

사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 백신의 주성분 또는 첨가제(폴리소르베이트 80 등)에 과민반응이 있는 자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 급성 중증 열성 질환을 앓고 있는 자(급성 중증 열성 질환이 있는 경우, 이 백신의 접종을 연기해야 한다.)
- 2) 혈소판 감소증 또는 응고 장애가 있는 자(이 백신의 근육주사 후 출혈 또는 멍이 발생할 수 있으므로 주의하여 투여해야 한다.)

3. 이상사례

1) 임부 및 출생 후 6개월까지의 영아

이 백신의 안전성은 49세 이하, 합병증이 없는, 단태 임신을 한 임부를 대상으로 제3상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상시험(시험 1)에서 평가되었다. 시험대상자 3,698명은 이 백신을, 3,687명은 위약을 1회 투여받았다. 최종분석 시점에서 백신군에서 3,659명, 위약군에서 3,646명의 영아가 출생하였으며, 1년 차에 출생한 영아는 최대 24개월 동안, 2년 차에 출생한 영아는 최대 12개월 동안 추적 관찰하여 안전성을 평가하였다.

• 예측된 국소 및 전신 약물이상반응(시험 1)

백신 접종 후 7일 이내에 보고된 예측된 국소 및 전신 반응은 표 1과 표 2에 제시되어 있다. 임부 시험대상자에서 발생한 예측된 국소 및 전신 반응의 대부분은 발생 후 2-3일 이내(중앙값)에 소실되었다.

[표 1] 임부에서 백신 접종 후 7일 이내 보고된 예측된 국소 약물이상반응(시험 1)

국소 반응	이 백신 N=3,678 ^a %	위약 N=3,651 ^a %
주사부위 통증 ^b		
모든 중증도 ^c	40.7	10.2
경증	36.1	9.3
중등도	4.5	0.9
중증	0.1	0
발적 ^d		
모든 중증도 ^c	7.2	0.2
경증	5.0	0.1
중등도	2.1	0.1
중증	0.1	0
종창 ^d		
모든 중증도 ^c	6.2	0.2
경증	4.1	0.1

중등도	2.0	<0.1
중증	<0.1	0
a. N = 백신 접종 후 특정 반응에 대해 전자일지 자료를 제공한 시험대상자 수 b. 경증: 활동을 방해하지 않음; 중등도: 활동을 방해함; 중증: 일상적인 활동을 수행할 수 없음 c. '모든 중증도'에는 백신 접종 후 1일에서 7일 사이에 해당 반응을 경증, 중등도 또는 중증으로 보고한 모든 시험대상자가 포함된다. d. 경증: >2 cm - 5 cm; 중등도: >5 cm - 10 cm; 중증: >10 cm		

[표 2] 임부에서 백신 접종 후 7일 이내 보고된 예측된 전신 약물이상반응(시험 1)

전신 반응	이 백신 N=3,678 ^a %	위약 N=3,651 ^a %
발열 (≥38.0°C)		
≥38.0°C	2.6	2.9
≥38.0°C - 38.4°C	1.7	1.5
≥38.5°C - 38.9°C	0.8	1.2
≥39.0°C - 40.0°C	<0.1	0.1
>40.0°C	<0.1	0.1
피로 ^b		
모든 중증도 ^c	46.1	43.8
경증	23.5	22.7
중등도	21.3	19.6
중증	1.3	1.4
두통 ^b		
모든 중증도 ^c	31.0	27.6
경증	20.2	17.9
중등도	10.4	9.4
중증	0.4	0.4
근육통 ^b		
모든 중증도 ^c	26.6	17.1
경증	17.6	10.0
중등도	8.6	6.8
중증	0.4	0.3
구역 ^b		
모든 중증도 ^c	20.0	19.3
경증	14.4	13.9
중등도	5.4	5.2
중증	0.2	0.2
관절통 ^b		

모든 중증도 ^c	11.6	10.5
경증	6.5	6.0
중등도	4.9	4.4
중증	0.2	<0.1
설사 ^d		
모든 중증도	11.3	11.4
경증	9.1	9.4
중등도	2.0	1.9
중증	0.1	0.2
구토 ^e		
모든 중증도	7.9	7.0
경증	6.4	5.4
중등도	1.3	1.5
중증	0.2	<0.1
a. N = 백신 접종 후 특정 반응에 대해 전자일지 자료를 제공한 시험대상자 수 b. 경증: 활동을 방해하지 않음; 중등도: 일부 활동을 방해함; 중증: 일상적인 활동을 수행할 수 없음 c. '모든 중증도'에는 백신 접종 후 1일에서 7일 사이에 해당 반응을 경증, 중등도 또는 중증으로 보고한 모든 시험대상자가 포함된다. d. 경증: 24시간 동안 물은 변 2-3회; 중등도: 24시간 동안 물은 변 4-5회; 중증: 24시간 동안 물은 변 6회 이상 e. 경증: 24시간 동안 1-2회; 중등도: 24시간 동안 2회를 초과; 중증: 정맥 수액 투여가 필요함		

• 예측되지 않은 이상사례(시험 1)

임부 시험대상자가 백신 접종 후 1개월 이내에 보고한 예측되지 않은 이상사례는 백신군에서 14.0%, 위약군에서 13.2%였다.

백신 접종부터 1개월 추적 관찰 방문까지 임부 시험대상자에서 가장 빈번하게 보고된 예측되지 않은 이상사례는 임신, 산후기 및 주산기 상태 관련 질환이었다(백신군 7.1% 대 위약군 6.3%).

백신 접종 후 14일 이내에 백신군 2명에서 림프절 병증이 보고되었으며, 위약군에서는 보고되지 않았고, 이는 이 백신과 관련된 것으로 간주되었다.

• 중대한 이상사례(시험 1)

임부에서 중대한 이상사례는 시험기간 전반에 걸쳐 백신군 16.6% 및 위약군 15.8%에서 보고되었으며([표 3]), 백신 접종 후 1개월 이내에 발생한 중대한 이상사례는 백신군의 4.3%, 위약군의 3.8%였다. 임부 시험대상자에서 발생한 중대한 이상사례의 대부분은 임신 합병증과 관련이 있었으며, 백신 접종 후 1개월 이후에 발생하였다.

[표 3] 임부에서 백신 접종 후 보고된 임신 관련 중대한 이상사례^a(시험 1)

중대한 이상사례	이 백신 N=3,698		위약 N=3,687	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
모든 임부에서의 중대한 이상사례(SAE)	613 (16.6)	(15.4, 17.8)	581 (15.8)	(14.6, 17.0)
자간전증	67 (1.8)	(1.4, 2.3)	53 (1.4)	(1.1, 1.9)
임신성 고혈압	43 (1.2)	(0.8, 1.6)	41 (1.1)	(0.8, 1.5)
자간증	7 (0.2)	(0.1, 0.4)	3 (<0.1)	(0.0, 0.2)

조기 양막 파열	14 (0.4)	(0.2, 0.6)	16 (0.4)	(0.2, 0.7)
만삭 전 조기 양막 파수	15 (0.4)	(0.2, 0.7)	11 (0.3)	(0.1, 0.5)
고혈압	13 (0.4)	(0.2, 0.6)	6 (0.2)	(0.1, 0.4)
임부 사망 ^b	1 (<0.1)	(0.0, 0.2)	0	(0.0, 0.1)
태아 사망 ^c	10 (0.3)	(0.1, 0.5)	9 (0.2)	(0.1, 0.5)
a. 백신 접종부터 분만 후 6개월까지(백신 접종 시 임신 주수에 따라 최대 약 10개월)의 기간 동안 발생한 모든 중대한 이상사례(SAEs)를 포함한다. b. 백신군에서 산후 출혈로 인한 임부 사망이 1건 발생하였으며, 이는 백신 접종과 관련이 없을 가능성이 높은 것으로 평가되었다. c. 해당 임신과 관련하여 총 19건의 자궁내 사망이 보고되었으며, 백신군에서 10건(0.3%), 위약군에서 9건(0.2%)이었다. 보고된 자궁내 사망은 다양한 임상적 상태 및 양상으로 나타났으며, 태아사망을 초래하는 공통된 병태생리를 시사하는 명확한 증거는 확인되지 않았다.				

• 임부 대상 임상시험에서의 조산

임부 대상 2상 및 3상(시험 1) 임상시험에서 백신군은 위약군과 비교하여 조산 발생률에서 수치적 불균형을 보였다. 2상 임상시험에서 조산은 백신군의 5.3% (6/114명), 위약군의 2.6% (3/116명)에서 보고되었다. 3상 임상시험(시험 1)에서는 조산이 백신군에서 5.7% [95% CI: 4.9, 6.5] (207/3,659명), 위약군에서 4.7% [95% CI: 4.1, 5.5] (172/3,646명)로 보고되었다. 조산으로 출생한 영아 중 신생아기(출생 후 최대 30일) 동안 지속 입원 또는 재입원이 필요했던 경우는 백신군 84명, 위약군 81명이었다. 현재 이용 가능한 자료로는 조산 발생과 이 백신 간의 인과관계를 확립하거나 배제하기에 충분하지 않다.

• 영아에서의 이상사례

시험 1에서, 출생 후부터 생후 1개월까지의 영아에서 보고된 이상사례 발생률은 백신군에서 38.0%, 위약군에서 35.4%로 관찰되었다. 저체중 출생은 백신군에서 5.1%, 위약군의 4.3%에서 보고되었으며, 신생아 황달은 백신군에서 7.3%, 위약군의 6.9%에서 보고되었다.

2) 60세 이상의 성인

이 백신의 안전성은 60세 이상 성인을 대상으로 이 백신의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 제3상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상시험(시험 2)에서 평가되었다. 시험대상자 18,574명은 이 백신을, 18,288명은 위약을 1회 투여받았다.

• 예측된 국소 및 전신 약물이상반응(시험 2)

백신 접종 후 7일 이내에 보고된 예측된 국소 및 전신 반응은 표 4 및 표 5에 제시되어 있다. 예측된 국소 및 전신 반응의 대부분은 발생 후 1-2일 이내(중앙값)에 소실되었다.

[표 4] 60세 이상 성인에서 백신 접종 후 7일 이내 보고된 예측된 국소 약물이상반응(시험 2)

국소 반응	이 백신 N=3,628 ^a %	위약 N=3,447 ^a %
주사부위 통증 ^b		
모든 중증도 ^c	10.6	6.1
경증	9.5	5.4
중등도	1.1	0.7
중증	<0.1	0
발적 ^d		
모든 중증도 ^c	2.7	0.6

경증	1.6	0.4
중등도	1.0	0.2
중증	0.1	0
총합 ^d		
모든 중증도 ^c	2.5	0.4
경증	1.5	0.2
중등도	0.9	0.1
중증	0.1	<0.1
a. N = 백신 접종 후 특정 반응에 대해 전자일지 자료를 제공한 시험대상자 수 b. 경증: 활동을 방해하지 않음; 중등도: 일부 활동을 방해함; 중증: 일상적인 활동을 수행할 수 없음 c. '모든 중증도'에는 백신 접종 후 1일에서 7일 사이에 해당 반응을 경증, 중등도 또는 중증으로 보고한 모든 시험대상자가 포함된다. d. 경증: 2.5 cm - 5 cm; 중등도: >5 cm - 10 cm; 중증: >10 cm		

[표 5] 60세 이상 성인에서 백신 접종 후 7일 이내 보고된 예측된 전신 약물이상반응(시험 2)

전신 반응	이 백신 N=3,628 ^a %	위약 N=3,447 ^a %
발열 (≥38.0°C)		
≥38.0°C	1.4	1.5
≥38.0°C - 38.4°C	0.6	0.8
>38.4°C - 38.9°C	0.8	0.6
>38.9°C - 40.0°C	<0.1	<0.1
>40.0°C	0	<0.1
피로 ^b		
모든 중증도 ^c	15.7	14.8
경증	9.3	8.6
중등도	6.0	6.0
중증	0.3	0.1
두통 ^b		
모든 중증도 ^c	12.9	12.0
경증	9.0	8.6
중등도	3.8	3.2
중증	0.1	<0.1
근육통 ^b		
모든 중증도 ^c	10.2	8.5
경증	6.5	5.6
중등도	3.5	2.8
중증	0.2	<0.1

관절통 ^b		
모든 중증도 ^c	7.6	7.0
경증	4.5	3.9
중등도	3.0	3.0
중증	<0.1	<0.1
구역 ^b		
모든 중증도 ^c	3.5	3.8
경증	2.6	3.1
중등도	0.9	0.6
중증	0	<0.1
구토 ^d		
모든 중증도 ^c	0.9	0.9
경증	0.7	0.7
중등도	0.2	0.2
중증	0	<0.1
설사 ^e		
모든 중증도 ^c	6.0	5.3
경증	4.5	4.3
중등도	1.4	0.9
중증	0.1	0.1
a. N = 백신 접종 후 특정 반응에 대해 전자일지 자료를 제공한 시험대상자 수 b. 경증: 활동을 방해하지 않음; 중등도: 일부 활동을 방해함; 중증: 일상적인 활동을 수행할 수 없음 c. '모든 중증도'에는 백신 접종 후 1일에서 7일 사이에 해당 반응을 경증, 중등도 또는 중증으로 보고한 모든 시험대상자가 포함된다. d. 경증: 24시간 동안 1-2회; 중등도: 24시간 동안 2회 초과; 중증: 정맥 수액 투여가 필요함 e. 경증: 24시간 동안 물은 변 2-3회; 중등도: 24시간 동안 물은 변 4-5회; 중증: 24시간 동안 물은 변 6회 이상		

• 예측되지 않은 이상사례(시험 2)

백신 접종 후 1개월 이내에 보고된 예측되지 않은 이상사례의 발생률은 백신군과 위약군에서 각각 10.8% 및 10.5%로 두 군 간에 유사하였다.

백신 접종 후 30일 이내에 심방세동이 백신군 11명과 위약군 3명에서 보고되었으며, 이 중 백신군 5명, 위약군 2명은 중대한 이상사례였다. 증상 발현 시점은 백신 접종 후 8일에서 30일 사이였다. 현재 이용가능한 자료로는 심방세동 발생과 이 백신과의 인과관계를 평가하기에 충분하지 않다. 백신 접종 후 14일 이내에 림프절 병증이 백신군 6명(이 백신과 관련이 있는 것으로 간주됨)과 위약군 3명에서 보고되었다. 특정 범주의 예측되지 않은 이상사례에 대해 두 군 간에 주목할 만한 다른 패턴이나 수치적 불균형은 관찰되지 않았다.

• 중대한 이상사례(시험 2)

중대한 이상사례는 백신군에서 6.2% 및 위약군에서 6.1%로 보고되었다. 백신군 3명에서 접종백신과 관련 가능성이 있는 것으로 평가된 중대한 이상사례가 보고되었으며, 각각 접종 7일 후 보고된 길랭-바레 증후군(Guillain-Barré syndrome, 이후 만성 염증성 탈수초 다발신경병증으로 진단이 변경됨), 접종 8일 후 보고된 밀러 피셔 증후군(Miller Fisher syndrome), 접종 8시간 후 보고된 과민성(Hypersensitivity)이었다.

3) RSV로 인한 LRTD 위험이 높은 18세 이상 60세 미만 성인

이 백신의 안전성은 특정 만성 질환으로 인해 RSV로 인한 LRTD 위험이 높은 18세 이상 60세 미만 성인을 대상으로 이 백신의 면역원성 및 안전성을 평가하기 위한 제3상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상시험(시험 3)에서 평가되었다. 시험대상자 453명은 이 백신을, 225명은 위약을 1회 투여받았다.

• 예측된 국소 및 전신 약물이상반응(시험 3)

백신 접종 후 7일 이내에 보고된 예측된 국소 및 전신 반응은 표 6과 표 7에 제시되어 있다. 예측된 국소 및 전신 반응의 지속기간 중앙값은 1-2일이었다.

[표 6] RSV로 인한 LRTD 위험이 높은 18세 이상 60세 미만 성인에서 백신 접종 후 7일 이내 보고된 예측된 국소 약물이상반응(시험 3)

국소 반응	이 백신 N=451 ^a %	위약 N=225 ^a %
주사부위 통증 ^b		
모든 중증도 ^c	35.3	10.7
경증	29.7	10.2
중등도	5.5	0.4
중증	0	0
발적 ^d		
모든 중증도 ^c	6.0	0.4
경증	3.8	0
중등도	2.2	0.4
중증	0	0
종창 ^d		
모든 중증도 ^c	7.1	0.9
경증	4.0	0.4
중등도	2.9	0.4
중증	0.2	0
a. N = 백신 접종 후 특정 반응에 대해 전자일지 자료를 제공한 시험대상자 수 b. 경증: 활동을 방해하지 않음; 중등도: 일부 활동을 방해함; 중증: 일상적인 활동을 수행할 수 없음 c. '모든 중증도'에는 백신 접종 후 1일에서 7일 사이에 해당 반응을 경증, 중등도 또는 중증으로 보고한 모든 시험대상자가 포함된다. d. 경증: >2 cm- 5 cm; 중등도: >5 cm-10 cm; 중증: >10 cm		

[표 7] RSV로 인한 LRTD 위험이 높은 18세 이상 60세 미만 성인에서 백신 접종 후 7일 이내 보고된 예측된 전신 약물이상반응(시험 3)

전신 반응	이 백신 N=451 ^a %	위약 N=225 ^a %
발열 (≥38.0°C)		
≥38.0°C	1.6	1.3
≥38.0°C - 38.4°C	0.4	0.4

>38.4°C - 38.9°C	1.1	0.9
>38.9°C - 40.0°C	0	0
피로 ^b		
모든 중증도 ^c	37.3	38.2
경증	18.2	22.2
중등도	18.2	15.6
중증	0.9	0.4
두통 ^b		
모든 중증도 ^c	28.4	30.2
경증	20.8	18.7
중등도	7.3	11.6
중증	0.2	0
근육통 ^b		
모든 중증도 ^c	24.4	16.0
경증	15.7	9.8
중등도	8.6	6.2
중증	0	0
관절통 ^b		
모든 중증도 ^c	12.4	10.2
경증	7.1	4.0
중등도	5.1	6.2
중증	0.2	0
구역 ^b		
모든 중증도 ^c	11.8	10.2
경증	9.3	8.9
중등도	2.4	0.9
중증	0	0.4
구토 ^d		
모든 중증도 ^c	2.0	1.3
경증	1.6	0.4
중등도	0.4	0.9
중증	0	0
설사 ^e		
모든 중증도 ^c	14.9	16.9

경증	11.1	12.4
중등도	3.1	3.6
중증	0.7	0.9
a. N = 백신 접종 후 특정 반응에 대해 전자일지 자료를 제공한 시험대상자 수 b. 경증: 활동을 방해하지 않음; 중등도: 일부 활동을 방해함; 중증: 일상적인 활동을 수행할 수 없음 c. '모든 중증도'에는 백신 접종 후 1일에서 7일 사이에 해당 반응을 경증, 중등도 또는 중증으로 보고한 모든 시험대상자가 포함된다. d. 경증: 24시간 동안 1-2회; 중등도: 24시간 동안 2회 초과; 중증: 정맥 수액 투여가 필요함 e. 경증: 24시간 동안 묶은 번 2-3회; 중등도: 24시간 동안 묶은 번 4-5회; 중증: 24시간 동안 묶은 번 6회 이상		

• 예측되지 않은 이상사례(시험 3)

백신 접종 후 1개월 이내에 발생한 예측되지 않은 이상사례는 백신군과 위약군의 각각 7.1% 및 7.6%였다. 두드러기 1건이 백신 접종 당일에 발생하였으며, 이는 이 백신과 관련된 것으로 간주되었다.

• 중대한 이상사례(시험 3)

중대한 이상사례는 백신군 1.1% 및 위약군 3.1%에서 보고되었다. 시험 백신 접종과 관련된 것으로 평가된 중대한 이상사례는 보고되지 않았다.

4) 다른 시험에서 보고된 중대한 이상사례

미국에서 수행된 시험(C4841001)에 등록된 대상자 1명에서 아나필락시스가 보고되었으며, 증상은 이 백신 접종 10분 후 발현되었다. 해당 연구에는 18세에서 49세의 건강한 여성 450명이 등록되었다.

5) 백신의 약물상호작용 임상시험에서의 약물이상반응

(1) 표준용량의 면역증강 불활화 계절성 인플루엔자 백신

65세 이상 성인에서, 이 백신과 표준용량 면역증강 불활화 계절성 인플루엔자 백신을 동시투여한 군(동시투여군)과 표준용량 면역증강 불활화 계절성 인플루엔자 백신 접종으로부터 1개월 후 이 백신을 단독투여한 군(순차투여군)을 비교했을 때, 동시투여군에서 백신 접종 후 7일 내 보고된 피로(30.0%), 근육통(15.8%), 관절통(11.6%)은 순차투여군에서 이 백신을 단독투여 받은 후 보고된 비율(19.1%, 9.5%, 7.1%) 보다 증가했다. 이 외에 백신 접종 후 7일 내 보고된 국소 및 전신 반응은 동시투여군과 순차투여군에서 주목할만한 차이는 없었다. 백신 접종과 관련된 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았다.

(2) 사스코로나바이러스-2 mRNA 백신

65세 이상 성인에서, 백신 접종 후 7일 이내에 보고된 국소 및 전신 반응은 이 백신 단독투여군 보다 병용투여군에서 더 높게 나타났다. 이 백신 및 사스코로나바이러스-2 mRNA 백신을 병용투여한 군에서 보고된 비율은 이 백신을 단독투여했을 때와 비교하여 다음과 같은 비율로 보고되었다(각각 병용투여군 대 단독투여군): 예측된 국소 반응[주사부위 통증(56.7% 대 10.5%), 발적(12.7% 대 2.6%), 종창(12.7% 대 3.3%)], 예측된 전신 반응[피로(38.9% 대 24.3%) 및 두통(24.2% 대 19.1%), 근육통(14.0% 대 9.9%), 관절통(10.2% 대 5.9%), 오한(10.2% 대 3.9%), 열(1.9% 대 1.3%)]. 백신 접종과 관련된 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았다.

6) 시판 후 경험

이 백신의 시판 후 사용 중 자발적 보고에서 다음과 같은 이상사례가 확인되었다. 이러한 이상사례는 불특정 규모의 집단에서 자발적으로 보고된 것이므로, 그 발생 빈도를 신뢰성 있게 추정하거나 이 백신과의 인과관계를 확립하는 것이 항상 가능한 것은 아니다.

- 면역계 장애: 아나필락시스 및 기타 과민반응(발진 및 두드러기 포함)

- 신경계 장애: 길랭-바레 증후군(Guillain-Barré syndrome)

이 백신 접종 후 길랭-바레 증후군의 위험에 대한 시판 후 관찰 연구에서, 이 백신 접종 후 42일 동안 길랭-바레 증후군의 위험 증가가 관찰되었다(65세 이상에서 이 백신 투여량 1,000,000 dose 당 발생 건 수 약 9건 증가).

4. 일반적 주의

- 1) 다른 백신과 마찬가지로, 백신 접종 후 아나필락시스 반응이 발생할 경우를 대비하여 항상 적절한 의학적 치료와 감독이 준비되어 있어야 한다.
- 2) 미주신경 반응(실신), 과호흡 또는 스트레스 관련 반응을 포함한 불안 관련 반응이 백신 접종 관련 주사침 주사에 대한 심인성 반응으로 발생할 수 있다. 실신으로 인한 부상을 예방하기 위한 적절한 조치를 취하는 것이 중요하다.
- 3) 면역억제 요법을 받는 경우를 포함하여 면역저하자를 대상으로 백신의 유효성 및 안전성은 평가되지 않았다. 면역이 억제된 환자에서 이 백신의 면역반응이 감소할 수 있다.
- 4) 다른 백신과 마찬가지로, 백신 접종 후에 보호 면역반응이 유도되지 않을 수도 있다.
- 5) 이 백신이 운전이나 기계 사용에 미치는 영향에 대한 연구는 수행되지 않았다.

5. 상호작용

이 백신은 다음 백신과 병용투여될 수 있다:

- 계절성 인플루엔자 백신(표준용량의 면역증강제 함유 백신)
- 사스코로나바이러스-2 mRNA 백신

임신한 여성을 대상으로 한 병용투여 연구는 수행되지 않았다.

1) 65세 이상 성인

65세 이상 성인을 대상으로 2건의 병용투여 연구가 수행되었다.

이 백신과 면역증강제가 포함된 불활화 계절성 인플루엔자 백신(플루아드쿼드)의 병용투여 제3상 임상시험(C3671006)에서 RSV 항원 및 Flu 항원에 대하여 면역반응에 대한 간섭의 증거는 없었다.

이 백신과 사스코로나바이러스-2 mRNA백신[코미나티바이발런트주(토지나메란, 팜토지나메란)]의 병용투여 제1/2상 임상시험(C5481001)에서 RSV 항원 및 SARS-CoV-2 항원[초기주 및 오미크론 변이주(BA.4/BA.5)]에 대하여 면역반응에 대한 간섭의 증거는 없었다.

2) 비임신 여성 (18세 이상 49세 이하)

18세 이상 49세 이하의 비임신 여성을 대상으로 이 백신과 디프테리아, 파상풍, 정제 백일해 혼합백신[Tdap(부스트릭스)]의 병용투여를 평가한 제2상 임상시험(C3671004)이 수행되었다. RSV-A, RSV-B, 디프테리아, 파상풍에 대한 면역반응은 각 백신을 단독으로 투여했을 때와 비교하여 간섭의 증거는 없었다. 그러나 백일해 성분에 대한 면역반응은 Tdap 단독투여 보다 병용투여 시 더 낮게 나타났다. 이 결과의 임상적 관련성은 확립되지 않았다.

상기 병용 연구 이외에 이 백신과 다른 백신의 상호작용에 대한 자료는 없다.

다른 백신과 동시에 투여할 경우, 서로 다른 주사 부위에 투여해야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

2건의 임상에서 약 4,000명의 임부에게 이 백신이 노출되었으며, 위약 투여군과 비교 시 조산에 있어서 유의하지는 않지만 백신군에서 높게 보고되었다.

이 백신의 동물시험 결과, 생식독성과 관련된 직접 또는 간접적으로 유해한 영향은 보이지 않는다.

2) 수유부

이 백신이 사람 또는 동물의 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다.

3) 수태능

이 백신이 사람 수태능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 동물시험에서 암컷 생식 능력과 관련하여 직접 또는 간접적으로 유해한 영향은 나타나지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

소아에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으며 관련 자료가 없다. 임신한 청소년과 그 영아에 대한 자료는 제한적이다.

8. 과량 투여 시의 처치

과량 투여와 관련된 자료는 충분하지 않다.

이 백신 과량투여에 대한 특정 치료제는 없다. 과량 투여 시, 개개인에 대한 모니터링 및 적절한 대증치료가 이루어져야 한다.

9. 적용상의 주의

<이 백신 항원이 담긴 바이알 및 용제 프리필드시린지의 사용>

이 백신은 투여 전에 항원 바이알에 프리필드시린지의 용제 전체를 주입하여 재구성해야 한다.

이 백신은 함께 제공된 용제로만 재구성되어야 한다.

1) 투여 준비

(1) 전용 용제가 담긴 프리필드시린지에 멸균 주사침을 장착한다. 흰색 덩어리가 들어있는 바이알에 프리필드시린지 내용물 전체를 주입한다. 주사침과 빈 시린지는 제거하지 않는다.

(2) 플런저 로드를 누른 상태로 흰색 덩어리가 완전히 용해될 때까지 바이알을 원을 그리듯 부드럽게 돌린다. 흔들지 않는다.

(3) 바이알을 완전히 뒤집고, 시린지로 전체 내용물을 빼내어 이 백신 0.5mL가 되도록 한다.

2) 재구성된 백신은 무색 투명한 용액이다. 투여하기 전에 백신에 입자나 변색이 있는지 육안으로 검사한다. 입자나 변색이 발견되면 사용하지 않는다.

<이 백신 항원이 담긴 바이알 및 용제 바이알의 사용>

이 백신 항원이 담긴 바이알은 이 백신과 함께 제공되는 용제 바이알로만 재구성해야 한다.

1) 투여 준비

(1) 멸균 주사침과 멸균 주사기를 사용하여 용제가 담긴 바이알의 전체 내용물을 빼낸 후, 주사기의 전체 내용물을 흰색 덩어리가 담긴 바이알에 주입한다.

(2) 주사기가 꽂힌 상태로 흰색 덩어리가 완전히 용해될 때까지 원을 그리듯 바이알을 부드럽게 돌린다. 흔들지 않는다.

(3) 재구성된 백신이 담긴 바이알에서 0.5mL를 빼낸다.

2) 재구성된 백신은 무색 투명한 용액이다. 투여하기 전에 백신에 입자나 변색이 있는지 육안으로 검사한다. 입자나 변색이 발견되면 사용하지 않는다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 냉장보관($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$)한다. 얼리지 않는다. 상자가 냉동되었던 경우 폐기한다.
- 2) 미개봉 바이알은 $8^{\circ}\text{C} - 30^{\circ}\text{C}$ 사이의 온도에서 보관 시 5일 동안 안정하다. 이 기간까지 이 백신이 사용되지 않으면 폐기해야 한다.
- 3) 조제 후
이 백신은 조제 후 즉시 투여해야 하며, $15^{\circ}\text{C} - 30^{\circ}\text{C}$ 에 보관하는 경우 4시간 이내에 투여해야 한다. 얼리지 않는다.
- 4) 이 백신은 다른 약물과 혼합해서는 안 된다.
- 5) 사용하지 않은 의약품이나 폐기물은 국내 규정에 따라 폐기해야 한다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

<작용기전>

이 백신은 RSV-A 및 RSV-B 아형을 나타내는 두 가지 재조합 안정화 RSV 융합전 F 단백질을 함유한다. 융합전 F 단백질은 RSV 감염을 차단하는 중화항체의 주요 표적이다. 근육주사 후 융합전 F 단백질은 면역반응을 유도하여 RSV로 인한 하기도 질환(LRTD)을 예방한다.

이 백신을 접종받은 임부에서 출생한 영아의 경우, RSV 중화항체가 태반을 통해 전달됨에 따라 수동면역으로 보호된다.

18세 이상 성인은 능동면역을 통해 보호된다.

2) 임상시험 정보

(1) 임부 접종에 따른 생후 6개월까지의 영아

시험 1(C3671008)은 임신 24주에서 36주 사이에 백신 접종을 받은 49세 이하 임부로부터 출생한 영아의 RSV로 인한 하기도 질환 예방에 있어, 이 백신의 유효성 평가를 위한 제3상, 다기관, 무작위배정(1:1), 이중눈 가림, 위약대조, 단회투여, 임상시험이다. 후속 임신 시 백신 재접종의 필요성은 확립되지 않았다.

RSV로 인한 하기도 질환은 역전사 중합 효소 연쇄반응(RT-PCR)으로 확진되고, 다음의 호흡기 증상 중 하나 이상을 동반하여 의학적 진료를 받은 경우로 정의되었다: 빠른 호흡[호흡수 ≥ 60 회/분(생후 2개월 미만), ≥ 50 회/분(생후 2-12개월), 또는 ≥ 40 회/분(생후 12-24개월)], 낮은 산소포화도($\text{SpO}_2 < 95\%$), 흉벽 함몰.

RSV로 인한 중증 하기도 질환은 다음 중 하나 이상의 증상을 추가로 동반하는 RSV로 인한 하기도 질환으로 정의되었다: 매우 빠른 호흡[호흡수 ≥ 70 회/분(생후 2개월 미만), ≥ 60 회/분(생후 2-12개월), 또는 ≥ 50 회/분(생후 12-24개월)], 낮은 산소포화도($\text{SpO}_2 < 93\%$), 비강 캐놀라를 통한 고유량 산소 공급 혹은 기계환기(침습적 또는 비침습적), 4시간 초과 중환자실(ICU) 입원 및/또는 무반응/무의식.

고위험 임부는 시험에서 제외되었다(임신 전 체질량지수(BMI) $> 40\text{kg/m}^2$, 체외수정 임신, 자간전증, 자간증, 조절되지 않는 임신성 고혈압, 태반 이상, 양수과다증 또는 양수과소증, 유의한 출혈 또는 혈액응고장애, 치료되지 않은 포도당 불내성 또는 갑상선 장애를 포함한 불안정한 내분비 장애). 이전 임신에서의 임신 합병증(예: 임신 주수 34주 이하의 조산력, 이전의 사산, 신생아 사망, 유전적 이상 또는 중대한 선천적 기형이 있는 영아 출산 이력)이 있는 경우에는 시험자 판단에 따라 포함될 수 있었으나, 일반적으로 등록되지 않았다.

이 시험에서 합병증이 없는 단태 임신 임부 3,711명이 백신군에, 3,709명은 위약군에 무작위로 배정되었다.

백신 유효성(VE)은 이 백신을 접종한 임부로부터 출생한 영아에서 위약군 대비 평가변수의 상대적 위험감소로 정의되었다. 일차 유효성 평가변수는 출생 후 90일, 120일, 150일 및 180일 이내에 발생한 의학적 진료를 받은 RSV로 인한 중증 하기도 질환과 RSV로 인한 하기도 질환이었다.

이 백신을 투여받은 임부는 백인 65%, 흑인 또는 아프리카계 미국인 20%, 아시아인 13%, 히스패닉계/라틴계 29%이었다. 시험대상자의 연령 중앙값은 29세(범위 16-45세)였으며, 18세 미만 시험대상자는 0.2%, 20세 미만 시험대상자는 4.3%이었다. 백신 접종 시 임신 주수 중앙값은 31주 2일(범위 24주0일-36주4일)이었다. 출생 시 임신 주수 중앙값은 39주 1일(범위 27주3일-43주6일)이었다.

일차 분석(영아의 추적관찰 6개월 약 80% 완료) 기준, 백신 유효성은 RSV로 인한 중증 하기도 질환 감소의 경우, 출생 후 90일, 120일, 150일 및 180일 이내 영아에서 사전 정의된 성공 기준(신뢰구간 하한 >20%)을 만족하였다. RSV로 인한 하기도 질환 감소는 생후 90일 이내 영아에서 성공 기준을 만족하지 못하였으나 120일, 150일 및 180일 이내 시점의 영아에서는 성공 기준을 만족하였다.

본 임상시험은 일차 유효성 평가변수에 대해, 이 백신의 유효성을 입증하기 위한 사전에 정의된 성공 기준을 충족하였다.

[표 8] 접종한 임부로부터 출생한 생후 6개월까지의 영아에서 의학적 진료를 받은 RSV로 인한 중증 하기도 질환에 대한 이 백신의 유효성

시점	이 백신 N=3,495 ^a n	위약 N=3,480 ^a n	VE(%) (CI) ^b
90일	6	33	81.8(40.6, 96.3)
120일	12	46	73.9(45.6, 88.8)
150일	16	55	70.9(44.5, 85.9)
180일	19	62	69.4(44.3, 84.1)
CI = 신뢰 구간, N = 시험대상자 수, n = 증례 수, VE = 백신 유효성 a. 일차 유효성 분석군(유효성 평가 가능 집단) b. 90일 시점에는 99.5% CI, 이후 시점에는 97.58% CI, 사전에 정의된 백신 유효성 성공 기준은 CI 하한이 20%를 초과하는 경우이다.			

[표 9] 접종한 임부로부터 출생한 생후 6개월까지의 영아에서 의학적 진료를 받은 RSV로 인한 하기도 질환에 대한 이 백신의 유효성

시점	이 백신 N=3,495 ^a n	위약 N=3,480 ^a n	VE(%) (CI) ^b
90일	24	56	57.1(14.7, 79.8)
120일	35	81	56.8(31.2, 73.5)
150일	47	99	52.5(28.7, 68.9)
180일	57	117	51.3(29.4, 66.8)
CI = 신뢰 구간, N = 시험대상자 수, n = 증례 수, VE = 백신 유효성 a. 일차 유효성 분석군(유효성 평가 가능 집단) b. 90일 시점에는 99.5% CI, 이후 시점에는 97.58% CI, 사전에 정의된 백신 유효성 성공 기준은 CI 하한이 20%를 초과하는 경우이다.			

임신 주수에 따른 이 백신의 유효성 분석은 사후(post-hoc) 분석으로 수행되었고 시험 1에서 사전 설정된 평가 변수는 아니었다. 출생부터 생후 6개월까지의 영아에서 의학적 진료를 받은 RSV로 인한 하기도 질환 및 중증 하기도 질환 감소에 대한 백신 유효성 결과는, 백신 접종 시점의 임신 주수에 따른 하위군별로 표 10 및 표 11에 제시되어 있다.

[표 10] 접종 임부 주수에 따른 하위군별 접종한 임부로부터 출생한 생후 6개월까지의 영아에서 의학적 진료를 받은 RSV로 인한 중증 하기도 질환에 대한 이 백신의 유효성

시점	접종 임신 주수 ^a	이 백신 n	위약 n	VE(%) (95% CI)
90일	24주에서 28주 미만	4	11	64.6 (-19.4, 91.8)

	28주에서 32주 미만	1	11	90.6 (35.0, 99.8)
	32주에서 36주	1	11	91.1 (38.8, 99.8)
120일	24주에서 28주 미만	7	15	54.6 (-18.3, 84.3)
	28주에서 32주 미만	2	13	84.0 (29.4, 98.2)
	32주에서 36주	3	18	83.7 (44.1, 96.9)
150일	24주에서 28주 미만	10	17	42.8 (-32.4, 76.6)
	28주에서 32주 미만	2	16	87.0 (44.8, 98.6)
	32주에서 36주	4	22	82.2 (47.6, 95.5)
180일	24주에서 28주 미만	11	19	43.7 (-24.6, 75.8)
	28주에서 32주 미만	2	18	88.5 (51.8, 98.7)
	32주에서 36주	6	25	76.5 (41.3, 92.1)

n = 증례 수
a. 연구 시 예방접종 당시 임신 주수에 따른 각 하위군의 영아 대상자 수(백신군, 위약군)는 다음과 같다: 24주 이상 28주 미만: 890명, 866명/ 28주 이상 32주 미만: 1,030명, 1,070명/ 32주 이상 36주 이하: 1,572명, 1,539명/36주 초과: 3명, 5명이다. 36주 초과 하위군에서는 의학적 진료를 받은 RSV로 인한 중증 하기도 질환 발생 사례가 없었으므로, 백신 유효성(VE)은 산출되지 않았다.

[표 11] 접종 임부 주수에 따른 하위군별 접종한 임부로부터 출생한 생후 6개월까지의 영아에서 의학적 진료를 받은 RSV로 인한 하기도 질환에 대한 이 백신의 유효성

시점	접종 임신 주수 ^a	이 백신 n	위약 n	VE(%) (95% CI)
90일	24주에서 28주 미만	6	13	55.1 (-26.6, 86.0)
	28주에서 32주 미만	4	22	81.1 (44.4, 95.3)
	32주에서 36주	14	21	34.7 (-34.6, 69.3)
120일	24주에서 28주 미만	10	20	51.3 (-8.9, 79.7)
	28주에서 32주 미만	7	26	72.0 (33.8, 89.8)
	32주에서 36주	18	35	49.7 (8.7, 73.2)
150일	24주에서 28주 미만	17	23	28.1 (-40.7, 63.9)
	28주에서 32주 미만	10	31	66.5 (29.9, 85.3)
	32주에서 36주	20	45	56.5 (24.8, 75.7)
180일	24주에서 28주 미만	22	27	20.7 (-44.6, 57.0)
				67.4

	28주에서 32주 미만	11	35	(34.2, 85.0)
	32주에서 36주	24	55	57.3 (29.8, 74.7)

n = 증례 수
a. 연구 시 예방접종 당시 임신 주수에 따른 각 하위군의 영아 대상자 수(백신군, 위약군)는 다음과 같다:
24주 이상 28주 미만: 890명, 866명/ 28주 이상 32주 미만: 1,030명, 1,070명/ 32주 이상 36주 이하:
1,572명, 1,539명/ 36주 초과: 3명, 5명이다. 36주 초과 하위군에서는 의학적 진료를 받은 RSV로 인한
하기도 질환 발생 사례가 없었으므로, 백신 유효성(VE)은 산출되지 않았다.

(2) 60세 이상 성인

시험 2(C3671013)는 60세 이상에서 RSV로 인한 하기도 질환의 예방에 있어 이 백신의 유효성을 평가하기 위한 제3상, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상시험이다.

RSV로 인한 하기도 질환은 RT-PCR로 확진된 경우로서, 증상 발현 후 7일 이내에, 동일 질환 기간 동안 1일을 초과하여 지속되는, 2가지 이상 혹은 3가지 이상의 다음의 호흡기 증상이 동반된 경우로 정의한다: 새로 발생하거나 증가한 기침, 천명, 가래 생성, 호흡곤란(숨참), 또는 빠른 호흡(분당 호흡수 25회 이상 또는 안정 시 베이스라인 대비 15% 증가).

시험대상자는 무작위배정(1:1)으로 이 백신(n=18,487) 또는 위약(n=18,479)을 단회투여 받았다. 등록(유효성 평가 가능 집단 기준)된 시험대상자 수는 60세 이상-70세 미만(63%), 70세 이상-80세 미만(32%), 그리고 80세 이상(5%)으로 층화되었다. 안정적인 만성 기저질환이 있는 시험대상자는 이 시험에 참여 가능했으며, 시험대상자의 52%는 최소 1개 이상의 이전에 명시된 질환(현재 흡연, 당뇨병, 만성 폐쇄성 폐질환 및 기타 폐질환, 울혈성 심부전 및 기타 심장질환, 간 및 신장 질환)을 가지고 있었다. 등록 시 시험대상자의 16%는 천식(9%), 만성 폐쇄성 폐질환(6%), 또는 울혈성 심부전(2%)과 같은 안정적인 만성 심폐질환을 가지고 있었다.

이 백신을 투여받은 시험대상자는 남성 50%, 백인 80%, 흑인 또는 아프리카계 미국인 12%, 아시아인 8%, 히스패닉/라틴계 42%이었다. 시험대상자의 연령 중앙값은 67세(60세-95세)이었다.

일차 목적은 백신 유효성 평가였으며, 백신 유효성은 첫 RSV 시즌에 위약군 대비 백신군에서 RSV로 인한 하기도 질환 첫 발생의 상대적 위험 감소로 정의된다.

① 60세 이상 성인에서 RSV로 인한 하기도 질환에 대한 일차 유효성 분석

일차 유효성 분석은 첫 번째 RSV 시즌 동안 2가지 이상의 증상을 동반한 RSV-LRTD의 첫 번째 발생 증례가 44건에 도달하였을 때 수행되었다.

본 임상시험은 2가지 이상의 증상을 동반한 RSV-LRTD 예방 및 3가지 이상의 증상을 동반한 RSV-LRTD 예방이라는 일차 유효성 평가변수에 대해, 이 백신의 유효성을 입증하기 위한 사전에 정의된 성공 기준을 충족하였다(표 12).

[표 12] 60세 이상 성인에서 RSV로 인한 하기도 질환에 대한 이 백신의 유효성

유효성 평가변수 [추적관찰(중앙값) 7개월]	이 백신 N = 16,306 ^a n	위약 N = 16,308 ^a n	VE(%) ^b (96.66% CI)
2가지 이상의 증상을 동반한 RSV로 인한 하기도 질환의 첫 번째 발생 ^c	11	33	66.7 (28.8, 85.8)
3가지 이상의 증상을 동반한 RSV로 인한 하기도 질환의 첫 번째 발생 ^c	2	14	85.7 (32.0, 98.7)

CI = 신뢰 구간, N = 시험대상자 수, n = 증례 수, VE = 백신 유효성
a. 일차 유효성 분석군(유효성 평가 가능 집단)
b. 백신 유효성(VE)은 증례 수 비율(case count ratio)에 기반하여 계산한다. $1 - [P / (1 - P)]$. 여기서 P는 백신군의 증례 수를 이 백신군과 위약군의 총 증례 수(두군의 합계)로 나눈 값이다. 사전에 정의된 백신 유효성 성공 기준은 CI 하한이 20%를 초과하는 경우이다.
c. RSV로 인한 하기도 질환의 증상에는 다음이 포함된다: 새로 발생하거나 증가한 기침, 천명, 가래 생성, 호흡곤란(숨참), 또는 빠른 호흡(호흡수 ≥ 25 회/분 또는 안정 시 베이스라인 대비 15% 증가)

② 60세 이상 성인에서 첫 번째 RSV 시즌 동안 RSV로 인한 하기도 질환에 대한 유효성

첫 번째 RSV 시즌 종료 시점에서의 분석 결과, 이 백신은 RSV로 인한 LRTD(≥ 2 개 증상 및 ≥ 3 개 증상)의 감소에 통계적으로 유의한 유효성을 보였다.

첫 번째 RSV 시즌 종료 시점(추적관찰 기간 중앙값 7.4개월)의 백신 유효성 정보는 표 13에 제시되어 있다.

[표 13] 60세 이상 성인에서 RSV로 인한 하기도 질환에 대한 이 백신의 유효성 (첫 번째 RSV 시즌)

유효성 평가변수	하위군	이 백신		위약		VE(%) (95% CI)
		N	n	N	n	
2가지 이상의 증상을 동반한 RSV로 인한 하기도 질환의 첫 번째 발생 ^a	전체	18,050	15	18,074	43	65.1 (35.9, 82.0)
	60세 이상- 70세 미만	11,305	10	11,351	25	60.0 (13.8, 82.9)
	70세 이상- 80세 미만	5,750	4	5,742	12	66.7 (-10.0, 92.2)
	1개 이상 주요 동반질환	9,387	8	9,448	22	63.6 (15.2, 86.0)
3가지 이상의 증상을 동반한 RSV로 인한 하기도 질환의 첫 번째 발생 ^b	전체	18,050	2	18,074	18	88.9 (53.6, 98.7)
	60세 이상- 70세 미만	11,305	2	11,351	11	81.8 (16.7, 98.0)
	70세 이상- 80세 미만	5,750	0	5,742	4	100 (-51.5, 100.0)
	1개 이상 주요 동반질환	9,387	2	9,448	11	81.8 (16.7, 98.0)

CI = 신뢰 구간, N = 시험대상자 수, n = 증례 수, VE = 백신 유효성
a. RSV-A(이 백신 n=3, 위약 n=16)의 백신 유효성은 81.3%(CI 34.5, 96.5)였고, RSV-B(이 백신 n=12, 위약 n=26)의 백신 유효성은 53.8%(CI 5.2, 78.8)이었다.
b. RSV-A(이 백신 n=1, 위약 n=5)의 백신 유효성은 80.0%(CI -78.7, 99.6)였고, RSV-B(이 백신 n=1, 위약 n=12)의 백신 유효성은 91.7%(CI 43.7, 99.8)이었다.

80세 이상 시험대상자 하위군(백신군 995명, 위약군 981명)에서의 백신 유효성은 총 누적사례가 적어 결론을 내릴 수 없다(2개 이상 증상이 있는 RSV로 인한 LRTD 7건 및 3개 이상 증상이 있는 RSV로 인한 LRTD 3건).

③ 60세 이상 성인에서 2번의 RSV 시즌 동안 RSV로 인한 하기도 질환에 대한 유효성

추적기간의 중앙값이 16.9개월인 2번의 RSV 시즌에 걸쳐, 2개 이상의 증상이 있는 RSV로 인한 LRTD에 대한 백신 유효성은 58.8%(95% CI 43.0, 70.6; 백신군 54건 및 위약군 131건)이었고, 3개 이상의 증상이 있는 경우는 81.5%(95% CI 63.3, 91.6; 백신군 10건, 위약군 54건)이었다.

두번째 RSV 시즌 종료 시점에서의 분석 결과, 이 백신은 RSV로 인한 LRTD(≥ 2 개 증상 및 ≥ 3 개 증상)의 감소에 통계적으로 유의한 유효성을 보였다.

RSV-A 및 RSV-B로 인한 LRTD에 대한 백신 유효성은 2개 이상의 LRTD 증상이 있는 경우 각각 66.3%(95% CI 47.2, 79.0) 및 50.0%(95% CI 18.5, 70.0)이고, 3개 이상의 LRTD 증상이 있는 경우 각각 80.6%(95% CI 52.9, 93.4) 및 86.4%(95% CI 54.6, 97.4)이었다.

(3) RSV로 인한 LRTD 위험이 높은 18세 이상 60세 미만 성인

시험 3(C3671023 Substudy A)은 RSV로 인한 중증 하기도 질환 발생 위험이 높은 것으로 간주되는 18세 이상 60세 미만을 대상으로 이 백신의 안전성과 면역원성을 평가한 제3상, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 임상시험이다.

시험 3은 만성 폐질환(천식 포함), 심혈관장애(단독 고혈압 제외), 신장장애, 간장애, 신경학적 장애, 혈액장애, 또는 대사장애(당뇨병과 갑상선항진증, 갑상선저하증 포함)가 있는 성인이 등록되었다. 면역억제 또는 면역결핍 상태인 자는 이 시험에서 제외되었다. 시험대상자는 무작위로 배정(2:1)되어 이 백신(n=453) 또는 위약(n=225)을 단회투여 받았다.

시험 3에서 백신군과 위약군의 인구통계학적 특성은 연령, 인종 및 민족에서 전반적으로 유사했다. 53%가 18세 이상부터 50세 미만이었으며, 47%가 50세 이상 60세 미만이었다. 백신군과 위약군은 사전에 지정된 질환을 적어도 하나 이상 가지고 있다는 점에서 유사했는데, 만성 폐질환 1개 이상이 53%, 심혈관 질환 1개 이상이 8%, 당뇨병이 42%, 기타 질환(간, 신장, 신경, 혈액 또는 기타 대사질환)을 1개 이상 가진 경우가 31%이었다.

유효성이 입증된 60세 이상 외부 대조군(시험 2의 면역원성 하위집단)과 비교하여, 18세 이상 60세 미만의 RSV 고위험군은 RSV 중화항체 기하평균역가(GMT) 비율 및 RSV 중화항체 혈청반응을 차이에 대해 사전에 정의한 비열등성 기준을 모두 충족하였다(표 14 및 표 15).

[표 14] 60세 이상 성인(시험 2)과 비교하여 18세 이상 60세 미만 RSV 고위험군(시험 3)에서 이 백신 접종 후 1개월 시점의 RSV 중화항체 역가 GMTs 비교

	시험 3, 18세 이상 60세 미만 RSV 고위험군		시험 2, 60세 이상 성인		시험 3 대 시험 2
RSV 아형	n	보정 GMT ¹⁾ (95% CI)	n	보정 GMT ¹⁾ (95% CI)	보정 GMR ²⁾ (95% CI)
A	435	41,097 (37,986, 44,463)	408	26,225 (24,143, 28,486)	1.57 (1.40, 1.76)
B	437	37,416 (34,278, 40,842)	408	24,680 (22,504, 27,065)	1.52 (1.33, 1.73)

CI = 신뢰 구간, GMR = 기하평균 비율; GMT = 기하평균 역가
 1) 모델로 보정된 GMT는 베이스라인 로그변환 항체가 및 성별로 보정된 공분산 분석(ANCOVA)에 따름
 2) 비열등성 기준은 RSV-A 및 RSV-B 모두 보정된 GMR(시험 3/시험 2)의 양측 95% CI 하한 > 0.667 (1.5배 비열등 기준)로 사전에 정의되었으며, 기준을 충족하였음

[표 15] 60세 이상 성인(시험 2)과 비교하여 18세 이상 60세 미만 RSV 고위험군(시험 3)에서 이 백신 접종 후 1개월 시점의 RSV 중화항체 역가 혈청반응¹⁾을 비교

	시험 3, 18세 이상 60세 미만 RSV 고위험군		시험 2, 60세 이상 성인		시험 3 대 시험 2
RSV 아형	n/N (%)	95% CI	n/N (%)	95% CI	차이 ²⁾ (95% CI)
A	405/435 (93.1)	90.3, 95.3	359/408 (88.0)	84.4, 91.0	5.1 (1.2, 9.2)
B	408/437 (93.4)	90.6, 95.5	347/408 (85.0)	81.2, 88.4	8.3 (4.2, 12.6)

CI = 신뢰 구간, LLOQ = 최저정량한계, SRR = 혈청 반응률
 1) 혈청 반응(seroresponse)은 베이스라인 역가가 LLOQ 미만인 경우 백신 접종 후 항체 역가가 LLOQ의 ≥4배인 상태로 정의되고, 베이스라인 역가가 LLOQ 초과인 경우에 대해서는 백신 접종 후 베이스라인 대비 항체 역가 ≥4배 상승으로 정의되었음
 2) 비열등성 기준은 RSV-A 및 RSV-B 모두 SRR % 차이(시험 3 - 시험 2)의 양측 95% CI 하한 > -10% (10% 비열등 기준)로 사전에 정의되었으며, 기준을 충족하였음

3) 비임상 정보

반복투여독성 및 생식·발생독성 시험자료에서 사람에게 특별한 위험이 없는 것으로 나타났다.

