



코로나19 백신 임상시험계획 다빈도 보완 사례집

Casebook on Frequently Requested Supplements in Clinical Trial Applications of COVID-19 Vaccines

2022. 03. 31



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

바이오생약심사부 생물제제과

목 차

I. 서론	1
1. 목적 및 배경	1
2. 범위	1
II. 품질 분야 다빈도 보완사항	2
1. 일반적 사항	2
2. 제조에 관한 사항	4
3. 임상시험용의약품 품질관리	8
4. 표준품	15
5. 용기 및 포장	16
6. 안정성	17
7. 위약 및 대조약의 품질에 관한 자료	22
III. 비임상 분야 다빈도 보완사항	24
1. 효력	24
2. 독성	25
3. 안전성 약리	29
4. 분포	30
IV. 임상시험계획서 분야 다빈도 보완사항	31
1. 서론	31
2. 시험모집단	32
3. 시험 설계 내용	34
4. 임상시험용의약품의 정보 및 관리	35
5. 시험의 방법 및 접종계획 등	36
6. 시험 절차 및 평가	39
7. 자료분석 및 통계학적 고려사항	43

코로나19 백신 임상시험계획 다빈도 보완 사례집

I. 서론

1. 목적 및 배경

2020년 코로나19 팬데믹 이후 식품의약품안전처(이하, 식약처)는 국내 코로나19 백신 개발사들이 개발과정에서 시행착오를 최소화하고 임상 진입 및 진행을 가속화하여 신속하게 제품화에 성공하는 것을 지원하고자 ‘코로나19 백신 개발 시 고려사항’ 및 3종의 ‘코로나19 백신 임상시험계획서 표준안’을 마련하였다.

식약처는 지난 2년간 약 20여 건의 코로나19 백신의 신규 임상시험계획서를 심사하면서 임상 시험 진입을 위한 품질 및 비임상 근거자료의 준비와 세부 임상시험 계획서 작성에 있어서 개발사 간에 공통으로 보완자료 요청 사항이 발생하고 있다는 점을 확인하였다.

본 사례집은 그간 식약처에서 기초접종용 코로나19 백신의 신규 임상시험계획을 심사하면서 다빈도로 발생한 보완사항을 모아 작성한 것으로 개발사의 이해를 돕고 임상시험계획 승인을 위한 심사자료의 다빈도 보완을 줄임으로써 심사 기간을 단축하고 심사의 효율성을 높이고자 마련하였다.

2. 범위

본 사례집은 코로나19의 팬데믹 상황을 감안하여 작성된 것으로 일반적인 상황에서의 다른 백신에서는 적용되지 않을 수 있다. 또한 현재 작성 기준으로 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것으로 코로나19 백신 개발에 대한 지식과 이해가 넓어짐에 따라 기술 내용이 달라질 수 있다.

II. 품질 분야 다빈도 보완사항

임상시험계획 승인 신청 시 제출되는 품질에 대한 자료는 임상시험 단계와 품목의 특성에 따라 자료 제출 범위가 달라진다.

1. 일반적 사항

사례 II-01

보완사항

원료약품 및 그 분량 중 원료의 배합목적, 규격 및 분량을 명확히 기재하고 근거 제출

보완사유

임상시험용의약품의 원료약품 및 그 분량, 새로운 첨가제를 사용하는 경우 이에 대한 설명, 이미 알려진 물질과의 구조적 유사성에 대한 설명, 원료물질 규격 (구조식, 물리화학적, 생물학적 특성 등) 에 관한 자료를 제출하여야 한다.

※ 관련 규정 : 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」 제5조(제출자료의 요건) 제4항제3호

보완제출자료 예시

「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」 [별표3] 임상시험용 생물의약품 품질문서 작성 방법 2.P.1. 완제의약품의 개요와 조성 (예시)

: 1바이알, 병 또는 프리필드시린지 (0.5 mL 중)

순번	배합목적	원료명	규격	분량	단위
1	주성분	○○○○	별규		마이크로그램
2	완충제	△△△	KP		밀리그램
-	-	-	-		
7	용제	주사용수	KP		적량
8	첨부물	1회용주사침(25G x 5/8(0.5 x 16mm))	별규		개

- 원료명의 경우, '의약품 명명법 가이드라인 (민원인 안내서)' 참고
- 배합목적의 경우, '의약품 첨가제 고려사항 가이드라인 (민원인 안내서)' 참고

사례 II-02

보완사항

임상시험용의약품에 대한 개발계획 자료 제출

보완사유

임상시험용의약품에 대한 전반적인 계획 간략 기술 및 임상시험에 대한 이론적 근거, 임상 시험 대상 적응증, 임상평가방법과 임상시험용의약품의 예측되는 중대한 위험성을 기술하고 계획하고자 하는 임상시험계획별로 임상시험의 형태, 예상 대상자 수 등에 대한 개략적인 정보 반영 자료를 제출하여야 한다.

또한 코로나19 백신 개발에 사용한 플랫폼(핵산(DNA, mRNA)/재조합(아단위단백질)/불활화/약독화 생바이러스/(복제, 비복제)바이러스벡터/바이러스유사입자(Virus like particle, VLP) 백신 등) 정보를 포함한 제형 개발 경위와 대상 바이러스주 및 유전자, 벡터 선택이유, 재조합/불활화/약독화 방법, 선정된 투여경로/투여방법의 타당성 등에 대한 정보를 기재하여야 한다.

※ 관련 규정 : 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」 제5조(제출자료의 요건) 제4항제1호

보완제출자료 예시

「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」 [별표3] 임상시험용 생물의약품 품질문서 작성 방법 2.P.2. 개발경위

: 목표하는 바이러스주 및 단백질 항원의 선정 근거, 백신 개발에 사용한 플랫폼, 작용기전 등에 대하여 기술

2. 제조에 관한 사항

사례 II-03

보완사항

주성분(항원) 생산 시 사용된 재조합 플라스미드의 유전자 위치 및 기능 등 정보와 제조방법 제출

보완사유

임상시험용의약품의 생산에 사용하는 원료물질의 적합성을 증명하기 위하여 출발물질로서 플라스미드 벡터의 출처를 포함한 기원 및 유전자 위치 등 정보와 주성분 (항원) 유전자 삽입 등의 제조 과정에 관한 자료를 제출하여야 한다. 또한 클로닝을 통해 제조된 재조합 플라스미드를 구성하는 유전자의 위치 및 기능 등에 대한 정보 제출이 필요하다.

보완제출자료 예시

「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」 [별표3] 임상시험용 생물의약품 품질문서 작성 방법 2.S.2.3. 원료관리 및 2.S.3.1. 구조 및 기타 특성

- ① 플라스미드 벡터에 대한 정보 (출처, 구성, 유전자 기능 및 시험성적서)
- ② 유전자 서열분석 결과 제출 (항원 생산을 위한 출발물질)
- ③ 클로닝에 사용된 대장균의 품질시험성적서
- ④ 발현 유전자 확인시험 등의 출발물질에 대한 품질관리시험 설정 및 시험성적서

사례 II-04

보완사항

제조과정 중에 사용되는 '사람 또는 동물유래성분' 자료 제출

보완사유

최종제품이 동물유래성분을 함유하거나 제조과정 중 동물유래성분을 사용하는 경우 기원 동물 및 사용부위를 제조방법에 기재하여야 하고, 반추동물유래성분의 경우에는 전염성 해면상뇌증 (TSE) 감염을 방지하기 위한 원료선택 (반추동물의 원산국, 반추동물의 연령 등) 또는 처리방법 등을 제조방법에 기재하여야 한다.

※ 관련 규정 : 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」 제5조(제출자료의 요건) 제4항제3호, 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」 [별표3] 임상시험용 생물의약품의 품질문서 작성방법 3.A.2, 「생물학적제제 등의 품목허가·심사규정」 제14조(제조방법) 제3항

보완제출자료 예시

- ① 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」 [별표3] 임상시험용 생물의약품 품질문서 작성방법 2.S.2.3. 원료 관리
- ② 원료 시험성적서 (반추동물유래성분 사용 시, 수출국 정부 또는 공공기관이 발행한 전염성해면상뇌증 (TSE) 미감염증명서)
- ③ 동물유래성분의 기원동물 및 사용부위를 해당 공정의 비고란에 작성한 제조방법

사례 II-05

보완사항

「생물학적제제 등의 품목허가·심사규정」(식품의약품안전처 고시) [별표 5]에 따른 제조방법 및 제조공정흐름도 작성

보완사유

원료의약품 및 임상시험용의약품의 제조공정 및 공정관리에 관한 자료로서 제조공정에 사용된 출발물질부터 각 단위공정이 누락되지 않도록 순차적으로 단위공정별로 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 [별표 5] 제조방법 작성요령에 따라 작성하여 제출하여야 한다. 출발물질인 세포은행 및 바이러스시드의 제조 및 최대계대력 등에 대한 사항과 원료의약품 및 임상시험용의약품의 제조크기, 직접용기, 보관조건, 제조원 및 사용(유효)기간 등을 기재하여야 한다.

※ 관련 규정 : 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」 제5조(제출자료의 요건) 제4항제3호, 「생물학적제제 등의 품목허가·심사규정」 제14조(제조방법)

보완제출자료 예시

「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 [별표 5] 제조방법 작성요령의 서식에 따라 공정 단계별 원료, 공정과정, 품질관리 등에 대한 내용이 포함된 제조방법 및 제조공정흐름도 제출 (면역증강제 사용 시, 해당 내용 포함 필요)

사례 II-06

보완사항

제조방법 변경에 대한 상세자료 제출

보완사유

이전 임상시험 시료 (비임상시험 포함)와 제조공정 상에 차이가 있는 경우 변경사항에 대한 비교표 등 변경에 대한 자료를 제출하여야 한다. 또한 변경된 제조공정으로 제조된 원료의약품 및 임상시험용 의약품이 이전 임상시험(비임상시험) 배치와 품질이 동등함을 입증하여야 한다.

코로나19 백신의 경우, 대유행 상황에서의 신속한 개발 필요성으로 연구용 세포주에서 제조된 임상시험용의약품으로 초기 임상을 수행할 수 있다. 다만, 이후 임상에서는 확립된 세포주를 사용하여 백신을 제조하여야 하며, 변경 전·후 비교동등성 (세포주, 원액 및 완제의약품에 대한 특성 및 배치분석 자료 등) 자료를 제출하여야 한다.

보완제출자료 예시

- ① 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」 [별표3] 임상시험용 생물의약품 품질문서 작성방법 2.S.2.2. 제조공정 및 공정관리, 2.S.2.4. 주요공정 및 중간체 관리, 2.S.2.5. 공정 밸리데이션 및 평가, 2.S.2.6. 제조공정개발, 2.P.3. 제조 향에서 제조변경사항 작성
 - * 공정 밸리데이션 평가 자료의 경우, 초기 임상에서는 자료가 요구되지 않으며, 후기 임상의 경우 변경된 공정에 대한 요약자료 제출
- ② 변경 전·후 비교동등성 자료 (세포주, 원액 및 완제의약품에 대한 특성 및 배치분석 결과 등)

3. 임상시험용의약품 품질관리

사례 II-07

보완사항

원료의약품 생산을 위해 기질로서 사용한 세포주에서 외래성 오염인자 부정시험을 실시하고 결과 제출

보완사유

외래성 인자에 오염된 세포는 백신 생산을 위한 기질로서 적합하지 않다. 확립된 마스터 세포은행 및 제조용세포은행, 생산종결세포에서 외래성 오염인자 부정시험을 실시하여 외래성 인자에 의한 오염이 없음을 증명하여야 한다.

‘생물의약품 생산에 사용되는 세포기질 관리 가이드라인’ 참고하여 세포기질에 존재할 가능성이 있는 바이러스군과 특정 바이러스에 대한 체내(*in vivo*) 시험 및 체외(*in vitro*) 시험을 실시하고, 세균, 진균, 폴리큐트 및 결핵균에 대한 시험 등을 실시하여 오염이 없음을 증명하여야 한다.

일부 동물세포는 레트로바이러스 같은 내인성 인자를 함유하고 발현하기도 한다. 이러한 경우, 최대 세포연령 (계대수) 또는 그 이상 증식된 마스터세포은행이나 제조용세포은행에서 적합한 시험방법으로 레트로바이러스 부정시험을 실시하여 감염성 레트로바이러스가 존재하지 않음을 입증하여야 한다. 필요에 따라서 레트로바이러스의 제거 및/또는 불활화에 대한 평가를 실시하고 결과를 제출하여야 한다.

보완제출자료 예시

- ① 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」 [별표3] 임상시험용 생물의약품 품질문서 작성방법 2.S.2.3. 원료 관리
- ② 외래성 오염인자 부정시험 실시 결과 (시험성적서)
 - * 초기임상의 경우, PCR 법 등 *in-vitro* 시험법으로 수행한 결과 제출 가능

사례 II-08

보완사항

제조과정 중 사용된 항생제 및 원료물질 등에 대한 불순물 잔류평가 자료 제출

보완사유

원료의약품의 출발물질 또는 제조과정에서 유래하는 불순물, 분해생성물, 잔류용매 등에 대해 평가하고, 분석 결과를 근거로 품질관리 규격을 설정하여야 한다 (예: 잔류숙주유래 DNA, mRNA 및 단백질 등). 불순물은 안전성 및 배치분석 결과 등을 고려하여 기준을 설정하여야 한다 (필요 시 이론적 수치 등 결과 요청).

* 초기 임상 의 경우, 확정된 규격이 요구되지 않음

보완제출자료 예시

- ① 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」 [별표3] 임상시험용 생물의약품 품질문서 작성방법 2.S.3.2. 불순물
- ② 일부 공정 관련 불순물이 제거되었음을 확인 또는 추정할 수 있는 자료 (시험성적서 등)

사례 II-09

보완사항

원료의약품의 순도(불순물, 분해생성물 및 잔류용매 등)에 관한 기준 설정

보완사유

원료의약품의 출발물질 또는 제조공정에서 유래하는 불순물, 분해생성물 및 잔류용매 등을 기술하고 적합한 시험방법 (HPLC 크로마토그램 등)을 사용하여 분석한 결과 등을 근거로 규격을 설정하여야 한다.

* 초기 임상의 경우, 확정된 규격이 요구되지 않음

보완제출자료 예시

- ① 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」 [별표3] 임상시험용 생물의약품 품질문서 작성 방법 2.S.4. 원료의약품의 관리
- ② 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 [별표 11] 생물학적제제 원료의약품의 별첨규격 작성 예에 따라 작성한 원료의약품의 별첨규격
- ③ 원료의약품의 배치분석 결과 (시험성적서)
- ④ 공정서 규격으로 설정할 경우, 공정서 규격에 적합함을 확인할 수 있는 자료

사례 II-10

보완사항

GMP 시설에서 생산한 원료의약품과 임상시험용 의약품의 배치분석 결과 제출

보완사유

임상시험용 의약품 제조 및 품질관리기준에 맞게 제조된 원료 및 임상시험용의약품에 대한 품질관리 자료가 제출되어야 한다. 출발물질을 포함하여 생산에 사용된 물질에 대한 품질관리가 이루어져야 하며, 특히 생산된 원료의약품과 임상시험용의약품의 품질관리 항목에 대한 시험을 실시하고 그 결과를 제출하여야 한다.

※ 관련 규정 : (「의약품 등의 안전에 관한 규칙 제24조(임상시험계획의 승인 등) 제1항제3호, 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」 제5조(제출자료의 요건) 제2항, 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」 제5조(제출자료의 요건) 제4항제3호)

보완제출자료 예시

- ① 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」 [별표3] 임상시험용 생물의약품 품질문서 작성방법 2.S.4.4. 배치분석 및 2.P.5.4. 배치분석
- ② 임상시험용의약품이 제조 및 품질관리기준에 맞게 제조되었음을 증명하는 서류 또는 자료
- ③ 원료의약품 및 임상시험용 의약품의 배치분석 결과 (시험성적서)

사례 II-11

보완사항

아데노바이러스 벡터 백신을 이용하여 코로나19 백신을 개발하는 경우, 원료의약품 및 임상 시험용 의약품에 대한 품질시험으로 복제 가능 아데노바이러스 부정시험 및 AAV(Adeno-associated virus) 부정시험 설정 및 시험결과 제출

보완사유

바이러스벡터를 사용하여 백신을 개발하는 경우, 백신의 항원으로 작용하는 단백질만 발현되고, 바이러스 벡터 자체가 인체 내에서 복제되지 않음을 확인하여야 한다. 코로나19 백신 제조 시 아데노바이러스가 벡터로 사용되는 경우, 복제가능 아데노바이러스 부정시험, AAV(Adeno-Associated Virus) 부정시험 결과 등을 제출하여야 한다.

보완제출자료 예시

- ① 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」 [별표3] 임상시험용 생물학의약품 품질문서 작성방법 2.S.4. 원료의약품의 관리 및 2.P.5. 임상시험용의약품의 관리
- ② 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 [별표 11] 생물학적제제 원료의약품의 별첨규격 작성 예에 따라 작성한 원료의약품의 별첨규격
- ③ 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 [별표 13] 생물학적제제 완제의약품의 기준 및 시험방법 작성 예에 따라 작성한 완제의약품의 기준 및 시험방법
- ④ 복제가능 아데노바이러스 부정시험, AAV (Adeno-Associated Virus) 부정시험 결과 (시험성적서 등) (원료의약품 및 완제의약품의 배치분석 결과로 대체 가능)

사례 II-12

보완사항

백신 접종 시 항원과 면역증강제를 혼합하는 경우, 임상시험용의약품과 혼합 후 품질관리 자료 제출

보완사유

투여 직전 항원과 면역증강제를 혼합하는 경우 혼합 후 항원과 면역증강제가 간섭효과 없이 균질하게 섞이고 혼합 전·후 임상시험용의약품의 역가가 동등하게 유지 등 품질에 영향을 주지 않음을 확인하고, 필요 시 품질관리 규격을 설정한다.

* 초기 임상 의 경우 제출 불필요

보완제출자료 예시

- ① 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」 [별표3] 임상시험용 생물학의약품 품질문서 작성방법 2.P.8. 안정성 자료 중 개봉 후 사용 (in-use) 안정성 자료
- ② 면역증강제와 혼합 후 항원의 역가, 확인, 안정성 측면에서 혼합 전과 동등함을 증명하는 시험 결과 (면역증강제에 의해 항원의 항원성에 영향이 없음을 증명하는 자료 포함)
- ③ 항원과 혼합 후 면역증강제가 원료 특성을 혼합 전과 동일하게 유지함을 증명하는 자료

사례 II-13

보완사항

식품의약품안전처에서 인정하는 공정서 및 공인된 시험방법이 아닌 시험항목에 대한 밸리데이션 수행 결과 요약 자료 제출

보완사유

개발 초기단계(임상 1상)에서는 시험방법에 대한 밸리데이션 수행 결과 제출이 요구되지 않으나 사용되는 시험법의 밸리데이션을 수행하기 위한 허용 한도 및 파라미터(특이성, 직선성, 범위, 정확성, 정밀성, 정량한계 및 검출한계)를 표 서식으로 제시하여야 한다.

제2상 및 제3상 임상시험의 경우, 사용된 시험법의 적합성을 수행한 밸리데이션의 결과 요약표(시험결과 또는 수치 포함)를 제출하여 증명하여야 하고 전체 밸리데이션 보고서를 제시할 필요는 없다.

※ 관련 규정 : 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」 제5조(제출자료의 요건) 제4항제3호 및 [별표 3] 임상시험용 생물의약품의 품질문서 작성방법

보완제출자료 예시

「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」 [별표3] 임상시험용 생물의약품 품질문서 작성 방법 2.S.4.3. 및 2.P.5.2. 시험방법 밸리데이션

: 임상 진행 수준에 따른 시험방법 밸리데이션 수행 결과 요약표

4. 표준품

사례 II-14

보완사항

원료의약품 및 임상시험용의약품의 확인 및 정량시험 등에 사용된 표준품 자료 제출

보완사유

사람이나 다른 생물체에서 유래된 것을 원료 또는 재료로 하여 제조된 생물의약품 특성 때문에 임상시험용의약품의 배치들간의 일관성, 허가될 제품과 동등성을 보장하고, 공정 개발과 상업적 생산 사이의 관련성 제공을 위해 특성 분석이 잘된 표준 물질을 사용하여야 한다. 표준물질의 특성 분석은 신뢰성 있는 최신 시험법으로 수행되고 충분히 기재되어야 한다. 자사 표준물질 (표준품)을 확립한 경우, 제조 및 관리 방법과 품질 관리시험 결과를 포함한 관련 정보를 제출하여야 한다.

보완제출자료 예시

- ① 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」 [별표3] 임상시험용 생물의약품 품질문서 작성방법 2.S.5. 및 2.P.6. 표준품 또는 표준물질
- ② 표준품 및 표준물질의 시험성적서
- ③ 자사 표준물질인 경우 제조 및 관리 방법에 관한 자료, 시험성적서

5. 용기 및 포장

사례 II-15

보완사항

원료의약품 및 임상시험용의약품의 보관 용기의 규격에 대한 자료 제출

보완사유

일차 용기의 재료, 규격, 용량, 크기 등에 대한 자료를 제출하여야 한다. 공정서 규격에 적합할 경우, 공정서 규격을 인용할 수 있다.

보완제출자료 예시

「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」 [별표3] 임상시험용 생물의약품 품질문서 작성
방법 2.S.6. 및 2.P.7. 용기 및 포장
: 일차 용기의 도면, 규격서 및 시험성적서

6. 안정성

사례 II-16

보완사항

사용(유효)기간 설정 근거 제출

보완사유

원료의약품 및 임상시험용의약품의 안정성에 대한 확보된 장기보존시험 자료에 대한 평가를 바탕으로 조건하의 사용기간을 기재한다. 다만 사용기간 설정이 어려운 경우, 사용기간 대신 안정성 시험계획서 및 안정성시험 이행서약을 제출하고 안정성시험 계획에 따라 설정할 수 있다. 이행서약서에는 제출한 안정성시험 계획서에 따라 안정성시험을 실시할 것이며, 안정성 시험 중 기준 이탈, 시험 결과의 부정적인 경향성 등이 발생하면 즉시 모든 시정 조치와 함께 식약처에 해당 사항을 보고할 것을 기재한다.

※ 관련 규정 : 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」 제5조제4항, 「생물학적제제 등의 품목 허가·심사 규정」 제7조, 「의약품등의 안정성시험기준」 제3조

보완제출자료 예시

「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」 [별표3] 임상시험용 생물의약품 품질문서 작성 방법 2.S.7. 및 2.P.8. 안정성

- : ① 안정성 시험항목 및 시험방법을 간략히 기재
② 배치정보 (배치번호, 배치크기, 제조일 등) 및 시험결과를 포함한 안정성시험 요약표
③ 안정성 시험계획서 및 이행서약서

사례 II-17

보완사항

안정성 시험항목 설정 근거 제출

보완사유

임상시험 실시 기간 동안 원료의약품 및 임상시험용의약품의 안정성을 입증하기 위하여 안정성 시험자료를 제출하여야 한다. 제출자료는 계획된 임상시험에 사용될 물질의 품질을 대표하는 1개 이상의 배치에 대하여 실시한 시험의 종류, 시험결과를 요약된 표로 제출한다. 이때 시험의 종류는 기준 및 시험방법에 설정한 전 항목을 원칙으로 하고 순도/불순물 프로파일과 역가 (또는 항원함량) 변화를 검출할 수 있는 시험을 포함하는 것을 권고한다. 다만, 시험항목을 생략할 경우에는 그 사유를 명확히 기재하여야 한다.

※ 관련 규정 : 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」 제5조제4항, 「생물학적제제 등의 품목 허가·심사 규정」 제7조, 「의약품등의 안정성시험기준」 제3조

보완제출자료 예시

「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」 [별표3] 임상시험용 생물의약품 품질문서 작성 방법 2.S.7. 및 2.P.8. 안정성

: 안정성 시험항목 설정에 대한 과학적으로 타당한 근거 및 사유 기재

사례 II-18

보완사항

다회용 제품 (multi dose)의 사용 중 (in-use) 안정성 자료 제출

보완사유

다회용 백신은 미생물 오염 예방 등을 위하여 보존제가 함유되어야 하나, 보존제가 함유되지 않은 경우, 사용 중 보관기간 이후에도 품질에 영향이 없으며, 미생물 오염에도 안전함을 확인하여야 한다.

참고로, 동결건조제품의 경우 용해 후 사용하는 보관조건 및 기간에 따라 사용 중 안정성 자료가 요구될 수 있다.

* 초기 임상 의 경우 제출 불필요

보완제출자료 예시

「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」 [별표3] 임상시험용 생물의약품 품질문서 작성 방법 2.S.7. 및 2.P.8. 안정성

: 개봉 후 보관조건 (온도 및 기간), 최대 투여 횟수를 고려하여 계획한 안정성 시험 결과 (시험항목은 원칙적으로 장기보존시험의 기준으로 설정하고, 사용 중 오염이 없음을 증명하는 자료 제출 필요)

사례 II-19

보완사항

원료의약품의 보관 용기와 안정성 시험에 사용된 용기가 상이한 사유 제출

보완사유

안정성 시험을 위한 원료의약품은 임상시험 배치 제조 시 사용된 원료의약품의 용기 및 포장과 동일한 재질의 용기에 담아서 보관하여야 한다. 다만, 크기만을 줄인 용기의 사용이 허용되므로 원료의약품의 보관 용기와 안정성 시험에 사용된 용기가 동일한 재질임을 확인할 수 있는 자료 제출이 필요하다.

보완제출자료 예시

「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」 [별표3] 임상시험용 생물의약품 품질문서 작성 방법 2.S.7. 및 2.P.8. 안정성

: 원료의약품의 보관용기 및 안정성시험에 사용된 용기의 규격서 및 시험성적서

* 초기임상의 경우, 용기에 대한 간략 정보 기재 가능

사례 II-20

보완사항

임상시험용의약품의 보관온도와 사용 중 보관온도가 다른 경우, 이에 대한 근거 (사용 중 안정성시험 결과 등) 제출

보완사유

현장에서의 사용 편리성을 위하여 임상시험용의약품의 보관조건과 사용 시 보관조건을 다르게 적용하고자 할 경우, 사용 시 보관조건에 대한 안정성 결과를 제출하여야 한다. 예를 들어, 임상시험용의약품의 보관조건이 $-20 \pm 5 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 이나, 사용 시 $5 \pm 3 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서도 보관이 가능하도록 기재하고 싶은 경우, 사용 중 온도조건($5 \pm 3 \text{ }^{\circ}\text{C}$)에서의 안정성 결과를 제출하여야 한다.

보완제출자료 예시

「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」 [별표3] 임상시험용 생물의약품 품질문서 작성 방법 2.S.7. 및 2.P.8. 안정성
: 사용 중 보관온도 조건에서의 안정성시험 결과

7. 위약 및 대조약의 품질에 관한 자료

사례 II-21

보완사항

위약에 대한 자료 제출

보완사유

위약을 사용할 경우 원료약품 및 그 분량, 시험법 및 허용기준을 포함한 기준규격 및 시험 성적서를 제출하여야 하며 기준에는 적어도 각 임상시험용의약품과 위약의 차이를 명확하게 구별할 수 있는 시험이 포함되어야 한다. 또한 제조원의 주소, 제조공정, 일차포장에 대해 기재하여야 한다.

위약의 사용기간은 임상시험 기간 동안 품질이 보장될 수 있도록 설정하고, 위약에서 물리적 특성 변화 또는 분해가 있을 것으로 의심되는 경우 안정성시험 자료가 요구될 수 있다.

보완제출자료 예시

위약의 품질에 관한 자료로서 원료약품 및 그 분량, 제조원, 구조결정·물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료(제조방법, 기준 및 시험방법, 품질관리시험 결과, 안정성시험 자료 등)

다만, 국내 허가(신고)된 의약품을 사용할 경우 전부 또는 일부 자료 생략 가능함

위약으로 주사용수 또는 생리식염수를 사용할 경우, 국내 허가 확인 시 별도 자료 제출 불필요

사례 II-22

보완사항

대조약에 대한 자료 제출

보완사유

임상시험에 사용되는 대조약에 대한 정보를 기재하여야 한다.

이미 허가된 시판 완제의약품과 동일한 경우, 추가적인 정보를 제출하지 않는다.

보완제출자료 예시

대조약의 품질에 관한 자료로서 원료약품 및 그 분량, 제조원, 구조결정·물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료 (제조방법, 기준 및 시험방법, 품질관리시험 결과, 안정성시험 자료 등)

III. 비임상 분야 다빈도 보완사항

신속한 코로나19 백신의 임상진입을 위하여, 비임상시험 자료 중 일부 제출자료는 초기 임상 (임상 1상) 시 계획서 (또는 중간결과)를 제출하여 임상시험과 병행진행 가능하며, 추후 후기임상 (임상 2·3상) 진입 전까지 최종 결과를 제출할 수 있다.

1. 효력

사례 III-01

보완사항

면역 후 공격시험자료 수행계획(제출 일정 포함)

보완사유

「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제25조(심사기준)제5호에 따라 백신제제의 효력 시험자료는 '감수성 있는 실험동물에서의 면역 후 공격시험(Challenge Test)을 통한 방어 여부를 확인할 수 있는 자료'를 제출하는 것이 원칙이다. 다만 코로나19 팬데믹 상황임을 감안하여 1상 임상시험 진입 전 면역원성 시험 (중화항체가 시험)을 제출하고, 1상 임상 시험과 병행하여 공격시험을 수행할 수 있다. 따라서 1상 임상시험 신청 시 공격시험 수행 계획(제출 일정 포함)을 제출함으로써 이행 서약을 하여야 한다.

보완제출자료 예시

'비임상시험성적에 관한 자료'에 면역 후 공격시험 수행계획(시험 설계, 제출 일정 등) 기재

2. 독성

사례 III-02

보완사항

반복투여독성시험 자료에서 면역증강제(또는 LNP) 단독군의 투여량을 확인할 수 있는 자료

보완사유

새로운 첨가제 (예, 면역증강제, mRNA 백신에서 LNP)를 사용할 경우 첨가제 단독에 대한 독성시험자료가 요구되며 투여량은 임상시험에서 사용되는 용량을 참고한다.

독성시험 결과보고서에서는 첨가제의 투여 함량으로 기재하여 실제 임상시험에서의 안전성을 담보할 수 있는 용량인지 확인할 수 있어야 한다.

보완제출자료 예시

첨가제의 함량을 확인할 수 있는 첨가제 시험성적서 (CoA) 등 제출

사례 III-03

보완사항

반복투여독성시험의 최종결과보고서 제출 일정

보완사유

코로나19 팬데믹 상황임을 감안하여 반복투여독성시험은 회복군까지의 조직병리결과가 포함된 반복투여독성시험의 중간결과로 1상 임상시험 진입이 가능하지만, 제출 서류에 최종결과보고서 제출 일정을 기재함으로써 이행 서약을 하여야 한다.

보완제출자료 예시

‘비임상시험성적에 관한 자료’에 반복투여독성시험의 최종결과보고서 제출 일정 기재

사례 III-04

보완사항

단회독성, 생식발생독성, 유전독성, 발암독성, 국소내성 시험 자료 혹은 미제출 사유

보완사유

단회독성, 생식발생독성, 유전독성, 발암독성, 국소내성 시험을 미수행 시 개발 백신의 특성 및 개발단계에 따라 미수행한 과학적 근거 및 사유를 제시하여야 한다.

보완제출자료 예시

(작성예시)

아래의 표를 참고하여 미수행 사유 및 일정 등을 제시한다.

항목	기존 제형의 백신	신규 제형의 백신	새로운 첨가제
단회	· 생물의약품 비임상시험 가이드라인에 따라 반복투여독성시험 자료로 대체함	· 생물의약품 비임상시험 가이드라인에 따라 반복투여독성시험 자료로 대체함	· 생물의약품 비임상시험 가이드라인에 따라 반복투여독성시험 자료로 대체함
반복	· 반복투여독성시험 결과보고서를 제출함 · 중간결과보고서를 제출할 경우 최소한 회복군의 조직병리학 검사 결과까지가 포함되어야 하며, 최종 결과보고서의 제출 일정을 제시해야 함	· 동일 플랫폼의 다른 다수의 예방백신에서 수행된 비임상시험 및 임상시험 자료 제출하여 충분한 안전성이 확인될 경우 임상 1상과 병행하여 수행 가능함 · 다만 계획서를 제출하고 다음 단계 임상시험 신청 전까지 결과보고서 제출	· 중간결과보고서 제출 시, 제출자료 범위는 기존 제형 백신과 동일 · 백신제제(주성분+첨가제) 반복투여독성시험에서 첨가제 단독 투여군을 추가하여 수행 가능 <투여군 구성 예시> ① 백신제제 투여군 ② 첨가제 단독 투여군 ③ 음성대조군
국소내성	· 반복투여독성시험에서 투여 부위 독성병리 자료로 갈음 가능	· 반복투여독성시험에서 투여 부위 독성병리 자료로 갈음 가능	· 반복투여독성시험에서 투여 부위 독성병리 자료로 갈음 가능

유전	· 생물의약품 비임상시험 가이드라인에 따라 일반적으로 요구되지 않음	· 임상 1상과 병행하여 수행 가능함	· 임상 1상과 병행하여 수행 가능함 · 백신제제(주성분+첨가제) 유전독성시험에서 첨가제 단독 투여군을 추가하여 수행 가능 <투여군 구성 예시> ① 백신제제 투여군 ② 첨가제 단독 투여군 ③ 음성대조군 ④ 양성대조군
발암	· 생물의약품 비임상시험 가이드라인에 따라 일반적으로 요구되지 않음	· 백신 성분이 핵막으로 유입되어 유전자의 변형에 관여하지 않는다는 근거 제시	· 백신 성분이 핵막으로 유입되어 유전자의 변형에 관여하지 않는다는 근거 제시
생식발생	· 3상 임상시험 계획 제출 전까지 수행 가능함	· 3상 임상시험 계획 제출 전까지 수행 가능함	· 3상 임상시험 계획 제출 전까지 수행 가능함 · 백신제제(주성분+첨가제) 생식발생독성시험에서 첨가제 단독 투여군을 추가하여 수행 가능 <투여군 구성 예시> ① 백신제제 투여군 ② 첨가제 단독 투여군 ③ 음성대조군
<ul style="list-style-type: none"> · 기존 제형 : 재조합 백신, 불활화 백신 등 기존의 감염병 예방백신으로서 사용례가 풍부한 제형의 백신 · 신규 제형 : DNA 백신, mRNA 백신, 바이러스벡터 백신 등 감염병 예방백신으로서 사용례가 제한적인 제형의 백신 · 새로운 첨가제 : 사용례가 없는 첨가제(면역증강제, mRNA 백신에서의 지질나노입자 등) 			

3. 안전성 약리

사례 III-05

보완사항

안전성 약리 시험 자료 혹은 미제출 사유

보완사유

안전성 약리시험을 미수행하였다면 개발 백신의 특성 및 개발단계에 맞게 미수행한 과학적 근거 및 사유를 제시하여야 한다.

보완제출자료 예시 (작성예시)

아래의 표를 참고하여 미수행 사유 및 일정 등을 제시한다.

항목	기존 제형의 백신	신규 제형의 백신	새로운 첨가제
안전성 약리	· 생물의약품 비임상시험 가이드라인에 따라 일반적으로 요구되지 않음	· 임상 1상과 병행하여 수행 가능하나 계획서를 제출하고 다음 단계 임상시험 신청 전까지 결과보고서 제출 · 반복투여독성시험의 일부로서 안전성 약리 지표를 포함하여 평가 가능	· 백신제제(주성분+첨가제)에 대한 안전성 약리시험 수행이 필요
<ul style="list-style-type: none"> · 기존 제형 : 재조합 백신, 불활화 백신 등 기존의 감염병 예방백신으로서 사용례가 풍부한 제형의 백신 · 신규 제형 : DNA 백신, mRNA 백신, 바이러스백터 백신 등 감염병 예방백신으로서 사용례가 제한적인 제형의 백신 · 새로운 첨가제 : 사용례가 없는 첨가제(면역증강제, mRNA 백신에서의 지질나노입자 등) 			

4. 분포

사례 III-06

보완사항

임상시험용의약품 및 면역증강제(또는 지질나노입자)에 대한 체내분포시험 자료 혹은 미제출 사유

보완사유

신규 제형 및 새로운 첨가제가 사용되었을 경우, 임상시험용의약품 및 면역증강제 (또는 지질나노입자)에 대한 체내분포시험 자료를 제출하여야 하며, 장기 내 분포 확인 및 체내 잔존량을 확인할 수 있는 시험방법으로 수행하여야 한다. 미수행하였다면 개발하는 제품의 특성 및 개발단계에 맞게 미수행한 과학적 근거 및 사유를 제시하여야 한다.

보완제출자료 예시

(작성예시)

아래의 표를 참고하여 미수행 사유 및 일정 등을 제시한다.

항목	기존 제형의 백신	신규 제형의 백신	새로운 첨가제
체내분포시험 (백신제제)	· 생물의약품 비임상시험 가이드라인에 따라 일반적으로 요구되지 않음	· 임상 1상과 병행하여 수행 가능하나 계획서를 제출하고 다음 단계 임상시험 신청 전까지 결과보고서 제출 · 정량분석이 가능하고 정량한계 등이 밸리데이션된 시험법(예, qPCR)으로 평가	· mRNA 백신에서 지질나노입자에 대한 분포시험 자료 제출(예, 지질입자에 방사선 동위원소를 표지하여 시간대별 각 장기의 분포(%) 평가)
<ul style="list-style-type: none"> · 기존 제형 : 재조합 백신, 불활화 백신 등 기존의 감염병 예방백신으로서 사용례가 풍부한 제형의 백신 · 신규 제형 : DNA 백신, mRNA 백신, 바이러스백터 백신 등 감염병 예방백신으로서 사용례가 제한적인 제형의 백신 · 새로운 첨가제 : 사용례가 없는 첨가제(면역증강제, mRNA 백신에서의 지질나노입자 등) 			

IV. 임상시험계획서 분야 다빈도 보완사항

1. 서론

사례 IV-01

보완사항

3상에서 용량 설정 근거 및 이를 임상시험계획서에 반영

보완사유

1상 및 2상에서의 3개의 용량군에 대한 안전성·면역원성을 평가한 후 3상에서의 용량군으로 중용량군을 선택 시, 1상 및 2상 결과로 3상에서 중용량군을 선택한 근거를 명확히 제시하여야 하며 그 사유를 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제24조제2항제3호(서론 (배경, 이론적 근거, 유익성·위험성 평가 및 용량 설정 근거 등)) 에 따라 임상시험 계획서에 명확히 기재하여야 한다. 참고로 3상 용량 선정에 대한 근거를 제시할 때 고령자의 면역원성, 변이주 대응 등 여러 요소를 종합적으로 고려하여야 한다.

보완제출자료 예시

(작성예시)

초기 임상 (1상 및 2상) 에서의 안전성·면역원성 결과를 바탕으로 3상 용량을 선정한 과학적인 근거를 제시하고 이를 임상시험계획서에 기재한다.

- 고용량군에서 Solicited AE의 Grade 3(중증) 이상의 시험대상자 비율이 10%를 초과하여 안전성 측면에서 고용량군은 최종 3상 용량 후보에서 제외한다.
- 저용량군과 중용량군 간의 안전성 프로파일에서 차이는 없었다.
- 저용량군과 중용량군에서 wildtype virus 중화항체가에 대한 GMT 값은 중용량군에서 약간 높은 경향이 있으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 그러나 고령자(65~85세)에서 wildtype virus 중화항체는 중용량군에 비해 저용량군에서 유의적으로 낮았다.
- 따라서 안전성 프로파일이 허용할 만한 수준에서 고령자에서의 면역원성 저하를 감안하여 최종 용량군으로 중용량군을 선정하였다.

2. 시험모집단

사례 IV-02

보완사항

시험대상자 제외기준에서 코로나19 감염 이력이 없는 자에 대한 실험실적 기준 설정

보완사유

신청된 임상시험계획서에서는 백신 접종에 의한 정확한 면역반응 평가를 위해 시험대상자 제외기준으로 '코로나 19 감염 이력이 없는 자'를 설정하였다. 그러나 스크리닝 시 문진만으로 코로나 19 감염 이력이 없는 자를 제외할 경우 무증상 감염자가 시험대상자에 포함될 수 있으므로 실험실적 검사를 통해서도 확인하여야 한다.

보완제출자료 예시

(작성예시)

5. 시험모집단

3) 제외기준

(1) 다음의 한 가지 이상에 해당하여 코로나19에 감염된 것으로 간주되는 자

- ① 이전에 코로나19 진단을 받은 자
- ② 스크리닝 시 코로나19에 대한 항체(IgM 또는/그리고 IgG)가 양성인 자

사례 IV-03

보완사항

대조백신의 국내·외 허가사항을 반영하여 제외기준 재작성

보완사유

글로벌 임상임을 감안하여 모집하고자 하는 시험대상자의 연령이 18세 이상으로 설정되어 있으나 18세의 경우 미성년자이다. 따라서 선정기준에 미성년자에 관한 사항이 추가되어야 한다.

또한, 시험백신뿐만 아니라 대조백신도 무작위로 눈가림 배정되는 3상 비교 면역원성 임상 설계이므로 시험대상자 등록 시 제외기준에 대조백신의 국내외 허가사항 중 투여금지 또는 신중 투여 관련 사항이 반영되어야 한다.

보완제출자료 예시 (작성예시)

임상시험계획서의 선정기준에 아래와 같이 미성년자에 해당하는 내용을 추가하고, '청소년 및 시험대상자 대리인 설명서 및 동의서' 양식을 추가로 제출한다.

2) 선정기준

- ① 본 임상시험에 대한 자세한 설명을 듣고 완전히 이해한 후, 자발적으로 동의한 자.
미성년자의 경우 법정대리인이 참여를 결정하고 주의사항을 준수하기로 서면 동의한 자

대조백신이 바이러스 백신인 경우 제외 기준에 다음 사항을 포함한다.

3) 제외기준

(1) 다음과 같이 대조백신의 국내외 허가사항 중 투여 금지 또는 신중 투여 사항

- ① 혈전증의 병력 및 면역 혈소판 감소증을 포함한 자가 면역 질환 등의 이전 병력이 있는 환자
- ② 모세혈관 누출 증후군의 병력이 있는 자
- ③ 주성분 또는 구성성분에 과민증이 있는 자
- ④ 항응고제 투여자

3. 시험 설계 내용

사례 IV-04

보완사항

3상 면역원성 비교 임상에서 1차 면역원성 측정 시점에 대한 근거를 명확히 제시

보완사유

면역원성 비교임상은 대조백신 대비 개발백신의 안전성·면역원성을 평가하는 것이므로, 1차 면역원성 평가 측정 시점은 대조백신의 peak immune response 시점으로 설정하여야 한다. 개발 백신의 1상 및 2상 결과 peak immune response (최고 높은 면역반응이 일어나는 시점) 가 2차 접종 후 4주 일지라도 개발사가 제출한 논문 등 근거자료에서 확인된 대조백신의 peak immune response 는 2차 접종 후 2주라면 1차 면역원성 측정 시점은 2차 접종 후 2주로 설정하여야 한다.

보완제출자료 예시

개발사가 제출한 대조백신의 peak immune response 시점을 근거로 1차 면역원성 측정 시점을 2차 접종 후 4주에서 2주로 변경한다.

4. 임상시험용의약품의 정보 및 관리

사례 IV-05

보완사항

대조백신에 대한 정보를 임상시험계획서 상에 명확히 기재

보완사유

임상시험계획서에는 대조백신의 국내 허가 여부를 확인할 수 있도록 대조백신에 대한 상세정보 (제조원 등)를 임상시험계획서 상에 명확히 기재하여야 한다.

* 국내에서 허가되지 않은 대조백신을 사용할 경우 대조백신에 대한 안전성·유효성, 제조 및 품질에 관한 자료 등이 제출되어 평가되어야 한다.

보완제출자료 예시

대조백신이 국내 허가된 제품인지를 확인할 수 있도록 임상시험계획서 상에 상세정보 (제품명, 제조원 등) 를 명확히 기재한다.

5. 시험의 방법 및 접종계획 등

사례 IV-06

보완사항

2a상 용법·용량군 선정을 위한 1상 안전성 및 면역원성 결과 평가 기준

보완사유

임상 1/2a상 연속적 (Seamless) 설계는 1상에서는 여러 용법·용량군에서의 안전성 및 면역원성을 평가하고 1상 중간결과를 바탕으로 최적 용법·용량군을 선정하여 2a상에서 위약군과 비교하는 임상시험 설계이다. 이 경우 1상 결과에 대한 식약처의 검토 없이 바로 2a상으로 진행되는 연속적 설계이므로 1상 중간결과를 바탕으로 2a상에서 평가할 최적 용법·용량군을 선정하기 위한 안전성 및 면역원성 평가 기준을 임상시험계획서 상에 사전에 정의하여야 한다.

보완제출자료 예시 (작성예시)

9. 시험의 방법 및 접종계획

1) 전반적인 시험의 방법

2a상 용량군 선정 기준

- ① DSMB는 1상의 각 용법·용량군별로 임상시험용의약품 접종과 관련된 SAE 또는 Grade 4 이상의 AE 발생 여부 및 그 빈도를 최우선적으로 비교하여 권고안을 도출한다.
- ② ①의 선정기준을 적용하여 용법·용량군별 선정에 대한 권고안을 도출할 수 없는 경우, 1상의 용법·용량군별로 임상시험용의약품 접종과 관련된 Grade 3 이상의 전체 Solicited AE/Unsolicited AE 발생빈도를 비교하여 각각의 빈도가 전체 대상자의 10% 미만인 용량군을 우선적으로 권고한다.
- ③ ① 및 ②의 선정기준을 적용한 후에도 용량군 선정에 대한 권고안을 도출할 수 없는 경우, 임상시험용의약품 접종 후 4주 시점에서의 Wildtype virus 중화항체 시험법으로 분석한 중화항체가 GMT의 기준으로 상위 2개 용법·용량군을 권고한다.

사례 IV-07

보완사항

병용금지약물의 종류 및 금지기간을 명확히 설정할 것

보완사유

면역원성 평가 기간을 고려하여 면역원성에 영향을 줄 수 있는 병용금지약물의 종류 및 기간을 적절히 설정하여야 한다.

보완제출자료 예시 (작성예시)

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

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

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

- (1) 다른 코로나바이러스 백신
- (2) 다른 임상시험용의약품

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

사례 IV-08

보완사항

스크리닝 시 혈청 상태(Serostatus) 평가를 고려하여 스크리닝 기간을 2주 이내로 줄일 것

보완사유

3상 면역원성 비교 임상으로 1차 면역원성 평가는 혈청 음성이 자를 대상으로 한다. 따라서 혈청 상태를 평가하는 스크리닝 기간이 길 경우 (예, 1개월) 스크리닝 시 확인된 혈청 상태가 변동될 가능성이 높아지므로 스크리닝 기간을 줄여야 한다.

보완제출자료 예시

스크리닝 기간을 기존 1개월에서 2주로 수정한다.

6. 시험 절차 및 평가

사례 IV-9

보완사항

SAE (중대한 이상사례), MAAE (의료진이 검진한 이상사례), AESI (특별 관심 대상의 이상사례) 의 안전성 평가 기간을 마지막 접종 후 6개월에서 마지막 접종 후 임상시험 종료 시 (EOS) 까지로 변경

보완사유

‘코로나19 백신 개발 시 고려사항’에 따라 SAE, MAAE, AESI 의 안전성 평가 기간은 마지막 접종 후 6개월 이상이며 임상시험 종료 시까지로 설정되어야 한다. 또한 새로운 플랫폼의 백신 제제나 새로운 면역증강제를 사용할 경우 안전성 평가 기간은 마지막 접종 후 1년 이상으로 설정되어야 한다.

보완제출자료 예시 (작성예시)

10. 시험 절차 및 방법

2) 평가변수

(4) 안전성 평가변수

① 이상사례

- 임상시험용의약품 2차 접종 후 1년까지 발생한 중대한 이상사례
- 임상시험용의약품 2차 접종 후 1년까지 발생한 의료진이 검진한 이상사례
- 임상시험용의약품 2차 접종 후 1년까지 발생한 특별 관심 대상의 이상사례

사례 IV-10

보완사항

1차 면역원성 평가변수 평가 시점까지 혈청 음성임을 확인할 수 있는 실험실적 검사 절차 마련

보완사유

3상 비교 면역원성 임상 설계로 임상시험용 의약품의 접종에 의한 면역원성 비교를 위해 코로나19 감염 이력 및 코로나19 백신 접종 이력이 없는 혈청 음성인 자를 시험대상자로 한다. 무증상 감염 등을 고려할 때, 코로나19 감염 이력이 없는 자를 스크리닝 시 문진만으로 평가하면 안되며, 반드시 실험실적 검사를 통해 확인되어야 한다.

또한 혈청 음성인 상태는 스크리닝 시뿐만 아니라 1차 면역원성 평가변수 측정 시점까지 유지되어야 한다.

보완제출자료 예시 (작성예시)

‘10. 시험 절차 및 방법’ 항에 다음의 내용을 포함하여 재작성한다.

1차 면역원성 분석은 코로나19 감염 이력 및 코로나19 백신 접종 이력이 없는 혈청 음성 인자를 주분석군으로 한다. 스크리닝에서 신속항체검사 (제품명 : OOO, 제조사: OOO) 를 실시하여 혈청 음성인 자만 등록하며, 1차 평가변수 평가 시점인 2차 접종 후 2주 시점 (V5) 에 SARS-CoV-2 Nucleocapsid IgG ELISA (제품명 : OOO, 제조사: OOO)를 실시하여 정량한계 하한 (LLOQ) 인 OOO 미만을 혈청 음성으로 분류한다.

사례 IV-11

보완사항

임상시험 진행 중 이상 사례 발생에 따른 임상시험 일시 중지 기준 및 절차 기재

보완사유

대규모 시험대상자를 모집하는 3상 임상시험에서 시험대상자에 대한 안전을 보장하기 위해 임상시험 진행 중 발견되는 이상사례 항목이 포함된 임상시험 일시 중지 기준 (Halting rule) 을 설정하여 일시 중지 기준 발생 시 접종 및 대상자 등록을 멈추고 DSMB 검토에 따라 시험 재개되는 절차가 마련되어야 한다.

보완제출자료 예시 (작성예시)

‘10. 시험 절차 및 방법’ 항에 다음의 내용을 포함하여 제작성한다.

다음의 일시 중지 기준 중 하나 이상에 해당할 경우 시험대상자의 등록 및 백신 접종을 일시 중지하고 DSMB 검토 후 임상시험 재시작 여부를 결정한다.

- ① 임상시험용의약품과 연관된 사망이 발생한 경우
- ② DSMB 또는 개발사의 데이터 검토에 따라 확인된 안전성 신호 (SAE, SUSAR, AESI, MAAE, solicited/unsolicited AE가 대상이 됨) 가 발생한 경우
- ③ 코로나19 감염 또는 중증의 코로나19 증상 (예, Enhanced disease) 등을 포함하여 중증 혹은 심각한 의학적 상태에 있어서 시험 백신과 대조 백신 간에 불균형이 확인되었을 경우

사례 IV-12

보완사항

안전성 평가 방법에서 즉각적 이상 사례의 관찰 기간을 만 75세 이상 고령자의 경우 접종 후 2시간 이상으로 수정

보완사유

안전성 평가 방법에서 즉각적 이상 사례 (Immediate AE) 의 관찰 기간은 일반적으로 30분으로 설정하나, 만 75세 이상 고령자의 경우 2시간 이상으로 설정하여야 한다.

보완제출자료 예시 (작성예시)

‘10. 시험 절차 및 방법’ 항에 안전성 평가방법 중 즉각적 이상사례 (Immediate AE) 의 관찰기간은 일반적으로 30분으로 설정하고 만 75세 이상 고령자의 경우 2시간 이상으로 설정한다.

7. 자료분석 및 통계학적 고려사항

사례 IV-13

보완사항

시험대상자 수 산출 시 이용한 효과 크기에 대한 타당성 및 근거 문헌 제시

보완사유

3상 면역원성 비교 임상 설계로 시험대상자 수 산출 시 이용된 시험백신 및 대조백신의 효과 크기를 명확히 제시하고 문헌 등 그 근거를 제출해야 한다. 1차 면역원성 평가변수 (목적)는 ① 대조군 (대조백신 접종군) 대비 시험군 (시험백신 접종군) 의 GMT에서 우월성 입증, ② 대조군 대비 시험군의 혈청반응률 (SRR) 에서 비열등성을 입증하는 것이므로 각각의 평가변수 (목적) 별로 시험대상자 수 산출 근거를 제시하여야 한다.

보완제출자료 예시

(작성예시)

임상시험계획서 '11. 자료분석 및 통계학적 고려사항' 중 '7) 시험대상자 수 산출근거' 항에 다음의 내용을 추가하여 작성한다.

- 대조군 대비 시험군의 GMT에서 우월성을 검정하기 위한 시험대상자 수 = 000명
 - 시험백신의 GMT₁ = 000, SD₁ = 00 (2상 결과, 첨부 00)
 - 대조백신의 GMT₂ = 000, SD₂ = 00 (관련 문헌 제시, 첨부 00)
 - 배정비 1:1, 양측 유의수준 5%, 검정력 90%

$$\cdot n = \frac{2(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2 \sigma^2}{\epsilon^2}$$

- 대조군 대비 시험군의 SRR에서 비열등성을 검정하기 위한 시험대상자 수 = 000명
 - 시험백신의 SRR₁ = 000 (2상 결과, 첨부 00)
 - 대조백신의 SRR₂ = 000 (관련 문헌 제시, 첨부 00)
 - 배정비 1:1, 단측 유의수준 2.5%, 검정력 90%, 비열등성마진 δ 00%

$$\cdot n = \frac{(z_{\alpha} + z_{\beta})^2 (p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2))}{(\epsilon - \delta)^2}$$

코로나19 백신 임상시험계획 다빈도 보완 사례집

발행일	2022년 03월 31일
발행인	식품의약품안전처 식품의약품안전평가원장 서경원
편집위원장	식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부장 박인숙
편집위원	식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 생물제제과 김재욱, 김영훈, 김연희, 진미령, 배창준, 박상미, 송주경, 이은경, 박소영, 신진영, 이 현, 방서영, 박종식, 신숙진, 송민지, 이경윤, 권혜진, 천수정
발행부서	식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 생물제제과
연락처	식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 생물제제과
전화번호	043) 719-3451
팩스번호	043) 719-3450

공익신고자 보호법이 항상 당신의 양심을 지켜드립니다.

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

공익신고자 보호제도란?

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

※보호조치요구방법

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