

인플루엔자 백신 평가 가이드라인

[민원인 안내서]

2020. 12. 15.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

바이오생약심사부 생물제제과

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

인플루엔자 백신 평가 가이드라인

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"/> 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 단순 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"/> 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세부 기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 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.		
2020 년 12 월 15 일		
담당자 확 인(부서장)		송 주 경 김 재 옥

이 안내서는 인플루엔자 백신의 제조·품질관리 및 안전성·유효성 평가 시 고려사항에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 참고로만 활용하시기 바랍니다. 또한, 본 안내서는 2020년 12월 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ "민원인 안내서"란 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

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

전화번호: 043-719-3475

팩스번호: 043-719-3450

제·개정 이력

연번	제·개정번호	발행일자	주요내용
1	안내서-1081-01	2020.12.15	제정

목 차

I. 서론	1
II. 허가심사 관련 규정	6
III. 적용범위	7
IV. 용어정의	8
V. 인플루엔자 백신의 품질 평가 관련 고려사항	11
1. 불활화 계절 인플루엔자 백신	11
2. 동물원성 인플루엔자 백신	25
3. 대유행 인플루엔자 백신	33
4. 인플루엔자 생바이러스 백신	40
VI. 인플루엔자 백신의 안전성·유효성 평가 관련 고려사항	50
1. 비임상 고려사항	50
2. 임상 고려사항 (백신 종류별 요건)	59
2.1 계절 인플루엔자 백신	59
2.2 동물원성 인플루엔자 백신	66
2.3 대유행 인플루엔자 백신	68
3. 임상 고려사항 (세부 사항)	72
3.1 임상 면역원성	72
3.2 임상 유효성	78
3.3 백신 유용성	88
3.4 임상 안전성	93
4. 시판 후 안전성 감시	95
부록.	98
VII. 참고문헌	102

I. 서론

1. 인플루엔자 국내·외 현황

인플루엔자는 전 세계적으로 매년 10억 명이 감염되고 3~5백만 명이 증증으로 진행, 29만~65만 명이 사망하는 전염성이 강한 급성호흡기감염증병이다.¹⁾ 현재처럼 상호 연결된 세계에서 인플루엔자 대유행은 보다 쉽게 일어날 수 있음을 예상할 수 있다. 또한 많은 전문가들에 의해 인플루엔자의 대유행은 잠재적으로 가장 심각한 세계적 보건 이슈가 될 것이라고 믿어지고 있다.²⁾ 지난 2009년 4월 신종인플루엔자(A/H1N1) 대유행은 전 세계적으로 18,449명 이상이 사망한 것으로 보고되었고(WHO³⁾, 2010.8.6), 현재 대유행(pandemic)을 일으킬 수 있는 후보로는 조류 인플루엔자 A(H5)에서 H5N1와 H5N6 및 조류 인플루엔자 A(H7)에서 H7N4와 H7N9 바이러스가 있다. H5N1의 경우 2003년 이후로부터 전 세계 16개국 동남아, 중동에서 860명(사망 454명)의 사람 감염자를 발생시켰고, H5N6는 23명의 감염자를 발생시켰는데 2018년 9월부터 2019년 2월까지의 조사에서 추가적으로 중국에서 3명의 감염이 확인되었다. H7N9의 경우 2013년 3월에 처음으로 1,567명(사망615명)의 감염이 확인되었다. 또한 낮은 병원성을 가지는 H7N4가 2018년 1월에 중국에서 심각한 사람 감염을 발생시켰다.⁴⁾ 이와 같은 다양한 조류인플루엔자의 감염사례가 발생하고 있고 새로운 조류 인플루엔자의 사람감염이 지속적으로 발생하고 있다.

우리나라의 경우 계절 인플루엔자가 2018-2019 시즌까지 외래 환자 1,000명당 환자 발생 현황은 줄어들지 않고 꾸준히 발병중이다.⁵⁾ 동물원성 바이러스의 경우 2003년부터 2008년까지 3차례에 걸친 가금류 H5N1 유행을 경험하였다. 또한 최근에는 고병원성 H5N8이 우리나라 야생조류에서 분리되었다. 현재까지 우리나라에

1) <https://www.cdc.gov/flu/weekly/summary.htm>

2) WHO Global influenza strategy 2019-2030

3) WHO(World Health Organization) : 세계보건기구

4) WHO Antigenic and genetic characteristics of zoonotic influenza viruses and development of candidate vaccine viruses for pandemic preparedness

5) 질병관리본부 2019년 32주차 주간 건강과 질병 감시통계

서 유증상 사람 감염자로 확진된 사례는 없으나 조류 인플루엔자 발생 지역의 농장 종사자, 살처분 참여 인부 등에서 혈청학적으로 양성인 사람들이 확인된 바 있다. WHO는 인플루엔자 대유행에 대한 현재의 상황을 3 단계(phase 3, pandemic alert), 즉 신종 인플루엔자 바이러스에 의한 사람 감염이 발생하나 사람 간의 전파는 없거나 거의 제한적인 상태에 있는 것으로 판단하고 있다[표 1 참조]6). 그러나 대유행 인플루엔자 발생의 필수 요소인 사람 간 전파 능력은 간단한 유전자 변이만으로도 획득될 수 있다는 사실이 밝혀지고 있어 대유행 인플루엔자의 실제 단계인 4 단계 및 5 단계로의 진행이 예상보다 매우 빠르게 일어날 수도 있을 것으로 사료된다. 실제로 WHO는 최근 발표된 보고서에서 인플루엔자 바이러스가 계속 변이를 일으키고 있어 전 세계가 인플루엔자 대유행의 가능성에 여전히 취약하며 지속적인 감시가 필요하다고 밝힌 바 있다. 인플루엔자 대유행이 발생할 경우 전 세계적으로 약 740만 ~ 1억 5천만 명에 이르는 사망자가 발생할 것으로 추정되며, 미국의 경우 대유행 발생 시 경제적 피해가 약 710억 ~ 1,670억 달러에 이를 것으로 추정된다. 우리나라의 경우 30% 발병률을 기준으로 한, 대유행 발생 시 약 900만 명의 외래 및 입원환자가 발생하고 54,600여 명의 초과 사망자가 발생할 것으로 예측되었다7).

표 1. Current WHO phase of pandemic alert

Inter-pandemic phase New virus in animals no human cases	Low risk of human cases	1
	Higher risk of human cases	2
Pandemic alert New virus causes human cases	No or very limited human-to-human transmission	3
	Evidence of increased human-to-human transmission	4
	Evidence of significant human-to-human transmission	5
Pandemic	Efficient and sustained human-to-human transmission	6

6) WHO. Current WHO phase of pandemic alert.

7) 보건복지부, 질병관리본부. 신종 인플루엔자 대유행 대비, 대응 계획. 2006.8.

2. 인플루엔자 백신 현황

인플루엔자 백신의 예방효과는 연구에 따라 다소 차이가 있으나 건강한 성인에서는 75 ~ 90%이다. 연구에 따른 예방 효과의 차이는 여러 가지 인자가 작용하나 가장 중요한 인자 중의 하나는 유행하는 인플루엔자 바이러스의 항원성의 변이이다. 인플루엔자 백신에는 2종의 A형 인플루엔자 바이러스와 1종 이상의 B형 인플루엔자 바이러스가 포함되어 있다.

1977년 이후 유행하는 A형 인플루엔자는 H3N2형과 H1N1형이며, 백신에는 이 두 가지 아형의 A형 인플루엔자 바이러스가 포함되어 있다. 또한 1990년 후반에 들어서야 B형이 2개의 종으로 구분되기 시작했고 인플루엔자 B 바이러스는 아형으로 나누지 않고 lineages로 B/Yamagata 와 B/Victoria로 나누고 있다.⁸⁾

인플루엔자 바이러스는 바이러스 표면에 위치하는 혈구응집소(hemagglutinins: HA)와 뉴라미니데이즈(neuraminidase: NA)의 변이에 의해 항원성이 자주 변한다(antigenic drift; 항원성의 소변이). 이러한 항원성의 변이는 B형 인플루엔자보다 A형 인플루엔자에서 더 자주 나타난다. 백신에 포함된 바이러스주의 항원성과 유행하는 바이러스주 간에 항원성에 차이가 있으면 예방 효과가 떨어지게 되므로 다음 인플루엔자 시기에 유행할 것으로 예측되는 인플루엔자 바이러스주를 백신에 포함시켜 백신을 제조하게 된다. 이로 인해 인플루엔자 백신의 경우 백신에 포함되는 바이러스주가 거의 매년 바뀐다.

A형 인플루엔자 바이러스는 antigenic shift(항원성의 대변이)에 의해 다른 아형의 혈구응집소 또는 뉴라미니데이즈를 가진 바이러스가 출현할 수 있으며, 이러한 경우에는 이전에 유행하던 아형에 대한 백신은 효과가 없다. Antigenic drift와 antigenic shift 이외에도 배양하는 세포에 따라 바이러스 중 특정한 일부 바이러스가 잘 자랄 수 있기 때문에 배양하는 세포에 따른 항원성의 차이가 있을 수 있다. 계태아(embryonated egg)에서 배양한 바이러스는 포유동물 세포에서 배양한 바이러스와 항원성 및 생물학적 성상에 차이를 보이는 경우가 자주 있다. 유정란에 계

8) Content source: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD)

대배양하여 바이러스 백신주를 선별하는 과정 중에 포유류 유래 세포보다는 조류 유래 세포에서 발견되는 특징 carbohydrate linkage를 갖는 변이 바이러스가 나타나는 것이 확인되었는데 이는 유정란의 선택압(selective pressure)에 기인된다. 바이러스의 혈구응집 반응 부위와 숙주세포 수용체 결합 부위에 유정란 적응 돌연변이는 경우에 따라 바이러스의 항원성을 변하게 한다.

WHO의 Expert Committee on Biological Standardization은 인플루엔자 백신의 역가는, 적절한 면역확산법(immunodiffusion)으로 측정된 1 mL 또는 1 도스에 포함된 혈구응집소의 양으로 표시하도록 권하고 있다. 지난 20년간 전 바이러스(whole virus) 백신, 분할(split) 백신 및 아단위(subunit) 백신에 대한 많은 임상시험이 수행되었다. 이러한 연구를 통해 도스당 혈구응집소 15 μ g이 함유된 백신을 1회 접종하면 과거에 인플루엔자 바이러스에 노출된 경력이 있는 대부분의 사람들에서 예방력이 있는 항 혈구응집소 항체를 유발할 수 있는 것으로 알려져 있다.

과거에는 주로 계태아에서 유래한 불활화백신이 사용되어 왔다. 1990년대 이후 면역증강제(adjuvants) 사용 경험의 축적, 인플루엔자 백신 생산을 위한 포유동물 세포주의 개발, 백신 바이러스주의 생산을 위한 reverse genetics 기술의 급속한 발달 등 인플루엔자 백신 개발 방법에 많은 진전이 있었다. 면역증강제가 포함된 인플루엔자 불활화백신이 개발되었으며, 포유류 세포주에서 생산된 불활화백신, 비강으로 접종하는 약독화 생백신도 개발되었다.

3. 인플루엔자 백신 개발의 중요성

WHO는 “Global influenza strategy 2019-2030”을 발표하였고 이 전략의 목적은 계절 인플루엔자를 막고 동물로부터 사람에게 인플루엔자의 확산을 통제하며 앞으로 일어날 인플루엔자 대유행을 준비하는 것이다. 이와 같은 전략을 수행하기 위해서는 효과적인 대비책을 개발하는 것이 중요하다. 인플루엔자에 대한 대비책으로는 공중보건학적 조치와 항바이러스제 및 백신이라는 두 가지 약물학적 조치가 있는데 이 중에서도 백신이 가장 효과적인 수단으로 알려져 있다. WHO에서는 백신이 인플루엔자에 대비할 수 있는 가장 효과적이고 핵심적인 조치라고 강조하였으며, 선진국에서도 핵심적인 조치라고 강조하였으며, 선진국에서도 효과적인 백신의 연구 개발, 백신 비축 등에 많은 투자를 하고 있다.

또한 인플루엔자 백신의 신속한 허가를 위해 이에 대한 지침과 기준을 발간하고 있다. 이러한 배경으로 EMA의 가이드라인을 참고로 하여 불활화, 동물원성, 대유행 인플루엔자에 대한 품질 및 안전성·유효성 관련 고려사항을 제시함으로써 인플루엔자 백신 개발자들의 개발에 도움을 주고 개발되는 제품에 대한 허가심사의 예측성을 제고하고자 하였다.

II. 허가심사 관련 규정

인플루엔자 백신 및 대유행 인플루엔자 백신의 허가를 위해서는 「약사법」(법률), 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」(식약처 고시)을 적용받게 된다. 대유행 인플루엔자 백신의 경우 대유행 발생의 긴급성 및 제품이 국민 보건에 미치는 영향 등을 감안하여 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제4조(품목허가신청서의 작성 등) 제5항, 제41조(신속심사 등) 및 제41조의2(신속심사 대상 의약품 지정)에 따라 ‘감염병의 대유행에 대한 예방 또는 치료효과를 기대할 수 있는 의약품’을 신속심사 대상으로 지정하고 제출 자료의 일부를 시판 후 제출하거나 우선적으로 신속하게 심사할 수 있도록 하였다.

Ⅲ. 적용범위

본 가이드라인은 2009년 신종 인플루엔자(H1N1) 대유행 뿐 아니라 계절 백신 접종 캠페인을 통하여 풍부한 경험을 쌓은 인플루엔자 백신에 대하여 그 종류를 기반으로 시판허가 신청에 관한 지침을 제공하며(즉, 계절, 대유행 준비상황 또한 대유행 상황에서 사용되는 불활화 인플루엔자 백신과 계절 인플루엔자 약독화 생백신), 기허가 인플루엔자 백신의 균주 업데이트 신청에 대한 지침을 제공하고 있다.

또한 기존의 지식이 쌓여 있는 백신 뿐 아니라 많은 요소가 새로운 종류의 불활화 백신(예: 대체 백신 항원 기반 백신) 혹은 약독화 생백신의 새로운 구조체에도 적용될 것이다. 다만, 다수의 서로 다른 인플루엔자 항원결정기를 재조합 구조체와 결합하여 단일 발현하게 하는 제품이나 핵산을 기반으로 하는 인플루엔자 백신과 같은 다른 개념의 백신은 본 가이드라인에서 다루지 않는다. 제조사는 의약품 개발 시 개별적인 과학적인 자문을 의뢰할 것을 당부한다.

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

인플루엔자 백신 개발 시, 본 가이드라인과 더불어 식약처에서 발간한 다음의 가이드라인을 참고하도록 한다.

- 생물의약품 비임상시험 가이드라인
- 백신 임상평가 가이드라인
- 백신 임상시험 이상반응 중증도 평가 가이드라인
- 생물의약품 외래성 바이러스 부정시험 가이드라인
- 생물의약품 생산에 사용되는 세포기질 관리 가이드라인

IV. 용어정의

이 가이드라인에 사용된 용어의 정의는 아래와 같다. 다른 곳에서는 다른 의미로 사용될 수 있다.

계절 인플루엔자 백신 (seasonal influenza vaccine)	WHO가 계절 인플루엔자 예방접종에 사용하도록 매년 권장하는 인플루엔자 A 바이러스주 2종과 인플루엔자 B 바이러스주 1종(또는 2종)을 포함한 3가(또는 4가) 백신
대유행 인플루엔자 백신 (pandemic vaccine)	대유행을 일으킨 바이러스주를 이용하여 제조한 백신
대유행 준비 인플루엔자 백신 (pandemic preparedness vaccines)	대유행 잠재성을 가진 균주를 포함하고 있고 대유행의 상황을 인지하기 전에 허가를 받는 대유행 백신
동물원성 인플루엔자 백신 (zoonotic influenza vaccines)	대유행 잠재성이나 동물원성 감염증을 일으키는 인플루엔자 바이러스가 있는 동물기원의 최근 발병한 인플루엔자 백신
면역증강제(adjuvant)	백신의 면역반응과 그에 따른 임상적 유효성을 증진시키기 위한 성분
약독화(attenuation)	연속적 계대배양 또는 기타 방법을 통해 방어 면역은 유발시킬 수 있으나 병원성은 제거한 것

기초 접종(Primary vaccination)

최초 접종 또는 임상적 예방 효과를 유도하기 위한 일련의 최초 접종

면역기억(Immune memory)

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

면역원성(Immunogenicity)

측정 가능한 면역 반응을 유도하는 백신의 능력.

백신 유용성(Vaccine effectiveness)

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

백신 유효성(Vaccine efficacy)

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

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.

용법 · 용량(Posology)

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

우월성 시험(Superiority trial)

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

이상사례(Adverse event)

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

증례 정의(Case definition)

백신 유효성시험 또는 백신 유용성시험에서 임상적으로 분명한 질병의 증례를 확인하

기 위해 반드시 충족되어야 하는 사전에 규정한 임상 및/또는 실험실 기준

추가 접종(Booster dose)

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

항체양전(Seroconversion)

사전에 정한 혈청 항체 농도 또는 역가의 증가. 백신접종 전에 검출 가능한 항체가 없는(최저 검출한계 이하인[LLOD]) 또는 정량 가능한 항체가 없는(최저 정량한계 이하인[LLOQ]) 시험대상자들에서 항체양전은 주로 백신 접종 후 정량 가능한 항체 수준에 도달하는 것으로 정의된다. 백신 접종 전에 정량 가능한 항체 수준을 가진 시험대상자들의 항체양전은 흔히 백신 접종 전후에 미리 정한 배수로 증가하는 것으로 정의된다.

GCP(임상시험관리기준, Good Clinical Practice)

임상시험의 설계, 수행, 모니터, 종료, 감사, 분석, 보고, 문서화를 포괄하며 임상시험이 과학적/윤리적으로 타당하게 진행되며 연구 대상 의약품의 임상적 특징(진단, 치료 또는 예방)이 적절하게 문서화되도록 하기 위한 임상시험 기준

GLP(비임상시험관리기준, Good Laboratory Practice)

계획, 수행, 모니터, 기록, 보관, 보고된 비임상적 조건과 환경적 안전성 연구 상태와 조직적 과정과 연관된 품질 시스템으로 GLP의 원칙은 시험의 품질, 신뢰성, 완전성, 확인 가능한 결론의 보고, 데이터의 추적성을 보증하는 비임상시험 기준

GMP(제조 및 품질관리기준, Good Manufacturing Practice)

목적 용도에 적절하고 판매 허가 시에 요구되는 품질 표준에 맞추어 제품을 일관되게 생산 및 관리하도록 하기 위한 의약품 품질 보증의 한 분야

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 방법.

V. 인플루엔자 백신의 품질 평가 관련 고려사항

1. 불활화 계절 인플루엔자 백신

1.1. 불활화 계절 인플루엔자 백신의 시판허가 신청

계절 인플루엔자 백신은 닭의 유정란(embryonated hens' eggs) 혹은 세포기질을 사용하여 생산한다. 계절 인플루엔자 백신은, 해당되는 경우, 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 및 「생물학적제제 기준 및 시험방법」 [별표5] 생물학적제제 각조(인플루엔자 분할 백신, 인플루엔자 표면항원 백신)를 준수하도록 한다. 다수의 균주에서 도출한 자료를 활용하여 지식 데이터베이스를 구축하여, 계절 업데이트(seasonal update) 시, 후보 백신 바이러스공정에 대한 품질 요건을 더욱 상세히 서술하는데 활용하도록 한다.

1.1.1. 후보 백신 바이러스(Candidate Vaccine Virus(CVV))

정의

후보 백신 바이러스(candidate vaccine virus(CVV))는 WHO 등의 공인기관이 권고한, 계절 백신 생산에 적합한 인플루엔자 균주를 대표한다. 일반적으로, WHO 협력센터(WHO Collaborating Centre(CC)), WHO 표준실험실(WHO Essential Regulatory Laboratory (ERL)), 혹은 다른 방식으로 인증된 연구실에서 후보 백신 바이러스를 인플루엔자 백신 제조사에 공급하여 시드 로트(seed lot)를 수립하도록 한다. 후보 백신 바이러스의 적시 공급에 유연성을 강화하기 위하여, 백신 제조사는 WHO 추천균주임을 입증할 경우 자체 후보 백신 바이러스를 수립할 수 있다. 새로운 분자적 기술 개발과 현행 기술에 대한 변경은 지속적으로 진행되고 있다. 이러한 방법 적용 시, 이들이 후보 백신 바이러스를 생산하고 검증하기에 적합함을 입증해야 한다. 계절 인플루엔자 백신 조성(composition)에 대한 규제기관의 권고사항에 따라 백신 생산을 위한 후보 백신 바이러스의 적합성을 확립하고 백신

시드 로트를 수립하는 것은 백신 제조사의 책임이다.

개발

백신 제조에 사용되는 바이러스는 다음의 기질 중 하나를 사용하여 분리 가능하다.

- 닭의 유정란(embryonated hens' eggs)
- 유정란 유래 세포
- 포유류 세포(mammalian cells)(Annex 1 참조)

후보 백신 바이러스는 다음 중 하나에 해당할 수 있다.

- 고전적 재배열(reassorting)로 생산한 고수율 재배열 바이러스(high yielding reassortant virus). 이 바이러스에는 WHO 추천균주의 혈구응집소(hemagglutinins: HA) 및 뉴라미니데이즈(neuraminidase: NA)의 게놈 분절(genome segment), 그리고 나머지는 고수율 공여 균주 PR8 혹은 다른 적합한 고수율 공여 균주로부터의 한 가지 혹은 그 이상의 게놈 분절이 포함되어 있다. 게놈 집합(genome constellation)은 우연적으로 형성되는데(serendipitous), 예를 들어 5:3이라 하면 5는 PR8 유래 게놈 분절의 수이며, 3은 WHO가 권고한 야생형 바이러스 유래 게놈 분절의 수를 가리킨다. 최소한, 재배열체(reassortant)는 반드시 야생형 균주 유래 HA 및 NA를 포함하고 있어야 하며, 합의된 관례에 따라 WHO 협력 센터의 WHO 추천균주와 항원적으로 유사함을 증명해야 한다.
- 역유전학(reversed genetics)으로 생산한 재배열체(합성(synthetically synthesised) 인플루엔자 바이러스 유전자 서열 사용을 포함). 확정된 게놈 집합(defined genome constellation)으로 구성되며, 일반적으로 야생형 균주 유래 HA와 NA 게놈 분절, 그리고 나머지 6가지는 PR8 혹은 다른 고수율 공여 균주에서 유래한 게놈 분절을 포함할 수 있다. 게놈 분절 구성은 대체 조성(alternative composition) 혹은 변형(modification)도 가능하다. 위와 같이, 후보 백신 바이러스는 WHO 협력센터에서 권고하는 야생형 바이러스와 항원적으로

유사함을 입증하고 그에 따라 문서화 해야 한다.

- 비(非)재배열(non-reassortant) 야생형 인플루엔자 바이러스

품질 및 관리

「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」에 따라, 바이러스 균주의 기원 및 계대 이력에 대하여 식품의약품안전처의 심사를 받아야 한다. 백신 바이러스 개발에 관한 일반적인 정보(시드 로트 이력, 계대력)를 제공해야 한다. 자세한 시험 기록들이 보관되어야 하는데, 여기에는 교차오염을 방지하기 위해, 동일 시간대에 다른 인플루엔자 바이러스나 그 유전물질들이 사용되지 않았음을 증명할 수 있는 자료를 포함하여야 한다. 후보 백신 바이러스 준비 시 역유전학을 활용하는 경우(합성 인플루엔자 바이러스 유전자 서열을 사용하는 경우를 포함)에는, 고전적 재배열체를 넘어서는 동물세포에서의 유전적 변형 및 파생물에 대한 품질 고려사항이 따른다. (동물원성 인플루엔자 백신의 후보 백신 바이러스 항 참조) 제조사가 야생형 바이러스로부터 자체적으로 재배열체를 개발하거나, 혹은 분자적 기술을 통하여 새롭게(de novo) 개발한다면, WHO/CHMP 추천 균주에 대한 항원적 유사성 증명(양방향 HI 실험(two-way HI testing))을 포함하여, 재배열체 (혹은 후속 시드 로트)에 대한 적절한 시험(항원 특성분석, 유전자서열 분석)을 수행한 후 보고해야 한다. 항원적 유사성 증명은 일반적으로 WHO 협력센터에 의해 수행하고 문서화 한다.

1.1.2. 백신 시드 로트(Vaccine seed lot)

생산

백신 시드 로트 시스템(vaccine seed lot system)을 사용해야 한다. 백신 시드 로트는 닭의 SPF 유정란 혹은 적격한 세포주를 사용하여 준비해야 한다. 시드 로트 준비는 GMP 규정에 따라 미생물 통제 환경에서 실시해야 한다. 이러한 시드 로트 시스템은 WHO 표준실험실, WHO 협력센터 혹은 인증받은 다른 실험실에서 제공

한 후보 백신 바이러스를 기반으로 하거나, 백신 제조사가 확립한 후보 백신 바이러스를 기반으로 할 수 있다.

적격성 증명

각 시드 로트의 HA 및 NA 항원을 적합한 방법으로 확인한다. 일반적으로, HA 및 NA 확인(identity) 결정을 위해서는 WHO 인플루엔자 협력센터에서 분양한 특정 항혈청(antiserum)을 사용한다. 시약을 입수할 수 없거나, 시약의 특이성이 부족하다고 증명된 경우, 종자 바이러스 확인을 위한 대체 시험(예: PCR)을 개발해야 한다. 적합한 시약 확보가 가능한 경우에는, 확인을 위한 항원 확인 시험(antigenic confirmatory test)이 더욱 바람직한 선택이다. 전반적인 품질 지식 데이터베이스 구축을 위해서는, 각 새로운 바이러스주의 HA와 NA 유전자에 대한 시드 로트(제조용 시드(working seed) 그리고/혹은 생산종결 시드(end of production seed)) 수준의 유전적 분석 및 후보 백신 바이러스와의 비교를 권장한다. 이러한 데이터는 경험이 추가되면서 이후 백신 면역원성/유효성과 연계가 가능하다.

외래성 인자 시험

「생물학적제제 기준 및 시험방법」에 따라 필요시, 시드 바이러스에 대한 외래성 인자 부정시험을 수행하여야 한다. 동물 유래 시약 및 기질에는, 백신 시드 로트 개발에 사용 시, 의도하지 않은 바이러스 안전성 위협의 가능성이 따른다. 유정란 혹은 세포배양 기반, 그리고 고전적 혹은 역유전학 기술을 활용하여 준비한 바이러스 시드에 대한 외래성 위해성 평가(extraneous risk evaluation)의 세부사항은 차이가 있을 수 있으나, 위해성 평가를 실시해야 한다.

이러한 위해성 평가에는 다음 사항을 포함할 수 있다.

- 후보 백신 바이러스 생산에 사용하는 임상 표본/분리물에 존재할 수 있는 (신종) 바이러스에 대한 정보. 고려할 병원체로는 호흡기세포융합바이러스(respiratory syncytial virus(RSV)), 아데노바이러스, 파라인플루엔자바이러스,

코로나바이러스, 라이노바이러스, 장내바이러스, EBV(Epstein-Barr Virus), HSV(Herpes simplex virus), CMV(Cytomegalovirus), 마이코플라즈마가 있음.

- 생산용 기질(production substrate) 및 바이러스주 분리에 사용하는 기질의 민감성(susceptibility)
- 시드 로트 준비에 사용하는 동물유래 원료 및 시약, 기질의 사용과 관련된 바이러스 안전성 위해(viral safety risk)
- 바이러스 시드 외래성 인자 시험(extraneous agents testing)에 대한 과거 기록

후보 백신 바이러스 준비와 관련된 정보를 후보 백신 바이러스 공급자가 제공할 수 있으나, 그렇지 못한 경우, 위해성 평가 시 정보 부족에 대해 고려해야 한다. 이러한 위해성 평가가 외래성 인자 부정시험을 위한 백신 시드 로트 규격 설정의 기반이 되어야 한다. 잠재적인 바이러스 오염(위 사항 중 첫 번째 항목 참조)에 관한 새로운 정보가 제공되면 이러한 위해성 평가를 검토하고, 시험에 대한 정당성을 연례 업데이트에 제공해야 한다. 기질이 시드에서 검출된 오염인자에 영향을 받는다고 판명되면, 이 시드는 사용이 불가하다. 기질이, 검출된 오염인자에 영향을 받지 않는다면, 생산 공정을 통하여 제조용 시드 상의 오염인자를 제거 그리고/혹은 불활화하도록 조치를 취해야 한다. 균주 변경에는 시간적 제약이 따를 수 있으므로, 인플루엔자 백신 제조사가 연간 백신 제조와 관련된 제한된 시간 내에 효과적으로 적용이 가능한, 오염을 유발하는 잠재적인 인간 병원체에 대한 시험법(예: 다중(multiplex) PCR)을 개발하도록 독려하는 바이다. 식품의약품안전처의 합의 하에, 이러한 시험은 검증 후 Ph.Eur. general chapter 2.6.16에 대한 검증된 대체 시험으로 적용할 수 있다. 최종 백신에 외래성 인자가 없음을 입증하기 위한 전략은, 공정검증 뿐만 아니라 시드 바이러스에서의 시험 및 각각의 불활화된 단가원액에서 적절하고 특이적인 시험을 적절하게 조합하는 것이다. 외래성 인자가 없음을 입증을 위해 선택한 전략은 적용한 생산 플랫폼과 관련지어서 타당한 근거를 제시해야 한다.

1.1.3. 백신 바이러스 제조를 위한 기질(Substrate)

원활한 생산을 위해서, 각 균주의 바이러스를 건강한 닭의 유정란 내 요막강 (allantoic cavity) 혹은 배수체나 연속 세포주로 증식한다.

외래성 인자 시험

세포 기질에 관한 현행 요건을 따를 뿐만 아니라 단가 벌크원액 생산에 사용하는 세포 기질에 대해 세포 기원종 특이 외래성 인자 및 세포은행 수립 시 사용한 생물학적 시약에서 기인했을 수 있는 외래성 인자에 대해 시험을 수행해야 한다.

1.1.4. 제조공정 개발

제조공정 개발에 대한 내용은 제출자료에 상세히 기재해야 한다. 공정은 백신 생산에 관한 요건을 충족하기 위해 특정 바이러스주의 특성에 따라 해마다 맞춤형으로 조정되어야 한다. 과거 생산 경험 그리고 첨단 공정 및 제품의 특성분석 연구를 기반으로, 공정과 제품에 대한 지식을 향상시키기 위한 노력이 이루어져야 한다. 이러한 노력을 통해 공정 변경이 미칠 수 있는 제품 품질에 대한 영향을 보다 잘 예측할 수 있을 것이다. 다수의 바이러스주에 대한 경험은 균주변경 시 특정 바이러스주에 적합한 공정인지 확인하는 것에 대한 통찰을 제공하여 품질 특성이 영향을 받지 않도록 하기 위한 지식 데이터베이스를 구축하는데 사용될 수 있다. 적절한 분석방법(예: 동적 광산란법(Dynamic Light Scattering))을 통해 원액 혹은 완제의약품의 단백질 응집 발생을 평가해야 한다. 단백질 응집이 발생한 경우, 적절한 관리 전략 뿐 아니라 응집체 형성의 근본 원인(예: 바이러스주 특이적 특성, 특정 공정 단계 전송, 진탕(shaking stress), 온도)에 대한 정보를 제공해야 한다. 이러한 입자를 포함한 제형의 안전성 및 면역원성에 대하여 고려해야 한다.

1.1.5. 공정 밸리데이션

확립된 공정변수 범위 내에서 운영되는 중요 공정이, 결정되어진 규격 및 품질 특성을 충족하는 의약품 생산하기에 효율적이며 재현가능하게 수행할 수 있음을 증명하기 위하여, 공정 밸리데이션 자료(process validation data)를 작성해야 한

다. 백신 바이러스 불활화는 중요 공정으로 본다. 불활화 인플루엔자 백신에 대한 요건은 불활화 공정을 통해 인플루엔자 바이러스의 항원성 소실 없이 바이러스의 불활화가 가능함을 증명하는 것이며, 이 과정은 HA 및 NA 항원의 최소 변형을 유발해야 한다. 불활화 동역학 연구(inactivation kinetics studies)는 일반적으로 3개의 상업 규모 생산 배치에서 취한 검체를 사용해 수행해야 한다. 근거를 제시한다면(예: 파일럿과 상업 공정 사이의 동등성을 증명한 경우), 파일럿 규모 배치에서 취한 검체를 사용할 수 있다. 불활화 공정의 일관성을 증명해야 한다. 분할(split) 혹은 아단위 백신(subunit vaccine)의 경우, 인플루엔자 바이러스의 분할(splitting) 역시 공정 밸리데이션 프로그램에 포함해야 하는 중요 공정 단계로 간주한다. 적절한 분석법(예: SDS-PAGE, 분할 전/후 공정 검체의 등밀도기울기초고속원심분리(isopycnic gradient ultracentrifugation) 분석)을 사용하여 분할 효율(splitting efficiency)을 증명해야 한다. 공정 밸리데이션 자료를 최소한 연속 3 배치에 대하여 제출해야 한다. 유정란 유래 백신, 혹은 후보 백신 바이러스를 유정란 증식으로 유도한 세포배양 백신의 경우, 불활화 공정을 통해 조류 백혈병 바이러스(avian leucosis virus) 및 마이코플라즈마 불활화가 가능함을 증명해야 한다. 불활화 공정이 다른 조류 병원체(예: 조류 아데노바이러스)를 불활화하는가 여부를 조사하는 것에 대해서도 고려해야 한다. 불활화의 조건을 변경했다면, 이러한 조류 병원체의 불활화 역량에 미치는 영향에 대하여 논의하여야 한다. 인플루엔자 백신 불활화 단계를, 바이러스 불활화/제거에 일조한다고 간주하는 다른 단계와 함께, 바이러스 검증에 대한 현행 가이드스에 따라 백신 시드 내의 광범위한 잠재적 오염물질 불활화/제거에 대해 평가해야 한다. 유정란 유래 혹은 세포배양 기반 인플루엔자 백신에 대한 이러한 연구의 필요성은 “1.1.2. 백신 시드 로트“에서 제시한 위해성 평가를 토대로 해야 한다. 백신 바이러스 불활화의 효과에 대한 시험은, 시험의 민감도를 적절히 검증한다면, 세포 기질 혹은 다른 세포 시스템을 사용하여 수행할 수 있다.

1.1.6. 특성분석

바이러스주 특이적인 특성뿐만 아니라 광범위한 특성분석 연구는 공정 및 제품

에 대한 이해하는데 일조할 수 있으며, 계절 간 제품 일관성에 대한 정보를 제공할 수 있다. 향상된 제품 지식은 관련 규격 수립을 가능하게 하고, 제품 혹은 공정 변경에 따른 비교동등성 시험의 과학적 평가를 뒷받침할 수 있다. 필요한 특성분석 연구의 종류는 백신의 특성(예: 전체 비리온(whole virion), 분할 비리온(split virion) 혹은 아단위(subunit))에 따라 결정된다. 필요 시 원료약품이 함유하고 있는 구성성분(예: 주성분 및 공정 관련 불순물)에 대해 조사하고 특성을 분석한다. HA 항원의 생물학 및 면역학, 이화학적 특성을 광범위한 첨단 분석법⁹⁾으로 확인해야 한다. 생물학적제제 기준 및 시험방법, 각조 중 「인플루엔자 분할 백신」에서 요구하는 바와 같이 적절한 효소처리 혹은 면역학적 방법을 사용하여, 단가 혼합 수확액(monovalent pooled harvests)에 대하여 NA 항원 포함 여부 및 종류를 확인해야 한다. 기술적으로 가능한 한도까지 백신 면역원성에 관여할 수 있는 (HA 외의) 항원의 특성화 및 정량화에 대하여 고려해야 한다. 새로운 분석 기술 개발과 현행 기술에 대한 변경이 지속적으로 진행되고 있으므로, 필요 시 이들을 활용해야 한다. 시판품목 허가권자는 과학적, 기술적 진보를 고려하여, 적절한 규제 절차를 통해 시판허가 문서의 해당 부분을 정기적으로 업데이트해야 한다(하지만 연차보고(Annual Update)의 일환이 아님). 원료의약품이나 완제의약품에 응집 입자(aggregate)가 포함된 경우, 이에 대한 조사를 진행해야 한다(예: 직경 및 구성 성분, 함량, 용해 프로파일). 이러한 입자를 포함하고 있는 제형(formulation)의 안전성 및 면역원성에 대하여 고려해야 한다. 공정 관련 불순물(예: 유정란 유래 인플루엔자 백신에 사용하는 난알부민(ovalbumin)/숙주세포 단백질, 세포배양 기반 백신의 잔류 숙주세포 DNA, 불활화/분할공정에 사용하는 시약과 같은 하위 공정 유래 불순물)을 확인하고 정량화해야 하며, 이 자료를 출하 규격 설정 시 사용한다. 잔류 DNA 및 숙주세포 단백질의 적절히 감소하였음을 입증하기 위하여 광범위한 인플루엔자 균주를 통해서 세포배양 기반 백신의 생산 방법을 밸리데이션하는 경우, 잔류 DNA와 숙주세포 단백질에 대한 정기적인 시험은 생략할 수 있다.

9) HA 항원의 화학적, 물리적, 생물학적 특성분석 방법의 종류 : HA titre, HI, Western Blot, epitope scanning, immunogenicity in mice, ferret challenge, SDS-PAGE, MALDI/MS, HPLC, transmission electron microscopy, isopycnic gradient ultracentrifugation, dynamic light scattering, tryptic peptide mapping, amino acid sequencing

1.1.7. 포장단위

특정 표적 인구 맞춤형 포장단위에 대한 수요가 있다면, 이 단위의 도입을 위하여 비교동등성, 제조공정 밸리데이션 및 안정성 자료가 제출되어야 하며 이외에도 적절한 품질자료가 뒷받침 되어야 한다.

1.1.8. 백신 표준화

면역학적 SRID 검정을 통한 HA 정량화는 현재 국제적으로 인정된 불활화 인플루엔자 백신의 역가 측정방법이다. 백신 역가와 임상적 결과 사이에는 정확한 지표(correlate)가 없는데, 그 이유는 백신의 특성(예: 전 바이러스 백신 vs. 분할 백신 vs. 아형 백신), 백신 제형(예: 면역증강제 첨가 여부), 제조공정 차이, 투여경로, 질병 유발 균주와 백신의 매칭, 적정 용량반응 연구의 부재, 혈청학적 시험의 가변성, 실질적 혈청학적 예방 지표(true serological correlates of protection)에 대한 지식 부재에 따라 달라지기 때문이다. 오히려, SRID 시험의 의도는 HA 항원 함량과 항원성이 일관됨을 확인하는 것이다. 불활화 계절 백신의 투여용량에 대한 현행 국제적 합의는 각 HA 항원 별 15 SRID μg 이다. 이러한 관점에서 볼 때, 해당 인플루엔자 항원의 양, 항원성과 같은 품질특성 및 제형(예: 면역증강제 포함 여부)과 같은 정보의 향상이 필요하며, 면역원성, 유효성, 안전성과 관련하여 이러한 사항들이 중요함을 이해하고 관리해야 한다. SRID 검정은 바이러스주 특이적 시약을 필요로 하며, 시약 사용이 가능한 시점이 백신 초기 배치의 가용성에 영향을 미칠 수 있다. SRID 시약 사용이 가능해지기 전에 적용할 수 있는 대체 시험법(ELISA, HPLC 등) 사용의 필요성이 인지되고 있다. 따라서 백신 제조사는 규제 및 학계 연구소와 협업하여 대체 시험법을 연구하고, SRID 역가 측정법을 개선할 것을 권장한다. 생물학적으로 타당한 역가 지표(기능적 활성단백질(functionally active protein))를 제공하거나 안정성 지시정(stability-indicating)을 갖추고 있을 수 있는 방법에는 각별한 주의를 기울여야 한다. HA 항원의 물리적 특성 측정에 국한된, 항원성 및 면역원성을 명확하게 확인할 수 없는 HA 정량화 시험(HA quantification assay)의 경우, 대체 시험을 통해 얻은 역가 값은 SRID 측정에서 측정된 값에 상응하는 것이 이상적이나, 특히 모든 균주에 관하여 시험법들을 아우

르는 완전한 검정(calibration)이 가능하지 않음은 사실이다. 그러므로 제조사는 공정 중 관리 시험, 출하시험(SRID 시약 입수 이전/이후)과 안정성 시험(stability indicating test)을 위한 이러한 기술의 사용에 대하여 근거를 제시하고 검증하여야 할 것이다. 이는 확인 시험을 위한 별도의 방법을 필요로 하는 경우나, 공정중 관리시험/출하시험/안정성 시험을 필요로 하는 경우에 특히 그러하다. 항원 의존적 대체 시험법 사용을 위한 전략에서는 항원의 면역원성(예: 특이성, 항원성) 및 생산 로트 사이의 일관된 면역원성 유지를 어떻게 담보할 수 있는가를 고려해야 한다.

따라서 대체 시험법의 타당성 및 유용성, 적용가능성을 공정 밸리데이션 및 특성 분석 연구 수행 중에 추가로 평가될 수 있다. 대체 시험법을 출하시험에 사용하고 자 한다면, 다수의 균주를 사용하여 대체 시험법과 SRID를 비교해야 한다. 이러한 고려사항들은, 일단 SRID 시약 사용이 가능해지면, 대체 시험법 사용에 관한 전략을 결정할 때 중요한 요소이다.

유정란 유래, 계대배양 바이러스 시드를 사용하여 제조한 세포배양 백신에 대하여 현행 ‘유정란 유래’ SRID 기준(‘egg-derived’ SRID standards) 사용이 가능하다는 예비증거가 있다. “세포배양 유래” 기준(“cell culture-derived” standards)을 “유정란 유래” SRID 기준(항원 및 항혈청)과 병행 사용할 필요성을 평가하는 연구가 진행 중이다.

1.1.9. 면역증강제

면역증강제 시스템(adjuvant system) 사용 시, 제출자료에는 면역증강제 관련 출발물질의 기원, 제조공정, 물리적·화학적 특성분석, 관리시험, 안정성시험에 관한 상세 자료, 그리고 백신 항원과 면역증강제 사이의 상호작용에 관한 세부자료를 포함하도록 한다. 면역증강제 시스템의 제조공정 개발에 대하여 서술해야 한다. 해당되는 경우, 면역증강제와 항원의 즉시 혼합에 대한 상세 정보를 제공해야 한다. 혼합 시간 및 조건이 항원과 면역증강제 혼합물의 핵심적 특성에 미치는 영향에 대해 고려해야 하고 제안한 사용 유효기간을 적절히 검증해야 한다. 다회 투여

용기(multi-dose container) 마개의 다회 천자(multiple puncture)와 관련된 문제에 대하여 고려해야 한다(예: 고무과편 분리(coring) 문제, 흡착 및 투여에 사용하는 주사침의 적절한 너비 및 길이). 각 구성요소의 외양에 대해 상세히 서술하고, 입자나 응집물 관찰 시에는, 사용 허용가능성에 관한 정보를 제공해야 한다. 각 용기마다 과다충전(filling overages)이 가능한데, 이들에 대한 적절한 근거를 제시하고 혼합/투여 설명서에서 기술하여야 한다.

1.1.10. 안정성/유효기간

인플루엔자 백신에 대한 안정성 자료는 「의약품 등의 안정성 시험기준 및 생물 의약품 안정성시험 가이드라인」에서 서술한 바와 같이 작성해야 한다. 원료의약품(단가원액), 최종원액 및 완제의약품에 대하여 최대 저장 시간과 유효기간을 각각 뒷받침하는, 장기보존시험 및 가속시험 조건에서 진행한 연구가 포함된 안정성 자료를 제시해야 하고 백신 안정성에 대한 시험계획서를 작성해야 한다. 유효기간과 만료일 배정 절차에 대해 간단하게 설명해야하고 그에 따른 근거자료를 제공해야 한다.

1.2. 계절 인플루엔자 백신에 대한 균주변경 신청

계절 백신은 인플루엔자 시즌과 관련된 A형 혹은 B형 인플루엔자 균주를 포함하도록 매년 변경된다. 새로운 인플루엔자 균주와 관련된 내용에 한하여 허가변경이 가능하다. 필요시, 공식 보완절차에 따라 필요한 추가 자료를 제출할 수 있다.

1.2.1. 후보 백신 바이러스 품질 및 관리

1.1.1. 항에 따른다.

1.2.2. 백신 시드 로트

1.1.2. 항에 따른다. 후보 백신 바이러스 생산에 사용한 임상 검체와 분리물 (specimen/isolate)에 잠재적으로 존재할 수 있는 새로운 바이러스에 대한 정보를 포함하여, 위해 평가 업데이트를 제출해야 한다. 시드 바이러스의 외래성 인자 시험을 시행한 경우(예: PCR을 사용하여), 그리고 규제 기관과 추가적인 논의를 통해 시드에 대한 추가적인(PCR) 시험의 필요성에 동의했다면, 이러한 자료를 신청서에 포함해야 한다(3.2.S.2.3). 전반적인 품질 지식 데이터베이스 구축을 위해서는, 시드 로트(제조용 시드(working seed) 및 생산종결 시드(end of production seed)) 수준에서의 새로운 각 바이러스주의 HA와 NA 유전자에 대한 유전적 분석, 그리고 후보 백신 바이러스(혹은 공개적으로 접근가능한 데이터베이스의 입력 사항)와의 비교를 권장한다. 이러한 데이터는 경험이 추가되면서 이후 백신 면역원성과 유효성의 연계가 가능하다. 유전자 분석의 결과는 연차보고서의 일부로 혹은 그 이후 제출이 가능하나, 차후 인플루엔자 캠페인을 위한 균주 선택절차 이전이 이상적이다.

1.2.3. 제조공정 개발

특정 바이러스주 특성으로 인해 필요한 (핵심 제출자료의 범위 내에서의) 백신 생산공정 최적화를 명확하게 표시하고 근거를 제시해야 한다(3.2.S.2.6). 제형 (formulation) 개발(3.2.P.3.2)에서 제시할, 새로운 계절 균주를 사용한 실제 제조법 (formula) 및 백신 조성(vaccine composition)(3.2.P.1)에 대한 정보를 제공해야 한다. 예를 들어, 임상시험이 요구될 경우, 임상시험에 사용한 배치의 시험성적서 (Certificate of Analysis)가 준비된 경우, (품질 혹은 임상 자료 제출 시) 제출해야 한다(3.2.P.2.2.1).

1.2.4. 공정 밸리데이션과 공정 일관성

새로운 균주에 대하여 중요 제조 단계를 재평가해야 한다. 적합한 불활화 공정과 분할 효율(splitting efficiency)을 증명해야 한다(3.2.S.2.5). 제조용 시드 로트에서 유래한 최초 3배치의 단가 원액에 대한 배치분석 결과(뉴라미니데이즈 시험

포함)를 아래와 같은 경우에 제시해야 한다(3.2.S.4.4).

- 새로운 균주의 새로운 마스터 시드 로트를 이용하여 제조용 시드 로트를 준비하는 경우, 제조용 시드 로트를 1회 이상 수득한 경우, 이러한 추가적인 제조용 시드 로트 준비를 위한 절차가 최초 제조용 시드 로트 준비 절차와 동일하다면, 최초 제조용 시드 로트에 대하여 최초 3배치 단가 원액의 배치 분석 결과만이 요구된다.
- 새로운 제조용 시드로트는 기 승인된 마스터 시드 로트에서 만들어 졌지만 기존의 승인된 절차와 다르게 만들어지는 경우

1.2.5. 특성분석

1년 주기라는 시간 제약으로 인해 광범위한 특성분석 연구가 가능하지 않음은 인지하고 있으나, 이러한 연구는 공정 및 제품에 대한 이해 향상에 기여할 수 있으며 계절 간 제품 일관성에 대한 정보를 제공할 수 있다. 따라서 특성분석 연구 선정은 연차보고 자료의 일부로 제시할 수 있다(3.2.S.3). 예를 들어, 이러한 연구에는 입자 크기 분포, 응집입자 존재에 대한 정보를 포함할 수 있다.

1.2.6. 백신 표준화

분석절차가 균주 변경의 영향을 받을 수 있는 경우, 분석절차에 대한 검증이 필요하다(예: SRID 시험 검증). 최종원액 혹은 완제의약품(3.2.P.5.3) 뿐 아니라 단가 별크원액(3.2.S.4.3)에 대해서도 밸리데이션 자료 제출을 기대한다. SRID 시험에 대한 재-밸리데이션의 경우, 자료는 일반적으로 혈청 적격성증명, 확인(identity)/특이성(specificity), 정확성(accuracy), 정밀성(실험실 간 정밀성(intermediate precision), 반복 정밀성(repeatability)), 직선성(linearity)/범위(range), 완전성(robustness)(예: 안정성 항원)으로 구성된다. 분석절차(3.2.P.5.1)에 대한 개요 뿐 아니라 단가원액(3.2.S.4.1), 최종원액 및 완제의약품(3.2.P.4.1)에 대하여 승인된 시험 기준을 도표 형식으로 제시해야 한다.

1.2.7. 안정성/유효기간

실시간 및 가속 저장 조건 하에 진행된 단가원액에 대한 안정성 연구는, 최대 저장 시간 표기를 뒷받침해야 하고, 서로 다른 백신 균주 간의 백신 품질에 대하여 추가적인 증거를 제공할 수 있다. 그렇게 때문에 백신 품질 데이터베이스 구축을 위하여 새로운 각 백신 균주에 대한 이러한 연구를 진행할 것을 권고한다. 어떠한 경우이든, 단가원액을 1년 이상 사용하는 경우, 이 원액에 대한 안정성 시험 결과를 제시해야 한다(3.2.S.7).

완제의약품의 경우, 다수의 완제의약품 로트에 대하여 허가 후 안정성 시험계획서에 기술한 안정성 프로그램을 진행하겠다는 안정성시험 이행서약(stability commitment) 뿐 아니라 이전 시즌의 안정성 자료도 제출해야 한다(3.2.P.8).

2. 동물원성 인플루엔자 백신

2.1. 동물원성 인플루엔자 백신의 시판허가 신청

2.1.1 후보 백신 바이러스 품질 및 관리

1.1.1.에서 제공한 지침을 적용한다. 제조사 혹은 수입사는 균주 선택에 대한 근거를 제공해야 한다. 예를 들어, A(H5N1), A(H7N3), A(H7N9), A(H9N2) 및 변종 인플루엔자 바이러스, 그리고 인간 대상 백신으로 개발하는 후보 백신 바이러스의 항원 및 유전적 특성에 관하여 WHO가 발표한 정보를 참고한다. 후보 백신 바이러스가 고병원성 조류 인플루엔자 바이러스 H5 혹은 H7 아형이나 유사한 바이러스에서 유래한 경우, *in vitro* 및 *in vivo* 시험을 통해 고병원성 조류 인플루엔자 표현형(*high pathogenicity avian influenza phenotype*)을 제거했음을 증명해야 한다. 저병원성 아형의 경우, 관련 WHO 지침서에 따라 시험을 시행해야 하며, 계절 인플루엔자 백신에 적용되는 후보 백신 바이러스에 관한 지침(이 가이드라인 1.1.1)과 유사해야 하며 항원적 특성 및 유전자 서열 분석과 안전성 시험이 추가되어야 한다. 백신의 후보 백신 바이러스는 이 가이드라인 1.1.1.에 제시된 절차 중 하나에 의해 조류, 돼지 혹은 인간으로부터 유래된 것으로 사용할 수 있고, 비재배열(*non-reassortant*) 야생형 인플루엔자 바이러스(고병원성 혹은 저병원성)도 사용할 수 있다.

백신 균주로 사용하기에 적합한 후보 백신 바이러스의 예:

- 역유전학으로 고병원성 균주에서 수득한 H5N1 재배열체. (WHO 웹사이트에서 H5N1 후보 백신 바이러스의 목록을 제공하고 있다.) 해당 후보 백신 바이러스는 사람에게서 H5 바이러스 감염이 지속적으로 창궐함을 감안할 때, 잠재적인 대유행 균주가 될 가능성이 높고, 역유전학(고병원성 H5 나 H7 아형에서 대유행 후보 바이러스 백신을 개발하는데 가장 좋은 방법)으로 생산된다는 장점이 있다.
- 역유전학으로 고병원성 조류 바이러스에서 수득한 H7N1 재배열체. H7N1 및

H7N7 바이러스는 최근 유럽 가금류 독감발생(Europe poultry outbreaks)과 관련이 있었으며, H7N7 바이러스는 사람 감염과 관련이 있다.

- H5N3 조류 바이러스. H5N3 균주 A/Duck/Singapore/97로부터 생산한 백신을 이미 임상적으로 시험해왔고 고향원성 H5N1 균주인 A/Hongkong/156/97과 항원적으로 유사하다. 또는 다른 저병원성 H5 바이러스 아형을 고려할 수 있다.
- H7H9 조류 인플루엔자A는 과거 조류에서 확인된 인플루엔자의 아형이다. 2013년 3월 이후에 중국에서 사람과 조류 모두에 감염이 확인되었다. 이 질병은 대부분의 사람들이 심각한 병을 겪었기 때문에 우려가 된다. A/Anhui/1/2013-like virus (A/Shanghai/2/2013은 A/Anhui/1/2013-like virus이다)는 대유행 준비 목적의 균주로 추천된다.
- H9N2 바이러스. A/Hongkong/1073/99와 같은 사람 H9N2 바이러스는 이미 실험적 백신 생산을 위해 사용해왔고, 임상적으로 시험을 진행해왔다. 사람에 대한 H9N2 바이러스의 산발성 감염이 계속 보고되고 있으며, 1968년 이전 출생자들에게는 H9N2 백신 면역원성을 강화하는 잔존 면역이 있을 수 있다는 예비 증거가 있다. 따라서 연령 별로 증화된 H9N2 백신 임상시험을 고려해야 한다.
- H2N2 인간 바이러스. A/Singapore/1/57은 1957년 대유행 균주로, 최근 실험적 백신 생산에 사용해왔다. H2N2 백신 임상시험에서는 1968년 이전 출생자들의 잔존 면역을 고려해야 한다.

후보 백신 바이러스 준비에 역유전학을 활용하는 경우(합성 인플루엔자 바이러스 유전자 서열을 사용한 경우를 포함), 유전적 변형 및 동물세포 기원의 결과물이기 때문에 보통의 재배열체의 경우를 넘어서는 품질 고려사항이 있다(이 가이드라인 2.1.1 참조).

역유전학은 후보 백신 바이러스 개발 시 포유류 세포를 사용해야 하며, 따라서 제품의 안전성 및 품질 보증을 위한 추가 요건이 부과된다. 역유전학을 활용한 후

보 백신 바이러스 개발 시 포유류 세포 사용에는 다음과 같은 최소 평가항목이 필요하다.

- 후보 백신 바이러스 개발에 사용하는 세포 기질은 원칙적으로 사용된 세포기질의 세포주 은행관리(cell bank system) 및 인체 사용 백신 제조의 적합성을 입증할 수 있어야 한다.
- 역유전학 과정을 통한 후보 백신 바이러스 생산에 사용하는 물질은 반드시 세포배양에 소유래 물질이 사용될 경우 전염성 해면상뇌증(transmissible spongiform encephalopathy) 미감염 자료를 추가로 제출해야 한다.
- 역유전학 과정을 통한 후보 백신 바이러스 생산에 사용하는 물질은, 바이러스, 세균, 진균, 마이코플라즈마 오염과 관련하여, 백신의 안전성에 영향을 줄 수 있다. 제조사는 전반적인 백신 안전성 평가 시, 이러한 물질과 관련된 잠재적인 안전성에 대하여 고려해야 한다.

2.1.2 백신 시드 로트

이 가이드라인 1.1.2에서 제공하는 지침이 적용된다. 만약 분양받은 참조 바이러스를 변경하고자 한다면, 적절한 동물실험을 통해 약독화가 유지되는지 여부를 확인하여야 한다.

특정 H5 및 H7 바이러스의 고병원성 특성 제거를 위하여 시드 바이러스를 유전적으로 변형한 경우, 혹은 저병원성 H5 및 H7 바이러스로부터 시드 바이러스를 수득한 경우, 저병원성 특성(예: HA 절단 부위(cleavage site)의 다염기 아미노산 스트레치(stretch) 부재)을 확인하기 위하여 시드 로트를 구성하는 바이러스의 유전자 절단 부위의 HA 서열을 검증하고 후보 백신 바이러스의 서열과 비교해야 한다. 또한 이러한 비교시험은 최종 백신을 대표하는 3개 배치에 대하여 계대배양 수준에서 수행해야 한다.

시드 로트에 대한 제조공정 및 관리에 관한 자료를 제출해야 하며, 관리를 위한 시험항목, 시험방법 및 시험결과를 제출해야 한다. 관리 기준에는 마스터 및 제조

용 바이러스 백신주의 생산에 사용할 수 있는 최대 허용 계대구간을 명기해야 하며 최대 계대력을 설정할 수 있는 설정 근거자료를 제출해야 한다. 통상적으로 제조용 바이러스 백신주 생산에는 1 계대만이 인정되나, 이를 초과하여 제조할 경우에는 타당한 근거자료를 추가로 제출해야 한다.

2.1.3. 바이러스 증식에 사용하는 기질

이 가이드라인 1.1.3에서 제공하는 지침이 적용된다.

2.1.4. 제조공정 개발

동물원성 인플루엔자 백신을 위한 제조 공정은 확립 및 허가된 공정(예: 계절 백신) 혹은 새롭게 설계한 공정을 토대로 할 수 있다. 앞서 언급한 어떤 경우든 제조 공정은 개별적인 자료로 상세히 서술해야 하지만, 새롭게 설계한 공정에 대한 자료요건들은 광범위한 내용이 포함되어야 하고, 공정은 동물원성 상황에서의 백신 생산에 관한 요건을 충족하도록 맞춤형으로 조정할 수 있다. 필요 시 이러한 조정에 대하여 전체적으로 탐색하고 검증해야 한다. 과거 생산 경험 그리고 최신 공정과 제품 특성분석 연구를 기반으로 하여 제품 및 공정 지식이 향상할 수 있도록 노력해야 한다. 동물원성 및 계절 백신 개발 연구를 기반으로 공정 변경이 제품 품질에 미칠 수 있는 잠재적 영향을 중요품질특성(Critical Quality Attributes)과 관련하여 입증해야 한다. 다수의 대유행 및 계절 바이러스주에 대한 경험을 통해 동물원성 균주 변이에 의한 바이러스주 특이적 적응에 따른 품질 요건을 더욱 상세히 서술하는데 유용하게 사용할 수 있는 지식 데이터베이스를 구축할 수 있다.

2.1.5. 공정 밸리데이션

이 가이드라인 1.1.5에서 제공하는 지침이 적용된다.

2.1.6. 특성분석

이 가이드라인 1.1.6에서 제공하는 지침이 적용된다.

2.1.7. 포장단위

동물원성 백신은 다회 혹은 단회 접종용으로 제작할 수 있다.

다회 용량 포장단위(multidose presentation)는, 사용 중 오염 가능성 및 최초 사용 후 최대 권장기간(개봉 후 유효기간(in-use shelf life))을 고려하여, 최소한의 보존제 함유를 권장하며 보존력시험(예: 미생물발육억제시험) 등 보존제에 대한 평가와 관련 자료가 요구된다. 보존제 사용은 유효기간을 최대화하여 다회 접종 시 투여량을 극대화할 수 있다. 원액에 보존제가 사용되는 경우에는 원액에 대한 시험을 포함해야 한다. 제조사 혹은 수입사는 보존제가 다른 시험에 간섭할 수 있는 가능성에 대하여 조사해야 한다. 인플루엔자 백신이 보존제로 티메로살(Thiomersal)을 사용한다면, 제조사 혹은 수입사는 백신 내의 최대 티메로살 함량에 대한 근거를 제시해야 한다.

개봉 후 유효기간을 적절히 검증해야 한다. 다회투여용기에 사용하는 다천자 고무마개(multiple puncture stopper)와 관련된 문제에 대하여 고려해야 한다(예: 고무파편 분리(coring) 문제, 흡착 및 투여에 사용하는 주사침의 적절한 너비 및 길이). 소아 및 성인 인구에 사용하는 다회투여용기 모두에 대하여, 과다충전(fill volume overage)이 소아 용량 최대 횟수에 충분하도록 검증해야 한다. 특수집단에 대한 맞춤형 포장단위가 필요한 경우, 이러한 단위(예: 면역증강제 전체 용량에 항원은 절반 용량으로 담은 소아용 포장단위)는 승인된 제형 및 1차 용기와 관련하여 차이가 있을 수 있다. 이러한 포장단위 도입은 적절한 품질 자료로 뒷받침해야 하며, 적합성(compatibility), 공정제조 검증, 안전성 자료를 포함하는 추가적인 자료가 요청된다.

2.1.8. 백신 표준화

면역증강제의 사용 등으로 계절 인플루엔자 백신과 비교하여 상당히 적은 양의

항원(HA)이 포함될 수 있으므로 적은 양의 항원 함량을 정확히 결정하기 위한 대체시험법은 대유행 이전에 밸리데이션 되어야 하고 규제기관으로부터 타당성이 검토되어야 한다. 또한 이후 표준물질을 확보하였을 때, SRID로 시험을 수행하고, 대체시험법으로 수행한 항원 함량 측정결과와의 비교 분석이 필요하다. SRID 역가시험은 가능하다면 최종 제품에 대해서도 이루어져야 하지만, 특정 면역증강제의 사용 등으로 역가시험이 불가능할 경우 대체할 수 있는 검증된 역가시험을 사용하는 것이 권장된다.

엔도톡신 시험을 국가출하승인 시험에서 수행하는 경우, 제조사와 국가규제기관 실험실은 LAL(Limulus Amebocyte Lysate) 시험법에 대한 면역증강제의 간섭작용 가능성을 평가해야 한다. 간섭작용이 있는 경우, LAL 시험은 면역증강제를 첨가하기 전에 원액 백신에 대하여 실시해야 한다.

2.1.9. 면역증강제

이 가이드라인 1.1.9에서 제공하는 지침이 적용된다. 대유행 인플루엔자 바이러스의 경우 대부분의 사람이 기존에 면역력을 가지고 있지 않을 것으로 예측되기 때문에 충분한 면역반응을 유도하기 위해 면역증강제의 사용이 요구될 수 있다.

2.1.10. 안정성/유효기간

안정성시험은 「의약품 안정성시험 기준」(식약처 고시)에 따라 실시하여야 한다. 또한 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」(식약처 고시)에 따라 원료 의약품 및 완제의약품에 대한 안정성시험 자료를 모두 제출하여야 한다. 안정성 자료는 단가 원액의 최대 저장기간 및 완제의약품의 유효기간을 설정하기 위해 장기보존시험 자료의 제출이 필요하며, 제품의 특성 및 사용 환경에 따라 가속 및 가속시험 자료의 제출이 필요할 수 있다. 허가 신청을 할 때 안정성을 입증하기 위한 장기보존 시험계획서를 먼저 제출하고 이에 따른 시험결과를 시판 후 추가로 제출해야 한다. 이런 경우에는 적은 용량의 상업용 로트로부터 얻은 데이터를 보충자료로 사용할 수 있다. 안정성에 문제가 발생한 것이 확인되면 허가 신청자는 이를

즉시 식약처에 보고해야 한다. 신청 자료에는 최소 6개월의 실시간 안정성 자료를 제출해야 한다. 유효기간을 1년까지 확대 시, 실시간 안정성 자료를 기반으로 해야 한다. 백신 구성요소(예: 벌크원액 및 면역증강제)는 별도로 저장할 수 있다.

개봉 후 안정성 시험(In-use stability testing)

최초 허가 시 제시한 개봉 후 유효기간을 뒷받침하기 위하여 안정성 및 특성분석 연구를 제시해야 한다. 백신이 주요품질특성(예: 안정성을 확인할 수 있는 실험들(stability indicating) 및 미생물 파라미터(무균시험)에 대한 규격을 충족하고 있음을 증명하기 위해 최신 시험법을 사용해야 한다. 개봉 후 안정성시험은 일반적인 환경 조건 하에서 최대 접종 횟수만큼 투여량을 추출하는 다회 투여용량 바이알로부터의 실제 또는 모의 추출량을 포함한 악조건을 반영해야한다. 「완제의약품 개봉 후 사용기간 설정을 위한 가이드라인」에서 유용한 정보를 제공하고 있다.

2.2. 동물원성 인플루엔자 백신의 균주 업데이트

품목허가권자는 동물원성 백신의 균주 교체를 제안하려 할 수 있다. 예를 들어, 연속 시험(sequential studies)에서 변이균주(drift variant)에 대하여 낮은 혹은 미미한 교차 반응성(cross-activity) 및 교차 예방효과(cross protection)를 보인다면 혹은 전문가 의견으로 대유행 촉발 가능성이 가장 높은 인플루엔자 바이러스의 대체 HA 아형이나 계통군(clades) 이나 하위분기군(subclades)이 제시된다면, 균주 교체를 제안할 수 있다. 두 가지 시나리오가 가능하며 이들은 품질 요건에 대하여 다음과 같이 서로 다른 영향을 미칠 수 있다.

- 허가받은 백신의 균주를 동일한 아형의 다른 균주로 대체함(예: 원래의 H5N1 균주를 다른 H5N1 균주로 교체). 이 경우, 품목허가권자는 새로운 균주에 관한 제조 및 품질 자료 전체를 제출해야 할 것이다. 제출을 요하는 정보는 계절 백신에 관한 연례 업데이트 신청에 필요한 자료와 유사할 것이다(section 1.2)
- 균주의 HA/NA 아형을 대체함(예: 원래의 H5N1 균주를 H7N7 균주로 교체

함). 비임상 및 임상 자료를 추가로 요구할 수 있으므로, 이러한 변경에 관한 규정 및 자료 요건에 대하여 식품의약품안전처의 조언을 구해야 한다.

3. 대유행 인플루엔자 백신

대유행 인플루엔자 백신의 허가를 위해서는 「약사법」(법률), 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」(식약처 고시)을 적용받게 된다. 대유행 인플루엔자 백신의 경우 대유행 발생의 긴급성 및 제품이 국민 보건에 미치는 영향 등을 감안하여 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제4조(품목허가신청서의 작성 등)제5항 및 제41조(신속심사 등)에서 ‘감염병의 대유행에 대한 예방 또는 치료효과를 기대할 수 있는 의약품’을 신속심사 대상으로 지정하고 제출 자료의 일부를 시판 후 제출하거나 우선적으로 신속하게 심사할 수 있도록 하였다.

3.1. 대유행 상황 인정 전 획득한 시판허가(잠재적인 대유행 균주를 함유한 백신)

대유행을 대비하기 위하여 신청인에게 잠재적인 대유행 균주를 함유한 대유행 준비 백신에 대한 시판허가 신청을 제출할 것을 권고한다. 시판허가 신청을 해당 균주에 대한 자료로 뒷받침해야 한다. WHO와 규제당국이 적절한 절차에 따라 대유행 상황을 인정한 경우, 시판허가권자는 발표한 대유행 균주를 대유행 준비 백신에 포함하기 위하여 허가변경 신청을 제출해야 한다.

3.1.1. 품목허가 신청 시 제출자료 요건

3.1.1.1. 후보 백신 바이러스

이 가이드라인 1.1.1 및 2.1.1항을 참고한다.

3.1.1.2. 백신 시드 로트

이 가이드라인 1.1.2 및 2.1.2항을 참고한다.

대유행 발생 시 적절한 대유행 인플루엔자 백신을 제조하여 접종하는 데까지 걸리는 시간을 최소화 하는 것이 매우 중요하기 때문에 최소한의 안전성과 유효성이 확보되면 접종할 수 있지만, 바이러스 항원 제조 시 이용된 시드 바이러스(seed virus)에 대한 검증이 반드시 필요하다.

3.1.1.3. 바이러스 증식을 위한 기질

이 가이드라인 1.1.3항을 참고한다.

3.1.1.4. 백신 제조

이 가이드라인 2.1.4항을 참고한다.

3.1.1.5. 공정 밸리데이션

이 가이드라인 1.1.5항을 참고한다.

3.1.1.6. 특성분석

이 가이드라인 1.1.6항을 참고한다.

3.1.1.7. 포장단위

대유행 준비 백신은 다회 또는 단회 접종용으로 제조될 수 있다.

이 가이드라인 2.1.7항을 참고한다.

3.1.1.8. 백신 표준화

이 가이드라인 1.1.8 및 2.1.8항을 참고한다.

3.1.1.9. 면역증강제

이 가이드라인 2.1.9항을 참고한다.

3.1.1.10. 안정성 / 유효기간

이 가이드라인 2.1.10항을 참고한다.

대유행 준비 백신 안정성 시험 계획서를 제출해야 하며, 대유행 준비 백신 및 중간체의 유효기간 및 만료일 설정 절차에 대한 개요와 근거자료를 제출해야 한다. 원칙적으로 유효기간 연장은 실시간 안정성 자료를 기초로 설정한다.

개봉 후 안정성 시험(In-use stability testing)

이 가이드라인 2.1.10항을 참고한다.

3.1.2. 대유행 균주 업데이트(발표한 대유행 균주를 함유한 백신)

WHO에서 대유행 상황을 인정한 경우, 품목허가권자는 발표한 대유행 균주를 대유행 준비 백신에 포함하기 위하여 허가변경 신청을 제출해야 한다(대유행 균주 업데이트(pandemic strain update)).

대유행 백신의 제조 및 품질관리와 관련하여 시드 바이러스와 대유행 바이러스의 항원 간 동등성을 입증하는 것은 매우 중요하다. 그러나 백신 허가기간의 단축을 위해 외래 바이러스에 의한 오염 확인 및 안전성 확인과 관련해서는 신속시험만 수행한 후 허가할 수 있다. 다만, 이 경우 허가 후 표준시험을 수행하여 그 결과를 제출해야 한다.

만약 대유행 백신이 새롭게 제조된 백신일 경우 원칙적으로 요구되는 모든 자료를 제출해야 한다. 다만, 대유행이라는 긴박한 상황을 감안하여 일부 자료를 축소 및 생략할 수 있으나 이에 대해서는 식약처(식품의약품안전평가원)와 사전에 긴밀

한 협의가 필요하다. 그러나 일부 자료를 축소하여 사용을 허가하더라도 백신 접종기간 중에 이에 대한 추가 자료를 반드시 제출해야 하며, 백신 접종 후 자료수집과정 중에서 백신과 관련한 문제가 확인되는 경우 이에 대한 내용을 즉시 보고하여 신속한 조치가 취해질 수 있도록 해야 한다.

3.1.2.1. 후보 백신 바이러스

이 가이드라인 1.1.1항 및 2.1.1항을 참고한다.

대유행 균주 도입을 위한 허가변경 신청 시점에서 1.1.1항 및 2.1.1항에 기술한 바와 같이 전체 정보가 구비되지 못할 수 있음을 인지하고 있으나, 가능한 단시일 내에 제출해야 한다. 잠재적으로 안전성 위험이 있는 원료에 대한 정보를 구비하지 못한 경우, 적용한 관리 전략 및 생산공정 특성을 고려하여 백신에 대한 위해도 평가를 제공해야 한다.

3.1.2.2. 백신 시드 로트

이 가이드라인 1.1.2항 및 2.1.2항을 참고한다.

WHO 협력센터로부터 특정한 항혈청을 공급받을 때까지, 잠재적 대유행 균주를 함유한 백신을 위하여 개발한 시드 바이러스의 확인(identity)을 위한 대체 시험(예: PCR)을 시행해야 한다. 이러한 시약을 입수한 경우, 시드 바이러스의 확인 확증을 위하여 HI 시험을 진행해야 한다.

대유행 백신 생산 캠페인 중 도입한 백신 바이러스 시드에 대한 변경(예: 더욱 생산성 높은 재배열 바이러스로 변경, 혹은 동일한 생산 균주 시드를 추가 계대배양)은 그에 대한 근거를 제공해야 한다. 보조 자료의 요약본은 표 1과 같다.

표 1: 대유행 백신 생산 캠페인 중 도입한 백신 바이러스 시드에 대한 변경을 뒷받침하기 위한 보조 자료

생산 단계	자료 요건
시드 바이러스	규격에 대한 확증(예: 확인(identity)(HI, NAI)). RG 균주의 경우, 안전성 (및 면역원성)이 온전히 유지됨을 확인하기 위하여, 추가 계대배양한 시드가 마스터 시드 및 WHO 협력센터/표준실험실/기타 인증받은 실험실에서 공급한 표준 바이러스 균주(reference virus strain(CVV))의 유전자 서열과 동일함을 확증해야 한다.
바이러스 부유액	HA항원 수율
원료의약품 (단가 원액)	균주 특이적임이 증명된 중요 단계에 대한 공정 검증(주요 공정 밸리데이션). 특성분석 자료 배치 분석: 새로운 제조용 시드(working seed)에서 유래한 최초 3개 단가원액(monobulk)를 NA항원 존재 및 종류에 대하여 시험해야 한다. 제시한 저장기간(holding period)을 뒷받침하는 안정성 자료(전체 데이터셋이 아직 마련되지 않은 경우, 타임라인을 기재)
완제의약품	배치 분석 제시한 유효기간을 뒷받침하는 안정성 자료(전체 데이터셋이 아직 마련되지 않은 경우, 타임라인을 기재)

비교동등성 연구 중 관찰한 차이점(예: 생산수율, 잔류물 함량(예: 소듐 디옥시콜레이트))에 대하여 철저히 논의하고, 제조사의 인플루엔자백신 생산 경험을 기반으로 뒷받침해야 한다. 시드 간 균주 특성에서 관찰한 차이점의 범위가 추가 자료 요건의 범위의 토대를 형성해주어야 한다(예: 불활화 연구).

3.1.2.3. 백신 제조

이 가이드라인 2.1.4항을 참고한다.

제조 공정 변경(예: 생산 수율 향상, 생산규모 확대)을 상세히 서술하고, 근거를 제시하며, 검증해야 한다. 인간 면역원성 자료를 (아직) 확보하지 못한 경우, 적절한, 최소 1개 배치에 대한 동물 면역원성 자료로 백신 바이러스 변경을 뒷받침해야 한다.

3.1.2.4. 공정 밸리데이션

이 가이드라인 1.1.5항을 참고한다.

3.1.2.5. 특성분석

이 가이드라인 1.1.6항을 참고한다.

대유행 바이러스주 변경 전·후의 백신에 대한 완벽한 비교는 힘들지만 중요한 품질 변수들은 비교되어야 하며, 이러한 차이점들은 안전성과 면역원성을 고려하여 논의되어야 한다.

3.1.2.6. 백신 표준화

잠재적인 대유행 균주를 함유한 백신에 대한 임상시험 결과에 따라, 대유행 백신이 함유한 HA의 양은 계절 독감백신이 함유하는 균주 당 15 SRID μg 과 다를 수 있다.

SRID 시약을 확보할 수 없는 경우, 잠재적 대유행 균주를 함유한 백신에 대하여 검증된, 백신 역가에 대한 대체 시험을 진행해야 한다. SRID 시약을 입수한 경우, 역가 시험에 사용해야 한다.

3.1.2.7. 면역증강제

이 가이드라인 1.1.9항을 참고한다.

3.1.2.8. 안정성 / 유효기간

원료약품 및 완제의약품에 대한 백신 안정성 시험은 잠재적 대유행 균주를 함유한 백신에 대한 시험계획서에 따라 시행한다. 발표한 대유행 균주를 함유한 백신의 유효기간 및 저장조건을 제안해야 한다. 상업용 로트에서 도출하는 실시간 자료 전체가 대유행 균주 변경 신청 시점에는 구비되지 못할 수 있다. 제조자·수입자는 허가 신청을 할 때 안정성을 입증하기 위한 장기보존 시험계획서를 먼저 제출하고 이에 따른 시험결과를 시판 후 추가로 제출해야 한다. 이런 경우에는 적은 용량의 상업용 로트로부터 얻은 데이터를 보충자료로 사용할 수 있다. 유효기간 설정은 대유행 바이러스 변경 전·후의 실시간 및 가속 안정성 비교자료를 통해 설정할 수 있다.

만약 장기보존시험 중 안정성에 문제가 발생한 것이 확인되면 제조자·수입자는 이를 즉시 식약처에 보고해야 한다.

원칙적으로, 유효기간 확대는 실시간 안정성 자료를 근거로 해야 한다.

개봉 후 안정성 시험(In-use stability testing)

백신에 대한 사용 시 안정성 시험은, 항원과 면역증강제 시스템 혼합 후 대유행 백신의 사용 기간 제안(claimed utilisation period)을 뒷받침하기 위하여, 대유행 균주 업데이트 이전에 합의한 시험계획서에 따라 수행해야 한다(예: 잠재적 대유행 균주를 함유한 백신).

3.2. 대유행 상황 인정 이후 획득한 품목허가(‘비상사태(emergency)’ 절차)

WHO에서 적절한 절차에 따라 대유행 선언을 인정하면, 제조자·수입자가 품목허가 신청을 제출할 가능성이 있다.

그 자료가, 발표한 대유행 균주에 관한 것일지라도, 원칙적으로 이 가이드라인 3.1항이 적용된다.

4. 인플루엔자 생바이러스 백신

인플루엔자 생바이러스 백신은 약독화 마스터 균주의 표현형 특성에 따라 확립된 적절한 조건 하에서 닭의 유정란을 사용하여 생산한다. 현재 사용되는 정제된 불활화 백신과는 대조적으로, 생백신은 매우 제한적인 하위 공정만 수행 가능하다. 따라서 완제의약품에 영향을 줄 수 있는 잠재적 오염을 제거하기 위하여, 백신 제조와 관련된 모든 규정을 준수하였음을 증명한 검증 또는 인증된 고품질의 출발 물질만을 생산에 사용할 수 있다.

특히, 이러한 문제는 달걀 기질, 약독화 모균주, 관련 혈구응집소(hemagglutinins: HA) 및 뉴라미니데이스(neuraminidase: NA)의 공여 균주, 약독화 재배열체 결과물과 관련되어 있다. 계절 인플루엔자 백신은 해당연도 WHO 추천균주를 포함하도록 정기적으로 업데이트가 필요하며, 정기적 업데이트 마다, 품질 시험이 가능한 시간에는 극심한 제약이 따른다.

4.1 계절백신

4.1.1. 계절백신의 품목허가 신청

4.1.1.1 약독화 생 모균주

4.1.1.1.1 개발

사용한 모든 생물학적 물질(예: 바이러스 및 세포)의 이력, 준비 방법, 약독화 모균주 구축에 사용한 모든 출발 물질의 전체 목록에 대하여 상세히 문서화를 해야 한다.

4.1.1.1.2 특성분석

약독화 모균주의 표현형적 및 유전적 성질에 대한 집중적 분석을 요하며, 제출 자료에 상세히 문서화해야 한다.

표현형 특성분석은, 야생형으로의 역변이체(revertants) 검출을 가능하게 하는 조건에서 약독화에 관한 마커(in vivo 수행) 그리고 추위 적응(cold-adapted(ca))이나 온도 민감(temperature sensitive(ts)) 표현형(in vitro 수행)에 관한 연구를 포함한다. 약독화 모균주에 신경독력(neurovirulence capacity)이 없음을 증명해야 한다. 이러한 연구는 적절한 동물 모델로 수행해야 하며, 백신 바이러스 균주 자체가 유발한 잠재적인 직접적 신경독력이 유발하는 문제, 혹은 2차 감염에 따른 잠재적인 간접적 신경독력에 대한 문제를 다루어야 한다. 신경독력 시험에 대한 소동물의 적합성을 탐색해야 한다.

약독화 모균주의 유전적 특성분석에는 (i) 전체 바이러스 게놈의 뉴클리오티드 염기서열 결정, (ii) 약독화 표현형의 분자적 기반 분석에 대한 보고서, (iii) 서로 다른 계대배양 수준에서 바이러스 게놈의 뉴클리오티드 염기서열 비교를 통한 약독화 모균주의 유전적 안정성 증명이 포함된다.

특히, 외래성 인자에 대한 시험에 유념해야 한다. 이러한 시험은 바이러스 시드, 세포 기질, 무균 시험, 마이코플라즈마 시험 관련 요건 및 가이드라인에 따라 시행한다.

4.1.1.1.3 백신 시드 로트

인플루엔자 생바이러스 백신 생산을 위하여, SPF 유정란을 사용하여 병원체 약독화 모균주의 시드 로트 배양 관리방법(seed lot system)을 수립해야 한다. 준비 방법을 상세히 서술해야 하며, 시드 로트의 저장 조건을 바이러스 농도 및 유전적 안정성, 무균에 대하여 검증해야 한다. 추가적으로, 역유전학 기술의 경우, 재배열체 제조를 위한 모균주(M, NS, NP, PA, PB1 and PB2) 유래 6개 RNA 절편의 cDNA 클론은행 확립을 또한 권장한다.

장기 보존을 계획하는 경우, 품질특성 모니터를 위하여 시드 로트 배양 관리방법에 관한 안정성 계획을 수립해야 한다.

약독화 모균주의 시드 로트에 대한 외래성 인자 시험은 「생물학적제제 기준 및

시험방법」의 인플루엔자 생바이러스 백신의 바이러스 주에 대한 시험 중 외래성 인자부정시험, 무균시험, 마이코플라스마부정시험을 실시하여야 한다. 규제당국이 동의한다면, 이러한 시험은 재배열 제조용 바이러스 시드(reassortant Working Virus seed) 수준에서도 시행 가능하다.

4.1.1.2 야생형 인플루엔자 HA 및 NA 공여 균주

4.1.1.2.1 분리물(isolate) 및 계대 이력

HA 및 NA 공여 인플루엔자 바이러스의 항원 확인(antigenic identity)은 WHO의 계절별 권고사항(seasonal recommendations)에 따라야 하며, 공여 균주의 기원 및 이력을 문서화해야 한다. WHO 추천균주인 야생형 공여 균주 항원적 유사성(two-way HI 시험에 의하여)은 WHO 협력센터에 의해 시행되고 문서화될 것이다.

4.1.1.2.2 시드로트

공여 균주의 시드 로트는 유정란, 혹은 관리 및 인증된 세포기질로 증식한 1차 분리물(primary isolate)에서 획득해야 한다. 공여 균주 증식을 위해 사용한 유정란은 SPF(Specific Pathogen Free)임을 증명해야 한다.

4.1.1.2.3 시드로트시험

약독화 생 인플루엔자 모균주와의 배열을 위해 사용할 HA 및 NA 공여 인플루엔자 균주의 최종 시드 로트에 대하여 다음 시험을 수행해야 한다.

HA 및 NA에 대한 확인 시험을 수행해야 한다.

현행 「생물학적제제 기준 및 시험방법」에 따라, 시험을 통해 공여 균주 시드 내의 외래성 인자가 없음을 증명해야 한다. 유정란에서 복제 가능한 인간 호흡기 인자에 대한 특정 스크리닝도 수행해야 한다. 관련 가이드라인에서 이미 제시한 시험 외에도, 시드 생산에 사용한 유정란 기질에서 복제가 가능한 인간 호흡기 인자

의 계놈 검출이 가능하다고 검증된 다중 PCR(multiplex PCR)을 개발해야 한다. 규제당국이 동의한다면, 이러한 시험은 재배열 제조용 바이러스 시드(reassortant Working Virus seed) 수준에서도 시행 가능하다.

세균성 오염인자 제거 혹은 불활화가 인플루엔자 생바이러스 백신 제조 공정에서 가능하지 않으므로, 약독화 모균주의 시드 로트 중 세균성 인자의 존재를 허용하지 않는다.

4.1.1.3 약독화 재배열 생바이러스 준비

고전적 기술 혹은 역유전학을 사용한 약독화 생 모균주와 HA와 NA 공여 인플루엔자 균주 사이의 재배열은, 전염성 인자 부재를 인정받은 생물학적 시약(예: 항혈청, 효소 등)을 사용해 시행한다. 역유전학 방법 사용 시 「임상시험용 유전자치료제의 특성분석, 제조 및 품질관리 평가 가이드」의 원칙 및 권고사항을 준수해야 한다. 공여 인플루엔자 균주에서 유래한 올바른 HA 및 NA가 존재함을 증명해야 하며, 특정 항혈청 및 인증받은 표준 시약 및 기타 방법을 사용하여 증명할 수 있다.

4.1.1.3.1 약독화 재배열 생 바이러스를 사용한 시드 로트 생산 및 개발

특성분석된 약독화 재배열 생 바이러스의 클론은 SPF 유정란에서 증식에 사용한다. 마스터 바이러스 시드 로트 그리고, 선택적으로, 마스터 시드 로트 유래 제조용 바이러스 시드 로트를 수립해야 한다.

4.1.1.3.2 마스터 및 제조용 바이러스 시드 로트의 특성 분석

약독화 재배열 생 바이러스 시드의 확인 및 특성분석에 활용하는 대조군에는 4.1.1.1.2에서 기술한 사항을 포함한다. HA와 NA의 확인 뿐 아니라 약독화 및 관련된 유전자의 존재를 증명해야 한다. 표현형 특성분석에는 약독화에 관한 마커(in vivo 수행), 그리고 추위 적응(cold-adapted(ca)) 혹은 온도 민감(temperature

sensitive(TS)) 표현형(in vitro 수행)에 관한 연구를 포함한다.

WHO 추천균주인 야생형 공여 균주 항원적 유사성(two-way HI testing에 의해)은 WHO 협력센터에 의해 시행되고 문서화될 것이다.

각각의 새로운 바이러스 시드 로트는 염기서열 분석을 통해 유전적 안전성을 평가한다. 유전적 안정성 파라미터는, 정의된 표현형 특성 및 약독화 모균의 유전구조가 (최소 5회 계대 배양) 생산 수준을 넘어 시드 로트 생산 전 과정을 통해 유지됨을 증명하는 것으로 구성된다.

약독화 재배열 생 바이러스가 신경독력이 없음을 증명해야 한다. 시험을 수행하지 않거나 대체 시험으로 대신한다면, 근거를 제시해야 한다.

4.1.1.4. 바이러스 증식을 위한 기질

시드 로트 준비에 사용한 인플루엔자 바이러스는 SPF(Specific Pathogen Free) 유정란(「생물학적 제제 기준 및 시험방법」 백신제제총칙 4항에 따름) 혹은 적합한 세포배양(「생물의약품 생산에 사용되는 세포기질 관리 가이드라인」에 따름)(예: 닭 배아 섬유아세포 (chick-embryo fibroblast), SPF인 닭으로부터 얻은 닭 신장 세포(chick kidney cell)(Ph.Eur.5.2.3: cell Substrates for the Production of Vaccines for Human Use), 배수체(diploid), 연속 세포주)으로 증식시킨다.

4.1.1.5. 백신 생산

일반적으로 외래성 인자의 생산 시스템 오염을 철저히 방지하기 위하여 무균 조작 생산 조건에 각별히 주의를 기울여야 한다. 외래성 인자에 대한 시험을 단가 바이러스 원액에 시행하기가 어려울 수 있으므로, 생산을 위해 접종을 한 유정란과 동시에 바이러스 접종하지 않은 대조군 유정란을 부화하여 외래성 인자 부정시험을 한다. 이를 대신하여, 단일 바이러스 원액 생산 시 인플루엔자 HA 중화항체가 있는 세포 기질의 외래성 인자 시험을 할 수 있다.

4.1.1.5.1 생산에 사용하는 유정란 기질

유정란을 생산하는 닭은 정기적으로 SPF 상태를 유지하기 위해 엄격히 관리해야 한다. 인플루엔자 생바이러스 백신 생산 시 관리된 유정란만을 사용해야 한다.

4.1.1.5.2 바이러스 수확

생 바이러스 백신의 경우, 티메로살과 같은 보존제 첨가는 금기사항이다. 허용가능한 미생물오염도(bioburden) 규격 범위를 충족해야 하며 HA 확인 시험한 시드 로트에서 생산한 바이러스 원액만을 추가적인 증식에 사용해야 한다.

규제당국과 합의한다면, 미생물오염도 및 마이코플라즈마 시험은 단일 바이러스 원액의 하위 공정 이후 적절한 단계에서 수행할 수 있다. 또한 역가에 대한 규격을 제공해야 한다(예: 장요막액(chorio-allantoic fluid) 중 약독화 생 바이러스의 달걀 감염용량(egg infectious dose)(EID₅₀)/mL) 혹은 형광단위(Fluorescence Focus Units)와 같은 시험 특이적 단위)).

4.1.1.5.3 단가원액

단가원액에 대한 시험에는 약독화 생 백신의 유전자 마커 유지 및 표현형 확인에 대한 시험이 포함된다. 표현형 특성분석에는, 야생형으로의 역변이체(revertants) 검출을 가능하게 하는 조건에서 약독화에 관한 마커(in vivo 수행), 그리고 추위 적응(cold-adapted(ca)) 혹은 온도 민감(temperature sensitive(TS)) 표현형(in vitro 수행)에 관한 연구를 포함한다.

HA 및 NA에 관한 확인시험을 수행해야 한다.

4.1.1.5.4 최종원액/완제의약품

최종원액에는 역가에 대해 기준 규격에 적합하여야 한다. 또한 역가 및 난알부민 함량, 엔도톡신도 기준 규격에 적합하여야 한다. 완제의약품의 열안정성을 실시간

안정성 연구와 가혹조건에서의 연구를 문서화해야 한다. 설정된 규격의 기준에 적합하여야 한다.

4.1.1.5.5 공정 밸리데이션

확립한 공정변수 범위 내에서 운영되는 중요 공정이, 규격 및 품질 특성을 충족하는 의약품을 생산하기 위하여 효율적이고 생산적으로 진행 가능함을 증명하기 위하여 공정 밸리데이션을 해야 한다.

4.1.1.5.6 특성분석

특성분석은 적합한 규격 수립을 위해 필요하며, 제품 혹은 공정 변경 도입 이후 비교동등성에 대한 과학적 평가를 뒷받침할 수 있다.

HA 항원의 생물학 및 면역학, 이화학적 특성을 광범위한 첨단 분석법 사용해 확인해야 한다. 예를 들어, 입자응집, 표현형/유전형, 바이러스 형태학, 역가를 평가해야 한다.

공정 관련 불순물(예: 난알부민/숙주 세포 단백질), 하위공정 유래 불순물을 확인 및 정량화하고, 이 자료를 규격 설정 시 사용한다.

4.1.1.5.7 포장단위

연령군 및 특수집단에 대한 맞춤형 포장단위에 대한 수요가 있다면, 적절한 품질자료로 도입을 뒷받침해야 하며, 여기에는 비교동등성, 제조공정 밸리데이션 및 안정성 자료가 제출되어야 하며 이외에도 적절한 품질자료가 뒷받침 되어야 한다.

4.1.1.5.8 백신 표준화

역가 결정은, 적합한 바이러스 표준물질(virus reference preparation)을 사용하여

백신 용량 당 감염성 바이러스 입자의 수(예: EID₅₀ 혹은 TCID₅₀(조직 배양 감염 용량(tissue culture infectious dose) 혹은 기타 시험 특이적 단위))를 결정해야 한다. 또한 시험 특이성에 대해 특별히 고려해야 한다(예: 각 아형에 대하여 적합한 표준 시약을 사용해야 한다).

4.1.1.5.9 안정성/유효기간

인플루엔자 백신에 대한 안정성에 관한 시험은 「의약품등의 안정성시험기준」 고시에 따라 실시하는 것을 원칙으로 한다.

생물학적제제의 경우 완제품의 유효기간을 뒷받침하기 위해서는 장기보존 시험 자료가 요구된다. 가속조건의 안정성 시험자료는 보조 자료로 사용될 수 있으나 유효기간을 설정하기 위해서는 사용될 수 없다.

4.1.2. 계절 백신 ‘연례보고(Annual update)’를 위한 신청서 제출

4.1.2.1 첫 단계 제출 - “품질”

4.1.2.1.1 야생형 인플루엔자 HA 및 NA 공여 균주 / 약독화 재배열 생 바이러스 준비

시드의 생산 이력에는 다음을 포함한다.

- 마스터 약독화 공여 바이러스 및 WHO 권고 바이러스에서 기원한 시드의 파생물에 대한 설명
- 계대 이력
- 시드의 유전자 서열
- 표현형 특성분석(야생형으로의 역변이체(revertants) 검출 가능한 조건에서 약독화에 관한 마커(in vivo 수행), 그리고 추위 적응(cold-adapted (ca)) 혹은 온

도 민감(temperature sensitive (TS)) 표현형(in vitro 수행)에 관한 연구, 그리고 HA 및 NA에 대한 확인시험)

- 관련 유전형 및 표현형 마커를 포함하여 시드 로트에 대한 유전적 안정성(예: 전체 유전자 염기서열분석(full genetic sequencing))
- WHO 추천균주인 야생형 공여 균주와 마스터 바이러스의 항원적 유사성 (two-way HI 시험에 의하여)은 WHO 협력센터에 의해 수행되고 문서화됨
- 분석시험계획서(analytical protocols)(외래성 인자 안전성 시험 포함): 시드 바이러스를 PCR로 외래성 인자에 대한 시험을 할 경우, 그리고 규제 당국과 시드에 대한 추가적인 PCR의 필요성을 합의한 경우, 이러한 자료를 신청서에 포함해야 함
- 신경독력 시험(neurovirulence test): 연례 업데이트의 신경독력 시험(예: 항원적 소변이를 보이는 균주(antigenically drifted strains))은 일반적으로 필요하지 않음. A형 인플루엔자의 새로운 HA 아형(예: 비(非)-H1, 비-H3 아형) 혹은 현재 순환 중인 유전적 계통과 다른 새로운 B형 인플루엔자 바이러스가 백신에 포함된 경우, 혹은 특정한 안전성 우려가 있는 경우, 신경독력 시험이 요구됨

4.1.2.1.2 제조 공정 개발

특정 바이러스주의 특성에 따라 백신 제조공정의 최적화에 대하여 기재하며 그 타당성을 입증한다.

임상시험에 사용한 배치의 제형개발(실제 제조법(formula)(새로운 계절 균주)), 그리고 시험성적서(Certificate of Analysis)가 완료되었다면, 요청 시 제출해야 한다.

4.1.2.1.3 공정 밸리데이션/공정 일관성

새로운 균주에 대하여 중요 제조 단계를 재평가해야 한다. 새로운 각 시드 로트

로부터 최초 3개 단가원액에 대한 배치 분석을 제출해야 한다. 열안정성을 포함한 완제의약품 배치 분석 결과를 제공해야 한다.

4.1.2.1.4 백신표준화

균주 변경으로 분석절차에 영향을 받을 수 있는 경우 시험법 밸리데이션을 해야 한다. 단가원액, 최종원액 및 완제의약품의 밸리데이션 자료를 제출해야 한다.(예: 역가 시험에 대한 검증).

분석 절차(3.2.P.5.1)에 대한 개요 뿐 아니라 단가원액(3.2.S.4.1) 및 완제의약품(3.2.S.4.1)에 대하여 승인된 규격의 사본도 도표 형식으로 제시해야 한다.

4.1.2.1.5 안정성/유효기간

단가원액을 1년 이상 사용하는 경우, 허가 변경 시 안정성 시험계획서(post-approval stability protocol)와 전 시즌에서 얻은 안정성 자료도 제출해야 한다(3.2.S.7).

완제의약품의 경우, 다수의 완제의약품 로트에 대하여 허가 후 안정성 시험계획서와 안정성시험 이행서약뿐 아니라 전 시즌에서 얻은 안정성 자료도 제출해야 한다(3.2.P.8). 새로운 균주가, 유효기간의 토대가 된 안정성 연구에서 사용한 균주와 안정성 특성이 동일할 것임을 증명하기 위하여 가속 안정성 경향을 활용할 수 있다.

VI. 인플루엔자 백신의 안전성·유효성 평가 관련 고려사항

1. 비임상 고려사항

인플루엔자 백신의 품목허가 신청 및 이후 균주 변경 시에 제출하는 비임상 자료의 종류에 대한 개요를 안내한다. 면역증강 백신(adjuvanted vaccine)이나 약독화 생백신에 대한 특정 요건은 해당 문단에 예시로 기술하였다. 더 상세한 내용의 보충은 ‘생물의약품 비임상시험 가이드라인’ (식약처)과 WHO 백신 비임상 평가 가이드라인¹⁰⁾ 및 WHO 백신 면역증강제 및 면역증강 백신의 비임상 평가 가이드라인¹¹⁾을 참고할 수 있다.

비임상 시험의 1차적인 목적은 백신을 사람에서 시험하기에 적절하다는 것을 증명하는 것이다. 비임상 및 실험실적 연구에서는 적절한 실험동물에서의 안전성 및 면역원성 지표 등을 포함하여 후보 백신의 물리적, 화학적 및 생물학적 특성을 규명하는 것이다. 또한 임상시험 시 임상시험 대상자에서 생길 수 있는 위험성 여부를 사전에 검사하여 이후 안전성과 효과를 평가하는 임상시험을 계획하는데 필요한 기초 자료를 제공하는 것이다.

비임상 안전성시험 자료(독성 및 안전성약리)는 「비임상시험관리기준(GLP)」(식품의약품안전처 고시)에 적합한 자료로서, 「의약품등의독성시험기준」(식품의약품안전처 고시)에 적합한 자료 또는 시험방법 및 평가기준 등이 과학적·합리적으로 타당성이 인정되는 자료를 제출하여야 한다. 다만, 안전성 약리를 제외한 약리 또는 일부 독성 시험의 경우, 적절한 과학적 근거가 확보될 때, non-GLP 시설에서 수행될 수 있다.

비임상 시험에는 GMP에 따라, 적합하게 제조된 로트 또는 non-GMP에서 제조된 로트를 사용할 수 있으며, 동 로트는 임상시험에서 사용하는 로트를 대표할 수 있어야 하고, 충분한 특성 분석이 이루어져야 한다.

9) WHO Guideline on non-clinical evaluation of vaccines((WHO Technical Report Series No. 927, Annex 1)

10) WHO Guideline on the non-clinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines

1.1 인플루엔자 백신 공통 허가 요건

1.1.1 초기 약력학(PD) 시험

면역원성시험(Immunogenicity studies)

사람에 적용 가능하도록 적절한 동물 종(마우스, 랫드, 햄스터, 기니픽, 페렛 등)에서 얻은 면역원성 데이터를 제공해야 한다.

면역원성 시험에는 체액성 면역반응 평가, 항원 용량 시험이 포함되어야 하며, 이외에 세포성 면역반응에 대한 평가가 포함될 수 있다. 인플루엔자 백신의 비임상 면역원성 평가는 주로 실험동물에서 혈구응집소억제(HI) 항체가로 평가한다. 그 외에도 면역반응의 기능과 관련이 있는 중화항체기도 평가하여야 하며 약독화 생백신의 경우에는 점막의 분비형 항체, 세포매개성 면역 등에 대한 평가도 필요하다.

계획한 임상 투여경로는 유도하는 면역반응의 종류에 영향을 미칠 수 있으므로, 이러한 연구 설계 시 임상 투여경로에 대해 고려해야 한다. 면역반응은 의도한 용법·용량(posology) 특성에 따라 각 백신 용량 투여 후 평가하는 것이 이상적이다. 면역증강 계절백신, 동물원성 및 대유행 백신의 교차반응 및 교차-중화항체에 관한 자료에는 이중 바이러스를 이용한 면역원성 연구 내용이 포함되어야 한다.

실험동물에서의 면역원성 연구 결과는 임상연구 계획의 근거가 된다. 적절한 실험동물에서 면역원성 자료는 제품의 면역학적 특성을 확립하는데 도움을 주며 임상시험에서 사용할 접종용량, 접종 스케줄을 정하는데 지침이 된다.

동물을 대상으로 한 면역원성 시험은 후보 백신 제조공정 밸리데이션 단계에서의 제조공정 재현성을 입증하는데 유용할 수 있다. 하지만 *in vitro*로 가능하거나, 자료를 임상시험에서 얻을 수 있을 때 불필요한 동물시험을 피하는 것이 좋다.

방어시험(Protection studies)

방어(또는 공격) 시험은 임상 예정인 특정 백신 바이러스주 또는 유사한 바이러스주의 방어효과에 대한 근거를 제공하기 위해 적절한 동물 모델에서 수행되어야 한다. 또한 적합한 사람 임상자료가 이용가능하지 않을 때 방어시험은 수행되어야 한다(예: 대유행 백신에 대한 임상자료). 페렛은 질병의 발병 기전, 임상 징후 - 열성 반응 포함 - 그리고 면역 기전이 사람과 매우 유사하기 때문에 인플루엔자 공격 시험에서 선호되는 동물모델이다. 마우스는 인플루엔자 백신에 대한 방어시험을 위한 동물 모델로는 고려되지 않는다.

동물에 접종하는 바이러스는 백신주로부터 유래된 야생형 바이러스주에 반응해야 한다. 동물은 인플루엔자에 노출된 적이 없어야 한다. 특정 상황에서는 페렛을 이중 바이러스로 먼저 감염시켜야 할 수도 있다(낮은 면역원성의 균주 등). 항상 페렛의 면역원성 기저치를 고려해야 한다.

시험의 설계는 시험할 백신 조성을 토대로 달라질 수 있으며, 시험(의뢰)자에 의해 표준화되어야 한다. 비강 경로를 통한 접종이 선호되는 접근방식이지만, 타당한 근거가 제시되면 기관 내 접종도 가능하다. 공격 바이러스는 고용량[~ 10^5 ID₅₀ 또는 치사량(알고 있다면)]이 적절하며, 동물 복지를 위해 저용량을 사용할 경우에는 적절한 근거가 제시되어야 한다. 중요한 평가변수는 다음과 같다. :

- 질병 표지인자 : 체온, 체중 감소, 동물 행동, 임상 증상(재채기 또는 콧물 흘림), 백혈구 수, 장기에 대한 육안 및 조직학적 검사 및 치사율 등
- 감염 표지인자 : 바이러스 배출(주기적 비강 세척액으로), 바이러스 피크(viral peak), 바이러스 복제 및 제거 역학(동물은 주기적으로 도태 희생시켜야 하고 상하부 기도에서 검체가 채취되어야 한다)

페렛 시험에서 치사율만을 단일 평가변수로 하여 방어효과를 평가하는 것은 충분하지는 않다. 교차 방어에 대해서는 적절한 동물 데이터를 통한 보충 설명이 필요하다. 특히 이중 바이러스(heterologous virus)로 공격한 후의 교차 방어는 방어 효과의 범위를 나타낼 수 있으므로, 면역증강 계절 백신(seasonal adjuvanted vaccine)/동물원성/대유행 백신에 대한 평가가 필요할 수도 있으며, 특히 대유행전 단계 백신의 경우 이중 바이러스를 통한 방어시험이 가능한 경우 동 시험의 수행

이 권장된다.

수동 면역시험(Passive immune transfer studies)

예방접종을 한 동물의 항원 특이 혈청이나 백신 접종을 한 사람 혈청을 동 바이러스에 노출된 적이 없는 동물에 투여한 후 방어 수준을 조사하는 수동 면역 동물 시험(Passive immunization animal study)이 체액성 면역반응과 관련하여 방어 면역의 근거로 고려될 수 있다. 이러한 시험은 특히 방어 관련 항원 특이 중화항체 역가를 결정하는 것이 목적인 대유행 및 동물원성 백신과 관련이 있다.

1.1.2 안전성 약리시험

안전성 약리시험의 목적은 시험용 백신이 주요 장기에 미치는 영향을 평가하는 것이다. 안전성 약리시험은 일반적으로 백신에서는 반드시 필요한 것은 아니다. 그러나 심혈관계, 호흡기계 또는 중추신경계에서 잠재적으로 발생할 수 있는 바람직하지 않은 영향은 사례별로 고려되어야 하며, 특히 면역증강제가 제형에 포함되거나 야생형 바이러스가 이러한 계통(심혈관계, 호흡기계, 중추신경계)에서 병리학적인 관련이 있으면(약독화 생백신의 경우) 더욱 그러하다. 이러한 관찰은 가능하면 독성이나 면역원성 시험의 설계에 포함하는 것을 고려할 수 있다.

1.1.3 약동학 시험

일반적으로 항원의 혈청 농도(serum concentration of antigens)를 측정하는 약동학 시험은 필요하지 않다. 다만, 새로운 제형, 새로운 면역증강제 또는 다른 투여 경로의 경우 백신의 종류에 따라 특정 시험이 필요할 수 있다[예: 주사 부위에서 침착 연구(deposition studies), 분포시험(distribution studies), 약독화 생백신에 대한 바이러스 배출시험(viral shedding studies), 약독화 생백신 관련 정보는 VI-1.1.6항을 참조].

1.1.4 독성 시험

독성시험은 보통 임상용 후보 백신과 같거나 유사한 균주를 포함한 백신으로 수행된다. 모든 비임상 안전성시험에서의 용량은 최소한 사람 1회 용량 및 항원 함량 동등 이상이어야 한다. 그러나 동물종 관련 용량의 적절성이 신중히 고려되어야 한다.

이미 허가된 백신과 제조공정이 유사한 새로운 백신의 경우, 충분한 과학적 근거와 후보 백신에 대한 외삽의 타당성에 대하여 정당한 근거를 제시할 수 있다면, 임상적인 비임상 독성시험은 반복할 필요가 없다.

단회 독성시험은 반복투여 독성시험으로 대체 가능하다.

반복투여 독성시험(Repeated dose toxicity studies)

반복 투여 독성시험은 감수성 있는 1종 이상의 동물을 대상으로 수행할 수 있다(랫드, 페렛, 토끼 등). 시험 설계는 임상 상황에서 예상되는 접종횟수와 접종 일정을 최대한 반영해야 하고 투여 간격은 면역반응의 동력학(kinetics)에 있어 종 특이적 차이를 고려하여 단축 설정할 수 있다(예: 2-3주 간격). 임상적으로 1회만 투여하는 경우에도 반복투여 독성시험을 시행하는 것이 바람직하다.

면역 독성 및 과민반응의 징후를 포착하기 위하여 모든 노력을 기울여야 한다(VI-1.1.6 면역증강 백신에 대한 추가 고려사항 참조).

생식·발생 독성시험(Developmental and reproductive toxicity)

새로운 백신의 경우, 개발 단계부터 실험동물에서 발생독성 여부에 대한 평가를 고려하여야 하며, 최초 임상시험 단계에서는 관련 자료가 제출되지 않더라도 후기 임상 또는 새로운 백신의 허가 신청 서류에는 발생독성에 관한 비임상 자료를 포함하는 것이 바람직하다.¹²⁾ 1종 이상의 동물에서 수태능(fertility)/배·태아(embryo-

12) Guidance for Industry. Considerations for Developmental Toxicity Studies for Preventive and Therapeutic Vaccines for Infectious Disease Indications. U.S. Department of Health and Human

foetal)/출생 전·후(prenatal- postnatal) 독성을 평가하는 단일 시험으로 실시 될 수 있다. 시험 설계는 백신의 임상 적용 상황을 반영해야 하며, 접종은 교배 전과 임신 기간에 이루어져야 한다. 시험에 대한 상세 내용은 ‘생물의약품 비임상시험 가이드라인(식약처)’ 을 참고한다.

유전독성 및 발암성(Genotoxicity and carcinogenicity)

인플루엔자 백신의 경우 일반적으로 유전독성 및 발암성시험을 요구하지 않는다. 다만, 면역증강제(VI-1.1.6 면역증강 백신에 대한 추가 고려사항 참조) 또는 백신에 포함된 성분을 고려하여 수행이 필요할 수도 있다.

국소 내성 시험 및 기타 독성 시험(Local tolerance studies and other toxicity studies)

국소 내성은 단일 또는 반복 투여 후 독성시험의 일부로 평가할 수 있다. 별도로 실시할 경우, 적절한 동물 종(보통 토끼)을 대상으로 수행되어야 하고, 임상 적용(용법·용량)을 고려하여 수행되어야 한다.

1.1.5. 추가 고려사항

면역증강 백신(Adjuvanted vaccines)

면역증강 백신의 경우, 작용기전의 이해를 목표로 하는 연구를 해야 한다. 면역반응의 정량적 그리고 정성적 측면 모두를 다루어야 한다.

면역증강제 작용 기전에 대한 추가적인 관련 정보를 제공하기 위해 *in vitro*에서의 평가가 권장된다. 평가해야 할 잠재적 안전성 문제로는 국소 반응원성, 발열, 면역 독성(아나필락시스, 의도하지 않은 면역저하 또는 면역증강)이 포함된다.

면역증강제/항원의 최적비에 대한 평가가 수행되어야 한다. 사용된 면역증강제의

Services Food and Drug Administration. Center for Biologics Evaluation and Research. February 2006.

종류를 기초로 사람에 대한 데이터 외삽 적용의 정도를 적절히 논의해야 한다. 예를 들어, 알루미늄은 마우스, 페렛과 원숭이(macaques)에서 분할 비리온 백신의 면역원성을 향상시키는 것으로 보고되었으나 사람에서는 그렇지 않다.

새로운 면역증강 시스템(adjuvanting system)은, 특히 새로운 혹은 변경된 항원 제조공정과 결합하는 경우, 사람에서 사용 경험이 없으므로, 이러한 시스템의 안전성 프로파일(safety profile)에 대하여 특별한 연구가 필요하다.

사람에서의 사용 경험이 없고, 새로운 또는 변경된 제조공정으로 만들어지는 항원에 새로운 면역증강제를 사용하는 백신의 경우에는 인플루엔자 바이러스 항원 자체 및 결합한 형태의 백신에 대한 안전성 프로파일을 평가하여야 한다. 유전 독성 및 생식 발생 독성에 미치는 잠재적 영향에 대한 적절한 평가도 포함한다.

약독화 생백신¹³⁾

앞서 서술한 일반적 고려사항 외에도, 약독화 생백신(Live attenuated seasonal influenza vaccines, LAIVs)에 대하여 다음 사항을 특별히 고려해야 한다.

초기 약력학 연구

- LAIV에 대해서는 유효성과 체액성 면역반응의 연관성이 제한적이기 때문에 동물에서의 체액성 면역원성 시험보다는 효력(공격)시험을 수행하는 것이 바람직하다. 공격 시험에는 백신이 동물의 폐 조직에서 야생형 바이러스의 복제를 예방하거나 유의하게 억제할 수 있고, 상기도에서 공격 바이러스의 복제 복제 정도가 얼마큼 유의있게 감소하는지를 확인하는 시험으로 수행되어야 한다.
- 백신 바이러스의 배출은 백신 접종 후에 주기적으로 수집되는 비강 세척액에서 백신 바이러스의 역가를 측정함으로써 평가해야 한다. 백신을 접종하지

13) 비임상시험용 백신의 단가 로트 release test는 본 가이드라인의 V. 품질평가 관련 고려사항을 참조 (예, attenuation assays, cold adaptation and temperature sensitivity)

않은 동물에서도 동일하게 평가하여, 배출되는 백신 바이러스의 잠재적인 감염 가능성에 대해서도 평가하여야 한다.

약동학 연구

- 비강 분무형 백신에서는 특성분석을 위한 연구 뿐 아니라 국소 침착 및 분포 연구를 수행해야 한다. 이러한 시험은 성별 간의 차이, 충분한 노출 정도, 실험동물의 전체 조직과 장기에서 평가되어야 한다. 감수성 있는 1종 이상의 동물에서 평가되는 것으로 충분한 것으로 볼 수 있으며, 종 선택에 대해 적절한 근거를 제시해야 한다. 분포시험은 감염 바이러스의 회복균을 포함하고 있어야 하며, 바이러스 항원 또는 유전물질의 검출에 대한 내용을 포함하고 있어야 한다. 백신 바이러스의 혈액 확산(haematogenous spread)에 대한 내용은 제외해도 무방하다.

신경독성

- 백신 바이러스주의 잠재적 신경 독성은 적절한 설치류 신경 독성 모델을 통해 평가하여야 한다. 특정 경우에는 설치류 신경 적응 균주(murine neuro-adapted strain)를 대조군으로 사용하여 평가해야 한다[본 가이드라인의 V. 인플루엔자 백신의 품질 평가 관련 고려사항 중 4. 인플루엔자 생바이러스 백신을 참조할 것].

독성시험

- 백신 바이러스의 증식 또는 모체에서의 면역반응 평가를 위해 적절한 동물 모델을 선택해야 한다(페렛 등).
- 백신 바이러스 또는 백신의 구성 성분들에 의한 비점막에서의 유해반응은 페렛 같은 적절한 동물 모델에서 평가하여야 한다.

환경위해성평가(Environmental risk assessment(ERA))

야생형 바이러스와 생백신 바이러스 균주 간의 재배열(reassortment) 위험 그리고 잠재적인 사람 및 동물에 대한 전파의 위험을 다루어야 한다.

1.2 백신균주 변경 신청에 관한 요건

계절 인플루엔자 백신

계절 균주 업데이트를 뒷받침하기 위하여 비임상 연구를 수행할 필요는 없다.

동물원성¹⁴⁾ 및 대유행 인플루엔자 백신

불활화 백신의 경우, 사람 면역원성 자료 부재 시에는, VI-1.1.1항에서 서술한 동물을 사용한 면역원성 및 방어 시험으로 균주변경 신청을 뒷받침할 수 있다.

현재까지의 지식에 따르면 인플루엔자 약독화 생백신(LAIVs)의 경우, 전신 면역 반응과 임상적으로 발현된 인플루엔자에 대한 방어효과 사이의 상관관계 부족으로 오직 동물 방어시험만이 유용할 수 있다.

14) 대유행 및 동물원성 백신의 정의는 VI-2.2 및 2.3장 참조

2. 임상 고려사항 (백신 종류별 요건)

VI-2장에서는 품목허가 신청 시 그리고 이후 균주변경 시, 개발 중인 인플루엔자 백신의 종류(예: 계절, 동물원성¹⁵⁾ 및 대유행) 및 목표한 대상 인구에 따라 제출을 기대하는 임상 자료의 종류를 개괄적으로 제시하고 있다.

허가 전 및 허가 후 백신의 면역원성 및 유효성, 유용성(effectiveness) 평가와 관련된 추가 세부사항은 VI-3장에서 기술하고 있다. 광범위한 안전성 평가는 모든 경우에서 필요하며, 품목허가 신청을 위한 안전성 자료 준비에 관한 방법론적 고려사항은 VI-3.4장에서 제시하고 있다. 시판 후 안전성 감시는 VI-4장에서 상세히 기술하였다.

임상시험은 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제24조(임상시험계획의 승인 등), 제30조(임상시험의 실시 기준 등), [별표4] 의약품 임상시험 관리기준 및 [별표4의2] 임상시험용의약품 제조 및 품질관리기준과 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」(식품의약품안전처고시)에 따라 수행되어야 한다. 임상시험용 백신은 GMP 조건에서 제조해야 한다.

2.1 계절 백신

2.1.1 허가 요건

불활화 계절 백신

임상 시험에 사용되는 로트의 백신 제조의 일관성(consistency)이 입증되어야 하며, 이러한 로트들은 향후 시판하려고 하는 제형과 부합하여야 한다. 제조의 일관성을 입증하기 위해 임상 자료가 필요할 수 있다.

① 면역증강제를 포함하지 않는 불활화 계절 백신

15) 동물원성 백신의 정의는 VI-2.3장 참조

본 장에서는 불활화 분할백신(inactivated split virion) 및 바이러스 아단위(virus subunit) 백신에 대해 다루고 있다.

식약처로부터 이미 허가를 받은 면역증강제 불포함 불활화 백신과 제조공정이 유사한 면역증강제를 포함하지 않는 새로운 불활화 계절 인플루엔자 백신은 아래에서 서술하는 모집단 하위군을 대상으로 한 안전성 및 면역원성 비교연구(comparative studies)를 기반으로 허가할 수 있다.

확증된 면역학적 방어의표(immunological correlate of protection)가 없을지라도, 일부 모집단 하위군에서 비열등 면역반응(non-inferior immune response)을 입증 시에는 인플루엔자에 대한 방어효과가 대체로 비등하다고 해석해야 한다고 본다. 비열등성 마진(non-inferiority margin)은 연구 대상 모집단의 자연 획득 항체에 관한 자료 및 비교 백신의 면역원성에 대한 이용가능한 정보를 참작해야 한다.

비교 백신은 시험 백신의 종류에 따라 선정해야 한다(예: 분할 혹은 아단위). 대조군으로 선호하는 백신은 최소한 이들의 유용성(effectiveness)을 뒷받침해 줄 자료가 있는 백신이다.

- 성인(고령자 포함)

성인 및 고령자의 경우, 특정 연령 하위군에서 비열등 면역원성을 입증해야 한다(VI-3.1 임상 면역원성 참조). 국내에서 허가되지 않은 대조약(들)으로 다국가 임상 시험을 수행하고자 한다면, 국내 인구에 대한 자료의 외삽 및 적용 가능성과 국내 GCP 요건 같은 측면에 관하여 철저하게 타당성을 증명해야 한다. 사전에 식약처와 계획을 논의해야 한다.

- 소아

허가를 위한 새로운 인플루엔자 백신의 2상, 3상 연구는 흔히 건강한 성인을 대상으로 시행하고 시판 허가가 된 이후에 소아에서 면역원성 가교 연구가 시행되는 경우가 많다. 다만, 최근에는 소아의 방어 면역반응 및 면역 기억 반응을 유도하는

능력과 관련하여 다음과 같은 권고사항이 제안되고 있다(EMA). 권고사항을 따르지 못할 경우 뒷받침할 적절한 근거자료의 제출이 필요할 수 있다. 이 권고사항은 새로운 증거가 생성됨에 따라 변경될 수 있다.

- (1) 생후 6~36개월 소아를 접종 대상으로 포함하는 경우, 백신 유효성을 증명(예: 무작위배정 임상시험에서 인플루엔자 예방효과를 증명).
- (2) 만 3세~9세 소아를 접종 대상으로 포함하는 경우, 유효성을 증명한 생후 6~36개월 소아에서 관찰한 면역반응과 최소한 유사함을 증명하는 데에 기반을 둔다. 더 높은 연령군에 대한 유효성 가교를 뒷받침하기 위해서는, 유효성 연구에 포함되었던 생후 6~36개월 연령군에서 확보한 무작위 선정 혈청 하위군을 만 3~9세 연령군에서 얻은 혈청과 병행하여 재시험할 것을 권고한다(예, 동일한 연구실에서 동일한 시험법으로 진행).

생후 6~36개월 연령군에서 백신 유효성을 증명할 수 없는 경우에는, 만 3~9세 연령군 접종 허가를 위한 가능한 기반에 대하여 규제당국과 논의해야 한다.

특정 상황(예, 해당 연령군을 대상으로 3가 백신이 이미 허가된 경우, 4가 백신의 허가)에서는 비교 면역원성 자료를 기반으로 허가를 진행할 수 있다 : 해당 연령군에서 2가지 백신에 대한 면역반응을 비교하는 전향적 무작위배정 시험, 또는 다른 시험에서 얻은 혈청을 동시에 시험[상기 (2) 첫 번째 문단을 참고].

- (3) 만 9세~18세 미만 소아를 접종 대상으로 포함하는 경우, 백신 유효성 증명은 필요하지 않다. 허가는 만 9세~18세 미만 소아와 청년(young adults) 시험대상자 간의 후보 백신에 대한 면역반응의 직접 비교, 혹은 동일한 연령군에 투여한 기허가 불활화 면역증강제 불포함 계절 인플루엔자 백신에 대한 직접 비교를 기반으로 할 수 있다(예, 새로운 4가 백신을 기허가 4가 백신과 비교). 또다른 방법으로 만 9세~18세 미만 연령군의 후보 백신에 대한 면역반응은 후보 백신 혹은 적합한 기허가 백신으로 진행한 연구에서 수집한 혈청을 동시에 시험할 수 있다면 비교가 가능하다[상기 (2) 첫 번째 문단을 참고].

- 면역저하자

품목허가 시 면역저하자를 대상으로 한 특정 연구는 필요하지 않다.

면역기능저하군은 다양하며, 인플루엔자 백신에 대한 반응 유도 능력은 면역결핍의 기저 종류 및 중증도에 따라 다를 것이다. 면역저하 환자의 특정 하위군 또는 이들 중 선별한 범위로부터 면역원성 자료를 획득하여, 백신 첨부문서에 실제 연구하는 모집단(들)을 고려한 정보를 기재할 수 있다. 연구하는 실제 모집단을 넘어선 외삽의 가능성[예: 용법(dose regimen)]은 자료 전체 심사 이후 결정해야 할 것이다.

면역저하 소아를 대상으로 백신 유효성을 평가하는 무작위 대조군 임상시험은 연구 수행이 가능할 것으로 예상하지 않는다. 더 높은 용량 및/혹은 다른 투여계획이 면역저하자에게 필요한지 파악하기 위하여, 면역저하 소아와 해당 연령의 건강한 소아 사이의 직접 혹은 간접 비교(예: 연구 간 비교)를 시행할 수 있다.

- 동반질환이 있는 환자

동반질환이 있는 환자의 면역원성 연구를 품목허가 시 수행할 필요가 없다. 일부 동반질환은 인플루엔자 감염으로 인한 합병증 발생 위험을 증가시킬 수 있으나 백신 접종에 따른 면역반응 및 방어효과에는 영향을 주지 않을 수 있다. 이러한 자료를 생성하는 경우, 제외 기준을 최소한으로 설정한 특정 연구 또는 연령군 특이적 연구에 등록된 하위군으로부터 획득이 가능하다. 면역원성 자료는 백신 접종에도 불구하고 임상적 인플루엔자가 발병한 이들에 대해서는 합병증 위험에 미치는 영향을 예측하지 못하며, 허가 후 백신 유용성 평가의 일환으로서만 평가가 가능하다.

- 임신부

임신 중 면역강화제 불포함 불활화 계절 백신(분할 및 아단위) 사용에 대한 일부 면역원성 및 안전성, 유용성 자료는 임신 단계에서 백신의 사용을 뒷받침하기 위

해 이용 가능하다. 새로운 백신의 특성에 따라 가용한 자료를 통해 백신 첨부서에 임신 중 백신 사용에 대한 권고를 뒷받침할 수 있을 수 있거나 뒷받침하지 못할 수도 있다. 영아기(infancy) 중 인플루엔자 예방을 위한 모체 백신 접종과 관련된 백신의 유용성 연구를 수행할 수 있다.

② 불활화 면역증강 계절 백신

- 성인(고령자 포함)

성인 및/또는 고령자를 대상으로 한 새로운 면역증강 표면항원 백신의 허가를 위해서는, 면역증강제 포함에 대한 근거로 면역반응 관련 이점이 있어야 한다. 이러한 이점은 식약처의 심사를 거쳐 허가된 유사한 백신(면역증강제 불포함) 대비 우월한 면역원성의 증명을 기반으로 할 수 있다. 면역증강제 불포함 대비 면역증강제형의 이점에는 더 높은 항체전환율, 더 높은 항체 역가(GMT 혹은 사전 정의한 기준치 역가에 도달한 비율을 기반으로 함) 혹은 면역반응의 범위 혹은 기간을 포함한 기타 면역반응 파라미터를 포함할 수 있다. 면역증강제 불포함 불활화 백신에서 면역저하자 및 동반질환자를 위한 기타 고려사항에 대한 원칙이 해당 그룹에 대한 사용을 뒷받침하는 자료에 동일하게 적용된다.

- 소아

적절한 면역증강제 불포함 백신 대비 면역증강 백신의 우월한 면역반응 증명의 필요성은 소아 시험대상자에게도 적용된다. 추가적으로, 대조약으로 사용된 면역증강제 불포함 불활화 백신의 경우, 생후 36개월 이하 소아에 대한 면역증강 백신의 사용을 임상적 유효성으로 뒷받침하는 것이 권고된다. 선택한 용법용량에 대한 더 고연령군의 면역반응은 유효성을 증명한 연령군의 면역반응과 비교하여 최소한 비열등해야 한다. 다른 방법으로, 특정한 경우에는 유효성이 입증된 다른 면역증강 백신과 비열등 면역원성 비교를 기반으로 허가가 가능할 수도 있다.

- 임부

임부를 대상으로 진행된 적합하며 잘 통제된 면역증강 계절백신에 대한 임상연구는 없다. 그러나 임신 제2분기 및 3분기 중 면역증강된 단가 대유행 백신 (adjuvanted monovalent pandemic vaccine)에 노출된 임부에 관한 안전성 및 유용성 자료는 이용 가능하다. 백신 첨부문서 개발 시, 임부에 관한 이용 가능한 관련 자료를 참조해야 한다. 그러나 새로운 백신 및 새로운 면역증강제의 특성에 따라, 가용한 자료가 임신 중 백신의 사용에 대한 명확한 권고사항을 뒷받침할 수 있거나 혹은 그러지 못할 수 있다(VI-3.4 임상 안전성 참조).

인플루엔자 약독화 생백신

현재 인플루엔자 약독화 생백신은, 면역반응과 임상적 질환에 대한 방어효과 사이의 완전한 상관관계가 부족하다. 따라서 특정 연령 및 기타 모집단 하위군에 대한 유효성을 증명하는 임상시험으로만 허가가 가능하다.

기허가 약독화 생백신의 경우, 규제기관과 사전 합의에 따라 제형 혹은 투여 시기 변경을 뒷받침하기 위하여 면역학적 가교연구를 활용할 수 있다.

다른 종류의 백신 - 새로운 백신

원칙적으로, 계절 인플루엔자의 예방을 위한 새로운 백신 개발 시, 식약처의 허가 혹은 심사를 마친 적절한 대조약이 없는 경우(예: whole virion 백신, 재조합 항원 백신), 허가를 뒷받침하기 위해서는 적절한 모집단을 대상으로 한 관련된 임상 결과와 대비한 유효성 입증에 필요할 것이다. 예를 들어 일부 연령 및 모집단 하위군에 대한 유효성 증명 및 면역반응 자료를 기반으로 다른 하위군으로의 외삽의 가능성을 논의하기 위하여, 임상 개발 초기 단계에서 식약처와 대체 전략을 논의할 것을 권고한다.

2.1.2 백신 균주 변경 신청을 위한 요건

계절 인플루엔자 백신은 필요 시 각 인플루엔자 시즌에 선행하여 균주 조성을 업

데이트하게 된다[계절 균주 업데이트(seasonal strain update)]. 일반적으로 북반구는 2월, 남반구는 9월로, 한 해에 두 번 WHO 전문가들은 도래하는 시즌에 대비하여 계절 인플루엔자 백신의 생산에 사용할 인플루엔자 A형 및 B형 바이러스 균주를 권고한다. 이 권고사항을 기반으로, 허가된 백신 범위 내에서의 균주 변경은 변경허가를 통해 진행한다.

원칙적으로, 계절 균주 업데이트를 뒷받침하기 위하여 임상 자료를 제출할 필요는 없다(본 지침 V-1.2장 참조). 기타 허가 후 조치를 시행해야할 수 있다 [VI-3.3 백신 유용성 및 VI-4 시판 후 안전성 감시 요건 참조].

2.2. 동물원성 백신(Zoonotic vaccines)

동물원성 인플루엔자 백신은, 대유행 잠재력이 있는 동물원성 인플루엔자 바이러스 발생의 맥락(수의사 또는 연구실 직원과 같은 특정 집단에 대한 사용을 포함)과 동일하거나 유사한 균주로 인해 발생 가능한 대유행 예측 시 면역접종을 목적으로 한다. 동물원성 인플루엔자 백신은 대유행 이전 백신(pre-pandemic vaccine)을 의미한다.

2.2.1. 허가 요건(품목허가 신청)

품목허가 신청 시 균주 특이적 및 인구 특이적 자료를 제출해야 한다. 예를 들어, A/Indonesia/05/2005(H5N1)를 함유한 동물원성 백신을 성인을 대상으로 연구한다면, 성인에 국한된 A/Indonesia/05/2005(H5N1)로 인한 인플루엔자 예방을 적응증으로 해야 한다. 필요 시 다른 동물원성 균주를 함유한 동일한 백신 조성(construct)에 관한 자료를 보조 근거자료로 제출할 수 있다.

인플루엔자 동물원성 균주의 일반적인 역학적 특성으로 인해, 동물원성 백신의 품목허가 신청 시 임상적 유효성을 확립할 것으로 기대하지 않는다. 그러나 인플루엔자 발생 상황에서 백신을 사용하게 되는 경우, 유효성 및 안전성에 관하여 정보를 얻을 수 있으며 획득한 경험에 대한 자료를 포착하고 보고하도록 모든 노력을 기울여야 한다.

모든 경우, 적응증을 모색하는 각 연령군 내의 백신 면역반응에 대하여 완전한 특성분석을 수행해야 한다.

품목허가 신청 시, 적응증에 기재하고자 하는 각 연령대의 백신 피접종 코호트 및 위험군(risk group)을 대상으로 항체 지속(antibody persistence) 및 추가 접종 시 항체 반응에 관한 자료를 제출하도록 권고될 수 있다(임상 면역원성에 관한 VI-3.1에서 지속에 관한 문단 참조).

2.2.2. 백신 균주 변경 신청에 관한 요건

품목허가 시의 백신의 동물원성 균주는, 예를 들어, 변이균주들(drift variants)에 대하여 교차반응성(cross-reactivity) 및 교차예방효과(cross-protection)가 낮거나 미미함을 보여주는 자료가 있다면, 다른 동물원성 균주로 교체해야 할 수 있다. 다음과 같이 자료 요건에 서로 다른 영향을 미치는 두 가지 시나리오가 가능하다.

가) 허가받은 백신의 균주를 동일 아형의 다른 균주로 교체함(예: 본래의 H5N1을 H5N1 계통군(clade)으로 교체함). 이러한 경우, 품목허가권자는 적절한 근거를 제시한다면, 새로운 균주와 관련된 제조 및 품질 자료만을 포함한 균주 변경 신청을 제출할 수 있다(본 가이드라인 V. 품질 평가 관련 고려사항 참조). 그러나 언제든지 가능하면, 교차 감염(cross-priming) 수준 평가를 위하여 이전에 최초 백신을 접종했던 시험대상자에게 새로운 버전의 백신을 투여할 것을 권고하며, 이러한 자료를 균주 변경 허가 이후 제출할 수 있다.

나) HA/NA 아형을 교체(예: 본래의 H5N1 균주를 H7N7 균주로 대체함). 이러한 경우, 자료 요건에 관하여 규제기관으로부터 조언을 구해야 하지만 원칙적으로 면역원성 및 안전성 연구를 수행하여 신규 허가를 신청해야 한다.

2.3 대유행 백신

대유행 백신은 대유행 인플루엔자 바이러스에 대한 면역을 적응증으로 하며, WHO의 대유행 인정 이후 사용을 목적으로 한다.

2.3.1. 대유행 인정 이전 제출한 품목허가 신청(대유행 준비 백신)

대유행에 대비하기 위하여, 이전에는 ‘모형(mock-up)’ 대유행 백신이라 알려진 ‘대유행 준비 백신(pandemic preparedness vaccine)’의 품목허가 신청을 제출하도록 권고한다. 품목허가 신청은 해당 균주(들)에 대한 자료로 뒷받침해야 한다. 국내에서 대유행이 인정되면, 허가된 각 대유행 준비 백신의 품목허가권자는 공표된 대유행 균주를 대유행 백신에 포함하도록 변경 신청을 제출해야 한다.

2.3.1.1. 허가를 위한 요건(품목허가 신청)

대유행 준비 백신의 품목허가 신청에는, 백신 조성(항원의 양, 첨가제, 해당되는 경우 면역증강제를 포함) 및 제조 방식과 관련하여, 목표로 하는 최종 대유행 백신과 동일한 백신으로 획득한 자료를 포함해야 한다. 백신 조성이 면역원성이 낮으며 거의 대다수의 사람이 면역학적으로 노출 경험이 없는(naïve) 잠재적 대유행 균주를 포함하고 있는 경우(예: H5N1), 백신 조성의 안전성 및 면역원성에 대한 자료를 핵심 제출자료로 제시해야 한다. 이러한 전략을 통해, 다음 대유행이 이러한 균주에서 기인하게 되는 경우, 적합할 것으로 예상되는 용법용량을 확인할 수 있다. 백신 조성은 동일하지만 다른 잠재적 대유행 균주와 계절 균주를 함유한 백신에 대한 안전성 및 면역원성 자료는 필요 시 보조 근거자료로서 핵심 제출자료에 포함할 수 있다.

대유행 준비 백신 - 불활화 백신

품목허가 신청은 안전성 및 면역원성 자료를 기반으로 해야 한다. 실제 대유행 상황에서 백신의 예상 성능을 한층 더 깊이 파악하기 위하여 사람들이 대부분 노

출 경험이 없는 면역원성이 낮은 균주를 함유한 동일한 조성의 2 가지 혹은 그 이상의 버전을 연구하도록 강력히 독려한다. 규제기관의 허가 혹은 심사를 마친 (제조공정을 기반으로) 동일한 혹은 유사한 백신 조성(들)에 대하여(예: 계절 혹은 동물원성 백신) 이전에 생성한 안전성 및 면역원성 자료는 보조 근거자료로서 핵심 제출자료에 포함해야 한다.

최소한 핵심 제출자료에는, 가급적이면 만 60세 이상의 다양한 연령 구간의 시험 대상자로부터 도출한 자료를 포함하여, 만 18세 이상의 건강한 성인을 대상으로 한 안전성 및 면역원성 자료를 구비해야 한다. 가능한 최대한 그리고 인지한 위험에 따라 어느 정도까지, 백신의 안전성 및 면역원성 자료는 특정한 건강한 소아¹⁶⁾를 포함하여 다른 연령 및 인구집단에서 획득해야 한다.

위해성 관리계획(RMP)에 상술한 계획에 따라 대유행 기간 중 백신 유용성을 평가할 것으로 기대한다(VI-3.3 및 VI-4 참조). 실제 대유행 동안, 품목허가 신청 시 안전성 및 면역원성 연구에 포함된 그리고 포함되지 않았던 인구를 대상으로 안전성 및 유용성 자료를 수집하도록 한다(예: 레지스트리를 통해 임신부에 관한 안전성 자료를 수집할 수 있음).

대유행 준비 백신 - 약독화 생백신

약독화 생백신(LAIVs)에 대한 체액성 전신 면역반응은 인플루엔자에 대한 임상 방어효과와 강력한 상관관계를 보여주지 않는다. 그럼에도 잠재적인 대유행 균주를 함유한 LAIVs의 적절한 용법용량에 대한 연구에는 선택한 백신 균주에 대한 노출 경험이 없는 것으로 추정되는 시험대상자가 LAIV 단회 투여 이후 (적절한 시간 간격으로) 동일한 균주를 함유한 면역증강제 불포함 불활화 백신 1회 용량을 투여하는 연구를 포함할 수 있다. 첫 번째와 두 번째 투여에 대한 면역반응은, 다양한 연령군에서 이들 전체는 아니더라도 대부분이 노출 경험이 없는 면역원성이 낮은 균주에 대하여 감작하는 LAIV 단회 용량의 성능에 관하여 유용한 정보를 제공할 수 있다. 이러한 연구 설계는 대유행 사이 기간(inter-pandemic period) 중 유효성

16) 소아 자료는, 이용 가능한 경우, 상응하는 동물원성 백신으로 획득할 수 있다.

자료 부재 시 대유행 LAIV의 잠재적 방어효과에 대한 간접적인 증거로서 유용하다고 보지만, 대유행 상황에서의 LAIV의 용법·용량에 대한 정의를 제시해주는 것으로 간주해서는 안 된다. 균주 선택에 대한 접근법은 불활화 백신에 대하여 앞서 기술한 바와 동일해야 한다.

대유행 사이 기간 혹은 대유행 경보 단계(pandemic alert phase)에서 LAIVs 임상 시험에 참여하는 시험대상자는 적절한 임상적 격리조건에 머물도록 해야 한다 (WHO Technical Report Series TRS 941 Annex 5 참조). 이러한 연구를 대유행 사이 기간 중 소아 인구를 대상으로 실시하는 것은 가능하지 않을 것으로 예상된다.

어떠한 모집단을 대상으로 계절 균주를 함유한 동일한 LAIV로 생성한 유효성 및/또는 유용성 자료가 있다면, 대유행 균주를 함유한 동일한 조성에 대하여 보조 자료로 고려할 수 있다. 저연령의 면역학적 노출 경험이 없는 시험대상자를 대상으로 수집한 계절 유효성 자료는 특별한 가치가 있을 수 있다. 허가 후 연구에 대한 기대사항은 불활화 대유행 준비 백신에 대한 기대사항과 동일하다.

2.3.1.2. 백신 균주 변경 신청 요건

대유행 균주 변경 신청이 대유행 준비 백신에 적용되며, 대유행 공식 선포 이후 실제 대유행 바이러스 균주 확인 즉시 제출해야 한다. 대유행 균주의 예상 면역원성을 제시하는 일부 임상 자료를 균주 변경 제출자료에 포함하는 것이 바람직하지만, 변경 신청에는 품질자료만 제출할 수 있다. 동시에 백신 유용성 예측에 관한 계획을 실시하여 사전 합의한 일정에 따라 결과를 보고해야 할 수 있다(VI-3.3 백신 유용성 및 및 VI-4 시판 후 안전성 감시 요건 참조).

대유행 사이 기간 중 균주 변경 필요성이 예상된다면, 규제기관으로부터 자료 요건에 대하여 자문을 구해야 한다.

2.3.2. 대유행 인정 후 제출한 품목허가 신청

대유행이 인정되면, 대유행 백신 허가가 필요할 수 있다. 이러한 상황에서 대유행

백신의 품목허가 신청을 제출하면, 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제 4조(품목허가신청서의 작성 등) 제5항, 제41조(신속심사 등) 및 제41조의2(신속심사 대상 의약품 지정)에 따라 제출자료를 평가할 것이다. 가능한 조속히 규제기관과 논의를 시작해야 한다.

불활화 혹은 약독화 생백신 허가에 필요한 자료는 사례 별로 다르며 각 백신 조성(construct)에 관하여 가용한 모든 정보를 참작하게 될 것이다. 따라서 새로운 백신 조성의 허가를 뒷받침하기 위해서는 잘 알려진 확립된 조성에 대하여 필요한 자료보다 더 많은 자료를 요구하게 될 것이다.

3. 임상 고려사항 (세부 사항)

계획하는 임상 개발 프로그램에 대하여 규제기관과 논의할 것을 권고한다. 적용 대상은 아래와 같다.

- 유정란 혹은 세포배양 방법으로 제조된 분할, 표면항원 및 전 바이러스 불활화 백신을 포함한 HA 기반 백신
- 재조합 HA 기반 단백질 백신, HA을 발현하는 RNA 및 DNA 백신 및 VLP 기반 백신
- 약독화 생백신(VI-3.2 및 3.3, 3.4 참조)

3.1. 임상 면역원성

3.1.1. 시험법 및 평가 변수

인플루엔자 백신의 면역원성에 대한 평가는 전통적으로 HA 항원에 대항하는 항체를 탐지하는 시험방법을 바탕으로 한다. 시험방법으로 혈구응집 억제 시험(haemagglutination inhibition assay, HI)과 단일 방사 용혈시험(single radial haemolysis assay, SRH)이 있으며, 실험실 간의 변동성(inter-laboratory variability)이 있으므로 지정된 한 곳 또는 제한된 수의 실험실에서 HI 및 SRH 시험 전 과정을 수행하는 것이 좋다. 임상시험 중 검체분석시험은 「약사법」(법률) 제34조의2(임상시험실시기관 등의 지정 등), 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제30조(임상시험의 실시 기준 등) 및 「비임상시험관리기준」(식품의약품안전처고시)에 따라 지정된 임상시험검체분석기관에서 실시하여야 한다. 개선된 시험법 개발이나 재시험을 위해, 가능하다면 혈청을 장기 보존할 것을 권고한다(예: 검증 과정의 일부로 혈청을 재시험할 수 있음). 신청자는 검증된 시험법과 자체 관리방안(in-house controls), 통합된 실험실 프로토콜과 표준시약(standard reagents)을 사용하여야 하며, 국제표준품을 사용할 수 있는 경우에는 사용해야 한다.

바이러스 중화(Virus Neutralisation, VN) 시험법은 기능적 항체를 정량화한다. 이 시험법은 마이크로 플레이트 상에서 다양한 희석 농도에서 사람 혈청의 바이러스 복제를 막는 능력을 탐지한다(microneutralization). 중화항체는 모든 임상 시험에서 모든 시험대상자에 대해 측정하는 것이 권장되며, 적어도 시험대상자를 대표할 수 있는 하위 집단에서 중화항체가 측정되어야 한다.

사용된 시험방법의 적절한 근거가 제시되어야 하며, 결과에 미치는 영향을 고려하여야 한다. 타당한 근거를 제시하지 않는 한, 최초의 검체 희석은 1:10 보다 크지 않아야 된다.

세포 매개 면역은 전체 시험대상자의 연령군에서의 무작위로 선택된 소집단에서 수행할 수 있다. 단, 소집단은 전체 시험대상자 연령군 등에 대한 대표성을 가질 수 있도록 적절하게 층화하여 선택하여야 한다. 세포 매개 면역의 측정은 면역 노화(immunosenescence)와 관련하여 특히 고령자 집단(예: 연령 만 75세 이상)에서 유의한 정보를 제공할 수 있다.

연구에서 T 세포 반응의 정량적 및 정성적 모니터링 수행이 권고된다[예, 항원 특이 T 세포의 수: Th1(T helper cell 1), Th2(T helper cell 2), T 조절세포, 기억 T 세포 및 관련 사이토카인]. 또한 백신의 항원-항체 반응 및 임상적 방어효과에 대한 평가를 위해 CD4⁺ 및 CD8⁺ 반응 뿐 아니라 기억 B 세포의 활성화에 대한 분석도 수행될 수 있다.

최소한 무작위로 선택한 소집단에서 뉴라미니데이즈(neuraminidase: NA)에 대한 항체가 평가의 수행 또한 고려해 볼 수 있다. 시험을 수행한다면, 채택한 시험은 검증이 필요하며 적절한 경험이 있는 실험실에서 수행해야 한다.

1차 접종(priming) 및 면역반응의 성숙에 대한 지표로 항체 동력학(antibody kinetics)을 문서화하는 것을 고려할 수 있다. 이러한 자료는 면역학적 노출 경험이 없는 시험대상자에 대한 백신 접종을 개시하는 연구에 특히 유용할 수 있다.

인플루엔자 동물원성 균주의 병원성 및 역학적 특성으로 인하여, 동물원성 및 대유행 백신 접종자로부터 얻은 혈청으로 다음 사항을 평가하여야 한다.

- 교차반응성(cross-reactivity): 백신 바이러스주 아형에 대한 변이 변종으로 평가된 항체의 교차반응(예: *in vitro* 측정 시 H5N1에 대해 보이는 교차반응)
- 교차감작(cross-priming): 백신 바이러스주로 최초 접종 이후, 관련성이 있으나 변이가 발생한 바이러스주의 추가 접종에 따른 면역기억반응(anamnestic response)에 대한 증거. 이전 미접종 대조군에 변이 균주 첫 투여에 따른 면역반응과의 비교를 기반으로 함
- 교차방어(cross-protection): 백신으로 인한 혈청 내 교차반응성 면역반응의 증명을 기반으로 해야 하며, 비임상 자료로 근거자료를 보충(VI-1. 비임상 참조).

진행 중인 변이(drift)로 인하여, 백신 최초 승인 이후 필요 시 추가 자료를 생성하게 될 수 있다고 예상한다.

임상시험 계획서에는 백신 접종에 대한 면역반응을 평가하기 위한 방법과 혈액 등의 검체 채취 시기 및 검체의 양 등에 관한 근거가 자세히 명시되어야 한다. 임상시험 중 시험방법을 변경할 필요가 있으면, 변경되는 시험법 또한 적절하게 벨리데이션 되어야 한다.

시험법 검증에 관하여 더 자세한 사항은 본 가이드라인 V. 품질평가 관련 고려사항을 참조하도록 한다.

3.1.2. 면역학적 데이터 분석 및 제출

모든 인플루엔자 백신

HI 및/혹은 SRH, 그리고 VN 시험을 실시하여 각 연구에서 얻은 면역학적 자료는 각 시험보고서에서 백신 균주 별로 그리고 표준접근법을 사용하여 상세히 제시해야 한다. 최소한, 실시한 각 시험 결과에 대하여 다음 사항을 제시한다.

- GMT (95% 신뢰구간) 및 백신 접종 전/후 GMT 비율(GMRs)을 계산
- 역가의 역 누적분포곡선(reverse cumulative distribution curve) 및 로그 스케일

에서 컷-오프 수준(cut-off value) 범위 보다 큰 역가와 백신 접종자의 비율(%)을 나타낸 표(예: 1:10, 1:100 및 1:1000을 이상의 역가).

- 항체전환율(Seroconversion)
 - * 정의 : 백신 접종 이전에 항체가 없었던 시험대상자에서 기준값 이상 항체 형성 및/또는 백신 접종 이전에 비해 백신 접종 후 항체가의 최소 x-배 증가하는 것을 포함하여 다양한 방식으로 규정될 수 있음
- 연령, 항체 기저치와 같은 요인들에 따라 시험 모집단 하위 소집단에서의 분석 결과
- 백신 재접종에 대한 면역반응을 추가 접종 이전 면역학적 상태를 기반으로 비교 분석
- 시험법에 하나 이상의 균주가 사용되었을 경우, 각 균주에 대해 분석이 되어야 함
- 세포 매개 면역 관련 내용(기저 상태를 고려하여, CD4+ T 세포, CD8+ 세포독성 T 림프구(CTLs) 및 관련 사이토카인을 포함하여 항원 특이 T 세포 반응에 대해 사용가능한 자료)

대유행 및 동물원성 백신

최소한, 각각의 HI 및/혹은 SRH, 그리고 VN 자료의 경우, 사전에 정의하고 적절한 근거를 제시한 역치 수준을 상회하는 면역반응 달성 비율을 보고해야 한다. 추가 분석을 통해 대체가능한 역가(더 높은 역가 포함)에 도달한 백신 접종자의 비율을 평가하고, 각각의 경우 점추정치 주변의 95% 신뢰구간의 하한값이 선정된 컷-오프 수준(cut-off value)을 상회하는가에 대해 보고해야 한다. 추가적으로, 항체전환율 및 GMR을 보고해야 한다. 발생 가능한 일관된 추세에 대해 서술하기 위하여 HI 및/혹은 SRH, 그리고 VN 자료의 발견 사항들을 비교해야 한다.

교차반응성 항체 및 교차감작 시험자료는 앞서 명시한 내용에 따라 보고해야 한

다.

3.1.3. 면역원성 필수 시험

용량탐색 시험

인플루엔자 백신의 허가 신청 시에는 효능·효과, 용법·용량 및 백신 제형 등에 대한 적절한 근거가 제출되어야 한다. 면역증강제가 사용된 경우에는 항원 함량 감소로 이어질 수 있는 면역반응의 증강에 대한 설명과 안전성 측면에서의 안전성 프로파일 등을 설명하여야 한다. 선택한 항원-면역증강제 비율을 뒷받침하는 근거가 제출되어야 하며, 특히 소아 및 고령자에서는 면역증강제를 사용하는 것에 대한 이점(benefit)을 평가하고 연령 특이적 용법용량으로 설정하는 것이 중요하다.

소아에서의 용량 탐색시험은 다른 연령군에서와 동일한 평가변수로 확인할 수 있으며, 소그룹에서 광범위한 탐색적 분석을 수행할 수 있다. 대부분 항원에 노출된 경험이 없을 것으로 생각되므로 용법·용량에 대하여 평가되어야 하고, 초회 투여량의 자극 능력(ability of the first dose to prime)에 대한 평가가 포함되어야 한다. 임상시험 계획서 개발 단계 초기에 과학적 자문을 구하는 것이 좋다.

용량탐색 연구에서 특정 백신 조성(construct)의 경우, 면역반응이 계절 백신의 균주 중 한 가지 균주, 혹은 대유행이나 동물원성 백신에 포함된 특정 균주에 따라 유의한 차이를 보인다면, 임상 개발 프로그램 진행에 앞서 발견사항을 규제기관과 논의할 것을 권고한다.

면역반응의 지속성 및 백신 재접종 필요 가능성

계절 백신의 경우, 품목허가 신청 시점에서 항체 지속성 및 추가 접종에 따른 면역반응을 문서화해야 하는가에 대해 고려하고 규제기관과 논의해야 한다. 품목허가 신청 시점 혹은 품목허가 이후에 다음의 자료를 획득하는 것이 적절할 수 있다.

가) 면역증강 계절 백신(Adjuvanted seasonal vaccine)

면역증강 계절 백신의 경우, 1차 백신 접종 이후 면역반응 지속에 대하여 최초 투여 일정 완료 후 12개월 까지 조사해야 한다(예: 다음 시즌 백신 투여 이전, 연례 재접종의 필요성에 대해 조사하고자 함).

연례 백신 재접종을 권고하지 않는 연구 모집단에 대해서는 항체 지속성을 12개월 이상 추적해야 한다. 이러한 모집단에 대하여 추가 접종의 효과 및 필요성, 시기를 조사하기 위하여 최초 면역접종 후 1년 및 2년 시점에서 시험대상자 재접종 하위군에 대하여 고려해야 한다.

나) 불활화 대유행 및 동물원성 백신

대유행 및 동물원성 백신의 경우에는 기초 접종 후 최소 6개월 동안 면역원성 데이터를 수집하여, 항체가 지속되지 않는 경우 면역 및/또는 추가 접종 반응의 지속성을 평가해야 한다. 이후 대유행 확산 및/또는 지속적인 노출의 위험으로 인하여 항체 역가를 유지해야 하는 경우 이러한 자료가 유용한 정보를 제공해 주기 때문이다.

면역학적 방어진표(Immunological correlates of protection)

바이러스 HA를 함유한 불활화 인플루엔자 백신의 경우, 건강한 성인 대상 공격 시험을 토대로 HI 역가 1:40이 인플루엔자의 임상증상에 대한 50-70%의 유효성에 대한 합리적 통계적 상관관계를 나타내는 것으로 제시되었다. 그 이후로 개별 특성, 모집단, 특정 연령군(예: 소아 인구) 및 백신의 종류에 따라 다를 수 있는 방어의 상관관계를 보다 잘 규정하는 것의 필요성이 제시되고 있다.

새로운 인플루엔자백신 개발 기간에 신청자는 임상적으로 발현된 인플루엔자에 대한 방어의 상관관계에 대한 확인 및 밸리데이션을 뒷받침할 수 있는 근거를 확보하기 위하여 모든 노력을 기울여야 한다. 유효성 시험 기간에 위에서 설명한 다양한 면역반응 변수들이 최소한 모집단 하위군을 대상으로 조사되어야 하고, 면역반응 변수들과 질병 방어 간의 상관관계를 탐색하기 위한 분석이 수행되어야 한다.

3.2. 임상 유효성 - 방법론적 고려사항

유효성 연구가 필요하며 수행 가능한 경우(제출문서 내용은 VI.2장을 참조) 이러한 연구의 설계에 대하여 살펴본다.

3.2.1. 연구 설계 및 대조군 선정

임상 평가변수 시험(clinical endpoint studies)은 전향적 이중 눈가림 무작위배정 대조군 시험으로 설계해야 한다. 2차 접촉 연구(secondary contact studies)가 방어 효과에 대한 보조 근거자료를 제공할 수 있다.

연구는 가급적이면 백신 비접종군에 대한 백신의 우월성을 증명하도록 설계해야 한다. 이중 눈가림 설계를 유지하고 위약 투여를 피하기(적어도 최소화) 위하여, 가능하면 의도한 대상 연령군에게 혜택을 줄 수 있는 비(非) 인플루엔자 대조 백신 선정을 고려해야 한다.

또는 적절한 근거자료에 따라 활성대조군 연구(예, 허가된 인플루엔자 백신을 대조군으로 선정한 연구)를 선택할 수 있다. 이 연구는 허가된 백신에 대하여 시험 백신의 우월성을 증명하도록 설계할 수 있다(예: 면역증강 백신 대(對) 면역증강제 불포함 백신). 시험 백신과 선정한 대조 백신의 특성 및 적절한 근거를 반영하여, 비열등 유효성(non-inferiority efficacy)을 토대로 1차 분석 계획이 가능할 수 있다. 비열등성 마진 선택에 대하여 신청자는 적절한 근거를 제시해야 한다.

무작위배정은 개인 혹은 군집(cluster)을 기반으로 할 수 있는데, 군집 기반 시에는 비뚤림(bias) 가능성을 논의해야 한다. 각 임상시험의 시험대상자는 시험 목적이 달성될 수 있도록 그 수가 적절해야 한다. 제외기준을 최소한으로 설정해야 한다. 모집단을 대표하는 횡단 연구(cross-section)가 가능하도록, 연령 범주 혹은 백신에 대한 상이한 반응을 유발할 수 있는 다른 특성을 지닌 그룹(예: 동반질환이 있는 환자 혹은 허약한 고령자)으로 층화(stratification)를 실시해야 한다. 그러나 이 연구가 하위군을 대상으로 유효성을 증명할 수 있는 검정력을 갖출 것으로 예

상하지는 않는다.

연령 층화 시, 특히 소아 혹은 고령자를 포함하거나 이들에 국한된 연구에서는, 세심한 주의가 필요하다. 소아 대상 연구에서는 인플루엔자에 대한 노출 이력이 없을 가능성이 가장 높은 시험대상자를 적절히 대표할 수 있도록, 연령 및 인플루엔자에 대한 이전 노출을 모두 고려해야 한다. 만 75세 이상 시험대상자를 대표하는 표본을 등록하고 연령에 따라 층화하도록 모든 노력을 기울여야 한다.

방어효과 연구계획서에는 면역학적 평가를 위해 하위군 표본을 확보할 수 있는 시점 및 대상 하위군을 사전 정의하고, 사용할 분석법을 기술해야 한다. 모집단의 하위군에서 얻은 혈청에 대한 면역학적 분석 시에는 언제나 선별 과정의 표본이 전체 연구 모집단을 광범위하게 대표하도록 해야 한다.

3.2.2. 임상 평가변수

인플루엔자 예방에 관한 백신의 유효성 확립을 위하여, 일차 평가변수는 PCR 혹은 배양, 또는 이 두 가지 방식 모두를 통해 실험실 검사로 확진된 인플루엔자 유사 질환(Influenza-like illness, ILI)¹⁷⁾의 전체 사례를 기반으로 해야 한다. 신청자가 대체 일차 평가변수를 제안하거나 공동 일차 평가변수를 제안하고자 한다면, 규제 기관과 논의해야 한다(예, 고령자 대상 연구에서 실험실 검사로 확진된 인플루엔자 환자를 대상으로 인플루엔자 관련 폐렴 및 입원, 인플루엔자 관련 사망률로 구성된 복합 평가변수(composite endpoint)).

어떠한 연구이든 문서화한 사례의 대부분은 비록 한 시즌 이상에 걸쳐 연구를 수행했을 지라도, 한 가지 균주 혹은 아형에서 기인했을 가능성이 대단히 높다(예: A/H1N1 혹은 A/H3N2 혹은 특정 B 계통). 그러나 어떠한 하나의 연구가 균주 특이적 유효성 추정치를 제공할 수 있을 것이라고 기대하지 않으며, 연구들은 이러한 분석을 위한 검정력을 갖추지는 못할 것이다. 문서화한 사례에서 실제로 우세했던 균주에 따라서, 신청자는 다른 종류의 인플루엔자 균주들에 대해 예측하는 유효성에 관하여 논의해야 한다[예: A(H1N1)가 연구에서 지배적이라면, 신청자는 관찰한

17) KDCA 웹사이트 참조: <http://www.kdca.go.kr>

유효성을 A(H3N2)로 의심할 때 이를 뒷받침할 수 있는 이용 가능한 증거에 대하여 논의해야 한다]. 추가적으로, 허가 후 기간에서는 균주 특이적 유용성 추정치 산출을 위하여 노력해야 한다.

중요한 이차 평가변수는 백신의 균주와 잘 일치하는 균주¹⁸⁾로 인한 인플루엔자의 유효성 추정치이다. 유효성 시험을 권고 백신 균주와 지배적인 순환 균주가 잘 일치하지 않는 시점에 시행한다면, 이는 권고한 일차 유효성 평가변수를 기반으로 한 백신 유효성 추정치에 영향을 줄 것이라 예상할 수 있다. 이러한 상황이 발생하는 경우라면 언제나, 유효성 연구 수행 중 이러한 균주로 인한 충분한 사례가 발생하여 유효성 추정치를 산출할 수 있다고 가정한다면, 잘 일치하는 균주로 인한 인플루엔자에 관한 백신 유효성 추정치는 백신의 전반적인 잠재적 이익을 평가 시 상당히 중요할 것이다.

다른 이차 평가변수에는 모든 원인에 의한 사망률, 입원, 인플루엔자 유사질환, 모든 원인에 의한 폐렴, 그리고 소아의 경우 중이염이 포함된다. 가정 혹은 학교 환경에서의 이차 발병률(secondary attack rate) 감소를 평가하려면, 실험실 검사로 확증된 인플루엔자 사례를 기반으로 해야 한다.

기저치 혈청상태(baseline serostatus)로는 방어효과를 예측하지 못하거나 혹은 신뢰할 수 있는 방식으로 감작을 보여주지 못하기 때문에, 시험계획서에서 인플루엔자 백신의 이전 노출에 따라 인플루엔자 비율을 검사하는 2차 분석을 사전 정의해야 한다.

신청자가 희망한다면 일상 생활방식과 관련된 평가변수(무단결근, 보건의료 자원 사용, 비용)를 수집할 수 있으나, 이러한 자료는 백신 유효성 평가 시 보조적인 자료로 간주하지 않을 것이다.

3.2.3. 연구 기간

18) ‘잘 일치하는 균주’ 정의에 도움이 되는 정보는, WHO 웹사이트: 후보 백신 바이러스 (<http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/en/>) 및 WHO 권고사항에 따른 전체 기술 보고서를 참조 (http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2014_15_north/en/); 관련 FAQ (http://www.who.int/entity/influenza/vaccines/virus/recommendations/201402_qanda_recommendation.pdf).

균주 일치 및 발병률과 관련된 불확실성으로 인하여 임상시험에 포함할 시준의 수를 연역적으로(a priori) 확립하기는 어렵다. 이전 연구의 경우, 백신 유효성의 완전한 추정치를 뒷받침해줄 충분한 사례를 수집하기 위해 1개 혹은 그 이상의 시준이 필요하였다. 그러나 매년 재접종이 필요한 모집단을 대상으로 연구를 시행한다면, 시험 계획서 및 통계적 분석 계획에 반드시 이에 대한 계획을 세워야 한다. 연구를 정례적인 백신접종을 권고하지 않는 특정 모집단 하위군 및 국가를 대상으로 수행한다면, 백신 접종 이후 2번째 시준에서 수집한 자료는 방어 지속성 및 교차 방어와 관련하여 유용한 정보를 제공해줄 가능성이 있다.

여러 시준에 걸친 면역증강 백신 및 약독화 생백신의 유효성에 대한 자료는 한정적이며, 연속 시준에 걸친 백신 재접종의 필요성에 관한 자료를 임상시험에서 다루어야 한다.

3.2.4. 불활화 인플루엔자 백신의 효능평가를 위한 임상시험 계획 설계 시 고려사항

불활화인플루엔자 백신의 효능평가를 위한 임상시험 계획 설계 시 고려 사항

① 시험대상군

효과를 증명할 수 있는 다른 효율적인 방법이 제시되지 않는 한 개발 중인 의약품의 안전성, 유효성을 평가에 가장 바람직한 방법은 적절한 비교 연구를 수행하는 것이다.

새로운 불활화인플루엔자백신의 허가를 받고자 하는 경우 적절한 3상 비교 연구를 통해서 인플루엔자에 대한 예방 효과를 증명하여야 한다. 이 지침에서 임상적 평가변수(clinical endpoint efficacy study)라고 함은 주평가변수가(primary endpoint) 인플루엔자 질환(influenza illness)인 임상 시험을 의미한다.

3상 임상 시험을 설계할 때 다음 사항들을 고려하여야 한다.

인플루엔자 합병증이 발생할 수 있는 고위험군에게는 허가된 인플루엔자 백신을 접종하여야 하므로 고위험군을 대상으로 위약 비교연구를 수행할 수 없다. 그러므로 위약 비교 임상효능연구는 인플루엔자의 합병증의 위험이 높지 않는 집단에서 수행하여야 한다. 즉, ‘인플루엔자 질환 발생빈도’를 주평가변수로 한 위약 대조 비교임상시험을 수행을 통해서 인플루엔자 질환에 대한 정확한 임상적 효과 예측치(estimate)를 구할 수 있다(절대 효능: absolute efficacy). 인플루엔자 질환 합병증이 발생할 수 있는 고위험군을 대상으로 임상시험을 수행할 수 있으나, 이 경우 허가된 다른 백신과 비교하는 비열등 연구(non-inferiority study)를 수행해야 하며 충분한 시험대상자 수가 대상에 포함되어야 한다.

② 증례 정의

인플루엔자 백신의 효능 평가 시 인플루엔자 질환의 증례 정의를 명확히 해야 한다. 바이러스 배양을 통한 확인, 바이러스의 혈청형 및 항원성 분석 등을 활용하여 인플루엔자 질환 진단의 특이도를 증가시킬 수 있다. 이를 통해 더 정확한 백신 효과 예측치를 구할 수 있으며 효과 평가에 필요한 시험대상자수를 줄일 수 있다. 또한, 바이러스 배양 검사를 통해 인플루엔자 질환 발생을 확인함으로써 백신에 포함된 바이러스주와 유행하는 인플루엔자 바이러스간에 항원성에 차이가 발생 시 연구의 결과 해석을 용이하게 할 수 있게 된다. 따라서 백신에 의해 유발된 면역 반응과 인플루엔자 질환의 예방과의 상관성을 분석하기 위해서는 특이도가 높은 증례정의(예, 인플루엔자 바이러스 배양 확인)가 필요하다.

③ 시험대상자 수

임상시험에 포함될 대상자수는 백신의 효과 예측치와 인플루엔자의 발병율에 근거하여 산출하여야 한다. 백신효과의 95% 신뢰구간(confidence interval)의 하한(lower limit)이 0보다 상당히 높은 값(예, 40-45%)이상이 되어야 하며 이를 확인하기 위한 충분한 검정력이 확보되도록 시험대상자수를 산출하여야 한다.

④ 면역원성 연구

백신의 효능평가시험에서 백신의 효과와 백신 접종 후 나타나는 면역반응의 특

성을 함께 분석하면, 효능평가 연구에서 관찰된 면역 반응과 비슷한 면역 반응을 보이는 다른 집단에서 그 효과를 외삽(extrapolation)할 수 있다. 전형적으로 계획된 효능 연구에서 수집된 면역반응 자료를 활용하는 경우 예방과 면역학적 지표 (immune correlate of protection)와의 관계를 확립할 수 있으며 이러한 지표는 백신의 개발 속도를 가속화시킬 수 있다.

임상적 효능연구에 포함되지 않는 집단에서의 추가적인 연구

인플루엔자 합병증의 위험이 높은 집단(예, 65세 이상의 고령자 등)의 경우 질병 발생을 주평가변수로 한 효능 연구가 수행되지 않을 수 있으며, 이러한 집단에서는 적절한 면역원성 평가를 주평가변수로 (immunogenicity endpoint)하여 연구를 수행할 수 있다.

① 면역원성 가교시험

효능평가 연구에서 관찰된 면역 반응을 다른 집단에서 유발된 면역 반응과 비교하기 위한 면역원성 가교 연구(immunogenicity bridging study)들을 수행할 수 있다. 백신에 포함된 바이러스주 각각에 대한 HI 항체 반응이 적절한 평가변수가 될 수 있다.

다음과 같은 평가변수들을 공동 주평가변수(co-primary endpoint)로 설정할 수 있다. 즉, 1) 기하평균치(geometric mean titer; GMT)와 2) 양전율(접종전 항체가가 $1 < 10$ 이고 접종 후 항체가가 $1 \geq 40$ 이 되거나 접종전 항체가가 $1 > 10$ 이고 접종 후 항체가가 최소한 4배 이상 증가되는 비율)을 동시에 평가할 수 있는 적절한 검정력을 가지도록 설계되어야 한다. 이러한 방법을 통해 다른 집단으로 확대하여 백신을 적용할 수 있지만, 어린 영아와 고령자에서의 면역반응은 효능 연구에 포함된 건강한 성인보다 낮을 수 있다는 점을 고려하여야 한다. 또한 매년 백신에 포함되는 바이러스주가 바뀌기 때문에 이러한 연구의 어려운 점이 있다.

이에 대한 대안으로서는 면역원성을 주평가변수로 하여 새로운 백신과 기존의 허가된 백신과의 비열등성을 입증하는 연구수행을 통해 효능평가가 이루어지지

않은 대상에서의 백신 사용을 뒷받침할 수 있다. 백신에 포함된 각 바이러스주에 대한 HI GMT와 항체양전율을 동시에 평가할 수 있도록 적절한 검정력이 확보되어야 한다.

3.2.5. 불활화 인플루엔자 백신의 대리평가 변수를 이용한 임상시험

새로운 백신의 허가 시점에 인플루엔자 백신의 공급량이 부족하여 긴급하게 필요하거나 대유행 발생의 위험 등 백신의 개발이 시급한 경우 등 식품의약품안전처장이 인정하는 경우에는 임상적 이점(clinical benefit)을 예측할 수 있는 대리 변수를 사용한 임상시험자료에 근거하여 허가 신청할 수 있다. 이러한 규정에 의해 허가를 받았으며 질병발생에 따른 효능과 면역원성 반응간의 관계가 명확하지 않다면 이를 입증하기 위한 추가 연구를 수행하는 것이 바람직하여 이러한 연구를 위한 계획은 허가 신청 시 함께 제출되어야 한다. 이러한 규정에 의해 허가된 제품은 임상연구에서 임상적 이점을 증명하지 못하거나 신청자가 정해진 기간 내에 시판 후 연구를 수행하지 못한 경우 등에는 시판 허가를 취소할 수 있다.

인플루엔자 백신의 경우에는 인플루엔자와 그 합병증을 예방하는 임상적 이점을 예측할 수 있는 대리변수로서 백신 접종 후 나타나는 면역반응의 평가를 이용할 수 있다. 바이러스의 표면에 위치하는 바이러스 혈구응집소(hemagglutinins)는 세포에 부착하는데 중요한 역할을 한다. 혈청 내 HI 항체의 존재를 검사하는 혈구응집소에 대한 면역반응은 예방접종이나 감염 후에 생성되는 예방력의 중요한 부분이다. 그러나 HI 항체를 측정 검사 결과는 바이러스주, 적혈구의 종류 및 검사 시약에 포함된 비특이적 억제제 등에 의해 영향을 받을 수 있다. 따라서 적절한 대조군(controls)과와 검사법 검정(assay validation)이 HI 항체 결과를 해석하는데 중요하다.

현재까지, 인플루엔자 백신의 효과를 평가하기 위해 전향적으로 설계된 연구에서 배양 검사상 확인된 인플루엔자를 예방할 수 있다고 알려진 특정한 HI 항체 역가는 없다. 백신 접종 후 바이러스를 접종한 임상연구를 포함하여 인플루엔자 감염에 관한 일부 연구에서, HI 항체역가가 1:15-1:65인 경우에 50%의 대상자에서 질환

이 예방될 수 있으며 역가가 증가하면 예방율도 증가한다는 것을 시사하였다.¹⁹⁾²⁰⁾ 백신 역가를 측정하는 방법으로 양전율과 GMT가 이용되고 있다.²¹⁾²²⁾

불활화 인플루엔자 사백신의 대리변수로서는 HI 항체 반응을 이용할 수 있다.

면역원성을 주평가 변수로 하여 1개 이상의 대조군과 비교한 임상시험 자료와 다음 인플루엔자 유행기에 효능을 평가하기 위한 허가 후 연구를 수행한다는 의사가 포함되어야 한다. 각 백신 후보들은 제품의 특정한 성상, 제조 공정 등이 독특하기 때문에 개발 초기 단계부터 제조방법, 제품 검사의 적절성과 후보 백신의 허가에 필요한 임상 자료의 양에 관해 허가 기관과 상의하여야 한다.

면역원성 시험

다음의 면역 반응을 효과에 대한 대리변수로서 사용할 수 있다.

즉, 이미 허가된 인플루엔자 사백신과 새로운 백신에 대한 HI 항체 반응을 평가하는 비열등성 시험결과를 이용하여 허가 신청할 수 있다. 이러한 연구는 백신에 포함된 각 바이러스에 대한 HI 항체의 GMT와 항체양전율(즉, 4가 백신의 경우 모두 8개의 co-primary endpoint)을 co-primary endpoint로 하여 적절한 검정력을 가지도록 설계하는 것이 바람직하다. 공동 주평가 변수는 다음과 같은 기준을 만족하여야 한다.

- GMT의 비(허가된 백신의 GMT/새로운 백신의 GMT)의 양측 95% 신뢰구간 (two-sided 95% confidence interval)의 상한이 1.5를 초과하여서는 안 된다. 항

19) obson D, Curry RL, Beare AS, Ward-Gardner A. The role of serum haemagglutination inhibiting antibody in protection against challenge infection with influenza A2 and B viruses. *Journal of Hygiene, (Camb)*. 1972;70:767-777

20) de Jong JC, Palache AM, Beyer WEP, Rimmelzwaan GF, Boon ACM, Osterhaus ADME. Haemagglutination-inhibiting antibody to influenza virus. *Developmental Biology (Basel)*. 2003;115:63-73.

21) Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines. CPMP/BWP/214/96. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), March 1997.

22) Treanor J, Keitel W, Belshe R, Campbell J, Schiff G, Zangwill K, Wolff M, Klimov A, Levandowski R, Lambert L. Evaluation of a single dose of half strength inactivated influenza vaccine in healthy adults. *Vaccine*. 2002;20:1099-1105.

체 반응을 평가하는데 이용하는 검사법의 특성에 따라 다른 수치의 GMT 비를 채택할 수 있다.

- 항체양전율간의 차이(허가된 백신의 양전율 - 새로운 백신의 양전율)의 양측 95% 신뢰구간의 상한이 10%를 초과하여서는 안 된다.

또는 백신에 포함된 각 바이러스주에 대한 항체양전율과 1:40 이상의 항체가를 보이는 시험대상자의 비율을 co-primary endpoint로 하고, 이를 평가할 수 있는 적절한 검정력을 가진 위약 대조 면역원성 시험을 수행할 수도 있다. 대조군에 포함되는 시험 대상군이 인플루엔자 질환의 합병증의 위험이 높지 않거나 연구가 인플루엔자 유행기가 아닌 시기에 연구가 수행되는 경우 대조약으로서 위약을 사용할 수 있다. 연구가 인플루엔자 유행기 직전에 인플루엔자 질환의 합병증의 위험이 높은 집단을 대상으로 수행되는 경우에는 허가된 백신을 대조약으로 사용하여야 한다. 이러한 형태의 연구에서 대조군을 포함시키는 목적은 효과보다는 주로 안전성을 평가하는 것이다.

예를 들면, European Medicines Agency의 Committee for Medicinal Products for Human Use(16)의 지침을 변형한 다음과 같은 기준이 적용될 수 있다.

65세 미만의 성인 및 소아 연령에서는

- HI 항체양전율을 보이는 시험대상자 비율에 대한 95% 신뢰구간의 하한이 40% 이상이다.
- 1:40 이상의 HI 항체가를 보이는 시험대상자 비율에 대한 95% 신뢰구간의 하한이 70% 이상이다.

65세 이상의 성인에서는

- HI 항체양전율을 보이는 시험대상자 비율에 대한 95% 신뢰구간의 하한이 30% 이상이다.

- 1:40 이상의 HI 항체가를 보이는 시험대상자 비율에 대한 95% 신뢰구간의 하한이 60%이상이다.

다른 평가변수 및/또는 면역 반응을 평가하기 위한 연구 설계는 허가 기관에서 검토하여 신속허가의 근거로 사용할 수 있다. 허가기관은 연구 설계가 적절한지 또는 제안된 대리변수가 (surrogate point[s]) 임상적 이점을 예측할 수 있는지를 결정해야 한다.

3.3. 백신 유용성

허가 후 유용성 연구는, 현재 허가된 인플루엔자 백신과 새로운 인플루엔자 백신을 포함하여 모든 계절 및 대유행 인플루엔자 백신에 관한 추가적인 약물감시 활동으로서 위해성관리계획(RMP)에 포함할 수 있다. 위해성 관리 계획은 「생물학적 제제 등의 품목허가·심사 규정」(식품의약품안전처고시) [별표 9의2] 위해성 관리 계획의 작성방법에 따른다.

유용성에 대한 상표명 특이적인 적극 감시는 시즌 중 백신에 대해서는 가능하지 않을 것이므로, 품목허가권자는 특정 시즌에 대한 자료의 결핍 혹은 제한적인 자료에 대해서 근거를 제시해야 하며 이는 사례별로 고려하게 될 것이다(3.3.6 참조). 필요 시 혹은 근거를 제시한다면, 검정력을 높이고 여러 시즌에 걸친 특정 백신의 유용성을 추산하기 위하여, 이후 시즌에 대해 결과의 메타분석을 제시할 수 있다.

가급적이면 연구를 국내에서 수행하도록 한다. 그러나 다른 지역에서 생성한 자료도 국내 인구로의 외삽에 대한 근거를 제시한다면 수용 가능하다.

본 장에서는 계절 인플루엔자 백신의 평가 및 대유행 상황 중 대유행 백신의 평가에 적용이 가능한 유용성 연구의 설계를 다룬다.

3.3.1. 연구 설계의 원칙

인플루엔자 유용성 연구에 경험이 있으며 다기관 연구를 수행하기 위해 운용 가능한 기반시설을 갖춘 기관/단체/공중보건당국과 협업할 것을 독려한다.

인플루엔자 백신의 유용성 평가의 경우, 가급적이면 대유행과 계절 유행 상황 모두에서 이미 시험한 연구계획서[예, 환자-대조군연구 계획서²³⁾, 혹은 인구 기반 데이터베이스/레지스터를 활용한 전향적 코호트 연구²⁴⁾(예, 시험대상자의 하위군에 대해 PCR로 임상적 결과를 검증함)]를 고려하는 것이 좋다.

23) http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0907_TER_Influenza_AH1N1_Measuring_Influenza_Vaccine_Effectiveness_Protocol_Cohort_Database_Studies.pdf

24) http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0907_TER_Influenza_AH1N1_Measuring_Influenza_Vaccine_Effectiveness_Protocol_Cohort_Database_Studies.pdf

이들이 불가능한 경우, 백신 접종자에 대한 실험실검사 시 양성 사례의 비율과 일반 인구 중 백신접종률을 기반으로 인플루엔자 백신 유용성(IVE)의 추정치를 산출하는 스크리닝법을 고려할 수 있다²⁵⁾. 코호트 연구에서는, 의료진이 실시한 실험실검사 확진 인플루엔자에 대한 IVE를 산출하기 위하여, 코호트 내 시험-음성 환자-대조군 연구(nested test-negative case-control studies)를 수행해야 한다.

3.3.2. 평가변수 및 증례 정의

평가변수

어떠한 연구 설계이든 실험실검사로 확진된 인플루엔자 결과를 포함할 것을 권고한다. 다른 평가변수로는 다음이 가능하다.

1. 환자 대조군 설계(case control design)/시험음성환자 대조군 설계(test negative case control design)

환자대조군/시험음성환자 대조군 연구의 일차 평가변수는 실험실검사 확진 인플루엔자로 설정해야 한다.

연구 설정(일반 인구 혹은 병원)을 기반으로, 이차 결과로는 폐렴 및 인플루엔자와 관련된 입원(인플루엔자 관련 혹은 호흡기질환이나 심장질환과 연관된) 혹은 사망을 예방하는 백신의 역량을 다룰 수 있다.

2. 코호트 설계(cohort design)

설정 가능한 평가변수에는 다음이 포함된다.

- 의료진이 진찰한 호흡기 감염(Medically attended respiratory infection, MAARI)
- 의료진이 진찰한 인플루엔자 유사 질환
- 모든 원인으로 인한 사망

25)Valenciano M, Kissling E, Ciancio BC, Moren A. Study designs for timely estimation of influenza vaccine effectiveness using European sentinel practitioner networks. *Vaccine*(2010)

- 호흡기 질환으로 인한 사망
- 폐렴 및 인플루엔자로 인한 입원
- 모든 호흡기 질환으로 인한 입원
- 실험실검사로 확증한 MAARI 사례/입원한 폐렴 및 인플루엔자
- 중환자실 입원

백신 유용성의 추정치 제공 외에도, 품목허가권자는 동일한 유용성 연구에서 검체의 항원 분석을 수행하도록 독려 받는다. 시험대상자의 연령, 백신접종 상태(이력 포함), 백신접종 후 감염사례 중 질환의 중증도, 계절 인플루엔자 혹은 대유행 기간 중 인플루엔자 유사 질환(ILI)이 발생한 지리학적 지역 및 주(week)에 대해 문서화할 것을 권고한다. 이러한 자료는 백신 유용성 자료를 넓은 시각으로 보기 위해[예: 백신과 순환 균주의 일치, 계절 인플루엔자 혹은 대유행 기간 중 항원 소변이(antigenic drift)] 중요하다고 본다.

증례 정의

증례(case)는 인플루엔자 유사 질환 및 인플루엔자에 대한 사례 정의를 충족해야 한다(질병관리청의 사례 정의 참조). 실험실검사 확증을 포함하는 인플루엔자 증례 정의는 인플루엔자에 대한 특이도(specificity)가 가장 높으며, 증례 오분류(misclassification)를 방지하는데 핵심적이다. 바이러스 검출 및 특성분석법에 대하여 주기적인 외부의 품질 평가를 받는 (공동체의) 표준실험실에서 확립된 방법을 사용하여, 역전사효소연쇄반응(RT-PCR) 혹은 배양을 통한 인플루엔자의 실험실 확증(laboratory confirmation)이 요구된다.

3.3.3. 대상 인구

인플루엔자 백신의 유용성은 사용 대상인 인구에 대하여 연구를 실시해야 한다(예: 약독화 생백신의 경우 소아). 자료는 해당 국가(들)에서의 제품 사용에 따라서만 수집이 가능함을 인지해야 한다.

적절하며 가능하다면, 소아, 청소년, <만 65세 성인, ≥만 65세 성인, >만 75세 성인을 대상으로 조정 후 층화 분석을 통해 연령 효과(age effect)를 고려해야 한다.

특정한 기저 질환이나 상황(예: 임신)이 있는 환자는 인플루엔자 관련 심각한 합병증 발생 위험이 높다고 알려져 있다. 따라서 최대 가능한 만큼 이러한 위험군을 대상으로 인플루엔자 백신의 유용성을 평가할 것을 독려한다. 서로 다른 교란요소(confounding factor)를 감안하기 위하여 자료 분석 시 다변량 접근법을 고려해야 한다. 영아기 중 인플루엔자 예방을 위한 모체 백신접종과 관련된 백신 유용성 자료를 확보하는 것이 독려된다.

3.3.4. 증례/ 코호트 선정(Selection of cases/ cohorts)

시험대상자 선정의 비뚤림(bias) 발생 감소를 위해서는 능동적 자료 수집을 포함하는 연구에서 시험대상자 모집을 위한 표준화된 접근법(예: 시험음성환자 대조군 연구)이 필요하다. 최소한 다음 정보를 수집해야 한다.

- 백신접종 일자 및 접종한 백신의 상품명
- 인플루엔자 유사 질환의 징후 발생에 관한 자료
- 검체 수집에 관한 자료
- 확인을 위한 실험실 검사법
- 원인으로 입증된 인플루엔자 균주의 확인
- 이전 (가능하다면 여러 해 동안의) 인플루엔자 백신접종, 만성 질환 여부 및 중증도, 흡연 이력, 건강추구 행동, 지난 12개월 동안 만성질환으로 인한 입원과 같은 잠재적으로 중요한 교란변수에 관한 자료
- 중증 인플루엔자로 인한 병원 입원과 같은 임상 정보

인구 기반 데이터베이스를 활용한 연구에서는(예: 코호트 연구), 발생 가능한 비뚤림(bias)을 해소하기 위한 계획(예: 기존 데이터베이스로부터 혹은 민감도 분석

을 통해 확보 가능한 배경정보를 포함시킴)을 포함해야 한다.

3.3.5. 결과 제시

보정 전(crude) 및 보정 후(adjusted) 인플루엔자 유용성과 관련된 연구 결과를 매 해 그리고 확보한 즉시 제시해야 한다. 백신 유용성 분석은 인플루엔자 아형 별로 제시해야 한다. 가능하다면, 앞서 명시한 서로 다른 대상 인구에 대하여 탐색적 하위군 분석(exploratory sub group analysis)을 제출해야 한다. 각기 다른 결과에 대한 인플루엔자 백신 유용성은 서로 다른 기간에 산출할 수 있기 때문에, 일부 결과(중간 결과)는 실시간으로 확보가 가능하지만, 다른 결과(최종 결과)는 시즌 마감 전까지 확보가 가능하지 않을 수 있다는 점을 인지하고 있다.

3.3.6. 결과 해석

상표명(brand) 별 유용성 연구의 결과는 각 인플루엔자 백신, 특히 새로운 백신에 대하여 이용 가능한 전반적인 임상적 증거에 어느 정도 중요 정보를 더해주어야 한다. 연례적 그리고 상표명 특이적 유용성 자료 수집을 위해 모든 노력을 기울여야 하지만 이 목적 달성이 어렵다는 점을 인지하고 있으며, 평가 시 이러한 사항을 고려해야 한다. 또한, 추정치는 항상, 백신 외에, 백신의 유용성을 결정할 수 있는 다수 요소의 맥락에서 고려해야 한다. 따라서 백신 유용성 연구의 결과는 추정된 유용성에 대한 견인차적인 요소를 판단하기 위하여 추가 연구를 요하는 잠재적 실마리 정보를 제공할 수 있다. 대부분의 경우, 서로 다른 시즌의 결과를 결론 도출이 가능하기 전에 수집해야 할 것이다. 그러나 결과가 예측한 패턴으로부터 이탈함으로써 특정 우려(예: 특정 백신에 대한 품질 특성)가 확인되었거나 특정 우려 발생이 강력히 의심되는 경우, 규제적 조치를 고려할 수 있다.

3.4. 임상 안전성

임상 안전성은 식약처 가이드라인 ‘백신 임상평가 가이드라인’의 요건에 따라 모든 임상연구에서 허가 전에 시행하여야 한다. 추적조사는 백신 접종(최종 접종) 후 최소 6개월 간 실시하여 추가적인 중대한 이상사례(serious adverse events)를 확인해야 한다.

허가 전 안전성 데이터베이스의 크기는 사례별로 고려되어야 한다. 허가 전 안전성 데이터베이스를 고려할 때, 이상사례 발생률을 추정하기 위한 표본 크기 능력은 중요한 요소이다. 예를 들어 1,000명 중 1명에게서 평균적으로 발생하는 한 건의 이상사례를 관찰할 가능성이 95%가 되려면, 인플루엔자 백신에 대한 안전성 모집단의 전체 크기는 최소한 3,000명으로 구성되어야 한다. 백신의 종류 및 조성(construct)에 따라 대체 요건을 고려할 수 있으므로, 제안한 안전성 데이터베이스의 크기에 대하여 임상 개발 프로그램 중 규제기관과 논의할 것을 권고한다.

표 3에서는, 연령 범위에 따라 일반적으로 예상되는 안전성 데이터베이스를 간단히 설명한 것이다.

표 3. 새로운 백신을 위한 연령 범위에 따른 안전성 데이터베이스 (예시)

백신 적응증	약물 이상반응(ADRs) 탐지를 위해 필요한 안전성 데이터베이스 크기 ²⁶⁾ :
만 18세~ 만 65세 성인 또는 생후 6개월~ 만 17세 소아 또는 만 >65세 고령자	1/1,000 이하(드물게 발생하는 ADR) 예를 들어, 유일한 또는 지정된 이 연령군 중 하나에서는 약 3,000명의 시험대상자의 데이터베이스로 충분할 수 있다; 다른 그룹은 아래 설명된 대로 데이터가 더 작을 수 있다.
위의 연령군 외에 추가로 지정된 연령군 예: 영아, 소아, 청소년, 고령자	1/100 이하(흔하지 않은 ADR) 예를 들어, 추가로 지정된 각 연령군에서 약 300명의 시험대상자의 데이터베이스로 충분할 수 있다.

위의 연령군 외에 추가로 지정된 위험군 예: 면역저하자, 만성질환자	1/100 이하(흔하지 않은 ADR) 예를 들어, 추가로 지정된 각 연령군에서 약 300명의 시험대상자의 데이터베이스로 충분할 수 있다.
--	---

조사된 각 연령군 내에서 적절한 증화가 있어야 한다. 예를 들어, 소아만을 조사한다면, 최소 3,000명의 총 샘플 크기 데이터베이스가 예상되며, 연령군 가운데서 반응성이나 이상반응에서 예상치 못한 차이가 발견되지 않았다면, 각각의 지정된 소아 연령군(영아, 유아, 소아, 만 9-11세 어린이, 만 12-14세, 만 15-17세)은 최소 300명은 되어야 한다. 적응증에 성인과 소아 모두를 포함하도록 하면, 소아 연령군 전체에서 예상하지 못한 중대한 이상반응이 관찰되지 않는다는 전제 하에, 총 3,000명의 성인의 안전성 데이터베이스에 영아, 소아, 청소년 각 그룹에 대하여 각각 300명(즉, 총 ~ 900명 소아)이 더해져야 한다.

특정 중대한 이상사례(SAE)가 확인되고, 그것이 백신과 관련이 있을 우려가 있다면, 추가적인 안전성 데이터를 생성하는 것이 필요할 수 있다.

개별 신청자가 다른 항원과 결합한 면역증강제로 획득한 안전성 경험은 보조적인 정보로 간주할 수 있다. 규제기관으로부터 조언을 구해야 한다.

앞서 언급한 요건 외에 추가적으로 약독화 생백신의 경우, 임상시험 기간에 백신 바이러스 배출(shedding)의 양(titre) 및 기간에 대한 세밀한 특성분석을 수행해야 한다. 백신 균주 전파의 결과로 밀접 접촉자(특히 면역저하자)에 대한 잠재적인 위험을 임상시험을 시작하기 전에 바이러스학적 특성에 기초하여 충분히 평가하여, 프로토콜에 적절한 주의사항을 반영하여야 한다. 배출 자료(shedding data)가 확보되면 이러한 주의사항을 검토해야 한다.

26) 신청인은 제안한 안전성 데이터베이스 크기에 대하여 임상 개발 프로그램 중 담당 규제기관과 논의할 것을 권장한다.

4. 시판 후 안전성 감시

「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」(식품의약품안전처고시) 제7조의2(위해성 관리 계획의 작성) 제1항에 해당하는 인플루엔자 백신 품목허가 신청 시에는 품목허가 신청의 일부로 위해성관리계획(Risk Management Plan)을 제출해야 한다. 위해성관리계획의 작성 및 이행과 관련된 일반사항은 식약처 가이드라인 ‘의약품의 위해성관리계획 가이드라인’을 참고할 수 있다.

허가받은 적응증(들)에 따라, 신청자는 예를 들어 드문 그리고 매우 드문 이상사례, 예상 밖의 새로운 안전성 우려사항, 면역저하자나 기저 질환이 있는 환자와 같이 임상시험에서 연구하지 않은 인구의 안전성 문제를 다루기 위하여, 위해성관리계획에 추가적인 관련 약물감시 활동의 제안이 고려된다. 시판 후 연구의 설계 및 수행과 관련하여 규제기관과 논의할 것을 권고한다.

4.1. 모든 인플루엔자 백신(Any influenza vaccine)

허가받은 적응증(들)을 기반으로, 위해성관리계획에는 다음 사항을 다루기 위한 최소한의 연구를 포함해야 한다.

- 허가 전 면역저하자에 대한 연구를 수행하지 않지만 신청자가 이러한 환자의 백신 사용과 관련하여 특정 라벨표시를 하고자 한다면, 시판 후 면역원성 연구 혹은 유용성 연구, 혹은 이 두 가지 연구 모두를 통해 면역저하자에 대한 자료를 생성해야 한다(유용성 연구에 대해서는 VI-3.3 참조). 건강한 인구에 대한 최초 투여일정과 비교하여 면역저하자에 대해서는 더 높은 횟수의 접종 혹은 추가 접종이 필요한가 여부를 증명하는 것이 적절할 수 있다.
- 고령 및 허약 인구는 계획하는 시판 후 모니터링 프로그램의 핵심적인 부분이 될 수 있다.

4.2. 계절 인플루엔자 백신

위해성관리계획에는 다음 사항을 다루기 위한 계획을 포함하는 것이 바람직하다.

- 백신 안전성 약물감시 강화: (계절 균주 업데이트를 통해 도입한(VI-2.1.2)) 새로운 균주의 안전성 및 반응원성을, 가능하다면, 적응증을 기반으로 각기 다른 연령군(특히 저연령 아동)에 대하여 국소(예: 주사 부위 종창) 및 전신 이상반응(예: 열, 근육통)과 관련해 평가해야 한다. 이러한 자료는 매해 백신접종 캠페인 개시 시점에서 가능한 신속히 수집해야 한다.

4.3. 동물원성 인플루엔자 백신

위해성관리계획에는 다음 사항을 다루기 위한 계획을 포함하는 것이 바람직하다.

- 기회가 발생하면 언제나, 예를 들어 개별 국가의 코호트 내에 정부 주도 백신 사용 동안, 안전성 및 면역원성 데이터베이스 확대를 위하여 관찰연구로부터 추가 정보를 수집해야 한다.
- 대유행을 유발할 잠재력이 있는 순환 인플루엔자 균주에 피접종자가 노출되는 경우(예; 가축무리에 발생한 조류 인플루엔자를 다루는 사람 혹은 이러한 바이러스 감염이 문서화된 사례의 밀접 접촉자), 백신접종 후 감염사례(breakthrough cases)에 대한 정보를 수집해야 한다. 특히 허가 전 임상시험에서 연구 범위가 더 작았던 인구에 대하여 추가 자료를 수집할 것을 권고한다.
- 대유행 경보 단계(pandemic alert phase)에서 투여한 백신의 유용성 모니터링. 이러한 자료는 미래의 대유행 전단계 백신접종 전략 수립에 유용한 정보를 제공할 것이며, 적절한 절차를 통한 대유행 인정에 한창 앞서 방어의 증거를 제시하는 정보를 확보한다면, 사용 가능한 대유행 백신이 우선적으로 백신 비접종 코호트를 겨냥하도록 할 수 있을 것이다.

4.4. 대유행 인플루엔자 백신

위해성관리계획에는 다음 사항을 고려해야 한다.

- 임신부는 대유행 백신접종 캠페인 중 첫 번째 표적 그룹일 수 있다. 임신부의 백신접종은 추가적으로 신생아의 감염을 예방해 줄 수 있다. 유용성 및 안전성을 모니터하고 품목허가 절차 중 이러한 연구에 대하여 계획해야 한다(예: 안전성에 관한 임신 레지스트리).
- 대유행 기간 중 면역원성 및 유용성, 안전성 자료의 누적은 기업과 공중보건 당국 사이의 협업으로 진행하는 것이 이상적이다. 이 정보는 미래 대유행 백신 뿐 아니라 대유행 기간 중 사용하는 모든 백신에도 영향을 줄 수 있으므로, 이러한 정보의 신속한 공유를 위한 시설이 마련되어 있어야 한다. 대유행 기간 중 백신 혹은 백신 접종일정, 백신 프로그램에 변경을 시행할 수 있으므로, 이러한 정보의 신속한 공유 및 신속한 검토가 중요할 것이다.
- 백신 접종 직후 기간 중 국소 및 전신 반응의 비율 평가 외에 추가적으로 안전성 자료와 관련하여, 발작 수면(narcolepsy) 혹은 길랭-바레 증후군과 같이 평가가 필요한 장기적인 그리고 드문, 매우 드문 특정 이상사례가 있다. 대유행 백신의 경우, 대규모 안전성 자료를 실사용 현장으로부터 생성할 것을 기대한다.
- 대유행 균주 변경 제출 전, 품목허가권자는 대유행 기간 중 수행할 강화된 안전성 감시에 관한 계획에 대하여 규제당국과의 논의 및 동의가 필요하다. 이러한 자료의 조향은 최소한 인플루엔자 계절 백신에 대한 요건에 따라야 한다.

[부록] 세포배양물로부터 후보 인플루엔자 백신 바이러스 분리 시 품질 측면에 관한 가이드라인

본 가이드라인은 후보 인플루엔자 백신 바이러스 분리에 사용하는 세포 및 바이러스 분리 실시 조건, GMP 조건 하에 제조사의 마스터 시드 준비 시까지 차후 바이러스 계대배양에 관하여 품질 권고사항을 기술하고 있다.

1. 도입(배경)

많은 인플루엔자백신 제조사가 다양한 종류의 세포를 사용하여 불활화 백신을 생산하기 위한 세포 배양 공정을 개발하고 있다. 세포 유래 백신 제조사들은 통상적으로 바이러스 시드를 추출하기 위하여 권고받은 유정란 유래 후보 백신 바이러스를 사용하는데, 이때 야생형 달걀 분리물 혹은, 특히 A형 인플루엔자 바이러스를 위해서는, 고성장 재배열체 (high growth reassortant(hgr))를 사용할 수 있다. 권고받은 야생형 균주(wild type egg derived recommended strain) 대비, 세포배양에서 달걀 유래 hgr(high growth reassortant) 사용에 따른 성장에 이점에 대한 근거자료는 현재 발표된 것이 없다. WHO 협력 연구소에서 인플루엔자 연구소를 위해 보급한 백신 바이러스라는 것이다.

세포 유래 인플루엔자 백신의 제조사는 달걀에 적응한(egg-adapted) 바이러스 대신 세포배양을 통해 분리하고 계대배양한 바이러스 사용을 선호할 수 있다. 그 이유는 연구에 따르면 사람 인플루엔자 바이러스가 달걀에서 성장하기 위하여 적응할 때, 유전적, 표현형적 변화가 일어난다는 것이다[1]. 특정 HA 아미노산 대체물이 확인된 달걀 적응 변이체(egg-derived variant)와 대조적으로, 포유류 배양 세포에서 분리하고 번식한 사람 인플루엔자 바이러스는 유정란을 사용하는 최초 계대배양 중 발생하는 일종의 선별(selection)을 거치지 않기 때문에 임상 검체에서 발견되는 바이러스와 구조적으로 더욱 관련이 깊다[1].

위에 언급한 이유로 인하여, 현재 제조사들은 항원적으로 야생형 바이러스에 더욱 근접한 비(非) 달걀 적응 바이러스(non egg-adapted virus) 사용을 선호한다. 매년 WHO에서는 달걀에서 유래된 후보 백신 바이러스 및 세포에서 유래된 후보 백신 바이러스를 발표

하고 있으며, 일부 WHO 협력센터에서 후보 백신 바이러스 생산에 대한 자격을 갖춘 세포에서 바이러스 분리하여 세포배양 인플루엔자 백신 제조사에 공급하고 있다.

적격한 세포를 사용한 백신 바이러스 분리의 주요 우려사항은 그 세포나 환경 혹은 바이러스 분리와 증식 과정 중 사용한 물질에서 유래할 수 있는 외래성 인자 감염 가능성이다. 따라서 본 문서의 목적은, 바이러스 분리에 사용하는 세포의 품질, 바이러스 분리 조건, GMP에 따른 제조사의 마스터 시드 준비 시까지 이러한 바이러스의 연속 계대배양에 관하여 규제 지침을 제공하는 것이다. 백신 시드가 인간 인플루엔자 백신 제조에 적합하도록 책임을 지는 주체가 백신 제조사이므로, 일반적으로 규제 지침은 이들에게 방향을 맞추고 있다. 하지만 인플루엔자 후보 백신 바이러스 분리는 일반적으로 WHO 협업센터에서 진행하므로 실용적인 관점에서 이러한 연구실은 본 문서에서 제시하는 EU 권고사항을 숙지하는 것이 좋다.

제조사 마스터 시드 로트 확립의 품질 측면 및 이후 세포 백신 제조과정 중 사용은 위에서 기술하였으며, 본 문서에서는 추가적으로 다루지 않을 것이다.

2. 범위

배양 세포에서 분리한 인플루엔자 균주는, 불활화 혹은 약독화 생 인플루엔자 백신 제조를 위하여 세포배양 혹은 유정란 백신 생산공정에 사용할 시드 바이러스 유도에 사용할 수 있다. 그러므로 본 문서의 범위는 세포배양 혹은 유정란을 기반으로 한 인플루엔자 백신 제조에 사용할 세포배양 기반 인플루엔자 백신 바이러스의 분리에 관하여 지침을 제공하는 것이다. 하지만 백신에 사용하는 인플루엔자 바이러스는 이 부분에 대하여 WHO가 발표한 권고사항도 추가적으로 따라야 함을 상기하도록 한다.

3. 법적 근거

본 가이드라인은 다른 모든 관련 가이드라인, 특히 인플루엔자 백신의 생산 및 품질 관리에 관한 가이드라인과 연계하여 읽어야 한다.

4. 가이드라인 주요 내용

4.1 분리에 사용하는 세포 기질

인플루엔자 바이러스 연구 및 백신 개발 시 특정 세포 기질의 사용(예: MDCK, 배로세포 및 병아리 유래 일차 세포)에 대해서는 경험이 충분하다. 세포주 사용 시, 세포 banking 시스템의 세포를 사용해야 한다. 이러한 세포와 관련한 주요 우려사항은 미생물 및 바이러스로부터의 안전성이며, 원칙적으로 세포는 이러한 측면에서 『생물의약품 생산에 사용되는 세포기질 관리 가이드라인』의 요건을 준수해야 한다. 세포의 기원 및 출처, 이력을 제공하고(세포 증식에 사용한 배지의 특성을 포함) 세포의 확인 및 순도를 검증해야 한다.

바이러스 분리에는 『생물의약품 생산에 사용되는 세포기질 관리 가이드라인』을 준수하는, 인간 백신 제조를 위하여 허가된 세포은행시스템의 세포가 허용 가능할 것이다.

일부 세포주(예: 배로세포)는 넓은 범위의 (사람) 바이러스를 증식시킬 수 있으며, (이러한 공통 감염 존재 시) 임상 검체로부터 인플루엔자 바이러스 외에 추가적으로 공통 감염(co-infecting) 인간 바이러스도 분리하게 될 위험이 높다.

4.2 세포 조작 및 바이러스 분리, 바이러스 증식

세포 계대배양 및 바이러스 분리, 바이러스 증식을 포함한 세포배양 조작(cell culture manipulation)에 사용한 배지의 조성 및 출처를 상세하게 기록해야 한다. 동물 성분을 포함하지 않은 구성성분 사용을 권장한다. 인간 혹은 동물 기원 성분을 사용한다면, 감염성 인자가 없어야 한다. 세포 배양 준비 및 유지에 사용하는 소혈청과 은 방사선 조사가 필요하다. 세포배양 조작에 사용하는 동물 유래 물질은 『생물의약품 생산에 사용되는 세포기질 관리 가이드라인』을 준수하고 전염성 해면상뇌증 관련해서 안전하다는 자료를 반드시 제출해야 한다.

바이러스 취급은 전용 미생물안전캐비닛(microbiological safety cabinet(MSC)) 내에서 진행해야 한다. 한 번에 한 가지 바이러스 분리물(virus isolate)을 취급해야 하며, MSC는 사용 전과 사용 후 살균제를 살포해야 한다. MSC는 두 번째 바이러스 취급 전 최소 기간 동안 가동해주어야 한다. 다른 유형의 바이러스를 더욱 철저히 분리하는 것에 대하여 고려해야 한다. 세포 및 후보 백신 바이러스 전용 저장 시스템을 갖추고, 바이러스의 사용은 기록되어야 한다.

4.3 품질 보증

세포 및 바이러스 증식에 전용 시설을 사용했으며 직원은 전체 절차에 대하여 필요한 모든 훈련을 받았음(혹은 훈련을 이수하는 중임)을 보증해야 한다. 문서화를 통해 절차 및 장비의 성능, 물질의 기원, 직원 훈련 역량에 대하여 완전한 이력추적이 가능하도록 해야 한다. 제조사는 WHO 실험실로부터 백신 생산을 위한 후보 바이러스를 공급받을 수 있으나, 품목허가권자는 그들의 개별 생산시스템에서 사용하기 위한 마스터 시드의 적합성에 관하여 책임을 진다는 점을 상기해야 한다.

바이러스 분리 작업에 대해서는 GMP/GLP에 따른 운영을 기대하지 않는다.

유정란을 사용한 백신 제조에 세포 분리 바이러스(cell-isolated virus)를 사용한 경우, 이 바이러스를 본 지침서에 따라 추출했다면, 유정란 제조 백신(egg manufactured vaccine)에 대한 품질 요건에는 영향이 없어야 한다.

VII. 참고문헌

1. 식품의약품안전청 생물약품본부. 불활화 인플루엔자 백신 평가 지침
2. 식품의약품안전청 바이오생약국 바이오생약심사부. 세포배양 불활화 인플루엔자 백신 평가 가이드라인
3. 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 생물제제과. 대유행 인플루엔자 백신의 허가·심사 가이드라인
4. 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부, 생물약품 비임상시험 가이드라인
5. 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 생물제제과. 백신 임상평가 가이드라인
6. Guideline on influenza vaccines - Quality module (EMA/310834/2012 Rev. 1)
7. Guideline on influenza vaccines - Submission and procedural requirements (EMA/457259/2014 Rev. 1)
8. Guideline on Influenza Vaccines- Non-clinical and Clinical Module (EMA/CHMP/VWP/457259/2014)
9. European Pharmacopoeia Monograph 0153 Vaccines for human use
10. World Health Organization (WHO). Good manufacturing practices for pharmaceutical products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: Thirty-Second Report. Geneva, 1992 Annex 1 (WHO Technical Report Series, No. 823)
11. European Pharmacopoeia Monograph 0158 Influenza Vaccine (Split Virion, Inactivated), Monograph 0869 Influenza Vaccine (Surface Antigen, Inactivated), Monograph 0159 Influenza Vaccine (Whole Virion, Inactivated), Monograph 2053 Influenza vaccine (surface antigen, inactivated, virosome)
12. European Pharmacopoeia Monograph 2308 Influenza vaccine (whole virion, inactivated, prepared in cell cultures), Monograph 2149 Influenza vaccine

(surface antigen, inactivated, prepared in cell cultures)

13. European Pharmacopoeia Monograph 50203 Cell Substrates for the Production of Vaccines for Human Use
14. Q5D CPMP Note for Guidance on Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterisation of Cell Substrates used for the Production of Biotechnological/Biological Products (CPMP/ICH/294/95)
15. WHO Expert Committee on Biological Standardisation 1998. Requirements for the Use of Animal Cells as in vitro Substrates for the Production of Biologicals (Requirements for Biological Substances N° 50). WHO Technical Report Series 878
16. CPMP Note for Guidance on Virus Validation Studies. The Design, Contribution and Interpretation of Studies Validating the Inactivation and Removal of Viruses (CPMP/BWP/268/95)
17. Q5A (R1) Note for Guidance on Quality of Biotechnological Products: Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin, (CPMP/ICH/295/95)
18. J. M., Dunleavy U., Newman R. W., Riley A. M., Robertson J. S. and Minor P. D. 1999. The influence of the host cell on standardisation of influenza vaccine potency. In "Inactivated Influenza Vaccines Prepared in Cell Culture". Eds. Brown F., Robertson J. S., Schild G. C. and Wood J. M. Dev. Biol. Stand. 98, Karger, Basel, pp183 - 188
19. Guideline on Adjuvants in Vaccines for Human Use (EMA/CHMP/VEG/134716/2004)
20. Q5C Note for Guidance on Quality of Biotechnological Products: Stability testing of biotechnological/biological products (CPMP/ICH/138/95)
21. http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/characteristics_virus_vaccines/en/

22. Update of WHO biosafety risk assessment and guidelines for the production and quality control of human influenza vaccines against avian influenza A(H7N9) virus. As of 23 May 2013 (replaces version of 10 May 2013).
23. WHO biosafety risk assessment and guidelines for the production and quality control of human influenza pandemic vaccines. WHO Technical Report Series No 941, 2007 Annex 5
24. Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Medicinal Products (EMEA/410/01 Rev. 3)
25. Note for Guidance on Inclusion of Antioxidants and Antimicrobial Preservatives in Medicinal Products (CPMP/CVMP/QWP/115/95)
26. Note for Guidance on in-use stability testing for human medicinal products (CPMP/QWP/2934/99)
27. Note for guidance on maximum shelf-life for sterile products for human use after first opening or following reconstitution (CPMP/QWP/159/96 corr)

“인플루엔자 백신 평가 가이드라인”

발행일 2020년 12월 15일

발행인 이동희

편집위원장 박인숙

편집위원 김재욱, 김도근, 지승완, 임재현, 임종미, 진미령, 배창준, 김병철, 김현국,
이유림, 송주경, 이은경, 신진영, 김정숙, 배현아, 천수정

발행부서 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 생물제제과

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, 신분보호조치** 등을 통하여 보호하는 제도

※보호조치요구방법

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