사용상의주의사항

1. 다음의 경우에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 구성성분에 과민증이 있는 자

2) 이 백신을 포함하여 코로나19 백신 투여 후 혈소판감소증을 동반한 주요 정맥 및/또는 동맥 혈전증을 경험한 자

3) 모세혈관 누출 증후군의 병력이 있는 자 (‘4. 일반적 주의, 4) 모세혈관 누출 증후군’ 참조)

2. 다음의 경우에는 신중히 투여할 것

1) 급성 중증 열성 질환이 있는 자 (급성 중증 열성질환 또는 급성감염이 있는 경우, 백신접종을 연기해야 한다.)

2) 뇌정맥동혈전증, 내장정맥혈전증 등 흔히 나타나지 않는 부위의 혈전증과 헤파린 유발 혈소판감소증 또는 항인지질 증후군의 병력이 있는 환자에게 이 백신의 투여는 잠재적 이익이 잠재적 위험을 능가할 때만 고려되어야 한다 (‘4. 일반적 주의, 3) 혈전색전증과 혈소판감소증’ 참조).

3) 다른 근육 주사와 마찬가지로, 혈소판감소증이나 기타 혈액응고장애(예, 혈우병)가 있는 환자는 근육주사시 출혈이 있을 수 있으므로 주의하여 투여하여야 한다.

3. 약물이상반응

1) 안전성 자료 요약

이 백신의 전반적인 안전성은 영국, 브라질, 남아프리카공화국에서 수행된 임상 연구 4건의 통합 자료의 분석을 근거로 한다. 분석 시점 기준(자료마감일 2020.12.7.), 18세 이상의 임상시험 참여자 24,244명이 이 백신군 또는 대조군에 무작위 배정되었다. 이들 중 12,282명이 이 백신을 1회 이상 접종받았고, 추적기간 중앙값이 4.5개월이었다.

임상시험 참여자의 인구학적 특징은 이 백신군과 대조군 간에 대체로 유사하였다. 전반적으로, 이 백신군의 89.8%가 18~64세, 10.2%가 65세 이상이었다. 투여 받은 참여자의 대다수(75.5%)가 백인, 9.8%가 흑인, 3.7%가 아시아인이었고, 여성이 55.8%, 남성이 44.2%였다.

가장 흔하게 보고된 이상사례는 주사 부위 압통 (>60%); 주사 부위 통증, 두통, 피로 (이상 >50%); 근육통, 병감(권태) (이상 >40%); 발열 (열감 포함), 오한 (이상 >30%); 관절통, 오심 (이상 >20%)이었다. 이상사례의 대부분은 중증도가 경도~중등도였고 대체로 투여 후 수일 내에 해소되었다.

1차 투여 대비 2차 투여 시 이상사례가 더 경미하고 낮은 빈도로 보고되었다.

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

투여 후 이상사례가 있는 경우 증상 완화를 위해 진통제 및/또는 해열제 (예. 아세트아미노펜 함유 제제)를 투여할 수 있다.

2) 임상시험에서의 이상사례 요약표

약물이상반응을 MedDRA의 기관계 분류에 따라 나열하였다. 각 기관계 분류에서, 약물이상반응은 빈도가 높은 순으로 표기되었다. 각 빈도 군에서, 대표용어(preferred term)를 빈도가 높은 순 및 중증도가 높은 순으로 나열하였다. 각 약물이상반응의 해당 빈도 분류는 다음과 같이 정의된다: 매우 흔하게 (≥1/10); 흔하게 (≥1/100 이고 <1/10); 흔하지 않게 (≥1/1,000 이고 <1/100); 드물게 (≥1/10,000 이고 <1/1,000); 매우 드물게 (<1/10,000); 빈도 불명, 즉 이용 가능한 자료로부터 추정될 수 없음.

표 1 약물이상반응[a]

MedDRA 기관계 분류	빈도	이상사례
혈액 및 림프계 장애	흔하지 않게	림프절 병증[d]
대사 및 영양 장애	흔하지 않게	식욕 감소
각종 신경계 장애	매우 흔하게	두통
	흔하지 않게	어지러움[d] 졸림[d]
각종 위장관 장애	매우 흔하게	오심
	흔하게	구토 설사[d]
	흔하지 않게	복통[d]
피부 및 피하 조직 장애	흔하지 않게	다한증[d] 소양증[d] 발진[d] 두드러기[d]
근골격 및 결합 조직 장애	매우 흔하게	근육통 관절통
	흔하게	사지 통증[d]
전신 장애 및 투여 부위 병태	매우 흔하게	주사 부위 압통 주사 부위 통증 주사 부위 온감 주사 부위 소양증 주사 부위 멍[b] 피로 병감 (권태) 열감[c](발열) 오한
	흔하게	주사 부위 종창 주사 부위 홍반 열[c](발열) 인플루엔자 유사 질병[d]

[a] 약물이상반응의 빈도는 최소 1회 투여받은 임상시험 참여자를 포함한 안전성 분석 집단으로부터 보고된 것이다.

[b] 주사 부위 멍상에는 주사 부위 혈종 (흔하지 않게)이 포함된다.

[c] 열감 (feverishness)은 주관적으로 본인이 열이 있다고 느끼는 경우, 열 (fever)은 객관적으로 38°C 이상을 나타낸 경우이다.

[d] 예측되지 않은 (unsolicited) 이상사례

3) 시판 후 안전성 자료

임상시험 중에는 관찰되지 않았으나 시판 후에서 전 세계로부터 자발적으로 보고된 이 백신 관련 이상사례는 다음과 같다.

각종 면역계 장애: 아나필락시스 반응

피부 및 피하 조직 장애: 혈관부종

각종 혈관 장애: 혈소판감소증을 동반한 혈전증의 심각한 사례가 매우 드물게 보고되었다(혈소판 감소 증후군 동반 혈전증, Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome (TTS); 1/100,000 미만).('4. 일반적 주의, 3) 혈전색전증과 혈소판감소증' 참조)

각종 혈관 장애: 모세혈관 누출 증후군 (빈도 불명)

혈액 및 림프계 장애: 혈소판 감소증 (매우 드물게)

4. 일반적 주의

1) 아나필락시스 등 과민성

아나필락시스 등 과민반응과 혈관부종 사례가 보고되었다.

백신투여 후 아나필락시스 반응이 나타나는 경우에 적절한 의학적 치료 및 조치가 즉시 이루어질 수 있도록 준비되어야 한다. 백신접종 후 최소 15분간 면밀히 관찰한다. 이 약의 1회 투여 후 중증 과민반응을 경험한 사람에게 2회 투여를 해서는 안 된다.

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) 혈전 색전증과 혈소판 감소증

시판 후에서 이 백신 투여 후 혈소판 감소증을 동반한 혈전증 (혈소판 감소 증후군 동반 혈전증)의 심각한 사례가 매우 드물게 관찰되었으며 일부 출혈이 동반된 경우도 있었다. 뇌정맥동 혈전증, 내장 정맥 혈전증 등 흔히 나타나지 않는 부위를 포함한 정맥 혈전증 및 동맥 혈전증이 혈소판 감소증과 함께 나타난 사례들이 있었다. 이 중 다수가 투여 후 21일 이내 발생했으며 일부 사례에서는 결과가 치명적이었다.

혈전 색전증 및/또는 혈소판 감소증의 알려진 혹은 알려지지 않은 위험인자가 있는 사람, 혈전증의 이전 병력이 있었던 환자 및 면역 혈소판 감소증을 비롯한 자가면역질환이 있는 환자들에게 매우 드문 사례로 발생했다. 이 환자군에서는 이 백신의 투여에 따른 유익성과 잠재적 위해성을 고려하여야 한다.

혈전색전증, 혈소판감소증 및 응고 병증의 징후와 증상에 주의해야 한다. 백신을 투여받은 사람은 투여 후 중증이거나 지속되는 두통, 시야 흐림, 혼돈, 발작, 숨참, 흉통, 다리 종창, 다리 통증, 지속되는 복통, 주사부위 이외의 피부 멍 및/또는 점상 출혈 등의 증상이 나타나면 즉시 진료를 받아야 한다.

이 백신 투여 후 21일 이내에 혈소판 감소증이 진단된 경우 적극적으로 혈전증의 징후를 조사하여야 한다. 마찬가지로 이 백신 투여 후 21일 이내에 혈전증을 나타낸 경우 혈소판 감소증이 있는지 평가하여야 한다.

적용 가능한 지침에 대해 의학적 상담이 필요하며 가능한 한 혈액학적 및 응고 관련 전문가의 진단과 조치를 받을 수 있도록 해야한다.

4) 모세혈관 누출 증후군

이 백신 투여 후 처음 수일 내에 매우 드문 사례로 모세혈관 누출 증후군이 보고되었다.

일부 보고된 사례의 경우, 모세혈관 누출 증후군의 병력을 가지고 있었다. 일부 사례의 결과는 치명적이었다. 모세혈관 누출 증후군은 주로 팔과 다리의 부종, 저혈압, 혈액 농축, 저알부민 혈증의 급성 에피소드를 특징으로 발생한다. 이 백신 투여 후 모세혈관 누출 증후군의 급성 에피소드가 나타나면 즉각적으로 인지하고 치료를 받아야 한다. 이전에 모세혈관 누출 증후군에 대한 병력이 있는 사람은 이 백신을 투여받아서는 안 된다.

5) 신경학적 이상사례

이 백신 투여 후 탈수초 장애의 사례가 매우 드물게 보고된 바 있다. 인과관계는 확립되지 않았다.

이 백신 투여 후 길랑-바레 증후군의 사례가 매우 드물게 보고된 바 있다. 의료전문가들은 다른 원인을 배제하고 정확한 진단을 내려서 적절한 지원 관리와 치료를 시작할 수 있도록 길랑-바레 증후군의 징후와 증상에 주의해야 한다.

다른 백신들과 마찬가지로 이 백신의 투여에 따른 유익성과 잠재적 위해성이 고려되어야 한다.

6) 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.

7) 예방지속기간

백신의 예방지속기간은 아직 알 수 없다. 진행 중인 임상시험에서 평가 중이다.

8) 백신 예방효과의 한계

다른 백신과 마찬가지로, 이 백신을 투여받은 모든 피접종자가 예방효과를 나타내는 것은 아니다.

이 백신의 예방효과는 1차 투여후 약 3주후 나타난다. 2차 투여 후 15일까지 완전한 예방효과가 없을 수도 있다.

9) 교차 투여

이 백신과 다른 코로나-19 백신의 교차 접종을 뒷받침할 안전성, 면역원성 또는 유효성 자료가 없다.

10) 운전 및 기계 사용 능력에 미치는 영향

이 백신은 운전 및 기계사용 능력에 거의 영향을 미치지 않는다. 그러나, '3. 약물이상반응'항에 기재된 일부 효과에 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, 수유부, 가임여성에 대한 사용

1) 임부

임부 또는 이 백신 투여 후 임신한 경우에 대한 이 백신 접종 관련 자료가 제한적이며 이 백신과 관련된 위해성을 파악하기에 충분하지 않다.

동물에서의 생식 독성 연구가 완료되지 않았다.

예방적 조치로, 이 백신을 임신 기간 중 투여하는 것은 권장되지 않는다. 다만, 임신 중 이 약의 투여는 모체 및 태아에 대한 잠재적 유익성이 잠재적 위험을 상회하는 경우에만 고려되어야 한다.

2) 수유부

수유 중인 여성에 대한 이 백신 접종 관련 자료는 없거나 제한적이며 모유를 받은 영아에 대한 위해 가능성을 배제할 수 없다.

이 약이 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다.

3) 수태 능력

이 백신이 수태능에 미치는 영향이 확인되지 않았다. 관련 자료가 없다.

7. 소아 및 청소년에 대한 투여

만 18세 미만의 소아 및 청소년에 대한 이 백신의 안전성과 유효성이 확립되지 않았으며 관련 자료가 없다.

8. 고령자에 대한 투여

65세 이상의 고령자에 대한 임상시험 자료는 제한적이다. 65세 이상에서 백신의 투여 여부는 효과에 대한 자료가 충분하지 않으므로, 신중하게 결정해야 한다.

9. 과량투여시의 처치

과량투여의 경험이 제한적이다.

이 백신의 과량투여에 대한 특별한 치료법이 없다. 과량투여가 발생한 경우, 개별적으로 모니터링하며 증상에 따라 적절히 치료해야 한다.

10. 적용상의 주의

1) 이 백신은 무색 내지 엷은 갈색의, 투명하거나 약간 불투명한 용액이다. 투여 전에 이물질이나 변색이 보이는지 육안으로 검사하여야 한다. 용액이 변색되었거나 입자가 육안으로 관찰되면 그 바이알은 폐기한다.

2) 1회 투여량 0.5mL를 주사기에 취하여 근육 내 주사한다. 개인별로 별도의 멸균 주사침을 사용한다.

3) 바이알에는 표시된 투여횟수분 이상이 들어있다. 마지막 접종량을 취한 후에도 바이알에 약간의 액체가 남아있는 것이 정상이다. 최소 용량 주사기 및/또는 주사침을 사용하는 경우 추가 투여량으로 충분한 잔여분이 바이알에 남아있을 수 있다.

1회당 0.5mL을 완전히 취하도록 주의를 기울여야 한다. 0.5mL이 되지 않는 잔여분은 폐기해야 한다. 여러 바이알로부터 잔여분을 모아서 사용하면 안된다.

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

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 냉장 보관 (2~8℃)하고 얼리거나 흔들지 않는다. 차광을 위해 바이알을 지함 안에 두고 보관한다.

2) 이 백신은 보존제를 함유하지 않는다. 처음 바이알을 개봉한 후에는 실온 (30℃ 이하)에서 최대 6시간 내에 사용이 완료되어야 한다. 이 시간이 지난 후에는 백신을 폐기해야 하며, 다시 냉장보관 하지 않는다.

3) 이 백신은 유전학적으로 조작된 생물체 (GMO)를 함유하고 있으므로, 사용되지 않고 버려지는 잔여물은 관련 규정에 맞게 폐기되어야 한다. 유출된 액체가 있으면 적절한 항바이러스성 소독제로 소독하여야 한다. 바이알 안에 남은 잔여물도 폐기한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리학적 작용

이 백신은 SARS-CoV-2.의 스파이크(S)-당단백질을 암호화한 단일 재조합 복제불능 침팬지 아데노바이러스 (ChAdOx1) 벡터로 구성된 단일가 백신이다. 접종 후, SARS-CoV-2의 S-당단백질이 국소적으로 발현되어 중화항체 및 세포 면역 반응을 촉진한다.

2) 임상시험 요약

이 백신에 대한 안전성, 유효성 및 면역원성은 4편의 임상시험(COV001, COV002, COV003, COV005)에서 사전 정의된 통합분석계획에 따라 수행되었다.

- COV001(1/2상, 영국), COV002(2/3상, 영국), COV003(3상, 브라질), COV005(1/2상, 남아프리카공화국)

① 임상적 유효성: 임상시험 COV002, COV003 통합 자료의 중간 분석

이 백신은 2건(COV002, COV003)의 진행 중인 무작위 배정, 이중눈가림, 대조 임상시험에 기반하여 평가되었다:

위의 임상시험에서 중증의 및/또는 조절되지 않는 심혈관, 위장관, 간, 신장, 내분비/대사 질환이나 신경학적 질병이 있거나, 중증의 면역 억제 상태인 임상시험 참여자는 제외되었다. 모든 참여자들은 안전성 및 코로나19에 대한 유효성을 평가하기 위해 최대 12개월 간 추적 관찰하도록 계획되었다.

유효성의 자료 통합 (COV002와 COV003) 분석 기준(자료마감일 2020.11.4.)으로, 18세 이상 참여자들은 이 백신을 2회 투여받거나 (N=4,440) 대조군(수막구균 백신 또는 생리식염수) (N=4,455)으로 투여받았다.

이 백신으로 무작위 배정되었던 참여자들은 근육 내 주사로 2회 권장용량(1회당 5×10^{10} vp)을 투여받았다.

1차 투여와 2차 투여 간 간격은 3~18주간의 범위였다.

백신군과 대조군 간 참여자의 기저상태(baseline)는 군간 유사하였다. 유효성 통합분석에서 참여자의 92.6%가 18~64세 (7.4%는 65세 이상)였고, 여성이 58.8%였으며; 백인이 80.4%, 흑인이 5.3%. 아시아인이 4.3%였다. 총 3,281명 (36.9%)의 참여자들이 기존에 앓고 있는 질환 (다음으로 정의됨: 체질량지수 30kg/m^2 이상, 심혈관 장애, 호흡기 질환 또는 당뇨병)이 있었다.

20.11.4일 자료마감일 기준에서 1차 투여후 추적기간 중앙값은 3.8개월(대조군 3.9개월), 2차 투여후 추적기간 중앙값은 1.7개월이었다.

중앙검토위원회에서 코로나19 감염여부를 독립적으로 검토하고 WHO 기준에 따라 중증도를 평가하였다. 이전에 코로나19 감염 증거가 없는 대상자에게 백신 또는 대조약물을 2회 투여한 후 15일 이상 경과한 뒤 코로나19로 확진된 사례(코로나19 바이러스가 검출되고 최소 한 가지 이상 코로나19 증상 (37.8°C 이상의 발열 기침, 호흡가쁨, 후각 상실 또는 미각 소실)이 나타났으며, 이전 코로나19 감염 증거가 없는 대상자에서 발생한 감염사례가 98건이었다.

이 백신의 예방효과는 62.10%(95.84% CI: 39.96, 76.08)이었다(표 2 참조).

표 2 예방효과[a]

집단	백신군		대조군		백신 유효성% (95% CI)
	N	코로나19 감염 수[b], n (%)	N	코로나19 감염 수[b], n (%)	
허가용량					
전체	4,440	27 (0.61)	4,455	71 (1.59)	62.10 (39.96, 76.08) *95.84 CI
투여간격					

4-12주(28일~84일)	3,639	23 (0.63)	3,625	58 (1.60)	60.86 (36.61, 75.84)
투여간격 4-8주(28일~56일)	2,228	14 (0.63)	2,169	28 (1.29)	52.57 (9.98, 75.01)
투여간격 9-12주(57일~84일)	1,411	9 (0.64)	1,456	30 (2.06)	68.89 (34.54, 85.22)

N: 임상시험 참여자 수, n: 확진 사례 수, CI: 신뢰구간, SD: 표준용량

[a] 2020년 11월 4일 마감자료. 1차 유효성 평가변수는 18세 이상의 기저상태에서 코로나바이러스 검사 결과 음성이었던 임상시험 참여자 중 권장용량으로 2회 투여 완료 후 15일 이상 경과한 뒤 코로나19 확진된 사례를 근거로 하였다.

[b] SARS-CoV-2가 바이러스학적으로 확진되었으며 한 가지 이상의 코로나19 증상 (37.8°C 이상의 발열, 기침, 호흡가쁨, 후각 상실 또는 미각 소실)이 있었다. 중앙검토위원회에 의해 결정되었다.

이 백신을 허가용량으로 2회 투여받은 유효성 분석군에서 2차 유효성 평가변수로 코로나19 관련 중증발현, 입원, 중환자실(ICU) 이용, 사망 발생을 평가한 결과 백신군에서는 보고된 사례가 없었으며, 대조군에서는 입원 4건이 보고되었다.

기저질환 유무에 따른 예방효과 차이는 없었다.

65세 이상 고령자에서의 예방효과(660명)와 안전성(2,109명)을 평가한 결과 고령자의 백신군과 대조군에서 각 1건씩 코로나19 감염이 발생했으며 백신군과 대조군 모두 입원, 심각한 질환 등이 발생하지 않았다. 참고로 2020년 12월 7일자 추가자료에서 고령자에서의 코로나19 감염사례는 백신군에서 703명 중 4명, 대조군에서 680명 중 8명에서 보고되었다.

다만, 면역원성 평가에서 2회 투여시 65세 이상 고령자에서의 혈청전환율(백신투여전 항체가 대비 4배 이상 증가)은 성인과 유사하였다(결합항체: 성인 99.3% 대비 고령자 100%, 생 바이러스에 대한 중화항체: 성인 98.6% 대비 고령자 100%).

3) 비임상시험 요약

① 일반 독성

마우스에 대한 반복투여 독성 연구에서, 근육 주사로 투여된 이 백신에 대한 내약성이 우수하였다. 백신의 근육 내 주사 후 예상되는 결과와 일치하는 주사 부위와 인접 좌골 신경의 골격근 및 피하 조직에서 유해하지 않은 염증, 혼합 염증 및/또는 단핵 세포 염증이 관찰되었다. 회복 기간 최종 시점에 주사 부위 또는 좌골 신경에서의 이상 소견은 없었으며, 이는 이 백신과 관련된 염증의 완전한 회복을 의미한다.

② 유전독성/발암성

유전독성(돌연변이원성)과 발암성 연구는 수행되지 않았다.

③ 생식독성

생식 및 발달 독성 연구에서 이 백신은 교배 전 및 임신 기간 동안 모체 노출 후 모체 또는 발달 독성을 유발하지 않았다. 이 연구에서 백신으로 유도된 검출 가능한 항-SARS-CoV-2 S-당단백 항체 반응이 모체, 태자 및 신생자에서 나타났다.