청렴한 식약처
국민 안심의 시작

코로나19 백신 개발 시 고려사항

Considerations in COVID-19 vaccines development

2022. 06. 30

식품의약품안전처
식품의약품안전평가원
바이오생약심사부 생물제제과

지침서 · 안내서 제 · 개정 점검표

명칭	코로나19 백신 개발 시 고려사항(민원인 안내서)

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	□ 이미 등록된 지침서 · 안내서 중 동일 · 유사한 내용의 지침서 · 안내서가 있습니까?	□ 예 ■ 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 :)	
	□ 법령(법 · 시행령 · 시행규칙) 또는 행정규칙(고시 · 훈령 · 예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	□ 예 ■ 아니오
	□ 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	□ 예 ■ 아니오
	□ 일회성 지시 · 명령에 해당하는 내용입니까?	□ 예 ■ 아니오
	□ 외국 규정을 단순 번역하거나 설명하는 내용입니까?	□ 예 ■ 아니오
	□ 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	□ 예 ■ 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	□ 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세부 기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	□ 예(☞지침서) ■ 아니오
	□ 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	■ 예(☞안내서) □ 아니오
기타 확인 사항	□ 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설 · 강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	□ 예 ■ 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서 · 안내서 제 · 개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	

상기 사항에 대하여 확인하였음.

2022년 06월 30일

담당자 배창준

확 인(부서장) 김재옥

이 안내서는 코로나19 백신 개발 시 고려사항에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술 방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 참고로만 활용하시기 바랍니다. 또한, 본 안내서는 2022년 06월 30일 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 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 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)

연번	제·개정번호	발행일자	주요내용
1	-	2020.06.15	제정
2	안내서-1063-01	2020.09.28	후기 임상 및 시판 후 고려사항 추가 등
3	안내서-1063-02	2021.06.30	면역원성 비교 3상 및 변이주 임상 설계 추가 등
4	안내서-1063-03	2022.06.30	추가접종 전용 백신, 소아 적응증 임상 설계 추가 등

목 차

용어설명 ····· 8
1. 서론 ····· 12
1.1. 목적 및 배경 ····· 12
1.2. 범위 ····· 13
2. 임상시험계획 승인을 위한 품질 자료 ····· 14
2.1. 일반적인 고려사항 ····· 14
2.2. 일반정보와 원료약품 및 그 분량 ····· 14
2.3. 제조방법 ····· 15
2.4. 임상시험용의약품 품질관리 ····· 16
2.5. 표준품 ····· 17
2.6. 안정성 ····· 18
3. 임상시험계획 승인을 위한 비임상시험 자료 ····· 19
3.1. 일반적인 고려사항 ····· 19
3.2. 효력시험 ····· 20
3.3. 안전성약리시험 ····· 22
3.4. 흡수·분포·대사·배설 ····· 22
3.5. 독성시험 ····· 23
4. 임상시험 설계 시 고려사항 ····· 25
4.1. 일반적인 고려사항 ····· 25
4.2. 최초 임상시험 ····· 27
4.3. 면역원성 평가 ····· 28
4.4. 유효성 평가 ····· 29
4.5. 안전성 평가 ····· 32
4.6. 후기 임상시험 ····· 35

5. 면역원성 비교 3상 임상시험 설계 시 고려사항 ····· 36
5.1. 일반적인 고려사항 ····· 36
5.2. 대조 백신의 선정 ····· 37
5.3. 평가변수 ····· 37
5.4. 시험대상자 ····· 38
5.5. 가설검증 ····· 39
6. 시판 후 고려사항 ····· 40
6.1. 일반적인 고려사항 ····· 40
6.2. 위해성관리계획의 수립 ····· 40
7. 코로나19 변이주 백신 개발 시 고려사항 ····· 43
7.1. 일반적인 고려사항 ····· 43
7.2. 품질자료 ····· 43
7.3. 비임상시험 자료 ····· 44
7.4. 임상시험 설계 ····· 44
7.5. 다가 변이주 백신 개발 시 고려사항 ····· 47
8. 추가접종 전용 코로나19 백신 개발 시 고려사항 ····· 49
8.1. 일반적인 고려사항 ····· 49
8.2. 비임상시험 ····· 50
8.3. 초기 임상시험 ····· 50
8.4. 후기 임상시험 ····· 51
9. 기초접종 허가사항 변경을 위한 임상 평가 시 고려사항 ····· 53
9.1. 동종 추가접종을 위한 임상 평가 ····· 53
9.2. 적응증 대상 연령 확대를 위한 임상 평가 ····· 54
10. 참고문헌 ····· 56

[부록 1] WHO가 목적하는 코로나19 백신의 프로파일 ····· 58
[부록 2] WHO의 2b/3상 임상시험을 위한 백신의 우선순위 ····· 61
[부록 3] 코로나19 후보백신에 대한 국제적 무작위 임상시험(WHO번역본) ·· 64
[부록 4] 사람 공격 접종 시험 WHO 가이드라인 소개 ····· 79
[부록 5] ICMRA 규제당국자 화상회의 합의안(1차, '20.03) ····· 81
[부록 6] ICMRA 규제당국자 화상회의 합의안(2차, '20.06) ····· 84
[부록 7] ICMRA 규제당국자 화상회의 합의안(3차, '21.06) ····· 88
[부록 8] ICMRA 규제당국자 화상회의 합의안(4차, '22.01) ····· 91
[부록 9] WHO 코로나19 백신 가이드라인 ····· 94
[부록 10] 미국 FDA 코로나19 백신 가이드라인 ····· 117
[부록 11] 코로나19 백신의 위해성관리계획 표준안 ····· 144
[부록 12] 코로나19 백신의 임상시험계획서 표준안(1/2상) ····· 175
[부록 13] 코로나19 백신의 임상시험계획서 표준안(3상, 유효성) ····· 235
[부록 14] 코로나19 백신의 임상시험계획서 표준안(3상, 면역원성 비교) ···· 295
[부록 15] WHO 코로나19 변이주 백신 개발 가이드라인 ····· 357
[부록 16] FDA 코로나19 변이주 백신 개발 가이드라인 ····· 367
[부록 17] FDA 코로나19 변이주 백신 개발 가이드라인(개정판) ····· 373
[부록 18] EMA 코로나19 변이주 백신 개발 가이드라인 ····· 386
[부록 19] 코로나19 백신 임상시험계획 다빈도 보완 사례집 ····· 393

용어설명

· **기초접종(Primary vaccination)** : 최초 접종 또는 임상적 예방 효과를 유도하기 위한 일련의 최초 접종

· **기하평균농도(Geometric mean concentration, GMC)** : 모든 값을 곱하고 이 수치의 n차 루트 값을 취해(여기서 n은 가용한 자료가 있는 시험대상자의 수), 시험대상자 집단에 대한 평균 항체 농도를 계산하는 방법.

· **기하평균역가(Geometric mean titer, GMT)** : 모든 값을 곱하고 이 수치의 n차 루트 값을 취해(여기서 n은 가용한 자료가 있는 시험대상자의 수), 시험대상자 집단에 대한 평균 항체 역가를 계산하는 방법이다.

· **기하평균증가비율(Geometric Mean Fold Rise, GMFR)** : 백신 접종 전 베이스라인 대비 백신 접종 후 기하평균농도 또는 기하평균역가의 증가비율

· **다가백신(Multivalent vaccine)** : 다수 혹은 특정 코로나19 바이러스 계통에 대한 예방을 목적으로 2개 이상의 계통에서 유래한 표적 항원을 포함하는 코로나19 백신(이 문서 내에서 정의함)

· **무작위대조시험(Randomized Controlled Trial, RCT)** : 데이터의 편차를 줄이기 위해 시험대상자를 무작위로 시험군과 대조군으로 나누어 비교하는 임상시험이다.

· **발병률(Attack rate)** : 감염성 인자에 노출되어, 임상적으로 명백한 질환이 발생한 집단의 비율을 의미한다.

· **비열등성 시험(Non-inferiority Trial)** : 시험군이 미리 정한 비열등성 마진의 범위 내에서 대조군보다 나쁘지 않음을 보여주는 임상시험 설계로 비열등성 시험에서는 대조군이 위약에 비해 유의한 임상적 효과를 가지도록 설정되었다고 가정한다.

· **실사용데이터(Real World Data, RWD)** : 무작위대조시험 이외의 방법으로 수집된 헬스케어 관련 각종 자료들로서 전자건강기록/전자의무기록, 의료기관의 전자행정데이터, 건강보험 청구자료, 제품 및 질병 레지스트리, 환자가 생성하는 자료 등의 다양한 형태를 가진다.

· **실사용증거(Real World Evidence, RWE)** : 실사용데이터의 분석을 통해 얻어진 의약품의 사용현황 및 잠재적 유익성과 위해성에 관한 임상적인 증거이다. 또한 임상문헌을 분석하여 파생된 새로운 증거도 포함될 수 있다.

· **우월성 시험(Superiority trial)** : 시험군이 1차 평가변수를 근거로 대조군보다 우월함을 증명하는 것을 일차적인 목적으로 하는 임상시험 설계로 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.

· **유용성(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 간접적인 예방을 모두 측정한다(즉, 이 추정은 백신 접종 집단에서 백신의 사용 효과 다음으로 비접종자의 예방을 부분적으로 반영할 수 있다).

· **유효성(Efficacy)** : 백신 유효성은 직접적 예방(즉, 백신 접종군에서 백신 접종에 의해 유도된 예방)을 기준으로 평가한다. 시험 중인 감염질환에 대해 백신 접종을 받지 않은 대조군(ARU)과 백신 접종군(ARV) 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)×100'과 '(1-RR)×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 추정은 상대적 백신 유효성이라고 할 수 있다.

· **위해성관리계획(Risk Management Plan, RMP)** : '의약품등의 안전에 관한 규칙(총리령) 제4조제1항제11호'에 따라 허가된 의약품의 특성에 맞는 안전성 중점 검토 항목(중요한 위해성)을 설정하고 시판 후 부작용 조사를 위한 의약품 감시방법 및 설정된 중요한 위해성을 완화하기 위한 조치방법을 계획하고 실행하는 종합적인 시판 후 안전관리 활동이다.

· **이상사례(Adverse Event, AE)** : 임상시험 참가자에게서 발생하는 예기치 못한 모든 의학적 반응이다. 반드시 백신과 인과관계가 있는 것은 아니다.

· **전자건강기록(Electronic Health Records, EHR)** : 단일 의료기관에서 사용하는 EMR을 단일화하여 네트워크로 통합함으로써 공유할 수 있도록 한 시스템이다.

· **전자의무기록(Electronic Medical Records, EMR)** : 의료기관에서 개별 환자에 대한 진료정보나 건강상태 등을 기록하는 진료기록부(Medical Chart)를 전산화 한 것이다.

· **중대한 이상사례(Serious AE, 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.

· **증례정의(Case definition)** : 백신 유효성 시험 또는 백신 유용성 시험에서 임상적으로 분명한 질병의 증례를 확인하기 위해 반드시 충족되어야 하는 사전에 규정한 임상 및/또는 실험실 기준이다.

· **추가접종(Booster dose) :** 예방하고자 하는 질병에 대하여 면역력을 높이고 이로 인해 예방효과를 지속하기 위해 기초접종을 완료한 후에 일정한 간격을 두고 투여하는 접종을 의미하며 기초접종과 같은 백신을 접종하는 동종(Homologous) 추가접종과 다른 백신을 접종하는 이종(Heterologous) 추가접종이 있다.

· **클러스터 무작위배정(Cluster randomization)** : 임상시험 내에서 개별 시험대상자들의 무작위배정과 반대로 시험대상자들을 집단(예, 가정 또는 지역사회)으로 무작위배정하는 것이다.

· **특별 관심 대상의 이상사례(AE of special interest, AESI) :** 시험 중인 백신의 유형을 투여한 후에 발생하는 것으로 알려진(예, 저긴장-저반응 에피소드, 열성경련), 또는 백신의 함량 그리고/또는 숙주 면역계와의 상호작용에 대한 지식을 근거로 가능한 위험으로 간주하는(예, 자가 면역 질환, 항체 의존 면역증강 임상 질환) 임상적으로 중요한 예기치 못한 의학적 반응이다.

· **혈청반응률(Sero Response Rate, SRR)** : 전체 시험대상자 중 특정 시험법을 사용하여 미리 정한 역치(Threshold)에 도달하거나 초과하는 면역반응(체액성 또는 세포성)을 나타내는 시험대상자의 분율을 의미한다. 이 용어는 확립된 ICP(Immunological correlate of protection)가 있든 없든 간에, 그리고 미리 정한 반응에 도달하거나 초과하는 것의 임상적 타당성이 알려지지 않았을 때도 적용될 수 있다.

· **혈청방어율(Sero Protection Rate, SPR)** : ICP가 확립된 경우 전체 시험대상자 중 ICP 역치(Threshold)에 도달하거나 초과하는 면역반응(체액성 또는 세포성)을 나타내는 시험대상자의 분율을 의미한다.

· **ADE(Antibody-Dependent Enhancement)** : Enhanced disease 참고

· **Enhanced disease** : 바이러스 감염에 의해 백신 접종자가 미접종자보다 오히려 더 심각한 이상반응을 보이는 현상으로 불활화 RSV 백신, 뎅기 백신 등의 개발과정에서 확인되었으며 체액성 면역반응(ADE) 및 세포성 면역반응(ERD)이 관여하는 것으로 여겨진다. ADE는 백신 항원에 의해 생성된 비 중화항체가 세포의 Fcɣ receptors (FcɣRs)를 통해 바이러스의 감염을 촉진하는 현상이며, ERD는 백신 접종자에서 과도한 Th2(Type 2 Help T) 세포반응으로 폐에서 염증세포(예, eosinophil)의 과도한 침윤이 나타나는 현상이다(Smatti *et al.*, 2018; Lambert *et al.*, 2020).

· **ERD(Enhanced Respiratory Disease)** : Enhanced disease 참고

· **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 간주한다. 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)일수도 있다(즉, 백신 접종으로 예방된 사람들에게서 인과관계가 없는(non-causative) 면역반응이 발생하는 경우, 예를 들면 대상포진의 방어 상황에서 수두 대상포진 바이러스(VZV)에 대한 혈청 면역글로불린 G(IgG)가 방어의 척도가 되지는 않는다).

코로나19 백신 개발 시 고려사항

1. 서론

1.1. 목적 및 배경

2020년 3월 11일, WHO가 팬데믹(세계적 대유행)을 선포한 코로나바이러스감염증-19(이하 코로나19)는 새로운 유형의 코로나바이러스(SARS-CoV-2, 이하 코로나19 바이러스)에 의해 발생하는 호흡기 감염질환이다. 2022년 6월 현재 전 세계적으로 약 5억 명 이상의 감염자와 600만 명 이상의 사망자를 내는 이 감염질환은 우리에게 커다란 도전을 던져주고 있다.

이 감염병의 세계적 대유행을 종식 시키기 위해서는 궁극적으로 코로나19 백신 접종에 의한 집단 면역력(herd immunity)을 높이는 것이다. 공중 보건 위기 상황에서 백신 제조사들은 RNA 백신, 바이러스벡터 백신 등 기존의 안전성이 검증된 플랫폼 기술과 축척된 데이터를 기반으로 유례없는 빠른 속도로 임상시험에 진입하고 있으며, 식약처를 비롯한 각국의 규제기관은 신속심사, 사전상담 등을 통해 코로나19 백신 후보물질의 임상시험 진입 시간을 단축해 주고 있다.

본 가이드라인은 그간 식약처의 바이러스 백신의 심사 경험과 국내 전문가 및 이해관계자의 의견을 수렴하여 작성되었으며, 개발자들이 코로나19 백신을 개발하는 데 있어서 시행착오를 최소화하여 임상 진입을 가속화 하는 데 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 상황에서의 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 몇 개월 이내의 단기간 감염을 예방하는 물질이나, 예방 목적으로 코로나19 바이러스를 중화하는 물질(예, 예방 목적의 단클론 항체 치료제), 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) 바이러스벡터 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 조건으로 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.

임상시험용의약품의 품질자료 수준은 임상시험계획 신청 시 임상시험 단계에 따라 달라진다. 예를 들어 시험법 밸리데이션 자료의 경우 임상 1상 신청 시에는 미제출할 수 있으나 임상 2상 신청 시에서는 요약표를 제출하여야 하며, 임상 3상 신청 시에는 주요 시험(예, 항원함량, 역가 등)에 대한 밸리데이션을 수행하고 밸리데이션 자료를 제출하여야 하며, 이때 밸리데이션 자료는 요약된 형태로 제출할 수 있다. 그러나 안전성 관련 품질 자료(예, 세포 기질에 관한 시험 중 외래 바이러스 부정시험, 잔류 불순물(항생제), 무균공정 등)는 임상 1상부터 필수로 제출되어야 한다. 임상 1/2상을 신청하는 경우 임상 2상에 해당하는 품질 자료가 제출되어야 한다. 대체 시험법(예, *in vivo* → *in vitro*)을 고려할 수 있으며 기준 및 시험방법 중 기준 설정 근거 및 시험법은 공정 개발 진행에 따라 변경할 수 있다.

본 가이드라인에서 제시하지 않은 일반적인 품질관리 사항은 '임상시험용의약품의 품질 가이드라인(식약처, 2022)'을 참고할 수 있다.

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 문서로 만들어져야 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, 책임 범위의 정보를 작성한다. 또한 일부 공정(예, 마스터세포은행 구축)이나 시험을 위탁한 경우에도 해당 정보를 위탁 제조원 자료로 작성한다.

제조방법에는 백신 제조를 위한 초기 물질부터 기재한다(예, RNA 백신의 경우 플라스미드 DNA부터 기재). 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 숙주 유래 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 임상 단계에서는 공정 검증자료를 제출하지 않으나, 무균공정, 최종제품의 멸균 과정과 세척 과정 검증(특히 여러 제품을 생산하는 시설이나 기관이 생산에 이용된

경우)과 같이 중요한 단계들은 임상시험 개시 전에 임상시험 단계에 따른 수준으로 검증되거나 신중히 관리되어야 한다.

2.4. 임상시험용의약품 품질관리

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

2.4.1. 특성 분석

일반적으로 세포은행과 바이러스주의 특성 분석 시험은 세포 확인, 세포 형태, 무균, 마이코플라스마, 외래성 오염인자 부정시험, 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 특성 분석에 관한 자료가 제출되어야 한다. 이를 위해 액상크로마토그래피(HPLC), 모세관 전기영동(capillary electrophoresis), 형광분석, 질량분석기를 이용한 분자량 분석 등을 고려해 볼 수 있다.

RNA 백신에 대한 특성 분석 자료 수준은 '예방용 mRNA 백신 평가 가이드라인(식약처, 2022)'을 참고할 수 있다.

초기임상 단계의 세포은행 및 바이러스주에 대한 특성 분석 검증항목에 대해서는

규제기관과 논의가 필요할 수 있다.

초기 임상 시험에서 확립된 세포주를 사용하지 않은 경우, 향후 확립된 세포주와 품질 비교 동등성(특성 분석 등) 시험자료가 필요할 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

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

코로나19 백신 개발 초기 단계에서 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, 성상, 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 초기 단계에서 모든 항목에 대한 시험방법 밸리데이션 보고서는 제출되지 않으나 시험방법 밸리데이션 수행을 위한 허용한도와 파라미터(특이성, 직선성, 정밀성, 정확성 등)를 표 서식으로 제시하여야 한다. RNA 백신에 대한 규격시험 자료 수준은 '예방용 mRNA 백신 평가 가이드라인(식약처, 2022)'을 참고할 수 있다.

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, RNA 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 특성 분석을 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 신청 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(식약처 고시)', '생물의약품 안정성시험 가이드라인(식약처, 2015년)'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 안전성 및 효과성을 예측하는데 동물을 이용한 비임상 연구는 여전히 중요하다.

코로나19의 공중보건 위기사항에서 코로나19 백신은 미충족 의료 요구로서 빠른 임상 진입을 위해 필요한 비임상시험 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 다른 감염병 예방 DNA 백신의 임상 및 비임상 데이터를 제시함으로 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 감염되면 코로나 감염증의 증상을 나타낼 수 있는 동물에서 면역 후 공격시험을 통해 방어 여부를 확인하는 것이 원칙이며 가능하다면 면역 후 공격시험 시 면역원성 결과와 방어 효과와의 상관관계(ICP)를 파악하는 것이 권장된다. 면역 후 공격시험은 임상 예정인 특정 백신의 방어 효과에 대한 근거를 제공하기 위해 적절한 감염모델 동물에서 수행되는 것이 바람직하다. 적절한 감염모델 동물은 ① 코로나19 바이러스에 감염될 수 있으며, ② 감염 시 사람과 유사한 임상 증상을 나타내고, ③ 일정 기간 동물 체내에서 코로나19 바이러스의 감염이 유지(Persistency)되어야 한다.

현재 영장류 외에도 hACE-2 형질전환 마우스 등을 이용하여 면역 후 공격시험을 수행할 수 있으나 최초 임상시험 진입 전까지 면역 후 공격시험을 완료하지 못할 수 있다. 이 경우 타당성이 인정된다면 코로나19 팬데믹 상황에서 신속한 백신 개발을 위해 효력시험자료로 면역원성 시험을 할 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.

효력시험에서 체액성 및 세포성 면역원성에 대한 평가 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 추가로 고려될 수 있다. 일반적으로 코로나19 백신에 대해 표 1의 효력시험 항목을 고려해 볼 수 있다(다만,

예시를 제시한 것으로 이것에만 한정되는 것은 아니다). 구체적인 시험방법 및 평가방법은 유사한 플랫폼으로 개발되고 있는 코로나19 백신의 연구논문 등을 참고할 수 있다.

표 1. 코로나19 후보 백신에 대한 효력시험 항목 및 시험방법(예시)

항목			시험방법(예시)
면역원성 시험	체액성	결합항체가	ELISA, ECLIA
		중화항체가	Wildtype virus에 대한 PRNT, FRNT, Microneutralizaton
	세포성	-	Cytokine ELISpot, Intracellular Cytokine Staining
면역 후 공격시험	-	-	감수성 있는 감염모델동물에서 후보 백신 접종 후 코로나19 바이러스 감염에 대한 방어율을 확인 (백신 미접종군 대비 배출되는 바이러스 수, 체중변화, 생존률 등 비교)

Enhanced disease는 현재의 과학적 수준에서 코로나19 백신에서 나타날 수 있는 가장 중요한 잠재적 위해성이며 그 근거는 다음과 같다.

- 경증에 비해 중증 코로나19 환자에서 높은 항체가가 나타나며, 염증세포 침윤과 사이토카인 폭풍과 같은 면역학적 병변을 보임(Kuri-Cervantes *et al.*, 2020; Xu *et al.*, 2020)
- 다른 코로나바이러스(사스, 메르스) 후보 백신에 대한 감염모델동물에서 백신에 의해 유도된 Enhanced disease와 연관된 증거가 있었음(Lambert *et al.*, 2020)

동물실험은 분명히 한계는 있지만, Enhanced disease를 예측하는 데 여전히 중요하므로 비임상 프로그램에서는 Enhanced disease에 대한 평가가 포함되는 것이 바람직하다. 기존의 연구와 문헌을 바탕으로 코로나19 후보 백신 접종 후 코로나19 바이러스로 공격했을 때 Enhanced disease의 증거로 제시되는 현상을 수집하기 위해서 표 2를 참고할 수 있다. Enhanced disease 평가 시험은 면역 후 공격시험의 일부로 수행할 수 있다.

개발자는 코로나19 후보 백신의 체액성 면역반응 및 세포성 면역반응로 인한 Enhanced disease의 발생 가능성을 최소화할 수 있는 개발전략을 고려하는 것이 필요하며 이에 대한 합리적이고 과학적인 원리를 제시하는 것이 요구된다(예, 구조적으로 정확한 항원의 설계, 높은 품질의 중화항체 생성, 면역증가제를 이용한 Th1 또는 CD8+ 세포반응의 유도 등).

표 2. 면역 후 공격시험에서 Enhanced disease의 증거 및 시험방법(예시)

Enhanced disease의 증거	시험방법(예시)
중화항체가 대비 결합항체가 비율이 높음	PRNT(중화항체가), ELISA(결합항체가)
Th1 세포반응(IL-12, IFNɣ, TNFα, IgG_{2a}) 대비 Th2 세포반응(IL-4, IL-5, IL-13, IgG_1)이 우세함	Cytokine ELISpot, ELISA(IgG_1/IgG_{2a}) Intracellular cytokine staining
백신 미접종군 대비 백신 접종군에서 코로나19 바이러스 공격 후 염증반응 증가함	염증 관련 혈액학적 검사
백신 접종군에서 코로나19 바이러스 공격 후 예측되지 않은 폐 병변 발생함	폐 조직학적 분석검사, CT Scan

3.3. 안전성약리시험

반복독성시험 시 안전성 약리 지표를 포함함으로써 별도의 안전성약리시험을 수행하지 않을 수 있으나 새로운 면역증강제 및/또는 첨가제가 포함된 경우, 항원 단백질 백신이 아닌 새로운 유형의 백신(예, DNA 백신, RNA 백신, 바이러스벡터 백신 등)의 경우 별도의 안전성 약리시험이 요구될 수 있다.

3.4. 흡수·분포·대사·배설

일반적 코로나19 백신에서는 약물동태연구가 필요하지 않으나 제품의 특성을 고려하여 결정할 수 있다. 항원 단백질 백신이 아닌 새로운 유형의 백신(예, DNA 백신, RNA 백신, 바이러스벡터 백신 등), 새로운 첨가제(면역증강제, RNA 백신에서 전달체 포함) 또는 투여경로(예, 경구, 비강), 감염성의 변형 및 조직 편향성(tissue tropism)의 가능성이 있는 경우 체내분포시험이 고려된다. 새로운 유형의 백신에 대한 주성분(DNA, RNA, 바이러스벡터)의 분포는 정량한계 하한(LLOQ)을 확인할 수 있는 민감한 시험법(예, qPCR 등)으로 평가하는 것이 바람직하다. 다만 동일 플랫폼의 다른 백신에서 수행된 다수의 체내분포시험 자료가 있는 경우 이를 활용하는 것이 가능할 수 있다. 새로운 첨가제를 사용하는 백신의 경우 첨가제 단독에 대한 분포시험자료가 요구될 수 있며, 면역증강제 특성에 따라 정량 가능한 적절한 시험방법으로 분석되어야 한다. DNA 백신에서의 체내분포시험은 '플라스미드 DNA 기반 치료제의 품질 및 비임상시험 평가 가이드라인(식약처, 2022)'을 참고할 수 있다.

3.5. 독성시험

최초 임상시험으로의 이행을 뒷받침하는 독성시험은 반드시 '비임상시험관리기준(식약처 고시)'에 따라 수행되어야 한다. 코로나19 후보 백신의 최초 임상시험 진입을 가속화하기 위하여 검수되지 않은(unaudited) 독성시험 중간 결과보고서를 제출할 수 있다. 다만, 최소한 회복군의 조직병리학 검사가 완료된 결과가 포함되어야 하고, 품질이 완전히 보장된(검수가 완료된) 최종 결과보고서는 다음 임상 단계 전까지 식약처에 제출되어야 한다.

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 설치류, 비설치류 상관없이 코로나19 백신 항원에 대해 면역반응을 보이거나 코로나19 바이러스에 감수성이 있는 종으로 1종 이상 선택한다. 감수성이 있음을 증명하기 위해 효력시험(면역원성 시험)에서 사용된 동물종을 선택하거나 독성시험 시 백신 투여 후 확보된 혈청으로 면역원성을 확인할 수 있다.

독성시험에서 투여용량은 코로나19 백신 항원에 의해 최대 면역반응(예, 최대 결합항체가)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 백신도 반복투여독성시험이 권장되며, 투여 횟수는 일반적으로 '임상시험에서 적용되는 횟수 + 1' 이상을 고려할 수 있다. 투여 간격은 예비 용량-면역반응 시험에서 결과를 고려하여 설정하거나 임상시험에서의 투여 간격보다 짧게 설정할 수 있다. 독성 증상의 회복 및 지연성 독성을 파악하기 위해 회복군을 별도로 두는 것이 권장된다. 실험동물이 코로나바이러스에 대한 감수성이 있는 종(예, 원숭이)이면 코로나 백신의 중요한 잠재적 위해성인 Enhanced disease가 평가 항목에 포함되도록 설계되는 것이 바람직하다.

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

유전독성시험 및 발암성시험은 일반적으로 필요하지 않으나 새로운 면역증강제 및/또는 첨가제가 포함되었으면 고려하여야 한다. 단회투여독성시험 및 국소내성시험은 반복투여독성시험의 일부(예, 투여 부위의 병리조직학적 검사 결과)로 평가될 수 있다.

기존 사용례가 없는 새로운 첨가제(면역증강제, RNA 백신에서 전달체 포함)가 사용되는 경우 면역증강제 단독의 독성시험이 필요할 수 있으며, 이 경우 독성에 대한 이해를 높이기 위해 백신제제(완제의약품)의 독성시험에서 첨가제 단독 투여군을 추가하여 수행하는 것이 권장된다.

4. 임상시험 설계 시 고려사항

4.1. 일반적인 고려사항

코로나19 백신의 임상 시험은 의약품임상시험관리기준(GCP)에 따라 수행되어야 하며, 시험대상자의 안전을 보장하고 위해성을 최소화할 수 있도록 설계되어야 한다. 백신 접종과 관련된 중대한(또는 Grade 4 이상) 이상사례, 아나필락시스 등의 발생에 따라 시험대상자의 탈락 및 임상시험의 중지에 대한 기준을 설정하는 것이 바람직하다.

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

코로나19 백신의 임상 개발 프로그램에서는 최적의 후보 백신과 용법·용량을 선정하는 단계별(Phase) 임상시험의 진행을 가속화하기 위해 적응적(adaptive) 및/또는 연속적(seamless) 임상시험 설계도 적용할 수 있다. 다만 적응적 임상시험 설계의 경우 후보 백신 또는 투여계획의 추가 또는 삭제에 관한, 연속적 임상시험 설계의 경우 다음 단계로의 진행 시 최적 용법·용량 군의 선정 등에 관한 명확한 안전성 및 면역원성 기준을 임상시험계획서 상에 사전 정의(pre-define)하는 것이 요구되며 독립적 자료 모니터링 위원회를 통한 결정이 포함되는 것이 바람직하다. 또한 다음 개발 단계로의 진행에 앞서 식약처의 검토와 동의를 위해 그 시점까지 활용 가능한 중간분석결과를 제출하는 일정을 임상시험계획서에 포함하는 것을 권장한다.

SARS-CoV-2 노출 이력이 없는 개인을 대상으로 한 백신 안전성 및 유효성 수립이 중요하지만, 무증상 SARS-CoV-2 감염자가 많으며 허가된 코로나19 백신 보급 시에는 감염 이력에 대한 접종 전 선별검사를 실제로 진행할 가능성이 미미하므로, SARS-CoV-2 감염 이력이 있는 자에 대해 하위그룹 분석으로 안전성·유효성·면역원성 결과를 확보하는 것이 요구될 수 있다. 따라서 코로나19 백신 임상시험에서 SARS-CoV-2 감염 이력이나 실험실 증거가 있는 임상시험

참가자에 대해 선별검사를 하거나 이들을 등록에서 제외할 필요는 없다. 그러나 급성 코로나19(또는 다른 급성 감염성 질환)가 발병한 이들은 코로나19 백신 임상시험에서 제외되어야 한다.

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

이미 허가된 코로나19 백신으로 국가예방접종이 본격적으로 시작되면 위약군이 포함된 눈가림 임상시험 설계에 있어서 시험대상자의 윤리적 측면 및 선택권 보장을 위해 눈가림 해제가 필요하다. 그러나 눈가림 해제로 인해 발생 되는 수집 데이터(특히, 장기 면역원성 및 장기 안전성 데이터)의 감소를 최소화하기 위하여 임상시험계획서에 다음의 사항을 반영하여야 한다.

- 최대한 눈가림을 유지하되 최소한의 면역원성 및 안전성 결과가 수집되는 마지막 접종 후 4주 시점까지는 눈가림 유지
- 눈가림 해제를 희망하는 시험대상자에만 개별적 해제
- 면역원성 분석수행 시험자는 눈가림 유지
- 눈가림이 해제되더라도 중도 탈락시키지 말고 임상시험 일정에 따라 최대한 안전성 및 유효성 데이터 수집
- 눈가림 해제 이후 자료는 기존 결과와 분리하여 분석

초기 단계(1/2상) 또는 유효성을 평가하는 3상 단계 임상시험을 위한 임상시험계획서 작성 시 상세 작성요령은 각각 '[부록 12] 코로나19 백신의 임상시험계획서 표준안(1/2상)', '[부록 13] 코로나19 백신의 임상시험계획서 표준안(3상, 유효성)'을 참고할 수 있다.

한편, 사람 공격 접종 시험(COVID-19 human challenge studies)은 윤리적인 문제가 있어 신중히 설계되고 모니터링되어야 하는 디자인이다. 이와 관련하여 최소한 지켜야 할 사항을 WHO에서 발표하였다([부록 4] 참고).

코로나19 백신의 품목허가를 위해 개발사는 임상시험 프로그램을 통해 안전성뿐만

아니라 유효성에 대한 충분한 증거를 제시하여야 한다. 효과가 낮은 백신이 허가되면 다음의 사유로 백신 도입 전보다 오히려 더 위험할 수 있다(Kraus *et al.,* 2020).

- 백신 이외 코로나19 예방을 위한 수단(예, 사회적 거리두기 등)의 회피
- 유효성이 낮으면 위약과의 차이를 보이기 위해 더 많은 시험대상자 수가 필요하여 백신 개발 기간이 길어짐
- 후발 백신들은 유효성이 낮은 백신과 비교 임상시험을 실시하므로 효과 낮은 백신들이 시중에 유통될 수 있음(Bio-creep)

4.2. 최초 임상시험(First in human clinical trial)

최초 임상시험(1상 임상시험)은 건강한 성인 약 10~100명을 대상으로 안전성 및 면역원성을 평가한다.

국제적인(또는 세계적인) 공중 보건 위기 상황에서 새롭게 개발되는 코로나19 백신은 상대적으로 제한된 비임상자료로 신속한 임상시험 진입이 이루어질 수 있다. 따라서 최초 인체적용 임상시험의 경우 임상시험대상자들이 불합리한 위험에 노출될 가능성을 최소화할 수 있도록 다음과 같은 위해성 완화 전략을 고려해 볼 수 있다.

- 시험대상자를 건강한 젊은 성인을 대상으로 함(예, 만19세 ~ 50세)
- Enhanced disease 발생 시 중증도 감소를 위해 코로나19에 높은 사망률을 보이는 기저질환(예, 당뇨, 심혈관 질환 등)을 앓거나 병력이 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 시행함
- 최고 투여용량에 도달하기 전에 단계적인 용량 증가 디자인을 고려함
- 동일 투여 코호트 내에서 초기에 일정 간격으로 소수 인원만 등록(예, 20명 코호트에서 최초 5명을 매일 1명씩만 등록)하여 독립적 자료 모니터링 위원회를 통해 투여 후 적절한 기간의 안전성을 먼저 평가한 후 동일 용량 코호트의 나머지 시험대상자를 등록함(Sentinel군의 설정)

중증 코로나19의 높은 발생위험과 관련된 의학적 동반 질환이 없다면 고령자(만

65세~85세)도 초기 임상시험에서 등록할 수 있나, 젊은 성인에서의 백신 접종 후 최소 7일 이상의 안전성 데이터를 먼저 확보하는 것이 바람직하다. 가능하다면, 초기 임상시험에서는 코로나19 바이러스 노출 위험이 큰 참가자(예: 코로나19 감염 환자와 직접 접촉하는 보건의료 근로자)는 제외하는 것이 적절하다.

4.3. 면역원성 평가

비임상 효력시험과 마찬가지로 임상시험에서의 체액성 및 세포성 면역원성에 대한 평가항목 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 항체가 뿐만 아니라 방어 효과를 예측할 수 있는 기능적 면역반응(예, 중화항체 반응)에 대한 시험도 포함하는 것이 바람직하다.

면역원성 평가변수에 대한 정의는 측정 시점, 시험법 등을 포함하여 명확히 설정하는 것이 바람직하다(예, SRR : *OOO*시험법으로 측정한 wildtype 코로나19 바이러스에 대한 중화항체가가 접종 전(베이스라인) 시점 대비 2차 접종 후 4주 시점에서 4배 이상 증가된 시험대상자의 분율. 베이스라인 시점에서 중화항체가가 정량한계 미만인 경우, 그 역가는 정량한계에 해당하는 역가의 절반 값으로 대체함).

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

임상시험에서 면역원성 평가 기간이 독감 백신 접종 기간과 중복되는 경우 면역원성 결과에 대한 의사결정 시 편차를 최소화하기 위해 시험대상자의 독감 백신의 접종 허용 기간을 1차 면역원성 평가변수의 측정 시점(예, 2차 접종 후 4주) 이후로 설정하는 것이 바람직하다.

면역원성 평가는 중화항체가의 감쇠현상(waning)을 탐지하고 예방 기간을 예측하기 위해 최소 1년 이상 추적관찰이 필요할 수 있다.

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).

임상시험계획 신청 시에는 임상검체분석기관, 실험 프로토콜 개요, 평가방법 등이 포함된 면역원성 분석 계획서를 제출하는 것이 요구될 수 있다.

4.4. 유효성 평가

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

백신군과 위약군 사이의 1:1 무작위 배정을 통한 개별 무작위 배정 대조군 시험은 일반적으로 백신 유효성 증명에 가장 효율적인 연구 설계이다. 실행의 용이성과 간접적 효과(예, 집단면역)에 대한 추정치를 확보하기 위해 군집 무작위배정(Cluster randomization)과 같은 다른 유형의 무작위 배정도 허용할 수 있나, 개별 무작위배정을 통해 일반적으로 피하게 되는 잠재적 비뚤림에 대한 주의 깊은 고려가 필요하다.

현재까지 코로나19 백신은 면역원성과 유효성과의 상관관계(ICP)가 확립되지 않았고 허가된 백신이 없으므로 위약 대비 우월성을 평가한다.

1차 유효성 평가변수는 '중증도(Severity)와 상관없이 백신 또는 위약의 마지막 접종 14일 이후 실험실적으로 확인된 코로나19 발생률 또는 코로나19 바이러스 감염률'로 정의될 수 있다. 코로나19는 바이러스학적 방법(예, RT-PCR)으로, 코로나19 바이러스 감염에 대해서는 바이러스학적 방법 또는 백신 항원에 포함되지 않은 코로나19 바이러스 항원(예, SARS-CoV-2 Nucleocapsid Protein)을 타겟으로 하는 혈청항적 방법으로 확인될 수 있다. 코로나19의 증상은 FDA 가이드라인[부록 10]에 따라 다음의 어느 하나가 포함된다.

- 발열 또는 오한
- 기침
- 호흡 곤란 또는 호흡 장애
- 피로
- 근육통 또는 몸살, 두통
- 미각 또는 후각 상실, 인후통, 코막힘 또는 콧물, 메스꺼움 또는 구토, 설사.

시험약을 접종받은 시험군과 동시에 무작위 배정된 위약을 접종받은 위약 대조군과의 코로나19 발생률 및 코로나19 바이러스 감염률을 비교한다.

다수의 평가변수에 대한 가설검정 및/또는 중간 유효성 분석에 있어 1종 오류를 통제하기 위하여 적절한 통계적 방법을 사용하는 것이 바람직하다.

1차 평가변수에 대한 가설검정에 있어서 코로나19 백신의 유효성에 대한 점추정치는 WHO 및 미국 FDA에서 제시한 바와 같이 최소 50% 이상, 95% 신뢰한계의 하한값은 최소 30% 초과가 요구된다([부록 9], [부록 10]). 90% 검정력과 단측 1종 오류(α)가 0.025일 경우 우월성 검정을 위해 시험군 및 위약군에 대해 총 150명의 코로나19 증례 수가 필요하다.

2차 및 기타 평가변수로 중증의 코로나19 및 코로나19로 인한 사망 발생, 백신 또는 위약의 첫 접종 14일 후의 코로나19 발생, 1차 평가변수의 다양한 하위군(예, 연령군별) 분석, 백신으로 유도된 면역반응 및 ICP 탐색, 코로나19 발생 대상자의 가정이나 다른 집단 내에서 바이러스 전파 양상, 코로나19 발생 대상자의 코로나19 바이러스 유전자형 등을 설정할 수 있다.

개발사는 코로나19 백신의 성공 가능성을 높이기 위해 중증 코로나19 발생률을 1차 평가변수로 설정할 수도 있다. 그러나 이 경우 가설검증에 기반한 유효성 성공 기준(점추정치 50% 이상, 95% 신뢰한계 하한 30% 초과)을 만족하기에 충분한 검정력을 확보해야 해서 더 많은 증례 수가 필요할 수 있다. 중증 코로나19 증례는 'SARS-CoV-2 감염이 바이러스학적 방법으로 확인되고 FDA 가이드라인[부록 10]에 따른 다음의 코로나19 중증 증상 어느 하나 이상이 포함되는 것'으로 정의할 수 있다.

- 중증의 전신 질환을 나타내는 안정기 임상적 징후(호흡수 ≥ 30회/분, 심박수 ≥ 125회/분, SpO_2 ≤ 93%(해수면 기준 실내 공기) 또는 PaO_2/FiO_2 < 300 mm Hg)
- 호흡부전(고유량 산소, 비침습적 인공호흡 또는 기계호흡, ECMO가 필요한 상태로 정의)
- 쇼크의 증거(SBP < 90 mm Hg, DBP < 60 mm Hg, 또는 혈관수축제 필요)
- 상당한 급성 신장 또는 간, 신경학적 기능장애
- 중환자병동 입원
- 사망

2차 및 기타 평가변수에 대한 가설검정에 있어서 95% 신뢰한계의 하한값은 0% 초과 ~

30% 이하도 통계적 성공기준으로 허용할 수 있다.

코로나19 바이러스에 관한 연구가 지속되고 있으나 바이러스 감염과 백신의 면역반응에 대하여 지금까지 완전히 규명되지 않았고 관련 자료가 축적되면서 해당 사항에 대한 이해가 지속해서 변화하고 있다. 이러한 이유로 백신의 효과는 유효성 임상시험을 통해 증명하는 것이 이상적이다. 그러나 코로나19 백신에 대해 안전성·유효성이 증명되어 국내에 허가된 코로나19 백신이 있다면 새로운 코로나19 백신의 유효성 평가를 위해 위약 대조군을 설정하는 것은 윤리적으로 문제가 될 수 있으며 코로나19 백신의 국가예방접종이 본격적으로 시행되면 시험약과 위약과의 발병률을 비교하는 유효성 임상시험이 더는 가능하지 않을 수 있다. 이러한 사항에서는 이미 국내에 허가된 코로나19 백신과의 면역원성 비교를 통해 유효성을 증명할 수 있다. 이에 대한 상세한 설계 및 평가기준은 '5. 면역원성 비교 3상 임상시험 설계 시 고려사항' 항을 참고한다.

임상시험계획서에는 백신 투여군과 위약군 간의 예상되는 효과 크기에 미리 규정하고, 이 크기가 임상적으로 이점이 있는지에 대한 근거를 제공하는 것이 권장된다.

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

유효성 평가의 검정력을 높이기 위해서 시험대상자 모집 지역은 코로나19 증례 수를 높일 수 있는 코로나19 발병 지역의 선택이 중요하다. 코로나19의 역학적 변화가 지역별이나 국가별로 변동이 심하기 때문에 다기관 혹은 다국가 임상시험 시 코로나19의 발병률이 높은 지역이나 국가에 속한 임상시험기관에서 우선하여 무작위배정이 이뤄질 수 있도록 주의를 기울여야 한다.

시험대상자 수의 산출 시 및 1차 유효성 평가변수에 대한 우월성 검정 시 통계적인 가설의 근거가 되는 추정량(예, 예상되는 백신 및 위약의 효과 크기, 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 무작위 배정된 모든 시험대상자군(ITT; Intent-to-treat)과 중요한 계획서 위반 등으로 중도 탈락한 시험대상자를 제외한 순응군(PP; Per-Protocol)을 모두 분석군으로 설정하는 것이 바람직하며, 두 분석 군 간의 민감도 분석과 중도탈락 시 결과값(결측치)을 처리하는 방법을 계획서 상에 미리 제시하는 것이 바람직하다.

계획된 코로나19 증례 수에 도달하기 전 유효성 및 안전성을 평가하기 위해 중간분석을 실시할 수 있다. 독립적 자료 모니터링 위원회는 중간분석결과를 근거로 향후 시험 계획, 무익성으로 인한 중단 또는 조기 성공으로 인한 중단을 결정할 수 있다.

과학적 무결성을 유지하기 위해 임상시험계획서에 따른 독립적인 증례 판정 위원회에 의해 코로나19 증례가 사전에 정의된 유효성 평가변수의 증례정의에 부합하는 것인지 평가되고 확인되는 것이 필요할 수 있다. 증례 판정 위원회는 눈가림이 유지되는 상태에서 코로나19 또는 중증 코로나19 증례가 일차 평가변수로서 임상시험계획서에 정의된 임상 기준을 충족하는지 여부, 실험실적 검사(예, RT-PCR)에 기반하여 증례가 코로나19로 인한 것이었는지, 질병의 중증도 등을 판정할 책임을 맡고 있다.

유효성 분석을 위해 채택한 진단시험법(예: RT-PCR)은 감염 확증이라는 목적에 적합한 민감도 및 정확도를 갖추어야 하며, 임상시료를 대상으로 한 안정성을 제외한 전항목 시험법 밸리데이션 시험을 임상시험 시작 전까지 완료하는 것이 바람직하다. 시험법 밸리데이션의 시험항목 및 시험방법에 대해서는 '생체시료 분석법 밸리데이션 가이드라인(식약처, 2013)'을 참고한다.

4.5. 안전성 평가

코로나19 백신의 특성을 고려하여 체계적인 안전성 모니터링 계획이 요구되며 수립된 계획에 따라 수집되는 안전성정보는 코로나19를 이해하는 데 도움이 될 것이다.

일반적인 이상반응 평가항목 및 평가기준은 '백신 임상시험 이상반응 중증도 평가 가이드(식약처, 2011)'를 참고하고, 제조사는 이외에도 별도의 '특별 관심 대상의 이상사례(Adverse Event for Special Interest, AESI)'를 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 특별 관심 대상의 이상사례 평가항목에 포함할 수 있다.

코로나19 백신의 임상 프로그램에 있어서 특별 관심 대상의 이상사례에 대한 예시는 Brighton collaboration(brightoncollaboration.us)이 체계적인 문헌조사를 통해 도출한 표 3(Priority List of Adverse Events of Special Interest: COVID-19)을 참고할 수 있다.

표 3. 특별 관심 대상의 이상사례 항목 예시

기관계	특별 관심 대상의 이상사례 항목
면역	Enhanced disease
	소아에서 다기관계 염증 증후군(Multisystem inflammatory syndrome in children)
호흡기	급성호흡곤란증후군(Acute respiratory distress syndrome)
심혈관	다음을 포함하는 급성심장손상(Acute cardiac injury) · 미세혈관병증(Microangiopathy) · 심부전 및 심인성쇼크(Heart failure and cardiogenic shock) · 스트레스성 심근병증(Stress cardiomyopathy) · 관상동맥질환(Coronary artery disease) · 부정맥(Arrhythmia) · 심근염(Myocarditis), 심막염(pericarditis)
혈액	혈액응고장애(Coagulation disorder) · 심부 정맥 혈전증(Deep vein thrombosis) · 폐색전증(Pulmonary embolus) · 뇌졸중(Cerebrovascular stroke) · 사지허혈(Limb ischemia) · 출혈성질환(Hemorrhagic disease)
신경	길랑-바레증후군(Guillain-Barré Syndrome)
	후각상실(Anosmia), 미각소실(ageusia)
	수막뇌염(Meningoencephalitis)
피부	동상 유사 병변(Chilblain-like lesions)
	단일 기관 피부혈관염(Single organ cutaneous vasculitis)
	다형홍반(Erythema multiforme)
기타	급성신장손상(Acute kidney injury), 간손상(Liver injury)

특히 Enhanced disease는 현재의 과학적 수준에서 코로나19 백신에서 나타날 수 있는 가장 중요한 잠재적 위해성이므로 이에 대한 평가계획이 임상시험계획서에 포함하는 것이 바람직하다('3.2. 효력시험' 참고). 임상시험에서 Enhanced disease 평가는 코로나19 후보 백신 접종 후 발생한 중증 코로나19 환자, 입원환자, 중환자실 입원환자, 사망자 등을

대상으로 임상적 비교 평가와 실험실적 평가를 통해 증명될 수 있다. 현재 Enhanced disease의 임상적 비교 평가 기준(증례정의)을 마련하기 위한 국제적인 협력연구(예, Brighton collaboration의 SPEAC)가 진행되고 있으므로 Enhanced disease와 관련된 파라미터(호흡수, 산소포화도, 수축기 혈압, 의식 유무, 체온 등)에 대한 적극적인 수집이 필요할 수 있다. 실험실적 평가는 '3.2. 효력시험'의 '표 2. 면역 후 공격시험에서 Enhanced disease의 증거 및 평가방법(예시)'를 참고할 수 있다.

이상사례 유형별 최소 안전성 평가 기간은 다음 표를 참고할 수 있다. 백신 접종 후 적어도 1년까지 모든 시험대상자에 대해 중대한 이상사례를 추적조사하고 모든 이상사례 발생 시 해결될 때까지 추적조사하는 것으로 안전성 평가 계획을 수립하는 것이 바람직하다.

표 4. 이상사례 유형 별 백신 접종 후 최소 안전성 평가기간(마지막 접종 후)

이상사례 유형	안전성 평가기간
예측되는 국소/전신 이상사례(Solicited Local/Systemic Adverse Events)	7일
예측되지 않는 이상사례(Unsolicited Adverse Events)	4주
Enhanced disease를 제외한 중대한 이상사례(Serious Adverse Events), 특별 관심 대상의 이상사례(Adverse Events of Special Interest), 의료진이 검진한 이상사례(Medically-attended Adverse Events)	6개월 이상
Enhanced disease	1년 이상

최초 임상시험 시 최고 투여용량에 도달하기 전에 단계적인 용량 증가 코호트 디자인에서 새로운 코호트 시작은 최종 접종 후 7일까지의 안전성 프로파일 자료로 가능하나, 새로운 단계의 임상시험 시작은 최종 접종 후 4주까지의 안전성 프로파일 자료로 가능하다. 또한 Enhanced disease에 대한 유효한 증거나 중증 이상사례가 발견되었을 때 임상시험을 일시적 또는 영구적으로 중지(Halting)할 수 있는 기준을 임상시험계획서에 미리 정의하는 것이 필요하다.

4.6. 후기 임상시험

후기 임상시험(3상)으로의 진입을 위해서는 후보 백신의 잠재적 유효성과 낮은 위해성을 뒷받침할 수 있도록 비임상시험에서의 면역 후 공격시험 자료, 비임상시험 및 임상시험에서 Enhanced disease 평가자료, 이전단계 임상시험(1~2상)에서의 안전성 자료(국소/전신 이상사례, 예측되는/예측되지 않는 이상사례, 심각한 이상사례, 의사가 검진한 이상사례, 특별 관심 대상 이상사례 등)와 중화항체가를 포함한 면역원성 자료가 요구된다. 또한 후기 임상시험에서 포함될 용량군 및 연령군에서 수집된 안전성 및 면역원성의 적절한 분석이 이뤄져야 한다.

후기 임상시험은 수천 명~수만 명을 대상으로 면역원성, 유효성, 안전성을 평가하며 이들 각 항목에 대한 고려사항은 '4.3. 면역원성 평가', '4.4. 유효성 평가', '4.5. 안전성 평가' 항을 참고한다.

후기 임상시험에서는 품목허가 후 대규모 예방접종에서의 안전성을 예측하기 위해 중증 코로나19 발생 위험이 높은 의학적 기저질환자, 고령자(65세~85세) 등 다양한 집단의 시험대상자가 일정 비율 이상 포함되도록 설계되어야 한다. 일반적으로 고령자의 비율은 전체 시험대상자 수의 약 20% 이상이 고려될 수 있다. 기저질환이 있는 고령자를 등록할 경우 이전단계 임상시험에서 건강한 고령자에 대한 안전성 및 면역원성 자료가 추가로 요구된다.

다국가 임상시험에서 지금까지의 경험을 바탕으로 한국인의 비율은 약 10%를 권고하나, 다른 통계학적 지침(예, ICH Guideline E17, General Principles for planning and design of multi-regional clinical trials (MRCT), 2.2.5. Sample size planning; Basic principles on global clinical trials(Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, 2007)) 등을 근거로 설정할 수 있다.

등록된 하위그룹들에서 전체 백신 유효성을 평가할 수 있을 정도의 검정력을 확보하는 것이 적절하나, 하위그룹별로(예, 연령군) 백신 유효성을 증명할 만큼의 검정력은 확보하지 못할 수 있다.

후기 임상시험에서는 독립적 데이터 모니터링 위원회를 통한 Enhanced disease 평가 및 무용성 평가를 위해 중간 분석이 포함되도록 설계하는 것이 적절하다.

5. 면역원성 비교 3상 임상시험 설계 시 고려사항

5.1. 일반적인 고려사항

코로나19 백신 접종에 의한 방어효과(유효성)와 면역원성 특히, 중화항체 간에 높은 상관관계가 있다는 다수의 비임상시험, 임상시험, 증례 수집 보고, 유용성 연구 등의 연구 결과들이 제시되고 있다(Addetia *et al.*, 2020; Jin *et al.*, 2021; Khoury *et al.*, 2021; McMahan *et al.*, 2021; Voysey *et al.*, 2021. Yu *et al.*, 2020). 이러한 연구결과들은 기허가된 코로나19 백신의 임상시험으로부터 얻은 면역원성 결과와 시험 백신 유효성에 대한 추정을 가교하기 위해 이용하는 것을 가능하게 해 준다.

유효성이 확인된 기허가 백신과의 면역원성을 비교하는 3상 임상시험 진입 시 새로운 백신의 면역가교(Immunobridging)를 용이하게 할 ICP가 확립되지 않을 수 있으며 이 경우 코로나19 예방에 필요한 최소한의 항체 수준인 역치(Threshold)를 설정할 수 없다. 따라서 면역원성 비교 3상 임상시험의 1차 목적(평가변수)은 ICP의 확립 유무에 따라 달라진다.

ICP가 확립되더라도 면역원성 비교 3상 임상시험은 이중눈가림으로 무작위 배정된 대조군과 시험군 간에 면역원성 및 안전성을 비교한다. 무작위 대조 시험을 실시하는 것은 다음과 같은 측면에서 큰 가치가 있다.

- 이미 효능이 있다고 알려진 기허가 백신과의 비교를 통해 임상시험 절차와 방법 분석법 등 임상시험 전반에 대한 적절성을 보증함
- 기허가 백신은 표준화된 면역원성 시험법 및 표준물질이 없어 자체적으로 확립한 시험법으로 항체가를 분석하였기에 동일인 혈청이라도 제품별로 각기 다른 값을 나타낼 수 있음. 따라서, 동일한 시험법과 표준물질을 사용한 시험군과 대조군의 직접적인(Head-to-Head) 항체가 비교 분석이 필요함
- 동일한 집단에서 이상사례 별로 시험군과 대조군을 비교함으로써 빈도가 높거나, 예상하지 못한 이상사례 등 시험 백신의 안전성에 대한 검증을 용이하게 함

면역원성 비교 3상 임상시험계획 수립 시 상세 작성요령은 '[부록 14] 코로나19 백신의 임상시험계획서 표준안(3상, 면역원성 비교)'을 참고할 수 있다.

이 항목에서 제시하지 않은 사항(예, 안전성 등)은 '4. 임상시험 설계 시 고려사항' 항목을 참고할 수 있다.

ICP가 확립되지 않으면 추정되지 않는 유용성 및 장기 면역원성을 확인하는 연구는 품목허가 후 이행조건으로 요구된다(5. 시판 후 고려사항 참고).

5.2. 대조 백신의 선정

시험 백신과 플랫폼, 제조공정, 면역학적 기전 등이 가장 유사 백신을 대조 백신으로 선정하는 것이 가장 이상적이며, 접종 주기 및 접종 횟수 등을 고려하여야 한다. 시험 백신과 다른 플랫폼의 대조 백신을 사용하는 경우 구체적인 면역학적 특성에 근거하여 대조 백신 및 비교하고자 하는 면역원성 평가변수 등의 타당성에 대해 식약처와 논의하여야 한다.

유효성이 낮은 대조 백신과 비열등성 가설검증할 경우 실제 효과가 하향 이동(downward drift)될 가능성을 고려하여 임상설계를 하여야 한다. 예를 들면 시험 백신을 유효성이 60% 미만인 대조 백신과 -10%의 비열등성 마진으로 비교하는 경우 실제로 효과가 유효성 기준인 50%를 만족하지 못하는 백신이 품목허가될 가능성을 배제하기 어렵다. 이러한 경우 좀 더 엄격한 비열등 마진을 적용하거나 대조군과의 우월성 가설검증을 고려해 볼 수 있다.

5.3. 평가변수

ICP가 확립된 경우, 1차 평가변수는 시험군과 대조군의 SPR 차이로 설정할 수 있다. SPR은 ICP 방어항체가 이상의 수준에 도달하는 시험대상자의 분율로 정의할 수 있다.

ICP가 확립되지 않은 경우, 1차 평가변수는 ① 대조 백신 접종자에서 중화항체가 GMT 대비 시험 백신 접종자에서 중화항체가 GMT에 대한 비율, ② 시험 백신 접종자에서 중화항체가 SRR과 대조 백신 접종자에서 중화항체가의 SRR의 차이로 설정할 수 있다. SRR은 항체가가 접종 전(베이스라인) 대비 접종 후 ×배 이상 증가된 시험대상자들의 분율로 정의할 수 있으며 접종 전 중화항체가가 정량한계 미만이면 그 값은 정량한계의 절반 값으로 대체할 수 있다. ×값은 대조 백신의 임상시험 자료 중 전체 시험대상자에서 특정 항체가 이상을 획득한 시험대상자의 비율을 그래프로

표시한 역누적분포곡선(Reverse Cumulative Curve) 등 시험대상자의 항체가 분포자료를 참고하여 개발사에서 타당하게 설정할 수 있다.

기하평균역가는 두 군간의 차이를 가장 민감하게 검출해내는 면역학적 변수 중 하나이다. 1차 평가변수 분석은 야생형 코로나19 바이러스(wildtype SARS-CoV-2)에 의한 중화항체 시험법(예, PRNT, Microneutralization, FRNT 등)으로 수행하는 것을 원칙으로 한다. 이외의 다른 중화항체 시험법(예, pseudotype virus에 의한 중화항체 시험)으로 설정할 경우 야생형 코로나19 바이러스에 의한 중화항체 시험법과의 높은 상관관계와 SARS-CoV-2 이외에 다른 바이러스에 대한 교차반응(Cross reactivity)이 없다는 것이 증명되어야 한다.

1차 면역원성 평가변수 수집 시점은 최고 면역반응(peak immune response)에 대해 이미 알려진 데이터를 토대로 설정할 수 있다. 백신 플랫폼마다 차이는 있으나 일반적으로 2회 접종하는 코로나19 백신의 경우 2차 접종 후 2~4주 시점에서 최고 면역반응에 도달하는 것으로 알려져 있다.

2차 면역원성 평가변수는 ICP의 확립 유무와 상관없이 시험 백신과 대조 백신의 각 분석 시점에서 중화항체 및 결합항체에 대한 항체양전률, 기하평균역가, 베이스라인 대비 기하평균역가증가율의 비교 및 세포성 면역반응 비교 등을 설정할 수 있다.

5.4. 시험대상자

시험 백신에 대한 총 3,000명 이상에서의 안전성 데이터베이스가 요구된다. 표본 크기는 이상사례 발생률을 추정하기 위해 중요한 요소이다. 총 3,000명 시험대상자의 데이터베이스는 1,000명 중 1명에게서 평균적으로 발생하는 한 건의 이상사례를 관찰할 가능성이 95%임을 보여준다. 안전성 프로파일의 비교를 위한 대조군의 시험대상자 수는 약 1,000명 이상이 요구된다.

기관방문 시 추가적인 채혈을 동반하는 면역원성 분석군은 전체 시험대상자 중 자발적인 동의에 의해 등록된다.

1차 면역원성 평가자료는 시험대상자 등록 스크리닝 시점 및 1차 면역원성 평가변수 측정 시점에서 면역학적 검사(예, SARS-CoV-2 Nucleocapside 항체검사) 및

PCR 검사 등을 통해 코로나19 바이러스에 대한 감염이력이 없으며, 스크리닝 시 코로나19 백신 접종 이력이 없는 비노출 집단(혈청 음성(Seronegative) 집단)에서 수집된다. 면역원성 분석군의 군당 시험대상자 수는 ICP의 확립 여부 혹은 1차 평가변수에 따라 달라지며 이에 대한 상세 정보는 '[부록 14] 코로나19 백신의 임상시험계획서 표준안(3상, 면역원성 비교)'를 참고할 수 있다.

5.5. 가설검증

ICP가 확립되었으면 시험군과 대조군의 최고 면역반응 시점(예, 2차 접종 후 4주)에서 분석한 SPR 차이(시험군의 SPR - 대조군의 SPR)의 95% 신뢰구간 하한이 비열등성 마진을 초과하는 경우 시험 백신이 대조 백신에 비하여 비열등하다고 판단한다. 일반적으로 비열등성 마진은 -10%, 검정력은 90%, 단측 1종 오류(α/2)은 0.025로 설정할 수 있다.

ICP가 확립되지 않으면 최고 면역반응 시점에서 분석한 중화항체가에 대한 기하평균증가율의 비율(시험군의 기하평균증가율/대조군의 기하평균증가율)의 95% 신뢰구간 하한이 0.67을 초과하는 경우 시험 백신이 대조 백신에 비하여 비열등하다고 판단하고 1.00을 초과하는 경우 시험 백신이 대조 백신에 비하여 우월하다고 판단한다. 또한 시험군과 대조군의 최고 면역반응 시점에서 분석한 중화항체가에 대한 항체반응률의 차이(시험군의 SRR - 대조군의 SRR)의 95% 신뢰구간 하한이 비열등성 마진을 초과하는 경우 시험 백신이 대조 백신에 비하여 비열등하다고 판단한다. 일반적으로 비열등성 마진은 -10%, 검정력은 90%, 단측 1종 오류(α/2)은 0.025로 설정할 수 있다.

면역원성 평가에 사용된 분석법은 WHO 국제표준물질(International Standard, IS)로 보정한 후 항체가를 국제단위(International Unit, IU)로 표시하는 것을 권장한다. 분석결과의 신뢰성 확보를 위하여 분석법에 관한 SOP, 밸리데이션 보고서, 임상검체분석기관 목록 등을 제출하여야 한다.

6. 시판 후 고려사항

6.1. 일반적인 고려사항

팬데믹 상황에서 현재 코로나19 백신의 임상 프로그램은 유례 없이 빠른 속도로 진행되고 있고, 시판 후 초기 기간에 대규모의 접종이 이뤄질 가능성이 높기때문에 품목허가신청 전 개발 단계에서 미리 위해성관리계획을 구체적으로 수립할 것을 권장한다.

위해성관리계획의 수립, 이행, 평가 시 고려사항은 아래의 '5.2. 위해성관리계획의 수립'을, 관련 서류(위해성관리계획서, 위해성관리계획 이행·평가 결과, 정기적 최신 안전성정보 보고서) 작성 시에는 '[부록 11] 코로나19 백신 위해성관리계획 작성법 표준안'을 참고할 수 있다.

6.2. 위해성관리계획의 수립

6.2.1. 안전성 중점검토항목의 설정

백신 제조사의 자체 기준에 따라 코로나19 후보 백신의 임상 프로그램에서 충분히 확인되었지만 중대하거나 빈도가 높아 추가적인 평가가 필요한 이상사례를 '중요한 규명된 위해성'으로 설정할 수 있다. 다만, 백신제제에서 일반적으로 예측되는 (Solicited) 국소 또는 전신 이상사례(예, 통증, 홍반, 부종 등)는 유사제제와 비교하여 특별히 중대하거나 빈도가 높지 않다면 일반적으로 포함하지 않을 수 있다.

백신 제조사의 자체 기준에 따라 비임상 프로그램에서 확인되었거나 임상 프로그램에서 충분히 확인되지 않았지만 유사 감염병 백신에서 확인되어 추가적인 평가가 필요한 이상사례를 '중요한 잠재적 위해성'으로 설정할 수 있다. 또한 '4.5. 안전성 평가'항에서 제시한 특별 관심 대상의 이상사례(표 3)를 참고하여 설정할 수도 있다.

6.2.2. 추가적인 감시계획의 설정

위해성관리계획에서 백신제제의 감시계획으로 '의약품 등의 안전에 관한 규칙(총리령) [별표 4의3] 의약품등 시판 후 안전관리 기준' 및 '신약 등의 재심사 기준(식약처 고시)'에 따라 '국내외 안전성정보 신속 보고', 정기적인 최신 안전성정보 보고', '시판 후 조사'를 의무적으로 설정한다.

또한 개발하는 후보 코로나19 백신의 특성에 따라 다음의 감시계획을 추가적으로 설정하는 것을 고려해 볼 수 있다.

표 5. 코로나19 백신의 특성에 따른 추가적인 감시계획

감시계획 종류	추가적인 감시계획 설정이 고려되는 경우	연구유형(예시)
안전성 장기추적조사	접종 물질에 의해 인체 유전자 변형 등의 지연성 이상반응(예, 종양) 발생의 가능성이 있는 일부 플랫폼의 코로나19 백신(예, DNA 백신, 바이러스벡터 백신 등)의 경우	능동적 감시 (Active surveillance)
유용성연구	ICP가 명확히 확립되지 않은 상황에서 품목허가를 위한 임상시험의 가설검증이 유효성이 아닌 기허가된 코로나19 백신과의 면역원성 비열등성 비교인 경우	환자대조군연구 (Case-control study)
장기면역원성 연구	임상시험 기간동안 수집된 면역원성 결과로는 접종 후 중화항체가의 장기 지속성(Long term persistence)를 예측할 수 없어 추가 접종의 유무 및 시기 설정이 어려운 경우	핵심임상시험의 연장시험 (Extension study)
특정인구집단의 안전성 정보수집	품목허가 전 임상시험에서 포함되지 않았거나 그 수가 적은 특정인구집단(임부, 수유부, 가임기 여성, 산후 여성, 소아, 고령자 등)에 대한 안전성 정보수집이 필요한 경우	환자등록프로그램 (Registry study)

추가적인 감시계획을 위한 연구는 품목허가를 위한 임상시험처럼 무작위대조군시험(RCT)을 통해 높은 수준의 증거가 수집되는 것이 이상적이지만 식약처는 전자건강기록, 전자의무기록, 의료기관의 전자행정데이터 또는 실험실 검사 기록, 건강보험 청구자료 등 실사용데이터 및 실사용증거(RWD/RWE)를 활용한 시판 후 연구도 적극적으로 권장한다. 예들들면 우리나라는 단일 건강보험 체계로 전 국민들의 의료데이터(예, 한국표준질병사인분류에 따른 코로나19 보험청구번호 데이터)가 집중되어 있어 코로나19 발병을 확인할 수 있으며, 국가예방접종지원사업일 경우 건강보험자료와

매칭된 코로나19 백신 접종자의 접종이력 정보를 이용할 수 있어 전 국민들을 대상으로 하는 허가된 코로나19 백신들의 유용성 연구를 보다 효율적으로 수행하는 것이 가능할 수 있다. 다만 실사용 데이터 및 실사용증거를 활용한 연구는 편향적인 의사결정 위험성을 최소화하기 위해 연구단계에서 공개적으로 사전 정의한 연구계획에 따라 충실히 수행하는 투명성(Transparency)과 다수의 연구자 및 연구방법으로 동일 또는 유사한 결과가 도출되는 재현성(Reproducibility)을 확보하기 위한 노력이 필요하며 이를 위한 전략으로 'ISPOR-ISEP Good Procedural Practices(Berger *et al.*, 2017)' 등을 참고할 수 있다.

6.2.3. 위해성완화 조치방법의 설정

위해성관리계획 '2.4.1. 안전성 중점검토항목의 설정' 항에서 설정한 중요한 잠재적 및 규명된 위해성을 완화하기 위한 조치방법으로 첨부문서을 기본적으로 작성한다. 또한 첨부문서의 '경고'항, 중요한 규명된 위해성의 내용을 파악하여 위해성을 최소화할 수 있는 대상자(백신접종자, 의사 등 전문가)가 누구인지를 고려하여 첨부문서 이외에 백신접종자용 사용설명서 또는/및 의사 등 전문가용 설명자료를 작성한다. 백신접종자용 사용설명서, 의사 등 전문가용 설명자료 작성 시 '[부록 11] 코로나19 백신 위해성관리계획 작성법 표준안'의 '[붙임 1] 백신접종자 사용설명서 작성양식'과 '[붙임 2] 의사 등 전문가용 설명자료 작성양식'을 참고할 수 있다.

7. 코로나19 변이주 백신 개발 시 고려사항

7.1. 일반적인 고려사항

본 가이드라인의 '7. 코로나19 변이주 백신 개발 시 고려사항' 항에서 사용하는 용어는 다음과 같이 정의한다.

구분	용어	정의
코로나19 바이러스	초기주	팬데믹 초기의 변이가 일어나기 전의 초기 바이러스
	변이주	우려되는 변이 바이러스(Variant of Concern, VOC)
코로나19 백신	모체 백신	초기주의 예방에 대한 효과성이 인정된 기허가 백신
	변이주 백신	모체 백신에 대한 면역가교로 품목허가 될 변이주 예방 백신
시험 대상자	비노출 집단	코로나19 백신 접종이력 및 감염이력이 없는 집단
	노출 집단	코로나19 백신 접종이력이 있는 집단

일반적으로 변이주 백신에 대한 효과성은 모체 백신과의 면역가교(Immunobridging)를 통해 추정될 수 있다. 모체 백신은 식약처에서 품목허가 되어야 하며, 변이주 백신은 타겟 항원을 제외하면 모체 백신과 동일한 제조소 및 제조공정으로 개발된다.

7.2. 품질 자료

원료 관리 및 플랫폼(예: 바이러스 시드/구조체의 특성 분석)에 대한 자료와 역가 및 안전성 자료를 제시한다. 원료의약품과 완제의약품 모두에 대하여 중요 단계 및 중간체의 관리, 공정 검증, 분석 절차 및 검증(새로운 변이주 특이적 시험)에 관한 자료 및 배치분석 결과를 제시한다.

변이주의 마스터, 제조용 바이러스 시드에 대한 표현형 및 유전형 특성 분석 연구의 전체 자료를 제시한다. 항원 부위의 서열과 관련하여 돌연변이 횟수의 측면에서 초기주로부터의 유전적 거리를 평가하기 위해, Nextstrain 계통도(Nextstrain phylogenetic tree) 상의 제조용 바이러스 시드(WVS) 서열분석 자료를 제시한다. 또한 유전체 서열분석을 제조공정 및 제품 전주기에 걸쳐 유지해야 한다. 유전체 서열은 발표된 변이주의 참조 서열에 상응해야 한다.

배치 간 품질일관성을 보장하기 위하여 규격 모니터링이 매우 중요하며, 이 사항은

자료에서 명확하게 문서화해두는 것이 바람직하다.

모체 백신에서 생성된 일부 품질자료의 이용이 가능할 수 있으나 변이주 항원 특이적 시험(역가, 함량, 확인 등)에 대한 밸리데이션 자료가 요구될 수 있다.

7.3. 비임상시험 자료

변이주 백신이 모체백신과 동일 제조소, 동일 제조공정, 동일 용량으로 제조되었을 경우, 변이주 백신에 대한 독성시험은 일반적으로 모체 백신 자료에서 유추할 수 있으므로 별도로 실시하는 것은 고려되지 않지만 이러한 결정은 타당한 과학적인 근거가 뒷받침되어야 하며, 식약처와의 논의가 필요하다.

그러나 항원 변경이 효력에 미치는 영향에 관한 자료는 요구된다. 효력시험 항목은 일반적으로 '3.2. 효력시험' 항에서 제시된 면역원성 시험 및 Enhanced disease 평가가 포함된 면역 후 공격시험이 요구된다. 면역 후 공격시험은 임상시험과 함께 수행할 수 있다.

7.4. 임상시험 설계

변이주 백신에 대한 임상시험은 이중눈가림으로 무작위 배정된 변이주 백신 접종군과 모체 백신 접종군에서 변이주 백신 접종으로 유도되는 중화항체반응이 모체 백신 접종으로 유도되는 중화항체반응 대비 비열등함 혹은 우월함을 입증하는 직접 비교(Head-to-Head) 설계이어야 한다.

18~55세 연령층의 비노출 집단 및 노출 집단 각각에 대해서 결과가 수집될 수 있으며, 모체 백신의 다른 인구집단(예, 다른 연령층)에서 증명된 유효성 결과를 외삽할 수 있다. 비노출 집단(혈청 음성(Seronegative) 집단)의 선별을 위해 시험대상자 등록 스크리닝 시점 및 1차 면역원성 평가변수 측정 시점에서 면역학적 검사(예, SARS-CoV-2 Nucleocapside 항체검사) 및 PCR 검사 등을 통해 코로나19 바이러스에 대한 감염 이력이 없는지와 스크리닝 시 코로나19 백신 접종 이력이 없는지를 확인한다.

변이주가 우세하여 모체 백신을 접종하는 것이 윤리적이지 않거나 국가예방접종 등으로 SARS-CoV-2 혈청유병률(Seroprevalence)이 높아 비노출 집단에 대한 임상시험을 수행하는 것이 매우 제한적일 경우 이전에 모체 백신에서 수행한

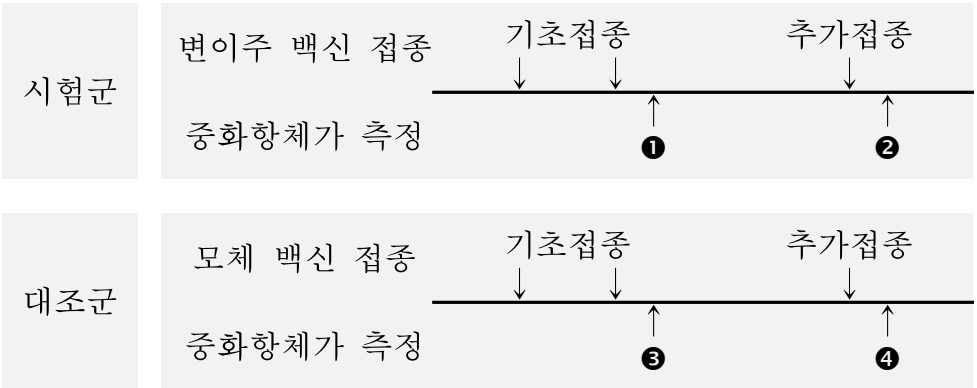
임상시험에서 시험대상자로부터 추출한 혈청 검체를 사용할 수 있다. 그러나 이 경우 동일한 분석법으로 평가하며 비교 대상인 연구 모집단이 충분히 유사하고 용량 및 접종간격이 동일하여야 한다.

ICP가 확립된 경우, 1차 평가변수 및 성공기준은 변이주 백신 접종자에서 변이주에 대한 중화항체가 SPR과 모체 백신 접종자에서 초기주에 대한 중화항체가 SPR의 차이에 있어서 95% 신뢰 하한이 -10%를 초과해야 한다.

ICP가 확립되지 않은 경우, 1차 평가변수 및 성공기준은 모체 백신의 변이주에 대한 효과성 여부에 따라 달라질 수 있다. 변이주에 대한 모체 백신의 효과성을 강력하게 지지할 수 있는 유효한 다수의 연구 결과가 없다면 1차 평가변수 및 성공기준은 ① 변이주 백신 접종자에서 변이주에 대한 중화항체가 GMT 대비 모체 백신 접종자에서 초기주에 대한 중화항체가 GMT 비에 있어서 95% 신뢰 하한이 0.67을 초과해야 하며(비열등성 입증), ② 변이주 백신 접종자에서 변이주에 대한 중화항체가 SRR과 모체 백신 접종자에서 초기주에 대한 중화항체가 SRR 차이에 있어서 95% 신뢰 하한이 -10%를 초과해야 한다(비열등성 입증).

변이주에 대한 모체 백신의 중간(moderate) 이상의 효과성을 강하게 지지할 수 있는 유효한 다수의 연구 결과(예를 들면, 모체 백신의 품목허가 후 유용성 연구)가 있다면 1차 평가변수 및 성공기준은 ① 변이주 백신 접종자에서 변이주에 대한 중화항체가 GMT 대비 모체 백신 접종자에서 변이주에 대한 중화항체가 GMT 비에 있어서 95% 신뢰 하한이 1을 초과해야 하며(우월성 입증), ② 변이주 백신 접종자에서 변이주에 대한 중화항체가 SRR과 모체 백신 접종자에서 변이주에 대한 중화항체가 SRR 차이에 있어서 95% 신뢰 하한이 -10%를 초과해야 한다(비열등성 입증). 이러한 임상 설계는 빠르게 변화하는 신종 변이주에 대응하기 위해 빠른 항원 변경을 통해 더욱 최적화된 백신으로 업데이트하기에 적합한 개념으로 플랫폼 기반의 백신(예, RNA 백신)에서 적용하기 쉽다.

변이주 백신에 대한 임상시험 설계 예시(2회 접종 백신인 경우)



< 1차 평가변수 및 성공기준 >

프로그램	ICP 확립 시	ICP 미확립 시	
		변이주에 대한 모체 백신 효과성 증거 불충분	변이주에 대한 모체 백신 효과성 증거 충분
비노출 집단	❸에서 초기주에 대한 SPR 대비 ❶에서 변이주에 대한 SPR의 비열등성 입증	❸에서 초기주에 대한 GMT 대비 ❶에서 변이주에 대한 GMT의 비열등성 입증	❸에서 변이주에 대한 GMT 대비 ❶에서 변이주에 대한 GMT의 우월성 입증
		❸에서 초기주에 대한 SRR 대비 ❶에서 변이주에 대한 SRR의 비열등성 입증	❸에서 변이주에 대한 SRR 대비 ❶에서 변이주에 대한 SRR의 비열등성 입증
노출 집단	❸에서 초기주에 대한 SPR 대비 ❷에서 변이주에 대한 SPR의 비열등성 입증	❸에서 초기주에 대한 GMT 대비 ❷에서 변이주에 대한 GMT의 비열등성 입증	❹에서 변이주에 대한 GMT 대비 ❷에서 변이주에 대한 GMT의 우월성 입증
		❸에서 초기주에 대한 SRR 대비 ❷에서 변이주에 대한 SRR의 비열등성 입증	❹에서 변이주에 대한 SRR 대비 ❷에서 변이주에 대한 SRR의 비열등성 입증

SRR은 항체가가 접종 전(베이스라인) 대비 접종 후 ×배 이상 증가된 시험대상자들의 분율로 정의할 수 있으며 접종 전 항체가가 정량한계 미만이면 그 값은 정량한계의 절반 값으로 대체할 수 있다. ×값은 모체 백신의 임상시험 자료 중 시험대상자의

항체가 분포자료(예, 전체 시험대상자에서 각 항체가 이상을 획득한 시험대상자의 비율을 그래프로 표시한 역누적분포곡선(Reverse Cumulative Curve))를 참고하여 개발사에서 타당하게 설정할 수 있다. 정량한계는 시험법 밸리데이션 데이터(예, 직선성)를 통해 설정된다.

유효성이 50%가 되지 않는 변이주 백신이 품목허가 될 위험성을 줄이기 위해서 모체 백신의 유효성 결과가 60% 미만이라면 -10%보다 더욱 엄격한 비열등성 마진을 사용해야 한다. 1차 평가변수 분석을 위한 접종 후 혈액 검체 수집 시기는 모체 백신의 이전 임상시험에서 생성된 자료를 기반으로 하는 것이 바람직하다.

2차 또는 기타 평가변수로는 변이주 백신 접종자 및 모체 백신 접종자 간에 변이주에 대한 중화항체가 비교, 초기주에 대한 중화항체가 비교가 있다. 개발사는 심사자료로 역누적분포곡선를 제출해야 한다.

안전성 평가항목 및 평가기간은 '백신 임상평가 가이드라인(식약처, 2017년)'을 참고하여 다른 예방백신과 동일하게 수행한다.

- 접종 후 7일간의 예측된 국소 및 전신 이상사례
- 접종 후 28일간의 예측되지 않은 이상사례
- 접종 후 최소 6개월 이상의 중대한 이상사례

등록 시 이전 코로나19 감염 여부에 따라 층화 분석한다.

7.5. 다가 변이주 백신 개발 시 고려사항

동일 플랫폼 및 제조소에서 개발된 단가 백신에 대한 비임상시험 자료가 있는 경우 다가 백신의 항원 함량이 단가 백신보다 같거나 적으면 다가 백신의 효력시험만 요구될 수 있으며 독성, 분포, 안전성 약리 시험은 단가 백신 시험 결과를 사용하는 것이 가능할 수 있다. 그러나 다가 백신의 항원 함량이 단가 백신보다 많으면 다가 백신에 대한 추가적인 독성, 효력, 분포, 안전성 약리 시험이 요구될 수 있다.

다가 백신 구성에 따라서 다가 백신에 포함된 항원에 해당하는 모든 변이주에 대해서 분석이 필요할 수 있다. 이외 다가 백신에서의 임상 평가 방법은 단가 백신을 참고할 수 있다.

만약 다가 백신이 하나의 최종 용기에 충전될 경우, 다가 백신에 포함된 각 단가항원의 제조 및 혼합 방법 등을 포함한 품질자료가 제출되어야 하며, 임상시험용의약품(완제)에 대한 역가 또는 함량시험 시 각 단가항원에 대하여 서로 교차반응이 일어나지 않고, 결과에 영향을 주지 않음을 확인하여야 한다. 다가 백신 품질자료의 일반적인 사항은 '2. 임상시험계획 승인을 위한 품질자료' 및 '7. 코로나19 변이주 백신 개발 시 고려사항 중 7.2. 품질자료'를 참고할 수 있다.

8. 추가접종 전용 코로나19 백신 개발 시 고려사항

8.1. 일반적인 고려사항

코로나19 백신에 대한 접종률과 코로나19 혈청 유병률이 높아지면 코로나19 백신의 접종 이력과 코로나19 감염 이력이 없는 자를 대상으로 하는 기초접종용 백신의 임상시험 수행이 더는 가능하지 않을 수 있다. 이러한 역학적 환경변화에 따라 기허가 코로나19 백신 접종자와 코로나19 감염이력자를 포함하는 추가접종 전용 코로나19 백신의 개발을 전략 변경을 고려해 볼 수 있다.

추가접종 전용 코로나19 백신의 품질 및 비임상 시험자료의 일반적인 사항은 '2. 임상시험계획 승인을 위한 품질자료' 및 '3. 임상시험계획 승인을 위한 비임상시험 자료'를 참고할 수 있다. 본 항목에서는 기허가 코로나19 백신의 접종자를 대상으로 하는 추가접종 전용 코로나19 백신에서 특별히 요구되는 비임상 및 임상적 고려사항을 주로 다루게 된다.

지금까지의 이종 추가접종 임상 연구에서는 추가접종 시 면역원성이 기초접종 백신의 종류에 따라 크게 차이가 있다는 것을 보여주고 있다(Atmar *et al.*, 2022, Munro *et al.*, 2021). 따라서 시험대상자에 대한 이전에 접종받은 백신의 종류, 접종 차수, 코로나19 감염 여부, 혈청 상태(Serostatus) 등을 구분하여 별도의 군으로 모집하는 것이 이상적이나 코로나19의 역학적 상황이 엔데믹으로 진행되는 과정에서는 집단 구성이 너무 다양하여(Heterogeneous) 이러한 선별적 모집이 현실적으로 불가능할 수 있다. 이러한 상황에서는 이전에 접종받은 백신의 종류, 접종 차수, 코로나19 감염 이력, 혈청 상태 등에 따라 각각의 군을 설정하지 않고 시험대상자를 모집할 수 있다. 다만 이전에 접종받은 백신의 종류, 접종 이력, 감염 이력, 혈청 상태 등에 대한 사후 하위그룹 분석을 수행하고 그 결과는 허가사항에 반영되어야 한다. 감염 이력은 무증상 감염을 고려하여 문진 이외에 실험실적 검사(예, SARS-CoV-2 Nucleocapsid 항체 검사)를 통해 확인하는 것이 바람직하다.

8.2. 비임상시험

현재의 이미 허가된 코로나19 백신을 확보하기 어려운 상황을 반영하여 효력시험으로 개발 백신 단독에 대한 면역원성 시험과 면역 후 공격시험을 수행하여 개발 백신 자체의 면역원성과 예방 효과를 평가할 수 있다. 면역 후 공격시험은 초기 임상시험과 함께 수행할 수 있으며 변이주에 대한 평가가 필요하다.

개발 백신으로 최소 3회 이상 투여한 반복투여독성시험 자료가 요구된다. 이외 독성시험을 포함한 비임상시험 항목은 '3. 임상시험계획 승인을 위한 비임상시험 자료'를 참고할 수 있다.

8.3. 초기 임상시험

추가접종 전용 백신의 임상 3상 진입 전 안전성 및 면역원성을 확인하기 위한 초기 임상시험(임상 1상 및 2상)이 요구된다. 초기 임상시험에서 시험대상자 수 규모는 개발 백신의 신규성(예, 이전의 플랫폼에서의 가용할 수 있는 자료 수준), 기초접종에서의 임상시험 등 자료 수준 등에 따라 달라지며 식약처와의 사전상담이 필요할 수 있다. 초기임상부터 코로나19 백신 기 접종자나 코로나19 감염이력자를 대상으로 진행할 수 있다. 초기 임상시험의 임상시험 대상자는 실제 백신 접종 환경을 고려한 국가예방접종의 추가접종 간격을 참고하여 설정할 수 있다(예를 들면 기허가 백신 2차 접종자는 마지막 접종 후 3개월 이후, 기허가 백신 3차 접종자는 마지막 접종 후 4개월 이후, 감염 이력이 있는 경우 확진 후 3개월 이후 시험대상자를 모집).

임상 2상에서는 1차 목적은 추가접종 전 대비 추가접종 후 중화항체가 GMT 비의 우월성을 검증하고 SRR을 기술적으로 평가하는 것으로 설정할 수 있다. SRR은 접종 전·후 중화항체가가 2배(정량한계 미만 시 4배) 이상인 시험대상자의 분율로 정의할 수 있다. 변이주에 대한 면역원성 평가도 필요하다. 또한 코로나19 백신 기 접종자 및 감염이력자 등을 구분하여 하위 분석 실시가 요구될 수 있으며, 장기면역원성 확인 등을 위해 임상 연구 기간은 추가접종 후 1년 이상으로 설정한다.

8.4. 후기 임상시험

추가접종 전용 백신의 안전성과 효과성을 확인하기 위한 3상 임상 설계로 위약과의 유효성 평가 또는 대조 백신과의 면역원성 비교 평가를 고려할 수 있다.

어느 임상 설계든지 최소 시험대상자 3,000명 이상에서의 안전성 평가자료가 요구된다. 장기면역원성 확인 등을 위해 임상 연구 기간은 추가접종 후 1년 이상으로 설정한다.

8.4.1. 유효성 평가

기허가 코로나19 백신 접종자를 대상으로 시험 백신으로 추가접종 받은 시험군과 동시에 무작위 배정된 위약을 추가접종 받은 대조군과의 코로나19 발생률 및 코로나19 바이러스 감염률을 비교 평가한다. 1차 평가변수 등 유효성 평가에 대한 일반적인 사항은 '4.4. 유효성 평가'를 참고할 수 있다.

8.4.2. 면역원성 비교 평가

대조 백신은 원칙적으로 추가접종용으로 기허가된 코로나19 백신중에서 선정한다. 기허가 코로나19 백신 기초접종을 완료한 시험대상자 중 시험 백신을 추가접종 받은 군을 시험군으로 하고 기허가 코로나19 백신을 추가접종 받은 군을 대조군으로 하여 대조백신 대비 시험백신의 중화항체가 비열등성을 입증한다.

ICP가 확립된 경우, 1차 평가변수 및 성공기준은 시험군에서 SPR과 대조군에서 SPR의 차이에 있어서 95% 신뢰 하한이 -10%를 초과해야 한다(비열등성 입증). ICP가 확립되지 않은 경우, 1차 평가변수 및 성공기준은 ① 시험군에서 GMT 대비 대조군에서 GMT의 비율에 있어서 95% 신뢰 하한이 0.67을 초과해야 하며(비열등성 입증), ② 시험군에서 SRR과 시험군에서 SRR의 차이에 있어서 95% 신뢰 하한이 -10%를 초과해야 한다(비열등성 입증). 검정력은 90%, 단측 1종 오류(α/2)은 0.025로 설정할 수 있다. 대조백신에 따라 임상설계 및 비열등성 마진은 달라질 수 있으며, 식약처와 논의가 필요할 수 있다.

추가접종 전용 변이주 백신의 임상 설계는 '7. 코로나19 변이주 백신 개발 시 고려사항' 중 '7.4. 임상시험 설계'에서 노출 집단에서의 임상 설계를 참고할 수 있다.

이 밖의 일반적인 사항은 ‘5. 면역원성 비교 3상 임상시험 설계 시 고려사항’을 참고할 수 있다.

9. 허가사항 변경을 위한 임상 평가 시 고려사항

9.1. 동종 추가접종을 위한 임상 평가

품목허가 후 이전의 초기 및/또는 후기 임상시험에 등록한 시험대상자들의 항체 지속성에 대한 장기간의 모니터링을 통해 특정 수준 이상으로 순환 항체(circulating antibody)를 유지하지 못하는 것이 확인되었고, 이러한 현상이 코로나19 돌파 감염의 위험성과 관련이 있을 것으로 예상하는 확실한 이유나 증거가 있다면 동종 추가접종을 위한 임상시험을 고려할 수 있다.

동종 추가접종을 위한 임상 평가는 시험 백신으로 기초접종을 받은 시험대상자에 대해 일정 간격 이후 추가접종을 받게 되며, 기초접종과 추가접종의 간격에 대한 근거를 제시하여야 한다(예, 초기임상에서 기초접종 시 장기면역원성 데이터, 국가예방접종 시 추가접종 주기 등).

동종 추가접종을 위한 임상 평가의 1차 목적은 ① 추가접종 후와 기초접종 후의 중화항체가 GMT 비(추가접종 후 GMT / 기초접종 후 GMT)에서 비열등성을 입증, ② 기초접종 후와 추가접종 후의 중화항체가 SRR 차이(기초접종 후 SRR - 추가접종 후 SRR)에서 비열등성을 입증하는 것으로 설정할 수 있다. 2차 및 기타 면역원성 목적은 ① 기초접종 후 대비 추가접종 후 중화항체가를 비교하여 GMT 비에서 우월성을 입증, ② 추가접종 전 대비 추가접종 후 중화항체가를 비교하여 GMT 비에서 우월성을 입증, ③ 우려 변이주(Variant of concern, VOC)를 포함한 순환 변이주에 대해 기초접종 후 대비 추가접종 후 중화항체가를 비교하여 GMT 비에서 비열등성을 입증하는 것을 설정할 수 있다. GMT 비의 95% 신뢰 구간 하한이 0.67을 초과하는 경우 비열등성이 입증되고 1을 초과하는 경우 우월성이 입증된다. SRR 차이의 95% 신뢰 구간 하한이 -10%을 초과하면 비열등성이 입증된다. 검정력은 90%, 단측 1종 오류(α/2)은 0.025로 설정할 수 있다. SRR은 중화항체가가 접종 전(베이스라인) 대비 접종 후 ×배 이상 증가한 시험대상자들의 분율로 정의할 수 있으며 접종 전 항체가가 정량한계 미만이면 그 값은 정량한계의 절반 값으로 대체할 수 있다. ×값은 시험 백신의 임상시험 자료 중 시험대상자의 항체가 분포자료(예, 전체 시험대상자에서 각 항체가 이상을 획득한 시험대상자의 비율을 그래프로 표시한 역누적분포곡선(Reverse

Cumulative Curve))를 참고하여 개발사에서 타당하게 설정할 수 있다. 정량한계는 시험법 밸리데이션 데이터(예, 직선성)를 통해 설정된다.

1차 면역원성 평가변수는 시험대상자 등록 스크리닝 시점 및 1차 면역원성 평가변수 측정 시점에서 면역학적 검사(예, SARS-CoV-2 Nucleocapsid 항체 검사) 및 PCR 검사 등을 통해 코로나19 바이러스에 대한 감염 이력이 없는 집단에서 수집된다.

9.2. 적응증 대상 연령 확대를 위한 임상 평가

지금까지의 연구를 통해 밝혀진 소아 연령층에서의 낮은 중증 코로나19 발생률과 어린 나이에서 우려되는 위험성(예, RNA 백신에서의 심근염) 등을 고려할 때 소아 연령층에서의 코로나19 백신 접종에 대한 잠재적 위험성 대비 유익성은 다른 연령층에 비해 높지 않다.

성인에 대한 적응증을 소아 연령층으로 확대하기 위한 임상시험은 위험성을 최소화하고 성인 용량 대비 해당 연령층에서의 최적 용량을 확인하기 위해 나이에 따른 단계적 축소 방식을 적용한 연속시험(축차시험, sequential trial)이 권장된다. 예를 들면 성인에서 청소년(12~17세)으로, 그 사람 다음 어린이(5~11세)로, 또 그 사람 다음 더 어린 어린이(2~4세), 유아(6개월~1세)까지 적용하는 것이다.

최초 품목허가 시 확립된 18세 이상 성인에서의 안전성과 효과성을 소아 연령층으로 가교할 수 있다. 안전성의 가교를 위해서는 안전성 프로파일의 비교 분석자료가 제출되어야 하며, 효과성의 가교를 위해서는 면역 가교자료가 제출되어야 한다.

임상 설계의 예로는 소아 연령층별로 최적 용량 선정을 위한 단계적 용량증량, 공개 1상과 1상에서의 안전성 및 면역원성 평가 결과 분석을 통해 확정된 용량에 대해 성인층과 가교 평가하기 위한 위약 대조(안전성 및 면역원성 평가의 신뢰성을 높이기 위해), 무작위배정, 눈가림의 2/3상이 있을 수 있다.

면역 가교는 해당 소아 연령층에서 시험 백신을 기초접종한 군을 시험군으로 하고 18~25세 성인에서 시험 백신을 기초접종한 군을 대조군으로 하여 중화항체가를 비교하여 비열등성을 입증한다. ICP가 확립된 경우, 1차 평가변수는 시험군과 대조군의 SPR 차이(시험군의 SPR – 대조군의 SPR)로 설정할 수 있다. SPR 차이의

95% 신뢰구간 하한이 -10%을 초과하면 비열등성이 입증된다. ICP가 확립되지 않은 경우, 1차 평가변수는 ① 시험군과 대조군의 GMT 비(시험군의 GMT / 대조군의 GMT), ② 시험군과 대조군의 SRR 차이(시험군의 SRR - 대조군의 SRR)로 설정할 수 있다. GMT 비의 95% 신뢰 구간 하한이 0.67을 초과하는 경우, SRR 차이의 95% 신뢰 구간 하한이 -10%을 초과하면 비열등성이 입증된다. 검정력은 90%, 단측 1종 오류(α/2)은 0.025로 설정할 수 있다. SRR은 항체가가 접종 전(베이스라인) 대비 접종 후 ×배 이상 증가한 시험대상자들의 분율로 정의할 수 있으며 접종 전 항체가가 정량한계 미만이면 그 값은 정량한계의 절반 값으로 대체할 수 있다. ×값은 시험 백신의 임상시험 자료 중 시험대상자의 항체가 분포자료(예, 전체 시험대상자에서 각 항체가 이상을 획득한 시험대상자의 비율을 그래프로 표시한 역누적분포곡선(Reverse Cumulative Curve))를 참고하여 개발사에서 타당하게 설정할 수 있다. 정량한계는 시험법 밸리데이션 데이터(예, 직선성)를 통해 설정된다.

1차 면역원성 평가변수는 코로나19 백신 접종 이력이 없으며 시험대상자 등록 스크리닝 시점 및 1차 면역원성 평가변수 측정 시점에서 면역학적 검사(예, SARS-CoV-2 Nucleocapsid 항체검사) 및 PCR 검사 등을 통해 코로나19 바이러스에 대한 감염 이력이 없는 집단에서 수집된다.

성인에서의 면역원성 평가는 이전에 성인 임상시험의 기초접종 임상시험 시 수집된 혈청 검체를 사용할 수 있다. 그러나 이 경우 두 집단(소아 및 성인) 간의 지역적 및 인구학적 구성이 유사해야 하며 면역원성 분석 과정에서의 눈가림이 유지되어야 한다.

이 밖의 일반적인 사항은 '5. 면역원성 비교 3상 임상시험 설계 시 고려사항'을 참고할 수 있다.

최초 품목허가 시 18세 이상 성인에서 3,000명 이상에 대해 안전성이 확인되었더라도 적응증을 확대하고자 하는 연령층에서 특정의 이상사례에 취약할 것으로 예측되는 경우 해당 연령층에서 3,000명 이상의 시험대상자가 추가로 요구될 수 있다(예, 소아에서 RNA 백신 접종으로 인한 심근염 발생빈도 평가).

10. 참고문헌

1) Addetia *et al.*, 2020. Neutralizing Antibodies Correlate with Protection from SARS-CoV-2 in Humans during a Fishery Vessel Outbreak with a High Attack Rate. *J Clin Microbiol*. 58:e02107-20.
2) Atmar *et al.*, 2022. Homologous and heterologous COVID-19 booster vaccinations. *N Engl J Med*. 386:1046-1057.
3) Berger *et a*l., 2017. Good practices for real world data studies of treatment and/or comparative effectiveness: Recommendations from the joint ISPOR-ISPE Special Task Force on real world evidence in health care decision making. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 26:1,033-1,039.
4) Khoury *et al.*, 2021. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. http://doi.org/10.1038/s41591-021-01377-8.
5) Kraus *et al.*, 2020. COVID-19 vaccine trials should seek worthwhile efficacy. *Lancet*. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31821-31823.
6) Kuri-Cervantes *et al.*, 2020. Comprehensive mapping of immune perturbations associated with severe COVID-19. *Sci Immunol*. 5:eabd7114.
7) Lambert *et al.*, 2020. Consensus summary report for CEPI/BC March 12-13, 2020 meeting: Assessment of risk of disease enhancement with COVID-19 vaccines. *Vaccine*. 38:4783-4791.
8) Munro *et al.*, 2021. Safety and immunogenicity f seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 398:2258-2276
9) Jin *et al.*, 2021. Immunological surrogate endpoints of COVID-2019 vaccines: the evidence we have versus the evidence we need. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 6:48.

10) McMahan *et al.,* 2021. Correlates of proteciton against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature*. 590:630-634.
11) Mercado *et al.,* 2020. Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature*. 86:583-588.
12) Smatti *et al.,* 2018. Viral-induced enhanced disease illness. *Front Microbiol*. 9:2991.
13) Voysey *et al.,* 2021. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19(AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet*. 397:881-891.
14) Xu *et al.,* 2020. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 8:420-422.
15) Yu *et al.,* 2020. DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Science*. 369:806-811.
16) 생물의약품 비임상시험 가이드라인(식약처, 2014년)
17) 백신 임상평가 가이드라인(식약처, 2017년)
18) 치료용 DNA 백신의 품질 및 비임상시험 평가 가이드라인(식약처, 2015년)
19) 임상시험용 의약품의 품질 가이드라인(식약처, 2015년)
20) 의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정(식약처 고시)
21) 의약품등의 안정성시험 기준(식약처 고시)

[부록 1] WHO가 목적하는 코로나19 백신의 프로파일

(WHO Target Product Profiles for COVID-19 Vaccines, version 3, '20.4.29)

(동 우선순위는 '20. 4. 29.에 발표한 내용으로 변경될 수 있음)

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 최초한의 적합한 프로파일을 기술한다.

백신특성	바람직한 기준	최소 기준
적응증	· 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	· 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	· 없음	· 일부 금기(예 : 면역 저하자)는 가능
목적집단	· 모든 연령(집단 면역을 위해서는 어린이를 포함하여 모든 연령에 투여해야 함) · 임산부에 투여 가능	· 노인층을 포함하는 성인
안전성/내약성	· 백신의 유효성을 나타내면서 위해성 대비 유익성이 충분히 높은 상태의 안전성과 내약성 : 백신과 연관되어 경증이거나 일시적인 이상 사례는 보이나 심각한 이상사례가 없음	· 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 측정	· 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	· 약 50% · 최종평가변수는 질환, 심각한 질환 그리고/또는 전파로 평가 가능
용법	· 유행 시 :1회 접종 · 장기적 : 추가 접종의 빈도가 적을수록 좋음	· 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	· 최소 1년	· 최소 6개월(초기 임상 자료로 증명이 불가능할 수 있어 동물시험 자료 등으로 자료가 보완되어야 함)
투여경로	· 유행 시 : 비주사제(주가기/바늘 또는 비슷한 기구가 필요없는) · 장기적 : 모든 투여 경로 가능	· 백신이 안전하고 유효하면 어떤 접종 경로라도 가능
안정성 및 보관	· 백신의 배송 및 접근성 때문에 높은 온도에서 보관하고 높은 열안정성을 갖는 백신 선호 · Vaccine Vial Monitor(VVM) : 1차 용기에 VVM 부착	· 유행 시 : -60~70℃에서 최소 6~12 개월의 유효기간과 2~8℃에서 최소 2주간의 안정성 · 장기적 : -20℃ 또는 그보다 높아야 함
다른 백신과 병용투여	· 유행 시 : 단독 접종 · 장기 적 : 일반적인 백신 접종 캠페인에 따른 다른 백신과 동시 투여 가능성이 있으면 좋음	· 단독 접종
제형	· 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	· 다회 또는 1회 접종 제형 모두 적합 · 최대 접종 용량 : 1mL · 다회 접종 제형은 WHO의 정책에 맞게 제형화되어야 함
WHO의 긴급사용 승인/PQ	· 유행 시 : WHO PQ 그리고/또는 긴급사용 승인 가능 · 장기적 : WHO PQ	· 유행 시 : WHO 긴급사용승인 기준에 적합 · 장기적 : WHO PQ

접근성	· 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	· 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 2] 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 동물 및 사람 시험에서 백신접종에 의해 질병이 강화되는 분명한 위험성이 없어야 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**		
			· 다이어리 카드와 같은 안전성 추적 조사의 가능성 및 엄격성		
			· 임상 2bβ상을 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 후보백신의 방어 기작과 관련성이 있어야 함		
			· 주요 면역원성 판독에 사용되는 시험법의 품질(가능하다면 국제표준품 사용, 중화항체가는 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		· 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/β상에 적합한 품질의 용법·용량의 수**		
			· 완충액 및 접종 장치를 포함하여 단계적 생산 능력 예상치		
총점					

[부록 3] 코로나19 후보백신에 대한 국제적 무작위 임상시험(WHO 번역본)

An international randomized trial of candidate vaccines against COVID-19

2020년 5월 28일(Version 2)

(동 자료는 '20.05.28에 발표한 내용으로 변경될 수 있음)

요약(Summary)

여기서 제안하는 임상시험 설계는 대규모, 국제적, 무작위 대조로 충분한 코로나19 발생률(attack rate)을 확보하면서 여러 코로나19 후보백신들의 유익성 및 위해성을 효율적이고 신속하게 그리고 동시에 평가할 수 있다. 각기 다른 코로나19 후보백신은 이 임상시험 수행 중간의 서로 다른 시점에 들어 올 수 있다. 임상시험 진입 후 3~6개월 이내에 각 후보백신의 예비 유효성 결과를 확인할 수 있다.

이 임상시험 설계는 서로 다른 다수의 집단에서 매우 많은 수의 성인 참가자를 신속하게 등록하고 개별적으로 무작위 배정하게 해 준다. 잠재적으로 코로나19와 연관성이 있는 증상이 발생했는지를 확인하기 위해 각 시험대상자들에게 매주 연락을 취하며, 만일 코로나19가 의심된다면 등록자에 대해 실험실 검사를 실시할 것이다. 본 임상시험 설계에서는 다수의 코로나19 후보백신 평가를 위하여 공동의 위약 대조군 및 공통 핵심 시험계획서(Core protocol)를 사용함으로써, 과학적 엄격성과 효율성에 대한 높은 기준을 확보하는 한편, 각 후보백신의 평가에 소요되는 임상시험 자원을 상당히 절약할 수 있다.

본 임상시험 설계는 세계적인 코로나19 백신 개발에 있어서 의사결정(품목허가 그리고/또는 WHO PQ 등)을 하기 위해 필요한 충분한 안전성·유효성 증거를 제공해 줄 수 있다.

본 임상시험 설계의 목적(Goal of the trial)

이 임상시험 설계의 목적은 개발 중인 다수의 코로나19 후보백신에 대한 신속하고 효율적이며 신뢰 가능한 평가를 조율하고, 이들의 안전성·유효성을 평가하며, 코로나19 대유행의 진행에 영향을 미칠 수 있는 후보백신을 발굴하는 것이다.

본 임상시험 설계에서 적응적 특성(Adaptive design features of the trial)

본 임상시험은 충분한 수의 참가자를 신속히 등록할 수 있도록 해 줄 것으로 예상되지만, 표준 예방법 및 치료법의 변화, 시기가 다른 후보백신의 가용성, 서로 다른 지리학적 장소 및 집단에서 유행병의 진행 추이에 대한 불확실성 상황에도 적용될 수 있는 적응적 특성(adaptive features)을 가지고 있다.

이 임상시험에서는 높은 등록률이 예상되며, 다양한 적응적 특성으로 인해 정해진 짧은 기간 내 시험 결과를 도출할 수 있다. 이 임상시험 설계의 적응적 특성은 다음과 같다.

1) 평가 중인 후보백신의 선택 - WHO 우선순위(WHO prioritization criteria) 후보백신으로 선정되면 즉시 이 임상시험에 들어올 수 있다.
2) 성공 기준(success criteria) 및 백신의 유효성 분석을 개시하는데 필요한 코로나19 증례수의 선택 – 처음 임상 시험 때는 현재의 공중 보건 사항에서 가치가 높은 백신을 신속히 선별할 수 있는 성공 기준을 가지고 시작하겠지만, 이 성공 기준은 임상시험 기간, 눈가림 발생률(blinded attack rate), 임상시험 대상자 등록 속도 변화 등 예측하지 못한 상황에 대비할 수 있도록 임상시험 개시 후 변경이 가능하다. 마찬가지로 후보백신의 유효성 분석을 개시하기 위해 필요한 코로나19 증례수도 상기의 요소에 따라 변경될 수 있다. 사전 정의된 가이드라인 및 백신 유효성을 평가하기에 코로나19 발생 속도가 너무 낮다 것을 알려줄 수 있는 수행경계치(Operational boundary)에 따라 눈가림 코로나19 증례수를 모니터링할 것이다. 만일 수행경계치에 도달하면 조정위원회(Steering Committee)로 하여금 임상시험 설계의 변경을 고려하도록 하며 연구의 목표를 적시에 달성하는 능력을 확보하도록 한다.
3) 연구 집단의 선택 – 유효한 백신을 발굴할 가능성을 높이고자 한다면 조정위원회는 임상시험기관 수, 시험대상자 수를 변경하거나 특정한 하위 모집단의 시험대상자 확보에 재집중할 수 있다. 어떤 임상시험기관은 높은 코로나19 발생률을 보이는 집단으로 유연하게 이동할 수 있는 이동식 구조를 가질 수도 있다.
4) 유효성 모니터링 – 사전 정의된 가이드라인 및 수행경계치를 사용하여 각 후보백신에 대해 초기 유익성 및 유익성의 부족에 대한 모니터링을 수행하여 특정 후보백신에 대한 추가적 무작위 배정을 중단케 할 수 있다. 초기 유익성 모니터링은 유효한 백신의 신속한 사용을 지원할 수 있는 자료를 확보하는데 있어서 매우 중요하다. 유익성의 부족 모니터링은 가장 성공 가능성이 높은 후보백신으로 자원을 집중하도록 해 준다.
5) 대조군의 선정 – 위약 대조군은 이 임상시험 설계의 핵심적 구성요소이다. 백신 시험군 및 위약 대조군의 모든 참가자들은 코로나19에 대한 그 지역의 현행 표준 예방법을 받게 될 것이다. 대조군에 대한 무작위 배정은 이것이 더 이상 적절하지 않다고 판단될 때까지 지속될

것이다. 이러한 상황에서 유효하다고 증명된 백신 접종법은 현재 임상시험 진행 중이거나 이후에 추가될 후보백신의 평가 시 양성 대조군의 역할을 할 수 있고 새로운 유익성 및 유익성의 부족 기준이 도입될 것이다.

본 임상시험 설계의 특성 및 장점(Features and advantages)

이 임상시험 설계는 코로나19 백신 개발에 대한 협력정신에 부합하며 공평한 백신 공급에 대한 국제적 개발을 지원한다. 각 후보백신별로 수행되는 개별 임상시험과 비교해서 공통된 위약 대조군을 사용하여 평행하게 후보백신들을 평가하는 이 임상시험 설계는 다음의 특성 및 장점을 갖는다.

1. 다음의 과정을 통해 가장 신속하고 확실한 결론에 도달한다.
   a. 코로나19의 발생률이 높은 지역에서 발생 확률이 높은 시험 대상자의 신속한 등록을 통해 성공적인 후보백신이 통계적으로 최저 신뢰한계 이상의 유효성 기준을 만족하게 한다.
   b. 위약 대조군을 공유함으로 인해 높은 효율성을 가진다(각 후보백신을 평가할 때보다 적은 시험 대상자 수 필요).
   c. 등록 집단, 시험 스크리닝, 추적조사, 평가변수 결정 등을 표준화함으로써 후보백신들에 대한 평가 과정에서 일관성을 높인다.
   d. 모든 후보백신은 그들 유효성에 대해 철저한 평가를 받는다는 것을 확인함으로써 성공기준을 표준화한다.
2. 다음의 과정을 통해 수많은 백신 후보 중에 매우 효율적인 후보백신을 찾을 수 있는 가능성을 높여준다.
   a. 이 임상시험에서 여러 유망한 후보백신을 포함한다.
   b. 효과가 별로 없는 후보백신이 코로나19 발생률이 높은 지역에서 수행되는 가능성을 줄임으로써 전 세계 임상시험 자원의 효율적인 분배를 가속화한다.
3. 시험 대상자들이 위약보다는 후보백신 및 궁극적으로 가장 성공적인 백신을 접종 받을 기회를 높일 수 있다.
4. 개발사에게 다음의 이점이 있다.
   a. 그들 백신에 대한 신속한 평가 결과를 제공받는다.
   b. 각 후보백신의 신속한 유효성 평가를 위해 모집되는 시험 대상자 확보 가능성을 높임으로써 평가변수 수집률에 대한 불확실성을 줄인다.
   c. 후보백신이 준비되었을 때 임상시험 진입이 가능하다.
   d. 별도의 임상시험을 계획하고 수행하는 비효율성을 없앨 수 있다.
   e. 백신 평가에 소요되는 전체 비용을 줄일 수 있다.

일차 유효성 평가변수 및 평가(Primary efficacy endpoint and its evaluation)

일차 목적은 중증도와 상관없이 각 후보백신이 바이러스학적으로 확증된 코로나19 발생률에 미치는 효과를 평가하는 것이다. 일차 평가변수는 임상적 타당성을 근거로 선정하며, 시험에 적합한 검정력을 제공해 주는 충분한 수의 일차 평가변수 증례수를 확보할 수 있게 해준다. 각 후보백신에 대한 코로나19 발생률을 동시에 무작위 배정된 공동 위약 대조군과 비교할 것이다.

일차 평가변수에 대해 사전에 정의한 1차 분석에는 최초 접종 후 14일 이상 경과 시점으로부터 발생한 코로나19 증례를 포함할 것이다. 다회 접종 후보백신 개발자는 자료 모니터링 위원회(Data Monitoring Committee)에 미리 전달된 1차 분석과 관련해서 규제당국과 별도의 합의를 할 수 있다. 시험이 진행되면서 조정이 가능하며(상단 참조), 성공적인 백신은 백신 유효성에 대한 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. 허용 가능한 짧은 기간 동안 더 많은 평가변수를 축적함으로써 통계적으로 귀무가설(하단 참고)을 기각될 수 있을 정도로 광범위한 전파가 지속된다면 백신 유효성에 대한 더 높은 확실성을 도출하기 위하여 이러한 평가변수를 축척하는 임상시험은 지속될 것이다. 백신 개발사가 공통 핵심 임상시험(common core trial)에서 개별 백신을 평가하는 데에 따른 불이익을 당하지 않도록, 백신 유효성에 대한 통계 분석 시 임상시험 중인 백신 요법(vaccine regimen)의 수를 기반으로 한 공식적인 다중성 보정(multiplicity adjustment)은 실시하지 않을 것이다. 요약하자면, 이러한 성공기준을 설정함으로써, 유효성 추정치가 50% 이상인 백신은 타당한 규모 및 기간으로 계획한 임상시험에서 성공할 가능성이 높아질 것이다. 유익성 문제로 인한 조기 중단은 O'Brien-Flemming monitoring boundary를 기반으로 할 것이다(하단 참조).

예측보다 낮은 코로나19 발생률 혹은 시험 참가자 확보율에 기초해서 눈가림 자료에 대해 접근할 수 있는 자(예, 조정위원회, 눈가림 임상 통계 전문가)에 의한 통합적 의사결정을 통해 임상 시험 중 귀무가설 백신 유효성 값(null hypothesis VE value)을 30% 미만으로 적응적으로 조정하는 것이 가능하다. 귀무가설 백신 유효성 값을 30%로 시작한다면, 백신의 제조와 광범위한 사용에 대한 규제적 승인 등 백신에 대한 의사결정을 뒷받침하기에 충분한 정밀도로 백신 유효성을 추정할 수 있게 된다.

일차 유효성 평가변수에 대한 유익성 부족 기준(lack of Benefit criteria) : 자료 모니터링 위원회는 위약 혹은 다른 백신 대비 유익성 부족을 이유로 특정 백신으로의 무작위 배정을 중단하도록 권고할 수 있다. 위약과 비교하여, 유익성 부족에 대한 group sequential

monitoring guideline은 최종 백신 투여 후 14일 이상 경과 이후 진단받은 증례를 기반으로 계산 시 ≥60%인 백신 유효성을 제외할 것이다. 다회 접종되는 후보백신이 이 기준에 의해 불이익을 받지 않도록 하는 고려가 필요하다. 이러한 기준 충족 시 무작위 배정을 멈출 것이지만, 150건의 사례를 확보할 때까지는 특정 백신에 대한 시험 결과의 발표로 이어지지는 않을 것이다. 후보백신이 몇몇의 다른 후보백신에 비해 유효성에서 열등하다는 통계적으로 설득력 있는 증거가 있다면, 자료 모니터링 위원회는 유익성 부족으로 인한 중단을 권고하겠다는 결정이 보다 수월해지며, 안전성, 효율적 사용의 용이함, 대량 생산력과 같은 기타 중요한 기준과 관련하여 이점이 있는 후보백신에 대해서는 자료 모니터링 위원회의 권고 결정이 앞의 경우보다 수월하지 않을 수 있다.

이차 및 보조 평가변수 및 평가(Secondary and supportive endpoints and their evaluation)

모든 임상시험 실시기관에서는(WHO 분류에 따라) 중증 코로나19 발생 및 코로나19로 인한 사망을 모니터할 것이다. 코로나19의 증거가 없는 사망 역시 기록하지만, 이 복합 평가변수(composite endpoint)의 일부는 되지 않을 것이다. 중증 코로나19에 대한 백신 유효성을 평가하기에 정식적인 통계적 추론에 따른 검정력이 부족할 수 있으나, 이 이차 평가변수는 산출되고 보고될 것이다.

효과를 보이는 후보백신의 경우 유효성 기간 또한 사전 정의된 2차 평가변수에 따라 Standard alpha respending algorithm을 이용하여 정식적으로 평가될 것이다. 장기 유효성 무작위 배정 후 가능한 기간만큼 평가될 것이다. 자세한 정보는 통계분석계획(Statistical Analysis Plan)에서 제공된다. 다른 기간에서의 유효성 또는 추가적인 분석항목으로 평가될 것이다.

다회 투여(multiple-dose) 백신의 경우 투여계획에 따른 최종 투여 14일 이후 발생한 코로나19에 대한 백신 유효성 또한 분석하는데, 이는 일차 평가변수인 첫 투여 14일 이후 발생한 코로나19에 대한 백신 유효성보다 클 수 있기 때문이다. 일차 평가변수에 대한 다양한 하위군 분석도 수행할 것이다. 코로나19 사망률은 연령에 따라 급격히 증가하므로 백신 유효성이 연령별로 상당히 차이를 보이는지 여부를 판단하는 것이 특히 중요할 것이다. 백신의 유효성을 처음 확인했을 때 정확한 평가를 하기에 특정 연령군의 증례 수가 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 하위

군에서는 관찰 증례의 부족으로(play of chance) 잘못된 음성결과가 도출될 수 있기 때문에 매우 신중하게 해석해야 할 것이다.

각 시험 실시기관의 선택사항이 되는 추가적인 2차 및 보조적 평가변수는 코로나19 바이러스 감염 및 전염 그리고 코로나19의 발생위험 상관지표(Correlates of risk of COVID-19)로서 면역학적 지표이며, 그림 1 및 첨부 2에서 요약하였다.

선택적으로 일부 임상시험 실시기관에서는 검체의 보관 및 연구 목적의 사용에 대해 동의서를 받고 백신 접종 전, 마지막 접종, 그리고 그 이후 혈액을 채취한다. 이러한 검체는 후보백신에 대한 항체 수준 및 코로나19 바이러스 감염률 평가변수에 미치는 영향 평가를 포함하여 다양한 목적으로 사용할 수 있다. 이를 위해서는 감염에 대한 반응을 백신 접종에 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 코로나19 증례로부터 바이러스 분리물(viral isolate)을 수집할 수 있다. 이러한 검체는 다음과 같이 많은 용도로 사용할 수 있다. • 백신으로 유도된 면역 반응의 특성분석, 그리고 코로나19의 발생위험 상관지표(Correlates of risk of COVID-19)로서 면역학적 지표 평가 • 등록 시 코로나19 바이러스에 대한 혈청 양성인 시험 대상자에서 코로나19 위험성 및 이것이 백신에 의해 영향을 받는가 여부를 판단 • 코로나19가 발생한 시험 대상자의 경우 백신이 바이러스 배출(viral shedding) 및 가정 내 전파패턴에 미치는 영향을 평가 • 백신 및 위약에 배정된 코로나19 증례로부터 획득한 코로나19 바이러스 분리물의 유전형 분석 시행
그림 1. 시험 실시기관에서 일률적으로 평가하지 않을 수 있으나 매우 권장하는 보조적 평가변수

의심되지만 확인되지 않는 코로나19 증례(확인 검사에서 음성이거나 검사를 수행하지 않은 경우), 코로나19의 진행에 영향을 미칠 수 있는 항바이러스제나 다른 약제의 사용 등도 추가적인 평가변수로 수집될 수 있다.

안전성(Safety)

코로나19 백신의 안전성 평가는 이 임상시험 설계의 1차 목적 중 하나이다. 모든 임상시험 실시기관에서는 백신 접종 후 모든 시점에서든 심각한 이상사례(SAE)를 모니터링하고 보고할 것이다.

안전성 모니터링은 모든 시험 실시기관에서 연속적인 과정이다. 특별 관심 대상 이상사례(Adverse events of special interest, AESI)는 임상시험 연구자에 의해 보고되고 자료 모니

터링 위원회에서 모니터링할 것이다. 안전성 데이터는 전자문서로 수집되고 각 백신 접종 후 14일까지 예측된 이상사례(Solicited adverse event)가 평가될 것이다. 모든 시험 실시기관에서 일률적으로 평가하지 않을 수 있는 안전성 평가변수에는 각 백신 접종 후 28일까지 예측하지 못한 이상사례, AESI 및 의료진이 진찰한 사례(medically-attended event, MAE)가 포함될 것이다. 임신에 대한 결과도 모니터링 될 것이다.

안전성 모니터링은 또한 일부 백신이 발생률 혹은 질환의 중증도를 높일 가능성에 대하여 고려할 것이다(예: Enhanced disease). 만일 Enhanced disease의 발생이 유효성의 입증을 무효화한다면 유익성 부족에 따라 추가적인 무작위배정이 중단될 것이다. 또한, 자료 모니터링 위원회는 더욱 심각한 질환을 유발하는 백신으로의 무작위 배정이 시험 중 적시에 중단되도록 충분히 잦은 빈도로 동시 위약 대조군에 배정된 시험 대상자들과 비교하면서(WHO 기준을 기반으로) 백신 접종자 중 코로나19의 중증 사례를 검토할 것이다. 이미 백신을 접종 받은 시험 대상자는 계속적으로 추적조사되며 필요 시 상담을 받을 수 있다. Enhanced disease에 대한 보다 자세한 사항은 통계분석계획에서 제공된다.

임상시험 실시기관(Participating sites)

본 임상시험 합류 시점에서 코로나19 전파율(transmission rate)이 충분한 임상시험 실시기관은 참여가 가능하다. 참여 임상시험 실시기관은 시험 참가자들 중 코로나19 발생, 안전성 추적관찰, 추적관찰 연구 지속 및 참가자의 참여 유지를 위하여 시험 대상자들과 연락을 유지할 수 있는 다수의 방법을 확보할 수 있는 곳이어야 한다. 광범위한 국제적 참여 증진을 위하여, 임상시험 실시시관은(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 목적을 평가하지는 못할 수 있다(그림 1). 코로나19에 대한 높은 발생률을 유지하기 위해 새로운 임상시험 실시기관이 추가될 수 있다. 코로나19에 대해 높은 발생률을 보이는 지역의 임상시험 실시기관에서 우선적으로 무작위배정이 이뤄진다. 우선 모든 임상시험 실시기관은 시험에서 위약군을 포함한다. 어떤 임상시험 실기기관은 코로나19 대유행 상황에 적응적으로 신속히 대처하기 위해 이동식 구조가 될 것이다. 보다 자세한 사항은 별도의 Site operation guide에서 제공한다.

시험대상자(Participating populations)

약물감시 자료 및 역학적 모델링을 기반으로 코로나19에 대한 상당히 높은 노출 위험에 있는 지역의 성인을 모집할 것이다. 연령(노령자 모집)과 같은 중요한 특성이 포함되는 등

시험대상자 모집에 있어서는 일반화가 가능해야 한다. 시험대상자는 적어도 하나의 후보백신에 대해 선정/제외기준을 만족하야 한다. 시험 대상자들은 추적관찰 및 참여 유지를 위해 연락이 가능한 다수의 방법을 제공해야 한다. 여기에는 이들의 소재 파악을 도울 수 있는 제3자의 연락 정보가 포함될 수 있다. 이전에 코로나19에 대한 백신 임상시험에 참여하였던 시험대상자는 본 임상시험에 참여할 수 없다. 본 임상시험에서는 지속적으로 시험대상자 등록을 실시할 것이다.

결과보고(Reporting of results)

모니터링 경계에 도달하거나 백신 접종군 및 위약 대조군에서 150 증례수에 도달했을 때 백신에 대한 임상시험 결과가 보고된다. 이 결과보고 이후에 추가적 평가변수에 대한 평가는 계속 이뤄진다. 중증 질환에 대해 평가하는 2차 평가변수에 대한 유효성 결과는 1차 평가변수 분석 결과가 보고되는 시점에 보고될 것이다. 만일 핵심적인 2차 평가변수(예를 들면, 마지막 접종 14일 이후 평가된 유효성) 혹은 규제당국과 사전에 합의가 된 개발사가 사전에 정의한 2차 평가변수를 평가하기에 충분한 정보가 쌓이면 이후 결과보고가 이뤄질 수 있다. 유효성 기간을 평가하는 2차 유효성 평가가 이뤄지는 동안 다른 유효성 결과보고는 이뤄지지 않을 것이다. 보고된 결과에 대한 데이터는 개발사와 함께 WHO에 의해 공유될 것이다. 위약 대조군의 사용이 불가능하고 하나의 후보백신이 대조군이 되는 사항을 제외하고 후보백신들 간의 통계적 비교는 이뤄지지 않을 것이다.

만일 후보백신이 초기에 Enhanced disease 안전성 평가변수에 대한 모니터링 경계치에 도달한다면, 이 후보백신에 대한 무작위 배정은 임시적으로 중지될 것이다(만일 그 시험대상자의 추가적인 추적조사를 통해 초기 잠재적인 발견을 확인할 수 없을 때만 다시 시작할 수 있다). 이 결과는 시험대상자를 보호할 필요가 있거나 그러한 발견이 추가적인 추적조사를 통해 확인되었을 때만 보고될 수 있다(통계분석계획 참고).

잠재적 면역 상관지표(Immune correlates), 바이러스 전염 및 배출에서 백신의 효과 혹은 감염(이는 혈청학적으로 검출할 수 있다) 연구에 사용되는 샘플은 1차 평가변수가 공개되는 시점에 눈가림이 해제될 수 있다.

규제기관에 보고되는 이상사례는 개발자에게도 직접 보고될 것이다.

무작위 배정(Randomization)

무작위 배정 시점에서 후보백신의 가용 여부 및 해당 후보백신과 관련된 특이적 시험대상자 선정/제외 기준에 따라 이 임상시험 설계의 참여 가능 여부가 결정될 것이다. 시험대

상자는 후보백신들(개수를 K로 표시) 중 하나 또는 후보백신에 대응하는(성상, 투여간격, 투여경로에 있어서) 위약 대조군에 무작위 배정될 것이다. 따라서 무작위 배정 비율에서 위약 대조군으로 배정될 확률은 1/(K+1)이며, 이는 각 개별 후보백신에 대한 위약 대조군 배정 비율인 1/K(K+1)의 합이다. 무작위 배정을 단순화하고 임상시험 효율을 높이기 위해서는 후보백신간의 선정/제외기준을 통일화 시키는 노력이 필요하다.

각 후보백신의 평가변수 결과는 해당 후보백신군에서도 등록될 수 있었던 모든 위약 대조군의 평가변수 결과와 비교할 것이다. 이러한 접근법은 눈가림을 유지하면서 동일한 시간 및 공간에서 동일한 수의 위약 대조군으로부터 얻은 결과를 직접 비교할 수 있게 해준다.

	Time Window #1	Time Window #2	Time Window #3
후보백신 시험군 (Vaccine arms)	A	AA BB	AAA BBB CCC
위약 대조군 (Placebo arms)	PA	P_A P_B	P_A P_B P_C
개별 후보백신 **: 대응되는 위약 대조군** (matched- placebo)	1:1	2:1 2:1	3:1 3:1 3:1
개별 후보백신 **: 공동 위약 대조군** (shared-placebo)	1:1	1:1	1:1

그림 2: 무작위 배정 전략. 후보백신 시험군 A와 대응되는 위약 대조군 P_A가 Time window #1부터 본 임상시험에 투입된다. 이 예시에서 후보백신 시험군 A는 전체 3개 Time window로부터 통합 위약 대조군(combined placebo arms)(P_A, P_B, P_C)을 사용한다. 후보백신 시험군 B와 대응되는 위약 대조군 P_B는 Time window #2부터 본 임상시험에 투입된다. 이 예시에서 후보백신 시험군 B는 Time window #2((P_A, P_B) 및 Time window #3(P_A, P_B, P_C)로부터 통합 위약 대조군을 이용한다. 후보백신 시험군 C와 대응되는 위약 대조군 P_C는 Time window #3부터 본 임상시험에 투입된다. 이 예시에서 후보백신 시험군 C는 Time window #3로부터 위약 대조군(P_A, P_B, P_C)만을 이용한다.

그림 2에 무작위 배정 전략을 나타냈다. 후보백신 시험군 A, B, C와 이에 대응되는 위약 대조군 3개는 서로 다른 시기에 본 임상시험에 들어온다. 이 설계는 후보백신 평가 시 동시적으로 추적조사가 가능한 공통 위약 대조군을 사용할 수 있기 때문에 효율적이다. 접종 받은 후보백신의 특이적 특성에 따라 시험대상자가 결정될 수 있고 눈가림이 유지될 수 있다.

눈가림(Blinding)

시험대상자와 평가자의 연구 눈가림(study blinding)이 유지되도록 충분한 조치를 취할 것이다. 유사하게 설계된 시험을 통한 이전의 경험은 눈가림이 가능함을 증명하고 있다. 그림2에서 제시한 바와 같이, 눈가림은 각 후보백신에 상응하는 위약을 투여 받도록 무작위 배정된 참가자의 동시 등록을 통해 강화될 것이다.

임상시험용의약품의 배정 정보에 대한 접근은 적절한 연구 수행을 보장하기 위하여 이러한 정보를 알고 있어야 하는 중앙 자료 조정 담당자 및 기타 직원들에게 가능할 것이다. 자료 모니터링 위원회 위원들도 후보백신의 안전성 및 유효성의 심사를 수행해야 하므로 배정에 대하여 눈가림을 해제할 것이다.

긴급 상황에 따른 맹검 해제 결정은 드물 것으로 예상하며, 이러한 정보가 해당 참가자의 향후 임상 관리에 필요한 경우에만 맹검 해제가 정당화될 수 있다. 위약 대조군을 확인하는 것은 효과가 증명된 백신의 일반적인 접종이 위약 대조군이 모집된 지역에서 실시될 때 시행될 수 있다.

중간 분석에서 1개 혹은 그 이상의 후보백신이 유익성 혹은 유익성 부족 기준을 충족한다면 이 그룹에 대한 시험대상자의 추가 무작위배정을 중단할 수 있으나 연구 중인 모든 후보백신의 유효성에 대한 타당성 있는 평가를 보장하고 후보백신 유효성의 지속성 평가를 위한 자료 보강을 위하여 모든 후보백신 시험군 및 공동 위약 대조군에 대하여 시험대상자의 눈가림 추적관찰은 지속될 것이다. 이는 최소한 확립된 유효한 후보백신이 임상시험 실시기관이 소재한 국가에서 표준 예방 요법이 될 때까지 위와 같은 기준을 충족하는 후보백신(들)에 대한 유익성 혹은 유익성 부족의 결과가 공개적으로 보고된 경우일지라도 적용된다. 유일한 예외는 현행 연구의 결과 혹은 다른 증거로부터 특정 후보백신이 예상치 않은 이상사례를 유발하였음이 확인되어 이미 이 후보백신을 투여한 이들을 추적하고 적절한 치료를 탐색하기 위하여 이 문제에 대해 통지할 필요가 있는 경우에 한한다.

추적관찰(Follow-up)

백신 유효성 평가를 위한 추적관찰에는 참가자에 대한 주 1회 적극적 자동 추적관찰이 포함될 것이며, 이때(WHO 증례 정의에 따른) 코로나19 관련 증상에 대한 보고에 따라 코로나19 바이러스 감염에 관하여 시험할 수 있도록 후두/비강 면봉 검체채취를 실시할 것이다. 이러한 주 1회 접촉은 시험 참가자 추적 손실을 줄이고 코로나19 검출 가능성을 높여줄 것이다. 코로나19 진단 후 환자에 대하여 지역 표준 요법에 따라 필요 시 치료를 위해 타 기관에 진료를 의뢰할 수 있다. 코로나19 및 심각한 이상사례에 대한 눈가림 연구 추적관찰은 최소한 1년 간 지속하도록 계획한다.

시험대상자 수(Study sample size)

각 후보백신 시험군 대(對) 공동(shared) 동시 위약 대조군에 대한 주요 분석은 이 두 그룹에 걸쳐 총 150건의 증례 발생 시 가능해지기 때문에 이 시점에서 결과를 보고하지만 눈가림 추적관찰은 지속될 것이다. 이 150 증례수라는 확정된 숫자는 최초에 명시한 백신 유효성이 30% 미만이라는 귀무가설을 기각하면서 사전 정의된 백신 유효성의 목표 수준을 검출하기에 충분한 검정력을 제공할 수 있도록 설정된 것이다. 예를 들어 백신 유효성 목표 수준이 60%이고 총 150 증례수를 pairwise comparison으로 진행 시, 참(true) 백신 유효성이 60%라면, 단측 1종 오류 0.025인 log-rank test를 기반으로 30% 이하인 백신 유효성을 기각할 검정력은 90%가 된다. 이어서 각 후보백신 시험군 및 공동 동시 위약 대조군 전체 150 증례수로 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 증례수 분석 시 실제 결과에서 최소한 증례수가 50건 대(對) 100건의 경우가 90%라는 의미이다. 이 경우 백신 유효성은 50%이다(95% 신뢰한계는 30%~65%).

유익성(신뢰 가능한 방식으로 백신 유효성 >30%를 확립) 및 유익성 부족의 증명을 위한 기준은 두 중간분석에서 O'Brien-Fleming monitoring boundary를 기반으로 할 것이다. 50 혹은 100건의 증례 발생 후 O'Brien-Fleming monitoring boundary로 평가 시 유익성 부족은 50 혹은 100건의 증례 발생 후 평가한 백신 유효성 추정치가 각각 ≤-14%, ≤32%일 때 확립되는 반면, 유익성은 각각 ≥76% or ≥59%로 추정되는 경우 확립된다. 두 경우 모두 최초 결과를 발표한 이후에도 추적관찰을 지속할 것이다.

백신 유효성에 대해 결론을 도출하기 위해 소요되는 시간을 최소화하기 위해 대규모 연구로 진행하게 될 것이므로 코로나19 발생률 및 증례수 확보에 대한 보수적 가정 하에 해당 후보백신 시험군 : 공동 위약 대조군의 1차 평가변수 비교에 필요한 시험대상자 수는 백신 투여 개시 후 3-6개월 이내에 확보될 것이다. 데이터 결측을 최소화하기 위해 노력할 것이다. 무작위 배정 그룹은 결측치 발생과 그 사유에 대해 보고할 것이다.

예를 들어 앞서 서술한 150 증례수 평가변수 설계에서, 만일 위약 대조군의 3개월 코로나19 발생률이 1~2%이고 시험대상자가 3개월에 걸쳐 균등하게 등록되었다면, 후보백신 시험군 : 위약 대조군의 50: 100 평가변수 분리(endpoint split)가 성공 기준을 충족하기 위해서는 동일한 수의 공동 위약 대조군과 함께 후보백신 시험군 당 약 20,000명의 시험대상자가 중앙(median) 등록일 이후 3개월 이내에 평가변수 평가를 위해 요구된다. 이 연구에는 특정 기간 중 특정 지역에서의 코로나19 예상 발생률에 대한 불확실성을 제거하기 위하여 다양

한 지리학적 장소에서 많은 수의 시험 실시기관을 포함하게 된다. 이것은 시험이 백신 유효성에 대하여 적시에 답변을 제공하는 능력을 향상시켜주는 설계상의 중요한 이점이다.

임상시험 거버넌스(Study governance)

본 임상시험 설계는 WHO가 후원한다. WHO는 본 임상시험 설계를 조직하고 모든 임상시험 실시기관이 제공하는 중앙 데이터베이스의 임상시험 데이터를 관리한다. WHO는 각 후보백신의 평가변수가 산출되었을 때 규제기관에 제출할 데이터를 개발사에게 제공할 것이다.

개발사는 임상시험 결과를 보고하는 과정의 투명성에 대해 동의할 것이며 본 임상시험 설계에 그들 후보백신이 참여할 경우 충분한 데이터와 후보백신 그리고 위약을 제공할 것이다. 개발사는 임상시험 실시기관 지역에서의 임상시험 실시에 대한 규제기관 승인을 받아야 한다. 개발사들은 추적관찰부터는 아니지만 추가적인 무작위 배정 시 그들 후보백신을 본 임상시험 설계에서 퇴출시켜야 할 수 도 있다. 개발사들은 본 임상시험 설계에서 재정적인 지원을 하지 않아도 된다. 법적 사항은 WHO와의 동의하에 고려될 것이다. 만일 모든 후보백신이 WHO 우선순위를 만족한다면 하나의 개발사의 여러 개의 후보백신을 본 임상시험 설계에 참여시킬 수 있다.

임상시험 감독은 단일 조정위원회 및 단일 데이터 모니터링 위원회에서 수행될 것이다. 본 임상시험 설계는 적응적 특성을 가지므로 임상시험계획서에서 사전 정의한 범위까지 조정위원회가 관할할 것이며 조정위원회에는 맹검을 해제한 연구 자료에 대하여서는 접근권한이 없을 것이다. 데이터 모니터링 위원회의 역할은 사전에(그리고 조정위원회) 정의한 유익성 및 유익성 부족 기준을 백신에 적용하고 자료 완결성 문제 뿐 아니라 잠재적인 안전성 문제를 다루는 것이다.

조정위원회는 임상시험 설계, 수행, 분석과 관련된 이슈사항에 대해 개발사와 협력할 것이다. 조정위원회는 각 임상시험 실기시관에서 수행되는 중요한 사항(데이터 수집, 실험실적 검사, 백신접종 수행)이 서로 조화되어 있는지를 확인한다. 개발사의 대표자는 조정위원회의 위원이 될 수 있다.

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

터 모니터링 위원회는 규제기관에 보고 및 임상시험자자료집 업데이트를 위해 필요한 정보를 개발사에게 제공해야 한다(통상 심각한 예측하지 못한 의심되는 이상반응에 한정된다).

본 임상시험은 유익성 혹은 유익성 부족에 대한 설득력 있는 증거나 허용 불가한 안전성 문제에서 기인한 백신군으로의 무작위 배정이나 전체 연구의 지속 혹은 중단과 관련하여 데이터 모니터링 위원회의 권고사항에 대하여 데이터 모니터링 위원회에게 방향성을 제공하기 위하여 사전 정의한 공식적 통계 모니터링 경계(statistical monitoring boundaries)와 함께 설계할 것이다. 각 백신 투여계획의 안전성 프로파일의 허용 가능성 평가 시 데이터 모니터링 위원회는 유익성 및 위해성에 관한 총체적 정보를 고려할 것이다.

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

새로운 증거로부터 도출한 통찰을 기반으로 데이터 모니터링 위원회는 시험에서의 무작위 배정 지속이나 중단에 관한 권고사항을 포함하여 조정위원회에게 권고사항을 제공할 것이다. 데이터 모니터링 위원회는 데이터 모니터링 위원회 권고사항에 대한 신속한 검토 및 필요 시 데이터 모니터링 위원회와 이러한 권고사항에 대한 논의 진행, 연구 의뢰자(들)와(과)의 권고사항에 대한 논의 진행, 권고사항에 대한 결정을 담당하게 될 조정위원회에 자문을 제공할 것이다.

첨부 1. 추가서류 목록(List of supporting documents)

Criteria for COVID-19 vaccine prioritization Target Product Profiles

통계분석계획

데이터 모니터링 위원회 헌장

조정위원회 헌장

중증 코로나19를 포함한 증례 정의

임상시험 실시시관 운영 가이드

증례기록서

동의서 양식

WHO와 개발자간의 합의서

첨부 2. 추가 시험을 위한 샘플의 수집 및 보관(Collection and disposition of samples for supportive studies)

추가적인 분석을 위해 시험대상자 또는 그들과의 접촉자로부터의 혈액 혹은 바이러스 샘플을 수집할 것이다. 시험의 1차 목적이 백신 유효성을 평가하는 것이고 코로나19 발생률은 높으나 샘플 보관 시설이 미비한 곳이 있으므로 모든 임상시험 실시기관에서 샘플을 모을 필요는 없다. 하지만 이들 추가적인 평가변수가 중요하다면 이들 샘플을 수집하도록 독려하여야 한다. 샘플은 수집되고 각각의 임상시험 실시기관에 보관될 것이다. 이 첨부문서는 다른 임상시험 실시기관에서 수집된 샘플이 하나의 그룹으로 시험될 수 있도록 샘플 수집의 시기를 조화시키는 가이드라인이다. 샘플을 수집하는 임상시험 실시기관들은 개발사들이 밸리데이션된 시험법으로 시험할 수 있도록 관련된 샘플(위약 대조군의 샘플 포함)을 공유하는데 동의한다(다만 임상시험 실시기관은 샘플의 일정량을 보관할 수 있다). 샘플의 보관 및 시험목적 사용에 대한 동의서가 요구된다. 1차 평가변수로서 바이러스학적으로 코로나19로 확진된 샘플은 후속 시험을 위해 보관될 수 있으나 반드시 필요한 것은 아니다.

A. 코로나19 감염 평가변수. 바이러스 감염에 의한 면역반응과 백신 접종으로 인한 면역반응을 구분할 수 있는 혈청학적 검사법이 있다면 이 방법은 2차 유효성 평가변수로 사용될 수 있다. 백신 접종 전, 최종 접종 14일 이후부터 이상적으로는 3개월 간격으로(예, 3, 6, 9, 12개월) 채취된 샘플을 이용한 이 검사법으로 백신 접종으로 인해 혈청양성이 된 것은 아니라는 것을 증명할 수 있다.

B. 체액성 면역반응 지표. 이 샘플은 코로나19 발생위험 상관지표(Correlates of risk of COVID-19)를 분석하는데 사용될 수 있다. 각각의 후보백신들은 다른 시기에 최고 면역반응을 유도하므로 여러 후보백신을 시험하는 본 임상시험에서는 표준화된 검체 채취 시기의 설정이 필요하다. 체액성 면역반응을 평가하기 위한 샘플은 백신 접종 전 그리고 이상적으로는 대략 각 접종 14일 후에 채취되어야 한다. 코로나19에 감염된 시기에 가장 근접한 시기의 샘플을 얻기 위해 추가적으로 좀 더 긴 간격의 샘플 채취(매 3개월 간격) 또한 필요하다.

C. 세포성 면역반응 지표. 이 지표 분석은 PBMC를 처리할 수 있는 임상시험 실시기관에서 수행될 수 있기는 하지만 코로나19 발생위험 상관지표를 분석하는데 사용될 수 있다. 세포성 면역반응 평가를 위한 샘플 채취는 백신 접종 전 그리고 이상적으로는 백신 접종 7일 및 14일 후에 이뤄질 수 있다.

D. 베이스라인에서 코로나19 양성인 시험대상자의 백신 안전성 및 예비 유효성 평가. 이 평가변수를 분석하기 위한 샘플 채취는 백신 접종 전에 이뤄져야 한다.

E. 코로나19에 감염된 시험대상자에서 바이러스 배출에 대한 백신접종의 효과 평가. 바이러스 배출을 평가하기 위해서 코로나19에 감염된 시험대상자의 초기 감염 시기를 파악해야 한다. 초기 증상을 보인 후부터 21일까지 이틀간격으로 샘플을 채취하여 바이러스 핵산 검사를 수행해야 한다. 이 샘플은 이상적으로는 중앙 실험실에 보관되어 존재 유무뿐만 아니라 그 함량까지 측정할 수 있어야 한다.

F. 가정 내 혹은 다른 그룹 내에서 백신 접종이 코로나19 감염 패턴에 미치는 영향 평가. 코로나19로 진단되었을 때 코로나19에 대해 음성인 가족 구성원은 하위그룹으로 등록되어서 3주 동안 1주일에 2번 바이러스 검사를 받는다.

G. 백신 접종군 및 위약 접종군에 배정된 후 코로나19에 감염된 시험대상자에서 분리한 코로나19 바이러스의 유전자형 분석. 코로나19로 진단되었을 때 염기서열 분석을 위해 바이러스 샘플을 보관한다. 이것은 시간이 지남에 따라 바이러스 변이가 발생하는지 평가하거나 특히 백신의 장기 예방효과가 확립되지 않았을 때 중요한 자료로 사용될 수 있다.

[부록 4] 사람 공격 접종 시험 WHO 가이드라인 소개

백신 개발에 있어 사람 공격 접종시험은 윤리적으로 매우 민감한 사안이며, 시험자원자에 대한 위험이 최소화될 수 있도록 신중하게 설계되고 모니터링하여야 한다. SARS-CoV-2 공격 접종 시험은 현재까지 코로나19의 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 위해도와 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	위해도와 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, 자금지원자, 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 5] ICMRA[1] 규제당국자 화상회의 합의안(1차, '20.03)

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

현재 전 세계적으로 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, 바이러스벡터 백신 등 여러 기술 및 플랫폼을 이용한 SARS-CoV-2 백신 후보를 개발하고 있습니다. SARS-CoV-2가 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 축척된 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.

1) International Coalition of Medicines Regulatory Authorities

- 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 대유행 사항에서 SARS-CoV-2 백신의 빠른 임상 진입 필요성에 공감을 하였지만 임상시험대상자가 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)가 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.

[부록 6] ICMRA 규제당국자 화상회의 합의안(2차, '20.06)

출처 : http://www.icmra.info/drupal/news/22june2020/summary

현재 전세계적으로 8,000,000명이 넘는 감염자가 발생하고 있는 코로나19 감염병은 공중보건에 대한 유래 없는 도전을 우리에게 던져주고 있습니다. 코로나19 백신 개발사는 초기 임상 진행 중이거나 완료하여 유효성을 증명하는 임상 3상에 대해 각국 규제기관과 협의를 하고 있다. 2020년 6월 22일에 ICMRA의 도움으로 EMA와 FDA에 의해 진행된 각국 규제 담당자들과의 전화화상회의에서 코로나19 백신의 3상 진입을 위해 필요한 비임상시험자료 및 임상시험자료의 수준에 대해 논의하였습니다. 추가로 참석자들은 시험대상자, 평가변수, 통계적 고려사항 등 임상 설계에 대해 논의 하였습니다.

핵심 논의사항:

- 3상 임상시험 진입을 위해 필요한 비임상시험자료 및 임상시험자료의 수준
- 3상 임상시험 설계 시 고려사항

다음 화상회의 시 참석한 규제당국자들이 일반적으로 동의한 사항을 정리한 것입니다.

3상 임상시험 진입을 위해 필요한 비임상시험자료 및 임상시험자료의 수준

- 3상 임상시험 진입을 위해 임상시험자료, 비임상안전성자료가 요구됩니다.
- 임상적으로 적절한 코로나19 백신 용량으로 접종한 동물에서의 면역반응 결과가 필요합니다. 여기에는 ERD 평가 결과가 포함됩니다(예, 중화항체가-결합항체가 비율, Th1/Th2 balance).
- 원숭이에서 수행된 ERD 평가가 이상적이기는 하지만 3상 임상시험 시작 전에 결과를 얻지 못할 수 있습니다. 비록 앞으로 추가적인 데이터가 나올 것으로 기대하기는 하지만 코로나19 백신에 대한 동물시험에서 ERD 발생에 대한 위해성은 아직 관찰되지 않았습니다.
- 참석자들은 3상 임상을 위해 원숭에서의 공격시험이 필요하다는 것에 대해 인식을 같이 하였습니다. 3상 임상 진입 가능여부에 대한 결정은 코로나19 백신의 구조, 비임상시험 및 임상시험 결과를 종합적으로 검토하여 개별적으로 이뤄져야 합니다. 다른 동물모델(예, 햄스터, 페렛, 형질전환마우스)에서의 공격시험 결과는 보조적인 자료로 제공 가능합니다.

- 3상 임상시험 진입 전 3상에서 포함될 각 용량군 및 연령군에서 수집된 안전성 및 면역원성의 적절한 분석이 이뤄져야 합니다.
- 임상에서의 면역반응 분석 항목에는 ERD 평가(예, 중화항체가-결합항체가 비율, Th1/Th2 balance)가 포함되어야 합니다. 만일 3상에서 55세 이상의 고령자가 포함될 경우 이들 시험대상자군이 포함된 예비 안전성 및 면역원성 결과가 요구됩니다.

3상 임상시험 설계 시 고려사항

- 유효성을 평가하는 3상 임상시험에서는 핵심 목표 대상자에 대한 적절한 결과를 확보하기 위해 동반질환자를 포함하여 수천 명의 시험대상자가 포함되어야 합니다.
- 코로나19 바이러스에 대해 감염력이 없는 시험대상자에게서 안전성·유효성을 확보하는 것이 중요하나, (무증상 등으로 인해) 향후 허가받은 코로나19 백신 접종 시 코로나19 감염력을 확인할 수 없는 경우가 있기 때문에 코로나19 감염력이 있는 사람에게서의 안전성·유효성 자료도 수집되어야 합니다. 그러나 1차 유효성 분석은 코로나19에 감염력이 없는 사람을 대상으로 이뤄져야 한다는 점에 대해서는 동의하였습니다.
- 3상 임상에서는 등록된 하위그룹들에서 전체 백신 유효성을 평가할 수 있을 정도의 검정력을 확보해야 합니다. 그러나 하위그룹별로(예, 연령군) 백신 유효성을 증명할 만큼의 검정력은 확보할 수 없을 것이라는 것에 대해서는 인식을 같이 하였습니다.
- 모든 사람에게 안전성·효성이 있다는 것을 증명하기 위해 3상 임상시험에서는 다양한 집단(인종, 민족)이 포함되도록 노력해야 합니다.
- 3상 임상시험에는 동반질환을 가진 고령자(예, 55세 이상)가 포함되어야 합니다. 이 집단을 포함하기 위해서는 1상 및 2상에서의 젊고 건강한 시험대상자에서 확보한 안전성 및 면역원성 결과를 참고해야 합니다. 참석자들은 75세 이상의 고령자에게서의 안전성 및 유효성을 평가가 필요하다는 것에 대해서도 인식을 같이 하였습니다.
- 참석자들은 코로나19의 역학 자료를 고려했을 때, 소아에서의 코로나19 백신에 대한 안전성 및 유용성 결과가 성인과 차이가 있을 수 있기 때문에 개발사들은 소아에 대한 안전성 및 유용성 평가 계획을 세우는 것이 중요하다는 것에 대해 동의하였습니다. 하지만 코로나19 백신의 최초 허가는 성인에 대해 받을 것으로 보고 있습니다.
- 개발사들은 임신부에 대한 데이터를 축척하기 위한 계획을 제출하야 하며 3상 임상에서 다음의 선정기준을 고려해야 합니다. a) 임부, b) 적극적으로 피임을 하지 않는 임신 가능성이 있는 여성.

- 임상시험에서 임신부를 포함할지에 대한 결정은 백신 구조, 해당 백신 혹은 동일 플랫폼의 다른 백신에서 수행된 생식발생독성 시험 등에 기반하여 개별적으로 이뤄져야 하며, 초기 임상에서 임신 가능한 여성의 긍정적인 안전성 및 면역원성 자료가 요구됩니다.
- 3상 임상시험 무작위 배정, 이중맹검, 위약 혹은 활성 대조군 설계가 되어야 합니다. 다른 설계인 경우 각 규제기관과 논의가 이뤄져야 합니다.
- 적응적 설계의 3상 임상시험인 경우 후보 백신 또는 용법·용량의 추가 및 탈락에 대한 사전 정의된 기준을 제시하여야 합니다.
- 안전성 평가, 면역반응의 유지, 감염 위험성을 높일 수 있는 항체 감소현상을 평가하기 위해 최소 1년 이상 추적관찰이 이뤄져야 합니다.
- 3상 임상에서 사용하는 평가변수는 다른 코로나19 백신과의 유용성 및 안전성 결과 비교를 위해 표준화되어야 합니다.
- 1차 평가변수는 증증도와 상관없이 실험실적으로 확인된 코로나19 발생률입니다. 다른 중요한 평가변수로는 코로나19 백신에는 포함되지 않은 항원에 대한 항체를 이용하여 바이러스학적 또는 혈청학적인 방법으로 확인된 코로나19 바이러스 감염 여부 및 입원, 인공호흡기 사용, 사망으로 측정되는 증증도가 있습니다.
- 참석자들은 적절한 유효성을 가지고 있다는 것을 보이기 위해 임상시험에서 엄격한 성공기준을 명시하는 것이 필요하다 것에 동의하였습니다. 여기에는 백신 유효성의 점추정치, α 신뢰한계의 하한치가 포함됩니다. 이들은 중간분석 및 최종분석에 적용되어야 합니다.
- 효과가 낮은 백신이 허가 받을 수 있는 가능성을 배재하기 위해 성공 기준에 대한 가장 보수적인 접근을 통해 가능한한 엄격하게 백신 유효성을 추정할 수 있는 검정력을 가져야 한다는 데 동의하였습니다. 하지만 유효성 점추정치 및 신뢰하한에 대한 기준은 이 단계에서 확정되지 않았습니다. 만일 유효성을 증명할 수 있는 다른 데이터가 있다면 팬데믹 사항에서 역학 변화와 같은 요소 때문에 미리 정한 유효성 신뢰한계 하한과 점추정치가 긍정적인 유익성-위해성 결론에 도달하지 못하게 막지는 못할 것입니다.
- 3상 임상시험에는 Enhanced disease와 무용성을 평가할 수 있는 중간분석이 포함되어야 합니다.

- 3상 임상시험에서 안전성 평가(Solicited/Sytemic AE, unsolicited AE, SAE, MAE, 자료수준, 추적관찰 기간 등)는 다른 예방백신과 동일한 수준에서 이뤄져야 합니다. 잠재적 VED 발생 가능성이 있을 경우 임상시험을 중지할 수 있는 기준은 임상시험 계획서에 미리 정의하여야 합니다.

[부록 7] ICMRA 규제당국자 화상회의 합의안(3차, '21.06)

출처 : http://www.icmra.info/drupal/covid-19/24june2021

1. 환영 및 워크숍의 목적

이번 워크숍은, '21.2.10 ICMRA 코로나19 백신 변이주에 대한 워크숍에 뒤이어, 특히 면역가교, 대조군 시험의 설계와 사용(위약 또는 다른 대조군), 그리고 면역 표지자(correlate of immunity)에 주안점을 두고, 2세대 백신 및 추가접종 백신의 개발에 대하여 규제자들 사이의 의견 도출을 목적으로 하였다.

공동의장들은 SARS-CoV-2 우려 변이주(variant of concern)에 직면하여 기존 백신의 평가 그리고 변경 및 신규 백신의 개발에 대하여 충분히 조율되고 조화를 이룬 국제적 대응의 중요성을 강조하였다. 이러한 사항은 *The New England Journal of Medicine*에 'SARS-CoV-2 변이주 및 백신(SARS-CoV-2 Variants and Vaccines)'의 시의적절한 발표를 통해 한층 강화되었다.

2. SARS-CoV-2 변이주의 공격에 따른 방어/면역 표지자 및 백신 개발에 관한 WHO 회의 결과 요약

WHO는 측정하는 대상의 목적이 명확하지 않은 경우(예: 중증도 및 사망률 감소, 전파 감소?), 백신 유효성 측정의 복잡성을 강조했다. 사용한 평가변수가 각기 다른 연구를 비교하기란 난해한 일이다. 규제 요건을 간소화할 필요가 있다.

WHO는 중화항체를 기반으로 4가지 우려 변이주에 대한 백신의 방어 효과를 현재 약 ≥50%로 추정하고 있다. 또한, 모든 지역은 아니나 일부 지역에서는 여전히 집중적인 전파가 진행 중이며, 백신 접종 접근성과 보급률에는 상당한 격차가 존재한다. 복잡한 국제적 맥락은 독특한 대응실시에 어려움을 가중하고 있다. 서열분석 역량의 격차 역시 감시 및 의사결정을 난해하게 하고 있다.

백신 유용성 평가를 위한 체제 구축의 하나로 WHO는 COVID-19 백신 조성에 관한 기술자문그룹(TAG CO-VAC)을 수립했다. 이 그룹은 7월부터 업무에 착수했으며, 우려 변이주의 평가 및 이러한 변이주의 영향 해석, COVID-19 백신 플랫폼에 필요한 조정 권고를 위한 방식에 대하여 자문을 제공할 수 있도록 참조 사항을 제공할 것이다.

이 그룹은 아르헨티나, 호주, 브라질, 캐나다, 유럽 (EMA 및 EDQM), 가나, 일본, 싱

가포르, 미국을 포함하여 WHO 전 지역에 걸친 규제기관의 대표들이 모이는 COVAX 규제자문그룹(COVAX RAG)의 업무를 보완한다.

WHO의 경우, 규제자 및 규제 조화를 위한 국제적 우선순위는 다음과 같다.

→ 유효성이 확립된 기허가 백신에 대한 허가 후 적응증 변경/수정/확대의 평가

→ 개발 중인 2세대 백신 평가에 대한 지침(상호 인정 전략을 포함)

→ 실사용(real-world) 시나리오에 대한 대응(예: 이종('교차') 면역접종 계획 사용 시 약물감시) 그리고 약물감시 연구 및 자료 수집에 관하여 규제자들의 업계에 대한 요청의 합치

핵심 질문에는, 방어 표지자가 모든 백신 플랫폼에 걸쳐 동일할 것인가 그리고 방어 표지자를 정의하기 위한 임상 연구의 설계 및 분석(추가접종 포함)이 포함된다(예: 비열등성 대(對) 우월성, 대조군 및 평가변수 선정).

3. 코로나19 백신에 대한 임상시험 설계

코로나19 백신을 위한 임상시험은 백신 접종자의 증가에 따라, 특히 위약 대조군 포함 가능성과 관련하여, 일부 국가 및 지역에서는 실시가 점차 어려워지고 있다. 예를 들어 비열등성 시험 설계와 같은 대체 설계가 필요하지만, 활성 대조군 선정, 방어 표지자와 면역원성의 수준, 임상 평가변수(그리고 심각한 질환이나 전파의 방지와 같은 목적), 추적관찰 및 방어 지속 기간 등을 포함하여, 여전히 미결 상태의 질문들이 남아있다. 유효성을 평가하기 위한 '플랫폼' 연구설계가 적절할 수도 있다고 제안하였다(단일 활성 대조군과 함께 다수의 임상시험용 의약품을 사용). 합의한 용어 및 정의의 중요성은 시험 설계 및 그 결과의 수락을 보장하는 데 핵심적이다. 이러한 질문들은, 국제적 임상시험의 증진 그리고, 특히 보건 위기의 맥락에서, 마스터 프로토콜 및 설계에 관하여 규제자들 사이의 합의 구축을 모색하게 될 ICMRA 임상시험 실무그룹(Clinical Trials Working Group) 창설을 통해 다룰 수도 있을 것이다. 이러한 workstream은 희소한 자원의 더 나은 활용을 증진하려는 WHO의 노력을 보완해 줄 수도 있다. WHO Master Protocols의 활용과 관련하여 습득한 교훈 그리고 연구자 및 업계와의 초기 단계에서의 교류에 대하여 WHO R&D Blueprint 프로그램과 연계할 것을 제안하였다.

코로나19 대유행에서 얻은 경험을 향후 대비계획(preparedness planning)을 위해 확실히 고찰할 수 있도록, 규제당국의 공중보건위기 관리 참여를 위한 기존의 ICMRA 체제를 검토할 것이다.

4. 논의

의견 도출을 위한 토론 세션에서는 의사 교환 그리고 규제자들 사이의 통합이 중요한 핵심 현안(예: 2세대 백신의 승인 그리고 백신 유효성 증명을 위한 대체 접근법)의 확인을 목적으로 하였다. 2세대 코로나19 백신의 유용성을 확인하기 위해 임상시험 설계 시 고려할 요소에는, 백신 가용성, 백신 접종률뿐 아니라, SARS-CoV-2의 유병률이 높고 낮음을 포함하여 국가 및 지역에 걸친 대유행의 역학 및 추이가 포함된다. 더 나아가, 2세대 백신의 승인을 뒷받침하기 위한 자료는 이 백신을 기초접종을 위해 사용할 것인가 또는 다른 백신으로 진행한 기초접종을 기반으로 추가접종을 위해 사용할 것인가에 따라 달라질 수 있음을 인지해야 한다.

규제자들이 연대할 수 있는 핵심 현안, 즉, 2세대 코로나19 백신의 유용성 증명을 위한 적절한 연구설계 그리고 승인을 위한 완건한 자료 도출의 필요성에 대하여 의견이 통합되었다. 2세대 백신 승인에 대한 접근법에는, 위약-대조군 임상 질환 평가변수 시험이 여전히 윤리적으로 수행 가능하다면, 이를 포함할 수 있다. 대체 접근법으로는 상대적 임상 질환 평가변수 유효성 연구 그리고 어쩌면 인간 공격시험을 포함할 수 있다.

임상 평가변수 유효성 연구에서 2세대 코로나19 백신의 유용성 평가가 이제는 가능하지 않다면, 면역원성 가교 시험이 필요할 수 있다는 데에 합의가 이루어졌다. 이러한 연구는, 대조 백신이 임상 질환 평가변수 유효성 연구에서 높은 유효성을 입증했다면 비열등성 면역원성 연구로 설계할 수도 있으며 그리고/또는 대조 백신이 중간 정도의 유효성을 증명했다면 우월성 설계가 가능할 수도 있다. 유용성 예측을 위한 면역 지표의 선택(예: WHO 인증 표준품을 사용한 중화항체가), 유의한 평가변수 및 통계적 기준의 확인 그리고 적절한 백신 대조군(예: 플랫폼) 및 인구 대조군(예: 연령, 성별, 이전의 백신 접종 상태로 대응시킴) 역시 동의해야 할 핵심 요소로서 강조하였다.

규제자들에게 그 밖의 도전과제로는, 예를 들면 다른 백신으로 기초접종 후 이종 추가접종으로 투여하는 백신과 같이, 오로지 추가접종 백신으로만 개발되는 2세대 백신의 유용성 증명을 위한 접근법을 정의하는 일(2세대 백신으로 유도힌 추가접종 반응의 면역원성을 기초접종 백신으로 진행한 동종 추가접종과 비교하는 연구가 가능함), 그리고 투여 계획이나 2차 접종 간격을 달리하여 실시한 시험자료 해석의 실질적 측면이 포함되었다. 의뢰자에게 제공한 답변을 다른 규제자들과 공유한다면 국제적 조화를 구축하는 데 도움이 될 것이다.

[부록 8] ICMRA 규제당국자 화상회의 합의안(4차, '22.01)

출처 : http://www.icmra.info/drupal/covid-19/12january2022

ICMRA 의장의 환영(Emer Cooke, EMA)

'COVID-19 오미크론 변이주' 워크숍은 '백신 개발: 향후 단계(Vaccine Development: future steps)'라는 제목으로 2021년 6월 개최한 워크숍에 이은 제3차 ICMRA 백신 워크숍이다. 본 워크숍의 목적은 오미크론 변이주 대처, 변경 백신 선정기준, 그리고 SARS-CoV-2에 대응하여 장기적으로 필요한 사항에 관한 모든 공중보건당국들 간의 전략적 논의 증진에 대하여 국제적으로 규제적 합일에 도달하는 것이었다.

현재의 백신은 오미크론에 얼마나 효과적인가?

Singer 박사(이스라엘 보건부(MoH))는 이스라엘에서의 델타-오미크론 교체기 중 백신 유용성(vaccine effectiveness)에 관한 예비 자료에 대해 발표하였다. 이중(double) PCR 전략을 통해 서열을 분석하거나 처리한 40%의 COVID-19 양성 증례로부터, 델타-오미크론 교체가 2주 안에 매우 빠르게 발생했음이 드러났다.

이스라엘의 국가적 백신접종 사업 이후 SARS-CoV-2 감염 및 COVID-19 증례, 입원, 사망에 대한 Corminaty 백신 3차 접종의 영향 및 유용성을, 국가 감시 자료를 활용하고 연령군, 성별 및 역주(週曆)에 대해 보정한 음이항 회귀모형(negative binomial regression model)을 적용하여 평가하였다. 감염 및 입원에 대한 백신 유용성의 감소는 모든 연령군에서 '21.12의 2주 무렵부터 기록되었다. 면역 감쇠와 오미크론 돌파 증례의 복합적 작용이 원인이었다. 이스라엘은 오미크론 극복을 위해 최근 ≥만 65세 및 동반질환이 있는 시험대상자에게 4차 접종을 시작했다. 예비 Moh 자료는 3차로 추가접종한 경우에도 3개월 후에는 면역 감쇠가 발생함을 시사하였다.

Semete 박사(남아프리카공화국 SAHPRA)는 남아공에서의 Corminaty 백신 2차 접종 후의 실사용 증거(RWE)를 제시하였다. 항체 감소에 따른 항체 수준의 저하로 감염 예방 효과는 축소되었으나, 질환 중증도 및 입원, 사망률 감소에는 여전히 효과를 보였다. Janssen의 COVID-19 백신과 관련하여, 이 단회 접종 백신으로 접종한 이들의 항체 수준은 검출이 불가한 수준으로 감소했으나, 첫 접종 후 최소 6개월 경과 이후 2차로 추가접종함으로써 질환 중증도 및 입원에 대한 백신 유효성은 명확히 개선되었다. 캐나다와 미국에서 실시한 연구의 RWE에 따르면, 기초접종 후 오미크론에 대한 백신 유효성의 감소에도 불구하고, 동종 또는 이종 백신의 추가접종으로 진행한 백신 투여

직후 기간 중 높은 수준의 방어효과를 회복할 수 있었다. 영국 자료에 따르면, 입원에 대한 방어효과는 추가접종 후 90%까지 달하면서 매우 높았다. 이러한 방어 수준이 유지되는가를 확인하기 위해서는 더욱 장기적인 추적관찰이 필요하다. 현재 허가된 백신이 다른 국가에서도 입원 및 사망에 대해 방어효과를 제공하는가를 확인하기 위하여 더 많은 역학 자료를 기다리고 있다.

변이주 백신에 대한 규제 요건: 임상시험 설계에 관한 고려사항

동물모델 연구를 중요한 보조 정보로 간주하지만, 현재로서는 개발자들은 허가를 뒷받침하기 위해 잘 설계된 임상시험에서 후보 백신을 시험해야 한다. Finn 박사(미국 FDA)는 COVID-19 변경 백신의 유용성 증명을 위한 우려 변이주(variant of concern)의 임상 연구 설계에 관하여 가능성 있는 다른 시나리오들을 제시하였다. 면역원성을 대리 평가변수로 측정하는 연구는 변경 백신의 유효성 증명에 충분하다는 데 동의하였다. 방어에 대한 특정한 역치로 정의되는 방어 면역 표지자(immune correlate of protection)가 확립되지 않았음에도, 중화항체는 방어와 관련이 있다고 증명되었으며 임상 연구에서 일차 결과로서 측정할 가장 적절한 면역 파라미터라고 판단된다. 기초접종을 위해 변경 백신을 사용하거나, 동종이나 이종 모백신(prototype vaccine)으로 기초접종한 후 일차 또는 이차 추가접종을 위해 변경 백신을 사용하는 경우, 이 변경 백신에 관한 연구를 해야 한다. 이러한 모든 서로 다른 시나리오에서, 임상 연구의 일차 평가변수로서 다루어야 할 핵심 질문은 변이주에 대한 중화능에 있어서 변경 백신으로 유도된 항체가 모백신보다 우수해야 하는가이다(통계적 우월성). 다른 관련된 우려 변이주의 교차-중화에 대하여 기술통계량 분석(descriptive analysis)을 실시해야 한다. 적절하게 타당성을 제시한다면 대체 연구설계 및 분석을 고려할 수 있으며, 규제기관과 적시에 논의해야 한다.

특정한 단일 변이주 백신(예: 단가 오미크론 변이주 백신)을 목표로 하는 백신 조성(composition) 및 제조의 변경은 시기상조라고 보았다. 조성이 다른 변경 백신이 얼마나 긴급히 필요한가를 규정하기 위해서는 현재 오미크론 확산의 역학적 전개 상황에 대한 더욱 심층적인 이해뿐 아니라 오미크론이 허가된 백신에 미치는 영향에 대한 추가 자료가 필요하다는 점을 강조했다.

추가적인 논의 사항은 순환 중인 우려 변이주에 대한 체액성 면역반응과 세포-매개 면역반응의 범위 및 강도, 지속성, 그리고 우려 변이주에 대한 모백신과 신규 백신의 성능에 대한 자료의 타당성이었다. 현재 단가 오미크론 백신이 확실한 연구 후보로서

대표되지만, 이상적으로 더욱 광범위한 교차-방어를 달성하기 위해 탐색할 수 있는 잠재적인 대안으로서 다가 또는 이가 백신과 같은 다른 선택 사항들도 제외할 수 없다. WHO 기술자문그룹(TAG-CO-VAC)의 역할을 균주 선택의 맥락에서 강조하였다.

폐회사 및 향후 단계

현재의 백신들이 감염 및 경증 질환과 관련하여 오미크론에 대한 방어 효과를 상실하고 있는 반면, 입원 및 중증 코로나19에 대해서는, 특히 추가접종 후, 여전히 상당한 방어효과가 있다. 백신 방어효과의 연장을 위한 추가접종의 필요성이 점차로 명백해지고 있다.

특히 국제적 전략의 시각에서, 시간 경과에 따른 방어 효과 회복을 위해 짧은 간격으로 투여하는 현재 백신의 추가접종은 대중 보건 수호를 위한 우선적인 접근법은 아닐 것이며, 더욱 장기적인 전략을 고려해야 한다.

업데이트된 백신 조성과 관련해서는, 무엇이 더욱 바람직한 접근법인가가 아직 정의되지 않았으므로, 단가 오미크론 백신 외에 다른 대안을 고려해야 한다.

원칙적으로, 업데이트된 신규 백신 허가를 위해서는 임상 자료가 필요하다. 임상 연구에서는, 업데이트된 백신이 함유한 변이주에 대하여, 중화항체로 측정한 업데이트 백신의 면역반응이 모백신으로 획득한 면역반응보다 우월함을 증명해야 한다. 다른 우려 변이주에 대한 교차-중화는 업데이트된 백신이 제공하는 유효 범위(coverage)의 폭과 관련하여 추가적인 관련 자료가 될 수 있다. 이러한 기준은 변이주 백신 허가를 뒷받침하기 위한 최소 요건으로 고려해야 한다.

잠재적인 우려 변이주를 포괄하기 위한 백신 조성의 변경에 대한 국제적 조정이 중요할 것이다.

[부록 9] WHO 코로나19 백신 가이드라인

코로나19 백신 평가 시 고려사항

Cosiderations for evaluation of COVID-19 vaccines

2020년 11월 25일

Vaccine and Immunization Devices Assessment Team(VAX)
Prequalification Unit(PQT)
Regulation and Prequalification Department(RPQ)
Access to Medicine and Health Products(MHP)
World Health Organization, Geneva, Switzerland

1. 제안 요약(Executive Summary)

본 문서는 세계보건기구(WHO)가 사전적격성심사(prequalification/PQ) 혹은 긴급사용등록(Emergency Use Listing/EUL)을 위해 제출된 COVID-19 백신을 평가하기 위하여 사용하게 될 절차 및 기준에 대하여 제조사들에 조언을 제공하고 있다. COVID-19 후보 백신의 개발 현황 및 확보된 품질, 안전성, 유효성 자료의 범위, 등재된 국가규제기관(NRA[2] of record)[3]의 규제 허가현황은 각 백신이 어떠한 경로(PQ 혹은 EUL)를 따르게 될 것인가에 대한 WHO의 결정에 지침을 제공해 줄 것이다.

본 문서는 독립적인 문서로서 읽어서는 안 되며, 인용하고 있는 바와 같이, 다른 관련 문서 또한 필히 참조해야 한다.

2b상 혹은 3상 임상시험을 거쳐 등재된 국가규제기관에 제출된 백신만이 고려 대상으로서 제출할 수 있다. WHO는 순차적 자료 심사(rolling submission)를 하지만, 등재된 국가규제기관이 백신을 허가/승인한 이후에 등록(listing)에 관한 결정을 내리게 될 것이다.

제출 시점에서는 완결된 자료가 준비되지 못할 것이기 때문에(예: 임상시험이 진행 중임), 본 문서에서는, WHO가 심사를 통해 등록에 관한 결정을 내리기 위해 제출자료집(dossier)(순차적 자료 심사 및 완결 자료집)에서 제공해야 할 정보에 관하여 개요를 제시하고 있다.

제출자료집은 EUL 혹은 PQ 절차 부문에서 지시하고 있는 바와 같이 국제의약품국제조화위원회의 양식 - 공통기술문서(ICH CTD)[4]을 준수해야 한다. 즉, 제출 시에는 전체 정보를 확보하지 못했을 수 있더라도 Module 2-5에는 동일한 항목이 수록되어야 한다. CTD 자료집에서, 해당 사례에 따라, 신청인은 최초 제출 시점에서 정보를 제공하지 못하는 섹션에는 “자료 혹은 정보를 확보하지 못함(data or information not available)”, 혹은 “연구 진행 중(study ongoing)”, “해당 사항 없음(not applicable)”이라고 표기해야 한다. 제공하지 못하는 자료가 있으면, 반드시 이에 대한 적절한 근거를 제공해야 하며, 자료 간극을 해소하기 위한 계획을 반드시 제시해야 한다.

본 문서는, 개발은 여전히 진행 중이라는 점과 제조 및 품질관리, 백신-연관 강화질환(VAED) 발생 가능성을 해소하기 위한 비임상 자료뿐 아니라 임상시험 설계, 평가변수, 통계적 기준의 평가를 사용하게 될 기준을 고려하여, 예상되는 정보의 완결성 수준에 대한 지침을 제공하고 있다. 허가 후 이행 약속(post-authorization commitment)은, 현재의 정보 및 유익성-위해성 평가에 따라서, 등록 조건의 일부가

2) NRA의 정의는 Technical Report Series 1003 및 1010을 참조할 것
3) 등재된 NRA(NRA of record)란 해당 백신을 최초로 허가하고 이 백신의 감독(oversight)을 담당하는 국가 규제기관을 지칭한다.
4) https://www.ich.org/page/ctd

될 것이다.

WHO는 등재된 국가규제기관으로부터 향후 6개월 이내에 허가받을 것으로 예상되는, 개발 후기 단계에 위치한(2b/3상 시험) 후보 백신의 제조사들에게 의향서(Expression of Interest) 제출을 촉구하였다. 본 문서에서 제시하는 기준을 충족하는 이러한 제품들은, 가용한 자료, 새로운 자료 제출을 위한 예상 시간표, 백신의 허가/승인을 위하여 등재된 국가 규제기관에 제출할 자료와 관련된 특정 이슈에 대해 논의하는 제출 전 회의(pre-submission meeting) 이후, 제출에 대하여 고려하게 될 것이다.

2. 도입

국제연합아동기금(UNICEF) 및 다른 UN 기구는, WHO에서 본 기관의 규제 및 사전적격성심사부서(Department of Regulation and Prequalification(RPQ))를 통해 위의 UN 기구에서 구매를 고려하는 백신의, 원칙적으로, 허용가능성(acceptability)에 관하여 제공하는 조언에 대해 고려하게 되는데, 이는 백신 사전적격성심사(PQ)라고 알려져 있다. 또한, WHO는 가용한 핵심적인 품질 및 안전성, 유효성/면역원성/성능 자료를 기반으로[5] 공중보건위기의 맥락에서 특정 제품의 사용의 허용 가능성에 관하여 UN 조달 기구 및 회원국에 조력하기 위하여, 공중보건위기 상황에서 필요한 의료제품의 가용성을 증진하기 위한 시간 제한적인 긴급사용등록 절차(EUL)[6]를 개발하였다. 두 절차 모두, 각 제품에 대하여, CTD 양식으로 작성하여 제출한 자료의 평가를 포함하고 있다.

EUL은 WHO PQ와 동등하거나 이를 대체하는 것이 아니며, 그렇게 간주해서는 안 된다. EUL은 공동체/공중보건당국이 제품의 유효성 및 안전성에 대하여 더 낮은 수준의 확실성을 용인할 수 있는 공중보건위기 발생 시, 질병의 이환률 및/혹은 사망률 그리고 치료제나 진단/검출, 예방법의 부재 혹은 부족을 감안할 때, 허가되지 않은 백신 및 의약품, 체외 진단기기를 위한 특별 절차이다. 이 절차는 제한적인 자료만 확보되었으며 제품이 아직 사전적격성심사 신청을 위한 준비가 되지 않은 긴급사태 맥락에서 허가되지 않은 제품에 대해 시간 제한적 등록을 제공하고자 한다[7]. EUL의 일환으로, 제조사는 제품의 개발을 완료하고 품목허가 및 WHO 사전적격성심사 신청을 제출할 것으로 기대한다.

품질 및 안전성, 유효성/면역원성 자료의 심사는 WHO 전문가들이 수행한다. WHO는 이들의 권고사항을 각각의 개별 백신의 사전적격성심사 혹은 EUL을 위한 의사결정 과정 중 감안하게 된다.

---

5) https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/eul/eul-vaccines
6) https://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/EUL/en/
7) https://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/pq_revision2010/en/

EUL 혹은 PQ를 위한 WHO의 백신 평가 시, 저-중소득국(LMIC)에서의 사용 적합성에 대하여 고려하게 된다. 심사 시 WHO는, 실제로 최소한 국가규제기관이 평가했을 것으로 예상되는 사항을 확증하게 되지만, 국가규제기관의 허가 절차의 일부가 아닐 수 있는 정보에 주안점을 둔다. EUL 혹은 PQ 절차를 통해 WHO 평가를 위해 제출된 백신은 (긴급상황 사용 허가나 이와 동등한 허가, 혹은 표준 품목허가/시판허가를 위하여) 등재된 국가규제기관에 제출한 제품이어야 한다. 그러나, 제조사는 심사의 진전을 위하여 등재된 국가규제기관에 제출 시, WHO에 시험자료집(비임상, CMC, 임상에 대하여 순차적 자료 제출)을 제출할 수 있다.

아래의 WHO 가이드라인에서 서술하는 일반 원칙은 모든 COVID-19 백신에 적용되며 이를 준수해야 한다.

1. "Procedure for assessing the acceptability, in principle, of vaccines for purchase by United Nations agencies", WHO Technical Report Series 978, Annex 6, 2013[8)]
2. WHO EUL document[9)]
3. "Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations", WHO Technical Report Series 1004, Annex 9, 2017[10)]
4. COVAX SAGE Compendium of Covid-19 vaccine research questions[11)]
5. "Guidelines for assuring the quality, safety, and efficacy of plasmid DNA vaccines" adopted by the Seventy-first Meeting of the World Health Organization Expert Committee on Biological Standardization, 24 – 28August 2020.[12)]
6. "Points to Consider for assuring the quality, safety and efficacy of RNA vaccines"[13)] (현재 작성 중)[14)]
7. WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. TRS 927, Annex 1[15)]
8. Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines. TRS 987, Annex 2[16)]
9. Recommendations for the Evaluation of Animal Cell Cultures as Substrates for the Manufacture of Biological Medicinal Products and for the Characterization

---

7) http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/TRS_978_61st_report_Annex_6_PQ_vaccine_procedure.pdf?ua=1
9) https://www.who.int/medicines/publications/EULprocedure.pdf?ua=1
10) http://www.who.int/biologicals/expert_committee/WHO_TRS_1004_web_Annex_9.pdf
11) https://www.who.int/docs/default-source/immunization/sage/2020/october/sage-wg-critical-questions-covid19-vaccine.pdf?Status=Temp&sfvrsn=6a98fce2_6&ua=1
12) https://www.who.int/publications/m/item/DNA-post-ECBS-1-sept-2020
13) 현재 작성 중으로 다음 주소에 게재 예정임 https://www.who.int/biologicals
14) https://www.who.int/publications/m/item/WHO-ECBS-aug-2020-executive_summary
15) https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/nonclinical_evaluation/ANNEX%201Nonclinical.P31-63.pdf?ua=1
16) https://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/TRS_987_Annex2.pdf?ua=1

of Cell banks. TRS 978, Annex 3[17)]

10. WHO good manufacturing practices for biological products. TRS 999, Annex 2[18)]

WHO는, COVID-19 후보 백신의 개발 현황 및 확보된 품질 및 안전성, 유효성 자료의 범위, 담당 국가규제기관의 규제 허가를 기반으로, EUL 절차 혹은 PQ에 따라 진행하게 될 것이다. 제품이 EUL 절차에 따라 등재되었다면, 반드시 제품은 시판 허가를 위하여 개발을 완료해야 하며, WHO에 PQ 신청을 제출해야 한다.

등록(listing)을 위한 평가는 현재의 품질 및 안전성, 유효성 증거에 관한 위해성-안전성 평가를 기반으로 진행하게 되며, 등록 후 이행 약속 사항들이 포함될 것이다.

3. 제출 및 심사 과정

3.1 일반사항

3.1.1 신청서 양식 및 내용

신청서 양식은 ICH CTD 양식을 따른다. "Vaccine Prequailification Dossier(백신 사전적격성심사 자료집)"[19)]를 참조한다.

3.1.2 신청서 선별

평가를 위해 제출한 CTD에는, 제품의 품질 및 유효성, 면역원성, 안전성을 뒷받침해주는 적절한 정보 그리고 백신이 EUL 혹은 PQ 절차를 통해 등록되는 경우 이러한 정보가 백신의 광범위한 사용을 뒷받침해준다는 증거를 수록할 것으로 예상한다.

이 단계에서 신청인에게 질의사항이 전달될 수 있으며, 만족스러운 답변을 조건으로 심사를 위한 신청서를 수리할 것이다. 제출자료의 순차적 심사가 허용될 수 있다. 특정 자료 요건은 아래를 참조한다.

3.2 추가 비임상 정보

CTD에는 참조 국가규제기관(NRA of reference)이 평가했을 수 있는 비임상 연구를 요약하는 표를 수록해야 한다. 임상 사자들은 필요시마다 비임상 자료에 대한 추가 정보를 요청할 수 있으며, 추가 자료 요청이 예상된다면 신청인은 이러한 정보를 신청서에 포함할 수 있다. 새로운 면역증강제를 사용한다면, 백신 면역증강제의 비임상 평가에 관한 WHO 가이드라인에서 권고하는 바와 같이, 관련 비임상 자료를 반드시 제출해야 한다.[20)]

---

17) https://www.who.int/biologicals/vaccines/TRS_978_Annex_3.pdf
18) https://www.who.int/biologicals/expert_committee/WHO_TRS_999_FINAL.pdf?ua=1
19) http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/VaccinePQ-dossier_Dec2017.pdf?ua=1
20) https://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/ADJUVANTS_Post_ECBS_edited_clean_Guidelines_NCE_Adjuvant_Final_17122013_WEB.pdf

다른 코로나바이러스(SARS-CoV 및 MERS-CoV)에 대한 특정 백신 구조체의 동물 모델 시험에서 획득한 자료에서는 COVID-19 백신-강화 질환(VED)의 이론적 발생 위험에 대한 우려가 제기되어 왔다. COVID-19 백신-강화 질환의 잠재적 위험에 대한 현재의 지식과 이해는, 이러한 질환이 인간에게서 발생할 가능성을 예측하는데 사용 가능한 동물모델의 가치에 대한 이해와 마찬가지로 제한적이다. 그럼에도 동물 모델(예: 설치류 혹은 비인간 영장류)을 사용하는 연구는 백신-강화 질환 발생에 대한 잠재력을 해소하기 위해 중요하다고 본다. 평가할 생물학적/면역학적 표지자(marker)에는 중화 대(對) 비중화 항제의 상대적 수준, 항체 친화도(antibody affinity), T-세포 반응 양상(Th1/Th2), 폐 조직병리의 특성분석[21], 그리고 기타 잠재적 합병증을 포함해야 한다.

연구에서는, 면역증강제의 영향을 고려하면서, 해당되는 경우, 포함된 각각의 COVID-19 항원에 대한 체액성 및 세포성, 기능성 면역반응을 평가해야 한다. 체액성 반응의 특성분석을 위하여 동형-특이적 효소 연결 면역흡착 측정법(ELISA) 사용을 고려해야 한다. 세포성 반응의 평가에는 민감하고 특이적인 검정법을 사용하는 CD8+ 및 CD4+ 세포 반응에 대한 검사를 포함해야 한다. 면역반응의 기능적 활성(functional activity)을 야생형 바이러스 혹은 유사바이러스 미세중화법(pseudovirus microneutraliztion)을 사용하여 *in vitro* 중화시험 평가해야 한다. 다수의 성분이나 면역증강제로 구성된 백신에 대한 시험은 다중 분석(multiplex assay) 혹은 개별적 단일 분석으로 측정해야 한다. 면역원성 평가에 사용한 분석시험은 의도한 목적에 대하여 검증해야 하며, WHO 국제표준(international standards)이 있다며 이에 대하여 교정해야 한다.

백신의 비임상시험의 설계 및 수행, 분석, 평가에 대한 자세한 WHO 가이드라인은 WHO TRS 927에서 찾아볼 수 있다.

3.3 임상 평가

3.2.1 임상 개발 프로그램

신청인은 1개 혹은 그 이상의 표로 작성한 임상 개발 프로그램의 도표요약본을 CTD로 제출해야 한다.

3.2.2 신청을 뒷받침하는 임상시험의 계획서에 관한 요건

신청인은 신청을 뒷받침하는 임상시험 계획서의 영어본을 반드시 제출해야 한다. 시험계획서에는 모든 변경사항을 종합한 최종 승인본이어야 한다.

3.3.3. 윤리위원회의 임상시험 승인에 대한 증거

담당 윤리위원회의 임상시험 승인에 대한 증거를 위원회의 연락처 세부 정보와 함

21) Lambert et al.doi: 10.1016/j.vaccine.2020.05.064

께CTD에 포함할 것으로 예상한다.

3.3.4 각 임상시험의 의약품 임상시험 관리기준(GCP) 준수 대한 증거

담당 국가규제기관에서 발급한 GCP 준수 증명서가 없는 경우, 신청인은 각 시험에 대하여 GCP 준수의 증거를 제공해야 한다. 여기에는 시험 수행의 독립적 모니터링에 대한 증거 및 의뢰자가 실시한 점검결과(audits), 가용한 국가규제기관의 실사 보고서나 데이터 및 안전성 모니터링 위원회(DSMB) 보고서가 포함될 수 있다. 제조사는 WHO Guidelines for GCP for trials on pharmaceutical products(의약품 임상시험의 GCP에 관한 WHO 가이드라인)를 참고해야 한다(TRS 850 Annex 3).

3.3.5 각 임상시험의 등록에 대한 증거

신청을 뒷받침하는 각 임상시험은 WHO International Clinical Trials Registry 플랫폼에 포함된 레지스트리에 반드시 등록되어있어야 한다. 레지스트리의 명칭 및 번호를 반드시 제공해야 한다. 가능하지 않은 경우에는 그 이유를 제시해야 한다.

3.3.6 임상시험 설계[22)23)]

2b/3상 유효성 시험은 무작위배정, 눈가림, 위약/대조군 혹은 (안전하고 효과적인 COVID-19 백신이 사용 가능한 경우) 활성대조군 시험으로 진행해야 한다. 백신군: 위약군을 1:1 혹은 2:1로 무작위 배정한, 개별적 무작위배정 대조군 시험(individually randomized controlled trial)이 일반적으로 백신 유효성을 증명하기 위한 가장 효율적인 연구설계이다.

군집 무작위배정(cluster randomnization)과 같은 다른 종류의 무작위배정은 잠재적 비뚤림을 피했다는 증거가 있다면 허용 가능하다.

(적응적 설계(adaptive design)를 포함한) 후기 단계(2b/3상) 시험을 위한 계획서에는 핵심적인 결정에 대해 사전 정의한 기준을 포함해야 한다. 초기 단계(1/2a상) 시험의 계획서는 최적의 백신 제형, 용량 및 투여계획에 대해 효율적이며 안전하게 그 특성을 분석할 수 있도록 설계해야 한다. 적응적 혹은 연속(seamless) 시험은 그 초기 단계에서 의사결정을 위한 지침을 구하기 위해 국가규제기관과의 빈도 높은 의사 교환이 필요할 수 있다.

COVID-19 결과(특히 중증 COVID-19 발현)에 대한 연구 참가자 대상 추적관찰은 가능한 오래 지속되어야 하며, 최소 1~2년이 이상적이다. 이는 백신에 대한 면역반응이 감소하면서 방어효과의 지속 기간 및 백신-연관 강화 질환 발생 가능성에 대한 적절한 평가를 가능하게 하기 위함이다.

유효성 시험에는, 안전하고 효과적인 백신 사용이 가능해지면서 연구가 중단되는 경우(예: 계획한 중간분석에서 증명되거나 다른 임상시험에서 증명됨으로써), 지속적

22) FDA Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19; Guidance for Industry June 2020.
23) Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations", WHO Technical Report Series 1004, Annex 9, 2017

인 추적관찰 및 안전성과 유용성 결과의 분석을 위한 비상계획(contingency plan)을 포함해야 한다. 이러한 경우, 맹검 해제 및 위약 피접종자에 대한 백신 제공이라는 윤리적 문제를 처리하기 위하여 국가규제기관과의 논의가 필요할 수 있다.

중간 유효성 자료 검토뿐 아니라 적절한 간격으로 시행하는 안전성 자료의 주기적인 독립적 검토를 위하여, 자료 및 안전성 모니터링 위원회를 수립해야 한다.

3.3.7 통계적 고려사항[24)25)26)]

COVID-19 백신 임상시험의 일차 유효성 평가변수는 임상적으로 추출한 평가변수(예: 실험실에서 확증된 최초 COVID-19 발생사례)이어야 한다. 방어효과에 대한 면역 상관지표(immune correlate of protection)가 확립되면, 일차 유효성 평가변수로 사용이 가능하다.

널리 보급된 COVID-19 백신이 효과적임을 확인하기 위하여, 위약-대조군 유효성 연구를 위한 일차 유효성 평가지표 점추정치(primary efficacy endpoint point estimate)는 최소 50%이어야 하며, 통계적 성공기준은 일차 유효성 평가변수 점추정치에 대하여 적절히 α-보정한 신뢰구간의 하한이 >30%이어야 한다.

유효성 초기 검증을 위한 중간분석에 관한 통계적 성공기준은 최소한 연구 성공기준의 목표만큼 엄격해야 한다.

이차 평가변수 가설시험이 일차 평가변수에 대한 성공에 의해 직접적으로 영향을 받는 경우, ≤30%이나 >0%인 하한은 이차 유효성 평가변수에 관한 통계적 성공기준으로 허용이 가능하다.

효과가 이미 증명된 COVID-19 백신에 대한, 유효성 기반의 비열등성 비교의 경우, 통계적 성공기준은 일차 상대적 유효성 점추정치(primary relative efficacy point estimate)에 대하여 적절히 α-보정한 신뢰구간의 하한이 >-10%이어야 한다.

각 후보백신의 경우, 다수의 평가변수 및/혹은 중간 유효성 분석에 대한 가설시험에서 제1종 오류를 통제하기 위하여 적절한 통계적 방법을 사용해야 한다.

2b/3상 시험에는 백신-연관 강화 질환 혹은 기타 이상반응 및 무용성(futility)에 대한 리스크를 평가하기 위한 중간분석을 포함해야 한다.

시험대상자 수 및 중간분석 시기는, 일차 및 (해당되는 경우) 이차 유효성 분석 그리고 실제적인, 자료 기반의 백신 유효성 추정치에 대한 통계적 성공기준, 그리고 임상시험을 진행하게 될 인구와 지역의 COVID-19 발생률을 기반으로 해야 한다.

3.3.8 임상시험 평가변수 분석시험 - 타당성 및 검증, 인증

분석에 사용한 방어효과에 대한 혈청학적 상관지표(serological correlate of

24) FDA Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19; Guidance for Industry June 2020
25) WHO Target Product Profiles (TPP) for COVID-19 Vaccines (Version 3 - 29 April 2020)
26) Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations", WHO Technical Report Series 1004, Annex 9, 2017

protection)는 반드시 근거를 제시하고 가용한 최고의 과학적 증거로 뒷받침해야 한다. 분석시험에서는, 측정한 면역글로불린이 면역학적 방어 상관지표로서 명확히 증명되지 않았다면, 면역글로불린 혈청 역가와 함께 기능성 항체 반응에 대한 평가를 고려해야 한다. 면역반응은 성별, 연령군 간에 혹은 다른 목표 집단과 차이를 보일 수 있으므로, 임상시험 평가변수에는 가능한 이러한 모집단들에 대한 적절한 평가를 포함해야 한다. 시험 결과는 가능하면 언제나 국제단위(IU)로 보고해야 한다. 평가변수 면역원성 시험(endpoint immunogenicty assay)의 타당성 및 표준화에 대한 증거를 제공해야 한다. 실험실을 확인하고, 이러한 시험을 수행할 수 있는 역량 및 인증에 대한 증거를 제공해야 한다. 이러한 시험은 검증이 필요하며 가능하다면 중앙 실험실에서 진행해야 한다.

3.3.9 임상시험에 사용한 백신 로트 및 로트 간 일관성 연구

임상시험에 사용한 후보백신 로트 제조의 일관성에 대한 증명 및 충실한 기록문서 작성이 필요하다. 시판용 제형과 동일 제형의 최소 연속 3개 배치를 임상 개발 프로그램 후기 단계에서 사용하는 것이 이상적이다. 임상 로트 간 일관성 자료를 통해 증명하지 않은 경우에는 CMC 일관성 자료를 반드시 제출해야 한다.

3.3.10 임상시험 중 새로운 백신에 대한 시험대상자의 노출

안전성 및 면역원성 평가의 경우, 백신에 노출되었으며 비교 임상시험 중 모니터한 적절한 수의 시험대상자로부터 도출한 결과를 PQ 심사를 위해 제공할 것으로 기대한다. 품목허가 전 안전성 데이터베이스를 고려할 때, 이상사례 발생률(adverse event rate)을 정확하게 추정하기에 충분한 피험자수의 필요성은 중요한 요소이다. 예를 들어, 모든 임상시험과 모집단에 걸친 시험참가자 3,000명의 전체 데이터베이스는 평균적으로 1,000명 중 1명에게 발생하는 이상사례 1건을 관찰하게 될 95%의 가능성을 제공한다(평균적으로 10,000명 중 1명에게 발생하는 이상사례 1건을 관찰하게 될 가능성이 95%가 되는 수는 30,000이다). 임상시험에서 평가하게 될 시험대상자의 수를 결정하기 위해서는 백신의 특성 및 연구 중인 모집단, 연구설계에 대해 고려해야 한다. 연구는 하위군(예: 연령)별로 백신 유효성을 증명할 수 있도록 검정력을 갖추지 못할 수 있다. 안전성 데이터베이스는 단일(single) 임상시험일 필요는 없으며 모든 임상연구들을 통해 누적된 노출을 대표적으로 제시할 수도 있는데, 단 이러한 연구에서 사용한 백신이 시판될 최종 제형과 유사하며 이를 대표하는 경우라면 가능하다. 백신이 소규모 피험자 수를 기반으로 국가규제기관에서 승인을 받았고 안전성을 뒷받침하는 자료는 불충분한 경우, 제출 전 이와 관련된 논의가 필요하다.

3.3.11 임상시험 중 추적관찰

COVID-19 결과(특히 중증 COVID-19 증상의 발현)에 대한 시험대상자 추적관찰은 백신에 대한 면역반응의 감소함에 따라 방어효과의 지속 기간 및 잠재적인 백신-연

관 강화 질환을 평가하기 위하여 최소 1~2년까지 가능한 장기간 지속되어야 한다. 이러한 추적관찰은 능동적으로 수행하며 자발적 보고서(spontaneous report)에 의존해서는 안 된다. 유효성 및 면역원성 평가를 위하여, 임상 평가변수 요건에 따라서, 최소 1년의 추적관찰을 기대할 수 있다.

3.3.12 CTD의 일부로서 위해성관리계획 혹은 동등한 문서에 대한 요건

약물감시 계획을 포함한 위해성관리계획(RMP)은 백신에 대하여 요구되는 현대적 위해성 관리 전략의 일부분이다. 지식이 지속적으로 축적되고 있는 COVID-19의 경우가 특히 이에 해당된다. 백신이 등록/사전적격성심사를 통과한 후 사용하게 되는 상황을 고려한 약물감시 계획은 EUL/PQ 제출 시 핵심적인 부분으로서 요구된다. 이 계획에는 모든 확인된 그리고 잠재적인 중요한 위해성을 해소하기 위해 설계한 활동을 포함해야 한다.

3.3.13 다음 질문에 답하기 위하여 특정 자료를 제출이 필요함

의뢰자는 PQ를 위해 제출한 자료가 다음 질문에 답할 수 있는가 그리고 어떻게 답할 것인가에 대하여 고려해야 한다. 이러한 질문은 의뢰자가 백신 개발 프로그램 및 제출자료 구성 시 도움을 주려는 의도로 제시하는 것이며, PQ를 위한 자료 평가 시 고려하게 될 질문만을 제시하는 것은 아닐 수 있다. 2b 혹은 3상 시험을 시행했으며 해당 국가규제기관으로부터 승인을 받은 (혹은 평가를 위해 제출된) 백신만을 고려의 대상으로 제출할 수 있다. 제출자료의 순차적 심사가 허용 가능하다.

임상적 유효성(Clinical Efficacy)

i. 접종이 COVID-19에 대한 유효성에 미치는 영향에 관한 증거는 무엇인가(중증도와 무관)?; 경증 및 중등증, 중증 질환; 입원 및 사망. 유효성은 연령군(소아, 젊은이, 노인), 성별, 임신부 및 수유부, 그리고 특정 동반질환 위해군별로 어떻게 달라지는가?
   - % 백신 유효성 및 95% 신뢰구간으로 측정

ii. 접종이 SARS-CoV-2 감염에 대한 유효성에 미치는 영향에 관한 증거는 무엇인가?
   - % 백신 유효성 및 95% 신뢰구간으로 측정
   - 상기도 표본에서 측정한 바이러스 수치(PCR Ct 값)상의 차이
   - 백신에 포함되지 않은 바이러스 항원으로의 혈청전환으로 측정

iii. 감염 후 접종의 유효성에 대한 증거는 무엇인가?

WHO Target Product Profile[27]을 지침으로 사용해야 한다.

면역원성(Immunogenicity)

i. (임상적 유효성 부문에서) 앞서 기술한 부분적 혹은 전체 1차 접종 후, 중화항체 및 면역분석법으로 측정한 항체의 생성 유도 및 그 수준에 대한 증거는 무엇인가?

27) 26 WHO Target Product Profile (TPP) for COVID-19 Vaccine (version-3) 29 April 2020

- 항체의 농도/역가 혹은 혈청전환률 대(對) 백신 접종 전 값으로 측정하거나, 상관지표(correlate)가 확립되었다면, 혈청방어율(seroprotection rate)로 측정.

ii. 임상시험에서 임상적 유효성을 도출할 수 없는 특정 그룹에서 백신 유효성을 추론하기 위해 면역가교연구(immunobridging)를 사용할 수 있다는 증거는 무엇인가? 이는, 현재 진행 중인 대규모 3상 시험의 포함/제외 기준을 기반으로 일부 경우 특정 인구 혹은 연령군이 참여에서 배제될 수 있기 때문에 중요하다(예: 유아, 동반질환자, 임신부 및 수유부 등).

iii. 시간 경과에 따라(앞서 기술한 서로 다른 집단에 대하여 부분 혹은 전체 일차 접종을 완료한 후, 일정 간격에 걸쳐 가능한 오래 지속되는) 방어/중화/면역분석법으로 측정한 항체의 지속성에 대한 증거는 무엇인가?

iv. 2회 혹은 그 이상 회수로 투여하는 백신의 경우, 백신의 교체투여가능성(interchangeability)에 대한 증거는 무엇인가?

유용성(Effectiveness)

i. (서로 다른 모집단을 대상으로 한) 백신 유용성에 관한 실시 후 관찰연구(observational post-implementation studies)에서 도출한 증거는 무엇인가?

ii. 특정 하위모집단에서 백신 접종(intervention)의 유용성에 대한 증거는 무엇인가?

iii. 백신 단회 접종 후 혹은 불완전한 접종 일정을 실시한 후 백신 유용성의 증거는 무엇인가?

방어효과의 지속 기간(Duration of protection)

서로 다른 위험군(at-risk population)(예: 노인)을 대상으로 1회 혹은 2회 접종 일정 완료 후, (서로 다른 모집단에 대한) 백신 접종의 지속적인 유효성/유용성의 증거는 무엇인가? 이것은 시간 경과에 따른 항체 역가의 소멸로 측정할 수 있다.

간접적인 효과 및 바이오마커에 대한 질문

<u>전파(Transmission)</u>

i. 접종 후 바이러스 배출(shedding) 및 SARS-CoV-2 전파력(transmissibility) 사이의 관계에 대한 증거는 무엇인가?
   - 감염자 중 바이러스 수치(viral load)로 측정
   - 감염성(infectiousness)에 대한 다른 측정 수치(예: 하위유전체(subgenomic) 바이러스 RNA)

ii. 접종이 SARS-CoV-2 배출의 기간에 미치는 영향에 대한 증거는 무엇인가?
   - 피접종자 및 대조군의 기도 검체를 추출하는 능동적 감시를 통해 바이러스 배출로 측정

iii. 감염된 미접종 시험대상자와 비교 시, 피접종자와의 접촉자 중 SARS-CoV-2 신규 감염의 감소에 대한 증거는 무엇인가? (예: 피접종자 및 대조군 시험대상자

의 접촉자 중 감염률을 비교하면서, 대규모 무작위 배정 대조군 임상시험(RCT)에 대한 부속 시험계획서(adjunctive protocol)로 답변이 가능할 수 있다)

iv. 피접종 인구 중 미접종자의 감염률 감소에 대한 증거는 무엇인가?

(예: 피접종 군집 중 미접종 일원의 감염률에 초점을 맞춘 군집 무작위배정 연구(cluster randomization studies)로 답변이 가능할 수 있다 – 이러한 시험 수행에 따른 실행적, 윤리적 문제를 극복할 수 있는 경우 가능하다)

바이오마커 및 방어 상관지표(biomarkers and correlates of protection)

i. 기능성 항체 분석시험/중화항체 분석시험에서 도출한 자료는 무엇인가? 이러한 시험법의 표준화 및 1상~3상 임상시험 중 사용에 대한 증거는 무엇인가? 위에 서술한 1가지 혹은 그 이상의 분석법이 임상적 방어효과와 상관관계가 있었다는 증거는 무엇인가?

ii. 백신에 대한 반응을 평가하기 위한 면역분석법에서 도출한 증거는 무엇인가? 이러한 분석법이 기능성/중화 분석 혹은 임상적 방어효과와 상관관계가 있었다는 증거는 무엇인가?

iii. 자연적으로 획득한 감염 및 방어효과가 있는(있다고 예상되는) 백신 접종, 두 가지 모두에 대한 T-세포 반응의 특성 분석과 관련된 증거는 무엇인가?

iv. 백신 접종에 대한 면역반응의 특정 측면(예: 특정 백신이 유도한, 2형 혹은 17형 보조(helper) T-세포 대비, 특정 종류의 CD4+ T-세포의 지배적 발달(예; 1형 보조 T-세포) 그리고 이들 특유의 사이토카인 생산 패턴)이 효과적인 방어 및/혹은 접종 후 SARS-CoV-2에 노출 시 백신 강화 질환 미발생을 예측한다는 증거는 무엇인가?

표적 인구(Target populations)

i. 자료(유용성, 안전성)가 충분하지 않은 잠재적 표적인구(예: 민족(ethnicities), 동반질환)에게 어떻게 외삽할 것인가? COVID-19에 대한 초기 대응 단계에서 EUL/PQ 고려 시, 모든 대상 집단에 대하여 자료를 확보하지 못할 수 있다는 점이 인정된다.

백신 안전성(Vaccine safety)

i. 서로 다른 표적 인구에 대하여 표준화된 정의 및 확인 방법을 사용 시, 국소와 전신 반응성(reactogenicity) 징후 및 증상(예: 주사 부위 통증, 발열, 두통, 권태감 등)의 발생률에 관한 증거는 무엇이며, 백신의 내약성(tolerability)에 미치는 영향은 무엇인가?

ii. 백신 접종 이후 바이러스에 노출되었거나, 이전 감염 이력/기존 항체가 있거나, 접종 일정을 완료하지 않은 피접종자에게서 질환 증강의 증거는 무엇인가?

iii. 의심되는 예상하지 못한 심각한 이상반응(SUSAR)의 증거는 무엇인가(접종 후

염증성 질환이나 기타 질환의 증례(혹은 증례 미발생)을 포함하나 이에 국한되지 않음(예: 소아 다기관염증증후군 및 독성 쇼크(PIMS-TS))?

iv. 백신 접종 후 특별 관심의 대상인 이상사례(AESI) 및 관련성이 있거나 관련 가능성이 있는 심각한 이상사례(SAE), 의료원성 이상사례(medically attended AE(MAAE))의 증거는 무엇인가(COVID-19 백신 제조사에 대한 규제 요건 및 고려사항에 따라, 접종 일정상의 전체 도즈 투여 완료 후 최소 3개월, 가급적 12개월까지의 추적관찰을 시행하며 모든 피접종자를 대상으로 함)?

v. 임신부 접종 후 유해한 모성 및 신생아 결과에 대한 증거는 무엇인가?

vi. 일반 예방접종 일정에 포함된 다른 백신과 COVID-19 백신의 동시 접종으로 인해 이중 어느 한 백신에 대한 면역반응의 감소를 유발한다는 증거는 무엇인가?

vii. 피접종자가 감염 위험 감소를 위해 다른 조치를 채택할 가능성이 낮다는 증거는 무엇인가?

제조사는 WHO GACVS[28]가 제시한 특별 관심의 대상인 이상사례의 목록에서 지시하는 바와 같이 안전성 자료를 제공해야 한다. Brighton Collaboration의 표준화된 증례 정의를, 가용한 경우에는 언제나, 진단학적 확실성의 수준을 평가하기 위하여 적용해야 한다.

유익성/위해성 평가보고서(Benefit Risk Assessment Report)

백신에 대하여 확보한 자료 및 객관적인 유익성/위해성 평가에 대한 상세한 검토 결과를, 제출 시점에서 [예: 백신의 유익성/위해성 평가를 위한 적절한 Brighton Collaboration의 표준화 양식을 통해 (기술 플랫폼으로)] 제공해야 한다.

3.3.14 EUL 평가를 위한 최소 임상 기준(clinical criteria)

명확성을 위하여 다음 정보는 반드시 EUL 신청을 위한 제출자료의 일부로 제공해야 한다. 그러나 제품과 관련된 가용한 총체적 과학적 증거(전임상 및 인체 투여 임상연구 자료)를 고려하게 될 것이다.

최종 보고서와 사전 정의한 중간 보고서의 결과 모두가 수용 가능하다.

해당 백신에 대한 결과는 연구가 모니터링 경계(monitoring boundary)에 도달했을 때 보고하게 될 것이다. 중간분석의 시기는 이러한 분석이 아래 기술하는 기준을 충족할 가능성을 고려하여 설정해야 한다.

유효성은 1회 접종 백신의 경우 접종 일정 완료 후 최소 2주 경과, 혹은 다회 접종 백신의 경우 마지막 접종 후 최소 1주 경과 시점에서 평가변수를 누적하여 평가해야 한다. 증례는 효과가 단지 선천 면역이거나 혹은 접종 후 즉각적인 단기 중화역가인 경우를 제외하기 위하여 최소 2개월 동안 누적해야 한다.

28) WER 2020, 28, 95, 325-336

유효성(Efficacy)

일차 유효성 평가변수 점추정치는 최소 50%이어야 하며, 통계적 성공기준은 일차 유효성 평가변수 점추정치에 대하여 적절히 α-보정한 신뢰구간의 하한이 >30%이어야 한다. 백신에 의한 방어효과의 지속 기간 평가를 위해서는, 이를 추정하기 위한 기간 동안 시험대상자의 추적관찰을 지속해야 한다.

시험 등록 당시에 이전의 감염 상태로 층화한, 유효성 평가변수의 하위군 분석을 수행해야 한다.

유효성 자료에는 투여 일정상의 전체 도즈 투여를 완료한 후 최소 중간값 2개월의 추적관찰(median follow-up) 기간을 포함해야 한다.

안전성(Safety)

일반적인 안전성 평가는 다른 예방 백신과 차이가 없어야 한다.

- 반응성의 특성분석을 위하여 적절한 수의 연구 참가자(후기 단계의 유효성 시험에서 최소한 참가자의 1개 하위군을 포함)를 대상으로 각 연구의 백신 접종 이후 최소 7일간 예측된(solicited) 국소 및 전신 이상사례.
- 각 연구의 백신 접종 이후 최소 28일간 모든 연구 참가자를 대상으로 예측된 이상사례
- 모든 연구의 백신 접종 완료 후 최소 6개월간 모든 연구 참가자를 대상으로 심각한 이상사례
- 특정 백신 플랫폼에 대해서는 더욱 긴 기간 동안 안전성 모니터링이 필요할 수 있다(예: 새로운 면역증강제를 함유한 백신 플랫폼)

구체적으로는,

- 1상 및 2상 시험: 시험대상자 중 심각한 이상사례 및 특별 관심의 대상인 이상사례, 중증 COVID-19 증례에 관한 자료를 포함하여, 단기 및 장기 추적관찰에 대한 자료
- 3상 시험: 접종 일정상의 전체 도즈 투여를 완료한 후 최소 중간값 2개월의 추적관찰 기간을 포함하여, 최소 수의 피접종자로부터 도출한 안전성 자료(TRS 1004 참조).

보고서에는 다음을 포함해야 한다.

- 이상사례: 시험대상자 중 중증 COVID-19 증례, 그리고 마지막 도즈 투여 후 최소 14일 이후 발생한 COVID-19 증례
- 연구 등록 당시 이전 감염상태로 층화한, 안전성 및 유효성 평가변수의 하위군 분석
- 백신 연관 강화 질환(VAED)의 낮은 발생 위험을 조사하기 위하여 시험 참자가 중 충분한 COVID-19 증례 수에 대한 자료

추적관찰(Follow-up)

COVID-19 및 심각한 이상사례에 대한 맹검 연구는 최소한 1년 (그리고 가급적 더 장기간) 동안 지속해야 한다. 이를 통해 유효성 지속 기간 및 면역이 감소함에 따라 백신으로 유도된 COVID-19 질환 강화(enhancement)의 잠재적 위험에 대하여 추가적인 분석이 가능해질 것이다. 관찰 기간 중 성공적인 백신의 유효성 감소에 대한 증거가 있는 경우, 이 시험의 참가자는 전향적으로 설계한 추가 접종(booster dose)에 대한 대조군 연구에 무작위 배정될 수 있다. 추적관찰 기간 중 백신을 접종한 시험대상자에게 호흡기 감염이 발생한 경우, 특정 병원체에 대하여 테스트를 진행해야 한다.

능동적 안전성 추적관찰 역시 안전성에 대한 추가적인 문서 기록을 위하여 모든 피접종자를 대상으로 반드시 시행해야 한다. 시험에 참가하는, 시험계획서에서 정의한 각 연령 군집에 대하여 반응성의 특성을 분석하기 위하여, 정의된 추적관찰 기간 동안 적절한 수의 시험대상자에 대하여 예측된 국소 및 전신 이상반응 정보를 반드시 수집해야 한다.

제조사는 또한 WHO GACVS(WER 2020, 28, 95, 325-336)에서 제시한 특별 관심의 대상인 이상사례의 목록에서 지시하는 바와 같이 안전성 자료를 제공해야 한다.

유익성 위해성 평가 보고서(Benefit Risk assessment Report)

가용한 자료에 대한 상세한 검토서 및 객관적인 백신의 유익성/위해성 평가[예: 백신의 유익성/위해성 평가를 위한 적절한 Brighton Collaboration의 표준화 양식을 통해 (기술 플랫폼으로)]를 제출 시점에서 제공해야 한다.

위해성 관리 계획(Risk Management Plan)

약물감시 및 위해성 최소화 계획(혹은 동등한 문서)을 포함한 상세한 위해성 관리 계획을 제공해야 한다.

3.4 제조 및 품질관리

다음의 목록은 심사를 위해 제출자료 검토 시 제출자료를 통해 완전히 갖춰야 하는 CTD Module 3의 핵심 정보에 관해 서술하고 있다.

3.4.1 원료의약품

3.4.1.1 제조사(들)

EUL/PQ를 목표로 하는 제조사 및 제조소이어야 하며, 조건부 허가나 긴급사용 허가 혹은 이와 동등한 허가를 위해 등재된 국가규제기관에 제출하는 신청서에 포함된 제조사 및 제조소와 일치하지 않을 수 있다.

3.4.1.2 제조공정 및 공정관리에 관한 서술

출발물질(마스터/제조용 세포은행, 마스터/제조용 시드, 생물 유래 출발물질)로부터 원료의약품까지 제조 경로를 도해식으로 제시하는 흐름도(flow diagram)를 제공

해야 한다.

상부 및 하부 공정의 각 단계에 대하여 관련된 정보를 포함해야 한다. 규격이 수립된 중요 단계 및 중요 중간체를 확인해야 한다.

허용기준과 함께, 공정 중 시험 및 공정수행변수(operational parameter)를 포함하여 주요 장비 및 공정관리를 제시하며, 흐름도상의 각 공정 단계에 관해 서술해야 한다.

해당되는 경우, 단계 및 장비, 구역, 건물 간의 물질 전달에 사용된 절차, 그리고 운송 및 저장조건에 대한 정보를 제공해야 한다.

해당되는 경우, 중간체 혹은 원료의약품의 재가공(reprocessing)에 관한 기준이 설정된 재가공 절차에 대해 서술해야 한다.

원료의약품의 충진 절차 및 공정관리(공정 중 시험 및 공정수행 파라미터를 포함), 허용 기준에 대해 서술해야 한다.

3.4.1.3 세포뱅킹 시스템 및 특성분석, 시험

관련 WHO 가이드라인에 따라 세포은행에 대한 완전한 특성 분석 결과를 제출해야 하며 바이러스 안전성 연구를 포함해야 한다.

세포뱅킹 시스템에 관한 정보에는 품질관리 활동 그리고 생산 및 저장 중 세포주의 안정성(마스터/제조 세포은행을 생성하는 데 사용된 절차를 포함)을 포함해야 한다.

제조 플랫폼에 해당되는 경우, 세포 기질의 출처, 그리고 세포의 유전적 변형에 사용되었으며 마스터 세포은행 개발에 사용된 최초의 세포 클론에 통합된 표현 구조체(expression construct)의 분석에 대한 정보를 제공해야 한다.

3.4.1.4 마스터 시드 및 제조용 시드의 특성분석

마스터/제조용 시드의 완전한 특성분석, 바이러스 시드 준비에 사용한 바이러스의 전체 이력.

바이러스벡터 기반 백신의 경우, 바이러스벡터의 사용은 생산 세포(production cell)를 위해 사용된 세포 뱅킹 시스템과 유사한 마스터/제조용 시드 로트 시스템을 기반으로 해야 한다. 백신의 모든 유전적 성분의 기원 및 이들의 기능은, 백신의 기능성 그리고 백신의 약독화 방법이나 유전공학을 통한 복제 불능화 방법에 대한 전반적인 명확한 이해가 가능하도록, 상세히 기술해야 한다.

3.4.1.5 주요 단계 및 중간체 관리

공정관리가 시행됨을 보장하기 위하여, 제조공정의 모든 중요 단계에 대하여, 모든 중요 단계에 관한 시험 및 허용기준(시험 자료를 포함한 근거와 함께)을 제공해야 한다.

공정 중 분리된 중간체의 품질 및 관리에 대한 정보를 제공해야 한다.

3.4.1.6 공정 검증 및/혹은 평가

(품질 위해성 기반 접근법을 토대로 한) 공정 검증 그리고 보급용 로트 생산에 사용할 생산 규모로 진행한 생산의 일관성 증명에 관한 자료를 제공해야 한다.

제조공정이 의도한 목적에 적절함을 증명하고, 중요 공정관리(공정수행 파라미터 및 공정 중 시험)의 선택 및 중요 제조단계(예: 세포배양 및 수확, 정제, 공정 중 시험)에 있어서 중요 공정관리가 지닌 한계에 대한 타당성을 입증하기 위하여, 검증 및 평가 시험에 대한 충분한 자료를 제공해야 한다.

다수의 제조소에서 원료의약품을 생산한 경우, 분석적 비교동등성(analytical comparability)의 증명을 통해 다수 제조소 사용을 뒷받침해야 한다.

전통적인 공정 검증에 대한 대안으로, 최초 상업적 생산 그리고 또한 이후 제품 생애주기에 걸쳐 지속적인 향상을 목적으로 한 제조공정 변경에 관하여, 공정검증계획서(process validation protocol)에 연속공정확증(continuous process verification)을 활용할 수 있다.

3.4.1.7 분석법 검증

역가 시험 및 다른 중요 분석시험을 위한 새로운 시험법이 개발되었다면, 이러한 시험의 개발 및 적격성 입증에 대한 전체 설명을 반드시 제공해야 한다.

분석 절차 및 이에 대한 검증은 교차참조로 제시하거나 혹은 중요공정관리 및 허용 기준의 선택에 대한 근거 제시의 일부로 제공해야 한다. 바이러스 오염인자를 제거하거나 불활화하기 위한 제조단계의 경우, 평가 연구에서 도출한 자료를 상세히 제공해야 한다.

3.4.1.8 제조공정 개발

비임상, 임상, 제조규모 확대(scale-up), 시험생산(pilot), 그리고 확보 가능하다면, 생산 규모 배치의 생산 시 사용한, 원료의약품의 제조공정 및/혹은 제조소에 도입한 중요한 변경에 대하여 설명하고 이에 대해 논해야 한다.

제조공정의 개발 이력을 제공해야 한다. 제출(예: 비임상 혹은 임상)을 뒷받침하는데 사용한 원료의약품 배치의 제조에 도입한 변경에 관한 서술에는, 예를 들면, 공정이나 중요 장비에 대한 변경을 포함해야 한다. 변경 사유를 제시해야 한다. 변경과 관련하여, 배치 번호, 제조 규모 및 사용(예: 안정성, 비임상, 표준물질)과 같은, 개발 중 제조한 원료의약품 배치에 대한 관련 정보를 제공해야 한다. 변경이 원료의약품 (및/혹은 해당된다면 중간체)의 품질에 영향을 미칠 잠재력을 평가함으로써 변경의 유의성을 평가해야 한다.

시험법 선택 및 결과의 평가에 대한 근거 제시를 포함하여, 자료에 대한 논의가 포함되어야 한다. 제조 변경이 원료의약품 및 이를 기반으로 한 완제의약품에 미치는 영향 평가 시 사용한 시험에는 비임상 및 임상 연구도 포함될 수 있다. 제출자료

의 다른 모듈 내에서 이러한 연구의 위치에 대하여 교차참조를 설정해야 한다.

3.4.1.9 원료의약품 관리

원료의약품에 대한 규격을 제공하고 근거를 제시해야 한다.

원료의약품 시험을 위한 분석 절차를 검증해야 한다.

로트 일관성 증명을 위하여 배치에 대한 설명 및 배치 분석 결과를 제공해야 한다.

3.4.1.10 표준품 혹은 표준물질

표준품(reference standard) 혹은 표준물질(reference material)에 대한 정보를 제공해야 한다.

3.4.1.11 용기 및 포장 시스템

각각의 일차 포장 부품을 구성하는 물질(materials of construction)에 대한 확인 및 이들의 규격을 포함하여, 용기 및 포장 시스템에 관해 서술해야 한다. 규격에는 설명과 동정(identification)(그리고 해당하는 경우, 도해를 곁들인 중요 치수(dimensions))을 포함해야 한다.

3.4.1.12 안정성

이 섹션에는, 해당되는 경우, 수행한 시험(조건 및 배치, 분석 절차)에 대한 요약, 그 결과 및 결론, 제안한 보관조건, 재시험 일자나 유효기간(shelf life)에 대한 간략한 논의를 포함해야 한다. 허가 후 안정성 시험계획서를 포함해야 한다.

3.4.2 완제의약품

3.4.2.1 제조

EUL/PQ를 위해 제출하게 될 백신에 대하여, 완제의약품 제조사, 충진/포장업체를 반드시 표시하며, 이들은 조건부허가, 긴급사용허가 혹은 이와 동등한 허가를 위해 등재된 국가규제기관에 제출하는 업체와 다를 수 있다.

원료의약품의 제조사가 완제의약품의 제조사와 다르다면, 이를 표시해야 한다.

제출자료에 포함된 시설 및 장비는 COVAX facility를 통한 공급을 목적으로 하는 제품을 제조하는 제조소의 시설 및 장비이어야 한다.

3.4.2.2 의약품 개발

의약품 개발(Pharmaceutical Development) 섹션에는 제형, 제형화, 제조공정, 용기 및 포장 시스템, 미생물학적 특성 및 사용 지시사항의 신청서에 명시한 목적에 대한 적합성을 확립하기 위하여 수행한 개발 연구(development studies)에 대한 정보를 포함해야 한다. 이 섹션에 서술한 연구는 규격에 따라 수행한 일상적인 관리 시험(control test)과는 구분된다. 추가로, 이 섹션에서는 배치 재현성 및 제품 성능, 완제의약품의 품질에 영향을 줄 수 있는 제형화 및 공정 특성(중요 파라미터)을 확인하고 이에 대해 서술해야 한다. 특정 연구 혹은 출간한 논문에서 확보한 보조자료 및

결과는 의약품 개발 섹션에 수록하거나 첨부도 가능하다. 추가적인 보조자료는 신청서 중 관련된 비임상이나 임상 섹션에 대한 참고자료로 제공할 수 있다.

3.4.2.3 완제의약품의 구성성분

원료의약품

원료의약품과 목록에 수록된 첨가제/ 안정제/ 면역증강제의 배합적합성(compatability)에 대해 논의해야 한다.

원료의약품의 제조사가 완제의약품의 제조사와 다른 경우, 이를 표시해야 한다.

첨가제, 안정제, 면역증강제

완제의약품의 성능에 영향을 줄 수 있는 목록상의 첨가제/ 안정제/ 면역증강제의 선택, 그리고 이들의 함량과 특성을 각각의 기능과 관련하여 논해야 한다.

3.4.2.4 제형화(formulation) 개발

제안한 투여경로 및 사용법을 고려하며, 완제의약품의 개발에 대하여 간략히 요약해야 한다. 임상 제형화와 최종 제품의 제형화 사이의 차이에 대하여 논해야 한다. 해당되는 경우, 비교 *in vitro* 연구와 비교 *in vivo* 연구의 결과에 대하여 논해야 한다.

3.4.2.5 제조공정 개발

제조공정, 특히 제조공정 상의 중요 측면에 대한 선택 및 최적화에 대하여 설명해야 한다. 핵심 임상 배치(pivotal clinical batch)를 생산하기 위해 사용한 제조공정과 제품의 성능에 영향을 줄 수 있는, 최종 제품에 관하여 서술한 공정 간의 차이에 대해 논해야 한다.

3.4.2.6 마개 및 포장 시스템

저장, 운송(발송) 및 완제의약품의 사용을 위해 사용된 마개 및 포장 시스템의 적합성에 대해 논해야 한다. 이러한 논의에는, 예를 들어, 원료 선택, 습기와 빛으로부터의 보호, 제형과 구성재료의 적합성(용기로의 수착(sorption) 및 침출 포함), 구성재료의 안전성, 성능(예: 완제의약품의 일부로써 제공되는 경우, 기기로부터의 용량 전달의 재현성)에 대해 고려해야 한다.

각각의 일차 포장 구성요소의 구성재료에 대한 확인 및 그 규격을 포함하여 마개 및 포장 시스템에 관해 서술해야 한다. 규격에는 설명과 동정(identification)(그리고 가능하다면, 도해를 곁들인 중요 치수(dimensions))을 포함해야 한다. 해당되는 경우, (검증을 시행한) 공정서 미수재 시험법을 포함해야 한다. 비기능성(non-functional) 이차 포장 구성요소(예:추가적인 보호 기능 제공이나 제품 전달을 위해 사용되지 않음)의 경우, 간략한 설명만을 제공한다. 기능성 이차 포장 구성요소의 경우, 추가적인 정보를 제공해야 한다.

3.4.2.7 희석제의 배합적합성

백신을 동결건조했다면, 라벨 정보에 대한 적절한 보조 정보를 제공하기 위하여, 해당되는 경우, 재용해 희석제나 투여기기와의 적합성에 대한 정보를 제공해야 한다.

3.4.2.8 배치 조성

제조공정에 사용되는 제형의 구성성분의 전체 목록, 과다투입량(overage)을 포함한 배치 당 구성성분들의 분량, 이들의 품질 기준에 대한 참고정보를 포함한 배치 조성 정보를 제공해야 한다.

3.4.2.9 제조공정 및 공정관리에 대한 서술

공정 단계를 기술하며 공정 단계 중 어느 지점에서 원료가 투입되는가를 보여주는 흐름도를 제시해야 한다. 공정관리 혹은 중간체 시험, 최종 제품 관리가 시행되는 중요 단계 및 시점을 확인해야 한다. 진행한 연속적 단계 및 생산 규모를 제시하는, 포장을 포함한, 제조공정에 대해 구연식으로 서술해야 한다(narrative description). 제품 품질에 영향을 직접 주는 새로운 공정이나 기술 및 포장공정 수행을 매우 상세한 수준으로 서술해야 한다.

해당되는 경우, 장비는, 최소한, 종류 및 작업 용량(working capacity)별로 확인해야 한다.

공정 중 단계에는 확인된 적절한 공정 파라미터가 설정되어 있어야 한다.

3.4.2.10 중요 단계 및 중간체 관리

공정관리가 시행되고 있음을 보장하기 위하여 제조공정의 중요 단계에서 수행한 시험 및 허용 기준을 (실험 자료를 포함한 근거와 함께) 제공해야 한다.

3.4.2.11 공정 검증 및/혹은 평가

(품질 위해성 기반 접근법을 토대로 한) 공정 검증 그리고 보급용 로트 생산에 사용할 생산 규모로 진행한 생산의 일관성 증명.

다수의 제조소에서 원료의약품을 생산한 경우, 분석적 비교동등성(analytical comparability)의 증명을 통해 다수 제조소 사용을 뒷받침해야 한다.

유의사항: 제출 당시 완전한 특성분석이 가능하지 않다면, 그 이유에 대하여 적절한 근거를 반드시 제출해야 하며, 자료 간극 분석(data gap analysis) 처리를 위한 계획을 반드시 제시해야 한다.

3.4.2.12 완제의약품 관리

완제의약품에 관한 규격 및 완제의약품 시험을 위한 분석법을 제공해야 한다.

실험 자료를 포함하여 완제의약품의 시험에 사용된 분석법에 대한 분석적 검증 정보를 제공해야 한다.

제안한 완제의약품 규격에 대한 근거를 제공해야 한다.

3.4.2.13 첨가제 및 안정제, 면역증강제 관리

해당되는 경우, 첨가제에 대한 규격 및 첨가제 시험에 사용된 분석법을 제공해야 한다.

실험 자료를 포함하여 첨가제의 시험에 사용된 분석법에 대한 분석적 검증 정보를 제공해야 한다.

해당되는 경우, 제안한 완제의약품 규격에 대한 근거를 제공해야 한다.

완제의약품에 최초로 사용되었거나 새로운 투여경로로 사용되는 첨가제(들) 및 면역증강제의 경우, 보조 안전성 자료(비임상 및/혹은 임상)에 대한 교차참조와 함께, 제조 및 특성분석, 관리에 대한 모든 상세 정보를 원료의약품 양식에 따라 제공해야 한다.

3.4.2.14 표준품 및 표준물질

완제의약품 시험에 사용된 표준품 혹은 표준물질에 대한 정보를 제공해야 한다.

3.4.2.15 안정성

수행한 연구의 종류 및 사용한 시험계획서, 시험 결과를 요약해 제출해야 한다. 요약에는, 예를 들어, 보관조건 및 유효기간, 그리고 해당되는 경우, 사용 중 보관조건 및 유효기간에 관한 결론을 수록해야 한다.

일반적으로, 3개의 전면 생산(full-scale production) 로트에서 도출한 안정성 결과라면 더욱 좋다. 적절한 근거 및 WHO와의 논의와 더불어, 상업용 배치에 대한 실시간 안정성 자료가 없는 경우, 제안한 백신 유효기간을 결정하기 위하여 과학적인 위해성 기반 접근법을 고려할 수 있다. 예를 들어, 임상용 혹은 생산 점검용 로트(engineering lot)와 같이 더 작은 규모의 로트에서 생성한 자료, 그리고/혹은 유사한 공정 및/혹은 제조 플랫폼을 사용한 다른 백신에 대하여 생성한 자료가 최초 권고한 백신 유효기간을 뒷받침하기 위한 제출자료로 적절할 수 있다.

플랫폼 안정성 자료에 대해 고려하거나, 초기 임상 배치에서 획득한 이전의 정보 혹은 통계적 모델링 역시 제품의 유효기간을 예상하기 위해 적용이 가능하다.

수행한 연구의 종류 및 사용한 시험계획서, 시험결과를 요약해 제출해야 한다. 요약에는, 예를 들어, 해당되는 경우, 보관조건과 재시험 일자나 유통기한과 관련된 결론뿐 아니라, 분해 유도시험(forced degradation studies) 및 가혹조건(stress condition)에서 도출한 결과를 수록해야 한다.

안정성 시험의 결과를 적절한 양식으로(예: 도표, 그래프, 구연식 서술) 제시해야 한다. 자료 생성에 사용된 분석법 및 이러한 분석절차의 검증에 대한 정보를 수록해야 한다.

등록 후 이행약속(post-listing commitment)의 일환으로서의 장기 안정성 연구에 대해 논의하게 될 것이다.

WHO는 PQ에는 허용이 불가할 수 있는 특성을 보인 후보 백신을 고려할 수 있다[29].

i. -20℃ 미만에서 보관이 필요한 백신은 일반적으로 PQ에 허용되지 않는다. 그러나 이러한 긴급 절차하에서는 이러한 백신을 고려할 수 있다. 이러한 신청서 접수 시, WHO EUL/PQ 사무국은 긴급대응 백신 보급을 담당하는 WHO 직원에게 이를 알리며, 담당 직원은 수혜국들이 백신 보관에 필수적인 온도에서의 백신 보관 및 유통과 관련하여 도움이 필요한가에 대해 고려할 것이다.

ii. 보편적으로, PQ를 위해 제시한 백신을 유효기간 중 +2℃ 미만에서 보관해야 한다면, +2℃ ~ +8℃에서 6개월 미만의 최소 보관기간이 요구된다. 이러한 긴급 절차하에서는, 유효기간이 +2℃ ~ +8℃에서 6개월 미만인 백신은 고려할 수 있다. +2℃ ~ +8℃에서 허용 가능한 최소 보관기간을 결정하기 위하여, 신청서에는 +2℃ ~ +8℃에서의 안정성 자료를 포함해야 한다. 이러한 신청서 접수 시, WHO EUL/PQ 사무국은 긴급대응 백신 보급을 담당하는 WHO 직원에게 이를 알리며, 담당 직원은 수혜국이 백신 보관에 필수적인 온도에서의 백신 보관 및 유통과 관련하여 도움이 필요한가에 대하여 고려할 것이다.

iii. 보편적으로, PQ를 위한 다회-용량 백신은 (보존제가 바이러스의 생존 가능성에 유해한 영향을 줄 수 있는) 약독화 생백신이 아니라면 적절한 보존제를 함유하고 있어야 한다. 그러나 이러한 긴급 절차 하에 제출한 다회-투여용량 백신에 보존제가 포함되어 있지 않다면, 이러한 백신을 어떻게 실제 현장에서 안전하게 관리할 수 있는가에 대한 정보/계획을 제출해야 한다.

iv. VVM(백신바이알모니터)에 대한 요건은 자료가 생성되는 동안 면제가 가능하다. 가속 안정성 자료(accelerated stability data)를 반드시 포함해야 한다. 이러한 정보는 서로 다른 온도에서의 안정성 프로파일이 현행 VVM 범주(VVM category)와 일치하는가를 평가하는 데 필요하다.

3..4.2.16 허가 후 안정성 시험계획서 및 안정성 이행 약속

허가 후 안정성 시험계획서 및 안정성 이행 약속을 제출해야 한다. 신청서 제출 시점에는 실시간 안정성 자료가 제한적일 것이므로, 정보 업데이트는 등록 후 이행 약속의 일부가 될 것이다.

3.4.3 변경

평가를 완결하기 이전 혹은 등재 이후에 제조공정 변경을 도입한다면, 이를 WHO에 반드시 알리고 최종 보고서 마련에 앞서 모든 정보를 제공해야 한다. 등재 후 변경은 반드시 PQ 백신에 대한 변경 보고에 관한 지침서에 따라 보고해야 한다.

29) https://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/ps_pq/en/

3.4.4 실사 보고서

GMP 요건 준수를 증명하는 담당 규제기관의 실사 보고서. COVID-19 대유행으로 인한 현재의 도전과제를 고려하여, WHO PQT/INS는, 현장실사 면제 그리고, 한시적 조치로는, 제조소의 제조품질관리기준(GMP) 및 품질관리시스템(Quality Management System) 요건의 준수 여부를 판단하기 위한 서류 평가(desk assessment) 실시를 포함하여, 규제적 융통성을 발휘하는 다양한 조치를 고려하고 있다.

실사가 필요하지 않다고 생각될 때는, 시설에 대한 유효한 GMP 증명서를 제시해야 한다.

3.4.5 라벨링

바이알 라벨, 카톤 라벨(carton label) 및 사용설명서(package insert)는 WHO에서 제공한 모델에 따라야 한다.

① 제품 특성 요약(의료제공자를 위한 정보)
② 환자용 정보 첨부문서(information leaflet)
③ 용기 라벨링
④ 사용자에게 제공되는 기타 사용설명 자료
⑤ 예상 피접종자와 의료제공자가 잠재적인 유익성 위해성에 관한 불확실성에 대하여 적절한 정보를 받을 수 있도록 보장하기 위한 계획

[부록 10] 미국 FDA 코로나19 백신 가이드라인

코로나19 예방을 위한 백신의 개발 및 품목허가 업계를 위한 지침서

Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19 Guidance for Industry

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research
2020년 6월

본 지침은 상기 주제에 관한 미 FDA의 현재 견해를 기술하고 있습니다.
이 치침은 FDA 혹은 일반에게 어떠한 권리나 준수 의무를 부여하지 않습니다.
다른 접근법이 관련 법령 및 규제 요건을 만족하는 경우 채택이 가능합니다.
이러한 대안에 대하여 논의하고자 한다면 FDA의 본 지침서의 책임자에게 연락하십시오.

I. 도입

FDA는 SARS-CoV-2로 인한 코로나19 대유행을 포함하여 새로운 감염성 질환과 같은 위협으로부터 국가를 보호하는데 중대한 역할을 수행하고 있다. FDA는 이러한 대유행에 대한 대응 노력을 지원하기 위하여 시의 적절한 지침서를 제공하는데 전념하고 있다.

FDA는 코로나19 예방을 위한 백신의 임상 개발 및 허가 시 의뢰자에게 도움을 제공하고자 본 지침서를 발간하고 있다.

본 정책은 미 공중보건법(Public Health Service Act, PHS Act)의 section 319(a)(2)(42 U.S.C. 247d(a)(2))에 따라, 보건복지부 장관(Secretary of Health and Human Services, HHS)이 실시한 갱신을 포함하여, 2020년 1월 31일 보건복지부 장관이 선포하고 2020년 1월 27일로 소급 적용되는 코로나19와 관련된 공중보건 위기 기간에 한하여 효력을 발휘하게 된다. 본 가이드라인에 수록된 권고사항은 코로나19 예방을 위한 백신이 임상 개발 및 품목허가 시 의뢰자에게 도움이 될 것으로 기대하며 이 사안에 대한 FDA의 현재 시각을 반영하고 있다.

이러한 공중보건 비상사태 고려 시, 그리고 "Process for Making Available Guidance Documents Related to Coronavirus Disease 2019(https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2020-03-25/pdf/2020-06222.pdf)라는 제목의 2020년 3월25일자 연방관보(Federal Register)의 고시(Notice)에서 논하는 바와 같이, FDA는 본 지침서에 대한 사전의 공공 참여가 가능하거나 적절하지 않다고 판단하였으므로, 본 지침서는 사전 공개의견 수렴 절차 없이 시행하고 있다(Federal Food, Drug, and Cosmetic Act의 section 701(h)(1)(C)(i) 및 21 CFR 10.115(g)(2) 참조). 본 지침문서는 즉시 시행 중이나, FDA의 우수지침서관리기준(GGP)에 따라 의견수렴이 가능하다. 그러나 FDA는 본 가이던스 개정본에서 제시하는 권고사항은 현재 공중보건위기의 맥락 외에서도 지속적으로 적용될 것으로 기대한다.

따라서 이 공중보건위기 종료 후 60일 이내에, FDA는 본 지침서에 대한 의견과 FDA의 시행 경험을 바탕으로 적절한 변경 사항을 반영 및 추가한 지침서로 본 지침서를 개정 및 대체하고자 한다.

이 문서를 포함한 FDA의 지침서는 강제력 있는 법적 의무를 부과하지 않는다. 그 대신 지침서는 해당 사안에 대한 FDA의 현재 시각을 제시하며, 특정한 규제 혹은 법적 요구사항에서 명시하지 않는 이상, 권고사항으로 보아야 한다. FDA 지침서의 해야 한다라는 표현은 제안 혹은 권고한다는 의미이지 의무사항이 아니다.

II. 배경

최근 신종 코로나바이러스로 인해 호흡기 질환이 발생하였다. 이 바이러스는 'SARS-CoV-2'라고 명명하였으며, 이 바이러스가 유발하는 질환을 '코로나19'라 지칭하고 있다. 2020년 1월31일 HHS는 코로나19와 관련하여 공중보건위기를 선포하고 HHS의 Operating Divisions(운영부서)를 가동하였다[30]. 추가로 2020년 3월13일, 미 대통령은 코로나19에 대응하여 국가비상사태를 선포하였다[31].

SARS-CoV-2 대유행은 세계 보건에 보기 드문 도전과제를 제시하고 있다. 현재 코로나19를 예방할 FDA 허가 백신은 없는 실정이다. 상업적 백신 제조사 및 기타 단체에서는 RNA, DNA, 단백질 및 바이러스 벡터 기반 백신을 포함하여 서로 다른 기술을 활용하여 코로나19 백신을 개발 중이다.

본 지침서는 코로나19 예방을 위한 백신의 임상 개발 및 품목허가를 원활히 하는데 필요한 자료와 관련하여 FDA의 현재 시각을 서술하고 있다. 현재 코로나19 백신의 임상적 유익성 예측이 합리적으로 가능하다고 인정된 대리 평가변수는 없다. 따라서 현 시점에서 개발 프로그램은 SARS-CoV-2 감염 및/또는 임상적 질환으로부터 인간을 보호하는데 있어 백신 안전성 및 유효성의 직접적인 증거를 통한 전통적인 허가를 추구하는 것을 목표로 해야 한다.

본 지침서는 개발 및 허가 과정을 통한 특성분석, 제조, 품질관리(CMC) 및 비임상, 임상 자료, 그리고 코로나19 예방 백신의 허가 후 안전성 평가에 관한 21 CFR Part 312의 임상시험용 신약 허가신청(IND) 규정 및 21 CFR Part 601의 품목허가 규정에서 제시하는 규제 요건을 충족하기 위한 핵심 고려사항을 개괄적으로 제시하고 있다[32]. FDA는 코로나19의 임상적 영향을 완화하기 위하여 과학적으로 타당한 모든 접근법을 뒷받침하는데 전념하고 있다. 코로나19 예방을 위한 백신의 개발에 참여하는 의뢰자들은 업계 및 시험자를 위한 지침서, '코로나19 공중보건위기: 코로나19 관련 의약품 및 생물의약품에 관한 IND 사전 회의 요청에 관한 일반 고려사항(COVID-19 Public Health Emergency: General Considerations for Pre-IND Meeting Requests for

30) Secretary of Health and Human Services Alex M Azar, Determination that a Public Health Emergency Exists.('20. 1.31, '20. 4.21 갱신). 아래 주소에서 문서 참조 (https://www.phe.gov/emergency/news/healthactions/phe/Pages/2019-nCoV.aspx).

31) Proclamation on Declaring a National Emergency Concerning the Novel Coronavirus Disease (COVID-19) Outbreak('20. 3.13), 아래 주소에서 문서 참조. (https://www.whitehouse.gov/presidential-actions/proclamation-declaring-national-emergency-concerning-novel-coronavirus-disease-covid-19-outbreak/).

32) 코로나19 백신 투여에 사용하는 새로운 기기는 본 지침서에서 다루지 않는 추가적인 문제를 제기하고 있다.

COVID-19 Related Drugs and Biological Products)'도 참조하도록 한다(참고문헌 1).

현재 많은 코로나19 백신이 개발 중이며, 본 문서에서 제시하는 고려사항이 코로나19 예방 백신의 허가에 적용 가능한 법률 및 규제 요건을 충족하는데 필요한 모든 고려사항을 전달하고 있지는 않다. 특정 백신의 특성 및 그 사용 목적에 따라 구체적인 자료의 필요성에는 변동이 있을 수 있다. FDA는 의뢰자가 구체적인 질문에 관하여 Vaccines Research and Review(OVRR)의 CBER Office와 연락을 취할 것을 독려한다.

III. 특성분석, 제조, 품질관리 - 핵심 고려사항

A. 일반 고려사항

- 미국에서 허가되는 코로나19 백신은 품질 및 개발, 제조, 관리를 포함하여, 백신의 개발과 허가를 위한 법률 및 규제 요건을 반드시 충족해야 한다(공중보건서비스법(Public Health Service Act)(PHS Act)의 section 351(a)(42 U.S.C. 262)). 백신 제품은 반드시 적절한 특성분석을 수행하고, cGMP를 포함한 해당 기준을 준수해야 한다(FD&C Act의 section 501(a)(2)(B)(21 U.S.C. 351(a)(2)(B)) 및 21 CFR Parts 210, 211, 610). 제조 일관성을 확보하기 위하여 각 백신을 위한 백신 생산 공정을 충실히 정의하고 적절히 관리하는 것이 매우 중요하다.
- 코로나19 백신은 특성분석이 충실하게 진행된 동일한 플랫폼 기술로 제조한 유사한 제품으로부터 획득한 지식을 기반으로 법률 및 과학적으로 허용 가능한 범위까지 개발의 가속화가 가능하다. 이와 유사하게 적절한 근거를 제시한다면 제조 및 관리의 일부 측면은 백신 플랫폼을 기반으로 할 수 있으며, 일부 경우 제품 특이적 자료에 대한 필요성이 줄어들 수 있다. FDA는 백신 제조사들이 특성, 제조, 품질관리 정보의 종류 및 범위를 논하기 위하여 OVRR과 조기에 상의할 것을 권고한다.

B. 원료의약품 및 완제의약품의 제조

- 예를 들어 세포은행의 이력 및 품질적합증명, 바이러스은행의 이력 및 품질적합증명, 세포 배양 및 바이러스 성장에 사용한 모든 동물 유래 물질의 확인시험을 포함하여 제조에 사용된 모든 원료물질을 적절하게 관리하였음을 입증하는 자료를 제출해야 한다.
- 품목허가신청 시, 코로나19 백신의 품목허가를 뒷받침하기 위하여 제조공정의 전체 세부사항을 반드시 제출해야 한다(21 CFR 601.2). 이에 따라, 의뢰자는 주요 공정파라미터, 주요 품질특성, 배치 기록, 정의된 유지시간(hold time), 공정 중 시험계획을 명시한 자료 및 정보를 제출해야 한다. 각 주요 파라미터에 대하여 규격을 수립해야 한다. 플랫폼 관련 제품의 제조에서 도출한 검증 자료는 특히 주요 파라미터의 확인시험 시 유용한 보조 정보를 제공할 수 있다.
- 모든 생산 단계에서 각 로트에 대하여 품질을 모니터할 수 있도록 반드시 공정 중 관리 시험을 수립해야 한다(FD&C Act의 section 501(a)(2)(B)(21 U.S.C. 351(a)(2)(B)) 및 해당되는 경우, 21 CFR 211.110(a)).

- 공정 검증 시험계획서, 연구보고서, 로트 구축에서 도출한 자료, 원료의약품 공정 성능 적격성 증명을 포함하여 제조 공정의 일관성을 뒷받침하기 위한 자료를 제공해야 한다.
- 공정 과정을 반드시 적절하게 검증해야 한다(FD&C Act의 section 501(a)(2)(B)(21 U.S.C. 351(a)(2)(B)), 그리고 해당되는 경우 21 CFR 211.100(a) 및 211.110). 검증에는 일반적으로 사전 결정된 공정 중 관리, 주요 공정파라미터, 로트 출하 규격을 충족하면서 통상적으로 제조가 가능한 충분한 수의 상업 규모(commercial-scale) 배치를 포함하게 될 것이다. 일반적으로 최소 상업규모 3개 배치의 제조에 관한 자료라면 제조 공정의 검증을 뒷받침하기에 충분하다(참고문헌 2).
- 제형화 및 충진 공정을 통해 공정 중/중간 산물의 품질 및 제품 품질을 보장하기 위하여, 잘 정의된 시험 프로그램을 포함한 품질관리 시스템을 도입해야 한다. 이러한 시스템에는 또한 출하를 위하여 원료의약품 품질 프로파일 및 완제의약품 품질을 보장하도록 잘 정의된 테스트 프로그램을 포함해야 한다. 품목허가를 뒷받침하기 위하여 품목허가신청 시 모든 Quality indication assay에 관한 적격성 증명/검증 자료를 제출해야 한다.
- 백신 순도 및 확인, 역가에 대한 핵심적 시험을 포함하여 모든 품질-관리 출하 시험을 검증하고, 이들이 의도한 목적에 적합함을 입증해야 한다. 출하 규격은 제품 특이적이며 품목허가 심사의 일부로서 의뢰자와 논의할 것이다.
- 적절하게 근거를 제시한다면, 제형화 및 충진 작업에 대한 최종 검증은 제품 품질에 미치는 영향이 축소되지 않는 한 제품 허가 후 완료할 수 있다. 제품 허가 후 제출하게 되는 자료에 대해서는 품목허가 이전에 합의해야 하며, 적합한 제출 범주를 활용하여 시판 후 이행 약속(postmarketing commitment)으로 제출하는 것이 중요하다.
- 백신 품목허가의 경우, 최종 용기에 담은 백신은 권장한 저장 온도에서 보관 시 안정성 및 유효기간을 각기 다른 백신 원액으로 제조한 최종 3개 로트로부터 최종 용기를 사용하여 증명해야 한다
- 용기마개 완결성을 포함한 저장 조건을 반드시 완전하게 검증해야 한다(21 CFR 211.166).
- 백신은 출하일로부터 유효기간까지 역가가 유지됨을 반드시 입증해야 한다(21 CFR 601.2 및 610.10). 최대 유효기간을 제공하겠다는 시판 후 이행 약속은 적절한 근거 제공 시 수용 가능하다.
- 허가된 제품이 설정된 유통기한 중 품질을 유지함을 증명하기 위하여 제품 특이적 안정성 프로그램을 수립해야 한다.

C. 시설 및 실사

- 시설은 원활한 운영을 위하여 규모 및 건축이 반드시 적절해야 하며, 오염 및 교차 오염, 혼동을 방지하기 위하여 적합하게 설계해야 한다(FD&C Act의 section 501(a)(2)(B)(21 U.S.C. 351(a)(2)(B)) 및, 해당되는 경우, 21 CFR 211.42(a)). 모든 공동시설(배관 및 위생시설 포함)을 반드시 검증하고, HVAC 시스템은 필히 기압, 미생물, 먼지, 습도, 온도에 대해 적절한 관리하며, 필요 시 충분한 보호 및 차폐를 실시해야 한다(FD&C Act의 section 501(a)(2)(B) (21 U.S.C. 351(a)(2)(B)) 및 해당 시, 21 CFR 211.46(c))(참고문헌 3). 시설과 장비의 세척 및 유지 절차를 반드시 개발하고 검증해야 한다(FD&C Act의 section 501(a)(2)(B)(21 U.S.C. 351(a)(2)(B)) 그리고 해당되는 경우, 21 CFR 211.56(c) 및 211.67(b)).
- 제조 장비의 적격성을 입증하고 멸균여과 및 멸균공정을 검증해야 한다. 무균공정은 배지 시뮬레이션(media simulation)을 사용하여 검증하고, 인력은 교육을 이수하고 담당할 임무에 적격해야 한다.
- 반드시 품질관리 그룹(unit)을 수립하여, 제조에 대한 감독, 구성요소, 용기 및 마개, 라벨링, 공정 중 물질, 최종 제품에 대한 검토 및 출하에 대한 책임을 필히 담당하도록 한다(FD&C Act의 section 501(a)(2)(B)(21 U.S.C. 351(a)(2)(B)) 및, 해당되는 경우, 21 CFR 211.22). 품질관리 그룹은 검증 시험계획서 및 보고서를 승인하고, 이탈 사항을 조사하며, 시정 및 예방 조치를 시행하는 책임을 필히 수행해야 한다.
- 품목허가 심사의 일부로서 품목허가 전 제조소 실사를 고려하며, 일반적으로 BLA 접수 완료 이후 시행한다(21 CFR 601.20). 코로나19 공중보건 위기 중, FDA는 코로나19로 인한 FDA의 실사 수행 능력으로 인해 영향을 받는 제조소가 포함된 신청서에 대한 규제 결정을 지원하기 위하여, 모든 사용가능한 도구와 정보 원천을 활용하고 있다. 이 임시 기간 중, FDA는 현장 실사에 대한 필요성을 판단하고 신청서 평가를 뒷받침하기 위하여, 업체의 이전 준수 이력 검토, 그리고 현장 실사에 앞선 또는 현장 실사를 대신할 기록 요청, 또는 시설 및 제조소로부터의 자발적인 기록 제출과 같이, 사용 가능한 경우 추가적인 수단을 활용하고 있다.

IV. 비임상 자료 - 핵심 고려사항

A. 일반 고려사항

- 코로나19 후보백신에 대한 비임상 연구의 목적은 *in vitro* 및 *in vivo* 시험을 통해 면역원성 및 안전성 특성을 규명하는 것이다. 동물 모델[33]을 사용한 비임상 연구는 백신 관련 안전성 위험을 확인하고 임상연구 중 채택할 용량 및 투여계획, 투여경로에 지침을 제공하는데 도움을 준다. 최초 인체적용(First In Human, FIH) 임상시험으로의 이행을 뒷받침하는데 필요한 비임상 연구의 범위는 백신 구조체 그리고 이 구조체에 대하여 활용 가능한 보조 자료 및 관련성이 높은 백신에서 도출된 자료에 따라 달라진다.
- 다른 코로나바이러스((SARS-CoV 및 MERS-CoV)에 대하여 특정 백신 구조체를 투여하는 동물 모델을 사용한 연구에서 획득한 자료에서는 코로나19 백신 관련 ERD에 대한 이론적 위해성 우려를 제기하고 있다. 이러한 연구에서는 다른 코로나바이러스들에 대응하는 백신 구조체를 동물 모델에 투여한 후, 각각의 야생형 바이러스로 공격시험을 진행하였다. 이러한 연구에 따르면, 포르말린으로 불활화한 호흡기융합바이러스(Formalin-Inactivated Respiratory Syncytial Virus) 백신을 투여한 영아와 동물이 이후 각각 자연적으로 혹은 공격시험에서 Respiratory Syncytial Virus(RSV)에 노출된 경우, 이들에게서 앞서 서술한 ERD와 유사한, Th2(Type 2 help T cell)형 과민반응 특유의 면역병리학적 폐 반응의 증거가 나타났다(참고문헌 4~9). 후보백신은 이후 section D에서 기술하고 있는 바와 같이 이러한 연구의 관점에서 평가해야 한다.
- FDA는 백신 제조사가 최초 인체적용 임상시험과 이후 임상 개발로의 이행을 뒷받침하기 위하여 특정 코로나19 후보백신에 대해 필요한 비임상 연구의 종류 및 범위를 논의하도록 FDA와 조기 의사교환을 진행할 것을 권고한다.

---

33) 임상시험용 의약품을 위한 비임상 프로그램은 범위, 복잡성 및 전반적인 설계와 관련하여 개별화해야 한다. FDA는 가능한 경우 시험 중 동물 사용을 줄이고, 개선하며, 대체하는(reduce, refine, and replace) "3R" 원칙을 지지한다. FDA와의 의사교환을 위한 초기 회의 중 잠재적인 대체 접근법(예: *in vitro* 또는 *in silico* 시험)에 대한 근거와 함께 제안 사항을 제출해야 한다(본 문서의 section VI 참조). FDA는 동물실험 방식을 대신하여 이러한 대체 방법을 사용할 수 있는가에 대하여 고려할 것이다.

B. 독성 연구(참고문헌 10-14)

- 새로운 종류의 산물로 구성되었으며 이전의 비임상 및 임상 자료가 없는 코로나19 후보백신의 경우 FIH 임상시험으로의 이행에 앞서 비임상 안전성 연구가 필요할 것이다(21 CFR 312.23(a)(8)).
- 일부 경우에는 제품 안전성의 특성분석을 위한 적절한 자료가 다른 원천으로부터 확보 가능하기 때문에 FIH 임상시험에 앞서 비임상 안전성 연구 수행이 필요하지 않을 수 있다. 예를 들어, 코로나19 후보백신이 허가받은 백신 또는 이전에 연구된 다른 임상시험용 백신을 제조하기 위하여 활용한 플랫폼 기술을 사용하여 만들어졌고 특성분석이 충분히 진행되었다면, 코로나19 후보백신을 위한 최초 인체적용 임상시험을 뒷받침하기 위하여 동일 플랫폼을 사용한 다른 제품으로 축적된 독성 자료(예: 반복 투여 독성연구, 생체분포연구) 및 임상 자료를 사용하는 것이 가능할 수 있다.
- FIH 임상시험으로의 이행을 뒷받침해야 하는 경우, 독성 및 국소내성 연구를 포함한 비임상 안전성 평가는 반드시 GLP 규정과 일치하는 조건 하에서 수행해야 한다(21 CFR Part 58). 이러한 연구는 FIH 임상시험 개시 전에 완료 및 분석이 선행되어야 한다. 독성연구에서 위해성 특성분석을 적절히 수행하지 못한 경우 필요 시 추가적인 안전성 시험을 수행해야 한다.
- 코로나19 후보백신의 FIH 임상시험 진입을 가속화하기 위하여 검수되지 않은(unaudited) 독성시험결과보고서를 제출할 수 있다. 품질이 완전히 보장된(검수가 완료된) 최종 보고서는 FIH 임상시험 개시 120일 내에 FDA에 전달해야 한다.
- 임부 및 가임기 여성에 대한 코로나19 예방 백신의 사용은 백신접종 프로그램에 있어 중요한 고려사항이 될 것이다. 따라서 FDA는 임부 및 적극적으로 피임 중이 아닌 가임기 여성의 임상시험 등록 이전에 의뢰자가 코로나19 후보백신에 대해 생식발달독성 연구를 수행하도록 권고한다. 이를 대체하는 방식으로는 FDA와의 상담 이후 FDA가 유사한 플랫폼 기술을 사용한 유사한 제품으로 수행한 생식발달독성 연구에서 생성된 자료가 과학적으로 충분하다는데 동의한다면, 이러한 자료를 제출할 수 있다.
- 백신 구조체가 특성상 신물질이며 현재 이 플랫폼 기술에서 도출한 생체분포 자료가 없는 경우, 동물종을 사용한 생체분포 연구를 고려해야 한다. 감염성의 변형 및 조직 편향성(tissue tropism)의 가능성이 있거나 또는 새로운 투여경로 및 제형이 사용된다면 이러한 연구를 수행해야 한다.

C. 동물 모델에서의 면역반응 특성분석

- 코로나19 후보백신의 면역학적 특성을 평가하고 FIH 임상시험을 뒷받침하기 위하여 선택한 코로나19 백신 항원에 반응성이 좋은 동물모델을 사용하여 면역원성 연구를 수행해야 한다. 측정하게 될 면역원성의 측면들이 백신 구조체 및 설정한 작용기전에 적합해야 한다.
- 연구에서는 포함된 각각의 코로나19 항원에 대하여 해당되는 경우 체액성 및 세포성, 기능적 면역반응을 평가해야 한다. 체액성 면역반응의 특성분석을 위하여 ELISA 시험을 고려해야 한다. 세포성 면역반응의 평가에서는 민감하고 특이적인 시험을 통해 CD8+ 및 CD4+ T 세포 반응에 대한 검사를 실시해야 한다. 면역반응의 기능적 활성은 야생형 바이러스 또는 Pseudo 바이러스를 사용한 중화시험으로 *in vitro* 평가가 필요하다. 면역원성 평가를 위해 채택한 시험은 의도한 목적에 대하여 적합성을 평가해야 한다.

D. 백신 관련 ERD 발생 가능성 해소를 위한 연구

- 코로나19 후보백신과 관련된 ERD의 잠재적 위해성에 대한 현재의 지식과 이해는 인간에게 이러한 질환의 발생 가능성을 예측하는데 사용가능한 동물모델의 가치에 대한 이해와 마찬가지로 제한적이다. 그럼에도 동물모델(예: 설치류 및 비인간 영장류)을 사용한 연구는 백신 관련 ERD 발생 가능성을 해소하기 위해 중요하게 고려하고 있다.
- 접종 후 공격시험 그리고 특정 코로나19 후보백신으로 유도한 비임상 및 임상 면역반응의 종류에 대한 특성분석은 백신으로 유도되는 백신 관련 ERD가 인간에게서 발생할 가능성을 평가하는데 활용할 수 있다.
- FIH 임상시험 진입을 뒷받침하기 위하여 의뢰자는 잠재적인 ERD 결과에 대한 면역지표를 평가하는 동물모델을 사용한 백신 유도 면역반응의 특성분석 연구를 수행해야 한다. 여기에는 기능적 면역반응(예: 중화항체) 대(對) 총 항체반응 그리고 임상적으로 타당한 용량의 코로나19 후보백신을 접종한 동물에서의 Th1/Th2 균형에 대한 평가가 포함된다.
- 높은 중화항체 역가 및 Th1 세포 양극화(polarization)를 증명하는 자료를 제시하는 코로나19 후보백신의 경우 FIH 임상시험에서 위해성 완화 전략을 실행한다면 적절한 동물 모델을 사용하는 접종 후 공격시험을 우선적으로 완결하지 않고서 FIH 임상시험으로 이행할 수 있다. 이러한 상황에서는 2상 및 3상 임상시험에 많은 수의 환자를 등록하기에 앞서 백신 관련 ERD 발생 가능성을 해소할 수 있도록 접종 후

공격시험을 최초 인체적용 임상시험과 동시에 수행할 것으로 기대한다. 다른 자료에서 ERD에 관한 높은 우려를 제기하는 코로나19 후보백신의 경우 FIH 임상시험 진입 이전 방어효과 및/또는 ERD를 평가하기 위하여 접종 후 동물 공격시험 자료 및/또는 동물 면역병리 연구가 매우 중요하다.

V. 임상시험 - 핵심 고려사항

A. 일반 고려사항

- SARS-CoV-2 면역학 그리고 구체적으로는 코로나19에 대한 방어효과를 예측할 수 있는 백신 면역반응에 대한 이해가 현재로서는 제한적이다. 따라서 면역원성 평가가 코로나19 백신 개발의 중요한 요소인 한편, 이러한 시점에서의 개발 프로그램은 SARS-CoV-2 감염 및/또는 질환으로부터 인간을 보호하는데 있어 백신 유효성의 직접적인 증거를 통해 전통적인 허가를 추구하는 것을 목표로 해야 한다.
- 코로나19 백신을 위한 임상 개발 프로그램은 후보백신들과 투여계획들 사이의 선택을 가능하게 하고 임상 개발의 일반적인 단계(phase)를 더욱 빠르게 진행하도록 해주는 적응적(adaptive) 및/또는 연속적(seamless) 임상시험 설계(하단에 서술)를 통해 신속하게 진행할 수 있다.
- 임상 개발 프로그램을 각각 별도의 연구를 시행하는 개별적인 단계로 진행하는가 또는 보다 연속적인 접근법으로 진행하는가와 무관하게, 임상 개발이 진행됨에 따라, 제안한 연구 모집단 및 참가자의 백신 접종에 대한 안전성을 뒷받침하고, 후기 개발 단계에서는 연구 설계가 연구의 목적을 달성하기에 적합함을 보장하기 위하여, 백신 관련 ERD 위해성에 대한 정보를 제공하는 자료를 포함하여 적합한 일련의 자료가 필요할 것이다.
- FDA는 신속적/연속적(expedited/seamless) 임상 개발을 위한 계획에 대하여 조기 자문과 원칙적으로는 동의를 제공할 수 있다. 그러나 의뢰자는 다음 개발 단계로의 진행에 앞서 개발 중 주요 시점에서 활용 가능한 자료의 요약본을 FDA의 검토 및 동의를 위해 제출할 계획을 수립해야 한다.
- 공중보건위기 상황에서의 임상시험 수행은 운영 측면에서의 도전과제를 제시한다. FDA는 의뢰자가 시험 참가자의 안전을 보장하고, GCP를 지속적으로 준수하며, 코로나19 공중보건위기 기간 중 임상시험의 완결성에 대한 위해성을 최소화하는데 조력하고자 일반 고려사항을 제시하는 지침을 제공해왔다. 백신 제품들에 대하여 일부 권고사항에 차이가 있다는 점을 고려할 때, 백신 개발에 이러한 지침의 모든 권고사항이 적용되는 것이 아님을 주지해야 한다(참고문헌 15).

B. 연구 모집단

- 수용 가능한 비임상시험자료가 확보되면, FIH 임상시험 및 다른 초기 단계 연구(통상적으로 참가자 10-100명을 각각의 평가 중인 후보백신에 노출)에는 우선 중증 코로나19 발생 위험이 낮은 건강한 성인 참가자를 등록해야 한다. 진행 중인 제품 개발을 통해 잠재적 위해성에 대한 정보를 제공해주는 추가 자료를 확보할 때까지, 초기 단계 임상시험에서는 백신 관련 ERD의 잠재적 위해성 완화를 위하여 중증 코로나19 발생 위험이 더 높은 참가자를 제외해야 한다.
  - · 코로나19 발병기전(pathogenesis)에 대한 이해가 증진됨에 따라, 제외 기준에는 CDC에서 기술하고 있는 사항과 같이 중증도가 더욱 높은 코로나19의 위해 요소에 대해 현재 파악된 내용을 반영해야 한다.
  - · 고연령 참가자(예: < 55세 성인)는 중증 코로나19의 높은 발생 위험과 관련된 의학적 동반질환이 없다면 최초 인체적용 임상시험 및 초기 단계 연구에 등록이 가능하다. 저연령 성인을 대상으로 한 일부 예비 안전성 자료(예: 단회 접종 후 7일)를 특히 이전 임상 경험이 없는 백신 플랫폼에 대하여 고연령 성인의 등록 이전에 확보해야 한다.
  - · 가능하다면, 초기 임상연구에서는 SARS-Cov-2 노출 위험이 높은 참가자(예: 보건의료 근로자) 또한 제외해야 한다.
- 의뢰자는 더 많은 수의 참가자(예: 수백 명의 참가자) 및 중증 코로나19 발생 위험이 더 높은 참가자를 포함하는 임상 개발로의 이행을 뒷받침하기 위하여 최소한 각 용량 수준 및 연령군(예: 저연령 대(對) 고연령 성인)에 대한 예비 안전성 및 면역원성 자료를 수집하고 평가해야 한다.
  - · 초기 단계 개발에서 도출한 예비 면역원성 자료에는 중화항체 반응 대(對) 총 항체 반응, 그리고 Th1 대 Th2 양극화에 대한 평가를 포함해야 한다.
  - · 백신 관련 ERD의 잠재적 위해성에 대한 추가 정보를 제공하며 임상 개발의 진행을 뒷받침하기 위한 추가적인 자료에는 확보 가능하다면 초기 임상 개발에서 얻은 코로나19 질환의 예비평가, 그리고 SARS-CoV-2 공격시험 이후 방어효과 및/또는 백신 관련 ERD에 대한 조직병리학적 지표를 평가하는 비임상시험의 결과를 포함할 수 있다.

- 품목허가 기준을 충족하기에 충분한 자료를 생성하기 위하여 공식 가설 검정(formal hypothesis testing)으로 백신 유효성을 증명하는 후기 단계 임상시험에서는 중증 코로나19에 대한 방어효과 평가를 모색하는 시험을 위해 의학적 동반질환이 있는 참가자 다수를 포함하여 수천 명의 참가자를 등록해야 할 것이다.
  - · 일반적인 안전성, 백신의 잠재적 유효성, 백신 관련 ERD의 낮은 위해성을 뒷받침하기 위하여 후기 단계 임상시험 개시 전, 안전성 및 면역원성의 적절한 특성분석이 선행되어야 한다(예: 평가할 각 후보백신 및 용량 수준, 연령군에 대하여 수백 명의 참가자를 대상으로 시행).
  - · SARS-CoV-2 공격시험 이후 방어효과 및/또는 백신 관련 ERD의 조직병리학적 지표를 평가하는 비임상 연구의 결과, 그리고 앞서 진행된 임상 개발에서 얻은 코로나19 질환 결과는 수천 명의 참가자를 대상으로 하는 임상시험을 뒷받침하는 정보를 제공해주는 또 다른 중요한 잠재적 원천이다.
- SARS-CoV-2 노출 이력이 없는 개인을 대상으로 한 백신 안전성 및 유효성 수립이 매우 중요하지만, 허가된 코로나19 백신 보급 시에는 감염 이력에 대한 접종 전 선별검사를 실제로 진행할 가능성이 미미하기 때문에 무증상이었을 수 있더라도 SARS-CoV-2 감염 이력이 있는 개인을 대상으로 한 백신 안전성 및 코로나19 결과에 대한 분석 역시 중요하다. 따라서, 코로나19 백신 임상시험에서 SARS-CoV-2 감염 이력이나 실험실 증거가 있는 참가자에 대해 선별검사를 하거나 이들을 제외할 필요는 없다. 그러나 급성 코로나19(또는 다른 급성 감염성 질환)가 발병한 이들은 코로나19 백신 임상시험에서 제외해야 한다.
- FDA는 백신 임상 개발의 모든 단계에서 다양한 모집단을 포함할 것을 독려한다. 이는 대상 인구에 속한 모든 이들에게 백신의 안전성과 유용성을 보장하는데 도움을 줄 것이다.
  - · FDA는 코로나19의 영향이 가장 큰 모집단, 특히 소수 인종 및 민족 집단의 등록을 강력히 권고한다.
  - · 성인 대상의 후기 임상 개발 중 백신 안전성 및 유효성 평가에는 고령자 및 의학적 동반질환이 있는 개인을 적절히 포함해야 한다.
  - · FDA는 백신 개발사들이 개발 프로그램 초기에, 허가 전 임상시험에 임부 또는 적극적으로 피임을 하지 않는 가임기 여성들의 포함을 뒷받침할 수 있는 자료에 대하여 고려할 것을 독려한다(참고문헌 17).

· 코로나19 백신 개발사들은 코로나19 공중보건위기의 특성을 고려할 때 소아에 대한 안전성 및 유용성 평가 계획을 수립하여 소아연구평등법(Pediatric Research Equity Act(PREA))(FD&C Act의 section 505B(21 U.S.C. 355c))을 명확히 준수할 수 있도록 하는 것이 중요하다. 코로나19의 역학 및 발병기전, 그리고 코로나19 백신의 안전성 및 유용성은 성인과 비교 소아에게서는 다를 수 있다. 21 CFR Part 50 Subpart D(임상연구에서 아동을 위한 추가적인 보호조치(Additional safeguards for children in clinical investigations))를 명확히 준수하기 위하여, 소아 연구 개시를 뒷받침할 직접적 유익성 및 허용 가능한 위해성의 전망에 대한 고려 사항, 그리고 소아 연구를 위한 적절한 설계 및 평가변수에 관하여 특정 백신 개발 프로그램의 맥락에서 논의해야 한다.

C. 연구 설계

- 초기 단계 임상시험은 참가자들을 서로 다른 치료군에 무작위 배정함으로써 다수의 후보백신 및/또는 백신 투여계획 중 선별해 나아가는 것을 종종 목적으로 한다. 초기 단계 연구에서는 위약대조군 및 맹검이 필요하지는 않지만 이들은 예비 안전성 자료의 해석에 도움을 줄 수 있다.
- 유효성 시험을 포함한 후기 단계 임상시험은 무작위 배정, 이중 맹검, 위약대조군 시험으로 진행해야 한다.
  · 백신군과 위약군 사이의 1:1 무작위 배정을 통한 개별 무작위배정 대조군 시험(individually randomized controlled trial)은 일반적으로 백신 유효성 증명에 가장 효율적인 연구 설계이다. 클러스터 무작위배정(Cluster randomization)과 같은 다른 유형의 무작위 배정도 허용가능하나, 개별 무작위배정을 통해 일반적으로 피하게 되는 잠재적 비뚤림에 대하여 주의 깊은 고려가 필요하다.
  · 다수의 후보백신을 단일 위약군에 대하여 평가하는 유효성 시험은 유효성 평가를 위해 적절한 통계적 방법으로 적합하게 설계했다면 효율성을 한층 향상시키기 위해 수용 가능한 접근법이다.
  · 안전성 및 유효성이 증명된 코로나19 백신의 사용이 가능해짐에 따라 윤리적으로 위약대조군 설정을 배제해야 하는 경우 이 백신은 비열등성 가설검정을 통해 유효성을 평가하도록 설계한 연구에서 대조약으로 채택이 가능하다.

- 적응적 임상시험의 계획서에는 후보백신들이나 투여계획들의 추가 또는 삭제에 관하여 사전 정의한 기준을 기재해야 하고, 연속 임상시험의 계획서에는 연구의 한 단계에서 다음 단계로의 이행에 관하여 사전 정의한 기준(예: 안전성 및 면역원성 자료)을 포함해야 한다.
- 코로나19 결과(특히, 중증 코로나19 질환 발현)에 대한 연구 참가자 추적관찰은 방어효과의 지속 그리고 백신 효과 감쇠에 따른 면역반응으로서 백신 관련 ERD의 발생 잠재력을 평가하기 위하여, 이상적으로는 최소 1~2년 동안이며, 가능한 한 장기간 지속해야 한다.
- 유효성 시험에는, 안전하고 효과적인 백신 사용이 가능해지는 경우(예: 계획한 중간 분석에서 증명되거나 또는 다른 임상시험에서 증명됨에 따라), 안전성 및 유용성 결과에 대한 지속적인 추적관찰 및 분석을 위한 비상대응계획(contingency plan)을 포함해야 한다. 이러한 경우, 맹검을 해제하고 위약 투여군에게 백신을 제공하기 위하여 윤리적 쟁점을 해결하도록 FDA와 논의가 필요하다.
- 제조 일관성을 뒷받침하기 위하여 인간을 대상으로 한 백신 면역반응에 대한 통계적 동등성 시험(statistical equivalency testing)이 필요한 경우(임상 로트 간 일관성 시험(clinical lot-to-lot consistency trial)) 이러한 시험은 유효성 시험의 설계에 포함할 수 있으며 별도의 연구로 수행할 필요는 없다.

D. 유효성 고려사항

- 코로나19 백신 유효성 시험의 일차 평가변수로는 '실험실적으로 확인된 코로나19(laboratory-confirmed COVID-19)' 또는 '실험실적으로 확인된 SARS-CoV-2 감염(laboratory-confirmed SARS-CoV-2)'이 허용가능한다.
  - · 급성 코로나19 증례는 바이러스학적으로 확인해야 한다(예: RT-PCR).
  - · 무증상 감염을 포함한 SARS-CoV-2 감염에 대해 모니터하고, 바이러스학적 방법 또는 혈청학적 방법을 통해 백신에 포함되지 않은 SARS-CoV-2 항원에 대한 항체를 평가하여 이를 확인할 수 있다.
- 임상시험 전반에 걸친 유효성 평가변수의 표준화는 백신의 비교 평가 시 연구 설계나 연구 모집단 사이의 차이로 인해 교란이 발생하지 않는다면 전개계획을 위한 백신의 비교 평가를 용이하게 해줄 수 있다. 이를 위하여, FDA는 일차 평가변수 또는 (공식적 가설 검정을 진행하거나 또는 진행하지 않은) 이차 평가변수를 다음의 증상 중 한 가지 이상을 동반한 바이러스학적으로 확증된 SARS-CoV-2 감염으

로 정의할 것을 권고한다.

· 발열 또는 오한

· 기침

· 호흡 곤란 또는 호흡 장애

· 피로

· 근육통 또는 몸살

· 두통

· 미각 또는 후각 상실

· 인후통

· 코막힘 또는 콧물

· 메스꺼움 또는 구토

· 설사

- 코로나19 백신은 경증 코로나19 대비 중증 코로나19 예방에 있어서 훨씬 더 효과적일 수 있다는 가능성 때문에, 의뢰자는 중증 코로나19 평가변수에 대한 공식 가설 검정을 위하여 유효성 시험의 검정력 강화에 대해 고려해야 한다. 이와 무관하게 중증 코로나19를 일차 평가변수로서 평가하지 않는 경우(공식적 가설 검정을 진행하거나 또는 진행하지 않은) 이차 평가변수로서 평가해야 한다. FDA는 중증 코로나19를 다음 사항에 해당되는 바이러스학적으로 확증된 SARS-CoV-2 감염으로 정의할 것을 권고한다.

  · 중증의 전신 질환을 나타내는 안정적인 임상적 징후(호흡수 ≥ 30회/분, 심박수 ≥ 125회/분, SpO_2 ≤ 93%(해수면 기준 실내 공기) 또는 PaO_2/FiO_2 < 300 mm Hg)

  · 호흡부전(고유량 산소, 비침습적 인공호흡 또는 기계호흡, ECMO가 필요한 상태로 정의)

  · 쇼크의 증거(SBP < 90 mm Hg, DBP < 60 mm Hg, 또는 혈관수축제 필요)

  · 상당한 급성 신장 또는 간, 신경학적 기능장애

  · 중환자병동 입원

  · 사망

- (증상 유무와 관례 없이) SARS-CoV-2 감염은, 일차 평가변수로 평가하지 않는 경우, 이차 평가변수 또는 탐색적 평가변수로 평가해야 한다.

- 상기 진단 기준은 특정 모집단에 대해서는 변경이 필요할 수 있다(예: 소아 환자 및 호흡기 동반질환이 있는 환자). 의뢰자는 제안한 증례 정의에 대하여 환자 등록 개시에 앞서 FDA와 논의해야 한다.

E. 통계적 고려사항

- 광범위하게 보급된 코로나19 백신이 효과적임을 확인하기 위하여, 위약-대조군 유효성 시험을 위한 일차 유효성 평가변수 점 추정치(primary efficacy endpoint point estimate)는 최소 50%이어야 하며, 통계적 성공기준은 일차 유효성 평가변수 점 추정치에 대하여 적절하게 alpha-조정된 신뢰구간의 하한이 > 30%이어야 한다.
  - · 초기 유효성 탐지를 위해 설계한 중간 분석에 대해서는 동일한 통계적 성공기준을 채택해야 한다.
  - · 하한이 ≤30%이지만 >0%인 경우, 이차 평가변수 가설 검정이 일차 평가변수에 대한 성공에 달려있다면, 이차 유효성 평가변수에 관한 통계적 성공기준으로 허용이 가능하다.
- 이미 효과가 증명된 코로나19 백신에 대한 비열등성 비교의 경우, 통계적 성공기준은 일차 유효성 평가변수 점 추정치에 대하여 적절하게 alpha-조정된 신뢰구간의 하한이 > -10%이어야 한다.
- 각 후보백신의 경우, 다수의 평가변수에 대한 가설 검정 및/또는 중간 유효성 분석에 있어 제1종 오류를 통제하기 위하여 적절한 통계적 방법을 사용해야 한다.
- 후기 단계 연구에는 백신 관련 ERD 위해성(section F 참조) 및 백신 무용성을 평가하기 위하여 중간 분석을 포함해야 한다.
- 중간분석의 시험대상자 수 및 시기는 1차 및 (해당되는 경우) 2차 유효성 분석 그리고 실질적인 자료기반의 백신 유효성 추정치에 대한 통계적 성공기준, 그리고 연구를 수행하게 될 모집단 및 지역의 코로나19(또는 SARS-CoV-2 감염) 발생률을 기반으로 해야 한다.

F. 안전성 고려사항

- 백신 허가를 뒷받침하기 위한 안전성 데이터베이스의 규모를 포함하여 코로나19 백신의 일반 안전성 평가는 다른 감염성 질환 예방백신의 경우와 차이가 없어야 한다. 임상 개발 과정을 통한 안전성 평가에는 다음을 포함해야 한다.
  - · 반응성(reactogenicity)의 특성분석을 위하여 적절한 수의 시험대상자에게 백신을 각각 접종한 후 최소 7일 동안 예측되는 국소 및 전신 이상사례
  - · 각 연구 백신 접종 이후 최소 21~28일 동안 시험대상자 전원에 대하여 예측되지 않는 이상사례

· 모든 연구 백신 접종 완료 후 최소 6개월 간 연구 참자가 전원에 대하여 심각한 그리고 기타 의사가 검진한 이상사례

· 연구 참가자 중 수태일이 백신 접종 이전이거나 또는 30일 이내인 모든 임신의 경우, 유산 및 사산, 선천성 기형을 포함한 임신 결과에 대하여 추적관찰이 필요함

- 전염성 질환 예방백신에 대한 허가 전 안전성 데이터베이스는 통상적으로 허가를 위해 채택한 투여계획에 따라 백신을 접종한 참가자 최소 3,000명으로 구성되어야 한다. FDA는 임상 개발 중 추가적으로 허가 전 평가를 요하는 유의한 안전성 우려가 발생하지 않는다면, 적절하게 검정력을 갖춘 코로나19 백신 유효성 시험은 각 저연령 및 고연령 모집단에 대하여 수용가능한 안전성 데이터베이스를 제공하기에 그 규모가 충분할 것으로 예상한다.
- 코로나19 백신 임상시험은 코로나19 결과에 있어 백신군과 대조군 사이의 바람하지 못한 불균형, 특히 백신 관련 ERD의 징후가 될 수 있는 중증 코로나19 증례에 대하여 정기적으로 모니터해야 한다.

· 연구에는 잠재적인 백신 관련 ERD의 징후를 기반으로 중단에 관한 사전 정의한 기준을 포함해야 한다.

· FDA는 특히 후기 개발 단계에서는 백신 관련 ERD 및 다른 안전성 징후 모니터링에 대하여 독립적인 자료 안전성 모니터링 위원회(DSMB)(참고문헌 18)를 활용하도록 권고한다.

VI. 허가 후 안전성 평가 - 핵심 고려사항

A. 일반 고려사항

- 허가된 모든 백신과 마찬가지로, 코로나19 백신의 허가 전 임상연구에서 축적한 안전성 데이터베이스에는 한계가 있을 수 있다. 예시는 다음과 같다.
  - · 허가 전 임상연구에서 코로나19 백신을 투여한 시험대상자의 수로는 드물게 발생할 수 있는 일부 이상 반응을 탐지하기에 적절하지 않을 수 있다.
  - · 코로나19 백신을 투여할 수 있는 일부 하위모집단(예: 임신부 또는 의학적 동반질환이 있는 개인)에 대한 허가 전 안전성 자료가 허가 시점에서는 제한적일 수 있다.
  - · 일부 코로나19 백신의 경우, 발생 가능한 백신 관련 ERD 및 기타 이상 반응의 모니터링을 위한 안전성 추적관찰 기간이 백신이 허가되기 전의 허가 전 임상연구에 등록한 시험대상자 전원에 대하여 완료되지 않았을 수 있다.
- 일부 코로나19 백신의 경우, 초기 시판 후 기간 중 대규모 인구가 비교적 단 기간 내에 백신을 접종할 수 있다. 따라서 FDA는 허가 전에 약물감시 활동의 조기 계획 수립을 권고한다.
- 건강 기록에서 백신에 대한 정확한 기록 및 확인이 원활히 진행되도록 제조사는 개별적인 현행 의료행위 용어체계(Current Procedural Terminology)(CPT)) 코드의 확립 및 직접용기 라벨링을 위한 바코드 사용에 대해 고려해야 한다.

B. 코로나19 백신에 대한 약물감시 활동

- 허가된 생물의약품에 대한 통상적인 약물감시에는 21 CFR 600.80(시판 후 이상 사례 경험 보고)에 따른 주기적 안전성 보고서 뿐 아니라 심각하며 예상하지 못한 이상 사례에 대한 신속보고(expedited reporting)가 포함된다.
- FDA는 코로나19 백신에 대한 품목허가신청 시점에서 신청인이 FDA 업계를 위한 지침; E2E 약물감시 계획 수립(Pharmacovigilance Planning)(참고문서 20)에서 서술하고 있는 약물감시계획(Pharmacovigilance Plan(PVP))을 제출하도록 권고하고 있다. 코로나19 백신에 관한 약물감시계획의 내용은 백신의 안전성 프로파일에 따라 달라지며 여러 고려사항 중 특히 허가 전 임상적 안정성 데이터베이스 및 전임상 자료, 관련성 있는 백신에 대한 확보 가능한 안전성 정보를 포함하는 자료를 기반으로 하게 될 것이다.

- 약물감시 계획에는 확인된 모든 중요한 위해성, 중요한 잠재적 위해성, 또는 중요한 결측 정보를 다루기 위해 설계한 조치를 포함해야 한다. 약물역학 연구 또는 백신 관련 ERD와 같은 주목할 만한 잠재적 위해성을 평가하기 위한 기타 조치에 대해서 고려해야 한다. FDA는 코로나19 백신에 대한 약물감시 연구의 구성요소로서 다음 중 1가지 이상을 권고한다.
  - · 일상적 의무보고보다 더욱 신속한 방식으로 관심의 대상인 이상사례에 대한 보고서를 제출
  - · 일상적 의무보고에 대하여 명시한 빈도보다 더욱 자주 이상사례 요약보고서를 제출
  - · 허가 전 임상연구에 등록했던 시험대상자를 대상으로 백신 관련 ERD에 관하여 (품목허가신청 하에) 진행 중인 그리고/또는 연장된 안전성 추적관찰
  - · 백신 관련 ERD 또는 특별한 관심의 대상인 드문 또는 지연성 이상사례와 같이 임상 개발 프로그램으로부터 확인된 또는 잠재적인 중요한 위해성(들)을 추가적으로 평가하기 위한 약물역학 연구
  - · 임신 중 백신 접종, 그리고 임신 및 영아에 대한 관련 결과에 대하여 정보를 적극적으로 수집하는 임신 중 노출 레지스트리(pregnancy exposure registry)(참고문헌 21)

C. 의무적 시판 후 안전성 연구

- FD&C Act의 Section 505(o)(3)(21 U.S.C. 355(o)(3))에서는 FDFA가 FD&C Act의 section 505(b)(21 U.S.C. 355(b)) 하에 허가된 처방 의약품 및 PHS Act의 section 351(42 U.S.C. 262)하에 허가된 생물의약품에 대하여 시판 후 특정 연구를 요구할 권한을 부여하고 있다(참고문헌 22). Section 355(o)(3)에 따라, FDA는 약물과 관련된 알려진 심각한 위해성을 평가하거나, 약물 사용과 관련된 심각한 위해성의 징후를 평가하고 또는 사용 가능한 자료에서 심각한 위해성에 대한 가능성이 제시되는 경우, 예상치 못한 심각한 위해성을 확인하기 위하여 허가 시점에서 이러한 연구 또는 시험을 요구할 수 있다.
- 코로나19 백신의 경우, FDA는 알려진 또는 잠재적인 심각한 위해성을 평가하기 위한 시판 후 연구나 시험이 필요하다면 이러한 연구나 시험을 요구할 수 있다.

VII. 진단 시험 및 혈청학적 시험 - 핵심 고려사항

- 핵심적 유효성 분석(pivotal efficacy analysis)을 위해 채택한 진단시험(예: RT-PCR)은 감염 확증이라는 목적에 적합한 민감도 및 정확도를 갖추어야 하며, 실시 전 검증이 필요하다.
- 면역원성 평가를 위해 채택한 시험은 백신 접종에 따른 관련 면역반응 평가라는 의도한 목적에 적합해야 하며, 핵심적 임상시험 중 실시하기에 앞서 검증이 필요하다.

VIII. 추가적 고려사항

A. 백신 유용성 증명 시 추가 고려사항

- 현재 코로나19에 대한 지식 수준을 고려할 때, 코로나19 후보백신의 유용성을 증명하기 위한 가장 직접적 접근법은 질환에 대한 방어효과를 입증하는 임상 평가변수 유효성 시험(clinical endpoint efficacy trial)을 기반으로 한다(section V.D 참조).
- SARS-CoV-2 면역학 그리고 특히 코로나19에 대한 방어효과 예측이 합리적으로 가능한 백신 면역반응에 대해 추가적인 파악이 이루어지면, 신청인이 신속 승인(accelerated approval)에 적용되는 법률 요건을 충족하기에 충분한 자료와 정보를 제공하는 경우, FD&C Act의 section 506(21 U.S.C. 356) 및 21 CFR 601.40에 따라 코로나19 백신의 신속 승인을 고려할 수 있다. 코로나19 백신의 경우, 임상적 유익성 예측이 합리적으로 가능한 대리 평가변수(예: 면역반응)에 제품이 미치는 영향을 입증하는 적절하고 잘 통제된 임상시험을 기반으로 상기 조항에 따라 제품의 허가가 가능할 수 있다.
- 잠재적 대리 평가변수는 항원 구조, 전달 방식, 그리고 피접종자의 항원 처리과정 및 제시와 같은 백신의 특성에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 아데노바이러스 기반 백신에 대하여 확립된 면역 지표는 VSV 기반 백신에 대해서는 적용 가능하다고 볼 수 없는데, 이는 두 백신이 다른 방식으로 항원을 제시하고 각기 다른 종류의 방어 면역반응을 유발하기 때문이다.
- SARS-CoV-2는 새로운 병원체를 제시하기 때문에, 코로나19에 대한 방어효과 예측이 합리적으로 가능한 대리 평가변수는 임상적 질환 평가변수를 탐구하는 인간 대상 유효성 연구에서 도출하는 것이 이상적이다. 대리 평가변수를 다른 자료 원천에서 도출하였다면, 의뢰자는 이 대리 평가변수의 사용에 대한 FDA의 동의를 위해 상담이 필요하다.
- 품목허가 심사를 위하여, 인체 투여 시 백신의 안전성을 평가하는 적절한 데이터세트를 제공해야 할 것이다.
- 신속 승인을 받은 약물의 경우, 임상적 유익성에 대한 예측 효과를 검증하고 이를 서술하기 위하여 시판 후 확증 시험을 수행하도록 해왔다. 이러한 연구는 가속 승인 시점에서 일반적으로 진행 중이어야 하며(21 CFR Part 601, Subpart E), 필요한 의무를 다하여 반드시 완료해야 한다(FD&C Act의 section 506(c)(3)(A)(21 U.S.C. 356(c)(3)(A)) 및 21 CFR 601.41).

- 임상적 질환 평가변수 유효성 연구 수행을 통한 백신 유효성 증명이 더 이상 가능하지 않다면, 백신 유효성을 뒷받침하는 증거를 획득하기 위하여 통제된 인간 감염 모델(controlled human infection model)의 사용을 고려할 수 있다. 그러나 실행 방안, 인간 시험대상자 보호, 윤리적, 과학적 문제를 포함한 많은 사안을 만족스럽게 해결해야 할 것이다. 현 시점에서, 확립된 또는 특성 분석이 완료된 SARS-CoV-2에 대한 통제된 인간 감염 모델은 없다.

B. 긴급사용승인(Emergency Use Authorization, EUA)

- 긴급사용승인은 몇 가지 법률적 요건을 충족한 이후에만 발급이 가능하다(FD&C Act의 section 564(21 U.S.C. 360bbb-2))(참고문헌 23). 이러한 요건으로는, 제품을 심각하거나 생명을 위협하는 질환의 진단 또는 예방, 치료를 위해 사용하는 경우, 제품의 알려진 그리고 잠재적인 유익성이 제품의 알려진 그리고 잠재적인 위해성을 넘어서는가에 대한 FDA의 결정이 있다.
- 코로나19 백신이 긴급사용승인 발급에 관한 기준을 충족한다면, 긴급사용승인 발급이 적절할 수 있다(참고문헌 23). 대규모 무작위 임상적 유효성 시험 완료 이전에 코로나19 백신에 대하여 긴급사용승인을 발급한다면, 품목허가를 뒷받침하기 위한 임상적 질환 평가변수 유효성 시험에서 임상시험용 백신의 유용성을 증명하는 능력의 감소로 이어질 수 있으며, 이러한 임상적 질환 평가변수 유효성 시험은 백신 관련 ERD 발생 가능성을 연구하는데 필요할 수 있다. 따라서 적절한 제조 정보가 구비된 백신의 경우, 연구를 통해 백신의 안전성 및 유용성이 증명되었으나, 제조사가 생물제제 품목허가 신청을 제출하였고 그리고/또는 FDA가 이 신청서에 대한 공식적 심사를 완료하기 전에, EAU 발급이 적절할 수 있다.
- 코로나19 예방을 위해 개발 중인 임상시험용 백신의 경우, 긴급사용승인과 관련된 평가는 표적 모집단, 제품의 특성, 제품에 대한 비임상 및 인체 적용 임상시험 자료, 제품과 관련된 사용 가능한 총제적 과학적 증거를 고려하여 사례별로 진행될 것이다.

IX. 참고문헌

1. COVID-19 Public Health Emergency: General Considerations for Pre-IND Meeting Requests for COVID-19 Related Drugs and Biological Products; Guidance for Industry, May 2020, https://www.fda.gov/media/137927/download.
2. Guidance for Industry: Process Validation: General Principles and Practices, January 2011, https://www.fda.gov/media/71021/download.
3. Guidance for Industry: Content and Format of Chemistry, Manufacturing and Controls Information and Establishment Description Information for a Vaccine or Related Product, January 1999, https://www.fda.gov/media/73614/download.
4. Perlman S and Dandekar AA, 2005, Immunopathogenesis of Coronavirus Infections: Implications for SARS, Nat Rev Immunol 5: 917-927, https://doi.org/10.1038/nri1732.
5. Haagmans BL, Boudet F, Kuiken T, deLang A, et al., 2005, Protective immunity induced by the inactivated SARS coronavirus vaccine, Abstract S 12-1 Presented at the X International Nidovirus Symposium, Colorado, Springs, CO.
6. Tseng C-T, Sbrana E, Iwata-Yoshikawa N, Newman P, et al., 2012, Immunization with SARS Coronavirus Vaccines Leads to Pulmonary Immunopathology on Challenge with the SARS Virus, PloS One, 7(4): e35421, https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0035421.
7. Yasui F, Kai C, Kitabatake M, Inoue S, et al., 2008, Prior Immunization With Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) – associated Coronavirus (SARS-CoV) Nucleocapsid Protein Causes Severe Pneumonia in Mice Infected with SARS-CoV, J Immunol, 181(9): 6337-6348, https://www.jimmunol.org/content/181/9/6337.long.
8. Bolles M, Deming D, Long K, Agnihothram S, et al., 2011,A Double-Inactivated Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Vaccine Provides Incomplete Protection In Mice And Induces Increased Eosinophilic Proinflammatory Pulmonary Response Upon Challenge, J Virol 85(23) 12201-12215, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3209347/.
9. Agrawal AS, Tao X, Algaissi A, Garron T, et al., 2016, Immunization With Inactivated Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Vaccine Leads To Lung Immunopathology On Challenge With Live Virus, Hum Vaccin Immunother, 12(9): 2351-2356, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5027702/.
10. Guidance for Industry: Considerations For Plasmid DNA Vaccines For Infectious Disease Indications, November 2007, https://www.fda.gov/media/73667/download.

11. Guidance for Industry: Content And Format Of Chemistry, Manufacturing, And Controls Information And Establishment Description Information For A Vaccine Or Related Product, January 1999, https://www.fda.gov/media/73614/download.
12. Guidance for Industry: Considerations For Developmental Toxicity Studies For Preventive And Therapeutic Vaccines For Infectious Disease Indications, February 2006, https://www.fda.gov/media/73986/download.
13. World Health Organization, WHO Guidelines On Nonclinical Evaluation OfVaccines, Annex 1, WHO Technical Report Series, 2005; 927:31-63, https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/nonclinical_evaluation/ANNEX%201Nonclinical.P31-63.pdf?ua=1.
14. World Health Organization, Guidelines On The Nonclinical Evaluation Of Vaccine Adjuvants And Adjuvanted Vaccines, Annex 2, WHO Technical Report Series, TRS 987:59-100, https://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/TRS_987_Annex2.pdf?ua=1.
15. FDA Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products during COVID-19 Public Health Emergency; Guidance for Industry, Investigators, and Institutional Review Boards, March 2020 and updated June 2020, https://www.fda.gov/media/136238/download.
16. Centers for Disease Control and Prevention, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) At Risk for Severe Illness, last reviewed May 14, 2020, https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/groups-at-higher-risk.html.
17. 17.Pregnant Women: Scientific and Ethical Considerations forInclusion in Clinical Trials; Draft Guidance forIndustry, April 2018, https://www.fda.gov/media/112195/download.*
18. Draft Guidance for Industry: How to Complywith the Pediatric Research Equity Act, September 2005, https://www.fda.gov/media/72274/download.*
19. Guidance forIndustry: Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees, March 2006, https://www.fda.gov/media/75398/download.
20. Guidance forIndustry:E2E Pharmacovigilance Planning, April 2005, https://www.fda.gov/media/71238/download.
21. Postapproval Pregnancy Safety Studies; Draft Guidance for Industry, May2019, https://www.fda.gov/media/124746/download.*
22. Guidance for Industry: Postmarketing Studies and Clinical Trials－Implementation of Section 505(o)(3) of theFederal Food, Drug, and Cosmetic Act, April 2011, https://www.fda.gov/media/133746/download.

23. Emergency Use Authorization of Medical Products and Related Authorities; Guidance for Industryand Other Stakeholders, January2017, https://www.fda.gov/media/97321/download.

* When finalized, this guidance will represent FDA's current thinking on this topic.

[부록 11] 코로나19 백신 위해성관리계획 표준안

I. 위해성관리계획서

A. 표지, 개요, 변경이력, 목차

1. 표지

작성방법 예시

위해성관리계획

제품명

관리번호	*OOOO*
최종 버전(승인일)	*2.0(2020.OO.OO)*

2. 개요

작성방법 예시

<table>
<tr><th colspan="4">개 요</th></tr>
<tr><td>① 회사명</td><td>(주)OOOO</td><td>② 허가연월일</td><td>2020.OO.OO</td></tr>
<tr><td rowspan="2">③ 제품명</td><td rowspan="2">OOOO</td><td>④ 분류번호</td><td>백신류(06310)</td></tr>
<tr><td>⑤ 위해성관리계획 관리번호(버전)</td><td>OOOO(2.0)</td></tr>
<tr><td>⑥ 주성분 및 함량</td><td colspan="3">코로나19 바이러스 S 항원 OOμg</td></tr>
<tr><td>⑦ 제형</td><td colspan="3">프리필드시린지</td></tr>
<tr><td>⑧ 작용기전</td><td colspan="3">OOOO</td></tr>
<tr><td>⑨ 효능·효과</td><td colspan="3" rowspan="3">허가사항 기재</td></tr>
<tr><td>⑩ 용법·용량</td></tr>
<tr><td>⑪ 허가조건</td></tr>
<tr><td>⑫ 국내외 허가현황</td><td colspan="3"><table><tr><th>국가</th><th>제품명</th><th>허가일</th></tr><tr><td>대한민국</td><td>OOOO</td><td>OOOO</td></tr><tr><td>미국</td><td>OOOO</td><td>OOOO</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>⑬ 변경이력</td><td colspan="3">효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항에서 허가변경 이력을 기재한다. 내용이 많을 경우 붙임이나 별첨으로 제출할 수 있다.<table><tr><th>승인일(접수번호)</th><th>항목</th><th>변경 전</th><th>변경 후</th></tr><tr><td>OOOO(OOOO)</td><td>용법용량</td><td>OOOO</td><td>OOOO</td></tr><tr><td>OOOO(OOOO)</td><td>사용상의 주의사항</td><td>OOOO</td><td>OOOO</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>⑭ 제출자료 범위</td><td colspan="3">☑안전성 중점검토항목
☐유효성 중점검토항목
☑백신제제 감시계획
☑일반적인 백신제제 감시계획
☑추가적인 백신제제 감시계획(시판 후 조사, 유용성(Effectiveness) 연구)
☑위해성 완화 조치방법
☑첨부문서
☑추가적인 위해성 완화 조치방법(백신접종자 사용설명서, 의사 등 전문가용 설명자료)</td></tr>
<tr><td>⑮ 기타</td><td colspan="3"></td></tr>
</table>

3. 변경이력

작성방법 예시

변경이력			
버전	승인일	주요내용	사유
1.0	2020.OO.OO	최초 제정	-
1.1	2020.OO.OO	허가변경사항 업데이트	허가변경된 사용상의 주의사항 반영
2.0	2020.OO.OO	OOOO	OOOO

4. 목차

작성방법 예시

목 차

개요 ····· OO
변경이력 ····· OO
목차 ····· OO
1. 안전성 중점검토항목 ····· OO
가. 비임상에서의 안전성 자료의 요약 ····· OO
나. 임상에서의 안전성 자료의 요약 ····· OO
다. 추가적인 평가가 필요한 중요 안전성 검토항목의 요약 ····· OO
2. 유효성 중점검토항목 ····· OO
3. 백신제제 감시계획 ····· OO
가. 일반적인 백신제제 감시활동 ····· OO
나. 추가적인 백신제제 감시활동 ····· OO
다. 주요 점검일정 및 완료해야 할 조치의 요약 ····· OO
라. 나목과 다목을 포함한 시판 후 조사계획, 그 밖의 필요한 감시계획 ····· OO
4. 위해성완화 조치방법 ····· OO

B. 본문

1. 안전성 중점검토항목

가. 비임상시험에서의 안전성 자료의 요약

작성방법 예시

비임상시험 요약정보	*사람에게 적용 시 연관성*
1. 단회/반복투여 독성 *· 시험방법 : 동물종, 군당마리수, 용량군, 투여량, 투여간격, 투여경로 등 기재* *· 시험결과 : 독성학적으로 유해한 변화는 관찰되지 않았다.* *· 결론 : 시험물질 OOO에 대한 무독성량은 OOO로 평가되었다.*	*· 임상용량의 최대 OO배까지 OO에 반복 투여한 결과 우려될만한 독성변화 및 표적장기가 관찰되지 않았다. 결과적으로 OO독성시험에서 인체 독성을 시사하는 잠재적 위해성이 관찰되지 않은 것으로 판단되었다.* *· 반복투여독성시험에서 간독성을 의심할 만한 의미 있는 독성학적 소견이 관찰되지 않았다. 또한 타백신제제의 임상시험에서 간기능장애를 일으키는 이상사례는 확인되지 않았다(참고문헌 OOO). 따라서 인체에서 간독성에 대한 잠재적 위험성은 매우 낮은 것으로 예측된다.*
2. 생식/발생 독성 *· OOO*	*· OOO*
3. 유전 독성 *· OOO*	*· OOO*
4. 발암성 *· OOO*	*· OOO*
5. 안전성 약리 *안전성 약리시험은 수행되지 않았다.*	*유사 제품에서 수행된 임상시험 경험에서 심혈관계, 호흡기계, 심혈관계 기능에 직접적으로 유도되는 잠재적 위해성은 보고되지 않았다.*
6. 그 밖의 독성 관련 정보 또는 자료 *· OOO*	*· OOO*

나. 임상시험에서의 안전성 자료의 요약

1) 사람에서의 안전성 자료의 한계

☞ 임상시험 경험 및 안전성과 관련된 규제조치를 아래 작성방법 예시의 표를 참고하여 작성한다. 임상시험 경험은 가능한한 각 임상시험별로 작성하지 않고 모든 임상시험의 누적된 데이터를 작성한다.

작성방법 예시

(1) 임상시험 경험

구분(적응증, 제형, 투여경로 등)		*바이알*				*프리필드시린지*			
접종량		*0.5mL*		*1.0mL*		*0.5mL*		*1.0mL*	
성별		*남*	*여*	*남*	*여*	*남*	*여*	*남*	*여*
접종횟수	*1회*								
	2회								
연령대	*신생아*								
	영유아								
	소아								
	청소년								
	성인								
	고령자								
특수 인구집단	*임부*								
	수유부								
	신장애								
	간장애								
	기타								
인종	*한국인*								
	비-한국인								

<연령대 구분 기준>

신생아 : 출생일 ~ 28일 미만, 영아 : 28일 이상 ~ 24개월 미만, 어린이 : 24개월 이상 ~ 만12세 미만

청소년 : 만12세 이상 ~ 만19세 미만, 고령자 : 만65세 이상

(2) 안전성과 관련된 규제조치

안전성 문제	*해당국가*	*조치수행 기관*	*규제조치 및 주요내용*	*조치일자*
문제 1	*미국*	*규제당국, 품목허가권자*	*OOOO*	*OOOO.OO.OO*
	대한민국	*임상시험의뢰자, 데이터 모니터링 위원회*	*OOOO*	*OOOO.OO.OO*
문제 2	*OOOO*	*OOOO*	*OOOO*	*OOOO.OO.OO*

2) 품목허가 신청 단계에서 안전성이 검토되지 아니한 집단

☞ 품목허가 신청 이전 단계의 임상시험에서 수행되지 않았거나 제한적으로 수행된 집단에서의 안전성 여부에 대한 검토내용을 기재한다.

☞ 해당 집단에서의 사용이 바람직하지 않다는 임상적 증거가 있는 경우 중요한 잠재적(또는 규명된) 위해성 항목에 포함한다.

작성방법 예시

인구집단	*검토사항*	*중요한 잠재적(또는 규명된) 위해성*	
		포함	*미포함*
소아(OO~OO세)		*O*	
고령자(OO~OO세)			*O*
임부			
수유부			
간장애 환자			
신장애 환자			
면역억제자			
유전적 다형성을 가진 부분 집단			
민족적 요인이 다른 집단			

3) OOO주(← *RMP 대상 백신*)에서 추가적인 평가가 필요한 규명된 위해성 및 잠재적 위해성

가) 추가적인 평가가 필요한 규명된 위해성

☞ 추가적인 평가가 필요한 규명된 위해성 항목 선정
- 백신 제조사의 자체 기준에 따라 임상시험 결과에서 충분히 확인되었지만 중대하거나 빈도가 높아 추가적인 평가가 필요한 이상사례 중에서 선정한다.
- 백신제제에서 일반적으로 예측되는(Solicited) 국소 또는 전신 이상사례(예, 통증, 홍반, 부종 등)는 유사제제와 비교하여 특별히 중대하거나 빈도가 높지 않다면 일반적으로 포함하지 않는다.

☞ 추가적인 평가가 필요한 잠재적 위해성 항목 선정
- 백신 제조사의 자체 기준에 따라 임상시험 결과에서 충분히 확인되었지만 중대하거나 빈도가 높아 추가적인 평가가 필요한 이상사례 중에서 선정한다.

☞ 최초 위해성관리계획 제출 이전의 임상시험 결과 등의 자료를 토대로 작성한다. 최초 위해성관리계획 제출 이후 시판 후 조사 등을 통해 새로운 항목을 추가, 삭제, 재분류할 필요가 있는 경우'라. 품목허가 후 새로운 안전성 문제 및 RMP 업데이트'항에 기재한다.

☞ 위해성 항목(이상사례명)은 MedDRA 용어를 권장한다.

작성방법 예시

위해성 항목	*내용*	
항목 1	*위해정도*	*중등증~중증(Grade 2~3)*
	중대성	*OOO주 접종 후 발생한 OOO O건 중 중대한 이상사례는 없었으며, 발생한 이상사례는 모두 회복(해결)되었음*
	빈도	*OOO/OOO명(%, [95% CI])*
	위험발생 가능성 집단(또는 요인)	*생후 OO개월 이상 만 OO세 이하의 소아*
	추정되는 기전	*OOOO*
항목 2	*위해정도*	*중등증~중증(Grade 2~3)*
	중대성	*OOOO*
	빈도	*OOO/OOO명(%, [95% CI])*
	위험발생 가능성 집단(또는 요인)	*OOOO*
	추정되는 기전	*OOOO*

나) 추가적인 평가가 필요한 잠재적 위해성

☞ 추가적인 평가가 필요한 잠재적 위해성 항목 선정

· 백신 제조사의 자체 기준에 따라 임상시험 결과 충분히 확인되지는 않았지만 비임상시험 결과나 유사제제의 문헌정보 등을 참고하여 추가적인 평가가 필요한 중요한 이상사례 중에서 선정한다.

☞ 최초 위해성관리계획 제출 이전의 임상시험 결과 등의 자료를 토대로 작성한다. 최초 위해성관리계획 제출 이후 시판 후 조사 등을 통해 새로운 항목을 추가, 삭제, 재분류할 필요가 있는 경우 '라. 품목허가 후 새로운 안전성 문제 및 RMP 업데이트'항에 기재한다.

작성방법 예시

위해성 항목	*내용*	
항목 1	*위해정도*	*중등증~중증(Grade 2~3)*
	중대성	
	빈도	*OOO/OOO명(%, [95% CI])*
	위험발생 가능성 집단(또는 요인)	
	추정되는 기전	
항목 2	*위해정도*	*중등증~중증(Grade 2~3)*
	중대성	
	빈도	*OOO/OOO명(%, [95% CI])*
	위험발생 가능성 집단(또는 요인)	
	추정되는 기전	

다) 부족정보

☞ 안전성 프로파일이 지금까지 특성 평가된 것과 다른지 여부를 판단할 지식이 충분하지 않거나 특정 환자 집단에 사용하거나 특정 예상 용도에 대하여 백신제제의 안전성에 관한 지식에 부족한 부분에 대하여 설정한다.

☞ 부족정보 명칭은 MedDRA 용어 또는 특정 집단명을 사용하는 것이 권장된다.

작성방법 예시

부족정보	*내용*
부족정보 1	*안전성 프로파일이 일반적인 표적 집단과 다를 것으로 예상하는 근거, 추가적인 특성 평가가 필요한 집단 또는 연구 대상에 포함되지 않은 집단에서 예상된는 위해성에 대한 정보 등 기재*
부족정보 2	*OOOO*

4) OOO주(← *RMP 대상 백신)*과 관련된 규명된 상호작용 및 잠재적 상호작용

☞ 다른 약물과의 병용 시 나타날 수 있는 상호작용에 대한 내용을 기재한다.

작성방법 예시

구분	*항목*	*내용*	
규명된 상호작용	*면역억제제*	*추정되는 기전*	*OOO주는 아데노바이러스벡터 백신으로 생바이러스가 함유되어 있어 감염에 대한 감수성이 높은 면역억제제를 투여 받은 소아에게 접종 시 중증의 바이러스 감염질환을 일으킬 위험성이 있다.*
		관련 근거	*면역억제를 초래할 수 있는 수준의 부신피질호르몬 투여를 받는 소아에서 발진과 파종성 감염이 보고되었다(Lee et al., 2007). 종양환자에서의 OOO바이러스 감염과 중등증 내지 중증 감염이 보고된 바 있다(참고문헌).*
		잠재적인 보건상의 위해성	*OOO주는 비록 약독화 과정을 거쳤으나 잠재적으로 치명적인 OOO감염증을 유발할 수 있다.*
	항바이러스제	*추정되는 기전*	
		관련 근거	
		잠재적인 보건상의 위해성	
잠재적 상호작용	*항목 1*	*추정되는 기전*	
		관련 근거	
		잠재적인 보건상의 위해성	
	항목 2	*추정되는 기전*	
		관련 근거	
		잠재적인 보건상의 위해성	

5) OOO주(← *RMP 대상 백신)*의 적응증과 이상사례의 역학적 분석 결과

☞ 해당 백신이 예방하는 감염증에 대한 역학적 특징을 기재한다(가능한 경우, 연령, 성별, 민족별로 구분하여 기재).
☞ 해당 백신 접종자 중 해당 백신이 예방하는 감염증에 대한 발생률 및 감염증 발생을 일으키는 위험인자들에 대해 기재한다.

작성방법 예시

OOO*(← 해당 백신이 예방하는 감염증)*에 대한 역학적 특징				
구분		*발생률*	*유병률*	*사망률*
연령	*소아(2~11세)*			
	성인(18~64세)			
성별	*남*			
	녀			
민족	*한국인*			
	비-한국인			
OO*(← 해당 백신)* 접종자 중 OOO*(← 해당 백신이 예방하는 감염증)*에 대한 역학적 특징				
발생률				
위험인자				

6) OOO주*(← RMP 대상 백신)*의 약리기전과 유사한 약효군의 공통적인 작용

☞ 유사제제에서 나타나는 중요한 위해성 항목에 대한 정보를 기재한다.

작성방법 예시

위해성 항목	*유사제제*	*위해성 정보*
아니필락시스	*OOO(품목명)*	*발생률, 출처 등 기재*

다. 추가적인 평가가 필요한 중요 안전성 검토항목의 요약

☞ 해당 백신제제에서 대해 추가적인 평가가 필요한 중요한 규명된 위해성, 중요한 잠재적 위해성 목록(이상사례명)을 기재한다. 위해성관리계획 제출 당시까지 알 수 없는 안전성 검토항목이나 시판 후 백신제제의 안전성 여부를 예측하기에는 충분하지 않은 것으로 판단되는 안전성 검토항목은 중요한 부족정보에 기재한다.

작성방법 예시

구분	*내용*
중요한 규명된 위해성	*이상사례명 기재(MedDRA 용어)*
중요한 잠재적 위해성	*이상사례명 기재(MedDRA 용어)*
부족정보	*이상사례명(MeDRA 용어) 또는 특정 인구집단명 기재*

라. 품목허가 후 새로운 안전성 문제 및 RMP 업데이트

☞ 품목허가 이후의 시판 후 조사 등의 결과를 통해 규명된 위해성이나 잠재적 위해성 항목 등이 추가, 삭제, 재분류(예, 잠재적 위해성 → 규명된 위해성)되는 경우 그 이력, 변경사유, 세부정보 등을 기재한다.

작성방법 예시

(1) 품목허가 후 추가, 삭제, 재분류된 위해성 항목

구분	위해성 항목		
	변경 전	변경 후	변경사유
중요한 규명된 위해성	항목 1	항목 1	
	항목 2	<삭제>	
	항목 3	<삭제>	
중요한 잠재적 위해성	항목 4	항목 4	
	항목 5	<삭제>	
	<추가>	항목 2	

(2) 추가된 위해성 항목에 대한 세부정보

구분	위해성 항목	내용	
중요한 규명된 위해성	항목 1	위해정도	중등증~중증(Grade 2~3)
		중대성	
		빈도	OOO/OOO명(%, [95% CI])
		위험발생 가능성 집단(또는 요인)	
		추정되는 기전	
중요한 잠재적 위해성	항목 1	위해정도	중등증~중증(Grade 2~3)
		중대성	
		빈도	OOO/OOO명(%, [95% CI])
		위험발생 가능성 집단(또는 요인)	
		추정되는 기전	
~~중요한~~ 부족정보	항목 1		
	항목 2		

2. 유효성 중점검토항목

☞ 시판 후 추가적인 백신 유효성 시험이 계획된 경우에만 아래의 양식에 따라 기재한다.
☞ 시판 전 임상시험 결과나 내용은 기재하지 않는다. 다만, 시판 전 임상시험의 유효성 연장시험(Extension study)이 계획된 경우는 기재한다.
☞ 시판 후 유용성(Effectiveness) 평가나 장기 면역원성 시험은 '3. 백신제제 감시계획'항에 기재한다.

작성방법 예시

시험제목(번호)	*시험설계*	*시험목적*	*진행사항*	*점검일정*
OOOO(OO)	*공개, 무작위배정, 활성대조*	*OOOO*	*OOOO*	*OOOO*

3. 백신제제 감시계획

가. 백신제제 감시활동

☞ 「약사법」 제37조의3 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」[별표 4의3]에 따른 백신 제조사 PV팀에서 수행하고 있는 백신의 시판 후 안전관리업무에 대한 내용을 기재한다.

작성방법 예시

구분		*상세계획 및 실시현황*
안전성정보 수집		*안전성정보 수집대상, 탐색, 출처 등 기재*
안전성정보 평가		*수집된 안전성정보의 분석과정, 모니터링 및 평가방법, PI 갱신 등 기재*
안전성정보 보고	*국내 안전성정보 신속 보고*	*'의약품 등의 안전에 관한 규칙 [별표 4의3] 의약품등 시판 후 안전관리 기준'에 따라 중대한 약물이상반응을 알게 된 날부터 15일 이내에 의약품안전관리원장에게 보고한다. (이하 회사 SOP에 따른 보고 절차 상세 기재)*
	국외 안전성정보 신속 보고	*'의약품 등의 안전에 관한 규칙 [별표 4의3] 의약품등 시판 후 안전관리 기준'에 따라 판매중지나 회수에 준하는 외국정부의 조치가 있는 경우 또는 그 밖에 중대한 정보로서 식품의약품안전처장이 보고를 지시한 경우 또는 외국에서 발생한 중대한 약물이상반응을 알게 된 경우 그 사실을 알게 된 날로부터 15일 이내에 이를 식품의약품안전처장에게 보고한다. (이하 회사 SOP에 따른 보고 절차 상세 기재)*
	정기적인 최신 안전성정보 보고	*수집된 안전성 정보에 대하여 실마리 정보 분석 등 안전성 평가 또는 유익성·위해성 평가 결과를 허가 후부터 2년간은 6개월마다, 그 이후에는 1년마다 보고하며, 식품의약품안전처장이 정하는 기간까지 실시하고 그 결과를 정기적인 최신 안전성 정보 보고서에 작성하여 해당기간 만료 후 2개월 이내에 식품의약품안전처장에게 보고한다. (이하 회사 SOP에 따른 보고 절차 상세 기재)*

나. 추가적인 백신제제 감시활동

☞ 시판 후 조사의 경우 허가사항 내에서 사용에 대한 조사이므로 중요한 부족정보(예, 임부/수유부 등 특수집단)가 허가사항을 넘어서는 경우 감시활동에 포함되지 않도록 주의한다.
☞ 일부 백신의 경우(예, 핵산, 바이러스벡터 백신 등) 장기추적조사가 요구될 수 있으며, 각 위해성 항목별로 장기추적조사 계획을 설정하고 붙임 또는 별첨으로 장기추적조사 계획서를 제출한다.
☞ ICP(Immunological correlate of protection)가 명확히 확립되지 않은 백신제제에서 품목허가를 위한 유효성 임상시험을 수행하지 않은 품목의 경우 추가적인 감시활동에 허가 후 유용성(Effectiveness) 연구를 설정하고 그 계획서를 붙임 또는 별첨으로 제출한다.
☞ 장기적인 면역원성이 필요한 백신제제(접종 후 중화항체가가 장기적으로 유지되지 않을 것으로 예측되는 백신제제)는 추가적인 감시활동에 허가 후 장기 면역원성 연구를 설정하고 그 계획서를 붙임 또는 별첨으로 제출한다.
☞ 품목허가 전 임상시험에서 포함되지 않았던 특정집단(임부, 수유부, 가임기 여성, 산후 여성, 소아, 고령자 등)에 대한 안전성 정보 수집을 위해 환자등록프로그램(Registry) 수행을 고려할 수 있다.
☞ '신약 등의 재심사 기준(식약처 고시)' 제6조에 따라 시판 후 조사는 개요(시놉시스)만 제출하고 시판 전 1개월전까지 전체 계획서를 제출할 수 있다.
☞ '1. 안전성 중점검토항목'에서 설정하였던 중요한 규명된 위해성 및 중요한 잠재적 위해성의 각 항목별 위해성 완화 조치계획을 기재한다.

작성방법 예시

추가적인 감시계획		
종류	*제목*	*목적, 타당성, 모니터링 방법, 별첨*
시판 후 조사	*OOO*	*[목적]* *시판 후 일상적인 백신 접종 환경에서 안전성 정보의 수집과 평가* *[타당성]* *품목허가를 위한 임상시험 시 발견되지 않은 새롭거나 상이한 이상사례 확인* *[모니터링 방법]* *· 발생유무, 빈도, 양상 평가* *· 고령자, 임부/수유부에서 별도 조사* *[별첨 1] 시판 후 조사 계획서*
장기추적조사	*OOO*	*[목적]* *[타당성]* *[모니터링 방법]* *· 종양 발생여부 조사 등* *[별첨 2] 장기추적조사 계획서*
유용성 연구 계획	*한국인 소아를 대상으로 OOO주 접종 후 OO 발병률을 확인하기 위한 전향적 관찰연구*	*[목적]* *[타당성]* *[모니터링 방법]* *· 본 관찰연구에 참여하기로 서면 동의한 대상자에게 등록 번호를 부여한다. 연구자는 문진 및 진료기록을 통해 접종력과 건강보험심사평가원 청구 고유식별정보를 조사한다. OO발병 여부의 확인은 건강보험심사평가원의 청구자료를 활용한다.*

		OOO백신 비접종군의 발병률은 OOO백신의 국내 도입 이전의 문헌자료(OOO)를 참고한다. [별첨 3] OOO주의 유용성 연구계획서
장기 면역원성 연구 계획	한국인 소아를 대상으로 OOO주 접종 후 OO 장기면역원성을 확인하기 위한 전향적 관찰연구	[목적] [타당성] [모니터링 방법] · 본 관찰연구에 참여하기로 서면 동의한 대상자를 대상으로 최초 등록 후 10년까지 1년 간격으로 OOO시험법으로 SCR을 산출하여 면역원성을 확인한다. [별첨 4] OOO주의 장기 면역원성 연구계획서
환자등록 연구	OOO	OOO
시판 후 임상시험	OOO	OOO

중요한 위해성 항목에 대한 조치계획

위해성 항목		종류
중요한 규명된 위해성	항목 1	일반적 감시활동
		사용성적조사
		장기추적조사
	항목 2	일반적 감시활동
		사용성적조사
		장기추적조사
중요한 잠재적 위해성	항목 1	일반적 감시활동
		사용성적조사
		장기추적조사
	항목 2	일반적 감시활동
		사용성적조사
		장기추적조사
부족정보	임산부 및 수유부	일반적 감시활동
		사용성적조사
	고령자(65세 이상)	일반적 감시활동
		사용성적조사

다. 주요 점검일정 및 완료해야 할 조치의 요약

☞ 가목 및 나목에서 설정된 감시활동 종류 별 일정을 기술한다.

작성방법 예시

감시 계획	*모니터링되는 중요 위해성 항목*	*점검일정*	*진행현황*
일반적 감시활동	*항목 1, 항목 2, 항목 3, 항목 4*	*· 「신약 등의 재심사 기준」 및 조사계획서에 따라 정기보고 및 재심사 보고 기한에 맞추어 점검 위해성관리계획 이행·평가 결과 보고 기한에 맞추어 점검(허가일로부터 2년간은 6개월 간격, 그 이후 1년 간격)*	*진행 중*
시판 후 조사	*항목 1, 항목 2, 항목 4*	*· 「신약 등의 재심사 기준」 및 조사계획서에 따라 정기보고 및 재심사 보고 기한에 맞추어 점검(허가일로부터 2년간은 6개월 간격, 그 이후 1년 간격)*	*진행중*
장기추적 조사	*항목 4*	*· 위해성관리계획 이행·평가 결과 보고 기한에 맞추어 점검((허가일로부터 2년간은 6개월 간격, 그 이후 1년 간격)*	*계획서 제출*
유용성 연구 계획	*항목 1, 항목 3, 항목 4*	*· 최초 대상자 등록 시점을 기준으로 연간 유용성(%)을 산출하고 위해성관리계획 이행·평가 결과 보고 기한에 맞추어 중간결과 제출* *· OOOO년 최종결과보고서 제출*	*계획 중*
장기 면역원성 연구계획	*항목 3, 항목 4*	*· 최초 대상자 등록 시점을 기준으로 연간 면역원성을 산출하고 위해성관리계획 시작 후 00년차에 중간결과 제출* *· OOOO년 최종결과보고서 제출*	*진행 중*

라. 나목과 다목을 포함한 시판 후 조사 계획(사용성적조사, 치료적 사용 임상시험 등), 그 밖의 필요한 감시계획

☞ 나목과 다목에 시판 후 조사 계획이 기재된 경우, '해당항목 참고'로 기재한다.

☞ 해외에서 진행되고 있거나 진행 예정인 시판 후 조사가 있는 경우 아래 양식(표)에 따라 작성하고 가능하다면 붙임이나 별첨으로 조사연구에 대한 개요(Synopsis)를 제출한다.

작성방법 예시

조사연구 제목	*국내 미실시 사유*	*진행현황*
OOO	*OOO*	*· 진행 중* *· 붙임 5 : OOO 조사연구 개요*

4. 위해성 완화 조치방법

☞ 위해성 완화 조치방법으로 첨부문서, 백신접종자용 사용설명서, 의사 등 전문가용 설명자료 등을 설정할 경우 붙임이나 별첨으로 제출한다.
☞ 첨부문서는 국제공통기술문서(CTD)의 '1.11. 첨부문서(안)'을 의미한다.
☞ 중요한 규명된 위해성, 첨부문서 '경고'항에 기재된 위해성을 최소화할 수 있는 대상자(백신접종자, 의사 등 전문가)가 누구인지를 감안하여 첨부문서 이외에 백신접종자용 사용설명서 또는/및 의사 등 전문가용 설명자료를 설정한다.
☞ 효과평가를 위한 지표는 과정지표와 결과지표로 설정할 수 있다. 과정지표는 계획의 이행정도, 목표 대상 집단의 지식 및 행동 변화에 미치는 영향 등을 측정하도록 설정하며, 결과지표는 위해성 완화 목표의 충족정도를 평가할 수 있는 안전성 결과로 설정할 수 있다. 효과평가에 대한 자세한 내용은 '의약품의 위해성관리계획 가이드라인(2019, 식약처) 부록 2. 위해성 완화 조치방법 및 효과성 지표선정'을 참고한다.

작성방법 예시

<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2">위해성 항목</th><th colspan="4">위해성 완화</th></tr>
<tr><th>목적</th><th colspan="2">조치방법</th><th>효과평가</th></tr>
<tr><td rowspan="7">중요한 규명된 위해성</td><td rowspan="3">항목 1</td><td rowspan="3">해당 이상반응 예방 및 발생 시 중증도 경감과 합병증 예방</td><td>첨부문서</td><td>제품에 동봉하여 배포</td><td rowspan="3">[평가지표, 평가방법, 평가기준]
자발적 보고 및 시판 후 조사를 통해 AE를 수집하였을 때 전년 대비 건수가 0배 이상 증가하거나 O건을 넘는 경우 원인을 분석하고 위해성 완화를 위한 추가적인 조치방법을 설정한다.
[평가계획일]
허가 후 2년간은 6개월마다, 그 이후 1년마다
[최근평가결과]
위해성 완화를 위한 추가적인 조치는 없었다.
[위해성 완화의 영향]
현재까지 해당 위해성 발생률의 뚜렷한 변동이 없어 위해성 완화의 영향을 평가할 수 없다.</td></tr>
<tr><td>백신접종자용 사용설명서</td><td>의료기관 배포, 회사 홈페이지 게시</td></tr>
<tr><td>전문가용 설명자료</td><td>의료기관 배포, 회사 홈페이지 게시</td></tr>
<tr><td rowspan="3">항목 2</td><td rowspan="3"></td><td>첨부문서</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>백신접종자용 사용설명서</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>전문가용 설명자료</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="3">중요한 잠재적 위해성</td><td rowspan="3">항목 1</td><td rowspan="3"></td><td>첨부문서</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>백신접종자용 사용설명서</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>의사 등</td><td></td><td></td></tr>
</table>

			전문가용 설명자료		
	항목 2		첨부문서		
			백신접종자용 사용설명서		
			의사 등 전문가용 설명자료		
부족정보	임부 및 수유부		첨부문서	제품에 동봉하여 배포	해당사항 없음
			의사 등 전문가용 설명자료	의료기관 배포, 회사 홈페이지 게시	해당사항 없음
	고령자 (65세 이상)		첨부문서	제품에 동봉하여 배포	해당사항 없음
			의사 등 전문가용 설명자료	의료기관 배포, 회사 홈페이지 게시	해당사항 없음

III. 위해성관리계획 이행·평가 결과

A. 표지

작성방법 예시

위해성관리계획 이행·평가 결과(1-1년차)			
① 회사명	(주)OOOO	② 허가연월일	2020.OO.OO
③ 제품명	OOOO	④ 분류번호	백신류(06310)
		⑤ 위해성관리계획 관리번호(버전)	OOOO(2.0)
⑥ 주성분 및 함량	코로나19 바이러스 S 항원 OOμg		
⑦ 제형	프리필드시린지		
⑧ 효능·효과	허가사항 기재		
⑨ 용법·용량	허가사항 기재		
⑩ 허가조건	허가사항 기재		
⑪ 판매실적	OO도즈		
⑫ 평가기간	1-1년차(OOOO.OO.OO~OOOO.OO.OO)		
⑬ 기타	해당사항 없음		

「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제47조제1항제5호, 제48조제20호 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제7조의2제6항에 따라 위와 같이 위해성관리계획(RMP) 이행·평가 결과를 제출합니다.

2020년 OO월 OO일

보 고 자 : OOO (서명 또는 인)
안전관리책임자 : OOO
전 화 번 호 : OOOO

식품의약품안전처장 귀하

B. 본문

1. 위해성 완화 조치결과

작성방법 예시

위해성 항목		방법			결과
중요한 규명된 위해성	항목 1	이행	첨부문서	· 제품에 동봉하여 배포	· 제품에 동봉하여 배포(OO건)
			백신접종자용 사용설명서	· 의료기관 배포 · 회사 홈페이지 게시	· 의료기관 배포(OO건) · 회사 홈페이지 게시
			전문가용 설명자료	· 의료기관 배포 · 회사 홈페이지 게시	· 의료기관 배포(OO건) · 회사 홈페이지 게시
		평가	· 자발적 보고 및 시판 후 조사를 통해 AE를 수집하였을 때 전년 대비 건수가 0배 이상 증가하거나 O건을 넘는 경우 원인을 분석하고 위해성 완화를 위한 추가적인 조치방법을 설정한다.		· 1건이 자발보고 되었으나 해당 AE의 발생빈도를 고려했을 때 위해성과 의료적인 중요성, 공중보건과의 관련성 등에 영향을 끼칠만한 중대한 위해성은 아니라고 판단되므로, 별도 추가 조치는 없었다.
	항목 2	이행	OOO	OOO	OOO
			OOO	OOO	OOO
			OOO	OOO	OOO
		평가	OOO		OOO
중요한 잠재적 위해성	항목 1	이행	OOO	OOO	OOO
			OOO	OOO	OOO
			OOO	OOO	OOO
		평가	OOO		OOO
부족정보	임산부 및 수유부	이행	OOO	OOO	OOO
			OOO	OOO	OOO
			OOO	OOO	OOO
		평가	OOO		OOO
	고령자 (65세 이상)	이행	OOO	OOO	OOO
			OOO	OOO	OOO
			OOO	OOO	OOO
		평가	OOO		OOO

2. 백신제제 감시활동 결과

작성방법 예시

일반적인 백신제제 감시활동	
종류	*감시활동 결과*
국내 안전성정보 신속 보고	*· 총O명에서 O건 발생 : OOO(←중대한 이상사례명) OO명에서 O건*
국외 안전성정보 신속 보고	*· 보고사례 없음*
정기적인 최신 안전성정보 보고	*· 붙임 1 : OOO주에 대한 정기적 유익성·위해성 평가보고서(OO년차)*
추가적인 백신제제 감시활동	
종류	*감시활동 결과*
시판 후 조사	*· 붙임 2 : 시판 후 정기보고서(OO년차)* *※ 신약 등의 재심사 기준(식약처 고시) 제7조3항에 따라 시판 후 정기보고서는 위해성관리계획 이행·평가로 갈음할 수 있다.*
유용성 연구	*· 붙임 3 : OOO주에 대한 유용성 연구 중간보고서*
장기 면역원성 연구	*· 해당사항 없음(OOOO년 OO월 중간보고서 제출 예정)*

IV. 정기적 최신 안전성정보 보고서

작성방법 예시

■ 의약품 등의 안전에 관한 규칙 [별지 제77호의4서식] (앞쪽)

정기적인 최신 안전성정보 보고서

개요	의약품명(주요성분의 명칭)		*OOO주(코로나19백신)*	
	허가연월일(한국)	*0000.00.00*	최초 허가연월일(국가명)	*0000.00.00(미국)*
	해당 정기보고의 차수 및 기간		*1-2년차(0000.00.00~0000.00.00)*	
	품목허가권자의 명칭	*(주)0000*	품목허가권자의 소재지	*충북 청주시 오송읍*
	보고날짜(보고서 제출일)		*0000.00.00*	

요약문		
의약품	치료군	*백신류(06310)*
	작용기전	*'국제공통기술문서(CTD) 2.5.1 제품개발배경' 항에 있는 '작용기전' 내용을 요약하여 기재할 수 있다.*
	효능·효과	*허가사항 기재*
	제형	*프리필드시린지*
	투여량	*허가사항(용법·용량) 기재*
	투여경로	*근육주사*
	기타	*해당사항 없음*
해당 의약품이 허가된 국가		*미국, 캐나다*
전반적인 유익성·위해성 평가 요약		*해당 정기보고 기간동안 누적된 유익성·위해성 자료의 분석 결과, OOO주와 관련된 새롭게 확인된 위해성은 없었으며, 유익성·위해성 균형에 영향을 줄만한 실마리 정보는 관찰되지 않았다.*
위해성 최소화 활동		*첨부문서, 백신접종자용 사용설명서, 전문가용 설명자료*
평가 결과(결론)		*해당 정기보고 기간동안 수집된 새로운 유익성 및 위해성 정보는 없었다. 따라서 기존과 같이 유익성이 위해성을 상회하므로 OOO주에 대한 추가적인 조치는 필요하지 않은 것으로 평가된다.*
비 고		*해당사항 없음*

「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제48조제21호 및 별표4의3 제8호가목에 따라 위와 같이 정기적인 최신 안전성 정보를 보고합니다.

년 월 일

보고인 *품목허가권자의 대표자* (서명 또는 인)

담당자 성명

담당자 전화번호

식품의약품안전처장 귀하

210㎜×297㎜[백상지 80g/㎡]

작성방법 예시

(뒤쪽)

세부내용

서론

전 세계 판매 허가 현황

국가	허가일	상품명
미국	0000.00.00	0000
0000	0000	0000

안전성 이유로 취한 조치

안전성 문제	해당국가	조치수행 기관	규제조치 및 주요내용	조치일자
문제 1	미국	규제당국, 품목허가권자	0000	0000.00.00
	대한민국	임상시험의뢰자, 데이터 모니터링 위원회	0000	0000.00.00
문제 2	0000	0000	0000	0000.00.00

안전성 정보와 관련한 참고 정보 (Reference Safety Information)의 변경

변경항목	변경일	변경사항	
		변경전	변경후
사용상의 주의사항	0000.00.00	0000	0000
용법·용량	0000.00.00	0000	0000

추정되는 노출과 사용유형

임상시험에서 누적 대상자 노출

구분		시험대상자수(n=000)	
		명	%
접종량	0.5mL		
	1.0mL		
접종횟수	1회		
	2회		
적응증, 제형, 투여경로	000		
	000		
성별	남		
	여		
연령대	신생아(0~4주)		
	영유아(1개월~23개월)		
	소아(2~11세)		
	청소년(12~17세)		
	성인(18~64세)		
	고령자(65세 이상)		
인종	한국인		
	비-한국인		

판매 경험에서의 누적된 환자 노출과 보고 기간 동안의 환자 노출	1) 보고기간까지 시판 후 경험에서 안전성이 평가된 백신 접종자수

구분		대상자수(명(%))	
		보고기간	누적
접종량	0.5mL	OO	OO
	1.0mL	OO	OO
접종횟수	1회	OO	OO
	2회	OO	OO
적응증, 제형, 투여경로	OOO	OO	OO
	OOO	OO	OO
성별	남	OO	OO
	여	OO	OO
연령대	신생아(0~4주)	OO	OO
	영유아(1개월~23개월)	OO	OO
	소아(2～11세)	OO	OO
	청소년(12～17세)	OO	OO
	성인(18～64세)	OO	OO
	고령자(65세 이상)	OO	OO
특수 인구집단	임부	OO	OO
	수유부	OO	OO
	신장애	OO	OO
	간장애	OO	OO
	기타	OO	OO
인종	한국인	OO	OO
	비-한국인	OO	OO
※ 보고기간 : 2-1년차(0000.00.00~0000.00.00)			

2) 보고기간까지 백신 판매량

보고연차	기간	판매량(도즈)	백신접종자 수
1-1	0000.00.00～0000.00.00	0000	OO
1-2	0000.00.00～0000.00.00	0000	OO
2-1	0000.00.00～0000.00.00	0000	OO
2-2	0000.00.00～0000.00.00	0000	OO
3	0000.00.00～0000.00.00	0000	OO

요약표의 데이터	
참고정보	이상사례 명은 MedDRA(Version OO)를 기준으로 한다.

임상시험에서 발생한 중대한 이상사례의 누적된 요약표	

System Organ Class	Preferred Term	중대한 이상사례(SAE) 시험대상자수(n=OOO)	
		명	%
Infections and infestations	Pneumonia	OO	OO
	Upper respiratory infection	OO	OO
Gastrointerstinal disorders	Constipation	OO	OO
	Flatulence	OO	OO

시판 후 정보에서의 누적된 요약표와 보고 기간 동안의 요약표	

System Organ Class	Preferred Term	중대한 이상사례(SAE) 대상자수			
		자발적 보고		시판 후 조사	
		보고기간	누적	보고기간	누적
Infections and infestations	Pneumonia	OO	OO	OO	OO
	Upper respiratory infection	OO	OO	OO	OO
Gastrointerstinal disorders	Constipation	OO	OO	OO	OO
	Flatulence	OO	OO	OO	OO

임상시험에서 나타난 중요한 안전성 문제의 요약	
완료된 임상시험	보고기간 중 완료된 임상시험 없음
진행 중인 임상시험	보고기간 중 진행 중인 임상시험 없음
장기 추적조사	OOOOO
다른 치료 목적의 의약품 사용	OOOOO
정해진 병용요법과 관련된 새로운 안전성 정보	OOOOO

비중재적 연구결과	OOOOO
기타 임상시험과 출처 정보	OOOOO
비임상 데이터	OOOOO
문헌	OOOOO
기타 정기 보고서	[시판 후 조사] OO년차 보고 기간 동안 총 OO명의 대상자에 대한 안전성 정보가 수집되고 평가되었다. 이들 안전성 평가 대상자 OO명 중 OO명에서 OO건의 이상사례가 수집되었으며, 이 중 OOO주와의 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응은 OO명(OO/OO=OO%)에서 OO건이 보고되었다. OO건의 약물이상반응은 모두 중대하지 않은 약물이상반응으로서, OO이 OO건으로 가장 많았으며, OO OO건이었다. 시판 후 조사를 통해 OOO주의 안전성과 관련하여 새롭게 확인된 것은 없었다.
통제된 임상시험에서의 유효성 부족	OOOOO
보고기간 이후 수집된 정보	OOOOO
실마리정보 개요	OOOOO

실마리정보와 위해성 평가	
안전성 문제의 요약	<table><tr><th colspan="2">위해성 항목</th></tr><tr><td>중요한 규명된 위해성</td><td>항목 1, 항목 2</td></tr><tr><td>중요한 잠재적 위해성</td><td>항목 1, 항목 2</td></tr><tr><td>부족정보</td><td>임부/수유부, 고령자(65세 이상)</td></tr></table>
실마리정보 평가	OOOOO
위해성 및 새로운 정보의 평가	OOOOO
위해성 특징 규명	<table><tr><th>위해성 항목</th><th colspan="2">내용</th></tr><tr><td rowspan="5">항목 1</td><td>위해정도</td><td>중등증~중증(Grade 2~3)</td></tr><tr><td>중대성</td><td>OOO주 접종 후 발생한 OOO O건 중 중대한 이상사례는 없었으며, 발생한 이상사례는 모두 회복(해결)되었음</td></tr><tr><td>빈도</td><td>OOO/OOO명(%, [95% CI])</td></tr><tr><td>위험발생 가능성 집단(또는 요인)</td><td>생후 OO개월 이상 만 OO세 이하의 소아</td></tr><tr><td>추정되는 기전</td><td>OOOO</td></tr><tr><td rowspan="6">항목 2</td><td>백신과 인과관계</td><td>백신 접종과의 인과관계 가능성을 배제할 수 없음</td></tr><tr><td>위해정도</td><td>중등증~중증(Grade 2~3)</td></tr><tr><td>중대성</td><td>OOOO</td></tr><tr><td>빈도</td><td>OOO/OOO명(%, [95% CI])</td></tr><tr><td>위험발생 가능성 집단(또는 요인)</td><td>OOOO</td></tr><tr><td>추정되는 기전</td><td>OOOO</td></tr></table>
위해성 최소화의 효과	OOOOO

유익성 평가	
중요한 기저 효능 및 효과 정보	OOOOO
효능·효과와 관련하여 새롭게 확인된 정보	OOOOO
유익성 특성 규명	OOOOO

허가된 적응증에 대한 통합적인 유익성·위해성 분석	
유익성·위해성 배경-의학적 필요성과 치료 대안	OOOOO
유익성·위해성 분석 평가	OOOOO

결론 및 조치	OOOOO
부록	OOOOO

기타	OOOOO

※ 해당사항이 있는 경우에 기술하되, 필요 시 별지 첨부

[붙임 1] 백신접종자용 사용설명서 양식

버전(식약처 검토 승인일)

OOO주
백신접종자용 사용설명서

(코로나19 백신 예방접종 전·후 아래의 내용을 확인하세요)

1. OOO주는 어떤 백신인가요?

이 백신은 O~O세에서 코로나19를 예방하는 백신으로, 주성분은 OOO입니다. 코로나19는 코로나19 바이러스(SARS-CoV-2)에 의하여 발병하는 전염성이 강한 질병입니다. 코로나19 바이러스는 OOO에 의해 전파되며 OOO에 의해 감염될 수 있습니다. 코로나19의 증상은 O주 정도의 잠복기 이후, OOO 증상이 OOO정도 지속됩니다. 코로나19의 합병증으로는 OOO가 있으며, 드물게는 OOO가 발생할 수도 있습니다. 이 백신의 접종을 통해 코로나19를 예방할 수 있습니다.

2. OOO주의 성분은 무엇인가요?

구분	성분명
주성분	OOO
첨가제	OOO, OOO, OOO
첨부용제	주사용수

3. OOO주에 대해서 알아야 하는 가장 중요한 정보는 무엇인가요?

첨부문서(CTD 1.11항) 중 '경고'항과 위해성관리계획의 중요한 규명된 위해성 중 백신 접종자의 위해성 완화를 위해 백신접종자가 알아야 할 내용을 추출하여 기술한다.

4. OOO주를 접종 받기 전에 나는 의사에게 무엇을 알려야 하나요?

백신접종자가 과거 백신 접종 후 심각한 부작용(예, 과민반응)이 있었는지를 의사에게 알려야 함을 기술한다.

5. OOO주는 어떻게 접종 받나요?

OOO주는 병·의원에서 의사 혹은 간호사가 직접 피하(근육)에 주사합니다. 이 백신은 병·의원이 아닌 곳에서 접종 받아서는 안됩니다.

6. OOO주의 부작용은 무엇인가요?

첨부문서(CTD 1.11항) 중 '약물이상반응'항에서 필요한 내용을 추출하여 기술한다.

7. OOO주의 접종 후 주의해야할 점은 무엇인가요?

다른 백신과 마찬가지로 OOO주를 접종한 후 아나필락시스와 같은 심각한 과민반응이 나타날 수 있으므로, 이 경우 즉시 의료기관에 방문하여 적절한 치료를 받아야 합니다. 다른 백신과 마찬가지로 OOO주를 접종한 모든 사람에게 코로나19 예방 효과가 나타나는 것은 아닙니다. 따라서 이 OOO주 접종 후에 코로나19가 발병하는 경우 의료기관에 방문하여 적절한 치료를 받아야 합니다.

8. OOO주의 일반적인 정보는?

성상, 유효기간 표시, 기타 취급 상의 주의사항(예, 녹인 후 OO내 사용해야 한다) 등을 기술한다.

9. OOO주는 어떻게 보관해야 하나요?

OOO주는 본래의 포장상태로 냉장(2~8℃)에서 보관하여야 합니다.

[붙임 2] 의사 등 전문가용 설명자료 양식

버전(식약처 검토 승인일)

OOO주
의사 등 전문가용 설명자료

(코로나19 백신 예방접종 전·후 아래의 내용을 확인하세요)

1. OOO주의 효능·효과

허가 받은 효능·효과를 기재한다.

2. OOO주의 용법·용량

허가 받은 용법·용량(조제 및 투여방법 포함)을 기재한다.

3. 임상시험에서 나타난 OOO주의 약물이상반응

임상시험에서 확인된 약물이상반응을 요약하여 기재한다.

약물이상반응		2상 (n=O)	3상 (n=O)
국소반응	홍반/발적	O%	O%
	통증/압통	O%	O%
전신반응	보챔/짜증	O%	O%
	피로/권태	O%	O%

4. OOO주의 투여금기

첨부문서(CTD 1.11항) 중 '다음 환자에는 투여하지 말 것'항을 요약하여 기재한다.

5. OOO주의 일반적인 주의

첨부문서(CTD 1.11항) 중 '일반적 주의'항을 요약하여 기재한다.

6. 특수집단에 대한 OOO주의 접종 정보

임부	임상시험에서 OOO주의 임부 투여 시 안전성은 평가되지 않았다. 생식·발생독성 시험에서 직접적이거나 간접적인 유해한 영향은 관찰되지 않았다.
수유부	OOO주는 코로나19 바이러스의 일부 항원을 포함하며 사람 유즙으로 분비되는지 여부는 확인되지 않았다.
가임기여성	OOO주 접종 후 O개월 간 피임해야 한다.
소아	O세 미만의 소아에 대한 OOO주의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.
고령자	O세 이상의 고령자에 대한 OOO주의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

7. OOO주의 투여지침

타 의약품(예, 면역글로불린)과의 투여 시 주의사항 기재, 백신 접종자의 건강상태(예, 발열 등이 급성 병증)에 따른 투여지침 기재, 중대한 규명된(잠재적) 위해성 발생 시 대처요령 등 기재

[부록 12] 코로나19 백신의 임상시험계획서 표준안(1/2상)

본 표준안은 코로나19 백신 임상시험계획서의 작성을 위한 참고자료이며, 표준안에 설정된 주요 평가 기준은 제품의 개발 수준, 국내외 상황 등에 따라 달라질 수 있으므로 임상시험계획서 제출 시 식약처와 협의하여야 함

임상시험계획서

만 19~85 세의 건강한 성인을 대상으로 코로나19 예방 백신 '*제품명*'의 안전성 및 면역원성을 평가하기 위한 제 1/2 상(공개, 단계적 용량 증량, 단일기관의 제 1 상 및 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 다기관의 제 2 상) 임상시험

A phase I/II(dose-escalation, single-center, open-label phase I and randomized, double blind, placebo-controlled, multi-center phase II) study to evaluate safety, and immunogenicity of a preventive COVID-19 vaccine '*영문 제품명*' in healthy adults aged 19~85 years

임 상 시 험 단 계 : 제 1/2 상
임상시험계획서 번호 :
임상시험계획서 버전 :
제품명(코드명)/성분명 :
적 응 증 (대 상 질 환) : 코로나 19
임 상 시 험 책 임 자 :
임 상 시 험 의 뢰 자 :

본 임상시험계획서에 포함되어 있는 모든 정보는 임상시험책임자 및 임상시험담당자, 임상시험심사위원회, 보건당국을 위해 제공된 것으로서, 임상시험에 사용되는 의약품을 투여받는 사람에게 시험참가에 대한 서면동의를 받기 위한 경우를 제외하고는 '임상시험의뢰자'의 사전서면동의 없이 제 3 자에게 공개될 수 없습니다.

제·개정 이력

연번	버전	제·개정일	주요내용
1	1.0	OOOO.OO.OO	제정
2	2.0	OOOO.OO.OO	*개정된 주요 내용 기재*

목 차

1. 약어 및 용어 정의 ····· OO
2. 요약 ····· OO
3. 서론 ····· OO
1) 배경 ····· OO
2) 이론적 근거 ····· OO
3) 유익성·위험성 평가 ····· OO
4) 용량 설정 근거 ····· OO
4. 시험의 목적 ····· OO
5. 시험모집단 ····· OO
1) 시험대상자수 ····· OO
2) 선정기준 ····· OO
3) 제외기준 ····· OO
4) 2 차 접종 금기사항 ····· OO
5) 중도탈락기준 ····· OO
6. 시험 설계 내용 ····· OO
1) 시험기간 ····· OO
2) 배정 ····· OO
3) 눈가림의 해제 및 유지 ····· OO
7. 시험종료 및 조기중단 기준 ····· OO
1) 의뢰자 ····· OO
2) 시험자 ····· OO
8. 임상시험용의약품의 정보 및 관리 ····· OO
1) 표시 및 포장 ····· OO
2) 접종경로 및 접종방법 ····· OO
3) 보관조건, 수불관리, 회수 및 폐기 ····· OO

9. 시험의 방법 및 접종계획 ····· OO
1) 전반적인 시험의 방법 ····· OO
2) 병용약물 ····· OO
3) 병용금지약물 ····· OO
10. 시험 절차 및 평가 ····· OO
1) 방문일정 ····· OO
2) 평가변수 ····· OO
3) 안전성 평가방법 ····· OO
4) 면역원성 평가방법 ····· OO
5) 베이스라인 평가방법 ····· OO
11. 자료분석 및 통계학적 고려사항 ····· OO
1) 분석군 ····· OO
2) 통계분석의 일반적 원칙 ····· OO
3) 안전성 분석 ····· OO
4) 면역원성 분석 ····· OO
5) 중간 분석 ····· OO
6) 시험대상자수 산출근거 ····· OO
12. 이상사례 ····· OO
1) 이상사례의 정의 ····· OO
2) 이상사례의 수집과 기록 ····· OO
3) 이상사례의 평가 ····· OO
4) 임상 실험실 검사 ····· OO
5) 활력징후 ····· OO
6) 신체검진 ····· OO
7) 안전성 모니터링 ····· OO
8) 자료 및 안전성 모니터링 위원회 ····· OO
9) 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응의 보고 및 조치 ····· OO
10) 임신 ····· OO

13. 자료관리 ····· OO
1) 증례기록서와 근거 문서 ····· OO
2) 근거자료 열람 ····· OO
3) 임상시험 자료 보관 ····· OO
4) 임상시험 결과보고서 및 출판 ····· OO
14. 윤리적 고려 및 행정적 절차 ····· OO
1) 임상시험계획서의 준수 ····· OO
2) 임상시험계획서의 승인 및 변경 ····· OO
3) 시험대상자의 동의 절차 ····· OO
4) 시험대상자의 안전보호에 관한 대책 ····· OO
5) 취약한 환경에 있는 시험대상자 등록 시 보호에 관한 대책 ····· OO
6) 임상시험 종료 후 대상자 진료 및 치료기준 ····· OO
7) 피해자 보상에 대한 규약 ····· OO
8) 점검 및 실태조사 ····· OO
9) 임상시험 문서 및 대상자 기록의 비밀유지 ····· OO
10) 임상시험 실시기관의 모니터링 ····· OO
15. 임상시험 의뢰자의 정보, 시험책임자 성명 및 직책 ····· OO
16. 참고문헌 ····· OO
17. 별첨 목록 ····· OO

1. 약어 및 용어 정의

약어	정의
ADE	Antibody-Dependent Enhancement
AE	Adverse Event, 이상사례
AESI	Adverse Event of Special Interest, 특별관심대상의 이상사례
Ag	Antigen
ALP	Alkaline Phosphatase
ALT	Alanine aminotransferase
aPTT	activated Partial Thromboplastin Time
AST	Aspartate aminotransferase
BMI	Body Mass Index
BUN	Blood Urea Nitrogen
CI	Confidential Interval, 신뢰구간
DSMB	Data and Safety Monitoring Board
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ELISpot	Enzyme-Linked Immunosorbent Spot-forming assay
FAS	Full Analysis Set
FRNT	Focus Reduction Neutralization Test
GCP	Good Clinical Practice
GMC	Geometric Mean Concentration, 기하평균농도
GMFR	Geometric Mean Fold Rise, 기하평균증가율
GMT	Geometric Mean Titer, 기하평균역가
HBV	Hepatitis B Virus
hCG	Human Chorionic Gonadotropin
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
ICS	Intracellular Cytokine Staining
IgG	Immunoglobulin G
IgM	Immunoglobulin M
IP	Investigational Product, 임상시험용의약품
IRB	Institutional Review Board
MAAE	Medically Attended Adverse Events, 의료진이 검진한 이상사례
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
PPS	Per-Protocol Set, 임상시험계획서 순응군
PRNT	Plaque Reduction Neutralization Test
S	Spike

약어	정의
SAE	Serious Adverse Event, 중대한 이상사례
SAS	Safety Analysis Set, 안전성 분석군
SBP	Systolic Blood Pressure
SRR	Seroresponse Rate, 혈청반응률
SOC	System Organ Class
Solicited AE	예측된 이상사례
Th1	Type 1 Helper T Cell
Th2	Type 2 Helper T Cell
Unsolicited AE	예측되지 않은 이상사례
V	Visit, 방문
WBC	White Blood Cell (Leukocyte)

2. 요약

<table>
<tr><td>임상시험 의뢰자</td><td colspan="3">㈜OOOO</td></tr>
<tr><td>제품명(코드명)</td><td>OOOO</td><td>성분명</td><td>OOOO</td></tr>
<tr><td>임상시험 제목</td><td colspan="3">만 19~85 세의 건강한 성인을 대상으로 코로나19 예방 백신 ‘제품명’의 안전성 및 면역원성을 평가하기 위한 제 1/2 상(단계적 용량 증량, 단일기관, 공개 제 1 상 및 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 제 2 상) 임상시험
A phase I/II(dose-escalation, single-center, open-label phase I and multi-center, randomized, double blind, placebo-controlled phase II) study to evaluate safety, and immunogenicity of a preventive COVID-19 vaccine ‘영문 제품명’ in healthy adults aged 19~85 years</td></tr>
<tr><td>시험목적</td><td colspan="3">[제 1 상]
만 19~55 세의 건강한 성인을 대상으로 ‘제품명’을 접종했을 때, 계획한 모든 용량군에서 안전성 및 면역원성을 확인하여 2 상 임상시험에 적합한 용량을 설정한다.
[제 2 상]
만 19~85 세의 건강한 성인을 대상으로 1 상 임상시험에서 선정된 용량의 ‘제품명’을 접종했을 때, 위약과 비교하여 안전성 및 면역원성을 평가한다.</td></tr>
<tr><td>임상시험 실시기관 및 책임자</td><td colspan="3"><table>
<tr><td rowspan="2">순번</td><td rowspan="2">임상시험 실시기관</td><td colspan="3">임상시험 책임자</td></tr>
<tr><td>성명</td><td>직급</td><td>소속</td></tr>
<tr><td>1</td><td>OO대학교 OOOO병원</td><td>OOO</td><td>교수</td><td>감염내과</td></tr>
<tr><td>2</td><td>OO대학교 OOOO병원</td><td>OOO</td><td>교수</td><td>감염내과</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

연구설계	

단계	IP	용량	시험대상자수		V1 S	V2 0일	V3 1주	V4 4주	V5 5주	V6 8주	V7 7개월	V8 13개월
			DSMB									
1상	시험백신	저용량	5명	15명								
	시험백신	중용량	5명	15명								
	시험백신	고용량	5명	15명								
2상	시험백신	선택용량	OOO명									
	위약	-	OO명									
				IP 접종		↑		↑				
				면역원성 검사		↑		↑	↑	↑	↑	↑

본 임상시험은 건강한 성인을 대상으로 시험 백신의 안전성 및 면역원성을 확인하기 위한 제 1/2 상 임상시험으로, 안전성을 탐색하기 위한 1 상과 안전성 및 면역원성을 탐색하기 위한 2 상으로 구성되었다. 임상시험에 참여하기 위해 서면 동의한 시험대상자를 선정/제외기준에 따라 적합성을 평가하여 임상시험계획서에 기술된 절차에 따라 용량군에 배정한 후, 임상시험용의약품을 접종한다.

[1 상]

만 19~55 세의 시험대상자가 등록된다. 시험약 접종용량은 저용량, 중용량, 고용량의 3 단계로 구성되며, 용량군의 등록은 다음의 순서에 따라 순차적으로 진행한다.

① 선정/제외기준에 적합한 20 명의 시험대상자를 저용량군에 등록하여 임상시험을 진행하며, 시험대상자 등록 시 초기 5 명의 시험대상자를 Sentinel 군으로 설정한다. Sentinel 군의 임상시험용의약품 접종 시 각 시험대상자 간 24 시간 이상의 간격을 두고 접종을 실시하며, 임상시험용의약품 접종 후 24 시간 동안 일시중지 기준에 해당하는 이상사례가 발현되지 않을 경우 다음 대상자의 접종을 실시한다. Sentinel 군 5 명에서 임상시험용의약품 1 차 접종 후 7 일 동안 발현된 이상사례 관찰 결과 일시중지 기준에 해당하는 이상사례가 발현되지 않을 경우 저용량군에서의

	나머지 15 명의 시험대상자와 중용량에서의 Sentinel 군 등록을 진행한다. 만일 저용량 Sentinel 군에서 임상시험용의약품 접종 후 7 일까지 일시중지 기준에 해당하는 이상사례가 발생할 경우, DSMB 를 개최하여 저용량 Sentinel 군의 임상시험용의약품 1 차 접종 후 7 일까지 수집된 안전성 정보를 평가한 후 저용량군에서의 나머지 15 명의 시험대상자와 중용량에서의 Sentinel 군 등록 진행 여부를 결정한다. ② 중용량군의 대상자 등록 시 저용량군과 동일하게 초기 5 명의 대상자를 Sentinel 군으로 하여 각 대상자별 임상시험용의약품 1 차 접종 시 24 시간 간격을 두고 접종을 실시하여 안전성을 확인하며, Sentinel 군 전체 대상자의 임상시험용의약품 1 차 접종 후 7 일 동안 발현된 이상사례 관찰 결과 일시중지 기준에 해당하는 이상사례가 발현되지 않을 경우 중용량군에서의 나머지 15 명의 대상자와 고용량에서의 Sentinel 군 등록을 진행한다. 만일 중용량 Sentinel 군에서 임상시험용의약품 접종 후 7 일까지 일시중지 기준에 해당하는 이상사례가 발생할 경우, DSMB 를 개최하여 중용량 Sentinel 군의 임상시험용의약품 1 차 접종 후 7 일까지 수집된 안전성 정보를 평가한 후 중용량군에서의 나머지 15 명의 대상자와 고용량에서의 Sentinel 군 등록 진행 여부를 결정한다. ③ 고용량군의 대상자 등록 시에도 동일하게 초기 5 명의 대상자를 Sentinel 군으로 하여 각 대상자별 임상시험용의약품 1 차 접종 시 24 시간 간격을 두고 접종을 실시하여 안전성을 확인하며, Sentinel 군 전체 대상자의 임상시험용의약품 1 차 접종 후 7 일 동안 안전성을 확인한 후 나머지 15 명의 대상자 등록을 진행한다. 만일 고용량 Sentinel 군에서 임상시험용의약품 접종 후 7 일까지 일시중지 기준에 해당하는 이상사례가 발생할 경우, DSMB 를 개최하여 고용량 Sentinel 군의 임상시험용의약품 1 차 접종 후 7 일까지 수집된 안전성 정보를 평가한 후 고용량군에서의 나머지 15 명의 대상자 등록 진행 여부를 결정한다. 모든 대상자의 임상시험용의약품 2 차 접종 후 4 주 시점까지의 안전성 결과가 수집되면 DSMB 에서 안전성 결과를 검토하여 2 상 임상시험의 진행 여부를 결정하며, 2 차 접종 후 4 주 시점의 안전성 결과와 면역원성 결과를 종합적으로 평가하여 2 상 임상시험에서 접종할 용량을 선정한다. 또한, 임상시험용의약품의 장기 안전성 평가를 위하여, 임상시험용의약품 2 차 접종 후 12 개월 시점까지 안전성 정보를 관찰하고 면역원성 정보를 탐색적으로 확인한다.

	[2 상] 2 상 임상시험에서는 만 19~85 세의 시험대상자가 등록된다. 선정/제외기준에 적합한 시험대상자는 1 상 임상시험에서 선정된 용량군과 위약군에 *O:O* 의 비율로 무작위배정 되며, 층화요인(연령: 만 19~64 세/만 65~85 세)에 따라 층화한다. 고연령군(만 65~85 세)은 전체 시험대상자 중 *OO*% 이상을 등록한다. 고연령군에서의 위해성을 완화하기 위해 만 65~74 세의 시험대상자를 먼저 *OO*% 등록하여 7 일까지 안전성을 확인하여 일시중지 기준에 해당하는 이상사례가 발현되지 않을 경우 나머지 만 75~85 세의 시험대상자를 등록한다. 무작위배정된 대상자는 임상시험용의약품을 2 회 접종받으며, 임상시험용의약품 최종 접종 후 12 개월 시점까지 안전성 및 면역원성을 확인한다. 2 상에서 등록된 마지막 대상자의 V8(임상시험용의약품 2 차 접종 후 4 주)이 완료되면, 해당 시점까지 수집된 1 상과 2 상의 안전성 및 면역원성 자료로 중간분석을 실시할 계획이며, 이후 임상시험용의약품 2 차 접종 후 12 개월 시점까지 수집된 안전성 및 면역원성 자료로 결과보고서를 작성할 예정이다. **일시중지 기준에 해당하는 이상사례** ① 임상시험용의약품 접종 후 40℃를 초과하는 발열을 나타내는 경우 ② 시험자 또는 의뢰자의 판단에 따라 임상시험용의약품과 연관성이 있는 Grade 3 이상의 동일하거나 유사한 이상사례가 2 명 이상의 대상자에서 발현된 경우 ③ 시험자 또는 의뢰자의 판단에 따라 임상시험용의약품과 연관성이 있는 중대한 이상사례가 발현된 경우 ④ 임상시험용의약품 접종 후 아나필락시스 또는 전신적 과민반응을 나타내는 경우 ⑤ 그 외 시험자가 판단하기에 임상시험을 참여하기 어려운 임상적으로 유의한 의학적 상태

	☞ *표준안에서 제시하고 있는 접종 횟수, 면역원성 수집 시기 등은 이해를 돕기 위한 예시이므로 비임상시험, 동일 플랫폼의 다른 임상시험에서의 결과 등을 참고하여 개발사에서 설정하여야 한다.* ☞ *표준안에서 제시하고 있는 시험대상자 등록에 관한 설계(예, Sentinel 군의 설정)는 상대적으로 제한된 비임상 자료로 신속하게 최초 인체 적용(First In Human, FIH) 임상시험에 진입하고자 할 경우 위해성을 최소화하기 위한 전략이며, 전반적인 설계는 동일 플랫폼의 다른 백신에서 수행되었던 비임상, 임상 자료의 수준에 따라 달라질 수 있으므로 구체적인 사항에 대해서는 식약처와의 상담을 권고한다.* ☞ *2상에서의 시험군의 수(1개군)은 임의로 설정한 것으로 1상에서의 면역원성 및 안전성 결과에 따라 추가적인 용량 혹은 용법 확정이 필요한 경우 군을 더 추가할 수 있다.* ☞ *2상에서 시험대상자의 수 및 시험군과 위약군의 비율은 3상 규모, 2상에서의 시험군 수, 1상에서의 안전성 및 면역원성 결과 등 다양한 변수에 따라 결정되므로 상세 설계에 대해서는 식약처와의 상담을 권고한다.*
임상시험 기간	임상시험심사위원회(IRB) 승인일로부터 ○○개월
대상질환	코로나19
임상시험 단계 및 디자인	[1상] 단계적 용량 증량, 공개, 단일기관 [2상] 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 다기관
임상시험용 의약품	[1상] 시험약 : *OOOO* [2상] 시험약 : *OOOO* 대조약 : 위약
용법·용량	임상시험용의약품을 어깨세모근에 2회 근육 주사하며, 1차 접종 28일 후 2차 접종을 실시한다.
시험대상자 수	[1상] 시험군 : 60명 [2상] 시험군 : *OOO*명 대조군 : *OO*명

선정기준	1) 본 임상시험에 자의로 참여를 결정하고 서면 동의한 만 19~55 세 남녀(1 상) 또는 만 19~85 세 남녀(2 상) 2) 스크리닝 방문 시 체질량지수(BMI) 18kg/m^2 이상 30kg/m^2 이하인 자 3) 임신 가능성이 있는 남녀 중 임상시험 기간(최종 접종 후 3 개월) 동안 의학적으로 허용된 피임 방법† 으로 피임하기에 동의하는 자 † 호르몬성 피임법, 자궁 내 장치(IUD[Intrauterine device] 또는 IUS [Intrauterine system]), 난관결찰 4) 임상시험 참여기간동안 헌혈 및 수혈(전혈, 혈장성분, 혈소판성분, 혈소판혈장성분 포함)하지 않을 것에 동의한 자
제외기준	1) 다음 중 한 가지 이상에 해당하여 코로나19 에 감염된 것으로 간주되는 자 ① 이전에 코로나19 진단을 받은 자 ② 스크리닝 시 코로나19 에 대한 항체(IgM 또는/그리고 IgG)가 양성인 자 2) 임상시험용의약품 1 차 접종 전 14 일 이내에 코로나19 감염자와 밀접한 접촉을 하는 자 3) 코로나19 로 확진된 환자의 진료에 직접 참여할 수 있는 의료 종사자 혹은 SARS-CoV-2 에 노출될 가능성이 있는 고위험자(선별진료소 및 응급실 종사자, 코로나19 방역 관련 종사자, 코로나19 검체 수집 및 분석 관련 종사자 등) 4) 스크리닝 방문 시 시행한 임상실험실 검사 및 심전도, 흉부 X-ray 상 임상적으로 유의한 비정상인 자 5) 스크리닝 방문 시 시행한 바이러스 검사(HBV, HCV, HIV) 결과 양성인 자 6) 임상시험용의약품 1 차 접종 전 72 시간 이내에 38℃ 이상의 급성 열성 질환이 있었거나, 관련한 다른 감염성 질환이 의심되는 경우 혹은 다른 감염성 질환으로 인한 증상(기침, 호흡곤란, 오한, 근육통, 두통, 인후통, 후각 소실, 또는 미각 소실 등)이 있었던 자 7) 다음에 해당하는 심각한 의학적 또는 정신의학적 질환으로 인하여 시험자에 의해 참여가 불가능하다고 판단된 자 ① 호흡기계 질환 : 천식, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 활동성 결핵, 치료 중인 잠복 결핵 등 매일 약을 복용해야 하거나, 임상시험용의약품 1 차 접종 전 5 년 이내 호흡기 질환의 악화로 인하여 치료를 받은 자 ② 심각한 심혈관계 질환 : 울혈성 심부전, 관상동맥질환, 심근경색, 조절되지 않는 고혈압, 심근염, 심낭염 등 ③ 신경계 질환 : 뇌전증(Epilepsy), 발작증(Seizure)(임상시험용의약품 1 차 접종 전 3 년 이내), 편두통, 뇌졸증, 뇌병증, 길랑-바레 증후군, 뇌척수

	염, 횡단성 척수염 등 ④ 임상시험용의약품 1차 접종 전 5년 이내의 악성 종양 병력(단, 피부 기저세포 및 편평세포 암(basal cell and squamous cell carcinoma)은 제외) ⑤ 자가면역성 갑상선기능저하증, 건선을 포함한 자가면역질환 ⑥ 면역결핍 질환 ⑦ 그 외 시험자에 의해 임상적으로 유의하다고 판단된 간담도계, 신장, 내분비계, 비뇨기계, 근골격계 질환 8) 과거 SARS-CoV 또는 MERS-CoV 감염 병력이 있는 경우 9) 임상시험용의약품의 구성 성분에 대하여 알러지 혹은 과민반응 병력이 있는 자 10) 백신 접종과 관련한 중대한 이상사례, 알러지 혹은 과민반응 병력이 있는 자 11) 혈소판 관련 질환 또는 출혈성 질환 병력이 있거나 이전에 근육주사나 정맥천자 후 심각한 출혈이나 멍이 든 병력이 있는 자 혹은 항응고제를 투여 받고 있는 자(단, 연구자의 판단에 따라 저용량의 항응고제(예, 100mg/day 이하의 아스피린)를 사용하는 경우에는 참여 가능) 12) 임상시험용의약품의 1차 접종 전 5년 이내에 전신성 두드러기 병력이 있는 자 13) 유전적 또는 특발성 혈관신경성 부종의 병력이 있는 자 14) 장기 또는 골수 이식을 받은 병력이 있는 자 15) 임상시험용의약품 1차 접종 전 6개월 이내에 약물 남용 또는 알코올 남용의 의심 혹은 병력이 있는 자 16) SARS-CoV, MERS-CoV 또는 SARS-CoV-2 백신 접종력이 있는 자 17) 이전에 시험약 물질 기반의 백신 접종력이 있는 자 18) 임상시험용의약품의 1차 접종 전 6개월 이내에 면역억제제 및 면역조절제를 사용하거나 만성적으로 스테로이드를 사용한 자 ① 면역억제제 및 면역조절제: Azathioprine, Cyclosporine, Interferon, G-CSF, Tacrolimus, Everolimus, Sirolimus, Cyclophosphamide, 6-Mercaptopurine, Methotrexate, Rapamycin, Leflunomide 등 ② 전신적 스테로이드: Prednisolone을 기준으로 10 mg/day 초과의 용량을 연속적으로 14일을 초과하여 사용하였을 경우(단, 스테로이드 외용제, 비강 스프레이, 흡입제, 안약제는 사용 용량에 관계없이 허용한다) 19) 임상시험용의약품 1차 접종 전 6개월 이내에 향정신병 의약품, 마약성 진통제를 의존적으로 투여한 이력이 있거나, 시험자의 판단에 따라 임상시험 절차를 준수하기 어려운 정신적 질환자 혹은 사회적 상태일 경우

	20) 임상시험 참여 전 6개월 이내에 다른 임상시험용의약품 투여 또는 다른 임상시험용 의료기기를 적용 받은 자 21) 각 임상시험용의약품 접종 전/후 4주 이내에 백신을 접종 받았거나, 접종 계획이 있는 자 22) 임상시험용의약품1차 접종 전 3개월 이내에 면역글로불린이나 혈액 유래 제제를 투여받은 자 또는 임상시험 기간 동안 투여 계획이 있는 자 23) 임부 또는 수유부 24) 기타 사유로 시험자가 본 임상시험의 대상자로 부적합하다고 판단한 자
평가변수	**[안전성 평가변수]** (1) 이상사례 ① 임상시험용의약품 1차 및 2차 접종 후 7일까지 발생한 예측된 이상사례 · 국소적 이상사례 : 통증, 압통, 홍반/발적, 경결/부종, 가려움증 · 전신적 이상사례 : 발열, 피로/권태, 오한/떨림, 두통, 근육통, 관절통, 설사, 구토, 복통, 점막피부 반응/발진, 두드러기, 현기증, 기침, 호흡곤란 ② 임상시험용의약품 1차 및 2차 접종 후 28일까지 발생한 예측되지 않은 이상사례 ③ 임상시험용의약품 2차 접종 후 12개월까지 발생한 중대한 이상사례 및 의료진이 검진한 이상사례 ④ 임상시험용의약품 2차 접종 후 12개월까지 발생한 특별관심대상의 이상사례 (2) 임상실험실 검사(혈액학적/혈액화학적 검사, 소변검사) (3) 활력징후 (4) 신체검진 **[면역원성 평가변수]** 1) 임상시험용의약품 1차 접종 후 4주, 2차 접종 후 1주, 4주, 6개월, 12개월 시점에서 wildtype virus를 이용한 *OOO(예, FRNT)* 시험법으로 측정된 중화항체에 대한 SRR, GMT, GMFR 2) 임상시험용의약품 1차 접종 후 4주, 2차 접종 후 1주, 4주, 6개월, 12개월 시점에서 *OOO(예, ELISA)* 시험법으로 측정된 결합항체에 대한 SRR, GMC, GMFR 3) 임상시험용의약품 1차 접종 후 4주, 2차 접종 후 1주, 4주, 6개월, 12개월 시점에서 *OOO(예, IFN-γ ELISpot)* 시험법으로 분석한 T세포반응 4) 임상시험용의약품 1차 접종 후 4주, 2차 접종 후 1주, 4주, 6개월, 12

	개월 시점에서 ICS 시험법으로 분석한 Th1/Th2 비율 † SRR : 임상시험용의약품 접종 전 대비 접종 후 역가가 4 배 이상 증가된 시험대상자의 분율. 임상시험용의약품 접종 전 역가가 정량한계 미만이면, 그 역가는 정량한계에 해당하는 역가의 절반 값으로 대체함) ☞ *표준안에서는 최소한으로 요구되는 면역원성 평가 시점을 예시로 설정하였으며, 동일 플랫폼의 동일 혹은 다른 백신에서의 과거 면역원성 데이터 등을 참고하여 시점을 추가 혹은 수정할 수 있다.*
통계분석방법	**[시험대상자수 산출근거]** 본 임상시험은 코로나19 예방 목적으로 *제품명*의 안전성 및 면역원성을 평가하고자 하는 1/2 상 임상으로 탐색적이고 기술적이며 통계적 가설을 검정하는 것이 아니기 때문에 연구 목적을 충족시키는 한도 내에서 필요한 시험대상자 수를 설정하였다. **[통계분석의 일반적 원칙]** 본 임상시험은 탐색적 임상시험으로 추론적, 가설 검정 계획은 없다. 연속형 변수는 기술통계량(시험대상자 수, 평균, 표준편차, 중앙값, 및 범위)을 제시한다. 범주형 변수는 빈도 및 백분율을 제시하며, 필요한 경우, 95% CI 를 제시한다. 범주형 결과치에 대해서는 카이제곱 검정(Chi-square) 및 피셔의 정확한 검정(Fisher's exact test)이 사용될 것이다. 어떤 시점에서 결측치가 발생되거나 임상시험이 종료되기 전에 시험대상자가 탈락하면 원자료를 그대로 분석한다. **[분석군]** SAS 는 임상시험용의약품을 최소 1 회 이상 접종받은 모든 시험대상자이다. FAS 는 임상시험용의약품을 최소 1 회 이상 접종받고 임상시험용의약품 접종 전후에 면역원성 결과가 있는 시험대상자이다. PPS-1 은 FAS 중 주연구기간까지(V1~V6) 중대한 임상시험계획서 위반이 없는 시험대상자이며 PPS-2 는 FAS 중 종료방문기간까지(V1~V8) 중대한 임상시험계획서 위반이 없는 시험대상자이다. 중대한 임상시험계획서 위반에는 중대한 선정/제외기준 위반, 병용금기 약물 투여, 순응도 위반을 포함한다. **[안전성 분석]** 주분석군은 SAS 이다. 이상사례의 발생율 및 발생건수를 제시하고, 전체 대상자의 이상사례 발현율에 대한 95% CI 를 제시한다. 발현한 이상사례에 대하여 접종군 별로 발현된 이상사례의 종류를 중증도, 인과관계 등에 따라 구분하고, 각각의 빈도 및 발현율, 발생 건수를 산출한다. 실험실적 검사는

	항목별 및 방문 시점별로 측정값 및 기저치 대비 접종 후 변화량을 연속형 변수는 평균, 표준편차, 중앙값 및 범위로 제시하며, 범주형 변수는 빈도 및 비율을 이용하여 제시한다. 활력징후, 신체검사 등 안전성 관련 변수는 항목별 및 방문 시점별로 측정값 및 기저치 대비 접종 후 변화량(신장 제외)을 연속형 변수는 평균, 표준편차, 중앙값 및 범위로 제시하며, 범주형 변수는 빈도 및 비율로 제시한다. **[면역원성 분석]** 주분석군은 PPS-1 이며, PPS-2 및 FAS 에 대해서도 민감도를 분석한다. 결합항체가 및 중화항체가에 대한 SRR, GMT, GMC, GMFR 및 95% CI 를 제시한다. IFN-γ ELISpot 및 ICS 를 통하여 분석된 결과에 대하여 기술통계량(시험대상자 수, 평균, 표준편차, 최대값, 중앙값, 최소값) 및 95% CI 를 제시한다.

임상시험 진행 및 평가 일정표(1 상 및 2 상)

기간	주연구						추적관찰	
	스크리닝	1 차접종	중간방문	2 차접종	중간방문	중간방문	중간방문	종료방문
방문일	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8
	-7~-1 일	0 일	7+2 일	28+2 일	V4 후 7+2 일	V4 후 28+2 일	V4 후 26±2 주	V4 후 52+2 주
시험대상자 동의 1)	○							
인구학적 기초 정보	○							
병력/수술력 조사	○							
선행 및 병용약물 확인	○	○	○	○	○	○	○10)	○10)
활력징후 2)	○	○	○	○	○	○		
신체검진	○	○	○	○	○	○		
체중, 신장 측정	○							
흉부 X-선 검사 3)	○							
심전도 검사(ECG)3)	○		○	○	○			
코로나 19 진단 검사 4)	○							
임상실험실 검사 5)	○		○	○	○	○		
임신반응검사 6)	○	○		○				
선정/제외기준 확인	○	○						
배정		○						
면역원성검사 7)		○		○	○	○	○	○
이상사례		○8)	○	○	○	○	○11)	○11)
임상시험용의약품 접종		○		○				
시험대상자 일지 배부 9)		○	○	○	○			
시험대상자 일지 회수			○	○	○	○		

1) 시험대상자의 서면 동의는 스크리닝 방문 절차 이전에 취득이 가능하다.
2) 혈압, 맥박, 호흡수 및 고막 체온을 측정한다. 가능한 계획된 검사 실시 이전에 실시하며, 5 분간 안정을 취한 후 앉은 자세로 측정하도록 한다
3) 흉부 X-ray 는 후전방(Posterior-Anterior, PA) 검사를 실시한다. 시험자 판단에 따라 스크리닝 기간 동안 재검사를 실시할 수 있다.
4) 코로나 19 에 대한 항체 검사(IgM 및 IgG 에 대한 양성 여부 확인)를 실시하여 확인한다.
5) 임상실험실 검사 항목은 다음과 같다. 스크리닝 검사의 경우, 스크리닝 방문을 기준으로 4 주 이내 실시한 검사결과를 사용할 수 있다. 또한 시험자 판단에 따라 스크리닝 기간 동안 1 회에 한하여 재검사를 실시할 수 있다. 바이러스 검사와 혈액응고 검사는 방문 1 에서만 시행한다. 일정표에 따른 평가 외에 시험자가 필요하다고 판단한 경우에는 추가 검사가 가능하다.
   · 혈액학적 검사 : RBC, Hemoglobin, Hematocrit, Platelets count, WBC, WBC Differential count (neutrophil, lymphocyte, monocyte, eosinophil, basophil)

· 혈액화학적 검사 : BUN, Creatinine, Total bilirubin, ALP, ALT, AST, calcium, phosphorus, sodium, potassium
· 소변 검사 : Protein (Albumin), Glucose, Bilirubin, Ketone, Blood (RBC)
· 혈액응고검사 : PT, aPTT(방문 1 에서만 시행)
· 바이러스 검사 : HBV, HCV, HIV(방문 1 에서만 시행)
· d-dimer, 심근효소(troponin. CK-MK)

6) 가임기 여성에 한하여 소변 검체를 통해 임신 여부를 확인한다. 소변(Urine) 검체에서의 임신 반응이 '양성'일 경우, 혈청(Serum) hCG 반응 검사를 통하여 임신 여부를 최종 확인한다. 임신반응 검사 시행이 계획되지 않은 방문에서 필요 시 추가 검사를 시행할 수 있으며, 해당 시점의 검사 결과가 양성일 경우 중도 탈락된다.

7) 면역원성 분석을 위한 혈액 채취는 임상시험용의약품 접종 전에 실시되어야 한다. 면역원성 검사는 중앙 실험실(Central Laboratory)에서 일괄 실시한다. 각 면역원성 검사항목은 다음과 같다.
① wildtype virus 를 이용한 *OOO(예, FRNT)* 시험법으로 측정된 중화항체가
② *OOO(예, ELISA)* 시험법으로 측정된 결합항체가
③ *OOO(예, IFN-γ ELISpot)* 시험법으로 분석한 T 세포반응
④ ICS 시험법으로 분석한 Th1/Th2 비율

8) 임상시험용의약품 접종 후 적어도 30 분 이상 관찰하여 즉각적 이상사례(아나필락시스 관련) 발현을 관찰한다. 2 상의 만 75 세 이상 고령자의 경우 임상시험용의약품 접종 후 적어도 2 시간까지 즉각적 이상사례를 관찰한다.

9) 시험대상자 일지는 아래의 기준으로 작성한다.
① 임상시험용의약품 접종일 ~ 접종 후 7 일(V2~V3, V4~V5) : 예측된 및 예측되지 않은 이상사례
② 임상시험용의약품 접종 후 7 일 ~ 접종 후 28 일(V3~V4, V5~V6) : 예측되지 않은 이상사례

10) 중대한 이상사례, 의료진이 검진한 이상사례, 특별관심대상의 이상사례와 관련하여 투여된 병용약물을 조사한다.

11) SAE, MAAE, AESI 의 발현 여부를 조사한다. Enhanced disease 의심 이상사례가 발현된 경우 시험자는 필요한 검사를 추가로 실시하고, DSMB 를 개최하여 Enhanced disease 해당 여부를 확인한다.

3. 서론

1) 배경

☞ *코로나19 바이러스의 특징(분류, 상동성, 유전적 및 구조적 특성 등)*
☞ *코로나19의 감염원리, 임상적 증상*
☞ *코로나19 바이러스에 대한 역학 정보 : 감염률, 입원률, 사망률 등*
☞ *국내외 코로나19 백신 개발 현황*

2) 이론적 근거

☞ *개발하는 백신 제품에 대한 이론적 근거*
- *플랫폼의 특징(장점 등)*
- *표적 항원(예, SARS-CoV-2 Receptor binding domain) 선정 사유*
- *접종방법, 전달체의 특징(예, DNA 백신에서 전달장치, RNA 백신에서 LNP)*

☞ *임상시험 설계에 대한 이론적 근거*
- *임상시험 모집단에 대한 근거*
- *안전성 모니터링 계획에 대한 근거*
- *눈가림에 대한 이론적 근거*
- *위약(혹은 활성대조약) 사용에 대한 이론적 근거 등*

☞ *개발하는 백신의 전체 임상개발전략(CDP)의 개요(1상~3상)*

3) 유익성·위험성 평가

☞ *위험평가 : 동일 혹은 유사 플랫폼의 동일 혹은 다른 백신에서 비임상 및/또는 임상시험 결과 등 이용 가능한 자료를 토대로 잠재적 위해성 평가*
☞ *유익성평가 : 대상 질환의 예방에 대한 시급성(예, Unmet Medical Needs) 등*
☞ *전반적인 유익성/위험성에 대한 결론 : 본 임상시험에서 잠재적 위험성을 최소화할 수 있는 전략이 있다면 제시, 위험성 및 유익성 평가를 종합하여 잠재적 위험성 대비 유익성이 높다는 것을 정당화할 수 있다는 결론 제시*

4) 용량 설정 근거

☞ *동일 혹은 유사 플랫폼의 동일 혹은 다른 백신에서 비임상 및/또는 임상시험에서의 면역원성 및 안전성 결과 등 이용 가능한 과거 자료를 토대로 용량 선정에 대한 타당한 근거를 제시한다.*

4. 시험의 목적

1) 1 상

만 19~55 세의 건강한 성인을 대상으로 '*제품명*'을 접종했을 때, 계획한 모든 용량군에서 안전성 및 면역원성을 확인하여 2 상 임상시험에 적합한 용량을 선정한다.

2) 2 상

만 19~85 세의 건강한 성인을 대상으로 1 상 임상시험에서 선정된 용량의 '*제품명*'을 접종했을 때, 위약과 비교하여 안전성 및 면역원성을 평가한다.

5. 시험모집단

1) 시험대상자수

1 상 임상시험에서는 각 접종군 당 배정 기준 20 명의 임상시험용의약품 접종 대상자를 확보하기 위해 선정 및 제외기준에 적합한 지원자를 최소 60 명을 등록할 예정이다. 2 상 임상시험에서는 무작위배정 기준 시험대상자 OOO 명을 확보하고자 계획하였다. 2 상에서는 전체 2 상 시험대상자 중 고연령층(65~85 세)을 최소 OO% 이상 등록한다.

구분		시험군			위약군	계
		저용량군	중용량군	고용량군	-	
시험대상자수	1 상	20명	20명	20명	-	60명
	2 상	OOO명			OO명	OOO명

2) 선정기준

(1) 본 임상시험에 자의로 참여를 결정하고 서면 동의한 만 19~55 세 남녀(1 상) 또는 만 19~85 세 남녀(2 상)

(2) 스크리닝 방문 시 체질량지수(BMI) 18kg/m^2 이상 30kg/m^2 이하인 자

(3) 임신 가능성이 있는 남녀 중 임상시험 기간(최종 접종 후 3 개월) 동안 의학적으로 허용된 피임 방법† 으로 피임하기에 동의하는 자

† 호르몬성 피임법, 자궁 내 장치(IUD[Intrauterine device] 또는 IUS [Intrauterine system]), 난관결찰

(4) 임상시험 참여기간동안 헌혈 및 수혈(전혈, 혈장성분, 혈소판성분, 혈소판혈장성분 포함) 하지 않을 것에 동의한 자

3) 제외기준

다음 기술된 기준 중 하나 이상에 해당하는 대상자는 등록에서 제외되어야 한다.

(1) 다음 중 한 가지 이상에 해당하여 코로나 19 에 감염된 것으로 간주되는 자

· 이전에 코로나 19 진단을 받은 자

· 스크리닝 시 코로나 19 에 대한 항체(IgM 또는/그리고 IgG)가 양성인 자

(2) 임상시험용의약품 1 차 접종 전 14 일 이내에 코로나 19 감염자와 밀접한 접촉을 하는 자

(3) 코로나 19 로 확진된 환자의 진료에 참여할 수 있는 의료 종사자 혹은 SARS-CoV-2 에 노출될 가능성이 있는 고위험자(선별진료소 및 응급실 종사자, 코로나 19 방역 관련 종사자, 코로나 19 검체 수집 및 분석 관련 종사자 등)

(4) 스크리닝 방문 시 시행한 임상실험실 검사 및 심전도, 흉부 X-ray 상 임상적으로 유의한 비정상인 자

(5) 스크리닝 방문 시 시행한 바이러스 검사(HBV, HCV, HIV) 결과 양성인 자
(6) 임상시험용의약품 1차 접종 전 72시간 이내에 38℃ 이상의 급성 열성 질환이 있었거나, 관련한 다른 감염성 질환이 의심되는 경우 혹은 다른 감염성 질환으로 인한 증상(기침, 호흡곤란, 오한, 근육통, 두통, 인후통, 후각 소실, 또는 미각 소실 등)이 있었던 자
(7) 다음에 해당하는 심각한 의학적 또는 정신의학적 질환으로 인하여 시험자에 의해 참여가 불가능하다고 판단된 자
· 호흡기계 질환: 천식, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 활동성 결핵, 치료중인 잠복 결핵 등 매일 약을 복용해야 하거나, 임상시험용의약품 1차 접종 전 5년 이내 호흡기 질환의 악화로 인하여 치료를 받은 자
· 심각한 심혈관계 질환: 울혈성 심부전, 관상동맥질환, 심근경색, 조절되지 않는 고혈압, 심근염, 심낭염 등
· 신경계 질환: 뇌전증(Epilepsy), 발작증(Seizure)(임상시험용의약품 1차 접종 전 3년 이내), 편두통, 뇌졸증, 뇌병증, 길랑-바레 증후군, 뇌척수염, 횡단성 척수염 등
· 임상시험용의약품 1차 접종 전 5년 이내의 악성 종양 병력(단, 피부 기저 세포 및 편평세포 암(basal cell and squamous cell carcinoma)은 제외)
· 자가면역성 갑상선기능저하증, 건선을 포함한 자가면역질환
· 면역결핍 질환
· 그 외 시험자에 의해 임상적으로 유의하다고 판단된 간담도계, 신장, 내분비계, 비뇨기계, 근골격계 질환
(8) 과거 SARS-CoV 또는 MERS-CoV 감염 병력이 있는 경우
(9) 임상시험용의약품의 구성 성분에 대하여 알러지 혹은 과민반응 병력이 있는 자
(10) 백신 접종과 관련한 중대한 이상사례, 알러지 혹은 과민반응 병력이 있는 자
(11) 혈소판 관련 질환 또는 출혈성 질환 병력이 있거나 이전에 근육주사나 정맥천자 후 심각한 출혈이나 멍이 든 병력이 있는 자 혹은 항응고제를 투여 받고 있는 자(단, 연구자의 판단에 따라 저용량의 항응고제(예, 100mg/day 이하의 아스피린)를 사용하는 경우에는 참여 가능)
(12) 임상시험용의약품의 1차 접종 전 5년 이내에 전신성 두드러기 병력이 있는 자
(13) 유전적 또는 특발성 혈관신경성 부종의 병력이 있는 자
(14) 장기 또는 골수 이식을 받은 병력이 있는 자
(15) 임상시험용의약품 1차 접종 전 6개월 이내에 약물 남용 또는 알코올 남용의 의심 혹은 병력이 있는 자
(16) SARS-CoV, MERS-CoV 또는 SARS-CoV-2 백신 접종력이 있는 자
(17) 이전에 시험약 물질 기반의 백신 접종력이 있는 자
(18) 임상시험용의약품의 1차 접종 전 6개월 이내에 면역억제제 및 면역조절제를 사용하거나 만성적으로 스테로이드를 사용한 자

· 면역억제제 및 면역조절제: Azathioprine, Cyclosporine, Interferon, G-CSF, Tacrolimus, Everolimus, Sirolimus, Cyclophosphamide, 6-Mercaptopurine, Methotrexate, Rapamycin, Leflunomide 등
· 전신적 스테로이드: Prednisolone을 기준으로 10 mg/day 초과의 용량을 연속적으로 14일을 초과하여 사용하였을 경우(단, 스테로이드 외용제, 비강 스프레이, 흡입제, 안약제는 사용 용량에 관계없이 허용한다.)

(19) 임상시험용의약품 1차 접종 전 6개월 이내에 향정신병 의약품, 마약성 진통제를 의존적으로 투여한 이력이 있거나, 시험자의 판단에 따라 임상시험 절차를 준수하기 어려운 정신적 질환자 혹은 사회적 상태일 경우
(20) 임상시험 참여 전 6개월 이내에 다른 임상시험용의약품 투여 또는 다른 임상시험용 의료기기를 적용 받은 자
(21) 각 임상시험용의약품 접종 전/후 4주 이내에 백신을 접종 받았거나, 접종 계획이 있는 자
(22) 임상시험용의약품 1차 접종 전 3개월 이내에 면역글로불린이나 혈액 유래 제제를 투여받은 자 또는 임상시험 기간 동안 투여 계획이 있는 자
(23) 임부 또는 수유부
(24) 기타 사유로 시험자가 본 임상시험의 대상자로 부적합하다고 판단한 자

4) 2차 접종 금기사항

다음에 해당하는 사항이 있는 경우, 대상자는 임상시험용의약품 2차 접종을 받을 수 없으며, 시험자는 대상자가 지속적으로 연구에 참여하여 임상시험 종료 시점까지 안전성 및 면역원성 평가를 실시할 수 있도록 요청할 수 있다.

(1) 제외기준에 해당하는 사항으로 인하여 시험자에 의해 2차 접종이 불가능한 것으로 판단되는 경우
(2) 임상적으로 유의한 상태로 인하여 시험자에 의해 2차 접종이 불가능한 것으로 판단되는 경우
(3) 임상시험용의약품 1차 접종 이후 아나필락시스 또는 예측되지 않은 전신적 과민반응이 발생한 경우
(4) 임상시험용의약품과 연관된 중대한 이상사례가 발현된 경우
(5) 임신

5) 중도탈락기준

배정 또는 무작위배정 되었으나 어떤 이유에서든지 본 임상시험 전 기간에 참여할 수 없는 대상자는 탈락으로 분류된다. 대상자는 본인의 요청에 의해 언제든지 시험을 중단하거나, 안전, 행위 또는 행정상의 이유로 시험자 혹은 의뢰자의 재량에 의해 언제든지 중도탈락 할 수 있다. 시험자는 중도탈락 사유에 관하여 질문하고, 중도 탈락의 경우 바로 마지막 방문이

아니라 원래 평가일정대로 지속적으로 안전성, 면역원성 평가를 시행하여 추적관찰기간이 단축되지 않도록 하는 것이 필요하며, 해당하는 경우에는 해결되지 않은 이상사례에 관하여 대상자를 추적 관찰하도록 최대한 노력하여야 한다. 대상자가 임상시험을 중단 요청하거나 시험자와 의뢰자간 논의에 따라 중지 및 탈락될 수 있는 경우는 다음과 같다.

(1) 대상자나 대상자의 대리인이 임상시험 참가 동의를 철회한 경우

(2) 임상시험 진행 중 선정/제외기준의 위반이 발견된 경우

(3) 시험약 접종에 대한 개별 시험대상자의 잠재적인 반응 및 이상사례의 중증도를 고려하여 시험자가 수용 불가능한 것으로 판단한 임상시험용의약품 관련 내약 불가능한 독성이 나타난 경우(아래와 같은 사항이 해당될 수 있으나 이에 국한하지 않음)

· 시험약과 관련된 중대한 이상사례

· 시험약과 관련된 Grade 4 이상의 이상사례

· 시험약과 관련된 아나필락시스

(4) 시험대상자가 임상시험에 계속 참여하는 경우 시험대상자의 안전을 위협할 수 있다고 시험자 및/또는 의뢰자가 판단하는 의학적 상태

(5) 시험대상자가 시험책임자 또는 시험담당자의 지시에 불응하는 경우

(6) 시험대상자의 추적이 안 되는 경우

(7) 시험대상자가 임상시험 진행 중 임신하는 경우

(8) 기타 의뢰자 또는 시험자의 판단에 의해 임상시험의 진행이 적합하지 못하다고 판단되는 경우

시험중지 및 탈락한 모든 경우에 있어서 그 원인과 중지 및 탈락 일자가 증례기록서와 대상자 의무 기록에 기록되어야 한다. 시험대상자의 중도탈락의 사유가 이상사례 때문인지를 확인하기 위하여 가능한 추적 조사되어야 하며, 이상사례일 경우 그 결과는 이상사례을 포함한 안전성의 평가기준, 평가 방법 및 보고 방법에 따라서 보고되어야 한다. 또한 시험대상자에게 시험약 접종에서 기인한 수용 불가능한 독성이 발생하는 경우, 접종은 중단되고 해당기관의 치료 가이드라인에 따라 보조 치료를 받게 된다. 어떠한 사유로 본 임상시험을 중단한 경우 임상시험계획서 대로 시험을 완료하지 못했더라도 임상시험용의약품을 접종한 모든 대상자는 가능한 경우 안전성 평가를 위해 종료방문(V8)에 예정된 모든 검사가 실시되도록 노력해야 한다. 중도탈락한 대상자는 임상시험 재참여가 불가능하다.

6. 시험 설계 내용

1) 시험기간

임상시험 기간은 임상시험심사위원회(IRB)의 임상시험계획서 승인일로부터 *OO*개월이나 시험대상자의 등록 속도 및 등록된 시험대상자의 치료 기간에 의해 변경될 수 있다.

2) 배정

(1) 1 상

서면 동의가 이루어진 순서에 따라 [임상시험실시기관번호 2 자리]-S[용량군 번호 1 자리]-[일련번호 3 자리]로 구성된 스크리닝 번호를 부여받는다. 이후 선정 및 제외 기준을 만족하는 대상자는 등록된 순서대로 각 용량군에 배정되어 [임상시험실시기관번호 2 자리]-A[용량군 번호 1 자리]-[일련번호 3 자리]로 구성된 고유한 배정 번호를 부여받는다.

(2) 2 상

선정/제외기준에 적합한 시험대상자는 1 상 임상시험에서 선정된 용량군과 위약군에 *O:O*의 비율로 무작위배정하고, 층화 요인(연령: 만 65 세 미만/만 65 세 이상)에 따라 층화한다. 무작위배정 관리자는 Block 크기를 접종군 수의 배수 중 임의로 설정하여 SAS(version 9.4 이상) 프로그램을 통해 무작위배정표를 생성한다. 무작위배정 관리자는 임상시험 시작 전에 무작위배정 코드를 임상시험 의뢰자의 임상시험용의약품 포장 담당자에게 전달하고 의뢰자는 임상시험용의약품 포장 시 임상시험용의약품 라벨을 부착한 후, 해당 임상시험실시기관의 관리약사에 임상시험용의약품을 인계한다. 2 상은 쌍방향 웹반응시스템(Interactive Web Response System, IWRS)을 이용하여 무작위배정 한다. 서면 동의가 이루어진 순서에 따라 [임상시험실시기관번호 2 자리]-S2-[일련번호 3 자리]로 구성된 스크리닝 번호를 부여받는다. 이후 선정 및 제외 기준을 만족하는 대상자는 연령을 층화로 하는 중앙 무작위배정 계획에 따라 무작위배정이 되어, 시험자가 대상자의 등록을 결정한 순서대로 [층화코드* 1 자리][일련번호 3 자리]로 구성된 고유한 무작위배정 번호를 부여받는다(*층화코드 : 'Y'(만 65 세 미만), 'O'(만 65 세 이상).

3) 눈가림의 유지 및 해제

1 상 임상시험은 공개 임상시험으로 눈가림의 유지 및 해제 절차는 해당하지 않는다. 2 상 임상시험은 관찰자 눈가림 임상시험으로 임상시험 기관 소속의 비눈가림 담당자(임상시험용의약품의 접종 준비 담당자, 임상시험용의약품 접종 담당자, 관리약사)를 두어 눈가림의 질적 수준을 유지할 것이다. 비눈가림 담당자는 임상시험과 관련하여 사전에 지정된 업무만을 수행하여야 한다. 또한 시험기관의 임상시험용의약품 수량, 불출 등의 확인은 별도의 비눈가림 모니터요원이 담당한다. 비눈가림 담당자는 임상시험과 관련하여 약국 모니터링과 제조

및 투여 관련 모니터링 등 해당 업무만을 수행해야 하며, 독립적 업무 수행에 대한 문서를 남긴다. 임상시험용의약품의 접종 준비 및 접종을 담당하는 비눈가림 담당자는 임상시험용의약품 접종 시 시험대상자가 없는 곳에서 임상시험용의약품 준비를 하며, 시험대상자에게 임상시험용의약품 접종 시에 시험대상자의 고개를 돌려 눈가림 상태에서 접종이 이루어질 수 있도록 한다. 각 군 별로 고유 코드의 할당 내역은 임상시험 종료 후 데이터 잠금 및 중앙실험실 분석이 완료될 때까지 각 대상자의 투여군 배정에 대하여 눈가림 상태를 유지해야 한다. 만일 임상시험 도중 중대한 이상사례 또는 일시중지 기준에 해당하는 이상사례의 발생으로 부득이하게 해당 코드 열람이 필요한 경우나 의뢰자가 대상자의 권익과 안전을 위하여 반드시 필요하다고 판단한 경우에는 해당 대상자의 고유 코드만 열람할 수 있도록 관리할 것이다. 눈가림을 해제하는 것은 사례별로 고려되어야 하며, 심각한 의학적 응급상황일 경우에만 고려되어야 한다. 일반적으로 눈가림은 투여군에 대한 정보가 대상자 치료에 영향을 미칠 경우에만 해제되어야 한다. 시험책임자 또는 의뢰자가 눈가림을 해제할 필요가 있다고 생각하는 경우, 의뢰자 또는 시험책임자에게 연락을 통해 눈가림 해제에 대한 동의를 얻은 후, 눈가림을 해제한다. 이 경우 눈가림 해제에 대한 기록을 남겨 문서로서 보관한다. 무작위배정 코드가 해제된 대상자는 임상시험을 지속할 수 없다.

☞ *코로나19 백신 국가예방접종이 본격적으로 시작될 경우 시험대상자의 윤리적 측면 및 선택권 보장을 위해 눈가림 해제 필요하다. 그러나 눈가림 해제로 인해 발생 되는 수집 데이터(특히, 장기 면역원성 및 장기 안전성 데이터)의 감소를 최소화하기 위해 임상시험계획서는 다음의 사항을 반영하여 수정할 수 있다.*

- *최대한 눈가림을 유지하되 최소 면역원성 및 안전성 결과가 수집되는 마지막 접종 후 4주 시점까지는 눈가림 유지*
- *희망하는 시험대상자에 한하여 개별적 눈가림 해제*
- *면역원성 분석 시험자는 눈가림은 유지*
- *눈가림이 해제되더라도 중도탈락 시키지 말고 임상시험 일정에 따라 최대한 안전성 및 유효성 데이터 수집*
- *눈가림 해제 이후 자료는 기존 결과와 분리하여 분석*

7. 시험종료 및 조기중단 기준

1) 의뢰자

임상시험실시기관, 시험자 또는 의뢰자로부터 위임을 받은 자가 GCP, 임상시험 계획서, 계약사항 및 관계 법령 및 규정 등을 포함한 기본적인 의무사항을 준수하지 않는다면 의뢰자는 즉시 이를 시정하고 조치를 취할 것이다. 다음의 사항이 발생할 경우, 의뢰자는 임상시험 전체 또는 특정 임상시험실시기관에서의 임상시험 조기 중지를 결정할 수 있다.

① 전체 또는 특정 임상시험실시기관에서 목표한 수의 대상자 등록에 실패한 경우

② 임상시험 지속에 중요한 영향을 미칠 수 있는 면역원성/안전성 정보가 발생한 경우

③ 임상시험실시기관 또는 시험자에 의한 GCP, 임상시험 계획서, 계약사항 및 관계 법령 및 규정의 위반 정도가 임상시험 지속에 문제를 야기하는 경우

④ 임상시험 지속에 중요한 영향을 미칠 수 있는 기타 행정적 이유

임상시험이 조기 종료되거나 중지된 경우 의뢰자는 시험책임자, 식품의약품안전처장에게 해당 사실과 사유를 신속히 문서로 보고하여야 하며, 다기관 임상시험의 경우에는 다른 임상시험실시기관의 시험책임자에게도 해당 사실과 사유를 문서로 통지하여야 한다.

2) 시험자

의뢰자가 임상시험을 조기 종료하거나 중지시켰을 경우 시험책임자는 이 사실을 임상시험심사위원회에 즉시 알리고, 조기 종료 및 중지에 대한 상세한 사유서를 제출하여야 하며, 대상자에게도 즉시 알리고 적절한 조치와 추적조사가 이루어질 수 있도록 하여야 한다. 시험책임자가 임상시험을 조기 종료하거나 중지하고자 할 경우 시험책임자는 이 사실을 의뢰자에게 사전에 알려야 하며, 결정된 사항 및 그 사유를 임상시험심사위원회에 즉시 알리고 조기 종료 및 중지에 대한 상세한 사유서를 제출하여야 한다.

8. 임상시험용의약품의 정보 및 관리

1) 표시 및 포장

(1) 시험약

· 제 품 의 코 드 명 : *시험약 코드명 기재. 용량군 별 코드명이 상이할 경우 각각 기재*
· 성 상 및 제 형 : *육안으로 확인되는 시험약의 성상 및 제형 기재*
· 저 장 방 법 : *시험약의 저장 조건(차광 유/무, 온도 등) 기재*
· 사 용 기 간 : *시험약의 사용기간(제조일로부터 ~년/월) 기재*
· 원료의약품 및 그 분량 : *용량군 별 시험약의 성분 및 함량 기재*

<바이알 또는 프리필드시린지> 당

용량군	배합목적	성분	단위	함량
<저용량군>	*<주성분 또는 첨가제>*	*<주성분 또는 첨가제의 성분명>*	*<용량단위>*	*<용량>*
<중용량군>	*<주성분 또는 첨가제>*	*<주성분 또는 첨가제의 성분명>*	*<용량단위>*	*<용량>*
<고용량군>	*<주성분 또는 첨가제>*	*<주성분 또는 첨가제의 성분명>*	*<용량단위>*	*<용량>*

(2) 위약

· 제 품 의 코 드 명 : *위약의 코드명 또는 제품명(성분명) 기재*
· 성 상 및 제 형 : *육안으로 확인되는 위약의 성상 및 제형 기재*
· 저 장 방 법 : *위약의 저장 조건(차광 유/무, 온도 등) 기재*
· 사 용 기 간 : *위약의 사용기간(제조일로부터 ~년/월) 기재*
· 원료의약품 및 그 분량 : *위약의 성분 및 함량 기재*

<바이알 또는 프리필드시린지> 당

배합목적	성분	단위	함량
<첨가제>	*<첨가제의 성분명>*	*<용량단위>*	*<용량>*
<첨가제>	*<첨가제의 성분명>*	*<용량단위>*	*<용량>*
<첨가제>	*<첨가제의 성분명>*	*<용량단위>*	*<용량>*

임상시험용의약품은 의뢰자가 제조 또는 구매한 후 임상시험실시기관의 관리약사에게 공급한다. 임상시험용의약품 라벨의 기재는 "의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 별표 11. 임상시험용의약품 제조"에 따르며, 아래와 같이 기입한다.

① 임상시험 목적으로만 사용 가능하다는 문구(예: "임상시험용") ② 임상시험용의약품 명칭 또는 식별표시 ③ 배치번호 또는 코드번호 ④ 의뢰자(임상시험계획 승인을 받은 자) 명칭, 주소 및 전화번호 ⑤ 사용(유효)기한 ⑥ 보관조건 ⑦ 임상시험을 식별할 수 있는 참조 코드 ⑧ 필요 시 대상자 식별 번호(Subject identification No.), 임상약 번호(Treatment No.), 방문 번호(Visit No.), 시험자 성명, 사용방법

단, 1 차 포장 용기가 작아 상기 항목을 모두 기재할 수 없는 경우에는 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 별표 11 에 따라 1 차 포장용 라벨 상에 최소 기재 사항(임상시험용/임상약 명칭 또는 식별번호/배치번호 또는 코드번호/의뢰자명/참조코드/임상약 번호/사용기한)만을 표시하며, 2 차 포장부터 전체 항목을 표시하도록 한다.

2) 접종경로 및 접종방법

임상시험용의약품은 어깨 세모근에 2 회 근육 주사하며, 1 차 접종 28 일 후 2 차 접종을 실시한다. 시험대상자의 눈가림은 유지되어야 하며, 각 시험대상자별 투여 상세사항은 기록되어야 한다. 임상시험용의약품은 IP Manual 에 따라 준비하여 시험대상자에게 접종한다. 접종 전 임상시험용의약품의 성상을 확인하고 이상이 발견된 경우 접종하지 않는다.

3) 보관조건, 수불관리, 회수 및 폐기

임상시험용의약품은 *보관조건*에서 보관하며 시험책임자 및 담당자의 지시(처방) 없이는 사용할 수 없도록 한다. 의뢰자는 임상시험용의약품 등을 시험책임자와 협의하여 직접 관리약사에게 교부하여야 하며 인수증을 받아 보존하여야 한다. 관리약사는 임상시험용의약품 등이 임상시험 이외의 목적으로 사용되지 않도록 보관, 관리하여야 한다. 관리약사는 임상시험용의약품의 인수, 재고 관리, 반납 등의 업무를 수행하고, 관련사항을 기록하며 해당 사항을 주기적으로 시험책임자에게 알려야 한다. 의뢰자는 임상시험 실시 중 임상시험용의약품 등의 수량 및 보관상태 등을 확인하고 임상시험이 적절히 진행될 수 있도록 조치하여야 한다. 의뢰자는 임상시험의 중지 및 종료 또는 임상시험용의약품에 문제가 발생하거나 사용기한 또는 유통기한 만료 등이 발생한 경우 미사용 임상시험용의약품 등을 회수하여 폐기하도록 한다. 이 때 관리약사는 미사용 임상시험용의약품을 의뢰자에게 반납하고 그 반납증을 보존

하여야 한다. 임상시험 진행 중에 대상자에게 불출되어 사용된 임상시험용의약품의 용기(<바이알 또는 시린지>)는 각 임상시험실시기관의 규정 및 의뢰자에서 제공한 지침에 따라 각 임상시험실시기관에서 임상시험용의약품 접종 후 즉시 자체 폐기하도록 하며, 폐기 시에는 관련 기록을 남겨두어야 한다.

9. 시험의 방법 및 접종계획

1) 전반적인 시험의 방법

본 임상시험은 건강한 성인을 대상으로 시험 백신의 안전성 및 면역원성을 확인하기 위한 제 1/2 상 임상시험으로, 안전성을 탐색하기 위한 1 상과 안전성 및 면역원성을 탐색하기 위한 2 상으로 구성되었다. 임상시험에 참여하기 위해 서면 동의한 시험대상자를 선정/제외기준에 따라 적합성을 평가하여 임상시험계획서에 기술된 절차에 따라 용량군에 배정한 후, 임상시험용의약품을 접종한다.

<흐름도>

단계	임상시험용의약품	용량	시험대상자수		V1 S	V2 0일	V3 1주	V4 4주	V5 5주	V6 8주	V7 7개월	V8 13개월
				DSMB ▼								
1상	시험약	저용량	5명	15명								
				▼								
	시험약	중용량	5명	15명								
				▼								
	시험약	고용량	5명	15명								
2상	시험약	선택용량	OOO명									
	위약	-	OO명									
				임상시험용의약품 접종		↑		↑				
				면역원성 검사		↑		↑	↑	↑	↑	↑

(1) 1 상

만 19~55 세의 시험대상자가 등록된다. 시험약 접종용량은 저용량, 중용량, 고용량의 3 단계로 구성되며, 용량군의 등록은 다음의 순서에 따라 순차적으로 진행한다.

① 선정/제외기준에 적합한 20 명의 시험대상자를 저용량군에 등록하여 임상시험을 진행하며, 시험대상자 등록 시 초기 5 명의 시험대상자를 Sentinel 군으로 설정한다. Sentinel 군의 임상시험용의약품 접종 시 각 시험대상자 간 24 시간 이상의 간격을 두고 접종을 실시하며, 임상시험용의약품 접종 후 24 시간 동안 일시중지 기준에 해당하는 이상사례가 발현되지 않을 경우 다음 대상자의 접종을 실시한다. Sentinel 군 5 명에서 임상시험용의약품 1 차 접종 후 7 일 동안 발현된 이상사례 관찰 결과 일시중지 기준에 해당하는 이상사례가 발현되지 않을 경우 저용량군에서의 나머지 15 명의 시험대상자와 중용량에서의 Sentinel 군 등록을 진행한다. 만일 저용량 Sentinel 군에서 임상시험용의약품 접종 후 7 일

까지 일시중지 기준에 해당하는 이상사례가 발생할 경우, DSMB 를 개최하여 저용량 Sentinel 군의 임상시험용의약품 1 차 접종 후 7 일까지 수집된 안전성 정보를 평가한 후 저용량군에서의 나머지 15 명의 시험대상자와 중용량에서의 Sentinel 군 등록 진행 여부를 결정한다.

② 중용량군의 대상자 등록 시 저용량군과 동일하게 초기 5 명의 대상자를 Sentinel 군으로 하여 각 대상자별 임상시험용의약품 1 차 접종 시 24 시간 간격을 두고 접종을 실시하여 안전성을 확인하며, Sentinel 군 전체 대상자의 임상시험용의약품 1 차 접종 후 7 일 동안 발현된 이상사례 관찰 결과 일시중지 기준에 해당하는 이상사례가 발현되지 않을 경우 중용량군에서의 나머지 15 명의 대상자와 고용량에서의 Sentinel 군 등록을 진행한다. 만일 중용량 Sentinel 군에서 임상시험용의약품 접종 후 7 일까지 일시중지 기준에 해당하는 이상사례가 발생할 경우, DSMB 를 개최하여 중용량 Sentinel 군의 임상시험용의약품 1 차 접종 후 7 일까지 수집된 안전성 정보를 평가한 후 중용량군에서의 나머지 15 명의 대상자와 고용량에서의 Sentinel 군 등록 진행 여부를 결정한다.

③ 고용량군의 대상자 등록 시에도 동일하게 초기 5 명의 대상자를 Sentinel 군으로 하여 각 대상자별 임상시험용의약품 1 차 접종 시 24 시간 간격을 두고 접종을 실시하여 안전성을 확인하며, Sentinel 군 전체 대상자의 임상시험용의약품 1 차 접종 후 7 일 동안 안전성을 확인한 후 나머지 15 명의 대상자 등록을 진행한다. 만일 고용량 Sentinel 군에서 임상시험용의약품 접종 후 7 일까지 일시중지 기준에 해당하는 이상사례가 발생할 경우, DSMB 를 개최하여 고용량 Sentinel 군의 임상시험용의약품 1 차 접종 후 7 일까지 수집된 안전성 정보를 평가한 후 고용량군에서의 나머지 15 명의 대상자 등록 진행 여부를 결정한다.

모든 대상자의 임상시험용의약품 2 차 접종 후 4 주 시점까지의 안전성 결과가 수집되면 DSMB 에서 안전성 결과를 검토하여 2 상 임상시험의 진행 여부를 결정하며, 2 차 접종 후 4 주 시점의 안전성 결과와 면역원성 결과를 종합적으로 평가하여 2 상 임상시험에서 접종할 용량을 선정한다. 또한, 임상시험용의약품의 장기 안전성 평가를 위하여, 임상시험용의약품 최종 접종 후 12 개월 시점까지 안전성 정보를 관찰하고 면역원성 정보를 탐색적으로 확인한다.

(2) 2 상

2 상 임상시험에서는 만 19~85 세의 시험대상자가 등록된다. 선정/제외기준에 적합한 시험대상자는 1 상 임상시험에서 선정된 용량군과 위약군에 *O:O* 의 비율로 무작위배정 되며, 층화요인(연령: 만 19~64 세/만 65~85 세)에 따라 층화한다. 고연령군(만 65~85 세)은 전체 시험대상자 중 *OO*% 이상을 등록한다. 고연령군에서의 위해성을 완화하기 위해 만 65~74 세의 시험대상자를 먼저 *OO*% 등록하여 7 일까지 안전성을 확인하여 일시중지 기준에 해당하는 이상사례가 발현되지 않을 경우 나머지 만 75~85 세의 시험대상자를 등록한다. 무작위배정된 대상자는 임상시험용의약품을 2 회 접종받으며, 임상시험용의약품 2 차 접종 후 12 개월 시점까지 안전성 및 면역원성을 확인한다. 2 상에서 등록된 마지막 대상자의 V6(임상시험용의약품 2 차

접종 후 4 주)이 완료되면, 해당 시점까지 수집된 1 상과 2 상의 안전성 및 면역원성 자료로 중간분석을 실시할 계획이며, 이후 임상시험용의약품 2 차 접종 후 12 개월 시점까지 수집된 안전성 및 면역원성 자료로 결과보고서를 작성할 예정이다.

2) 병용약물

임상시험 기간(V1~V8)동안 타 질환 또는 이상사례의 치료, 검진 등을 목적으로 병용투여 되는 약물에 대한 정보(제품명, 투여 목적, 투여 용량 및 단위, 투여 기간[투여 시작일, 투여 종료일], 투여 경로 등)를 증례기록서에 상세히 기록하여야 한다. 추적관찰 기간(V7, V8)동안에는 중대한 이상사례 의료진이 검진한 이상사례, 특별관심대상의 이상사례와 관련하여 투여된 약물만 조사한다.

3) 병용금지약물

다음에 열거하는 약물은 주연구 임상시험기간(V1~V6) 동안 병용투여를 금지한다.

(1) 임상시험용의약품 접종 전후 4 주 이내에 접종되는 백신
(2) 면역억제제(Immunosuppressant) 또는 면역조절제(Immune modifying drug)
(3) Azathioprine, Cyclosporine, Interferon, G-CSF, Tacrolimus, Everolimus, Sirolimus, Cyclophosphamide, 6-Mercaptopurine, Methotrexate, Rapamycin, Leflunomide 등
(4) 만성적 스테로이드: Prednisolone 을 기준으로 10mg/day 초과의 용량을 연속적으로 14 일을 초과하여 사용하였을 경우(단, 스테로이드 외용제, 비강 스프레이, 흡입제, 안약제는 사용 용량에 관계없이 허용한다)
(5) 혈액 또는 혈액 유래 제제(면역 글로불린 포함)

다음에 열거하는 약물은 전체 임상시험기간(V1~V8) 동안 병용투여를 금지한다.

(1) 다른 코로나바이러스 백신
(2) 다른 임상시험용의약품

그 외 임상시험의 결과 해석에 영향을 미치지 않을 것으로 판단되며 기타 질환의 치료 또는 검진 등을 목적으로 일과성 투여되는 병용약물은 시험자의 판단 하에 허용한다.

10. 시험 절차 및 방법

1) 방문일정

(1) V1(스크리닝, -7~-1 일)

대상자는 사전 동의 절차가 완료되고 서면 동의서를 작성하면, 스크리닝 번호를 부여받은 후 다음의 평가를 받는다. 단, 서면 동의는 V1 이전에 획득할 수 있으며, V1 에서 실시하지 못한 검사의 경우 스크리닝 기간 내에 재방문하여 검사를 실시할 수 있다.

- 대상자의 인구학적 정보와 병력(외과적 수술력을 포함한 과거력 및 현 병력), 선행약물, 병용약물을 조사/기록한다.
- 활력징후를 측정한다.
- 신체검진을 실시한다.
- 신장 및 체중을 측정한다.
- 흉부 X-선 검사 및 심전도 검사(ECG)를 실시한다.
- 임상실험실 검사(혈액학적, 혈액화학적, 소변, 혈액응고, 바이러스, d-dimer, 심근효소)를 실시한다.
- 가임기 여성 대상자의 경우 임신반응 검사를 실시한다.
- 코로나19 진단 검사를 실시한다.
  - 코로나19 에 대한 항체 검사(IgM 및 IgG 에 대한 양성 여부 확인)
- 선정/제외기준을 확인한다.
- 다음 방문일을 지정한다.

(2) V2(임상시험용의약품 1 차 접종일, 0 일)

이 방문은 최초 방문일 이후 7 일 이내에 이루어지며, 이 방문에서 이뤄지는 절차는 다음과 같다.

- 지난 방문과 비교하여 선행약물 및 병용약물의 변화여부를 확인한다.
- 활력징후를 측정한다.
- 신체검진을 실시한다.
- 임상실험실 검사를 포함한 이제까지의 모든 검사 및 평가 결과를 종합하여 선정/제외기준에 적합한 대상자가 선정되었는지 최종 평가한다.
- 1 상에서는 등록되는 순서에 따라 해당 용량군에 배정하여 배정 번호를 부여하며, 2 상에서는 무작위배정 번호를 부여한다.
- 임상시험용의약품 접종 전 면역원성 검사를 위한 채혈을 실시한다.
- 가임기 여성 대상자의 경우 임신반응 검사를 실시한다.
- 임상시험용의약품을 접종한다.
- 임상시험용의약품 접종 후 30 분간 즉각적 이상사례(아나필락시스 관련) 발현 여부를 확인한다. 2 상의 만 75 세 이상 고령자의 경우 임상시험용의약품 접종 후 적어도 2 시간까지 즉각적 이상

사례를 관찰한다.

- 대상자에게 자, 디지털 체온계(고막체온 측정용)를 제공하며, 예측된(Solicited) 및 예측되지 않은(Unsolicited) 이상사례의 수집 및 관찰을 위하여 시험대상자 일지를 배부하고 작성법을 교육한다.
- 다음 방문일을 지정한다.

(3) V3(중간방문, 1 차 접종 후 7+2 일)

이 방문은 임상시험용의약품 1 차 접종 후 7 일째에 이루어지며, 이 방문에서 이루어져야 하는 절차는 다음과 같다.

- 지난 방문과 비교하여 병용약물의 변화 여부를 확인한다.
- 시험대상자 일지를 회수하여 이상사례 발현여부와 내용을 조사한다.
- 활력징후를 측정한다.
- 신체검진을 실시한다.
- 심전도 검사(ECG)를 실시한다.
- 임상실험실 검사를 실시한다.
- 시험대상자 일지를 배부하고 작성법을 재교육한다.
- 다음 방문일을 지정한다.

(4) V4(중간방문, 1 차 접종 후 28+2 일)

이 방문은 임상시험용의약품 1 차 접종일 이후 28 일째에 이루어지며, 이 방문에서 이루어져야 하는 절차는 다음과 같다.

- 지난 방문과 비교하여 선행약물 및 병용약물의 변화여부를 확인한다.
- 시험대상자 일지를 회수하여 이상사례 발현 여부와 내용을 조사한다.
- 활력징후를 측정한다.
- 신체검진을 실시한다.
- 심전도 검사(ECG)를 실시한다.
- 임상실험실 검사를 실시한다.
- 임상시험용의약품 접종 전 면역원성 검사를 위한 채혈을 실시한다.
- 가임기 여성 대상자의 경우 임신반응 검사를 실시한다.
- 임상시험용의약품 2 차 접종 금기사항을 확인한다.
- 임상시험용의약품을 접종한다.
- 임상시험용의약품 접종 후 30 분간 즉각적 이상사례(아나필락시스 관련) 발현 여부를 확인한다. 2 상의 만 75 세 이상 고령자의 경우 임상시험용의약품 접종 후 적어도 2 시간까지 즉각적 이상사례를 관찰한다.
- 시험대상자 일지를 배부하고 작성법을 재교육한다.
- 다음 방문일을 지정한다.

2 차 접종 대상자에서 다음의 증상이 발현된 경우, Visit window 내에서 접종 일정을 조정할 수 있다.

- 38℃ 이상의 발열
- 시험자 판단에 따라 임상시험용의약품 접종의 연기가 필요한 급성 감염성 질환

(5) V5(중간방문, 2 차 접종 후 7+2 일)

이 방문은 임상시험용의약품 2 차 접종 후 7 일째에 이루어지며, 이 방문에서 이루어져야 하는 절차는 다음과 같다.

- 지난 방문과 비교하여 병용약물의 변화 여부를 확인한다.
- 시험대상자 일지를 회수하여 이상사례 발현 여부와 내용을 조사한다.
- 활력징후를 측정한다.
- 신체검진을 실시한다.
- 심전도 검사(ECG)를 실시한다.
- 임상실험실 검사를 실시한다.
- 시험대상자 일지를 배부하고 작성법을 재교육한다.
- 다음 방문일을 지정한다.

(6) V6(중간방문, 2 차 접종 후 28+2 일)

이 방문은 임상시험용의약품 2 차 접종 후 28 일째에 이루어지며, 이 방문에서 이루어져야 하는 절차는 다음과 같다. V6 이전 임상시험을 중단하는 경우 시험대상자가 동의 시 훈련된 임상시험 담당자는 임상시험 V6, V7, V8 시점에 전화를 통해 중대한 이상사례, 의료진이 검진한 이상사례, 특별관심대상의 이상사례 발생 여부를 확인한다.

- 지난 방문과 비교하여 병용약물의 변화 여부를 확인한다.
- 시험대상자 일지를 회수하여 이상사례 발현 여부와 내용을 조사한다.
- 활력징후를 측정한다.
- 신체검진을 실시한다.
- 임상실험실 검사를 실시한다.
- 가임기 여성 대상자의 경우 임신반응 검사를 실시한다.
- 면역원성 검사를 위한 채혈을 실시한다.
- 다음 방문일을 지정한다.

(7) V7(중간방문, 2 차 접종 후 6 개월±2 주)

이 방문은 임상시험용의약품 2 차 접종 후 6 개월째에 이루어지며, 절차는 다음과 같다.

- 지난 방문 이후 중대한 이상사례, 의료진이 검진한 이상사례, 특별관심대상의 이상사례 발현 여부를 확인하며, 발현된 경우 이와 관련하여 투여된 병용약물을 함께 조사한다.
- 면역원성 검사를 위한 채혈을 실시한다.
- 다음 방문일을 지정한다.

(8) V8(종료방문, 2 차 접종 후 12 개월+2 주)

이 방문은 임상시험 종료일로서 임상시험용의약품 2 차 접종 후 12 개월째에 이루어지며, 이 방문에서 이루어져야 하는 절차는 다음과 같다.

- 지난 방문 이후 중대한 이상사례, 의료진이 검진한 이상사례, 특별관심대상의 이상사례 발현 여부를 확인하며, 발현된 경우 이와 관련하여 투여된 병용약물을 함께 조사한다.
- 면역원성 검사를 위한 채혈을 실시한다.

(9) 예정되지 않은 방문

예정된 방문 외에 시험대상자 또는 시험대상자의 대리인의 요청 또는 시험자의 판단에 의해 필요하다고 판단될 때 추가 방문이 수시로 이루어질 수 있다. 시험자는 시험대상자가 3 일 이상 발열이 있거나, 뚜렷한 호흡기 증상이 있으면 시험대상자 보호를 위해 언제든지 접종을 실시한 임상시험기관에 필히 방문하도록 시험대상자의 정기적 임상시험 실시기관 방문 시 이를 주지시키고, 이상사례 발생 시 시험자에게 즉각적으로 연락할 수 있도록 한다. 예정되지 않은 방문으로 인해 방문 일정이 변경되어서는 안 된다. 예정되지 않은 방문에서는 시험자의 판단에 따라 필요한 항목의 평가를 실시할 수 있다.

2) 평가변수

(1) 안전성 평가변수

① 이상사례

- 임상시험용의약품 1 차 및 2 차 접종 후 7 일까지 발생한 예측된 이상사례
  - · 국소적 이상사례 : 통증, 압통, 홍반/발적, 경결/부종, 가려움증
  - · 전신적 이상사례 : 발열, 피로/권태, 오한/떨림, 두통, 근육통, 관절통, 설사, 구토, 복통, 점막피부 반응/발진, 두드러기, 현기증, 기침, 호흡곤란
- 임상시험용의약품 1 차 및 2 차 접종 후 28 일까지 발생한 예측되지 않은 이상사례
- 임상시험용의약품 2 차 접종 후 12 개월까지 발생한 중대한 이상사례 및 의료진이 검진한 이상사례, 특별관심대상의 이상사례

② 임상실험실 검사(혈액학적/혈액화학적 검사, 소변검사)

③ 활력징후

④ 신체검진

(2) 면역원성 평가변수

① 임상시험용의약품 1 차 접종 후 4 주, 2 차 접종 후 1 주, 4 주, 6 개월, 12 개월 시점에서 wildtype virus 를 이용한 *OOO(예, FRNT)* 시험법으로 측정된 중화항체에 대한 SRR, GMT, GMFR

② 임상시험용의약품 1 차 접종 후 4 주, 2 차 접종 후 1 주, 4 주, 6 개월, 12 개월 시점에서 *OOO(예, ELISA)* 시험법으로 측정된 결합항체에 대한 SRR, GMC, GMFR

③ 임상시험용의약품 1차 접종 후 4주, 2차 접종 후 1주, 4주, 6개월, 12개월 시점에서 *OOO(예, IFN-γ ELISpot)* 시험법으로 분석한 T 세포반응

④ 임상시험용의약품 11차 접종 후 4주, 2차 접종 후 1주, 4주, 6개월, 12개월 시점에서 ICS 시험법으로 분석한 Th1/Th2 비율

† SRR : 임상시험용의약품 접종 전 대비 접종 후 역가가 4배 이상 증가된 시험대상자의 분율. 임상시험용의약품 접종 전 역가가 정량한계 미만이면, 그 역가는 정량한계에 해당하는 역가의 절반 값으로 대체함

3) 안전성 평가방법

임상시험용의약품 1차 접종(V2) 이전 확인된 의학적 사건 및 임상적으로 유의한 비정상 소견은 모두 병력으로 기록하며, 임상시험용의약품 접종 후 이상사례의 정의에 부합하는 임상적으로 유의한 비정상 소견은 이상사례로 수집한다. 이상사례에 대한 정보는 정기 또는 추가 방문 시에 대상자의 자발적인 보고 및 문진으로 확인하여 기록하며, 대상자가 시험대상자 일지를 누락 없이 잘 작성할 수 있도록 교육한다. 이상사례의 정의 및 수집과 기록, 평가 및 보고 절차는 본 계획서 '12. 이상사례' 항목을 참고한다. 특히, 임상시험용의약품 접종 후 즉각적 이상사례가 나타날 수 있으므로, 접종 후 30분간 즉각적 이상사례(아나필락시스 관련)의 발생여부를 확인한다. 임상시험 실시기관에는 즉각적 이상사례를 인지하고 치료하기 위한 적절한 약물과 의료 장비를 즉시 이용할 수 있도록 비치해야 한다. 전체 접종 절차와 접종 후 관찰 기간 중 즉각적 이상사례를 인지하고 치료할 수 있도록 시험자 또는 위임받은 자가 입회해야 한다.

4) 면역원성 평가방법

면역원성 검사를 위한 혈액 검체의 채취는 V2(임상시험용의약품 접종 전), V4(임상시험용의약품 2차 접종 전), V5, V6, V7, V8(각각 임상시험용의약품 2차 접종 1주, 4주, 6개월, 12개월 후)에서 시행한다. 1상 임상시험에서는 방문 5(임상시험용의약품 1차 접종 후 14일), 방문 9(임상시험용의약품 2차 접종 후 14일) 시점에 추가로 시행한다. 면역원성 검사를 위한 혈액 검체는 각 검사별 해당 중앙 실험실(Central Laboratory)로 전달되어 일괄적으로 측정 및 분석을 실시한다. 혈액은 약 *OOmL*를 무균적으로 채취하며, 검체 처리 지침에 따라 원심분리 한 혈청은 적절한 보관 용기에 분주하여 중앙실험실로 송부하기 전까지 적정온도에 맞게 보관한다. 각각의 혈청 튜브에는 제공된 라벨을 부착하고, 시험대상자의 혈액 시험관이 섞이지 않도록 한번에 한 시험대상자의 혈액 검체를 다루도록 한다. 검체 관리에 대한 자세한 방법은 중앙실험실 검사실의 지시사항에 따르며, 남은 혈액 검체는 추후 재분석이 필요한 경우를 위하여 임상시험 종료 후 *OO년간* 보관 후 의뢰자의 폐기 절차에 따라 폐기될 것이다. 검체는 본 임상시험 이외의 목적으로는 사용되지 않을 것이며, 대상자의 모든 검체 관련 자료는 대상자 식별 번호로 처리되어 임상시험 기간 동안 익명 상태를 유지할 것이다. 혈청 검체의 면역원성 평가를 위하여 다음의 평가가 실시된다.

- Wildtype SARS-CoV-2 혈청 중화항체 분석*(예, FRNT)*
- SARS-CoV-2 S 단백질 특이 IgG 면역분석*(예, ELISA)*
- SARS-CoV-2 단백질 특이 T 세포 면역분석*(예, IFN-γ ELISpot)*
- Th1/Th2 세포 매개 면역반응(ICS)

☞ 각 면역원성 시험별로 임상검체분석기관, 시험 프로토콜 개요, 평가방법 등을 기재한다.

5) 베이스라인 평가방법

(1) 시험대상자의 인구학적 기초 정보

임상시험에 들어가기 전, 본 임상시험의 목적과 내용에 대하여 대상자에게 상세히 설명하고 서면으로 동의를 받고, 서면 동의를 받는 순서에 따라 스크리닝번호를 부여한 후 인구학적 기초 정보를 조사한다. 기록 사항은 서면 동의 여부 및 동의일자, 대상자의 성별, 생년월일, 연령, 14 일 이내의 코로나19 감염자 밀접 접촉 여부, 음주력이다. 음주력은 지난 1 개월(30 일) 이내의 주(week)당 음주량을 기준으로 평가한다.

(2) 시험대상자의 병력/수술력 조사

문진과 과거 진료 기록 점검을 통하여 대상자의 병력을 상세히 조사하여 기록한다. 스크리닝 전 6 개월 이내의 외과적 수술력, 알러지력 등을 포함한 과거력 및 현병력에 대하여 발생시기(발생년도 또는 발생년월), 스크리닝 시 지속여부를 기재한다. 추가로 두드러기 병력, 악성 종양 병력, 호흡기계 질환 관련 수술력은 5 년 이내 과거력을 확인하며, 발작증(Seizure)은 3 년 이내의 과거력을 확인한다. 코로나19, 사스 및 메르스 감염 병력, 길랑-바레 증후군 등 백신 접종에 대한 과민증 기왕력, 백신 접종과 관련한 중대한 이상사례 혹은 알러지 반응 기왕력, 유전적 또는 특발성 혈관신경성 부종 병력, 장기 또는 골수 이식을 받은 병력, 임상시험용의약품의 구성 성분에 대한 알러지 혹은 과민반응 병력, 혈소판 관련 질환 또는 출혈성 질환 병력이 있거나 이전에 근육주사나 정맥천자 후 심각한 출혈이나 멍이 든 병력은 기간에 관계 없이 수집한다.

(3) 선행 및 병용약물 조사

스크리닝을 기준으로 1 개월(30 일) 이내의 약물 투여력(선행약물 및 병용약물) 및 투여현황(용법, 용량, 투여기간 등)에 대하여 조사한다. 단, 제외기준 확인을 위한 <시험약 물질> 기반의 백신 접종력, SARS-CoV, MERS-CoV 또는 SARS-CoV-2 백신 접종력은 시점과 무관하게 모두 수집한다. 다른 임상시험용의약품 투여력 및 다른 임상시험용 의료기기의 적용력, 면역억제제/면역조절제 및 만성적 스테로이드 사용력, 향정신병 의약품, 마약성 진통제의 의존적 투여력은 6 개월 이내의 정보를 수집하며, 면역글로불린이나 다른 혈액제제를 수혈받은 이력은 3 개월 이내의 정보를 수집한다. 스크리닝 시점의 약물 투여력 조사에서 확인된 내용과 비교하여 변화된 사항에 대하여 조사하고 만일 병용약물에 변화가 있다면 이를 근거문서에 자세하게 기록하여야 한다.

(4) 임신반응 검사

스크리닝 방문 및 방문 2, 방문 4, 방문 6 에서 불임수술 및 폐경이 확인된 대상자(Surgical menopause 포함)를 제외한 가임기 여성의 경우 소변(Urine) 검체를 통해 임신 여부를 확인한다. 소변 검체에서의 임신 반응이 '양성'일 경우, 혈청(Serum) hCG 반응 검사를 통하여 임신 여부를 최종 확인한다. 임신반응 검사 시행이 계획되지 않은 방문에서 필요시 추가 검사를 시행할 수 있으며, 해당 시점의 검사 결과가 양성일 경우 중도 탈락된다. 가임기 여성은 초경을 경험하였고 성공적인 외과적 불임(자궁적출술, 양측 난관 결찰 또는 양측 난소절제술) 또는 폐경이 아닌 여성으로 정의한다. 폐경은 다른 사유 없이 최종 월경 시기(Final menstrual period) 이후 12 개월 이상 무월경으로 정의한다.

(5) 흉부 X-선 및 심전도 검사(ECG)

스크리닝 방문 시 후전방 흉부 X-선(Posterior-Anterior) 및 심전도 검사(Electrocardiogram, ECG)를 시행한다. 시험자 판단에 따라 스크리닝 기간 동안 1 회에 한하여 재검사를 실시할 수 있다.

(6) 신장 및 체중 측정

스크리닝 시 신장과 체중을 측정하며, 체중은 겉옷 및 신발을 벗고 빈 주머니 상태에서 측정하도록 한다.

11. 자료분석 및 통계학적 고려사항

1) 분석군

(1) SAS(Safety Analysis Set)

SAS는 임상시험용의약품을 최소 1회 이상 접종받은 모든 시험대상자이다. 본 임상시험의 대상자로부터 얻어진 안전성에 대한 자료의 주 분석은 SAS에서 수행한다.

(2) FAS(Full Analysis Set)

FAS는 임상시험용의약품을 최소 1회 이상 접종받고 임상시험용의약품 접종 전후에 면역원성 결과가 있는 시험대상자이다.

(3) PPS(Per-Protocol Set)-1

PPS-1은 FAS 중 주연구기간까지(V1~V6) 중대한 임상시험계획서 위반이 없는 시험대상자이다. 중대한 임상시험계획서 위반에는 중대한 선정/제외기준 위반, 병용금기 약물 투여, 순응도 위반을 포함한다. 면역원성 자료에 대한 주 분석은 PPS-1에서 수행하며, PPS-2 및 FAS를 추가적으로 분석한다.

(4) PPS(Per-Protocol Set)-2

PPS-2는 FAS 중 종료방문까지(V1~V8) 중대한 임상시험계획서 위반이 없는 시험대상자이다. 중대한 임상시험계획서 위반에는 중대한 선정/제외기준 위반, 병용금기 약물 투여, 순응도 위반을 포함한다.

<u>중대한 임상시험 계획서 위반</u>
① 동의서 미취득
② 선정기준/제외기준에 위배된 경우
③ 병용금지 약물을 투약한 경우
④ 베이스라인 및 주 연구 종료시점(V6)의 면역원성 평가 검사가 누락된 경우
⑤ 무작위배정 오류로 다른 임상시험용의약품이 투여된 경우(2상)

상기 기준 외에 기타 임상시험을 중대하게 위반하였다고 판단된 대상자는 Database lock 이전 Blind meeting을 통하여 임상시험에 영향을 주었는지 종합적으로 고찰하여 PPS 제외 여부를 결정한다.

2) 통계분석의 일반적 원칙

본 임상시험은 탐색적 임상시험으로 추론적, 가설 검정 계획은 없다. 연속형 변수는 기술통계량(시험대상자 수, 평균, 표준편차, 중앙값, 및 범위)을 제시한다. 범주형 변수는 빈도 및 백분율을 제시하며, 필요한 경우, 95% CI를 제시한다. 범주형 결과치에 대해서는 카이제곱 검정(Chi-square) 및 피셔의 정확한 검정(Fisher's exact test)이 사용될 것이다. 어떤 시점에

서 결측치가 발생되거나 임상시험이 종료되기 전에 시험대상자가 탈락하면 원자료를 그대로 분석한다. 인구학적 자료와 베이스라인 특성 자료에 관하여 연속형 자료는 평균, 표준편차, 최소값 및 최대값 등을 투여군별로 제시하고, 범주형 자료는 빈도 및 백분율을 투여군별로 제시한다. 본 임상시험에서 결측 자료는 대체(Imputation)하지 않는다.

3) 안전성 분석

주분석군은 SAS 이다. 이상사례의 발생율 및 발생건수를 제시하고, 전체 대상자의 이상사례 발현율에 대한 95% CI 를 제시한다. 발현한 이상사례에 대하여 접종군 별로 발현된 이상사례의 종류를 중증도, 인과관계 등에 따라 구분하고, 각각의 빈도 및 발현율, 발생 건수를 산출한다. 실험실적 검사는 항목별 및 방문 시점별로 측정값 및 기저치 대비 접종 후 변화량을 연속형 변수는 평균, 표준편차, 중앙값 및 범위로 제시하며, 범주형 변수는 빈도 및 비율을 이용하여 제시한다. 활력징후, 신체검사 등 안전성 관련 변수는 항목별 및 방문 시점별로 측정값 및 기저치 대비 접종 후 변화량(신장 제외)을 연속형 변수는 평균, 표준편차, 중앙값 및 범위로 제시하며, 범주형 변수는 빈도 및 비율로 제시한다. 임상시험용의약품 접종 후 7 일까지 관찰된 예측된(Solicited) 국소 및 전신 이상사례 또는 예측되지 않은(Unsolicited) 이상사례의 발생율을 산출하며, 임상시험용의약품 접종 후 28 일까지 관찰된 예측되지 않은(Unsolicited) 이상사례의 발생빈도, 발생률 및 발생 건수를 제시한다. 발현한 이상사례에 대하여 투여군별로 발현된 이상사례의 종류를 중증도, 인과관계 등에 따라 구분하고, 각각의 발생빈도, 발생률 및 발생 건수를 제시한다. 또한 임상시험용의약품 최종 접종 후 6 개월까지 수집된 중대한 이상사례, 의사가 검진한 이상사례(MAAE) 및 특별관심대상의 이상사례(AESI), 임상시험용의약품 최종 접종 후 12 개월까지 수집된 Enhanced Diseases 의 발생빈도, 발생률 및 발생 건수를 제시한다. 예측된 국소 및 전신 이상사례을 제외한 모든 이상사례는 MedDRA SOC(System Organ Class) 및 PT(Preferred Term)로 분류하여 분석한다. 임상실험실 검사 중 혈액학적/혈액화학적 검사항목별 및 방문시점별로 기술통계량을 제시하며, 항목별 임상시험용의약품 1 차 접종 전(스크리닝) 대비 접종 후 각 방문별 시점의 변화량에 대하여 기술통계량을 제시한다. 각 임상실험실 검사(혈액학적/혈액화학적/소변 검사) 결과치에 대하여, 임상시험용의약품 1 차 접종 전(스크리닝) 정상/임상적으로 유의하지 않은 비정상이었던 대상자가 임상시험용의약품 접종 후 한 번이라도 임상적으로 유의한 비정상으로 변한 대상자의 빈도 및 백분율로 요약하여 제시한다. 활력징후는 방문 시점별 기술통계량을 제시하고 임상시험용의약품 1 차 접종 전(방문 2, 베이스라인) 대비 접종 후 각 시점의 변화량에 대한 기술통계량을 제시한다. 각 군별 임상시험용의약품 1 차 접종 전(V2) 대비 접종 후 각 방문의 신체검진 결과를 비교하여 각 항목별로 정상/임상적으로 유의하지 않은 비정상이었던 대상자가 임상시험용의약품 투여 후 한 번이라도 임상적으로 유의한 비정상으로 변한 대상자 빈도와 비율을 투여군별로 제시한다.

4) 면역원성 분석

주분석군은 PPS-1 이며, PPS-2 및 FAS 에 대해서도 민감도를 분석한다. 결합항체가 및 중화항체가에 대한 SRR, GMT, GMC, GMFR 및 95% CI 를 각 투여군별로 제시한다. IFN-γ ELISpot 및 ICS 를 통하여 분석된 결과에 대하여 기술통계량(시험대상자 수, 평균, 표준편차, 최대값, 중앙값, 최소값) 및 95% CI 를 각 투여군별로 제시한다.

5) 중간 분석

1 상 임상시험의 모든 시험대상자와 2 상 임상시험의 모든 시험대상자의 임상시험용의약품 2 차 접종 후 4 주 시점(V6)에 대한 자료가 수집 완료되면 1 차 DB Lock 을 진행하여 자료를 분석하고 중간 임상시험 결과보고서를 작성한다. 이후 각 임상시험 단계의 모든 시험대상자가 추적관찰 기간을 종료(V8)하면 2 차 DB Lock 을 진행하여 최종 임상시험 결과보고서를 작성한다. 중간분석은 독립된 통계학자가 실시하며, 중간분석을 진행하는 독립된 통계학자를 제외한 의뢰자, 임상시험수탁기관, 시험자 및 시험담당자 등은 눈가림이 유지된다.

6) 시험대상자수 산출 근거

본 임상시험은 코로나19 예방 목적으로 *제품명*의 안전성 및 면역원성을 평가하고자 하는 1/2 상 임상으로 탐색적이고 기술적이며 통계적 가설을 검정하는 것이 아니기 때문에 연구 목적을 충족시키는 한도 내에서 필요한 시험대상자 수를 설정하였다. 1 상 임상시험에서는 각 접종군 당 배정 기준 20 명의 임상시험용의약품 접종 대상자를 확보하기 위해 선정 및 제외 기준에 적합한 지원자를 최소 60 명을 등록할 예정이다. 2 상 임상시험에서는 무작위배정 기준 시험대상자 *OOO* 명을 확보하고자 계획하였다.

구분		시험군			위약군	계
		저용량군	중용량군	고용량군	-	
시험대상자수	1 상	20명	20명	20명	-	60명
	2 상	*OOO*명			*OO*명	*OOO*명

12. 이상사례

1) 이상사례의 정의

(1) 이상사례(Adverse Event, AE)

임상시험용의약품을 투여한 대상자에게 발생한 모든 유해하고 의도하지 않은 증후(sign, 실험실적 검사 결과의 이상 등을 포함한다), 증상(symptom), 또는 질병을 말하며, 해당 임상시험용의약품과 반드시 인과관계를 가져야 하는 것은 아니다.

(2) 약물이상반응(Adverse Drug Reaction, ADR)

임상시험용의약품의 임의 용량에서 발생한 모든 유해하고 의도하지 않은 반응으로서 임상시험용의약품과의 인과관계를 부정할 수 없는 경우를 말한다.

(3) 예상하지 못한 약물이상반응(Unexpected ADR)

임상시험자료집 또는 의약품의 첨부문서 등 이용 가능한 의약품 관련 정보에 비추어 약물이상반응의 양상이나 위해의 정도에서 차이가 나는 것을 말한다.

(4) 중대한 이상사례/약물이상반응(Serious AE, SAE/Serious ADR)

임상시험용의약품의 임의의 용량에서 발생한 이상사례 또는 약물이상반응 중에서 다음 중 하나에 해당하는 경우를 말한다.

① 사망하거나 생명에 대한 위험이 발생한 경우
② 입원할 필요가 있거나 입원 기간을 연장할 필요가 있는 경우
③ 영구적이거나 중대한 장애 및 기능 저하를 가져온 경우
④ 태아에게 기형 또는 이상이 발생한 경우
⑤ ①부터 ④까지의 사례 외에 약물 의존성이나 남용의 발생 또는 혈액질환 등 그 밖에 의학적으로 중요한 상황이 발생하는 사례

단, 본 임상시험에서는 하기와 같은 사유로 내원한 경우 중대한 이상사례으로 간주하지 않는다.

- 임상시험 전 계획된 입원
- 건강검진, 미용 및 요양을 위한 입원
- 응급실 방문 시 내원 시간이 24 시간을 초과하지 않은 경우. 그러나 시험자의 판단에 따라 24 시간을 초과하지 않더라도 중대한 이상사례로 간주될 수 있다.

위에서 열거한 상황이 아니더라도 의학적으로 환자의 안위와 건강 상태에 중대한 영향을 미칠 것으로 사료되는 상황이 발생한 경우, 담당의사 및 관련 전문가의 의학적 판단에 따라 중대한 이상사례로 간주할 것인가의 여부를 결정하고 이에 따라 적절한 조치를 취한다.

2) 이상사례의 수집과 기록

이상사례는 임상시험용의약품 1 차 접종 이후부터 주 연구 종료시점(임상시험용의약품 2 차 접종 후 4 주, V6)까지의 기간 동안 수집한다. 중대한 이상사례, 의사가 검진한 이상사례

(MAAE) 및 특별관심대상의 이상사례(AESIs)은 임상시험용의약품 1 차 접종(V2) 이후부터 추적관찰 종료시점(임상시험용의약품 2 차 접종 후 12 개월, V8)까지 수집한다. 이상사례는 이상사례명, 지속 시간(시작일 및 소실일), 중증도, 임상시험용의약품과의 인과관계, 임상시험용의약품에 대한 조치, 결과, 이상사례에 대한 교정치료, 즉각적 이상사례/중대한 이상사례 여부를 포함하여 보고되어야 한다. 이상사례의 기록 시 시험자는 각각의 증상이나 징후를 기록하기보다는 표준의학용어를 이용하여 종합적인 진단명이나 증상을 사용해야 한다. 임상시험 중 발생한 이상사례는 소실되거나 안정적인 결과를 나타내거나 대상자의 추적조사에 실패할 때까지 추적 조사되어야 한다. 추적관찰 종료시점(V8)에 소실일이 확인되지 않는 이상사례의 추적 조사는 시험자의 판단에 따른다. 시험자는 추적관찰 기간 종료(V8) 후 중대한 약물이상반응으로 평가되는 이상사례를 대상자로부터 보고받는 경우 의뢰자에게 보고하도록 한다.

3) 이상사례의 평가

(1) 중증도 평가

임상시험에 등록된 대상자에게서 발생한 예측된(Solicited) 또는 예측되지 않은(Unsolicited) 이상사례의 중증도는 「식품의약품안전처, 백신 임상시험 이상반응 중증도 평가 가이드라인」의 건강한 성인 및 청소년의 국소 및 전신 이상사례 중증도 평가표를 참고하여 아래와 같이 분류한다.

예측된 국소 이상사례(Solicited Local Adverse Events)

등급 / 항목	경증 (Gade 1)	중등증 (Gade 2)	중증 (Gade 3)	잠재적 생명 위협 (Gade 4)
통증	활동을 방해하지 않음	24시간을 초과하여 비마약성 진통제를 반복 사용하거나 일상 활동을 일부 방해	마약성 진통제를 사용하거나 일상 활동을 심각하게 방해	응급실 방문 또는 입원
압통	촉진 시 경한 불편	운동 시 불편	휴식 시 상당한 불편	응급실 방문 또는 입원
홍반/발적*	2.5～5cm	5.1～<10cm	≥10cm	괴사 또는 박리성 피부염
경결/부종*	2.5～5cm이고 활동을 방해하지 않음	5.1～<10cm 또는 활동을 일부 방해	≥10cm 또는 일상 활동을 심각하게 방해	괴사
가려움증	주사 부위 약간의 가려움	주사 맞은 사지에 상당한 가려움	주사 맞은 사지 및 다른 부위에 가려움	몸 전체에 가려움

* 측정된 국소 반응의 등급을 정할 시 가장 큰 단일 직경을 기준으로 한다.

예측된 전신 이상사례(Solicited Systemic Adverse Events)

등급 항목	경증 (Gade 1)	중등증 (Gade 2)	중증 (Gade 3)	잠재적 생명 위협 (Gade 4)
발열※	38.0～38.4℃	38.5～38.9℃	39.0～40.0℃	>40.0℃
피로/권태※※	활동을 방해하지 않고 쉽게 참을 수 있음	활동을 일부 방해하여 몇몇 활동수행이 어려움	상당함; 일상 활동을 심각하게 방해하여 몇몇 활동의 수행능력이 상실	응급실 방문 또는 입원
오한/떨림	활동을 방해하지 않고 쉽게 참을 수 있음	활동을 일부 방해하여 몇몇 활동수행이 어려움	일상 활동을 심각하게 방해하여 몇몇 활동의 수행능력이 상실	응급실 방문 또는 입원
두통	활동을 방해하지 않고 쉽게 참을 수 있음	- 24시간을 초과하여 비마약성 진통제를 반복 사용 - 두뇌기능을 방해하는 통증 - 일상 활동을 일부 방해하는 통증	마약성 진통제의 사용 또는 일상 활동을 심각하게 방해하는 통증	지속되어 응급실 방문 또는 입원
근육통	활동을 방해하지 않고 쉽게 참을 수 있음	근육의 기능을 방해하는 통증 또는 일상 활동을 일부 방해하는 근육통	일상 활동을 심각하게 방해하여 몇몇 활동의 수행능력이 상실	응급실 방문 또는 입원
관절통	기능을 방해하지 않는 경증의 통증(염증, 발적 또는 관절 부종을 동반)	기능을 방해하나 일상생활 활동은 방해하지 않는 중등도 통증(염증, 발적 또는 관절부종을 동반)	일상생활 활동을 방해하는 중증 통증(염증, 발적 또는 관절 부종을 동반)	응급실 방문 또는 입원
설사	24시간 동안 2～3회 묽은 변 또는 400g 미만	24시간 동안 4～5회 묽은 변 또는 400～800g	24시간 동안 6회 이상 묽은 변 또는 800g 이상 또는 외래에서 수액요법을 요함	응급실 방문 또는 입원

구토	활동에 방해를 일으키지 않거나 1~2회/24시간	활동에 일부 방해를 일으키거나 >2회/24시간	일상 활동을 심각하게 방해하거나 외래에서 수액 요법을 요함	저혈압쇼크로 인한 응급실 방문 또는 입원
복통	약함	중등증(치료를 요하지 않음)	중등증(치료를 요함)	중증(입원)
점막피부 반응/발진	홍반(가려움증) 또는 국한된 반점 발진	광범위, 반점구진 발진, 건조한 표피 탈락	수포형성 또는 습한 표피탈락 또는 궤양형성	-
두드러기	약물 처치 필요 없음	24시간 미만의 경우 또는 국소 치료 또는 정맥내 약물처치 또는 스테로이드 사용	24시간 이상 정맥내 약물처치 또는 스테로이드 사용	-
현기증	일상 활동에 방해가 없거나 경미함	일상 활동에 방해가 경미 이상임	일상 활동을 수행하지 못함	-
기침	일시적(치료 필요 없음)	지속적 기침(치료 필요)	발작적 기침(치료로 조절되지 않음)	-
호흡곤란	운동 시 호흡곤란	정상 활동 시 호흡곤란	휴식 시 호흡곤란	-

※발열은 체온이 38℃ 이상이 최소 한 번 측정된 내부 체온의 증가로 정의한다. 발열이 감지되면, 체온은 최소 하루 두 번 (아침과 저녁) 또는 임상적으로 적절한 시점에 측정해야 하고 두 번 연속해서 38℃ 미만으로 측정될 때까지 측정해야 한다.

※※개인의 활동을 방해함은 직장, 학교, 사회 활동 또는 개인적 활동의 일상 기능의 저하를 뜻한다.

예측되지 않은(Unsolicited) 이상사례 또한 백신 임상시험 중증도 평가 가이드라인을 참고하여 아래의 기준에 따라 중증도 평가를 실시한다.

예측되지 않은 이상사례(Unsolicited Adverse Events)

등급 / 항목	경증 (Gade 1)	중등증 (Gade 2)	중증 (Gade 3)	잠재적 생명 위협 (Gade 4)
이상사례명	- 일시적 또는 경한 불편(<48시간); 의학적 개입/치료를 요하지 않음 - 일상 활동에 영향 없음	- 일상 활동에 경증 내지 중등증 제한(평소의 50% 이상 수행 가능) - 일부 도움이 필요할 수 있음(의학적 개입/치료를 요하지 않거나 최소한으로 필요)	- 일상 활동에 현저한 제한(평소의 50% 미만) - 대체로 일부 도움이 필요함(의학적 개입/치료를 요함, 입원가능성 있음)	- 생명 위협 활동에 심각한 제한 - 상당한 도움이 필요함(의학적 개입/치료를 요함, 입원가능성 높음) - 심각한 또는 생명 위협 이상사례¥

¥시험자가 심각하거나 또는 생명을 위협한다고 판단한 임상 이상사례는 Grade 4 이상사례로 간주되어야 한다. 심각하거나 또는 생명을 위협하는 임상 이상사례는 다음을 포함하며 이에 국한된 것은 아니다; 경련, 혼수, 테타니(저칼슘혈증 시 나타나는 강직이나 강축 등의 증상), 당뇨병케톤산증, 파종혈관내응고, 광범위 출혈점(petechiae), 마비, 급성 정신병, 심한 우울증

이상사례 또는 중대한 이상사례는 위의 정의에 따라 모두 중증(Severe)으로 평가될 수 있으며, 중증의 이상사례가 반드시 중대한 이상사례에 해당하는 것은 아니므로 혼돈해서는 안 된다.

(2) 의료진이 검진한 이상사례(MAAE)

임상시험용의약품 접종 후 이상사례로 인하여 입원, 응급실 등을 방문하였거나 예정되지 않은 방문을 수행한 경우를 의미한다. 정규방문 중 발현된 이상사례는 MAAE에 포함되지 않는다.

(3) 특별관심대상의 이상사례(AESI)

임상시험용의약품 접종 후에 발생하는 것으로 알려진 또는 가능한 위험으로 간주 되는 임상적으로 중요한 예기치 못한 의학적 반응을 말한다. 본 임상시험에서는 「식품의약품안전처, 코로나19 백신 개발 시 고려사항(2020.09.28)」을 참고하여 아래에 해당하는 특별관심대상 이상사례를 수집한다. 임상시험용의약품을 접종 받은 대상자에서 enhanced disease 의심 이상사례가 발현되는 경우, 시험자 판단에 따라 필요한 검사를 추가로 실시하며, DSMB를 개최하여 enhanced disease 해당 여부를 평가한다.

기관계	특별관심대상의 이상사례 항목
면역	Enhanced disease*
	소아에서 다기관계염증증후군(Multisystem inflammatory syndrome in children)
호흡기	급성호흡곤란증후군(Acute respiratory distress syndrome)

심혈관	다음을 포함하는 급성심장손상(Acute cardiac injury) • 미세혈관병증(Microangiopathy) • 심부전 및 심인성쇼크(Heart failure and cardiogenic shock) • 스트레스성 심근병증(Stress cardiomyopathy) • 관상동맥질환(Coronary artery disease) • 부정맥(Arrhythmia) • 심근염(Myocarditis), 심막염(pericarditis)
혈액	혈액응고장애(Coagulation disorder) • 심부 정맥 혈전증(Deep vein thrombosis) • 폐색전증(Pulmonary embolus) • 뇌졸중(Cerebrovascular stroke) • 사지허혈(Limb ischemia) • 출혈성질환(Hemorrhagic disease)
신경	길랑-바레증후군(Guillain-Barré Syndrome)
	후각상실(Anosmia), 미각소실(ageusia)
	수막뇌염(Meningoencephalitis)
피부	동상 유사 병변(Chilblain-like lesions)
	단일 기관 피부혈관염(Single organ cutaneous vasculitis)
	다형홍반(Erythema multiforme)
기타	급성신장손상(Acute kidney injury)
	간손상(Liver injury)

*바이러스 감염에 의해 백신 접종자가 미접종자보다 오히려 더 심각한 이상사례를 보이는 현상으로 불활화 RSV 백신, 뎅기 백신 등의 개발과정에서 확인되었으며 체액성 면역반응(ADE) 및 세포성 면역반응(ERD)이 관여하는 것으로 여겨진다. ADE 는 백신 항원에 의해 생성된 비 중화항체가 세포의 $F_c\gamma$ receptors($F_c\gamma$Rs)를 통해 바이러스의 감염을 촉진하는 현상이며, ERD 는 백신 접종자에서 과도한 Th2(Type 2 Help T) 세포반응으로 폐에서 염증세포(예, eosinophil)의과도한 침윤이 나타나는 현상이다.

(4) 인과관계 평가

이상사례 발현 시 임상시험용의약품과의 연관성 여부는 시험자가 '관련성이 있음' 또는 '관련성이 없음'의 2 단계 기준에 따라 평가한다. '관련성이 있음'일 경우 추가적으로 하위 단계의 인과관계 기준에 대하여 평가한다. 눈가림 유지로 인해 이상사례 바생 초기에는 즉각적인 인과관계 평가가 어려울 수 있으므로 이 경우 "평가 불가능(Not-evaluable)"으로 수집될 수 있으나, 최종 보고 시에는 다음의 2 단계로 평가되어야 한다.

- **관련성 없음(Not-related)** : 임상시험용의약품의 투여와 이상사례 발현의 시간적 순서가 타당하지 않거나, 이상사례가 임상시험용의약품 이외의 다른 요인에 의하여 개연성 있게 설명되는 경우이다.
- **관련성 있음(Related)** : 관련성 없음에 해당 되지 않는 모든 경우이다.

(5) 중대한 이상사례 보고

임상시험용의약품 1차 접종 이후부터 추적관찰 기간 종료시점(V8)까지 발생하는 모든 중대한 이상사례는 임상시험용의약품과의 관련 여부와 상관없이, 시험자가 인지한 때로부터 24시간 이내에 의뢰자에게 전화/팩스/전자메일 등을 통하여 보고하며, 소속 임상시험 실시기관 임상시험심사위원회(IRB)에는 IRB에서 정한 기한 이내에 보고해야 한다. 추적관찰 기간 종료(V8) 후 발생한 이상사례는 대상자의 자발적 보고로 확인하며 중대하고 임상시험용의약품과 관련이 있는 경우에만 시험자가 의뢰자에게 보고하도록 한다. 중대한 이상사례의 의뢰자 보고 시 시험자는 대상자의 신상에 관한 비밀을 보호하기 위하여 대상자의 성명, 주민등록번호 및 주소 등의 신상정보를 대신하여 시험대상자 식별코드를 사용하여야 한다. 필요에 따라 일부 의학적 기록 사본이 요구되는 경우에도 식별코드를 제외한 신상정보는 가려질 것이다. 시험자는 보고된 중대한 이상사례에 대한 추가적인 정보를 알게 되면, 추적 보고를 실시하여야 한다. 시험자는 주기적으로 해당 중대한 이상사례가 소실되거나 안정적인 결과를 나타내거나 대상자의 추적 조사에 실패할 때까지 추적 조사하여 의뢰자 및 임상시험심사위원회(IRB)에 보고하여야 한다.

(6) 임상시험 일시 중지 기준

임상시험 진행 중 '임상시험 일시 중지 기준'에 해당하는 이상사례가 발생하는 경우, DSMB를 개최하여 안전성을 평가하고 지속적인 임상시험 여부를 평가한다.

일시중지 기준에 해당하는 이상사례
⑥ 임상시험용의약품 접종 후 40℃를 초과하는 발열을 나타내는 경우
⑦ 시험자 또는 의뢰자의 판단에 따라 임상시험용의약품과 연관성이 있는 Grade 3 이상의 동일하거나 유사한 이상사례가 2명 이상의 대상자에서 발현된 경우
⑧ 시험자 또는 의뢰자의 판단에 따라 임상시험용의약품과 연관성이 있는 중대한 이상사례가 발현된 경우
⑨ 임상시험용의약품 접종 후 아나필락시스 또는 전신적 과민반응을 나타내는 경우
⑩ 그 외 시험자가 판단하기에 임상시험을 참여하기 어려운 임상적으로 유의한 의학적 상태

4) 임상실험실 검사

임상실험실 검사의 평가는 임상시험 실시기관의 검사실에서 모든 대상자에게 임상시험 진행 일정표에 따라 실시하여 대상자의 전신적인 건강상태를 평가한다. 검체 수집, 관리, 처리에 대한 자세한 방법은 각 임상시험 실시기관 내 검사실의 지시사항 및 표준운영절차(Standard Operating Procedures, SOP)에 따른다. 일정표에 따른 평가 외에 시험자가 필요하다고 판단된 경우에는 추가 검사가 가능하다. 스크리닝(V1) 검사의 경우 스크리닝 방문을 기준으로 4주 이내 실시한 검사 결과가 있는 경우 이를 이용할 수 있다. 또한 시험자 판단에 따라 스

크리닝 기간 동안 1 회에 한하여 재검사를 실시할 수 있으며, 재검사가 시행된 경우 최종 선정/제외기준 확인은 재검사 결과를 기준으로 한다. 바이러스 검사 및 혈액응고검사는 V1 에서만 시행한다. 검사 항목에는 다음이 포함된다.

· 혈액학적검사 : RBC, Hemoglobin, Hematocrit, Platelets count, WBC, WBC Differential count (neutrophil, lymphocyte, monocyte, eosinophil, basophil)
· 혈액화학적검사 : BUN, Creatinine, Total bilirubin, ALP, ALT, AST
· 소 변 검 사 : Protein (Albumin), Glucose, Bilirubin, Ketone, Blood (RBC)
· 혈액응고검사 : PT, aPTT
· 바이러스검사 : HBV, HCV, HIV
· d-dimer, 심근효소(troponin, CK-MK)

5) 활력징후

활력징후로는 혈압, 맥박, 호흡수 및 고막 체온을 측정한다. 임상시험 진행 일정표에 따라 가능한 계획된 검사 실시 이전에 실시하며, 5 분간 안정을 취한 후 앉은 자세로 측정하도록 한다.

6) 신체검진

임상시험 진행 일정표에 따라 각 대상자를 대상으로 시진·촉진·타진·청진을 통한 신체검진을 실시하여 건강 상태와 이상사례 여부 등을 확인한다. 신체검진은 외관, 피부, 두/경부, 흉부/폐, 심장, 복부, 비뇨/생식계, 사지, 근골격계, 신경계, 림프절의 검진을 포함한다.

7) 안전성 모니터링

안전성 모니터링은 본 임상시험의 위험 수준에 의거하여 시험책임자가 Protocol Safety Manager(PSM)의 역할을 담당하며, 임상시험 중 각 임상시험 실시기관별 시험책임자가 임상시험 계획서에 따라 해당 기관에 참여하는 대상자의 안전성을 모니터 할 예정이다. 시험책임자는 중대한 이상사례 및 약물이상반응의 발생시마다 해당 대상자의 자료 및 안전성 정보를 수집하고 검토하며, 이상사례, 예상하지 못한 문제, 계획서 미준수가 발생할 경우 임상시험계획서와 각 임상시험실시기관의 임상시험심사위원회(IRB) 규정, 그리고 GCP 및 관련 규정에 따라 의뢰자(CRO 포함) 및 IRB 에 보고를 진행한다. 또한 임상시험계획서 9.11 항 '임상시험 조기 종료 또는 중지' 기준에 따라 임상시험의 지속에 중요한 영향을 미칠 수 있는 면역원성 및 안전성 정보가 발생한 경우 의뢰자에 시기적절하게 보고하고, 의뢰자는 의뢰자 SOP 에 따라 임상시험 지속 여부를 논의하여 결정한다.

8) 자료 및 안전성 모니터링 위원회

본 임상시험의 자료 검토를 위해 의뢰자는 본 임상시험과 이해관계가 없는 3 명 이상의 DSMB 위원과 1 명의 행정 간사로 이루어진 '자료 및 안전성 모니터링 위원회(Data Safety

Monitoring Board, DSMB)'를 구성할 것이다. 상세한 절차 및 정보는 별도의 '자료 및 안전성 모니터링 위원회(DSMB) 헌장'을 참고한다. 1상 내의 용량증량 여부를 결정하기 위하여 저용량에서 중용량, 중용량에서 고용량으로 증량 시에 각각 DSMB를 개최한다. 저용량군 및 중용량군 마지막 대상자의 임상시험용의약품 1차 접종 후 7일 방문이 완료된 후, '임상시험용의약품 접종 후 7일간 수집된 예측된(Solicited)/예측되지 않은(Unsolicited) 이상사례'를 분석, 확인 및 평가하여 용량증량 여부에 대한 권고 의견을 확인한다. 단, 임상시험용의약품 접종 후 7일까지 일시 중지 기준에 해당하는 이상사례가 발생하지 않았을 경우 DSMB를 개최하지 않는다. 또한 1상 임상시험의 마지막 시험대상자의 2차 접종 후 4주 방문이 완료되면, 1상 전체 대상자의 '임상시험용의약품 2차 접종 후 4주간 수집된 예측된(Solicited)/예측되지 않은(Unsolicited) 이상사례', '임상시험용의약품 2차 접종 후 4주 시점까지의 면역원성 자료'를 분석, 확인 및 평가하기 위하여 DSMB를 개최하여 2상 임상시험 진행 여부 및 선택용량에 대한 권고 의견을 확인한다. 그 외 1상 및 2상 임상시험 진행 중 '임상시험 일시 중지 기준'에 해당하는 이상사례가 발생하는 경우, DSMB를 개최하여 안전성을 평가하고 지속적인 임상시험 여부를 평가한다. 2상 임상시험에서 위약군은 DSMB 검토 대상에 포함되지 않는다.

9) 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응의 보고 및 조치

임상시험 기간 중 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응(Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR)이 발생한 경우 의뢰자는 다음 각 항에서 정한 기간 내에 시험자, 식품의약품안전처장 및 필요한 경우 임상시험심사위원회에 보고하도록 한다. 세부사항은 식품의약품안전처 의약품 등의 안전에 관한 규칙 별표 4 의약품 임상시험 관리기준 및 민원인 안내서 '의약품 임상시험 의뢰자의 안전성 평가 및 보고 시 고려사항'을 참조한다.

① 사망을 초래하거나 또는 생명을 위협하는 예상하지 못한 약물이상반응은 의뢰자가 해당 사실을 처음 보고받거나 알게 된 날부터 7일 이내에 전화, 팩스, 문서를 통해 가능한 빨리 보고하고, 약물이상반응 보고서에 따른 정보가 모두 보고되지 않은 경우 최초로 해당 약물이상반응에 대한 사실을 보고받거나 알게 된 날부터 15일 이내에 상세한 보고서를 추가로 보고하여야 한다.

② 그 밖의 모든 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응의 경우 의뢰자가 해당 사실을 보고받거나 알게 된 날로부터 15일 이내에 보고한다.

임상시험 중 "중대하고 예상하지 못한 약물이상반응(SUSAR)" 발생 시 시험책임자 및 담당자는 대상자의 안전에 만전을 기하여야 하며, 신속하고 적절한 조치를 취하여 이상사례를 최소화하여야 한다. 의뢰자는 보고한 약물이상반응의 추가적인 정보가 있는 경우에는 해당 약물이상반응이 종결(해당 약물이상반응이 사라지거나 추적조사가 불가능하게 된 것을 말한다)될 때까지 보고하여야 한다. 복수의 임상시험 실시기관에서 임상시험을 시행하는 경우에는 의뢰자는 시험책임자를 통하여 임상시험 실시기관에 조속하게 통보하여야 한다.

10) 임신

여성 시험대상자의 임상시험 기간 중의 임신은 이상사례로 간주하지 않으며, 합병증이 없는 선택적 유산(치료적 유산은 해당하지 않음) 또는 건강한 신생아의 정상 출산을 위한 입원 또한 이상사례로 간주되지 않는다. 그러나 임상시험 기간 동안 여성 대상자가 임신을 하게 되는 경우, 임상시험에서 중도탈락 하도록 하고, 시험자는 임신 사실을 알게 된 후 24 시간 이내에 임신보고서 양식을 작성하여 임상시험 의뢰자에게 보고하여야 한다. 시험자는 대상자가 임상시험 참여를 중단하거나 임상시험을 종료하더라도 이후 임산부와 태아의 경과에 대하여 출산 시까지 추적보고 하여야 한다. 또한 남성 대상자의 임상시험 참여 중 여성 파트너 또는 배우자가 임신을 하게 되는 경우, 대상자의 임신한 파트너 또는 배우자로부터 임신 정보 제공에 대한 동의를 얻은 후 해당 정보를 수집하여야 하며, 임산부와 태아의 경과에 대하여 출산 시까지 추적보고 한다. 시험자는 대상자의 임신한 파트너 또는 배우자의 서면 동의 시점으로부터 24 시간 이내에 임신보고서 양식을 작성하여 임상시험 의뢰자에게 보고하여야 한다. 산모의 심각한 합병증, 자연유산, 자궁 외 임신, 사산, 신생아 사망, 선천성 기형 등이 발생한 경우에는 중대한 이상사례로 간주하고 시험자는 보고하여야 한다.

13. 자료관리

1) 증례기록서와 근거 문서

본 임상시험의 자료는 전자 증례기록서(e-CRF)를 사용하여 수집될 것이며, FDA 21 CFR part 11 및/또는 식품의약품안전처 임상시험 전자 자료처리 가이드라인을 따를 것이다. 근거문서를 근거로 한 증례기록서 상의 자료는 근거문서와 일치하여야 하며, 시험자는 증례기록서에 입력된 모든 자료가 정확하고, 완결되며, 읽기 쉽고 시기 적절하도록 하여야 한다. 또한 증례기록서의 내용을 변경하거나 정정할 때는 원래의 내용을 알아볼 수 있어야 한다. e-CRF 를 사용하는 시험자 및/또는 지정된 자는 관련 교육을 이수해야 하며, EDC 시스템을 사용하기 위한 고유 계정을 할당받아야 한다. 시험자 및/또는 지정된 자가 임상시험에 더이상 참여하지 않는 경우, 시험자는 의뢰자(CRO 포함)에게 알려 그 사용자의 접근이 비활성화되도록 한다. 또한 시험자는 e-CRF 내 정보의 정확성, 완전성, 명확성 및 적시성에 대한 책임이 있다. e-CRF 는 각 임상시험 대상자별로 작성되며, 시험자 및/또는 지정된 자는 수집된 정보를 가능한 한 신속하게 작성해야 한다. e-CRF 내의 데이터는 근거문서와 일치하여야 하며, 시험자는 해당 임상시험 실시기관에서 작성한 모든 e-CRF 를 확인하고 전자 서명한다. 모니터는 증례기록서와 근거문서를 대조하여 불일치하는 사항에 대하여 시험자에게 알리고, 적절한 수정을 요청할 것이다. 시험자 및/또는 지정된 자만 증례기록서와 근거문서를 입력 및 수정할 수 있다.

2) 근거자료 열람

본 시험에 관련된 의뢰자, 모니터 및 점검자는 본 시험의 모니터링과 점검 및 진행사항 관리를 위한 목적으로 대상자의 기록을 열람할 수 있다. 시험자는 본 임상시험의 계약이 체결됨으로써 임상시험 의뢰자 또는 임상시험수탁기관의 모니터 및 점검자가 대상자의 차트와 증례기록서 기록을 검증하기 위하여 해당 문서를 열람하여 검토할 수도 있음을 숙지하여야 한다. 이러한 정보들은 기밀로 보관되어야 하며, 기밀 보관을 위한 시설과 그 관리기준을 갖추고 있어야 한다. 시험자는 임상시험수탁기관과 임상시험 의뢰자에게 필요한 지원을 보장하여야 한다. 시험자는 의뢰자, 규제기관, 임상시험심사위원회(IRB)의 권한이 있는 대리인이 임상시험 관련 절차와 데이터의 확인을 위해 임상시험 대상자의 원본 의무 기록에 직접 접근하여 검토할 수 있도록 승인해야 한다.

3) 임상시험 자료 보관

시험자는 임상시험 실시와 관련된 각종 자료 및 기록들을 안전한 장소에 보관하고 보안을 유지하여야 하며, <임상시험용의약품의 개발 중단일 또는 품목허가일로부터 3 년간> 보존하도록 한다. 결과보고서 작성 완료 이후에는 임상시험 관련 문서를 보관책임자에게 인계하여야 하며, 시험자가 임상시험 관련 기록을 폐기하거나 다른 장소로 옮기고자 하는 경우 의뢰

자에 미리 알려야 한다. 단, 식품의약품안전처장이 지시하거나 의뢰자가 필요하다고 판단한 경우에는 보관기간을 연장할 수 있다. 의뢰자는 자료의 보관 필요성 및 보관기간에 대해 시험자 및 임상시험 실시기관의 장에게 문서로 알려야 하고, 더 이상 자료를 보관할 필요가 없다고 판단한 경우 의뢰자는 이 사실을 시험책임자 및 임상시험 실시기관의 장에게 문서로 알려야 한다.

4) 임상시험 결과보고서 및 출판

의뢰자는 모든 임상시험 실시기관으로부터의 자료가 완전하게 분석되면, 보고서를 준비하여 임상시험의 결과를 시험자에게 알리도록 한다. 본 임상시험으로부터 발생하는 모든 자료와 결과는 의뢰자가 소유하며 언제든지 본 임상시험 결과를 발표할 권리가 있다. 시험자는 의뢰자의 사전 서면 동의 없이 본 시험의 결과와 관련한 어떤 출판, 발표 또는 정보 공개도 수행하여서는 안 되며, 또한 시험담당자도 이를 준수할 수 있도록 확인해야 한다. 정확하고 검증된 자료만을 사용하기 위하여 시험자는 필수적으로 출판 또는 발표 전에 작성된 모든 출판 초안 또는 발표 원고를 의뢰자에게 제공하여 논의해야 하며, 서면 승인 이전까지 발표를 보류해야 한다. 다기관 임상시험의 경우, 임상시험 결과에 대해 시험자는 전체 임상시험 실시기관으로부터 모아진 결과를 발표하기 전에 자신이 속한 기관 또는 일부 기관의 결과를 발표하지 않는데 동의한다. 단, 전 임상시험 실시기관의 시험책임자와 의뢰자가 공식적으로 인정하는 경우는 예외로 한다.

14. 윤리적 고려 및 행정적 절차

1) 임상시험계획서의 준수

시험자는 임상시험 계획서를 준수하여 임상시험을 실시하여야 한다. 대상자에게 발생한 즉각적 위험 요소의 제거가 필요한 경우를 제외하고는 임상시험 계획서와 다르게 임상시험을 실시해서는 안 되며, 위반이 발생할 경우 그 사항 및 사유를 기록하여야 한다. 만약 시험자가 시험계획서의 위반이 임상시험의 수행을 개선 시킬 수 있다고 판단하더라도, 변경에 대한 의뢰자의합의 및 임상시험심사위원회(필요한 경우 식품의약품안전처장 포함)의 승인을 얻기 전에 이를 실행해서는 안 된다.

2) 임상시험계획서의 승인 및 변경

임상시험의 승인을 얻거나 승인받은 임상시험을 변경하여 실시하고자 하는 경우, 임상시험 단계별로 계획서 또는 변경 계획서에 대하여 임상시험심사위원회(IRB)의 승인을 받고, 필요한 경우 식품의약품안전처장의 승인을 받는다. 승인 이전에 대상자를 임상시험에 참여시킬 수 없다. 시험자는 임상시험의 변경 부분이 임상시험심사위원회(IRB)의 서면 승인 없이 시행되지 않도록 한다. 단, 대상자에게 명백한 즉각적인 위험을 제거하기 위한 경우는 예외로 한다.

3) 시험대상자의 동의 절차

시험대상자 설명서 및 동의서는 임상시험심사위원회(IRB)에서 승인된 후 사용할 수 있다. 시험자는 헬싱키선언에 근거한 윤리적 원칙 및 의약품임상시험관리기준에 따라 대상자에게 동의를 받아야 한다. 시험자는 반드시 모든 임상시험 관련 절차를 시행하기에 앞서 대상자(또는 대상자의 대리인)에게 임상시험에 대하여 충분히 설명하고 대상자로부터 서면 동의를 받아야 한다. 시험자는 서명된 동의서 원본을 시험자 파일에 보관하여야 하며, 서명된 동의서 사본 및 설명한 설명문은 대상자(또는 대상자의 대리인)에게 제공하여야 한다. 대상자의 이해 능력 혹은 의사표현 능력의 결여 등의 사유로 대상자가 동의를 하는 것이 불가능할 경우, 대상자의 대리인으로부터 동의를 얻어야 한다. 이때 약사법 제34조의 2 제3항 제3호에 따라 법정대리인 또는 법정대리인이 없는 경우 배우자, 직계존속, 직계비속 순으로 하되, 직계존속 또는 직계비속이 여러 사람일 경우 협의하여 정하고, 협의가 되지 아니하면 연장자가 대리인이 된다. 대상자 또는 대상자의 대리인 모두 글을 읽을 수 없는 경우, 참관인이 동의를 받는 모든 과정에 참석하여야 한다. 대상자와 그 대리인이 구두로 임상시험에의 참여를 동의하고 가능하면 동의서에 자필로 서명한 후, 참관인은 동의서에 서명함으로써 동의서 상의 정보가 정확히 설명되고 이해되었음을 증명한다. 시험대상자 설명서 및 동의서가 변경이 된다면 모든 변경사항은 해당 양식이 사용되기 전에 임상시험심사위원회(IRB)에 재승인을 받아야 하며, 진행 중인 대상자(또는 대상자의 대리인)에게도 재 동의를 받아야 한다. 이때 시험자는 고지 대상자, 고지 일시 및 고지 내용을 근거문서에 기록하여야 한다.

4) 시험대상자의 안전보호에 관한 대책

시험자는 헬싱키 선언에 입각하여 대상자의 권리와 복지를 염두에 두고 임상시험을 실시하여야 하며, 본 임상시험에 참여하는 시험자들은 의약품임상시험관리기준, 임상시험계획서 등에 대하여 숙지하고 임상시험을 실시하여야 한다. 시험자는 각 대상자에게 충분한 시간을 할애하여 면담 및 검사를 통하여 대상자 적합 여부 및 이상사례 발생 여부에 대하여 철저히 평가한다. 시험책임자는 의뢰자에게 주기적으로 이상사례, 시험진행, 상황, 결과 등에 대하여 보고하며, 임상시험 의뢰자는 주기적으로 임상시험 진행 상황에 대하여 관리한다.

5) 취약한 환경에 있는 시험대상자 등록 시 보호에 관한 대책

'취약한 환경에 있는 시험대상자(Vulnerable Subjects)'란 임상시험 참여와 관련한 이익에 대한 기대 또는 참여를 거부하는 경우 조직 위계 상 상급자로부터 받게 될 불이익에 대한 우려가 자발적인 참여 결정에 영향을 줄 가능성이 있는 시험대상자(의과대학·한의과대학·약학대학·치과대학·간호대학의 학생, 의료기관·연구소의 근무자, 제약회사의 직원, 군인 등을 말한다), 불치병에 걸린 사람, 제 27 조('의약품 등의 안전에 관한 규칙')에 따른 집단시설에 수용되어있는 사람, 실업자, 빈곤자, 응급상황에 처한 환자, 소수 인종, 부랑인, 노숙자, 난민, 미성년자 및 자유의지에 따른 동의를 할 수 없는 시험대상자를 말한다. 취약한 환경에 있는 시험대상자 등록 시 시험자는 대상자가 충분한 동의 능력이 있는지, 추가 동의절차가 필요한 지 확인하여야 한다. 특히 자발적 참여의 중요성에 대해 더욱 설명하며, 임상시험 참여 여부에 대해 자유롭게 자발적으로 선택할 수 있도록 하여야 한다. 어떠한 형태로든 임상시험 참여를 강요하여서는 안된다. 취약한 환경에 있는 시험대상자에 해당하면서 본 임상시험에서 등록이 가능한 임상시험 실시기관, 시험자 또는 의뢰자 등의 피고용인, 시험자의 학생 등이 임상시험에 참여를 희망하는 경우, 시험자는 다음의 사항을 준수해야 한다.

가) 대상자 모집의 목적으로 시험자가 피고용자와 직접적인 상호작용을 하지 않아야 한다.

나) 가능하다면 임상시험 모집이나 동의 과정은 피고용자의 상급자가 없는 상태에서 진행되어야 한다.

다) 피고용자가 임상시험에 참여하지 않기로 결정할 수 있으며, 그러한 결정이 그들의 고용이나 직무 평가에 영향을 미치지 않을 것임을 알린다.

라) 피고용자가 부당한 영향이나 강제를 받지 않을 것이며, 피고용자의 사생활이 존중될 것임을 보장할 수 있는 절차를 마련한다.

마) 임상시험 참여를 거절했다는 사실이 피고용자의 상급자에게 노출되지 않도록 조치를 취해야 한다.

바) 가능하다면 임상시험의 진행은 다른 피고용자(상급자 또는 동료 등)가 없는 상태에서 진행되어야 한다.

사) 의뢰자의 피고용자를 대상자로 모집하는 경우, 의뢰자에게 제공될 모든 자료는 요약 또는 모든 개인식별 정보를 제거함으로써 피고용자의 신원이 보호되도록 해야 한다.

6) 임상시험 종료 후 대상자 진료 및 치료기준

임상시험이 종료된 대상자는 예상하지 못한 이상사례 발생에 대비하여 시험자의 지시에 따라 언제든지 진료를 받을 수 있도록 한다. 만일 임상시험의 참여로 인한 손상이 있는 대상자로 피해자 보상에 대한 규약에 따라 의뢰자의 보상이 이루어져야 하는 경우에는, 손상의 지속여부에 따라 임상시험이 종료된 후라도 치료비를 보상받을 수 있다.

7) 피해자 보상에 대한 규약

임상시험 의뢰자는 임상시험용의약품에 의해 생긴 이상사례 또는 발현된 이상사례의 교정처치 과정에서 발생된 손상의 경우, 임상시험용의약품이 직접적인 원인이 된 손상에 대하여 피해자 보상에 대한 규약에 따라 대상자에게 보상할 것이다.

8) 점검 및 실태조사

GCP 및 모든 관련 규정의 준수를 보장하기 위해 의뢰자 또는 의뢰자로부터 위임을 받은 자가 본 임상시험에 대한 품질 보증(Quality Assurance) 점검(Audit)을 실시할 수 있으며, 식품의약품안전처에서 실태조사를 실시할 수 있다. 시험자는 적절한 통보를 받은 이후 점검이나 실태조사에 응해야 하며, 점검자 혹은 조사자가 모든 임상시험 관련 문서를 직접 열람할 수 있도록 허가하고, 발견 사항 및 모든 관련 사안을 논의하기 위하여 시간을 할애하는데 동의해야 한다.

9) 임상시험 문서 및 대상자 기록의 비밀유지

모든 임상시험 결과와 문서는 기밀로 간주된다. 시험자, 임상시험수탁기관, 임상시험 의뢰자의 담당자는 임상시험 의뢰자의 서명 승인 없이는 임상시험 관련 정보들을 노출하여서는 안 된다. 대상자의 이름, 의무기록번호 등의 신원을 파악할 수 있는 기록은 시험책임자의 책임하에 접근이 제한되며 시건장치가 마련된 별도의 공간에 보관하여 비밀로 보장될 것이며, 증례기록서 등 임상시험에 관련된 모든 서류에는 대상자의 이름이 아닌 대상자 식별코드로 기록하고 구분한다. 임상시험의 결과가 출판될 경우에도 대상자의 신원을 비밀상태로 유지할 것이다.

10) 임상시험 실시기관의 모니터링

대상자의 권리와 복지 보호, 보고된 임상시험 관련 자료와 근거문서의 대조를 통한 자료의 정확성, 완전성 및 검증가능성의 확인, 그리고 승인된 계획서와 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제30조 및 별표 4. 의약품 임상시험 관리기준에 따른 임상시험 수행 여부의 확인을 위하여 모니터링을 실시한다. 의뢰자에서 지정한 모니터가 정기적인 임상시험실시기관 방문 및 전화를 통하여 임상시험에 대한 모니터링을 실시하며, 임상시험 진행과정을 평가하고 임상시험계획서 및 규정에 따른 시험자의 의무 수행 여부를 확인한다. 임상시험실시기관 방문 시 모니터는 대상자 기록 원본, 증례기록서, 약물 관리 기록, 임상시험 관련 자료의 보관을 확인하여 임상시험 기록에서의 불일치 또는 문제가 있을 경우 시험자와 논의하게 될 것이다.

15. 임상시험 의뢰자의 정보, 시험책임자 성명 및 직책

16. 참고문헌

17. 별첨목록

별첨 1. 시험대상자 설명서 및 동의서
별첨 2. 시험대상자의 임신한 파트너 또는 배우자 설명서 및 동의서
별첨 3. 피해자 보상에 대한 규약
별첨 4. 임상시험실시기관 및 의뢰자 조직
별첨 5. 임상시험용의약품의 예측 부작용 및 사용상의 주의사항
별첨 6. 시험대상자 일지

[부록 13] 코로나19 백신의 임상시험계획서 표준안(3상, 유효성)

본 표준안은 코로나19 백신 임상시험계획서의 작성을 위한 참고자료이며, 표준안에 설정된 주요 평가 기준은 제품의 개발 수준, 국내외 상황 등에 따라 달라질 수 있으므로 임상시험계획서 제출 시 식약처와 협의하여야 함

임상시험계획서

만 19 세 이상의 성인을 대상으로
코로나 19 예방 백신 '*제품명*'의
안전성, 유효성 및 면역원성을 평가하기 위한
무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 다기관 제 3 상 임상시험

A phase III, randomized, double blind, placebo-controlled, multi-center study to evaluate safety, efficacy, and immunogenicity of a preventive COVID-19 vaccine '*영문 제품명*' in healthy adults aged 19 years and older

임 상 시 험 단 계 : 제 3 상
임상시험계획서 번호 :
임상시험계획서 버전 :
제품명(코드명)/성분명 :
적 응 증 (대 상 질 환) : 코로나 19
임 상 시 험 책 임 자 :
임 상 시 험 의 뢰 자 :

본 임상시험계획서에 포함되어 있는 모든 정보는 임상시험책임자 및 임상시험담당자, 임상시험심사위원회, 보건당국을 위해 제공된 것으로서, 임상시험에 사용되는 의약품을 투여받는 사람에게 시험참가에 대한 서면동의를 받기 위한 경우를 제외하고는 '임상시험의뢰자'의 사전서면동의 없이 제 3 자에게 공개될 수 없습니다.

제·개정 이력

연번	버전	제·개정일	주요내용
1	1.0	OOOO.OO.OO	제정
2	2.0	OOOO.OO.OO	*개정된 주요 내용 기재*

목 차

1. 약어 및 용어 정의 ····· OO
2. 요약 ····· OO
3. 서론 ····· OO
1) 배경 ····· OO
2) 이론적 근거 ····· OO
3) 유익성·위험성 평가 ····· OO
4) 용량 설정 근거 ····· OO
4. 시험의 목적 ····· OO
5. 시험모집단 ····· OO
1) 시험대상자수 ····· OO
2) 선정기준 ····· OO
3) 제외기준 ····· OO
4) 2 차 접종 금기사항 ····· OO
5) 중도탈락기준 ····· OO
6. 시험 설계 내용 ····· OO
1) 시험기간 ····· OO
2) 배정 ····· OO
3) 눈가림의 해제 및 유지 ····· OO
7. 시험종료 및 조기중단 기준 ····· OO
1) 의뢰자 ····· OO
2) 시험자 ····· OO
8. 임상시험용의약품의 정보 및 관리 ····· OO
1) 표시 및 포장 ····· OO
2) 접종경로 및 접종방법 ····· OO
3) 보관조건, 수불관리, 회수 및 폐기 ····· OO

9. 시험의 방법 및 접종계획 ····· OO
1) 전반적인 시험의 방법 ····· OO
2) 병용약물 ····· OO
3) 병용금지약물 ····· OO
10. 시험 절차 및 평가 ····· OO
1) 방문일정 ····· OO
2) 평가변수 ····· OO
3) 유효성 평가방법 ····· OO
4) 안전성 평가방법 ····· OO
5) 면역원성 평가방법 ····· OO
6) 베이스라인 평가방법 ····· OO
11. 자료분석 및 통계학적 고려사항 ····· OO
1) 분석군 ····· OO
2) 통계분석의 일반적 원칙 ····· OO
3) 유효성 분석 ····· OO
4) 안전성 분석 ····· OO
5) 면역원성 분석 ····· OO
6) 중간 분석 ····· OO
7) 시험대상자수 산출근거 ····· OO
12. 이상사례 ····· OO
1) 이상사례의 정의 ····· OO
2) 이상사례의 수집과 기록 ····· OO
3) 이상사례의 평가 ····· OO
4) 임상실험실 검사 ····· OO
5) 활력징후 ····· OO
6) 신체검진 ····· OO
7) 안전성 모니터링 ····· OO
8) 자료 및 안전성 모니터링 위원회 ····· OO
9) 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응의 보고 및 조치 ····· OO

10) 임신 ····· OO
13. 자료관리 ····· OO
1) 증례기록서와 근거 문서 ····· OO
2) 근거자료 열람 ····· OO
3) 임상시험 자료 보관 ····· OO
4) 임상시험 결과보고서 및 출판 ····· OO
14. 윤리적 고려 및 행정적 절차 ····· OO
1) 임상시험계획서의 준수 ····· OO
2) 임상시험계획서의 승인 및 변경 ····· OO
3) 시험대상자의 동의 절차 ····· OO
4) 시험대상자의 안전보호에 관한 대책 ····· OO
5) 취약한 환경에 있는 시험대상자 등록 시 보호에 관한 대책 ····· OO
6) 임상시험 종료 후 대상자 진료 및 치료기준 ····· OO
7) 피해자 보상에 대한 규약 ····· OO
8) 점검 및 실태조사 ····· OO
9) 임상시험 문서 및 대상자 기록의 비밀유지 ····· OO
10) 임상시험 실시기관의 모니터링 ····· OO
15. 임상시험 의뢰자의 정보, 시험책임자 성명 및 직책 ····· OO
16. 참고문헌 ····· OO
17. 별첨 목록 ····· OO

1. 약어 및 용어 정의

약어	정의
ADE	Antibody-Dependent Enhancement
AE	Adverse Event, 이상사례
AESI	Adverse Event of Special Interest, 특별관심대상의 이상사례
Ag	Antigen
ALP	Alkaline Phosphatase
ALT	Alanine aminotransferase
aPTT	activated Partial Thromboplastin Time
AST	Aspartate aminotransferase
BUN	Blood Urea Nitrogen
CI	Confidential Interval, 신뢰구간
DSMB	Data and Safety Monitoring Board
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ELISpot	Enzyme-Linked Immunosorbent Spot-forming assay
FAS	Full Analysis Set
FRNT	Focus Reduction Neutralization Test
GCP	Good Clinical Practice
GMC	Geometric Mean Concentration, 기하평균농도
GMFR	Geometric Mean Fold Rise, 기하평균증가율
GMT	Geometric Mean Titer, 기하평균역가
HBV	Hepatitis B Virus
hCG	Human Chorionic Gonadotropin
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
ICS	Intracellular Cytokine Staining
IgG	Immunoglobulin G
IgM	Immunoglobulin M
IRB	Institutional Review Board
MAAE	Medically Attended Adverse Events, 의료진이 검진한 이상사례
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
PPS	Per-Protocol Set, 임상시험계획서 순응군
PRNT	Plaque Reduction Neutralization Test
S	Spike
SAE	Serious Adverse Event, 중대한 이상사례
SAS	Safety Analysis Set, 안전성 분석군

약어	정의
SBP	Systolic Blood Pressure
SRR	Seroresponse Rate, 혈청반응률
SOC	System Organ Class
Solicited AE	예측된 이상사례
Th1	Type 1 Helper T Cell
Th2	Type 2 Helper T Cell
Unsolicited AE	예측되지 않은 이상사례
V	Visit, 방문
WBC	White Blood Cell (Leukocyte)

2. 요약

<table>
<tr><td>임상시험 의뢰자</td><td colspan="3">㈜OOOO</td></tr>
<tr><td>제품명(코드명)</td><td>OOOO</td><td>성분명</td><td>OOOO</td></tr>
<tr><td>임상시험 제목</td><td colspan="3">만 19 세 이상의 성인을 대상으로 코로나 19 예방 백신 '제품명'의 안전성, 유효성 및 면역원성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 다기관 제 3 상 임상시험(A phase III, randomized, double blind, placebo-controlled, multi-center study to evaluate safety, efficacy, and immunogenicity of a preventive COVID-19 vaccine '영문 제품명' in healthy adults aged 19 years and older)</td></tr>
<tr><td>시험목적</td><td colspan="3">[1 차]
· 2 차 접종일로부터 14 일 이후에 발생한 코로나 19 의 감염 예방에 대한 '제품명'의 유효성을 평가한다.
· '제품명'의 접종 후 안전성을 평가한다.
[2 차]
· 2 차 접종일로부터 14 일 이후에 발생한 중증 코로나 19 의 감염 예방에 대한 '제품명'의 유효성을 평가한다.
· 1 차 접종일로부터 14 일 이후에 발생한 코로나 19 의 감염 예방에 대한 '제품명'의 유효성을 평가한다.
· 2 차 접종일로부터 14 일 이후에 발생한 코로나 19 로 인한 입원률의 감소에 있어서 '제품명'의 유효성을 평가한다.
· 2 차 접종일로부터 14 일 이후에 발생한 코로나 19 로 인한 사망률의 감소에 있어서 '제품명'의 유효성을 평가한다.
[탐색적]
· '제품명'의 접종 후 면역원성과 코로나 19 예방과의 상관관계를 평가한다.
· 코로나 19 감염자의 코로나 19 바이러스 유전자형을 평가한다.</td></tr>
<tr><td>임상시험 실시기관 및 책임자</td><td colspan="3"><table>
<tr><td rowspan="2">순번</td><td rowspan="2">임상시험 실시기관</td><td colspan="3">임상시험 책임자</td></tr>
<tr><td>성명</td><td>직급</td><td>소속</td></tr>
<tr><td>1</td><td>OO대학교 OOOO병원</td><td>OOO</td><td>교수</td><td>감염내과</td></tr>
<tr><td>2</td><td>OO대학교 OOOO병원</td><td>OOO</td><td>교수</td><td>감염내과</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>연구설계</td><td>
<table>
<tr><td>IP</td><td>용량</td><td>시험대상자수</td><td>V1
S</td><td>V2
0일</td><td>V3
1주</td><td>V4
4주</td><td>V5
5주</td><td>V6
8주</td><td>V7
7개월</td><td>V8
13개월</td><td>V9
25개월</td></tr>
<tr><td>백신군</td><td>선택용량</td><td>OOOOO 명</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>위약군</td><td>-</td><td>OOOOO 명</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="3">임상시험용의약품 접종</td><td></td><td>↑</td><td></td><td>↑</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="3">면역원성 검사</td><td></td><td>↑</td><td></td><td>↑</td><td>↑</td><td>↑</td><td>↑</td><td>↑</td><td>↑</td></tr>
</table>
본 임상시험은 만 19 세 이상의 코로나 19 감염 이력이 없는 성인을 대상으로 '제품명'의 안전성, 유효성 및 면역원성을 확인하기 위한 제 3 상 임상시험이다. 임상시험에 참여할 것을 시험대상자가 자의로 서면 동의하면, 임상시험계획서에 따라 필요한 검진을 시행하고, 선정/제외기준에 적합한 약 OOOOO 명의 시험대상자는 백신군 또는 위약군에 1:1 의 비율로 무작위배정 되며, 층화 요인(연령: 만 65 세 미만/만 65 세 이상)에 따라 층화 한다. 무작위배정 된 대상자는 '제품명 OOμg' 또는 위약을 28 일 간격으로 2 회 접종받으며, 2 차 접종 후 24 개월 시점까지 안전성, 유효성, 면역원성을 확인한다.
모든 시험대상자는 1 차 및 2 차 접종 전에 비인두 면봉 검체 채취 및 채혈을 받게 된다. 또한 장기 면역원성 평가를 위해 2 차 접종 후 2 년간 채혈을 받게 된다. 코로나 19 에 대한 유효성은 1 차 접종 및 2 차 접종 후 RT-PCR 을 이용한 SARS-CoV-2 감염 여부 확인을 통해 평가 받게 된다. 본 임상시험은 코로나 19 증례 수를 기반으로 하므로 중간 분석 시 사전에 정의한 유효성 기준을 만족할 경우 최종 유효성 분석 결과보고서는 그 시점에서의 가용 되는 결과를 토대로 작성될 수 있다.
시험대상자는 임상시험 기간 중 코로나 19 증상이 나타나면 즉시 임상시험기관을 방문하여 RT-PCR 을 이용한 SARS-CoV-2 감염 여부 확인을 위해 비인두 면봉 검체 채취를 받아야 한다. 또한 시험대상자는 접종 후 7 일간 예측된 이상사례 및 접종 후 28 일까지의 예측되지 않은 이상사례 평가를 위해 일지카드(Diary card)를 작성해야 하며, 정해진 스케줄에 따라 안전성 평가를 위해 임상시험기관을 방문하여야 한다.
</td></tr>
<tr><td>임상시험 기간</td><td>임상시험심사위원회(IRB) 승인일로부터 ○○개월</td></tr>
<tr><td>대상질환</td><td>코로나 19</td></tr>
<tr><td>임상시험 단계 및 디자인</td><td>무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 다기관 제 3 상 임상시험</td></tr>
</table>

임상시험용 의약품	시험약 : '*제품명*' 위 약 : 0.9% 생리식염수
용법·용량	임상시험용의약품을 어깨세모근에 2 회 근육 주사하며, 1 차 접종 28 일 후 2 차 접종을 실시한다.
시험대상자 수	동의서 작성 당시 기준으로 만19 세 이상의 성인 약 *OOOOO* 명이 등록될 것이다.
선정기준	1) 본 임상시험에 자의로 참여를 결정하고 서면 동의한 만 19 세 이상 남녀 2) 임신 가능성이 있는 남녀 중 임상시험 기간(최종 접종 후 3 개월) 동안 의학적으로 허용된 피임 방법† 으로 피임하기에 동의하는 자 † 호르몬성 피임법, 자궁 내 장치(IUD[Intrauterine device] 또는 IUS [Intrauterine system]), 난관결찰 3) 임상시험 참여기간동안 헌혈 및 수혈(전혈, 혈장성분, 혈소판성분, 혈소판혈장성분 포함)하지 않을 것에 동의한 자
제외기준	1) 다음 중 한 가지 이상에 해당하여 코로나19 에 감염된 것으로 간주되는 자 ① 상기도 검체로 RT-PCR 시행 시 코로나19 양성으로 확인되는 자(단, 기침이나 가래의 증상이 있을 경우, 하기도 검체(가래)를 통한 RT-PCR 추가 시행하며, 모두 음성일 경우 등록 가능)이전에 코로나19 진단을 받은 자 ② 스크리닝 시 코로나19 에 대한 항체(IgM 또는/그리고 IgG)가 양성인 자 2) 스크리닝 방문 시 시행한 임상실험실 검사 및 심전도, 흉부 X-ray 상 임상적으로 유의한 비정상인 자 3) 스크리닝 방문 시 시행한 바이러스 검사(HBV, HCV, HIV) 결과 양성인 자 4) 임상시험용의약품 1 차 접종 전 72 시간 이내에 38 도 이상의 급성 열성 질환이 있었거나, 관련한 다른 감염성 질환이 의심되는 경우 혹은 다른 감염성 질환으로 인한 증상(기침, 호흡곤란, 오한, 근육통, 두통, 인후통, 후각 소실, 또는 미각 소실 등)이 있었던 자 5) 다음에 해당하는 심각한 의학적 또는 정신의학적 질환으로 인하여 시험자에 의해 참여가 불가능하다고 판단된 자 ① 호흡기계 질환 : 천식, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 활동성 결핵, 치료 중인 잠복 결핵 등 매일 약을 복용해야 하는 자 ② 심각한 심혈관계 질환 : 울혈성 심부전, 관상동맥질환, 심근경색, 조절되지 않는 고혈압, 심근염, 심낭염 등 ③ 신경계 질환 : 뇌전증(Epilepsy), 발작증(Seizure)(임상시험용의약품 1 차 접종 전 3 년 이내), 편두통, 뇌졸증, 뇌병증, 길랑-바레 증후군, 뇌척수염, 횡단성 척수염 등

	④ 임상시험용의약품 1차 접종 전 5년 이내의 악성 종양 병력(단, 피부 기저세포 및 편평세포 암(basal cell and squamous cell carcinoma)은 제외) ⑤ 자가면역성 갑상선기능저하증, 건선을 포함한 자가면역질환 ⑥ 면역결핍 질환 ⑦ 그 외 시험자에 의해 임상적으로 유의하다고 판단된 간담도계, 신장, 내분비계, 비뇨기계, 근골격계 질환 6) 과거 SARS-CoV 또는 MERS-CoV 감염 병력이 있는 경우 7) 임상시험용의약품의 구성 성분에 대하여 알러지 혹은 과민반응 병력이 있는 자 8) 백신 접종과 관련한 중대한 이상사례, 알러지 혹은 과민반응 병력이 있는 자 9) 혈소판 관련 질환 또는 출혈성 질환 병력이 있거나 이전에 근육주사나 정맥천자 후 심각한 출혈이나 멍이 든 병력이 있는 자 혹은 항응고제를 투여받고 있는 자(단, 연구자의 판단에 따라 저용량의 항응고제(예, 100mg/day 이하의 아스피린)를 사용하는 경우에는 참여 가능) 10) 임상시험용의약품의 1차 접종 전 5년 이내에 전신성 두드러기 병력이 있는 자 11) 유전적 또는 특발성 혈관 신경성 부종의 병력이 있는 자 12) 장기 또는 골수 이식을 받은 병력이 있는 자 13) 임상시험용의약품 1차 접종 전 6개월 이내에 약물 남용 또는 알코올 남용의 의심 혹은 병력이 있는 자 14) SARS-CoV, MERS-CoV 또는 SARS-CoV-2 백신 접종력이 있는 자 15) 임상시험용의약품의 1차 접종 전 6개월 이내에 면역억제제 및 면역조절제를 사용하거나 만성적으로 스테로이드를 사용한 자 ① 면역억제제 및 면역조절제: Azathioprine, Cyclosporine, Interferon, G-CSF, Tacrolimus, Everolimus, Sirolimus, Cyclophosphamide, 6-Mercaptopurine, Methotrexate, Rapamycin, Leflunomide 등 ② 전신적 스테로이드: Prednisolone을 기준으로 10 mg/day 초과의 용량을 연속적으로 14일을 초과하여 사용하였을 경우(단, 스테로이드 외용제, 비강 스프레이, 흡입제, 안약제는 사용 용량에 관계없이 허용한다) 16) 임상시험용의약품 1차 접종 전 6개월 이내에 향정신병 의약품, 마약성 진통제를 의존적으로 투여한 이력이 있거나, 시험자의 판단에 따라 임상시험 절차를 준수하기 어려운 정신적 질환자 혹은 사회적 상태일 경우 17) 임상시험 참여 전 28일 이내에 다른 임상시험용의약품 투여 또는 다른 임상시험용 의료기기를 적용 받은 자 18) 각 임상시험용의약품 접종 전/후 4주 이내에 백신을 접종 받았거나, 접종 계획이 있는 자

<table>
<tr><td></td><td>19) 임상시험용의약품 1 차 접종 전 3 개월 이내에 면역글로불린이나 혈액 유래 제제를 투여받은 자 또는 임상시험 기간 동안 투여 계획이 있는 자
20) 임부 또는 수유부
21) 기타 사유로 시험자가 본 임상시험의 대상자로 부적합하다고 판단한 자</td></tr>
<tr><td>평가변수</td><td>[1 차 유효성 평가변수]
1) 임상시험용의약품 2 차 접종 14 일 이후 코로나 19 첫 발생률
[2 차 유효성 평가변수]
1) 임상시험용의약품 1 차 접종 14 일 이후 코로나 19 첫 발생률
2) 임상시험용의약품 2 차 접종 14 일 이후 코로나 19 감염으로 인한 입원률
3) 임상시험용의약품 2 차 접종 14 일 이후 코로나 19 감염으로 인한 사망률
<table>
<tr><th colspan="2">증례 정의(Case definition)</th></tr>
<tr><td>코로나 19</td><td>· 다음의 코로나 19 증상 중 하나 이상을 가진 경우 및
① 발열 또는 오한
② 기침
③ 호흡 곤란 또는 호흡 장애
④ 피로
⑤ 근육통 또는 몸살, 두통
⑥ 미각 또는 후각 상실, 인후통, 코막힘 또는 콧물, 메스꺼움 또는 구토, 설사
· 비인두 면봉 검체 채취 후 중앙실험실에서 수행된 RT-PCR 코로나 19 진단검사에서 양성</td></tr>
<tr><td>중증
코로나 19</td><td>· 다음의 코로나 19 증상 중 하나 이상을 가진 경우 및
① 중증의 전신 질환을 나타내는 안정기 임상적 징후(호흡수 ≥ 30 회/분, 심박수 ≥ 125 회/분, SpO_2 ≤ 93%(해수면 기준 실내 공기) 또는 PaO_2/FiO_2 < 300mmHg)
② 호흡부전(고유량 산소, 비침습적 인공호흡 또는 기계호흡, ECMO 가 필요한 상태로 정의)
③ 쇼크의 증거(SBP < 90mmHg, DBP < 60mmHg, 또는 혈관수축제 필요)
④ 상당한 급성 신장 또는 간, 신경학적 기능장애
⑤ 중환자병동 입원 사망
· 비인두 면봉 검체 채취 후 중앙실험실에서 수행된 RT-PCR 코로나 19 진단검사에서 양성</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

	[탐색적 유효성 평가변수] 1) *제품명*의 접종 후 면역원성과 코로나19 예방과의 상관관계 2) 코로나19 감염자의 코로나19 바이러스 유전자형 **[안전성 평가변수]** 1) 이상사례 ① 임상시험용의약품 1차 및 2차 접종 후 7일까지 발생한 예측된 이상사례 · 국소적 이상사례 : 통증, 압통, 홍반/발적, 경결/부종, 가려움증 · 전신적 이상사례 : 발열, 피로/권태, 오한/떨림, 두통, 근육통, 관절통, 설사, 구토, 복통, 점막피부 반응/발진, 두드러기, 현기증, 기침, 호흡곤란 ② 임상시험용의약품 1차 및 2차 접종 후 28일까지 발생한 예측되지 않은 이상사례 ③ 임상시험용의약품 2차 접종 후 2년까지 발생한 중대한 이상사례 ④ 임상시험용의약품 2차 접종 후 2년까지 발생한 의료진이 검진한 이상사례 ⑤ 임상시험용의약품 2차 접종 후 2년까지 발생한 특별관심대상의 이상사례 2) 임상실험실 검사(혈액학적/혈액화학적 검사, 소변검사) 3) 활력징후 4) 신체검진 **[면역원성 평가변수]** 1) 임상시험용의약품 1차 접종 후 4주, 2차 접종 후 4주, 6개월, 12개월, 24개월 시점에서 wildtype virus를 이용한 *OOO(예, FRNT)* 시험법으로 측정된 중화항체에 대한 SRR, GMT, GMFR 2) 임상시험용의약품 1차 접종 후 4주, 2차 접종 후 4주, 6개월, 12개월, 24개월 시점에서 *OOO(예, ELISA)* 시험법으로 측정된 결합항체에 대한 SRR, GMC, GMFR 3) 임상시험용의약품 1차 접종 후 4주, 2차 접종 후 4주, 6개월, 12개월, 24개월 시점에서 *OOO(예, IFN-γ ELISpot)* 시험법으로 분석한 T세포반응 4) 임상시험용의약품 1차 접종 후 4주, 2차 접종 후 4주, 6개월, 12개월, 24개월 시점에서 ICS 시험법으로 분석한 Th1/Th2 비율 † SRR : 임상시험용의약품 접종 전 대비 접종 후 역가가 4배 이상 증가된 시험대상자의 분율. 임상시험용의약품 접종 전 역가가 정량한계 미만이면, 그 역가는 정량한계에 해당하는 역가의 절반으로 정의함
통계분석방법	**[시험대상자수 산출근거]** 일차 목적인 2차 접종일로부터 14일 이후에 발생한 코로나19의 감염 예방에 대한 '*제품명*'의 유효성을 평가하기 위한 표본 크기 산출을 위해 다음의

	가정이 사용되었다. 전반적인 제1종 오류는 2.5%이다(단측 알파 = 0.025). 표본 크기는 코로나19 발생률에 대한 유효성을 입증하는 데 필요한 증례 수에 기반하여 산출한다. VE를 입증하는 가설은 다음과 같이 수립할 수 있다 : Ho : VE ≤ 30% 대 Ha : VE > 30%. 단측 정확 이항 검정(*근거논문*, 단일 비율 정확 검정, 단측 알파 = 0.025)을 사용할 때, 위험비에서 50%를 감소(유효성 50%)라는 가정 하에 유의한 유효성(95% 신뢰한계 하한 30% 초과)을 입증하는 데 최소 90%의 검정력을 확보하기 위해서는 최소 *OOOO*례의 코로나19 증례가 필요하다. 6개월간 위약군에서 코로나19의 발병률을 약 *OO*%로 가정하고 시험대상자의 약 *OO*%가 일차 유효성 분석 평가가 가능하지 않다고 가정하였을 때 예상 증례 수를 달성하려면 *OOOO*명의 시험대상자수가 필요하다. **[통계분석의 일반적 원칙]** SAP는 첫 번째 시험대상자의 첫 번째 방문 전에 완료될 것이며 본 임상시험계획서에의 통계분석보다 기술적이고 자세한 설명을 포함할 것이다. 임상시험계획서에서는 일차 및 주요 이차 평가변수를 포함하는 가장 중요한 평가변수에 대해 계획된 통계분석의 요약이다. 범주형 변수는 빈도 및 백분율을 제시하며, 필요한 경우, 95% CI를 제시한다. 범주형 결과치에 대해서는 카이제곱 검정(Chi-square) 및 피셔의 정확한 검정(Fisher's exact test)이 사용될 것이다. 어떤 시점에서 결측치가 발생되거나 임상시험이 종료되기 전에 시험대상자가 탈락하면 원자료를 그대로 분석하고 누락되는 측정치는 대체하지 않는다. **[분석군]** SAS는 임상시험용의약품을 최소 1회 이상 접종 받은 시험대상자이다. FAS는 임상시험용의약품을 최소 1회 이상 접종 받고 임상시험용의약품 접종 전후에 면역원성 결과가 있는 시험대상자이다. PPS-1은 FAS 중 V6까지 중대한 임상시험계획서 위반이 없는 시험대상자이며, PPS-2는 FAS 중 V9까지 중대한 임상시험계획서 위반이 없는 시험대상자이다. 중대한 임상시험계획서 위반에는 중대한 선정/제외기준 위반, 병용금기 약물 투여, 순응도 위반을 포함한다. **[유효성 분석]** 주분석군은 PPS-1이며, PPS-2 및 FAS에 대해서도 민감도를 분석한다. 잠재적인 SARS-CoV-2 감염은 비인두 면봉 검체에 대한 RT-PCR 분석으로 평가한다. 일차 및 이차 유효성 결과와 연관 있는 증례를 식별할 것이며 여러 증례가 동일 시험대상자에서 관찰되는 경우에는 모든 일차/이차 평가변수에 대한 일차 분석에서 첫 번째 증례만 고려된다.

	[안전성 분석] 주분석군은 SAS 이다. 이상사례의 발생율 및 발생건수를 제시하고, 전체 대상자의 이상사례 발현율에 대한 95% CI 를 제시한다. 발현한 이상사례에 대하여 접종군 별로 발현된 이상사례의 종류를 중증도, 인과관계 등에 따라 구분하고, 각각의 빈도 및 발현율, 발생 건수를 산출한다. 실험실적 검사는 항목별 및 방문 시점별로 측정값 및 기저치 대비 접종 후 변화량을 연속형 변수는 평균, 표준편차, 중앙값 및 범위로 제시하며, 범주형 변수는 빈도 및 비율을 이용하여 제시한다. 활력징후, 신체검사 등 안전성 관련 변수는 항목별 및 방문 시점별로 측정값 및 기저치 대비 접종 후 변화량(신장 제외)을 연속형 변수는 평균, 표준편차, 중앙값 및 범위로 제시하며, 범주형 변수는 빈도 및 비율로 제시한다. **[면역원성 분석]** 주분석군은 PPS-1 이며, PPS-2 및 FAS 에 대해서도 민감도를 분석한다. 결합항체가 및 중화항체가에 대한 SRR, GMT, GMC, GMFR 및 95% CI 를 제시한다. IFN-γ ELISpot 및 ICS 를 통하여 분석된 결과에 대하여 기술통계량(시험대상자 수, 평균, 표준편차, 최대값, 중앙값, 최소값) 및 95% CI 를 제시한다.

임상시험 진행 및 평가 일정표

방문유형	스크리닝	기관방문	전화방문	기관방문	전화방문	기관방문	기관방문	기관방문	기관방문	전화방문	비정기적 기관방문	코로나 19 증례평가 [11]
방문일	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	매월		
	-7~-1 일	0 일	7+2 일	28+2 일	V4 후 7+2 일	V4 후 28+2 일	V4 후 26±2 주	V4 후 52+2 주	V4 후 104+2 주			
시험대상자 동의	○											
인구학적 기초 정보	○											
병력/수술력 조사	○											
선행 및 병용약물 확인	○	○	○	○	○	○	○[9]	○[9]	○[9]			
활력징후 [1]	○	○		○		○						
신체검진	○	○		○		○					○	○
체중, 신장 측정	○											
흉부 X-선 검사 [2]	○											
심전도 검사(ECG)[2]	○		○	○	○							
코로나 19 진단 검사 [3]	○											
임상실험실 검사 [4]	○			○		○						
임신반응검사 [5]	○	○		○		○						
선정/제외기준 확인	○	○										
배정		○										
코로나 19 의 능동적 감시		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
비인두 면봉 검체 채취												○
면역원성검사 [6]		○		○		○	○	○	○		○	

이상사례		○[7]	○	○	○	○	○[10]	○[10]	○[10]	○[10]	○[10]	○[10]
임상시험용의약품 접종		○		○								
시험대상자 일지 배부[9]		○		○								
시험대상자 일지 회수				○		○						

1) 혈압, 맥박, 호흡수 및 고막 체온을 측정한다. 가능한 계획된 검사 실시 이전에 실시하며, 5 분간 안정을 취한 후 앉은 자세로 측정하도록 한다
2) 흉부 X-ray 는 후전방(Posterior-Anterior, PA) 검사를 실시한다. 시험자 판단에 따라 스크리닝 기간 동안 재검사를 실시할 수 있다.
3) 상기도 검체(비인두 면봉 검체 채취)로 RT-PCR 검사(단, 기침이나 가래 등의 증상이 있을 경우, 하기도 검체(가래)를 통한 RT-PCR 추가 시행) 및 코로나 19 에 대한 항체 검사(IgM 및 IgG 에 대한 양성 여부 확인)를 모두 실시하여 확인한다.
4) 임상실험실 검사 항목은 다음과 같다. 스크리닝 검사의 경우, 스크리닝 방문을 기준으로 4 주 이내 실시한 검사결과를 사용할 수 있다. 또한 시험자 판단에 따라 스크리닝 기간 동안 1 회에 한하여 재검사를 실시할 수 있다. 바이러스 검사와 혈액응고 검사는 방문 1 에서만 시행한다. 일정표에 따른 평가 외에 시험자가 필요하다고 판단한 경우에는 추가 검사가 가능하다.
   · 혈액학적 검사 : RBC, Hemoglobin, Hematocrit, Platelets count, WBC, WBC Differential count (neutrophil, lymphocyte, monocyte, eosinophil, basophil)
   · 혈액화학적 검사 : BUN, Creatinine, Total bilirubin, ALP, ALT, AST, calcium, phosphorus, sodium, potassium
   · 소변 검사 : Protein (Albumin), Glucose, Bilirubin, Ketone, Blood (RBC)
   · 혈액응고검사 : PT, aPTT(방문 1 에서만 시행)
   · 바이러스 검사 : HBV, HCV, HIV(방문 1 에서만 시행)
   · d-dimer, 심근효소(troponin. CK-MK)
5) 가임기 여성에 한하여 소변 검체를 통해 임신 여부를 확인한다. 소변(Urine) 검체에서의 임신 반응이 '양성'일 경우, 혈청(Serum) hCG 반응 검사를 통하여 임신 여부를 최종 확인한다. 임신반응 검사 시행이 계획되지 않은 방문에서 필요 시 추가 검사를 시행할 수 있으며, 해당 시점의 검사 결과가 양성일 경우 중도 탈락된다.
6) 면역원성 분석을 위한 혈액 채취는 임상시험용의약품 접종 전에 실시되어야 한다. 면역원성 검사는 중앙 실험실(Central Laboratory)에서 일괄 실시한다. 각 면역원성 검사항목은 다음과 같다.
   ① wildtype virus 를 이용한 *OOO(예, FRNT)* 시험법으로 측정된 중화항체가
   ② *OOO(예, ELISA)* 시험법으로 측정된 결합항체가
   ③ *OOO(예, IFN-γ ELISpot)* 시험법으로 분석한 T 세포반응

④ ICS 시험법으로 분석한 Th1/Th2 비율

7) 임상시험용의약품 접종 후 적어도 30 분 이상 관찰하여 즉각적 이상사례(아나필락시스 관련) 발현을 관찰한다. 만 75 세 이상 고령자의 경우 임상시험용의약품 접종 후 적어도 2 시간까지 즉각적 이상사례를 관찰한다.

8) 시험대상자 일지는 아래의 기준으로 작성한다.

① 임상시험용의약품 접종일 ~ 접종 후 7 일(V2~V3, V4~V5) : 예측된 및 예측되지 않은 이상사례

② 임상시험용의약품 접종 후 7 일 ~ 접종 후 28 일(V3~V4, V5~V6) : 예측되지 않은 이상사례

9) 중대한 이상사례, 의료진이 검진한 이상사례, 특별관심대상의 이상사례와 관련하여 투여된 병용약물을 조사한다.

10) SAE, MAAE, AESI 의 발현 여부를 조사한다. Enhanced disease 의심 이상사례가 발현된 경우 시험자는 필요한 검사를 추가로 실시하고, DSMB 를 개최하여 Enhanced disease 해당 여부를 확인한다.

11) 시험대상자는 코로나19 의 임상적 증례 정의에 부합하는 경우 즉시 기관을 방문하여 RT-PCR 코로나19 진단을 위한 비인두 면봉 검체 채취하도록 교육받는다.

3. 서론

1) 배경

☞ *코로나19 바이러스의 특징(분류, 상동성, 유전적 및 구조적 특성 등)*
☞ *코로나19의 감염원리, 임상적 증상*
☞ *코로나19 바이러스에 대한 역학 정보 : 감염률, 입원률, 사망률 등*
☞ *국내외 코로나19 백신 개발 현황*

2) 이론적 근거

☞ *개발하는 백신 제품에 대한 이론적 근거*
- *플랫폼의 특징(장점 등)*
- *표적 항원(예, SARS-CoV-2 Receptor binding domain) 선정 사유*
- *접종방법, 전달체의 특징(예, DNA 백신에서 전달장치, RNA 백신에서 LNP)*

☞ *임상시험 설계에 대한 이론적 근거*
- *임상시험 모집단에 대한 근거*
- *안전성 모니터링 계획에 대한 근거*
- *눈가림에 대한 이론적 근거*
- *위약(혹은 활성대조약) 사용에 대한 이론적 근거 등*

☞ *개발하는 백신의 전체 임상개발전략(CDP)의 개요(1상~3상)*

3) 유익성·위험성 평가

☞ *위험평가 : 동일 혹은 유사 플랫폼의 동일 혹은 다른 백신에서 비임상 및/또는 임상시험 결과 등 이용 가능한 자료를 토대로 잠재적 위해성 평가*
☞ *유익성평가 : 대상 질환의 예방에 대한 시급성(예, Unmet Medical Needs) 등*
☞ *전반적인 유익성/위험성에 대한 결론 : 본 임상시험에서 잠재적 위험성을 최소화할 수 있는 전략이 있다면 제시, 위험성 및 유익성 평가를 종합하여 잠재적 위험성 대비 유익성이 높다는 것을 정당화할 수 있다는 결론 제시*

4) 용량 설정 근거

☞ *초기 임상시험(1상, 2상)에서 확인된 면역원성 및 안전성 자료를 토대로 시험약의 용량설정에 대한 타당한 근거를 제시한다.*

4. 시험의 목적

1) 1 차 목적

· 2 차 접종일로부터 14 일 이후에 발생한 코로나19 의 감염 예방에 대한 *제품명*의 유효성을 평가한다.

· *제품명*의 접종 후 안전성을 평가한다.

2) 2 차 목적

· 2 차 접종일로부터 14 일 이후에 발생한 중증 코로나19 의 감염 예방에 대한 *제품명*의 유효성을 평가한다.

· 1 차 접종일로부터 14 일 이후에 발생한 코로나19 의 감염 예방에 대한 *제품명*의 유효성을 평가한다.

· 2 차 접종일로부터 14 일 이후에 발생한 코로나19 로 인한 입원률의 감소에 있어서 *제품명*의 유효성을 평가한다.

· 2 차 접종일로부터 14 일 이후에 발생한 코로나19 로 인한 사망률의 감소에 있어서 *제품명*의 유효성을 평가한다.

3) 탐색적 목적

· *제품명*의 접종 후 면역원성과 코로나19 예방과의 상관관계를 평가한다.

· 코로나19 감염자의 가정이나 다른 집단 내에서 바이러스 전파 양상을 평가한다.

· 코로나19 감염자의 코로나19 바이러스 유전자형을 평가한다.

5. 시험모집단

1) 시험대상자수

코로나19 감염 이력이 없는 19세 이상의 성인 남녀 약 OOOO명이 백신군 및 위약군에 1:1로 무작위 배정될 것이다.

구분	백신군	위약군	계
시험대상자수	OOOO 명	OOOO 명	OOOO 명

2) 선정기준

(1) 본 임상시험에 자의로 참여를 결정하고 서면 동의한 만 19세 이상 남녀

(2) 임신 가능성이 있는 남녀 중 임상시험 기간(최종 접종 후 3개월) 동안 의학적으로 허용된 피임 방법† 으로 피임하기에 동의하는 자

† 호르몬성 피임법, 자궁 내 장치(IUD[Intrauterine device] 또는 IUS[Intrauterine system]), 난관결찰

(3) 임상시험 참여기간동안 헌혈 및 수혈(전혈, 혈장성분, 혈소판성분, 혈소판혈장성분 포함) 하지 않을 것에 동의한 자

3) 제외기준

(1) 다음 중 한 가지 이상에 해당하여 코로나19에 감염된 것으로 간주되는 자

① 상기도 검체로 RT-PCR 시행 시 코로나19 양성으로 확인되는 자(단, 기침이나 가래의 증상이 있을 경우, 하기도 검체(가래)를 통한 RT-PCR 추가 시행하며, 모두 음성일 경우 등록 가능)

② 이전에 코로나19 진단을 받은 자

③ 스크리닝 시 코로나19에 대한 항체(IgM 또는/그리고 IgG)가 양성인 자

(2) 스크리닝 방문 시 시행한 임상실험실 검사 및 심전도, 흉부 X-ray 상 임상적으로 유의한 비정상인 자

(3) 스크리닝 방문 시 시행한 바이러스 검사(HBV, HCV, HIV) 결과 양성인 자

(4) 임상시험용의약품 1차 접종 전 72시간 이내에 38도 이상의 급성 열성 질환이 있었거나, 관련한 다른 감염성 질환이 의심되는 경우 혹은 다른 감염성 질환으로 인한 증상(기침, 호흡곤란, 오한, 근육통, 두통, 인후통, 후각 소실, 또는 미각 소실 등)이 있었던 자

(5) 다음에 해당하는 심각한 의학적 또는 정신의학적 질환으로 인하여 시험자에 의해 참여가 불가능하다고 판단된 자

① 호흡기계 질환 : 천식, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 활동성 결핵, 치료중인 잠복 결핵 등 매일 약을 복용해야 하는 자

② 심각한 심혈관계 질환 : 울혈성 심부전, 관상동맥질환, 심근경색, 조절되지 않는 고혈압, 심근염, 심낭염 등

③ 신경계 질환 : 뇌전증(Epilepsy), 발작증(Seizure)(임상시험용의약품 1 차 접종 전 3 년 이내), 편두통, 뇌졸증, 뇌병증, 길랑-바레 증후군, 뇌척수염, 횡단성 척수염 등

④ 임상시험용의약품 1 차 접종 전 5 년 이내의 악성 종양 병력(단, 피부 기저 세포 및 편평세포암(basal cell and squamous cell carcinoma)은 제외)

⑤ 자가면역성 갑상선기능저하증, 건선을 포함한 자가면역질환

⑥ 면역결핍 질환

⑦ 그 외 시험자에 의해 임상적으로 유의하다고 판단된 간담도계, 신장, 내분비계, 비뇨기계, 근골격계 질환

(6) 과거 SARS-CoV 또는 MERS-CoV 감염 병력이 있는 경우

(7) 임상시험용의약품의 구성 성분에 대하여 알러지 혹은 과민반응 병력이 있는 자

(8) 백신 접종과 관련한 중대한 이상사례, 알러지 혹은 과민반응 병력이 있는 자

(9) 혈소판 관련 질환 또는 출혈성 질환 병력이 있거나 이전에 근육주사나 정맥천자 후 심각한 출혈이나 멍이 든 병력이 있는 자 혹은 항응고제를 투여 받고 있는 자(단, 연구자의 판단에 따라 저용량의 항응고제(예, 100mg/day 이하의 아스피린)를 사용하는 경우에는 참여 가능)

(10) 임상시험용의약품의 1 차 접종 전 5 년 이내에 전신성 두드러기 병력이 있는 자

(11) 유전적 또는 특발성 혈관 신경성 부종의 병력이 있는 자

(12) 장기 또는 골수 이식을 받은 병력이 있는 자

(13) 임상시험용의약품 1 차 접종 전 6 개월 이내에 약물 남용 또는 알코올 남용의 의심 혹은 병력이 있는 자

(14) SARS-CoV, MERS-CoV 또는 SARS-CoV-2 백신 접종력이 있는 자

(15) 임상시험용의약품의 1 차 접종 전 6 개월 이내에 면역억제제 및 면역조절제를 사용하거나 만성적으로 스테로이드를 사용한 자

① 면역억제제 및 면역조절제: Azathioprine, Cyclosporine, Interferon, G-CSF, Tacrolimus, Everolimus, Sirolimus, Cyclophosphamide, 6-Mercaptopurine, Methotrexate, Rapamycin, Leflunomide 등

② 전신적 스테로이드: Prednisolone 을 기준으로 10 mg/day 초과의 용량을 연속적으로 14 일을 초과하여 사용하였을 경우(단, 스테로이드 외용제, 비강 스프레이, 흡입제, 안약제는 사용 용량에 관계없이 허용한다)

(16) 임상시험용의약품 1 차 접종 전 6 개월 이내에 향정신병 의약품, 마약성 진통제를 의존적으로 투여한 이력이 있거나, 시험자의 판단에 따라 임상시험 절차를 준수하기 어려운 정신적 질환자 혹은 사회적 상태일 경우

(17) 임상시험 참여 전 28 일 이내에 다른 임상시험용의약품 투여 또는 다른 임상시험용 의료기기를 적용 받은 자

(18) 각 임상시험용의약품 접종 전/후 4주 이내에 백신을 접종 받았거나, 접종 계획이 있는 자
(19) 임상시험용의약품1차 접종 전 3개월 이내에 면역글로불린이나 혈액 유래 제제를 투여받은 자 또는 임상시험 기간 동안 투여 계획이 있는 자
(20) 임부 또는 수유부
(21) 기타 사유로 시험자가 본 임상시험의 대상자로 부적합하다고 판단한 자

4) 2차 접종 금기사항

다음에 해당하는 사항이 있는 경우, 대상자는 임상시험용의약품 2차 접종을 받을 수 없으며, 시험자는 대상자가 지속적으로 연구에 참여하여 임상시험 종료 시점까지 안전성 및 면역원성 평가를 실시할 수 있도록 요청할 수 있다.

(1) 제외기준에 해당하는 사항으로 인하여 시험자에 의해 2차 접종이 불가능한 것으로 판단되는 경우
(2) 임상적으로 유의한 상태로 인하여 시험자에 의해 2차 접종이 불가능한 것으로 판단되는 경우
(3) 임상시험용의약품 1차 접종 이후 아나필락시스 또는 예측되지 않은 전신적 과민반응이 발생한 경우
(4) 임상시험용의약품과 연관된 중대한 이상사례가 발현된 경우
(5) 임신

5) 중도탈락기준

배정 또는 무작위배정 되었으나 어떤 이유에서든지 본 임상시험 전 기간에 참여할 수 없는 대상자는 탈락으로 분류된다. 대상자는 본인의 요청에 의해 언제든지 시험을 중단하거나, 안전, 행위 또는 행정상의 이유로 시험자 혹은 의뢰자의 재량에 의해 언제든지 중도탈락 할 수 있다. 시험자는 중도탈락 사유에 관하여 질문하고, 중도 탈락의 경우 바로 마지막 방문이 아니라 원래 평가일정대로 지속적으로 안전성, 면역원성 평가를 시행하여 추적관찰기간이 단축되지 않도록 하는 것이 필요하며, 해당하는 경우에는 해결되지 않은 이상사례에 관하여 대상자를 추적 관찰하도록 최대한 노력하여야 한다. 대상자가 임상시험을 중단 요청하거나 시험자와 의뢰자간 논의에 따라 중지 및 탈락될 수 있는 경우는 다음과 같다.

(1) 대상자나 대상자의 대리인이 임상시험 참가 동의를 철회한 경우
(2) 임상시험 진행 중 선정/제외기준의 위반이 발견된 경우
(3) 시험약 접종에 대한 개별 시험대상자의 잠재적인 반응 및 이상사례의 중증도를 고려하여 시험자가 수용 불가능한 것으로 판단한 임상시험용의약품 관련 내약 불가능한 독성이 나타난 경우(아래와 같은 사항이 해당될 수 있으나 이에 국한하지 않음)

· 시험약과 관련된 중대한 이상사례
· 시험약과 관련된 Grade 4 이상의 이상사례
· 시험약과 관련된 아나필락시스

(4) 시험대상자가 임상시험에 계속 참여하는 경우 시험대상자의 안전을 위협할 수 있다고 시험자 및/또는 의뢰자가 판단하는 의학적 상태
(5) 시험대상자가 시험책임자 또는 시험담당자의 지시에 불응하는 경우
(6) 시험대상자의 추적이 안 되는 경우
(7) 시험대상자가 임상시험 진행 중 임신하는 경우
(8) 기타 의뢰자 또는 시험자의 판단에 의해 임상시험의 진행이 적합하지 못하다고 판단되는 경우

시험중지 및 탈락한 모든 경우에 있어서 그 원인과 중지 및 탈락 일자가 증례기록서와 대상자 의무 기록에 기록되어야 한다. 시험대상자의 중도탈락의 사유가 이상사례 때문인지를 확인하기 위하여 가능한 추적 조사되어야 하며, 이상사례일 경우 그 결과는 이상사례을 포함한 안전성의 평가기준, 평가 방법 및 보고 방법에 따라서 보고되어야 한다. 또한 시험대상자에게 시험약 접종에서 기인한 수용 불가능한 독성이 발생하는 경우, 접종은 중단되고 해당기관의 치료 가이드라인에 따라 보조 치료를 받게 된다. 어떠한 사유로 본 임상시험을 중단한 경우 임상시험계획서 대로 시험을 완료하지 못했더라도 임상시험용의약품을 접종한 모든 대상자는 가능한 경우 안전성 평가를 위해 종료방문(V9)에 예정된 모든 검사가 실시되도록 노력해야 한다. 중도탈락한 대상자는 임상시험 재참여가 불가능하다.

6. 시험 설계 내용

1) 시험기간

임상시험 기간은 임상시험심사위원회(IRB)의 임상시험계획서 승인일로부터 OO개월이나 시험대상자의 등록 속도 및 등록된 시험대상자의 치료 기간에 의해 변경될 수 있다.

2) 배정

선정/제외기준에 적합한 시험대상자는 백신군과 위약군에 1:1 의 비율로 무작위배정하고, 층화 요인(연령 : 만 65 세 미만/만 65 세 이상)에 따라 층화한다. 무작위배정 관리자는 Block 크기를 접종군 수의 배수 중 임의로 설정하여 SAS(version 9.4 이상) 프로그램을 통해 무작위배정표를 생성한다. 무작위배정 관리자는 임상시험 시작 전에 무작위배정 코드를 임상시험 의뢰자의 임상시험용의약품 포장 담당자에게 전달하고 의뢰자는 임상시험용의약품 포장 시 임상시험용의약품 라벨을 부착한 후, 해당 임상시험실시기관의 관리약사에 임상시험용의약품을 인계한다. 쌍방향 웹반응시스템(Interactive Web Response System, IWRS)을 이용하여 무작위배정 한다. 서면 동의가 이루어진 순서에 따라 [임상시험실시기관번호 2 자리]-S-[일련번호 3 자리]로 구성된 스크리닝 번호를 부여받는다. 이후 선정 및 제외 기준을 만족하는 대상자는 연령을 층화로 하는 중앙 무작위배정 계획에 따라 무작위배정이 되어, 시험자가 대상자의 등록을 결정한 순서대로 [임상시험실시기관번호 2 자리]-R-[층화코드* 1 자리][일련번호 3 자리]로 구성된 고유한 무작위배정 번호를 부여받는다(*층화코드 : 'Y'(만 65 세 미만), 'O'(만 65 세 이상).

3) 눈가림의 유지 및 해제

임상시험 기관 소속의 비눈가림 담당자(임상시험용의약품의 접종 준비 담당자, 임상시험용의약품 접종 담당자, 관리약사)를 두어 눈가림의 질적 수준을 유지할 것이다. 비눈가림 담당자는 임상시험과 관련하여 사전에 지정된 업무만을 수행하여야 한다. 또한 시험기관의 임상시험용의약품 수량, 불출 등의 확인은 별도의 비눈가림 모니터요원이 담당한다. 비눈가림 담당자는 임상시험과 관련하여 약국 모니터링과 제조 및 투여 관련 모니터링 등 해당 업무만을 수행해야 하며, 독립적 업무 수행에 대한 문서를 남긴다. 임상시험용의약품의 접종 준비 및 접종을 담당하는 비눈가림 담당자는 임상시험용의약품 접종 시 시험대상자가 없는 곳에서 임상시험용의약품 준비를 하며, 시험대상자에게 임상시험용의약품 접종 시에 시험대상자의 고개를 돌려 눈가림 상태에서 접종이 이루어질 수 있도록 한다. 각 군 별로 고유 코드의 할당 내역은 임상시험 종료 후 데이터 잠금 및 중앙실험실 분석이 완료될 때까지 각 대상자의 투여군 배정에 대하여 눈가림 상태를 유지해야 한다. 만일 임상시험 도중 중대한 이상사례 또는 일시중지 기준에 해당하는 이상사례의 발생으로 부득이하게 해당 코드 열람이 필요한 경우나 의뢰자가 대상자의 권익과 안전을 위하여 반드시 필요하다고 판단한 경우에는 해

당 대상자의 고유 코드만 열람할 수 있도록 관리할 것이다. 눈가림을 해제하는 것은 사례별로 고려되어야 하며, 심각한 의학적 응급상황일 경우에만 고려되어야 한다. 일반적으로 눈가림은 투여군에 대한 정보가 대상자 치료에 영향을 미칠 경우에만 해제되어야 한다. 시험책임자 또는 의뢰자가 눈가림을 해제할 필요가 있다고 생각하는 경우, 의뢰자 또는 시험책임자에게 연락을 통해 눈가림 해제에 대한 동의를 얻은 후, 눈가림을 해제한다. 이 경우 눈가림 해제에 대한 기록을 남겨 문서로서 보관한다. 무작위배정 코드가 해제된 대상자는 임상시험을 지속할 수 없다.

☞ *코로나19 백신 국가예방접종이 본격적으로 시작될 경우 시험대상자의 윤리적 측면 및 선택권 보장을 위해 눈가림 해제 필요하다. 그러나 눈가림 해제로 인해 발생 되는 수집 데이터(특히, 장기 면역원성 및 장기 안전성 데이터)의 감소를 최소화하기 위해 임상시험계획서는 다음의 사항을 반영하여 수정할 수 있다.*

- *최대한 눈가림을 유지하되 최소 면역원성 및 안전성 결과가 수집되는 마지막 접종 후 4주 시점까지는 눈가림 유지*
- *희망하는 시험대상자에 한하여 개별적 눈가림 해제*
- *면역원성 분석 시험자는 눈가림은 유지*
- *눈가림이 해제되더라도 중도탈락 시키지 말고 임상시험 일정에 따라 최대한 안전성, 유효성, 면역원성 데이터 수집*
- *눈가림 해제 이후 자료는 기존 결과와 분리하여 분석*

7. 시험종료 및 조기중단 기준

1) 의뢰자

임상시험실시기관, 시험자 또는 의뢰자로부터 위임을 받은 자가 GCP, 임상시험 계획서, 계약사항 및 관계 법령 및 규정 등을 포함한 기본적인 의무사항을 준수하지 않는다면 의뢰자는 즉시 이를 시정하고 조치를 취할 것이다. 다음의 사항이 발생할 경우, 의뢰자는 임상시험 전체 또는 특정 임상시험실시기관에서의 임상시험 조기 중지를 결정할 수 있다.

① 전체 또는 특정 임상시험실시기관에서 목표한 수의 대상자 등록에 실패한 경우

② 임상시험 지속에 중요한 영향을 미칠 수 있는 면역원성/안전성 정보가 발생한 경우

③ 임상시험실시기관 또는 시험자에 의한 GCP, 임상시험 계획서, 계약사항 및 관계 법령 및 규정의 위반 정도가 임상시험 지속에 문제를 야기하는 경우

④ 임상시험 지속에 중요한 영향을 미칠 수 있는 기타 행정적 이유

임상시험이 조기 종료되거나 중지된 경우 의뢰자는 시험책임자, 식품의약품안전처장에게 해당 사실과 사유를 신속히 문서로 보고하여야 하며, 다기관 임상시험의 경우에는 다른 임상시험실시기관의 시험책임자에게도 해당 사실과 사유를 문서로 통지하여야 한다.

2) 시험자

의뢰자가 임상시험을 조기 종료하거나 중지시켰을 경우 시험책임자는 이 사실을 임상시험심사위원회에 즉시 알리고, 조기 종료 및 중지에 대한 상세한 사유서를 제출하여야 하며, 대상자에게도 즉시 알리고 적절한 조치와 추적조사가 이루어질 수 있도록 하여야 한다. 시험책임자가 임상시험을 조기 종료하거나 중지하고자 할 경우 시험책임자는 이 사실을 의뢰자에게 사전에 알려야 하며, 결정된 사항 및 그 사유를 임상시험심사위원회에 즉시 알리고 조기 종료 및 중지에 대한 상세한 사유서를 제출하여야 한다.

8. 임상시험용의약품의 정보 및 관리

1) 표시 및 포장

(1) 시험약

· 제 품 의 코 드 명 : *시험약 코드명 기재. 용량군 별 코드명이 상이할 경우 각각 기재*
· 성 상 및 제 형 : *육안으로 확인되는 시험약의 성상 및 제형 기재*
· 저 장 방 법 : *시험약의 저장 조건(차광 유/무, 온도 등) 기재*
· 사 용 기 간 : *시험약의 사용기간(제조일로부터 ~년/월) 기재*
· 원료의약품 및 그 분량 : *시험약의 성분 및 함량 기재*

<바이알 또는 프리필드시린지> 당

배합목적	성분	단위	함량
<주성분 또는 첨가제>	*<주성분 또는 첨가제의 성분명>*	*<용량단위>*	*<용량>*
<주성분 또는 첨가제>	*<주성분 또는 첨가제의 성분명>*	*<용량단위>*	*<용량>*
<주성분 또는 첨가제>	*<주성분 또는 첨가제의 성분명>*	*<용량단위>*	*<용량>*

(2) 위약

· 제 품 의 코 드 명 : *위약의 코드명 또는 제품명(성분명) 기재*
· 성 상 및 제 형 : *육안으로 확인되는 위약의 성상 및 제형 기재*
· 저 장 방 법 : *위약의 저장 조건(차광 유/무, 온도 등) 기재*
· 사 용 기 간 : *위약의 사용기간(제조일로부터 ~년/월) 기재*
· 원료의약품 및 그 분량 : *위약의 성분 및 함량 기재*

<바이알 또는 프리필드시린지> 당

배합목적	성분	단위	함량
<첨가제>	*<첨가제의 성분명>*	*<용량단위>*	*<용량>*
<첨가제>	*<첨가제의 성분명>*	*<용량단위>*	*<용량>*
<첨가제>	*<첨가제의 성분명>*	*<용량단위>*	*<용량>*

임상시험용의약품은 의뢰자가 제조 또는 구매한 후 임상시험실시기관의 관리약사에게 공급한다. 임상시험용의약품 라벨의 기재는 "의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 별표 11. 임상시험용의약품 제조"에 따르며, 아래와 같이 기입한다.

① 임상시험 목적으로만 사용 가능하다는 문구(예: "임상시험용") ② 임상시험용의약품 명칭 또는 식별표시 ③ 배치번호 또는 코드번호 ④ 의뢰자(임상시험계획 승인을 받은 자) 명칭, 주소 및 전화번호 ⑤ 사용(유효)기한 ⑥ 보관조건 ⑦ 임상시험을 식별할 수 있는 참조 코드 ⑧ 필요 시 대상자 식별 번호(Subject identification No.), 임상약 번호(Treatment No.), 방문 번호(Visit No.), 시험자 성명, 사용방법

단, 1 차 포장 용기가 작아 상기 항목을 모두 기재할 수 없는 경우에는 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 별표 11 에 따라 1 차 포장용 라벨 상에 최소 기재 사항(임상시험용/임상약 명칭 또는 식별번호/배치번호 또는 코드번호/의뢰자명/참조코드/임상약 번호/사용기한)만을 표시하며, 2 차 포장부터 전체 항목을 표시하도록 한다.

2) 접종경로 및 접종방법

임상시험용의약품은 어깨 세모근에 2 회 근육 주사하며, 1 차 접종 28 일 후 2 차 접종을 실시한다. 시험대상자의 눈가림은 유지되어야 하며, 각 시험대상자별 투여 상세사항은 기록되어야 한다. 임상시험용의약품은 IP Manual 에 따라 준비하여 시험대상자에게 접종한다. 접종 전 임상시험용의약품의 성상을 확인하고 이상이 발견된 경우 접종하지 않는다.

3) 보관조건, 수불관리, 회수 및 폐기

임상시험용의약품은 *보관조건*에서 보관하며 시험책임자 및 담당자의 지시(처방) 없이는 사용할 수 없도록 한다. 의뢰자는 임상시험용의약품 등을 시험책임자와 협의하여 직접 관리약사에게 교부하여야 하며 인수증을 받아 보존하여야 한다. 관리약사는 임상시험용의약품 등이 임상시험 이외의 목적으로 사용되지 않도록 보관, 관리하여야 한다. 관리약사는 임상시험용의약품의 인수, 재고 관리, 반납 등의 업무를 수행하고, 관련사항을 기록하며 해당 사항을 주기적으로 시험책임자에게 알려야 한다. 의뢰자는 임상시험 실시 중 임상시험용의약품 등의 수량 및 보관상태 등을 확인하고 임상시험이 적절히 진행될 수 있도록 조치하여야 한다. 의뢰자는 임상시험의 중지 및 종료 또는 임상시험용의약품에 문제가 발생하거나 사용기한 또는 유통기한 만료 등이 발생한 경우 미사용 임상시험용의약품 등을 회수하여 폐기하도록 한다. 이 때 관리약사는 미사용 임상시험용의약품을 의뢰자에게 반납하고 그 반납증을 보존

하여야 한다. 임상시험 진행 중에 대상자에게 불출되어 사용된 임상시험용의약품의 용기(<바이알 또는 시린지>)는 각 임상시험실시기관의 규정 및 의뢰자에서 제공한 지침에 따라 각 임상시험실시기관에서 임상시험용의약품 접종 후 즉시 자체 폐기하도록 하며, 폐기 시에는 관련 기록을 남겨두어야 한다.

9. 시험의 방법 및 접종계획

1) 전반적인 시험의 방법

본 임상시험은 만 19 세 이상의 코로나19 감염 이력이 없는 성인을 대상으로 '*제품명*'의 안전성, 유효성 및 면역원성을 확인하기 위한 제 3 상 임상시험이다. 임상시험에 참여할 것을 시험대상자가 자의로 서면 동의하면, 임상시험계획서에 따라 필요한 검진을 시행하고, 선정/제외기준에 적합한 약 *OOO* 명의 시험대상자는 백신군 또는 위약군에 1:1 의 비율로 무작위배정 되며, 층화 요인(연령: 만 65 세 미만/만 65 세 이상)에 따라 층화 한다. 무작위배정 된 대상자는 '*제품명*' *OOμg*' 또는 위약을 28 일 간격으로 2 회 접종 받으며, 2 차 접종 후 12 개월 시점까지 안전성, 유효성, 면역원성을 확인한다. 모든 시험대상자는 1 차 및 2 차 접종 전에 채혈을 받게 된다. 또한 장기 면역원성 평가를 위해 2 차 접종 후 2 년간 채혈을 받게 된다. 코로나19 에 대한 유효성은 1 차 접종 및 2 차 접종 후 RT-PCR 을 이용한 SARS-CoV-2 감염 여부 확인을 통해 평가 받게 된다. 본 임상시험은 코로나19 증례 수를 기반으로 하므로 중간분석 시 사전에 정의한 유효성 기준을 만족할 경우 최종 유효성 분석 결과보고서는 그 시점에서의 가용 되는 결과를 토대로 작성될 수 있다. 시험대상자는 임상시험 기간 중 코로나19 증상이 나타나면 즉시 임상시험기관을 방문하여 RT-PCR 을 이용한 SARS-CoV-2 감염 여부 확인을 위해 비인두 면봉 검체 채취를 받아야 한다. 또한 시험대상자는 접종 후 7 일간 예측된 이상사례 및 28 일간 예측되지 않은 이상사례 평가를 위해 일지카드(Diary card)를 작성해야 하며, 정해진 스케줄에 따라 안전성 평가를 위해 임상시험기관을 방문하여야 한다.

IP	용량	시험대상자수	V1 S	V2 0일	V3 1주	V4 4주	V5 5주	V6 8주	V7 7개월	V8 13개월	V9 25개월
백신군	*선택용량*	*OOO* 명									
위약군	-	*OOO* 명									
임상시험용의약품 접종				↑		↑					
면역원성 검사				↑		↑	↑	↑	↑	↑	↑

2) 병용약물

임상시험 기간동안 타 질환 또는 이상사례의 치료, 검진 등을 목적으로 병용투여 되는 약물에 대한 정보(제품명, 투여 목적, 투여 용량 및 단위, 투여 기간[투여 시작일, 투여 종료일], 투여 경로 등)를 증례기록서에 상세히 기록하여야 한다. 추적관찰 기간(V7, V8, V9)동안에는 중대한 이상사례 의료진이 검진한 이상사례, 특별관심대상의 이상사례와 관련하여 투여된 약물만 조사한다.

3) 병용금지약물

다음에 열거하는 약물은 주연구 임상시험기간(V1~V6) 동안 병용투여를 금지한다.

(1) 임상시험용의약품 접종 전후 4 주 이내에 접종되는 백신

(2) 면역억제제(Immunosuppressant) 또는 면역조절제(Immune modifying drug)

(3) Azathioprine, Cyclosporine, Interferon, G-CSF, Tacrolimus, Everolimus, Sirolimus, Cyclophosphamide, 6-Mercaptopurine, Methotrexate, Rapamycin, Leflunomide 등

(4) 만성적 스테로이드: Prednisolone 을 기준으로 10mg/day 초과의 용량을 연속적으로 14 일을 초과하여 사용하였을 경우(단, 스테로이드 외용제, 비강 스프레이, 흡입제, 안약제는 사용 용량에 관계없이 허용한다)

(5) 혈액 또는 혈액 유래 제제(면역 글로불린 포함)

다음에 열거하는 약물은 전체 임상시험기간(V1~V8) 동안 병용투여를 금지한다.

(1) 다른 코로나바이러스 백신

(2) 다른 임상시험용의약품

그 외 임상시험의 결과 해석에 영향을 미치지 않을 것으로 판단되며 기타 질환의 치료 또는 검진 등을 목적으로 일과성 투여되는 병용약물은 시험자의 판단 하에 허용한다.

10. 시험 절차 및 방법

1) 방문일정

(1) V1(기관방문, 스크리닝, -7~-1 일)

시험대상자는 사전 동의 절차가 완료되고 서면 동의서를 작성하면, 스크리닝 번호를 부여받은 후 다음의 평가를 받는다. 단, 서면 동의는 V1 이전에 획득할 수 있으며, V1 에서 실시하지 못한 검사의 경우 스크리닝 기간 내에 재방문하여 검사를 실시할 수 있다.

- 대상자의 인구학적 정보와 병력(외과적 수술력을 포함한 과거력 및 현 병력), 선행약물, 병용약물을 조사/기록한다.
- 활력징후를 측정한다.
- 신체검진을 실시한다.
- 신장 및 체중을 측정한다.
- 흉부 X-선 검사 및 심전도 검사(ECG)를 실시한다.
- 임상실험실 검사(혈액학적, 혈액화학적, 소변, 혈액응고, 바이러스, d-dimer, 심근효소)를 실시한다.
- 가임기 여성 대상자의 경우 임신반응 검사를 실시한다.
- 코로나 19 진단 검사를 실시한다(하기의 검사 모두 시행).
  - 비인두 면봉 채취 검체로 RT-PCR 검사
  - 코로나 19 에 대한 항체 검사(IgM 및 IgG 에 대한 양성 여부 확인)
- 선정/제외기준을 확인한다.
- 가임기 여성 대상자의 경우 임신반응 검사를 실시한다.
- 다음 방문일을 지정한다.

(2) V2(기관방문, 임상시험용의약품 1 차 접종일, 0 일)

이 방문은 최초 방문일 이후 7 일 이내에 이루어지며, 절차는 다음과 같다.

- 지난 방문과 비교하여 선행약물 및 병용약물의 변화여부를 확인한다.
- 활력징후를 측정한다.
- 신체검진을 실시한다.
- 임상실험실 검사를 포함한 이제까지의 모든 검사 및 평가 결과를 종합하여 선정/제외기준에 적합한 대상자가 선정되었는지 최종 평가한다.
- 무작위배정 번호를 부여한다.
- 임상시험용의약품 접종 전 면역원성 검사를 위한 채혈을 실시한다.
- 임상시험용의약품(시험약 또는 위약)을 접종한다.
- 임상시험용의약품 접종 후 30 분간 즉각적 이상사례(아나필락시스 관련) 발현 여부를 확인한다. 만 75 세 이상 고령자의 경우 임상시험용의약품 접종 후 적어도 2 시간까지 즉각적

이상사례를 관찰한다.

- 대상자에게 자, 디지털 체온계(고막체온 측정용)를 제공하며, 예측된(Solicited) 및 예측되지 않은(Unsolicited) 이상사례의 수집 및 관찰을 위하여 시험대상자 일지를 배부하고 작성법을 교육한다.
- 다음 방문일을 지정한다.

(3) V3(전화방문, 1 차 접종 후 7+2 일)

이 방문은 임상시험용의약품 1 차 접종 후 7 일째에 이루어지며, 훈련된 임상시험 담당자가 시험대상자에게 전화하여 시행한다. 이 전화방문에서 이루어져야 하는 절차는 다음과 같다.

- 지난 방문 이후 이상사례 발현여부 및 병용약물의 변화 여부를 확인한다.
- 다음 방문까지 예측되지 않은 이상사례에 대해 기록할 것을 교육한다.
- 코로나19 증상 발현 여부 및 확진 검사 여부를 확인한다.
- 심전도 검사(ECG)를 실시한다.
- 다음 방문일을 지정한다.

(4) V4(기관방문, 1 차 접종 후 28+2 일)

이 방문은 임상시험용의약품 1 차 접종일 이후 28 일째에 이루어지며, 절차는 다음과 같다.

- 지난 방문과 비교하여 선행약물 및 병용약물의 변화여부를 확인한다.
- 시험대상자 일지를 회수하여 이상사례 발현 여부와 내용을 조사한다.
- 활력징후를 측정한다.
- 신체검진을 실시한다.
- 심전도 검사(ECG)를 실시한다.
- 임상실험실 검사를 실시한다.
- 임상시험용의약품 접종 전 면역원성 검사를 위한 채혈을 실시한다.
- 가임기 여성 대상자의 경우 임신반응 검사를 실시한다.
- 임상시험용의약품 2 차 접종 금기사항을 확인한다.
- 임상시험용의약품(시험약 또는 위약)을 접종한다.
- 임상시험용의약품 접종 후 30 분간 즉각적 이상사례(아나필락시스 관련) 발현 여부를 확인한다. 만 75 세 이상 고령자의 경우 임상시험용의약품 접종 후 적어도 2 시간까지 즉각적 이상사례를 관찰한다.
- 시험대상자 일지를 배부하고 작성법을 재교육한다.
- 다음 방문일을 지정한다.

2 차 접종 대상자에서 다음의 증상이 발현된 경우, Visit window 내에서 접종 일정을 조정할 수 있다.

- 38℃ 이상의 발열
- 시험자 판단에 따라 임상시험용의약품 접종의 연기가 필요한 급성 감염성 질환

(5) V5(전화방문, 2 차 접종 후 7+2 일)

이 방문은 임상시험용의약품 2 차 접종 후 7 일째에 이루어지며, 훈련된 임상시험 담당자가 시험대상자에게 전화하여 시행한다. 이 전화방문에서 이루어져야 하는 절차는 다음과 같다.

- 지난 방문 이후 이상사례 발현여부 및 병용약물의 변화 여부를 확인한다.
- 다음 기관방문까지 예측되지 않은 이상사례에 대해 기록할 것을 교육한다.
- 코로나19 증상 발현 여부 및 확진 검사 여부를 확인한다.
- 심전도 검사(ECG)를 실시한다.
- 다음 방문일을 지정한다.

(6) V6(기관방문, 2 차 접종 후 28+2 일)

이 방문은 임상시험용의약품 2 차 접종 후 28 일째에 이루어지며, 이 방문에서 이루어져야 하는 절차는 다음과 같다. V6 이전 임상시험을 중단하는 경우 시험대상자가 동의 시 훈련된 임상시험 담당자는 임상시험 V6, V7, V8, V9 시점에 전화를 통해 중대한 이상사례, 의료진이 검진한 이상사례, 특별관심대상의 이상사례 발생 여부를 확인한다.

- 지난 방문과 비교하여 병용약물의 변화 여부를 확인한다.
- 시험대상자 일지를 회수하여 이상사례 발현 여부와 내용을 조사한다.
- 활력징후를 측정한다.
- 신체검진을 실시한다.
- 임상실험실 검사 실시한다.
- 가임기 여성 대상자의 경우 임신반응 검사를 실시한다.
- 면역원성 검사를 위한 채혈을 실시한다.
- 다음 방문일을 지정한다.

(7) V7(기관방문, 2 차 접종 후 6 개월±2 주)

이 방문은 임상시험용의약품 2 차 접종 후 6 개월째에 이루어지며, 절차는 다음과 같다.

- 지난 방문 이후 중대한 이상사례, 의료진이 검진한 이상사례, 특별관심대상의 이상사례 발현 여부를 확인하며, 발현된 경우 이와 관련하여 투여된 병용약물을 함께 조사한다.
- 면역원성 검사를 위한 채혈을 실시한다.
- 다음 방문일을 지정한다.

(8) V8(기관방문, 2 차 접종 후 12 개월+2 주)

이 방문은 임상시험용의약품 2 차 접종 후 12 개월째에 이루어지며, 이 방문에서 이루어져야 하는 절차는 다음과 같다.

- 지난 방문 이후 중대한 이상사례, 의료진이 검진한 이상사례, 특별관심대상의 이상사례 발현 여부를 확인하며, 발현된 경우 이와 관련하여 투여된 병용약물을 함께 조사한다.
- 면역원성 검사를 위한 채혈을 실시한다.

(9) V9(기관방문, 2 차 접종 후 24 개월+2 주)

이 방문은 임상시험 종료일로서 임상시험용의약품 2 차 접종 후 24 개월째에 이루어지며, 이 방문에서 이루어져야 하는 절차는 다음과 같다.

- 지난 방문 이후 중대한 이상사례, 의료진이 검진한 이상사례, 특별관심대상의 이상사례 발현 여부를 확인하며, 발현된 경우 이와 관련하여 투여된 병용약물을 함께 조사한다.
- 면역원성 검사를 위한 채혈을 실시한다.

(10) 코로나 19 능동적 감시

임상시험 기간 중 사전에 정의된 코로나 19 의 임상적 증상을 충족시키는 경우 즉시 시험기관에 연락하도록 시험대상자에게 상기시키기 위해 시험 종료 방문까지 약 1 개월마다 시험대상자에게 연락한다. 월 1 회 연락은 문자, 이메일, 전화 통화 또는 시험기관 직원/현장 시험 담당 직원과의 대면접촉일 수 있다. 시험대상자는 코로나 19 의 임상적 증례 정의에 부합하는 경우 즉시 기관을 방문하여 RT-PCR 코로나 19 진단을 위한 비인두 면봉 검체 채취하도록 교육받는다.

(11) 예정되지 않은 방문

예정된 방문 외에 시험대상자 또는 시험대상자의 대리인의 요청 또는 시험자의 판단에 의해 필요하다고 판단될 때 추가 방문이 수시로 이루어질 수 있다. 시험자는 시험대상자가 3 일 이상 발열이 있거나, 뚜렷한 호흡기 증상이 있으면 시험대상자 보호를 위해 언제든지 접종을 실시한 임상시험기관에 필히 방문하도록 시험대상자의 정기적 임상시험 실시기관 방문 시 이를 주지시키고, 이상사례 발생 시 시험자에게 즉각적으로 연락할 수 있도록 한다. 예정되지 않은 방문으로 인해 방문 일정이 변경되어서는 안 된다. 예정되지 않은 방문에서는 시험자의 판단에 따라 필요한 항목의 평가를 실시할 수 있다.

2) 평가변수

(1) 1 차 유효성 평가변수

① 임상시험용의약품 2 차 접종 14 일 이후 코로나 19 첫 발생률

(2) 2 차 유효성 평가변수

① 임상시험용의약품 1 차 접종 14 일 이후 코로나 19 첫 발생률
② 임상시험용의약품 2 차 접종 14 일 이후 코로나 19 감염으로 인한 입원률
③ 임상시험용의약품 2 차 접종 14 일 이후 코로나 19 감염으로 인한 사망률

(3) 탐색적 유효성 평가변수

① *제품명*의 접종 후 면역원성과 코로나 19 예방과의 상관관계
② 코로나 19 감염자의 코로나 19 바이러스 유전자형

(4) 안전성 평가변수

① 이상사례

- 임상시험용의약품 1차 및 2차 접종 후 7일까지 발생한 예측된 이상사례
  - · 국소적 이상사례 : 통증, 압통, 홍반/발적, 경결/부종, 가려움증
  - · 전신적 이상사례 : 발열, 피로/권태, 오한/떨림, 두통, 근육통, 관절통, 설사, 구토, 복통, 점막피부 반응/발진, 두드러기, 현기증, 기침, 호흡곤란
- 임상시험용의약품 1차 및 2차 접종 후 28일까지 발생한 예측되지 않은 이상사례
- 임상시험용의약품 2차 접종 후 2년까지 발생한 중대한 이상사례
- 임상시험용의약품 2차 접종 후 2년까지 발생한 의료진이 검진한 이상사례
- 임상시험용의약품 2차 접종 후 2년까지 발생한 특별관심대상의 이상사례

② 임상실험실 검사(혈액학적/혈액화학적 검사, 소변검사)

③ 활력징후

④ 신체검진

(5) 면역원성 평가변수

① 임상시험용의약품 1차 접종 후 4주, 2차 접종 후 4주, 6개월, 12개월, 24개월 시점에서 wildtype virus를 이용한 *OOO(예, FRNT)* 시험법으로 측정된 중화항체에 대한 SRR, GMT, GMFR

② 임상시험용의약품 1차 접종 후 4주, 2차 접종 후 4주, 6개월, 12개월, 24개월 시점에서 *OOO(예, ELISA)* 시험법으로 측정된 결합항체에 대한 SRR, GMC, GMFR

③ 임상시험용의약품 1차 접종 후 4주, 2차 접종 후 4주, 6개월, 12개월, 24개월 시점에서 *OOO(예, IFN-γ ELISpot)* 시험법으로 분석한 T세포반응

④ 임상시험용의약품 1차 접종 후 4주, 2차 접종 후 4주, 6개월, 12개월, 24개월 시점에서 ICS 시험법으로 분석한 Th1/Th2 비율

† SRR : 임상시험용의약품 접종 전 대비 접종 후 역가가 4배 이상 증가된 시험대상자의 분율. 임상시험용의약품 접종 전 역가가 정량한계 미만이면, 그 역가는 정량한계에 해당하는 역가의 절반으로 정의함

3) 유효성 평가방법

(1) 증례 정의(Case definition)

등록 시점부터 시험 종료 시까지 시험대상자에서의 코로나19 발생을 확인한다. 코로나19 또는 중증 코로나19의 증례 정의는 아래의 표와 같으며 임상적 증례 정의 및 실험실적 증례 정의 이 2가지를 동시에 만족하여야 한다.

증례	정의
코로나19	· 다음의 코로나19 증상 중 하나 이상을 가진 경우 ***및*** ① 발열 또는 오한 ② 기침 ③ 호흡 곤란 또는 호흡 장애 ④ 피로 ⑤ 근육통 또는 몸살, 두통 ⑥ 미각 또는 후각 상실, 인후통, 코막힘 또는 콧물, 메스꺼움 또는 구토, 설사 · 비인두 면봉 검체 채취 후 중앙실험실에서 수행된 RT-PCR 코로나19 진단검사에서 양성
중증 코로나19	· 다음의 코로나19 증상 중 하나 이상을 가진 경우 ***및*** ① 중증의 전신 질환을 나타내는 안정기 임상적 징후(호흡수 ≥ 30회/분, 심박수 ≥ 125회/분, SpO_2 ≤ 93%(해수면 기준 실내 공기) 또는 PaO_2/FiO_2 < 300mmHg) ② 호흡부전(고유량 산소, 비침습적 인공호흡 또는 기계호흡, ECMO가 필요한 상태로 정의) ③ 쇼크의 증거(SBP < 90mmHg, DBP < 60mmHg, 또는 혈관수축제 필요) ④ 상당한 급성 신장 또는 간, 신경학적 기능장애 ⑤ 중환자병동 입원 사망 · 비인두 면봉 검체 채취 후 중앙실험실에서 수행된 RT-PCR 코로나19 진단검사에서 양성

(2) 검체 채취

코로나19의 능동적 감시를 통해 코로나19의 임상적 증례 발생 시 시험대상자로부터 코로나19의 실험실적 분석을 위한 비인두 면봉 검체를 채취하고 검체는 RT-PCR 검사를 위해 중앙실험실로 송부한다. 시험 검체는 가능한 기관방문 후 72시간 이내에 채취해야 한다.

(3) 증례판정위원회

과학적 무결성을 유지하기 위해 독립적인 증례판정위원회는 코로나19 증례가 임상시험계획서에 따른 유효성 평가변수에 부합하는지 평가한다. 증례판정위원회에서는 눈가림이 유지된 상태에서 평가된다. 평가변수 증례에 대한 정의와 역할 및 책임 등은 증례판정위원회 헌장에 명시되어 있다. 증례판정위원회는 코로나19 또는 중증 코로나19 증례가 일차 평가변수로서 임상시험계획서에 정의된 임상 기준을 충족하는지 여부, 실험실적 검사(RT-PCR)에 기반하여 증례가 코로나19로 인한 것이었는지 여부 및 질병의 중증도를 판정할 책임이 있다.

4) 안전성 평가방법

임상시험용의약품 1차 접종(V2) 이전 확인된 의학적 사건 및 임상적으로 유의한 비정상 소견은 모두 병력으로 기록하며, 임상시험용의약품 접종 후 이상사례의 정의에 부합하는 임상적으로 유의한 비정상 소견은 이상사례로 수집한다. 이상사례에 대한 정보는 정기 또는 추가 방문 시에 대상자의 자발적인 보고 및 문진으로 확인하여 기록하며, 대상자가 시험대상자 일지를 누락 없이 잘 작성할 수 있도록 교육한다. 이상사례의 정의 및 수집과 기록, 평가 및 보고 절차는 본 계획서 '12. 이상사례' 항목을 참고한다. 특히, 임상시험용의약품 접종 후 즉각적 이상사례가 나타날 수 있으므로, 접종 후 30분간 즉각적 이상사례(아나필락시스 관련)의 발생여부를 확인한다. 75세 이상 고령자의 경우 임상시험용의약품 접종 후 적어도 2시간까지 즉각적 이상사례를 관찰한다. 임상시험 실시기관에는 즉각적 이상사례를 인지하고 치료하기 위한 적절한 약물과 의료 장비를 즉시 이용할 수 있도록 비치해야 한다. 전체 접종 절차와 접종 후 관찰 기간 중 즉각적 이상사례를 인지하고 치료할 수 있도록 시험자 또는 위임받은 자가 입회해야 한다.

5) 면역원성 평가방법

면역원성 검사를 위한 혈액 검체의 채취는 V2(임상시험용의약품 접종 전), V4(임상시험용의약품 2차 접종 전), V6, V7, V8, V9(각각 임상시험용의약품 2차 접종 4주, 6개월, 12개월, 24개월 후)에서 시행한다. 면역원성 검사를 위한 혈액 검체는 각 검사별 해당 중앙 실험실(Central Laboratory)로 전달되어 일괄적으로 측정 및 분석을 실시한다. 혈액은 약 *OOmL*를 무균적으로 채취하며, 검체 처리 지침에 따라 원심분리 한 혈청은 적절한 보관 용기에 분주하여 중앙실험실로 송부하기 전까지 적정온도에 맞게 보관한다. 각각의 혈청 튜브에는 제공된 라벨을 부착하고, 시험대상자의 혈액 시험관이 섞이지 않도록 한번에 한 시험대상자의 혈액 검체를 다루도록 한다. 검체 관리에 대한 자세한 방법은 중앙실험실 검사실의 지시사항에 따르며, 남은 혈액 검체는 추후 재분석이 필요한 경우를 위하여 임상시험 종료 후 *OO년간* 보관 후 의뢰자의 폐기 절차에 따라 폐기될 것이다. 검체는 본 임상시험 이외의 목적으로는 사용되지 않을 것이며, 대상자의 모든 검체 관련 자료는 대상자 식별 번호로 처리되어 임상시험 기간 동안 익명 상태를 유지할 것이다. 혈청 검체의 면역원성 평가를 위하여 다음의 평가가 실시된다.

- Wildtype SARS-CoV-2 혈청 중화항체 분석*(예, FRNT)*
- SARS-CoV-2 S 단백질 특이 IgG 면역분석*(예, ELISA)*
- SARS-CoV-2 단백질 특이 T 세포 면역분석*(예, IFN-γ ELISpot)*
- Th1/Th2 세포 매개 면역반응(ICS)

☞ 각 면역원성 시험별로 임상검체분석기관, 시험 프로토콜 개요, 평가방법 등을 기재한다.

6) 베이스라인 평가방법

(1) 시험대상자의 인구학적 기초 정보

임상시험에 들어가기 전, 본 임상시험의 목적과 내용에 대하여 대상자에게 상세히 설명하고 서면으로 동의를 받고, 서면 동의를 받는 순서에 따라 스크리닝번호를 부여한 후 인구학적 기초 정보를 조사한다. 기록 사항은 서면 동의 여부 및 동의일자, 대상자의 성별, 생년월일, 연령, 14 일 이내의 감염자 밀접 접촉 여부, 음주력이다. 음주력은 지난 1 개월(30 일) 이내의 주(week)당 음주량을 기준으로 평가한다.

(2) 시험대상자의 병력/수술력 조사

문진과 과거 진료 기록 점검을 통하여 대상자의 병력에 대해 상세히 조사하여 기록한다. 스크리닝 전 6 개월 이내의 외과적 수술력, 알러지력 등을 포함한 과거력 및 현병력에 대하여 발생시기(발생년도 또는 발생년월), 스크리닝 시 지속여부를 기재한다. 추가로 두드러기 병력, 악성 종양 병력, 호흡기계 질환 관련 수술력은 5 년 이내 과거력을 확인하며, 발작증(Seizure)은 3 년 이내의 과거력을 확인한다. 코로나19, 사스 및 메르스 감염 병력, 길랑-바레 증후군 등 백신 접종에 대한 과민증 기왕력, 백신 접종과 관련한 중대한 이상사례 혹은 알러지 반응 기왕력, 유전적 또는 특발성 혈관신경성 부종 병력, 장기 또는 골수 이식을 받은 병력, 임상시험용의약품의 구성 성분에 대한 알러지 혹은 과민반응 병력, 혈소판 관련 질환 또는 출혈성 질환 병력이 있거나 이전에 근육주사나 정맥천자 후 심각한 출혈이나 멍이 든 병력은 기간에 관계 없이 수집한다.

(3) 선행 및 병용약물 조사

스크리닝을 기준으로 1 개월(30 일) 이내의 약물 투여력(선행약물 및 병용약물) 및 투여현황(용법, 용량, 투여기간 등)에 대하여 조사한다. 단, 제외기준 확인을 위한 <시험약 물질> 기반의 백신 접종력, SARS-CoV, MERS-CoV 또는 SARS-CoV-2 백신 접종력은 시점과 무관하게 모두 수집한다. 다른 임상시험용의약품 투여력 및 다른 임상시험용 의료기기의 적용력, 면역억제제/면역조절제 및 만성적 스테로이드 사용력, 향정신병 의약품, 마약성 진통제의 의존적 투여력은 6 개월 이내의 정보를 수집하며, 면역글로불린이나 다른 혈액제제를 수혈받은 이력은 3 개월 이내의 정보를 수집한다. 스크리닝 시점의 약물 투여력 조사에서 확인된 내용과 비교하여 변화된 사항에 대하여 조사하고 만일 병용약물에 변화가 있다면 이를 근거문서에 자세하게 기록하여야 한다.

(4) 임신반응 검사

스크리닝 방문 및 V2, V6 에서 불임수술 및 폐경이 확인된 대상자(Surgical menopause 포함)를 제외한 가임기 여성의 경우 소변(Urine) 검체를 통해 임신 여부를 확인한다. 소변 검체에서의 임신 반응이 '양성'일 경우, 혈청(Serum) hCG 반응 검사를 통하여 임신 여부를 최종 확인한다. 임신반응 검사 시행이 계획되지 않은 방문에서 필요시 추가 검사를 시행할 수 있으며, 해당 시점의 검사 결과가 양성일 경우 중도 탈락된다. 가임기 여성은 초경을 경험하였고 성공적인 외과적 불임(자궁적출술, 양측 난관 결찰 또는 양측 난소절제술) 또는 폐경이 아닌 여성으로 정의한다. 폐경은 다른 사유 없이 최종 월경 시기(Final menstrual period) 이후 12 개월 이상 무월경으로 정의한다.

(5) 흉부 X-선 및 심전도 검사(ECG)

스크리닝 방문 시 후전방 흉부 X-선(Posterior-Anterior) 및 심전도 검사(Electrocardiogram, ECG)를 시행한다. 시험자 판단에 따라 스크리닝 기간 동안 1 회에 한하여 재검사를 실시할 수 있다.

(6) 신장 및 체중 측정

스크리닝 시 신장과 체중을 측정하며, 체중은 겉옷 및 신발을 벗고 빈 주머니 상태에서 측정하도록 한다.

11. 자료분석 및 통계학적 고려사항

1) 분석군

(1) SAS(Safety Analysis Set)

SAS는 임상시험용의약품을 최소 1회 이상 접종받은 모든 시험대상자이다. 본 임상시험의 대상자로부터 얻어진 안전성에 대한 자료의 주 분석은 SAS에서 수행한다.

(2) FAS(Full Analysis Set)

FAS는 임상시험용의약품을 최소 1회 이상 접종받고 임상시험용의약품 접종 전후에 면역원성 결과가 있는 시험대상자이다.

(3) PPS(Per-Protocol Set)-1

PPS-1은 FAS 중 V6까지 중대한 임상시험계획서 위반이 없는 시험대상자이다. 중대한 임상시험계획서 위반에는 중대한 선정/제외기준 위반, 병용금기 약물 투여, 순응도 위반이 포함된다.

<u>중대한 임상시험 계획서 위반</u>
① 동의서 미취득
② 선정기준/제외기준에 위배된 경우
③ 병용금지 약물을 투약한 경우
④ 베이스라인 및 주 연구 종료시점(V6)의 면역원성 평가 검사가 누락된 경우
⑤ 무작위배정 오류로 다른 임상시험용의약품이 투여된 경우

상기 기준 외에 기타 임상시험을 중대하게 위반하였다고 판단된 대상자는 Database lock 이전 Blind meeting을 통하여 임상시험에 영향을 주었는지 종합적으로 고찰하여 PPS 제외 여부를 결정한다. 유효성 및 면역원성 자료에 대한 주 분석은 PPS-1에서 수행하며, PPS-2 및 FAS를 추가적으로 분석한다.

(3) PPS(Per-Protocol Set)-2

PPS-2는 FAS 중 V9까지 중대한 임상시험계획서 위반이 없는 시험대상자이다. 중대한 임상시험계획서 위반에는 중대한 선정/제외기준 위반, 병용금기 약물 투여, 순응도 위반이 포함된다.

2) 통계분석의 일반적 원칙

SAP는 첫 번째 시험대상자의 첫 번째 방문 전에 완료될 것이며 본 임상시험계획서에의 통계분석보다 기술적이고 자세한 설명을 포함할 것이다. 임상시험계획서에서는 일차 및 주요 이차 평가변수를 포함하는 가장 중요한 평가변수에 대해 계획된 통계분석의 요약이다. 범주형 변수는 빈도 및 백분율을 제시하며, 필요한 경우, 95% CI를 제시한다. 범주형 결과치에

대해서는 카이제곱 검정(Chi-square) 및 피셔의 정확한 검정(Fisher's exact test)이 사용될 것이다. 어떤 시점에서 결측치가 발생되거나 임상시험이 종료되기 전에 시험대상자가 탈락하면 원자료를 그대로 분석하고 누락되는 측정치는 대체하지 않는다.

3) 유효성 분석

주분석군은 PPS 이며, FAS 에 대해서도 민감도를 분석한다. 잠재적인 SARS-CoV-2 감염은 비인두 면봉 검체에 대한 RT-PCR 분석으로 평가한다. 일차 및 이차 유효성 결과와 연관 있는 증례를 식별할 것이며 여러 증례가 동일 시험대상자에서 관찰되는 경우에는 모든 일차/이차 평가변수에 대한 일차 분석에서 첫 번째 증례만 고려된다.

4) 안전성 분석

주분석군은 SAS 이다. 이상사례의 발생율 및 발생건수를 제시하고, 전체 대상자의 이상사례 발현율에 대한 95% CI 를 제시한다. 발현한 이상사례에 대하여 접종군 별로 발현된 이상사례의 종류를 중증도, 인과관계 등에 따라 구분하고, 각각의 빈도 및 발현율, 발생 건수를 산출한다. 실험실적 검사는 항목별 및 방문 시점별로 측정값 및 기저치 대비 접종 후 변화량을 연속형 변수는 평균, 표준편차, 중앙값 및 범위로 제시하며, 범주형 변수는 빈도 및 비율을 이용하여 제시한다. 활력징후, 신체검사 등 안전성 관련 변수는 항목별 및 방문 시점별로 측정값 및 기저치 대비 접종 후 변화량(신장 제외)을 연속형 변수는 평균, 표준편차, 중앙값 및 범위로 제시하며, 범주형 변수는 빈도 및 비율로 제시한다. 임상시험용의약품 접종 후 7 일까지 관찰된 예측된(Solicited) 국소 및 전신 이상사례 또는 예측되지 않은(Unsolicited) 이상사례의 발생율을 산출하며, 임상시험용의약품 접종 후 28 일까지 관찰된 예측되지 않은(Unsolicited) 이상사례의 발생빈도, 발생률 및 발생 건수를 제시한다. 발현한 이상사례에 대하여 투여군별로 발현된 이상사례의 종류를 중증도, 인과관계 등에 따라 구분하고, 각각의 발생빈도, 발생률 및 발생 건수를 제시한다. 또한 임상시험용의약품 최종 접종 후 24 개월까지 수집된 중대한 이상사례, 의사가 검진한 이상사례(MAAE) 및 특별관심대상의 이상사례(AESI), Enhanced Diseases 의 발생빈도, 발생률 및 발생 건수를 제시한다. 예측된 국소 및 전신 이상사례을 제외한 모든 이상사례는 MedDRA SOC(System Organ Class) 및 PT(Preferred Term)로 분류하여 분석한다. 임상실험실 검사 중 혈액학적/혈액화학적 검사항목별 및 방문시점별로 기술통계량을 제시하며, 항목별 임상시험용의약품 1 차 접종 전(스크리닝) 대비 접종 후 각 방문별 시점의 변화량에 대하여 기술통계량을 제시한다. 각 임상실험실 검사(혈액학적/혈액화학적/소변 검사) 결과치에 대하여, 임상시험용의약품 1 차 접종 전(스크리닝) 정상/임상적으로 유의하지 않은 비정상이었던 대상자가 임상시험용의약품 접종 후 한 번이라도 임상적으로 유의한 비정상으로 변한 대상자의 빈도 및 백분율로 요약하여 제시한다. 활력징후는 방문 시점별 기술통계량을 제시하고 임상시험용의약품 1 차 접종 전(방문 2, 베이스라인) 대비 접종 후 각 시점의 변화량에 대한 기술통계량을 제시한다. 각

군별 임상시험용의약품 1 차 접종 전(V2) 대비 접종 후 각 방문의 신체검진 결과를 비교하여 각 항목별로 정상/임상적으로 유의하지 않은 비정상이었던 대상자가 임상시험용의약품 투여 후 한 번이라도 임상적으로 유의한 비정상으로 변한 대상자 빈도와 비율을 투여군별로 제시한다.

5) 면역원성 분석

주분석군은 PPS 이며, FAS 에 대해서도 민감도를 분석한다. 결합항체가 및 중화항체가에 대한 SRR, GMT, GMC, GMFR 및 95% CI 를 각 투여군별로 제시한다. IFN-γ ELISpot 및 ICS 를 통하여 분석된 결과에 대하여 기술통계량(시험대상자 수, 평균, 표준편차, 최대값, 중앙값, 최소값) 및 95% CI 를 각 투여군별로 제시한다.

6) 중간 분석

백신군 및 위약군을 합쳐서 목표 증례수의 *OO*%, *OO*%에 도달할 경우 2 번의 중간분석이 수행된다. 중간분석의 1 차 목적은 백신 유효성의 점추정치에 대한 95% 신뢰하한이 30%를 초과하는지를 감지하는 것이다. 또한 중간분석 결과는 향후 시험 계획, 무익성으로 인한 중단 또는 조기 성공으로 인한 중단에 관한 결정을 위해 사용될 수 있다. 유효성 한계와 단측 1 종 오류를 계산하는데 *OOO(통계방법)*이 사용될 것이다. DSMB 는 중간 분석 결과를 평가하고 개발사에게 결과 보고, 눈가림 해제 등에 대한 권고사항을 제시한다.

7) 시험대상자수 산출 근거

일차 목적인 2 차 접종일로부터 14 일 이후에 발생한 코로나19 의 감염 예방에 대한 '*제품명*'의 유효성을 평가하기 위한 표본 크기 산출을 위해 다음의 가정이 사용되었다. 전반적인 제1 종 오류는 2.5%이다(단측 알파 = 0.025). 표본 크기는 코로나19 발생률에 대한 유효성을 입증하는 데 필요한 증례 수에 기반하여 산출한다. VE 를 입증하는 가설은 다음과 같이 수립할 수 있다 : Ho : VE ≤ 30% 대 Ha : VE > 30%. 단측 정확 이항 검정(*근거논문*, 단일 비율 정확 검정, 단측 알파 = 0.025)을 사용할 때, 위험비에서 50%를 감소(유효성 50%)라는 가정 하에 유의한 유효성(95% 신뢰한계 하한 30% 초과)을 입증하는 데 최소 90%의 검정력을 확보하기 위해서는 최소 *OOO* 례의 코로나19 증례가 필요하다. 6 개월간 위약군에서 코로나19 의 발병률을 약 *OO*%로 가정하고 시험대상자의 약 *OO*%가 일차 유효성 분석 평가가 가능하지 않다고 가정하였을 때 예상 증례 수를 달성하려면 *OOO* 명의 시험대상자수가 필요하다. 이중 면역원성 분석을 위해서 *OOO* 명의 시험대상자가 등록될 것이다.

구분	백신군	위약군	계
유효성 및 안전성 분석군	*OOOO 명*	*OOOO 명*	*OOOO 명*
면역원성 분석군	*OOOO 명*	*OOOO 명*	*OOOO 명*

12. 이상사례

1) 이상사례의 정의

(1) 이상사례(Adverse Event, AE)

임상시험용의약품을 투여한 대상자에게 발생한 모든 유해하고 의도하지 않은 증후(sign, 실험실적 검사 결과의 이상 등을 포함한다), 증상(symptom), 또는 질병을 말하며, 해당 임상시험용의약품과 반드시 인과관계를 가져야 하는 것은 아니다.

(2) 약물이상반응(Adverse Drug Reaction, ADR)

임상시험용의약품의 임의 용량에서 발생한 모든 유해하고 의도하지 않은 반응으로서 임상시험용의약품과의 인과관계를 부정할 수 없는 경우를 말한다.

(3) 예상하지 못한 약물이상반응(Unexpected ADR)

임상시험자료집 또는 의약품의 첨부문서 등 이용 가능한 의약품 관련 정보에 비추어 약물이상반응의 양상이나 위해의 정도에서 차이가 나는 것을 말한다.

(4) 중대한 이상사례/약물이상반응(Serious AE, SAE/Serious ADR)

임상시험용의약품의 임의의 용량에서 발생한 이상사례 또는 약물이상반응 중에서 다음 중 하나에 해당하는 경우를 말한다.

① 사망하거나 생명에 대한 위험이 발생한 경우
② 입원할 필요가 있거나 입원 기간을 연장할 필요가 있는 경우
③ 영구적이거나 중대한 장애 및 기능 저하를 가져온 경우
④ 태아에게 기형 또는 이상이 발생한 경우
⑤ ①부터 ④까지의 사례 외에 약물 의존성이나 남용의 발생 또는 혈액질환 등 그 밖에 의학적으로 중요한 상황이 발생하는 사례

단, 본 임상시험에서는 하기와 같은 사유로 내원한 경우 중대한 이상사례로 간주하지 않는다.

- 임상시험 전 계획된 입원
- 건강검진, 미용 및 요양을 위한 입원
- 응급실 방문 시 내원 시간이 24 시간을 초과하지 않은 경우. 그러나 시험자의 판단에 따라 24 시간을 초과하지 않더라도 중대한 이상사례로 간주될 수 있다.

위에서 열거한 상황이 아니더라도 의학적으로 환자의 안위와 건강 상태에 중대한 영향을 미칠 것으로 사료되는 상황이 발생한 경우, 담당의사 및 관련 전문가의 의학적 판단에 따라 중대한 이상사례로 간주할 것인가의 여부를 결정하고 이에 따라 적절한 조치를 취한다.

2) 이상사례의 수집과 기록

예측된 이상사례 및 예측되지 않은 이상사례는 임상시험용의약품 1 차 접종 이후부터 주 연구 종료시점(임상시험용의약품 2 차 접종 후 4 주, V6)까지의 기간 동안 수집한다. 중대한 이

상사례, 의사가 검진한 이상사례(MAAE) 및 특별관심대상의 이상사례(AESIs)은 임상시험용의약품 1차 접종(V2) 이후부터 추적관찰 종료시점(임상시험용의약품 2차 접종 후 24개월, V9)까지 수집한다. 이상사례는 이상사례명, 지속 시간(시작일 및 소실일), 중증도, 임상시험용의약품과의 인과관계, 임상시험용의약품에 대한 조치, 결과, 이상사례에 대한 교정치료, 즉각적 이상사례/중대한 이상사례 여부를 포함하여 보고되어야 한다. 이상사례의 기록 시 시험자는 각각의 증상이나 징후를 기록하기보다는 표준의학용어를 이용하여 종합적인 진단명이나 증상을 사용해야 한다. 임상시험 중 발생한 이상사례는 소실되거나 안정적인 결과를 나타내거나 대상자의 추적조사에 실패할 때까지 추적 조사되어야 한다. 추적관찰 종료시점(V8)에 소실일이 확인되지 않는 이상사례의 추적 조사는 시험자의 판단에 따른다. 시험자는 추적관찰 기간 종료(V8) 후 중대한 약물이상반응으로 평가되는 이상사례를 대상자로부터 보고받는 경우 의뢰자에게 보고하도록 한다.

3) 이상사례의 평가

(1) 중증도 평가

임상시험에 등록된 대상자에게서 발생한 예측된(Solicited) 또는 예측되지 않은(Unsolicited) 이상사례의 중증도는 「식품의약품안전처, 백신 임상시험 이상반응 중증도 평가 가이드라인」의 건강한 성인 및 청소년의 국소 및 전신 이상사례 중증도 평가표를 참고하여 아래와 같이 분류한다.

예측된 국소 이상사례(Solicited Local Adverse Events)

등급 / 항목	경증 (Gade 1)	중등증 (Gade 2)	중증 (Gade 3)	잠재적 생명 위협 (Gade 4)
통증	활동을 방해하지 않음	24시간을 초과하여 비마약성 진통제를 반복 사용하거나 일상 활동을 일부 방해	마약성 진통제를 사용하거나 일상 활동을 심각하게 방해	응급실 방문 또는 입원
압통	촉진 시 경한 불편	운동 시 불편	휴식 시 상당한 불편	응급실 방문 또는 입원
홍반/발적*	2.5~5cm	5.1~<10cm	≥10cm	괴사 또는 박리성 피부염
경결/부종*	2.5~5cm이고 활동을 방해하지 않음	5.1~<10cm 또는 활동을 일부 방해	≥10cm 또는 일상 활동을 심각하게 방해	괴사
가려움증	주사 부위 약간의 가려움	주사 맞은 사지에 상당한 가려움	주사 맞은 사지 및 다른 부위에 가려움	몸 전체에 가려움

* 측정된 국소 반응의 등급을 정할 시 가장 큰 단일 직경을 기준으로 한다.

예측된 전신 이상사례(Solicited Systemic Adverse Events)

등급 항목	경증 (Gade 1)	중등증 (Gade 2)	중증 (Gade 3)	잠재적 생명 위협 (Gade 4)
발열※	38.0～38.4℃	38.5～38.9℃	39.0～40.0℃	>40.0℃
피로/권태※※	활동을 방해하지 않고 쉽게 참을 수 있음	활동을 일부 방해하여 몇몇 활동수행이 어려움	상당함; 일상 활동을 심각하게 방해하여 몇몇 활동의 수행능력이 상실	응급실 방문 또는 입원
오한/떨림	활동을 방해하지 않고 쉽게 참을 수 있음	활동을 일부 방해하여 몇몇 활동수행이 어려움	일상 활동을 심각하게 방해하여 몇몇 활동의 수행능력이 상실	응급실 방문 또는 입원
두통	활동을 방해하지 않고 쉽게 참을 수 있음	- 24시간을 초과하여 비마약성 진통제를 반복 사용 - 두뇌기능을 방해하는 통증 - 일상 활동을 일부 방해하는 통증	마약성 진통제의 사용 또는 일상 활동을 심각하게 방해하는 통증	지속되어 응급실 방문 또는 입원
근육통	활동을 방해하지 않고 쉽게 참을 수 있음	근육의 기능을 방해하는 통증 또는 일상 활동을 일부 방해하는 근육통	일상 활동을 심각하게 방해하여 몇몇 활동의 수행능력이 상실	응급실 방문 또는 입원
관절통	기능을 방해하지 않는 경증의 통증(염증, 발적 또는 관절 부종을 동반)	기능을 방해하나 일상생활 활동은 방해하지 않는 중등도 통증(염증, 발적 또는 관절부종을 동반)	일상생활 활동을 방해하는 중증 통증(염증, 발적 또는 관절 부종을 동반)	응급실 방문 또는 입원
설사	24시간 동안 2～3회 묽은 변 또는 400g 미만	24시간 동안 4～5회 묽은 변 또는 400～800g	24시간 동안 6회 이상 묽은 변 또는 800g 이상 또는 외래에서 수액요법을 요함	응급실 방문 또는 입원

구토	활동에 방해를 일으키지 않거나 1~2회/24시간	활동에 일부 방해를 일으키거나 >2회/24시간	일상 활동을 심각하게 방해하거나 외래에서 수액 요법을 요함	저혈압쇼크로 인한 응급실 방문 또는 입원
복통	약함	중등증(치료를 요하지 않음)	중등증(치료를 요함)	중증(입원)
점막피부 반응/발진	홍반(가려움증) 또는 국한된 반점 발진	광범위, 반점구진 발진, 건조한 표피 탈락	수포형성 또는 습한 표피탈락 또는 궤양형성	-
두드러기	약물 처치 필요 없음	24시간 미만의 경우 또는 국소 치료 또는 정맥내 약물처치 또는 스테로이드 사용	24시간 이상 정맥내 약물처치 또는 스테로이드 사용	-
현기증	일상 활동에 방해가 없거나 경미함	일상 활동에 방해가 경미 이상임	일상 활동을 수행하지 못함	-
기침	일시적(치료 필요 없음)	지속적 기침(치료 필요)	발작적 기침(치료로 조절되지 않음)	-
호흡곤란	운동 시 호흡곤란	정상 활동 시 호흡곤란	휴식 시 호흡곤란	-

※발열은 체온이 38℃ 이상이 최소 한 번 측정된 내부 체온의 증가로 정의한다. 발열이 감지되면, 체온은 최소 하루 두 번 (아침과 저녁) 또는 임상적으로 적절한 시점에 측정해야 하고 두 번 연속해서 38℃ 미만으로 측정될 때까지 측정해야 한다.

※※개인의 활동을 방해함은 직장, 학교, 사회 활동 또는 개인적 활동의 일상 기능의 저하를 뜻한다.

예측되지 않은(Unsolicited) 이상사례 또한 백신 임상시험 중증도 평가 가이드라인을 참고하여 아래의 기준에 따라 중증도 평가를 실시한다.

예측되지 않은 이상사례(Unsolicited Adverse Events)

등급 / 항목	경증 (Gade 1)	중등증 (Gade 2)	중증 (Gade 3)	잠재적 생명 위협 (Gade 4)
이상사례명	- 일시적 또는 경한 불편(<48시간); 의학적 개입/치료를 요하지 않음 - 일상 활동에 영향 없음	- 일상 활동에 경증 내지 중등증 제한(평소의 50% 이상 수행 가능) - 일부 도움이 필요할 수 있음(의학적 개입/치료를 요하지 않거나 최소한으로 필요)	- 일상 활동에 현저한 제한(평소의 50% 미만) - 대체로 일부 도움이 필요함(의학적 개입/치료를 요함, 입원가능성 있음)	- 생명 위협 활동에 심각한 제한 - 상당한 도움이 필요함(의학적 개입/치료를 요함, 입원가능성 높음) - 심각한 또는 생명 위협 이상사례¥

¥시험자가 심각하거나 또는 생명을 위협한다고 판단한 임상 이상사례는 Grade 4 이상사례로 간주되어야 한다. 심각하거나 또는 생명을 위협하는 임상 이상사례는 다음을 포함하며 이에 국한된 것은 아니다; 경련, 혼수, 테타니(저칼슘혈증 시 나타나는 강직이나 강축 등의 증상), 당뇨병케톤산증, 파종혈관내응고, 광범위 출혈점(petechiae), 마비, 급성 정신병, 심한 우울증

이상사례 또는 중대한 이상사례는 위의 정의에 따라 모두 중증(Severe)으로 평가될 수 있으며, 중증의 이상사례가 반드시 중대한 이상사례에 해당하는 것은 아니므로 혼돈해서는 안 된다.

(2) 의료진이 검진한 이상사례(MAAE)

임상시험용의약품 접종 후 이상사례로 인하여 입원, 응급실 등을 방문하였거나 예정되지 않은 방문을 수행한 경우를 의미한다. 정규방문 중 발현된 이상사례는 MAAE에 포함되지 않는다.

(3) 특별관심대상의 이상사례(AESI)

임상시험용의약품 접종 후에 발생하는 것으로 알려진 또는 가능한 위험으로 간주 되는 임상적으로 중요한 예기치 못한 의학적 반응을 말한다. 본 임상시험에서는 「식품의약품안전처, 코로나19 백신 개발 시 고려사항(2021.06)」을 참고하여 아래에 해당하는 특별관심대상 이상사례를 수집한다. 임상시험용의약품을 접종 받은 대상자에서 enhanced disease 의심 이상사례가 발현되는 경우, 시험자 판단에 따라 필요한 검사를 추가로 실시하며, DSMB를 개최하여 enhanced disease 해당 여부를 평가한다.

기관계	특별관심대상의 이상사례 항목
면역	Enhanced disease*
	소아에서 다기관계염증증후군(Multisystem inflammatory syndrome in children)
호흡기	급성호흡곤란증후군(Acute respiratory distress syndrome)

심혈관	다음을 포함하는 급성심장손상(Acute cardiac injury) • 미세혈관병증(Microangiopathy) • 심부전 및 심인성쇼크(Heart failure and cardiogenic shock) • 스트레스성 심근병증(Stress cardiomyopathy) • 관상동맥질환(Coronary artery disease) • 부정맥(Arrhythmia) • 심근염(Myocarditis), 심막염(pericarditis)
혈액	혈액응고장애(Coagulation disorder) • 심부 정맥 혈전증(Deep vein thrombosis) • 폐색전증(Pulmonary embolus) • 뇌졸중(Cerebrovascular stroke) • 사지허혈(Limb ischemia) • 출혈성질환(Hemorrhagic disease)
신경	길랑-바레증후군(Guillain-Barré Syndrome)
	후각상실(Anosmia), 미각소실(ageusia)
	수막뇌염(Meningoencephalitis)
피부	동상 유사 병변(Chilblain-like lesions)
	단일 기관 피부혈관염(Single organ cutaneous vasculitis)
	다형홍반(Erythema multiforme)
기타	급성신장손상(Acute kidney injury)
	간손상(Liver injury)

*바이러스 감염에 의해 백신 접종자가 미접종자보다 오히려 더 심각한 이상사례를 보이는 현상으로 불활화 RSV 백신, 뎅기 백신 등의 개발과정에서 확인되었으며 체액성 면역반응(ADE) 및 세포성 면역반응(ERD)이 관여하는 것으로 여겨진다. ADE 는 백신 항원에 의해 생성된 비 중화항체가 세포의 $F_c\gamma$ receptors($F_c\gamma$Rs)를 통해 바이러스의 감염을 촉진하는 현상이며, ERD 는 백신 접종자에서 과도한 Th2(Type 2 Help T) 세포반응으로 폐에서 염증세포(예, eosinophil)의과도한 침윤이 나타나는 현상이다.

(4) 인과관계 평가

이상사례 발현 시 임상시험용의약품과의 연관성 여부는 시험자가 '관련성이 있음' 또는 '관련성이 없음'의 2 단계 기준에 따라 평가한다. '관련성이 있음'일 경우 추가적으로 하위 단계의 인과관계 기준에 대하여 평가한다. 눈가림 유지로 인해 이상사례 바생 초기에는 즉각적인 인과관계 평가가 어려울 수 있으므로 이 경우 "평가 불가능(Not-evaluable)"으로 수집될 수 있으나, 최종 보고 시에는 다음의 2 단계로 평가되어야 한다.

- **관련성 없음(Not-related)** : 임상시험용의약품의 투여와 이상사례 발현의 시간적 순서가 타당하지 않거나, 이상사례가 임상시험용의약품 이외의 다른 요인에 의하여 개연성 있게 설명되는 경우이다.
- **관련성 있음(Related)** : 관련성 없음에 해당 되지 않는 모든 경우이다.

(5) 중대한 이상사례 보고

임상시험용의약품 1차 접종 이후부터 추적관찰 기간 종료시점(V9)까지 발생하는 모든 중대한 이상사례는 임상시험용의약품과의 관련 여부와 상관없이, 시험자가 인지한 때로부터 24시간 이내에 의뢰자에게 전화/팩스/전자메일 등을 통하여 보고하며, 소속 임상시험 실시기관 임상시험심사위원회(IRB)에는 IRB에서 정한 기한 이내에 보고해야 한다. 추적관찰 기간 종료(V8) 후 발생한 이상사례는 대상자의 자발적 보고로 확인하며 중대하고 임상시험용의약품과 관련이 있는 경우에만 시험자가 의뢰자에게 보고하도록 한다. 중대한 이상사례의 의뢰자 보고 시 시험자는 대상자의 신상에 관한 비밀을 보호하기 위하여 대상자의 성명, 주민등록번호 및 주소 등의 신상정보를 대신하여 시험대상자 식별코드를 사용하여야 한다. 필요에 따라 일부 의학적 기록 사본이 요구되는 경우에도 식별코드를 제외한 신상정보는 가려질 것이다. 시험자는 보고된 중대한 이상사례에 대한 추가적인 정보를 알게 되면, 추적 보고를 실시하여야 한다. 시험자는 주기적으로 해당 중대한 이상사례가 소실되거나 안정적인 결과를 나타내거나 대상자의 추적 조사에 실패할 때까지 추적 조사하여 의뢰자 및 임상시험심사위원회(IRB)에 보고하여야 한다.

(6) 임상시험 일시 중지 기준

임상시험 진행 중 '임상시험 일시 중지 기준'에 해당하는 이상사례가 발생하는 경우, DSMB를 개최하여 안전성을 평가하고 지속적인 임상시험 여부를 평가한다.

일시중지 기준에 해당하는 이상사례
① 시험자 또는 의뢰자의 판단에 따라 임상시험용의약품과 연관성이 있는 중대한 이상사례가 발현된 경우
② 임상시험용의약품 접종 후 아나필락시스 또는 전신적 과민반응을 나타내는 경우
③ 그 외 시험자가 판단하기에 임상시험을 참여하기 어려운 임상적으로 유의한 의학적 상태

4) 임상실험실 검사

임상실험실 검사의 평가는 임상시험 실시기관의 검사실에서 모든 대상자에게 임상시험 진행 일정표에 따라 실시하여 대상자의 전신적인 건강상태를 평가한다. 검체 수집, 관리, 처리에 대한 자세한 방법은 각 임상시험 실시기관 내 검사실의 지시사항 및 표준운영절차(Standard Operating Procedures, SOP)에 따른다. 일정표에 따른 평가 외에 시험자가 필요하다고 판단된 경우에는 추가 검사가 가능하다. 스크리닝(V1) 검사의 경우 스크리닝 방문을 기준으로 4주 이내 실시한 검사 결과가 있는 경우 이를 이용할 수 있다. 또한 시험자 판단에 따라 스크리닝 기간 동안 1회에 한하여 재검사를 실시할 수 있으며, 재검사가 시행된 경우 최종 선정/제외기준 확인은 재검사 결과를 기준으로 한다. 바이러스 검사 및 혈액응고검사는 V1에서만 시행한다. 검사 항목에는 다음이 포함된다.

· 혈액학적검사 : RBC, Hemoglobin, Hematocrit, Platelets count, WBC, WBC Differential count (neutrophil, lymphocyte, monocyte, eosinophil, basophil)
· 혈액화학적검사 : BUN, Creatinine, Total bilirubin, ALP, ALT, AST
· 소 변 검 사 : Protein (Albumin), Glucose, Bilirubin, Ketone, Blood (RBC)
· 혈액응고검사 : PT, aPTT
· 바이러스검사 : HBV, HCV, HIV
· d-dimer, 심근효소

5) 활력징후

활력징후로는 혈압, 맥박, 호흡수 및 고막 체온을 측정한다. 임상시험 진행 일정표에 따라 가능한 계획된 검사 실시 이전에 실시하며, 5 분간 안정을 취한 후 앉은 자세로 측정하도록 한다.

6) 신체검진

임상시험 진행 일정표에 따라 각 대상자를 대상으로 시진·촉진·타진·청진을 통한 신체검진을 실시하여 건강 상태와 이상사례 여부 등을 확인한다. 신체검진은 외관, 피부, 두/경부, 흉부/폐, 심장, 복부, 비뇨/생식계, 사지, 근골격계, 신경계, 림프절의 검진을 포함한다.

7) 안전성 모니터링

안전성 모니터링은 본 임상시험의 위험 수준에 의거하여 시험책임자가 Protocol Safety Manager(PSM)의 역할을 담당하며, 임상시험 중 각 임상시험 실시기관별 시험책임자가 임상시험 계획서에 따라 해당 기관에 참여하는 대상자의 안전성을 모니터 할 예정이다. 시험책임자는 중대한 이상사례 및 약물이상반응의 발생시마다 해당 대상자의 자료 및 안전성 정보를 수집하고 검토하며, 이상사례, 예상하지 못한 문제, 계획서 미준수가 발생할 경우 임상시험계획서와 각 임상시험실시기관의 임상시험심사위원회(IRB) 규정, 그리고 GCP 및 관련 규정에 따라 의뢰자(CRO 포함) 및 IRB 에 보고를 진행한다. 또한 임상시험계획서 9.11 항 '임상시험 조기 종료 또는 중지' 기준에 따라 임상시험의 지속에 중요한 영향을 미칠 수 있는 면역원성 및 안전성 정보가 발생한 경우 의뢰자에 시기적절하게 보고하고, 의뢰자는 의뢰자 SOP 에 따라 임상시험 지속 여부를 논의하여 결정한다.

8) 자료 및 안전성 모니터링 위원회

본 임상시험의 자료 검토를 위해 의뢰자는 본 임상시험과 이해관계가 없는 3 명 이상의 DSMB 위원과 1 명의 행정 간사로 이루어진 '자료 및 안전성 모니터링 위원회(Data Safety Monitoring Board, DSMB)'를 구성할 것이다. 상세한 절차 및 정보는 별도의 '자료 및 안전성 모니터링 위원회(DSMB) 헌장'을 참고한다. 3 상 임상시험 진행 중 '임상시험 일시 중지 기준'에 해당하는 이상사례가 발생하는 경우, DSMB 를 개최하여 안전성을 평가하고 지속적

인 임상시험 여부를 평가한다. 중간분석에 필요한 코로나19 증례 수가 만족 되면 DSMB를 개최한다. 임상시험용의약품을 접종받은 시험대상자에서 확인된 임상시험용의약품 최종 접종 후 28일까지 발생한 이상반응, 임상시험용 의약품 최종 접종 후 6개월까지 발생한 중대한 이상반응, 백신군과 위약군의 코로나19 감염률 및 중증의 코로나19 감염률의 비율 등을 확인하고 위험 대비 이익에 대한 평가(benefit/risk assessment)를 실시하여 임상시험 중단 또는 지속 여부에 대한 권고 의견을 확인한다.

9) 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응의 보고 및 조치

임상시험 기간 중 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응(Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR)이 발생한 경우 의뢰자는 다음 각 항에서 정한 기간 내에 시험자, 식품의약품안전처장 및 필요한 경우 임상시험심사위원회에 보고하도록 한다. 세부사항은 식품의약품안전처 의약품 등의 안전에 관한 규칙 별표 4 의약품 임상시험 관리기준 및 민원인 안내서 '의약품 임상시험 의뢰자의 안전성 평가 및 보고 시 고려사항'을 참조한다.

① 사망을 초래하거나 또는 생명을 위협하는 예상하지 못한 약물이상반응은 의뢰자가 해당 사실을 처음 보고받거나 알게 된 날부터 7일 이내에 전화, 팩스, 문서를 통해 가능한 빨리 보고하고, 약물이상반응 보고서에 따른 정보가 모두 보고되지 않은 경우 최초로 해당 약물이상반응에 대한 사실을 보고받거나 알게 된 날부터 15일 이내에 상세한 보고서를 추가로 보고하여야 한다.

② 그 밖의 모든 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응의 경우 의뢰자가 해당 사실을 보고받거나 알게 된 날로부터 15일 이내에 보고한다.

임상시험 중 "중대하고 예상하지 못한 약물이상반응(SUSAR)" 발생 시 시험책임자 및 담당자는 대상자의 안전에 만전을 기하여야 하며, 신속하고 적절한 조치를 취하여 이상사례를 최소화하여야 한다. 의뢰자는 보고한 약물이상반응의 추가적인 정보가 있는 경우에는 해당 약물이상반응이 종결(해당 약물이상반응이 사라지거나 추적조사가 불가능하게 된 것을 말한다)될 때까지 보고하여야 한다. 복수의 임상시험 실시기관에서 임상시험을 시행하는 경우에는 의뢰자는 시험책임자를 통하여 임상시험 실시기관에 조속하게 통보하여야 한다.

10) 임신

여성 시험대상자의 임상시험 기간 중의 임신은 이상사례로 간주하지 않으며, 합병증이 없는 선택적 유산(치료적 유산은 해당하지 않음) 또는 건강한 신생아의 정상 출산을 위한 입원 또한 이상사례로 간주되지 않는다. 그러나 임상시험 기간 동안 여성 대상자가 임신을 하게 되는 경우, 임상시험에서 중도탈락 하도록 하고, 시험자는 임신 사실을 알게 된 후 24시간 이내에 임신보고서 양식을 작성하여 임상시험 의뢰자에게 보고하여야 한다. 시험자는 대상자가 임상시험 참여를 중단하거나 임상시험을 종료하더라도 이후 임산부와 태아의 경과에 대하여 출산 시까지 추적보고 하여야 한다. 또한 남성 대상자의 임상시험 참여 중 여성 파

트너 또는 배우자가 임신을 하게 되는 경우, 대상자의 임신한 파트너 또는 배우자로부터 임신 정보 제공에 대한 동의를 얻은 후 해당 정보를 수집하여야 하며, 임산부와 태아의 경과에 대하여 출산 시까지 추적보고 한다. 시험자는 대상자의 임신한 파트너 또는 배우자의 서면 동의 시점으로부터 24 시간 이내에 임신보고서 양식을 작성하여 임상시험 의뢰자에게 보고하여야 한다. 산모의 심각한 합병증, 자연유산, 자궁 외 임신, 사산, 신생아 사망, 선천성 기형 등이 발생한 경우에는 중대한 이상사례로 간주하고 시험자는 보고하여야 한다.

13. 자료관리

1) 증례기록서와 근거 문서

본 임상시험의 자료는 전자 증례기록서(e-CRF)를 사용하여 수집될 것이며, FDA 21 CFR part 11 및/또는 식품의약품안전처 임상시험 전자 자료처리 가이드라인을 따를 것이다. 근거문서를 근거로 한 증례기록서 상의 자료는 근거문서와 일치하여야 하며, 시험자는 증례기록서에 입력된 모든 자료가 정확하고, 완결되며, 읽기 쉽고 시기 적절하도록 하여야 한다. 또한 증례기록서의 내용을 변경하거나 정정할 때는 원래의 내용을 알아볼 수 있어야 한다. e-CRF 를 사용하는 시험자 및/또는 지정된 자는 관련 교육을 이수해야 하며, EDC 시스템을 사용하기 위한 고유 계정을 할당받아야 한다. 시험자 및/또는 지정된 자가 임상시험에 더이상 참여하지 않는 경우, 시험자는 의뢰자(CRO 포함)에게 알려 그 사용자의 접근이 비활성화되도록 한다. 또한 시험자는 e-CRF 내 정보의 정확성, 완전성, 명확성 및 적시성에 대한 책임이 있다. e-CRF 는 각 임상시험 대상자별로 작성되며, 시험자 및/또는 지정된 자는 수집된 정보를 가능한 한 신속하게 작성해야 한다. e-CRF 내의 데이터는 근거문서와 일치하여야 하며, 시험자는 해당 임상시험 실시기관에서 작성한 모든 e-CRF 를 확인하고 전자 서명한다. 모니터는 증례기록서와 근거문서를 대조하여 불일치하는 사항에 대하여 시험자에게 알리고, 적절한 수정을 요청할 것이다. 시험자 및/또는 지정된 자만 증례기록서와 근거문서를 입력 및 수정할 수 있다.

2) 근거자료 열람

본 시험에 관련된 의뢰자, 모니터 및 점검자는 본 시험의 모니터링과 점검 및 진행사항 관리를 위한 목적으로 대상자의 기록을 열람할 수 있다. 시험자는 본 임상시험의 계약이 체결됨으로써 임상시험 의뢰자 또는 임상시험수탁기관의 모니터 및 점검자가 대상자의 차트와 증례기록서 기록을 검증하기 위하여 해당 문서를 열람하여 검토할 수도 있음을 숙지하여야 한다. 이러한 정보들은 기밀로 보관되어야 하며, 기밀 보관을 위한 시설과 그 관리기준을 갖추고 있어야 한다. 시험자는 임상시험수탁기관과 임상시험 의뢰자에게 필요한 지원을 보장하여야 한다. 시험자는 의뢰자, 규제기관, 임상시험심사위원회(IRB)의 권한이 있는 대리인이 임상시험 관련 절차와 데이터의 확인을 위해 임상시험 대상자의 원본 의무 기록에 직접 접근하여 검토할 수 있도록 승인해야 한다.

3) 임상시험 자료 보관

시험자는 임상시험 실시와 관련된 각종 자료 및 기록들을 안전한 장소에 보관하고 보안을 유지하여야 하며, <임상시험용의약품의 개발 중단일 또는 품목허가일로부터 3 년간> 보존하도록 한다. 결과보고서 작성 완료 이후에는 임상시험 관련 문서를 보관책임자에게 인계하여야 하며, 시험자가 임상시험 관련 기록을 폐기하거나 다른 장소로 옮기고자 하는 경우 의뢰

자에 미리 알려야 한다. 단, 식품의약품안전처장이 지시하거나 의뢰자가 필요하다고 판단한 경우에는 보관기간을 연장할 수 있다. 의뢰자는 자료의 보관 필요성 및 보관기간에 대해 시험자 및 임상시험 실시기관의 장에게 문서로 알려야 하고, 더 이상 자료를 보관할 필요가 없다고 판단한 경우 의뢰자는 이 사실을 시험책임자 및 임상시험 실시기관의 장에게 문서로 알려야 한다.

4) 임상시험 결과보고서 및 출판

의뢰자는 모든 임상시험 실시기관으로부터의 자료가 완전하게 분석되면, 보고서를 준비하여 임상시험의 결과를 시험자에게 알리도록 한다. 본 임상시험으로부터 발생하는 모든 자료와 결과는 의뢰자가 소유하며 언제든지 본 임상시험 결과를 발표할 권리가 있다. 시험자는 의뢰자의 사전 서면 동의 없이 본 시험의 결과와 관련한 어떤 출판, 발표 또는 정보 공개도 수행하여서는 안 되며, 또한 시험담당자도 이를 준수할 수 있도록 확인해야 한다. 정확하고 검증된 자료만을 사용하기 위하여 시험자는 필수적으로 출판 또는 발표 전에 작성된 모든 출판 초안 또는 발표 원고를 의뢰자에게 제공하여 논의해야 하며, 서면 승인 이전까지 발표를 보류해야 한다. 다기관 임상시험의 경우, 임상시험 결과에 대해 시험자는 전체 임상시험 실시기관으로부터 모아진 결과를 발표하기 전에 자신이 속한 기관 또는 일부 기관의 결과를 발표하지 않는데 동의한다. 단, 전 임상시험 실시기관의 시험책임자와 의뢰자가 공식적으로 인정하는 경우는 예외로 한다.

14. 윤리적 고려 및 행정적 절차

1) 임상시험계획서의 준수

시험자는 임상시험 계획서를 준수하여 임상시험을 실시하여야 한다. 대상자에게 발생한 즉각적 위험 요소의 제거가 필요한 경우를 제외하고는 임상시험 계획서와 다르게 임상시험을 실시해서는 안 되며, 위반이 발생할 경우 그 사항 및 사유를 기록하여야 한다. 만약 시험자가 시험계획서의 위반이 임상시험의 수행을 개선 시킬 수 있다고 판단하더라도, 변경에 대한 의뢰자의합의 및 임상시험심사위원회(필요한 경우 식품의약품안전처장 포함)의 승인을 얻기 전에 이를 실행해서는 안 된다.

2) 임상시험계획서의 승인 및 변경

임상시험의 승인을 얻거나 승인받은 임상시험을 변경하여 실시하고자 하는 경우, 임상시험 단계별로 계획서 또는 변경 계획서에 대하여 임상시험심사위원회(IRB)의 승인을 받고, 필요한 경우 식품의약품안전처장의 승인을 받는다. 승인 이전에 대상자를 임상시험에 참여시킬 수 없다. 시험자는 임상시험의 변경 부분이 임상시험심사위원회(IRB)의 서면 승인 없이 시행되지 않도록 한다. 단, 대상자에게 명백한 즉각적인 위험을 제거하기 위한 경우는 예외로 한다.

3) 시험대상자의 동의 절차

시험대상자 설명서 및 동의서는 임상시험심사위원회(IRB)에서 승인된 후 사용할 수 있다. 시험자는 헬싱키선언에 근거한 윤리적 원칙 및 의약품임상시험관리기준에 따라 대상자에게 동의를 받아야 한다. 시험자는 반드시 모든 임상시험 관련 절차를 시행하기에 앞서 대상자(또는 대상자의 대리인)에게 임상시험에 대하여 충분히 설명하고 대상자로부터 서면 동의를 받아야 한다. 시험자는 서명된 동의서 원본을 시험자 파일에 보관하여야 하며, 서명된 동의서 사본 및 설명한 설명문은 대상자(또는 대상자의 대리인)에게 제공하여야 한다. 대상자의 이해 능력 혹은 의사표현 능력의 결여 등의 사유로 대상자가 동의를 하는 것이 불가능할 경우, 대상자의 대리인으로부터 동의를 얻어야 한다. 이때 약사법 제34조의 2 제3항 제3호에 따라 법정대리인 또는 법정대리인이 없는 경우 배우자, 직계존속, 직계비속 순으로 하되, 직계존속 또는 직계비속이 여러 사람일 경우 협의하여 정하고, 협의가 되지 아니하면 연장자가 대리인이 된다. 대상자 또는 대상자의 대리인 모두 글을 읽을 수 없는 경우, 참관인이 동의를 받는 모든 과정에 참석하여야 한다. 대상자와 그 대리인이 구두로 임상시험에의 참여를 동의하고 가능하면 동의서에 자필로 서명한 후, 참관인은 동의서에 서명함으로써 동의서 상의 정보가 정확히 설명되고 이해되었음을 증명한다. 시험대상자 설명서 및 동의서가 변경이 된다면 모든 변경사항은 해당 양식이 사용되기 전에 임상시험심사위원회(IRB)에 재승인을 받아야 하며, 진행 중인 대상자(또는 대상자의 대리인)에게도 재 동의를 받아야 한다. 이때 시험자는 고지 대상자, 고지 일시 및 고지 내용을 근거문서에 기록하여야 한다.

4) 시험대상자의 안전보호에 관한 대책

시험자는 헬싱키 선언에 입각하여 대상자의 권리와 복지를 염두에 두고 임상시험을 실시하여야 하며, 본 임상시험에 참여하는 시험자들은 의약품임상시험관리기준, 임상시험계획서 등에 대하여 숙지하고 임상시험을 실시하여야 한다. 시험자는 각 대상자에게 충분한 시간을 할애하여 면담 및 검사를 통하여 대상자 적합 여부 및 이상사례 발생 여부에 대하여 철저히 평가한다. 시험책임자는 의뢰자에게 주기적으로 이상사례, 시험진행, 상황, 결과 등에 대하여 보고하며, 임상시험 의뢰자는 주기적으로 임상시험 진행 상황에 대하여 관리한다.

5) 취약한 환경에 있는 시험대상자 등록 시 보호에 관한 대책

'취약한 환경에 있는 시험대상자(Vulnerable Subjects)'란 임상시험 참여와 관련한 이익에 대한 기대 또는 참여를 거부하는 경우 조직 위계 상 상급자로부터 받게 될 불이익에 대한 우려가 자발적인 참여 결정에 영향을 줄 가능성이 있는 시험대상자(의과대학·한의과대학·약학대학·치과대학·간호대학의 학생, 의료기관·연구소의 근무자, 제약회사의 직원, 군인 등을 말한다), 불치병에 걸린 사람, 제 27 조('의약품 등의 안전에 관한 규칙')에 따른 집단시설에 수용되어있는 사람, 실업자, 빈곤자, 응급상황에 처한 환자, 소수 인종, 부랑인, 노숙자, 난민, 미성년자 및 자유의지에 따른 동의를 할 수 없는 시험대상자를 말한다. 취약한 환경에 있는 시험대상자 등록 시 시험자는 대상자가 충분한 동의 능력이 있는지, 추가 동의절차가 필요한 지 확인하여야 한다. 특히 자발적 참여의 중요성에 대해 더욱 설명하며, 임상시험 참여 여부에 대해 자유롭게 자발적으로 선택할 수 있도록 하여야 한다. 어떠한 형태로든 임상시험 참여를 강요하여서는 안된다. 취약한 환경에 있는 시험대상자에 해당하면서 본 임상시험에서 등록이 가능한 임상시험 실시기관, 시험자 또는 의뢰자 등의 피고용인, 시험자의 학생 등이 임상시험에 참여를 희망하는 경우, 시험자는 다음의 사항을 준수해야 한다.

가) 대상자 모집의 목적으로 시험자가 피고용자와 직접적인 상호작용을 하지 않아야 한다.

나) 가능하다면 임상시험 모집이나 동의 과정은 피고용자의 상급자가 없는 상태에서 진행되어야 한다.

다) 피고용자가 임상시험에 참여하지 않기로 결정할 수 있으며, 그러한 결정이 그들의 고용이나 직무 평가에 영향을 미치지 않을 것임을 알린다.

라) 피고용자가 부당한 영향이나 강제를 받지 않을 것이며, 피고용자의 사생활이 존중될 것임을 보장할 수 있는 절차를 마련한다.

마) 임상시험 참여를 거절했다는 사실이 피고용자의 상급자에게 노출되지 않도록 조치를 취해야 한다.

바) 가능하다면 임상시험의 진행은 다른 피고용자(상급자 또는 동료 등)가 없는 상태에서 진행되어야 한다.

사) 의뢰자의 피고용자를 대상자로 모집하는 경우, 의뢰자에게 제공될 모든 자료는 요약 또는 모든 개인식별 정보를 제거함으로써 피고용자의 신원이 보호되도록 해야 한다.

6) 임상시험 종료 후 대상자 진료 및 치료기준

임상시험이 종료된 대상자는 예상하지 못한 이상사례 발생에 대비하여 시험자의 지시에 따라 언제든지 진료를 받을 수 있도록 한다. 만일 임상시험의 참여로 인한 손상이 있는 대상자로 피해자 보상에 대한 규약에 따라 의뢰자의 보상이 이루어져야 하는 경우에는, 손상의 지속여부에 따라 임상시험이 종료된 후라도 치료비를 보상받을 수 있다.

7) 피해자 보상에 대한 규약

임상시험 의뢰자는 임상시험용의약품에 의해 생긴 이상사례 또는 발현된 이상사례의 교정처치 과정에서 발생된 손상의 경우, 임상시험용의약품이 직접적인 원인이 된 손상에 대하여 피해자 보상에 대한 규약에 따라 대상자에게 보상할 것이다.

8) 점검 및 실태조사

GCP 및 모든 관련 규정의 준수를 보장하기 위해 의뢰자 또는 의뢰자로부터 위임을 받은 자가 본 임상시험에 대한 품질 보증(Quality Assurance) 점검(Audit)을 실시할 수 있으며, 식품의약품안전처에서 실태조사를 실시할 수 있다. 시험자는 적절한 통보를 받은 이후 점검이나 실태조사에 응해야 하며, 점검자 혹은 조사자가 모든 임상시험 관련 문서를 직접 열람할 수 있도록 허가하고, 발견 사항 및 모든 관련 사안을 논의하기 위하여 시간을 할애하는데 동의해야 한다.

9) 임상시험 문서 및 대상자 기록의 비밀유지

모든 임상시험 결과와 문서는 기밀로 간주된다. 시험자, 임상시험수탁기관, 임상시험 의뢰자의 담당자는 임상시험 의뢰자의 서명 승인 없이는 임상시험 관련 정보들을 노출하여서는 안 된다. 대상자의 이름, 의무기록번호 등의 신원을 파악할 수 있는 기록은 시험책임자의 책임하에 접근이 제한되며 시건장치가 마련된 별도의 공간에 보관하여 비밀로 보장될 것이며, 증례기록서 등 임상시험에 관련된 모든 서류에는 대상자의 이름이 아닌 대상자 식별코드로 기록하고 구분한다. 임상시험의 결과가 출판될 경우에도 대상자의 신원을 비밀상태로 유지할 것이다.

10) 임상시험 실시기관의 모니터링

대상자의 권리와 복지 보호, 보고된 임상시험 관련 자료와 근거문서의 대조를 통한 자료의 정확성, 완전성 및 검증가능성의 확인, 그리고 승인된 계획서와 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제30조 및 별표 4. 의약품 임상시험 관리기준에 따른 임상시험 수행 여부의 확인을 위하여 모니터링을 실시한다. 의뢰자에서 지정한 모니터가 정기적인 임상시험실시기관 방문 및 전화를 통하여 임상시험에 대한 모니터링을 실시하며, 임상시험 진행과정을 평가하고 임상시험계획서 및 규정에 따른 시험자의 의무 수행 여부를 확인한다. 임상시험실시기관 방문 시 모니터는 대상자 기록 원본, 증례기록서, 약물 관리 기록, 임상시험 관련 자료의 보관을 확인하여 임상시험 기록에서의 불일치 또는 문제가 있을 경우 시험자와 논의하게 될 것이다.

15. 임상시험 의뢰자의 정보, 시험책임자 성명 및 직책

16. 참고문헌

17. 별첨목록

별첨 1. 시험대상자 설명서 및 동의서
별첨 2. 시험대상자의 임신한 파트너 또는 배우자 설명서 및 동의서
별첨 3. 피해자 보상에 대한 규약
별첨 4. 임상시험실시기관 및 의뢰자 조직
별첨 5. 임상시험용의약품의 예측 부작용 및 사용상의 주의사항
별첨 6. 시험대상자 일지

[부록 14] 코로나19 백신의 임상시험계획서 표준안(3상, 면역원성비교)

본 표준안은 코로나19 백신 임상시험계획서의 작성을 위한 참고자료이며, 표준안에 설정된 주요 평가 기준은 제품의 개발 수준, 국내외 상황 등에 따라 달라질 수 있으므로 임상시험계획서 제출 시 식약처와 협의하여야 함

임상시험계획서

만19세 이상의 건강한 성인을 대상으로
코로나19 예방 백신 *시험백신(제품명)*과 *대조백신(제품명)*의
안전성 및 면역원성을 비교 평가하기 위한
무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 병행, 다기관 제3상 임상시험

A phase III, randomized, double blind, active controlled, parallel-group, multi-center study to evaluate safety and immunogenicity of a preventive COVID-19 vaccine *시험백신(영문 제품명)* compared to *대조백신(영문 제품명)* in healthy adults aged 19 years and older

임 상 시 험 단 계 : 제3상
임상시험계획서 번호 :
임상시험계획서 버전 :
제품명(코드명)/성분명 :
적 응 증 (대 상 질 환) : 코로나19
임 상 시 험 책 임 자 :
임 상 시 험 의 뢰 자 :

본 임상시험계획서에 포함되어 있는 모든 정보는 임상시험책임자 및 임상시험담당자, 임상시험심사위원회, 보건당국을 위해 제공된 것으로서, 임상시험에 사용되는 의약품을 투여받는 사람에게 시험참가에 대한 서면동의를 받기 위한 경우를 제외하고는 '임상시험의뢰자'의 사전서면동의 없이 제3자에게 공개될 수 없습니다.

제·개정 이력

연번	버전	제·개정일	주요내용
1	1.0	OOOO.OO.OO	제정
2	2.0	OOOO.OO.OO	*개정된 주요 내용 기재*

목 차

1. 약어 및 용어 정의 ····· OO
2. 요약 ····· OO
3. 서론 ····· OO
1) 배경 ····· OO
2) 이론적 근거 ····· OO
3) 유익성·위험성 평가 ····· OO
4) 용량 설정 근거 ····· OO
4. 시험의 목적 ····· OO
5. 시험모집단 ····· OO
1) 시험대상자수 ····· OO
2) 선정기준 ····· OO
3) 제외기준 ····· OO
4) 2 차 접종 금기사항 ····· OO
5) 중도탈락기준 ····· OO
6. 시험 설계 내용 ····· OO
1) 시험기간 ····· OO
2) 배정 ····· OO
3) 눈가림의 해제 및 유지 ····· OO
7. 시험종료 및 조기중단 기준 ····· OO
1) 의뢰자 ····· OO
2) 시험자 ····· OO
8. 임상시험용의약품의 정보 및 관리 ····· OO
1) 표시 및 포장 ····· OO
2) 접종경로 및 접종방법 ····· OO
3) 보관조건, 수불관리, 회수 및 폐기 ····· OO

9. 시험의 방법 및 접종계획 ····· OO
1) 전반적인 시험의 방법 ····· OO
2) 병용약물 ····· OO
3) 투여금지약물 ····· OO
10. 시험 절차 및 평가 ····· OO
1) 방문일정 ····· OO
2) 평가변수 ····· OO
3) 면역원성 평가방법 ····· OO
4) 안전성 평가방법 ····· OO
5) 베이스라인 평가방법 ····· OO
11. 자료분석 및 통계학적 고려사항 ····· OO
1) 분석군 ····· OO
2) 통계분석의 일반적 원칙 ····· OO
3) 1 차 면역원성 분석 ····· OO
4) 2 차 면역원성 분석 ····· OO
5) 안전성 분석 ····· OO
6) 중간 분석 ····· OO
7) 시험대상자수 산출근거 ····· OO
12. 이상사례 ····· OO
1) 이상사례의 정의 ····· OO
2) 이상사례의 수집과 기록 ····· OO
3) 이상사례의 평가 ····· OO
4) 임상 실험실 검사 ····· OO
5) 활력징후 ····· OO
6) 신체검진 ····· OO
7) 안전성 모니터링 ····· OO
8) 자료 및 안전성 모니터링 위원회 ····· OO
9) 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응의 보고 및 조치 ····· OO
10) 임신 ····· OO

13. 자료관리 ····· OO
1) 증례기록서와 근거 문서 ····· OO
2) 근거자료 열람 ····· OO
3) 임상시험 자료 보관 ····· OO
4) 임상시험 결과보고서 및 출판 ····· OO
14. 윤리적 고려 및 행정적 절차 ····· OO
1) 임상시험계획서의 준수 ····· OO
2) 임상시험계획서의 승인 및 변경 ····· OO
3) 시험대상자의 동의 절차 ····· OO
4) 시험대상자의 안전보호에 관한 대책 ····· OO
5) 취약한 환경에 있는 시험대상자 등록 시 보호에 관한 대책 ····· OO
6) 임상시험 종료 후 대상자 진료 및 치료기준 ····· OO
7) 피해자 보상에 대한 규약 ····· OO
8) 점검 및 실태조사 ····· OO
9) 임상시험 문서 및 대상자 기록의 비밀유지 ····· OO
10) 임상시험 실시기관의 모니터링 ····· OO
15. 임상시험 의뢰자의 정보, 시험책임자 성명 및 직책 ····· OO
16. 참고문헌 ····· OO
17. 별첨 목록 ····· OO

1. 약어 및 용어 정의

약어	정의
ADE	Antibody-Dependent Enhancement
AE	Adverse Event, 이상사례
AESI	Adverse Event of Special Interest, 특별관심대상의 이상사례
Ag	Antigen
ALP	Alkaline Phosphatase
ALT	Alanine aminotransferase
aPTT	activated Partial Thromboplastin Time
AST	Aspartate aminotransferase
BUN	Blood Urea Nitrogen
CI	Confidential Interval, 신뢰구간
DSMB	Data and Safety Monitoring Board
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ELISpot	Enzyme-Linked Immunosorbent Spot-forming assay
FAS	Full Analysis Set
FRNT	Focus Reduction Neutralization Test
GCP	Good Clinical Practice
GMC	Geometric Mean Concentration, 기하평균농도
GMFR	Geometric Mean Fold Rise, 기하평균증가율
GMT	Geometric Mean Titer, 기하평균역가
HBV	Hepatitis B Virus
hCG	Human Chorionic Gonadotropin
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
ICP	Immunological Correlate of Protection
ICS	Intracellular Cytokine Staining
IP	Investigational Product, 임상시험용의약품
IgG	Immunoglobulin G
IgM	Immunoglobulin M
IRB	Institutional Review Board
MAAE	Medically Attended Adverse Events, 의료진이 검진한 이상사례
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
PPS	Per-Protocol Set, 임상시험계획서 순응군
PRNT	Plaque Reduction Neutralization Test
S	Spike

약어	정의
SAE	Serious Adverse Event, 중대한 이상사례
SAS	Safety Analysis Set, 안전성 분석군
SBP	Systolic Blood Pressure
SOC	System Organ Class
Solicited AE	예측된 이상사례
SPR	Sero Protection Rate, 혈청방어율
SRR	Sero Response Rate, 혈청반응률
Th1	Type 1 Helper T Cell
Th2	Type 2 Helper T Cell
Unsolicited AE	예측되지 않은 이상사례
V	Visit, 방문
WBC	White Blood Cell (Leukocyte)

2. 요약

<table>
<tr><td>임상시험 의뢰자</td><td colspan="3">㈜OOOO</td></tr>
<tr><td>제품명(코드명)</td><td>OOOO</td><td>성분명</td><td>OOOO</td></tr>
<tr><td>임상시험 제목</td><td colspan="3">만 19 세 이상의 건강한 성인을 대상으로 코로나 19 예방 백신 시험백신과 대조백신의 안전성 및 면역원성을 비교 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 병행, 다기관 제 3 상 임상시험(A phase III, randomized, double blind, active controlled, parallel-group, multi-center study to evaluate immunogenicity and safety of a preventive COVID-19 vaccine 시험백신 compared to 대조백신 in healthy adults aged 19 years and older)</td></tr>
<tr><td>시험목적</td><td colspan="3">[1 차]
· 시험백신과 대조백신의 2 차 접종 후 4 주 시점에서 중화항체 분석을 통한 면역원성 비열등성(또는 우월성) 평가
[2 차]
· 시험백신과 대조백신의 2 차 접종 후 1 년(또는 2 년)까지 중화항체 분석을 통한 면역원성 비교 평가
· 시험백신과 대조백신의 2 차 접종 후 1 년(또는 2 년)까지 결합항체 분석을 통한 면역원성 비교 평가
· 시험백신과 대조백신의 2 차 접종 후 1 년(또는 2 년)까지 T 세포반응 분석을 통한 면역원성 비교 평가
· 시험백신과 대조백신의 2 차 접종 후 1 년(또는 2 년)까지 안전성 비교 평가</td></tr>
<tr><td>임상시험
실시기관 및
책임자</td><td colspan="3"><table>
<tr><td rowspan="2">순번</td><td rowspan="2">임상시험 실시기관</td><td colspan="3">임상시험 책임자</td></tr>
<tr><td>성명</td><td>직급</td><td>소속</td></tr>
<tr><td>1</td><td>OO 대학교 OOOO 병원</td><td>OOO</td><td>교수</td><td>감염내과</td></tr>
<tr><td>2</td><td>OO 대학교 OOOO 병원</td><td>OOO</td><td>교수</td><td>감염내과</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

코호트	군	용량	시험대상자수	V1 S	V2 0일	V3 1주	V4 4주	V5 5주	V6 8주	V7 7개월	V8 13개월
A	시험군	*선택용량*	*OOO*명								
	대조군	*허가용량*	*OOO*명								
임상시험용의약품 접종				X	O	X	O	X	X	X	X
면역원성 평가				X	O	X	O	O	O	O	O
안전성 평가				X	O	O	O	O	O	O	O
B	시험군	*선택용량*	*OOOO*명								
	대조군	*허가용량*	*OOOO*명								
임상시험용의약품 접종				X	O	X	O	X	X	X	X
면역원성 평가				X	X	X	X	X	X	X	X
안전성 평가				X	O	O	O	O	O	O	O

연구설계

본 임상시험은 만 19 세 이상의 코로나 19 감염 이력이 없는 건강한 성인을 대상으로 *시험백신*과 *대조백신*의 안전성 및 면역원성을 비교 평가하기 위한 제 3 상 임상시험이다. 본 임상시험은 *시험백신*과 *대조백신*의 안전성 및 면역원성을 비교하는 코호트 A 와 *시험백신*과 *대조백신*의 안전성만을 비교하는 코호트 B 로 나뉘며, 2 개 코호트의 시험대상자는 동시에 모집된다. 시험대상자가 자의로 임상시험의 참여 및 채혈이 동반되는 면역원성 분석에 추가적으로 동의하면 코호트 A 에 배정된다. 시험대상자가 자의로 임상시험의 참여만 동의하고 면역원성 분석에 동의하지 않으면 코호트 B 에 배정된다. 임상시험계획서에 따라 필요한 검진을 시행하고, 선정/제외기준에 적합한 코호트 A 시험대상자 *OOO*명과 코호트 B 시험대상자 *OOOO 명*은 시험군 또는 대조군에 무작위배정 되며, 층화 요인(연령 : 만 19~64 세/만 65 세 이상)에 따라 층화한다. 무작위배정 된 대상자는 *시험백신* 또는 *대조백신*을 4 주 간격으로 2 회 접종받으며, 임상시험용의약품 2 차 접종 후 12 개월*(또는 24 개월)* 시점까지 면역원성 및/또는 안전성을 확인한다. 시험대상자는 접종 후 7 일간 예측된 이상사례 및 접종 후 28 일간 예측되지 않은 이상사례 평가를 위해 일지카드(Diary card)를 작성해야 한다. 또한 면역원성 평가를 위한 채혈 및 안전성 평가를 위해 정해진 스캐줄에 따라 임상시험기관을 방문하여야 한다.

<table>
<tr><td>임상시험 기간</td><td>임상시험심사위원회(IRB) 승인일로부터 OO개월</td></tr>
<tr><td>대상질환</td><td>코로나 19</td></tr>
<tr><td>임상시험 단계 및 디자인</td><td>무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 병행, 다기관</td></tr>
<tr><td>임상시험용 의약품</td><td>· 시험약 : 시험백신
· 대조약 : 대조백신</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td>임상시험용의약품을 어깨세모근에 2 회 근육 주사하며, 1 차 접종 4 주 후 2 차 접종을 실시한다.</td></tr>
<tr><td>시험대상자 수</td><td>코로나19 감염 이력이 없는 19 세 이상의 성인 남녀가 등록될 것이다. 총 목표 시험대상자 수는 4,000 명(시험군 3,000 명 이상, 대조군 1,000 명 이상) 이상이며, 이중 코호트 별로 약 20%는 만 65 세 이상의 시험대상자가 포함될 것이다. 중도탈락률 20%를 감안하여 약 5,000 명 이상이 등록될 것이다.
<table>
<tr><th rowspan="2">구분</th><th colspan="3">코호트 A</th><th colspan="3">코호트 B</th><th rowspan="2">합계</th></tr>
<tr><th>19~64세</th><th>≥65세</th><th>계</th><th>19~64세</th><th>≥65세</th><th>계</th></tr>
<tr><td>시험군</td><td>OOO명</td><td>OOO명</td><td>OOO명</td><td>OOO명</td><td>OOO명</td><td>OOO명</td><td>3,000명</td></tr>
<tr><td>대조군</td><td>OOO명</td><td>OOO명</td><td>OOO명</td><td>OOO명</td><td>OOO명</td><td>OOO명</td><td>1,000명</td></tr>
<tr><td>계</td><td>OOO명</td><td>OOO명</td><td>OOO명</td><td>OOO명</td><td>OOO명</td><td>OOO명</td><td>4,000명</td></tr>
<tr><td colspan="8">※ 코호트 A : 안전성 및 면역원성 평가 대상인 시험대상자
※ 코호트 B : 안전성 평가 대상인 시험대상자</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>선정기준</td><td>1) 본 임상시험에 자의로 참여를 결정하고 서면 동의한 만 19 세 이상 남녀
2) 임신 가능성이 있는 남녀 중 임상시험 기간(최종 접종 후 3 개월) 동안 의학적으로 허용된 피임 방법† 으로 피임하기에 동의하는 자
† 호르몬성 피임법, 자궁 내 장치(IUD[Intrauterine device] 또는 IUS [Intrauterine system]), 난관결찰
3) 임상시험 참여기간동안 헌혈 및 수혈(전혈, 혈장성분, 혈소판성분, 혈소판혈장성분 포함)하지 않을 것에 동의한 자</td></tr>
<tr><td>제외기준</td><td>1) 다음 중 한 가지 이상에 해당하여 코로나19 에 감염된 것으로 간주되는 자 (코호트 A 만 해당)
① 이전에 코로나19 진단을 받은 자
② 스크리닝 시 코로나19 에 대한 항체(IgM 또는/그리고 IgG)가 양성인 자
2) 임상시험용의약품 1 차 접종 전 14 일 이내에 코로나19 감염자와 밀접한 접촉을 하는 자</td></tr>
</table>

	3) 코로나19로 확진된 환자의 진료에 직접 참여할 수 있는 의료 종사자 혹은 SARS-CoV-2에 노출될 가능성이 있는 고위험자(선별진료소 및 응급실 종사자, 코로나19 방역 관련 종사자, 코로나19 검체 수집 및 분석 관련 종사자 등) 4) 스크리닝 방문 시 시행한 임상실험실 검사 및 심전도, 흉부 X-ray 상 임상적으로 유의한 비정상인 자 5) 스크리닝 방문 시 시행한 바이러스 검사(HBV, HCV, HIV) 결과 양성인 자 6) 임상시험용의약품 1차 접종 전 72시간 이내에 38도 이상의 급성 열성 질환이 있었거나, 관련한 다른 감염성 질환이 의심되는 경우 혹은 다른 감염성 질환으로 인한 증상(기침, 호흡곤란, 오한, 근육통, 두통, 인후통, 후각 소실, 또는 미각 소실 등)이 있었던 자 7) 다음에 해당하는 심각한 의학적 또는 정신의학적 질환으로 인하여 시험자에 의해 참여가 불가능하다고 판단된 자 ① 호흡기계 질환 : 천식, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 활동성 결핵, 치료 중인 잠복 결핵 등 매일 약을 복용해야 하는 자 ② 심각한 심혈관계 질환 : 울혈성 심부전, 관상동맥질환, 심근경색, 조절되지 않는 고혈압, 심근염, 심낭염 등 ③ 신경계 질환 : 뇌전증(Epilepsy), 발작증(Seizure)(임상시험용의약품 1차 접종 전 3년 이내), 편두통, 뇌졸증, 뇌병증, 길랑-바레 증후군, 뇌척수염, 횡단성 척수염 등 ④ 임상시험용의약품 1차 접종 전 5년 이내의 악성 종양 병력(단, 피부 기저세포 및 편평세포 암(basal cell and squamous cell carcinoma)은 제외) ⑤ 자가면역성 갑상선기능저하증, 건선을 포함한 자가면역질환 ⑥ 면역결핍 질환 ⑦ 그 외 시험자에 의해 임상적으로 유의하다고 판단된 간담도계, 신장, 내분비계, 비뇨기계, 근골격계 질환 8) 과거 SARS-CoV 또는 MERS-CoV 감염 병력이 있는 경우 9) 임상시험용의약품의 구성 성분에 대하여 알러지 혹은 과민반응 병력이 있는 자 10) 백신 접종과 관련한 중대한 이상사례, 알러지 혹은 과민반응 병력이 있는 자 11) 혈소판 관련 질환 또는 출혈성 질환 병력이 있거나 이전에 근육주사나 정맥천자 후 심각한 출혈이나 멍이 든 병력이 있는 자 혹은 항응고제를 투여 받고 있는 자(단, 연구자의 판단에 따라 저용량의 항응고제(예, 100mg/day 이하의 아스피린)를 사용하는 경우에는 참여 가능) 12) 임상시험용의약품의 1차 접종 전 5년 이내에 전신성 두드러기 병력이 있는 자 13) 유전적 또는 특발성 혈관신경성 부종의 병력이 있는 자

	14) 장기 또는 골수 이식을 받은 병력이 있는 자 15) 임상시험용의약품 1 차 접종 전 6 개월 이내에 약물 남용 또는 알코올 남용의 의심 혹은 병력이 있는 자 16) SARS-CoV, MERS-CoV 또는 SARS-CoV-2 백신 접종력이 있는 자 17) 이전에 시험약 물질 기반의 백신 접종력이 있는 자 18) 임상시험용의약품의 1 차 접종 전 6 개월 이내에 면역억제제 및 면역조절제를 사용하거나 만성적으로 스테로이드를 사용한 자 ① 면역억제제 및 면역조절제: Azathioprine, Cyclosporine, Interferon, G-CSF, Tacrolimus, Everolimus, Sirolimus, Cyclophosphamide, 6-Mercaptopurine, Methotrexate, Rapamycin, Leflunomide 등 ② 전신적 스테로이드: Prednisolone 을 기준으로 10 mg/day 초과의 용량을 연속적으로 14 일을 초과하여 사용하였을 경우(단, 스테로이드 외용제, 비강 스프레이, 흡입제, 안약제는 사용 용량에 관계없이 허용한다) 19) 임상시험용의약품 1 차 접종 전 6 개월 이내에 향정신병 의약품, 마약성 진통제를 의존적으로 투여한 이력이 있거나, 시험자의 판단에 따라 임상시험 절차를 준수하기 어려운 정신적 질환자 혹은 사회적 상태일 경우 20) 임상시험 참여 전 6 개월 이내에 다른 임상시험용의약품 투여 또는 다른 임상시험용 의료기기를 적용 받은 자 21) 각 임상시험용의약품 접종 전/후 4 주 이내에 백신을 접종 받았거나, 접종 계획이 있는 자 22) 임상시험용의약품 1 차 접종 전 3 개월 이내에 면역글로불린이나 혈액 유래 제제를 투여받은 자 또는 임상시험 기간 동안 투여 계획이 있는 자 23) 임부 또는 수유부 24) 기타 사유로 시험자가 본 임상시험의 대상자로 부적합하다고 판단한 자
평가변수	**[1 차 면역원성 평가변수]** ***<ICP 가 확립된 경우>*** 1) *시험백신*과 *대조백신*의 2 차 접종 후 4 주 시점에서 *시험법*으로 분석한 *OO* 항체가에 대한 SPR 의 차이(*시험백신*의 SPR - *대조백신*의 SPR) ***<ICP 가 확립되지 않은 경우>*** 1) *시험백신*과 *대조백신*의 2 차 접종 후 4 주 시점에서 *시험법*으로 분석한 중화항체가에 대한 GMFR 의 비율(*시험백신*의 GMFR/ *대조백신*의 GMFR) 2) *시험백신*과 *대조백신*의 2 차 접종 후 4 주 시점에서 *시험법*으로 분석한 중화항체가에 대한 SRR 의 차이(*시험백신*의 SRR - *대조백신*의 SRR) **[2 차 면역원성 평가변수]**

	1) *시험백신*과 *대조백신*의 1차 접종 후 4주, 2차 접종 후 1주, 4주, 6개월, 12개월, *(24개월)* 시점에서 *시험법*으로 분석한 중화항체에 대한 SRR, GMT, GMFR 비교 2) *시험백신*과 *대조백신*의 1차 접종 후 4주, 2차 접종 후 1주, 4주, 6개월, 12개월, *(24개월)* 시점에서 *시험법*으로 분석한 결합항체에 대한 SRR, GMT, GMFR 비교 3) *시험백신*과 *대조백신*의 1차 접종 후 4주, 2차 접종 후 1주, 4주, 6개월, 12개월, *(24개월)* 시점에서 *OOO(예, IFN-γ ELISpot)* 시험법으로 분석한 T 세포반응 비교 4) *시험백신*과 *대조백신*의 1차 접종 후 4주, 2차 접종 후 1주, 4주, 6개월, 12개월, *(24개월)* 시점에서 ICS 시험법으로 분석한 Th1/Th2 비율 비교 ※ SPR(Seroprotection Ratio) : *OO*항체가가 베이스라인에서 정량한계 미만인 경우 2차 접종 후 4주 시점에서 *ICP 방어항체가* 이상 증가되거나, *OO*항체가가 베이스라인에서 정량한계 이상인 경우 2차 접종 후 4주 시점에서 *O*배 이상 증가된 시험대상자들의 분율. ※ GMFR(Geometric Mean Fold Rise) : 베이스라인 대비 측정시점에서 GMT 또는 GMC 증가비율. 접종 전 항체가가 정량한계 미만이면 그 값은 정량한계의 절반 값으로 대체함 ※ SRR(Seroresponse Rate) : 항체가가 베이스라인 대비 2차 접종 후 4주 시점에서 *O*배 이상 증가된 시험대상자들의 분율. 접종 전 항체가가 정량한계 미만이면 그 값은 정량한계의 절반 값으로 대체함 **[안전성 평가변수]** 1) 이상사례 ① *시험백신*과 *대조백신*의 1차 및 2차 접종 후 7일까지 발생한 예측된 이상사례 · 국소적 이상사례 : 통증, 압통, 홍반/발적, 경결/부종, 가려움증 · 전신적 이상사례 : 발열, 피로/권태, 오한/떨림, 두통, 근육통, 관절통, 설사, 구토, 복통, 점막피부 반응/발진, 두드러기, 현기증, 기침, 호흡곤란 ② *시험백신*과 *대조백신*의 1차 및 2차 접종 후 28일까지 발생한 예측되지 않은 이상사례 ③ *시험백신*과 *대조백신*의 2차 접종 후 1년*(또는 2년)*까지 발생한 중대한 이상사례 ④ *시험백신*과 *대조백신*의 2차 접종 후 1년*(또는 2년)*까지 발생한 의료진이 검진한 이상사례

	⑤ *시험백신*과 *대조백신*의 2차 접종 후 1년*(또는 2년)*까지 발생한 특별 관심 대상의 이상사례 2) 임상실험실 검사(혈액학적/혈액화학적 검사, 소변검사) 3) 활력징후 4) 신체검진
통계분석방법	**[시험대상자수 산출근거]** ***<ICP가 확립된 경우>*** **<u>면역원성 분석군</u>** 면역원성 분석군은 중도탈락률 *OO*%를 고려하여 총 *OOO*명의 시험대상자(군당 *OOO*명의 시험대상자)가 모집될 것이다. 본 임상시험의 일차 목적은 대조군 대비 시험군의 SPR의 비열등성을 검증하기 위함이다. *시험백신*의 1/2상 임상시험 결과를 근거로 *시험백신*의 2차 접종 후 4주째의 SPR을 *OO*%로 설정하였다. 또한 *대조백신*의 임상시험 결과를 근거로*[참고문헌] 대조백신*의 2차 접종 후 4주째의 SPR을 *OO*%로 가정하였다. 비열등성 마진은 '코로나19 백신 임상 평가 시 고려사항(식약처, 2021.06)'에 따라 -10%로 정의하였다. 이를 토대로, 본 임상시험에서 단측 유의수준 2.5%, 90% 검정력을 가정하여 총 *OOO*명의 시험대상자들이 평가될 것이다. 또한 본 임상시험에서 중도탈락율 *OO*%을 고려하여 총 *OOO*명(2군, 군 당 *OOO*명의 시험대상자)의 시험대상자들이 모집될 것이다. 시험대상자 수는 아래와 같은 식으로 계산되었다. $$N = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 (p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2))}{\delta^2}$$ (1) 1종 오류(α, 유의수준), α=5%(0.05), α/2 = 0.025, $Z_{\alpha/2}$=1.96 (2) 2종 오류(β, 검정력), β=10%(0.10), Z_{β}=1.28 (3) p_1 : *시험백신*의 2차 접종 후 4주째의 SPR(예측치) = *OO%* (4) p_2 : *대조백신*의 2차 접종 후 4주째의 SPR(문헌상) = *OO%* (5) δ : 비열등성 마진 = −10%, −0.1 **<u>안전성 분석군</u>** 안전성 분석군은 '백신 임상평가 가이드라인(식약처, 2017.06)', '코로나19 백신 개발 시 고려사항(식약처, 2021.06)'에 따라 총 4,000명(시험군 3,000명, 대조군 1,000명)에서 평가될 것이다. 시험군에서 총 3,000명 시험대상자의 안전성 데이터베이스는 1,000명 중 1명에게서 평균적으로 발생하는 한 건의 이상사례를 관찰할 가능성이 95%임을 보여준다. ***<ICP가 확립되지 않은 경우>***

면역원성 분석군

본 임상시험의 일차 목적은 대조군 대비 시험군의 GMFR 에서 비열등성*(혹은 우월성)* 및 SRR 에서 비열등성을 및 검증하기 위함이다. 시험대상자 수는 2 가지 일차 목적을 모두 만족하기 위해 아래와 같이 각 목적 별로 필요한 시험대상자 수를 각각 산출하였고 그 중 더 많은 쪽의 시험대상자 수인 *OOO* 로 결정하였다. 여기에 중도탈락률 *OO*%를 고려하여 총 *OOO* 명의 시험대상자(군당 *OOO* 명의 시험대상자)가 모집될 것이다.

대조군 대비 시험군의 GMFR 에서 비열등성*(혹은 우월성)*을 검정하기 위한 시험대상자 수는 다음과 같이 산출하였다. *시험백신*의 1/2 상 임상시험 결과를 근거로 *시험백신*의 2 차 접종 후 4 주째의 GMFR 을 *OOO* 으로 설정하였다. 또한 *대조백신*의 임상시험 결과를 근거로*[참고문헌] 대조백신*의 2 차 접종 후 4 주째의 GMFR 은 *OOO*, GMFR 의 표준편차는 *OO* 으로 가정하였다. 본 임상시험에서 단측 유의수준 2.5%, 90% 검정력을 가정하여 총 *OOO* 명의 시험대상자들이 평가될 것이다. 시험대상자 수는 아래와 같은 식으로 계산되었다.

$$N = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 (2\sigma^2)}{(p_1 - p_2)^2}$$

(1) 1 종 오류(α, 유의수준), α=5%(0.05), α/2 = 0.025, $Z_{\alpha/2}$=1.96
(2) 2 종 오류(β, 검정력), β=10%(0.10), Z_{β}=1.28
(3) σ : *대조백신*의 2 차 접종 후 4 주째의 GMT 에 대한 표준편차(문헌상)
(4) p_1 : *시험백신*의 2 차 접종 후 4 주째의 GMFR(예측치)
(5) p_2 : *대조백신*의 2 차 접종 후 4 주째의 GMFR(문헌상)

한편, 대조군 대비 시험군의 SRR 에서 비열등성을 검정하기 위한 시험대상자 수는 다음과 같이 산출하였다. *시험백신*의 1/2 상 임상시험 결과를 근거로 *시험백신*의 2 차 접종 후 4 주째의 SRR 을 *OO*%로 설정하였다. 또한 *대조백신*의 임상시험 결과를 근거로*[참고문헌] 대조백신*의 2 차 접종 후 4 주째의 SRR 을 *OO*%로 가정하였다. 비열등성 마진은 '코로나19 백신 임상 평가 시 고려사항(식약처, 2021.06)'에 따라 -10%로 정의하였다. 이를 토대로, 본 임상시험에서 단측 유의수준 2.5%, 90% 검정력을 가정하여 총 *OOO* 명의 시험대상자들이 평가될 것이다. 시험대상자 수는 아래와 같은 식으로 계산되었다.

$$N = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 (p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2))}{\delta^2}$$

(6) 1 종 오류(α, 유의수준), α=5%(0.05), α/2 = 0.025, $Z_{\alpha/2}$=1.96
(7) 2 종 오류(β, 검정력), β=10%(0.10), Z_{β}=1.28
(8) p_1 : *시험백신*의 2 차 접종 후 4 주째의 SRR(예측치) = *OO%*
(9) p_2 : *대조백신*의 2 차 접종 후 4 주째의 SRR(문헌상) = *OO%*
(10) δ : 비열등성 마진 = -10%, -0.1

안전성 분석군

안전성 분석군은 '백신 임상평가 가이드라인(식약처, 2017.06)', '코로나19 백신 개발 시 고려사항(식약처, 2021.06)'에 따라 총 4,000 명(시험군 3,000 명, 대조군 1,000 명)에서 평가될 것이다. 시험군에서 총 3,000 명 시험대상자의 안전성 데이터베이스는 1,000 명 중 1 명에게서 평균적으로 발생하는 한 건의 이상사례를 관찰할 가능성이 95%임을 보여준다.

[통계분석의 일반적 원칙]

SAP 는 첫 번째 시험대상자의 첫 번째 방문 전에 완료될 것이며 본 임상시험계획서에의 통계분석보다 기술적이고 자세한 설명을 포함할 것이다. 임상시험계획서에서는 일차 및 주요 이차 평가변수를 포함하는 가장 중요한 평가변수에 대해 계획된 통계분석의 요약이다. 범주형 변수는 빈도 및 백분율을 제시하며, 필요한 경우, 95% CI 를 제시한다. 범주형 결과치에 대해서는 카이제곱 검정(Chi-square) 및 피셔의 정확한 검정(Fisher's exact test)이 사용될 것이다. 어떤 시점에서 결측치가 발생되거나 임상시험이 종료되기 전에 시험대상자가 탈락하면 원자료를 그대로 분석하고 누락되는 측정치는 대체하지 않는다.

[분석군]

SAS 는 임상시험용의약품을 최소 1 회 이상 접종받은 시험대상자이다. FAS 는 임상시험용의약품을 최소 1 회 이상 접종받고 임상시험용의약품 접종 전후에 면역원성 결과가 있는 시험대상자이다. PPS-1 은 FAS 중 주연구기간까지(V1~V6) 중대한 임상시험계획서 위반이 없는 시험대상자이고, PPS-2 는 FAS 중 종료방문까지(V1~V8) 중대한 임상시험계획서 위반이 없는 시험대상자이다. 중대한 임상시험계획서 위반에는 중대한 선정/제외기준 위반, 병용금기 약물 투여, 순응도 위반을 포함한다.

[1 차 면역원성 분석]

주분석군은 PPS-1 이며, PPS-2 및 FAS 에 대해서도 민감도를 분석한다.

<ICP 가 확립된 경우>

*시험백신*과 *대조백신*의 2 차 접종 후 4 주 시점에서 *시험법*으로 분석한 중화

	항체가에 대한 SPR 의 차이(*시험백신*의 SPR - *대조백신*의 SPR)의 95% 신뢰구간 하한이 -10%을 초과하는 경우 *시험백신*군이 *대조백신*군에 비하여 비열등하다고 판단한다. ***<ICP 가 확립되지 않은 경우 - GMT 비열등성 설계>*** *시험백신*과 *대조백신*의 2 차 접종 후 4 주 시점에서 *시험법*으로 분석한 중화항체가에 대한 GMFR 의 비율(*시험백신*의 GMFR/ *대조백신*의 GMFR)의 95% 신뢰구간 하한이 0.67 을 초과하는 경우 *시험백신*군이 *대조백신*군에 비하여 비열등하다고 판단한다. 또한 *시험백신*과 *대조백신*의 2 차 접종 후 4 주 시점에서 *시험법*으로 분석한 중화항체가에 대한 SRR 의 차이(*시험백신*의 SRR - *대조백신*의 SRR)의 95% 신뢰구간 하한이 -10%을 초과하는 경우 *시험백신*군이 *대조백신*군에 비하여 비열등하다고 판단한다. ***<ICP 가 확립되지 않은 경우 - GMT 우월성 설계>*** *시험백신*과 *대조백신*의 2 차 접종 후 4 주 시점에서 *시험법*으로 분석한 중화항체가에 대한 GMFR 의 비율(*시험백신*의 GMFR/ *대조백신*의 GMFR)의 95% 신뢰구간 하한이 1.00 을 초과하는 경우 *시험백신*군이 *대조백신*군에 비하여 우월하다고 판단한다. 또한 *시험백신*과 *대조백신*의 2 차 접종 후 4 주 시점에서 *시험법*으로 분석한 중화항체가에 대한 SRR 의 차이(*시험백신*의 SRR - *대조백신*의 SRR)의 95% 신뢰구간 하한이 -10%을 초과하는 경우 *시험백신*군이 *대조백신*군에 비하여 우월하다고 판단한다. **[2 차 면역원성 분석]** 주분석군은 PPS-1 이며, PPS-2 및 FAS 에 대해서도 민감도를 분석한다. 결합항체가 및 중화항체가에 대한 각 분석시점 별 SRR, GMT, GMC, GMFR 및 95% CI 를 제시한다. IFN-γ ELISpot 및 ICS 를 통하여 분석된 결과에 대하여 기술통계량(시험대상자 수, 평균, 표준편차, 최대값, 중앙값, 최소값) 및 95% CI 를 제시한다. **[안전성 분석]** 주분석군은 SAS 이다. 이상사례의 발생율 및 발생건수를 제시하고, 전체 대상자의 이상사례 발현율에 대한 95% CI 를 제시한다. 발현한 이상사례에 대하여 접종군 별로 발현된 이상사례의 종류를 중증도, 인과관계 등에 따라 구분하고, 각각의 빈도 및 발현율, 발생 건수를 산출한다. 실험실적 검사는 항목별 및 방문 시점별로 측정값 및 기저치 대비 접종 후 변화량을 연속형 변수는 평균, 표준편차, 중앙값 및 범위로 제시하며, 범주형 변수는 빈도 및 비율을 이용하여 제시한다. 활력징후, 신체검사 등 안전성 관련 변수는 항목별 및 방문 시점별로 측정값 및 기저치 대비 접종 후 변화량(신장 제외)을

	연속형 변수는 평균, 표준편차, 중앙값 및 범위로 제시하며, 범주형 변수는 빈도 및 비율로 제시한다.

임상시험 진행 및 평가 일정표

기간	주연구						추적관찰	
	스크리닝	1 차접종	중간방문	2 차접종	중간방문	중간방문	중간방문	종료방문
방문일	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8
	-7~-1 일	0 일	7+2 일	28+2 일	V4 후 7+2 일	V4 후 28+2 일	V4 후 26±2 주	V4 후 52+2 주
시험대상자 동의 1)	○							
인구학적 기초 정보	○							
병력/수술력 조사	○							
선행 및 병용약물 확인	○	○	○	○	○	○	○10)	○10)
활력징후 2)	○	○	○	○	○	○		
신체검진	○	○	○	○	○	○		
체중, 신장 측정	○							
흉부 X-선 검사 3)	○							
심전도 검사(ECG)3)	○		○	○	○			
코로나 19 진단 검사 4)	○							
임상실험실 검사 5)	○		○	○	○	○		
임신반응검사 6)	○	○		○		○		
선정/제외기준 확인	○	○						
배정		○						
면역원성검사 7)		○		○	○	○	○	○
이상사례		○8)	○	○	○	○	○11)	○11)
임상시험용의약품 접종		○		○				
시험대상자 일지 배부 9)		○	○	○	○			
시험대상자 일지 회수			○	○	○	○		

1) 시험대상자의 서면 동의는 스크리닝 방문 절차 이전에 취득이 가능하다.
2) 혈압, 맥박, 호흡수 및 고막 체온을 측정한다. 가능한 계획된 검사 실시 이전에 실시하며, 5 분간 안정을 취한 후 앉은 자세로 측정하도록 한다
3) 흉부 X-ray 는 후전방(Posterior-Anterior, PA) 검사를 실시한다. 시험자 판단에 따라 스크리닝 기간 동안 재검사를 실시할 수 있다.
4) 코로나 19 에 대한 항체 검사(IgM 및 IgG 에 대한 양성 여부 확인)를 실시하여 확인한다.
5) 임상실험실 검사 항목은 다음과 같다. 스크리닝 검사의 경우, 스크리닝 방문을 기준으로 4 주 이내 실시한 검사결과를 사용할 수 있다. 또한 시험자 판단에 따라 스크리닝 기간 동안 1 회에 한하여 재검사를 실시할 수 있다. 바이러스 검사와 혈액응고 검사는 방문 1 에서만 시행한다. 일정표에 따른 평가 외에 시험자가 필요하다고 판단한 경우에는 추가 검사가 가능하다.
   · 혈액학적 검사 : RBC, Hemoglobin, Hematocrit, Platelets count, WBC, WBC Differential count (neutrophil, lymphocyte, monocyte, eosinophil, basophil)

· 혈액화학적 검사 : BUN, Creatinine, Total bilirubin, ALP, ALT, AST, calcium, phosphorus, sodium, potassium
· 소변 검사 : Protein (Albumin), Glucose, Bilirubin, Ketone, Blood (RBC)
· 혈액응고검사 : PT, aPTT(방문 1 에서만 시행)
· 바이러스 검사 : HBV, HCV, HIV(방문 1 에서만 시행)
· d-dimer, 심근효소(troponin. CK-MK)

6) 가임기 여성에 한하여 소변 검체를 통해 임신 여부를 확인한다. 소변(Urine) 검체에서의 임신 반응이 '양성'일 경우, 혈청(Serum) hCG 반응 검사를 통하여 임신 여부를 최종 확인한다. 임신반응 검사 시행이 계획되지 않은 방문에서 필요 시 추가 검사를 시행할 수 있으며, 해당 시점의 검사 결과가 양성일 경우 중도 탈락된다.

7) 면역원성 검사는 면역원성 코호트에 배정된 시험대상자에서만 실시된다. 면역원성 분석을 위한 혈액 채취는 임상시험용의약품 접종 전에 실시되어야 한다. 면역원성 검사는 중앙 실험실(Central Laboratory)에서 일괄 실시한다. 각 면역원성 검사항목은 다음과 같다.
① wildtype virus 를 이용한 *OOO(예, FRNT)* 시험법으로 측정된 중화항체가
② *OOO(예, ELISA)* 시험법으로 측정된 결합항체가
③ *OOO(예, IFN-γ ELISpot)* 시험법으로 분석한 T 세포반응
④ ICS 시험법으로 분석한 Th1/Th2 비율

8) 임상시험용의약품 접종 후 적어도 30 분 이상 관찰하여 즉각적 이상사례(아나필락시스 관련) 발현을 관찰한다. 2 상의 만 75 세 이상 고령자의 경우 임상시험용의약품 접종 후 적어도 2 시간까지 즉각적 이상사례를 관찰한다.

9) 시험대상자 일지는 아래의 기준으로 작성한다.
① 임상시험용의약품 접종일 ~ 접종 후 7 일(V2~V3, V4~V5) : 예측된 및 예측되지 않은 이상사례
② 임상시험용의약품 접종 후 7 일 ~ 접종 후 28 일(V3~V4, V5~V6) : 예측되지 않은 이상사례

10) 중대한 이상사례, 의료진이 검진한 이상사례, 특별관심대상의 이상사례와 관련하여 투여된 병용약물을 조사한다.

11) SAE, MAAE, AESI 의 발현 여부를 조사한다. Enhanced disease 의심 이상사례가 발현된 경우 시험자는 필요한 검사를 추가로 실시하고, DSMB 를 개최하여 Enhanced disease 해당 여부를 확인한다.

3. 서론

1) 배경

☞ *코로나19 바이러스의 특징(분류, 상동성, 유전적 및 구조적 특성 등)*
☞ *코로나19의 감염원리, 임상적 증상*
☞ *코로나19 바이러스에 대한 역학 정보 : 감염률, 입원률, 사망률 등*
☞ *국내외 코로나19 백신 개발 현황*

2) 이론적 근거

☞ *개발하는 백신 제품에 대한 이론적 근거*
- *플랫폼의 특징(장점 등)*
- *표적 항원(예, SARS-CoV-2 Receptor binding domain) 선정 사유*
- *접종방법, 전달체의 특징(예, DNA 백신에서 전달장치, RNA 백신에서 LNP)*

☞ *임상시험 설계에 대한 이론적 근거*
- *임상시험 모집단에 대한 근거*
- *안전성 모니터링 계획에 대한 근거*
- *눈가림에 대한 이론적 근거*
- *대조약 사용에 대한 이론적 근거 등*

☞ *개발하는 백신의 전체 임상개발전략(CDP)의 개요(1상~3상)*

3) 유익성·위험성 평가

☞ *위험평가 : 동일 혹은 유사 플랫폼의 동일 혹은 다른 백신에서 비임상 및/또는 임상시험 결과 등 이용 가능한 자료를 토대로 잠재적 위해성 평가*
☞ *유익성평가 : 대상 질환의 예방에 대한 시급성(예, Unmet Medical Needs) 등*
☞ *전반적인 유익성/위험성에 대한 결론 : 본 임상시험에서 잠재적 위험성을 최소화할 수 있는 전략이 있다면 제시, 위험성 및 유익성 평가를 종합하여 잠재적 위험성 대비 유익성이 높다는 것을 정당화할 수 있다는 결론 제시*

4) 용량 설정 근거

☞ *초기 임상시험(1상, 2상)에서 확인된 면역원성 및 안전성 자료를 토대로 시험약의 용량설정에 대한 타당한 근거를 제시한다.*

4. 시험의 목적

1) 1 차 목적

· *시험백신*과 *대조백신*의 2 차 접종 후 4 주 시점에서 중화항체 분석을 통한 면역원성 비열등성*(또는 우월성)* 평가

2) 2 차 목적

· *시험백신*과 *대조백신*의 2 차 접종 후 1 년*(또는 2 년)*까지 중화항체 분석을 통한 면역원성 비교 평가

· *시험백신*과 *대조백신*의 2 차 접종 후 1 년*(또는 2 년)*까지 결합항체 분석을 통한 면역원성 비교 평가

· *시험백신*과 *대조백신*의 2 차 접종 후 1 년*(또는 2 년)*까지 T 세포반응 분석을 통한 면역원성 비교 평가

· *시험백신*과 *대조백신*의 안전성 비교 평가

5. 시험모집단

1) 시험대상자수

코로나19 감염 이력이 없는 19세 이상의 성인 남녀가 등록될 것이다. 총 목표 시험대상자 수는 4,000명(시험군 3,000명 이상, 대조군 1,000명 이상)이상이며, 이중 코호트 별로 약 20%는 만 65세 이상의 시험대상자가 포함될 것이다. 중도탈락률 20%를 감안하여 약 5,000명 이상이 등록될 것이다.

구분	코호트 A			코호트 B			합계
	19~64세	≥65세	계	19~64세	≥65세	계	
시험군	OOO명	OOO명	OOO명	OOO명	OOO명	OOO명	3,000명
대조군	OOO명	OOO명	OOO명	OOO명	OOO명	OOO명	1,000명
계	OOO명	OOO명	OOO명	OOO명	OOO명	OOO명	4,000명
※ 코호트 A : 안전성 및 면역원성 평가 대상인 시험대상자 ※ 코호트 B : 안전성 평가 대상인 시험대상자							

2) 선정기준

(1) 본 임상시험에 자의로 참여를 결정하고 서면 동의한 만19세 이상 남녀

(2) 임신 가능성이 있는 남녀 중 임상시험 기간(최종 접종 후 3개월) 동안 의학적으로 허용된 피임 방법† 으로 피임하기에 동의하는 자

† 호르몬성 피임법, 자궁 내 장치(IUD[Intrauterine device] 또는 IUS [Intrauterine system]), 난관결찰

(3) 임상시험 참여기간동안 헌혈 및 수혈(전혈, 혈장성분, 혈소판성분, 혈소판혈장성분 포함) 하지 않을 것에 동의한 자

3) 제외기준

(1) 다음 중 한 가지 이상에 해당하여 코로나19에 감염된 것으로 간주되는 자

① 이전에 코로나19 진단을 받은 자

② 스크리닝 시 코로나19에 대한 항체(IgM 또는/그리고 IgG)가 양성인 자

(2) 임상시험용의약품 1차 접종 전 14일 이내에 코로나19 감염자와 밀접한 접촉을 하는 자

(3) 코로나19로 확진된 환자의 진료에 직접 참여할 수 있는 의료 종사자 혹은 SARS-CoV-2에 노출될 가능성이 있는 고위험자(선별진료소 및 응급실 종사자, 코로나19 방역 관련 종사자, 코로나19 검체 수집 및 분석 관련 종사자 등)

(4) 스크리닝 방문 시 시행한 임상실험실 검사 및 심전도, 흉부 X-ray 상 임상적으로 유의한 비정상인 자

(5) 스크리닝 방문 시 시행한 바이러스 검사(HBV, HCV, HIV) 결과 양성인 자

(6) 임상시험용의약품 1차 접종 전 72시간 이내에 38도 이상의 급성 열성 질환이 있었거나, 관련한 다른 감염성 질환이 의심되는 경우 혹은 다른 감염성 질환으로 인한 증상(기침, 호흡곤란, 오한, 근육통, 두통, 인후통, 후각 소실, 또는 미각 소실 등)이 있었던 자

(7) 다음에 해당하는 심각한 의학적 또는 정신의학적 질환으로 인하여 시험자에 의해 참여가 불가능하다고 판단된 자

① 호흡기계 질환 : 천식, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 활동성 결핵, 치료중인 잠복 결핵 등 매일 약을 복용해야 하는 자

② 심각한 심혈관계 질환 : 울혈성 심부전, 관상동맥질환, 심근경색, 조절되지 않는 고혈압, 심근염, 심낭염 등

③ 신경계 질환 : 뇌전증(Epilepsy), 발작증(Seizure)(임상시험용의약품 1차 접종 전 3년 이내), 편두통, 뇌졸증, 뇌병증, 길랑-바레 증후군, 뇌척수염, 횡단성 척수염 등

④ 임상시험용의약품 1차 접종 전 5년 이내의 악성 종양 병력(단, 피부 기저 세포 및 편평세포 암(basal cell and squamous cell carcinoma)은 제외)

⑤ 자가면역성 갑상선기능저하증, 건선을 포함한 자가면역질환

⑥ 면역결핍 질환

⑦ 그 외 시험자에 의해 임상적으로 유의하다고 판단된 간담도계, 신장, 내분비계, 비뇨기계, 근골격계 질환

(8) 과거 SARS-CoV 또는 MERS-CoV 감염 병력이 있는 경우

(9) 임상시험용의약품의 구성 성분에 대하여 알러지 혹은 과민반응 병력이 있는 자

(10) 백신 접종과 관련한 중대한 이상사례, 알러지 혹은 과민반응 병력이 있는 자

(11) 혈소판 관련 질환 또는 출혈성 질환 병력이 있거나 이전에 근육주사나 정맥천자 후 심각한 출혈이나 멍이 든 병력이 있는 자 혹은 항응고제를 투여 받고 있는 자(단, 연구자의 판단에 따라 저용량의 항응고제(예, 100mg/day 이하의 아스피린)를 사용하는 경우에는 참여 가능)

(12) 임상시험용의약품의 1차 접종 전 5년 이내에 전신성 두드러기 병력이 있는 자

(13) 유전적 또는 특발성 혈관신경성 부종의 병력이 있는 자

(14) 장기 또는 골수 이식을 받은 병력이 있는 자

(15) 임상시험용의약품 1차 접종 전 6개월 이내에 약물 남용 또는 알코올 남용의 의심 혹은 병력이 있는 자

(16) SARS-CoV, MERS-CoV 또는 SARS-CoV-2 백신 접종력이 있는 자

(17) 이전에 시험약 물질 기반의 백신 접종력이 있는 자

(18) 임상시험용의약품의 1차 접종 전 6개월 이내에 면역억제제 및 면역조절제를 사용하거나 만성적으로 스테로이드를 사용한 자

① 면역억제제 및 면역조절제: Azathioprine, Cyclosporine, Interferon, G-CSF, Tacrolimus, Everolimus, Sirolimus, Cyclophosphamide, 6-Mercaptopurine, Methotrexate, Rapamycin, Leflunomide 등

② 전신적 스테로이드: Prednisolone 을 기준으로 10 mg/day 초과의 용량을 연속적으로 14 일을 초과하여 사용하였을 경우(단, 스테로이드 외용제, 비강 스프레이, 흡입제, 안약제는 사용 용량에 관계없이 허용한다)

(19) 임상시험용의약품 1 차 접종 전 6 개월 이내에 향정신병 의약품, 마약성 진통제를 의존적으로 투여한 이력이 있거나, 시험자의 판단에 따라 임상시험 절차를 준수하기 어려운 정신적 질환자 혹은 사회적 상태일 경우

(20) 임상시험 참여 전 6 개월 이내에 다른 임상시험용의약품 투여 또는 다른 임상시험용 의료기기를 적용 받은 자

(21) 각 임상시험용의약품 접종 전/후 4 주 이내에 백신을 접종 받았거나, 접종 계획이 있는 자

(22) 임상시험용의약품 1 차 접종 전 3 개월 이내에 면역글로불린이나 혈액 유래 제제를 투여받은 자 또는 임상시험 기간 동안 투여 계획이 있는 자

(23) 임부 또는 수유부

(24) 기타 사유로 시험자가 본 임상시험의 대상자로 부적합하다고 판단한 자

4) 2 차 접종 금기사항

다음에 해당하는 사항이 있는 경우, 대상자는 임상시험용의약품 2 차 접종을 받을 수 없으며, 시험자는 대상자가 지속적으로 연구에 참여하여 임상시험 종료 시점까지 안전성 및 면역원성 평가를 실시할 수 있도록 요청할 수 있다.

(1) 제외기준에 해당하는 사항으로 인하여 시험자에 의해 2 차 접종이 불가능한 것으로 판단되는 경우

(2) 임상적으로 유의한 상태로 인하여 시험자에 의해 2 차 접종이 불가능한 것으로 판단되는 경우

(3) 임상시험용의약품 1 차 접종 이후 아나필락시스 또는 예측되지 않은 전신적 과민반응이 발생한 경우

(4) 임상시험용의약품과 연관된 중대한 이상사례가 발현된 경우

(5) 임신

5) 중도탈락기준

배정 또는 무작위배정 되었으나 어떤 이유에서든지 본 임상시험 전 기간에 참여할 수 없는 대상자는 탈락으로 분류된다. 대상자는 본인의 요청에 의해 언제든지 시험을 중단하거나, 안전, 행위 또는 행정상의 이유로 시험자 혹은 의뢰자의 재량에 의해 언제든지 중도탈락 할 수 있다. 시험자는 중도탈락 사유에 관하여 질문하고, 중도 탈락의 경우 바로 마지막 방문이 아니라 원래 평가일정대로 지속적으로 안전성, 면역원성 평가를 시행하여 추적관찰기간이 단축되지 않도록 하는 것이 필요하며,, 해당하는 경우에는 해결되지 않은 이상사례에 관하여 대상자를 추적 관찰하도록 최대한 노력하여야 한다. 대상자가 임상시험을 중단 요청하거나 시험자와 의뢰자간 논의에 따라 중지 및 탈락될 수 있는 경우는 다음과 같다.

(1) 대상자나 대상자의 대리인이 임상시험 참가 동의를 철회한 경우
(2) 임상시험 진행 중 선정/제외기준의 위반이 발견된 경우
(3) 시험약 접종에 대한 개별 시험대상자의 잠재적인 반응 및 이상사례의 중증도를 고려하여 시험자가 수용 불가능한 것으로 판단한 임상시험용의약품 관련 내약 불가능한 독성이 나타난 경우(아래와 같은 사항이 해당될 수 있으나 이에 국한하지 않음)
· 시험약과 관련된 중대한 이상사례
· 시험약과 관련된 Grade 4 이상의 이상사례
· 시험약과 관련된 아나필락시스
(4) 시험대상자가 임상시험에 계속 참여하는 경우 시험대상자의 안전을 위협할 수 있다고 시험자 및/또는 의뢰자가 판단하는 의학적 상태
(5) 시험대상자가 시험책임자 또는 시험담당자의 지시에 불응하는 경우
(6) 시험대상자의 추적이 안 되는 경우
(7) 시험대상자가 임상시험 진행 중 임신하는 경우
(8) 기타 의뢰자 또는 시험자의 판단에 의해 임상시험의 진행이 적합하지 못하다고 판단되는 경우

시험중지 및 탈락한 모든 경우에 있어서 그 원인과 중지 및 탈락 일자가 증례기록서와 대상자 의무 기록에 기록되어야 한다. 시험대상자의 중도탈락의 사유가 이상사례 때문인지를 확인하기 위하여 가능한 추적 조사되어야 하며, 이상사례일 경우 그 결과는 이상사례을 포함한 안전성의 평가기준, 평가 방법 및 보고 방법에 따라서 보고되어야 한다. 또한 시험대상자에게 시험약 접종에서 기인한 수용 불가능한 독성이 발생하는 경우, 접종은 중단되고 해당 기관의 치료 가이드라인에 따라 보조 치료를 받게 된다. 어떠한 사유로 본 임상시험을 중단한 경우 임상시험계획서 대로 시험을 완료하지 못했더라도 임상시험용의약품을 접종한 모든 대상자는 가능한 경우 안전성 평가를 위해 종료방문(V8)에 예정된 모든 검사가 실시되도록 노력해야 한다. 중도탈락한 대상자는 임상시험 재참여가 불가능하다.

6. 시험 설계 내용

1) 시험기간

임상시험 기간은 임상시험심사위원회(IRB)의 임상시험계획서 승인일로부터 OO개월이나 시험대상자의 등록 속도 및 등록된 시험대상자의 치료 기간에 의해 변경될 수 있다.

2) 배정

선정/제외기준에 적합한 시험대상자는 시험군과 대조군에 무작위배정하고, 층화 요인(면역원성 평가 여부 : 면역원성 분석군/비 면역원성 분석군, 연령 : 만 65 세 미만/만 65 세 이상)에 따라 층화한다. 무작위배정 관리자는 Block 크기를 접종군 수의 배수 중 임의로 설정하여 SAS(version 9.4 이상) 프로그램을 통해 무작위배정표를 생성한다. 무작위배정 관리자는 임상시험 시작 전에 무작위배정 코드를 임상시험 의뢰자의 임상시험용의약품 포장 담당자에게 전달하고 의뢰자는 임상시험용의약품 포장 시 임상시험용의약품 라벨을 부착한 후, 해당 임상시험실시기관의 관리약사에 임상시험용의약품을 인계한다. 쌍방향 웹반응시스템(Interactive Web Response System, IWRS)을 이용하여 무작위배정 한다. 서면 동의가 이루어진 순서에 따라 [임상시험실시기관번호 2 자리]-[일련번호 3 자리]로 구성된 스크리닝 번호를 부여받는다. 이후 선정 및 제외 기준을 만족하는 대상자는 연령을 층화로 하는 중앙 무작위배정 계획에 따라 무작위배정이 되어, 시험자가 대상자의 등록을 결정한 순서대로 [임상시험실시기관번호 2 자리]-R-[층화코드* 2 자리][일련번호 3 자리]로 구성된 고유한 무작위배정 번호를 부여받는다(*층화코드 : 'Y'(만 65 세 미만), 'O'(만 65 세 이상, 'I'(코호트 A, 면역원성 분석군), 'S'(코호트 B, 면역원성 미분석군))

3) 눈가림의 유지 및 해제

임상시험 기관 소속의 비눈가림 담당자(임상시험용의약품의 접종 준비 담당자, 임상시험용의약품 접종 담당자, 관리약사)를 두어 눈가림의 질적 수준을 유지할 것이다. 비눈가림 담당자는 임상시험과 관련하여 사전에 지정된 업무만을 수행하여야 한다. 또한 시험기관의 임상시험용의약품 수량, 불출 등의 확인은 별도의 비눈가림 모니터요원이 담당한다. 비눈가림 담당자는 임상시험과 관련하여 약국 모니터링과 제조 및 투여 관련 모니터링 등 해당 업무만을 수행해야 하며, 독립적 업무 수행에 대한 문서를 남긴다. 임상시험용의약품의 접종 준비 및 접종을 담당하는 비눈가림 담당자는 임상시험용의약품 접종 시 시험대상자가 없는 곳에서 임상시험용의약품 준비를 하며, 시험대상자에게 임상시험용의약품 접종 시에 시험대상자의 고개를 돌려 눈가림 상태에서 접종이 이루어질 수 있도록 한다. 각 군 별로 고유 코드의 할당 내역은 임상시험 종료 후 데이터 잠금 및 중앙실험실 분석이 완료될 때까지 각 대상자의 투여군 배정에 대하여 눈가림 상태를 유지해야 한다. 만일 임상시험 도중 중대한 이상사례 또는 일시중지 기준에 해당하는 이상사례의 발생으로 부득이하게 해당 코드 열람이 필요

한 경우나 의뢰자가 대상자의 권익과 안전을 위하여 반드시 필요하다고 판단한 경우에는 해당 대상자의 고유 코드만 열람할 수 있도록 관리할 것이다. 눈가림을 해제하는 것은 사례별로 고려되어야 하며, 심각한 의학적 응급상황일 경우에만 고려되어야 한다. 일반적으로 눈가림은 투여군에 대한 정보가 대상자 치료에 영향을 미칠 경우에만 해제되어야 한다. 시험책임자 또는 의뢰자가 눈가림을 해제할 필요가 있다고 생각하는 경우, 의뢰자 또는 시험책임자에게 연락을 통해 눈가림 해제에 대한 동의를 얻은 후, 눈가림을 해제한다. 이 경우 눈가림 해제에 대한 기록을 남겨 문서로서 보관한다. 무작위배정 코드가 해제된 대상자는 임상시험을 지속할 수 없다.

7. 시험종료 및 조기중단 기준

1) 의뢰자

임상시험실시기관, 시험자 또는 의뢰자로부터 위임을 받은 자가 GCP, 임상시험 계획서, 계약사항 및 관계 법령 및 규정 등을 포함한 기본적인 의무사항을 준수하지 않는다면 의뢰자는 즉시 이를 시정하고 조치를 취할 것이다. 다음의 사항이 발생할 경우, 의뢰자는 임상시험 전체 또는 특정 임상시험실시기관에서의 임상시험 조기 중지를 결정할 수 있다.

① 전체 또는 특정 임상시험실시기관에서 목표한 수의 대상자 등록에 실패한 경우
② 임상시험 지속에 중요한 영향을 미칠 수 있는 면역원성/안전성 정보가 발생한 경우
③ 임상시험실시기관 또는 시험자에 의한 GCP, 임상시험 계획서, 계약사항 및 관계 법령 및 규정의 위반 정도가 임상시험 지속에 문제를 야기하는 경우
④ 임상시험 지속에 중요한 영향을 미칠 수 있는 기타 행정적 이유

임상시험이 조기 종료되거나 중지된 경우 의뢰자는 시험책임자, 식품의약품안전처장에게 해당 사실과 사유를 신속히 문서로 보고하여야 하며, 다기관 임상시험의 경우에는 다른 임상시험실시기관의 시험책임자에게도 해당 사실과 사유를 문서로 통지하여야 한다.

2) 시험자

의뢰자가 임상시험을 조기 종료하거나 중지시켰을 경우 시험책임자는 이 사실을 임상시험심사위원회에 즉시 알리고, 조기 종료 및 중지에 대한 상세한 사유서를 제출하여야 하며, 대상자에게도 즉시 알리고 적절한 조치와 추적조사가 이루어질 수 있도록 하여야 한다. 시험책임자가 임상시험을 조기 종료하거나 중지하고자 할 경우 시험책임자는 이 사실을 의뢰자에게 사전에 알려야 하며, 결정된 사항 및 그 사유를 임상시험심사위원회에 즉시 알리고 조기 종료 및 중지에 대한 상세한 사유서를 제출하여야 한다.

8. 임상시험용의약품의 정보 및 관리

1) 표시 및 포장

(1) 시험약

· 제 품 의 코 드 명 : *시험약 코드명 기재. 용량군 별 코드명이 상이할 경우 각각 기재*
· 성 상 및 제 형 : *육안으로 확인되는 시험약의 성상 및 제형 기재*
· 저 장 방 법 : *시험약의 저장 조건(차광 유/무, 온도 등) 기재*
· 사 용 기 간 : *시험약의 사용기간(제조일로부터 ~년/월) 기재*
· 원료의약품 및 그 분량 : *시험약의 성분 및 함량 기재*

<바이알 또는 프리필드시린지> 당

배합목적	성분	단위	함량
<주성분 또는 첨가제>	*<주성분 또는 첨가제의 성분명>*	*<용량단위>*	*<용량>*
<주성분 또는 첨가제>	*<주성분 또는 첨가제의 성분명>*	*<용량단위>*	*<용량>*
<주성분 또는 첨가제>	*<주성분 또는 첨가제의 성분명>*	*<용량단위>*	*<용량>*

(2) 대조약

· 제 품 의 코 드 명 : *대조약 코드명 기재. 용량군 별 코드명이 상이할 경우 각각 기재*
· 성 상 및 제 형 : *육안으로 확인되는 시험약의 성상 및 제형 기재*
· 저 장 방 법 : *대조약의 저장 조건(차광 유/무, 온도 등) 기재*
· 사 용 기 간 : *대조약의 사용기간(제조일로부터 ~년/월) 기재*
· 원료의약품 및 그 분량 : *대조약의 성분 및 함량 기재*

<바이알 또는 프리필드시린지> 당

배합목적	성분	단위	함량
<주성분 또는 첨가제>	*<주성분 또는 첨가제의 성분명>*	*<용량단위>*	*<용량>*
<주성분 또는 첨가제>	*<주성분 또는 첨가제의 성분명>*	*<용량단위>*	*<용량>*
<주성분 또는 첨가제>	*<주성분 또는 첨가제의 성분명>*	*<용량단위>*	*<용량>*

임상시험용의약품은 의뢰자가 제조 또는 구매한 후 임상시험실시기관의 관리약사에게 공급한다. 임상시험용의약품 라벨의 기재는 "의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 별표 11. 임상시험용의약품 제조"에 따르며, 아래와 같이 기입한다.

① 임상시험 목적으로만 사용 가능하다는 문구(예: "임상시험용") ② 임상시험용의약품 명칭 또는 식별표시 ③ 배치번호 또는 코드번호 ④ 의뢰자(임상시험계획 승인을 받은 자) 명칭, 주소 및 전화번호 ⑤ 사용(유효)기한 ⑥ 보관조건 ⑦ 임상시험을 식별할 수 있는 참조 코드 ⑧ 필요 시 대상자 식별 번호(Subject identification No.), 임상약 번호(Treatment No.), 방문 번호(Visit No.), 시험자 성명, 사용방법

단, 1 차 포장 용기가 작아 상기 항목을 모두 기재할 수 없는 경우에는 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 별표 11 에 따라 1 차 포장용 라벨 상에 최소 기재 사항(임상시험용/임상약 명칭 또는 식별번호/배치번호 또는 코드번호/의뢰자명/참조코드/임상약 번호/사용기한)만을 표시하며, 2 차 포장부터 전체 항목을 표시하도록 한다.

2) 접종경로 및 접종방법

임상시험용의약품은 어깨 세모근에 2 회 근육 주사하며, 1 차 접종 28 일 후 2 차 접종을 실시한다. 시험대상자의 눈가림은 유지되어야 하며, 각 시험대상자별 투여 상세사항은 기록되어야 한다. 임상시험용의약품은 IP Manual 에 따라 준비하여 시험대상자에게 접종한다. 접종 전 임상시험용의약품의 성상을 확인하고 이상이 발견된 경우 접종하지 않는다.

3) 보관조건, 수불관리, 회수 및 폐기

임상시험용의약품은 *보관조건*에서 보관하며 시험책임자 및 담당자의 지시(처방) 없이는 사용할 수 없도록 한다. 의뢰자는 임상시험용의약품 등을 시험책임자와 협의하여 직접 관리약사에게 교부하여야 하며 인수증을 받아 보존하여야 한다. 관리약사는 임상시험용의약품 등이 임상시험 이외의 목적으로 사용되지 않도록 보관, 관리하여야 한다. 관리약사는 임상시험용의약품의 인수, 재고 관리, 반납 등의 업무를 수행하고, 관련사항을 기록하며 해당 사항을 주기적으로 시험책임자에게 알려야 한다. 의뢰자는 임상시험 실시 중 임상시험용의약품 등의 수량 및 보관상태 등을 확인하고 임상시험이 적절히 진행될 수 있도록 조치하여야 한다. 의뢰자는 임상시험의 중지 및 종료 또는 임상시험용의약품에 문제가 발생하거나 사용기한 또는 유통기한 만료 등이 발생한 경우 미사용 임상시험용의약품 등을 회수하여 폐기하도록 한다. 이 때 관리약사는 미사용 임상시험용의약품을 의뢰자에게 반납하고 그 반납증을 보존

하여야 한다. 임상시험 진행 중에 대상자에게 불출되어 사용된 임상시험용의약품의 용기(<바이알 또는 시린지>)는 각 임상시험실시기관의 규정 및 의뢰자에서 제공한 지침에 따라 각 임상시험실시기관에서 임상시험용의약품 접종 후 즉시 자체 폐기하도록 하며, 폐기 시에는 관련 기록을 남겨두어야 한다.

9. 시험의 방법 및 접종계획

1) 전반적인 시험의 방법

코호트	군	용량	시험대상자수	V1 S	V2 0일	V3 1주	V4 4주	V5 5주	V6 8주	V7 7개월	V8 13개월
A	시험군	*선택용량*	*OOO*명								
	대조군	*허가용량*	*OOO*명								
		임상시험용의약품 접종		X	O	X	O	X	X	X	X
		면역원성 평가		X	O	X	O	O	O	O	O
		안전성 평가		X	O	O	O	O	O	O	O
B	시험군	*선택용량*	*OOOO*명								
	대조군	*허가용량*	*OOOO*명								
		임상시험용의약품 접종		X	O	X	O	X	X	X	X
		면역원성 평가		X	X	X	X	X	X	X	X
		안전성 평가		X	O	O	O	O	O	O	O

본 임상시험은 만 19 세 이상의 코로나 19 감염 이력이 없는 건강한 성인을 대상으로 *시험백신*과 *대조백신*의 안전성 및 면역원성을 비교 평가하기 위한 제 3 상 임상시험이다. 본 임상시험은 *시험백신*과 *대조백신*의 안전성 및 면역원성을 비교하는 코호트 A 와 *시험백신*과 *대조백신*의 안전성만을 비교하는 코호트 B 로 나뉘며, 2 개 코호트의 시험대상자는 동시에 모집된다. 시험대상자가 자의로 임상시험의 참여 및 채혈이 동반되는 면역원성 분석에 추가적으로 동의하면 코호트 A 에 배정된다. 시험대상자가 자의로 임상시험의 참여만 동의하고 면역원성 분석에 동의하지 않으면 코호트 B 에 배정된다. 임상시험계획서에 따라 필요한 검진을 시행하고, 선정/제외기준에 적합한 코호트 A 시험대상자 *OOO*명과 코호트 B 시험대상자 *OOOO 명*은 시험군 또는 대조군에 무작위배정 되며, 층화 요인(연령 : 만 19~64 세/만 65 세 이상)에 따라 층화한다. 무작위배정 된 대상자는 *시험백신* 또는 *대조백신*을 4 주 간격으로 2 회 접종받으며, 임상시험용의약품 2 차 접종 후 12 개월 시점까지 면역원성 및/또는 안전성을 확인한다. 시험대상자는 접종 후 7 일간 예측된 이상사례 및 접종 후 28 일간 예측되지 않은 이상사례 평가를 위해 일지카드(Diary card)를 작성해야 한다. 또한 면역원성 평가를 위한 채혈 및 안전성 평가를 위해 정해진 스케줄에 따라 임상시험기관을 방문하여야 한다.

2) 병용약물

임상시험 기간동안 타 질환 또는 이상사례의 치료, 검진 등을 목적으로 병용투여 되는 약물에 대한 정보(제품명, 투여 목적, 투여 용량 및 단위, 투여 기간[투여 시작일, 투여 종료일], 투여 경로 등)를 증례기록서에 상세히 기록하여야 한다. 추적관찰 기간(V7, V8)동안에는 중대한 이상사례 의료진이 검진한 이상사례, 특별 관심 대상의 이상사례와 관련하여 투여된 약물만 조사한다.

3) 병용금지약물

다음에 열거하는 약물은 주연구 임상시험기간(V1~V6) 동안 병용투여를 금지한다.

(1) 임상시험용의약품 접종 전후 4 주 이내에 접종되는 백신

(2) 면역억제제(Immunosuppressant) 또는 면역조절제(Immune modifying drug)

(3) Azathioprine, Cyclosporine, Interferon, G-CSF, Tacrolimus, Everolimus, Sirolimus, Cyclophosphamide, 6-Mercaptopurine, Methotrexate, Rapamycin, Leflunomide 등

(4) 만성적 스테로이드: Prednisolone 을 기준으로 10mg/day 초과의 용량을 연속적으로 14 일을 초과하여 사용하였을 경우(단, 스테로이드 외용제, 비강 스프레이, 흡입제, 안약제는 사용 용량에 관계없이 허용한다)

(5) 혈액 또는 혈액 유래 제제(면역 글로불린 포함)

다음에 열거하는 약물은 전체 임상시험기간(V1~V8) 동안 병용투여를 금지한다.

(1) 다른 코로나바이러스 백신

(2) 다른 임상시험용의약품

그 외 임상시험의 결과 해석에 영향을 미치지 않을 것으로 판단되며 기타 질환의 치료 또는 검진 등을 목적으로 일과성 투여되는 병용약물은 시험자의 판단 하에 허용한다.

10. 시험 절차 및 방법

1) 방문일정

(1) V1(기관방문, 스크리닝, -7~-1 일)

시험대상자는 사전 동의 절차가 완료되고 서면 동의서를 작성하면, 스크리닝 번호를 부여받은 후 다음의 평가를 받는다. 단, 서면 동의는 V1 이전에 획득할 수 있으며, V1 에서 실시하지 못한 검사의 경우 스크리닝 기간 내에 재방문하여 검사를 실시할 수 있다. 시험대상자가 자의로 임상시험의 참여 및 채혈이 동반되는 면역원성 분석에 추가적으로 동의하면 면역원성 코호트에 배정된다. 시험대상자가 자의로 임상시험의 참여만 동의하고 면역원성 분석에 동의하지 않으면 비 면역원성 코호트에 배정된다.

- 대상자의 인구학적 정보와 병력(외과적 수술력을 포함한 과거력 및 현 병력), 선행약물, 병용약물을 조사/기록한다.
- 활력징후를 측정한다.
- 신체검진을 실시한다.
- 신장 및 체중을 측정한다.
- 흉부 X-선 검사 및 심전도 검사(ECG)를 실시한다.
- 임상실험실 검사(혈액학적, 혈액화학적, 소변, 혈액응고, 바이러스, d-dimer, 심근효소)를 실시한다.
- 가임기 여성 대상자의 경우 임신반응 검사를 실시한다.
- 코로나 19 진단 검사를 실시한다.
  - 코로나 19 에 대한 항체 검사(IgM 및 IgG 에 대한 양성 여부 확인)
- 선정/제외기준을 확인한다.
- 다음 방문일을 지정한다.

(2) V2(기관방문, 임상시험용의약품 1 차 접종일, 0 일)

이 방문은 최초 방문일 이후 7 일 이내에 이루어지며, 절차는 다음과 같다.

- 지난 방문과 비교하여 선행약물 및 병용약물의 변화여부를 확인한다.
- 활력징후를 측정한다.
- 신체검진을 실시한다.
- 임상실험실 검사를 포함한 이제까지의 모든 검사 및 평가 결과를 종합하여 선정/제외기준에 적합한 대상자가 선정되었는지 최종 평가한다.
- 무작위배정 번호를 부여한다.
- 임상시험용의약품 접종 전 면역원성 검사를 위한 채혈을 실시한다***(코호트 A 만 해당)***
- 가임기 여성 대상자의 경우 임신반응 검사를 실시한다.
- 임상시험용의약품(시험약 또는 대조약약)을 접종한다.

- 임상시험용의약품 접종 후 30 분간 즉각적 이상사례(아나필락시스 관련) 발현 여부를 확인한다. 만 75 세 이상 고령자의 경우 임상시험용의약품 접종 후 적어도 2 시간까지 즉각적 이상사례를 관찰한다.
- 대상자에게 자, 디지털 체온계(고막체온 측정용)를 제공하며, 예측된(Solicited) 및 예측되지 않은(Unsolicited) 이상사례의 수집 및 관찰을 위하여 시험대상자 일지를 배부하고 작성법을 교육한다.
- 다음 방문일을 지정한다.

(3) V3(기관방문, 1 차 접종 후 7+2 일)

이 방문은 임상시험용의약품 1 차 접종 후 7 일째에 이루어지며, 훈련된 임상시험 담당자가 시험대상자에게 전화하여 시행한다. 이 기관방문에서 이루어져야 하는 절차는 다음과 같다.

- 지난 방문 이후 이상사례 발현여부 및 병용약물의 변화 여부를 확인한다.
- 다음 방문까지 예측되지 않은 이상사례에 대해 기록할 것을 교육한다.
- 코로나19 증상 발현 여부 및 확진 검사 여부를 확인한다.
- 심전도 검사(ECG)를 실시한다.
- 임상실험실 검사를 실시한다.
- 다음 방문일을 지정한다.

(4) V4(기관방문, 1 차 접종 후 28+2 일)

이 방문은 임상시험용의약품 1 차 접종일 이후 28 일째에 이루어지며, 절차는 다음과 같다.

- 지난 방문과 비교하여 선행약물 및 병용약물의 변화여부를 확인한다.
- 시험대상자 일지를 회수하여 이상사례 발현 여부와 내용을 조사한다.
- 활력징후를 측정한다.
- 신체검진을 실시한다.
- 심전도 검사(ECG)를 실시한다.
- 임상실험실 검사를 실시한다.
- 임상시험용의약품 접종 전 면역원성 검사를 위한 채혈을 실시한다*(코호트 A 만 해당)*.
- 가임기 여성 대상자의 경우 임신반응 검사를 실시한다.
- 임상시험용의약품 2 차 접종 금기사항을 확인한다.
- 임상시험용의약품(시험약 또는 대조약)을 접종한다.
- 임상시험용의약품 접종 후 30 분간 즉각적 이상사례(아나필락시스 관련) 발현 여부를 확인한다. 만 75 세 이상 고령자의 경우 임상시험용의약품 접종 후 적어도 2 시간까지 즉각적 이상사례를 관찰한다.
- 시험대상자 일지를 배부하고 작성법을 재교육한다.
- 다음 방문일을 지정한다.

2 차 접종 대상자에서 다음의 증상이 발현된 경우, Visit window 내에서 접종 일정을 조정할 수 있다.

- 38℃ 이상의 발열
- 시험자 판단에 따라 임상시험용의약품 접종의 연기가 필요한 급성 감염성 질환

(5) V5(기관방문, 2 차 접종 후 7+2 일)

이 방문은 임상시험용의약품 2 차 접종 후 7 일째에 이루어지며, 훈련된 임상시험 담당자가 시험대상자에게 전화하여 시행한다. 이 기관방문에서 이루어져야 하는 절차는 다음과 같다.

- 지난 방문 이후 이상사례 발현여부 및 병용약물의 변화 여부를 확인한다.
- 다음 기관방문까지 예측되지 않은 이상사례에 대해 기록할 것을 교육한다.
- 코로나19 증상 발현 여부 및 확진 검사 여부를 확인한다.
- 심전도 검사(ECG)를 실시한다.
- 임상실험실 검사를 실시한다.
- 면역원성 검사를 위한 채혈을 실시한다*(코호트 A 만 해당)*.
- 다음 방문일을 지정한다.

(6) V6(기관방문, 2 차 접종 후 28+2 일)

이 방문은 임상시험용의약품 2 차 접종 후 28 일째에 이루어지며, 이 방문에서 이루어져야 하는 절차는 다음과 같다. V6 이전 임상시험을 중단하는 경우 시험대상자가 동의 시 훈련된 임상시험 담당자는 임상시험 V6, V7, V8 시점에 전화를 통해 중대한 이상사례, 의료진이 검진한 이상사례, 특별관심대상의 이상사례 발생 여부를 확인한다.

- 지난 방문과 비교하여 병용약물의 변화 여부를 확인한다.
- 시험대상자 일지를 회수하여 이상사례 발현 여부와 내용을 조사한다.
- 활력징후를 측정한다.
- 신체검진을 실시한다.
- 임상실험실 검사를 실시한다.
- 면역원성 검사를 위한 채혈을 실시한다*(코호트 A 만 해당)*.
- 다음 방문일을 지정한다.

(7) V7(기관방문, 2 차 접종 후 6 개월±2 주)

이 방문은 임상시험용의약품 2 차 접종 후 6 개월째에 이루어지며, 절차는 다음과 같다.

- 지난 방문 이후 중대한 이상사례, 의료진이 검진한 이상사례, 특별관심대상의 이상사례 발현 여부를 확인하며, 발현된 경우 이와 관련하여 투여된 병용약물을 함께 조사한다.
- 면역원성 검사를 위한 채혈을 실시한다*(코호트 A 만 해당)*.
- 다음 방문일을 지정한다.

(8) V8(기관방문, 2 차 접종 후 12 개월+2 주)

이 방문은 임상시험 종료일로서 임상시험용의약품 2 차 접종 후 12 개월째에 이루어지며, 이 방문에서 이루어져야 하는 절차는 다음과 같다.

- 지난 방문 이후 중대한 이상사례, 의료진이 검진한 이상사례, 특별관심대상의 이상사례 발현 여부를 확인하며, 발현된 경우 이와 관련하여 투여된 병용약물을 함께 조사한다.
- 면역원성 검사를 위한 채혈을 실시한다*(코호트 A 만 해당)*.

(9) 예정되지 않은 방문

예정된 방문 외에 시험대상자 또는 시험대상자의 대리인의 요청 또는 시험자의 판단에 의해 필요하다고 판단될 때 추가 방문이 수시로 이루어질 수 있다. 시험자는 시험대상자가 3 일 이상 발열이 있거나, 뚜렷한 호흡기 증상이 있으면 시험대상자 보호를 위해 언제든지 접종을 실시한 임상시험기관에 필히 방문하도록 시험대상자의 정기적 임상시험 실시기관 방문 시 이를 주지시키고, 이상사례 발생 시 시험자에게 즉각적으로 연락할 수 있도록 한다. 예정되지 않은 방문으로 인해 방문 일정이 변경되어서는 안 된다. 예정되지 않은 방문에서는 시험자의 판단에 따라 필요한 항목의 평가를 실시할 수 있다.

2) 평가변수

(1) 1 차 유효성 평가변수

<ICP 가 확립된 경우>

① *시험백신*과 *대조백신*의 2 차 접종 후 4 주 시점에서 *시험법*으로 분석한 *OO* 항체가에 대한 SPR 의 차이(*시험백신*의 SPR - *대조백신*의 SPR)

<ICP 가 확립되지 않은 경우>

① *시험백신*과 *대조백신*의 2 차 접종 후 4 주 시점에서 *시험법*으로 분석한 중화항체가에 대한 GMFR 의 비율(*시험백신*의 GMFR/ *대조백신*의 GMFR)

② *시험백신*과 *대조백신*의 2 차 접종 후 4 주 시점에서 *시험법*으로 분석한 중화항체가에 대한 SRR 의 차이(*시험백신*의 SRR - *대조백신*의 SRR)

(2) 2 차 유효성 평가변수

① *시험백신*과 *대조백신*의 1 차 접종 후 4 주, 2 차 접종 후 1 주, 4 주, 6 개월, 12 개월, *(24 개월)* 시점에서 *시험법*으로 분석한 중화항체에 대한 SRR, GMT, GMFR 비교

② *시험백신*과 *대조백신*의 1 차 접종 후 4 주, 2 차 접종 후 1 주, 4 주, 6 개월, 12 개월, *(24 개월)* 시점에서 *시험법*으로 분석한 결합항체에 대한 SRR, GMC, GMFR 비교

③ *시험백신*과 *대조백신*의 1 차 접종 후 4 주, 2 차 접종 후 1 주, 4 주, 6 개월, 12 개월, *(24 개월)* 시점에서 *OOO(예, IFN-γ ELISpot)* 시험법으로 분석한 T 세포반응 비교

④ *시험백신*과 *대조백신*의 1 차 접종 후 4 주, 2 차 접종 후 1 주, 4 주, 6 개월, 12 개월, *(24 개월)* 시점에서 ICS 시험법으로 분석한 Th1/Th2 비율 비교

※ SPR(Seroprotection Ratio) : *OO* 항체가가 베이스라인에서 정량한계 미만이었다가 2 차 접종 후 4 주 시점에서 *ICP 방어항체가* 이상 증가된 시험대상자들의 분율

※ SRR(Seroresponse Rate) : 항체가가 베이스라인 대비 2차 접종 후 4주 시점에서 *O*배 이상 증가된 시험대상자들의 분율. 접종 전 항체가가 정량한계 미만이면 그 역가는 정량한계의 절반 값으로 대체함

※ GMFR(Geometric Mean Fold Rise) : 베이스라인 대비 측정시점에서 GMT 또는 GMC 증가비율. 접종 전 항체가가 정량한계 미만이면 그 값은 정량한계의 절반 값으로 대체함

(4) 안전성 평가변수

① 이상사례

- 임상시험용의약품 접종 후 7일까지 발생한 예측된 이상사례
  - · 국소적 이상사례 : 통증, 압통, 홍반/발적, 경결/부종, 가려움증
  - · 전신적 이상사례 : 발열, 피로/권태, 오한/떨림, 두통, 근육통, 관절통, 설사, 구토, 복통, 점막피부 반응/발진, 두드러기, 현기증, 기침, 호흡곤란
- 임상시험용의약품 접종 후 28일까지 발생한 예측되지 않은 이상사례
- 임상시험용의약품 접종 후 1년*(또는 2년)*까지 발생한 중대한 이상사례
- 임상시험용의약품 접종 후 1년*(또는 2년)*까지 발생한 의료진이 검진한 이상사례
- 임상시험용의약품 접종 후 1년*(또는 2년)*까지 발생한 특별관심대상의 이상사례

② 임상실험실 검사(혈액학적/혈액화학적 검사, 소변검사)

③ 활력징후

④ 신체검진

3) 면역원성 평가방법

면역원성 검사를 위한 혈액 검체의 채취는 V2(임상시험용의약품 접종 전), V4(임상시험용의약품 2차 접종 전), V5, V6, V7, V8(각각 임상시험용의약품 2차 접종 1주, 4주, 6개월, 12개월 후)에서 시행한다. 면역원성 검사를 위한 혈액 검체는 각 검사별 해당 중앙 실험실(Central Laboratory)로 전달되어 일괄적으로 측정 및 분석을 실시한다. 혈액은 약 *OOmL*를 무균적으로 채취하며, 검체 처리 지침에 따라 원심분리 한 혈청은 적절한 보관 용기에 분주하여 중앙실험실로 송부하기 전까지 적정온도에 맞게 보관한다. 각각의 혈청 튜브에는 제공된 라벨을 부착하고, 시험대상자의 혈액 시험관이 섞이지 않도록 한번에 한 시험대상자의 혈액 검체를 다루도록 한다. 검체 관리에 대한 자세한 방법은 중앙실험실 검사실의 지시사항에 따르며, 남은 혈액 검체는 추후 재분석이 필요한 경우를 위하여 임상시험 종료 후 *OO년간* 보관 후 의뢰자의 폐기 절차에 따라 폐기될 것이다. 검체는 본 임상시험 이외의 목적으로는 사용되지 않을 것이며, 대상자의 모든 검체 관련 자료는 대상자 식별 번호로 처리되어 임상시험 기간 동안 익명 상태를 유지할 것이다. 혈청 검체의 면역원성 평가를 위하여 다음의 평가가 실시된다.

- Wildtype SARS-CoV-2 혈청 중화항체 분석*(예, FRNT)*
- SARS-CoV-2 S 단백질 특이 IgG 면역분석*(예, ELISA)*

- SARS-CoV-2 단백질 특이 T 세포 면역분석*(예, IFN-γ ELISpot)*
- Th1/Th2 세포 매개 면역반응(ICS)

4) 안전성 평가방법

임상시험용의약품 1 차 접종(V2) 이전 확인된 의학적 사건 및 임상적으로 유의한 비정상 소견은 모두 병력으로 기록하며, 임상시험용의약품 접종 후 이상사례의 정의에 부합하는 임상적으로 유의한 비정상 소견은 이상사례로 수집한다. 이상사례에 대한 정보는 정기 또는 추가 방문 시에 대상자의 자발적인 보고 및 문진으로 확인하여 기록하며, 대상자가 시험대상자 일지를 누락 없이 잘 작성할 수 있도록 교육한다. 이상사례의 정의 및 수집과 기록, 평가 및 보고 절차는 본 계획서 '12. 이상사례' 항목을 참고한다. 특히, 임상시험용의약품 접종 후 즉각적 이상사례가 나타날 수 있으므로, 접종 후 30 분간 즉각적 이상사례(아나필락시스 관련)의 발생여부를 확인한다. 임상시험 실시기관에는 즉각적 이상사례를 인지하고 치료하기 위한 적절한 약물과 의료 장비를 즉시 이용할 수 있도록 비치해야 한다. 전체 접종 절차와 접종 후 관찰 기간 중 즉각적 이상사례를 인지하고 치료할 수 있도록 시험자 또는 위임받은 자가 입회해야 한다.

5) 베이스라인 평가방법

(1) 시험대상자의 인구학적 기초 정보

임상시험에 들어가기 전, 본 임상시험의 목적과 내용에 대하여 대상자에게 상세히 설명하고 서면으로 동의를 받고, 서면 동의를 받는 순서에 따라 스크리닝번호를 부여한 후 인구학적 기초 정보를 조사한다. 기록 사항은 서면 동의 여부 및 동의일자, 대상자의 성별, 생년월일, 연령, 14 일 이내의 코로나19 감염자 밀접 접촉 여부, 음주력이다. 음주력은 지난 1 개월(30 일) 이내의 주(week)당 음주량을 기준으로 평가한다.

(2) 시험대상자의 병력/수술력 조사

문진과 과거 진료 기록 점검을 통하여 대상자의 병력에 대해 상세히 조사하여 기록한다. 스크리닝 전 6 개월 이내의 외과적 수술력, 알러지력 등을 포함한 과거력 및 현병력에 대하여 발생시기(발생년도 또는 발생년월), 스크리닝 시 지속여부를 기재한다. 추가로 두드러기 병력, 악성 종양 병력, 호흡기계 질환 관련 수술력은 5 년 이내 과거력을 확인하며, 발작증(Seizure)은 3 년 이내의 과거력을 확인한다. 코로나19, 사스 및 메르스 감염 병력, 길랑-바레 증후군 등 백신 접종에 대한 과민증 기왕력, 백신 접종과 관련한 중대한 이상사례 혹은 알러지 반응 기왕력, 유전적 또는 특발성 혈관신경성 부종 병력, 장기 또는 골수 이식을 받은 병력, 임상시험용의약품의 구성 성분에 대한 알러지 혹은 과민반응 병력, 혈소판 관련 질환 또는 출혈성 질환 병력이 있거나 이전에 근육주사나 정맥천자 후 심각한 출혈이나 멍이 든 병력은 기간에 관계 없이 수집한다.

(3) 선행 및 병용약물 조사

스크리닝을 기준으로 1 개월(30 일) 이내의 약물 투여력(선행약물 및 병용약물) 및 투여현황(용법, 용량, 투여기간 등)에 대하여 조사한다. 단, 제외기준 확인을 위한 <시험약 물질> 기반의 백신 접종력, SARS-CoV, MERS-CoV 또는 SARS-CoV-2 백신 접종력은 시점과 무관하게 모두 수집한다. 다른 임상시험용의약품 투여력 및 다른 임상시험용 의료기기의 적용력, 면역억제제/면역조절제 및 만성적 스테로이드 사용력, 향정신병 의약품, 마약성 진통제의 의존적 투여력은 6 개월 이내의 정보를 수집하며, 면역글로불린이나 다른 혈액제제를 수혈받은 이력은 3 개월 이내의 정보를 수집한다. 스크리닝 시점의 약물 투여력 조사에서 확인된 내용과 비교하여 변화된 사항에 대하여 조사하고 만일 병용약물에 변화가 있다면 이를 근거 문서에 자세하게 기록하여야 한다.

(4) 임신반응 검사

스크리닝 방문 및 방문 2, 방문 4 에서 불임수술 및 폐경이 확인된 대상자(Surgical menopause 포함)를 제외한 가임기 여성의 경우 소변(Urine) 검체를 통해 임신 여부를 확인한다. 소변 검체에서의 임신 반응이 '양성'일 경우, 혈청(Serum) hCG 반응 검사를 통하여 임신 여부를 최종 확인한다. 임신반응 검사 시행이 계획되지 않은 방문에서 필요시 추가 검사를 시행할 수 있으며, 해당 시점의 검사 결과가 양성일 경우 중도 탈락된다. 가임기 여성은 초경을 경험하였고 성공적인 외과적 불임(자궁적출술, 양측 난관 결찰 또는 양측 난소절제술) 또는 폐경이 아닌 여성으로 정의한다. 폐경은 다른 사유 없이 최종 월경 시기(Final menstrual period) 이후 12 개월 이상 무월경으로 정의한다.

(5) 흉부 X-선 및 심전도 검사(ECG)

스크리닝 방문 시 후전방 흉부 X-선(Posterior-Anterior) 및 심전도 검사(Electrocardiogram, ECG)를 시행한다. 시험자 판단에 따라 스크리닝 기간 동안 1 회에 한하여 재검사를 실시할 수 있다.

(6) 신장 및 체중 측정

스크리닝 시 신장과 체중을 측정하며, 체중은 겉옷 및 신발을 벗고 빈 주머니 상태에서 측정하도록 한다.

11. 자료분석 및 통계학적 고려사항

1) 분석군

(1) SAS(Safety Analysis Set)

SAS는 임상시험용의약품을 최소 1회 이상 접종받은 모든 시험대상자이다. 본 임상시험의 대상자로부터 얻어진 안전성에 대한 자료의 주 분석은 SAS에서 수행한다.

(2) FAS(Full Analysis Set)

FAS는 임상시험용의약품을 최소 1회 이상 접종받고 임상시험용의약품 접종 전후에 면역원성 결과가 있는 시험대상자이다.

(3) PPS(Per-Protocol Set)-1

PPS-1은 FAS 중 주연구기간까지(V1~V6) 중대한 임상시험계획서 위반이 없는 시험대상자이다. 중대한 임상시험계획서 위반에는 중대한 선정/제외기준 위반, 병용금기 약물 투여, 순응도 위반을 포함한다. 또한 계획된 스케줄을 종료하지 않는 경우, 연구중재의 준비 및 실행이 계획서에 순응하지 않는 경우, 방문기간 내에 연구 중재가 이뤄지지 않는 경우, V6에서 SARS-CoV-2 항체의 정성적 검사상 양성인 경우에도 PPS-1에서 제외된다. 유효성 및 면역원성 자료에 대한 주 분석은 PPS-1에서 수행하며, PPS-2 및 FAS를 추가적으로 분석한다.

(4) PPS(Per-Protocol Set)-2

PPS-2는 FAS 중 종료방문까지(V1~V8) 중대한 임상시험계획서 위반이 없는 시험대상자이다. 중대한 임상시험계획서 위반에는 중대한 선정/제외기준 위반, 병용금기 약물 투여, 순응도 위반을 포함한다.

<u>중대한 임상시험 계획서 위반</u>
① 동의서 미취득
② 선정기준/제외기준에 위배된 경우
③ 병용금지 약물을 투약한 경우
④ 베이스라인 및 주 연구 종료시점(V6)의 면역원성 평가 검사가 누락된 경우
⑤ 무작위배정 오류로 다른 임상시험용의약품이 투여된 경우

상기 기준 외에 기타 임상시험을 중대하게 위반하였다고 판단된 대상자는 Database lock 이전 Blind meeting을 통하여 임상시험에 영향을 주었는지 종합적으로 고찰하여 PPS 제외 여부를 결정한다.

2) 통계분석의 일반적 원칙

SAP는 첫 번째 시험대상자의 첫 번째 방문 전에 완료될 것이며 본 임상시험계획서에의 통계분석보다 기술적이고 자세한 설명을 포함할 것이다. 임상시험계획서에서는 일차 및 주요

이차 평가변수를 포함하는 가장 중요한 평가변수에 대해 계획된 통계분석의 요약이다. 범주형 변수는 빈도 및 백분율을 제시하며, 필요한 경우, 95% CI 를 제시한다. 범주형 결과치에 대해서는 카이제곱 검정(Chi-square) 및 피셔의 정확한 검정(Fisher's exact test)이 사용될 것이다. 어떤 시점에서 결측치가 발생되거나 임상시험이 종료되기 전에 시험대상자가 탈락하면 원자료를 그대로 분석하고 누락되는 측정치는 대체하지 않는다.

3) 1 차 면역원성 분석

주분석군은 PPS-1 이며, PPS-2 및 FAS 에 대해서도 민감도를 분석한다.

<ICP 가 확립된 경우>

*시험백신*과 *대조백신*의 2 차 접종 후 4 주 시점에서 *시험법*으로 분석한 중화항체가에 대한 SPR 의 차이(*시험백신*의 SPR - *대조백신*의 SPR)의 95% 신뢰구간 하한이 -10%을 초과하는 경우 *시험백신*군이 *대조백신*군에 비하여 비열등하다고 판단한다.

<ICP 가 확립되지 않은 경우 - GMT 비열등성 설계>

*시험백신*과 *대조백신*의 2 차 접종 후 4 주 시점에서 *시험법*으로 분석한 중화항체가에 대한 GMT 의 비율(*시험백신*의 GMT/ *대조백신*의 GMT)의 95% 신뢰구간 하한이 0.67 을 초과하는 경우 *시험백신*군이 *대조백신*군에 비하여 비열등하다고 판단한다. 또한 *시험백신*과 *대조백신*의 2 차 접종 후 4 주 시점에서 *시험법*으로 분석한 중화항체가에 대한 SRR 의 차이(*시험백신*의 SRR - *대조백신*의 SRR)의 95% 신뢰구간 하한이 -10%을 초과하는 경우 *시험백신*군이 *대조백신*군에 비하여 비열등하다고 판단한다.

<ICP 가 확립되지 않은 경우 - GMT 우월성 설계>

*시험백신*과 *대조백신*의 2 차 접종 후 4 주 시점에서 *시험법*으로 분석한 중화항체가에 대한 GMT 의 비율(*시험백신*의 GMT/ *대조백신*의 GMT)의 95% 신뢰구간 하한이 1.00 을 초과하는 경우 *시험백신*군이 *대조백신*군에 비하여 우월하다고 판단한다. 또한 *시험백신*과 *대조백신*의 2 차 접종 후 4 주 시점에서 *시험법*으로 분석한 중화항체가에 대한 SRR 의 차이(*시험백신*의 SRR - *대조백신*의 SRR)의 95% 신뢰구간 하한이 -10%을 초과하는 경우 *시험백신*군이 *대조백신*군에 비하여 우월하다고 판단한다.

4) 2 차 면역원성 분석

주분석군은 PPS-1 이며, PPS-2 및 FAS 에 대해서도 민감도를 분석한다. 결합항체가 및 중화항체가에 대한 SRR, GMT, GMC, GMFR 및 95% CI 를 제시한다. IFN-γ ELISpot 및 ICS 를 통하여 분석된 결과에 대하여 기술통계량(시험대상자 수, 평균, 표준편차, 최대값, 중앙값, 최소값) 및 95% CI 를 제시한다.

5) 안전성 분석

주분석군은 SAS 이다. 이상사례의 발생율 및 발생건수를 제시하고, 전체 대상자의 이상사례 발현율에 대한 95% CI 를 제시한다. 발현한 이상사례에 대하여 접종군 별로 발현된 이상사

례의 종류를 중증도, 인과관계 등에 따라 구분하고, 각각의 빈도 및 발현율, 발생 건수를 산출한다. 실험실적 검사는 항목별 및 방문 시점별로 측정값 및 기저치 대비 접종 후 변화량을 연속형 변수는 평균, 표준편차, 중앙값 및 범위로 제시하며, 범주형 변수는 빈도 및 비율을 이용하여 제시한다. 활력징후, 신체검사 등 안전성 관련 변수는 항목별 및 방문 시점별로 측정값 및 기저치 대비 접종 후 변화량(신장 제외)을 연속형 변수는 평균, 표준편차, 중앙값 및 범위로 제시하며, 범주형 변수는 빈도 및 비율로 제시한다. 임상시험용의약품 접종 후 7 일까지 관찰된 예측된(Solicited) 국소 및 전신 이상사례 또는 예측되지 않은(Unsolicited) 이상사례의 발생율을 산출하며, 임상시험용의약품 접종 후 28 일까지 관찰된 예측되지 않은(Unsolicited) 이상사례의 발생빈도, 발생률 및 발생 건수를 제시한다. 발현한 이상사례에 대하여 투여군별로 발현된 이상사례의 종류를 중증도, 인과관계 등에 따라 구분하고, 각각의 발생빈도, 발생률 및 발생 건수를 제시한다. 또한 임상시험용의약품 최종 접종 후 6 개월까지 수집된 중대한 이상사례, 의사가 검진한 이상사례(MAAE) 및 특별관심대상의 이상사례(AESI), 임상시험용의약품 최종 접종 후 12 개월까지 수집된 Enhanced Diseases 의 발생빈도, 발생률 및 발생 건수를 제시한다. 예측된 국소 및 전신 이상사례을 제외한 모든 이상사례는 MedDRA SOC(System Organ Class) 및 PT(Preferred Term)로 분류하여 분석한다. 임상실험실 검사 중 혈액학적/혈액화학적 검사항목별 및 방문시점별로 기술통계량을 제시하며, 항목별 임상시험용의약품 1 차 접종 전(스크리닝) 대비 접종 후 각 방문별 시점의 변화량에 대하여 기술통계량을 제시한다. 각 임상실험실 검사(혈액학적/혈액화학적/소변 검사) 결과치에 대하여, 임상시험용의약품 1 차 접종 전(스크리닝) 정상/임상적으로 유의하지 않은 비정상이었던 대상자가 임상시험용의약품 접종 후 한 번이라도 임상적으로 유의한 비정상으로 변한 대상자의 빈도 및 백분율로 요약하여 제시한다. 활력징후는 방문 시점별 기술통계량을 제시하고 임상시험용의약품 1 차 접종 전(방문 2, 베이스라인) 대비 접종 후 각 시점의 변화량에 대한 기술통계량을 제시한다. 각 군별 임상시험용의약품 1 차 접종 전(V2) 대비 접종 후 각 방문의 신체검진 결과를 비교하여 각 항목별로 정상/임상적으로 유의하지 않은 비정상이었던 대상자가 임상시험용의약품 투여 후 한 번이라도 임상적으로 유의한 비정상으로 변한 대상자 빈도와 비율을 투여군별로 제시한다.

6) 중간 분석

모든 시험대상자의 임상시험용의약품 2 차 접종 후 4 주 시점(V6)에 대한 자료가 수집 완료되면 1 차 DB Lock 을 진행하여 자료를 분석하고 중간 임상시험 결과보고서를 작성한다. 이후 각 임상시험 단계의 모든 시험대상자가 추적관찰 기간을 종료(V8)하면 2 차 DB Lock 을 진행하여 최종 임상시험 결과보고서를 작성한다. 중간분석은 독립된 통계학자가 실시하며, 중간분석을 진행하는 독립된 통계학자를 제외한 의뢰자, 임상시험수탁기관, 시험자 및 시험담당자 등은 눈가림이 유지된다.

7) 시험대상자수 산출 근거

<ICP가 확립된 경우>

면역원성 분석군

면역원성 분석군은 중도탈락률 *OO*%를 고려하여 총 *OOO*명의 시험대상자(군당 *OOO*명의 시험대상자)가 모집될 것이다. 본 임상시험의 일차 목적은 대조군 대비 시험군의 SPR의 비열등성을 검증하기 위함이다. *시험백신*의 1/2상 임상시험 결과를 근거로 *시험백신*의 2차 접종 후 4주째의 SPR을 *OO*%로 설정하였다. 또한 *대조백신*의 임상시험 결과를 근거로*[참고문헌] 대조백신*의 2차 접종 후 4주째의 SPR을 *OO*%로 가정하였다. 비열등성 마진은 '코로나19 백신 임상 평가 시 고려사항(식약처, 2021.06)'에 따라 -10%로 정의하였다. 이를 토대로, 본 임상시험에서 단측 유의수준 2.5%, 90% 검정력을 가정하여 총 *OOO*명의 시험대상자들이 평가될 것이다. 또한 본 임상시험에서 중도탈락율 *OO*%을 고려하여 총 *OOO*명(2군, 군 당 *OOO*명의 시험대상자)의 시험대상자들이 모집될 것이다. 시험대상자 수는 아래와 같은 식으로 계산되었다.

$$N = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 (p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2))}{\delta^2}$$

(1) 1종 오류(α, 유의수준), α=5%(0.05), α/2 = 0.025, $Z_{\alpha/2}$=1.96
(2) 2종 오류(β, 검정력), β=10%(0.10), Z_{β}=1.28
(3) p_1 : *시험백신*의 2차 접종 후 4주째의 SPR(예측치) = *OO%*
(4) p_2 : *대조백신*의 2차 접종 후 4주째의 SPR(문헌상) = *OO%*
(5) δ : 비열등성 마진 = −10%, −0.1

안전성 분석군

안전성 분석군은 '백신 임상평가 가이드라인(식약처, 2017.06)', '코로나19 백신 개발 시 고려사항(식약처, 2021.06)'에 따라 총 4,000명(시험군 3,000명, 대조군 1,000명)에서 평가될 것이다. 시험군에서 총 3,000명 시험대상자의 안전성 데이터베이스는 1,000명 중 1명에게서 평균적으로 발생하는 한 건의 이상사례를 관찰할 가능성이 95%임을 보여준다.

<ICP가 확립되지 않은 경우>

면역원성 분석군

본 임상시험의 일차 목적은 대조군 대비 시험군의 GMFR에서 비열등성*(혹은 우월성)* 및 SRR에서 비열등성을 및 검증하기 위함이다. 시험대상자 수는 2가지 일차 목적을 모두 만족하기 위해 아래와 같이 각 목적 별로 필요한 시험대상자 수를 각각 산출하였고 그 중 더 많은 쪽의 시험대상자 수인 *OOO*로 결정하였다. 여기에 중도탈락률 *OO*%를 고려하여 총 *OOO*명의 시험대상자(군당 *OOO*명의 시험대상자)가 모집될 것이다.

대조군 대비 시험군의 GMFR에서 비열등성*(혹은 우월성)*을 검정하기 위한 시험대상자 수는 다음과 같이 산출하였다. *시험백신*의 1/2상 임상시험 결과를 근거로 *시험백신*의 2차 접종

후 4 주째의 GMFR 을 *OOO* 으로 설정하였다. 또한 *대조백신*의 임상시험 결과를 근거로*[참고문헌] 대조백신*의 2 차 접종 후 4 주째의 GMFR 은 *OOO*, GMFR 의 표준편차는 *OO* 으로 가정하였다. 본 임상시험에서 단측 유의수준 2.5%, 90% 검정력을 가정하여 총 *OOO* 명의 시험대상자들이 평가될 것이다. 시험대상자 수는 아래와 같은 식으로 계산되었다.

$$N = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 (2\sigma^2)}{(p_1 - p_2)^2}$$

(1) 1 종 오류(α, 유의수준), α=5%(0.05), α/2 = 0.025, $Z_{\alpha/2}$=1.96
(2) 2 종 오류(β, 검정력), β=10%(0.10), Z_{β}=1.28
(3) σ : *대조백신*의 2 차 접종 후 4 주째의 GMT 에 대한 표준편차(문헌상)
(4) p_1 : *시험백신*의 2 차 접종 후 4 주째의 GMFR(예측치)
(5) p_2 : *대조백신*의 2 차 접종 후 4 주째의 GMFR(문헌상)

한편, 대조군 대비 시험군의 SRR 에서 비열등성을 검정하기 위한 시험대상자 수는 다음과 같이 산출하였다. *시험백신*의 1/2 상 임상시험 결과를 근거로 *시험백신*의 2 차 접종 후 4 주째의 SRR 을 *OO*%로 설정하였다. 또한 *대조백신*의 임상시험 결과를 근거로*[참고문헌] 대조백신*의 2 차 접종 후 4 주째의 SRR 을 *OO*%로 가정하였다. 비열등성 마진은 '코로나 19 백신 임상 평가 시 고려사항(식약처, 2021.06)'에 따라 -10%로 정의하였다. 이를 토대로, 본 임상시험에서 단측 유의수준 2.5%, 90% 검정력을 가정하여 총 *OOO* 명의 시험대상자들이 평가될 것이다. 시험대상자 수는 아래와 같은 식으로 계산되었다.

$$N = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 (p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2))}{\delta^2}$$

(1) 1 종 오류(α, 유의수준), α=5%(0.05), α/2 = 0.025, $Z_{\alpha/2}$=1.96
(2) 2 종 오류(β, 검정력), β=10%(0.10), Z_{β}=1.28
(3) p_1 : *시험백신*의 2 차 접종 후 4 주째의 SRR(예측치) = *OO%*
(4) p_2 : *대조백신*의 2 차 접종 후 4 주째의 SRR(문헌상) = *OO%*
(5) δ : 비열등성 마진 = −10%, −0.1

<u>안전성 분석군</u>

안전성 분석군은 '백신 임상평가 가이드라인(식약처, 2017.06)', '코로나 19 백신 개발 시 고려사항(식약처, 2021.06)'에 따라 총 4,000 명(시험군 3,000 명, 대조군 1,000 명)에서 평가될 것이다. 시험군에서 총 3,000 명 시험대상자의 안전성 데이터베이스는 1,000 명 중 1 명에게서 평균적으로 발생하는 한 건의 이상사례를 관찰할 가능성이 95%임을 보여준다.

12. 이상사례

1) 이상사례의 정의

(1) 이상사례(Adverse Event, AE)

임상시험용의약품을 투여한 대상자에게 발생한 모든 유해하고 의도하지 않은 증후(sign, 실험실적 검사 결과의 이상 등을 포함한다), 증상(symptom), 또는 질병을 말하며, 해당 임상시험용의약품과 반드시 인과관계를 가져야 하는 것은 아니다.

(2) 약물이상반응(Adverse Drug Reaction, ADR)

임상시험용의약품의 임의 용량에서 발생한 모든 유해하고 의도하지 않은 반응으로서 임상시험용의약품과의 인과관계를 부정할 수 없는 경우를 말한다.

(3) 예상하지 못한 약물이상반응(Unexpected ADR)

임상시험자료집 또는 의약품의 첨부문서 등 이용 가능한 의약품 관련 정보에 비추어 약물이상반응의 양상이나 위해의 정도에서 차이가 나는 것을 말한다.

(4) 중대한 이상사례/약물이상반응(Serious AE, SAE/Serious ADR)

임상시험용의약품의 임의의 용량에서 발생한 이상사례 또는 약물이상반응 중에서 다음 중 하나에 해당하는 경우를 말한다.

① 사망하거나 생명에 대한 위험이 발생한 경우
② 입원할 필요가 있거나 입원 기간을 연장할 필요가 있는 경우
③ 영구적이거나 중대한 장애 및 기능 저하를 가져온 경우
④ 태아에게 기형 또는 이상이 발생한 경우
⑤ ①부터 ④까지의 사례 외에 약물 의존성이나 남용의 발생 또는 혈액질환 등 그 밖에 의학적으로 중요한 상황이 발생하는 사례

단, 본 임상시험에서는 하기와 같은 사유로 내원한 경우 중대한 이상사례로 간주하지 않는다.

- 임상시험 전 계획된 입원
- 건강검진, 미용 및 요양을 위한 입원
- 응급실 방문 시 내원 시간이 24 시간을 초과하지 않은 경우. 그러나 시험자의 판단에 따라 24 시간을 초과하지 않더라도 중대한 이상사례로 간주될 수 있다.

위에서 열거한 상황이 아니더라도 의학적으로 환자의 안위와 건강 상태에 중대한 영향을 미칠 것으로 사료되는 상황이 발생한 경우, 담당의사 및 관련 전문가의 의학적 판단에 따라 중대한 이상사례로 간주할 것인가의 여부를 결정하고 이에 따라 적절한 조치를 취한다.

2) 이상사례의 수집과 기록

이상사례는 임상시험용의약품 1 차 접종 이후부터 주 연구 종료시점(임상시험용의약품 2 차 접종 후 4 주, V6)까지의 기간 동안 수집한다. 중대한 이상사례, 의사가 검진한 이상사례

(MAAE) 및 특별관심대상의 이상사례(AESIs)은 임상시험용의약품 1 차 접종(V2) 이후부터 추적관찰 종료시점(임상시험용의약품 2 차 접종 후 12 개월, V8)까지 수집한다. 이상사례는 이상사례명, 지속 시간(시작일 및 소실일), 중증도, 임상시험용의약품과의 인과관계, 임상시험용의약품에 대한 조치, 결과, 이상사례에 대한 교정치료, 즉각적 이상사례/중대한 이상사례 여부를 포함하여 보고되어야 한다. 이상사례의 기록 시 시험자는 각각의 증상이나 징후를 기록하기보다는 표준의학용어를 이용하여 종합적인 진단명이나 증상을 사용해야 한다. 임상시험 중 발생한 이상사례는 소실되거나 안정적인 결과를 나타내거나 대상자의 추적조사에 실패할 때까지 추적 조사되어야 한다. 추적관찰 종료시점(V8)에 소실일이 확인되지 않는 이상사례의 추적 조사는 시험자의 판단에 따른다. 시험자는 추적관찰 기간 종료(V8) 후 중대한 약물이상반응으로 평가되는 이상사례를 대상자로부터 보고받는 경우 의뢰자에게 보고하도록 한다.

3) 이상사례의 평가

(1) 중증도 평가

임상시험에 등록된 대상자에게서 발생한 예측된(Solicited) 또는 예측되지 않은(Unsolicited) 이상사례의 중증도는 「식품의약품안전처, 백신 임상시험 이상반응 중증도 평가 가이드라인」의 건강한 성인 및 청소년의 국소 및 전신 이상사례 중증도 평가표를 참고하여 아래와 같이 분류한다.

예측된 국소 이상사례(Solicited Local Adverse Events)

등급 / 항목	경증 (Gade 1)	중등증 (Gade 2)	중증 (Gade 3)	잠재적 생명 위협 (Gade 4)
통증	활동을 방해하지 않음	24시간을 초과하여 비마약성 진통제를 반복 사용하거나 일상 활동을 일부 방해	마약성 진통제를 사용하거나 일상 활동을 심각하게 방해	응급실 방문 또는 입원
압통	촉진 시 경한 불편	운동 시 불편	휴식 시 상당한 불편	응급실 방문 또는 입원
홍반/발적*	2.5～5cm	5.1～<10cm	≥10cm	괴사 또는 박리성 피부염
경결/부종*	2.5～5cm이고 활동을 방해하지 않음	5.1～<10cm 또는 활동을 일부 방해	≥10cm 또는 일상 활동을 심각하게 방해	괴사
가려움증	주사 부위 약간의 가려움	주사 맞은 사지에 상당한 가려움	주사 맞은 사지 및 다른 부위에 가려움	몸 전체에 가려움

* 측정된 국소 반응의 등급을 정할 시 가장 큰 단일 직경을 기준으로 한다.

예측된 전신 이상사례(Solicited Systemic Adverse Events)

등급 항목	경증 (Gade 1)	중등증 (Gade 2)	중증 (Gade 3)	잠재적 생명 위협 (Gade 4)
발열※	38.0～38.4℃	38.5～38.9℃	39.0～40.0℃	>40.0℃
피로/권태※※	활동을 방해하지 않고 쉽게 참을 수 있음	활동을 일부 방해하여 몇몇 활동수행이 어려움	상당함; 일상 활동을 심각하게 방해하여 몇몇 활동의 수행능력이 상실	응급실 방문 또는 입원
오한/떨림	활동을 방해하지 않고 쉽게 참을 수 있음	활동을 일부 방해하여 몇몇 활동수행이 어려움	일상 활동을 심각하게 방해하여 몇몇 활동의 수행능력이 상실	응급실 방문 또는 입원
두통	활동을 방해하지 않고 쉽게 참을 수 있음	- 24시간을 초과하여 비마약성 진통제를 반복 사용 - 두뇌기능을 방해하는 통증 - 일상 활동을 일부 방해하는 통증	마약성 진통제의 사용 또는 일상 활동을 심각하게 방해하는 통증	지속되어 응급실 방문 또는 입원
근육통	활동을 방해하지 않고 쉽게 참을 수 있음	근육의 기능을 방해하는 통증 또는 일상 활동을 일부 방해하는 근육통	일상 활동을 심각하게 방해하여 몇몇 활동의 수행능력이 상실	응급실 방문 또는 입원
관절통	기능을 방해하지 않는 경증의 통증(염증, 발적 또는 관절 부종을 동반)	기능을 방해하나 일상생활 활동은 방해하지 않는 중등도 통증(염증, 발적 또는 관절부종을 동반)	일상생활 활동을 방해하는 중증 통증(염증, 발적 또는 관절 부종을 동반)	응급실 방문 또는 입원
설사	24시간 동안 2～3회 묽은 변 또는 400g 미만	24시간 동안 4～5회 묽은 변 또는 400～800g	24시간 동안 6회 이상 묽은 변 또는 800g 이상 또는 외래에서 수액요법을 요함	응급실 방문 또는 입원

구토	활동에 방해를 일으키지 않거나 1~2회/24시간	활동에 일부 방해를 일으키거나 >2회/24시간	일상 활동을 심각하게 방해하거나 외래에서 수액 요법을 요함	저혈압쇼크로 인한 응급실 방문 또는 입원
복통	약함	중등증(치료를 요하지 않음)	중등증(치료를 요함)	중증(입원)
점막피부 반응/발진	홍반(가려움증) 또는 국한된 반점 발진	광범위, 반점구진 발진, 건조한 표피 탈락	수포형성 또는 습한 표피탈락 또는 궤양형성	-
두드러기	약물 처치 필요 없음	24시간 미만의 경우 또는 국소 치료 또는 정맥내 약물처치 또는 스테로이드 사용	24시간 이상 정맥내 약물처치 또는 스테로이드 사용	-
현기증	일상 활동에 방해가 없거나 경미함	일상 활동에 방해가 경미 이상임	일상 활동을 수행하지 못함	-
기침	일시적(치료 필요 없음)	지속적 기침(치료 필요)	발작적 기침(치료로 조절되지 않음)	-
호흡곤란	운동 시 호흡곤란	정상 활동 시 호흡곤란	휴식 시 호흡곤란	-

※발열은 체온이 38℃ 이상이 최소 한 번 측정된 내부 체온의 증가로 정의한다. 발열이 감지되면, 체온은 최소 하루 두 번 (아침과 저녁) 또는 임상적으로 적절한 시점에 측정해야 하고 두 번 연속해서 38℃ 미만으로 측정될 때까지 측정해야 한다.

※※개인의 활동을 방해함은 직장, 학교, 사회 활동 또는 개인적 활동의 일상 기능의 저하를 뜻한다.

예측되지 않은(Unsolicited) 이상사례 또한 백신 임상시험 중증도 평가 가이드라인을 참고하여 아래의 기준에 따라 중증도 평가를 실시한다.

예측되지 않은 이상사례(Unsolicited Adverse Events)

등급 / 항목	경증 (Gade 1)	중등증 (Gade 2)	중증 (Gade 3)	잠재적 생명 위협 (Gade 4)
이상사례명	- 일시적 또는 경한 불편(<48시간); 의학적 개입/치료를 요하지 않음 - 일상 활동에 영향 없음	- 일상 활동에 경증 내지 중등증 제한(평소의 50% 이상 수행 가능) - 일부 도움이 필요할 수 있음(의학적 개입/치료를 요하지 않거나 최소한으로 필요)	- 일상 활동에 현저한 제한(평소의 50% 미만) - 대체로 일부 도움이 필요함(의학적 개입/치료를 요함, 입원가능성 있음)	- 생명 위협 활동에 심각한 제한 - 상당한 도움이 필요함(의학적 개입/치료를 요함, 입원가능성 높음) - 심각한 또는 생명 위협 이상사례¥

¥시험자가 심각하거나 또는 생명을 위협한다고 판단한 임상 이상사례는 Grade 4 이상사례로 간주되어야 한다. 심각하거나 또는 생명을 위협하는 임상 이상사례는 다음을 포함하며 이에 국한된 것은 아니다; 경련, 혼수, 테타니(저칼슘혈증 시 나타나는 강직이나 강축 등의 증상), 당뇨병케톤산증, 파종혈관내응고, 광범위 출혈점(petechiae), 마비, 급성 정신병, 심한 우울증

이상사례 또는 중대한 이상사례는 위의 정의에 따라 모두 중증(Severe)으로 평가될 수 있으며, 중증의 이상사례가 반드시 중대한 이상사례에 해당하는 것은 아니므로 혼돈해서는 안 된다.

(2) 의료진이 검진한 이상사례(MAAE)

임상시험용의약품 접종 후 이상사례로 인하여 입원, 응급실 등을 방문하였거나 예정되지 않은 방문을 수행한 경우를 의미한다. 정규방문 중 발현된 이상사례는 MAAE에 포함되지 않는다.

(3) 특별관심대상의 이상사례(AESI)

임상시험용의약품 접종 후에 발생하는 것으로 알려진 또는 가능한 위험으로 간주 되는 임상적으로 중요한 예기치 못한 의학적 반응을 말한다. 본 임상시험에서는 「식품의약품안전처, 코로나19 백신 개발 시 고려사항(2020.09.28)」을 참고하여 아래에 해당하는 특별관심대상 이상사례를 수집한다. 임상시험용의약품을 접종 받은 대상자에서 enhanced disease 의심 이상사례가 발현되는 경우, 시험자 판단에 따라 필요한 검사를 추가로 실시하며, DSMB를 개최하여 enhanced disease 해당 여부를 평가한다.

기관계	특별관심대상의 이상사례 항목
면역	Enhanced disease*
	소아에서 다기관계염증증후군(Multisystem inflammatory syndrome in children)
호흡기	급성호흡곤란증후군(Acute respiratory distress syndrome)

심혈관	다음을 포함하는 급성심장손상(Acute cardiac injury) • 미세혈관병증(Microangiopathy) • 심부전 및 심인성쇼크(Heart failure and cardiogenic shock) • 스트레스성 심근병증(Stress cardiomyopathy) • 관상동맥질환(Coronary artery disease) • 부정맥(Arrhythmia) • 심근염(Myocarditis), 심막염(pericarditis)
혈액	혈액응고장애(Coagulation disorder) • 심부 정맥 혈전증(Deep vein thrombosis) • 폐색전증(Pulmonary embolus) • 뇌졸중(Cerebrovascular stroke) • 사지허혈(Limb ischemia) • 출혈성질환(Hemorrhagic disease)
신경	길랑-바레증후군(Guillain-Barré Syndrome)
	후각상실(Anosmia), 미각소실(ageusia)
	수막뇌염(Meningoencephalitis)
피부	동상 유사 병변(Chilblain-like lesions)
	단일 기관 피부혈관염(Single organ cutaneous vasculitis)
	다형홍반(Erythema multiforme)
기타	급성신장손상(Acute kidney injury)
	간손상(Liver injury)

*바이러스 감염에 의해 백신 접종자가 미접종자보다 오히려 더 심각한 이상사례를 보이는 현상으로 불활화 RSV 백신, 뎅기 백신 등의 개발과정에서 확인되었으며 체액성 면역반응(ADE) 및 세포성 면역반응(ERD)이 관여하는 것으로 여겨진다. ADE 는 백신 항원에 의해 생성된 비 중화항체가 세포의 $F_c\gamma$ receptors($F_c\gamma$Rs)를 통해 바이러스의 감염을 촉진하는 현상이며, ERD 는 백신 접종자에서 과도한 Th2(Type 2 Help T) 세포반응으로 폐에서 염증세포(예, eosinophil)의과도한 침윤이 나타나는 현상이다.

(4) 인과관계 평가

이상사례 발현 시 임상시험용의약품과의 연관성 여부는 시험자가 '관련성이 있음' 또는 '관련성이 없음'의 2 단계 기준에 따라 평가한다. '관련성이 있음'일 경우 추가적으로 하위 단계의 인과관계 기준에 대하여 평가한다. 눈가림 유지로 인해 이상사례 바생 초기에는 즉각적인 인과관계 평가가 어려울 수 있으므로 이 경우 "평가 불가능(Not-evaluable)"으로 수집될 수 있으나, 최종 보고 시에는 다음의 2 단계로 평가되어야 한다.

- **관련성 없음(Not-related)** : 임상시험용의약품의 투여와 이상사례 발현의 시간적 순서가 타당하지 않거나, 이상사례가 임상시험용의약품 이외의 다른 요인에 의하여 개연성 있게 설명되는 경우이다.
- **관련성 있음(Related)** : 관련성 없음에 해당 되지 않는 모든 경우이다.

(5) 중대한 이상사례 보고

임상시험용의약품 1차 접종 이후부터 추적관찰 기간 종료시점(V8)까지 발생하는 모든 중대한 이상사례는 임상시험용의약품과의 관련 여부와 상관없이, 시험자가 인지한 때로부터 24시간 이내에 의뢰자에게 전화/팩스/전자메일 등을 통하여 보고하며, 소속 임상시험 실시기관 임상시험심사위원회(IRB)에는 IRB에서 정한 기한 이내에 보고해야 한다. 추적관찰 기간 종료(V8) 후 발생한 이상사례는 대상자의 자발적 보고로 확인하며 중대하고 임상시험용의약품과 관련이 있는 경우에만 시험자가 의뢰자에게 보고하도록 한다. 중대한 이상사례의 의뢰자 보고 시 시험자는 대상자의 신상에 관한 비밀을 보호하기 위하여 대상자의 성명, 주민등록번호 및 주소 등의 신상정보를 대신하여 시험대상자 식별코드를 사용하여야 한다. 필요에 따라 일부 의학적 기록 사본이 요구되는 경우에도 식별코드를 제외한 신상정보는 가려질 것이다. 시험자는 보고된 중대한 이상사례에 대한 추가적인 정보를 알게 되면, 추적 보고를 실시하여야 한다. 시험자는 주기적으로 해당 중대한 이상사례가 소실되거나 안정적인 결과를 나타내거나 대상자의 추적 조사에 실패할 때까지 추적 조사하여 의뢰자 및 임상시험심사위원회(IRB)에 보고하여야 한다.

(6) 임상시험 일시 중지 기준

임상시험 진행 중 '임상시험 일시 중지 기준'에 해당하는 이상사례가 발생하는 경우, DSMB를 개최하여 안전성을 평가하고 지속적인 임상시험 여부를 평가한다.

일시중지 기준에 해당하는 이상사례
① 시험자 또는 의뢰자의 판단에 따라 임상시험용의약품과 연관성이 있는 중대한 이상사례가 발현된 경우
② 임상시험용의약품 접종 후 아나필락시스 또는 전신적 과민반응을 나타내는 경우
③ 그 외 시험자가 판단하기에 임상시험을 참여하기 어려운 임상적으로 유의한 의학적 상태

4) 임상실험실 검사

임상실험실 검사의 평가는 임상시험 실시기관의 검사실에서 모든 대상자에게 임상시험 진행 일정표에 따라 실시하여 대상자의 전신적인 건강상태를 평가한다. 검체 수집, 관리, 처리에 대한 자세한 방법은 각 임상시험 실시기관 내 검사실의 지시사항 및 표준운영절차(Standard Operating Procedures, SOP)에 따른다. 일정표에 따른 평가 외에 시험자가 필요하다고 판단된 경우에는 추가 검사가 가능하다. 스크리닝(V1) 검사의 경우 스크리닝 방문을 기준으로 4주 이내 실시한 검사 결과가 있는 경우 이를 이용할 수 있다. 또한 시험자 판단에 따라 스크리닝 기간 동안 1회에 한하여 재검사를 실시할 수 있으며, 재검사가 시행된 경우 최종 선정/제외기준 확인은 재검사 결과를 기준으로 한다. 바이러스 검사 및 혈액응고검사는 V1에서만 시행한다. 검사 항목에는 다음이 포함된다.

· 혈액학적검사 : RBC, Hemoglobin, Hematocrit, Platelets count, WBC, WBC Differential count (neutrophil, lymphocyte, monocyte, eosinophil, basophil)
· 혈액화학적검사 : BUN, Creatinine, Total bilirubin, ALP, ALT, AST
· 소 변 검 사 : Protein (Albumin), Glucose, Bilirubin, Ketone, Blood (RBC)
· 혈액응고검사 : PT, aPTT
· 바이러스검사 : HBV, HCV, HIV

5) 활력징후

활력징후로는 혈압, 맥박, 호흡수 및 고막 체온을 측정한다. 임상시험 진행 일정표에 따라 가능한 계획된 검사 실시 이전에 실시하며, 5 분간 안정을 취한 후 앉은 자세로 측정하도록 한다.

6) 신체검진

임상시험 진행 일정표에 따라 각 대상자를 대상으로 시진·촉진·타진·청진을 통한 신체검진을 실시하여 건강 상태와 이상사례 여부 등을 확인한다. 신체검진은 외관, 피부, 두/경부, 흉부/폐, 심장, 복부, 비뇨/생식계, 사지, 근골격계, 신경계, 림프절의 검진을 포함한다.

7) 안전성 모니터링

안전성 모니터링은 본 임상시험의 위험 수준에 의거하여 시험책임자가 Protocol Safety Manager(PSM)의 역할을 담당하며, 임상시험 중 각 임상시험 실시기관별 시험책임자가 임상시험 계획서에 따라 해당 기관에 참여하는 대상자의 안전성을 모니터 할 예정이다. 시험책임자는 중대한 이상사례 및 약물이상반응의 발생시마다 해당 대상자의 자료 및 안전성 정보를 수집하고 검토하며, 이상사례, 예상하지 못한 문제, 계획서 미준수가 발생할 경우 임상시험계획서와 각 임상시험실시기관의 임상시험심사위원회(IRB) 규정, 그리고 GCP 및 관련 규정에 따라 의뢰자(CRO 포함) 및 IRB 에 보고를 진행한다. 또한 임상시험계획서 9.11 항 '임상시험 조기 종료 또는 중지' 기준에 따라 임상시험의 지속에 중요한 영향을 미칠 수 있는 안전성 및 면역원성 정보가 발생한 경우 의뢰자에 시기적절하게 보고하고, 의뢰자는 의뢰자 SOP 에 따라 임상시험 지속 여부를 논의하여 결정한다.

8) 자료 및 안전성 모니터링 위원회

본 임상시험의 자료 검토를 위해 의뢰자는 본 임상시험과 이해관계가 없는 3 명 이상의 DSMB 위원과 1 명의 행정 간사로 이루어진 '자료 및 안전성 모니터링 위원회(Data Safety Monitoring Board, DSMB)'를 구성할 것이다. 상세한 절차 및 정보는 별도의 '자료 및 안전성 모니터링 위원회(DSMB) 헌장'을 참고한다. 3 상 임상시험 진행 중 '임상시험 일시 중지 기준'에 해당하는 이상사례가 발생하는 경우, DSMB 를 개최하여 안전성을 평가하고 지속적인 임상시험 여부를 평가한다. 임상시험용의약품을 접종받은 시험대상자에서 확인된 임상시

험용의약품 최종 접종 후 28 일까지 발생한 이상반응, 임상시험용 의약품 최종 접종 후 12 개월*(또는 24 개월)*까지 발생한 중대한 이상반응 등을 확인하고 위험 대비 이익에 대한 평가(benefit/risk assessment)를 실시하여 임상시험 중단 또는 지속 여부에 대한 권고 의견을 확인한다.

9) 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응의 보고 및 조치

임상시험 기간 중 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응(Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR)이 발생한 경우 의뢰자는 다음 각 항에서 정한 기간 내에 시험자, 식품의약품안전처장 및 필요한 경우 임상시험심사위원회에 보고하도록 한다. 세부사항은 식품의약품안전처 의약품 등의 안전에 관한 규칙 별표 4 의약품 임상시험 관리기준 및 민원인 안내서 '의약품 임상시험 의뢰자의 안전성 평가 및 보고 시 고려사항'을 참조한다.

① 사망을 초래하거나 또는 생명을 위협하는 예상하지 못한 약물이상반응은 의뢰자가 해당 사실을 처음 보고받거나 알게 된 날부터 7 일 이내에 전화, 팩스, 문서를 통해 가능한 빨리 보고하고, 약물이상반응 보고서에 따른 정보가 모두 보고되지 않은 경우 최초로 해당 약물이상반응에 대한 사실을 보고받거나 알게 된 날부터 15 일 이내에 상세한 보고서를 추가로 보고하여야 한다.

② 그 밖의 모든 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응의 경우 의뢰자가 해당 사실을 보고받거나 알게 된 날로부터 15 일 이내에 보고한다.

임상시험 중 "중대하고 예상하지 못한 약물이상반응(SUSAR)" 발생 시 시험책임자 및 담당자는 대상자의 안전에 만전을 기하여야 하며, 신속하고 적절한 조치를 취하여 이상사례를 최소화하여야 한다. 의뢰자는 보고한 약물이상반응의 추가적인 정보가 있는 경우에는 해당 약물이상반응이 종결(해당 약물이상반응이 사라지거나 추적조사가 불가능하게 된 것을 말한다)될 때까지 보고하여야 한다. 복수의 임상시험 실시기관에서 임상시험을 시행하는 경우에는 의뢰자는 시험책임자를 통하여 임상시험 실시기관에 조속하게 통보하여야 한다.

10) 임신

여성 시험대상자의 임상시험 기간 중의 임신은 이상사례로 간주하지 않으며, 합병증이 없는 선택적 유산(치료적 유산은 해당하지 않음) 또는 건강한 신생아의 정상 출산을 위한 입원 또한 이상사례로 간주되지 않는다. 그러나 임상시험 기간 동안 여성 대상자가 임신을 하게 되는 경우, 임상시험에서 중도탈락 하도록 하고, 시험자는 임신 사실을 알게 된 후 24 시간 이내에 임신보고서 양식을 작성하여 임상시험 의뢰자에게 보고하여야 한다. 시험자는 대상자가 임상시험 참여를 중단하거나 임상시험을 종료하더라도 이후 임산부와 태아의 경과에 대하여 출산 시까지 추적보고 하여야 한다. 또한 남성 대상자의 임상시험 참여 중 여성 파트너 또는 배우자가 임신을 하게 되는 경우, 대상자의 임신한 파트너 또는 배우자로부터 임신 정보 제공에 대한 동의를 얻은 후 해당 정보를 수집하여야 하며, 임산부와 태아의 경과

에 대하여 출산 시까지 추적보고 한다. 시험자는 대상자의 임신한 파트너 또는 배우자의 서면 동의 시점으로부터 24 시간 이내에 임신보고서 양식을 작성하여 임상시험 의뢰자에게 보고하여야 한다. 산모의 심각한 합병증, 자연유산, 자궁 외 임신, 사산, 신생아 사망, 선천성 기형 등이 발생한 경우에는 중대한 이상사례로 간주하고 시험자는 보고하여야 한다.

13. 자료관리

1) 증례기록서와 근거 문서

본 임상시험의 자료는 전자 증례기록서(e-CRF)를 사용하여 수집될 것이며, FDA 21 CFR part 11 및/또는 식품의약품안전처 임상시험 전자 자료처리 가이드라인을 따를 것이다. 근거문서를 근거로 한 증례기록서 상의 자료는 근거문서와 일치하여야 하며, 시험자는 증례기록서에 입력된 모든 자료가 정확하고, 완결되며, 읽기 쉽고 시기 적절하도록 하여야 한다. 또한 증례기록서의 내용을 변경하거나 정정할 때는 원래의 내용을 알아볼 수 있어야 한다. e-CRF 를 사용하는 시험자 및/또는 지정된 자는 관련 교육을 이수해야 하며, EDC 시스템을 사용하기 위한 고유 계정을 할당받아야 한다. 시험자 및/또는 지정된 자가 임상시험에 더이상 참여하지 않는 경우, 시험자는 의뢰자(CRO 포함)에게 알려 그 사용자의 접근이 비활성화되도록 한다. 또한 시험자는 e-CRF 내 정보의 정확성, 완전성, 명확성 및 적시성에 대한 책임이 있다. e-CRF 는 각 임상시험 대상자별로 작성되며, 시험자 및/또는 지정된 자는 수집된 정보를 가능한 한 신속하게 작성해야 한다. e-CRF 내의 데이터는 근거문서와 일치하여야 하며, 시험자는 해당 임상시험 실시기관에서 작성한 모든 e-CRF 를 확인하고 전자 서명한다. 모니터는 증례기록서와 근거문서를 대조하여 불일치하는 사항에 대하여 시험자에게 알리고, 적절한 수정을 요청할 것이다. 시험자 및/또는 지정된 자만 증례기록서와 근거문서를 입력 및 수정할 수 있다.

2) 근거자료 열람

본 시험에 관련된 의뢰자, 모니터 및 점검자는 본 시험의 모니터링과 점검 및 진행사항 관리를 위한 목적으로 대상자의 기록을 열람할 수 있다. 시험자는 본 임상시험의 계약이 체결됨으로써 임상시험 의뢰자 또는 임상시험수탁기관의 모니터 및 점검자가 대상자의 차트와 증례기록서 기록을 검증하기 위하여 해당 문서를 열람하여 검토할 수도 있음을 숙지하여야 한다. 이러한 정보들은 기밀로 보관되어야 하며, 기밀 보관을 위한 시설과 그 관리기준을 갖추고 있어야 한다. 시험자는 임상시험수탁기관과 임상시험 의뢰자에게 필요한 지원을 보장하여야 한다. 시험자는 의뢰자, 규제기관, 임상시험심사위원회(IRB)의 권한이 있는 대리인이 임상시험 관련 절차와 데이터의 확인을 위해 임상시험 대상자의 원본 의무 기록에 직접 접근하여 검토할 수 있도록 승인해야 한다.

3) 임상시험 자료 보관

시험자는 임상시험 실시와 관련된 각종 자료 및 기록들을 안전한 장소에 보관하고 보안을 유지하여야 하며, <임상시험용의약품의 개발 중단일 또는 품목허가일로부터 3 년간> 보존하도록 한다. 결과보고서 작성 완료 이후에는 임상시험 관련 문서를 보관책임자에게 인계하여야 하며, 시험자가 임상시험 관련 기록을 폐기하거나 다른 장소로 옮기고자 하는 경우 의뢰

자에 미리 알려야 한다. 단, 식품의약품안전처장이 지시하거나 의뢰자가 필요하다고 판단한 경우에는 보관기간을 연장할 수 있다. 의뢰자는 자료의 보관 필요성 및 보관기간에 대해 시험자 및 임상시험 실시기관의 장에게 문서로 알려야 하고, 더 이상 자료를 보관할 필요가 없다고 판단한 경우 의뢰자는 이 사실을 시험책임자 및 임상시험 실시기관의 장에게 문서로 알려야 한다.

4) 임상시험 결과보고서 및 출판

의뢰자는 모든 임상시험 실시기관으로부터의 자료가 완전하게 분석되면, 보고서를 준비하여 임상시험의 결과를 시험자에게 알리도록 한다. 본 임상시험으로부터 발생하는 모든 자료와 결과는 의뢰자가 소유하며 언제든지 본 임상시험 결과를 발표할 권리가 있다. 시험자는 의뢰자의 사전 서면 동의 없이 본 시험의 결과와 관련한 어떤 출판, 발표 또는 정보 공개도 수행하여서는 안 되며, 또한 시험담당자도 이를 준수할 수 있도록 확인해야 한다. 정확하고 검증된 자료만을 사용하기 위하여 시험자는 필수적으로 출판 또는 발표 전에 작성된 모든 출판 초안 또는 발표 원고를 의뢰자에게 제공하여 논의해야 하며, 서면 승인 이전까지 발표를 보류해야 한다. 다기관 임상시험의 경우, 임상시험 결과에 대해 시험자는 전체 임상시험 실시기관으로부터 모아진 결과를 발표하기 전에 자신이 속한 기관 또는 일부 기관의 결과를 발표하지 않는데 동의한다. 단, 전 임상시험 실시기관의 시험책임자와 의뢰자가 공식적으로 인정하는 경우는 예외로 한다.

14. 윤리적 고려 및 행정적 절차

1) 임상시험계획서의 준수

시험자는 임상시험 계획서를 준수하여 임상시험을 실시하여야 한다. 대상자에게 발생한 즉각적 위험 요소의 제거가 필요한 경우를 제외하고는 임상시험 계획서와 다르게 임상시험을 실시해서는 안 되며, 위반이 발생할 경우 그 사항 및 사유를 기록하여야 한다. 만약 시험자가 시험계획서의 위반이 임상시험의 수행을 개선 시킬 수 있다고 판단하더라도, 변경에 대한 의뢰자의합의 및 임상시험심사위원회(필요한 경우 식품의약품안전처장 포함)의 승인을 얻기 전에 이를 실행해서는 안 된다.

2) 임상시험계획서의 승인 및 변경

임상시험의 승인을 얻거나 승인받은 임상시험을 변경하여 실시하고자 하는 경우, 임상시험 단계별로 계획서 또는 변경 계획서에 대하여 임상시험심사위원회(IRB)의 승인을 받고, 필요한 경우 식품의약품안전처장의 승인을 받는다. 승인 이전에 대상자를 임상시험에 참여시킬 수 없다. 시험자는 임상시험의 변경 부분이 임상시험심사위원회(IRB)의 서면 승인 없이 시행되지 않도록 한다. 단, 대상자에게 명백한 즉각적인 위험을 제거하기 위한 경우는 예외로 한다.

3) 시험대상자의 동의 절차

시험대상자 설명서 및 동의서는 임상시험심사위원회(IRB)에서 승인된 후 사용할 수 있다. 시험자는 헬싱키선언에 근거한 윤리적 원칙 및 의약품임상시험관리기준에 따라 대상자에게 동의를 받아야 한다. 시험자는 반드시 모든 임상시험 관련 절차를 시행하기에 앞서 대상자(또는 대상자의 대리인)에게 임상시험에 대하여 충분히 설명하고 대상자로부터 서면 동의를 받아야 한다. 시험자는 서명된 동의서 원본을 시험자 파일에 보관하여야 하며, 서명된 동의서 사본 및 설명한 설명문은 대상자(또는 대상자의 대리인)에게 제공하여야 한다. 대상자의 이해 능력 혹은 의사표현 능력의 결여 등의 사유로 대상자가 동의를 하는 것이 불가능할 경우, 대상자의 대리인으로부터 동의를 얻어야 한다. 이때 약사법 제34조의 2 제3항 제3호에 따라 법정대리인 또는 법정대리인이 없는 경우 배우자, 직계존속, 직계비속 순으로 하되, 직계존속 또는 직계비속이 여러 사람일 경우 협의하여 정하고, 협의가 되지 아니하면 연장자가 대리인이 된다. 대상자 또는 대상자의 대리인 모두 글을 읽을 수 없는 경우, 참관인이 동의를 받는 모든 과정에 참석하여야 한다. 대상자와 그 대리인이 구두로 임상시험에의 참여를 동의하고 가능하면 동의서에 자필로 서명한 후, 참관인은 동의서에 서명함으로써 동의서 상의 정보가 정확히 설명되고 이해되었음을 증명한다. 시험대상자 설명서 및 동의서가 변경이 된다면 모든 변경사항은 해당 양식이 사용되기 전에 임상시험심사위원회(IRB)에 재승인을 받아야 하며, 진행 중인 대상자(또는 대상자의 대리인)에게도 재 동의를 받아야 한다. 이때 시험자는 고지 대상자, 고지 일시 및 고지 내용을 근거문서에 기록하여야 한다.

4) 시험대상자의 안전보호에 관한 대책

시험자는 헬싱키 선언에 입각하여 대상자의 권리와 복지를 염두에 두고 임상시험을 실시하여야 하며, 본 임상시험에 참여하는 시험자들은 의약품임상시험관리기준, 임상시험계획서 등에 대하여 숙지하고 임상시험을 실시하여야 한다. 시험자는 각 대상자에게 충분한 시간을 할애하여 면담 및 검사를 통하여 대상자 적합 여부 및 이상사례 발생 여부에 대하여 철저히 평가한다. 시험책임자는 의뢰자에게 주기적으로 이상사례, 시험진행, 상황, 결과 등에 대하여 보고하며, 임상시험 의뢰자는 주기적으로 임상시험 진행 상황에 대하여 관리한다.

5) 취약한 환경에 있는 시험대상자 등록 시 보호에 관한 대책

'취약한 환경에 있는 시험대상자(Vulnerable Subjects)'란 임상시험 참여와 관련한 이익에 대한 기대 또는 참여를 거부하는 경우 조직 위계 상 상급자로부터 받게 될 불이익에 대한 우려가 자발적인 참여 결정에 영향을 줄 가능성이 있는 시험대상자(의과대학·한의과대학·약학대학·치과대학·간호대학의 학생, 의료기관·연구소의 근무자, 제약회사의 직원, 군인 등을 말한다), 불치병에 걸린 사람, 제 27 조('의약품 등의 안전에 관한 규칙')에 따른 집단시설에 수용되어있는 사람, 실업자, 빈곤자, 응급상황에 처한 환자, 소수 인종, 부랑인, 노숙자, 난민, 미성년자 및 자유의지에 따른 동의를 할 수 없는 시험대상자를 말한다. 취약한 환경에 있는 시험대상자 등록 시 시험자는 대상자가 충분한 동의 능력이 있는지, 추가 동의절차가 필요한 지 확인하여야 한다. 특히 자발적 참여의 중요성에 대해 더욱 설명하며, 임상시험 참여 여부에 대해 자유롭게 자발적으로 선택할 수 있도록 하여야 한다. 어떠한 형태로든 임상시험 참여를 강요하여서는 안된다. 취약한 환경에 있는 시험대상자에 해당하면서 본 임상시험에서 등록이 가능한 임상시험 실시기관, 시험자 또는 의뢰자 등의 피고용인, 시험자의 학생 등이 임상시험에 참여를 희망하는 경우, 시험자는 다음의 사항을 준수해야 한다.

가) 대상자 모집의 목적으로 시험자가 피고용자와 직접적인 상호작용을 하지 않아야 한다.

나) 가능하다면 임상시험 모집이나 동의 과정은 피고용자의 상급자가 없는 상태에서 진행되어야 한다.

다) 피고용자가 임상시험에 참여하지 않기로 결정할 수 있으며, 그러한 결정이 그들의 고용이나 직무 평가에 영향을 미치지 않을 것임을 알린다.

라) 피고용자가 부당한 영향이나 강제를 받지 않을 것이며, 피고용자의 사생활이 존중될 것임을 보장할 수 있는 절차를 마련한다.

마) 임상시험 참여를 거절했다는 사실이 피고용자의 상급자에게 노출되지 않도록 조치를 취해야 한다.

바) 가능하다면 임상시험의 진행은 다른 피고용자(상급자 또는 동료 등)가 없는 상태에서 진행되어야 한다.

사) 의뢰자의 피고용자를 대상자로 모집하는 경우, 의뢰자에게 제공될 모든 자료는 요약 또는 모든 개인식별 정보를 제거함으로써 피고용자의 신원이 보호되도록 해야 한다.

6) 임상시험 종료 후 대상자 진료 및 치료기준

임상시험이 종료된 대상자는 예상하지 못한 이상사례 발생에 대비하여 시험자의 지시에 따라 언제든지 진료를 받을 수 있도록 한다. 만일 임상시험의 참여로 인한 손상이 있는 대상자로 피해자 보상에 대한 규약에 따라 의뢰자의 보상이 이루어져야 하는 경우에는, 손상의 지속여부에 따라 임상시험이 종료된 후라도 치료비를 보상받을 수 있다.

7) 피해자 보상에 대한 규약

임상시험 의뢰자는 임상시험용의약품에 의해 생긴 이상사례 또는 발현된 이상사례의 교정처치 과정에서 발생된 손상의 경우, 임상시험용의약품이 직접적인 원인이 된 손상에 대하여 피해자 보상에 대한 규약에 따라 대상자에게 보상할 것이다.

8) 점검 및 실태조사

GCP 및 모든 관련 규정의 준수를 보장하기 위해 의뢰자 또는 의뢰자로부터 위임을 받은 자가 본 임상시험에 대한 품질 보증(Quality Assurance) 점검(Audit)을 실시할 수 있으며, 식품의약품안전처에서 실태조사를 실시할 수 있다. 시험자는 적절한 통보를 받은 이후 점검이나 실태조사에 응해야 하며, 점검자 혹은 조사자가 모든 임상시험 관련 문서를 직접 열람할 수 있도록 허가하고, 발견 사항 및 모든 관련 사안을 논의하기 위하여 시간을 할애하는데 동의해야 한다.

9) 임상시험 문서 및 대상자 기록의 비밀유지

모든 임상시험 결과와 문서는 기밀로 간주된다. 시험자, 임상시험수탁기관, 임상시험 의뢰자의 담당자는 임상시험 의뢰자의 서명 승인 없이는 임상시험 관련 정보들을 노출하여서는 안 된다. 대상자의 이름, 의무기록번호 등의 신원을 파악할 수 있는 기록은 시험책임자의 책임하에 접근이 제한되며 시건장치가 마련된 별도의 공간에 보관하여 비밀로 보장될 것이며, 증례기록서 등 임상시험에 관련된 모든 서류에는 대상자의 이름이 아닌 대상자 식별코드로 기록하고 구분한다. 임상시험의 결과가 출판될 경우에도 대상자의 신원을 비밀상태로 유지할 것이다.

10) 임상시험 실시기관의 모니터링

대상자의 권리와 복지 보호, 보고된 임상시험 관련 자료와 근거문서의 대조를 통한 자료의 정확성, 완전성 및 검증가능성의 확인, 그리고 승인된 계획서와 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제30조 및 별표 4. 의약품 임상시험 관리기준에 따른 임상시험 수행 여부의 확인을 위하여 모니터링을 실시한다. 의뢰자에서 지정한 모니터가 정기적인 임상시험실시기관 방문 및 전화를 통하여 임상시험에 대한 모니터링을 실시하며, 임상시험 진행과정을 평가하고 임상시험계획서 및 규정에 따른 시험자의 의무 수행 여부를 확인한다. 임상시험실시기관 방문 시 모니터는 대상자 기록 원본, 증례기록서, 약물 관리 기록, 임상시험 관련 자료의 보관을 확인하여 임상시험 기록에서의 불일치 또는 문제가 있을 경우 시험자와 논의하게 될 것이다.

15. 임상시험 의뢰자의 정보, 시험책임자 성명 및 직책

16. 참고문헌

17. 별첨목록

별첨 1. 시험대상자 설명서 및 동의서
별첨 2. 시험대상자의 임신한 파트너 또는 배우자 설명서 및 동의서
별첨 3. 피해자 보상에 대한 규약
별첨 4. 임상시험실시기관 및 의뢰자 조직
별첨 5. 임상시험용의약품의 예측 부작용 및 사용상의 주의사항
별첨 6. 시험대상자 일지

[부록 15] WHO 코로나19 변이주 백신 개발 가이드라인

사전적격성평가 혹은 긴급사용등록을 위한 코로나19 백신 평가에 관한 고려사항 부록

ADDENDUM to Considerations for Evaluation of COVID-19 Vaccines for Prequalification or Emergency Use Listing

Vaccine and Immunization Devices Assessment Team (VAX)
Prequalification Unit (PQT)
Department of Regulation and Prequalification (RPQ)
Division of Access to Medicine and Health Products (MHP)

2021년 3월 12일

도입

2020년 11월, 세계보건기구(WHO)는 사전적격성평가(PQ) 혹은 긴급사용등록(EUL)을 위해 제출하는 코로나19 백신을 평가하기 위해 WHO가 사용하게 되는 절차 및 기준 모두에 대하여 제조사들에게 조언을 제공하는 지침서를 발간하였다.[34] 그 후, SARS-CoV-2 감염에 대한 백신의 몇몇 예비 유효성 추정치(preliminary efficacy estimate)를 일반에 발표하였고 이러한 백신들 중 다수가 최소한 1개 국가 규제기관(NRA)의 조건부 허가 혹은 승인을 받았다. WHO는 국가 규제기관들과 협업하여 2021년 3월 12일 기준으로 WHO의 EUL 절차에 따라 이들 백신 중 4개 품목을 등재하였다.

2020년 4분기 이래, 사망률 및 이환율에 부정적인 영향을 주고 백신 유도 면역을 회피할 잠재력이 있는 우려의 대상인 SARS-CoV-2 변이체(VOC)[35]가 확인되었으며 향후 더 많은 수의 VOC가 출현할 가능성이 있다. 본 문서 작성 당시 SARS-CoV-2에 관한 자료는 제한적이지만 일부 변이체의 경우 최초 SARS-CoV-2 바이러스에 대응하여 생산된 백신 접종 이후 형성된 항체에 의한 중화 수준이 저하되었으며, 이러한 우려되는 변이체에 대응하기 위해서는 변경된 백신이 필요할 수 있다. 이러한 변경된 코로나19 백신의 규제 심사 및 등재를 신속히 진행할 수 있도록, 변경된 코로나19 단가 백신에 대하여 과학적으로 타당하며, 윤리적으로 수용 가능하고, 효율적이고 신속하며 신뢰 가능한 평가를 보장하기 위해 본 부록을 작성하였다.

본 문서는 최초 지침서인 "Consideration for evaluation of COVID-19 vaccines: Points to consider for manufactures of COVID-19 vaccines(version 25) 2020년 11월"과 연계하여 읽어야 한다. 최초 지침서의 모든 요건 그리고 Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccines(TRS 927, Annex 1) 및 Guidelines on clinical evaluation of vaccines(TRS 1004, Annex 9)를 포함한 다른 적용 가능한 참고문헌들은 여전히 변경된 코로나19 백신에 적용이 가능하다.

WHO는 변경된 코로나19 백신의 평가에 관한 요건에 있어서 조화된 접근법과 일치성을 보장하기 위해 국가 규제기관들과 협의해왔다.

본 문서는 새로운 자료를 확보함에 따라 변경 및 보완이 진행되는 문서이다.

본 문서에서는:

- 최초 SARS-CoV-2 바이러스란 원형 백신(prototype vaccine) 개발의 기반이 된 바

34) Consideration for evaluation of COVID-19 vaccines: Points to consider for manufacturers of COVID-19 vaccines, version 25 November 2020

35) WHO Working definitions of SARS-CoV-2 Variants of Interest and Variants of Concern https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-weekly-epidemiological-update

이러스를 지칭한다.

- 우려되는 SARS-CoV-2 변이체(VOC)란 변경된 백신이 표적으로 하는 바이러스를 지칭한다.
- 원형 코로나19 백신이란 최초 SARS-CoV-2 바이러스를 기반으로 한 백신을 지칭한다.
- 변경된 코로나19 백신이란 백신 생산을 위한 제조공정 및 관리, 시설의 변경 없이 바이러스 균주만 변경된 SARS-CoV-2 VOC에 대한 백신을 지칭한다.

범위

본 지침서는, SARS-CoV-2 변이체에 대응하기 위한 WHO 권고사항에 따라, WHO의 긴급사항등록 절차에 따라 등재되었거나 혹은 평가가 진행 중인, 변경된 단가 백신 평가 시 적용된다.

후보 백신이 어떤 방식으로든 변경되지 않았다면, 2020년 11월에 출간한 최초 요건이 적용된다.

본 문서는 새로운 자료 확보에 따라 변경이 가능한 문서이다.

본 부록의 중요한 배경

- SARS-CoV-2 변이체 출현이 증가할 가능성이 높으며, 가이드라인의 변경 혹은 업데이트 시에는 반드시 이점을 고려해야 한다.
- 세계적으로 SARS-CoV-2 감염에 대한 백신의 가용성이 증가함에 따라, 지침서 "Expert Consultation on the use of Placebos in Vaccine Trial"[36]에서 명시한 WHO 기준을 충족하는 임상 평가변수로 위약-대조군 시험을 수행하는 것이 갈수록 불가능해지고 있다.
- SARS-CoV-2 바이러스 감염이 항체 매개 및 세포 매개 면역반응을 유도함에도 불구하고, 확보된 자료에서는 자연적 감염으로 혹은 백신 접종 이후 유도된 스파이크 단백질에 대한 중화항체가 방어효과에 중요하다는 점을 제시하고 있다[37][38][39][40].

36) Expert consultation on the use of placebos in vaccine trial, 2013: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94056/9789241506250_eng.pdf?sequence=1
37) Polack, F.P., et al., 2020, Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine, N. Engl. J. Med., 383:2603-2615, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2034577
38) Baden, L.R., et al., 2021, Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine, 384:403-416, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2035389
39) Addetia, A. et al. Neutralizing Antibodies Correlate with Protection from SARS-CoV-2 in Humans during a Fishery Vessel Outbreak with a High Attack Rate. *JCM* (2020)

- 예비 증거에 따르면, 최초 SARS-CoV-2(D614G) 균주에 대하여 상승된 중화항체 역가와 유효성 사이에는 관계가 있으며, 방어면역(protective immunity)은 중화항체 분석시험으로부터 추론할 수 있다[41]. 현재 SARS-CoV-2 변이체에 대해서도 유사한 관계가 존재하는 것으로 추정된다.
- SARS-CoV-2 감염에 대한 방어 효과를 예측하는 방어 지표(correlate of protection) 혹은 정의된 면역반응 역치 수준은 확립되지 않았다. 따라서 방어 효과를 제공하는 혈청전환 정도 혹은 기하평균 항체 역가는 알려지지 않았다.
- WHO는 SARS-CoV-2 VOC 그리고 이러한 우려되는 변이체들이, 공중보건 및 사회적 조치, 백신, 진단제제, 치료제를 포함한, 공중보건 중재에 미치는 영향에 대한 모니터링 및 평가와 관련하여 통합된 접근법을 개발하였으며, 필요하면 코로나19 백신 변경에 대한 결정에 지침을 제공하기 위해 균주 변경에 관한 권고사항을 수립해 나갈 것이다.

코로나19 백신 및 후보 백신의 개발 수준은 다양하다.

1. WHO EUL에 등재된 백신: 본 문서는 최초의 원형 코로나19 백신과 동일한 제조공정 및 제조소를 통해 생산된 변경된 후보 백신의 평가에 지침을 제공하고 있다. 그러나 변경된 코로나19 백신과 동일하거나 혹은 다른 백신 플랫폼을 기반으로 하는 다른 백신과 변경된 코로나19 후보 백신과의 비교에 대한 지침은 제공하지 않는다. 본 가이드라인은 변경된 단가 후보 백신에 대한 문서이다. 이후 개발 가능한 다가 백신에 대한 가이드라인은 필요 시 향후 버전으로 마련될 것이다.
2. 예비 유효성 자료를 발표했거나 혹은 발표하지 않았을 수 있는 3상 시험 후기 단계의 후보 백신: 제조사는 백신이 SARS-CoV-2에 대하여 유도하는 중화항체 수준을 보여주는 자료를 제공하도록 독려한다.
3. 면역원성 및 안전성 자료를 발표했거나 혹은 발표하지 않았을 수 있는 1상 혹은 2상 시험 중인 최초 SARS-CoV-2 바이러스를 기반으로 한 후보 백신: 제조사는 임상 개발 중 SARS-CoV-2 VOC에 대한 시험을 포함해야 한다. 활성 대조군 사용 및 비열등성 연구 설계에 대한 조언이 최근 출간되었다[42].
4. 비임상 연구 중이거나 곧 비임상 연구에 진입할 후보 백신: 제조사는 그들의 후

40) McMahan, K. et al. Correlates of protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature* doi: https://doi.org/10.1038/s41586-020-03041-6 (2020).
41) Voysey *et al.* 2021. Single dose administration, and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine. *Lancet* pre-print. doi: https://ssrn.com/abstract=3777268
42) https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1740774520988244

보 백신 설계 중 SARS-CoV-2 VOC 대한 방어효과를 평가해야 한다.

추가적인 비임상 자료

새로운 SARS-CoV-2 변이체의 평가 시 비임상 연구 수행을 독려한다. 항원 변경이 면역반응에 미치는 영향에 관한 자료가 필요할 수 있다. 이러한 자료는 검증된 방법으로 생성해야 한다.

일반적으로, 변경된 코로나19 백신에 대한 반복독성 및 생식발달독성 연구는, 원형 백신 자료에서 유추가 가능하므로, 이를 실시할 필요가 없을 수도 있다. 그러나 이러한 결정은 타당한 과학적인 근거로 뒷받침해야 하며, 국가 규제기관 및 WHO Prequalification Unit(PQT)와의 논의가 필요하다.

평가할 생물학적/면역학적 지표에는 중화 vs. 비중화항체의 상대적 수준 및 항체 결합력(avidity), T-세포 반응 프로파일(Th1/Th2), 폐의 조직병리학적 특성분석을 포함해야 한다. 연구에서는, 해당되는 경우, 각 변경된 코로나19 후보 백신에 대하여 체액성, 세포성 및 기능적 면역반응의 평가를 포함해야 한다. 체액성 반응의 특성분석을 위하여 동위-특이적 효소 연결 면역흡착 측정법(ELISA)을 고려해야 한다. 세포 매개 면역반응 평가 시에는 민감하고 특이적인 분석법을 사용하는, CD8+ 및 CD4+ T-세포 반응에 대한 검사를 포함해야 한다. 원형 백신에서 얻은 자료는 만족할 만한 타당성을 제시한다면 수용이 가능하다.

원형 코로나19 백신에서 도출한 유효성 자료가 50-60%인 상황에서는, 원형 백신 및 변경된 백신을 투여한 이후, 변경된 백신을 통해 대표되는 야생형 바이러스로 공격시험을 실시하는 동물모델에서 도출한 비임상 자료가 특히 유용할 것이다. 동물모델에서 도출한 면역접종/공격시험 자료 역시 임상 면역원성 연구 수행이 어려운 상황이거나 (하단 참조) 혹은 임상 면역원성 자료의 해석이 모호한 상항이라면, 고려가 가능하다. 제조사는 이러한 연구 수행에 앞서 국가 규제기관 및 WHPO PQT와 논의해야 한다.

제조사는 바이러스, 혈청 및 서열분석 자료의 공유를 통해 다른 제조사들과 협업할 것을 독려한다.

임상 평가

WHO가 SARS-CoV-2 VOC에 대응하기 위해 원형 백신의 균주 변경에 관한 권고사항을 발표하였다면, 원형 코로나19 백신의 최초 등재를 위해 요구되는 연구와 같은 대

규모 안전성 및 유효성 연구는 개연성이 없으며 신속한 규제 결정을 위한 시한과도 양립할 수가 없다. 따라서 변경된 코로나19 백신의 유용성 자료(effectiveness data)는 동일한 공정으로 제조했으며 중간 혹은 전체 데이터세트 분석으로 임상적 질환 평가변수 유효성(clinical disease endpoint efficacy) 자료가 확보된 원형 백신으로부터 추론이 가능하다.

유용성 추론은 SARS-CoV-2 VOC에 대한 변경된 코로나19 백신의 임상 면역원성 연구(clinical immunogenicity studies)를 실시함으로써 뒷받침해야 한다. 이 연구에서는, 직접비교연구(head-to-head study)를 실시하여, 변경된 코로나19 백신이 ARS-CoV-2 VOC에 대해 유도하는 면역반응을 원형 백신이 최초 SARS-CoV-2 바이러스에 대해 유도하는 면역반응과 비교해야 한다. 참조 원형 백신은 의약품 임상시험 관리기준(GCP)을 준수하는 시험에서 유효성을 증명한 제품이어야 한다. 가능한 경우, 비교 연구는 변경된 백신의 상업적 규모 로트로 실시해야 한다.

연구 설계

연구는 변경된 코로나19 백신이 유도하는 면역반응을 원형 백신이 유도하는 면역반응과 비교하는 비열등성 연구로 설계해야 한다. 일차 분석에서는, 원형 백신의 기반이 된 최초 바이러스에 대해 원형 코로나19 백신이 유도하는 중화항체와 대비하여, 변경된 코로나19 백신이 SARS-CoV-2 균주에 대해 유도하는 중화항체를 평가해야 한다.

자료는 비노출(naïve) 인구를 대상으로 가능한 많은 양을 생성해야 한다. 그러나 광범위한 감염 및 가능한 많은 수의 백신접종을 위한 현재의 노력을 고려할 때, 비노출 인구를 확인하는 것이 난해하다면 비노출 상태가 아닌(non-naïve) 인구를 대상으로 자료를 생성할 수 있다. 위의 두 경우 모두, 수용 가능한 반응을 적절하게 정의하고 근거를 제시해야 한다(TRS 1004, Annex 9 참조). 변경된 백신의 면역반응을 원형 백신에서 도출한 과거 자료와 비교하는 연구는 수용 가능하지 않을 것이다. 이에 대한 예외는, 공동체 내에서 SARS-CoV-2 변이체가 우세하여 원형 백신의 효과가 감소했다고 판단되기 때문에 양 백신(원형 백신과 변경 백신)을 비교하는 연구가 윤리적이지 못한 경우이다. 이러한 상황에서는, 동물모델에서 도출한 공격 연구(challenge study) 자료 역시 고려해야 한다.

비열등성 마진은 –10%이어야 하며 기하평균(GMT)에 대한 90% 신뢰구간의 하한은 최소 0.67이어야 한다. 역분포곡선 또한 제공해야 한다. 원형 백신의 유효성 결과가 60% 미만이라면, 더욱 엄격한 비열등성 마진을 사용해야 한다. 이는 백신 유효성이

WHO의 “Consideration for evaluation of COVID-19 vaccines,”(2020년 11월)에서 규정하고 있는 유효성보다 낮은 변경 백신을 등재/허가할 위험을 줄이기 위해서이다.

추가적인 분석에서는, 관심의 대상인 변이체에 대하여 변경 백신 vs. 원형 백신이 유도하는 면역반응뿐 아니라, 원형 백신의 기반이 된 바이러스에 대하여 변경된 백신 vs. 원형 백신이 유도하는 면역반응 역시 평가해야 한다.

변경된 코로나19 백신에 대한 가교 연구는, 원형 백신의 유효성 자료가 있는 다른 연령군으로 결과를 외삽하면서, 18-55세 연령군을 대상으로 수행할 수 있다.

추가접종 연구(Booster study)

이전에 원형 코로나19 백신을 접종한 이들에게 원형 백신과 변경된 COVID-19 백신을 투여하는 추가접종 연구에서 도출한 자료를 제공해야 한다. 일차 비열등성 면역원성 분석(primary non-inferiority immunogenicity analysis)에서는 SARS-CoV-2 VOC에 대하여 변경된 COVID-19 백신의 추가접종으로 유도하는 중화항체를 원형 백신이 유래한 바이러스에 대한 원형 COVID-19 백신 접종계획과 비교해서 평가해야 한다.

혈청전환, 비열등성 마진 및 기타 분석 고려사항에 대하여 초기에 서술해야 한다.

분석시험

면역반응의 기능적 활성을 야생형 변이바이러스 혹은 가성바이러스 중화를 이용하는 중화 분석시험에서 *in vitro* 평가해야 한다. 면역원성 평가에 사용된 분석시험은 WHO 국제표준(IS)[43]에 따라 교정하여, 의도한 목적에 대해 검증해야 하며, 항체가를 국제단위(IU)로 표시해야 한다.

생물의약품 표준화 전문가위원회(ECBS)는 할당단위 250IU/앰플(중화항체 활성)로 최초의 WHO 국제기준 항(抗)SARS-CoV-2 면역글로불린(인간)(WHO International Standard Anti-SARS-CoV-2 Immunoglobulin (Human))을 확립했다. 이것은 요청 시 National Institute for Biological Standards and Control 및 WHO Collaborating Centre, International Laboratory for Biological Standards로부터 입수가 가능하다.[44]

안전성

일반적인 안전성 평가는 다른 예방 백신과 차이가 없어야 한다.

---

10) https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/standardization-of-vaccines-for-coronavirus-disease-covid-19

44) https://www.nibsc.org/products/brm_product_catalogue/detail_page.aspx?catid=20/136

- 반응원성(reactogenicity)의 특성분석을 위해 적절한 수의 연구 참가자를 대상으로, 각 연구의 접종 후 최소 7일 동안 예상한 국소 및 전신 이상사례
- 각 연구의 접종 후 최소 28일 동안 모든 연구 참가자를 대상으로 예상하지 못한 이상사례
- 연구 기간 동안 모든 시험 참가자를 대상으로 심각한 이상사례
- 연구 등록 시 이전 감염에 따라 층화한 하위군 안전성 분석을 실시해야 한다.

특정 백신 플랫폼에 대해서는 더욱 장기간의 안전성 모니터링이 필요할 수 있다(예: 새로운 면역증강제를 함유). 변경된 백신 투여 후 안전성 우려나 실마리정보가 확인된다면, 대규모 안전성 연구가 필요할 수도 있다.

보고서에는, 원형 백신 피접종자와 비교하여, 변경된 코로나19 백신 투여 후 최소 14일 이후 시험대상자에게 발생한 이상사례를 포함해야 한다.

위해성관리계획

변경된 코로나19 백신은 면역반응을 기반으로 등재하기 때문에, 제조사는 변이체 코로나19 백신에 대한 유용성 자료를 제공하기 위한 계획을 제안해야 한다.

화학공정, 제조, 품질관리

"Consideration for evaluation of COVID-19 vaccines,"(2020년 11월)에서 명시한 모든 권고사항은 여전히 적용된다.

변경된 코로나19 백신의 생산 시설, 제조공정 및 관리는 원형 백신의 경우와 동일할 것으로 예상한다.

또한, 원료 관리 및 플랫폼(예: 바이러스 시드/구조체의 특성분석)에 대한 자료와 역가 자료 및 안전성 자료를 제공해야 한다. 원료의약품과 완제의약품 모두에 대하여 중요 단계 및 중간체의 관리, 공정 검증, 분석 절차 및 검증(새로운 변이체/균주 특이적 시험)에 관한 자료 그리고 배치분석 결과를 제출해야 한다.

새로운 변이체의 모(母), 마스터, 생산용 바이러스 시드에 대한 표현형 및 유전형 특성분석 연구의 전체 자료를 제공해야 한다. 항원 부위(S 단백질, N 단백질)의 서열과 관련하여 돌연변이 횟수의 측면에서 원형으로부터의 '거리(distance)'를 평가하기 위해, Nextstrain 계통도(Nextstrain phylogenetic tree) 상의 생산 바이러스 시드(WVS) 서열분석 자료를 제공해야 한다. 또한 확증된 유전체 서열분석을 생산 단계 및 제품 생애주기에 걸쳐 유지해야 한다. 유전체 서열은 발표된 SARS-CoV-2 VOC의 참조 서열에

상응해야 한다.

불활화 백신의 면역원성은 불활화 후 잔존 RNA의 분량과 길이에 의해 영향을 받을 수 있다는 점을 유념하며 (불활화) 검증에 대한 증거를 반드시 제출해야 한다. 우수한 품질관리는 배치 간 일관성을 보장하기 위하여 규격 모니터링에 매우 중요하며, 이 사항은 자료에서 명확하게 문서화해두어야 한다.

[부록 16] FDA 코로나19 변이주 백신 개발 가이드라인

FDA 부록 2: SARS-CoV-2 변이체에 대응하기 위한 백신의 평가

APPENDIX 2: EVALUATION OF VACCINES TO ADDRESS EMERGING SARS-CoV-2 VARIANTS

A. 배경

현재 수많은 코로나19 백신이 미국 그리고 전 세계에서 개발 중이며, 이들 중 다수가 임상시험 후기 단계에 있다. 대부분의 임상시험용 코로나19 백신은 숙주 세포로의 부착 및 감염 시 핵심적 역할을 하는, 바이러스의 주요 구조단백질인 SARS-CoV-2 스파이크(S) 단백질에 대하여 방어 면역반응을 유도하도록 설계되었다. 몇몇 코로나19 후보백신(예: S 단백질을 발현하는 mRNA 백신 및 아데노바이러스 벡터 백신)은 임상 연구에서 효과적임이 증명되었다(참고문헌 7-8)). 실험실 연구 및 전임상 동물 연구, 임상시험을 통해, 일차적으로 S 단백질을 조준하는 중화항체 반응이 다수의 후보백신이 유도하는 방어 반응에 있어 중요한 기여를 하고 있음을 시사해주는 증거가 축적되어왔다. 그럼에도 불구하고, 현재의 백신으로 생성되는, 방어효과에 대한 중화항체의 상대적 기여에 대해서는 정의된 바가 없으며, 방어효과에 있어서 중화항체의 역할은 백신의 종류에 따라 달라질 가능성이 있다. , 방어효과와 상관관계가 있는 중화항체의 수준은 확립되지 않았다. 대부분의 RNA 바이러스와 같이, SARS-CoV-2는 끊임없이 진화하고 있으며, 바이러스의 전파를 위한 적합성이 향상된 새로운 바이러스의 변이체가 출현할 수 있다. S 단백질에 돌연변이가 진행된 SARS-CoV-2 변이체는 대유행 시작 후 몇 개월 이내에 확인되었다. SARS-CoV-2 변이체가 이 바이러스에 대한 노출 이력이 없는 사람들과 이전 감염자, 백신 피접종자들에게 제기하는 잠재적 위해성을 파악한는 것이 현재 집중적으로 연구가 진행 중인 영역이다. S 단백질에 다수의 돌연변이가 발생한 영국 및 남아프리카공화국의 SARS-CoV-2 변이체(각각 B.1.1.7 계통, B.1.351 계통)의 출현으로, 이들의 전파속도 증가와 현재 긴급사용승인을 받았거나 혹은 임상 개발 중인 코로나19 백신(이후 원형 백신(prototype vaccine)으로 칭함)이 이러한 변이체에 대해서는 방어효과가 감소할 수 있다는 가능성으로 인하여, 우려가 제기되었다(참고문헌 11). 몇몇 백신 제조사에서는, 최초 우한 바이러스의 분리물(original Wuhan-Hu1 isolate) 그리고 B.1.1.7 및 B.1.351 변이체의 S 단백질로 SARS-CoV-2 위바이러스 분석시험(pseudovirus assay)을 실시하여, 각각 자사의 mRNA 백신 구조체를 접종한 임상시험 참가자와 비인간 영장류에서 추출한 혈청의 중화 잠재력을 평가하였고, B.1.351 변이체에 대해서는 중화항체 역가가 감소하였으나 B.1.1.7 변이체에 대해서는 감소하지 않음이 중명되었다(참고문헌 12-13). 남아공을 포함한 다수 국가에서 코로나19 후보백신을 평가하는 임상시험에서 도출한 예비 보고서는 B.1.351 변이체에 대한 백신의 유효성이 원조 바이러스에 대한 유효성에 비해 낮을 수 있다는 우려를 더했다. 따라서 이러한 SARS-CoV-2 변이체에 대한 백신의 개발 및 평가를 개시하는 것이 긴급히 필요하다.

B. 도입

다음은 코로나19 예방을 위한 백신과 관련하여 FD&C Act(21 U.S.C. 360bbb-3)의 section 564에 의거하여 EUA에 대한 변경을 뒷받침하는데 필요한 화학, 제조, 품질관리 정보(CMC) 및 비임상 자료, 임상자료에 관하여 FDA의 현재 견해를 서술하고 있다. 이러한 권고사항은 변형된(modified) 코로나19 예방 백신에 관한 것이며, 이러한 백신은 동일한 공정 및 제조사를 통해 제조하지만, SARS-CoV-2 변이체가 유발하는 코로나19에 대한 유효성 증강을 위해 변경된 경우이다. SARS-CoV-2 변이체 및 이에 상응하는 백신에 대한 추가 정보가 누적됨에 따라, 변형된 코로나19 백신의 허가에 필요한 자료 및 관련된 FDA의 견해가 변화할 수 있음을 주지해야 한다.

아래의 세부적 권고사항은, S 단백질을 발현하며 SARS-CoV-2에 대한 중화항체가 백신의 방어 반응의 주요 구성요소이며(혹은 특정 백신 구조체의 경우, 방어 반응에 비례하여 변동이 가능하며) 그리고 방어효과를 예측하는 면역 표지자가 확립되지 않았고, 원형 백신이 제공하는 면역을 회피할 수 있는 SARS-CoV-2 변이체의 출현에 대응하기 위해 충분히 신속하게 임상적 질환 평가변수 유효성 연구(clinical disease endpoint efficacy studies)를 수행하는 것이 가능하지 않다는 가정하에 제조된, 대유행 코로나19 백신에 대하여 특이적으로 작성된 내용임을 유념해야 한다. 원형 백신이 EUA 하에 승인되었다고 가정할 때, 원형 코로나19 백신과 동일한 제조사 및 공정을 통해 제조한, SARS-CoV-2 변이체에 대해 변형된 코로나19 백신은 원형 코로나19 백신의 EUA에 대한 EUA 변경을 통해 승인될 것으로 예상한다.

본 부록에서는 새로운 바이러스 서열을 기반으로 하는 백신에서는 어떤 단백질 서열이 발현되어야 하는가에 대한 결정과 함께, 이러한 백신의 필요성을 판단하는 방법, 혹은 변형된 백신이 유용성을 적절하게 유지하고 있으며 새로운 바이러스 변이체의 진화로 인해 유효성을 상실하지 않았음을 확인하기 위한, 변형된 백신의 추적관찰에 대한 접근법은 다루지 않는다. 본 문서에서는 코로나19 다가 백신에 대한 고려사항 역시 다루지 않는다.

FDA가 계속해서 고려하지만 본 부록에서는 논하지 않는 문제에는 다음이 포함되지만 이에 국한되지 않는다.

- 변형된 백신의 필요성을 시사하는 자료
- 변형된 백신의 필요성을 평가 및 결정, 권고하는 주체
- 미국에서 업데이트된 백신에 대한 필요성 결정 시, FDA의 VRBPAC의 역할
- 이러한 백신을 어떻게 라벨링할 것인가

변형된 백신에 대한 EUA 변경 신청 시에는, 다음 사항을 다루어야 한다.

1. 화학, 제조, 품질관리

EUA 변경에는 CMC 정보, 즉, 변경된 제품이, 승인된다면, 제조되는 혹은 제조될 것으로 예상하는 각 제조소의 목록, 각 제조소에 관한 관련 정보, CGMP 요건과 관련하여 제조소(들)의 현재 상태를 포함해야 한다.

FDA는, 변형된 코로나19 백신의 경우, 백신 생산을 위한 시설뿐 아니라 제조공정 및 관리의 많은 부분이 코로나19 원형 백신과 동일할 것으로 기대한다. 그러나, 과학적 문제로서, 변형된 SARS-CoV-2 백신에 대하여 업데이트한 CMC 자료를 생성해야 할 것이다. 업데이트한 백신 제형을 뒷받침하기 위한 CMC 자료는 백신 플랫폼에 따라 달라질 수 있으나, 최소한 변형된 SARS-CoV-2 백신을 사용한 제품 특성분석 및 역가시험, 안정성 자료의 핵심적 측면을 포함해야 한다. 제조공정 및 공정관리에 대한 변경은 EUA 변경 제출 이전에 FDA와 논의해야 한다.

2. 비임상 자료

동일한 제조사 및 공정을 통해 제조된 SARS-CoV-2 원형 백신으로 획득한 백신 유용성 및 안전성을 뒷받침하기 위하여 수행한 비임상 연구의 목록(예: 증강 질환과 관련된 표지자의 특성분석, 생체분포, 바이러스 배출(shedding), 약독화)을 제공해야 한다.

일반적으로, SARS-CoV-2 변이체를 목표로 하며 동일한 제조소와 공정으로 제조된 변형된 코로나19 백신의 경우, 추가 반복독성 연구 혹은 DART 연구는 필요하지 않을 수 있다. 이러한 결정 시, 백신 플랫폼 혹은 원형 백신으로부터 얻은 자료를 고려하게 될 것이다.

코로나19 원형 백신 그리고 SARS-CoV-2 변이체를 목표로 하는 변형된 코로나19 백신을 투여하고, 이후 관심의 대상인 변이체를 포함하여 임상적으로 관련성 있는 순환 변이체(clinically relevant circulating variant)를 대표하는 야생형 바이러스로 공격시험을 진행하는, 동물 모델을 사용한 연구에서 획득한 자료는, 특히 임상적 면역원성 연구의 결과가 모호한 상황에서는, 변형된 코로나19 백신의 승인을 뒷받침하는 총체적 자료에 기여하기 때문에, 이러한 자료 확보를 독려한다. 백신 제조사는 이러한 연구의 계획서 초안을 FDA에 제출할 수 있다. SARS-CoV-2 생바이러스를 사용하는 공격시험 실시를 위해서는 BSL-3 차폐시설이 필요함을 주지해야 한다. 이러한 공격/방어 연구는 비래 기술하는 임상적 면역원성 연구와 동시에 수행할 수 있다.

3. 임상 자료

코로나19 백신의 유용성은, 제조사가 동일한 제조공정으로 제조했으며 FDA가 사전 정의한 성공기준을 충족하는 임상적 질환 평가변수 유효성 연구를 실시한, 승인된 코로나19 원형 백신의 유효성을 바탕으로 평가할 수 있다. 유용성에 대한 결정은 임상적 면역원성 연구 실시를 통해 뒷받침해야 한다. 이러한 면역원성 연구에서는 우려의 대상인 SARS-CoV-2 변이체에 대하여 변형된 백신으로 유도한 면역반응을, 원형 백신의 기반이 된 바이러스에 대하여 원형 백신이 유도한 면역반응과 비교해야 한다. 변형된 코로나19 백신의 일차 접종 시리즈 및 추가 접종의 유용성을 평가하기 위한 면역원성 연구는 아래에서 기술하고 있다.

① 의뢰자는 이전의 백신 접종 및 CoV-2 노출 이력이 없는 시험대상자를 대상으로 원형 백신에 대하여 승인된 용량 및 투여계획을 사용하여, 변형된 코로나19 백신이 유도하는 면역반응을 원형 백신과 비교하는 (원형 백신의 기반인 바이러스뿐 아니라 변이체에 대한 중화항체 혈청반응률(seroresponse rate) 및 기하평균(GMT)으로 평가하는) 면역원성 연구를 수행해야 한다. 연구는, 원형 백신의 기반이 된 최초 바이러스에 대하여 원형 백신이 유도하는 혈청반응률 및 GMT과 비교하여, 관심의 대상인 변이체에 대해 변형된 백신이 유도하는 혈청반응률 및 GMT의 통계학적 비열등성을 증명하기 위하여, 각각 혈청반응률에 대한 비열등성 마진 -10% 및 GMT 1.5배로 설정하여, 일차 면역원성 분석에 대해 적절한 검정력을 갖추어야 한다. 사례별 기반으로 적절한 근거를 제시하면서 대체 비열등성 마진을 고려할 수 있다. (공식적 가설시험에 대하여 검정력이 있거나 없을 수 있는) 추가적인 분석에서, 관심의 대상인 변이체에 대하여 변형된 백신 vs. 원형 백신이 유도하는 면역반응뿐 아니라, 원형 백신의 기반인 바이러스에 대하여 변형된 백신 vs. 원형 백신이 유도하는 면역반응을 평가해야 한다.

② 의뢰자는 이전에 코로나19 원형 백신을 투여한 이들을 대상으로 변형된 코로나19 백신을 승인된 용량 및 투여계획에 따라 투여하는 추가 접종 연구(booster study)를 수행해야 한다. (원형 백신이 기반으로 하는 최초 바이러스에 대한 중화항체 혈청반응률 및 기하평균(GMT)으로 평가하여) 변형된 코로나19 백신의 추가 접종이 유도한 면역반응을 원형 코로나19 백신의 일차 접종 시리즈로 유도한 면역반응과 비교해야 한다. 연구는 원형 백신의 기반이 된 바이러스에 대하여 원형 백신 일차 접종 시리즈가 유도한 혈청반응률 및 GMT에 대비하여, 관심의 대상인 변이체에 대ㅎ하여 변경된 백신의 이차 접종이 유도하는 혈청반응률 및

GMT의 통계학적 비열등성을 증명하기 위하여, 각각 혈청반응률 비열등성 마진 -10% 및 GMT 1.5배로 설정하여, 일차 면역원성 분석에 대해 적절한 검정력을 갖추어야 한다. 사례별 기반으로 적절한 근거를 제시하면서 대체 비열등성 마진을 고려할 수 있다. 연구에서는 원형 백신의 추가 접종도 평가할 수 있으며, (공식적 가설시험에 대하여 검정력이 있거나 없을 수 있는) 추가적인 분석에서는 관심의 대상인 변이체에 대하여 변형된 백신 vs. 원형 백신의 추가 접종이 유도하는 면역반응을 평가해야 한다.

위에 서술한 각 연구는 단일 연령군(예: 18-55세 성인)을 대상으로 실시할 수 있으며, 원형 백신 사용이 승인된 다른 연령군 및 이러한 연령군 중 감염 이력이 있는 이들에게 결과를 외삽할 수 있다. 높은 SARS-CoV-2 혈청유병률(seroprevalence)로 SARS-CoV-2 노출 이력이 없는 이들에 대한 연구 수행이 배제된다면, 자료의 판독가능성을 확보하기 위하여, 기저 혈청상태 및 백신 유도 항체반응에 대한 특성분석에 관하여 추가적인 고려가 필요할 수 있다. 이전에 실시한 연구에서 원형 백신의 일차 접종 시리즈를 투여한 시험대상자로부터 추출한 혈청 검체를, 가용한 경우에는, 동일한 분석시험을 통해 평가하며, 비교 대상인 연구 모집단이 충분히 유사하고, 용량 및 투여계획이 동일하다면, 동기간(contemporaneous) 대조군을 대신하여 사용할 수 있다.

면역원성 평가 기간 중 평가한 심각한 이상사례 및 예상치 못한 이상사례뿐 아니라 연구의 각 백신 접종 이후 최소 7일간 매일 평가한 예상한 국소 및 전신 이상사례를 포함하는 안정성 평가는, 변형된 코로나19 백신의 긴급사용승인을 뒷받침하는데 충분할 수 있다. 그러나 안전성 실마리정보가 발생한다면(예: 추가[3차]접종 이후 발생), 면역원성 연구를 위한 최초 계획보다 더 큰 규모의 데이터베이스를 활용하는 변형된 코로나19 백신의 평가가 필요할 수 있으며, 연구에는 심각한 이상사례에 대한 장기적 평가를 위한 계획 및 기타 의료진이 검진한 이상사례에 대해서도 계획을 수립이 필요하다.

4. 면역원성 평가변수의 평가를 위한 분석시험

임상연구의 면역원성 평가변수를 평가하기 위한 분석시험에 대한 확인이 필요하다. 코로나19에 대한 방어효과를 예측하는 면역 표지자가 현재까지 확립되지 않았으나, 백신 구조체에 따라서, 중화항체를 면역원성의 적절한 척도로 고려할 수 있다.

과학적 문제로서, 변형된 코로나19 백신이 중화항체 반응을 유도하는 능력을 증명하는 자료가 필요하다. 이러한 자료는 원형 백신 및/혹은 변형된 코로나19 백신 구조체로 접종한 이들로부터 추출한 임상적 혈청학 검체에 대하여 (관심의 대상인 변이체뿐

아니라 원형 백신이 유래한 바이러스를 포함한) SARS-CoV-2 바이러스의 중화를 평가하는 바이러스 중화 분석시험(위바이러스 혹은 야생 바이러스를 사용)에서 도출할 수 있다.

FDA는, EUA 변경을 뒷받침하기 위해 최종 분석시험법에 관한 SOP 및 검증 보고서 그리고 임상 검체를 시험한 모든 실험실의 목록을 제출할 것을 기대한다.

5. 추가적 고려사항

현재, SARS-CoV-2 변이체가 최초 SARS-CoV-2 바이러스보다 독성이 강한가, SARS-CoV-2 변이체에 대한 백신의 면역원성 및 안전성 프로파일이 최초 SARS-CoV-2 바이러스에 대한 백신의 면역원성 및 안전성 프로파일과 비견할 것인가, 그리고 정기적(예; 연례) 업데이트가 필요할 것인가 여부는 알려지지 않았다. 그러므로 제조사는 앞서 제시한 변형된 코로나19 백신의 승인을 뒷받침하기 위한 자료를 마련해야 한다. 향후 변형된 코로나19 백신이 임상 연구 수행의 필요 없이 승인될 수 있는가를 결정하기 위해 추가적인 논의가 필요할 것이다.

개발자는, 평가 중인 바이러스 서열이 궁극적으로는 변형된 백신에 사용하는데 선택되지 못할지라도, 변형된 백신이 적절한 수준으로 면역반응을 증강하는 능력과 관련하여 탐색적 연구를 수행할 것을 독려한다. 이러한 연구는 용량 탐색 및 안전성 정보를 제공할 수 있다. 제조사가 변이체에 대한 변형된 단가 백신을 개발하려 계획한다면, 변형된 백신이, 개발자가 제조한 최초 바이러스를 표적으로 하는 백신과 분명하게 구분될 수 있도록 하는 것이 중요할 것이다.

[부록 17] FDA 코로나19 변이주 백신 개발 가이드라인(개정판)

FDA 부록 2: SARS-CoV-2 변이체에 대응하기 위한 백신의 평가

APPENDIX 2: EVALUATION OF VACCINES TO ADDRESS EMERGING SARS-CoV-2 VARIANTS

A. 배경

미국에서는 현재 코로나19 백신 두 개 품목이 허가받았으며(Comirnaty(코로나19 백신, mRNA) 및 Spikevax(코로나19 백신, mRNA)), 세 개 품목이 현재 긴급사용을 위해 승인되었다(Janssen 코로나19 백신, Moderna 코로나19 백신, Pfizer-BioNTech 코로나19 백신). 추가로, 현재 많은 수의 코로나19 백신이 미국에서 그리고 전 세계적으로 개발 중이며, 다수가 임상시험 후기 단계에 있다. 미국에서 품목허가 및 승인된 백신들과 많은 임상시험용 코로나19 백신은 숙주세포로의 부착 및 감염 시 핵심적 역할을 하는, 바이러스의 주요 구조단백질인 SARS-CoV-2 스파이크(S) 단백질에 대해 방어 면역반응을 유도하도록 설계되었다. 몇몇 코로나19 백신(예: S 단백질을 발현하는 mRNA 백신 및 아데노바이러스 벡터 백신)은 임상 연구에서 효과적임이 증명되었다(참고문헌 7-8)). 실험실 연구 및 전임상 동물연구, 임상시험을 통해, 일차적으로 S 단백질을 조준하는 중화항체 반응이 S 단백질 항원을 기반으로 하는 코로나19 백신으로 유도되는 방어 반응에 있어 중요한 기여를 하고 있음을 시사해주는 증거가 축적되어왔다. 그런데도, 현재의 백신이 유도하는 중화항체의 방어 효과에 대한 상대적 기여에 대해서는 정의된 바가 없으며, 방어 효과에 있어서 중화항체의 역할은 백신의 종류에 따라 달라질 가능성이 있다. 방어 효과를 신뢰할 수 있게 예측해주는 중화항체의 수준은 확립되지 않았다.

대부분의 RNA 바이러스와 같이, SARS-CoV-2는 끊임없이 진화하고 있으며, 바이러스의 전파를 위한 적합성이 향상된 새로운 바이러스의 변이주가 출현했다. S 단백질에 돌연변이가 진행된 SARS-CoV-2 변이주는 대유행 시작 후 몇 개월 이내에 확인되었다. SARS-CoV-2 변이주가 이 바이러스에 대한 노출 이력이 없는 사람들과 이전 감염자, 백신 피접종자들에게 제기하는 잠재적 위해성을 파악하는 것이 현재 집중적으로 연구가 진행 중인 영역이다. S 단백질에 다수의 돌연변이가 발생한 SARS-CoV-2 변이주(예: Alpha(B.1.1.7 계통(lineage)), Delta (B.1.617.2 및 AY 계통) 그리고 오미크론(Omicron)(B.1.1.529 및 BA 계통)의 전파속도 증가와 현재 긴급사용승인(EUA)을 받았거나 달리 임상 개발하고 있는 코로나19 백신(이후 모체백신(prototype vaccine)으로 칭함)이 이러한 변이주들에 대해서, 특히 경증 질환과 관련하여, 방어 효과가 감소할 수 있다는 가능성으로 인해, 이러한 변이주의 출현은 우려를 제기하였다(참고문헌 12). 시간이 지남에 따라 새로운 SARS-CoV-2 변이주가 계속 출현할 것으로 예상됨에 따라, 이러한 변이주로 인해 유발되는 질환에 대해 적절히 방어하기 위해 사용 가능한 코로나19 백신을 변경해야 할 수 있다.

B. 도입

다음은 코로나19 예방을 위한 백신과 관련하여 FD&C Act(21 U.S.C. 360bbb-3)의 section 564에 의거하여 EUA에 대한 변경을 뒷받침하는 데 필요한 화학, 제조, 품질관리 정보(CMC) 및 비임상 자료, 임상자료에 관하여 FDA의 현재 견해를 서술하고 있다. 이러한 권고사항은 코로나19 예방을 위한 코로나19 변이백신(modified vaccine)에 관한 것이며, 이러한 백신은 승인 또는 허가된 모체백신(prototype vaccine)과 동일한 공정 및 제조사를 통해 제조하지만, SARS-CoV-2 변이주가 유발하는 코로나19에 대한 유효성 증강을 위해 변경된 경우이다. SARS-CoV-2 변이주 및 이에 대응하는 백신에 대한 추가 정보가 누적됨에 따라, 코로나19 변경백신의 승인에 필요한 자료 및 관련된 FDA의 견해가 변화할 수 있음을 주지해야 한다.

아래의 세부적 권고사항은, S 단백질을 발현하고, 그리고 SARS-CoV-2에 대한 중화항체가 백신의 방어 반응의 주요 구성요소이며(혹은 특정 백신 구조체의 경우, 방어 반응에 비례하여 변동이 가능), 방어효과를 예측하는 면역 표지자가 확립되지 않았고, 모체백신이 제공하는 면역을 회피할 수 있는 SARS-CoV-2 변이주의 출현에 대응하기 위해 충분히 신속하게 임상적 질환 평가변수 유효성 연구(clinical disease endpoint efficacy study)를 수행하는 것이 가능하지 않다는 가정하에 제조된, 대유행 코로나19 백신에 대하여 특이적으로 작성된 내용임을 유념해야 한다. 모체백신이 긴급사용승인(EUA) 하에 승인되었고 품목허가를 받았다고 가정할 때, 코로나19 모체백신과 동일한 제조사 및 공정을 통해 제조한 SARS-CoV-2 변이주에 대한 코로나19 변이백신은, 코로나19 모체백신의 EUA에 대한 EUA 변경을 통해 승인될 것으로 예상한다.

본 부록에서는 새로운 바이러스 서열 기반 백신의 필요성을 판단하는 방식, 이 백신을 통해 어떤 단백질 서열이 발현되어야 하는가에 대한 결정, 또는 변이백신의 유용성이 적절하게 유지되고 있으며 새로운 바이러스 변이주의 진화로 인해 유효성을 상실하지 않음을 확인하기 위한 변이백신의 추적관찰에 대한 접근법을 다루지 않는다. 본 문서에서는 코로나19 다가 백신에 대한 고려사항 역시 다루지 않는다.

FDA가 계속해서 고려하지만 본 부록에서는 논하지 않는 문제에는 다음이 포함되지만 이에 국한되지 않는다.

- 변이백신의 필요성을 시사하는 자료
- 변이백신의 필요성의 평가 및 결정, 권고하는 주체
- 미국에서 업데이트된 백신에 대한 필요성 결정 시, FDA의 VRBPAC(백신 및 관련 생물의약품 자문위원회)의 역할

변형된 백신에 대한 EUA 변경 신청 시에는, 다음 사항을 다루어야 한다.

1. 화학, 제조, 품질관리

긴급사용승인(EUA) 변경에는 화학, 제조, 품질관리(CMC) 정보, 즉, 변경된 제품이 승인된다면, 이 제품을 제조하는 혹은 제조할 것으로 예상되는 각 제조소의 목록, 각 제조소에 관한 관련 정보, 우수 의약품 제조 및 품질관리기준(CGMP) 요건과 관련하여 제조소(들)의 현재 상태를 포함해야 한다.

FDA는, 코로나19 변이백신의 경우, 백신 생산을 위한 시설뿐 아니라 제조공정 및 관리의 많은 부분이 코로나19 모체백신과 동일할 것으로 기대한다. 그러나, 과학적 문제로서, 변형된 SARS-CoV-2 백신에 대하여 업데이트한 CMC 자료를 생성해야 할 것이다. 변이 백신의 제형을 뒷받침하기 위한 CMC 자료는 백신 플랫폼에 따라 달라질 수 있으나, 최소한 변형된 SARS-CoV-2 백신을 사용한 제품 특성분석 및 역가시험, 안정성 자료의 핵심적 측면을 포함해야 한다. 제조공정 및 공정관리에 대한 변경은 긴급사용승인 변경 제출 이전에 FDA와 논의해야 한다.

2. 비임상 자료

동일한 제조사 및 공정을 통해 제조된 코로나19 모체백신으로 획득한 백신 유용성 및 안전성을 뒷받침하기 위하여 수행한 비임상 연구의 목록(예: 증강 질환(enhanced disease)과 관련된 표지자의 특성분석, 생체분포, 바이러스 배출(shedding), 약독화)을 제공해야 한다.

일반적으로, SARS-CoV-2 변이주를 목표로 하며 동일한 제조소와 공정으로 제조된 변형된 코로나19 백신의 경우, 추가 반복독성 연구 혹은 DART 연구는 필요하지 않을 수 있다. 이러한 결정 시, 백신 플랫폼 혹은 모체백신으로부터 얻은 자료를 고려하게 될 것이다.

코로나19 모체백신 그리고 SARS-CoV-2 변이주를 목표로 하는 코로나19 변이백신을 투여하고, 이후 관심의 대상인 변이주를 포함하여 임상적으로 연관된 순환 변이주를 대표하는 야생형 바이러스로 공격시험을 진행하는, 동물 모델을 사용한 연구에서 획득한 자료는 변형된 코로나19 백신의 승인을 뒷받침하는 총체적 자료에 기여하기 때문에, 이러한 자료 확보를 독려한다. 백신 제조사는 이러한 연구의 계획서 초안을 FDA에 제출할 수 있다. SARS-CoV-2 생바이러스를 사용하는 공격시험 실시를 위해서는 BSL-3 차폐시설이 필요함을 주지해야 한다. 이러한 공격/방어 연구는 아래 기술하는 임상적 면역원성 연구와 동시에 수행할 수 있다.

3. 임상 자료

a. 변이백신의 유용성을 뒷받침하기 위한 임상자료

특정한 SARS-CoV-2 우려 변이주(variant of concern(VOC))에 대한 코로나19 변이백신의 유용성은 다음을 기반으로 평가할 수 있다.

- 동일 공정으로 제조했으며 사전에 명시한 FDA 성공기준을 충족한 임상 질환 평가변수 유효성 연구가 실시된, 제조사의 승인 또는 허가된 코로나19 모체백신으로 진행한 기초접종의 유효성
- 변이백신과 모체백신이 유도한 (중화항체로 평가한) 면역반응의 비교

기초 면역접종 및 일차 추가접종, 이차 추가접종으로 투여하는 특정 우려 변이주에 대한 코로나19 변이백신의 유용성을 평가하는 면역원성 연구는 이후 본 섹션에서 기술하고 있다(부록 2 B.3.a.). 이러한 각각의 연구는 모체백신을 투여하는 동기간 대조군(contemporaneous comparator)을 설정하는 것으로 설명하고 있다. 그러나 이전에 수행한 연구에서 모체백신을 투여한 시험대상자의 혈청 검체가 사용 가능한 경우, 동일한 검정법을 사용해 분석한다면, 그리고 모체백신군과 변이백신군이 면역반응의 해석에 영향을 줄 수 있는 요소와 관련하여 잘 균형을 이루고 있다면, 동기간 대조군을 대신하여 이러한 혈청 검체를 사용할 수 있다. 기초 및 추가 면역접종을 위해 모체백신 사용이 승인된 연령 범위에 걸친 시험대상자에서 변이백신을 평가하는 것이 이상적일 것이다. 이 보다 제한적인 연령 범위를 연구한다면, 특정 상황에서는, 모체백신이 승인 또는 허가된 다른 연령군으로 자료를 외삽하는 것이 합리적일 수 있다. FDA는 이후 본 섹션(부록 2 B.3.a.)에서 개설하고 있는 면역원성 평가의 특정 측면이 상당한 노력을 요구할 수 있음을 인지하고 있으며, 가용한 자료에서 특정 연구나 분석의 실시가 불가능함을 제시하고 있는 경우, FDA는 적절한 근거가 제시된다면 대체 접근법을 고려할 것이다. 코로나19 변이백신의 유용성 평가 시에는 일차, 이차 및 기술적 분석(descriptive analysis)으로 도출한 면역원성 자료를 총체적으로 고려할 것이다.

<u>기초 백신접종(primary vaccination)</u>: 의뢰자는 기존의 백신 미접종자들을 코로나19 변이백신 또는 코로나19 모체백신 중 한 가지를 접종하도록 무작위 배정하는 면역원성 연구를 실시해야 하다. 변이백신의 용량 및 투여계획은 모체백신에 대해 승인된 (또는 허가된) 사항과 동일해야 한다. 높은 SARS-CoV-2 혈청유병률(seroprevalence)로 인해 SARS-CoV-2 미노출 인구를 대상으로 하는 연구 실시가 배제된다면, 혈청상태(뉴클레오캡시드 항체의 존재) 및/또는 실험실 확증 코로나19를 기반으로 하는 SARS-CoV-2 감염 이력 그리고 접종 이전의 기본 중화항체 역가와 관련하여, 모체백신과 변이백신

군 사이의 균형을 맞추는 것이 이상적이다. 이러한 변수들을 기반으로 면역원성을 평가하기 위한 하위군 분석을 실시해야 한다.

기초접종을 위해 투여하는 코로나19 변이백신의 유용성 증명을 위한 면역반응 비교 및 분석은 아래에서 그리고 표1을 통해 개략적으로 설명하고 있다.

일차 면역원성 분석(primary immunogenicity analysis): 일차 분석에서는 변이백신과 모체백신이 유도한, 특정 우려 변이주에 대한 기하평균역가(Geometric Mean Titer(GMT))를 비교해야 한다. 이 연구는 모체백신과 비교 시 변이백신이 유도하는 GMT의 통계적 우월성을 증명하도록 설계하고 적절한 검정력을 갖추어야 한다. 일차 분석에서는 변이백신 대비 모체백신의 비열등성을 통계적으로 제외하도록 "초(super)" 우월성(GMT 비율 마진: >1.5배)에 대해 시험해야 한다. 그러나 일차 분석에서는 "단순(simple)" 우월성(GMT 비율 마진: >1배)에 대해 시험하고, 이차 면역원성 분석으로서 "초"우월성에 대해 시험하도록 허용할 수 있을 것이다.

두 번째 공동-일차분석(co-primary analysis)에서는 변이백신과 모체백신이 유도하는 특정 우려 변이주에 대한 혈청반응률(seroresponse rate)을 비교해야 한다. 이 연구는, 혈청반응률 차이에 대해 <5% 비열등성 마진을 사용하여, 모체백신과 비교 시 변이백신이 유도한 혈청반응률의 비열등성을 증명하도록 설계하고 적절한 검정력을 갖추어야 한다. 대체적인 방법으로, 혈청반응률의 공동-일차 분석에서 우월성에 대해 시험할 수도 있다(혈청반응률 차이에 대하여 "단순"우월성 마진 >0% 또는 "초"우월성 마진 >10%). 혈청반응률의 공동-일차 분석에서 비열등성에 대해 시험한다면, FDA는 특정한 우려 변이주를 포함하여 임상적으로 연관된 변이주에 대한 혈청반응에 관하여 추가적인 기술적 분석이 모체백신 대비 변이백신의 유익성을 뒷받침해 줄 것으로 예상할 것이다. 혈청반응의 적절한 정의는 가용한 자료를 기반으로 결정해야 한다.

추가적 면역원성 분석(additional immunogenicity analysis): 이차 분석에서는 모체백신의 토대인 바이러스에 대하여 모체백신이 유도한 혈청반응률 및 GMT와 비교하여, 변이백신이 유도하는 특정 우려 변이주에 대한 혈청반응률 및 GMT의 비열등성을 평가해야 한다. 비열등성 마진은 각각 혈청전환률에 대해서는 10%, 그리고 GMT에 대해서는 1.5배이어야 한다. 대체 비열등성 마진은 사례별 기반으로 적절한 근거를 제시한다면 고려할 수 있다. 추가적인 서술적 분석(descriptive analysis)에서는 임상적으로 연관된 다른 우려 변이주(예: 현재의 또는 최근의 순환 변이주) 그리고 모체백신의 토대가 된 바이러스에 대하여 각 그룹에서 혈청전환률 및 GMT를 비교해야 한다.

Table 1: 기초접종을 위해 투여하는 코로나19 변이백신의 유용성 증명을 위한 면역반응 비교 및 분석

면역반응 분석	변이백신군	모체백신군
일차 분석: 우월성*	GMT_V	GMT_V
일차 분석: 비열등성**	SRR_V	SRR_V
이차 분석: 비열등성	IR_V	IR_O
이차 분석: "초"우월성 (일차가 아닌 경우)	IR_V	IR_V
추가 기술적 분석	IR_O	IR_O
추가 기술적 분석	IRR_{R-V}	IRR_{R-V}

*일차 분석에서는 "초"우월성(GMT 비율 마진: >1.5배)에 대해 시험하는 것이 이상적이다. 그러나 일차 분석에서는 "단순"우월성(GMT 비율 마진: >1배)에 대해 시험하고, 이차 면역원성 분석으로서 "초"우월성에 대해 시험하도록 허용할 수 있을 것이다.
**혈청반응률(SRR) 차이에 대한 비열등성 마진은 <5%이다. 대체적인 방법으로, 혈청반응률의 공동-일차 분석에서 우월성에 대해 시험할 수도 있다(혈청반응률 차이에 대하여 "단순"우월성 마진 >0% 또는 "초"우월성 마진 >10%).

GMT_V = 변이백신의 표적인 특정 우려 변이주(VOC)에 대한 GMT
SRR_V = 변이백신의 표적인 특정 우려 변이주에 대한 혈청반응률
IR_V = 변이백신의 표적인 특정 우려 변이주에 대한 혈청반응률 및 GMT
IR_O= 모체백신의 기반인 바이러스에 대한 혈청반응률 및 GMT
IRR_{R-V}= 임상적으로 관련된 다른 변이주에 대한 혈청반응률 및 GMT

<u>일차 추가접종(first booster dose)</u>: 의뢰자는 모체백신으로 이전에 기초접종을 완료한 사람을 대상으로 면역원성 연구를 수행해야 한다.

코로나19 백신 의뢰자는 승인된(또는 허가된) 용량 및 투여계획에 따라 투여하는 코로나19 모체백신으로 이전에 기초접종을 완료한 이들을, 코로나19 변이백신 또는 코로나19 모체백신 중 한 가지로 추가접종하기 위해 무작위 배정하는 면역원성 연구를 실시해야 하다. 예를 들어, 승인된(또는 허가된) 다른 모체백신으로 기초접종을 완료한 시험대상자를 모체백신이나 변이백신으로 추가접종하도록 무작위 배정하는 대체 연구 설계를 고려할 수 있다. 연구 모집단이 이전에 접종한 백신에 있어 불균일하다면, 설계 시에는 추가접종에 따른 면역반응의 해석에 영향을 줄 수 있는 요소들을 고려해야 한

다(예: 모체백신군과 변이백신군은 접종 전 기본 혈청상태(뉴클레오캡시드 항체의 존재) 및/또는 실험실 확증 코로나19, 추가접종 전 중화항체 역가를 기반으로 백신접종 이력 및 SARS-CoV-2 감염 이력과 관련하여 균형을 맞추는 것이 이상적이다). 이러한 변수들을 기반으로 면역원성을 평가하기 위한 하위군 분석을 실시해야 한다.

일차 추가접종을 위해 투여하는 코로나19 변이백신의 유용성 증명을 위한 면역반응 비교 및 분석은 아래에서 그리고 표2를 통해 개략적으로 설명하고 있다.

일차 면역원성 분석(primary immunogenicity analysis): 일차 분석에서는 변이백신과 모체백신이 유도한, 특정 우려 변이주에 대한 기하평균역가(Geometric Mean Titer(GMT))를 비교해야 한다. 이 연구는 모체백신과 비교 시 변이백신이 유도하는 GMT의 통계적 우월성을 증명하도록 설계하고 적절한 검정력을 갖추어야 한다. 일차 분석에서는 변이백신 대비 모체백신의 비열등성을 통계적으로 제외하도록 "초(super)" 우월성(GMT 비율 마진: >1.5배)에 대해 시험해야 한다. 그러나 일차 분석에서는 "단순(simple)" 우월성(GMT 비율 마진: >1배)에 대해 시험하고, 이차 면역원성 분석으로서 "초"우월성에 대해 시험하도록 허용할 수 있을 것이다.

두 번째 공동-일차분석(co-primary analysis)에서는 변이백신과 모체백신이 유도하는 특정 우려 변이주에 대한 혈청반응률(seroresponse rate)을 비교해야 한다. 이 연구는, 혈청반응률 차이에 대해 <5% 비열등성 마진을 사용하여, 모체백신과 비교 시 변이백신이 유도한 혈청반응률의 비열등성을 증명하도록 설계하고 적절한 검정력을 갖추어야 한다. 대체적인 방법으로, 혈청반응률의 공동-일차 분석에서 우월성에 대해 시험할 수도 있다(혈청반응률 차이에 대하여 "단순"우월성 마진 >0% 또는 "초"우월성 마진 >10%). 혈청반응률의 공동-일차 분석에서 비열등성에 대해 시험한다면, FDA는 특정한 우려 변이주를 포함하여 임상적으로 연관된 변이주에 대한 혈청반응에 관하여 추가적인 기술적 분석이 모체백신 대비 변이백신의 유익성을 뒷받침해 줄 것으로 예상할 것이다. 일차 추가접종에 관한 혈청반응의 적절한 정의는 가용한 자료를 기반으로 결정해야 한다.

추가적 면역원성 분석(additional immunogenicity analysis): 다음의 기술적 분석을 실시해야 한다.

- 모체백신의 기반이 된 바이러스에 대해 각 그룹에서 추가접종 후 혈청반응률 및 GMT를 비교
- 임상적으로 관련된 다른 우려 변이주(예: 현재 또는 최근의 순환 변이주)에 대해 각 그룹에서 추가접종 후 혈청반응률 및 GMT를 비교
- 특정한 우려 변이주에 대해 변이백신의 추가접종으로 유도한 면역반응을 모체백신의 기반이 된 바이러스에 대해 모체백신으로 기초접종 후 유도된 면역반응과 비교

- 모체백신의 기반이 된 바이러스에 대해 변이백신의 추가접종이 유도한 면역반응을 모체백신으로 기초접종 후 유도된 면역반응과 비교
- 다른 임상적으로 연관된 우려 변이주에 대해 변이백신의 추가접종이 유도한 면역반응을 모체백신으로 기초접종 후 유도된 면역반응과 비교

기초접종 후 면역반응에 대한 기술적 비교는 GMT의 비교로 제한될 수 있다.

Table 2: 일차 추가접종으로 투여하는 코로나19 변이백신의 유용성 증명을 위한 면역반응 비교 및 분석

면역반응 분석	추가접종 변이백신군	추가접종 모체백신군	기초접종 모체백신군
공동-일차 분석: 우월성**	GMT_V	GMT_V	-
공동-일차 분석: 비열등성***	SRR_V	SRR_V	-
이차 분석: "초"우월성 (일차가 아닌 경우)	GMT_V	GMT_V	-
추가 기술적 분석	IR_O	IR_O	-
추가 기술적 분석	IR_{R-V}	IR_{R-V}	-
추가 기술적 분석	IR_V	-	IR_O
추가 기술적 분석	IR_O	-	IR_O
추가 기술적 분석	IR_{R-V}	-	IR_{R-V}

*기초접종 후 면역반응에 대한 비교는 서로 다른 연구에서 획득한 혈청에 대한 비교이며 GMT에 제한될 수 있다.

**GMT의 일차 분석에서는 "초"우월성(GMT 비율 마진: >1.5배)에 대해 시험하는 것이 이상적이다. 그러나 일차 분석에서는 "단순"우월성(GMT 비율 마진: >1배)에 대해 시험하고, GMT의 이차 면역원성 분석으로서 "초"우월성에 대해 시험하도록 허용할 수 있을 것이다.

***혈청반응률(SRR) 차이에 대한 비열등성 마진은 <5%이다. 대체적인 방법으로, 혈청반응률의 공동-일차 분석에서 우월성에 대해 시험할 수도 있다(혈청반응률 차이에 대하여 "단순"우월성 마진 >0% 또는 "초"우월성 마진 >10%).

GMT_V = 변이백신의 표적인 특정 우려 변이주(VOC)에 대한 GMT

SRR_V = 변이백신의 표적인 특정 우려 변이주에 대한 혈청반응률

IR_V = 변이백신의 표적인 특정 우려 변이주에 대한 혈청반응률 및 GMT

IR_O= 모체백신의 기반인 바이러스에 대한 혈청반응률 및 GMT

IRR_{R-V}= 임상적으로 관련된 다른 변이주에 대한 혈청반응률 및 GMT

<u>이차 추가접종(second booster dose)</u>: 코로나19 백신 의뢰자는 승인 또는 허가된(기초 백신접종) 그리고 승인된(추가 백신접종) 용량 및 투여계획에 따라 투여하는 코로나19 모체백신으로 이전에 기초접종 및 일차 추가접종을 완료한 이들을, 코로나19 변이백신 또는 코로나19 모체백신 중 한 가지로 이차 추가접종하기 위해 무작위 배정하는 면역원성 연구를 실시해야 하다. 예를 들어, 승인 또는 허가된(기초 백신접종) 그리고 승인된(추가 백신접종) 모체백신을 조합하여 기초접종 및 일차 추가접종을 완료한 시험대상자들을 모체백신이나 변이백신으로 이차 추가접종하도록 무작위 배정하는 대체 연구 설계를 고려할 수 있다. 연구 모집단이 이전에 접종한 백신에 있어서 불균일하다면, 설계 시에는 이차 추가접종에 따른 면역반응의 해석에 영향을 줄 수 있는 요소들을 고려해야 한다(예: 모체백신군과 변이백신군은 접종 전 기본 혈청상태(뉴클레오캡시드 항체의 존재) 및/또는 실험실 확증 코로나19, 추가접종 전 중화항체 역가를 기반으로 한 백신접종 이력 및 SARS-CoV-2 감염 이력과 관련하여 균형을 맞추는 것이 이상적이다). 이러한 변수들을 기반으로 면역원성을 평가하기 위한 하위군 분석을 실시해야 한다.

이차 추가접종을 위해 투여하는 코로나19 변이백신의 유용성 증명을 위한 면역반응 비교 및 분석은 아래에서 그리고 표3을 통해 개략적으로 설명하고 있다.

일차 면역원성 분석(primary immunogenicity analysis): 1회의 공동-일차 분석에서는 변이백신과 모체백신이 유도한, 특정 우려 변이주에 대한 기하평균역가(Geometric Mean Titer(GMT))를 비교해야 한다. 이 연구는 모체백신과 비교 시 변이백신이 유도하는 GMT의 통계적 우월성을 증명하도록 설계하고 적절한 검정력을 갖추어야 한다. 일차 분석에서는 변이백신 대비 모체백신의 비열등성을 통계적으로 제외하도록 "초(super)" 우월성(GMT 비율 마진: >1.5배)에 대해 시험해야 한다. 그러나 일차 분석에서는 "단순(simple)" 우월성(GMT 비율 마진: >1배)에 대해 시험하고, 이차 면역원성 분석으로서 "초"우월성에 대해 시험하도록 허용할 수 있을 것이다.

두 번째 공동-일차분석(co-primary analysis)에서는 변이백신과 모체백신이 유도하는 특정 우려 변이주에 대한 혈청반응률(seroresponse rate)을 비교해야 한다. 이 연구는, 혈청반응률 차이에 대해 <5% 비열등성 마진을 사용하여, 모체백신과 비교 시 변이백신이 유도한 혈청반응률의 비열등성을 증명하도록 설계하고 적절한 검정력을 갖추어야 한다. 대체적인 방법으로, 혈청반응률의 공동-일차 분석에서 우월성에 대해 시험할 수도 있다(혈청반응률 차이에 대하여 "단순"우월성 마진 >0% 또는 "초"우월성 마진 >10%). 혈청반응률의 공동-일차 분석에서 비열등성에 대해 시험한다면, FDA는 특정한 우려 변이주를 포함하여 임상적으로 연관된 변이주에 대한 혈청반응에 관하여 추가적인 기술적

분석이 모체백신 대비 변이주 백신의 유익성을 뒷받침해 줄 것으로 예상할 것이다. 이차 추가접종에 관한 혈청반응의 적절한 정의는 가용한 자료를 기반으로 결정해야 한다.

추가적 면역원성 분석(additional immunogenicity analysis): 다음의 기술적 분석을 실시해야 한다.

- 모체백신의 기반이 된 바이러스에 대해 각 그룹에서 이차 추가접종 후 혈청반응률 및 GMT를 비교
- 임상적으로 관련된 다른 우려 변이주(예: 현재 또는 최근의 순환 변이주)에 대해 각 그룹에서 이차 추가접종 후 혈청반응률 및 GMT를 비교
- 특정한 우려 변이주에 대해 변이백신의 이차 추가접종으로 유도한 면역반응을 모체백신으로 일차 추가접종 후 유도된 면역반응과 비교
- 모체백신의 기반이 된 바이러스에 대해 변이백신의 이차 추가접종이 유도한 면역반응을 모체백신으로 일차 추가접종 후 유도된 면역반응과 비교
- 다른 임상적으로 연관된 우려 변이주에 대해 변이백신의 이차 추가접종이 유도한 면역반응을 모체백신으로 일차 추가접종 후 유도된 면역반응과 비교

기초접종 후 면역반응에 대한 기술적 비교는 GMT의 비교로 제한될 수 있다.

Table 3: 이차 추가접종으로 투여하는 코로나19 변이백신의 유용성 증명을 위한 면역반응 비교 및 분석

면역반응 분석	이차 추가접종 변이백신군	이차 추가접종 모체백신군	일차 추가접종 모체백신군
공동-일차 분석: 우월성**	GMT_V	GMT_V	-
공동-일차 분석: 비열등성***	SRR_V	SRR_V	-
이차 분석: "초"우월성 (일차가 아닌 경우)	GMT_V	GMT_V	-
추가 기술적 분석	IR_O	IR_O	-
추가 기술적 분석	IR_{R-V}	IR_{R-V}	-
추가 기술적 분석	IR_V	-	IR_V
추가 기술적 분석	IR_O	-	IR_O
추가 기술적 분석	IR_{R-V}	-	IR_{R-V}

*일차 추가접종 후 면역반응에 대한 비교는 서로 다른 연구에서 획득한 혈청에 대한 비교이며 GMT에 제한될 수 있다.

**일차 분석에서는 "초"우월성(GMT 비율 마진: >1.5배)에 대해 시험하는 것이 이상적이다. 그러나 일차 분석에서는 "단순"우월성(GMT 비율 마진: >1배)에 대해 시험하고, 이차 면역원성 분석으로서 "초"우월성에 대해 시험하도록 허용할 수 있을 것이다.
***혈청반응률(SRR) 차이에 대한 비열등성 마진은 <5%이다. 대체적인 방법으로, 혈청반응률의 공동-일차 분석에서 우월성에 대해 시험할 수도 있다(혈청반응률 차이에 대하여 "단순"우월성 마진 >0% 또는 "초"우월성 마진 >10%).

GMT_V = 변이백신의 표적인 특정 우려 변이주(VOC)에 대한 GMT
SRR_V = 변이백신의 표적인 특정 우려 변이주에 대한 혈청반응률
IR_V = 변이백신의 표적인 특정 우려 변이주에 대한 혈청반응률 및 GMT
IR_O= 모체백신의 기반인 바이러스에 대한 혈청반응률 및 GMT
IRR_{R-V}= 임상적으로 관련된 다른 변이주에 대한 혈청반응률 및 GMT

b. 변이백신의 안전성을 뒷받침하기 위한 임상 자료

면역원성 평가 기간 중 평가된 심각한 그리고 그 밖의 예상치 못한 이상사례 뿐 아니라 각 연구의 백신접종 후 최소 7일 동안 매일 평가된 예상한 국소 및 전신 이상사례를 포함하여, 안전성 평가는 코로나19 백신의 긴급사용승인을 뒷받침하는 데에 충분할 수 있다. 그러나, 안전성 실마리정보가 나타난다면, **면역원성 연구를 위해 처음 계획했던 규모보다 더 큰 안전성 데이터베이스에서 코로나19 변이백신을 평가해야 할 수 있으며, 연구에서는 심각한 그리고 그 밖의 의료진이 검진한** 이상사례의 장기적 평가 또한 계획해야 한다.

면역원성 평가변수의 평가를 위한 검정법

임상연구의 면역원성 평가변수를 평가해 사용하는 검정법을 확인해야 한다. COVID-19에 대한 방어효과를 예측하는 면역 표지자가 현재까지 확립되지 않았으나, 백신 구조체에 따라서, 중화항체를 면역원성의 적절한 척도로 고려할 수 있다.

과학적 문제로서, 변형된 COVID-19 백신이 중화항체 반응을 유도하는 능력을 증명하는 자료가 필요하다. 이러한 자료는 코로나19 모체백신 및/혹은 변경백신 구조체로 면역접종한 이들로부터 추출한 임상적 혈청학 검체를 사용하여 (관심의 대상인 변이주뿐 아니라 모체백신이 유래한 바이러스를 포함한) SARS-CoV-2 바이러스의 중화를 평가하는 바이러스 중화 분석시험(위바이러스(pseudovirus) 혹은 야생 바이러스를 사용)에서 도출할 수 있다.

FDA는, 긴급사용승인 변경을 뒷받침하기 위해 최종 검정법에 관한 SOP 및 밸리데이션 보고서 그리고 임상 검체를 시험한 모든 실험실의 목록을 제출할 것을 기대한다.

4. 추가적 고려사항

현재, SARS-CoV-2 변이주의 면역원성 및 안전성 프로파일이 최초 SARS-CoV-2 바이러스와 유사한가, 그리고 정기적(예; 연례) 변경이 필요할 것인가 여부는 알려지지 않았다. 그러므로 제조사는 앞서 개설한 바와 같이 코로나19 변이백신의 승인을 뒷받침하기 위한 자료를 마련해야 한다. 향후 특정한 또는 모든 코로나19 변이백신이 임상연구 실시 없이 승인될 수 있는가를 결정하기 위해 추가적인 논의가 필요할 것이다.

개발자는, 평가 중인 바이러스 서열이 궁극적으로는 변이백신에 사용하기 위해 선택되지 못할지라도, 변이백신이 적절한 수준으로 면역반응을 증강하는 능력과 관련하여 탐색적 연구를 수행할 것을 독려한다. 이러한 연구는 용량 탐색 및 안전성 정보를 제공할 수 있다.

제조사가 변이주에 대한 단가 변이백신을 개발하려 계획한다면, 변이백신이, 개발자가 제조한 최초 바이러스를 표적으로 하는 백신과 분명하게 구분될 수 있도록 하는 것이 중요할 것이다.

[부록 18] EMA 코로나19 변이주 백신 개발 가이드라인

SARS-CoV-2의 변이체에 대한 방어 제공을 목적으로 하는 백신에 관한 규제요건

Reflection paper on the regulatory requirements for vaccines intended to provide protection against variant strain(s) of SARS-CoV-2

2021년 2월25일

1. 도입

본 문서는 다음 문서들과 함께 읽어야 한다.

Guideline on clinical evaluation of vaccines(EMEA/CHMP/VWP/164653/05 Rev. 1)

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Product- or Population-Specific Considerations I: Vaccines for prophylaxis against infectious diseases(EMA/488220/2012 Corr)

본 문서에서는,

- 최초 품목허가를 받은 SARS-CoV-2 백신을 모백신(parent vaccine)으로 지칭하며 이러한 백신의 기반이 된 SARS-CoV-2 균주를 모균주(parent virus)로 지정하고 있다.
- 새롭게 출현한 1가지 혹은 그 이상의 SARS-CoV-2 변이체에 대한 방어효과 제공을 목적으로 하는 백신을 변이체 백신(variant vaccine)으로 지칭하며 이러한 백신의 기반이 되는 SARS-CoV-2 균주는 변이균주(variant strain)로 지정하고 있다.

EU에서의 사용을 목적으로 하는 변이체 백신에 함유된 균주의 타당성에 대하여, 변이체 선정 시점에서의 질환 감시 및 순환 균주에 대한 특성분석을 기반으로, 반드시 근거를 제시해야 한다. 백신을 위한 SARS-CoV-2 균주 선택을 지원하기 위한 국제 포럼이 설립되는 즉시(예: WHO 주도로 설립), 변이균주 선택 시에는 제공된 권고사항을 참고해야 할 것이다.

의뢰자는 변이체 백신을 위한 개발 프로그램의 세부사항에 관하여 과학적 조언을 구할 것을 권고한다.

추가적인 증거가 생성되면서 그리고 변화하는 상황을 근거로, 이 문서에서 기술하는 개념은 추가적으로 개정될 수 있다.

범위

본 문서는, 변이체 백신이 단가 혹은 다가 백신이든, 이러한 백신 허가를 뒷받침하는데 필요한 품질 및 비임상, 임상 자료를 개괄적으로 제시하고 있다.

이러한 요건은 다음 두 가지 기준 모두를 충족하는 경우에 한하여 적용된다.

- 모백신이 EU에서 품목허가를 획득함.
- 백신 접종 후 인체 면역체계에 제시되는 SARS-CoV-2 항원을 제외하면, 변이체 백신 생산을 위한 제조공정 및 관리 그리고 시설이 모백신의 경우와 동일하거나 매우 유사함.

2. 논의

2.1 품질 - Module 3

변이체 백신의 승인을 위한 요건은 대체로 모백신 구조체의 근간이 된 기술에 따라 달라질 것이다(예: mRNA 백신, 바이러스 벡터, 재조합기술로 생산한 정제 단백질, 불활화 바이러스 백신). 업데이트된 Module 3에서는 다음 사항을 다루어야 한다.

- 출발물질에 대하여 업데이트할 것(예: DNA 주형, 바이러스 시드).
- 새로운 균주 특이적 요건을 수용하기 위한 일부 조정을 통해 모백신 관리전략을 인정(reliance)할 수 있음.
- 등록된 규격을 준수함을 증명하기 위하여 주요품질특성에 대한 시험(예: 순도, 함량)을 수행해야 함. 등록된 규격의 일탈 혹은 변경(예: 확인, 역가) 시에는 적절한 과학적 및/혹은 임상적 근거가 필요할 것임.
- 제조 일관성을 증명해야 함(예: 활성성분 및 완제품의 특성 분석, 공정 중 관리 결과, 배치 분석을 통한 증명)
- 원칙적으로, 등록된 유효기간/조건을 적용하게 될 것임. 그러나 활성성분 및 최종제품에 대하여 등록한 유효기간의 적합성을 확증했음을 증명해야 함(예: 확보한 실시간 안정성 자료 및 안정성 예측모델, 가속보관조건 하의 초기 안정성 자료를 통한 증명). 허가 후에 확증적 실시간 안정성 자료를 제공해야 함.

변이체 백신이 다가 백신이라면, 출하 시 그리고 유효기간 만료 시까지 개별 활성성분의 품질을 보장하기 위한 추가 고려사항이 있을 수 있다.

이러한 고려사항은 우선적으로 완제품의 제조 및 관리와 관련된 사항일 것이다(예: 총 불순물 수준의 관리 및 서로 다른 균주를 함유한 백신을 시험하기 위한 분석 절차의 타당성). 추가된 균주로 인해 규격의 조정이 필요할 것이다. 제형화와 관련하여 의약품 개발 연구 및 완제품 관리전략의 변경이 필요할 것이다. 단가 모백신에서 다가 변이체 백신으로 개발이 이행되는 경우, 배치 분석 자료 및 공정검증 자료 요건의 수준은 더 높아질 것으로 본다.

2.2 비임상 - Module 4

변이체 백신 개발을 뒷받침하기 위하여 추가적인 *in vitro* 및 *in vivo* 시험을 수행해야 한다는 요건은 없다. 품목허가권자가 이러한 연구를 수행하기로 했다면, 이러한 연구는 임상자료의 보조자료로 간주할 것이다.

2.3 임상 - Module 5

2.3.1 변이체 백신의 유효성

변이 균주에 대한 단가 혹은 다가 변이체 백신의 유효성을 다음과 같이 제출한 면역원성 자료에서 추론할 수 있다.

- 변이체 백신으로 기초접종을 실시한 이후, 그리고
- 이전에 모백신으로 기초접종을 한 시험대상자에게 변이체 백신을 단회 투여 한 후.

이어지는 하위 section에서는, 변이체 백신을 기초접종으로 혹은 모백신의 기초접종 이후에 변이체 백신을 투여하는 임상시험에 관하여 권고사항을 개괄적으로 제시하고 있다.

다음과 같은 경우에는,

- 변이체 백신이 시판된 유일한 백신으로서 모백신을 대체하고자 하며/혹은
- 변이체 백신에 모균주를 함유할 것임(예: 변이체 백신이 1가지 혹은 그 이상의 변이균주에, 모균주를 추가하여 구성될 것임), 그리고
- 모균주가 여전히 EU 권역에서 순환 중임

모백신이 기초접종 후 모균주에 대하여 유도한 면역반응과 비교 시, 변이체 백신이 기초접종 후 모균주에 대하여 열등하지 않은 면역반응을 유도함을 증명해야 하는 추가 요건이 부과될 것이다.

SARS-CoV-2 비노출(naïve) 시험대상자(예: 미접종자 및 이전 감염 증거가 없는 이들)

SARS-CoV-2 비노출 모집단을 대상으로 최소한 1건의 임상시험을 수행할 것을 현재 권고하고 있다.

방어에 관한 면역 표지자 미확립의 경우(immune correlate of protection)

코로나19 병력이 없는 백신 미접종 시험대상자들을 무작위 배정하여, 모백신에 대해 승인된 투여계획에 따라, 모백신 혹은 변이체 백신으로 기초접종을 실시한다. 시험 모집단은 백신 접종 우선순위 그룹에 해당되지 않는 성인에 국한될 수 있다. 일차 분석을 위한 접종 후 혈액 검체 수집 시기는 모백신으로 생성한 자료에서 제시된 내용을 기반으로 해야 한다.

일차분석은 기본 검체(baseline sample)에서 이전의 SARS-CoV-2 감염에 대한 혈청학적 증거가 없는 하위군을 대상으로 실시해야 한다. 모백신에 대하여 이전에 문서화한 유효성으로부터 변이체 백신으로의 면역가교를 위하여, 중화항체 역가를 상응하는 백신 균주에 대해 측정해야 한다(예: 모균주에 대하여 모백신군(parent vaccine group)에

서 그리고 변이 균주에 대하여 변이체 백신군에서). 변이 균주에 대해 변이체 백신이 유도한 면역반응을 모균주에 대해 모백신이 유도한 면역반응과 비교 시, 다음 기준을 충족해야 한다.

- 해당 변이균주(혹은 각각의 변이균주) vs. 모균주에 대한 혈청전환률의 차이에 관하여 95% 신뢰구간의 하한은 -10%를 초과하면 안 된다. 혈청전환은 접종 전으로부터 접종 후 최소 4배의 역가 증가로 정의해야 하며, 일차분석은 혈청음성인 시험대상자에 대하여 실시하게 되므로, 혈청전환률 산출을 위해 접종 전 검체에 명목값(nominal value)을 적용해야 한다.
- GMT 비율에 대한 95% 신뢰구간의 하한은 최소 0.67이어야 한다.

이차 평가변수 중,

- 변이 균주에 대해 모백신이 유도한 면역반응 및 모균주에 대해 변이체 백신이 유도한 면역반응을 확인해야 한다.
- 2-도즈 기초접종을 실시하는 백신의 경우, 첫 도즈 접종 후 면역반응을 일차 분석과 동일한 방식으로 비교해야 한다.

역누적분포곡선을 제공해야 한다.

SARS-CoV-2에 대한 역학 자료에서 모백신의 기초접종이 시험대상자를 위한 최선의 이익이 아님을 시사하고 있다면, 모백신으로 이전에 문서화한 유효성으로부터 변이체 백신으로의 면역가교를 위한 대체 접근법은, 변이체 백신의 기초접종이 변이균주에 대해 유도한 면역반응과 모백신 접종이 모균주에 대해 유도한 면역반응에 관한 이전의 자료를 비교하는 것일 수 있다. 그 후 일차 분석은 앞서 기술한 바와 같이 진행될 것이다.

이러한 대체 접근법을 뒷받침하기 위해서,

- 이전 자료 생성 당시 적용한 분석 조건을 변경해서는 안 되며 그리고/혹은 모균주에 대한 중화항체와 관련하여 기초접종 후 검체(post-primary sample)를 재분석해야 한다.
- 과거 자료는, 최소한 연령, 성별 및 중요한 기저 동반질환 상황을 기반으로, 변이체 백신을 투여하는 전향적 시험에 등록한 그룹과 매칭되는 시험대상자로부터 획득해야 한다.
- 매칭된 과거 대조군으로부터 잔여 혈청을 확보해 두어 모백신이 변이 균주에 대해 유도하는 면역반응을 확인할 수 있어야 한다.

방어에 관한 면역 표지자가 확립된 경우(ICP)

CHMP가 해당 백신 구조체에 적용이 가능하다고 동의한 방어면역 표지자(ICP)가 있다면, SARS-CoV-2 비노출 시험대상자는 모백신에 관한 SmPC에 의거한 투여계획에 따라 변이체 백신으로 기초접종을 해야 한다. 변이균주에 대하여 ICP(예: 혈청전환률)에 해당하는 혹은 이를 초과하는 역가에 도달한 시험대상자의 비율을 확인해야 한다. 혈청방어율에 대한 점추정치의 정밀도(precision)는 95% 신뢰구간을 설정하여 추산해야 한다. 혈청방어율이 허용가능하다고 결정하기 위한 신뢰구간의 하한에 대해서는 CHMP의 동의가 필요하다.

이전에 SARS-CoV-2 백신을 접종한 시험대상자

방어에 관한 면역 표지자 미확립의 경우(ICP)

모백신으로 기초접종을 한 시험대상자에게 변이균주 방어를 위한 변이체 백신을 투여하는 경우, 이 변이체 백신의 유효성은 이전의 모백신 접종에 관하여 명세하게 문서화가 된 시험대상자를 대상으로 시험을 실시하여 유추할 수 있다.

시험대상자들은 모백신으로 진행한 이전 시험에 참가하였고 이들의 기초접종 후 중화항체 역가 정보가 확보되어 있을 것을 권고한다. 이것이 가능하지 않다면, 일차분석에서 사용하는 기초접종 후 중화항체 역가는 최소한 연령, 성별 및 중한 기저 동반질환 상황을 기반으로, 변이체 백신의 1도즈를 투여받기 위해 전향적 시험에 동록한 모집단과 매칭되는 모집단에서 추출해야 한다.

모백신의 기초접종 시리즈 완결과 변이체 백신 1도즈 투여 사이의 간격 그리고 이 간격 전후의 시간(window)에 대한 고려와 근거가 필요하다.

일차분석을 실시하는데 필요한 자료를 획득하기 위해서는, 시험에 등록한 모든 시험대상자가 변이체 백신 1도즈를 투여하는 것으로 충분할 것이다.

일차분석은 SARS-CoV-2 감염에 대한 혈청학적 증거가 없는 시험대상자로 수행해야 한다. 변이균주에 대해 변이체 백신 1도즈로 유도한 중화항체 GMT를 모균주에 대해 모백신으로 유도한 기초접종 후 중화항체 GMT와 비교해야 한다. GMT 비율에 대한 95% 신뢰구간의 하한이 최소 0.67이어야 한다.

이차분석에서는 변이균주에 대하여 변이체 백신이 유도한 중화항체 GMT를 변이균주에 대하여 모백신이 유도한 기초접종 후 중화항체 GMT와 비교해야 한다.

다른 이차분석에서는 모백신과 변이체 백신이 각각의 모균주 및 변이균주에 대하여 유도한 항체전환율을 비교해야 한다.

이러한 시험에서 모백신으로 기초접종을 완료한 시험대상자를 1도즈의 모백신 혹은 변이체 백신을 투여받도록 무작위배정할 것인지는 선택사항이다. 이러한 설계를 선택했다면, 모백신으로 기초접종을 한 시험대상자의 변이체 백신 투여를 뒷받침하기 위한 일차분석은 정확히 앞서 기술한 바와 같이 진행하게 될 것이다.

일차분석 외에 추가적으로, 이러한 선택적인 시험 설계는, 모백신으로 기초접종 한 시험대상자를 대상으로 1도즈의 변이체 백신 혹은 모백신이 유도하는 변이균주에 대한 중화항체 역가를 비교하는 이차분석을 가능하게 할 것이다. 이러한 비교가 흥미로운 이유는, 모백신의 추가 도즈에 대한 면역반응이, 기초접종 후 획득한 변이균주에 대한 역가와 비교할 때, 변이균주에 대한 중화항체 역가를 상당히 상승시킬 수 있는 가능성이 있기 때문이다.

변이체 백신 1도즈 투여 후 변이균주에 대한 GMT가 모백신 1도즈 투여 후 변이균주에 대한 GMT보다 우월하다면(GMT 비율에 대한 95% 신뢰구간의 하한이 >1), 이러한 결과는 모백신으로 일차접종한 시험대상자에게 모백신 대신 변이체 백신을 투여함에 따르는 잠재적 가치를 뒷받침해 줄 것이다.

방어에 관한 면역 표지자가 확립된 경우(ICP)

CHMP가 해당 백신 구조체에 적용이 가능하다고 동의한 방어면역 표지자(ICP)가 있다면, 모든 시험대상자에게 앞서 기술한 바와 같이 변이체 백신 1도즈를 투여할 수 있다. 일차분석은 변이균주에 대해 변이체 백신이 유도한 혈청방어율을 기반으로 해야 한다. 혈청방어율에 대한 점추정치의 정밀도는 95% 신뢰구간으로 추산해야 한다. 혈청방어율이 허용가능하다고 결정하기 위한 신뢰구간의 하한에 대해서는 CHMP의 동의가 필요하다.

2.3.2 변이체 백신의 안전성

모백신에 대한 안전성 우려 및/혹은 변이체 백신으로 실시한 시험에서 발견된 안전성 우려가 없다면, 앞서 기술한 바와 같이 변이체 백신으로 실시한 면역원성 시험 중에 수집한 안전성 자료로서 허가에 충분할 것이다.

[부록 19] 코로나19 백신 임상시험계획 다빈도 보완 사례집

I. 서론

1. 목적 및 배경

2020년 코로나19 팬데믹 이후 식품의약품안전처(이하, 식약처)는 국내 코로나19 백신 개발사들이 개발과정에서 시행착오를 최소화하고 임상 진입 및 진행을 가속화하여 신속하게 제품화에 성공하는 것을 지원하고자 '코로나19 백신 개발 시 고려사항' 및 3 종의 '코로나19 백신 임상시험계획서 표준안'을 마련하였다.

식약처는 지난 2년간 약 20여 건의 코로나19 백신의 신규 임상시험계획서를 심사하면서 임상시험 진입을 위한 품질 및 비임상 근거자료의 준비와 세부 임상시험 계획서 작성에 있어서 개발사 간에 공통으로 보완자료 요청 사항이 발생하고 있다는 점을 확인하였다.

본 사례집은 그간 식약처에서 기초접종용 코로나19 백신의 신규 임상시험계획을 심사하면서 다빈도로 발생한 보완사항을 모아 작성한 것으로 개발사의 이해를 돕고 임상시험계획 승인을 위한 심사자료의 다빈도 보완을 줄임으로써 심사 기간을 단축하고 심사의 효율성을 높이고자 마련하였다.

2. 범위

본 사례집은 코로나19의 팬데믹 상황을 감안하여 작성된 것으로 일반적인 상황에서의 다른 백신에서는 적용되지 않을 수 있다. 또한 현재 작성 기준으로 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것으로 코로나19 백신 개발에 대한 지식과 이해가 넓어짐에 따라 기술 내용이 달라질 수 있다.

II. 품질 분야 다빈도 보완사항

임상시험계획 승인 신청 시 제출되는 품질에 대한 자료는 임상시험 단계와 품목의 특성에 따라 자료 제출 범위가 달라진다.

1. 일반적 사항

사례 II-01

보완사항

원료약품 및 그 분량 중 원료의 배합목적, 규격 및 분량을 명확히 기재하고 근거 제출

보완사유

임상시험용의약품의 원료약품 및 그 분량, 새로운 첨가제를 사용하는 경우 이에 대한 설명, 이미 알려진 물질과의 구조적 유사성에 대한 설명, 원료물질 규격 (구조식, 물리화학적, 생물학적 특성 등) 에 관한 자료를 제출하여야 한다.

※ 관련 규정 :「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」제5조(제출자료의 요건) 제4항제3호

보완제출자료 예시

「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」[별표3] 임상시험용 생물의약품 품질문서 작성 방법 2.P.1. 완제의약품의 개요와 조성 (예시)

: 1바이알, 병 또는 프리필드시린지 (0.5 mL 중)

순번	배합목적	원료명	규격	분량	단위
1	주성분	○○○○	별규		마이크로그램
2	완충제	△△△	KP		밀리그램
-	-	-	-		
7	용제	주사용수	KP		적량
8	첨부물	1회용주사침(25G x 5/8(0.5 x 16mm)	별규		개

- 원료명의 경우, '의약품 명명법 가이드라인 (민원인 안내서)' 참고
- 배합목적의 경우, '의약품 첨가제 고려사항 가이드라인 (민원인 안내서)' 참고

사례 II-02

보완사항

임상시험용의약품에 대한 개발계획 자료 제출

보완사유

임상시험용의약품에 대한 전반적인 계획 간략 기술 및 임상시험에 대한 이론적 근거, 임상시험 대상 적응증, 임상평가방법과 임상시험용의약품의 예측되는 중대한 위험성을 기술하고 계획하고자 하는 임상시험계획별로 임상시험의 형태, 예상 대상자 수 등에 대한 개략적인 정보 반영 자료를 제출하여야 한다.

또한 코로나19 백신 개발에 사용한 플랫폼(핵산(DNA, mRNA)/재조합(아단위단백질)/불활화/약독화 생바이러스/(복제, 비복제)바이러스벡터/바이러스유사입자(Virus like particle, VLP) 백신 등) 정보를 포함한 제형 개발 경위와 대상 바이러스주 및 유전자, 벡터 선택이유, 재조합/불활화/약독화 방법, 선정된 투여경로/투여방법의 타당성 등에 대한 정보를 기재하여야 한다.

※ 관련 규정 :「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」제5조(제출자료의 요건) 제4항제1호

보완제출자료 예시

「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」[별표3] 임상시험용 생물의약품 품질문서 작성 방법 2.P.2. 개발경위

: 목표하는 바이러스주 및 단백질 항원의 선정 근거, 백신 개발에 사용한 플랫폼, 작용기전 등에 대하여 기술

2. 제조에 관한 사항

사례 II-03

보완사항

주성분(항원) 생산 시 사용된 재조합 플라스미드의 유전자 위치 및 기능 등 정보와 제조방법 제출

보완사유

임상시험용의약품의 생산에 사용하는 원료물질의 적합성을 증명하기 위하여 출발물질로서 플라스미드 벡터의 출처를 포함한 기원 및 유전자 위치 등 정보와 주성분 (항원) 유전자 삽입 등의 제조 과정에 관한 자료를 제출하여야 한다. 또한 클로닝을 통해 제조된 재조합 플라스미드를 구성하는 유전자의 위치 및 기능 등에 대한 정보 제출이 필요하다.

보완제출자료 예시

「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」[별표3] 임상시험용 생물의약품 품질문서 작성 방법 2.S.2.3. 원료관리 및 2.S.3.1. 구조 및 기타 특성

① 플라스미드 벡터에 대한 정보 (출처, 구성, 유전자 기능 및 시험성적서)
② 유전자 서열분석 결과 제출 (항원 생산을 위한 출발물질)
③ 클로닝에 사용된 대장균의 품질시험성적서
④ 발현 유전자 확인시험 등의 출발물질에 대한 품질관리시험 설정 및 시험성적서

사례 II-04

보완사항

제조공정 중에 사용되는 '사람 또는 동물유래성분' 자료 제출

보완사유

최종제품이 동물유래성분을 함유하거나 제조과정 중 동물유래성분을 사용하는 경우 기원동물 및 사용부위를 제조방법에 기재하여야 하고, 반추동물유래성분의 경우에는 전염성해면상뇌증 (TSE) 감염을 방지하기 위한 원료선택 (반추동물의 원산국, 반추동물의 연령 등) 또는 처리방법 등을 제조방법에 기재하여야 한다.

※ 관련 규정 :「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」제5조(제출자료의 요건) 제4항제3호, 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」[별표3] 임상시험용 생물의약품의 품질문서 작성방법 3.A.2,「생물학적제제 등의 품목허가·심사규정」제14조(제조방법) 제3항

보완제출자료 예시

① 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」[별표3] 임상시험용 생물의약품 품질문서 작성방법 2.S.2.3. 원료 관리

② 원료 시험성적서 (반추동물유래성분 사용 시, 수출국 정부 또는 공공기관이 발행한 전염성해면상뇌증 (TSE) 미감염증명서)

③ 동물유래성분의 기원동물 및 사용부위를 해당 공정의 비고란에 작성한 제조방법

사례 II-05

보완사항

「생물학적제제 등의 품목허가·심사규정」(식품의약품안전처 고시) [별표 5]에 따른 제조방법 및 제조공정흐름도 작성

보완사유

원료의약품 및 임상시험용의약품의 제조공정 및 공정관리에 관한 자료로서 제조공정에 사용된 출발물질부터 각 단위공정이 누락되지 않도록 순차적으로 단위공정별로 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」[별표 5] 제조방법 작성요령에 따라 작성하여 제출하여야 한다. 출발물질인 세포은행 및 바이러스시드의 제조 및 최대계대력 등에 대한 사항과 원료의약품 및 임상시험용 의약품의 제조크기, 직접용기, 보관조건, 제조원 및 사용(유효)기간 등을 기재하여야 한다.

※ 관련 규정 :「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」제5조(제출자료의 요건) 제4항제3호,「생물학적제제 등의 품목허가·심사규정」제14조(제조방법)

보완제출자료 예시

「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 [별표 5] 제조방법 작성요령의 서식에 따라 공정단계별 원료, 공정과정, 품질관리 등에 대한 내용이 포함된 제조방법 및 제조공정흐름도 제출 (면역증강제 사용 시, 해당 내용 포함 필요)

사례 II-06

보완사항

제조방법 변경에 대한 상세자료 제출

보완사유

이전 임상시험 시료 (비임상시료 포함)와 제조공정 상에 차이가 있는 경우 변경사항에 대한 비교표 등 변경에 대한 자료를 제출하여야 한다. 또한 변경된 제조공정으로 제조된 원료의약품 및 임상시험용 의약품이 이전 임상시험(비임상시험) 배치와 품질이 동등함을 입증하여야 한다.

코로나19 백신의 경우, 대유행 상황에서의 신속한 개발 필요성으로 연구용 세포주에서 제조된 임상시험용의약품으로 초기 임상을 수행할 수 있다. 다만, 이후 임상에서는 확립된 세포주를 사용하여 백신을 제조하여야 하며, 변경 전·후 비교동등성 (세포주, 원액 및 완제의약품에 대한 특성 및 배치분석 자료 등) 자료를 제출하여야 한다.

보완제출자료 예시

① 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」[별표3] 임상시험용 생물의약품 품질문서 작성방법 2.S.2.2. 제조공정 및 공정관리, 2.S.2.4. 주요공정 및 중간체 관리, 2.S.2.5. 공정 밸리데이션 및 평가, 2.S.2.6. 제조공정개발, 2.P.3. 제조 항에서 제조변경사항 작성

* 공정 밸리데이션 평가 자료의 경우, 초기 임상에서는 자료가 요구되지 않으며, 후기 임상의 경우 변경된 공정에 대한 요약자료 제출

② 변경 전·후 비교동등성 자료 (세포주, 원액 및 완제의약품에 대한 특성 및 배치분석 결과 등)

3. 임상시험용의약품 품질관리

사례 II-07

보완사항

원료의약품 생산을 위해 기질로서 사용한 세포주에서 외래성 오염인자 부정시험을 실시하고 결과 제출

보완사유

외래성 인자에 오염된 세포는 백신 생산을 위한 기질로서 적합하지 않다. 확립된 마스터 세포은행 및 제조용세포은행, 생산종결세포에서 외래성 오염인자 부정시험을 실시하여 외래성 인자에 의한 오염이 없음을 증명하여야 한다.

'생물의약품 생산에 사용되는 세포기질 관리 가이드라인' 참고하여 세포기질에 존재할 가능성이 있는 바이러스군과 특정 바이러스에 대한 체내(*in vivo*) 시험 및 체외(*in vitro*) 시험을 실시하고, 세균, 진균, 몰리큐트 및 결핵균에 대한 시험 등을 실시하여 오염이 없음을 증명하여야 한다.

일부 동물세포는 레트로바이러스 같은 내인성 인자를 함유하고 발현하기도 한다. 이러한 경우, 최대 세포연령 (계대수) 또는 그 이상 증식된 마스터세포은행이나 제조용세포은행에서 적합한 시험방법으로 레트로바이러스 부정시험을 실시하여 감염성 레트로바이러스가 존재하지 않음을 입증하여야 한다. 필요에 따라서 레트로바이러스의 제거 및/또는 불활화에 대한 평가를 실시하고 결과를 제출하여야 한다.

보완제출자료 예시

① 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」[별표3] 임상시험용 생물의약품 품질문서 작성방법 2.S.2.3. 원료 관리

② 외래성 오염인자 부정시험 실시 결과 (시험성적서)

* 초기임상의 경우, PCR 법 등 *in-vitro* 시험법으로 수행한 결과 제출 가능

사례 II-08

보완사항

제조공정 중 사용된 항생제 및 원료물질 등에 대한 불순물 잔류평가 자료 제출

보완사유

원료의약품의 출발물질 또는 제조공정에서 유래하는 불순물, 분해생성물, 잔류용매 등에 대해 평가하고, 분석 결과를 근거로 품질관리 규격을 설정하여야 한다 (예: 잔류숙주유래 DNA, mRNA 및 단백질 등). 불순물은 안전성 및 배치분석 결과 등을 고려하여 기준을 설정하여야 한다 (필요 시 이론적 수치 등 결과 요청).

* 초기 임상의 경우, 확정된 규격이 요구되지 않음

보완제출자료 예시

① 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」[별표3] 임상시험용 생물의약품 품질문서 작성방법 2.S.3.2. 불순물

② 일부 공정 관련 불순물이 제거되었음을 확인 또는 추정할 수 있는 자료 (시험성적서 등)

사례 II-09

보완사항

원료의약품의 순도(불순물, 분해생성물 및 잔류용매 등)에 관한 기준 설정

보완사유

원료의약품의 출발물질 또는 제조공정에서 유래하는 불순물, 분해생성물 및 잔류용매 등을 기술하고 적합한 시험방법 (HPLC 크로마토그램 등)을 사용하여 분석한 결과 등을 근거로 규격을 설정하여야 한다.

* 초기 임상의 경우, 확정된 규격이 요구되지 않음

보완제출자료 예시

① 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」[별표3] 임상시험용 생물의약품 품질문서 작성 방법 2.S.4. 원료의약품의 관리

② 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 [별표 11] 생물학적제제 원료의약품의 별첨규격 작성 예에 따라 작성한 원료의약품의 별첨규격

③ 원료의약품의 배치분석 결과 (시험성적서)

④ 공정서 규격으로 설정할 경우, 공정서 규격에 적합함을 확인할 수 있는 자료

사례 II-10

보완사항

GMP 시설에서 생산한 원료의약품과 임상시험용 의약품의 배치분석 결과 제출

보완사유

임상시험용 의약품 제조 및 품질관리기준에 맞게 제조된 원료 및 임상시험용의약품에 대한 품질관리 자료가 제출되어야 한다. 출발물질을 포함하여 생산에 사용된 물질에 대한 품질관리가 이루어져야 하며, 특히 생산된 원료의약품과 임상시험용의약품의 품질관리 항목에 대한 시험을 실시하고 그 결과를 제출하여야 한다.

※ 관련 규정 : (「의약품 등의 안전에 관한 규칙 제24조(임상시험계획의 승인 등) 제1항제3호, 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」제5조(제출자료의 요건) 제2항,「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」제5조(제출자료의 요건) 제4항제3호)

보완제출자료 예시

① 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」[별표3] 임상시험용 생물의약품 품질문서 작성방법 2.S.4.4. 배치분석 및 2.P.5.4. 배치분석

② 임상시험용의약품이 제조 및 품질관리기준에 맞게 제조되었음을 증명하는 서류 또는 자료

③ 원료의약품 및 임상시험용 의약품의 배치분석 결과 (시험성적서)

사례 II-11

보완사항

아데노바이러스 벡터 백신을 이용하여 코로나19 백신을 개발하는 경우, 원료의약품 및 임상시험용 의약품에 대한 품질시험으로 복제 가능 아데노바이러스 부정시험 및 AAV(Adeno-associated virus) 부정시험 설정 및 시험결과 제출

보완사유

바이러스벡터를 사용하여 백신을 개발하는 경우, 백신의 항원으로 작용하는 단백질만 발현되고, 바이러스 벡터 자체가 인체 내에서 복제되지 않음을 확인하여야 한다. 코로나19 백신 제조 시 아데노바이러스가 벡터로 사용되는 경우, 복제가능 아데노바이러스 부정시험, AAV(Adeno-Associated Virus) 부정시험 결과 등을 제출하여야 한다.

보완제출자료 예시

① 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」[별표3] 임상시험용 생물의약품 품질문서 작성방법 2.S.4. 원료의약품의 관리 및 2.P.5. 임상시험용의약품의 관리

② 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 [별표 11] 생물학적제제 원료의약품의 별첨규격 작성 예에 따라 작성한 원료의약품의 별첨규격

③ 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 [별표 13] 생물학적제제 완제의약품의 기준 및 시험방법 작성 예에 따라 작성한 완제의약품의 기준 및 시험방법

④ 복제가능 아데노바이러스 부정시험, AAV (Adeno-Associated Virus) 부정시험 결과 (시험성적서 등) (원료의약품 및 완제의약품의 배치분석 결과로 대체 가능)

사례 II-12

보완사항

백신 접종 시 항원과 면역증강제를 혼합하는 경우, 임상시험용의약품과 혼합 후 품질관리 자료 제출

보완사유

투여 직전 항원과 면역증강제를 혼합하는 경우 혼합 후 항원과 면역증강제가 간섭효과 없이 균질하게 섞이고 혼합 전·후 임상시험용의약품의 역가가 동등하게 유지 등 품질에 영향을 주지 않음을 확인하고, 필요 시 품질관리 규격을 설정한다.

* 초기 임상의 경우 제출 불필요

보완제출자료 예시

① 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」[별표3] 임상시험용 생물의약품 품질문서 작성방법 2.P.8. 안정성 자료 중 개봉 후 사용 (in-use) 안정성 자료

② 면역증강제와 혼합 후 항원의 역가, 확인, 안정성 측면에서 혼합 전과 동등함을 증명하는 시험 결과 (면역증강제에 의해 항원의 항원성에 영향이 없음을 증명하는 자료 포함)

③ 항원과 혼합 후 면역증강제가 원료 특성을 혼합 전과 동일하게 유지함을 증명하는 자료

사례 II-13

보완사항

식품의약품안전처에서 인정하는 공정서 및 공인된 시험방법이 아닌 시험항목에 대한 밸리데이션 수행 결과 요약 자료 제출

보완사유

개발 초기단계(임상 1상) 에서는 시험방법에 대한 밸리데이션 수행 결과 제출이 요구되지 않으나 사용되는 시험법의 밸리데이션을 수행하기 위한 허용 한도 및 파라미터(특이성, 직선성, 범위, 정확성, 정밀성, 정량한계 및 검출한계)를 표 서식으로 제시하여야 한다.
제2상 및 제3상 임상시험의 경우, 사용된 시험법의 적합성을 수행한 밸리데이션의 결과 요약표(시험결과 또는 수치 포함)를 제출하여 증명하여야 하고 전체 밸리데이션 보고서를 제시할 필요는 없다.

※ 관련 규정 : 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」제5조(제출자료의 요건) 제4항제3호 및 [별표 3] 임상시험용 생물의약품의 품질문서 작성방법

보완제출자료 예시

「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」[별표3] 임상시험용 생물의약품 품질문서 작성방법 2.S.4.3. 및 2.P.5.2. 시험방법 밸리데이션

: 임상 진행 수준에 따른 시험방법 밸리데이션 수행 결과 요약표

4. 표준품

사례 II-14

보완사항

원료의약품 및 임상시험용의약품의 확인 및 정량시험 등에 사용된 표준품 자료 제출

보완사유

사람이나 다른 생물체에서 유래된 것을 원료 또는 재료로 하여 제조된 생물의약품 특성 때문에 임상시험용의약품의 배치들간의 일관성, 허가될 제품과 동등성을 보장하고, 공정 개발과 상업적 생산 사이의 관련성 제공을 위해 특성 분석이 잘된 표준 물질을 사용하여야 한다. 표준물질의 특성 분석은 신뢰성 있는 최신 시험법으로 수행되고 충분히 기재되어야 한다. 자사 표준물질 (표준품)을 확립한 경우, 제조 및 관리 방법과 품질 관리시험 결과를 포함한 관련 정보를 제출하여야 한다.

보완제출자료 예시

① 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」[별표3] 임상시험용 생물의약품 품질문서 작성방법 2.S.5. 및 2.P.6. 표준품 또는 표준물질
② 표준품 및 표준물질의 시험성적서
③ 자사 표준물질인 경우 제조 및 관리 방법에 관한 자료, 시험성적서

5. 용기 및 포장

사례 II-15

보완사항

원료의약품 및 임상시험용의약품의 보관 용기의 규격에 대한 자료 제출

보완사유

일차 용기의 재료, 규격, 용량, 크기 등에 대한 자료를 제출하여야 한다. 공정서 규격에 적합할 경우, 공정서 규격을 인용할 수 있다.

보완제출자료 예시

「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」[별표3] 임상시험용 생물의약품 품질문서 작성 방법 2.S.6. 및 2.P.7. 용기 및 포장

: 일차 용기의 도면, 규격서 및 시험성적서

6. 안정성

사례 II-16

보완사항

사용(유효)기간 설정 근거 제출

보완사유

원료의약품 및 임상시험용의약품의 안정성에 대한 확보된 장기보존시험 자료에 대한 평가를 바탕으로 조건하의 사용기간을 기재한다. 다만 사용기간 설정이 어려운 경우, 사용기간 대신 안정성 시험계획서 및 안정성시험 이행서약서를 제출하고 안정성시험 계획에 따라 설정할 수 있다. 이행서약서에는 제출한 안정성시험 계획서에 따라 안정성시험을 실시할 것이며, 안정성 시험 중 기준 일탈, 시험 결과의 부정적인 경향성 등이 발생하면 즉시 모든 시정 조치와 함께 식약처에 해당 사항을 보고할 것을 기재한다.

※ 관련 규정 : 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」제5조제4항, 「생물학적제제 등의 품목 허가·심사 규정」제7조, 「의약품등의 안정성시험기준」제3조

보완제출자료 예시

「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」[별표3] 임상시험용 생물의약품 품질문서 작성 방법 2.S.7. 및 2.P.8. 안정성

: ① 안정성 시험항목 및 시험방법을 간략히 기재

② 배치정보 (배치번호, 배치크기, 제조일 등) 및 시험결과를 포함한 안정성시험 요약표

③ 안정성 시험계획서 및 이행서약서

사례 II-17

보완사항

안정성 시험항목 설정 근거 제출

보완사유

임상시험 실시 기간 동안 원료의약품 및 임상시험용의약품의 안정성을 입증하기 위하여 안정성 시험자료를 제출하여야 한다. 제출자료는 계획된 임상시험에 사용될 물질의 품질을 대표하는 1개 이상의 배치에 대하여 실시한 시험의 종류, 시험결과를 요약된 표로 제출한다. 이때 시험의 종류는 기준 및 시험방법에 설정한 전 항목을 원칙으로 하고 순도/불순물 프로파일과 역가 (또는 항원함량) 변화를 검출할 수 있는 시험을 포함하는 것을 권고한다. 다만, 시험항목을 생략할 경우에는 그 사유를 명확히 기재하여야 한다.

※ 관련 규정 : 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」제5조제4항, 「생물학적제제 등의 품목 허가·심사 규정」제7조, 「의약품등의 안정성시험기준」제3조

보완제출자료 예시

「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」[별표3] 임상시험용 생물의약품 품질문서 작성 방법 2.S.7. 및 2.P.8. 안정성

: 안정성 시험항목 설정에 대한 과학적으로 타당한 근거 및 사유 기재

사례 II-18

보완사항

다회용 제품 (multi dose)의 사용 중 (in-use) 안정성 자료 제출

보완사유

다회용 백신은 미생물 오염 예방 등을 위하여 보존제가 함유되어야 하나, 보존제가 함유되지 않은 경우, 사용 중 보관기간 이후에도 품질에 영향이 없으며, 미생물 오염에도 안전함을 확인하여야 한다.

참고로, 동결건조제품의 경우 용해 후 사용하는 보관조건 및 기간에 따라 사용 중 안정성 자료가 요구될 수 있다.

* 초기 임상의 경우 제출 불필요

보완제출자료 예시

「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」[별표3] 임상시험용 생물의약품 품질문서 작성 방법 2.S.7. 및 2.P.8. 안정성

: 개봉 후 보관조건 (온도 및 기간), 최대 투여 횟수를 고려하여 계획한 안정성 시험 결과 (시험항목은 원칙적으로 장기보존시험의 기준으로 설정하고, 사용 중 오염이 없음을 증명하는 자료 제출 필요)

사례 II-19

보완사항

원료의약품의 보관 용기와 안정성 시험에 사용된 용기가 상이한 사유 제출

보완사유

안정성 시험을 위한 원료의약품은 임상시험 배치 제조 시 사용된 원료의약품의 용기 및 포장과 동일한 재질의 용기에 담아서 보관하여야 한다. 다만, 크기만을 줄인 용기의 사용이 허용되므로 원료의약품의 보관 용기와 안정성 시험에 사용된 용기가 동일한 재질임을 확인할 수 있는 자료 제출이 필요하다.

보완제출자료 예시

「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」[별표3] 임상시험용 생물의약품 품질문서 작성 방법 2.S.7. 및 2.P.8. 안정성

: 원료의약품의 보관용기 및 안정성시험에 사용된 용기의 규격서 및 시험성적서

* 초기임상의 경우, 용기에 대한 간략 정보 기재 가능

사례 II-20

보완사항

임상시험용의약품의 보관온도와 사용 중 보관온도가 다른 경우, 이에 대한 근거 (사용 중 안정성시험 결과 등) 제출

보완사유

현장에서의 사용 편리성을 위하여 임상시험용의약품의 보관조건과 사용 시 보관조건을 다르게 적용하고자 할 경우, 사용 시 보관조건에 대한 안정성 결과를 제출하여야 한다. 예를 들어, 임상시험용의약품의 보관조건이 -20 ± 5 ℃ 이나, 사용 시 5 ± 3 ℃에서도 보관이 가능하도록 기재하고 싶은 경우, 사용 중 온도조건(5 ± 3 ℃) 에서의 안정성 결과를 제출하여야 한다.

보완제출자료 예시

「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」[별표3] 임상시험용 생물의약품 품질문서 작성 방법 2.S.7. 및 2.P.8. 안정성

: 사용 중 보관온도 조건에서의 안정성시험 결과

7. 위약 및 대조약의 품질에 관한 자료

사례 II-21

보완사항

위약에 대한 자료 제출

보완사유

위약을 사용할 경우 원료약품 및 그 분량, 시험법 및 허용기준을 포함한 기준규격 및 시험성적서를 제출하여야 하며 기준에는 적어도 각 임상시험용의약품과 위약의 차이를 명확하게 구별할 수 있는 시험이 포함되어야 한다. 또한 제조원의 주소, 제조공정, 일차포장에 대해 기재하여야 한다.

위약의 사용기간은 임상시험 기간 동안 품질이 보장될 수 있도록 설정하고, 위약에서 물리적 특성 변화 또는 분해가 있을 것으로 의심되는 경우 안정성시험 자료가 요구될 수 있다.

보완제출자료 예시

위약의 품질에 관한 자료로서 원료약품 및 그 분량, 제조원, 구조결정·물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료(제조방법, 기준 및 시험방법, 품질관리시험 결과, 안정성시험 자료 등)

다만, 국내 허가(신고)된 의약품을 사용할 경우 전부 또는 일부 자료 생략 가능함

위약으로 주사용수 또는 생리식염수를 사용할 경우, 국내 허가 확인 시 별도 자료 제출 불필요

사례 II-22

보완사항

대조약에 대한 자료 제출

보완사유

임상시험에 사용되는 대조약에 대한 정보를 기재하여야 한다.
이미 허가된 시판 완제의약품과 동일한 경우, 추가적인 정보를 제출하지 않는다.

보완제출자료 예시

대조약의 품질에 관한 자료로서 원료약품 및 그 분량, 제조원, 구조결정·물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료 (제조방법, 기준 및 시험방법, 품질관리시험 결과, 안정성시험 자료 등)

III. 비임상 분야 다빈도 보완사항

신속한 코로나19 백신의 임상진입을 위하여, 비임상시험 자료 중 일부 제출자료는 초기 임상 (임상 1상) 시 계획서 (또는 중간결과)를 제출하여 임상시험과 병행진행 가능하며, 추후 후기임상 (임상 2·3상) 진입 전까지 최종 결과를 제출할 수 있다.

1. 효력

사례 III-01

보완사항

면역 후 공격시험자료 수행계획(제출 일정 포함)

보완사유

「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제25조(심사기준)제5호에 따라 백신제제의 효력 시험자료는 '감수성 있는 실험동물에서의 면역 후 공격시험(Challenge Test)을 통한 방어 여부를 확인할 수 있는 자료'를 제출하는 것이 원칙이다. 다만 코로나19 팬데믹 상황임을 감안하여 1상 임상시험 진입 전 면역원성 시험 (중화항체가 시험)을 제출하고, 1상 임상 시험과 병행하여 공격시험을 수행할 수 있다. 따라서 1상 임상시험 신청 시 공격시험 수행 계획(제출 일정 포함)을 제출함으로써 이행 서약을 하여야 한다.

보완제출자료 예시

'비임상시험성적에 관한 자료'에 면역 후 공격시험 수행계획(시험 설계, 제출 일정 등) 기재

2. 독성

사례 III-02

보완사항

반복투여독성시험 자료에서 면역증강제(또는 LNP) 단독군의 투여량을 확인할 수 있는 자료

보완사유

새로운 첨가제 (예, 면역증강제, mRNA 백신에서 LNP)를 사용할 경우 첨가제 단독에 대한 독성시험자료가 요구되며 투여량은 임상시험에서 사용되는 용량을 참고한다.
독성시험 결과보고서에서는 첨가제의 투여 함량으로 기재하여 실제 임상시험에서의 안전성을 담보할 수 있는 용량인지 확인할 수 있어야 한다.

보완제출자료 예시

첨가제의 함량을 확인할 수 있는 첨가제 시험성적서 (CoA) 등 제출

사례 III-03

보완사항

반복투여독성시험의 최종결과보고서 제출 일정

보완사유

코로나19 팬데믹 상황임을 감안하여 반복투여독성시험은 회복군까지의 조직병리결과가 포함된 반복투여독성시험의 중간결과로 1상 임상시험 진입이 가능하지만, 제출 서류에 최종결과보고서 제출 일정을 기재함으로써 이행 서약을 하여야 한다.

보완제출자료 예시

'비임상시험성적에 관한 자료'에 반복투여독성시험의 최종결과보고서 제출 일정 기재

사례 III-04

보완사항

단회독성, 생식발생독성, 유전독성, 발암독성, 국소내성 시험 자료 혹은 미제출 사유

보완사유

단회독성, 생식발생독성, 유전독성, 발암독성, 국소내성 시험을 미수행 시 개발 백신의 특성 및 개발단계에 따라 미수행한 과학적 근거 및 사유를 제시하여야 한다.

보완제출자료 예시 (작성예시)

아래의 표를 참고하여 미수행 사유 및 일정 등을 제시한다.

항목	기존 제형의 백신	신규 제형의 백신	새로운 첨가제
단회	· 생물의약품 비임상시험 가이드라인에 따라 반복투여독성시험 자료로 대체함	· 생물의약품 비임상시험 가이드라인에 따라 반복투여독성시험 자료로 대체함	· 생물의약품 비임상시험 가이드라인에 따라 반복투여독성시험 자료로 대체함
반복	· 반복투여독성시험 결과보고서를 제출함 · 중간결과보고서를 제출할 경우 최소한 회복군의 조직병리학 검사 결과까지가 포함되어야 하며, 최종 결과보고서의 제출 일정을 제시해야 함	· 동일 플랫폼의 다른 다수의 예방백신에서 수행된 비임상시험 및 임상시험 자료 제출하여 충분한 안전성이 확인될 경우 임상 1상과 병행하여 수행 가능함 · 다만 계획서를 제출하고 다음 단계 임상시험 신청 전까지 결과보고서 제출	· 중간결과보고서 제출 시, 제출자료 범위는 기존 제형 백신과 동일 · 백신제제(주성분+첨가제) 반복투여독성시험에서 첨가제 단독 투여군을 추가하여 수행 가능 <투여군 구성 예시> ① 백신제제 투여군 ② 첨가제 단독 투여군 ③ 음성대조군
국소내성	· 반복투여독성시험에서 투여 부위 독성병리 자료로 갈음 가능	· 반복투여독성시험에서 투여 부위 독성병리 자료로 갈음 가능	· 반복투여독성시험에서 투여 부위 독성병리 자료로 갈음 가능

유전	· 생물의약품 비임상시험 가이드라인에 따라 일반적으로 요구되지 않음	· 임상 1상과 병행하여 수행 가능함	· 임상 1상과 병행하여 수행 가능함 · 백신제제(주성분+첨가제) 유전독성시험에서 첨가제 단독 투여군을 추가하여 수행 가능 <투여군 구성 예시> ① 백신제제 투여군 ② 첨가제 단독 투여군 ③ 음성대조군 ④ 양성대조군
발암	· 생물의약품 비임상시험 가이드라인에 따라 일반적으로 요구되지 않음	· 백신 성분이 핵막으로 유입되어 유전자의 변형에 관여하지 않는다는 근거 제시	· 백신 성분이 핵막으로 유입되어 유전자의 변형에 관여하지 않는다는 근거 제시
생식발생	· 3상 임상시험 계획 제출 전까지 수행 가능함	· 3상 임상시험 계획 제출 전까지 수행 가능함	· 3상 임상시험 계획 제출 전까지 수행 가능함 · 백신제제(주성분+첨가제) 생식발생독성시험에서 첨가제 단독 투여군을 추가하여 수행 가능 <투여군 구성 예시> ① 백신제제 투여군 ② 첨가제 단독 투여군 ③ 음성대조군
· 기존 제형 : 재조합 백신, 불활화 백신 등 기존의 감염병 예방백신으로서 사용례가 풍부한 제형의 백신 · 신규 제형 : DNA 백신, mRNA 백신, 바이러스벡터 백신 등 감염병 예방백신으로서 사용례가 제한적인 제형의 백신 · 새로운 첨가제 : 사용례가 없는 첨가제(면역증강제, mRNA 백신에서의 지질나노입자 등)			

3. 안전성 약리

사례 III-05

보완사항

안전성 약리 시험 자료 혹은 미제출 사유

보완사유

안전성 약리시험을 미수행하였다면 개발 백신의 특성 및 개발단계에 맞게 미수행한 과학적 근거 및 사유를 제시하여야 한다.

보완제출자료 예시 (작성예시)

아래의 표를 참고하여 미수행 사유 및 일정 등을 제시한다.

항목	기존 제형의 백신	신규 제형의 백신	새로운 첨가제
안전성 약리	· 생물의약품 비임상시험 가이드라인에 따라 일반적으로 요구되지 않음	· 임상 1상과 병행하여 수행 가능하나 계획서를 제출하고 다음 단계 임상시험 신청 전까지 결과보고서 제출 · 반복투여독성시험의 일부로서 안전성 약리 지표를 포함하여 평가 가능	· 백신제제(주성분+첨가제)에 대한 안전성 약리시험 수행이 필요
· 기존 제형 : 재조합 백신, 불활화 백신 등 기존의 감염병 예방백신으로서 사용례가 풍부한 제형의 백신 · 신규 제형 : DNA 백신, mRNA 백신, 바이러스벡터 백신 등 감염병 예방백신으로서 사용례가 제한적인 제형의 백신 · 새로운 첨가제 : 사용례가 없는 첨가제(면역증강제, mRNA 백신에서의 지질나노입자 등)			

4. 분포

사례 III-06

보완사항

임상시험용의약품 및 면역증강제(또는 지질나노입자)에 대한 체내분포시험 자료 혹은 미제출 사유

보완사유

신규 제형 및 새로운 첨가제가 사용되었을 경우, 임상시험용의약품 및 면역증강제 (또는 지질나노입자)에 대한 체내분포시험 자료를 제출하여야 하며, 장기 내 분포 확인 및 체내 잔존량을 확인할 수 있는 시험방법으로 수행하여야 한다. 미수행하였다면 개발하는 제품의 특성 및 개발단계에 맞게 미수행한 과학적 근거 및 사유를 제시하여야 한다.

보완제출자료 예시 (작성예시)

아래의 표를 참고하여 미수행 사유 및 일정 등을 제시한다.

항목	기존 제형의 백신	신규 제형의 백신	새로운 첨가제
체내분포시험 (백신제제)	· 생물의약품 비임상시험 가이드라인에 따라 일반적으로 요구되지 않음	· 임상 1상과 병행하여 수행 가능하나 계획서를 제출하고 다음 단계 임상시험 신청 전까지 결과보고서 제출 · 정량분석이 가능하고 정량한계 등이 밸리데이션된 시험법(예, qPCR)으로 평가	· mRNA 백신에서 지질나노입자에 대한 분포시험 자료 제출(예, 지질입자에 방사선 동위원소를 표지하여 시간대별 각 장기의 분포(%) 평가)
· 기존 제형 : 재조합 백신, 불활화 백신 등 기존의 감염병 예방백신으로서 사용례가 풍부한 제형의 백신 · 신규 제형 : DNA 백신, mRNA 백신, 바이러스벡터 백신 등 감염병 예방백신으로서 사용례가 제한적인 제형의 백신 · 새로운 첨가제 : 사용례가 없는 첨가제(면역증강제, mRNA 백신에서의 지질나노입자 등)			

IV. 임상시험계획서 분야 다빈도 보완사항

1. 서론

사례 IV-01

보완사항

3상에서 용량 설정 근거 및 이를 임상시험계획서에 반영

보완사유

1상 및 2상에서의 3개의 용량군에 대한 안전성·면역원성을 평가한 후 3상에서의 용량군으로 중용량군을 선택 시, 1상 및 2상 결과로 3상에서 중용량군을 선택한 근거를 명확히 제시하여야 하며 그 사유를 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제24조제2항제3호(서론 (배경, 이론적 근거, 유익성·위험성 평가 및 용량 설정 근거 등)) 에 따라 임상시험 계획서에 명확히 기재하여야 한다. 참고로 3상 용량 선정에 대한 근거를 제시할 때 고령자의 면역원성, 변이주 대응 등 여러 요소를 종합적으로 고려하여야 한다.

보완제출자료 예시 (작성예시)

초기 임상 (1상 및 2상) 에서의 안전성·면역원성 결과를 바탕으로 3상 용량을 선정한 과학적인 근거를 제시하고 이를 임상시험계획서에 기재한다.

- 고용량군에서 Solicited AE의 Grade 3(중증) 이상의 시험대상자 비율이 10%를 초과하여 안전성 측면에서 고용량군은 최종 3상 용량 후보에서 제외한다.
- 저용량군과 중용량군 간의 안전성 프로파일에서 차이는 없었다.
- 저용량군과 중용량군에서 wildtype virus 중화항체가에 대한 GMT 값은 중용량군에서 약간 높은 경향이 있으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 그러나 고령자(65~85세)에서 wildtype virus 중화항체가는 중용량군에 비해 저용량군에서 유의적으로 낮았다.
- 따라서 안전성 프로파일이 허용할 만한 수준에서 고령자에서의 면역원성 저하를 감안하여 최종 용량군으로 중용량군을 선정하였다.

2. 시험모집단

사례 IV-02

보완사항

시험대상자 제외기준에서 코로나19 감염 이력이 없는 자에 대한 실험실적 기준 설정

보완사유

신청된 임상시험계획서에서는 백신 접종에 의한 정확한 면역반응 평가를 위해 시험대상자 제외기준으로 '코로나 19 감염 이력이 없는 자'를 설정하였다. 그러나 스크리닝 시 문진만으로 코로나 19 감염 이력이 없는 자를 제외할 경우 무증상 감염자가 시험대상자에 포함될 수 있으므로 실험실적 검사를 통해서도 확인하여야 한다.

보완제출자료 예시 (작성예시)

5. 시험모집단

3) 제외기준

(1) 다음의 한 가지 이상에 해당하여 코로나19에 감염된 것으로 간주되는 자

① 이전에 코로나19 진단을 받은 자

② 스크리닝 시 코로나19에 대한 항체(IgM 또는/그리고 IgG)가 양성인 자

사례 IV-03

보완사항

대조백신의 국내·외 허가사항을 반영하여 제외기준 재작성

보완사유

글로벌 임상임을 감안하여 모집하고자 하는 시험대상자의 연령이 18세 이상으로 설정되어 있으나 18세의 경우 미성년자이다. 따라서 선정기준에 미성년자에 관한 사항이 추가되어야 한다.

또한, 시험백신뿐만 아니라 대조백신도 무작위로 눈가림 배정되는 3상 비교 면역원성 임상 설계이므로 시험대상자 등록 시 제외기준에 대조백신의 국내외 허가사항 중 투여금기 또는 신중 투여 관련 사항이 반영되어야 한다.

보완제출자료 예시 (작성예시)

임상시험계획서의 선정기준에 아래와 같이 미성년자에 해당하는 내용을 추가하고, '청소년 및 시험대상자 대리인 설명서 및 동의서' 양식을 추가로 제출한다.

2) 선정기준

① 본 임상시험에 대한 자세한 설명을 듣고 완전히 이해한 후, 자발적으로 동의한자. 미성년자의 경우 법정대리인이 참여를 결정하고 주의사항을 준수하기로 서면 동의한 자

대조백신이 바이러스벡터 백신인 경우 제외 기준에 다음 사항을 포함한다.

3) 제외기준

(1) 다음과 같이 대조백신의 국내외 허가사항 중 투여 금기 또는 신중 투여 사항

① 혈전증의 병력 및 면역 혈소판 감소증을 포함한 자가 면역 질환 등의 이전 병력이 있는 환자

② 모세혈관 누출 증후군의 병력이 있는 자

③ 주성분 또는 구성성분에 과민증이 있는 자

④ 항응고제 투여자

3. 시험 설계 내용

사례 IV-04

보완사항

3상 면역원성 비교 임상에서 1차 면역원성 측정 시점에 대한 근거를 명확히 제시

보완사유

면역원성 비교임상은 대조백신 대비 개발백신의 안전성·면역원성을 평가하는 것이므로, 1차 면역원성 평가 측정 시점은 대조백신의 peak immune response 시점으로 설정하여야 한다. 개발 백신의 1상 및 2상 결과 peak immune response (최고 높은 면역반응이 일어나는 시점) 가 2차 접종 후 4주 일지라도 개발사가 제출한 논문 등 근거자료에서 확인된 대조백신의 peak immune response 는 2차 접종 후 2주라면 1차 면역원성 측정 시점은 2차 접종 후 2주로 설정하여야 한다.

보완제출자료 예시

개발사가 제출한 대조백신의 peak immune response 시점을 근거로 1차 면역원성 측정 시점을 2차 접종 후 4주에서 2주로 변경한다.

4. 임상시험용의약품의 정보 및 관리

사례 IV-05

보완사항

대조백신에 대한 정보를 임상시험계획서 상에 명확히 기재

보완사유

임상시험계획서에는 대조백신의 국내 허가 여부를 확인할 수 있도록 대조백신에 대한 상세정보 (제조원 등)를 임상시험계획서 상에 명확히 기재하여야 한다.

* 국내에서 허가되지 않은 대조백신을 사용할 경우 대조백신에 대한 안전성·유효성, 제조 및 품질에 관한 자료 등이 제출되어 평가되어야 한다.

보완제출자료 예시

대조백신이 국내 허가된 제품인지를 확인할 수 있도록 임상시험계획서 상에 상세정보 (제품명, 제조원 등) 를 명확히 기재한다.

5. 시험의 방법 및 접종계획 등

사례 IV-06

보완사항

2a상 용법·용량군 선정을 위한 1상 안전성 및 면역원성 결과 평가 기준

보완사유

임상 1/2a상 연속적 (Seamless) 설계는 1상에서는 여러 용법·용량군에서의 안전성 및 면역원성을 평가하고 1상 중간결과를 바탕으로 최적 용법·용량군을 선정하여 2a상에서 위약군과 비교하는 임상시험 설계이다. 이 경우 1상 결과에 대한 식약처의 검토 없이 바로 2a상으로 진행하는 연속적 설계이므로 1상 중간결과를 바탕으로 2a상에서 평가할 최적 용법·용량군을 선정하기 위한 안전성 및 면역원성 평가 기준을 임상시험계획서 상에 사전에 정의하여야 한다.

보완제출자료 예시 (작성예시)

9. 시험의 방법 및 접종계획

1) 전반적인 시험의 방법

2a상 용량군 선정 기준

① DSMB는 1상의 각 용법·용량군별로 임상시험용의약품 접종과 관련된 SAE 또는 Grade 4 이상의 AE 발생 여부 및 그 빈도를 최우선적으로 비교하여 권고안을 도출한다.

② ①의 선정기준을 적용하여 용법·용량군별 선정에 대한 권고안을 도출할 수 없는 경우, 1상의 용법·용량군별로 임상시험용의약품 접종과 관련된 Grade 3 이상의 전체 Solicited AE/Unsolicited AE 발생빈도를 비교하여 각각의 빈도가 전체 대상자의 10% 미만인 용량군을 우선적으로 권고한다.

③ ① 및 ②의 선정기준을 적용한 후에도 용량군 선정에 대한 권고안을 도출할 수 없는 경우, 임상시험용의약품 접종 후 4주 시점에서의 Wildtype virus 중화항체 시험법으로 분석한 중화항체가 GMT의 기준으로 상위 2개 용법·용량군을 권고한다.

사례 IV-07

보완사항

병용금지약물의 종류 및 금지기간을 명확히 설정할 것

보완사유

면역원성 평가 기간을 고려하여 면역원성에 영향을 줄 수 있는 병용금지약물의 종류 및 기간을 적절히 설정하여야 한다.

보완제출자료 예시 (작성예시)

다음에 열거하는 약물은 주연구 임상시험기간(V1~V6) 동안 병용투여를 금지한다.

(1) 임상시험용의약품 접종 전후 4 주 이내에 접종되는 백신
(2) 면역억제제(Immunosuppressant) 또는 면역조절제(Immune modifying drug)
(3) Azathioprine, Cyclosporine, Interferon, G-CSF, Tacrolimus, Everolimus, Sirolimus, Cyclophosphamide, 6-Mercaptopurine, Methotrexate, Rapamycin, Leflunomide 등
(4) 만성적 스테로이드: Prednisolone 을 기준으로 10mg/day 초과의 용량을 연속적으로 14 일을 초과하여 사용하였을 경우(단, 스테로이드 외용제, 비강 스프레이, 흡입제, 안약제는 사용 용량에 관계없이 허용한다)
(5) 혈액 또는 혈액 유래 제제(면역 글로불린 포함)

다음에 열거하는 약물은 전체 임상시험기간(V1~V8) 동안 병용투여를 금지한다.

(1) 다른 코로나바이러스 백신
(2) 다른 임상시험용의약품

그 외 임상시험의 결과 해석에 영향을 미치지 않을 것으로 판단되며 기타 질환의 치료 또는 검진 등을 목적으로 일과성 투여되는 병용약물은 시험자의 판단 하에 허용한다.

사례 IV-08

보완사항

스크리닝 시 혈청 상태(Serostatus) 평가를 고려하여 스크리닝 기간을 2주 이내로 줄일 것

보완사유

3상 면역원성 비교 임상으로 1차 면역원성 평가는 혈청 음성이 자를 대상으로 한다.
따라서 혈청 상태를 평가하는 스크리닝 기간이 길 경우 (예, 1개월) 스크리닝 시 확인된 혈청 상태가 변동될 가능성이 높아지므로 스크리닝 기간을 줄여야 한다.

보완제출자료 예시

스크리닝 기간을 기존 1개월에서 2주로 수정한다.

6. 시험 절차 및 평가

사례 IV-9

보완사항

SAE (중대한 이상사례), MAAE (의료진이 검진한 이상사례), AESI (특별 관심 대상의 이상사례) 의 안전성 평가 기간을 마지막 접종 후 6개월에서 마지막 접종 후 임상시험 종료 시 (EOS) 까지로 변경

보완사유

'코로나19 백신 개발 시 고려사항'에 따라 SAE, MAAE, AESI 의 안전성 평가 기간은 마지막 접종 후 6개월 이상이며 임상시험 종료 시까지로 설정되어야 한다. 또한 새로운 플랫폼의 백신 제제나 새로운 면역증강제를 사용할 경우 안전성 평가 기간은 마지막 접종 후 1년 이상으로 설정되어야 한다.

보완제출자료 예시 (작성예시)

10. 시험 절차 및 방법

2) 평가변수

(4) 안전성 평가변수

① 이상사례

- 임상시험용의약품 2차 접종 후 1년까지 발생한 중대한 이상사례
- 임상시험용의약품 2차 접종 후 1년까지 발생한 의료진이 검진한 이상사례
- 임상시험용의약품 2차 접종 후 1년까지 발생한 특별 관심 대상의 이상사례

사례 IV-10

보완사항

1차 면역원성 평가변수 평가 시점까지 혈청 음성임을 확인할 수 있는 실험실적 검사 절차 마련

보완사유

3상 비교 면역원성 임상 설계로 임상시험용의약품의 접종에 의한 면역원성 비교를 위해 코로나19 감염 이력 및 코로나19 백신 접종 이력이 없는 혈청 음성인 자를 시험대상자로 한다. 무증상 감염 등을 고려할 때, 코로나19 감염 이력이 없는 자를 스크리닝 시 문진만으로 평가하면 안되며, 반드시 실험실적 검사를 통해 확인되어야 한다.
또한 혈청 음성인 상태는 스크리닝 시뿐만 아니라 1차 면역원성 평가변수 측정 시점까지 유지되어야 한다.

보완제출자료 예시 (작성예시)

'10. 시험 절차 및 방법' 항에 다음의 내용을 포함하여 재작성한다.

1차 면역원성 분석은 코로나19 감염 이력 및 코로나19 백신 접종 이력이 없는 혈청 음성인자를 주분석군으로 한다. 스크리닝에서 신속항체검사 (제품명 : OOO, 제조사: OOO) 를 실시하여 혈청 음성인 자만 등록하며, 1차 평가변수 평가 시점인 2차 접종 후 2주 시점 (V5) 에 SARS-CoV-2 Nucleocapsid IgG ELISA (제품명 : OOO, 제조사: OOO)를 실시하여 정량한계 하한 (LLOQ) 인 OOO 미만을 혈청 음성으로 분류한다.

사례 IV-11

보완사항

임상시험 진행 중 이상 사례 발생에 따른 임상시험 일시 중지 기준 및 절차 기재

보완사유

대규모 시험대상자를 모집하는 3상 임상시험에서 시험대상자에 대한 안전을 보장하기 위해 임상시험 진행 중 발견되는 이상사례 항목이 포함된 임상시험 일시 중지 기준 (Halting rule) 을 설정하여 일시 중지 기준 발생 시 접종 및 대상자 등록을 멈추고 DSMB 검토에 따라 시험 재개되는 절차가 마련되어야 한다.

보완제출자료 예시 (작성예시)

'10. 시험 절차 및 방법' 항에 다음의 내용을 포함하여 재작성한다.

다음의 일시 중지 기준 중 하나 이상에 해당할 경우 시험대상자의 등록 및 백신 접종을 일시 중지하고 DSMB 검토 후 임상시험 재시작 여부를 결정한다.

① 임상시험용의약품과 연관된 사망이 발생한 경우

② DSMB 또는 개발사의 데이터 검토에 따라 확인된 안전성 신호 (SAE, SUSAR, AESI, MAAE, solicited/unsolicited AE가 대상이 됨) 가 발생한 경우

③ 코로나19 감염 또는 중증의 코로나19 증상 (예, Enhanced disease) 등을 포함하여 중증 혹은 심각한 의학적 상태에 있어서 시험 백신과 대조 백신 간에 불균형이 확인되었을 경우

사례 IV-12

보완사항

안전성 평가 방법에서 즉각적 이상 사례의 관찰 기간을 만 75세 이상 고령자의 경우 접종 후 2시간 이상으로 수정

보완사유

안전성 평가 방법에서 즉각적 이상 사례 (Immediate AE) 의 관찰 기간은 일반적으로 30분으로 설정하나, 만 75세 이상 고령자의 경우 2시간 이상으로 설정하여야 한다.

보완제출자료 예시 (작성예시)

'10. 시험 절차 및 방법' 항에 안전성 평가방법 중 즉각적 이상사례 (Immediate AE) 의 관찰기간은 일반적으로 30분으로 설정하고 만 75세 이상 고령자의 경우 2시간 이상으로 설정한다.

7. 자료분석 및 통계학적 고려사항

사례 IV-13

보완사항

시험대상자 수 산출 시 이용한 효과 크기에 대한 타당성 및 근거 문헌 제시

보완사유

3상 면역원성 비교 임상 설계로 시험대상자 수 산출 시 이용된 시험백신 및 대조백신의 효과 크기를 명확히 제시하고 문헌 등 그 근거를 제출해야 한다. 1차 면역원성 평가변수(목적)는 ① 대조군 (대조백신 접종군) 대비 시험군 (시험백신 접종군) 의 GMT에서 우월성 입증, ② 대조군 대비 시험군의 혈청반응률 (SRR) 에서 비열등성을 입증하는 것이므로 각각의 평가변수 (목적) 별로 시험대상자 수 산출 근거를 제시하여야 한다.

보완제출자료 예시 (작성예시)

임상시험계획서 '11. 자료분석 및 통계학적 고려사항' 중 '7) 시험대상자 수 산출근거' 항에 다음의 내용을 추가하여 작성한다.

- 대조군 대비 시험군의 GMT에서 우월성을 검정하기 위한 시험대상자 수 = OOO명
  - · 시험백신의 GMT_1 = OOO, SD_1 = OO (2상 결과, 첨부 OO)
  - · 대조백신의 GMT_2 = OOO, SD_2 = OO (관련 문헌 제시, 첨부 OO)
  - · 배정비 1:1, 양측 유의수준 5%, 검정력 90%
  - · $n = \dfrac{2(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2 \sigma^2}{\epsilon^2}$
- 대조군 대비 시험군의 SRR에서 비열등성을 검정하기 위한 시험대상자 수 = OOO명
  - · 시험백신의 SRR_1 = OOO (2상 결과, 첨부 OO)
  - · 대조백신의 SRR_2 = OOO (관련 문헌 제시, 첨부 OO)
  - · 배정비 1:1, 단측 유의수준 2.5%, 검정력 90%, 비열등성마진 δ OO%
  - · $n = \dfrac{(z_{\alpha} + z_{\beta})^2 (p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2))}{(\epsilon - \delta)^2}$

코로나19 백신 개발 시 고려사항

발 행 일	2022년 06월 30일
발 행 인	식품의약품안전처 식품의약품안전평가원장 서경원
편집위원장	식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부장 박인숙
편 집 위 원	식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 생물제제과 김재옥, 김영훈, 김연희, 진미령, 배창준, 박상미, 송주경, 이은경, 박소영, 신진영, 이 현, 방서영, 박종식, 송민지, 이경윤, 권혜진, 이유진, 천수정
발 행 부 서	식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 생물제제과

연 락 처	식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 생물제제과
전 화 번 호	043) 719-3451
팩 스 번 호	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