의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2021.02.27.</td><td>접수번호</td><td>20210047460</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">신약</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)한국얀센</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">코비드-19백신얀센주 (사스코로나바이러스-2 바이러스벡터백신)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">재조합 코로나바이러스 스파이크 단백질 발현 아데노바이러스 벡터
(숙주:PER.C6 TetR, 벡터:Ad26.COV2.S)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 현탁액주사제
함량 : 1 바이알(2.5mL) 중 재조합 코로나바이러스 스파이크 단백질 발현 아데노바이러스 벡터 (숙주:PER.C6 TetR, 벡터:Ad26.COV2.S)
8.92 $\log_{10}$ IU (Infectious Units) / 1회 투여분(0.5mL)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">만 18세 이상 성인에서 코로나19(COVID-19)의 예방
이 백신은 관련기관의 권고사항에 따라 사용되어야 한다.</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">이 백신은 0.5mL을 1회 근육주사로 투여한다.</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2021.04.07</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국 긴급사용승인(’21.2.27.)
유럽 조건부허가(’21.3.11)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관
(코로나19위기대응지원본부 허가전담반)</td><td>허가담당자</td><td>정현철 첨단제품허가담당관, 남주선 연구관, 하지혜 주무관</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>코로나19위기대응지원본부 백신심사반 등</td><td>심사담당자</td><td>(총괄검토) 김희성 과장, 고용석 연구관, 김지현 연구관, 유선애 주무관, 손상현 주무관
(비임상) 김세은 과장, 이소영 연구관, 양준영 주무관, 김명준 주무관, 홍영기 심사관</td></tr>
</table>

			(임상) 강주혜 과장, 왕소영 연구관, 박소라 주무관, 배창준 주무관, 진미령 주무관, 최현진 임상심사위원, 박애란 임상심사위원, 정지원 심사관 (위해성관리계획 일부) 문은희 과장, 승호선 연구관, 황유리 주무관 (기시) 김재옥 과장, 김지현 연구관, 김연희 연구관, 박혜원 주무관, 권오석 주무관, 김병철 주무관 (시험법) 오호정 과장, 이내리 연구관, 장석기 주무관
GMP* 평가부서	바이오의약품품질관리과 (코로나19위기대응지원본부 유통관리반)	**GMP 담당자**	문은희 과장, 지영혜 사무관, 김진수 심사관

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

18세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의해 발생하는 코로나19의 예방

○ 용법·용량

1. 투여용량 18세 이상 이 약은 0.5mL을 1회 근육주사로 투여한다. 2. 투여방법 이 약은 근육주사로 투여하며, 가급적 위팔 삼각근에 투여한다. 혈관내, 피하 또는 피내 주사해서는 안 된다. 동일한 주사기로 다른 백신 또는 약물과 혼합해서 사용해서는 안된다. 투여 관련 주의사항은 사용상의 주의사항 '10. 적용상의 주의'를 참조한다.

○ 사용상의 주의사항

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(≥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℃ 이상의 발열은 9%에서 발생했다. 대부분의 약물이상반응은 경증~증등증으로, 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 (≥1/10)
- 흔하게 (≥1/100 이고 <1/10)
- 흔하지 않게 (≥ 1/1,000 이고 <1/100)
- 드물게 (≥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
면역계 장애	드물게	과민성[1], 두드러기
	빈도 불명	아나필락시스
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
근골격 및 결합 조직 장애	매우 흔하게	근육통
	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), 폐색전증(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 약 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 다회용량 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° C ~ -15° C의 냉동조건에서 보관 및/ 또는 운송될 수 있다. -25° C ~ -15° C 보관 조건에서 사용기간은 바이알과 외부상자에 표기되어 있다.

-25° C ~ -15° C으로 냉동 보관된 경우, 2° C ~ 8° C 또는 실온(최대 25° C)에서 해동할 수 있다. 2° C ~ 8° C에서 해동시 10개의 바이알이 든 상자는 약 12시간, 단일 바이알은약 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.

○ 사용상의 주의사항(전문가를 위한 정보)

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 백신와 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

하위분석군	이 백신군 N = 19,630		위약군 N = 19,691		백신 유효성 % (95% CI)
	코로나19 발생 수 (n)	Person-Years	코로나19 발생 수 (n)	Person-Years	
백신투여 14일 후					
전체 시험대상자[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 시험대상자[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)

a 공동 일차 평가변수

b 중등도의 코로나19의 증상은 다음과 같은 기준에 의해 정의되었다.
1) 다음 증상 중 새로 발생하거나 악화된 증상을 한 가지 경험한 경우: 호흡수 ≥20회/분, 실내 공기 수증기압에서의 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(≥38.0° C), 심박수 ≥ 90회/분, 몸이 떨리는 오한, 인후통, 기침, 권태, 두통, 근육통, 위장관계 증상, 후각 또는 미각의 변화나 장애, 빨갛거나 멍든 발 또는 발가락

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(Sp02, ≤93%), 또는 산소분압/흡입산소농도(Pa02/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

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

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 발생 수 (n)	Person-Years	코로나19 발생 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					
모든 증상[a]	66	3102.00	195	3070.53	69.0 (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(≥38.0℃), 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 배-태자 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.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법: 밀봉용기, 냉동(-25℃ ~ -15℃) 보관, 차광보관
사용기간: 제조일로부터 24개월

1.3 중앙약사심의위원회 자문 결과

□ 중앙약사심의위원회는 한국얀센㈜에서 ‘코비드-19백신 얀센주’의 품목허가 신청을 위해 제출한 자료를 통해 이 약의 안전성과 유효성 인정 여부를 논의한 결과,

○ (백신 유효성 견해) 제출한 과학적 근거를 토대로, 전체적으로 18세 이상에서 1회 투여로 14일 후와 28일 후 예방효과가 확인되었으므로, 허가를 위한 예방효과는 인정할 만하다고 판단됨

다만, 장기 면역원성을 포함한 유효성(기저질환 포함)에 관한 자료는 추적 관찰 권고

○ (안전성 수용가능 여부) 임상시험에서 발생한 이상사례와 관련하여, 임상시험에서 안전성 프로파일은 허용할 수 있는 수준임

○ (허가 후 안전성 확보 방안 적절성) 전반적인 안전성 확보방안은 적절함. 임상시험 중 나타난 이상사례는 위해성 관리계획 중 특별관심대상 이상사례에 포함하여 모니터링 필요. 다만, 위해성관리계획의 특별관심대상 이상사례 중 감각신경성 난청에 이명 포함하도록 기재하며, 출혈성 뇌졸중 및 비출혈성 뇌졸중에 뇌정맥동혈전증(CVST) 포함하도록 명기 필요

○ (제품명 적절성) 제품명은 코비드-19백신얀센주가 타당함

○ 이상을 종합할 때, 신청 품목의 국내 코로나-19 예방 목적의 필요성이 인정되고, 품목허가 할 수 있을 것으로 자문함

1.4 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
접수일자	‘21.2.27.	‘21.2.27.	‘21.2.27.	‘21.2.27.	해당없음
보완요청 일자	‘21.3.23.	‘21.3.23.	‘21.3.23.	‘21.3.19.	해당없음
보완접수 일자	‘21.4.3.	‘21.4.3.	‘21.4.3.	‘21.4.5.	해당없음
최종처리 일자	‘21.4.7.	‘21.4.6.	‘21.4.6.	‘21.4.6.	해당없음

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준및시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정: 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] I. 신약, 2. 생물학적제제, 가. 백신

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																		
	1	2																3						4						5				6		7	8
		가									나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)														
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	△	○	△	×	△	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	×	×	○	×	○	×	○	×	○	×	○	○
면제사유	▪ 제4조가목. 단회투여독성시험은 반복투여독성시험에 관한 자료로서 갈음 ▪ 제4조다목, 라목, 바목은 WHO 가이드라인(2005) 및 제품 사용범위 등에 따라 제출이 필요하지 아니하여 면제 ▪ 제5조나목, 안전성약리 시험은 WHO 가이드라인(2005)에 따라 면제 ▪ 제5조라목(기타 약리작용에 관한 자료)은 제5조가목, 다목으로 약리작용에 관한 근거로 충분하여 추가적인 약리작용에 관한 자료 불필요 ▪ 제6호나목(가교자료)은 제41조(신속심사 등) 제1항 제3호를 적용하여 시판 후 제출																																		

주 : 1. 자료번호 1부터 8까지는「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제6조제1항 제1호부터 제8호까지의 자료를 말함

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료
   나. 반복투여독성시험자료
   마. 생식발생독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
   가. 효력시험자료
   다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 ‘만 18세 이상에서 코로나19(COVID-19)의 예방’에 대하여 품목허가 신청하였음
- 제출된 비임상시험자료는 반복투여독성시험, 생식발생독성시험, 효력시험 및 분포시험자료 자료임. 요구되는 모든 자료가 제출되었으며, 자료요건 및 시험방법은 심사기준에 적합하였고, 그 결과는 임상시험성적에 관한 자료를 뒷받침하기에 충분함
- 임상시험은 총 4편(1/2a상 1편(COV1001), 1상 1편(COV1002), 2a상 1편(COV2001). 3상 1편(COV3001)이 제출되었으며, 안전성 및 유효성을 입증하는 핵심임상시험은 COV3001 시험임
- 핵심임상시험은 18세 이상 성인을 대상으로 수행하였으며 1차 유효성 평가변수는 백신 투여후 14일(primary), 28일(co-primary) 이후 중등증~중증/심각한 증상성 및 바이러스학적 코로나19 감염에 대한 예방효과이며 바이러스 검사는 중앙랩에서, 중증/심각한 증상은 별도 위원회에서 맹검상태에서 독립적으로 이루어졌음
- 일차 유효성 분석군은 기저상태에서 seronegative이며 각 14일, 28일 이전 감염 이력이 없고 주요 계획서 위반이 없는 대상자로, 백신 투여후 14일, 28일째 중앙랩에서 코로나19 바이러스 검사결과 양성이 확인되고 임상증상이 중등도, 중증/심각에 해당하는 코로나19 감염 예방효과에 대하여 일차 유효성 평가를 수행하였음. 이외 FAS군(백신 또는 위약을 투여받은 대상자)에 대하여 백신 투여후 1일 이후 감염에 대한 예방효과에 대하여 평가하였음
- 1차 유효성 평가결과, 백신 투여후 코로나19 감염사례는 14일 이후 백신군에서 116건, 위약군에서 348건이, 28일 이후 백신군에서 66건, 위약군에서 193건이 발생하였으며 이 백신의 예방효과(VE, vaccine efficacy)는 14일 이후에서 66.9%(95% CI 59.03, 73.40), 28일 이후에서 66.1%(95% CI 55.01, 74.80)으로 각 VE ≥50%, 95% CI 하한 > 30%의 사전 정의된 기준을 만족하여 예방효과를 확인하였음. FAS군에서의 VE는 55.5%(95% CI 47.11, 62.62)로 유효성 기준을 만족하였음

- 1차 유효성 평가변수는 중등도~중증/심각한 코로나19 감염 예방이나, 사전 정의한 중등도의 기준은 경증의 증상을 포함하는 광범위한 기준임. 또한 2차 평가변수로 평가한 모든 증상에서의 예방효과 또한 50% 이상을 보인 점을 고려하여 1차 평가변수는 중등증, 중증/심각한 코로나19 감염에 대한 예방효과였으나 대부분의 코로나19 증상에 대한 예방효과를 확인한 것으로 볼 수 있음

- 2차 유효성 평가에서,

- 모든 증상성(경증~중증/심각) 코로나19 감염에 대한 VE는 14일 이후 감염 분석에서 66.9%(95% CI 59.07, 73.37), 14일 이후 감염 분석에서 66.5%(95% CI 55.50, 75.05)로, 1차 유효성 평가 결과(중등증, 중증/심각한 코로나19 감염)와 유사하였음
- 중증/심각한 코로나19 감염에 대한 VE는 14일 이후 감염 분석에서 76.7%, 28일 이후 감염 분석에서 85.4%였으며, 60세 이상 또는 65세 이상의 기저질환이 있는 경우 VE는 50% 미만으로 낮은 경향을 보였음(다만, 신뢰구간 하한은 0 미만으로 통계적 의미는 없으며 감염 건수가 적어 결과 해석에 주의를 요함). 국가별 차이는 없었음. FAS군에서의 VE는 73%로 PP군과 유사한 경향을 보였음
- 의학적 중재를 요하는 코로나19 감염사례는 14일 이후 감염 분석에서 백신군에서 2건, 위약군 8건, 28일 이후 감염 분석에서 백신군에서 0건, 위약군 5건이었으며, FAS에서는 각 5건, 14건이었음

- post-hoc으로 수행한 코로나19 관련 입원사례는 중앙실험실 확진 결과에서는 14일 이후 감염 분석 시 백신군 2건, 위약군 11건으로 VE 81.8%, 28일 이후 감염 분석 시 백신군 0건, 위약군 6건(VE 100%)였음
- 백신 투여후 보호효과는 백신 투여후 14일 이후부터 나타나는 것으로 판단됨
- 면역원성은 2회 투여 시 체액성 반응이 유의하게 증가하나, 1차 투여 후 71일에 기저치 대비 14~20배 증가하였으며 반응은 85일까지 유지되었음. 1회 투여후 14일에 CD4, CD8 T 세포 반응을 보였으며

CD4 Th1/Th2 비율은 100%였음

- 전반적 유효성은 허가에 적합할 것으로 사료되며, 검증자문단 회의(‘21.3.28) 및 중앙약사심의위원회(’ 21.4.1)에서도 동일하게 자문하였음. 임상시험결과와 자문 결과 등을 종합할 때 허가를 위한 신청 백신의 유효성은 인정 가능한 것으로 사료됨. 다만, 1회 투여의 장기 유효성(면역원성 포함)에 대한 지속적 평가가 필요함
- 안전성과 관련하여,

- 백신 투여 후 추적관찰 중앙값이 2개월 이상인 대상자는 54.6%였으며 추적관찰 기간 중앙값은 58일이었음
- 안전성 subset(총 6,736명)을 대상으로 solicited AE(adverse event, 이상사례)를 평가하였으며 백신군에서 66%(위약군 41.9%)가 solicited AE(국소, 전신반응)를 경험하였으며 대부분 1~2등급이었고 백신 투여후 1~2일 이내 발현되었으며 유지지간 중앙값은 1~3일이었음. 3등급 이상은 2.2%(75명)(위약군 0.7%)이었고 4등급은 없었음. 65세 이상 고령자에서 solicited AE의 발생빈도 및 중증도는 젊은 성인에 비하여 낮았음. 안전성 subset을 대상으로 평가한 unsolicited AE는 백신군에서 총 13.1% 보고되었고, 가장 흔한 unsolicited AE는 오한, 코막힘, 관절통, 설사, 기침 등이었음
- 백신군에서 가장 흔한 약물 관련 AE(FAS)는 두통(1.1%), 근육통(0.8%), 발열(0.8%), 피로(0.7%), 오한(0.6%) 등이었음
- 두 군에서 차이가 나는 관심대상 이상사례로 알레르기 반응(과민반응) 및 중증 알레르기 반응, 이명, 경련/발작, 혈전성/혈전색전성 사례가 있었음. 두 군 차이는 적어 해석에 제한적이나 이에 대한 지속적인 모니터링이 필요할 것으로 사료됨
- 중대한 과민증은 백신군에서 1건(4형 과민반응)이 보고되었음
- 신경염증 이상사례(탈수초성 질환)로 백신군에서 4건(말초신경병증 2건, 양성 단클론성 고감마글로불린혈증 1건, 길랑-바레 증후군 1건)이 있었으나 위약군에서는 5건이 보고되어 두 군에서의 차이는 없었음
- 전반적인 안전성 프로파일에 대해서는, 검증자문단 회의(‘21.3.28) 및 중앙약사심의위원회(’ 21.4.1) 자문결과, 보고된 이상반응 등은 허용할 만한 수준인 것으로 자문하였음

- 신청 백신은 안전성 및 장기 효과에 대한 평가를 2년 동안 수행하기로 계획되어 있음. 전세계적 팬더믹 상황에서 개발중인 모든 백신은 3상 임상시험에서 1차 유효성 평가 후 (조건부)허가 또는 긴급사용승인을 받았으며 2회 접종후 f/u 기간 중앙값은 2개월 정도임. 신청 백신 또한 유사한 기간 동안 f/u되어 장기 추적에 대한 안전성 자료는 부족함. 그러나 현 상황을 고려하고 국내 백신 도입의 장기 안전성 평가를 RMP로 수행하도록 하며, 백신 접종시 우려되는 혈전/혈전색전성, 아나필락시스, VAED 등을 잠재적 또는 규명된 위해성으로 설정하여 평가 필요함. 가교자료는 추후 제출하도록 조건 부여 필요함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용 기전 : 사전융합 형태로 안정화된 SARS-CoV-2 스파이크(S) 단백질을 암호화하도록 구성된 재조합 복제불능 인간 Ad26 벡터로 구성된 1가 백신

1.2. 기원 및 개발경위

- Ad26.COV2.S를 IM 투여하면 바이러스 벡터의 캡시드에 있는 섬유소를 매개로 Ad26 벡터가 세포 수용체에 결합함. 벡터 DNA는 세포에 형질도입된 후 핵으로 들어가서 게놈에 통합되지 않고 세포에서 S 단백질의 생산을 유도한다. 그 후 S 단백질은 숙주 면역계의 세포막에 제시되고 항원제시세포에 제시함으로써 국소 림프기관의 면역 반응을 자극함
- 얀센(Janssen)에서 개발중인 Ad26 기반 백신에 대하여 비임상 및 임상 경험을 종합해보면, 유형 1 보조 T 세포(Th1) 편향의 강력한 체액 면역반응 및 세포 면역반응을 유발하는 능력을 명확하게 입증했고(Anywaine 2019; Baden 2015; Barouch 2013; Barouch 2018; Colby 2020; Milligan 2016; Mutua 2019; Stephenson 2020; van der Fits 2020; Williams 2020; Zahn 2012) 안전성 프로파일이 허용 가능한 수준임을 감안시, 다양한 개발프로그램에서 사용된 항원 이식유전자(transgene)에 상관없이 새로운 항원에 빠르게 적응할 수 있는 유연한 플랫폼인 Ad26을 COVID-19 백신의 벡터로 선택함. Ad26 벡터를 선택할 당시, 인간 Ad26은 유럽 데이터셋(dataset)을 기반으로 저유병율의 아데노바이러스로 간주되었으며 나중에 미국에서 백신 벡터로서 중요한 측면이 있다고 여겨졌던 것을 확인함. 그러나 지리적 위치에 따라, 혈청검사 양성인 개체의 역가는 낮은 것으로 간주되지만 혈청유병률은 상당히 다양하여 10~90% 범위인 것으로 보고됨
- 2020년 7월에 유럽에서 첫 번째 Ad26 벡터 기반 백신이 시판 허가를 승인받았음. Zabdeno, Mvabea 백신 요법의 일부인 Zabdeno(Ad26.ZEBOV)는 ≥만 1세의 개인에서 에볼라바이러스 (Zaire ebolavirus 종)로 인한 질병 예방에 대한 능동면역을 위해 예외적인 상황에서 승인됨(EMA 2020; Zabdeno Summary of Product Characteristics 2020). Ad26 기반 Zika 및 RSV 백신 개발프로그램의 데이터에서 Ad26 기반 백신이 각각 최대 1년 또는 2년까지 지속적인 면역반응 유도 능력이 있음을 입증했고 (Salisch 2021, Williams 2020), Ad26 기반 Zika 및 HIV 백신의 데이터에서는 1차 요법에서 반복적인 Ad26 기반 백신 투여로 백신 유도 면역반응 증가 능력을 입증함(Baden 2013; Baden 2020a; Barouch 2013; Barouch 2018; Salisch 2021; Stephenson 2020)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- SARA-CoV-2 감염에 의한 호흡기 증후군으로 국내에서는 제1급 법정감염병 신종감염병증후군으로 분류됨. 병원체인 SARS-CoV-2는 Coronaviridae에 속하는 RNA 바이러스임. 주로 비말이나 접촉을 통해 전파되며, 잠복기는 1~14일(평균 4~7일)임. 감염시 발열, 권태감, 기침, 호흡곤란 및 폐렴 등 경증에서 중증까지 다양한 호흡기감염증이 나타나며 그 외 가래, 인후통, 두통, 객혈과 오심, 설사 등도 나타남. 전세계 치명율은 약 3.5%(WHO, ‘20.3.5일 기준)로 고령, 면역기능이 저하된 환자, 기저질환을 가진 환자가 주로 중증으로 악화되거나 사망을 초래하는 것으로 알려져 있음(출처: 코로나바이러스감염증-19 홈페이지, http://ncov.mohw.go.kr)
- 현재까지 전세계적으로 허가된 백신으로 주요 국가에 대하여 화이자, 모더나, 얀센의 백신이 미국에서 긴급사용승인되었으며, 화이자와 모더나의 백신이 영국에서 긴급사용승인을, 유럽에서 조건부허가를 받았으며, 아스트라제네카 백신이 영국에서 긴급사용승인, 유럽에서 조건부허가를 받았음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 중요한 규명된 위해성으로 아나필락시스, 중요한 잠재적 위해성으로 VAERD를 포함한 VAED

2. 구조결정・물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 주성분 : 재조합 코로나바이러스 스파이크 단백질 발현 아데노바이러스 벡터
  (숙주: PER.C6 TetR, 벡터: Ad26.COV2.S)

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH □단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(성상, 미생물한도, 순도, 함량, 복제가능아데노바이러스부정시험, 폴리소르베이트80)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 염화나트륨, 시트르산수화물, 시트르산삼나트륨이수화물, 폴리소르베이트80, 히드록시프로필베타-시클로덱스트린, 에탄올, 수산화나트륨, 염산, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 ■기타(미생물한도)
완제의약품 ■pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제 ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(□불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(순도, 함량, 삼투압, 폴리소르베이트80)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가・심사 규정 제7조제2호, 제26조, 제29조에 따라 품질 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	-60±10℃	병/PC	적합
가속	5±3℃		
가혹	37℃		

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	-20±5℃	바이알/유리	적합
가속	5±3℃		
가혹	-60±10℃ 25±2℃ Thermal cycling 광안정성(ICH Q1B)		
사용 중 안정성시험	투여상황 시뮬레이션		

3.3. 안정성에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제3호에 따라 저장방법 및 사용(유효)기간 설정을 위한 안정성 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

<table>
<tr><th colspan="2">시험종류</th><th>종 및 계통</th><th>투여 방법</th><th>투여기간</th><th>용량</th><th>GLP 준수</th></tr>
<tr><td colspan="2">반복투여 독성시험</td><td>토끼 (NZW)</td><td>근육 (I.M.)</td><td>약 4주 (총 3회, 2주 간격)

(1, 15, 29일)</td><td>· AAd26.COV2.S 투여용량: 1x10^{11}vp/1ml/dose
· 동물군 구성(마리)
<table><tr><td rowspan="2"></td><td colspan="2">본시험 (4주)</td><td colspan="2">회복기 (3주)</td><td rowspan="2">비고</td></tr><tr><td>M</td><td>F</td><td>M</td><td>F</td></tr><tr><td>대조군</td><td>5</td><td>5</td><td>5</td><td>5</td><td rowspan="2">총 3회 투여</td></tr><tr><td>시험군</td><td>5</td><td>5</td><td>5</td><td>5</td></tr></table></td><td>Yes</td></tr>
<tr><td rowspan="2">생식·발생 독성시험</td><td>임신기 그룹 (Gestation Phase group)</td><td rowspan="2">토끼 (NZW)</td><td rowspan="2">근육 (I.M.)</td><td rowspan="2">약 4주 (총 3회, 2주 간격)

(교미 전 7일, 임신 후 6일·20일)</td><td>· Ad26.COV2.S 투여용량: 1x10^{11}vp/1ml/dose
· 동물군 구성(마리)
<table><tr><td rowspan="2"></td><td colspan="2">Sex</td><td rowspan="2">비고</td></tr><tr><td>M</td><td>F</td></tr><tr><td>대조군</td><td>-</td><td>23</td><td rowspan="2">출산전 부검 (GD29)</td></tr><tr><td>시험군</td><td>-</td><td>23</td></tr></table></td><td rowspan="2">Yes</td></tr>
<tr><td>수유기 그룹 (Lactation Phase group)</td><td>· Ad26.COV2.S 투여용량: 1x10^{11}vp/1ml/dose
· 동물군 구성(마리)
<table><tr><td rowspan="2"></td><td colspan="2">Sex</td><td rowspan="2">비고</td></tr><tr><td>M</td><td>F</td></tr><tr><td>대조군</td><td>-</td><td>23</td><td rowspan="2">이유기 부검 (PND28)</td></tr><tr><td>시험군</td><td>-</td><td>23</td></tr></table></td></tr>
<tr><td colspan="2">국소독성시험 (국소내성시험)</td><td>토끼 (NZW)</td><td>근육 (I.M.)</td><td>약 4주 (총 3회, 2주 간격)</td><td>· 반복투여독성시험에 포함하여 수행</td><td>Yes</td></tr>
</table>

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

●미수행

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

4.2.2.1. New Zealand White 토끼를 이용한 3주의 회복기를 포함하는 Ad26COVS1의 근육 내 반복투여독성시험

New Zealand White 토끼를 대상으로 총 3회(Days 1, 15 및 29) 근육내 반복투여독성시험 실시함. 시험물질인 Ad26COVS1은 품목허가 심사대상인 Ad26.COV2.S와 동일한 물질이며, 단일 용량으로 시험하였음. 투여 용량은 1×10^{11} VP이며, 2주 간격으로 총 3회 투여함(Days 1, 15, 29). 대조군 및 Ad26COVS1 투여군 총 2군으로 구성하고 암수 군당 10마리를 좌우측 앞, 뒤 대퇴근에(회차에 따라 다른 투여부위) 2주 간격으로 총 3회 투여하고 5마리는 투여기간 끝난 후 부검을 하고 5마리는 회복기간이 끝난 후 부검을 실시함

(결과) Ad26COVS1 백신을 New Zealand White 토끼에 2주 간격으로 총 3회 근육내 투여시 전신적인 독성 반응은 보이지 않았으며 관찰된 대부분의 소견들은 백신 투여에 따른 면역 반응에 따른 국소적 또는 전신 반응이고 대부분 회복 경향을 보였음. Ad26COVS1 투여에 따라 SARS-CoV-2 Spike 단백질에 대한 항체를 측정한 결과, 본시험 및 회복기간 종료 후 고농도의 항체가 관찰되었음

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

● 미수행

4.2.4. 생식・발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

4.2.4.1. New Zealand White 토끼를 이용한 Ad26COVS1의 배・태자 및 출생 전・후 발생독성 조합시험

Ad26COVS1을 이용하여 단일 용량인 $1x10^{11}$ vp/1ml/dose로 근육주사 방법으로 투여함. 2주의 투여 간격으로서 총 3회를 투여하였으며 총 투여 기간은 약 4주임 (1회: 교미 전 7일(Day 1), 2회: 임신 후 6일(GD6), 3회: 임신 후 20일(GD20)). Ad26COVS1은 암컷 동물에게만 투여하였으며, 총 46마리에 투여한 후 2개의 그룹으로 나누고(임신기 그룹(Gestation Phase group), 수유기 그룹(Lactation Phase group)), 각각 23마리를 출산 직전(임신 후 29일, GD29)과 출산・수유 후 이유기(출산 후 28일, PND28)에 부검을 실시함

(결과-모체) 시험과정에서 투여군 2마리를 비롯하여 총 4마리(Ad26COVS1 투여군 2마리(임신기 그룹)와 대조군 2마리(수유기 그룹))의 사망 개체가 발견되었으나, 투여군의 경우 2마리 모두 시험물질 투여에 의한 사망은 아닌 것으로 여겨짐. 그 외 임상관찰, 피부관찰, 체중 및 체중변화, 사료섭취, 부검 소견, 장기무게와 수태능 모두 시험물질과 관련한 유의적인 변화는 관찰되지 않았음

(결과-태자) 임신기 그룹의 출산 전(GD29) 태자 검사 결과 암・수 비율, 무게, 외형, 내부장기, 골격계 모두 시험물질과 관련한 유의적인 변화는 관찰되지 않았음

(결과-신생자) 수유기 그룹의 이유기(PND28) 신생자 검사 결과 생존율, 암・수 비율, 임상증상, 체중, 신체적・기능적 발생, 부검결과 모두 시험물질과 관련한 유의적인 변화는 관찰되지 않았음

(결과-면역원성) Ad26COVS1의 3회 투여 후 임신기 그룹의 경우 부검시(GD29) 모체와 태자에서 모두 비슷한 항체가를 보였음. 수유기 그룹의 경우 임신 말기(GD28)와 이유기 부검시(PND28) 모체에서 비슷한 항체가를 보였으며 이유기 부검시(PND28) 신생자에서도 항체가를 확인되었으나 모체보다는 다소 낮았음. 투여군의 투여 전 시점과 대조군에서는 모두 항체가 확인되지 않았음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- 미수행

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

4.2.6.1 국소내성시험

- New Zealand White 토끼를 이용한 국소내성시험
  - 국소내성시험은 반복투여독성시험 시 주사부위를 관찰하는 것으로 평가하였음
  - 시험 결과 주사부위에 현미경적 검사에서 국소적인 염증 반응과 연관된 일시적인 최소한의 홍반 또는 경미한 정도에서 중등도 부종이 관찰되었으며, 백신에 대한 염증 반응에 의한 것으로 보임

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- Ad26COVS1 투여에 따른 반복독성시험은 적절하게 수행되었으며, 전신성 부작용은 관찰되지 않았음. 관찰된 다른 변화들은 백신의 면역 반응 유도 및 투여부위의 염증에 따른 변화들로 백신에서 흔히 기대되는 변화들이고 3주의 회복기간 후에 모두 회복되거나 회복경향을 보임
- Ad26COVS1 투여에 따른 생식발생독성시험은 적절하게 수행되었으며, 독성은 확인되지 않았음. 또한 임신 전・후 Ad26COVS1 투여에 따라 SARS-CoV-2 중화항체가 모체를 비롯하여 태자 및 신생자에게서 확인되었기 때문에 항체가 태반 또는 수유를 통해 이행될 가능성이 있음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

시험항목		동물종	투여방법 및 용량
효력시험	면역원성	Mouse	단회, IM, 10^8, 10^9, 10^{10} vp
		Mouse	단회, IM, 10^{10} vp
		NZW Rabbit	2회, IM, 5×10^9, 5×10^{10} vp
	햄스터모델 면역원성 및 유효성	Syrian Hamster	단회 및 2회, IM, 10^9, 10^{10} vp
		Syrian Hamster	단회, IM, 10^7, 10^8, 10^9, 10^{10} vp
		Syrian Hamster	단회, IM, 10^9, 10^{10} vp
	원숭이모델 면역원성 및 유효성	NHP	단회, IM, 10^{11} vp
		NHP	단회, IM 2×10^9, 1.125×10^{10}, 5×10^{10}, 10^{11} vp
ADME	분포	NZW Rabbit	단회, IM, 5×10^{10} vp
		NZW Rabbit	단회, IM, 1×10^{11} vp

5.2. 효력시험

• 마우스 모델에서 면역원성 평가

마우스에서 백신에 대한 체액성 및 세포성 면역 반응을 분석함. 체액성(S-특이적 항체, 중화역가), 세포성 면역반응(IFN-γ, TNF-α)이 나타났으며, Th1 특이적인 면역반응(IgG2/IgG1, Th1 사이토카인 우세)을 확인함

• 햄스터 모델에서 SARS-CoV-2 공격접종에 대한 백신의 면역원성 및 유효성 평가

Ad26 백신 10^9 또는 10^{10} vp을 단회 근육투여했을 때, 혈청 내 항체 농도, 중화항체 농도 2주째 증가하며, 8주째까지 유지됨. 백신 접종 4주 후 SARS-CoV-2를 감염 시 백신 접종군에서 대조군(sham) 대비 체중 감소폭이 작고, 폐, 비강 등의 바이러스 검출이 크게 감소함

• 원숭이 모델에서 SARS-CoV-2 공격접종에 대한 백신의 면역원성 및 유효성 평가

Ad26 백신 2-100$\times10^9$ vp을 근육에 단회 접종했을 때, 접종 후 2-4주부터 SARS-CoV-2 S에 대한 항원 및 중화항체 형성되며, 2주째부터 편중된 Th1 반응을 나타냄. 백신 접종군은 대조군보다 하기도부 및 상기도부에서 검출되는 바이러스 RNA 양이 적어 보호효과 나타내었고, 폐 조직의 조직병리학적 검사 결과, 백신 접종군의 병변 수가 대조군에 비해 크게 감소함

5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험) (CTD 4.2.1.2 및 CTD 4.2.1.3)

• 미수행

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2)

• 미수행

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3)

- Ad26.COV2.S와 동일한 벡터에 재조합된 시험물질 Ad26.ENVA.01(HIV 항원발현)을 뉴질랜드 흰토끼에서 근육 내 단회투여했을 때 91일간 생체분포를 평가함. 시험물질 투여 후 11일 째, 비장, 장골림프절 및 근육(투여부위)에서 벡터가 검출되었으며, 61일째, 비장에서 더 이상 검출되지 않았고, 91일째, 장골림프절과 근육(투여부위)에서 일부 개체(2/10)에서 발견됨
- RSV항원을 발현하는 Ad26.RSV.preF(Ad26.COV2.S와 동일한 벡터)을 뉴질랜드 흰토끼에서 근육 내 단회투여했을 때 180일간 생체분포를 평가함. 시험물질 투여 후 11일째, 투여부위, 비장, 장골림프절 및 슬와림프절에서 검출되었으며, 180일째, 대부분 장기에서 소실되나, 장골림프절에서 LLOQ 부근에서 1례 검출됨

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4)
- 미수행

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5)
- 미수행

5.5. 약리에 대한 심사자 의견
- 효력시험 관련, 백신 접종에 의한 체액성 면역반응(SARS-CoV-2 바이러스 표면단백질 결합 항체, 중화항체 생성)과 세포성 면역반응(IFN-γ 등)이 다양한 동물종(마우스, 햄스터, 원숭이, 토끼)에서 관찰됨. SARS-CoV-2 원숭이 공격시험에서 백신의 폐, 상기도부 및 하기도부에 대한 보호효과를 SARS-CoV-2 바이러스 RNA 감소, 폐 조직의 병변 감소 등으로 보여주었음
- 흡수・분포・대사・배설시험 관련, 분포시험에서 마지막 시점까지 시험물질이 장골림프절에 일부 잔존하고 있으나, 시간이 지날수록 소실되고 있으며, 제출된 반복투여 독성시험 자료에서 해당 장기의 병변들이 3주의 회복기간 후 대부분 회복되거나, 회복경향을 보임

6. 임상시험성적에 관한 자료
6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)
- 자료제출 증명서 제출(유럽연합)

6.2. 임상시험자료집 개요
- 임상시험성적자료 : 총 4건, 1/2a상 1건, 1상 1건, 2a상 1건, 3상 1건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 COV3001임

6.3. 생물약제학시험
- 임상개발 프로그램에서 혈청상태 및 면역원성(체액면역반응 및 세포면역반응) 분석법은 밸리데이션되었음

6.4. 임상약리시험

단계	대상환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과
1. [COV1001] 18~55세, 65세 이상 성인에서 Ad26COVS1의 안전성, 반응원성 및 면역원성 평가를 위한 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 1/2a상 임상시험				

1/2a상	건강 성인(18~55세) 고령자(≥65세)	$5X10^{10}$ 또는 $1X10^{11}$ vp 단회 또는 56일 간격 2회, IM 투여	안전성, 면역원성 등	1. 면역원성 -18~55세에서 대상자에 2차 투여시 체액성 면역반응이 유의하게 증가하였으며 1차 투여후 71일에 기저치 대비 14~20배 증가하였으며 반응은 85일까지 유지되었음 -65세 이상에서 대상자에 1차 및 2차 투여시 두 용량의 중화항체가는 유사하였고, 1회 투여 보다 2회 투여시 중화항체가는 더 높았음. -1차 투여후 28일까지 면역원성은 18~55세, ≥65세 두 연령군에서 유사하였고 56일 시점부터 고령자에서 저연령군 보다 낮은 경향을 보였음 2. 안전성 -solicited AE는 두 용량 모두 허용 가능한 수준이었으며, 1×10^{11} vp에서 5×10^{10} vp 보다 전반적 solicited AE는 높았음 -unsolicited AE의 경우 두 용량군 중 1×10^{11} vp에서 높았으며, 5×10^{10} vp에서 2회 투여군 보다 1회 투여군에서 1차 투여후 AE 발생빈도는 높았으나, 중증도는 2회 투여군에서 높았으며 2회 투여후의 AE 발생빈도 및 중증도는 2회 투여군에서 더 높았음. unsolicited AE는 5×10^{10} vp에서 1×10^{11} vp 보다 유리하였음(전체 18~55세 20.4% vs. 33.1%, 65세 이상 18% vs. 26.7%)
2. [COV1002] 성인에서 Ad26.COV2.S의 안전성, 반응원성 및 면역원성 평가를 위한 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 1상 임상시험				
1상	20~55세, ≥65세	5×10^{10} 및 1×10^{11} vp 또는 위약 56일 간격 2회 투여, IM 투여	안전성, 면역원성 등	1. 면역원성 -wtVNA 중화항체가는 1차 투여후 29일째 $5X10^{10}$ vp 용량에서 269, $1X10^{11}$ vp 용량에서 375, 위약에서 24였으며, 기저치 대비 두 용량에서 각 4.6배, 6.1배였고, 혈청전환율은 각 60%, 71%였음 2. 안전성 -solicited AE는 $5X10^{10}$, $1X10^{11}$ vp 두 용량 각 94.1%, 98%였으며 국소반응은 각 78.4%, 86%, 전신반응은 각 88.2%, 96%였음 -28일까지 unsolicited AE는 $5X10^{10}$, $1X10^{11}$ vp 두 용량 각 29.4%, 42%였으며 대부분 1~2등급이었음

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성

- 18~55세, 65세 이상 성인에서 Ad26COVS1의 안전성, 반응원성 및 면역원성 평가를 위한 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 1/2a상 임상시험에서 건강 성인(18~55세), 고령자(≥65세, 안정적 기저질환자 포함) 대상 $5X10^{10}$ 또는 $1X10^{11}$ vp 단회 또는 56일 간격 2회 투여시 면역원성 및 안전성, 반응원성을 평가하였음

· 제출시점에서 평가된 코호트는 코호트1a(18~55세), 코호트3(≥65세)으로 $5X10^{10}$ vp 56일 간격 2회 또는 1차 투여후 2차 위약, $1X10^{11}$ vp 56일 간격 2회 또는 1차 투여후 2차 위약, 또는 위약 2회 투여하였음

- 면역원성 평가 결과,

· 18~55세에서 대상자에 2차 투여시 체액성 반응이 유의하게 증가하였으며 1차 투여후 71일에 기저치 대비 14~20배 증가하였으며 반응은 85일까지 유지되었음

· 65세 이상 대상자에 1차 및 2차 투여시 두 용량의 중화항체가는 유사하였고, 1회 투여 보다 2회 투여시 중화항체가는 더 높았음

· 1차 투여후 28일까지 면역원성은 18~55세, ≥65세 두 연령군에서 유사하였고 56일 시점부터 고령자에서 저연령군 보다 낮은 경향을 보였음

· 두 용량 모두 모든 연령군에서 1회 투여후 14일에 CD4, CD8 T 세포 반응을 보였으며 CD4 Th1/Th2 비율은 100%였음

- 안전성 평가 결과,

· solicited AE는 두 용량 모두 허용 가능한 수준이었으며, 1×10^{11} vp에서 5×10^{10} vp 보다 전반적 solicited AE는 높았음

· 1차 투여후 연령별 solicited AE 분석에서 18~55세에서 5×10^{10} vp에서 1×10^{11} vp 보다 solicited AE 측면에서 유리하였음(전체 등급 국소반응 63.8% vs. 78.4%, 3등급 이상의 국소반응 0 vs. 2%, 전체 등급 전신반응 65.1% vs. 84.5%, 3등급 이상의 전신반응 9.2% vs. 18.2%)

· unsolicited AE의 경우 두 용량군 중 1×10^{11} vp에서 높았으며, 5×10^{10} vp에서 2회 투여군 보다 1회 투여군에서 1차 투여후 AE 발생빈도는 높았으나, 중증도는 2회 투여군에서 높았으며 2회 투여후의 AE 발생빈도 및 중증도는 2회 투여군에서 더 높았음. unsolicited AE는 5×10^{10} vp에서 1×10^{11} vp 보다 유리하였음(전체 18~55세 20.4% vs. 33.1%, 65세 이상 18% vs. 26.7%)

- 면역원성 측면에서 1×10^{11} vp 용량에서 5×10^{10} vp 보다 1회 투여후 70일 이후 중화항체가는 더 높았으나, 5×10^{10} vp에서도 면역원성은 확인되어 전반적 면역원성과 내약성을 고려하여 1회 투여 3상 임상시험용량으로 5×10^{10} vp 선택하였음

• Ad26 벡터 사용례

- 유럽에서 에볼라 바이러스 백신으로 허가되었음

- HIV, 에볼라 바이러스, RSV, 지카바이러스, 말라리아 백신 연구에 사용되고 있음. 2020.6.1.일 기준 약 90,000명이 이 백신을 투여받았으며 이 중 76,000명은 에볼라 백신 연구를 진행 중임(콩고, 르완다)

- 2019.12.20.일 기준 안전성 데이터베이스는 26개 시험(완료)에서의 4,224명 성인의 안전성 정보가 있으며, 84.2%(3,557명)이 5×10^{10} vp을 투여받았고 6.7%(284명)이 1×10^{11} vp을 투여받았음(르완다에서 진행 중인 에볼라 백신 연구는 맹검상태로 안전성 데이터베이스에서는 제외됨)

- 진행된 연구에서 Ad26 벡터는 전반적으로 내약성이 양호하였으며 특이적 안전성 이슈는 없었음. 국소 및 전신 solicited AE는 대부분 경증~중등증이었으며 백신 투여후 1~2일에 발현되었으며 대부분 1~3일 이내 회복되었음. 성인에서 가장 흔한 국소반응은 주사부위 통증이었으며 전신반응은 권태, 피로, 두통, 근육통 등이었음. solicited AE는 전반적으로 용량이 증가할수록 발생빈도 및 중증도는 증가하는 경향을 보였음. 가장 흔한 unsolicited AE는 상기도 감염이었으며 백신 관련 가장 흔한 unsolicited AE는 호중구감소증과 어지러움이 있었음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	대상환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과
1. [COV2001] 18~55세 건강한 성인 및 65세 이상 고령자에서 용량 범위, 투여간격 및 12~17세 소아에서 2가지 용량 평가를 위한 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 2a 임상시험(cutoff 20.10.23, 진행 중)				
2a 상	건강 성인(18~55세) 고령자(65세 이상)	$1X10^{10}$, $1.25X10^{10}$, $2.5X10^{10}$, $5X10^{10}$ vp 단회 또는 56일 또는 2차 투여후 4개월 간격, IM 투여	안전성, 면역원성 등	1.면역원성 -1회 투여후 15일째 중화항체가, 반응자 비율은 $2.5X10^{10}$ vp 이상 용량군에서 유사하였음 -1회 투여후 28일째에서 중화항체가는 $5X10^{10}$ vp 이상 용량군에서 유사하였고 반응자 비율은 $2.5X10^{10}$ vp 이상 용량군에서 유사하였음 2.안전성 -전반적 solicited AE, 국소, 전신 solicited AE는 용량 의존적으로 발생빈도 및 중증도가 증가하였음. 저연령군에서 고령자에 비하여 발생빈도 및 중증도 높았음

				-unsolicited AE에서는 가장 고용량 $1X10^{11}$ vp에서 발생빈도가 높았으나 $2.5X10^{10}$, $5X10^{10}$ vp에서는 용량 의존적이지 않았음 -가장 흔한 AE는 오한, 두통 등이었음
2. [핵심 임상시험, COV3001] 18세 이상 성인에서 SARS-CoV-2-mediated COVID-19 예방을 위한 Ad26.COV2.S의 유효성 및 안전성 평가를 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 3상 임상시험				
3상	18세 이상 성인	5×10^{10} vp 또는 위약 단회투여, IM 투여	-백신 유효성 -안전성	1.1차 유효성 평가결과 -1회 투여후 14일째 예방효과: 66.9%(95%CI 59.03, 73.40) (코로나19 감염사례 백신군 116건, 위약군 348건) -1회 투여후 28일째 예방효과(co-1차 유효성 평가변수): 66.1% (95%CI 55.01, 74.80) 2.안전성 -solicited AE(6736명 대상 평가, 7일 평가) : 국소반응은 백신군 66%, 위약군 41.9%에서 보고 : 전신반응은 백신군 55.2%, 위약군 35.1%에서 보고 : 저연령군에서 고령자 보다 발생빈도 및 중증도 높았음 -unsolicited AE(6,736명 대상 평가, 28일 평가) : 백신군 13.1%, 위약군 12%에서 보고. ADR은 각 7.2% vs. 4.6%였음. 가장 흔한 AE는 주사부위통증이었음 -SAE(전체 43,783명 대상 평가) : 백신군 0.4%, 위약군 0.6%에서 보고 : 코로나19 관련 SAE는 백신군에서 없었으나 위약군에서 0.4%있었음 -Medically-attended Adverse Events(MAAE, 6개월 평가) : 백신군 1.4%, 위약군 1.9에서 보고
3. [COV3009] 18세 이상 성인에서 SARS-CoV-2-mediated COVID-19 예방을 위한 Ad26.COV2.S의 유효성 및 안전성 평가를 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 3상 임상시험				
3상	18세 이상 성인	5×10^{10} vp 또는 위약 56일 간격 2회 투여, IM 투여	-백신 유효성 -안전성	진행 중

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

• 핵심임상시험은 COV3001 1편이 수행되었음.

- (COV3001) 18세 이상 성인에서 SARS-CoV-2-mediated COVID-19 예방을 위한 Ad26.COV2.S의 유효성 및 안전성 평가를 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 3상 임상시험

1) 시험설계

- (시험설계)

: 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조

: 시험 구성 - 스크리닝, 52주의 이중맹검 기간, 2년 f/u 으로 구성. 유효성 결과가 확인되는 경우 참가자의 50%가 백신 투여후 f/u 중앙값이 8주에 도달하는 경우 맹검해제

- (배정) 백신군 vs. 위약군 1:1 무작위배정

- (투여방법) Ad26.COV2.S $5X10^{10}$ vp 또는 위약(0.9% saline) 1회 IM 투여

2) 시험목적 및 평가변수

- (1차 유효성 평가변수) 예방효과 - seronegative 참가자에서 백신 투여후 14일 이후 중등등~중증/심각한 증상이 있는 바이러스학적 감염

- (co-1차 유효성 평가변수) 예방효과 - seronegative 참가자에서 백신 투여후 28일 이후 중등등~중증/심각한 증상이 있는 바이러스학적 감염

: 바이러스 검사 - 중앙랩에서 RT-PCR 검사(Abbott Real Time SARS-CoV-2 RT-PCR assay)

: 증상 - 중등증~중증/심각한 코로나19 감염

* CSAC(clinical severity adjudication committee, 호흡기내과 및 감염내과 전문의 각 3인 구성)에서맹검상태로 독립적 평가자가 중증/심각한 감염 평가

※ COVID-19 증상 구분

· **(중등증)** RT-PCR 또는 분자학적 검사 결과 양성이고 다음의 증상 기준 중 다른 카테고리로 2가지 이상 증상 해당(중증/심각한 기준에 해당하지 않음)

Any 1 of the following new or worsening signs or symptoms:

- Respiratory rate ≥20 breaths/minute
- Abnormal saturation of oxygen (SpO_2) but still >93% on room air at sea level*
- Clinical or radiologic evidence of pneumonia
- Radiologic evidence of deep vein thrombosis (DVT)
- Shortness of breath or difficulty breathing

OR

Any 2 of the following new or worsening signs or symptoms:

- Fever (≥38.0°C or ≥100.4°F)
- Heart rate ≥90 beats/minute
- Shaking chills or rigors
- Sore throat
- Cough
- Malaise as evidenced by 1 or more of the following**:
  - Loss of appetite
  - Generally unwell
  - Fatigue
  - Physical weakness
- Headache
- Muscle pain (myalgia)
- Gastrointestinal symptoms (diarrhea, vomiting, nausea, abdominal pain)**
- New or changing olfactory or taste disorders
- Red or bruised looking feet or toes

* SpO2 criteria will be adjusted according to altitude per the investigator judgement.
** Having 2 or more elements of a symptom (eg, vomiting and diarrhea or fatigue and loss of appetite) is counted only as 1 symptom for the case definition. To meet the case definition, a participant would need to have at least 2 different symptoms.

· **(중증/심각)** RT-PCR 또는 분자학적 검사 결과 양성이며 다음의 증상 기준 중 1가지에 해당하고 CSAC에서 중증/심각한 감염으로 판정한 경우

* CSAC 판정: 중등도 증례사례 중 중등도 기준 징후 및/또는 증상 3가지 이상 포함하는 증례 평가

- 전신 중증 증상(respiratory rate≥30 breaths/minute, heart rate≥125 beats/minute, oxygen saturation (SpO_2) ≤93% on room air at sea level*, 또는 partial pressure of oxygen/fraction of inspired oxygen (PaO_2/FiO_2) <300 mmHg)

* SpO_2 criteria were adjusted according to altitude per the investigator judgement.

- 호흡부전(고유량 산소 필요, 비-침습적 환기, 기계적 환기, 또는 ECMO)
- 쇽(systolic blood pressure <90 mmHg, diastolic blood pressure <60 mmHg, 또는 vasopressors 필요)
- 급성 신부전, 급성 간부전, 또는 신경학적 장애
- ICU
- 사망

· **(경증)** RT-PCR 또는 분자학적 검사 결과 양성이고 다음의 증상 기준 중 하나에 해당

- fever (≥38.0.C or ≥100.4°F), sore throat, malaise (loss of appetite, generally unwell, fatigue, physical weakness), headache, muscle pain (myalgia), gastrointestinal symptoms, cough, chest congestion, runny nose, wheezing, skin rash, eye irritation or discharge, chills, new 또는 changing olfactory 또는 taste disorders, red 또는 bruised looking feet 또는 toes, 또는 shaking chills 또는 rigors

· **(코로나19 의심사례)**

- 첫 1년 동안은 코로나19 관련 징후 또는 증상이 있는 경우 확진을 위해 매주 2회 검사, 2년차에는 월 2회 검사

- 코로나19 증상이 연속 2일 동안 해소될 때까지 매일 전자일지로 체온, 심박수, 산소포화도, 코로나19 질문관련 감염 증상을 기록함. 증상 발현 1~2일에 참가자는 nasal swab 샘플을, 3-5일에는 시험 스태프가 nasal swab 및 타액 샘플을 취하고 코로나19 임상 평가 수행
- PCR은 중앙랩에서 수행
- 각 사이트에서 eCRF, cCOA로 증상 기록 수집

· **(무증상 또는 발견되지 않은 코로나19)**
- 의심되는 코로나19 증상이 없으며 RT-PCR 또는 분자학적 검사 결과 양성이거나 혈청학적 (non-S protein) 양성

- (주요 2차 유효성 평가변수)
: 백신 투여후 14일, 28일 이후 중증/심각한 증상이 있는 바이러스학적 감염
: serostatus 상관없이 백신 투여후 1, 14, 28일 이후 중등등~중증/심각한 증상이 있는 바이러스학적 감염
: 백신 투여후 1일 이후 중증/심각한 증상이 있는 바이러스학적 감염
: 백신 투여후 14, 28일 이후 코로나19 관련 의학적 중재(입원, ICU, 기계적 환기, ECMO 등)를 요하는 코로나19 감염
: 백신 투여후 14, 28일 시점에서 경증 증상이 있는 바이러스학적 감염
: 백신 투여후 14, 28일 시점에서 US FDA harmonized case 정의에 따른 감염
: 백신 투여후 14, 28일 시점에서 경증~심각한 코로나19 감염의 Burden of disease (BOD)

3) 통계분석계획
- 최종 분석 계획: 백신 투여후 28일 이후 154건의 중등증, 중증/심각한 코로나19 감염 발생시 최종 분석
- 가설: PP에서 백신 투여후 14일, 28일 이후 각 VE 50% 이상, 90% 검정력, 95% CI 하한 >30%. 이를 만족하는 경우 중증/심각한 코로나19 감염에 대해 VE 50% 이상(위약군에서 최소 5건 발생시 분석)
  * 총 6건 미만의 코로나19 감염사례 발생시 VE 미산출

4) 대상 환자
- (주요 선정기준)
: 18세 이상
: (stage 1a, 2d) 건강 또는 안정적 건강 상태(중증 코로나19 진행 위험에 상관없는 기저질환 포함 가능), BMI<30kg/m^2
: (stage 1b, 2b) 중증 코로나19 진행 위험이 있는 기저질환자 포함, 안정적 HIV 감염자 포함
- (주요 제외기준)
: 알려진 또는 의심되는 알레르기 또는 아나필락시스 기왕자 또는 백신 또는 첨가제에 대한 기타 중대한 이상반응이 있는 자
: 면역기능 이상자 - 자가면역질환 또는 잠재적 면역 매개 질환 또는 알려져 있거나 의심되는 면역결핍 또는 혈액투석자, 백신 투여전 6개월 이내 전신 스테로이드의 만성 또는 재치료, 백신 투여전 6개월 이내 항암제 및 면역조절제 또는 방사선치료 경험이 있는 자
(비-면역조절치료(류마티스 질환, 갑상선 등은 등록 가능, 비면역억제제로서 스테로이드 치료는 등록 가능)
: (stage 1a, 2a에 한함) 중증 코로나19 진행 위험이 있는 기저질환자, 백신 투여전 1년 이내 악성신생물 기왕자, 백신투여 12주 이내 입원을 요하는 수술 경험이 있거나 완전환 회복이 어려운자, 만성 활동성 HBV, HVC 감염자
: 다발신경병증 기왕자
: 백신 투여전 4개월내 혈액/혈장치료 또는 3개월 이내 면역글로불린 투여자
: 백신 투여전, 후 28일 이내/이후 생백신, 14일 이내/이후 사백신 투여 또는 투여 계획이 있는 자
: 코로나19 백신 접종자
: 임부/수유부

5) 분석집단

분석집단	정의
전체 집단(FAS)	무작위배정된 백신을 투여받은 모든 참가자 - 안전성 분석(SAE, MAAE 등), 기타 유효성 분석
주요 유효성 분석군(PP)	FAS 중 백신 투여시점에서 seronegative이고 백신 유효성 평가에 영향을 미칠 수 있는 중대한 계획서 위반이 없는 참가자
면역원성 분석군(PPI)	무작위배정된 백신을 투여받은 참가자 중 면역원성 분석군
안전성 subset	FAS 중 subset으로 solicited 및 unsolicited AE 평가 대상자

6) 대상자 분포

- (cutoff 21.1.22)

· (FAS) 무작위 배정 44,325명 중 백신 투여받은 대상자는 43,783명(백신군 21,895명, 위약군 21,888명)
  : (최소 f/u 2개월인 대상자) 총 23,903명(54.6%)
  : (f/u 중앙값) 58일

· (PP) 총 39,321명(백신군 19,630명, 위약군 19,691명)
  : (최소 f/u 2개월인 대상자) 총 21,491명(54.7%)
  : (f/u 중앙값) 58일

· (안전성 subset) 총 6,736명(15.4%)

7) 유효성 평가결과

① 분석시점

- (최종 분석 계획) 백신 투여후 28일 이후 154건 코로나19 감염 발생시 최종 분석
- (최종 분석) 백신 투여후 28일 이후 259건의 중등증, 중증/심각한 코로나19 감염 발생시 최종 분석

② 유효성 분석군(PP)

- 무작위배정 44,325명 중 백신 투여받은 대상자는 43,783명(백신군 21,895명, 위약군 21,888명)이며 FAS 중 주요 유효성 평가군(PP)에서 제외된 경우는 총 4,462명(10.2%)으로 대부분 베이스라인에서 seropositive(9.6%, 4,217명), 백신투여 시점에서 PCR 양성(0.5%, 238명)이었으며, 주요 계획서 위반 사례에 의한 제외로는 선정/제외기준 위반(0.1%, 41명), 투약오류(<0.1%, 20명) 등이었음
- PP군 총 39,321명(백신군 19,630명, 위약군 19,691명)

③ 유효성 분석군 환자 특성

- 백신군과 위약군의 인구학적 특성, 기저질환은 군간 유사하였음
- 유효성 집단(PP)에서 백신군과 위약군의 두 군 사이 인구학적 특성 및 기저질환 특성은 두 군 사이 유사하였음
- PP군에서, 연령 중앙값은 53세(범위 18~100)였으며 65세 이상은 20.4%, 75세 이상은 3.7%였으며, 여성은 44.5%, 아시아인은 3.5% 포함되었음. 시험대상자는 대부분 미국(46.7%)이었고 브라질 17.3%, 남아공 12.7%가 포함되었음
- FAS군에서, 연령 중앙값은 52세(범위 18~100)였으며 65세 이상은 19.6%, 75세 이상은 3.5%였으며, 여성은 45.0%, 아시아인은 3.3% 포함되었음. 시험대상자는 대부분 미국(44.1%)이었고 브라질 16.6%, 남아공 15.0%가 포함되었음
- 기저질환자(비만 포함)는 PP군에서 39.9%, FAS군에서 40.8%였으며 비만, 고혈압, 당뇨가 가장 높았음
  65세 이상 고령자 중 기저질환자(비만 포함)는 PP군에서 53.4%(4,274명)이었고, 비만 29.3%(2,344명), 고혈압 20.8%(1,665명), 당뇨 15.3%(1,223명), 암 1.5%(123) 등, FAS군에서 53.5%(4,582명)이었고, 비만 29.5%(2,524명), 고혈압 20.8%(1,780명), 당뇨 15.5%(1,320명), 암 1.5%(130명) 등이었음
- HIV 양성은 PP군에서 2.5%(973명), FAS군에서 2.8%(1,218명) 포함되었음

④ 유효성 평가집단에서 노출기간 및 분포

PP	백신군(N=19,630)	위약군(N=19,691)
백신 투여 후 f/u 기간(중앙값)	58일	58일
1-14일 (n)	19,630명	19,691명
15-28일 (n)	19,606명	19,652명
29일-2개월 (n)	19,466명	19,478명
≥2개월 (n)	54.6%(10,715명)	54.7%(10,776 명)
>2개월 (n)	10,406 명	10,405 명
* (참고) FAS	58일 (N=21,895)	58일 (N=21,888)
1-14일 (n)	21,895명	21,888명
15-28일 (n)	21,892명	21,879명
29일-2개월 (n)	21,883명	21,860명
≥2개월 (n)	54.6%(11,948명)	54.6%(11,955명)
>2개월 (n)	11,948명	11,955명

⑤ 1차 유효성 평가 결과(최종 분석, 자료마감일 21.1.22)

- 중등증, 중증/심각한 코로나19 감염사례 수(중앙랩에서의 최종 확진 기준)
  · (백신 투여후 14일 이후) 총 464건 감염 발생(백신군 116건, 위약군 259건)
  · (백신 투여후 28일 이후) 총 259건 감염 발생(백신군 66건, 위약군 193건)
- 예방효과
  · 자료마감일(21.1.22) 기준 백신 투여후 28일 이후 259건의 중등증, 중증/심각한 코로나19 감염사례 발생시점에서 최종 분석을 수행하였으며 중앙랩에서의 최종 확진 기준으로 예방효과를 평가하였음
  · 1차 유효성 평가변수인 중등증, 중등/심각한 코로나19 감염사례수는 백신 투여후 14일 이후에 총 464건(백신군 116건, 위약군 259건)으로 예방효과는 66.9%(95%CI 59.03, 73.40), 백신 투여후 28일 이후에 총 259건(백신군 66건, 위약군 193건)으로 예방효과는 66.1%(95%CI 55.01, 74.80)으로 사전 정의 기준을 만족하며 예방효과를 확인하였음. 민감도 분석으로 수행된 FAS(seronegative)에서의 VE는 55.5%, 95%CI 하한 >30%로 유효성 기분을 만족하였음

중등증, 중증/심각한 코로나19 감염(PP)	백신군(N=19,630)		위약군(N=19,691)		VE (95%CI)
	감염사례수	person/years	감염사례수	person/years	
백신 투여후 14일 이후	n^1=19,514		n^1=19,544		
	116	3116.57	348	3096.12	66.9% (59.03, 73.40)
백신 투여후 28일 이후	n^1=19,306		n^1=19,178		
	66	3102.00	193	3070.65	66.1% (55.01, 74.80)
*(참고) FAS (민감도분석)	N=21,895		N=21,888		
백신 투여후 1일 이후	n^2=19,744		n^2=19,822		
	193	3183.02	432	3172.77	55.5% (47.11, 62.62)

n^1 : 백신 투여후 1~14일, 1~28일 사이 PCR 양성인 경우 제외
n^2 : seronegative

⑥ 기타 2차 유효성 평가변수

i) non-centrally confirmed case를 포함한 중등증, 중증/심각한 코로나19 감염

* 시험 진행 중 급격한 코로나19 발생으로 중앙랩에서 최종 판정되지 못한 사례가 발생함에 따라 중앙실험실, 지역실험실, 코반스 또는 외부기관에서 최소 1회 PCR 양성이고 코로나19 증상이 있는 경우에 대하여 추가 분석을 수행하였음

** 보고된 증례 1,197건 중 지역실험실 결과 양성인 714건(59.6%)이 중앙실험실에서도 양성으로, 지역실험실 결과 양성인 77건(6.4%)은 중앙실험실에서 음성으로 최종 확인되었음. 자료마감일 기준으로 중앙실험실에서 결과가 보고되지 않은 사례는 147건(12.3%)였으며, 215건(18%)은 중앙실험실로 샘플이 아직 이송되지 않았음. 지역실험실과 중앙실험실 결과와의 일치율은 90.3%였음

- 증상성 코로나19 감염
  · (PP, 백신 투여후 14일 이후 감염) VE 66.3%(95% CI 59.86, 71.79), 코로나19 감염 백신군 173건, 위약군 509건
  · (PP, 백신 투여후 28일 이후 감염) VE 65.5%(95% CI 57.15, 72.41), 코로나19 감염 백신군 113건, 위약군 324건
  · (FAS, 백신 투여후 1일 이후 감염) VE 57.6%(95% CI 50.92, 63.42), 코로나19 감염 백신군 263건, 위약군 617건
- 의학적 중재를 요하는 코로나19 감염
  · (PP, 백신 투여후 14일 이후 감염) VE 85.7%(95% CI 37.80, 98.42), 코로나19 감염 백신군 2건, 위약군 14건
  · (PP, 백신 투여후 28일 이후 감염) VE 100.0%(95% CI 31.11, 100.00), 코로나19 감염 백신군 0건, 위약군 7건
  · (FAS, 백신 투여후 1일 이후 감염) VE 79.9%(95% CI 46.65, 94.00), 코로나19 감염 백신군 5건, 위약군 25건

ii) FDA 정의에 따른 중등증, 중증/심각한 코로나19 감염

* FDA 정의에 따른 증상: 발열 또는 오한, 기침, 호흡가쁨 또는 호흡곤란, 피로, 근육통 또는 body aches, 두통, 미각 또는 후각소실, 인후통, 코막힘 또는 콧물, 오심 또는 구토, 설사

- (PP, 백신 투여후 14일 이후 감염) VE 67.2%(95% CI 59.32, 73.67), 코로나19 감염 백신군 114건, 위약군 345건
- (PP, 백신 투여후 28일 이후 감염) VE 66.7%(95% CI 55.63, 75.23), 코로나19 감염 백신군 65건, 위약군 193건
- (FAS, 백신 투여후 1일 이후 감염) VE 55.4%(95% CI 46.99, 62.57), 코로나19 감염 백신군 192건, 위약군 429건
- FDA 정의에 따른 코로나19 감염(중등증, 중증/심각한 코로나19 감염)은 1차 유효성 평가 결과와 일치하였음

iii) serostatus에 따른 예방효과

- PP군에서 seropositive는 포함되지 않으나, PP군 기준에 따른 seropositive는 총 4,156명(백신군 2,125명, 위약군 2,031명)이 있었음
- (PP, 백신 투여후 14일 이후 감염) at risk 해당자 4,152명(백신군 2,122명, 위약군 2,030명) 중 중등증, 중증/심각한 감염은 백신군 0, 위약군 1명(중등증) 있었음
- (PP, 백신 투여후 28일 이후 감염) at risk 해당자는 4,139명(백신군 2,118명, 위약군 2,021명) 중 중등증, 중증/심각한 감염은 백신군 0, 위약군 1명(중등증) 있었음

iv) SAE form으로 확인된 코로나19 감염 및 입원

- 코로나19 관련 SAE를 경험하고, 입원하였으나 MRU(medical resource utilization)가 없는 경우에 해당하며, 백신군 1건, 위약군 16건이 보고되었음

⑦ 추가분석

i) 중등증 코로나19 증상·징후 수에 따른 예방효과

- 중등증 코로나19 감염에서 코로나19의 증상수 ≤3개, 4~6개, 7~9개, ≥10개로 분류하여 예방효과 분석 시, PP(14일, 28일 이후 감염)에서 4~6가지 증상에서의 VE는 각 41.2%, 42.6%였으며 7~9가지 증상시 각 49.3%, 46.5%였음. <6가지 증상에서는 각 <52%, <47.5%였으나 >6가지 증상인 경우에는 각 >75%, >70%로 증상수가 많을수록 VE는 높았음. FAS에서도 >6가지 증상인 경우 >62%, <6가지 증상인 경우 <33%였음

ii) 모든 원인에 의한 사망(총 19건)

- (백신 투여후 14일 이후) VE 80.0%(95%CI 29.36, 96.29) 백신군 3건, 위약군 15건
- (백신 투여후 28일 이후) VE 75.0%(95%CI -25.15, 97.42) 백신군 2건, 위약군 8건
- (백신 투여후 1일 이후) VE 81.3%(95%CI 34.55, 96.50) 백신군 3건, 위약군 16건

iii) 코로나19 관련 사망

- 백신군 0, 위약군 6건(이 중 1건은 베이스라인에서 SARS-CoV2 PCR 양성이었음)

8) 바이러스 변이 평가(21.2.11 기준)

- 중앙실험실에서 확진된 714건 중 512건에 대하여 NGS 수행하였으며 PCR 확진자의 nasal swab으로 증상발현 시점에서 가능한 가까운 시점에서 viral load>200카피/mL일 때 샘플 채취하였음 남아공과 브라질에서는 증상 발현 시점에 중점적으로 샘플 채취하고자 하였음
- 모든 국가에서 염기서열분석을 수행한 512개 중 확인된 변이는 16.8%(86/512), CAL.20C 1.0%(5/512), Ref+E484K 18.6%(95/512)였음
- 개별 국가별로는 미국 검체 중 96.4%에서 우한 reference seq.+D614G 변이가 확인되었고, 브라질 검체 중 69.4%에서 Ref+E484K 변이가 30.6%에서 우한 reference seq.+D614G 변이가 확인되었으며, 남아공 검체 중 94.5%에서 20H/501Y.V2 변이가 확인되었음. 본 시험은 영국에서는 수행되지 않아 B1.1.7은 확인되지 않았고 브라질 변이 중 P.1 lineage는 확인되지 않았음

9) 바이러스 부하 평가

- 14일 이후 감염 백신군 100명, 위약군 274명, 28일 이후 감염 백신군 53명, 위약군 145명에 대하여 코로나19 증상 발현 시점부터 다음 14일 동안 또는 2번 연속 음성 시점 중 더 긴 시점까지 격일로 nasal swab 채취하였음
- 분석시점에서 모든 참가자에서 모든 시점에서의 샘플이 분석되지 않아 현재 이용가능한 자료는 제한된 자료으로 평가불가하며, 제출된 자료에서 바이러스 부하 정도는 두 군에서 유사하였음

10) 면역원성 분석 결과

① 지역별 결합항체가

- 시험 진행 중 특정 브라질 사이트(BR10003, BR10004)에서 코로나19 감염률이 증가하여 환경적 요인 이외 바이러스 변이에 따른 낮은 보호효과 및/또는 낮은 면역원성 영향 여부를 평가하기 위하여 백신 투여일, 백신 투여후 28일 시점에서 S-결합항체 평가하였으며, 평가대상자는 브라질에서 188명(백신군 114명), 남아공 118명(백신군 88명), 미국 74명(백신군 50)명이었음. 국가별 연령 분포는 유사하였으며, 브라질과 미국에서 남성의 비율은 50%였으나 남아공에서 약 70%로 높았음
- 29일째 백신군에서의 S-결합항체가는 브라질 전체 사이트, 남아공 및 미국에서 GMC는 각 402, 388, 412으로 국가간 유사하였으며, 브라질 내에서도 유사하였음

② Ad26 벡터 중화항체

- 국가별, 브라질 내 시험기관 별 결합항체 비교 분석군과 동일한 분석군(남아공 제외)에 대하여 Ad26 벡터에 대한 중화항체를 평가한 결과 미국 대상자 대부분은 기저상태에서 Ad26에 대한 중화항체가 불검출 수준이었으며 seropositive는 백신군 2%, 위약군 4.2%였음. 브라질(시험기관 전체)의 경우 seropositive는 백신군 32.5%, 위약군 28.4%이었고 기저상태에서 Ad26에 대한 중화항체가 검출된 27명(브라질) 중 23명이 29일에 결합항체에 대한 반응자였음. Ad26 중화항체 불검출인 59명(브라질)은 모두 29일에 반응자였음

11) 안전성 분석 결과

11-1) 안전성 분석 개요

① 분석집단

분석집단*	정의	대상자수(명)		
		백신군	위약군	총
안전성 subset	FAS 중 subset으로 solicited 및 unsolicited AE 평가 대상자	3,356	3,380	6,736
전체 집단(FAS)	무작위배정된 백신을 투여받은 모든 참가자 - 안전성 분석(SAE, MAAE 등) - 기타 유효성 분석	21,895	21,888	43,783

② 대상자 특성

- (FAS) 총 43,783명으로 연령 중앙값 52세(범위 18, 100), ≥65세 19.6%(8,561명), ≥75세 3.5%(1,541명), 여성 45.0%(19,722명), 백인 58.7%(25,696명), 아시아 3.3%(1,430명), 미국 44.1%(19,302명), 브라질 16.6%(7,278명), 남아공 15.0%(6,576명) 등, 기저질환*이 있는 자 40.8%(17,858명), BMI ≥30kg/m^2 28.5%(12,481명)가 포함되었음
- (안전성 subset) 총 6,736명으로 연령 중앙값 54세(범위 18, 91), ≥65세 23.0%(1,549명), ≥75세 4.3%(288명), 여성 48.3%(3,252명), 백인 83.4%(5,621명), 아시아 3.3%(219명), 미국 51.4%(3,462명), 브라질 38.5%(2,590명), 남아공 10.2%(684명), 기저질환*이 있는 자 34.1%(2,299명), BMI ≥30kg/m^2 24.7%(1,662명)가 포함되었음

* 기저질환: 비만, 고혈압, 당뇨, 만성신질환 등

③ 노출기간

- 3상 시험 COV3001 총 44,325명이 무작위배정되었으며 그 중 43,783명이 백신을 접종받았으며 백신 접종 후 추적관찰 중앙값은 58일, 54.6%가 최소 2개월 추적관찰되었음. 계획서에 따라 눈가림 해제를 요청할 수 있으며 눈가림이 해제된 대상자는 안전성만을 이유로 본 시험에서 추적관찰을 계속 받도록 권고받았음(백신군 4.9%, 위약군 5.4%)

11-2) 이상사례(COV3001)

① (예측되는 이상사례)

- 안전성 하위군 대상(총 6,736명)으로 백신 투여일 부터 각 백신 접종 후 7일까지, 명시된 국소 및 전신 이상사례를 평가하였음
- 전체적으로 성인에서 예측되는 국소 및 전신 이상사례는 위약군보다 백신군에서 더 빈번하게 보고되었음. 예측되는 3등급 국소 및 전신 이상사례의 빈도는 전체적으로 낮았으나, 위약에 비해 백신군에서 더 높았음
- 전체적으로 백신의 반응원성 프로파일에서 성별, 인종/민족, 지역, 동반 이환, 베이스라인 시점의 SARS-CoV-2 또는 HIV 혈청 상태 전반에서 임상적으로 유의미한 차이는 관찰되지 않았음. 예측되는 국소 및 전신 이상사례의 빈도는 만 60세 이상의 시험대상자에서 만 18세 이상~만 60세 미만 시험대상자에 비해 더 낮았음
- 백신군에서 보고된 국소반응(백신군 50.3% vs. 위약군 19.5%)은 주사부위 통증(48.7% vs. 16.7%), 홍반(7.3% vs. 3.9%), 종창(5.3% vs. 1.6%)임
- 대부분 경증 또는 중등증으로, 반응은 투여 후 1~2일에 시작하여 2~3일 이내에 소실되었음. 중증(3등급)은 백신군 0.7% vs. 위약군 0.2%이었으며 4등급 없음
- 백신군에서 보고된 전신반응(백신군 55.2% vs. 위약군 35.1%)은 두통(39.0% vs. 23.8%), 피로(38.3% vs. 21.6%), 근육통(33.2% vs. 12.8%), 오심(14.2% vs. 9.7%), 발열(9.0% vs. 0.6%)임
- 대부분 경증 또는 중등증으로, 반응은 투여 후 1~2일에 시작하여 1~2일 이내에 소실되었음. 중증(3등급)은 백신군 1.8% vs. 위약군 0.6%이었으며 4등급 없음

② (예측되지 않은 이상사례)

- 안전성 subset에서 백신 투여 후 28일 동안 보고된 예측되지 않은 이상사례의 빈도는 10% 미만이었음.
  · 예측되지 않은 이상사례는 백신군 440명(13.1%), 위약군 407명(12.0%)에서 보고되었으며, 약물이상반응은 백신군 242명(7.2%), 위약군 154명(4.6%)이었음
  · 예측되지 않은 이상사례로 가장 흔한 이상사례는 오한, 비충혈, 관절통, 기침, 설사였음. 중증도는 대부분 1등급 또는 2등급이었음. 3등급 이상 AE는 백신군에서 19명(0.6%)이었으며 위약군은 18명(0.6%)였음. 이중 백신군에서 5건(0.1%)이 인과관계 있음으로 간주되었음
  · 연령에 따른 이상사례 빈도는 18~64세 성인(202명/2,593명(7.8%), 118명/2,594명(4.5%)에 비해서 65세 이상 고령자(40명/753명(5.2%), 36명/786명(4.6%)에서 낮은 경향을 나타냈음

- FAS군에서 28일 동안 관찰한 결과 예측되지 않은 이상사례는 백신군, 위약군 각 1,724명(7.9%), 1,402명(6.4%), 약물이상반응은 각 861명(3.9%), 396명(1.8%)로 빈도는 10%미만으로 낮았음

· 가장 흔하게 보고된 예측되지 않은 이상사례는(0.5%이상) 두통 1.7%(371명), 근육통 1.1%(238명), 피로 0.9%(199명), 발열 0.9%(194명), 오한 0.7%(148명) 등이었음

· 면역계 장애(SOC)는 백신군, 위약군에서 이상사례 빈도가 0.1%(14명) 동일하였으며 PT별로는 과민성 1건이 백신군에서 인과관계 있음으로 보고됨. 기타 림프절병증 백신군 7명(0.1%미만), 위약군 3명이었으며 모두 인과관계 없었음. 안면마비는 백신군 3명, 위약군 2명이 보고되었으며 인과관계 있음으로는 각각 2명, 1명 보고되었음

③ (즉각적인 이상사례) 첫 시험대상자 2,000명에 대하여 백신 투여후 시험기관에서 최소 30분간 머물며 관찰되었음. 첫 시험대상자 2,000명의 제3일 안전성 검토 시점에 조기 발생이 관찰되지 않아서 나머지 시험대상자에 대해 최소 15분으로 감소되었음. 백신 투여 후 30분간 관찰된 아나필락시스 또는 중증 과민반응은 없었음. 예측되는 및 예측되지 않은 즉각적인 이상사례의 빈도는 위약군(0.3%)과 비교하여 백신군(0.5%)에서 유사하게 나타났음. 두 군에서 보고된 즉각적 사례 중 중대한 것으로 간주된 사례는 없었음

④ (사망) 2021년1월22일 마감일까지 위약군(16건 0.1%)에 비해 백신군(3건, 0.1%미만)에서 사망사례는 적었으며 위약군에서 보고된 사망 중 6건은 코로나19와 관련된 것으로 확인됨. 백신군에서의 사망은 약물 관련성 없음

⑤ (중대한 이상사례) 2021년1월22일 자료 마감일까지 총 227명의 시험대상자(백신군 90명(0.4%), 위약군 137명(0.6%))가 1건 이상의 SAE를 보고하였음. 이중 코로나19, 무증상성 코로나19, 의심되는 코로나19, 코로나19 폐렴 및 SARS-CoV-2 검사 양성을 제외시 백신군 83명(0.4%), 위약군 96명(0.4%)이었음
227명 중 9명에서 총 10건의 백신 또는 위약과 인과관계 있는 SAE로 보고하였으며 7건이 백신과 관련있었음. 백신군에서의 약물 관련 중대한 이상사례로 상완 신경근염, 접종후 증후군, 4형 과민반응, 길랑-바레 증후군, 심낭염 각 1건, 안면마비 2건이 있었음

⑥ (시험 중단을 초래한 이상사례) 백신군, 위약군 모두 이상사례로 인해 시험에서 중도탈락한 시험대상자는 없었음

⑦ (의학적 진료를 받은 이상사례) 백신 투여 부터 백신 투여 후 6개월까지 보고될 예정이며 시험중지로 이어지는 의학적 진료를 받은 이상사례(MAAE)는 없었음. 2021년1월22일 자료 마감일까지 304명(1.4%)이 백신군에서 1건 이상의 MAAE를 보고하였으며 위약군에서 408명(1.9%)이 보고하였음. 가장 흔하게 보고된 MAAE는 SOC 감염 및 기생충 감염이었음. PT별로 코로나19 감염이 가장 흔하게 보고된 MAAE로 위약군 35명(0.2%), 백신군 16명(0.1%)이 보고하였음. 의학적 진료를 받은 이상사례 중 인과관계가 있는 사례는 위약군 22명(0.1%), 백신군 22명(0.1%)으로 유사하였음

⑧ 관심대상이상사례

- 알레르기 반응(과민반응) 및 중증 알레르기 반응(아나필락시스): 중증 알레르기 반응(아나필락시스 포함)은 보고되지 않았음. 비-아나필락시스성 알레르기 반응(SMQ)에서 가장 빈번하게 보고된 이상사례(백신군 6명이상)는 발진(백신군 24명, 위약군 16명), 두드러기(백신군 8명, 위약군 3명), 과민반응(백신군 6명, 위약군 4명)이었음. 두드러기 및 발진은 백신과 관련성이 높은 것으로 간주되었음. 아나필락시스성 반응(SMQ)은 백신군(15명)과 위약군(8명) 모두 드물었음(0.1% 미만)
- 이명: 백신군에서 6건, 위약군 0건 보고되었으며 중대한 사례는 없었음. 이 중 2건은 약물 관련성 있었으며 모두 1등급으로 회복되었음. 청각 손실 등 추가적인 합병증을 보고한 사례는 없었음
- 경련/발작: 백신군에서 4건(중대한 사례 1건 포함), 위약군에서 1건의 사례가 보고되었으며 모두 인과관계 없음. 중대한 1건의 사례는 시험대상자가 뇌전증 및 강박장애의 병력이 있었음
- 혈전성 및 혈전색전성 사례: 백신군 14명(0.06%, 15건), 위약군 10명(0.05%, 10건)에서 보고되었으며 이 중 정맥혈전증은 백신군 11건, 위약군 3건이 보고되었음. 백신군에서의 정맥혈전증은 심부정맥혈전증 6건(중대한 사례 2건), 폐색전증 4건(중대한 사례 3건), 횡정맥굴 혈전 1건(중대한 사례)이 있었음. 이 중

약물 관련성은 중대하지 않은 사례로 심부정맥혈전증 1건이었음. 위약군에서는 정맥혈전증이 3건 보고되었으며 이 중 심부정맥혈전증 2건(중대한 사례 1건), 폐색전증 1건(중대한 사례)이 있었으며 이 중 약물 관련성은 중대한 심부정맥혈전증 1건이 있었음

- 탈수초성 질환: 백신군에서 4건의 탈수초성 질환(말초신경병증 2건, 양성 단클론성 고감마글로불린혈증 1건, 길랑-바레 증후군 1건)이 보고되었으며, 위약군에서는 5건(말초신경병증 2건, 길랑-바레 증후군 1건 및 감각 손실 2건)이 보고되었음. 안면마비는 백신군 3건, 위약군 2건이 보고되었음. 현재 진행 중인 임상시험 및 시판 중인 자료에서 Ad26 벡터 백신의 신경염증 SAE 이상사례는 67건(64명) 보고(에볼라 29건(28명), HIV 10건(8명), RSV 11건(11명), 코로나-19 17건(17명))되었으며, 이 중 약물 관련성은 5건(백신 4건, 위약 1건)이었음. 에볼라 백신의 시판후 자료에서 6건의 열성 발작(소아) SAE 보고됨

⑨ 기타

- 임신 : 2020년12월31일 자료 마감일까지 COV3001 시험에서 8건의 임신이 보고되었음. 3건은 백신 노출이 수정일 전 3개월 내에, 5건은 임상 제1삼분기에 노출되었음. 1건의 자연유산이 있었으며 눈가림된 백신/위약과 관련되지 않은 것으로 평가되었음
- 수유부 : Ad26.COV2.S 3상 임상시험(COV3001, COV3009)에서는 수유부를 제외하지 않았으며 콩고공화국의 임상시험에서 최소 128명의 수유부들이 Ad26.COV2.S를 투여 받았음. Ad26.COV2.S의 성분이나, Ad26.COV2.S에 의해 유도되는 항체가 모유를 통해 배출되는지 여부는 명확하지 않으나 모유를 통해 배출될 가능성은 희박함
- HIV : 예측되는 이상사례에서 HIV 양성 또는 음성 시험대상자간의 임상적으로 유의미한 차이는 없었음
- 활력징후 : 백신 투여 후 관찰된 3등급 활력징후 관련 이상사례는 없었음. 2건의 3등급 고혈압 이상사례는 위약 접종 후 보고되었으며 인과관계 없음으로 간주되었음

11-3) 이상사례(COV1001, COV1002, COV2001, COV3009)

① 임상실험실 검사 이상

- COV1001에서는 백신과 관련된 것으로 간주된 3등급 실험실 관련 이상사례는 보고되지 않았음. 전체적으로 실험실 수치(생화학, 혈액학, 응고 및 소변검사) 이상을 보인 시험대상자의 비율은 매우 낮았음. 스크리닝, 접종 후 7일 검사에서 AST(2건), ALT(3건) 증가, 임파구 수 증가, 중성구 감소증이 이상사례로 보고되었으며 모두 $1x10^{11}$vp 1회 또는 2회 투여받은 시험대상자였음
- COV2001에서는 1차 투여 후 실험실 관련 이상사례는 보고되지 않았음

② 활력 징후

- 전체적으로 백신 투여 후 적은 건수의 활력징후 관련 이상사례가 보고되었음
- COV1001에서는 $1x10^{11}$vp 1차 투여 후 백신과 관련 없는 것으로 간주된 3등급 혈압 감소가 1건 보고되었으며 $5x10^{10}$vp 1차 투여 후 백신과 관련된 것으로 간주된 3등급 저혈압 위기가 1건 보고되었음. COV2001에서는 3등급 이상사례는 보고되지 않았음

③ 사망, 기타 심각한 이상사례 및 시험/백신 중단을 야기한 이상사례

- COV1001, COV1002, COV2001과 18세 이상 시험대상자 중 신청 백신(최대 $1x10^{11}$) 또는 위약을 투여받은 시험대상자(>10,500명)에 대하여 COV3009에서 확인함
- COV1001에서 추적 관찰기간 중앙값이 가장 긴 경우 18~55세 성인 166일, 65세 성인 144일이었음
- 2021년 1월 11일(COV1001, COV1002, COV2001) 및 2021년1월14일(COV3009)까지 1건의 사망이 보고됨 : COV3009 눈가림 시험 백신으로 약물 관련성 없는 사례(살인사건)임
- COV1001, COV1002, COV2001, COV3009에서 총 26명의 시험대상자가 1건 이상의 SAE를 보고했음. 이 중 2명이 시험 백신과 관련된 것으로 간주되는 2건의 SAE로 3등급 발열($1x10^{11}$vp 용량 백신 투여후 6시간 후 발생), 2등급 다발성 경화증(위약)이 보고되었음
- COV1001, COV1002, COV2001, COV3009 시험 전반에 걸쳐 7건의 약물 관련 없는 SAE(4등급: 신결석증, 폐 선암종, 코로나19 관련 흉막염통증 및 섬망, 2건의 코로나19 사례, 3등급: 코로나19 관련 기침)

및 18건의 심각하지 않은 이상사례(8건의 1등급 코로나19 감염, 3건의 4등급 미열, 2건의 3등급 혈압 상승, 2건의 4등급 코로나19 감염, 1건의 3등급 기침, 1건의 1등급 감각이상 및 1건의 2등급 심방조동)가 발생하여 백신 또는 시험중단을 야기했음

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

• (COV1001) 18~55세, 65세 이상 성인에서 Ad26COVS1의 안전성, 반응원성 및 면역원성 평가를 위한 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 1/2a상 임상시험

1) 시험설계 - 1/2상, 공개, 다기관, 용량증량, 확장시험

2) 시험목적

: 건강 성인(18~55세), 고령자(≥65세, 안정적 기저질환자 포함) 대상 $5X10^{10}$ 또는 $1X10^{11}$ vp 단회 또는 56일 간격 2회 투여시 면역원성 및 안전성, 반응원성 평가

3) 대상자

- 18~55세 및 65세 이상
- FAS 377명(1회 이상 투여), 면역원성 평가자 369명

4) 투여방법

- 5×10^{10} 및 1×10^{11} vp 단회 또는 56일 간격 2회 투여, im 투여 또는 위약
- 코호트1a - $5X10^{10}$ vp 56일 간격 2회 또는 1차 투여후 2차 위약, $1X10^{11}$ vp 56일 간격 2회 또는 1차 투여후 2차 위약, 또는 위약 2회

5) 추적기간 중앙값

- 코호트1a 166일, 코호트 1b 159~161일

6) 결과

- (면역원성 결과) 기저상태에서 seronegative 경우 백신 투여후 >LLOQ, 기저상태에서 seropositive인 경우 백신 투여후 기저치 대비 4배 이상 증가일 경우 반응자로 정의

· (S-결합항체)

: (1회 투여후 28일 시점) 모든 용량군(모든 횟수 포함)에서 GMC ≥478, 기저 대비 증가율 ≥8.8, 반응자 ≥99%

: (1회 투여후 56일 시점) 모든 용량군(모든 횟수 포함)에서 GMC ≥662, 기저 대비 증가율 ≥12.2, 반응자 ≥97%. $5X10^{10}$ 2회 투여군(2차 투여후 1일)에서 GMC 786, 기저 대비 증가율 13.5, 반응자 100%, $5X10^{10}$ 1회 투여군에서 GMC 662, 기저 대비 증가율 12.2, 반응자 99%, $1X10^{11}$ 2회 투여군(2차 투여후 1일)에서 GMC 1059, 기저 대비 증가율 19.9, 반응자 100%, $1X10^{11}$ 1회 투여군에서 GMT 882, 기저 대비 증가율 16.7, 반응자 97%

: (1회 투여후 70일 시점) 모든 용량군(모든 횟수 포함)에서 GMC ≥612, 기저 대비 증가율 ≥11.4, 반응자 97%. $5X10^{10}$ 2회 투여군(2차 투여후 14일)에서 GMC 2015, 기저 대비 증가율 35.9 반응자 100%, $5X10^{10}$ 1회 투여군에서 GMC 612, 기저 대비 증가율 11.4, 반응자 100%, $1X10^{11}$ 2회 투여군(2차 투여후 14일)에서 GMC 2656, 기저 대비 증가율 49.9, 반응자 100%, $1X10^{11}$ 1회 투여군에서 GMT 921, 기저 대비 증가율 17.4, 반응자 97%

: (1회 투여후 84일 시점) 모든 용량군(모든 횟수 포함)에서 GMC ≥658, 기저 대비 증가율 ≥12.1, 반응자 97%. $5X10^{10}$ 2회 투여군(2차 투여후 29일)에서 GMC 1994, 기저 대비 증가율 35.7, 반응자 99%, $5X10^{10}$ 1회 투여군에서 GMC 658, 기저 대비 증가율 12.1, 반응자 99%, $1X10^{11}$ 2회 투여군(2차 투여후 29일)에서 GMC 2465, 기저 대비 증가율 46.3, 반응자 100%, $1X10^{11}$ 1회 투여군에서 GMC 965, 기저 대비 증가율 18.2, 반응자 97%

· (중화항체, wtVNA)

: (1회 투여후 28일 시점) 모든 용량군(모든 횟수 포함)에서 GMT ≥215, 기저 대비 증가율 ≥3.6, 반응자 ≥88%

: (1회 투여후 56일 시점) 모든 용량군(모든 횟수 포함)에서 GMT ≥288, 기저 대비 증가율 ≥4.9, 반응자 ≥96%. $5X10^{10}$ 2회 투여군(2차 투여후 1일)에서 GMT 228, 기저 대비 증가율 4.9, 반응자 96%,

$5X10^{10}$ 1회 투여군에서 GMT 310, 기저 대비 증가율 5.4, 반응자 100%, $1X10^{11}$ 2회 투여군(2차 투여 후 1일)에서 GMT 488, 기저 대비 증가율 7.6, 반응자 96%, $1X10^{11}$ 1회 투여군에서 GMT 370, 기저 대비 증가율 6.2, 반응자 96%

: (1회 투여후 70일 시점) 모든 용량군(모든 횟수 포함)에서 GMT ≥321, 기저 대비 증가율 ≥5.5, 반응자 100%. $5X10^{10}$ 2회 투여군(2차 투여후 14일)에서 GMT 827, 기저 대비 증가율 13.9 반응자 100%, $5X10^{10}$ 1회 투여군에서 GMT 321, 기저 대비 증가율 5.5, 반응자 100%, $1X10^{11}$ 2회 투여군(2차 투여후 14일)에서 GMT 1266, 기저 대비 증가율 19.8, 반응자 100%, $1X10^{11}$ 1회 투여군에서 GMT 388, 기저 대비 증가율 6.7, 반응자 100%

: (1회 투여후 84일 시점) 모든 용량군(모든 횟수 포함)에서 GMT ≥338, 기저 대비 증가율 ≥5.8, 반응자 100%. $5X10^{10}$ 2회 투여군(2차 투여후 29일)에서 GMT 849, 기저 대비 증가율 14.3, 반응자 100%, $5X10^{10}$ 1회 투여군에서 GMT 338, 기저 대비 증가율 5.8, 반응자 100%, $1X10^{11}$ 2회 투여군(2차 투여후 29일)에서 GMT 1299, 기저 대비 증가율 19.2, 반응자 100%, $1X10^{11}$ 1회 투여군에서 GMT 377, 기저 대비 증가율 6.5, 반응자 100%

: (해열제/진통제 복용에 따른 중화항체) 1차 투여후 28일 시점에서 중화항체가는 해열제/진통제 복용 유무에 따라 유의미한 차이 없음

· (S-결합항체와 중화항체 상관성) 중화항체가(IC50)와 결합항체가는 29일, 71일 시점에서 높은 상관성을 보였음

• (COV1002) 성인에서 Ad26.COV2.S의 안전성, 반응원성 및 면역원성 평가를 위한 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 1상 임상시험(일본, 중간분석, cutoff 20.10.7)

1) 시험설계 - 1상, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 2개 용량($5X10^{10}$, $1X10^{11}$ vp) 또는 위약 2회 투여, 20~55세, ≥65세(안정적 기저질환자 포함) 연령 층화

2) 시험목적 - 면역원성(최대 2차 투여후 6개월, 1차 투여후 12개월 평가 계획), 안전성 및 내약성

3) 대상자 - 20~55세(코호트1, n=125) 및 65세 이상(코호트2)

4) 투여방법: 5×10^{10} 및 1×10^{11} vp 또는 위약 56일 간격 2회 투여, im 투여

5) 결과(cutoff 20.10.7, 코호트1의 1차 투여후 29일째 결과 제출)

- (면역원성) wtVNA 중화항체가는 1차 투여후 29일째 $5X10^{10}$ vp 용량에서 269, $1X10^{11}$ vp 용량에서 375, 위약에서 24였으며, 기저치 대비 두 용량에서 각 4.6배, 6.1배였고, 혈청전환율은 각 60%, 71%였음
- (안전성) solicited AE는 5X1010, 1X1011 vp 두 용량 각 94.1%, 98%였으며 국소반응은 각 78.4%, 86%, 전신반응은 각 88.2%, 96%였음. 28일까지 unsolicited AE는 5X1010, 1X1011 vp 두 용량 각 29.4%, 42%였으며 대부분 1~2등급이었음

• (COV2001) 18~55세 건강한 성인 및 65세 이상 고령자에서 용량 범위, 투여간격 및 12~17세 소아에서 2가지 용량 평가를 위한 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 2a 임상시험

1) 시험설계 - 2a상, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조

2) 시험목적 -안전성 및 반응원성, 면역원성

3) 투여방법(18~55세, ≥65세)

- (안전성)

· solicited AE 개요(FAS)

: solicited AE 평가항목 (국소) 홍반, 통증, 부종, (전신) 피로, 두통, 근육통, 오심, 발열

: 전반적 solicited AE, 국소, 전신 solicited AE는 용량 의존적으로 발생빈도 및 중증도가 증가하였음

: 저연령군에서 고령자에 비하여 발생빈도 및 중증도 높았음

: unsolicited AE에서는 가장 고용량 $1X10^{11}$ vp에서 발생빈도가 높았으나 $2.5X10^{10}$, $5X10^{10}$ vp에서는 용량 의존적이지 않았음

: 가장 흔한 AE는 오한, 두통 등이었음

• (COV3009) 18세 이상 성인에서 SARS-CoV-2-mediated COVID-19 예방을 위한 Ad26.COV2.S의 유효성

및 안전성 평가를 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 3상 임상시험
1) 시험설계 - 3상, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 1년 추적관찰
2) 시험목적
- (주요 평가변수) 백신 유효성(2차 투여후 14일 이후 중등증 이상 코로나19 감염) 및 안전성 등
- (가설) VE 65%, VE 95% CI 하한 >30%
3) 대상자 - 18세 이상 성인(60세 이상 30%, 40세 미만 20% 포함 계획)
4) 투여방법: 5×10^{10}vp 56일 간격 2회 투여, im 투여 또는 위약
5) 결과: 진행 중

<COV1001, COV1002, COV2001 종합>

1. 결합항체가

·COV1001 코호트 3(18~55세)에서, 1차 투여 후 2주에 항체반응 관찰되었고, 반응율은 73%~77%(GMC : 108~136EU/mL)였으며 반응율과 GMC는 1차 투여 후 4주까지 증가했음

·COV1001에서는 1차 투여 후 4주에 반응률은 18~55세 시험대상자의 최소 99%와 65세 이상 시험대상자의 최소 95%이었고, GMC는 각각 478~586EU/mL 및 294~317 EU/mL의 범위였음

2. 중화항체가

· 1차 투여 후 2주 데이터를 이용할 수 있는 시험/코호트의 경우(COV1001 코호트 3 및 COV2001), COV1001 코호트 3에서 1차 투여 후 2주에 중화항체 반응이 관찰되었고 반응율은 83~100%였으며 (GMT: 184~242 IC_{50}), COV2001에서는 18~55세 성인이 83%(GMT: 166 IC_{50}), 65세 이상 성인이 71%였음 (GMT: 120 IC_{50}). COV1001 코호트 3 시험대상자의 64~83%, COV2001 시험대상자의 경우 각각 18 ~55세 및 65세 이상의 80% 및 52%가 1차 투여 후 2주에 중화항체가가 100 IC_{50}를 초과하였음. 1차 투여 후 4주에 반응율 및 GMT는 1차 투여 후 2주에 비해 증가했음

· COV1001, COV1002 및 COV2001 전반에서, 1차 투여 후 4주에, 18~55세 시험대상자의 최소 88%와 시험대상자 65세 이상 시험대상자의 최소 93%에서 중화항체 반응이 관찰되었음

· COV1001에서 1차 접종 후 8주 시점에서 동일 시험대상자에서 측정한 결합항체가와 중화항체가 간에 상관관계가 높은 것으로 나타났음

3. ADCP

·COV1001에서 1차 접종 후 4일 코호트 1a에서, Phagocytic score는 20 및 28이었고, 시험대상자의 79% 및 91%가 5×10^{10}vp, 위약군 및 5×10^{10}vp, 5×10^{10}vp군에서 각각 양성 Phagocytic score를 보였음. 1차 투여후 4주 코호트 3에서, Phagocytic score는 17 및 18이었고, 시험대상자의 74% 및 75%가 5×10^{10}vp, 위약군 및 5×10^{10}vp, 5×10^{10}vp군에서 각각 양성 Phagocytic score를 보였음. 위약군에서는 1차 투여 후 4주 체액 반응이 관찰되지 않았음

4. Ad26 벡터 중화항체가

·COV1001의 코호트 1a 및 코호트 3, COV1002에서, Ad26 벡터 중추에 대한 중화항체가 Ad26 VNA를 사용하여 시험대상자 하위군에서 측정하였으며 Ad26.COV2.S를 투여받도록 무작위배정된 시험대상자 중 22명(7.4%)(COV1001 코호트 1a 및 코호트 3의 시험대상자 각각 2/100 및 16/98명, COV1002의 시험대상자 4/101명)에서 Ad26 중화항체가 검출되었음

5. 세포성 면역반응

<ELISpot>

·코호트 1a의 ELISpot 자료에서 1차 접종 후 2주까지 시험대상자의 >73%에서 Th1(IFNγ) 반응이 나타났음. Th1 및/또는 Th2 반응을 보인 모든 시험대상자에서 Th1/Th2 비율은 1을 초과했음

<ICS - Th1/Th2 balance>

·백신 단회투여는 18~55세 및 65세 이상 성인 시험대상자에서 1차 접종 후 2주 및 4주까지 SARS-CoV-2 CD4 및 CD8 T-세포 반응을 유도했음. CD4 T-세포 반응이 있었던 모든 시험대상자에서, 반응은 Th1 표현형으로 편중되었음

·코호트 1a 시험대상자의 ≥71%와 코호트 3 시험대상자의 ≥68%가 29일 양성이었음. ≥2× LLOQ의 투여 1 백신 투여 이후 Th1 반응이 나타난 모든 시험대상자에서 ≥1의 Th1/Th2 비율이 제시되었고, Th1-편중 반응을 시사함. 투여 1에 위약을 투여받은 시험대상자에서는 1차 투여 후 2주 또는 4주에 Th1 또는 Th2 반응이 감지되지 않았음

·15일에 CD8 T 세포 반응(IFN- γ 및/또는 IL-2를 생성하는 CD8 T 세포의 백분율)이 관찰되었고, 코호트 1a 및 코호트 3 시험대상자의 각각 ≥46% 및 ≥27%에서 양성이었음. 1차 투여 후 4주까지, 2주와 비교했을 때 CD8 T 세포 반응의 증가가 관찰되었으며, 코호트 1a 시험대상자의 >60%와 코호트 3 시험대상자의 >50%가 양성이었음. 1차 투여 후 2주 또는 4주에 CD8 T 세포 반응은 투여 1에 위약을 투여받은 시험대상자에서 제1일과 비교했을 때 증가하지 않았음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 신청품목은 '만 18세 이상에서 코로나19(COVID-19)의 예방'에 대하여 품목허가 신청하였음
- 임상시험은 총 4편(1/2a상 1편(COV1001), 1상 1편(COV1002), 2a상 1편(COV2001). 3상 1편(COV3001)이 제출되었으며, 안전성 및 유효성을 입증하는 핵심임상시험은 COV3001 시험임
- COV3001 시험은 18세 이상 성인을 대상으로 수행한 위약대조, 1:1 무작위배정, 이중맹검 시험으로, 2년 f/u 계획의 임상시험이며, 본 허가신청을 위해 제출된 자료는 자료마감일(2021.1.22.) 기준 참가자의 54.6%가 2개월 f/u 시점에서 분석된 결과임
  - 시험은 단계별 설계(기저질환 유무, 연령)로 이루어졌으며 독립평가위원회에서 평가 후 다음 단계 등록/지속 중단을 결정하였음
  - 사전 정의된 분석시점은 백신 투여후 28일 이후 154건의 중등증~중증/심각한 코로나19 감염 발생시점이었으며 시험 결과는 259건 발생 시(중앙실험실 기준) 수행되었음
  - 증상 진단은 사전 정의된 기준과 CSAC(clinical severity adjudication committee)에서 맹검상태에서 독립적으로 이루어졌으며, 바이러스학적 확진은 중앙실험실에서 FDA에서 긴급사용승인된 Abbott Real Time SARS-CoV-2 RT-PCR assay을 사용하였음. 지역실험실 검사 결과를 이용한 유효성 결과는 2차 평가변수로 평가되었음
- 핵심 임상시험에서 1차 유효성 평가변수는 백신 투여 후 14일(primary), 28일(co-primary) 이후 중등증~중증/심각한 증상성 및 바이러스학적 코로나19 감염에 대한 예방효과임. 각 시점에서의 1차 유효성 평가는 seronegative이며 각 14일, 28일 이전 감염 이력이 없고 주요 계획서 위반이 없는 대상자를 대상으로 평가하였음

• 1차 유효성 평가결과 예방효과(이하 VE)는,

- 백신 투여후 코로나19 감염사례는 14일 이후 백신군에서 116건, 위약군에서 348건이, 28일 이후 백신군에서 66건, 위약군에서 193건이 발생하였으며 이 백신의 예방효과는 14일 이후에서 66.9%(95% CI 59.03, 73.40), 28일 이후에서 66.1%(95% CI 55.01, 74.80)로 각 VE ≥50%, 95% CI 하한 > 30%의 사전 정의된 기준을 만족하여 예방효과를 확인하였음. FAS군에서의 VE는 55.5%(95% CI 47.11, 62.62)로 유효성 기준을 만족하였음
- 예방효과에 대하여 연령, 성별, 인종, 기저질환에 따른 전반적인 예방효과 차이는 크게 없었으나 28일 이후 평가결과에서는 기저질환이 있는 60세 이상 및 65세 이상 고연령군에서는 기저질환이 없는 동일 연령군에 비하여 VE는 낮았음(60세 이상 79.7%(95% CI 50.35, 93.12) vs. 33.2%(95% CI -77.59, 76.33), 65세 이상 93%(95% CI 63.84, 99.83) vs. 44%(95% CI -85.99, 85.26)). 또한 18~64세 연령군에서도 기저질환이 있는 경우 VE는 낮았음(70.3%(95% CI 57.08, 79.92) vs. 49.7%(95% CI 14.02, 71.34)). 이는 하위분석 결과로 감염건수가 적어 결과해석에 주의가 필요함

• 2차 유효성 평가와 관련하여,

- 모든 증상성(경증~중증/심각) 코로나19 감염에 대한 VE는 14일 이후 감염 분석에서 66.9%(95% CI 59.07, 73.37), 14일 이후 감염 분석에서 66.5%(95% CI 55.50, 75.05)로, 1차 유효성 평가 결과(중등증, 중증/심각한 코로나19 감염)와 유사하였음
- 중증/심각한 코로나19 감염에 대한 VE는 14일 이후 감염 분석에서 76.7%, 28일 이후 감염 분석에서 85.4%였으며, 60세 이상 또는 65세 이상의 기저질환이 있는 경우 VE는 50% 미만으로 낮은 경향을 보였음(다만, 신뢰구간 하한은 0 미만으로 통계적 의미는 없으며 감염 건수가 적어 결과 해석에 주의를 요함). 국가별 차이는 없었음. FAS군에서의 VE는 73%로 PP군과 유사한 경향을 보였음
- 의학적 중재를 요하는 코로나19 감염사례는 14일 이후 감염 분석에서 백신군에서 2건, 위약군 8건, 28일 이후 감염 분석에서 백신군에서 0건, 위약군 5건이었으며, FAS에서는 각 5건, 14건이었음
- post-hoc으로 수행한 코로나19 관련 입원사례는 중앙실험실 확진 결과에서는 14일 이후 감염 분석 시 백신군 2건, 위약군 11건으로 VE 81.8%, 28일 이후 감염 분석 시 백신군 0건, 위약군 6건(VE 100%)였음
- 사망례는 백신군 3건, 위약군 16건이 있었으며 기저상태에서 SARS-CoV2 음성인 참가자에서 코로나19 관련 사망은 백신군에서 없었으며 위약군에서는 5건 있었음(21.1.22 기준). 위약군에서는 1명이 기저상태에서 양성으로 코로나19로 인한 사망은 이를 포함할 경우 위약군에서 총 6명임

• 미국, 남아프리카공화국(이하 남아공), 브라질 참가자에 대하여 중등증~중증/심각한 코로나19 감염의 예방효과에 변이가 미치는 영향 평가를 위한 탐색적 분석을 수행하였음. 남아공에서의 VE는 14일 이후 감염 분석에서 52%, 28일 이후 감염 분석에서 64%로 미국(각 74.4%. 72%)에 비하여 낮았으나 중증/심각한 코로나19 감염에서는 국가별 차이는 없었음. 바이러스 변이 평가 시점(2021년2월12일) 기준으로 미국에서 우한 변이 D614G가 96.4%에서, 확인되었으며 남아공에서 20H/501Y.V2 변이가 94.5%에서 확인되었음. 브라질에서는 P.2 lineage가 69.4%에서, D614G가 30.6%에서 확인되었음. 분석시점에서 B1.1.7과 P.1 lineage는 확인되지 않았음. 변이가 유효성에 미치는 영향은 현 시점에서 평가할 수 없음

• 면역원성 분석 결과

- $5X10^{10}$ vp 56일 간격 2회 또는 1차 투여후 2차 위약, $1X10^{11}$ vp 56일 간격 2회 또는 1차 투여후 2차 위약, 또는 위약 2회 투여하였을 때 18~55세에서 2차 투여시 체액성 반응이 유의하게 증가하였으며 1차 투여후 71일에 기저치 대비 14~20배 증가하였으며 반응은 85일까지 유지되었음
- 1차 투여후 28일까지 면역원성은 18~55세, ≥65세 두 연령군에서 유사하였고 56일 시점부터 고령자에서 저연령군 보다 낮은 경향을 보였음
- 두 용량 모두 모든 연령군에서 1회 투여후 14일에 CD4, CD8 T 세포 반응을 보였으며 CD4 Th1/Th2 비율은 100%였음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 임상시험은 총 4편(1/2a상 1편(COV1001), 1상 1편(COV1002), 2a상 1편(COV2001). 3상 1편(COV3001)이 제출되었으며, 안전성 및 유효성을 입증하는 핵심임상시험은 COV3001 시험임
- 임부, 수유부, 알려진 또는 의심되는 면역결핍, 면역저하자, 알려진 또는 의심되는 알레르기 또는 아나필락시스 기왕자 또는 백신 또는 첨가제에 대한 기타 중대한 이상반응이 있는 자는 제외되었으며, 안정적 기저질환자 및 안정적인 HIV 감염자는 포함되었음
- solicited AE는 안전성 subset(6,736명) 대상으로 백신 투여후 7일 동안 전자일지를 통하여 평가되었으며(해당 대상자는 unsolicited AE에 대하여 백신 투여후 28일 동안 평가되었음), 중대한 이상반응(시험 전체기간), 의학적 치료가 필요한 이상반응(6개월), unsolicited AE 등은 백신을 투여받은 무작위배정자 청 43,783명을 대상으로 평가되었음
- 노출기간 중앙값은 자료마감일 기준(21.1.22) 백신군과 위약군 모두 58일이며, 2개월 이상 f/u 대상자는 54.6%였음
- solicited AE는 백신군에서 66%(위약군 41.9%)에서 경험하였으며 3등급 이상은 2.2%(75명)(위약군 0.7%)이었고 4등급은 없었음. 65세 이상 고령자에서 solicited AE의 발생빈도 및 중증도가 젊은 성인(18~64세)에 비하여 낮았으며 기저질환이 있는 경우 발생빈도에서 그렇지 않은 경우 보다 약간 높았으나 유의미한 차이는 아님. serostatus에 대한 영향은 없었음
- 국소반응은 백신군에서 50.3%(위약군 19.5%)에서 경험하였으며 3등급 이상은 0.7%(23명)(위약군 0.2%)이었고 4등급은 없었음
  - 백신군에서 주사부위 통증 48.7%, 주사부위 홍반 7.3%, 주사부위 부종 5.3%이었으며 대부분 1~2등급이었으며 3등급은 각 0.3%, 0.2%, 0.2%이었음
  - 대부분 백신 투여후 발현시간은 2일이었으며, 유지시간은 2~3일이었으며 >7일인 경우는 주사부위 통증이 2.3%(위약군 2.1%), 나머지는 1% 미만이었음
- 전신반응은 백신군에서 55.2%(위약군 35.1%)에서 경험하였으며 3등급 이상은 1.8%(61명)(위약군 0.6%)이었고 4등급은 없었음. 백신과 관련 있는 전신반응은 백신군에서 54.2%(위약군 33.5%)였으며 3등급 이상은 1.8%(위약군 0.6%)에 해당하였음
  - 백신군에서 전신반응은 두통 39%, 피로 38.3%, 근육통 33.2%, 오심 14.2%, 발열 9%였으며 대부분 1~2등급이었으며 3등급은 각 0.7%, 1.0%, 1%, 0.2%, 0.2%이었음
  - 발현시간 및 지속시간: 1~2일 이내 발현되었으며 유지기간 중앙값은 1~2일, >7일 유지되는 경우는 피로, 근육통이 1~2%였고 이외 1% 미만이었음
- 안전성 subset에서 평가된 unsolicited AE는 백신군과 위약군의 두 군에서 의미있는 차이는 없었음
- FAS군을 대상으로 평가한 unsolicited AE은 백신군에서 7.9%(위약군 6.4%)에서 보고되었으며 대부분 1~2등급이었으며 3등급 이상 0.4%(95/21895명) vs. 0.5%(116/21888명)이었음. 약물 관련 unsolicited AE는 백신군 3.9%(861명), 위약군 1.8%(396명)이었음
  - 가장 흔한 unsolicited AE는 두통(1.7%), 코막힘(1.2%), 근육통(1.1%), 관절통(1.0%), 기침(1.0%), 설사(1.0%), 피로(0.9%), 발열(0.9%), 권태(0.8%), 오심(0.8%), 오한(0.7%), 무기력(0.5%) 등이었으며, 약물 관련 가장 흔한 unsolicited AE는 두통(1.1%), 근육통(0.8%), 발열(0.8%), 피로(0.7%), 오한(0.6%) 등이었음
- 중대한 과민증으로 백신군에서 1건이 보고되었으며 백신 투여후 2일에 발진, 홍반이 발생하였고 증상이 악화되었으며 4일에 전신 두드러기 발생 및 입술 혈관부종과 목안의 긴축을 동반하였음. 산소포화도는 98% 유지하였고 치료하여 31일내 해소되었음
- 중대한 이상사례(SAE)는 백신군 0.4%(위약군 0.6%)였으며 약물과 관련 있는 SAE는 백신군에서 7명, 위약군 3명이었음. 백신군에서 보고된 약물 관련 SAE는 길랑-바레 증후군(4등급), 심낭염(4등급), 상완 신경

근염(3등급), 접종후 증후군(3등급, 무기력), IV형 과민증(3등급), 안면마비(2등급 2건)가 있었음. 이 중 신청사는 안면마비는 약물 관련성이 아닌 것으로 판정하였음. COV1001 시험에서 고용량($1X10^{11}$vp) 투여군에서 1차 투여후 6시간 동안 3등급 발열 보고된 사례가 있었음(다음날 해소되었음)

- 두 군에서 차이가 나는 관심대상 이상사례로 이명, 경련/발작, 혈전성/혈전색전성, 알레르기 반응 사례가 있었음
  - (이명) 백신군 6명(vs. 위약군 0명)이 보고되었으며 모두 중대한 사례는 아니었음. 이 중 2건이 약물 관련성이었으며 백신 투여후 1~22일에 보고되었음. 참고로 RSV 임상시험에서 1건의 이명 보고되었음
  - (경련/발작) 백신군 4건(SAE 1건 포함), 위약군 1건(SAE 아님), 모두 백신 관련성은 아니었음
  - (혈전성/혈전색전성) 백신군 14명(0.06%, 15건)(vs. 위약군 10명(0.05%, 10건))에서 보고되었으며 정맥혈전증은 백신군 11건 (약물 관련성 1건(DVT, non-serious)) vs. 위약군 3건(약물 관련성 1건(DVT, serious)) 보고됨
  - (알레르기 반응(과민반응) 및 중증 알레르기 반응(아나필락시스)) 백신군에서 77명(위약군 65명) 보고됨. 가장 흔하게 보고된 알레르기 반응은 발진(백신군 24명 vs. 위약군 16명), 두드러기(백신군 8명 vs. 위약군 3명), 과민반응(백신군 6명 vs. 위약군 4명)이었으며, 발진 및 두드러기는 백신 관련성이 높았음
- 신경염증 이상사례(탈수초성 질환)로 백신군 4건(말초신경병증 2건(약물관련성 1건), 양성 단클론성 고감마글로불혈증 1건, 길랑-바레 증후군 1건(약물관련성 1건)), 위약군 5건(말초신경병증 2건, 길랑-바레 증후군 1건, 감각손실 2건)이 보고되었음
  - 참고로 현재 임상시험 진행 중 또는 시판 중인 Ad26 벡터 백신의 신경염증 이상사례 분석에서 64명에서 67건 SAE가 보고되었고(에볼라 29, HIV 10, RSV 11, 코로나19 17건) 이 중 5건이 약물 관련으로 판정되었음
    : 무력증(Ad26.COV2.S), 상완 신경근염(Ad26.COV2.S), 안면마비 2건(Ad26.COV2.S), 길랑-바레 증후군(위약)
    : 추가적으로 에볼라 백신의 시판후에서 6건의 열성 발작(소아)이 SAE로 보고되었으며 드문 ADR로 확인되었음
- 사망은 총 19건(백신군 3건, 위약군 16건)이 있었으며 백신군에서의 사망은 약물 관련성 아니었음
- 전반적 안전성 프로파일은 연령, 인종, 기저질환에 따른 차이는 없었음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 신청 백신의 예방효과는 66% 이상의 예방효과를 보였음
- 임상시험 중 약물 관련 아나필락시스 반응은 없었으나 백신에서 나타날 수 있으며, 시판후 관련 이상사례가 보고됨에 따라 잠재적 위해성으로 설정하여 관리가 필요함. 또한 VAED에 대한 장기적 추적이 필요함
- 코로나19의 세계적 대유행 상황에서 전반적 유효성과 안전성을 고려하였을 때 유익성이 위해성을 상회할 것으로 사료됨

6.6. 가교자료

- 미제출(허가후제출 조건)

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청품목은 ‘만 18세 이상에서 코로나19(COVID-19)의 예방’에 대하여 품목허가 신청하였음
- 임상시험은 총 4편(1/2a상 1편(COV1001), 1상 1편(COV1002), 2a상 1편(COV2001). 3상 1편(COV3001)이 제출되었으며, 안전성 및 유효성을 입증하는 핵심임상시험은 COV3001 시험임

<유효성>

- COV3001 시험은 18세 이상 성인을 대상으로 수행한 위약대조, 1:1 무작위배정, 이중맹검 시험으로, 2년 f/u 계획의 임상시험이며, 본 허가신청을 위해 제출된 자료는 자료마감일(2021.1.22.) 기준 참가자의 54.6%가 2개월 f/u 시점에서 분석된 결과임
  - 시험은 사전 정의된 분석시점은 백신 투여후 28일 이후 154건의 중등증~중증/심각한 코로나19 감염 발생시점이었으며 시험 결과는 259건 발생 시(중앙실험실 기준) 수행되어 사전 정의된 기준을 만족하였음
  - 증상 진단은 사전 정의된 기준과 CSAC(clinical severity adjudication committee)에서 맹검상태에서 독립적으로 이루어졌으며, 바이러스학적 확진은 중앙실험실에서 FDA에서 긴급사용승인된 Abbott Real Time SARS-CoV-2 RT-PCR assay을 사용하였음. 지역실험실 검사 결과를 이용한 유효성 결과는 2차 평가변수로 평가되었음
- 핵심임상시험에서 1차 유효성 평가변수는 백신 투여후 14일(primary), 28일(co-primary) 이후 중등증~중증/심각한 증상성 및 바이러스학적 코로나19 감염에 대한 예방효과였으며 각 시점에서 seronegative 이며 각 14일, 28일 이전 감염 이력이 없고 주요 계획서 위반이 없는 대상자에서 1차 유효성을 평가하였음
- 최종 1차 유효성 평가결과 예방효과(이하 VE)는,
  - 백신 투여후 코로나19 감염사례는 14일 이후 백신군에서 116건, 위약군에서 348건이, 28일 이후 백신군에서 66건, 위약군에서 193건이 발생하였으며 이 백신의 예방효과는 14일 이후에서 66.9%(95% CI 59.03, 73.40), 28일 이후에서 66.1%(95% CI 55.01, 74.80)으로 각 VE ≥50%, 95% CI 하한 > 30%의 사전 정의된 기준을 만족하여 예방효과를 확인하였음. FAS군에서의 VE는 55.5%(95% CI 47.11, 62.62)로 유효성 기준을 만족하였음
  - 1 1차 유효성 평가변수는 중등도~중증/심각한 코로나19 감염 예방이나, 사전 정의한 중등도의 기준은 경증의 증상을 포함하는 광범위한 기준임. 또한 2차 평가변수로 평가한 모든 증상에서의 예방효과 또한 50% 이상을 보인 점을 고려하여 1차 평가변수는 중등증, 중증/심각한 코로나19 감염에 대한 예방효과였으나 대부분의 코로나19 증상에 대한 예방효과를 확인한 것으로 볼 수 있음
  - 예방효과에 대하여 연령, 성별, 인종, 기저질환에 따른 전반적인 예방효과 차이는 크게 없었으나 28일 이후 평가결과에서는 기저질환이 있는 60세 이상 및 65세 이상 고연령군에서는 기저질환이 없는 동일 연령군에 비하여 VE는 낮았음. 또한 18~64세 연령군에서도 기저질환이 있는 경우 VE는 낮았음. 이러한 결과는 하위분석 결과로 감염 건수가 적어 결과해석에 주의가 요구됨. 경향적 분석 정도의 자료로 활용하는 것이 타당할 것으로 사료됨(신뢰구간 하한 0 포함)
- 2차 유효성 평가와 관련하여,
  - 모든 증상성(경증~중증/심각) 코로나19 감염에 대한 VE는 14일 이후 감염 분석에서 66.9%(95% CI 59.07, 73.37), 14일 이후 감염 분석에서 66.5%(95% CI 55.50, 75.05)로, 1차 유효성 평가 결과(중등증, 중증/심각한 코로나19 감염)와 유사하였음
  - 중증/심각한 코로나19 감염에 대한 VE는 14일 이후 감염 분석에서 76.7%, 28일 이후 감염 분석에서 85.4%였으며, 60세 이상 또는 65세 이상의 기저질환이 있는 경우 VE는 50% 미만으로 낮은 경향을 보였음(다만, 신뢰구간 하한은 0 미만으로 통계적 의미는 없음). 국가별 차이는 없었음. FAS군에서의 VE는 73%로 PP군과 유사한 경향을 보였음
  - 의학적 중재를 요하는 코로나19 감염사례는 14일 이후 감염 분석에서 백신군에서 2건, 위약군 8건, 28일 이후 감염 분석에서 백신군에서 0건, 위약군 5건이었으며, FAS에서는 각 5건, 14건이었음
  - post-hoc으로 수행한 코로나19 관련 입원사례는 중앙실험실 확진 결과에서는 14일 이후 감염 분석 시 백신군 2건, 위약군 11건으로 VE 81.8%, 28일 이후 감염 분석 시 백신군 0건, 위약군 6건(VE 100%)였음
  - 사망례는 백신군 3건, 위약군 16건이 있었으며 기저상태에서 SARS-CoV2 음성인 참가자에서 코로나19 관련 사망은 백신군에서 없었으며 위약군에서는 5건 있었음(21.1.22 기준). 위약군에서는 1명이 기저상태에서 양성으로 코로나19로 인한 사망은 이를 포함할 경우 위약군에서 총 6명임

- 미국, 남아공, 브라질 참가자에 대하여 중등증~심각한 코로나19 감염의 예방효과에 변이가 미치는 영향 평가를 위한 탐색적 분석을 수행하였으며, 남아공에서의 VE는 14일 이후 감염 분석에서 52%, 28일 이후 감염 분석에서 64%로 미국(각 74.4%. 72%)에 비하여 낮았으나 중증/심각한 코로나19 감염에서는 국가별 차이는 없었음. 바이러스 변이 평가 시점(2021년2월12) 기준으로 미국에서 우한 변이 D614G가 96.4%에서, 확인되었으며 남아공에서 20H/501Y.V2 변이가 94.5%에서 확인되었음. 브라질에서는 P.2 lineage가 69.4%에서, D614G가 30.6%에서 확인되었음. 분석시점에서 영국 변이인 B1.1.7와 브라질 변이인 P.1 lineage는 확인되지 않았음. 자료 분석시점에서 모든 감염사례에 대한 염기서열분석은 수행되지 않았으며 변이에 따른 유효성이 분석되지 않았으므로 변이가 유효성에 미치는 영향은 평가 불가함
- 면역원성 분석
  - $5X10^{10}$ vp 56일 간격 2회 또는 1차 투여후 2차 위약, $1X10^{11}$ vp 56일 간격 2회 또는 1차 투여후 2차 위약, 또는 위약을 2회 투여하였을 때 18~55세에서 대상자에 2차 투여시 체액성 반응이 유의하게 증가하였으며 1차 투여후 71일에 기저치 대비 14~20배 증가하였으며 반응은 85일까지 유지되었음
  - 1차 투여후 28일까지 면역원성은 18~55세, ≥65세 두 연령군에서 유사하였고 56일 시점부터 고령자에서 저연령군 보다 낮은 경향을 보였음
  - 두 용량 모두 모든 연령군에서 1회 투여후 14일에 CD4, CD8 T 세포 반응을 보였으며 CD4 Th1/Th2 비율은 100%였음
  - 시험 진행 중 특정 브라질 사이트에서 코로나19 감염률이 증가하여 면역원성 영향 여부를 평가하여 미국, 남아공, 브라질(사이트별 포함)의 S-결합항체를 비교평가하였으며 국가별, 브라질 사이트내 GMC는 유의미한 차이는 없었음
  - Ad26 벡터 중화항체 평가에서 기저상태에서 미국 참가자의 대부분은 Ad26에 대한 중화항체는 불검출 수준이었고(seropostive 백신군 2%, 위약군 4.2%), 브라질에서는 백신군 32.5%, 위약군 28.4%였음. 백신 투여후 8일에 S-결합항체와 기저상태에서의 Ad26에 대한 중화항체가 사이 상관성은 없었으나 평가 대상자수는 제한적으로 결론을 도출하기는 어려울 것으로 사료됨

<안전성>

- solicited AE는 안전성 subset(6,736명) 대상으로 백신 투여후 7일 동안 전자일지를 통하여 평가되었으며, 중대한 이상반응(시험 전체기간), 의학적 치료가 필요한 이상반응(6개월), unsolicited AE 등은 백신을 투여받은 무작위배정자 청 43,783명을 대상으로 평가되었음
- 노출기간 중앙값은 자료마감일 기준(2021년1월22일) 백신군과 위약군 모두 58일이며, 2개월 이상 f/u 대상자는 54.6%였음
- solicited AE는 백신군에서 66%(위약군 41.9%)에서 경험하였으며 대부분 1~2등급이었고 백신 투여후 1~2일 이내 발현되었으며 유지지간 중앙값은 1~3일이었음. 3등급 이상은 2.2%(75명)(위약군 0.7%)이었고 4등급은 없었음. 65세 이상 고령자에서 solicited AE의 발생빈도 및 중증도는 젊은 성인에 비하여 낮았음
- 백신군에서 보고된 국소반응(백신군 50.3% vs. 위약군 19.5%)은 주사부위 통증(48.7% vs. 16.7%), 홍반(7.3% vs. 3.9%), 종창(5.3% vs. 1.6%)이었으며 대부분 경증 또는 중등증으로, 중증(3등급)은 백신군 0.7% vs. 위약군 0.2%, 4등급 없음. 반응은 투여 후 1~2일에 시작하여 2~3일 이내에 소실되었음
- 전신반응은 백신군에서 보고된 전신반응(백신군 55.2% vs. 위약군 35.1%)은 두통(39.0% vs. 23.8%), 피로(38.3% vs. 21.6%), 근육통(33.2% vs. 12.8%), 오심(14.2% vs. 9.7%), 발열(9.0% vs. 0.6%)임. 대부분 경증 또는 중등증으로, 중증(3등급)은 백신군 1.8% vs. 위약군 0.6%, 4등급 없음. 반응은 투여 후 1~2일에 시작하여 1~2일 이내에 소실되었음
- 안전성 subset에서 평가된 unsolicited AE는 백신군에서 13.1% 보고되었으며 약물 관련 AE로는 7.2% 보고되었고, 가장 흔한 AE는 오한, 코막힘, 관절통, 설사, 기침 등이었음

- FAS군을 대상으로 평가한 unsolicited AE은 백신군에서 7.9%(위약군 6.4%)에서 보고되었으며 대부분 1~2등급이었으며 3등급 이상 0.4%(95/21895명) vs. 0.5%(116/21888명)이었음. 약물 관련 unsolicited AE 3.9%(861명)에서 보고되었음
- 중대한 이상사례(SAE)는 백신군 0.4%(위약군 0.6%)으로 두 군에서 유사하였으며, 약물과 관련 있는 SAE는 백신군에서 7명, 위약군 3명이었음. 백신군에서 보고된 약물 관련 SAE는 길랑-바레 증후군(4등급), 심낭염(4등급), 상완 신경근염(3등급), 접종후 증후군(3등급, 무기력), IV형 과민증(3등급), 안면마비(2등급 2건)가 있었음
- 두 군에서 차이가 나는 관심대상 이상사례로 이명, 경련/발작, 혈전성/혈전색전성 사례가 있었음
  - (이명) 백신군 6명(vs. 위약군 0명)이 보고되었으며 중대한 사례는 없었음. 이 중 2건이 약물 관련성 이었으며 백신 투여후 1~22일에 보고되었음. 참고로 RSV 임상시험에서 1건의 이명 보고되었음
  - (경련/발작) 백신군 4건(SAE 1건 포함), 위약군 1건(SAE 아님), 모두 백신 관련성은 아니었음
  - (혈전성/혈전색전성) 백신군 14명(0.06%, 15건)(vs. 위약군 10명(0.05%, 10건))에서 보고되었으며 이 중 정맥혈전증은 백신군 11건 (약물 관련성 1건(심부정맥혈전증, 중대한 사례 아님)) vs. 위약군 3건(약물 관련성 1건(심부정맥혈전증, 중대한 사례)) 보고됨. 임상시험 중 transverse sinus thrombosis 발생으로 임상시험 일시 중단되었으나 약물 관련성은 아니었음
  - 두 군 차이는 적어 해석에 제한적이나 혈전성/혈전색전성과 관련하여 지속적인 모니터링이 필요할 것으로 사료됨
- (알레르기 반응 등) 중증 알레르기 반응(아나필락시스 포함)은 보고되지 않았음. 비-아나필락시스성 알레르기 반응(SMQ)에서 가장 흔하게 보고된 이상사례는 발진(백신군 24명, 위약군 16명), 두드러기(백신군 8명, 위약군 3명), 과민반응(백신군 6명, 위약군 4명)이었음. 두드러기 및 발진은 백신과 관련성이 높은 것으로 간주됨. 코로나19 백신 임상시험에서 아나필락시스 반응 사례는 없었음
- 중대한 과민증은 백신군에서 1건(4형 과민반응)이 보고되었음
- 신경염증 이상사례(탈수초성 질환)로 다음의 사례가 있었음
  - 백신군 4건(말초신경병증 2건, 양성 단클론성 고감마글로불린혈증 1건, 길랑-바레 증후군 1건). 이 중 SAE는 1건 길랑바레 증후군이었음. 위약군에서는 5건(말초신경병증 2건, 길랑-바레 증후군 1건 및 감각 손실 2건)이 보고되어 두 군 사이 차이는 없었음
  - 참고로 현재 임상시험 진행 중 또는 시판 중인 Ad26 벡터 백신의 신경염증 이상사례 분석에서 64명에서 67건 SAE가 보고되었고(에볼라 29, HIV 10, RSV 11, 코로나19 17건) 이 중 5건이 약물 관련으로 판정되었음. 무력증(Ad26.COV2.S), 상완 신경근염(Ad26.COV2.S), 안면마비 2건(Ad26.COV2.S), 길랑-바레 증후군(위약군). 추가적으로 에볼라 백신의 시판후에서 6건의 열성 발작(소아) SAE가 보고되었으며 이는 드문 ADR로 확인되었음
- 사망은 총 19건(백신 3건, 위약 16건)이 있었으며 백신군에서의 사망은 약물 관련성 아니었음
- 전반적 안전성 프로파일은 연령, 인종, 기저질환에 따른 차이는 없었음
- 백신 접종시 우려되는 혈전/혈전색전성, 아나필락시스, VAED 등을 잠재적 또는 규명된 위해성으로 설정하여 지속적인 평가가 필요할 것으로 사료됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국: 긴급사용승인(’21.2.27)
- 유럽: 조건부허가(’21.3.11)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

	해당 허가 품목	기허가 유사제품
제품명	코비드-19백신얀센주	한국아스트라제네카코비드-19백신주(사스코로나바이러스-2 바이러스벡터백신)
성분명	재조합 코로나바이러스 스파이크 단백질 발현 아데노바이러스 벡터(숙주: PER.C6 TetR, 벡터: Ad26.COV2.S)	재조합 코로나바이러스 스파이크 단백질 발현 아데노바이러스 벡터 (숙주: T-Rex™-293, 벡터: ChAdOx1)
업체명	㈜한국얀센	한국아스트라제네카(주)
허가일자	2021.04.07.	2021.02.10.
효능효과	18세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의해 발생하는 코로나19의 예방	18세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나19의 예방
용법용량	1. 18세 이상 이 약은 0.5mL을 1회 근육주사로 투여한다. 2. 투여방법 이 약은 근육주사로 투여하며, 가급적 위팔삼각근에 투여한다. 혈관내, 피하 또는 피내 주사해서는 안 된다. 동일한 주사기로 다른 백신 또는 약물과 혼합해서 사용해서는 안된다. 투여 관련 주의사항은 사용상의 주의사항 '10. 적용상의 주의'를 참조한다.	1. 투여용량 1) 18세 이상 이 백신은 0.5mL 씩 4~12주 간격으로 2회 투여한다. 2. 투여방법 이 약은 근육주사로 투여하며, 가급적 위팔삼각근에 투여한다. 혈관내, 피하 또는 피내 주사해서는 안 된다. 동일한 주사기로 다른 백신 또는 약물과 혼합해서 사용해서는 안 된다. 투여 관련 주의사항은 사용상의 주의사항, '10. 적용상의 주의사항'을 참조한다.

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)한국얀센	**허가일**	2021.04.07.
제품명	코비드-19백신얀센주(사스코로나바이러스-2 바이러스벡터백신)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	Ver1.22 (2021.03.16.)
주성분 및 함량	1 바이알(2.5밀리리터) 중, 재조합 코로나바이러스 스파이크 단백질 발현 아데노바이러스 벡터 (숙주:PER.C6 TetR, 벡터:Ad26.COV2.S) 8.92 $\log_{10}$ IU (Infectious Units) / 1회 투여분(0.5mL)		
효능·효과	18세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의해 발생하는 코로나19의 예방		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
아나필락시스	• 일반적인 약물감시 활동 • 시판후 조사	• 첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
백신에 의한 호흡기 질환 악화(VAERD)를 포함한 백신에 의한 코로나19 악화(VAED)	• 일반적인 약물감시 활동 • 시판후 조사	없음
정맥 혈전색전증	• 일반적인 약물감시 활동 • 시판후 조사	없음
3. 중요한 부족정보		
임신 중 사용	• 일반적인 약물감시 활동 • 시판후 조사	• 첨부문서
수유부에 대한 사용	• 일반적인 약물감시 활동 • 시판후 조사	• 첨부문서
면역기능저하 환자에서의 사용	• 일반적인 약물감시 활동 • 시판후 조사	• 첨부문서
자가면역질환 또는 염증성 질환 환자에서의 사용	• 일반적인 약물감시 활동 • 시판후 조사	없음
동반질환(예: 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 당뇨병, 만성 신경 질환, 심혈관질환)이 있는 쇠약 환자에서의 사용	• 일반적인 약물감시 활동 • 시판후 조사	없음
다른 백신과의 상호작용	• 일반적인 약물감시 활동 • 시판후 조사	• 첨부문서
장기 안전성	• 일반적인 약물감시 활동 • 시판후 조사	없음