의약품 품목허가 보고서

접수일자		2021.11.30.	접수번호	20210276128
신청구분		자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		한국화이자제약㈜		
제 품 명		코미나티주0.1mg/mL(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(2.25 밀리리터) 중 사스 코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(토지나메란)(숙주: DH10B, 벡터: pST4-1525) 225 μg		
신청 사항	효능효과	12세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나19의 예방		
	용법용량	1. 투여일정 및 용량 1) 기초접종 12세 이상 이 약은 희석 후, 각 0.3 mL을 3주 간격을 두고 2회 근육주사한다. 이 약과 다른 COVID-19 백신과의 호환성은 확립되지 않았다. 2) 추가접종 (3차 투여) 18세 이상 이 약은 기초접종(2차 투여) 완료 후 6개월 후 추가접종(3차 투여)으로 0.3mL을 근육주사 할 수 있다. 추가접종(3차 투여) 시기와 투여 대상자 선정은 제한적인 안전성 정보와 이용 가능한 유효성 자료를 고려하여 결정한다(사용상의 주의사항 3. 약물이상반응 및 12. 전문가를 위한 정보 참고). 이 약과 추가접종(3차 투여)을 위한 다른 COVID-19 백신과의 호환성은 확립되지 않았다. 3) 12세 이상의 중증 면역저하자 이 약은 2차 투여 후 4주 후 3차 투여로 0.3mL을 근육주사 할 수 있다.(사용상의 주의사항 5. 일반적 주의 참고) 2. 투여방법 이 약은 근육주사로 투여한다. 사용 전에 희석해서는 안 된다. 가급적 위팔 삼각근에 투여한다. 이 약의 바이알에는 0.3mL씩 6 회 용량이 들어있다. 1개의 바이알에서 6회 용량을 취하기 위해서는 최소잔여형 주사기 및 주사바늘을 사용해야한다. 최소잔여형 주사기와 주사바늘 조합제품의 잔류량은 35마이크로리터 이하여야 한다. 표준 주사기와 주사바늘을 사용하는 경우 1개의 바이알에서 6회째 용량을 취하지 못할 수 있다.		

		주사기 및 주사바늘의 종류와 관계없이, - 각 1회 용량에는 이 약의 희석된 용액0.3mL가 포함되어야 한다. - 희석한 바이알에 남아있는 백신의 양이 0.3mL가 안 되는 경우에는 바이알과 내 용물을 폐기해야한다. - 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	2022.01.28.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		유럽 조건부허가(‘21.11.03.)		
허가부서		첨단제품허가담당관 (코로나19위기대응지원본부 허가전담반)	허가담당자	김남수 첨단제품허가담당관, 남주선 연구관, 하지혜 주무관
심사부서		코로나19위기대응지원본부 백신심사반 등	심사담당자	(총괄검토) 김희성 과장, 송영미 연구관, 김지현 연구관, 유선애 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

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

○ 용법·용량

1. 투여일정 및 용량 1) 기초접종 12세 이상 이 약은 각 0.3 mL을 3주 간격을 두고 2회 근육주사한다. 이 약과 다른 COVID-19 백신과의 호환성은 확립되지 않았다. 2) 추가접종 (3차 투여) 18세 이상 이 약은 기초접종(2차 투여) 완료 후 6개월 후 추가접종(3차 투여)으로 0.3 mL을 근육주사 할 수 있다. 추가접종(3차 투여) 시기와 투여 대상자 선정은 제한적인 안전성 정보와 이용 가능한 유효성 자료를 고려하여 결정한다(사용상의 주의사항 3. 약물이상반응 및 12. 전문가를 위한 정보 참고). 이 약과 추가접종(3차 투여)을 위한 다른 COVID-19 백신과의 호환성은 확립되지 않았다. 3) 12세 이상의 중증 면역저하자 이 약은 2차 투여 후 4주 후 3차 투여로 0.3 mL을 근육주사 할 수 있다(사용상의 주의사항 5. 일반적 주의 참고). 2. 투여방법 이 약은 근육주사로 투여한다. 사용 전에 희석해서는 안 된다. 가급적 위팔 삼각근에 투여한다. 이 약의 바이알에는 0.3 mL씩 6 회 용량이 들어있다. 1개의 바이알에서 6회 용량을 취하기 위해서는 최소잔여형 주사기 및 주사바늘을 사용해야한다. 최소잔여형 주사기와 주사바늘 조합제품의 잔류량은 35마이크로리터 이하여야 한다. 표준 주사기와 주사바늘을 사용하는 경우 1개의 바이알에서 6회째 용량을 취하지 못할 수 있다. 주사기 및 주사바늘의 종류와 관계없이, - 각 1회 용량에는 이 약 0.3 mL가 포함되어야 한다. - 바이알에 남아있는 백신의 양이 0.3 mL가 안 되는 경우에는 바이알과 내용물을 폐기해야한다. - 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) 기초접종
이 약의 안전성은 12세 이상의 참가자를 대상으로 한, 2건의 임상시험에서 이 약을 최소 1회이상 투여받은 22,875명(16세 이상 참가자 21,744명, 12－15세 참가자 1,131명)에 대해 평가되었다(자료마감일 2020.11.14.일 기준).

(1) 16세 이상
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 1회이상 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 분석시점(2020년 11월 14일) 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 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 백신투여 후 수일내에 소실되었다. 이러한 반응원성은 고령자에서 다소 낮은 빈도로 보고되었다.

<u>임상시험에서의 약물이상반응 요약표</u>
임상시험 중 이 약을 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: 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			불면증		
호흡기, 흉곽 및 종격			구인두통증, 코막힘		
피부 및 피하 조직			발진, 다한증, 야간 발한		

[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]안전성추적관찰기간 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.

(2) 12－15세

시험 2의 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 이 약 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, 이 약과 관련이 있는 림프절병증이 백신군에서 더 많이 보고되었으며, 중대한 이상사례는 없었다.

2) 추가접종(3차 투여)

<u>18세 이상</u>

이 약의 추가접종(3차 투여)에 대한 안전성은 시험 2(C4591001) 하위군으로, 기초접종(2회 투여) 완료 후 약 6개월 후(범위: 4.8-8.0개월) 이 약으로 추가접종(3차 투여)을 받은 18세-55세 참가자 306명에 대해 평가되었다.

가장 빈번한 이상반응은 주사부위 통증(>80%), 피로(>60%), 두통(>40%), 근육통(>30%), 관절통 및 오한(각 >20%)이었으며, 림프절비대의 경우 기초접종에 비해 추가접종(3차 투여)시 발생 빈도가 더 높게 관찰되었다(추가접종시 5.2%, 기초접종시 0.4%).

3) 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. 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 1차투여 후 아나필락시스를 경험한 사람에게 2차 투여를 해서는 안 된다.

2) 심근염 및 심장막염: 이 약 투여 후 매우 드물게 심근염 및 심장막염 사례가 보고되었다. 이러한

사례는 일반적으로 젊은 남성에게 더 자주 발생했으며, 주로 투여 후 14일 이내에, 그리고 두 번째 백신 투여 후 더 자주 발생했다. 백신 투여 후 발생한 심근염 및 심장막염의 경과는 일반적인 심근염 또는 심장막염과 다르지 않다. 보건의료전문가는 백신 접종자의 심근염 및 심장막염 징후와 증상에 주의를 기울여야 한다. 이 약 투여 후 (급성 및 지속성) 흉통, 숨참 또는 두근거림과 같은 심근염 또는 심장막염을 나타내는 증상이 있으면 즉시 진료를 받도록 해야 한다.
보건의료전문가는 이 상태를 진단하고 치료하기 위해 관련 지침을 참조하거나 전문가와 상의해야 한다.
3) 불안관련 반응:백신 투여 과정 자체에 대한 심인성 반응으로, 혈관미주신경 반응(실신), 과호흡 또는 스트레스 관련 반응(어지러움, 두근거림, 심박수 증가, 혈압 변화, 숨가쁨, 저린감각, 발한)을 포함한 불안관련 반응이 발생할 수 있다. 스트레스 관련 반응은 일시적이며, 특별한 치료없이 해소된다. 백신을 투여받는 사람은 증상을 의료전문가에게 알려야 하며, 실신으로 인한 부상을 방지하기 위해 주의가 필요하다.
4) 면역기능이 저하된 사람: 면역억제 요법중인 경우를 포함하여 면역기능이 저하된 사람에서 백신의 유효성 및 안전성은 평가되지 않았다. 면역기능이 저하된 사람에서는 이 약의 유효성이 더 낮을 수 있다.
중증 면역저하자에서의 3차 투여에 대한 근거는, 고형장기를 이식 받은 사람에게 추가접종시 항체 증가에 대한 제한된 문헌 사례를 기반으로 한다.
5) 예방지속기간: 백신의 예방지속기간은 아직 알 수 없다. 진행중인 임상시험에서 평가중이다.
6) 백신 예방효과의 한계: 다른 백신과 마찬가지로, 모든 백신 접종자에서 예방효과를 나타내는 것은 아니다.백신 2차 투여 후 7일까지는 완전한 예방 효과가 나타나지 않을 수 있다.
7) 운전 및 기계사용 능력에 미치는 영향
이 약은 운전 및 기계사용 능력에 거의 영향을 미치지 않는다. 그러나, '3. 약물이상반응'항에 기재된 일부 증상에 의해 운전 또는 기계사용 능력에 일시적으로 영향을 미칠 수 있다.

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

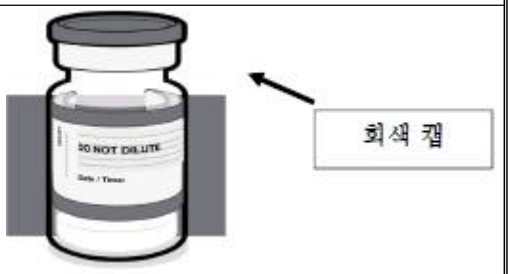
6. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부
임부에 대한 이 약의 사용 경험은 제한적이다. 동물 시험에서 임신, 배태자 발달, 분만 또는 출생후 발달과 관련하여 직접적 또는 간접적 유해영향이 나타나지 않았다. 임신 중 이 약의 투여는 모체 및 태아에 대한 잠재적 유익성이 잠재적 위험을 상회하는 경우에만 고려되어야 한다.
2) 수유부
이 약이 모유로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않다.
3) 수태능
동물 시험에서 생식독성과 관련된 직접적 또는 간접적 유해영향이 나타나지 않았다.

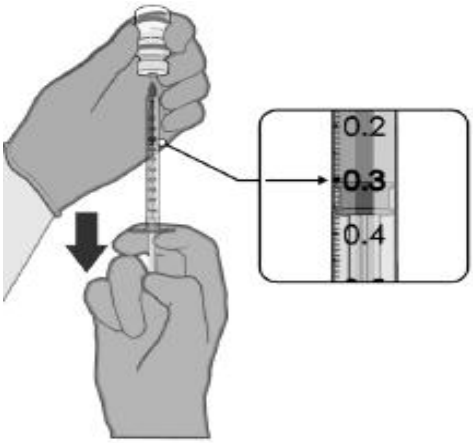
7. 소아에 대한 투여
12세 미만 소아에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여
65세 이상의 고령자에서 용량조절은 필요하지 않다. 고령자에서의 추가접종(3차 투여)에 대한 이 약의 안전성 및 면역원성은 18세- 55세 성인에 대한 안전성 및 면역원성 자료에 근거한다.

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)이다. 희석하지 않고 사용하는 제품으로 1개의 바이알(2.25 mL)에는 회당 0.3mL씩 6회 용량이 들어있다. 1회 용량(0.3mL)에는 30마이크로그램의 코로나19 mRNA 백신(지질 나노입자에 삽입된 형태)이 들어있다. 주사액의 무균성을 보장하기 위해, 이 약은 전문 의료진이 무균조작(aseptic technique)을 통해 준비해야 한다.

<table>
<tr><td colspan="2">1) 용량 확인</td></tr>
<tr><td>바이알의 플라스틱 뚜껑이 회색인지 확인한다.
바이알의 플라스틱 뚜껑이 보라색인 경우, 본 제품이 아니다.</td><td>
</td></tr>
<tr><td colspan="2">2) 사용 전 취급</td></tr>
<tr><td>다회투여 바이알을 냉동보관한 경우 사용 전에 해동해야 한다. 냉동 바이알은 해동을 위해 2°C~8°C로 옮겨야 한다. 10개 바이알팩을 해동하는 데 6시간이 소요될 수 있다. 사용 전에 바이알이 완전하게 해동되었는지 확인한다.
바이알을 2°C~8°C 보관소로 옮길 때, 상자의 유효기간을 업데이트한다.
개봉하지 않은 바이알은 6개월의 유효기간 내에서 2°C~8°C에서 최대 10주 동안 보관할 수 있다.
또는, 각각의 냉동 바이알을 최대 30°C 온도에서 30분간 해동할 수 있다.
사용 전에, 개봉하지 않은 바이알은 최대 30°C에서 최대 12시간 동안 보관할 수 있다. 해동된 바이알은 실내조명 조건에서 취급할 수 있다.</td><td>
</td></tr>
<tr><td>사용 전에 바이알을 10회 부드럽게 뒤집어 혼합하고 흔들지 않는다.
해동한 분산액은 흰색에서 미백색의 불투명한 무정형 입자가 포함되어 있을 수 있으나 혼합 후에는 흰색에서 미백색의 분산액으로 미립자가 보이지 않아야 한다. 미립자가 있거나 변색이 보이는 경우 백신을 투여해서는 안 된다.</td><td>
</td></tr>
<tr><td colspan="2">3) 이 약의 개별 0.3mL 용량 조제</td></tr>
</table>

무균조작을 사용하여, 일회용 소독솜으로 바이알 마개를 닦고 최소잔여형 주사기 및/또는 주사바늘을 이용하여 이 약 0.3mL를 취한다. 1개 바이알에서 6회 용량을 추출하려면 최소잔여형 주사기 및/또는 주사바늘을 사용해야 한다. 최소잔여형 주사기 및 주사바늘의 잔류량은 35마이크로리터 이하여야 한다. 표준 주사기와 주사바늘을 사용하는 경우, 1개 바이알에서 6회분 용량을 취하지 못할 수 있다. 각 1회 용량에는 이 약 0.3mL가 포함되어야 한다. 바이알에 남아 있는 백신의 양이 0.3mL가 안 되는 경우에는 바이알과 내용물을 폐기해야 한다. 처음 구멍을 낸 후 12시간이 지난 미사용 백신은 폐기한다. 바이알에 해당 날짜/시간을 기록한다.	 0.3mL 백신

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

5) 배합금기

이 약은 다른 약물과 혼합해서는 안 된다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 개봉하지 않은 바이알

(1) 냉동된 바이알

냉동된 바이알은 -90°C ~ -60°C에서 6개월동안 보관할 수 있다. 백신은 -90°C ~ -60°C 또는 -25°C ~ -15°C에서 냉동 상태로 운반되어 올 수 있으며, 1회에 한해 -25~-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 6시간 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) 개봉된 바이알

해동 후 개봉된 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)

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이 약은 뉴클레오시드 변형 messanger RNA(mRNA)의 지질 나노입자제형으로, 비복제 RNA를 숙주 세포로 전달하여 SARS-CoV-2 스파이크(S) 단백질 항원을 발현시킨다. mRNA는 중심 나선 영역내에 두 지점 돌연변이(point mutations)가 있는 막 고정 전장(full-length) 스파이크(S) 단백질을 발현하도록 암호화한다. 두개 아미노산을 돌연변이시킴으로써 스파이크(S) 단백질은 융합 전 형태로 항원성을 유지하게 된다. 이 백신은 스파이크(S) 항원에 대한 중화항체와 세포성 면역반응을 유도하여 코로나19로부터 보호작용을 나타낸다.

2) 임상시험 정보

(1) 기초접종

① 16세 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 6주 동안 질병악화로 인해 중대한 치료변경이나 입원을 요하지 않는 안정된 상태의 기저질환자와 인간면역결핍바이러스(HIV), C형간염바이러스(HCV) 또는 B형간염바이러스(HBV)에 감염된 안정된 상태의 환자는 시험에 포함되었다.

2020년 11월 14일까지의 자료를 기반으로 한 시험2의 임상2/3상에서는 약44,000명이 균등하게 무작위배정되어 이 약(백신) 또는 위약을 21일 간격으로 2회 투여 받았다. 1차 유효성 분석은 1차 투여 후 19–42일 이내에 2차 투여를 받은 참가자들을 대상으로 수행되었다. 대다수(93.1%)의 대상자가 1차 투여 후 19~23일에 2차 투여를 받았다. 유효성 분석군에서 자료분석시점(2020년11월14일) 기준으로 2차 투여 후 추적관찰기간 중앙값은 약 50일 이었다. 참가자들은 코로나19의 안전성 및 유효성 평가를 위해 2차 투여 후 최대 24개월 동안 추적 관찰할 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 백신군은 총 2,214인-년, 위약군은 총 2,222인-년 동안 추적 관찰하였다. 중증 코로나19 위험을 증가시키는 동반기저질환(예: 천식, 체질량 지수(BMI) $\geq$30kg/m^2, 만성 호흡기질환, 당뇨병, 고혈압 등)이 1개 이상 있는 참가자를 포함하였을 때 대상자에서 전반적 백신 유효성은 임상적으로 유의한 차이가 없었다.

백신 유효성 정보는 표 2에 제시되어 있다.

표2: 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 2 차 투여 후 7 일 이후 최초 발생한 코로나 19 확진사례*			
하위군	COVID-19 mRNA 백신 N[a]=18,198 사례 n1[b] 조사 시간 [c](n2[d])	위약 N[a]=18,325 사례 n1[b] 조사 시간[c](n2[d])	백신 유효성 % (95% CI)[f]
모든 대상자 [e]	8 2.214 (17,411)	162 2.222 (17,511)	95.0 (90.0, 97.9)

16- 64 세	7 1.706 (13,549)	143 1.710 (13,618)	95.1 (89.6, 98.1)
65 세 이상	1 0.508 (3848)	19 0.511 (3880)	94.7 (66.7, 99.9)
65-74 세	1 0.406 (3074)	14 0.406 (3095)	92.9 (53.1, 99.8)
75 세 이상	0 0.102 (774)	5 0.106 (785)	100.0 (-13.1, 100.0)

확진사례는 역전사-중합효소 연쇄반응(RT-PCR) 및 코로나 19 와 일치하는 임상증상 1 가지 이상 발현에 의해 결정되었다 [*임상증상: (적어도 1 건의) 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.]
* 2 차 투여 후 7 일 이전에 SARS-CoV-2 감염의 혈청학적 또는 바이러스학적 증거가 없고 (예 : 1 차 방문시 N-결합항체[혈청] 음성 및 1/2 차 방문시 핵산증폭시험(NAAT)[비강검체]에서 SARS-CoV-2 미검출), 2 차 투여 후 7 일 이전에 예정되지 않은 방문에서 NAAT(비강검체) 음성인 참가자들이 분석에 포함되었다.
a. N=특정 그룹의 참가자 수. (2 차 투여 후 7 일 이전 코로나 19 감염 증거가 없는 평가가능한 유효성 분석군)
b. n1=평가변수 정의를 충족하는 참가자 수. (코로나 19 확진 사례수)
c. 평가변수에 대한 위험이 있는 각 그룹내 모든 대상자에서 주어진 평가변수에 대한 총 조사시간(1000 인-년). 코로나 19 사례 발생에 대한 조사시간은 2 차 투여 후 7 일부터 조사기간(surveillance period) 종료까지이다.
d. n2=평가변수에 대한 위험이 있는 대상자 수(2 차 투여 후 7 일이 도래한 대상자, 코로나 19 바이러스 감염 검사 완료 대상자 등).
e. 12-15 세 참가자 중 확인된 확진사례는 없었다.
f. 백신 유효성의 양측 신뢰구간(CI)은 조사시간(surveillance time)에 대해 보정된 Clopper-Pearson 방법으로 도출한다(CI 는 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.

② 12－15 세 유효성 및 면역원성

시험 2에서 12－15 세에서의 유효성 및 면역원성 분석이 수행되었다(자료마감일 2021년3월 13일 기준). 2차 투여 후 7일 이전에 SARS-CoV-2 감염 증거가 없는 12-15세 중 코로나19 감염 사례는 백신 투여군(1,005명, 조사시간(1000인-년) 0.154)에서 없었고, 위약 투여군(978명, 조사시간(1000인-년) 0.147)에서 16건으로, 백신의 예방효과는 100%(95% 신뢰구간 75.3%－100.0%)였다. 이전 SARS-CoV-2 감염 증거가 없거나 있는 대상자에서는 코로나19 감염사례는 백신 투여군(1,119명, 조사시간(1000인-년) 0.170)에서 없었고, 위약 투여군(1,110명, 조사시간(1000인-년) 0.163)에서 18건이 있었으며, 백신의 예방효과는 100%(95% 신뢰구간 78.1%-100.0%)였다. 이들 대상자에서의 평가방법은 16세 이상 대상자에서 사용한 방법과 동일하였다.

또한 시험 2 에서 이전 SARS-CoV-2 감염의 혈청학적 또는 바이러스학적 증거가 없는 12－15 세(190명)와 16－25 세(170명) 참가자를 대상으로 2차 투여 후 1개월 시점에 SARS-CoV-2에 대한 50% 중화항체 역가를 비교 분석하였다. 12－15세와 16－25세 참가자의 중화항체의 기하평균역가(Geometric Mean Titer, GMT) 비율은 1.76(양측 95% 신뢰구간 1.47－2.10)으로 비열등성 기준(기하평균비율[Geometric Mean Ratio, GMR]의 양측 95% 신뢰구간 하한 > 0.67)을 만족하였다.

(2) 추가접종(3차 투여)

① 18 ~ 55세에서의 면역원성

이 약의 추가접종(3차 투여) 효과는 SARS-CoV-2 바이러스를 50% 중화시키는데 필요한 항체의 양(NT50)을 기반으로 평가되었다. 시험 2에서 추가접종(3차투여) 후 1개월까지 SARS CoV-2 감염의 혈청학적 또는 바이러스학적 증거가 없었던 18－55세 성인을 대상으로 기초접종 후1개월 시점과 추가접종 후 1개월 시점의 중화항체가(NT50)를 비교한 결과, 기하평균비(GMR)와 혈청반응률* 차이 모두 비열등성 기준을 만족하였다. 이러한 결과는 표 3에 요약되어 있다.

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

표 3: SARS-CoV-2 중화항체 분석 결과 – SARS-CoV-2 USA_WA1/2020(기초 균주)에 대한 NT50(역가)† – 추가접종 후 1개월 이전에 감염의 증거가 없었던 18~55세 참가자* – 추가접종 평가 가능한 면역원성 모집단±

	N	추가접종 후 1 개월 경과 시점 (95% CI)	기초접종 후 1 개월 경과 시점 (95% CI)	추가접종 후 1 개월 경과 시점 vs. 기초접종 후 1 개월 경과 시점 (97.5% CI)	비열등성 입증여부 (Y/N)
NT50 에 대한 기하평균 (GMT[b])	212[a]	2466.0[b] (2202.6, 2760.8)	750.6[b] (656.2, 858.6)	3.29[c] (2.77, 3.90)	Y[d]
NT50 에 대한 혈청반응률(%)	200[e]	199[f] 99.5% (97.2%, 100.0%)	196[f] 98.0% (95.0%, 99.5%)	1.5%[g] (-0.7%, 3.7%[h])	Y[i]

약어: CI = 신뢰구간, GMR = 기하평균비, GMT = 기하평균역가, LLOQ = 정량 하한, N-binding = CoV-2 핵단백-결합; NAAT = 핵산증폭검사, NT50 = 50% 중화항체 역가, Y/N =예/아니요.
† SARS-CoV-2 에 대한 NT50 은 vero cell 을 이용한 미세중화분석법(Microneutralization Assay)으로 분석하였다.
*추가접종 후 1 개월 시점까지, SARS-CoV-2 감염의 혈청학적 또는 바이러스학적 증거가 없고(예: N-결합 항체[혈청] 음성 및 핵산증폭시험(NAAT)[비강검체]에서 SARS-CoV-2 미검 출), 추가접종 후 1 개월 이전에 예정되지 않은 모든 방문에서 NAAT(비강검체) 음성인 참가자들이 분석에 포함되었다.
±무작위배정 계획에 따라 사전 정의한 기간(1 차 투여 후 19−42 일 2 차 투여) 내에 기초접 종을 모두 완료한 참가자로, 이 약으로 추가접종을 받은 후 적절한 기간(추가접종 후 28− 42 일)내에 채취한 혈액으로 1 번 이상 평가한 유효하고 확정적인 면역원성 결과가 있으며 임상의가 확인한 다른 중요한 임상시험계획서 위반이 없었던 모든 적합한 참가자.
a. n = 기초접종 및 추가접종 후 정해진 기간내 검체를 채취하였으며 유효하고 확정적인 분석 결과가 있는 참가자 수.
b. GMT 및 양측 95% 신뢰구간은 두 시점의 역가의 로그값에 대한 평균과 신뢰구간 (Student t 분포에 근거)을 산출한 후 이를 거듭제곱(exponentiating)하여 계산하였다.
c. GMR 및 양측 97.5% 신뢰구간은 두 시점의 역가 로그값 평균차와 이에 대한 신뢰구간 (Student t 분포에 근거)을 산출한 후 이를 거듭제곱(exponentiating)하여 계산하였다.
d. GMR 에 대한 양측 97.5% 신뢰구간 하한이 >0.67 이고 GMR 점추정치가 ≥0.80 인 경우 비열등성을 입증한 것으로 판단하였다.
e. n = 베이스라인(기초접종전), 정해진 기간내 2 차 투여 및 추가접종을 받은 후 1 개월 시 점에 명시된 분석법에 따른 유효하고 확정적인 분석 결과가 있는 참가자 수. 이 값은 백분 율 계산의 분모이다.
f. 주어진 용량/검체 채취 시점에서 주어진 분석법으로 평가시 혈청반응을 보인 참가자 수. Clopper-Pearson 방법에 기반한 exact 양측 신뢰구간을 계산하였다.
g. 백분율로 표시한 비율 차이(추가접종 후 1 개월 시점 – 기초접종 완료(2 차 투여) 후 1 개 월 시점)
h. 백분율로 표시한 비율 차이에 대해 adjusted Wald 양측 신뢰구간을 계산하였다.
i. 차이에 대한 양측 97.5% 신뢰구간 하한이 >10%인 경우 비열등성을 입증한 것으로 판단하였다.

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 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	‘21.11.30.	‘21.11.30.	‘21.11.30.	‘21.11.30.	해당없음
보완요청 일자	‘22.01.10.	‘22.01.06.	‘22.01.07.	‘22.01.20.	해당없음
보완접수 일자	‘22.01.21.	‘22.01.24.	‘22.01.24.	‘22.01.26.	해당없음
최종처리 일자	‘22.01.28.	‘22.01.27.	‘22.01.27.	‘22.01.26.	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 - 4. 유효성분의 함량만의 증감

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	○	×	△	△	△	△	△	△	△	○	○	○	○	○	△	○	△	△	△	○	△	△	△	△	×	×	×	△	×	×	×	×	△	×	○	○
제출여부	○	X	X	X	X	X	X	X	X	○	○	○	○	○	○	○	X	X	X	○	○	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
면제사유	▪ 제2호 가목, 제3호 가목, 제4호, 제5호 및 제6호에 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

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목은 '12세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나19의 예방'에 대하여 품목 허가를 신청하였음
- 제출된 비임상시험자료는 반복투여독성시험, 유전독성시험, 생식발생독성시험, 효력시험 및 분포시험 자료임. 자료요건 및 시험방법은 심사기준에 적합하였고, 그 결과는 임상시험성적에 관한 자료를 뒷받침하기에 충분함
- 제출된 임상시험자료에 대한 내용은 '코미나티주'의 의약품 품목허가 보고서 참조

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

- '코미나티주' 와 동일

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-글리세로-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℃ -20±5℃ -50±5℃		
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

- ‘코미나티주’ 와 동일

5. 약리작용에 관한 자료

- ‘코미나티주’ 와 동일

6. 임상시험성적에 관한 자료

- ‘코미나티주’ 와 동일

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽연합 조건부 허가(‘21.11.3.)

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- ‘코미나티주’ 와의 비교 자료 제출

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국화이자제약(주)	**허가일**	2022.01.28.
제품명	코미나티주0.1mg/mL(토지나메란)(사스코로나바이러스-2 mRNA 백신)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	V3.1 (2022.01.13.)
주성분 및 함량	사스 코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(토지나메란) (숙주: DH10B, 벡터: pST4-1525) 1 바이알 (2.25 밀리리터) 중, 225 μg		
효능·효과	12세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나19의 예방		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
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 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