의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2021.01.25.</td><td>접수번호</td><td>20210016181</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">신약</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국화이자(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">코미나티주(토지나메란)(사스코로나바이러스-2 mRNA 백신)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">사스 코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보헥산(토지나메란)
(숙주 : DH10B, 벡터 : pST4-1525)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 현탁액주사제
함량 : 1 바이알(0.45mL) 중 토지나메란 225 마이크로그램</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">만 16세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의해 발생하는 COVID-19의 예방</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">이 약은 다회투여 용량 바이알(multidose vial)이며, 사용전에 반드시 희석해야 한다. 희석 후 1개의 바이알(0.45 mL)에는 0.3 mL씩 6회 용량이 들어있다. 1회 용량(0.3mL)은 30 마이크로그램의 COVID-19 mRNA 백신(지질 나노입자에 삽입된)을 포함한다.

1. 투여용량
1) 만 16세 이상
이 약은 희석 후, 각 0.3 mL을 최소 21일 간격을 두고 2회 근육주사한다. 백신접종 완료를 위해 이 약과 다른 COVID-19 백신과의 호환성에 대한 자료는 없다. 백신접종 완료를 위해 이 약을 1회 투여받은 사람은, 이 약으로 2차 접종을 받아야 한다.

2. 투여방법
이 약은 희석 후 근육주사해야 한다.
이 약의 희석 된 바이알에는 0.3 mL씩 6 회 용량이 들어있다. 1개의 바이알에서 6회 용량을 추출하기 위해서는 데드볼륨(dead volume)이 적은 주사기 및/또는 주사바늘을 사용해야한다. 데드볼륨이 적은 주사기와 주사바늘 조합에서 데드볼륨은 35mcL 이하여야 한다. 표준 주사기와 주사바늘을 사용하는 경우 1개의 바이알에서 6 번째 용량을 취하지 못할 수 있다.

주사기 및 주사바늘 타입과 관계없이,
- 각 용량에는 이 약 0.3 mL가 포함되어야 한다.
- 바이알에 남아있는 백신의 양이 0.3 mL의 용량이 안되는 경우에는 바이알과 내용물을 폐기해야한다.</td></tr>
</table>

		- 여러 바이알에서 남아있는 백신을 모아서는 안된다. 위팔 삼각근에 투여가 바람직하다. 백신을 혈관내, 피하 또는 피내 주사하면 안 된다. 동일한 주사기 내에서 이 약은 다른 백신 또는 약물과 혼합해서는 안 된다.		
최종 허가 사항	허가일자	2021.03.05.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		영국 긴급사용승인(’ 20.12.01.) 미국 긴급사용승인(’ 20.12.11.) 유럽 조건부허가(’ 20.12.21.)		
허가부서		첨단제품허가담당관 (코로나19위기대응지원본부 허가전담반)	허가담당자	정현철 첨단제품허가담당관, 남주선 연구관, 하지혜 주무관
심사부서		코로나19위기대응지원본부 백신심사반 등	심사담당자	(총괄검토) 김희성 과장, 고용석 연구관, 김지현 연구관, 유선애 주무관, 손상현 주무관 (비임상) 김세은 과장, 이소영 연구관, 양준영 주무관, 김명준 주무관, 홍영기 심사관 (임상) 강주혜 과장, 왕소영 연구관, 박소라 주무관, 배창준 주무관, 진미령 주무관, 최현진 임상심사위원, 박애란 임상심사위원, 정지원 심사관 (위해성관리계획 일부) 문은희 과장, 승호선 연구관, 황유리 주무관 (기시) 김재옥 과장, 김지현 연구관, 김연희 연구관, 박혜원 주무관, 권오석 주무관, 김병철 주무관 (시험법) 김종원 과장, 최정윤, 김정환 주무관
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과 (코로나19위기대응지원본부 유통관리반)	GMP 담당자	문은희 과장, 지영혜 사무관, 조성혜 심사관

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가심사 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

16세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나19의 예방

○ 용법·용량

1. 투여용량

16세 이상

이 약은 희석 후 각 0.3 mL을 21일 간격을 두고 2회 근육주사 한다.

이 약과 다른 COVID-19 백신과의 호환성에 대한 자료는 없다. 이 약으로 1차 투여 받은 사람은 백신접종 일정을 완료하기 위해 이 약으로 2차 투여를 받아야 한다.

2. 투여방법

이 약은 희석 후에 근육주사로 투여하며, 가급적 위팔 삼각근에 투여한다.

이 약을 희석한 바이알에는 0.3mL씩 6회 용량이 들어있다. 1개의 바이알에서 6회 용량을 취하기 위해서는 최소잔여형 주사기 및 주사바늘을 사용해야 한다. 최소잔여형 주사기와 주사바늘 조합제품의 잔류량은 35 마이크로리터 이하여야 한다. 표준 주사기와 주사바늘을 사용하는 경우 1개의 바이알에서 6회째 용량을 취하지 못할 수 있다.

주사기 및 주사바늘의 종류와 관계없이,

- 각 1회 용량에는 이 약의 희석된 용액 0.3 mL가 포함되어야 한다.
- 희석한 바이알에 남아있는 백신의 양이 0.3 mL가 안 되는 경우에는 바이알과 내용물을 폐기해야 한다.
- 여러 바이알에 남아있는 백신을 모아서 사용해서는 안 된다.

혈관내, 피하 또는 피내 주사해서는 안 된다.

동일한 주사기로 다른 백신 또는 약물과 혼합해서 사용해서는 안 된다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분 또는 구성성분에 과민증이 있는 자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 급성 중증 열성 질환이 있는 자(급성 중증 열성질환 또는 급성감염이 있는 경우, 백신접종을 연기해야 한다. 경미한 감염 또는 미열로 접종을 연기할 필요는 없다)

2) 항응고제를 투여중이거나, 혈소판감소증 또는 기타 혈액응고장애(예, 혈우병)가 있는 환자(근육주사 시 출혈이 있을 수 있으므로 주의하여 투여하여야 한다)

3. 약물이상반응

1) 안전성자료 요약

이 약의 안전성은 16세 이상의 참가자를 대상으로 한 2건의 임상시험에서 이 약을 최소 1회 이상 투여받은 21,744명에 대해 평가되었다.
시험 2(C4591001)에서는 16세 이상 참가자 총 21,720명이 이 약을 최소 1회 이상 투여받았으며, 총 21,728명이 위약을 투여받았다(16~17세는 백신군 138명, 위약군 145명 포함). 16세 이상 참가자 총 20,519명이 이 약 2회 용량을 투여받았다.
시험 2의 분석 시점(2020년11월14일) 기준으로, 16세 이상 참가자 총 37,586명(백신군 18,801명, 위약군 18,785명)에 대해 안전성을 평가하였다. 이 약 2차 투여 후 대부분 참가자에 대해 최소 1개월 동안 평가했으며, 50.6%는 2차 투여 후 2개월 이상 추적관찰 하였다. 여기에는 16~55세의 참가자 총 21,692명(백신군 10,841명 및 위약군 10,851명)과 56세 이상의 참가자 총 15,894명(백신군 7,960명 및 위약군 7,934명)이 포함되었다.
16세이상 참가자에서 가장 흔하게 보고된 이상사례는 주사부위 통증(>80%), 피로(>60%), 두통(>50%), 근육통 및 오한(각 >30%), 관절통(>20%), 발열 및 주사부위 부종(각 >10%)이었으며, 대부분 경증 또는 중등증이었고 대체로 백신투여 후 수일내에 소실되었다. 이러한 반응원성 이상사례는 고령자에서 다소 낮은 빈도로 보고되었다.
2) 임상시험에서의 약물이상반응 요약표
임상시험 중 이 약을 투여받은 18,801명에서 관찰된 약물이상반응을 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(이용 가능한 자료로부터 추정할 수 없음).

표 1: 이 약 임상시험에서의 이상반응

기관계	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)	빈도 불명
혈액 및 림프계			림프절비대[2)]		
위장관	설사	구토, 오심	상복부통증		
전신 및 투여부위 병태	주사부위 통증, 주사부위 종창, 피로, 오한, 발열[1)]	주사부위 발적, 통증	주사부위 소양감, 주사부위 온감, 주사부위 부종, 주사부위 홍반, 권태, 무력증, 독감유사증상		
면역계					아나필락시스; 과민증
대사 및 영양			식욕감퇴		
근골격계 및 결합조직	관절통, 근육통		사지 통증, 등허리 통증, 근골격 경직		
신경계	두통		어지러움, 기면	급성 말초 안면마비[3)]	
정신장애			불면		
호흡기, 흉곽 및 종격			구인두통증, 코막힘		
피부 및 피하조직			발진, 다한증, 야간발한		

[1)] 발열의 경우 2차 투여 후 발생 빈도가 더 높게 관찰되었다.

[2] 백신을 투여받은 참가자 중 64명에서 림프절비대(림프절병증)가 보고되었으며, 이 중 47건은 이 약과 관련성이 있었다. 전체 임상시험 중 중대한 이상사례가 1건 보고되었다.

[3] 안전성 추적관찰기간 동안 이 약을 투여받은 참가자 중 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.

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. 이 약의 1차 투여 후 아나필락시스를 경험한 사람에게 2차 투여를 해서는 안 된다.
2) 불안관련 반응: 백신투여 주사바늘에 대한 심인성 반응으로, 혈관미주신경 반응(실신), 과호흡 또는 스트레스 관련 반응을 포함한 불안관련 반응이 발생할 수 있다. 실신으로 인한 부상을 방지하기 위해 주의가 필요하다.
3) 면역기능이 저하된 사람: 면역억제 요법중인 경우를 포함하여 면역기능이 저하된 사람에서 백신의 유효성, 안전성, 면역원성은 평가되지 않았다. 면역기능이 억제된 사람에서는 이 약의 유효성이 더 낮을 수 있다.
4) 예방지속기간: 백신의 예방지속기간은 아직 알 수 없다. 진행중인 임상시험에서 평가중이다.
5) 백신 예방효과의 한계: 다른 백신과 마찬가지로, 모든 백신 접종자에서 예방효과를 나타내는 것은 아니다. 백신 2차 투여 후 7일까지는 완전한 예방 효과가 나타나지 않을 수 있다.
6) 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

임부에 대한 이 약의 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 약이 모유로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않다.

3) 수태능

동물 시험에서 생식독성과 관련된 직접적 또는 간접적 유해영향이 나타나지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

16세 미만 소아 및 청소년에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 16~17세의 청소년에 대한 임상시험 자료는 제한적이며, 성인의 안전성 및 유효성 자료로부터 외삽하였다.

8. 고령자에 대한 투여

65세 이상의 고령자에서 용량조절은 필요하지 않다.

9. 과량투여시의 처치

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

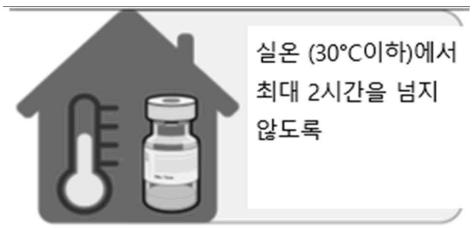
이 약은 다회투여용 바이알(multidose vial)로, 사용전에 반드시 희석해야 한다. 1개의 바이알(0.45 mL)에는 희석 후 회당 0.3mL씩 6회 용량이 들어있다. 1회 용량(0.3mL)에는 30마이크로그램의 코로나 19 mRNA 백신(지질 나노입자에 삽입된 형태)이 들어있다.

조제된 주사액의 무균성을 보장하기 위해, 이 약은 전문 의료진이 무균조작(aseptic technique)을 통해 조제해야 한다.

1) 희석 전 해동

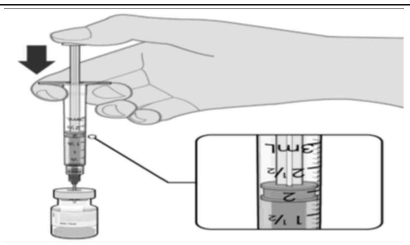
다회투여용 바이알은 냉동보관하고 희석하기 전에 해동해야 한다. 냉동 바이알은 해동을 위해 2℃ ~ 8℃로 옮겨야 한다. 195개 바이알팩을 해동하는데 3시간이 소요될 수 있다. 또는, 즉시 사용을 위해 냉동 바이알을 최대 30℃ 온도에서 30분간 해동할 수 있다.

해동된 바이알은 실온이 되도록 하고, 희석하기 전에 부드럽게 10회 뒤집는다. 흔들지 않는다. 희석 전에 해동된 분산액은 흰색에서 미백색의 불투명한 무정형 입자가 포함되어 있을 수 있다.



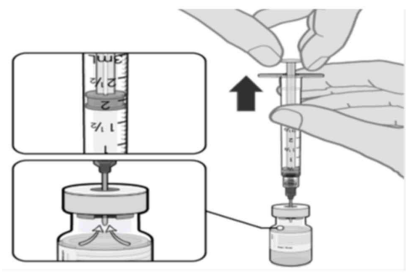
2) 희석

해동된 백신은 무균조작으로 21게이지 이상의 가는 주사바늘을 이용하여 원래의 바이알에서 0.9% 염화나트륨 주사액 1.8 mL로 희석해야 한다.



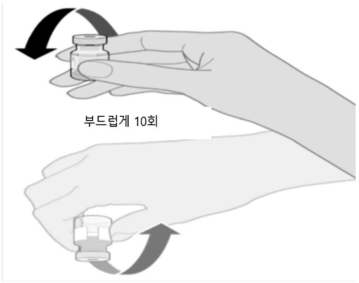
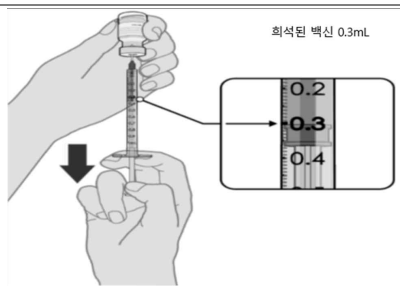
0.9% 염화나트륨 주사액 1.8 mL

바이알 마개에서 주사바늘을 제거하기 전에, 빈 희석용 주사기로 1.8 mL의 공기를 빼내어 바이알내 압력을 균일화한다.



피스톤(plunger)을 당겨 바이알에서 1.8 mL공기를 빼낸다

희석된 용액은 10회 부드럽게 뒤집으며, 흔들지 않는다. 희석된 백신은 미립자가 보이지 않는 미백색 용액이어야 한다. 미립자가 있거나 변색이 보이는 경우 희석된

백신은 폐기한다. 희석된 바이알에 적절한 날짜와 시간을 표기한다. 희석된 용액을 냉동하거나 흔들지 않는다. 희석된 용액을 냉장 보관한 경우, 사용하기 전에 실온에 도달하게 한다.	  적절한 날짜와 시간을 기록한다. 희석 후 6시간 이내에 사용한다.
3) 이 약의 1회 투여용량(0.3 mL) 준비 희석 후 바이알에는 0.3 mL씩 6회 용량에 해당하는 2.25mL이 들어있다. 무균조작을 이용하여, 일회용 소독솜으로 바이알 마개를 닦고, 최소잔여형 멸균 주사기 및/또는 주사바늘을 이용하여 이 약 0.3 mL 용량을 취한다. 각 1회 용량에는 이 약 0.3 mL가 포함되어야 한다. 바이알에 남아있는 백신의 양이 0.3 mL의 용량이 안되는 경우에는 바이알과 내용물을 폐기해야 한다. 희석 후 6시간 이내에 사용하지 않은 백신은 모두 폐기한다.	

4) 백신의 이력을 추적하기 위해서 접종을 받는 개인별로 투여받은 백신의 이름과 제조번호를 명확히 기록한다.

5) 배합금기

이 약은 '10. 적용상의 주의'에 언급된 사항을 제외하고 다른 약물과 혼합해서는 안 된다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 개봉하지 않은 바이알은 -90℃ ~ -60℃에서 6개월간 보관 할 수 있다. 차광을 위해 원래의 용기에 보관한다. 보관 중에는 실내조명에 대한 노출을 최소화하고 직사광선과 자외선 노출을 피한다. 해동된 바이알은 실내조명 조건에서 취급할 수 있다.
2) 냉동보관에서 꺼낸 후 미개봉 백신은 사용 전 2℃ ~ 8℃에서 최대 5일간, 그리고 30℃이하에서 최대 2시간 동안 보관할 수 있다. 한번 해동된 백신을 다시 냉동해서는 안 된다.
3) 밀봉된 바이알 트레이(195개의 바이알)는 냉동보관(-60℃ 미만)에서 꺼내 초저온환경 간 이동 시, 최대 5분 동안 실온(25℃ 미만)에 둘 수 있다. 실온에 노출된 바이알 트레이를 다시 냉동보관한 경우, 다시 꺼내기 전에 최소 2시간 동안 냉동보관을 유지해야 한다.
4) 백신을 해동하거나 사용할 준비가 되었을 경우,
   (1) 개봉한 바이알 트레이 또는 195개 미만의 바이알이 담긴 바이알 트레이는 냉동보관(-60° C 미만)에서 바이알을 꺼내거나 초저온환경 간 이동을 위해 최대 3분 동안 실온(25℃ 미만)에 둘 수 있다.

(2) 바이알 트레이에서 한번 꺼낸 바이알은 해동하여 사용하도록 한다.
(3) 실온에 노출된 바이알 트레이를 다시 냉동보관한 경우, 다시 꺼내기 전에 최소 2시간 동안 냉동보관을 유지해야 한다.
5) 이 약을 0.9% 염화나트륨 주사액으로 희석한 후에 2℃ ~ 25℃에서 보관하고, 희석후 6시간 이내에 사용한다. 미생물학적 관점에서, 제품은 즉시 사용해야 한다.
6) 폐기 : 모든 미사용 약물 또는 폐기물은 관련규정에 따라 폐기해야 한다.

○ 사용상의 주의사항(전문가를 위한 정보)

전문가를 위한 정보

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이 약은 뉴클레오시드 변형 messenger 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) 단백질 을 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

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 56세이상) 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 감염증된 안정된 상태의 환자는 시험에 포함되었다. 시험 2의 자료분석 시점(2020년11월14일)에 제시된 정보는 16세 이상의 참가자에 기반한 것이다.

임상2/3상에서는 약44,000명이 균등하게 무작위배정되어 이 약(백신) 또는 위약을 21일 간격으로 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(2020년11월14일) 기준으로 2차 투여 후 추적관찰기간 중앙값은 약 50일 이었다. 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 66명, 위약군 68명)이었고, 65세 이상은 8,018명(백신군 3,980명, 위약군 4,038명)이었다.

1차 유효성 분석 시 증상이 있는 코로나19에 대해 백신군은총 2,214인-년, 위약군은 총 2,222인-년으로 동안 추적 관찰하였다. 중증 코로나19 위험을 증가시키는 동반기저질환(예: 천식, 체질량 지수(BMI) ≥30 kg/m^2, 만성 호흡기질환, 당뇨병, 고혈압 등)이 1개 이상 있는 참가자를 포함하였을 때 대상자에서 전반적 백신 유효성은 임상적으로 유의한 차이가 없었다.

백신 유효성 정보는 표 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 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 이 약의 예방효과는 위약군과 비교시 94.6%(95% 신뢰구간 89.9% - 97.3%)였다.

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

3) 독성시험 정보

반복투여독성 및 생식발생독성시험자료에서 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 백신 관련 영향은 없었다. 이 약의 태반통과 또는 모유분비에 대한 자료는 없다.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법: 밀봉용기, 냉동(-90℃ ~ -60℃) 보관, 차광보관
사용(유효)기간: 제조일로부터 6개월

1.3 중앙약사심의위원회 자문 결과

□ 중앙약사심의위원회는 한국화이자제약㈜에서 ‘코미나티주’의 품목허가 신청을 위해 제출한 자료를 통해 이 약의 안전성과 유효성 인정 여부를 논의한 결과,

○ **(신청 효능효과로서 16~17세의 적절성)** 당초 계획하였던 16세 이상을 포함한 임상시험 결과에서 확인한 예방효과를 토대로 신청사항과 동일하게 효능효과는 ‘만 16세 이상’이 타당함

다만, 16~17세 청소년에서의 유효성·안전성은 성인의 자료로부터 외삽되었음을 추가 기재하는 것이 필요

○ **(안전성 수용가능 여부)** 임상시험에서 발생한 이상사례와 관련하여, 임상시험에서 안전성 프로파일은 허용할 수 있는 수준임. 다만, 아나필락시스를 포함한 과민반응 기왕력이 있는 사람에 대해서는 투여 후 면밀한 모니터링이 필요함. 또한, 사용상의 주의사항 중 ‘림프절비대’를 이상사례항의 주석으로 추가 기재 필요

○ **(백신 유효성 견해)** 제출한 과학적 근거를 토대로, 전반적인 예방효과는 제출된 자료에서 확인되었으므로, 허가를 위한 예방효과는 충분하다고 판단됨

* 장기면역원성 결과를 포함하여 임상시험 결과 추가 제출 필요

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

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

1.4 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	‘21.1.25.	‘21.1.25.	‘21.1.25.	‘21.1.25.	해당없음
보완요청 일자	‘21.2.18.	‘21.2.18.	‘21.2.18.	‘21.2.19.	해당없음
보완접수 일자	‘21.3.2.	‘21.3.2.	‘21.3.2.	‘21.3.4.	해당없음
최종처리 일자	‘21.3.5.	‘21.3.4.	‘21.3.4.	‘21.3.4.	해당없음

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준및시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정: 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] I. 신약, 2. 생물학적제제, 가. 백신

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																			
	1	2																3						4							5				6		7	8
		가								나								가			나																
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	△	○	△	×	△	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	×	×	○	○	○	×	○	×	○	×	○	○
면제사유	▪ 제4조가목. 단회투여독성시험은 반복투여독성시험에 관한 자료로서 갈음 ▪ 제4조다목, 라목은 WHO 가이드라인(2005) 및 제품 사용범위 등에 따라 제출이 필요하지 아니하여 면제 ▪ 제5조나목, 안전성약리 시험은 WHO 가이드라인(2005)에 따라 면제 ▪ 제5조라목(기타 약리작용에 관한 자료)은 제5조가목, 다목으로 약리작용에 관한 근거로 충분하여 추가적인 약리작용에 관한 자료 불필요 ▪ 제6호나목(가교자료)은 제41조(신속심사 등) 제1항 제3호를 적용하여 시판 후 제출																																			

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

○ 제출자료 목록

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

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 ‘16세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의해 발생하는 COVID-19 의 예방’에 대하여 품목허가 신청하였으며, 21.2.3 국내 특례수입 승인되었음
- 제출된 비임상시험자료는 반복투여독성시험, 생식발생독성시험, 효력시험 및 흡수・분포・대사・배설시험자료 자료임. 요구되는 모든 자료가 제출되었으며, 자료요건 및 시험방법은 심사기준에 적합하였고, 그 결과는 임상시험성적에 관한 자료를 뒷받침하기에 충분함
- 임상시험은 총 2편(1/2상 1편(BNT162-01), 1/2/3상 1편(C4591001)이 제출되었으며, 유효성 및 안전성을 입증하는 자료는 C4591001의 2/3상임
- 핵심임상시험은 12세 이상 건강한 소아 및 성인을 대상으로 수행하였으며 유효성 평가는 16세 이상에 대하여 수행하였음. 1차 유효성 평가변수는 2차 투여후 7일 이전 감염증거가 없는(primary) 또는 없거나 있는(co-primary) 평가가능 유효성 집단에서 7일 이후 증상성 및 바이러스학적 코로나19 감염에 대한 예방효과임
- 최종 1차 유효성 평가결과 예방효과(이하 VE)는 2차 투여후 7일 이전 감염 증거가 없는 평가가능 대상자에서 VE 95%(95% CI 90.0, 97.6), Pr(VE > 30%)일 사후확률 >99.99%, 2차 투여후 7일 이전 감염 증거가 없거나 있는 평가가능 유효성 집단에서 VE 94.6%(95% CI 89.9, 97.3), Pr(VE > 30%)일 사후확률 >99.99%로 사전 정의된 > 98.6%를 만족하여 예방효과를 확인하였음
- 16~17세에서 임상적 사용에 대한 안전성 및 유효성을 뒷받침할 수 있는 자료는 제한적이나, 사전 계획된 바에 따라 16세 이상 대상자에서 예방효과가 확인되었고 16~17세에서 전반적인 안전성 양상은 성인과 유사하였으며 16~17세의 면역반응은 성인과 유사할 것으로 예상되므로 성인의 임상시험 자료로부터 외삽 가능할 것으로 사료됨. 검증자문단 회의 및 중앙약사심의위원회에서도 동일하게 자문되었음. 임상시험결과와 자문 결과 등을 종합할 때 16세 이상에 대하여 허가는 가능할 것으로 사료됨
- 면역원성은 2차 투여후 증가하는 것으로 나타났으며 T 세포반응은 CD4+ 및 CD8+ S-특이적으로 나타났고, Th1에 의한 CD4+ T세포를 통해 IFN-ɣ/IL-2 발현이 주로 나타났음
- 안전성 평가에서 전반적 내약성은 양호하였음. 반응원성은 투여후 7일 동안, 이상사례는 4주 동안 평가되었음. 대부분 이상반응은 경증~중등증으로 7일 이내 증상이 소실되었으며 1회차 투여시 보다 2회차 투여시 이상반응 발현율은 높았으며 고연령군(>55세) 보다 저연령군에서 발현율이 높았음. serostatus에 따른 이상반응 발생 양상에서 유의한 차이는 없었음. 백신군에서 보고된 국소반응은 주사부위 통증(84.1%), 부종(10.5%), 발적(9.5%)이었으며 전신반응은 피로(62.9%), 두통(55.1%), 근육통(38.3%), 오한(31.9%), 관절통(23.6%), 발열(14.2%) 등이었음
- 코로나-19 대유행 상황을 고려하고 현재 제출된 임상시험 결과는 사전 정의 기준 및 WHO 등 유효성 기준을 만족하였으며, 검증자문단 및 중앙약사심의위원회 자문결과를 종합적으로 검토한 결과, 신청 효능효과 및 용법용량은 타당하며, 16~17세에서의 자료는 제한적이나 면역반응에 있어 성인과 유사할 것으로 예상되어 성인의 임상시험 자료로부터 외삽 가능할 것으로 사료됨에 따라 신청 백신의 ‘16세 이상에서의 SARS-CoV-2 바이러스에 의해 발생하는 코로나19의 예방’은 인정 가능할 것으로 사료됨

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 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

- BNT162b2: 지질 나노입자(LNP)로 제형화된 뉴클레오시드 변형 mRNA 백신
- 이 백신은 뉴클레오시드 변형 messanger RNA(mRNA)의 지질 나노입자 제형으로, 비복제 RNA를 숙주세포로 전달하여 SARS-CoV-2 스파이크(Spike, 이하 S) 단백질 항원을 발현시킴. mRNA는 중심 나선 영역내에 두 지점 돌연변이(point mutations)가 있는 막 고정 전장(full-length) 스파이크(S) 단백질을 발현하도록 암호화 함. 두 개 아미노산을 돌연변이시킴으로써 스파이크(S) 단백질은 융합전 형태로 항원성을 유지하게 됨
  이 백신은 중화항체와 스파이크(S) 항원에 대한 세포성 면역반응을 유도하여 코로나19에 대한 보호작용을 나타냄
- Pfizer와 BioNTech는 COVID-19 예방을 목적으로 하는 SARS-CoV-2를 표적화하는 임상시험용 백신을 개발하였고, BioNTech는 2020년 4월 독일에서 FIH 시험(BNT162-01)을 시작하였으며 Pfizer는 직후 미국에서 1/2/3상 시험(C4591001)을 시작한 후 2/3상 부분 시험은 다국가임상시험으로 수행하였음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 코로나19는 SARS-CoV-2 감염에 의한 호흡기 증후군으로 국내에서는 제1급 법정감염병 신종감염병 증후군으로 분류됨. 병원체인 SARS-CoV-2는 Coronaviridae에 속하는 RNA 바이러스임. 주로 비말이나 접촉을 통해 전파되며, 잠복기는 1~14일(평균 4~7일)임. 감염시 발열, 권태감, 기침, 호흡곤란 및 폐렴 등 경증에서 중증까지 다양한 호흡기감염증이 나타나며 그 외 가래, 인후통, 두통, 객혈과 오심, 설사 등도 나타남. 전세계 치명율은 약 3.5%(WHO, '20.3.5일 기준)로 고령, 면역기능이 저하된 환자, 기저질환을 가진 환자가 주로 중증으로 악화되거나 사망을 초래하는 것으로 알려져 있음 (출처: 코로나바이러스감염증-19 홈페이지, http://ncov.mohw.go.kr)
- 현재까지 전세계적으로 허가된 백신으로 주요 국가에 대하여 화이자, 모더나가 미국, 영국에서 긴급사용승인을, 유럽에서 조건부허가를 받았으며, 아스트라제네카 백신이 영국에서 긴급사용승인, 유럽에서 조건부허가를 받았음

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)가 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 ■확인 ■기타(성상, 미생물한도, 순도, 함량)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- ALC-0315, ALC-0159, DSPC, 콜레스테롤, 백당, 염화나트륨, 염화칼륨, 인산수소나트륨이수화물, 인산이수소칼륨, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가・심사 규정 제7조제2호, 제26조, 제29조에 따라 품질 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	-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℃ -20±5℃ -30~-60℃		
가혹	25±2℃/60±5%RH 30±2℃/65±5%RH Thermal cycling 광안정성(ICH Q1B)		
사용 중 안정성시험	투여상황 시뮬레이션		

3.3. 안정성에 대한 심사자 의견

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

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

<table>
<tr><th colspan="2">시험종류</th><th>종 및 계통</th><th>투여 방법</th><th>투여기간</th><th>용량 (mg/kg)</th><th>GLP 준수</th></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">반복투여 독성시험</td><td>랫드
(Wistar)</td><td>근육
(I.M.)</td><td>17일
(총 3회)</td><td>· BNT162b2(V8) 투여용량: 100㎍/200㎕/dose
(1회에 좌우 뒷다리에 각 100㎕씩 투여)

· 동물군 구성(마리)
<table>
<tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">본시험</th><th colspan="2">회복기 시험</th><th colspan="2">면역원성시험 (사이토카인 분석)</th><th rowspan="2">비고</th></tr>
<tr><th>M</th><th>F</th><th>M</th><th>F</th><th>M</th><th>F</th></tr>
<tr><td>대조군</td><td>10</td><td>10</td><td>5</td><td>5</td><td>3</td><td>3</td><td rowspan="2">총 3회 투여</td></tr>
<tr><td>시험군</td><td>10</td><td>10</td><td>5</td><td>5</td><td>3</td><td>3</td></tr>
</table></td><td>Yes</td></tr>
<tr><td>랫드
(Wistar)</td><td>근육
(I.M.)</td><td>17일
(총 3회)</td><td>· BNT162b2(V9) 투여용량: 30㎍/60㎕/dose
· 동물군 구성(마리)
<table>
<tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">본시험</th><th colspan="2">회복기 시험</th><th rowspan="2">비고</th></tr>
<tr><th>M</th><th>F</th><th>M</th><th>F</th></tr>
<tr><td>대조군</td><td>10</td><td>10</td><td>5</td><td>5</td><td rowspan="2">총 3회 투여</td></tr>
<tr><td>시험군</td><td>10</td><td>10</td><td>5</td><td>5</td></tr>
</table></td><td>Yes</td></tr>
<tr><td>생식·발생 독성시험</td><td>배·태자 발생기</td><td>랫드
(Wistar)</td><td>근육
(I.M.)</td><td>6주
(총 4회)</td><td>· BNT162b2(V9) 투여용량: 30㎍/60㎕/dose
· 동물군 구성(마리)</td><td>Yes</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th colspan="2">시험종류</th><th>종 및 계통</th><th>투여 방법</th><th>투여기간</th><th>용량 (mg/kg)</th><th>GLP 준수</th></tr>
<tr><td></td><td>그룹 (caesarean subgroup)</td><td rowspan="2"></td><td rowspan="2"></td><td rowspan="2">(임신 전 21일·14일, 임신 후 9일·20일)</td><td rowspan="2">
<table>
<tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">Sex</th><th rowspan="2">비고</th></tr>
<tr><th>M</th><th>F</th></tr>
<tr><td>대조군</td><td>-</td><td>22</td><td rowspan="2">출산전 부검 (GD21)</td></tr>
<tr><td>시험군</td><td>-</td><td>22</td></tr>
</table>
· BNT162b2(V9) 투여용량: 30㎍/60㎕/dose
· 동물군 구성(마리)
<table>
<tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">Sex</th><th rowspan="2">비고</th></tr>
<tr><th>M</th><th>F</th></tr>
<tr><td>대조군</td><td>-</td><td>22</td><td rowspan="2">이유기 부검 (PND21)</td></tr>
<tr><td>시험군</td><td>-</td><td>22</td></tr>
</table>
</td><td rowspan="2"></td></tr>
<tr><td></td><td>출생 후 수유기 그룹 (littering subgroup)</td></tr>
<tr><td colspan="2">국소독성시험 (국소내성시험)</td><td>랫드 (Wistar)</td><td>근육 (I.M.)</td><td>17일 (총 3회)</td><td colspan="2">반복투여독성시험에 포함하여 수행</td><td>Yes</td></tr>
</table>

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

●미수행

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

4.2.2.1. Wistar 랫드를 이용한 BNT162b2(V9), BNT162b3의 17일 근육 내 반복투여독성시험

Wistar Han 랫드를 대상으로 17일(총 3회 투여) 근육내 반복투여독성시험 실시함. BNT162b2(V9) 및 BNT162b3 총 2개의 시험물질을 이용하여 단일 용량으로 시험하였으며, 품목허가 심사대상은 그 중 BNT162b2(V9)이므로 해당 물질의 결과 중심으로 기술함(BNT162b3의 결과는 BNT162b2(V9) 유사함). BNT162b2(V9)의 투여 용량은 임상예정 용량인 30㎍/60㎕/dose 이며, 투여 기간 및 횟수는 17일 간 총 3회이었음(Days 1, 8, 15)

(결과) BNT162b2(V9) 백신을 Wistar Han 랫드에 주당 1회 총 3회 근육내 투여시 전신적인 독성 반응은 보이지 않았으며 관찰된 대부분의 소견들은 백신 투여에 따른 면역 반응에 따른 것이고 대부분 회복 경향을 보였으며, 간에서 관찰된 간세포의 공포화는 LNP 제형의 백신 투여에 따른 지질 처리 과정으로 보이며, 회복군에서 관찰되지 않았음. BNT162b2(V9) 투여에 따라 SARS-CoV-2 중화항체를 측정한 결과, 본시험 및 회복기간 중에 중화항체가 관찰되었음

4.2.2.2. 세가지 LNP 제형 RNA플랫폼을 Wistar 랫드에 근육 내 투여한 반복투여독성시험

BNT162b2(V8) 및 다른 RNA 백신 3가지를 2개 용량 또는 단일 용량으로 시험하였으며, BNT162b2(V8)의 투여 용량은 100㎍/200㎕/dose 이며, 투여 기간 및 횟수는 17일 간 총 3회(Days 1, 8, 15), 한 회 투여시 양측 뒷다리에 각 100㎕ 씩 투여하였음

(결과) BNT162b2(V8) 백신을 Wistar Han 랫드에 주당 1회 총 3회 근육내 투여시 전신적인 독성 반응은 보이지 않았으며 관찰된 대부분의 소견들은 백신 투여에 따른 면역 반응에 따른 것이고 대부분 회복 경향을 보였으며, 간에서 관찰된 간세포의 공포화는 LNP 투여 따른 지질 처리 과정으로 보이며, 회복군에서 관찰되지 않았음. 또한, BNT162b2(V8) 투여에 따라 SARS-CoV-2 중화항체를 측정한 결과, 본시험 및 회복기간중에 중화항체가 관찰되었음

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- 미수행

새로운 첨가제 ALC-0315과 ALC-0159의 대사체는 사람을 비롯한 동물에서도 발견되며, 1) QSAR 평가에서도 돌연변이성이 없는 것으로 평가되었고, 2) ALC-0315과 ALC-0159 그리고 그 대사체는 세포의 lysosomal compartment에 남아서 세포핵으로 이동되지 않으며 추가적으로 PEG-lipid는 세포에 들어가지 전에 LNP에서 떨어지며, 3) ALC-0315과 ALC-0159와 매우 유사한 구조를 가진 성분인 DLin-MC3-DMA와 PEG-2000-C-DMG를 포함하는 기 허가된 의약품(siRNA drug Patisiran(ONPATTRO®)에서 유전독성시험을 수행하였고 음성으로 판명된 사례가 있음. 이러한 내용은 ICH M7(R1) 가이드라인에 따라 유전독성 위험성이 매우 낮은 것으로 평가할 수 있음

4.2.4. 생식・발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

4.2.4.1. Wistar 랫드를 이용한 BNT162b1, BNT162b2, BNT162b3의 수태능 및 발생독성 조합시험(최기형성 및 출생 후 평가 포함)

BNT162b2(V9)을 비롯한 BNT162b1 및 BNT162b3 총 3개의 시험물질을 임상예정 용량인 30㎍/60㎕/dose으로 6~7주 간 총 4회 투여하였음(교미 전 21일(M-21), 교미 전 14일(M-14), 임신 후 9일(GD9), 임신 후 20일(GD20). 시험물질은 암컷 동물에게만 투여하였으며, 총 44마리에 투여한 후 2개의 그룹으로 나누고(배・태자 발생기 그룹(caesarean subgroup), 출생 후 수유기 그룹(littering subgroup)), 각각 22마리를 출산 직전(임신 후 21일, GD21)과 출산 후 수유기(출산 후 21일, PND21)에 부검을 실시하고, 시험물질 투여에 따른 모체(F0 female)와 태자(fetus) 및 신생자(pup)의 중화 항체를 측정하였음(모체는 투여 전, 투여 중(교미일, M0), 부검일(GD21 또는 PND21)로서 총 3차례 측정하였고, 태자 및 신생자는 부검일(GD21 또는 PND21)에 측정함)

(결과-모체) BNT162b2(V9) 투여에 따른 모체의 사망은 없었으며 성주기, 교미율, 임신율, 자궁무게, 임신유지율, 출산율, 출산 새끼 수 등도 정상수준이었음. 모체의 임상징후로 주사부위가 붓는 현상과 일시적인 체중 감소 및 사료섭취 감소가 있었으나 회복되었음. 다만 착상 전 배자 소실율(9.77%)은 대조군(4.09%)에 비해 증가하였으나 통상적인 정상범위(historical control data range, 5.1%~11.5%) 이내의 수치로 생물학적 의미는 없음. 그 외 모체의 부검 시 육안검사 결과 주사부위에서는 백신 투여에 따른 일반적인 염증/면역 반응 수준의 징후가 나타났음

(결과-태자) BNT162b2(V9) 투여에 따른 태자 검사 결과 외형, 내부장기, 골격계 모두 정상 수준이었음

(결과-신생자) BNT162b2(V9) 투여에 따른 신생자 검사 결과 생존율, 임상증상, 기형, 체중, 신체적・기능적 발생, 부검결과 모두 정상 수준이었음

(결과-중화항체) BNT162b2(V9) 투여에 따른 중화 항체는 모체의 경우 교미일(M0)부터 수유기까지(LD21) 측정되었으며, 태자 및 신생자에서도 모두 측정되었음(GD21 및 PND21)

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- 미수행

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

4.2.6.1 국소내성시험

- Wistar 랫드를 이용한 국소내성시험
  - 국소내성시험은 반복투여독성시험 시 주사부위를 관찰하는 것으로 평가하였음
  - 시험 결과 주사부위에 창백하거나 어두운 또는 단단한 주사 부위가 육안적으로 관찰되었으며, 현

미경적 검사에서 혼합 세포 염증 및 부종이 관찰되었으며, 3주 회복 기간 후에는 주사 부위 부종은 완전히 회복되었고 염증은 부분적으로 회복되었음

- 결론적으로 Wiatar 랫드를 이용한 BNT162b2(V9)의 국소내성시험 결과는 백신 투여 시 나타나는 일반적인 경증 반응으로 여겨지며 3주간의 회복기 이후 회복이 되었거나 회복 경향을 보임

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- BNT162b2(V9) 투여에 따른 반복독성시험은 적절하게 수행되었으며, 전신성 부작용은 관찰되지 않았음. 관찰된 다른 변화들은 백신의 면역 반응 유도 및 투여부위의 염증에 따른 변화들로 백신에서 흔히 예상되는 변화들이고 3주의 회복기간 후에 모두 회복되거나 회복경향을 보임
- 새로운 첨가제에 의한 유전독성시험은 물질에 대한 위해평가를 문헌과 in silico를 기반으로 수행하였고, ICH M7(R1) 가이드라인에 따라 유전독성 위험이 매우 낮아 유전독성시험 미수행은 타당하였음.
- BNT162b2(V9) 투여에 따른 생식발생독성시험은 적절하게 수행되었으며, 독성은 확인되지 않았음. 또한 임신 전·후 BNT162b2(V9) 투여에 따라 SARS-CoV-2 중화항체가 모체를 비롯하여 태자 및 신생자에게서 확인되었기 때문에 항체가 태반 또는 수유를 통해 이행될 가능성이 있음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

시험항목		동물종	투여용량	사용물질
효력시험		Rhesus macaques	30, 100 μg (0, 21 days)	BNT162b2(V9)
		BALB/c mice	0.2, 1, 5 μg (Single)	BNT162b2(V9)
		BALB/c mice	5 μg	BNT162a1, BNT162b1, BNT162b2(V9), BNT162c2
		BALB/c mice	0.2, 1, 5 μg	BNT162b2(V8)
		in vitro (HEK293T)	1 μg/well 2×10^5 cells/well	BNT162b2(V9)
		in vitro (Human PBMC)	0.01 to 3 μg/well 5×10^5 cells/well	BNT162b2(V9)
		in vitro (HEK293T)	1 μg/well 2×10^5 cells/well	BNT162b2(V8), BNT162b2(V9)
ADME	흡수/배설	Wistar Han Rats	1 mg/kg	LNP-modRNA-Luc
	분포	BALB/c mice	2 μg	LNP-modRNA-Luc
		Wistar Han Rats	50 μg	[3H]-CHE-LNP-modRNA-Luc
	대사	*in vitro* (liver microsome)	NA	ALC-0315
		in vitro (liver S9)	NA	ALC-0315
		in vitro (hepatocyte)	NA	ALC-0315
		in vitro (liver microsome)	NA	ALC-0159
		in vitro (liver S9)	NA	ALC-0159
		in vitro (hepatocyte)	NA	ALC-0159
		in vitro & *in vivo* (Wistar Han rat)	*in vivo* 1 mg/kg modRNA	*in vitro* ALC-0315 & ALC-0159 *in vivo* LNP-modRNA-Luc

5.2. 효력시험

• HEK293 세포에서 BNT162b2 발현 평가

BNT162b2 발현산물 단백질이 도입된 HEK293 세포에서 발현됨을 확인하였고, modified mRNA의 여러버전을 평가하여 V9 버전이 가장 높은 비율로 transfection되고, 가장 높은 발현율을 보임을 확임함. 어떤 mRNA-LNP 구조물도 세포 생존율에 영향을 미치지 않았음

• Rhesus Macaques에서 SARS-CoV-2 공격접종에 대한 BNT162b2(V9)의 면역원성 및 유효성 평가

BNT162b2 30㎍ 또는 100㎍을 2회 근육투여(0, 21일)했을 때, 체액성 및 세포성 면역반응을 유도하였음
BNT162b2 접종 후, 바이러스 spike protein에 대한 IgG 결합항체가, 바이러스 중화역가가 증가 하였고, 2회째 접종 후 35일 후에도 높은 수준을 유지하였음. 접종 후 바이러스 spike protein 특이적인 IFN-γ+ T 세포반응을 유도하였음. 세포내 사이토카인 염색 분석에서 IFNγ+, IL-2+ 또는 TNF-α+ 세포(Th1 표지자)가 높은 빈도로 검출되어 Th1 편향적으로 나타남
SARS-CoV-2 바이러스 공격 후 3일째부터 접종군은 BAL fluid, Nasal swab, Oropharyngeal swab에서 viral RNA는 검출한계 미만이었으며, 결합항체가, 바이러스 중화역가가 BNT162b2 접종군에서는 바이러스 공격후 높은 수준으로 유지되나, 대조군은 10일째부터 증가 경향을 보였음. 바이러스 공격 후 대조군 대비 BNT162b2 접종군의 체중, 체온변화, 산소포화도 및 심박수 차이는 없었으며, 폐 방사선 촬영에서 BNT162b2 접종군의 폐병변 감소가 관찰되었으며, 질병 악화 증거도 관찰되지 않았음

• 마우스에서 면역원성 평가

BNT162b2(V9) 단회 접종에 의한 체액성 및 세포성 면역반응 유도를 평가하였음. 접종 후 S1, RBD 항원 특이적인 결합항체가 증가 및 IgG 결합력(S1, RBD 항원에 대해 각각 KD=12nM, 0.993 nM) 확인함. 접종 후 바이러스 중화역가 증가가 28일째까지 관찰되었으며, CD4+ 및 CD8+ T cell에서 spike protein에 특이적인IFN-γ, TNF-α, IL-2 분비 유도하였음

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

• 미수행

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2)

BNT162b2로 수행된 흡수시험은 없으며, 백신의 지질나노입자 중 ALC-0315와 ALC-0159에 대한 약동학을 평가하기 위한 시험이 수행되었음. Wistar Han Rats에서 modRNA-Luc-LNP(Luciferase 유전자를 암호화하는 modRNA를 코미나티주의 LNP와 동일한 것으로 패키징한 물질)을 단회 정맥 투여한 후, LC-MS/MS 방법으로 ALC-0159, ALC-0315 함량 분석하였음
혈장 내 ALC-0315 및 ALC-0159 농도는 급격하게 감소하며(initial t1/2 = 1.62, 1.72 h), 결국 혈장 내에서 제거되었음(terminal elimination t1/2 = 139, 72.7 h). 간으로 분포하는 예상되는 용량비율은 ALC-0315가 ~60%, ALC-0159가 ~20%이었고, 대변으로 배설되는 용량 비율은 ALC-0315는 ~1%, ALC-0159는 ~50%이며, 소변으로 배설된 비율은 정량한계 미만이었음

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3)

• LNP8-modRNA-Luc를 Balb/C 마우스에 단회 근육투여한 후, bioluminescence를 측정하였음. 시험물질 투여 후 첫 시점에서 주사부위에 가장 많이 검출되었으며, 점차적으로 감소하여 9일째 기저수준으로

나타났음. 간에서의 luciferase 발현은 투여 후 6시간째 관찰되었으며, 24시간째 대부분 감소되어 48시간째 소실되었음. luciferase 특이적인 항체는 검출되지 않았으며, 투여 9일 째 강한 항원(luciferase) 특이적 IFN-γ T세포 반응이 관찰되었음

- Wistar Han Rats에서 ALC-0315 및 ALC-0159를 포함하는 [^{3}H]-Labelled LNP-mRNA를 근육 내 단회 투여한 후 48시간까지 방사능을 정량하였음. LNP는 투여부위에서 지속적으로 관찰되었고, 그 외 장기는 주로 간, 부신, 비장 및 난소에 분포(회수율(주사 용량 %)은 간(최대 18%), 비장(≤1.0%), 부신(≤0.11%) 및 난소(≤0.095%))하였으며 투여 8~48시간 후 최대 농도가 관찰됨

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4)

ALC-0159와 ALC-0315는 마우스, 랫드, 원숭이, 사람의 시료를 사용한 in vitro 및 in vivo 시험에서 느리게 대사되며, ALC-0159는 amide hydrolysis, ALC-0315는 ester hydrolysis에 의해 대사되는 것으로 판단됨. ALC-0159는 in vitro 분석결과 마우스 및 사람의 간세포에서 대사 산물이 검출되었으나 in vivo에서는 미검출되었고(모체도 미검출), ALC-0315의 경우 in vitro 및 in vivo에서 대사 산물이 검출되었으나 모체의 잔존량은 대사 산물에 비해 높은 수준으로 유지됨

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5)

랫드 흡수시험에서 modRNA-Luc-LNP IV 투여 후 검출 가능한 ALC-0315 및 ALC-0159의 소변 내 배설은 없었음. 미변화체로써 대변 내 배설된 백분율은 ALC-0315의 경우 ~1%, ALC-0159의 경우 ~50%이고, ALC-0315의 대사체는 랫드의 소변 내에서 미검출됨

BNT162b2 내 RNA가 암호화하는 단백질은 다른 내인성 단백질처럼 단백분해될 것으로 예상됨. RNA는 세포 RNase에 의해 분해되며 핵산 대사의 영향을 받음. 뉴클레오티드 대사는 세포 내에서 지속적으로 이루어지며, 뉴클레오시드는 대사 산물로 분해되어 배설되거나 뉴클레오티드 합성에 재활용됨. 따라서, RNA 또는 단백질 배설시험은 수행되지 않았음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 효력시험 관련, Rhesus macaques에 BNT162b2 접종 후 중화항체 결합가 및 바이러스 중화역가가 증가하였으며, 두 번째 접종 후 크게 증가하였음. BNT162b2 접종 후 바이러스 spike peptide 특이적인 Th1 T세포 활성 및 IFN-γ, IL-2, TNF-α 사이토카인이 높은 수준으로 발현되었음. SARS-CoV-2 공격 후, 대조군에 비해 BNT162b2 접종군에서 viral RNA load 감소, 폐병변의 감소를 보였음
- 흡수・분포・대사・배설시험 관련, 주성분(mRNA)에 대한 발현산물(luciferase)의 분포를 간접적으로 확인하였고, mRNA는 분해효소에 노출되어 타 장기로 단독으로 분포할 가능성이 희박하므로, 주성분 mRNA의 분포는 [3H]-Labelled 지질 나노입자에 의해 예측될 수 있었음. 투여부위 및 간에 가장 많이 분포하며, 그 외 부신, 비장 및 난소에 분포하였고, 투여부위에서는 발현산물이 9일째까지 소실경향성을 보였음

  첨가제로 사용된 ALC-0315 및 ALC-0159는 투여이후 혈장에서 빠르게 제거되며, 간에 대부분 존재하고, 미변화체로써 대변 내 배설된 백분율은 ALC-0315의 경우 ~1%, ALC-0159의 경우 ~50%, 소변에서는 불검출되었음. ALC-0159와 ALC-0315는 마우스, 랫드, 원숭이, 사람의 시료를 사용한 in vitro 및 in vivo 시험에서 느리게 대사되며, ALC-0159는 amide hydrolysis, ALC-0315는 ester hydrolysis에 의해 대사되는 것으로 판단됨

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

• 자료제출 증명서 제출(유럽연합)

6.2. 임상시험자료집 개요

• 임상시험성적자료 : 총 2건, 1상 1건, 1/2/3상 1건
• 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 C4591001임

6.3. 생물약제학시험

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

6.4. 임상약리시험

단계	대상환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과
1. [BNT162-01] 건강한 성인과 면역력이 저하된 성인 대상 다른 투여요법에서의 COVID-19에 대한 4가지 SARS-CoV-2 RNA 예방 백신의 안전성과 면역원성 평가를 위한 1/2상, 다기관, 2파트, 용량증가요법연구(독일, 진행 중)				
1상	건강 성인 (18~55세) 고령자 (56~85세)	<18~55세> -BNT162b1:1~ 60ug -BNT162b2:1~30ug <56~85세> -BNT162b1 또는 BNT162b2: 10~30ug 21일 간격 im 2회 투여	안전성, 면역원성 등	1.면역원성 -체액성 면역반응 평가: 결합항체 및 중화항체 -세포성 면역반응 평가: T 세포 반응 평가 2.안전성 -반응원성 및 이상사례

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

• 건강 성인(18~55세, 56~85세) 대상 백신후보물질에 대한 면역원성 및 안전성 평가
- 시험목적: BNT162b1(RBD 암호화) 및 BNT162b1(P2 mutant S 암호화)의 면역원성 및 안전성 평가
- 중화항체
: BNT162b1은 1차 투여후 21일에 용량 의존적 항체 반응을 보였으며, 2차 투여후 7일에 용량 의존적 추가 반응을 보였음. 2차 투여후 21일에 중화항체는 감소하였으며 이는 완치자 혈장의 0.7~3.6배 수준이었음
: BNT162b2의 중화항체가는 3ug 이상 용량에서 2차 투여후 7일까지 증가하였으며, 30ug 용량군 젊은 성인과 20ug 용량군 고령자에서 유사하였음. 30ug 용량군에서 2차 투여후 21일에 저연령군에서의 중화항체가는 감소한 후 2차 투여후 63일까지 유지되었고 완치자 혈장 대비 1.3~1.9배에 해당하였음
: BNT162b1 및 BNT162b2 모두 30ug 이상 용량군에서 2차 투여후 7일 또는 21일 시험에 100% 혈청전환되었음
- 결합항체
: BNT162b1는 1차 투여후 21일에 용량의존적으로 S 및 RBD 결합항체반응 보였으며 2차 투여후 추가로 증가하였음
: BNT162b2는 1차 투여후 21일에 S 및 RBD 결합항체반응을 보였으며 1, 10ug에서만 용량 의존적 반응을 보였음. 2차 투여후 추가로 증가하였음
: BNT162b1 및 BNT162b2 모두 20ug 이상의 용량군에서 2차 투여후 7일 또는 21일 시험에 100% 혈청전환되었음
- T 세포 반응
: 저연령군과 고연령군 모두 BNT162b1 및 BNT162b2 2회 투여 시 각각 95.5% 및 96.6%에서 강한

SARS-CoV-2 RBD-특이 CD4+ 및 CD8+ T 세포 반응 유도되었음

- 안전성

(반응원성)

: BNT162b1의 국소반응은 대부분 경증~중등증이었으며 3등급은 18%였음. 가장 흔한 중증 국소반응은 압통, 통증이었음. 전신반응은 대부분 경증~중등증이었으며 가장 흔한 중증 전신반응은 피로, 두통, 근육통, 권태, 오한이었음. 50ug 용량군에서 2차 투여후 나타난 반응원성 문제로 60ug 용량군에서 2차 투여는 투여하지 않도록 SRC에서 권고함

: BNT162b2의 국소반응은 대부분 경증이었으며 중증 없었음. 가장 흔한 중등증 국소반응은 압통, 통증이었음. 전신반응은 대부분 경증~중등증이었으며 가장 흔한 중증 전신반응은 피로, 두통, 권태, 근육통이었음

(이상사례) 가장 흔한 AE는 주사부위반응, 인플루엔자 유사 증상, 주사부위출혈, 두통 등이었음. 1차, 2차 투여후 3등급 이상 AE, SAE는 없었음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	대상환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과
1. [C4591001] 건강한 사람에서 COVID-19에 대한 SARS-COV-2 RNA 백신후보물질의 안전성, 내약성, 면역원성 및 유효성 평가를 위한 1/2/3상, 위약대조, 무작위배정, 관찰자눈가림, 용량결정시험				
1/2/3상	<1상> 건강 성인(18~55세, 65~85세) <2/3상> 건강 성인(18~55세, 56~85세) 소아(12세 이상)	<1상> -BNT162b1(10, 20, 30ug, 100ug (100ug은 1차만 투여)) 또는 위약 21일 간격 2회 투여 -BNT162b2(10, 20, 30ug) 또는 위약 21일 간격 2회 투여 <2/3상> -BNT162b2 30ug 또는 위약 21일 간격 2회 투여	<1상>안전성, 면역원성 <2/3상>예방효과	<1상> 1.면역원성 -BNT162b1 및 BNT162b2 모두 2차 투여후 중화항체가 증가 -젊은 성인의 경우 20, 30ug 용량군에서 2차 투여 7일에 NT50은 BNT162b1 보다 BNT162b2에서 더 높았고 10ug에서는 유사하였음. -2차 투여 7일에 BNT162b1 및 BNT162b2 모두 30ug 용량에서 중화항체 혈청전환율은 저연령군에서 100%였음 2.안전성 -국소 및 전신 반응원성은 대부분 경증~중등증이었으며 1차 투여보다 2차 투여후 더 높았음. 고연령군에서는 저연령군 보다 경증이고 빈도 적었음 -BNT162b2 30ug군에서 저연령군 1명이 SAE(신경염, 백신 관련성 없음) 보고 -임상 실험실 평가에서 모든 연령, 용량군에서 1차 투여후 일시적 림프구감소가 있었으나 수일 내 회복되었음 -2/3상 용량으로 BNT162b2 30ug 선택 <2/3상> 1.분석시점: 최종 분석 164건 감염사례 발생시 분석 2.예방효과(VE) -(2차 투여후 7일 이전 감염의 증거가 없는 참여자) 95.0%(95%CI 90.3, 97.6). 백신군 8/18,198명 vs. 대조군 162/18,325명 코로나19 감염 -(2차 투여후 7일 이전 감염의 증거가 없거나 있는 참여자) 94.6%(95%CI 89.9, 97.3). 백신군 9/19,965명 vs. 대조군 169/20,172명 코로나19 감염 3.안전성 -(2상) 국소 및 전신 반응원성은 대부분 경증~중등도였으며, 2차

				투여후 1차 투여에 비하여 증가하였고 가장 흔한 국소반응은 주사부위통증이었으며, 가장 흔한 전신반응은 피로, 두통, 근육통, 오한, 설사, 관절통 등이었음 -(3상) 반응원성은 대부분 경증~중등도였으며 4등급 이상은 없었음. 가장 흔한 국소반응은 주사부위통증이었으며, 가장 흔한 전신반응은 피로, 두통, 근육통, 오한, 관절통 등이었음

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 임상시험은 C4591001 1편이 수행되었음
- (C4591001) 건강한 사람에서 COVID-19에 대한 SARS-CoV-2 RNA 백신후보물질의 안전성, 내약성, 면역원성 및 유효성 평가를 위한 1/2/3상, 위약대조, 무작위배정, 관찰자눈가림, 용량결정시험

- 시험설계

: 무작위배정, 위약대조, 관찰자눈가림(백신 보관, 준비, 투여자 맹검해제, 이외 연구자, 대상자 등 맹검), 2년 f/u

: (1상) 백신후보물질 및 용량 결정, 군당 15명씩 총 13개 군으로 195명

: (2/3상) 확장 코호트 및 유효성 평가

: 독립평가위원회에서 평가후 용량 증가 또는 시험 지속 중단 결정

: 외부 자료모니터링위원회는 시험 동안 cumulative unblinded data 검토

1. 1상

1) 시험개요

- 백신후보물질 및 용량 결정, 군당 15명씩 총 13개 군으로 195명 등록
- 투여방법

: BNT162b1(RBD 암호화) 10, 20, 30, 100ug 21일 간격 2회 투여

: BNT162b2(P2 mutant S 암호화) 10, 20, 30ug 21일 간격 2회 투여

2) 시험목적 및 평가변수

- (1차 목적/평가변수) 1 또는 2차 투여후 안전성, 내약성 확인/각 차수 투여후 7일까지 국소, 전신반응, 1차 투여~마지막 투여후 1개월까지 AE, 1차 투여~마지막 투여후 6개월까지 SAE 조사
- (2차 목적/평가변수) 1 또는 2차 투여후 면역원성 평가/1차 투여후 7, 21일, 2차 투여후 7, 14일, 1, 6, 12, 24개월째 결합항체, 중화항체 평가

3) 대상 환자

- (주요 선정기준)

: 건강 18~55세, 65~85세

: 안정적 기저질환 참여 가능(등록 6주전 동안 기저질환 악화로 치료, 입원을 요하지 않는 경우)

: 안정적 HIV, HCV, HBV 감염자

4) 대상자 분포(BNT162b2)

- 18~55세, 65~85세 두 연령군에서 모든 대상자가 21일 간격으로 2차 투여받음
- 두 연령군 모두 10, 20, 30ug 각 12명씩, 위약 9명

5) 면역원성 평가결과(20.8.24 cutoff)

① 평가방법

- 중화항체: Live virus NT_{50}, NT_{90}
- 결합항체: S1, RBD

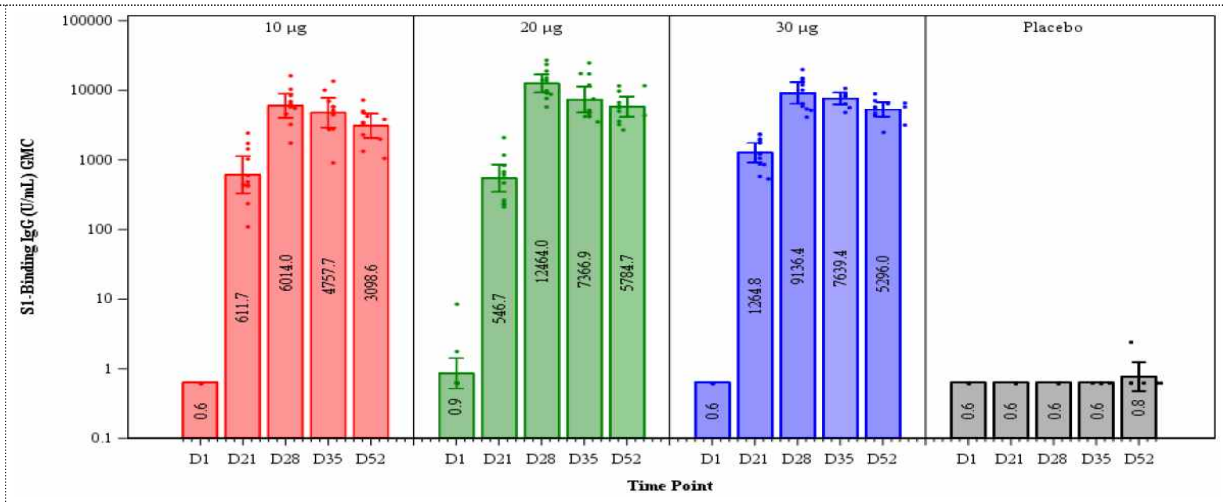
② 항체가 결과

- 결합항체가

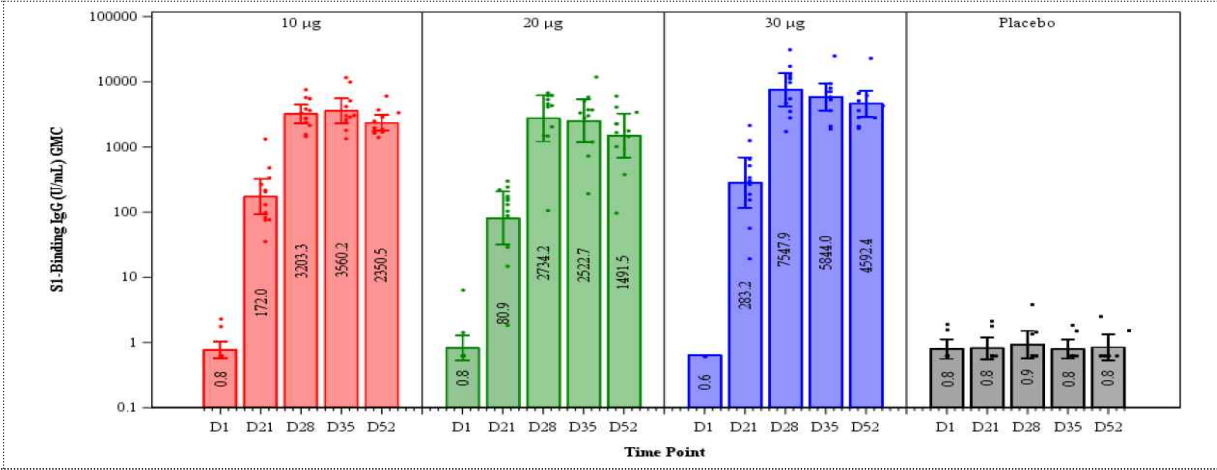
: S1 및 RBD 항원에 대한 결합항체가는 1차 접종 후 21일에서 증가하였음. 2차 접종 후 1개월 시점(52일)에서도 높은 결합항체가가 유지되었음

<결합항체가(S1) - GMC, C49591001 - Phase I>

18~55세

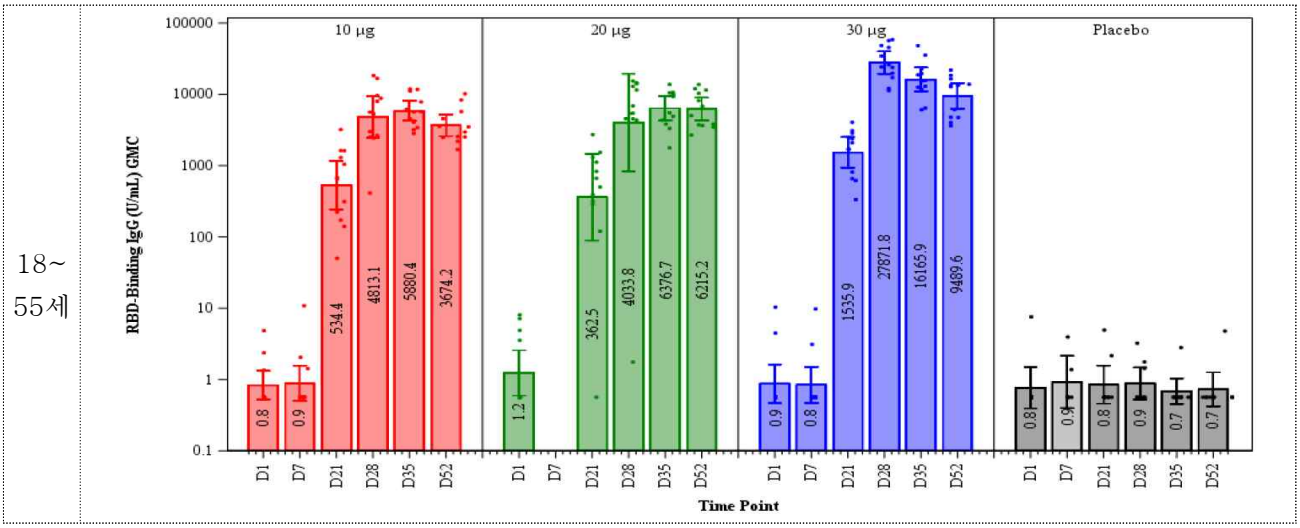


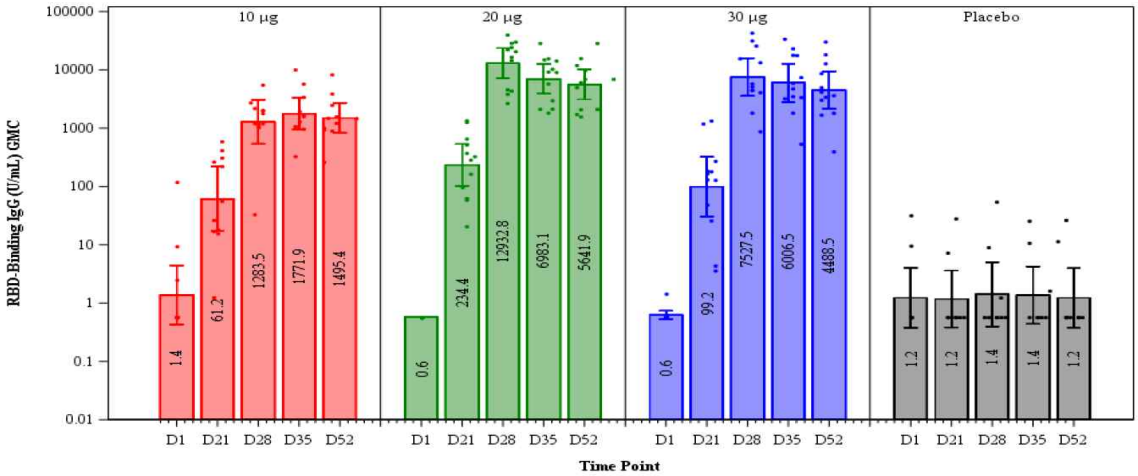
65~85세



<결합항체가(RBD) - GMC, C49591001 - Phase I>

18~55세

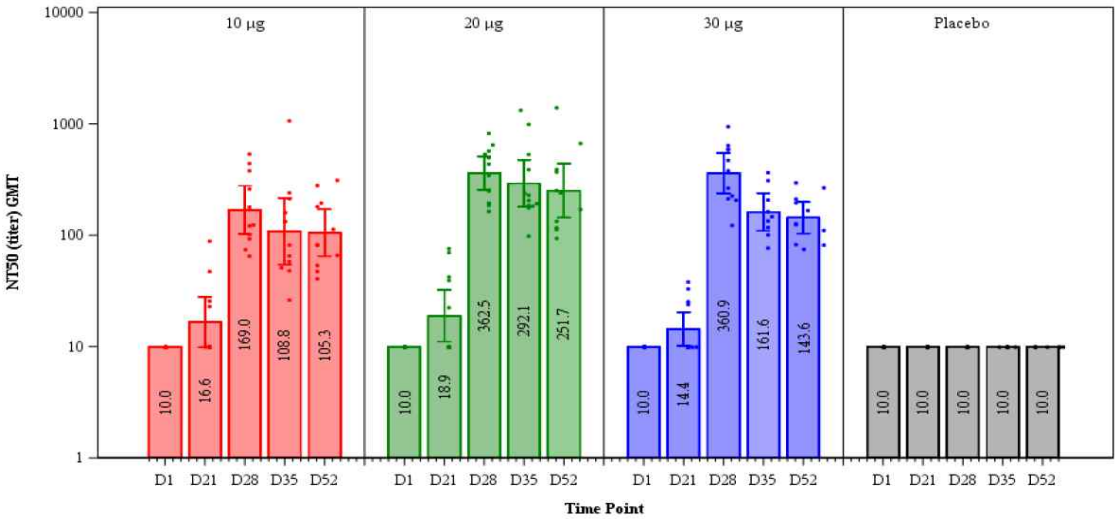
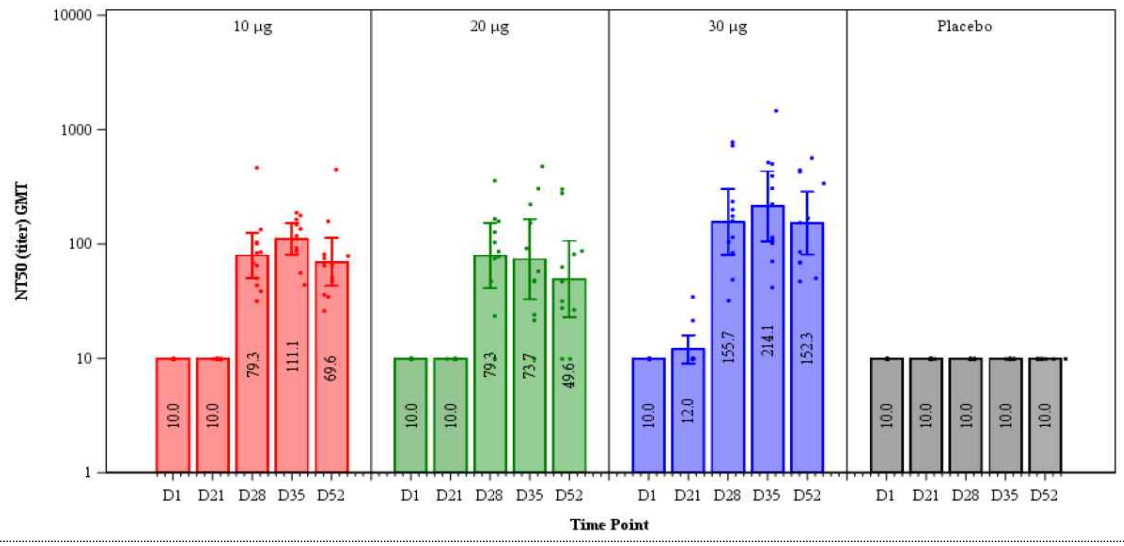


65~85세	

- 중화항체가

: GMT는 2차 투여 후 7일 뒤에 증가했음. 고연령군의 GMT는 대부분의 분석시점에서 저연령군의 GMT 보다 다소 낮은 경향을 보였음

<중화항체가(NT_{50}) - GMT, C49591001 - Phase I>

18~55세	
65~85세	

6) 안전성 결과(cutoff 20.11.14)

- (노출기간) 2차 투여후 4개월 f/u
- (인구학적 특성)
  : 연령 중앙값 37세(범위 19~54세), 여성 57.8%(26/45명), 백인 86.7%(39/45명)
  : 연령 중앙값 68세(범위 65~81세), 여성 62.2%(28/45명), 백인 100%(45/45명)
- (평가방법) e-diary를 통해 1, 2차 각 투여후 반응원성(국소, 전신) 7일 동안 수집. 해열제/진통제 복용 여부 기록
- (반응원성 정의)
  : 국소 – 발적, 부종, 주사부위통증
  : 전신 – 열, 피로, 두통, 오한, 구토, 설사, 새로 또는 악화된 근육통, 새로 또는 악화된 관절통
- (반응원성 평가결과) 전반적으로 2차 투여시 1차 투여시 보다 발생빈도는 높았으며 젊은 성인에서 고령자 보다 발생 빈도 높았음. 가장 흔한 국소 solicited AE는 주사부위통증임. 가장 흔한 전신 solicited AE는 피로, 두통, 오한, 근육통이었음

2. 2/3상

1) 시험개요

- 무작위배정, 위약대조, 관찰자눈가림
- (배정) 백신군 vs. 위약군 1:1 무작위배정
- (투여방법) BNT162b2(이하 백신) 30㎍ 또는 위약(0.9% saline) 21일 간격 2회 투여
- 첫 360명에 대하여 2차 투여후 1개월에서의 면역원성 평가(cutoff 20.10.12)
- 2차 투여후 추적기간 중앙값 2개월인 37,706명에 대하여 primary 안전성 분석(cutoff 20.11.14)
  * 2차 투여후 최소 2개월 f/u인 19,067명에 대한 subset 분석
- 37,706명을 포함하여 최소 1회 이상 투여받은 총 43,448명에 대하여 안전성 분석(cutoff 20.11.14)

2) 시험목적 및 주요 평가변수

- (1차 유효성 평가변수, 2/3상) 예방효과 – 2차 투여후 7일 이전 감염증거가 없는 대상자에서 2차 투여후 7일 이후 증상이 있는 바이러스학적 감염
  : 증상 – 열, 새로운 또는 증가된 기침, 새로운 또는 증가된 호흡가쁨, 오한, 새로운 또는 증가된 근육통, 미각 또는 후각의 소실, 인후통, 설사, 구토
  : 바이러스 검사 - 중앙랩에서 PCR 또는 개별기관(local)에서 NAAT 양성(중앙랩 검사가 불가능한 경우 local NAAT 검사)
  * NAAT는 Cepheid Xpert Xpress SARS-CoV-2, Roche cobas SARS-CoV-2 real-time RT-PCR test (EUA200009/A001), Abbott Molecular/RealTime SARS-CoV-2 assay (EUA200023/A001)) 중 하나
- (co-1차 유효성 평가변수, 2/3상) 2차 투여후 7일 이전 감염증거가 없거나 있는 대상자에서 2차 투여후 7일 이후 증상이 있는 바이러스학적 감염
- (2차 유효성 평가변수, 2/3상)
  : 2차 투여후 14일 이전 감염 증거가 없는 대상자에서 2차 투여후 14일 이후 증상이 있는 바이러스학적 감염
  : 2차 투여후 14일 이전 감염 증거가 없거나 있는 대상자에서 2차 투여후 14일 이후 증상이 있는 바이러스학적 감염
  : 2회 투여후 7일/14일 이전 감염 증거가 없는/없거나 있는 대상자에서 2차 투여후 7일/14일 이후 CDC 정의에 따른 감염
  * CDC: 피로, 두통, 비충혈, 콧물, 오심 추가
- (안전성 평가변수)
  : 2상 - 무작위배정된 첫 360명에서의 안전성 프로파일(국소/전신 solicited AE, AE, SAE)
  : 2/3상 – 무작위배정된 모든 대상자, 12~15세(3상에 한함)에서 안전성 프로파일(국소/전신 solicited AE, AE, SAE)

3) 통계분석계획

- 4번 중간분석(32, 62, 92, 120건 코로나19 감염 발생시점) 계획하였으나 9개정에서 32건 발생시점의 중간분석 삭제. 중간분석 시점에서는 1차 평가변수만 평가
- 최종 분석: 164건의 코로나19 감염 발생시 최종 분석
- 가설: VE 60% 이상, 90% 검정력, Pr(VE>30%) 사후확률 >98.6%
- beta-binomial model(Beta (0.700102, 1)) 사용

4) 대상 환자

- (주요 선정기준)
  : 12세 이상(EU에서는 18세 이상만)
  : 안정적 기저질환 참여 가능(등록 6주전 동안 기저질환 악화로 치료, 입원을 요하지 않는 경우)
  : 안정적 HIV, HCV, HBV 감염자

5) 유효성 평가방법

① 1차 유효성 평가변수

- (1차 유효성 평가변수, 2/3상) 2회 투여후 7일 이전 감염 증거가 없는 유효성 분석군에서 코로나19 illness에 따른 예방효과(100X(1-상대적 위험비(RR)) [1000인년당 감염건수]
- (co-1차 유효성 평가변수, 2/3상) 2회 투여후 7일 이전 감염 증거가 없거나 있는 유효성 분석군에서 COVID-19 illness에 따른 예방효과(100X(1-상대적 위험비(RR)) [1000인년당 감염건수]

: 증상 - 열, 새로운 또는 증가된 기침, 새로운 또는 증가된 호흡가쁨, 오한, 새로운 또는 증가된 근육통, 미각 또는 후각의 소실, 목아픔, 설사, 구토

: 바이러스 검사 - 중앙랩에서 PCR 또는 개별기관(local)에서 NAAT 양성(중앙랩 검사가 불가능한 경우 local NAAT 검사)

* NAAT는 Cepheid Xpert Xpress SARS-CoV-2, Roche cobas SARS-CoV-2 real-time RT-PCR test (EUA200009/A001), Abbott Molecular/RealTime SARS-CoV-2 assay (EUA200023/A001)) 중 하나

- (통계방법) 가설 - VE 60% 이상, 90% 검정력, Pr(VE>30%) 사후확률 >98.6%
- (층화분석) 연령(12-15세, 16-55세, > 55세)
- (기타) 1차 투여후 모든 코로나19 감염(모든 이용가능 집단)

② 2차 유효성 평가변수

- 2차 투여후 14일 이후 코로나19에 대한 예방효과(2차 투여후 14일 이전 감염 증거가 없는/없거나 있는 유효성 분석군 대상)
- 중증 코로나19 감염(2차 투여후 7일 또는 14일 이전 감염 증거가 없는/없거나 있는 유효성 분석군 대상, 1차 투여후)

* 중증 다음 중 하나 해당

: (RR ≥30 breaths/min, HR ≥125 beats/min, SpO2 ≤93%(on room air at sea level), 또는 PaO2/FiO2 <300 mm Hg)
: 호흡부전(고유량 산소, 비침습적 환기, 기계적 환기, ECMO)
: 쇽(SBP <90 mm Hg, DBP <60 mm Hg, 또는 vasopressors 필요)
: 급성 신장, 간, 또는 신경계 장애
: ICU, 사망

- CDC 정의에 따른 증상에 기반한 코로나19에 대한 예방효과(2차 투여후 7일 또는 14일 이전 감염 증거가 없는/없거나 있는 유효성 분석군 대상)

6) 안전성 분석

- (반응원성) 1상의 모든 대상자 및 2/3상에 무작위배정된 최소 첫 6000명 대상 백신 투여 7일 동안 국소 및 전신 반응원성, 해열제/진통제 사용에 대한 e-diary 조사

- (AE) 반응원성 이외의 AE 평가

7) 면역원성(2상만 평가)

- SARS-CoV-2 S, RBD 결합항체
- Live virus 중화항체(MN assay)
- SARS-CoV-2 S protein, RBD 및 중화항체 혈청전환률(기저치 대비 4배 이상 증가)

8) 대상자 투여횟수

- (cutoff 11.14) 무작위배정 중 2회 투여후 f/u 중앙값 2개월인 대상자에서 백신군 99.8%(18,858/18,904명), 대조군 99.8%(18,849/18,892명)이 1회 이상 투여받았으며 이 중 2회 투여받은 대상자는 백신군 98.1%(18,554/18,904명), 대조군 98.1%(18,533/ 18,892명)이었음
- 대부분의 대상자는 1~2차 투여간격 19~23일 기간 내 투여받았음. 백신군 93.1%, 대조군 92.9%

9) 유효성평가결과

① 분석시점: 코로나19 감염 94건(중간분석, 20.11.9), 170건(최종분석, 20.11.14)

② 유효성 분석군 특징

- 2차 투여후 7일 이전 감염 이력이 없는/없거나 있는 유효성 집단 인구학적 특성

: 인구학적 및 베이스라인 특성은 두 군에서 유사하였음. 2차 투여후 14일 이후 유효성 평가 대상자에 대한 인구학적 특성도 유사하였음

: 연령 중앙값 52세/51세(범위 12, 91세)

· (≥65세) 21.9%(8,018/36,621명)/21.4%(8,613/40,277명))

· (16~17세) 0.37%(134/36,621명)/ 0.42%(153/36,621명))

: 남성 각 50.6%, 여성 49.4%

: 백인 83%/81.9%, 아시아인 4.4%/4.4% 포함

: 미국 77.1%/76.4%, 아르헨티나 13.9%/13.4%, 브라질 6.7%/7.1%, 남아프리카공화국 1.5%/1.9%, 이외 독일, 터키

: 기저질환(찰슨동반질환지수 목록)이 있는 경우 20.8%였으며, 악성신생물 3.8%, 만성폐질환 7.9%, 당뇨 8.5% 등이었음. 저연령군(16~55세)에서는 기저질환이 있는 경우 13.2%였으며, >55세에서는 31.2%(악성신생물 7.4%, 만성 폐질환 8.8%, 당뇨 14.5% 등)이었음. 16~17세에서 기저질환이 있는 경우는 12.7%였음(만성폐질환 11.9%, 당뇨 0.7% 등)

② 1차 유효성 평가 결과(최종 분석, 자료마감일 20.11.14)

- 코로나19 감염사례 수

· (2차 투여후 7일 이전 감염 증거가 없는 평가가능 대상자) 총 170건 감염 발생(백신군 8건, 대조군 162건)

· (2차 투여후 7일 이전 감염 증거가 없거나 있는 평가가능 대상자) 총 173건 감염 발생(백신군 8건, 대조군 165건)

- 예방효과

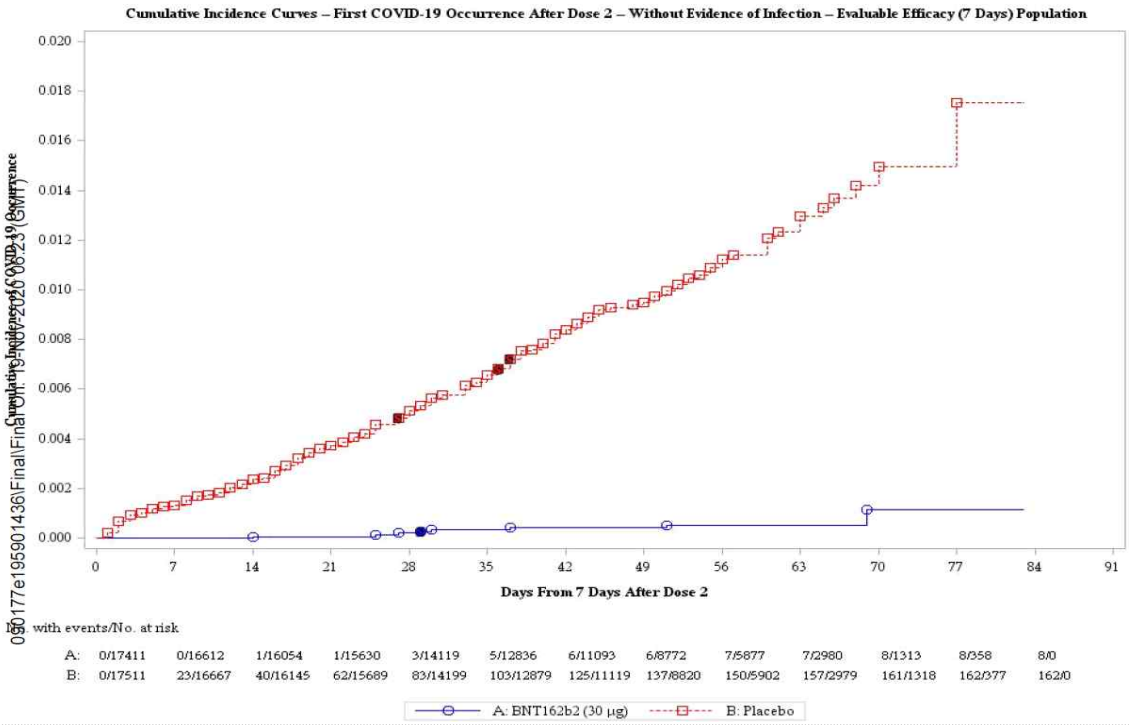
i) 2차 투여후 7일 이전 감염 증거가 없는 평가가능 대상자에서 예방효과 및 하위분석에 따른 예방효과 결과

2차 투여후 7일 이후 코로나19 감염	BNT162b2 (N[a]=18,198)		Placebo (N[a]=18,325)		VE (%)	(95% CI[e]) (Pr(VE>30%)
	n1[b]	Surveillance Time[c](n2[d])	n1[b]	Surveillance Time[c](n2[d])		
전체	8	2.214 (17,411)	162	2.222 (17,511)	95.0	(90.0, 97.6) (>0.9999)
* 2차 투여 전체 이용가능 집단	8	2.266 (17852) (N=18650)	165	2.244 (17746) (N=18570)	95.2	(90.6, 97.7)
연령						
16 ~ 55	5	1.234 (9897)	114	1.239 (9955)	95.6	(89.4, 98.6)
>55	3	0.980 (7500)	48	0.983 (7543)	93.7	(80.6, 98.8)
≥65	1	0.508 (3848)	19	0.511 (3880)	94.7	(66.7, 99.9)
12 ~ 15	0	0.000 (14)	0	0.000 (13)	NE	(NE, NE)

16 ~ 17	0	0.002 (52)	0	0.003 (55)	NE	(NE, NE)
18 ~ 64	7	1.703 (13497)	143	1.708 (13563)	95.1	(89.6, 98.1)
≥65	1	0.508 (3848)	19	0.511 (3880)	94.7	(66.7, 99.9)
65 ~ 74	1	0.406 (3074)	14	0.406 (3095)	92.9	(53.1, 99.8)
≥75	0	0.102 (774)	5	0.106 (785)	100.0	(-13.1, 100.0)
성별						
남성	3	1.124 (8875)	81	1.108 (8762)	96.4	(88.9, 99.3)
여성	5	1.090 (8536)	81	1.114 (8749)	93.7	(84.7, 98.0)
인종						
백인	7	1.889 (14504)	146	1.903 (14670)	95.2	(89.8, 98.1)
흑인 또는 아프리카계 아메리카	0	0.165 (1502)	7	0.164 (1486)	100.0	(31.2, 100.0)
아시아	1	0.092 (764)	4	0.093 (769)	74.6	(-156.6, 99.5)
기타[f]	1	0.160 (1405)	9	0.155 (1355)	89.3	(22.6, 99.8)
민족						
히스패닉/라티노	3	0.605 (4764)	53	0.600 (4746)	94.4	(82.7, 98.9)
Non-히스패닉/non-라티노	5	1.596 (12548)	109	1.608 (12661)	95.4	(88.9, 98.5)
국가						
아르헨티나	1	0.351 (2545)	35	0.346 (2521)	97.2	(83.3, 99.9)
브라질	1	0.119 (1129)	8	0.117 (1121)	87.7	(8.1, 99.7)
미국	6	1.732 (13359)	119	1.747 (13506)	94.9	(88.6, 98.2)

a. N=number of subjects in the specified group.
b. n1=Number of subjects meeting the endpoint definition.
c. Total surveillance time in 1000 person-years for the given endpoint across all subjects with in each group at risk for the endpoint. Time period for COVID-19 case accrualis from 7 days after Dose2 to the end of the surveillance period.
d. n2=Number of subjects at risk for the endpoint.
e. Confidence interval(CI) for VE is derived based on the Clopperand Pearson method adjusted for surveillance time.
f. American Indian or Alaska native, Asian, Native Hawaiian or other Pacific Islander, multiracial, and not reported race categories.

<2차 투여후 7일 이전 감염 증거가 없는 평가가능 대상자에서 코로나19 감염 최초 발생까지 시간에 대한 누적 발생률>



<기저질환에 따른 하위분석 결과>

2차 투여후 7일 이전 감염증거가 없는 코로나19 감염	BNT162b2(30 μg) (N[a]=18,198)		Placebo (N[a]=18,325)		VE (%)	(95% CI[e])
	n1[b]	Surveillance Time[c](n2[d])	n1[b]	Surveillance Time[c](n2[d])		
전체	8	2.214 (17,411)	162	2.222 (17,511)	95.0	(90.0, 97.9)
위험요인(Charlson Comorbidities)[f]						
Yes	4	1.025 (8030)	86	1.025 (8029)	95.3	(87.7, 98.8)
No	4	1.189 (9381)	76	1.197 (9482)	94.7	(85.9, 98.6)
연령 및 위험요인[f]						
16~64 및 위험요인 무	4	0.962 (7671)	69	0.964 (7701)	94.2	(84.4, 98.5)
16-64 및 위험요인 유	3	0.744 (5878)	74	0.746 (5917)	95.9	(87.6, 99.2)
≥65 및 위험요인 무	0	0.227 (1701)	7	0.233 (1771)	100.0	(29.0, 100.0)
≥65 및 위험요인 유	1	0.281 (2147)	12	0.279 (2109)	91.7	(44.2, 99.8)
비만[g]						
Yes	3	0.763 (6000)	67	0.782 (6103)	95.4	(86.0, 99.1)
No	5	1.451 (11406)	95	1.439 (11404)	94.8	(87.4, 98.3)
연령 및 비만						
16~64 및 비만 No	4	1.107 (8811)	83	1.101 (8825)	95.2	(87.3, 98.7)
16-64 및 비만 Yes	3	0.598 (4734)	60	0.609 (4789)	94.9	(84.4, 99.0)
≥65 및 비만 No	1	0.343 (2582)	12	0.338 (2567)	91.8	(44.5, 99.8)
≥65 및 비만 Yes	0	0.165 (1265)	7	0.173 (1313)	100.0	(27.1, 100.0)

a. N = number of subjects in the specified group.
b. n1 = Number of subjects meeting the endpoint definition.
c. Total surveillance time in 1000 person-years for the given endpoint across all subjects within each group at risk for the endpoint. Time period for COVID-19 case accrual is from 7 days after Dose 2 to the end of the surveillance period.
d. n2 = Number of subjects at risk for the endpoint.
e. Confidence interval (CI) for VE is derived based on the Clopper and Pearson method adjusted for surveillance time.
f. At risk is defined as having at least one of the Charlson Comorbidity Index (CMI) category or obesity (BMI ≥30 kg/m^2).
g. Obese is defined as BMI ≥30 kg/m^2.

- 최종 분석은 자료마감일 11.14일에 수행되었으며, 총 170건 감염사례 발생 시점에 수행되었으며 이는 사전 정의된 164건 발생시점에서의 최종분석 수행에 부합하는 것임
- 최종 분석 결과, 1차 유효성 평가집단인 2차 투여후 7일 이전 감염 증거가 없는 평가가능 대상자에서 백신군에서 감염사례 8건, 대조군 162건이 발생하였으며 이 백신의 예방효과는 95%(95% CI 90.0, 97.6), Pr(VE > 30%)일 사후확률 >99.99%로 사전 정의된 > 98.6%을 만족하여, 예방효과를 확인하였음
- 2차 투여한 모든 이용가능한 유효성 분석군에서는 백신군 8명, 대조군 165명 감염으로 VE 95.2%, Pr(VE>30%) 사후확률 >99.99%로 사전 정의 기준을 만족하였음
- 연령, 성별, 기저질환에 따른 예방효과 차이는 없었음

ii) 2차 투여후 7일 이전 감염 증거가 없거나 있는 평가가능 대상자에서 예방효과 및 하위분석에 따른 예방효과 결과

2차 투여후 7일 이후 코로나19 감염	BNT162b2 (N[a]=19965)		Placebo (N[a]=20172)		VE (%)	(95% CI[e]) Pr (VE >30%)[f]
	n1[b]	Surveillance Time[c](n2[d])	n1[b]	Surveillance Time[c](n2[d])		

전체	9	2.332 (18559)	169	2.345 (18708)	94.6	(89.6, 97.6) >99.99%
연령						
16 ~ 55	6	1.309 (10653)	120	1.317 (10738)	95.0	(88.7, 98.2)
>55	3	1.022 (7892)	49	1.028 (7956)	93.8	(80.9, 98.8)
≥65	1	0.530 (4044)	19	0.532 (4067)	94.7	(66.8, 99.9)
성별						
남성	4	1.183 (9457)	85	1.170 (9342)	95.3	(87.6, 98.8)
여성	5	1.149 (9102)	84	1.176 (9366)	93.9	(85.2, 98.1)
인종						
백인	7	1.975 (15294)	153	1.990 (15473)	95.4	(90.3, 98.2)
흑인 또는 아프리카계 아메리카	0	0.187 (1758)	7	0.188 (1758)	100.0	(30.4, 100.0)
기타[g]	2	0.170 (1507)	9	0.167 (1477)	78.2	(-5.4, 97.7)
민족						
히스패닉/라티노	3	0.637 (5074)	55	0.638 (5090)	94.5	(83.2, 98.9)
Non-히스패닉/non-라티노	6	1.681 (13380)	114	1.693 (13509)	94.7	(88.1, 98.1)
국가						
아르헨티나	1	0.366 (2664)	36	0.367 (2684)	97.2	(83.5, 99.9)
브라질	2	0.134 (1274)	8	0.132 (1257)	75.4	(-23.5, 97.5)
미국	6	1.816 (14141)	124	1.830 (14287)	95.1	(89.1, 98.2)
남아프리카공화국	0	0.015 (362)	1	0.015 (363)	100.0	(-3818.9, 100.0)
serostatus						
Positive at baseline[h]	1	0.056 (526)	1	0.060 (567)	-7.1	(-8309.9, 98.6)
Negative at baseline but positive prior to 7 days after Dose 2[i]	0	0.003 (27)	1	0.004 (34)	100.0	(-6004.9, 100.0)
Negative prior to 7 days after Dose 2[j]	8	2.214 (17411)	162	2.222 (17511)	95.0	(90.0, 97.9)
Unknown	0	0.059 (595)	5	0.060 (596)	100.0	(-9.6, 100.0)

a. N = number of subjects in the specified group.

b. n1 = Number of subjects meeting the endpoint definition.

c. Total surveillance time in 1000 person-years for the given endpoint across all subjects within each group at risk for the endpoint. Time period for COVID-19 case accrual is from 7 days after Dose 2 to the end of the surveillance period.

d. n2 = Number of subjects at risk for the endpoint.

e. Confidence interval (CI) for VE is derived based on the Clopper and Pearson method adjusted for surveillance time.

f. Posterior probability (Pr) was calculated using a beta-binomial model with prior beta (0.700102, 1) adjusted for surveillance time

g. All others = American Indian or Alaska native, Asian, Native Hawaiian or other Pacific Islander, multiracial, and not reported race categories.

h. Positive N-binding antibody result at Visit 1, positive NAAT result at Visit 1, or medical history of COVID-19.

i. Negative N-binding antibody result and negative NAAT result at Visit 1, positive NAAT result at Visit 2 or at unscheduled visit, if any, prior to 7 days after Dose 2.

j. Negative N-binding antibody result at Visit 1, negative NAAT result at Visit 1 and Visit 2, and negative NAAT result at unscheduled visit, if any, prior to 7 days after Dose 2.

- co-1차 유효성 평가집단인 2차 투여후 7일 이전 감염 증거가 없거나 있는 평가가능 유효성 집단에서 백신군에서 감염사례 9건, 대조군 169건이 발생하였으며 예방효과는 94.6%(95% CI 89.9, 97.3), Pr(VE > 30%)일 사후확률 >99.99%로 사전 정의된 > 98.6%을 만족하여 예방효과를 확인하였음

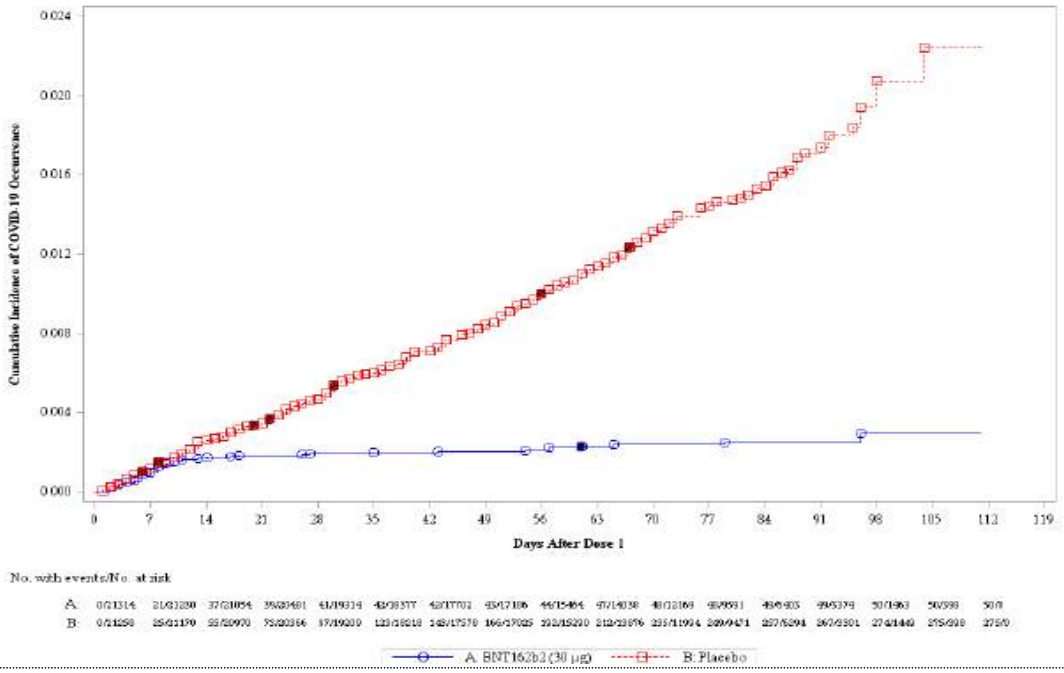
<1차 투여후 코로나19 감염(1차 투여 이용가능한 전체 집단)>

1회 투여후 코로나19 감염	BNT162b2 (N[a]=21669)		Placebo (N[a]=21686)		VE (%)	(95% CI[e])
	n1[b]	Surveillance Time[c](n2[d])	n1[b]	Surveillance Time[c](n2[d])		
최소 1회 투여후 코로나19 감염	50	4.015 (21314)	275	3.982 (21258)	82.0	(75.6, 86.9)
1차 투여후~2차 투여전	39		82		52.4	(29.5, 68.4)
2차 투여~2차 투여후 7일	2		21		90.5	(61.0, 98.9)
2차 투여후 7일 이후	9		172		94.8	(89.8, 97.6)

a. N = number of subjects in the specified group.
b. n1 = Number of subjects meeting the endpoint definition.
c. Total surveillance time in 1000 person-years for the given endpoint across all subjects within each group at risk for the endpoint. Time period for COVID-19 case accrual is from Dose 1 to the end of the surveillance period.
d. n2 = Number of subjects at risk for the endpoint.
e. Confidence interval (CI) for VE is derived based on the Clopper and Pearson method (adjusted for surveillance time for overall row).

<1차 투여후 코로나19 감염 최초 발생까지 시간에 대한 누적 발생률, 1차 투여한 전체 이용가능한 집단>

Figure 3. Cumulative Incidence Curves for the First COVID-19 Occurrence After Dose 1 – Dose 1 All-Available Efficacy Population



- 1차 투여후~2차 투여전 감염사례는 백신군에서 39건, 대조군에서 82건으로 VE는 52.4%(95% CI 29.5, 68.4)였으며, 2차 투여~2차 투여후 7일까지, 2차 투여후 7일 이후 VE는 모두 94% 이상였음. 1차 투여후~2차 투여전 VE는 52.4%였으며, 1차 투여후 10일~2차 투여전의 VE는 86.7%로 나타났으며 cumulative plot를 고려하였을 때 1차 투여후 12일 이후부터 보호효과가 있을 것으로 예상됨

③ 2차 유효성 평가 결과

- (2차 투여후 14일 이후 코로나19 감염)
  · 2차 투여후 14일 이전 감염 증거가 없는 평가가능 유효성 집단에서 코로나19 감염은 백신군에서 8건,

대조군 139건이 발생하였으며 예방효과는 94.2%(95% CI 88.3, 97.6)이었음. 연령, 성별에 따른 VE 차이는 없었음

· 2차 투여후 14일 이전 감염 증거가 없거나 있는 평가가능 유효성 집단에서 코로나19 감염은 백신군에서 8건, 대조군 144건이 발생하였으며 예방효과는 94.4%(95% CI 88.7, 97.6)이었음

- (중증 코로나19 감염) 백신군에서 중증 코로나19 감염은 1차, 2차 투여한 유효성 평가집단에서 모두 1건 발생하였으며 SpO2 ≤93%에 해당하였음. 2차 투여후 발생함. 증상은 임상증상의 중증에 해당하였으며 ICU, 사망, 호흡부전, 쇽의 사례는 없었음. 위약군에서는 최소 1회 투여한 군에서 총 9명에서 보고되었으며, 모두 임상증상의 중증이었으며, 이 중 3명은 호흡부전, ICU 필요를 요하였으며, 1명은 급성 신장, 간, 또는 신경계 장애를 경험하였음. 2회 투여후 7일, 14일후의 위약군에서는 3명에서 보고되었고 모두 임상증상의 중증을 경험하였으며 호흡부전, ICU 필요를 요하는 경우는 각 1명씩 있었음
- (CDC 정의에 따른 코로나19 감염) CDC 정의에 따른 코로나19 감염 증상으로 1차 유효성 평가변수로 정의된 증상 이외 피로, 두통, 비충혈, 콧물, 오심이 추가되었으며, 전반적 예방효과는 백신군은 1차 유효성 평가변수로 정의되어 평가된 2차 투여후 7일, 14일 이후 평가결과와 유사하였음

10) 면역원성 결과

- 결합항체 및 중화항체는 2차 투여 후 1개월 시점에 완건한 SARS-CoV-2 면역 반응을 유도했으며 고연령군(56~85세)보다 저연령군(18~55세)에서 더 높았음

구분			접종량		30μg			위약
			연령층		18~55세	56~85세	18~85세	18~85세
			N		88	92	180	180
결합 항체가	S1	GMC (n)	1차 투여	전	0.8 (80)	0.8 (88)	0.8 (168)	0.8 (167)
			2차 투여	1개월	7,122.8 (80)	3,960.7 (87)	5,246.5 (167)	1 (167)
		GMR (n)	2차 투여	1개월	9,167.2 (80)	4,975.5 (86)	6,679.4 (166)	1.2 (167)
중화 항체가	NT_{50}	GMT (n)	1차 투여	전	10.1 (80)	10.3 (88)	10.2 (168)	10.4 (167)
			2차 투여	1개월	399.4 (80)	255 (87)	316.1 (167)	10.6 (167)
		GMR (n]	2차 투여	1개월	39.4 (80)	24.9 (86)	31.1 (166)	1 (167)

· N = 계획서 상에 배정된 면역원성 분석군 시험대상자수, n = 면역원성 데이터가 있는 시험대상자수
· 결합항체가 시험법 : Single-plex direct Luminex Immuno Assay(dLIA)
· 중화항체가 시험법 : mNeonGreen Virus Microneutralization Assay

11) 안전성 결과

① 분석집단

분석집단*	정의	대상자수		
		BNT162b2	위약군	총
(주요 안전성 분석군) N~38,000 안전성분석군	2차 투여후 f/u 중앙값 2개월인 대상자	18,860	18,846	37,706
모든 대상자	cutoff 시점 모든 무작위배정자	21,720	21,728	43,448
*2상 참여 360명 포함				

② 평가항목

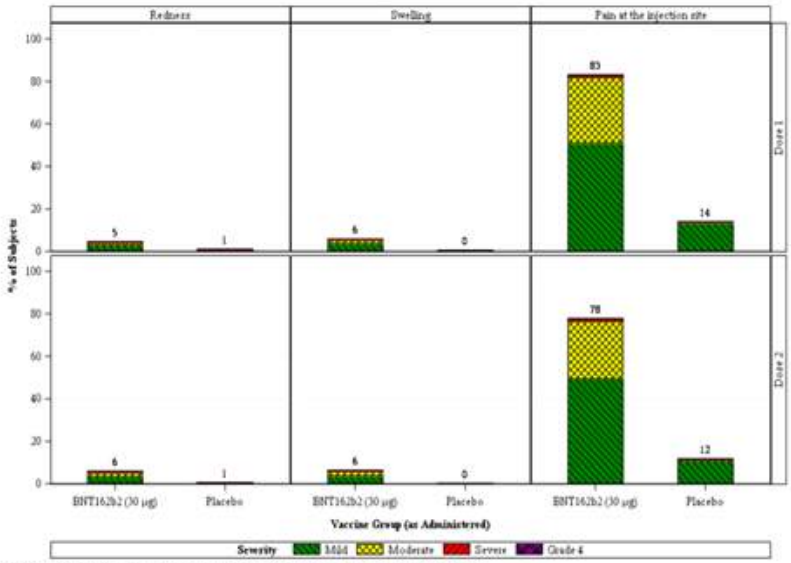
- (반응원성) 국소 및 전신반응에 대하여 투여 후 7일 동안 전자일지(e-diary)를 작성하여 국소반응, 전신반응 및 해열제/진통제 사용 모니터링
- (이상사례) 반응원성 이외의 AE에 대하여 평가

③ 평가결과

- (1상 단계) 2차 투여 후 1~약 4개월까지 추적하였으며 국소반응, 전신반응 발현율은 고연령이 저연령에 비해서 낮은 경향을 나타냈음
- (2/3상 단계, 반응원성)

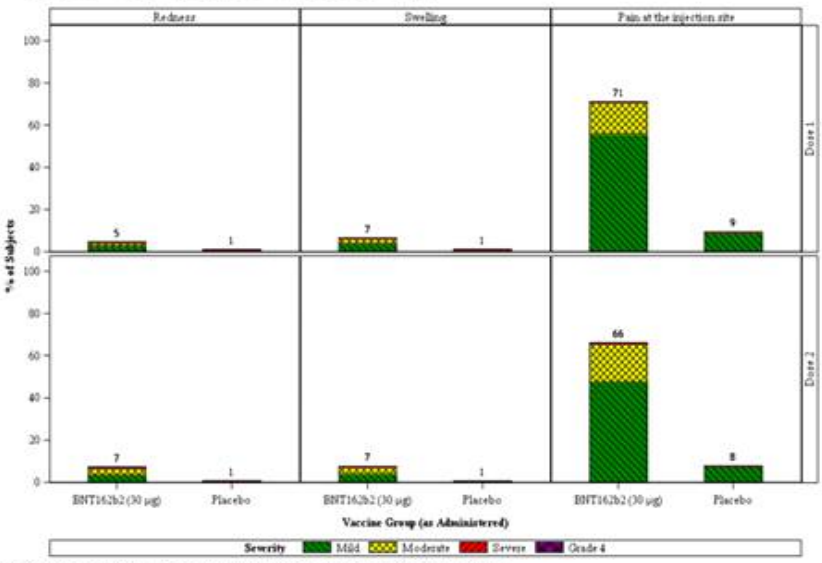
: 2/3상 반응원성 하위집단은 2상의 참여자 360명이 포함된 8,183명의 대상자로 구성되었음. 반응원성 자료는 각 회차 투여 후 7일 동안 나타난 국소 및 전신반응으로 대상자의 전자일지를 통해 수집되었음

연령군별로 각 용량의 투여 후 7일 이내에 최대 중증도까지 국소 반응을 보고하는 참여자 – 2/3상 분석을 위한 반응원성 하위군 – 연령군: 만 16~55세 — 안전성 모집단



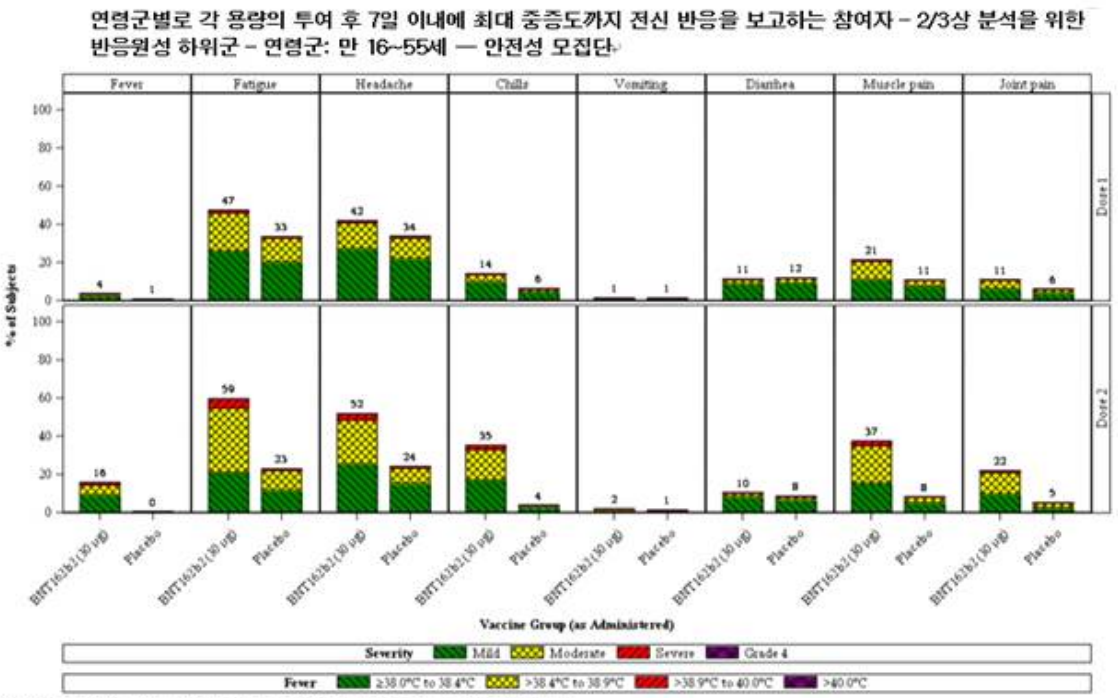
Note: Number above each bar denotes percentage of subjects reporting the reaction with any severity.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17NOV2020 (09:54) Source Data: adfacevd Table Generation: 17NOV2020 (16:40)
(Cutoff Date: 14NOV2020, Snapshot Date: 16NOV2020) Output File: /nda2_unblinded/C4591001_1A_P3_2MPD2/adce_f001_lc_max_age_p3

연령군별로 각 용량의 투여 후 7일 이내에 최대 중증도까지 국소 반응을 보고하는 참여자 – 2/3상 분석을 위한 반응원성 하위군 – 연령군: 만 >55세 – 안전성 모집단

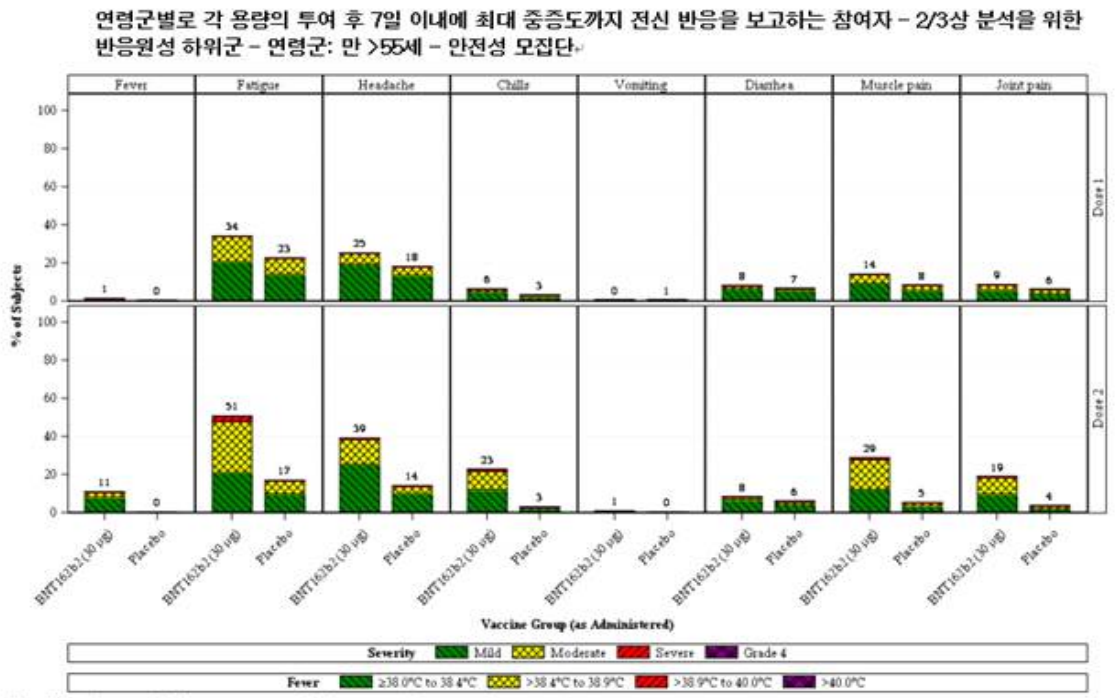


Note: Number above each bar denotes percentage of subjects reporting the reaction with any severity.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17NOV2020 (09:54) Source Data: adfacevd Table Generation: 17NOV2020 (16:40)
(Cutoff Date: 14NOV2020, Snapshot Date: 16NOV2020) Output File: /nda2_unblinded/C4591001_1A_P3_2MPD2/adce_f001_lc_max_age_p3

: 총 8,183명(시험군 4,093명, 대조군 4,090명, 1차 투여 보고자 기준)에 대하여 사전 정의된 국소반응에 대한 평가결과, 주사부위 통증은 고연령군에 비해 저연령군에서 더 빈번하게 보고되었으며 발적과 부종은 두 연령군에서 유사했음. 중증 국소반응은 2% 미만이었으며 대부분 경증 또는 중등증이었고 4등급에 해당하는 이상사례는 없었음. 나라, 성별, 인종에 따른 이상사례 분석결과 임상적으로 의미 있는 차이는 없었음



Note: Number above each bar denotes percentage of subjects reporting the event with any severity.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17NOV2020 (09:54) Source Data: adfacevd Table Generation: 17NOV2020 (16:40)
(Cutoff Date: 14NOV2020, Snapshot Date: 16NOV2020) Output File: /nda2_unblinded/C4591001_IA_P3_2MPD2/adce_f001_re_max_age_p3



Note: Number above each bar denotes percentage of subjects reporting the event with any severity.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17NOV2020 (09:54) Source Data: adfacevd Table Generation: 17NOV2020 (16:40)
(Cutoff Date: 14NOV2020, Snapshot Date: 16NOV2020) Output File: /nda2_unblinded/C4591001_IA_P3_2MPD2/adce_f001_re_max_age_p3

: 총 8,183명(시험군 4,093명, 대조군 4,090명, 1차 투여 보고자 기준)에 대하여 사전 정의된 전신반응에 대한 평가결과, 전반적으로 저연령군이 고연령군에 비해서 빈도 및 중증도가 증가했음. 모든 전신 반

응은 시작일 중앙값이 제2일~3일 사이였고 1일(중앙값)에 해소되었음. 대부분의 전신반응은 경증 또는 중등증이었고 40℃를 초과하는 4등급 발열은 백신군과 위약군에서 각각 보고되었으며 1일 이후에 해소되었음. 나라, 성별, 인종 또는 민족별, SARS-CoV-2 상태에 따른 소그룹 이상사례 분석결과 임상적으로 의미있는 차이는 없었음

- (2/3상 단계, 이상사례)

· (2차 투여 후 추적관찰 중앙값이 2개월인 대상자)

: 37,706명의 대상자에 있어서 50.6%의 대상자에 대한 추적관찰 기간은 2차 투여 후 2개월 이상이었으며 91.6%의 대상자에 대한 추적관찰기간은 2차 투여 후 1개월 이상이었음

: 연령의 중앙값 52세(>55세 초과 42.2%), 16~17세 283명 포함

: 연령, 성별, 인종, 민족 및 베이스라인 SARS-CoV-2 상태)에 따른 인구학적 특성에 있어서 임상적으로 유의미한 차이는 없었음

: 두 군 모두에 20.5%의 동반이환(찰슨동반이환 지수에 따른)이 있었으며 가장 빈번하게 보고된 동반이환은 당뇨(만성 합병증 동반 또는 비동반, 8.4%) 및 폐질환(7.8%)이었으며 각 투여군에서 유사한 빈도로 보고되었음. BMI ≥30kg/m2인 대상자는 35.1%이었음

: 총 37,586명(37,706명에서 HIV 양성인 자 제외) 2차 투여 후 1개월까지 추적관찰한 대상자로 이상사례는 백신군 27.0%, 위약군 12.5%, 약물이상반응은 각 20.8%, 5.1%로 백신군에서 이상사례 발현율이 높았음. 중대한 이상사례 및 중대한 약물이상반응은 백신군에서 발현율이 높았으나 0.5%이하였음. 모든 이상사례 및 약물이상반응은 고연령군에서 저연령군에 비하여 낮은 경향을 나타냈음. 베이스라인 SARS-CoV-2 양성인 대상자가 제한적이기는 하나 음성인 대상자와 유사한 경향을 나타냈음

: 백신군에서 가장 흔한 이상사례는 주사부위통증(11.2%), 발열(6.0%), 피로(5.3%), 오한(5.3%), 두통(4.8%), 근육통(4.7%0, 통증(2.4%) 등이었음. 림프절병증 AE 중에서 대부분은 시험자가 시험 중재 요법과 관련(64건 중 47건)이 있다고 간주했으며 팔과 목 부분에서 발생했고 백신접종 후 2~4일 이내에 보고되었음. 약물 관련 과민증으로 1건(두드러기)가 있었음

· (모든 등록 대상자)

: 총 43,252명은 최소 1차 투여받은 대상자로 약물이상반응은 백신군 20.7%, 위약군 5.1%로 백신군에서 이상사례 발현율이 높았음. 약물이상반응 중 안면마비의 중증도는 1~2등급이었음. 안면마비 이상사례는 모든 시험대상자 기준으로 총 4건(저연령군, 고연령군 각각 2명)이 보고되었으며 약물과의 인과관계가 있는 안면마비는 2건이었음

: 중대한 이상사례는 백신군 0.6%, 위약군 0.5%로 유사했으며 약물 관련성은 백신군에서 4건(심실 부정맥, 백신 투여 관련 어깨 손상, 요통/양쪽하지 통증, 림프절병증), 위약군에서 없었음

: 중증 또는 생명을 위협하는 이상사례는 백신군 1.1%, 0.1%, 위약군 0.6%, 0.1%였음

: 시험중단을 초래한 이상사례는 백신군 0.2%, 위약군 0.1%였음.

: 사망례는 총 6명(백신군 2명, 위약군 4명)이었으며 모두 약물 관련성 아님

: 즉각적 이상사례는 백신군과 위약군 모두 0.5% 이하로 낮았으며 대부분의 즉각적인 이상사례는 전신장애 및 투여부위 이상(주로 주사부위 반응)이었음. 백신에 대한 즉각적인 알레르기 반응사례는 없었음

: 2020년 11월 14일 기준 백신을 투여한 21,720명 중 중대한 알레르기 반응은 보고된 바 없음

· (16~17세) 만16~17세 연령군에서 1차 투여부터 자료 분석 기준일까지 대부분의 이상사례는 열, 주사부위 통증, 오한, 통증, 피로, 주사부위 홍반 및 주사부위 부종을 포함한 전신장애 및 투여부위 이상(시험군 15명 10.9% vs 위약군 5명 3.4%)이었으며 약물 관련 중대한 이상사례는 없었음

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- (BNT162-01) 건강한 성인과 면역력이 약화된 성인을 대상으로 투여 요법을 달리하여 COVID-19에 대한 4가지 SARS-CoV-2 RNA 예방백신의 안전성과 면역원성을 조사하는 1/2상, 다기관, 2파트, 용량증가요법 연구

  * 본 임상시험에서 두 가지 백신후보물질(BNT162b1, BNT162b2)을 평가하였음. 최종적으로 BNT162b2이 선정되어 1/2/3상 시험을 수행하여 허가신청함에 따라 BNT162b2에 대하여 기술함

1) 시험설계 - 1/2상, 공개, 다기관, 용량증량, 확장시험

2) 시험목적

: 안전성 및 내약성

: 면역원성

3) 투여방법

: BNT162b1 1, 3, 10, 20, 30, 50, 60㎍ 2회 투여

: BNT162b2 1, 3, 10, 20, 30, 50㎍씩 21일 간격 2회 투여, im

4) 시험결과

① 면역원성

- 결합항체가(S1, RBD)

: 1차 접종 후 21일차부터 결합항체가가 확인되었고 1μg 군부터 10μg 군까지는 용량에 비례하여 증가하였음

: 결합항체가는 2차 접종 7일 시점에서 더 증가하였고 이 시점에서 20μg 군의 경우 18~55세와 56~85세 유사하였음

- 중화항체가: 전반적으로 2차 투여 후 30μg 용량 수준에서 가장 뚜렷하게 나타난 면역반응을 유도하였음
- T 세포 반응: BNT162b2 투여 후 SARS-CoV-2의 Full length spike 항원 peptide로 감작 시켰을 때 CD4+ T 세포에서는 Th2 cytokine(IL-4) 대비 Th1 cytokine(INFɣ, IL2)의 분비가 우세한 것으로 확인되었음

② 안전성

- 국소반응: 대부분 경증이었으며 중증 없었음. 가장 흔한 중등증 국소반응은 압통, 통증이었음
- 전신반응: 대부분 경증~중등증이었으며 가장 흔한 중증 전신반응은 피로, 두통, 권태, 근육통이었음
- 이상사례: 가장 흔한 AE는 주사부위반응, 인플루엔자 유사 증상, 주사부위출혈, 두통 등이었음. 1차, 2차 투여후 3등급 이상 AE, SAE는 없었음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

• 해당없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

• 해당없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

• 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 신청품목은 '16세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의해 발생하는 COVID-19 의 예방'에 대하여 품목허가 신청하였으며, 21.2.3 국내 특례수입 승인되었음
- 임상시험은 총 2편(1/2상 1편(BNT162-01), 1/2/3상 1편(C4591001)이 제출되었으며, 유효성을 입증하는 자료는 C4591001의 2/3임

- C4591001시험은 위약대조, 1:1 무작위배정, 관찰자눈가림 시험으로, 2년 f/u 계획의 임상시험임
  - 1상 시험에서 두 가지 백신후보물질(BNT162b1과 BNT162b2)에 대한 용량결정, 안전성, 면역원성 평가가 수행되었고, BNT162b2이 선정되어 확장코호트 및 유효성 평가로 2/3상 시험을 수행하였음
  - 독립평가위원회에서 평가후 용량 증량 또는 시험 지속 중단을 결정하였으며 외부자료모니터링 위원회에서 시험 동안 unblinded data를 검토하였음
  - 시험은 4번의 중간분석(32, 62, 92, 120건 코로나19 감염 발생)과 최종분석(164건 코로나19 감염 발생)을 계획하였으나, 팬더믹 상황으로 실제 1번의 중간분석(11.4일 cutoff, 94건 발생)과 최종분석(11.14일 cutoff, 170건 발생)이 수행되었음
- 바이러스 검사는 중앙랩에서 FDA에서 긴급사용승인된 Cepheid Xpert Xpress(또는 동등 수준의 nucleic acid amplification.based test)을 사용하였으며, 밸리데이션을 수행하여 민감도, 특이도 평가하였음(LOD 250카피/mL). 일부 대상자에서 local 실험실에서 수행된 사례가 있었으나 local 실험실에서 평가된 방법 또한 FDA에서 긴급사용승인된 것이고, 최종 평가는 중앙 실험실 검사 결과를 적용하였음
- 핵심임상시험은 12세 이상 건강한 소아 및 성인을 대상으로 수행하였으며 16세 이상에서 유효성을 평가하였음. 1차 유효성 평가변수는 2차 투여후 7일 이전 감염증거가 없는(primary) 또는 없거나 있는(co-primary) 평가가능 유효성 집단에서 7일 이후 증상성 및 바이러스학적 코로나19 감염에 대한 예방효과이며, 코로나19 감염에 대하여 3명의 맹검 평가자가 평가하였음
- 최종 1차 유효성 평가결과 예방효과(이하 VE)는,
  - 2차 투여후 7일 이전 감염 증거가 없는 평가가능 대상자에서 코로나19 감염은 백신군에서 8건, 대조군 162건이 발생하였으며 이 백신의 예방효과는 95%(95% CI 90.0, 97.6), Pr(VE > 30%)일 사후확률 >99.99%로 사전 정의된 > 98.6%을 만족하여, 예방효과를 확인하였음
  - 2차 투여후 7일 이전 감염 증거가 없거나 있는 평가가능 유효성 집단에서 코로나19 감염은 백신군에서 9건, 대조군 169건이 발생하였으며 예방효과는 94.6%(95% CI 89.9, 97.3), Pr(VE > 30%)일 사후확률 >99.99%로 사전 정의된 > 98.6%을 만족하여, 예방효과를 확인하였음
  - 2차 투여후 7일 이후 코로나19 감염 예방효과에 대하여 연령, 성별, 인종, 국가, 기저질환에 따른 예방효과 차이는 없었음
- 2차 유효성 평가와 관련하여,
  - (1차 투여후~2차 투여 전까지 감염) 최소 1회 투여후 코로나19 감염은 백신군에서 50건, 위약군에서 275건 발생하였으며, VE는 82%(95% CI 75.6, 86.9)였음. 백신군에서의 대부분의 감염사례는 1차 투여후~2차 투여전 발생(39/50건)하여 2차 투여전까지의 VE는 52.4%(95% CI 29.5 68.4)였음. 2차 투여후~2차 투여후 7일 이내, 7일 이후 VE는 90% 이상을 보였음. 1차 투여후 12일 이후부터 두 군 사이 VE가 차이가 나타남을 보였음
  - (2차 투여후 14일 이후 감염)
    · 2차 투여후 14일 이전 감염 증거가 없는 평가가능 대상자에서 코로나19 감염은 백신군에서 8건, 대조군 139건이 발생하였으며 이 백신의 예방효과는 94.2%(95% CI 88.7, 97.2)를 보였음
    · 2차 투여후 14일 이전 감염 증거가 없거나 있는 평가가능 유효성 집단에서 코로나19 감염은 백신군에서 8건, 대조군 144건이 발생하였으며 예방효과는 94.4%(95% CI 88.7, 97.6)이었음
    · 연령, 성별에 따른 VE 차이는 없었음
  - (중증 코로나19 감염) 백신군에서 중증 코로나19 감염은 1차, 2차 투여한 유효성 평가집단에서 모두 1건 발생하였으며 2차 투여후 발생한 건임. 증상은 임상증상의 중증에 해당하였으며 ICU, 사망, 호흡부전, 쇽의 사례는 없었음. 위약군에서는 최소 1회 투여한 군에서 총 9명에서 보고되었으며, 모두 임상증상의 중증이었으며, 이 중 3명은 호흡부전, ICU 필요를 요하였으며, 1명은 급성 신장, 간, 또는 신경계 장애를 경험하였음
  - (CDC 정의에 따른 코로나19 감염사례) 전반적 예방효과는 백신군은 1차 유효성 평가변수로 정의되어

평가된 2차 투여후 7일, 14일 이후 평가결과와 동일하였으며, 위약군에서는 2건이 추가되어 전반적 VE는 CDC 정의에 따른 감염사례에서도 일관된 결과를 보였음

• 면역원성 분석 결과

- (결합항체)

: S1 및 RBD 항원에 대한 결합항체가는 1차 접종 후 21일 시점에서 증가하였음. 2차 접종 후 1개월 시점에서도 높은 결합항체가가 유지되었음

: S, RBD 결합항체에 대한 혈청전환율은 저연령군 및 고연령군에서 모두 1차 투여 21일부터 100%였음

: 2상 시험에서 평가한 결합항체가는 2차 투여 후 1개월 시점에 완건한 SARS-CoV-2 면역 반응을 유도했음. GMC는 고연령군(56세~85세)보다 저연령군(18세~55세)에서 더 높았음

- (중화항체)

: GMT는 1차 투여 후 제21일까지 소폭 증가했으며 2차 투여 후 7일 뒤에 증가했음. 고연령군의 GMT는 대부분의 분석시점에서 저연령군의 GMT보다 다소 낮은 경향을 보였음

: 저연령군에서 GMT는 2차 투여 후 14일 뒤(제35일) 및 1개월 뒤(제52일) 감소했으나 GMT는 1차 투여 후 초기 분석시점 보다 높은 상태를 유지했음. 고연령군에서 GMT는 일반적으로 저연령군의 GMT보다 낮았음

: 2상 시험에서 평가한 중화항체가는 2차 투여 후 1개월 시점에 완건한 SARS-CoV-2 면역반응을 유도했음. GMT는 고연령군(56세~85세)보다 저연령군(18세~55세)에서 더 높았음. HCS(완치자 혈장) 비교에서 저연령군(GMT=399.4) 및 고연령군(GMT=255.0) 모두에 대한 2차 투여 후 1개월 시점에 GMT가 HCS(GMT=319) 비교 패널의 GMT와 유사했음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

• 임상시험은 총 2편(1/2상 1편(BNT162-01), 1/2/3상 1편(C4591001)이 제출되었으며, 주요 안전성 평가는 C4591001의 2/3상으로 수행되었음

• 임부, 수유부, 알려진 또는 의심되는 면역결핍, 면역저하자, 백신 관련 중증 ADR 기왕력 또는 첨가제에 대한 중증 알레르기 반응 이력자는 제외되었으며, 안정적 기저질환자 및 안정적인 HIV, HBV, HCV 감염자는 포함되었음

• (반응원성)

- 2/3상 반응원성 하위집단은 2상의 참여자 360명이 포함된 8,183명의 대상자로 구성되었음. 반응원성 자료는 각 회차 투여 후 7일 동안 국소 및 전신반응을 전자일지를 통해 수집되었음
- 백신군에서 보고된 국소반응은 주사부위 통증(84.1%), 부종(10.5%), 발적(9.5%)으로 대부분 경증 또는 중등증이었으며, 반응은 제1일(백신 접종일)~제3일 사이에 증상이 발현되어 1~2일 후 소실되었으며 연령에 따른 차이는 없었으며, 1차 및 2차 투여 후 발현 빈도는 유사한 수준이었음
- 백신군에서 보고된 전신반응은 피로(62.9%), 두통(55.1%), 근육통(38.3%), 오한(31.9%), 관절통(23.6%), 발열(14.2%) 등으로 대부분의 중증도는 경증 또는 중등도로 반응은 제2일~제3일 사이에 시작하여 1일에 소실되었으며 고연령군보다 저연령군에서 발현 빈도 및 중증도는 높았으며, 전반적으로 1차 보다 2차 투여 후 AE 발현 빈도와 중증도가 증가하였음

• (추적관찰기간에 따른 이상사례 현황(2/3상))

<2차 투여 후 추적관찰 중앙값이 2개월인 대상자>

- 2차 투여 후 추적관찰 중앙값이 2개월인 대상자 37,706명의 50.6%는 추적관찰기간이 2차 투여 후 2개월 이상이었으며 91.6%의 추적관찰기간은 2차 투여 후 1개월 이상이었음
- 시험대상자의 인구학적 특성은 연령의 중앙값은 52세(>55세 42.2%)였으며 16~17세 대상자는 283명 포함되었음
- 양쪽 투여군 모두에 20.5%의 동반이환(찰슨동반이환 지수에 따른)이 있었으며 가장 빈번하게 보고된

동반이환은 당뇨(만성 합병증 동반 또는 비동반, 8.4%) 및 폐질환(7.8%)이었으며 두 군에서 유사한 빈도로 보고되었음. BMI ≥30kg/m2인 대상자는 35.1%이었음

- 하위군(연령, 성별, 인종 및 베이스라인 SARS-CoV-2 상태)에 따른 인구학적 특성에 있어서 임상적으로 유의미한 차이는 없었음
- 37,586명 중 연령, 성별, 인종 또는 베이스라인 SARS-CoV-2 상태 하위군에 따른 AE에 있어서 임상적으로 유의미한 차이는 없었음
- 백신군에서 가장 흔한 이상사례는 주사부위통증(11.2%), 발열(6.0%), 피로(5.3%), 오한(5.3%), 두통(4.8%), 근육통(4.7%0, 통증(2.4%) 등이었음. 림프절병증은 대부분 시험자가 시험 중재 요법과 관련(64건 중 47건)이 있다고 간주했으며 팔과 목 부분에서 발생했고 백신접종 후 2~4일 이내에 보고되었음
- 약물 관련성 이상반응은 백신군의 20.8%, 위약군의 5.1%에서 보고되었음

<모든 등록 대상자>

- 총 43,252명은 최소 1차 투여받은 대상자로 약물이상반응은 백신군 20.7%, 위약군 5.1%로 백신군에서 이상사례 발현율이 높았음. 약물이상반응 중 안면마비의 중증도는 1~2등급이었음. 안면마비 이상사례는 모든 시험대상자 기준으로 총 4건(저연령군, 고연령군 각각 2명)이 보고되었으며 약물과의 인과관계가 있는 안면마비는 2건이었음
- 중대한 이상사례는 백신군 0.6%, 위약군 0.5%로 유사했으며 약물 관련성은 백신군에서 4건(심실 부정맥, 백신 투여 관련 어깨 손상, 요통/양쪽하지 통증, 림프절병증), 위약군에서 없었음
- 중증 또는 생명을 위협하는 이상사례는 백신군 1.1%, 0.1%, 위약군 0.6%, 0.1%였음
- 시험중단을 초래한 이상사례는 백신군 0.2%, 위약군 0.1%였음

- 즉각적 이상사례는 백신군과 위약군 모두 0.5% 이하로 낮았으며 대부분의 즉각적인 이상사례는 전신장애 및 투여부위 이상(주로 주사부위 반응)이었음. 백신에 대한 즉각적인 알레르기 반응사례는 없었음
- 자료분석일 기준('20.11.14) 기준 시험약을 투여한 21,720명 중 중대한 알레르기 반응은 보고된 바 없음
- 임상적 관심 대상 사례로 37,586명을 대상으로 한 AE 분석에서 백신군 중 64명(0.3%)이 림프절병 AE를 보고했음. 과민성이 백신군 7명(1명 인과관계 있음) vs. 대조군 4명에서 보고되었고, 아나필락시스 반응은 백신군에서 1명(인과관계 없음) 보고됨
- (16~17세) 만16~17세 연령군에서 1차 투여부터 자료 분석 기준일까지 대부분의 이상사례는 열, 주사부위 통증, 오한, 통증, 피로, 주사부위 홍반 및 주사부위 부종을 포함한 전신장애 및 투여부위 이상(백신군 15명 10.9% vs 위약군 5명 3.4%)이었으며 약물 관련 중대한 이상사례는 없었음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 신청 백신의 예방효과는 94% 이상의 예방효과를 보였음
- 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 필요함
- 장기 예방효과 및 장기 면역원성 평가는 진행 중으로 최종 결과보고서 및 장기 면역원성의 주기적인 평가가 필요함
- 코로나19의 세계적 대유행 상황에서 전반적 유효성과 안전성을 고려하였을 때 유익성이 위해성을 상회할 것으로 사료됨

6.6. 가교자료

● 미제출(허가후제출 조건)

6.7. 임상에 대한 심사자의견

● 신청품목은 '16세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의해 발생하는 COVID-19 의 예방'에 대하여 품목허가 신청하였으며, 21.2.3 국내 특례수입 승인되었음

● 임상시험은 총 2편(1/2상 1편(BNT162-01), 1/2/3상 1편(C4591001)이 제출되었으며, 유효성을 입증하는 자료는 C4591001의 2/3임

● C4591001시험은 위약대조, 1:1 무작위배정, 관찰자눈가림 시험으로, 2년 f/u 계획의 임상시험임

- 1상 시험에서 두 가지 백신후보물질(BNT162b1과 BNT162b2)에 대한 용량결정, 안전성, 면역원성 평가가 수행되었고, BNT162b2이 선정되어 확장코호트 및 유효성 평가로 2/3상 시험을 수행하였음.
- 시험은 4번의 중간분석(32, 62, 92, 120건 코로나19 감염 발생)과 최종분석(164건 코로나19 감염 발생)을 계획하였으나, 팬더믹 상황으로 실제 1번의 중간분석(11.4일 cutoff, 94건 발생)과 최종분석(11.14일 cutoff, 170건 발생)이 수행되었음
- 바이러스 검사는 중앙랩에서 FDA에서 긴급사용승인된 Cepheid Xpert Xpress(또는 동등 수준의 nucleic acid amplification.based test)을 사용하였으며, 밸리데이션을 수행하여 민감도, 특이도 평가하였음(LOD 250카피/mL)

● 핵심임상시험은 12세 이상 건강한 소아 및 성인을 대상으로 수행하였으며 1차 유효성 평가변수는 2차 투여후 7일 이전 감염증거가 없는(primary) 또는 없거나 있는(co-primary) 평가가능 유효성 집단에서 7일 이후 증상성 및 바이러스학적 코로나19 감염에 대한 예방효과이며, 코로나19 감염에 대하여 3명의 맹검 평가자가 평가하였음

<유효성>

● 최종 1차 유효성 평가결과 예방효과(이하 VE)는,

- 2차 투여후 7일 이전 감염 증거가 없는 평가가능 대상자에서 코로나19 감염은 백신군에서 8건, 대조군 162건이 발생하였으며 이 백신의 예방효과는 95%(95% CI 90.0, 97.6), Pr(VE > 30%)일 사후확률 >99.99%로 사전 정의된 > 98.6%를 만족하여, 예방효과를 확인하였음
- 2차 투여후 7일 이전 감염 증거가 없거나 있는 평가가능 유효성 집단에서 코로나19 감염은 백신군에서 9건, 대조군 169건이 발생하였으며 예방효과는 94.6%(95% CI 89.9, 97.3), Pr(VE > 30%)일 사후확률 >99.99%로 사전 정의된 > 98.6%을 만족하여, 예방효과를 확인하였음
- 2차 투여후 7일 이후 코로나19 감염 예방효과에 대하여 연령, 성별, 인종, 기저질환에 따른 예방효과 차이는 없었음

● 2차 유효성 평가와 관련하여,

- (1차 투여후~2차 투여 전까지 감염) 최소 1회 투여후 코로나19 감염은 백신군에서 50건, 위약군에서 275건 발생하였으며, VE는 82%(95% CI 75.6, 86.9)였음. 백신군에서의 대부분의 감염사례는 1차 투여후~2차 투여전 발생(39/50건)하여 2차 투여전까지의 VE는 52.4%(95% CI 29.5 68.4)였음. 2차 투여후~2차 투여후 7일 이내, 7일 이후 VE는 90% 이상을 보였음. 1차 투여후~2차 투여전 VE는 52.4%, 1차 투여후 10일~2차 투여전 VE 86.7%였으며 cumulative plot를 종합적으로 고려하였을 때 1차 투여후 12일 이후부터 보호효과가 나타날 것으로 예상됨
- (2차 투여후 14일 이후 감염)
  · 2차 투여후 14일 이전 감염 증거가 없는 평가가능 대상자에서 코로나19 감염은 백신군에서 8건, 대조군 139건이 발생하였으며 이 백신의 예방효과는 94.2%(95% CI 88.7, 97.2)를 보였음
  · 2차 투여후 14일 이전 감염 증거가 없거나 있는 평가가능 유효성 집단에서 코로나19 감염은 백신군에서 8건, 대조군 144건이 발생하였으며 예방효과는 94.4%(95% CI 88.7, 97.6)이었음

· 연령, 성별에 따른 VE 차이는 없었음

- (중증 코로나19 감염) 백신군에서 중증 코로나19 감염은 1차, 2차 투여한 유효성 평가집단에서 모두 1건 발생하였으며 2차 투여후 발생한 건임. 증상은 임상증상의 중증에 해당하였으며 ICU, 사망, 호흡부전, 쇽의 사례는 없었음. 위약군에서는 최소 1회 투여한 군에서 총 9명에서 보고되었으며, 모두 임상증상의 중증이었으며, 이 중 3명은 호흡부전, ICU 필요를 요하였으며, 1명은 급성 신장, 간, 또는 신경계 장애를 경험하였음

  2차 투여후 7일 또는 14일 이전 감염이력이 없는 대상자에서 중증 코로나19 감염은 백신군에서 1명만 있었음. 중증 코로나19 감염 예방효과는 모두 66.4%였으며 Pr(VE>30%)일 사후확률은 각 74.29%, 72.32%로 사전 정의된 기준에 부합하지 않았음. 중증 감염사례수가 적어 해석에 주의가 필요함
- (CDC 정의에 따른 코로나19 감염사례)
  · 전반적 감염사례수는 백신군은 1차 유효성 평가변수로 정의되어 평가된 2차 투여후 7일, 14일 이후 평가결과와 동일하였으며, 위약군에서는 2건이 추가되어 전반적 VE는 CDC 정의에 따른 감염사례에서도 일관된 결과를 보였음

• 16~17세에서 임상적 사용에 대한 안전성 및 유효성을 뒷받침할 수 있는 자료는 제한적이나, 사전 계획된 바에 따라 16세 이상 대상자에서 예방효과가 확인되었고 16~17세에서 전반적인 안전성 양상은 성인과 유사하였으며 16~17세의 면역반응은 성인과 유사할 것으로 예상되므로 성인의 임상시험 자료로부터 외삽 가능할 것으로 사료됨. 검증자문단 회의 및 중앙약사심의위원회에서도 동일하게 자문되었음. 임상시험결과와 자문 결과 등을 종합할 때 16세 이상에 대하여 허가는 가능할 것으로 사료됨

• 면역원성
- 결합항체가 및 중화항체가는 2차 접종 후 1주 시점에서 최고치를 보였음
- 지속적인 면역원성 평가가 필요함
- BNT162b2 접종 후 SARS-CoV-2의 Full length spike 항원 peptide로 감작 시켰을 때 CD4+ T 세포에서는 Th2 cytokine(IL-4) 대비 Th1 cytokine(INFɣ, IL2)의 분비가 우세하는 것으로 나타나 Enhanced disease의 위험성이 낮음을 예측할 수 있음

<안전성>

• 임상시험은 총 2편(1/2상 1편(BNT162-01), 1/2/3상 1편(C4591001)이 제출되었으며, 주요 안전성 평가는 C4591001의 2/3상으로 수행되었음

• 임부, 수유부, 알려진 또는 의심되는 면역결핍, 면역저하자, 백신 관련 중증 ADR 기왕력 또는 첨가제에 대한 중증 알레르기 반응 이력자는 제외되었으며, 안정적 기저질환자 및 안정적인 HIV, HBV, HCV 감염자는 포함되었음

• 2차 투여 후 추적관찰기간이 최소 2개월인 19,067명, 2차 투여 후 안전성 추적관찰 기간 중앙값이 2개월인 37,586명, 1차 투여 후 자료 분석 기준일(2020년11월14일)까지 가변적인 추적관찰 기간이 있는 등록된 모든 시험대상자 43,252명에서 보고된 이상사례를 분석하였음

• 2차 투여 후 추적관찰 중앙값이 2개월인 대상자는 37,706명의 대상자에 있어서 50.6%의 대상자에 대한 추적관찰 기간은 2차 투여 후 2개월 이상이었으며 91.6%의 대상자에 대한 추적관찰기간은 2차 투여 후 1개월 이상이었음

• 37,586명의 참여자 중에서 연령, 성별, 인종, 민족 또는 베이스라인 SARS-CoV-2 상태 하위군에 따른 AE에 있어서 임상적으로 유의미한 차이는 없었음

• 백신군에서 가장 빈번하게 보고된 이상사례는 주사부위통증(11.2%), 발열(6.0%), 피로(5.3%), 오한(5.3%), 두통(4.8%), 근육통(4.7%), 통증(2.4%) 등이었음

• 1차 투여부터 2차 투여 후 1개월까지 2차 투여 이후 추적관찰의 중앙값이 2개월인 37,586명에서 백신군의 20.8% 및 위약군의 5.1%가 약물 관련성이었음

- 중대한 이상사례는 2개월 f/u 대상자에서 2차 투여후 1개월까지 백신 0.5%(103명) vs. 위약 0.4%(81명)였으며, 가장 빈번하게 보고된 SAE는 심장 이상 SOC(각 치료군 내 0.1%), 신경계 질환 SOC(각 치료군 내 0.1%) 및 감염 SOC(각 치료군 내 0.1%)였음. 약물 관련 SAE는 백신군에서 총 4건이 있었음(림프절병증, 심실성 부정맥, 백신 투여 관련 어깨 상처, 요통/하지통증)
- 모든 등록 대상자 기준으로 자료분석기준일('20.11.14)까지 총 6건의 사망례(백신군 2건, 대조군 4건)가 있었으며 모두 약물 관련성 아님
- 백신 투여 이후 백신에 대한 즉각적인 알레르기 반응을 보고한 참여자는 없었으며 20.11.14 기준 백신 투여 21,720명 중 중대한 알레르기 반응은 보고되지 않았음
- 만16~17세 연령군에서 1차 투여부터 자료 분석 기준일까지 대부분의 이상사례는 열, 주사부위 통증, 오한, 통증, 피로, 주사부위 홍반 및 주사부위 부종을 포함한 전신장애 및 투여부위 이상(시험군 15명 10.9% vs 위약군 5명 3.4%)이었으며 특이적 사항 없었음
- 코로나-19 대유행 상황을 고려하고 현재 제출된 임상시험 결과는 사전 정의 기준 및 WHO 등 유효성 기준을 만족하였으며, 검증자문단 및 중앙약사심의위원회 자문결과를 종합적으로 검토한 결과, 신청 효능효과 및 용법용량은 타당하며, 16~17세에서의 자료는 제한적이나 면역반응에 있어 성인과 유사할 것으로 예상되어 성인의 임상시험 자료로부터 외삽 가능할 것으로 사료됨에 따라 신청 백신의 '16세 이상에서의 SARS-CoV-2 바이러스에 의해 발생하는 COVID-19 의 예방'은 인정 가능할 것으로 사료됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 영국과 미국 등 긴급사용승인(' 20.12.01, ' 20.12.11)
- 유럽 조건부허가(' 20.12.21)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

	해당 허가 품목	기허가 유사제품
제품명	코미나티주(토지나메란)(사스코로나바이러스-2 mRNA 백신)	한국아스트라제네카코비드-19백신주(사스코로나바이러스-2 바이러스벡터백신)
성분명	사스 코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(토지나메란)(숙주: DH10B, 벡터: pST4-1525)	재조합 코로나바이러스 스파이크 단백질 발현 아데노바이러스 벡터 (숙주: T-Rex™-293, 벡터: ChAdOx1)
업체명	한국화이자제약(주)	한국아스트라제네카(주)
허가일자	2021.03.05.	2021.02.10.
효능효과	16세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나19의 예방	18세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나19의 예방
용법용량	1. 투여용량 16세 이상 이 약은 희석 후 각 0.3 mL을 21일 간격을 두고 2회 근육주사 한다. 이 약과 다른 COVID-19 백신과의 호환성에 대한 자료는 없다. 이 약으로 1차 투여 받은 사람은 백신접종 일정을 완료하기 위해 이 약으로 2차 투여를 받아야 한다. 2. 투여방법 이 약은 희석 후에 근육주사로 투여하며, 가급적 위팔 삼각근에 투여한다. 이 약을 희석한 바이알에는 0.3mL씩 6회 용량이 들어있다. 1개의 바이알에서 6회 용량을 취하기 위해서는 최소잔여형 주사기	**1. 투여용량** 1) 18세 이상 이 백신은 0.5mL 씩 4~12주 간격으로 2회 투여한다. **2. 투여방법** 이 약은 근육주사로 투여하며, 가급적 위팔 삼각근에 투여한다. 혈관내, 피하 또는 피내 주사해서는 안 된다. 동일한 주사기로 다른 백신 또는 약물과 혼

	및 주사바늘을 사용해야 한다. 최소잔여형 주사기와 주사바늘 조합제품의 잔류량은 35 마이크로리터 이하여야 한다. 표준 주사기와 주사바늘을 사용하는 경우 1개의 바이알에서 6회째 용량을 취하지 못할 수 있다. 주사기 및 주사바늘의 종류와 관계없이, - 각 1회 용량에는 이 약의 희석된 용액 0.3 mL가 포함되어야 한다. - 희석한 바이알에 남아있는 백신의 양이 0.3 mL가 안 되는 경우에는 바이알과 내용물을 폐기해야 한다. - 여러 바이알에 남아있는 백신을 모아서 사용해서는 안 된다. 혈관내, 피하 또는 피내 주사해서는 안 된다. 동일한 주사기로 다른 백신 또는 약물과 혼합해서 사용해서는 안 된다.	합해서 사용해서는 안 된다. 투여 관련 주의사항은 사용상의 주의사항, '10. 적용상의 주의사항'을 참조한다.

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국화이자제약(주)	**허가일**	2021.03.05.
제품명	코미나티주(토지나메란)(사스코로나바이러스-2 mRNA 백신)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	Ver 1.0 (2021.01.21.)
주성분 및 함량	사스 코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(토지나메란) (숙주 : DH10B, 벡터 : pST4-1525)		
효능·효과	16세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나19의 예방		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
아나필락시스	• 일반적인 약물감시 활동 • 시판후 조사	• 첨부문서 • 전문가용 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