

긴급사용승인 품목

코미나티주 0.1 mg/mL (6 개월-4 세용) (락스토지나메란) (사스코로나바이러스-2 mRNA 백신)

Comirnaty Injection 0.1 mg/mL (6 months to 4 years of age) (raxtozinameran) (SARS-CoV-2 mRNA Vaccine)

[원료약품의 분량]

이 약 1 바이알(0.4 mL) 중,

▪ 유효성분:

사스 코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산 (락스토지나메란) (숙주: DH10B, 벡터: pVV-01505) (별규) 40 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 적갈색 뚜껑 및 적갈색 테두리 라벨이 있으며, 해동 후 하얀색 내지 미백색의 현탁액이 되나 하얀색 내지 미백색의 불투명한 무정형입자가 함유되어 있을 수 있다. 해동 후 0.9% 생리식염수로 희석 시에는 하얀색 내지 미백색의 현탁액으로 이물이 관찰되지 않아야 한다.

[효능·효과]

6 개월-4 세에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나 19 의 예방

[용법·용량]

1. 투여일정 및 용량

1) 이전에 COVID-19 백신 미접종 또는 기초접종을 완료하지 않았거나 SARS CoV-2 감염력이 없는 6개월-4세

기초접종과정으로, 이 약(코미나티주 0.1mg/mL (6개월-4세용) (락스토지나메란))을 희석 후, 각 0.2 mL 을 3주 간격을 두고 2회 근육주사 후, 최소 8주 후 근육주사하여 총 3회 접종을 실시한다.

이전에 기초접종을 일부 진행한(1회 또는 2회) 경우, 이 약으로 기초접종과정을 완료한다. (3. 호환성 항목을 참고)

소아가 기초접종 과정 중에 5세가 되면, 소아는 동일한 3 마이크로그램의 용량으로 백신접종을 완료한다.

2) 이전에 COVID-19 백신 기초접종 완료 또는 SARS CoV-2 감염력이 있는 6개월-4세

이 약(코미나티주 0.1mg/mL (6개월-4세용) (락스토지나메란))은 희석 후 근육주사로 0.2mL 를 1회 투여한다.

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

2. 투여방법

이 약(코미나티주 0.1mg/mL (6개월-4세용) (락스토지나메란))은 희석 후 근육주사로 투여한다. 6개월-12개월 미만의 영아의 경우 대퇴부 전외측에, 1세 이상의 영유아의 경우 대퇴부 전외측 또는 상완 삼각근 부위에 투여하는 것이 권장된다.

이 약(코미나티주 0.1mg/mL (6개월-4세용) (락스토지나메란))을 희석한 바이알에는 0.2mL 씩 10회 용량이 들어있다. 1개의 바이알에서 10회 용량을 취하기 위해서는 최소잔여형 주사기 및 주사바늘을 사용해야한다. 최소잔여형 주사기와 주사바늘 조합제품의 잔류량은 35 마이크로리터 이하여야 한다. 표준 주사기와 주사바늘을 사용하는 경우 1개의 바이알에서 10회째 용량을 취하지 못할 수 있다.

주사기 및 주사바늘의 종류와 관계없이,

- 각 1회 용량에는 이 약 0.2mL 가 포함되어야 한다.

- 바이알에 남아있는 백신의 양이 0.2mL 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.

3. 호환성

기초접종은 코미나티주 0.1 mg/mL (6 개월-4 세용) (토지나메란) 또는 이 약(코미나티주 0.1mg/mL (6 개월-4 세용) (락스토지나메란) (또는 혼합)으로 구성될 수 있지만 기초접종에 필요한 총 투여 횟수(3 회)를 초과해서는 안 된다. 기초접종과정은 한 번만 진행한다.

이 약과 다른 COVID-19 백신과의 호환성은 확립되지 않았다.

[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 (6 개월-4 세용) (락스토지나메란))의 안전성은 이전 코미나티 백신들의 안전성 자료에서 추론된다.

1) 코미나티주

- (1) 6-23 개월 - 3 회 접종

시험 3(2/3 상)의 분석에서 6-23 개월 참가자는 1,776 명의 영아였다(초기에 허가된 코미나티주 3 mcg 1,178 명 및 위약 598 명). 맹검 위약 대조 추적기간에서 2022 년 4 월 29 일까지의 자료에 따르면, 3 차 기초접종(코미나티주 0.1 mg/mL (6 개월-4 세용) (토지나메란) 386 명 및 위약 184 명)을 받은 6-23 개월 영아 570 명이 중앙값 1.3 개월 동안 추적관찰되었다.

기초접종을 받은 6-23 개월에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 자극과민성(> 60%), 졸음(> 40%), 식욕감퇴(> 30%), 주사부위 압통(> 20%), 주사부위 발적 및 발열(> 10%)이었다.

(2) 2-4 세 - 3 회 접종

시험 3(2/3 상)의 분석에서 2-4 세 참가자는 2,750 명 어린이였다(코미나티주 0.1 mg/mL (6 개월-4 세용) (토지나메란) 1,835 명 및 위약 915 명). 맹검 위약대조 추적 기간에서 2022 년 4 월 29 일까지의 자료에 따르면, 3 차 기초접종(코미나티주 0.1 mg/mL (6 개월-4 세용) (토지나메란) 606 명 및 위약 280 명)를 받은 2-4 세 어린이 886 명이 중앙값 1.4 개월 동안 추적관찰되었다.

기초접종을 받은 2-4 세에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 주사부위 통증 및 피로(>40%), 주사부위 발적 및 발열(>10%)이었다.

(3) 5-11 세 - 2 회 접종

시험 3 에서 5-11 세 참가자는 코미나티주 10 마이크로그램씩 최소 1 회 이상 투여받았으며 1 차 분석시점(2021 년 9 월 6 일) 기준으로, 총 2,268 명(백신군 1,518 명 및 위약군 750 명)이었다. 이 중 2,158 명(백신군 1,444 명 및 위약군 714 명)은 이 약 2 차 투여 후 최소 2 개월 동안 추적관찰되었다. 또한, 추가 분석시점(2021.10.8.) 기준으로 2,379 명(백신군 1,591 명 및 위약군 788 명)에 대하여 이상사례 분석이 추가로 포함되었으며 71.2%가 2 차 투여후 최소 2 주 동안 추적관찰되었다. 시험 3 의 안전성 평가는 진행 중이다.

5-11 세 소아에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 주사부위 통증(>80%), 피로(>50%), 두통(>30%), 주사부위 발적 및 종창(>20%), 근육통 및 오한(>10%)이었다.

5-11 세에서의 전반적 안전성 프로파일은 16 세 이상 참가자와 유사하였다. 다만, 주사부위 발적은 5-11 세에서 더 높은 빈도로 발생했다.

(4) 5-11 세 – 추가접종

코미나티주(10 마이크로그램)의 추가접종에 대한 안전성은 시험 3의 하위군으로, 기초접종(2회 투여)을 완료 후 최소 5개월 후(범위: 5-9개월) 코미나티주(10 마이크로그램)으로 추가접종을 받은 5-11세 참가자 401명에 대해 평가되었다. 이는 자료분석마감일(2022.3.22.) 기준으로 참가자의 추적관찰기간 중앙값은 1.3개월이었다.

5-11세 소아에서 가장 빈번한 이상반응은 주사부위 통증(>70%), 피로(>40%), 두통(>30%), 근육통, 오한, 주사부위 발적 및 종창(>10%)이었다.

5-11세에서의 추가접종에 대한 전반적인 안전성 프로파일은 기초접종에서와 유사하였다.

(5) 12-15 세 – 2회 접종

시험 2의 장기 안전성 추적관찰 분석에서, 12-15세 참가자는 2,260명이었다(백신군 1,131명 및 위약군 1,129명). 이 중 1,559명(백신군 786명 및 위약군 773명)은 2차투여 후 4개월 이상 추적관찰되었다. 시험 2의 안전성 평가는 진행 중이다.

12-15세에서의 전반적 안전성 프로파일은 16세 이상 참가자와 유사하였다. 12-15세에서 가장 빈번한 이상반응은 주사부위 통증(>90%), 피로 및 두통(>70%), 근육통 및 오한(>40%), 관절통 및 발열(>20%)이었다.

(6) 16세 이상 – 2회 접종

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

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

2 회 접종한 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.

(7) 16 세 이상 – 추가접종

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.

2) 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('11, 전문가를 위한 정보, 2) 임상시험 정보' 참조).

3) 오미크론 대응 백신

(1) 6-23 개월 – 추가접종(4 차 투여)

시험 6 (제 3 상) 하위군의, 6 개월에서 23 개월 참가자 39 명에게 코미나티주 0.1 mg/mL (6 개월-4 세용) (토지나메란)로 3 차 접종 완료 후 2.1 에서 8.6 개월 기간에 오미크론 BA.4-5 대응 백신(6 개월-4 세용)으로 추가접종(4 차 투여) 하였다. 오미크론 BA.4-5 대응 백신(6 개월-4 세용)으로 추가접종(4 차 투여)한 참가자의 추적관찰기간 중앙값은 최소 1.7 개월이었다.

오미크론 BA.4-5 대응 백신(6 개월-4 세용) 추가접종(4 차 투여)의 전반적인 안전성 프로파일은 코미나티주 0.1 mg/mL (6 개월-4 세용) (토지나메란)로 추가접종(3 차 투여) 후 관찰된 것과 유사했다. 6-23 개월 참가자에서 가장 빈번한 이상반응은 자극과민성(> 20%), 식욕감퇴(> 10%), 졸음(> 10%)이었다.

(2) 2-4 세 – 추가접종(4 차 투여)

시험 6 (제 3 상) 하위군의, 2 세에서 4 세 참가자 124 명에게 코미나티주 0.1 mg/mL (6 개월-4 세용) (토지나메란)로 3 차 접종 완료 후 2.2 에서 8.6 개월 기간에 오미크론 BA.4-5 대응 백신(6 개월-4 세용)으로 추가접종(4 차 투여) 하였다. 오미크론 BA.4-5 대응 백신(6 개월-4 세용)으로 추가접종(4 차 투여)한 참가자의 추적관찰기간 중앙값은 최소 1.8 개월이었다.

오미크론 BA.4-5 대응 백신(6 개월-4 세용) 추가접종(4 차 투여)의 전반적인 안전성 프로파일은 코미나티주 0.1 mg/mL (6 개월-4 세용) (토지나메란)로 추가접종(3 차 투여) 후 관찰된 것과 유사했다. 2-4 세 참가자에서 가장 빈번한 이상반응은 주사부위 통증(>30%), 피로(>20%)이었다.

4) 이상반응 요약표

6 개월 이상을 대상으로 한 코미나티주와 오미크론 BA.4-5 대응 백신의 임상시험 및 코미나티주의 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] 6개월 이상을 대상으로 한 코미나티주 및 오미크론 BA.4-5 대응 백신의 임상시험 및 코미나티주 시판 후 경험에서의 이상반응

기관계	매우 혼하게 (≥ 1/10)	혼하게 (≥ 1/100 - < 1/10)	혼하지 않게 (≥ 1/1,000 - < 1/100)	드물게 (≥ 1/10,000 - < 1/1,000)	매우 드물게 (< 1/10,000)	빈도 불명 (기존의 자료로 평가할 수 없음)
혈액 및 림프계		림프절병증 ^a				
면역계			과민반응(예: 발진 ⁱ , 가려움, 두드러기, 혈관부종 ^b)			아나필락시스
대사 및 영양			식욕감퇴 ^j			
정신	자극과민성 ^k		불면증			
신경계	두통, 졸음 ^k		어지러움, 기면	급성 말초 안면마비 ^c		감각이상 ^d ; 지각감퇴 ^d
심장					심근염 ^d ; 심장막염 ^d	
위장관	설사 ^d	오심, 구토 ^d				
피부 및 피하 조직			다한증, 야간발한			다형성홍반 ^d
근골격계 및 결합조직	관절통, 근육통		사지 통증 ^e			
생식기계						과다 월경출혈 ^f
전신 및 투여부위	주사부위 통증, 주사부위 압통 ^k , 피로, 오한, 발열 ^f , 주사부위 종창	주사부위 발적 ^h	무력증, 권태, 주사부위 가려움			예방접종을 받은 사지의 광범위한 종창 ^d , 얼굴 종창 ^g

- a. 5세 이상 참가자의 경우, 기초접종(0.9%이하) 대비 추가접종(2.8%이하)에서 더 높은 빈도의 림프절병증이 관찰되었다.
- b. 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. 시판허가 후 확인된 이상반응.
- e. 예방접종을 받은 팔을 말한다.
- f. 발열은 1차 투여에 비해 2차 투여 후 더 높은 빈도로 관찰되었다.
- g. 피부과용 필터 주사 이력이 있는 백신 접종자의 얼굴 종창이 시판허가 후 단계에서 보고되었다.
- h. 주사부위 발적은 6개월 - 11세 소아에서 더 높은 빈도(매우 혼함)로 발생했다.
- i. 6-23개월 참가자에서 발진에 대한 빈도 범주는 '혼함'이었다.
- j. 6-23개월의 참가자에서 식욕감퇴에 대한 빈도 범주는 '매우 혼함'이었다.
- k. 자극과민, 주사부위 압통, 졸음이 6-23개월의 참가자에서 발생했다.
- l. 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. 코미나티주의 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. 백신 접종자, 부모, 간병인 등은 이 약 투여 후 (급성 및 지속성) 흉통, 숨참 또는 두근거림과 같은 심근염 또는 심장막염을 나타내는 증상이 있으면 즉시 진료를 받도록 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, 저린감각, 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 (6 개월-4 세용) (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 (6 개월-4 세용) (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 (6 개월-4 세용) (락스토지나메란))은 운전, 자전거 타기 및 기계사용 능력에 거의 영향을 미치지 않는다. 그러나, '3. 약물이상반응'항에 기재된 일부 증상에 의해 운전, 자전거 타기 또는 기계사용 능력에 일시적으로 영향을 미칠 수 있다.

5. 상호작용

약물상호작용에 대한 시험은 수행되지 않았다. 이 약(코미나티주 0.1mg/mL (6 개월-4 세용) (락스토지나메란))과 다른 백신의 병용투여는 연구된 바 없다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

이 약(코미나티주 0.1mg/mL (6 개월-4 세용) (락스토지나메란))은 5 세 이상에게 투여하지 않는다.

7. 소아에 대한 투여

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

8. 과량투여시의 처치

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

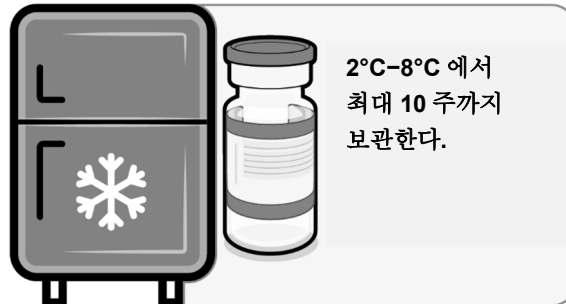
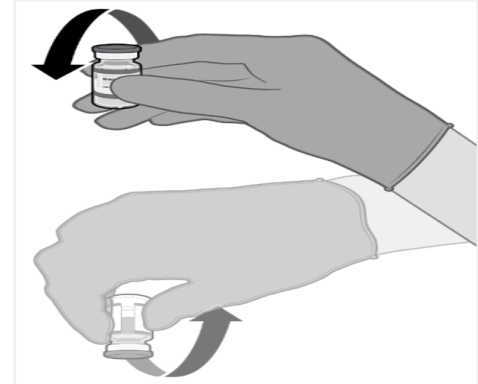
과량투여가 발생한 경우, 개별적으로 모니터링하며 증상에 따라 적절히 치료해야 한다.

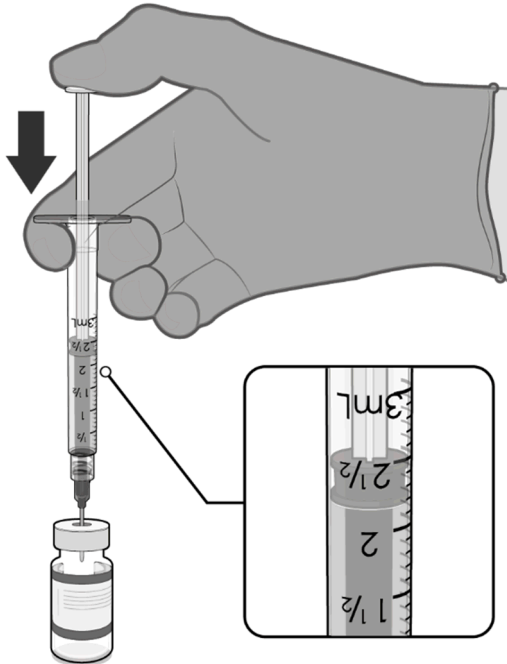
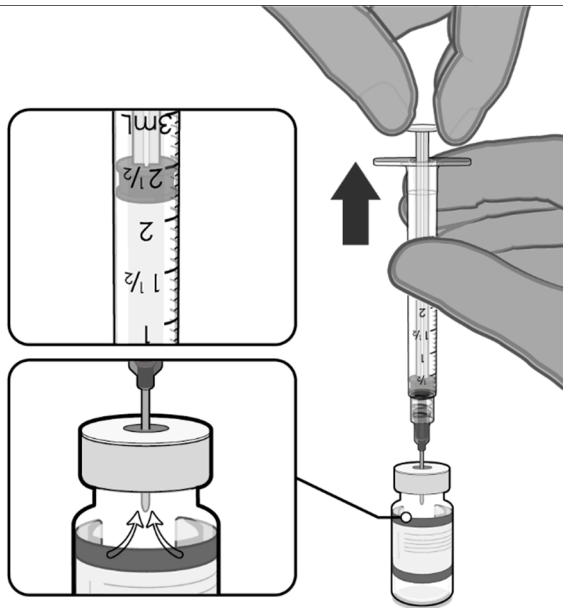
9. 적용상의 주의

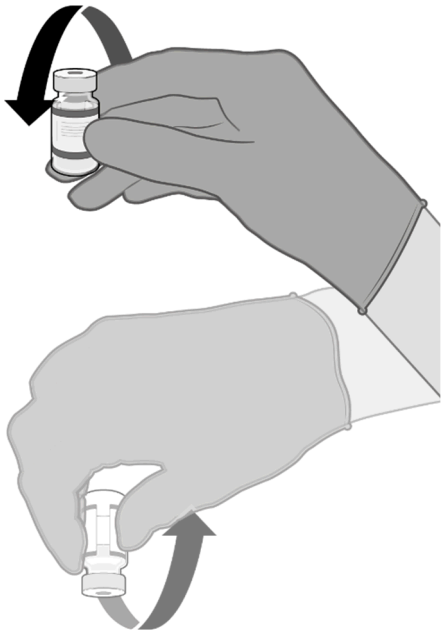
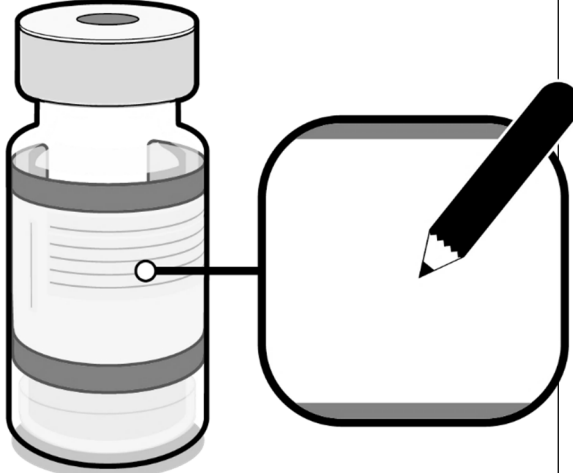
이 약(코미나티주 0.1mg/mL (6 개월-4 세용)(락스토지나메란))은 다회투여용 바이알(multidose vial)로 사용전에 반드시 희석해야 한다. 1 개의 바이알(0.4mL)에는 회당 0.2mL 씩 10 회 용량이 들어있다. 1 회 용량(0.2mL)에는 락스토지나메란(3 마이크로그램)의 코로나 19 mRNA 백신(지질 나노입자에 삽입된 형태)이 들어있다. 주사액의 무균성을

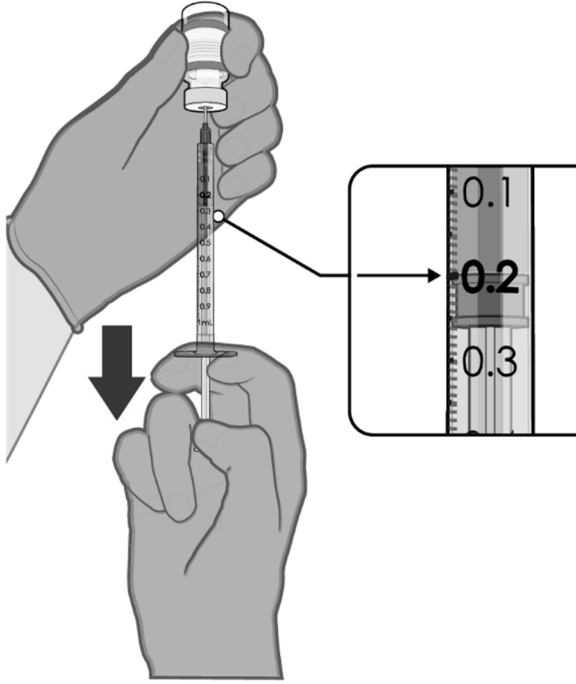
보장하기 위해, 이 약(코미나티주 0.1mg/mL (6 개월-4 세용) (락스토지나메란)은 전문 의료진이 무균조작(aseptic technique)을 통해 준비해야 한다.

<p>1) 제품 확인</p>	
<ul style="list-style-type: none"> •이 약(코미나티주 0.1mg/mL (6 개월-4 세용) (락스토지나메란))은 바이알에 적갈색 플라스틱 뚜껑과 적갈색 테두리 라벨이 있고, 제품명에 'Comirnaty Omicron XBB.1.5'가 기재되었는지 확인한다. •바이알의 라벨에 다른 제품 이름이 있으면, 해당하는 각 제품의 허가사항을 참조한다. 	
<p>2) 사용 전 취급</p>	

<ul style="list-style-type: none"> • 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 2 시간이 소요될 수 있다. 사용 전에 바이알이 완전하게 해동되었는지 확인한다. • 바이알을 2°C~8°C 보관소로 옮길 때, 상자의 유효기간을 업데이트한다. • 개봉하지 않은 바이알은 외부포장에 기재된 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. 	 <p>2°C-8°C 에서 최대 10 주까지 보관한다.</p>
<p>3) 희석 전 혼합</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • 해동된 바이알은 실온이 되도록 하고, 희석 전에 바이알을 10 회 부드럽게 뒤집어 혼합하고 흔들지 않는다. • 희석 전에, 해동한 분산액은 흰색에서 미백색의 불투명한 무정형 입자가 포함되어 있을 수 있다. 	 <p>부드럽게 10 회</p>

<p>4) 희석</p> <ul style="list-style-type: none"> • 해동된 백신은 무균조작으로 21 게이지 및 더 가는 주사바늘을 이용하여 0.9% 염화나트륨 주사액 2.2mL 로 원래의 바이알에 희석해야 한다. 	 <p>0.9% 염화나트륨 주사액 2.2 mL</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 바이알 마개에서 주사바늘을 제거하기 전에, 빈 희석용 주사기로 2.2mL 의 공기를 빼내어 바이알내 압력을 균일화한다. 	 <p>피스톤(plunger)을 당겨 바이알에서 2.2 mL 공기를 빼낸다</p>

<ul style="list-style-type: none"> • 희석된 용액은 10 회 부드럽게 뒤집으며, 흔들지 않는다. • 희석된 백신은 눈에 보이는 미립자가 없는 흰색에서 미백색의 용액이어야 한다. 미립자가 있거나 변색이 보이는 경우 희석된 백신은 사용하지 않는다. 	 <p style="text-align: center;">부드럽게 10 회</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 희석된 바이알에는 적절한 날짜와 시간을 표기한다. • 희석 후 2°C~30°C 에 보관하고 12 시간 이내에 사용한다. • 희석된 용액을 얼리거나 흔들지 않는다. 냉장 보관된 경우, 사용 전에 실온에 도달하게 한다. 	 <p style="text-align: center;">적절한 날짜와 시간을 기록한다. 희석 후 12 시간 이내에 사용한다.</p>

5) 이 약(코미나티주 0.1mg/mL (6 개월-4 세용) (락스토지나메란))의 개별 0.2mL 용량 조제	
<ul style="list-style-type: none"> • 희석 후 바이알에는 0.2 mL 씩 10 회 용량을 취할 수 있는 2.6 mL 가 들어 있다. • 무균조작을 사용하여, 일회용 소독솜으로 바이알 마개를 닦는다. • 이 약(코미나티주 0.1mg/mL (6 개월-4 세용) (락스토지나메란))0.2mL 를 취한다. <p>1 개 바이알에서 10 회 용량을 추출하려면 최소잔여형 주사기 및/또는 주사바늘을 사용해야 한다. 최소잔여형 주사기 및 주사바늘의 잔류량은 35 마이크로리터 이하여야 한다.</p> <p>표준 주사기와 주사바늘을 사용하는 경우, 1 개 바이알에서 10 회분 용량을 취하지 못할 수 있다.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 각 1 회 용량에는 이 약 0.2mL 가 포함되어야 한다. • 바이알에 남아 있는 백신의 양이 0.2mL 가 안 되는 경우에는 바이알과 내용물을 폐기해야 한다. • 처음 구멍을 낸 후 12 시간이 지난 미사용 백신은 폐기한다. 	 <p style="text-align: center;">0.2 mL 희석된 백신</p>

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

7) 배합금지: 이 약은 ‘9.적용상의 주의’에 언급된 사항을 제외하고 다른 약물과 혼합해서는 안 된다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 개봉하지 않은 바이알

(1) 냉동된 바이알

냉동된 바이알은 $-90^{\circ}\text{C} \sim -60^{\circ}\text{C}$ 에서 외부포장에 기재된 유효기간 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 2 시간 동안 또는 개별 바이알은 실온(최대 30°C)에서 30 분 동안 해동할 수 있다.

(2) 해동된 바이알

해동된 바이알은 외부포장에 기재된 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) 희석된 바이알

희석 후 백신은 $2^{\circ}\text{C} \sim 30^{\circ}\text{C}$ 에서 물리화학적으로 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.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이 약은 뉴클레오시드 변형 messenger RNA(mRNA)의 지질 나노입자제형으로, 비복제 RNA를 숙주세포로 전달하여 SARS-CoV-2 스파이크(S) 단백질 항원을 발현시킨다. mRNA는 중심 나선 영역내에 두 지점 돌연변이(point mutations)가 있는 막 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 6개월-4세에서 면역원성 – 추가접종(4차 투여)

시험 6의 하위군에 대한 분석에서, 6개월-4세 참가자 60명이 코미나티주 0.1 mg/mL(6개월-4세용)(토지나메란) 3차접종 경험 후 오미크론 BA.4-5 대응 백신(6개월-4세용) 추가접종(4차접종)을 받았다. 결과에는 시험 3에서 코미나티주 0.1 mg/mL(6개월-4세용)(토지나메란)를 3회 투여받은 6개월-4세 참가자 대조군 하위군의 면역원성 자료가 포함된다.

추가접종(4차접종) 후 1개월 시점에서 오미크론 BA.4-5 대응 백신(6개월-4세용)을 추가접종하면, 코미나티주 0.1 mg/mL(6개월-4세용)(토지나메란)을 3회 접종한 대조군의 역가와 비교했을 때, (베이스라인 SARS-CoV-2 상태와 관계 없이) 더 높은 오미크론 BA.4-5 특이적 중화역가가 나타났다. 오미크론 BA.4-5 대응 백신(6개월-4세용)도 대조군의 역가와 비교했을 때 유사한 참조 균주별 역가를 유도했다.

6개월-4세 참가자의 추가접종 후 백신 면역원성 결과가 표 2에 제시되어 있다.

[표 2] 기하평균역가 - 시험 6 - 감염의 증거가 있거나 없는 참가자 - 6개월-4세 - 평가가능한 면역원성 모집단

SARS-CoV-2 중화항체 분석	연령군	검체 채취 시점 ^a	백신군 (배정/무작위배정에 따름)			
			시험 6 오미크론 BA.4-5 대응 백신(6개월-4세용)(1.5/1.5 mcg) 4차투여 및 4차투여 후 1개월		시험 3 코미나티주 0.1 mg/mL (6개월-4세용) (토지나메란) 3차투여 및 3차투여 후 1개월	
			n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)
오미크론 BA.4.5 NT50(역가) ^d	6개월- 4세	접종 전	54	192.5 (120.4, 307.8)	54	70.5 (51.1, 97.2)
		1개월	58	1 695.2 (1 151.8, 2 494.9)	54	607.9 (431.1, 857.2)
참조균주 NT50(역가) ^d	6개월- 4세	접종 전	57	2 678.1 (1 913.0, 3 749.2)	53	776.8 (536.4, 1 125.0)
		1개월	58	9 733.0 (7 708.2, 12 289.6)	53	9 057.3 (7 223.4, 11 356.8)

CI = 신뢰구간, GMT = 기하평균역가, LLOQ = 정량 하한, NT50 = 50% 중화항체 역가

- a. 임상시험계획서에 계획된 혈액검체 채취시점.
- b. n = 검체 채취 시점에 지정된 분석에서 유효하고 확정적인 분석결과를 가진 참가자수
- c. 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.
- d. SARS-CoV-2 NT50 은 검증된 384-웰 분석 플랫폼(384-well assay platform)(초기 균주[USA-WA1/2020, 2020년 1월 분리] 및 오미크론 B.1.1.529 하위 변종 BA.4/BA.5)을 사용하여 결정되었다

(2) 코미나티주(30 마이크로그램)의 기초 접종

시험 2는 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 코로나 19로 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.

① 16세 이상의 참가자에서의 유효성

2020년 11월 14일까지의 자료를 기반으로 한 시험 2의 임상 2/3상에서는 약 44,000명이 균등하게 무작위 배정되어 초기에 허가된 코미나티주(30 마이크로그램) 또는 위약을 21일 간격으로 2회 투여 받았다. 1차 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 N ^a = 18,198 사례 n ^{1b} 조사 시간 ^c (n ^{2d})	위약 N ^a = 18,325 사례 n ^{1b} 조사 시간 ^c (n ^{2d})	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 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	위약 N ^a =21,096 사례	백신 유효성 % (95% CI ^a)
-----	--	------------------------------------	------------------------------------

	n1 ^b 조사 시간 ^c (n2 ^d)	n1 ^b 조사 시간 ^c (n2 ^d)	
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 균주였던 기간 동안 2 차 투여의 7 일후 부터 코로나 19 최초감염 예방의 위약 대비 코미나티주의 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 일 후 ^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 적격 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 - 2 회 접종

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 5-11 세 유효성 및 면역원성 - 2 회 접종

시험 3 에서 5-11 세가 포함된 공개라벨, 용량결정 시험(1 상)과 5-11 세를 대상으로 한 다기관, 다국가, 무작위배정, 위약대조, 관찰자-눈가림, 안전성, 면역원성 및 유효성 평가(2/3 상) 시험이 수행되었다. 백신군에 무작위 배정된 참가자는 코미나티주 10 마이크로그램을 2 회 투여받았으며 대부분(94.4%)은 1 차 투여 후 19 일~23 일 사이에 2 차 투여를 받았다.

2 차 투여 후 7 일 이전에 SARS-CoV 2 감염의 증거가 없는 5-11 세 참가자 중 코로나 19 감염 사례는 백신군(1,305 명, 조사시간(1000 인-년) 0.322)에서 3 건, 위약군(663 명, 조사시간(1000 인-년) 0.159)에서 16 건으로, 백신의 예방효과는 90.7%(95% 신뢰구간 67.7%-98.3%)였다. 이전 SARS-CoV-2 감염의 증거가 있는 참가자 중 코로나-19 감염 사례는 백신군과 위약군 모두에서 관찰되지 않았다. 이들 대상자에서의 평가방법은 16 세 이상 대상자에서 사용한 방법과 동일하였다.

또한, 이전 SARS-CoV-2 감염의 혈청학적 또는 바이러스학적 증거가 없는 참여자로, 시험 3의 5-11세(264명)와 시험 2에서 무작위 선정한 16-25세(253명)를 대상으로 2차 투여 후 1개월 시점에 SARS-CoV-2에 대한 50% 중화항체 역가를 비교 분석하였다. 5-11세와 16-25세 참가자의 중화항체의 기하평균역가 비율(Geometric Mean Ratio, GMR)은 1.04(양측 95% 신뢰구간 0.93~1.18), 혈청반응률 차이는 0.0%(양측 95% 신뢰구간 -2.0%~2.2%)로 비열등성 기준(각 기하평균비율[Geometric Mean Ratio, GMR]의 양측 95% 신뢰구간 하한 > 0.67 및 점추정치 \geq 0.8, 혈청반응률 차이의 양측 95% 신뢰구간 하한 > -10%)을 만족하였다.

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

④ 5-11세 면역원성 – 추가 접종

시험 3에서 무작위로 선정된 참가자 401명에게 코미나티 추가접종을 실시했다. 5-11세에 대한 추가접종의 효과는 면역원성에 의해 추정된다. 이 면역원성은 참조균주인 SARS-CoV-2(USA_WA1/2020)에 대한 NT50을 통해 평가되었다. 추가접종 전과 비교하여, 추가접종 1개월 후의 NT50 분석에서 2차접종과 추가접종 후 최대 1개월까지 과거 SARS-CoV-2 감염의 혈청학적 또는 바이러스학적 증거가 없는 5-11세 개인의 GMT가 상당히 증가한 것으로 나타났다. 이 분석은 표 6에 요약되어 있다.

[표 6] 기하평균비 요약 – NT50 – 참가자에서 감염의 증거는 없었다 – 임상 2/3 상 – 면역원성 군 – 5-11 세 – 평가가능한 면역원성 모집단

분석	검체채취 시점 ^a		
	추가접종 후 1 개월 경과 시점 (n ^b =67)	2 차접종 후 1 개월 경과 시점 (n ^b =96)	추가접종 후 1 개월/2 차접종 후 1 개월 경과 시점
	GMT ^c (95% CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)
SARS-CoV-2 중화항체분석 – NT50 (역가)	2 720.9 (2 280.1, 3 247.0)	1 253.9 (1 116.0, 1 408.9)	2.17 (1.76, 2.68)

CI = 신뢰구간, GMR = 기하평균비, GMT = 기하평균역가, LLOQ = 정량 하한, NT50 = 50% 중화항체 역가

- a. 임상시험계획서에 지정된 혈액검체 채취시점.
- b. n = 용량/검체 채취 시점에 지정된 분석에서 유효하고 확정적인 분석결과를 가진 참가자수
- c. 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.
- d. GMR 및 양측 95%CI 는 역가 로그값 평균차(추가 접종 후 1 개월 – 2 차접종 후 1 개월)와 이에 대한 신뢰구간(Student t 분포에 근거)을 산출한 후 이를 거듭제곱(exponentiation)하여 계산하였다

⑤ 6 개월 – 4 세 유효성 및 면역원성 – 3 회 접종

시험 3 에서 6 개월-4 세가 포함된 공개라벨, 용량결정 시험(1 상)과 다기관, 다국가, 무작위배정, 위약대조, 관찰자-눈가림, 안전성, 면역원성 및 유효성 평가(2/3 상) 시험이 수행되었다. 백신군에 무작위 배정된 참가자는 코미나티주 3 마이크로그램을 3 회 투여받았으며 1 차 투여 후 대부분 19~23 일 간격으로 2 차 투여를 받고 8 주~<13 주에 3 차 투여를 받았다.

면역원성 분석은 2022 년 4 월 29 일 자료마감일을 기준으로, 시험 3(제 2/3 상)에서 3 차 투여 후 1 개월까지 감염의 증거가 없는 6-23 개월 또는 2-4 세를 대상으로 3 차 투여 후 1 개월 시점과 시험 2 에서 무작위 선정한 16-25 세의 기초접종 후 1 개월 시점의 SARS-CoV-2 에 대한 50% 중화항체 역가를 비교한 결과, 기하평균비(GMR)와 혈청반응률* 차이 모두 비열등성 기준(각 기하평균비율[Geometric Mean Ratio, GMR]의 양측 95% 신뢰구간 하한 > 0.67 및 점추정치 ≥ 0.8, 혈청반응률 차이의 양측 95% 신뢰구간 하한 > -10%)을 만족하였다. 이러한 결과는 표 7 에 요약되어 있다.

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

[표 7] SARS-CoV-2 중화항체 분석 결과 - 면역가교 하위집단 - 6개월-4세 참가자(시험 3)의 3차 투여 후 1개월 및 16-25세 참가자(시험 2)의 2차 투여 후 1개월까지 SARS-CoV-2 감염의 증거가 없는 - 평가가능한 면역원성 모집단

백신접종 1개월 후 SARS-CoV-2 GMT(NT50)							
SARS-CoV-2 중화분석법- NT50(역가) ^e							
연령	N ^a	GMT ^b (95% CI ^b) (3차 투여 후1개월)	연령	N ^a	GMT ^b (95% CI ^b) (2차 투여 후 1개월)	연령	GMR ^{c,d} (95% CI)
2-4세	143	1535.2 (1388.2, 1697.8)	16-25세	170	1180 (1066.6, 1305.4)	2-4세/16-25세	1.3 (1.13, 1.50)
6개월- 23개월	82	1406.5 (1211.3, 1633.1)	16-25세	170	1180 (1066.6, 1305.4)	6개월- 23개월/16-25세	1.19 (1.00, 1.42)
백신접종 1개월 후 혈청반응을 보인 참가자의 비율 차이							
SARS-CoV-2 중화분석법- NT50(역가) ^e							
연령	N ^a	n ^f (%)	연령	N ^a	n ^f (%)	연령	혈청반응률차이% ^h (95% CI) ^h
		(95% CI) ^g (3차 투여 후 1개월)			(95% CI) ^g (2차 투여 후 1개월)		
2-4세	141	141(100.0) (97.4, 100.0)	16-25세	170	168 (98.8) (95.8, 99.9)	2-4세/16-25세	1.2 (1.5, 4.2)
6개월- 23개월	80	80 (100.0) (95.5, 100.0)	16-25세	170	168 (98.8) (95.8, 99.9)	6개월- 23개월/16-25세	1.2 (3.4, 4.2)

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

† 2회 투여 후 1개월까지(시험 2) 또는 3회 투여 혈액검체 수집 후 1개월까지(시험 3) SARS-CoV-2 감염의 혈청학적 또는 바이러스학적 증거가 없고(예: N-결합 항체[혈청] 음성 및 핵산증폭시험(NAAT)[비강검체]에서 SARS-CoV-2 미검출), 기초접종 후 1개월 이전에 예정되지 않은 모든 방문에서 NAAT(비강검체) 음성인 참가자들이 분석에 포함되었다.

a. N = GMT에 대해 주어진 용량/검체채취 시점에 지정된 분석법으로 유효하고 확실한 분석 결과가 있는 참가자 수 및 혈청반응률에 대해 베이스라인 및 주어진 용량/검체채취 시점에서 지정된 분석법으로 유효하고 확실한 분석 결과가 있는 참가자 수.

- b. GMT 및 양측 95% 신뢰구간은 역가의 로그값에 대한 평균과 해당 신뢰구간(Student t 분포에 근거)을 산출한 후 이를 거듭제곱(exponentiating)하여 계산하였다. LLOQ 미만의 분석 결과는 0.5 x LLOQ로 설정되었다.
- c. GMR 및 양측 95% 신뢰구간은 역가 로그값 평균차(어린 연령군에 대한 값에서 16-25세에 대한 값을 뺀)와 해당 신뢰구간(Student t 분포에 근거)을 산출한 후 이를 거듭제곱(exponentiation)하여 계산하였다.
- d. 각 연령군(2-4세, 6개월-23개월)에서, GMR 비율에 대한 양측 95% 신뢰구간의 하한이 0.67보다 크고 GMR의 점 추정치가 0.8 이상인 경우 GMR에 기반한 면역가교가 충족된다.
- e. SARS-CoV-2 NT50은 SARS-CoV-2 mNeonGreen 바이러스 미세중화분석을 사용하여 결정되었다. 이 분석은 USA_WA1/2020 균종에서 유래한 형광 리포터바이러스를 사용했으며 Vero 세포단층에서 바이러스 중화를 관독했다. 검체의 NT50은 바이러스의 50%가 중화되는 혈청희석의 역수로 정의된다.
- f. n = 주어진 용량/검체채취 시점에서 명시된 분석법에 대해 혈청반응을 보인 참가자 수.
- g. Clopper-Pearson 방법을 기반으로 exact 양측 신뢰구간을 계산하였다.
- h. 백분율로 표시된 비율의 차이(3차 투여 후 1개월 시점의 2-4세 또는 6-23개월과 기초접종 완료(2차 투여) 후 1개월 시점의 16-25세 차이)
- i. 백분율로 표시한 비율 차이에 대해 Miettinen-Nurminen 방법을 기반으로 양측 신뢰구간을 계산하였다.
- j. 각 연령군(2-4 세, 6 개월-23 개월)에서, GMR 에 기반한 면역가교 기준이 충족되는 경우, 비율 차이에 대한 양측 95% 신뢰구간의 하한이 >-10%인 경우 비열등성을 입증한 것으로 판단하였다.

2022 년 6 월 17 일까지의 자료를 기반으로 한 6 개월-4 세 참가자의 통합 모집단에서 3 차 투여 후 최소 7 일 후부터 자료마감일까지 누적된 코로나 19 확진 사례에 대해 눈가림 추적관찰 기간동안 3 회 용량을 모두 투여받은 백신군 873 명과 위약군 381 명 대상으로 수행되었다. 이는 추가접종 후 추적관찰 2.2 개월의 중앙값을 가진다.

3 차 투여 후 7 일 이전에 SARS-CoV-2 감염의 증거가 없는 6 개월-4 세 참가자에서 백신의 예방효과는 표 8 에 제시되어 있다.

[표 8] 백신 유효성 - 3 차 투여 후 7 일 이후 최초 발생한 6 개월-4 세 코로나 19 사례 - (3 차 투여 후 7 일 이전에 코로나 19 감염의 증거가 없는 참가자 - 평가 가능한 유효성 모집단)

이전 SARS-CoV-2 감염의 증거가 없는 참가자에서 3차 투여 후 7일 이후 최초 발생한 코로나19 확진사례*			
	COVID-19 mRNA 백신	위약	백신 유효성 % (95% CI) ^e
하위군	N ^a =873 사례 n ^{1b} 조사 시간 ^c (n ^{2d})	N ^a =381 사례 n ^{1b} 조사 시간 ^c (n ^{2d})	
6개월-4세 ^e	13 0.124 (794)	21 0.054 (351)	73.2 (43.8, 87.6)

2세-4세	9 0.081 (498)	13 0.033 (204)	71.8 (28.6, 89.4)
6개월-23개월	4 0.042 (296)	8 0.020 (147)	75.8 (9.7, 94.7)

*과거 SARS-CoV-2 감염의 혈청학적 또는 바이러스학적 증거가 없는 참가자[3회 투여 후 7일 이전. 즉, N-결합항체(혈청)는 1차 투여 시점, 2차 투여 후 1개월 시점(가능한 경우) 그리고 3차 투여 시점(가능한 경우) 방문 시 음성이며, 1차 투여, 2차 투여, 3차 투여의 방문시점에 NAAT (비강검체)에서 SARS-CoV-2 미검출, 3차 투여 후 7일 이전까지 예정되지 않은 방문에서 NAAT(비강검체) 음성] 및 코로나-19의 병력이 없는 참가자가 분석에 포함되었다.

- a. N = 특정 군의 참가자 수.
- b. n1 = 평가변수 정의를 충족하는 참가자 수.
- c. 평가변수에 대한 위험이 있는 각 그룹내 모든 참가자의 해당 평가변수에 대한 총 조사시간(1000인-년). 코로나-19 사례 발생에 대한 조사시간은 3차 투여 후 7일부터 조사기간 종료까지이다.
- d. n2 = 평가변수에 대한 위험이 있는 참가자 수.
- e. 백신 유효성의 양측 신뢰구간(CI)은 조사시간(surveillance time)에 대해 보정된 Clopper-Pearson 방법으로 도출한다.

이전 SARS-CoV-2 감염의 증거가 있거나 없는 참가자에서 백신 유효성은 이전 SARS-CoV-2 감염이 없는 참가자와 유사하였다. 이들 대상자에서의 평가방법은 16 세 이상 대상자에서 사용한 방법과 동일하였다.

3) 독성시험 정보

통상적인 반복투여독성 및 생식발달독성시험에서 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

최초긴급사용승인일: 2023.12.08

1 Burt Road Andover, MA 01810, United States

Pfizer Ireland Pharmaceuticals

Grange Castle Business Park, Clondalkin, Dublin 22, Ireland

BioNTech Manufacturing Marburg GmbH

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

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Rijksweg 12, Puurs, 2870, Belgium

수입자:

한국화이자제약

서울특별시 중구 퇴계로 100, 5층, 6층