3ug (N=16)	10ug (N=32)
any 전신반응	6 (37.5)	4 (25.0)	18 (56.3)	23 (71.9)	6 (37.5)	28 (87.5)
발열(≥38.0℃)	0	1 (6.3)	6 (18.8)	6 (18.8)	1 (6.3)	9 (28.1)
38~38.4	0	0	2 (6.3)	3 (9.4)	0	3 (9.4)
38.4~38.9	0	1 (6.3)	2 (6.3)	1 (3.1)	1 (6.3)	3 (9.4)
38.9~40	0	0	2 (6.3)	2 (6.3)	0	3 (9.4)
>40	0	0	0	0	0	0
피로	4 (25.0)	4 (25.0)	15 (46.9)	19 (59.4)	5 (31.3)	23 (71.9)
≥ 3등급	0	0	0	0	0	0
두통	2 (12.5)	2 (12.5)	3 (9.4)	5 (15.6)	2 (12.5)	8 (25.0)
≥ 3등급	0	0	0	0	0	0
오한	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (6.3)	2 (6.3)	1 (6.3)	3 (9.4)
≥ 3등급	0	0	0	0	0	0
구토	0	1 (6.3)	1 (3.1)	2 (6.3)	1 (6.3)	2 (6.3)
≥ 3등급	0	0	0	0	0	0
설사	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (6.3)	4 (12.5)	1 (6.3)	5 (15.6)
≥ 3등급	0	0	0	0	0	0
근육통	0	0	2 (6.3)	3 (9.4)	0	4 (12.5)
≥ 3등급	0	0	0	0	0	0
관절통	1 (6.3)	0	0	1 (3.1)	1 (6.3)	1 (3.1)
≥ 3등급	0	0	0	0	0	0

- (예측되지 않는 이상사례)

· (1차 접종부터 2차 접종 후 1개월 시점까지) 3㎍군 4명(25.0%), 10㎍군 12명(37.5%) 보고됨. 약물 관련 AE는 3㎍군 2명(12.5%), 10㎍군 7명(21.9%)이었음. 2~4세 1상 참여자에서 SAE, 사망 또는 시험 참여 중단으로 이어진 AE는 없었음. 모든 AE는 경증 내지 중등도였음. 접종 후 30분 이내에 보고된 즉각적인 AE에는 1차 접종 후 3㎍ 및 10㎍군의 각 참여자 1명과 2차 접종 후 10㎍군의 참여자 1명에서 나타난 주사 부위 통증이 있었음. 아나필락시스, 충수염, 벨 마비, 심근염/심낭염 또는 MIS-C 사례는 보고되지 않았음. 10㎍군에서 림프절병 1명이 보고되었으나 해소됨. 이는 임상시험용 의약품과 관련 있는 것으로 간주됨

(6개월~23개월)

- (예측되는 이상사례)

	(6개월~23개월)		
	3ug		모든 용량
n(%)	1차 (N=16)	2차 (N=16)	3ug (N=16)
any 국소반응	3 (18.8)	1 (6.3)	4 (25.0)
발적	3 (18.8)	0	3 (18.8)
≥ 3등급	0	0	0
종창	1 (6.3)	0	1 (6.3)
≥ 3등급	0	0	0
주사부위압통	0	1 (6.3)	1 (6.3)
≥ 3등급	0	0	0

	(6개월~23개월)		
	3ug		모든 용량
n(%)	1차 (N=16)	2차 (N=16)	3ug (N=16)
any 전신반응	8 (50.0)	7 (43.8)	9 (56.3)
발열(≥38.0℃)	1 (6.3)	2 (12.5)	2 (12.5)
38~38.4	1 (6.3)	2 (12.5)	2 (12.5)
38.4~38.9	0	0	0
38.9~40	0	0	0
>40	0	0	0
식욕감퇴	1 (6.3)	2 (12.5)	2 (12.5)
≥ 3등급	0	0	0
졸림	4 (25.0)	1 (6.3)	4 (25.0)
≥ 3등급	0	0	0
자극과민성	7 (43.8)	5 (31.3)	8 (50.0)
≥ 3등급	0	0	0

- (예측되지 않는 이상사례)

· (1차 접종부터 2차 접종 후 1개월 시점까지) 3㎍ 투여군 2명(12.5%)에서 AE 보고됨. 약물관련 AE는 1명(6.3%)이었음. 6개월~23개월 1상 참여자에서 SAE, 사망 또는 시험 참여 중단으로 이어진 AE는 없었음. 모든 AE의 중증도는 경증 내지 중등도였음. 접종 후 즉각적인 AE(접종 후 30분 이내 보고됨)는 없었음. 6개월~23개월 1상 참여자에서 림프절병, 아나필락시스, 충수염, 벨 마비, 심근염/심낭염 또는 MIS-C 사례는 없었음

② 2/.3상

(2~4세)

- (예측되는 이상사례)

· (국소반응) 2~4세에서 가장 흔한 국소반응은 주사부위통증, 발적, 종창이었으며, 대부분 경증~중등증이었고 4등급 사례는 없었음. 1차, 2차, 3차 투여후 발생빈도 및 중증도는 유사하였음. serostatus에 따른 차이는 없었음

	(2~4세)							
	1차		2차		3차		any 차수	
n(%)	백신군 2~4세 (N=1,825)	위약군 2~4세 (N=909)	백신군 2~4세 (N=1,779)	위약군 2~4세 (N=878)	백신군 2~4세 (N=552)	위약군 2~4세 (N=262)	백신군 2~4세 (N=1,833)	위약군 2~4세 (N=913)
any 국소반응	648 (35.5)	229 (25.2)	645 (36.3)	205 (23.3)	174 (31.5)	41 (15.6)	981 (53.5)	348 (38.1)
발적	160 (8.8)	77 (8.5)	202 (11.4)	50 (5.7)	60 (10.9)	9 (3.4)	346 (18.9)	117 (12.8)
≥ 3등급	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	2 (0.1)	1 (0.1)
종창	67 (3.7)	26 (2.9)	102 (5.7)	18 (2.1)	17 (3.1)	3 (1.1)	154 (8.4)	42 (4.6)

≥ 3등급	0	0	0	0	0	0	0	0
주사부위통증	559 (30.8)	186 (20.6)	550 (31.0)	178 (20.3)	146 (26.7)	35 (13.4)	858 (47.0)	295 (32.4)
≥ 3등급	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	2 (0.2)
* 4등급 사례는 없었음								

· (전신반응) 2~4세에서 가장 흔한 전신반응은 피로, 설사, 발열, 두통, 구토, 오한, 근육통, 관절통 순이었으며, 대부분 경증~중등증이었고 발열 >40℃ 1차 1명, 2차 2명을 제외하고 4등급 사례는 없었음. 일반적으로 백신군과 위약군 간에 발생빈도와 중증도는 유사하였음. 오한, 근육통, 관절통을 제외하고 1차 투여후 발생빈도가 2, 3차 투여후보다 높았음. serostatus에 따른 차이는 없었음

	(2~4세)							
	1차		2차		3차		any 차수	
n(%)	백신군 2~4세 (N=1,825)	위약군 2~4세 (N=909)	백신군 2~4세 (N=1,779)	위약군 2~4세 (N=878)	백신군 2~4세 (N=552)	위약군 2~4세 (N=262)	백신군 2~4세 (N=1,833)	위약군 2~4세 (N=913)
any 전신반응	693 (38.0)	354 (38.9)	599 (33.7)	283 (32.2)	170 (30.8)	77 (29.4)	1015 (55.4)	493 (54.0)
해열진통제+	197 (10.8)	83 (9.1)	177 (9.9)	74 (8.4)	47 (8.5)	18 (6.9)	364 (19.9)	158 (17.3)
발열(≥38.0℃)	95 (5.2)	48 (5.3)	88 (4.9)	46 (5.2)	28 (5.1)	11 (4.2)	192 (10.5)	99 (10.8)
38~38.4	57 (3.1)	24 (2.6)	41 (2.3)	17 (1.9)	16 (2.9)	4 (1.5)	97 (5.3)	40 (4.4)
38.4~38.9	24 (1.3)	16 (1.8)	26 (1.5)	21 (2.4)	8 (1.4)	4 (1.5)	56 (3.1)	40 (4.4)
38.9~40	13 (0.7)	8 (0.9)	19 (1.1)	8 (0.9)	4 (0.7)	3 (1.1)	36 (2.0)	19 (2.1)
>40	1 (0.1)	0	2 (0.1)	0	0	0	3 (0.2)	0
피로	539 (29.7)	277 (30.6)	456 (25.7)	201 (22.9)	134 (24.5)	57 (21.8)	818 (44.8)	390 (42.8)
≥ 3등급	6 (0.3)	5 (0.6)	8 (0.5)	3 (0.3)	2 (0.4)	0	15 (0.8)	8 (0.9)
두통	81 (4.5)	44 (4.9)	81 (4.6)	36 (4.1)	27 (4.9)	11 (4.2)	159 (8.7)	76 (8.3)
≥ 3등급	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	2 (0.2)
오한	41 (2.3)	22 (2.4)	53 (3.0)	23 (2.6)	18 (3.3)	7 (2.7)	104 (5.7)	49 (5.4)
≥ 3등급	3 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	4 (0.2)	0
구토	54 (3.0)	24 (2.7)	61 (3.4)	29 (3.3)	9 (1.6)	10 (3.8)	117 (6.4)	62 (6.8)
≥ 3등급	0	0	0	0	0	0	0	0
설사	139 (7.7)	72 (8.0)	118 (6.7)	64 (7.3)	28 (5.1)	13 (5.0)	248 (13.6)	129 (14.2)
≥ 3등급	0	0	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0
근육통	43 (2.4)	15 (1.7)	46 (2.6)	21 (2.4)	11 (2.0)	4 (1.5)	92 (5.0)	38 (4.2)
≥ 3등급	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0
관절통	14 (0.8)	18 (2.0)	24 (1.4)	9 (1.0)	7 (1.3)	2 (0.8)	44 (2.4)	25 (2.7)
≥ 3등급	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
* 발열 >40℃을 제외하고 4등급 사례는 없었음								

- (예측되지 않는 이상사례)

· (1차 투여~3차 투여후 1개월까지) 두 군에서 AE 발생빈도는 동일하였음(백신군 18.7% vs. 위약군 18.7%). 약물 관련 AE는 백신군 2.0%, 위약군 2.0%로 유사하였으며 SAE는 백신군에서 12명(0.7%), 위약군에서 8명(0.9%) 있었음. 사망례는 없었음.

· (1차 투여~자료마감일까지) 두 군에서 AE 발생빈도는 유사하였음(백신군 18.8% vs. 위약군 18.9%). 자료마감일까지 추가로 보고된 AE는 거의 없었으며, SAE는 없었음

· 가장 흔한 이상사례는 대부분 반응원성에 기인함. 1차 접종 후부터 3차 접종 후 1개월까지 보고된 모든 AE의 빈도는 백신군 및 위약군 간에 동일함(18.7% 대 18.7%). 모든 AE는 대부분 1~2등급이었음. 3등급 사례는 백신 9명, 위약 6명에서 보고되었으며, 4등급 사례는 없었음. 가장 흔한 AE(3차 투여 1개월까지 기준)는 발열(3.0% vs. 3.0%), 구토(2.7% vs. 3.3%), 설사(1.4% vs. 2.0%), 감기(1.7% vs. 1.3%), 비염(1.1% vs. 1.4%), 콧물(1.0% vs. 1.2%), 귀 감염(0.7% vs. 0.2%), 피로(0.7% vs. 0.3%), 주사부위통증

(0.6% vs. 0.5%) 등이었으며 1차 투여~자료마감일까지 AE는 거의 유사하였음. 2~4세에서 새로운 안전성 이슈는 없었음. 1차 접종 후 자료 분석 기준일까지 보고된 모든 AE의 빈도는 백신군과 위약군 간에 유사함(18.8% 대 18.9%).

· 가장 흔한 약물이상반응은 백신군(2.0%)과 위약군(2.0%)에서 유사한 빈도로 보고되었음. 관련 AE의 대부분은 반응원성 사례와 일치했고 전신장애 및 투여부위이상 SOC에 속했으며, 백신군 1.4%와 위약군 1.2%에서 보고되었음

- (즉각적인 이상사례) 1차 투여후 즉각적 이상사례(백신 투여후 30분 이내) 관련하여 주사부위 통증이 백신군 0.6%(11명), 위약군 0.5%(5명)에서 보고되었으며 주사부위 발적(0.6% vs 0.5%), 주사부위 부종(0.1% vs 0.1%)이었음. 주사부위 타박상, 주사부위 경화, 기구 관련 부상은 각각 1건(0.1%)이었음. 어느 군에서도 3차 접종 후 즉각적인 AE는 보고되지 않았음.
- (SAE) 자료마감일까지 백신군 12명(0.7%), 위약군 8명(0.9%)가 보고되었음. 대부분의 SAE는 감염성 질환이었음
- 자료 분석 기준일 기준에서 심근염/심낭염, 벨 마비(또는 안면 마비/불완전 마비) 또는 백신 관련 아나필락시스의 사례는 보고되지 않았음. 임상적 관심대상 AE에는 림프절병증 및 충수염이 포함되었음
- 평가기간 동안 심근염/심장막염 사례 없었음

(6개월~23개월)

- (예측되는 이상사례)

· (국소반응)- 6개월~23개월에서 가장 흔한 국소반응은 주사부위압통, 발적, 종창이었으며, 대부분 경증~중등증이었고 4등급 사례는 없었음. 1차, 2차, 3차 투여후 발생빈도 및 중증도는 유사하였음. serostatus에 따른 차이는 없었음

	(6개월~23개월)							
	1차		2차		3차		any 차수	
n(%)	백신군 6M~1세 (N=1,173)	위약군 6M~1세 (N=595)	백신군 6M~1세 (N=1,147)	위약군 6M~1세 (N=591)	백신군 6M~1세 (N=365)	위약군 6M~1세 (N=170)	백신군 6M~1세 (N=1,177)	위약군 6M~1세 (N=597)
any 국소반응	279 (23.8)	104 (17.5)	248 (21.6)	79 (13.4)	75 (20.5)	26 (15.3)	434 (36.9)	161 (27.0)
발적	124 (10.6)	44 (7.4)	107 (9.3)	39 (6.6)	26 (7.1)	9 (5.3)	210 (17.8)	76 (12.7)
≥ 3등급	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
종창	46 (3.9)	15 (2.5)	45 (3.9)	9 (1.5)	10 (2.7)	3 (1.8)	86 (7.3)	23 (3.9)
≥ 3등급	0	0	0	0	0	0	0	0
주사부위압통	192 (16.6)	66 (11.2)	171 (15.0)	50 (8.5)	58 (16.0)	20 (11.8)	309 (26.4)	111 (18.7)
≥ 3등급	0	0	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0
* 4등급 사례는 없었음								

· (전신반응) 6개월~23개월에서 가장 흔한 전신반응은 자극과민성, 졸음, 식욕감퇴, 발열 순이었으며, 대부분 경증~중등증이었고 발열을 제외하고 4등급 사례는 없었음. 발열은 각 투여 후 유사하거나 더 낮은 빈도로 보고되었으며, 백신군과 위약군 간에 유사하였음. 발열을 제외한 전신반응은 백신군에서 위약군에 비해 더 빈번하게 보고되었음. serostatus에 따른 차이는 없었음

	(6개월~23개월)							
	1차		2차		3차		any 차수	
n(%)	백신군 6M~1세 (N=1,173)	위약군 6M~1세 (N=595)	백신군 6M~1세 (N=1,147)	위약군 6M~1세 (N=591)	백신군 6M~1세 (N=365)	위약군 6M~1세 (N=170)	백신군 6M~1세 (N=1,177)	위약군 6M~1세 (N=597)
any 전신반응	715 (61.0)	346 (58.2)	640 (55.8)	298 (50.4)	188 (51.5)	77 (45.3)	906 (77.0)	435 (72.9)
해열진통제+	281 (24.0)	117 (19.7)	243 (21.2)	111 (18.8)	70 (19.2)	28 (16.5)	456 (38.7)	202 (33.8)
발 열 (≥ 3 8 .	85 (7.2)	43 (7.2)	85 (7.4)	36 (6.1)	25 (6.8)	10 (5.9)	169 (14.4)	79 (13.2)

0℃)								
38~38.4	42 (3.6)	22 (3.7)	41 (3.6)	18 (3.0)	14 (3.8)	7 (4.1)	79 (6.7)	40 (6.7)
38.4~38.9	23 (2.0)	14 (2.4)	20 (1.7)	11 (1.9)	5 (1.4)	2 (1.2)	43 (3.7)	24 (4.0)
38.9~40	19 (1.6)	6 (1.0)	23 (2.0)	7 (1.2)	5 (1.4)	1 (0.6)	44 (3.7)	14 (2.3)
>40	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.3)	0	3 (0.3)	1 (0.2)
식욕감퇴	257 (22.2)	125 (21.2)	252 (22.2)	106 (18.0)	73 (20.2)	23 (13.5)	451 (38.6)	211 (35.5)
≥ 3등급	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.4)	1 (0.2)	4 (1.1)	0	11 (0.9)	2 (0.3)
졸음	313 (27.0)	173 (29.3)	271 (23.8)	125 (21.2)	72 (19.9)	22 (12.9)	483 (41.3)	241 (40.5)
≥ 3등급	2 (0.2)	2 (0.3)	4 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.6)	7 (0.6)	4 (0.7)
자극과민성	593 (51.2)	279 (47.2)	539 (47.4)	240 (40.7)	158 (43.6)	64 (37.6)	800 (68.4)	374 (62.9)
≥ 3등급	7 (0.6)	0	7 (0.6)	5 (0.8)	1 (0.3)	0	15 (1.3)	5 (0.8)
* 발열 >40℃을 제외하고 4등급 사례는 없었음								

- (예측되지 않는 이상사례)

· (1차 투여~3차 투여후 1개월까지) 두 군에서 AE 발생빈도는 동일하였음(백신군 30.1% vs. 위약군 27.1%). 약물 관련 AE는 백신군 4.7%, 위약군 3.5%로 유사하였으며 SAE는 백신군에서 17명(1.4%), 위약군에서 14명(2.3%) 있었음. 사망례는 없었음.

· (1차 투여~자료마감일까지) 두 군에서 AE 발생빈도는 유사하였음(백신군 30.3% vs. 위약군 27.3%). 자료마감일까지 추가로 보고된 AE는 거의 없었으며, SAE는 없었음

· 가장 흔한 이상사례는 대부분 반응원성에 기인함. 1차 접종 후부터 3차 접종 후 1개월까지 보고된 모든 AE의 빈도는 백신군 및 위약군 간에 유사하였음(30.1% vs 27.1%). 모든 AE는 대부분 1~2등급이었음. 3등급 사례는 백신 12명, 위약 10명에서 보고되었으며, 4등급 사례는 위약군에서 1명 있었으며 SAE였음. 가장 흔한 AE(3차 투여 1개월까지 기준)는 구토(4.0% vs. 4.8%), 설사(3.3% vs. 2.8%), 발열(4.6% vs. 4.7%), 콧물(2.2% vs. 1.7%), 중이염(1.6% vs. 2.2%), 기침(1.6% vs. 1.0%), 수족구병(1.5% vs. 2.2%), 자극과민증(1.4% vs. 0.8%), 피로(0.7% vs. 0.3%), 주사부위 발적(0.8% vs. 0.2%), 생치(1.0% vs. 1.3%), 발진 (0.7% vs 0.5%) 등이었으며 1차 투여~자료마감일까지 AE는 거의 유사하였음. 6개월~23개월에서 새로운 안전성 이슈는 없었음. 1차 접종 후 자료 분석 기준일까지 보고된 모든 AE의 빈도는 백신군과 위약군 간에 유사함(30.3% vs. 27.3%). 다수의 AE는 반응원성 사례(예: 구토, 발열 및 피로)와 일치하였음. 전반적으로 3차 접종 후 1개월부터 자료 분석 기준일까지 보고된 추가 AE의 대부분은 관련 없는 바이러스 감염, 발열, 부상 등이었음.

· 가장 흔한 약물이상반응은 백신군(4.7%)과 위약군(3.5%)에서 보고되었으며 백신군에서 근소하게 더 높은 빈도로 보고되었음. 관련 AE의 대부분은 반응원성 사례와 일치했고 전신장애 및 투여 부위 이상(1.6% 및 0.7%) 및 위장관 질환(1.4% 및 1.3%) SOC에서 가장 흔하게 보고되었음

- (즉각적인 이상사례) 1차 투여후 즉각적 이상사례(백신 투여후 30분 이내) 관련하여 즉각적인 AE는 백신군 및 위약군 투여 후 빈도가 낮았음(≤0.5%). 즉각적인 아나필락시스 사례는 보고되지 않았음. 1차 투여 후 백신군에서 발생한 즉각적인 AE는 구토, 주사 부위 발적 및 혈종(각각 0.1%)이었으며 위약군에서는 없었음. 2차 투여 후, 백신군에서 발생한 즉각적인 AE는 주사 부위 발적(0.2%), 주사 부위 부종 및 발진(각각 0.1%)이었으며, 위약군에서는 구토, 주사 부위 발적, 긁기 및 홍조(각각 0.2%)였음. 3차 투여 후에서는 즉각적인 AE는 보고되지 않았음
- (SAE) 자료마감일까지 백신군(1.4%) 및 위약군(2.3%)에서 SAE가 보고됨. 대부분의 SAE는 위장관 또는 호흡기도 감염/질환이었으며, 군 간 불균형은 없었음
- 자료분석기준일 기준으로 심근염/심낭염, 벨 마비(또는 안면 마비/불완전 마비), 충수염 또는 백신 관련 아나필락시스의 사례는 보고되지 않았음. 자료분석기준일 기준으로 임상적 관심대상 AE에는 림프절병증이 포함되었음
- 평가기간 동안 심근염/심장막염 사례 없었음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 6개월~4세에 대한 안전성·유효성을 입증하는 자료로서 제출한 임상자료는 혈청음성인 6개월~23개월, 2세~4세에서 3차 접종 후 1개월 시점에 평가한 면역원성과 기수행 임상시험(C4591001)에서 무작위로 선정한 16~25세에서 2차 접종 후 1개월 시점에 평가한 면역원성을 비교한 면역 가교 자료, 6개월~4세에서의 예방효과 및 안전성을 평가한 결과임
- 면역 가교 자료는 C4591007 시험에서의 6개월~23개월, 2세~4세와 C4591001 시험에서의 16~25세 두 연령군간 중화항체가의 기하평균비(GMR) 및 혈청전환율(SRR, 베이스라인 대비 4배 이상 증가한 대상자의 비율) 차이에 대하여 사전 정의한 비열등성 평가기준을 만족하였음. (2022.4.29. cutoff)
  - (2세~4세) GMR 1.30(양측 95% CI: 1.13, 1.50), SRR 차이 1.2%(양측 95% CI: -1.5%, 4.2%)
  - (6개월~23개월) GMR 1.19(양측 95% CI: 1.00, 1.42), SRR 차이 1.2%(양측 95% CI: -3.4%, 4.2%)

  * 비열등성 평가기준: 1) GMR의 95% CI 하한 > 0.67 및 점추정치 ≥ 0.8, 2) SRR 차이의 95% CI 하한 > -10%
- 예방효과에 대한 유효성 평가결과 예방효과(이하 VE)는 탐색적 분석자료로 제시되었으며 SARS-CoV-2 감염이력이 없는 시험대상자에서 3차 투여 후 7일부터 자료마감일(2022.6.17.)까지 6개월~4세에서 관찰된 VE는 백신군 13건, 위약군 21건을 기준으로 73.2%(양측 95% CI: 43.8%, 87.6%)였음. 2~4세에서 관찰된 VE는 백신군 9건, 위약군 13건을 기준으로 71.8%(양측 95% CI: 28.6%, 89.4%)였음. 6개월~23개월에서 관찰된 VE는 백신군 4건, 위약군 8건을 기준으로 75.8%(양측 95% CI: 9.7%, 94.7%)였음. 중증 감염 및 CDC 정의에 기반한 소아 MIC-S 사례는 보고되지 않았음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 2~4세에서 가장 흔한 국소반응은 주사부위통증(47.0%), 발적(18.9%), 종창(8.4%)이었으며, 대부분 경증~중등증이었고 4등급 사례는 없었음. 2~4세에서의 전반적 국소반응은 기존 화이자 백신의 국소반응 양상과 유사하였음.
- 2~4세에서 전반적 전신반응은 기존 화이자 백신의 전신반응 양상과 유사하였음. 2~4세에서 가장 흔한 전신반응은 피로, 설사, 발열, 두통, 구토, 오한, 근육통, 관절통 순이었으며, 대부분 경증~중등증이었고 4등급 사례는 없었음. 일반적으로 백신군과 위약군 간에 발생빈도와 중증도는 유사하였음. 참고로 5~11세와 유사하게 2~4세에서도 전반적인 전신반응은 12~15세 소아 허가시 제출된 자료와 비교했을 때 30ug으로 투여받은 12~15세, 16~25세보다 발생빈도가 낮았음.
- 2~4세에서 unsolicited AE 발생빈도는 동일하였음(백신군 18.7% vs. 위약군 18.7%). 약물 관련 AE는 백신군 2.0%, 위약군 2.0%로 유사하였으며 SAE는 백신군에서 12명(0.7%), 위약군에서 8명(0.9%) 있었음. 사망례는 없었음.
- 6개월~23개월에서 가장 흔한 국소반응은 주사부위압통(26.4%), 발적(17.8%), 종창(7.3%)이었으며, 대부분 경증~중등증이었고 4등급 사례는 없었음. 주사부위압통은 투여차수와 상관없이 유사하였으나, 발적 및 종창의 경우 1차에서 높고 2, 3차에서 발생빈도가 감소함. 위약군에 비해 백신군에서 발생빈도가 높았음. 6개월~23개월에서의 전반적 국소반응은 기존 화이자 백신의 국소반응보다 낮았음.
- 6개월~23개월에서 전반적 전신반응은 기존 화이자 백신의 전신반응 양상과 유사하였음. 참고로 6개월~23개월의 전신반응은 2세 이상에서의 전신반응 평가항목과 달리 발열, 식욕감퇴, 졸음, 자극과민성으로 평가함. 6개월~23개월에서 3차 투여 후 가장 흔한 전신반응은 자극과민성(43.6%), 식욕감퇴(20.2%), 졸음(19.9%), 발열(6.8%) 순이었으며, 대부분 경증~중등증이었고 4등급 사례는 없었음. 1차 및 2차 투여의 경우 졸음이 식욕감퇴보다 좀 더 높게 발생하였음. 일반적으로 백신군과 위약군 간에 발생빈도와 중증도는 유사하였음.
- 6개월~23개월에서 unsolicited AE 발생빈도는 동일하였음(백신군 30.1% vs. 위약군 27.1%). 약물 관련

AE는 백신군 4.7%, 위약군 3.5%로 유사하였으며 SAE는 백신군에서 17명(1.4%), 위약군에서 14명(2.3%) 있었음. 사망례는 없었음.

- 6개월~4세 안전성 프로파일에서 새로운 이슈는 없었음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 6개월~4세에서의 이 약의 예방효과는 16~25세에서의 면역가교평가와 예방효과로 평가되었음
- 임상시험 중 약물 관련 아나필락시스 반응은 없었으나 백신에서 나타날 수 있으며, 시판후 관련 이상사례가 보고됨에 따라 잠재적 위해성으로 설정하여 관리가 필요함. 또한 VAED에 대한 장기적 추적이 필요하며 이 약의 시판후 보고된 심근염/심장막염에 대한 면밀한 모니터링이 지속적으로 필요함
- 코로나19의 세계적 대유행 상황에서 전반적 유효성과 안전성을 고려하였을 때 유익성이 위해성을 상회할 것으로 사료됨

6.6. 가교자료

- 가교자료 제출 예정(코미나티주, 코미나티주0.1mg/mL 자료 가능)

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청품목은 '6개월~4세에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의해 발생하는 COVID-19 의 예방'에 대한 품목허가 신청 건임
- 제출된 핵심임상시험은 C4591007(1/2/3상 시험)으로, 6개월~4세 소아 대상으로 3주 간격 2회 투여 후 최소 8주 후 3차 투여로 하는 면역원성 및 유효성, 안전성에 대하여 평가하였음
- 6개월~4세에 대한 효능·효과 및 용법·용량 추가를 위하여 제출한 임상자료는 혈청음성인 6개월~23개월, 2세~4세에서 3차 접종 후 1개월 시점에 평가한 면역원성과 기수행 임상시험(C4591001)에서 무작위로 선정한 16~25세에서 2차 접종 후 1개월 시점에 평가한 면역원성을 비교한 면역 가교 자료, 6개월~4세에서의 예방효과 및 안전성을 평가한 결과임
- 면역 가교 자료는 C4591007 시험에서의 6개월~23개월, 2세~4세와 C4591001 시험에서의 16~25세 두 연령군간 중화항체가의 기하평균비(GMR) 및 혈청전환율(SRR, 베이스라인 대비 4배 이상 증가한 대상자의 비율) 차이에 대하여 사전 정의한 비열등성 평가기준을 만족하였음. (2022.4.29. cutoff)
  - (2세~4세) GMR 1.30(양측 95% CI: 1.13, 1.50), SRR 차이 1.2%(양측 95% CI: -1.5%, 4.2%)
  - (6개월~23개월) GMR 1.19(양측 95% CI: 1.00, 1.42), SRR 차이 1.2%(양측 95% CI: -3.4%, 4.2%)

  * 비열등성 평가기준: 1) GMR의 95% CI 하한 > 0.67 및 점추정치 ≥ 0.8, 2) SRR 차이의 95% CI 하한 > -10%
- 예방효과에 대한 유효성 평가결과 예방효과(이하 VE)는 탐색적 분석자료로 제시되었으며 SARS-CoV-2 감염이력이 없는 시험대상자에서 3차 투여 후 7일부터 자료마감일(2022.6.17.)까지 6개월~4세에서 관찰된 VE는 백신군 13건, 위약군 21건을 기준으로 73.2%(양측 95% CI: 43.8%, 87.6%)였음. 2~4세에서 관찰된 VE는 백신군 9건, 위약군 13건을 기준으로 71.8%(양측 95% CI: 28.6%, 89.4%)였음. 6개월~23개월에서 관찰된 VE는 백신군 4건, 위약군 8건을 기준으로 75.8%(양측 95% CI: 9.7%, 94.7%)였음. 중증 감염 및 CDC 정의에 기반한 소아 MIC-S 사례는 보고되지 않았음
- 안전성 평가결과, 전반적 내약성은 양호하였음. 6개월~4세 연령의 반응원성의 중증도는 경증 내지 중등증으로 대부분 투여 후 1~3일에 발현되어 1~2일 이내에 해소되었음.
  - 6개월~4세 안전성 평가결과 시험약의 안전성 프로파일은 허용가능한 수준으로, 심근염/심장막염에 대하여 임상 평가기간 동안 보고된 사례는 없으나, 평가 대상자수가 제한적이므로 결과 해석 시 주의가 필요하며 지속적인 모니터링이 필요함

- 백신 접종후 코로나19 예방효과와 백신 접종후 안전성 프로파일을 종합적 고려 시 백신 접종의 이익이 위험을 상회할 것으로 사료됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽연합 조건부 허가('22.10.20.) 등

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가 품목인 '코미나티주', '코미나티주0.1mg/mL', '코미나티주0.1mg/mL(5-11세용)'와의 비교 자료 제출

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국화이자제약(주)	**허가일**	2022.11.25.
제품명	코미나티주0.1mg/mL(6개월-4세용)(토지나메란)(사스코로나바이러스-2 mRNA 백신)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	V5.3 (2022.11.21.)
주성분 및 함량	사스 코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(토지나메란) (숙주: DH10B, 벡터: pST4-1525) 1 바이알 (0.4 밀리리터) 중, 40 μg		
효능·효과	6개월-4세에서 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 • 시판후 조사	• 첨부문서 • 환자용 사용설명서 • 전문가용 설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
백신관련호흡기질환 악화(VAERD를 포함한 백신관련 코로나19 악화(VAED)	• 일반적인 약물감시 활동 • 시판후 조사	• 없음
3. 중요한 부족정보		
임부 및 수유부에 대한 투여	• 일반적인 약물감시 활동 • 시판후 조사	• 첨부문서 • 환자용 사용설명서 • 전문가용 설명서
면역기능이 저하된 환자에 대한 투여	• 일반적인 약물감시 활동 • 시판후 조사	• 첨부문서 • 전문가용 설명서
동반이환(예: 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 당뇨병, 만성 신경 질환, 심혈관계 질환)이 있는 허약한 환자에 대한 투여	• 일반적인 약물감시 활동 • 시판후 조사	• 첨부문서
자가면역 질환 또는 염증성 질환이 있는 환자에 대한 투여	• 일반적인 약물감시 활동 • 시판후 조사	• 없음
다른 백신과의 상호작용	• 일반적인 약물감시 활동 • 시판후 조사	• 첨부문서
장기간 안전성 데이터	• 일반적인 약물감시 활동 • 시판후 조사	• 없음