의약품 품목허가 보고서

접수일자	2022.08.29.	접수번호	20220165209
신청구분	자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)	한국화이자제약㈜		
제 품 명	코미나티2주0.1mg/mL(토지나메란,릴토지나메란)(사스코로나바이러스-2 mRNA 백신)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	・사스 코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(토지나메란)(숙주: DH10B, 벡터: pST4-1525) ・사스 코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(릴토지나메란)(숙주: DH10B, 벡터: pST4-1857)		
제조/수입 품목	□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량	제형 : 용액주사제 함량 : 1 바이알(2.25 밀리리터) 중 ・사스 코로나바이러스-2 스파이크jk jk 단백질 발현 메신저 리보핵산(토지나메란)(숙주: DH10B, 벡터: pST4-1525) 113 ㎍ ・사스 코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(릴토지나메란)(숙주: DH10B, 벡터: pST4-1857) 113 ㎍		
신청사항	효능효과	이 약 (코미나티2주 0.1 mg/mL)은 12세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나19의 예방에 사용된다.	
	용법용량	1. 투여일정 및 용량 1) 추가접종(3 차 투여) 12 세 이상 이 약(코미나티 2 주 0.1 mg/mL)은 기존 코미나티주 또는 코미나티주 0.1 mg/mL의 기초 접종 후 빠르면 3 개월 후 근육주사로 1 차 추가접종(3 차 접종) 할 수 있다. 2 차 추가 접종(4 차 접종)은 기존 코미나티주, 코미나티주 0.1 mg/mL 또는 이 약(코미나티 2 주 0.1 mg/mL)으로 1 차 추가접종(3 차 접종) 후 빠르면 4 개월 후에 투여해야 한다. 또한 이 약은 다른 COVID-19 백신으로 기초접종을 받은 18 세 이상에게 추가 접종할 수 있다. 2) 기초 접종 이 약(코미나티 2 주 0.1 mg/mL)은 추가 접종에만 사용된다. 기초 접종(12 세 이상)에 대한 자세한 내용은 기존 코미나티주 및 코미나티주 0.1 mg/ml의 허가사항을 참조한다. 2. 투여방법 이 약은 근육주사로 투여한다. 사용 전에 희석해서는 안 된다. 가급적 위팔 삼각근에 투여한다. 이 약의 바이알에는 0.3mL 씩 6 회 용량이 들어있다. 1 개의 바이알에서 6 회 용량을 취하기 위해서는 최소잔여형 주사기 및 주사바늘을 사용해야한다. 최소잔여형 주사기와 주사바늘 조합제품의 잔류량은 35마이크로리터 이하여	

		야 한다. 표준 주사기와 주사바늘을 사용하는 경우 1 개의 바이알에서 6 회째 용량을 취하지 못할 수 있다. 주사기 및 주사바늘의 종류와 관계없이, - 각 1 회 용량에는 이 약 0.3mL 가 포함되어야 한다. - 바이알에 남아있는 백신의 양이 0.3mL 가 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.		
최종 허가 사항	허가일자	2022.10.07.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		유럽 조건부허가('22.09.02) 등		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	김남수 첨단제품허가담당관, 남주선 연구관, 정모아 주무관
심사부서		혁신제품심사팀 등	심사담당자	(안전성·유효성) 김희성 과장, 송영미 연구관, 엄소영 주무관, (장정인 연구관), 윤나영 주무관, 임지윤 심사원, 정아영 심사원, 최영주 팀장, 김문신 연구관, 정지원 심사원 (위해성관리계획) 김은주 과장, 김영림 연구관, 권도연 주무관 (품질) 김희성 과장, 송영미 연구관, 박혜원 주무관, 손상현 주무관, 권오석 주무관 (시험법) 오호정 과장, 김정환 연구관, 이은조 주무관
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	김은주 과장, 이경욱 사무관, 조성혜 심사관

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

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

○ 용법·용량

1. 투여 용량 이 약(코미나티2주 0.1mg/mL(토지나메란, 릴토지나메란))은 근육주사로 0.3mL 투여한다. 이 약은 기초접종 또는 추가접종을 받은 후 최소 3개월 이후에 투여할 수 있다. 기초 접종(12세 이상)에 대한 자세한 내용은 기존 코미나티주 및 코미나티주0.1mg/mL의 허가사항을 참조한다. 2. 투여방법 이 약은 근육주사로 투여한다. 사용 전에 희석해서는 안 된다. 가급적 위팔 삼각근에 투여한다. 이 약의 바이알에는 0.3mL씩 6회 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 0.3mL가 포함되어야 한다. - 바이알에 남아있는 백신의 양이 0.3mL가 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) 코미나티2주 0.1mg/mL(토지나메란, 릴토지나메란) - 추가접종(4차 투여)

(1) >55세 참가자

시험 4(3상, C4591031)의 하위군(E)에서, 코미나티주(30 마이크로그램) 3차 투여를 완료한 >55세 성인 305명이 3차 투여 후 4.7－11.5개월 기간에 이 약(코미나티2주 0.1mg/mL)을 추가접종(4차 투여)하였다. 이 약(코미나티2주 0.1mg/mL)을 추가접종(4차 투여)한 참가자의 추적관찰 기간 중앙값은 최소 1.7개월이었다.

이 약(코미나티2주 0.1mg/mL) 추가접종(4차 투여)의 전반적인 안전성 프로파일은 코미나티주(30 마이크로그램) 추가접종(4차 투여) 후 관찰된 것과 유사했다. >55세 참가자에서 가장 빈번한 이상반응은 주사부위 통증(>50%), 피로(>40%), 두통(>30%), 근육통(>20%), 오한 및 관절통(>10%)이었다. 이 약에서 새로운 이상반응은 확인되지 않았다.

18－55세에서 이 약(코미나티2주 0.1mg/mL) 추가접종의 안전성은 코미나티주(30 마이크로그램) 3차 투여를 완료한 후, 오미크론BA.1 1가백신(30 마이크로그램)을 추가접종(4차 투여)한 18－55세 성인 315명의 안전성 자료로부터 외삽되었다. 이들 18－55세 참가자에서 가장 빈번한 이상반응은 주사부위 통증(>70%), 피로(>60%), 두통(>40%), 근육통(>30%), 오한(>30%) 및 관절통(>20%)이었다.

2) 코미나티주(30 마이크로그램) - 기초접종(2차 투여)

코미나티주(30 마이크로그램)의 안전성은 12세 이상의 참가자를 대상으로 한, 2건의 임상시험에서 코미나티주(30 마이크로그램)을 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

코미나티주(30 마이크로그램)의 안전성은 16세 이상의 참가자를 대상으로 한 2건의 임상시험에서 코미나티주(30 마이크로그램)을 최소 1회 이상 투여받은 21,744명에 대해 평가되었다.

시험 2(C4591001)에서는 16세 이상 참가자 총 21,720명이 코미나티주(30 마이크로그램)을 최소 1회 이상 투여받았으며, 총 21,728명이 위약을 투여받았다(16-17세는 백신군 138명, 위약군 145명 포함). 16세 이상 참가자 총 20,519명이 코미나티주(30 마이크로그램) 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(30 마이크로그램) 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.

(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 코미나티주(30 마이크로그램) 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, 코미나티주(30 마이크로그램)과 관련이 있는 림프절병증이 백신군에서 더 많이 보고되었으며, 중대한 이상사례는 없었다.

3) 코미나티주(30 마이크로그램) - 추가접종(3차 투여)

(1) 18세 이상

코미나티주(30 마이크로그램)의 추가접종(3차 투여)에 대한 안전성은 시험 2(C4591001) 하위군으로, 기초접종(2차 투여) 완료 후 약 6개월 후(범위: 4.8-8.0개월) 코미나티주(30 마이크로그램)으로 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(추가접종(3차 투여)시 5.2%, 기초접종시 0.4%).

임상시험에서의 약물이상반응 요약표

임상시험 중 관찰된 이상반응은 다음의 빈도로 나타내었다:

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

[표 1] 코미나티주(30 마이크로그램) 및 이 약(코미나티2주 0.1mg/mL)의 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[a]		
면역계			과민반응(예 : 발진, 가려움, 두드러기[b], 혈관부종[b])		아나필락시스
대사 및 영양			식욕감퇴		
정신			불면증		
신경계	두통		어지러움, 기면	급성 말초 안면마비[c]	
위장관	설사	구토, 오심	상복부통증		
호흡기, 흉부 및 종격			구인두통증, 코막힘		
피부 및 피하조직			발진, 다한증, 야간발한		
근골격계 및 결합조직	관절통, 근육통		사지 통증[d], 등허리 통증, 근골격 경직		
전신 및 투여부위 병태	주사부위 통증, 주사부위 종창, 피로, 오한, 발열[e]	주사부위 발적, 통증	권태, 무력증, 주사부위 가려움, 주사부위 온감, 주사부위 부종, 주사부위 홍반, 독감유사증상		

a. 시험 4에서 추가접종을 받은 참가자에서 2회 투여 참가자보다 더 높은 빈도의 림프절비대(2.8% vs. 0.4%)가 관찰되었다.
b. 두드러기 및 혈관부종의 빈도범주는 '드물게'였다.
c. 2020년 11월 14일까지 임상시험 안전성 추적관찰 기간 동안, 백신 투여군 4명에서 급성 말초 안면마비(또는 마비)가 보고되었다. 해당 사례는 1차 투여 후 37일차(참가자가 2차 투여를 받지 않았음)와 2차 투여 후 3, 9, 48일차에 발생했다. 위약군에서는 급성 말초 안면마비(또는 마비) 사례가 보고되지 않았다.
d. 예방접종을 받은 팔을 말한다.
e. 발열은 1차 투여에 비해 2차 투여 후 더 높은 빈도로 관찰되었다.

4) 시판 후 안전성 자료

시판 후 수집된 안전성 자료에서 다음의 이상사례가 보고되었다.

심혈관계 질환 : 심근염 및 심장막염(매우 드물게)

전신 및 투여부위 병태 : 예방접종을 받은 사지의 광범위한 종창, 얼굴 종창*

* 피부과용 필러 주사 이력이 있는 백신 접종자의 얼굴 종창이 시판허가 후 단계에서 보고되었다.

신경계 : 감각저하, 지각이상

피부 및 피하조직 : 다형성 홍반

4. 일반적 주의

1) 과민증 및 아나필락시스: 아나필락시스 사례가 보고되었다. 아나필락시스를 포함한 중증 과민반응을 경험한 과거력이 있는 경우 백신 투여 후 면밀한 모니터링이 요구된다. 백신투여 후 아나필락시스 반응이 나타나는 경우 적절한 의학적 치료 및 조치가 즉시 이루어질 수 있도록 준비해야 한다. 백신투여 후 최소 15분간 면밀히 관찰한다. 이 약 및 코미나티주(30 마이크로그램)의 이전 투여 시 아나필락시스를 경험한 사람에게 투여해서는 안 된다.

2) 심근염 및 심장막염: 코미나티주(30 마이크로그램) 투여 후 매우 드물게 심근염 및 심장막염 사례가 보고되었다. 이러한 사례는 일반적으로 젊은 남성에게 더 자주 발생했으며, 주로 투여 후 14일 이내에, 그리고 두 번째 백신 투여 후 더 자주 발생했다. 백신 투여 후 발생한 심근염 및 심장막염의 경과는 일반적인 심근염 또는 심장막염과 다르지 않다. 보건의료전문가는 백신 접종자의 심근염 및 심장막염 징후와 증상에 주의를 기울여야 한다. 이 약 투여 후 (급성 및 지속성) 흉통, 숨참 또는 두근거림과 같은 심근염 또는 심장막염을 나타내는 증상이 있으면 즉시 진료를 받도록 해야 한다.

보건의료전문가는 이 상태를 진단하고 치료하기 위해 관련 지침을 참조하거나 전문가와 상의해야 한다. 코미나티주(30 마이크로그램) 및 이 약의 3차 또는 4차 접종 후 심근염의 위험은 아직 규명되지 않았다.

3) 불안관련 반응:백신 투여 과정 자체에 대한 심인성 반응으로, 혈관미주신경 반응(실신), 과호흡 또는 스트레스 관련 반응(어지러움, 두근거림, 심박수 증가, 혈압 변화, 숨가쁨, 저린감각, 발한)을 포함한 불안관련 반응이 발생할 수 있다. 스트레스 관련 반응은 일시적이며, 특별한 치료없이 해소된다. 백신을 투여받는 사람은 증상을 의료전문가에게 알려야 하며, 실신으로 인한 부상을 방지하기 위해 주의가 필요하다.

4) 면역기능이 저하된 사람: 면역억제 요법중인 경우를 포함하여 면역기능이 저하된 사람에서 백신의 유효성 및 안전성은 평가되지 않았다. 면역기능이 저하된 사람에서는 이 약의 유효성이 더 낮을 수 있다.

중증 면역저하자에서의 3차 투여에 대한 근거는, 고형장기를 이식 받은 사람에게 추가접종시 항체 증가에 대한 제한된 문헌 사례를 기반으로 한다.

5) 예방지속기간: 백신의 예방지속기간은 아직 알 수 없다. 진행중인 임상시험에서 평가중이다.

6) 백신 예방효과의 한계: 다른 백신과 마찬가지로, 이 약은 모든 백신 접종자에서 예방효과를 나타내는 것은 아니다. 백신 2차 투여 후 7일까지는 완전한 예방 효과가 나타나지 않을 수 있다.

7) 운전 및 기계사용 능력에 미치는 영향

이 약은 운전 및 기계사용 능력에 거의 영향을 미치지 않는다. 그러나, '3. 약물이상반응' 항에 기재된 일부 증상에 의해 운전 또는 기계사용 능력에 일시적으로 영향을 미칠 수 있다.

5. 상호작용

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

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약의 임부 투여에 대한 자료는 없다.

임부에 대한 사용 경험은 제한적이다. 동물 시험에서 임신, 배태자 발달, 분만 또는 출생후 발달과 관련하여 직접적 또는 간접적 유해영향이 나타나지 않았다. 임신 중 이 약의 투여는 모체 및 태아에 대한 잠재적 유익성이 잠재적 위험을 상회하는 경우에만 고려되어야 한다.

2) 수유부

이 약의 모유 수유 중 투여에 대한 자료는 없다. 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. 이용 가능한 자료가 없다.

8. 고령자에 대한 투여

65세 이상의 고령자에서 용량조절은 필요하지 않다.

9. 과량투여시의 처치

코미나티주(30 마이크로그램)의 임상시험에서 주사제 희석오류로 인해 참가자 52명이 58마이크로그램을 투여받았으며 이들 대상자에서 반응원성 또는 이상사례가 증가되었다는 보고는 없었다.

과량투여가 발생한 경우, 개별적으로 모니터링하며 증상에 따라 적절히 치료해야 한다.

10. 적용상의 주의

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

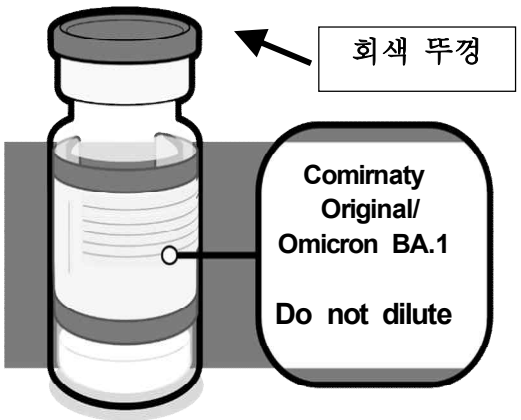
1) 제품 확인

바이알에 회색 플라스틱 뚜껑과 회색 테두리 라벨이 있고, 제품명에 'Comirnaty Original/Omicron BA.1'이 기재되었는지 확인한다.

• 바이알에 회색 플라스틱 뚜껑과 회색 테두리 라벨이 있고, 제품명에 'Comirnaty 30 micrograms/dose dispersion for injection'이 기재되어 있는 경우, '코미나티주0.1mg/mL'의 허가사항을 참조한다.

• 바이알이 보라색 플라스틱 뚜껑인 경우, 코미나티주의 허가사항을 참조한다.

•바이알이 주황색 플라스틱 뚜껑인 경우, 코미나티주 0.1mg/mL(5-11세용)의 허가사항을 참조한다.



2) 사용 전 취급

다회투여 바이알을 냉동보관한 경우 사용 전에 해동해야 한다. 냉동 바이알은 해동을 위해 2° C~8° C 로 옮겨야 한다. 10개 바이알 팩을 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 12개월의 유효기간 내에서 2° C~8° C에서 최대 10주 동안 보관할 수 있다.

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

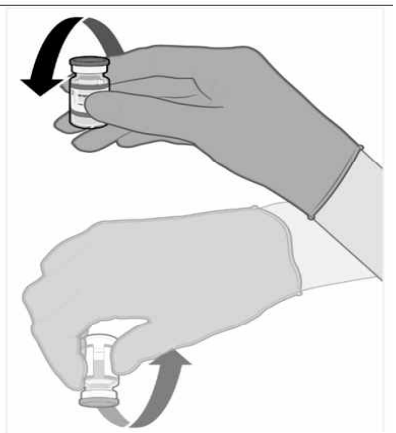
사용 전에, 개봉하지 않은 바이알은 최대 30° C 에서 최대 12시간 동안 보관할 수 있다. 해동한 바이알은 실내조명 조건에서 취급할 수 있다.



2°C–8°C에서 최대 10주까지 보관한다. 상자의 유효기간을 업데이트한다.

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.

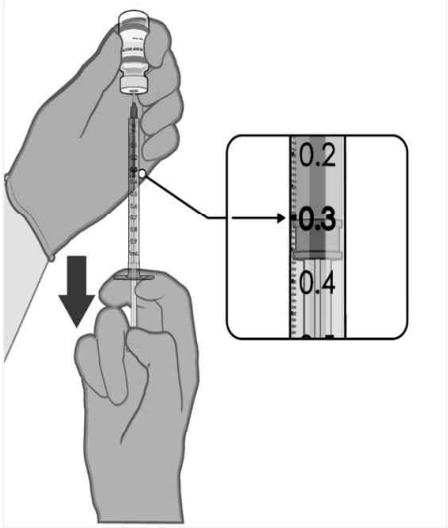


부드럽게 10회

3) 이 약(코미나티2주 0.1mg/mL)의 개별 0.3mL 용량 조제

무균조작을 사용하여, 일회용 소독솜으로 바이알 마개를 닦고 최소잔여형 주사기 및/또는 주사바늘을 이용하여 이 약(코미나티2주 0.1mg/mL) 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 12개월 동안 보관할 수 있다.

수령한, 냉동 백신은 -90° C ~ -60° C 또는 2° C ~ 8° C에서 보관할 수 있다.

-90° C ~ -60° C에서 냉동 보관된 10개 바이알팩은 2° C ~ 8° C에서 6시간 동안 또는 개별 바이알은 실온(최대 30° C)에서 30분 동안 해동할 수 있다.

(2) 해동된 바이알

해동된 바이알은 12개월 유효기간 내에서 2° C ~ 8° C에서 10주 동안 보관 및 운반할 수 있다.

이 약을 2° C ~ 8° C 보관소로 옮길 때, 바깥 상자에 업데이트된 유효기간을 기입해야 하며, 업데이트된 유효기간까지 백신을 사용하거나 폐기해야 한다. 원래의 유효기간에는 줄을 그어 지워야 한다.

백신을 2° C ~ 8° C로 받는 경우 2° C ~ 8° C에서 보관해야 한다. 바깥 상자에 표시된 유효기간이 냉장 유효기간을 반영하여 업데이트되어 있고 원래 유효기간은 줄을 그어 지웠는지 확인한다.

개봉하지 않은 바이알은 사용하기 전에 8° C ~ 30° C에서 최대 12시간까지 보관할 수 있다. 해동된 바이알은 실내조명 조건에서 취급할 수 있다.

해동된 백신을 다시 냉동해서는 안 된다.

2) 개봉된 바이알

해동 후 개봉된 백신은 2° C ~ 30° C에서 물리 화학적으로 12시간 동안 안정하나, 미생물학적 관점에서, 미생물 오염을 고려하여, 즉시 사용해야 한다.

3) 차광을 위해 원래의 용기에 보관한다. 보관 중에는 실내조명에 대한 노출을 최소화하고 직사광선과 자외선 노출을 피한다.

4) 폐기: 모든 미사용 약물 또는 폐기물은 관련규정에 따라 폐기해야 한다.

○ 사용상의 주의사항(전문가를 위한 정보)

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이 약은 뉴클레오시드 변형 messanger RNA(mRNA)의 지질 나노입자제형으로, 비복제 RNA를 숙주세포로 전달하여 SARS-CoV-2 스파이크(S) 단백질 항원을 발현시킨다. mRNA는 중심 나선 영역 내에 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) 코미나티2주 0.1mg/mL(토지나메란, 릴토지나메란)의 추가접종(4차 투여)

① >55세 참가자에서의 면역원성

시험 4(C4591031 하위시험 E)의 하위군에 대한 중간분석에서, 코미나티주(30 마이크로그램) 연속 3회접종을 완료한 >55세 성인 610명이 코미나티주(30 마이크로그램) 또는 코미나티2주 0.1mg/mL 중 하나로 추가접종(4차투여)을 받았다. 이 약(코미나티2주 0.1mg/mL) 또는 코미나티주(30 마이크로그램) 4차 투여 1개월 후(자료마감일 2022년 5월 16일) 기하평균비(GMR, Geometric Mean Ratio) 및 혈청반응률이 평가되었으며, 4차 투여 후 추적관찰 기간 중앙값은 최소 1.7개월이었다. 이 약 4차 투여는 3차 투여 후 4.7－11.5개월(중앙값 6.3개월) 기간에 투여되었다. 분석의 일차 목적은 이전에 코미나티주(30 마이크로그램)를 투여받은 >55세 참가자에서 오미크론주(BA.1)에 대한 중화항체가를 측정하여 코미나티주(30 마이크로그램) 대비 이 약의 중화항체 기하평균역가(GMT, Geometric Mean Titer) 수치의 우월성 및 혈청반응률의 비열등성을 평가하는 것이다. 이 약과 코미나티주(30 마이크로그램)의 4차 투여 1개월 후 오미크론주(BA.1)에 대한 중화항체 기하평균역가(GMT, 95% 신뢰구간)는 각각 711.0(588.3, 859.2)과 455.8(365.9, 567.6)이었다. 기하평균비(GMR, 95% 신뢰구간)는1.56(1.17, 2.08)로 우월성 기준(95% 신뢰구간 하한 > 1)을 만족하였다(표 2).

혈청반응률은 베이스라인(2차 추가접종 시점) 대비 중화항체가가 4배 이상 상승한 사람의 비율이다.

오미크론주(BA.1)에 대한 혈청반응률의 군간 차이는 14.6%(양측 95% 신뢰구간 4.0%, 24.9%)로 비열등성 기준(95% 신뢰구간 하한 > -5%)을 만족하였다.

표 2: C4591031 하위시험 E – SARS-CoV-2 중화항체 분석결과 – 4차 접종 1개월 이전에 감염의 증거가 없었던 >55세 참가자-추가접종 평가가능한 면역원성 모집단

분석법	백신군 (무작위배정에 따름)	검체 채취 시점[a]	N[b]	GMT (95% CI[c])	GMR (95% CI[d])
SARS-CoV-2 중화항체 분석 – 오미크론(BA.1) – NT50(역가)	코미나티주 (토지나메란 30 μg)	1개월	163	455.8 (365.9, 567.6)	
	코미나티2주 0.1mg/mL (토지나메란15 μg / 릴토지나메란 15 μg)	1개월	178	711.0 (588.3, 859.2)	1.56 (1.17, 2.08)
SARS-CoV-2 중화항체 분석 – 우한주 – NT50(역가)	코미나티주 (토지나메란 30 μg)	1개월	182	5998.1 (5223.6, 6887.4)	
	코미나티2주 0.1mg/mL (토지나메란15 μg / 릴토지나메란 15 μg)	1개월	186	5933.2 (5188.2, 6785.2)	0.99 (0.82, 1.20)

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

· 면역원성 하위군 = 확장 코호트에서 선택된 각 백신군 230명의 무작위 샘플

· 4차투여 1개월 후의 혈액검체 채취 이전에 SARS-CoV-2 감염의 혈청학적 또는 바이러스학적 증거가 없었던 참가자(즉, 4차투여 및 4차투여 1개월 후 방문에서 N-결합항체[혈청] 결과 음성, 4차투여 방문 및 4차투여 1개월 후 혈액검체 채취 전 예정 외 방문에서 NAAT[비강검체] 결과 음성) 및 코로나 19의 병력이 없는 참가자들이 분석에 포함되었다.

a. 임상시험계획서에 계획된 혈액검체 채취시점.
b. n = 4차투여 후 정해진 기간 내에 검체를 채취하였으며 유효하고 확정적인 분석결과가 있는 참가자수
c. GMT 및 양측 95% 신뢰구간은 두 시점의 역가의 로그값에 대한 평균과 신뢰구간(Student t 분포에 근거)을 산출한 후 이를 거듭제곱(exponentiation)하여 계산하였다.
d. GMR 및 양측 95% 신뢰구간은 두 시점의 역가 로그값 평균차(시험군-대조군)와 이에 대한 신뢰구간(Student t 분포에 근거)을 산출한 후 이를 거듭제곱(exponentiation)하여 계산하였다.

(2) 코미나티주(30 마이크로그램)의 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 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(30 마이크로그램) 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 자료 분석시점(2020년11월14일) 기준으로 2차 투여 후 추적관찰기간 중앙값은 약 50일이었다. 참가자들은 코로나 19의 안전성 및 유효성 평가를 위해 2차 투여 후 최대 24개월 동안 추적관찰할 예정이다.

1차 유효성 평가변수 분석군에는 2차 투여 후 7일까지 이전에 SARS-CoV-2 감염의 증거가 없었던 12세이상 36,621명이 포함되었다(백신군 18,242명, 위약군 18,379명). 16－17세는 134명(백신군 66명과 위약군 68명)이었고, 65세 이상은 8,018명(백신군 3,980명, 위약군 4,038명)이었다.

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

백신 유효성 정보는 표 3에 제시되어 있다.

표 3: 백신 유효성 - 연령군별 2차 투여의 7일 이후 코로나-19 첫 발생 - (2차 투여의 7일 이전에 코로나19 감염의 증거가 없는 참가자 - 평가 가능한 유효성(7일) 모집단)

이전 SARS-CoV-2 감염의 증거가 없는 참가자에서 2차 투여의 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	19	94.7(66.7, 99.9)

	0.508(3848)	0.511(3880)	
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 투여의 7일 이전에 SARS-CoV-2 감염의 혈청학적 또는 바이러스학적 증거가 없고 (예:1차 방문시 N-결합항체[혈청] 음성 및 1/2차 방문시 핵산증폭시험(NAAT)[비강검체]에서 SARS-CoV-2 미검출), 2차 투여의 7일 이전에 예정되지 않은 방문에서 NAAT(비강검체) 음성인 참가자들이 분석에 포함되었다.

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

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

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

d. n2 = 평가변수에 대한 위험이 있는 대상자 수(2차 투여의 7일이 도래한 대상자, 코로나19 바이러스 감염 검사 완료 대상자 등).

e. 12-15세 참가자 중 확인된 확진사례는 없었다.

f. 백신 유효성의 양측 신뢰구간(CI)은 조사시간(surveillance time)에 대해 보정된 Clopper-Pearson 방법으로 도출한다(CI는 다중성에 대해 보정되지 않음).

두번째 1차 분석에서 사전 SARS-CoV-2 감염 증거가 있거나 없는 참가자에서 2차 투여 후 7일 이후 처음 발생한 코로나19 사례에 대한 코미나티주(30 마이크로그램)의 예방효과는 위약군과 비교시 94.6%(95% 신뢰구간89.9%－97.3%)였다.

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

② 12－15세 참가자에서의 유효성 및 면역원성

시험2에서 12－15세에서의 유효성 및 면역원성 분석이 수행되었다(자료마감일 2021년3월13일 기준).

2차 투여후 7일 이전에 감염증거가 없는 12~15세 중 코로나19 감염 사례는 백신투여군(1,005명, 조사시간(1000인-년 0.154)에서 없었고, 위약투여군(978명, 조사시간(1000인-년 0.147)에서 16건으로, 백신의 예방효과는 100%(신뢰구간 75.3%－100.0%)였다. 이전 SARS-CoV-2 감염 증거가 없거나 있는 대상자에서는 코로나19 감염사례는 백신 투여군(1,119명, 조사시간(1000인-년) 0.170)에서 없었고, 위약 투여군(1,110명, 조사시간(1000인-년) 0.16)에서 18건이 있었으며, 백신의 예방효과는 100%(95% 신뢰구간 78.1%－100.0%)였다. 이들 대상자에서의 평가방법은 16세 이상 대상자에서 사용한 방법과 동일하였다.

또한 시험2에서 이전 SARS-CoV-2 감염의 혈청학적 또는 바이러스학적 증거가 없는 12－15세(190명)와 16－25세(170명) 참가자를 대상으로 2차투여 후 1개월 시점에에 SARS-CoV-2에 대한 중화항체역가를 비교 분석하였다. 12－15세와 16－25세 참가자의 중화항체의 기하평균역가(GMT) 비율은 1.76(양측신뢰구간 1.47－2.10)으로 비열등성 기준(GMR의 양측 95% 신뢰구간하한 > 0.67)을 만족하였다.

(3) 코미나티주(30 마이크로그램)의 추가접종(3차 투여)

① 18－55세 참가자에서의 면역원성

코미나티주(30 마이크로그램)의 추가접종(3차 투여) 효과는 SARS-CoV-2 바이러스를 50% 중화시키는데 필요한 항체의 양(NT50)을 기반으로 평가되었다. 시험 2에서, 추가접종(3차 투여) 후 1개월까지 SARS CoV-2 감염의 혈청학적 또는 바이러스학적 증거가 없었던 18－55세 성인을 대상으로 기초접종 후 1개월 시점과 추가접종 후 1개월 시점의 중화항체가(NT50)를 비교한 결과, 기하평균비(GMR)와 혈청반응률* 차이 모두 비열등성 기준을 만족하였다. 이러한 결과는 표 4에 요약되어 있다.

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

표 4: 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 평가가능한 면역원성 모집단±

	N	추가접종 후 1개월 경과 시점 (95% CI)	기초접종 후 1개월 경과 시점 (95% CI)	추가접종 후 1개월 경과 시점 vs. 기초접종 후 1개월 경과 시점 (97.5% CI)	비열등성 입증여부 (Y/N)
NT50에 대한 기하평균 50% 중화 역가(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]
NT50에 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-2에 대한 NT50은 vero cell을 이용한 미세중화분석법(Microneutralization Assay)으로 분석하였다.

* 추가접종 후 1개월 시점 까지, SARS-CoV-2 감염의 혈청학적 또는 바이러스학적 증거가 없고(예: N-결합 항체[혈청] 음성 및 핵산증폭시험(NAAT)[비강검체]에서 SARS-CoV-2 미검출), 추가접종 후 1개월 이전에 예정되지 않은 모든 방문에서 NAAT(비강검체) 음성인 참가자들이 분석에 포함되었다.

± 무작위배정 계획에 따라 사전 정의한 기간(1차 투여 후 19－42일 2차 투여) 내에 기초접종을 모두 완료한 참가자로, 코미나티주(30 마이크로그램)으로 추가접종을 받은 후 적절한 기간(추가접종 후 28－42일)내에 채취한 혈액으로 1번 이상 평가한 유효하고 확정적인 면역원성 결과가 있으며 임상의가 확인한 다른 중요한 임상시험계획서 위반이 없었던 모든 적합한 참가자.

a. n = 기초접종 및 추가접종 후 정해진 기간내 검체를 채취하였으며 유효하고 확정적인 분석 결과가 있는 참가자 수.

b. GMT 및 양측 95% 신뢰구간은 두 시점의 역가의 로그값에 대한 평균과 신뢰구간(Student t 분포에 근거)을 산출한 후 이를 거듭제곱(exponentiating)하여 계산하였다.

c. GMR 및 양측 97.5% 신뢰구간은 두 시점의 역가 로그값 평균차와 이에 대한 신뢰구간(Student t 분포에 근거)을 산출한 후 이를 거듭제곱(exponentiating)하여 계산하였다.

d. GMR에 대한 양측 97.5% 신뢰구간 하한이 >0.67 이고 GMR 점추정치가 ≥0.80인 경우 비열등성을 입증한 것으로 판단하였다.

e. n = 베이스라인(기초접종전), 정해진 기간내 2차 투여 및 추가접종을 받은 후 1개월 시점에 명시된 분석법에 따른 유효하고 확정적인 분석 결과가 있는 참가자 수. 이 값은 백분율 계산의 분모이다.

f. 주어진 용량/검체 채취 시점에서 주어진 분석법으로 평가시 혈청반응을 보인 참가자 수. Clopper-Pearson 방법에 기반한 exact 양측 신뢰구간을 계산하였다.

g. 백분율로 표시한 비율 차이(추가접종 후 1개월 시점 - 기초접종 완료(2차 투여) 후 1개월 시점)

h. 백분율로 표시한 비율 차이에 대해 adjusted Wald 양측 신뢰구간을 계산하였다.

i. 차이에 대한 양측 97.5% 신뢰구간 하한이 >-10%인 경우 비열등성을 입증한 것으로 판단하였다.

3) 독성시험 정보

반복투여독성 및 생식발달독성시험자료에서 사람에게 특이할 만한 유해성은 관찰되지 않았다.

(1) 전신 독성

코미나티주(30 마이크로그램)을 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 약과 코미나티주(30 마이크로그램)의 구성 성분(지질 및 mRNA)은 유전독성이 없을 것으로 예상된다.

(3) 생식독성

교배 전 및 임신 중의 암컷 랫드에게 코미나티주(30 마이크로그램)을 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 약과 코미나티주(30 마이크로그램)의 태반통과 또는 모유분비에 대한 자료는 없다.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법: 밀봉용기, 냉동(-90℃ ~ -60℃) 보관, 차광보관
사용기간: 제조일로부터 12개월

1.3 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	’22.08.29.	’22.08.29.	’22.08.29.	’22.08.29.	해당없음
보완요청일자	‘22.09.16.	‘22.09.15.	‘22.09.15.	‘22.09.19.	해당없음
보완접수일자	‘22.10.05.	‘22.10.05.	‘22.10.05.	‘22.10.04.	해당없음
재보완요청일자	-	-	-	‘22.10.04.	해당없음
재보완접수일자	-	-	-	‘22.10.04.	해당없음
최종처리일자	‘22.10.07.	‘22.10.06.	‘22.10.06.	‘22.10.05.	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

| 제출자료 / 구분 | 자 료 번 호 주1) | | |

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

4. 독성에 관한 자료

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 '12세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나19의 예방' 에 대하여 품목허가 신청하였음
- 비임상시험자료는 BA.1에 대한 효력시험자료를 제출하였으며, 그 결과는 임상시험성적에 관한 자료를 뒷받침하기에 충분함
- 2차 추가 접종에 대한 국내 허가를 위해 제출된 임상시험자료는 C4591031(3상)의 하위 임상시험(substudy D와 E)이 제출되었음
- 효능효과에 대한 검토 : 12세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나19의 예방
  - 제출된 C4591031 substudy E 중간보고서는 >55세의 면역원성 및 안전성 결과임. 18~55세의 결과는 1가백신(BNT-OMI 30㎍)의 자료를 외삽하여 평가하였음
  - 1가백신(BNT-OMI 30㎍)은 기존백신 대비 면역원성 결과에서 오미크론(BA.1)에 대하여 우월성을 만족하였음. 기존백신의 기초접종 및 추가접종의 안전성 결과 및 시판후안전성 결과에서 12세 이상에 대한 안전성은 검토되었음. 2가백신의 18~55세 면역반응은 >55세의 결과와 최소동등하고 안전성은 기존백신과 유사할 것임
  - 기존백신에서 청소년 및 성인의 면역반응은 비열등성을 만족하였으며, 2가백신에 대하여도 동일할 것으로 추론 가능하며 12세 이상으로 외삽 가능
- 용법용량에 대한 검토 : 이 약(코미나티2주 0.1mg/mL(토지나메란, 릴토지나메란))은 근육주사로 0.3mL 투여한다. 이 약은 기초접종 또는 추가접종을 받은 후 최소 3개월 이후에 투여할 수 있다.
  - 1가백신(BNT-OMI 30㎍)에 대한 임상시험에서 투여간격은 1차 접종 후 90~180일 경과한 참가자를 대상으로 하였음. 시험군(1가백신0 및 대조군(기존백신)의 49.8%, 52.1%는 1차 추가접종 후 90~180일에 2차 추가접종 하였으며 두 군간 안전성 결과는 유사하였음.
  - 추가접종 시 중화항체결과 변화 및 백신 유용성 연구에서 3개월 이후 중화항체 결과 감소 및 예방효과 감소 경향을 확인할 수 있음.
- C4591031 임상시험의 substudy E의 면역원성 분석은 55세 이상 코미나타주 접종 경험이 있는 대상자에게 2차 추가접종하였을 때 시험약(코미나티2주)이 오미크론변이주(BA.1)에 중화항체가를 증가시키고 우한주에 대한 중화항체가는 유지시켰음. 코미나티2주는 오미크론변이주(BA.1)에 대해 GMR은 우월성, 혈청반응율은 비열등성을 만족하였음. 이는 추가접종으로서 4차 접종이 기존 백신 대비 오미크론으로 인한 COVID-19에 임상적 이익을 개선함을 기대할 수 있음. GMR에 기반한 우한주에 대한 코미나티2주의 GMR 양측 95% 신뢰구간이 > 0.67로서 비열등성을 만족하였음.
- 55세 이상 C4591031 임상시험의 substudy E의 모든 시험군에 대한 안전성 분석에서 새로운 안전성 이슈는 없었으며, 반응원성 결과도 경증~중등증이며 발현 기간도 짧았음. 이상사례 양상은 반응원성 결과이거나 연령관련 질병이었음. 모든 연령에서 관찰된 기존 코미나티주와 유사하여 안전성 양상은 안전하고 백신 내약성이 입증되었음.
- 백신접종후 1개월(또는 자료마감일까지) 보고된 안전성은 허용 가능했으며, 코미나타주의 기존 알려진 안전성 양상과 일치하였음
- C4591031 임상시험의 substudy E의 모든 시험군의 이상사례 양상은 대부분 반응원성이었으며, 임상적으로 중요한 새로운 안전성 이슈는 없었음. 다만 이상사례 보고(BNT-OMI 30㎍ vs BNT+BNT-OMI = 8.5% vs 10.4%)가 많았던 BNT-30㎍ 투여군과 고함량 2가백신 60㎍ 투여군을 제외하고는 백신접종후 1개월까지의 이상사례 발현율은 유사하였음(3.6~10.4%). 심각하고 중대한 이상반응도 ≤ 0.9%와 ≤ 1.0% 였음. 코미나티2주의 이상사례, 심각한 이상사례, 중대한 이상사례는 각각 6.2%, 0.3%, 0.3%였음. C4591031 임상시험의 하위연구 E의 모든 시험군에서 임상적으로 관심있는 이상사례는 거의 없었음. 림프절병증은 백신과 인과관계가 있는 것으로 인정되며 이 연구에서 연령대에 걸쳐 기초접종에서도

관찰되었음. 이 사례는 대부분 경증, 자체-제한적임. 하위연구 E 확장 cohort(55세 이상)의 림프절병은 ≤ 1.0%(0~1.05)이며, 코미나티2주의 경우 0.3%였음. 55세 이상의 대상자에서 백신접종 후 적어도 1개월까지의 기간동안 아나필락시스, 심근염/심장막염, 충수염, 벨 마비는 어떤 시험군에서도 관찰되지 않았음.

- 신청품목과 mRNA sequence만 다르고 mRNA 플랫폼・용량・제조공정・제조원 동일한 오미크론 1가백신으로 18~55세를 대상으로 실시한 임상자료(C4591031(3상) substudy D)로 2가 백신의 외삽 인정 가능하며, 기존 백신에서의 면역원성 결과 및 안전성(국내외 접종 경험 충분, 성인과 유사)을 고려하여 12세 이상으로 인정 가능함. 참고로 유럽의 경우 젊은 사람들에 대한 이전 데이터를 기반으로 성인과 청소년 면역반응 유사할 것으로 판단하였으며, 미국 FDA 코로나19 가이드라인에 따르면 변이주 백신이 기존 백신의 기초접종 및 추가접종 승인연령 범위를 포함하는 임상시험을 수행하지 못하는 경우 일부 연령의 임상데이터를 다른 연령에 외삽할 수 있도록 하고 있어, 2가 백신의 55세 이상 임상결과를 외삽하여 12세 이상 투여는 타당할 것으로 판단함. 미국, 유럽에 제출된 자료 및 허가(승인)된 내용은 동일함. 본 품목의 안전성 유효성 타당성 검토는 2022.9.29. 전문가자문회의를 통해 검증받았으며 심의 의견과 동일하게 판단함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 코미나티2주0.1mg/mL(토지나메란,릴토지나메란)(사스코로나바이러스-2 mRNA백신)
- 신청 효능・효과 : 12세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나19의 예방
- 약리작용 기전 : mRNA 백신

1.2. 기원 및 개발경위

- 생략

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 생략

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 생략

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 생략

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 주성분 : 사스 코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(토지나메란)(숙주: DH10B, 벡터: pST4-1525), 사스 코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(릴토지나메란)(숙주: DH10B, 벡터: pST4-1857)

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

- 2-[(폴리에틸렌 글리콜)-2000]-N,N-디테트라데실아세트아미드(에이엘씨-0159), ((4-하이드록시부틸)아자네디일)비스(헥산-6,1-디일)비스(2-헥실디케노에이트)(에이엘씨-0315) 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린(디에스피씨), 콜레스테롤, 백당, 트로메타민, 트리스염산염, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액
□pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인
■기타(함량)

완제의약품

■pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제

■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인

■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성)

■기타(순도, 함량, 삼투압)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제2호에 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℃		

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	-90~-60℃	바이알/유리	적합
가속	-20±5℃ 5±3℃		

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

- 반복투여독성시험 및 생식발생독성시험에 대한 자료는 이전에 제출된 기존 백신 코미나티주(BNT162b2) 비임상시험 자료와 동일함.

4.2. 독성시험자료 개별 요약

- 해당사항 없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 신청품목은 변이주 다가 백신으로 변이주에 대한 별도의 독성시험 관련 자료가 미제출되었으나 BNT162b2 2가(Orignial +BA.1)는 BNT162b2과 동일한 RNA 및 LNP 플랫폼 및 제조 공정으로 활용했으며, 표적화되는 새로운 변이와 일치하도록 스파이크 단백질을 인코딩하는 RNA 서열만 변경함. ModRNA-LNP 플랫폼의 비임상 안전성은 후보 백신들로 최대 100㎍까지 투여한 결과 독성학적 결과와 생식발생독성 시험결과도 유사하였음. 따라서 BNT162b2의 확립된 비임상 및 임상 안전성을 기반한 BNT162b2 2가를 포함한 SARS-CoV-2 변이 백신의 임상 개발을 지원하기 위한 추가 비임상 안전성 연구의 미수행이 인정 가능함.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

시험유형	동물종	시험물질	투여방법, 투여용량	GLP 여부	시험 번호
면역원성 평가	마우스 (BALB/c)	BNT162b2 BNT162b2 OMI BNT162b2 DELTA BNT162b2+BNT162b2 OMI BNT162b2 DELTA+BNT162b2 OMI	IM, 0.5㎍	×	VR-VTR-10944

5.2. 효력시험

- BNT162b2 경험이 있는 마우스에 BNT162b2 변형 백신 접종 후 면역원성 평가를 진행하였음. 모든 백신 투여 그룹은 1차 기본시리즈 투여 후 3달 후 중화항체 역가가 감소하였으며, 각 백신으로 3차 및 4차 투여 후 중화항체 역가가 증가하는 것을 확인하였음. 기존 백신은 우한, 베타, 델타 변이주 중화항체를 증가시켰고 상대적으로 오미크론 변이주(BA.1, BA.2, BA.4/5에 대해 중화항체를 증가시키지 않음. 반면 BA.1 2가 백신(b2+OMI)은 우한, 베타, 델타, 오미크론 변이주 모두 전반적으로 중화항체를 증가시킴.
- 기존 백신으로 1차 기본시리즈 투여된 마우스에 오미크론 BA.1 함유 백신(1가 또는 2가)으로 3차 투여시 오미크론 특이적 B 세포 반응이 유도되었으나 4차 투여시에는 감소하였음. 다만, 원형백신

으로 추가 투여는 전반적으로 가장 낮은 B 세포 반응을 유도함.

- 기존 백신으로 1차 기본시리즈 투여된 마우스에 오미크론 BA.1 함유 백신(1가 또는 2가)으로 3차/4차 투여 후 T 세포 반응(CD4+, CD8+)을 비교하였으며, 3차 접종보다 4차 접종 후 T 세포의 높은 빈도를 보였음.

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

- 해당사항 없음

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 흡수, 분포, 대사, 배설시험에 대한 자료는 이전에 제출된 기존 백신 코미나티주(BNT162b2) 비임상시험 자료와 동일함.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 오미크론 BA.1 함유 백신(1가 또는 2가)은 오미크론 BA.1 변이주에 대해 특이적으로 중화항체 증가 및 면역반응을 보이며, 특히 BA.1 2가 백신(b2+OMI)은 전반적으로 우한, 델타, 베타, 오미크론 변이주 모두에 대한 면역반응을 확인할 수 있었음. B 세포 반응은 기본 백신으로 1차 시리즈 투여 후 BA.1 함유 백신으로 3차 투여 후 증가하였고, T 세포 반응은 3/4차 모두 T 세포 반응(CD4+, CD8+)이 증가되었음. 따라서, 제출된 결과를 통해 BA.1 변이주에 대한 코미나티주(BA.1)(사스코로나바이러스-2 mRNA백신)의 효력을 확인하였음.
- BA.1 변이주에 대한 해당 백신의 공격시험은 미수행 하였음. BA.1 2가 백신은 기존 백신과 동일 제조소, 동일 공정으로 제조되었으며, 해당 백신의 임상 사용 용량은 30 μg으로 기존 백신과 동일한 용량이고 바이러스 종(strain)에만 변화가 있는 백신임. 마우스에서 우한주에 대한 변이 백신은 기존 백신과 유사한 중화항체 반응을 보이며, 오미크론 하위 변이주에 대한 면역반응은 기존 백신보다 높음을 확인하였음. 3상 임상시험에서 해당 백신의 안전성은 기존 백신과 유사하였으며, 해당 백신으로 4차 접종은 기존 백신에 비해 오미크론변이에 더 강력한 면역반응을 보였음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- Protocol 및 Interim CSR에서 GCP Compliance 선언함

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 1편(3상 1편)
  - (C4591031-Substudy E) 코미나티2주(우한주+오미크론(BA.1))에 대한 3상 (1편, 미국 수행) 임상시험 중간결과(55세 이상 성인의 안전성・유효성 평가수행)
  - (C4591031-Substudy D) 오미크론(BA.1)1가백신에 대한 3상 (1편, 미국 수행) 임상시험 중간결과(18~55세 성인의 안전성・유효성 평가수행)

6.3. 생물약제학시험

- 임상개발 프로그램에서 혈청 상태 및 면역원성 분석법은 밸리데이션되었음

6.4. 임상약리시험

- 해당없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	시험대상자	시험방법 (투여용량・방법・간격 등)	주요 평가변수
[C4591031-Substudy E] 55세 이상 성인을 대상으로 코미나티2가백신 2차 추가접종의 안전성, 반응원성 및 면역원성을 평가하기 위한 무작위배정, 제3상 임상시험 (미국, 진행 중, '22.2월 시작)			
3상	**[파트 1]** · 55세 이상 건강 성인 2차 추가접종(2가백신) 305명 **[파트 2]** · 55세 이상 건강 성인 2차 추가접종(기존백신) 305명	**[파트 1]** · 1차 추가접종 적어도 5~12개월 이후 코미나티2주(2가백신)으로 2차 추가접종 **[파트 2]** · 1차 추가접종 적어도 5~12개월 이후 코미나티주(기존백신)으로 2차 추가접종	1. 면역원성 <1차 평가변수> 2차 투여 후 4주 시점 ① 중화항체가 ② 혈청전환율 2. 안전성(반응원성 포함)
[C4591031-Substudy D] 18~55세 이상 성인을 대상으로 1가백신(오미크론주(BA.1)) 2차 추가접종의 안전성, 반응원성 및 면역원성을 평가하기 위한 무작위배정, 제3상 임상시험 (미국, 진행 중, '22.1월 시작)			
3상	**[group 3]** · 18-55세 건강 성인 2차 추가접종(1가백신) 315명 **[group 4]** · 18-55세 건강 성인 2차 추가접종(기존백신) 325명	**[group 3]** · 1차 추가접종 90~180일 이후 1가백신(오미크론주(BA.1))로 2차 추가접종 **[group 4]** · 1차 추가접종 90~180일 이후 코미나티주(기존백신)로 2차 추가접종	1. 면역원성 <1차 평가변수> 2차 투여 후 4주 시점 ① 중화항체가 ② 혈청전환율 2. 안전성(반응원성 포함)

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

(C4591031-Substudy E)

1) 시험개요

- 미국의 35개 site에서 최근 5~12개월 사이에 BNT 30㎍ 으로 1차 추가접종을 받은, 약 1920명의 >55세의 시험대상자에 대하여 2차 추가접종에 대한 안전성, 내약성, 면역원성 평가를 하였음.
- >55세 이상 시험대상자를 1:1:1:1:1:1로 배정(BNT 30㎍ : BNT 60㎍ : BNT-OMI 30㎍ : BNT-OMI 60㎍ : BNT+BNT-OMI 30㎍ : BNT+BNT-OMI 60㎍)

* BNT : BNT162b2(코미나티주), BNT-OMI : 오미크론주(BA.1) 백신, BNT162b2 + BNT162b2 : 2가백신(코미나티2주, 우한주 + 오미크론(BA.1))

2) 평가변수 및 평가항목

① 1차 평가변수(면역원성)

- 이전에 기존백신(코미나티주)를 투여받은 >55세 참가자에서 4차 접종 1개월 후 오미크론(BA.1)에 대한 면역원성 결과(GMR, SRR)

· 오미크론(BA.1)에 대한 GMR 95% 신뢰구간 하한 > 1(우월성 만족)

· 오미크론(BA.1)에 대한 SRR 95% 신뢰구간 하한 > -5%(비열등성 만족)

② 2차 평가변수

- 이전에 기존백신(코미나티주)를 투여받은 >55세 참가자에서 4차 접종 1개월 후 우한주에 대한 면역원성 결과(GMR)

· 우한주에 대한 GMR 95% 신뢰구간 하한 > 0.67(비열등성 만족)시험기간 동안 오미크론에 대한 면역원성 결과(GMR)

③ 안전성 평가

- 투여후 7일까지 국소 및 전신 반응, 1개월까지 이상사례, 6개월 후까지 SAE(추후 제출)

3) 대상자 선정 기준

- >55세 남녀
- 4차 접종 전 5~12개월 이내에 3차 접종을 받은 참여자
- 기존 백신 관련 중증 이상반응 및/또는 중증 알레르기 반응이 있는 자 제외
- 이전 코로나 관련 증상 또는 바이러스학적 코로나19 확인 자 제외
- 알려진 또는 의심되는 면역결핍이 있는 면역저하자 제외
- 임부 또는 수유부
- 세포독성항암제 포함 방사선치료 또는 전신성 코르티코스테로이드 치료받은 자(프레드니솔론을 14일 이상 20mg/일 투여받는 자 등) 제외 등

4) 분석군

분석집단	정의
평가 가능한 면역원성 (evaluable immunogenicity)	2차 추가접종 후 1개 이상 유효한 면역원성 자료를 가진 경우로 주요 계획서 위반이 없어야 함
모든 이용가능한 면역원성 (All-Available immunogenicity	2차 추가접종 후 1개 이상 유효한 면역원성 자료를 가진 경우
안전성	임상시험용약을 적어도 1회 투여받은 무작위배정자

5) 시험대상자 분포

- 총 1846명이 6개 group의 무작위배정에 참여. 99.8%가 접종받았으며, 97.6%가 접종 후 1개월 방문을 마침. 13명(0.7%)가 중도탈락됨
- 중요한 계획서 위반 2명 : 선정/제외기준 위반, 약물 투여 오류

6) 면역원성 평가결과

○ 시험대상자

- 참여자 중 각 그룹별 230명씩을 선택하여 면역원성 평가를 진행함
- 백신접종 1개월까지 감염의 증거가 없는 1112명의 참가자에 대하여 면역원성 평가진행(각 그룹 별 182명/198명/180명/185명/186명/181명)
- 감염여부와 상관없이 1316명에 대해서도 면역원성 평가 진행(221명/220명/223명/219명/216명/217명)
- 면역원성 대상자군(평가가능한 면역원성 분석군 및 모든 이용가능한 면역원성 분석군)과 안전성 대상자군의 인구학적 특성은 유사함

○ 1차 평가항목 및 기준

- 2차 추가 접종 후 4주 시점에 측정한 시험군(2가백신 30㎍)과 대조군(기존백신 30㎍)의 중화항체가 및 혈청전환율 비교

평가항목	평가기준
GMT 비 = $\frac{GMT_{2가백신}}{GMT_{기존백신}}$	(우월성)(오미크론BA.1) 95% 양측 신뢰구간 하한 > 1
SRR 차이 = $SRR_{2가백신} - SRR_{기존백신}$	(비열등성)(오미크론BA.1) 95% 양측 신뢰구간 하한 > - 5%
GMT 비 = $\frac{GMT_{2가백신}}{GMT_{기존백신}}$	(비열등성)(우한주) 95% 양측 신뢰구간 하한 > 0.67

* GMT(Geometric Mean Titer) : FFRNT로 측정한 중화항체가의 기하평균

* SRR(Seroresponse Rate) : 베이스라인(2차 추가접종 시점) 대비 4배 이상 증가한 시험대상자 분율

(1) 감염의 증거가 없는 평가가능한 유효성 분석군 (GMR)

(중화항체) (접종 1개월 후)

	오미크론BA.1		우한주	
	BNT 30μg	BNT 15μg + BNT OMI 15μg	BNT 30μg	BNT 15μg + BNT OMI 15μg
n	163	178	182	186
GMT (95% CI)	455.8 (365.9, 567.6)	711.0 (588.3, 859.2)	5998.1 (5223.6, 6887.4)	5933.2 (5188.2, 6785.2)
GMR (95% CI)	-	1.56 (1.17, 2.08)	-	0.99 (0.82, 1.20)

☞ (중화항체에 대한 결과)

· 오미크론 BA.1에 대하여 시험약(BNT 15μg + BNT OMI 15μg)의 GMR 결과는 95% CI 하한 > 1로 우월성 만족함

· 우한주에 대하여 시험약(BNT 15μg + BNT OMI 15μg)의 GMR 결과는 95% CI 하한의 값이 >0.67로 비열등성 만족

(혈청반응율차이)

	오미크론BA.1		우한주	
	BNT 30μg	BNT 15μg + BNT OMI 15μg	BNT 30μg	BNT 15μg + BNT OMI 15μg
n	149	169	179	186
SRR n(%) (95% CI)	85(57.0%) (48.7, 65.1)	121(71.6) (64.2, 78.3)	88(49.2%) (41.6, 56.7)	93(50.0) (42.6, 57.4)
difference (%) (95% CI)	-	14.6 (4.0, 24.9)	-	-

(2) 감염의 증거가 있거나 없는 평가가능한 유효성 분석군 (GMR)
(중화항체) (접종 1개월 후)

	오미크론BA.1		우한주	
	BNT 30μg	BNT 15μg + BNT OMI 15μg	BNT 30μg	BNT 15μg + BNT OMI 15μg
n	201	207	221	216
GMT (95% CI)	663.1 (530.5, 829.0)	883.8 (733.8, 1064.5)	7376.6 (6427.1, 8466.3)	6944.9 (6067.3, 7949.4)
GMR 95% CI)	-	1.33 (1.00, 1.78)	-	0.94 (0.78, 1.14)

(3) 감염의 증거가 있거나 없는 모든 이용가능한 유효성 분석군 (GMR)
(중화항체) (접종 1개월 후)

	오미크론BA.1		우한주	
	BNT 30μg	BNT 15μg + BNT OMI 15μg	BNT 30μg	BNT 15μg + BNT OMI 15μg
n	205	215	225	225
GMT (95% CI)	670.6 (538.7, 835.0)	895.0 (744.8, 1075.6)	7451.6 (6504.6, 8546.4)	6875.7 (6019.5, 7853.8)
GMR 95% CI)	-	1.33 (1.00, 1.78)	-	0.92 (0.76, 1.12)

- 하위군 분석결과 평가가능한 유효성 분석군의 결과와 동일

(C4591031-Substudy D)

- 1가백신 면역원성 평가결과(18~55세) : 시험군과 대조군의 중화항체가 비교 결과, 1차 목적인 ① (오미크론주(BA.1)) GMT에서의 우월성, ② (오미크론(BA.1)) SRR에서의 비열등성 입증

항목 \ 그룹		오미크론변이주(BA.1)			
		시험군	대조군	GMT 비 [95%CI]	SRR 차이 [95%CI]
GMT [95%CI]	2가백신 30μg (55세 이상)	711.0 [588.3, 859.2]	455.8 [365.9, 567.6]	1.56 [1.17, 2.08]	-
	1가백신30μg (18~55세)	2086.7 [1812.7, 2402.0]	1063.2 [935.8, 1207.9]	1.96 [1.62, 2.37]	-
SRR(%) [95%CI]	2가백신 30μg (55세 이상)	71.6 [64.2, 78.3]	57.0 [48.7, 65.1]	-	14.6 [4.0, 24.9]
	1가백신30μg (18~55세)	62.3 [53.4, 70.7]	39.3 [31.1, 47.9]	-	23.1 [11.1, 34.3]

7) 안전성 평가 결과

① 대상자 분포

- (무작위배정) 무작위배정 1846명 중 총 1842명이 백신접종 받았으며(각 그룹별 305명/302명/307명/306명305명/316명), 본 임상의 시험군(2가백신)과 대조군 중 탈락자는 없음

- (추적기간) 백신접종 후 cutoff 또는 동의 철회까지의 추적기간 중앙값은 1.7~1.8 개월이며, 대부분의 참여자들의 추적기간은 1~2개월정도임
- (대상자 분포) expanded cohort 안전성 분석군은 대부분 백인(86.6%)이었으며, Hispanic/Latino(14.9%), 연령 중앙값은 67세이며, 남성 참여자는 49.5%임. baseline에서 SARS-CoV-2 infection positive인 참여자는 232명(12.6%)*, 1차 추가접종부터 2차 추가접종사이의 간격의 중앙값은 6.3개월
- (medical history) 6개 군간의 medical history는 일관된 결과를 보임.
- 대부분 참여가자 백신을 접종받았음(≥99.4%)

② 국소반응
- 이상반응 사례, 발생빈도 및 중증도는 대조군과 시험군 유사하였음. 백신 접종 후 7일 이내 보고 가장 많이 보고된 국소반응은 주사부위 통증임.
- 전체 국소반응 발현율은 기존백신(BNT30μg) 61.1%, 2가백신(코미나티2주, BNT+OMI30μg)) 59.5%로 유사함
- 국소반응(시험군 vs. 대조군)은 주사부위 통증(58.1% vs. 60.1%), 주사부위발적(7.0% vs. 6.4%) 등으로 대부분 경증 내지 중등증이었으며 4등급 사례는 없었고 반응은 일시적이었으며 반응 중앙값은 2.2일임
- 대부분 경증~중등증 정도이며, severe로 보고된 이상사례 종류는 기존백신(BNT30μg) 주사부위 통증(0.3%)/2가백신(코미나티2주, (BNT+OMI30μg)) 주사부위 통증, 발적(0.3%)이며, grade 4의 국소반응은 보고되지 않았음
- 성별, 인종, 민족, SARS-CoV-2 감염 여부 등 하위군 분석 결과 임상적으로 의미있는 양상은 보이지 않음.

③ 전신반응
- 이상반응 사례, 발생빈도 및 중증도는 대조군과 시험군 유사하였음. 백신 접종 후 7일 이내 보고 가장 많이 보고된 전신반응은 피로이며, 두통, 오한, 근육통 및 관절통 등도 자주 보고되는 전신반응임. 구토, 설사, 발열은 비교적 덜 보고되며, 발현빈도는 백신간 유사하였음
- 전신반응(시험군 vs. 대조군)은 피로(49.2% vs. 45.3%), 두통(33.6% vs. 26.5%), 근육통(22.3% vs. 19.8%), 오한(13.0% vs 16.4%), 관절통(11.3% vs. 9.1%), 38℃ 이상 발열(5.0% vs 3.7%) 등으로, 대부분 경증 또는 중등증이었으며 시험군에서 4등급 사례는 없었고, 반응은 일시적이었으며 반응 중앙값은 2.0일임
- 모든 전신반응의 전신반응 발현 중앙값은 2~3일((기존백신(BNT30μg) vs 2가백신(코미나티2주, BNT+OMI30μg)) 1.9 vs 2.0, 중앙값 기간(1~2일) 내에 소실되었음((기존백신(BNT30μg) vs 2가백신(코미나티2주, BNT+OMI30μg)) 38℃ 이상 발열 1.0 vs 1.1, 피로 2.1 vs 2.7, 두통 1.9 vs 2.4, 오한 1.2 vs 1.7, 구토 1.0 vs 1.2, 설사 1.0 vs 1.7)
- 성별, 인종, 민족, SARS-CoV-2 감염 여부 등 하위군 분석 결과 임상적으로 의미있는 양상은 보이지 않음.

③ AE (백신 접종 후 1달까지)
- 이상반응 사례, 발생빈도 및 중증도는 대조군과 시험군 유사함
- 대부분 주사부위 통증, 피로 등 반응원성 사례이며 심근염/심장막염 사례는 보고되지 않음
- 주사부위 통증(시험군 0.7% vs 대조군 0%), 피로(0.7% vs 0%), 오한(0.7% vs 0%), 림프절병증(0.3% vs 0.3%), 구토(0.3% vs 0.3%), 불쾌감(0.3% vs 0%) 등
- 하위군 분석에서도 임상적으로 의미있는 결과는 없었음

④ SOC/PT 분석
- 6개 군의 이상반응 발현 빈도(3.6% to 10.4%)는 유사함. 다만, OMI30μg 군과 BNT+OMI 60㎍ 군에서 약간 높게 보고됨(8.5% and 10.4%)
- 대부분의 이상반응은 면역원성 반응(예 : 주사부위 통증, 설사, 발열 등)이며, 각 군간의 차이가

임상적으로 의미있지는 않음

- 심근염 및 심막염 사례는 보고되지 않음
- 임상에 참여한 연령군의 감염이나 질환은 각 군간 임상적으로 의미있는 차이가 있다고 보고되지 않음
- 이상반응 양상은 대조군에서 보고된 것과 일치하며 안전성 이슈가 보고되지 않았음
- 하위군 분석은 전체 이상반응 양상과 유사함

	대조군 n(%)	시험군 n(%)
Any adverse event	18(5.9)	19(6.2)
Blood and lymphatic system disorders	1(0.3)	1(0.3)
림프절병증	1(0.3)	1(0.3)
Cardiac disorders	-	1(0.3)
심계항진		1(0.3)
Ear and labyrinth disorders	-	1(0.3)
중이감염		1(0.3)
Eye disorder	1(0.3)	1(0.3)
콩다래끼(안검맥립종)	-	1(0.3)
수정체 퇴화	1(0.3)	-
수정체 출혈	1(0.3)	-
Gastrointestinal disorders	2(0.7)	3(1.0)
구토	1(0.3)	1(0.3)
Inguinal hernia	1(0.3)	1(0.3)
위식도역류증	-	1(0.3)
General disorders and administration site conditions	1(0.3)	5(1.6)
주사부위 통증	-	2(0.7)
피로	-	2(0.7)
오한	-	2(0.7)
흉부 불쾌감	1(0.3)	-
불쾌감	-	1(0.3)
Infections and infestations	2(0.7)	3(1.0)
다래끼	-	1(0.3)
상부호흡기감염	-	1(0.3)
게실염	1(0.3)	-
국소 감염	1(0.3)	-
편도염	-	1(0.3)
Injury, poisoning and procedural complications	1(0.3)	-
화학화상	1(0.3)	
Investigations	-	1(0.3)
혈압상승		1(0.3)
Metabolism and nutrition disorders	2(0.6)	-
통풍	1(0.3)	
이상지질혈증	1(0.3)	
Musculoskeletal and connective tissue disorders	4(1.3)	6(2.0)
근육통	1(0.3)	3(1.0)
관절통	1(0.3)	2(0.7)
등부 통증	-	1(0.3)
목부 통증	1(0.3)	-
강직성 척추염	-	1(0.3)
관절염	1(0.3)	-
사지통증	1(0.3)	-

Neoplasms benign, malignant and unspecified(incl cysts and polyps)	-	1(0.3)
진주종		1(0.3)
Nervous system disorders	3(1.0)	6(2.0)
두통	-	4(1.3)
현기증	1(0.3)	3(1.0)
하지불안증후군	1(0.3)	-
졸음	-	1(0.3)
일과성 허혈성 발작	1(0.3)	-
진전	-	1(0.3)
Renal and urinary disorders	2(0.7)	-
과다긴장방광	1(0.3)	
뇨폐색	1(0.3)	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1(0.3)	-
폐쇄성수면무호흡증후군	1(0.3)	
Skin and subcutaneous tissue disorders	1(0.3)	4(1.3)
접촉성피부염	1(0.3)	-

⑤ ADR

- 대부분의 약물관련이상반응은 면역원성 반응과 관련된 것임
- (약물관련 이상반응) 시험군 약물관련이상반응은 두통(1.0%), 근육통(0.7%), 림프절병증, 심계항진(각각 0.3%) 등이며, 대조군은 현기증, 흉부불쾌감, 림프절병증, 구토(각각 0.3%) 등임. 중증의 약물이상반응은 보고되지 않음

	대조군 n(%)	시험군 n(%)
Any adverse event	4(1.3)	7(2.3)
Blood and lymphatic system disorders	1(0.3)	1(0.3)
림프절병증	1(0.3)	1(0.3)
Cardiac disorders	-	1(0.3)
심계항진		1(0.3)
Gastrointestinal disorders	1(0.3)	-
구토	1(0.3)	
General disorders and administration site conditions	1(0.3)	4(1.3)
주사부위통증	-	2(0.7)
피로	-	1(0.3)
오한	-	1(0.3)
흉부불쾌감	1(0.3)	-
불쾌감	-	1(0.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1(0.3)	3(1.0)
근육통	-	2(0.7)
관절통	-	1(0.3)
목부 통증	1(0.3)	-
Nervous system disorders	1(0.3)	3(1.0)
두통	-	3(1.0)
현기증	1(0.3)	1(.03)

⑥ 즉각적인 AE

- 백신 접종 후 30분안에 일어나는 이상사례는 발생하지 않았음

⑦ 중증 및 생명위협 **AE**

- 대조군에서는 발생사례 없으나, 시험군에서는 1건 발생(gastrooesophageal reflux disease)

- SAE는 시험군 1명/305명(0.3%) 발생하였으며, AE나 사망 때문에 시험 중단한 대상자는 없음
- (SAE) 총 610명(안전성 분석군) 중 중대한 이상반응 발생률은 시험군 0.3%(1명, 역류성식도염증) vs. 대조군 0.7%(2명, 폐렴, 허혈성뇌졸증)이며, 백신접종과 관련있는 예측하지 못한 중대한 이상반응 없음

⑧ 임상적 관심 대상 이상사례
- 자료마감일까지 심근염(심막염포함), 벨마비, 충수염, 아나필락시스 보고사례 없음
- (림프절병증) 시험군 1명(0.3%) vs 대조군 1명(0.3%)에서 보고되었으며 각각 약물 관련성 있음으로 판단
- (흉부불쾌감) 대조군 1명(0.3%)에서 보고되었으며 약물 관련성 있음으로 판단
- (관절염) 대조군 1명(0.3%) 보고되었으며 약물 관련성 없음

⑨ 자료마감일까지(22.5.16)
- 추적관찰 기간 중앙값은 백신 접종 후 약 1.7개월이며, 접종 후 1개월까지 보고된 안전성 결과가 거의 유사함
- 이상반응 발현은 대조군 20/305명(6.6%), 시험군 19명/305명(6.2%)으로 두 군간 유사
- 백신관련 AE는 대조군 4명/305명(1.3%), 시험군 7명/305명(2.3%)으로 두 군간 큰 차이는 아니라고 사료됨
- SAE는 대조군 2명/305명(0.7%), 시험군 1명/305명(0.3%)발생하였으며, AE나 사망 때문에 시험 중단한 대상자는 없음
- 대조군에서 관찰된 2건의 SAE는 폐렴(pneumonia)과 뇌졸중ischaemic stroke)임.
- 시험군 SAE : gastrooesophageal reflux (worsening GERD, Grade 3)
- (SOC/PT 분석) 대조군에서 자료마감일까지 이상반응이 약간 증가(6.6% vs 5.9%)하였으나, 대부분의 이상반응은 반응원성(예 : 발열, 피로)였음.
- 자료마감일까지의 안전성 분석 결과 임상적으로 의미있는 차이는 없음
- 자료 마감일까지 사망사례는 보고되지 않음
- 심근염 및 심막염, 벨마비, 충수염, 백신접종 아나필락시스 보고사례는 없음

(C4591031-Substudy D)

○ 1가 백신 안전성 평가결과

- (예측되는 이상반응)

·예측되는 이상반응(국소, 전신)은 주사부위 통증(시험군 64.3% vs 대조군 60.5%), 두통(47.6% vs 45.1%), 근육통(33.7% vs 28.4%), 오한(31.6% vs 26.1%), 관절통(23.5% vs 15.0%) 등으로, 대부분 경증~중등증이었으며, 반응은 일시적이었으며, 반응기간 중앙값은 1~2일임

·일상생활이 어려운 정도의 중증 이상사례(3등급 이상)는 국소(주사부위 통증 0.7% vs 0.2%) 및 전신(피로, 3.4% vs 2.6%))에서 발현됨

·시험군 및 대조군에서 4등급 사례는 없었음

- (이상반응) 이상반응은 28일 동안,

·시험군에서 18명/315명(5.7%), 대조군에서 12명/325명(3.7%) 보고되었고(약물 관련이상반응 시험군 10명/315명(3.2%), 대조군 5명/325명(1.5%)), 대부분 경증 ~ 중등증이었음

·중증 이상(≥3등급) 0% (vs. 대조군 0.3%), 약물관련 중증 이상반응 없음

- (중대한 이상반응)

·자료마감일(22.3.11까지) 보고된 중대한 이상반응은 시험군 0.3% (1명, 편두통) vs 대조군 0.3%(1명, 체액저류)로 유사하였고, 시험군에서 백신접종과 관련있는 중대한 이상사례는 없음

- (기타)

·자료마감일(22.3.11)까지 심근염 및 심막염은 발생하지 않았으며, 사망례나 이상반응으로 인한 연구 중단사례는

보고되지 않았음

·임상적 관심대상 이상사례로 림프절병증 등이 보고됨

6.5.3. 비핵심임상시험 (Non-pivotal studies)

- 해당사항없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당없음

6.5.6. 시판 후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- C4591031 substudy E의 면역원성 분석은 55세 이상 코미나타주 접종 경험이 있는 대상자에게 2차 추가접종하였을 때 시험약(코미나티2주)이 오미크론변이주(BA.1)에 중화항체가를 올리고 우한주에 대한 중화항체가는 유지시켰음. 코미나티2주는 오미크론변이주(BA.1)에 대해 GMR은 우월성, 혈청반응율은 비열등성을 만족하였음. 이는 추가접종으로서 4차 접종이 기존 백신 대비 오미크론으로 인한 COVID-19에 임상적 이익을 개선함을 기대할 수 있음. GMR에 기반한 우한주에 대한 코미나티2주의 GMR 양측 95% 신뢰구간이 > 0.67로서 비열등성을 만족하였음.
- C4591031 substudy D의 면역원성 분석은 18~55세 이상 코미나타주 접종 경험이 있는 대상자에게 2차 추가접종하였을 때 시험약(오미크론(BA.1) 1가)이 우한주에 대한 중화항체가는 유지시켰음. 오미크론변이주(BA.1)에 대해 GMR은 우월성, 혈청반응율은 비열등성을 만족하였음.
- 12~17세의 경우 기존 제출된 자료들의 면역원성 및 유효성 결과를 통해 타당할 것으로 보이며, 참고로 유럽의 경우 기존백신(코미나티주)에 대한 청소년 및 성인의 면역반응 비교결과를 반영하여 2가백신(코미나티2주)에 대한 청소년의 면역반응 결과도 동등할 것으로 판단하였으며, 미국 FDA 코로나19 가이드라인에 따르면 변이주 백신이 기존 백신의 기초접종 및 추가접종 승인연령 범위를 포함하는 임상시험을 수행하지 못하는 경우 일부 연령의 임상데이터를 다른 연령에 외삽할 수 있도록 하고 있어, 55세 이상 자료로 12세 이상 투여는 타당할 것으로 판단함.
- 따라서 신청품목인 2가 백신의 유효성은 인정 가능할 것으로 사료됨

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- C4591031 substudy E의 모든 시험군에 대한 안전성 분석에서 새로운 안전성 이슈는 없었으며, 반응원성 결과도 경증~중등증이며 발현 기간도 짧았음. 이상사례 양상은 반응원성 결과이거나 연령 관련 질병이었음. 모든 연령에서 관찰된 기존 코미나티주와 유사하여 안전성 양상은 안전하고 백신 내약성이 입증되었음. 모든 시험군의 안전성은 기존 코미나티주와 유사하였음. 백신접종후 1개월(또는 자료마감일까지) 보고된 안전성은 허용 가능했으며, 코미나타주의 기존 알려진 안전성 양상과 일치하였음. 모든 시험군의 이상사례 양상은 대부분 반응원성이었으며, 임상적으로 중요

한 새로운 안전성 이슈는 없었고 기존 허가된 안전성 프로파일과 유사하고 허용가능한 안전성 프로파일로 사료됨.

- C4591031 substudy D의 모든 시험군에 대한 안전성 분석에서 새로운 안전성 이슈는 없었으며, 반응원성 결과도 경증~중등증이며 발현 기간도 짧았음. 이상사례 양상은 기존 코미나티주와 유사하여 안전성 양상은 안전하고 백신 내약성이 입증되었음.
- 12~17세의 안전성의 경우 기존 기존백신(코미나티주)에 제출된 자료들의 안전성 결과와 위해성 관리계획에 따른 시판후 조사 자료 등을 통해 본 신청품목에서의 안전성은 유사할 것으로 사료됨

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 코미나티주 2~3회 접종 시 COVID-19 증상 발현과 보호 기간에 대한 실제 임상 효과는 12~15세와 18세 이상에서 유사함. 이용가능한 임상자료와 실제 사용 자료를 근거로 청소년과 성인의 보호효과는 유사하여 코미나티2주의 효능을 12세 이상으로 확대하는 것을 지지함
- 코미나티주 효과(오미크론 이전 시기, > 95%)에 대한 이용가능한 임상적 증거는 2회 투여 후 적어도 2개월의 자료를 바탕으로 기초접종과 관련된 만족스러운 안전성 양상과 함께 강력한 면역반응 과 높은 백신효과의 유도가 포함됨. 여기서 관찰된 면역반응과 백신효과는 2회의 기초접종 후 6개월부터 감소하기 시작함. 3상시험 C4591031의 위약 대조 눈가림 COVID-19 조사에 근거할 때 동일 용량의 코미나티주 추가접종은 2.5개월의 관찰기간 중앙값까지 백신의 효과를 95% 이상으로 올렸음. 현재 우세한 오미크론 변이가 존재할 때의 실제 사용자료에 따르면 이전의 변이에 비해 코미나티주의 초기 추가 접종 후 유증상 COVID-19에 대한 백신 효과는 낮아지고 3차 접종 후 더 빠르게 약화되었음. 이에 따라 특히 오미크론 변이를 표적으로 하는 추가 접종의 필요성 및 잠재적 유익성이 강조됨.
- 실제 사용 연구에서 4회 용량의 코미나티주가(단지 3회 용량에 비해)감염, 증상성 질환, 중증 질환, 입원 및 사망을 비롯한 COVID-19 결과의 전체에 걸쳐 오미크론 변이에 대한 예방을 향상시키는 것으로 나타났음.
- 코로나19의 세계적 대유행 상황에서 기존 허가 시 제출된 자료 및 본 허가품목을 위해 제출된 자료에서 관찰된 안전성 및 면역원성 결과 등을 고려했을 때 전반적으로 유익성이 위해성을 상회할 것으로 사료됨

6.6. 가교자료

- 해당없음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽연합 조건부 허가(‘22.9.2.) 등

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가 품목인 ‘코미나티주0.1mg/mL(토지나메란)’과의 비교자료

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국화이자제약(주)	**허가일**	2022.10.07.
제품명	코미나티2주0.1mg/mL(토지나메란,릴토지나메란)(사스코로나바이러스-2 mRNA 백신)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	version 5.1 (2022.09.22.)
주성분 및 함량	사스 코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(토지나메란)(숙주: DH10B, 벡터: pST4-1525) 사스 코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(릴토지나메란)(숙주: DH10B, 벡터: pST4-1857) 1 바이알 (2.25 밀리리터) 중 각각 113 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		
심근염 및 심장막염	• 일반적인 약물감시 활동 • 시판후 조사	• 첨부문서(안) • 환자용 사용설명서 • 전문가용 설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
백신 관련 호흡기 질환 악화(VAERE)를 포함한 백신 관련 코로나19 악화(VAED)	• 일반적인 약물감시 활동 • 시판후 조사	• 없음
3. 중요한 부족정보		
임부 및 수유부에 대한 투여	• 일반적인 약물감시 활동 • 시판후 조사	• 첨부문서(안) • 환자용 사용설명서 • 전문가용 설명서
면역기능이 저하된 환자에 대한 투여	• 일반적인 약물감시 활동 • 시판후 조사	• 첨부문서(안) • 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(안)
자가면역 질환 또는 염증성 질환이 있는 환자에 대한 투여	• 일반적인 약물감시 활동 • 시판후 조사	• 없음
다른 백신과의 상호작용	• 일반적인 약물감시 활동 • 시판후 조사	• 첨부문서(안)
장기간 안전성 데이터	• 일반적인 약물감시 활동 • 시판후 조사	• 없음