



코로나19 백신 개발 시 고려사항(안)

Considerations in COVID-19 vaccine development

2020. 06. 00



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

바이오생약심사부 생물제제과

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

코로나19 백신 개발 시 고려사항(민원인 안내서)(안)

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 : _____)	
	<input type="checkbox"/> 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 1년 이내 한시적 적용 또는 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
지침서·안내서 구분	<input type="checkbox"/> 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(☞안내서) <input type="checkbox"/> 아니오
기타 확인 사항	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
<p>상기 사항에 대하여 확인하였음.</p> <p style="font-size: 1.2em;">2020년 06월 00일</p> <p style="text-align: right;"> 담당자 000 확인(부서장) 김재욱 </p>		

이 안내서는 코로나19 백신 개발 시 고려사항에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것으로 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아닙니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술 방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 또한, 본 안내서는 2020년 06월 00일 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ "민원인 안내서"란 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 생물제제과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호 : 043-719-3451

팩스번호 : 043-719-3450

제·개정 이력서

코로나19 백신 개발 시 고려사항(민원인 안내서)(안)

연번	제·개정번호	발행일자	주요내용
1	안내서-0000-00	2020.06.00	제정

목 차

용어설명	7
1. 서론	9
1.1. 목적 및 배경	9
1.2. 범위	10
2. 임상시험계획 승인을 위한 품질 자료	11
2.1. 일반적인 고려사항	11
2.2. 일반정보와 원료약품 및 그 분량	11
2.3. 제조방법	12
2.4. 임상시험용의약품 품질관리	13
2.5. 표준품	14
2.6. 안정성	15
3. 임상시험계획 승인을 위한 비임상시험 자료	16
3.1. 일반적인 고려사항	16
3.2. 효력시험	17
3.4. 안전성약리시험	17
3.5. 흡수·분포·대사·배설	18
3.6. 독성시험	18
4. 임상시험설계 시 고려사항	20
4.1. 일반적인 고려사항	20
4.2. 최초 임상시험	20
4.3. 면역원성 평가	21
4.4. 유효성 평가	22
4.5. 안전성 평가	24

5. 참고문헌	25
[부록 1] 현재 임상시험 중인 코로나19 백신 후보물질	26
[부록 2] WHO가 목적하는 코로나19 백신의 프로파일	27
[부록 3] WHO의 2b/3상 임상시험을 위한 백신의 우선순위	29
[부록 4] COVID-19 후보 백신에 대한 국제적 무작위 임상시험(WHO번역본)	32
[부록 5] 사람 공격 집중 시험 WHO 가이드라인 소개	42
[부록 6] ICMRA 규제당국자 화상회의 합의안	43

용어설명

- **유효성(Efficacy)** : 백신 유효성은 직접적 예방(즉, 백신접종군에서 백신 접종에 의해 유도된 예방)을 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 추정치는 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.
- **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.
- **중대한 이상사례(Serious adverse event, SAE)** : 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.
- **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
- **Enhanced disease** : 백신 접종자가 바이러스 감염에 의해 심각한 이상반응(예, 폐에서 염증세포의 과도한 침윤)을 보이는 현상으로 불활화 RSV 백신, 뎅기 백신 등의 개발과정에서 확인되었으며 ADE(Antibody-dependent Enhancement) 등이 원인으로 추정되고 있다. ADE는 백신 항원에 의해 생성된 비 중화항체가 세포의 Fcγ receptors (FcγRs)를 통해 바이러스의 감염을 촉진하는 현상이다(Smatti *et al.*, 2018).

- **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 인과관계가 없는(non-causative) 면역반응이 발생하는 경우, 예를 들면 대상포진의 방어 상황에서 수두 대상포진 바이러스(VZV)에 대한 혈청 면역글로블린 G(IgG)가 방어의 척도가 되지 않는다).

코로나19 백신 개발 시 고려사항(안)

1. 서론

1.1. 목적 및 배경

2020년 3월 11일, WHO가 홍콩독감(1968년), 신종플루(2009년)에 이어 세 번째로 팬데믹(세계적 대유행)을 선포한 코로나바이러스감염증-19(이하 코로나19)는 새로운 유형의 코로나바이러스(SARS-CoV-2, 이하 코로나19 바이러스)에 의해 발생하는 호흡기 감염질환이다. 2020년 5월 말 현재 전 세계적으로 약 600만 명의 감염자와 37만 명의 사망자를 내고 있는 이 감염질환은 우리에게 커다란 도전을 던져주고 있다.

이 감염병의 세계적 대유행을 종식시키기 위해서는 궁극적으로 코로나19 백신 접종에 의한 집단 면역력(herd immunity)을 높이는 것이다. 공중보건 위기사항에서 백신 제조사들은 mRNA 백신, DNA 백신, 바이러스 백신 등 기존의 안전성이 검증된 플랫폼 기술과 축적된 데이터를 기반으로 유례없는 빠른 속도로 임상시험에 진입하고 있으며, 식약처를 비롯한 각국의 규제기관은 신속심사, 사전상담 등을 통해 코로나19 백신 후보물질의 임상시험 진입 시간을 단축시켜주고 있다.

본 가이드라인은 그간 식약처의 바이러스 백신의 심사 경험과 국내 전문가 및 이해관계자의 의견을 수렴하여 작성되었으며, 개발자들이 코로나19 백신을 개발하는데 있어서 시행착오를 최소화하여 임상 진입을 가속화하는데 도움이 되고자 마련되었다.

본 가이드라인의 내용은 현재의 과학적 수준에 기반해 작성되었고 새로운 과학적 정보에 따라 변경될 수 있으며, 본 가이드라인 및 참고문헌에서 언급되지 않은 부분에 대해 추가적인 기준이 필요한 경우 반드시 식품의약품안전처와 사전에 논의를 거쳐 적절한 평가자료가 마련되어야 한다.

1.2. 범위

본 가이드라인은 코로나19의 팬데믹 상황을 감안하여 작성된 것으로 일반적인 사항에서의 다른 백신에는 적용되지 않는다. 또한 항원 물질에 대한 면역 기억을 통해 코로나 바이러스의 감염에 대한 예방효과(active immunization)를 나타내는 물질이 아닌 면역 자극 등을 통해 몇개월 이내의 단기간의 감염을 예방하는 물질이나, 예방 목적으로 코로나19 바이러스를 중화하는 물질(예, RSV 예방 목적의 팔리비주맙), 코로나19 환자의 재발을 예방하는 치료용 백신 등은 본 가이드라인의 적용 대상이 아니다.

2. 임상시험계획 승인을 위한 품질 자료

2.1. 일반적인 고려사항

코로나19 백신은 현재 핵산(DNA, RNA) 백신, 재조합 백신(아단위 단백질), 불활화 백신, 약독화 생백신, (복제, 비복제) 바이러스백터 백신, 바이러스유사입자(Virus like particle, VLP) 백신 등 전 세계적으로 다양한 플랫폼을 이용한 개발이 진행 중에 있다.

코로나19 백신은 전통적인 방법으로 생산하는 세균 및 바이러스 백신과 마찬가지로 시작 물질과 제조공정의 적절한 관리가 최종생산물의 관리만큼 중요하다.

코로나19 백신 또한 제조 및 품질관리기준(GMP) 또는 임상시험용의약품 GMP 조건하에서 제조되어야 한다. 따라서 세포배양용 배지의 구성성분을 포함하여 생산에 사용된 모든 물질의 품질관리가 이루어져야 한다.

역가, 함량, 무균, 엔도톡신, 불용성이물, 안정성 등 생물학적제제에 적용되는 일반적인 품질관리시험들이 코로나19 백신에도 원칙적으로 적용되어야 한다.

2.2. 일반정보와 원료약품 및 그 분량

원료의약품 단계에서 원료의약품의 명칭, 구조, 물리·화학적 특성뿐 아니라, 대상 유전자 및 벡터 선택이유, 재조합/불활화/약독화 방법, 제품개발 경위 및 선정된 투여경로/투여방법의 타당성 등 제품의 개발과 생산에 관한 일반정보가 확보되어야 한다.

임상시험용의약품 단계에서 원료약품 및 그 분량은 문서화되어야 하며, 이 문서에는 주성분 및 첨가제 성분들의 배합목적, 성분명, 규격, 분량을 기재하고 주사제는 단위용기[1바이알, 앰플, 병 또는 프리필드시린지 등](용량 또는 질량 표기)중의 함량으로 작성한다.

국내 사용례가 없는 첨가제의 경우, 첨가제에 대한 물리·화학적 성질에 관한 자료, 독성에 관한 자료, 배합목적 및 용도에 관한 자료, 안정성에 관한 자료(완제품에 대한 시험자료도 가능) 등을 제시하여야 한다.

2.3. 제조방법

제조원 자료로는 위약 및 대조약을 포함하여 임상시험에 사용되는 의약품 제조원(위탁 제조원 포함)의 명칭, 주소, 책임범위의 정보를 작성한다. 또한 일부 공정(예, 마스터세포은행 구축)이나 시험을 위탁한 경우에도 해당 정보를 위탁 제조원 자료로 작성한다.

제조방법은 세포은행으로부터 발효, 수확, 정제, 원액, 최종원액, 충전 및 포장까지 일련의 제조과정을 도표로 표시하거나 간략히 적어 제출할 수 있다. 이를 위해 모든 제조단계(즉 단위공정) 별로 원료(원료약품, 출발물질, 용매, 시약, 촉매제 등), 주요장비, 공정별 품질관리 등의 정보를 적절히 작성한다.

특히 정제 단계는 핵산 백신, 단백질 백신 등에서 숙주유래 핵산과 단백질, 잔류배지, 엔도톡신 등을 제거하고 목적 DNA와 단백질 등을 정제해주는 핵심적인 과정으로 재현성과 검증이 필요할 수 있기에 특별한 주의를 기울여야 한다.

만약 비임상시험에 사용한 로트가 임상에 사용될 로트와 다르게 제조되었다면 제조공정 변경에 대하여 명확히 문서화하여야 하며, 개발 중 어떠한 변경이 있는 경우 비임상시험 또는 이전 단계의 임상시험에 사용한 제품과의 동등성 평가가 필요할 수 있다.

또한 초기 임상단계에서는 공정 검증자료를 제출하지 않으나, 무균공정, 최종제품의 멸균과정과 세척과정 검증(특히 여러 제품을 생산하는 시설이나 기관이 생산에 이용된 경우)과 같이 중요한 단계들은 임상시험 개시 전에 검증되거나 신중히 관리되어야 한다.

2.4. 임상시험용 의약품 품질관리

품질관리 자료는 일반적으로 특성분석, 공정 중 관리(In Process Control, IPC), 규격시험으로 나눌 수 있다.

2.4.1 특성분석

일반적으로 세포은행과 바이러스주의 특성분석 시험은 세포확인, 세포형태, 무균, 마이코플라스마, 외래성오염인자부정시험, 전자현미경 등이 고려된다.

그러나 코로나19 백신은 현재 다양한 플랫폼으로 개발 중이므로 각 플랫폼마다 아래 내용들을 추가로 고려해 볼 수 있다.

DNA 백신의 경우, 확인시험, 함량(strength), 생물학적 활성과 순도를 포함한 주성분의 특성분석에 관한 자료를 제시하여야 한다. 정제된 플라스미드의 특성을 화학적, 물리학적, 생물학적 방법으로 밝히는 것이 필수적이며 플라스미드의 전체 염기서열을 분석하여야 한다. DNA의 변형(비가역적인 변성분자 형성, 핵산분해효소에 의한 부분적 분해 등)은 생물학적 및 면역학적 특성에 영향을 미칠 수 있으므로 주의를 기울여야 한다. 정제된 원액, 최종원액, 임상시험용의약품에 있을 수 있는 숙주세포 잔여물, 잔여 RNA와 염색체 DNA 등 제조과정에서 쓰인 물질과 배지 구성물 등에 대한 자료를 제시하여야 한다. 변성된(denatured) DNA 백신과 핵산분해효소에 의한 부분적인 분해는 폴리아크릴아마이드겔 전기영동, 액상크로마토그래피(HPLC)와 모세관 전기영동(capillary electrophoresis)과 같은 분석방법 등을 고려해 볼 수 있다.

재조합 백신의 경우, 발현된 단백질의 확인시험, 함량(strength), 생물학적 활성과 순도를 포함한 주성분의 특성분석에 관한 자료가 제출되어야 한다. 이를 위해 액상크로마토그래피(HPLC), 모세관 전기영동(capillary electrophoresis), 형광분석, 질량분석기를 이용한 분자량 분석 등을 고려해 볼 수 있다.

2.4.2 공정 중 관리

제조 공정의 중요한 단계들에 대하여 공정관리와 피드백을 제공할 수 있도록 시험과 허용기준이 개발되어야 한다.

2.4.3 규격시험

제조 공정의 중요한 단계들, 예를 들어 세포은행, 원액, 최종원액, 임상시험용 의약품(완제) 제조 단계마다 기준 및 시험방법이 설정되고 이에 따라 분석된 배치의 시험 결과가 제시되어야 한다.

코로나19 백신 개발 초기단계에서 확정된 규격이 요구되지는 않으나 확인, 함량, 역가, 순도 등의 각각의 규격 설정의 근거를 간략히 설명할 수 있어야 한다.

규격시험은 백신의 특성을 반영하여야 한다. 예를 들어 DNA 백신의 경우, 규격시험으로 플라스미드 절편확인시험, 성장, 순도, mRNA 발현확인, 엔도톡신함량, 무균시험 등이 고려될 수 있고, 재조합 백신의 경우, SEC-HPLC, 함량, 역가, EIA 등이 필수적으로 고려될 수 있다. 또한 일반적으로 개발 초기단계에서 모든 항목에 대한 시험방법 밸리데이션 보고서는 제출되지 않으나 시험방법 밸리데이션 수행을 위한 허용한도와 파라미터(특이성, 직선성, 정밀성, 정확성 등)를 표 서식으로 제시하여야 한다.

2.5. 표준품

WHO 국제 표준품 및 참조품이 제공되는 경우, 이를 기준으로 하여 자사 표준품을 제조하여 분석에 사용하는 것이 권장된다.

국제 표준품이 제공되지 않는 상황에서 DNA 백신, mRNA 백신, 재조합 백신 등을 개발하는 경우, 자사에서 제품별 특성을 가진 재조합 벡터를 제조하기 때문에 시험법 표준화를 위해 자사 표준물질(표준품)을 확립하는 것이 적절할 수 있다.

자사 표준물질(표준품) 확립을 위해서는 특성분석을 실시하고 개발기간 동안 1개 이상의 표준물질(표준품)이 사용되었다면 표준물질(표준품)들 간의 관계가 적절히 유지되었음을 확인할 수 있는 품질 평가 이력을 준비하여야 한다.

표준물질(표준품)의 품질 평가 이력은 코로나19 백신의 개발 단계간 배치 분석의 중요한 토대가 된다.

2.6. 안정성

적절한 안정성 평가는 코로나19 백신 개발에 있어 필수적인 부분으로, 임상시험계획 승인 후 코로나19 백신 임상시험에 사용할 로트에 대해서 안정성시험 계획에 따른 실시간적으로 안정성 평가가 가능하다. 임상시험계획 승인 시에는 동일 플랫폼에 대한 백신의 안정성 자료 등 코로나19 백신 후보물질의 안정성에 대한 근거 및 안정성시험 계획이 제시되어야 한다.

안정성시험은 특별한 사유가 없는 한, 원칙적으로 실제 사용될 용기에서 원액, 최종원액, 임상시험용의약품 등에 대해 장기보존시험을 실시하며, '의약품 등의 안정성시험 기준 고시', '생물의약품 안정성시험 가이드라인'을 준수해야 한다.

수행된 시험법의 종류와 사용된 방법, 시험결과는 표, 그림, 서술과 같은 적절한 양식으로 저장조건, 재시험날짜(유효기간), 결론 등을 포함하여 준비하여야 한다.

3. 임상시험계획 승인을 위한 비임상시험 자료

3.1. 일반적인 고려사항

현재까지 코로나19에 대한 지식과 이해에는 한계가 있지만 사람에게서의 발생 가능성을 예측하는데 동물을 이용한 비임상연구는 여전히 중요하다.

코로나19의 공중보건 위기사항에서 코로나19 백신은 미충족 의료 요구로서 빠른 임상 진입을 위해 필요한 비임상 시험 자료의 수준은 전체적인 유익성/위해성에 기반하여 평가되는 것이 필요하다.

비임상 시험자료는 임상시험 진입 시 안전성·유효성의 성공 가능성에 대한 근거를 제시해 줄 수 있으며 코로나19 백신의 이론적인 위해성은 임상시험 진입 전에 평가되는 것이 원칙이다.

코로나19 백신에 대한 비임상 프로그램에서 수집되는 데이터의 수준은 백신의 플랫폼 및 동일 플랫폼의 다른 백신에서 수행되었던 비임상 및 임상 데이터의 수준에 따라 결정될 수 있으며 안전성이 확보된 플랫폼 기술 기반의 코로나19 백신의 경우 최초 임상시험 이후로 일부 비임상시험자료의 제출이 유예될 수 있다. 이 경우 코로나19 백신 개발사는 최초 임상시험 진입 전에 생략되는 비임상 시험 항목에 대한 과학적으로 타당한 사유 및 일정(타임라인)이 포함된 향후 수행 계획을 제출하는 것이 요구된다. 예를 들어 개발하고자 하는 코로나19 백신과 동일한 제조공정 및 plasmid backbone에 유사한 항원을 발현하는 Insert만 다른, 이미 안전성이 확인된 DNA 백신의 경우 과거의 임상 및 비임상 데이터를 제시함으로써 코로나19 DNA 백신에 대한 일부 비임상시험(예, 반복독성시험자료, 체내분포시험 등)을 최초 임상시험과 병행하여 수행하는 것을 고려해 볼 수 있다.

비임상시험에서 투여경로(예, 피내, 근육, 비강) 및 기구(예, DNA 백신에서 DNA 백신의 세포 내 전달 장치인 전기천공기, Bio injector)는 임상시험과 동일하여야 하며, 임상시험에서 이를 변경할 경우 별도의 비임상시험을 실시하는 것이 바람직하다.

이 밖에 성별, 연령, 군 크기, 대조군, 관찰항목, 새로운 면역증강제 또는 첨가제가 포함된 경우 등 본 가이드라인에서 제시하지 않은 일반적인 사항은 '생물의약품 비임상시험 가이드라인(식약처, 2014)'을 참고할 수 있다.

3.2. 효력시험

효력시험은 임상시험에서 사용할 가장 적합한 백신 후보물질 및 용법·용량을 선정하기 위한 과학적인 근거를 제공해 준다. 같은 백신 후보물질이라도 동물종에 따라 다른 면역반응이 나타날 수 있으므로 임상시험 진입 전 여러 종에서의 효력시험을 실시하는 것이 바람직하다. 효력시험에서 충분한 데이터를 확보하는 것은 임상시험에서의 성공확률을 높일 수 있다.

효력시험은 코로나19 바이러스에 감수성이 있는 즉, 바이러스에 감염되어 코로나 감염증의 증상을 보이는 동물에서 면역 후 공격시험을 통해 방어여부를 확인하는 것이 원칙이며 가능하다면 공격시험 시 면역원성 결과와 방어효과와의 상관관계(ICP)를 파악하는 것이 권장된다. 공격시험은 임상 예정인 특정 백신의 방어효과에 대한 근거를 제공하기 위해 적절한 동물 모델에서 수행되는 것이 바람직하다. 현재 hACE-2 형질전환 마우스, 햄스터, 페렛, 비인간 영장류 등에서 공격시험 연구가 진행되고 있지만 현재의 과학적 수준에서 인정되는 적합한 모델동물이 없을 수 있으므로 최초 임상시험 진입 전까지 공격시험을 완료하지 못할 수 있다. 이 경우 타당성이 인정된다면 효력시험자료로 면역원성 시험을 실시할 수 있다. 면역원성 시험은 코로나19 바이러스와의 결합항체가 뿐만 아니라 방어 효과를 예측할 수 있는 기능적 면역반응(예, 중화항체 반응)에 대한 시험도 최초 임상시험 진입 전에 확인하는 것을 원칙으로 한다. 면역원성 시험의 종류는 해당 백신의 면역학적 작용기전(면역반응을 일으키는 세포의 종류 및 이러한 과정을 촉진시키는 항원의 종류 등)에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어 유전물질이나 바이러스 형태로 인체에 접종되는 백신의 경우 T 세포반응에 대한 면역원성 시험이 추가로 고려될 수 있다. 한편, 면역원성 시험법은 적절하게 밸리데이션 되는 것이 바람직하다.

3.3. 안전성약리시험

반복독성시험 시 안정성 약리 지표를 포함함으로써 별도의 안전성약리시험을 수행하지 않을 수 있으나 새로운 면역증강제 및/또는 첨가제가 포함된 경우 별도의 안전성 약리시험이 요구될 수 있다.

3.4. 흡수·분포·대사·배설

일반적 코로나감염증바이러스 백신에서는 약물동태연구가 필요하지 않으나 제품의 특성을 고려하여 결정할 수 있다. 항원 백신이 아닌 새로운 제형의 백신(예, DNA 백신), 새로운 면역증강제 또는 투여경로(예, 경구, 비강)인 경우 체내분포시험이 고려된다. DNA 백신에서의 체내분포시험은 '치료용 DNA 백신의 품질 및 비임상시험 평가 가이드라인(식약처, 2015년)'을 참고할 수 있다.

3.5. 독성시험

코로나19 백신에서의 독성시험은 공정 중의 불순물, 제품 첨가제, 특히 항원물질로 인한 과도한 면역반응으로 인해 발생할 수 있는 잠재적 독성을 검증하는데 있다. 따라서 동물종, 투여량 등의 선택은 이러한 관점에서 고려되어야 한다.

독성시험에서 동물종은 코로나19 백신 항원에 대해 면역반응을 보이거나 코로나19 바이러스에 감수성이 있는 종으로 선택한다.

독성시험에서 투여용량은 코로나19 백신 항원에 의해 최대 면역반응(예, 최대 결합 항체가)에 노출될 수 있도록 설계되는 것을 권장한다. 이는 예비 용량-면역반응 시험을 통해 결정될 수 있다. 그러나 일반적으로 임상시험에서 사용되는 최고 투여용량을 그대로 사용하는 것도 인정될 수 있다. 동물종 및 투여부위에 따라 시험약의 총 부피로 인해 임상시험 최고용량을 투여하는데 제한이 있는 경우에는 여러 부위를 나눠서 주입할 수 있다.

임상시험에서 단회 투여하는 백신의 경우에도 반복투여독성시험이 권장되며, 투여 횟수는 일반적으로 '임상시험에서 적용되는 횟수 + 1' 이상을 고려할 수 있다. 투여 간격은 예비 용량-면역반응 시험에서 결과를 고려하여 설정하거나 임상시험에서의 투여 간격 보다 짧게 설정할 수 있다. 독성 증상의 회복 및 지연성 독성을 파악하기 위해 회복군을 별도로 두는 것이 권장된다. 실험동물이 코로나 바이러스에 대한 감수성이 있는 종(예, 원숭이)인 경우 코로나 백신의 중요한 잠재적 위해성인 Enhanced disease가 평가 항목에 포함되도록 설계되는 것이 바람직하다.

생식·발생독성시험은 해당 임상시험 단계 시 가임기 여성이나 임산부를 대상에 포함되는 경우 고려될 수 있으며 이와 상관없이 3상 임상시험 진입 전까지 수행되는 것이

권장된다.

유전독성시험 및 발암독성시험은 일반적으로 필요하지 않으나 새로운 면역증강제 및/또는 첨가제가 포함된 경우 고려하여야 한다. 단회독성시험 및 국소내성 시험은 반복독성시험의 일부로 평가될 수 있다.

4. 임상시험설계 시 고려사항

4.1. 일반적인 고려사항

임상시험계획서에는 임상시험의 목적을 명확하고 구체적으로 제시하고, 임상시험의 목적에 따라 평가 변수 및 평가 방법을 설정하는 것이 바람직하다. 본 가이드라인에서 제시하지 않은 코로나19 백신의 임상시험에 대한 일반적인 사항은 ‘백신 임상평가 가이드라인(식약처, 2017년)’을 참고할 수 있다.

백신의 안전성·유효성을 담보하기 위해서 백신 자체의 효과뿐만 아니라 임상시험 과정 중의 정확한 접종방법도 중요하다. 특히 세포 내로 백신물질을 전달하는 기구(예, DNA 백신에서 전기천공기)를 사용하거나 근육이 아닌 피내, 피하로 주사하는 경우 접종방법이 까다로울 수 있으므로 임상시험자에 대한 접종법 교육, 기기 매뉴얼 제공 등에 대한 내용을 임상시험계획에 포함하는 것이 바람직하다.

한편, 사람 공격 접종시험(COVID-19 human challenge studies)은 윤리적인 문제가 있어 신중히 설계되고 모니터링되어야 하는 디자인이다. 이와 관련하여 최소한 지켜야 할 사항을 WHO에서 발표하였다([부록 5] 참고).

4.2. 최초 임상시험(First in human clinical trial)

최초 임상시험(1상 임상시험)은 건강한 성인 약 10~20명을 대상으로 안전성, 내약성 및 면역원성을 평가한다.

글로벌 공중보건 위기사항에서 일반적인 임상시험 프로그램에 비해 새롭게 개발되는 코로나19 백신은 제한된 비임상자료로 긴급하게 진행되는 최초 인체적용 임상시험의 경우 임상시험대상자들이 불합리한 위험성에 노출되지 않도록 발생 가능한 위해성을 최소화하는 다음 예시의 위해성 완화 전략을 고려해 볼 수 있다.

- 시험대상자를 건강한 젊은 성인을 대상으로 함(예, 만19세 ~ 50세)
- 코로나19에 높은 사망률을 보이는 기저질환을 앓거나 이력이 있는 시험대상자를 제외기준에 포함하는 등 선정/제외기준을 강화함

- 시험대상자가 동의서를 통해 새로운 백신 접종으로 발생할 수 있는 잠재적 위험성을 충분히 인지할 수 있도록 함
- 백신 접종 후 안전성에 대한 주의 깊은 추적조사 및 주기적 모니터링을 실시함
- 최고 투여용량에 도달하기 전에 단계적인 용량 증가 디자인을 고려함
- 동일 투여 코호트 내에서 초기에 매일 1명씩만 등록하여 독립적 자료 모니터링 위원회를 통해 안전성을 먼저 평가한 후 나머지 시험대상자를 등록함(Sentinel 군의 설정)

4.3. 면역원성 평가

비임상에서의 효력시험과 마찬가지로 임상에서의 체액성 및 세포성 면역원성에 대한 시험 항목 및 수준은 해당 백신의 면역학적 작용기전에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어 유전물질이나 바이러스 형태로 인체에 접종되는 백신의 경우 T 세포반응에 대한 면역원성 시험이 고려될 수 있다. 면역원성 평가는 코로나19 바이러스와의 결합 항체가뿐만 아니라 방어 효과를 예측할 수 있는 기능적 면역반응(예, 중화항체 반응)에 대한 시험도 포함하는 것이 바람직하다.

면역원성 평가변수에 대한 정의는 측정시점, 시험법 등을 포함하여 명확히 설정하는 것이 바람직하다(예, 항체 양전률 : XXX 시험법으로 측정한 SARS-CoV-2 Spike S1+S2 단백질에 대한 결합항체가가 베이스라인(D1) OO 미만에서 2차 접종 4주 후 OO 이상인 시험대상자의 비율).

유효성 임상시험(2상 또는/및 3상)에서 수행되는 면역원성 시험은 면역원성과 유효성(방어효과)과의 상관관계(ICP)를 파악할 수 있도록 디자인하는 것이 권장된다.

WHO 국제 표준품 및 참조품이 존재하는 경우, 이를 분석에 사용하는 것이 권장되며 그렇지 않을 경우 타당한 근거 제시가 필요하다. 개발자가 확립한 면역원성 분석법으로 분석을 완료한 이후에 WHO 국제 표준품 및 참조품이 마련되는 경우, 원래의 분석법과 새로운 분석법이 동일한 결과 혹은 해석을 할 수 있는지 입증하는 것이 바람직하다(분석 동등성).

4.4. 유효성 평가

코로나19 백신의 유효성을 평가하기 위한 임상시험은 비뚤림(Bias)을 최소화하기 위해 이중눈가림, 무작위배정, 위약 대조, 평행군 시험 디자인이 권장된다.

코로나19 백신은 아직 면역원성과 유효성과의 상관관계(ICP)가 확립되지 않았고 허가된 백신이 없으므로 위약과의 유효성에 있어서 우월성을 평가한다.

1차 유효성 평가변수는 심각도(Severity)와 상관없이 첫 백신 또는 위약 접종 14일 후 실험실적으로 확진된 코로나19 발생률로 정의될 수 있다. 시험약을 접종 받은 시험군과 동시에 무작위 배정된 위약을 접종 받은 위약 대조군과의 코로나19 발생률을 비교한다. 기타 평가변수는 혈청학적 검사로 확인된 코로나19 발생률, 사망을 포함한 심각도, 마지막 백신 또는 위약 접종 14일 후의 코로나19 발생률, 바이러스 배출, 가정 혹은 다른 전염 집단 내에서의 전염 패턴, 코로나19 확진자에서의 코로나19 바이러스 유전자형 분석 등을 설정할 수 있다. 임상시험계획서에는 백신 투여군과 위약군간의 예상되는 효과 크기에 미리 규정하고, 이 크기가 임상적으로 이점이 있는지에 대한 근거를 제공하는 것이 권장된다.

코로나19 백신의 유효성에 대한 점추정치는 WHO에서 제시한 바와 같이 최소 50% 이상, 95% 신뢰한계의 하한 값은 최소 30% 이상이 요구된다([부록 2], [부록 3] 참고). 90% 검정력과 단측 1종 오류(α)가 0.025일 경우 우월성 검정을 위해 시험약 및 위약에 대해 총 150명의 코로나19 증례 수가 필요하다.

유효성 평가를 위한 주기적 추적관찰은 시험대상자의 백신 접종 후 발병 시기를 정확히 측정할 수 있도록 설정하고 백신의 방어효과가 충분히 있다고 확인되더라도 눈가림 추적관찰 기간은 안전성 추적관찰을 포함하여 적어도 1년 이상 설정하는 것이 바람직하다. 만일 유효성 결과를 평가하기 위한 추적관찰기간을 앞당기려면 이에 비례하여 모집하는 시험 대상자수를 더 늘려야 한다.

유효성 평가의 검정력을 높이기 위해서 시험대상자 모집 지역은 코로나19 증례 수를 높일 수 있는 코로나19 발병 지역의 선택이 중요하다.

시험대상자수의 산출 시 및 1차 유효성 평가변수에 대한 우월성 검정 시 통계적인 가설의 근거가 되는 추정량(예, 예상되는 백신 및 위약의 효과크기, 검정력 등)은 서로 일치

시켜 시험계획서에 사전에 정의하는 것이 바람직하다.

위약 대비 백신 접종군의 우월성을 입증하는 임상시험에서 1차 유효성 평가변수에 대한 분석은 배정된 대로 무작위배정된 모든 시험대상자(ITT; Intent-to-treat) 집단을 주 분석군으로 설정하는 것이 바람직하며, 중요한 계획서 위반 등으로 중도 탈락한 시험대상자를 제외한 순응군(PP; Per-Protocol)을 2차 분석군으로 설정할 수 있으며, 이 경우 중도탈락 시 결과 값(결측치)을 처리하는 방법을 계획서 상에 미리 제시되는 하는 것이 적절하다.

계획된 코로나19 증례 수에 도달하기 전 유효성 및 안전성을 평가하기 위해 중간 분석을 실시할 수 있다. 중간분석결과는 독립적 자료 모니터링 위원회의 향후 시험 계획, 무의성으로 인한 중단 또는 조기 성공으로 인한 중단에 관한 결정을 위해 사용될 수 있다.

4.3. 안전성 평가

코로나19 백신의 특성을 고려하여 체계적인 안전성 모니터링 계획이 요구되며 수립된 계획에 따라 수집되는 안전성 정보는 코로나19의 질병을 이해하는데 도움이 될 것이다.

일반적인 이상반응 평가항목 및 평가기준은 ‘백신 임상시험 이상반응 중증도 평가 가이드(식약처, 2011)’을 참고하고, 제조사는 이외에도 별도의 AESI(Adverse Event for Special Interest)을 설정하는 것이 권장된다. 현재까지 코로나19의 병리기전에 대한 정보가 제한적이므로 유사한 호흡기 질환(예, RSV, MERS, SARS)에 대한 백신 개발과정에서 발생하였던 안전성 고려항목 및 코로나19에 높은 사망률을 보이는 기저질환을 AESI 평가항목에 포함할 수 있다. 특히 Enhanced disease는 현재의 과학적 수준에서 코로나19 백신에서 나타날 수 있는 가장 중요한 잠재적 위해성이므로 이에 대한 평가계획이 임상시험 계획에 포함하는 것이 바람직하다. 코로나19 백신의 임상 프로그램에 있어서 AESI에 대한 예시는 다음 표를 참고할 수 있다.

기관계	AESI 항목
호흡기계	급성호흡곤란증후군(Acute respiratory distress syndrome)
	간질성 폐렴/폐렴(Pneumonitis/Pneumonia)
	코로나-19(Coronavirus Disease 2019)
신경계	일반화된 경련(Generalized convulsion)
	길랑바레증후군(Guillain-Barré Syndrome)
	급성확산성척수염(Acute disseminated encephalomyelitis)
혈액계	혈소판감소증(Thrombocytopenia)
면역계	아나필락시스(Anaphylaxis)
	혈관염(Vasculitides)
	Enhanced disease
기타	중대한 국소/전신 이상사례(Local/systemic SAEs)
	급성심장손상(Acute cardiac injury)
	급성신장손상(Acute kidney injury)

백신 접종 후 적어도 1년까지 모든 시험대상자에 대해 중대한 이상사례를 추적조사하고 모든 이상사례 발생 시 해결될 때까지 추적조사하는 것으로 안전성 평가 계획을 수립하는 것이 바람직하나, 접종 후 4주까지의 안전성 프로파일 자료로 새로운 코호트 혹은 새로운 단계의 임상을 시작하는 것은 가능하다.

5. 참고문헌

- 1) Smatti *et al.*, 2018. Viral-induced enhanced disease illness. *Front Microbiol.* 9:2991.
- 2) 생물약품 비임상시험 가이드라인(식약처, 2014년)
- 3) 백신 임상평가 가이드라인(식약처, 2017년)
- 4) 치료용 DNA 백신의 품질 및 비임상시험 평가 가이드라인(식약처, 2015년)
- 5) 임상시험용 의약품의 품질 가이드라인(식약처, 2015년)
- 6) 의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정(식약처 고시)
- 7) 의약품등의 안정성시험 기준(식약처 고시)

[부록 1] 현재 임상시험 중인 코로나19 백신 후보물질

연번	기관명	백신 종류	개발 단계
1	옥스퍼드대학(University of Oxford)/AstraZeneca	비복제 바이러스벡터 백신 (ChAdOx1-S)	임상 2b/3상 (10,260명) 임상 1/2상 (1,112명)
2	CanSino Biologics Inc. /Beijing Institute of Biotechnology	비복제 바이러스벡터 백신 (Adenovirus Type 5 Vector)	임상 2상 (500명) 임상 1상 (108명)
3	Moderna/국립보건원(NIH) 산하 NIAID	RNA 백신 (LNP-encapsulated mRNA)	임상 2상 (600명) 임상 1상 (155명)
4	Wuhan Institute of Biological Products /Sinopharm	불활화 백신	임상 1/2상 (1,456명)
5	Beijing Institute of Biological Products /Sinopharm	불활화 백신	임상 1/2상 (2,128명)
6	시노박(Sinovac)	불활화 백신 (+Alum)	임상 1/2상 (60세 이상 422명) (18-59세 744명)
7	노바백스(Novavax)	재조합 백신 (SARS CoV-2 재조합 당단백질 나노입자 백신, adjuvanted w/ Matrix M)	임상 1/2상 (131명)
8	BioNTech /Fosun Pharma/화이자	RNA 백신 (3 LNP-mRNAs)	임상 1/2상 (18-64세 196명) (18-85세 7600명)
9	Institute of Medical Biology (Chinese Academy of Medical Sciences)	불활화 백신	임상 1상
10	이노비오(Inovio Pharmaceuticals)	DNA 백신 (DNA Plasmid + 전기천공)	임상 1상 (40명)

※ 출처: WHO, COVID-19 후보 백신 업데이트('20.05.30.)

[부록 2] WHO가 목적하는 코로나19 백신의 프로파일

(WHO Target Product Profiles for COVID-9 Vaccines, version 3, '20.4.29)

이 문서는 신속한 면역을 위해서 코로나19 유행 상황에서 의료 관계자 및 관련자들의 사용을 위해 코로나19의 지속적인 높은 위험성에서 사람들의 지속적인 방어를 위한 사람 백신에서 바람직한 또는 최소한의 적합한 프로파일을 기술한다.

백신표성	바람직한 기준	최소 기준
적응증	<ul style="list-style-type: none"> · 유행 시 : 코로나19 예방을 위해 지속적인 유행이 있는 지역에서 사람의 능동 예방; 유행을 축소 또는 종식 시킬 수 있는 다른 조절 수단과 함께 사용 · 장기적 : 코로나19 예방을 위한 위험성 있는 사람의 능동 예방 	<ul style="list-style-type: none"> · 유행 시 : 코로나19 예방을 위해 지속적인 유행이 있는 지역에서 사람의 능동 예방; 유행을 축소 또는 종식 시킬 수 있는 다른 조절 수단과 함께 사용 · 장기적 : 코로나19 예방을 위한 위험성 있는 사람의 능동 예방
금기	<ul style="list-style-type: none"> · 없음 	<ul style="list-style-type: none"> · 일부 금기(예 : 면역 저하자)는 가능
목적집단	<ul style="list-style-type: none"> · 모든 연령(집단 면역을 위해서는 어린이를 포함하여 모든 연령에 투여해야 함) · 임신부에 투여 가능 	<ul style="list-style-type: none"> · 노인층을 포함하는 성인
안전성/내약성	<ul style="list-style-type: none"> · 백신의 유효성을 나타내면서 위해성 대비 유익성이 충분히 높은 상태의 안전성과 내약성 : 백신과 연관되어 경증이거나 일시적인 이상 사례는 보이나 심각한 이상사례가 없음 	<ul style="list-style-type: none"> · 유행 시 : 안전성의 위해성보다 유익성이 높은 안전성과 내약성(유익성/위해성은 연령이나 다른 요인에 따라 달라짐. 유익성/위해성 평가시 질병 증강 현상을 고려해야 함) · 장기적 : 백신의 유효성을 나타내면서 위해성 대비 유익성이 충분히 높은 상태의 안전성과 내약성, 백신과 연관된 심각한 이상사례가 없음
유효성 추정	<ul style="list-style-type: none"> · 최소 70%(노인군에서도 일관성 있는 결과) · 최종평가변수는 질환, 심각한 질환 그리고/또는 전파로 평가 가능 · 유행 시 : 2주내 신속한 방어 효과 · 장기적 : 방어의 신속한 기작은 덜 중요함 	<ul style="list-style-type: none"> · 약 50% · 최종평가변수는 질환, 심각한 질환 그리고/또는 전파로 평가 가능

용법	<ul style="list-style-type: none"> · 유행 시 :1회 접종 · 장기적 : 추가 접종의 빈도가 적을 수록 좋음 	<ul style="list-style-type: none"> · 유행 시 : 2회 접종 이하(1회 접종 후 방어효과도 평가되어야 함) · 장기적 : 추가 접종 허용(추가 접종 방법은 최초 접종 용법에 의한 방어 효과에 따라 설정됨)
방어기간	<ul style="list-style-type: none"> · 최소 1년 	<ul style="list-style-type: none"> · 최소 6개월(초기 임상 자료로 증명이 불가능할 수 있어 동물시험 자료 등으로 자료가 보완되어야 함)
투여경로	<ul style="list-style-type: none"> · 유행 시 : 비주사제(주가기/바늘 또는 비슷한 기구가 필요없는) · 장기적 : 모든 투여 경로 가능 	<ul style="list-style-type: none"> · 백신이 안전하고 유효하면 어떤 접종 경로라도 가능
안정성 및 보관	<ul style="list-style-type: none"> · 백신의 배송 및 접근성 때문에 높은 온도에서 보관하고 높은 열안전성을 갖는 백신 선호 · Vaccine Vial Monitor(VVM) : 1차 용기에 VVM 부착 	<ul style="list-style-type: none"> · 유행 시 : -60~70℃에서 최소 6~12개월의 유효기간과 2~8℃에서 최소 2주간의 안정성 · 장기적 : -20℃ 또는 그보다 높아야 함
다른 백신과 병용투여	<ul style="list-style-type: none"> · 유행 시 : 단독 접종 · 장기적 : 일반적인 백신 접종 캠페인에 따른 다른 백신과 동시 투여 가능성이 있으면 좋음 	<ul style="list-style-type: none"> · 단독 접종
제형	<ul style="list-style-type: none"> · 유행 시 : 다회 접종 제형이 유리함 · 장기적 : 1회용 또는 다회 접종 제형 모두 가능 · 최대 접종 용량 : 0.5mL · 다회 접종 제형은 WHO의 정책에 맞게 제형화되어야 함 	<ul style="list-style-type: none"> · 다회 또는 1회 접종 제형 모두 적합 · 최대 접종 용량 : 1mL · 다회 접종 제형은 WHO의 정책에 맞게 제형화되어야 함
WHO의 긴급사용 승인/PQ	<ul style="list-style-type: none"> · 유행 시 : WHO PQ and/or 긴급 사용 승인 가능 · 장기적 : WHO PQ 	<ul style="list-style-type: none"> · 유행 시 : WHO 긴급사용승인 기준에 적합 · 장기적 : WHO PQ
접근성	<ul style="list-style-type: none"> · 유행 시 : 저·중개발국가를 포함해서 접종할 수 있을 정도의 충분한 접종량(가격/수량)만큼 신속히 제조량을 증가할 수 있는 능력 · 장기적 : 저·중개발국가를 포함해서 접종할 수 있을 정도의 충분한 접종량(가격/수량)의 이용 가능성 	<ul style="list-style-type: none"> · 유행 시 : 저·중개발국가를 포함해서 접종할 수 있을 정도의 충분한 접종량(가격/수량)만큼 신속히 제조량을 증가할 수 있는 능력 · 장기적 : 저·중개발국가를 포함해서 접종할 수 있을 정도의 충분한 접종량(가격/수량)의 이용 가능성

[부록 3] WHO의 2b/3상 임상시험을 위한 백신의 우선순위

(Vaccine prioritization for WHO Phase IIb/III clinical trial)

여기서 제시된 속성과 기준은 코로나19 백신 후보물질들 중 개발 진전을 위해 우선순위를 평가할 수 있도록 WHO에서 고려하고 있는 사항들을 제공하고 있다. (동 우선순위는 '20. 5. 17.에 발표한 내용으로 변경될 수 있음)

* 아래 표에서 진하게 표시한 기준이 보다 중요하게 평가됨

속성	최소 적합성	준수 예/아니오	기준	후보백신 #1 점수	비고
안전성 프로파일 25점	이상사례의 특성이 임상 2b/3상 진입 가능해야 함		· 적절한 동물모델에서 얻은 비임상 자료 또는 임상 자료로부터 중대한 질병 강화 위험성이 없음 · 추가적인 조사가 필요할만큼 예상하지 못한 심각한 발견(예 : 예상하지 못한 이상사례)이 없음		
	동물 및 사람 시험에서		· 다이어리 카드와 같은 안전성 추적 조사의 가능성 및 엄격성		
	백신접종에 의해 질병이 강화되는 분명한 위험성이 없어야 함		· 임상 2b/3상을 지원할만큼의 안전성 데이터베이스 크기		
			· 노인군, 임신부, 만성질환자 등 집단 포함		
			· 생식발생독성시험		

속성	최소 적합성	준수 예/아니오	기준	후보백신 #1 점수	비고
유효성의 잠재성 25점	선정한 용량이 사람에서 적절한 면역반응을 유도해서 방어할 수 있다는 증거		· 특성화된 동물 모델에서 공격 시험으로부터 또는 다른 자료 (임상시험에서 얻은 surrogate marker 또는 환자에서의 자료)로 부터 폐렴과 같은 질병 방어효과를 추정할 수 있는 방어 수준과 비교하여 사람에서의 면역 반응의 규모 · 면역반응은 백신이 의도하는 중화항체 역가와 세포성 면역 반응 등과 같이 후보 백신의 방어 기작과 관련성이 있어야 함		
			· 주요 면역원성 판독에 사용되는 시험법의 품질(가능하다면 국제표준품 사용, 중화항체가 IC50 및 IC80 모두 평가, pseudovirion을 이용한 중화항체 시험은 WT과 상관성이 있어야 함. 세포성 면역을 측정하는 시험은 결과 해석을 할 수 있을 정도의 충분한 시험법이 보증되어야 함)		
			· 추정 방어 수준을 보증할 수 있는 자료의 품질(예를 들어, 동물 모델에서는 엄격한 시험기준, 사용 모델에 대한 특성분석의 정도. 사람 자료는 surrogate markers의 신뢰성 정도)		
			· 노인군에서 용량/반응 등을 포함하여 용량 선택에 대한 충분한 근거자료		
			· 최초 백신 접종 후 면역 반응의 속도 및 수준		
			· 면역 반응의 지속성		
백신의 안정성 10점	충분한 안정성 자료		· 백신은 적절한 안정성 보유 · 안정성 시험의 품질		

속성	최소 적합성	준수 예/아니오	기준	후보백신 #1 점수	비고
백신 도입 가능성 15점	자원을 고려했을 때 관리가 가능한 용법 접종에 특이 조건 여부 최대 주사 용량은 1mL		<ul style="list-style-type: none"> · 접종 스케줄 : 1회 접종이 바람직 · 투여 경로의 적합성 · 용량 : 주사제는 0.5mL이 바람직 · 도입에 방해가 될 수 있는 특이 조건이 없어야 함 		
백신 접근성 25점	임상 및 많은 사용을 위해 쉽게 제조 크기를 증가할 수 있는 능력		· 2상/3상에 적합한 품질의 용법·용량의 수		
			· 완충액 및 접종 장치를 포함하여 단계적 생산 능력 예상치		
총점					

[부록 4] COVID-19 후보 백신에 대한 국제적 무작위 임상시험(WHO)

An international randomised trial of candidate vaccines against COVID-19

Version 19 2020년 4월

요약

이 대규모의 무작위, 대조 임상시험은 다국가 시험 실시기관에서 충분한 COVID-19 발병률(attack rate)을 확보하면서 다수의 COVID-19 후보 예방백신의 유익성 및 유해성에 대한 효율적이고 신속한 동시 평가가 가능하도록 설계하였다. 각기 다른 후보 백신은 서로 다른 시점에서 임상시험 도입을 위해 제공이 가능해지거나 적합하게 될 수 있다. 각 후보 백신의 경우, 임상시험 도입 후 3-6개월 이내에 예비 유효성 결과가 기대된다.

이 시험은 서로 다른 다수의 인구에서 매우 많은 수의 성인 참가자를 신속하게 등록하고 개별적으로 무작위 배정할 것이다. 각 참가자는 잠재적으로 연관성이 있는 증상의 발생여부에 대한 정보와 관련하여 매주 접촉하게 될 것이며, 보고를 통해 COVID-19가 의심된다면 실험실 검사를 실시할 것이다. 시험에서 다수의 후보 백신 평가를 위하여 공동(shared) 위약/대조군 및 공통 핵심 시험계획서(Core protocol)를 사용함으로써, 과학적 엄격성과 효율성에 대한 높은 기준을 확보하는 한편, 각 후보 백신의 평가에 할당된 자원을 신중하게 절약하게 된다.

이 시험은 국제적으로 백신의 효율적 사용에 대한 의사결정을 뒷받침하기 위하여 COVID-19에 대한 안전성 및 백신 유효성의 충분한 증거를 제공하기 위한 검정력을 갖추고 있다.

시험의 목적

이 시험의 목적은 개발 중인 다수의 SARS-CoV-2 후보 예방백신에 대한 신속하고 효율적이며 신뢰 가능한 평가를 조율하고, 이들의 안전성 및 유효성을 평가하고, 대유행의 진행 경로에 영향을 미칠 효율적 백신 사용에 적합할 것으로 예상되는 후보 백신을 발굴하는 것이다.

시험의 적응적 설계의 특징(Adaptive design features of the trial)

임상시험에 포함된 모든 백신을 신속하게 평가하기 위하여 충분한 수의 참가자를 신속하게 등록할 것으로 예상하지만, 시험의 설계에는 표준 예방 및 치료법의 변화, 시기가 다른 후보 백신의 가용성, 서로 다른 지리학적 장소 및 인구에서 유행병의 진행 추이에 대한 불확실성에 응답하는 적응적 특징(adaptive features)을 적용한다.

높은 등록률이 예상되며, 다양한 적응적 특징을 통해 정해진 짧은 기간 중 시험 결과를 달성하게 될 것이다. 적응적 특징은 다음과 같다.

- 1) **평가 중인 백신의 선택** - 후보 백신은 이들의 사용이 가능해지고 (WHO 백신 우선순위설정 그룹(WHO vaccine prioritization group)을 통해 정의될) 우선순위설정 기준(prioritization criteria)을 충족하는 즉시 시험에 추가할 수 있다.
- 2) **성공 기준(success criteria) 및 백신의 유효성 분석을 개시하는데 필요한 COVID-19 사례 수의 선택** - 가이드라인 및 일차 연구목적을 충족하기에는 허용 불가능한 수준으로 진행이 더딤을 알려주는 운영경계(operational boundaries)를 설정하여, 사례 확보(accrual) 및 눈가림 COVID-19 발병률(blinded COVID-19 attack rates)을 모니터링할 것이다. 운영경계에 도달하면 연구의 목표를 적시에 달성하는 능력을 확보하도록, Steering Committee가 시험 설계 및 수행의 조정에 대하여 고려하도록 알려준다. 시험은 현재의 공중 보건 환경에서 가치를 제공해줄 백신을 신속하게 확인하도록 해 줄 성공을 위한 기준과 더불어 개시하지만, 성공 기준은, 시험의 수행을 위해 허락된 시간의 변경, 눈가림 발병률(blinded attack rate), 관찰한 참가자 등록률을 포함하여, 예측하지 못한 상황을 수용할 수 있도록 시험 개시 후 변경이 가능하다.
- 3) **기타 연구 특징** - 연구에서 유효한 백신을 확인할 가능성을 높일 필요가 있다고 판단한다면, 연구 실시기관의 수, 혹은 전체 연구 실시기관이나 선정한 연구 실시기관에서의 표본 크기와 같은 기타 연구 특성을 눈가림한(blinded) Steering Committee가 변경하거나, 혹은 특정한 하위 모집단의 환자 확보에 재집중함으로써 기타 연구 특성을 변경할 수 있다.
- 4) **유효성 모니터링** - 각 후보 백신은, 사전에 정의한 모니터링 가이드라인 및 경계를 사용하여, 유의성의 초기 증거, 그리고 참가자의 백신군 및/혹은 위약군으로의 추가적 무작위 배정을 중단케 수 있는 유의성 부족의 초기 증거에 대하여 모니터링할 것이다. 유의성에 대한 초기 모니터링은 유효한 백신의 신속한 사용을 지원할 수 있는 자료를 획득하는데 매우 중요하며, 백신군이 확고한 성공 기준을 충족하게 되면, 이 특정 후보 백신과 관련된 결과가 보고된다. 유효성 부족에 대한 모니터링은 성공 가능성이 더욱 높은 백신 연구에 시험 자원을 집중하도록 한다. 중간 분석에서 유의성 부족 기준(lack-of-benefit criteria)을 충족하는 백신군에 대해서는 추가

적인 무작위 배정을 중단한다. 유의성 부족 기준은 위약/대조군 대비 낮은 유효성의 증명 그리고 백신군에 대한 무작위배정을 지속하는 경우 성공 기준에 도달할 매우 낮은 가능성으로 구성되어 있으며, (하단에 서술한 바와 같이) 시험의 다른 백신 대비 열등한 유효성을 포함할 수 있다. 한 그룹에 대한 모집을 중단하더라도, 이미 무작위 배정한 그룹에 대한 추적관찰 연구(follow-up)는 시험기관이 위치한 국가에서 유효한 백신이 사용될 때까지 지속한다.

- 5) **대조군 선정** - 위약 대조군은 연구 설계의 핵심적 구성요소이다. 연구 백신 및 위약군의 모든 참가자들은 COVID-19에 대한 지역의 현행 표준 치료를 받게 될 것이다. 위약군으로의 무작위 배정은 이것이 더 이상 적절하지 않다고 판단될 때까지 지속할 것이다. 이러한 상황에서, 유효하다고 증명된 백신 투여계획은 현재 시험 중이거나 이후 시험에 추가될 후보 백신의 평가 시 양성 대조군의 역할을 할 수 있으며, 새로운 유의성 및 유의성 부족 기준이 도입될 것이다.

일차 유효성 평가변수 및 평가

일차 목표는 중증도와 무관하게 각 백신이 바이러스학적으로 확진된 COVID-19 질환의 비율에 미치는 영향을 평가하는 것이다. 일차 평가변수는 임상적 타당성을 근거로 선정하며, 시험에 적합한 검정력을 제공해 주는 충분한 수의 일차 평가변수 사례를 확보할 수 있게 해준다. 각 백신에 대한 COVID-19 발병률(disease rate)을 공동 동시 무작위(shared concurrently randomized) 위약/대조군과 비교할 것이다.

일차 평가변수의 사전 명시한 핵심 예비 분석에는 최초 투여 후 14일 이상 경과 시점으로부터 발생한 COVID-19 질환 사례를 포함할 것이다. 시험이 진행되면서 조정이 가능하며(상단 참조), 성공적인 백신은 백신 유효성에 대한 연속적 모니터링 조정(sequential-monitoring-adjusted) 95% 신뢰구간 하한이 30%를 초과할 것이다. 백신 유효성에 대한 점 추정치(point estimate)는 WHO Target Product Profile에서 제시한 최소 요건에 따라 최소 50%이어야 한다. 광범위한 전파가 지속되어, 유의하게 더 높은 '귀무가설(하단 참조)이 수용 가능한 단기간 동안 더 많은 평가변수를 축적함으로써 통계적으로 기각될 수 있다면, 백신 유효성에 대한 더 높은 확실성을 도출하기 위하여 이러한 평가변수를 축적하도록 연구를 지속할 것이다. 백신 개발사가 공통 핵심 연구(common core trial)에서 개별 백신을 평가하는 데에 따른 불이익을 당하지 않도록, 백신 유효성에 대한 통계 분석 시 연구 중인 백신 투여계획(vaccine regimen)의 수를 기반으로 공식적인 다중성 보정(multiplicity adjustment)을 실시하지 않을 것이다. 요약하자면, 이러한 성공기준을 설정함으로써, 유효성 추정치가 50% 이상인 백신은 타당한 규모 및 기간으로 계획한 임상시험에서 성공할 가능성이 높아질 것이다. 유의성 문제로 인한 조기 중단은 오브라이언-플레밍 모니터링 경계(O'Brien-Flemming monitoring boundary)를 기반으로 할 것이다(하단 참조).

귀무가설 백신 유효성 값(null hypothesis VE value)은, 눈가림 자료(blinded data)만을 사용하는 이들(예: 연구 Steering Committee 및 눈가림한 연구 통계전문가)에 의한 협업적 의사결정과 더불어, 예측 보다 낮은 COVID-19 발병률 혹은 시험 참가자 확보율을 기반으로 시험 중 30% 미만으로 적응적 조정이 가능하다. 30% 미만 보다는 30%의 귀무가설 백신 유효성 값으로 시작한다면, 백신의 제조와 광범위한 사용을 위한 규제 허가 및 허용을 포함하여, 백신에 대한 의사결정 뒷받침하기에 충분한 정밀도로 백신 유효성을 추정할 수 있게 된다.

일차 유효성 평가변수에 대한 유익성 부족 기준(lack of Benefit criteria) : 자료 모니터링 위원회(Data Monitoring Committee(DMC))는 위약 혹은 다른 백신 대비 유익성의 부족을 이유로 특정 백신으로의 무작위 배정을 중단하도록 권고할 수 있다. 위약과 비교하여, 유익성 부족에 대한 그룹 연속 모니터링 가이드라인(group sequential monitoring guideline)은 최종 백신 투여 후 14일 이상 경과 이후 진단받은 사례를 기반으로 계산 시 $\geq 60\%$ 인 백신 유효성을 제외할 것이다. 이러한 기준 충족 시, 중재군으로의 무작위 배정은 기준 충족이 이미 발생한 적이 없다면 이를 중단하게 되지만, 150건의 사례를 확보할 때까지는 특정 백신에 대한 시험 결과의 발표로 이어지는 않을 것이다. 백신이 몇몇의 다른 백신에 비해 유효성이 열등하다는 통계적으로 설득력 있는 증거가 있다면, DMC는 유익성 부족으로 인한 중단을 권고하겠다는 결정이 보다 수월해지며, 안전성, 효율적 사용의 용이함, 대 용량 생산력과 같은 기타 중요한 기준과 관련하여 이점이 있는 백신에 대해서는 DMC의 권고 결정이 앞의 경우보다 수월하지 않을 수 있다.

이차 및 보조 평가변수 및 평가

모든 시험 실시기관에서는 (WHO 분류에 따라) 중증 COVID-19 발생 및 COVID-19으로 인한 사망을 모니터할 것이다. COVID-19의 증거가 없는 사망 역시 기록하지만, 일부 인구에서는 이러한 사망이 중증 COVID-19에 의한 사례의 수를 넘어설 수 있기 때문에, 이 복합 평가변수(composite endpoint)의 일부가 되지는 않을 것이다. 연구가 중증 COVID-19에 대한 백신 유효성에 관하여 공식적인 통계적 추론을 위한 검정력이 부족할 수 있으나, 각 백신에 대하여 이러한 이차 평가변수를 계산하여 보고할 것이다.

다회 투여(multiple-dose) 백신의 경우, 투여계획에 따른 최종 투여 이후 14일 이상 경과 후 발생한 COVID-19에 대한 백신 유효성 또한 분석하는데, 이는 첫 투여 이후 14일 이상 경과 후 백신 유효성의 일차 평가변수와 대비 시 백신 유효성 보다 클 수 있기 때문이다. 일차 평가변수에 대한 다양한 하위군 분석도 수행할 것이다. COVID-19 사망률은 연령에 따라 급격히 증가하므로, 백신 유효성이 연령별로 상당히 차이를 보이는데 여부를 판단하는 것이 특히 중요할 것이다. 백신의 유효성을 처음

확인했을 때 특정 연령군의 사례 수가 통계적 안정성에는 충분하지 않을 수 있으나, 이후 추적관찰 연구를 더 장기간 지속하면서 보다 많은 수를 축적하게 될 것이다. 백신 유효성에 대한 추가 하위군 분석을 통해 등록 당시 기록된 그리고 등록 이후 시간 경과에 따른 기타 특성들이 백신 유효성에 대해 지닐 수 있는 관련성을 탐색할 것이다. 그러나 하위군 분석은 백신 유효성이 실제로 하위군 간 차이가 있을 지라도, 특정 하위군에서는 관찰 사례의 부족으로(play of chance) 잘못된 음성결과가 도출될 수 있기 때문에, 매우 신중하게 해석해야 할 것이다.

모니터링이, 가치를 제공하지만 각 시험 실시기관의 선택사항이 되는, 추가적인 이차 및 보조 평가변수를 표 1에서 요약하였다.

표 1. 시험 실시기관에서 일률적으로 평가하지 않을 수 있는 보조 평가변수

일부 시험 실시기관에서는, 선택적으로, 치료 전 기준으로, 그리고 최종 백신접종 후, 백신 접종 후 더 긴 시간 경과 시점에서, 검체 저장 및 저장 물질에 대한 연구 의도를 명백히 밝힌 동의서와 함께 혈액 검체를 수집할 것이다. 이러한 검체는 백신이 항체 수준 및 SARS-CoV-2 감염률 평가변수에 미치는 영향의 평가를 포함하여 다양한 목적으로 사용할 수 있다. 이를 위해서는 감염에 대한 반응을 백신접종에 대한 반응과 구분할 수 있는 혈청학적 시험 개발이 필요하다. 가능하다면, 이러한 결과는 공식적인 통계 분석의 주제가 될 것이다. 또한, 일부 시험 실시기관에서는 추적관찰 기간 중 발생한 COVID-19 사례로부터 바이러스 분리물(viral isolate)을 수집할 수 있다. 이러한 검체는 다음과 같이 많은 용도로 사용할 수 있다.

- 백신으로 유도한 면역 반응의 특성분석, 그리고 COVID-19의 위해성 지표(correlates fo risk)로서 면역학적 마커를 평가
- 등록 시 SARS-CoV-2에 대하여 혈청양성인 참가자에게 COVID-19가 발생할 위험 여부 및 이것이 백신에 의해 영향을 받는가 여부를 판단
- COVID-19가 발생한 참가자의 경우, 백신이 바이러스 배출(viral shedding) 및 가정 내 전파 패턴에 미치는 영향을 평가
- 백신 및 위약에 배정된 COVID-19 사례로부터 획득한 SARS-CoV-2 바이러스 분리물의 유전형 분석 시행

안전성

COVID-19 백신의 안전성 평가는 이러한 임상시험의 일차 목표 중 하나이다. 모든 시험 실시기관에서는 활용 가능한 경우 기준 SARS-CoV-2 혈청상태를 사용하여 백신 접종 후 어느 시점에서든 심각한 이상사례를 모니터링하고 보고할 것이다.

안전성 모니터링이 모든 시험 실시기관에서 연속적인 과정인 반면, 일부 시험 실시기관에서는 각 치료군에 대하여 더욱 세부적인 안전성 평가를 실시할 것이다(예: 2상 시험에서 일반적으로 실시하는 바와 같이). DMC는 연구의 지속적 수행에 대한 근거를 제시하기에 충분한 초기 안정성 자료를 제공하기 위하여, 확정된 수의 참가자가

이러한 연구 실시기관에서 백신을 접종한 후, 각 백신에 대한 세부적인 초기 안정성 평가를 검토할 것이다. DMC는 또한 필요 시 특별한 관심대상인 특정 이상사례(AESI)를 모니터할 것이다. 모든 시험 실시기관에서 일률적으로 평가하지 않을 수 있는 안전성 평가변수에는 각 백신 접종 이후 7일 까지 의도한 그리고 의도하지 않은 이상사례, 신체시스템 별 기타 이상사례, 백신 접종 후 28일 까지 MDRA 대표 이상사례(MDRA preferred terms), AESI, 의료진이 진찰한 사례(medically-attended event)가 포함될 것이다.

안전성 모니터링은 또한 일부 백신이 발병률 혹은 질환의 중증도를 높일 가능성에 대하여 고려할 것이다(예: 질환 강화(enhance)). 유익성 부족에 대한 모니터링은, 백신 강화 질환(enhanced disease) 발생으로 백신 유효성 증명에 간섭이 된다면 백신에 추가적인 무작위배정을 중단하도록 해줄 것이다. 또한, 독립적인 DMC는, 더욱 심각한 질환을 유발하는 백신으로의 무작위 배정이 시험 중 적시에 중단되도록, 충분히 짝은 빈도로 동시 위약군/대조군에 배정된 참가자들과 비교하면서 (WHO 기준을 기반으로) 백신 피접종자 중 COVID-19의 중증 사례를 검토할 것이다.

임상시험 참여 실시기관

시험 합류 시점에서 전파율(transmission rate)이 충분한 시험 실시기관은 참여가 가능하다. 참여 기관은 시험 참가자들 중 COVID-19 발생, 안전성 추적관찰 연구 수행, 추적관찰 연구 지속 및 참가자의 참여 유지를 위하여 참가자를 접촉할 다수의 방법 확보 여부를 필히 판단을 할 수 있어야 한다. 광범위한 국제적 참여 증진을 위하여, 시험 실시기관은 (지역의 규제적 제한, 제품 가용성, 혹은 기타 제한 요소로 인하여) 모든 백신을 평가하지는 못할 수 있으며, (자원 제한 혹은 기타 제한 요소로 인하여) 모든 이차 연구 목적을 평가하지는 못할 수 있다(표 1). 우선, 모든 시험 실시기관은 시험에 위약군을 포함할 것으로 예상된다.

임상시험 참여 모집단

시험은, 약물감시 자료 및 역학적 모델링을 기반으로, 지역 혹은 상황으로 인해 SARS-CoV-2 및 COVID-19에 대한 노출 위험이 상당한 성인을 모집할 것이다. 참가자들은 추적관찰 및 참여 유지를 위해 연락이 가능한 다수의 방법을 제공해야 할 것이다. 여기에는 이들의 소재 파악을 도울 수 있는 제3자의 연락 정보가 포함될 수 있다.

연구에서는 지속적으로 환자 등록을 실시할 것이다. 해당 백신에 대한 안전성 보조 자료를 확보한 후, 일부 시험 실시기관에서는, 연구에 포함하기에 앞서 추가적 안전성 자료의 필요성으로 인해 시험 개시 시점에서는 등록에서 제외되었을 수 있는 참가자를 포함하도록, 등록을 연장할 수 있다.

무작위 배정

참가자들은, 시험에서 평가 중인 백신의 수와 무관하게, 각 개별 백신을 투여받을 가능성과 위약 투여 가능성이 동일함을 보장하기 위하여 중앙에서 무작위 배정할 것이다. 어느 시점에서든 각 백신에 대응하는 위약으로의 무작위 배정 비율이 각 시험 실시기관에서 각 개별 백신에 무작위 배정한 참가자 수와 (총합이) 동일한 수가 되도록 위약에 참가자를 무작위 배정할 것이다. 이를 통해 각 백신 투여 결과를 동일한 시간 및 장소에서 위약을 투여한 동일한 수의 대조군과 직접적으로 비교할 수 있을 것이다. 이를 위하여, 시험에 포함된 새로운 백신으로의 무작위 배정 그리고 다음 백신으로의 무작위 배정으로 정의되는 각각의 투여가능범위(time window) 내에서, 그리고 이후 전체 시험을 통해, 백신 : 공동 위약의 1:1 배정을 보장하기 위하여, 백신 : 대응 위약의 K:1 배정을 사용한다(K는 time window 중 평가하는 백신의 수). 이러한 무작위배정 방식은 표1에 예시하였는데, 후보 백신 A, B, C 그리고 이들의 대응 위약 P_A , P_B , P_C 가 서로 다른 3 개 시점에서 시험에 투입된다. 이러한 설계는 각 백신 평가에서 동시 추적관찰(concurrent follow-up)과 함께 공동 위약군(shared placebo arm)을 사용하도록 하는데 효율적이다.

표 2 : 무작위배정 방식. 후보 백신 A와 대응 위약 P_A 가 time window #1에 시험에 투입되었다. 이 예시에서, 백신 A는 전체 3개 time window로부터 결합 위약군(combined placebo arms)(P_A , P_B , P_C)을 활용한다. 백신 B와 대응 위약 P_B 는 time window #2에 시험에 투입되었다. 이 예시에서, 백신 B는 time window #2(P_A , P_B) 및 time window #3(P_A , P_B , P_C)로부터 결합 위약군을 활용한다. 백신 C와 대응 위약 P_C 는 time window #3에 시험에 투입되었다. 이 예시에서, 백신 C는 time window #3로부터 위약군(P_A , P_B , P_C)만을 활용한다.

	Time Window #1	Time Window #2	Time Window #3
백신군 (Vaccine arms)	A	AA BB	AAA BBB CCC
위약군 (Placebo arms)	P_A	P_A P_B	P_A P_B P_C
개별 백신 : 대응 위약 (matched- placebo)	1:1	2:1 2:1	3:1 3:1 3:1
개별 백신 : 공동 위약 (shared-placebo)	1:1	1:1	1:1

눈가림

참가자와 평가자의 연구 눈가림(study blinding)이 유지되도록 충분한 조치를 취할 것이다. 유사하게 설계된 시험을 통한 이전의 경험은 눈가림이 가능함을 증명하고 있다. 표2에서 제시한 바와 같이, 눈가림은 각 백신에 상응하는 위약을 투여받도록 무작위 배정된 참가자의 동시등록을 통해 강화될 것이다.

연구 약물의 배정은 적절한 연구 수행을 보장하기 위하여 이러한 정보를 알고 있어야 하는 중앙의 자료 조정 담당자 및 기타 직원들에게 접근이 가능할 것이다. Data Monitoring Committee 회원들도 백신의 안전성 및 유효성의 심사를 수행해야 하므로 치료제 배정에 대하여 눈가림을 해제할 것이다.

결정적 결과가 도출되더라도, 특정 시험 실시기관의 치료 코드(treatment codes)는, 긴급 상황을 제외하고, 백신접종 프로그램이 이 기관을 포함하는 일반 인구를 대상으로 실시될 때까지는 유지될 것이다. 긴급 상황에 따른 맹검 해제 결정은 드물 것으로 예상하며, 이러한 정보가 해당 참가자의 향후 임상 관리에 필요한 경우에만 맹검 해제를 정당화할 수 있다.

중간 분석에서 1개 혹은 그 이상의 백신이 유익성 혹은 유익성 부족 기준을 충족한다면, 이러한 그룹으로의 참가자 추가 무작위배정을 중단할 수 있으나, 연구 중인 모든 백신의 유효성에 대한 타당성 있는 평가를 보장하고 백신 유효성의 지속성 평가를 위한 자료 증강을 위하여, 모든 백신군 및 공동 위약/대조군에 대하여 참가자의 눈가림 추적관찰을 지속할 것이다. 이는 최소한, 확립된 유효한 백신이 시험 실시기관이 소재한 국가에서 표준 예방 요법이 될 때까지, 위와 같은 기준을 충족하는 백신(들)에 대한 유익성 혹은 유익성 부족의 결과가 공개적으로 보고된 경우일지라도 가능하다. 유일한 예외는, 현행 연구의 결과 혹은 다른 증거로부터 특정 백신이 예상치 않은 이상사례를 유발하였음이 확인되어, 이미 이 백신을 투여한 이들을 추적하고 적절한 치료를 탐색하기 위하여 이 문제에 대해 통지할 필요가 있는 경우이다.

추적관찰 연구

백신 유효성 평가를 위한 추적관찰 연구에는 참가자에 대한 주 1회 적극적 자동 추적관찰이 포함될 것이며, 이때 (WHO 사례 정의에 따른) COVID-19 관련 증상에 대한 보고에 따라 SARS-CoV-2 감염에 관하여 시험할 수 있도록, 후두/비강 면봉검체채취를 실시할 것이다. 이러한 주 1회 접촉은 시험 참가자 추적손실을 줄이고 COVID-19 검출 가능성을 높여줄 것이다. COVID-19 진단 후, 환자에 대하여 지역 표준 요법에 따라 필요 시 치료를 위해 타 기관에 진료를 의뢰할 수 있다. COVID-19 질환 및 심각한 이상사례에 대한 눈가림 연구 추적관찰은 최소한 1년 간 지속하도록 계획한다.

연구 표본크기

연구는, 각 백신군 대(對) 공동(shared) 동시 위약/대조군에 대한 주요 분석이 이 두 그룹에 걸쳐 총 150건의 사례 발생으로 가능해지기 때문에, 평가변수를 기반으로 하며, 이 시점에서 결과를 보고하지만 눈가림 추적관찰은 지속할 것이다. 이 150 사례 평가변수라는 확정된 숫자는 최초에 명시한 백신 유효성이 30% 미만이라는 귀무가설을 기각하면서 사전 명시한 백신 유효성의 목표 수준을 검출하기에 충분한 검정력을 제공하도록 설정한 것이다.

예를 들어, 백신 유효성 목표 수준이 60%이고 총 150 사례 평가변수를 쌍 비교(pairwise comparison)로 진행 시, 참(true) 백신 유효성이 60%라면, 단측 1형 오류율이 0.025인 로그순위법(log-rank test)을 기반으로, 30% 이하인 백신 유효성을 기각할 검정력은 90%가 된다. 이어서 각 백신군 및 공동 동시 위약/대조군 전체 150 사례로 진행 시, 백신 유효성 추정치가 최소 50%이라면, 백신 유효성에 대한 95% 신뢰 하한은 30%를 제외할 것이다. 이러한 통계적 특성은 중간 결과의 모니터링을 통해 약간의 변경만을 거치게 된다.

더 쉽게 설명하면, 참 백신 유효성이 60%라면, 총 150 사례의 분석은 실제 결과가 최소한 사례 50건 대(對) 100건의 경우만큼 긍정적인 가능성이 90%이라는 의미이다 (백신 유효성이 30%:65%인 95% 신뢰구간으로).

유익성(신뢰가능한 방식으로 백신 유효성 >30%을 확립) 및 유익성 부족의 증명을 위한 기준은 오브라이언-플레밍 모니터링 경계를 기반으로 할 것이다. 50 혹은 100건의 사례 후 평가한 오브라이언-플레밍 기준 사용 시, 유익성 부족은 50 혹은 100건의 사례 후 평가한 백신 유효성 추정치가 각각 $\leq -14\%$, $\leq 32\%$ 일 때 확립되는 반면, 유익성은 각각 $\geq 76\%$ or $\geq 59\%$ 로 추정되는 경우 확립된다. 두 경우 모두, 최초 결과를 발표한 이후에도 추적관찰을 지속할 것이다.

백신 유효성에 대해 답하는 시간을 최소화하기 위하여, 대규모 연구로 진행하게 될 것이므로, COVID-19 발생률 및 사례 확보에 대한 보수적 가정 하에, 해당 백신 : 공동 위약의 비교에 필요한 일차 평가변수의 수는 백신 투여 개시 후 3-6개월 이내에 확보하게 될 것이다. 예를 들어, 앞서 서술한, 50:100 백신 : 위약 평가변수 분리(endpoint split)가 성공 기준을 충족하는 150 사례 평가변수 설계의 경우, 위약군의 3개월 COVID-19 발생률이 1.0%이고 참가자들이 3개월에 걸쳐 균등하게 등록되었다면, 동일한 수의 공동 위약군과 함께 백신군 당 약 20,000명의 전체 표본크기는 중앙(median) 등록일 이후 3개월 이내에 중앙 데이터베이스에서 필요한 평가변수를 제공할 것으로 예상된다. 이 연구에는, 특정 기간 중 특정 지역에서의 COVID-19 예상 발생률에 대한 불확실성을 제거하기 위하여, 다양한 지리학적 장소에서 많은 수의 시험 실시기관을 포함하게 된다. 이것은 시험이 백신 유효성에 대하여 적시에 답변을 제공하는 능력을 향상시켜주는 설계상의 중요한 이점이다.

연구 거버넌스

연구 감독은 단일 Steering Committee(SC) 및 단일 모니터링 위원회(DMC)가 제공할 것이다. 연구의 적응적 측면은 연구계획서에서 사전 정의한 범위까지 SC가 관할할 것이며, SC에는 맹점을 해제한 연구 자료에 대하여 접근권한이 없을 것이다. DMC의 역할은 사전에 (그리고 SC가) 정의한 유익성 및 유익성 부족 기준을 백신에 적용하고 자료 완결성 문제 뿐 아니라 잠재적인 안전성 문제를 다루는 것이다. 1건 이상의 백신이 명시한 성공 기준을 충족하게 되면, 새로운 유효성/유익성 부족 기준이 도입될 것이다.

DMC에는 유효성과 안전성 자료 및 연구 수행의 품질에 관한 정보에 대하여 정기적인 접근권한이 주어질 것이다. DMC는, 새로운 유효성 자료의 맥락에서 안전성에 대한 해석을 수행하는, 독립적인 통계센터가 제공하는 새로운 증거를 수시로 검토할 것이다. DMC는 또한 (상단에 서술한 바와 같이) 사전 명시한 유효성에 대한 중간 분석을 위한 회의 계획을 수립할 것이다. 추가로, DMC는 필요 시 안전성 혹은 연구 수행 정보에 대해 논의하기 위하여, DMC 회의의 공개세션 중 SC가 제공하는 정보와 함께 임시 원격회의를 개최할 것이다.

SC는 연구 설계 및 수행, 분석과 관련된 이슈에 관하여 연구 의뢰자(들)와(과) 협업을 진행할 준비가 되어있을 것이다. SC는 각 실시기관의 시험 수행 시 자료 수집, 실험실 시험, 백신접종 시행과 같은 중요한 측면과 관련하여 조화를 이루도록 할 것이다. 중앙 데이터베이스를 두어 모든 시험 실시기관이 자료를 공유하게 될 것이다.

연구는 유익성 혹은 유익성 부족에 대한 설득력 있는 증거나 허용 불가능한 안전성 문제에서 기인한, 백신군으로의 무작위 배정이나 전체 연구의 지속 혹은 중단과 관련하여 DMC의 권고사항에 대하여 DMC에게 방향성을 제공하기 위하여, 사전 정의한 공식적 통계 모니터링 경계(statistical monitoring boundaries)와 함께 설계할 것이다. 각 백신 투여계획의 안전성 프로파일의 허용가능성 평가 시, DMC는 유익성 및 위해성에 관한 총체적 정보를 고려할 것이다.

시험의 완결성 제고를 위하여, DMC는 또한 SC와 공조하여 권고사항을 수립할 것이다. 이러한 권고사항은, 예를 들어, 참가자 모집률 및 적합성, 연구계획서에서 명시한 투여계획의 준수 향상, 참가자 유지, 자료 포착의 적시성, 시험 평가변수에 대한 판단에 관련될 수 있다.

새로운 증거로부터 도출한 통찰을 기반으로, DMC는 시험에서의 무작위 배정 지속이나 중단에 관한 권고사항을 포함하여, SC에게 권고사항을 제공할 것이다. DMC는, DMC 권고사항에 대한 신속한 검토 및 필요 시 DMC와 이러한 권고사항에 대한 논의 진행, 연구 의뢰자(들)와(과)의 권고사항에 대한 논의 진행, 권고사항에 대한 결정을 담당하게 될 SC에 자문을 제공할 것이다.

[부록 5] 사람 공격 접종 시험 WHO 가이드라인 소개

백신 개발에 있어 사람 공격 접종시험은 윤리적으로 매우 민감한 사안이며, 시험자 원자에 대한 위험이 최소화될 수 있도록 신중하게 설계되고 모니터링하여야 한다. SARS-CoV-2 공격 접종 시험은 현재까지 COVID-19의 병인에 대한 정보 및 이해가 부족하고, 사용할 수 있는 특별한 치료제가 없으며, 젊은 성인에서 중증 질환이나 사망을 유발할 수 있기 때문에 다른 수용된 사람 공격 접종 시험(예, 인플루엔자) 보다 위험도와 불확실성이 더 높다. WHO는 SARS-CoV-2 사람 공격 접종시험에서 고려하여야 할 윤리적 기준 8개를 제시하였다(아래 표 및 WHO 가이드라인 참고). WHO는 SARS-CoV-2 공격 시험에 대한 8개의 윤리적 수용 기준은 완전하지 않으며, 일반적인 다른 연구 윤리기준 및 각 지역의 요구 사항을 충족하여야 한다고 제시하고 있다. 여기서는 8개의 윤리적 기준의 각 항목을 소개한다(동 기준은 '20. 5. 6.에 WHO에서 발표한 내용으로 변경될 수 있음).

표 1. SARS-CoV-2 공격 시험에 대한 8개 윤리기준

과학적이고 윤리적인 평가(Scientific and ethical assessment)		
기준 1	과학적 정당성 (Scientific justification)	SARS-CoV-2 공격 시험은 강력한 과학적 정당성이 있어야 한다.
기준 2	위험도와 잠재적 유익성에 대한 평가 (Assessment of risks and potential benefits)	SARS-CoV-2 공격 시험의 위험을 초과하는 잠재적 유익성이 합리적으로 예상되어야 한다.
자문 및 협력(Consultation and coordination)		
기준 3	자문 및 참여 (Consultation and engagement)	SARS-CoV-2 공격 연구 프로그램에는 관련 전문가 및 정책 결정자 뿐 아니라 대중들의 자문의견 및 참여에 의한 정보도 반영하여야 한다.
기준 4	협력 (Coordination)	SARS-CoV-2 공격 연구 프로그램은 연구자, 자금 지원자, 정책 결정자 및 규제기관 간의 밀접한 협력이 수반되어야 한다.
선정 기준(Selection criteria)		
기준 5	기관 선정 (Site selection)	SARS-CoV-2 공격 시험은 최고의 과학적, 임상적, 및 윤리적으로 표준화한 연구를 실시할 수 있는 곳에서 수행되어야 한다.
기준 6	시험대상자 선정 (Participant selection)	SARS-CoV-2 공격 시험 연구자는 반드시 시험대상자 선정 기준이 위험을 제한하고 최소화하도록 해야 한다.
검토 및 동의(Review and consent)		
기준 7	전문가 검토 (Expert review)	SARS-CoV-2 공격 시험은 독립적인 전문가 위원회에서 검토되어야 한다.
기준 8	시험대상자 동의서 (Informed consent)	SARS-CoV-2 공격 시험은 엄격한 시험대상자 동의서를 포함하여야 한다.

[부록 6] ICMRA 규제당국자 화상회의 합의안

출처 : <http://www.icmra.info/drupal/news/March2020>

현재 전세계적으로 200,000명이 넘는 감염자가 발생하고 있는 SARS-CoV2 전염병은 우리에게 유래 없는 도전을 제시해 주고 있습니다. 백신 제조사와 다른 기관에서는 RNA 백신, DNA 백신, 단백질 백신, 바이러스백터 백신 등 여러 기술 및 플랫폼을 이용한 SARS-CoV-2 백신 후보를 개발하고 있습니다. SARS-CoV-2이 빠르게 전파되는 현 사항은 이러한 백신 후보의 빠른 임상 1상 진입을 가속화하고 있습니다. 그래서 SARS-CoV-2 백신과 같은 미충족 의료수요에 있어서 백신의 임상 개발 프로그램을 위해 필요한 비임상 및 초기임상 데이터의 형태와 범위는 전체 위해성/유익성에 무게를 두어야 합니다.

2020년 3월 18일에 ICMRA의 도움으로 EMA와 FDA에 의해 소집된 전세계 규제당국자 화상회의에서는 SARS-CoV-2 백신 후보 개발과 관련된 규제적 고려사항과 최초 임상 진입을 위해 필요한 비임상시험자료의 수준에 대해 논의하였습니다.

핵심 논의사항:

- 최초 임상시험 진입을 위해 필요한 비임상 시험자료의 수준
- 최초 임상시험 진입에 앞서 이론적으로 예측되는 위해성인 SARS-CoV-2 백신 유도 중증 호흡기 질환을 평가할 필요가 있는지에 대한 논의

다음 화상회의 시 참석한 규제당국자들이 일반적으로 동의한 사항을 정리한 것입니다.

최초 임상시험 진입을 위해 필요한 비임상 시험자료의 수준

- 비임상 시험자료의 수준은 백신의 구조, 그 구조에 대한 근거자료, 그와 유사한 제품에 대한 데이터에 따라 달라질 것입니다.
- 플랫폼 기술을 통해 축적된 지식이 동일한 플랫폼으로 생산된 SARS-CoV-2 백신의 개발을 가속화하기 위해서 활용되어야 합니다.
- 만일 허가용 백신이나 임상시험용 백신의 제조에 사용된 플랫폼 기술에 대한 특성 분석이 잘 되어 있다면, 이들 백신으로 부터 얻은 독성시험자료(예, 반복독성시험자료, 체내분포시험자료)를 동일한 플랫폼으로 생산된 SARS-CoV-2 백신의 임상시험 진입을 위한 자료로 사용하는 것이 가능합니다.
- 백신 제조사는 임상시험 진입 전에 독성시험자료와 같은 어떤 비임상시험자료가 왜 수행할 필요가 없는지에 대한 타당한 자료를 제출하여야 합니다.

- 임상시험 진입 전에 SARS-CoV-2 백신 구조 안전성을 증명할 수 있는 품질자료를 제출하여야 합니다.
- 모든 SARS-CoV-2 백신 후보는 동물에서의 면역반응에 대한 데이터를 확보하여야 합니다.
- 감염모델을 이용한 SARS-CoV-2 백신 후보의 유효성 평가 결과를 임상시험 진입 전에 제출하는 것은 필요하지 않습니다.

최초 임상시험 진입에 앞서 이론적으로 예측되는 위해성인 SARS-CoV-2 백신 유도 중증 호흡기 질환을 평가할 필요가 있는지에 대한 논의

- 참석자들은 현재와 같은 팬데믹 상황에서 SARS-CoV-2 백신의 빠른 임상 진입 필요성에 공감을 하였지만 임상시험대상자이 불합리한 위험성에 노출되지 않도록 하는 위해성 완화 전략의 중요성을 강조하였습니다.
- 백신에 의해 유도되는 중증 호흡기 질환의 잠재성은 현재 개발 중에 있는 적절한 모델동물을 이용한 과학적 평가가 필요한 사항입니다.
- 중증 호흡기 질환에 대한 현재의 지식과 이해에 대해 한계는 있지만 사람에게서의 발생 가능성을 예측하는데 이들 동물을 이용한 연구는 여전히 중요합니다.
- 임상 진입 전에 원숭이 연구가 제한될 수 있고 그러한 자료를 요구하는 것이 가능하지 않고 백신개발을 지연시킬 수 있다는 점을 인식할 필요가 있습니다.
- 초기 임상시험이 가능한지에 대한 중증 호흡기 질환의 평가 필요성은 백신 후보의 구조, 그것에 의한 면역반응(예, Th1 면역반응, 중화항체가) 그리고 초기 임상시험의 디자인 등의 가용한 모든 데이터에 기반하여 결정되어야 합니다.
- 비록 모두 합의한 것은 아니었지만 일반적으로 동의한 사항은,
 - 면역반응에 대해 밝혀진 지식이 있는 백신 구조에 대해서는 중증 호흡기 질환을 평가하는 비임상시험을 끝내기 전에 위해성 완화 전략이 마련된 초기 임상시험을 진행할 수 있습니다.
 - 어떠한 백신에 대해서는 초기 임상시험 시작 전에 비임상시험자료(예, 감염모델 동물시험, 면역병리학 시험 등)이 요구될 수 있습니다.
 - 중증 호흡기 질환을 평가하는 동물시험과 초기 임상시험을 동시에 진행할 수 있고 이 경우 대규모 시험대상자들이 모집되는 2상 및 3상 임상시험 전에 데이터가 나올 수 있습니다.
- 초기 임상시험에서 위해성 완화 전략으로는 시험대상자로서 젊고 건강한 성인의 등록, 시험대상자들이 이론적인 위험성에 대해 알 수 있는 적절한 동의서 작성, 주의 깊은 안전성 추적관찰 및 주기적 모니터링 등이 있을 수 있습니다.
- 참석자들은 동물시험 및 임상시험의 결과를 지속적으로 공유할 수 있는 적절한 수단이 필요하다고 얘기하였습니다.

코로나19 백신 개발 시 고려사항(안)

발행일	2020년 06월 00일
발행인	식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 이동희 원장
편집위원장	식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 박인숙 부장
편집위원	식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 생물제제과 김재욱, 김도근, 지승완, 임재현, 임종미, 진미령, 배창준, 김병철, 김현국, 이유림, 송주경, 신진영, 이은경, 윤희성, 박애란, 배현아, 박나원, 이찬미
발행부서	식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 생물제제과

연락처	식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 생물제제과
전화번호	043) 719-3451
팩스번호	043) 719-3450

공익신고자 보호법이 항상 당신의 양심을 지켜드립니다.

식약처의 공무원이나 관계자가 부조리한 행위를 하거나 부당하게 처리한 경우가 있을 때는 다음으로 신고하여 주시기 바랍니다. 신고자의 신원은 절대 보장하겠으며 향후 민원처리에 있어 추호의 불편함이 없도록 최선을 다하여 도와드릴 것을 약속드립니다.

공익신고자 보호제도란?

공익신고자등(친족 또는 동거인 포함)이 공익신고 등으로 인하여 피해를 받지 않도록 **비밀보장, 불이익 보호조치, 신변보호조치** 등을 통하여 보호하는 제도

※보호조치요구방법

식약처 홈페이지(www.mfds.go.kr) > 국민소통 > 국민신문고 > 공직자 부조리신고