의약품 품목허가 보고서

접수일자		2021.01.04	**접수번호**	20210000015
신청구분		신약		
신 청 인 (회사명)		한국아스트라제네카(주)		
제 품 명		한국아스트라제네카코비드-19백신주 (사스 코로나바이러스-2 바이러스벡터백신)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		재조합 코로나바이러스 스파이크 단백질 발현 아데노바이러스 벡터 (숙주: T-REx™-293, 벡터: ChAdOx1)		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	**전문/일반**	■ 전문 □ 일반
제형/함량		제형 : 주사제 함량 : 1 바이알(5mL) 중 재조합 코로나바이러스 스파이크 단백질 발현 아데노바이러스 벡터 2.5×10^9 infectious uits (If.U) (* 5×10^{11} vp(viral particles) 해당)		
신청 사항	**효능효과**	만 18세 이상에서 코로나19(COVID-19)의 예방		
	용법용량	접종 횟수 및 용량 이 백신을 이용한 예방접종은 0.5 mL씩 2회 투여하도록 구성되어 있다. 1회차 접종 후 4~12주 이내에 2회차 접종을 해야 한다 (사용상의 주의사항, '11. 전문가를 위한 정보' 참조). 이 백신으로 1회차 접종을 받은 사람은 2회차 접종도 이 백신으로 완료할 것이 권장된다. 고령자: 만 65세 이상의 고령자에 대한 용량 조절이 필요하지 않다. 소아: 만 18세 미만의 소아 및 청소년에 대한 이 백신의 안전성과 유효성이 확립되지 않았으며 관련 자료가 없다. 투여방법 이 백신은 근육 내 주사로만 투여할 수 있으며, 되도록 삼각근에 주사한다. 투여 관련 지시 사항은 사용상의 주의사항, '10. 취급상의 주의사항'에 따른다.		
최종 허가 사항	**허가일자**	2021.02.10		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		

국외 허가현황	영국 긴급사용승인(‘20.12.30) 유럽 조건부허가(‘21.1.29)		
허가부서	첨단제품허가담당관 (코로나19위기대응지원본부 허가전담반)	**허가담당자**	정현철 첨단제품허가담당관, 남주선 연구관, 하지혜 주무관
심사부서	코로나19위기대응지원본부 백신심사반 등	**심사담당자**	(총괄검토) 김희성 과장, 고용석 연구관, 김지현 연구관, 유선애 주무관, 손상현 주무관 (비임상) 김세은 과장, 이소영 연구관, 양준영 주무관, 김명준 주무관, 홍영기 심사관 (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, 권오석 주무관, 김병철 주무관, 박혜원 주무관 (시험법) 김종원 과장, 이내리 연구관, 양미숙 주무관
GMP* 평가부서	서울청 의약품안전관리과 (실태조사: 대구청 의료제품안전과)	**GMP 담당자**	홍혜영 심사관, 이영주 주무관, 이윤제 과장 (이종규 주무관, (손지영 주무관, 바이오의약품품질관리과 이정희 심사관), 김효정 과장)

* 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 의한 코로나19의 예방

○ 용법·용량

1. 투여용량 18세 이상 이 백신은 0.5mL 씩 4~12주 간격으로 2회 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 안 된다. 투여 관련 주의사항은 사용상의 주의사항, '10. 적용상의 주의사항'을 참조한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음의 경우에는 투여하지 말 것 이 약의 주성분 또는 구성성분에 과민증이 있는 자 **2. 다음의 경우에는 신중히 투여할 것** 1) 급성 중증 열성 질환이 있는 자 (급성 중증 열성질환 또는 급성감염이 있는 경우, 백신투여를 연기해야 한다.) 2) 혈소판감소증이나 기타 혈액응고장애(예, 혈우병)가 있는 환자 (근육주사시 출혈이 있을 수 있으므로 주의하여 투여하여야 한다.) **3. 약물이상반응** 1) 안전성자료 요약 이 백신의 전반적인 안전성은 영국, 브라질, 남아프리카공화국에서 수행된 임상 연구 4건의 통합 자료의 중간 분석을 근거로 한다. 분석 시점 기준, 18세 이상의 임상시험 참여자 23,745명이 이 백신군 또는 대조군에 무작위 배정되었다. 이들 중 12,021명이 이 백신을 1회 이상 투여받았다. 임상시험 참여자의 인구학적 특징은 이 백신군과 대조군 간에 대체로 유사하였다. 전반적으로, 이 백신군의 90.3%가 18~64세, 9.7%가 65세 이상이었다. 투여받은 참여자의 대다수(75.5%)가 백인, 10.1%가 흑인, 3.5%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, 권태 (이상 >40%); 발열(열감포함), 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 이상반응 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
대사 및 영양 장애	흔하지 않게	식욕 감소
신경계 장애	매우 흔하게	두통
	흔하지 않게	어지러움 졸림
위장관 장애	매우 흔하게	오심
	흔하게	구토 설사
피부 및 피하 조직 장애	흔하지 않게	다한증 소양증 발진
근골격 및 결합 조직 장애	매우 흔하게	근육통 관절통
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 권태 열감[c](발열) 오한
	흔하게	주사 부위 종창 주사부위 홍반 열[c](발열)

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

[b] 주사 부위 멍에는 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.

4. 일반적 주의사항
1) 과민증 및 아나필락시스

다른 백신들과 마찬가지로, 백신투여 후 아나필락시스 반응이 나타나는 경우에 적절한 의학적 치료 및 조치가 즉시 이루어질 수 있도록 준비되어야 한다. 백신투여 후 최소 15분간 면밀히 관찰한다. 이 약의 1차 투여 후 아나필락시스를 경험한 사람에게 2차 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) 신경학적 이상사례
이 백신 투여 후 탈수초 장애의 사례가 매우 드물게 보고된 바 있다. 인과관계는 확립되지 않았다.
다른 백신들과 마찬가지로 이 백신의 투여에 따른 유익성과 잠재적 위해성이 고려되어야 한다.

4) 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.

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

6) 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.

7) 교차 투여
이 백신과 다른 코로나-19 백신의 교차 투여를 뒷받침할 안전성, 면역원성 또는 유효성 자료가 없다.

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

8. 고령자에 대한 투여
65세 이상의 고령자에 대한 임상자료는 제한적이다. 65세 이상에서 백신의 투여 여부는 효과에 대한 자료가 불충분하므로, 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 주의사항
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 투여량을 취한 후에도 바이알에 약간의 액체가 남아있는 것이 정상이다. 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 투여을 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.

○ 사용상의 주의사항(전문가를 위한 정보)

전문가를 위한 정보

1) 약리학적 작용

이 백신은 SARS-CoV-2의 스파이크(S)-당단백질을 암호화한 단일 재조합 복제불능 침팬지 아데노바이러스 (ChAdOx1) 벡터로 구성된 단일가 백신이다. 투여 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 근육주사로 2회 허가용량(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. 2회차 투여 후 15일 이상 경과한 뒤 SARS-CoV-2의 바이러스학적으로 COVID-19 이 확진되었고 한 가지 이상의 코로나19 증상 (37.8° C 이상의 발열 기침, 호흡가쁨, 후각 상실 또는 미각 소실)이 나타났으며, 이전 코로나19 감염 증거가 없는 대상자에서 발생한 감염사례는 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 감염수[b], n (%)	N	코로나19 감염수[b], n (%)	
허가용량					
전체	4,440	27 (0.61)	4,455	71 (1.59)	62.10 (39.96, 76.08) *95.84% CI
투여간격	3,639	23 (0.63)	3,625	58 (1.60)	60.86

4-12주(28일~84일)					(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

[a] 2020년 11월 4일 마감자료. 1차 유효성 평가변수는 18세 이상의 기저상태에서 코로나바이러스 검사 결과 음성이었던 임상시험 참여자 중 허가용량으로 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(S(스파이크) 결합항체: 18~64세 성인 99.3% 대비 고령자 100%, 생바이러스에 대한 중화항체: 18~64세 성인 98.6% 대비 고령자 100%).

3) 비임상시험 요약

(1) 일반 독성

반복투여 독성 및 국소 내약성 연구에서 얻어진 비임상 자료에서, ChAdOx1 기반의 플랫폼은 마우스에서 내약성이 우수하였으며 특별히 유해한 영향을 나타내지 않았다.

(2) 유전독성/발암성

유전독성(돌연변이원성)과 발암성 연구는 수행되지 않았다.

(3) 생식독성

생식 및 발달에 대한 잠재적 영향에 대한 동물 시험이 아직 완료되지 않았다. 예비 생식독성 시험에서는 마우스의 어미와 태아에 대한 독성이 나타나지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법: 밀봉용기, 냉장(2-8℃) 조건에서 차광하여 보관, 얼리지 말 것 사용(유효)기간: 제조일로부터 6개월

1.3 중앙약사심의위원회 자문 결과

□ 중앙약사심의위원회는 한국아스트라제네카(주)에서 '한국아스트라제네카코비드-19백신주'의 품목허가 신청을 위해 제출한 자료를 통해 이 약의 안전성과 효과성 인정 여부를 논의한 결과,

○ 신청 품목의 국내 코로나-19 예방 목적의 필요성이 인정되고, 코로나19 백신 안전성·효과성 검증자문단의 자문결과를 종합할 때 현재 진행중 임상시험결과 등을 제출하는 조건으로 품목허가 할 수 있을 것으로 자문함

○ **(신청 투여용량·투여간격의 적절성)** 허가사항은 과학적 증거(검증) 중심으로 판단이 필요하며, 임상시험에서 계획된 표준용량·투여간격과 2회 투여의 유연성 등을 고려시 유효성이 확인된 4~12주 간격의 신청용량 2회 투여로 품목허가 할 수 있을 것으로 자문함

○ **(고령자 투여 적절성)** 효능효과는 유럽과 동일하게 18세 이상으로 하되, 사용상의 주의사항에 '65세 이상의 백신의 접종여부는 효과에 대한 자료가 충분하지 않으므로, 신중하게 결정해야 한다.'를 기술하고, 추후, 미국 임상시험 결과분석자료 제출할 것.

○ **(안전성 수용가능 여부)** 검증자문단 의견과 동일하며, 보고된 이상반응에 대해서는 허가사항 등에 명확히 고지할 필요가 있음

< 검증자문단 의견 >

임상시험에서 발생한 이상사례 등 **안전성 프로파일**(경향성)은 **허용할 만한 수준**임. 다만, 횡단성 척수염을 포함한 **신경계 관련 이상반응 발생에 대해서는 허가 후 모니터링**이 **필요**함

○ **(임신부 및 수유부 허가신청 사항 타당성)** 허가사항(안)의 타당성은 인정되며, 수유부의 경우 검증단에서 제안한 '모유 분비 여부를 알 수 없음'에 대한 기술은 적절함

○ **(허가 후 안전성 확보 방안 적절성)** 자문단 결과를 참조하여 적절성이 인정됨

○ 이상을 종합할 때, 진행중 임상시험결과 제출을 조건으로 품목허가 할 수 있고 아울러 아래 사항을 권고함

- 권고사항 : 향후 65세 이상의 접종은 예방접종전문위원회에서 논의되도록 권고할 것

1.4 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	‘21.1.4.	‘21.1.4.	‘21.1.4.	‘21.1.4.	해당없음
보완요청 일자	‘21.1.15.	‘21.1.15.	‘21.1.15.	‘21.1.27.	해당없음
보완접수 일자	‘21.1.21.	‘21.1.21.	‘21.1.21.	‘21.2.4.	해당없음
보완요청 일자	‘21.1.29.	‘21.1.29.	‘21.1.29.	-	해당없음
보완접수 일자	‘21.2.8.	‘21.2.8.	‘21.2.8.	-	해당없음
최종처리 일자	‘21.2.10.	‘21.2.9.	‘21.2.9.	‘21.2.8.	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

<table>
<tr><td rowspan="2">구분 ＼ 제출자료</td><td colspan="30">자 료 번 호 주1)</td></tr>
<tr><td>1</td><td colspan="16">2</td><td colspan="6">3</td><td colspan="7">4</td><td colspan="4">5</td><td colspan="2">6</td><td>7</td><td>8</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="8">가</td><td colspan="7">나</td><td colspan="3">가</td><td colspan="3">나</td><td>가</td><td>나</td><td>다</td><td>라</td><td>마</td><td>바</td><td>가</td><td>나</td><td>다</td><td>라</td><td>가</td><td>나</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td><td>4)</td><td>5)</td><td>6)</td><td>7)</td><td>8)</td><td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td><td>4)</td><td>5)</td><td>6)</td><td>7)</td><td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td><td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>제출자료</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>△</td><td>△</td><td>△</td><td>△</td><td>△</td><td>△</td><td>○</td><td>△</td><td>X</td><td>△</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>제출여부</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>X</td><td>O</td><td>X</td><td>X</td><td>O</td><td>O</td><td>O</td><td>O</td><td>O</td><td>X</td><td>O</td><td>X</td><td>O</td><td>X</td></tr>
<tr><td>면제사유</td><td colspan="30">▪ 제4조가목. 단회투여독성시험은 반복투여독성시험에 관한 자료로서 갈음
▪ 제4조다목, 라목은 WHO 가이드라인(2005)에 따라 면제
▪ 제5조라목(기타 약리작용에 관한 자료)은 제5조가목, 나목, 다목으로 약리작용에 관한 근거로 충분하여 추가적인 약리작용에 관한 자료 불필요
▪ 제6호나목(가교자료)은 제41조(신속심사 등) 제1항 제3호를 적용하여 시판 후 제출
▪ 제8호: 국내 유사제품 허가품목이 없으므로 해당없음</td></tr>
</table>

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
   바. 기타독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
   가. 효력시험자료
   나. 안전성약리시험자료
   다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- ‘18세 이상에서 코로나19 (COVID-19)의 예방’ 을 위한 백신 허가신청 건으로 현재 국내 허가받은 코로나19 (COVID-19)의 예방 백신은 없음.
- 임상시험은 총 4편(1/2상 2편(COV001, COV005), 2/3상 1편(COV002), 3상(COV003) 1편)의 수행결과에 대해 유효성 평가는 2편의 임상시험(COV002, COV003)을 사전 정의된 통합분석계획에 따라 수행하였음.
- 2편의 핵심 임상시험은 18세 이상 건강한 성인을 대상으로 수행하였으며 1차 유효성 평가변수는 2회 접종후 15일 이후 증상성 및 바이러스학적 코로나19 감염에 대한 예방효과임.
- 최종 1차 유효성 평가결과 예방효과(이하 VE)는 2회 허가용량으로 투여 시 예방효과는 62.10% (95.84% CI 39.96, 76.08%, p<0.001), 백신군 0.61%(27/4,440명) vs. 대조군 1.59%(71/4,455명)로 사전 계획된 유효성 기준을 만족하였으며 이는 WHO, FDA의 코로나19 백신 임상평가 유효성 기준에 적합하였음. 4~12주 투여시 예방효과는 60.86%((95% CI 하한 36.61%, p<0.001))로 WHO, FDA의 기준을 만족하였음. 검증자문단 및 중앙약사심의위원회 자문결과를 종합적으로 반영하여 신청한 투여간격인 4~12주는 인정 가능할 것으로 사료됨. 다만, 투여간격에 따라 예방효과의 차이를 고려하여 허가후 전문가 논의를 거쳐 임상 현장 사용에 대한 구체적 가이드라인을 제시할 필요성은 있음.
- 고령자에서의 임상자료는 제한적이나 면역원성은 젊은 성인과 유사하였고 안전성 프로파일은 양호한 점을 고려하고, 검증자문단 및 중앙약사심의위원회 자문 결과를 종합적으로 반영하여 사용상의 주의사항의 ‘고령자에 대한 투여’항에 자료가 제한적임을 명시하고 신중히 투여하도록 할 필요는 있음. 또한 허가후 미국에서 진행 중인 임상시험 결과분석 자료 제출 조건 부여가 필요함.
- 안전성 평가는 총 4편(1/2상 2편(COV001, COV005), 2/3상 1편(COV002), 3상(COV003) 1편)의 임상시험에 대해 사전 정의된 통합분석계획에 따라 수행하였으며 전반적 내약성은 양호하였음. solicited AE는 투여후 7일 동안, unsolicited AE는 4주 동안 평가되었음. 대부분 이상반응은 경증~중등증으로 7일 이내 증상이 소실되었으며 1회차 투여시 보다 2회차 투여시 이상반응 발현율은 낮았음. 기저질환 유무, serostatus에 따른 이상반응 발생 양상에서 유의한 차이는 없었음. 백신군에서, 가장 흔한 주요 국소 solicited AE로 압통, 통증(각 50% 이상), 멍, 온감, 발적(각 10% 이상)이었고, 가장 흔한 주요 전신 solicited AE로 피로, 두통(각 50% 이상), 근육통, 권태(각 40% 이상) 열감(30% 이상)이었음.
- 코로나-19 대유행 상황을 고려하고 현재 제출된 임상시험 결과는 사전 계획된 통합분석에 따라 신청 용법용량에서 WHO 등 유효성 기준을 만족하였으며, 검증자문단 및 중앙약사심의위원회 자문결과를 종합적으로 검토한 결과, 신청 효능효과 및 용법용량은 타당하며, 고령자에서의 자료는 제한적이나 면역원성은 젊은 성인과 유사하였고 안전성 프로파일은 양호한 점을 고려하여 유익성과 위해성을 고려하여 신중히 투여하도록 하는 것은 타당하다고 판단됨.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용 기전 : SARS-CoV-2의 S 당단백을 인코딩하는, 복제력이 결손된 단일 재조합 침팬지 아데노바이러스(ChAdOx1)벡터로 백신을 투여하면 이 S 당단백이 국소적으로 발현되어 체액 면역반응과 세포 면역반응을 유도함.

1.2. 기원 및 개발경위

- AZD1222: SARS CoV-2 S(Spike) surface glycoprotein 발현 재조합 침팬지 아데노바이러스(ChAd)
- N 말단에 사람 조직 플라스미노겐 활성체(human tissue plasminogen activator, tPA)의 leader sequence이 있는 인트론 A를 포함한 사람 거대세포바이러스의 주요 극초기 촉진자로 유도된 SARS CoV-2의 S 표면 당단백질이 발현되는 재조합 복제불능 ChAd 벡터
- surface는 바이러스 외피 중 표면에 위치한 제I형, 삼량체, 막횡단 단백질로 SARS-CoV-2 virion으로부터 돌기형태의 spike를 일으킴. 이러한 S 단백질 subunit은 receptor-binding domain을 통하여 세포 수용체인 angiotensin-converting enzyme 2 (ACE-2)에 결합하고 바이러스와 세포막이 융합하여 SARS-CoV-2가 표적 세포로 침입하는 것을 매개함. 이러한 S 단백질은 바이러스 침입에 필수적인 역할을 하며 조직 및 세포 친화성뿐만 아니라 숙주 범위를 결정함. AZD1222에는 SARS-CoV-2의 유전체 서열 등록 MN908947에서 얻은 S 단백질에 대해 코돈으로 최적화된 암호화 서열이 발현되어 있음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- SARS-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.
- 현재까지 전세계적으로 코로나19 백신은 주요 국가에서 화이자, 모더나에서 개발한 백신이 미국, 영국에서 긴급사용승인으로, 유럽에서 조건부허가를 받았으며, 신청품목인 아스트라제네카 백신이 영국에서 긴급사용승인, 유럽에서 조건부허가를 받아 투여받고 있음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당없음

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: T-REx™-293, 벡터: ChAdOx1)

2.1.2 원료의약품 시험항목

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- L-히스티딘, L-히스티딘염산염수화물, 염화나트륨, 염화마그네슘수화물, 에데트산나트륨수화물, 백당, 에탄올, 폴리소르베이트 80, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 ■기타(미생물한도, 함량)
완제의약품 ■pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가(감염력) □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	-55~-90℃	병/폴리에틸렌	적합
가속	2~8℃		
가혹	23~27℃/55~65%RH		

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	2~8℃	바이알/유리	적합
가속	23~27℃/55~65%RH		
가혹(광안정성)	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

- 독성에 관한 자료는 마우스를 이용한 반복투여독성시험과 마우스를 이용한 생식발생독성시험(예비시험)이 제출되었으며, 기타독성시험으로 국소내성시험이 반복투여독성시험에 포함되어 제출되었음
- ChAdOx1 벡터 플랫폼과 유사한 벡터를 사용한 MERS 백신 등 다른 백신의 반복투여독성시험 자료가 참고용으로 제출되었음
- WHO 가이드라인에 따라 단회투여독성, 유전독성 및 발암성 시험은 실시하지 않았음

4.1. 독성시험자료 개요

<table>
<tr><th colspan="2">시험종류</th><th>종 및 계통</th><th>투여방법</th><th>투여기간</th><th>용량 (mg/kg)</th><th>GLP 준수</th></tr>
<tr><td colspan="2">반복투여 독성시험</td><td>마우스 (CD-1)</td><td>근육내주사 (I.M.)</td><td>1, 22, 43일 (6주 간 총 3회 투여) 4주 회복기 포함</td><td>· AZD1222 투여군: 3.7 x 10^{10} vp/70μL/dose (1회에 좌우 뒷다리 근육에 각 35μL씩 주사)
· 투여 군에 따른 동물 구성(마리수)
<table>
<tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">본시험</th><th colspan="2">회복기 시험</th><th colspan="2">면역원성시험</th><th rowspan="2">비고</th></tr>
<tr><th>M</th><th>F</th><th>M</th><th>F</th><th>M</th><th>F</th></tr>
<tr><td>대조군</td><td>20</td><td>20</td><td>20</td><td>20</td><td>-</td><td>-</td><td rowspan="2">총 3회 투여</td></tr>
<tr><td>시험군</td><td>20</td><td>20</td><td>20</td><td>20</td><td>5</td><td>5</td></tr>
</table></td><td>Yes</td></tr>
<tr><td>생식·발생</td><td>EFD Phase</td><td>마우스 (CD-1)</td><td>근육내주사 (I.M.)</td><td>교미전 13일, 임신 후 6일</td><td>· AZD1222 투여군: 2.59 x 10^{10} vp/70μL/dose (1회에 좌우 뒷다리 근육에 각 35μL씩 주사)</td><td>Yes</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th colspan="2">시험종류</th><th>종 및
계통</th><th>투여방법</th><th>투여기간</th><th>용량 (mg/kg)</th><th>GLP
준수</th></tr>
<tr><td rowspan="2">독성시험</td><td>(배태자
발달기
평가)</td><td></td><td></td><td>(약 3주 간
총 2회 투여)</td><td>· 투여 군에 따른 동물 구성(마리수)
<table><tr><th></th><th colspan="2">예비시험</th><th rowspan="2">비고</th></tr><tr><th></th><th>M</th><th>F</th></tr><tr><td>대조군</td><td>-</td><td>16</td><td rowspan="2">총 2회 투여
(면역원성 측정 포함)</td></tr><tr><td>시험군</td><td>-</td><td>16</td></tr></table></td><td rowspan="2"></td></tr>
<tr><td>Littering
Phase
(출생후
이유기
평가)</td><td>마우스
(CD-1)</td><td>근육내주사
(I.M.)</td><td>임신 후 6일,
임신 후 15일
(9일간
총 2회 투여)</td><td>· AZD1222 투여군: 2.59 x 10^{10} vp/70μL/dose
(1회에 좌우 뒷다리 근육에 각 35μL씩 주사)
· 투여 군에 따른 동물 구성(마리수)
<table><tr><th></th><th colspan="2">예비시험</th><th rowspan="2">비고</th></tr><tr><th></th><th>M</th><th>F</th></tr><tr><td>대조군</td><td>-</td><td>16</td><td rowspan="2">총 2회 투여
(면역원성 측정 포함)</td></tr><tr><td>시험군</td><td>-</td><td>16</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>기타독성
시험</td><td>국소
내성</td><td>마우스
(CD-1)</td><td>근육내주사
(I.M.)</td><td>1, 22, 43일
(6주 간
총 3회 투여)
4주 회복기 포함</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)

- **CD-1 마우스를 이용한 ChAdOx1 AZD1222 백신의 6주 반복투여독성시험 및 4주 회복시험**

- 근육주사로 ChAdOx1 AZD1222(총 바이러스 입자 용량 3.7 x 10^{10} vp)를 6주(43일) 동안 총 3회(3주 간격) 투여했을 때 일시적인 체온 상승과 혈액 내 단핵구 감소, 그리고 글로불린 증가와 알부민 및 알부민/글로불린 비 감소가 관찰됨. 또한 비장의 무게 증가와 주사부위 피하조직과 골격근 및 인접한 좌골신경에서 단핵구 및/또는 혼합세포의 염증이 관찰됨. 그러나 3회 투여 후 4주 회복군의 평가 결과, 단핵구 감소, 비장의 무게 증가와 주사부위 또는 좌골 신경 주위 염증은 회복되었음
- ChAdOx1 AZD1222를 투여한 모든 개체에서 S-당단백질에 대한 항체 수치가 상승했고 어느 개체든 높아진 수치가 투여 기간과 회복 기간 내내 유지되었음
- ChAdOx1 AZD1222 백신의 반복투여독성시험 결과 관찰된 변화는 백신 투여 시 나타나는 일반적인 경증 반응으로 여겨지며 4주간의 회복기 이후 대부분 회복되었음

- **(참고용)Balb/c 마우스를 이용한 ChAdOx1 MERS 백신의 4주 반복투여독성시험**

- ChAdOx1 MERS 백신의 반복투여독성시험 결과 근육내 주사주위에서 림프구성/단핵염증세포 침윤이 있었으나 이는 최소의 중증도였고 이러한 변화는 외부 항원 투여 시 국소 림프절에서의 면역반응 자극에 의한 것으로 예상된 반응임

- **(참고용)Balb/c 마우스를 이용한 ChAdOx1 NP+M1 및 MVA NP+M1 백신의 4주 반복투여독성시험**

- ChAdOx1 NP+M1 및 MVA NP+M1 백신의 반복투여독성시험 결과 주사부위에서 염증 및 면역반응, 백혈구수 및 총단백질 농도에서 약간의 증가를 제외하고 치료 관련 영향 없음

- **(참고용)Balb/c 마우스를 이용한 AdCh63 MSP-1 및 MVA MSP-1 백신 또는 AdCh63 ME-TRAP/MVA ME-TRAP 백신의 4주 반복투여독성시험**

- AdCh63 MSP-1 및 MVA MSP-1 백신 또는 AdCh63 ME-TRAP/MVA ME-TRAP 백신의 반복투여독성시험 결과 비장의 germinal centre 증가, 높은 글로불린 농도 및 투여 부위 염증 변화가 있었으나 이는 백신과 관련한 예측 가능한 반응임

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- 미수행

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

- **CD-1 마우스를 이용한 예비 생식·발생독성시험**

- 시험은 크게 배태자 발생기(Embryo-fetal development phase, EFD phase)와 출생 후 및 이유기(Littering phase)로 구분하여 수행하였으며, 이를 통해 AZD1222가 모체와 태자 및 신생자에 미치는 영향을 평가하였음
- 배태자 발생기 시험(EFD phase)에서는 암컷 마우스에 근육주사로 교미 전 13일과 임신 후 6일에 ChAdOx1 AZD1222(총 바이러스 입자 용량 2.59 x 10^{10} vp)를 총 2회 투여하였으며, 출산 전인 임신 후 17일에 모체와 태자를 관찰하였음
- 출생 후 및 이유기 시험(Littering phase)에서는 임신한 암컷 마우스에 근육주사로 임신 후 6일과 임신 후 15일에 ChAdOx1 AZD1222(총 바이러스 입자 용량 2.59 x 10^{10} vp)를 총 2회 투여하였으며, 출산 후 14일에 모체와 신생자를 관찰하였음
- 시험 결과 ChAdOx1 AZD1222를 투여한 암컷 모체에서 EFD phase, Littering phase 각각 임신 중 및 출산 후 시험물질과 연관된 독성 징후는 관찰되지 않았음. 또한 태자 및 신생자에서도 생존 및 발생 등의 평가에서 시험물질과 관련된 영향은 관찰되지 않았음
- ChAdOx1 AZD1222를 암컷에 투여한 후에 모체와 태자 및 신생자의 혈액에서 S-당단백질 항체 반응을 측정한 결과, 임신 기간과 수유 기간 모두 면역원성이 확인되었으며, 태자 및 신생자에서도 항체 반응이 확인되었음. 이는 확정적이지는 않지만 AZD1222 백신 투여에 따른 항체가 태반 또는 유즙을 통해서 이행될 가능성이 있음을 시사하는 결과임
- 충분한 개체 수와 보다 긴 수유 기간을 평가한 본 시험 결과는 향후 제출될 예정임

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- 미수행

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

- **CD-1 마우스를 이용한 국소내성시험**

- 국소내성시험은 반복투여독성시험 시 주사부위를 관찰하는 것으로 평가하였음
- 시험 결과 주사부위 피하조직과 인접한 좌골신경에서 단핵구 및/또는 혼합세포의 염증이 관찰되었으나 4주 회복 기간 이후에는 주사부위 피하조직과 인접한 좌골신경에 염증이 관찰되지 않았음
- 결론적으로 CD-1 마우스를 이용한 ChAdOx1 AZD1222의 국소내성시험 결과는 백신 투여 시 나타나는 일반적인 경증 반응으로 여겨지며 4주간의 회복기 이후 대부분 회복되었음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- ChAdOx1 AZD1222의 반복투여독성시험 결과 백신 투여 시 나타나는 일반적인 경증 반응정도가 관찰되었으며 회복기 이후 대부분 회복되었음. 또한 유사 벡터를 사용한 다른 백신의 독성시험 결과를 고려할 때 ChAdOx1 AZD1222 백신에서 관찰된 결과는 예측 가능한 면역 반응임
- ChAdOx1 AZD1222의 예비 생식·발생독성시험 결과 임신 중 및 출산 후 시험물질과 연관된 독성 징후는 관찰되지 않았음. 충분한 개체 수와 보다 긴 수유 기간을 평가한 본 시험 결과는 향후 제출될 예정임
- WHO 가이드라인에 따라 AZD1222 백신의 단회투여독성, 유전독성 및 발암성 시험은 실시되지 않았음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 시험목록

시험내용	동물종	투여용량	사용배치
SARS-CoV2의 D614G 돌연변이 영향	in vitro	NA	20-01125시험과 동일
마우스모델 면역원성 평가 (van Doremalen et al, 2020)	Balb/C CD-1 마우스	$6x10^9$ vp 단회, im	AZD1222 또는 ChAdOx1-GFP
원숭이모델 면역원성 및 바이러스 공격 후 유효성 평가 (van Doremalen et al, 2020)	Rhesus macaque	$2.5x10^{10}$ vp 반복(0, 28일) im	AZD1222 또는 ChAdOx1-GFP
원숭이모델 면역원성 및 바이러스 공격 후 유효성 평가 (#6284)	Rhesus macaque	$2.5x10^{10}$ vp 단회 im	AZD1222 또는 PBS
페럿모델 면역원성 및 바이러스 공격 후 유효성 평가 (#20-01125)	Ferret	$2.5x10^{10}$ vp 단회 im, in	AZD1222 또는 PBS
페럿모델 면역원성 및 바이러스 공격 후 유효성 평가 (#6285)	Ferret	$2.5x10^{10}$ vp 반복(0, 28일) im	AZD1222, ChAdOx1-GFP, 또는 포르말린 불활화 SARS-CoV-2 바이러스
돼지모델 면역원성 평가 (Graham et al., 2020)	White-Landrace-Hampshire cross-bred pigs	$5.12x10^{10}$ vp 반복(0, 28일), im	AZD1222

5.2. 효력시험

- **SARS-CoV-2 spike 단백질 D614 돌연변이 영향 평가(20-01700)**

페럿 시험(20-01125) 혈청검체에 SARS-CoV-2 isolate 3종*을 처리하여 항체와 바이러스가 중화 complex를 만들게 한 후, 바이러스에 의한 VeroE6 세포의 cytopathic effect를 막는 최고 희석배수(neutralization titer)를 결정

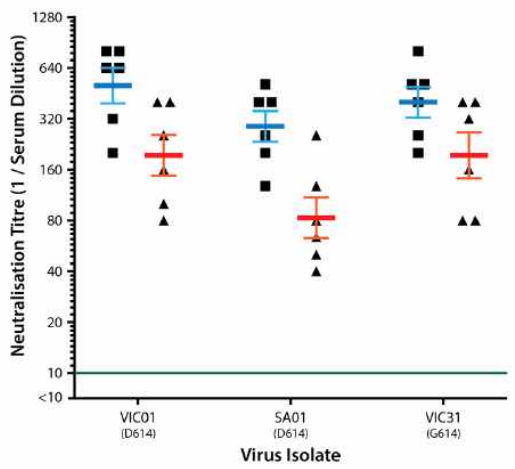
* 기준 서열인 Wuhan-Hu-1와 비교하면, SA01은 spike protein에 단백질 서열에 차이가 없고, VIC01은 S247R 돌연변이를 가지고 있고, VIC31은 D614G 돌연변이만 가지고 있음

Route of Administration

= Intramuscular Administration

= Intranasal Administration

D614 variant SA01이 VIC01 및 VIC31보다 유의하게 낮은 중화역가를 보이나, 최근 변이가 알려진 D614G 변이에 대해서도 중화항체가 바이러스 억제기능을 보임



• **마우스 대상 면역원성 평가(논문, Van Doremalen et al 2020(Nature, 586, 22 Oct, 2020))**

AZD1222 또는 대조군으로 GFP를 코딩하는 동일 바이러스벡터(ChAdOx1 GFP)를 Balb/C 또는 CD-1 마우스에 단회 접종하여 면역반응 평가

- AZD1222 접종군에서 spike protein에 대한 항체 생성, 바이러스 중화 역가 증가 확인함
- 비장 세포에서 접종 14일째 CD4+ 또는 CD8+ T세포 반응을 유도하였으며, IFN-γ, TNF-α은 높은 수준으로 IL-4 및 IL-10는 낮은 수준으로 관찰되어 세포성 면역반응 중 type I helper T cell 반응이 우세함을 확인

• **히말라야 원숭이 대상 유효성 및 바이러스 공격 후 유효성 평가(논문, Van Doremalen et al 2020, (Nature, 586, 22 Oct, 2020)**

AZD1222 또는 대조군으로 GFP를 코딩하는 동일 바이러스벡터(ChAdOx1 GFP)를 히말라야 원숭이(Rhesus macaque)에 1회 또는 2회(28일 간격) 접종한 후 4주째 SARS-CoV-2 바이러스로 공격하여 바이러스 역가, 임상증상, 폐손상 등 평가

- 단회 접종군

  단회접종 시 접종전 및 challenge 시점 보다 결합항체가(ELISA titres) 및 바이러스 중화역가(VNT)는 증가하였음

  임상증상은 대조군보다 백신 접종군에서 유의한 질병증상 개선을 보여줌

  viral load는 대조군의 폐조직에서 유의하게 더 높았음
- 2회 접종군

  IgG(그림 b), 바이러스 중화역가(그림 c)는 증가하였음.

  임상증상은 단회접종과 비교하여 2차 접종 후 감소하지 않았으나 대조군 대비 낮았음.

  바이러스 공격 후 비강에서 총 viral RNA는 모든 군에서 유사하였으며 기관지폐포세척액에서는 대조군 대비 AZD1222 단회 또는 2회 접종군에서 더 낮은 역가를 보였음
- AZD1222군에서 위장관 조직에서 viral RNA 확인되었음(1회 접종군 6/6마리, 2회 접종군 3/6마리 위장관 검출)

• **히말라야 원숭이 대상 유효성 및 바이러스 공격 후 유효성 평가(#6284)**

AZD1222 또는 대조군으로 PBS를 히말라야 원숭이(Rhesus macaque)에 단회 접종한 후 4주째 SARS-CoV-2 바이러스로 공격하여 바이러스 역가, 임상증상, 폐손상, 바이러스 배출 등 평가

- AZD1222 접종 후 바이러스 중화역가는 27일까지 지속적 증가경향을 보였고, 바이러스 공격후 시험군은 7~14일 시점에 유의하게 증가하였으나, 대조군에서는 이러한 바이러스 중화역가 증가가 미미하였음

- 바이러스 공격후, 말초혈액에 바이러스 spike protein에 대한 T 세포 반응을 평가하기 위해 IFN-γ를 측정하였는데, 바이러스 공격 후 0-3일 사이에 두 군 모두에서 IFN-γ수준은 감소하였으나, 7-14일에 RBD(Receptor binding domain)에 특이적인 IFN-γ수준이 시험군에서 유의하게 유도되었음
- 전체 백혈구수는 바이러스 공격 후 대조군에서는 0~7일 사이 유의한 감소를 보였으나, 시험군에서는 유지되었음. CD4+ helper T cell은 대조군에서 challenge 후 0-7일에 유의한 감소를 보였고, 시험군에서의 감소 경향은 대조군 보다 낮았음. CD8+ cytotoxic T cell은 대조군에서 challenge 단계에서 유의한 감소를 보였고 시험군에서는 challenge 후 0-3일에 증가하는 양상을 보였음
- CT스캔을 통해 바이러스 공격 후 5일 및 12일째 일부 개체는 5~12일에 disease free 상태였으며 나머지는 질환 해소 또는 새로운 질환 발생이 있었음. 5일째 대조군 대비 시험군에서 더 낮은 폐병변 발생을 보였고 12일에는 두 군에서 유사하였음
- 임상 증상에서는 AZD1222 접종군 중 1마리에서 설사, 활동성 감소가 있었으나 설사는 바이러스 공격 이전에도 있었음. AZD1222 접종군 다른 1마리에서 바이러스 공격 후 12일에 고통스런 호흡 관찰되었으나, 해당 개체의 전반적 활동성이 좋았으며 다음 날 건강양호하였음. 해당 개체에서 5, 12일째 CT 스캔에서 정상이었으며 체중, 체온, 액와림프절, 헤모글로빈 수치에서 유의한 변화 없음
- viral RNA는 공격 후 1~14일 사이에 PCR 방법으로 평가하였고, AZD1222 접종군에서 BAL fluid(기관지폐포 세척액) 및 폐조직에서 viral RNA의 유의한 감소를 보임. 비강, 인후에서 viral RNA는 유사한 수준으로 감소하였고, 그 외 혈액, 편도, 비장, 간, 신장, 십이지장, 결장에서 측정하였으나, 대체로 검출량이 LOQ 미만 또는 소량 검출됨

• 페럿 대상 유효성 및 바이러스 공격 후 유효성 평가(#20-01125)

AZD1222 또는 대조군으로 PBS를 페럿에 단회 또는 2회(28일째) 접종한 후 28일째 SARS-CoV-2 바이러스로 공격하여 바이러스 역가, 임상증상, 폐손상, 바이러스 배출 등 평가

- 단회접종군(코호트 1)
  AZD1222 근육 접종군에서 바이러스 중화역가가 확인되었으나 비강 접종군에서는 상대적으로 낮은 수준의 검출되었고, 바이러스 공격 이후 두가지 경로의 접종군에서 바이러스 중화역가가 모두 증가하였으나, 비강 접종군이 근육 접종군보다 낮은 수준이었음
- 2회접종군(코호트 2)
  2회 접종 7일 후 바이러스 중화역가는 급격히 증가하였다가 서서히 감소되며, 단회 접종군에서 보이는 공격 이후 촉진은 관찰되지 않음. 근육 접종군은 비강 접종군에 비해 높은 수준의 바이러스 중화역가를 보임
- 임상증상 관련, 코호트1의 대조군에서 2마리가 바이러스 challenge 이후 ADR(호흡기 분비물, 호흡곤란)이 있었으며 이 중 호흡곤란을 보인 개체는 28일째 안락사되었음. 바이러스 공격 이후 관찰된 임상증상은 최소 수준이었음
- 모든 개체에서 명백한 조직병리 변화는 없었음(폐, 비장, 혀, 주사부위, 비강, 인두, 기도, 인두후부림프절)
- 바이러스 공격이후, 3, 5, 7, 9일에 비강, 구강, 직장에서 검체 채취하여, viral shedding을 평가하였으며, 대조군 대비 AZD1222 접종군에서 viral shedding 감소하며, 2회 접종군에서 단회 접종군보다 감소 경향을 보임

• 페럿 대상 유효성 및 바이러스 공격 후 유효성 평가(#6285)

AZD1222 또는 대조군으로 GFP를 코딩하는 동일 바이러스벡터(ChAdOx1 GFP) 또는 포르말린 불활화 백신을 페럿에 단회 또는 2회(28일째) 접종한 후 28일째 SARS-CoV-2 바이러스로 공격하여 바이러스 역가, 임상증상, 폐손상, 바이러스 배출 등 평가

- AZD1222 단회 및 반복 접종 후 바이러스 중화 역가는 증가하였고, 바이러스 공격 후 촉진되지는 않았음. 이러한 바이러스 중화역가 증가는 GFP 접종군에서는 관찰되지 않았으며, 포르말린 불활화 백신 접종군에서 유도된 크기보다 증가하였음

- 바이러스 공격 이후 일부 개체에서 미미하고 빈도 낮은 임상 징후가 관찰되었으나 뚜렷한 경향은 없었음
- 바이러스 RNA는 AZD1222 접종군에서 대조군에 비해 상기도 호흡기(비강세척액, throat swab, 비강 편도)에서 viral RNA의 유의한 감소가 관찰됨. 전혈, 폐, 기도, 비장, 간, 신장에서는 모든군의 viral RNA가 LOQ 미만으로 불검출됨. 소화관(십이지장, 결장)에서는 GFP 접종군만 바이러스 접종 6일째 LOQ 수준으로 검출됨
- 주요 조직병리학적 변화는 폐에서 관찰되었으며, 모든 군에서 경증에서 중등도의 염증세포 병변, 혈관 주위 세포 침윤이 관찰되었으며, 바이러스 공격 후 6-7일째 GFP 접종군 및 불활화 백신 접종군에서 조직병리학적 점수가 높았으며, 13-15일째는 군간 유의한 차이가 없었음

• **피그 대상 면역원성 평가(파일럿 시험, Graham et al 2020 AR001111))**

AZD1222를 돼지에 단회 또는 2회(28일째) 접종한 후 바이러스 역가, 임상증상, 폐손상, 바이러스 배출 등을 평가함

- SARS-CoV-2 spike protein 특이적인 T cell 반응을 평가하기 위해, AZD1222 접종한 돼지의 PBMC를 채취하여 spike protein을 처리하여 생성된 IFN-γ를 측정함. 2회 접종군에서 1회 접종군보다 더 높은 수준의 IFN-γ 유도함. 2회 접종군에서 42일째는 14째 보다 더 높은 반응을 보였으나 유의한 수준은 아님
- AZD1222 접종 이후 SARS-CoV-2 spike protein 특이적인 CD4+ 및 CD8+ T cell 반응이 유도되었으며, IFN-γ, TNF-α 사이토카인이 높고, IL-4 수준은 낮아 type I helper T cell 반응이 우세한 것으로 관찰됨
- spike protein 특이적인 결합항체가 및 바이러스 중화역가 또한 2회 접종군에서 유의한 수준으로 더 높은 증가을 보임

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

시험항목	성분	세부항목	동물종, 계통, 암수, 군당수	투여량	시험결과	GLP 준수
심혈관계/호흡기계 (#617078)	AZD1222 Salbutamol (대조약물)	in vivo	마우스/CD-1 군당 수컷 8수	$2.59x10^{10}$ vp 단회 im 투여 Salbutamol(1mg/kg) 단회 ip 투여	양성 대조약물인 Salbutamol은 1회 호흡량 및 심박수를 증가시켰으나, 시험약물은 유의한 변화를 보이지 않음	Yes
중추신경계 (#513351)	AZD1222	in vivo 다차원관찰법 (Irwin시험) 반복독성시험 일부로 수행	마우스/CD-1 군당 암수 20수	$3.7x10^{10}$ vp 부형제 대조군 im(1, 22, 43일) 8, 29일에 관찰	투여량에서 주목할만한 동물의 행동, 자율신경, 또는 신경학적 징후 소견을 유발하지 않음 Irwin 시험, 체온, 동공크기에 대한 NOEL은 $3.7x10^{10}$ vp이었음	Yes

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

• AZD1222로 수행한 ADME는 없으나 동일 플랫폼인 ChAdOx1 벡터를 사용한 분포 및 배출시험 자료 제출되었음
• 마우스 대상으로 이전 유사한 ChAd 백신(AdCh63 ME-TRAP 및 AdCh63 MSP-1)의 생체내 분포시험을 수행한 바 있으며 im 주사 후 해당 바이러스 복제나 전파 감염의 증거는 없었음

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2)

• 미수행

백신(WHO 2005) 및 백신 항원보강제와 항원보강 백신(WHO 2013)의 비임상 평가에 관한 WHO 가이드

라인들에 의거하면 백신에는 전통적 흡수, 분포, 대사, 배설 (absorption/distribution/metabolism/excretion, ADME) 평가가 일반적으로 필요하지 않았고, 백신의 안전성 우려들은 일반적으로 약물동태학과 무관하고 면역반응 유도 가능성과 관련 있음

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3)

- B형 간염 바이러스(hepatitis B virus, HBV) 삽입 ChAdOx1 벡터와 MVA 벡터를 BALB-c 마우스(n=34)에게 제1일과 제28일에 2.4×10^{10} vp/dose를 근육주사로 투여한 생체분포 및 배출 연구가 수행되었음
  - 제2일과 제29일에 전체 조직 중 일부 검체로의 분포가 감지되었다. 농도가 가장 높은 곳(copies/mg sample)은 투여 부위(골격근)였는데, 3×10^{8} - 9.97×10^{9} copies/mg sample 사이였음
  - 투여 부위(골격근) 분포와 연관된 안전성 소견으로 반복투여독성시험에서 투여 부위의 염증세포 침윤이 발견되었고 회복기 동물군에서 완전히 회복되었음
  - 제56일에는 다른 조직들에서 채취한 검체들 대부분에서 수치가 정량한계를 밑돌아, 소실된 후임을 시사했다. 이 시점에 심장과 간 검체 (6개 중) 각각 1개씩, 난소와 고환 검체 (3개 중) 1개, 림프절 검체 (6개 중) 3개에서 낮은 수치가 검출되었음
  - 투여 후 1주 시점까지 배출시험을 위해 채집된 모든 검체(소변 및 대변)에서 ChAdOx1 벡터가 정량한계 미만으로 확인되었음
- (참고)마우스(n=8) 귀에 단회 3.3×10^{9}vp sc 주사 후 8일까지 AdCh63 ME-TRAP의 잠재적인 조직 분포 평가
  - 생식기관, 비장, 간, 목 림프절에서 감염성 AdCh63 ME-TRAP은 불검출되었으며 주사부위인 귓바퀴 뒷면에 있는 진피에서만 검출되어 해당 바이러스 복제나 전파되는 감염 존재에 대한 증거 없었음
  - Day1에서 주사 부위(귀)에서의 vp는 접종투여량의 0.072%(2.37×10^{6}vp), day8에서는 0.00003%에 해당하였음
- (참고)마우스(n=8, 대조군=2) 귀에 단회 3.3×10^{9}vp sc 주사 후 8일까지 AdCh63 ME-TRAP의 임상징후, 주사부위 관찰 결과 이상징후 없었음
- (참고)마우스(n=14) 뒷다리에 단회 AdCh63 MSP1 1.0×10^{10}vp / MVA MSP1 1.0×10^{8}vp im 주사 후 8일까지 조직분포를 평가 했을 때, AdCh63 MSP1는 주사 직후 주사부위만에서 검출되었으며 24hr 이후부터 불검출되었음
- (참고) 마우스(n=42) 뒷다리에 단회 AdCh63 MSP-1 1.112×10^{10} VP 또는 MVA MSP-1 1.037×10^{8}pfu 근육내 투여 후 임상징후, 주사부위 관찰 결과 이상징후 없었음

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4)

- 미수행

  생명공학기술 유래 백신 대사의 예상되는 결과는 작은 펩타이드들과 아미노산들로 분해되는 것이므로 대사 경로는 대체로 잘 이해되어 있음

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5)

- 미수행

  AZD1222는 비-복제 백신 벡터이므로 이 백신 접종 시 바이러스 배설은 예상되지 않는다. 마우스에게 제1일과 제28일에 근육투여 후 ChAdOx1 HBV의 흘림(shedding)을 평가하였다(#0841MV38-001). 수집한 마우스 대변 검체와 뇨 검체에서 DNA를 추출했을 때 모두 음성이었으므로 검체 채취 당시 이들 기질에서 바이러스 흘림이 일어나지 않은 것으로 시사되었음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

• 효력시험과 관련하여,
- challenge study는 페럿 2건, 원숭이 2건이 수행되었음
- in vivo 시험에서 전반적으로 백신 접종 후 체액성 및 세포성 면역반응이 확인되었고 마우스 비장세포에서 spike protein 특이적인 IFN-γ 생산 기전이 확인되었음
- 1회 접종 후 IgG, IFN-γ는 일반적으로 14일이내 피크를 보였으며 2회 접종후 이러한 반응은 증가하였음. 비슷하게, 원숭이 모델에서의 공격후 바이러스 중화역가는 증가하는 경향을 보였으나, 페럿시험에서는 공격후 바이러스 중화역가는 공격전에 비하여 증가하지 않았음
- in vivo 시험에서 투여방법은 단회 또는 4주 간격 2회 접종으로 수행되었고 별도 투여간격에 대한 효력시험은 수행되지 않았음. 그러나 이전 옥스퍼드대학에서 개발한 동일 플랫폼 백신의 임상시험이 4주 투여간격으로 여러편 수행되고 있는 기존 경험이 있으며(이전 동일 플랫폼으로 수행한 임상시험에서 $5X10^{9}$~$5X10^{10}$ vp 용량으로 수행하여 $5X10^{10}$이 내약성과 면역원성을 고려하여 최적용량으로 선택되었으며 2 doae regimen이 선택됨) 1회 접종 후 14일이내 피크를 보이는 점을 고려하였을 때 4주 간격은 인정 가능할 것으로 사료됨. 비임상시험에서의 투여용량은 인체 적용 용량으로 평가되어 인정 가능함. 또한 memory T cell에 의한 면역반응도 28일 간격 투여로 수행되어 짧은 기간은 아닌 것으로 보임
- 임상징후와 관련하여 전반적으로 백신 접종군에서 viral shedding은 감소, 임상징후 점수가 낮았음. 폐병변은 대조군 보다 AZD1222 접종군에서 전반적으로 개선되었음
- 원숭이 모델에서 공격 후 장관조직에서 바이러스 RNA가 검출된 것에 대해, 면역조직화학 평가에서 장관조직의 감염 소견은 관찰되지 않았고 장관조직에서 감염성 바이러스가 검출되지도 않았음. 이차 접종 후 스파이크 특이적 항체가 유의하게 증가했고, 이차 접종한 개체들의 장관조직 내 바이러스 gRNA 수치가 더 높아진 것은 아마도 백신 노출 후 옵소닌화 바이러스의 장관 소실 및 머무름 증가와 상관관계가 있을것이라고 판단하였음
- 전반적인 체온, WBC, 림프구, 단핵구 등에 있어 의미있는 변화는 없었음
- 비임상시험 효력자료를 종합적으로 고찰하였을 때 공격 후 중화항체가에 대해서 예상은 어려우나, 면역반응, 바이러스학적 측면을 고려하였을 때 임상적 이익은 있을 것으로 사료됨

• 분포 및 배출시험과 관련하여,
- AZD1222와 동일한 플랫폼인 ChAdOx1-HBV에 대한 분포 및 배출 평가되었고, 2차 투여 후 27일째 분명한 소실 경향을 보이며, 주요 분포장기는 골격근(투여부위) 및 림프절이었음
- 2차 투여 후 27일 째 난소에서 낮은 수준의 시험물질 분포가 관찰되었으나, 아데노바이러스 벡터 특성 상 낮은 수준에서 염색체와 상호작용의 가능성이 매우 적어 생식선으로 전달가능성이 거의 없고, 반복독성시험 및 예비 생식발생독성시험에서 시험물질에 의한 생식기관 또는 태자/새끼/모체에 대한 부정적인 영향이 관찰되지 않아 안전성에 대한 우려는 없었음
- 투여 후 1주 시점까지 배출시험을 위해 채집된 모든 검체(소변 및 대변)에서 ChAdOx1 벡터가 정량한계 미만으로 확인되어 배출이 일어나지 않는 것으로 판단됨

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

• 임상정책과 - 실태조사 결과 적합

6.2. 임상시험자료집 개요

• 임상시험성적자료 : 총 4건(COV001(1/2상, 영국), COV002(2/3상), 영국), COV003(3상, 브라질), COV005(1/2상, 남아프리카공화국)에 대한 통합분석결과
• 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 COV002, COV003임. 유효성 평가는 2편(COV002, COV003)으로,

안전성 평가는 4편을 통합분석하였음

6.3. 생물약제학시험

- 임상개발 프로그램에서 혈청상태 및 면역원성(체액면역반응 및 세포면역반응) 분석법은 밸리데이션되었음
- 개발 프로그램 과정에서 제조공정간 동등성 확인하였음

6.4. 임상약리시험

단계	대상환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과
1. **[COV001]** 건강 성인에서 ChAdOx1 nCoV-19 백신의 유효성, 안전성 및 면역원성 결정을 위한 단일 눈가림, 무작위배정, 다기관 1/2상 시험(영국, 옥스퍼드대학)				
1상	건강 성인 (18~55세)	-AZD1222 $5x10^{10}$vp 또는 MenACWY 1회 또는 2회 투여	예방효과 SAE	1.유효성평가변수 -1차 유효성 평가변수: 2차 투여 후 15일 이상에서 예방효과 -2차 유효성 평가변수: 1회 투여 후 22일 이상에서 예방효과

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

- ChAdOx1 플랫폼은 인플루엔자, 결핵, 말라리아, 치쿤구니야, 지카, MERS-CoV, 수막구균 등 다양한 병원균의 임상시험에 사용되고 있음
- (면역원성) AZD1222 단회투여 시 대상자의 91~100%에서 중화항체가 형성되었고 투여 14~28일에 높은 수치의 항체 반응(IgG, IgM, IgA 포함)을 유도함. 2차 투여후 14일까지 고령자를 포함해 2차례 투여 받은 대상자들 가운데 혈청양성인 비율이 99%를 넘었음
  - AZD1222는 중화항체를 포함한 체액성 반응과 더불어 세포 매개 면역반응을 함께 유도함
  - SDSD+LDSD 분석세트에서 IFNγ ELISpot 분석 결과 1차 투여후 T 세포 유도가 확인되었음. 연령 하위분석(18-64세, ≥65세), 기저질환 유무에 따른 하위분석에서 1차 투여후 IFNγ T 세포 반응 유사하였음
  - COV001 및 COV002 시험 참여자 중 SDSD로 투여받은 대상자에서의 IFNγ, IL-2, 및/또는 TNFα 발현 세포들과 함께 Th1 사이토카인의 유도가 확인되었음
- (용량 결정) 동일 플랫폼을 사용한 MERS-CoV에 대한 1상 시험에서 3가지 용량 5×10^{9} vp, 2.5×10^{10} vp, 5×10^{10} vp 평가 시 1차 투여후 모두 내약성 양호하였으며 모든 치료군에서 IgG 반응이 증가하여 28일에 최대를 보였음. 혈청전환은 5×10^{10} vp 용량 수준에서 가장 컸고 중화항체가 감지되었으며 낮은 용량에서는 기저 대비 유의한 증가는 관찰되지 않았음
- (2회 투여) COV001 시험에서 1차 투여후 4주째 2차 접종 시, 1차 투여후에도 체액 및 세포성 반응이 모두 유도되었고 2차 투여후 중화항체가가 더 증가하였음. 2차 접종후에는 모든 대상자에서 중화항체 활성을 보였음
- (투여간격) COV001, COV002, COV003, COV005 시험에서 4~6주, 4~12주 간격으로 계획하였으며, 현재까지 확보된 통합 유효성 분석에 따르면 1차 접종 후 3주째 보호효과가 형성되는 것으로 확인됨

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 해당없음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 해당없음

6.4.4. 집단 약동학

- 해당없음

6.4.5. 약력학시험(PD)

- 해당없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	대상환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과
1. [COV002] ChAdOx1 nCoV-19 백신의 유효성, 안전성 및 면역원성 평가를 위한 단일 눈가림, 무작위배정, 다기관 2/3상 시험(영국)				
2/3상	건강성인(≥18세, 70세 이상 포함)/소아(1-12세) HIV 양성 성인(18-55세)	-AZD1222 $5x10^{10}$vp 또는 MenACWY 1회 또는 2회 투여(4~6주) im	예방효과 (≥18세)	1.유효성 평가변수 -1차 유효성 평가변수: 2회 투여 받은 환자 중 2차 투여시 표준용량(SD)을 받은 환자(LD/SD 또는 SD/SD)(2차 투여후 15일 이후)에서의 예방효과 -2차 유효성 평가변수 : 최소 1회 SD 환자에서 1차 접종 후 22일 이후 예방효과(1회 접종을 LD로 받고 2회 투여시 SD로 받은 경우는 SD 투여후 15일 이상에 평가) :2회 모두 SD를 투여받은 환자에서 2회 투여후 15일 이상에서의 예방효과 * 감염: PCR 진단 양성 및 증상이 있는 경우
2. [COV003] ChAdOx1 nCoV-19 백신의 유효성, 안전성 및 면역원성 평가를 위한 단일 눈가림, 무작위배정, 다기관 3상 시험(브라질)				
3상	SARS-CoV-2 노출 위험이 높은 의료종사자 및 성인(≥18세, 70세 이상 포함)	-AZD1222 $5x10^{10}$vp 또는 MenACWY 또는 saline 2회 투여(4~12주) im	예방효과	1.유효성 평가변수 -1차 유효성 평가변수: 2차 투여후 15일 이후 예방효과 -1차 유효성 평가변수의 2차 분석: 1차 투여후 22일 이후 예방효과
3. [COV005] HIV 감염 또는 미감염 성인에서 ChAdOx1 nCoV-19 백신의 유효성, 안전성 및 면역원성 평가를 위한 무작위배정, 위약대조 1/2상 시험(남아프리카공화국)				
1/2상	HIV 감염 또는 미감염 성인	-AZD1222 5-7.5x 10^{10}vp 또는 saline 2회 투여(4주 간격)	HIV 미감염 건강 성인에서 안전성 평가/예방효과	1.1차 평가변수: HIV 미감염 건강 성인에서 안전성 평가 2.co-1차 평가변수: 2회 투여후 15일 이상에서 예방효과

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 임상시험은 COV001, 002, 003, 005 4편이 수행되었으며, 사전 계획된 기준에 따라 중간 통합 분석함. 유효성 평가는 COV002, COV003 시험을 통합하여 분석하였으며, 면역원성 및 안전성은 COV001, COV002, COV003, COV005 시험을 통합하여 분석하였음
- (COV002, 영국) ChAdOx1 nCoV-19 백신의 유효성, 안전성 및 면역원성 평가를 위한 단일 눈가림, 무작위배정, 다기관 2/3상 시험

1) 시험설계

- 무작위배정, 단일눈가림, 백신군(AZD1222) 또는 대조군(MenACWY 허가 백신 또는 위약), 사전 계획

된 기준에 따라 2명의 맹검 평가자가 독립적 검토, 12,390명 계획, 1년 추적관찰 평가
- (안전성 평가) 실시간 평가, 매 4~8주 및/또는 필요시 DSMB 정기적 안전성 및 유효성 검토
- (코로나19 검사) 발열(≥37.8℃) 또는 기침 또는 호흡가쁨 또는 후각상실/미각소실 시작이 나타난 경우 코로나19 검사
- 매주 홈테스트 키트를 사용하여 PCR 검사 수행
- 중등증 및 중증 코로나19 질환 정의 임상 기준에 따름(산소포화도, 산소치료 필요, 호흡수, 기타 활력징후, 환기 필요, Xray 및 CT 스캔, 혈액검사 등)

2) 시험목적 및 평가변수

- (1차 유효성 평가변수) 예방효과 - 2회 투여 환자(LD/SD 또는 SD/SD)에서 증상(중증도 무관)이 있는 바이러스학적 확진자(PCR/NAAT 양성)
  : 증상 - 발열(≥37.8℃), 기침, 호흡가쁨, 후각상실/미각소실 중 최소 1가지로 중증도 무관
  : 바이러스 검사 - PCR 또는 NAAT
  : 독립 평가 검토 위원회의 2명의 맹검 평가자가 평가
  * LD: low dose($2.2X10^{10}$ 또는 $2.5X10^{10}$ vp), SD: standard dose($5X10^{10}$ vp)
  ** 초기 시험 중 $5X10^{10}$ vp로 투여되었는데 이는 위탁제조사의 정량법으로 분광분석법을 사용시 폴리소르베이트80에 의한 차광효과로 과농도 측정된 것으로 qPCR에 의해 해당 용량은 $2.5X10^{10}$ 또는 $2.2X10^{10}$ vp에 해당하였음. 이후 신청사는 정량법을 확립하고 시중 PCR과 신청사의 qPCR법의 결과가 일치함을 확인하였음
- (co-1차 유효성 평가변수) 성인 및 소아에서 안전성
- (2차 유효성 평가변수)
  : 안전성, 내약성 등 - 백신 투여후 7일 동안 국소, 전신 solicited AE, 백신 투여후 28일 동안 unsolicited AE, enhanced disease, 실험실 수치 변화 등
  : 코로나19 관련 입원(WHO clinical progression scale ≥4), ICU 필요(WHO clinical progression scale ≥7), 중증(WHO clinical progression scale ≥6), 사망(WHO clinical progression scale ≥10) 등
  : 체액성 면역원성 평가 - 결합항체, 중화항체
  : 세포성 면역원성 평가 - IFNγ ELISpot 반응 등
- (3차 유효성 평가변수)
  : 탐색적 면역원성 - 중화항체가 등

3) 통계분석계획

- 유효성 및 안전성에 대한 1차 평가는 COV001, 002, 003, 005 시험을 통합하여 MAA SAP에 따라 분석 계획
  * 최소 5건의 감염사례 발생한 시험을 통합분석하여 유효성 평가

4) 대상 환자

- (주요 선정기준)
  : 18~55세(그룹 4, 5, 6, 11), 56~69세(그룹 1, 7, 9), 70세 이상(그룹 2, 8, 10), 5~12세(그룹 3)
  : 가임기 여성의 경우 시험 기간 동안 피임
- (주요 제외기준)
  : 코로나19 예방 임상시험 참여자
  : 백신 투여 전 후 30일 이내 다른 백신 투여자(인플루엔자, 폐렴 백신 제외)
  : 백신 투여 3개월 내 면역글로불린 및/또는 혈액제제 투여
  : 아나필락시스 과거력, 혈관부종 과거력

- **(COV003, 브라질) ChAdOx1 nCoV-19 백신의 유효성, 안전성 및 면역원성 평가를 위한 단일 눈가림, 무작위배정, 다기관 3상 시험**

1) 시험설계

- 무작위배정, 단일눈가림, 백신군(AZD1222) 또는 대조군(MenACWY(+생리식염수)), 10,300명 계획, 1년 추적관찰 평가
- (배정) AZD1222 단회:MenACWY 단회, AZD1222 2회:MenACWY(1차)/생리식염수(2차) 4~12주 투여, 각 1:1 무작위배정, 예방적으로 파라세타몰 투여
- (안전성 평가) DSMB 매 4~8주 및/또는 필요시 정기적 안전성 및 유효성 검토
- (코로나19 검사) 발열(≥37.8℃) 또는 기침 또는 호흡가쁨 또는 후각상실/미각소실 시작이 나타난 경우 코로나19 검사
- 중등증 및 중증 코로나19 질환 정의 임상 기준에 따름(산소포화도, 산소치료 필요, 호흡수, 기타 활력징후, 환기 필요, Xray 및 CT 스캔, 혈액검사 등)

2) 시험목적 및 평가변수

- (1차 유효성 평가변수) 18세 이상에서 예방효과 - 중증도 무관하게 증상이 있는 바이러스학적 확진자(PCR/NAAT 양성)
  : 증상 - 발열(≥37.8℃), 기침, 호흡가쁨, 후각상실/미각소실 중 최소 1가지로 중증도 무관
  : 바이러스 검사 - PCR 또는 NAAT
  : 맹검이 유지된 중앙검토위원회에서 코로나19 감염여부를 독립적으로 검토
- (co-1차 유효성 평가변수) 성인 및 소아에서 안전성
- (2차 유효성 평가변수)
  : 안전성 - 백신 투여후 7일 동안 국소, 전신 solicited AE, 백신 투여후 28일 동안 unsolicited AE, enhanced disease, 실험실 수치 변화 등
  : 코로나19 관련 입원, 중증, ICU 필요, 사망 등
  : 체액성 면역원성 평가 - 결합항체, 중화항체
  : 세포성 면역원성 평가 - IFN-γ ELISpot 반응 등

3) 통계분석계획

- 유효성 및 안전성에 대한 1차 평가는 COV001, 002, 003, 005 시험을 통합하여 MAA SAP에 따라 분석 계획
  * 최소 5건의 감염사례 발생한 시험을 통합하여 유효성 분석

4) 대상환자

- (주요 선정기준)
  : 18~55세, 56~69세, 70세 이상(COV002 시험에서 56세 이상의 안전성 검토 후 56세 이상 포함)
  : SARS-CoV2 노출 위험이 높은 의료종사자 및/또는 성인
- (주요 제외기준)
  : 코로나19 예방 임상시험 참여자
  : 백신투여 전 후 30일 이내 다른 백신 투여자
  : 이전 시험 자료에 영향을 미칠 가능성이 있는 임상시험용 또는 허가 백신 투여자(아데노바이러스 벡터 백신, 기타 코로나바이러스)
  : 백신 투여 3개월 내 면역글로불린 및/또는 혈액제제 투여
  : 아나필락시스 과거력, 혈관부종 과거력, 항암 진단 또는 치료 중인 자

• **통합분석 계획**

1) 통합분석 시험

- 유효성 및 안전성에 대한 1차 평가는 COV001, 002, 003, 005 시험을 통합하여 MAA SAP에 따라 분석 계획

  * 최소 5건의 감염사례 발생한 시험을 시험을 통합하여 유효성 분석

2) 통합분석 목적

- 1차: 18세 이상 성인에서 코로나19 예방에 대한 대조군 대비 2차 SD 용량으로 투여된 대상자에서 AZD1222 2회 투여의 유효성 평가
- 2차: 중증 코로나19 질환에 대한 AZD1222 유효성 평가
  : AZD1222 안전성, 내약성 평가
  : AZD1222 체액성 면역원성(가능한 경우)
  : AZD1222 세포성 면역원성(가능한 경우)

2) 분석시점

- 105건 감염 시점에서 최종분석 수행
- 가설: 예방효과 60%(95.84% CI 하한 20% 초과)

3) 분석집단

- 분석집단 정의

분석집단	정의
모든 용량 안전성	최소 1회 백신 또는 대조군 투여받은 모든 무작위배정 성인
1차 SD 용량 안전성	1차 SD 용량 투여 대상자
1차 LD 용량 안전성	1차 LD 용량 투여 대상자
모든 용량 유효성	모든 용량 안전성 집단 (단, COV002 시험에서 유효성 분석군은 4, 6, 9, 10그룹)
SDSD+LDSD 혈청 음성 유효성	LD/SD, SD/SD 용량으로 2차 투여후 15일 시험 진행 중이고 베이스라인에서 혈청 음성인 자(단, COV002시험에서는 그룹4, 6, 9, 10). 실제 투여받은 백신으로 평가
SDSD+LDSD 혈청 음성 유효성 (ITT)	LD/SD, SD/SD 용량으로 2차 투여후 15일 시험 진행 중이고 베이스라인에서 혈청 음성인 자(단, COV002시험에서는 그룹4, 6, 9, 10) 최종 유효성 평가에 대한 민감도 분석. 무작위배정에 따라 평가
SDSD 혈청 음성 유효성	SD/SD 용량으로 2차 투여후 15일 시험 진행 중
LDSD 혈청 음성 유효성	LD/SD 용량으로 2차 투여후 15일 시험 진행 중
1차 SD 혈청 음성 유효성	1차 SD 용량 투여 대상자 중 베이스라인에서 혈청 음성인 자
1차 LD 혈청 음성 유효성	1차 LD 용량 투여 대상자로 1차 투여후 22일 시험 진행 중(단, COV002시험에서는 그룹 4, 6, 9, 10)
SDSD+LDSD 면역원성	SD/SD+LD/SD 용량 투여 대상자
SDSD 면역원성	SD/SD 용량 투여 대상자
LDSD 면역원성	LD/SD 용량 투여 대상자

4) 유효성 평가방법

① 유효성 평가 case 정의

Case	Definition
COVID-19 (Primary) Virologically-confirmed[a] symptomatic cases of COVID-19	PCR-confirmed SARS-CoV-2 and at least one of the following symptoms: objective fever (defined as ≥ 37.8 °C), cough, shortness of breath, anosmia, or ageusia. Confirmed by adjudication committee.
COVID-19 Severe Disease	WHO grade ≥ 6[b]
COVID-19 Hospital Admission	WHO grade ≥ 4[b]
COVID-19 Requiring ICU	WHO grade ≥ 7[b]
COVID-19 Death	WHO grade = 10[b]
Asymptomatic SARS-CoV-2 infection	PCR-confirmed SARS-CoV-2 infection and no symptom recorded in data. Confirmed by adjudication committee.
Asymptomatic or Unknown symptoms SARS-CoV-2 infection	PCR-confirmed SARS-CoV-2 infection, and no symptom recorded in data or symptoms unknown. Confirmed by adjudication committee.

[a] Virologically-confirmed from RT-PCR or other nucleic acid amplification test.
[b] WHO clinical progression scale.

② 1차 유효성 평가방법

- (1차 유효성 평가집단) LD/SD+SD/SD 투여자중 혈청음성(기저상태에서 seronegative)인 대상자
- (1차 유효성 평가변수) 2회 투여 후 15일째부터 코로나19 감염 예방효과

  * 감염 확진 : 코로나19 바이러스 검사결과 양성이 확인되고 임상증상이 1가지 이상 발현된 경우. 맹검유지 상태로 중앙위원회에서 모든 증례 독립적 검토

  ** 바이러스 검사 : RT-PCR 또는 NAAT 방법으로 검사
  임상증상 : 발열(37.8℃ 이상), 기침, 호흡가쁨, 후각상실 / 미각소실

- (통계방법)
  : 최종분석 시 예방효과 60%(검정력 90%, α =4.44, 95.84% CI 하한 20%)
  : Poisson regression model 사용

③ 2차 유효성 평가변수

- 중증 코로나19 감염(2차 투여후 15일 이후, 1차 투여후, 1차 투여후 22일 이후)
  * 중증: WHO grade≥6
- 무증상 코로나19 감염(2차 투여후 15일 이후, 1차 투여후 22일 이후)
- 증상성 코로나19 감염(2차 투여후 15일 이후, 1차 투여후 22일 이후)
- f/u 기간
- 입원, ICU, 사망 각(2회 투여후 15일 이후, 1차 투여후 22일 이후)

④ 안전성

- 백신 접종 후 7일 및 28일 이내 연구자 또는 접종자에 의해 관찰된 모든 국소 및 전신 AE 기록
  * 연구자(CRF 기록, 28일), 투여자(증상 일지 기록, 7일)
- solicited/unsolicited AEs: 각 횟수 투여후 7일 동안 관찰
- 중증도 평가(FDA 가이드라인에 따름)

⑤ 면역원성

- SARS-CoV-2 S(Sipke), RBD(Receptor binding Domain) 결합항체가
- SARS-CoV-2에 대한 중화항체가
- SARS-CoV-2 결합항체 및 중화항체 혈청전환율(기저 대비 4배 이상 증가한 사람의 비율)
- 중화항체가는 live virus, pseudo virus로 수행(MN_{50})

• **유효성 통합 분석 결과**(자료마감일: 2020년 11월 4일)

① 분석군

- (1차 유효성 평가집단) 사전 정의된 통합분석 계획에 따라 SDSD+LDSD seronegative 집단으로 백신군 5,807명, 대조군 5,829명, 총 11,636명임. 신청 투여용량에 해당하는 SDSD군은 백신군 4,440명, 대조군 4,455명으로 총 8,895명임

	AZD1222 (n=5,807)	대조군 (n=5,829)	총 (n=11,636)
COV002	3,744명	3,804명	7,548명
COV003	2,063명	2,025명	4,088명

<시험별 참여자수>

모든 용량	AZD1222 (n=12,021)	대조군 (n=11,724)	총 (n=23,745)
COV001	534명	533명	1,067명
COV002	5,479명	5,184명	10,663명
COV003	5,000명	5,002명	10,002명
COV005	1,008명	1,005명	2,013명

② 용량 수준별

- AZD1222를 최소 1회 투여받은 대상자는 12,021명이며, 이중 8,266명(68.8%)이 2회 투여받음
  : 1차 유효성 평가 집단 중 LDSD 투여군은 AZD1222 1,367명(23.5%), 대조군 1,374명(23.6%)
  : 1차 유효성 평가 집단 중 SDSD 투여군은 AZD1222 4,440명(76.5%), 대조군 4,455(76.4%)
- 투여간격은 <6주, 9~11주, ≥12주 세 구간이 각 1/3정도 해당
  : 신청 용법용량(SDSD, 4~12주)에서의 대상자수는 백신군 4,440명, 대조군 4,455명이었음
- 1차 유효성 평가 f/u 기간 중앙값은 2차 접종후 15일 이상에서 SDSD+LDSD군에서 48일(최대 79일), SDSD군에서 36일(최대 79일)이었으며, 1차 투여후에서는 SDSD+LDSD군에서 132일(최대 158일), SDSD군에서 115일(최대 149일)이었음

③ 유효성 분석군 환자 특성

- SDSD 유효성 분석군의 인구학적 특성

: 백신군과 대조군 사이 유의한 차이는 없었으며, 전체 안전성 분석군도 전반적으로 대상자 분포는 유효성 분석군과 유사하였음. SDSD+LDSD군의 특성도 SDSD와 유사하였음

: 연령 중앙값 40세(범위 18, 88세)(≥65세 7.4% 포함, ≥70세 5%)

: 남성 41.2%, 여성 58.8%

: 백인 80.4%, 아시아인 4.3% 포함

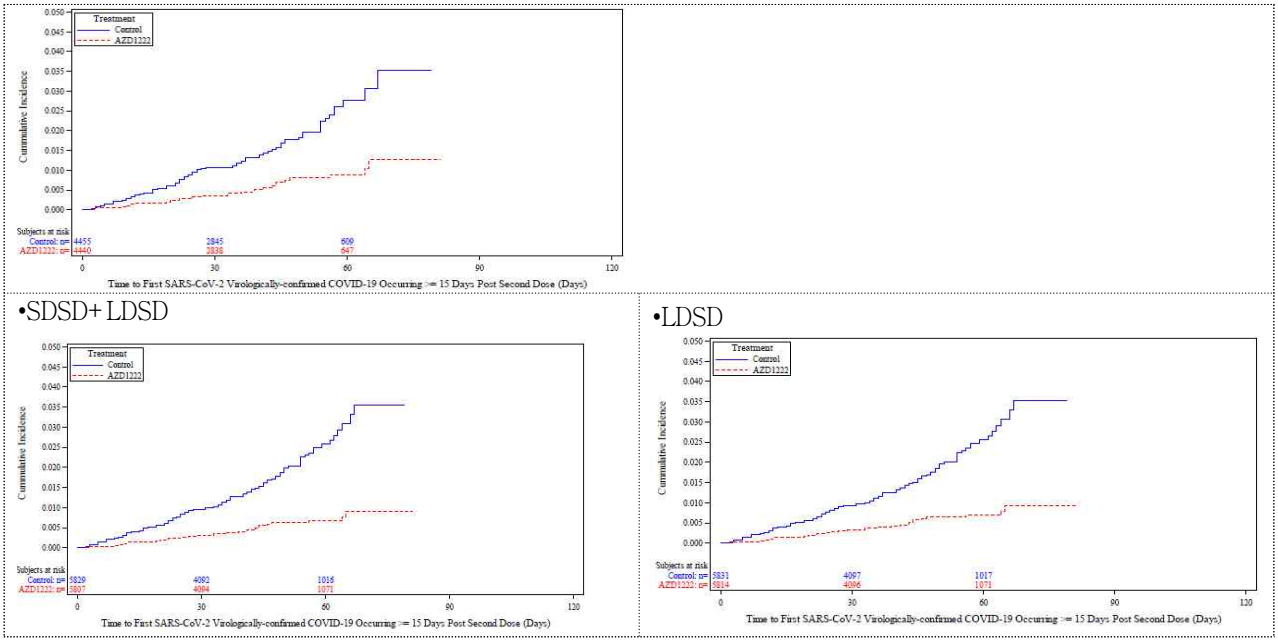
: 기저질환자 36.9% 포함(심혈관계 11.7%, 호흡기계 11.6%, 당뇨 2.7%, 비만 20.4%)

④ 1차 유효성 평가 결과

- 총 131건 감염 발생(백신군 30건, 대조군 101건)
- VE(SDSD+LDSD): VE 70.42%(95.84% CI: 57.8, 80.6%, p<0.001), 백신군 0.52%(30/5807명) vs. 대조군 1.73%(101/5807명)으로 사전 계획된 유효성 기준 만족
  · VE(SDSD): VE 62.10%(95.84% CI: 39.96, 76.08%, p<0.001), 백신군 0.61%(27/4440명) vs. 대조군 1.59%(71/4455명)
  · VE(LDSD): VE 90.05%(95.84% CI: 65.84, 97.10%, p<0.001), 백신군 0.22%(3/1367명) vs. 대조군 2.18%(30/1374명)

<2차 투여후 15일 후 증상성 SARS-CoV2 바이러스학적 감염자의 코로나19 최초 발생까지 시간에 대한 누적 발생률>

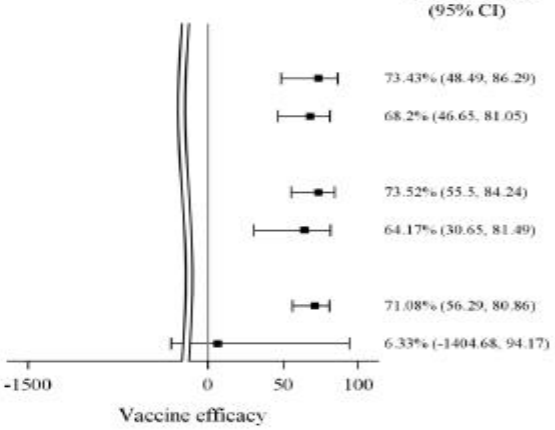
• SDSD



- 하위분석 forest plot

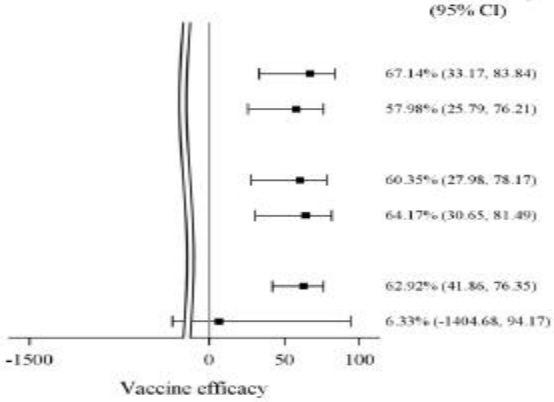
· SDSD+LDSD

Subgroup	AZD122 (N=5807) Number of Participants	AZD122 (N=5807) Observed Events	Control (N=5829) Number of Participants	Control (N=5829) Observed Events	Vaccine efficacy (95% CI)
Comorbidity at Baseline					
Yes	2070	11 (0.53)	2133	43 (2.02)	73.43% (48.49, 86.29)
No	3733	19 (0.51)	3683	58 (1.57)	68.2% (46.65, 81.05)
Country					
United Kingdom	3744	18 (0.48)	3804	68 (1.79)	73.52% (55.5, 84.24)
Brazil	2063	12 (0.58)	2025	33 (1.63)	64.17% (30.65, 81.49)
Age group at screening					
18-64 years	5466	29 (0.53)	5510	100 (1.81)	71.08% (56.29, 80.86)
65 years and above	341	1 (0.29)	319	1 (0.31)	6.33% (-1404.68, 94.17)



· SDSD

Subgroup	AZD122 (N=4440) Number of Participants	AZD122 (N=4440) Observed Events	Control (N=4455) Number of Participants	Control (N=4455) Observed Events	Vaccine efficacy (95% CI)
Comorbidity at Baseline					
Yes	1611	10 (0.62)	1670	32 (1.92)	67.14% (33.17, 83.84)
No	2825	17 (0.60)	2774	39 (1.41)	57.98% (25.79, 76.21)
Country					
United Kingdom	2377	15 (0.63)	2430	38 (1.56)	60.35% (27.98, 78.17)
Brazil	2063	12 (0.58)	2025	33 (1.63)	64.17% (30.65, 81.49)
Age group at screening					
18-64 years	4099	26 (0.63)	4136	70 (1.69)	62.92% (41.86, 76.35)
65 years and above	341	1 (0.29)	319	1 (0.31)	6.33% (-1404.68, 94.17)



· 연령

	AZD1222	대조군	VE(%)(95%CI)
SDSD+LDSD	n=5807	n=5829	
18~64세(%)	0.53(29/5466)	1.18(100/5510)	71.08(56.20, 80.86)
≥65세(%)	0.29(1/341)	0.31(1/319)	6.33(-1404.68, 94.17)
SDSD	n=4440	n=4455	
18~64세(%)	0.63(26/4099)	1.69(70/4136)	62.92(41.86, 76.35), p<0.001
≥65세(%)	0.29(1/341)	0.31(1/319)	6.33(-1404.68, 94.17), p=0.963

* 추가분석(데이터마감일 2020년 12월 7일, SDSD군)에서 65세 이상 고령자에서의 예방효과는 다음과 같았음

65세 이상	백신군		대조군		예방효과 (%)	95% CI (%)
	n/N	%	n/N	%		
any interval	4/703	0.57	8/680	1.18	51.91	(-59.98, 85.54) (p=0.233)
4~12주	4/687	0.58	7/666	1.05	44.82	(-88.81, 83.88) (p=0.343)
N:유효성 분석대상자수, n=감염자수						

· 성별

	AZD1222	대조군	VE(%)(95%CI)
SDSD+LDSD	n=5807	n=5828	
남성	0.61(14/2282)	1.69(39/2307)	64.21(34.14, 80.55), p<0.001
여성	0.45(16/3525)	1.76(62/3521)	74.33(55.54, 85.18), p<0.001
SDSD	n=4440	n=4454	
남성	0.67(12/1801)	1.45(27/1861)	54.54(10.36, 76.95), p=0.023
여성	0.57(15/2639)	1.70(44/2593)	66.66(40.12, 81.44), p<0.001

· 기저 동반질환자

	AZD1222	대조군	VE(%)(95%CI)
SDSD+LDSD	n=5807	n=5829	
동반질환 유	0.53(11/2070)	2.02(43/2133)	73.43(48.49, 86.29), p<0.001
동반질환 무	0.51(19/3733)	1.57(58/3683)	68.20(46.65, 81.05)), p<0.001
BMI≥30kg/m2	0.52(6/1156)	2.59(31/1197)	79.81(51.66, 91.56), p<0.001
BMI<30kg/m2	0.52(24/4643)	1.52(70/4619)	66.31(46.45, 78.80), p<0.001
SDSD	n=4440	n=4455	
동반질환 유	0.62(10/1611)	1.92(32/1670)	67.14(33.17, 83.84), p=0.002
동반질환 무	0.60(17/2825)	1.41(39/2774)	57.98(25.79, 76.21), p=0.003
BMI≥30kg/m2	0.56(5/889)	2.48(23/928)	77.19(40.13, 91.31), 0.003
BMI<30kg/m2	0.62(22/3543)	1.37(48/3516)	55.01(25.50, 72.83), p=0.002
* 동반질환: BMI>30kg/m2, 심혈관계, 호흡기계, 당뇨			

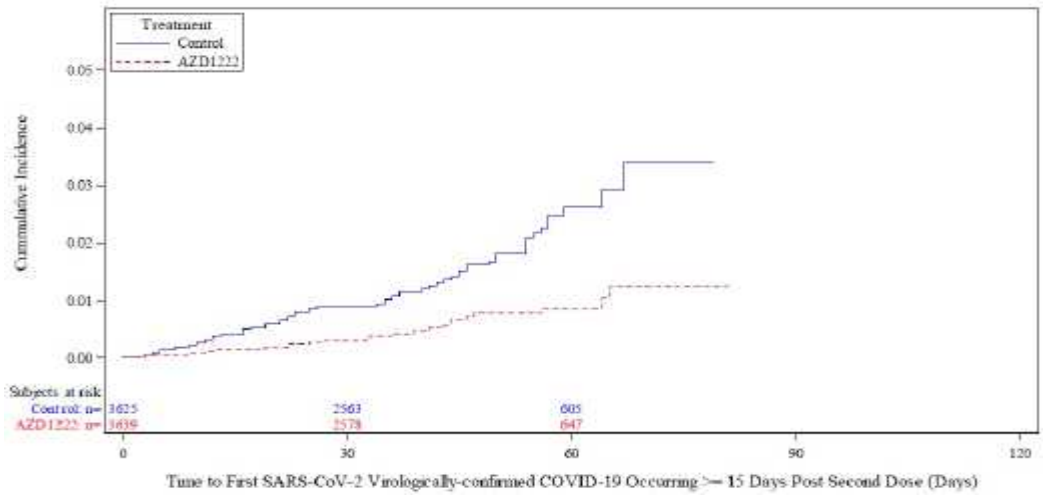
· 투여간격

	AZD1222	대조군	VE(%)(95% CI)
SDSD+LDSD	n=5807	n=5829	
<6주	0.53(9/1702)	1.12(19/1698)	53.28(-3.21, 78.86), p=0.060
6-8주	0.88(5/568)	1.71(9/527)	50.96(-45.96, 83.52), p=0.200
9-11주	0.62(9/1444)	2.28(34/1488)	72.85(43.45, 86.97), p<0.001
≥12주	0.33(7/2093)	1.84(39/2116)	81.90(59.53, 91.90), p<0.001
SDSD	n=4440	n=4455	
<6주	0.53(9/1702)	1.12(19/1698)	53.28(-3.21, 78.86), p=0.060
6-8주	0.89(5/562)	1.73(9/521)	51.08(-45.57, 83.56), p=0.199
9-11주	0.85(9/1056)	2.16(24/1110)	60.55(15.23, 81.64), p=0.017
≥12주	0.36(4/1120)	1.69(19/1126)	78.79(37.63, 92.79), p=0.005
4-8주	0.63(14/2228)	1.29(28/2169)	52.57(9.98, 75.01), p=0.023
9-12주 (12주=84일)	0.64(9/1411)	2.06(30/1456)	68.89(34.54, 85.22), p=0.002
4-12주	0.63(23/3639)	1.60(58/3625)	60.86(36.61, 75.84), p<0.001

· 지역에 따른 예방효과 차이는 크지 않았음

<투여간격에 다른 2차 투여후 15일 후 증상성 SARS-CoV2 바이러스학적 감염자의 코로나19 최초 발생까지 시간에 대한 누적 발생률>

4~12주



⑤ 2차 유효성 평가변수

- SDSD군에서 코로나19 관련 중증발현, 입원, 중환자실(ICU) 이용, 사망 발생에 대하여 백신군에서는 보고된 사례가 없었으며, 대조군에서는 입원 4건이 보고되었음

• 면역원성 분석 결과

① 분석군

- COV001, 002, 003, 005 시험 참여자 대상으로 수행

② 면역원성 평가 대상자 인구학적 특징(SDSD군)

- 평균 연령은 46.2세(≥65세 : 393명, 16.4% 포함), 여성 52.6%, 기저질환자(비만, 심혈관계, 호흡기계, 당뇨) 38.3%(918명)가 포함되었음

③ 면역원성(SDSD군)

- (결합항체) S 결합항체는 2회 투여후(28일) 503배 증가하였으며 혈청전환율은 99%였음. RBD 결합항체는 2회 투여후(28일) 280배 증가하였으며 혈청전환율은 99%였음
- (중화항체) 생 바이러스 중화항체는 2회 투여후(28일) 44배 증가하였으며 혈청전환율은 99%였음. 슈도바이러스 증화항체는 2회 투여후(28일) 8.5배 증가하였으며 혈청전환율은 79%였음

구분	S-결합항체		RBD-결합항체	
	백신군	대조군	백신군	대조군
n / N	819 / 1,320	667 / 993	819 / 1,320	667 / 993
GMT	29,034.7	61.9	37123.5	149.6
GMFR	503.2	1.1	280.2	1.1
혈청전환율(%)	99.4	2.9	98.9	2.3
구분	Live virus 중화항체		Pseudo virus 중화항체	
	백신군	대조군	백신군	대조군
n / N	131 /1,320	19 / 993	549 / 1,320	440 / 993
GMT	423.1	10.8	166.2	21.4
GMFR	43.7	1.3	8.5	1.1
혈청전환율(%)	99.1	0	79.1	2.4

● **투여간격에 대한 예방효과 평가**

- 투여간격 별 백신 예방효과

· 투여간격 별 백신 예방효과는 SDSD에서는 9~12주에서 4~8주 보다 높았음

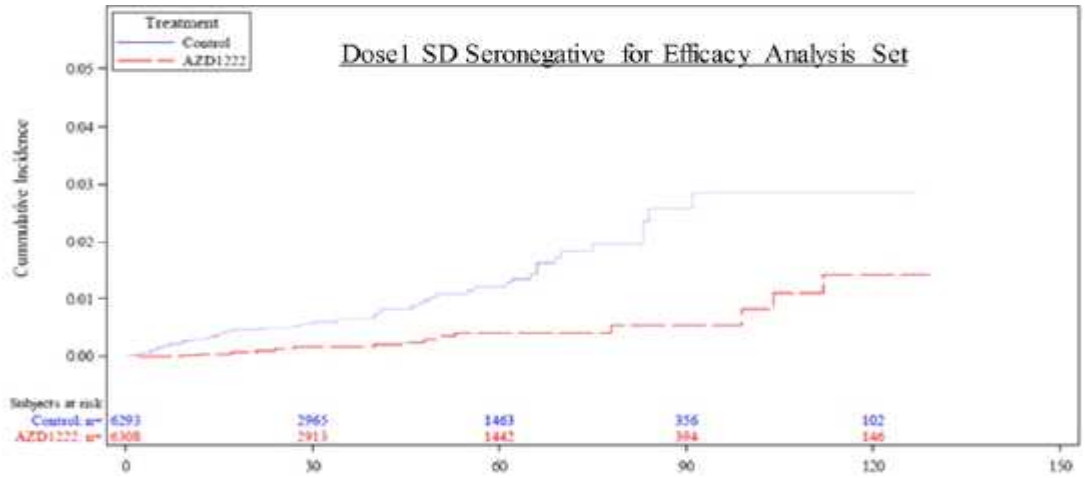
SDSD	AZD1222 (n=4,440)	대조군 (n=4,455)	VE(%)(95% CI)
4-8주	0.63(14/2228)	1.29(28/2169)	52.57(9.98, 75.01), p=0.023
9-12주	0.64(9/1411)	2.06(30/1456)	68.89(34.54, 85.22), p=0.002
4-12주	0.63(23/3639)	1.60(58/3625)	60.86(36.61, 75.84), p<0.001
any interval	0.61(27/4,440)	1.59(71/4,455)	62.10(39.96, 76.08) p<0.001 (95.84% CI)

- 1차 투여후 예방효과

<1회 투여후 22일 이후, 1차 투여후 22일~2차 투여사이, 2회 투여후 15일에서의 VE>

	AZD1222	대조군	VE(%)(97.5% CI)
1회 투여후 22일 이후			
1차 SD 투여	N=6307	N=6297	
	51 (0.81)	141 (2.24)	64.07(50.53, 73.90), p<0.001
1차 투여후 22일 ~ 2차 접종 전			
1차 SD 투여	n=6310	n=6296	
	15 (0.24)	52 (0.83)	71.30(49.02, 83.84), p<0.001
* 1차 투여 후 22일째에 시작되어 2차 투여 시점에 중도절단. 2차 투여를 받지 않은 시험대상자는 데이터 마감일, 영구중단일, 또는 COVID-19 사건 발생일 중 하나에 중도절단			

<1차 투여 후 22일~2차 투여전까지 감염 최초 발생까지 시간에 대한 누적 발생률 그래프>



1차 SD 투여군만 고려 시 VE는 71.3%로, 2회 투여후 15일 이후 SDSD의 예방효과(62.10%)와 유사하였고 이후 12주 동안 누적발생률 그래프는 대조군과 차이나는 양상을 보였음. 이는 SD로 1차 투여 후 보호면역이 생기고 2차 투여전 12주 동안 이 예방효과가 유지될 수 있다는 가능성을 시사함. 또한 T 세포 반응도 1차 투여후 증가하는 것으로 나타나 접종 후 보호효과에 기여했을 가능성을 시사함

- 면역반응

· 결합항체가 및 중화항체가에 대하여 SDSD와 LDSD군 각 1차 접종 후와 2차 투여 후 비교분석하였음.

: S 결합항체가는 SDSD의 경우, 1차 접종 후 유사한 면역반응 시작 후 2차 접종 시 8~9주 간격 사이 증가하여 투여간격이 더 길수록 반응이 커지는 경향을 보였음. LDSD의 경우 6주 미만과 6~8주 사이 자료가 제한적이나 9~11주, ≥12주에서 더 높았으나, 2차 투여시 SDSD와 동일 기간 범주에서 유사한 항체가를 보였음

: 중화항체가도 유사한 경향을 보였으나 결합항체가 보다는 증가폭이 작았으며 LDSD에서는 투여간격이 길어도 항체가는 증가하지 않았음

• 고령자에서 유효성 및 면역원성

- 고령자에서의 예방효과와 관련하여, SDSD 투여시 65세 이상에서 감염자는 백신군에서 0.29(1/341명), 대조군 0.31(1/319명)으로 VE 6.33%였으나 이는 감염사례와 대상자수가 적어 자료는 제한적이며 유효성 평가는 불가능함
- 추가분석(데이터마감일 2020년 12월 7일, SDSD군)에서 고령자에서의 코로나19 감염사례는 백신군에서 703명 중 4명, 대조군에서 680명 중 8명에서 보고되었음
- SDSD seronegative 면역원성 분석에서 2회 투여시 65세 이상 고령자에서의 혈청전환율(백신투여전 항체가 대비 4배 이상 증가)은 성인과 유사하였음(S(spike)-결합항체: 18~64세 성인 99.3% 대비 고령자 100%, 생 바이러스에 대한 중화항체: 18~64세 성인 98.6% 대비 고령자 100%)

• 안전성 통합 분석 결과

① 안전성 분석군 인구학적 특징

- 안전성 분석군 인구학적 특성

: 최소 1회 이상 투여받은 대상자는 백신군 12,021명, 대조군 11,724명, 총 23,745명임

: 백신군과 대조군 사이 균형을 이루었으며, 전체 안전성 분석군은 전반적으로 대상자 분포는 유효성 분석

군과 일치하였음

: 연령 중앙값 40세(범위 18, 88세)(≥65세 전체 8.9% 포함, 백신군 9.7%)

: 남성 44.1%, 여성 55.8%

: 백인 75.7%, 아시아인 3.4% 포함

: 기저질환자 35.8% 포함(BMI≥30kg/m2 19.5%, 심혈관계 12.5%, 호흡기계 10.5%, 당뇨 2.6%)

- 지역별로 안전성 집단의 인구학적 특징은 전체 안전성 집단과 고령자가 영국에서 높았던 점을 제외하고 유사하였음

② 노출도

- AZD1222를 최소 1회 투여받은 대상자는 12,021명이며, 이중 8,266명(68.8%)이 2회 투여받음
- 투여간격은 <6주, 6~11주, 9~11주, ≥12주 네 구간이 각 1/3정도 해당
- 노출기간 중앙값

: 1차 투여후 백신군 105일(최대 196일), 대조군 104일(최대 196일)

: 2차 투여후 백신군 62일(최대 131일), 대조군 62일(최대 131일)

③ 안전성 평가 방법

- 백신 투여후 28일 이내 연구자 또는 투여자에 의해 관찰된 모든 국소 및 전신 AE 기록

* 연구자(CRF 기록, 28일), 투여대상자(증상 일지 기록, 투여후 7일)

- solicited AE 환자 일지 기록방법

: 1차 및 2차 각 투여후 7일

: 투여후 7일 동안 국소/전신 solicited AE

- 중증도 평가(FDA 가이드라인에 따름)
- solicited AE 정의

: 통증, 압통, 발적, 온감, 가려움, 붓기, 경화, 열, 열감, 오한, 관절통, 피로, 근육통, 두통, 권태, 오심, 구토, 멍

* 남아공시험에서는 통증, 온감, 권태, 오심, 구토가 없으며, 멍은 남아공에만 있었음

- solicited AE는 COV002, COV003 시험 참가자의 서브세트에서 수집되었고 COV002 시험에서 백신 임상시험에 더 숙련된(일지, 프로그램) 사이트가 선택되었음. COV003 시험에서는 첫 200명을 일지 기록하도록 하였음. 백신군과 대조군의 인구학적 특징은 각 시험마다, 시험 통합에서 균형을 이루었음

④ 안전성 평가 결과

- solicited AE 개요

: 1회차 SD 투여군에서 1 또는 2회차 투여후 0~7일, 1차 투여후 0~7일, 2차 투여후 0~7일이내 solicited AE 요약

	Days 0 to 7 After Any Dose		Days 0 to 7 After First Dose		Days 0 to 7 After Second Dose	
	AZD1222 (N = 10069)	Control (N = 9902)	AZD1222 (N = 10069)	Control (N = 9902)	AZD1222 (N = 10069)	Control (N = 9902)
Evaluated for solicited AEs, n	2648	2497	2580	2425	1662	1526
Any solicited AE, n (%)	2277 (86.0)	1791 (71.7)	2161 (83.8)	1637 (67.5)	1026 (61.7)	722 (47.3)
Any solicited local AE, n (%)	1979 (74.7)	1258 (50.4)	1839 (71.3)	1117 (46.1)	778 (46.8)	456 (29.9)
Any ≥ Grade 3 severity solicited local AE, n (%)	252 (9.5)	138 (5.5)	210 (8.1)	112 (4.6)	70 (4.2)	38 (2.5)
Any solicited systemic AE, n (%)	1932 (73.0)	1488 (59.6)	1817 (70.4)	1320 (54.4)	741 (44.6)	545 (35.7)
Any ≥ Grade 3 severity solicited systemic AE, n (%)	221 (8.3)	63 (2.5)	192 (7.4)	41 (1.7)	37 (2.2)	27 (1.8)

: 각 차수 용량에 따른 solicited AE 개요

구분	전체		1차 투여 후		2차 투여 후	
	백신군	대조군	백신군	대조군	백신군	대조군

		(N = 3,203)	(N = 2,934)	(N = 3,134)	(N = 2,857)	(N = 2,111)	(N = 1,886)
전 체		86.8%	74.0%	84.5%	69.5%	64.9%	52.4%
		2,781	2,170	2,648	1,987	1,371	988
국소	전체	75.7%	53.6%	71.9%	48.8%	50.7%	35.9%
		2,424	1,574	2,253	1,393	1,062	674
	3등급	9.0%	6.0%	7.5%	5.0%	4.2%	2.9%
		287	176	235	142	87	55
	* 4등급 이상은 없음						
전신	전체	73.7%	61.7%	70.3%	56.3%	47.2%	38.8%
		2,361	1,809	2,204	1,608	996	731
	3등급	7.4%	2.4%	6.3%	1.6%	2.2%	1.7%
		236	73	199	47	46	32
	4등급	0.03%	0.03%	0.03%	0.03%	-	0%
		1	1	1	1	0	0

: 연령에 따른 전신, 국소 solicited AE는 젊은 성인에서 1회차 SD인 경우 LD인 경우 보다 solicited AE는 전반적으로 낮거나 유사한 수준이었고 2회차 투여후 1회차 투여때보다 발생빈도 감소하였으며 65세 이상 고령자에서는 젊은 성인과 낮거나 유사한 정도를 보였음

: 기저질환에 따른 전신, 국소 solicited AE 차이는 없었으며 1회차 용량에 따른 차이도 없었음

: 투여주기에 따른 전신, 국소 solicited AE은 투여간격이 길수록 국소, 전신의 solicited AE 발생빈도는 증가하였음. 2회차 투여에서는 1회차 투여 때 보다 빈도가 낮아지기는 하였으나 동일 회수차에서 투여간격이 길수록 빈도는 높아졌음

- 국소 solicited AE

: 백신군에서 가장 흔한 주요 국소 solicited AE로 압통, 통증(각 50% 이상), 멍, 온감, 발적(각 10% 이상)이었음

: (연령) 65세 이상 고령자 백신군에서 가장 흔한 국소 solicited AE는 압통, 통증이었으며 고령자에서 젊은 대상자보다 뚜렷하게 높은 AE는 없었음

: (기저질환) 기저질환이 있는 경우 백신군에서 가장 흔한 국소 solicited AE는 압통, 통증였으며 이외 다른 국소 solicited AE는 전체 집단과 유사하였음. 기저질환이 없는 경우에도 이와 유사하였음

: (혈청양성) 베이스라인에서 혈청음성인 경우와 유사한 수준을 보였으나, 통증, 압통, 발적, 경화는 혈청양성에서 높게 나타났음

: (투여간격) 투여간격에 따른 국소 solicited AE는 경미~중등증은 접종간격이 길수록 발생빈도가 증가하였으나 중증의 빈도는 증가하지 않았음

: (투여후 7일 동안 국소 solicited AE daily 결과) 국소 solicited AE는 투여후 1일째 가장 높게 나타났음. 7일째에는 2~3% 이하로 감소하였으나 전반적으로 0~7일 사이 대조군 보다 daily로 2배 이상 높은 빈도를 보였음. 이는 개별 국소 solicited AE 마다 동일 경향을 보였음

: 반응시작시간은 백신군에서 1회 투여후 0, 2회 접종후 1일이었으며, 지속시간은 1회 접종후 3일, 2회 접종후 2일로 2회 투여후 완화된 경향을 보였음

- 전신 solicited AE

: 백신군에서 가장 흔한 주요 전신 solicited AE로 피로, 두통(각 50% 이상), 근육통, 권태(각 40% 이상) 열감(30% 이상)이었음.(발열(38℃ 이상)은 7%(224명) 발생)

: (연령) 65세 이상 고령자 백신군에서 고령자에서 특이적으로 높게 나타난 AE는 없었음

: (기저질환) 기저질환에 따른 안전성 프로파일 영향은 없었음

: (혈청양성) 전신 solicited AE에서 베이스라인 혈청유무에 따른 차이는 없었음

: (투여간격) 경증의 경우 1회차 접종시에는 접종간격 길어도 발생빈도가 증가하지 않았으나 2회차 투여후 경증 발생빈도는 증가하였고, 중등증의 경우도 유사한 양상을 보였음. 중증의 경우는 1회차 투여후 접종간격이 길수록 증가하였으나 2회차 투여후에는 빈도는 증가하지 않았음

- unsolicited AE

: 28일(백신투여일, 투여이후 27일) 동안 관찰하였음

: unsolicited AE는 투여차수 상관없이 백신군에서 대조군 보다 높았으며(37.8% vs. 27.9%), 대부분 경증~중등증이었음. 전체 AE는 1회차 SD로 투여시 LD 투여 보다 높게 나타났고 3등급 이상은 1회차 용량별에서 차이는 없었음. 모든 경우에 1회차 보다 2회차에 전체 발생빈도, 3등급 이상 발생빈도는 감소하였음. SAE, AESI 발생빈도는 두 군에서 유사하였음

구분	전체		1차 투여 후		2차 투여 후	
	백신군 (N = 12,021)	대조군 (N = 11,724)	백신군 (N = 12,021)	대조군 (N = 11,724)	백신군 (N = 12,021)	대조군 (N = 11,724)
전 체	37.8%	27.9%	32.1%	21.9%	11.2%	9.2%
	4,539	3,266	3,859	2,573	1,351	1,080
약물 관련	29.7%	18.5%	26.6%	15.9%	6.7%	4.1%
	3,570	2,172	3,193	1,859	803	484
≥ 3등급	1.9%	1.5%	1.4%	1.0%	0.6%	0.5%
	234	178	170	117	67	64

: 1회차 SD 투여군에서 백신군에서 ≥2% 보고된 unsolicited AE는 투여부위통증, 두통, 발열, 근육통, 피로, 오한, 무력증, 권태, 오심이었고, 대조군 보다 발생빈도 높았음

: 모든 용량에서 3등급 unsolicited AE는 백신군 1.6%, 대조군 1.3%였으며 4등급은 각 0.3%, 0.2%였고, 5등급 사례는 두 군 모두 없었음

: 약물 관련 unsolicited AE 중 SOC분류에 따른 백신군에서 더 높게 나타난 AE는 신경계, 위장관계, 근골격계, 전신 및 부여부위가 있었음

: 투여 7일 이내 보고된 unsolicited AE는 약물관련, 3등급 이상(약물관련 무관)에서는 백신군에서 더 높았고, 이는 2회차 투여후에 1회차 투여후보다 발생빈도, 중증도가 감소하였음

: 투여 7일 이내 가장 흔하게 보고된 unsolicited AE는 1회차 SD인 경우 투여부위통증 11.7%(vs. 대조군 7.3%), 두통 9.4%(vs. 5.6%), 발열 8.2%(vs. 1.8%), 근육통 8.1%(vs. 3.1%), 피로 4.5%(vs. 2.5%) 등이었음

: 투여 7일 이후 2%이상에서 보고된 unsolicited AE는 없었음

: 고령자에서 투여 7일 이내 보고된 unsolicited AE, 약물 관련 unsolicited AE는 전체 집단 또는 젊은 대상자보다 발생빈도 낮았음. 가장 흔한 약물 관련 unsolicited AE는 두통, 피로, 권태, 오심, 관절통, 무력증, 오한, 무기력 등이었음. 고령자에서 특이적으로 나타난 AE는 없었음

: 기저질환의 유무, serostatus는 투여 7일 이내 보고된 unsolicited AE, 약물 관련 unsolicited AE 등에 영향을 미치지 않았음

: 투여 8~28일 이내 unsolicited AE는 대조군과 유사하여 투여 8~28 이내 unsolicited AE는 특이사항 없음

: SAE, AESI는 7일, 8~28일에 영향이 없었음

- 과민증(MedDRA PT)

: 백신군 1.1%(136/12021명), 대조군 1.1%(126/11724명)

: 가장 흔한 과민증 AE(백신 vs. 대조)로 발진(각 0.3%), 알레르기성 비염(각 0.1%), 습진(0.1%(12명) vs. <0.1%(5명)), 투여부위 발진(0.1%(10명) vs. <0.1%(5명)), 홍발성 발진(0.1%(9명) vs. <0.1%(5명)), 두드러기(0.1%(8명) vs. 0.1%(14명)), 소양성 발진(<0.1%(6명) vs. 0.1%(12명)), 투여부위 수포(<0.1%(4명) vs. <0.1%(1명)) 등

- SAE
  : 백신군 0.7%(79명, 84건), 대조군 0.8%(89명, 91건)로 두 군에서 유사하였음. 가장 흔한 SAE는 충수염, 추간판돌출, 협심증, 신우신염, 코로나19 등이었음
  : 신경계에 대한 SAE 중 안면경련(백신군 1건 vs. 대조군 0), 다발성경화증(1건 vs.0), 횡단성척수염(1건 vs. 0), 전실신(1건 vs. 0), 실신(0 vs. 1건)이 있었음
  : 고령자에서 SAE는 모두 약물 관련성 아니며 전반적 AE는 고령자에서 특이할 만한 사항은 없었음.
  : 기저질환 유무에 따른 SAE 차이는 없었음
  : 약물 관련성 SAE는 백신군 <0.1%(3명), 대조군 <0.1%(2명)로 두 군에서 유사하였고, 백신군에서는 발열, C-reactive 상승(추적관찰 결과 약물 관련없음으로 최종 평가), 횡단성척수염이 각 1건씩, 대조군에서는 자가면역성 용혈성 빈혈, 척수염 각 1건씩 보고되었음
  : 사망을 유도한 SAE는 백신군 <0.1%(2건), 대조군 <0.1%(4건)으로 두 군에서 유사하였고, 모두 약물관련성 없음
- 관심대상 이상반응(AESI)
  : 백신군 0.8%(95명), 대조군 1.1%(126명)에서 보고. 이 중 약물 관련성 AESI는 백신군 0.2%(30명), 대조군 0.4%(44명)임
    · 신경계 및 잠재적 면역 매개 신경계 관련 가장 흔한 AESI는 감각이상(0.3% vs. 0.4%), 감각저하(0.1% vs. 0.2%), 근력약화(0.1% vs. 0.1%) 등이었음. 안면마비는 두 군 모두 각 3명씩(non serious)으로 AZD1222와의 연관성을 판단하기는 어려움. SAE로는 다발성경화증과 횡단성척수염 각 1건씩 백신군에서, 대조군에서는 척수염 1건이 발생하였음
    · 면역학적: 아나필락시스 반응은 백신군에서 1건 보고되었으나 약물 관련성은 아님
  : 고령자에서 AESI는 0.4%(5건)(대조군 0.7%, 7건) 보고되었으며, 감각이상(백신군 0.3% vs. 대조군 0.2%), 관상동맥폐색, 폐색전증 각 0.1%(1건)이 있었음. 대조군에서는 3건(0.3%)의 코로나19 감염이 있었음
  : 기저질환 유무에 따른 AESI 발생빈도 차이는 없었음
- 혈액학, 실험실수치 이상: 특이적 사항 없음. 림프구, 호중구, 혈소판 감소가 백신군에서 약간 더 높았음. 혈액학적 파라미터 관련 및 3등급 이상 혈액학적 관련 AE는 두 군에서 거의 없었음. 실험실수치 이상과 관련한 AE는 거의 없었음. 백신군에서 C-reactive protein 상승(SAE)이 있었음

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당없음

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

- '만 18세 이상에서 코로나19 (COVID-19)의 예방' 을 위한 백신 허가신청 건으로 현재 국내 허가받은 코로나19 (COVID-19)의 예방 백신은 없음

- 임상시험은 총 4편(1/2상 2편(COV001, COV005), 2/3상 1편(COV002), 3상(COV003) 1편)의 통합분석 결과가 제출되었으며, 2편의 임상시험(COV002, COV003)을 사전 정의된 통합분석계획에 따라 수행하였음
- 유효성 평가방법은 모든 시험에서 맹검을 유지한 중앙검토위원회에서 SARS-CoV2 바이러스학적 양성인 모든 환자의 COVID19 case를 검토하였음
- 바이러스 검사는 local에서 수행되었으며 각 local lab에서 밸리데이션을 수행하여 민감도, 특이도가 평가되었음
- 2편의 주요 임상시험은 18세 이상 건강한 성인을 대상으로 수행하였으며 1차 유효성 평가변수는 2회 투여후 15일 이후 증상성 및 바이러스학적 코로나19 감염에 대한 예방효과임
- 신청 투여용량인 SDSD군에서 최종 1차 유효성 평가결과 예방효과(이하 VE)는 62.1%로 사전 계획된 유효성 기준을 만족하였으며 이는 WHO, FDA의 코로나19 백신 임상평가 유효성 기준(VE ≥50%, 95% CI 하한 ≥30%)에 적합하였음. 또한 신청 투여기간(4~12주)에서의 VE도 60.86%로 WHO, FDA의 코로나19 백신 임상평가 유효성 기준을 만족하였음
- 2차 유효성 평가와 관련하여,
  - (중증 코로나19 감염) 1차 유효성 분석집단(2회 투여후 15일 이후)에서 총 1건으로 대조군에서 있었고 최소 1회 투여한 대상자의 모든 자료에서 총 2건이 대조군에서 있었음. 백신군에서의 중증 감염사례는 나타나지 않았음. 65세 이상에서 중증 감염례는 없었음
  - (1차 투여 후 22일~2차 투여 전까지 감염) 1회 투여후 7일부터 VE는 50%를 넘었으며 14일 이후부터 VE가 증가함을 보였음. 1회차 SD 용량을 투여받은 경우에도 1차 투여 후 22일~2차 접종 전까지 VE는 71.3%로 SDSD로 2회 투여시와 유사한 VE를 보였으며, 1차 투여후 12주까지의 VE는 SDSD로 2회 투여시와 유사한 VE를 보였음
  - (코로나19 관련 입원(WHO 등급 ≥4)) 2회 투여한 백신군에서 발생하지 않았으며, 대조군에서 발생하였음. SDSD로 투여간격 상관없이 투여했을 경우 대조군에서만 4건의 입원이 발생하였고, 용량 관계없이 최소 1회 투여한 경우 백신군에서 2건(0.02%) 발생하였으며 대조군에서는 16건(0.16%) 발생하였음
  - (코로나19 관련 사망) 2회 투여후 15일에 두 군 모두 없었음. 1차 투여후 사망은 대조군에서만 1건 있었음
  - (ICU 필요) 2회 투여후 15일에 두 군 모두 없었음. 1차 투여후 사망은 대조군에서만 1건 있었음
- 투여주기 관련하여. 2편의 임상시험은 각 4~6주, 4~12주 간격으로 투여되었고 임상시험 중 발생한 상황(팬더믹에 따른 환자의 이동, 물량 공급 문제)으로 투여주기가 계획 보다 더 길어진 경우도 다수 있었음. 용량통합군, SDSD, LDSD 모든 군에서 투여주기가 길수록(12주까지) VE는 높았음
- 만 65세 이상 고령자는 1차 유효성 평가분석에서 신청요법에서 8.6%(용량 통합군에서 5.7%) 포함되어 제한적으로 평가되었음. 만 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 않았음. 참고로 2020.12.7.일자 추가자료에서 SDSD에서 고령자의 백신군에서 4/703명, 대조군에서 8/680명에서 감염사례가 보고되었음. 면역원성 평가 결과 고령자와 젊은 성인에서 유사하고 다른 백신(면역원성과 VE 고려)을 고려하였을 때 신청 백신에서도 고령자에서의 예방효과는 기대할 수 있을 것으로 사료됨
- 기저질환은 1차 유효성 분석군에서 36% 포함되어 평가되었으며(비만(약 20%), 심혈관계(약 10%), 호흡기계(약 11%), 당뇨(약 2%)) 기저질환이 있는 경우 VE는 전체 집단의 VE와 유사하여 VE는 기저질환에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났음
- 면역원성 분석 결과.
  - 베이스라인에서 혈청음성인 자에서 S binding 항체에 의한 항체양전율(베이스라인 대비 4배 이상 증가) 1회 투여 후 28일에 ≥98%, 2회 투여 후 28일에 >99%로 강한 체액성 면역반응을 유도하였

음. 중화항체 혈청전환율은 2차 투여후 28일째 99% 이상이었음
- T 세포 반응은 1차 투여 SD 투여 후 증가하였으며 용량, 연령에 따라 큰 차이는 없었음
- 65세 이상 고령자(SDSD군)에서의 혈청전환율(백신투여전 항체가 대비 4배 이상 증가)은 성인과 유사하였음(결합항체: 성인 99.3% 대비 고령자 100%, 생 바이러스에 대한 중화항체: 성인 98.6% 대비 고령자 100%)

• 용법용량(투여간격)과 관련하여.
- (면역반응)
  · 동일투여간격에서 SDSD와 LDSD 비교시 2차 투여후 면역반응은 두 용량군에서 유사하였음
  · SDSD, LDSD 군에서 베이스라인, 각 1차, 2차 투여후 28일에 결합항체가를 투여간격 별로 비교 시 베이스라인은 두 군의 모든 투여간격 별로 유사하였고 2회 투여후 결합항체가는 두 군의 모든 투여간격별로 유사하여 1회차 용량은 영향을 미치지 않았음
- 총 4~12주 투여간격에서의 VE는 60.86%(95% CI 하한 36.61%, p<0.001)로 신청 요법인 4~12주 투여간격에서의 예방효과를 확인하였음(WHO, FDA 기준 만족). 다만, SDSD 유효성 분석군에서 투여구간별 4~8주, 9~12주, >12주의 예방효과에서 4~8주(52.57%, p=0.023) 보다 9~12주(68.89%, p=0.002) 간격에서 VE가 높았고, 4~8주, 8~12주에서 8~12주에서의 VE가 높았음. >12주의 VE(68.31%)는 9~12주(68.89%)와 유사하여 신청 투여간격의 4~12주를 뒷받침할 수 있을 것으로 사료됨

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

• 임상시험은 총 4편(1/2상 2편(COV001, COV005), 2/3상 1편(COV002), 3상(COV003) 1편)이 제출되었으며, 안전성 평가는 사전 계획된 통합 분석에 따라 분석하여 수행하였음
• solicited AE는 1 또는 2회차 투여후 0~7일, 1차 접종후 0~7일, 2차 투여후 0~7일 이내 평가되었음
- 대부분의 solicited AE는 경증~중등증이었음. 백신군에서 전반적으로 각 회차 투여후 0~7일이내 국소 또는 전신 solicited AE는 1회차 투여후보다 2회차 투여후에 발생빈도는 감소하였고 3등급 이상 AE 발생빈도도 2회차 투여후 감소하였음
- 기저질환에 따른 전신, 국소 solicited AE 차이는 없었으며 1회차 용량에 따른 차이도 없었음
• 국소 solicited AE
- 백신군에서 가장 흔한 주요 국소 solicited AE로 압통, 통증(각 50% 이상), 멍, 온감, 발적(각 10% 이상)이었음
• 전신 solicited AE
- 백신군에서 가장 흔한 주요 전신 solicited AE로 피로, 두통(각 50% 이상), 근육통, 권태(각 40% 이상) 열감(30% 이상)임
- 기저질환 유무, serostatus는 solicited AE에 영향 없었음
• unsolicited AE는 28일(백신투여일, 투여이후 27일) 동안 평가되었음
- 백신군 vs. 대조군의 전체 unsolicited AE 발생률은 각각 37.8% vs. 27.9%로 대부분 경증~중등증이며, 백신 투여와 관련성 있는 AE는 각각 29.7% vs. 18.5%이고, 중증(3등급)은 1.9% vs. 1.5%임
- 백신군에서 가장 흔한 약물 관련 주요 unsolicited AE는 주사부위 통증(10%), 두통, 근육통, 발열(각 7% 이상), 피로(4%)임
- SAE, AESI 발생빈도는 두 군에서 유사하였음
• 기저질환 유무, serostatus는 AE에 영향 없었음
• 65세 이상 고령자에서 국소, 전신 solicited AE, unsolicited AE의 빈도는 전반적으로 젊은 대상자와 유사하거나 낮았고 3등급 이상도 고령자에서 더 낮았음. 또한 전체 집단 또는 젊은 대상자와 유사하게 1회차 보다 2회차에 AE 발생빈도가 감소하였으며 3등급 이상 발생빈도도 감소하였음
• 백신군 vs. 대조군의 전체 SAE 발생률은 각각 0.7%(79명) vs. 0.8%(89명)로, 이 중 약물 관련 SAE는 각각 <0.1%(3명) vs. <0.1%(2명)임

- 신경계 이상 SAE는 백신군 7건으로, 안면경련, 허혈성 뇌졸중, 편두통, 다발성 경화증, 횡단성척수염, 실신, 세로토닌 증후군 각 1건임
- 사망을 유도한 SAE는 백신군 2건으로, 진균성 폐렴(1건), 악성신생물(1건)이 보고됨
- 약물 관련 SAE 3건은 발열(40.5℃), 횡단성척수염, CRP 상승(Cut-off 이후 '관련없음'으로 최종 평가됨) 각 1건임

- 백신군 vs. 대조군의 전체 AESI 발생률은 각각 0.8%(95명) vs. 1.1%(126명)로, 가장 흔한 AESI는 감각이상(0.3% vs. 0.4%), 감각저하(0.1% vs. 0.2%), 근력약화(0.1% vs. 0.1%) 등임. 백신군에서 보고된 잠재적 면역 매개 신경염증성 AESI는 안면마비(3건), 횡단성척수염(1건), 다발성경화증(1건)이며, 이 중 약물 관련 증상은 2건(횡단성척수염(1건, possibly related), 안면마비(1건, probably related))이 보고됨 (대조군에서 안면마비 3건, 척수염 1건 보고됨)
- 백신 투여와 관련된 아나필락시스 반응 및 enhanced disease에 대한 증거는 발견되지 않았음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 신청 백신의 예방효과는 신청 투여용량에서 62%의 예방효과를 보였으며, AZD1222 투여 시험대상자들로부터 중증 COVID-19 사례가 보고된 바 없었음
- 고령자에 대한 자료는 제한적으로 유효성을 평가할 수 없음. 다만, 고령자에서의 안전성 프로파일은 양호하였으며, 면역원성은 젊은 성인과 유사하여 예방효과를 기대할 수 있을 것으로 예상됨
- 임상시험 중 보고된 면역 매개 신경염증성 이상사례(횡단성척수염)이 보고됨에 따라 신경계 이상반응이 있은 잠재적 위해성으로, 임상시험 중 아나필락시스 반응은 없었으나 백신에서 나타날 수 있는 것으로 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

- '만 18세 이상에서 코로나19 (COVID-19)의 예방'을 위한 백신 허가신청 건으로 현재 국내 허가받은 코로나19 (COVID-19)의 예방 백신은 없음
- 임상시험은 총 4편(1/2상 2편(COV001, COV005), 2/3상 1편(COV002), 3상(COV003) 1편)의 통합분석 결과가 제출되었으며, 2편의 임상시험(COV002, COV003)을 사전 정의된 통합분석계획에 따라 수행하였음
- 통합분석에 사용된 2편의 임상시험은 모두 무작위배정, 단일 맹검, 통제시험이며 선정제외기준(연령제외)도 유사하였으며 유효성 평가변수와 평가방법에 있어 거의 유사하게 일관되어 통합분석에서 안전성 및 유효성에 대한 완건성 확보될 수 있을 것으로 사료됨. 유효성 평가방법은 모든 시험에서 맹검을 유지한 중앙검토위원회에서 SARS-CoV2 바이러스학적 양성인 모든 환자의 코로나19 case를 검토하였음. 각각의 경우는 WHO severity grading scale에 따라 중증도가 평가되었음
- 두 시험에서 유효성 분석에 사용되는 군에서 목표 투여량은 $5X10^{10}$vp(이하 SD)이었으나, 임상시험 수행 중 정량법의 문제로 저용량 $2.2X10^{10}$ 또는 $2.5X10^{10}$vp(이하 LD)이 투여되는 문제가 발생하여 일부 대상자에서 1회차에 SD가 아닌 LD가 투여되는 오류가 발생하였음. 이에 따라 통합분석시 1차 유효성 분석군은 SDSD+LDSD를 통합하도록 계획하여 수행하였음. 이외 SDSD, LDSD 각 용량군에 대해서도 분석하였음. 신청 투여용량은 SDSD이며, 임상시험에서 계획된 용량은 신청 표준용량이고 시험 중 함량 측정 오류에 따라 저용량이 일부 대상자에서 투여된 점 등을 고려하여 SDSD군에 대하여 유효성을 평가하였으며 통합분석은 맹검상태에서 사전에 계획된 분석으로 통합분석 결과는 인정 가능할

것으로 사료됨

- 2편의 주요 임상시험은 18세 이상 건강한 성인을 대상으로 수행하였으며 1차 유효성 평가변수는 2회 투여후 15일 이후 증상성 및 바이러스학적 코로나19 감염에 대한 예방효과임
- 바이러스 검사는 local에서 수행되었으며 각 local lab에서 밸리데이션을 수행하여 민감도, 특이도가 평가되었음

<유효성>

- 최종 1차 유효성 분석은 SDSD군에서 105건의 감염이 발생하는 시점에 분석하는 것이었으나 SDSD+LDSD에서 131건이 발생하는 시점(SDSD에서는 98건 발생)에 분석하였음
- 신청 투여용량인 SDSD군에서 최종 1차 유효성 평가결과 예방효과(이하 VE)는 62.1%로 사전 계획된 유효성 기준을 만족하였으며 이는 WHO, FDA의 코로나19 백신 임상평가 유효성 기준(VE ≥50%, 95% CI 하한 ≥30%)에 적합하였음. 또한 신청 투여기간(4~12주)에서의 VE도 60.86%로 WHO, FDA의 코로나19 백신 임상평가 유효성 기준도 만족하였음
  - 유효성 분석에서 사용된 두 시험(COV002, COV003) 사이 인구학적 특징, 유효성 결과 등에 있어 일관성을 확인하였음
- 기타 유효성 평가 측면에서.
  - 1차 유효성 분석군(SDSD)에서 중증 감염은 총 1건으로 대조군에서만 있었고 최소 1회 접종한 대상자의 모든 자료에서도 총 2건이 대조군에서만 있었으며, 코로나 19 관련 입원도 2회 접종군에서는 백신군에서 발생하지 않았고, 1회 접종한 대상자에서 입원은 백신군 2건, 대조군 16건이었으며, ICU를 필요로 하는 대상자도 백신군에서 발생하지 않은 점을 고려하였을 때 백신 접종시 중증 악화 방지 효과를 기대할 수 있을 것으로 사료됨.
  - 무증상 또는 알려지지 않은 증상 감염이 COV002 시험에서 매주 중앙 NHS 시스템을 사용하여 self-스왑 검사를 수행하여 평가되었으나 2회 투여후 무증상(알려지지 않은 증상 포함) 감염률은 백신군에서 0.77%, 대조군에서 1.05%로 무증상에 대한 예방효과는 없었음
  - 1차 투여후 22일~2차 투여전 12주까지 VE는 SDSD로 2회 투여시와 유사한 VE를 보이면서 1차 투여후 최소 12주까지 방어면역 가능성을 제시함에 따라 신청 투여간격인 4~12주는 인정 가능할 것으로 사료됨
- 1차 및 2차 유효성 평가결과 기저질환 유무에 따른 차이는 없었음
- 면역원성과 관련하여, S 결합항체, RBD 결합항체, live 바이러스 중화항체에서의 항체양전율은 99% 이상이었으며, pseudo 바이러스 중화항체의 항체양전율은 79%였음. 젊은 성인과 고령자에서의 항체양전율은 유사하였음
- 용법용량과 관련하여, 1차 유효성 평가 결과 예방효과는 SDSD, LDSD에서 차이가 나타나지만, 2회 표준용량(SDSD)으로 투여 시 VE 62.10% (95.84% CI 39.96, 76.08%, p<0.001), 백신군 0.61%(27/4,440명) vs. 대조군 1.59%(71/4,455명)로 사전 계획된 유효성 기준을 만족하였으며, 임상시험에서 계획된 용량은 신청 표준용량이고 시험 중 함량 측정 오류에 따라 저용량이 일부 대상자에서 투여된 것이며, 저용량과 표준용량의 결과를 비교하기에는 두 용량군 간 투여간격, 대상자 연령 등 결과에 영향을 미치는 다른 요인이 있을 수 있어 단순히 예방효과를 비교하는 것은 적절하지 않고, 저용량군에서의 대상자수는 적고, 1차 투여시 예방효과는 저용량으로 투여시 보다 표준용량으로 투여시 높았던 점을 고려하고 검증자문단 회의와 중앙약사심의위원회 결과를 종합적으로 반영하여 신청한 투여용량인 표준용량은 인정 가능할 것으로 사료됨
- 신청 투여간격과 관련하여, 유효성 분석시험에서 투여간격은 4~6주, 4~12주로 다양하였으나 핵심임상시험인 임상시험에서 4~12주 투여시 예방효과를 확인하였고, 1회차 SD 용량을 투여받은 경우에 1차 투여 후 22일~2차 투여 전 12주까지 VE는 SDSD로 2회 투여시와 유사한 VE를 보였으며, 총 4~12주 투여간격에서의 VE는 60.86%(95% CI 하한 36.61%, p<0.001)로 신청 요법인 4~12주 투여간격에서의 예방효과를 확인하였음(WHO, FDA 기준 만족). 다만, SDSD 유효성 분석군에서 투여구간별 4~8주,

9~12주, >12주의 예방효과에서 4~8주(52.57%, p=0.023) 보다 9~12주(68.89%, p=0.002) 간격에서 VE가 높았음. >12주의 VE(68.31%)는 9~12주(68.89%)와 유사하여 신청 투여간격인 4~12주를 뒷받침할 수 있을 것으로 사료됨. 검증자문단 및 중앙약사심의위원회 결과를 종합적으로 반영하여 신청한 투여간격인 4~12주는 인정 가능할 것으로 사료됨. 다만, 투여간격에 따라 예방효과의 차이를 고려하여 허가 후 전문가 논의를 거쳐 임상 현장 사용에 대한 구체적 가이드라인을 제시할 필요성은 있음

<안전성>

- 임상시험은 총 4편(1/2상 2편(COV001, COV005), 2/3상 1편(COV002), 3상(COV003) 1편)이 제출되었으며, 안전성 평가는 사전 계획된 통합 분석에 따라 분석하여 수행하였음
- 임부, 수유부, 중증 면역결핍, 중증 기저질환자는 시험에 포함되지 않았으며, HIV 감염자가 포함되기는 하였으나 분석에서는 제외되었음
- 안전성 분석군에서의 노출기간 중앙값은 1차 투여후 안전성 전체 집단에서 백신군 105일(최대 196), 대조군 104일(최대 196일), 1회 SD 투여군에서는 백신군 90일(최대 196일), 대조군 89일(최대 196일)이었음
- 백신 투여후 28일이내 연구자 또는 투여자에 의해 관찰된 모든 국소 및 전신 solicited AE가 평가되었으며 unsolicited AE 28일(백신투여일, 투여이후 27일) 동안 평가하였음
- 대부분 이상반응은 경증~중등증으로 7일 이내 증상이 소실되었으며 1회차 투여시 보다 2회차 투여시 이상반응 발현율은 낮았음. 기저질환 유무, serostatus에 따른 이상반응 발생 양상에서 유의한 차이는 없었음
- 백신군에서 가장 흔한 주요 국소 solicited AE로 압통, 통증(각 50% 이상), 멍, 온감, 발적(각 10% 이상)이었고, 백신군에서 가장 흔한 주요 전신 solicited AE로 피로, 두통(각 50% 이상), 근육통, 권태(각 40% 이상) 열감(30% 이상)이었음.
- 백신군에서 가장 흔한 약물 관련 주요 unsolicited AE는 주사부위 통증(10%), 두통, 근육통, 발열(각 7% 이상), 피로(4%)임
- 백신군과 대조군에서의 전체 SAE 발생률은 각각 0.7%(79명) vs. 0.8%(89명)로, 이 중 약물 관련 SAE는 각각 <0.1%(3명) vs. <0.1%(2명)임
- 신경계 이상 SAE는 백신군 7건으로, 안면경련, 허혈성 뇌졸중, 편두통, 다발성 경화증, 횡단성척수염, 실신, 세로토닌 증후군 각 1건임
- 사망을 유도한 SAE는 백신군 2건으로, 진균성 폐렴(1건), 악성신생물(1건)이 보고되었으며 약물 관련성은 없었음
- 약물 관련 SAE 3건은 발열(40.5℃), 횡단성척수염, CRP 상승(Cut-off 이후 '관련없음'으로 최종평가됨) 각 1건임
- 백신 투여와 관련된 아나필락시스 반응 및 enhance disease는 없었음
- 최소 1회 투여받은 대상자 중 2회차 미투여자가 다수(30%) 있었으나 이상반응 또는 사망으로 인한 미접종은 백신군에서 1건 있었으며 이는 약물 관련성 없는 사건이었음. 대부분은 시험계획에 따른 2차 미투여였음
- 신경계 AE와 관련하여 임상시험 중 횡단성척수염, 다발성경화증, 안면마비가 백신군에서 보고되었고, 임상시험 전반에서 신경계 SOC의 발생빈도가 높았으나 횡단성척수염은 약물 관련성을 배제할 수 없는 상황이며, 다발성경화증은 악물 관련성이 아니었고, 안면마비는 약물 관련성이나 중대한 정도는 아니었으며 대조군에서도 척수염이 보고된 사례가 있었음. 신경계 SOC전반적으로 대부분 경증~중등증이었으며 두통은 백신군에서 대조군 보다 높게 나타나 ADR로 분류되며, 이외 다른 신경계 SOC는 대조군과의 특별한 불균형을 보이지는 않았음. 신경계에 대한 지속적인 PV를 계획하고 있으며 모니터링하며, 국내에서도 RMP로 관리하여 신경계 SOC에 대한 risk는 허용 가능할 것으로 사료됨.
- 기저질환, 연령, serostatus 상태에 따른 안전성 프로파일의 차이는 없었음
- 전반적인 안전성 프로파일은 양호하였으며, AESI에서 백신군에서 임상시험 중 발생한 SUSAR와 신

경계에서의 발생빈도를 고려하여 사용상 주의사항에 해당 정보를 제공하고 RMP로 설정이 필요하며 VAED에 대한 안전성 모니터링이 필요할 것으로 사료됨

<고령자>

- 65세 이상 고령자는 임상시험에서 5.7%가 포함되어 유효성 평가에는 제한적임. 안전성 측면에서 성인과 고령자는 유사하거나 낮은 수준으로 안전성은 양호하였음. 면역원성 평가결과 투여횟수, 투여간격에 상관없이 젊은 대상자와 유사한 수준을 보여 연령에 따른 유효성 차이는 없을 것으로 예상되나 현재까지 고령자에서의 유효성을 평가하기에 자료가 제한적임을 고려하여 사용상의 주의사항의 '고령자에 대한 투여' 항에 자료가 제한적임을 명시하고 신중히 투여하도록 할 필요는 있음. 또한 허가후 미국에서 진행 중인 임상시험 결과분석 자료 제출 조건 부여가 필요함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 영국 긴급사용승인('20.12.30)
- 유럽 조건부허가('21.1.29)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 유사제품 허가품목이 없으므로 해당없음

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국아스트라제네카(주)	**허가일**	2021.02.10.
제품명	한국아스트라제네카코비드-19백신주 (사스코로나바이러스-2 바이러스벡터백신)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	ver 1 (2021.02.09.)
주성분 및 함량	1바이알당, 재조합 코로나 바이러스 스파이크 단백질 발현 아데노바이러스 벡터(숙주: T-Rex™-293, 벡터: ChAdOx1) 2.5×10^9 infectious units (If.U)		
효능·효과	18세 이상에서 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나19의 예방		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
없음	없음	없음
2. 중요한 잠재적 위해성		
면역 매개 신경학적 상태	일반적인 의약품 감시활동 시판 후 조사	• 첨부문서 • 의료전문가 지침
백신 관련 코로나19 악화(Vaccine-associated enhanced disease; VAED), 백신관련 호흡기질환 악화(VAERD) 포함	일반적인 의약품 감시활동 시판 후 조사	없음
아나필락시스	일반적인 의약품 감시활동 시판 후 조사	• 첨부문서 • 의료전문가 지침
3. 중요한 부족정보		
임부 및 수유부의 AZD1222 접종	일반적인 의약품 감시활동 시판 후 조사	• 첨부문서 • 의료전문가 지침
중증 면역결핍 대상자의 AZD1222 접종	일반적인 의약품 감시활동 시판 후 조사	• 첨부문서 • 의료전문가 지침
중증 및/또는 조절되지 않는 기저 질환이 있는 환자의 AZD1222 접종	일반적인 의약품 감시활동	없음
다른 백신과 AZD1222의 병용	일반적인 의약품 감시활동 시판 후 조사	• 첨부문서 • 의료전문가 지침
장기 유용성	일반적인 의약품 감시활동 시판 후 조사	• 첨부문서 • 의료전문가 지침