



코로나19 백신 개발 시 고려사항

Considerations in COVID-19 vaccines development

2020. 09. 28



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	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 :)	
	<input type="checkbox"/> 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 1년 이내 한시적 적용 또는 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
지침서·안내서 구분	<input type="checkbox"/> 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(☞안내서) <input type="checkbox"/> 아니오
기타 확인 사항	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
상기 사항에 대하여 확인하였음. 2020년 09월 28일 <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> 담당자 확 인(부서장) 배창준 김재욱 </div>		

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

또한 처음으로 발행하는 코로나19 백신 개발 안내서로서 추후 진전 또는 개량되는 기술 정보 등이 있는 경우 보완 및 수정할 방침입니다

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술 방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 또한, 본 안내서는 2020년 09월 28일 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

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

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

전화번호 : 043-719-3451

팩스번호 : 043-719-3450

제·개정 이력서

코로나19 백신 개발 시 고려사항(민원인 안내서)

연번	제·개정번호	발행일자	주요내용
1	-	2020.06.15	제정
2	-	2020.09.28	후기 임상 및 시판 후 고려사항 추가 등

목 차

용어설명	7
1. 서론	11
1.1. 목적 및 배경	11
1.2. 범위	12
2. 임상시험계획 승인을 위한 품질 자료	13
2.1. 일반적인 고려사항	13
2.2. 일반정보와 원료약품 및 그 분량	13
2.3. 제조방법	14
2.4. 임상시험용의약품 품질관리	15
2.5. 표준품	16
2.6. 안정성	17
3. 임상시험계획 승인을 위한 비임상시험 자료	18
3.1. 일반적인 고려사항	18
3.2. 효력시험	19
3.4. 안전성약리시험	21
3.5. 흡수·분포·대사·배설	21
3.6. 독성시험	22
4. 임상시험 설계 시 고려사항	24
4.1. 일반적인 고려사항	24
4.2. 최초 임상시험	25
4.3. 면역원성 평가	26
4.4. 유효성 평가	27
4.5. 안전성 평가	31
4.6. 후기 임상시험	34

5. 시판 후 고려사항	35
5.1. 일반적인 고려사항	35
5.2. 위해성관리계획의 수립	35
6. 참고문헌	38
[부록 1] 현재 임상시험 중인 코로나19 백신 후보물질	39
[부록 2] WHO가 목적하는 코로나19 백신의 프로파일	46
[부록 3] WHO의 2b/3상 임상시험을 위한 백신의 우선순위	49
[부록 4] 코로나19 후보백신에 대한 국제적 무작위 임상시험(WHO번역본)	52
[부록 5] 사람 공격 접종 시험 WHO 가이드라인 소개	67
[부록 6] ICMRA 규제당국자 화상회의 합의안(1차, '20.03)	69
[부록 7] ICMRA 규제당국자 화상회의 합의안(2차, '20.06)	72
[부록 8] 미국 FDA 코로나19 백신 가이드라인	76
[부록 9] 코로나19 백신 위해성관리계획 작성법 표준안	103

용어설명

- 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) : 비열등성 시험의 목적은 시험군이 미리 정한 비열등성 마진의 범위 내에서 대조군보다 나쁘지 않음을 보여주는 것이다. 비열등성시험에서는 대조군이 위약에 비해 유의한 임상적 효과를 가지도록 설정되었다고 가정한다.
- 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 시험. 백신 개발의 측면에서, 1차 평가변수는 안전성 변수(예, 특이한 유형의 이상사례 발생), 임상적인 상태(예, 특정 감염성 질환의 발생) 또는 면역학적 변수(예, 백신의 하나 이상의 항원성분에 대한 면역반응의 측정)가 될 수 있다.
- 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, 백신접종군에서 백신 접종에 의해 유도된 예방)을 기준으로 평가한다. 시험 중인 감염질환에 대해 백신접종을 받지 않은 대조군(ARU)과 백신접종(ARV)군 사이에서 질병 발병률(AR)의 비례 감소(proportionate reduction)가 가장 일반적으로 사용되는 척도이다. 백신 접종 군에서 질병의 상대 위험(RR)으로부터 $(ARU-ARV/ARU) \times 100$ 과 $(1-RR) \times 100$ 로 계산될 수 있다. 이 추정치는 절대 백신 유효성(absolute vaccine efficacy)이라고 할 수 있다. 또는 시험 중인 감염질환에 대해 백신접종을 받은 대조군과 후보백신 접종을 받은 시험군과의 사이에서 질병 발병률의 비례 감소에 대한 척도로도 정의될 수 있다. 이 추정치는 상대적 백신 유효성이라고 할 수 있다.
- **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.

- **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 숙주면역계와의 상호작용에 대한 지식을 근거로 가능한 위험으로 간주되는(예, 자가 면역 질환, 항체 의존 면역증강 임상질환) 임상적으로 중요한 예기치 못한 의학적 반응이다.
- **항체양전(Seroconversion)** : 사전에 정한 혈청 항체 농도 또는 역가의 증가를 항체양전이라 한다. 백신접종 전에 검출 가능한 항체가 없는(최저 검출한계 이하인[LLOD]) 또는 정량 가능한 항체가 없는(최저 정량한계 이하인[LLOQ]) 시험대상자들에서 항체양전은 주로 백신 접종 후 정량 가능한 항체 수준에 도달하는 것으로 정의된다. 백신 접종 전에 정량 가능한 항체 수준을 가진 시험대상자들의 항체양전은 흔히 백신 접종 전후에 미리 정한 배수로 증가하는 것으로 정의된다.
- **항체양전률(Seroconversion Rate, SCR)** : 전체 시험대상자 중 항체양전을 가진 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, Dengue 백신 등의 개발과정에서 확인되었으며 체액성 면역반응(ADE) 및 세포성 면역반응(ERD)이 관여하는 것으로 여겨진다. ADE는 백신 항원에 의해 생성된 비 중화항체가 세포의 Fcγ receptors (FcγRs)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
- **GMT(Geometric mean titre)** : 모든 값을 곱하고 이 수치의 n차 루트 값을 취해(여기서 n은 가용한 자료가 있는 시험대상자의 수), 시험대상자 집단에 대한 평균 항체 역가를 계산하는 방법이다.

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

코로나19 백신 개발 시 고려사항

1. 서론

1.1. 목적 및 배경

2020년 3월 11일, WHO가 홍콩독감(1968년), 신종플루(2009년)에 이어 세 번째로 팬데믹(세계적 대유행)을 선포한 코로나바이러스감염증-19(이하 코로나19)는 새로운 유형의 코로나바이러스(SARS-CoV-2, 이하 코로나19 바이러스)에 의해 발생하는 호흡기 감염질환이다. 2020년 9월 현재 전 세계적으로 약 3천만 명의 감염자와 100만 명의 사망자를 내고 있는 이 감염질환은 우리에게 커다란 도전을 던져주고 있다.

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

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

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

1.2. 범위

본 가이드라인은 코로나19의 팬데믹 상황을 감안하여 작성된 것으로 일반적인 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 몇개월 이내의 단기간의 감염을 예방하는 물질이나, 예방 목적으로 코로나19 바이러스를 중화하는 물질(예, RSV 예방 목적의 팔리비주맙), 코로나19 환자의 재발을 예방하는 치료용 백신 등은 본 가이드라인의 적용 대상이 아니다.

2. 임상시험계획 승인을 위한 품질 자료

2.1. 일반적인 고려사항

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

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

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

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

2.2. 일반정보와 원료약품 및 그 분량

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

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

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

2.3. 제조방법

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

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

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

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

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

2.4. 임상시험용 의약품 품질관리

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

2.4.1. 특성분석

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

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

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

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

초기 임상단계의 세포은행 및 바이러스주에 대한 특성분석 검증항목에 대해서는 규제기관과 논의가 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

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

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

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

2.5. 표준품

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

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

자사 표준물질(표준품) 확립을 위해서는 특성분석을 실시하고 개발기간 동안 1개 이상의 표준물질(표준품)이 사용되었다면 표준물질(표준품)들 간의 관계가 적절히 유지되었음을 확인할 수 있는 품질 평가 이력을 준비하여야 한다. 표준물질(표준품)의 품질 평가 이력은 코로나19 백신의 개발 단계간 배치 분석의 중요한 토대가 된다.

2.6. 안정성

적절한 안정성 평가는 코로나19 백신 개발에 있어 필수적인 부분으로, 임상시험계획 승인 후 코로나19 백신 임상시험에 사용할 로트에 대해서 안정성시험 계획에 따른 실시간적으로 안정성 평가가 가능하다. 임상시험계획 승인 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 발생 가능성을 예측하는데 동물을 이용한 비임상연구는 여전히 중요하다.

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

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

코로나19 백신에 대한 비임상 프로그램에서 수집되는 데이터의 수준은 백신의 플랫폼 및 동일 플랫폼의 다른 백신에서 수행되었던 비임상 및 임상 데이터의 수준에 따라 결정될 수 있으며 안전성이 확보된 플랫폼 기술 기반의 코로나19 백신의 경우 최초 임상시험 이후로 일부 비임상시험자료의 제출이 유예될 수 있다. 이 경우 코로나19 백신 개발사는 최초 임상시험 진입 전에 생략되는 비임상 시험 항목에 대한 과학적으로 타당한 사유 및 일정(타임라인)이 포함된 향후 수행 계획을 제출하는 것이 요구된다. 예를 들어 개발하고자 하는 코로나19 백신과 동일한 제조공정 및 plasmid backbone에 유사한 항원을 발현하는 Insert만 다른, 이미 안전성이 확인된 DNA 백신의 경우 과거의 임상 및 비임상 데이터를 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 동물중에 따라 다른 면역반응이 나타날 수 있으므로 임상시험 진입 전 여러 종에서의 효력시험을 실시하는 것이 바람직하다. 효력시험에서 충분한 데이터를 확보하는 것은 임상시험에서의 성공확률을 높일 수 있다.

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

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
		중화항체가	PRNT
	세포성	-	Cytokine ELISpot, Intracellular Cytokine Staining
면역 후 공격시험	-	-	감수성 있는 감염모델동물에서 후보 백신 접종 후 코로나19 바이러스 감염에 대한 방어력을 확인 (백신 미접종군과 바이러스 수, 체중변화 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 예측하는데 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.

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

Enhanced disease의 증거	시험방법(예시)
중화항체가 대비 결합항체가 비율이 높음	ELISA(결합항체가), PRNT(중화항체가)
Th1 세포반응(IL-12, INF γ , 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

개발자는 코로나19 후보 백신의 체액성 면역반응 및 세포성 면역반응으로 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).

3.3. 안전성약리시험

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

3.4. 흡수·분포·대사·배설

일반적 코로나19 백신에서는 약물동태연구가 필요하지 않으나 제품의 특성을 고려하여 결정할 수 있다. 항원 백신이 아닌 새로운 제형의 백신(예, DNA 백신, 바이러스벡터 백신), 새로운 면역증강제 또는 투여경로(예, 경구, 비강), 감염성의 변형 및 조직 편향성(tissue tropism)의 가능성이 있는 경우 체내분포시험이 고려된다. DNA 백신에서의 체내분포시험은 ‘치료용 DNA 백신의 품질 및 비임상시험 평가 가이드라인(식약처, 2015년)’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 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 코로나19 백신 항원에 대해 면역반응을 보이거나 코로나19 바이러스에 감수성이 있는 종으로 선택한다. 따라서 효력시험(면역원성시험)에서 사용된 동물종을 선택하는 경우가 흔하다.

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

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

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

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

4. 임상시험 설계 시 고려사항

4.1. 일반적인 고려사항

코로나19 백신의 임상시험은 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 평가 변수 및 평가 방법을 설정하는 것이 바람직하다. 본 가이드라인에서 제시하지 않은 코로나19 백신의 임상시험에 대한 일반적인 사항은 ‘백신 임상평가 가이드라인(식약처, 2017년)’을 참고할 수 있다.

코로나19 백신의 임상 개발 프로그램에서는 최적의 후보 백신과 용법·용량을 선정하는 단계 별(Phase) 임상시험의 진행을 가속화하기 위해 적응적(adaptive) 및/또는 연속적(seamless) 임상시험 설계도 적용가능하다. 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 활용가능한 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 미미하기 때문에, 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 접종방법도 중요하다. 특히 세포 내로 백신물질을 전달하는 기구(예, DNA 백신에서 전기천공기)를 사용하거나 근육이 아닌 피내, 피하로 주사하는 경우 접종방법이 까다로울 수 있으므로 임상시험자에 대한 접종법 교육, 기기 매뉴얼 제공 등에 대한 내용을 임상시험계획에 포함하는 것이 바람직하다.

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

코로나19 백신의 품목허가를 위해 개발사는 임상시험 프로그램을 통해 안전성뿐만 아니라 유효성에 대한 충분한 증거를 제시하여야 한다. 효과가 낮은 백신이 허가될 경우 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 시험대상자수가 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, 내약성 및 면역원성을 평가한다.

국제적인(또는 세계적인) 공중보건 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)
- 코로나19에 높은 사망률을 보이는 기저질환을 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 실시함
- 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 용량코호트의 나머지 시험대상자를 등록함(Sentinel군의 설정)

중증 코로나19의 높은 발생 위험과 관련된 의학적 동반질환이 없다면 고령자(만 65세~85세)도 초기 임상시험에서 등록이 가능하나, 젊은 성인에서의 백신 접종 후 최소 7일 이상의 안전성 데이터를 먼저 확보하는 것이 바람직하다. 가능하다면, 초기 임상시험에서는 코로나19 바이러스 노출 위험이 높은 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 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 고려될 수 있다. 면역원성 평가는 코로나19 바이러스와의 결합 항체가뿐만 아니라 방어 효과를 예측할 수 있는 기능적 면역반응(예, 중화항체 반응)에 대한 시험도 포함하는 것이 바람직하다.

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

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 측정시점(예, 2차 접종 후 4주) 이후로 설정하는 것이 바람직하다.

면역원성 평가는 중화항체의 감소현상(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 무작위배정 대조군 시험은 일반적으로 백신 유효성 증명에 가장 효율적인 연구 설계이다. 실행의 용이성과 간접적 효과(예, 집단면역)에 대한 추정치를 확보하기 위해 군집 무작위 배정(Cluster randomization)과 같은 다른 유형의 무작위 배정도 허용 가능하나, 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 위약과의 유효성에 있어서 우월성을 평가한다.

1차 유효성 평가변수는 '중증도(Severity)와 상관없이 첫 백신 또는 첫 위약 접종 14일 후 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 혈청학적 방법으로 확인될 수 있다. 코로나19의 증상은 FDA 가이드라인[부록 8]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 접종 받은 시험군과 동시에 무작위 배정된 위약을 접종 받은 위약 대조군과의 코로나19 발생률 및 코로나19 바이러스 감염률을 비교한다.

다수의 평가변수에 대한 가설 검정 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 하한 값은 최소 30% 초과가 요구된다([부록 2], [부록 3], [부록 8] 참고). 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, 다회 투여 백신의 경우 백신 또는 위약 마지막 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 하기 때문에 더 많은 증례 수가 필요할 수 있다. 중증 코로나19 증례는 'SARS-CoV2 감염이 바이러스학적 방법으로 확인되고 FDA 가이드라인[부록 8]에 따른 다음의 코로나19 중증 증상 어느 하나 이상이 포함되는 것'으로 정의할 수 있다.

- 중증의 전신 질환을 나타내는 안정기 임상적 징후(호흡수 ≥ 30 회/분, 심박수 ≥ 125 회/분, $SpO_2 \leq 93\%$ (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 하한 값은 0% 초과 ~ 30% 이하도 통계적 성공기준으로 허용 가능하다.

코로나19 백신에 대해 ICP가 확립되었고 안전성·유효성이 증명되어 국내에 허가된 코로나19 백신이 있다면 새로운 코로나19 백신의 유효성 평가를 위해 위약 대조군을 설정하는 것은 윤리적으로 문제가 될 수 있다. 이러한 사항에서는 이미 국내에 허가된 코로나19 백신과의 면역원성에 대한 비열등성 가설검증을 통해 유효성을 증명할 수 있다. 이미 효과가 증명된 코로나19 백신에 대한 비열등성 비교의 경우, 통계적 성공기준은 일차 평가변수의 점 추정치에 대해 단측 비열등 마진을 10% 이하로 설정할 수 있다.

임상시험계획서에는 백신 투여군과 위약군간의 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 방어효과가 충분히 있다고 확인되더라도 추적관찰 기간은 안전성 추적관찰을 포함하여 적어도 1년 이상 설정하는 것이 바람직하다. 만일 유효성 결과를 평가하기 위한 추적관찰기간을 앞당기려면 이에 비례하여 모집하는 시험 대상자수를 더 늘려야 한다.

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

시험대상자수의 산출 시 및 1차 유효성 평가변수에 대한 우월성 검정 시 통계적인 가설의 근거가 되는 추정량(예, 예상되는 백신 및 위약의 효과크기, 검정력 등)은 서로 일치시켜 시험계획서에 사전에 정의하는 것이 바람직하다.

위약 대비 백신 접종군의 우월성을 입증하는 임상시험에서 1차 유효성 평가변수에 대한 분석은 배정된 대로 무작위배정된 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 분석군간의 민감도 분석과 중도탈락 시 결과 값(결측치)을 처리하는 방법을 계획서 상에 미리 제시하는 것이 바람직하다.

계획된 코로나19 증례 수에 도달하기 전 유효성 및 안전성을 평가하기 위해 중간 분석을 실시할 수 있다. 중간분석결과에 따라 독립적 자료 모니터링 위원회는 향후 시험 계획, 무익성으로 인한 중단 또는 조기 성공으로 인한 중단을 결정할 수 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 안전성 정보는 코로나19를 이해하는데 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)를 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) <ul style="list-style-type: none"> · 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) <ul style="list-style-type: none"> · 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 임상시험 계획에 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, 의식유무, 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 유형 별 최소 안전성 평가기간은 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

이상사례 유형	안전성 평가기간
예측되는 국소/전신 이상사례(Solicited Local/Systemic Adverse Events)	7일
예측되지 않는 이상사례(Unsolicited Adverse Events)	4주
Enhanced disease를 제외한 심각한 이상사례(Serious Adverse Events), 특별 관심 대상의 이상사례(Adverse Events of Special Interest), 의사가 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 중증 코로나19 발생 위험이 높은 의학적 기저질환자, 고령자(65세~85세) 등 다양한 집단의 시험대상자가 포함된다. 기저질환을 가진 고령자를 등록할 경우 이전단계 임상시험에서 건강한 고령자에 대한 안전성 및 면역원성 자료가 추가적으로 요구된다. 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 중간분석이 포함되도록 설계하는 것이 적절하다.

5. 시판 후 고려사항

5.1. 일반적인 고려사항

팬데믹 상황에서 현재 코로나19 백신의 임상 프로그램은 유례 없이 빠른 속도로 진행되고 있고, 시판 후 초기 기간에 대규모의 접종이 이뤄질 가능성이 높기 때문에 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 9] 코로나19 백신 위해성관리계획 작성법 표준안'을 참고할 수 있다.

5.2. 위해성관리계획의 수립

5.2.1. 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.

5.2.2. 추가적인 감시계획의 설정

위해성관리계획에서 백신제제의 감시계획으로 ‘의약품 등의 안전에 관한 규칙(총리령) [별표 4의3] 의약품등 시판 후 안전관리 기준’ 및 ‘신약 등의 재심사 기준(식약처고시)’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)
유효성연구	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 전자건강 기록, 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 의사 결정 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.

5.2.3. 위해성완화 조치방법의 설정

위해성관리계획 '2.4.1. 안전성 중점검토항목의 설정'항에서 설정한 중요한 잠재적 및 규명된 위해성을 완화하기 위한 조치방법으로 첨부문서를 기본적으로 작성한다. 또한 첨부문서의 '경고'항, 중요한 규명된 위해성의 내용을 파악하여 위해성을 최소화할 수 있는 대상자(백신접종자, 의사 등 전문가)가 누구인지를 감안하여 첨부문서 이외에 백신접종자용 사용설명서 또는/및 의사 등 전문가용 설명자료를 작성한다. 백신접종자용 사용설명서, 의사 등 전문가용 설명자료 작성 시 '[부록 9] 코로나19 백신 위해성관리계획 작성법 표준안'의 '[붙임 1] 백신접종자 사용설명서 작성양식'과 '[붙임 2] 의사 등 전문가용 설명자료 작성양식'을 참고할 수 있다.

6. 참고문헌

- 1) Berger *et al.*, 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
- 2) Kraus *et al.*, 2020. COVID-19 vaccine trials should seek worthwhile efficacy. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31821-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31821-3)
- 3) Kuri-Cervantes *et al.*, 2020. Comprehensive mapping of immune perturbations associated with severe COVID-19. *Sci Immunol.* 5:eabd7114.
- 4) 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.
- 5) Smatti *et al.*, 2018. Viral-induced enhanced disease illness. *Front Microbiol.* 9:2991.
- 6) Xu *et al.*, 2020. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 8:420-422.
- 7) 생물의약품 비임상시험 가이드라인(식약처, 2014년)
- 8) 백신 임상평가 가이드라인(식약처, 2017년)
- 9) 치료용 DNA 백신의 품질 및 비임상시험 평가 가이드라인(식약처, 2015년)
- 10) 임상시험용 의약품의 품질 가이드라인(식약처, 2015년)
- 11) 의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정(식약처 고시)
- 12) 의약품등의 안정성시험 기준(식약처 고시)

[부록 1] 현재 임상시험 중인 코로나19 백신 후보물질

[임상개시 40 건] * 출처: WHO, COVID-19 후보 백신 업데이트('20.09.25)

COVID-19 Vaccine Developer /manufacturer	Vaccine platform	Type of candidate vaccine	Number of doses	Timing of doses	Route of Administration	Current stage			
						Phase 1	Phase 1/2	Phase 2	Phase3
University of Oxford/AstraZeneca	NonReplicating Viral Vector	ChAdOx1-S	1	-	IM	-	PACTR20200692 2165132 2020-001072-15 Interim Report	2020-001228-32	ISRCTN89951 424 NCT04516746 NCT04540393
CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology	NonReplicating Viral Vector	Adenovirus Type 5 Vector	1	-	IM	ChiCTR2000030906 Study Report	-	ChiCTR2000031781 Study Report	NCT04526990 NCT04540419
Gamaleya Research Institute	Non-Replicating Viral Vector	Adeno-based	2	0, 21 days	IM		NCT04436471 NCT04437875 Study Report		NCT04530396 NCT04564716
Janssen Pharmaceutical Companies	Non-Replicating Viral Vector	Ad26COVS1	2	0, 56 days	IM		NCT04436276		NCT04505722
Sinovac	Inactivated	Inactivated + alum	2	0, 14 days	IM	-	NCT04383574 NCT04352608 NCT04551547	-	NCT04456595 669/UN6.KEP/EC/2020
Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm	Inactivated	Inactivated	2	0, 21 days	IM	-	ChiCTR2000031809 Interim Report	-	ChiCTR2000034780

COVID-19 Vaccine Developer /manufacturer	Vaccine platform	Type of candidate vaccine	Number of doses	Timing of doses	Route of Administration	Current stage			
						Phase 1	Phase 1/2	Phase 2	Phase3
Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm	Inactivated	Inactivated	2	0, 21 days	IM	-	ChiCTR2000032459	-	ChiCTR2000034780
Moderna/NIAID	RNA	LNP-encapsulated mRNA	2	0, 28 days	IM	NCT04283461 Interim Report	-	NCT04405076	NCT04470427
BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer	RNA	3 LNP-mRNAs	2	0, 28 days	IM	-	2020-001038-36 ChiCTR2000034825 NCT04537949 Study Report	-	NCT04368728
Novavax	Protein Subunit	Full length recombinant SARS CoV-2 glycoprotein nanoparticle vaccine adjuvanted with Matrix M	2	0, 21 days	IM	-	NCT04368988 Study Report	NCT04533399 (phase 2b)	
Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical/ Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences	Protein Subunit	Adjuvanted recombinant protein (RBD-Dimer)	2 or 3	0, 28 or 0, 28, 56 days	IM	NCT04445194	NCT04550351	NCT04466085	

COVID-19 Vaccine Developer /manufacturer	Vaccine platform	Type of candidate vaccine	Number of doses	Timing of doses	Route of Administration	Current stage			
						Phase 1	Phase 1/2	Phase 2	Phase3
Curevac	RNA	mRNA	2	0, 28 days	IM	NCT04449276		NCT04515147	
Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences	Inactivated	Inactivated	2	0, 28 days	IM	NCT04412538	NCT04470609		
Research Institute for Biological Safety Problems, Rep of Kazakhstan	Inactivated	Inactivated	2	0, 21 days	IM		NCT04530357		
Inovio Pharmaceuticals/ International Vaccine Institute	DNA	DNA plasmid vaccine with electroporation	2	0, 28 days	ID	-	NCT04447781 NCT04336410		
Osaka University/ AnGes/ Takara Bio	DNA	DNA plasmid vaccine + Adjuvant	2	0, 14 days	IM	-	NCT04463472 NCT04527081		
Cadila Healthcare Limited	DNA	DNA plasmid vaccine	3	0, 28, 56 days	ID	-	CTRI/2020/07/026352		
Genexine Consortium	DNA	DNA vaccine (GX-19)	2	0, 28 days	IM	-	NCT04445389		
Bharat Biotech	Inactivated	Whole-Virion Inactivated	2	0, 14 days	IM	-	NCT04471519		

COVID-19 Vaccine Developer /manufacturer	Vaccine platform	Type of candidate vaccine	Number of doses	Timing of doses	Route of Administration	Current stage			
						Phase 1	Phase 1/2	Phase 2	Phase3
Kentucky Bioprocessing, Inc	Protein Subunit	RBD-based	2	0, 21 days	IM	-	NCT04473690		
Sanofi Pasteur/GSK	Protein Subunit	S protein (baculovirus production)	2	0, 21 days	IM		NCT04537208		
Arcturus/Duke-NUS	RNA	mRNA	-	-	IM	-	NCT04480957		
SpyBiotech/Serum Institute of India	VLP	RBD-HBsAg VLPs	2	0, 28 days	IM	-	ACTRN1262000 0817943		
ReiThera/LEUKOCAR E/Univercells	Non-Replicating Viral Vector	Replication defective Simian Adenovirus (GRAd) encoding S	1	-	IM	NCT04528641			
Institute of Biotechnology, Academy of Military Medical Sciences, PLA of China	Non-Replicating Viral Vector	Ad5-nCoV	2	0, 28 days	IM/mucosal	NCT04552366			
Vaxart	Non-Replicating Viral Vector	Ad5 adjuvanted Oral Vaccine platform	2	0, 28 days	Oral	NCT04563702			

COVID-19 Vaccine Developer /manufacturer	Vaccine platform	Type of candidate vaccine	Number of doses	Timing of doses	Route of Administration	Current stage			
						Phase 1	Phase 1/2	Phase 2	Phase3
Clover Biopharmaceuticals Inc./GSK/Dynavax	Protein Subunit	Native like Trimeric subunit Spike Protein vaccine	2	0, 21 days	IM	NCT04405908			
Vaxine Pty Ltd/Medytox	Protein Subunit	Recombinant spike protein with Advax™ adjuvant	1	-	IM	NCT04453852			
University of Queensland/CSL/Seqirus	Protein Subunit	Molecular clamp stabilized Spike protein	2	0, 28 days	IM	ACTRN12620000674932p ISRCTN51232965			
Medigen Vaccine Biologics Corporation/NIAID/Dynavax	Protein Subunit	S-2P protein + CpG 1018	2	0, 28 days	IM	NCT04487210			
Instituto Finlay de Vacunas, Cuba	Protein Subunit	RBD + Adjuvant	2	0, 28 days	IM	IFV/COR/04			
FBRI SRC VB VECTOR, Rospotrebnadzor, Koltsovo	Protein Subunit	Peptide	2	0, 21 days	IM	NCT04527575			

COVID-19 Vaccine Developer /manufacturer	Vaccine platform	Type of candidate vaccine	Number of doses	Timing of doses	Route of Administration	Current stage			
						Phase 1	Phase 1/2	Phase 2	Phase3
West China Hospital, Sichuan University	Protein Subunit	RBD (baculovirus production expressed in Sf9 cells)	2	0, 28 days	IM	ChiCTR2000037518			
University Hospital Tuebingen	Protein Subunit	SARS-CoV-2 HLA-DR peptides	1		SC	NCT04546841			
COVAXX	Protein Subunit	S1-RBD-protein	2	0, 28 days	IM	NCT04545749			
Institute Pasteur/Themis/Univ. of Pittsburg CVR/Merck Sharp & Dohme	Replicating Viral Vector	Measles-Vector based	1 or 2	0, 28 days	IM	NCT04497298			
Beijing Wantai Biological Pharmacy/ Xiamen University	Replicating Viral Vector	Intranasal flu-based-RBD	1		IM	ChiCTR2000037782			
Imperial College London	RNA	LNP-nCoVsaRNA	2	-	IM	ISRCTN17072692			
People's Liberation Army (PLA) Academy of Military Sciences/Walvax Biotech.	RNA	mRNA	2	0, 14 or 0, 28 days	IM	ChiCTR2000034112			

COVID-19 Vaccine Developer /manufacturer	Vaccine platform	Type of candidate vaccine	Number of doses	Timing of doses	Route of Administration	Current stage			
						Phase 1	Phase 1/2	Phase 2	Phase3
Medicago Inc.	VLP	Plant-derived VLP adjuvanted with GSK or Dynavax adjs.	2	0, 21 days	IM	NCT04450004			

[부록 2] 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 최소한의 적합한 프로파일을 기술한다.

백신평형	바람직한 기준	최소 기준
적응증	<ul style="list-style-type: none"> 유행 시 : 코로나19 예방을 위해 지속적인 유행이 있는 지역에서 사람의 능동 예방; 유행을 축소 또는 종식 시킬 수 있는 다른 조절 수단과 함께 사용 장기적 : 코로나19 예방을 위한 위험성 있는 사람의 능동 예방 	<ul style="list-style-type: none"> 유행 시 : 코로나19 예방을 위해 지속적인 유행이 있는 지역에서 사람의 능동 예방; 유행을 축소 또는 종식 시킬 수 있는 다른 조절 수단과 함께 사용 장기적 : 코로나19 예방을 위한 위험성 있는 사람의 능동 예방
금기	· 없음	· 일부 금기(예 : 면역 저하자)는 가능
목적집단	<ul style="list-style-type: none"> 모든 연령(집단 면역을 위해서는 어린이를 포함하여 모든 연령에 투여해야 함) 임산부에 투여 가능 	· 노인층을 포함하는 성인
안전성/내약성	<ul style="list-style-type: none"> 백신의 유효성을 나타내면서 위해성 대비 유익성이 충분히 높은 상태의 안전성과 내약성 : 백신과 연관되어 경증이거나 일시적인 이상 사례는 보이나 심각한 이상사례가 없음 	<ul style="list-style-type: none"> 유행 시 : 안전성의 위해성보다 유익성이 높은 안전성과 내약성(유익성/위해성은 연령이나 다른 요인에 따라 달라짐. 유익성/위해성 평가시 질병 증강 현상을 고려해야 함) 장기적 : 백신의 유효성을 나타내면서 위해성 대비 유익성이 충분히 높은 상태의 안전성과 내약성, 백신과 연관된 심각한 이상사례가 없음

유효성 측정	<ul style="list-style-type: none"> · 최소 70%(노인군에서도 일관성 있는 결과) · 최종평가변수는 질환, 심각한 질환 그리고/또는 전파로 평가 가능 · 유행 시 : 2주내 신속한 방어 효과 · 장기적 : 방어의 신속한 기작은 덜 중요함 	<ul style="list-style-type: none"> · 약 50% · 최종평가변수는 질환, 심각한 질환 그리고/또는 전파로 평가 가능
용법	<ul style="list-style-type: none"> · 유행 시 : 1회 접종 · 장기적 : 추가 접종의 빈도가 적을 수록 좋음 	<ul style="list-style-type: none"> · 유행 시 : 2회 접종 이하(1회 접종 후 방어효과도 평가되어야 함) · 장기적 : 추가 접종 허용(추가 접종 방법은 최초 접종 용법에 의한 방어 효과에 따라 설정됨)
방어기간	<ul style="list-style-type: none"> · 최소 1년 	<ul style="list-style-type: none"> · 최소 6개월(초기 임상 자료로 증명이 불가능할 수 있어 동물시험 자료 등으로 자료가 보완되어야 함)
투여경로	<ul style="list-style-type: none"> · 유행 시 : 비주사제(주가기/바늘 또는 비슷한 기구가 필요없는) · 장기적 : 모든 투여 경로 가능 	<ul style="list-style-type: none"> · 백신이 안전하고 유효하면 어떤 접종 경로라도 가능
안정성 및 보관	<ul style="list-style-type: none"> · 백신의 배송 및 접근성 때문에 높은 온도에서 보관하고 높은 열안정성을 갖는 백신 선호 · Vaccine Vial Monitor(VVM) : 1차 용기에 VVM 부착 	<ul style="list-style-type: none"> · 유행 시 : -60~70℃에서 최소 6~12개월의 유효기간과 2~8℃에서 최소 2주간의 안정성 · 장기적 : -20℃ 또는 그보다 높아야 함
다른 백신과 병용투여	<ul style="list-style-type: none"> · 유행 시 : 단독 접종 · 장기적 : 일반적인 백신 접종 캠페인에 따른 다른 백신과 동시 투여 가능성이 있으면 좋음 	<ul style="list-style-type: none"> · 단독 접종
제형	<ul style="list-style-type: none"> · 유행 시 : 다회 접종 제형이 유리함 · 장기적 : 1회용 또는 다회 접종 제형 모두 가능 · 최대 접종 용량 : 0.5mL · 다회 접종 제형은 WHO의 정책에 맞게 제형화되어야 함 	<ul style="list-style-type: none"> · 다회 또는 1회 접종 제형 모두 적합 · 최대 접종 용량 : 1mL · 다회 접종 제형은 WHO의 정책에 맞게 제형화되어야 함
WHO의 긴급사용 승인/PQ	<ul style="list-style-type: none"> · 유행 시 : WHO PQ 그리고/또는 긴급사용 승인 가능 · 장기적 : WHO PQ 	<ul style="list-style-type: none"> · 유행 시 : WHO 긴급사용승인 기준에 적합 · 장기적 : WHO PQ

접근성	<ul style="list-style-type: none"> · 유행 시 : 저·중개발국가를 포함해서 접종할 수 있을 정도의 충분한 접종량(가격/수량)만큼 신속히 제조량을 증가할 수 있는 능력 · 장기적 : 저·중개발국가를 포함해서 접종할 수 있을 정도의 충분한 접종량(가격/수량)의 이용 가능성 	<ul style="list-style-type: none"> · 유행 시 : 저·중개발국가를 포함해서 접종할 수 있을 정도의 충분한 접종량(가격/수량)만큼 신속히 제조량을 증가할 수 있는 능력 · 장기적 : 저·중개발국가를 포함해서 접종할 수 있을 정도의 충분한 접종량(가격/수량)의 이용 가능성
-----	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

[부록 3] WHO의 2b/3상 임상시험을 위한 백신의 우선순위

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

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

* 아래 표에서 진하게 표시한 기준이 보다 중요하게 평가됨

속성	최소 적합성	준수 예/아니오	기준	후보백신 #1 점수	비고
안전성 프로파일 25점	이상사례의 특성이 임상 2b/3상 진입 가능해야 함 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 2b/3상을 지원할만큼의 안전성 데이터베이스 크기		
			· 노인군, 임신부, 만성질환자 등 집단 포함		
			· 생식발생독성시험		

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

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

[부록 4] 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 높이하고자 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 공유함으로써 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 확진된 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 축적하는 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 $\geq 60\%$ 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 이어지지 않을 것이다. 후보백신이 몇몇의 다른 후보백신에 비해 유효성에서 열등하다는 통계적으로 설득력 있는 증거가 있다면, 자료 모니터링 위원회는 유효성 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 모니터링할 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 responding algorithm을 이용하여 공식적으로 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 입증 을 무효화한다면 유익성 부족에 따라 추가적인 무작위배정이 중단될 것이다. 또한, 자료 모니터링 위원회는 더욱 심각한 질환을 유발하는 백신으로의 무작위 배정이 시험 중 적시에 중단되도록 충분히 낮은 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 실시기관은(지역의 규제적 제한, 제품 가용성, 혹은 기타 제한 요소로 인하여) 모든 백신을 평가하지는 못할 수 있으며(자원 제한 혹은 기타 제한 요소로 인하여) 모든 이차 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 실시기관은 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 만족해야 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
<p>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.</p>			

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. 집중 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. 그룹2에서 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 $\leq -14\%$, $\leq 32\%$ 일 때 확립되는 반면, 유익성은 각각 $\geq 76\%$ or $\geq 59\%$ 로 추정되는 경우 확립된다. 두 경우 모두 최초 결과를 발표한 이후에도 추적관찰을 지속할 것이다.

백신 유효성에 대해 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 수도 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 관찰할 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 실시기관에서 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 불가능한 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 실시기관 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 면역 반응을 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 5] 사람 공격 접종 시험 WHO 가이드라인 소개

백신 개발에 있어 사람 공격 접종시험은 윤리적으로 매우 민감한 사안이며, 시험자 원자에 대한 위험이 최소화될 수 있도록 신중하게 설계되고 모니터링하여야 한다. SARS-CoV-2 공격 접종 시험은 현재까지 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 위험도와 불확실성이 더 높다. WHO는 SARS-CoV-2 사람 공격 접종시험에서 고려하여야 할 윤리적 기준 8개를 제시하였다(아래 표 및 WHO 가이드라인 참고). WHO는 SARS-CoV-2 공격 시험에 대한 8개의 윤리적 수용 기준은 완전하지 않으며, 일반적인 다른 연구 윤리기준 및 각 지역의 요구 사항을 충족하여야 한다고 제시하고 있다. 여기서는 8개의 윤리적 기준의 각 항목을 소개한다(동 기준은 '20. 5. 6.에 WHO에서 발표한 내용으로 변경될 수 있음).

표 1. SARS-CoV-2 공격 시험에 대한 8개 윤리기준

과학적이고 윤리적인 평가(Scientific and ethical assessment)		
기준 1	과학적 정당성 (Scientific justification)	SARS-CoV-2 공격 시험은 강력한 과학적 정당성이 있어야 한다.
기준 2	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, 자금 지원자, 정책 결정자 및 규제기관 간의 밀접한 협력이 수반되어야 한다.

선정 기준(Selection criteria)		
기준 5	기관 선정 (Site selection)	SARS-CoV-2 공격 시험은 최고의 과학적, 임상적, 및 윤리적으로 표준화된 연구를 실시할 수 있는 곳에서 수행되어야 한다.
기준 6	시험대상자 선정 (Participant selection)	SARS-CoV-2 공격 시험 연구자는 반드시 시험대상자 선정 기준이 위험을 제한하고 최소화하도록 해야 한다.
검토 및 동의(Review and consent)		
기준 7	전문가 검토 (Expert review)	SARS-CoV-2 공격 시험은 독립적인 전문가 위원회에서 검토되어야 한다.
기준 8	시험대상자 동의서 (Informed consent)	SARS-CoV-2 공격 시험은 엄격한 시험대상자 동의서를 포함하여야 한다.

[부록 6] ICMRA¹⁾ 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, 바이러스백터 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 축적된 지식이 동일한 플랫폼으로 생산된 SARS-CoV-2 백신의 개발을 가속화하기 위해서 활용되어야 합니다.
- 만일 허가용 백신이나 임상시험용 백신의 제조에 사용된 플랫폼 기술에 대한 특성 분석이 잘 되어 있다면, 이들 백신으로 부터 얻은 독성시험자료(예, 반복독성시험자료, 체내분포시험자료)를 동일한 플랫폼으로 생산된 SARS-CoV-2 백신의 임상시험 진입을 위한 자료로 사용하는 것이 가능합니다.

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 상황에서 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 7] 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 관찰 되지 않았습니다.
- 참석자들은 3상 임상을 위해 원숭이에서의 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 사람에게서 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 유효성 결과가 성인과 차이가 있을 수 있기 때문에 개발사들은 소아에 대한 안전성 및 유효성 평가 계획을 세우는 것이 중요하다는 것에 대해 동의하였습니다. 하지만 코로나19 백신의 최초 허가는 성인에 대해 받을 것으로 보고 있습니다.
- 개발사들은 임신부에 대한 데이터를 축적하기 위한 계획을 제출해야 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 배제하기 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 상황에서 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 8] 미국 FDA 코로나19 백신 가이드라인

COVID-19 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 지침은 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 가이드스 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 한다는 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 가동하였다²⁾. 추가로 2020년 3월13일, 미 대통령은 코로나19에 대응하여 국가비상사태를 선포하였다³⁾.

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 있다⁴⁾. 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 생물학의약품에 관한 IND 사전 회의 요청에 관한 일반 고려사항(COVID-19 Public Health Emergency: General Considerations for Pre-IND Meeting Requests for

2) 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>).

3) 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/>).

4) 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 코로나 19 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 OVR과 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 확인 시험 시 유용한 보조 정보를 제공할 수 있다.
- 모든 생산 단계에서 각 로트에 대하여 품질을 모니터링할 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 충전 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 충전 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 모델⁵⁾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.

5) 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 활성화는 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 노력하고자 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: 보건 의료 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 제공하는 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 접촉 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 비뮴림에 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 허용가능하다.
 - 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 확진된 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 확진된 SARS-CoV-2 감염으로 정의할 것을 권고한다.
 - 중증의 전신 질환을 나타내는 안정적인 임상적 징후(호흡수 ≥ 30 회/분, 심박수 ≥ 125 회/분, $SpO_2 \leq 93\%$ (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 관계 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 $\leq 30\%$ 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 참가자 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 모니터링해야 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 등록된 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 생물약품에 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 유의성 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 유의성에 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 총체적 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 Of Vaccines, Annex 1, WHO Technical Report Series, 2005; 927:31-63, https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/nonclinical_evaluation/ANNEX%20Nonclinical.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 for Inclusion in Clinical Trials; Draft Guidance for Industry, April 2018, https://www.fda.gov/media/112195/download.*
18. Draft Guidance for Industry: How to Comply with the Pediatric Research Equity Act, September 2005, https://www.fda.gov/media/72274/download.*
19. Guidance for Industry: Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees, March 2006, <https://www.fda.gov/media/75398/download>.
20. Guidance for Industry: E2E Pharmacovigilance Planning, April 2005, <https://www.fda.gov/media/71238/download>.
21. Postapproval Pregnancy Safety Studies; Draft Guidance for Industry, May 2019, https://www.fda.gov/media/124746/download.*
22. Guidance for Industry: Postmarketing Studies and Clinical Trials – Implementation of Section 505(o)(3) of the Federal 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 Industry and Other Stakeholders, January 2017,
<https://www.fda.gov/media/97321/download>.

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

[부록 9] 코로나19 백신제제의 위해성관리계획 작성법 표준안

I. 위해성관리계획서

A. 표지, 개요, 변경이력, 목차

1. 표지

작성방법 예시

위해성관리계획

제품명

관리번호	0000
최종 버전(승인일)	2.0(2020.00.00)

2. 개요

작성방법 예시

개요				
① 회사명	(주)0000	② 허가연월일	2020.00.00	
③ 제품명	0000	④ 분류번호	백신류(06310)	
		⑤ 위해성관리계획 관리번호(버전)	0000(2.0)	
⑥ 주성분 및 함량	코로나19 바이러스 S 항원 00μg			
⑦ 제형	프리펠드시린지			
⑧ 작용기전	0000			
⑨ 효능·효과	허가사항 기재			
⑩ 용법·용량				
⑪ 허가조건				
⑫ 국내외 허가현황	국가	제품명	허가일	
	대한민국	0000	0000	
	미국	0000	0000	
⑬ 변경이력	효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항에서 허가변경 이력을 기재한다. 내용이 많을 경우 붙임이나 별첨으로 제출할 수 있다.			
	승인일(접수번호)	항목	변경 전	변경 후
	0000(0000)	용법용량	0000	0000
	0000(0000)	사용상의 주의사항	0000	0000
⑭ 제출자료 범위	<input checked="" type="checkbox"/> 안전성 중점검토항목 <input type="checkbox"/> 유효성 중점검토항목 <input checked="" type="checkbox"/> 백신제제 감시계획 <input checked="" type="checkbox"/> 일반적인 백신제제 감시계획 <input checked="" type="checkbox"/> 추가적인 백신제제 감시계획(시판 후 조사, 유용성(Effectiveness) 연구) <input checked="" type="checkbox"/> 위해성 완화 조치방법 <input checked="" type="checkbox"/> 첨부문서 <input checked="" type="checkbox"/> 추가적인 위해성 완화 조치방법(백신접종자 사용설명서, 의사 등 전문가용 설명자료)			
	⑮ 기타			

3. 변경이력

작성방법 예시

변경이력			
버전	승인일	주요내용	사유
1.0	2020.00.00	최초 제정	-
1.1	2020.00.00	허가변경사항 업데이트	허가변경된 사용상의 주의사항 반영
2.0	2020.00.00	0000	0000

4. 목차

작성방법 예시

목 차	
개요	00
변경이력	00
목차	00
1. 안전성 중점검토항목	00
가. 비임상에서의 안전성 자료의 요약	00
나. 임상에서의 안전성 자료의 요약	00
다. 추가적인 평가가 필요한 중요 안전성 검토항목의 요약	00
2. 유효성 중점검토항목	00
3. 백신제제 감시계획	00
가. 일반적인 백신제제 감시활동	00
나. 추가적인 백신제제 감시활동	00
다. 주요 점검일정 및 완료해야 할 조치의 요약	00
라. 나목과 다목을 포함한 시판 후 조사계획, 그 밖의 필요한 감시계획	00
4. 위해성완화 조치방법	00

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 000에 대한 무독성량은 000로 평가되었다.	· 임상용량의 최대 00배까지 00에 반복 투여한 결과 우려될만한 독성변화 및 표적장기가 관찰되지 않았다. 결과적으로 00독성시험에서 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 000). 따라서 인체에서 간독성에 대한 잠재적 위험성은 매우 낮은 것으로 예측된다.
2. 생식/배생 독성 · 000	· 000
3. 유전 독성 · 000	· 000
4. 발암성 · 000	· 000
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 · 000	· 000

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								
	신장장애								
	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	0000	0000.00.00
	대한민국	임상시험의뢰자, 데이터 모니터링 위원회	0000	0000.00.00
문제 2	0000	0000	0000	0000.00.00

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(00~00세)		O	
고령자(00~00세)			O
임부			
수유부			
간장애 환자			
신장애 환자			
면역억제자			
유전적 다형성을 가진 부분 집단			
민족적 요인이 다른 집단			

3) 000주(← 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	000주 접종 후 발생한 000 건 중 중대한 이상사례는 없었으며, 발생한 이상사례는 모두 회복(해결)되었음
	빈도	000/000명(%, [95% CI])
	위험발생 가능성 집단(또는 요인)	생후 00개월 이상 만 00세 이하의 소아
	추정되는 기전	0000
항목 2	위해정도	중등증~중증(Grade 2~3)
	중대성	0000
	빈도	000/000명(%, [95% CI])
	위험발생 가능성 집단(또는 요인)	0000
	추정되는 기전	0000

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	000,000명(%, [95% CI])
	위험발생 가능성 집단(또는 요인)	
	추정되는 기전	
항목 2	위해정도	중등증~중증(Grade 2~3)
	중대성	
	빈도	000,000명(%, [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 예상되는 위해성에 대한 정보 등 기재
부족정보 2	0000

4) 000주(← 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	000주는 아데노바이러스백터 백신으로 생바이러스가 함유되어 있어 감염에 대한 감수성이 높은 면역억제제를 투여 받은 소아에게 접종 시 중증의 바이러스 감염질환을 일으킬 위험성이 있다.
		관련 근거	면역억제제를 초래할 수 있는 수준의 부신피질호르몬 투여를 받는 소아에서 발진과 파종성 감염이 보고되었다(Lee et al., 2007). 종양환자에서의 000바이러스 감염과 중등증 내지 중증 감염이 보고된 바 있다(참고문헌).
		잠재적인 보건상의 위해성	000주는 비록 약독화 과정을 거쳤으나 잠재적으로 치명적인 000감염증을 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) 000주(← 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

000(← 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			
00(← 해당 백신) 접종자 중 000(← 해당 백신이 예방하는 감염증)에 대한 역학적 특징				
발생률				
위험인자				

6) 000주(← 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	000(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(MedDRA 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	000,000명(%, [95% CI])
		위험발생 가능성 집단(또는 요인)	
		추정되는 기전	
중요한 잠재적 위해성	항목 1	위해정도	중등증~중증(Grade 2~3)
		중대성	
		빈도	000,000명(%, [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
0000(00)	공개, 무작위배정, 활성대조	0000	0000	0000

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, 바이러스백터 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 중화항체가 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 제심사 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	<p>[목적] 시판 후 일상적인 백신 접종 환경에서 안전성 정보의 수집과 평가</p> <p>[타당성] 품목허가를 위한 임상시험 시 발견되지 않은 새롭거나 상이한 이상사례 확인</p> <p>[모니터링 방법] · 발생유무, 빈도, 양상 평가 · 고령자, 임부/수유부에서 별도 조사</p> <p>[별첨 1] 시판 후 조사 계획서</p>
장기추적조사	OOO	<p>[목적] [타당성] [모니터링 방법] · 중양 발생여부 조사 등</p> <p>[별첨 2] 장기추적조사 계획서</p>
유효성 연구 계획	한국인 소아를 대상으로 OOO주 접종 후 OO 발병률을 확인하기 위한 전향적 관찰연구	<p>[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.</p>

		<p>000백신 비접종군의 발병률은 000백신의 국내 도입 이전의 문헌자료(000)를 참고한다.</p> <p>[별첨 3] 000주의 유용성 연구계획서</p>
장기 면역원성 연구 계획	<p>한국인 소아를 대상으로 000주 접종 후 00 장기면역원성을 확인하기 위한 전향적 관찰연구</p>	<p>[목적]</p> <p>[타당성]</p> <p>[모니터링 방법]</p> <p>· 본 관찰연구에 참여하기로 서면 동의한 대상자를 대상으로 최초 등록 후 10년까지 1년 간격으로 000시험법으로 SCR을 산출하여 면역원성을 확인한다.</p> <p>[별첨 4] 000주의 장기 면역원성 연구계획서</p>
환자등록 연구	000	000
시판 후 임상시험	000	000
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
유효성 연구 계획	항목 1, 항목 3, 항목 4	· 최초 대상자 등록 시점을 기준으로 연간 유효성(%)을 산출하고 위해성관리계획 이행·평가 결과 보고 기한에 맞추어 중간결과 제출 · 0000년 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 · 0000년 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
000	000	· 진행 중 · 붙임 5 : 000 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

위해성 항목		위해성 완화			
		목적	조치방법		효과평가
중요한 규명된 위해성	항목 1	해당 이상반응 예방 및 발생 시 중증도 경감과 합병증 예방	첨부문서	제품에 동봉하여 배포	[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.
			백신접종자용 사용설명서	의료기관 배포, 회사 홈페이지 게시	[평가계획일] 허가 후 2년간은 6개월마다, 그 이후 1년마다
			전문가용 설명자료	의료기관 배포, 회사 홈페이지 게시	[최근평가결과] 위해성 완화를 위한 추가적인 조치는 없었다.
	항목 2		첨부문서		[위해성 완화의 영향] 현재까지 해당 위해성 발생률의 뚜렷한 변동이 없어 위해성 완화의 영향을 평가할 수 없다.
			백신접종자용 사용설명서		
			전문가용 설명자료		
중요한 잠재적 위해성	항목 1		첨부문서		
			백신접종자용 사용설명서		
			의사 등		

			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)0000	② 허가연월일	2020.00.00
③ 제품명	0000	④ 분류번호	백신류(06310)
		⑤ 위해성관리계획 관리번호(버전)	0000(2.0)
⑥ 주성분 및 함량	코로나19 바이러스 S 항원 00μg		
⑦ 제형	프리필드시린지		
⑧ 효능·효과	허가사항 기재		
⑨ 용법·용량	허가사항 기재		
⑩ 허가조건	허가사항 기재		
⑪ 판매실적	00도즈		
⑫ 평가기간	1-1년차(0000.00.00~0000.00.00)		
⑬ 기타	해당사항 없음		
<p>「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제47조제1항제5호, 제48조제20호 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2제6항에 따라 위와 같이 위해성관리계획(RMP) 이행·평가 결과를 제출합니다.</p> <p style="text-align: right;">2020년 00월 00일</p> <p style="text-align: right;">보 고 자 : 000 (서명 또는 인)</p> <p style="text-align: right;">안전관리책임자 : 000</p> <p style="text-align: right;">전 화 번 호 : 0000</p> <p>식품의약품안전처장 귀하</p>			

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(00건)	
			백신접종자용 사용설명서	· 의료기관 배포 · 회사 홈페이지 게시	· 의료기관 배포(00건) · 회사 홈페이지 게시	
			전문가용 설명자료	· 의료기관 배포 · 회사 홈페이지 게시	· 의료기관 배포(00건) · 회사 홈페이지 게시	
		평가	· 자발적 보고 및 시판 후 조사를 통해 AE를 수집하였을 때 전년 대비 건수가 0배 이상 증가하거나 0건을 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	000	000	000	
			000	000	000	
			000	000	000	
		평가	000		000	
	중요한 잠재적 위해성	항목 1	이행	000	000	000
				000	000	000
000				000	000	
평가			000		000	
부족정보	임산부 및 수유부	이행	000	000	000	
			000	000	000	
			000	000	000	
		평가	000		000	
	고령자 (65세 이상)	이행	000	000	000	
			000	000	000	
			000	000	000	
		평가	000		000	

2. 백신제제 감시활동 결과

작성방법 예시

일반적인 백신제제 감시활동	
종류	감시활동 결과
국내 안전성정보 신속 보고	· 총O명에서 O건 발생 : 000(←증대한 이상사례명) 00명에서 O건
국외 안전성정보 신속 보고	· 보고사례 없음
정기적인 최신 안전성정보 보고	· 붙임 1 : 000주에 대한 정기적 유익성·위해성 평가보고서(00년차)
추가적인 백신제제 감시활동	
종류	감시활동 결과
시판 후 조사	· 붙임 2 : 시판 후 정기보고서(00년차) ※ 신약 등의 재심사 기준(식약처 고시) 제7조3항에 따라 시판 후 정기보고서는 위해성관리계획 이행·평가로 갈음할 수 있다.
유용성 연구	· 붙임 3 : 000주에 대한 유용성 연구 중간보고서
장기 면역원성 연구	· 해당사항 없음(0000년 00월 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)	000주(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, 000주와 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 000주에 대한 추가적인 조치는 필요하지 않은 것으로 평가된다.		
비고	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

210mm×297mm[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	00	00	
		1.0mL	00	00	
	접종횟수	1회	00	00	
		2회	00	00	
	적응증, 제형, 투여경로	000	00	00	
		000	00	00	
	성별	남	00	00	
		여	00	00	
	연령대	신생아(0~4주)	00	00	
		영유아(1개월~23개월)	00	00	
		소아(2~11세)	00	00	
		청소년(12~17세)	00	00	
		성인(18~64세)	00	00	
		고령자(65세 이상)	00	00	
	특수 인구집단	임부	00	00	
		수유부	00	00	
		신장장애	00	00	
		간장애	00	00	
		기타	00	00	
	인종	한국인	00	00	
		비-한국인	00	00	
	※ 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	00
1-2		0000.00.00~0000.00.00	0000	00	
2-1		0000.00.00~0000.00.00	0000	00	
2-2		0000.00.00~0000.00.00	0000	00	
3		0000.00.00~0000.00.00	0000	00	
요약표의 데이터					
참고정보	이상사례 명은 MedDRA(Version 00)를 기준으로 한다.				

임상시험에서 발생한 중대한 이상사례의 누적된 요약표	System Organ Class	Preferred Term	중대한 이상사례(SAE)	
			시험대상자수(n=000)	
			명	%
	Infections and infestations	Pneumonia	00	00
		Upper respiratory infection	00	00
	Gastrointestinal disorders	Constipation	00	00
Flatulence		00	00	

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	00	00	00	00
		Upper respiratory infection	00	00	00	00
	Gastrointestinal disorders	Constipation	00	00	00	00
Flatulence		00	00	00	00	

임상시험에서 나타난 중요한 안전성 문제의 요약	
완료된 임상시험	보고기간 중 완료된 임상시험 없음
진행 중인 임상시험	보고기간 중 진행 중인 임상시험 없음
장기 추적조사	00000
다른 치료 목적의 의약품 사용	00000
정해진 병용요법과 관련된 새로운 안전성 정보	00000

비중재적 연구결과	00000
기타 임상시험과 출처 정보	00000
비임상 데이터	00000
문헌	00000
기타 정기 보고서	<p>[시판 후 조사]</p> <p>00년차 보고 기간 동안 총 00명의 대상자에 대한 안전성 정보가 수집되고 평가되었다. 이들 안전성 평가 대상자 00명 중 00명에서 00건의 이상사례가 수집되었으며, 이 중 000주와의 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응은 00명(00/00=00%)에서 00건이 보고되었다. 00건의 약물이상반응은 모두 중대하지 않은 약물이상반응으로서, 00이 00건으로 가장 많았으며, 00 0건이었다. 시판 후 조사를 통해 000주의 안전성과 관련하여 새롭게 확인된 것은 없었다.</p>
통제된 임상시험에서의 유효성 부족	00000
보고기간 이후 수집된 정보	00000
실마리정보 개요	00000

실마리정보와 위해성 평가			
안전성 문제의 요약	<div>위해성 항목</div> <div>중요한 규명된 위해성</div> <div>중요한 잠재적 위해성</div> <div>부족정보</div> <div>항목 1, 항목 2</div> <div>항목 1, 항목 2</div> <div>임부/수유부, 고령자(65세 이상)</div>		
	실마리정보 평가		
	위해성 및 새로운 정보의 평가		
	위해성 특징 규명	위해성 항목	내용
항목 1		위해정도	중등증~중증(Grade 2~3)
		중대성	000주 접종 후 발생한 000 건 중 중대한 이상사례는 없었으며, 발생한 이상사례는 모두 회복(해결)되었음
		빈도	000/000명(%, [95% CI])
		위험발생 가능성 집단(또는 요인)	생후 00개월 이상 만 00세 이하의 소아
		추정되는 기전	0000
항목 2		백신과 인과관계	백신 접종과의 인과관계 가능성을 배제할 수 없음
		위해정도	중등증~중증(Grade 2~3)
		중대성	0000
		빈도	000/000명(%, [95% CI])
		위험발생 가능성 집단(또는 요인)	0000
추정되는 기전		0000	
위해성 최소화 효과		000000	
유익성 평가			
중요한 기저 효능 및 효과 정보	000000		
효능·효과와 관련하여 새롭게 확인된 정보	000000		
유익성 특성 규명	000000		
허가된 적응증에 대한 통합적인 유익성·위해성 분석			
유익성·위해성 배경-의학적 필요성과 치료 대안	000000		
유익성·위해성 분석 평가	000000		
결론 및 조치	000000		
부록	000000		

기타	00000
※ 해당사항이 있는 경우에 기술하되, 필요 시 별지 첨부	

[붙임 1] 백신접종자용 사용설명서 양식

버전(식약처 검토 승인일)

000주

백신접종자용 사용설명서

(코로나19 백신 예방접종 전·후 아래의 내용을 확인하세요)

1. 000주는 어떤 백신인가요?

이 백신은 0~0세에서 코로나19를 예방하는 백신으로, 주성분은 000입니다. 코로나19는 코로나19 바이러스(SARS-CoV-2)에 의하여 발병하는 전염성이 강한 질병입니다. 코로나19 바이러스는 000에 의해 전파되며 000에 의해 감염될 수 있습니다. 코로나19의 증상은 0주 정도의 잠복기 이후, 000 증상이 000정도 지속됩니다. 코로나19의 합병증으로는 000가 있으며, 드물게는 000가 발생할 수도 있습니다. 이 백신의 접종을 통해 코로나19를 예방할 수 있습니다.

2. 000주의 성분은 무엇인가요?

구분	성분명
주성분	000
첨가제	000, 000, 000
첨부용제	주사용수

3. 000주에 대해서 알아야 하는 가장 중요한 정보는 무엇인가요?

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

4. 000주를 접종 받기 전에 나는 의사에게 무엇을 알려야 하나요?

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

5. 000주는 어떻게 접종 받나요?

000주는 병·의원에서 의사 혹은 간호사가 직접 피하(근육)에 주사합니다. 이 백신은 병·의원이 아닌 곳에서 접종 받아서는 안됩니다.

6. 000주의 부작용은 무엇인가요?

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

7. 000주의 접종 후 주의해야할 점은 무엇인가요?

다른 백신과 마찬가지로 000주를 접종한 후 아나필락시스와 같은 심각한 과민반응이 나타날 수 있으므로, 이 경우 즉시 의료기관에 방문하여 적절한 치료를 받아야 합니다. 다른 백신과 마찬가지로 000주를 접종한 모든 사람에게 코로나19 예방 효과가 나타나는 것은 아닙니다. 따라서 이 000주 접종 후에 코로나19가 발병하는 경우 의료기관에 방문하여 적절한 치료를 받아야 합니다.

8. 000주의 일반적인 정보는?

성상, 유효기간 표시, 기타 취급 상의 주의사항(예, 녹인 후 00내 사용해야 한다) 등을 기술한다.

9. 000주는 어떻게 보관해야 하나요?

000주는 본래의 포장상태로 냉장(2~8℃)에서 보관하여야 합니다.

[붙임 2] 의사 등 전문가용 설명자료 양식

버전(식약처 검토 승인일)

000주

의사 등 전문가용 설명자료

(코로나19 백신 예방접종 전·후 아래의 내용을 확인하세요)

1. 000주의 효능·효과

허가 받은 효능·효과를 기재한다.

2. 000주의 용법·용량

허가 받은 용법·용량(조제 및 투여방법 포함)을 기재한다.

3. 임상시험에서 나타난 000주의 약물이상반응

임상시험에서 확인된 약물이상반응을 요약하여 기재한다.

약물이상반응		2상 (n=0)	3상 (n=0)
국소반응	홍반/발적	0%	0%
	통증/압통	0%	0%
전신반응	보챔/짜증	0%	0%
	피로/권태	0%	0%

4. 000주의 투여금지

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

5. 000주의 일반적인 주의

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

6. 특수집단에 대한 000주의 접종 정보

임부	임상시험에서 000주의 임부 투여 시 안전성은 평가되지 않았다. 생식·발생독성 시험에서 직접적이거나 간접적인 유해한 영향은 관찰되지 않았습니다.
수유부	000주는 코로나19 바이러스의 일부 항원을 포함하며 사람 유즙으로 분비되는 지 여부는 확인되지 않았다.
가임기여성	000주 접종 후 0개월 간 피임해야 한다.
소아	0세 미만의 소아에 대한 000주의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.
고령자	0세 이상의 고령자에 대한 000주의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

7. 000주의 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

코로나19 백신 개발 시 고려사항

발 행 일	2020년 09월 28일
발 행 인	식품의약품안전처 식품의약품안전평가원장 이동희
편 집 위 원 장	식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부장 박인숙
편 집 위 원	식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 생물제제과 김재욱, 김도근, 지승완, 임재현, 임종미, 진미령, 배창준, 김병철, 김현국, 이유림, 송주경, 신진영, 이은경, 윤희성, 박애란, 배현아, 박나원, 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