

사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 백신의 구성 성분에 과민반응이 있는 자

2. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것

1) 급성 중증 열성 질환을 앓고 있는 자(급성 중증 열성질환 또는 급성 감염이 있는 경우, 이 백신의 접종을 연기해야 한다. 감기와 같이 경미한 감염으로 이 백신의 접종을 연기할 필요는 없다.)

2) 혈소판 감소증이나 다른 혈액응고장애가 있는 환자(근육주사 시 출혈이 일어날 수 있으므로 주의하여 투여하여야 한다.)

3. 약물이상반응

1) 임상시험

임상시험은 매우 특정한 조건에서 수행되었으므로, 임상시험에서 관찰된 이상반응 발생률은 시판 후 환경에서의 이상반응 발생률과 다를 수 있다. 다만, 임상시험에서 보고된 이상반응 정보는 실 사용에서의 이상반응 발생률을 식별하고 추정하는 데에 도움을 줄 수 있다.

① 만 50세 이상의 성인

만 50 세 이상 성인 약 17,000 명이 17 건의 임상시험에서 최소 1 회 이 백신을 투여 받았다.

이 백신의 안전성은 만 50 세 이상 성인 29,305 명을 대상으로 실시한 2 건의 주요 3상 위약 대조 임상시험 ZOE-50 (Zoster-006) 및 ZOE-70 (Zoster-022)의 데이터를 통합하여 평가되었다. 시험대상자들은 0, 2 개월 접종 일정에 따라 이 백신 ($N = 14,645$) 또는 위약 ($N = 14,660$)을 최소 1회 투여 받았다.

예상된 약물이상반응

ZOE-50 및 ZOE-70 연구에서 보고된 국소 및 전신 약물이상반응 발생률은 아래 표 1과 같다.

국소 및 전신 증상 데이터는 시험대상자 하위군에서 이 백신 또는 위약 투여 후 7일간 작성된 기록 (표준화된 일지 카드)을 통해 수집되었다 (이 백신 투여군 4,886명, 위약 투여군 4,881명; ZOE-50 및 ZOE-70 연구에서 최소 1회 이 백신 또는 위약 투여 받은 시험대상자).

만 70 세 이상 시험대상자에 비해 만 50~69 세 시험대상자에서 주사부위 통증 및 종창, 피로, 근육통, 두통, 떨림, 열 및 위장관증상의 발생률이 더 높았다.

이들 약물 이상반응 대부분은 오래 지속되지 않았다 (지속시간 중앙값 2~3일). 중증 약물이상반응으로 보고된 반응은 1~2일간 지속되었다.

표 1. 접종 후 7 일^a 이내에 만 50~59세, 만 60~69 세 및 만 70 세 이상^b 성인에서 최소 1 회 이상 발생한 예상된 국소 및 전신 약물이상반응 발생률 (ZOE-50 및 ZOE-70 연구; 7 일 일지 카드를 기록한 TVC 하위군)

	만 50-59세		만 60-69세		만 70세 이상	
	이 백신(%)	위약 ^g (%)	이 백신(%)	위약 ^g (%)	이 백신(%)	위약 ^g (%)
국소 이상반응	N=1315	N=1312	N=1311	N=1305	N=2258	N=2263

통증	88.4	14.4	82.8	11.1	69.2	8.8
통증, 3등급 ^c	10.3	0.5	6.9	0.5	4.0	0.2
발적	38.7	1.2	38.4	1.6	37.7	1.2
발적, > 100mm	2.8	0.0	2.6	0.0	3.1	0.0
종창	30.5	0.8	26.5	1.0	23.0	1.1
종창, > 100mm	1.1	0.0	0.5	0.0	1.3	0.0
전신 이상반응	N = 1315	N = 1312	N = 1309	N = 1305	N=2252	N=2264
근육통	56.9	15.2	49.0	11.2	35.1	9.9
근육통, 3등급 ^d	8.9	0.9	5.3	0.8	2.8	0.4
피로	57.0	19.8	45.7	16.8	36.6	14.4
피로, 3등급 ^d	8.5	1.8	5.0	0.8	3.5	0.8
두통	50.6	21.6	39.6	15.6	29.0	11.8
두통, 3등급 ^d	6.0	1.7	3.7	0.2	1.5	0.4
떨림	35.8	7.4	30.3	5.7	19.5	4.9
떨림, 3등급 ^d	6.8	0.2	4.5	0.3	2.2	0.3
열 ^e	27.8	3.0	23.9	3.4	14.3	2.7
열, > 39°C	0.4	0.2	0.5	0.2	0.1	0.1
위장관증상 ^f	24.3	10.7	16.7	8.7	13.5	7.6
위장관증상, 3등급 ^d	2.1	0.7	0.9	0.6	1.2	0.4

TVC (Total vaccinated cohort) : 최소 1회 투여 받은 것으로 기록된 모든 시험대상자를 포함하는 총 접종 반응원성 코호트

N = 최소 1회 투여 받은 것으로 기록된 대상자 수

% = 최소 1회 증상을 보고한 대상자의 백분율

a 백신 투여일 및 그 이후 6일을 포함하는 7일

b ZOE-50(만 50세~59세 및 만 60~69세) 및 ZOE-50 및 ZOE-70 통합연구(만 70세 이상 대상)의 데이터

c 휴식 시, 유의한 통증, 일상 활동을 방해함

d 일상활동을 방해함

e 구강, 겨드랑이 및 고막을 통해 측정 시 $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$, 직장을 통해 측정 시 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 로 정의되는 열

f 구역, 구토, 설사 및/또는 복통을 포함

g 위약 = 생리식염수

예상되지 않은 이상반응

ZOE-50 및 ZOE-70 통합연구에서 접종 후 30 일 이내에 (0일~29일) 발생한 예상되지 않은 이상반응이 모든 시험대상자의 일지 카드에 기록되었다. ZOE-50 및 ZOE-70 통합연구에서 백신 접종 후 30 일 이내에 발생하는 원치 않는 이상반응은 이 백신 투여군(N= 14,645 명)의 50.5 % 및 위약 투여군(N= 14,660 명)의 32.0 %에서 보고되었다 (TVC 기준). 이 백신 투여 대상자의 $\geq 1\%$ 에서 위약보다 최소 1.5 배 높은 비율로 발생한 예상되지 않은 이상반응에는 오한 (3.5 % 대 0.2 %), 주사 부위 소양증 (2.2 % 대 0.2 %), 권태 (1.7 % 대 0.3 %), 관절통(1.7 % 대 1.2 %), 오심 (1.3 % 대 0.5 %) 및 어지러움(1.2 % 대 0.8 %)이 있었다. 관절통은 이 백신 투여 대상자의 1.7 %, 위약 투여의 1.2 %에서 보고되었지만, 해당 이상반응의 속성 (백신 접종과의 일시적인 밀접한 연관성 및 생물학적 타당성)을 고려할 때, 백신의 반응 원성으로 인한 인과 관계가 있을 가능성이 있다.

중대한 이상반응(Serious Adverse Events, SAEs)

ZOE-50 및 ZOE-70 통합연구에서 1차 접종 ~ 마지막 접종 후 30 일 이내에 발생한 SAE는 이 백신 투여군 및 위약 투여군에서 유사하였다 (2.3 % 대 2.2%). 전체 연구 기간 (추적관찰기간 중앙값 4.4 년, 평균값 4.1 년) 동안 SAE는 이 백신 투여 대상자의 12.8 %와 위약 투여 대상자의 13.3 %에서 보고되었다. 두 그룹 모두 SAE 발생률은 만 50~69 세에 비해 만 70 세 이상에서 더 높았다. 백신 투여와 연관이 있을 것으로 예상되는 중대한 이상반응은 이 백신 및 위약 그룹에서 각각 0.1 %로 보고되었다.

사망

ZOE-50 및 ZOE-70 연구에서 접종 후 30 일 동안 이 백신 투여 대상자의 0.1 % 및 위약 투여 대상자의 0.1 %에서 치명적인 결과를 보인 SAE가 보고되었다. 전체 연구 기간 동안, 이 백신 투여 대상자의 4.3 %와 위약 투여 대상자의 4.6 %에서 사망 사건이 보고되었다. 사망 원인은 일반적인 성인 및 노인 인구에서 보고된 것과 일관되었다. 대부분의 사망은 이 백신 및 위약 그룹의 만 70 세 이상 시험대상자에서 보고되었다. 이러한 치명적인 사건들은 백신 투여와 관련된 것으로 간주되지 않았다.

잠재적 면역 매개 질환(pIMDs; Potential Immune-Mediated Diseases)

ZOE-50 및 ZOE-70 연구에서 새로운 pIMDs의 발생 또는 기존 pIMDs의 악화는 전체 연구 기간 동안 이 백신 투여 대상자의 1.2 %와 위약 투여 대상자의 1.4 %에서 보고되었다. 절반가량의 pIMDs는 마지막 접종 후 1년 이상 경과 후 발생하였다. 이 백신 및 위약 투여군에서 유사한 빈도로 보고된 가장 빈번한 (≥ 10 명) pIMDs는 류마티스성 다발근육통, 류마티스성 관절염, 건선 및 자가면역성 갑상선염이었다.

투여일정의 유연성

3 상 임상시험 Zoster-026에서, 0, 6 개월 일정으로 이 백신을 투여 받은 만 50 세 이상 성인 119명에서의 안전성 프로파일은 이 백신을 0, 2개월 일정으로 투여 받은 만 50 세 이상의 성인 119명에서 관찰된 것과 유사하였다.

약독화 대상포진 생백신 접종 이력이 있는 자

3 상 임상시험 Zoster-048에서, 과거 5년 이상 이전에 약독화 대상포진 생백신을 투여 받은 이력이 있는 만 65 세 이상 성인 215명에게 이 백신을 최소 1 회 투여하였을 때 관찰된 안전성 및 반응원성 프로파일은 약독화 대상포진 생백신 접종 이력이 없는 시험대상자 215명에서 이 백신을 투여 시 관찰된 것과 유사하였다.

② 만 18세 이상의 질병 혹은 치료로 인한 면역저하 또는 면역억제로 대상포진의 위험이 높거나 높을 것으로 예상되는 자 (이하 “면역저하자 (immunocompromised)”로 지칭함)

이 백신의 안전성은 6건의 위약대조 임상시험에서 얻은 데이터를 통합하여 평가되었다. 5 종류의 면역저하자 (immunocompromised) 집단 (표2)에서, 만 18 세 이상 시험대상자들은 0, 1~2개월 접종 일정에 따라 이 백신 (총 1,587 명)을 1 회 이상 투여 받았다. 해당 연구들에서 예상된 약물이상반응, 예상되지 않은 이상반응, 심각한 이상반응, 사망 및 pIMDs를 평가하는 방법은 ZOE-50 및 ZOE-70 연구와 유사했다.

표 2. 만 18세 이상의 면역저하자 (immunocompromised)를 대상으로 한 6건의 임상시험

임상시험	임상단계	이 백신 (명)	위약 (명)	연구 집단	안전성 추적기간
ZOSTER-002	3상	922	924	자가 조혈모세포 이식환자 ^a	중앙값 29개월 ^b
ZOSTER-039	3상	283	279	혈액암 환자 ^{c, d}	마지막 접종 후 12개월
ZOSTER-041	3상	132	132		마지막 접종 후

				신장이식 환자 ^e	12개월
ZOSTER-028	2/3상	117	115	화학요법을 받은 고형암 환자 ^{f, g}	마지막 접종 후 12개월
ZOSTER-015	1/2a상	74	49	사람면역결핍바이러스 (HIV) 감염자	마지막 접종 후 12개월
ZOSTER-001	1/2a상	59	30	자가 조혈모세포 이식환자 ^a	마지막 접종 후 12개월

a 1차 접종은 자가조혈모세포 이식 후 50~70일 이내에 투여되었음
 b 안전성 추적은 대상포진(HZ) 증례 발생에 따랐으며, 시험대상자 별 안전성 추적 기간은 마지막 접종 후 12개월 ~ 4년 이었음
 c '항암 치료 중'에 백신을 접종받은 시험대상자에게 이 백신은 백신과 항암치료주기 간에 최소 10일 간격으로 매 투여되었음
 d '항암 치료 완료' 후에 백신을 접종받은 시험대상자에게 이 백신은 항암 치료 후 최소 10일에서 6개월에 1차 투여되었음
 e 이 백신은 신장 이식 후 4~18개월 사이에 1차 투여되었음
 f PreChemo 군[TVC: 이 백신 (n=90명), 위약 (n=91명)]에서 1차 접종은 화학요법주기 시작 전(최대 1개월에서 최소 10일 전)에 투여되었고, 2차 접종은 화학요법주기의 첫 번째 날에 투여되었음
 g OnChemo 군[TVC: 이 백신 (n=27명), 위약 (n=24명)]에서 매 백신 접종은 화학요법주기의 첫 번째 날에 투여되었음

예상된 약물이상반응

자가조혈모세포이식 환자를 대상으로 한 연구 Zoster-002에서, 이 백신 투여 후 7일 이내 만 18-49세, 만 50세 이상에서 각각 보고된 예상된 국소 약물이상반응은 통증 (87.5%, 82.7%), 발적 (29.9%, 34.6%) 그리고 종창 (20.5%, 18.0%)이었고, 예상된 전신 약물이상반응은 피로 (64.1%, 53.8%), 근육통 (57.8%, 52.4%), 두통 (43.9%, 30.1%), 위장관증상 (21.1%, 28.2%), 떨림 (31.4%, 24.6%) 그리고 열 (27.8%, 17.8%)이었다(최소 1회 증상을 보고한 대상자의 백분율 기준).

이 백신과 위약을 각각 투여한 후 보고된 예상된 국소 및 전신 약물이상반응의 발생률은 아래 표3과 같다.

표3. 만 18-49세 및 만 50세 이상의 자가조혈모세포이식 환자에게 이 백신 또는 위약 접종 후 7일^a 이내에 발생한 예상된 국소 및 전신 약물이상반응 발생률 (Zoster-002, Total Vaccinated Cohort)

이상반응	만 18-49세				만 50세 이상			
	이 백신 (%)		위약 ^b (%)		이 백신 (%)		위약 ^b (%)	
	1차	2차	1차	2차	1차	2차	1차	2차
국소 이상반응	n=223	n=205	n=217	n=207	n=673	n=635	n=673	n=627
통증	81.2	82.0	7.8	6.3	75.3	74.0	5.8	5.1
통증, 3등급 ^c	11.2	10.7	0.5	0.0	5.1	6.5	0.3	0.0
발적	19.7	25.4	0.0	0.0	21.2	28.2	0.7	0.6
발적, >100 mm	0.9	2.4	0.0	0.0	0.7	3.0	0.0	0.0
종창	13.9	16.6	0.0	0.0	10.4	15.4	1.0	0.5
종창, >100 mm	0.0	2.0	0.0	0.0	0.1	1.3	0.0	0.0
전신 이상반응	n=222	n=203	n=218	n=207	n=674	n=633	n=674	n=628
근육통	40.5	50.7	22.0	21.3	37.1	42.8	18.1	17.4
근육통, 3등급 ^d	3.6	7.9	1.8	1.9	2.1	4.1	1.0	0.8
피로	48.6	51.2	33.9	25.1	36.8	46.0	30.9	25.5

피로, 3등급 ^d	5.9	10.3	1.4	1.9	2.5	4.3	1.9	2.5
두통	23.4	37.9	17.0	17.4	15.4	24.5	12.5	8.3
두통, 3등급 ^d	0.5	4.9	0.0	1.9	0.1	2.2	0.4	0.6
떨림	19.8	26.1	11.9	6.3	10.7	20.9	7.0	7.3
떨림, 3등급 ^d	1.4	6.4	0.0	0.0	0.4	2.5	0.9	0.2
열, $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$	8.6	27.6	3.7	2.4	6.1	14.8	3.0	3.7
열, 3등급 $> 39.5^{\circ}\text{C}$	0.0	0.5	0.0	0.0	0.1	0.2	0.0	0.2
위장관증상 ^e	14.4	12.8	12.8	12.1	17.5	18.3	15.7	11.6
위장관증상, 3등급 ^d	0.9	1.0	0.0	1.0	0.6	1.7	1.0	1.6

Total vaccinated cohort(TVC) : 최소 1회 투여 받은 것으로 기록된 모든 시험대상자를 포함하는 총 접종 반응원성 코호트

% = 최소 1회 증상을 보고한 대상자의 백분율

a 백신 투여일 및 그 이후 6일을 포함하는 7일

b 위약 = 생리식염수+백당

c 휴식 시, 유의한 통증. 일상 활동을 방해함

d 일상 활동을 방해함

e 구역, 구토, 설사 및/혹은 복통을 포함

면역저하자 (immunocompromised) 집단에 대한 다른 연구들에서 보고된 예상된 국소 및 전신 약물이상반응의 발생률은 자가조혈모세포이식 환자를 대상으로 한 연구(Zoster-002)에서의 발생률과 일반적으로 유사하였다. 면역저하자 (immunocompromised)를 대상으로 하는 모든 연구들에 대해 이 백신에서 관찰된 국소 및 전신 약물이상반응의 지속기간은 중앙값 1-3일이었다.

예상되지 않은 이상반응

면역저하자 (immunocompromised) 를 대상으로 한 6건의 연구에서, 투여 후 30일까지 발생한 모든 예상되지 않은 이상반응은 이 백신과 위약 투여 대상자의 각각 46.2 %와 44.1 %에서 보고되었다. 이 백신 투여 대상자의 1 % 이상에서 관절통, 감염성 폐렴 및 인플루엔자 유사 질환이 발생했으며 이는 위약보다 최소 1.5배 더 높은 비율로 발생한 것이었다 (각각 1.5 % 대 1.0 %, 1.5 % 대 0.9 %, 1.3 % 대 0.6 %).

중대한 이상반응 (Serious Adverse Events, SAEs)

면역저하자 (immunocompromised)를 대상으로 한 6건의 연구에서, 첫 번째 투여 후부터 마지막 투여 후 30일까지 이 백신 혹은 위약 투여 대상자에서 발생한 중대한 이상반응은 유사한 비율로 보고되었다 (7.2 % 대 7.7 %). 첫 번째 투여 후부터 마지막 투여 후 1년까지 이 백신 투여 대상자의 25.8 % 및 위약 투여 대상자의 26.5 %에서 중대한 이상반응이 보고되었다.

마지막 투여 후 30일까지 이 백신 투여 대상자의 21명(1.3 %) 및 위약 투여 대상자의 11명(0.7 %)에서 중대한 이상반응인 감염성 폐렴이 보고되었으며, 이 백신 투여와의 인과관계를 판단하기에는 정보가 충분하지 않다.

사망

면역저하자 (immunocompromised)를 대상으로 한 6건의 연구에서, 첫 번째 투여 후부터 마지막 투여 후 30일까지 발생한 사망 건은 이 백신 투여군에서 2명 (0.1 %) 및 위약 투여군에서 7명 (0.5 %)으로 보고되었다. 첫 번째 투여 후부터 마지막 투여 후 1년까지 발생한 사망 건은 이 백신 투여 대상자의 5.9 % 및 위약 투여 대상자의 6.3 %에서 보고되었으며, 사망원인은 평가된 집단에서의 예상되었던 것과 일치하였다.

잠재적 면역 매개 질환 (pIMDs; Potential Immune-Mediated Diseases)

면역저하자 (immunocompromised)를 대상으로 한 6건의 연구에서, 첫 번째 투여 후부터 마지막 투여 후 1년 까지 새로운 pIMDs의 발생 또는 기존 pIMDs의 악화는 이 백신 투여 대상자의 1.3 %와 위약 투여 대상자의 1.0 %에서 보고되었다. 두 투여군에서 두드러지는 불균형을 보인 특정 pIMDs는 없었다.

다른 의학적으로 연관된 사건들

자가조혈모세포이식 환자를 대상으로 한 연구 Zoster-002에서, 재발 및 질병 진행은 첫 번째 투여 후부터 연구 종료까지 각각 이 백신 투여 대상자의 25.9 % 및 8.8 %, 위약 투여 대상자의 27.4 % 및 8.9 %에서 발생하였다.

2) 시판 후 조사

이 백신의 시판 후 사용 중에 다음과 같은 이상반응이 확인되었다. 이는 불확실한 규모의 모집단에서 자발적으로 보고되기 때문에 발생빈도를 신뢰도 있게 추정하거나 이 백신 투여와의 인과관계를 확립하는 것이 항상 가능하지는 않다.

표 4. 시판 후 이상반응

기관계 종류	이상반응
각종 면역계 장애	발진, 두드러기, 혈관부종을 포함한 과민반응
각종 신경계 장애	길랭-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome)

4. 일반적 주의

- 1) 이 백신을 혈관내 또는 피내로 투여하지 않는다.
- 2) 이 백신은 수두의 예방을 적응증으로 하지 않는다.
- 3) 다른 백신과 마찬가지로, 백신 접종 후 아나필락시스 반응이 일어날 경우에 대비하여 적절한 의학적 치료와 감독이 항상 준비되어 있어야 한다.
- 4) 만 65세 이상을 대상으로 한 시판 후 관찰 연구(미국, 2017.10.01. ~ 2020.02.29.)에서, 이 백신 접종 후 42일 동안 길랭-바레증후군의 발생 위험 증가가 관찰되었다(백신 투여량 1,000,000 dose 당 발생 건수가 약 3건 증가). 이 백신 투여와의 인과관계를 판단하기에는 정보가 충분하지 않다.
- 5) 주사침 투여로 인한 심리적 반응으로서 백신 접종 후나 접종 전에 실신이 일어날 수 있다. 이를 회복하는 동안 일시적 시각장애, 지각이상 및 긴장-간대성 사지운동과 같은 신경 증상이 통반될 수 있다. 실신으로 인한 상해를 방지하기 위한 절차가 준비되어 있는 것이 중요하다.
- 6) 다른 백신과 마찬가지로, 이 백신이 모든 접종자에게 보호 면역 반응이 있는 것은 아니다. 추가접종의 필요성은 확립되지 않았다.
- 7) 이 백신의 1회 투여를 다른 대상포진 백신의 1회 투여로 대체하는 것을 뒷받침하는 안전성, 면역원성 또는 유효성 자료는 없다.
- 8) 이 백신이 운전이나 기계사용에 미치는 영향에 대한 연구는 수행되지 않았다. 이 백신 접종 2~3일 후 운전 및 기계조작 능력에 경미한 영향을 미칠 수도 있다. 접종 후 피로와 권태가 나타날 수 있다.

5. 상호작용

이 백신은 다음의 백신과 동시에 접종할 수 있다: 비 면역증강 불활화 계절성 인플루엔자 백신(플루아릭스테트라), 23가 폐렴구균 다당류 백신(프로디악스-23), 13가 폐렴구균 접합 백신(프리베나13), 및 파상풍, 디프테리아, 정제 백일해 혼합 백신(부스트릭스(Tdap)).

네 건의 3상 대조 공개라벨 임상시험에서 이 백신을 만 50세 이상의 성인에게 2개월 간격으로 2회 접종하였고, 무작위 배정(1:1)되어 첫 번째 접종 시 플루아릭스테트라(N=828; Zoster-004), 프로디악스-23(N=865;

Zoster-035), 프리베나13(N=912; Zoster-059) 또는 부스트릭스(Tdap)(N=830; Zoster-042)와 병용하거나 병용하지 않았다. 이 백신을 부스트릭스(Tdap)와 병용 투여했을 때 백일해 항원 중 한 가지 (pertactin)에 대한 기하평균농도 (GMC)가 더 낮았던 것을 제외하고는, 병용 투여했을 때 이 백신의 면역반응은 영향을 받지 않았다. 본 자료의 임상적 연관성은 알려져 있지 않다.

프로디악스-23을 이 백신과 병용 투여한 연구에서, 열 및 떨림은 이 백신을 단독 투여했을 때(두 이상반응 모두 7%)보다 프로디악스-23을 이 백신과 병용 투여했을 때(각 이상반응에 대해서 16% 및 21%) 더 빈번하게 나타났다.

다른 백신과 병용 투여 시, 서로 다른 주사부위에 투여해야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에서 이 백신을 사용한 자료는 없다. 동물시험에서는 임신, 배태자 발달, 분만 또는 출생 후 발달과 관련하여 직접적 또는 간접적인 유해한 영향이 나타나지 않았다. 예방적 조치로서, 임신 중에는 이 백신의 사용을 피하는 것이 좋다.

2) 수유

이 백신의 접종이 수유 중인 영아나 모체에 미치는 영향은 연구된 바 없다. 이 백신이 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다.

3) 수태능

동물시험에서 수컷 또는 암컷의 수태능 면에서 직접적 또는 간접적인 유해한 영향이 나타나지 않았다.

7. 소아 및 청소년에 대한 투여

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

8. 과량투여시의 처치

과량 투여 사례는 보고된 바 없다.

9. 적용상의 주의

이 백신은 분말 (항원)이 들어있는 바이알과 혼탁액 (면역증강제)이 들어있는 바이알로 제공된다. 이 백신의 구성품인 분말과 혼탁액은 반드시 투여 전에 재구성 되어야 한다.

1) 재구성 방법

백신 구성품(분말과 혼탁액 바이알)에 이물 및/또는 물리적 성상의 이상이 있는지 육안으로 확인한다. 이상이 있는 경우에는 사용하지 않는다.

- ① 혼탁액이 든 바이알의 전체 내용물을 주사기로 빨아들인다.
- ② 주사기에 든 전체 내용물을 분말이 든 바이알에 주입한다.
- ③ 분말이 완전히 용해될 때까지 가볍게 흔든다. 힘차게 흔들지 않는다.

재구성한 백신은 유백색, 무색 또는 연한 갈색의 혼탁액이다.

재구성한 백신에 이물 및/또는 물리적 성상의 이상이 있는지 육안으로 확인한다. 이상이 있는 경우에는 백신을 투여하지 않는다.

2) 투여 방법

- ① 재구성된 백신이 든 바이알의 전체 내용물을 주사기로 빨아들인다.
- ② 백신 투여 시에는 새로운 주사침을 사용하여 백신을 투여하도록 한다.
- ③ 이 백신은 근육으로만 투여하여야 한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 이 백신은 냉장 (2~8°C) 보관한다. 동결시키지 않는다. 빛으로부터 보호하기 위해 원래의 포장에 보관한다.
- 2) 재구성한 백신은 신속하게 사용해야 한다. 만약 신속히 사용하는 것이 불가능하다면 냉장 (2~8°C) 보관하고, 재구성 후 6시간 이내에 사용되지 않은 백신은 폐기해야 한다.
- 3) 이 백신을 다른 의약품과 혼합하여 사용해서는 안된다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

① 작용기전

대상포진 발생의 위험은 연령과 질병 및/또는 치료로 인한 면역억제로 증가되며, 수두 대상포진 바이러스 (varicella zoster virus, VZV)-특이적 면역의 감소와 관련된 것으로 여겨진다.

이 백신은 VZV-특이적 면역반응의 촉진을 보여주었으며, 이로 인하여 대상포진을 예방하는 것으로 여겨진다.

2) 임상시험 정보

① 만 50세 이상 성인에서 유효성 [ZOE-50 (Zoster-006)]

만 50세 이상 성인에서 이 백신을 2개월 간격으로 2회 투여한 무작위배정, 위약 대조, 관찰자 눈가림, 3상 유효성 임상시험이 수행되었다[ZOE-50 (Zoster-006)].

이 연구의 시험대상자에서 면역저하자 (immunocompromised), 대상포진 이력이 있는자, 수두 또는 대상포진 백신 접종이력이 있는자, 기대여명이 4년 이하거나 임상평가를 간섭할 것으로 판단되는 상태의 환자는 제외되었다.

대상포진(HZ) 및 대상포진 후 신경통(Postherpetic neuralgia, PHN)의 발생은 중앙값 3.1년(0~3.7년) 동안 추적관찰되었다.

대상포진 의심사례에 대해 전향적으로 대상포진 후 신경통(PHN)을 추적 관찰하였다. 대상포진 후 신경통 (PHN)은 대상포진 간이통증검사 (Zoster Brief Pain Inventory questionnaire, ZBPI)를 사용했을 때 (0~10점 척도 중) 3점 이상으로 매겨지고 대상포진 발진 발생 후 90일 이상 지속되거나 나타난 대상포진 관련 통증으로 정의하였다.

1차 유효성 평가 분석 대상자[수정된 총 접종 코호트(mTVC; modified Total Vaccinated Cohort)]에는 이 백신 혹은 위약으로 2회 접종 (0, 2개월 일정)을 완료하였고, 두 번째 접종 후 1개월 이내에 대상포진 확진되지 않은 이 백신 시험대상자 7,344명, 위약 시험대상자 7,415명이 포함되었다.

대상포진에 대한 유효성

만 50세 이상 성인에서 위약과 비교하여 이 백신의 유효성은 97.2% (95%CI: 93.7, 99.0)으로 대상포진 발생의 위험을 유의하게 감소시켰다(표5).

표 5. ZOE-50 (Zoster-006)에서 위약 대비 이 백신의 대상포진에 대한 유효성(mTVC^a)

만 나이 (세)	이 백신			위약			백신 유효성 (%) (95% CI ^b)
	시험대상자 수	HZ 증례 수	1000 명·년 당 발생률	시험대상자 수	HZ 증례 수	1000 명·년 당 발생률	
전체 (≥ 50) ^c	7,344	6	0.3	7,415	210	9.1	97.2 (93.7, 99.0)
50-59	3,492	3	0.3	3,525	87	7.8	96.6 (89.6, 99.3)
60-69	2,141	2	0.3	2,166	75	10.8	97.4 (90.1, 99.7)
≥ 70	1,711	1	0.2	1,724	48	9.4	97.9 (87.9, 100.0)

a Modified Total vaccinated cohort(mTVC) : 이 백신 혹은 위약으로 2회 접종 (0, 2개월 일정)을 완료하였고, 두 번째 접종 후 1개월 이내에 대상포진 확진되지 않은 시험대상자들로 정의됨
b CI : 신뢰구간
c 일차 유효성 평가변수는 만 50세 이상 성인에서 대상포진 확진사례로 평가함

기술적 분석으로서, 만 50세 이상 성인에서 대상포진에 대한 유효성은 백신 접종 후 4년차에 93.1% (95% CI: 81.3, 98.2)이었다.

대상포진 후 신경통(PHN)의 발생

만 50세 이상 성인에서(mTVC) 대상포진 후 신경통(PHN)은 위약 시험대상자에서 18건, 이 백신 시험대상자에서 0건 발생하였다.

② 만 70세 이상 성인에서 유효성 [ZOE-70 (Zoster-022)]

만 70세 이상 성인에서 이 백신을 2개월 간격으로 2회 투여한 무작위배정, 위약 대조, 관찰자 눈가림, 3상 유효성 임상시험이 수행되었다[ZOE-70 (Zoster-022)].

이 연구의 시험대상자 제외기준은 ZOE-50 (Zoster-006)과 같다.

대상포진(HZ) 및 대상포진 후 신경통(PHN)의 발생은 중앙값 3.9년(0~4.5년) 동안 추적관찰되었다.

대상포진 의심사례의 대상포진 후 신경통(PHN)에 대한 추적 관찰 방법은 ZOE-50 (Zoster-006)과 같다.

1차 유효성 평가 분석 대상자(수정된 총 접종 코호트, mTVC)에는 이 백신 혹은 위약으로 2회 접종 (0, 2개월 일정)을 완료하였고, 두 번째 접종 후 1개월 이내에 대상포진 확진되지 않은 이 백신 시험대상자 6,541명, 위약 시험대상자 6,622명이 포함되었다.

대상포진에 대한 유효성

만 70세 이상 성인에서 이 백신의 유효성은 아래 표 6과 같다.

표 6. ZOE-70 (Zoster-022)에서 위약 대비 이 백신의 대상포진에 대한 유효성(mTVC^a)

	이 백신	위약
--	------	----

만 나이 (세)	시험대상 자 수	HZ 증 례 수	1000 명-년 당 발생률	시험대상자 수	HZ 증례 수	1000 명-년 당 발생률	백신 유효성 (%) (95% CI) ^b
전체 (≥ 70) ^c	6,541	23	0.9	6,622	223	9.2	89.8 (84.3, 93.7)
70-79	5,114	17	0.9	5,189	169	8.8	90.0 (83.5, 94.3)
≥ 80	1,427	6	1.2	1,433	54	11.0	89.1 (74.7, 96.2)

기술적 분석으로서, 만 70세 이상 성인에서 대상포진에 대한 유효성은 백신 접종 후 4년차에 85.1% (95% CI: 64.5-94.8)이었다.

대상포지 호 시경토(PHN)이 박산

만 70세 이상 성인에서(mTVC) 대상포진 후 신경통(PHN)은 위약 시험대상자에서 28건, 이 백신 시험대상자에서 4건 발생하였다.

지통제 사용의 간수

대상포진 확진사례가 있는 시험대상자에서 대상포진 관련 진통제 사용은 이 백신 시험대상자에서 23명 중 10명(43.5%) 위약 시험대상자에서 223명 중 160명(71.7%) 이었다.

③ 만 70세 이상 성인에서 유효성 [ZOE-50 및 ZOE-70 통합분석]

만 70세 이상 성인에서 대상포진 및 대상포진 후 신경통(PHN)의 유효성은 사전에 정의된 분석을 통하여 ZOE-50 및 ZOE-70의 결과를 통합하여 평가되었다(mTVC)

통합된 mTVC 분석에 이 백신 시험대상자 8,250명, 위약 시험대상자 8,346명이 포함되었다.

대상포진에 대한 유효성

만 70세 이상 성인에서 위약과 비교하여 이 백신의 유효성은 91.3% (95%CI: 86.9, 94.5)로 대상포진 발생의 위험을 유의하게 감소시켰다(표7).

표 7. ZOE-50 및 ZOE-70 통합분석에서 위약 대비 이 백신의 대상포진에 대한 유효성(mTVC^a)

≥ 80	1,782	6	1.0	1,792	68	11.1	(80.2, 96.9)
a Modified Total vaccinated cohort(mTVC) : 이 백신 혹은 위약으로 2회 접종 (0, 2개월 일정)을 완료하였고, 두 번째 접종 후 1개월 이내에 대상포진 확진되지 않은 시험대상자들로 정의됨							
b CI : 신뢰구간							
c 일차 유효성 평가변수는 만 70세 이상 성인에서 대상포진 확진사례로 평가함							

대상포진 후 신경통(PHN)에 대한 유효성

ZOE-50 및 ZOE-70 통합분석에서 위약 대비 이 백신의 대상포진 후 신경통(PHN)의 유효성은 아래 표8과 같다.

표 8. ZOE-50 및 ZOE-70 통합분석에서 위약 대비 이 백신의 대상포진 후 신경통에 대한 유효성(mTVC^a)

만 나이 (세)	이 백신			위약			백신 유효성 (%) (95% CI ^c)
	시험대상 자 수	PHN ^b 증 례 수	1000 명-년 당 발생률	시험대상자 수	PHN 증 례 수	1000 명-년 당 발생률	
전체 (≥ 70)	8,250	4	0.1	8,346	36	1.2	88.8 (68.7, 97.1)
70-79	6,468	2	0.1	6,554	29	1.2	93.0 (72.5, 99.2)
≥ 80	1,782	2	0.3	1,792	7	1.1	71.2 (-51.5, 97.1)

a Modified Total vaccinated cohort(mTVC) : 이 백신 혹은 위약으로 2회 접종 (0, 2개월 일정)을 완료하였고, 두 번째 접종 후 1개월 이내에 대상포진 확진되지 않은 시험대상자들로 정의됨

b 대상포진 후 신경통(PHN) : 대상포진 간이통증검사 (ZBPI)를 사용했을 때 (0~10점 척도 중) 3점 이상으로 매겨지고 대상포진 발진 발생 후 90일 이상 지속되거나 나타난 대상포진 관련 통증으로 정의함

c CI : 신뢰구간

대상포진 후 신경통 예방에서의 이 백신의 이익은 대상포진 예방에 대한 이 백신의 효과에서 기인할 수 있다. 대상포진 확진사례가 있는 시험대상자에서 이 백신의 대상포진 후 신경통(PHN)에 대한 유효성은 확립되지 않았다.

④ 이 백신을 6개월 간격으로 2회 접종한 시험대상자에서의 면역원성

예방에 대한 면역학적 상관관계는 확립되지 않았다. 따라서 대상포진에 대한 예방을 제공하는 면역학적 반응의 수치는 알려져 있지 않다. 접종 일정을 뒷받침하기 위하여, 항-gE 항체농도를 항-gE 효소면역검사법(anti-gE enzyme-linked immunosorbent assay, gE ELISA)으로 측정하였다.

만 50세 이상의 성인 238명을 동등하게 무작위 배정하여 이 백신을 2개월 또는 6개월 간격으로 2회 접종한 3상 공개 임상시험이 수행되었다(Zoster-026). 0, 2개월 접종 일정과 비교하여 0, 6개월 접종 일정에서 2회 접종 후 1개월 후의 항-gE 항체 농도는 비열등한 것으로 입증되었다.

⑤ 과거에 약독화 대상포진 생백신을 접종한 사람에서의 면역원성

만 65세 이상의 성인에서 과거 5년 이전에 약독화 대상포진 생백신을 접종한 이력이 있는 성인 215명을 약독화 대상포진 생백신을 접종한 이력이 없는 215명과 비교하는 3상 공개 임상시험이 수행되었다(Zoster-048). 과거 약독화 대상포진 생백신 접종이력이 없는 시험대상자와 비교하여 과거 5년 이전에 약독화 대상포진 생백신을 접종한 이력이 있는 시험대상자에서 2회 접종 후 1개월 후의 항-gE 항체 농도는 비열등한 것으로 입증되었다.

⑥ 만 18세 이상 면역저하자 (immunocompromised)에 대한 유효성

만 18세 이상 자가조혈모세포 이식 환자에서의 유효성 (Zoster-002)

만 18세 이상의 자가조혈모세포 이식 환자에서 무작위배정, 위약 대조, 관찰자 눈가림, 3상 유효성 임상시험이 수행되었다. 이 백신은 자가조혈모세포 이식 후 50~70일 이내에 1차 투여되었으며, 자가조혈모세포 이식 후 항바이러스 예방요법을 6개월 이내에 시행할 것으로 예상되는 자를 시험대상자로 선정하였다.

대상포진(HZ) 및 대상포진 후 신경통(PHN)의 발생은 중앙값 21개월(0~49.4개월) 동안 추적관찰되었다.

대상포진 의심사례의 대상포진 후 신경통(PHN)에 대한 추적 관찰 방법은 ZOE-50 (Zoster-006) 및 ZOE-70 (Zoster-022)과 같다.

1차 유효성 평가 분석 대상자(mTVC)에는 이 백신 혹은 위약으로 2회 접종 (0, 2개월 일정)을 완료하였고, 두 번째 접종 후 1개월 이내에 대상포진 확진되지 않은 이 백신 시험대상자 870명, 위약 시험대상자 851명이 포함되었다.

대상포진에 대한 유효성 : 만 18세 이상의 자가조혈모세포 이식 환자에서 위약과 비교하여 이 백신은 대상포진 발생의 위험을 유의하게 감소시켰다(표9).

표 9. 만 18세 이상 자가조혈모세포 이식 환자(Zoster-002)에서 위약 대비 이 백신의 대상포진에 대한 유효성 (mTVC^a)

만 나이 (세)	이 백신			위약			백신 유효성 (%) (95% CI ^b)
	시험대상 자 수	HZ 증 례 수	1000 명-년 당 발생률	시험대상자 수	HZ 증례 수	1000 명-년 당 발생률	
전체 (≥ 18) ^c	870	49	30.0	851	135	94.3	68.2 (55.5, 77.6)
18-49	213	9	21.5	212	29	76.0	71.8 (38.7, 88.3)
≥ 50	657	40	33.0	639	106	100.9	67.3 (52.6, 77.9)

a Modified Total vaccinated cohort(mTVC) : 이 백신 혹은 위약으로 2회 접종 (0, 2개월 일정)을 완료하였고, 두 번째 접종 후 1개월 이내에 대상포진 확진되지 않은 시험대상자들로 정의됨
b CI : 신뢰구간
c 일차 유효성 평가변수는 만 18세 이상 성인에서 대상포진 확진사례로 평가함

대상포진 후 신경통에 대한 유효성 : 기술적 분석으로 만 18세 이상 자가조혈모세포 이식 환자에서(mTVC) 대상포진 후 신경통(PHN)은 위약 시험대상자에서 9건, 이 백신 시험대상자에서 1건 발생하였다. 대상포진 후 신경통 예방에서의 이 백신의 이익은 대상포진 예방에 대한 이 백신의 효과에서 기인할 수 있다.

대상포진 관련 통증 : 대상포진 의심사례가 있는 시험대상자에서 “최악” 통증은 0~10점 척도 중 3점 이상으로 매겨진 통증으로 정의하였다. 대상포진 확진사례가 있는 시험대상자에서 “최악” 통증은 이 백신 시험대상자에서 49명 중 37명(75.5%), 위약 시험대상자에서 135명 중 120명(88.9%) 이었다. 대상포진 확진사례가 있는 시험대상자에서 “최악” 통증의 지속시간은 이 백신과 위약 각각 14일, 24일이었다.

만 18세 이상 혈액암 환자에서의 유효성 (Zoster-039)

만 18세 이상의 헐액암 환자에서 무작위배정, 위약 대조, 관찰자 눈가림, 3상 임상시험 결과를 사후 분석(post-hoc)하여 이 백신의 유효성을 계산하였다. 시험대상자에서 이 백신은 항암치료 종료 후 10일 ~ 6개월에 1차 투여되거나, 항암치료 중 백신 투여와 항암치료 주기 사이에 최소 10일의 간격을 두고 투여되었다.

대상포진(HZ) 발생은 중앙값 11.1개월(0~15.6개월) 동안 추적관찰되었다. 대상포진 후 신경통(PHN)은 평가 변수로서 분석되지 않았다.

사후 분석에 사용된 집단(mTVC)에는 이 백신 혹은 위약으로 2회 접종 (0, 2개월 일정)을 완료하였고, 두 번째 접종 후 1개월 이내에 대상포진 확진되지 않은 이 백신 시험대상자 259명, 위약 시험대상자 256명이 포함되었다.

사후분석을 통해 이 백신의 대상포진에 대한 유효성은 87.2 % (95%CI: 44.3, 98.6)으로 나타났다. 대상포진의 1000 명-년 당 발생률은 이 백신 대 위약이 각각 8.5 대 66.2 이었다.

3) 비임상 정보

비임상 독성 시험(급성 및 반복투여 독성, 국소 내성, 심혈관계/호흡기계의 안전성 약리, 생식 발생 독성) 결과를 기반으로 할 때 특별한 위험을 나타내지 않았다.