

긴급사용승인 품목

코미나티주 0.1 mg/mL (락스토지나메란)

(사스코로나바이러스-2 mRNA 백신)

Comirnaty Injection 0.1 mg/mL (raxtozinameran)

(SARS-CoV-2 mRNA Vaccine)

[원료약품의 분량]

이 약 1 바이알(2.25 mL) 중,

▪ 유효성분:

사스 코로나바이러스-2 스파이크 단백질을 발현 메신저 리보핵산 (락스토지나메란) (숙주: DH10B, 벡터: pVV-01505) (별규) 225 mcg

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

[성상]

해동 전 냉동상태의 하얀색 내지 미백색의 약물이 충전된 무색 투명한 바이알로 회색 뚜껑 및 회색테두리 라벨이 있으며, 해동 후 하얀색 내지 미백색의 현탁액이 되나 하얀색 내지 미백색의 불투명한 무정형입자가 함유되어 있을 수 있다. 해동 후 혼합시에는 하얀색 내지 미백색의 현탁액으로 이물이 관찰되지 않아야 한다.

[효능·효과]

12 세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나 19 의 예방

[용법·용량]

1. 투여일정 및 용량

이 약(코미나티주 0.1mg/mL(락스토티지나메란))은 이전 COVID-19 백신접종과 상관없이 근육주사로 0.3mL 를 1 회 투여한다.

이전에 COVID-19 백신을 접종 받은 경우, 가장 최근 COVID-19 백신 접종 후 최소 3 개월 이후에 이 약을 투여할 수 있다.

2. 투여방법

이 약(코미나티주 0.1mg/mL(락스토티지나메란))은 근육주사로 투여한다. 사용 전에 희석해서는 안 된다. 가급적 위팔 삼각근에 투여한다.

이 약(코미나티주 0.1mg/mL(락스토티지나메란))의 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 35 마이크로리터 이하여야 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.

[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 출혈 또는 멍이 있을 수 있으므로 주의하여 투여하여야 한다)

3. 약물이상반응

이 약(코미나티주 0.1mg/mL(락스토지나메란))의 안전성은 이전 코미나티 백신들의 안전성 자료에서 추론된다.

1) 코미나티주(30 마이크로그램) – 기초접종 (2 회 접종)

(1) 16 세 이상

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

시험 2 의 2021 년 3 월 13 일까지 자료분석시점에서, 참가자의 눈가림 해제일까지의 위약대조 눈가림 추적관찰 기간 동안 16 세 이상의 참가자 총 25,651 명(58.2%: 백신군 13,031 명, 위약군 12,620 명)이 2 차 접종 후 4 개월 이상 추적관찰되었다. 여기에는 16 세-55 세 참가자 총 15,111 명(백신군 7,704 명, 위약군 7,407 명)과 56 세 이상 참가자 총 10,540 명(백신군 5,327 명, 위약군 5,213 명)이 포함되었다.

16 세 이상 참가자에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 주사부위 통증(>80%), 피로(>60%), 두통(>50%), 근육통(>40%), 오한(>30%), 관절통(>20%), 발열 및 주사부위 부종(각 >10%)이었으며, 대부분 경증 또는 중등증이었고 대체로 백신투여 후 수일내에 소실되었다. 이러한 반응원성은 연령이 높을수록 다소 낮은 빈도로 보고되었다.

베이스라인에서 SARS-CoV-2 에 대해 혈청 양성이었던 16 세 이상 참가자 545 명에서의 안전성 프로파일은 일반 모집단에서와 유사했다.

(2) 12-15 세

시험 2 의 장기 안전성 추적관찰 분석에서, 12-15 세 참가자는 총 2,260 명이였다(백신군 1,131 명 및 위약군 1,129 명). 이 중 1,559 명(백신군 786 명

및 위약군 773 명)은 코미나티주(30 마이크로그램) 2 차 투여 후 4 개월 이상 추적관찰되었다. 시험 2 의 안전성 평가는 진행 중이다.

12-15 세에서의 전반적 안전성 프로파일은 16 세 이상 참가자와 유사하였다.

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

2) 12 세 이상에서 추가접종(3 차 투여)

12 세 이상 참가자에서 코미나티주 추가접종의 안전성은 16 세 이상 참가자에 대한 코미나티주 추가접종 안전성 자료에서 추론된다.

시험 2 제 2 상/3 상 하위군 분석은 18-55 세 성인 306 명이 기존의 코미나티주 2 차접종을 완료한 약 6 개월 후(4.8-8.0 개월)에 추가접종을 받았다.

전반적으로 추가접종을 받은 참가자는 추적기간의 중앙값이 8.3 개월이었고(1.1 에서 8.5 개월 범위) 2021 년 11 월 22 일의 자료마감일까지 301 명이 6 개월이상 추적관찰되었다.

추가접종의 전반적인 안전성 프로파일은 2 차접종 후와 유사하였다. 18 세에서 55 세 참가자에서 가장 빈번한 이상반응은 주사부위 통증(>80%), 피로(>60%), 두통(>40%), 근육통(>30%), 오한 및 관절통(>20%)이었다.

위약 대조 추가접종 시험인 시험 4 에서, 시험 2 에서 모집된 16 세 이상 참가자가 코미나티주 2 차 투여의 최소 6 개월 후 코미나티주(5,081 명) 또는 위약(5,044 명)으로 추가접종을 받았다. 전반적으로 눈가림 위약대조 추적관찰 기간에 추가접종을 받은 참가자는 자료마감일(2022 년 2 월 8 일)까지 추가접종 후 추적관찰 기간의 중앙값이 2.8 개월(범위: 0.3-7.5 개월) 이었다. 이 중 참가자 1,281 명(코미나티주 895 명 및 위약 386 명)이 이 약의 추가접종 후 4 개월이상 추적관찰되었다. 코미나티주의 새로운 이상반응은 확인되지 않았다.

3) 12 세이상에서 후속 추가접종(4 차 투여)

12 세 이상 참가자에서 코미나티주 추가접종의 안전성은 18 세 이상 참가자에 대한 코미나티주 추가접종 안전성 자료에서 추론된다.

코미나티주 3 회 접종을 완료한 18-55 세 성인 하위군에서 325 명이 3 차 접종 후 90-180 일 기간에 코미나티주를 추가접종(4 차 투여)하였다. 코미나티주의 추가접종(4 차 투여) 후, 2022 년 3 월 11 일까지 추가접종을 받은 참가자의 추적관찰

기간 중앙값은 1.4 개월이었다. 참가자에서 가장 빈번한 이상반응은 주사부위 통증(>70%), 피로(>60%), 두통(>40%), 근육통 및 오한(>20%), 관절통(>10%)이었다.

시험 4(3 상)의 하위군에서, 코미나티주(30 마이크로그램) 3 회 접종을 완료한 >55 세 성인 305 명이 3 차 접종 후 5-12 개월 기간에 코미나티주를 추가접종(4 차 투여)하였다. 코미나티주를 추가접종(4 차 투여)받은 참가자의 추적관찰 기간 중앙값은 최소 1.7 개월이었다. 코미나티주 추가접종(4 차 투여)의 안전성 프로파일은 코미나티주 추가접종(3 차 투여)와 유사했다. 56 세 이상의 참가자에서 가장 빈번한 이상반응은 주사부위 통증(>60%), 피로(>40%), 두통(>20%), 근육통 및 오한(>10%)이었다.

4) 다른 승인된 COVID-19 백신으로 기초접종 후의 추가 접종

독립된 5 개의 연구에서, 다른 승인된 COVID-19 백신으로 기초접종한 후 코미나티주를 추가 접종했을 때(이중 추가접종) 새로운 안전성 문제가 확인되지 않았다('12, 전문가를 위한 정보, 2) 임상시험 정보' 참조).

5) >55 세 – 코미나티 2 주 0.1mg/mL(토지나메란, 릴토지나메란)의 추가접종(4 차 투여)

시험 4(3 상)의 하위군에서, 코미나티주(30 마이크로그램) 3 회 접종을 완료한 >55 세 성인 305 명이 3 차 접종 후 4.7-11.5 개월 기간에 코미나티 2 주 0.1mg/mL(토지나메란, 릴토지나메란)을 추가접종(4 차 투여)하였다. 코미나티 2 주 0.1mg/mL(토지나메란, 릴토지나메란)를 추가접종(4 차 투여)한 참가자의 추적관찰 기간 중앙값은 최소 1.7 개월이었다.

코미나티 2 주 0.1mg/mL(토지나메란, 릴토지나메란) 추가접종(4 차 투여)의 전반적인 안전성 프로파일은 코미나티주(30 마이크로그램) 추가접종(3 차 투여) 후 관찰된 것과 유사했다. >55 세 참가자에서 가장 빈번한 약물이상반응은 주사부위 통증(>50%), 피로(>40%), 두통(>30%), 근육통(>20%), 오한 및 관절통(>10%)이었다. 코미나티 2 주 0.1mg/mL(토지나메란, 릴토지나메란)에서 새로운 약물이상반응은 확인되지 않았다.

18-55 세에서 코미나티 2 주 0.1 mg/mL(토지나메란, 릴토지나메란) 추가접종의 안전성은 코미나티주 (30 마이크로그램) 3 차 접종을 완료한 후, 코미나티 2 주 0.1mg/ml(토지나메란, 릴토지나메란)(30 마이크로그램)을 추가접종(4 차 투여)한 18-55 세 성인 315 명의 하위군 안전성 자료로부터 외삽된다. 이들 18-55 세 참가자에서 가장 빈번한 이상반응은 주사부위 통증(>70%), 피로(>60%), 두통(>40%), 근육통(>30%), 오한(>30%) 및 관절통(>20%)이었다.

6) 이상반응 요약표

12 세 이상을 대상으로 한 코미나티주(30 마이크로그램)와 코미나티 2 주 0.1mg/mL(토지나메란, 릴토지나메란)의 임상시험 및 코미나티주(30 마이크로그램)의 시판허가 후 경험에서의 이상반응은 다음과 같다.

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

[표 1] 12 세 이상을 대상으로 한 코미나티주(30 마이크로그램) 및 코미나티 2 주 0.1mg/mL(토지나메란, 릴토지나메란)의 임상시험 및 코미나티주(30 마이크로그램) 시판 후 경험에서의 이상반응

기관계	매우 흔하게 ($\geq 1/10$)	흔하게 ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)	흔하지 않게 ($\geq 1/1,000$ - $< 1/100$)	드물게 ($\geq 1/10,000$ - $< 1/1,000$)	매우 드물게 ($< 1/10,000$)	빈도 불명 (기존의 자료로 평가할 수 없음)
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		감각이상 ^d ; 지각감퇴 ^d
심장					심근염 ^d ; 심장막염 ^d	
위장관	설사 ^d	오심, 구토 ^d	상복부통증			
호흡기, 흉부 및 종격			구인두통증, 코막힘			
피부 및 피하 조직			발진, 다한증, 야간발한			다형성홍반 ^d
근골격계 및 결합조직	관절통, 근육통		사지 통증 ^e , 등허리 통증, 근골격 경직			
생식기계						과다 월경출혈 ^h

전신 및 투여부위	주사부위 통증, 피로, 오한, 발열 f, 주사부위 종창	주사부위 발적 통증	무력증, 권태, 주사부위 가려움, 주사부위 온감, 주사부위 부종, 주사부위 홍반, 독감 유사증상			예방접종을 받은 사지의 광범위한 종창 d, 얼굴 종창 g
--------------	---	------------------	--	--	--	---

- a. 2 회 투여 참가자 대비 시험 4 의 추가접종을 받은 참가자에서 더 높은 빈도의 림프절비대 (2.8% vs. 0.4%)가 관찰되었다.
- b. 두드러기 및 혈관부종의 빈도범주는 ‘드물게’였다.
- c. 2020 년 11 월 14 일까지 임상시험 안전성 추적관찰 기간 동안, 백신 투여군 4 명에서 급성 말초 안면마비(또는 마비)가 보고되었다. 해당 사례는 1 차 투여 후 37 일차(참가자가 2 차 투여를 받지 않았음)와 2 차 투여 후 3, 9, 48 일차에 발생했다. 위약군에서는 급성 말초 안면마비(또는 마비) 사례가 보고되지 않았다.
- d. 시판허가 후 확인된 이상반응.
- e. 예방접종을 받은 팔을 말한다.
- f. 발열은 1 차 투여에 비해 2 차 투여 후 더 높은 빈도로 관찰되었다.
- g. 피부과용 필터 주사 이력이 있는 백신 접종자의 얼굴 종창이 시판허가 후 단계에서 보고되었다.
- h. 대부분의 사례는 본질적으로 심각하지 않고, 일시적으로 나타났다.

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 15 분간 면밀히 관찰한다. 코미나티주(30 마이크로그램)의 이전 투여에서 아나필락시스를 경험한 사람에게 투여해서는 안 된다.
- 2) 심근염 및 심장막염: 코미나티주 투여 후 심근염 및 심장막염 위험이 증가한다. 이러한 사례는 일반적으로 젊은 남성에게 더 자주 발생했으며, 주로 투여 후 14 일 이내에, 그리고 두 번째 백신 투여 후 더 자주 발생했다. 이용가능한 자료에 따르면 대부분의 사례는 회복된다. 일부 사례에서 집중치료가 필요했으며, 치명적인 사례가 관찰되었다. 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.

- 3) 불안관련 반응: 백신투여 과정 자체에 대한 심인성 반응으로, 혈관미주신경 반응(실신), 과호흡 또는 스트레스 관련 반응(어지러움, 두근거림, 심박수 증가, 혈압 변화, 숨가쁨, 저림감각, 감각이상, 감각저하, 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 약(코미나티주 0.1mg/mL(락스토지나메란))의 유효성이 더 낮을 수 있다.
- 5) 예방지속기간: 백신의 예방지속기간은 아직 알 수 없다. 진행중인 임상시험에서 평가중이다.
- 6) 백신 예방효과의 한계: 다른 백신과 마찬가지로, 이 약(코미나티주 0.1mg/mL(락스토지나메란))은 모든 백신 접종자에서 예방효과를 나타내는 것은 아니다. 백신투여 후 7 일까지는 완전한 예방 효과가 나타나지 않을 수 있다.
- 7) 운전 및 기계사용 능력에 미치는 영향: 이 약(코미나티주 0.1mg/mL(락스토지나메란))은 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 약(코미나티주 0.1mg/mL(락스토지나메란))과 다른 백신의 병용투여는 연구된 바 없다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약의 임부 투여에 대한 자료는 없다.

임부에 대한 코미나티주(30 마이크로그램)의 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. 코미나티주(30 마이크로그램)이 모유로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않다.

3) 수태능

동물 시험에서 생식독성과 관련된 직접적 또는 간접적 유해영향이 나타나지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

6 개월 미만 소아에 대한 코미나티주의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

65 세 이상의 고령자에서 용량조절은 필요하지 않다.

9. 과량투여시의 처치

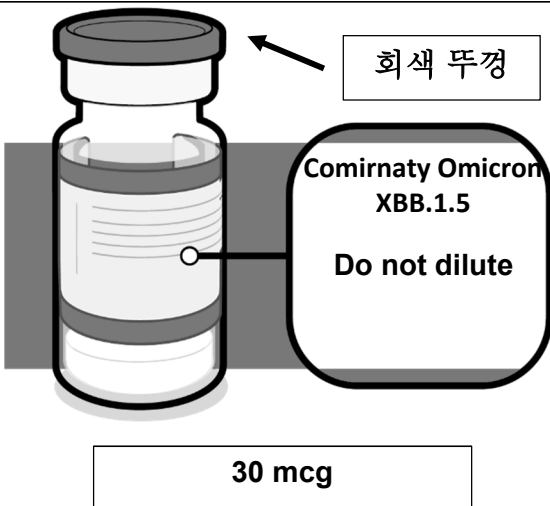
코미나티주(30 마이크로그램)의 임상시험에서 주사제 희석오류로 인해 참가자 52 명이 58 마이크로그램을 투여받았으며 이들 대상자에서 반응원성 또는 이상사례가 증가되었다는 보고는 없었다.

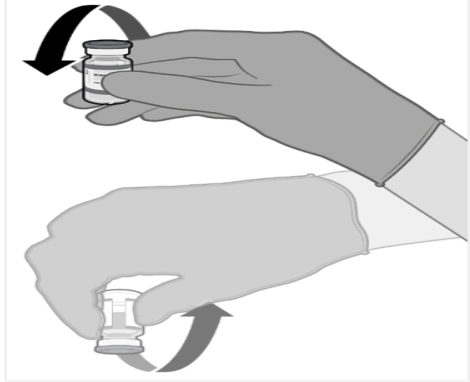
과량투여가 발생한 경우, 개별적으로 모니터링하며 증상에 따라 적절히 치료해야 한다.

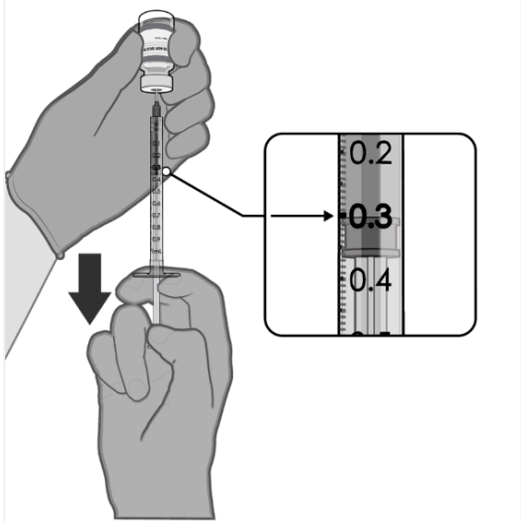
10. 적용상의 주의

이 약(코미나티주 0.1mg/mL(락스토지나메란))은 다회투여용 바이알(multidose vial)이다. 희석하지 않고 사용하는 제품으로 1 개의 바이알(2.25mL)에는 회당 0.3mL 씩 6 회 용량이 들어있다. 1 회 용량(0.3mL)에는 락스토지나메란(30 마이크로그램)의 코로나 19 mRNA 백신(지질 나노입자에 삽입된 형태)이 들어있다. 주사액의 무균성을 보장하기 위해, 이 약(코미나티주 0.1mg/mL(락스토지나메란))은 전문 의료진이 무균조작(aseptic technique)을 통해 준비해야 한다.

1) 제품 확인

•이 약(코미나티주 0.1mg/mL (락스토티지나메란))은 바이알에 회색 플라스틱 뚜껑과 회색 테두리 라벨이 있고, 제품명에 'Comirnaty Omicron XBB.1.5'가 기재되었는지 확인한다 . •바이알에 회색 플라스틱 뚜껑과 회색 테두리 라벨이 있고, 제품명에 'Comirnaty 30 micrograms/dose dispersion for injection', 'Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 micrograms)/dose dispersion for injection', 혹은 'Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 micrograms)/dose dispersion for injection'가 기재되어 있는 경우, 해당하는 각 제품의 허가사항을 참조한다.	 회색 뚜껑 Comirnaty Omicron XBB.1.5 Do not dilute 30 mcg
2) 사용 전 취급	

• 다회투여 바이알을 냉동보관한 경우 사용 전에 해동해야 한다. 냉동 바이알은 해동을 위해 2°C~8°C 로 옮겨야 한다. 10 개 바이알 팩을 해동하는 데 6 시간이 소요될 수 있다. 사용 전에 바이알이 완전하게 해동되었는지 확인한다. • 바이알을 2°C~8°C 보관소로 옮길 때, 상자의 유효기간을 업데이트한다. • 개봉하지 않은 바이알은 18 개월의 유효기간 내에서 2°C~8°C 에서 최대 10 주 동안 보관할 수 있다. • 각각의 냉동 바이알을 최대 30°C 온도에서 30 분간 해동할 수 있다. • 사용 전에, 개봉하지 않은 바이알은 최대 30°C 에서 최대 12 시간 동안 보관할 수 있다. 해동한 바이알은 실내조명 조건에서 취급할 수 있다.	 2°C~8°C 에서 최대 10 주까지 보관한다. 상자의 유효기간을 업데이트한다.
• 사용 전에 바이알을 10 회 부드럽게 뒤집어 혼합하고 흔들지 않는다. • 혼합하기 전에, 해동한 분산액은 흰색에서 미백색의 불투명한 무정형 입자가 포함되어 있을 수 있다. • 혼합 후에는 흰색에서 미백색의 분산액으로 미립자가 보이지 않아야 한다. 미립자가 있거나 변색이 보이는 경우 백신을 투여해서는 안 된다.	 부드럽게 10 회
3) 이 약(코미나티주 0.1mg/mL(락스토지나메란))의 개별 0.3mL 용량 조제	

• 이 약의 다회용량 바이알에는 0.3mL 씩 6 회 용량이 들어있다 • 무균조작을 사용하여, 일회용 소독솜으로 바이알 마개를 닦는다. • 이 약(코미나티주 0.1mg/mL (락스토지나메란))0.3mL 를 취한다. 1 개 바이알에서 6 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 6 회분 용량을 취하지 못할 수 있다. • 각 1 회 용량에는 이 약 0.3mL 가 포함되어야 한다. • 바이알에 남아 있는 백신의 양이 0.3mL 가 안 되는 경우에는 바이알과 내용물을 폐기해야 한다. • 바이알에 해당 날짜/시간을 기록한다. 처음 구멍을 낸 후 12 시간이 지난 미사용 백신은 폐기한다.	 0.3mL 백신
---	--

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

5) 배합금지: 이 약은 다른 약물과 혼합해서는 안 된다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 개봉하지 않은 바이알

(1) 냉동된 바이알

냉동된 바이알은 $-90^{\circ}\text{C} \sim -60^{\circ}\text{C}$ 에서 18 개월 동안 보관할 수 있다. 수령한, 냉동 백신은 $-90^{\circ}\text{C} \sim -60^{\circ}\text{C}$ 또는 $2^{\circ}\text{C} \sim 8^{\circ}\text{C}$ 에서 보관할 수 있다.

$-90^{\circ}\text{C} \sim -60^{\circ}\text{C}$ 에서 냉동 보관된 10 개 다회투여 바이알팩은 $2^{\circ}\text{C} \sim 8^{\circ}\text{C}$ 에서 6 시간 동안 또는 개별 바이알은 실온(최대 30°C)에서 30 분 동안 해동할 수 있다.

(2) 해동된 바이알

해동된 바이알은 18 개월 유효기간 내에서 $2^{\circ}\text{C} \sim 8^{\circ}\text{C}$ 에서 10 주 동안 보관 및 운반할 수 있다.

- 이 약을 $2^{\circ}\text{C} \sim 8^{\circ}\text{C}$ 보관소로 옮길 때, 바깥 상자에 업데이트된 유효기간을 기입해야 하며, 업데이트된 유효기간까지 백신을 사용하거나 폐기해야 한다. 원래의 유효기간에는 줄을 그어 지워야 한다.
- 백신을 $2^{\circ}\text{C} \sim 8^{\circ}\text{C}$ 로 받는 경우 $2^{\circ}\text{C} \sim 8^{\circ}\text{C}$ 에서 보관해야 한다. 바깥 상자에 표시된 유효기간이 냉장 유효기간을 반영하여 업데이트되어 있고 원래 유효기간은 줄을 그어 지웠는지 확인한다.

개봉하지 않은 바이알은 사용하기 전에 $8^{\circ}\text{C} \sim 30^{\circ}\text{C}$ 에서 최대 12 시간까지 보관할 수 있다. 해동된 바이알은 실내조명 조건에서 취급할 수 있다.

해동된 백신을 다시 냉동해서는 안 된다.

2) 개봉된 바이알

최대 6 시간의 운반 시간을 포함하여 $2^{\circ}\text{C} \sim 30^{\circ}\text{C}$ 에서 물리 화학적으로 12 시간 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.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이 약은 뉴클레오시드 변형 messenger RNA(mRNA)의 지질 나노입자제형으로, 비복제 RNA 를 숙주세포로 전달하여 SARS-CoV-2 스파이크(S) 단백질 항원을 발현시킨다. mRNA 는 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 코로나 19로부터 보호작용을 나타낸다.

2) 임상시험 정보

(1) 오미크론 대응 백신

① >55 세 참가자에서 상대적 백신 면역원성 - 코미나티주 2주 0.1 mg/mL(토지나메란, 릴토지나메란) 추가접종(4 차 투여)

시험 4(하위시험 E)의 하위군에 대한 중간분석에서, 코미나티주(30 마이크로그램) 연속 3 회 접종을 완료한 >55 세 성인 610 명이 코미나티주(30 마이크로그램) 또는 코미나티 2 주 0.1mg/mL(토지나메란, 릴토지나메란) 중 하나로 추가접종(4 차 투여)을 받았다. 코미나티 2 주 0.1mg/mL(토지나메란, 릴토지나메란) 또는 코미나티주(30 마이크로그램) 4 차 투여 1 개월 후(자료마감일 2022 년 5 월 16 일) 기하평균비(GMR, Geometric Mean Ratio) 및 혈청반응률이 평가되었으며, 4 차 투여 후 추적관찰 기간 중양값은 최소 1.7 개월이었다. 코미나티 2 주 0.1mg/mL(토지나메란, 릴토지나메란) 4 차 투여는 3 차 투여 후 4.7-11.5 개월(중양값 6.3 개월) 기간에 투여되었다.

분석의 일차목적은 이전에 코미나티주(30 마이크로그램)를 투여받은 >55 세 참가자에서 오미크론주(BA.1)에 대한 중화항체를 측정하여 코미나티주(30 마이크로그램) 대비 코미나티 2 주 0.1mg/mL(토지나메란, 릴토지나메란)의 중화항체 기하평균역가(GMT, Geometric Mean Titer) 수치와 우월성 및 혈청반응률의 비열등성을 평가하는 것이다.

코미나티 2 주 0.1mg/mL(토지나메란, 릴토지나메란)과 코미나티주(30 마이크로그램)의 4 차 투여 1 개월 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)는 1.56(1.17, 2.08)로 우월성 기준(95% 신뢰구간 하한 > 1)을 만족하였다 (표 2).

혈청반응률은 베이스라인(2 차 추가접종 시점) 대비 중화항체가가 4 배 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 – 백신군 간 비교를 위한 기하평균비 – 4 차 접종 1 개월 후까지
감염의 증거가 없는 참가자 – 확장 코호트 – 면역원성 하위군 – 55 세 이상 참가자 – 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 mcg)	1 개월	163	455.8 (365.9, 567.6)	
	코미나티 2 주 0.1mg/mL (BA.1) (토지나메란 15 mcg/ 릴토지나메란 15 mcg)	1 개월	178	711.0 (588.3, 859.2)	1.56 (1.17, 2.08)
SARS-CoV-2 중화항체 분석 - 우한주 - NT50(역가)	코미나티주 (토지나메란 30 mcg)	1 개월	182	5998.1 (5223.6, 6887.4)	
	코미나티 2 주 0.1mg/mL (BA.1) (토지나메란 15 mcg/ 릴토지나메란 15 mcg)	1 개월	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 230 명의 무작위 샘플.
- 4 차 투여 1 개월 후의 혈액검체 채취 이전에 SARS-CoV-2 감염의 혈청학적 또는 바이러스학적 증거가 없었던 참가자(즉, 4 차 투여 및 4 차 투여 1 개월 후 방문에서 N-결합항체[혈청] 결과 음성, 4 차 투여 방문 및 4 차 투여 1 개월 후 혈액검체 채취 전 예정 외 방문에서 NAAT[비강검체] 결과 음성) 및 코로나 19 의 병력이 없는 참가자들이 분석에 포함되었다.
- a. 임상시험계획서에 계획된 혈액검체 채취시점.
- b. n = 4 차투여 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 기초 접종

시험 2(C4591001)는 12 세 이상의 참가자를 대상으로 한 다국적, 1/2/3 상 무작위배정, 위약대조, 관찰자-눈가림, 용량설정, 백신 후보물질선정 및 유효성 평가시험이다. 연령별로 층화하여(12-15 세, 16-55 세, 또는 56 세 이상) 무작위 배정되었으며, 참가자의 최소 40%가 56 세 이상이었다. 이전에 코로나 19 로 임상적 또는 바이러스학적 진단을 받은 적이 있는 자와 면역기능이 저하된 자는 시험에서 제외되었다. 등록 전 6 주 동안 질병악화로 인해 중대한 치료변경이나 입원을 요하지 않는 안정된 상태의 기저질환자와 인간면역결핍바이러스(HIV), C 형간염바이러스(HCV) 또는 B 형간염바이러스(HBV)에 감염된 안정된 상태의 환자는 시험에 포함되었다.

① 16 세 이상의 참가자에서의 유효성

2020 년 11 월 14 일까지의 자료를 기반으로 한 시험 2 의 임상 2/3 상에서는 약 44,000 명이 균등하게 무작위 배정되어 초기에 허가된 코미나티주(30 마이크로그램) 또는 위약을 21 일 간격으로 2 회 투여 받았다. 1 차 유효성 분석은 1 차 투여 후 19-42 일 이내에 2 차 투여를 받은 참가자들을 대상으로 수행되었다. 대다수(93.1%)의 대상자가 1 차 투여 후 19-23 일에 2 차 투여를 받았다. 유효성 분석군에서 자료분석시점(2020 년 11 월 14 일) 기준으로 2 차 투여 후 추적관찰기간 중앙값은 약 50 일이었다. 참가자들은 코로나 19 의 안전성 및 유효성 평가를 위해 2 차 투여 후 최대 24 개월 동안 추적관찰할 예정이다.

임상시험에서 참가자는 위약 또는 COVID-19 mRNA 백신접종을 위해 인플루엔자백신 접종 전/후로 최소 14 일간의 간격을 준수해야 했다. 임상시험의 참가자는 위약 또는 COVID-19 mRNA 백신접종을 위해 시험종료시까지 혈액/혈장제제 또는 면역글로불린을 받기 전/후로 최소 60 일간의 간격을 준수해야 했다.

1 차 유효성 평가변수 분석군에는 2 차 투여 후 7 일까지 이전에 SARS-CoV-2 감염의 증거가 없었던 12 세이상 36,621 명이 포함되었다(백신군 18,242 명, 위약군 18,379 명).

16-17 세는 134 명(백신군 66 명과 위약군 68 명)이었고, 65 세 이상은 8,018 명(백신군 3,980 명, 위약군 4,038 명)이었다.

1 차 유효성 분석 시 증상이 있는 코로나 19 에 대해 백신군은 총 2,214 인-년, 위약군은 총 2,222 인-년동안 추적관찰하였다. 중증 코로나 19 위험을 증가시키는 동반기저질환(예: 천식, 체질량 지수(BMI) $\geq 30\text{kg/m}^2$, 만성 호흡기질환, 당뇨병, 고혈압 등)이 1 개이상 있는 참가자를 포함하였을 때 대상자에서 전반적 백신 유효성은 임상적으로 유의한 차이가 없었다.

백신 유효성 정보는 표 3 에 제시되어 있다.

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

이전 SARS-CoV-2 감염의 증거가 없는 참가자에서 2 차 투여의 7 일 이후 최초 발생한 첫 코로나 19 확진사례*			
하위군	COVID-19 mRNA 백신	위약	백신 유효성%

	N^a = 18,198 사례 n1^b 조사 시간 ^c (n2^d)	N^a = 18,325 사례 n1^b 조사 시간 ^c (n2^d)	(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 투여의 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 투여의 7 일 이전에 예정되지 않은 방문에서 NAAT(비강검체) 음성인 참가자들이 분석에 포함되었다.

a. N = 특정 그룹의 참가자 수. (2 차 투여의 7 일 이전 코로나 19 감염 증거가 없는 평가가능한 유효성 분석군)

b. n1 = 평가변수 정의를 충족하는 참가자 수. (코로나 19 확진 사례 수)

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 투여의 7 일부터 조사기간(surveillance period) 종료까지이다.

d. n2 = 평가변수에 대한 위험이 있는 대상자 수(2 차 투여의 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 1 차 분석에서 사전 SARS-CoV-2 감염 증거가 있거나 없는 16 세 이상의 참가자에서 2 차투여 후 7 일 이후 처음 발생한 코로나 19 사례에 대한 코미나티주(30 마이크로그램)의 예방효과는 위약군과 비교시 94.6%(95% 신뢰구간 89.6%–97.6%)였다.

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

최신의 유효성 분석은 유효성 모집단에서 2 차 투여 후 최대 6 개월에 해당하는 눈가림 위약대조 추적관찰 기간 동안 누적된 추가의 코로나-19 확진 사례에 대해 수행되었다.

최신의 백신 유효성 정보는 표 4 와 같다.

[표 4] 백신 유효성 –연령군별 2 차 투여의 7 일 이후 코로나-19 첫 발생 – 2 차 투여의 7 일 이전에 SARS-CoV-2 감염 증거가 없는 참가자* – 위약대조 추적관찰 기간동안 평가가능한 유효성(7 일) 모집단

하위군	COVID-19 mRNA 백신 N ^a =20,998 사례 n ^{1b} 조사 시간 ^c (n ^{2d})	위약 N ^a =21,096 사례 n ^{1b} 조사 시간 ^c (n ^{2d})	백신 유효성 % (95% CI ^e)
모든 참가자 ^f	77 6.247 (20,712)	850 6.003 (20,713)	91.3 (89.0, 93.2)
16-64 세	70 4.859 (15,519)	710 4.654 (15,515)	90.6 (87.9, 92.7)
65 세 이상	7 1.233 (4192)	124 1.202 (4226)	94.5 (88.3, 97.8)
65-74 세	6 0.994 (3350)	98 0.966 (3379)	94.1 (86.6, 97.9)
75 세 이상	1 0.239 (842)	26 0.237 (847)	96.2 (76.9, 99.9)

확진 사례는 역전사-중합효소 연쇄반응(RT-PCR) 및 코로나 19 와 일치하는 1 가지 이상의 증상 발현에 의해 결정되었다(포함된 증상: 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, 구토).

과거 SARS-CoV-2 감염의 증거가 없었고(즉, 1 차 방문 시 N-결합항체[혈청] 음성 및 1/2 차 방문시 NAAT[비강검체]에서 SARS-CoV-2 미검출), 2 차 투여의 7 일 이전에 예정되지 않은 방문에서 NAAT(비강검체) 음성인 참가자들이 분석에 포함되었다.

a. N = 특정 그룹의 참가자 수.

b. n1 = 평가변수 정의를 충족하는 참가자 수.

c. 평가변수에 대한 위험이 있는 각 그룹내 모든 대상자에서 주어진 평가변수에 대한 총 조사시간(1000 인-년). 코로나 19 사례 누적 조사시간은 2 차 투여의 7 일후 부터 조사기간(surveillance period) 종료까지이다.

d. n2 = 평가변수에 대한 위험이 있는 대상자 수.

e. 백신 유효성의 양측 95%신뢰구간(CI)은 조사시간(surveillance time)에 대해 보정된 Clopper-Pearson 방법으로 도출한다.

f. 12 세-15 세 참가자 중 확진된 사례 포함: COVID-19 mRNA 백신군 0 명, 위약군 16 명.

이전에 SARS-CoV-2 감염 증거 여부에 관계없이 평가가능한 유효성 모집단의 참가자에 대한 최신의 유효성 분석에서, 우한/야생형 및 알파 변이가 우세한 유행 군주였던 기간 동안 2 차 투여의 7 일후 부터 코로나 19 최초감염 예방의 위약 대비 커뮤니티주의 유효성은 91.1%(95% CI 88.8%-93.0%)였다.

또한 하위군별 최신 유효성 분석은 성별, 인종, 지리적 위치 그리고 중증 코로나 19 고위험성과 연관된 의학적 동반질환 및 비만이 있는 참가자 전반에서 유사한 유효성 점추정치(point estimates)를 보였다.

<중증 코로나 19 에 대한 유효성>

2 차 유효성 평가변수에 대한 최신의 유효성 분석은 중증 코로나 19 예방에 있어 COVID-19 mRNA 백신의 유익성을 뒷받침했다.

2021 년 3 월 13 일 기준으로, 백신군과 위약군 모두에서 이전에 SARS-CoV-2 감염이 없는 참가자에서의 코로나-19 사례 수와 이전에 SARS-CoV-2 감염이 있거나 없는 참가자에서의 감염사례 수가 동일했기 때문에, 중증 코로나 19 에 대한 백신 유효성은 이전에 SARS-CoV-2 감염이 있거나 없는 참가자에 대해서만 나타냈다(표 5).

[표 5] 백신 유효성 - 위약대조 추적관찰에서 이전에 SARS-CoV-2 감염 여부에 관계없이 참가자에서 1 차 투여 후 또는 2 차 투여의 7 일 후부터 중증 코로나 19 의 첫 발생(미국식품의약국(FDA)* 근거)

	COVID-19 mRNA 백신 사례 n1 ^a 조사 시간 (n2 ^b)	위약 사례 n1 ^a 조사 시간 (n2 ^b)	백신 유효성 % (95% CI ^c)
1 차 투여 후 ^d	1 8.439 ^e (22,505)	30 8.288 ^e (22,435)	96.7 (80.3, 99.9)
2 차 투여의 7 일후 ^f	1 6.522 ^g (21,649)	21 6.404 ^g (21,730)	95.3 (70.9, 99.9)

확진 사례는 역전사-중합효소 연쇄반응(RT-PCR) 및 코로나 19 와 일치하는 1 가지 이상의 증상 발현에 의해 결정되었다(포함된 증상: 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, 구토).

* FDA 가 정의한 코로나 19 의 중증질환은 코로나 19 확진과 다음 중 1 개 이상이 해당되는 경우이다.

- 중증 전신 질환을 의미하는 휴식 시 임상징후(분당 호흡수 30 회 이상, 분당 심박수 125 회 이상, 해수면상 실내공기의 산소 포화도 93%이하 또는 흡기 산소분율에 대한 동맥산소 부분압의 비율<300mm Hg)
- 호흡부전[고 유량(high-flow) 산소, 비침습적 호흡, 기계호흡 또는 체외막 산소공급(ECMO)이 필요한 것으로 정의됨]

- 쇼크의 증거(수축기 혈압 <90mm Hg, 이완기 혈압 <60mm Hg 또는 혈압 상승제를 필요로 함)
- 중대한 급성 신장, 간 또는 신경학적 기능장애
- 중환자실 입원
- 사망

a. n1 =평가변수 정의를 충족하는 참가자 수.

b. n2 =평가변수에 대한 위험이 있는 참가자 수.

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

d. 유효성 평가는 최소 1 회 용량의 시험약을 투여받은 모든 무작위배정 참가자를 포함한 1 차 투여의 모든 이용 가능한 유효성(조정된 치료 의향) 모집단을 기반으로 함.

e. 평가변수에 대한 위험이 있는 각 그룹 내 모든 참가자를 대상으로 해당 평가변수에 대한 총 조사시간(1000 인-년). 코로나-19 사례 발생에 대한 조사시간은 1 차 투여부터 조사기간(surveillance period) 종료까지이다.

f. 사전 정의된 기한 내에 무작위배정된 모든 용량의 시험약을 투여받고, 임상이가 다른 중요한 임상시험계획서 위반이 없음을 확인한 모든 적절한 무작위배정 참가자를 포함, 평가가능한 유효성(7 일) 모집단을 기반으로 유효성을 평가함.

g. 평가변수에 대한 위험성이 있는 각 그룹 내 모든 참가자에 대해 해당 평가변수에 대한 총 조사시간(1000 인-년). 코로나 19 사례 발생 기간은 2 차 투여 후 7 일부터 조사기간(surveillance period) 종료까지이다.

② 12-15 세 유효성 및 면역원성

이전 SARS-CoV-2 감염의 증거가 없는 12-15 세 청소년에 대한 시험 2 의 유효성 및 면역원성(2 차투여후 2 개월초과의 추적기간 중앙값) 분석에서, 2 차 투여후 7 일 이전에 감염증거가 없는 12-15 세 중 코로나 19 감염 사례는 백신투여군 1,005 명 중 0 건, 위약투여군 978 명 중 16 건이었다. 유효성 추정치는 100%(95%신뢰구간 75.3%-100.0%)였다. 이전 SARS-CoV-2 감염증거 유무에 관계없이 참가자 중 코로나 19 감염사례는 백신 투여군 1,119 명 중 0 건, 위약 투여군 1,110 명 중 18 건이었다. 이는 유효성 추정치가 100%임을 나타낸다(95% 신뢰구간 78.1%-100.0%).

최신의 유효성 분석은 유효성모집단에서 2 차투여 후 6 개월동안(맹검 위약대조 추적관찰) 추가로 확인된 COVID-19 사례에 대해 수행되었다. 이전 감염의 증거가 없는 12-15 세 청소년을 대상으로한 시험 2 의 최신 유효성 분석에서 백신투여군 1,057 명 중 0 건, 위약투여 1,030 명 중 28 건의 사례가 있었다. 알파변이체가 우세한 순환균주인 기간동안 유효성 추정은 100%(95% 신뢰구간 86.8, 100.0)이다. 이전 감염의 증거 유무에 상관없이 백신투여군 1,119 명 중 0 건, 위약투여 1,109 명 중 30 건으로, 이것은 또한 유효성 추정이 100%임을 나타낸다(95% 신뢰 구간 87.5, 100.0).

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

(3) 코미나티주(30 마이크로그램)의 추가접종(3 차 투여)

① 18-55 세에서의 면역원성

시험 2 에서(USA_WA1/2020), 코미나티주(30 마이크로그램)의 추가접종(3 차 투여) 효과는 SARS-CoV-2 바이러스를 50% 중화시키는데 필요한 항체의 양(NT50)을 기반으로 평가되었다. 이 시험에서, 추가접종은 2 차 투여 후 5-8 개월(중앙값 7 개월)에 투여되었다. 시험 2 에서 추가접종(3 차 투여) 후 1 개월까지 SARS CoV-2 감염의 혈청학적 또는 바이러스학적 증거가 없었던 18-55 세 성인을 대상으로 기초접종 후 1 개월 시점과 추가접종 후 1 개월 시점의 중화항체가(NT50)를 비교한 결과, 기하평균비(GMR)와 혈청반응률* 차이 모두 비열등성 기준을 만족하였다. 이러한 결과는 표 6 에 요약되어 있다.

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

[표 6] SARS-CoV-2 중화항체 분석 결과 - SARS-CoV-2 USA_WA1/2020(기초 균주)에 대한 NT50(역가)[†] - 기초접종의 1 개월 후와 추가접종 의 1 개월후의 GMT 및 혈청반응률 비교 - 추가접종 후 1 개월 이전에 감염의 증거가 없었던 18-55 세 참가자* - 추가접종 평가가능한 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 50% 중화 역가(GMT ^b)	212 ^a	2466.0 ^b (2202.6, 2760.8)	755.7 ^b (663.1, 861.2)	3.26 ^c (2.76, 3.86)	Y ^d
NT50 에 대한 혈청반응률(%) [†]	200 ^e	199 ^f 99.5% (97.2%, 100.0%)	190 ^f 95.0% (91.0%, 97.6%)	4.5% ^g (1.0%, 7.9% ^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 SARS-CoV-2 mNeonGreen 바이러스 미세중화 분석을 사용하여 측정되었다. 이 분석은 USA_WA1/2020 균주에서 유래한 형광 리포터 바이러스를 사용하고 Vero 세포 단층에서 바이러스 중화를 판독한다. 샘플 NT50 은 바이러스의 50%가 중화되는 상호 혈청 희석으로 정의된다..

*추가접종 후 1 개월 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 1 개월 이전에 예정되지 않은 모든 방문에서 NAAT(비강검체) 음성인 참가자들이 분석에 포함되었다.

±무작위배정 계획에 (1 차 투여 후 19-42 일) 2 차 투여따라 사전 정의한 기간내에 2 회접종을 모두 완료한 참가자로, 커뮤니티로 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 = 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. LLOQ 아래의 분석결과는 $0.5 \times$ LLOQ로 설정되었다.

c. GMR 및 양측 97.5% 신뢰구간은분석로그값 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 ≥ 0.80 인 경우 비열등성을 입증한 것으로 판단하였다.

e. n = 베이스라인, 정해진 기간내 2 차 투여 및 추가접종을 받은 후 1 개월 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 1 개월 시점 - 2 차 투여 후 1 개월 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.

② 16 세 이상 참가자에 대한 상대적 백신 유효성

시험 2에서 모집된 16 세 이상 참가자 약 10,000 명을 대상으로 수행된 위약대조 추가접종 시험인 시험 4 의 중간 유효성 분석에서, 추가접종의 최소 7 일후 부터 자료마감일 2021 년 10 월 5 일까지 누적된 코로나 19 확진사례에 대해 평가했으며, 이는 추가접종 후 추적관찰 2.5 개월의 중앙값을 가진다. 추가접종은 2 차 투여 후 5-13 개월(중앙값 11 개월)에 투여되었다. 기초접종 후 커뮤니티주(30 마이크로그램) 추가접종의 백신 유효성은 위약 추가접종군(기초접종만 실시)과 비교하여 평가되었다.

이전에 SARS-CoV-2 감염의 증거가 없는 16 세 이상 참가자에 대한 상대적 백신 유효성은 표 7 과 같다. 이전 SARS-CoV-2 감염의 증거가 있거나 없는 참가자의 상대적 백신 유효성은 94.6%(95% CI 88.5%-97.9%)였으며, 이전 감염의 증거가

없는 참가자에서 관찰된 것과 유사했다. 추가접종의 7 일 후부터 관찰된 첫 코로나 19 사례는 백신 투여군에서 7 건, 위약 투여군에서 124 건이었다.

[표 7] 백신 유효성 –추가접종의 7 일 이후 첫 코로나 19 발생 – 감염의 증거가 없는 16 세 이상 참가자 – 평가 가능한 유효성 모집단

이전에 SARS-CoV-2 감염의 증거가 없는 참가자에서 추가접종의 7 일 이후 첫 코로나 19 발생*			
	코미나티주(30 mcg) N ^a =4695 사례 n ^{1b} 조사 시간 ^c (n ^{2d})	위약 N ^a =4671 사례 n ^{1b} 조사 시간 ^c (n ^{2d})	상대적 백신 유효성 ^e % (95% CI ^f)
추가접종의 7 일 후 첫 코로나 19 발생 사례	6 0.823 (4659)	123 0.792 (4614)	95.3 (89.5, 98.3)

확진사례는 역전사-중합효소 연쇄반응(RT-PCR) 및 코로나 19 와 일치하는 1 가지 이상의 증상 발현에 의해 결정되었다(포함된 증상: 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, 구토).

* 과거 SARS-CoV-2 감염의 혈청학적 또는 바이러스학적 증거(추가접종 후의 7 일 이전)가 없고(예: 1 차 방문 시 N-결합항체[혈청] 음성 및 1 차 방문 시 NAAT[비강검체]에서 SARS CoV-2 미검출), 추가접종 후 7 일 이전에 예정되지 않은 방문에서 NAAT[비강검체] 음성인 참가자들이 분석에 포함되었다.

- N = 특정 그룹의 참가자 수.
- n¹ = 평가변수 정의를 충족하는 참가자 수.
- 평가변수에 대한 위험이 있는 각 그룹 내 모든 참가자에서 주어진 평가변수에 대한 총 조사시간(1,000 인-년). 코로나 19 사례 누적 조사시간은 추가접종의 7 일 후부터 조사기간(surveillance period) 종료까지이다.
- n² = 평가변수에 대한 위험이 있는 참가자 수.
- 위약군(비추가접종) 대비 코미나티주(30 마이크로그램) 추가접종군의 상대적 백신 유효성.
- 상대적 백신 유효성의 양측 신뢰구간(CI)은 조사시간(surveillance time)에 대해 보정된 Clopper-Pearson 방법으로 도출한다.

(4) 다른 승인된 COVID-19 백신으로 기초접종 후 추가 접종의 면역원성

미국에서 수행된 독립적인 NIH(National Institutes of Health) 연구인 1/2 상, 공개 라벨 임상시험(NCT04889209)의 면역원성 데이터에서, 다른 승인된 COVID-19 백신으로 기초접종을 완료한 사람에 대한 코미나티주(30 마이크로그램) 추가접종의 유용성(effectiveness)이 추론되었다. 이 연구에서, 등록 최소 12 주 전에 모더나 COVID-19 백신 100 마이크로그램의 2 회 접종(N = 51, 평균연령 54±17), 얀센 COVID-19 백신 단회접종(N = 53, 평균연령 48± 14) 또는 코미나티주(30 마이크로그램) 2 회 접종(N = 50, 평균 연령 50±18)으로 기초접종을 완료하고, SARS-CoV-2 감염 이력이 없는 참가자를 대상으로 코미나티주(30 마이크로그램)을 추가접종하였다. 코미나티주 추가접종은 얀센 COVID-19 백신, 모더나 COVID-

19 백신 및 코미나티주 기초접종 후 중화역가 GMR 을 각각 36, 12 및 20 배 증가시켰다. COVID-19 백신 3 차 추가 접종에 대한 다기관, 무작위, 대조, 제 2 상 시험인 CoV-BOOST 연구(EudraCT 2021 002175-19)에서 코미나티주의 이중 추가접종(Heterologous boosting)이 평가되었다. 이 시험에서 107 명의 성인참가자(연령중앙값 71 세, 연령사분범위 54-77 세)는 아스트라제네카 COVID-19 백신 2 회접종의 최소 70 일후에 무작위 배정되었다. 아스트라제네카 COVID-19 백신 기초접종(유사 바이러스(wild-type)) 후 코미나티주로 추가접종(n = 95)시, 유사 바이러스(wild-type) 중화항체 NT50 GMR 는 21.6 배 증가했다.

(5) >55 세 참가자에서 면역원성 - 코미나티주(30 mcg) 추가접종(4 차 투여) 후

시험 4 하위군의 중간분석에서(하위시험 E), 코미나티주로 연속 3 회 접종을 완료한 >55 세 참가자 305 명이 5-10 개월에 코미나티주(30 마이크로그램)으로 추가접종(4 차투여)을 받았다. 면역원성 하위군 자료는 표 6 을 참고한다.

(6) 18 세에서 55 세이하 참가자 - 코미나티(30mcg) 추가접종(4 차 투여) 후 면역원성

하위시험 D(시험 2(제 3 상) 및 시험 4(제 3 상)의 하위집합)에서 코미나티주 3 회 용량을 완료한 18 세에서 55 세이하 참가자 325 명이 3 차투여 후 90-180 일 사이에 코미나티주(30 마이크로그램)을 추가용량(4 차투여)으로 투여받았다. 면역원성 하위군 자료는 표 8 을 참고한다.

[표 8] C4591031 하위시험 D (코호트 2 의 확장된 세트)및 하위시험 E (확장 코호트의 면역원성 하위세트) 참가자에서 면역원성 요약 - 코미나티주 30 mcg 를 추가접종(4 차접종) - 참가자에서 추가접종의 1 개월 후까지 감염의 증거는 없었다 - 평가가능한 면역원성 모집단

	용량/ 검체채취 시점 ^a	하위시험 D (18 세에서 55 세 이하) 코미나티주 30 mcg		하위시험 E (55 세 초과) 코미나티주 30 mcg	
GMT		N ^b	GMT (95% CI ^d)	N ^b	GMT (95% CI ^d)
SARS-CoV-2 중화항체분석 - 오미크론 BA.1 - NT50 (역가)	1/Prevax	226	315.0 (269.0, 368.9)	167	67.5 (52.9, 86.3)
	1/1 Month	228	1 063.2 (935.8, 1 207.9)	163	455.8 (365.9, 567.6)
SARS-CoV-2 중화항체분석 - 참조군주 - NT50 (역가)	1/Prevax	226	3 999.0 (3 529.5, 4 531.0)	179	1 389.1 (1 142.1, 1 689.5)
	1/1 Month	227	12 009.9 (10 744.3, 13 424.6)	182	5 998.1 (5 223.6, 6 887.4)
4 차투여의 1 개월 후 혈청반응률		N ^c	n ^e (%) (95% CI ^f)	N ^c	n ^e (%) (95% CI ^f)

	용량/ 검체채취 시점 ^a	하위시험 D (18 세에서 55 세 이하) 코미나티주 30 mcg		하위시험 E (55 세 초과) 코미나티주 30 mcg	
GMT		N ^b	GMT (95% CI ^d)	N ^b	GMT (95% CI ^d)
SARS-CoV-2 중화항체분석 – 오미크론 BA.1 – NT50 (역가)	1/1 Month	226	91 (40.3%) (33.8, 47.0)	149	85 (57.0%) (48.7, 65.1)
SARS-CoV-2 중화항체분석 – 참조균주 – NT50 (역가)	1/1 Month	225	76 (33.8%) (27.6, 40.4)	179	88 (49.2%) (41.6, 56.7)

N-binding = SARS-CoV-2 핵단백질 결합

- 3 차투여에서 코미나티주 30 mcg 4 차 투여까지의 중앙값은 하위시험 D 코호트 2 의 경우 4.0 개월 및 하위시험 E 확장코호트의 경우 6.3 개월이다.
- 하위시험 D 전체확장세트 = 코호트 2 sentinel 그룹 제외, 하위시험 E 면역원성 서브세트 = 확장된 코호트에서 선택된 각 백신그룹에서 230 명 참가자의 무작위 샘플
- 과거 SARS-CoV-2 감염의 혈청학적 또는 바이러스학적 증거가 없는 참가자(백신투여의 1 개월 이전 및 백신투여 후 혈액 검체채취, 즉 백신접종시 및 백신투여의 1 개월 후 방문에서 N-결합항체[혈청] 음성, 백신접종시 방문 및 백신접종의 1 개월 후 혈액검체 채취전 예정되지 않은 방문에서 NAAT[비강검체] 음성) 및 코로나-19 의 병력이 없는 참가자들이 분석에 포함되었다.
- 혈청반응은 베이스라인으로부터 4 배이상 상승한 것으로 정의됨(시험의 예방접종전). 베이스라인 측정에서 LLOQ 아래에 있는 경우, 백신접종후 LLOQ 의 4 배이상 상승은 혈청반응으로 간주된다.
- a. 임상시험계획서에 지정된 혈액검체 채취시점.
- b. N = 검체 채취 시점에 지정된 분석에서 유효하고 확정적인 분석결과를 가진 참가자수
- c. N = 접종시점 및 정해진 검체채취 시점 모두에서 지정된 분석에 대해 유효하고 확정적인 분석결과를 가진 참가자수
- d. GMTs 및 양측 95% CI 는 역가의 평균로그 및 해당 CI(Student t 분포에 기반)의 거듭제곱(exponentiating)으로 계산되었다. LLOQ 아래의 분석결과는 0.5 × LLOQ 로 설정되었다.
- e. n = 정해진 검체채취 시점에서 지정된 분석에 대해 혈청반응을 가진 참가자 수
- f. Clopper-Pearson 방법에 기반한 정확한 양측 CI.

3) 독성시험 정보

통상적인 반복투여독성 및 생식발달독성시험자료에서 사람에게 특이할 만한 유해성은 관찰되지 않았다.

(1) 전신 독성

코미나티주(30 마이크로그램)를 랫드에 근육투여시(사람에서의 용량을 주 1 회로 3 회 투여, 체중 차이로 인해 랫드에서 상대적으로 더 높은 수치에 해당), 염증반응과 일치하는 일부 주사부위 부종 및 홍반과 백혈구증가(호염기구 및 호산구 포함)가 나타났다. 간문맥세포 내 공포형성이 관찰되었으며, 간손상에 대한 증거는 없었다. 모든 영향은 가역적이었다.

(2) 유전독성/발암성

유전독성과 발암성시험은 수행되지 않았다. 코미나티주(30 마이크로그램) 및 이 약의 구성 성분(지질 및 mRNA)은 유전독성이 없을 것으로 예상된다.

(3) 생식독성

교배 전 및 임신 중의 암컷 랫드에게 코미나티주(30 마이크로그램)를 근육내 투여한 생식 및 발달독성 통합평가 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.

[포장단위]

10 바이알 / 상자

[저장방법]

밀봉용기, 냉동(-90 °C – -60 °C) 보관. 차광보관

[유효기간]

제조일로부터 18 개월

[제조사]

제조사:

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC

1 Burt Road Andover, MA 01810, United States

Pfizer Ireland Pharmaceuticals

Grange Castle Business Park, Clondalkin, Dublin 22, Ireland

BioNTech Manufacturing Marburg GmbH

최초긴급사용승인일: 2023.09.12

Emil-von-Behring-Straße 76, 35041 Marburg, Germany

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Rijksweg 12, Puurs, 2870, Belgium

Mibe GmbH Arzneimittel

Münchener Straße 15, 06796 Brehna, Germany

수입자:

한국화이자제약

서울특별시 중구 퇴계로 100, 5 층, 6 층