

백신 임상평가 가이드라인

2017. 6



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

바이오생약심사부 생물제제과

목 차

| | |
|----------------------------|----|
| 1. 서 론 | 1 |
| 2. 적용범위 | 2 |
| 3. 용어정의 | 3 |
| 4. 백신 임상개발 프로그램 | 9 |
| 4.1. 일반적 고려사항 | 9 |
| 4.2. 허가 전 임상개발 프로그램 | 10 |
| 4.3. 허가 후 임상평가 | 12 |
| 5. 면역원성 | 12 |
| 5.1. 일반적 고려사항 | 12 |
| 5.2. 면역반응 특성분석 | 12 |
| 5.3. 면역반응 측정 | 13 |
| 5.4. ICP의 확인 및 활용 | 19 |
| 5.5. 면역원성시험 | 21 |
| 5.6. 면역원성시험의 특정용도 | 27 |
| 6. 유효성 및 유용성 | 42 |
| 6.1. 유효성시험의 일반적 고려사항 | 42 |
| 6.2. 유효성시험의 종류 | 44 |

| | |
|--------------------------------|----|
| 6.3. 유효성시험의 디자인 및 수행 | 45 |
| 6.4. 유용성 결정을 위한 접근방식 | 57 |
| 7. 안전성 | 59 |
| 7.1. 일반적 고려사항 | 59 |
| 7.2. 임상시험에서 안전성 평가 | 59 |
| 7.3. 허가 전 안전성 데이터베이스의 크기 | 66 |
| 7.4. 시판 후 안전성 감시 | 67 |
| 8. 참고문헌 | 69 |

백신 임상평가 가이드라인

1. 서론

이 가이드라인의 발간 목적은 백신의 임상시험 수행에 있어 일반적인 고려사항을 제시하는데 있다. 백신의 임상개발 프로그램, 임상시험 디자인, 시험결과 해석 및 허가 이후 활동에 대한 내용을 포함하고 있다. WHO에서는 수십 년 동안 백신의 품질, 임상시험 등의 가이드라인을 제공하고 있으며 이 가이드라인은 2001년 WHO 백신 임상 평가 가이드라인을 제정한 이후 그 동안 백신의 임상시험 개발에 있어 과학 및 규제 경험을 반영하여 전면적으로 개정한 내용을 기반으로 작성되었다. 이 외에도 백신 임상개발 프로그램에 대해 생물의약품 비임상시험 가이드라인, 각 백신별 가이드라인과 WHO에서 발간한 의약품 임상시험을 위한 GCP(good clinical practice), 생물의약품 GMP(good manufacturing practice) 등을 참고할 수 있다.

이 가이드라인과 관련된 규정은 다음과 같다

품목허가시 제출자료는 「약사법」 제31조, 제35조, 제42조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조, 제8조부터 제12조에 따라 의약품의 제조판매(수입)품목허가 및 변경허가를 위한 심사에 관한 세부사항은 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」(식품의약품안전처 고시)에서 정하고 있다. 동 고시 제6조에서는 품목(변경)허가시 제출되는 심사 자료의 종류를 정하고 있는데 백신에 대해서는 [별표 1] 생물학적제제, 유전자재조합의약품, 세포배양의약품의 제출 자료에서 그 세부사항을 정하고 있다.

또한, 임상시험계획승인시 제출되는 자료는 「약사법」 제34조제7항 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제24조에 임상시험계획서에 포함되어야 할 사항과 자료의 작성요령, 범위, 요건 등에 대한 세부사항은 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」에서 정하고 있다.

2. 적용범위

이 가이드라인은 방어 면역반응(protective immune response)을 유도하여 사람의 질병을 예방하는 백신의 임상시험에 대한 내용이다. 예방접종에 의한 방어 면역반응은 미생물의 하나 이상의 특정 항원 성분 또는 질병의 원인이 되는 독소 등에 의해 생성, 분비되는 물질들에 대항할 수 있게 한다. 백신 접종에 의해 예방되는 질병은 급성 감염질환 및/또는 감염인자로 인한 만성 감염으로 생기는 질환일 수 있다.

이 가이드라인은 다음 백신의 임상시험 수행 시 적용될 수 있다.

- 새로운 후보백신
- 허가된 백신
- 모든 투여경로에 의해 투여되는 백신
- 감염인자에 노출되기 전에 또는 노출이 알려지거나 추정된 직후에 질병의 발현을 예방하기 위해 투여될 수 있는 백신

이 가이드라인은 다음 중 하나 이상을 포함하는 백신에 적용될 수 있다

- 화학적 및/또는 물리적 방법에 의해 불 활성화된 미생물
- 약독화 과정(attenuation process)이나 특정 유전자 변형에 의한 결과로 병독성(virulent)이 없는 살아있는 미생물
- 미생물에서 유래된 항원성 물질(이들 물질은 미생물로부터 정제되어 그대로 사용되거나 변형(예, 화학적 또는 물리적 방법에 의한 해독, 응집 또는 중합)될 수 있다)
- 합성 공정에 의해 제조된 또는 재조합 RNA 또는 DNA 기술을 사용하여 살아있는 유기체에서 생산된 항원
- 숙주 면역계와 항원의 상호작용을 변경하기 위해 운반체(carrier molecule)에 화학적으로 접합되어 제조된 항원
- 그 자체로는 질병의 원인이 되지 않으나 살아있는 벡터로서 작용하는 또 다른 미생물에 의해 발현된 항원(생바이러스 벡터 백신, 약독화 키메라 생백신)

이 외에 naked DNA 백신 등은 이 가이드라인에서 특별히 논의되지 않지만, 설명된 원칙과 개발 프로그램은 광범위하게 적용할 수 있다.

이 가이드라인은 다음에는 적용되지 않는다.

- 치료 백신(예, 질병 치료목적)
- 감염성 질환의 예방을 목적으로 하지 않는 백신

3. 용어정의

아래의 용어 정의가 이 가이드라인에 사용되는 용어에 적용된다. 다른 상황에서는 다른 의미로 사용될 수 있다.

기초 접종(Primary vaccination)

최초 접종 또는 임상적 예방 효과를 유도하기 위한 일련의 최초 접종.

기초 접종 이후 투여(Post-primary doses)

기초 접종 이후 시간 간격을 두고 투여되는 백신의 추가 투여

면역기억(Immune memory)

숙주 면역계와 항원 간의 1차 접촉으로 T-세포 의존성 면역 반응을 유도하는 면역 현상으로 종종 면역계의 감작(priming)이라고 한다. 효과적인 감작은 항원 특이적 기억 B-세포(antigen-specific memory B-cell)와 기초 접종 이후 투여(일반적으로 추가 접종(booster doses)이라고 함)에 의해 기왕성(기억) 면역반응(anamnestic (memory) immune response)을 유도한다.

면역원성(Immunogenicity)

측정 가능한 면역 반응을 유도하는 백신의 능력.

반응자(Responder)

특정 시험법을 사용하여 미리 정한 역치에 도달하거나 초과하는 면역반응(체액성 또는 세포성)을 나타내는 시험대상자. 이 용어는 확립된 ICP(Immunological correlate of

protection)가 있든 없든 간에, 그리고 미리 정한 반응에 도달하거나 초과하는 것의 임상적 타당성이 알려지지 않았을 때에도 적용될 수 있다.

반응자 비율(Responder rate)

투여 군에서 미리 정한 면역반응을 보이는(혹은 초과하는) 시험대상자들의 비율

발병률(Attack rate)

감염성 인자에 노출되어, 임상적으로 명백한 질환이 발생한 집단의 비율.

백신 벡터(Vaccine vector)

하나 이상의 외부 항원(즉, 다른 미생물로부터 얻은 항원)을 발현하는 유전적으로 조작된 미생물(복제 능력이 있을 수도 있고 없을 수도 있다.)

백신 유용성(Vaccine effectiveness)

백신 접종에 의한 예방에 대한 추정이다. 보통 특정 모집단에서 일상적인 사용 중에 백신에 의해 예방될 수 있는 질병을 모니터링하여 얻을 수 있다. 직접적인 예방과 간접적 예방을 모두 측정한다(즉, 이 추정은 백신접종 집단에서 백신의 사용 효과 다음으로 비접종자의 예방을 부분적으로 반영할 수 있다).

백신 유효성(Vaccine efficacy)

백신 유효성은 직접적 예방(즉, 백신접종군에서 백신 접종에 의해 유도된 예방)를 기준으로 평가한다.

시험 중인 감염질환에 대해 백신접종을 받지 않은 대조군(ARU)과 백신접종(ARV)군 사이에서 질병 발병률(AR)의 비례 감소(proportionate reduction)가 가장 일반적으로 사용되는 척도이다. 백신 접종 군에서 질병의 상대 위험(RR)으로부터 $(ARU-ARV/ARU) \times 100$ 과 $(1-RR) \times 100$ 로 계산될 수 있다. 이 추정은 절대 백신 유효성(absolute vaccine efficacy)이라고 할 수 있다.

또는 시험 중인 감염질환에 대해 백신접종을 받은 대조군과 후보백신 접종을 받은 시험군과의 사이에서 질병 발병률의 비례 감소에 대한 척도로도 정의될 수 있다. 이 추정치는 상대적 백신 유효성이라고 할 수 있다.

백신 접종 후의 이상사례(Adverse Events Following Immunization, AEFI)

백신을 접종한 후에 발생하는 예기치 못한 의학적 반응으로 백신의 사용과 반드시 인과관계가 있는 것은 아니다. 바람직하지 않은 또는 의도하지 않은 징후, 비정상적인 실험실 결과, 증상 또는 질병이 해당될 수 있다. 임상시험에서 백신 접종 후 이상사례(AEFI)의 문서화는 종종 이상사례로 줄여지기도 한다.

비열등성 시험(Non-inferiority trial)

비열등성 시험의 목적은 시험군이 미리 정한 비열등성 마진의 범위 내에서 대조군보다 나쁘지 않음을 보여주는 것이다. 비열등성시험에서는 대조군이 위약에 비해 유의한 임상적 효과를 가지도록 설정되었다고 가정한다.

새로운 후보 백신 (New candidate vaccine)

새로운 후보 백신의 예는 다음을 포함할 수 있다.

- 새로운 항원 성분(즉, 기허가 백신에 사용된 적이 없는)을 포함하는 백신
- 새로운 면역증강제를 포함하는 백신
- 이전 백신에 조합된 적이 없는 항원(들) 그리고/또는 면역증강제를 포함하는 백신
- 다른 제조자에 의해 생산되는 기허가 백신과 같은 항원성분(들) 그리고/또는 면역증강제를 포함하는 백신(자사 백신 생산을 위해 다른 제조자들에게 기허가 백신을 만드는데 사용될 시드 로트(seed lot)나 항원성분 원액(bulk antigenic components)을 공급하는 상황 포함)

약물 감시(Pharmacovigilance)

약물감시는 이상사례나 그 외의 모든 가능한 약물 관련 문제들을 발견, 평가, 이해 및 예방하는 것과 관련된 과학 및 활동(14)을 포함한다.

용법 · 용량(Posology)

- 1회 투여용량 당 전달되는 함량(항원의 양) 및 용량
- 투여요법(즉, 기초접종과 해당되는 경우 기초접종 후에 투여할 투여횟수)
- 투여일정(즉, 기초접종 내에서 그리고 기초접종과 추가 접종 사이에서 지켜야 할 투여 간격)

우월성 시험(Superiority trial)

시험군이 1차 평가변수를 근거로 대조군보다 우월함을 증명하는 것을 일차적인 목적으로 하는 시험. 백신 개발의 측면에서, 1차 평가변수는 안전성 변수(예, 특이한 유형의 이상사례 발생), 임상적인 상태(예, 특정 감염성 질환의 발생) 또는 면역학적 변수(예, 백신의 하나 이상의 항원성분에 대한 면역반응의 측정)가 될 수 있다.

이상사례(Adverse event)

임상시험 참가자에게서 발생하는 예기치 못한 모든 의학적 반응. 반드시 백신과 인과관계가 있는 것은 아니다.

중대한 이상사례(Serious adverse event, SAE) 또는 백신 접종 후 중대한 이상사례 (serious AEFI, SAEFI):

사망, 입원, 입원 기간 연장, 지속적인 또는 상당한 장애나 능력 상실로 이어지거나, 그렇지 않으면 생명을 위협하거나 선천성 기형/선천성 결손증, 기타 의학적으로 중요한 상황으로 이어지는 심각한 이상사례. 중대한 이상사례는 임상시험 중에 발생하는 사례이다. 백신 접종 후 중대한 이상사례(SAEFI)는 허가 이후 안전성 감시 기간에 발생하는 사례이다.

증례 정의(Case definition)

백신 유효성시험 또는 백신 유용성시험에서 임상적으로 분명한 질병의 증례를 확인하기 위해 반드시 충족되어야 하는 사전에 규정한 임상 및/또는 실험실 기준

증례 확인 조사(Case ascertainment)

백신 유효성시험이나 백신 유용성시험에서 백신 접종에 의해 예방하고자 하는 질병의 증례를 알아내기 위해 채택되는 방법

초기 시험(Preliminary trial)

핵심 시험(pivotal trial) 역할을 하도록 의도된 것이 아닌 임상시험. 보통 후보 백신 제형의 안전성과 면역원성에 대한 정보를 수집하여, 핵심 시험에서 평가할 조성 및 용법을 선택하기 위해 수행된다. 또한, 핵심 시험 디자인에 대한 정보를 제공하기 위해 활용될 수 있다(예, 가장 적합한 모집단과 추가 시험을 위한 변수를 확인함으로써). 때때로 백신 유효성에 대한 초기 평가를 제공할 수 있다.

추가 접종(Booster dose)

예방하고자 하는 질병에 대하여 면역력을 높이고 이로 인해 예방 효과를 지속하기 위해 기초접종을 완료한 후에 일정한 간격을 두고 투여하는 접종

클러스터 무작위배정(Cluster randomization)

임상시험 내에서 개별 시험대상자들의 무작위배정과 반대로 시험대상자들을 집단(예, 가정 또는 지역사회)으로 무작위배정하는 것

특별 관심 대상의 이상사례(Adverse event of special interest, AESI)

시험 중인 백신의 유형을 투여한 후에 발생하는 것으로 알려진(예, 저긴장-저반응 에피소드, 열성경련), 또는 백신의 함량 그리고/또는 숙주면역계와의 상호작용에 대한 지식을 근거로 가능한 위험으로 간주되는(예, 자가 면역 질환, 항체 의존 면역증강 임상질환) 임상적으로 중요한 예기치 못한 의학적 반응

항체양전(Seroconversion)

사전에 정한 혈청 항체 농도 또는 역가의 증가. 백신접종 전에 검출 가능한 항체가 없는(최저 검출한계 이하인[LLOD]) 또는 정량 가능한 항체가 없는(최저 정량한계 이하인[LLOQ]) 시험대상자들에서 항체양전은 주로 백신 접종 후 정량 가능한 항체 수

준에 도달하는 것으로 정의된다. 백신 접종 전에 정량 가능한 항체 수준을 가진 시험대상자들의 항체양전은 흔히 백신 접종 전후에 미리 정한 배수로 증가하는 것으로 정의된다.

핵심 시험(Pivotal trials)

허가를 뒷받침해주는 주요 증거를 제공하는 임상시험

허가 이후 안전성 감시(Post-licensure safety surveillance)

허가 이후 기간에 백신 접종 후 이상사례(AEFI)를 모니터하기 위한 시스템

GMC(Geometric mean concentration)

모든 값을 곱하고 이 수치의 n 차 루트 값을 취해(여기서 n 은 가용한 자료가 있는 시험대상자의 수), 시험대상자 집단에 대한 평균 항체 농도를 계산하는 방법.

GMT(Geometric mean titre)

모든 값을 곱하고 이 수치의 n 차 루트 값을 취해(여기서 n 은 가용한 자료가 있는 시험대상자의 수), 시험대상자 집단에 대한 평균 항체 역가를 계산하는 방법.

ICP(Immunological correlate of protection)

흔히 임상적으로 명백한 감염성 질환에 대해 백신에서 유도된 예방과 상관관계가 있는 면역반응의 유형(type) 및 양(amount)이라고 정의되며, 임상 유효성을 예측하는 것으로 간주된다. 일부 백신 유형의 경우, ICP는 감염에 대한 백신 유도 방어와 상관관계가 있는 면역반응의 유형 및 양이 될 수 있다(예, A형 및 B형 간염 백신). ICP는 기전적(mechanistic)일 수도 있고(즉, 바이러스를 중화시키는 항체 또는 혈청 살균 항체와 같이 방어와 인과관계가 있는 경우) 비기전적(non-mechanistic)일 수도 있다(즉, 백신접종으로 예방된 사람들에게서 인과 관계가 없는(non-causative) 면역반응이 발생하는 경우, 예를 들면 대상포진의 방어 상황에서 수두 대상포진 바이러스(VZV)에 대한 혈청 면역글로불린 G(IgG)가 방어의 원인이 되지는 않는다).

4. 백신 임상개발 프로그램

4.1 일반적 고려사항

4.1.1 식약처와 협의

허가 전 임상개발 프로그램 동안에 식약처와 정기적으로 대화를 갖고 최초 신청 서류의 내용과 규모에 대해 협의하기를 강력히 권장한다. 이것은 특히 다음과 같은 상황에서 중요하다.:

- a. 선례나 이용할 수 있는 지침이 없어서 임상 프로그램에서 새로운 개발 접근방식을 제안하는 경우.
- b. 프로그램 적합성을 고려할 때, 식약처가 주로 참고하는 기존의 지침과 충돌하는 경우
- c. 백신 유효성에 대한 기대를 뒷받침하기 위한 증거제시에 특별한 어려움이 예상되는 경우(즉, ICP가 없고 백신 유효성시험이 실현 불가능한 경우)
- d. 허가 전 프로그램의 전체 내용에서 특별한 다른 고려사항이 있는 경우(예, 다른 백신 구조체가 기초접종과 추가접종에 사용되는 경우)

처방정보의 변경을 뒷받침하기 위한 임상시험을 계획할 때, 식약처와 상의해야 한다. 또한 최초 허가 전/후에 이루어지는 백신 제조공정에 대한 변경에 대해서도 식약처와 상의하여, 임상시험이 필요한지 여부를 확인해야 한다. 허가 이후에 백신의 안전성이나 유용성(effectiveness) 문제가 발생할 때, 필요한 조치를 결정하기 위해서도 식약처와의 협력이 반드시 필요하다.

4.1.2 독립 모니터링 위원회의 이용

독립 모니터링 위원회의 구성원에는 임상시험의 의뢰자가 고용한 사람들이 포함되어서는 안 된다. 독립 모니터링 위원회의 책임에는 다음 중 하나 이상이 포함될 수 있다.

- 안전성 자료에 대한 진행 중 검토
- 안전성 그리고/또는 유효성에 대해 계획된 중간 분석에 대한 감독, 그리고 미리 정한 중단 기준에 따라 조기 종료되는 시험에 대해 시험의뢰자를 위한 권고
- 시험계획서에 규정된 대로 일차 분석 모집단 또는 다른 분석 모집단(들)에 포함될 각 시험대상자들의 적합성 결정
- 임상적으로 나타난 감염의 증례가 유효성 분석을 위해 사전에 정한 증례 정의에 부합하는지의 여부를 판단

- 이상사례의 보고가 특정 유형의 이상사례와 특별 관심 대상 이상사례(AESI) 기준에 부합하는지 그리고/또는 인과관계 여부를 결정하기 위한 판단

임상시험의 하나 이상의 현황을 감독하는데 동일한 또는 다른 독립 모니터링 위원회가 지명될 수 있다. 부여되는 역할(들)에 따라 독립 모니터링 위원회는 구체적인 명칭으로 지칭될 수 있다 (예, 자료 모니터링 위원회, 안전성 자료 모니터링 위원회 및 독립 자료 판단 위원회).

4.1.3 임상시험 등록

임상시험을 시작하기 전에(즉, 최초 시험대상자가 임상시험에서 최초의 의료적 개입을 받기 전에) 임상시험의 세부사항은 공개적으로 이용가능하며 무료 접속과 검색이 가능한 임상시험 레지스트리 등록이 권고된다.

4.2 허가 전 임상개발 프로그램

허가 전 임상개발 프로그램의 주요 목적은 허가를 뒷받침하기에 충분한 자료를 수집하는 것이다. 프로그램의 필수 요소는 다음과 같다.

- 백신과 숙주 면역반응 간의 상호작용 설명(5장)
- 안전하고 효과적인 용량과 투여주기의 확인(5장과 6장)
- 유효성을 직접 평가하여 백신 유효성을 추정하고/추정하거나 면역반응을 근거로 백신 유효성 증거를 제공(5장과 6장)
- 안전성 프로파일 설명(7장)
- 필요시 다른 백신과의 병용 투여 평가(5장)

허가 전 임상개발 프로그램의 내용에 대한 고려사항은 제품별로 평가되어야 한다. 백신의 종류, 제조공정, 작용기전, 예방하려는 질환, 및 표적 집단에 따라 요건은 달라질 수 있다.

4.2.1 초기 임상시험(preliminary trials)

새로운 후보 백신에 대한 임상 프로그램은 보통 면역 증강제를 포함하거나 포함하지 않은 각각의 후보 백신 제형에서 각기 다른 항원량의 안전성을 탐색하는 것으로

시작한다. 항원 성분에 대한 면역반응도 통상적으로 탐색한다. 이런 것을 흔히 1상 시험(phase 1 trials)이라고 한다. 대부분의 경우 최초 임상시험은 건강한 성인을 대상으로 실시하게 된다. 실현 가능하다면, 최초 시험을 후보 백신이 예방하려고 하는 개체에 사전에 노출된 이력이 없는 시험대상자로 제한하는 것이 적절할 수 있다.

1상 시험 결과를 바탕으로 수행되는 추가 안전성 및 면역원성 시험은 보통 2상 시험(phase 2 trials)이라고 한다. 대부분의 경우, 이들 시험은 최초 허가 시 백신사용이 예정되어있는 집단을 대표하는 시험대상자로 수행된다. 광범위한 범위의 연령에 사용하려고 하는 백신에 대해서는, 어떤 경우에는 연속시험(축차시험, sequential trial)이나 시험 내 그룹에 연령에 따른 단계적 축소 방식을 적용하는 것(예, 성인에서 청소년으로, 그 다음 6-12세의 어린이로, 또 그 다음 더 어린 어린이, 유아 및 최종적으로 영아로까지 적용하는 것)이 불필요할 수 있다. 예를 들면, 백신이 좀 더 큰 어린이들에 대해 잠재적 유익성이 무시할 수 있는 정도 수준이라면, 일부의 경우에는 성인을 대상으로 한 시험을 한 이후에는 곧바로 영유아를 포함한 어린이를 대상으로 한 시험으로 진행하는 것이 수용될 수 있다.

이런 시험은 보통 핵심 시험(pivotal trials)에서 평가하게 될 하나 이상의 후보 제형의 선택을 뒷받침할 충분한 안전성 및 면역원성 자료를 제공하도록 디자인된다(즉, 항원 성분과 해당될 경우 각 투여용량에서 면역증강제의 양 선택).

4.2.2 핵심 시험(pivotal trials)

핵심 시험은 허가를 뒷받침할 확실한 임상 증거를 제공하기 위한 것이다. 이러한 시험들을 보통 3상 시험(phase 3 trials)이라고 한다. 확실한 통계적 결론을 제공하도록 디자인되었던 2상 시험에 근거하여 최초 허가가 난 경우에는 예외적인 경우가 있을 수 있다. 핵심 시험에 사용되는 제형은 밸리데이션된 공정을 사용하여 생산되고 상업용 제품과 동일한 방식으로 로트 출하를 거치는 것이 일반적이다.

핵심 시험은 백신 유효성에 대한 추정치를 제공하도록 또는 면역원성 자료를 바탕으로 질병을 예방하는 백신의 능력에 대한 근거를 제공하도록 디자인될 수 있다(6.1). 때때로 핵심 시험에서 안전성의 특정 측면에 대한 평가가 1차적인 또는 공동 1차적

인 목표가 될 수 있다(7.2.1).

4.3 허가 후 임상평가

최초 허가 후 :

- 일상사용에서 백신의 안전성을 모니터하는 것이 필수적이다(7장)
- 허가 전 임상시험에서 잠재적 우려사항으로 확인된 특정 안전성 문제들을 다루도록 디자인된 시험이 필요할 수 있다.
- 백신 유용성을 추정하기 위해 특별히 디자인된 시험을 수행하는 것이 적절할 수 있다(6장).

시험의뢰자는 처방 정보의 변경을 통해 백신의 사용을 확대하거나 변경하려는 의도로 추가 시험을 수행할 수 있다. 어떤 경우에는 특정 우려사항을 평가하기 위해 허가 후 하나 이상의 시험이 수행되도록 공식적으로 요구될 수 있다.

5. 면역원성(immunogenicity)

5.1 일반적 고려사항

면역원성시험은 허가 전 백신 개발의 모든 단계에서 수행되며, 추가 시험은 허가 후 기간에 수행될 수 있다. 면역반응에 대한 평가는 적절한 간격을 두고 적절한 검체의 수집과 백신과 가장 관련된 면역변수의 측정을 바탕으로 한다.

허가 전과 허가 후의 임상시험은 다양한 목적으로 흔히 시험군들 간의 면역반응을 평가하고 비교한다. 주로 백신 유효성 그리고/또는 안전성을 평가하는 것을 목적으로 하는 시험에서는 면역반응에 대한 평가가 보통 이차적인 목적이지만, ICP의 확인으로 이어질 수 있는 면역원성과 유효성 간의 상관관계에 대한 분석을 뒷받침하기 위해 면역반응에 대한 자료를 수집하는 것이 중요하다.

5.2 면역반응 특성분석

수행되는 연구의 적절한 범위에 대해서는 식약처와 논의되어야 한다. 일반적으로 백신에 사용된 적이 없는 미생물과 항원을 포함하는 백신의 경우, 통상 전체적인 임상개발 프로그램의 일환으로 사람 면역체계와의 상호작용에 대한 철저한 조사가 수

행되어야 한다. 이미 허가된 백신에 포함된 미생물과 항원의 경우에는 보통 이러한 종류의 임상시험을 반복할 필요가 없지만, 적어도 특정 상황에서 몇몇 시험을 수행하는 것을 고려해야 할 것이다(예, 새로운 면역증강제를 알려진 항원에 추가해야 할 때, 기존과 다른 약독화 방법이 사용될 때, 항원 접합을 위해 다른 운반체가 사용될 때, 또는 이전에는 배양물의 정제에 의해 얻어진 항원을 재조합기술을 사용하여 생산하려고 할 때)

일반적으로 임상개발 프로그램은 측정할 수 있는 기능적 항체(functional antibody) (예, 바이러스 또는 독소를 중화하는 항체; 살균작용 또는 옹소닌 식균작용을 매개하는 항체)의 평가를 포함하여 면역반응의 크기에 대한 설명을 포함해야 한다. 적절할 수 있는 추가 연구의 범위에 대해서는 자연 노출로 인한 면역반응에 대해 알려진 것이 무엇인지와 이것이 부분 방어 또는 완전 방어인지 여부를 고려해야 하고 만일 그렇다면, 그 방어가 일시적인 것인지 일생동안 효과가 있는 것인지를 여부도 고려해야 한다. 또한 감염 미생물의 특성(예, 질병을 일으키는 다수의 아형들이 있는지의 여부)과 백신의 함량도 고려해야 한다(15).

개개의 사례에 따라, 면역반응의 기타 연구는 아마도 다음 중 일부를 포함할 수 있다.

- i) 백신 접종 후의 자연 노출 ii) 동일 백신의 추가 투여, 그리고/또는 iii) 밀접한 관련이 있지만 확인되지 않은 미생물이나 항원을 포함한 백신의 추가 투여(즉, 교차 감염) 후에 기왕성 반응(anamnestic response)의 증가를 가져오는 면역기억(immune memory)의 유도(즉, 면역시스템의 감염)와 함께 T-세포 의존성 1차 면역반응을 유도하는 백신의 능력 평가
- 면역 반응의 특이성과 교차반응성에 대한 평가
- 연속 투여로 항체 결합능력의 변화 평가. 이것은 감염을 조사할 때 유용할 수 있다.
- 일부 항원에 대한 영아 면역반응에 있어서 모체 항체의 영향, 동일 또는 매우 유사한 유기체에 대한 기존의 면역력, 생바이러스 벡터에 의한 자연 항체 또는 백신 유도 항체와 같은 면역반응에 영향을 미칠 수 있는 인자에 대한 평가

5.3 면역반응 측정

5.3.1 검체 수집

예방 접종에 의한 면역반응은 일반적으로 혈청(체액성 면역반응)과 혈액(세포성 면

역반응)에서 측정된다. 일부 백신의 경우, 특히 해당 백신의 예방효과와 전신면역반응간에 강력한 상관관계가 없다고 알려지거나 의심되는 경우(예, 인플루엔자에 대한 비강 내 접종), 표적 미생물이 감염시키는 그리고/또는 복제하는 부위(예, 비강 세척 시 또는 자궁경부 점액)와 관련이 있는 체액에서 면역반응을 탐구하는 것을 고려할 수 있다. 그럼에도 불구하고, 지금까지 혈청 이외의 검체는 규제기관들의 의사결정 과정에서 핵심자료로 제공되지 못하였고 ICP의 확인으로 이어지지 않았다. 따라서 이 장의 나머지 부분에서는 혈액 검체의 수집을 중점적으로 다룬다.

초기 면역원성시험에서는 백신접종 전 검체는 모든 시험대상자들에게서 채취되어야 하고, 이 시험 후에는 이들 검체를 생략하거나 일부 하위집단(subsets)에서 확보될 수 있다(예, 표적 집단에서 항체가 백신접종 전에 드물게 검출되거나 정량화할 수 있는 경우). 표적 집단이 자연 노출 그리고/또는 접종이력 때문에 어느 정도 기존 면역을 가지고 있을 것으로 예상되는 경우에는, 면역반응에 대한 평가가 항체양전율과 기하평균역가(GMT)의 증가 또는 백신접종 전후의 농도를 고려해야 할 것이므로 백신접종 전 검체 채취는 매우 중요하다. 또한 백신접종 전 검체 채취는 기존 면역상태가 백신접종에 의한 면역반응 크기에 영향을 미칠 수 있고, 이것이 긍정적인(예, 기존 항체가 과거의 감염을 반영하기 때문에) 것으로 알려지거나 의심되든지 아니면 부정적인(예, 모체이행 항체가 영아의 특정 항원 기초 접종을 방해하기 때문에)것으로 알려지거나 의심되든지 간에 필요하다.

백신접종 후 검체 채취 시기는 최초 및 해당될 경우 연속 투여(예, 감염을 유도하는 백신의 경우, 초기 접종 후와 비교했을 때 추가 접종 후에 항체 상승이 훨씬 빠르다) 후에 최고 면역반응(peak immune response)에 대해 이미 알려진 것을 토대로 해야 한다. 백신에 사용한 적이 없는 항원의 경우, 검체 채취 시기는 비임상 자료를 기초로 하고, 그 다음에는 임상시험에서 항원 특이적 자료가 생성됐을 때 조정될 수 있다. 관련정보가 축적되면 각각의 시험대상자들에게서 얻은 검체의 수와 양은 시험 목적을 위해 필요하다고 생각되는 최소한의 양까지 줄일 수 있다.

5.3.2 면역학적 변수

면역학적 변수는 체액성 면역반응(예, 분석 결과에 따른 항체 농도 또는 항체 역가) 또는 세포매개성 면역반응(예, 감염 T-세포 비율)을 설명하는 측정방법이다. 지금

까지 체액성 면역반응을 측정하는 것 이외의 면역학적 변수는 백신 허가에서 핵심이 되는 역할이나 주요 역할을 하지 못하였으므로, 주로 항체 수준의 측정에 중점을 두고자 한다.

- 알려진 미생물이나 항원을 사용하는 후보백신의 경우, 임상시험에서 측정해야 할 변수의 범위는 주로 사전 경험과 확립된 ICP가 있었는지의 여부에 의해 선택된다.
- 이전에 포함된 적이 없는 미생물이나 항원을 사용하는 후보백신의 경우, 측정되어야 할 변수의 선택은 자연 면역에 대해 알려진 바를 고려해야 할 것이다. 일부 감염성 질환의 경우, 동물모델에서 감염에 의한 면역반응 특징이 변수 선택에 도움이 될 수도 있다.

5.3.2.1 체액성 면역반응(humoral immune response)

체액성 면역반응은 백신의 특정 미생물이나 항원에 대한 항체의 백신 접종 후 생성 또는 접종 전 대비 증가로 측정된다.

- 자료가 가용할 경우, 주로 가장 중요하게 생각하는 것은 기능적 항체 반응(functional antibody responses)(예, 혈청살균검사[serum bactericidal antibody], 독소 또는 바이러스 중화항체, 옵소닌 식균작용 항체[opsonophagocytic antibody])이다. 경우에 따라서, 적절한 기능적 항체 반응 검사법을 이용하지 못할 수 있으며(예, Vi 다당류 장티푸스 백신의 경우), 또는 유일하게 이용할 수 있는 분석법을 적용하기 위해서는 많은 수의 검체가 필요하여 실현가능성이 매우 낮을 수 있다(예, 이 분석법들은 매우 노동집약적이거나 높은 수준의 생물밀폐시설(biocontainment facilities)을 요구하기 때문이다).
- 또는 기능적 항체의 측정 외에 면역반응은 선택된 항원(또는 때때로 특정 항원결정기)에 결합하는 총 항체(예, ELISA에 의해 측정된 총 IgG)를 측정하여 평가될 수 있다. 검출된 총 항체의 일부만 기능적일 수 있다.

체액성 면역 반응을 측정하는 방법을 결정할 때 다음사항이 고려되어야 한다.:

- a. 특정 미생물이나 항원에 대한 총 항체 반응과 기능적 항체 반응 사이에 상관관계가 이미 규명되었다면, 추가 시험에서 총 IgG만(예, 파상풍 독소에 대한 항체) 측정하는 것이 인정될 수 있다. 그러나 유도된 항체의 결합능 및 기능 능력이 다르다고 알려지거나 의심되는 경우라면(예, 장년층에서 폐렴구균 접합백신), 특정

연령군이나 표적 집단에 대해서는 기능적 면역반응의 확인이 중요할 수 있다.

- b. 확립된 ICP가 있는 항원의 경우, 관련된 기능적 항체만 측정하거나(예, 수막구균 백신에 대한 SBA), 총 IgG(예, 파상풍 독소에 대한 항체) 반응만 측정하는 것으로 충분할 수 있다.
- c. ICP가 총 IgG를 근거로 한 것이라면, 기능적 항체를 측정하는 것 또한 장점이 될 수 있다(예, 디프테리아 독소에 대한 항체의 경우 미세중화분석법이 이용될 수 있다)
- d. ICP가 없는 경우, 가능하면 기능적 항체 반응이 측정되어야 한다.
- e. 때때로 기능적 항체를 측정할 수 있는 하나 이상의 면역 변수가 있을 수 있으나 한 가지를 다른 것보다 더 결정적 측정 기준으로 고려하여야 하며(예, 인플루엔자에 대한 중화 항체 대 혈구응집 억제 항체), 이 경우에 더 결정적인 변수는 최소한 아집단(subset)에서 측정된다.
- f. 특정 바이러스에 대한 일부 백신의 경우, 검출된 총 항체 중 일부가 방어효과가 없을 가능성이 있으나(예, 비 중화항체), 야생형 바이러스에 의한 세포성 감염을 증가시킬 수 있고 이로 인해 예방접종 후 중증질환의 위험을 초래할 수 있다(예, 이것은 Dengue 백신에 적용할 수 있다). 이러한 가능성을 평가하기 위해서는 예방접종에 의한 체액성 면역반응 평가로 총 항체의 일상적인 측정이외에 다른 자세한 연구조사가 뒷받침되어야 한다.

5.3.2.2 세포 매개성 면역반응(Cell-mediated immune response)

일부 유형의 (폐결핵 같은) 감염성 질환의 경우, 세포 매개성 면역반응에 대한 평가가 백신과 사람 면역계 간의 상호작용 평가에 사용될 수 있다. 다른 상황에서, 세포 면역반응 평가가 체액성 면역반응을 기초로 한 조사결과를 뒷받침하는데 사용될 수 있다(예, 면역증강제 추가의 장점을 평가할 때 또는 백신에 의해 유도된 교차 감각의 정도를 평가할 때).

세포 매개성 면역반응은 가장 흔하게 시험대상자들의 혈액에서 감작된 T세포의 존재를 검출하고 정량화함으로써 평가된다. 이러한 연구는 유리된 우세한 사이토카인의 특성을 분석하고 T 세포 아집단 간의 감작(sensitization)의 차이를 밝혀내는데 이용할 수 있다. 몇 가지 방법들이 사용될 수 있다. 이러한 것들은 흔히 각각의 또는 혼합된 항원을 이용하여 T 세포에 대한 체외 자극 후에 다양한 사이토카인의 분비량

을 측정할 것을 바탕으로 한다.

그 결과는 어느 하나의 시험내에서 치료군간 비교하는 것이 유용할 수 있다(예, 결과는 면역증강제의 효과를 설명할 수 있다). 세포매개성 반응과 체액성 반응 사이에 관찰된 반응의 패턴에 명백한 차이가 있다면(예, 면역증강제 용량 추가가 항체 수준에 중대한 영향을 미치지만 하나 이상의 T 세포 아집단(subsets)에서 감작된 세포의 비율을 증가시키지는 않는다면), 그 결과를 주의하여 고려하고 논의되어야 한다.

5.3.3 분석법

허가를 뒷받침하기 위한 임상시험(즉, 핵심 임상시험)에서 예방접종에 의한 면역반응(후보백신에 대한 반응이든 병용 투여 백신에 대한 반응이든 간에)을 보고하기 위해 이용되는 기능항체 분석법 또는 총 항체 분석법은 식약처에 의해 허용될 수 있음이 확인되어야 하며 다음과 같은 것이 될 수 있다.

- 항체를 정량화할 수 있도록 특별히 디자인된 상용화된 분석법(즉, 강력한 규제심사를 받은 시험법).
- 상용화되어 있지 않지만 ICH Q2 (R1) 문서(16)의 정량적 로트 출하 시험법(quantitative lot release assays)을 위해 권고된 것과 유사한 원칙에 따라 검증된 분석법.
- 상업적으로는 이용할 수 없지만 표준 분석법(reference assay)(예, WHO 표준실험실 내에서 확립된 분석법, 또는 공인된 공중보건 실험실에서 확립되어 허가에 핵심이 되는 임상시험을 뒷받침하기 위해 이전에 사용되었던 분석법)과 유사한 것으로 입증된 분석법.

WHO 국제 표준품 및 참조품(International Standards and reference reagents)이 존재한다면 분석에 사용될 것이다. 그 사용을 생략하는 모든 경우에 대해서는 타당한 근거가 제시되어야 한다.

임상시험계획서에서는 어떤 분석법이 사용될 것인가를 구체적으로 명시해야 한다. 임상시험결과보고서는 분석 방법과 상용화된 또는 기타 밸리데이션 상태에 대한 요

약을 포함해야 한다. 상용화된 분석법이 아닌 경우, 모든 이용 가능한 밸리데이션 보고서가 제출되어야 한다.

각 백신에 대해 임상개발 프로그램 기간 동안(허가 전 및 허가 후 임상시험 포함) 같은 실험실에서 같은 분석법이 사용되는 것이 바람직하다. 또한 각 분석(후보 백신에 대한 반응을 측정하는 것이든 병용 백신에 대한 반응을 측정하는 것이든 간에)은 한 곳의 중앙실험실에서 수행하는 것이 좋다. 이것이 불가능하면(예, 여러 실험실이 사용되어야 하거나, 분석법이 시간이 흐르면서 변경되거나, 개선된 그리고/또는 더 적절한 분석법으로 전환이 이루어진 경우), 원래의 분석법과 새로운 분석법은 동일한 결과 혹은 해석을 할 수 있는 것으로 입증되어야 하고, 모든 차이로 인한 영향을 평가하고 새로운 분석법을 사용하는 것에 대한 타당한 근거가 제시되어야 한다. 최소한 보관된 혈청으로(예, 이전 분석법을 사용할 때 낮은 결과 범위부터 높은 결과범위를 포함하여) 기존의 분석법과 새로운 분석법을 동시에 재수행할 것을 권한다. 재시험한 혈청의 수는 분석 동등성(assay comparability) 그리고/또는 재현성(reproducibility)에 대한 통계적 평가를 뒷받침할 정도로 충분해야 할 것이다.

분석에 사용된 미생물(예, SBA, OPA 및 바이러스 중화에 대한 분석에서)과 항원(예, ELISA 및 감염된 T 세포의 체외 자극에 대한 분석에서)은 결과뿐만 아니라 결과에 대한 해석에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들면 다음과 같다.:

- 분석 시 백신에 있을 수 있는 외래성 항원 물질에 대한 항체가 검출될 가능성을 방지하기 위해 정제 항원을 사용하는 것이 중요하다.
- 동일한 병원균의 다양한 균주로부터 얻은 항원을 포함하는 백신의 경우(예, 다양한 세균성 피막 유형) 선택된 분석법(별도의 분석이든 다중 분석이든 간에)으로 각 항원에 대한 면역반응을 측정해야 한다.
- 보통은 백신에 존재하는 것과 동일한 미생물이나 항원을 사용하여 기본시험(routine testing)을 수행하는 것이 허용되지만, 적어도 검체의 아집단(subsets)에서 순환하는 야생형 유기체 또는 이로부터 파생된 항원을 사용하여 추가 시험을 수행하는 것이 매우 유익할 수 있다. 이러한 추가 시험은 사실상 탐색시험이므로 반드시 밸리데이션될 것으로는 예상되지 않는다. 추가 시험의 결과는 기본시험의 결과가 순환하는 균주에 대한 면역반응을 과대평가하고 있는지 여부를 판단할 수 있다.

이 추가 시험은 동일종의 다른 유기체(예, 인플루엔자 바이러스의 다양한 clade에 대해, 다양한 플라비바이러스 또는 다양한 HPV 유형)에 대해 백신유도 면역반응의 교차반응성 평가도 제공할 수 있고, 예방 효과를 개선하거나 유지하기 위해 백신에서 균주나 항원을 교체 또는 추가할 필요성을 안내할 수도 있다.

5.4 ICP의 확인 및 활용

5.4.1 ICP(immunological correlates of protection)와 그 활용

모든 확립된 ICP는 기능적인 또는 총 IgG 항체를 측정하는 체액성 면역반응 변수를 기초로 한다. 잘 확립된 ICP의 일부 예로는 디프테리아와 파상풍 독소이드, 폴리오바이러스, B형 간염 바이러스 및 헤모필루스 인플루엔자 B형(Hib) 피막 다당질 항체를 위한 ICP가 있다(17). 대부분의 경우, 확립된 ICP는 임상적으로 명백한 감염성 질병에 대한 예방과 상관관계가 있는 것으로 입증되었으나 일부 병원균의 경우에는 ICP가 확인된 감염(예, A형 간염과 B형 간염)의 예방과 관련이 있다.

5.5.2와 5.5.3은 임상시험 평가변수와 ICP의 존재 또는 부재 시, 면역원성 자료의 분석 및 해석에 대한 접근방식을 다룬다.

5.4.2 ICP 확립

임상 자료로부터 ICP를 확립하려고 할 때, 자연 감염에 대한 면역반응, 임상적으로 확인된 감염 후 방어기간(즉, 자연 방어가 평생 동안인지[확실한 면역], 일시적인지, 아니면 없는지), 그리고 방어의 특이성(즉, 미생물의 특정 아형에 대해서만 방어되는지)에 대한 기록이 고려되어야 한다. 예를 들어, 지금까지 널리 인정된 임상적 ICP(clinical ICP)는 다음 중 하나 이상을 기초로 확립되었다.:

- 특정 모집단에서 혈청 조사와 질병유병율
- 면역력이 있는 사람에서 확보된 또는 재조합 기술을 이용하여 제조된 항체에 의한 수동 방어
- 유효성시험
- 유용성시험
- 면역억제 집단에서 예방접종 후 면역획득 실패(vaccine failure)에 대한 조사

대부분 임상적 ICP는 허가 전에 수행되는 백신 유효성 시험으로부터 결정되었고 보통 허가 후 시험대상자에 대한 장기추적조사를 수행한다. 유효성 시험계획서에서는 임상적으로 확인된 질병에 대해 면역변수와 예방 간의 관계에 대한 분석을 할 수 있는 충분한 정보 수집을 하도록 계획해야 할 것이다. 최소한 이것은 백신접종군과 대조군의 모든 또는 실질적인 아집단으로부터 백신 접종 이후 검체 수집을 필요로 한다. 백신 돌파감염(breakthrough) 사례에 대한 추적 감시와 함께 장기간 검체의 연속 수집도 ICP의 확인을 뒷받침하는데 사용되어 왔다.

추정되는 ICP의 예측 능력을 조사하기 위해, 시험계획서에서는 백신접종군과 대조군에서 발생하는 예방되어야 할 질병의 모든 사례에 적용될 평가 방법을 미리 규정해야 할 것이다. 이러한 평가에는 시험대상자의 면역상태에 대한 조사와 감염성 미생물이 회수될 때마다 이들을 이용한 미생물학적 연구가 포함되어야 한다. 예방접종 이후 혈청과 유기체가 모두 회수된 백신 돌파감염(breakthrough) 사례의 경우, 가능할 때마다, 해당 병원균에 대한 개인별 기능적 항체(또는 가능하지 않다면 총 항체)가 측정되어야 한다. 해당 병원균에 의한 개인별 백신 유도 세포성 면역반응에 대한 탐색도 도움이 될 수 있으며, (결핵과 같은) 일부 유형의 감염성 질환의 경우에는 백신과 관련된 예방을 더 많이 이해하는데 매우 중요할 수 있다. 이들 자료는 숙주 및 유기체 인자(organism factor)에 따라, ICP의 광범위한 적용 가능성을 조사하는데 매우 중요할 수 있다.

정해진 모집단의 백신 유효성시험에서 확인된 하나의 임상 ICP가 동일한 감염성 질환의 예방을 목적으로 하는 다른 백신 구조체에 반드시 적용된다고는 할 수 없다. 또한 ICP가 다른 모집단과 질병 상황에는 적용되지 않을 수 있다. 예를 들어, 추정 ICP는 때때로 단일 미생물의 아형에 대해 변동이 심한 자연 노출 이력을 가진 다른 인종의 집단 사이에는 차이가 있을 수 있다. 따라서 임상 ICP에 의존할 때는 증거로 잘 뒷받침되는 것이라 할지라도, 이것을 도출한 유효성시험의 세부적인 사항을 고려해야 할 것이다.

임상 ICP는 집단 발생(outbreak)을 관리하기 위해 백신을 사용하는 동안 수집된 자

료, 또는 유용성 자료의 분석으로부터에서 도출해냈거나 이것의 뒷받침을 받기도 하였다. 이러한 종류의 자료에서 ICP를 도출해내기 위해 사용된 방법은 매우 가변적이었다. 추정치는 부분적으로 구축된 예방접종 프로그램의 유형과 각 사람들에 대한 예방이 어느 정도는 개인의 초기 및 지속 면역반응보다는 집단 면역에 의존하여 반영될 수 있다. 따라서 중재 상황 하에서 또는 일상적인 사용 상황 하에서 도출해낸 ICP의 폭넓은 적용성은 어떤 환경에서 어떤 방법으로 추정되었는지를 고려해야 할 것이다.

임상 ICP를 도출해내는 것이 불가능하다면, 사람 면역반응 자료에 대한 해석은 관련된 동물모델에서 예방과 상관관계를 보인 면역학적 변수와 (예, 수동 방어 및 능동 면역법을 평가한 시험에서) 비임상에서 확인된 ICP를 고려할 수도 있다. 이러한 접근 방식은 새로운 후보백신들에 대한 면역반응을 해석하는데 이용할 수 있는 유일한 옵션이 될 수 있다. 그럼에도 불구하고 전체적으로 비임상 자료에서 도출해낸 ICP는 신중하게 검토하여야 하며, 기회가 생길 때마다 (예, 집단발생에 백신이 사용될 때) 임상 ICP를 얻기 위한 노력이 이루어져야 할 것이다.

챌린지 시험(human challenge)이 수행되었다면 ICP를 뒷받침하는 예비적 증거 (preliminary evidence)를 제공할 수도 있다. 챌린지 시험이 특정 면역변수와 예방 간의 상관관계를 제시한다면 이것은 임상개발 프로그램 동안에 추가로 조사되어야 할 것이다.

5.5 면역원성 시험

5.5.1 목표

면역원성 시험의 목적에 해당되는 것은 다음과 같다(그러나 이에 국한되는 것은 아니다). :

- i) 백신 제형과 용법·용량을 선택하기 위해(기초 및 추가 용량 포함)(5.6.1).
- ii) 특정 모집단에서 입증된 면역반응을 비교하기 위해, 그리고 한 가지 백신 제형과 용법·용량을 사용하여 다른 환경(예, 다른 모집단)에서, 또는 대체 용법·용량과 함께, 또는 동일한 감염성 질환을 방어하기 위해 다른 백신과 함께 사용될 때, 동일 백신에 대한 면역반응을 비교하기 위해(5.6.2)

- iii) 다른 백신과의 병용 투여를 뒷받침하기 위해(5.6.3)
- iv) 임부의 예방접종을 지원하기 위해(5.6.4)
- v) 주요 제조공정 변경을 뒷받침하기 위해(5.6.5)
- vi) 로트 간 일관성을 평가하기 위해(8)(5.6.6).

5.5.2 임상시험 디자인에 대한 일반적 고려사항

면역원성시험은 거의 예외 없이 비교시험이다. 결과를 해석하는데 적용될 수 있는 ICP가 잘 확립된 항원을 포함한 후보 백신의 경우, 의뢰자는 때때로 비교군이 왜 포함되어야 하는지 의문을 제기할 수 있다. 그럼에도 불구하고, 무작위 대조시험을 실시하는 것은 큰 가치가 있다. 예를 들어, 기허가 백신을 투여한 대조군은 분석법을 비롯하여 시험 절차와 방법의 적절성에 대한 보증을 제공하고, 예상치 못한 결과(예, 하나 이상의 항원에 대한 낮은 면역반응, 높은 비율의 특이한 이상사례 또는 예상하지 못한 이상사례)가 관찰되는 상황에서 자료의 해석을 용이하게 한다.

비교시험에는 모든 시험대상자가 동일한 백신 제형을 투여 받지만 백신 투여방법이나 대상 측면에서 시험군 간에 차이가 있는 시험(예, 다른 투여용량이나 투여간격을 사용하거나 다른 연령군에 백신 투여)과 하나 이상의 시험군이 다른 대체 치료제를 투여받는 시험을 포함한다. 이때 대체 치료제는 위약 그리고/또는 또 다른 허가 백신이 될 수 있다.

비교 면역원성시험의 디자인은 백신의 특성, 시험 목적, 임상개발의 단계, 시험 모집단, 적절한 대조약의 이용가능성과 허용가능성, 그리고 방어와 상관관계가 있는 면역변수에 대해 알려진 사실(확립된 ICP가 있는지의 여부 포함)에 의해 정해진다.

비교 면역원성시험에서, 시험대상자들은 등록시 시험군 중 하나에 무작위로 배정되어야 할 것이다. 이것은 연속 코호트로 등록하는 시험들에도(예, 적어도 일부 시험대상자는 위약이나 대체 백신을 투여 받도록 배정되는 용량증가시험에서처럼) 적용된다. 일부의 경우, 특정 기준을 충족하는(예, 시험 초기에 배정된 모든 투약을 마친) 시험대상자는 시험의 후기 단계에서 다시 무작위로 배정되어 시험약 또는 대조약의

추가 용량을 투여받는 것이 적절할 수 있다.

모든 비교시험에서, 분석은 배정된 투여군을 모르는 실험실 담당자가 실시해야 한다. 비교 면역원성시험은 가능한 한 이중 눈가림 디자인이어야 한다. 비교해야 할 백신이 육안으로 구별이 가능한 경우에는, 각 시험기관에서 시험에 참여하지 않은 지정된 사람들만 제품을 투여하는 것이 바람직하다. 이것을 실현하기가 불가능하거나, 비교해야 할 백신이 다른 경로에 의해 또는 다른 일정에 따라 투여된다면, 시험 방문과 평가를 실시하는 시험기관 담당자의 눈가림을 유지하려는 노력이 있어야 한다.

면역원성 자료에 대한 기술적 분석만을 제공하기 위한 임상시험에서는 시험 대상자 수는 대개 연속시험(축차시험, sequential trial)의 디자인을 뒷받침할 충분한 안전성 자료의 수집과 실행 가능성에 기초한다. 백신 접종군 간의 우월성이나 비열등성을 평가하는 것을 목적으로 하는 시험은 의도하는 검정력(power)과 미리 정한 마진(margin)에 따라 시험 대상자 수가 정해져야 할 것이다. 각 시험에 대한 시험계획서와 통계 분석계획서는 적절한 경력을 가진 통계학자와 함께 개발되어야 한다.

5.5.2.1 평가변수(Endpoints)

면역원성시험의 1차 평가변수의 선택과 그 외 평가변수의 범위는 5.2, 5.3과 5.4에서 고려해야 한다. 시험계획서는 1차, 공동 1차, 2차 및 그 외의 모든 평가변수(3차로 디자인될 수 있거나 탐색적인)를 미리 정해야 한다. 공동 1차 평가변수들은 다음과 같은 일부의 경우에 적절할 수 있다.

- 동일 미생물의 복수의 아형(예, 사람 유두종 바이러스 백신, 폐렴구균 접합백신)에 대한 예방목적의 백신
- 복수의 미생물(예, 홍역, 유행성 이하선염 및 풍진 백신) 또는 다수의 항원(예: 영아의 기초접종 시리즈로 사용되는 혼합백신)을 포함하는 백신

기초접종에 대한 1차 평가변수를 선택할 때는 다음 사항들이 고려되어야 한다:

- ICP가 확립되어 있을 때, 1차 평가변수는 주로 ICP의 혹은 그 이상의 항체수준에 도달하는 시험대상자의 비율이다. 때때로 이것을 혈청방어율(seroprotection rate)이

라고 한다.

- ICP가 확립되어 있지 않을 때, 1차 평가변수 또는 공동 1차 평가변수는 주로 체액성 면역반응의 측정을 바탕으로 한다.
 - 일부의 경우, 역치(threshold value)의 적용을 뒷받침하는 증거가 있을 수 있다(즉, 1차 평가변수는 역치의 혹은 그 이상의 항체 수준에 도달하는 백신접종자의 비율이 될 수 있다).
 - 적용할 수 있는 역치가 없으면, 항체양전율 또는 반응자와 비반응자를 구분하는 면역반응의 크기에 대한 정의를 1차 평가변수로 하는 것이 적절할 수 있다. 사전접종율(pre-vaccination rates)이 매우 낮다면, 백신접종 이후 혈청학적 양성율(seropositivity rate)을 비교하는 것도 도움이 될 수 있다.

백신에 들어 있는 하나 이상의 미생물이나 항원에 대해 이미 감작된(자연 노출 또는 백신접종에 의해) 시험대상자에게 백신을 투여했다면, 기왕성(기억)면역반응(anamnestic (memory) immune response)이 예상된다. 따라서 추가 접종 후에 혈청방어율, 항체양전율(백신 접종 전후에 몇 배로 증가), 그리고 혈청양성율이 매우 높을 가능성이 있다. 이러한 경우와, 백신 접종 후 혈청방어율 그리고/또는 항체양전율이 매우 높을 것으로 예상되는 다른 상황에서(백신의 면역원성이 매우 높다면), 시험군들 간의 차이를 검출해내는 가장 민감한 면역학적 변수는 기하평균농도(GMC) 또는 기하평균역가(GMT)가 될 수 있다.

기초 접종 후와 추가 접종 후에 측정된 모든 면역학적 변수의 결과가 보고되어야 한다.

5.5.2.2 우월성 임상시험

우월성 임상시험은 특정 후보 백신 제형이 예방접종을 하지 않은 군과 비교하여 우월한 면역반응을 유도하는지를 평가할 수 있다. 또한 어떠한 경우에는 특정 후보 백신 제형이 다른 제형에 비해 우월한 면역반응을 유도하는지를 평가할 수도 있다. 초기 용량 선택 시험은 대개 우월성을 입증하기 위해 통계적인 검정력을 기반으로 하지 않지만, 최종 제형과 용법·용량을 선택하기 위한 대규모 임상시험을 위해서는 통계적인 검정력이 고려될 수 있다.

우월성에 대한 평가는 면역증강제가 포함된 백신에서도(예, 면역이 증강된 제형의 항원 성분 중 적어도 하나에 대한 면역반응이 면역증강제가 포함되지 않을 때의 반응보다 우월함을 입증하기 위해) 적용될 수 있다.

시험계획서에서는 우월성의 증거로 간주될 백신 투여군간의 혹은 백신 및 대조군간의 차이의 크기를 미리 규정해야 한다. 이 차이는 잠재적인 임상적 이점에 대한 일부 근거를 제공하는 방식으로 정해져야 한다.

5.5.2.3 비열등성 임상시험

대부분의 비교 면역원성시험은 백신을 접종한 시험군이 선택된 대조군과 유사한 면역반응을 달성하는 것을 보여주기 위한 것이다. 이러한 시험들이 핵심시험(pivotal)이 되려면, 미리 정한 타당한 비열등성 마진으로 비열등성을 입증하도록 적절히 디자인되어 검정되어야 한다.

비열등성 마진(non-inferiority margin)의 엄격성(stringency)과 관련하여 고려해야 할 요인들로는 평가변수의 임상적 타당성(clinical relevance), 예방되어야 할 질병의 심각성, 표적 집단의 취약성, 잘 확립된 ICP의 이용가능성 및 분석법의 성능 특성이 있다. 백신이 심각한 또는 생명을 위협하는 질병을 예방하는 것이 목적이고/이거나, 특히 취약 집단(예, 영아와 임신부)에 사용될 예정일 때는 보다 엄격한 마진이 적절할 수 있다. 새로운 후보 백신을 비열등성 시험을 근거로 허가된 백신들과만 비교했을 때 발생할 수 있는 것과 같이 면역원성이 하향 이동(downward drift)할 가능성이 있다면, 좀 더 엄격한 마진이 고려될 수 있다. 반대로 새로운 후보 백신이 안전성이나 개선된 범위(coverage) 측면에서 실질적인 유익성을 제공하는 것으로 알려진 경우, 조금 덜 엄격한 마진이 고려될 수 있다. 따라서 다양한 환경에서 다양한 비열등성 마진이 적절한 것으로 고려될 수 있다.

일반적으로 항체 역가 또는 농도에 대한 기하평균역가(GMT) 또는 기하평균농도(GMC) 비율을 근거로 백신군 사이에서 비열등성을 입증하는 경우 그 비율(시험 백신 대 대조 백신)에 대한 95% 신뢰구간의 하한은 0.67 이하로 떨어지지 않아야 된다. 특별한 상황에서 하한(예, 0.5)이나 대체 기준의 허용을 고려할 수는 있다. 기준 선택

시에는 ICP가 확인되었는지의 여부가 고려되어야 한다. 또한 항체 역가 또는 농도의 역 누적 분포들 간의 명백한 구분은, 곡선의 하단이나 상단에서 발생하는 것을 포함하여, 잠재적 임상적 의의(clinical implication) 측면에서 논의되어야 한다.

5.5.3 분석 및 해석

통계분석계획은 시험 데이터베이스 종료와 눈가림이 해제(치료법이 눈가림되었다면)되기 전에 마무리되어야 한다. 또한 목적, 시기 및 필요한 모든 통계적 조정 측면에서 적절히 다뤄져야 하는 모든 계획된 중간 분석을 포함해야 할 것이다.

시험에서 측정된 면역학적 변수에 대해 적어도 한 가지 결과를 가진 모든 시험대상자의 면역원성 자료는 임상시험 결과보고서에 포함되어야 한다. 어떤 한 가지 변수를 기초로 한 면역반응에 대한 분석은 백신 접종 전과(이것이 모든 시험대상자로부터 얻어야 하는 것이라면)과 백신 접종 후 적어도 한 번의 측정을 한 모든 시험대상자로 흔히 한정된다. 시험계획서도 1차 분석 모집단을 백신 접종 전/후의 결과를 가진 시험대상자 또는 의도하는 일정에 맞춰 미리 정한 범위(window)내에서 배정된 용량을 모두 투여 받고 시험계획서의 다른 중요한 위반사항이 없는(예, 선정 및 제외 기준을 만족하는) 백신 접종 후의 결과를 가진 시험대상자로 한정할 수 있다. 관심이 가는 다른 분석 집단을 1차 또는 2차 목적(예 연령 하위집단, 백신접종 전 혈청상태)에 따라 미리 정할 수 있다. 미리 정한 1차 분석 모집단이 무엇이든 간에 모든 이용 가능한 면역원성 자료는 임상시험보고서에 제시되어야 한다.

임상시험이 항원 성분과 관련하여 우월성 그리고/또는 비열등성에 대해 미리 정한 기준을 충족하지 못하면, 그 결과에 대해 가능한 사유와 임상적 의미가 임상개발을 진행하거나 허가 전에 신중히 고려되어야 한다. 또한 미리 정한 기준을 설정하기 위한 근거(예, 기준을 충족하지 못하는 것은 더 낮은 효능을 얻을 수 있음을 강력히 시사한다), 측정된 모든 다른 면역변수들에 대한 비교(예, 백신의 많은 항원성분 중 딱 하나 또는 몇 개에 대해서만 기준이 충족되지 못하면), 그 결과를 설명해 줄 수 있는 시험 백신과 대조 백신 간의 조성 차이, 예방해야 할 질병의 중증도 그리고 안전성 프로파일을 포함하여 백신에 대해 전반적으로 예상되는 이점 등을 고려할 수 있다 (17). 5.6에는 고려해야 할 문제들과 추가적인 예시가 나와 있다.

시험계획서 및/또는 통계분석계획에 미리 명시되지 않은 자료 추가 분석(즉, 사후 분석(post hoc analyses))을 대체로 피해야 하며 수행한 경우에는 신중하게 검토되어야 한다.

5.6 면역원성시험의 특정용도

5.6.1 제형 및 용법·용량의 선택

백신 제형(formulation)은 미생물의 수나 항원의 양, 그리고 해당되는 경우, 각 용량으로 전달되는 면역증강제의 양 뿐만 아니라 투여경로에 의해 결정된다.

특정 투여 경로를 위한 백신 용법·용량(posology)은 다음을 포함한다. :

- 항원 함량(antigen content)(제형에 대한) 및 투여용량 당 부피
- 투여요법(dose regimen)(기초접종 투여 횟수, 그리고 해당되는 경우 기초 접종 후 투여 횟수)
- 투여 일정(dose schedule)(기초 접종 내에서, 그리고 기초접종과 추가 접종 간의 투여간격)

어떤 한 백신에 대한 용법·용량은 표적 집단(예, 연령 그룹과 과거의 백신 접종 이력에 따라) 간에 하나 이상의 측면(함량, 요법 또는 일정)에서 차이가 있을 수 있다.

다음 장에서는 주로 백신 제형과 용법·용량을 뒷받침해주고, 기초 접종 완료 후에 백신의 추가 접종에 대한 필요성과 면역반응을 평가하기 위한 면역원성 자료의 개요를 다룬다. 7장에서는 백신 제형과 용법·용량을 선택할 때의 안전성 프로파일의 중요성을 다룬다.

5.6.1.1 제형 및 용법·용량의 선택

백신 제형과 용법·용량은 허가 전 임상개발 프로그램 기간에 수집된 유효성 자료 유무와 관계없이 안전성과 면역원성 자료로 뒷받침되어야 한다. 허가 시 자료는 최소한 1회 이상 투여로 구성된 기초접종용 제형과 용법·용량을 뒷받침하여야 한다.

새로운 후보 백신의 개발하고자 하는 제형에 따라, 다음 고려사항이 적용될 수 있다:

- i) 새로운 후보 백신이 이전 백신에 사용된 적이 없는 미생물이나 항원을 사용할 때마다 백신에 이미 사용된 다른 것들과 함께 사용되든 아니든 간에, 초기시험은 면역이 없는 건강한 성인을 대상으로 새로운 미생물이나 항원의 각기 다른 양에 대한 면역반응을 탐색할 수 있다. 이러한 시험은 용량 반응 곡선(dose-response curve)을 설명하기 위해 이용될 수 있고, 특정 용량 수준 이상의 면역반응에 대한 안정기(plateau)를 나타낼 수 있다. 이후의 시험들은 보통 면역반응의 약동학과 추가 투여용량에 의해 달성되는 면역반응의 상승을 평가하기 위해 다양한 투여간격으로 추가 투여용량에 대한 면역반응을 평가한다. 건강한 성인을 대상으로 한 시험에서 표적 연령범위 내의 시험대상자를 대상으로 한 시험으로의 이행은 안전성 프로파일을 고려하여 뒷받침될 수 있다면 신속하게 실시해야 할 것이다.

그러나 각각의 새로운 미생물이나 항원에 대한 면역반응만을 평가하는 것은 불가능할 수 있다. 예를 들어, 개별 항원의 생성이 불가능한 방식으로 백신 구조체가 제조된다면, 적절한 백신 용량에 대한 평가는 전체 구조체를 이용하는 시험들만을 근거로 할 수 있다. 또 다른 예는 한 유기체의 여러 아형들에 대한 예방용 백신에 관한 것이다. 이 경우, 초기 시험에서 광범위하게 대표성을 가진 미생물이나 항원을 사용함으로써 다른 아형들의 반응을 예측할 수 있다. 그런 다음 추가시험에서는 늘어난 아형의 수를 포함하는 제형으로 단일 제품에 아형이 결합함으로써 면역반응에 미치는 영향을 평가할 수 있다.

- ii) 이전에 단일 백신에 혼합된 적이 없는 항원성분이 들어간 새로운 후보백신의 경우, 초기시험은 주로 동일한 항원성분의 일부 또는 전부를 포함하는 허가 백신에 대해 승인된 연령 범위 내의 시험대상자를 대상으로 수행된다. 이것의 목적은 후보 제형에 동일한 항원 성분의 전부를 함께 제공하는 허가 백신을 병용 투여하여 결합되었을 때, 의도한 항원성분 각각에 대한 면역반응의 비열등성을 입증하는 것이다. 이와 같은 방식은 항원 성분이 단일 제형으로 결합되지 않지만, 분리한 물리-화학적 상호작용을 피하기 위해 하나 이상의 제품의 함량을 투여하기 직전에

혼합할 때에도 적용된다.

- iii) 알려진 그리고 하나 이상의 새로운 항원성분을 포함하는 새로운 후보 백신의 경우, 초기시험은 후보 제형에 알려진 새로운 항원 성분의 별도 투여가 결합되었을 때 각각의 알려진 항원성분에 대한 면역반응의 비열등성을 입증하는 것을 목적으로 할 수 있다. 또한 알려진 새로운 항원 성분을 병용 투여하는 대조군을 포함하는 것도 유익할 수 있다. 정확한 디자인은 알려진 항원성분을 포함하는 단일 허가백신의 이용 가능성과 하나 이상의 허가 백신이 있느냐에 따라 달라진다.
- iv) 면역증강제가 추가될 백신 제형의 경우, 적절한 가용 자료가 이미 있거나(알려진 면역증강제), 면역반응에 대한 면역증강제의 효과를 설명해줄 자료가 생성되어야 한다(새로운 면역증강제 또는 새로운 항원 성분을 포함한 면역증강제를 사용할 때). 면역증강제의 추가를 뒷받침하는 증거의 일부분이나 대부분은 비임상시험에서 얻을 수 있다. 하나 이상의 항원에 대해 우월한 면역반응을 유도할 수 있는, 또는 유도할 수 없는 면역증강제의 추가가 모든 항원 구성성분에 대한 반응에 잠재적으로 해로운 영향을 미쳐서는 안 된다. 면역증강제의 추가는 원하는 수준의 면역반응에 도달하기 위해 훨씬 더 낮은 용량의 항원성분을 사용할 수 있으며, 면역반응을 확대할 수도 있다(예, 백신에 있는 것과 매우 밀접한 항원에 대해 높은 면역반응을 일으킬 수 있다). 시험에서는 최종 선택된 조성(즉, 항원 성분에 대한 면역증강제의 비율)을 뒷받침하기 위해 충분한 범위의 항원성분과 면역증강제의 결합을 평가해야 할 것이다.
- v) 생성된 전체 자료는 출하 및 안정성 규격 그리고 백신의 적절한 유효기간을 결정하기 위해 설정된 기준을 확인하기 위해 분석되어야 한다. 이것은 보통 특히 살아 있는 미생물을 포함하는 백신들에 중요하다. 이미 생성된 자료에 따라 유효기간의 종료시점에서 적절한 한도(limit)를 확인하기 위해서는 광범위한 미생물 수 또는 항원 용량이 알려져 있는 제제를 사용하여 추가 시험을 수행하는 것이 필요할 수 있다.
- vi) 비교 면역원성시험은 예방 면역을 달성해야 하는 시급성을 고려하여(즉, 예방해야

할 질병과 그 역학을 근거로 한 시험) 특정 표적 집단에 적절한 일정을 결정하기 위해 필요할 수 있다. 모든 시험에서 생성된 자료는 투여와 투여 사이에 경과하는 최소기간과 예정된 투여 용량에 맞춰 허용 가능한 범위를 뒷받침하기 위한 투여 지연의 결과를 파악해야 할 것이다. 또한 일부 백신의 경우는 최종 면역반응에 불리한 영향을 미치지 않고 투여가 완료될 수 있는 투여와 투여 사이의 최단 시간을 탐색하는 것이 유용할 수 있다(예, 촉박하게 출발해야 하는 여행자들을 위한 백신과 노출 이후 예방을 목적으로 하는 백신의 경우).

투여간격에 대한 영향과 기초 접종을 완료하는데 걸린 총 시간에 대한 평가는, 여러 국가에서 매우 폭넓은 범위의 일정을 사용하기 때문에 영아를 대상으로 사용할 예정인 백신의 경우는 특히 문제가 된다(예, 3회 투여일정은 6-10-14주와 2-4-6개월을 포함한다). 일반적으로 경험을 통해 볼 때, 기초 접종 이후의 면역반응의 크기는 최종 투여 시기의 영아의 연령과 대체로 상관관계가 있다.

vii) i) ~vi)에 따라 생성된 모든 자료는 최종 제형과 용법·용량(들)을 선택할 때 고려되어야 한다. 적어도 몇 가지 항원성분에 대한 결과의 해석에 적용될 수 있는 확립된 ICP가 있으면 선택과정은 매우 간단하다. ICP가 없을 때, 용법·용량은 관찰되는 안정기 효과(plateau effect)와 다양한 용법·용량에 대한 안전성 프로파일을 고려하여 정할 수 있다.

면역원성과 안전성의 절충안, 또는 혼합 백신의 경우 여러 종류의 감염성 질환을 예방할 수 있는 백신의 잠재적인 유익성과 일어날 수 있는 면역반응의 부정적인 효과의 절충안으로 최종적인 조성물 용법·용량이 주로 선택된다. 이러한 반대 효과는 백신 성분 그리고/또는 일부 항원성분에 대한 음성 면역 간섭효과(negative immune interference effect)간의 물리화학적 상호작용으로 생길 수 있다. 이러한 반대 효과는 다른 백신 성분에 대해 증가된 면역반응을 동반할 수 있다. 신청서류에서 최종 선택에 대한 근거가 자세히 다뤄져야 한다.

5.6.1.2 용법·용량 변경 또는 추가

임상시험은 다음과 같은 상황들 중 하나 이상을 다루는데 필요하다고 간주될 수 있다.:

- 투여 횟수 또는 투여 간격 변경: 대조군은 허가된 용법·용량으로 백신이 접종될 수 있으며, 백신은 이미 허가 받은 집단을 대상으로 시험이 수행될 수 있다
- 새로운 모집단에(예, 현재 허가된 연령군보다 더 어리거나 더 나이가 많은 시험대상자에 또는 면역억제와 같은 특별한 기저 질환이 있는 집단에) 허가된 용법·용량의 사용: 시험에서는 새로운 표적 집단에 허가된 용법·용량과 이미 백신이 허가된 집단에서의 사용을 비교할 수 있다.
- 새로운 모집단에서 허가된 용법·용량에 대한 대체 용법·용량의 사용: 임상시험은 새로운 모집단에 투여되는 대체 용법·용량과 이미 백신이 허가된 모집단에서 허가된 용법·용량과 비교할 수 있다.
- 허가된 제형에 대한 대체 투여 경로에 대한 근거 지원(예, 근육 내 사용에 피하 또는 피내 주사 추가).

허가 이후 임상시험은 제형 변경을 뒷받침하기 위해 수행될 수도 있다. 보존제를 추가하거나 빼는 것 또는 제조공정에서 티메로살(thiomersal)을 빼는 것 이외의 제형 변경은 규제관점에서 보면 새로운 후보 백신으로 간주할 수 있는 변경이 될 수도 아닐 수도 있다.(즉, 이에 대해서는 새로운 신청서류가 필요할 수 있고 별개의 허가를 받을 수 있는 적절한 임상시험도 필요할 것이다.)

5.6.1.3 기초 접종 후 투여(post-primary doses)

a. 기초접종 후 투여의 필요성

추가 용량을 투여해야 할 필요성과 이들 용량을 투여할 시기는 최초 허가 전, 후에 결정될 수 있다.

다른 유사 백신에 대한 경험이 있을 수 있는데, 이는 새로운 후보백신의 추가투여가 기초접종을 완료한 후(예, b형 헤모필루스 인플루엔자(Hib) 및 수막구균(N. meningitidis) C 백신의 영아시기 접종 후)에 필요함을 시사 할 수 있다. 그러한 경우 임상개발 프로그램은 대개 기초 접종 후 투여에 대한 면역반응의 평가를 포함시켜야 할 것이다.

새로운 후보 백신의 기초접종 후 투여가 예방상태 유지를 위해 필요한지 여부를 알지 못한다면, 이것은 유효성시험에 등록한 시험대상자에 대한 장기 추적을 통해 그리고/또는 허가 후 유용성시험으로부터 결정하는 것이 더 좋을 것이다. 항체 지속성에 대한 장기간의 모니터링이 중요하기는 하지만, 이 자료만으로는 특정 수준 이상으로(예, ICP 이상으로) 순환 항체(circulating antibody)를 유지하지 못하는 것이 돌파감염의 위험성과 관련이 있을 것으로 예상하는 확실한 이유나 증거가 있지 않는 한, 또 다른 투여가 필요한지의 여부를 결정할 수 없다.

추가 투여가 필요한지 여부가 확실하지 않은 경우, 기초접종의 마지막 투여 후에 다양한 간격으로 투여된 용량에 대한 면역반응의 자료를 확보하기 위한 계획을 신중히 세워서 자료가 확보되면 이후 추가 투여가 필요한지 여부가 분명해질 것이다.

b. 사전 감작에 대한 평가

백신이 면역계의 감작(priming)을 야기하는 T-세포 의존성 면역반응(T-cell-dependent immune response)과 추가투여에 대한 기왕성(기억)반응(anamnestic (memory) response)을 유도하는지 여부를 항상 평가할 필요는 없다. 그러나, 일부 새로운 후보 백신(예, 다당류 그리고/또는 접합체 단백질이 허가 된 백신에 이전에 포함되지 않은 다당류-단백질 접합체 백신)에 있어서, 면역 체계를 감작시키는 백신의 능력을 이해하는 데 상당한 관심이 있을 수 있다.

추가 투여에 대한 면역반응을 평가하고 기초접종이 면역기억을 유도하는지의 여부를 결정할 때, 다음 사항들이 고려되어야 한다.

- 추가 투여에 대한 시험은 기초접종시험에 대한 연장 또는 기록으로 입증된 백신 투여력이 있는 시험대상자를 대상으로 한 새로운 시험일 수 있다.
- 기초접종이 면역기억을 유도하는지를 평가할 때, 최적의 디자인은 후보백신에 대한 전체 기초접종을 이전에 이미 마친 시험대상자를, 백신 접종 경험이 없는 대상으로 구성된 대조군과 비교하는 것이다. 대조군의 시험대상자들은 연령과 면역반응에 영향을 미칠 수 있는 숙주 또는 인구통계학적 요인들 측면에서 유사해야 할 것이다(예, 비슷한 구역에 거주하여 자연 노출이 비슷할 것으로 예상되어야 한다).

- 새로운 후보 백신이 기초접종으로 면역기억을 유도한다면, 추가(즉, 추가접종) 용량에 대한 면역반응은 보통(항체의 기하평균농도(GMC) 또는 기하평균역가(GMT)의 비교를 바탕으로 할 때) 백신을 접종받지 않은 사람들에게서 관찰된 것보다 우월할 것이다. 백신의 단일 투여용량이 감작되지 않은 사람들에게서조차 높은 면역원성을 보인다면, 혈청양성 또는 혈청방어(정의된 바와 같이)를 달성하는 비율은 두 집단 간에 다르지 않을 가능성이 있다.
- 감작된 시험대상자와 감작되지 않은 시험대상자에서 추가 용량에 대한 면역반응은 항체 수준의 상승 속도를 기초로 하여(감작된 시험대상자가 더 빠름), 그리고 항체 결합활성(avidity)(감작된 시험대상자가 훨씬 큼) 측면에서 차별화될 수도 있다. 모든 감작된(자연 노출 혹은 이전 예방접종의 결과로 감작되었던지 간에) 개인들이 질병을 일으키는 유기체나 독소에 대하여 검출할만한 체액성 면역을 가지는 것은 아니다.
- 감작된 시험군에서 항체가의 기하평균농도(GMC) 또는 기하평균역가(GMT)에 의해 측정된 면역반응이 대조군의 것보다 우월하지 않는 경우, 이것이 항상 기초접종이 면역기억을 유도하지 못했다는 것을 의미하지는 않는다. 예를 들어, 예방되어야 할 질병에 대해 백신을 접종한 적이 없는 시험대상자들의 상당 비율에서 자연 감작이 발생했을 때, 백신 접종군의 면역반응이 대조군의 면역반응보다 우월하지 않을 수 있으며, 이와 같은 경우에는 반응속도(rapidity)와 결합활성(avidity) 측정이 집단 간에 구별되지 않을 수 있다. 자연 감작이 발생하였다면 대조군에서 백신접종 전 항체 수준이 검출되거나 또는 검출되지 않을 수도 있다.
- 면역기억 반응이 기초접종에서 유발된다면, 기초접종과 비교하여 더 낮은 용량의 항원성분으로 강력한 면역기억 반응을 달성할 수 있다. 더 낮은 추가 접종 용량이 더 나은 안전성 프로파일을 제공할 수 있다(예, 디프테리아 독소이드로 발생하는 것처럼).
- 면역기억을 유발하는 다당류 단백질 접합백신의 경우, 감작(priming)을 위해 사용된 동일한 유형의 접합체(conjugate)로 인한 면역증강(boosting)을 다른 접합체와 비교하는 것이 유익할 수 있다(예, 파상풍 독소이드 접합체로 감작하고 CRM197 접합체로 면역을 증강하는 것 또한 그 반대의 경우로).
- 감작(priming) 및 면역증강(boosting)을 위해 이종 항원성분(heterologous antigenic components)을 사용하여 교차 감작(cross-priming)을 유발하는 후보백신의 능력을

평가하는 것이 유익할 수도 있다. 이것은 감작을 위해 동일 백신을 이용한 면역증강을 밀접한 관계가 있는 것으로 알려졌으나 백신의 것과는 같지 않은 다른 미생물이나 항원(예, 다른 clade의 인플루엔자 바이러스로부터 얻은 물질)을 포함하는 제형(허가된 백신이나 시험을 위해 특별히 제조된 허가되지 않은 백신) 투여에 의한 감작과 비교하여 평가될 수 있다.

- 최초 투여 후 항원 백터에 대한 면역기억반응의 유발은 그 다음 투여 후에 항원에 대한 면역반응을 간섭하거나 전적으로 방해할 수 있다(예, 이것은 살아 있는 바이러스 백터로 사람을 감염시킬 수 있는 특정 아데노바이러스를 사용할 때 관찰될 수 있다). 항원에 대해 다른 백터나 그 다음 투여를 위해 전혀 다른 백신 구조체의 사용을 필요로 할 수 있기 때문에 이것이 발생하는지의 여부를 파악하는 것이 중요하다.
- 일부 항원은 추가 투여용량에 과소반응(hypo-responsiveness)을 유발한다. 가장 잘 알려진 예로는 비접합 수막구균 및 폐렴구균 다당류(unconjugated meningococcal and pneumococcal polysaccharides)이다(18, 19). 과거에는 때때로 해당하는 접합다당류가 기초접종에서 면역기억을 유도하는지 평가하기 위하여 비접합체가 투여되었다. 이는 접합체의 추가 투여와 비교하는 것이 자연노출에서의 면역반응을 보다 더 모방할 수 있을 것이라는 전제하에 이루어졌다. 이러한 것은 비접합 다당류의 투여가 접합체의 추가 투여용량에 대한 면역반응을 약화시킬 수 있으므로 권장되지 않는다.
- 세포 매개성 면역에 대한 연구는 기초접종이 면역기억을 유발한다는 보충증거를 제공할 수 있고, 특히 교차 감작을 평가하는데 도움이 될 수 있다.

5.6.2 면역원성 자료를 이용한 유효성 예측

5.6.2.1 유효성 자료에 대한 가교

면역원성 자료는 다음과 같은 경우에 유효성의 증거를 제공하기 위해 사용될 수 있다:

- 특정 항원 성분에 대한 면역반응을 해석하는데 사용될 수 있는 잘 확립된 ICP가 있을 때.
- 잘 디자인된 임상시험으로부터 얻은 백신 유효성에 대한 추정을 가교하기 위해 면역반응을 사용할 수 있을 때(즉, 가교 시험을 수행하기 위해).

이전 임상시험에서 얻은 백신 유효성의 추정치에 대한 가교를 위해 면역원성 자료를 사용할 때, 두 가지 주요 상황이 고려되어야 한다. 두 경우에는 모두 비열등성을 입증하도록 디자인된 비교 면역원성시험이 권장된다. 대조군의 선택은 결과의 해석에 중요한 요소로 작용한다.

i) 유효성이 추정되었던 동일 백신의 사용 변경

5장에서 기술되었듯이, 백신 유효성시험은 보통 특정 표적 집단(즉, 연령, 지역(일부 감염성 질환에 대해서는 풍토성으로 정의할 수 있다), 건강상태 등과 같은 요인들에 의해 특징지어진)을 대상으로 의도된 최종 용법·용량을 사용하여 수행된다. 허가 전·후에 임상시험은 백신의 사용을 다른 모집단으로 확대하는 그리고/또는 대체 용법·용량을 뒷받침하려는 목적으로 수행될 수 있다.

다른 연령군이나 용법·용량이 제안될 때, 일반적으로 가교 시험이 필요한 것은 매우 분명한 사실이다. 백신에 대한 면역반응, 그리고 그로 인한 유효성이 숙주요인(면역반응에 영향을 미칠 수 있는 공통의 기저질환) 그리고/또는 (유기체 아형의 분포 및 자연노출의 수준과 같은) 지리적 요인들 때문에 이전의 유효성 시험에서 문서화된 것과 상당히 다를 수 있다고 예상되는 확실한 과학적 이유가 있는 경우에는 허가를 위해 가교 시험이 필요할 수 있다. 또한 영아에서, 매우 다른 수준의 모체이행 항체가 다른 지역에서 나타날 수 있기 때문에, 기초접종에 대한 영아의 면역 반응을 간접할 수 있는 가능성이 있다.

시험 디자인은 i) 새로운 용법용량과 유효성시험에서 사용된 것과 직접 비교 또는 ii) 새로 의도하는 집단 그리고/또는 이전 유효성 시험 집단을 대표하는 시험대상자를 포함한 대조군간의 비교가 포함될 수 있다. 유효성시험 중에 얻은 면역원성 자료와 간접(교차 시험) 비교가 허용될 수도 있다. 이 경우에는 백신 제형과 사용되는 분석법이 가능하면 유효성시험에서 사용된 것과 동일해야 한다.

- 유효성시험에 사용되었던 정확한 백신을 더 이상 이용할 수 없으면, 대조약은 가능한 한 평가된 기존의 백신과 비슷해야 할 것이다. 시간이 흐르면서 유효성 자료에 대한 가교가 가교 유효성시험을 근거로 하여 허가된 백신과의 비교를 통해서만 가능할 수 있다. 최초 유효성 자료와 허가된 대조 백신 간에 가교 단계의 횟수가

증가함에 따라, 유효성을 예측하기 위한 비열등성의 입증에 대한 신뢰는 약화된다. 이러한 고려사항은 유효성이 추정된 백신이 일정 수의 아형(subtype)을 포함하였으나 나중에 공유된 아형에 대한 면역 반응을 비교하여 더 많은 수의 아형을 포함하는 백신으로 대체되었을 때에도 적용된다.

- 분석법이 변경되고 유효성시험 기간에 사용된 원래의 분석법과 직접 비교되지 않았거나 비교될 수 없으면, 새로운 시험 모집단의 혈청과 나란히 이전의 유효성시험 기간에 수집되어 보관된 혈청을 재분석할 수 있다.

면역학적 변수가 유효성과 밀접한 관계가 있다는 점이 알려지지 않은 상태라면, 가능하면 백신간의 일차적 비교는 기능적 항체에 기초하는 것이 바람직하다.

ii) 새로운 후보백신의 유효성 추론

이 경우에 허가 전 유효성의 주된 증거는 하나 이상의 가교 유효성시험에서 얻는다. 위에서 설명한 대로 일차 비교, 대조 백신의 선택과 분석법에 대해 동일한 고려사항을 적용한다.

새로운 후보백신이 허가된 제품과 비교했을 때 유기체의 추가 아형을 포함한다면, 그리고/또는 이전에 어떤 허가 백신에도 포함된 적이 없는 유기체의 추가 아형을 포함하면, 추가된 또는 새로운 아형에 대한 면역반응의 해석은 간단하지가 않다. 고려될 수 있는 접근방식에는 각각의 추가 아형에 대한 면역반응을 전체 아형의 평균 반응 또는 유효성이 입증된 백신에 포함된 각 아형에 대한 최저 반응과의 비교가 있다. 이러한 두 접근방식으로 허가될 수 있을지라도 새로운 백신에 대한 전반적인 유익성-위험성 관계를 고려할 때, 유효성을 예측하는 이러한 비교의 한계를 고려해야 한다.

5.6.2.2 기타 접근방식

ICP가 없거나 이전의 유효성에 대한 입증에 가교가 불가능할 경우, 백신 유효성을 뒷받침하기 위한 증거가 고려되어야하고 이는 개별 사례별로 식약처와 논의해야 한다. 각각의 경우에 제출될 수 있는 증거의 강도는 필요할 경우에 사용될 수 있는 허가백신이 가지고 있는 장점(즉, 품질과 비임상 자료에 대한 전체적인 검토를 거친

후에, 충분한 임상적 안전성과 면역원성 자료가 있다고 간주되는 경우의 장점)과 비교되어야 한다.

가능한 접근방식에는 사람 감염과 관련이 있다고 생각되는 유효성의 비임상모델을 확립하는 것과 어떤 면역학적 변수가 예방과 밀접한 관련이 있는가(그리고 가능하다면 추정 ICP)를 확인하는 것이 될 수 있다. 자연 감염에 의한 면역반응 자료, 그리고 이로 인한 추가 질병에 대한 예방에 관한 자료는 비임상 또는 임상시험으로부터 이용할 수 있는 모든 수동적 예방 자료와 마찬가지로 도움이 될 수 있다.

5.6.3 병용 투여 시험(co-administration trials)

하나 이상의 다른 백신과의 병용 투여를 뒷받침할 의도로 실시되는 비교 면역원성 시험은 주어진 각 백신만을 투여 받는 집단과 비교하여 병용 투여 백신을 맞은 집단에서 각각의 병용 투여 항원성분에 대한 면역반응에 대해 비열등성을 입증해야 한다.

다수의 허가된 백신이 시험 중인 백신과 병용 투여될 수 있는 동일한 항원성분을 포함하고 있을 때(예, 통상적인 영아 기초 예방접종을 위한 혼합백신), 각 허가된 백신을 이용하여 병용 투여를 평가하는 것은 불가능하고, 보통 그럴 필요도 없을 것이다.

시험 중인 백신과 병용 투여될 수 있는 몇몇 다른 유형의 다당류 단백질 접합백신이 있을 때 특별한 문제가 발생한다. 시험 중인 백신이 이용 가능한 접합체의 것과 동일하거나 유사한 단백질을 포함할 때, 어떤 한 접합체를 이용하여 얻은 결과가 다른 유형의 접합체에는 적용될 수 없다는 점을 인정하는 것이 중요하다(예, 파상풍 독소이드 접합체와의 면역간섭의 부족은 이것이 다른 단백질이 접합체 내에 사용될 때 발생할 수 있다는 사실을 배제하지 않는다). 따라서 여러 가지 다른 접합백신과 병용 투여하는 것이 예상되는 경우에는 각 접합 단백질을 포함하는 대표 백신들의 효과가 평가되어야 한다.

병용 투여 백신이 다회 투여가 필요한 경우, 모든 접종이 완료된 후에 군간 비교가 이루어지는 것은 흔한 일이다. 여러 가지 가능성이 있는 경우(예, 영아의 기초 예방접종 백신이나 A형, B형 간염백신의 경우) 어떤 일정에 백신을 병용 투여할지가

고려대상이 될 수 있다. 이럴 경우, 면역반응에 대한 병용투여의 효과를 밝혀낼 가능성이 높은 일정을 이용하는 것을 고려할 수 있다.

병용 투여의 효과를 평가하는 시험은 한가지 백신을 투여하는 군 혹은 병용 투여하도록 제안된 모든 백신을 투여하는 군으로 시험대상자를 무작위 배정할 수 있다. 또는, 모든 시험대상자에게 병용 투여하도록 제안된 모든 백신을 투여하지만, 시차를 두고 투여하는 방법(staggered administration) 혹은 한꺼번에 병용 투여하는 방법으로 무작위 배정할 수 있다. 시차를 두고 투여하는 방법(staggered administration)은 어떤 항원 성분의 병용 투여를 보류할 수 없을 때(예, 영아 기초접종 일정에) 필요하다. 시차를 두고 투여하는 시험에서, 최종 용량 투여와 용량 투여 후 검체 채취는 적어도 병용 투여군과 나중에 비교하게 되는데, 이것은 영아에서 면역반응의 크기에 일부 영향을 미칠 수 있다.

5.6.4 임부 예방접종

백신의 표적 집단에 가임 연령의 여성을 포함할 때마다, 임부 자료 생성의 중요성을 고려해야 한다. 특히 백신 구조의 특징(예, 백신이 복제 능력이 있는 살아 있는 유기체를 포함하는지의 여부)과 감염성 인자에 대한 임부의 노출을 적절히 피할 수 있는지의 여부(예, 여행을 하지 않음으로써), 그리고 이들이 동일한 노출 위험에 놓일 수 있지만 동일 연령의 임부가 아닌 여성과 비교해 중증의 질병을 경험할 위험성이 더 크다는 점이 고려되어야 한다.

모든 백신이 임부를 대상으로 한 시험으로 평가되지 않으며 평가될 필요도 없다. 임부를 대상으로 한 백신의 경험이 없거나 매우 제한적인 경우라면, 식약처는 비임상 자료와 해당 백신과 매우 유사한 백신의 임상사용에서 이용할 수 있는 자료를 허가사항에 기술하는 것을 고려할 수 있다.

5.6.4.1 임신 중 예방접종의 목적

임신 여성에 대한 예방접종은 산모에게 도움이 될 수 있으며, 일부의 경우 모체가 행 항체의 태반 통과에 의해 출생 후 일정 기간 동안 영아에게 도움이 될 수 있다(예, 인플루엔자, 백일해 및 파상풍). 또 다른 경우로는 임신 여성의 예방접종이 산모

에게는 이점이 아예 없거나 거의 무시할 수 있는 수준이지만 영아에게는 약간의 도움을 제공할 수 있다(예, 호흡기세포 융합바이러스(respiratory syncytial virus)와 B군 연쇄상 구균).

또한 임신 중 예방접종이 산모에게서 발생하는 감염을 예방할 수 있으며, 이로 인해 자궁 내 감염 결과로부터 태아를 보호할 수 있다.

5.6.4.2 임신 중 안전성 및 면역원성

임부를 대상으로 임상시험을 실시하기 전에, 가임 연령의 임신하지 않은 여성을 대상으로 실시했던 임상시험의 안전성 및 면역원성 자료를 이용할 수 있어야 한다(20). 일단 만족스러운 결과를 나타내는 적절한 관련성이 있는 비임상 자료와 비임신 여성을 대상으로 한 안전성 및 면역반응에 대한 임상 자료가 일부 있고, 대표 연령 범위를 포함한 임부에게서 자료를 얻을 수 있으면, 면역반응에 대한 임신의 영향이 평가될 수 있다. 임신 여성에게서 시험된 용량은 비임신 성인 자료를 근거로 해야 하지만, 만약 시험결과가 면역반응에 대한 임신의 영향을 나타낼 경우에는 조정(항원 투여용량 및 투여 요법 측면에서)이 필요할 수 있다.

임신 여성을 대상으로 수행하는 모든 시험에서는 분만 시의 임신기간(임신주수), 출생 시 영아의 상태, 그리고 어떤 선천성 상태의 존재를 포함하여, 임신 결과를 입증할 적절한 메커니즘이 구축되어야 한다.

5.6.4.3 영아에 대한 수동 방어

만일, 상당 부분의 임부에게서 이미 예방되어야 할 감염성 질환에 대한 체액성 면역의 증거가 있고, 그 결과 임신 중 예방 접종의 목적이 태아에게 전달되는 항체의 양을 증가시키는 것이라면, 임부 대상 시험은 혈청양성 및 혈청음성 시험대상자에서 백신접종에 대한 모체 면역반응의 조사를 포함해야 할 수 있다.

임부를 대상으로 한 용량범위 설정시험에서는 분만 시 채취한 제대혈 검체에서 항체 수준이 측정되어야 한다. 검체의 수는 개인차(inter-individual variability)에 대한

추정치를 제공할 수 있을 정도로 충분한 수이어야 한다. 추가 조사에는 산모의 예방접종과 분만 사이의 기간 동안 제대혈 수집을 포함할 수 있다. 최종 선택된 백신 용법·용량을 투여 받은 백신접종 산모에게서 태어난 영아의 제대혈 수준은 산모의 백신접종 전 혈청 상태와 상관없이 백신을 접종하지 않은 산모에게서 태어난 영아에 비해 확실하게 우월해야 할 것이다. 이차 분석은 이 결과가 백신 접종 전에 혈청음성 또는 혈청양성이던 산모들의 하위집단 내에서도 적용되는지를 검토할 수 있다.

검출 가능한 모체이행 항체의 지속기간을 평가할 때 각 영아에게서 다회의 채혈을 방지하려면, 산모를 무작위 배정하여, 영아에게서 딱 한번 또는 시간차를 두고 정해진 간격으로 몇 번만 검체를 채취하도록 할 수 있다. 항체 붕괴 곡선(antibody decay curve)을 설명하기 위해서는 수집된 전체 자료가 사용될 수 있다. 이들 자료는 모체이행 항체를 통한 수동 방어 이후에 높은 수준의 모체이행 항체가 영아 면역반응을 간섭할 가능성이 있으므로, 동일 항원에 대해 영아에게 적극적인 접종을 실시할 계획을 세우고 있을 때 특히 중요하다.

예방해야 할 감염성 질환에 대해 확립된 ICP가 있다면, 면역원성시험의 목적은 산모의 예방접종 요법이 높은 비율의 영아에서 ICP를 초과하는 제대혈 수준의 결과를 얻을 수 있는지 확인하는 것이 되어야 한다. ICP가 없다면, 백신 유효성이 허가 전 유효성시험에서 추정되어야 하는지 혹은 백신 유용성에 대한 평가로 충분할 수 있는지를 식약처와 논의해야 한다.

5.6.5 제조공정에 대한 변경

허가 전 임상개발 프로그램 동안에 또는 허가 후 제품 조성에 대한 변경(예, 보존제의 추가, 제거 또는 변경)이나 제조 변경(공정, 제조원 또는 규모의 변경)에 대해서 항상 이전 제품과 새로운 제품 간의 비교 임상 면역원성 시험이 필요한 것은 아니다.

예를 들어, 제조 규모가 허가 전 개발 프로그램에서 변경되는 것은 일반적이지만, 다른 변경이 없이 이 단계만으로는 임상적으로 유의한 영향을 반드시 미치지 않는 것이다. 제조 공정 변경에 의한 추가적인 임상시험의 필요성을 피하기 위하여, 가능하면 최종 공정에 따라 제조된 백신을 사용하여 핵심 시험(pivotal trial)을 실시해야

한다. 허가 이후에 발생한 모든 변경에 대해 이전 공정과 새로운 공정을 사용하여 제조된 백신을 비교하기 위해 임상시험이 필요한지의 여부를 고려해야 한다. 이런 결정은 변경을 설명하고 뒷받침해주는 체외(in vitro) 및 모든 비임상 체내(in vivo) 자료에 대한 모든 평가를 마친 후에 사례별로 고려되어야 한다.

허가 이후에 시간이 흐름에 따라 많은 제조공정 변경이 있을 수 있다. 이러한 변경들의 각각이 너무 사소하여 임상시험을 수행할 가치가 없는 것으로 간주될 수 있지만, 여러 가지 사소한 변경을 거쳐 얻은 제품은 실질적으로 최초에 허가된 것과 다를 수 있다. 따라서 임상시험의 장점을 고려할 때, 임상 자료 없이 허용되었던 변경의 전체 이력을 고려하고 전체 변경이 임상적 영향을 미칠 수 있는지의 여부를 고려하는 것이 중요할 수 있다. 이런 상황에서 여러 해가 지났을 때는 최초 허가 백신과 비교하여 현재의 백신에 대한 임상시험이 불가능할 것이다. 질병 감시를 통해 백신 유용성에 문제가 있을 수 있다는 점이 드러나면, 현재의 백신을 또 다른 허가 백신과 비교하는 임상시험이 유용할 것이다.

5.6.6 임상 로트 간 일관성 시험

제조공정에 대한 정보를 제공하는 것 외에, 제조 일관성에 대한 평가를 제공하기 위해 임상 로트 간 일관성시험(clinical lot-to-lot consistency trials)이 실시된다. 임상 로트 간 일관성시험은 필요하다고 간주될 수도 있고 그렇지 않을 수도 있다. 이러한 시험은 특히 제품의 제조 시 고유의 변동성(inherent variability)이 있는 특정 유형의 백신 또는 제조의 일관성이 생물 물리화학적 방법(biophysicochemical methods)으로 적절히 특성지어질 수 없을 경우에 유용한 것으로 간주될 수 있다.

임상 로트 간 일관성시험을 실시하면, 일반적으로 예상할 수 있는 것이 백신접종 이후의 항체 기하평균농도(GMC)/기하평균역가(GMT)의 각 이원 비교(pairwise comparison)의 95% 신뢰구간이 사전에 정한 한도 범위 내에 있다는 것이다. 1회 이상의 비교결과 해당 비율 부근에서 사전에 정한 기준을 충족하지 못할 경우 이에 대한 임상적 의미는 이용가능한 모든 임상 면역반응 자료 및 관련된 제품특성에 대한 자료를 감안하여 고려되어야 한다.

임상 로트 간 시험이 수행되든 수행되지 않던 간에, 임상 시험에 사용되는 백신 로트에 대한 제조 일관성이 입증되어야 하고, 잘 기록되어야 한다. 임상시험에 사용되는 로트는 판매용으로 예정하는 제형을 충분히 대표해야 한다.

6. 유효성 및 유용성

6.1 유효성시험의 일반적 고려사항

후보 백신의 방어 유효성 평가의 필요성과 실현가능성(feasibility)은 백신 개발의 초기 단계에서 고려되어야 한다. 이러한 결론이 허가 전 임상 프로그램의 전반적인 내용을 결정하고, 그 기간에 영향을 미칠 것이기 때문이다. 백신 유효성에 대한 평가를 포함하지 않은 모든 신청서류에서, 시험의뢰자는 다음 사항들을 고려하여 유효성 자료가 포함되지 않은 것에 대한 타당한 근거를 제시해야 할 것이다.

a) 유효성 자료가 필요하지 않은 경우

질병에 대한 예방을 예측하는데 임상 면역학적 자료가 사용될 수 있다면, 백신 유효성시험은 필요하지 않다. 예를 들어 특정 질병에 대하여 확립된 ICP가 있다면(예, 디프테리아와 파상풍 독소에 대한 항독소 수준, B형 간염 표면항원에 대한 항체), 후보백신은 관련된 상관관계를 토대로 만족할 만한 반응을 유도하는지를 보일 것이다.

b) 유효성 자료가 대체로 필요한 경우

후보백신이 감염성 질환을 예방할 의도로 개발되고, 다음 중 하나 이상이 적용될 때는 백신 유효성시험이 일반적으로 요구된다:

- 새로운 후보백신의 유효성을 예측하는데 사용될 수 있는 확립된 ICP가 없는 경우.
- 특정 감염성질환에 대하여 유효성이 입증된 기허가 백신이 없어서 새로운 후보 백신의 가교가 가능하지 않은 경우
- 새로운 후보 백신에 대한 면역반응과 기허가 백신의 유효성을 가교로써 입증하지 못하는 경우. 예를 들어, 특정 면역반응 변수와 유효성 간의 관계가 알려져 있지 않거나 새로운 후보 백신이 기허가 백신과 동일한 항원에 대해서 다른 면역반응을 유도하는 경우
- 이전 유효성 시험에 포함된 집단들과 하나 이상의 다른 집단들 사이에서 백신의

유효성이 유사하다고 추정할 만한 확실한 과학적 사유가 없는 경우

- 병원균의 특정 균주(예, 혈청형, 아형)로 인한 질환에 대해 입증된 백신 유효성을 다른 균주에 적용하는 것을 추정할 수 없는 경우

c) 유효성 자료를 제시할 수 없는 경우

유효성 시험을 수행하는 것이 적절하지 않을 수 있다. 예를 들면, 새로운 후보백신이 다음과 같은 감염성 질환을 예방하는 것이 목적인 경우이다. :

- 현재 발생하지 않는 질환(예. 천연두)
- 예측할 수 없고 단기로 발생하는 질환으로 적절히 디자인된 시험의 수행을 통해 백신 유효성을 확실히 추정할 만한 충분한 시간이 허용되지 않는 경우(예. 일부 바이러스성 출혈열).
- 적절한 크기의 시험대상자와 실시기간으로 백신의 유효성을 평가하기에는 유병률이 너무 낮은 경우. 이 상황은 다음에 적용될 수 있다.
 - 감염성 질환이 희귀한 경우(예: 흑사병, 탄저병, B형 수막구균으로 인한 뇌수막염)
 - 효과적인 백신의 광범위한 사용으로 질환의 발생이 희귀한 경우

백신 유효성시험을 수행하는 것이 적절하지 않고 ICP가 없는 경우, 백신 유효성을 뒷받침할 증거를 얻고/얻거나 다음 중 하나 이상으로부터 면역학적 방어 지표(marker of protection)를 도출하는 것이 가능할 수 있다.

- 비임상 유효성시험
- 수동 방어 시험(passive protection trial)-즉, 정상적인 또는 과다 면역의 사람 감마글로불린 또는 회복기 혈청의 투여를 통해 결과를 평가하는 비임상 또는 임상시험. 결과는 임상 질환을 예방하기에 체액성 면역이 충분함을 암시할 수 있고, 후보 백신의 임상시험에서 얻은 자료를 해석할 수 있는 최소 방어 항체 수준을 제시할 수 있다.
- 하나 이상의 항원 성분에 대한 면역반응과 유효성 간의 관계가 알려지지 않았지만, 입증된 예방 유효성을 가진 유사 백신의 과거시험에서 보여준 반응과 면역반응의 비교
- 챌린지 시험

6.2 유효성시험의 종류

6.2.1 챌린지 시험(human challenge trials)

통제 상황에서 의도적으로 시험대상자들을 감염인자에 노출시키는 챌린지 시험이 항상 가능하거나 적절한 것은 아니다. 하지만 일부 상황에서는 챌린지 시험으로부터 백신 유효성에 대한 평가를 내리는 것이 도움이 되고 적절할 수 있다. 챌린지 시험은 다음과 같은 특정 목적에 해당될 때 수행될 수 있다.

- 적절한 비임상 모델이 없을 경우(예, 후보 백신이 사람에게만 해당되는 감염성 질환을 예방하기 위한 것일 경우)
- 알려진 ICP가 없을 경우
- 백신 유효성시험 수행이 가능하지 않은 경우

6.2.2 초기 유효성시험(preliminary efficacy trials)

초기 유효성시험이 실시된다면, 이는 새로운 후보 백신에 의해 달성될 수 있는 방어력의 정도에 대한 추정치를 제공할 수도 있다. 그러나 최초 유효성시험이 백신 유효성에 대한 확실한 추정치를 제공하기 위해 일반적으로 디자인되고 검정되는 것은 아니다. 이들 시험은 핵심 임상시험(pivotal trial)의 디자인을 위한 정보를 제공하는데 사용될 수 있다. 예를 들면 다음과 같다.

- 다양한 용량과 투여요법(dose regimen)의 유효성 평가
- 다양한 유효성 변수들의 범위를 바탕으로 유효성 추정
- 가장 적절한 증례 정의를 확인하거나 개선하기 위해, 다양한 증례 정의를 바탕으로 유효성 분석
- 핵심 시험을 디자인함에 있어 특정 하위집단(subgroup)에서 유효성을 추가로 평가해야 하는지를 결정하기 위해 특정 하위집단에서의 유효성 탐색
- 규모가 더 크고 다양한 지역에서의 시험 수행 가능성을 위해 증례확인조사의 방법 평가
- 예방에 대한 잠재적인 상관관계의 잠정적 평가를 뒷받침하기 위한 면역원성과 유효성 자료의 사용

후보백신이 이용할 수 있는 백신이 아예 없거나 있어도 만족스러운 백신이 없는

중증의 그리고/또는 생명을 위협하는 감염성 질환을 예방하기 위한 것이라면, 식약처는 하나 이상의 초기 유효성 시험(들)을 기초로 최초 허가신청을 받아들일 수 있다. 이러한 경우에는 임상시험의뢰자와 식약처가 논의하여 시험을 개시하기 전에 표본 크기를 포함한 디자인의 중요한 주안점에 합의하는 것이 중요하고, 기대되는 결과에 따라 자료가 확실하고 충분한 것으로 간주될 수 있다.

기 허가백신의 가용성은 백신접종을 하지 않은 대조군을 포함하는 추가 유효성시험의 개시 또는 완료에 대한 수용성(acceptability) 및 수행가능성(feasibility)에 잠재적으로 중요한 의미가 있다. 식약처와 의뢰자 간에 논의하여, 허가를 잠재적으로 뒷받침할 수 있는 임상시험을 시작하기 전에 추가 유효성시험의 완료에 대한 기대사항이 합의되어야 한다.

6.2.3 핵심 유효성시험(pivotal efficacy trials)

핵심 유효성시험은 허가를 뒷받침하기 위해 백신 유효성에 대해 통계학적으로 확실한 추정치를 제공하도록 디자인되고 검정된다. 핵심 유효성시험은 단일 접종요법이나 한 가지 이상의 접종 요법을 평가할 수 있으며, 추가 접종 전·후의 유효성 평가를 포함할 수도 있고 그렇지 않을 수도 있다.

6.3 유효성시험의 디자인 및 수행

특정 감염성 질환에 대한 백신의 예방 효과는 보통 백신을 접종하지 않은 대조군에서 질병 발생률과 백신 접종 후 질병의 발생률을 비교하는 무작위 배정 시험에서 결정된다. 자주는 아니지만, 백신 유효성은 전향적 무작위 배정시험에서 결정될 수 있는데, 이 시험에서는 새로운 후보 백신을 접종한 집단과 동일한 감염성 질환을 예방하기 위해 기 허가 백신을 접종받은 대조군 간의 접종 후 질병 발생률을 비교한다.

다음 하위 장은 두 가지 시험의 유형에 적용할 수 있다. 통계 방법에 대한 세부적인 사항은 본 가이드라인의 범위에 속하지 않으므로 일반원칙들만 다룬다. 이에 대해서는 적절한 경험이 있는 통계학자와 상의할 것을 권한다.

6.3.1 시험기관의 선택(Selection of trial sites)

백신 유효성시험은 가능한 시험대상자 수로부터 합리적인 기한 내에 추정치를 얻어야 하기에 충분한 질병부담(burden)이 담보되어야 한다. 예방하려는 감염성질환은 제한된 구역 내에서 유효성시험을 실시할 수 있을 정도로 상당히 높은 비율로 발생할 수 있다. 예방하려는 질병이 매우 널리 퍼진 상태이더라도, 유효성시험을 특정지역 내로 제한하는 것이 필요할 수 있는데, 그 이유는 수행 가능성, 적절한 모니터링에 대한 확인 필요성 및 연관된 병원균의 특정 혈청형이나 아형으로 인한 대표적인 증례 수의 목표 누적치 충족 때문일 수 있다.

공중보건기관으로부터 적절한 자료가 아직 없는 경우, 의뢰자는 시험기관을 선택하기 전에 모집단의 다양한 연령의 하위집단에서 임상질환 비율을 정확히 확인하기 위해 타당성 평가를 수행할 수 있다. 백신과 관련되지 않은 국가 권장 예방 조치방법(예, 위험성이 매우 높은 사람이나 환경에서 예방적 약물 치료, 곤충 퇴치제와 모기장 사용)이 마련되어 있으면 확인해야 한다. 시험은 보통 이러한 조치를 배경으로 수행되어야 한다.

시험기관은 충분한 접근성을 갖춰 모니터링을 위한 정기적 방문을 허용할 수 있어야 한다. 시험을 개시하기 전에, 의뢰자는 시험 직원의 교육을 포함하여 시험기관의 역량구축 훈련에 관여할 수 있으며, 시험을 지원할 기본적인 기반시설(예, 적절한 혈액 채취 및 처리시설, 백신 및/또는 혈청에 적합한 냉장시설, 적격한 실험실에 대한 접근, 전자적 무작위 배정 계획과 의뢰자에게 안전성 자료나 그 외의 시험 문제의 신속한 보고가 가능하도록 자료 처리 용량 및 통신방법)을 제공하는 것이 필요할 수 있다.

6.3.2 후보(시험) 백신군(Candidate(test) vaccine group(s))

기존 자료가 유효성 평가를 위한 후보백신의 단일용량이나 용법의 선택을 뒷받침하지 못한다면, 시험에 하나 이상의 시험군을 포함시키고, 여기에 속한 시험대상자들에게 후보백신을 투여할 수 있다(예, 1회 이상의 투여나 일정이 평가될 수 있다). 일부 상황에서는 이중 눈가림 디자인으로 시험 중인 모든 요법에 적합할 수 있도록 후보백신의 투여와 함께 위약 투여를 1회 이상 배치하는 것이 필요할 수 있다(예, 2회

또는 3회 투여되는 후보백신을 대조군과 비교 시).

6.3.3 대조(참조)군(Control(reference) group(s))

대조군은 후보백신을 접종하지 않은 모든 시험대상자로 구성한다. 일반적으로 한 시험에 한 대조군만 등록한다. 때로는 아래에 논의되는 하나 이상의 대조군 유형을 포함하는 것이 중요할 수 있다.

6.3.3.1 예방접종을 하지 않은 대조군

시험의뢰자, 식약처, 윤리위원회, 시험자 등과 상의한 후에 예방하려는 질병에 대해 백신을 접종하지 않은 대조군을 활용하는 것이 적절할 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 다음과 같은 경우가 해당 될 수 있다

- 질병 예방을 위한 백신이 아직 허가되지 않은 경우
- 백신이 국가예방접종에 포함되지 않은 경우
- 어떠한 기허가 백신도 유용한 유효성을 제공할 가능성이 없다고 고려되는 경우 (예, 기허가 백신이 적용되지 않거나, 특정 지역에서 가장 널리 퍼져있는 혈청형이나 아형에 대한 유효성이 낮은 것으로 알려졌기/예상되기 때문에)

대조군은 다음과 같은 것을 투여 받을 수 있다

- 실제 위약(즉, 약리활성이 없는 물질). 이것은 약리학적으로 활성성분이 없는 대조군에 대해 안전성 자료를 제공하는 이점이 있다. 그러나 위약 주사의 사용이 식약처, 윤리위원회, 시험자, 시험대상자 또는 일부 연령군에서 그 보호자들에게 수용되지 않을 수 있다(예, 영아를 대상으로 실제 위약을 주사하는 것). 반대로 후보 백신을 구강이나 코 점안으로 투여할 때는 보통 실제 위약의 사용에 이의를 제기하지 않는다.
- 시험 중인 감염성 질환을 예방하지는 못하지만 피접종자에게 어느 정도 유익할 수 있는 기허가 백신. 일부에서는 후보백신 요법을 일치시켜 눈가림을 유지하기 위해서 대조군에 기허가 백신과 위약 모두가 투여되는 경우도 있다.

위약의 투여에 대한 주요한 반대의견이 있으나 대상 연령군에 적합한 잠재적으로

유용한 기허가 백신이 없으면, 대조군은 주사를 맞지 않도록 무작위 배정될 수 있다. 이는 바람직하지 않은 상황으로, 시험 관련자 또는 시험대상자들/보호자들의 눈가림이 안 되기 때문에 최후의 조치로 간주되어야 한다.

6.3.3.2 예방하려는 감염성 질환에 대비해 접종을 한 대조군

이 경우에 대조군은 후보백신과 같은 감염성 질환을 예방하도록 기허가 백신을 접종한다.

어떤 경우에는 대조군은 예방하려는 질병의 원인이 되는 병원균의 전부는 아니지만 일부로 인한 감염성 질환을 예방하는 기허가 백신을 접종받을 수 있다. 이런 상황에서, 기허가 백신을 접종받는 집단은 후보 백신에서만 있는 유형(type)에 대해서는 백신을 접종하지 않은 대조군처럼 간주될 수 있다.

대조백신의 선택 시 그 유효성을 뒷받침하는 이용 가능한 근거를 고려하고, 만일 관련이 있다면 포함된 병원균의 모든 유형에 대비하여 유사한 유효성이 있는 것처럼 보이는지를 고려하는 것이 중요하다. 하나 이상의 이용 가능한 기허가 대조 백신이 있을 때, 또는 선택된 대조 백신이 일반적으로 사용되지 않는 백신이라면, 의뢰자는 대조약의 선택에 대해 식약처와 상의해야 한다. 모든 지역에서 동일한 대조 백신을 사용하는 것에 대해 합의할 수 없으면, 각 시험의 대조군에서 사용된 다른 백신과 함께 유효성 시험을 1회 이상 실시하는 것을 고려해야 한다.

6.3.4 시험 디자인

6.3.4.1 무작위 배정

일반적으로 무작위 배정의 단위는 개인이다. 대안으로는 가정이나 시험 중인 군집(cluster)(예, 학교 모집단 또는 지역사회)이 있다. 집단이나 군집의 무작위 배정은 개인의 무작위 배정보다 백신을 투여하는 것이 실행 차원에서 훨씬 용이하고 백신접종의 간접적인 효과(예, 집단 면역)에 대한 추정치가 관심사일 때 선호될 수 있다. 출생 후 처음 몇 달간 영아를 보호할 목적으로 임부에 접종하는 시험일 경우, 무작위 배정의 단위는 산모이다.

6.3.4.2 시험 디자인의 종류

가장 간단한 디자인은 후보백신 집단과 대조군에 각각 같은 수의 시험대상자들을 무작위 배정하는(즉, 1:1) 것이다. 예방하려는 질환에 대해 백신을 접종하지 않은 대조군을 이용하는 시험에서 후보백신이 유효성을 뒷받침할만한 임상 자료가 있는 경우에는, 시험대상자가 대조군에 무작위로 배정될 가능성을 줄이기 위해 불균형 무작위 배정을 이용하는 것(예, 대다수의 시험대상자가 후보백신을 접종 받을 수 있도록 2:1 또는 3:1)이 적절할 수 있다(통계적 고려와 총 대상자 수 크기에 미치는 영향 고려).

임상시험에서 기초접종을 마지막으로 투여한 후 일정 기간 동안 시험대상자를 추적하기 위한 계획을 세울 수 있다. 1차 분석을 수행할 시점은 백신을 접종하지 않은 대조군을 포함하여, 각 치료군에서 연구 중인 질병의 예상 발생률을 고려해야 한다. 1차 분석의 시점과 관련하여 또 다른 고려사항으로는 최초 허가가 이루어지기 전에 예방의 지속기간에 대한 정보 확보의 중요성, 장기간 시험 대상자를 유지하는 것에 대한 실현가능성, 그리고 백신이 당면한 미충족 수요를 해결할 수 있는지의 여부(예, 질병을 예방할 허가된 백신이 없을 때 집단발생(outbreak) 상황에서)를 들 수 있다.

그렇지 않으면 대조군에서 1차 유효성 평가변수의 예상비율과 후보백신의 유효성 예상 수준 또는 최소한의 바람직한 수준을 근거로 한 사례 기반 접근방식(case-driven approach)을 사용할 수 있다. 이 디자인에서 1차 분석은 미리 설정한 총 증례 수만큼 수집될 때 수행된다(즉, 이중 눈가림에서 예상된 백신 효과를 입증하는데 필요한 시험군과 대조군에서 예상되는 증례수를 바탕으로 한다).

적어도 단기간에 예방하려는 질환에 대해 백신을 접종하지 않은 대조군과의 비교를 위한 다른 디자인은(다른 여러 디자인 중) 다음과 같다:

- 무작위 스텝 웨지 시험(step-wedge trial)에서는 후보백신이 사전에 정해진 집단에 순차적인 방식으로 투여된다. 사전에 정해진 집단은 지역, 숙주인자들(예, 연령)이나 다른 인자들(예, 특정 학교의 출석자 또는 특정 공중보건 관할지역 내의 거주자)로 무작위 배정될 수 있다. 이러한 디자인은 백신이 실보다 득이 많을 것이라는 것을 보여주는 확실한 증거가 있을 때(예방하려는 질환에 대해 백신을 접종하지

않은 대조군에 대한 무작위 배정에 대한 균형에 영향을 미치는), 그리고/또는 모든 시험 대상자들에게 단기간 내에 백신을 투여하는 것이 불가능할 때 선택될 수 있다.

- 링 백신접종 시험(ring vaccination trial)에서는 질병 증례에 대한 직접 접촉과 때때로 2차 접촉이 시험군이나 대조군에 무작위 배정되거나, 백신 접종이 즉시 이루어지거나 일정 기간 연기되어 투여되도록 무작위 배정될 수 있다(21). 노출 후 코호트 연구(post-exposure cohort trial) 유형은 보통 전향적 무작위배정 대조시험보다는 더 작은 표본크기를 요구한다. 이 시험 디자인의 타당성은 지표 증례(index case)와 접촉한 결과로 감염되어 감염성 질환으로 진행될 가능성이 백신접종자와 비접종자가 거의 같다는 가정 하에 이루어진다.

링 백신접종 시험은 특히 예방하려는 감염성 질환이 취약군에서 2차 질병 증례의 발생이 상대적으로 높을 때 적용할 수 있다. 따라서 이러한 시험디자인은 시험 모집단의 일반적인 감수성(susceptibility) 뿐만 아니라 임상적으로 확실한 감염율과 감염인자의 감염력에 대한 사전 지식을 필요로 한다.

예방 접종요법이 방어 면역반응을 유도하기 위해 장기간에 걸쳐 여러 번 접종해야 하는 경우 링 백신접종 시도가 적절하지 않을 수 있다.

질병 증례와의 접촉 후 시험대상자에 대한 추적기간은 증례에 감염된 기간과 접촉기간을 모두 고려하여 잠복기(incubation period)의 상한을 포함해야 할 것이다. 최초 질병 증례 발견 후 새로운 증례, 대조군 및 그 접촉에 대한 선정기간은 시험계획서에 명시되어야 한다. 또한 선정기간은 시간이 흐름에 따라 질병 발생률이 변한다면 비뚤림 가능성을 고려해야 한다.

6.3.5 임상 평가변수

초기 시험의 1차 평가변수는 핵심 임상시험에서 사용되는 1차 평가변수와 다를 수 있다.

6.3.5.1 1차 평가변수(Primary endpoints)

대부분의 경우, 백신 유효성시험에서 중점을 두는 것은 임상 및 실험실 기준을 근

거한 1차적 증례 정의에 부합하는 임상적으로 확실한 감염의 예방이다.

하나의 유기체가 다양한 질병 증상(예, 생명을 위협하는 침습성 감염부터 적절히 치료하면 중증이 아닌 또는 자연 치유형 질병까지)을 일으키면, 어떤 한 시험에서 1차 평가변수는 제안된 적응증에 따라 신중하게 선택되어야 한다.

후보백신은 동일한 유기체의 한 가지 또는 몇몇 유형(혈청형, 아형, 또는 유전형)으로부터 얻은 항원을 포함할 수 있다. 또한 백신에 포함되지 않은 유형들에 대해서도 일부 교차 예방의 가능성(예, 로타바이러스 백신과 인간 유두종 바이러스와 관찰된 것과 같은)이 있다. 이 경우, 1차 평가변수는 백신에 포함된 유형들로 인한 질병 증례를 구성하는 것이 일반적이고, 시험은 이러한 평가변수에 대해 검정되어야 한다. 일반적으로 백신에 포함된 각각의 유형에 대해 유효성을 평가하기 위해 또는 백신에 포함되지 않은 유형에 대한 교차 예방을 평가할 수 있도록 시험을 검정하는 것은 가능하지 않다.

대체가능한 1차 평가변수로는 다음과 같은 것이 있다. :

- 재 활성화된 잠복감염의 임상 양상(예, 대상포진)
- 무증상일 수 있지만 나중에 감염과 관련된 질병에 걸리기 쉬운 확진된 만성 감염(예, 만성 B형 간염, HPV 지속 감염)
- 임상적으로 확실한 질병으로의 진행을 예측하는 그 외의 지표들(예, 악성종양의 전구체로 입증된 조직학적 변화)

6.3.5.2 2차 평가변수

중요한 2차 평가변수는 다음과 같다:

- 백신 접종일정에 다회 투여 그리고/또는 추가 접종이 포함될 때, 각 투여 후에 발생하는 증례.
- 백신에 포함된 유기체 각각의 개별 유형으로 인한 증례
- 후보백신에 포함되거나 포함되지 않은 유기체 유형으로 인한 증례
- 비 백신 유형으로 인한 증례

- 관심 있는 숙주 인자(예: 연령, 지역)에서 발생한 증례
- 질병 중증도를 반영한 다양한 기준에 부합하는 증례: 가능하다면 결과의 해석을 용이하게 하기 위해 중증도에 대한 검증된 평가기준을 사용하여야 한다.
- 임상적 측정(예, 발열 또는 발진 기간), 실험실적 측정(예, 유리(shedding) 기간)을 포함한 질병의 기간 그리고/또는 중증도

개인에 대한 백신접종이 임상적 유익성과 직접적인 관련이 없거나 그에 의해 동반되는 그리고/또는 직접적으로 연관되지 않는 매개체의 박멸(eradication) 그리고/또는 질병 전파의 감소는 일반적으로 허가를 뒷받침할만한 충분한 근거로는 간주되지는 않는다. 이러한 것들이 1차 평가변수로 사용되는 시험을 고려하는 의뢰자는 식약처와 폭넓게 상담하는 것이 좋다.

6.3.6 증례 정의(Case definition)

사전에 정의된 1차 유효성 평가변수의 일부로, 증례 정의에 맞는 임상적, 실험실적 기준을 시험계획서에 기술해야 한다.

- 증례가 급성 감염성 질환으로 정의되면, 그 정의에는 대상 병원균의 존재에 대한 실험실적 확인뿐만 아니라 핵심적인 임상적 특성을 포함해야 한다.
- 평가변수가 지속 감염의 결과로 정의되면, 검체 채취의 세부사항(빈도와 방법)과 등급(적용된다면)을 포함해야 한다.

증례를 정의하는데 사용되는 모든 실험실적 분석은 핵심 임상시험을 시작하기 전에 검증해야 한다.

적절한 증례정의는 2차 평가변수를 위해서도 필요하다.

6.3.7 증례 확인조사(Case ascertainment)

동일한 증례 검출(case detection)방법을 시험 기간 내내 모든 시험 기관에 일관되게 적용하는 것이 중요하다. 능동적인 증례 확인조사는 보통 빈번한 모니터링과 시험대상자들/보호자들과의 연락을 필요로 한다. 수동적인 증례 확인조사는 시험대상자

들/보호자들이 특정 증상의 시작 때문에 지역보건시설에 연락을 취하거나 알리는 것을 바탕으로 한다. 이 경우, 무작위 배정 시에 시험대상자들/보호자들에게 제공한 징후 또는 증상 목록에서 하나 이상이 나타나면 특정 보건기관에 연락을 취하라는 가이드에 따라 연락이 이루어지는 것이 일반적이다. 그렇지 않으면 지역 의료기관과 병원을 대상으로 동시에 모니터링을 실시하여 증례를 확보할 수 있다.

임상적으로 확실한 질병에 기초한 유효성 평가변수의 경우, 임상증상이 나타나는 범위가 증례 확인조사의 방식을 결정할 것이다. 예를 들어, 생명을 위협하는 감염 증례의 경우에는 병원 기반(hospital-based) 방법을, 상대적으로 위중도가 낮은 감염에 대해서는 지역사회 기반(community based) 방법을 이용할 수 있다. 지역사회를 기반으로 한 증례의 발견은 주치의와 백신을 접종받은 시험대상자들/보호자들에 의한 최초 감염 의심에 따라 달라질 수 있다. 각각의 경우에, 가능한 증례를 가장 먼저 발견할 수 있을 것 같은 사람이 분명한 지침을 가지고 있는 것이 매우 중요하다. 일단 증례가 확인되면, 지정된 보건전문가와의 연락을 취하는 기준, 연락처, 증례가 확인되었을 때 최초 조사와 추가조사 같은 사안들을 다룰 필요가 있다.

임상적으로 확실한 질병 이외의 유효성 평가변수는 시험대상자를 정기적으로 모니터링하여 임상적으로 나타나지 않는 감염이 검출되는지, 아니면 다른 선택된 지표(예, 조직학적 변화의 모습)의 변화가 있는지를 살펴보는 것이 매우 중요하다. 시험계획서에는 방문 빈도와 방문 허용 범위를 규정해야 하며, 신중하게 근거를 제시해야 한다.

임상시험 중에 적절한 증례 확인조사기간은 주로 예방해야 하는 질병의 특성과 허가 시 추구하는 예방의 표시사항(claim of protection)에 의해 결정될 것이다. 지역에 따라 명백한 계절성 감염성 질환(예, 인플루엔자 및 호흡기 세포융합 바이러스(respiratory syncytial virus))의 경우 접종자를 한 계절 또는 더 많은 계절 동안 추적하여 충분히 많은 사례가 축적되었을 때 1차 분석을 하는 것이 일반적이다. 이러한 상황에서는 예상된 계절이 시작하기 직전에 매우 짧은 기간 동안 등록 캠페인을 벌이는 것이 보통이다.

6.3.8 추적 기간(Duration of follow-up)

최초 허가를 취득할 목적으로 1차 분석을 수행하는 시기에 백신 유효성시험에서 추적기간은 상대적으로 짧을 수 있는데(예, 6-12개월), 방어력 약화(waning protection)가 존재한다면 이것을 발견하기에는 충분하지 않을 수 있다. 따라서 가능한 경우 백신 유효성시험은 시간이 흐름에 따라 방어력 약화를 평가하도록 충분한 기간 동안 무작위 배정된 모집단을 유지하면서 증례 확인조사를 계속할 수 있다. 또한 이외에도, 방어력 약화는 시판 후에도 평가될 수 있다. 이들 자료는 추가접종의 필요성과 최적의 접종시기를 모두 제시하고, 추가 접종 후에 유효성을 평가하는데 사용될 수 있다.

6.3.9 유효성 분석

적절한 경험을 가진 통계전문가와 함께 특정 기준을 근거로 시험 동안에 표본 크기를 조정하기 위한 모든 중간 분석 그리고/또는 계획을 포함한 유효성 분석에 대한 세부 계획을 개발한다. 시험계획서를 최종 마무리하기 전(그리고/또는 필요할 경우 시험 수행 기간)에 식약처와 논의할 수 있다.

6.3.9.1 표본 크기 계산(Sample size calculation)

표본 크기는 다음에 기초하여 계산되어야 한다. :

- 설정된 1차 평가변수, 이 변수는 후보백신에 포함된 모든 유기체의 유형으로 인한 증례로 구성 될 수 있다.
- 1차 분석 모집단(아래 참조), 그리고
- 기본 가설(즉, 우월성 또는 비열등성 및 사전에 정한 기준)

1차 분석 모집단이 무작위로 배정된 전체 모집단의 부분집단(subset)에 해당된다면, 표본 크기 계산에는 다양한 이유로 1차 분석에서 제외될 것으로 예상되는 등록자 수에 대한 적절한 추정치가 포함되어야 한다. 또한, 사전에 정한 대상자 수를 무작위로 배정한 후에 1차 분석 모집단에 맞는 전체 등록자 수에 대한 눈가림 검토(예, 독립 자료 판단 위원회(Independent Data Adjudication committee)를 사용하여)가 수행될 수 있고, 이에 따라 표본 크기도 조정될 수 있다.

6.3.9.2 분석모집단(Analysis populations)

임상 유효성은 주로 무작위 배정한 전체 모집단(즉, 백신 그리고/또는 대조약을 투여받기로 배정된 대상자)과 사전에 정한 무작위 배정 집단의 하위집단에서 평가된다. 사전에 정한 시험 모집단에는 최소한 다음과 같은 대상이 포함되어야 한다.:

- 무작위 배정된 모든 시험대상자(즉, 전체 분석군)
- 실제 투여 횟수와 사전에 정한 범위 내에서 투여되었는지의 여부와 상관없이 백신을 접종한 모든 시험대상자
- 일반적으로 시험계획서를 준수하고 사전에 정한 범위내의 모든 배정된 용량을 투여 받은 시험대상자들

그 외의 집단은 사전에 정한 일부 2차분석이나 탐색 분석을 위해 적절할 수 있다. 예를 들면 다음과 같은 대상자가 포함될 수 있다. :

- 특정 횟수의 배정된 투여를 완료하거나 예정된 시험 방문의 사전 지정 범위 내의 모든 투여용량을 접종한 자(즉, 접종요법의 준수에 따른 유효성 분석)
- 기준치가 혈청양성인지 혈청음성인지에 따라 구분된 백신을 접종한 모든 시험대상자의 하위집단
- 백신 유효성에 영향을 미치는 것으로 알려지거나 가정한 인구통계학적 요인에 의한 하위집단

6.3.9.3 1차 분석(Primary analysis)

1차 분석은 때때로 ‘PP(per-protocol)’ 모집단에서의 유효성 추정과 실제 백신 실패율(rates of true vaccine failure)을 기초로 할 수 있다. 이러한 경우, 유효성은 배정된 투여를 완료하고 최소의 시간이 경과한 후에 시작하는 질병의 증례들만을 고려한다. 예를 들어, 면역반응에 대한 약동학 정보에 따라 실제 백신 실패는 기초접종의 마지막 투여 후 특정 기간(며칠 또는 몇 주)보다 더 지나고 시작하는 증례로 제한될 수 있다. 또한 특정 혈청형이나 아형의 항원을 포함하는 백신의 경우, 1차 분석은 백신 유형에 기인하는 증례만을 기초로 할 수 있다. 일부의 경우 전체 무작위 집단 또는 전체 투여 집단을 1차 분석 집단으로 할 수 있다.

예방되어야 할 질환에 대해 백신을 접종하지 않은 집단과 후보백신을 비교하는 시험에서, 목적은 백신 유효성의 추정치에 대한 95% 신뢰구간의 하한이 사전에 정한 유효성의 비율(%)보다 크다는 점을 입증하는 것이다(항상 0이상일 것이다). 사전에 정한 비율(%)은 백신 유효성의 점 추정치(point estimate)에 대한 기대를 바탕으로, 임상적으로 중요한 것으로 고려될 수 있는 유효성의 최소 수준을 고려하면서 선택되어야 한다. 표본 크기는 이 목적을 바탕으로 계산한다.

활성 대조군과 후보백신을 비교하는 시험의 목적은 통상 유효성이 입증된 대조백신에 대하여 후보백신이 비열등함을 입증하는 것이다. 이는 예방하려는 질병에 대한 백신 유효성의 사전 추정치에 적합한 미리 정한 비열등성 마진과 표본 크기 계산을 위한 알파 값(level of alpha)이 필요하다. 또한, 의뢰자가 활성 대조군 대비 후보백신의 우월성을 평가하고자 하면, 통계적 분석 계획에서는 비열등성이 입증되었음을 확인한 후에만 우월성을 평가하는 계층적 평가(hierarchical assessment)를 사전에 규정해야 할 것이다.

6.3.9.4 기타 분석

2차 및 탐색 분석의 전체 범위는 사전에 정한 평가변수에 따라 달라질 것이다. 이들 분석 중 일부는 사전에 정한 특정 시험 모집단을 대상으로 수행될 수 있다. 예를 들어, 1차 분석을 뒷받침하기 위한 중요한 감수성 분석(sensitivity analyses)은 무작위 배정 후 증례가 발생할 때마다 각 분석 모집단에서 입증된 모든 증례를 기초한 분석이다. 접종 일정이 1회 이상이라면, 그때까지 백신이 투여된 모든 시험대상자들에 대해 각 투여 시점 또는 각 투여 이후 특정 날짜로부터 증례를 계산하여 분석을 수행해야 한다.

그 외의 분석들은 증례 정의 기준을 일부만 충족시키는 증례들, 즉 중증의 증례와 의료적 상담이나 입원을 요하는 증례를 기초로 한 분석이다.

6.3.9.5 그 외의 문제

여러 혈청형, 아형 또는 유전형에서 유래된 항원을 포함하는 백신

1차 분석이 백신에 포함된 유기체의 유형에 의한 증례들로 제한된다면, 유기체의

유형과 상관없이, 모든 증례를 바탕으로 유효성을 평가하기 위한 추가 분석이 수행되어야 한다. 백신에 포함되지 않은 유기체 유형에 의한 충분한 수의 증례가 있다면, 이러한 분석으로 교차 예방에 대한 일부 적응증을 제시할 수 있다.

백신에 포함된 하나 이상의 유기체 유형에 대해 특이적으로 낮은 유효성이 나타난다면, 추가 시험에서 이 문제를 연구해볼 필요가 있을 것이다.

백신 유효성의 크기

확보된 백신 유효성의 점 추정치와 95% 신뢰구간 값은 상대적으로 보통 수준의 예방이 가능함을 나타낼 수 있다. 이럴 경우 이 사실만으로 허가를 취득하지 못하는 것은 아니지만, 의뢰자는 관찰된 백신 유효성이 중요한 임상적 유의성을 나타낸다는 것을 입증할 수 있어야 한다(예, 생명을 위협하는 감염에 대한 효과적인 치료법이 없고, 백신도 없는 경우).

6.4 유용성 결정을 위한 접근방식

백신 유용성(vaccine effectiveness)은 일상 환경에서 백신의 사용에 따른 직접 예방(백신 유도)과 간접 예방(모집단 관련)을 반영한다. 백신 유용성 평가로부터 얻은 정보는 백신의 가장 적절한 사용법(예, 시간이 흐르는 동안 적절한 예방을 유지하기 위한 추가 접종)의 필요성에 관한 추가 정보를 획득하는데 특히 중요할 수 있다. 백신 유용성은 다음과 같은 여러 가지 요인들에 영향을 받는다. :

- 모집단의 예방접종 범위
- 모집단의 기존 면역상태
- 우세한 유행 유형과 비교해 백신에 포함된 유형의 차이
- 시간이 흐름에 따라 유행하는 우세 유형에서의 변화
- 병원균의 전염력과 일상적인 예방접종의 도입이 전염율에 미칠 수 있는 영향

백신 유용성은 다음과 같은 몇 가지 방식으로 추정될 수 있다:

- 시간이 흐름에 따라 표적 모집단에서 예방하려는 질병의 발생을 설명하는 코호트 관찰 연구(observational cohort studies); 하지만, 이 경우에는 무작위 배정 단계

가 없고 상당한 비뚤림을 유도할 수 있다.

- 무작위 배정 단위를 형성할 수 있는 표적 집단으로 백신의 단계적인(예, 순차적 연령 또는 위험군에서)도입(즉, 스텝 웨지 디자인을 사용하여).
- 기타 디자인, 예를 들어 증례 시험-음성 연구 디자인(case test-negative study design)과 같은 디자인; 이 변형된 증례-대조시험에서는 시험 중인 감염성 질환을 암시하는 증상을 가지고 진료를 받고자 하는 시험대상자들은 관심대상인 감염인에게 대해 검사받게 된다. 증례는 관심 병원군에 대해 양성인 환자들이고, 대조군은 음성인 환자들이다. 예방되어야 할 질환에 대해 접종을 받지 않은 사람들과 비교하여 백신을 접종한 환자가 증상의 정도와 진료의 횟수가 다를 경우 비뚤림이 나타날 수 있다(22).

의뢰자가 백신 유용성 자체를 추정하기 위해 임상시험을 수행하는 것이 가능하지 않거나 적절하지 않을 수 있다. 지역 또는 국가적인 네트워크를 통하는 것이 타당할 때에는 이를 통해 자료를 수집해야 할 수도 있기 때문이다. 일부 유형의 질병의 경우, 국가 또는 국제 레지스트리에 의해 수집된 자료 사용이 적절할 수 있다. 또한, 일부의 경우 허가 후 시점에서 백신 유용성에 대한 추정이 허가권자(license holder)의 소관 범위 내에 있지 않게 된다.

의뢰자는 백신이 사용되고 적절한 감시시스템이 구축되어 있는 국가의 공중보건당국과 유용성 추정 가능성을 논의해야 할 것이다. 유용성 추정을 위한 계획은 허가 시 식약처와 협의해야 하고, 의뢰자가 하거나 혹은 공중보건당국이 직접 하거나 식약처에 보고해야 하는 유용성 자료의 요건은 명확해야 할 것이다.

예방접종 캠페인을 시작하고, 증례를 확인할 수 있는 적절한 기반시설이 구축되어 있는 특정 국가에서만 신뢰할 수 있는 유용성 추정치를 얻을 수 있다. 따라서 이렇게 얻은 유용성 추정치를 다른 사용법(동일 백신을 다른 모집단이나 매우 제한적으로 선별된 집단)에 외삽하는 것은 부적절할 것이다.

7. 안전성

7.1 일반적 고려사항

시판 전 또는 시판 후에 수행되는 모든 임상시험에는 안전성 탐색이 포함되어야 한다. 안전성은 허가 전, 후에 수행되는 모든 임상시험에서 평가되어야 한다. 임상시험에서 안전성 평가가 1차적 목표가 될 수도 있고, 공동 1차 목표나 2차 목표가 될 수도 있다. 임상시험 기간 중 안전성 자료의 수집 방법, 분석 및 해석은 허가 후 정기적인 안전성 감시에 적용되는 것과 상반되므로, 별도로 고려되어야 한다.

원칙적으로, 임상시험 기간과 백신에 대한 약물감시 활동 수행기간에 안전성 자료를 문서화하고 보고하기 위한 많은 방식들은 일반적인 의약품과 유사하다. 따라서 다음 장은 많은 문헌들과 WHO, CIOMS, ICH, 식약처 웹사이트에서 이용할 수 있는 광범위한 지침들과 함께 참고하는 것이 좋을 것이다. 이 장에서 중점적으로 다루는 것은 다른 의약품과 비교해서 백신에 대해서만 다른 일부 방법과 관행들, 그리고 백신 조성 때문에 다를 필요가 있는 몇몇 사안들에 관한 것이다.

7.2 임상시험에서 안전성 평가

7.2.1 1차 또는 2차 평가변수로써의 안전성 결과

7.2.1.1 1차 평가변수로써의 안전성 결과

안전성 평가가 임상시험의 일차적인 목표일 때, 일반적으로 1차 분석이 특정 안전성 평가변수(예, 특정 이상사례 발생률 또는 관심대상 임상적 징후의 일부일 수 있는 이상사례 발생률)를 기초로 하고, 임상시험은 사전에 설정한 가설을 검정하기 위해 수행될 수도 있고 안 될 수도 있다.

7.2.1.2 2차 평가변수로써 안전성 결과

안전성 또는 안전성 프로파일의 특정 양상의 평가가 이차적인 목표일 때, 시험이 보통 모든 또는 특정 이상사례 발생률과 같은 평가변수에 대한 통계적 분석을 뒷받침하기 위해 사전에 검정되는 것은 아니다. 치료군들 사이에서 이상사례 발생률 차이를 확인하기 위해서는 흔히 기술적 비교(descriptive comparisons)가 사용된다. 이상사례 발생률에 대한 통계적 분석을 실시할 경우, 이를 시험계획서와 통계분석 계획

서에 미리 규정해야 하고 다중성의 효과(effects of multiplicity)에 적절히 주의를 기울여야 할 것이다. 치료군 간에 이상사례 발생률에서 통계적으로 유의한 차이를 나타내는 결과를 얻으면(전체 또는 특정 이상사례에 대해), 시험이 원래 안전성 평가변수에 대해 사전에 설정한 가설을 검증하기 위해 디자인되지 않았다는 점 때문에 신중하게 해석되어야 한다. 잠재적 위험성을 조사하고 정량화하기 위한 허가 전/후의 추가 임상시험의 수행 필요 여부를 결정할 때는 새로운 후보 백신군에서 백신접종과 관련이 될 수 있는 이상사례가 더 자주 발생한다는 생물학적 개연성(biological plausibility)이 고려되어야 한다.

7.2.2 이상사례의 기록 및 보고

7.2.2.1 방법

이상사례는 시험계획서에 설명된 자세한 절차에 따라 임상시험자와 의뢰자에 의해 보고되고 기록되어야 한다. 이상사례는 MedDRA와 같은 표준화된 체계에 따라서 기관계분류(system organ class, SOC)와 우선용어(preferred term, PT)로 분류되어야 한다. 시험이 실시되는 동안 분류 체계가 업데이트되면, 임상시험보고서에 그 변경이 도표에 어떤 영향을 미치는가를 표시해야 한다.

의뢰자는 중대하고 예상하지 못한 모든 약물이상반응을 식약처에 관련 규정에 따라 정해진 기간 내에 보고하여야 한다.

각 용량 투여 직후(예, 일정 시간, 보통 20-60분간)에 백신을 접종받은 자들의 즉각적인 중증 반응(예, 즉각적인 치료가 필요한 중증 과민반응)에 대해 관찰하는 것이 일반적이다.

일반적으로 모든 이상사례는 각 용량 투여 후 일정 기간 동안 무작위 배정된 모든 시험대상자들로부터 수집된다.

- 예측된 징후 및 증상은 보통 각 용량 투여 후 최소 4-7일간 매일 일지에 기록한다 (7.2.2.2). 피접종자들에서 복제 능력이 있는 것과 같은 특정 백신에 대해서는 더 긴 기간(예, 10-14일)이 적절할 수 있다.

- 예측되지 않는 이상사례는 일반적으로 각 용량 투여 사이의 전체기간 또는 단일 투여나 최종 투여, 즉 투여 후 약 4주간 수집된다(7.2.2.3).
- 중대한 이상사례와 사전에 규정한 특별 관심대상의 이상사례(AESI)는 배정된 마지막 용량 투여 후 최소 6개월 동안 모든 시험대상자에게서 수집되어야 한다.
- 새로운 면역증강제를 포함하는 백신의 경우, 자가 면역질환 또는 다른 면역에 기반한 이상사례의 확인을 위해 마지막 투여 후 최소 12개월간 추적하는 것이 권고된다.

대규모 시험대상자들이 포함되는 시험(예, 백신 유효성시험)에서는 이전의 시험에서 관찰된 안전성 프로파일과 이미 확보되어 있는 상세한 안전성 자료의 수를 고려하여, 중대하지 않은 이상사례는 대표하는(그리고 가급적이면 무작위로 배정된) 하위 집단으로부터 수집될 수 있다. 또한, 모든 중대한 이상사례와 사전에 규정한 특별 관심대상의 이상사례(AESI)는 무작위 배정된 모든 시험대상자로부터 수집되어야 한다. 장기적인 안전성 추적 기간에는 중대한 이상사례와 특별 관심대상의 이상사례(AESI)만 수집되는 것이 허용될 수도 있다.

7.2.2.2 예측된 징후 및 증상(Solicited signs and symptoms)

대부분의 임상시험에서 백신 또는 위약의 각 투여 후 특정 국소 및 전신 이상사례가 사전 정의된 기간 동안 문서화되는 것이 일반적이다. 이상사례 기록은 그 정보가 조사되도록 일지(다이어리 카드) 또는 다른 방법을 사용할 수 있다. 일지를 사용하는 경우 시험대상자, 보호자 또는 그들에게 질문을 한 연구원이 작성을 완료할 수 있다. 이러한 이상사례는 발생에 관한 정보를 적극적으로 확인하고, 시험계획서에 기재하기 때문에 “예측된 징후 및 증상”이라고 한다.

주사용 백신의 경우, 국소 징후와 증상은 모든 연령 군에서 주로 주사부위에서 나타나는 통증, 발적 및 부종 등을 최소한 포함하여 기록되어야 한다. 통증은 점수화되어야 하며, 가능하면 검증된 등급체계를 사용한다. 발적과 부종의 정도를 기록하기 위해 다양한 형태의 측정기기가 사용될 수 있다

통증에 대한 보고가 주사 동안과 직후에 발생하는 즉각적인 통증과 관련이 있는

지, 나중에 통증이 발생하였는지를 평가하는 것을 고려해야 한다. 예방 접종 후 몇 시간 또는 며칠 동안 주사 부위 또는 주변부위에서 통증이 빈번하게 보고된다면 이러한 백신의 전반적인 내약성은 국가 예방접종 프로그램에서 백신 활용에 대해 부정적인 영향을 미칠 수 있다. 그런 경우에는 국소 내약성을 개선하기 위해 백신의 제형 변경(re-formulation)을 고려하는 것이 바람직하다.

2개 이상의 백신을 주사로 동시 투여할 때, 주사 부위별 자료가 각각 일지(diary card)에 기록되는지를 확인해야 할 것이다.

수집될 전신 징후 및 증상은 시험 연령 범위와(예, 영아에 대한 징후 및 증상이 유아와 더 나이가 많은 대상자에게 전반적으로 적용되지는 않을 것이다) 투여경로(예, 오심과 구토는 백신을 구강으로 투여할 경우 예측 증상이 될 수 있다)에 의해 결정된다. 발열은 디지털 체온계를 사용하여 기록하고 특정 부위(예, 영아의 직장 또는 겨드랑이)에서 측정되어야 한다. 발열 기록은 특정 시기에, 각 용량 투여 후 일정 기간 동안(며칠) 필요하다. 주관적인 증상의 경우(예, 피로, 근육통), 일지에 간단한 점수 체계를 포함시켜 중증도의 등급을 분류할 수 있도록 해야 할 것이다.

징후나 증상을 위해 자가 투여 치료제(해열제와 진통제)가 사용되었는지, 의료전문가와 어떤 접촉이 있었는지 또는 의료전문가에 의해 치료제를 투여 받았는지 등이 파악되어야 한다. 해열제 및 진통제 사용 지침은 임상시험계획서에 명시되어야 한다. 각 투여 시, 필요에 의해 또는 시험계획서에 따라 지시된 대로 특정 해열제와 진통제가 제공된다면, 일지에 기록된 투여 이후 사용은 반납된 공급량을 기준으로 체크되어야 한다. 이전의 안전성 자료에서 백신 접종 전 해열제의 사용이 적절하다는 의견이 있었으면, 해열제가 투여될 수 있고 접종 방문에서 시험 관련자에 의해 기록될 수 있다.

각 시험 방문에서 대면 방문(face-to-face) 또는 시험대상자/보호자와 시험 관련자와의 전화연락이든 간에 일지에는 완료 수준에 대해 체크하고, 다음 투여용량 접종 후에 자료 기록의 개선이 필요하다면 추가 지침이 주어져야 할 것이다. 대면 방문에서 이전의 접종 부위를 검사하여 경결과 같은 징후가 남아 있는지 조사해야 할 것이

다. 또한 시험대상자나 보호자에게 징후의 최대 정도에 대해 물어야 할 것이다(예, 팔다리 전체에 부종이 발생하는지 파악하기 위해). 회복되지 않은 국소 또는 전신 징후와 증상을 기록하고 적절한 조치를 취해야 할 것이다.

7.2.2.3 예측되지 않는 이상사례(Unsolicited AE)

시험대상자/보호자는 방문시마다 마지막 방문 또는 최종 투여 이후의 지정된 기간 동안에 어떤 이상사례가 발생했는지에 대한 질문을 받을 것이다. 각각의 이상사례에 대해 집중과 관련하여 발현 시점이 확인되어야 하고, 의료전문가와의 상담, 입원 여부, 그리고 어떤 치료를 받았는지(처방되었는지 아니면 처방되지 않았는지)도 파악되어야 한다. 이상사례가 아직 회복되지 않았으면, 결과를 확인하기 위해 추적조사가 이루어져야 한다. 의뢰자는 시험대상자의 결석일수나 결근일수, 그리고 그 보호자의 결근일수를 기록할 수도 있다.

특정의 이상사례 또는 특별 관심대상의 이상사례가 전신에 발생하는지 확인하기 위해(예, 영아에게서 지속적인 울음(persistent inconsolable crying)이나 저긴장성-저반응성 에피소드(hypotonic-hyporesponsive episode)가 발생하는지를 파악하기 위해서) 방문할 때마다 시험대상자/보호자에게 구체적인 질문을 하는 것이 도움이 될 수 있다. 이러한 이상사례들과 다른 이상사례들에 대해 잘 확립되어 널리 적용되는 정의를 이용할 수 있는 경우, 그것들을 시험계획서에 포함해야 한다.

중대한 이상사례와 같이 분류기준을 충족하는 모든 이상사례에 대해서는 발현일자, 기저질환, 병용 약물 및 결과 기록을 위한 적절한 추적 조사에 대한 세심한 기록이 필요하다.

7.2.2.4 기타 조사

일반적인 실험실 검사(혈액, 화학 및 소변검사)에 의한 자료 수집은 백신 임상시험에서는 반드시 필요한 것이라고는 생각되지 않는다. 의뢰자나 식약처가 특정 기간에 이들 자료를 확보해야 할 정당한 근거가 있다고 생각하면, 그 결과는 적절히 인증을 받은 실험실에서 생성되어야 하고, 비정상수치에 대해 잘 확립된 등급을 적용하여 보고해야 할 것이다.

살아있는 유기체(비독성 그리고/또는 복제 능력이 없는 생바이러스 벡터 백신으로 만들기 위해 유전적으로 조작된 약독화된 야생형 유기체)를 포함하는 백신의 경우, 시험의 생략(예, 동일하거나 매우 비슷한 균주를 이용한 사전 경험 그리고/또는 비임상 자료를 바탕으로) 정당화될 수 없다면, 안전성과 관련된 추가 연구에는 일반적으로 바이러스 혈증(viraemia)의 검출 및 배출 평가(양과 기간)를 포함해야 할 것이다. 백신으로부터 회수된 유기체도 야생형과 재조합 될 수 있는지, 독성 그리고/또는 복제능력을 다시 가지게 되었는지를 파악하기 위해 유전분석이 필요할 수도 있다.

백신의 출하기준은 임상시험에서 투여되었던 항원의 최대 용량에 대해 입증된 안전성 프로파일을 고려해야 한다. 일차 목적으로 다양한 살아있는 유기체 수 또는 항원량을 포함하는 제형들 간에 안전성을 비교하는 임상시험을 수행하여 최종 출하기준을 뒷받침하는 것이 필요할 수 있다.

7.2.3 이상사례 분류

7.2.3.1 인과성(Causality)

WHO 매뉴얼(WHO Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization(23))의 8.5에서는 임상시험에서 모든 예측 징후와 증상 그리고 예측되지 않는 이상사례에 대해, 임상시험자가 접종과의 관련성에 대한 판단을 내려야 할 것이라고 권고한다. 의뢰자는 임상시험자가 이용할 수 없는 추가 정보에 접근할 수 있으며, 모든 중대한 이상사례에 대한 인과성을 평가해야 한다. 접종과의 관련성 평가는 다음과 같은 요소들을 고려해야 한다. :

- 백신 구조체를 고려한 관련성의 타당성(plausibility of relatedness)(예, 약독화된 생 백신은 발진과 같은 자연 감염의 변형된 발현과 연관성이 있을 수 있다.)
- 투여와 관련된 시기(대부분의 백신 관련 이상사례가 투여 후 1-2주 사이에 발생하지만, 마지막으로 투여하고 몇 달 후에 시작된 질병은 백신접종 이전과 관련될 수 있다는 의심이 될 만한 사유가 있을 수 있다.)
- 동반질환(concurrent illnesses), 백신 또는 기타 약물
- 다른 백신이나 위약을 받은 집단과 비교해 후보 백신 접종군에서 이상사례가 발생

하는 빈도

- 이상사례 발생률과 항원성분의 투여용량 간의 상관관계
- 연속투여로 인한 이상사례 발생률에서의 변화
- 의료조사(예, 동반 질환에 대한 진단 검사)와 부검(예, 갑작스러운 영아 사망의 경우)의 결과.

7.2.3.2 중증도(Severity)

중증도를 평가하기 위해서는 각각의 예측 징후와 증상, 그리고 예측되지 않는 이상사례에 대해 충분한 자료가 수집되어야 한다. 가능하면 연령 특이적 등급을 포함하여, 널리 사용되는 등급이 사용되어야 한다. 동일한 등급이 임상개발 프로그램 전체에 적용되어야 한다.

7.2.3.3 기타 분류

중대한 이상사례의 분류 및 빈도(예, 매우 흔한, 흔한, 흔하지 않은, 드문, 매우 드문)에 대한 구분은 WHO 매뉴얼(WHO Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization)의 3.1.2에 설명된 것처럼, 국제적으로 인정되는 협약을 따를 것을 권고한다(23). 시험대상자에 의해 예측된 징후와 증상의 빈도, 그리고 각 치료군에서 이상사례의 빈도는 그 시험군에서 접종한 모든 대상자들의 분모(denominator)에 기초하여 계산되어야 한다. 각 용량투여 후 예측 징후와 증상의 빈도에 대한 계산은 각 용량을 투여 받은 시험대상자의 수를 이용해야 할 것이다.

7.2.4 시험 내에서 그리고 시험들 간 이상사례 보고율

임상개발 프로그램 동안에 임상시험에서 예측이 되었던 예측되지 못했던 간에 모든 이상사례 그리고/또는 특별한 유형의 이상사례 보고율은 다음과 같은 사실을 입증할 수 있다:

- i) 임상시험 내의 후보백신과 대조군 간의 차이; 예를 들어, 후보백신과 위약군 또는 후보백신과 조성이 비슷하지 않은 허가백신을 투여 받은 집단 사이에서 이상사례율에서의 차이가 예상된다. 후보백신과 동일하거나 매우 유사한 조성을 가진 허가백신 간의 명백한 차이는 일반적으로 예상되지 않으며 추가 조사가 필요할 수 있다.

- ii) 후보백신과 대조군의 하나 혹은 양쪽 모두에서 전체 또는 특별 관심대상의 이상 사례 보고율에 대해 관찰될 수 있는 임상시험들 간의 차이; 후보백신과 기허가 백신을 투여 받은 집단에서 관찰된 보고율의 형태에 미치는 영향이 동일하였는지 여부와 시험이 이중 눈가림인지 아니면 공개인지 여부를 감안하여 가능한 설명을 고려하는 것이 중요하다. 시험모집단 간의 백신 반응성(reactogenicity)있어서 예상되고 실질적인 차이가 있을 수 있다(예, 더 나이가 많은 어린이와 성인과 비교해서 영, 유아를 대상으로 수행한 시험에서 고열 발생율과 같은 특별한 이상사례에 대한 연령 관련 차이). 관찰된 차이에 대한 확실한 설명이 없을 경우, 추가적인 조사가 필요하다. 예를 들어, 이상사례에 대해 불완전한 보고나 자료 입력 오류가 있었을 수 있고, 일부 지역에서는 문화적인 문제 때문에 부작용 보고를 불편해할 수 있다.

7.3 허가 전 안전성 데이터베이스의 크기

허가 전 안전성 데이터베이스의 크기는 사례별로 고려되어야 한다. 백신 개발 프로그램 전반에 일반적으로 적용될 수 있는 최소 수치를 미리 규정하는 것은 가능하지 않다.

허가 전 안전성 데이터베이스를 고려할 때, 이상사례 발생률을 추정하기 위한 표본 크기의 능력은 중요한 요소이다. 예를 들어, 시험 전체와 모집단에서 총 3,000명 시험대상자의 데이터베이스는 1000명 중 1명에게서 평균적으로 발생하는 한건의 이상사례를 관찰할 가능성이 95%임을 보여준다. 그럼에도 불구하고, 이 수치는 모든 상황에서 적절한 것으로 간주되어서는 안 된다. 특히, 추가적인 고려 없이 모든 유형의 새로운 후보백신에 대한 신청서류에 적용되지는 않는다. 허가 전 안전성 데이터베이스의 크기를 고려할 때, 고려해야 할 요인은 다음과 같다(그러나 이에 국한되는 것은 아니다).

- 새로운 후보백신이 일반적으로 사용한 경험이 많은 기허가 백신의 항원으로만 구성되어면 시험대상자가 3,000명이하도 허용될 수 있다. 이 때, 제조 방법도 고려되어야 한다.
- 특수한 유형의 백신(예, 새로운 구조체, 새로운 면역증강제) 또는 특수한 사용방식(예, 취약계층으로 간주되는 모집단이나 특정의 이상사례에 취약한 고위험군에서)에 대해서는 허가 전 3,000명 이상의 시험대상자가 요구될 수 있다.

- 이전에 백신에 사용된 적이 없는 항원 성분을 포함하지만 유효성시험이 가능하지 않은 백신에 대해 추가적인 고려사항이 적용될 수 있다. 예를 들어, 초기 시험에서 입증된 안전성 프로파일에 즉각적인 위협이 없다면 많은 수의 시험대상자들에게 불필요하게 노출시키는 것을, 그리고/또는 특정 모집단의 하위집단 중에서 많은 수를 노출시키는 것은 바람직하지 않다.
- 허가 전 안전성 데이터베이스의 적합한 크기는 임상 시험에서 관찰된 실제 안전성 프로파일을 고려해야 한다. 특정 이상사례의 발생 그리고/또는 중증도에 대한 우려가 있고 이용가능한 안전성 자료로 위해성에 대한 명확한 평가가 가능하지 않다면, 백신의 알려진 유익성에 따라, 위해성을 보다 정확하게 예측하기 위해 추가적인 허가 전 시험을 실시하거나 시판 후 안전성연구를 실시하는 것이 적절할 수 있다.

임상시험에 포함된 시험대상자는 여러 연령대의 하위집단이 포함되거나, 한 연령대를 주로 포함할 수 있다. 일반적으로 전체 안전성 데이터베이스에는 모든 표적 연령집단에 대한 충분한 대표성이 있어야 한다. 일부의 경우, 그리고 실제 안전성 프로파일에 따라, 안전성 데이터베이스에 포함되는 대다수의 시험대상자들을 특정 연령 범위에서 선정하는 것이 허용될 수 있다.

7.4 시판 후 안전성 감시

시판 후 안전성 감시의 주목적은 허가 전 임상시험에서 매우 드물게 발생한 이상사례를 찾아내는 것이다.

시판 후 안전성 감시(post-licensure safety surveillance) 활동에서 수집된 안전성 자료 보고에 관해서는 신약 등의 재심사 기준 등 관련 규정과 ICH E2E와 같은 다른 가이드라인에 따라 협의되어야 한다. 허가권자는 접수된 안전성 자료를 수집, 해석 및 실행할 충분한 능력과 적합한 직원을 갖추고 있음을 입증해야 한다. 각 백신 접종 후 이상사례(AEFI) 보고서와 관련된 백신과 로트번호를 정확하게 식별하기 위한 노력이 중요하다.

최초 허가 시, 시판 후 안전성 감시 활동에 대한 세부 제안서를 위해성관리계획 형태로 갖추는 것이 일반적이다. 이러한 문서와 제안서는 추가 자료를 이용할 수 있게 되면 일정한 간격을 두고 정기적으로 업데이트한다. 보통은 각 버전의 계획서를

제출할 때, 이용할 수 있는 모든 안전성 자료를 바탕으로 백신에 대한 안전성 중점 검토항목(safety specification)을 설명하며 정기적인 약물감시와 추가 약물감시 및 위해성 최소화 활동에 관한 세부설명을 덧붙인다.

백신에 대한 약물감시 활동을 계획할 때, 일반적인 약물감시(즉, 수동 감시) 외에, 다음과 같은 출처에서 얻을 수 있는 중요한 정보를 고려하는 것이 중요하다:

- 백신이 국가 예방접종 프로그램으로 도입될 때 또는 프로그램 내에서 백신의 접종에 큰 변경이 있을 때(예, 완전히 다른 연령군이 처음으로 백신을 접종할 때), 공중보건기관에 의해 구축될 수 있는 능동적 약물감시로부터 얻은 자료. 능동적 감시는 사전에 정해진 절차에 따라 백신을 접종한 개인에게서 이상사례의 수를 완전하게 확인하는 것을 추구한다. 이것은 이 지역에서 보고된 이상사례로부터 수집된 자료가 완전하고 정확함을 입증하기 위해, 의무기록을 확인하거나 또는 대상 지역의 일부에서 의사나 환자를 면담하는 것을 포함한다.
- 특정 유형의 질병 발생과 접종이력에 관한 환자기록 정보를 검색하여 특정 백신과 장/단기간의 안전성 문제와의 관련성을 조사할 수 있도록 연계시키는 대규모 데이터베이스
- 특정 모집단에서의 사용에 관한 세부사항을 파악할 수 있는 다양한 종류의 레지스트리. 예를 들어, 일부 레지스트리는 다양한 유형의 백신에 대한 임부의 노출에 관한 정보를 수집하고, 임신의 결과(자연유산율, 조산 및 영아에서의 선천성 기형 포함)를 표시한다.

백신에 대한 추가적인 고려사항은 백신에 대한 안전성 실마리정보(safety signal)를 확인했을 때, 백신 접종 후 이상사례(AEFI)가 백신의 어떤 항원성분이나 면역증강제 때문일 수도 아닐 수도 있다. 추가적으로, 일부 또는 모든 사례에서 백신의 병용투여로 안전성 실마리정보(signal)가 발생한다면, 백신 접종 후 이상사례(AEFI)가 병용 투여된 제품 중 어느 하나의 제품 때문이라고만 단정할 수는 없을 것이다. 백신의 동일한 또는 매우 유사한 항원성분이나 면역증강제에서 발생한 안전성 실마리정보(signal)는 전 세계에서 시판되고 있는 여러 기허가 제품에서도 있을 수 있다.

8. 참고문헌

1. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. WHO Expert Committee on Biological Standardization: fifty-second report. Geneva: World Health Organization; 2004: Annex 1 (WHO Technical Report Series No. 924; http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/clinical_evaluation/035-101.pdf, accessed 31 August 2015).
2. WHO Technical Report Series (TRS) chronological listing (http://who.int/biologicals/technical_report_series/en/, accessed 18 June 2016).
3. WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. WHO Expert Committee on Biological Standardization: fifty-fourth report. Geneva: World Health Organization; 2005: Annex 1 (WHO Technical Report Series, No. 927; (http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/nonclinical_evaluation/ANNEX%20Nonclinical.P31-63.pdf?ua=1, accessed 31 August 2015).
4. Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products. WHO Expert Committee on the Use of Essential Drugs: sixth report. Geneva: World Health Organization; 1995: Annex 3 (WHO Technical Report Series, No. 850; (http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_850.pdf?ua=1, accessed 31 August 2015).
5. WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: forty-eighth report. Geneva: World Health Organization; 2014: Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 986; http://www.who.int/entity/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/TRS986annex2.pdf, accessed 31 August 2015).
6. GMP for biological products. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Geneva: World Health Organization; (revision in process).
7. Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines. WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixty-fourth report. Geneva: World Health Organization; 2013: Annex 2 (WHO Technical Report Series, 987; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/129494/1/TRS_987_eng.pdf?ua=1&ua=1, accessed 31 August 2015).

8. Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved vaccines. WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixty-fifth report. Geneva: World Health Organization; 2014: Annex 4 (WHO Technical Report Series, 993; http://www.who.int/biologicals/vaccines/Annex4_Guidelines_changes_to_approved_vaccines_eng.pdf?ua=1, accessed 18 June 2016).
9. Guidelines for independent lot release of vaccines by regulatory authorities. WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixty-first report. Geneva: World Health Organization; 2013: Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 978; http://www.who.int/biologicals/TRS_978_Annex_2.pdf?ua=1, accessed 31 August 2015).
10. Recommendations for the evaluation of animal cell cultures as substrates for the manufacture of biological medicinal products and for the characterization of cell banks. WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixty-first report. Geneva: World Health Organization; 2013: Annex 3 (WHO Technical Report Series, No. 978, http://www.who.int/biologicals/vaccines/TRS_978_Annex_3.pdf?ua=1, accessed 31 August 2015).
11. Clinical considerations for evaluation of vaccines for prequalification. Geneva: World Health Organization; 2010 (http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/clinical_considerations_oct10.pdf, accessed 31 August 2015).
12. Immunization in practice: a practical guide for health staff. 2015 update. Geneva: World Health Organization; 2015 (https://extranet.who.int/iris/restricted/bitstream/10665/193412/1/9789241549097_eng.pdf, accessed 18 June 2016).
13. Expert consultation on the use of placebos in vaccine trials. Geneva: World Health Organization; 2013(http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94056/1/9789241506250_eng.pdf, accessed 31 August 2015).
14. The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. Geneva: World Health Organization ; 2002 (<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4893e/s4893e.pdf>, accessed 18 June 2016).
15. Siegrist C-A. Vaccine immunology. Chapter 2 in: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit

- PA, editors. Vaccines, sixth edition. Philadelphia (PA): Elsevier Saunders; 2012.
16. Validation of analytical procedures: text and methodology. Q2(R1) document. Geneva: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 1996: 6–13
 17. Recommendations to assure the quality, safety, and efficacy of DT-based combined vaccines. Table 6.2 in: WHO Expert Committee on Biological Standardization, sixty-third report. Geneva: World Health Organization; 2014: Annex 6 (WHO Technical Report Series, No.980; http://www.who.int/biologicals/WHO_TRS_980_WEB.pdf, accessed 18 June 2016).
 18. Buttery JP, Riddell A, McVernon J, Chantler T, Lane L, Bowen-Morris J, et al. Immunogenicity and safety of a combination pneumococcal-meningococcal vaccine in infants: a randomized controlled trial. JAMA. 2005;293(14):1751–8.
 19. Richmond P, Kaczmarek E, Borrow R, Findlow J, Clark S, McCann R, et al. Meningococcal C polysaccharide vaccine induces immunologic hyporesponsiveness in adults that is overcome by meningococcal C conjugate vaccine. J Infect Dis. 2000;181(2):761–4.
 20. WHO consultation on influenza vaccines for pregnant and lactating women: clinical data requirements for product labelling, 15–16 July 2014, Geneva, Switzerland (http://www.who.int/biologicals/vaccines/INFLUENZA_VACCINES_Executive_Summary_FINAL_29_Sept_R.pdf, accessed 31 August 2015).
 21. Henao-Restrepo AM. The ring vaccination trial: a novel cluster randomized controlled trial design to evaluate vaccine efficacy and effectiveness during outbreaks, with special reference to Ebola. BMJ. 2015;351:h3740. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h3740>.
 22. Foppa IM, Haber M, Ferdinands JM, Shay DK. The case test-negative design for studies of the effectiveness of influenza vaccine. Vaccine. 2013;31:3104–9.
 23. Global manual on surveillance of adverse events following immunization. Geneva: World Health Organization; 2014 (http://www.who.int/vaccine_safety/publications/Global_Manual_on_Surveillance_of_AEFI.pdf, accessed 31 August 2015).

제·개정 이력

백신 임상 평가 가이드라인

| 제·개정번호 | 승인일자 | 주요내용 |
|--------|------|------|
| | | 제정 |