

사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분 및 구성성분에 과민증이 있는 자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 급성 중증 열성 질환이 있는 자(급성 중증열성질환 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(근육 주사 시 출혈이나 명이 생길 수 있으므로 주의하여 투여해야 한다)

3. 약물이상반응

1) 안전성 자료 요약

이 약의 안전성은 호주, 남아프리카 공화국, 영국, 미국 및 멕시코에서 진행중인 4편의 임상시험에서 수집된 데이터의 중간 분석을 통해 평가되었다. 18세 이상의 시험대상자 49,950명이 이 약(30,058명) 또는 위약(19,892명)을 1회 이상 투여받았다. 백신 투여 당시 연령 중앙값은 48세(18~95세 범위)였다.

추적 관찰 기간의 중앙값은 2차 투여 후 70일이었고, 시험대상자 32,993명(66%)이 2차 투여 후 2개월 이상의 추적 관찰을 완료하였다. 2편의 3상 임상시험에서 최소 1회 이상 이 백신(20,055명) 또는 위약(10,561명)을 투여받은 18세 이상 시험대상자의 반응원성을 통합 분석한 결과, 가장 빈번한 이상반응은 주사부위 압통(75%), 주사부위 통증(62%), 피로(53%), 근육통(51%), 두통(50%), 권태(41%), 관절통(24%), 오심 또는 구토(15%)이었다. 대부분의 이상반응은 경증 또는 중등증으로 국소 반응은 이 약 투여 후 2일(중앙값) 이내, 전신 반응은 1일(중앙값) 이내 소실되었다.

전반적으로 이상반응 발현빈도는 고령자(65세 이상)에 비해 젊은 성인(18~65세)에서 더 높았으며, 1회 투여 보다 2회 투여시 더 증가하였다.

2) 임상시험에서의 이상사례 요약표

임상시험 중 관찰된 이상반응은 다음의 빈도로 나타내었다:

매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100 \sim < 1/10$), 흔하지 않게($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$), 드물게($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$), 매우 드물게($< 1/10,000$), 빈도불명(이용 가능한 데이터로부터 추정할 수 없음)

표 1: 임상시험에서의 이상반응

기관계	매우 흔하게 ($\geq 1/10$)	흔하게 ($\geq 1/100 \sim < 1/10$)	흔하지 않게 ($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$)
혈액 및 림프계			림프절 비대
신경계	두통		
위장관계 질환	오심 또는 구토		
피부 및 피하조직			소양증
근골격 및 결합 조직 장애	근육통, 관절통		
	주사부위 압통.		오한, 통증.

전신 및 투여부위 병태	주사부위 통증, 피로, 권태	주사부위 발적(홍반 포 함), 주사부위 부종, 발열, 사지 통증	주사부위 소양증, 인플루엔자 유사 증상
--------------	--------------------	---	--------------------------

안전성 관련 추가정보

임상시험(4편)에서 수집된 안전성 자료의 통합분석결과, 이 약 투여시 일부 고령자에서 혈압상승이 보고되었다. 또한, 중대한 약물이상반응으로 대장염, 심근염, 혈관부종, 중추신경계 염증(비골신경마비, 말초신경병증 포함), 바제도병(갑상선기능항진증 포함), 혈소판감소증이 보고되었다(총 6명).

약 400명을 대상으로 이 약(또는 위약)과 불활화 계절 인플루엔자 백신을 병용 투여한 결과, 이 약 단독투여에 비해 국소 및 전신 이상반응의 발현빈도가 더 높았다.

4. 일반적 주의사항

1) 과민증 및 아나필락시스: 코로나19 백신에서 아나필락시스 사례가 보고되었다. 백신 투여 후 아나필락시스 반응이 나타나는 경우 언제나 적절한 의학적 치료와 조치가 즉시 이루어질 수 있도록 준비되어야 한다. 백신 투여 후 최소 15분간 면밀히 관찰한다. 이 약을 1회 투여한 후 아나필락시스를 경험한 사람에게 2회 투여를 해서는 안된다.

2) 불안관련 반응: 백신 투여 주사바늘에 대한 심인성 반응으로, 혈관 미주신경 반응(실신), 과호흡 또는 스트레스 관련 반응을 포함한 불안 관련 반응이 발생할 수 있다. 실신으로 인한 부상을 방지하기 위해 주의가 필요하다.

3) 면역기능이 저하된 사람: 제한된 수의 면역저하자를 대상으로 이 약의 유효성, 안전성 및 면역원성이 제한된 수의 면역저하자를 대상으로 평가되었다. 면역기능이 저하된 사람에서는 이 약의 유효성이 더 낮을 수 있다.

4) 예방지속기간: 백신의 예방지속기간은 아직 알 수 없다. 진행 중인 임상시험에서 평가 중이다.

5) 백신 예방효과의 한계: 다른 백신과 마찬가지로, 모든 백신 접종자에서 예방효과를 나타내는 것은 아니다. 백신 2차 투여 후 7일까지는 완전한 예방 효과가 나타나지 않을 수 있다.

6) 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

제한된 수의 시험대상자에서 이 약과 불활화 인플루엔자 백신의 병용투여에 대해 탐색적으로 평가되었다. 이 약과 불활화 인플루엔자 백신 병용투여시 SARS-CoV-2에 대한 결합 항체 반응이 더 낮았으며 이에 대한 임상적 유의성은 아직 알려지지 않았다. 그 외 다른 백신과의 병용투여는 연구된 바 없다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부: 임부에 대한 이 약의 사용 경험은 제한적이다. 동물 시험에서 임신, 배태자 발달, 분만 또는 출생 후 발달과 관련하여 직접적 또는 간접적인 유해 영향이 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 관련하여 직접적 또는 간접적으로 유해 영향이 나타나지 않았다.

7. 소아 및 청소년에 대한 투여

18세 미만의 소아 및 청소년에 대한 이 약의 안전성과 유효성이 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) 접종 전, 백신을 육안으로 확인하여 눈에 보이는 입자성 물질이나 변색이 있는지 검사하고, 변색 또는 입자성 물질이 확인되는 경우 해당 백신을 투여해서는 안된다.
- 2) 사용 전 부드럽게 회전시키고, 흔들지 않아야 한다.
- 3) 백신의 이력을 추적하기 위해서 투여되는 제품의 이름과 제조번호가 명확히 기록되어야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 이 약은 차광하여 냉장보관(2~8°C)하고, 얼리지 않는다.
- 2) 사용직전까지 보관조건에 따라 냉장보관한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

이 약은 정제된 전장(full-length) SARS-CoV-2 재조합 스파이크(S) 단백질 나노입자로 구성되어 있으며, 이는 융합 전 형태(prefusion conformation)로 안정화되어 있다. 면역증강제인 사포닌 기반 Matrix-M1 침가로 선전성 면역계의 세포 활성화를 촉진하여 스파이크(S) 단백질 특이적 면역반응을 향상시킨다. 이 두 가지 성분은 중화항체를 포함하여 S 단백질에 대한 체액성 및 세포성 면역 반응을 유도하여 코로나19로부터 보호작용을 나타낸다.

2) 임상시험 정보

이 약의 임상적 유효성, 안전성 및 면역원성은 2편의 핵심 위약 대조 제 3상 임상시험에서 평가중이다. 임상시험 2019nCoV-301은 북미에서, 2019nCoV-302는 영국에서 수행되었다.

(1) 임상시험 1(2019nCoV-301)

2019nCoV-301은 미국과 멕시코에서 18세 이상 시험대상자를 대상으로 진행 중인 제 3상 다기관, 무작위, 관찰자 눈가림, 위약 대조 임상시험이다. 등록시 시험대상자를 연령(18 ~ 64세 및 65세 이상)에 따라 층화하고 백신군과 위약군을 2:1 비율로 무작위 배정하였다. 또한, 면역결핍 등 현저한 면역저하자, 항암치료중인 암 환자, 90일 이내 만성적으로 면역억제를 투여받은 자, 임산부 또는 수유부, 코로나19 감염 확진 이력이 있는 시험대상자는 제외되었고 안정된 상태의 HIV 감염자 등 임상적으로 안정적인 기저 동반질환이 있는 시험대상자는 포함되었다. 코로나19에 대한 안전성 및 유효성 평가를 위해 2차 투여 후 최대 24개월 동안 추적 관찰할 예정이다.

1차 유효성 평가 분석군에는 2차 투여 후 6일까지 SARS-CoV-2 감염의 증거가 없는 18세 이상 25,452명이 포함되었다(백신군 17,312명, 위약군 8,140명).

인구통계학적 특성과 베이스라인 특성은 백신군과 위약군에서 유의한 차이가 없었다. 백신군의 연령 중앙값은 47.0세(범위: 18 ~ 95세)로 18 ~ 64세 88%(15,264명), 65세 이상 12%(2,048명)이었다. 시험대상자 중 95%(총 16,493명)가 중증 코로나19 위험을 증가시키는 동반질환이 있거나 생활·작업환경에 노출되어 있었다.

동반질환으로 체질량 지수(BMI) $\geq 30\text{kg}/\text{m}^2$ 로 정의되는 비만, 만성 폐 질환, 제2형 당뇨병, 심혈관 질환, 만성 신장 질환, HIV 감염 등이 포함되었고, 다른 고위험 특성으로 동반질환이 있거나 없는 65세 이상 또는 동반질환이 있는 65세 미만 및/또는 SARS-CoV-2 또는 인구 밀도가 높은 생활·작업환경 노출이 포함되었다.

2차 투여 후 7일 이후(7일째 포함) 발생한 코로나19에 대한 이 백신의 유효성은 90.40%였다(표2).

표 2: 2차 투여 후 7일 이후(7일째 포함)에 발생한 코로나19의 백신 유효성 분석(1차 유효성 평가 분석군¹, 임상시험 2019nCoV-301)

	백신군			위약군			% 백신 유효성 (95% CI)
	시험대상 자 수	코로나19 증례 수 (%)	1,000 인년 당 발병률 ²	시험대상 자 수	코로나19 증례 수 (%)	1,000 인년 당 발병률 ²	
일차 유효성 평가							
모든 시험 대상자	17,312	14 (0.1)	3.26	8140	63 (0.8)	34.01	90.40 (82.8, 94.6) ^{3,4}

¹ 주요 계획서 위반이 없는 시험대상자 중 베이스라인에서 SARS-CoV-2 혈청음성이고 2차 투여를 받은 이후 6일까지 증상성 코로나19 감염 확진이 없었던 시험대상자에서 평가됨

² 1,000 인년당 평균 발병률

³ Poisson 회귀분석을 이용하여 산출한 PCR로 확인된 코로나19 감염 발생률에 대해 로그 선형 모델을 기반으로 계산함. 예방효과(VE) = $100 \times (1 - 상대 위험(relative risk))$

⁴ 신뢰구간 하한 > 30%로 일차 유효성 평가 기준을 충족

1차 유효성 평가변수의 하위군 분석결과, 성별, 인종, 중증 코로나19 고위험 관련 동반질환 유무에 따른 예방효과는 유사하였다.

(2) 임상시험 2019nCoV-302

2019nCoV-302는 영국에서 18 ~ 84세 시험대상자를 대상으로 진행 중인 제 3상 다기관, 무작위, 관찰자 눈 가림, 위약 대조 임상시험이다. 등록시 시험대상자를 연령(18 ~ 64세 및 65세 이상)에 따라 층화하고 백신군과 위약군을 1:1 비율로 무작위 배정하였다. 또한, 면역결핍 등 현저한 면역저하자, 최근 암 진단을 받았거나 치료를 받고 있는 암 환자, 90일 이내 만성적으로 면역억제제를 투여받은 자, 자가면역 질환자, 임산부 또는 수유부, 코로나19 감염 확진 이력이 있는 시험대상자는 제외되었고, 안정된 상태의 HIV, C형 간염 바이러스(HCV) 또는 B형 간염 바이러스(HBV) 감염자 등 임상시험 등록 전 4주 이내 질병 악화로 인해 치료 또는 입원에 유의한 변화가 요구되지 않았으며, 임상적으로 안정적인 질병을 가진 시험대상자는 포함되었다.

코로나19에 대한 안전성 및 유효성 평가를 위해 마지막 접종 후 최대 12개월 동안 추적 관찰할 예정이다.

1차 유효성 평가 분석군에는 2차 투여 후 6일까지 SARS-CoV-2 감염의 증거가 없는 18~84세의 14,039명이 포함되었다(백신군 7,020명, 위약군 7,019명). 인구통계학적 특성과 베이스라인 특성은 백신군과 위약군에서 유의한 차이가 없었다. 백신군의 연령 중앙값은 56.0세(범위: 18 ~ 84세)로, 18 ~ 64세 72%(5,067명), 65세 이상 28%(1,953명)이었다.

2차 투여 후 7일 이후(7일째 포함) 발생한 코로나19에 대한 이 백신의 유효성은 89.7% 였다(표 3).

표 3: 2차 투여 후 7일 이후(7일째 포함) 발생한 코로나19에 대한 백신 유효성 분석 (1차 유효성 평가 분석군, 임상시험 2019nCoV-302)

	백신군			위약군			% 백신 유효성 (95% CI)
	시험대상 자 수	코로나19 증례 수 (%)	1,000 인 년당 발병 률 ¹	시험대상 자 수	코로나19 증례 수 (%)	1,000 인 년당 발병 률 ¹	
일차 유효성 평가							
모든 시험대 상자	7,020	10 (0.1)	6.53	7019	96 (1.4)	63.43	89.70 (80.2, 94.6) ^{2,3}
연령에 따른 하위군 분석							
18 ~ 64세	5,067	9 (0.2)	12.30	5,062	87 (1.7)	120.22	89.82 (79.7, 94.9)
65 ~ 84세	1,953	1 (0.10) ²	---	1,957	9 (0.9) ²	---	88.9 ⁴ (20.2, 99.7)

¹ 1,000 인년당 평균 발병률

² 로그 연결 함수와 함께 수정된 Poisson 회귀분석을 이용하여 산출한 발생률에 대해 로그 선형 모델을 기반으로 계산함

³ 신뢰구간 하한 > 30%로 1차 유효성 평가 기준을 총족

⁴ (적은 발생 건수로 인해) Clopper-Pearson model을 기반으로 계산. 95% CI는 전체 조사기간 (surveillance time)을 보정한 Clopper-Pearson exact binomial 방법을 이용하여 계산

3) 비임상 정보

반복투여독성, 유전독성 및 생식발생독성 시험자료에서 특이할 만한 유해성은 관찰되지 않았다.

(1) 유전독성 및 발암성

면역증강제인 Matrix-M1에 대한 시험관 내 유전독성시험 결과, 유전독성은 관찰되지 않았다. 발암성 연구는 수행되지 않았다.

(2) 생식발생독성

생식발생독성시험에서 암컷 랭드에게 SARS-CoV-2 rS 단백질 5ug(사람 투여량의 약 200배)과 Matrix-M1 10ug(사람 투여량의 약 40배)를 근육 내 4회(교배 전 2회, 임신 중 2회) 투여하였다. 출산 후 21일 차까지 수태능, 임신/수유, 배·태자 및 출생자 발달에 대한 백신 관련 영향은 관찰되지 않았다.