

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 열성질환 또는 급성 감염이 있는 경우, 백신 접종을 연기해야 한다. 경미한 감염 또는 미열로 접종을 연기할 필요는 없다.)
- 2) 항응고제를 투여중이거나, 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

이 백신의 안전성은 진행중인 3상 임상시험(mRNA-1273-P301)에서 평가되었다. 18세 이상 성인 총 30,351 명이 이 백신(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 % (7,520 명) 포함되었다. 안전성 자료는 백신 2회 투여 후 9주(중앙값)의 추적기간 도달 시점에 분석되었다.

가장 흔하게 보고된 이상사례는 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 이상사례는 경증 또는 중등증으로 수일내에 소실되었다. 이상사례 발현빈도 및 중증도는 1회 투여시 보다 2회 투여시에 더 증가하였고, 고령자(65세 이상)에서 반응 원성 사례의 빈도가 약간 더 낮았다.

2) 임상시험에서의 이상사례 요약표

임상시험 중 관찰된 이상사례를 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($< 1/10,000$), 빈도불명(기존의 자료로 평가할 수 없음).

표 1: 임상시험에서의 이상사례

MedDRA 기관계 분류	빈도	이상사례
혈액 및 림프계	매우 흔하게	림프절병증 ¹⁾
면역계	빈도 불명	아나필락시스 과민증
신경계	매우 흔하게	두통
	드물게	급성 말초 안면마비 ²⁾
위장관	매우 흔하게	오심/구토
피부 및 피하 조직	흔하게	발진
근골격 및 결합 조직	매우 흔하게	근육통 관절통

전신 및 투여 부위 병태	매우 흔하게	주사 부위 압통 피로 오한 발열 주사부위 종창
	흔하게	주사 부위 홍반 주사 부위 두드러기 주사부위 발진
	흔하지 않게	주사 부위 소양증
	드물게	안면종창 ³⁾
<p>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) 백신군에서 얼굴종창에 대한 중대한 이상사례 2건이 보고되었다. 2건 모두 피부에 필러 투여이력이 있었으며 백신 투여 후 1일 및 2일에 보고되었다.</p>		

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

3) 시판 후 안전성 자료

시판 후 수집된 안전성 자료에서 다음의 이상사례가 보고되었다.

심혈관계 질환 : 심근염 및 심장막염

4. 일반적 주의

1) 과민증 및 아나필락시스

아나필락시스 사례가 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

이 약 투여 후 매우 드물게 심근염 및 심장막염 사례가 보고되었다. 이러한 사례는 일반적으로 젊은 남성에서 더 자주 발생했으며, 주로 투여 후 14일 이내에 그리고, 두 번째 백신 투여 후 더 자주 발생했다. 백신 투여 후 발생한 심근염 및 심장막염의 경과와 일반적인 심근염 또는 심장막염과 다르지 않다.

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) 불안 관련 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) 면역기능이 저하된 사람

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

5) 예방지속기간

백신의 예방지속기간은 아직 알 수 없다. 진행중인 임상시험에서 평가중이다.

6) 백신 예방효과의 한계

다른 백신과 마찬가지로, 모든 백신 접종자에서 예방효과를 나타내는 것은 아니다. 백신 2회 투여 후 14일까지는 완전한 예방효과가 나타나지 않을 수 있다.

7) 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

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

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. 소아 및 청소년에 대한 투여

18세 미만의 소아 및 청소년에 대한 이 백신의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으며 관련 자료가 없다.

8. 고령자에 대한 투여

65세 이상의 고령자에서 용량조절은 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 다회투여용 바이알이며 1개의 바이알에는 표시된 투여 횟수분 이상이 과충전 되어 있다. 1회 용량(0.5mL)에는 100마이크로그램의 코로나19 mRNA 백신(지질 나노입자에 삽입된 형태)이 들어있다.

4) 각 주사 시, 새로운 멸균 주사바늘과 멸균주사기를 사용하여 바이알에서 1회 투여 용량인0.5mL를 주사기로 취한 약은 바로 사용해야 한다.

5) 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.

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

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 냉동 보관 (-25 ~ -15℃)하고, 드라이아이스 또는 -40℃ 이하에서는 보관하지 않는다. 차광을 위해 바이알을 본래의 상자 안에 두고 보관한다.

2) 냉동 보관된 바이알을 해동시 냉장고(2 ~ 8℃)에서 약 2시간 30분 또는 실온(15 ~ 25℃)에서 약 1시간이 소요될 수 있다. 냉장고에서 해동된 바이알은 투여 전에 실온에서 약 15분간 두어 실온이 되게 한다.

3) 한번 해동된 백신은 다시 냉동해서는 안된다.

4) (해동 후 미개봉 백신) 차광상태로 2 ~ 8℃에서 최대 30일 동안 보관할 수 있으며, 8 ~ 25℃에서 최대 12시간 동안보관할 수 있다.

5) (해동 후 개봉 백신) 2 ~ 25℃에서 6시간 동안 물리 화학적으로 안정하나, 미생물 오염 등을 고려하여 즉시 사용해야 한다. 6시간 이내 사용하지 않은 경우 즉시 폐기한다.

12. 전문가를 위한 정보

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 돌연변이 시킴으로써 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

진행중인 임상시험(mRNA-1273-P301)은 18세 이상 성인을 대상으로 한 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, 코로나 19에 대한 안전성 및 유효성을 평가하기 위해 최대 24개월간 추적 관찰할 예정이다.

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

표 2. 백신 유효성 분석 (2회 투여 후 14일 이후에 중증도와 상관 없이 확인된 코로나19 확진사례¹⁾)

연령	백신군		위약군		백신 유효성 % (95% CI ²⁾)
	대상자 수(N)	코로나19 확진 사례 (n)	대상자 수(N)	코로나19 확진 사례 (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 2가지 전신증상(발열($\geq 38^{\circ}\text{C}$), 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 동반질환) 유무에 따른 예방효과는 유사하였다.

3) 비임상 정보

반복투여독성 및 생식발생독성 시험자료에서 특이할 만한 유해성은 관찰되지 않았다.

(1) 일반 독성

랫드에서 수행한 mRNA 플랫폼의 일반 독성 연구에서 일시적이고 가역적인 주사부위 종창과 흥반, 혈액(생화)학적 수치(호산구 증가, 활성화부분트롬보플라스틴시간 및 피브리노겐 증가 등)의 일시적이고 가역적인 변화가 관찰되었다.

(2) 유전 독성/발암성

이 약의 지질나노입자 성분인 SM-102에 대하여 시험관 내 및 생체 내 유전독성시험 결과, 사람에게 대한 유전독성 위험은 낮을 것으로 예측되었다. 발암성 연구는 수행되지 않았다.

(3) 생식 독성

생식발생독성시험에서, 암컷 랫드에게 사람에서의 1회 투여량(mRNA 100 ug/0.2 mL)을 교배 28일 전부터 임신 13일 사이에 총 4회 투여하였다. 교배 전부터 시험이 끝날 때(수유 21일)까지 모체, 태자 및 출생자에서 SARS-CoV-2 중화항체 반응이 나타났다. 암컷 수태능, 임신, 배태자 또는 출생자 발달에 대한 백신 관련 영향은 없었다. 이 약의 태반통과 또는 모유분비에 대한 자료는 없다.