의약품 품목허가 보고서

접수일자	2022.02.04.	**접수번호**	20220024654
신청구분	자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)	한국화이자제약㈜		
제 품 명	코미나티주0.1mg/mL(5-11세용)(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(1.3 밀리리터) 중 사스 코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(토지나메란)(숙주: DH10B, 벡터: pST4-1525) 130 μg		
신청 사항	**효능효과**	만5-11세 소아에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나19의 예방	
	용법용량	1. 투여용량 (1) 만5－11세(즉, 만5세－12세 미만) 소아 코미나티주 0.1 mg/mL(10 마이크로그램/dose)는 희석하여 각 0.2 mL을 2회 투여하는 일정으로 근육 주사한다. 1차 접종의 3주후에 2차 접종을 권장한다. 이 약과 다른 COVID-19 백신과의 호환성은 확립되지 않았다. 백신접종 일정 완료를 위해 이약으로 1차 투여 받은 사람은 이약으로 2차 투여를 받아야 한다. 코미나티주 0.1 mg/mL(10 마이크로그램/dose)는 만5-11세 소아에게만 사용해야 한다. (2) 만 5세－11세에서 중증 면역 저하 중증의 면역 저하 환자에서 3차 접종은 2차 접종 후 최소 28일 이후에 가능하다 (사용상의 주의사항 4. 일반적 주의 참고). 2. 투여방법 코미나티주 0.1 mg/mL(10 마이크로그램/dose)는 희석 후 근육주사로 투여한다. 가급적 위팔 삼각근에 투여한다. 희석 후 이 약의 바이알에는 0.2 mL씩 10회 용량이 들어있다. 1개의 바이알에서 10회 용량을 취하기 위해서는 최소잔여형 주사기 및 주사바늘을 사용해야한다. 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 용액0.2 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.	

		혈관내, 피하 또는 피내 주사해서는 안 된다. 동일한 주사기로 다른 백신 또는 약물과 혼합해서 사용해서는 안 된다.		
최종 허가 사항	허가일자	2022.02.23.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		유럽 조건부허가(‘21.11.26.) 등		
허가부서		첨단제품허가담당관 (코로나19위기대응지원본부 허가전담반)	허가담당자	김남수 첨단제품허가담당관, 남주선 연구관, 하지혜 주무관
심사부서		코로나19위기대응지원본부 백신심사반 등	심사담당자	(총괄검토) 김희성 과장, 송영미 연구관, 김지현 연구관, 윤나영 주무관, 손상현 주무관 (비임상) 김세은 과장, 송현 연구관, 양준영 주무관, 김명준 주무관, 이재린 주무관, 홍영기 심사관 (임상) 강주혜 과장, 왕소영 연구관, 박소라 주무관, 배창준 주무관, 진미령 주무관, 최현진 임상심사위원, 박애란 심사관, 정지원 심사관 (위해성관리계획 일부) 김은주 과장, 김영림 연구관, 이진영 주무관 (기시) 김재옥 과장, 김지현 연구관, 김연희 연구관, 박혜원 주무관, 권오석 주무관, 박종식 주무관 (시험법) 오호정 과장, 최정윤 연구관, 김정환 주무관
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과 (코로나19위기대응지원본부 유통관리반)	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

5-11세에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나19의 예방

○ 용법·용량

1. 투여일정 및 용량 1) 5-11세 이 약은 희석 후, 각 0.2 mL을 3주 간격을 두고 2회 근육주사한다. 이 약과 다른 COVID-19 백신과의 호환성은 확립되지 않았다. 코미나티주0.1mg/mL(5-11세용)는 5-11세에게만 사용해야 한다. 2) 5-11세의 중증 면역저하자 이 약은 2차 투여 후 4주 후 3차 투여로 희석한 주사액 0.2 mL을 근육주사할 수 있다. (사용상의 주의사항 중 4. 일반적 주의 참고) 2. 투여방법 이 약은 희석 후에 근육주사로 투여하며, 가급적 위팔 삼각근에 투여한다. 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 바이알에는 남아있는 백신의 양이 0.2 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 급성 감염이 있는 경우, 백신 접종을 연기해야 한다. 경미한 감염 또는 미열로 접종을 연기할 필요는 없다.) 2) 항응고제를 투여 중이거나, 혈소판감소증 또는 기타 혈액응고장애(예: 혈우병)가 있는 환자(근육

주사 시 출혈이 있을 수 있으므로 주의하여 투여해야 한다.)

3. 약물이상반응

1) 기초접종

이 약 및 코미나티주의 안전성은 5세 이상의 참가자를 대상으로 한, 3건의 임상시험에서 이 약을 최소 1회 이상 투여받은 25,984명(16세 이상 참가자 21,744명, 12－15세 참가자 1,131명, 5-11세 참가자 3,109명)에 대해 평가되었다.

(1) 16세 이상

코미나티주의 안전성은 16세 이상의 참가자를 대상으로 한 2건의 임상시험에서 코미나티주 30마이크로그램을 최소 1회 이상 투여받은 21,744명에 대해 평가되었다(자료마감일 2020.11.14.).
시험 2(C4591001)에서는 16세 이상 참가자 총 21,720명이 코미나티주 30마이크로그램을 최소 1회 이상 투여받았으며, 총 21,728명이 위약을 투여받았다 (16-17세는 백신군 138명, 위약군 145명 포함). 16세 이상 참가자 총 20,519명이 코미나티주 2회 용량을 투여받았다.

시험 2의 분석시점(2020년 11월 14일) 기준으로, 16세 이상 참가자 총 37,586명(백신군 18,801명, 위약군 18,785명)에 대해 안전성을 평가하였다. 코미나티주 2차 투여 후 대부분 참가자에 대해 최소 1개월 동안 평가했으며, 50.6%는 2차 투여 후 2개월 이상 추적관찰 하였다. 여기에는 16세-55세 참가자 총 21,692명(백신군 10,841명, 위약군 10,851명)과 56세 이상의 참가자 총 15,894명(백신군 7,960명, 위약군 7,934명)이 포함되었다.

16세 이상 참가자에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 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 백신 투여 후 수일내에 소실되었다. 이러한 반응원성은 고령자에서 다소 낮은 빈도로 보고되었다.

임상시험에서의 약물이상반응 요약표

임상시험 중 코미나티주를 투여받은 16세 이상 참가자 18,801명에서 관찰된 이상반응을 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 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	주사부위 발적, 통증	주사부위 소양감, 주사부위		

	종창, 피로, 오한, 발열[1)]		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			불면증		
호흡기, 흉곽 및 종격			구인두통증, 코막힘		
피부 및 피하 조직			발진, 다한증, 야간발한		

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

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

[3)] 안전성 추적관찰기간 동안 코미나티주를 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.

(2) 12－15세

시험 2에서 12-15세 참가자는 코미나티주 30마이크로그램씩 최소 1회 이상 투여받았으며 분석시점(2021년 3월 13일) 기준으로, 12－15세 참가자는 총 2,260명이었다(백신군 1,131명 및 위약군 1,129명). 이 중 1,308명(백신군 660명 및 위약군 648명)은 코미나티주 2차 투여 후 2개월 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

시험3에서 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.

2) 시판 후 안전성 자료
시판 후 수집된 안전성 자료에서 다음의 이상사례가 보고되었다.
심혈관계 질환 : 심근염 및 심장막염

4. 일반적 주의
1) 과민증 및 아나필락시스: 아나필락시스 사례가 보고되었다. 아나필락시스를 포함한 중증 과민반응을 경험한 과거력이 있는 경우 백신 투여 후 면밀한 모니터링이 요구된다. 백신 투여 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 1차 투여 후 아나필락시스를 경험한 사람에게 2차 투여를 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 안내를 받아야 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 투여받는 사람은 증상을 의료전문가에게 알려야 하며, 실신으로 인한 부상을 방지하기 위해 주의가 필요하다.
4) 면역기능이 저하된 사람: 면역억제 요법중인 경우를 포함하여 면역기능이 저하된 사람에서 백신의 유효성 및 안전성은 평가되지 않았다. 면역기능이 저하된 사람에서는 이 약의 유효성이 더 낮을 수 있다.
중증 면역저하자에서의 3차 투여에 대한 근거는, 고형장기를 이식 받은 성인에게 추가접종시 항체 증가에 대한 제한된 문헌 사례를 기반으로 한다.
5) 예방지속기간: 백신의 예방지속기간은 아직 알 수 없다. 진행중인 임상시험에서 평가중이다.
6) 백신 예방효과의 한계: 다른 백신과 마찬가지로, 모든 백신 접종자에서 예방효과를 나타내는 것은 아니다. 백신 2차 투여 후 7일까지는 완전한 예방 효과가 나타나지 않을 수 있다.
7) 운전 및 기계사용 능력에 미치는 영향
이 약은 운전 및 기계사용 능력에 거의 영향을 미치지 않는다. 그러나, '3. 약물이상반응'항에 기재된 일부 증상에 의해 운전 또는 기계사용 능력에 일시적으로 영향을 미칠 수 있다.

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

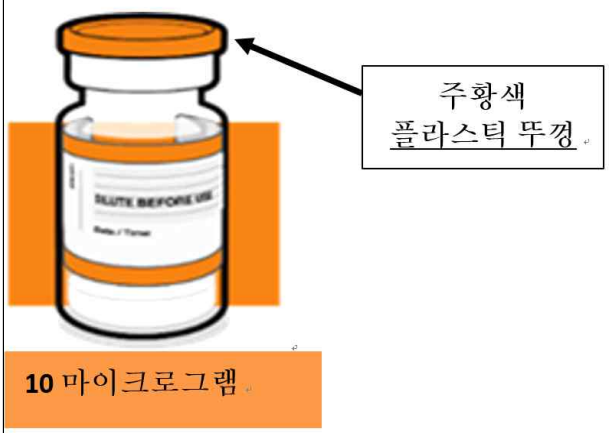
6. 소아에 대한 투여
이 약은 5-11세 소아에게만 사용해야 한다.
5세 미만 소아에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

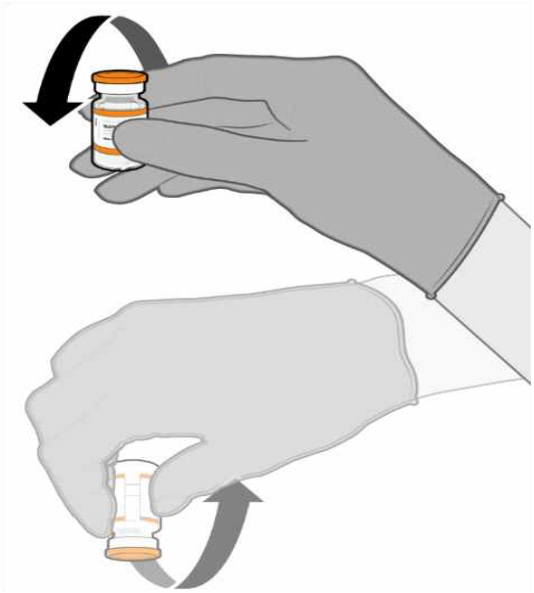
7. 임부 및 수유부에 대한 투여 정보
1) 임부
임부에 대한 이 약의 사용 경험은 제한적이다. 동물 시험에서 임신, 배태자 발달, 분만 또는 출생후 발달과 관련하여 직접적 또는 간접적 유해영향이 나타나지 않았다. 임신 중 이 약의 투여는 모체 및 태아에 대한 잠재적 유익성이 잠재적 위험을 상회하는 경우에만 고려되어야 한다.
2) 수유부
이 약이 모유로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않다.
3) 수태능
동물 시험에서 생식독성과 관련된 직접적 또는 간접적 유해영향이 나타나지 않았다.

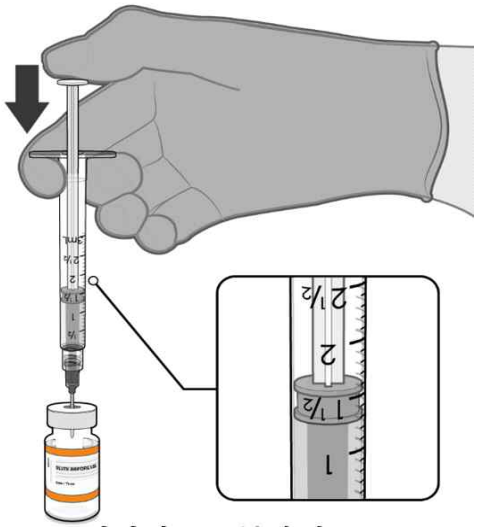
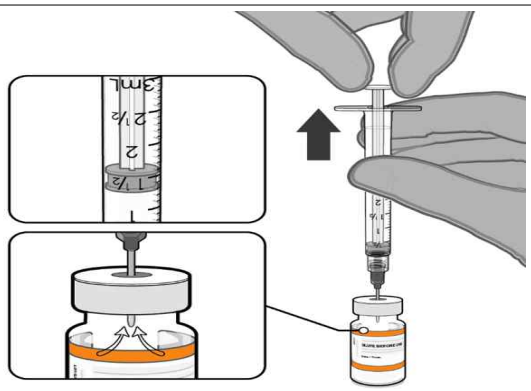
8. 과량투여시의 처치
16세 이상 참가자를 대상으로 코미나티주 30마이크로그램을 투여한 임상시험에서 주사제 희석오류로 인해 참가자 52명이 58마이크로그램을 투여받았으며 이들 대상자에서 반응원성 또는 이상사례가 증가되었다는 보고는 없었다.
과량투여가 발생한 경우, 개별적으로 모니터링하며 증상에 따라 적절히 치료해야 한다.

9. 적용상의 주의
이 약은 다회투여용 바이알(multidose vial)로 사용전에 반드시 희석해야 한다. 1개의 바이알(1.3 mL)에는 희석 후 회당 0.2 mL씩 10회 용량이 들어있다. 1회 용량(0.2 mL)에는 10마이크로그램의 코로나19 mRNA 백신(지질 나노입자에 삽입된 형태)이 들어있다. 조제된 주사액의 무균성을 보장하기 위해, 이 약은 전문의료진이 무균조작(aseptic technique)을 통해 준비해야 한다.

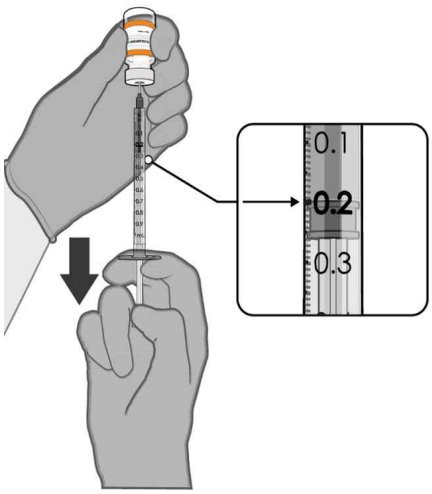
<코미나티주0.1mg/mL(5-11세용)의 투여를 위한 준비>

1) 용량 확인	
	• 바이알의 플라스틱 뚜껑이 주황색인지 확인한다. 바이알의 플라스틱 뚜껑이 보라색(코미나티주) 또는 회색(코미나티주0.1mg/mL)인 경우, 본 제품이 아니다.
2) 사용 전 취급	

<table>
<tr><td>
</td><td>• 다회투여 바이알을 냉동보관한 경우 사용 전에 해동해야 한다. 냉동 바이알은 해동을 위해 2°C–8°C의 환경으로 옮겨야 한다. 10개 바이알 팩을 해동하는데 4시간이 소요될 수 있다. 사용 전에 바이알이 완전하게 해동되었는지 확인한다.
• 2°C–8°C 보관소로 바이알을 옮길 때, 상자의 유효기간을 업데이트한다.
• 개봉하지 않은 바이알은 6개월 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.</td></tr>
<tr><td colspan="2">3) 희석 전 혼합</td></tr>
<tr><td>
부드럽게 10회</td><td>• 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.</td></tr>
<tr><td colspan="2">4) 희석</td></tr>
<tr><td></td><td>• 해동된 백신은 무균조작으로 21게이지 이상의 가는 주사바늘을 이용하여 원래의 바이알에서 0.9% 염화나트륨 주사액 1.3 mL로 희석해야 한다.</td></tr>
</table>

<table>
<tr>
<td>
0.9% 염화나트륨 주사액 1.3 mL</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>
피스톤(plunger)을 당겨 바이알에서 1.3 mL 공기를 빼낸다.</td>
<td>• 바이알 마개에서 주사바늘을 제거하기 전에, 빈 희석용 주사기로 1.3 mL의 공기를 빼내어 바이알 내 압력을 균일화한다.</td>
</tr>
<tr>
<td>
부드럽게 10회</td>
<td>• 희석된 용액은 10회 부드럽게 뒤집으며, 흔들지 않는다.
• 희석된 백신은 미립자가 보이지 않는 흰색에서 미백색의 용액이어야 한다. 미립자가 있거나 변색이 보이는 경우 희석된 백신은 폐기한다.</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr>
<td>

적절한 날짜와 시간을 기록한다.
희석 후 12 시간 이내에
사용한다.</td>
<td>• 희석된 바이알에는 적절한 날짜와 시간을 표기한다.
• 희석 후 2℃~30℃에 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(0.2 mL) 준비</td>
</tr>
<tr>
<td>

0.2 mL 희석된 백신</td>
<td>• 희석 후 바이알에는 0.2 mL씩 10회 용량에 해당하는 2.6 mL가 들어있다.
• 무균조작을 이용하여, 일회용 소독솜으로 바이알 마개를 닦고 최소잔여형 멸균 주사기 및/또는 주사바늘을 이용하여 이 약 0.2 mL 용량을 취한다.
• 5-11세 투여를 위해 이 약 0.2 mL를 취한다.
• 1 개 바이알에서 10 회 용량을 추출하려면 최소잔여형 주사기 및/또는 주사바늘을 사용해야 한다. 최소잔여형 주사기 및 주사바늘의 잔류량은 35 마이크로리터 이하여야 한다. 표준 주사기와 주사바늘을 사용하는 경우, 1 개 바이알에서 10 회분 용량을 취하지 못할 수 있다.
• 각 1회 용량에는 백신 0.2 mL가 포함되어야 한다.
• 바이알에 남아 있는 백신의 양이 0.2 mL가 안되는 경우에는 바이알과 내용물을 폐기해야 한다.
• 희석 후 12 시간 이내에 미사용 백신은 모두 폐기한다.</td>
</tr>
</table>

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

2) 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 6개월동안 보관할 수 있다. 백신은 -90°C ~ -60°C 또는 -25°C ~ -15°C에서 냉동 상태로 운반되어 올 수 있으며, 1회에 한해 -25°C ~ -15°C에서 운반 기간을 포함하여 최대 48시간 보관 가능하다. 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 4시간 동안 또는 개별 바이알은 실온(최대 30°C)에서 30분 동안 해동할 수 있다.
(2) 해동된 바이알
해동된 바이알은 6개월 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 물리 화학적으로 12시간동안 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 숙주 세포로 전달하여 SARS-CoV-2 스파이크(S) 단백질 항원을 발현시킨다. mRNA는 중심 나선 영역내에 두 지점 돌연변이(point mutations)가 있는 막 고정전장(full-length) 스파이크(S) 단백질을 발현하도록 암호화한다. 두개 아미노산을 돌연변이시킴으로써 스파이크(S) 단백질은 융합 전 형태로 항원성을 유지하게 된다. 이 백신은 스파이크(S) 항원에 대한 중화항체와 세포성 면역반응을 유도하여 코로나19로부터 보호작용을 나타낸다.

2) 임상시험 정보
(1) 기초접종
①16세 이상의 참가자에서의 유효성
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 무작위 배정되어 코미나티주 30마이크로그램 또는 위약을 2회 투여 받았다. 1차 유효성 분석은 1차 투여 후 19−42일 이내에 2차투여를 받은 참가자들을 대상으로 수행되었다. 대다수(93.1%)의 대상자가 1차 투여 후 19−23일에 2차 투여를 받았다. 유효성 분석군에서 자료분석시점(2020년11월14일) 기준으로 2차 투여 후 추적관찰기간 중앙값은 약 50일이었다. 참가자들은 코로나19의 안전성 및 유효성 평가를 위해 2차투여 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-년동안 추적관찰하였다. 중증 코로나19 위험을 증가시키는 동반기저질환(예: 천식, 체질량 지수(BMI) ≥ 30kg/m2, 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 - 2차투여 후 7일 이후 최초 발생한 연령군별 코로나19 사례 - (2차투여후 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 첫 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 이전에SARS-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 2차투여 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).

두번째 1차 분석에서 사전 SARS-CoV-2 감염 증거가 있거나 없는 참가자에서 2차 투여 후 7일이후 처음 발생한 코로나19 사례에 대한 코미나티주의 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.

② 12~15 세 유효성 및 면역원성

시험 2에서 12~15세에서 유효성 및 면역원성 분석이 수행되었다(자료마감일 2021년 3월 13일 기준). 12~15세 참가자는 코미나티주 30마이크로그램 또는 위약을 21일 간격으로 2회 투여받았다. 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(기하 평균비율[Geometric Mean Ratio, GMR]의 양측 95 % 신뢰구간 하한 > 0.67)을 만족하였다.

③ 5-11세에 대한 유효성 및 면역원성

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

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 6개월

1.3 중앙약사심의위원회 자문 결과

□ 중앙약사심의위원회는 한국화이자제약㈜에서 ‘코미나티주0.1mg/mL(5-11세용)’의 품목허가 신청을 위해 제출한 자료를 통해 이 약의 안전성·유효성 등 인정 여부를 논의한 결과,

○ 임상시험에서 발생한 이상사례와 관련하여, 임상시험에서 안전성 프로파일은 허용 할 수 있는 수준이며, 면역원성 평가 등 유효성도 전반적으로 인정 가능

○ 전반적인 안전성 확보방안 및 투약오류 방지를 위한 위해성관리계획은 적절함

* 림프절병증은 특별관심이상사례로 포함하는 것을 권고하고, 사용상의 주의사항에서 소아용과 성인용을 구분하여 정확한 정보 제공 필요

○ 이상을 종합할 때, 신청 품목의 국내 소아(5~11세)의 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	‘22.02.04.	‘22.02.04.	‘22.02.04.	‘22.02.04.	해당없음
보완요청 일자	‘22.02.08.	‘22.02.08.	‘22.02.08.	‘22.02.07.	해당없음
보완접수 일자	‘22.02.17.	‘22.02.17.	‘22.02.17.	‘22.02.08.	해당없음
최종처리 일자	‘22.02.23.	‘22.02.22.	‘22.02.22.	‘22.02.10.	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	○	○					
면제사유	▪ 제2호 가목, 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 '5~11세 소아에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의해 발생하는 COVID-19 의 예방'에 5~11세용 신규 품목 허가신청 건임
- 제출된 핵심임상시험은 C4591007(1/2/3상 시험)으로, 5~11세 소아를 대상으로 3주 간격 2회 투여 후 면역원성 및 유효성, 안전성 평가를 수행함
- 5~11세에 대한 효능·효과 및 용법·용량 추가를 위하여 제출한 임상자료는 혈청음성인 5~11세에서 2차 접종 후 1개월 시점에 평가한 면역원성과 기수행 임상시험(C4591001)에서 무작위로 선정한 16~25세에서 평가한 면역원성을 비교한 면역 가교 자료, 5~11세에서의 예방효과 및 안전성을 평가한 결과임
- 면역 가교 자료는 C4591007 시험에서의 5~11세와 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. GMR 1.04(95% CI 0.93, 1.18), SRR 0.0%(95% CI -2.0, 2.2)

  * 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 자료마감일(21.10.8) 기준 2차 투여후 7일 이전 감염 증거가 없는 평가 가능 대상자에서 VE 90.7%(95% CI 67.7, 98.3)이었으며 백신군 3건, 위약군 16건이 보고되었음. 중증 감염 및 CDC 정의에 기반한 소아 MIC-S 사례는 보고되지 않았음
- 안전성 평가결과, 전반적 내약성은 양호하였음. 5~11세 연령의 반응원성의 중증도는 경증 내지 중등증으로 대부분 투여 후 1~3일에 발현되어 1~2일 이내에 해소되었음. 이러한 결과는 C4591001 시험에서 30ug로 투여받은 12~15세에서의 반응원성의 발생빈도 및 중증도와 유사하거나 낮은 수준이었음
  - 5~11세 안전성 평가결과 시험약의 안전성 프로파일은 허용가능한 수준으로, 심근염/심장막염에 대하여 임상 평가기간 동안 보고된 사례는 없으나, 평가 대상자수가 제한적이므로 결과 해석시 주의가 필요하며 지속적인 모니터링이 필요함
  - 심근염/심장막염과 관련하여 현재까지 수집된 국외 및 국내 안전성 정보를 종합하였을 때 소아 그룹 중 12~16세 보다 5~11세에서의 백신 접종후 심근염/심장막염 발생률이 높지 않다고 보고된 바 있으며, 백신 접종후 코로나19 예방효과와 백신 접종후 심근염/심장막염 발생률을 종합적 고려 시 백신 접종의 이익이 위험을 상회할 것으로 사료됨

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 코미나티주0.1mg/mL(5-11세용)
- 신청 효능효과 : 5-11세 소아에서 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 5~11세 소아에서의 안전성, 유효성 및 면역원성을 평가한 자료로, 혈청음성인 5~11세에서 2차 접종 후 1개월 시점에 평가한 면역원성과 기수행 임상시험(C4591001)에서 무작위로 선정한 16~25세에서 평가한 면역원성을 비교한 면역 가교 자료, 5~11세에서의 예방효과 및 안전성 평가 결과를 근거로 5~11세에서의 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 ■확인 ■기타(성상, 미생물한도, 순도, 함량)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- ((4-하이드록시부틸)아자네디일)비스(헥산-6,1-디일)비스(2-헥실디케노에이트)(에이엘씨-0315), 2-[(폴리에틸렌 글리콜)-2000]-N,N-디테트라데실아세트아미드(에이엘씨-0159), 1,2-디스테아로일-sn-글리

세로-3-포스포콜린(디에스피씨), 콜레스테롤, 백당, 트로메타민, 트리스염산염(트리스(하이드록시메틸) 아미노메탄 염산염), 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℃	-	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 5~11세 자료만 제출 <2/3상> ·건강 소아 (5~11세)	<1상> -BNT162b2(3, 3/10, 10/20/30ug) 또는 위약을 21일 간격 2회 투여 *금번 허가신청시 10, 20ug 2회 투여에 대한 면역원성 및 안전성 평가결과 제출 <2/3상> -BNT162b2 10ug 또는 위약 21일 간격 2회 투여	안전성, 면역원성	<1상> 1.면역원성(5~11세) -2차 투여후 7일째 10, 30ug 용량간 중화항체가가 유사하고, 반응원성은 10ug이 더 낮음 *30ug의 경우 반응원성으로 인해 임상 중단 ⇒ 2/3상 용량으로 BNT162b2 10ug 선택 <2/3상> 1.면역원성 - C4591007에서 5~11세와 C4591001에서의 16~25세의 중화항체가 및 혈청반응률 차이 비교 : 2차 투여후 1개월째 중화항체가는 C4591001 시험의 16~25세에서의 중화항체가의 1.04배(95%CI 0.93, 1.18)로 비열등성 평가기준 만족(비열등성 평가기준 : 95%CI 하한 GMR>0.67, 점추정치 ≥0.8) : 2차 투여후 1개월째 혈청반응률은 두 연령군 모두 각 99.2%로 두 연령군 차이 0.0%(95%CI -2.0, 2.2%)로 비열등성 평가기준 만족(비열등성 평가기준: 95%CI 하한 -10%)

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) ① 3개 연령군(5~11세, 2~4세, 6개월~23개월)에서 용량탐색, ② 3개 연령군(5~11세, 12~15세, 16~29세)에서 저용량 평가

・ (2/3상) ① 3개 연령군(5~11세, 2~4세, 6개월~23개월) 위약대조, 2:1 무작위배정, 관찰자 눈가림, ② 3개 연령군(5~11세, 12~15세, 16~29세)에서 저용량 평가

* 동 품목허가는 5~11세 소아용임을 감안하여 1상, 2/3상의 ① 부분 중 5~11세 부분만 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~2회 투여후 1개월까지 AE, 1회 투여~2차 투여후 6개월까지 SAE 평가 * 전신반응 : 16~30세, 12~16세, 5~12세, 2~5세 - 발열, 피로, 두통, 오한, 구토, 설사, 새로 또는 악화된 근육통, 새로 또는 악화된 관절통 : 6개월~2세 - 발열, 식욕감소, 졸림, 자극, 자극 과민성
	면역원성	<선택용량 파트> - 2차 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, 2차 투여후 1, 6, 12, 24개월 시점에서의 중화항체가 평가
	유효성	- 선택 용량 파트에서 눈가림 f/u 기간 동안 이전 코로나19 감염 이력이 없는 대상자에서 2차 투여후 7일부터 코로나19 감염 예방효과 - 선택 용량 파트에서 눈가림 f/u 기간 동안 이전 코로나19 감염 이력이 있거나 없는 대상자에서 2차 투여후 7일부터 코로나19 감염 예방효과 - 선택 용량 파트에서 눈가림 f/u 기간 동안 이전 코로나19 감염 이력이 없는 대상자에서 무증상 감염 예방효과(N-binding antibody 혈청전환)
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 모든 연령군은 약 6,750명, 5~11세는 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	사전에 정의한 window 기간 내(19~42일) 2차 접종을 받았고, 2차 접종 후

	window 기간 내(6~8일(1상), 28~42일(2/3상)) 적어도 한 개 이상의 면역원성 결과가 있으며, 중요한 계획서 위반이 없는 자
평가 가능한 유효성	사전 정의된 window(19~42일)이내 무작위배정된 대로 2차 투여를 받고 기타 중요한 계획서 위반이 없는 무작위배정된 투여자
평가 가능한 유효성(혈청전환)	사전 정의된 window(1차 투여후 19~42일)이내 무작위배정된 대로 2차 투여를 받고 2차 투여후 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
안전성	최소 1회 투여받은 무작위배정자

5. 면역원성 평가(1상)

- (시험설계) 공개, 2/3상 최적 용량 선정 목적
  : 용량군 : 10㎍, 20㎍, 30㎍(군별 5~11세 소아 16명 등록) → 30㎍ 용량군의 경우 2차 투여 후 4명 모두에서 반응원성이 나타나 IRC는 두 번째 30㎍ 용량을 투여하지 말도록 권고하여 나머지 12명의 참여자는 30㎍ 대신 10㎍ 용량을 접종받음
- (평가항목) 용량별로 2차 투여 후 7일째 중화항체에 대한 GMT 평가
- (평가결과)

<평가 가능한 면역원성 분석군의 용량군별 GMT >

측정시점	면역원성 분석군	10㎍			20㎍		
		n	GMT	95%CI	n	GMT	95%CI
2차 접종 후 1주	모든 이용 가능한	15	4,162.6	2,584.7, 6,704.0	15	4,583.4	2,802.9, 7,494.8
	평가 가능한	15	4,162.6	2,584.7, 6,704.0	16	4,727.6	2,978.8, 7,502.9

· SARS-CoV-2 감염 증거가 없었던 5~11세 건강한 소아에게 투여했을 때 평가된 용량 수준 모두(10㎍ 및 20㎍)에서 2차 투여 7일 후에 완건한 SARS-CoV-2 50% 중화항체 역가를 유도했음. 2차 투여 후 7일째 GMT는 1상에서 평가된 10㎍ 및 20㎍ 용량군 전체에서 유사했음

· 2차 투여 후 7일째 10㎍ 및 20㎍ 용량 수준 전체에 나타난 백신 접종 후 면역원성의 유사성과 10㎍ 용량 수준에서 관찰된 유리한 반응원성 프로파일을 고려하여 5~11세 참여자에 대해 2/3상 평가를 진행함에 있어 용량 수준을 10㎍으로 선정하였음

6. 유효성 평가(면역가교)

1) 평가방법

- C4591007의 2/3상에서 5~11세(10㎍ 시험백신 혹은 위약 접종)의 면역원성 데이터를 C4591001의 2/3상에서 16~25세(30㎍ 시험백신 혹은 위약 접종)와 비교분석
- 평가변수
  · GMR : 양측 95% CI 하한 > 0.67, 점추정치 ≥ 0.8
    * GMR : 5~11세 중화항체 GMT / C4591001 시험의 16~25세 중화항체 GMT
  · 혈청반응율 (SRR) 차이 : 양측 95% CI 하한 > -10%
    * SRR의 차이 : 5~11세 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) >

백신그룹 / 평가변수	10μg 5~11세 (C4591007)	30μg 16~25세 (C4591001)	GMR [95%CI]	SRR 차이 [95%CI]
GMT [95%CI] (N)*	1,197.6 [1,106.1, 1,296.6] (264)	1,146.5 [1,045.5, 1,257.2] (253)	1.04 [0.93, 1.18]	-
SRR(%) [95%CI] (n/N)*	99.2 [97.3, 99.9] (262/264)	99.2 [97.2, 99.9] (251/253)	-	0.0 [-2.0, 2.2]

- 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

- 자료마감일(21.10.8일) 기준으로 예방효과에 대한 탐색적 분석결과, SARS-CoV-2 감염이력이 없는 시험대상자에서 2차 투여 후 7일부터 코로나19 예방효과는 90.7%(95% CI 67.7, 98.3 / 백신군 3건, 위약군 16건 사례 발생)였으며 SARS-CoV-2 감염이력이 있는 시험대상자에서 백신군 또는 위약군에서 코로나19 증례가 없었음
- 1회 투여 후 모든 평가가능한 분석군(mITT)에서의 코로나19 예방효과는 91.4%(70.4, 98.4)였으며 백신군 3건, 위약군 17건이 보고되었음
- 중증 사례 또는 CDC 정의에 기반한 MIS-C 사례는 없었음

8. 안전성 결과

1) 자료마감일

- 1상 21.7.16, 2/3상 자료마감일 초기 분석군 21.9.6, 코호트2(확장) 21.10.8

2) 평가방법 및 평가항목

- 각 차수 투여후 7일 동안 전자일지를 통한 예측되는 이상사례 평가, 2차 투여후 1개월까지 예측되지 않는 이상사례 평가, 자료마감일까지 사망, SAE 등 평가

3) 대상자 분포

- (1상) 총 48명이 3개 용량군(10, 20, 30ug)에 배정(군당 16명)되어 1회 이상 백신을 투여받았음. 30ug 용량군의 16명 중 초기 4명에서 2차 투여후 반응원성이 모두 나타나 나머지 12명은 2차 투여시 10ug 투여받았음
- (2/3상 초기 분석군) 5~11세 총 2,285명 2:1 무작위배정(백신군 10ug 1,528명 vs. 위약군 757명). ≥ 98.8% 2회 투여받음. 2차 투여후 1개월까지 98.5% 이상이 f/u 되었음. AE로 인하여 투여중단한 사례는 없었음

Table 5. Disposition of All Randomized Participants – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age

	Vaccine Group (as Randomized)		
	BNT162b2 10 µg (N[a]=1528) n[b] (%)	Placebo (N[a]=757) n[b] (%)	Total (N[a]=2285) n[b] (%)
Randomized	1528 (100.0)	757 (100.0)	2285 (100.0)
Not vaccinated	11 (0.7)	6 (0.8)	17 (0.7)
Vaccinated	1517 (99.3)	751 (99.2)	2268 (99.3)
Dose 1	1517 (99.3)	751 (99.2)	2268 (99.3)
Dose 2	1514 (99.1)	747 (98.7)	2261 (98.9)
Completed 1-month post–Dose 2 visit (vaccination period)	1510 (98.8)	746 (98.5)	2256 (98.7)
Discontinued from vaccination period but continued in the study	2 (0.1)	2 (0.3)	4 (0.2)
Discontinued after Dose 1 and before Dose 2	2 (0.1)	2 (0.3)	4 (0.2)
Discontinued after Dose 2 and before 1-month post–Dose 2 visit	0	0	0
Reason for discontinuation from vaccination period			
Withdrawal by participant	1 (0.1)	2 (0.3)	3 (0.1)
Withdrawal by parent/guardian	1 (0.1)	0	1 (0.0)
Withdrawn from the study	5 (0.3)	6 (0.8)	11 (0.5)
Withdrawn after Dose 1 and before Dose 2	1 (0.1)	2 (0.3)	3 (0.1)
Withdrawn after Dose 2 and before 1-month post–Dose 2 visit	2 (0.1)	2 (0.3)	4 (0.2)
Withdrawn after 1-month post–Dose 2 visit	2 (0.1)	2 (0.3)	4 (0.2)
Reason for withdrawal from the study			
Other	1 (0.1)	0	1 (0.0)
Withdrawal by participant	0	2 (0.3)	2 (0.1)
Withdrawal by parent/guardian	4 (0.3)	4 (0.5)	8 (0.4)

a. N = number of randomized participants in the specified group, or the total sample. This value is the denominator for the percentage calculations.
b. n = Number of participants with the specified characteristic.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13SEP2021 (17:17) Source Data: adds Table Generation: 15SEP2021 (11:59) (Cutoff Date: 06SEP2021, Snapshot Date: 13SEP2021) Output File:

- (2/3상 확장 분석군) 백신군을 1회 이상 투여받은 1,591명 중 1,580명이 2회 투여를 완료하였음

4) 백신 투여 시점(2/3상)

- (2/3상 초기 분석군) 94% 이상이 19~23일 간격으로 2차 투여받았음

Table 7. Vaccine Administration Timing – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age – All Randomized Participants

	Vaccine Group (as Randomized)	
	BNT162b2 10 µg (N[a]=1528) n[b] (%)	Placebo (N[a]=757) n[b] (%)
Randomized	1528 (100.0)	757 (100.0)
Not vaccinated	11 (0.7)	6 (0.8)
Dose 1	1517 (99.3)	751 (99.2)
Dose 2[c]	1514 (99.1)	747 (98.7)
Protocol defined window		
<19 Days	10 (0.7)	3 (0.4)
19-23 Days[d]	1443 (94.4)	715 (94.5)
>23 Days	61 (4.0)	29 (3.8)
Weekly intervals		
<14 Days	0	0
14-20 Days	349 (22.8)	186 (24.6)
21-27 Days	1124 (73.6)	540 (71.3)
28-34 Days	26 (1.7)	12 (1.6)
35-41 Days	8 (0.5)	5 (0.7)
42-48 Days	2 (0.1)	1 (0.1)
49-55 Days	3 (0.2)	3 (0.4)
>55 Days	2 (0.1)	0

- (2/3상 확장 분석군) 백신군의 95.6%, 위약군 94.5%가 19~23일 사이에 2차 투여받았음

	BNT162b2 10μg (N[a]=1598) n[b] (%)	Placebo (N[a]=796) n[b] (%)
Randomized	1598 (100.0)	796 (100.0)
Not vaccinated	7 (0.4)	8 (1.0)
Dose 1	1591 (99.6)	788 (99.0)
Dose 2[c]	1580 (98.9)	782 (98.2)
Protocol defined window		
<19 Days	3 (0.2)	1 (0.1)
19-23 Days[d]	1527 (95.6)	752 (94.5)
>23 Days	50 (3.1)	29 (3.6)
Weekly intervals		
14-20 Days	447 (28.0)	229 (28.8)
21-27 Days	1110 (69.5)	543 (68.2)
28-34 Days	19 (1.2)	9 (1.1)
35-41 Days	3 (0.2)	1 (0.1)
42-48 Days	1 (0.1)	0

5) 추적관찰기간

- (2/3상 초기 분석군) 5~11세 연령군의 추적 관찰기간의 중앙값은 2개월을 초과하였으며 대부분(95.1%) 2차 투여 후 최소 2~<3개월 추적관찰되었음. 2268명 중에 2158명(95.1%)이 2차 투여 후 최소 2개월 이상 추적관찰되었음
- (2/3상 확장 분석군) 시험 후반에 등록된 백신군 1,591명, 위약군 788명으로 2차 투여후 f/u 중앙값 2.4주였으며, 71.2%가 2차 투여후 최소 2주 추적관찰되었음

6) 안전성 평가결과

① 1상

- (예측되는 이상사례)

n(%)	10ug/10ug		20ug/20ug		30ug/30ug		30/10ug	
	1차 (N=16)	2차 (N=16)	1차 (N=16)	2차 (N=16)	1차(30ug) (N=4)	2차(30ug) (N=4)	1차(30ug) (N=12)	2차(10ug) (N=12)
any 국소반응	14 (87.5)	14 (87.5)	12 (75.0)	15 (93.8)	4 (100.0)	4 (100.0)	11 (91.7)	11 (91.7)
홍반	2 (12.5)	6 (37.5)	0	3 (18.8)	4 (100.0)	3 (75.0)	2 (16.7)	2 (16.7)
≥ 3등급	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0
종창	3 (18.8)	5 (31.3)	1 (6.3)	3 (18.8)	2 (50.0)	2 (50.0)	1 (8.3)	0
≥ 3등급	0	0	0	0	0	0	0	0
주사부위통증	14 (87.5)	14 (87.5)	15 (93.8)	12 (75.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	10 (83.3)	11 (91.7)
≥ 3등급	0	0	0	0	0	0	0	0
* 4등급 사례는 없었음								

- (예측되지 않는 이상사례)

· 2차 투여후 1개월까지 AE는 10ug 용량군에서 43.8%, 20ug 31.3%, 30/30ug 50%, 30/10ug 25%에서 보고되었으며 ADR은 10ug에서 25%, 20ug 12.5%, 30/30ug 50%, 30/10ug 25%에서 보고되었음. 사망, SAE, 투여중단을 초래한 사례는 없었음

· immediate AE(투여후 30분 이내 보고)는 1차 투여후 10ug군에서 주사부위 불편함 및 전실신 각 1명, 30/10ug군에서 주사부위 통증 2명 보고되었음. 2차 투여후 10ug군에서 1명이 주사부위통증 보고함

· 아나필락시스, 충수염, 벨마비, 심근염/심장막염, MIS-C(multisystem inflammatory syndrome in children) 사례는 없었음

· 10ug 용량군에서 2명 이상에서 보고된 AE는 없었으며, 주사부위 통증, 주사부위 불쾌감, 권태, 계절성 알레르기, 낙상, 관절통, 두통, 전실신, 소양증 각 1명씩이었음

② 2/.3상, 초기 분석군

- (예측되는 이상사례)

· (국소반응) - 5~11세에서 가장 흔한 국소반응은 주사부위통증(84.3%), 홍반(26.4%), 종창(20.4%)였으며, 대부분 경증~중등증이었고 4등급 사례는 없었음. 1차, 2차 투여후 발생빈도 및 중증도는 유사하였음. serostatus에 따른 차이는 없었음

	any 차수		1차		2차	
n(%)	백신군 (N=1,511)	위약군 (N=749)	백신군 (N=1,511)	위약군 (N=749)	백신군 (N=1,501)	위약군 (N=741)
모든 국소반응	1,308 (86.2)	349 (46.5)	1,150 (76.1)	254 (33.9)	1,096 (73.0)	237 (32.0)
홍반	401 (26.4)	72 (9.6)	222 (14.7)	43 (5.7)	278 (18.5)	40 (5.4)
≥ 3등급	3 (0.2)	0	0	0	3 (0.2)	0
종창	309 (20.4)	35 (4.7)	158 (10.5)	20 (2.7)	229 (15.3)	20 (2.7)
≥ 3등급	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0
주사부위통증	1,279 (84.3)	322 (43.0)	1,119 (74.1)	234 (31.3)	1,065 (71.0)	218 (29.5)
≥ 3등급	9 (0.6)	0	4 (0.3)	0	5 (0.3)	0
* 4등급 사례는 없었음						

· (전신반응) 5~11세에서 가장 흔한 전신반응은 피로(51.7%), 두통(38.2%), 근육통(17.5%), 오한(12.4%), 설사(9.6%), 관절통(7.6%), 구토(4.0%) 순이었으며, 대부분 경증~중등증이었고 발열 >40℃ 1명을 제외하고 4등급 사례는 없었음. 1차 시보다 2차 투여후 발생빈도 및 중증도는 높았음. serostatus에 따른 차이는 없었음

	any 차수		1차		2차	
n(%)	백신군 (N=1,517)	위약군 (N=750)	백신군 (N=1,511)	위약군 (N=749)	백신군 (N=1,501)	위약군 (N=741)
모든 전신반응	1011 (66.6)	418 (55.7)	715 (47.3)	334 (44.6)	771 (51.4)	272 (36.7)
해열진통제+	429 (28.3)	108 (14.4)	217 (14.4)	62 (8.3)	296 (19.7)	60 (8.1)
발열(≥38.0℃)	126 (8.3)	19 (2.5)	38 (2.5)	10 (1.3)	98 (6.5)	9 (1.2)
38~38.4	66 (4.4)	9 (1.2)	23 (1.5)	4 (0.5)	51 (3.4)	5 (0.7)
38.4~38.9	48 (3.2)	8 (1.1)	12 (0.8)	5 (0.7)	38 (2.5)	3 (0.4)
38.9~40	11 (0.7)	2 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.1)	8 (0.5)	1 (0.1)
>40	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0
피로	785 (51.7)	299 (39.9)	508 (33.6)	234 (31.3)	592 (39.4)	180 (24.3)
≥ 3등급	13 (0.9)	2 (0.3)	4 (0.3)	1 (0.1)	11 (0.7)	1 (0.1)
두통	579 (38.2)	242 (32.3)	339 (22.4)	180 (24.1)	420 (28.0)	138 (18.6)
≥ 3등급	5 (0.3)	4 (0.5)	2 (0.1)	4 (0.5)	3 (0.2)	0
오한	188 (12.4)	58 (7.7)	70 (4.6)	35 (4.7)	147 (9.8)	32 (4.3)
≥ 3등급	2 (0.1)	1 (0.1)	0	0	2 (0.1)	1 (0.1)
구토	60 (4.0)	17 (2.3)	33 (2.2)	11 (1.5)	28 (1.9)	6 (0.8)
≥ 3등급	0	0	0	0	0	0
설사	146 (9.6)	61 (8.1)	89 (5.9)	31 (4.1)	79 (5.3)	35 (4.7)
≥ 3등급	0	0	0	0	0	0
근육통	266 (17.5)	85 (11.3)	137 (9.1)	51 (6.8)	175 (11.7)	55 (7.4)
≥ 3등급	2 (0.1)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
관절통	115 (7.6)	58 (7.7)	50 (3.3)	41 (5.5)	78 (5.2)	27 (3.6)
≥ 3등급	0	0	0	0	0	0
* 발열 >40℃ 1명을 제외하고 4등급 사례는 없었음						

- (예측되지 않는 이상사례)

· (1차 투여~2차 투여후 1개월까지) 두 군에서 AE 발생빈도는 유사하였음(백신군 10.9% vs. 위약군 9.2%). 약물관련 AE는 백신군 3.0%, 위약군 2.1%로 백신군에서 약간 높았으며 SAE는 백신군에서 0, 위약군에서 1명 있었음. 사망례는 없었음

· (1차 투여~자료마감일까지) 두 군에서 AE 발생빈도는 유사하였음(백신군 11.6% vs. 위약군 9.6%). 2차 투여 후 1개월까지부터 자료마감일까지 추가로 보고된 AE는 낙상, 구토, 코막힘 등으로 새로운 안전성 이슈는 없었으며, 백신군에서 SAE 1건(사지골절)이 추가되었으나 약물 관련은 아님
· 가장 흔한 이상사례는 대부분 반응원성에 기인함. 가장 흔한 AE(2차 투여 1개월까지 기준)는 림프절병증(0.9% vs. 0.1%), 주사부위 통증(0.7% vs. 0.4%), 외이도염(0.5% vs. 0.8%), 구토(0.4% vs. 0.3%), 오심(0.4% vs. 0.3%), 두통(0.4% vs. 0.3%) 등이었으며 1차 투여~2차 투여 1개월까지의 AE와 자료마감일까지 AE는 거의 유사하였음. 두 군에서 불균형을 보이는 AE는 대부분 반응원성에 기인한 것이며 5~11세에서 새로운 안전성 이슈는 없었음
· 모든 AE는 대부분 1~2등급이었음. 3등급 사례는 4명(백신 2명, 위약 2명)에서 보고되었으며, 백신군에서 약물 관련은 1명(틱)이었으나 이후 신경과 검사에서 약물 관련 아닌 것으로 평가되었음. 4등급 사례는 없었음
· 가장 흔한 약물이상반응은 주사부위 통증(0.7% vs. 0.4%), 림프절병증(0.7% vs. 0), 오심(0.3% vs. 0.1%) 등이었음. 림프절병증은 모두 경증~중등증으로 중증 또는 중대한 사례는 없었음
- (즉각적인 이상사례) 1차 투여후 즉각적 이상사례(백신 투여후 30분 이내)는 주사부위 통증이 백신군 0.2%(3명), 위약군 0.3%(2명)에서 보고되었으며 백신군에서 이외 즉각적 이상사례는 없었음. 2차 투여후에는 백신군 0.1%(1명), 위약군 0.3%(2명)에서 주사부위 통증이 보고되었으며, 백신군에서 주사부위 홍반, 홍반 및 오심이 각 1명에서 보고되었음
- (SAE) 자료마감일까지 백신군 1명(3등급 낙상/상지골절, 약물 관련 아님), 위약군 1명(3등급 췌장염, 약물 관련 아님)에서 보고되었음
- 아나필락시스, 아나필락시스양 반응 사례는 없었으며 백신군에서 과민반응(hypersensitivity) 사례는 없었음
- 림프절병증은 자료마감일까지 백신군 0.9% vs. 위약군 0.1%로 백신군에서 높았음. 백신군에서 1차 투여후 평균 onset time은 6.2일(중앙값 3일), 2차 투여후 평균 onset time은 2.6일(중앙값 2일)이었음. 지속시간은 평균 4.7일(중앙값 3.5일, 범위 1~14일)이었음. 모든 림프절병증은 경증이었음
- 벨마비/얼굴 마비/안면 불완전 마비 사례 없었음
- 충수염 사례 없었음
- 평가기간 동안 심근염/심장막염 사례 없었음

③ 2/3상, 확장 코호트
- 자료마감일 21.10.8일까지 예측되지 않는 이상사례에 대한 분석을 수행하였음
- 1차 투여~자료마감일(21.10.8)까지 예측되지 않는 이상사례는 백신군 7.2% vs. 위약군 6.3%였으며 약물이상반응은 3.5% vs. 1.8%였음
- 중증 사례는 백신군 0.3%(5명) vs. 0명이었으며 생명을 위협하는 사례는 두 군 모두 없었음
- SAE는 백신군 0.2%(3명) vs. 0명이었으며 모두 약물 관련성이 아니었음. 시험중단을 초래한 AE는 백신군에서 1명(약물 관련임) 있었음
- 대부분의 약물이상반응은 반응원성에 기인한 것이며 주사부위 통증이 백신군 1.1% vs. 위약군 0.3%로 가장 높은 빈도를 보였음. 백신군 1명에서 약물 관련성이 있는 2등급의 발열과 호중구감소증(베이스라인 대비 악화, 이전 일과성 호중구감소증 진단이력이 있었음)으로 2차 투여를 중단하였음. 백신군 1명에서 중등증의 혈변 배설이 있었으며 약물 관련성으로 평가되었고 추가 조치 없이 회복되었음. 백신군 2명(vs. 위약군 1명)이 비심장성 흉통(약물 관련) 경험하였으며 모두 경증으로 1~2일 이내 회복되었고 심장 관련 AE는 없었음
- 평가기간 동안 심근염/심장막염, 아나필락시스, 충수염, 벨마비 사례는 없었음
- 림프절병증은 6명(0.4%)(vs. 대조군 3명, 0.4%)으로 두 군에서 유사하였으며 모두 경증이었음. 약물 관련성 0.3% vs. 0.4%였음
- 발진을 포함한 과민반응 SMQ 분석결과, C4591007 시험에서 초기 등록된 5~12세 소아에서 0.92% 보고되었으며 추가 안전성 코호트에서 0.57% 보고되었음

발진을 포함한 피부 및 피하조직계 AE는 C4591007 시험에서 초기 등록된 5~12세 소아에서 1.4%,

추가 안전성 코호트에서 1.0%로 일관된 결과를 보였음. 이는 C4591001 시험에서 12~15세에서 0.5%, 16~55세에서 1% 보고되어 5~12세에서 약간 높은 경향을 보였음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 5~11세에 대한 안전성·유효성을 입증하는 자료로서 제출한 임상자료는 혈청음성인 5~11세에서 2차 접종 후 1개월 시점에 평가한 면역원성과 기수행 임상시험(C4591001)에서 무작위로 선정한 16~25세에서 평가한 면역원성을 비교한 면역 가교 자료, 5~11세에서의 예방효과 및 안전성을 평가한 결과임
- 면역 가교 자료는 C4591007 시험에서의 5~11세와 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. GMR 1.04(95% CI 0.93, 1.18), SRR 0.0%(95% CI −2.0, 2.2)
  * 비열등성 평가기준: 1) GMR의 95% CI 하한 > 0.67 및 점추정치 ≥ 0.8, 2) SRR 차이의 95% CI 하한 > -10%
- 예방효과에 대한 유효성 평가결과,
  - 예방효과에 대한 유효성 평가결과 예방효과(이하 VE)는 탐색적 분석자료로 제시되었으며 자료마감일(21.10.8) 기준 2차 투여후 7일 이전 감염 증거가 없는 평가 가능 대상자에서 VE 90.7%(95% CI 67.7, 98.3)이었으며 백신군 3건, 위약군 16건이 보고되었음. 중증 감염 및 CDC 정의에 기반한 소아 MIC-S 사례는 보고되지 않았음
  - 1회 투여 후 모든 평가 가능한 분석군(mITT)에서의 코로나19 예방효과는 91.4%(70.4, 98.4)였으며 백신군 3건, 위약군 17건이 보고되었음
  - SARS-CoV-2 감염이력이 없는 시험대상자에서 2차 투여 후 7일부터 소그룹(성별, 인종, 민족, 국가, 위험인자)에서의 코로나19 예방효과는 모두 85%를 초과하였으나 일부 소그룹 분석결과는 코로나19 증례가 제한적이어서 점추정치(point estimate) 결과 해석시 주의가 필요함
  - 중증 사례 또는 CDC 정의에 기반한 소아 다기관염증증후군(MIS-C) 사례는 없었음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 5~11세에서의 반응원성 중증도는 경증 또는 중등증으로 대부분 투여 후 1~3일에 발현되어 1~2일 이내에 해소되었음. 이러한 결과는 C4591001시험에서 30ug로 투여받은 12~15세에서의 반응원성의 발생빈도 및 중증도와 유사하거나 낮은 수준이었음
- 가장 빈번하게 보고된 예측된 국소반응은 주사부위 통증이었으며 홍반과 종창의 발생빈도는 2차 투여후 1차 투여시 보다 약간 높았음
- 가장 빈번하게 보고된 예측된 전신사례는 피로, 두통, 근육통, 오한 등이었으며, 1차 투여 시보다 2차 투여 시 발생빈도 및 중증도는 높았음.
- 12~17세와 비교시 5~11세에서 국소반응은 높았으며, 전신반응은 낮은 경향을 보였음. 발진을 포함한 피부 및 피하조직계 AE가 다른 연령군에 비하여 높게 나타났음.
  림프절병증의 경우, 초기 코호트에서 0.9%(vs. 위약 0.1%), 확장 코호트에서 0.4%(vs. 위약 0.4%)으로 C4591001 2/3상의 12세 이상에서 나타난 것과 유사하였음
- 5~11세 안전성 프로파일에서 새로운 이슈는 없었음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 5~11세에서의 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

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청품목은 '5~11세에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의해 발생하는 COVID-19 의 예방'에 대한 품목허가 신청 건임
- 제출된 핵심임상시험은 C4591007(1/2/3상 시험)으로 소아 대상으로 3주 간격 2회 투여 후 면역원성 및 유효성, 안전성을 평가하기 위한 시험임
- 5~11세에 대한 효능·효과 및 용법·용량 추가를 위하여 제출한 임상자료는 혈청음성인 5~11세에서 2차 접종 후 1개월 시점에 평가한 면역원성과 기수행 임상시험(C4591001)에서 무작위로 선정한 16~25세에서 평가한 면역원성을 비교한 면역 가교 자료, 5~11세에서의 예방효과 및 안전성을 평가한 결과임
- 면역 가교 자료는 C4591007 시험에서의 5~11세와 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. GMR 1.04(95% CI 0.93, 1.18), SRR 0.0%(95% CI −2.0, 2.2)
  * 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 자료마감일(21.10.8) 기준 2차 투여후 7일 이전 감염 증거가 없는 평가가능 대상자에서 VE 90.7%(95% CI 67.7, 98.3)이었으며 백신군 3건, 위약군 16건이 보고되었음. 중증 감염 및 CDC 정의에 기반한 소아 MIC-S 사례는 보고되지 않았음
- 안전성 평가결과, 전반적 내약성은 양호하였음. 5~11세 연령의 반응원성의 중증도는 경증 내지 중등증으로 대부분 투여 후 1~3일에 발현되어 1~2일 이내에 해소되었음. 이러한 결과는 C4591001 시험에서 30ug로 투여받은 12~15세에서의 반응원성의 발생빈도 및 중증도와 유사하거나 낮은 수준이었음
  5~11세 안전성 평가결과 시험약의 안전성 프로파일은 허용가능한 수준으로, 심근염/심장막염에 대하여 임상 평가기간 동안 보고된 사례는 없으나, 평가 대상자수가 제한적이므로 결과 해석시 주의가 필요하며 지속적인 모니터링이 필요함
  심근염/심장막염과 관련하여 현재까지 수집된 국외 및 국내 안전성 정보를 종합하였을 때 소아 그룹 중 12~16세 보다 5~11세에서의 백신 접종후 심근염/심장막염 발생률이 높지 않다고 보고된 바 있으며, 백신 접종후 코로나19 예방효과와 백신 접종후 심근염/심장막염 발생률을 종합적 고려 시 백신 접종의 이익이 위험을 상회할 것으로 사료됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽연합 조건부 허가('21.11.26.) 등

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가 품목인 '코미나티주' 및 '코미나티주0.1mg/mL' 와의 비교 자료 제출

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국화이자제약(주)	**허가일**	2022.02.23.
제품명	코미나티주0.1mg/mL(5-11세용)(토지나메란)(사스코로나바이러스-2 mRNA 백신)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	V4.0 (2022.02.04.)
주성분 및 함량	사스 코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(토지나메란) (숙주: DH10B, 벡터: pST4-1525) 1 바이알 (1.3 밀리리터) 중, 130 μg		
효능·효과	5-11세에서 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
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 신경질환, 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