

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 급성감염이 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 (근육주사 시 출혈이나 멍이 생길 수 있으므로 주의하여 투여하여야 한다.)

3. 약물이상반응

이 백신의 안전성은 진행중인 3상 임상시험(COV3001)에서 평가되었다. 18세 이상 성인 총 21,895명이 이 백신을 투여 받았다. 연령 중앙값은 52.0세 (범위: 18-100세)였다. 안전성 분석은 백신 접종 후 중앙값 2개월의 추적기간 도달 시점에 수행되었으며, 2개월을 초과하여 추적 관찰된 참가자 11,948명이 포함되었다.

COV3001 임상시험에서 가장 흔하게 보고된($\geq 10\%$) 국소 이상반응은 주사 부위 통증(48.6%)이었고, 전신 이상반응은 두통(38.9%), 피로(38.2%), 근육통(33.2%), 오심(14.2%)이었으며 38°C 이상의 발열은 9%에서 발생했다. 대부분의 약물이상반응은 경증~중등증으로, 백신 투여 후 1-2일 이내 나타나 1~2일 정도 지속되었다.

반응원성 사례는 대체로 고령자(65세 이상)에서 더 경미하고 낮은 빈도로 보고되었다.

COV3001 임상시험 중에 관찰된 약물이상반응을 다음의 빈도로 표1.에 기술하였으며, 각 빈도 분류 내에서는 중증도가 높은 순서로 나열하였다.

- 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 $< 1/1,000$)
- 빈도 불명 (이용 가능한 자료로부터 평가할 수 없음)

표 1. 이 백신 투여 후 보고된 약물이상반응

기관계 분류	빈도	약물이상반응
각종 면역계 장애	드물게	과민성 ¹⁾ , 두드러기
	빈도 불명	아나필락시스
각종 신경계 장애	매우 흔하게	두통
	흔하지 않게	진전
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	흔하게	기침
	흔하지 않게	재채기, 구인두통증
위장관 장애	매우 흔하게	오심
피부 및 피하조직 장애	흔하지 않게	발진, 다한증
	매우 흔하게	근육통

근골격 및 결합 조직 장애	흔하게	관절통
	흔하지 않게	근육 쇠약, 사지통증, 등통증
전신 장애 및 투여 부위 병태	매우 흔하게	피로, 주사 부위 통증
	흔하게	발열, 주사 부위 홍반, 주사 부위 종창, 오한
	흔하지 않게	무력증, 권태

1) 과민성은 피부 및 피하조직에서 발생하는 알레르기 반응을 의미한다.

3상 임상시험(COV3001)에서 자료마감시점(2021.1.22.)기준으로 백신군에서 IV형 과민반응(1건), 안면마비(2건), 길랑-바레증후군(1건), 주사 부위 통증(1건), 심낭염(1건), 접종후 증후군(1건)의 중대한 약물이상반응(총 7건)이 보고되었다. 또한 기타 특별관심 이상사례 중 백신군과 위약군간 발생빈도에 차이가 나는 이상사례는 이명(백신군 6건, 대조군 0건), 심부 정맥 혈전증(백신군 6건, 대조군 2건), 폐 색전증(백신군 4건, 대조군 1건), 횡정맥굴혈전(백신군 1건, 대조군 0건), 경련(백신군 4건, 대조군 1건)이었다.

4. 일반적 주의

1) 과민증 및 아나필락시스

아나필락시스 사례가 보고되었다. 백신 투여 후 아나필락시스 반응이 나타나는 경우 적절한 의학적 치료 및 조치가 즉시 이루어질 수 있도록 준비해야 한다. 백신투여 후 최소 15분간 면밀히 관찰한다. 다른 아데노바이러스 기반 백신 접종 후 중증 알레르기 반응을 보인 사람은 이 약을 투여 하지 않아야 한다.

2) 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.

3) 면역기능이 저하된 사람

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

4) 예방지속기간

백신의 예방지속기간은 아직 알 수 없다. 진행중인 임상시험에서 평가중이다.

5) 백신 예방효과의 한계

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

6) 교차접종

이 백신과 다른 코로나19 백신의 교차사용가능성에 대해 확인된 자료는 없다.

7) 운전 및 기계사용 능력에 미치는 영향

이 약은 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

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

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에 대한 이 약의 사용 경험은 제한적이다. 동물시험에서 임신, 배태자 발달, 분만 또는 출생 후 발달과 관련하여 직접적 또는 간접적 유해 영향이 나타나지 않았다.

임신 중 이 약의 투여는 모체와 태아에 대한 잠재적 유익성이 잠재적 위험을 상회하는 경우에만 고려되어야 한다.

2) 수유부

이 약이 모유로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않다.

3) 수태능

동물 시험에서 생식독성과 관련된 직접적 또는 간접적 유해영향을 나타내지 않았다.

7. 소아 및 청소년에 대한 투여

18세 미만 소아 및 청소년에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았으며 관련 자료가 없다.

8. 고령자에 대한 투여

65세 이상의 고령자에서 용량조절은 필요하지 않다.

9. 과량투여

과량투여 사례는 보고된 바 없다. 1/2상 임상시험에서 신청 용량보다 더 많은 용량(최대 2배) 투여시 내약성은 양호하였으나 반응원성 증가가 보고되었다.

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

10. 적용상의 주의

이 백신은 무색에서 연한 노란색의 투명하거나 유백색의 현탁액이다. 투여 전 바이알을 육안으로 검사하여 백신에 미립자나 변색 또는 바이알 균열이나 손상 등의 이상 여부를 확인해야 한다. 이들 중 하나라도 확인되는 경우, 해당 백신을 투여해서는 안 된다.

백신을 투여하기 전에 다회용량 바이알을 똑바로 세운 상태로 10초 동안 부드럽게 회전시켜(swirling) 내용물을 조심스럽게 혼합한다. 흔들어 섞지 않는다. 멸균 주사바늘과 멸균주사기를 사용하여 다회 용량 바이알에서 1회 투여 용량인 0.5mL를 추출하여 근육 주사로만 투여한다. 0.5mL가 되지 않는 잔여분은 폐기한다.

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

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 사용 전 보관

이 백신은 $-25^{\circ}\text{C} \sim -15^{\circ}\text{C}$ 의 냉동조건에서 보관 및/ 또는 운송될 수 있다. $-25^{\circ}\text{C} \sim -15^{\circ}\text{C}$ 보관 조건에서 사용 기간은 바이알과 외부상자에 표기되어 있다.

$-25^{\circ}\text{C} \sim -15^{\circ}\text{C}$ 으로 냉동 보관된 경우, $2^{\circ}\text{C} \sim 8^{\circ}\text{C}$ 또는 실온(최대 25°C)에서 해동할 수 있다. $2^{\circ}\text{C} \sim 8^{\circ}\text{C}$ 에서 해동시 10개의 바이알이 든 상자는 약 12시간, 단일 바이알은 약 2시간 소요된다. 실온(최대 25°C)에서 해동시 10개의 바이알이 들어있는 상자는 약 2시간, 단일 바이알은 약 1시간이 소요된다. 바이알을 한번 해동한 후에는 다시 냉동해서는 안 된다.

이 백신은 해당 제품의 사용기간을 초과하지 않는 범위 내에서 2°C ~ 8°C 에서 최대 3개월 동안 보관할 수 있다. 2°C ~ 8°C 온도 조건으로 옮긴 후에는 새로 수정된 최신의 사용기간을 외부상자에 기록하고, 이 수정된 사용기간까지 사용하거나 폐기해야 한다. 기존에 기재되어 있던 사용기간은 읽을 수 없도록 조치해야 한다.

빛으로부터 보호하고 서로 다른 보관 조건에 따른 사용기간을 기록하기 위해 바이알은 반드시 본래의 상자에 보관해야 한다.

개봉하지 않은 바이알은 9°C ~ 25°C 에서 총 12시간 동안 안정하다. 이는 권장되는 보관 또는 운송 조건은 아니지만 일시적인 온도 변동 발생 시 사용가능 여부를 결정할 때 참고할 수 있다.

2) 개봉 후 보관

개봉한 바이알은 바이알을 처음 개봉한 이후 2°C ~ 8°C에서 최대 6시간까지, 실온(최대 25°C)에서 최대 3시간까지 보관할 수 있다. 이 시간 내 사용하지 않은 백신은 폐기한다. 첫 개봉 일자와 시간을 개별 바이알에 기록하여야 한다.

3) 폐기 : 사용되지 않은 의약품 또는 폐기물은 관련 규정에 따라 폐기하여야 한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이 백신은 안정화된 구조의 SARS-CoV-2 스파이크 (S) 단백질을 암호화한 재조합 복제불능 사람 아데노바이러스 26(Ad.26) 벡터로 구성된 단일가 백신이다. 백신 투여 후 SARS-CoV-2의 S-당단백질이 일시적으로 발현되면, 스파이크(S) 항원에 대한 중화항체 및 세포성 면역 반응을 유도하여 코로나 19에 대한 보호작용을 나타낸다.

2) 임상시험 정보

진행중인 COV3001 시험은 만 18세 이상 성인에서의 코로나19 예방을 위해 이 백신 1회 투여시 유효성, 안전성, 면역원성을 평가하기 위한 3상 임상시험으로 미국, 남아프리카, 브라질, 칠레, 아르헨티나, 콜롬비아, 페루, 및 멕시코에서 진행 중이다.

등록 전 6개월 이내 면역억제제를 투여받았거나, 면역기능 이상인 자는 시험에서 제외되었으며 안정적인 HIV 감염자와 백신 투여 전 3개월 동안 안정적인 기저질환자는 시험에 포함되었다.

총 44,325명이 1:1 비율로 무작위 배정되어 이 백신(5×10^{10} VP 용량, 21,895명) 또는 위약(21,888명)을 투여 받았다. 21,895명의 성인이 이 약을 투여 받았고, 21,888명은 위약을 투여 받았다. 2021년 1월 22일 자료마감일 기준으로 백신 투여 후 추적관찰기간 중앙값은 58일이며, 코로나 19에 대한 안전성 및 유효성을 평가하기 위해 최대 24개월간 추적 관찰할 예정이다.

일차 유효성 분석은 이전에 코로나19 감염 증거가 없으며, 중요한 계획서 위반이 없는 대상자 총 39,321명(백신군 19,630명, 대조군 19,691명)을 대상으로 수행되었다.

인구학적 특성 및 기저상태는 두 군에서 유사하였다. 이 백신을 투여받은 대상자의 연령 중앙값은 52세(범위 18~100세)로, 65세 이상 20.3%(3,984명)가 포함되었다.

코로나19 감염사례는 코로나19 증상이 발현되고, 중앙실험실의 중합효소 연쇄반응(PCR) 시험에서 SARS-CoV-2 바이러스 RNA가 양성을 나타낼 때로 정의하였다.

백신 투여 시점에 혈청음성이었던 시험대상자에서의 코로나19에 대한 백신의 유효성은 투여 14일 이후 66.9%였고 투여 28일 이후의 경우 66.1%였다(표 2).

표2. 혈청 음성이었던 성인에서의 중등도 ^b 에서 중증/치명적 ^c 코로나 19에 대한 백신의 유효성 분석 - 일차 유효성 분석군			
	이 백신군 N = 19,630	위약군 N = 19,691	
하위분석군			백신 유효성 %

	코로나19 발 생 수 (n)	Person-Years	코로나19 발 생 수 (n)	Person-Years	(95% CI)
백신투여 14일 후					
전체 시험 대상자 ^a	116	3116.57	348	3096.12	66.9 (59.03; 73.40)
18-64세	107	2530.27	297	2511.23	64.2 (55.26; 71.61)
65세 이상	9	586.31	51	584.89	82.4 (63.90; 92.38)
백신 투여 28일 후					
전체 시험 대상자 ^a	66	3102.00	193	3070.65	66.1 (55.01; 74.80) ^d
18-64세	60	2518.73	170	2490.11	65.1 (52.91; 74.45)
65세 이상	6	583.27	23	580.54	74.0 (34.40; 91.35)
<p>a 공동 일차 평가변수</p> <p>b 중증도의 코로나19의 증상은 다음과 같은 기준에 의해 정의되었다. 1) 다음 증상 중 새로 발생하거나 악화된 증상을 한 가지 경험한 경우: 호흡수 ≥ 20회/분, 실내 공기 수증기 압에서의 이상산소포화도(SpO₂, $>93\%$), 폐렴의 임상적 또는 방사선학적 근거, 심부정맥혈전증(DVT)의 방사선학적 근거, 짧아진 호흡 또는 호흡곤란. 또는, 2) 다음 증상 중 새로 발생하거나 악화된 증상을 두 가지 경험한 경우: 고열($\geq 38.0^{\circ}\text{C}$), 심박수 ≥ 90회/분, 몸이 떨리는 오한, 인후통, 기침, 권태, 두통, 근육통, 위장관계 증상, 후각 또는 미각의 변화나 장애, 빨갛거나 멍든 발 또는 발가락</p> <p>c 중증/심각 코로나19의 증상은 다음과 같은 기준에 의해 정의되었다. 관찰 기간 동안 다음 증상 중 한 가지를 경험한 적이 있는 경우: 휴식 상태에서 심각한 전신 질환을 나타내는 임상적 징후(호흡수 ≥ 30회/분, 심박수 ≥ 125회/분, 실내 공기 수증기압에서의 이상산소포화도(SpO₂, $\leq 93\%$), 또는 산소분압/흡입산소농도(PaO₂/FiO₂) < 300 mmHg), 호흡 부전(고속 산소, 비침습적 인공호흡, 기계적 인공호흡, 외피막 산호화[ECMO]의 필요로 정의), 쇼크 징후(수축기 혈압 < 90mmHg, 이완기 혈압 < 60mmHg, 또는 혈관수축제 요구), 유의미한 급성 신장, 간, 신경 기능의 장애, 중환자실 입원, 사망</p> <p>d 조정된 CI는 다중 시험에 대해 Type 1 오류를 통제하고, 사전에 정한 시험 조건을 충족시킬 경우 제시된다.</p>					

주요 이차평가변수인 모든 증상 및 중증 코로나19에 대한 백신 유효성은 표3에 제시되어 있다.

표3. 백신의 유효성 분석; 이차 평가변수 - 일차 유효성 분석군					
하위분석군	이 백신군 N = 19,630		위약군 N = 19,691		백신 유효성 % (95% CI)
	코로나19 발 생 수 (n)	Person-Years	코로나19 발 생 수 (n)	Person-Years	
백신 투여 14일 후					
모든 증상 ^a	117	3116.46	351	3095.92	68.1 (60.26; 74.32) ^b
중증/심각	14	3125.05	60	3122.03	76.7 (54.56; 89.09) ^b
백신 투여 28일 후					
					69 n

모든 증상 ^a	66	3102.00	195	3070.53	(56.68; 77.64) ^b
중증/심각	5	3106.15	34	3082.58	85.4 (54.15; 96.90) ^b

a 모든 증상은 경증, 중등증, 중증/심각 코로나19의 첫 번째 발생을 평가하였다.

경증의 코로나19의 증상은 다음과 같은 기준에 의해 정의되었다.

다음 증상 중 새로 발생하거나 악화된 증상을 한 가지 경험한 경우:

발열($\geq 38.0^{\circ}\text{C}$), 인후통, 권태(식욕감소, 불편감, 피로, 허약), 두통, 근육통(관절통), 위장관 증상, 기침, 흉부 울혈, 콧물, 천명, 피부 발진, 눈자극 또는 불편감, 오한, 후각/미각소실, 붉은 또는 멍든 발/발톱

b 조정된 CI는 다중 시험에 대해 Type 1 오류를 통제하고, 사전에 정한 시험 조건을 충족시킬 경우 제시된다.

3) 독성시험 정보

반복투여독성, 국소 내약성 및 생식발생독성 시험자료에서 사람에게 특이할 만한 유해성은 관찰되지 않았다.

(1) 유전독성/발암성

유전독성과 발암성시험은 수행되지 않았다. 이 약의 구성성분은 유전독성 또는 발암성이 없을 것으로 예상된다.

(2) 생식독성

암컷의 생식 독성 및 수태능은 토끼에서 수행된 배태자 및 출산 전/후 발생 독성 시험에서 평가되었다. 암컷 토끼에게 사람 용량의 2배에 해당하는 용량을 교배 7일 전과 임신 6일 및 20일째에 근육내 투여시 생식능력, 수태능, 난자 및 자궁검사 및 출산 검사에서 유해한 영향을 나타내지 않았다.

또한, 반복투여독성 시험에서 수컷의 수태능에 영향을 줄 수 있는 수컷 생식기관에 영향을 주지 않는 것으로 나타났다.