

# 사용상의주의사항

## 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 열성 질환 또는 급성 감염이 있는 경우, 백신 접종을 연기해야 한다. 경미한 감염 또는 미열로 접종을 연기할 필요는 없다.)
- 2) 항응고제를 투여 중이거나, 혈소판감소증 또는 기타 혈액응고장애(예: 혈우병)가 있는 환자(근육 주사 시 출혈이 있을 수 있으므로 주의하여 투여해야 한다.)

## 3. 약물이상반응

### 1) 안전성 자료 요약

#### (1) 18세 이상 대상자에서의 스파이크박스주의 기초접종

스�파이크박스주의 안전성은 3상 임상시험(mRNA-1273-P301)에서 평가되었다. 18세 이상 성인 총 30,351 명이 스파이크박스주(n=15,185) 또는 대조약(위약, n=15,166)을 최소 1회 이상 투여 받았다. 임상시험 참여자의 연령 중앙값은 52세(범위 18 ~ 95세)로 65세 이상 고령자는 24.8 % (7,520명) 포함되었다. 안전성 자료는 백신 2회 투여 후 9주(중앙값)의 추적기간 도달 시점에 분석되었다.

가장 흔하게 보고된 약물이상반응은 주사부위 통증(92.0%), 피로(70.0%), 두통(64.7%), 근육통(61.5%), 관절통(46.4%), 오한(45.4%), 오심/구토(23.0%), 액와 종창/압통(19.8%), 발열(15.5%), 주사부위 종창/경화(14.7%), 주사부위 홍반/발적(10.0%)이었다. 대부분의 약물이상반응은 경증 또는 중등증으로 수 일내에 소실되었다. 약물이상반응 발현빈도 및 중증도는 1회 투여시 보다 2회 투여시에 더 증가하였고, 고령자(65세 이상)에서 반응원성 사례의 빈도가 약간 더 낮았다.

전반적으로 액와 종창/압통, 피로, 두통, 근육통, 관절통, 오한, 메스꺼움/구토 및 열과 같은 일부 약물이상반응의 발생률은 65세 이상 성인보다 18~65세 성인에서 더 높았다. 국소 및 전신 약물이상반응은 1회 투여 후보다 2회 투여 후에 더 자주 보고되었다.

#### (2) 18세 이상 대상자에서의 스파이크박스주의 추가접종

스�파이크박스주의 18세 이상에서의 추가접종의 안전성, 반응원성 및 면역원성을 평가하기 위한 무작위배정, 관찰자-눈가림, 위약-대조, 용량-확정 2상 임상시험(mRNA-1273-P201)이 수행되었다. 198명 대상자는 기초접종을 2회(0.5 mL, 100 마이크로그램, 1개월 간격) 투여받았다. 공개-라벨 단계에서 167명 대상자들은 기초접종 2회 투여 후 최소 6개월 이후에 추가접종 1회(0.25 mL, 50 마이크로그램)를 투여 받았다. 추가접종에서의 예측된 약물이상반응 프로파일은 기초접종의 2회 투여에서와 유사하였다.

#### (3) 12-17세 청소년에서의 스파이크박스주의 기초접종

스�파이크박스주의 청소년에서의 안전성 자료는 미국에서 진행중인 무작위배정, 위약-대조, 관찰자-눈가림, 2/3상 임상시험(mRNA-1273-P203)에서 수집되었다. 스파이크박스주를 최소 1회 이상 투여 받은 12-17세 3,726명을 대상으로 수행되었다(백신군 2,486명, 위약군 1,240명). 인구통계학적 특성은 백신군과 위약군 사이에서 유사하였다.

가장 흔하게 보고된 약물이상반응은 주사 부위 통증(97.2%), 두통(78.4%), 피로(75.2%), 근육통(54.3%), 오한(49.1%), 관절통(34.6%), 액와 종창/압통(34.6%), 오심/구토(29.3%), 주사 부위 종창(27.7%), 주사 부위 홍반(25.8%), 열(13.7%)이었다

#### (4) 고형 장기 이식 수여자에서의 스파이크박스주(엘라소메란, 초기주)의 접종

스파이크박스주(엘라소메란, 초기주)의 안전성, 반응원성 및 면역원성은 신장 및 간 이식을 포함한 성인 고형 장기 이식 수여자(SOT)를 대상으로 두 파트로 구성된 3b상 공개 라벨 시험(mRNA-1273-P304)에서 평가되었다. 시험 수행 당시 허가된 용량인 100마이크로그램(0.5mL)의 용량을 투여했다.

파트 A에서는 128명의 SOT 대상자에게 스파이크박스주의 세 번째 용량을 투여했다. 파트 B에서는 159명의 SOT 대상자가 마지막 접종 후 최소 4개월 후에 추가 접종(마지막 접종이 mRNA 백신인 경우 4차 접종, 비 mRNA 백신인 경우 3차 접종)을 받았다.

반응원성은 스파이크박스주의 기존 프로파일과 일치했다. 예상치 못한 안전성 결과는 없었다.

(5) 스파이크박스2주(엘라소메란, 이멜라소메란)의 추가접종 (2차)

18세 이상에서의 스파이크박스2주(엘라소메란, 이멜라소메란) 추가접종의 안전성, 반응원성 및 면역원성을 평가하기 위한 공개-라벨 단계 시험으로 임상 2/3상 연구(mRNA-1273-P205)가 수행되었다. 이 연구에서 437명의 대상자는 2가 백신 추가접종(50 마이크로그램)을 투여 받았고, 377명은 스파이크박스주 추가접종(50 마이크로그램)을 투여 받았다. 스파이크박스2주(엘라소메란, 이멜라소메란)의 반응원성 프로파일은 스파이크박스주의 2차 추가 접종과 유사하였다. 스파이크박스2주(엘라소메란, 이멜라소메란)의 약물이상반응의 빈도 또한 스파이크박스주의 1차 추가 접종 (50마이크로그램) 및 기초접종의 2회 투여(100 마이크로그램)에 비해 비슷하거나 더 낮았다. 스파이크박스2주(엘라소메란, 이멜라소메란)의 안전성 프로파일은 스파이크박스주와 유사하였다.

(6) 스파이크박스 듀오2주 (엘라소메란, 다베소메란)의 추가접종 (2차)

18세 이상에서의 스파이크박스 듀오2주(엘라소메란, 다베소메란) 추가접종의 안전성, 반응원성 및 면역원성을 평가하기 위한 공개-라벨 단계 시험으로 임상 2/3상 연구(mRNA-1273-P205)가 수행되었다. 이 연구에서 511명의 참가자는 2가 백신 추가접종(50 마이크로그램)을 투여 받았고, 376명은 스파이크박스주 추가접종(50 마이크로그램)을 투여 받았다. 스파이크박스 듀오2주(엘라소메란, 다베소메란)의 반응원성 프로파일은 스파이크박스주의 2차 추가 접종과 유사하였다.

2) 임상시험에서의 약물이상반응 요약표

임상시험(mRNA-1273-P301, mRNA-1273-P203, mRNA-1273-P204) 중 관찰된 약물이상반응을 다음의 빈도로 나타내었다:

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( $< 1/10,000$ ), 빈도 불명(기존의 자료로 평가할 수 없음).

표1: 임상시험에서의 약물이상반응

MedDRA 기관계 분류	빈도	약물이상반응
혈액 및 림프계	매우 흔하게	림프절병증 <sup>1)</sup>
면역계	빈도 불명	아나필락시스 과민증
신경계	매우 흔하게	두통
	흔하지 않게	어지러움
	드물게	급성 말초 안면마비 <sup>2)</sup> 감각저하 지각 이상
위장관	매우 흔하게	오심/ 구토
	흔하게	설사
	흔하지 않게	복통 <sup>3)</sup>
피부 및 피하조직	흔하게	발진
	흔하지 않게	두드러기 <sup>4)</sup>

근골격 및 결합조직	매우 흔하게	근육통 관절통
전신 및 투여 부위 병태	매우 흔하게	주사 부위 압통 피로 오한 발열 주사 부위 종창 주사 부위 홍반
	흔하게	주사 부위 두드러기 주사 부위 발진 주사 부위 반응 지연 <sup>5)</sup>
	흔하지 않게	주사 부위 소양증
	드물게	얼굴종창 <sup>6)</sup>

- 1) 림프절병증은 투여 부위와 동일한 팔의 액와 림프절병증(액와 종창 및 압통)으로 평가되었다.
- 2) 안전성 추적관찰기간 동안, 백신군 3명 및 위약군 1명에서 급성 말초 안면마비(또는 마비)가 보고되었다. 백신군에서는 2회 투여 22일, 28일, 32일차에 발생했다.
- 3) 6~11세 소아에서 복통이 관찰되었다(백신군 5건 및 위약군 0건)
- 4) 두드러기는 급성 발병 (백신 접종 후 며칠 이내) 또는 지연 발병 (백신 접종 후 약 2주까지)으로 관찰되었다.
- 5) 반응 발생일 중앙값 : 초회 투여 후 9일, 2차 투여 후 11일. 반응 지속 기간 중앙값 : 초회 투여 및 2차 투여 모두 4일
- 6) 백신군에서 얼굴종창에 대한 중대한 이상사례 2건이 보고되었다. 2건 모두 피부에 필러 투여이력이 있었으며 백신 투여 후 1일 및 2일에 보고되었다.

※ 스파이크박스주와 스파이크박스2주의 약물이상반응을 통합하였음

3상 임상시험(mRNA-1273-P301)에서 자료마감일(2020.11.21.) 기준으로 백신군에서 자율신경계 불균형(1건), 난치성 오심 및 구토(각 1건), 류마티스 관절염(1건), B세포 소림프구성 림프종(1건), 운동 시 호흡곤란 및 말초부종(각 1건), 얼굴종창(2건)의 중대한 이상사례(총 9건)이 보고되었다.

### 3) 시판 후 안전성 자료

시판 후 수집된 안전성 자료에서 다음의 이상사례가 보고되었다.

심혈관계 질환: 심근염 및 심장막염

피부 및 피하조직: 다형성 홍반, 마찰성 두드러기

전신 및 투여 부위 병태: 접종받은 사지의 광범위한 종창

생식계 및 유방 질환: 과다 월경 출혈

### 4. 일반적 주의

#### 1) 과민증 및 아나필락시스

아나필락시스 사례가 보고된 바 있다. 백신 투여 후 아나필락시스 반응이 나타나는 경우 적절한 의학적 치료와 조치가 즉시 이루어질 수 있도록 준비되어야 한다. 백신 투여 후 최소 15분간 면밀히 관찰한다. 이 약의 1회 투여 후 아나필락시스를 경험한 사람에게 2회 투여를 해서는 안 된다.

## 2) 심근염 및 심장막염

스파이크박스주 투여 후 심근염 및 심장막염의 위험이 증가되었다. 이는 백신 접종 후 며칠 이내에 발생할 수 있으며 주로 14일 이내에 발생했다. 젊은 남성에서 더 자주 발생했으며 1차 투여와 비교하여 2차 투여에서 더 자주 발생했다.

수집된 데이터에 따르면 대부분의 경우 회복되었지만, 일부 사례에서는 집중치료가 필요했고 치명적인 사례도 관찰되었다.

보건의료전문가는 심근염과 심장막염의 징후와 증상에 주의를 기울여야 한다.

이 약 투여 후 (급성 및 지속성) 흉통, 숨참 또는 두근거림과 같은 심근염 또는 심장막염을 나타내는 증상이 있으면 즉시 진료를 받도록 해야 한다.

보건의료전문가는 이 상태를 진단하고 치료하기 위해 관련 지침을 참조하거나 전문가와 상의해야 한다.

## 3) 불안관련 반응

백신투여 주사바늘에 대한 심인성 반응으로, 혈관미주신경 반응(실신), 과호흡 또는 스트레스 관련 반응을 포함한 불안관련 반응이 발생할 수 있다. 실신으로 인한 부상을 방지하기 위해 주의가 필요하다.

## 4) 모세혈관 누출 증후군

백신 투여 후 첫 1일 이내에 매우 드문 사례로 모세혈관 누출 증후군이 보고되었다. 보건의료전문가들은 이 증상이 나타나면 즉각적으로 인지하고 치료하기 위하여 모세혈관 누출 증후군의 징후와 증상에 주의를 기울여야 한다. 모세혈관 누출 증후군에 대한 병력이 있는 사람은 적절한 의료전문가의 협조를 받아 접종 계획을 세워야 한다.

## 5) 면역기능이 저하된 사람

면역억제 요법 중인 경우를 포함하여 면역기능이 저하된 사람에서 백신의 유효성 및 면역원성은 평가되지 않았다. 면역기능이 억제된 사람에서는 이 백신의 유효성이 더 낮을 수 있다.

## 6) 예방지속기간

백신의 예방지속기간은 아직 알 수 없다. 진행중인 임상시험에서 평가중이다.

## 7) 백신 예방효과의 한계

다른 백신과 마찬가지로, 모든 백신 접종자에서 예방효과를 나타내는 것은 아니다.

## 8) 운전 및 기계사용 능력에 미치는 영향

이 백신은 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

65세 이상 시험 대상자에 대해 진행된 임상시험에서, 스파이크박스주와 고용량 4가 인플루엔자 백신(에플루엘다)을 동시 투여하였다. 각각 투여군과 동시 투여군의 안전성 프로파일은 임상적으로 유의한 차이가 없었다.

## 6. 임부, 수유부 및 가임여성에 대한 투여

### 1) 임부

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

## 2) 수유부

이 약이 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다.

## 3) 수태능

동물 시험에서 생식독성과 관련된 직접적 또는 간접적 유해영향을 나타내지 않았다.

## 7. 소아에 대한 투여

12세 미만의 소아에 대한 이 백신의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으며 관련 자료가 없다.

## 8. 고령자에 대한 투여

65세 이상의 고령자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

## 9. 과량투여시의 처치

과량투여 사례는 보고된 바 없다. 과량투여 시, 개별적으로 생체기능을 모니터링하며 증상에 따라 적절히 치료해야 한다.

## 10. 적용상의 주의

1) 이 약은 조제된 주사액의 무균성을 보장하기 위해 전문의료진이 무균조작(aseptic technique)을 통해 조제하고 투여해야 한다.

2) 이 약은 해동되면 바로 사용할 수 있다. 흔들거나 희석하지 않는다. 해동 후 주사액을 취하기 전에 바이알을 부드럽게 회전(swirl) 시킨다.

3) 이 약은 백색 내지 미백색의 현탁액으로, 백색 또는 반투명의 제품 관련 미립자가 포함될 수 있다.

투여 전에 바이알과 주사기를 육안으로 검사하여 다른 미립자 물질이나 변색 등 이상 여부를 확인해야 한다. 주사기로 정확한 용량(0.5mL)이 취해지지 않았거나, 변색 또는 이물질이 육안으로 관찰되면 해당 백신을 투여해서는 안 된다.

4) 백신의 이력을 추적하기 위해 접종하는 백신의 이름과 제조번호가 명확히 기록되어야 한다.

## 11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 냉동 보관 (-50 ~ -15°C)하고, 차광을 위해 바이알을 본래의 상자 안에 두고 보관한다.

2) 아래 지침에 따라 사용하기 전 각 단회 투여 바이알을 해동한다. 각 단회 투여 바이알 또는 상자를 냉장고 또는 실온에서 해동한다.

제품 형태	해동 지침 및 시간			
	해동 온도 (냉장고)	해동 시간	해동 온도 (실온)	해동 시간
단회 투여 바이알	2°C ~ 8°C	45 분	15°C ~ 25°C	15 분
상자	2°C ~ 8°C	1 시간 45 분	15°C ~ 25°C	45 분

3) 한번 해동된 백신은 다시 냉동해서는 안된다.

4) (해동 후 미개봉 백신) 차광 상태로 2 ~ 8℃에서 최대 80일 동안 보관할 수 있으며, 해당 기간 내에 최대 36 시간 동안 운송할 수 있다. 해동되어 운송된 바이알은 사용시까지 냉장 보관(2 ~ 8℃)한다. 8 ~ 25℃에서 최대 12시간 동안 보관할 수 있다. 1회용으로만 사용하며 이후 즉시 폐기한다.

### 1) 약리작용

이 백신은 mRNA의 지질 나노입자제형으로, 헵타드 반복영역 1 내에 두 지점 돌연변이(point mutations)가 있는 전장(full-length) SARS-CoV-2 스파이크(S) 단백질을 발현하도록 암호화한다. 두 개 아미노산을 돌연변이시킴으로써 스파이크(S) 단백질은 융합 전 형태로 항원성을 유지하게 된다. 이 백신은 SARS-CoV-2의 스파이크(S) 항원에 대한 중화항체와 세포성 면역반응을 유도하여 코로나19로부터 보호작용을 나타낸다.

### 2) 임상시험 정보

#### (1) 18세 이상 대상자에서의 스파이크박스 듀오2주(엘라소메란, 다베소메란)의 추가접종(2차)

18세 이상에서의 스파이크박스 듀오2주(엘라소메란, 다베소메란) 추가접종의 안전성, 반응원성 및 면역원성을 평가하기 위한 공개-라벨 단계 시험으로 임상 2/3상 연구(mRNA-1273-P205)가 수행되었다. 이 연구에서 511명의 참가자는 2가 백신 추가접종(50 마이크로그램)을 투여 받았고, 376명은 스파이크박스주 추가접종(50 마이크로그램)을 투여 받았다.

이 연구의 파트 H는 이전에 스파이크박스주로 기초접종 2회(100 마이크로그램)와 추가접종(50 마이크로그램)을 받은 지 최소 3개월이 지난 대상자 209명에게 스파이크박스 듀오2주(엘라소메란, 다베소메란)로 2차 추가접종하였을 때의 안전성, 반응원성 및 면역원성을 평가하기 위한 연구이다. 이 연구의 파트 F의 대상자 259명은 스파이크박스주로 2차 추가접종을 받았고, 스파이크박스 듀오2주(엘라소메란, 다베소메란)군에 대한 대조군이다.

이 연구에서 주요 면역원성 분석은 2차 추가접종 전 SARS-CoV-2에 감염되지 않은 시험참여자들을 주요 면역원성 분석군으로 한다. 주요 면역원성 분석에서 중화항체 기하평균(GMT)와 95% 신뢰구간은 추가 접종 전 87.9 (72.2, 107.1)에서 스파이크박스 듀오2주(엘라소메란, 다베소메란) 추가 접종 후 28일에 2324.6 (1921.2, 2812.7)로 증가하였다. 스파이크박스 듀오2주(엘라소메란, 다베소메란) 50 마이크로그램과 스파이크박스주 50마이크로그램 추가접종의 D29 기하평균비(GMR, 95% 신뢰구간)는 6.29 (5.27, 7.51)로, 우월성 기준(95% 신뢰구간 하한 >1)을 만족하였다.

#### (2) 18세 이상 대상자에서의 스파이크박스2주(엘라소메란, 이멜라소메란)의 추가접종(2차)

18세 이상에서의 스파이크박스2주(엘라소메란, 이멜라소메란) 추가접종의 안전성, 반응원성 및 면역원성을 평가하기 위한 공개-라벨 단계 시험으로 임상 2/3상 연구(mRNA-1273-P205)가 수행되었다. 이 연구에서 437명의 대상자는 2가 백신 추가접종(50 마이크로그램)을 투여 받았고, 377명은 스파이크박스주 추가접종(50 마이크로그램)을 투여 받았다.

이 연구의 파트 G는 이전에 스파이크박스주로 기초접종 2회(100 마이크로그램)와 추가접종(50 마이크로그램)을 받은 지 최소 3개월이 지난 대상자에게 스파이크박스2주(엘라소메란, 이멜라소메란)으로 2차 추가접종하였을 때의 안전성, 반응원성 및 면역원성을 평가하기 위한 연구이다. 이 연구의 파트 F의 대상자는 스파이크박스주로 2차 추가접종을 받았고, 스파이크박스2주(엘라소메란, 이멜라소메란)군에 대한 대조군이다.

이 연구에서 주요 면역원성 분석은 2차 추가접종 전 SARS-CoV-2에 감염되지 않은 시험참여자를 주요 면역원성 분석군으로 한다. 주요 면역원성 분석에서 우한주에 대한 중화항체 기하평균(GMT)와 95% 신뢰구간은 스파이크박스2주(엘라소메란, 이멜라소메란)와 스파이크박스주 2차 추가접종 후 28일 시점에서 각각 6422.3 (5990.1, 6885.7)과 5286.6 (4887.1, 5718.9)이었다. 기하평균비(GMR, 97.5% 신뢰구간)는 1.22 (1.08, 1.37)로, 비열등성 기준(97.5% 신뢰구간 하한  $\geq 0.67$ )을 만족하였다.

2차 추가접종 후 28일 시점에서의 오미크론변이(BA.1)에 대한 중화항체 기하평균(GMT)은 스파이크박스2주(엘라소메란, 이멜라소메란)와 스파이크박스주 추가접종군에 대해 각각 2479.9 (2264.5, 2715.8)와 1421.2 (1283.0, 1574.4)이었고, 기하평균비(GMR, 97.5% 신뢰구간)는 1.75 (1.49, 2.04)로, 우월성 기준(97.5% 신뢰구간 하한  $>1$ )을 만족하였다.

### (3) 18세 이상 대상자에서의 스파이크박스주의 기초접종

임상시험(mRNA-1273-P301)은 18세 이상 성인을 대상으로 한 스파이크박스주의 무작위배정, 관찰자-눈가림, 위약대조 3상 임상시험으로 미국에서 수행되었다. 면역저하자, 6개월 이내에 면역억제제를 투여 받은 자, 임신중인 자 및 이전에 SARS-CoV-2에 감염되었던 자는 시험에서 제외되었으며 인간면역결핍바이러스(HIV)에 감염된 안정된 상태의 환자는 시험에 포함되었다.

1차 유효성 평가변수 분석군(Per Protocol Set, PPS)은 SARS-CoV-2에 감염되지 않은 28,207명의 참가자가 포함되었다(백신군 14,134명, 위약군 14,073명). 이 중 98%의 참가자가 1회 투여 후 25일 ~ 35일에 2회 투여를 받았다.

2020년 11월 21일 자료마감일 기준으로 백신 투여 후 추적관찰기간 중앙값은 2회 투여 후 9주로, 코로나19에 대한 안전성 및 유효성을 평가하기 위해 최대 24개월간 추적 관찰할 예정이다.

코로나19 확진사례는 역전사-중합효소 연쇄반응(RT-PCR) 및 임상 판정 위원회 판단에 의해 결정 되었다. 2회 투여 14일 이후 코로나19 감염 예방효과는 94.1%였으며 연령별 코로나19 감염 예방 효과는 다음의 표에 제시되었다.

표 2. 백신 유효성 분석 (2회 투여 후 14일 이후에 중증도와 상관 없이 확인된 코로나19 확진사례<sup>1)</sup>)

연령	백신군		위약군		백신 유효성 % (95% CI <sup>2)</sup> )
	대상자 수 (N)	코로나19 확진 사례 (n)	대상자 수 (N)	코로나19 확진사 례 (n)	

전체	14,134	11	14,073	185	94.1 (89.3, 96.8)
18 ~ 64세	10,551	7	10,521	156	95.6 (90.6, 97.9)
65세 이상	3,583	4	3,552	29	86.4 (61.4, 95.2)
65 ~ 74세	2,953	4	2,864	22	82.4 (48.9, 93.9)
75세 이상	630	0	688	7	100 (NE, 100)

1) 코로나19 확진은 SARS-CoV-2 바이러스에 대한 역전사-중합효소 연쇄반응(RT-PCR) 양성결과와 최소 2 가지 전신증상(발열( $\geq 38$ ), 오한, 근육통, 두통, 인후통, 새로운 후각 및 미각소실) 또는 최소 1가지 호흡기 증상(기침, 호흡가쁨 또는 호흡곤란, 폐렴의 임상적 또는 방사선학적 증거) 발현에 의해 결정되었다.

2) 백신의 유효성과 95% 신뢰구간은 층화된 Cox proportional hazard model에서 산출되었다. 신뢰구간은 다중성을 보정하지 않았다.

1차 유효성 평가변수 분석군에서 중증 코로나19 감염사례는 백신군에서는 보고되지 않았으며, 위약군에서만 30건이 보고되었다.

이전 SARS-CoV-2 감염 여부에 관계 없이, 2회 투여 후 14일 이후 코로나19 감염 예방효과는 93.6% (95% 신뢰 구간, 88.6, 96.5%)였다.

또한, 1차 유효성 평가변수 하위 분석결과 성별 및 기저질환(중증 코로나19에 대한 위험요인과 관련된 동반 질환) 유무에 따른 예방효과는 유사하였다.

(4) 18세 이상 대상자에서의 스파이크박스주의 면역원성- 추가 접종 (0.25mL, 50 micrograms)

진행중인 임상시험(mRNA-1273-P201)은 스파이크박스주의 18세 이상 성인을 대상으로 추가접종의 안전성, 반응원성 및 면역원성을 평가하기 위한 무작위배정, 관찰자-눈가림, 위약-대조, 용량-확정, 2상 임상시험으로 미국에서 수행되었다. 총 198명 대상자는 기초접종을 2회(0.5 mL, 100 마이크로그램, 1개월 간격) 투여 받았다. 공개-라벨 단계에서 기초접종 2회 투여 후 최소 6개월 이후에 추가접종 1회(0.25 mL, 50 마이크로그램)를 투여받은 149명 대상자를 대상으로 하였다.

추가접종 전 대비 추가접종 1회 접종 후 28일차의 중화항체가 기하평균증가율(Geometric Mean Fold Rise, GMFR)은 12.99(95% 신뢰구간 11.04, 15.29)이었다. 기초접종 완료 후 28일차 대비 추가접종 후 28일차의 중화항체가 기하평균비(Geometric Mean Ratio, GMR)는 1.54(95% 신뢰구간, 1.33, 1.78) 이었다.

(5) 12-17세 청소년에서의 스파이크박스주의 기초접종

진행중인 임상시험(mRNA-1273-P203)은 12-17세 청소년을 대상으로 스파이크박스주의 안전성, 반응원성 및 유효성을 평가하기 위한 무작위배정, 위약 대조, 관찰자-눈가림, 2/3상 임상시험으로 미국에서 수행되었다. SARS-CoV-2 바이러스 감염력이 알려진 자는 연구에서 제외되었다.

총 3,732명 대상자는 2:1 비율로 무작위 배정되었으며, 백신 또는 위약을 1개월 간격으로 투여받았다. 백신군과 위약군 사이에 인구통계학적 특성 또는 기초적인 의학적 조건의 유의미한 차이는 없었다.

청소년의 면역원성은 SARS-CoV-2에 감염되지 않은 12-17세(n=340)와 3상 임상시험(mRNA-1273-P301)의 18-25세(n=295) 참가자를 대상으로 백신 2회 투여 28일 후 중화항체가 및 혈청반응률을 평가하였다. 12-17세와 18-25세 참가자의 중화항체가 기하평균비(Geometric Mean Ratio, GMR)는 1.08 (95% 신뢰구간, 0.94, 1.24)이었고 혈청반응률 차이는 0.2%(95% 신뢰구간, -1.8, 2.4)로 비열등성 기준(기하평균비의 95% 신뢰구간 하한 >0.67, 혈청반응률 차이에 대한 95% 신뢰구간 하한 >-10%)을 만족하였다.

유효성 분석군(PPS)은 SARS-CoV-2에 감염되지 않은 3,181명의 참가자(백신군 2,139명, 위약군 1,042명)를 포함하였다. 백신 2회 투여 14일 후 코로나19 감염 사례는 백신군에서 0건, 위약군에서 4건이었다.

#### (6) 고형장기 이식 수여자에서의 스파이크박스주(엘라소메란, 초기주)의 면역원성

스�파이크박스주(엘라소메란, 초기주)의 안전성, 반응원성 및 면역원성은 신장 및 간 이식을 포함한 성인 고형 장기 이식 수여자(SOT)를 대상으로 두 파트로 구성된 3b상 공개 라벨 시험(mRNA-1273-P304)에서 평가되었다. 시험 수행 당시 허가된 용량인 100마이크로그램(0.5mL)의 용량을 투여했다.

파트 A에서는 128명의 SOT 대상자에게 스파이크박스주의 세 번째 용량을 투여했다. 파트 B에서는 159명의 SOT 대상자가 마지막 접종 후 최소 4개월 후에 추가 접종(마지막 접종이 mRNA 백신인 경우 4차 접종, 비 mRNA 백신인 경우 3차 접종)을 받았다.

이 시험에서 면역원성은 파트 A는 2회 접종 1개월 후, 3회 접종 1개월 및 6개월 후, 파트 B에서는 추가접종 1개월 후에 초기주 SARS-CoV-2(D614G) 균주를 발현하는 슈도바이러스에 대한 중화 항체를 측정하여 평가했다.

3회 접종한 SOT 대상자는 2회 접종한 SOT 대상자에 비해 혈청반응 기준(베이스라인 또는 LLOQ 대비 4배 이상)에 도달한 대상자의 비율이 더 컸다.

3회 접종한 간 SOT 대상자에게서 관찰된 중화 항체 수준은 접종 전 SARS-CoV-2 음성인 건강한 성인 참가자에게서 관찰된 2회 접종 후 항체수준과 유사했다. 신장 SOT 대상자의 중화 항체 반응은 2회 및 3회 접종 후

에 각각 간 SOT 대상자에 비해 낮게 나타났다. 전체 SOT 대상자의 3회 접종 1개월 후 관찰된 중화 항체 수준은 6개월까지 지속되었으며, 항체 수준은 1회 접종 전(베이스라인) 대비 26배, 혈청 반응률은 67%로 유지되었다.

이전에 접종한 백신[mRNA-1273(모더나), BNT162b2 또는 모든 mRNA-백신 조합]에 관계없이 스파이크 박스주 4회(추가) 접종 시 3회 접종 후보다 전체 SOT 대상자의 중화항체 반응은 증가되었으나, 신장 SOT 대상자(GMC: 3차(223), 4차(393))는 간 SOT 대상자(GMC: 3차(743), 4차(3946))에 비해 중화항체 반응이 낮게 나타났다.