

- 본 정보집은 임상시험계획서 작성을 위해 참고용으로 작성된 것이며, 제제의 특수성, 임상시험의 목적, 임상시험 계획 승인 신청 시점의 규제 요구사항 및 의료현실 등을 고려하여 적절히 수정 보완 하여 활용되어야 함
- 본 정보집은 현재까지의 경험 등에 따라 작성된 것으로, 새로운 과학적 근거가 있을 경우 동 사항을 반영하여야 함

|머|리|말|

최근 세계 여러 지역에서 조류인플루엔자, 중동호흡기 증후군(MERS), 에볼라 등 신종 감염병이 동시다발적으로 출현하고 있다. 백신은 질병예방을 위해 가장 효과적인 방어수단으로 신종 감염병 유행증가를 대비하기 위해 백신 자급화가 필수적이다. 그러나 국내 백신 시장은 신생아 감소로 인한 불안정한 내수시장 등의 문제가 자급화의 저해요인이 되고 있다. 이렇듯 백신개발 시 국내 시장만으로는 백신의 자급화가 이루어지기 어려운 상황으로 해외 진출 즉 백신 산업의 글로벌화가 반드시 이루어져야 한다.

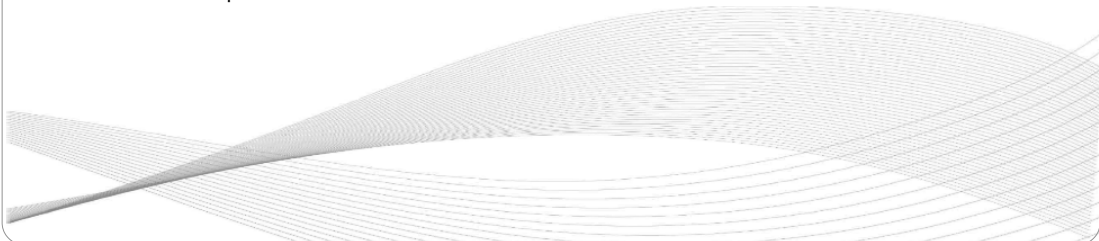
해외 백신시장은 크게 공공조달시장(Public market)과 일반시장(Public market)으로 구분되고 있는데, 공공 조달시장은 일반시장과 달리 WHO의 사전적격심사(Prequalification) 인증을 획득하여야만 백신 공급입찰 자격이 주어진다. 따라서 국내 생산 백신의 WHO 사전적격성 평가인증은 국내생산 백신의 해외진출을 위한 당면한 가장 큰 숙제이다. 또한 일반시장의 진출에 있어서도 글로벌 수준의 임상시험등 높은 신뢰성을 요구하고 있어 국내 생산 백신의 개발 단계부터 해외진출을 목표로 글로벌 기준에 적합한 생산 및 임상시험이 이루어 져야 한다. 공공조달시장의 경우도 출시된 백신의 사후 안전성관리에도 중점을 두고 있어 국내 개발 백신의 출시 후 임상연구를 통한 지속적인 안전성 평가가 이루어져야 한다.

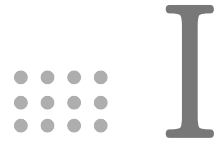
이번에 발간되는 「**백신 다국가 임상시험 프로토콜 정보집 2016**」은 '15년 수행된 연구사업에서 도출된 결과를 국내 관련 제조사 등에서 활용하도록 작성되었다. 이번 정보집에는 WHO, FDA, EMEA 등의 백신별 임상 평가 가이드라인 등을 참고하여 인플루엔자 소아/성인, 수두백신 및 Tdap백신의 다국가 임상시험 프로토콜의 기본 템플레이트를 제공하여 백신 자급화 및 해외 시장 진출을 위한 국내 백신 개발사에 참고자료로 활용하고자 한다.

|C|O|N|T|E|N|T|S|

백신 다국가 임상시험 프로토콜 정보집
2016

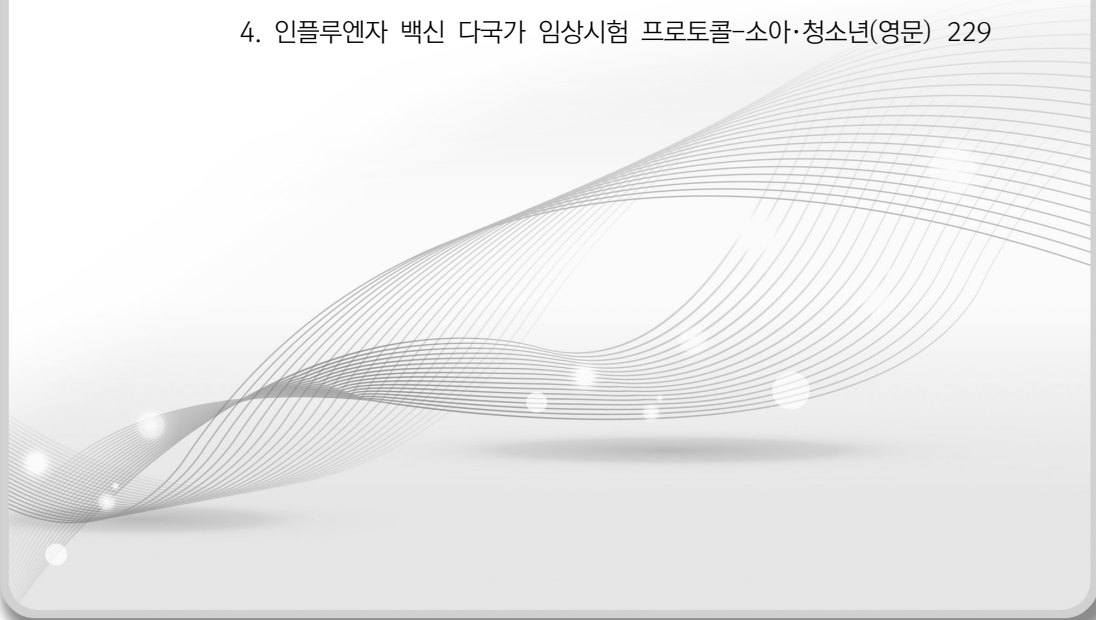
I. 인플루엔자 백신	1
1. 인플루엔자 백신 다국가 임상시험 프로토콜-성인(국문)	3
2. 인플루엔자 백신 다국가 임상시험 프로토콜-성인(영문)	75
3. 인플루엔자 백신 다국가 임상시험 프로토콜-소아·청소년(국문) ..	153
4. 인플루엔자 백신 다국가 임상시험 프로토콜-소아·청소년(영문) ..	229
II. 수두 백신	313
1. 수두 백신 다국가 임상시험 프로토콜(국문)	315
2. 수두 백신 다국가 임상시험 프로토콜(영문)	377
III. Tdap 백신	447
1. Tdap 백신 다국가 임상시험 프로토콜(국문)	449
2. Tdap 백신 다국가 임상시험 프로토콜(영문)	523





인플루엔자 백신

- | | |
|--------------------------------------|-----|
| 1. 인플루엔자 백신 다국가 임상시험 프로토콜-성인(국문) | 3 |
| 2. 인플루엔자 백신 다국가 임상시험 프로토콜-성인(영문) | 75 |
| 3. 인플루엔자 백신 다국가 임상시험 프로토콜-소아·청소년(국문) | 153 |
| 4. 인플루엔자 백신 다국가 임상시험 프로토콜-소아·청소년(영문) | 229 |



1. 인플루엔자 백신 다국가 임상시험 프로토콜 - 성인(국문)

[예시] 임상시험 계획서

건강한 만 18세 이상 만 65세 미만 성인을 대상으로 ‘Influenza vaccine’을 근육 내 주사하여 면역원성 및 안전성을 평가하기 위한 다국가, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조군 비교, 제3상 임상시험

임상시험계획서 번호:	Influenza_AD_301
임상시험계획서 버전/날짜:	Version 1.0_01 Oct 2015
시험약:	Influenza vaccine
임상시험 단계:	제 3상
임상시험의뢰자명:	미정
임상시험수탁기관:	미정
임상시험조정자:	미정
임상시험 기간:	임상시험계획서 IRB 승인일로부터 12개월

Confidential

*This document is the property of *** and may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without the express permission of ****

목 차

□ 약어 및 용어정의	11
□ 임상시험계획서 요약	12
□ 임상시험 진행 일정표	16
1. 서론	17
1.1 임상시험의 배경	17
1.2 이론적 근거	20
1.2.1 효력시험	20
1.2.2 독성시험	20
1.2.3 임상시험	20
2. 임상시험의 목적 및 가설	21
2.1 일차적 목적	21
2.2 이차적 목적	21
3. 전반적 임상시험의 설계 및 계획	22
3.1 임상시험의 설계	22
3.2 시험대상자 수 및 산정근거	23
3.2.1 시험대상자 수	23
3.2.2 산정근거	23
3.3 참여 임상시험 국가 및 기관	24
3.4 투여군 배정	25
4. 임상시험 평가방법 및 절차	26
4.1 평가방법	26
4.1.1 면역원성 평가	26

- 4.1.2 안전성 평가 28
- 4.1.3 기타 30
- 4.2 방문별 절차 30
 - 4.2.1 방문1 (Day 0 ; 스크리닝 및 임상시험용 백신 접종) 30
 - 4.2.2 방문2 (Day 3~6 ; 전화 모니터링) 31
 - 4.2.3 방문3 (Day 28+7 ; 종료방문) 31
 - 4.2.4 방문4 (Day 180+7 ; 추적관찰) 32
 - 4.2.5 Unscheduled Visit 32
- 5. 대상자 선정 및 중도탈락 기준 33**
 - 5.1 선정 기준 33
 - 5.2 제외 기준 33
 - 5.3 시험 중지 및 탈락 기준 35
 - 5.4 일시적 중단 35
 - 5.5 임상시험 순응도와 계획서 위반에 대한 처리 36
- 6. 임상시험용 의약품 37**
 - 6.1 임상시험용 의약품의 개요 37
 - 6.1.1 시험약 37
 - 6.1.2 대조약 37
 - 6.2 투여량, 투여방법 및 투여기간 37
 - 6.3 임상시험용 의약품의 생산·포장 및 라벨링 38
 - 6.4 임상시험용 의약품 관리 38
 - 6.4.1 임상시험용 백신의 운송 및 보관 조건 38
 - 6.4.2 임상시험용 백신의 수불 38
 - 6.4.3 여분 임상시험용 백신 39
 - 6.4.4 미사용 임상시험용 백신의 반납 39
 - 6.5 이중 눈가림 **39**
 - 6.5.1 이중 눈가림의 유지 및 해제 40
 - 6.5.2 시험 종료 후 이중 눈가림의 해제 40

6.6 병용약물 및 병용치료	40
6.6.1 허용되는 약물	40
6.6.2 금지되는 약물	41
7. 평가변수 및 통계분석 계획	43
7.1 평가변수	43
7.1.1 일차 면역원성 평가변수	43
7.1.2 이차 면역원성 평가변수	43
7.1.3 안전성 평가변수	44
7.2 통계 분석 계획	44
7.2.1 분석군의 정의	44
7.2.2 일반적 통계원칙	45
7.2.3 인구학적 자료와 베이스라인 특성 자료 분석	45
7.2.4 유효성 분석	45
7.2.5 안전성 분석	47
7.2.6 중도탈락 또는 결측치의 처리	48
8. 이상반응	49
8.1 이상반응의 정의	49
8.2 이상반응의 수집과 기록	50
8.3 이상반응의 평가	50
8.3.1 평가 기준	50
8.3.2 인과관계 평가	52
8.4 중대한 이상반응 보고	53
8.5 예상하지 못한 중대한 이상약물반응(SUSAR)의 보고 및 조치	54
8.6 임신	55
9. 윤리적 고려 및 행정적 절차	56
9.1 임상시험계획서의 준수	56
9.2 임상시험계획서의 승인 및 변경	56

9.3 시험대상자의 동의 절차	56
9.4 시험대상자의 안전 보호에 관한 대책	57
9.5 임상시험 후 대상자 진료 및 진료기준	57
9.6 피해자 보상에 대한 규약	57
9.7 임상시험 관련 문서 및 기록 보관	58
9.7.1 증례기록서와 근거 문서	58
9.7.2 근거자료 열람	58
9.7.3 임상시험 자료 보관	58
9.7.4 점검 및 실태조사	59
9.8 임상시험 문서 및 대상자 기록의 비밀유지	59
9.9 임상시험 실시기관의 모니터링	59
9.10 임상시험의 중단	60
9.11 임상시험 결과보고서 및 출판	60
10. 참고문헌	61
11. 부록	67
11.1 예측 부작용 및 사용상의 주의사항	67
11.1.1 시험백신의 예측 부작용 및 사용상의 주의사항	67
11.1.2 플루아릭스프리필드시린지의 예측 부작용 및 사용상의 주의사항	67
12. 별첨 목록	73

□ 약어 및 용어정의

- ADR : Adverse Drug Reaction
- AE : Adverse Event
- CDC : Centers for Disease Control and Prevention
- CRF : Case Report Form
- CRO : Contract Research Organization
- ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
- FAS : Full Analysis Set
- FDA : Food & Drug Administration
- GLP : Good Laboratory Practice
- GMT : Geometric Mean Titer
- GMR : Geometric Mean Ratio
- HCG : Human Chorionic Gonadotropin
- HIV : Human Immunodeficiency Virus
- ICF : Informed Consent Form
- ICH : International Conference on Harmonization
- Lab. : Laboratory
- LAR : Legally Acceptable Representative
- mg : Milligram
- PP : Per Protocol
- RBC : Red Blood Cell
- RNA : Ribonucleic Acid
- SD, std : Standard Deviation
- SOP : Standard Operating Procedure
- WHO : World Health Organization

□ 임상시험계획서 요약

임상시험 제목	건강한 만 18세 이상 만 65세 미만 성인을 대상으로 'influenza vaccine'을 근육 내 주사하여 면역원성 및 안전성을 평가하기 위한 다국가, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조군 비교, 제3상 임상시험
임상시험 의뢰자	미정
임상시험수탁기관	미정
실시기관 및 시험책임자	별첨 2 참조
임상시험 기간	IRB 승인일로부터 12개월
시험대상	만 18세 이상 만 65세 미만의 성인 남·녀
임상시험 목적	<p>만 18세 이상 만 65세 미만의 건강한 성인을 대상으로 "influenza 백신"의 면역원성 및 안전성을 평가한다.</p> <p>1) 1차 목적</p> <p>(1) 임상시험용 백신 접종 28 일째 혈구응집억제 항체 역가로 측정된 GMTs(GMT_{대조약}/GMT_{시험약})을 평가하여 시험군이 대조군에 비열등함을 입증</p> <p>(2) 임상시험용 백신 접종 28 일째 항체양전율 간 차이(SCR_{대조약}-SCR_{시험약})를 비교 평가하여 시험군이 대조군에 비열등함을 입증</p> <p>2) 2차 목적</p> <p>(1) 혈구응집억제 항체(HI antibody)에 대하여 백신 접종 후 양전(Seroconversion*)된 대상자 비율 평가</p> <p>(2) 혈구응집억제 항체(HI antibody)에 대하여 임상시험용 의약품 접종 후 방어 항체가 형성된 (Seroprotection*)된 대상자 비율 평가</p> <p>(3) 임상시험용 의약품 접종 전(Day 0)과 접종 후 28일 째의 혈구응집억제 항체(HI antibody) 역가로 측정된 GMT(Geometric Mean Titer) 및 GMR(Geometric Mean Ratio) 평가</p> <p>(4) 임상시험용 의약품 접종 후 7일 동안 발현된 명시된(solicted) 국소적 전신적 이상반응을 관찰하여 안전성 평가</p> <p>(5) 임상시험용 의약품 접종 후 180일 동안 발현된 명시되지 않은(unsolicited) 이상반응을 관찰하여 안전성 평가</p>
임상시험 단계 및 디자인	다국가, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조군, 평행 제3상 임상시험

<p>시험방법</p>	<p>본 임상시험은 이중 눈가림, 무작위 배정, 다기관, 활성약 대조 임상시험으로 디자인되었다.</p> <p>대상자가 임상시험에 참여할 것을 자의로 서면 동의하면, 임상시험계획서에 따라 필요한 검진 및 검사를 실시한 후 대상자 적합성 평가를 실시하여, 선정/제외기준에 적합한 대상자에 한하여 임상시험에 참여하는 순서대로 미리 생성된 무작위 배정에 따라 시험군 또는 대조군 중 한군으로 무작위 배정 된다.</p> <p>대상자 번호가 부여된 대상자는 시험약 또는 대조약 접종 전에 항체가 검사를 위한 혈액샘플을 채취하고, 시험약 또는 대조약 0.5mL를 어깨 세모근에 근육주사로 접종한 후, 면역원성 평가를 위하여 접종 4주째 최종 방문하여 혈액샘플을 채취하여 항체가 검사를 실시하며 안전성 평가를 위하여 임상시험용 백신 접종 후부터 발현된 이상반응을 다이어리에 기록하여 제출하도록 대상자를 교육한다.</p> <p>이후 임상시험용 백신 접종 180일째 전화 방문을 통해 최종적으로 추가적으로 발생한 이상반응을 점검한다.</p> <table border="1" data-bbox="439 872 1229 1138"> <thead> <tr> <th>방문1</th> <th>방문2</th> <th>방문3</th> <th>방문4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Day 0</td> <td>Day 3~6</td> <td>Day 28+7</td> <td>Day 180+7</td> </tr> <tr> <td>스크리닝 & 무작위 배정 방문</td> <td>전화 모니터링</td> <td>종료방</td> <td>전화 모니터링</td> </tr> <tr> <td>항체가 검사 임상시험용 백신접종, 이상반응 평가</td> <td>이상반응 평가</td> <td>항체가 검사, 이상반응 평가</td> <td>이상반응 평가</td> </tr> </tbody> </table>	방문1	방문2	방문3	방문4	Day 0	Day 3~6	Day 28+7	Day 180+7	스크리닝 & 무작위 배정 방문	전화 모니터링	종료방	전화 모니터링	항체가 검사 임상시험용 백신접종, 이상반응 평가	이상반응 평가	항체가 검사, 이상반응 평가	이상반응 평가
방문1	방문2	방문3	방문4														
Day 0	Day 3~6	Day 28+7	Day 180+7														
스크리닝 & 무작위 배정 방문	전화 모니터링	종료방	전화 모니터링														
항체가 검사 임상시험용 백신접종, 이상반응 평가	이상반응 평가	항체가 검사, 이상반응 평가	이상반응 평가														
<p>임상시험용 의약품</p>	<p>시험백신 : Influenza 백신 대조백신 : 임상시험 대상 백신에 따라 적절한 대조백신 선정</p>																
<p>용법·용량, 투여경로 및 투여방법</p>	<p>1회 0.5 mL를 근육 내 주사(어깨 세모근)로 접종한다.</p>																
<p>시험대상자 수</p>	<table border="1" data-bbox="439 1379 1229 1520"> <thead> <tr> <th></th> <th>시험군</th> <th>대조군</th> <th>총 대상자 수</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>면역원성 평가 레수</td> <td>678명</td> <td>678명</td> <td>1356명</td> </tr> <tr> <td>탈락율(10%) 고려 레수</td> <td>754명</td> <td>754명</td> <td>1508명</td> </tr> </tbody> </table>		시험군	대조군	총 대상자 수	면역원성 평가 레수	678명	678명	1356명	탈락율(10%) 고려 레수	754명	754명	1508명				
	시험군	대조군	총 대상자 수														
면역원성 평가 레수	678명	678명	1356명														
탈락율(10%) 고려 레수	754명	754명	1508명														
<p>선정기준</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) 만18세 이상 만 65세 미만의 건강한 성인 남·녀 2) 가임기 여성의 경우 스크리닝 방문 당시 검사한 임신진단 검사(Urine HCG)에서 음성으로 확인된 자 3) 본 임상시험에 대한 자세한 설명을 듣고 자발적으로 참여를 결정하고 주의사항을 준수하기로 서면 동의한 자 																

제외기준

- 1) 달걀이나 닭고기 그리고 백신을 구성하고 있는 성분에 알레르기의 기왕력이 있는 자
- 2) 스크리닝 전 지난 6개월 이내 인플루엔자 백신 접종력이 있는 자
- 3) 면역결핍성 질환을 포함한 면역기능장애가 있는 자 또는 이에 대한 가족력이 있는 자
- 4) 백신 접종 전 1주일 이내에 헌혈했거나, 접종 제 1일부터 제 3개월 시점까지 헌혈할 계획을 갖고 있는 자
- 5) 길랑-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome)의 기왕력이 있는 자
- 6) 다운증후군(Down's syndrome) 또는 세포유전장애(cytogenetic disorders)가 있는 자
- 7) 중증 만성 질환(예: 조절되는 고혈압을 제외한 심혈관계질환 그리고 호흡부전을 동반한 호흡기계질환, 대사성질환, 신기능 장애, 혈액소병증 등)으로 임상시험 참여가 어렵다고 시험자가 판단한 자
- 8) 근육 내 주사 시에 심각한 출혈을 유발할 위험이 있는 혈우병환자 또는 응고 장애가 있는 자
- 9) 임상시험용 백신 접종 전 72시간 이내에 체온이 38.0°C를 초과하는 급성의 발열이 있었던 자
- 10) 임상시험용백신 접종 전 28일 이내에 다른 백신 접종력이 있거나 임상시험 기간 중에 접종이 예정되어 있는 자
- 11) 임상시험용 백신 접종 전 3개월 이내에 면역억제제(immunosuppressant) 또는 면역조절제(immune modifying drug)를 투여한 경험이 있는 자
 - (1) Azathioprine, Cyclosporin, Interferon, G-CSF, Tacrolimus, Everolimus, Sirolimus 등
 - (2) 고용량의 코르티코스테로이드 제제(Prednisolone을 기준으로 1일 최대 2mg/kg에 해당하는 코르티코스테로이드 제제 투여 또는 20mg/day 이상의 용량을 지속적으로 14일 초과하여 사용하였을 경우에는 고용량으로 간주되어 본 임상시험에 참여가 제외됨. 다만, 흡입(inhaled), 비강 내(nasal) 그리고 국소적(topical) 코르티코스테로이드 제제 투여는 사용량에 관계없이 허용됨.
- 12) 임상시험용 백신 접종 전 3개월 이내에 면역글로불린 또는 혈액유래제제를 투여 받은 경험이 있거나 임상시험 기간 동안 투여가 예상되는 자
- 13) 임상시험용 백신 접종 전 30일 이내에 다른 임상시험에 참여한 자 및 임상시험기간 동안 다른 임상시험 참여가 예정된 자
- 14) 임상시험 기간 동안 임신가능성이 있는 여성 대상자 중 본 임상시험에 허용된 방법으로 피임*하기에 동의하지 않는 자

* 의학적으로 허용된 피임 방법: 콘돔, 주사용 또는 삽입용 피임제를 사용하는 경우, 자궁 내 피임장치를 설치한 경우, 경구용 피임제 등
- 15) 기타 임상적으로 유의한 의학적 또는 정신의학적 소견으로 시험자가 부적합하다고 판단한 자

<p>면역원성평가</p>	<p>1) 일차평가 변수 :</p> <p>(1) 임상시험용 의약품 접종 후 28일 째 혈구응집억제 항체(HI antibody) 역가로 측정된 GMTs($GMT_{\text{대조약}}/GMT_{\text{시험약}}$)</p> <p>(2) 임상시험용 의약품 접종 후 28일 째 혈구응집억제 항체(HI antibody) 역가로 측정된 항체양전율 간 차이($SCR_{\text{대조약}}-SCR_{\text{시험약}}$)</p> <p>2) 이차평가 변수:</p> <p>(1) 혈구응집억제 항체(HI antibody)에 대하여 백신 접종 후 양전(Seroconversion*)된 대상자 비율</p> <p>* 항체양전(Seroconversion)은 다음과 같이 정의한다. 임상시험용 의약품 접종 전(Day 0) 혈구응집억제 항체(HI antibody) 역가가 1:10 미만이고 임상시험용 의약품 접종 후 28일째 역가가 1:40 이상이 되거나(경우1), 임상시험용 의약품 접종 전(Day 0) 혈구응집억제 항체(HI antibody) 역가가 1:10 이상이고 임상시험용 의약품 접종 후 28일째 역가가 최소한 4배 이상 증가된 경우(경우2)</p> <p>(2) 혈구응집억제 항체(HI antibody)에 대하여 임상시험용 의약품 접종 후 방어 항체가 형성된 (Seroprotection*)된 대상자 비율</p> <p>* 방어항체(Seroprotection)는 다음과 같이 정의한다. 임상시험용 의약품 접종 후 28일째 혈구응집억제 항체(HI antibody) 역가가 1:40 이상인 경우</p> <p>(3) 임상시험용 의약품 접종 전(Day 0)과 접종 후 28일 째의 혈구응집억제 항체(HI antibody) 역가로 측정된 GMT(Geometric Mean Titer) 및 GMR(Geometric Mean Ratio)</p>
<p>안전성평가</p>	<p>1) 백신 접종 후 7일 동안 발현된 명시된 이상반응(solicited adverse event)</p> <p>2) 백신 접종 후 180일 동안 발현된 명시되지 않은 이상반응(unsolicited adverse event)</p> <p>3) 활력징후, 신체검진</p>

□ 임상시험 진행 일정표

Period	스크리닝&접종	관찰		추적 관찰
		1	2 ¹	
Day	Day 0	1차접종 + Day 3~6	Day 28+7	Day 180+7
대상자 서면동의서	✓			
스크리닝 번호 부여	✓			
인구학적 조사	✓			
신장 및 체중	✓		✓ ²	
병력 및 약물 투여력 조사	✓			
활력징후 ³	✓		✓	
신체검사 ⁴	✓		✓	
임신반응 검사	✓		✓	
선정/제외기준	✓			
혈액 샘플 채취 및 면역원성검사 ⁵	✓ ⁶		✓	
무작위 배정	✓			
임상시험용 백신 접종	✓			
대상자 일지배부	✓			
대상자 일지 회수			✓	
전화모니터링		✓		✓
이상반응확인	✓ ⁷	✓ ⁸	✓ ⁸	✓ ⁹
병용약물 조사		✓	✓	

1 : 시험자 또는 훈련된 임상시험담당자가 접종 후 3~6일 내에 대상자에게 전화하여 발현된 이상반응 여부와 대상자 일지 작성을 독려하고 다음 방문일정을 통보한다.

2 : 체중만 측정한다.

3 : 계획된 다른 검사 실시 이전에 측정한다.

4 : 외관, 피부, 두/경부, 흉부/폐, 심장, 복부, 비뇨/생식계, 사지, 근골격계, 신경계, 림프절 등에 대한 청진, 문진, 타진, 촉진

5 : 항체가 검사는 Central Lab.에서 일괄 실시한다.

6 : 반드시 백신 접종 전에 실시한다.

7 : 백신 접종에 따른 급성반응의 여부는 접종 후 적어도 30분 이상 관찰하여 나타나는 증상을 기록한다.

8 : 즉각적인 반응, 국소적 및 전신적 이상반응에 대해 문진을 통해 검사한다.

- 국소적 반응 : 통증, 압통, 홍반/발적, 경결/부종

- 전신적 반응 : 발열, 오심/구토, 설사, 두통, 피로, 근육통

- 기재된(Solicited) 국소적 및 전신적 반응은 대상자 및 법정대리인이 접종 후 7일간 매일 관찰한 내용을 '대상자 일지'에 기록하며 이후 180일까지 이상반응이 있다고 판단될 때 내용을 '대상자 일지'에 기록한다.

9 : 종료 방문으로부터 추적 방문 시까지 발생한 중대한 이상반응을 조사하여 기록한다.

1. 서론

1.1 임상시험의 배경

인플루엔자 바이러스는 매년 모든 연령의 사람들에게 급성 호흡기 감염을 발생시키는 대표적인 호흡기 병원 바이러스로 온대지방에서는 겨울철에 주로 유행이 발생되어 건강한 개체에서는 정상적인 생활에 지장을 주고, 65세 이상의 고연령자 및 2세 미만의 어린 소아에서는 중증 감염 및 합병증을 일으켜 입원 및 사망률을 높여 사회경제적 손실을 유발하는 질환이다. 또한 이 바이러스는 항원 변화를 일으켜 방어면역이 없는 사람들에게 대유행을 일으킬 수 있어 국제적인 감시를 통한 대비가 요구되는 대중보건학적(public health)으로 매우 중요한 질병이다. 이 질환을 예방하고 조절하기 위하여는 매년 인플루엔자 백신을 접종을 받는 것이 가장 효과적인 방법이다¹⁾.

인플루엔자 바이러스는 single strand spiral RNA virus (Orthomyxovirus)로 핵산의 구성에 따라 A, B, C 형으로 분류되며 A형과 B 형이 주로 사람에게 감염을 일으킨다. A형은 특히 표면항원인 hemagglutinin antigens(HA)과 neuramidase antigens(NA)에 의한 아형이 결정되고 주로 H1, H2, H3 및 N1, N2의 아형이 사람을 감염 시키며 이 항원의 소규모 항원변이(antigenic drift) 또는 대규모 항원변이(antigenic shift)에 따라 소규모 또는 대규모 유행을 일으키며, 2009년 신종 H1N1에 의한 대유행이 대표적인 예이다^{1,2)}. 반면, B형 인플루엔자는 두 개의 유전형 (Yamata and Victoria)으로 분류되며 A형과 달리 항원의 변화가 현저히 적으며 유행 시기에 두 유전형 모두가 감염을 일으킬 수 있다³⁾. 방어면역은 HA에 대한 항체에 의해 결정되고 이 방어항체는 대개 아형 특이 항체이므로 다른 아형에 대한 교차면역을 기대하기는 어렵다^{4,5)}.

인플루엔자 바이러스가 활동하면 지역사회 인플루엔자 발생은 4주에서 8주동안 지속되고 더 길어질 수도 있다. 증상발현 24시간 전에 바이러스가 전파될 수 있고 증상 발현 첫 3일 이내에 비강 분비물을 통해 바이러스 배출(shedding)이 최고조에 달할 수 있다⁶⁾. 일반적으로 건강한 성인에서는 인플루엔자 감염율이 2-10% 정도로 낮고 심한 감염을 보이지 않으나⁷⁻¹¹⁾, 65세

고연령자, 임산부, 만성 질환을 갖고 있는 성인에서는 감염을 및 합병증 발생과 사망률이 높다. 특히 65세 이상의 고연령 환자의 경우 인플루엔자 감염 관련 합병증 및 사망(influenza-related complications and death)이 현저히 높고, 특히 85세 이상의 연령에서 가장 사망률이 높다^{12,13)}. 임산부의 경우에도 인플루엔자 감염을 및 합병증이 임신전보다 5배 이상 높은 특성을 보인다¹⁴⁾. 소아에서와 같이 면역 저하자에서 감염 후 증상이 장기간 지속되며 인플루엔자 바이러스 배출이 지연된다^{15,16)}.

손씻기와 호흡기 위생의 개선을 통해 인플루엔자 감염을 줄일 수 있으나¹⁷⁻¹⁹⁾, 매년 인플루엔자 백신 접종을 하는 것이 가장 효율적인 감염 예방 및 관리 수단이다. 특히, 고연령군, 임산부 및 만성 질환 또는 면역 저하 상태에 있는 성인에게 매년 접종은 필수적이다²⁰⁻²⁴⁾.

인플루엔자 백신의 유효성(efficacy; prevention of illness among vaccinated persons in controlled trials)와 효과(effectiveness; prevention of illness in vaccinated population)은 피접종자(vaccinee)의 연령, 면역상태 및 유형과 유행하고 있는 인플루엔자 바이러스와의 유사성(similarity)에 따라 차이가 있을 수 있다. 그리고 연구 방법에 따라 평가가 달라 질 수 있다. 그러나 접종 전후의 HA에 대한 항체를 측정하여 항체양전율 (seroconversion rate)의 변화를 확인하는 면역원성 평가 연구(immunogenicity study) 를 통해 유효성(efficacy)를 평가하는 것이 일반적인 방법이다.

65세 미만의 건강한 성인에서 삼가 불활화 인플루엔자백신(trivalent inactivated influenza vaccine, TIV)을 1회 접종 할 경우 높은 면역원성을 보이고^{25,26)}, 입원률과 심혈관관련 합병증과 사망을 줄일 수 있는 효과를 기대할 수 있다^{27,28)}. 한편 만성 질환을 지닌 경우에는 정상 성인 보다 이런 효과는 낮으나 그래도 접종을 받지 않은 경우보다 입원율과 사망률을 줄일 수 있고 연속적으로 매년 접종을 하면 더 큰 효과를 기대할 수 있어 적극 접종을 권장하고 있다²⁰⁻²²⁾.

면역결함 환자의 경우 CD4 T-lymphocyte의 정도에 따라 면역원성의 차이가 있을 수 있고, HIV 환자의 경우에는 CD4 T-lymphocyte가 100개 이상, HIV viral copy가 30,000 미만인 경우에는 접종 후 면역원성이 좋다¹⁶⁾. 장기

이식환자의 경우에는 어떤 장기를 이식하고 이식 후 얼마 만에 접종을 하였는가에 차이가 있는 데 신장 또는 심장 이식 환자의 경우에는 면역원성이 좋으나 간이식의 경우엔 낮은 결과를 보이며²⁹⁻³¹⁾, 장기 이식 4개월 내에 접종할 경우 면역원성이 낮다³²⁾.

임산부의 경우 인플루엔자 백신 접종 후 좋은 면역원성을 보이며^{33,34)}, 접종에 의해 생성된 항체가 태아에 수동전달 되어 이런 산모로부터 출산된 유아에게도 방어 효과가 있음이 보고되어 임산부에 접종이 적극 권장되고 있다^{35,36)}.

65세 이상의 고 연령자의 경우 표준 성인 용량으로 접종한 경우보다 고 용량으로 접종한 경우 면역원성이 높게 생성되어 더 좋은 방어효과를 기대할 수 있다. 그렇지만 접종을 받은 경우가 받지 않은 경우보다 입원 및 사망률이 낮아 접종이 적극 권장되고 있고³⁷⁻³⁹⁾, 최근에는 65세 이상의 고령자들에게 면역증강제가 포함된 백신이나 고 용량 백신 접종에 대한 관심이 높고 실제 이런 백신의 생산이 이루어져 일부 국가에서 사용되고 있다.

성인에서 인플루엔자 백신 접종 후 가장 흔한 이상반응은 접종 부위의 통증으로 10~64% 정도에서 발현되며 증상은 대개 2일 내에 자연 소실된다⁴⁰⁾. 반면 전신 이상반응은 적은 것이 특징이며 이런 이상반응은 정상 성인과 고 연령군 및 만성 질환자에서 차이가 없다⁴¹⁾. 그러나 65세 이상 고 연령군에서 고 용량 백신 접종과 표준 용량 접종간의 연구에서는 고 용량 접종군에서 더 많이 발생되나 심한 정도에는 큰 차이가 없는 것으로 확인되었다³⁸⁾. 임산부에서 인플루엔자 백신 접종과 연관되어 태어나 출산 영아에게 문제가 되는 연구보고는 없고 접종 후 이상반응도 정상 성인과 큰 차이가 없는 것으로 밝혀졌다⁴²⁻⁴⁴⁾. 또한 만성 질환을 지닌 성인에서도 인플루엔자 백신 접종으로 인한 기저 질환의 악화를 보이지 않았고^{45,46)}, 이식환자의 경우에도 동종이식 성능(allograft function) 이나 이식 거부반응에 영향을 주지 않아^{47,48)} 인플루엔자 백신의 이상반응으로 인해 만성질환 및 이식환자에게 접종을 못하는 경우는 없다.

불활성화 사백신(TIV; trivalent inactivated influenza vaccine), 약독화 생백신(LAIV; live attenuated influenza vaccine) 모두 계란의 배아에서 만들어지므로 닭이나 계란 단백질에 대한 알레르기 반응(두드러기, 혈관신경부종,

전신과민증)을 보이면 접종할 수 없다(권장사항; evidence grade D). 이런 심한 접종 후 알레르기 반응은 약 1.5/1,000,000 (1.5 CASES PER ONE MILLION DOSE ADMINISTERED)의 비율로 발생할 수 있으나 성인에서는 거의 발생치 않는 것으로 알려져 있다^{49,50)}. 한편, 계란이나 깃털에 대해 알레르기 반응이 심하지 않거나 국소 반응이 있는 경우 인플루엔자 백신 접종의 금기는 아니다. 또한 매우 드물게 백신에 포함된 항원, 항생제, 보존제, 안정제 및 다른 백신 성분에 의해 과민반응이 나타날 수 있어 접종 30분 후까지 면밀한 관찰이 중요하다⁵¹⁾. 이외에 1% 정도에서 접종 24시간 내에 짧은 시간 동안 시각 및 호흡기 증상이 발현될 수 있으나 임상적으로 큰 문제없이 자연 소실되고⁵²⁻⁵⁴⁾, 인플루엔자 백신 접종과의 연관성에 대한 연구가 지속되고 있는 길랑바레 신드롬(Guillain-Barre syndrome)이 접종 6주 내에 발현될 수도 있다⁵⁵⁾

1.2 이론적 근거

1.2.1 효력시험

각 개발사에서 수행한 비임상시험 성적을 토대로 작성

1.2.2 독성시험

각 개발사에서 수행한 비임상시험 성적을 토대로 작성

1.2.3 임상시험

각 개발사에서 수행한 임상시험 성적을 토대로 작성

2. 임상시험의 목적 및 가설

만 18세 이상 만 65세 미만의 건강한 성인을 대상으로 “influenza 백신”의 면역원성 및 안전성을 평가한다.

2.1 일차적 목적

- 1) 임상시험용 백신 접종 28 일째 혈구응집억제 항체 역가로 측정된 GMTs (GMT대조약/GMT시험약)을 평가하여 시험군이 대조군에 비열등함을 입증
- 2) 임상시험용 백신 접종 28 일째 항체양전율 간 차이(SCR대조약-SCR시험약)를 비교 평가하여 시험군이 대조군에 비열등함을 입증

2.2 이차적 목적

- 1) 혈구응집억제 항체(HI antibody)에 대하여 백신 접종 후 양전(Seroconversion*)된 대상자 비율 평가
- 2) 혈구응집억제 항체(HI antibody)에 대하여 임상시험용 의약품 접종 후 방어 항체가가 형성된 (Seroprotection*)된 대상자 비율 평가
- 3) 임상시험용 의약품 접종 전(Day 0)과 접종 후 28일 째의 혈구응집억제 항체 (HI antibody) 역가로 측정된 GMT(Geometric Mean Titer) 및 GMR(Geometric Mean Ratio) 평가
- 4) 임상시험용 의약품 접종 후 7일 동안 발현된 기재된(solicited) 국소적, 전신적 이상반응을 관찰하여 안전성 평가
- 5) 임상시험용 의약품 접종 후 180일 동안 발현된 기재되지 않은(unsolicited) 이상반응을 관찰하여 안전성 평가

3. 전반적 임상시험의 설계 및 계획

3.1 임상시험의 설계

본 임상시험은 이중 눈가림, 무작위 배정, 다기관, 활성약 대조 임상시험으로 디자인되었다.

대상자가 임상시험에 참여할 것을 자의로 서면 동의하면, 임상시험계획서에 따라 필요한 검진 및 검사를 실시한 후 대상자 적합성 평가를 실시하여, 선정/제외기준에 적합한 대상자에 한하여 임상시험에 참여하는 순서대로 미리 생성된 무작위 배정에 따라 시험군 또는 대조군 중 한군으로 무작위 배정 된다.

대상자 번호가 부여된 대상자는 시험약 또는 대조약 접종 전에 항체가 검사를 위한 혈액샘플을 채취하고, 시험약 또는 대조약 0.5mL를 어깨 세모근에 근육주사로 접종한 후, 면역원성 평가를 위하여 접종 4주째 최종 방문하여 혈액샘플을 채취하여 항체가 검사를 실시하며 안전성 평가를 위하여 임상시험용 백신 접종 후부터 발현된 이상반응을 다이어리에 기록하여 제출하도록 대상자를 법정대리인을 교육한다.

이후 임상시험용 백신 접종 180일째 전화 방문을 통해 최종적으로 추가적으로 발생한 이상반응을 점검한다.

방문1	방문2	방문3	방문4
Day 0	Day 3~6	Day 28+7	Day 180+7
스크리닝 & 무작위 배정 방문	전화 모니터링	종료방문	전화 모니터링
항체가 검사 임상시험용 백신접종, 이상반응 평가	이상반응 평가	항체가 검사, 이상반응 평가	중대한 이상반응 평가

3.2 시험대상자 수 및 산정근거

3.2.1 시험대상자 수

	시험군	대조군	총 대상자 수
유효성 평가 레수	678명	678명	1356명
10% 중도 탈락율 포함한 레수	754명	754명	1508명

3.2.2 산정근거

본 임상시험의 일차 목적은 임상시험용 백신 투여 28일 후 GMT 비와 SCR 차이가 각각의 임상적 허용오차 한계인 1.5와 10% 내에서 시험군이 대조군에 비하여 비열등함을 입증하는 것이다.

본 임상시험에서는 시험약의 비열등성을 입증하기 위한 시험 대상자 수를 산출하기 위하여 2014년 GSK에서 실시한 “Fluarix US-001” 임상시험 결과를 인용하였다. 임상시험 결과 log(GMT) 표준편차는 1.53(strain 중 가장 큰 표준편차), FLUARIX의 Strain A(H1N1)의 SCR 는 59.6%(strain중 시험대상자 수 산출시 가장 보수적인 SCR)이었으며, 세 개의 strain이 두 개의 가설을 모두 만족하여야 하므로 각 가설의 검정력을 96.35%로 설정하여 전체 검정력이 80%가 되도록 하여 대상자 수를 산출하였다.

[가설1 : GMTs의 비 (GMT대조군/GMT시험군)에 대한 단측 97.5% CI (또는 양측 95% CI의 상한치)는 1.5를 초과해서는 안 된다.]

$$(1) \quad H_0 : \frac{GMT_c}{GMT_t} \geq 1.5 \quad H_1 : \frac{GMT_c}{GMT_t} < 1.5$$

여기서 GMT_c 는 대조군의 GMT(기하평균), GMT_t 는 시험군의 GMT(기하평균).

상기 가설의 시험대상자 산출을 위하여 가설 양변에 로그를 취하여, 두 군의 평균 차이에 대한 비열등성 검정을 위한 산출식을 아래와 같이 적용한다.

$$N = \frac{2\sigma^2(Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2}{\delta^2}$$

- (2) $\delta = \log(1.5) = 0.41$ 비열등성 허용오차
- (3) $\sigma = 1.53$, $\log(\text{GMT})$ 의 표준편차
- (4) $\alpha = 0.025$, $1 - \beta = 0.9635$

상기로부터

$$N = \frac{2 \times 1.53^2 \times (1.96 + 1.79)^2}{0.41^2} = 392$$

[가설2: SCR 간의 차이 (항체양전을 대조군 - 항체양전을 시험군)에 대한 단측 97.5% CI (또는 양측 95% CI의 상한치)는 10%를 초과해서는 안 된다.]

- (1) $H_0: P_c - P_t \geq 0.1$, $H_1: P_c - P_t < 0.1$
여기서 $P_c = P_t = P_{SCR}$ 로 가정
- (2) $\delta = 0.1$ 비열등성 허용오차
- (3) $P_{SCR} = 0.596$, 대조군 SCR
- (4) $\alpha = 0.025$, $1 - \beta = 0.9635$
- (5) 산출식

$$N = \frac{2 \times P_{SCR}(1 - P_{SCR})(Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2}{\delta^2}$$

상기로부터,

$$N = \frac{2 \times 0.596 \times (1 - 0.596) \times (1.96 + 1.79)^2}{0.1^2} = 678$$

따라서 두 개의 가설을 모두 만족하기 위한 대상자 수는 678명이며, 이에 탈락을 10%를 고려하여 754명의 대상자 수를 산정하였다. 이에 총 1508명(시험군 : 754명, 대조군 : 754명)의 대상자가 산정되었다.

3.3 참여 임상시험 국가 및 기관

1508명(시험군 754명, 대조군 754명)의 무작위 배정된 시험대상자를 확보하기 위해 총 (미정)개 국가에서 총 (미정)개의 기관이 본 임상시험에 참여할 것이다. 임상시험 국가 및 기관 목록은 ‘별첨 2. 임상시험 실시기관 및 시험자’에 상세히 기술하였다.

3.4 투여군 배정

임상시험의 과학적 타당성을 보장하기 위하여 대상자를 각 치료군으로 배정하는 것에 시험자의 주관이 개입되지 않도록 하여야 하며, 구체적으로 확률론적 이론에 의한 배정방법인 무작위배정법이 사용된다.

선정 및 제외 기준에 적합한 대상자는 무작위 배정 계획에 따라 시험군 및 대조군에 각 754명이 배정 되어, 고유한 무작위 배정 번호를 배정 받을 것이다. 무작위 배정된 대상자는 무작위 배정 번호에 따라 미리 생성된 무작위배정표대로 각 임상시험용 의약품을 배정 받는다.

무작위 배정표는 SAS system의 난수 생성 프로그램으로 발생된 난수(A또는 B의 무작위번호)의 순열을 시험대상자 번호 1번부터 순차적으로 적용시킨 것으로, 독립된 통계학자에 의해 SAS V9.4를 통해 임상시험 전에 미리 고안하여 생성한다.

시험대상자는 시험대상자 선정기준에 적합하고, 제외기준에 해당되지 않는 경우에 한하여, 등록되는 순서에 따라 무작위배정번호를 부여 받는다. 시험책임자, 시험담당자 및 코디네이터가 중앙등록센터의 쌍방향 웹 반응시스템(Interactive web response system, IWRS)을 이용하여 무작위배정코드를 부여 받는다.

4. 임상시험 평가방법 및 절차

4.1 평가방법

4.1.1 면역원성 평가

4.1.1.1 혈액샘플 채취 및 항체가검사

혈구응집억제 항체(HI antibody)역가 검사를 위한 혈액샘플 채취는 방문1, 종료방문에서 약 5 mL을 무균적으로 채취하며, 혈구응집억제 항체역가검사를 위한 혈청 분리를 실시한다.

항체가 검사를 위한 혈청 샘플은 중앙실험실(Central Lab.)에서 항체가 측정을 실시한다.

검체 채취 및 보관

백신 접종 전과 접종 4주 후에 정맥혈 5 mL를 채취하여 항응고제가 없는 시험관에 넣고 상온에서 세워서 30분 간 보관하여 혈액응고 반응을 유발한 다음 2000 rpm에서 15분간 원심 분리하여 혈청을 얻은 후 무균의 일회용 피펫을 사용하여 항체가 검사를 위하여 미리 제공된 cryovial에 0.3 mL 이상씩 분리하여 담는다. 3개로 나누어 검사 전까지 -70°C 냉동고에 보관한다. 혈청을 튜브로 옮기는 과정에서 혈구에 오염되지 않도록 주의한다. 혈청을 확보한 뒤 동결 시 팽창을 고려하여 총 vial 부피의 3/4을 넘지 않도록 소분하여 이하로 냉동 보관한다. 각각의 혈청 튜브에는 코드(스크리닝번호)가 기재되어 있는 미리 제공된 라벨을 부착한다. 피험자의 혈액시험관이 섞이지 않도록 한번에 한 피험자의 혈액검체가 다루어지도록 한다.

분리된 혈청은 -70°C 이하의 상태로 수직으로 세워 보관되며, 항체가 검사를 위하여 중앙실험실로 배송된다.

HI 검사

세계보건기구에서 2015년에 제안한 HI test Manual에 따라 아래와 같이 실시한다

- 1) 표준 항원 및 혈청; NIBSC로부터 2015년 인플루엔자 백신 strain에 대한 표준항원 및 항체를 구매한다
 예) 2011년 influenza strain; A/California/7/2009(H1N1), A/Victoria/210/2009 (H3N2), B/Brisbane/60/08
- 2) animal RBCs and preparation; chicken Turkey guinea pig, RBC 사용
- 3) blood 50 mL을 채취하여 1800 rpm으로 10분간 원심 분리하여 supernatant 및 buffy layer를 제거하고 PBS(pH7.2) 로 3회 세척한 다음 2-7°C 에서 검사 전까지 보관(1 주일간 유효)
- 4) Hemagglutinin titration of control antigen; animal RBC별 hemagglutinin control Ag. titration 실시
- 5) RDE treating sera; 최종적으로 1:10 희석 혈청 제조(0.3 mL RDE + 0.1 mL serum + 0.6 mL physiological saline)
- 6) 아래와 같은 그림의 template를 통해 2배수 희석법으로 피접종자의 항체를 측정

Template for serological diagnosis by Hemagglutination Inhibition test													
	test serum 1	test serum 1	test serum 1	test serum 1	reference antiserum	reference antiserum	reference antiserum	reference antiserum	reference antiserum	reference antiserum	reference antiserum	negative control serum	RBC control
	prior ^a	after ^a	prior	after	5	6	7	8	9	10	11	12	
A	10	10	10	10									
B	20	20	20	20									
C	40	40	40	40									
D	80	80	80	80									
E	160	160	160	160									
F	320	320	320	320									
G	640	640	640	640									
H	1280	1280	1280	1280									
*prior : prior to vaccination													
*after : after vaccination													

Template for serological diagnosis by Hemagglutination Inhibition test												
	test serum 1	test serum 1	test serum 1	test serum 2	test serum 2	test serum 2	test serum 2	test serum 2			negative control serum	RBC control
	prior ^a	after ^a	prior	after	prior	after	prior	after	9	10	11	12
A	10	10	10	10	10	10	10	10				
B	20	20	20	20	20	20	20	20				
C	40	40	40	40	40	40	40	40				
D	80	80	80	80	80	80	80	80				
E	160	160	160	160	160	160	160	160				
F	320	320	320	320	320	320	320	320				
G	640	640	640	640	640	640	640	640				
H	1280	1280	1280	1280	1280	1280	1280	1280				
*prior : prior to vaccination												
*after : after vaccination												

면역원성 분석

군별로 아래와 같은 항목의 면역원성을 확인하여 평가한다

- 1) seroprotection rate; antibody titers of 1:40 or more on HI assays의 결과를 보인 비율
- 2) seroconversion rate; either seroconversion or a four fold or more increase in antibody titer를 보인 비율
- 3) GMTR(geometric mean titer ratio): the ratio of the GMT after vaccination to the GMT before vaccination

RBC 결과 중에 가장 높은 항체가를 보인 결과로 항체가를 결정하고 동일한 방법을 3회 실시하여 평균 값을 최종 결과로 결정한다.

또한 본 임상시험에서 채취된 검체는 혈구응집억제 항체(HI antibody)역가 검사의 목적으로 사용될 것이며, 임상시험 목적 이외에 다른 목적으로 사용되지 않는다.

4.1.2 안전성 평가

4.1.2.1 이상반응 점검

이상반응은 대상자나 법정대리인의 자발적인 보고 및 문진으로 확인하여 기록하며, 모든 이상반응은 소실될 때까지 추적 조사한다.

기재된(Solicited) 이상반응은 본 계획서에 사전에 규정한 백신 접종 후 나타나는 이상반응으로 크게 국소적 및 전신적 반응으로 나뉘며 그 내용은 다음과 같다.

- 국소적 반응 : 통증, 압통, 홍반/발적, 경결/부종
- 전신적 반응 : 발열, 오심/구토, 설사, 두통, 피로, 근육통

기재된(Solicited) 국소적 및 전신적 반응은 대상자 또는 법정대리인이 접종 후 7일간 매일 관찰한 내용을 이상반응 평가기준에 따라 '다이어리 카드'에 기록한다.

기재되지 않은(Unsolicited) 국소적 및 전신적 이상반응은 대상자 또는 법정대리인이 관찰하여 이상반응이 있을 경우 내용을 다이어리 카드에 기록한다.

4.1.2.2 임신반응 검사

방문1과 종료방문에 불임수술 및 폐경이 확인된 대상자(surgical menopause 포함)를 제외한 가임기 여성의 경우, Urine HCG검사를 통한 임신여부를 확인한다.

반드시 시험약의 투약이 이루어지기 전에 임신반응 검사를 포함한 선정기준 및 제외기준을 모두 확인하여야 한다.

4.1.2.3 활력징후, 신장 및 체중 측정

활력징후는 방문1과 종료방문에서 시행하며, 앉은 자세에서 수축/이완기 혈압, 맥박, 고막체온을 측정한다. 활력징후 측정 결과, 임상적으로 유의한 이상이 확인되었다면 추가적인 측정시기를 설정하여 재 실시 되어야 하고, 재 실시 결과를 시험자가 확인 후 대상자의 등록여부 또는 임상시험 지속 여부를 판단한다. 이때 증례기록서의 활력 징후란에는 최종 측정 결과만 기록한다.

체중은 방문1과 방문3에 측정하고 신장은 방문1에서만 측정하며, 체중 및 신장은 겹옷 및 신발을 벗고 빈 주머니 상태에서 측정하고, 체중계는 매 방문 시 가능한 동일한 체중계를 사용한다.

4.1.2.4 신체 검진

신체검진은 방문1과 종료방문에서 실시하며, 외관, 피부, 두/경부, 흉부/폐, 심장, 복부, 비뇨/생식계, 사지, 근골격계, 신경계, 림프절, 기타 신체기관의 청진, 문진, 타진, 촉진 등을 통한 검진을 포함한다.

스크리닝 검사상 발견된 유의할 만한 사항은 근거문서 및 증례기록서의 신체 검사란에 기록하고, 임상시험용 백신의 투여개시 후 이상반응의 정의에 부합되는 신체검진 소견상 유의할 만한 사항이 발견된 경우에도 근거문서 및 증례기록서의 이상반응란에 기록한다. 단, 임상시험용 백신의 투약개시 이전에 발현된 바람직하지 못한 의학적 증상이 발현된 경우에는 근거문서 및 증례기록서의 현 병력 조사란에 추가하여 기록하도록 한다.

4.1.3 기타

4.1.3.1 인구학적 조사

임상시험에 들어가기 전, 본 임상시험의 목적과 내용에 대하여 대상자에게 상세히 설명하고, 서면으로 동의를 받고, 서면 동의를 받는 순서에 따라 스크리닝 번호를 부여한 후 인구학적 정보를 조사한다.

기록사항은 서면 동의 여부 및 동의 일자, 성별, 생년월일, 연령 등 이다.

4.1.3.2 병력 및 약물 투여력 조사

문진과 과거 진료 기록 점검을 통하여 대상자의 병력 및 약물 투여력에 대해 상세히 조사하여 기록한다. 병력 및 약물 투여력 조사에 포함되어야 하는 내용은 다음과 같다.

병력은 임상시험 참여 전 1년 이내의 외과적 수술력을 포함하여 과거력 및 현병력 및 과민반응의 유무, 발생시기(발생년도 또는 발생년월), 시험자의 의견 등을 적도록 한다.

약물 투여력은 임상시험용 백신 접종 전 4주 이내의 백신을 포함한 약물 투여력 및 투여현황(용법, 용량, 투여기간 등)에 대하여 조사하며, 이때 임상시험용 백신 접종 전 1개월 이내의 타 백신 접종력 및 다른 임상시험용 의약품 투여력, 임상시험용 백신 접종 전 3개월 이내의 면역억제제 및 면역조절제, 면역글로불린, 혈액유래제제의 투여력을 함께 기록한다.

스크리닝 시점의 약물 투여력 조사에서 확인된 내용과 비교하여 변화된 사항에 대하여 조사하고 만일 병용약물에 변화가 있다면 이를 증례기록서에 자세하게 기록하여야 한다.

4.2 방문별 절차

4.2.1 방문1 (Day 0 ; 스크리닝 및 임상시험용 백신 접종)

본 임상시험에 참가를 희망하는 대상자는 시험자로부터 시험에 대한 설명을 듣고, 다음 순서에 따라 평가를 받는다.

- 1) 시험 대상자를 시험에 참여 시키기 전에 대상자에게 시험의 목적과 내용을 상세히 설명하고, 서면동의서를 취득한다. 동의서 취득 시, 동의서 사본 및 대상자 설명문을 대상자에게 제공하여야 한다.
- 2) 대상자는 동의 순서대로 스크리닝 번호를 지정 받는다.
- 3) 대상자의 인구학적 정보와 병력(외과적 수술력을 포함한 과거력 및 현병력) 및 약물 투여력을 조사/기록한다.
- 4) 신체검사, 신장, 체중, 활력징후 등의 조사를 실시하여 방문 시 대상자의 건강 상태를 파악한다.
- 5) 가임기 여성 대상자의 경우 임신반응 검사를 실시한다.
- 6) 선정/제외 기준을 확인하여, 시험 참여에 적합한 대상자에게 배정 순서대로 무작위 배정번호를 부여한다.
- 7) 임상시험용 백신 접종 전 항체가 검사를 위한 혈액샘플을 채취한다.
- 8) 임상시험용 백신 접종을 실시하고, 접종 후 30분간 대상자의 상태를 관찰한다.
- 9) 시험대상자 일지를 배부하고 작성법에 대해 교육을 실시한다. 이때 대상자 일지 작성을 위한 체온계(고막체온 측정)와 자를 함께 제공한다.
- 10) 시험대상자의 전화 모니터링일과 다음 정기 방문일(종료 방문)을 지정한다.

4.2.2 방문2 (Day 3~6; 전화 모니터링)

임상시험용 백신을 접종 받은 모든 대상자에 대하여 접종 3일에서 6일 사이에 훈련된 임상시험 관련자가 대상자에게 전화를 하여 접종 후 발생한 기재된 이상반응과 기타 의미 있는 이상반응 여부를 확인하고 기록할 것을 환기시킬 것이다. 또한 다음 회차 방문 전 1주일 이내에 대상자에게 전화를 걸어 다음 방문을 환기시킨다.

4.2.3 방문3 (Day 28+7 ; 종료방문)

접종(방문1) 후 28+7일 내에 시험기관을 방문하여 다음의 평가를 받는다.

- 1) 체중 및 활력징후를 측정한다.

- 2) 신체검사를 실시하고, 방문 1에서의 신체검사 결과와 비교하여 변화를 확인한다.
- 3) 가임기 여성 대상자의 경우 임신반응 검사를 실시한다.
- 4) 항체가 검사를 위한 혈액샘플을 채취한다.
- 5) 대상자 일지를 수거하여 이상반응 발생 여부와 내용을 조사한다.
- 6) 병용약물의 변화 유무를 확인한다.

4.2.4 방문4 (Day 180+7 ; 추적관찰)

임상시험용 백신 접종일로부터 180+7일에 전화모니터링을 통하여 이상반응 발생 여부와 내용을 조사한다. 추적이 불가능한 경우 시험자는 그 이유를 확인 하도록 최대한 노력하여야 하며, 그 이유가 확인된 경우에는 이를 증례기록서에 기록한다.

4.2.5 Unscheduled Visit

만일 대상자가 예정된 날짜가 아닌 날에 방문하였다면, 방문 사유를 확인하고 이상반응 발생 여부 및 의학적 처치 필요 여부, 병용약물의 변화 등을 기록한다. 이때, 해당 대상자가 중도탈락 하게 될 경우에는, 종료 방문을 진행하고 증례기록서에 방문 내역을 작성하도록 한다.

시험시작 전부터 예정된 방문은 unscheduled visit에 해당되지 않으며, 예정되지 않은 방문으로 인해 계획된 시험진행 일정이 변경되어서는 안 된다.

5. 대상자 선정 및 중도탈락 기준

5.1 선정 기준

다음 기술된 조건에 부합되는 대상자를 선정한다.

- 1) 만18세 이상 만 65세 미만의 건강한 남·녀
- 2) 가임기 여성의 경우 스크리닝 방문 당시 검사한 임신진단 검사(Urine HCG)에서 음성으로 확인된 자
- 3) 본 임상시험에 대한 자세한 설명을 듣고 대상자 및 법정 대리인이 자발적으로 참여를 결정하고 주의사항을 준수하기로 서면 동의한 자

5.2 제외 기준

다음 기술된 조건에 해당되는 대상자는 제외한다.

- 1) 달걀이나 닭고기 그리고 백신을 구성하고 있는 성분에 알레르기의 기왕력이 있는 자
- 2) 스크리닝 전 지난 6개월 이내 인플루엔자 백신 접종력이 있는 자
- 3) 면역결핍성 질환을 포함한 면역기능장애가 있는 자 또는 이에 대한 가족력이 있는 자
- 4) 백신 접종 전 1주일 이내에 헌혈했거나, 접종 제 1일부터 제 3개월 시점까지 헌혈할 계획을 갖고 있는 자
- 5) 길랑-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome)의 기왕력이 있는 자
- 6) 다운증후군(Down's syndrome) 또는 세포유전장애(cytogenetic disorders)가 있는 자
- 7) 중증 만성 질환(예: 조절되는 고혈압을 제외한 심혈관계질환 그리고 호흡부전을 동반한 호흡기계질환, 대사성질환, 신기능 장애, 혈액소병증 등)으로 임상시험 참여가 어렵다고 시험자가 판단한 자
- 8) 근육 내 주사 시에 심각한 출혈을 유발할 위험이 있는 혈우병환자 또는 응고 장애가 있는 자

- 9) 임상시험용 백신 접종 전 72시간 이내에 체온이 38.0℃를 초과하는 급성의 발열이 있었던 자
- 10) 임상시험용백신 접종 전 28일 이내에 다른 백신 접종력이 있거나 임상시험 기간 중에 접종이 예정되어 있는 자
- 11) 임상시험용 백신 접종 전 3개월 이내에 면역억제제(immunosuppressant) 또는 면역조절제(immune modifying drug)를 투여한 경험이 있는 자
- (1) Azathioprine, Cyclosporin, Interferon, G-CSF, Tacrolimus, Everolimus, Sirolimus 등
- (2) 고용량의 코르티코스테로이드 제제(Prednisolone을 기준으로 1일 최대 2mg/kg에 해당하는 코르티코스테로이드 제제 투여 또는 20mg/day 이상의 용량을 지속적으로 14일 초과하여 사용하였을 경우에는 고용량으로 간주되어 본 임상시험에 참여가 제외됨. 다만, 흡입(inhaled), 비강 내(nasal) 그리고 국소적(topical) 코르티코스테로이드 제제 투여는 사용량에 관계없이 허용됨.
- 12) 임상시험용 백신 접종 전 3개월 이내에 면역글로불린 또는 혈액유래제제를 투여 받은 경험이 있거나 임상시험 기간 동안 투여가 예상되는 자
- 13) 임상시험용 백신 접종 전 30일 이내에 다른 임상시험에 참여한 자 및 임상시험 기간 동안 다른 임상시험 참여가 예정된 자
- 14) 임상시험 기간 동안 임신가능성이 있는 여성 대상자 중 본 임상시험에 허용된 방법으로 피임*하기에 동의하지 않는 자
- * 의학적으로 허용된 피임 방법: 콘돔, 주사용 또는 삽입용 피임제를 사용하는 경우, 자궁 내 피임장치를 설치한 경우, 경구용 피임제 등
- 15) 기타 임상적으로 유의한 의학적 또는 정신의학적 소견으로 시험자가 부적합하다고 판단한 자

5.3 시험 중지 및 탈락 기준

대상자는 본인의 요청에 의해 언제든지 시험을 중단하거나, 안전, 행위 또는 행정상의 이유로 시험자 혹은 의뢰자의 재량에 의해 언제든지 중도 탈락할 수 있다. 시험자는 중도탈락 사유에 관하여 질문하고, 마지막 방문을 하도록 요청하여야 하며, 해당하는 경우에는 해결되지 않은 이상반응에 관하여 대상자를 추적 관찰하도록 최대한 노력하여야 한다.

대상자가 임상시험을 중단할 수 있는 경우는 다음과 같다.

- ① 대상자가 임상시험 참가 동의를 철회한 경우
- ② 선정기준/제외기준에 위배된 경우
- ③ 중대한 임상시험계획서 위반이 있는 경우
- ④ 대상자에게 임상시험용 의약품을 투여하는데 문제가 있는 경우
- ⑤ 대상자의 추적이 안 되는 경우
- ⑥ 기타 시험자의 판단에 의해 임상시험의 진행이 적합하지 못하다고 판단된 경우

5.4 일시적 중단

다음과 같은 상황이 발생하는 경우, 시험자는 상황이 해결될 때까지 백신접종을 연기해야 한다. 이 때, 임상시험 진행일정표에 표시된 백신접종 일정 범위 내에서 예방접종이 연기 되어야 한다.

항상 백신접종 전에 다음 금기 사항이 있는지 확인한다.

- 발열(고막 체온 38.0° C 이상)

계획된 일정과 다르게 백신접종이 이루어지면, 계획서 순응 대상자군(Per Protocol Analysis Set)에서 제외된다. 이 경우에도, 임상시험에는 계속 참가할 수 있으며 전체 분석군(Full analysis set)에 포함된다.

5.5 임상시험 순응도와 계획서 위반에 대한 처리

본 임상시험의 시험책임자와 담당자는 임상시험 계획서의 위반이 발생하지 않도록 계획서에 대해 충분히 숙지하고 철저히 이행하여야 한다. 본 임상시험에서 임상시험용 의약품의 투약과 검사 일정 준수를 위하여 임상시험담당자는 해당일에 빠짐없이 대상자가 외래 방문할 수 있도록 적절한 조치, 예컨대 차기 방문시간에 대한 서면 통보나 전화 모니터링 등을 필히 실시해야 한다. 반면, 부득이하게 발생한 계획서 위반 사항에 대해서는 다음에 따라 처리한다.

중대한 임상시험계획서 위반의 경우, 해당 대상자를 분석에서 탈락 처리(PPS제외)함을 원칙으로 하며 해당사항은 다음과 같다.

- ① 동의서 미 취득
- ② 선정기준/제외기준에 위배된 경우
- ③ 임상시험 기간 동안 병용금지약물을 투약한 경우
- ④ 무작위 배정에 오류인 경우
- ⑤ 임상시험용 백신 투여 전과 투여 후 시점의 면역원성 검사 결과가 누락된 경우

기타, 연구 결과 해석에 영향을 미치지 않을 것으로 판단되는 경미한 임상시험계획서의 위반사항은 위반 또는 지연 정도와 사유를 정확히 기재하고 결과보고서 작성시 시험자, 의뢰자, 모니터, 통계학자가 시험연구에 영향을 주었는지 종합적으로 고찰하여 PPS분석에 포함한다.

6. 임상시험용 의약품

6.1 임상시험용 의약품의 개요

6.1.1 시험약

- 제품명:
- 제조사:
- 제형 및 성상:
- 저장방법:
- 재검사 일자:

6.1.2 대조약(예시)

- 제품명: 플루아릭스프리필드시린지
- 제조사: 글락소스미스클라인
- 제형 및 성상: 투명 또는 백탁의 액이 담긴 무색 투명한 프리필드시린지
- 저장방법: 밀봉용기, 차광하여 2~8℃에서 동결을 피하여 냉장보관
- 재검사일자: 제조일로부터 12개월

6.2 투여량, 투여방법 및 투여기간

1회 0.5 mL를 근육 내 주사(어깨세모근)로 접종한다.

시험자는 임상시험용 백신을 근육 내 주사 접종한 후 아나필락시스를 대비하여 백신 접종 후 30분간 가까이서 면밀히 관찰하도록 한다. 즉각적인 알레르기 반응을 대비하여 응급장비(아드레날린, 코르티코스테로이드 등)를 비치해야 한다. 또한 백신 접종은 시험 담당자나 연구간호사가 백신을 접종할 수도 있다. 이러한 경우, '임상시험 대리업무표(the study task delegation list)'에 이 사실을 명시해야 한다.

6.3 임상시험용 의약품의 생산·포장 및 라벨링

시험백신은 의뢰자가 제조, 대조백신은 구입 후 포장하여, 시험기관의 관리약사에게 공급하며, 일부 백신을 사용할 수 없는 경우를 대비하여, 임상시험용 백신의 일부 여분의 추가 접종분을 제공한다.

임상시험용 백신은 제조사의 표지 및 포장이 사용되어 제공되며 따로 부착된 라벨에는 다음 내용이 기재되어 있다.

- 1) “임상시험용” 이라는 표시
- 2) 제품의 코드명 또는 주성분의 일반명
- 3) 제조번호 및 사용(유효)기한 또는 재검사일자
- 4) 저장방법, 임상시험계획 승인을 받은 자의 상호와 주소
- 5) “임상시험 이외 목적으로 사용할 수 없음” 이라는 표시

6.4 임상시험용 의약품 관리

6.4.1 임상시험용 백신의 운송 및 보관 조건

임상시험용 백신은 제한된 구역의 안전한 장소에 보관 되어져야 한다. 백신을 2° C ~ 8° C의 온도에 냉장 보관해야 한다. 임상시험 기간 내내 온도를 면밀히 관찰하고 해당 서식에 기록해야 한다. 사고로 급속 냉동 상태가 되었거나 냉장 유지가 중단되었던 경우, 백신을 접종해서는 안 된다. 이러한 경우에는 시험자 또는 시험 담당자가 모니터 요원에게 문의하여 조치를 취해야 한다.

관리약사는 임상시험용 의약품 등이 임상시험 이외의 목적으로 사용되지 않도록 보관, 관리하여야 한다.

6.4.2 임상시험용 백신의 수불

의약품 관리를 책임지고 있는 관리약사는 임상시험실시기관까지 의약품 운송, 실시기관의 의약품 재고 관리, 대상자별 투여량 및 의뢰자에게 반납할 미사용분을 기록해야 한다.

시험자 또는 시험담당자는 접종이 끝날 때마다 근거문서 및 증례기록서에 배치번호를 기록해야 한다.

임상시험 기간 중에 백신의 물량 부족이 예상되는 경우 임상시험요원에 즉각 연락하여 접종 물량 공급에 차질을 빚지 않도록 해야 한다.

의뢰자의 모니터요원은 임상시험실시기관의 의약품 책임관리 기록과 증례기록서의 백신 투약 기록이 일치하는지 확인해야 한다.

임상시험 진행 중에 대상자에게 불출되어 사용된 임상시험용 백신의 용기(프리필드시린지)는 임상시험실시기관에서 자체 폐기하도록 하며, 폐기 시에는 관련 기록을 남겨두어야 한다.

6.4.3 여분 임상시험용 백신

일부 임상시험용 백신을 사용 할 수 없는 경우에 대비하여 각 기관에 임상시험용 백신의 여분의 추가 접종 분이 제공 될 것이다.

6.4.4 미사용 임상시험용 백신의 반납

관리약사는 미사용 임상시험용 백신을 임상시험 종료 시점에 ‘미사용 의약품 반납’ 서식을 작성하여 의뢰자에게 반납해야 하고 그 반납증을 보존하여야 한다.

남은 모든 임상시험에 사용된 임상시험용 백신은 임상시험종료 및 참여 국가의 허가 당국의 실태조사 후에 폐기될 것이다.

6.5 이중 눈가림

시험백신과 대조백신의 성상, 용량이 상이함으로 이중눈가림 유지를 위하여, 본 임상시험에서는 각 기관별로 임상시험용 백신을 보관, 관리하는 비 눈가림 관리약사와 임상시험용 백신의 투약을 담당하는 비 눈가림 투약 전담간호사를 두어 눈가림의 질적 수준을 유지할 것이다. 또한 각 시험기관의 시험약 수량, 불출 등의 확인은 별도의 비 눈가림 모니터가 담당한다.

비 눈가림 관리약사, 비 눈가림 투약 전담간호사, 비 눈가림 모니터는 임상시험과 관련하여 위임된 해당 업무만을 수행해야 하며, 이중 눈가림이 해제될 수 있는 업무를 수행해서는 안된다.

6.5.1 이중 눈가림의 유지 및 해제

각 군별로 고유코드의 할당 내역은 중앙등록센터의 쌍방향 웹 반응시스템 (IWRS)에서 관리한다. 원칙적으로 무작위배정 코드는 임상시험 종료 후 Data Locking, 항체가 분석이 완료될 때까지 각 시험대상자의 투약군 배정에 대하여 눈가림상태를 유지해야 한다. 중대한 이상약물반응 등 응급상황의 발생으로 부득이하게 해당 코드열람이 필요한 경우나 의뢰사가 시험대상자의 권익과 안전을 위하여 반드시 필요하다고 판단한 경우에는 이중 눈가림을 해제할 수 있다. 이중 눈가림의 해제 시에는 해당 시험대상자의 고유코드만 열람할 수 있도록 관리한다.

눈가림을 해제하는 것은 사례별로 고려되어야 하며, 심각한 의학적 응급상황일 경우에만 고려되어야 한다. 일반적으로 눈가림은 투여군에 대한 정보가 시험대상자 치료에 영향을 미칠 경우에만 해제되어야 한다. 시험책임자 또는 의뢰자가 눈가림을 해제할 필요가 있다고 생각하는 경우, 의뢰자 또는 시험책임자에게 연락을 통해 눈가림 해제에 대한 동의를 얻은 후, 시험책임자 또는 의뢰자가 눈가림을 해제한다.

이 경우 눈가림 해제에 대한 기록을 남겨 문서로서 보관한다.

6.5.2 시험 종료 후 이중 눈가림의 해제

시험 종료 후에는 모든 데이터에 대하여 Data Clarification Form(DCF)을 통해 문제점을 해결한다. 데이터 베이스가 완전하고 정확하다고 확인되면 자료는 lock되고, 항체가 분석이 모두 다 끝난 상태에서, 무작위 배정 코드가 개봉될 것이다. 그 이후의 데이터베이스의 변경은 의뢰자와 데이터베이스 관리자의 서면 동의하 에서만 가능하다.

6.6 병용약물 및 병용치료

6.6.1 허용되는 약물

다음에 열거하는 약물은 임상시험기간 동안 병용투여가 가능하다.

- ① 대상자가 본 임상시험에 참가하기 이전부터 투약하고 있던 병용약물 중 본 임상시험의 결과해석에 영향을 미치지 않을 것으로 사료되는 병용약물은 임상주의 판단 하에 허용한다.
- ② 기타 질환 또는 이상반응의 치료를 목적으로 일과성으로 사용되는 약제는 담당의사와 상의를 통하여 병용 투여하기로 한다.

모든 병용약물 투여 시(타 질환 또는 이상반응 발현 시 치료약물 포함) 그 약물에 대한 정보(제품명, 투여목적, 투여 용량, 투여기간 등)를 대상자 증례기록서에 상세히 기록한다.

6.6.2 금지되는 약물

다음에 열거하는 약물은 임상시험 기간 동안 병용투여를 금지한다.

시험자 또는 대상자의 다른 의학적 증상의 치료를 담당하는 의사의 판단에 따라, 임상시험 기간 중 대상자의 치료를 위해 병용금지 약물의 사용이 필요한 경우에는 즉시 해당 대상자의 임상시험 참여 중단을 여부를 고려한다.

제한된 치료

- 해열제/진통제/비스테로이드성 항염제(단일 범주로 간주)는 백신접종 4시간 전부터 백신 접종 당일까지 중단 되어야 한다.
- 백신: 임상시험 동안 임상시험용 백신을 제외한 기타 백신
- 각 백신접종 전 2주이내의 경구 코르티코스테로이드(사용량과 상관없이) 사용

관찰 기간 중 금지된 치료/백신접종

- 임상시험용 백신을 제외한 어떤 임상시험용 약물이나 백신 또는 미등록 약물이나 백신의 사용
- 고용량의 코르티코스테로이드 제제(Prednisolone을 기준으로 1일 최대 2 mg/kg/day에 해당하는 코르티코스테로이드 제제 투여 또는 20 mg/day 이상의 용량을 지속적으로 14일 초과하여 사용하였을 경우에는 고용량으로 간주됨.

다만, 흡입(inhaled), 비강 내(nasal) 그리고 국소적(topical) 코르티코스테로이드 제제 투여는 사용량에 관계없이 허용됨.)

- 혈액 또는 혈액제제(면역 글로블린 포함)
- 면역억제제 또는 면역조절제(Azathioprine, Cyclosporin, Interferon, G-CSF, Tacrolimus, Everolimus, Sirolimus 등)
- 항 바이러스제제

시험자 또는 대상자의 다른 의학적 증상 치료를 담당하는 의사의 판단에 따라 임상 시험 기간 중 대상자의 치료를 위해 병용금지 약물의 사용이 필요한 경우, 해당 대상자는 즉시 임상시험이 중단 되어야 하며 증례기록서에 이와 관련하여 모든 정보를 자세히 기록해야 한다.

7. 평가변수 및 통계분석 계획

7.1 평가변수

임상시험 결과를 평가하기 위한 일차 및 이차 면역원성 평가 변수는 아래와 같다.

7.1.1 일차 면역원성 평가변수

- 1) 임상시험용 의약품 접종 후 28일째 혈구응집억제 항체(HI antibody) 역가로 측정된 GMTs(GMT대조약/GMT시험약)
- 2) 임상시험용 의약품 접종 후 28일째 혈구응집억제 항체(HI antibody) 역가로 측정된 항체양전율 간 차이(SCR대조약-SCR 시험약)

7.1.2 이차 면역원성 평가변수

- 1) 혈구응집억제 항체(HI antibody)에 대하여 백신 접종 후 양전(Seroconversion*)된 대상자 비율

* 항체양전(Seroconversion)은 다음과 같이 정의한다.

임상시험용 의약품 접종 전(Day 0) 혈구응집억제 항체(HI antibody) 역가가 1:10 미만이고 임상시험용 의약품 접종 후 28일째 역가가 1:40 이상이 되거나(경우1), 임상시험용 의약품 접종 전(Day 0) 혈구응집억제 항체(HI antibody) 역가가 1:10 이상이고 임상시험용 의약품 접종 후 28일째 역가가 최소한 4배 이상 증가된 경우(경우2)

- 2) 혈구응집억제 항체(HI antibody)에 대하여 임상시험용 의약품 접종 후 방어 항체가 형성된 (Seroprotection*)된 대상자 비율

* 방어항체(Seroprotection)는 다음과 같이 정의한다.

임상시험용 의약품 접종 후 28일째 혈구응집억제 항체(HI antibody) 역가가 1:40 이상인 경우

- 3) 임상시험용 의약품 접종 전(Day 0)과 접종 후 28일 쯤의 혈구응집억제 항체(HI antibody) 역가로 측정된 GMT(Geometric Mean Titer) 및 GMR (Geometric Mean Ratio)

7.1.3 안전성 평가변수

- 1) 이상반응
 - Solicited adverse events
 - 국소적 반응: 통증(Pain), 압통(Tenderness), 홍반/발적(Erythema/Redness), 경결/부종(Induration/Swelling)
 - 전신적 반응: 발열(Fever), 오심/구토(Nausea/Vomiting), 설사(Diarrhea), 두통(Headache), 피로(Fatigue), 근육통(Myalgia)
 - Unsolicited adverse events
- 2) 신체검사
- 3) 활력징후

7.2 통계 분석 계획

7.2.1 분석군의 정의

분석군은 다음과 같이 정의된다.

- 1) Safety분석군: 무작위 배정되고 적어도 1회 이상 임상시험용 의약품을 투여 받은 모든 대상자로 구성된다. 임상시험에 무작위 배정되었으나 임상시험용 의약품 투여 전에 탈락한 대상자는 safety 분석군에서 제외될 것이다.
- 2) FAS 분석군(Full Analysis Set): 최소한 한 번이라도 임상시험용 의약품을 투여 하였던 대상자 중 임상시험용 의약품 투약 후 일차 유효성 평가변수에 대한 자료를 얻을 수 있는 대상자로 구성된다.
- 3) PPS분석군(Per-Protocol Set): FAS분석군에 포함되는 대상자 중 방문3까지 중대한 임상시험계획서 위반 없이 임상시험을 완료한 대상자로 구성된다.

7.2.2 일반적 통계원칙

모든 통계적 유의성 검정은 유의수준(α) 5%에서 양측 검정으로 시행될 것이다.

단, 비열등성 검정은 97.5% 단측 신뢰구간을 이용하여 검정할 것이다.

본 임상시험의 대상자로부터 얻어진 면역원성에 대한 자료의 주 분석은 원칙적으로 PPS 분석군에서 수행하며, FAS 분석군 분석을 추가적으로 수행한다.

안전성에 대한 자료의 분석은 Safety 분석군에서 수행한다.

7.2.3 인구학적 자료와 베이스라인 특성 자료 분석

인구통계학적, 건강 상태에 관하여 시험군과 대조군 간 통계학적 차이가 있는지 검정하기 위해 연속형 자료는 평균, 표준편차, 최소값 및 최대값 등을 구하고, ANOVA를 이용하여 군간 비교를 실시한다. 범주형 자료의 경우 군간 비교를 위해 군간 빈도수를 구하고 Chi-square test 또는 Fisher's Exact test 등을 이용하여 분석한다.

시험군과 대조군간의 순수한 치료효과를 알아보기 위해서 대상자들의 인구통계학적 자료를 포함한 Baseline 관찰치에 대한 군간 차이가 있는지 살펴본다. 인구통계학적 자료 또는 Baseline 관찰치 중 시험군과 대조군의 차이가 나타나면, 이 항목이 유효성 평가 변수와 관계가 있다고 판단되는 경우 이를 교란인자로 간주하여 소집단분석(subgroup analysis)하거나, 이를 고려하여 유효성 분석을 실시한다.

7.2.4 유효성 분석

7.2.4.1 일차 유효성 분석

1) 임상시험용 의약품 접종 후 28일 째 혈구응집억제 항체(HI antibody) 역가로 측정된 GMTs(GMT대조약/GMT시험약)

임상시험용의약품 접종 후 28일 째 대조군과 시험군의 각 strain 별 GMT를 구하고, 각 strain별 시험군에 대한 대조군의 GMTs(GMT대조약/GMT시험약)를 제시한다.

각 strain별 GMTs에 대한 95% 단측 신뢰구간 상한치가 모두 미리 정해진 비열등성 한계인 1.5 이하에 위치한다면, 시험약이 대조약과 비교해 열등하지 않다고 판단한다. 각 군의 백신 접종 전 GMT를 보정하여 백신 접종 후 GMT의 비를 구한다.

- 2) 임상시험용 의약품 접종 후 28일 째 혈구응집억제 항체(HI antibody) 역가로 측정된 항체양전율 간 차이($SCR_{\text{대조약}} - SCR_{\text{시험약}}$)

임상시험용의약품 접종 후 28일 째 대조군과 시험군의 각 strain 별 SCR을 구하고, 각 strain별 대조군과 시험군의 SCR의 차이를 제시한다.

군간 SCR의 차이에 대한 95% 양측 신뢰구간 하한치가 미리 정해진 비열등성 한계인 10% 이내에 위치한다면, 시험약이 대조약과 비교해 열등하지 않다고 판단한다.

7.2.4.2 이차 유효성 분석

- 1) 혈구응집억제 항체(HI antibody)에 대하여 백신 접종 후 양전(Seroconversion*)된 대상자 비율

임상시험용 의약품 접종 후 28일째 혈구응집억제 항체(HI antibody)에 대하여 혈청 양전된 대상자의 비율을 구하고 95% 신뢰구간을 제시한다. 시험군과 대조군의 양전율의 차이가 있는지에 대하여 Chi-square test 또는 Fisher's Exact test를 수행한다.

추가로 시험군의 양전율이 FDA “Guidance for Industry : Clinical Data Needed to Support the Licensure of Seasonal Inactivated Influenza Vaccines”의 양전율 기준 40% 이상을 만족하는지 평가한다.

- 2) 혈구응집억제 항체(HI antibody)에 대하여 임상시험용 의약품 접종 후 방어 항체가 형성된 (Seroprotection*)된 대상자 비율

임상시험용 의약품 접종 후 28일째 혈구응집억제 항체(HI antibody)에 대하여 혈청 방어된 대상자의 비율을 구하고 95% 신뢰구간을 제시한다. 시험군과 대조군의 방어항체율의 차이가 있는지에 대하여 Chi-square test 또는 Fisher's Exact test를 수행한다.

추가로 시험군의 양전율이 FDA “Guidance for Industry : Clinical Data Needed to Support the Licensure of Seasonal Inactivated Influenza Vaccines”의 방어항체를 기준 70% 이상을 만족하는지 평가한다.

3) 임상시험용 의약품 접종 전(Day 0)과 접종 후 28일 쯤의 혈구응집억제 항체(HI antibody) 역가로 측정된 GMT(Geometric Mean Titer) 및 GMR (Geometric Mean Ratio)

임상시험용 의약품 접종 전 후, 중화항체가에 대한 기하평균치(GMT)를 계산하고 95% 신뢰구간을 구한다. 또한 백신 투여전 대비 투여후 비(ratio)를 계산하고 그에 대한 95% 신뢰구간을 구한다.

7.2.5 안전성 분석

7.2.5.1 이상반응

접종 후 180일까지 관찰되어 수집된 기재된(Solicited) 또는 기재되지 않은(Unsolicited) 국소 및 전신 이상반응의 발생율을 산출하며 그에 대한 95% 신뢰구간 및 발생건수를 추정한다.

발현된 이상반응의 종류를 인과관계, 중증도 등에 따라 구분하고, 발현건수 및 백분율을 산출한다. 이상반응, 이상약물반응, 중대한 이상반응의 종류별 발현 대상자수 및 발현건수를 산출하고 발현율을 추정한다.

임상시험용 백신과 관련 있는 이상반응이란 임상시험용 백신과 관련성을 배제할 수 있는 ‘관련이 없다고 생각됨’, ‘명확히 관련이 없다고 생각됨’을 제외한 경우를 말한다.

모든 이상반응은 MedDRA를 이용하여 SOC(System Organ Class) 및 PT(Preferred Term)로 분류하여 분석한다.

7.2.5.2 신체검사 및 활력징후 검사 결과

임상시험용 의약품 접종 전(Day 0)과 접종 후 28일째 측정된 신체검사 결과를 비교하여 정상/비정상 변화율을 빈도 및 백분율로 요약하여 제시하고, 군내 차이가 있는지 McNemar's test를 이용하여 분석하고, 시험군과 대조군간 차이가 있는지 Chi-square test 또는 Fisher's test를 이용하여 분석한다.

임상시험용 백신 접종 전(Day 0)과 접종 후 28일째 활력징후의 기술통계량을 제시하고, 군내 변화량에 차이가 있는지 paired t-test를 이용하여 분석하고, 시험군, 대조군 간 차이가 있는지 t-test를 이용하여 분석한다.

7.2.6 중도탈락 또는 결측치의 처리

FAS분석 시 자료의 결측치가 발생되거나 또는 중도탈락으로 임상시험이 종료되기 전에 대상자가 탈락하면 결측 자료의 보정(imputation)을 하지 않을 것이다.

8. 이상반응

8.1 이상반응의 정의

(1) 이상반응(Adverse Event, AE)

임상시험용 의약품을 투여한 대상자에게 발생한 모든 유해하고 의도하지 않은 증후(sign, 실험실적 검사결과의 이상 등을 포함한다), 증상(symptom), 또는 질병을 말하며, 해당 임상시험용 의약품과 반드시 인과관계를 가져야 하는 것은 아니다. 이상반응에는 다음과 같은 사항이 포함되지만, 다음에 한정되는 것은 아니다.

- 임상적으로 유의한 비정상적인 검사 결과
- 임상적으로 유의한 증상 혹은 징후
- 이학적 검사 결과의 변화
- 과민반응
- 기존 질환의 진행/악화

(2) 이상약물반응(Adverse Drug Reaction, ADR)

임상시험용 의약품의 임의 용량에서 발생한 모든 유해하고 의도하지 않은 반응으로서 임상시험용 의약품과의 인과관계를 부정할 수 없는 경우를 말한다.

(3) 예상하지 못한 이상약물반응(Unexpected Adverse Drug Reaction)

임상시험자료집 또는 의약품의 첨부서류 등 이용 가능한 의약품 관련 정보에 비추어 이상약물반응의 양상이나 위해의 정도에서 차이가 나는 것을 말한다.

(4) 중대한 이상반응/이상약물반응(Serious AE/ADR)

임상시험용 의약품의 임의의 용량에서 발생한 이상반응 또는 이상약물반응 중에서 다음 중 하나에 해당하는 경우를 말한다.

- ① 사망하거나 생명에 대한 위협이 발생한 경우
- ② 입원할 필요가 있거나 입원 기간을 연장할 필요가 있는 경우
- ③ 영구적이거나 중대한 장애 및 기능 저하를 가져온 경우
- ⑤ 태아에게 기형 또는 이상이 발생한 경우
- ⑥ 기타 의학적으로 중요한 상황

위에서 열거한 상황이 아니더라도 의학적으로 환자의 안위와 건강상태에 중대한 영향을 미칠 것으로 사료되는 상황이 발생한 경우, 담당의사 및 관련 전문가의 의학적 판단에 따라 중대한 이상반응으로 간주할 것인가의 여부를 결정하고 이에 따라 적절한 조치를 취한다.

8.2 이상반응의 수집과 기록

- 이상반응은 임상시험용 의약품 투약 이후 시점부터 최종 방문까지의 임상시험 기간 동안 수집한다. 임상시험용 의약품 투약 전에 발생한 의학적 사건은 모두 현 병력으로 기록한다.
- 중대한 이상반응 수집시점은 임상시험용 의약품 투여 180일 후까지로 한다.
- 이상반응은 이상반응 명, 지속시간(시작일 및 소실일), 중증도, 임상시험용 의약품과의 인과관계, 결과, 교정치료, 중대한 이상반응 여부를 포함하여 보고되어야 한다.
- 이상반응의 기록 시 시험자는 각각의 증상이나 징후를 기록하기 보다는 표준의학용어를 이용하여 종합적인 진단명이나 증상을 사용해야 한다.
- 임상시험 중 발생한 이상반응은 소실되거나 안정적인 결과를 나타내거나 대상자의 추적조사에 실패할 때까지 추적 조사되어야 한다.
- 임상시험 종료 후 발생한 이상반응은 중대하고 임상시험용 의약품과 관련이 있는 경우에만 보고하도록 한다.

8.3 이상반응의 평가

8.3.1 평가 기준

1) 명시된 이상반응(Solicited adverse events)

임상시험에 등록된 시험대상자들에게서 발현한 명시된 이상반응은 식품의약품 안전처가 발표한 ‘백신 임상시험 이상반응 중증도 평가 가이드라인(2011. 12)’ 및 FDA guideline(Toxicity Grading scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical trials, Sep 2007)에 따라 아래와 같이 중증도 평가를 실시한다.

(1) 명시된 국소이상반응(Solicited Local adverse events)

이상반응명	중증도			
	1 (경증)	2 (중등증)	3 (중증)	4 (잠재적 생명위협)
통증(Pain)	활동을 방해하지 않음	24시간을 초과하여 비마약성 진통제를 반복 사용 하거나 활동을 일부 방해함	마약성 진통제를 사용하거나 일상적인 활동을 방해함	응급실 방문 또는 입원
압통(Tenderness)	촉진 시 경한 불편	움직임 시 불편	휴식 시 상당한 불편	응급실 방문 또는 입원
홍반/발적 (Erythema/Redness)*	2.5~5 cm	5.1 ~10 cm	> 10 cm	괴사 또는 박리성 피부염
경결/부종 (Induration/Swelling)*	2.5~5 cm 그리고 활동을 방해하지 않음	5.1~10 cm 또는 활동을 일부 방해함	> 10 cm 또는 일상적인 활동을 방해함	괴사

* 측정된 국소 반응의 등급을 성할 시 가장 큰 단일 직경을 기준으로 한다.

(2) 명시된 전신 이상반응(Solicited Systemic adverse events)

이상반응명	중증도			
	1 (경증)	2 (중등증)	3 (중증)	4 (잠재적 생명위협)
발열(Fever, °C) (고막체온)	38.0~38.4	38.5~38.9	39.0~40.0	> 40
오심/구토 (Nausea/Vomiting)	활동을 방해하지 않거나 1~2회 /24 시간	활동을 일부 방해하거나 >2회 / 24시간	일상적인 활동을 방해하거나 외래에서 수액 요법을 요함	저혈압 쇼크로 인한 응급실 방문 또는 입원
설사(Diarrhea)	24시간 동안 2~3회 묽은 변 또는 400 gms 미만	24시간 동안 4~5회 묽은 변 또는 400~800 gms	24시간 동안 6회 이상 묽은 변 또는 800 gms 초과 또는 외래에서 수액 요법을 요함	응급실 방문 또는 입원
두통(Headache)	활동을 방해하지 않음	24시간을 초과한 비 마약성 진통제의 반복 사용 또는 활동을 일부 방해함	상당함, 마약성 진통제의 사용 또는 일상적인 활동을 방해함	응급실 방문 또는 입원
피로(Fatigue)	활동을 방해하지 않음	활동을 일부 방해함	상당함, 일상적인 활동을 방해함	응급실 방문 또는 입원
근육통(Myalgia)	활동을 방해하지 않음	활동을 일부 방해함	일상적인 활동을 심각하게 방해하여 몇몇 활동의 수행 능력이 상실	응급실 방문 또는 입원

2) 명시 되지 않은 이상반응(Unsolicited adverse events)

명시 되지 않은 이상반응은 MedDRA의 분류에 따라 이상반응명을 기록하고 아래의 기준에 따라 중증도 평가를 실시한다.

이상반응 명	중증도			
	1 (경증)	2 (중등증)	3 (중증)	4 (잠재적 생명위협)
()	처치가 필요치 않고 대상자의 정상생활(기능)을 크게 저해하지 않는 경우	정상생활(기능)을 유의하게 저해하며, 처치가 필요할 수도 있으며 처치 후 회복되는 경우	심한 이상반응으로 고도의 처치가 필요하며, 후유증이 남는 경우	응급실 방문 또는 입원

8.3.2 인과관계 평가

이상반응 발현 시 임상시험용 의약품과의 연관성 여부는 시험자가 하기와 같이 분류하여 평가한다.

① 명확히 관련이 있음 (Definitely related)

- 이 약을 투여하였다는 증거가 있는 경우
- 이 약 투여가 다른 어떤 이유보다 본제 투여에 의해 가장 개연성 있게 설명되는 경우
- 투여 중단으로 이상반응이 사라지는 경우
- 재투여(rechallenge, 가능한 경우에만 실시) 결과가 양성인 경우
- 이상반응이 이 약 또는 동일계열의 이 약에 대해 이미 알려져 있는 정보와 일관된 양상을 보이는 경우

② 관련이 있다고 생각됨 (Probably related)

- 이 약을 투여하였다는 증거가 있는 경우
- 이 약 투여와 이상반응 발현의 시간적 순서가 타당한 경우
- 이상반응이 다른 원인보다 이 약 투여에 의해 더욱 개연성 있게 설명되는 경우
- 투여 중단으로 이상반응이 사라지는 경우

③ 관련이 있을 가능성이 있음 (Possibly related)

- 이 약을 투여하였다는 증거가 있는 경우
- 이 약 투여와 이상반응 발현의 시간적 순서가 타당한 경우
- 이상반응이 다른 가능성 있는 원인들과 같은 수준으로 본제에 기인한다고 판단되는 경우
- 투여중단으로(실시된 경우) 이상반응이 사라지는 경우

④ 관련이 없다고 생각됨 (Probably not related)

- 이 약을 투여하였다는 증거가 있는 경우
- 이상반응에 대해 보다 가능성 있는 다른 원인이 있는 경우
- 투여 중단 결과(실시된 경우)가 음성이거나 모호한 경우
- 임상약을 중단하였을 때 이상반응이 지속되었거나 모호한 경우

⑤ 명확히 관련이 없다고 생각됨 (Definitely not related)

- 이 약을 투여하였다는 증거가 없는 경우
- 이상반응에 대해 가장 개연성 있게 설명되는 다른 어떤 이유가 있는 경우
- 임상약을 중단 시에 이상반응이 소실되지 않는 경우

⑥ 불명 (Unknown)**8.4 중대한 이상반응 보고**

임상시험 기간 동안 발생하는 모든 중대한 이상반응은 임상시험용 의약품과의 관련 여부와 상관 없이, 그리고 투여 여부와 무관하게 시험자가 인지한 때로부터 24시간 이내에 의뢰자에게 전화/팩스로 보고되어야 한다. 임상시험 종료 시점 이후, 임상시험용 의약품 투여 180일 후까지 발생한 중대한 이상반응 또한 동일한 절차로 보고한다.

중대한 이상반응의 의뢰자 보고 시 시험자는 대상자의 신상에 관한 비밀을 보호하기 위하여 대상자의 성명, 주민등록번호 및 주소 등의 신상정보를 대신하여 시험대상자식별코드를 사용하여야 한다. 필요에 따라 일부 의학적 기록 사본이 요구되는 경우에도 식별코드를 제외한 신상정보는 가려질 것이다.

또한 시험자는 중대한 이상반응에 대한 추가 정보를 획득하면 추적보고를 실시하여야 한다. 시험자는 주기적으로 해당 중대한 이상반응이 종결(해당 이상약물반응의 소실 또는 추적조사의 불가 등)될 때까지 보고하여야 한다.

8.5 예상하지 못한 중대한 이상약물반응(Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction; SUSAR)의 보고 및 조치

시험기간 중 중대하고 예상하지 못한 이상약물반응(SUSAR) 등이 발생한 경우 시험책임자는 임상시험심사위원회(IRB)에 보고하여 시험의 지속 또는 중단 여부를 결정하고, 의뢰자를 통해서 다음 각 항에서 정한 기간 내에 신속히 식품의약품안전처장에게 보고하도록 한다. 세부사항은 식품의약품안전처 임상시험 이상반응 보고 지침을 참조한다.

- ① 사망을 초래하거나 또는 생명을 위협하는 예상하지 못한 이상약물반응은 의뢰자가 처음 보고받거나 알게 된 날부터 7일 이내에 전화, 팩스, 문서를 통해 가능한 한 빨리 식품의약품안전처장에게 보고하고, 완전한 보고서를 처음 알게 된 날로부터 15일 이내에 추가로 보고하여야 한다.
- ② 그 밖의 모든 중대하고 예상하지 못한 이상약물반응의 경우에는 의뢰자가 해당 사실을 보고 받거나 알게 된 날로부터 15일 이내에 가능한 빨리 보고한다.

임상시험 중 “예상하지 못한 중대한 이상약물반응(SUSAR)” 발생시 각 담당자의 의무는 다음과 같다. 임상시험책임자 및 담당자는 대상자의 안전에 만전을 기하여야 하며, 예상하지 못한 중대한 이상약물반응(SUSAR) 발생시에는 신속하고 적절한 조치를 취하여 이상반응을 최소화하여야 한다.

(1) 임상시험책임자의 의무.

임상시험책임자는 임상시험 중 중대한 이상약물반응이 발생한 때에는 즉시 임상시험심사위원회 및 임상시험 의뢰자에게 보고하고 별도의 지시가 있을 때까지 해당 임상시험용 의약품에 대한 임상시험의 일부 또는 전부를 중지하여야 한다.

(2) 임상시험담당자의 의무

임상시험담당자는 임상시험 실시 중에 중대한 이상약물반응 등이 발생한 경우에는 즉시 임상시험책임자 및 임상시험 의뢰자에게 보고하여야 한다.

(3) 임상시험심사위원회의 의무

임상시험심사위원회는 중대한 이상약물반응이 나타난 경우에는 임상시험의 일부 또는 전부에 대하여 중지명령 등 필요한 조치를 임상시험책임자에게 하여야 한다.

(4) 의뢰자의 의무

의뢰자는 임상시험책임자 또는 임상시험담당자로부터 중대하고 예상하지 못한 이상약물반응 보고를 받은 경우 이상약물반응보고서에 임상시험책임자 또는 임상시험담당자로부터 제출 받은 보고서 사본을 첨부하여 즉시 식품의약품 안전처장에게 제출하여야 하며, 복수의 실시기관에서 임상시험을 실시하는 경우에는 해당 실시기관에 조속하게 통보하여야 한다.

8.6 임신

임상시험 기간 중의 임신은 이상반응으로 간주하지 않으며, 합병증이 없는 선택적 유산(치료적 유산은 해당 하지 않음) 또는 건강한 신생아의 정상 출산을 위한 입원 또한 이상반응으로 간주되지 않는다.

그러나 임상시험 기간 동안(임상시험용 의약품 투여 시점~임상시험용 의약품 투여 후 28일 이내) 대상자가 임신을 하게 되는 경우, 임상시험에서 즉시 중도탈락 하도록 하고, 임신사실을 알게 된 후 24시간 이내에 임신보고서 양식을 작성하여 임상시험 의뢰자에게 보고하여야 한다. 시험자는 대상자가 임상시험 참여를 중단하거나 임상시험을 종료 하더라도 이후 임신부와 태아의 경과에 대하여 출산 시까지 추적보고 하여야 한다.

산모의 심각한 합병증, 자연유산, 자궁 외 임신, 사산, 신생아 사망, 선천성 기형 등이 발생한 경우에는 중대한 이상반응으로 간주하고 시험자는 이에 따라 보고하여야 한다.

9. 윤리적 고려 및 행정적 절차

9.1 임상시험계획서의 준수

시험자는 임상시험 계획서를 준수하여 임상시험을 실시하여야 한다. 대상자에게 발생한 즉각적 위험 요소의 제거가 필요한 경우를 제외하고는 임상시험 계획서와 다르게 임상시험을 실시해서는 안 되며, 위반이 발생할 경우 그 사항 및 사유를 기록하여야 한다. 만약 시험자가 시험계획서의 위반이 임상시험의 수행을 개선시킬 수 있다고 판단하더라도, 변경에 대한 의뢰자의 합의 및 임상시험심사위원회(필요한 경우 식품의약품안전처장 포함)의 승인을 얻기 전에 이를 실행해서는 안 된다.

9.2 임상시험계획서의 승인 및 변경

임상시험의 승인을 얻거나 승인 받은 임상시험을 변경하여 실시하고자 하는 경우, 임상시험 단계별로 계획서 또는 변경 계획서에 대하여 임상시험심사위원회(IRB)의 승인을 받고, 필요한 경우 식품의약품안전처장의 승인을 받는다. 승인 이전에 대상자를 임상시험에 참여 시킬 수 없다.

9.3 시험대상자의 동의 절차

시험대상자 설명서 및 동의서는 임상시험심사위원회(IRB)에서 승인 된 후 사용할 수 있다. 대상자는 헬싱키선언에 근거한 윤리적 원칙 및 의약품임상시험 관리기준에 따라 대상자에게 동의를 받아야 한다. 시험자는 반드시 모든 임상시험 관련 절차를 시행하기에 앞서 대상자(또는 대상자의 대리인)에게 임상시험에 대하여 충분히 설명하고 대상자로부터 서면 동의를 받아야 한다. 시험자는 서명된 동의서 원본을 시험자 파일에 보관하여야 하며, 서명된 동의서 사본 및 설명한 설명문은 대상자(또는 대상자의 대리인)에게 제공하여야 한다. 근거문서에 환자의 동의 과정을 기록하여야 한다.

대상자가 동의를 하는 것이 불가능할 경우, 대상자의 대리인으로부터 동의를 얻어야 한다. 대상자 또는 대상자의 대리인 모두 글을 읽을 수 없는 경우, 참관인이 동의를 받는 모든 과정에 참석하여야 한다. 대상자와 그 대리인이 말로

임상시험에의 참여를 동의하고 가능하면 동의서에 자필로 서명한 후, 참관인은 동의서에 서명함으로써 동의서 상의 정보가 정확히 설명되고 이해되었음을 증명한다.

대상자 설명서 및 동의서가 변경이 된다면 임상시험심사위원회(IRB)에 재승인을 받아야 하며, 진행 중인 대상자(또는 대상자의 대리인)에게도 재 동의를 받아야 한다. 이때 시험자는 고지 대상자, 고지 일시 및 고지 내용을 근거문서에 기록하여야 한다.

본 임상시험의 시험대상자 동의설명서 및 서면동의서는 임상시험계획서 별첨 1에서 확인할 수 있다.

9.4 시험대상자의 안전 보호에 관한 대책

시험자는 헬싱키선언에 입각하여 대상자의 권리와 복지를 염두에 두고 임상시험을 실시하여야 하며, 본 임상시험에 참여하는 시험자들은 의약품임상시험관리기준, 임상시험계획서 등에 대하여 숙지하고 임상시험을 실시하여야 한다. 시험자는 각 대상자에게 충분한 시간을 할애하여 면담 및 검사를 통하여 대상자 적합여부 및 이상반응 발생 여부에 대하여 철저히 평가한다.

임상시험책임자는 의뢰자에게 주기적으로 이상반응, 시험진행, 상황, 결과 등에 대하여 보고하며, 임상시험 의뢰자는 주기적으로 임상시험 진행 상황에 대하여 관리한다.

9.5 임상시험 후 대상자 진료 및 진료기준

시험자는 임상시험에서 탈락되거나 반응이 없는 대상자가 다른 적절한 치료를 받을 수 있도록 하여야 한다.

9.6 피해자 보상에 대한 규약

임상시험 의뢰자는 임상시험용 의약품에 의해 생긴 이상반응 또는 발현된 이상반응의 교정처리 과정에서 발생한 손상의 경우, 임상시험용 의약품이 직접적인 원인이 된 손상에 대하여 임상시험계획서 별첨 3. 피해자 보상에 대한 규약에 따라 대상자에게 보상 할 것이다.

9.7 임상시험 관련 문서 및 기록 보관

9.7.1 증례기록서와 근거 문서

본 임상시험의 자료는 증례기록서(eCRF)를 사용하여 수집될 것이다. 근거문서를 근거로 한 증례기록서상의 자료는 근거문서와 일치하여야 하며, 시험자는 증례기록서에 입력된 모든 자료가 정확하고, 완결되며, 읽기 쉽고, 시기적절하도록 하여야 한다.

증례기록서의 내용을 변경하거나 정정할 때는 원래의 내용을 알아볼 수 있어야 한다.

모니터는 증례기록서와 근거문서를 대조하여 불일치하는 사항에 대하여 시험자에게 알리고, 적절한 수정을 요청할 것이다. 시험자 또는 지정된 자만 증례기록서와 근거문서를 입력 및 수정 할 수 있다.

9.7.2 근거자료 열람

본 시험에 관련된 의뢰자, 모니터 및 점검자는 본 시험의 모니터링과 점검 및 진행사항 관리를 위한 목적으로 대상자의 기록을 열람할 수 있다. 시험자는 본 임상시험의 계약이 체결됨으로써 임상시험 의뢰자 또는 임상시험수탁기관의 모니터 및 점검자가 대상자의 차트와 증례기록서 기록을 검증하기 위하여 해당 문서를 검토하거나 복사할 수도 있음을 숙지하여야 한다. 이러한 정보들은 기밀로 보관되어야 하며, 기밀 보관을 위한 시설과 그 관리기준을 갖추고 있어야 한다. 시험자는 임상시험수탁기관과 임상시험 의뢰자에게 필요한 지원을 보장하여야 한다.

9.7.3 임상시험 자료 보관

시험자는 임상시험 실시와 관련된 각종 자료 및 기록들을 안전한 장소에 보관하고 보안을 유지하여야 하며, 임상시험이 완료되거나 중단된 일로부터 3년간 보존하도록 한다. 결과보고서 작성 완료 이후에는 임상시험 관련 문서를 보관책임자에게 인계하여야 하며, 시험자가 임상시험 관련 기록을 폐기하거나 다른 장소로 옮기고자 하는 경우 의뢰자에 미리 알려야 한다.

9.7.4 점검 및 실태조사

GCP 및 모든 관련 규정의 준수를 보장하기 위해 의뢰자 또는 의뢰자로부터 위임을 받은 자가 본 임상시험에 대한 품질 보증(Quality Assurance) 점검(Audit)을 실시할 수 있으며, 식품의약품안전처에서 실태조사를 실시할 수 있다. 시험자는 적절한 통보를 받은 이후 점검이나 실태조사에 응해야 하며, 점검자 혹은 조사자가 모든 임상시험 관련 문서를 직접 열람할 수 있도록 허가하고, 발견 사항 및 모든 관련 사안을 논의하기 위하여 시간을 할애하는데 동의해야 한다.

9.8 임상시험 문서 및 대상자 기록의 비밀유지

모든 임상시험 결과와 문서는 기밀로 간주된다. 시험자, 임상시험수탁기관, 임상시험 의뢰자의 담당자는 임상시험 의뢰자의 서명 승인 없이는 임상시험 관련 정보들을 노출하여서는 안 된다.

대상자의 신원을 파악할 수 있는 기록은 비밀로 보장될 것이며, 증례기록서 등 임상시험에 관련된 모든 서류에는 대상자의 이름이 아닌 대상자식별코드로 기록하고 구분한다. 임상시험의 결과가 출판될 경우에도 대상자의 신원을 비밀상태로 유지할 것이다.

9.9 임상시험 실시기관의 모니터링

대상자의 권리와 복지 보호, 보고된 임상시험 관련 자료와 근거문서의 대조를 통한 자료의 정확성 · 완전성 및 검증가능성의 확인, 그리고 승인된 계획서와 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제30조 및 별표 4. 의약품 임상시험 관리기준에 따른 임상시험 수행 여부의 확인을 위하여 모니터링을 실시한다.

임상시험수탁기관인 <CRO명>의 모니터가 정기적인 시험기관 방문 및 전화를 통하여 임상시험에 대한 모니터링을 실시하며, 임상시험 진행과정을 평가하고 임상시험계획서 및 규정에 따른 시험자의 의무 수행 여부를 확인한다. 기관 방문 시 모니터는 대상자 기록 원본, 증례기록서, 약물 관리 기록, 연구관련 자료의 보관을 확인하여 임상시험 기록에서의 불일치 또는 문제가 있을 경우 시험자와 논의하게 될 것이다.

9.10 임상시험의 중단

시험기관, 시험자 또는 의뢰자로부터 위임을 받은 자가 GCP, 임상시험 계획서, 계약사항을 준수하지 않는다면 의뢰자는 즉시 이를 시정하고 조치를 취할 것이다. 위 사항의 지속적 위반이 확인되는 경우나 그 외에 예상되는 등록 목표를 만족하지 못하는 경우, 임상시험의 지속에 중요한 영향을 미칠 수 있는 유효성 및 안전성 정보가 발생한 경우 의뢰자는 해당 기관의 임상시험 참여를 중단할 수 있다.

9.11 임상시험 결과보고서 및 출판

의뢰자는 모든 임상시험실시기관으로부터의 자료가 완전하게 분석되면, 보고서를 준비하여 임상시험의 결과를 시험자에게 알리도록 한다.

본 임상시험으로부터 발생하는 모든 자료와 결과는 <의뢰자명>가 소유하며 언제든지 본 연구의 결과를 발표할 권리가 있다. 시험자는 의뢰자의 사전 서면 동의 없이 본 시험의 결과와 관련한 어떤 출판, 발표 또는 정보 공개도 수행하여서는 안 되며, 또한 시험담당자도 이를 준수할 수 있도록 확인해야 한다. 정확하고 검증된 자료만을 사용하기 위하여 시험자는 필수적으로 출판 또는 발표 전에 작성된 모든 출판 초안 또는 발표 원고를 의뢰자에게 제공하여 논의해야 하며, 서면 승인 이전까지 발표를 보류해야 한다.

다기관 임상시험의 경우, 임상 연구 결과에 대해 시험자는 전체 임상시험실시기관으로부터 모아진 결과를 발표하기 전에 자신이 속한 기관 또는 일부 기관의 결과를 발표하지 않는데 동의한다. 단, 전 기관의 임상시험책임자와 의뢰자가 공식적으로 인정하는 경우는 예외로 한다.

10. 참고문헌

- 1) Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 1999;354:1277-82.
- 2) Dawood FS, Jain S, Finelli L, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;84:249-57.
- 3) Xu X, Lindstrom SE, Shaw MW, et al. Reassortment and evolution of current human influenza A and B viruses. *Virus Res* 2004;103:55-60.
- 4) Clements ML, Betts RF, Tierney EL, et al. Serum and nasal wash antibodies associated with resistance to experimental challenge with influenza A wild-type virus. *J Clin Microbiol* 1986;24:157-60.
- 5) Couch RB, Kasel JA. Immunity to influenza in man. *Annu Rev Microbiol* 1983;37:529-49.
- 6) Brownstein JS, Kleinman KP, Mandl KD. Identifying pediatric age groups for influenza vaccination using a real-time regional surveillance system. *Am J Epidemiol*. 2005;162(7):686-93
- 7) Olsen GW, Burris JM, Burlew MM, et al. Absenteeism among employees who participated in a workplace influenza immunization program. *J Occup Environ Med* 1998;40:311-6.
- 8) Bridges CB, Thompson WW, Meltzer MI, et al. Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:1655-63.
- 9) Molinari NA, Ortega-sanchez IR, Messonnier ML, et al. The annual impact of seasonal influenza in the US: measuring disease burden and costs. *Vaccine* 2007;25:5086-96.
- 10) Nichol KL, Mallon KP, Mendelman PM. Cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: an economic analysis based on the results of a clinical trial of trivalent live attenuated influenza virus vaccine. *Vaccine* 2003;21:2207-17.
- 11) Campbell DS, Rumley MH. Cost-effectiveness of the influenza vaccine in a healthy, working-age population. *J Occup Environ Med* 1997;39:408-14.

- 12) Thompson WW, Shay DK, Weinrub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003;289:179-86
- 13) Mullooly JP, Bridges CB, Thompson WW, et al. Influenza and RSV associated hospitalizations among adults. *Vaccine* 2007;25:846-55
- 14) Dodds L, McNeil SA, Fell DB, et al. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. *CMAJ* 2007;176:463-8.
- 15) Couch RB. Influenza, influenza virus vaccine, and human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1999;28:548-51.
- 16) Tasker SA, O'Brien WA, Treanor JJ, et al. Effects of influenza vaccination in HIV infected adults; a double-blind, placebo-controlled trial. *Vaccine* 1998;16:1039-42
- 17) Grayson ML, Melvani S, Druce J, et al. Efficacy of soap and water and alcohol-based hand-rub preparations against live H1N1 influenza virus on the hands of human volunteers. *Clin Infect Dis* 2009;48:285-91.
- 18) Jefferson T, Foxlee R, Del Mar C, et al. Interventions for the interruption or reduction of the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database syst Rev* 2007:CD006207.
- 19) Luby Sp, Agboatwalla M, Feikin DR, et al. Effect of handwashing on child health: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:225-33.
- 20) Hak E, Buskens E, van Essen GA, et al. Clinical effectiveness of influenza vaccination in persons younger than 65 years with high-risk medical conditions: the PRISMA study. *Arch Intern Med* 2005;165:274-80.
- 21) Hak E, Buskens E, Nichol et al. Do recommended highrisk adults benefit from a first influenza vaccination? *Vaccine* 2006;24:2799-802.
- 22) Looijmans-Van den Akker I, Verheij TJ, Buskens E, et al. Clinical effectiveness of first and repeat influenza vaccination in adult and elderly diabetic patients. *Diabetes Care* 2006;19:1771-6.

- 23) Mullooly JP, Bennett MD, Hornbrook MC, et al. Influenza vaccination programs for elderly persons: cost-effectiveness in a health maintenance organization. *Ann Intern Med* 1994;121:947-52.
- 24) Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB, et al. effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly. *N Engl J Med* 2007;357:1373-81.
- 25) Gross PA, Weksler ME, Quinnan GV Jr, et al. Immunization of elderly people with two doses of influenza vaccine. *J Clin Microbiol* 1987;25:1763-5.
- 26) Feery BJ, Chyene IM, Hampson AW, et al. Antibody response to one and two doses of influenza virus subunit vaccine. *Med J Aust* 1976;1:186, 188-9
- 27) Gurfinkel EP, Leon de la Fuente R, Mendiz O, et al. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) Study. *Eur Heart J* 2004;25:25-31.
- 28) Ciszewski A, Bilinska ZT, Brydak LB, et al. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD study. *Eur Heart J* 2008;29:1350-8.
- 29) Fraund S, Wagner D, Pethin K, et al. Influenza vaccination in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:220-5.
- 30) Madan RP, Tan M, Fernandez-Sesma A, et al. A prospective, comparative study of the immune response to inactivated influenza vaccine in pediatric liver transplant recipients and their healthy siblings. *Clin Infect Dis* 2008;46:712-8.
- 31) Duchini A, Hendry RM, Nyberg LM, et al. Immune response to influenza vaccine in adult liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2001;7:311-3.
- 32) Lawal A, Basler C, Branch A, et al. Influenza vaccination in orthotopic liver transplant recipients: absence of post administration ALT elevation. *Am J Transplant* 2004;4:1805-9.
- 33) Sumaya CV, Gibbs RS. Immunization of pregnant women with influenza A/New Jersey/76 virus vaccine: reactogenicity and immunogenicity in mother and infant. *J Infect Dis* 1979;140:141-6.

- 34) Munoz FM, Greisinger AJ, Wehmanen OA, et al. Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1098-106.
- 35) Englund JA, Mbawuikie IN, Hammill H, et al. Maternal immunization with influenza or tetanus toxoid vaccine for passive antibody protection in young infants. *J Infect Dis* 1993;168:647-56.
- 36) Zaman K, Roy E, Arifeen SE, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med* 2008;359:1555-64.
- 37) Couch RB, Winokur P, Brady Rm et al. Safety and immunogenicity of a high dosage trivalent influenza vaccine among elderly subjects. *Vaccine* 2007;25:7656-63.
- 38) Falsey AR, Treanor JJ, Tornieporth N, et al Randomized, double-blind controlled phase 3 trial comparing the immunogenicity of high-dose and standard-dose influenza vaccine in adults 65 years of age and older. *J Infect Dis* 2009;200:172-80.
- 39) sanofi pasteur, Inc. Fluzone and Fluzone High-Dose [Prescribing information]. Swiftwater, PA: sanofi pasteur Inc; 2009.
- 40) Margolis KL, Nichol KL, Poland GA, et al. Frequency of adverse reactions to influenza vaccine in the elderly. A randomized, placebo-controlled trial. *JAMA* 1990;264:1139-41.
- 41) Berry BB, Ehlert DA, Battiola RJ, et al. Influenza vaccination is safe and immunogenic when administered to hospitalized patients. *Vaccine* 2001;19:3493-8.
- 42) Heinonen OP, Shapiro S, Monson RR, et al. Immunization during pregnancy against poliomyelitis and influenza in relation to childhood malignancy. *Int J Epidemiol* 1973;2:229-35.
- 43) Pool V, Iskander J, safety of influenza vaccination during pregnancy. *AM J Obstet Gynecol* 2006;194:1200; author reply 1201.
- 44) Mak TK, Mangtani P, I eese J, et al influenza vaccination in pregnancy: current evidence and selected national policies. *Lancet Infect Dis* 2008;8:44-52.

- 45) Kramarz P, Destefano F, Gargiullo PM, et al. Does influenza vaccination prevent asthma exacerbations in children? *J Pediatr* 2001;138:306-10.
- 46) Centers TALAAR. The safety of inactivated influenza vaccine in adults and children with asthma. *N Engl J Med* 2001;345:1529-36.
- 47) Scharpe J, Evenepoel P, Maes B, et al. Influenza vaccination is efficacious and safe in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2008;8:332-7.
- 48) Edvardsson VO, Flynn JT, Deforest A, et al. Effective immunization against influenza in pediatric renal transplant recipients. *Clin Transplant* 1996;10:556-60.
- 49) Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics* 2003;112:815-20.
- 50) Vellozzi C, Burwen DR, Dobardzic A, et al. Safety of trivalent inactivated influenza vaccines in adults: background for pandemic influenza vaccine safety monitoring. *Vaccine* 2009;27:2114-20.
- 51) Grabenstein JD. Clinical management of hypersensitivities to vaccine components. *Hosp Pharm* 1997;32:77-87.
- 52) GlaxoSmithKline. Flulaval[Prescribing information]. Research Triangle Park, NC:GlaxoSmithKline;2008
- 53) CSL Biotherapies Inc. Afluria[Prescribing information]. King of Prussia, PA: CSL Biotherapies Inc; 2008
- 54) Ohmit SE, Victor JC, Teich ER, et al. Prevention of symptomatic seasonal influenza in 2005-2006 by inactivated and live attenuated vaccines. *J Infect Dis* 2008;198:312-7.
- 55) Sivadon-Tardy V, Orlikowski D, Porcher R, et al. Guillain-Barre syndrome and influenza virus infection. *Clin Infect Dis* 2009;48:48-56.
- 56) U.S. Department of Health and Human services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research, Guidance for industry: Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials.

- 57) U.S. Department of Health and Human services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research, Guidance for Industry: Clinical Data Needed to Support the Licensure of Seasonal Inactivated Influenza Vaccine
- 58) The European Agency for the Evaluation Products Human Medicines Evaluation Unit : Note for Guidance on Harmonisation of Requirements for Influenza Vaccine

11. 부록

11.1 예측 부작용 및 사용상의 주의사항

11.1.1 시험백신의 예측 부작용 및 사용상의 주의사항

각 개발사에서 수행한 비임상시험 성적 등을 토대로 작성

11.1.2 플루아릭스프리필드시린지의 예측 부작용 및 사용상의 주의사항

1. 다음의 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 백신의 주성분 및 성분(계란성분 계단백질, 포르말린, 젠타마이신, 데옥시콜린산 등)에 과민반응을 나타내는 자.
- 2) 열성질환 또는 급성 감염 환자(접종을 연기해야 한다).
- 3) 이전에 인플루엔자백신 접종으로 심한 과민반응을 나타낸 자
- 4) 이전에 인플루엔자백신 접종으로 6주 이내에 길랑-바레 증후군이나 다른 신경이상을 나타낸 자

2. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것

- 1) 다른 근육 주사와 같이, 혈우병, 혈소판감소증 같은 출혈성 질환이 있는 환자 또는 항혈액응고 치료를 받고 있는 자는 유익성이 위험성을 상회하지 않는 한 이 약을 접종하여서는 안 된다.
- 2) 접종 시, 주사 후 혈종의 위험성을 피하기 위해 신중히 투여하여야 한다.
- 3) 프리필드시린지의 tip cap은 자연 라텍스 고무를 포함할 수 있으며 라텍스에 민감한 사람에서 알러지반응을 유발할 수 있으므로 신중히 투여하여야 한다.

3. 약물유해반응

- 1) 국소반응: 발적, 통증, 부종, 경결 및 주사부위의 통압과 같은 반응이 나타날 수 있으나, 대체로 곧 소실되었다. 극히 드물게 반상출혈이 보고되었다.

- 2) 전신반응: 불쾌감, 피로, 오한, 발열, 발한, 두통, 근육통, 관절통과 같은 전신반응이 백신 접종 수 시간 후에 나타날 수 있으나, 대체로 1~2일 후에 소실되었다. 다른 백신 접종시와 마찬가지로 접종 신경통(통증성 신경자극)이 유발될 수 있다.
- 3) 과민반응: 백신의 성분에 대하여 알레르기의 병력이 있는 피접종자에서 알레르기 반응이 아주 드물게 보고되었다. 매우 드물게 중증의 과민반응(아나필락시양 속)이 나타날 수 있다.
- 4) 기타: 인플루엔자 백신 접종 후 감각 이상, 마비, 신경통, 경련과 같은 신경학적 이상, 뇌 또는 신경의 염증성 변화(예:길랑-바레 증후군) 뿐만 아니라 혈소판 감소증, 혈관염이 드물게 보고된 적이 있다. 뇌병증, 시신경염/시신경병증, 부분 안면마비, 팔신경얼기신경병증(brachial plexus neuropathy)과 같은 신경학적 이상이 인플루엔자백신 접종과 시기적으로 관계가 있는 것으로 보고되었다. 미세혈관염(혈관염)은 인플루엔자백신 접종과 시기적으로 관계가 있는 것으로 보고되었다.
- 5) 임상시험에서, 이 백신은 생후 6개월~18세에서 2,000명 이상 및 18~60세 이상에서 22,000명 이상의 피험자에 투여되었다.

빈도수에 대한 정의는 다음과 같다.

매우 흔하게 : $\geq 10\%$

흔하게 : $\geq 1\%$ 및 $< 10\%$

때때로 : $\geq 0.1\%$ 및 $< 1\%$

드물게 : $\geq 0.01\%$ 및 $< 0.1\%$

매우 흔하게 : 주사부위 통증, 식욕 상실¹, 과민¹, 졸음¹, 두통, 피로, 근육통

흔하게 : 주사부위의 발적², 부종² 및 경결, 발한, 오한, 관절통

때때로 : 어지러움, 발열³

¹생후 6개월~5세의 피접종자에서 보고됨.

²생후 6개월~18세의 피접종자에서 매우 흔하게 보고됨.

³생후 6개월~18세의 피접종자에서 흔하게 보고됨.

6) 시판 후 조사 결과

※ 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 5년 동안 875명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 유해사례 발현율은 27.8%(243명/875명, 487건)로 보고되었고, 이 중 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 17.7%(155명/875명, 313건)이며, 다음과 같이 보고되었다.

- ① 신경계 : 두통(0.3%)
- ② 전신 및 투여부위 : 통증(11.5%), 경결(4.8%), 발적(7.4%), 부종(6.6%), 주사부위 가려움증(0.5%), 피로(0.7%), 권태(0.3%), 오한(0.5%), 발한(0.5%), 발열(0.8%)
- ③ 감염 : 위장관염(0.1%)
- ④ 근골격계 및 결합조직 : 근육통(1.5%), 관절통(0.1%)

중대한 유해사례는 가와사키병 1건이 있었으며, 인과관계 평가는 불가하였다. 예상하지 못한 약물유해반응은 5건으로 주사부위 가려움증 4건 및 위장관염 1건이 있었으며 인과관계가 있는 것으로 평가되었다.

발적 유해사례는 부종 2건, 발열 2건, 발적 1건, 과민반응 1건, 봉와직염 1건, 두드러기 1건, 통증 2건, 주사부위 농양 1건이었다.

※ 전 세계에서 시판 후 보고된 자발적 유해사례는 다음과 같다. 다음의 유해사례는 중대한 약물유해반응이나 이 백신과 인과관계가 있는 것뿐만 아니라 다른 백신 또는 다른 약물과의 인과관계가 있는 것을 모두 포함한다. 이 보고는 자발적으로 불특정한 인구에서 보고되었으므로 빈도나 백신과의 인과관계 평가가 항상 신뢰할 수 있는 것은 아니다.

- ① 혈관 림프계 이상: 자가면역성 용혈성 빈혈, 임파종, 혈소판 감소증
- ② 심장 이상: 빈맥
- ③ 귀 이상: 어지러움
- ④ 눈 이상: 결막염, 눈자극, 눈통증, 눈충혈, 눈 및 눈꺼플 부종
- ⑤ 위장관 이상: 복부 통증 또는 불편함, 구역, 입, 혀, 목구멍 부종

- ⑥ 전신 이상과 투여부위 증상: 무력증, 가슴통증, 오한, 화끈거림, 접종부위 부음, 접종부위 반응, 접종부위 열기, 통증
- ⑦ 면역계 이상: 속을 포함한 아나필락시스 반응, 아나필락시양 반응, 과민반응, 혈청병
- ⑧ 감염: 접종 부위 농양, 접종부위 봉와직염, 인두염, 비염, 편도선염
- ⑨ 근골격계 및 결합조직 이상: 극도의 통증
- ⑩ 신경계 이상: 경련, 현기증, 뇌척수염, 안면신경마비, 안면마비, 길랑-바레 증후군, 감각저하, 척수염, 신경염, 신경장해, 마비.
- ⑪ 호흡기, 흉부 및 종격동 이상: 천식, 기관지 경련, 기침, 호흡곤란, 폐렴, 호흡장애, 천명.
- ⑫ 피부 및 피하조직 이상: 혈관신경계 부종, 홍반, 다형성 홍반, 안면 부종, 소양증, 발진, Stevens-Johnson syndrome, 두드러기.
- ⑬ 혈관계 이상: Henoch-SchÖnlein purpura, 혈관염

4. 일반적 주의

- 1) 이 백신은 인플루엔자 바이러스에 의한 질환인 경우에만 예방할 수 있으며, 인플루엔자와 유사한 증상을 나타내는 다른 원인에 의한 감염은 예방하지 않는다.
- 2) 내인성 또는 의인성 면역저하자에서는 항체 반응이 충분히 발현되지 않을 수 있다.
- 3) 다른 주사용 백신제제처럼, 백신 접종 후 드물게 발생할 수도 있는 아나필락시 반응에 대비하여 적절한 응급조치가 취해질 수 있도록 준비한다.
- 4) 피접종자 또는 그 보호자에게 접종 당일 및 다음날은 안정하게 하고 접종부위를 청결하게 유지하며 접종 후 고열, 경련 등의 증상이 나타날 경우에는 신속히 의사의 진찰을 받도록 주의시킨다.
- 5) 인플루엔자 백신은 인플루엔자가 유행하기 전에 적극 접종을 권장하나(9~11월), 역학적인 상황에 따라 더 늦게 접종될 수도 있다.
- 6) 인플루엔자 백신은 당해에 추천된 균주로 제조된 새로운 백신으로 매년 접종해야 한다.

5. 상호작용

- 1) 동시에 면역억제요법을 받거나 또는 면역결핍증이 있는 경우에는 백신에 의한 면역반응에 영향이 있을 수 있다.
- 2) 이 백신은 다른 백신과 동시에 접종할 수 있다. 단, 접종 부위는 달리한다.
- 3) 접종 후 이상반응은 이 백신뿐만 아니라 동시에 접종한 다른 백신에 의해서도 나타날 수 있음을 주지하여야 한다.
- 4) 다른 백신과의 접종 간격은 고려하지 않아도 된다.
- 5) 인플루엔자 백신 접종 후, ELISA법을 이용하여 HIV1, HCV, 그리고 특히 HTLV1에 대한 항체를 측정하는 혈청 검사시 위양성 반응 결과(Western Blot technique으로 위양성임을 확인)가 보고된 적이 있다. 이러한 일시적인 위양성 결과는 백신 접종에 의한 IgM 반응에 기인한 것으로 판단된다.
- 6) 면역억제요법(방사선요법, 항대사제, 알킬화제, 세포독성 약물 및 생리적 유지량 보다 많은 양의 코르티코스테로이드)은 이 백신의 면역반응을 감소시킬 수 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 동물 및 인간을 대상으로 한 임신 중 투여에 대한 적절한 연구결과가 없었으므로, 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에게는 명확하게 필요한 경우에만 투여해야 한다.
- 2) 이 약물의 모유로의 이행 여부는 알려져 있지 않으므로 수유 중에는 주의하여 투여해야 한다.

7. 적용상의 주의사항

- 1) 접종 전, 백신을 육안으로 확인하여 어떠한 이물질이나 물리적 성상에 변화가 있는 지 검사한다.
- 2) 사용 전 백신을 잘 흔들어 무색 또는 유백색의 액체가 되도록 하며, 이상이 있는 경우에는 사용하지 않는다.

- 3) 장기간 보관 시 백신에 약간의 응집이 있을 수 있으나 품질에 이상이 있는 것은 아니며, 백신을 흔들면 쉽게 없어질 수 있다.
- 4) 이 백신은 절대로 정맥주사하지 않는다.
- 5) 다른 백신과 동일한 주사기에서 혼합하여 사용해서는 안된다.

8. 저장상의 주의사항

- 1) 이 백신은 차광하여 냉장 보관한다.
- 2) 이 백신은 동결하여서는 안된다.

12. 별첨 목록

별첨 1. 시험대상자 동의설명서 및 서면동의서

별첨 2. 임상시험실시기관 및 시험자

별첨 3. 피해자 보상에 대한 규약

2. 인플루엔자 백신 다국가 임상시험 프로토콜 - 성인(영문)

[example] Protocol

A multinational, multicenter, randomized, double blind, active controlled, phase III study to evaluate the immunogenicity and safety of 'influenza vaccine' administered intramuscularly in healthy adults aged 18 ~ 65 years

Protocol No.	Influenza_AD_301
Protocol Version/ Effective Date:	Version 1.0_01 Oct 2015
Study Drug:	Influenza vaccine
Study Phase:	Phase III
Sponsor :	Undecided
CRO :	Undecided
Study coordinator:	Undecided
Planned Study Period	12 months following IRB's approval date of the protocol

Confidential

*This document is the property of *** and may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without the express permission of ****

TABLE OF CONTENTS

□ GLOSSARY OF TERMS	83
□ PROTOCOL SYNOPSIS	84
□ STUDY SCHEDULE CHART	88
1. INTRODUCTION	89
1.1 Background of Clinical Study	89
1.2 Rationale for Clinical Study	93
1.2.1 Non-clinical immunogenicity study	93
1.2.2 Toxicity study	93
1.2.3 Clinical study	93
2. OBJECTIVE AND HYPOTHESIS	94
2.1 Primary Objectives	94
2.2 Secondary Objectives	94
3. STUDY DESIGN OVERVIEW	95
3.1 Study Design	95
3.2 Number of Subjects and Estimated Sample Size	96
3.2.1 Number of subjects	96
3.2.2 Grounds for calculation	96
3.3 Participating Countries and Institutions in the Clinical Study	98
3.4 Allocation of Treatment Group	98
4. ASSESSMENT AND PROCEDURE OF STUDY	100
4.1 Assessment	100
4.1.1 Immunogenicity assessment	100



4.1.2 Safety assessment 102

4.1.3 Others 104

4.2 Procedure by Visit 105

4.2.1 Visit 1 (Day 0 ; Screening and study drug vaccination) 105

4.2.2 Visit 2 (Day 3~6 ; Phone monitoring) 106

4.2.3 Visit 3 (Day 28+7 ; End-of-study Visit) 106

4.2.4 Visit 4 (Day 180+7 ; Follow-up) 107

4.2.5 Unscheduled Visit 107

5. SELECTION OF SUBJECTS AND DROPOUT CRITERIA 108

5.1 Inclusion Criteria 108

5.2 Exclusion Criteria 108

5.3 Discontinuation and Dropout Criteria 110

5.4 Temporary Discontinuation 110

5.5 Management of Compliance and Deviations from Protocol 111

6. INVESTIGATIONAL PRODUCT 112

6.1 Overview of the Investigational Product 112

6.1.1 Study drug 112

6.1.2 Control drug 112

6.2 Dosage, Administration, and Administration Period 112

6.3 Production/Packing and Labelling of Study Vaccine 113

6.4 Management of Investigational Products 113

6.4.1 Shipment and storage conditions of study vaccine 113

6.4.2 Inventory of study vaccine 113

6.4.3 Spare study vaccines 114

6.4.4 Return of unused study vaccines 114

6.5 Double-blind Conditions 114

6.5.1 Maintenance of double-blind conditions and unblinding 115

6.5.2 Unblinding after termination of study 116

6.6 Concomitant Medication and Treatment	116
6.6.1 Concomitant medication	116
6.6.2 Contraindicated medication	116
7. ENDPOINTS AND STATISTICAL ANALYSIS PLAN	118
7.1 Endpoints	118
7.1.1 Primary immunogenicity endpoints	118
7.1.2 Secondary immunogenicity endpoints	118
7.1.3 Safety endpoint	119
7.2 Statistical Analysis Plan	119
7.2.1 Definition of analysis group	119
7.2.2 General principle of statistics	120
7.2.3 Analysis of demographic data and baseline characteristics	120
7.2.4 Efficacy Analysis	120
7.2.5 Safety Analysis	122
7.2.6 Handling of dropout or missing values	123
8. ADVERSE EVENTS	124
8.1 Definition of Adverse Event	124
8.2 Collection and Documentation of Adverse Events	125
8.3 Evaluation of Adverse Events	126
8.3.1 Evaluation criteria	126
8.3.2 Causal relation with study drug	128
8.4 Reporting of Serious Adverse Events	129
8.5 Report and Measures against Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR)	130
8.6 Pregnancy	131
9. ETHICAL CONSIDERATIONS AND ADMINISTRATIVE PROCEDURES ...	132
9.1 Observance of Protocol	132
9.2 Approval and Amendment of Protocol	132



9.3 Procedure of Consent by Subject 132

9.4 Measures for Protection of Subject’s Safety 133

9.5 Post-study Treatment of Subject and Treatment Criteria 134

9.6 Subject Indemnification 134

9.7 Keeping of Study Related Documents and Records 134

 9.7.1 CRF and supporting document 134

 9.7.2 Peruse of supporting data 134

 9.7.3 Keeping of clinical study data 135

 9.7.4 Audit and inspection 135

9.8 Confidentiality of Clinical Study Documents and Subject Records ... 135

9.9 Monitoring of Institution 136

9.10 Withdrawal of Study 136

9.11 Clinical Study Report and Publication 137

10. REFERENCES 138

11. ANNEX 144

11.1 Expected Adverse Events and Precautions 144

 11.1.1 Expected adverse events and precautions in use of <study vaccine>
 144

 11.1.2 Expected adverse events and precautions of FLUARIX
 PrefilledSyringe 144

12. LIST OF ATTACHMENTS 151

□ GLOSSARY OF TERMS

- ADR : Adverse Drug Reaction
- AE : Adverse Event
- CDC : Centers for Disease Control and Prevention
- CRF : Case Report Form
- CRO : Contract Research Organization
- ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
- FAS : Full Analysis Set
- FDA : Food & Drug Administration
- GLP : Good Laboratory Practice
- GMT : Geometric Mean Titer
- GMR : Geometric Mean Ratio
- HCG : Human Chorionic Gonadotropin
- HIV : Human Immunodeficiency Virus
- ICF : Informed Consent Form
- ICH : International Conference on Harmonization
- Lab. : Laboratory
- LAR : Legally Acceptable Representative
- mg : Milligram
- PP : Per Protocol
- RBC : Red Blood Cell
- RNA : Ribonucleic Acid
- SD, std : Standard Deviation
- SOP : Standard Operating Procedure
- WHO : World Health Organization

□ PROTOCOL SYNOPSIS

Title	A multinational, multicenter, randomized, double blind, active controlled, phase III study to evaluate the immunogenicity and safety of 'influenza vaccine' administered intramuscularly in healthy adults aged 18 ~ 65 years
Sponsor	Undecided
CRO	Undecided
Institution and Principal Investigator	See Attachment 2.
Study period	12 months from IRB approval date
Study population	Healthy male and female adults aged 18 ~ 65 years
Objectives	<p>To evaluate the immunogenicity and safety of "influenza vaccine" in healthy adults aged 18~65 years</p> <p>1) Primary objectives</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) To demonstrate that treatment group is non-inferior to control group by evaluating GMTs($GMT_{control\ drug}/GMT_{study\ drug}$) measured with Hemagglutination Inhibition (HI) antibody titer at 28 days following study drug vaccination (2) To demonstrate that treatment group is non-inferior to control group by evaluating difference ($SCR_{control\ drug}-SCR_{study\ drug}$) between seroconversion rates at 28 days following study drug vaccination <p>2) Secondary objectives</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) To evaluate the percentage of seroconverted* subjects following vaccination against HI antibody (2) To evaluate the percentage of seroconverted* subjects with protection antibody titer formed following study drug vaccination against HI antibody (3) To evaluate GMT(Geometric Mean Titer) and GMR(Geometric Mean Ratio) measured with HI antibody titer before study drug vaccination (Day 0) and at 28 days following vaccination (4) To perform safety evaluation by observing solicited, local, and systemic adverse events which occurred in 7 days following study drug vaccination (5) To perform safety evaluation by observing unsolicited adverse events which occurred in 180 days following vaccination
Study Phase and Design	A multinational, multicenter, randomized, double-blind, active controlled phase III study

Methodology	<p>This clinical study was designed as a double-blind, randomized, multicenter, and activator-controlled study.</p> <p>Once subjects or their LARs voluntarily consented to participate in the clinical study, medical examinations and tests required in the protocol will be conducted, eligibility of each subject will be performed, and only subjects who meet all of the inclusion criteria and none of the exclusion criteria will be randomized into either treatment group or control group according to the order of participation in the study, and the predefined randomization.</p> <p>Blood sample will be collected from a subject who is given randomization number before vaccination with study drug or control drug, 0.5mL of study drug or control drug will be intramuscularly injected into the deltoid. For immunogenicity evaluation, subjects will finally visit at 4 weeks to collect blood sample and receive antibody titer test, and for safety evaluation, subjects and their LARs will be trained to record AEs incurred from study drug vaccination in the diary cards.</p> <p>At 180 days following study drug vaccination, final AEs incurred additionally shall be checked by phone visit</p> <table border="1" data-bbox="451 883 1223 1093"> <thead> <tr> <th>Visit 1</th> <th>Visit 2</th> <th>Visit 3</th> <th>Visit 4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Day 0</td> <td>Day 3~6</td> <td>Day 28+7</td> <td>Day 180+7</td> </tr> <tr> <td>Screening & Randomization Visit</td> <td>Phone Monitoring</td> <td>End-of-study Visit</td> <td>Phone Monitoring</td> </tr> <tr> <td>Antibody Titer Test Study drug vaccination, AE Assessment</td> <td>AE Assessment</td> <td>Antibody Titer Test, AE Assessment</td> <td>SAE Assessment</td> </tr> </tbody> </table>	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Day 0	Day 3~6	Day 28+7	Day 180+7	Screening & Randomization Visit	Phone Monitoring	End-of-study Visit	Phone Monitoring	Antibody Titer Test Study drug vaccination, AE Assessment	AE Assessment	Antibody Titer Test, AE Assessment	SAE Assessment
Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4														
Day 0	Day 3~6	Day 28+7	Day 180+7														
Screening & Randomization Visit	Phone Monitoring	End-of-study Visit	Phone Monitoring														
Antibody Titer Test Study drug vaccination, AE Assessment	AE Assessment	Antibody Titer Test, AE Assessment	SAE Assessment														
Investigational Products	<p>Study vaccine : Influenza vaccine</p> <p>Control vaccine : appropriate control vaccine (i.g. Fluarix® prefilled syringe)</p>																
Dosage & Administration, and Route of Administration	<p>0.5 mL shall be intramuscularly injected (deltoid) for vaccination per dose.</p>																
Number of Subjects	<table border="1" data-bbox="451 1403 1223 1505"> <thead> <tr> <th></th> <th>Study group</th> <th>Control group</th> <th>Total sample size</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Immunogenicity-evaluated cases</td> <td>678</td> <td>678</td> <td>1356</td> </tr> <tr> <td>Dropout(10%)-allowed cases</td> <td>754</td> <td>754</td> <td>1508</td> </tr> </tbody> </table>		Study group	Control group	Total sample size	Immunogenicity-evaluated cases	678	678	1356	Dropout(10%)-allowed cases	754	754	1508				
	Study group	Control group	Total sample size														
Immunogenicity-evaluated cases	678	678	1356														
Dropout(10%)-allowed cases	754	754	1508														
Inclusion Criteria	<ol style="list-style-type: none"> 1) Healthy male and female adults aged 18~65 years 2) Those who are found to be negative in pregnancy test (Urine HCG) performed at screening visit among women of childbearing age 3) If subjects and their LARs received detailed explanations about this clinical study, voluntarily decided to participate in this study, and gave written consent 																

<p>Exclusion Criteria</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Those who have history of allergy to ingredients composing an egg or chicken, and vaccine 2) Those who have history of influenza vaccination in the past 6 months prior to screening 3) Those who have immune dysfunctions including immunodeficiency disease, or have family history of these 4) Those who donated blood in a week before vaccination with the study vaccine, or those who plan to donate blood between day 1 of vaccination and the 3 months after the vaccination with the study vaccine 5) Those who have medical history of Guillain-Barre syndrome 6) Those who have medical history of Down's syndrome or cytogenetic disorders 7) Those who are judged to be ineligible to participate in the clinical study due to severe chronic diseases (e.g.: cardiovascular diseases except controllable hypertension, respiratory diseases accompanied with respiratory failure, metabolic diseases, renal impairment, hemoglobinopathy, etc.) 8) Hemophilia patients who are likely to cause severe bleeding in intramuscular injection or those who are being administered anticoagulant 9) Those who have acute febrile disease (temperature in excess of 38.0°C) in 72 hours before vaccination with the study vaccine 10) Those who have been vaccinated with other vaccine in 28 days before vaccination with the study vaccine or are scheduled to be vaccinated during study period 11) Those who have been administered immunosuppressant or immune modifying drug in 3 months before vaccination with the study vaccine <ol style="list-style-type: none"> (1) Azathioprine, Cyclosporin, Interferon, G-CSF, Tacrolimus, Everolimus, Sirolimus, etc. (2) High-dose corticosteroids (it is allowed to administer corticosteroid equivalent to up to 15mg/kg daily based on Prednisolone, but if a dose of 2mg/kg or more is continuously administered in excess of 14 days, it is considered as high dose, such case is excluded from this study. However, inhaled, intranasal, and topical administration of corticosteroids is allowed irrespective of the dose.). 12) Those who have been administered immunoglobulin or blood-derived formulation in 3 months before vaccination with the study vaccine or are expected to be administered them during study period 13) Those who have participated in other clinical studies in 30 days before vaccination with the study vaccine and who are scheduled to participate in other clinical study during this clinical study 14) Those who did not consent to use contraception* by one of the allowed methods in this study among women of childbearing age during the study period <p>* Medically allowed methods of contraception: Condom, contraception for injection or insertion, installation of intrauterine contraceptive device, oral contraceptive, etc.</p> 15) Others who are judged to be ineligible by the investigator as clinically significant medical or psychological opinion
----------------------------------	--

<p>Immunogenicity Evaluation</p>	<p>1) Primary endpoints :</p> <p>(1) GMTs($GMT_{control\ drug}/GMT_{study\ drug}$) measured with Hemagglutination Inhibition (HI) antibody titer at 28 days following study drug vaccination</p> <p>(2) Difference ($SCR_{control\ drug}-SCR_{study\ drug}$) between seroconversion rates measured with HI antibody titer at 28 days following study drug vaccination</p> <p>2) Secondary endpoints:</p> <p>(1) Percentage of seroconverted* subjects following vaccination against HI antibody</p> <p>* Seroconversion is defined as follows: HI antibody titer is less than 1:10 prior to study drug vaccination (Day 0) and titer at 28 days following study drug vaccination is more than 1:40 (Case 1), or HI antibody titer is more than 1:10 prior to study drug vaccination (Day 0) and titer at 28 days following study drug vaccination increased by more than 4 folds at least(Case 2)</p> <p>(2) Percentage of seroprotected* subjects following study drug vaccination against HI antibody</p> <p>* Seroprotection is defined as follows: HI antibody titer at 28 days following study drug vaccination is more than 1:40.</p> <p>(3) GMT(Geometric Mean Titer) and GMR(Geometric Mean Ratio) measured with HI antibody titer prior to study drug vaccination (Day 0) and at 28 days following vaccination</p>
<p>Safety Evaluation</p>	<p>1) Solicited adverse event at 7 days from the date vaccinated with the study vaccine</p> <p>2) Unsolicited adverse event at 180 days from the date vaccinated with the study vaccine</p> <p>3) Vital signs, physical examination</p>

□ STUDY SCHEDULE CHART

Period	Screening & Vaccination	Observation		Follow-up
		1	2 ¹	
Day	Day 0	Day 3~6	Day 28+7	Day 180+7
Informed consent form	✓			
Giving out screening No.	✓			
Demographic investigation	✓			
Height & weight	✓		✓ ²	
Investigation of medical history and medication history	✓			
Vital signs ³	✓		✓	
Physical examination ⁴	✓		✓	
Pregnancy test	✓		✓	
Inclusion/exclusion criteria	✓			
Blood sampling and immunogenicity(ELISA) test ⁵	✓ ⁶		✓	
Randomization	✓			
Vaccination with study drug	✓			
Distribution of diary card	✓			
Collection of diary card			✓	
Phone visiting		✓		✓
Check of AEs	✓ ⁷	✓ ⁸	✓ ⁸	✓ ⁹
Check of concomitant medication		✓	✓	

1 : Make sure that the well-trained investigator will call the subject or his/her LAR in 3~6 after vaccination, respectively, and ask them to write down the AE incurred in the diary card. Also, next visit schedule shall be notified to them.

2 : Measure weight only.

3 : Measure vital signs prior to other planned procedures.

4 : Medical examination by stethoscopy, interview, percussion, and palpation of appearance, skin, head/neck, chest/lung, heart, abdomen, urogenital system, extremities, musculoskeletal system, nervous system, and lymphatic gland.

5 : Antibody titer test (ELISA) will be entirely conducted in the central lab.

6 : Blood sampling shall precede IP vaccination.

7 : For acute reactions from vaccination, symptoms appearing after observation for 30 minutes at least after vaccination shall be recorded.

8 : Immediate reactions, and local and general adverse events shall be checked through medical examination by interview.
 - Solicited Local Reactions : Pain, Tenderness, Erythema/redness, induration/swelling
 - Solicited General Reactions : Fever, nausea/vomiting, diarrhea, headache, fatigue, Myalgia
 - Solicited Local and General Reactions, which subject or his/her LAR observes for 7 days after vaccination shall be recorded in the 'diary card' every day. Any other reactions which appear until 180 days after vaccination shall also be recorded in the 'diary card'.

9 : Investigate and document SAEs which appear from end-of-study visit to follow-up visit period.

1. INTRODUCTION

1.1 Background of Clinical Study

Influenza virus annually causes acute respiratory infections in all age groups. In temperate climates, the virus spreads during the winter, causing disruptions in daily living amongst people with normal immunity, while causing severe infections with complications in elderly people above 65 years old, and in children under 2 years of age. Major infections result in increased mortality, as well as significant socioeconomic loss. Antigenic changes are common, leading to potential pandemic outbreak in populations without adequate immunity. Hence, the virus and the disease which results are major public health concerns requiring preventive international monitoring. The most effective means of prevention and control is through annual influenza vaccination ⁽¹⁾.

The influenza virus is a single strand spiral RNA virus (Orthomyxovirus) that can be classified into A, B and C types according to nucleic acid sequence, with A and B types responsible for most human infections. Subtypes within type A virus are decided upon by the surface antigens hemagglutinin (HA) and neuramidase (NA), with H1, H2, H3 and N1, N2 subtypes responsible for human infections. Minor (antigenic drift) or major antigenic changes (antigenic shift) lead to small or large scale epidemics, as exemplified by the H1N1 pandemic of 2009 ^(1,2). In contrast, influenza B is divided into 2 genetic lineages (Yamata and Victoria) with minimal antigenic changes. During viral epidemics, both lineages can cause infection ⁽³⁾.

Host immunity is decided upon by antibodies against HA, and as the antibodies are type-specific cross immunity against other types is uncommon ^(4,5).

Once activity of influenza is increased, viral outbreak within the community may last for 4 to 8 weeks or longer. Viral spread may occur 24 hours before onset of symptoms, and viral shedding through nasal secretions occurs for a maximum duration of 3 days since symptom onset ⁽⁶⁾. Although for healthy adults, infection rate of influenza virus is low at 2-10% with rare diagnoses of severe infection ⁽⁷⁻¹¹⁾, incidence of infection, and subsequent complications and mortality, is high in elderly patients 65 years old or above, pregnant women, and patients with chronic illnesses. For elderly patients especially, incidence of influenza-related complications and death is markedly high ^(12,13). Also, for pregnant women, rates of infection and complications are 5 times higher than before pregnancy ⁽¹⁴⁾. In immunocompromised patients, such as in children, duration of symptoms after infection is prolonged with delayed clearance of the virus ^(15,16).

Although frequent hand washing and improved respiratory hygiene may help in the prevention of influenza infection ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾, annual influenza vaccination remains the most important means of infection prevention and management, and is essential in the elderly age group, pregnant women, patients with chronic illnesses and other immunocompromised patients ⁽²⁰⁻²⁴⁾.

Efficacy (i.e., prevention of illness among vaccinated persons in controlled trials) and effectiveness (i.e., prevention of illness in vaccinated population) depends on factors such as the age and immune status of the vaccinee, and similarities between vaccine type and circulating influenza virus type. Results of these endpoints may also depend on the method of evaluation, with immunogenicity study based on measurements of HA antibodies pre- and post-immunization to confirm changes in seroconversion rates being the most common method.

In adults less than 65 years old, high immunogenicity is obtained with 1 dose of TIV (trivalent inactivated influenza vaccine) ^(25,26), resulting in

decreased admission rates, cardiovascular complications and death ^(27,28). For adults with chronic illnesses, the vaccine is less effective; still, the admission rate and mortality is lower than without vaccination, and serial vaccinations annually may result in greater effect. Hence, vaccination of this patient population is also recommended ⁽²⁰⁻²²⁾.

In immunodeficient patients, vaccine immunogenicity depends on CD4 T-lymphocyte count. For example, in an HIV positive patient with more than 100 CD4 T-lymphocytes and less than 30,000 HIV viral copies, effective immunogenicity may be predicted ⁽¹⁶⁾. In organ transplant recipients, vaccine effectiveness depends on the organ transplanted, as well as the time frame from transplantation to vaccination. Recipients of kidney or heart transplants maintain good immunogenicity, while recipients of liver transplants tend to show lower antibody titers ⁽²⁹⁻³¹⁾. Vaccination within 4 months of transplant tends to result in low immunogenicity ⁽³²⁾.

Influenza vaccination is strongly recommended in pregnant women as they show a favorable immunologic response after vaccination ^(33,34), and antibodies may passively transfer to the fetus, resulting in protection of the neonate ^(35,36).

For elderly patients above the age of 65, high dose vaccination results in greater immunogenicity than standard dose vaccination. Still, standard dose vaccination allows for lowered admission rate and mortality, and is, thus, highly recommended in this population ⁽³⁷⁻³⁹⁾. Recently, there has been much interest in means of heightening the vaccine response in the elderly with measures such as vaccines containing adjuvant, or high dose vaccination, with several countries already incorporating these measures into practice.

The most common adverse effect after influenza vaccination in adults is local pain at the site of injection, with an incidence of 10-64% and a natural history of resolution within 2 days ⁽⁴⁰⁾. Systemic adverse effects are rare, with no difference in incidence between the elderly patient group and those with

chronic illnesses⁽⁴¹⁾. However, in the elderly patient group the incidence of adverse effects are higher in recipients of high dose vaccination than in those who received standard dose vaccination, although without difference in terms of severity of adverse effects⁽³⁸⁾. No adverse effects have been noted in the fetuses and neonates born to women who received vaccination, and no difference in adverse effects were noted between pregnant women and healthy adults⁽⁴²⁻⁴⁴⁾. In patients with chronic illnesses, vaccination did not lead to aggravation of underlying disease^(45,46), and no effect was noted on allograft function and possible graft rejection in organ transplant recipients^(47,48), underscoring the safety of influenza vaccination in both patient groups.

As both the trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) and the live attenuated influenza vaccine (LAIV) derive from egg embryo, potential recipients with allergic reactions to egg protein or chicken produce (hives, angioedema, allergic asthma, systemic anaphylaxis) cannot receive influenza vaccine (consensus recommendation: grade D). Severe allergic reactions to influenza vaccination occur at an incidence of 1.5/1,000,000 (1.5 cases per 1 million doses administered), and is even rarer in the adult population^(49,50). Influenza vaccination is not a contraindication for those with mild allergic reactions or local reactions to egg or feathers. Rare allergic reactions to vaccine antigen, antimicrobial agents, preservatives, stabilizers, or other vaccine components may occur, requiring close observation for 30 minutes after vaccination⁽⁵¹⁾. Approximately 1% of recipients may experience ocular and respiratory symptoms for a brief period within 24 hours of vaccination that subside without sequelae⁽⁵²⁻⁵⁴⁾. A form of Guillain-Barré syndrome may occur within 6 weeks but its association with vaccination is still under investigation⁽⁵⁵⁾.

1.2 Rationale for Clinical Study

1.2.1 Non-clinical immunogenicity study

These documentation have to be written on the basis of non-clinical test results performed by each developers.

1.2.2 Toxicity study

These documentation have to be written on the basis of non-clinical test results performed by each developers.

1.2.3 Clinical study

These documentation have to be written on the basis of non-clinical test results performed by each developers.

2. OBJECTIVE AND HYPOTHESIS

To evaluate the immunogenicity and safety of “influenza vaccine” in healthy adults aged 18~65 years

2.1 Primary Objectives

- 1) To demonstrate that treatment group is non-inferior to control group by evaluating GMTs($\text{GMT}_{\text{control drug}}/\text{GMT}_{\text{study drug}}$) measured with Hemagglutination Inhibition (HI) antibody titer at 28 days following study drug vaccination
- 2) To demonstrate that treatment group is non-inferior to control group by evaluating difference ($\text{SCR}_{\text{control drug}}-\text{SCR}_{\text{study drug}}$) between seroconversion rates at 28 days following study drug vaccination

2.2 Secondary Objectives

- 1) To evaluate the percentage of seroconverted* subjects following vaccination against HI antibody
- 2) To evaluate the percentage of seroconverted* subjects with protection antibody titer formed following study drug vaccination against HI antibody
- 3) To evaluate GMT(Geometric Mean Titer) and GMR(Geometric Mean Ratio) measured with HI antibody titer before study drug vaccination (Day 0) and at 28 days following vaccination
- 4) To perform safety evaluation by observing solicited, local, and systemic adverse events which occurred in 7 days following study drug vaccination
- 5) To perform safety evaluation by observing unsolicited adverse events which occurred in 180 days following vaccination

3. STUDY DESIGN OVERVIEW

3.1 Study Design

This clinical study was designed as a double-blind, randomized, multicenter, and activator-controlled study.

Once subjects or their LARs voluntarily consented to participate in the clinical study, medical examinations and tests required in the protocol will be conducted, eligibility of each subject will be performed, and only subjects who meet all of the inclusion criteria and none of the exclusion criteria will be randomized into either treatment group or control group according to the order of participation in the study, and the predefined randomization.

Blood sample will be collected from a subject who is given randomization number before vaccination with study drug or control drug, 0.5mL of study drug or control drug will be intramuscularly injected into the deltoid. For immunogenicity evaluation, subjects will finally visit at 4 weeks to collect blood sample and receive antibody titer test, and for safety evaluation, subjects and their LARs will be trained to record AEs incurred from study drug vaccination in the diary cards.

At 180 days following study drug vaccination, final AEs incurred additionally shall be checked by phone visit.

Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4
Day 0	Day 3~6	Day 28+7	Day 180+7
Screening & Randomization Visit	Phone Monitoring	End-of-study Visit	Phone Monitoring
Antibody Titer Test Study drug vaccination, AE Assessment	AE Assessment	Antibody Titer Test, AE Assessment	SAE Assessment

3.2 Number of Subjects and Estimated Sample Size

3.2.1 Number of subjects

	Study group	Control group	Total sample size
Efficacy-evaluated cases	678	678	1356
Dropout(10%)-allowed cases	754	754	1508

3.2.2 Grounds for calculation

The primary objective of this clinical study is to demonstrate that treatment group is non-inferior to control group within 1.5 and 10% of each clinical tolerance limit of GMT ratio and SCR difference at 28 days following study drug vaccination.

In this study, to calculate the number of subjects in order to demonstrate the non-inferiority of study drug, the result of the “Fluarix US-001” clinical study, which was conducted by GSK in 2014, was cited. As a result, log(GMT) standard deviation was 1.53(biggest standard deviation among strains), SCR of Strain A(H1N1) of FLUARIX was 59.6%(most conventional SCR when calculating the number of subjects among strains), and three strains must satisfy both the hypotheses, so statistical power of each hypothesis was set as 96.35% so that total statistical power could be 80%, and then the number of subjects was calculated

[Hypothesis 1 : One-sided 97.5% CI (or upper limit of two-sided 95% CI) to a ratio of GMTs (GMT control group/GMT treatment group) shall not exceed 1.5.]

$$(1) \quad H_0 : \frac{GMT_c}{GMT_t} \geq 1.5 \quad H_1 : \frac{GMT_c}{GMT_t} < 1.5$$

Here, GMT_c is GMT(geometric mean) of control group, while GMT_t is treatment group.

In the above hypothesis, to calculate the number of subjects, log shall be taken on both sides of the hypothesis, and calculation formula for non-inferiority testing of mean difference between groups shall be applied as follows.

$$N = \frac{2\sigma^2(Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2}{\delta^2}$$

(2) $\delta = \log(1.5) = 0.41$, non-inferiority tolerance

(3) Standard deviation of $\sigma = 1.53$, log(GMT)

(4) $\alpha = 0.025$, $1-\beta = 0.9635$

From the above

$$N = \frac{2 \times 1.53^2 \times (1.96 + 1.79)^2}{0.41^2} = 392$$

[Hypothesis 2: One-sided 97.5% CI (or upper limit of two-sided 95% CI) to difference between SCRs (seroconversion rate control group - seroconversion rate treatment group) shall not exceed 10%.]

(1) $H_0: P_c - P_t \geq 0.1$, $H_1: P_c - P_t < 0.1$

Here, assume $P_c = P_t = P_{SCR}$.

(2) $\delta = 0.1$ non-inferiority tolerance

(3) $P_{SCR} = 0.596$, control group SCR

(4) $\alpha = 0.025$, $1-\beta = 0.9635$

(5) Calculation formula

$$N = \frac{2 \times P_{SCR}(1 - P_{SCR})(Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2}{\delta^2}$$

From the above,

$$N = \frac{2 \times 0.596 \times (1 - 0.596) \times (1.96 + 1.79)^2}{0.1^2} = 678$$

Therefore, the number of subjects to meet both the hypotheses is 678, and in consideration of dropout rate 10%, the number of subject was calculated as 754. Accordingly, a total of 1,508 subjects (treatment group : 754, control group : 754) were calculated.

3.3 Participating Countries and Institutions in the Clinical Study

To ensure randomized 1,508 subjects (Study group 754 subjects, control group 754 subjects), a total of (undecided) institutions in number of (undecided) countries will participate in this study. Details of participating countries and sites are listed in the ‘Appendix 2. Clinical trial sites and investigators.

3.4 Allocation of Treatment Group

To guarantee scientific appropriateness of the clinical study, investigator’s subjective opinion shall not intervene in assignment of subjects into each treatment group, and randomization procedure will be used, based on the concrete probabilistic theory.

Subjects who are eligible for the inclusion criteria and do not come under the exclusion criteria will be allocated to study group or control group, 754 respectively, according to the randomization plan and randomization code shall be assigned.

Randomized subjects shall be assigned each study drug corresponding to the subject’s own randomization code as per the randomization list created by the biostatistician prior to the study.

The randomization table is that permutation of the number of columns(random number of A or B) generated by the randomization program of the SAS system, sequentially applied from subject number 1, which will be designed and generated by an independent statistician with SAS V9.4 prior to the study.

Only subjects who satisfy all of the inclusion criteria and none of the exclusion criteria will be assigned randomization code according to the order of enrollment. The principal investigator, subinvestigator, and coordinator shall assign the subject randomization code from central randomization center, using interactive web response system (IWRS).

4. ASSESSMENT AND PROCEDURE OF STUDY

4.1 Assessment

4.1.1 Immunogenicity assessment

4.1.1.1 Blood sampling and immunogenicity analysis

Blood sampling for hemagglutination inhibiting antibody(HI antibody) titer test shall be sterilely conducted to be about 5 mL at Visit 1 and final visit, and serum separation shall be conducted for HI antibody titer test.

Antibody titer measurement of serum samples for antibody titer test will be done by the Cental Lab.

Sampling and keeping

Venous blood 5 mL shall be collected, put into a test tube without anticoagulant, stood at normal temperature and kept for 30 minutes to induce blood coagulation, and then centrifuged at 2000 rpm for 15 minutes to gain serum, and 0.3 mL or more shall be put in each supplied cryovial with a disposable pipette for antibody titer test before vaccination and at 4 weeks after vaccination. This shall be divided into three and kept in a freezer at -70℃ until test will be started. Attention shall be paid so that it not be contaminated with blood cells while serum is moved to the tube. After seum will be secured, it shall be dispensed not to exceed 3/4 of the total vial volume in consideration of expansion at freezing, and then kept in a freezer. A supplied label mentioning the code(screening no.) shall be adhered to each serum tube. One blood sample per subject shall be handled so that the blood test tubes of subjects not be mixed.

The separated serum will be kept while it is stood vertically at -70℃, and then delivered to *** for antibody titer test.

HI test

HI test shall be conducted under HI Test Manual suggested by the WHO in 2011 as mentioned below:

- 1) Purchase standard antigen and serum; for 2011 influenza vaccine strain from NIBSC.
(i.g. 2011 influenza strain; A/California/7/2009(H1N1), A/Victoria/210/2009 (H3N2), B/Brisbane/60/08)
- 2) Use animal RBCs and preparation; chicken, Turkey, guinea pig, and RBC.
- 3) Collect blood 50 mL, centrifuge at 1800 rpm for 10 minutes, eliminate supernatant and buffy layer, wash out with PBS(pH7.2) three times, and then keep at 2-7°C until test will be done(effective for 1 week)
- 4) Conduct hemagglutinin titration of control antigen; hemagglutinin control Ag. titration per animal RBC
- 5) RDE treating sera; Finally prepare 1:10 diluted serum(0.3 mL RDE + 0.1 mL serum + 0.6 mL physiological saline).
- 6) Measure the vaccinee's antibody by two-fold dilution on the basis of the template shown in figure below.

Template for serological diagnosis by Hemagglutination Inhibition test													
	test serum 1 prior ^a	test serum 1 after ^b	test serum 1 prior	test serum 1 after	reference antiserum	reference antiserum	reference antiserum	reference antiserum	reference antiserum	reference antiserum	reference antiserum	negative control serum	RBC control
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
A	10	10	10	10									
B	20	20	20	20									
C	40	40	40	40									
D	80	80	80	80									
E	160	160	160	160									
F	320	320	320	320									
G	640	640	640	640									
H	1280	1280	1280	1280									
^a prior : prior to vaccination													
^b after : after vaccination													

Template for serological diagnosis by Hemagglutination Inhibition test												
	test serum 1 prior ^a	test serum 1 after ^b	test serum 1 prior	test serum 1 after	test serum 2 prior	test serum 2 after	test serum 2 prior	test serum 2 after			negative control serum	RBC control
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	10	10	10	10	10	10	10	10				
B	20	20	20	20	20	20	20	20				
C	40	40	40	40	40	40	40	40				
D	80	80	80	80	80	80	80	80				
E	160	160	160	160	160	160	160	160				
F	320	320	320	320	320	320	320	320				
G	640	640	640	640	640	640	640	640				
H	1280	1280	1280	1280	1280	1280	1280	1280				
^a prior : prior to vaccination												
^b after : after vaccination												

Immunogenicity analysis

Immunogenicity of the following items shall be identified and evaluated per group.

- 1) seroprotection rate; a ratio showing the result of antibody titers of 1:40 or more on HI assays
- 2) seroconversion rate; a rate showing the result of either seroconversion or a four fold or more increase in antibody titer
- 3) GMTR(geometric mean titer ratio): the ratio of the GMT after vaccination to the GMT before vaccination

Antibody titer shall be decided based on the result showing the highest antibody titer among RBC results, the same procedure shall be conducted three times, and the mean value shall be determined as final result.

4.1.2 Safety assessment

4.1.2.1 Check of Adverse Event (AE)

Adverse events shall be recorded through spontaneous report by Subjects and their LARs (Legally Acceptable Representatives) and medical examination by interview of the subject, and all adverse events shall be followed up until resolved.

Any solicited adverse events are those that appear after vaccination with the predefined vaccine in this protocol, and divided into local reactions and general reactions, and the details are as mentioned below.

- Local reaction : Pain, Tenderness, Erythema/Redness, Induration/Swelling
- Systemic reaction : Fever, Nausea/vomiting, Diarrhea, Headache, Fatigue, Myalgia

Solicited local and general reactions, which subjects or his/her LARs observe for 7 days after vaccination according to the evaluation criteria, shall be recorded in the 'diary card' every day.

Unsolicited local and general reactions, which subjects or his/her LARs observe, shall be recorded in the 'diary card' if any reaction occurs.

4.1.2.2 Pregnancy test

Women of childbearing age other than subjects who are found to have received sterilization operation and menopausal women (including surgical menopause) at Visit 1 and End-of-study Visit shall receive Urine HCG test to see if they are pregnant.

Prior to study drug administration, both inclusion criteria and exclusion criteria shall be checked including pregnancy test.

4.1.2.3 Vital signs, height, and weight

Vital signs shall be measured at Visit 1 and end-of-study visit shall be measured, including systolic/diastolic blood pressure, pulse rate and tympanic temperature in a sitting posture. If a clinically significant finding is identified after measurement of vital signs, additional measurement time shall be set and measurement shall be conducted again, and then the result of re-measurement shall be confirmed by the investigator in order to decide whether or not to enroll the subject or continue the clinical study. Then, only final measurements shall be recorded in the vital signs field of the case report form.

Weight shall be measured at Visit 1 and Visit 3, height at Visit 1 only. The subject shall undress outer clothing and shoes and empty his/her pockets before measuring weight and height. The same scale shall be used at every visit as far as possible.

4.1.2.4 Physical examination

Physical examination shall be conducted at Visit 1 and end-of-study visit and will include auscultation, interview, percussion, and palpation of skin, head/neck, chest/lung, heart, abdomen, urinary/reproductive system, extremities, musculoskeletal system, neurologic system, lymphatic gland, and other physical organs.

Any significant abnormality found during test shall be written in the physical examination field of the source document and case report form. Any significant finding of physical examination that matches the definition of adverse event after initiation of vaccination with the study vaccine shall also be written in the adverse event field of the source document and case report form. However, if an undesirable medical symptom is evident, which is incurred prior to initiation of vaccination with the study vaccine, it shall be additionally written in the current illness field of the source document and case report form.

4.1.3 Others

4.1.3.1 Demographic investigation

Prior to participation in the clinical study, objective and content of this clinical study shall be explained to subjects and LAR in detail, informed consent shall be obtained from them, screening number shall be given according to the sequence of receiving informed consent, and then demographic information shall be investigated.

Records include written consent, date of consent, gender, date of birth, and age.

4.1.3.2 Investigation of medical and medication history

Medical history and medication history of the subject shall be investigated and recorded in detail by medical interview. Content that must be included in medical history and medication history is as mentioned below.

For medical history, past history and current illness including surgical history, and hypersensitivity during 1(one) year before vaccination with the study drug shall be investigated, and time of onset (year or date of onset), investigator's opinion, etc. shall be written.

For medication history, medication history and current status of administration (dosage, dose, period, etc.) including the study vaccine during the 4 weeks prior to vaccination with the study drug shall be investigated. Then, history of influenza vaccination within 6 months prior to vaccination with the study drug, history of administration with other study drug, and history of medication with immunosuppressive agents, immunomodulators, immunoglobulins, and blood derived products during 3 months prior to vaccination with the study drug, shall be recorded together.

If there is any change of concomitant medication compared to the medication investigated at screening, the information shall be documented in the CRF in detail.

4.2 Procedure by Visit

4.2.1 Visit 1 (Day 0 ; Screening and study drug vaccination)

Subjects who desire to participate in this clinical study or their LARs shall listen to the investigator's explanation, and receive evaluation in the following order.

- 1) The objective and details of the study shall be fully explained to the subject and his/her LAR before the subject participates in the study, and informed consent shall be acquired. When acquiring the informed consent from the subject and his/her LAR, the copy of informed consent form and the subject information shall be provided to the subject and his/her LAR.
- 2) The subject shall be given screening number in the agreed order.
- 3) Investigate and record the demographic information and medical history (past history and current diseases including surgical history), and medication history.

- 4) Perform investigations including physical examination, height, weight and vital signs, and check the subject's health condition.
- 5) For women of childbearing age, perform pregnancy test.
- 6) Check the inclusion/exclusion criteria and give randomization number to subjects who are eligible for participation in the clinical study.
- 7) Collect blood samples for antibody titer test before vaccination.
- 8) Vaccinate in accordance with the vaccination procedure and observe the subject's condition for 30 minutes at least after vaccination.
- 9) Distribute the diary card and train on how to write it. Then, supply a thermometer (for measuring tympanic temperature) and a ruler to prepare the diary card.
- 10) Notify about the phone monitoring date and next visit date of the subject.

4.2.2 Visit 2 (Day 3~6 ; Phone monitoring)

The well-trained investigator will call all the vaccinated subjects in 3~6 days after first vaccination and ask them to write down the solicited AEs and other significant AEs. Also, the investigator will call the subject 1 week before the next visit and notify the subject the next visit schedule.

4.2.3 Visit 3 (Day 28+7 ; End-of-study Visit)

The subject shall visit the study institution 28+7 days after vaccination (Visit 1) and receive following evaluations.

- 1) Measure the weight and vital signs.
- 2) Perform physical examination, and check any change from the result of physical examination at Visit 1.
- 3) For women of childbearing age, perform pregnancy test.
- 4) Collect blood samples for antibody titer test before vaccination.

- 5) Collect diary cards and investigate AEs and the details.
- 6) Check the change of concomitant medication if any.

4.2.4 Visit 4 (Day 180+7 ; Follow-up)

AEs and the details shall be investigated through phone monitoring at 180 days after the study drug vaccination. If follow-up is impossible, the investigator shall make every effort to clarify the reason, and if the reason is clarified, this shall be recorded in case report form.

4.2.5 Unscheduled Visit

In case of subject's visit on the unscheduled day, visit purpose shall be confirmed and adverse event, need for medical treatment, change of concomitant medication shall be recorded. In case of subject dropout, the subject shall perform procedures planned at closing visit and detail information shall be recorded on the CRF.

The visit, which is scheduled before starting the study, does not fall under unscheduled visit and such unscheduled visit shall not change the planned study schedule.

5. SELECTION OF SUBJECTS AND DROPOUT CRITERIA

5.1 Inclusion Criteria

Those who are eligible for the conditions described below shall be selected as subjects.

- 1) Healthy male and female adults aged 18~65 years
- 2) Those who are found to be negative in pregnancy test (Urine HCG) performed at screening visit among women of childbearing age
- 3) If subjects and their LARs received detailed explanations about this clinical study, voluntarily decided to participate in this study, and gave written consent

5.2 Exclusion Criteria

Those who are eligible for the conditions described below are excluded.

- 1) Those who have history of allergy to ingredients composing an egg or chicken, and vaccine
- 2) Those who have history of influenza vaccination in the past 6 months prior to screening
- 3) Those who have immune dysfunctions including immunodeficiency disease, or have family history of these
- 4) Those who donated blood in a week before vaccination with the study vaccine, or those who plan to donate blood between day 1 of vaccination and the 3 months after the vaccination with the study vaccine
- 5) Those who have medical history of Guillain-Barre syndrome
- 6) Those who have medical history of Down' s syndrome or cytogenetic disorders
- 7) Those who are judged to be ineligible to participate in the clinical study due to severe chronic diseases (e.g.: cardiovascular diseases except controllable hypertension, respiratory diseases accompanied with respiratory failure, metabolic diseases, renal impairment, hemoglobinopathy, etc.)

- 8) Hemophilia patients who are likely to cause severe bleeding in intramuscular injection or those who are being administered anticoagulant
 - 9) Those who have acute febrile disease (temperature in excess of 38.0°C) in 72 hours before vaccination with the study vaccine
 - 10) Those who have been vaccinated with other vaccine in 28 days before vaccination with the study vaccine or are scheduled to be vaccinated during study period
 - 11) Those who have been administered immunosuppressant or immune modifying drug in 3 months before vaccination with the study vaccine
 - (1) Azathioprine, Cyclosporin, Interferon, G-CSF, Tacrolimus, Everolimus, Sirolimus, etc.
 - (2) High-dose corticosteroids (it is allowed to administer corticosteroid equivalent to up to 15mg/kg daily based on Prednisolone, but if a dose of 2mg/kg or more is continuously administered in excess of 14 days, it is considered as high dose, such case is excluded from this study. However, inhaled, intranasal, and topical administration of corticosteroids is allowed irrespective of the dose.).
 - 12) Those who have been administered immunoglobulin or blood-derived formulation in 3 months before vaccination with the study vaccine or are expected to be administered them during study period
 - 13) Those who have participated in other clinical studies in 30 days before vaccination with the study vaccine and who are scheduled to participate in other clinical study during this clinical study
 - 14) Those who did not consent to use contraception* by one of the allowed methods in this study among women of childbearing age during the study period
- * Medically allowed methods of contraception: Condom, contraception for injection or insertion, installation of intrauterine contraceptive device, oral contraceptive, etc.

- 15) Others who are judged to be ineligible by the investigator as clinically significant medical or psychological opinion

5.3 Discontinuation and Dropout Criteria

The subject may discontinue the participation in this clinical study at any time by his/her request, or by the investigator or sponsor's discretion for a safety, action or administrative reason. The investigator shall ask the subject dropout reason, ask them to perform the final visit. If applicable, the investigator shall make utmost efforts to follow up the subject's unresolved adverse events.

Cases for a subject to discontinue the clinical study are as follows:

- ① If the subject or LAR demands withdraws the consent to participate
- ② Violation of the inclusion/exclusion criteria
- ③ Major violation of protocol
- ④ If there is problem in investigating the study drug to the subject
- ⑤ If it is impossible to follow up the subject
- ⑥ If it is deemed that the clinical study does not proceed smoothly in the subinvestigator's judgment

5.4 Temporary Discontinuation

If the following situation occurs, the investigator shall delay vaccination until the situation will be settled. Then, vaccination shall be delayed to the extent of vaccination schedule indicated in the Study Schedule Chart.

Whether there is a contraindication mentioned below shall be checked necessarily prior to vaccination.

- Fever (tympanic temperature $\geq 38.0^{\circ}$ C)

If vaccination is conducted contrary to the planned schedule, relevant subjects will be excluded from Per Protocol Analysis Set. Even in this case, subjects can continue to participate in the study and will be included in Full Analysis Set.

5.5 Management of Compliance and Deviations from Protocol

The Principal Investigator and subinvestigator of this clinical study shall become fully aware of the protocol, and perform the study so that the protocol is not violated. To follow the administration and test schedule of the study vaccine in this study, the subinvestigator shall take proper measures so that the subject makes an outpatient visit on the relevant date (for example, written notice of the next visit time or phone monitoring). On the other hand, any violations of the protocol shall be settled in the following manner:

In case of major protocol violation, the subject shall be dropped out from analysis (Excluded from PPS) in principle and the followings apply to this.

- ① In case of no acquiring the informed consent
- ② In case of violation of the inclusion/exclusion criteria
- ③ If the subject take contraindicated drugs during study period
- ④ In case of an error in randomization
- ⑤ If the result of immunogenicity test is omitted before and after study drug vaccination

For minor protocol violations which are not deemed to influence the analysis of study results, the degree of violation or delay shall be exactly mentioned, and when a final report is written, whether or not the study has been influenced by the investigator, sponsor, monitor, and statistician shall be comprehensively evaluated in PPS analysis.

6. INVESTIGATIONAL PRODUCT

6.1 Overview of the Investigational Product

6.1.1 Study drug

- Brand name:
- Manufacturer:
- Appearance and formulation:
- Storage condition:
- Reexamination date :

6.1.2 Control drug

- Brand name: FLUARIX Prefilled Syringe
- Manufacturer: GlaxoSmithKline
- Appearance and formulation: A colorless transparent prefilled syringe filled with transparent or milky liquid
- Storage condition: Keep refrigerated and lightproof in a sealed container at 2~8°C. Do not freeze.
- Re-examination date: 12 months from the manufactured date

6.2 Dosage, Administration, and Administration Period

0.5 mL shall be intramuscularly injected (deltoid) for vaccination per dose.

The investigator shall closely observe the subject for 30 minutes after intramuscular injection with the study vaccine to rule out anaphylaxis. Emergency preparation (adrenaline, corticosteroid etc.) shall be furnished at the site to be provided for immediate allergic reaction. Also, the vaccination may be done by the subinvestigator or the clinical research nurse. In this case, this fact shall be clarified in the 'study task delegation list'.

6.3 Production/Packing and Labelling of Study Vaccine

The study vaccine shall be manufactured by the sponsor, the control vaccine shall be purchased and packed, and these shall be supplied to the clinical trial pharmacist of the institution. In case of parts of supplied vaccines are not able to be used, extra dose of study vaccine shall be supplied.

The study vaccine is offered with manufacturer's mark and packing, and the separately attached label includes the followings.

- 1) The indication "For clinical studies"
- 2) Code name or generic name of principal ingredient
- 3) Lot No. and shelf life or re-examination date
- 4) Storage conditions, name and address of IND holder
- 5) The indication 'Unavailable for any other purposes except clinical studies'

6.4 Management of Investigational Products

6.4.1 Shipment and storage conditions of study vaccine

The study vaccine shall be kept in a safe place with limited access. The vaccine shall be refrigerated at 2° C ~ 8° C. Temperature shall be closely observed throughout the clinical study and recorded in the specified form. If the vaccine is frozen, or if refrigeration has stopped, the vaccine shall not be given. In such case, the investigator or subinvestigator shall make inquiries to the monitor to take actions.

The clinical trial pharmacist shall store and manage the study vaccines to make sure they are used for the purpose of clinical trial only.

6.4.2 Inventory of study vaccine

The clinical trial pharmacist responsible for drug control shall record drug transportation to the institution, drug inventory of the institution, dose by subject, and any unused drugs to be returned to the sponsor.

Whenever vaccination is finished, the investigator or subinvestigator shall record the batch number in the source document and case report form. If shortage of vaccines is expected during the study period, it shall be immediately reported to the clinical study monitor to avoid delays in vaccine supply.

The sponsor's monitor shall make sure that there is consistency between the drug control record of the institution and the vaccination record of the case report form.

The container (prefilled syringe) of study vaccine dispensed and used to the subject during the clinical trial shall be destroyed on site, and the relevant document will be recorded.

6.4.3 Spare study vaccines

Spare study vaccines will be offered to each institution to cope with cases where study vaccines become unavailable.

6.4.4 Return of unused study vaccines

For unused study vaccines, an 'Unused Drug Return' form shall be prepared and kept by the clinical trial pharmacist at the end of vaccination and the vaccines shall be returned to the sponsor.

All remaining study vaccines used in the study will be discarded after termination of the clinical study and inspection of regulatory authority of the participating country.

6.5 Double-blind Conditions

Since appearance and dose are different between study vaccine and control vaccine, for maintenance of double-blind conditions, a quality level of blind conditions will be maintained with an open-label control pharmacist responsible for keeping and controlling the study vaccine and an open-label vaccination

nurse responsible for vaccination with the study vaccine per institution in this study. Also, the quantity of study vaccines and the release per institution shall be checked by a separate open-label monitor.

An open-label control pharmacist, open-label vaccination nurse, and open-label monitor shall perform only the relevant jobs of pharmacy monitoring and administration-related monitoring with regard to the clinical study, and shall not perform any job likely to cause unblinding.

6.5.1 Maintenance of double-blind conditions and unblinding

The details of unique code allocation per group shall be controlled by the IWRS. In principle, for a randomization code envelope, blind condition shall be maintained for group randomization of each subject until data locking, antibody titer analysis, and code breaking is completed after termination of the clinical study. If the code is required to be opened inevitably due to an emergency such as an SAE or if it is deemed necessary by sponsor for subject's right and interest, and safety, unblinding may be done. Upon unblinding, the blind card will be sealed in order to open just the unique code of the subject.

Unblinding shall be allowed per case and for serious medical emergencies only. In general, unblinding shall be done only if information about the vaccination group will influence treatment of the subject. If the Principal Investigator or sponsor judges that unblinding is required, consent to unblinding shall be obtained from the sponsor or Principal Investigator, and then unblinding shall be done by the Principal Investigator or sponsor.

In such case, unblinding shall be made into document and kept.

6.5.2 Unblinding after termination of study

After termination of study, problems shall be settled with Data Clarification Form (DCF) for all data. Once all database is found to be complete and exact, data will be locked, and randomization codes will be released while titer analysis is finished. Further database modification is only possible under written consent between the sponsor and the database administrator.

6.6 Concomitant Medication and Treatment

6.6.1 Concomitant medication

The following drugs may be concomitantly administered during the study period.

- ① Among any drug the subject has been on medication prior to participating the clinical trial, the drug which is considered not to affect the study result analysis shall be permitted during the study period by the clinician's judgement.
- ② Any drug to be used temporarily for the purpose of treating other diseases or adverse events incurred during the study period shall be concomitantly administered through discussion with the investigator or physician.

All the information (Commercial name, indication, daily dose, administration period etc.) of concomitant medications (Including medication to treat other diseases or adverse events) shall be recorded in the CRF in detail.

6.6.2 Contraindicated medication

The drugs enumerated below are prohibited during the clinical study.

If contraindicated medication is required for treatment of the subject during the clinical study according to judgement of the investigator or the physician responsible for treating other medical symptoms of the subject, immediate

consideration will be given as to whether the subject should be withdrawn from the trial.

Limited therapy

- Treatment with antifebriles / analgesics / nonsteroidal anti-inflammatory drugs (regarded as a single category) shall be discontinued 4 hours before vaccination.
- Vaccine: any vaccine except for the study vaccine during the clinical study period.
- Use of corticosteroids(irrespective of dose) during the 2 weeks before each vaccination

Contraindicated treatment/vaccination during observational period

- Use of any study drug or vaccine, or unregistered drug or vaccine except for the study vaccine
- High-dose corticosteroids (it is allowed to administer corticosteroid equivalent to up to 20 mg/kg daily based on Prednisolone, but if a dose of 2 mg/kg or more is continuously administered in excess of 14 days, it is considered as high dose, such case is excluded from this study. However, inhaled, intranasal, and topical administration of corticosteroids is allowed irrespective of the dose.)
- Blood or blood products (including immunoglobulin)
- Immunosuppressant or immune modifying drug(Azathioprine, Cyclosporin, Interferon, G-CSF, Tacrolimus, Everolimus, Sirolimus, etc.)
- Antiviral products

If contraindicated medication is required for treatment of the subject during the clinical study according to judgement of the investigator or the physician responsible for treating other medical symptoms of the subject, immediate consideration will be given as to whether the subject should be withdrawn from the trial and all the information shall be documented in the CRF in detail.

7. ENDPOINTS AND STATISTICAL ANALYSIS PLAN

7.1 Endpoints

The primary and secondary immunogenicity endpoints for evaluation of study results are as mentioned below.

7.1.1 Primary immunogenicity endpoints

- 1) GMTs($\text{GMT}_{\text{control drug}}/\text{GMT}_{\text{study drug}}$) measured with Hemagglutination Inhibition (HI) antibody titer at 28 days following study drug vaccination
- 2) difference ($\text{SCR}_{\text{control drug}}-\text{SCR}_{\text{study drug}}$) between seroconversion rates measured with HI antibody titer at 28 days following study drug vaccination

7.1.2 Secondary immunogenicity endpoints

- 1) Percentage of seroconverted* subjects following vaccination against HI antibody

* Seroconversion is defined as follows:

HI antibody titer is less than 1:10 prior to study drug vaccination (Day 0) and titer at 28 days following study drug vaccination is more than 1:40 (Case 1), or HI antibody titer is more than 1:10 prior to study drug vaccination (Day 0) and titer at 28 days following study drug vaccination increased by more than 4 folds at least(Case 2).

- 2) Percentage of seroprotected* subjects following study drug vaccination against HI antibody

* Seroprotection is defined as follows:

HI antibody titer at 28 days following study drug vaccination is more than 1:40.

- 3) GMT(Geometric Mean Titer) and GMR(Geometric Mean Ratio) measured with HI antibody titer prior to study drug vaccination (Day 0) and at 28 days following vaccination

7.1.3 Safety endpoint

- 1) Adverse event
 - Solicited adverse events
 - Solicited adverse events
 - Local adverse events: Pain, Tenderness, Erythema/Redness, Induration/Swelling
 - Systemic adverse events: Fever, Nausea/Vomiting, Diarrhea, Headache, Fatigue, Myalgia
 - Unsolicited adverse events
- 2) Physical examination
- 3) Vital signs

7.2 Statistical Analysis Plan

7.2.1 Definition of analysis group

Analysis group is defined as follows:

- 1) Safety group: the subjects who have been randomized and administered the study drug at least once. Those who were assigned to the clinical study but dropped out prior to vaccination with the study vaccine will be excluded.
- 2) FAS group (Full Analysis Set): the subjects whose data of primary efficacy endpoints can be obtained following study drug administration among those who have been administered the study drug at least once.
- 3) PPS group (Per-Protocol Set): the subjects who completed the study without serious violation of the protocol by Visit 3 among those included in FAS group.

7.2.2 General principle of statistics

All statistical tests shall be in the form of two-tailed tests at the 5% significance level.

However, to verify non-inferiority of the study drug, one-sided 97.5% confidence intervals shall be calculated.

Regarding immunogenicity data, PPS Group shall be set as major analysis group and FAS Group as additional analysis group.

Regarding safety data, Safety Group shall be set as major analysis group.

7.2.3 Analysis of demographic data and baseline characteristics

To test statistical difference in demographic and health condition between groups, mean, standard deviation, minimum value and maximum value shall be obtained for continuous data and they shall be analyzed using ANOVA. For categorical data, frequency and rate shall be obtained and presented, and they shall be analyzed using Chi-square test or Fisher's Exact test.

To compare pure treatment effect between the study group and control group, difference in baseline values including demographics between groups shall be investigated. If the difference is observed and the difference is estimated to influence efficacy endpoints, subgroup analysis shall be conducted considering the item as a confounder or efficacy endpoints shall be analyzed in consideration of the item.

7.2.4 Efficacy Analysis

7.2.4.1 Primary Efficacy Endpoints

- 1) GMTs($\text{GMT}_{\text{control drug}}/\text{GMT}_{\text{study drug}}$) measured with Hemagglutination Inhibition (HI) antibody titer at 28 days following study drug vaccination

At 28 days following study drug vaccination, GMT by strain in control group and treatment group shall be obtained, and GMTs($\text{GMT}_{\text{control drug}}/\text{GMT}_{\text{study drug}}$) of control group to treatment group by strain shall be suggested.

If the upper limit of 95% one-sided CI to GMTs by strain is ≤ 1.5 , which is the predefined non-inferiority limit, it is thought that study drug is non-inferior to control drug. A ratio of GMT following vaccination shall be obtained by correcting pre-vaccination GMT per group.

- 2) Difference ($\text{SCR}_{\text{control drug}} - \text{SCR}_{\text{study drug}}$) between seroconversion rates measured with HI antibody titer at 28 days following study drug vaccination

At 28 days following study drug vaccination, SCR by strain in control group and treatment group shall be obtained, and difference in SCR shall be suggested between control group and treatment group by strain.

If the lower limit of 95% two-sided CI to difference in SCR between groups is within 10%, which is the predefined non-inferiority limit, it is thought that study drug is non-inferior to control drug.

7.2.4.2 Secondary Efficacy Endpoints

- 1) Percentage of seroconverted* subjects following vaccination against HI antibody

At 28 days following study drug vaccination, percentage of seroconverted subjects to HI antibody shall be obtained, and a 95% CI shall be presented. Chi-square test or Fisher's Exact test shall be performed to see if there is difference in seroconversion rate between treatment group and control group.

Additionally, with regard to the seroconversion rate of treatment group, whether the lower limit of 95% CI satisfies $\geq 40\%$ in accordance with the criteria for seroconversion rate in the FDA "Guidance for Industry : Clinical

Data Needed to Support the Licensure of Seasonal Inactivated Influenza Vaccines” shall be evaluated.

- 2) Percentage of seroprotected* subjects following study drug vaccination against HI antibody

At 28 days following study drug vaccination, percentage of seroprotected subjects to HI antibody shall be obtained, and a 95% CI shall be presented. Chi-square test or Fisher’s Exact test shall be performed to see if there is difference in seroprotection rate between treatment group and control group.

Additionally, with regard to the seroprotection rate of treatment group, whether the lower limit of 95% CI satisfies $\geq 70\%$ in accordance with the criteria for seroprotection rate in the FDA “Guidance for Industry : Clinical Data Needed to Support the Licensure of Seasonal Inactivated Influenza Vaccines” shall be evaluated.

- 3) GMT(Geometric Mean Titer) and GMR(Geometric Mean Ratio) measured with HI antibody titer prior to study drug vaccination (Day 0) and at 28 days following vaccination

Before and after study drug vaccination, GMT to neutralizing antibody titer shall be calculated, and a 95% CI shall be obtained. Also, a pre-vaccine versus post-vaccine ratio shall be calculated, and the relevant 95% CI shall be obtained.

7.2.5 Safety Analysis

7.2.5.1 Adverse Events

The incidence of solicited or unsolicited local and general adverse events that have been observed at 180 days after vaccination shall be calculated, the relevant 95% confidence interval and number of cases shall be estimated.

Adverse events shall be categorized regarding severity of adverse events, causal relationship with the study drug etc., and the number and percentage of adverse events, shall be calculated. The number of cases and subjects who experienced adverse events, adverse drug reaction, and serious adverse events shall be calculated and the incidence shall be estimated by category.

AEs related to the study drug indicate cases excluding ‘Possibly not related’ and ‘Definitely not related’ that may exclude causal relation to the study drug.

All AEs shall be analyzed into SOC (System Organ System) and PT (Preferred Term) using MedDRA.

7.2.5.2 Physical examination and vital signs

For physical examination, the findings of physical examination measured before vaccination of study drug (Day 0) versus 28 day following vaccination shall be compared, and normal/abnormal changes shall be summarized and presented in frequency and percentage and analyzed using paired t-test or McNemar’s test and difference in incidence among groups shall be compared using Chi-square test or Fisher’s Exact test.

The descriptive statistics of vital signs before vaccination of study drug (Day 0) versus 28 day following vaccination shall be summarized, analyzed using paired t-test for intra-group comparison on difference, and t-test for difference among groups.

7.2.6 Handling of dropout or missing values

If there are missing values in data when analyzing FAS or the subjects withdrawn prematurely from the study before study completion, the data shall be analyzed as it is without handling missing values (imputation).

8. ADVERSE EVENTS

8.1 Definition of Adverse Event

(1) Adverse Event (AE)

Adverse Event (AE) means an unfavorable and unintended sign (e.g.: abnormal laboratory value), symptom, or disease, which appears after use of the study drug, and there is no need to prove a causal relationship with the drug. Adverse Event includes, but not limited to the following items.

- Clinically significant abnormal laboratory result
- Clinically significant symptom or sign
- Change of physical examination result
- Hypersensitivity reaction
- Progression/Deterioration of preexisting disease

(2) Adverse Drug Reaction (ADR)

An Adverse Drug Reaction means an adverse and unexpected reaction incurred with a dose of the study drug, whose causal relationship with the study drug cannot be entirely excluded.

(3) Unexpected Adverse Drug Reaction

An Unexpected Adverse Drug Reaction means nature or severity of drug reaction contrary to available drug-related information such as Investigator's Brochure or package insert of the drug.

(4) Serious AE/ADR

Serious AE/ADR means one of the followings among AEs or ADRs which occurred in a dose of the study drug.

- ① Causing death or threatening one's life
- ② Need for hospitalization or extension of hospital stay

- ③ Causing permanent or serious disability or dysfunction
- ④ Causing congenital malformation or anomaly to the fetus
- ⑤ Other medically significant events

Upon a situation which is deemed to seriously influence safety and health of the subject in medical aspects, although it is not a situation mentioned in the above, whether or not it is to be regarded as an SAE will be based on medical judgment of the physician and other specialist, and proper measures shall be subsequently taken.

8.2 Collection and Documentation of Adverse Events

- Adverse events shall be collected during the clinical study period, from the time of study drug vaccination to end-of-study visit. Any medical incidences which occurred before the vaccination of study drug shall be recorded as current illness.
- Serious adverse events shall be collected by 180 days post-vaccination.
- Adverse events shall be reported including information of type, duration(start date and end date), severity, causal relationship with the investigational product, outcome, medical treatment and whether the event is serious or not.
- When documenting adverse events, the investigator shall record a comprehensive diagnosis or symptom rather than each symptoms or sign using standard medical term.
- Adverse events which occurs during the clinical study period, shall be followed up until resolution or stable condition, or until follow up of subject will fail.
- Adverse events which occurs after the completion of the study shall be reported only when the events are serious, and causally related to the investigational product.

8.3 Evaluation of Adverse Events

8.3.1 Evaluation criteria

1) Solicited adverse events

Solicited adverse events appear in the enrolled subjects shall be graded according to the following criteria, which referred MFDS ‘Grading Guideline of Adverse Events in Vaccine Clinical Trial(2011, Dec)’ and FDA guideline(Toxicity Grading scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical trials, Sep 2007).

(1) Solicited Local adverse events

Adverse event	Severity			
	1 (Mild)	2 (Moderate)	3 (Severe)	4 (Potentially life threatening)
Pain	Does not interfere with activity	Repeated use of non-narcotic pain reliever >24 hours or interferes with activity	Any use of narcotic pain reliever or prevents daily activity	ER visit or hospitalization
Tenderness	Mild discomfort to touch	Discomfort with movement	Significant discomfort at rest	ER visit or hospitalization
Erythema/Redness*	2.5~5 cm	5.1~10 cm	> 10 cm	Necrosis or exfoliative dermatitis
Induration/Swelling*	2.5~5 cm and does not interfere with activity	5.1~10 cm or interferes with activity	> 10 cm or prevents daily activity	Necrosis

* Grade the measured local reaction at the greatest single diameter.

(2) Solicited Systemic adverse events

Adverse event	Severity			
	1 (Mild)	2 (Moderate)	3 (Severe)	4 (Potentially life threatening)
Fever, °C (Tympanic temperature)	38.0~38.4	38.5~38.9	39.0~40.0	> 40
Nausea/Vomiting	No interference with activity or 1-2 episodes/24 hours	Some interference with activity or >2 episodes/24 hours	Prevents daily activity, requires outpatient IV hydration	ER visit or hospitalization for hypotensive shock
Diarrhea	2-3 loose stools or <400 gms/24 hours	4-5 stools or 400-800 gms/24 hours	6 or more watery stools or >800 gms/24 hours or requires outpatient IV hydration	ER visit or hospitalization
Headache	No interference with activity	Repeated use of non-narcotic pain reliever >24 hours or some interference with activity	Significant; any use of narcotic pain reliever or prevents daily activity	ER visit or hospitalization
Fatigue	No interference with activity	Some interference with activity	Significant; prevents daily activity	ER visit or hospitalization
Myalgia	No interference with activity	Some interference with activity	Significant; prevents daily activity	ER visit or hospitalization

2) Unsolicited adverse events

Each name of unsolicited adverse events shall be written according to the MedDRA category, and the severity shall be evaluated according to the following criteria.

Adverse event	Severity			
	1 (Mild)	2 (Moderate)	3 (Severe)	4 (Potentially life threatening)
()	Medical treatment is not required and subject's routine life (activity) is not significantly impaired.	Subject's routine life (activity) is significantly impaired, medical treatment may be necessary, and the subject recovers after medical treatment.	High-level medical treatment is required due to a serious adverse event, and sequelae remain.	ER visit or hospitalization

8.3.2 Causal relation with study drug

The causal relation with study drug upon an adverse event shall be classified by the investigator in a manner mentioned below.

① Definitely related

- If there is proof that this drug has been administered
- If the adverse event is most probably explained by administration of this drug than any other reason
- If the adverse event disappeared by discontinuation of administration
- If rechallenge(if possible) is found to be positive
- If the adverse event shows consistent aspects with known information about this drug or the same class of this drug

② Probably related

- If there is proof that this drug has been administered
- If the sequence of administration of this drug and onset of the adverse event is proper
- If the adverse event is most probably explained by administration of this drug than any other reason
- If the adverse event disappeared by discontinuation of administration

③ Possibly related

- If there is proof that this drug has been administered
- If the sequence of administration of this drug and onset of the adverse event is proper
- If it is deemed that the adverse event was caused by the drug at the level equivalent to other possible causes
- If the adverse event disappeared by discontinuation of administration (if executed)

④ Probably not related

- If there is proof that this drug has been administered
- If there is another more probable cause for the adverse event
- If it is found to be negative or vague after discontinuation of administration (if executed)
- If it is found to be continued or vague after discontinuation of administration

⑤ Definitely not related

- If there is no proof that this drug has been administered
- If there is another cause for the adverse event that is more plausible
- If the adverse event did not disappear by discontinuation of administration

⑥ Unknown**8.4 Reporting of Serious Adverse Events**

The principal investigator shall report the sponsor all serious adverse events during the clinical study within 24 hours from the time known to the investigator by telephone/fax, regardless of causal relationship with the investigational vaccine. After completion of the clinical study, serious adverse events which occur until 42 days post-vaccination shall be reported by the same process.

The investigator shall use subject identification code in substitution for subject's personal information such as name, resident registration number and address etc. to keep subject's identity confidential when reporting serious adverse events to the sponsor. Personal information shall be concealed except identification code in case the copy of some medical records are required to provide.

The investigator shall report additionally when further information on the SAE is obtained. The investigator shall report periodically until the SAE is resolved (ADR recovers or follow up is impossible, etc.).

8.5 Report and Measures against Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR)

Upon a suspected unexpected serious adverse reaction (SUSAR) during the period, the Principal Investigator shall report to the Institutional Review Board (IRB) to determine continuation or discontinuation of the study, and make the sponsor immediately report the SUSAR to the Minister of Food and Drug Safety within the period specified. Refer MFDS Clinical Trial Adverse Event Reporting Guidance for the details.

- ① An unexpected ADR causing death or life-threatening shall be immediately reported. It shall be reported to the Minister of Food and Drug Safety as soon as possible by phone, fax, and document within 7 days of first report to the sponsor, and complete report shall be reported within 15 days from the date known to the sponsor.
- ② Any other serious and unexpected ADRs shall be reported within 15 days from the date reported or known to the sponsor as soon as possible.

Upon a “serious ADR (SUSAR)” during the study period, obligations of each investigator are as mentioned below. During the study period, the Principal Investigator and subinvestigator shall make assurance for safety of the subject, and take rapid and proper measures to minimize adverse events.

(1) Obligation of Principal Investigator

The principal investigator, upon a serious ADR during the study period, shall immediately report to the IRB of each institution and sponsor, and discontinue of part or the entire clinical study until further instruction.

(2) Obligation of subinvestigator

The subinvestigator, upon a serious ADR during the study period, shall immediately report to the Principal Investigator and sponsor.

(3) Obligation of IRB

Upon a serious ADR, the IRB shall take necessary measures to the Principal Investigator, for example, discontinuation of part or the entire clinical study.

(4) Obligation of sponsor

When the sponsor has received report of a serious and unexpected ADR from the Principal Investigator or subinvestigator, the sponsor shall attach a copy of the report submitted by the Principal Investigator or subinvestigator and directly submit it to the Minister of Food and Drug Safety, and if a clinical study is performed by multiple institutions, the ADR shall be immediately notified to the relevant institutions.

8.6 Pregnancy

Pregnancy found during the clinical study shall not be regarded as adverse event. Also, hospitalization for selective abortion (therapeutic abortion, not applicable) without complications or vaginal delivery of a healthy fetus shall not be deemed as adverse event.

However, if the subject becomes pregnant during the study period (from study drug administration to within 24 hours following study drug administration), the subject must be immediately dropped out of the study, and a pregnancy report form shall be prepared within 24 hours after the subject is aware of pregnancy, and report to the Sponsor. Even if the subject withdraws or terminates the study, the investigator shall follow up the progress of the pregnant woman and her fetus until delivery.

If a pregnant woman has a serious complication, natural abortion, extra uterine pregnancy, stillbirth, neonatal death, and congenital malformation, etc., these shall be deemed as SAEs, and the investigator shall report them.

9. ETHICAL CONSIDERATIONS AND ADMINISTRATIVE PROCEDURES

9.1 Observance of Protocol

The investigator shall conduct the clinical study in compliance with the protocol. The clinical study shall not be carried out contrary to the protocol with the exception that a risk factor incurred in the subject is required to be removed immediately, and upon a violation, the fact and the reason shall be stated. Even if the investigator thinks that violation of the protocol can improve performance of the clinical study, this shall not be executed before consent by the Sponsor to the change and approval of the Institutional Review Board (including the Minister of Food and Drug Safety, if needed) will be obtained.

9.2 Approval and Amendment of Protocol

If the clinical study is to be obtained or the approved clinical study is to be modified, the protocol or protocol amendment shall be approved by the Institutional Review Board (IRB) per phase of the clinical study, and if necessary, approved by the Minister of Food and Drug Safety. Prior to approval, any subject is not allowed to participate in the clinical study.

9.3 Procedure of Consent by Subject

The subject information and the informed consent form are available only after they are approved by the IRB. The investigator shall obtain consent from each subject in accordance with the ethical principles under the Declaration of Helsinki and the Good Clinical Practice. Prior to execution of all of the study related procedures, the investigator shall fully explain the clinical study to each subject (or his/her representative), and obtain written consent from the subject. The investigator shall keep the signed original of the informed consent

form in the investigator's file, and offer copies of the signed informed consent form and subject information to the subject (or his/her representative). The patient consent procedure shall be stated in the supporting document.

If it is impossible for the subject to consent, consent shall be obtained from the subject's representative. If both the subject and his/her representative are not able to read words, a witness shall participate in all consent processes. As the subject and his/her representative verbally consent to participate in the clinical study and sign their own autograph in the informed consent form if possible, and then the witness signs the informed consent form, this demonstrates that information in the informed consent form is exactly explained and understood.

If the subject information and informed consent form are changed, this shall be reapproved by the Institutional Review Board (IRB), as well as the ongoing subject (or his/her representative). Then, the investigator shall record the subject, date, and content of notification in the supporting document.

The subject information and informed consent form of this clinical study can be viewed in Attachment 1 of the Protocol.

9.4 Measures for Protection of Subject's Safety

The investigator shall carry out the clinical study in consideration of the subject's rights and welfare/well-being on the basis of the Declaration of Helsinki, and the investigators who participate in the clinical study shall be familiar with the Good Clinical Practice, Protocol, etc. before conducting the clinical study. The investigator shall take enough time for each subject and thoroughly assess eligibility of each subject and onset of adverse event through discussion and examination.

The Principal Investigator shall report AEs, study progress, and results to the Sponsor on a periodic basis, and the Sponsor shall routinely control the study progress.

9.5 Post-study Treatment of Subject and Treatment Criteria

The investigator shall make sure that a person who dropped out of the study or did not show response can receive other proper treatment.

9.6 Subject Indemnification

The Sponsor, upon an adverse event incurred from the study drug or damage incurred during corrective treatment of an adverse event, or damage directly caused by the study drug, will indemnify the subject for such damages as per Attachment 3. Subject Indemnification of the Protocol.

9.7 Keeping of Study Related Documents and Records

9.7.1 CRF and supporting document

Data of this clinical study will be collected in eCRF. Data of eCRF based on supporting document shall coincide with the supporting document, and the investigator shall make sure that all data entered in eCRF are exact, complete, easy to read, and timely.

Whenever modifying or correcting contents of eCRF, the original content shall be identifiable.

The monitor shall compare eCRF with supporting document, notify the investigator of inconsistency, if any, and ask the investigator to make proper corrections. Only the investigator or a designated person can enter and correct eCRF and supporting document.

9.7.2 Peruse of supporting data

The Sponsor, monitor, and auditor involved in this study can peruse subject's records for the purposes of monitoring, audit, and progress management of this study. The investigator shall be aware of the fact that as

the clinical study contract is concluded, the Sponsor or monitor or auditor of the CRO may review or copy relevant documents to verify the subject's chart and CRF record. Such information shall be kept confidential, and facilities for confidential keeping shall be equipped and the control criteria shall be established. The investigator shall ensure necessary support for the CRO and Sponsor.

9.7.3 Keeping of clinical study data

The investigator shall keep data and records related with execution of the clinical study in a safe place, maintain their security, and keep them for 3 years from the date when the clinical study is completed or discontinued. After a clinical study report is completed, study related documents shall be transferred to the data keeping manager, and if the investigator is to discard study related records or to move them to another place, the investigator shall notify the Sponsor in advance.

9.7.4 Audit and inspection

To ensure that the GCP and all related regulations are observed, the Sponsor or a person authorized by the Sponsor can perform Quality Assurance Audit for this clinical study, and the Ministry of Food and Drug Safety can conduct inspection. After a relevant notice is given to the investigator, the investigator shall respond to such audit or inspection, allow the auditor or inspector to have personal access to all clinical study related documents, and consent to take the time to discuss all observations and related issues.

9.8 Confidentiality of Clinical Study Documents and Subject Records

All clinical study results and documents shall be kept confidential. The investigator, CRO, and the staff of the Sponsor shall not expose any study related information without Sponsor's written approval.

Records that are capable of finding out the subject's identity will be kept confidential, and all study related documents such as case report form (CRF) etc. will be recorded with not the subject's name but the subject's identification code for differentiation. Even if the results of the clinical study are published, subject's identity will be kept confidential, too.

9.9 Monitoring of Institution

To protect subject's rights and well-being/welfare, confirm the accuracy, integrity, and verifiability of data through comparison between reported study related data and supporting document, and check if the clinical study is performed in compliance with the approved protocol, Article 30 and Annex 4. Good Clinical Practice of the Regulations on Safety of Medicinal Products Etc., monitoring of the institution shall be conducted.

The monitor of the contract research organization (Insert the CRO Name) shall monitor the clinical study by routine site visit and phone, evaluate the study progress, and check whether the investigator's duty was fulfilled as per the protocol and regulations. When visiting the institution, the monitor shall check whether the originals of subject's records, CRFs, drug control records, and study-related data are being kept, and upon inconsistency or problem in the clinical study records, will discuss with the investigator.

9.10 Withdrawal of Study

If the institution or investigator, or a person authorized by the Sponsor fails to observe the GCP, protocol, and terms and conditions of the contract, the Sponsor will immediately correct this and take measures. If continued violation of the said matter is found or the enrollment target is not achieved, or efficacy and safety information occurs which is likely to have a critical effect on continuation of the clinical study, the Sponsor may direct the institution to withdraw the study.

9.11 Clinical Study Report and Publication

Once all the data of the institution are completely analysed, the Sponsor shall prepare a report and notify the investigator of the results of the clinical study.

All the data and results arising out of this clinical study shall be owned by <Insert the Sponsor Name>, and the Sponsor has right to publish results of this study at any time. The investigator shall not publish, announce, or disclose information related with the results of this study without Sponsor's prior written consent, and make sure that the subinvestigator observes this. In order to use only exact and verified data, the investigator shall necessarily submit all publication drafts or manuscripts to the Sponsor prior to publication or announcement for discussion, and withhold publication until they will be approved in writing.

For a multicenter clinical study, the investigator shall consent not to publish the study result of the institution to which he/she belongs or other institutions before the investigator publishes the results gathered from all institutions, with the exception that it is officially recognized by the Principal Investigator and Sponsor of all the institutions.

10. REFERENCES

- 1) Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 1999;354:1277-82.
- 2) Dawood FS, Jain S, Finelli L, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;84:249-57.
- 3) Xu X, Lindstrom SE, Shaw MW, et al. Reassortment and evolution of current human influenza A and B viruses. *Virus Res* 2004;103:55-60.
- 4) Clements ML, Betts RF, Tierney EL, et al. Serum and nasal wash antibodies associated with resistance to experimental challenge with influenza A wild-type virus. *J Clin Microbiol* 1986;24:157-60.
- 5) Couch RB, Kasel JA. Immunity to influenza in man. *Annu Rev Microbiol* 1983;37:529-49.
- 6) Brownstein JS, Kleinman KP, Mandl KD. Identifying pediatric age groups for influenza vaccination using a real-time regional surveillance system. *Am J Epidemiol.* 2005;162(7):686-93
- 7) Olsen GW, Burris JM, Burlew MM, et al. Absenteeism among employees who participated in a workplace influenza immunization program. *J Occup Environ Med* 1998;40:311-6.
- 8) Bridges CB, Thompson WW, Meltzer MI, et al. Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:1655-63.
- 9) Molinari NA, Ortega-sanchez IR, Messonnier ML, et al. The annual impact of seasonal influenza in the US: measuring disease burden and costs. *Vaccine* 2007;25:5086-96.
- 10) Nichol KL, Mallon KP, Mendelman PM. Cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: an economic analysis based on the results of a clinical trial of trivalent live attenuated influenza virus vaccine. *Vaccine* 2003;21:2207-17.
- 11) Campbell DS, Rumley MH. Cost-effectiveness of the influenza vaccine in a healthy, working-age population. *J Occup Environ Med* 1997;39:408-14.

- 12) Thompson WW, Shay DK, Weinrub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003;289:179-86
- 13) Mullooly JP, Bridges CB, Thompson WW, et al. Influenza and RSV associated hospitalizations among adults. *Vaccine* 2007;25:846-55
- 14) Dodds L, McNeil SA, Fell DB, et al. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. *CMAJ* 2007;176:463-8.
- 15) Couch RB. Influenza, influenza virus vaccine, and human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1999;28:548-51.
- 16) Tasker SA, O'Brien WA, Treanor JJ, et al. Effects of influenza vaccination in HIV infected adults; a double-blind, placebo-controlled trial. *Vaccine* 1998;16:1039-42
- 17) Grayson ML, Melvani S, Druce J, et al. Efficacy of soap and water and alcohol-based hand-rub preparations against live H1N1 influenza virus on the hands of human volunteers. *Clin Infect Dis* 2009;48:285-91.
- 18) Jefferson T, Foxlee R, Del Mar C, et al. Interventions for the interruption or reduction of the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database syst Rev* 2007;CD006207.
- 19) Luby Sp, Agboatwalla M, Feikin DR, et al. Effect of handwashing on child health: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:225-33.
- 20) Hak E, Buskens E, van Essen GA, et al. Clinical effectiveness of influenza vaccination in persons younger than 65 years with high-risk medical conditions: the PRISMA study. *Arch Intern Med* 2005;165:274-80.
- 21) Hak E, Buskens E, Nichol et al. Do recommended highrisk adults benefit from a first influenza vaccination? *Vaccine* 2006;24:2799-802.
- 22) Looijmans-Van den Akker I, Verheij TJ, Buskens E, et al. Clinical effectiveness of first and repeat influenza vaccination in adult and elderly diabetic patients. *Diabetes Care* 2006;19:1771-6.

- 23) Mullooly JP, Bennett MD, Hornbrook MC, et al. Influenza vaccination programs for elderly persons: cost-effectiveness in a health maintenance organization. *Ann Intern Med* 1994;121:947-52.
- 24) Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB, et al. effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly. *N Engl J Med* 2007;357:1373-81.
- 25) Gross PA, Weksler ME, Quinnan GV Jr, et al. Immunization of elderly people with two doses of influenza vaccine. *J Clin Microbiol* 1987;25:1763-5.
- 26) Feery BJ, Chyene IM, Hampson AW, et al. Antibody response to one and two doses of influenza virus subunit vaccine. *Med J Aust* 1976;1:186, 188-9
- 27) Gurfinkel EP, Leon de la Fuente R, Mendiz O, et al. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) Study. *Eur Heart J* 2004;25:25-31.
- 28) Ciszewski A, Bilinska ZT, Brydak LB, et al. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD study. *Eur Heart J* 2008;29:1350-8.
- 29) Fraund S, Wagner D, Pethin K, et al. Influenza vaccination in heart transplant recipients. *J Geart Lung Transplant* 1999;18:220-5.
- 30) Madan RP, Tan M, Fernandez-Sesma A, et al. A prospective, comparative study of the immune response to inactivated influenza vaccine in pediatric liver transplant recipients and their healthy siblings. *Clin Infect Dis* 2008;46:712-8.
- 31) Duchini A, Hendry RM, Nyberg LM, et al. Immune response to influenza vaccine in adult liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2001;7:311-3.
- 32) Lawal A, Basler C, Branch A, et al. Influenza vaccination in orthotopic liver transplant recipients: absence of post administration ALT elevation. *Am J Transplant* 2004;4:1805-9.
- 33) Sumaya CV, Gibbs RS. Immunization of pregnant women with influenza A/New Jersey/76 virus vaccine: reactogenicity and immunogenicity in mother and infant. *J Infect Dis* 1979;140:141-6.

- 34) Munoz FM, Greisinger AJ, Wehmanen OA, et al. Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1098-106.
- 35) Englund JA, Mbawuike IN, Hammill H, et al. Maternal immunization with influenza or tetanus toxoid vaccine for passive antibody protection in young infants. *J Infect Dis* 1993;168:647-56.
- 36) Zaman K, Roy E, Arifeen SE, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med* 2008;359:1555-64.
- 37) Couch RB, Winokur P, Brady Rm et al. Safety and immunogenicity of a high dosage trivalent influenza vaccine among elderly subjects. *Vaccine* 2007;25:7656-63.
- 38) Falsey AR, Treanor JJ, Tornieporth N, et al Randomized, double-blind controlled phase 3 trial comparing the immunogenicity of high-dose and standard-dose influenza vaccine in adults 65 years of age and older. *J Infect Dis* 2009;200:172-80.
- 39) sanofi pasteur, Inc. Fluzone and Fluzone High-Dose [Prescribing information]. Swiftwater, PA: sanofi pasteur Inc; 2009.
- 40) Margolis KL, Nichol KL, Poland GA, et al. Frequency of adverse reactions to influenza vaccine in the elderly. A randomized, placebo-controlled trial. *JAMA* 1990;264:1139-41.
- 41) Berry BB, Ehlert DA, Battiola RJ, et al. Influenza vaccination is safe and immunogenic when administered to hospitalized patients. *Vaccine* 2001;19:3493-8.
- 42) Heinonen OP, Shapiro S, Monson RR, et al. Immunization during pregnancy against poliomyelitis and influenza in relation to childhood malignancy. *Int J Epidemiol* 1973;2:229-35.
- 43) Pool V, Iskander J, safety of influenza vaccination during pregnancy. *AM J Obstet Gynecol* 2006;194:1200; author reply 1201.
- 44) Mak TK, Mangtani P, I eese J, et al influenza vaccination in pregnancy: current evidence and selected national policies. *Lancet Infect Dis* 2008;8:44-52.

- 45) Kramarz P, Destefano F, Gargiullo PM, et al. Does influenza vaccination prevent asthma exacerbations in children? *J Pediatr* 2001;138:306-10.
- 46) Centers TALAAR. The safety of inactivated influenza vaccine in adults and children with asthma. *N Engl J Med* 2001;345:1529-36.
- 47) Scharpe J, Evenepoel P, Maes B, et al. Influenza vaccination is efficacious and safe in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2008;8:332-7.
- 48) Edvardsson VO, Flynn JT, Deforest A, et al. Effective immunization against influenza in pediatric renal transplant recipients. *Clin Transplant* 1996;10:556-60.
- 49) Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics* 2003;112:815-20.
- 50) Vellozzi C, Burwen DR, Dobardzic A, et al. Safety of trivalent inactivated influenza vaccines in adults: background for pandemic influenza vaccine safety monitoring. *Vaccine* 2009;27:2114-20.
- 51) Grabenstein JD. Clinical management of hypersensitivities to vaccine components. *Hosp Pharm* 1997;32:77-87.
- 52) GlaxoSmithKline. Flulaval[Prescribing information]. Research Triangle Park, NC:GlaxoSmithKline:2008
- 53) CSL Biotherapies Inc. Afluria[Prescribing information]. King of Prussia, PA: CSL Biotherapies Inc; 2008
- 54) Ohmit SE, Victor JC, Teich ER, et al. Prevention of symptomatic seasonal influenza in 2005-2006 by inactivated and live attenuated vaccines. *J Infect Dis* 2008;198:312-7.
- 55) Sivadon-Tardy V, Orlikowski D, Porcher R, et al. Guillain-Barre syndrome and influenza virus infection. *Clin Infect Dis* 2009;48:48-56.
- 56) U.S. Department of Health and Human services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research, Guidance for industry: Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials.

- 57) U.S. Department of Health and Human services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research, Guidance for Industry: Clinical Data Needed to Support the Licensure of Seasonal Inactivated Influenza Vaccine
- 58) The European Agency for the Evaluation Products Human Medicines Evaluation Unit : Note for Guidance on Harmonisation of Requirements for Influenza Vaccine

11. ANNEX

11.1 Expected Adverse Events and Precautions

11.1.1 Expected adverse events and precautions in use of <study vaccine>

These documentation have to be written on the basis of non-clinical test results performed by each developers.

11.1.2 Expected adverse events and precautions of FLUARIX Prefilled Syringe

1. DO NOT ADMINISTER TO FOLLOWING PATIENTS:

- 1) Those who had hypersensitivity to API and ingredient(s) of this vaccine (protein of ingredient composing an egg, formalin, gentamycin, deoxycholic acid, etc.).
- 2) Patients with febrile disease or acute infection (Vaccination shall be postponed.)
- 3) Those who showed serious hypersensitivity in previous influenza vaccination
- 4) Those who showed Guillain-Barre syndrome or other neurological disorder within 6 weeks in previous influenza vaccination

2. CAREFULLY ADMINISTER TO FOLLOWING PATIENTS:

- 1) Like other intramuscular injection, the study drug shall not be administered to patients with hemorrhagic disease, such as hemophilia, thrombopenia, etc., or those receiving anti-coagulant treatment unless its benefit supersedes risk.

Upon vaccination, the study vaccine shall be carefully administered to avoid risk of post-vaccination hematoma.

- 2) The tip cap and rubber plunger of the prefilled syringe may contain natural latex rubber and cause allergic reactions in those who are sensitive to latex, so it shall be carefully administered.

3. Adverse event

- 1) Local events: Redness, pain, swelling, induration, and tenderness on the injection site may appear. But they generally disappeared soon .
- 2) Systemic events: Discomfort, fatigue, chill, fever, perspiration, headache, myalgia, and arthralgia may appear several hours after vaccination. But most of them disappeared after 1~2 day(s). Like administration of other vaccines, post-vaccination neuralgia(painful nervous stimulus) may be incurred.
- 3) Hypersensitivity: Allergic reactions were reported very rarely in those who were administered the study vaccine with allergic history to ingredient(s) of the vaccine. Very rarely, severe hypersensitivity (anaphylactoid shock) may appear.
- 4) Others: After influenza vaccination, neurological disorders such as paresthesia, paralysis, neuralgia, convulsion, inflammatory changes in the brain or nerve (e.g.: Guillain-Barre syndrome), as well as thrombopenia, and angitis were rarely reported. Neurological disorders, such as encephalopathy, optic neuritis/neuropathy, partial facial paralysis, and brachial plexus neuropathy were found to be timely related with influenza vaccination. Telangitis (angitis) was found to be timely related with influenza vaccination.
- 5) In a clinical study, this vaccine was administered to more than 22,000 subjects aged 18~60 years as well as more than 2,000 subject aged 6 months ~ 18 years.

The reported adverse events are listed according to frequency as mentioned below:

Very commonly : $\geq 10\%$

Commonly : $\geq 1\%$ and $< 10\%$

Not common : $\geq 0.1\%$ and $< 1\%$

Rarely : $\geq 0.01\%$ and $< 0.1\%$

Very commonly : Injection site pain, loss of appetite¹, hypersensitivity¹, drowsiness¹, headache, fatigue, myalgia

Commonly : Injection site redness², swelling² and induration, perspiration, chill, myalgia

Not common : Dizziness, fever³

¹Reported in subjects aged 6 months ~ 5 years

²Reported very commonly in subjects aged 6 months ~ 18 years

³Reported commonly in subjects aged 6 months ~18 years.

3) Results of post marketing surveillance (PMS)

※ Results of domestic PMS

A domestic PMS, which was conducted in 875 subjects for 5 years within our country, revealed that the incidence rate of AEs was 27.8%(243/875 subjects, 487 events), and among these, that of ADRs whose causal relationship with the drug could not be excluded was 17.7%(155/875 subjects, 313 events), and those events were reported as follows:

- ① Nervous system : Headache (0.3%)
- ② Whole body and injection site : Pain(11.5%), induration(4.8%), redness(7.4%), swelling(6.6%), injection site itching(0.5%), fatigue(0.7%), malaise(0.3%), chill(0.5%), perspiration(0.5%), fever(0.8%)
- ③ Infection : Gastroenteritis(0.1%)
- ④ Musculoskeletal and connective tissue: Myalgia (1.5%), arthralgia(0.1%)

As SAE, 1 case of Kawasaki disease occurred, and the causal relationship was unassessable. The number of unexpected ADRs was 5 (4: injection site itching, 1: gastroenteritis), and they were found to have causal relationship.

As AEs of redness, 2 cases of edema, 2 fever, 1 redness, 1 hypersensitivity, 1 cellulitis, 1 hives, 2 pain, and 1 injection site abscess 1 were reported.

※ AEs spontaneously reported worldwide are as follows:

The following AEs include serious ADRs or those that are found to have causal relationship with this vaccine, as well as with other vaccines or drugs. Since this report was spontaneously reported from unspecific population, assessment of causal relationship with frequency or vaccine is not always reliable.

- ① Vascular & lymphatic disorders: Autoimmune hemolytic anemia, lymphoma, thrombopenia
- ② Cardiac disorder: Tachycardia
- ③ Ear disorder: Dizziness
- ④ Eye disorders: Conjunctivitis, eye irritation, eye pain, eye congestion, eye and eyelid swelling
- ⑤ Gastrointestinal disorders: Abdominal pain or discomfort, nausea, mouth, tongue, and throat swelling
- ⑥ Systemic disorders and injection site symptoms: Asthenia, chest pain, chill, burn, injection site swelling, injection site reaction, injection site fever, pain
- ⑦ Immune system disorders: Anaphylactic reactions including shock, anaphylactoid reactions, hypersensitivity, serum disease
- ⑧ Infection: Injection site abscess, injection site cellulitis, pharyngitis, rhinitis, tonsillitis

- ⑨ Musculoskeletal and connective tissue disorder: Extreme pain
- ⑩ Nervous system disorders: Convulsion, dizziness, encephalomyelitis, facial paralysis, Guillain-Barre syndrome, hypoesthesia, myelitis, neuritis, nervous disorders, paralysis.
- ⑪ Respiratory, chest, and mediastinal disorders: Asthma, bronchial spasm, cough, dyspnea, pneumonia, respiratory disorder, stridor.
- ⑫ Skin and subcutaneous tissue disorders: Neuro-vascular edema, erythema, erythema multiforme (EM), facial edema, pruritus, rash, Stevens-Johnson syndrome, hives
- ⑬ Vascular system disorders: Henoch-SchÖnlein purpura, angitis

4. General precautions

- 1) This vaccine may be preventive only for influenza virus-induced diseases, and will not prevent infection from other causes, which shows influenza-like symptoms.
- 2) Antibody reactions may not be manifested sufficiently in those with endogenic or exogenic immune resistance.
- 3) Like other vaccines for injection, proper emergency measures shall be taken against an anaphylactic reaction, which may occur rarely following vaccination.
- 4) Subjects or their guardians shall be asked to take rest on the vaccination day and the next day, maintain the vaccination site to be clean, and if post-vaccination symptoms occur such as high fever, convulsion, etc., rapidly receive medical treatment.
- 5) Influenza vaccination is positively recommended before influenza becomes prevalent (September ~ November), but it may become later according to epidemiologic situations.
- 6) For influenza vaccine, new vaccines shall be administered every year, which are made with strains recommended in the year.

5. Drug interaction

- 1) If subjects simultaneously receive immunosuppressive therapies or have immunodeficiency, this may have an effect on vaccine-induced immune reaction.
- 2) This vaccine may be administered at the same time with other vaccine. However, the vaccination site shall be different.
- 3) Subjects shall be noted that an adverse event incurred after vaccination may appear by this vaccine, as well as other simultaneously administered vaccine.
- 4) Vaccination interval with other vaccine may not be considered.
- 5) After influenza vaccination, a false-positive result was reported in serum test, when antibodies to HIV1, HCV, and particularly, HTLV1 were measured using ELISA method, (Western Blot technique showed the false-positive result.). It is deemed that such a temporary false-positive result might be caused by IgM reaction by vaccination.
- 6) Immunosuppressive therapies (radiation therapy, anti-metabolite, alkylating agent, cytotoxic drug, and a more amount of corticosteroids than physiological retention volume) may reduce immune reactions of this vaccine.

6. Use in pregnancy and lactation

- 1) No results of proper studies on administration during pregnancy in animals and humans have been reported, so the study drug shall be administered to pregnant women or women of childbearing age only in the case that administration is definitely required.
- 2) Whether or not this vaccine is transferred to breast milk is unknown, so this vaccine shall be administered with caution during nursing.

7. Cautions at use

- 1) Prior to vaccination, visually check if there is foreign matter and/or abnormal physical appearance.
- 2) Shake well the vaccine at use to maintain uniform colorless or milky liquid. Once an abnormal condition appears, discard the vaccine.
- 3) During long-term storage, a little condensation may occur in the vaccine, but it does not indicate abnormal quality. Shake well the vaccine, and it will easily disappear.
- 4) Do not inject this vaccine intravenously.
- 5) Do not mix the vaccine with other one in the same syringe.

8. Cautions at storage

- 1) Keep the vaccine refrigerated and lightproof.
- 2) Do not keep the vaccine frozen.

12. LIST OF ATTACHMENTS

Attachment 1. Subject information and informed consent form

Attachment 2. Clinical trial sites and investigators

Attachment 3. Subject indemnification

3. 인플루엔자 백신 다국가 임상시험 프로토콜 - 소아·청소년(국문)

[예시] 임상시험 계획서

건강한 소아 및 청소년을 대상으로 ‘Influenza vaccine’을 근육 내 주사하여
면역원성 및 안전성을 평가하기 위한 다국가, 다기관, 무작위배정,
이중눈가림, 활성대조군 비교, 제3상 임상시험

임상시험계획서 번호:	Influenza_CH_301
임상시험계획서 버전/날짜:	Version 1.0_01 Oct 2015
시험약:	Influenza vaccine
임상시험 단계:	제 3상
임상시험의뢰자명:	미정
임상시험수탁기관:	미정
임상시험조정자:	미정
임상시험 기간:	임상시험계획서 IRB 승인일로부터 12개월

Confidential

*This document is the property of *** and may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without the express permission of ****

목 차

□ 약어 및 용어정의	161
□ 임상시험계획서 요약	162
□ 임상시험 진행 일정표	166
1) 6개월 이상 만 9세 미만 연령군 중 인플루엔자백신 과거력이 없는 대상자 ...	166
2) 6개월 이상 만 9세 미만 연령군 중 인플루엔자백신 과거력이 있는 대상자와 만 9세 이상 연령군	167
1. 서론	168
1.1 임상시험의 배경	168
1.2 이론적 근거	171
1.2.1 효력시험	171
1.2.2 독성시험	171
1.2.3 임상시험	171
2. 임상시험의 목적 및 가설	172
2.1 일차적 목적	172
2.2 이차적 목적	172
3. 전반적 임상시험의 설계 및 계획	173
3.1 임상시험의 설계	173
3.2 시험대상자 수 및 산정근거	174
3.2.1 시험대상자 수	174
3.2.2 산정근거	174
3.3 참여 임상시험 국가 및 기관	176
3.4 투여군 배정	176

4. 임상시험 평가방법 및 절차	177
4.1 평가방법	177
4.1.1 면역원성 평가	177
4.1.2 안전성 평가	179
4.1.3 기타	180
4.2 방문별 절차	181
4.2.1 6개월 이상 만 9세 미만 연령군 중 인플루엔자백신 과거력이 없는 대상자	181
4.2.2 6개월 이상 만 9세 미만 연령군 중 인플루엔자백신 과거력이 있는 대상자와 만 9세 이상 연령군 대상자	184
5. 대상자 선정 및 중도탈락 기준	186
5.1 선정 기준	186
5.2 제외 기준	186
5.3 시험 중지 및 탈락 기준	187
5.4 일시적 중단	188
5.5 임상시험 순응도와 계획서 위반에 대한 처리	188
6. 임상시험용 의약품	190
6.1 임상시험용 의약품의 개요	190
6.1.1 시험약	190
6.1.2 대조약	190
6.2 투여량, 투여방법 및 투여기간	190
6.3 임상시험용 의약품의 생산·포장 및 라벨링	191
6.4 임상시험용 의약품 관리	191
6.4.1 임상시험용 백신의 운송 및 보관 조건	191
6.4.2 임상시험용 백신의 수불	191
6.4.3 여분 임상시험용 백신	192
6.4.4 미사용 임상시험용 백신의 반납	192

6.5 이중 눈가림	192
6.5.1 이중 눈가림의 유지 및 해제	193
6.5.2 시험 종료 후 이중 눈가림의 해제	193
6.6 병용약물 및 병용치료	194
6.6.1 허용되는 약물	194
6.6.2 금지되는 약물	194
7. 평가변수 및 통계분석 계획	196
7.1 평가변수	196
7.1.1 일차 면역원성 평가변수	196
7.1.2 이차 면역원성 평가변수	196
7.1.3 안전성 평가변수	197
7.2 통계 분석 계획	197
7.2.1 분석군의 정의	197
7.2.2 일반적 통계원칙	197
7.2.3 인구학적 자료와 베이스라인 특성 자료 분석	198
7.2.4 유효성 분석	198
7.2.5 안전성 분석	200
7.2.6 중도탈락 또는 결측치의 처리	201
8. 이상반응	202
8.1 이상반응의 정의	202
8.2 이상반응의 수집과 기록	203
8.3 이상반응의 평가	204
8.3.1 평가 기준	204
8.3.2 인과관계 평가	206
8.4 중대한 이상반응 보고	207
8.5 예상하지 못한 중대한 이상약물반응(SUSAR)의 보고 및 조치	208

9. 윤리적 고려 및 행정적 절차 210

9.1 임상시험계획서의 준수 210

9.2 임상시험계획서의 승인 및 변경 210

9.3 시험대상자의 동의 절차 210

9.4 시험대상자의 안전 보호에 관한 대책 211

9.5 임상시험 후 대상자 진료 및 진료기준 211

9.6 피해자 보상에 대한 규약 211

9.7 임상시험 관련 문서 및 기록 보관 212

9.7.1 증례기록서와 근거 문서 212

9.7.2 근거자료 열람 212

9.7.3 임상시험 자료 보관 212

9.7.4 점검 및 실태조사 213

9.8 임상시험 문서 및 대상자 기록의 비밀유지 213

9.9 임상시험 실시기관의 모니터링 213

9.10 임상시험의 중단 214

9.11 임상시험 결과보고서 및 출판 214

10. 참고문헌 215

11. 부록 221

11.1 예측 부작용 및 사용상의 주의사항 221

11.1.1 시험백신의 예측 부작용 및 사용상의 주의사항 221

11.1.2 플루아릭스프리필드시린지의 예측 부작용 및 사용상의 주의사항 221

12. 별첨 목록 227

□ 약어 및 용어정의

- ADR : Adverse Drug Reaction
- AE : Adverse Event
- CDC : Centers for Disease Control and Prevention
- CRF : Case Report Form
- CRO : Contract Research Organization
- ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
- FAS : Full Analysis Set
- FDA : Food & Drug Administration
- GLP : Good Laboratory Practice
- GMT : Geometric Mean Titer
- GMR : Geometric Mean Ratio
- HCG : Human Chorionic Gonadotropin
- HIV : Human Immunodeficiency Virus
- ICF : Informed Consent Form
- ICH : International Conference on Harmonization
- Lab. : Laboratory
- LAR : Legally Acceptable Representative
- mg : Milligram
- PP : Per Protocol
- RBC : Red Blood Cell
- RNA : Ribonucleic Acid
- SD, std : Standard Deviation
- SOP : Standard Operating Procedure
- WHO : World Health Organization

□ 임상시험계획서 요약

임상시험 제목	건강한 소아 및 청소년을 대상으로 'influenza vaccine'을 근육 내 주사하여 면역원성 및 안전성을 평가하기 위한 다국가, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조군 비교, 제3상 임상시험
임상시험 의뢰자	미정
임상시험수탁기관	미정
실시기관 및 시험책임자	별첨 2 참조
임상시험 기간	IRB 승인일로부터 12개월
시험대상	생후 6개월 이상 만 18세 미만의 소아 및 청소년 남·녀
임상시험 목적	<p>생후 6개월 이상 만 18세 미만의 건강한 소아 및 청소년을 대상으로 "influenza 백신"의 면역원성 및 안전성을 평가한다.</p> <p>1) 1차 목적</p> <p>(1) 임상시험용 백신 접종 28 일째 혈구응집억제 항체 역가로 측정된 GMTs (GMT_{대조약}/GMT_{시험약})을 평가하여 시험군이 대조군에 비열등함을 입증</p> <p>(2) 임상시험용 백신 접종 28 일째 항체양전율 간 차이(SCR_{대조약}-SCR_{시험약})를 비교 평가하여 시험군이 대조군에 비열등함을 입증</p> <p>2) 2차 목적</p> <p>(1) 혈구응집억제 항체(HI antibody)에 대하여 백신 접종 후 양전(Seroconversion*)된 대상자 비율 평가</p> <p>(2) 혈구응집억제 항체(HI antibody)에 대하여 임상시험용 의약품 접종 후 방어 항체가 형성된 (Seroprotection*)된 대상자 비율 평가</p> <p>(3) 임상시험용 의약품 접종 전(Day 0)과 접종 후 28일 째의 혈구응집억제 항체(HI antibody) 역가로 측정된 GMT(Geometric Mean Titer) 및 GMR(Geometric Mean Ratio) 평가</p> <p>(4) 임상시험용 의약품 접종 후 7일 동안 발현된 기재된(solicited) 국소적, 전신적 이상반응을 관찰하여 안전성 평가</p> <p>(5) 임상시험용 의약품 접종 후 180일 동안 발현된 기재되지 않은(unsolicited) 이상반응을 관찰하여 안전성 평가</p>
임상시험 단계 및 디자인	다국가, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조군, 제3상 임상시험

시험방법

본 임상시험은 이중 눈가림, 무작위 배정, 다기관, 활성약 대조 임상시험으로 디자인되었다.

대상자 또는 법정대리인(만 7세 미만의 시험대상자의 경우 법정대리인 만의 동의)이 임상시험에 참여할 것을 자의로 서면 동의하면, 임상시험계획서에 따라 필요한 검진 및 검사를 실시한 후 대상자 적합성 평가를 실시하여, 선정/제외기준에 적합한 대상자에 한하여 아래의 연령군별로 임상시험에 참여하는 순서대로 미리 생성된 무작위 배정에 따라 시험군 또는 대조군 중 한군으로 무작위 배정 된다.

- 생후 6개월 이상 만 3세 미만
- 만 3세 이상 만 9세 미만
- 만 9세 이상 만 18세 미만

방문 1에서는 무작위배정 번호가 부여된 시험대상자로부터 혈액샘플을 채취하고, 연령에 따라 임상시험용 백신 0.25 mL 또는 0.5 mL를 대퇴부전외측 또는 어깨 세모근에 근육주사한다. 단, 이전에 인플루엔자 백신을 접종받지 않은 생후 6개월 이상 만 9세 미만의 시험대상자의 경우에는 1차 접종으로부터 4주 후에 재 방문하여 2차 접종을 실시한다. 최종 접종 완료부터 4주 후에 기관을 방문하여 혈액샘플을 채취하여 항체가 검사를 실시한다. 또한 종료 방문으로부터 임상시험용 백신 최종 접종 후 180일까지의 중대한 이상반응 발생 여부를 전화방문을 통해 확인한다.

1) 6개월 이상 만 9세 미만 연령군 중 인플루엔자백신 과거력이 없는 대상자

방문1	방문 2	방문 3	방문 4	방문 5	방문 6
Day 0	1차접종+ Day 3~6	1차접종+ Day 28+7	2차접종+ Day 3~6	2차접종+ Day 28+7	2차접종+ Day 180+7
스크리닝 & 무작위배정 방문	전화방문	기관방문	전화방문	종료방문	추적방문 (전화방문)
1차 접종 이상반응 평가 면역원성 평가	이상반응 평가	2차 접종 이상반응 평가	이상반응 평가	이상반응 평가 면역원성 평가	중대한 이상반응 확인

2) 6개월 이상 만 9세 미만 연령군 중 인플루엔자백신 과거력이 있는 대상자와 만 9세 이상 연령군 대상자

방문1	방문 2	방문 3	방문 4
Day 0	접종+Day 3~6	접종+Day 28+7	접종+Day 180+7
스크리닝 & 무작위배정방문	전화방문	종료방문	추적방문 (전화방문)
1차 접종 이상반응평가 면역원성평가	이상반응평가	이상반응평가 면역원성평가	중대한 이상반응 확인

임상시험용 의약품	시험백신 : Influenza 백신 대조백신 : 임상시험 대상 백신에 따라 적절한 대조백신 선정			
용법·용량, 투여경로 및 투여방법	대상자의 연령에 따라 만 3세 미만의 대상자는 1회 0.25mL를, 만 3세 이상의 대상자는 1회 0.5 mL를 근육 내 주사(대퇴부전외측 또는 어깨세모근)로 접종한다. 단, 기 접종력이 없는 만 9세 미만의 대상자는 4주 간격으로 해당 용량을 2회 접종한다.			
시험대상자 수		시험군	대조군	총 대상자 수
	면역원성 평가 레수	583명	583명	1166명
	탈락율(10%) 고려 레수	648명	648명	1296명
선정기준	<ol style="list-style-type: none"> 1) 생후 6개월 이상 만 18세 미만의 건강한 소아 및 청소년 남·녀 2) 초경을 시작한 여성의 경우 스크리닝 방문 당시 검사한 임신진단 검사(Urine HCG)에서 음성으로 확인된 자 3) 정상적인 임신기간(37주) 이후에 출생한 자 4) 시험대상자와 법정대리인이 본 임상시험에 대하여 자세한 설명을 듣고 이해한 후 자의로 참여를 결정하고 서면 동의한 경우(단, 만 7세 미만의 시험대상자의 경우 법정 대리인만 동의함) 			
제외기준	<ol style="list-style-type: none"> 1) 달걀이나 닭고기 그리고 백신을 구성하고 있는 성분에 알레르기의 기왕력이 있는 자 2) 스크리닝 전 지난 6개월 이내 인플루엔자 백신 접종력이 있는 자 3) 면역결핍성 질환을 포함한 면역기능장애가 있는 자 또는 이에 대한 가족력이 있는 자 4) 백신 접종 전 1주일 이내에 헌혈했거나, 접종 제 1일부터 제 3개월 시점까지 헌혈할 계획을 갖고 있는 자 5) 길랑-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome)의 기왕력이 있는 자 6) 다운증후군(Down's syndrome) 또는 세포유전장애(cytogenetic disorders)가 있는 자 7) 중증 만성 질환(예: 조절되는 고혈압을 제외한 심혈관계질환 그리고 호흡부전을 동반한 호흡기계질환, 대사성질환, 신기능 장애, 혈액소병증 등)으로 임상시험 참여가 어렵다고 시험자가 판단한 자 8) 근육 내 주사 시에 심각한 출혈을 유발할 위험이 있는 혈우병환자 또는 응고 장애가 있는 자 9) 임상시험용백신 접종 전 72시간 이내에 체온이 38.0℃를 초과하는 급성의 발열이 있었던 자 10) 임상시험용백신 접종 전 28일 이내에 다른 백신 접종력이 있거나 임상시험 기간 중에 접종이 예정되어 있는 자 11) 임상시험용 백신 접종 전 30일 이내에 다른 임상시험에 참여한 자 및 임상시험기간 동안 다른 임상시험 참여가 예정된 자 			

	<p>12) 임상시험용백신 접종 전 3개월 이내에 면역억제제(immunosuppressant) 또는 면역조절제(immune modifying drug)를 투여한 경험이 있는 자</p> <p>(1) Azathioprine, Cyclosporin, Interferon, G-CSF, Tacrolimus, Everolimus, Sirolimus 등</p> <p>(2) 고용량의 코르티코스테로이드 제제(Prednisolone을 기준으로 1일 최대 15 mg에 해당하는 코르티코스테로이드 제제 투여는 허용되나, 2 mg/kg 이상의 용량을 지속적으로 14일 초과하여 사용하였을 경우에는 고용량으로 간주되어 본 임상시험에 참여가 제외됨. 다만, 흡입(inhaled), 비강 내(intranasal) 그리고 국소적(topical) 코르티코스테로이드 제제 투여는 사용량에 관계없이 허용됨.</p> <p>13) 임상시험용백신 접종 전 3개월 이내에 면역글로불린 또는 혈액유래제제를 투여 받은 경험이 있거나 임상시험 기간 동안 투여가 예상되는 자</p> <p>14) 초경을 시작한 경우 임신반응 검사에서 양성인 자</p> <p>15) 기타 임상적으로 유의한 의학적 또는 정신의학적 소견으로 시험자가 부적합하다고 판단한 자</p>
면역원성평가	<p>1) 일차평가 변수 :</p> <p>(1) 임상시험용 의약품 접종 후 28일 째 혈구응집억제 항체(HI antibody) 역가로 측정된 GMTs(GMT_{대조약}/GMT_{시험약})</p> <p>(2) 임상시험용 의약품 접종 후 28일 째 혈구응집억제 항체(HI antibody) 역가로 측정된 항체양전율 간 차이(SCR_{대조약}-SCR_{시험약})</p> <p>2) 이차평가 변수:</p> <p>(1) 혈구응집억제 항체(HI antibody)에 대하여 백신 접종 후 양전(Seroconversion*)된 대상자 비율</p> <p>* 항체양전(Seroconversion)은 다음과 같이 정의한다. 임상시험용 의약품 접종 전(Day 0) 혈구응집억제 항체(HI antibody) 역가가 1:10 미만이고 임상시험용 의약품 접종 후 28일째 역가가 1:40 이상이 되거나(경우1), 임상시험용 의약품 접종 전(Day 0) 혈구응집억제 항체(HI antibody) 역가가 1:10 이상이고 임상시험용 의약품 접종 후 28일째 역가가 최소한 4배 이상 증가된 경우(경우2)</p> <p>(2) 혈구응집억제 항체(HI antibody)에 대하여 임상시험용 의약품 접종 후 방어 항체가 형성된 (Seroprotection*)된 대상자 비율</p> <p>* 방어항체(Seroprotection)는 다음과 같이 정의한다. 임상시험용 의약품 접종 후 28일째 혈구응집억제 항체(HI antibody) 역가가 1:40 이상인 경우</p> <p>(3) 임상시험용 의약품 접종 전(Day 0)과 접종 후 28일 째의 혈구응집억제 항체(HI antibody) 역가로 측정된 GMT(Geometric Mean Titer) 및 GMR(Geometric Mean Ratio)</p>
안전성평가	<p>1) 백신 접종 후 7일 동안 발현된 명시된 이상반응</p> <p>2) 접종 후 180일 동안 발현된 명시되지 않은 이상반응</p> <p>3) 활력징후, 신체검진</p>

□ 임상시험 진행 일정표

1. 6개월 이상 만 9세 미만 연령군 중 인플루엔자백신 과거력이 없는 대상자

Period	스크리닝 & 1차 접종	2차 접종 & 관찰				추적 관찰
	1	2 ¹	3	4 ¹	5	
Visit	Day 0	1차접종 + Day 3~6	1차접종 + Day 28+7	2차접종 + Day 3~6	2차접종 + Day 28+7	2차접종 + Day 180+7
Day	Day 0	1차접종 + Day 3~6	1차접종 + Day 28+7	2차접종 + Day 3~6	2차접종 + Day 28+7	2차접종 + Day 180+7
대상자 서면동의서	✓					
스크리닝 번호 부여	✓					
인구학적 조사	✓					
신장 및 체중	✓				✓ ²	
병력 및 약물 투여력 조사	✓					
활력징후 ³	✓		✓		✓	
신체검사 ⁴	✓		✓		✓	
선정/제외기준	✓					
혈액 샘플 채취 및 면역원성검사 ⁵	✓ ⁶				✓	
무작위배정	✓					
임상시험용 백신 접종	✓		✓			
대상자 일지배부	✓		✓			
대상자 일지 회수			✓		✓	
전화모니터링		✓		✓		✓
이상반응확인	✓ ⁷	✓ ⁸	✓ ^{7, 8}	✓ ⁸	✓ ⁸	✓ ⁸
병용약물 조사		✓	✓	✓	✓	✓

1 : 시험자 또는 훈련된 임상시험담당자가 접종 후 3~6일 이내에 대상자에게 전화하여 발현된 이상반응 여부와 대상자 일지 작성을 독려하고 다음 방문일정을 통보한다.

2 : 체중만 측정한다.

3 : 계획된 다른 검사 실시 이전에 측정한다.

4 : 외관, 피부, 두/경부, 흉부/폐, 심장, 복부, 비뇨/생식계, 사지, 근골격계, 신경계, 림프절 등에 대한 청진, 문진, 타진, 촉진

5 : 항체가 검사는 Central Lab.에서 일괄 실시한다.

6 : 반드시 백신 접종 전에 실시한다.

7 : 백신 접종에 따른 급성반응의 여부는 접종 후 적어도 30분 이상 관찰하여 나타나는 증상을 기록한다.

8 : 즉각적인 반응, 국소적 및 전신적 이상반응에 대해 문진을 통해 검사한다.

- 국소적 반응 : 통증, 압통, 홍반/발적, 경결/부종

- 전신적 반응 : 발열, 오심/구토, 설사, 두통, 피로, 근육통

- 기재된(Solicited) 국소적 및 전신적 반응은 대상자 및 법정대리인이 접종 후 7일간 매일 관찰한 내용을 '대상자 일지'에 기록하며, 접종 후 180일까지 이상반응이 있다고 판단될 때 내용을 '대상자 일지'에 기록한다.

2. 6개월 이상 만 9세 미만 연령군 중 인플루엔자백신 과거력이 있는 대상자와 만 9세 이상 연령군

Period	스크리닝&접종	관찰		추적 관찰
Visit	1	2 ¹	3	4
Day	Day 0	Day 3 ~ 6	Day 28+7	Day 180+7
대상자 서면동의서	✓			
스크리닝 번호 부여	✓			
인구학적 조사	✓			
신장 및 체중	✓		✓ ²	
병력 및 약물 투여력 조사	✓			
활력징후 ³	✓		✓	
신체검사 ⁴	✓		✓	
선정/제외기준	✓			
혈액 샘플 채취 및 면역원성검사 ⁵	✓ ⁶		✓	
무작위 배정	✓			
임상시험용 백신 접종	✓			
대상자 일지배부	✓			
대상자 일지 회수			✓	
전화모니터링		✓		✓
이상반응확인	✓ ⁷	✓ ⁸	✓ ⁸	✓ ⁹
병용약물 조사		✓	✓	

1 : 시험자 또는 훈련된 임상시험담당자가 접종 후 3~6일 이내에 대상자에게 전화하여 발현된 이상반응 여부와 대상자 일지 작성을 독려하고 다음 방문일정을 통보한다.

2 : 체중만 측정한다.

3 : 계획된 다른 검사 실시 이전에 측정한다.

4 : 외관, 피부, 두/경부, 흉부/폐, 심장, 복부, 비뇨/생식계, 사지, 근골격계, 신경계, 림프절 등에 대한 청진, 문진, 타진, 촉진

5 : 항체가 검사는 Central Lab.에서 일괄 실시한다.

6 : 반드시 백신 접종 전에 실시한다.

7 : 백신 접종에 따른 급성반응의 여부는 접종 후 적어도 30분 이상 관찰하여 나타나는 증상을 기록한다.

8 : 즉각적인 반응, 국소적 및 전신적 이상반응에 대해 문진을 통해 검사한다.

- 국소적 반응 : 통증, 압통, 홍반/발적, 경결/부종

- 전신적 반응 : 발열, 오심/구토, 설사, 두통, 피로, 근육통

- 기재된(Solicited) 국소적 및 전신적 반응은 대상자 및 법정대리인이 접종 후 7일간 매일 관찰한 내용을 '대상자 일지'에 기록하며 이후 180일까지 이상반응이 있다고 판단될 때 내용을 '대상자 일지'에 기록한다.

9 : 종료 방문으로부터 추적 방문 시까지 발생한 중대한 이상반응을 조사하여 기록한다.

1. 서론

1.1 임상시험의 배경

인플루엔자 바이러스는 매년 모든 연령의 사람들에게 급성 호흡기 감염을 발생시키는 대표적인 호흡기 병원 바이러스로 온대지방에서는 겨울철에 주로 유행이 발생되어 건강한 개체에서는 정상적인 생활에 지장을 주고, 65세 이상의 고연령자 및 2세 미만의 어린 소아에서는 중증 감염 및 합병증을 일으켜 입원 및 사망률을 높여 사회경제적 손실을 유발하는 질환이다. 또한 이 바이러스는 항원 변화를 일으켜 방어면역이 없는 사람들에게 대유행을 일으킬 수 있어 국제적인 감시를 통한 대비가 요구되는 대중보건학적(public health)으로 매우 중요한 질병이다. 이 질환을 예방하고 조절하기 위하여는 매년 인플루엔자 백신을 접종을 받는 것이 가장 효과적인 방법이다¹⁾.

인플루엔자 바이러스는 single strand spiral RNA virus (Orthomyxovirus)로 핵산의 구성에 따라 A, B, C 형으로 분류되며 A형과 B 형이 주로 사람에게 감염을 일으킨다. A형은 특히 표면항원인 hemagglutinin antigens (HA)과 neuramidase antigens (NA)에 의한 아형이 결정되고 주로 H1, H2, H3 및 N1, N2의 아형이 사람을 감염 시키며 이 항원의 소규모항원변이 (antigenic drift) 또는 대규모항원변이 (antigenic shift)에 따라 소규모 또는 대규모 유행을 일으키며, 2009년 novel H1N1에 의한 pandemic가 대표적인 예이다^{1,2)}. 반면, B형 인플루엔자는 두 개의 유전형(Yamata and Victoria)으로 분류되며 A형 과 달리 항원의 변화가 현저히 적으며 유행 시기에 두 유전형 모두가 감염을 일으킬 수 있다³⁾. 방어면역은 HA에 대한 항체에 의해 결정되고 이 방어항체는 대개 아형 특이 항체이므로 다른 아형에 대한 교차면역을 기대하기는 어렵다^{4,5)}.

인플루엔자 바이러스가 활동하면 지역사회 인플루엔자 outbreak는 4주에서 8주 동안 지속되고 더 길어질 수도 있다. 증상발현 24시간 전에 바이러스가 전파될 수 있고 증상 발현 첫 3일 이내에 비강 분비물을 통해 바이러스 배출(shedding)이 최고조에 달할 수 있다⁶⁾. 일반적으로 건강한 성인에서는 인플루엔자 감염율이 2~10% 정도로 낮고 심한 감염을 보이지 않으나⁷⁻¹¹⁾, 65세

고연령자, 임산부, 만성 질환을 갖고 있는 성인에서는 감염을 및 합병증 발생과 사망률이 높다. 특히 65세 이상의 고연령 환자의 경우 인플루엔자 감염 관련 합병증 및 사망(influenza-related complications and death)이 현저히 높고, 특히 85세 이상의 연령에서 가장 사망률이 높다^{12,13}. 임산부의 경우에도 인플루엔자 감염을 및 합병증이 임신전보다 5배 이상 높은 특성을 보인다¹⁴. 소아에서와 같이 면역 저하자에서 감염 후 증상이 장기간 지속되며 인플루엔자 바이러스 배출이 지연된다^{15,16}.

손씻기 및 호흡기 위생증대를 통해 인플루엔자 감염을 줄일 수 있으나¹⁷⁻¹⁹), 매년 인플루엔자 백신 접종을 하는 것이 가장 효율적인 감염 예방 및 관리 수단이다. 특히, 고연령군, 임산부 및 만성 질환 또는 면역 저하 상태에 있는 성인에게 매년 접종은 필수적이다²⁰⁻²⁴.

인플루엔자 백신의 유효성(efficacy; prevention of illness among vaccinated persons in controlled trials)와 효과(effectiveness; prevention of illness in vaccinated population)은 피접종자(vaccinee)의 연령, 면역상태 및 백신 유형과 유행하고 있는 인플루엔자 바이러스와의 유사성(similarity)에 따라 차이가 있을 수 있다. 그리고 연구 방법에 따라 평가가 달라 질 수 있다. 그러나 접종 전후의 HA에 대한 항체를 측정하여 seroconversion rate의 변화를 확인하는 immunogenicity study를 통해 efficacy를 평가하는 것이 일반적인 방법이다.

65세 미만의 건강한 성인에서 TIV (trivalent inactivated influenza vaccine)을 1회 접종 할 경우 높은 면역원성을 보이고^{25,26}, 입원률과 심혈관 관련 합병증 및 사망율을 줄일 수 있는 효과를 기대할 수 있다^{27,28}. 한편 만성 질환을 지닌 경우에는 정상 성인 보다 이런 효과는 낮으나 그래도 접종을 받지 않은 경우보다 입원율과 사망률을 줄일 수 있고 연속적으로 매년 접종을 하면 더 큰 효과를 기대할 수 있어 적극 접종을 권장하고 있다²⁰⁻²².

면역결함 환자의 경우 CD4 T-lymphocyte의 정도에 따라 면역원성의 차이가 있을 수 있고, HIV 환자의 경우에는 CD4 T-lymphocyte가 100개 이상, HIV viral copy가 30,000 미만인 경우에는 접종 후 면역원성이 좋다¹⁶. 장기 이식환자의 경우에는 어떤 장기를 이식하고 이식 후 얼마 만에 접종을

하였는가에 차이가 있는 데 신장 또는 심장 이식 환자의 경우에는 면역원성이 좋으나 간이식의 경우엔 낮은 결과를 보이며²⁹⁻³¹⁾, 장기 이식 4개월 내에 접종할 경우 면역원성이 낮다³²⁾.

임산부의 경우 인플루엔자 백신 접종 후 좋은 면역원성을 보이며^{33,34)}, 접종에 의해 생성된 항체가 태아에게 수정전이 되어 이런 산모로부터 출산된 신생아에게도 방어 효과가 있음이 보고되어 임산부에 접종이 적극 권장되고 있다^{35,36)}.

65세 이상의 고 연령자의 경우 표준 성인 용량으로 접종한 경우보다 고 용량으로 접종한 경우 면역원성이 높게 생성되어 더 좋은 방어효과를 기대할 수 있다. 그렇지만 접종을 받은 경우가 받지 않은 경우보다 입원 및 사망률이 낮아 접종이 적극 권장되고 있고³⁷⁻³⁹⁾, 최근에는 65세 이상의 고령자들에게 면역증강제가 포함된 백신이나 고 용량 백신 접종에 대한 관심이 높고 실제 이런 백신의 생산이 이루어져 일부 국가에서 사용되고 있다.

성인에서 인플루엔자 백신 접종 후 가장 흔한 이상반응은 접종 부위의 통증으로 10~64% 정도에서 발현되며 증상은 대개 2일 내에 자연 소실된다⁴⁰⁾. 반면 전신 이상반응은 적은 것이 특징이며 이런 이상반응은 정상 성인과 고 연령군 및 만성 질환자에서 차이가 없다⁴¹⁾. 그러나 65세 이상 고 연령군에서 고 용량 백신 접종과 표준 용량 접종간의 연구에서는 고 용량 접종군에서 더 많이 발생되나 심한 정도에는 큰 차이가 없는 것으로 확인되었다³⁸⁾. 임산부에서 인플루엔자 백신 접종과 연관되어 태어나 출산 영아에게 문제가 되는 연구보고는 없고 접종 후 이상반응도 정상 성인과 큰 차이가 없는 것으로 밝혀졌다⁴²⁻⁴⁴⁾. 또한 만성 질환을 지닌 성인에서도 인플루엔자 백신 접종으로 인한 기저 질환의 악화를 보이지 않았고^{45,46)}, 이식환자의 경우에도 동종이식함수(ALLOGRAFT FUNCTION) 이나 이식 거부반응에 영향을 주지 않아^{47,48)} 인플루엔자 백신의 이상반응으로 인해 만성질환 및 이식환자에게 접종을 못하는 경우는 없다.

불활성화 사백신(TIV; trivalent inactivated influenza vaccine), 약독화 생백신(LAIV; live attenuated influenza vaccine) 모두 계란의 배아에서 만들어지므로 닭이나 계란 단백질에 대한 알레르기 반응(hives, angioedema, allergic asthma, systemic anaphylaxis) 을 보이면 접종할 수 없다(권장사항; evidence grade D).

이런 심한 접종 후 알레르기 반응은 약 1.5/1,000,000 (1.5 CASES PER ONE MILLION DOSE ADMINISTERED)의 비율로 발생될 수 있으나 성인에서는 거의 발생치 않는 것으로 알려져 있다^{49,50)}. 한편, 계란이나 깃털에 대해 알레르기 반응이 심하지 않거나 국소 반응이 있는 경우 인플루엔자 백신 접종의 금기는 아니다. 또한 매우 드물게 백신에 포함된 백신 항원, 항생제, 보존제, 안정제 및 다른 백신 첨가물질등에 의해 알레르기 반응이 나타날 수 있어 접종 30분 후까지 면밀한 관찰이 중요하다⁵¹⁾. 이외에 1% 정도에서 접종 24시간 내에 짧은 시간 동안 시각 및 호흡기 증상이 발현될 수 있으나 임상적으로 큰 문제없이 자연 소실되고⁵²⁻⁵⁴⁾, 인플루엔자 백신 접종과의 연관성에 대한 연구가 지속되고 있는 길랑바레 신드롬(Guillain-Barre syndrome)이 접종 6주 내에 발현될 수도 있다⁵⁵⁾

1.2 이론적 근거

1.2.1 효력시험

각 개발사에서 수행한 비임상시험 성적을 토대로 작성

1.2.2 독성시험

각 개발사에서 수행한 비임상시험 성적을 토대로 작성

1.2.3 임상시험

각 개발사에서 수행한 임상시험 성적을 토대로 작성

2. 임상시험의 목적 및 가설

생후 6개월 이상 만18세 미만의 건강한 소아 및 청소년을 대상으로 “influenza 백신”의 면역원성 및 안전성을 평가한다.

2.1 일차적 목적

- 1) 임상시험용 백신 접종 28 일째 혈구응집억제 항체 역가로 측정된 GMTs (GMT대조약/GMT시험약)을 평가하여 시험군이 대조군에 비열등함을 입증
- 2) 임상시험용 백신 접종 28 일째 항체양전율 간 차이(SCR대조약-SCR시험약)를 비교 평가하여 시험군이 대조군에 비열등함을 입증

2.2 이차적 목적

- 1) 혈구응집억제 항체(HI antibody)에 대하여 백신 접종 후 양전(Seroconversion*)된 대상자 비율 평가
- 2) 혈구응집억제 항체(HI antibody)에 대하여 임상시험용 의약품 접종 후 방어 항체가 형성된 (Seroprotection*)된 대상자 비율 평가
- 3) 임상시험용 의약품 접종 전(Day 0)과 접종 후 28일 째의 혈구응집억제 항체 (HI antibody) 역가로 측정된 GMT(Geometric Mean Titer) 및 GMR(Geometric Mean Ratio) 평가
- 4) 임상시험용 의약품 접종 후 7일 동안 발현된 기재된(solicited) 국소적, 전신적 이상반응을 관찰하여 안전성 평가
- 5) 임상시험용 의약품 접종 후 180일 동안 발현된 기재되지 않은(unsolicited) 이상반응을 관찰하여 안전성 평가

3. 전반적 임상시험의 설계 및 계획

3.1 임상시험의 설계

본 임상시험은 이중 눈가림, 무작위 배정, 다기관, 활성약 대조 임상시험으로 디자인되었다.

대상자 또는 법정대리인(만 7세 미만의 시험대상자의 경우 법정대리인 만의 동의)이 임상시험에 참여할 것을 자의로 서면 동의하면, 임상시험계획서에 따라 필요한 검진 및 검사를 실시한 후 대상자 적합성 평가를 실시하여, 선정/제외기준에 적합한 대상자에 한하여 아래의 연령군별로 임상시험에 참여하는 순서대로 미리 생성된 무작위 배정에 따라 시험군 또는 대조군 중 한 군으로 무작위 배정 된다.

- 생후 6개월 이상 만 3세 미만
- 만 3세 이상 만 9세 미만
- 만 9세 이상 만 18세 미만

방문 1에서는 무작위배정 번호가 부여된 시험대상자로부터 혈액샘플을 채취하고, 연령에 따라 임상시험용 백신 0.25 mL 또는 0.5 mL를 대퇴부전외측 또는 어깨 세모근에 근육주사한다. 단, 이전에 인플루엔자 백신을 접종 받지 않은 생후 6개월 이상 만 9세 미만의 시험대상자의 경우에는 1차 접종으로부터 4주 후에 재 방문하여 2차 접종을 실시한다. 최종 접종 완료부터 4주 후에 기관을 방문하여 혈액샘플을 채취하여 항체가 검사를 실시한다. 또한 종료 방문으로부터 임상시험용 백신 최종 접종 후 180일까지의 중대한 이상반응 발생 여부를 전화방문을 통해 확인한다.

1) 6개월 이상 만 9세 미만 연령군 중 인플루엔자백신 과거력이 없는 대상자

방문1	방문 2	방문 3	방문 4	방문 5	방문 6
Day 0	1차접종+ Day 3~6	1차접종+ Day 28+7	2차접종+ Day 3~6	2차접종+ Day 28+7	2차접종+ Day 180+7
스크리닝 & 무작위배정방문	전화방문	기관방문	전화방문	종료방문	추적방문 (전화방문)
1차 접종 이상반응평가 면역원성평가	이상반응평가	2차 접종 이상반응평가	이상반응평가	이상반응평가 면역원성평가	중대한 이상반응 확인

- 2) 6개월 이상 만 9세 미만 연령군 중 인플루엔자백신 과거력이 있는 대상자와 9세 이상 연령군 대상자

방문1	방문 2	방문 3	방문 4
Day 0	접종+Day 3~6	접종+Day 28+7	접종+Day 180+7
스크리닝 & 무작위배정방문	전화방문	종료방문	추적방문 (전화방문)
1차 접종 이상반응평가 면역원성평가	이상반응평가	이상반응평가 면역원성평가	중대한 이상반응 확인

3.2 시험대상자 수 및 산정근거

3.2.1 시험대상자 수

	시험군	대조군	총 대상자 수
유효성 평가 레수	583명	583명	1166명
10% 중도 탈락을 포함한 레수	648명	648명	1296명

3.2.2 산정근거

본 임상시험의 일차 목적은 임상시험용 백신 투여 28일 후 GMT 비와 SCR 차이가 각각의 임상적 허용오차 한계인 1.5와 10% 내에서 시험군이 대조군에 비하여 비열등함을 입증하는 것이다.

본 임상시험에서는 시험약의 비열등성을 입증하기 위한 시험 대상자 수를 산출하기 위하여 Joseph B. Domachowske 등이 실시한 임상시험(A randomized Trial of Candidate Inactivated Qusdrivalent Influenza Vaccine versus Trivalent Influenza Vaccines in Children Aged 3-17 Years, JID 2013;207(15 June)) 결과를 인용하였다. 임상시험 결과 log(GMT) 표준편차는 1.2(strain 중 가장 큰 표준편차), FLUARIX의 Strain A(H3N2)의 SCR는 70.7%(strain 중 시험대상자 산출시 가장 보수적인 SCR)이었으며, 세 개의 strain이 두 개의 가설을 모두 만족하여야 하므로 각 가설의 검정력을 96.35%로 설정하여 전체 검정력이 80%가 되도록 하여 대상자 수를 산출하였다.

[가설1 : GMTs의 비 (GMT대조군/GMT시험군)에 대한 단측 97.5% CI (또는 양측 95% CI의 상한치)는 1.5를 초과해서는 안 된다.]

$$(1) H_0 : \frac{GMT_c}{GMT_t} \geq 1.5 \quad H_1 : \frac{GMT_c}{GMT_t} < 1.5$$

여기서 GMT_c 는 대조군의 GMT(기하평균), GMT_t 는 시험군의 GMT(기하평균).
상기 가설의 시험대상자 산출을 위하여 가설 양변에 로그를 취하여, 두 군의 평균 차이에 대한 비열등성 검정을 위한 산출식을 아래와 같이 적용한다.

$$N = \frac{2\sigma^2(Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2}{\delta^2}$$

(2) $\delta = \log(1.5) = 0.41$ 비열등성 허용오차

(3) $\sigma = 1.2$, $\log(\text{GMT})$ 의 표준편차

(4) $\alpha = 0.025$, $1-\beta = 0.9635$

상기로부터

$$N = \frac{2 \times 1.2^2 \times (1.96 + 1.79)^2}{0.41^2} = 241$$

[가설2: SCR 간의 차이 (항체양전율 대조군 - 항체양전율 시험군)에 대한 단측 97.5% CI (또는 양측 95% CI의 상한치)는 10%를 초과해서는 안 된다.]

(1) $H_0: P_c - P_t \geq 0.1$, $H_1: P_c - P_t < 0.1$

여기서 $P_c = P_t = P_{SCR}$ 로 가정

(2) $\delta = 0.1$ 비열등성 허용오차

(3) $P_{SCR} = 0.707$, 대조군 SCR

(4) $\alpha = 0.025$, $1-\beta = 0.9635$

(5) 산출식

$$N = \frac{2 \times P_{SCR}(1 - P_{SCR})(Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2}{\delta^2}$$

상기로부터,

$$N = \frac{2 \times 0.707 \times (1 - 0.707) \times (1.96 + 1.79)^2}{0.1^2} = 583$$

따라서 두 개의 가설을 모두 만족하기 위한 대상자 수는 583명이며, 이에 탈락을 10%를 고려하여 648명의 대상자 수를 산정하였다. 이에 총 1296명(시험군 : 648명, 대조군 : 648명)의 대상자가 산정되었다.

3.3 참여 임상시험 국가 및 기관

1296명(시험군 648명, 대조군 648명)의 무작위 배정된 시험대상자를 확보하기 위해 총 (미정)개 국가에서 총 (미정)개의 기관이 본 임상시험에 참여할 것이다. 임상시험 국가 및 기관 목록은 ‘별첨 2. 임상시험 실시기관 및 시험자’에 상세히 기술하였다.

3.4 투여군 배정

임상시험의 과학적 타당성을 보장하기 위하여 대상자를 각 치료군으로 배정하는 것에 시험자의 주관이 개입되지 않도록 하여야 하며, 구체적으로 확률론적 이론에 의한 배정방법인 무작위배정법이 사용된다.

선정 및 제외 기준에 적합한 대상자는 무작위 배정 계획에 따라 시험군 및 대조군에 각 648명이 배정 되어, 고유한 무작위 번호를 배정 받을 것이다. 무작위 배정된 대상자는 무작위 배정 번호에 따라 미리 생성된 무작위배정표대로 각 임상시험용 의약품을 배정 받는다.

무작위 배정표는 SAS system의 난수 생성 프로그램으로 발생된 난수(A또는 B의 무작위번호)의 순열을 시험대상자 번호 1번부터 순차적으로 적용시킨 것으로, 독립된 통계학자에 의해 SAS V9.4를 통해 임상시험 전에 미리 고안하여 생성한다.

시험대상자는 시험대상자 선정기준에 적합하고, 제외기준에 해당되지 않는 경우에 한하여, 등록되는 순서에 따라 무작위배정번호를 부여 받는다. 시험책임자, 시험담당자 및 코디네이터가 중앙등록센터의 쌍방향 웹 반응시스템(Interactive web response system, IWRS)을 이용하여 무작위배정코드를 부여 받는다.

4. 임상시험 평가방법 및 절차

4.1 평가방법

4.1.1 면역원성 평가

4.1.1.1 혈액샘플 채취 및 항체가검사

혈구응집억제 항체(HI antibody)역가 검사를 위한 혈액샘플 채취는 방문1, 종료방문에서 약 5 mL을 무균적으로 채취하며, 혈구응집억제 항체역가검사를 위한 혈청 분리를 실시한다.

항체가 검사를 위한 혈청 샘플은 중앙실험실(Central Lab.)에서 항체가 측정을 실시한다.

검체 채취 및 보관

백신 접종 전과 접종 4주 후에 정맥혈 5 mL를 채취하여 항응고제가 없는 시험관에 넣고 상온에서 세워서 30분 간 보관하여 혈액응고 반응을 유발한 다음 2000 rpm에서 15분간 원심 분리하여 혈청을 얻은 후 무균의 일회용 피펫을 사용하여 항체가 검사를 위하여 미리 제공된 cryovial에 0.3mL 이상씩 분리하여 담는다. 3개로 나누어 검사 전까지 -70℃ 냉동고에 보관한다. 혈청을 튜브로 옮기는 과정에서 혈구에 오염되지 않도록 주의한다. 혈청을 확보한 뒤 동결 시 팽창을 고려하여 총 vial 부피의 3/4을 넘지 않도록 소분하여 이하로 냉동 보관한다. 각각의 혈청 튜브에는 코드(스크리닝번호)가 기재되어 있는 미리 제공된 라벨을 부착한다. 대상자의 혈액시험관이 섞이지 않도록 한번에 한 대상자의 혈액검체가 다루어지도록 한다.

분리된 혈청은 -70℃ 이하의 상태로 수직으로 세워 보관되며, 항체가 검사를 위하여 중앙실험실로 배송된다.

HI 검사

세계보건기구에서 제안한 HI test Manual에 따라 아래와 같이 실시한다.

- (1) 표준 항원 및 혈청; NIBSC로부터 인플루엔자 백신 strain에 대한 표준항원 및 항체를 구매한다
 예) 2011년 influenza strain; A/California/7/2009(H1N1), A/Victoria/210/2009(H3N2), B/Brisbane/60/08
- (2) animal RBCs and preparation; chicken Turkey guinea pig, RBC 사용
- (3) blood 50 mL을 채취하여 1800 rpm으로 10분간 원심 분리하여 supernatant 및 buffy layer를 제거하고 PBS(pH7.2) 로 3회 세척한 다음 2-7℃ 에서 검사 전까지 보관(1 주일간 유효)
- (4) Hemagglutinin titration of control antigen; animal RBC별 hemagglutinin control Ag. titration 실시
- (5) RDE treating sera; 최종적으로 1:10 희석 혈청 제조(0.3 mL RDE + 0.1 mL serum + 0.6 mL physiological saline)
- (6) 아래와 같은 그림의 template를 통해 2배수 희석법으로 피접종자의 항체를 측정

Template for serological diagnosis by Hemagglutination Inhibition test												
	test serum 1 prior ^a	test serum 1 after ^a	test serum 1 prior	test serum 1 after	reference antiseraum	reference antiseraum	reference antiseraum	reference antiseraum	reference antiseraum	reference antiseraum	negative control serum	RBC control
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	10	10	10	10								
B	20	20	20	20								
C	40	40	40	40								
D	80	80	80	80								
E	160	160	160	160								
F	320	320	320	320								
G	640	640	640	640								
H	1280	1280	1280	1280								
*prior : prior to vaccination												
*after : after vaccination												

Template for serological diagnosis by Hemagglutination Inhibition test												
	test serum 1 prior ^a	test serum 1 after ^a	test serum 1 prior	test serum 1 after	test serum 2 prior	test serum 2 after	test serum 2 prior	test serum 2 after			negative control serum	RBC control
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	10	10	10	10	10	10	10	10	10			
B	20	20	20	20	20	20	20	20	20			
C	40	40	40	40	40	40	40	40	40			
D	80	80	80	80	80	80	80	80	80			
E	160	160	160	160	160	160	160	160	160			
F	320	320	320	320	320	320	320	320	320			
G	640	640	640	640	640	640	640	640	640			
H	1280	1280	1280	1280	1280	1280	1280	1280	1280			
*prior : prior to vaccination												
*after : after vaccination												

면역원성 분석

군별로 아래와 같은 항목의 면역원성을 확인하여 평가한다

- 1) seroprotection rate; antibody titers of 1:40 or more on HI assays의 결과를 보인 비율
- 2) seroconversion rate; either seroconversion or a four fold or more increase in antibody titer를 보인 비율
- 3) GMTR(geometric mean titer ratio): the ratio of the GMT after vaccination to the GMT before vaccination

RBC 결과 중에 가장 높은 항체가를 보인 결과로 항체가를 결정하고 동일한 방법을 3회 실시하여 평균 값을 최종 결과로 결정한다.

또한 본 임상시험에서 채취된 검체는 혈구응집억제 항체(HI antibody)역가 검사의 목적으로 사용될 것이며, 임상시험 목적 이외에 다른 목적으로 사용되지 않는다.

4.1.2 안전성 평가

4.1.2.1 이상반응 점검

이상반응은 대상자나 법정대리인의 자발적인 보고 및 문진으로 확인하여 기록하며, 모든 이상반응은 소실될 때까지 추적 조사한다.

명시된(Solicited) 이상반응은 본 계획서에 사전에 규정한 백신 접종 후 나타나는 이상반응으로 크게 국소적 및 전신적 반응으로 나뉘며 그 내용은 다음과 같다.

- 국소적 반응 : 통증, 압통, 홍반/발적, 경결/부종
- 전신적 반응 : 발열, 오심/구토, 설사, 두통, 피로, 근육통

명시된(Solicited) 국소적 및 전신적 반응은 대상자 또는 법정대리인이 접종 후 7일간 매일 관찰한 내용을 이상반응 평가기준에 따라 '다이어리 카드'에 기록한다.

명시되지 않은(Unsolicited) 국소적 및 전신적 이상반응은 대상자 또는 법정대리인이 관찰하여 이상반응이 있을 경우 내용을 다이어리 카드에 기록한다.

4.1.2.2 활력징후, 신장 및 체중 측정

활력징후는 방문1과 종료방문(2회 투여군은 방문1, 방문3과 종료방문)에서 시행하며, 맥박, 고막체온을 측정한다. 활력징후 측정 결과, 임상적으로 유의한 이상이 확인되었다면 추가적인 측정시기를 설정하여 재 실시 되어야 하고, 재 실시 결과를 시험자가 확인 후 대상자의 등록여부 또는 임상시험 지속 여부를 판단한다. 이때 증례기록서의 활력징후 란에는 최종 측정 결과만 기록한다.

체중은 방문1과 종료방문에 측정하고 신장은 방문1에서만 측정하며, 체중 및 신장은 겹옷 및 신발을 벗고 빈 주머니 상태에서 측정하고, 체중계는 매 방문 시 가능한 동일한 체중계를 사용한다.

4.1.2.4 신체 검진

신체검진은 방문1과 종료방문(2회 투여군은 방문1, 방문3과 종료방문)에서 실시하며, 외관, 피부, 두/경부, 흉부/폐, 심장, 복부, 비뇨/생식계, 사지, 근골격계, 신경계, 림프절, 기타 신체기관의 청진, 문진, 타진, 촉진 등을 통한 검진을 포함한다.

스크리닝 검사상 발견된 유의할 만한 사항은 근거문서 및 증례기록서의 신체 검사란에 기록하고, 임상시험용 백신의 투여개시 후 이상반응의 정의에 부합되는 신체검진 소견상 유의할 만한 사항이 발견된 경우에도 근거문서 및 증례기록서의 이상반응란에 기록한다. 단, 임상시험용 백신의 투약개시 이전에 발현된 바람직하지 못한 의학적 증상이 발현된 경우에는 근거문서 및 증례기록서의 현 병력 조사란에 추가 기록하도록 한다.

4.1.3 기타

4.1.3.1 인구학적 조사

임상시험에 들어가기 전, 본 임상시험의 목적과 내용에 대하여 대상자에게 상세히 설명하고, 서면으로 동의를 받고, 서면 동의를 받는 순서에 따라 스크리닝 번호를 부여한 후 인구학적 정보를 조사한다.

기록사항은 서면 동의 여부 및 동의 일자, 성별, 생년월일, 연령 등 이다.

4.1.3.2 병력 및 약물 투여력 조사

문진과 과거 진료 기록 점검을 통하여 대상자의 병력 및 약물 투여력에 대해 상세히 조사하여 기록한다. 병력 및 약물 투여력 조사에 포함되어야 하는 내용은 다음과 같다.

병력은 임상시험 참여 전 1년 이내의 외과적 수술력을 포함하여 과거력 및 현병력 및 과민반응의 유무, 발생시기(발생년도 또는 발생년월), 시험자의 의견 등을 적도록 한다.

약물 투여력은 임상시험용 백신 접종 전 4주 이내의 백신을 포함한 약물 투여력 및 투여현황(용법, 용량, 투여기간 등)에 대하여 조사하며, 이때 임상시험용 백신 접종 전 6개월 이내의 인플루엔자 백신 접종력 및 다른 임상시험용의약품 투여력, 임상시험용 백신 접종 전 3개월 이내의 면역억제제 및 면역조절제, 면역글로블린, 혈액유래제제의 투여력을 함께 기록한다.

스크리닝 시점의 약물 투여력 조사에서 확인된 내용과 비교하여 변화된 사항에 대하여 조사하고 만일 병용약물에 변화가 있다면 이를 증례기록서에 자세하게 기록하여야 한다.

4.2 방문별 절차

4.2.1 6개월 이상 만 9세 미만 연령군 중 인플루엔자백신 과거력이 없는 대상자

4.2.1.1 방문1 (Day 0; 스크리닝 및 임상시험용 백신 1차 접종)

본 임상시험에 참가를 희망하는 대상자는 시험자로부터 시험에 대한 설명을 듣고, 다음 순서에 따라 평가를 받는다.

- 1) 시험 대상자를 시험에 참여 시키기 전에 시험대상자와 법정대리인(만 7세 미만 시험대상자의 경우 법정대리인 만의 동의)에게 시험의 목적과 내용을 상세히 설명하고, 서면동의를 취득한다. 동의서 취득 시, 동의서 사본 및 대상자 설명문을 대상자에게 제공하여야 한다.

- 2) 대상자는 동의 순서대로 스크리닝 번호를 지정 받는다.
- 3) 대상자의 인구학적 정보와 병력(외과적 수술력을 포함한 과거력 및 현병력) 및 약물 투여력을 조사/기록한다.
- 4) 신체검사, 신장, 체중, 활력징후 등의 조사를 실시하여 방문 시 대상자의 건강 상태를 파악한다.
- 5) 선정/제외 기준을 확인하여, 시험 참여에 적합한 대상자에게 배정 순서대로 무작위배정번호를 부여한다.
- 6) 임상시험용 백신 접종 전 항체가 검사를 위한 혈액샘플을 채취한다.
- 7) 임상시험용 백신 접종을 실시하고, 접종 후 30분간 대상자의 상태를 관찰한다.
- 8) 시험대상자 일지를 배부하고 작성법에 대해 교육을 실시한다. 이때 대상자 일지 작성을 위한 체온계(고막체온 측정)와 자를 함께 제공한다.
- 9) 시험대상자의 전화 모니터링일과 다음 정기 방문일(방문 3)을 지정한다.

4.2.1.2 방문2 (1차 접종+ Day 3~6; 전화 모니터링)

임상시험용 백신을 접종 받은 모든 대상자에 대하여 1차 접종 3일에서 6일 사이에 훈련된 임상시험 관련자가 대상자에게 전화를 하여 접종 후 발생한 기재된 이상반응과 기타 의미 있는 이상반응 여부를 확인하고 기록할 것을 환기시킬 것이다. 또한 다음 회차 방문 전 1주일 이내에 대상자에게 전화를 걸어 다음 방문을 환기시킨다.

4.2.1.3 방문3 (1차 접종+ Day 28+7; 임상시험용 백신 2차 접종)

1차 접종 후 28일+7일 이내에 시험기관을 방문하여 다음의 평가를 받고 2차 접종을 실시한다.

- 1) 신체검사, 체중, 활력징후 등의 조사를 실시하여 방문 시 대상자의 건강 상태를 파악한다.
- 2) 대상자 일지를 수거하여 이상반응 발생 여부와 내용을 조사한다.
- 3) 병용약물의 변화 유무를 확인한다.
- 4) 임상시험용 백신 접종을 실시하고, 접종 후 30분간 대상자의 상태를 관찰한다.

- 5) 시험대상자 일지를 배부하고 작성법에 대해 교육을 실시한다.
- 6) 시험대상자의 전화 모니터링일과 다음 정기 방문일(종료 방문)을 지정한다.

4.2.1.4 방문4 (2차 접종+ Day 3~6; 전화 모니터링)

임상시험용 백신을 접종 받은 모든 대상자에 대하여 2차 접종 3일에서 6일 사이에 훈련된 임상시험 관련자가 대상자에게 전화를 하여 접종 후 발생한 기재된 이상반응과 기타 의미 있는 이상반응 여부를 확인하고 기록할 것을 환기시킬 것이다. 또한 다음 회차 방문 전 1주일 이내에 대상자에게 전화를 걸어 다음 방문을 환기시킨다.

4.2.1.5 방문5 (2차 접종+ Day 28+7; 종료방문)

2차 접종 후 28일+7일내에 시험기관을 방문하여 다음의 평가를 받는다.

- 1) 체중 및 활력징후를 측정한다.
- 2) 신체검사를 실시하고, 방문 1에서의 신체검사 결과와 비교하여 변화를 확인한다.
- 3) 항체가 검사를 위한 혈액샘플을 채취한다.
- 4) 대상자 일지를 수거하여 이상반응 발생 여부와 내용을 조사한다.
- 5) 병용약물의 변화 유무를 확인한다.

4.2.1.6 방문6 (2차 접종+ Day 180+7; 추적관찰)

임상약 접종일로부터 180일+7일에 전화모니터링을 통하여 이상반응 발생 여부와 내용을 조사한다. 추적이 불가능한 경우 시험자는 그 이유를 확인하도록 최대한 노력하여야 하며, 그 이유가 확인된 경우에는 이를 증례기록서에 기록한다.

4.2.1.7 예정되지 않은 방문 (Unschedule visit)

만일 대상자가 예정된 날짜가 아닌 날에 방문하였다면, 방문 사유를 확인하고 이상반응 발생 여부 및 의학적 처치 필요 여부, 병용약물의 변화 등을 기록한다. 이때, 해당 대상자가 중도탈락 하게 될 경우에는, 종료 방문을 진행하고 증례기록서에 방문 내역을 작성하도록 한다.

시험시작 전부터 예정된 방문은 예정되지 않은 방문에 해당되지 않으며, 예정되지 않은 방문으로 인해 계획된 시험진행 일정이 변경되어서는 안 된다.

4.2.2 6개월 이상 만 9세 미만 연령군 중 인플루엔자백신 과거력이 있는 대상자와 만 9세 이상 연령군 대상자

4.2.2.1 방문1 (Day 0 ; 스크리닝 및 임상시험용 백신 접종)

본 임상시험에 참가를 희망하는 대상자는 시험자로부터 시험에 대한 설명을 듣고, 다음 순서에 따라 평가를 받는다.

- 1) 시험 대상자를 시험에 참여시키기 전에 시험대상자와 법정대리인(만 7세 미만 시험대상자의 경우 법정대리인 만의 동의)에게 시험의 목적과 내용을 상세히 설명하고, 서면동의를 취득한다. 동의서 취득 시, 동의서 사본 및 대상자 설명문을 대상자에게 제공하여야 한다.
- 2) 대상자는 동의 순서대로 스크리닝 번호를 지정 받는다.
- 3) 대상자의 인구학적 정보와 병력(외과적 수술력을 포함한 과거력 및 현병력) 및 약물 투여력을 조사/기록한다.
- 4) 신체검사, 신장, 체중, 활력징후 등의 조사를 실시하여 방문 시 대상자의 건강 상태를 파악한다.
- 5) 선정/제외 기준을 확인하여, 시험 참여에 적합한 대상자에게 배정 순서대로 무작위 배정번호를 부여한다.
- 6) 임상시험용 백신 접종 전 항체가 검사를 위한 혈액샘플을 채취한다.
- 7) 임상시험용 백신 접종을 실시하고, 접종 후 30분간 대상자의 상태를 관찰한다.
- 8) 시험대상자 일지를 배부하고 작성법에 대해 교육을 실시한다. 이때 대상자 일지 작성을 위한 체온계(고막체온 측정)와 자를 함께 제공한다.
- 9) 시험대상자의 전화 모니터링일과 다음 정기 방문일(종료 방문)을 지정한다.

4.2.2.2 방문2 (Day3~6 ; 전화 모니터링)

임상시험용 백신을 접종 받은 모든 대상자에 대하여 접종 3일에서 6일 사이에 훈련된 임상시험 관련자가 대상자에게 전화를 하여 접종 후 발생한 기재된 이상반응과 기타 의미 있는 이상반응 여부를 확인하고 기록할 것을 환기시킬 것이다. 또한 다음 회차 방문 전 1주일 이내에 대상자에게 전화를 걸어 다음 방문을 환기시킨다.

4.2.2.3 방문3 (Day 28+7 ; 종료방문)

접종(방문1) 후 28+7일 내에 시험기관을 방문하여 다음의 평가를 받는다.

- 1) 체중 및 활력징후를 측정한다.
- 2) 신체검사를 실시하고, 방문 1에서의 신체검사 결과와 비교하여 변화를 확인한다.
- 3) 항체가 검사를 위한 혈액샘플을 채취한다.
- 4) 대상자 일지를 수거하여 이상반응 발생 여부와 내용을 조사한다.
- 5) 병용약물의 변화 유무를 확인한다.

4.2.2.4 방문4 (Day 180+7 ; 추적관찰)

임상약 접종일로부터 180일에 전화모니터링을 통하여 이상반응 발생 여부와 내용을 조사한다. 추적이 불가능한 경우 시험자는 그 이유를 확인하도록 최대한 노력하여야 하며, 그 이유가 확인된 경우에는 이를 증례기록서에 기록한다.

4.2.2.5 예정되지 않은 방문 (Unscheduled Visit)

만일 대상자가 예정된 날짜가 아닌 날에 방문하였다면, 방문 사유를 확인하고 이상반응 발생 여부 및 의학적 처치 필요 여부, 병용약물의 변화 등을 기록한다. 이때, 해당 대상자가 중도탈락 하게 될 경우에는, 종료 방문을 진행하고 증례기록서에 방문 내역을 작성하도록 한다.

시험시작 전부터 예정된 방문은 unscheduled visit에 해당되지 않으며, 예정되지 않은 방문으로 인해 계획된 시험진행 일정이 변경되어서는 안 된다.

5. 대상자 선정 및 중도탈락 기준

5.1 선정 기준

다음 기술된 조건에 부합되는 대상자를 선정한다.

- 1) 생후 6개월 이상 만 18세 미만의 건강한 소아 및 청소년 남·녀
- 2) 초경을 시작한 여성의 경우 스크리닝 방문 당시 검사한 임신진단 검사(Urine HCG)에서 음성으로 확인된 자
- 3) 정상적인 임신기간(37주) 이후에 출생한 자
- 4) 시험대상자와 법정대리인이 본 임상시험에 대하여 자세한 설명을 듣고 이해한 후 자의로 참여를 결정하고 서면 동의한 경우(단, 만 7세 미만의 시험대상자의 경우 법정 대리인만 동의함.)

5.2 제외 기준

다음 기술된 조건에 해당되는 대상자는 제외한다.

- 1) 달걀이나 닭고기 그리고 백신을 구성하고 있는 성분에 알레르기의 기왕력이 있는 자
- 2) 스크리닝 전 지난 6개월 이내 인플루엔자 백신 접종력이 있는 자
- 3) 면역결핍성 질환을 포함한 면역기능장애가 있는 자 또는 이에 대한 가족력이 있는 자
- 4) 백신 접종 전 1주일 이내에 헌혈했거나, 접종 제 1일부터 제 3개월 시점까지 헌혈할 계획을 갖고 있는 자
- 5) 길랑-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome)의 기왕력이 있는 자
- 6) 다운증후군(Down's syndrome) 또는 세포유전장애(cytogenetic disorders)가 있는 자
- 7) 중증 만성 질환(예: 조절되는 고혈압을 제외한 심혈관계질환 그리고 호흡부전을 동반한 호흡기계질환, 대사성질환, 신기능 장애, 혈액소병증 등)으로 임상시험 참여가 어렵다고 시험자가 판단한 자
- 8) 근육 내 주사 시에 심각한 출혈을 유발할 위험이 있는 혈우병환자 또는 응고 장애가 있는 자

- 9) 임상시험용백신 접종 전 72시간 이내에 체온이 38.0℃를 초과하는 급성의 발열이 있었던 자
- 10) 임상시험용백신 접종 전 28일 이내에 다른 백신 접종력이 있거나 임상시험 기간 중에 접종이 예정되어 있는 자
- 11) 임상시험용백신 접종 전 3개월 이내에 면역억제제(immunosuppressant) 또는 면역조절제(immune modifying drug)를 투여한 경험이 있는 자
 - (1) Azathioprine, Cyclosporin, Interferon, G-CSF, Tacrolimus, Everolimus, Sirolimus 등
 - (2) 고용량의 코르티코스테로이드 제제(Prednisolone을 기준으로 1일 최대 15 mg에 해당하는 코르티코스테로이드 제제 투여는 허용되나, 2 mg/kg 이상의 용량을 지속적으로 14일 초과하여 사용하였을 경우에는 고용량으로 간주되어 본 임상시험에 참여가 제외됨. 다만, 흡입(inhaled), 비강 내 (intranasal) 그리고 국소적(topical) 코르티코스테로이드 제제 투여는 사용량에 관계없이 허용됨.
- 12) 임상시험용백신 접종 전 3개월 이내에 면역글로블린 또는 혈액유래제제를 투여 받은 경험이 있거나 임상시험 기간 동안 투여가 예상되는 자
- 13) 임상시험용백신 접종 전 30일 이내에 다른 임상시험에 참여한 자 및 임상시험 기간 동안 다른 임상시험 참여가 예정된 자
- 14) 기타 임상적으로 유의한 의학적 또는 정신의학적 소견으로 시험자가 부적합하다고 판단한 자

5.3 시험 중지 및 탈락 기준

대상자는 본인의 요청에 의해 언제든지 시험을 중단하거나, 안전, 행위 또는 행정상의 이유로 시험자 혹은 의뢰자의 재량에 의해 언제든지 중도 탈락할 수 있다. 시험자는 중도탈락 사유에 관하여 질문하고, 마지막 방문을 하도록 요청하여야 하며, 해당하는 경우에는 해결되지 않은 이상반응에 관하여 대상자를 추적 관찰하도록 최대한 노력하여야 한다.

대상자가 임상시험을 중단할 수 있는 경우는 다음과 같다.

- ① 대상자나 법정대리인이 임상시험 참가 동의를 철회한 경우
- ② 선정기준/제외기준에 위배된 경우
- ③ 중대한 임상시험계획서 위반이 있는 경우
- ④ 대상자에게 임상시험용 의약품을 투여하는데 문제가 있는 경우
- ⑤ 대상자의 추적이 안 되는 경우
- ⑥ 기타 시험자의 판단에 의해 임상시험의 진행이 적합하지 못하다고 판단되는 경우

5.4 일시적 중단

다음과 같은 상황이 발생하는 경우, 시험자는 상황이 해결될 때까지 백신접종을 연기해야 한다. 이 때, 임상시험 진행일정표에 표시된 백신접종 일정 범위 내에서 예방접종이 연기 되어야 한다.

항상 백신접종 전에 다음 금기 사항이 있는지 확인한다.

- 발열(고막 체온 38.0° C 이상)

계획된 일정과 다르게 백신접종이 이루어지면, 계획서 순응 대상자군(Per Protocol Analysis Set)에서 제외된다. 이 경우에도, 임상시험에는 계속 참가할 수 있으며 전체분석군(Full analysis set)에 포함된다.

5.5 임상시험 순응도와 계획서 위반에 대한 처리

본 임상시험의 시험책임자와 담당자는 임상시험 계획서의 위반이 발생하지 않도록 계획서에 대해 충분히 숙지하고 철저히 이행하여야 한다. 본 임상시험에서 임상시험용 의약품의 투약과 검사 일정 준수를 위하여 임상시험담당자는 해당일에 빠짐없이 대상자가 외래 방문할 수 있도록 적절한 조치, 예컨대 차기 방문시간에 대한 서면 통보나 전화 모니터링 등을 필히 실시해야 한다. 반면, 부득이하게 발생된 계획서 위반 사항에 대해서는 다음에 따라 처리한다.

중대한 임상시험계획서 위반의 경우, 해당 대상자를 분석에서 탈락 처리(PPS제외)함을 원칙으로 하며 해당사항은 다음과 같다.

- ① 동의서 미 취득

- ② 선정기준/제외기준에 위배된 경우
- ③ 임상시험 기간 동안 병용금지약물을 투약한 경우
- ④ 무작위 배정에 오류인 경우
- ⑤ 임상시험용 백신 투여 전과 투여 후 시점의 면역원성 검사 결과가 누락된 경우

기타, 연구 결과 해석에 영향을 미치지 않을 것으로 판단되는 경미한 임상시험계획서의 위반사항은 위반 또는 지연 정도와 사유를 정확히 기재하고 결과보고서 작성시 시험자, 의뢰자, 모니터, 통계학자가 시험연구에 영향을 주었는지 종합적으로 고찰하여 PPS분석에 포함한다.

6. 임상시험용 의약품

6.1 임상시험용 의약품의 개요

6.1.1 시험약

- 제품명:
- 제조사:
- 제형 및 성상:
- 저장방법:
- 재검사 일자:

6.1.2 대조약 (예시)

- 제품명: 플루아릭스프리필드시린지
- 제조사: 글락소스미스클라인
- 제형 및 성상: 투명 또는 백탁의 액이 담긴 무색 투명한 프리필드시린지
- 저장방법: 밀봉용기, 차광하여 2~8℃에서 동결을 피하여 냉장보관
- 재검사일자: 제조일로부터 12개월

6.2 투여량, 투여방법 및 투여기간

만 3세 미만의 대상자는 1회 0.25 mL을, 만 3세 이상의 대상자는 1회 0.5 mL을 근육 내 주사(대퇴부전외측 또는 어깨세모근)로 접종한다. 단, 기 접종력이 없는 만 9세 미만의 대상자는 4주 간격으로 해당 연령에 따른 용량을 2회 접종한다.

임상시험자는 임상약을 근육 내 주사 접종한 후 아나필락시스를 대비하여 백신 접종 후 30분간 가까이서 면밀히 관찰하도록 한다. 즉각적인 알레르기 반응을 대비하여 응급장비(아드레날린, 코르티코스테로이드 등)를 비치해야 한다. 또한 백신 접종은 시험 담당자나 연구간호사가 백신을 접종할 수도 있다. 이러한 경우, '임상시험 대리업무표(the study task delegation list)'에 이 사실을 명시해야 한다.

6.3 임상시험용 의약품의 생산·포장 및 라벨링

시험백신은 의뢰자가 제조, 대조백신은 구입 후 포장하여, 시험기관의 관리약사에게 공급하며, 일부 백신을 사용할 수 없는 경우를 대비하여, 임상시험용 백신의 일부 여분의 추가 접종분을 제공한다.

임상시험용 백신은 제조사의 표지 및 포장이 사용되어 제공되며 따로 부착된 라벨에는 다음 내용이 기재되어 있다.

- 1) “임상시험용” 이라는 표시
- 2) 제품의 코드명 또는 주성분의 일반명
- 3) 제조번호 및 사용(유효)기한 또는 재검사일자
- 4) 저장방법, 임상시험계획 승인을 받은 자의 상호와 주소
- 5) “임상시험 이외 목적으로 사용할 수 없음” 이라는 표시

6.4 임상시험용 의약품 관리

6.4.1 임상시험용 백신의 운송 및 보관 조건

임상시험용 백신은 제한된 구역의 안전한 장소에 보관 되어져야 한다. 백신을 2° C ~ 8° C의 온도에 냉장 보관해야 한다. 임상시험 기간 내내 온도를 면밀히 관찰하고 해당 서식에 기록해야 한다. 사고로 급속 냉동 상태가 되었거나 냉장 유지가 중단되었던 경우, 백신을 접종해서는 안 된다. 이러한 경우에는 시험자 또는 시험 담당자가 모니터 요원에게 문의하여 조치를 취해야 한다.

관리약사는 임상시험용 의약품 등이 임상시험 이외의 목적으로 사용되지 않도록 보관, 관리하여야 한다.

6.4.2 임상시험용 백신의 수불

의약품 관리를 책임지고 있는 관리약사는 임상시험실시기관까지 의약품 운송, 실시기관의 의약품 재고 관리, 대상자별 투여량 및 의뢰자에게 반납할 미 사용분을 기록해야 한다.

시험자 또는 시험담당자는 접종이 끝날 때마다 근거문서 및 증례기록서에 배치번호를 기록해야 한다.

임상시험 기간 중에 백신의 물량 부족이 예상되는 경우 임상시험요원에 즉각 연락하여 접종 물량 공급에 차질을 빚지 않도록 해야 한다.

의뢰자의 모니터요원은 임상시험실시기관의 의약품 책임관리 기록과 증례기록서의 백신 투약 기록이 일치하는지 확인해야 한다.

임상시험 진행 중에 대상자에게 불출되어 사용된 임상시험용 백신의 용기(프리필드시린지)는 임상시험실시기관에서 자체 폐기하도록 하며, 폐기 시에는 관련 기록을 남겨두어야 한다.

6.4.3 여분 임상시험용 백신

일부 임상시험용 백신을 사용 할 수 없는 경우에 대비하여 각 기관에 임상시험용 백신의 여분의 추가 접종 분이 제공 될 것이다.

6.4.4 미사용 임상시험용 백신의 반납

관리약사는 미사용 임상시험용백신을 임상시험 종료 시점에 '미사용 의약품 반납' 서식을 작성하여 의뢰자에게 반납해야 하고 그 반납증을 보존하여야 한다.

남은 모든 임상시험에 사용된 임상시험용백신은 임상시험종료 및 참여 국가의 허가 당국의 실태조사 후에 폐기될 것이다.

6.5 이중 눈가림

시험백신과 대조백신의 성상, 용량이 상이함으로 이중눈가림 유지를 위하여, 본 임상시험에서는 각 기관별로 임상시험용 백신을 보관, 관리하는 비 눈가림 관리약사와 임상시험용 백신의 투약을 담당하는 비 눈가림 투약 전담간호사를 두어 눈가림의 질적 수준을 유지할 것이다. 또한 각 시험기관의 시험약 수량, 불출 등의 확인은 별도의 비 눈가림 모니터가 담당한다.

비 눈가림 관리약사, 비 눈가림 투약 전담간호사, 비 눈가림 모니터는 임상시험과 관련하여 위임된 해당 업무만을 수행해야 하며, 이중 눈가림이 해제될 수 있는 업무를 수행해서는 안된다.

6.5.1 이중 눈가림의 유지 및 해제

각 군별로 고유코드의 할당 내역은 중앙등록센터의 쌍방향 웹 반응시스템(IWRS)에서 관리한다. 원칙적으로 무작위배정 코드는 임상시험 종료 후 Data Locking, 항체가 분석이 완료될 때까지 각 시험대상자의 투약군 배정에 대하여 눈가림상태를 유지해야 한다. 중대한 이상약물반응 등 응급상황의 발생으로 부득이하게 해당 코드열람이 필요한 경우나 의뢰사가 시험대상자의 권익과 안전을 위하여 반드시 필요하다고 판단한 경우에는 이중 눈가림을 해제할 수 있다. 이중 눈가림의 해제 시에는 해당 시험대상자의 고유코드만 열람할 수 있도록 관리한다.

눈가림을 해제하는 것은 사례별로 고려되어야 하며, 심각한 의학적 응급상황일 경우에만 고려되어야 한다. 일반적으로 눈가림은 투여군에 대한 정보가 시험대상자 치료에 영향을 미칠 경우에만 해제되어야 한다. 시험책임자 또는 의뢰자가 눈가림을 해제할 필요가 있다고 생각하는 경우, 의뢰자 또는 시험책임자에게 연락을 통해 눈가림 해제에 대한 동의를 얻은 후, 시험책임자 또는 의뢰자가 눈가림을 해제한다.

이 경우 눈가림 해제에 대한 기록을 남겨 문서로서 보관한다.

6.5.2 시험 종료 후 이중 눈가림의 해제

시험 종료 후에는 모든 데이터에 대하여 Data Clarification Form(DCF)을 통해 문제점을 해결한다. 데이터 베이스가 완전하고 정확하다고 확인되면 자료는 lock되고, 항체가 분석이 모두 다 끝난 상태에서, 무작위 배정 코드가 개봉될 것이다. 그 이후의 데이터베이스의 변경은 의뢰자와 데이터베이스 관리자의 서면 동의 하에서만 가능하다.

6.6 병용약물 및 병용치료

6.6.1 허용되는 약물

다음에 열거하는 약물은 임상시험기간 동안 병용투여가 가능하다.

- ① 대상자가 본 임상시험에 참가하기 이전부터 투약하고 있던 병용약물 중 본 임상시험의 결과해석에 영향을 미치지 않을 것으로 사료되는 병용약물은 임상주의 판단 하에 허용한다.
- ② 기타 질환 또는 이상반응의 치료를 목적으로 일과성으로 사용되는 약제는 담당의사와 상의를 통하여 병용 투여하기로 한다.

모든 병용약물 투여 시(타 질환 또는 이상반응 발현 시 치료약물 포함) 그 약물에 대한 정보(제품명, 투여목적, 투여 용량, 투여기간 등)를 대상자 증례기록서에 상세히 기록한다.

6.6.2 금지되는 약물

다음에 열거하는 약물은 임상시험 기간 동안 병용투여를 금지한다.

시험자 또는 대상자의 다른 의학적 증상의 치료를 담당하는 의사의 판단에 따라, 임상시험 기간 중 대상자의 치료를 위해 병용금지 약물의 사용이 필요한 경우에는 즉시 해당 대상자의 임상시험 참여 중단 여부를 고려한다.

제한된 치료

- 해열제/진통제/비스테로이드성 항염제(단일 범주로 간주)는 백신접종 4시간 전부터 백신 접종 당일까지 중단 되어야 한다.
- 백신: 임상시험 동안 임상시험용 백신을 제외한 기타 백신
- 각 백신접종 전 2주이내의 경구 코르티코스테로이드(사용량과 상관없이) 사용

관찰 기간 중 금지된 치료/백신접종

- 임상시험용 백신을 제외한 어떤 임상시험용 약물이나 백신 또는 미등록 약물이나 백신의 사용

- 고용량의 코르티코스테로이드 제제(Prednisolone을 기준으로 1일 최대 15 mg에 해당하는 코르티코스테로이드 제제 투여는 허용되나, 2 mg/kg 이상의 용량을 지속적으로 14일 초과하여 사용하였을 경우에는 고용량으로 간주되어 병용을 금지한다. 다만, 흡입(inhaled), 비강 내(intranasal) 그리고 국소적(topical) 코르티코스테로이드 제제 투여는 사용량에 관계없이 허용됨.)
- 혈액 또는 혈액제제(면역 글로블린 포함)
- 면역억제제 또는 면역조절제(Azathioprine, Cyclosporin, Interferon, G-CSF, Tacrolimus, Everolimus, Sirolimus 등)
- 항 바이러스제제

시험자 또는 대상자의 다른 의학적 증상 치료를 담당하는 의사의 판단에 따라 임상 시험 기간 중 대상자의 치료를 위해 병용금지 약물의 사용이 필요한 경우, 해당 대상자는 즉시 임상시험이 중단 되어야 하며 증례기록서에 이와 관련하여 모든 정보를 자세히 기록해야 한다.

7. 평가변수 및 통계분석 계획

7.1 평가변수

임상시험 결과를 평가하기 위한 일차 및 이차 면역원성 평가 변수는 아래와 같다.

7.1.1 일차 면역원성 평가변수

- 1) 임상시험용 의약품 접종 후 28일 째 혈구응집억제 항체(HI antibody) 역가로 측정된 GMTs(GMT대조약/GMT시험약)
- 2) 임상시험용 의약품 접종 후 28일 째 혈구응집억제 항체(HI antibody) 역가로 측정된 항체양전율 간 차이(SCR대조약-SCR 시험약)

7.1.2 이차 면역원성 평가변수

- 1) 혈구응집억제 항체(HI antibody)에 대하여 백신 접종 후 양전(Seroconversion*)된 대상자 비율

* 항체양전(Seroconversion)은 다음과 같이 정의한다.

임상시험용 의약품 접종 전(Day 0) 혈구응집억제 항체(HI antibody) 역가가 1:10 미만이고 임상시험용 의약품 접종 후 28일째 역가가 1:40 이상이 되거나(경우1), 임상시험용 의약품 접종 전(Day 0) 혈구응집억제 항체(HI antibody) 역가가 1:10 이상이고 임상시험용 의약품 접종 후 28일째 역가가 최소한 4배 이상 증가된 경우(경우2)

- 2) 혈구응집억제 항체(HI antibody)에 대하여 임상시험용 의약품 접종 후 방어 항체가가 형성된 (Seroprotection*)된 대상자 비율

* 방어항체(Seroprotection)는 다음과 같이 정의한다.

임상시험용 의약품 접종 후 28일째 혈구응집억제 항체(HI antibody) 역가가 1:40 이상인 경우

- 3) 임상시험용 의약품 접종 전(Day 0)과 접종 후 28일 째의 혈구응집억제 항체(HI antibody) 역가로 측정된 GMT(Geometric Mean Titer) 및 GMR (Geometric Mean Ratio)

7.1.3 안전성 평가변수

1) 이상반응

- 명시된 이상반응(Solicited adverse events)
 - 국소적 반응: 통증(Pain), 압통(Tenderness), 홍반/발적(Erythema/Redness), 경결/부종(Induration/Swelling)
 - 전신적 반응: 발열(Fever), 오심/구토(Nausea/Vomiting), 설사(Diarrhea), 두통(Headache), 피로(Fatigue), 근육통(Myalgia)
- 명시되지 않은 이상반응(Unsolicited adverse events)

2) 신체검사

3) 활력징후

7.2 통계 분석 계획

7.2.1 분석군의 정의

분석군은 다음과 같이 정의된다.

- 1) Safety분석군: 무작위 배정되고 적어도 1회 이상 임상시험용 의약품을 투여 받은 모든 대상자로 구성된다. 임상시험에 무작위 배정되었으나 임상시험용 의약품 투여 전에 탈락한 대상자는 safety 분석군에서 제외될 것이다.
- 2) FAS 분석군(Full Analysis Set): 최소한 한 번이라도 임상시험용 의약품을 투여 하였던 대상자 중 임상시험용 의약품 투약 후 일차 유효성 평가변수에 대한 자료를 얻을 수 있는 대상자로 구성된다.
- 3) PPS분석군(Per-Protocol Set): FAS분석군에 포함되는 대상자 중 종료 방문까지 중대한 임상시험계획서 위반 없이 임상시험을 완료한 대상자로 구성된다.

7.2.2 일반적 통계원칙

모든 통계적 유의성 검정은 유의수준(α) 5%에서 양측 검정으로 시행될 것이다. 단, 비열등성 검정은 97.5% 단측 신뢰구간을 이용하여 검정할 것이다.

본 임상시험의 대상자로부터 얻어진 면역원성에 대한 자료의 주 분석은 원칙적으로 PPS분석군에서 수행하며, FAS분석군 분석을 추가적으로 수행한다.

안전성에 대한 자료의 분석은 Safety분석군에서 수행한다.

7.2.3 인구학적 자료와 베이스라인 특성 자료 분석

인구통계학적, 건강 상태에 관하여 시험군과 대조군 간 통계학적 차이가 있는지 검정하기 위해 연속형 자료는 평균, 표준편차, 최소값 및 최대값 등을 구하고, ANOVA를 이용하여 군간 비교를 실시한다. 범주형 자료의 경우 군간 비교를 위해 군간 빈도수를 구하고 Chi-square test 또는 Fisher's Exact test 등을 이용하여 분석한다.

시험군과 대조군간의 순수한 치료효과를 알아보기 위해서 대상자들의 인구통계학적 자료를 포함한 Baseline 관찰치에 대한 군간 차이가 있는지 살펴본다. 인구통계학적 자료 또는 Baseline 관찰치 중 시험군과 대조군의 차이가 나타나면, 이 항목이 유효성 평가 변수와 관계가 있다고 판단되는 경우 이를 교란인자로 간주하여 소집단분석(subgroup analysis)하거나, 이를 고려하여 유효성 분석을 실시한다.

7.2.4 유효성 분석

7.2.4.1 일차 유효성 분석

- 1) 임상시험용 의약품 접종 후 28일 째 혈구응집억제 항체(HI antibody) 역가로 측정된 GMTs($\text{GMT}_{\text{대조약}}/\text{GMT}_{\text{시험약}}$)

임상시험용의약품 접종 후 28일 째 대조군과 시험군의 각 strain 별 GMT를 구하고, 각 strain별 시험군에 대한 대조군의 GMTs($\text{GMT}_{\text{대조약}}/\text{GMT}_{\text{시험약}}$)를 제시한다.

각 strain별 GMTs에 대한 95% 단측 신뢰구간 상한치가 모두 미리 정해진 비열등성 한계인 1.5 이하에 위치한다면, 시험약이 대조약과 비교해 열등하지 않다고 판단한다. 각 군의 백신 접종 전 GMT를 보정하여 백신 접종 후 GMT의 비를 구한다.

2) 임상시험용 의약품 접종 후 28일 째 혈구응집억제 항체(HI antibody) 역가로 측정된 항체양전율 간 차이(SCR_{대조약}-SCR_{시험약})

임상시험용의약품 접종 후 28일 째 대조군과 시험군의 각 strain 별 SCR을 구하고, 각 strain별 대조군과 시험군의 SCR의 차이를 제시한다.

군간 SCR의 차이에 대한 95% 양측 신뢰구간 하한치가 미리 정해진 비열등성 한계인 10% 이내에 위치한다면, 시험약이 대조약과 비교해 열등하지 않다고 판단한다.

7.2.4.2 이차 유효성 분석

1) 혈구응집억제 항체(HI antibody)에 대하여 백신 접종 후 양전(Seroconversion*)된 대상자 비율

임상시험용 의약품 접종 후 28일째 혈구응집억제 항체(HI antibody)에 대하여 혈청 양전된 대상자의 비율을 구하고 95% 신뢰구간을 제시한다. 시험군과 대조군의 양전율의 차이가 있는지에 대하여 Chi-square test 또는 Fisher's Exact test를 수행한다.

추가로 시험군의 양전율이 FDA “Guidance for Industry : Clinical Data Needed to Support the Licensure of Seasonal Inactivated Influenza Vaccines”의 양전율 기준에 따라 95% 신뢰구간의 하한이 40% 이상을 만족하는지 평가한다.

2) 혈구응집억제 항체(HI antibody)에 대하여 임상시험용 의약품 접종 후 방어 항체가 형성된 (Seroprotection*)된 대상자 비율

임상시험용 의약품 접종 후 28일째 혈구응집억제 항체(HI antibody)에 대하여 혈청 방어된 대상자의 비율을 구하고 95% 신뢰구간을 제시한다. 시험군과 대조군의 방어항체율의 차이가 있는지에 대하여 Chi-square test 또는 Fisher's Exact test를 수행한다.

추가로 시험군의 양전율이 FDA “Guidance for Industry : Clinical Data Needed to Support the Licensure of Seasonal Inactivated Influenza Vaccines”의 방어항체율 기준에 따라 95% 신뢰구간의 하한이 70% 이상을 만족하는지 평가한다.

3) 임상시험용 의약품 접종 전(Day 0)과 접종 후 28일 째의 혈구응집억제 항체(HI antibody) 역가로 측정된 GMT(Geometric Mean Titer) 및 GMR(Geometric Mean Ratio)

임상시험용 의약품 접종 전 후, 중화항체가에 대한 기하평균치(GMT)를 계산하고 95% 신뢰구간을 구한다. 또한 백신 투여전 대비 투여후 비(ratio)를 계산하고 그에 대한 95% 신뢰구간을 구한다.

7.2.5 안전성 분석

7.2.5.1 이상반응

최종 임상시험용 백신 접종 후 180일까지 관찰되어 수집된 명시된(Solicited) 또는 명시되지 않은(Unsolicited) 국소 및 전신 이상반응의 발생율을 산출하며 그에 대한 95% 신뢰구간 및 발생건수를 추정한다.

발현된 이상반응의 종류를 인과관계, 중증도 등에 따라 구분하고, 발현건수 및 백분율을 산출한다. 이상반응, 이상약물반응, 중대한 이상반응의 종류별 발현 대상자수 및 발현건수를 산출하고 발현율을 추정한다.

임상시험용 백신과 관련 있는 이상반응이란 임상시험용 백신과 관련성을 배제할 수 있는 ‘관련이 없다고 생각됨’, ‘명확히 관련이 없다고 생각됨’을 제외한 경우를 말한다.

모든 이상반응은 MedDRA를 이용하여 SOC(System Organ Class) 및 PT(Preferred Term)로 분류하여 분석한다.

7.2.5.2 신체검사 및 활력징후 검사 결과

임상시험용 의약품 접종 전(Day 0)과 접종 후 28일째 측정된 신체검사 결과를 비교하여 정상/비정상 변화율을 빈도 및 백분율로 요약하여 제시하고, 군내 차이가 있는지 McNemar's test를 이용하여 분석하고, 시험군과 대조군간 차이가 있는지 Chi-square test 또는 Fisher's test를 이용하여 분석한다.

임상시험용 백신 접종 전(Day 0)과 접종 후 28일째 활력징후의 기술통계량을 제시하고, 군내 변화량에 차이가 있는지 paired t-test를 이용하여 분석하고, 시험군, 대조군 간 차이가 있는지 t-test를 이용하여 분석한다.

7.2.6 중도탈락 또는 결측치의 처리

FAS분석 시 자료의 결측치가 발생되거나 또는 중도탈락으로 임상시험이 종료되기 전에 대상자가 탈락하면 결측 자료의 보정(imputation)을 하지 않을 것이다.

8. 이상반응

8.1 이상반응의 정의

(1) 이상반응(Adverse Event, AE)

임상시험용 의약품을 투여한 대상자에게 발생한 모든 유해하고 의도하지 않은 증후(sign, 실험실적 검사결과의 이상 등을 포함한다), 증상(symptom), 또는 질병을 말하며, 해당 임상시험용 의약품과 반드시 인과관계를 가져야 하는 것은 아니다. 이상반응에는 다음과 같은 사항이 포함되지만, 다음에 한정되는 것은 아니다.

- 임상적으로 유의한 비정상적인 검사 결과
- 임상적으로 유의한 증상 혹은 징후
- 이학적 검사 결과의 변화
- 과민반응
- 기존 질환의 진행/악화

(2) 이상약물반응(Adverse Drug Reaction, ADR)

임상시험용 의약품의 임의 용량에서 발생한 모든 유해하고 의도하지 않은 반응으로서 임상시험용 의약품과의 인과관계를 부정할 수 없는 경우를 말한다.

(3) 예상하지 못한 이상약물반응(Unexpected Adverse Drug Reaction)

임상시험자료집 또는 의약품의 첨부문서 등 이용 가능한 의약품 관련 정보에 비추어 이상약물반응의 양상이나 위해의 정도에서 차이가 나는 것을 말한다.

(4) 중대한 이상반응/이상약물반응(Serious AE/ADR)

임상시험용 의약품의 임의의 용량에서 발생한 이상반응 또는 이상약물반응 중에서 다음 중 하나에 해당하는 경우를 말한다.

- ① 사망하거나 생명에 대한 위험이 발생한 경우
- ② 입원할 필요가 있거나 입원 기간을 연장할 필요가 있는 경우

- ③ 영구적이거나 중대한 장애 및 기능 저하를 가져온 경우
- ④ 태아에게 기형 또는 이상이 발생한 경우
- ⑤ 기타 의학적으로 중요한 상황

위에서 열거한 상황이 아니더라도 의학적으로 환자의 안위와 건강상태에 중대한 영향을 미칠 것으로 사료되는 상황이 발생한 경우, 담당의사 및 관련 전문가의 의학적 판단에 따라 중대한 이상반응으로 간주할 것인가의 여부를 결정하고 이에 따라 적절한 조치를 취한다.

8.2 이상반응의 수집과 기록

- 이상반응은 임상시험용 의약품 투약 이후 시점부터 종료 방문까지의 임상시험 기간 동안 수집한다. 임상시험용 의약품 투약 전에 발생한 의학적 사건은 모두 현 병력으로 기록한다.
- 중대한 이상반응 수집시점은 임상시험용 의약품 최종 투여 180일 후까지로 한다.
- 이상반응은 이상반응 명, 지속시간(시작일 및 소실일), 중증도, 임상시험용 의약품과의 인과관계, 결과, 교정치료, 중대한 이상반응 여부를 포함하여 보고되어야 한다.
- 이상반응의 기록 시 시험자는 각각의 증상이나 징후를 기록하기 보다는 표준의학용어를 이용하여 종합적인 진단명이나 증상을 사용해야 한다.
- 임상시험 중 발생한 이상반응은 소실되거나 안정적인 결과를 나타내거나 대상자의 추적조사에 실패할 때까지 추적 조사되어야 한다.
- 임상시험 종료 후 발생한 이상반응은 중대하고 임상시험용 의약품과 관련이 있는 경우에만 보고하도록 한다.

8.3 이상반응의 평가

8.3.1 평가 기준

1) 명시된 이상반응(Solicited adverse events)

임상시험에 등록된 시험대상자들에게서 발현한 명시된 이상반응은 식품의약품 안전처가 발표한 ‘백신 임상시험 이상반응 중증도 평가 가이드라인(2011, 12)’ 및 FDA guideline(Toxicity Grading scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical trials, Sep 2007)에 따라 아래와 같이 중증도 평가를 실시한다.

(1) 명시된 국소이상반응(Solicited Local adverse events)

이상반응명	중증도			
	1 (경증)	2 (중등증)	3 (중증)	4 (잠재적 생명위험)
통증(Pain)	활동을 방해하지 않음	24시간을 초과하여 비마약성 진통제를 반복 사용 하거나 활동을 일부 방해함	마약성 진통제를 사용하거나 일상적인 활동을 방해함	응급실 방문 또는 입원
압통(Tenderness)	촉진 시 경한 불편	움직임 시 불편	휴식 시 상당한 불편	응급실 방문 또는 입원
홍반/발적 (Erythema/Redness)*	2.5~5 cm	5.1 ~10 cm	> 10 cm	괴사 또는 박리성 피부염
경결/부종 (Induration/Swelling)*	2.5~5 cm 그리고 활동을 방해하지 않음	5.1~10 cm 또는 활동을 일부 방해함	> 10 cm 또는 일상적인 활동을 방해함	괴사

* 측정된 국소 반응의 등급을 성할 시 가장 큰 단일 직경을 기준으로 한다.

(2) 명시된 전신 이상반응(Solicited Systemic adverse events)

이상반응명	중증도			
	1 (경증)	2 (중등증)	3 (중증)	4 (잠재적 생명위협)
발열(Fever, °C) (고막체온)	38.0~38.4	38.5~38.9	39.0~40.0	> 40
오심/구토 (Nausea/Vomiting)	활동을 방해하지 않거나 1~2회 /24시간	활동을 일부 방해하거나 >2회 / 24시간	일상적인 활동을 방해하거나 외래에서 수액 요법을 요함	저혈압 쇼크로 인한 응급실 방문 또는 입원
설사(Diarrhea)	24시간 동안 2~3회 묽은 변 또는 400 gms 미만	24시간 동안 4~5회 묽은 변 또는 400~800 gms	24시간 동안 6회 이상 묽은 변 또는 800 gms 초과 또는 외래에서 수액 요법을 요함	응급실 방문 또는 입원
두통(Headache)	활동을 방해하지 않음	24시간을 초과한 비마약성 진통제의 반복 사용 또는 활동을 일부 방해함	상당함, 마약성 진통제의 사용 또는 일상적인 활동을 방해함	응급실 방문 또는 입원
피로(Fatigue)	활동을 방해하지 않음	활동을 일부 방해함	상당함, 일상적인 활동을 방해함	응급실 방문 또는 입원
근육통(Myalgia)	활동을 방해하지 않음	활동을 일부 방해함	일상적인 활동을 심각하게 방해하여 몇몇 활동의 수행 능력이 상실	응급실 방문 또는 입원

2) 명시되지 않은 이상반응 (Unsolicited adverse events)

명시되지 않은 이상반응은 MedDRA의 분류에 따라 이상반응명을 기록하고 아래의 기준에 따라 중증도 평가를 실시한다.

이상반응 명	중증도			
	1 (경증)	2 (중등증)	3 (중증)	4 (잠재적 생명위협)
()	처치가 필요치 않고 대상자의 정상생활(기능)을 크게 저해하지 않는 경우	정상생활(기능)을 유의하게 저해하며, 처치가 필요할 수도 있으며 처치 후 회복되는 경우	심한 이상반응으로 고도의 처치가 필요하며, 후유증이 남는 경우	응급실 방문 또는 입원

8.3.2 인과관계 평가

이상반응 발현 시 임상시험용 의약품과의 연관성 여부는 시험자가 하기와 같이 분류하여 평가한다.

① 명확히 관련이 있음 (Definitely related)

- 이 약을 투여하였다는 증거가 있는 경우
- 이 약 투여가 다른 어떤 이유보다 본제 투여에 의해 가장 개연성 있게 설명되는 경우
- 투여 중단으로 이상반응이 사라지는 경우
- 재투여(rechallenge, 가능한 경우에만 실시) 결과가 양성인 경우
- 이상반응이 이 약 또는 동일계열의 이 약에 대해 이미 알려져 있는 정보와 일관된 양상을 보이는 경우

② 관련이 있다고 생각됨 (Probably related)

- 이 약을 투여하였다는 증거가 있는 경우
- 이 약 투여와 이상반응 발현의 시간적 순서가 타당한 경우
- 이상반응이 다른 원인보다 이 약 투여에 의해 더욱 개연성 있게 설명되는 경우
- 투여 중단으로 이상반응이 사라지는 경우

③ 관련이 있을 가능성이 있음 (Possibly related)

- 이 약을 투여하였다는 증거가 있는 경우
- 이 약 투여와 이상반응 발현의 시간적 순서가 타당한 경우
- 이상반응이 다른 가능성 있는 원인들과 같은 수준으로 본제에 기인한다고 판단되는 경우
- 투여중단으로(실시된 경우) 이상반응이 사라지는 경우

④ 관련이 없다고 생각됨 (Probably not related)

- 이 약을 투여하였다는 증거가 있는 경우
- 이상반응에 대해 보다 가능성 있는 다른 원인이 있는 경우

- 투여 중단 결과(실시된 경우)가 음성이거나 모호한 경우
- 임상약을 중단하였을 때 이상반응이 지속되었거나 모호한 경우

⑤ 명확히 관련이 없다고 생각됨 (Definitely not related)

- 이 약을 투여하였다는 증거가 없는 경우
- 이상반응에 대해 가장 개연성 있게 설명되는 다른 어떤 이유가 있는 경우
- 임상약을 중단 시에 이상반응이 소실되지 않는 경우

⑥ 불명 (Unknown)

8.4 중대한 이상반응 보고

임상시험 기간 동안 발생하는 모든 중대한 이상반응은 임상시험용 의약품과의 관련 여부와 상관 없이, 그리고 투여 여부와 무관하게 시험자가 인지한 때로부터 24시간 이내에 의뢰자에게 전화/팩스로 보고되어야 한다. 임상시험 종료 시점 이후, 임상시험용 의약품 마지막 투여 180일 후까지 발생한 중대한 이상반응 또한 동일한 절차로 보고한다.

중대한 이상반응의 의뢰자 보고 시 시험자는 대상자의 신상에 관한 비밀을 보호하기 위하여 대상자의 성명, 주민등록번호 및 주소 등의 신상정보를 대신하여 시험대상자식별코드를 사용하여야 한다. 필요에 따라 일부 의학적 기록 사본이 요구되는 경우에도 식별코드를 제외한 신상정보는 가려질 것이다.

또한 시험자는 중대한 이상반응에 대한 추가 정보를 획득하면 추적보고를 실시하여야 한다. 시험자는 주기적으로 해당 중대한 이상반응이 종결(해당 이상약물반응의 소실 또는 추적조사의 불가 등)될 때까지 보고하여야 한다.

8.5 예상하지 못한 중대한 이상약물반응 (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction; SUSAR)의 보고 및 조치

시험기간 중 중대하고 예상하지 못한 이상약물반응(SUSAR) 등이 발생한 경우 시험책임자는 임상시험심사위원회(IRB)에 보고하여 시험의 지속 또는 중단 여부를 결정하고, 의뢰자를 통해서 다음 각 항에서 정한 기간 내에 신속히 식품의약품안전처장에게 보고하도록 한다. 세부사항은 식품의약품안전처 임상시험 이상반응 보고 지침을 참조한다.

- ① 사망을 초래하거나 또는 생명을 위협하는 예상하지 못한 이상약물반응은 의뢰자가 처음 보고받거나 알게 된 날부터 7일 이내에 전화, 팩스, 문서를 통해 가능한 한 빨리 식품의약품안전처장에게 보고하고, 완전한 보고서를 처음 알게 된 날로부터 15일 이내에 추가로 보고하여야 한다.
- ② 그 밖의 모든 중대하고 예상하지 못한 이상약물반응의 경우에는 의뢰자가 해당 사실을 보고 받거나 알게 된 날로부터 15일 이내에 가능한 빨리 보고한다.

임상시험 중 “예상하지 못한 중대한 이상약물반응(SUSAR)” 발생시 각 담당자의 의무는 다음과 같다. 임상시험책임자 및 담당자는 대상자의 안전에 만전을 기하여야 하며, 예상하지 못한 중대한 이상약물반응(SUSAR) 발생시에는 신속하고 적절한 조치를 취하여 이상반응을 최소화하여야 한다.

(1) 임상시험책임자의 의무

임상시험책임자는 임상시험 중 중대한 이상약물반응이 발생한 때에는 즉시 임상시험심사위원회 및 임상시험 의뢰자에게 보고하고 별도의 지시가 있을 때까지 해당 임상시험용 의약품에 대한 임상시험의 일부 또는 전부를 중지하여야 한다.

(2) 임상시험담당자의 의무

임상시험담당자는 임상시험 실시 중에 중대한 이상약물반응 등이 발생한 경우에는 즉시 임상시험책임자 및 임상시험 의뢰자에게 보고하여야 한다.

(3) 임상시험심사위원회의 의무

임상시험심사위원회는 중대한 이상약물반응이 나타난 경우에는 임상시험의 일부 또는 전부에 대하여 중지명령 등 필요한 조치를 임상시험책임자에게 하여야 한다.

(4) 의뢰자의 의무

의뢰자는 임상시험책임자 또는 임상시험담당자로부터 중대하고 예상하지 못한 이상약물반응 보고를 받은 경우 이상약물반응보고서에 임상시험책임자 또는 임상시험담당자로부터 제출 받은 보고서 사본을 첨부하여 즉시 식품의약품안전처장에게 제출하여야 하며, 복수의 실시기관에서 임상시험을 실시하는 경우에는 해당 실시기관에 조속하게 통보하여야 한다.

9. 윤리적 고려 및 행정적 절차

9.1 임상시험계획서의 준수

시험자는 임상시험 계획서를 준수하여 임상시험을 실시하여야 한다. 대상자에게 발생한 즉각적 위험 요소의 제거가 필요한 경우를 제외하고는 임상시험 계획서와 다르게 임상시험을 실시해서는 안 되며, 위반이 발생할 경우 그 사항 및 사유를 기록하여야 한다. 만약 시험자가 시험계획서의 위반이 임상시험의 수행을 개선시킬 수 있다고 판단하더라도, 변경에 대한 의뢰자의 합의 및 임상시험심사위원회(필요한 경우 식품의약품안전처장 포함)의 승인을 얻기 전에 이를 실행해서는 안 된다.

9.2 임상시험계획서의 승인 및 변경

임상시험의 승인을 얻거나 승인 받은 임상시험을 변경하여 실시하고자 하는 경우, 임상시험 단계별로 계획서 또는 변경 계획서에 대하여 임상시험심사위원회(IRB)의 승인을 받고, 필요한 경우 식품의약품안전처장의 승인을 받는다. 승인 이전에 대상자를 임상시험에 참여 시킬 수 없다.

9.3 시험대상자의 동의 절차

시험대상자 설명서 및 동의서는 임상시험심사위원회(IRB)에서 승인 된 후 사용할 수 있다. 대상자는 헬싱키선언에 근거한 윤리적 원칙 및 의약품임상시험관리기준에 따라 대상자에게 동의를 받아야 한다. 시험자는 반드시 모든 임상시험 관련 절차를 시행하기에 앞서 대상자(또는 대상자의 대리인)에게 임상시험에 대하여 충분히 설명하고 대상자로부터 서면 동의를 받아야 한다. 시험자는 서명된 동의서 원본을 시험자 파일에 보관하여야 하며, 서명된 동의서 사본 및 설명한 설명문은 대상자(또는 대상자의 대리인)에게 제공하여야 한다. 근거문서에 환자의 동의 과정을 기록하여야 한다.

대상자가 동의를 하는 것이 불가능할 경우, 대상자의 대리인으로부터 동의를 얻어야 한다. 대상자 또는 대상자의 대리인 모두 글을 읽을 수 없는 경우,

참관인이 동의를 받는 모든 과정에 참석하여야 한다. 대상자와 그 대리인이 말로 임상시험에의 참여를 동의하고 가능하면 동의서에 자필로 서명한 후, 참관인은 동의서에 서명함으로써 동의서 상의 정보가 정확히 설명되고 이해되었음을 증명한다.

대상자 설명서 및 동의서가 변경이 된다면 임상시험심사위원회(IRB)에 재승인을 받아야 하며, 진행 중인 대상자(또는 대상자의 대리인)에게도 재 동의를 받아야 한다. 이때 시험자는 고지 대상자, 고지 일시 및 고지 내용을 근거문서에 기록하여야 한다.

본 임상시험의 시험대상자 동의설명서 및 서면동의서는 임상시험계획서 별첨 1에서 확인할 수 있다.

9.4 시험대상자의 안전 보호에 관한 대책

시험자는 Helsinki 선언에 입각하여 대상자의 권리와 복지를 염두에 두고 임상시험을 실시하여야 하며, 본 임상시험에 참여하는 시험자들은 의약품임상시험관리기준, 임상시험계획서 등에 대하여 숙지하고 임상시험을 실시하여야 한다. 시험자는 각 대상자에게 충분한 시간을 할애하여 면담 및 검사를 통하여 대상자 적합여부 및 이상반응 발생 여부에 대하여 철저히 평가한다.

임상시험책임자는 의뢰자에게 주기적으로 이상반응, 시험진행, 상황, 결과 등에 대하여 보고하며, 임상시험 의뢰자는 주기적으로 임상시험 진행 상황에 대하여 관리한다.

9.5 임상시험 후 대상자 진료 및 진료기준

시험자는 임상시험에서 탈락되거나 반응이 없는 대상자가 다른 적절한 치료를 받을 수 있도록 하여야 한다.

9.6 피해자 보상에 대한 규약

임상시험 의뢰자는 임상시험용 의약품에 의해 생긴 이상반응 또는 발현된 이상반응의 교정처리 과정에서 발생한 손상의 경우, 임상시험용 의약품이 직접적인 원인이 된 손상에 대하여 임상시험계획서 별첨 3. 피해자 보상에 대한 규약에 따라 대상자에게 보상 할 것이다.

9.7 임상시험 관련 문서 및 기록 보관

9.7.1 증례기록서와 근거 문서

본 임상시험의 자료는 증례기록서(eCRF)를 사용하여 수집될 것이다. 근거문서를 근거로 한 증례기록서상의 자료는 근거문서와 일치하여야 하며, 시험자는 증례기록서에 입력된 모든 자료가 정확하고, 완결되며, 읽기 쉽고, 시기적절하도록 하여야 한다.

증례기록서의 내용을 변경하거나 정정할 때는 원래의 내용을 알아볼 수 있어야 한다.

모니터는 증례기록서와 근거문서를 대조하여 불일치하는 사항에 대하여 시험자에게 알리고, 적절한 수정을 요청할 것이다. 시험자 또는 지정된 자만 증례기록서와 근거문서를 입력 및 수정 할 수 있다.

9.7.2 근거자료 열람

본 시험에 관련된 의뢰자, 모니터 및 점검자는 본 시험의 모니터링과 점검 및 진행사항 관리를 위한 목적으로 대상자의 기록을 열람할 수 있다. 시험자는 본 임상시험의 계약이 체결됨으로써 임상시험 의뢰자 또는 임상시험수탁기관의 모니터 및 점검자가 대상자의 차트와 증례기록서 기록을 검증하기 위하여 해당 문서를 검토하거나 복사할 수도 있음을 숙지하여야 한다. 이러한 정보들은 기밀로 보관되어야 하며, 기밀 보관을 위한 시설과 그 관리기준을 갖추고 있어야 한다. 시험자는 임상시험수탁기관과 임상시험 의뢰자에게 필요한 지원을 보장하여야 한다.

9.7.3 임상시험 자료 보관

시험자는 임상시험 실시와 관련된 각종 자료 및 기록들을 안전한 장소에 보관하고 보안을 유지하여야 하며, 임상시험이 완료되거나 중단된 일로부터 3년간 보존하도록 한다. 결과보고서 작성 완료 이후에는 임상시험 관련 문서를 보관책임자에게 인계하여야 하며, 시험자가 임상시험 관련 기록을 폐기하거나 다른 장소로 옮기고자 하는 경우 의뢰자에 미리 알려야 한다.

9.7.4 점검 및 실태조사

GCP 및 모든 관련 규정의 준수를 보장하기 위해 의뢰자 또는 의뢰자로부터 위임을 받은 자가 본 임상시험에 대한 품질 보증(Quality Assurance) 점검(Audit)을 실시할 수 있으며, 식품의약품안전처에서 실태조사를 실시할 수 있다. 시험자는 적절한 통보를 받은 이후 점검이나 실태조사에 응해야 하며, 점검자 혹은 조사자가 모든 임상시험 관련 문서를 직접 열람할 수 있도록 허가하고, 발견 사항 및 모든 관련 사안을 논의하기 위하여 시간을 할애하는데 동의해야 한다.

9.8 임상시험 문서 및 대상자 기록의 비밀유지

모든 임상시험 결과와 문서는 기밀로 간주된다. 시험자, 임상시험수탁기관, 임상시험 의뢰자의 담당자는 임상시험 의뢰자의 서명 승인 없이는 임상시험 관련 정보들을 노출하여서는 안 된다.

대상자의 신원을 파악할 수 있는 기록은 비밀로 보장될 것이며, 증례기록서 등 임상시험에 관련된 모든 서류에는 대상자의 이름이 아닌 대상자식별코드로 기록하고 구분한다. 임상시험의 결과가 출판될 경우에도 대상자의 신원을 비밀상태로 유지할 것이다.

9.9 임상시험 실시기관의 모니터링

대상자의 권리와 복지 보호, 보고된 임상시험 관련 자료와 근거문서의 대조를 통한 자료의 정확성 · 완전성 및 검증가능성의 확인, 그리고 승인된 계획서와 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제30조 및 별표 4. 의약품 임상시험 관리기준에 따른 임상시험 수행 여부의 확인을 위하여 모니터링을 실시한다.

임상시험수탁기관인 <CRO명>의 모니터가 정기적인 시험기관 방문 및 전화를 통하여 임상시험에 대한 모니터링을 실시하며, 임상시험 진행과정을 평가하고 임상시험계획서 및 규정에 따른 시험자의 의무 수행 여부를 확인한다. 기관 방문 시 모니터는 대상자 기록 원본, 증례기록서, 약물 관리 기록, 연구관련 자료의 보관을 확인하여 임상시험 기록에서의 불일치 또는 문제가 있을 경우 시험자와 논의하게 될 것이다.

9.10 임상시험의 중단

시험기관, 시험자 또는 의뢰자로부터 위임을 받은 자가 GCP, 임상시험 계획서, 계약사항을 준수하지 않는다면 의뢰자는 즉시 이를 시정하고 조치를 취할 것이다. 위 사항의 지속적 위반이 확인되는 경우나 그 외에 예상되는 등록 목표를 만족하지 못하는 경우, 임상시험의 지속에 중요한 영향을 미칠 수 있는 유효성 및 안전성 정보가 발생한 경우 의뢰자는 해당 기관의 임상시험 참여를 중단할 수 있다.

9.11 임상시험 결과보고서 및 출판

의뢰자는 모든 임상시험실시기관으로부터의 자료가 완전하게 분석되면, 보고서를 준비하여 임상시험의 결과를 시험자에게 알리도록 한다.

본 임상시험으로부터 발생하는 모든 자료와 결과는 <의뢰자명>가 소유하며 언제든지 본 연구의 결과를 발표할 권리가 있다. 시험자는 의뢰자의 사전 서면 동의 없이 본 시험의 결과와 관련한 어떤 출판, 발표 또는 정보 공개도 수행하여서는 안 되며, 또한 시험담당자도 이를 준수할 수 있도록 확인해야 한다. 정확하고 검증된 자료만을 사용하기 위하여 시험자는 필수적으로 출판 또는 발표 전에 작성된 모든 출판 초안 또는 발표 원고를 의뢰자에게 제공하여 논의해야 하며, 서면 승인 이전까지 발표를 보류해야 한다.

다기관 임상시험의 경우, 임상 연구 결과에 대해 시험자는 전체 임상시험실시기관으로부터 모아진 결과를 발표하기 전에 자신이 속한 기관 또는 일부 기관의 결과를 발표하지 않는데 동의한다. 단, 전 기관의 임상시험책임자와 의뢰자가 공식적으로 인정하는 경우는 예외로 한다.

10. 참고문헌

- 1) Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 1999;354:1277-82.
- 2) Dawood FS, Jain S, Finelli L, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;84:249-57.
- 3) Xu X, Lindstrom SE, Shaw MW, et al. Reassortment and evolution of current human influenza A and B viruses. *Virus Res* 2004;103:55-60.
- 4) Clements ML, Betts RF, Tierney EL, et al. Serum and nasal wash antibodies associated with resistance to experimental challenge with influenza A wild-type virus. *J Clin Microbiol* 1986;24:157-60.
- 5) Couch RB, Kasel JA. Immunity to influenza in man. *Annu Rev Microbiol* 1983;37:529-49.
- 6) Brownstein JS, Kleinman KP, Mandl KD. Identifying pediatric age groups for influenza vaccination using a real-time regional surveillance system. *Am J Epidemiol.* 2005;162(7):686-93
- 7) Olsen GW, Burris JM, Burlew MM, et al. Absenteeism among employees who participated in a workplace influenza immunization program. *J Occup Environ Med* 1998;40:311-6.
- 8) Bridges CB, Thompson WW, Meltzer MI, et al. Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:1655-63.
- 9) Molinari NA, Ortega-sanchez IR, Messonnier ML, et al. The annual impact of seasonal influenza in the US: measuring disease burden and costs. *Vaccine* 2007;25:5086-96.
- 10) Nichol KL, Mallon KP, Mendelman PM. Cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: an economic analysis based on the results of a clinical trial of trivalent live attenuated influenza virus vaccine. *Vaccine* 2003;21:2207-17.

- 11) Campbell DS, Rumley MH. Cost-effectiveness of the influenza vaccine in a healthy, working-age population. *J Occup Environ Med* 1997;39:408-14.
- 12) Thompson WW, Shay DK, Weinrub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003;289:179-86
- 13) Mullooly JP, Bridges CB, Thompson WW, et al. Influenza and RSV associated hospitalizations among adults. *Vaccine* 2007;25:846-55
- 14) Dodds L, McNeil SA, Fell DB, et al. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. *CMAJ* 2007;176:463-8.
- 15) Couch RB. Influenza, influenza virus vaccine, and human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1999;28:548-51.
- 16) Tasker SA, O'Brien WA, Treanor JJ, et al. Effects of influenza vaccination in HIV infected adults; a double-blind, placebo-controlled trial. *Vaccine* 1998;16:1039-42
- 17) Grayson ML, Melvani S, Druce J, et al. Efficacy of soap and water and alcohol-based hand-rub preparations against live H1N1 influenza virus on the hands of human volunteers. *Clin Infect Dis* 2009;48:285-91.
- 18) Jefferson T, Foxlee R, Del Mar C, et al. Interventions for the interruption or reduction of the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database syst Rev* 2007:CD006207.
- 19) Luby Sp, Agboatwalla M, Feikin DR, et al. Effect of handwashing on child health: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:225-33.
- 20) Hak E, Buskens E, van Essen GA, et al. Clinical effectiveness of influenza vaccination in persons younger than 65 years with high-risk medical conditions: the PRISMA study. *Arch Intern Med* 2005;165:274-80.
- 21) Hak E, Buskens E, Nichol et al. Do recommended highrisk adults benefit from a first influenza vaccination? *Vaccine* 2006;24:2799-802.

- 22) Looijmans-Van den Akker I, Verheij TJ, Buskens E, et al. Clinical effectiveness of first and repeat influenza vaccination in adult and elderly diabetic patients. *Diabetes Care* 2006;19:1771-6.
- 23) Mullooly JP, Bennett MD, Hornbrook MC, et al. Influenza vaccination programs for elderly persons: cost-effectiveness in a health maintenance organization. *Ann Intern Med* 1994;121:947-52.
- 24) Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB, et al. effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly. *N Engl J Med* 2007;357:1373-81.
- 25) Gross PA, Weksler ME, Quinnan GV Jr, et al. Immunization of elderly people with two doses of influenza vaccine. *J Clin Microbiol* 1987;25:1763-5.
- 26) Feery BJ, Chyene IM, Hampson AW, et al. Antibody response to one and two doses of influenza virus subunit vaccine. *Med J Aust* 1976;1:186, 188-9
- 27) Gurfinkel EP, Leon de la Fuente R, Mendiz O, et al. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) Study. *Eur Heart J* 2004;25:25-31.
- 28) Ciszewski A, Bilinska ZT, Brydak LB, et al. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD study. *Eur Heart J* 2008;29:1350-8.
- 29) Fraund S, Wagner D, Pethin K, et al. Influenza vaccination in heart transplant recipients. *J Geart Lung Transplant* 1999;18:220-5.
- 30) Madan RP, Tan M, Fernandez-Sesma A, et al. A prospective, comparative study of the immune response to inactivated influenza vaccine in pediatric liver transplant recipients and their healthy siblings. *Clin Infect Dis* 2008;46:712-8.
- 31) Duchini A, Hendry RM, Nyberg LM, et al. Immune response to influenza vaccine in adult liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2001;7:311-3.
- 32) Lawal A, Basler C, Branch A, et al. Influenza vaccination in orthotopic liver transplant recipients: absence of post administration ALT elevation. *Am J Transplant* 2004;4:1805-9.

- 33) Sumaya CV, Gibbs RS. Immunization of pregnant women with influenza A/New Jersey/76 virus vaccine: reactogenicity and immunogenicity in mother and infant. *J Infect Dis* 1979;140:141-6.
- 34) Munoz FM, Greisinger AJ, Wehmanen OA, et al. Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1098-106.
- 35) Englund JA, Mbawuike IN, Hammill H, et al. Maternal immunization with influenza or tetanus toxoid vaccine for passive antibody protection in young infants. *J Infect Dis* 1993;168:647-56.
- 36) Zaman K, Roy E, Arifeen SE, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med* 2008;359:1555-64.
- 37) Couch RB, Winokur P, Brady RM, et al. Safety and immunogenicity of a high dosage trivalent influenza vaccine among elderly subjects. *Vaccine* 2007;25:7656-63.
- 38) Falsey AR, Treanor JJ, Tornieporth N, et al. Randomized, double-blind controlled phase 3 trial comparing the immunogenicity of high-dose and standard-dose influenza vaccine in adults 65 years of age and older. *J Infect Dis* 2009;200:172-80.
- 39) sanofi pasteur, Inc. Fluzone and Fluzone High-Dose [Prescribing information]. Swiftwater, PA: sanofi pasteur Inc; 2009.
- 40) Margolis KL, Nichol KL, Poland GA, et al. Frequency of adverse reactions to influenza vaccine in the elderly. A randomized, placebo-controlled trial. *JAMA* 1990;264:1139-41.
- 41) Berry BB, Ehlert DA, Battiola RJ, et al. Influenza vaccination is safe and immunogenic when administered to hospitalized patients. *Vaccine* 2001;19:3493-8.
- 42) Heinonen OP, Shapiro S, Monson RR, et al. Immunization during pregnancy against poliomyelitis and influenza in relation to childhood malignancy. *Int J Epidemiol* 1973;2:229-35.

- 43) Pool V, Iskander J, safety of influenza vaccination during pregnancy. *AM J Obstet Gynecol* 2006;194:1200; author reply 1201.
- 44) Mak TK, Mangtani P, I eese J, et al influenza vaccination in pregnancy: current evidence and selected national policies. *Lancet Infect Dis* 2008;8:44-52.
- 45) Kramarz P, Destefano F, Gargiullo PM, et al. Does influenza vaccination prevent asthma exacerbations in children? *J Pediatr* 2001;138:306-10.
- 46) Centers TALAAR. The safety of inactivated influenza vaccine in adults and children with asthma. *N Engl J Med* 2001;345:1529-36.
- 47) Scharpe J, Evenepoel P, Maes B, et al. Influenza vaccination is efficacious and safe in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2008;8:332-7.
- 48) Edvardsson VO, Flynn JT, Deforest A, et al. Effective immunization against influenza in pediatric renal transplant recipients. *Clin Transplant* 1996;10:556-60.
- 49) Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics* 2003;112:815-20.
- 50) Vellozzi C, Burwen DR, Dobardzic A, et al. Safety of trivalent inactivated influenza vaccines in adults: background for pandemic influenza vaccine safety monitoring. *Vaccine* 2009;27:2114-20.
- 51) Grabenstein JD. Clinical management of hypersensitivities to vaccine components. *Hosp Pharm* 1997;32:77-87.
- 52) GlaxoSmithKline. Flulaval[Prescribing information]. Research Triangle Park, NC:GlaxoSmithKline:2008
- 53) CSL Biotherapies Inc. Afluria[Prescribing information]. King of Prussia, PA: CSL Biotherapies Inc; 2008
- 54) Ohmit SE, Victor JC, Teich ER, et al. Prevention of symptomatic seasonal influenza in 2005-2006 by inactivated and live attenuated vaccines. *J Infect Dis* 2008;198:312-7.

- 55) Sivadon-Tardy V, Orlikowski D, Porcher R, et al. Guillain-Barre syndrome and influenza virus infection. Clin Infect Dis 2009;48:48-56.
- 56) U.S. Department of Health and Human services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research, Guidance for industry: Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials.
- 57) U.S. Department of Health and Human services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research, Guidance for Industry: Clinical Data Needed to Support the Licensure of Seasonal Inactivated Influenza Vaccine
- 58) The European Agency for the Evaluation Products Human Medicines Evaluation Unit : Note for Guidance on Harmonisation of Requirements for Influenza Vaccine

11. 부록

11.1 예측 부작용 및 사용상의 주의사항

11.1.1 시험백신의 예측 부작용 및 사용상의 주의사항

각 개발사에서 수행한 비임상시험 성적 등을 토대로 작성

11.1.2 플루아릭스프리필드시린지의 예측 부작용 및 사용상의 주의사항

1. 다음의 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 백신의 주성분 및 성분(계란성분 계단백질, 포르말린, 겐타마이신, 데옥시콜린산 등)에 과민반응을 나타내는 자.
- 2) 열성질환 또는 급성 감염 환자(접종을 연기해야 한다).
- 3) 이전에 인플루엔자백신 접종으로 심한 과민반응을 나타낸 자
- 4) 이전에 인플루엔자백신 접종으로 6주 이내에 길랑-바레 증후군이나 다른 신경이상을 나타낸 자

2. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것

- 1) 다른 근육 주사와 같이, 혈우병, 혈소판감소증 같은 출혈성 질환이 있는 환자 또는 항혈액응고 치료를 받고 있는 자는 유익성이 위험성을 상회하지 않는 한 이 약을 접종하여서는 안 된다.
접종 시, 주사 후 혈종의 위험성을 피하기 위해 신중히 투여하여야 한다.
- 2) 프리필드시린지의 tip cap은 자연 라텍스 고무를 포함할 수 있으며 라텍스에 민감한 사람에서 알러지반응을 유발할 수 있으므로 신중히 투여하여야 한다.

3. 약물유해반응

- 1) 국소반응: 발적, 통증, 부종, 경결 및 주사부위의 통압과 같은 반응이 나타날 수 있으나, 대체로 곧 소실되었다. 극히 드물게 반상출혈이

보고되었다.

- 2) 전신반응: 불쾌감, 피로, 오한, 발열, 발한, 두통, 근육통, 관절통과 같은 전신반응이 백신 접종 수 시간 후에 나타날 수 있으나, 대체로 1~2일 후에 소실되었다. 다른 백신 접종시와 마찬가지로 접종 신경통(통증성 신경자극)이 유발될 수 있다.
- 3) 과민반응: 백신의 성분에 대하여 알레르기의 병력이 있는 피접종자에서 알레르기 반응이 아주 드물게 보고되었다. 매우 드물게 중증의 과민반응(아나필락시양 속)이 나타날 수 있다.
- 4) 기타: 인플루엔자 백신 접종 후 감각 이상, 마비, 신경통, 경련과 같은 신경학적 이상, 뇌 또는 신경의 염증성 변화(예:길랑-바레 증후군) 뿐만 아니라 혈소판 감소증, 혈관염이 드물게 보고된 적이 있다. 뇌병증, 시신경염/시신경병증, 부분 안면마비, 팔신경얼기신경병증(brachial plexus neuropathy)과 같은 신경학적 이상이 인플루엔자백신 접종과 시기적으로 관계가 있는 것으로 보고되었다. 미세혈관염(혈관염)은 인플루엔자백신 접종과 시기적으로 관계가 있는 것으로 보고되었다.
- 5) 임상시험에서, 이 백신은 생후 6개월~18세에서 2,000명 이상 및 18~60세 이상에서 22,000명 이상의 대상자에 투여되었다.

빈도수에 대한 정의는 다음과 같다.

매우 흔하게 : $\geq 10\%$

흔하게 : $\geq 1\%$ 및 $< 10\%$

때때로 : $\geq 0.1\%$ 및 $< 1\%$

드물게 : $\geq 0.01\%$ 및 $< 0.1\%$

매우 흔하게 : 주사부위 통증, 식욕 상실¹, 과민¹, 졸음¹, 두통, 피로, 근육통

흔하게 : 주사부위의 발적², 부종² 및 경결, 발한, 오한, 관절통

때때로 : 어지러움, 발열³

¹생후 6개월~5세의 피접종자에서 보고됨.

²생후 6개월~18세의 피접종자에서 매우 흔하게 보고됨.

³생후 6개월~18세의 피접종자에서 흔하게 보고됨.

6) 시판 후 조사 결과

※ 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 5년 동안 875명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 유해 사례 발현율은 27.8%(243명/875명, 487건)로 보고되었고, 이 중 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 17.7%(155명/875명, 313건)이며, 다음과 같이 보고되었다.

- ① 신경계 : 두통(0.3%)
- ② 전신 및 투여부위 : 통증(11.5%), 경결(4.8%), 발적(7.4%), 부종(6.6%), 주사부위 가려움증(0.5%), 피로(0.7%), 권태(0.3%), 오한(0.5%), 발한(0.5%), 발열(0.8%)
- ③ 감염 : 위장관염(0.1%)
- ④ 근골격계 및 결합조직 : 근육통(1.5%), 관절통(0.1%)

중대한 유해사례는 가와사키병 1건이 있었으며, 인과관계 평가는 불가하였다. 예상하지 못한 약물유해반응은 5건으로 주사부위 가려움증 4건 및 위장관염 1건이 있었으며 인과관계가 있는 것으로 평가되었다. 발적 유해사례는 부종 2건, 발열 2건, 발적 1건, 과민반응 1건, 봉와직염 1건, 두드러기 1건, 통증 2건, 주사부위 농양 1건이었다.

※ 전세계에서 시판 후 보고된 자발적 유해사례는 다음과 같다. 다음의 유해사례는 중대한 약물유해반응이나 이 백신과 인과관계가 있는 것 뿐만 아니라 다른 백신 또는 다른 약물과의 인과관계가 있는 것을 모두 포함한다. 이 보고는 자발적으로 불특정한 인구에서 보고되었으므로 빈도나 백신과의 인과관계 평가가 항상 신뢰할 수 있는 것은 아니다.

- ① 혈관 림프계 이상: 자가면역성 용혈성 빈혈, 임파종, 혈소판 감소증
- ② 심장 이상: 빈맥
- ③ 귀 이상: 어지러움
- ④ 눈 이상: 결막염, 눈자극, 눈통증, 눈충혈, 눈 및 눈꺼플 부종
- ⑤ 위장관 이상: 복부 통증 또는 불편함, 구역, 입, 혀, 목구멍 부종
- ⑥ 전신 이상과 투여부위 증상: 무력증, 가슴통증, 오한, 화끈거림, 접종부위 부음, 접종부위 반응, 접종부위 열기, 통증

- ⑦ 면역계 이상: 속을 포함한 아나필락시스 반응, 아나필락시양 반응, 과민반응, 혈청병
- ⑧ 감염: 접종 부위 농양, 접종부위 봉와직염, 인두염, 비염, 편도선염
- ⑨ 근골격계 및 결합조직 이상: 극도의 통증
- ⑩ 신경계 이상: 경련, 현기증, 뇌척수염, 안면신경마비, 안면마비, 길랑-바레 증후군, 감각저하, 척수염, 신경염, 신경장해, 마비.
- ⑪ 호흡기, 흉부 및 종격동 이상: 천식, 기관지 경련, 기침, 호흡곤란, 폐렴, 호흡장애, 천명.
- ⑫ ⑫ 피부 및 피하조직 이상: 혈관신경계 부종, 홍반, 다형성 홍반, 안면 부종, 소양증, 발진, Stevens-Johnson syndrome, 두드러기.
- ⑬ 혈관계 이상: Henoch-SchÖnlein purpura, 혈관염

4. 일반적 주의

- 1) 이 백신은 인플루엔자 바이러스에 의한 질환인 경우에만 예방할 수 있으며, 인플루엔자와 유사한 증상을 나타내는 다른 원인에 의한 감염은 예방하지 않는다.
- 2) 내인성 또는 의인성 면역저하자에서는 항체 반응이 충분히 발현되지 않을 수 있다.
- 3) 다른 주사용 백신제제처럼, 백신 접종 후 드물게 발생할 수도 있는 아나필락시 반응에 대비하여 적절한 응급조치가 취해질 수 있도록 준비한다.
- 4) 피접종자 또는 그 보호자에게 접종 당일 및 다음날은 안정하게 하고 접종부위를 청결하게 유지하며 접종 후 고열, 경련 등의 증상이 나타날 경우에는 신속히 의사의 진찰을 받도록 주의시킨다.
- 5) 인플루엔자 백신은 인플루엔자가 유행하기 전에 적극 접종을 권장하나(9~11월),역학적인 상황에 따라 더 늦게 접종될 수도 있다.
- 6) 인플루엔자 백신은 당해에 추천된 균주로 제조된 새로운 백신으로 매년 접종해야 한다.

5. 상호작용

- 1) 동시에 면역억제요법을 받거나 또는 면역결핍증이 있는 경우에는 백신에 의한 면역반응에 영향이 있을 수 있다.
- 2) 이 백신은 다른 백신과 동시에 접종할 수 있다. 단, 접종 부위는 달리한다.
- 3) 접종 후 이상반응은 이 백신뿐만 아니라 동시에 접종한 다른 백신에 의해서도 나타날 수 있음을 주지하여야 한다.
- 4) 다른 백신과의 접종 간격은 고려하지 않아도 된다.
- 5) 인플루엔자 백신 접종 후, ELISA법을 이용하여 HIV1, HCV, 그리고 특히 HTLV1에 대한 항체를 측정하는 혈청 검사시 위양성 반응 결과(Western Blot technique으로 위양성임을 확인)가 보고된 적이 있다. 이러한 일시적인 위양성 결과는 백신 접종에 의한 IgM 반응에 기인한 것으로 판단된다.
- 6) 면역억제요법(방사선요법, 항대사제, 알킬화제, 세포독성 약물 및 생리적 유지량 보다 많은 양의 코르티코스테로이드)은 이 백신의 면역반응을 감소시킬 수 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 동물 및 인간을 대상으로 한 임신 중 투여에 대한 적절한 연구결과가 없었으므로, 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에게는 명확하게 필요한 경우에만 투여해야 한다.
- 2) 이 약물의 모유로의 이행 여부는 알려져 있지 않으므로 수유 중에는 주의하여 투여해야 한다.

7. 적용상의 주의사항

- 1) 접종 전, 백신을 육안으로 확인하여 어떠한 이물질이나 물리적 성상에 변화가 있는 지 검사한다.
- 2) 사용 전 백신을 잘 흔들어 무색 또는 유백색의 액체가 되도록 하며, 이상이 있는 경우에는 사용하지 않는다.

- 3) 장기간 보관 시 백신에 약간의 응집이 있을 수 있으나 품질에 이상이 있는 것은 아니며, 백신을 흔들면 쉽게 없어질 수 있다.
- 4) 이 백신은 절대로 정맥주사하지 않는다.
- 5) 다른 백신과 동일한 주사기에서 혼합하여 사용해서는 안된다.

8. 저장상의 주의사항

- 1) 이 백신은 차광하여 냉장 보관한다.
- 2) 이 백신은 동결하여서는 안된다.

12. 별첨 목록

별첨 1. 시험대상자 동의설명서 및 서면동의서

별첨 2. 임상시험실시기관 및 시험자

별첨 3. 피해자 보상에 대한 규약

4. 인플루엔자 백신 다국가 임상시험 프로토콜 - 소아·청소년(영문)

[example] Protocol

A multinational, multicenter, randomized, double blind, active controlled, phase III study to evaluate the immunogenicity and safety of 'influenza vaccine' administered intramuscularly in healthy children and adolescents

Protocol No.	Influenza_CH_301
Protocol Version/ Effective Date:	Version 1.0_01 Oct 2015
Study Drug:	Influenza vaccine
Study Phase:	Phase III
Sponsor :	Undecided
CRO :	Undecided
Study coordinator:	Undecided
Planned Study Period	12 months following IRB's approval date of the protocol

Confidential

*This document is the property of *** and may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without the express permission of ****

TABLE OF CONTENTS

□ GLOSSARY OF TERMS	237
□ PROTOCOL SYNOPSIS	238
□ STUDY SCHEDULE CHART	243
1) Subjects without history of influenza vaccination among groups aged 6 months ~ 9 years	243
2) Subjects with history of influenza vaccination and subjects aged 9 years or older among groups aged 6 months ~ 9 years	244
1. INTRODUCTION	245
1.1 Background of Clinical Study	245
1.2 Rationale for Clinical Study	249
1.2.1 Non-clinical immunogenicity study	249
1.2.2 Toxicity study	249
1.2.3 Clinical study	249
2. OBJECTIVE AND HYPOTHESIS	250
2.1 Primary Objectives	250
2.2 Secondary Objectives	250
3. STUDY DESIGN OVERVIEW	251
3.1 Study Design	251
3.2 Number of Subjects and Estimated Sample Size	252
3.2.1 Number of subjects	252
3.2.2 Grounds for calculation	252
3.3 Participating Countries and Institutions in the Clinical Study	254
3.4 Allocation of Treatment Group	255

4. ASSESSMENT AND PROCEDURE OF STUDY 256

4.1 Assessment 256

 4.1.1 Immunogenicity assessment 256

 4.1.2 Safety assessment 258

 4.1.3 Others 260

4.2 Procedure by Visit 261

 4.2.1 Subjects with history of influenza vaccination and subjects aged 9 years or older among groups aged 6 months ~ 9 years 261

 4.2.2 Subjects with history of influenza vaccination and subjects aged 9 years or older among groups aged 6 months ~ 9 years 264

5. SELECTION OF SUBJECTS AND DROPOUT CRITERIA 267

5.1 Inclusion Criteria 267

5.2 Exclusion Criteria 267

5.3 Discontinuation and Dropout Criteria 269

5.4 Temporary Discontinuation 269

5.5 Management of Compliance and Deviations from Protocol 270

6. INVESTIGATIONAL PRODUCT 271

6.1 Overview of the Investigational Product 271

 6.1.1 Study drug 271

 6.1.2 Control drug 271

6.2 Dosage, Administration, and Administration Period 271

6.3 Production/Packing and Labelling of Study Vaccine 272

6.4 Management of Investigational Products 272

 6.4.1 Shipment and storage conditions of study vaccine 272

 6.4.2 Inventory of study vaccine 273

 6.4.3 Spare study vaccines 273

 6.4.4 Return of unused study vaccines 273

6.5 Double-blind Conditions	274
6.5.1 Maintenance of double-blind conditions and unblinding	274
6.5.2 Unblinding after termination of study	275
6.6 Concomitant Medication and Treatment	275
6.6.1 Concomitant medication	275
6.6.2 Contraindicated medication	276
7. ENDPOINTS AND STATISTICAL ANALYSIS PLAN	278
7.1 Endpoints	278
7.1.1 Primary immunogenicity endpoints	278
7.1.2 Secondary immunogenicity endpoints	278
7.1.3 Safety endpoint	279
7.2 Statistical Analysis Plan	279
7.2.1 Definition of analysis group	279
7.2.2 General principle of statistics	280
7.2.3 Analysis of demographic data and baseline characteristics	280
7.2.4 Efficacy Analysis	280
7.2.5 Safety Analysis	282
7.2.6 Handling of dropout or missing values	283
8. ADVERSE EVENTS	284
8.1 Definition of Adverse Event	284
8.2 Collection and Documentation of Adverse Events	285
8.3 Evaluation of Adverse Events	286
8.3.1 Evaluation criteria	286
8.3.2 Causal relation with study drug	288
8.4 Reporting of Serious Adverse Events	289
8.5 Report and Measures against Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR)	290

9. ETHICAL CONSIDERATIONS AND ADMINISTRATIVE PROCEDURES ... 292

- 9.1 Observance of Protocol 292
- 9.2 Approval and Amendment of Protocol 292
- 9.3 Procedure of Consent by Subject 292
- 9.4 Measures for Protection of Subject’s Safety 293
- 9.5 Post-study Treatment of Subject and Treatment Criteria 294
- 9.6 Subject Indemnification 294
- 9.7 Keeping of Study Related Documents and Records 294
 - 9.7.1 CRF and supporting document 294
 - 9.7.2 Peruse of supporting data 294
 - 9.7.3 Keeping of clinical study data 295
 - 9.7.4 Audit and inspection 295
- 9.8 Confidentiality of Clinical Study Documents and Subject Records ... 295
- 9.9 Monitoring of Institution 296
- 9.10 Withdrawal of Study 296
- 9.11 Clinical Study Report and Publication 297

10. REFERENCES 298

11. ANNEX 304

- 11.1 Expected Adverse Events and Precautions 304
 - 11.1.1 Expected adverse events and precautions in use of <study vaccine>
..... 304
 - 11.1.2 Expected adverse events and precautions of FLUARIX Prefilled
Syringe 304

12. LIST OF ATTACHMENTS 311

□ GLOSSARY OF TERMS

- ADR : Adverse Drug Reaction
- AE : Adverse Event
- CDC : Centers for Disease Control and Prevention
- CRF : Case Report Form
- CRO : Contract Research Organization
- ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
- FAS : Full Analysis Set
- FDA : Food & Drug Administration
- GLP : Good Laboratory Practice
- GMT : Geometric Mean Titer
- GMR : Geometric Mean Ratio
- HCG : Human Chorionic Gonadotropin
- HIV : Human Immunodeficiency Virus
- ICF : Informed Consent Form
- ICH : International Conference on Harmonization
- Lab. : Laboratory
- LAR : Legally Acceptable Representative
- mg : Milligram
- PP : Per Protocol
- RBC : Red Blood Cell
- RNA : Ribonucleic Acid
- SD, std : Standard Deviation
- SOP : Standard Operating Procedure
- WHO : World Health Organization

□ PROTOCOL SYNOPSIS

Title	A multinational, multicenter, randomized, double blind, active controlled, phase III study to evaluate the immunogenicity and safety of 'influenza vaccine' administered intramuscularly in healthy children and adolescents
Sponsor	Undecided
CRO	Undecided
Institution and Principal Investigator	See Attachment 2.
Study period	12 months from IRB approval date
Study population	Healthy male and female children and adolescents aged 6 months ~ 18 years
Objectives	<p>To evaluate the immunogenicity and safety of "influenza vaccine" in healthy children and adolescents aged 6 months ~ 18 years</p> <p>1) Primary objectives</p> <p>(1) To demonstrate that treatment group is non-inferior to control group by evaluating GMTs($GMT_{\text{control drug}}/GMT_{\text{study drug}}$) measured with Hemagglutination Inhibition (HI) antibody titer at 28 days following study drug vaccination</p> <p>(2) To demonstrate that treatment group is non-inferior to control group by evaluating difference ($SCR_{\text{control drug}}-SCR_{\text{study drug}}$) between seroconversion rates at 28 days following study drug vaccination</p> <p>2) Secondary objectives</p> <p>(1) To evaluate the percentage of seroconverted* subjects following vaccination against HI antibody</p> <p>(2) To evaluate the percentage of seroconverted* subjects with protection antibody titer formed following study drug vaccination against HI antibody</p> <p>(3) To evaluate GMT(Geometric Mean Titer) and GMR(Geometric Mean Ratio) measured with HI antibody titer before study drug vaccination (Day 0) and at 28 days following vaccination</p> <p>(4) To perform safety evaluation by observing solicited, local, and systemic adverse events which occurred in 7 days following study drug vaccination</p> <p>(5) To perform safety evaluation by observing unsolicited adverse events which occurred in 180 days following vaccination</p>
Study Phase and Design	A multinational, multicenter, randomized, double-blind, active controlled phase III study

Methodology

This clinical study was designed as a double-blind, randomized, multicenter, and activator-controlled study.

Once subjects or their LARs (However, for subjects aged under 7 years, only consent of their LARs is required.) voluntarily consented to participate in the clinical study, medical examinations and tests required in the protocol will be conducted, eligibility of each subject will be performed, and only subjects who meet all of the inclusion criteria and none of the exclusion criteria will be randomized into either treatment group or control group according to the order of participation in the study by age group mentioned below, and the predefined randomization.

- ≥ 6 months ~ < 3 years
- ≥ 3 years ~ < 9 years
- ≥ 9 years ~ < 18 years

At Visit 1, blood sample will be collected from a subject who is given randomization number, and study vaccine 0.25 mL or 0.5 mL will be intramuscularly injected into the anterolateral thigh or deltoid according to age. However, subjects aged 6 months ~ 9 years who have not been vaccinated with influenza vaccine shall visit again 4 weeks following first vaccination and receive second vaccination. 4 weeks after the end of final vaccination, subjects shall visit the institution, take blood sampling, and receive antibody titer test. Also, whether a serious adverse event occurred from end-of-study visit to 180 days following final vaccination with the study vaccine shall be checked by phone visit.

- 1) Subjects without history of influenza vaccination among groups aged 6 months ~ 9 years

Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6
Day 0	1 st vaccination+ Day 3~6	1 st vaccination+ Day 28+7	2 nd vaccination+ Day 3~6	2 nd vaccination+ Day 28+7	2 nd vaccination+ Day 180+7
Screening & Randomization Visit	Phone Visit	Institution Visit	Phone Visit	End-of-study Visit	Follow-up Visit (Phone Visit)
1 st Vaccination AE Assessment Immunogenicity Assessment	AE Assessment	2 nd Vaccination AE Assessment	AE Assessment	AE Assessment Immunogenicity Assessment	Check of SAE

- 2) Subjects with history of influenza vaccination and subjects aged 9 years or older among groups aged 6 months ~ 9 years

Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4
Day 0	Vaccination+Day 3~6	Vaccination+Day 28+7	Vaccination+Day 180+7
Screening & Randomization Visit	Phone Visit	End-of-study Visit	Follow-up Visit (Phone Visit)
1 st Vaccination AE Assessment Immunogenicity Assessment	AE Assessment	AE Assessment Immunogenicity Assessment	Check of SAE

Investigational Products	Study vaccine : Influenza vaccine Control vaccine : appropriate control vaccine (i.g. Fluarix® prefilled syringe)			
Dosage & Administration, and Route of Administration	According to subject's age, 0.25 mL shall be intramuscularly injected (anterolateral thigh or deltoid) for vaccination to a subject aged under 3 years per dose, and 0.5 mL to a subject aged 3 years or older. However, the relevant dose shall be vaccinated twice to subjects aged under 9 years who do not have vaccination history at an interval of 4 weeks.			
Number of Subjects		Study group	Control group	Total sample size
	Immunogenicity-evaluated cases	583	583	1166
	Dropout(10%)-allowed cases	648	648	1296
Inclusion Criteria	<ol style="list-style-type: none"> 1) Healthy male and female children and adolescents aged 6 months ~ 18 years 2) Those who are found to be negative in pregnancy test (Urine HCG) performed at screening visit among women who begin menarche 3) Those who were born following the normal gestational period (37 weeks) 4) If subjects and their LARs received detailed explanations about this clinical study, voluntarily decided to participate in this study, and gave written consent (However, for subjects aged under 7 years, only consent of their LARs is required.) 			
Exclusion Criteria	<ol style="list-style-type: none"> 1) Those who have history of allergy to ingredients composing an egg or chicken, and vaccine 2) Those who have history of influenza vaccination in the past 6 months prior to screening 3) Those who have immune dysfunctions including immunodeficiency disease, or have family history of these 4) Those who donated blood in a week before vaccination with the study vaccine, or those who plan to donate blood between day 1 of vaccination and the 3 months after the vaccination with the study vaccine 5) Those who have medical history of Guillain-Barre syndrome 6) Those who have medical history of Down's syndrome or cytogenetic disorders 7) Those who are judged to be ineligible to participate in the clinical study due to severe chronic diseases (e.g.: cardiovascular diseases except controllable hypertension, respiratory diseases accompanied with respiratory failure, metabolic diseases, renal impairment, hemoglobinopathy, etc.) 8) Hemophilia patients who are likely to cause severe bleeding in intramuscular injection or those who are being administered anticoagulant 			

	<p>9) Those who have acute febrile disease (temperature in excess of 38.0°C) in 72 hours before vaccination with the study vaccine</p> <p>10) Those who have been vaccinated with other vaccine in 28 days before vaccination with the study vaccine or are scheduled to be vaccinated during study period</p> <p>11) Those who have been administered immunosuppressant or immune modifying drug in 3 months before vaccination with the study vaccine</p> <p>(1) Azathioprine, Cyclosporin, Interferon, G-CSF, Tacrolimus, Everolimus, Sirolimus, etc.</p> <p>(2) High-dose corticosteroids (it is allowed to administer corticosteroid equivalent to up to 15mg/kg daily based on Prednisolone, but if a dose of 2mg/kg or more is continuously administered in excess of 14 days, it is considered as high dose, such case is excluded from this study. However, inhaled, intranasal, and topical administration of corticosteroids is allowed irrespective of the dose.).</p> <p>12) Those who have been administered immunoglobulin or blood-derived formulation in 3 months before vaccination with the study vaccine or are expected to be administered them during study period</p> <p>13) Those who have participated in other clinical studies in 30 days before vaccination with the study vaccine and who are scheduled to participate in other clinical study during this clinical study</p> <p>14) Others who are judged to be ineligible by the investigator as clinically significant medical or psychological opinion</p>
<p>Immunogenicity Evaluation</p>	<p>1) Primary endpoints :</p> <p>(1) GMTs($GMT_{control\ drug}/GMT_{study\ drug}$) measured with Hemagglutination Inhibition (HI) antibody titer at 28 days following study drug vaccination</p> <p>(2) Difference ($SCR_{control\ drug}-SCR_{study\ drug}$) between seroconversion rates measured with HI antibody titer at 28 days following study drug vaccination</p> <p>2) Secondary endpoints:</p> <p>(1) Percentage of seroconverted* subjects following vaccination against HI antibody</p> <p>* Seroconversion is defined as follows: HI antibody titer is less than 1:10 prior to study drug vaccination (Day 0) and titer at 28 days following study drug vaccination is more than 1:40 (Case 1), or HI antibody titer is more than 1:10 prior to study drug vaccination (Day 0) and titer at 28 days following study drug vaccination increased by more than 4 folds at least(Case 2)</p> <p>(2) Percentage of seroprotected* subjects following study drug vaccination against HI antibody</p>

	<p>* Seroprotection is defined as follows: HI antibody titer at 28 days following study drug vaccination is more than 1:40.</p> <p>(3) GMT(Geometric Mean Titer) and GMR(Geometric Mean Ratio) measured with HI antibody titer prior to study drug vaccination (Day 0) and at 28 days following vaccination</p>
Safety Evaluation	<ol style="list-style-type: none"> 1) Solicited adverse event at 7 days from the date vaccinated with the study vaccine 2) Unsolicited adverse event at 180 days from the date vaccinated with the study vaccine 3) Vital signs, physical examination

□ STUDY SCHEDULE CHART

1. Subjects without history of influenza vaccination among groups aged 6 months ~ 9 years

Period	Screening & First Vaccination	Second Vaccination & Observation				Follow-up
Visit	1	2 ¹	3	4 ¹	5	6
Day	Day 0	1 st Vaccination + Day 3~6	1 st Vaccination + Day 28+7	2 nd Vaccination + Day 3~6	2 nd Vaccination + Day 28+7	2 nd Vaccination + Day 180+7
Informed consent form	✓					
Giving out screening No.	✓					
Demographic investigation	✓					
Height & weight	✓				✓ ²	
Investigation of medical history and medication history	✓					
Vital signs ³	✓		✓		✓	
Physical examination ⁴	✓		✓		✓	
Inclusion/exclusion criteria	✓					
Blood sampling and immunogenicity(ELISA) test ⁵	✓ ⁶				✓	
Randomization	✓					
Vaccination with study drug	✓		✓			
Distribution of diary card	✓		✓			
Collection of diary card			✓		✓	
Phone visiting		✓		✓		✓
Check of AEs	✓ ⁷	✓ ⁸	✓ ^{7, 8}	✓ ⁸	✓ ⁸	✓ ⁸
Check of concomitant medication		✓	✓	✓	✓	

1 : Make sure that the well-trained investigator will call the subject or his/her LAR in 3rd6 after vaccination, respectively, and ask them to write down the AE incurred in the diary card. Also, next visit schedule shall be notified to them.

2 : Measure weight only.

3 : Measure vital signs prior to other planned procedures.

4 : Medical examination by stethoscopy, interview, percussion, and palpation of appearance, skin, head/neck, chest/lung, heart, abdomen, urogenital system, extremities, musculoskeletal system, nervous system, and lymphatic gland.

5 : Antibody titer test (ELISA) will be entirely conducted in the central lab.

6 : Blood sampling shall precede IP vaccination.

7 : For acute reactions from vaccination, symptoms appearing after observation for 30 minutes at least after vaccination shall be recorded.

8 : Immediate reactions, and local and general adverse events shall be checked through medical examination by interview.

- Solicited Local Reactions : Pain, Tenderness, Erythema/redness, induration/swelling
- Solicited General Reactions : Fever, nausea/vomiting, diarrhea, headache, fatigue, Myalgia
- Solicited Local and General Reactions, which subject or his/her LAR observes for 7 days after vaccination shall be recorded in the 'diary card' every day. Any other reactions which appear until 180 days after vaccination shall also be recorded in the 'diary card'.

2. Subjects with history of influenza vaccination and subjects aged 9 years or older among groups aged 6 months ~ 9 years

Period	Screening & vaccination	Observation		Follow-up
	1	2 ¹	3	4
Day	Day 0	Day 3~6	Day 28+7	Day 180+7
Informed consent form	✓			
Giving out screening No.	✓			
Demographic investigation	✓			
Height & weight	✓		✓ ²	
Investigation of medical history and medication history	✓			
Vital signs ³	✓		✓	
Physical examination ⁴	✓		✓	
Inclusion/exclusion criteria	✓			
Blood sampling and immunogenicity(ELISA) test ⁵	✓ ⁶		✓	
Randomization	✓			
Vaccination with study drug	✓			
Distribution of diary card	✓			
Collection of diary card			✓	
Phone visiting		✓		✓
Check of AEs	✓ ⁷	✓ ⁸	✓ ⁸	✓ ⁹
Check of concomitant medication		✓	✓	

1 : Make sure that the well-trained investigator will call the subject or his/her LAR in 3~6 after vaccination, respectively, and ask them to write down the AE incurred in the diary card. Also, next visit schedule shall be notified to them.

2 : Measure weight only.

3 : Measure vital signs prior to other planned procedures.

4 : Medical examination by stethoscopy, interview, percussion, and palpation of appearance, skin, head/neck, chest/lung, heart, abdomen, urogenital system, extremities, musculoskeletal system, nervous system, and lymphatic gland.

5 : Antibody titer test (ELISA) will be entirely conducted in the central lab.

6 : Blood sampling shall precede IP vaccination.

7 : For acute reactions from vaccination, symptoms appearing after observation for 30 minutes at least after vaccination shall be recorded.

8 : Immediate reactions, and local and general adverse events shall be checked through medical examination by interview.
 - Solicited Local Reactions : Pain, Tenderness, Erythema/redness, induration/swelling
 - Solicited General Reactions : Fever, nausea/vomiting, diarrhea, headache, fatigue, Myalgia
 - Solicited Local and General Reactions, which subject or his/her LAR observes for 7 days after vaccination shall be recorded in the 'diary card' every day. Any other reactions which appear until 180 days after vaccination shall also be recorded in the 'diary card'.

9 : Investigate and document SAEs which appear from end-of-study visit to follow-up visit period.

1. INTRODUCTION

1.1 Background of Clinical Study

Influenza virus annually causes acute respiratory infections in all age groups. In temperate climates, the virus spreads during the winter, causing disruptions in daily living amongst people with normal immunity, while causing severe infections with complications in elderly people above 65 years old, and in children under 2 years of age. Major infections result in increased mortality, as well as significant socioeconomic loss. Antigenic changes are common, leading to potential pandemic outbreak in populations without adequate immunity. Hence, the virus and the disease which results are major public health concerns requiring preventive international monitoring. The most effective means of prevention and control is through annual influenza vaccination ⁽¹⁾.

The influenza virus is a single strand spiral RNA virus (Orthomyxovirus) that can be classified into A, B and C types according to nucleic acid sequence, with A and B types responsible for most human infections. Subtypes within type A virus are decided upon by the surface antigens hemagglutinin (HA) and neuramidase (NA), with H1, H2, H3 and N1, N2 subtypes responsible for human infections. Minor (antigenic drift) or major antigenic changes (antigenic shift) lead to small or large scale epidemics, as exemplified by the H1N1 pandemic of 2009 ^(1,2). In contrast, influenza B is divided into 2 genetic lineages (Yamata and Victoria) with minimal antigenic changes. During viral epidemics, both lineages can cause infection ⁽³⁾.

Host immunity is decided upon by antibodies against HA, and as the antibodies are type-specific cross immunity against other types is uncommon ^(4,5).

Once activity of influenza is increased, viral outbreak within the community may last for 4 to 8 weeks or longer. Viral spread may occur 24 hours before onset of symptoms, and viral shedding through nasal secretions occurs for a maximum duration of 3 days since symptom onset ⁽⁶⁾. Although for healthy adults, infection rate of influenza virus is low at 2-10% with rare diagnoses of severe infection ⁽⁷⁻¹¹⁾, incidence of infection, and subsequent complications and mortality, is high in elderly patients 65 years old or above, pregnant women, and patients with chronic illnesses. For elderly patients especially, incidence of influenza-related complications and death is markedly high ^(12, 13). Also, for pregnant women, rates of infection and complications are 5 times higher than before pregnancy ⁽¹⁴⁾. In immunocompromised patients, such as in children, duration of symptoms after infection is prolonged with delayed clearance of the virus ^(15, 16).

Although frequent hand washing and improved respiratory hygiene may help in the prevention of influenza infection ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾, annual influenza vaccination remains the most important means of infection prevention and management, and is essential in the elderly age group, pregnant women, patients with chronic illnesses and other immunocompromised patients ⁽²⁰⁻²⁴⁾.

Efficacy (i.e., prevention of illness among vaccinated persons in controlled trials) and effectiveness (i.e., prevention of illness in vaccinated population) depends on factors such as the age and immune status of the vaccinee, and similarities between vaccine type and circulating influenza virus type. Results of these endpoints may also depend on the method of evaluation, with immunogenicity study based on measurements of HA antibodies pre- and post-immunization to confirm changes in seroconversion rates being the most common method.

In adults less than 65 years old, high immunogenicity is obtained with 1 dose of TIV (trivalent inactivated influenza vaccine) ^(25, 26), resulting in

decreased admission rates, cardiovascular complications and death^(27, 28). For adults with chronic illnesses, the vaccine is less effective; still, the admission rate and mortality is lower than without vaccination, and serial vaccinations annually may result in greater effect. Hence, vaccination of this patient population is also recommended⁽²⁰⁻²²⁾.

In immunodeficient patients, vaccine immunogenicity depends on CD4 T-lymphocyte count. For example, in an HIV positive patient with more than 100 CD4 T-lymphocytes and less than 30,000 HIV viral copies, effective immunogenicity may be predicted⁽¹⁶⁾. In organ transplant recipients, vaccine effectiveness depends on the organ transplanted, as well as the time frame from transplantation to vaccination. Recipients of kidney or heart transplants maintain good immunogenicity, while recipients of liver transplants tend to show lower antibody titers⁽²⁹⁻³¹⁾. Vaccination within 4 months of transplant tends to result in low immunogenicity⁽³²⁾.

Influenza vaccination is strongly recommended in pregnant women as they show a favorable immunologic response after vaccination^(33, 34), and antibodies may passively transfer to the fetus, resulting in protection of the neonate^(35, 36).

For elderly patients above the age of 65, high dose vaccination results in greater immunogenicity than standard dose vaccination. Still, standard dose vaccination allows for lowered admission rate and mortality, and is, thus, highly recommended in this population⁽³⁷⁻³⁹⁾. Recently, there has been much interest in means of heightening the vaccine response in the elderly with measures such as vaccines containing adjuvant, or high dose vaccination, with several countries already incorporating these measures into practice.

The most common adverse effect after influenza vaccination in adults is local pain at the site of injection, with an incidence of 10-64% and a natural history of resolution within 2 days⁽⁴⁰⁾. Systemic adverse effects are rare, with no

difference in incidence between the elderly patient group and those with chronic illnesses⁽⁴¹⁾. However, in the elderly patient group the incidence of adverse effects are higher in recipients of high dose vaccination than in those who received standard dose vaccination, although without difference in terms of severity of adverse effects⁽³⁸⁾. No adverse effects have been noted in the fetuses and neonates born to women who received vaccination, and no difference in adverse effects were noted between pregnant women and healthy adults⁽⁴²⁻⁴⁴⁾. In patients with chronic illnesses, vaccination did not lead to aggravation of underlying disease^(45, 46), and no effect was noted on allograft function and possible graft rejection in organ transplant recipients^(47, 48), underscoring the safety of influenza vaccination in both patient groups.

As both the trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) and the live attenuated influenza vaccine (LAIV) derive from egg embryo, potential recipients with allergic reactions to egg protein or chicken produce (hives, angioedema, allergic asthma, systemic anaphylaxis) cannot receive influenza vaccine (consensus recommendation: grade D). Severe allergic reactions to influenza vaccination occur at an incidence of 1.5/1,000,000 (1.5 cases per 1 million doses administered), and is even rarer in the adult population^(49, 50). Influenza vaccination is not a contraindication for those with mild allergic reactions or local reactions to egg or feathers. Rare allergic reactions to vaccine antigen, antimicrobial agents, preservatives, stabilizers, or other vaccine components may occur, requiring close observation for 30 minutes after vaccination⁽⁵¹⁾. Approximately 1% of recipients may experience ocular and respiratory symptoms for a brief period within 24 hours of vaccination that subside without sequelae⁽⁵²⁻⁵⁴⁾. A form of Guillain-Barré syndrome may occur within 6 weeks but its association with vaccination is still under investigation⁽⁵⁵⁾.

1.2 Rationale for Clinical Study

1.2.1 Non-clinical immunogenicity study

These documentation have to be written on the basis of non-clinical test results performed by each developers.

1.2.2 Toxicity study

These documentation have to be written on the basis of non-clinical test results performed by each developers.

1.2.3 Clinical study

These documentation have to be written on the basis of non-clinical test results performed by each developers.

2. OBJECTIVE AND HYPOTHESIS

To evaluate the immunogenicity and safety of “influenza vaccine” in healthy children and adolescents aged 6 months ~ 18 years

2.1 Primary Objectives

- 1) To demonstrate that treatment group is non-inferior to control group by evaluating GMTs($\text{GMT}_{\text{control drug}}/\text{GMT}_{\text{study drug}}$) measured with Hemagglutination Inhibition (HI) antibody titer at 28 days following study drug vaccination
- 2) To demonstrate that treatment group is non-inferior to control group by evaluating difference ($\text{SCR}_{\text{control drug}}-\text{SCR}_{\text{study drug}}$) between seroconversion rates at 28 days following study drug vaccination

2.2 Secondary Objectives

- 1) To evaluate the percentage of seroconverted* subjects following vaccination against HI antibody
- 2) To evaluate the percentage of seroconverted* subjects with protection antibody titer formed following study drug vaccination against HI antibody
- 3) To evaluate GMT(Geometric Mean Titer) and GMR(Geometric Mean Ratio) measured with HI antibody titer before study drug vaccination (Day 0) and at 28 days following vaccination
- 4) To perform safety evaluation by observing solicited, local, and systemic adverse events which occurred in 7 days following study drug vaccination
- 5) To perform safety evaluation by observing unsolicited adverse events which occurred in 180 days following vaccination

3. STUDY DESIGN OVERVIEW

3.1 Study Design

This clinical study was designed as a double-blind, randomized, multicenter, and activator-controlled study.

Once subjects or their LARs (However, for subjects aged under 7 years, only consent of their LARs is required.) voluntarily consented to participate in the clinical study, medical examinations and tests required in the protocol will be conducted, eligibility of each subject will be performed, and only subjects who meet all of the inclusion criteria and none of the exclusion criteria will be randomized into either treatment group or control group according to the order of participation in the study by age group mentioned below, and the predefined randomization.

- ≥ 6 months ~ < 3 years
- ≥ 3 years ~ < 9 years
- ≥ 9 years ~ < 18 years

At Visit 1, blood sample will be collected from a subject who is given randomization number, and study vaccine 0.25 mL or 0.5 mL will be intramuscularly injected into the anterolateral thigh or deltoid according to age. However, subjects aged 6 months ~ 9 years who have not been vaccinated with influenza vaccine shall visit again 4 weeks following first vaccination and receive second vaccination. 4 weeks after the end of final vaccination, subjects shall visit the institution, take blood sampling, and receive antibody titer test. Also, whether a serious adverse event occurred from end-of-study visit to 42 days following final vaccination with the study vaccine shall be checked by phone visit.

- 1) Subjects without history of influenza vaccination among groups aged 6 months ~ 9 years

Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6
Day 0	1 st vaccination+ Day 3~6	1 st vaccination+ Day 28+7	2 nd vaccination+ Day 3~6	2 nd vaccination+ Day 28+7	2 nd vaccination+ Day 180+7
Screening & Randomization Visit	Phone Visit	Institution Visit	Phone Visit	End-of-study Visit	Follow-up Visit (Phone Visit)
1 st Vaccination AE Assessment Immunogenicity Assessment	AE Assessment	2 nd Vaccination AE Assessment	AE Assessment	AE Assessment Immunogenicity Assessment	Check of SAE

- 2) Subjects with history of influenza vaccination and subjects aged 9 years or older among groups aged 6 months ~ 9 years

Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4
Day 0	Vaccination+Day 3~6	Vaccination+Day 28+7	Vaccination+Day 180+7
Screening & Randomization Visit	Phone Visit	End-of-study Visit	Follow-up Visit (Phone Visit)
1 st Vaccination AE Assessment Immunogenicity Assessment	AE Assessment	AE Assessment Immunogenicity Assessment	Check of SAE

3.2 Number of Subjects and Estimated Sample Size

3.2.1 Number of subjects

	Study group	Control group	Total sample size
Immunogenicity-evaluated cases	583	583	1166
Dropout(10%)-allowed cases	648	648	1296

3.2.2 Grounds for calculation

The primary objective of this clinical study is to demonstrate that treatment group is non-inferior to control group within 1.5 and 10% of each clinical tolerance limit of GMT ratio and SCR difference at 28 days following study drug vaccination.

In this study, the result of the clinical study(A randomized Trial of Candidate Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccine versus Trivalent Influenza Vaccines in Children Aged 3-17 Years, JID 2013;207(15 June)), which was conducted by Joseph B. Domachowske et al., was cited to calculate the number of subjects in order to demonstrate non-inferiority of the study drug. As a result, log(GMT) standard deviation was 1.2(biggest standard deviation among strains), SCR of Strain A(H3N2) of FLUARIX was 70.7%(most conventional SCR when calculating the number of subjects among strains), and three strains must satisfy both the hypotheses, so statistical power of each hypothesis was set as 96.35% so that total statistical power could be 80%, and then the number of subjects was calculated.

[Hypothesis 1 : One-sided 97.5% CI (or upper limit of two-sided 95% CI) to a ratio of GMTs (GMT control group/GMT treatment group) shall not exceed 1.5.]

$$(1) \quad H_0 : \frac{GMT_c}{GMT_t} \geq 1.5 \quad H_1 : \frac{GMT_c}{GMT_t} < 1.5$$

Here, GMT_c is GMT(geometric mean) of control group, while GMT_t is treatment group.

In the above hypothesis, to calculate the number of subjects, log shall be taken on both sides of the hypothesis, and calculation formula for non-inferiority testing of mean difference between groups shall be applied as follows:

$$N = \frac{2\sigma^2(Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2}{\delta^2}$$

(2) $\delta = \log(1.5) = 0.41$, non-inferiority tolerance

(3) Standard deviation of $\sigma = 1.2$, log(GMT)

(4) $\alpha = 0.025$, $1 - \beta = 0.9635$

From the above,

$$N = \frac{2 \times 1.2^2 \times (1.96 + 1.79)^2}{0.41^2} = 241$$

[Hypothesis 2: One-sided 97.5% CI (or upper limit of two-sided 95% CI) to difference between SCRs (seroconversion rate control group - seroconversion rate treatment group) shall not exceed 10%.]

(1) $H_0: P_c - P_t \geq 0.1$, $H_1: P_c - P_t < 0.1$

Here, assume $P_c = P_t = P_{SCR}$.

(2) $\delta = 0.1$, non-inferiority tolerance

(3) $P_{SCR} = 0.707$, control group SCR

(4) $\alpha = 0.025$, $1 - \beta = 0.9635$

(5) Calculation formula

$$N = \frac{2 \times P_{SCR}(1 - P_{SCR})(Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2}{\delta^2}$$

From the above,

$$N = \frac{2 \times 0.707 \times (1 - 0.707) \times (1.96 + 1.79)^2}{0.1^2} = 583$$

Therefore, the number of subjects to meet both the hypotheses is 583, and in consideration of dropout rate 10%, the number of subject was calculated as 648. Accordingly, a total of 1,296 subjects (treatment group : 648, control group : 648) were calculated.

3.3 Participating Countries and Institutions in the Clinical Study

To ensure randomized 1,296 subjects (Study group 648 subjects, control group 648 subjects), a total of (undecided) institutions in number of (undecided) countries will participate in this study. Details of participating countries and sites are listed in the 'Appendix 2. Clinical trial sites and investigators.'

3.4 Allocation of Treatment Group

To guarantee scientific appropriateness of the clinical study, investigator's subjective opinion shall not intervene in assignment of subjects into each treatment group, and randomization procedure will be used, based on the concrete probabilistic theory.

Subjects who are eligible for the inclusion criteria and do not come under the exclusion criteria will be allocated to study group or control group, 648 respectively, according to the randomization plan and randomization code shall be assigned.

Randomized subjects shall be assigned each study drug corresponding to the subject's own randomization code as per the randomization list created by the biostatistician prior to the study.

The randomization table is that permutation of the number of columns (random number of A or B) generated by the randomization program of the SAS system, sequentially applied from subject number 1, which will be designed and generated by an independent statistician with SAS V9.4 prior to the study.

Only subjects who satisfy all of the inclusion criteria and none of the exclusion criteria will be assigned randomization code according to the order of enrollment. The principal investigator, subinvestigator, and coordinator shall assign the subject randomization code from central randomization center, using interactive web response system (IWRS).

4. ASSESSMENT AND PROCEDURE OF STUDY

4.1 Assessment

4.1.1 Immunogenicity assessment

4.1.1.1 Blood sampling and immunogenicity analysis

Blood sampling for hemagglutination inhibiting antibody(HI antibody) titer test shall be sterilely conducted to be about 5 mL at Visit 1 and final visit, and serum separation shall be conducted for HI antibody titer test.

Antibody titer measurement of serum samples for antibody titer test will be done by the Cental Lab.

Sampling and keeping

Venous blood 5 mL shall be collected, put into a test tube without anticoagulant, stood at normal temperature and kept for 30 minutes to induce blood coagulation, and then centrifuged at 2000 rpm for 15 minutes to gain serum, and 0.3 mL or more shall be put in each supplied cryovial with a disposable pipette for antibody titer test before vaccination and at 4 weeks after vaccination. This shall be divided into three and kept in a freezer at -70℃ until test will be started. Attention shall be paid so that it not be contaminated with blood cells while serum is moved to the tube. After seum will be secured, it shall be dispensed not to exceed 3/4 of the total vial volume in consideration of expansion at freezing, and then kept in a freezer. A supplied label mentioning the code(screening no.) shall be adhered to each serum tube. One blood sample per subject shall be handled so that the blood test tubes of subjects not be mixed.

The separated serum will be kept while it is stood vertically at -70℃, and then delivered to *** for antibody titer test.

HI test

HI test shall be conducted under HI Test Manual suggested by the WHO in 2011 as mentioned below:

- (1) Purchase standard antigen and serum; for 2011 influenza vaccine strain from NIBSC.
(i.g. 2011 influenza strain; A/California/7/2009(H1N1), A/Victoria/210/2009(H3N2), B/Brisbane/60/08)
- (2) Use animal RBCs and preparation; chicken, Turkey, guinea pig, and RBC.
- (3) Collect blood 50 mL, centrifuge at 1800 rpm for 10 minutes, eliminate supernatant and buffy layer, wash out with PBS(pH7.2) three times, and then keep at 2-7°C until test will be done(effective for 1 week)
- (4) Conduct hemagglutinin titration of control antigen; hemagglutinin control Ag. titration per animal RBC
- (5) RDE treating sera; Finally prepare 1:10 diluted serum(0.3 mL RDE + 0.1 mL serum + 0.6 mL physiological saline).
- (6) Measure the vaccinee's antibody by two-fold dilution on the basis of the template shown in figure below.

Template for serological diagnosis by Hemagglutination Inhibition test													
	test serum 1	test serum 1	test serum 1	test serum 1	reference antiserum	reference antiserum	reference antiserum	reference antiserum	reference antiserum	reference antiserum	reference antiserum	negative control serum	RBC control
	prior ¹	after ²	prior	after									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
A	10	10	10	10									
B	20	20	20	20									
C	40	40	40	40									
D	80	80	80	80									
E	160	160	160	160									
F	320	320	320	320									
G	640	640	640	640									
H	1280	1280	1280	1280									
*prior : prior to vaccination													
*after : after vaccination													
Template for serological diagnosis by Hemagglutination Inhibition test													
	test serum 1	test serum 1	test serum 1	test serum 1	test serum 2	test serum 2	test serum 2	test serum 2			negative control serum	RBC control	
	prior ¹	after ²	prior	after	prior	after	prior	after					
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
A	10	10	10	10	10	10	10	10					
B	20	20	20	20	20	20	20	20					
C	40	40	40	40	40	40	40	40					
D	80	80	80	80	80	80	80	80					
E	160	160	160	160	160	160	160	160					
F	320	320	320	320	320	320	320	320					
G	640	640	640	640	640	640	640	640					
H	1280	1280	1280	1280	1280	1280	1280	1280					
*prior : prior to vaccination													
*after : after vaccination													

Immunogenicity analysis

Immunogenicity of the following items shall be identified and evaluated per group.

- 1) seroprotection rate; a ratio showing the result of antibody titers of 1:40 or more on HI assays
- 2) seroconversion rate; a rate showing the result of either seroconversion or a four fold or more increase in antibody titer
- 3) GMTR(geometric mean titer ratio): the ratio of the GMT after vaccination to the GMT before vaccination

Antibody titer shall be decided based on the result showing the highest antibody titer among RBC results, the same procedure shall be conducted three times, and the mean value shall be determined as final result.

4.1.2 Safety assessment

4.1.2.1 Check of Adverse Event (AE)

Adverse events shall be recorded through spontaneous report by Subjects and their LARs (Legally Acceptable Representatives) and medical examination by interview of the subject, and all adverse events shall be followed up until resolved.

Any solicited adverse events are those that appear after vaccination with the predefined vaccine in this protocol, and divided into local reactions and general reactions, and the details are as mentioned below.

- Local reaction : Pain, Tenderness, Erythema/Redness, Induration/Swelling
- Systemic reaction : Fever, Nausea/vomiting, Diarrhea, Headache, Fatigue, Myalgia

Solicited local and general reactions, which subjects or his/her LARs observe for 7 days after vaccination according to the evaluation criteria, shall be recorded in the 'diary card' every day.

Unsolicited local and general reactions, which subjects or his/her LARs observe, shall be recorded in the 'diary card' if any reaction occurs.

4.1.2.2 Vital signs, height, and weight

Vital signs shall be measured at Visit 1 and end-of-study visit (Visit1, Visit3 and End-of-study Visit for 2-dose group) shall be measured, including pulse rate and tympanic temperature. If a clinically significant finding is identified after measurement of vital signs, additional measurement time shall be set and measurement shall be conducted again, and then the result of re-measurement shall be confirmed by the investigator in order to decide whether or not to enroll the subject or continue the clinical study. Then, only final measurements shall be recorded in the vital signs field of the case report form.

Weight shall be measured at Visit 1 and Visit 3, height at Visit 1 only. The subject shall undress outer clothing and shoes and empty his/her pockets before measuring weight and height. The same scale shall be used at every visit as far as possible.

4.1.2.4 Physical examination

Physical examination shall be conducted at Visit 1 and end-of-study visit(Visit1, Visit3 and End-of-study Visit for 2-dose group) and will include auscultation, interview, percussion, and palpation of skin, head/neck, chest/lung, heart, abdomen, urinary/reproductive system, extremities, musculoskeletal system, neurologic system, lymphatic gland, and other physical organs.

Any significant abnormality found during test shall be written in the physical examination field of the source document and case report form. Any significant finding of physical examination that matches the definition of adverse event after initiation of vaccination with the study vaccine shall also be written in the adverse event field of the source document and case report

form. However, if an undesirable medical symptom is evident, which is incurred prior to initiation of vaccination with the study vaccine, it shall be additionally written in the current illness field of the source document and case report form.

4.1.3 Others

4.1.3.1 Demographic investigation

Prior to participation in the clinical study, objective and content of this clinical study shall be explained to subjects and LAR in detail, informed consent shall be obtained from them, screening number shall be given according to the sequence of receiving informed consent, and then demographic information shall be investigated.

Records include written consent, date of consent, gender, date of birth, and age.

4.1.3.2 Investigation of medical and medication history

Medical history and medication history of the subject shall be investigated and recorded in detail by medical interview. Content that must be included in medical history and medication history is as mentioned below.

For medical history, past history and current illness including surgical history, and hypersensitivity during 1(one) year before vaccination with the study drug shall be investigated, and time of onset (year or date of onset), investigator's opinion, etc. shall be written.

For medication history, medication history and current status of administration (dosage, dose, period, etc.) including the study vaccine during the 4 weeks prior to vaccination with the study drug shall be investigated. Then, history of influenza vaccination within 6 months prior to vaccination

with the study drug, history of administration with other study drug, and history of medication with immunosuppressive agents, immunomodulators, immunoglobulins, and blood derived products during 3 months prior to vaccination with the study drug, shall be recorded together.

If there is any change of concomitant medication compared to the medication investigated at screening, the information shall be documented in the CRF in detail.

4.2 Procedure by Visit

4.2.1 Subjects without history of influenza vaccination among groups aged 6 months~9 years

4.2.1.1 Visit 1 (Day 0; Screening and 1st vaccination with study drug)

Subjects who desire to participate in this clinical study or their LARs shall listen to the investigator's explanation, and receive evaluation in the following order.

- 1) The objective and details of the study shall be fully explained to the subject and his/her LAR (For subjects aged under 7 years, only consent of their LARs is required.) before the subject participates in the study, and informed consent shall be acquired. When acquiring the informed consent from the subject and his/her LAR, the copy of informed consent form and the subject information shall be provided to the subject and his/her LAR.
- 2) The subject shall be given screening number in the agreed order.
- 3) Investigate and record the demographic information and medical history (past history and current diseases including surgical history), and medication history.

- 4) Perform investigations including physical examination, height, weight and vital signs, and check the subject' s health condition.
- 5) Check the inclusion/exclusion criteria and give randomization number to subjects who are eligible for participation in the clinical study.
- 6) Collect blood samples for antibody titer test before vaccination.
- 7) Vaccinate in accordance with the vaccination procedure and observe the subject' s condition for 30 minutes at least after vaccination.
- 8) Distribute the diary card and train on how to write it. Then, supply a thermometer (for measuring tympanic temperature) and a ruler to prepare the diary card.
- 9) Notify about the phone monitoring date and next visit (Visit 3) date of the subject.

4.2.1.2 Visit 2 (1st vaccination + Day 3~6; Telephone monitoring)

The well-trained investigator will call all the vaccinated subjects in 3~6 days after first vaccination and ask them to write down the solicited AEs and other significant AEs. Also, the investigator will call the subject 1 week before the next visit and notify the subject the next visit schedule.

4.2.1.3 Visit 3 (1st vaccination + Day 28+7; 2nd study drug vaccination)

The subject shall visit the study institution 28+7 days after first vaccination (Visit 1) and receive following evaluations and 2nd vaccination.

- 1) Perform physical examination and measure the weight, vital signs, etc., and check the subject' s health condition at visit.
- 2) Collect diary cards and investigate AEs and the details.
- 3) Check the change of concomitant medication if any.
- 4) Perform study drug vaccination, and then observe the subject' s condition for 30 minutes following vaccination.

- 5) Distribute the diary cards and train about how to prepare.
- 6) Designate the telephone monitoring date and next visit date (end-of-study visit) for the subject.

4.2.1.4 Visit 4 (2nd vaccination + Day 3~6; Telephone monitoring)

The well-trained investigator will call all the vaccinated subjects in 3~6 days after second vaccination and ask them to write down the solicited AEs and other significant AEs. Also, the investigator will call the subject 1 week before the next visit and notify the subject the next visit schedule.

4.2.1.5 Visit 5 (2nd vaccination+ Day 28+7; End-of-study Visit)

The subject shall visit the study institution 28+7 days after second vaccination and receive following evaluations.

- 1) Measure the weight and vital signs.
- 2) Perform physical exam, and compare the change from the physical examination results at Visit 1.
- 3) Collect blood samples for antibody titer test.
- 4) Collect diary cards and investigate AEs and the details.
- 5) Check the change of concomitant medication if any.

4.2.1.6 Visit 6 (2nd vaccination+ Day 180+7; Follow-up)

AEs and the details shall be investigated through phone monitoring at 42+7 days after the study drug vaccination. If follow-up is impossible, the investigator shall make every effort to clarify the reason, and if the reason is clarified, this shall be recorded in case report form.

4.2.1.7 Unscheduled visit

In case of subject's visit on the unscheduled day, visit purpose shall be confirmed and adverse event, need for medical treatment, change of concomitant medication shall be recorded. In case of subject dropout, the subject shall perform procedures planned at end-of-study visit and detail information shall be recorded on the CRF.

The visit, which is scheduled before starting the study, does not fall under unscheduled visit and such unscheduled visit shall not change the planned study schedule.

4.2.2 Subjects with history of influenza vaccination and subjects aged 9 years or older among groups aged 6 months ~ 9 years

4.2.2.1 Visit 1 (Day 0 ; Screening and study drug vaccination)

Subjects who desire to participate in this clinical study or their LARs shall listen to the investigator's explanation, and receive evaluation in the following order.

- 1) The objective and details of the study shall be fully explained to the subject and his/her LAR (However, for subjects aged under 7 years, only consent of their LARs is required.) before the subject participates in the study, and informed consent shall be acquired. When acquiring the informed consent from the subject and his/her LAR, the copy of informed consent form and the subject information shall be provided to the subject and his/her LAR
- 2) The subject shall be given screening number in the agreed order.
- 3) Investigate and record the demographic information and medical history (past history and current diseases including surgical history), and medication history.

- 4) Perform investigations including physical examination, height, weight and vital signs, and check the subject' s health condition.
- 5) Check the inclusion/exclusion criteria and give randomization number to subjects who are eligible for participation in the clinical study.
- 6) Collect blood samples for antibody titer test before vaccination.
- 7) Vaccinate in accordance with the vaccination procedure and observe the subject' s condition for 30 minutes at least after vaccination.
- 8) Distribute the diary card and train on how to write it. Then, supply a thermometer (for measuring tympanic temperature) and a ruler to prepare the diary card.
- 9) Notify about the phone monitoring date and next visit (end-of-study visit) date of the subject.

4.2.2.2 Visit 2 (Day3~6 ; Telephone monitoring)

The well-trained investigator will call all the vaccinated subjects in 3~6 days after second vaccination and ask them to write down the solicited AEs and other significant AEs. Also, the investigator will call the subject 1 week before the next visit and notify the subject the next visit schedule.

4.2.2.3 Visit 3 (Day 28+7 ; End-of-study Visit)

The subject shall visit the study institution 28+7 days after vaccination (Visit 1) and receive following evaluations.

- 1) Measure the weight and physical examination.
- 2) Perform physical exam, and compare the change from the physical examination results at Visit 1.
- 3) Collect blood samples for antibody titer test.
- 4) Collect diary cards and investigate AEs and the details.
- 5) Check the change of concomitant medication if any.

4.2.2.4 Visit 4 (Day 180+7 ; Follow-up)

AEs and the details shall be investigated through phone monitoring at 180 days after the study drug vaccination. If follow-up is impossible, the investigator shall make every effort to clarify the reason, and if the reason is clarified, this shall be recorded in case report form

4.2.2.5 Unscheduled Visit

In case of subject's visit on the unscheduled day, visit purpose shall be confirmed and adverse event, need for medical treatment, change of concomitant medication shall be recorded. In case of subject dropout, the subject shall perform procedures planned at closing visit and detail information shall be recorded on the CRF.

The visit, which is scheduled before starting the study, does not fall under unscheduled visit and such unscheduled visit shall not change the planned study schedule.

5. SELECTION OF SUBJECTS AND DROPOUT CRITERIA

5.1 Inclusion Criteria

Those who are eligible for the conditions described below shall be selected as subjects.

- 1) Healthy male and female children and adolescents aged 6 months ~ 18 years
- 2) Those who are found to be negative in pregnancy test (Urine HCG) performed at screening visit among women who begin menarche
- 3) Those who were born following the normal gestational period (37 weeks)
- 4) If subjects and their LARs received detailed explanations about this clinical study, voluntarily decided to participate in this study, and gave written consent(However, for subjects aged under 7 years, only consent of their LARs is required.)

5.2 Exclusion Criteria

Those who are eligible for the conditions described below are excluded.

- 1) Those who have history of allergy to ingredients composing an egg or chicken, and vaccine
- 2) who have history of influenza vaccination in the past 6 months prior to screening
- 3) Those who have immune dysfunctions including immunodeficiency disease, or have family history of these
- 4) Those who donated blood in a week before vaccination with the study vaccine, or those who plan to donate blood between day 1 of vaccination and the 3 months after the vaccination with the study vaccine
- 5) Those who have medical history of Guillain-Barre syndrome
- 6) Those who have medical history of Down' s syndrome or cytogenetic disorders

- 7) Those who are judged to be ineligible to participate in the clinical study due to severe chronic diseases (e.g.: cardiovascular diseases except controllable hypertension, respiratory diseases accompanied with respiratory failure, metabolic diseases, renal impairment, hemoglobinopathy, etc.)
- 8) Hemophilia patients who are likely to cause severe bleeding in intramuscular injection or those who are being administered anticoagulant
- 9) Those who have acute febrile disease (temperature in excess of 38.0℃) in 72 hours before vaccination with the study vaccine
- 10) Those who have been vaccinated with other vaccine in 28 days before vaccination with the study vaccine or are scheduled to be vaccinated during study period
- 11) Those who have been administered immunosuppressant or immune modifying drug in 3 months before vaccination with the study vaccine
 - (1) Azathioprine, Cyclosporin, Interferon, G-CSF, Tacrolimus, Everolimus, Sirolimus, etc.
 - (2) High-dose corticosteroids (it is allowed to administer corticosteroid equivalent to up to 15 mg/kg daily based on Prednisolone, but if a dose of 2 mg/kg or more is continuously administered in excess of 14 days, it is considered as high dose, such case is excluded from this study. However, inhaled, intranasal, and topical administration of corticosteroids is allowed irrespective of the dose.)
- 12) Those who have been administered immunoglobulin or blood-derived formulation in 3 months before vaccination with the study vaccine or are expected to be administered them during study period
- 13) Those who have participated in other clinical studies in 30 days before vaccination with the study vaccine and who are scheduled to participate in other clinical study during this clinical study
- 14) Others who are judged to be ineligible by the investigator as clinically significant medical or psychological opinion

5.3 Discontinuation and Dropout Criteria

The subject may discontinue the participation in this clinical study at any time by his/her request, or by the investigator or sponsor's discretion for a safety, action or administrative reason. The investigator shall ask the subject dropout reason, ask them to perform the final visit. If applicable, the investigator shall make utmost efforts to follow up the subject's unresolved adverse events.

Cases for a subject to discontinue the clinical study are as follows:

- ① If the subject or LAR demands withdraws the consent to participate
- ② Violation of the inclusion/exclusion criteria
- ③ Major violation of protocol
- ④ If there is problem in investigating the study drug to the subject
- ⑤ If it is impossible to follow up the subject
- ⑥ If it is deemed that the clinical study does not proceed smoothly in the subinvestigator's judgment

5.4 Temporary Discontinuation

If the following situation occurs, the investigator shall delay vaccination until the situation will be settled. Then, vaccination shall be delayed to the extent of vaccination schedule indicated in the Study Schedule Chart.

Whether there is a contraindication mentioned below shall be checked necessarily prior to vaccination.

- Fever (tympanic temperature $\geq 38.0^{\circ}$ C)

If vaccination is conducted contrary to the planned schedule, relevant subjects will be excluded from Per Protocol Analysis Set. Even in this case, subjects can continue to participate in the study and will be included in Full Analysis Set.

5.5 Management of Compliance and Deviations from Protocol

The Principal Investigator and subinvestigator of this clinical study shall become fully aware of the protocol, and perform the study so that the protocol is not violated. To follow the administration and test schedule of the study vaccine in this study, the subinvestigator shall take proper measures so that the subject makes an outpatient visit on the relevant date (for example, written notice of the next visit time or phone monitoring). On the other hand, any violations of the protocol shall be settled in the following manner:

In case of major protocol violation, the subject shall be dropped out from analysis (Excluded from PPS) in principle and the followings apply to this.

- ① In case of no acquiring the informed consent
- ② In case of violation of the inclusion/exclusion criteria
- ③ If the subject take contraindicated drugs during study period
- ④ In case of an error in randomization
- ⑤ If the result of immunogenicity test is omitted before and after study drug vaccination

For minor protocol violations which are not deemed to influence the analysis of study results, the degree of violation or delay shall be exactly mentioned, and when a final report is written, whether or not the study has been influenced by the investigator, sponsor, monitor, and statistician shall be comprehensively evaluated in PPS analysis.

6. INVESTIGATIONAL PRODUCT

6.1 Overview of the Investigational Product

6.1.1 Study drug

- Brand name:
- Manufacturer:
- Appearance and formulation:
- Storage condition:
- Reexamination date:

6.1.2 Control drug

- Brand name: FLUARIX Prefilled Syringe
- Manufacturer: GlaxoSmithKline
- Appearance and formulation: A colorless transparent prefilled syringe filled with transparent or milky liquid
- Storage condition: Keep refrigerated in a sealed container at 2~8°C. Do not freeze.
- Re-examination date: 12 months from the manufactured date

6.2 Dosage, Administration, and Administration Period

0.25 mL shall be intramuscularly injected (anterolateral thigh or deltoid) for vaccination to a subject aged under 3 years per dose, and 0.5 mL to a subject aged 3 years or older. However, the relevant dose shall be vaccinated twice to subjects aged under 9 years who do not have vaccination history at an interval of 4 weeks.

The investigator shall closely observe the subject for 30 minutes after intramuscular injection with the study vaccine to rule out anaphylaxis.

Emergency preparation (adrenaline, corticosteroid etc.) shall be furnished at the site to be provided for immediate allergic reaction. Also, the vaccination may be done by the subinvestigator or the clinical research nurse. In this case, this fact shall be clarified in the 'study task delegation list'.

6.3 Production/Packing and Labelling of Study Vaccine

The study vaccine shall be manufactured by the sponsor, the control vaccine shall be purchased and packed, and these shall be supplied to the clinical trial pharmacist of the institution. In case of parts of supplied vaccines are not able to be used, extra dose of study vaccine shall be supplied.

The study vaccine is offered with manufacturer's mark and packing, and the separately attached label includes the followings.

- 1) The indication "For clinical studies"
- 2) Code name or generic name of principal ingredient
- 3) Lot No. and shelf life or re-examination date
- 4) Storage conditions, name and address of IND holder
- 5) The indication 'Unavailable for any other purposes except clinical studies'

6.4 Management of Investigational Products

6.4.1 Shipment and storage conditions of study vaccine

The study vaccine shall be kept in a safe place with limited access. The vaccine shall be refrigerated at 2° C - 8° C. Temperature shall be closely observed throughout the clinical study and recorded in the specified form. If the vaccine is frozen, or if refrigeration has stopped, the vaccine shall not be given. In such case, the investigator or subinvestigator shall make inquiries to the monitor to take actions.

The clinical trial pharmacist shall store and manage the study vaccines to make sure they are used for the purpose of clinical trial only.

6.4.2 Inventory of study vaccine

The clinical trial pharmacist responsible for drug control shall record drug transportation to the institution, drug inventory of the institution, dose by subject, and any unused drugs to be returned to the sponsor.

Whenever vaccination is finished, the investigator or subinvestigator shall record the batch number in the source document and case report form. If shortage of vaccines is expected during the study period, it shall be immediately reported to the clinical study monitor to avoid delays in vaccine supply.

The sponsor's monitor shall make sure that there is consistency between the drug control record of the institution and the vaccination record of the case report form.

The container (prefilled syringe) of study vaccine dispensed and used to the subject during the clinical trial shall be destroyed on site, and the relevant document will be recorded.

6.4.3 Spare study vaccines

Spare study vaccines will be offered to each institution to cope with cases where study vaccines become unavailable.

6.4.4 Return of unused study vaccines

For unused study vaccines, an 'Unused Drug Return' form shall be prepared and kept by the clinical trial pharmacist at the end of vaccination and the vaccines shall be returned to the sponsor.

All remaining study vaccines used in the study will be discarded after termination of the clinical study and inspection of regulatory authority of the participating country.

6.5 Double-blind Conditions

Since appearance and dose are different between study vaccine and control vaccine, for maintenance of double-blind conditions, a quality level of blind conditions will be maintained with an open-label control pharmacist responsible for keeping and controlling the study vaccine and an open-label vaccination nurse responsible for vaccination with the study vaccine per institution in this study. Also, the quantity of study vaccines and the release per institution shall be checked by a separate open-label monitor.

An open-label control pharmacist, open-label vaccination nurse, and open-label monitor shall perform only the relevant jobs of pharmacy monitoring and administration-related monitoring with regard to the clinical study, and shall not perform any job likely to cause unblinding.

6.5.1 Maintenance of double-blind conditions and unblinding

The details of unique code allocation per group shall be controlled by the IWRS. In principle, for a randomization code envelope, blind condition shall be maintained for group randomization of each subject until data locking, antibody titer analysis, and code breaking is completed after termination of the clinical study. If the code is required to be opened inevitably due to an emergency such as an SAE or if it is deemed necessary by sponsor for subject's right and interest, and safety, unblinding may be done. Upon unblinding, the blind card will be sealed in order to open just the unique code of the subject.

Unblinding shall be allowed per case and for serious medical emergencies only. In general, unblinding shall be done only if information about the vaccination group will influence treatment of the subject. If the Principal Investigator or sponsor judges that unblinding is required, consent to unblinding shall be obtained from the sponsor or Principal Investigator, and then unblinding shall be done by the Principal Investigator or sponsor.

In such case, unblinding shall be made into document and kept.

6.5.2 Unblinding after termination of study

After termination of study, problems shall be settled with Data Clarification Form (DCF) for all data. Once all database is found to be complete and exact, data will be locked, and randomization codes will be released while titer analysis is finished. Further database modification is only possible under written consent between the sponsor and the database administrator.

6.6 Concomitant Medication and Treatment

6.6.1 Concomitant medication

The following drugs may be concomitantly administered during the study period.

- ① Among any drug the subject has been on medication prior to participating the clinical trial, the drug which is considered not to affect the study result analysis shall be permitted during the study period by the clinician's judgement.
- ② Any drug to be used temporarily for the purpose of treating other diseases or adverse events incurred during the study period shall be concomitantly administered through discussion with the investigator or physician.

All the information (Commercial name, indication, daily dose, administration period etc.) of concomitant medications (Including medication to treat other diseases or adverse events) shall be recorded in the CRF in detail.

6.6.2 Contraindicated medication

The drugs enumerated below are prohibited during the clinical study.

If contraindicated medication is required for treatment of the subject during the clinical study according to judgement of the investigator or the physician responsible for treating other medical symptoms of the subject, immediate consideration will be given as to whether the subject should be withdrawn from the trial.

Limited therapy

- Treatment with antifebriles / analgesics / nonsteroidal anti-inflammatory drugs (regarded as a single category) shall be discontinued 4 hours before vaccination.
- Vaccine: any vaccine except for the study vaccine during the clinical study period.
- Use of corticosteroids(irrespective of dose) during the 2 weeks before each vaccination

Contraindicated treatment/vaccination during observational period

- Use of any study drug or vaccine, or unregistered drug or vaccine except for the study vaccine
- High-dose corticosteroids (it is allowed to administer corticosteroid equivalent to up to 15 mg/kg daily based on Prednisolone, but if a dose of 2mg/kg or more is continuously administered in excess of 14 days, it is considered as high dose, such case is excluded from this study. However, inhaled, intranasal, and topical administration of corticosteroids is allowed irrespective of the dose.)

- Blood or blood products (including immunoglobulin)
- Immunosuppressant or immune modifying drug(Azathioprine, Cyclosporin, Interferon, G-CSF, Tacrolimus, Everolimus, Sirolimus, etc.)
- Antiviral products

If contraindicated medication is required for treatment of the subject during the clinical study according to judgement of the investigator or the physician responsible for treating other medical symptoms of the subject, immediate consideration will be given as to whether the subject should be withdrawn from the trial and all the information shall be documented in the CRF in detail.

7. ENDPOINTS AND STATISTICAL ANALYSIS PLAN

7.1 Endpoints

The primary and secondary immunogenicity endpoints for evaluation of study results are as mentioned below.

7.1.1 Primary immunogenicity endpoints

- 1) GMTs($\text{GMT}_{\text{control drug}}/\text{GMT}_{\text{study drug}}$) measured with Hemagglutination Inhibition (HI) antibody titer at 28 days following study drug vaccination
- 2) difference ($\text{SCR}_{\text{control drug}}-\text{SCR}_{\text{study drug}}$) between seroconversion rates measured with HI antibody titer at 28 days following study drug vaccination

7.1.2 Secondary immunogenicity endpoints

- 1) Percentage of seroconverted* subjects following vaccination against HI antibody

* Seroconversion is defined as follows:

HI antibody titer is less than 1:10 prior to study drug vaccination (Day 0) and titer at 28 days following study drug vaccination is more than 1:40 (Case 1), or HI antibody titer is more than 1:10 prior to study drug vaccination (Day 0) and titer at 28 days following study drug vaccination increased by more than 4 folds at least(Case 2)

- 2) Percentage of seroprotected* subjects following study drug vaccination against HI antibody

* Seroprotection is defined as follows:

HI antibody titer at 28 days following study drug vaccination is more than 1:40.

- 3) GMT(Geometric Mean Titer) and GMR(Geometric Mean Ratio) measured with HI antibody titer prior to study drug vaccination (Day 0) and at 28 days following vaccination

7.1.3 Safety endpoint

- 1) Adverse event
 - Solicited adverse events
 - Local adverse events: Pain, Tenderness, Erythema/Redness, Induration/Swelling
 - Systemic adverse events: Fever, Nausea/Vomiting, Diarrhea, Headache, Fatigue, Myalgia
 - Unsolicited adverse events
- 2) Physical examination
- 3) Vital signs

7.2 Statistical Analysis Plan

7.2.1 Definition of analysis group

Analysis group is defined as follows:

- 1) Safety group: the subjects who have been randomized and administered the study drug at least once. Those who were assigned to the clinical study but dropped out prior to vaccination with the study vaccine will be excluded.
- 2) FAS group (Full Analysis Set): the subjects whose data of primary efficacy endpoints can be obtained following study drug administration among those who have been administered the study drug at least once.
- 3) PPS group (Per-Protocol Set): the subjects who completed the study without serious violation of the protocol by the end-of-study visit among those included in FAS group.

7.2.2 General principle of statistics

All statistical tests shall be in the form of two-tailed tests at the 5% significance level.

However, to verify non-inferiority of the study drug, one-sided 97.5% confidence intervals shall be calculated.

Regarding immunogenicity data, PPS Group shall be set as major analysis group and FAS Group as additional analysis group.

Regarding safety data, Safety Group shall be set as major analysis group.

7.2.3 Analysis of demographic data and baseline characteristics

To test statistical difference in demographic and health condition between groups, mean, standard deviation, minimum value and maximum value shall be obtained for continuous data and they shall be analyzed using ANOVA. For categorical data, frequency and rate shall be obtained and presented, and they shall be analyzed using Chi-square test or Fisher's Exact test.

To compare pure treatment effect between the study group and control group, difference in baseline values including demographics between groups shall be investigated. If the difference is observed and the difference is estimated to influence efficacy endpoints, subgroup analysis shall be conducted considering the item as a confounder or efficacy endpoints shall be analyzed in consideration of the item.

7.2.4 Efficacy Analysis

7.2.4.1 Primary Efficacy Endpoints

- 1) GMTs($\text{GMT}_{\text{control drug}}/\text{GMT}_{\text{study drug}}$) measured with Hemagglutination Inhibition (HI) antibody titer at 28 days following study drug vaccination

At 28 days following study drug vaccination, GMT by strain in control group and treatment group shall be obtained, and GMTs($\text{GMT}_{\text{control drug}}/\text{GMT}_{\text{study drug}}$) of control group to treatment group by strain shall be suggested.

If the upper limit of 95% one-sided CI to GMTs by strain is ≤ 1.5 , which is the predefined non-inferiority limit, it is thought that study drug is non-inferior to control drug. A ratio of GMT following vaccination shall be obtained by correcting pre-vaccination GMT per group.

- 2) Difference ($\text{SCR}_{\text{control drug}} - \text{SCR}_{\text{study drug}}$) between seroconversion rates measured with HI antibody titer at 28 days following study drug vaccination

At 28 days following study drug vaccination, SCR by strain in control group and treatment group shall be obtained, and difference in SCR shall be suggested between control group and treatment group by strain.

If the lower limit of 95% two-sided CI to difference in SCR between groups is within 10%, which is the predefined non-inferiority limit, it is thought that study drug is non-inferior to control drug.

7.2.4.2 Secondary Efficacy Endpoints

- 1) Percentage of seroconverted* subjects following vaccination against HI antibody

At 28 days following study drug vaccination, percentage of seroconverted subjects to HI antibody shall be obtained, and a 95% CI shall be presented. Chi-square test or Fisher's Exact test shall be performed to see if there is difference in seroconversion rate between treatment group and control group.

Additionally, with regard to the seroconversion rate of treatment group, whether the lower limit of 95% CI satisfies $\geq 40\%$ in accordance with the criteria for seroconversion rate in the FDA "Guidance for Industry : Clinical

Data Needed to Support the Licensure of Seasonal Inactivated Influenza Vaccines” shall be evaluated.

- 2) Percentage of seroprotected* subjects following study drug vaccination against HI antibody

At 28 days following study drug vaccination, percentage of seroprotected subjects to HI antibody shall be obtained, and a 95% CI shall be presented. Chi-square test or Fisher’s Exact test shall be performed to see if there is difference in seroprotection rate between treatment group and control group.

Additionally, with regard to the seroprotection rate of treatment group, whether the lower limit of 95% CI satisfies $\geq 70\%$ in accordance with the criteria for seroprotection rate in the FDA “Guidance for Industry : Clinical Data Needed to Support the Licensure of Seasonal Inactivated Influenza Vaccines” shall be evaluated.

- 3) GMT(Geometric Mean Titer) and GMR(Geometric Mean Ratio) measured with HI antibody titer prior to study drug vaccination (Day 0) and at 28 days following vaccination

Before and after study drug vaccination, GMT to neutralizing antibody titer shall be calculated, and a 95% CI shall be obtained. Also, a pre-vaccine versus post-vaccine ratio shall be calculated, and the relevant 95% CI shall be obtained.

7.2.5 Safety Analysis

7.2.5.1 Adverse Events

The incidence of solicited or unsolicited local and general adverse events that have been observed at 180 days after vaccination shall be calculated, the relevant 95% confidence interval and number of cases shall be estimated.

Adverse events shall be categorized regarding severity of adverse events, causal relationship with the study drug etc., and the number and percentage of adverse events, shall be calculated. The number of cases and subjects who experienced adverse events, adverse drug reaction, and serious adverse events shall be calculated and the incidence shall be estimated by category.

AEs related to the study drug indicate cases excluding ‘Possibly not related’ and ‘Definitely not related’ that may exclude causal relation to the study drug.

All AEs shall be analyzed into SOC (System Organ System) and PT (Preferred Term) using MedDRA.

7.2.5.2 Physical examination and vital signs

For physical examination, the findings of physical examination measured before vaccination of study drug (Day 0) versus 28 day following vaccination shall be compared, and normal/abnormal changes shall be summarized and presented in frequency and percentage and analyzed using paired t-test or McNemar’s test and difference in incidence among groups shall be compared using Chi-square test or Fisher’s Exact test.

The descriptive statistics of vital signs before vaccination of study drug (Day 0) versus 28 day following vaccination shall be summarized, analyzed using paired t-test for intra-group comparison on difference, and t-test for difference among groups.

7.2.6 Handling of dropout or missing values

If there are missing values in data when analyzing FAS or the subjects withdrawn prematurely from the study before study completion, the data shall be analyzed as it is without handling missing values (imputation).

8. ADVERSE EVENTS

8.1 Definition of Adverse Event

(1) Adverse Event (AE)

Adverse Event (AE) means an unfavorable and unintended sign (e.g.: abnormal laboratory value), symptom, or disease, which appears after use of the study drug, and there is no need to prove a causal relationship with the drug. Adverse Event includes, but not limited to the following items.

- Clinically significant abnormal laboratory result
- Clinically significant symptom or sign
- Change of physical examination result
- Hypersensitivity reaction
- Progression/Deterioration of preexisting disease

(2) Adverse Drug Reaction (ADR)

An Adverse Drug Reaction means an adverse and unexpected reaction incurred with a dose of the study drug, whose causal relationship with the study drug cannot be entirely excluded.

(3) Unexpected Adverse Drug Reaction

An Unexpected Adverse Drug Reaction means nature or severity of drug reaction contrary to available drug-related information such as Investigator's Brochure or package insert of the drug.

(4) Serious AE/ADR

Serious AE/ADR means one of the followings among AEs or ADRs which occurred in a dose of the study drug.

- ① Causing death or threatening one's life
- ② Need for hospitalization or extension of hospital stay

- ③ Causing permanent or serious disability or dysfunction
- ④ Causing congenital malformation or anomaly to the fetus
- ⑤ Other medically significant events

Upon a situation which is deemed to seriously influence safety and health of the subject in medical aspects, although it is not a situation mentioned in the above, whether or not it is to be regarded as an SAE will be based on medical judgment of the physician and other specialist, and proper measures shall be subsequently taken.

8.2 Collection and Documentation of Adverse Events

- Adverse events shall be collected during the clinical study period, from the time of study drug vaccination to end-of-study visit. Any medical incidences which occurred before the vaccination of study drug shall be recorded as current illness.
- Serious adverse events shall be collected by 42 days post-vaccination.
- Adverse events shall be reported including information of type, duration(start date and end date), severity, causal relationship with the investigational product, outcome, medical treatment and whether the event is serious or not.
- When documenting adverse events, the investigator shall record a comprehensive diagnosis or symptom rather than each symptoms or sign using standard medical term.
- Adverse events which occurs during the clinical study period, shall be followed up until resolution or stable condition, or until follow up of subject will fail.
- Adverse events which occurs after the completion of the study shall be reported only when the events are serious, and causally related to the investigational product.

8.3 Evaluation of Adverse Events

8.3.1 Evaluation criteria

1) Solicited adverse events

Solicited adverse events appear in the enrolled subjects shall be graded according to the following criteria, which referred MFDS ‘Grading Guideline of Adverse Events in Vaccine Clinical Trial(2011, Dec)’ and FDA guideline(Toxicity Grading scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical trials, Sep 2007).

(1) Solicited Local adverse events

Adverse event	Severity			
	1 (Mild)	2 (Moderate)	3 (Severe)	4 (Potentially life threatening)
Pain	Does not interfere with activity	Repeated use of non-narcotic pain reliever >24 hours or interferes with activity	Any use of narcotic pain reliever or prevents daily activity	ER visit or hospitalization
Tenderness	Mild discomfort to touch	Discomfort with movement	Significant discomfort at rest	ER visit or hospitalization
Erythema/Redness*	2.5~5 cm	5.1~10 cm	> 10 cm	Necrosis or exfoliative dermatitis
Induration/Swelling*	2.5~5 cm and does not interfere with activity	5.1~10 cm or interferes with activity	> 10 cm or prevents daily activity	Necrosis

* Grade the measured local reaction at the greatest single diameter.

(2) Solicited Systemic adverse events

Adverse event	Severity			
	1 (Mild)	2 (Moderate)	3 (Severe)	4 (Potentially life threatening)
Fever, °C (Tympanic temperature)	38.0~38.4	38.5~38.9	39.0~40.0	> 40
Nausea/Vomiting	No interference with activity or 1-2 episodes/24 hours	Some interference with activity or >2 episodes/24 hours	Prevents daily activity, requires outpatient IV hydration	ER visit or hospitalization for hypotensive shock
Diarrhea	2-3 loose stools or <400 gms/24 hours	4-5 stools or 400-800 gms/24 hours	6 or more watery stools or >800 gms/24 hours or requires outpatient IV hydration	ER visit or hospitalization
Headache	No interference with activity	Repeated use of non-narcotic pain reliever >24 hours or some interference with activity	Significant; any use of narcotic pain reliever or prevents daily activity	ER visit or hospitalization
Fatigue	No interference with activity	Some interference with activity	Significant; prevents daily activity	ER visit or hospitalization
Myalgia	No interference with activity	Some interference with activity	Significant; prevents daily activity	ER visit or hospitalization

2) Unsolicited adverse events

Each name of unsolicited adverse events shall be written according to the MedDRA category, and the severity shall be evaluated according to the following criteria.

Adverse event	Severity			
	1 (Mild)	2 (Moderate)	3 (Severe)	4 (Potentially life threatening)
()	Medical treatment is not required and subject's routine life (activity) is not significantly impaired.	Subject's routine life (activity) is significantly impaired, medical treatment may be necessary, and the subject recovers after medical treatment.	High-level medical treatment is required due to a serious adverse event, and sequelae remain.	ER visit or hospitalization

8.3.2 Causal relation with study drug

The causal relation with study drug upon an adverse event shall be classified by the investigator in a manner mentioned below.

① Definitely related

- If there is proof that this drug has been administered
- If the adverse event is most probably explained by administration of this drug than any other reason
- If the adverse event disappeared by discontinuation of administration
- If rechallenge(if possible) is found to be positive
- If the adverse event shows consistent aspects with known information about this drug or the same class of this drug

② Probably related

- If there is proof that this drug has been administered
- If the sequence of administration of this drug and onset of the adverse event is proper
- If the adverse event is most probably explained by administration of this drug than any other reason
- If the adverse event disappeared by discontinuation of administration

③ Possibly related

- If there is proof that this drug has been administered
- If the sequence of administration of this drug and onset of the adverse event is proper
- If it is deemed that the adverse event was caused by the drug at the level equivalent to other possible causes
- If the adverse event disappeared by discontinuation of administration (if executed)

④ Probably not related

- If there is proof that this drug has been administered
- If there is another more probable cause for the adverse event
- If it is found to be negative or vague after discontinuation of administration (if executed)
- If it is found to be continued or vague after discontinuation of administration

⑤ Definitely not related

- If there is no proof that this drug has been administered
- If there is another cause for the adverse event that is more plausible
- If the adverse event did not disappear by discontinuation of administration

⑥ Unknown**8.4 Reporting of Serious Adverse Events**

The principal investigator shall report the sponsor all serious adverse events during the clinical study within 24 hours from the time known to the investigator by telephone/fax, regardless of causal relationship with the investigational vaccine. After completion of the clinical study, serious adverse events which occur until 180 days post-vaccination shall be reported by the same process.

The investigator shall use subject identification code in substitution for subject's personal information such as name, resident registration number and address etc. to keep subject's identity confidential when reporting serious adverse events to the sponsor. Personal information shall be concealed except identification code in case the copy of some medical records are required to provide.

The investigator shall report additionally when further information on the SAE is obtained. The investigator shall report periodically until the SAE is resolved (ADR recovers or follow up is impossible, etc.).

8.5 Report and Measures against Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR)

Upon a suspected unexpected serious adverse reaction (SUSAR) during the period, the Principal Investigator shall report to the Institutional Review Board (IRB) to determine continuation or discontinuation of the study, and make the sponsor immediately report the SUSAR to the Minister of Food and Drug Safety within the period specified. Refer MFDS Clinical Trial Adverse Event Reporting Guidance for the details.

- ① An unexpected ADR causing death or life-threatening shall be immediately reported. It shall be reported to the Minister of Food and Drug Safety as soon as possible by phone, fax, and document within 7 days of first report to the sponsor, and complete report shall be reported within 15 days from the date known to the sponsor.
- ② Any other serious and unexpected ADRs shall be reported within 15 days from the date reported or known to the sponsor as soon as possible.

Upon a “serious ADR (SUSAR)” during the study period, obligations of each investigator are as mentioned below. During the study period, the Principal Investigator and subinvestigator shall make assurance for safety of the subject, and take rapid and proper measures to minimize adverse events.

(1) Obligation of Principal Investigator

The principal investigator, upon a serious ADR during the study period, shall immediately report to the IRB of each institution and sponsor, and discontinue of part or the entire clinical study until further instruction.

(2) Obligation of subinvestigator

The subinvestigator, upon a serious ADR during the study period, shall immediately report to the Principal Investigator and sponsor.

(3) Obligation of IRB

Upon a serious ADR, the IRB shall take necessary measures to the Principal Investigator, for example, discontinuation of part or the entire clinical study.

(4) Obligation of sponsor

When the sponsor has received report of a serious and unexpected ADR from the Principal Investigator or subinvestigator, the sponsor shall attach a copy of the report submitted by the Principal Investigator or subinvestigator and directly submit it to the Minister of Food and Drug Safety, and if a clinical study is performed by multiple institutions, the ADR shall be immediately notified to the relevant institutions.

9. ETHICAL CONSIDERATIONS AND ADMINISTRATIVE PROCEDURES

9.1 Observance of Protocol

The investigator shall conduct the clinical study in compliance with the protocol. The clinical study shall not be carried out contrary to the protocol with the exception that a risk factor incurred in the subject is required to be removed immediately, and upon a violation, the fact and the reason shall be stated. Even if the investigator thinks that violation of the protocol can improve performance of the clinical study, this shall not be executed before consent by the Sponsor to the change and approval of the Institutional Review Board (including the Minister of Food and Drug Safety, if needed) will be obtained.

9.2 Approval and Amendment of Protocol

If the clinical study is to be obtained or the approved clinical study is to be modified, the protocol or protocol amendment shall be approved by the Institutional Review Board (IRB) per phase of the clinical study, and if necessary, approved by the Minister of Food and Drug Safety. Prior to approval, any subject is not allowed to participate in the clinical study.

9.3 Procedure of Consent by Subject

The subject information and the informed consent form are available only after they are approved by the IRB. The investigator shall obtain consent from each subject in accordance with the ethical principles under the Declaration of Helsinki and the Good Clinical Practice. Prior to execution of all of the study related procedures, the investigator shall fully explain the clinical study to each subject (or his/her representative), and obtain written consent from the subject. The investigator shall keep the signed original of the informed consent form in the investigator's file, and offer copies of the signed informed consent form and subject information to the subject (or his/her representative). The patient consent procedure shall be stated in the supporting document.

If it is impossible for the subject to consent, consent shall be obtained from the subject's representative. If both the subject and his/her representative are not able to read words, a witness shall participate in all consent processes. As the subject and his/her representative verbally consent to participate in the clinical study and sign their own autograph in the informed consent form if possible, and then the witness signs the informed consent form, this demonstrates that information in the informed consent form is exactly explained and understood.

If the subject information and informed consent form are changed, this shall be reapproved by the Institutional Review Board (IRB), as well as the ongoing subject (or his/her representative). Then, the investigator shall record the subject, date, and content of notification in the supporting document.

The subject information and informed consent form of this clinical study can be viewed in Appendix 1 Protocol.

9.4 Measures for Protection of Subject's Safety

The investigator shall carry out the clinical study in consideration of the subject's rights and welfare/well-being on the basis of the Declaration of Helsinki, and the investigators who participate in the clinical study shall be familiar with the Good Clinical Practice, Protocol, etc. before conducting the clinical study. The investigator shall take enough time for each subject and thoroughly assess eligibility of each subject and onset of adverse event through discussion and examination.

The Principal Investigator shall report AEs, study progress, and results to the Sponsor on a periodic basis, and the Sponsor shall routinely control the study progress.

9.5 Post-study Treatment of Subject and Treatment Criteria

The investigator shall make sure that a person who dropped out of the study or did not show response can receive other proper treatment.

9.6 Subject Indemnification

The Sponsor, upon an adverse event incurred from the study drug or damage incurred during corrective treatment of an adverse event, or damage directly caused by the study drug, will indemnify the subject for such damages as per Appendix 3. Subject Indemnification of the Protocol.

9.7 Keeping of Study Related Documents and Records

9.7.1 CRF and supporting document

Data of this clinical study will be collected in eCRF. Data of eCRF based on supporting document shall coincide with the supporting document, and the investigator shall make sure that all data entered in eCRF are exact, complete, easy to read, and timely.

Whenever modifying or correcting contents of eCRF, the original content shall be identifiable.

The monitor shall compare eCRF with supporting document, notify the investigator of inconsistency, if any, and ask the investigator to make proper corrections. Only the investigator or a designated person can enter and correct eCRF and supporting document.

9.7.2 Peruse of supporting data

The Sponsor, monitor, and auditor involved in this study can peruse subject's records for the purposes of monitoring, audit, and progress management of this study. The investigator shall be aware of the fact that as the clinical study

contract is concluded, the Sponsor or monitor or auditor of the CRO may review or copy relevant documents to verify the subject's chart and CRF record. Such information shall be kept confidential, and facilities for confidential keeping shall be equipped and the control criteria shall be established. The investigator shall ensure necessary support for the CRO and Sponsor.

9.7.3 Keeping of clinical study data

The investigator shall keep data and records related with execution of the clinical study in a safe place, maintain their security, and keep them for 3 years from the date when the clinical study is completed or discontinued. After a clinical study report is completed, study related documents shall be transferred to the data keeping manager, and if the investigator is to discard study related records or to move them to another place, the investigator shall notify the Sponsor in advance.

9.7.4 Audit and inspection

To ensure that the GCP and all related regulations are observed, the Sponsor or a person authorized by the Sponsor can perform Quality Assurance Audit for this clinical study, and the Ministry of Food and Drug Safety can conduct inspection. After a relevant notice is given to the investigator, the investigator shall respond to such audit or inspection, allow the auditor or inspector to have personal access to all clinical study related documents, and consent to take the time to discuss all observations and related issues.

9.8 Confidentiality of Clinical Study Documents and Subject Records

All clinical study results and documents shall be kept confidential. The investigator, CRO, and the staff of the Sponsor shall not expose any study related information without Sponsor's written approval.

Records that are capable of finding out the subject's identity will be kept confidential, and all study related documents such as case report form (CRF) etc. will be recorded with not the subject's name but the subject's identification code for differentiation. Even if the results of the clinical study are published, subject's identity will be kept confidential, too.

9.9 Monitoring of Institution

To protect subject's rights and well-being/welfare, confirm the accuracy, integrity, and verifiability of data through comparison between reported study related data and supporting document, and check if the clinical study is performed in compliance with the approved protocol, Article 30 and Annex 4. Good Clinical Practice of the Regulations on Safety of Medicinal Products Etc., monitoring of the institution shall be conducted.

The monitor of the contract research organization (Insert the CRO Name) shall monitor the clinical study by routine site visit and phone, evaluate the study progress, and check whether the investigator's duty was fulfilled as per the protocol and regulations. When visiting the institution, the monitor shall check whether the originals of subject's records, CRFs, drug control records, and study-related data are being kept, and upon inconsistency or problem in the clinical study records, will discuss with the investigator.

9.10 Withdrawal of Study

If the institution or investigator, or a person authorized by the Sponsor fails to observe the GCP, protocol, and terms and conditions of the contract, the Sponsor will immediately correct this and take measures. If continued violation of the said matter is found or the enrollment target is not achieved, or efficacy and safety information occurs which is likely to have a critical effect on continuation of the clinical study, the Sponsor may direct the institution to withdraw the study.

9.11 Clinical Study Report and Publication

Once all the data of the institution are completely analysed, the Sponsor shall prepare a report and notify the investigator of the results of the clinical study.

All the data and results arising out of this clinical study shall be owned by <Insert the Sponsor Name>, and the Sponsor has right to publish results of this study at any time. The investigator shall not publish, announce, or disclose information related with the results of this study without Sponsor's prior written consent, and make sure that the subinvestigator observes this. In order to use only exact and verified data, the investigator shall necessarily submit all publication drafts or manuscripts to the Sponsor prior to publication or announcement for discussion, and withhold publication until they will be approved in writing.

For a multicenter clinical study, the investigator shall consent not to publish the study result of the institution to which he/she belongs or other institutions before the investigator publishes the results gathered from all institutions, with the exception that it is officially recognized by the Principal Investigator and Sponsor of all the institutions.

10. REFERENCES

- 1) Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 1999;354:1277-82.
- 2) Dawood FS, Jain S, Finelli L, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;84:249-57.
- 3) Xu X, Lindstrom SE, Shaw MW, et al. Reassortment and evolution of current human influenza A and B viruses. *Virus Res* 2004;103:55-60.
- 4) Clements ML, Betts RF, Tierney EL, et al. Serum and nasal wash antibodies associated with resistance to experimental challenge with influenza A wild-type virus. *J Clin Microbiol* 1986;24:157-60.
- 5) Couch RB, Kasel JA. Immunity to influenza in man. *Annu Rev Microbiol* 1983;37:529-49.
- 6) Brownstein JS, Kleinman KP, Mandl KD. Identifying pediatric age groups for influenza vaccination using a real-time regional surveillance system. *Am J Epidemiol.* 2005;162(7):686-93
- 7) Olsen GW, Burris JM, Burlew MM, et al. Absenteeism among employees who participated in a workplace influenza immunization program. *J Occup Environ Med* 1998;40:311-6.
- 8) Bridges CB, Thompson WW, Meltzer MI, et al. Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: a randomized controlled trial *JAMA* 2000;284:1655-63.
- 9) Molinari NA, Ortega-sanchez IR, Messonnier ML, et al. The annual impact of seasonal influenza in the US: measuring disease burden and costs. *Vaccine* 2007;25:5086-96.
- 10) Nichol KL, Mallon KP, Mendelman PM. Cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: an economic analysis based on the results of a clinical trial of trivalent live attenuated influenza virus vaccine. *Vaccine* 2003;21:2207-17.
- 11) Campbell DS, Rumley MH. Cost-effectiveness of the influenza vaccine in a healthy, working-age population. *J Occup Environ Med* 1997;39:408-14.

- 12) Thompson WW, Shay DK, Weinrub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003;289:179-86
- 13) Mullooly JP, Bridges CB, Thompson WW, et al. Influenza and RSV associated hospitalizations among adults. *Vaccine* 2007;25:846-55
- 14) Dodds L, McNeil SA, Fell DB, et al. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. *CMAJ* 2007;176:463-8.
- 15) Couch RB. Influenza, influenza virus vaccine, and human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1999;28:548-51.
- 16) Tasker SA, O'Brien WA, Treanor JJ, et al. Effects of influenza vaccination in HIV infected adults; a double-blind, placebo-controlled trial. *Vaccine* 1998;16:1039-42
- 17) Grayson ML, Melvani S, Druce J, et al. Efficacy of soap and water and alcohol-based hand-rub preparations against live H1N1 influenza virus on the hands of human volunteers. *Clin Infect Dis* 2009;48:285-91.
- 18) Jefferson T, Foxlee R, Del Mar C, et al. Interventions for the interruption or reduction of the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database syst Rev* 2007:CD006207.
- 19) Luby Sp, Agboatwalla M, Feikin DR, et al. Effect of handwashing on child health: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:225-33.
- 20) Hak E, Buskens E, van Essen GA, et al. Clinical effectiveness of influenza vaccination in persons younger than 65 years with high-risk medical conditions: the PRISMA study. *Arch Intern Med* 2005;165:274-80.
- 21) Hak E, Buskens E, Nichol et al. Do recommended highrisk adults benefit from a first influenza vaccination? *Vaccine* 2006;24:2799-802.
- 22) Looijmans-Van den Akker I, Verheij TJ, Buskens E, et al. Clinical effectiveness of first and repeat influenza vaccination in adult and elderly diabetic patients. *Diabetes Care* 2006;19:1771-6.

- 23) Mullooly JP, Bennett MD, Hornbrook MC, et al. Influenza vaccination programs for elderly persons: cost-effectiveness in a health maintenance organization. *Ann Intern Med* 1994;121:947-52.
- 24) Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB, et al. effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly. *N Engl J Med* 2007;357:1373-81.
- 25) Gross PA, Weksler ME, Quinnan GV Jr, et al. Immunization of elderly people with two doses of influenza vaccine. *J Clin Microbiol* 1987;25:1763-5.
- 26) Feery BJ, Chyene IM, Hampson AW, et al. Antibody response to one and two doses of influenza virus subunit vaccine. *Med J Aust* 1976;1:186, 188-9
- 27) Gurfinkel EP, Leon de la Fuente R, Mendiz O, et al. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) Study. *Eur Heart J* 2004;25:25-31.
- 28) Ciszewski A, Bilinska ZT, Brydak LB, et al. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD study. *Eur Heart J* 2008;29:1350-8.
- 29) Fraund S, Wagner D, Pethin K, et al. Influenza vaccination in heart transplant recipients. *J Geart Lung Transplant* 1999;18:220-5.
- 30) Madan RP, Tan M, Fernandez-Sesma A, et al. A prospective, comparative study of the immune response to inactivated influenza vaccine in pediatric liver transplant recipients and their healthy siblings. *Clin Infect Dis* 2008;46:712-8.
- 31) Duchini A, Hendry RM, Nyberg LM, et al. Immune response to influenza vaccine in adult liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2001;7:311-3.
- 32) Lawal A, Basler C, Branch A, et al. Influenza vaccination in orthotopic liver transplant recipients: absence of post administration ALT elevation. *Am J Transplant* 2004;4:1805-9.
- 33) Sumaya CV, Gibbs RS. Immunization of pregnant women with influenza A/New Jersey/76 virus vaccine: reactogenicity and immunogenicity in mother and infant. *J Infect Dis* 1979;140:141-6.

- 34) Munoz FM, Greisinger AJ, Wehmanen OA, et al. Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1098-106.
- 35) Englund JA, Mbawuike IN, Hammill H, et al. Maternal immunization with influenza or tetanus toxoid vaccine for passive antibody protection in young infants. *J Infect Dis* 1993;168:647-56.
- 36) Zaman K, Roy E, Arifeen SE, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med* 2008;359:1555-64.
- 37) Couch RB, Winokur P, Brady Rm et al. Safety and immunogenicity of a high dosage trivalent influenza vaccine among elderly subjects. *Vaccine* 2007;25:7656-63.
- 38) Falsey AR, Treanor JJ, Tornieporth N, et al. Randomized, double-blind controlled phase 3 trial comparing the immunogenicity of high-dose and standard-dose influenza vaccine in adults 65 years of age and older. *J Infect Dis* 2009;200:172-80.
- 39) sanofi pasteur, Inc. Fluzone and Fluzone High-Dose [Prescribing information]. Swiftwater, PA: sanofi pasteur Inc; 2009.
- 40) Margolis KL, Nichol KL, Poland GA, et al. Frequency of adverse reactions to influenza vaccine in the elderly. A randomized, placebo-controlled trial. *JAMA* 1990;264:1139-41.
- 41) Berry BB, Ehlert DA, Battiola RJ, et al. Influenza vaccination is safe and immunogenic when administered to hospitalized patients. *Vaccine* 2001;19:3493-8.
- 42) Heinonen OP, Shapiro S, Monson RR, et al. Immunization during pregnancy against poliomyelitis and influenza in relation to childhood malignancy. *Int J Epidemiol* 1973;2:229-35.
- 43) Pool V, Iskander J, safety of influenza vaccination during pregnancy. *AM J Obstet Gynecol* 2006;194:1200; author reply 1201.
- 44) Mak TK, Mangtani P, I eese J, et al. influenza vaccination in pregnancy: current evidence and selected national policies. *Lancet Infect Dis* 2008;8:44-52.

- 45) Kramarz P, Destefano F, Gargiullo PM, et al. Does influenza vaccination prevent asthma exacerbations in children? *J Pediatr* 2001;138:306-10.
- 46) Centers TALAAR. The safety of inactivated influenza vaccine in adults and children with asthma. *N Engl J Med* 2001;345:1529-36.
- 47) Scharpe J, Evenepoel P, Maes B, et al. Influenza vaccination is efficacious and safe in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2008;8:332-7.
- 48) Edvardsson VO, Flynn JT, Deforest A, et al. Effective immunization against influenza in pediatric renal transplant recipients. *Clin Transplant* 1996;10:556-60.
- 49) Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics* 2003;112:815-20.
- 50) Vellozzi C, Burwen DR, Dobardzic A, et al. Safety of trivalent inactivated influenza vaccines in adults: background for pandemic influenza vaccine safety monitoring. *Vaccine* 2009;27:2114-20.
- 51) Grabenstein JD. Clinical management of hypersensitivities to vaccine components. *Hosp Pharm* 1997;32:77-87.
- 52) GlaxoSmithKline. Flulaval[Prescribing information]. Research Triangle Park, NC:GlaxoSmithKline:2008
- 53) CSL Biotherapies Inc. Afluria[Prescribing information]. King of Prussia, PA: CSL Biotherapies Inc; 2008
- 54) Ohmit SE, Victor JC, Teich ER, et al. Prevention of symptomatic seasonal influenza in 2005-2006 by inactivated and live attenuated vaccines. *J Infect Dis* 2008;198:312-7.
- 55) Sivadon-Tardy V, Orlikowski D, Porcher R, et al. Guillain-Barre syndrome and influenza virus infection. *Clin Infect Dis* 2009;48:48-56.
- 56) U.S. Department of Health and Human services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research, Guidance for industry: Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials.

- 57) U.S. Department of Health and Human services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research, Guidance for Industry: Clinical Data Needed to Support the Licensure of Seasonal Inactivated Influenza Vaccine
- 58) The European Agency for the Evaluation Products Human Medicines Evaluation Unit : Note for Guidance on Harmonisation of Requirements for Influenza Vaccine

11. ANNEX

11.1 Expected Adverse Events and Precautions

11.1.1 Expected adverse events and precautions in use of <study vaccine>

These documentation have to be written on the basis of non-clinical test results performed by each developers.

11.1.2 Expected adverse events and precautions of FLUARIX Prefilled Syringe

1. DO NOT ADMINISTER TO FOLLOWING PATIENTS:

- 1) Those who had hypersensitivity to API and ingredient(s) of this vaccine (protein of ingredient composing an egg, formalin, gentamycin, deoxycholic acid, etc.).
- 2) Patients with febrile disease or acute infection (Vaccination shall be postponed.)
- 3) Those who showed serious hypersensitivity in previous influenza vaccination
- 4) Those who showed Guillain-Barre syndrome or other neurological disorder within 6 weeks in previous influenza vaccination

2. CAREFULLY ADMINISTER TO FOLLOWING PATIENTS:

- 1) Like other intramuscular injection, the study drug shall not be administered to patients with hemorrhagic disease, such as hemophilia, thrombopenia, etc., or those receiving anti-coagulant treatment unless its benefit supersedes risk.

Upon vaccination, the study vaccine shall be carefully administered to avoid risk of post-vaccination hematoma.

- 2) The tip cap and rubber plunger of the prefilled syringe may contain natural latex rubber and cause allergic reactions in those who are sensitive to latex, so it shall be carefully administered.

3. Adverse event

- 1) Local events: Redness, pain, swelling, induration, and tenderness on the injection site may appear. But they generally disappeared soon. Very rarely, ecchymotic hemorrhage was reported.
- 2) Systemic events: Discomfort, fatigue, chill, fever, perspiration, headache, myalgia, and arthralgia may appear several hours after vaccination. But most of them disappeared after 1~2 day(s). Like administration of other vaccines, post-vaccination neuralgia(painful nervous stimulus) may be incurred.
- 3) Hypersensitivity: Allergic reactions were reported very rarely in those who were administered the study vaccine with allergic history to ingredient(s) of the vaccine. Very rarely, severe hypersensitivity (anaphylactoid shock) may appear.
- 4) Others: After influenza vaccination, neurological disorders such as paresthesia, paralysis, neuralgia, convulsion, inflammatory changes in the brain or nerve (e.g.: Guillain-Barre syndrome), as well as thrombopenia, and angitis were rarely reported. Neurological disorders, such as encephalopathy, optic neuritis/neuropathy, partial facial paralysis, and brachial plexus neuropathy were found to be timely related with influenza vaccination. Telangitis (angitis) was found to be timely related with influenza vaccination.
- 5) In a clinical study, this vaccine was administered to more than 22,000 subjects aged 18~60 years as well as more than 2,000 subject aged 6 months ~ 18 years.

The reported adverse events are listed according to frequency as

mentioned below:

Very commonly : $\geq 10\%$

Commonly : $\geq 1\%$ and $< 10\%$

Not common : $\geq 0.1\%$ and $< 1\%$

Rarely : $\geq 0.01\%$ and $< 0.1\%$

Very commonly : Injection site pain, loss of appetite¹, hypersensitivity¹, drowsiness¹, headache, fatigue, myalgia

Commonly : Injection site redness², swelling² and induration, perspiration, chill, myalgia

Not common : Dizziness, fever³

¹Reported in subjects aged 6 months ~ 5 years

²Reported very commonly in subjects aged 6 months ~ 18 years

³Reported commonly in subjects aged 6 months ~18 years

6) Results of post marketing surveillance (PMS)

※ Results of domestic PMS

A domestic PMS, which was conducted in 875 subjects for 5 years within our country, revealed that the incidence rate of AEs was 27.8%(243/875 subjects, 487 events), and among these, that of ADRs whose causal relationship with the drug could not be excluded was 17.7%(155/875 subjects, 313 events), and those events were reported as follows:

- ① Nervous system : Headache (0.3%)
- ② Whole body and injection site : Pain(11.5%), induration(4.8%), redness(7.4%), swelling(6.6%), injection site itching(0.5%), fatigue(0.7%), malaise(0.3%), chill(0.5%), perspiration(0.5%), fever(0.8%)
- ③ Infection : Gastroenteritis(0.1%)
- ④ Musculoskeletal and connective tissue: Myalgia (1.5%), arthralgia(0.1%)

As SAE, 1 case of Kawasaki disease occurred, and the causal relationship was unassessable. The number of unexpected ADRs was 5 (4: injection site itching, 1: gastroenteritis), and they were found to have causal relationship.

As AEs of redness, 2 cases of edema, 2 fever, 1 redness, 1 hypersensitivity, 1 cellulitis, 1 hives, 2 pain, and 1 injection site abscess 1 were reported.

※ AEs spontaneously reported worldwide are as follows:

The following AEs include serious ADRs or those that are found to have causal relationship with this vaccine, as well as with other vaccines or drugs. Since this report was spontaneously reported from unspecific population, assessment of causal relationship with frequency or vaccine is not always reliable.

- ① Vascular & lymphatic disorders: Autoimmune hemolytic anemia, lymphoma, thrombopenia
- ② Cardiac disorder: Tachycardia
- ③ Ear disorder: Dizziness
- ④ Eye disorders: Conjunctivitis, eye irritation, eye pain, eye congestion, eye and eyelid swelling
- ⑤ Gastrointestinal disorders: Abdominal pain or discomfort, nausea, mouth, tongue, and throat swelling
- ⑥ Systemic disorders and injection site symptoms: Asthenia, chest pain, chill, burn, injection site swelling, injection site reaction, injection site fever, pain
- ⑦ Immune system disorders: Anaphylactic reactions including shock, anaphylactoid reactions, hypersensitivity, serum disease
- ⑧ Infection: Injection site abscess, injection site cellulitis, pharyngitis, rhinitis, tonsillitis
- ⑨ Musculoskeletal and connective tissue disorder: Extreme pain

- ⑩ Nervous system disorders: Convulsion, dizziness, encephalomyelitis, facial paralysis, Guillain-Barre syndrome, hypoesthesia, myelitis, neuritis, nervous disorders, paralysis.
- ⑪ Respiratory, chest, and mediastinal disorders: Asthma, bronchial spasm, cough, dyspnea, pneumonia, respiratory disorder, stridor.
- ⑫ Skin and subcutaneous tissue disorders: Neuro-vascular edema, erythema, erythema multiforme (EM), facial edema, pruritus, rash, Stevens-Johnson syndrome, hives
- ⑬ Vascular system disorders: Henoch-SchÖnlein purpura, angitis

4. General precautions

- 1) This vaccine may be preventive only for influenza virus-induced diseases, and will not prevent infection from other causes, which shows influenza-like symptoms.
- 2) Antibody reactions may not be manifested sufficiently in those with endogenic or exogenic immune resistance.
- 3) Like other vaccines for injection, proper emergency measures shall be taken against an anaphylactic reaction, which may occur rarely following vaccination.
- 4) Subjects or their guardians shall be asked to take rest on the vaccination day and the next day, maintain the vaccination site to be clean, and if post-vaccination symptoms occur such as high fever, convulsion, etc., rapidly receive medical treatment.
- 5) Influenza vaccination is positively recommended before influenza becomes prevalent (September ~ November), but it may become later according to epidemiologic situations.
- 6) For influenza vaccine, new vaccines shall be administered every year, which are made with strains recommended in the year.

5. Drug interaction

- 1) If subjects simultaneously receive immunosuppressive therapies or have immunodeficiency, this may have an effect on vaccine-induced immune reaction.
- 2) This vaccine may be administered at the same time with other vaccine. However, the vaccination site shall be different.
- 3) Subjects shall be noted that an adverse event incurred after vaccination may appear by this vaccine, as well as other simultaneously administered vaccine.
- 4) Vaccination interval with other vaccine may not be considered.
- 5) After influenza vaccination, a false-positive result was reported in serum test, when antibodies to HIV1, HCV, and particularly, HTLV1 were measured using ELISA method, (Western Blot technique showed the false-positive result.). It is deemed that such a temporary false-positive result might be caused by IgM reaction by vaccination.
- 6) Immunosuppressive therapies (radiation therapy, anti-metabolite, alkylating agent, cytotoxic drug, and a more amount of corticosteroids than physiological retention volume) may reduce immune reactions of this vaccine.

6. Use in pregnancy and lactation

- 1) No results of proper studies on administration during pregnancy in animals and humans have been reported, so the study drug shall be administered to pregnant women or women of childbearing age only in the case that administration is definitely required.
- 2) Whether or not this vaccine is transferred to breast milk is unknown, so this vaccine shall be administered with caution during nursing.

7. Cautions at use

- 1) Prior to vaccination, visually check if there is foreign matter and/or abnormal physical appearance.
- 2) Shake well the vaccine at use to maintain uniform colorless or milky liquid. Once an abnormal condition appears, discard the vaccine.
- 3) During long-term storage, a little condensation may occur in the vaccine, but it does not indicate abnormal quality. Shake well the vaccine, and it will easily disappear.
- 4) Do not inject this vaccine intravenously.
- 5) Do not mix the vaccine with other one in the same syringe.

8. Cautions at storage

- 1) Keep the vaccine refrigerated and lightproof.
- 2) Do not keep the vaccine frozen.

12. LIST OF ATTACHMENTS

Attachment 1. Subject information and informed consent form

Attachment 2. Clinical trial sites and investigators

Attachment 3. Subject indemnification



수두 백신

1. 수두 백신 다국가 임상시험 프로토콜(국문) 315
2. 수두 백신 다국가 임상시험 프로토콜(영문) 377



1. 수두 백신 다국가 임상시험 프로토콜 (국문)

[예시] 임상시험 계획서

건강한 청소년 및 성인을 대상으로 ‘수두백신’을 피하 주사하여 면역원성 및 안전성을 평가하기 위한 다국가, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조군 비교, 제3상 임상시험

임상시험계획서 번호:	Varicella_301
임상시험계획서 버전/날짜:	Version 1.0_01 Oct 2015
시험약:	수두백신
임상시험 단계:	제 3상
임상시험의뢰자명:	미정
임상시험수탁기관:	미정
임상시험조정자:	미정
임상시험 기간:	임상시험계획서 IRB 승인일로부터 12개월

Confidential

*This document is the property of *** and may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without the express permission of ****

목 차

□ 약어 및 용어정의	323
□ 임상시험계획서 요약	324
□ 임상시험 진행 일정표	327
1. 서론	328
1.1 임상시험의 배경	328
1.2 이론적 근거	329
1.2.1 효력시험	329
1.2.2 독성시험	329
1.2.3 임상시험	329
2. 임상시험의 목적 및 가설	330
2.1 일차적 목적	330
2.2 이차적 목적	330
3. 전반적 임상시험의 설계 및 계획	331
3.1 임상시험의 설계	331
3.2 시험대상자 수 및 산정근거	331
3.2.1 시험대상자 수	331
3.2.2 산정근거	331
3.3 참여 임상시험 국가 및 기관	332
3.4 투여군 배정	332
4. 임상시험 평가방법 및 절차	334
4.1 평가방법	334

4.1.1	면역원성 평가	334
4.1.2	안전성 평가	336
4.1.3	기타	337
4.2	방문별 절차	338
4.2.1	방문1 (Day 0; 스크리닝 및 임상시험용백신 1차 접종)	338
4.2.2	방문2 (1차 접종+ Day 3~6; 전화 모니터링)	339
4.2.3	방문3 (1차 접종+ Day 28+7; 임상시험용백신 2차 접종)	339
4.2.4	방문4 (2차 접종+ Day 3~6; 전화 모니터링)	339
4.2.5	방문5 (2차 접종+ Day 42~56; 종료방문)	340
4.2.6	Unscheduled Visit	340
5.	대상자 선정 및 중도탈락 기준	341
5.1	선정 기준	341
5.2	제외 기준	341
5.3	시험 중지 및 탈락 기준	342
5.4	일시적 중단	343
5.5	임상시험 순응도와 계획서 위반에 대한 처리	343
6.	임상시험용 의약품	345
6.1	임상시험용 의약품의 개요	345
6.1.1	시험약	345
6.1.2	대조약	345
6.2	투여량, 투여방법 및 투여기간	346
6.2.1	투여량 및 투여방법	346
6.2.2	투여기간	346
6.3	임상시험용 의약품의 생산·포장 및 라벨링	346
6.4	임상시험용 의약품 관리	347
6.4.1	임상시험용 백신의 운송 및 보관 조건	347
6.4.2	임상시험용 백신의 수불	347

6.4.3	여분 임상시험용 백신	348
6.4.4	미사용 임상시험용 백신의 반납	348
6.5	이중 눈가림	348
6.5.1	이중 눈가림의 유지 및 해제	348
6.5.2	시험 종료 후 이중 눈가림의 해제	349
6.6	병용약물 및 병용치료	349
6.6.1	허용되는 약물	349
6.6.2	금지되는 약물	350
7.	평가변수 및 통계분석 계획	351
7.1	평가변수	351
7.1.1	일차 면역원성 평가변수	351
7.1.2	이차 면역원성 평가변수	351
7.1.3	안전성 평가변수	351
7.2	통계 분석 계획	352
7.2.1	분석군의 정의	352
7.2.2	일반적 통계원칙	352
7.2.3	인구학적 자료와 베이스라인 특성 자료 분석	352
7.2.4	유효성 분석	353
7.2.5	안전성 분석	353
7.2.6	중도탈락 또는 결측치의 처리	354
8.	이상반응	355
8.1	이상반응의 정의	355
8.2	이상반응의 수집과 기록	356
8.3	이상반응의 평가	356
8.3.1	평가 기준	356
8.3.2	인과관계 평가	358
8.4	중대한 이상반응 보고	359

8.5 예상하지 못한 중대한 이상약물반응(SUSAR)의 보고 및 조치 360

8.6 임신 361

9. 윤리적 고려 및 행정적 절차 362

9.1 임상시험계획서의 준수 362

9.2 임상시험계획서의 승인 및 변경 362

9.3 시험대상자의 동의 절차 362

9.4 시험대상자의 안전 보호에 관한 대책 363

9.5 임상시험 후 대상자 진료 및 진료기준 363

9.6 피해자 보상에 대한 규약 363

9.7 임상시험 관련 문서 및 기록 보관 364

9.7.1 증례기록서와 근거 문서 364

9.7.2 근거자료 열람 364

9.7.3 임상시험 자료 보관 364

9.7.4 점검 및 실태조사 365

9.8 임상시험 문서 및 대상자 기록의 비밀유지 365

9.9 임상시험 실시기관의 모니터링 365

9.10 임상시험의 중단 366

9.11 임상시험 결과보고서 및 출판 366

10. 참고문헌 367

11. 부록 371

11.1 예측 부작용 및 사용상의 주의사항 371

11.1.1 시험백신의 예측 부작용 및 사용상의 주의사항 371

11.1.2 바릴릭스(Varilrix®)의 예측 부작용 및 사용상의 주의사항 371

12. 별첨 목록 376

□ 약어 및 용어정의

- ADR : Adverse Drug Reaction
- AE : Adverse Event
- CDC : Centers for Disease Control and Prevention
- CRF : Case Report Form
- CRO : Contract Research Organization
- ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
- FAMA : Fluorescent Antibody to Membrane Antigen
- FAS : Full Analysis Set
- FDA : Food & Drug Administration
- GLP : Good Laboratory Practice
- GMT : Geometric Mean Titer
- GMR : Geometric Mean Ratio
- HCG : Human Chorionic Gonadotropin
- HIV : Human Immunodeficiency Virus
- ICF : Informed Consent Form
- ICH : International Conference on Harmonization
- Lab. : Laboratory
- LAR : Legally Acceptable Representative
- mg : Milligram
- PP : Per Protocol
- RBC : Red Blood Cell
- RNA : Ribonucleic Acid
- SD, std : Standard Deviation
- SOP : Standard Operating Procedure
- WHO : World Health Organization

□ 임상시험계획서 요약

임상시험 제목	건강한 청소년 및 성인을 대상으로 ‘수두백신’을 피하 주사하여 면역원성 및 안전성을 평가하기 위한 다국가, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조군 비교, 제3상 임상시험
임상시험 의뢰자	미정
임상시험수탁기관	미정
실시기관 및 시험책임자	별첨 2 참조
임상시험 기간	IRB 승인일로부터 12개월
시험대상	만 12세 에서 65세 미만의 청소년 및 성인 남녀
임상시험 목적	<p>만 12세 에서 65세 미만의 건강한 청소년 및 성인을 대상으로 “수두 백신”의 면역원성 및 안전성을 평가한다.</p> <p>(1) 1차 목적 수두 백신 접종 후 42일에서 56일째 수두 FAMA 항체 생성율이 대조약 접종 후 42일에서 56일째 수두 FAMA 항체 생성율에 비열등함을 평가한다.</p> <p>(2) 2차 목적</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 임상시험용 백신 접종 42일에서 56일째 FAMA 항체가로 측정된 GMT(Geometric Mean Titer) 및 GMR(Geometric Mean Ratio) 2) 임상시험용 백신 접종일로부터 7일 후 까지 발생한 명시된 국소적 전신적 이상반응 평가 3) 임상시험용 백신 접종일로부터 180일까지 발생한 명시되지 않은 이상반응 평가
임상시험 단계 및 디자인	다국가, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조군 제3상 임상시험
시험방법	<p>본 임상시험은 이중 눈가림, 무작위배정, 다기관, 활성약 대조 임상시험으로 디자인되었다.</p> <p>대상자 또는 법정대리인이 임상시험에 참여할 것을 자의로 서면 동의하면, 임상시험계획서에 따라 필요한 검진 및 검사를 실시한 후 대상자 적합성 평가를 실시하여, 선정/제외기준에 적합한 대상자에 한하여 임상시험에 참여하는 순서대로 미리 생성된 무작위배정에 따라 시험군 또는 대조군 중 한군으로 무작위배정 된다.</p>

	<p>대상자 번호가 부여된 대상자는 시험약 또는 대조약 접종 전에 항체가 검사를 위한 혈액샘플을 채취하고, 시험약 또는 대조약 0.5mL를 외측 상완 피하에 4주 간격으로 2회 피하주사로 접종한 후, 면역원성 평가를 위하여 2차 접종 42일에서 56일째(방문 5) 최종 방문하여 혈액샘플을 채취하여 항체가 검사를 실시하며 안전성 평가를 위하여 임상약 접종 후부터 발현된 이상반응을 다이어리에 기록하여 제출하도록 대상자 또는 법정대리인을 교육한다.</p>												
<p>임상시험용 의약품</p>	<p>시험백신 : varicella 백신 대조백신 : 임상시험 대상 백신에 따라 적절한 대조백신 선정</p>												
<p>용법·용량, 투여경로 및 투여방법</p>	<p>1회 0.5 mL를 피하주사(외측 상완)로 접종한다.</p>												
<p>시험대상자 수</p>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;"></th> <th style="width: 12.5%;">시험군</th> <th style="width: 12.5%;">대조군</th> <th style="width: 12.5%;">총 대상자 수</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>면역원성 평가 레수</td> <td>252명</td> <td>252명</td> <td>504명</td> </tr> <tr> <td>탈락율(20%) 고려 레수</td> <td>315명</td> <td>315명</td> <td>630명</td> </tr> </tbody> </table>		시험군	대조군	총 대상자 수	면역원성 평가 레수	252명	252명	504명	탈락율(20%) 고려 레수	315명	315명	630명
	시험군	대조군	총 대상자 수										
면역원성 평가 레수	252명	252명	504명										
탈락율(20%) 고려 레수	315명	315명	630명										
<p>선정기준</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) 만13세 이상의 건강한 청소년 및 성인 남·녀 2) 가임기 여성의 경우 스크리닝 방문 당시 검사한 임신진단 검사(Urine HCG)에서 음성으로 확인된 자 3) 본 임상시험에 대한 자세한 설명을 듣고 대상자 및 법정 대리인이 자발적으로 참여를 결정하고 주의사항을 준수하기로 서면 동의한 자 												
<p>제외기준</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) 백신을 구성하고 있는 성분에 알레르기의 기왕력이 있는 자 2) 네오마이신에 의한 전신 과민반응의 기왕력이 있는 자 3) 지난 4주 이내 수두 및 대상포진에 지속적으로 4시간 이상 노출된 자 4) 면역결핍성 질환을 포함한 면역기능장애가 있는 자 또는 이에 대한 가족력이 있는 자 5) 백신 접종 전 1주일 이내에 헌혈했거나, 접종 제 1일부터 제 3개월 시점까지 헌혈할 계획을 갖고 있는 자 6) 길랑-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome)의 기왕력이 있는 자 7) 다운증후군(Down's syndrome) 또는 세포유전장애(cytogenetic disorders)가 있는 자 8) 중증 만성 질환(예: 조절되는 고혈압을 제외한 심혈관계질환 그리고 호흡부전을 동반한 호흡기계질환, 대사성질환, 신기능 장애, 혈색소병증 등)으로 임상시험 참여가 어렵다고 시험자가 판단한 자 9) 피하주사 시에 심각한 출혈을 유발할 위험이 있는 혈우병환자 또는 응고 장애가 있는 자 												

	<p>10) 임상시험용백신 접종 전 72시간 이내에 체온이 38.0℃를 초과하는 급성의 발열이 있었던 자</p> <p>11) 임상시험용백신 접종 전 28일 이내에 다른 백신 접종력이 있거나 임상시험 기간 중에 접종이 예정되어 있는 자</p> <p>12) 임상시험용 백신 접종 전 30일 이내에 다른 임상시험에 참여한 자 및 임상시험기간 동안 다른 임상시험 참여가 예정된 자</p> <p>13) 임상시험용백신 접종 전 6개월 이내에 면역억제제(immunosuppressant) 또는 면역조절제(immune modifying drug)를 투여한 경험이 있는 자</p> <p>(1) Azathioprine, Cyclosporin, Interferon, G-CSF, Tacrolimus, Everolimus, Sirolimus 등</p> <p>(2) 고용량의 코르티코스테로이드 제제(Prednisolone을 기준으로 1일 최대 2mg/kg에 해당하는 코르티코스테로이드 제제 투여 또는 20mg/day 이상의 용량을 지속적으로 14일 초과하여 사용하였을 경우에는 고용량으로 간주되어 본 임상시험에 참여가 제외됨. 다만, 흡입(inhaled), 비강 내(nasal) 그리고 국소적(topical) 코르티코스테로이드 제제 투여는 사용량에 관계없이 허용됨.</p> <p>14) 임상시험용백신 접종 전 6개월 이내에 면역글로블린 또는 혈액유래제제를 투여 받은 경험이 있거나 임상시험 기간 동안 투여가 예상되는 자</p> <p>15) 임상시험 기간 동안 임신가능성이 있는 여성 대상자 중 본 임상시험에 허용된 방법으로 피임*하기에 동의하지 않는 자</p> <p>* 의학적으로 허용된 피임 방법: 콘돔, 주사용 또는 삽입용 피임제를 사용하는 경우, 자궁 내 피임장치를 설치한 경우, 경구용 피임제 등</p> <p>16) 기타 임상적으로 유의한 의학적 또는 정신의학적 소견으로 시험자가 부적합하다고 판단한 자</p>
면역원성평가	<p>1) 일차평가 변수 :</p> <p>2차 백신 접종 후 42~56일 째 FAMA 항체에 대하여 양전된 대상자 비율</p> <p>2) 이차평가 변수:</p> <p>(1) 2차 백신 접종 후 42일~56일째 FAMA 항체가 기하평균치(GMT)</p> <p>(2) 2차 백신 접종 후 42일~56일째 FAMA 항체가 기하평균율(GMR)</p>
안전성평가	<p>1) 백신 접종 후 7일 동안 발현된 명시된 이상반응</p> <p>2) 백신 접종 후 180일 동안 발현된 명시되지 않은 이상반응</p> <p>3) 수두양 발진 발생시, 동 안전성 사례가 수두인지 아닌지, 백신에 의한 것인지, 야생수두바이러스에 의한 것인지 감별 필요</p> <p>4) 활력징후, 신체검진</p>

□ 임상시험 진행 일정표

Period	스크리닝 & 1차 접종	2차 접종 & 관찰			종료방문	추적관찰
Visit	1	2 ¹	3	4 ¹	5	6
Day	Day 0	1차접종 + Day 3~7	1차접종 + Day 28+7	2차접종 + Day 3~7	2차접종 + Day 42~56	2차접종 + Day 180
대상자 서면동의서	✓					
스크리닝 번호 부여	✓					
인구학적 조사	✓					
신장 및 체중	✓				✓ ²	
병력 및 약물 투여력 조사	✓					
활력징후 ³	✓		✓		✓	
신체검사 ⁴	✓		✓		✓	
임신반응검사 ⁵	✓		✓		✓	
선정/제외기준	✓					
혈액 샘플 채취 및 면역원성검사 ⁶	✓ ⁷				✓	
무작위배정	✓					
임상시험용 백신 접종	✓		✓			
대상자 일지배부	✓		✓			
대상자 일지 회수		✓		✓		
전화모니터링		✓		✓		✓ ⁹
이상반응확인	✓ ⁸	✓ ⁹	✓ ⁹	✓ ⁹	✓ ⁹	✓
병용약물 조사		✓	✓	✓	✓	

1 : 시험자 또는 훈련된 임상시험담당자가 3~6일 이내에 전화하여 발현된 이상반응 여부와 대상자 일지 작성을 독려하고 다음 방문일정을 통보한다.

2 : 체중만 측정한다.

3 : 계획된 다른 검사 실시 이전에 측정한다.

4 : 외관, 피부, 두/경부, 흉부/폐, 심장, 복부, 비뇨/생식계, 사지, 근골격계, 신경계, 림프절 등에 대한 청진, 문진, 타진, 촉진

5 : 불임수술 및 폐경이 확인된 여성을 제외한 가임기 여성의 경우에 한하여 Urine HCG검사를 실시한다.

6 : 항체가 검사는 Central Lab.에서 일괄 실시한다.

7 : 반드시 백신 접종 전에 실시한다.

8 : 백신 접종에 따른 급성반응의 여부는 접종 후 적어도 30분 이상 관찰하여 나타나는 증상을 기록한다.

9 : 즉각적인 반응, 국소적 및 전신적 이상반응에 대해 문진을 통해 검사한다.

- 국소적 반응 : 통증, 압통, 홍반/발적, 경결/부종

- 전신적 반응 : 발열, 오심/구토, 설사, 두통, 피로, 근육통

- 기재된(Solicited) 국소적 및 전신적 반응은 대상자 및 법정대리인이 접종 후 7일간 매일 관찰한 내용을 '대상자 일지'에 기록하며, 접종 후 180일, 1차 접종의 경우 28일까지 이상반응이 있다고 판단될 때 내용을 '대상자 일지'에 기록한다.

1. 서론

1.1 임상시험의 배경

Takahashi 등이 1975년에 개발한 Oka주 수두 약독화 생백신은 정상 소아와 성인 그리고 면역결핍 환자와 장기이식 환자 등과 같은 고위험 환자를 대상으로 사용되기 시작하여 효율적 방어 효과와 안전성이 많은 연구에 의하여 입증되었다. 그리고 연속적으로 이 백신 접종 후 백신 바이러스에 의한 감염성 여부, 자연감원에 노출 후 수두의 발생 및 접종 후 면역성 유지에 관한 사항, 접종 후 백신 바이러스에 의한 잠복감염에 관한 문제 등에 관한 여러 연구가 진행되어 과거에 우려하였던 접종 후 면역성 감퇴에 따른 실제 방어효과가 감소하는 문제나 백신 바이러스에 의한 수두 발생과 전파의 문제, 그리고 면역결핍 환자 및 건강한 소아와 성인에서 백신 바이러스에 의한 대상포진 발생에 관한 내용 등이 실제 큰 문제가 아님이 확인되었다. 이러한 문제의 객관화 된 연구 결과에 따라 Oka주 수두 약독화 생백신은 전 세계적으로 기본 접종 또는 선별 접종으로 점차 확산되어 활용되고 있다.

국내에서도 1988년부터 이 백신이 도입되어 선별 접종으로 사용되다가 2005년부터 국가필수예방접종 백신으로 전환되어 현재에 이르고 있다. 그리고 국내에서는 녹십자가 Mogam strain을 Oka strain의 숙주 세포인 MRC 5 세포대신 MGLu human embryonic lung fibroblast 세포에 배양한 독자적으로 개발한 수두 약독화 생백신을 1990년대 중반부터 생산하여 현재까지 사용되고 있다. 그리고 녹십자사 수두 백신은 2005년부터 국내사용뿐만 아니라 여러 해외 국가에서 사용되고 있고 세계보건기구의 요청에 따라 사용 국가의 범위가 확산되고 있다.

최근 수두 백신의 접종은 전 세계적으로 경제성과 유효성이 입증되면서 많은 국가에서 접종이 적극 권장되고 있다. 이런 상황에서 많은 국가에서는 더욱 안전하고 유효한 방어면역이 있는 수두 약독화 생백신의 개발과 사용이 요구되고 있는 실정이다.

1.2 이론적 근거

1.2.1 효력시험

각 개발사에서 수행한 비임상시험 성적을 토대로 작성

1.2.2 독성시험

각 개발사에서 수행한 비임상시험 성적을 토대로 작성

1.2.3 임상시험

각 개발사에서 수행한 임상시험 성적을 토대로 작성

2. 임상시험의 목적 및 가설

만12세 이상 65세 미만의 건강한 청소년 및 성인을 대상으로 수두백신의 면역원성 및 안전성을 평가한다.

2.1 일차적 목적

Varicella 백신 접종 후 42일에서 56일째 수두 FAMA 항체 양전율이 대조약 접종 후 42일에서 56일째 수두 FAMA 항체 양전율에 비 열등함을 평가한다.

2.2 이차적 목적

- 1) 임상시험용 백신 접종 42일에서 56일째 FAMA 항체가로 측정된 GMT (Geometric Mean Titer) 및 GMR(Geometric Mean Ratio)
- 2) 임상시험용 백신 접종일로부터 7일 후 까지 발생한 명시된 국소이상반응 (Solicited local adverse events)와 명시된 전신 이상반응(Solicited general adverse events) 평가
- 3) 임상시험용 백신 접종일로부터 180일 후 까지 발생한 명시되지 않은 이상반응 (Unsolicited adverse events)

3. 전반적 임상시험의 설계 및 계획

3.1 임상시험의 설계

본 임상시험은 이중 눈가림, 무작위배정, 다기관, 활성약 대조 임상시험으로 디자인되었다.

대상자 또는 법정대리인이 임상시험에 참여할 것을 자의로 서면 동의하면, 임상시험계획서에 따라 필요한 검진 및 검사를 실시한 후 대상자 적합성 평가를 실시하여, 선정/제외기준에 적합한 대상자에 한하여 임상시험에 참여하는 순서대로 미리 생성된 무작위배정에 따라 시험군 또는 대조군 중 한군으로 무작위배정 된다.

대상자 번호가 부여된 대상자는 시험약 또는 대조약 접종 전에 항체가 검사를 위한 혈액샘플을 채취하고, 시험약 또는 대조약 0.5 mL를 외측 상완에 4주간격으로 2회 피하주사로 접종한 후, 면역원성 평가를 위하여 2차 접종 42일에서 56일째(방문 5) 최종 방문하여 혈액샘플을 채취하여 항체가 검사를 실시하며 안전성 평가를 위하여 임상약 접종 후부터 발현된 이상반응을 다이어리에 기록하여 제출하도록 대상자 또는 법정대리인을 교육한다.

3.2 시험대상자 수 및 산정근거

3.2.1 시험대상자 수

	시험군	대조군	총 대상자 수
유효성 평가 레수	252명	252명	504명
20% 중도 탈락율 포함한 레수	315명	315명	630명

3.2.2 산정근거

본 연구의 1차 목적은 시험백신과 대조백신 (예; 바릴릭스(Varilrix®))의 면역원성을 비교한 비열등성 평가를 하는 것으로 시험군과 대조군은 다음의 가설을 만족하고자 한다.

· 수두 FAMA 항체 양전된 대상자의 비율이 대조군 대비 시험군은 비열등하다.
가설을 입증하기 위하여 수두 FAMA 항체 생성율은 80%로, 비열등성 허용한계를 10%로 가정하였다.

- (1) $H_0: P_t - P_c \leq \delta$ $H_1: P_t - P_c > \delta$
- (2) P_t : 시험약 투여 완료 후 FAMA 항체 생성율
- (3) P_c : 대조약 투여 완료 후 FAMA 항체 생성율
- (4) 유의수준 $\alpha = 0.05$ (양측검정)
- (5) 검정력=80%
- (6) 기대 항체 생성율 $P_t = P_c = 80\%$
- (7) 비열등성 마진 $\delta = -10\%$

상기 조건에 따라 필요한 대상자 수는 군당 252명이며, 20%의 탈락율을 고려하면 군당 315명이 된다.

3.3 참여 임상시험 국가 및 기관

630명(시험군 315명, 대조군315명)의 무작위 배정된 시험대상자를 확보하기 위해 총 (미정)개 국가에서 총 (미정)개의 기관이 본 임상시험에 참여할 것이다. 임상시험 국가 및 기관 목록은 ‘별첨 2. 임상시험 실시기관 및 시험자’에 상세히 기술하였다.

3.4 투여군 배정

임상시험의 과학적 타당성을 보장하기 위하여 대상자를 각 치료군으로 배정하는 것에 시험자의 주관이 개입되지 않도록 하여야 하며, 구체적으로 확률론적 이론에 의한 배정방법인 무작위배정법이 사용된다.

선정 및 제외 기준에 적합한 대상자는 무작위 배정 계획에 따라 시험군 및 대조군에 각 315명이 배정 되어, 고유한 무작위 배정 번호를 배정 받을 것이다. 무작위 배정된 대상자는 무작위 배정 번호에 따라 미리 생성된 무작위 배정표대로 각 임상시험용 의약품을 배정 받는다.

무작위 배정표는 SAS system의 난수 생성 프로그램으로 발생된 난수(A, B또는 C의 무작위번호)의 순열을 시험대상자 번호 1번부터 순차적으로 적용시킨 것으로, 독립된 통계학자에 의해 SAS V9.4를 통해 임상시험 전에 미리 고안하여 생성한다.

시험대상자는 시험대상자 선정기준에 적합하고, 제외기준에 해당되지 않는 경우에 한하여, 등록되는 순서에 따라 무작위배정번호를 부여 받는다. 시험책임자, 시험담당자 및 코디네이터가 중앙등록센터의 쌍방향 웹 반응시스템(Interactive web response system, IWRS)을 이용하여 무작위배정코드를 부여 받는다.

4. 임상시험 평가방법 및 절차

4.1 평가방법

4.1.1 면역원성 평가

4.1.1.1 혈액샘플 채취 및 항체가검사

혈액샘플 채취는 스크리닝 시점과 종료 방문 시 약 5 mL의 혈액을 무균적으로 채취하며, FAMA항체가 검사(fluorescent-antibody-to-membrane-antigen assay)를 위한 혈청 채취를 위해 원심분리를 실시한다. 혈청 분리 후에는 무균의 일회용 피펫을 사용하여 항체가 검사를 위하여 미리 제공된 튜브에 0.5mL 이상씩 분리하여 담는다. 혈청을 튜브로 옮기는 과정에서 혈구에 오염되지 않도록 주의한다. 혈청을 확보한 뒤 동결 시 팽창을 고려하여 튜브 총 부피의 3/4을 넘지 않도록 소분하여 -18℃ 이하로 냉동 보관한다. 각각의 혈청 튜브에는 코드가 기재되어 있는 미리 제공된 라벨을 사용하여 부착한다.

분리된 혈청은 -18℃ 이하의 상태로 수직으로 세워 보관되며, 항체가 검사를 위하여 중앙실험실로 배송된다.

본 임상시험에서 채취된 검체는 임상시험 목적 이외에 다른 목적으로 사용되지 않는다.

FAMA 항체가 측정 방법

1) MRC-5 세포 준비 및 수두 바이러스 감염

- ① ATCC에서 분양받은 MRC-5 세포를 액체 질소에서 꺼내어 해빙하여 T-75 플라스크에 10% EMEM 배양액을 20 mL 넣어 37℃ 5% CO₂ 48시간 배양기에서 배양한다.
- ② 세포 단층이 80-90% 정도 형성되면 T-75 플라스크에 10% EMEM 배양액을 50 mL 넣어 37℃ 5% CO₂ 배양기에서 1:3 비율로 계대 배양한다.
- ③ 세포 단층이 80-90% 정도 형성되면 -70℃에 얼려진 수두 바이러스를 해빙하여 세포를 감염시킨다.

- ④ 감염 후 72-96 시간이 경과하여 세포독성 효과가 50% 이상 진행되면 scraper로 세포를 수확한다.
- ⑤ 수확한 세포를 trypan blue로 염색하여 hemocytometer에서 세포수를 세어 $1 \times 10^6/\text{mL}$ 세포로 맞춘다.

2) FAMA 항체가 측정 방법

- ① 코드가 부여된 혈청을 56°C 에서 30분간 처리하여 보체를 불활성화시킨다.
- ② 희석배수 1:2부터 1:128의 범위까지 희석한 혈청을 수두 바이러스가 감염된 MRC5 세포와 실온에서 30분간 반응시킨다.
- ③ 혈청과의 반응이 종료되면 Phosphate 완충 용액 5 mL을 넣어 1회 세척한 후 상층액을 제거한다.
- ④ 1:100으로 희석된 Anti-human FITC labelled 항체를 넣어 실온에서 30분간 반응시킨다.
- ⑤ 이차 항체와의 반응이 종료되면 Phosphate 완충 용액 10 mL을 넣어 1회 세척한 후 상층액을 제거한다.
- ⑥ 튜브의 바닥에 원침된 세포에 glycerol 20 μL 를 넣어 직경 1 cm의 동그란 슬라이드 chamber에 10 μL 를 취하여 형광현미경(inverse fluorescence microscope)으로 관찰한다. 황록색 막성 형광 반응이 있는 경우를 양성 반응으로 판정한다.
- ⑦ 혈청의 백신 접종력을 모르는 2명이 독립적으로 판독하고, 2명의 판독결과가 일치하지 않은 경우에는 제3인의 판독결과를 고려하거나 다시 염색한다.
- ⑧ FAMA 항체역가가 4 미만인 경우는 항체 음성, 4 이상인 경우는 항체 양성으로 정의하며, 항체 양전의 기준은 백신 접종 전 FAMA 항체역가가 4 미만으로 음성이었던 것이 접종 후 4이상으로 양성인 경우와 접종 후 항체 역가가 접종 전 에 비하여 4배 이상 증가된 경우로 정의한다.

4.1.2 안전성 평가

4.1.2.1 이상반응 점검

이상반응은 대상자나 법정대리인의 자발적인 보고 및 문진으로 확인하여 기록하며, 모든 이상반응은 소실될 때까지 추적 조사한다.

명시된(Solicited) 이상반응은 본 계획서에 사전에 규정한 백신 접종 후 나타나는 이상반응으로 크게 국소적 및 전신적 반응으로 나뉘며 그 내용은 다음과 같다.

- 국소적 반응 : 통증, 압통, 홍반/발적, 경결/부종
- 전신적 반응 : 발열, 오심/구토, 설사, 두통, 피로, 근육통

명시된(Solicited) 국소적 및 전신적 반응은 대상자 또는 법정대리인이 접종 후 7일간 매일 관찰한 내용을 이상반응 평가기준에 따라 '다이어리 카드'에 기록한다.

명시되지않은(Unsolicited) 국소적 및 전신적 이상반응은 대상자 또는 법정대리인이 관찰하여 이상반응이 있을 경우 내용을 다이어리 카드에 기록한다.

4.1.2.2 임신반응 검사

방문1과 방문3, 종료방문에 불임수술 및 폐경이 확인된 대상자(surgical menopause 포함)를 제외한 가임기 여성의 경우, Urine HCG검사를 통한 임신여부를 확인한다.

반드시 시험약의 투약이 이루어지기 전에 임신반응 검사를 포함한 선정기준 및 제외기준을 모두 확인하여야 한다.

4.1.2.3 활력징후, 신장 및 체중 측정

활력징후는 방문1과 방문3, 종료방문에서 시행하며, 앉은 자세에서 수축/이완기 혈압, 맥박, 고막체온을 측정한다. 활력징후 측정 결과, 임상적으로 유의한 이상이 확인되었다면 추가적인 측정시기를 설정하여 재 실시 되어야 하고, 재 실시 결과를 시험자가 확인 후 대상자의 등록여부 또는 임상시험 지속 여부를 판단한다. 이때 증례기록서의 활력징후 란에는 최종 측정 결과만 기록한다.

체중은 방문1과 방문3에 측정하고 신장은 방문1에서만 측정하며, 체중 및 신장은 겹옷 및 신발을 벗고 빈 주머니 상태에서 측정하고, 체중계는 매 방문 시 가능한 동일한 체중계를 사용한다.

4.1.2.4 신체 검진

신체검진은 방문 1과 방문 3, 종료방문에서 실시하며, 외관, 피부, 두/경부, 흉부/폐, 심장, 복부, 비뇨/생식계, 사지, 근골격계, 신경계, 림프절, 기타 신체기관의 청진, 문진, 타진, 촉진 등을 통한 검진을 포함한다.

스크리닝 검사상 발견된 유의할 만한 사항은 근거문서 및 증례기록서의 신체 검사란에 기록하고, 임상시험용 백신의 투여개시 후 이상반응의 정의에 부합되는 신체검진 소견상 유의할 만한 사항이 발견된 경우에도 근거문서 및 증례기록서의 이상반응란에 기록한다. 단, 임상시험용 백신의 투약개시 이전에 발현된 바람직하지 못한 의학적 증상이 발현된 경우에는 근거문서 및 증례기록서의 현 병력 조사란에 추가하여 기록하도록 한다.

4.1.3 기타

4.1.3.1 인구학적 조사

임상시험에 들어가기 전, 본 임상시험의 목적과 내용에 대하여 대상자에게 상세히 설명하고, 서면으로 동의를 받고, 서면 동의를 받는 순서에 따라 스크리닝 번호를 부여한 후 인구학적 정보를 조사한다.

기록사항은 서면 동의 여부 및 동의 일자, 성별, 생년월일, 연령 등 이다.

4.1.3.2 병력 및 약물 투여력 조사

문진과 과거 진료 기록 점검을 통하여 대상자의 병력 및 약물 투여력에 대해 상세히 조사하여 기록한다. 병력 및 약물 투여력 조사에 포함되어야 하는 내용은 다음과 같다.

병력은 임상시험 참여 전 1년 이내의 외과적 수술력을 포함하여 과거력 및 현병력 및 과민반응의 유무, 발생시기(발생년도 또는 발생년월), 시험자의 의견 등을 적도록 한다.

약물 투여력은 임상시험용 백신 접종 전 4주 이내의 백신을 포함한 약물 투여력 및 투여현황(용법, 용량, 투여기간 등)에 대하여 조사하며, 이때 임상시험용 백신 접종 전 1개월 이내의 타 백신 접종력 및 다른 임상시험용의약품 투여력, 임상시험용 백신 접종 전 6개월 이내의 면역억제제 및 면역조절제, 면역글로불린, 혈액유래제제의 투여력을 함께 기록한다.

스크리닝 시점의 약물 투여력 조사에서 확인된 내용과 비교하여 변화된 사항에 대하여 조사하고 만일 병용약물에 변화가 있다면 이를 증례기록서에 자세하게 기록하여야 한다.

4.2 방문별 절차

4.2.1 방문1 (Day 0; 스크리닝 및 임상시험용백신 1차 접종)

본 임상시험에 참가를 희망하는 대상자는 시험자로부터 시험에 대한 설명을 듣고, 다음 순서에 따라 평가를 받는다.

- 1) 시험 대상자를 시험에 참여 시키기 전에 대상자 및 법정 대리인에게 시험의 목적과 내용을 상세히 설명하고, 서면동의서를 취득한다. 동의서 취득 시, 동의서 사본 및 대상자 설명문을 대상자 및 법정대리인에게 제공하여야 한다.
- 2) 대상자는 동의 순서대로 스크리닝 번호를 지정 받는다.
- 3) 대상자의 인구학적 정보와 병력(외과적 수술력을 포함한 과거력 및 현병력) 및 약물 투여력을 조사/기록한다.
- 4) 신체검사, 신장, 체중, 활력징후 등의 조사를 실시하여 방문 시 대상자의 건강 상태를 파악한다.
- 5) 가임기 여성 대상자의 경우 임신반응 검사를 실시한다.
- 6) 선정/제외 기준을 확인하여, 시험 참여에 적합한 대상자에게 배정 순서대로 무작위배정번호를 부여한다.
- 7) 임상시험용 백신 접종 전 항체가 검사를 위한 혈액샘플을 채취한다.

- 8) 임상시험용 백신 접종을 실시하고, 접종 후 30분간 대상자의 상태를 관찰한다.
- 9) 시험대상자 일지를 배부하고 작성법에 대해 교육을 실시한다. 이때 대상자 일지 작성을 위한 체온계(고막체온 측정)와 자를 함께 제공한다.
- 10) 시험대상자의 전화 모니터링일과 다음 정기 방문일(방문 3)을 지정한다.

4.2.2 방문2 (1차 접종+ Day 3~6; 전화 모니터링)

임상시험용 백신을 접종 받은 모든 대상자 및 법정대리인에 대하여 1차 접종 3일에서 6일 사이에 훈련된 임상시험 관련자가 대상자 및 법정대리인에게 전화를 하여 접종 후 발생한 기재된 이상반응과 기타 의미 있는 이상반응 여부를 확인하고 기록할 것을 환기시킬 것이다. 또한 다음 회차 방문 전 1주일 이내에 대상자 및 법정대리인에게 전화를 걸어 다음 방문을 환기시킨다.

4.2.3 방문3 (1차 접종+ Day 28+7; 임상시험용백신 2차 접종)

1차 접종 후 28일+7일 이내에 시험기관을 방문하여 다음의 평가를 받고 2차 접종을 실시한다.

- 1) 신체검사, 체중, 활력징후 등의 조사를 실시하여 방문 시 대상자의 건강 상태를 파악한다.
- 2) 임상시험용 백신 접종을 실시하고, 접종 후 30분간 대상자의 상태를 관찰한다.
- 3) 시험대상자 일지를 배부하고 작성법에 대해 교육을 실시한다.
- 4) 시험대상자의 전화 모니터링일과 다음 정기 방문일(종료 방문)을 지정한다.

4.2.4 방문4 (2차 접종+ Day 3~7 전화 모니터링)

임상시험용 백신을 접종 받은 모든 대상자 및 법정대리인에 대하여 2차 접종 3일에서 6일 사이에 훈련된 임상시험 관련자가 대상자에게 전화를 하여 접종 후 발생한 기재된 이상반응과 기타 의미 있는 이상반응 여부를 확인하고 기록할 것을 환기시킬 것이다. 또한 다음 회차 방문 전 1주일 이내에 대상자 및 법정대리인에게 전화를 걸어 다음 방문을 환기시킨다.

4.2.5 방문5 (2차 접종+ Day 42~56; 종료방문)

2차 접종 후 42일 ~ 56일내에 시험기관을 방문하여 다음의 평가를 받는다.

- 1) 체중 및 활력징후를 측정한다.
- 2) 신체검사를 실시하고, 방문 1에서의 신체검사 결과와 비교하여 변화를 확인한다.
- 3) 가임기 여성 대상자의 경우 임신반응 검사를 실시한다.
- 4) 항체가 검사를 위한 혈액샘플을 채취한다.
- 5) 대상자 일지를 수거하여 이상반응 발생 여부와 내용을 조사한다.
- 6) 병용약물의 변화 유무를 확인한다.

4.2.6 예정되지 않은 방문 (Unscheduled Visit)

만일 대상자가 예정된 날짜가 아닌 날에 방문하였다면, 방문 사유를 확인하고 이상반응 발생 여부 및 의학적 처치 필요 여부, 병용약물의 변화 등을 기록한다. 이때, 해당 대상자가 중도탈락 하게 될 경우에는, 종료 방문을 진행하고 증례기록서에 방문 내역을 작성하도록 한다.

시험시작 전부터 예정된 방문은 예정되지 않은 방문에 해당되지 않으며, 예정되지 않은 방문으로 인해 계획된 시험 진행 일정이 변경되어서는 안 된다.

5. 대상자 선정 및 중도탈락 기준

5.1 선정 기준

다음 기술된 조건에 부합되는 대상자를 선정한다.

- 1) 만 12세에서 65세 미만의 건강한 청소년 및 성인
- 2) 가임기 여성의 경우 스크리닝 방문 당시 검사한 임신진단 검사(Urine HCG)에서 음성으로 확인된 자
- 3) 본 임상시험에 대한 자세한 설명을 듣고 대상자 및 법정 대리인이 자발적으로 참여를 결정하고 주의사항을 준수하기로 서면 동의한 자

5.2 제외 기준

다음 기술된 조건에 해당되는 대상자는 제외한다.

- 1) 백신을 구성하고 있는 성분에 알레르기의 기왕력이 있는 자
- 2) 네오마이신에 의한 전신 과민반응의 기왕력이 있는 자
- 3) 지난 4주 이내 수두 및 대상포진에 지속적으로 4시간 이상 노출된 자
- 4) 면역결핍성 질환을 포함한 면역기능장애가 있는 자 또는 이에 대한 가족력이 있는 자
- 5) 백신 접종 전 1주일 이내에 헌혈했거나, 접종 제 1일부터 제 3개월 시점까지 헌혈할 계획을 갖고 있는 자
- 6) 길랑-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome)의 기왕력이 있는 자
- 7) 다운증후군(Down's syndrome) 또는 세포유전장애(cytogenetic disorders)가 있는 자
- 8) 중증 만성 질환(예: 조절되는 고혈압을 제외한 심혈관계질환 그리고 호흡부전을 동반한 호흡기계질환, 대사성질환, 신기능 장애, 혈액소병증 등)으로 임상시험 참여가 어렵다고 시험자가 판단한 자
- 9) 피하주사 시에 심각한 출혈을 유발할 위험이 있는 혈우병환자 또는 응고 장애가 있는 자
- 10) 임상시험용백신 접종 전 72시간 이내에 체온이 38.0℃를 초과하는 급성의 발열이 있었던 자

- 11) 임상시험용백신 접종 전 28일 이내에 다른 백신 접종력이 있거나 임상시험 기간 중에 접종이 예정되어 있는 자
- 12) 임상시험용백신 접종 전 6월 이내에 면역억제제(immunosuppressant) 또는 면역조절제(immune modifying drug)를 투여한 경험이 있는 자
 - (1) Azathioprine, Cyclosporin, Interferon, G-CSF, Tacrolimus, Everolimus, Sirolimus 등
 - (2) 고용량의 코르티코스테로이드 제제(Prednisolone을 기준으로 1일 최대 2 mg/kg에 해당하는 코르티코스테로이드 제제 투여 또는 20 mg/day 이상의 용량을 지속적으로 14일 초과하여 사용하였을 경우에는 고용량으로 간주되어 본 임상시험에 참여가 제외됨. 다만, 흡입(inhaled), 비강 내(nasal) 그리고 국소적(topical) 코르티코스테로이드 제제 투여는 사용량에 관계없이 허용됨.
- 13) 임상시험용백신 접종 전 6월 이내에 면역글로불린 또는 혈액유래제제를 투여 받은 경험이 있거나 임상시험 기간 동안 투여가 예상되는 자
- 14) 임상시험용 백신 접종 전 30일 이내에 다른 임상시험에 참여한 자 및 임상시험기간 동안 다른 임상시험 참여가 예정된 자
- 15) 임상시험 기간 동안 임신가능성이 있는 여성 대상자 중 본 임상시험에 허용된 방법으로 피임*하기에 동의하지 않는 자

* 의학적으로 허용된 피임 방법: 콘돔, 주사용 또는 삽입용 피임제를 사용하는 경우, 자궁 내 피임장치를 설치한 경우, 경구용 피임제 등
- 16) 기타 임상적으로 유의한 의학적 또는 정신의학적 소견으로 시험자가 부적합하다고 판단한 자

5.3 시험 중지 및 탈락 기준

대상자 및 법정대리인은 본인의 요청에 의해 언제든지 시험을 중단하거나, 안전, 행위 또는 행정상의 이유로 시험자 혹은 의뢰자의 재량에 의해 언제든지 중도 탈락할 수 있다. 시험자는 중도탈락 사유에 관하여 질문하고, 마지막 방문을 하도록 요청하여야 하며, 해당하는 경우에는 해결되지 않은 이상반응에 관하여 대상자를 추적 관찰하도록 최대한 노력하여야 한다.

대상자가 임상시험을 중단할 수 있는 경우는 다음과 같다.

- ① 대상자나 법정대리인이 임상시험 참가 동의를 철회한 경우
- ② 선정기준/제외기준에 위배된 경우
- ③ 중대한 임상시험계획서 위반이 있는 경우
- ④ 대상자에게 임상시험용 의약품을 투여하는데 문제가 있는 경우
- ⑤ 대상자의 추적이 안 되는 경우
- ⑥ 기타 시험자의 판단에 의해 임상시험의 진행이 적합하지 못하다고 판단되는 경우

5.4 일시적 중단

다음과 같은 상황이 발생하는 경우, 시험자는 상황이 해결될 때까지 백신접종을 연기해야 한다. 이 때, 임상시험 진행일정표에 표시된 백신접종 일정 범위 내에서 예방접종이 연기 되어야 한다.

항상 백신접종 전에 다음 금기 사항이 있는지 확인한다.

- 발열(고막 체온 38.0° C 이상)

계획된 일정과 다르게 백신접종이 이루어지면, 계획서 순응 대상자군(Per Protocol Analysis Set)에서 제외된다. 이 경우에도, 임상시험에는 계속 참가할 수 있으며 전체 분석군(Full analysis set)에 포함된다.

5.5 임상시험 순응도와 계획서 위반에 대한 처리

본 임상시험의 시험책임자와 담당자는 임상시험 계획서의 위반이 발생하지 않도록 계획서에 대해 충분히 숙지하고 철저히 이행하여야 한다. 본 임상시험에서 임상시험용 의약품의 투약과 검사 일정 준수를 위하여 임상시험담당자는 해당일에 빠짐없이 대상자가 외래 방문할 수 있도록 적절한 조치, 예컨대 차기 방문시간에 대한 서면 통보나 전화 모니터링 등을 필히 실시해야 한다. 반면, 부득이하게 발생한 계획서 위반 사항에 대해서는 다음에 따라 처리한다.

중대한 임상시험계획서 위반의 경우, 해당 대상자를 분석에서 탈락 처리(PPS제외)함을 원칙으로 하며 해당사항은 다음과 같다.

- ① 동의서 미 취득

- ② 선정기준/제외기준에 위배된 경우
- ③ 임상시험 기간 동안 병용금지약물을 투약한 경우
- ④ 무작위 배정에 오류인 경우
- ⑤ 임상시험용 백신 투여 전과 투여 후 시점의 면역원성 검사 결과가 누락된 경우

기타, 연구 결과 해석에 영향을 미치지 않을 것으로 판단되는 경미한 임상시험계획서의 위반사항은 위반 또는 지연 정도와 사유를 정확히 기재하고 결과보고서 작성시 시험자, 의뢰자, 모니터, 통계학자가 시험연구에 영향을 주었는지 종합적으로 고찰하여 PPS분석에 포함한다.

6. 임상시험용 의약품

6.1 임상시험용 의약품의 개요

6.1.1 시험약

- 제품명:
- 제조사:
- 제형 및 성상:
- 저장방법:
- 재검사 일자:
- 원료의약품의 분량:

[1 vial 중]

배합목적	성분명	분량	단위	규격	비고
주성분	약독수두생바이러스		PFU	별규	이상

6.1.2 대조약 (예시)

- 제품명: 바릴릭스(Varilrix®) 주
- 제조사: 글락소스미스클라인
- 제형 및 성상: 미황색 또는 미분홍색의 건조제제가 유리바이알에 든 쓸 때 녹여 쓰는 주사제
- 저장방법: 밀봉용기, 2~8℃에서 차광보관
- 원료의약품의 분량:

[1 vial 중]

배합목적	성분명	분량	단위	규격	비고
주성분	약독수두생바이러스(균주:OKA주)	2000	PFU	별규	이상

6.2 투여량, 투여방법 및 투여기간

6.2.1 투여량 및 투여방법

1회 0.5 mL를 4주 간격으로 2회 피하주사(외측 상완)로 접종한다.

임상시험자는 임상약을 피하주사 접종한 후 아나필락시스를 대비하여 백신 접종 후 30분간 가까이서 면밀히 관찰하도록 한다. 즉각적인 알레르기 반응을 대비하여 응급장비(아드레날린, 코르티코스테로이드 등)를 비치해야 한다. 또한 백신 접종은 시험 담당자나 연구간호사가 백신을 접종할 수도 있다. 이러한 경우, “임상시험 대리업무표(the study task delegation list)”에 이 사실을 명시해야 한다.

6.2.2 투여기간

4주간의 간격을 두고 방문 1(Day 0)과 방문 3(Day 28)에 2회 접종한다.

6.3 임상시험용 의약품의 생산·포장 및 라벨링

시험백신은 의뢰자가 제조, 대조백신은 구입 후 포장하여, 시험기관의 관리약사에게 공급하며, 일부 백신을 사용할 수 없는 경우를 대비하여, 임상시험용 백신의 일부 여분의 추가 접종분을 제공한다.

임상시험용 백신은 제조사의 표지 및 포장에 사용되어 제공되며 따로 부착된 라벨에는 다음 내용이 기재되어 있다.

- 1) “임상시험용”이라는 표시
- 2) 제품의 코드명 또는 주성분의 일반명
- 3) 제조번호 및 사용(유효)기한 또는 재검사일자
- 4) 저장방법, 임상시험계획 승인을 받은 자의 상호와 주소
- 5) “임상시험 이외 목적으로 사용할 수 없음”이라는 표시

6.4 임상시험용 의약품 관리

6.4.1 임상시험용 백신의 운송 및 보관 조건

임상시험용 백신은 제한된 구역의 안전한 장소에 보관 되어져야 한다. 백신을 2~8°C의 온도에 냉장 보관해야 한다. 임상시험 기간 내내 온도를 면밀히 관찰하고 해당 서식에 기록해야 한다. 사고로 급속 냉동 상태가 되었거나 냉장 유지가 중단되었던 경우, 백신을 접종해서는 안 된다. 이러한 경우에는 시험자 또는 시험 담당자가 모니터 요원에게 문의하여 조치를 취해야 한다.

관리약사는 임상시험용 의약품 등이 임상시험 이외의 목적으로 사용되지 않도록 보관, 관리하여야 한다.

6.4.2 임상시험용 백신의 수불

의약품 관리를 책임지고 있는 관리약사는 임상시험실시기관까지 의약품 운송, 실시기관의 의약품 재고 관리, 대상자별 투여량 및 의뢰자에게 반납할 미사용분을 기록해야 한다.

시험자 또는 시험담당자는 접종이 끝날 때마다 근거문서 및 증례기록서에 배치번호를 기록해야 한다.

임상시험 기간 중에 백신의 물량 부족이 예상되는 경우 임상시험요원에 즉각 연락하여 접종 물량 공급에 차질을 빚지 않도록 해야 한다.

의뢰자의 모니터요원은 임상시험실시기관의 의약품 책임관리 기록과 증례기록서의 백신 투약 기록이 일치하는지 확인해야 한다.

임상시험 진행 중에 대상자에게 불출되어 사용된 임상시험용 백신의 용기(프리 필드시린지)는 임상시험실시기관에서 자체 폐기하도록 하며, 폐기 시에는 관련 기록을 남겨두어야 한다.

6.4.3 여분 임상시험용 백신

일부 임상시험용 백신을 사용 할 수 없는 경우에 대비하여 각 기관에 임상시험용 백신의 여분의 추가 접종분이 제공 될 것이다.

6.4.4 미사용 임상시험용 백신의 반납

관리약사는 미사용 임상시험용백신을 임상시험 종료 시점에 '미사용 의약품 반납' 서식을 작성하여 의뢰자에게 반납해야 하고 그 반납증을 보존하여야 한다.

남은 모든 임상시험에 사용된 임상시험용백신은 임상시험종료 및 참여 국가의 허가 당국의 실태조사 후에 폐기될 것이다.

6.5 이중 눈가림

시험백신과 대조백신의 성상, 용량이 상이함으로 이중눈가림 유지를 위하여, 본 임상시험에서는 각 기관별로 임상시험용 백신을 보관, 관리하는 비 눈가림 관리약사와 임상시험용 백신의 투약을 담당하는 비 눈가림 투약 전담간호사를 두어 눈가림의 질적 수준을 유지할 것이다. 또한 각 시험기관의 시험약 수량, 불출 등의 확인은 별도의 비 눈가림 모니터가 담당한다.

비 눈가림 관리약사, 비 눈가림 투약 전담간호사, 비 눈가림 모니터는 임상시험과 관련하여 위임된 해당 업무만을 수행해야 하며, 이중 눈가림이 해제될 수 있는 업무를 수행해서는 안된다.

6.5.1 이중 눈가림의 유지 및 해제

각 군별로 고유코드의 할당 내역은 중앙등록센터의 쌍방향 웹 반응시스템 (IWRS)에서 관리한다. 원칙적으로 무작위배정 코드는 임상시험 종료 후 Data Locking, 항체가 분석이 완료될 때까지 각 시험대상자의 투약군 배정에 대하여 눈가림상태를 유지해야 한다. 중대한 이상약물반응 등 응급상황의 발생으로 부득이하게 해당 코드열람이 필요한 경우나 의뢰사가 시험대상자의 권익과 안전을 위하여 반드시 필요하다고 판단한 경우에는 이중 눈가림을 해제할 수 있다. 이중 눈가림의 해제 시에는 해당 시험대상자의 고유코드만 열람할 수 있도록 관리한다.

눈가림을 해제하는 것은 사례별로 고려되어야 하며, 심각한 의학적 응급상황일 경우에만 고려되어야 한다. 일반적으로 눈가림은 투여군에 대한 정보가 시험대상자 치료에 영향을 미칠 경우에만 해제되어야 한다. 시험책임자 또는 의뢰자가 눈가림을 해제할 필요가 있다고 생각하는 경우, 의뢰자 또는 시험책임자에게 연락을 통해 눈가림 해제에 대한 동의를 얻은 후, 시험책임자 또는 의뢰자가 눈가림을 해제한다.

이 경우 눈가림 해제에 대한 기록을 남겨 문서로서 보관한다.

6.5.2 시험 종료 후 이중 눈가림의 해제

시험 종료 후에는 모든 데이터에 대하여 Data Clarification Form(DCF)을 통해 문제점을 해결한다. 데이터 베이스가 완전하고 정확하다고 확인되면 자료는 lock되고, 항체가 분석이 모두 다 끝난 상태에서, 무작위 배정 코드가 개봉될 것이다. 그 이후의 데이터베이스의 변경은 의뢰자와 데이터베이스 관리자의 서면 동의하에서만 가능하다.

6.6 병용약물 및 병용치료

6.6.1 허용되는 약물

다음에 열거하는 약물은 임상시험기간 동안 병용투여가 가능하다.

- ① 대상자가 본 임상시험에 참가하기 이전부터 투약하고 있던 병용약물 중 본 임상시험의 결과해석에 영향을 미치지 않을 것으로 사료되는 병용약물은 임상주의 판단 하에 허용한다.
- ② 기타 질환 또는 이상반응의 치료를 목적으로 일과성으로 사용되는 약제는 담당의사와 상의를 통하여 병용 투여하기로 한다.

모든 병용약물 투여 시(타 질환 또는 이상반응 발현 시 치료약물 포함) 그 약물에 대한 정보(제품명, 투여목적, 투여 용량, 투여기간 등)를 대상자 증례기록서에 상세히 기록한다.

6.6.2 금지되는 약물

다음에 열거하는 약물은 임상시험 기간 동안 병용투여를 금지한다.

시험자 또는 대상자의 다른 의학적 증상의 치료를 담당하는 의사의 판단에 따라, 임상시험 기간 중 대상자의 치료를 위해 병용금지 약물의 사용이 필요한 경우에는 즉시 해당 대상자의 임상시험 참여 중단 여부를 고려하며, 증례기록서에 이와 관련하여 모든 정보를 자세히 기록해야 한다.

제한된 치료

- 해열제/진통제/비스테로이드성 항염제(단일 범주로 간주)는 백신접종 4시간 전부터 백신 접종 당일까지 중단 되어야 한다.
- 백신: 임상시험 동안 임상시험용 백신을 제외한 기타 백신
- 각 백신접종 전 2주이내의 경구 코르티코스테로이드(사용량과 상관없이) 사용

금지된 치료/백신접종

- 임상시험용 백신을 제외한 어떤 임상시험용 약물이나 백신 또는 미등록 약물이나 백신의 사용
- 고용량의 코르티코스테로이드 제제(Prednisolone을 기준으로 1일 최대 2 mg/kg/day에 해당하는 코르티코스테로이드 제제 투여 또는 20 mg/day 이상의 용량을 지속적으로 14일 초과하여 사용하였을 경우에는 고용량으로 간주됨. 다만, 흡입(inhaled), 비강 내(nasal) 그리고 국소적(topical) 코르티코스테로이드 제제 투여는 사용량에 관계없이 허용됨.)
- 혈액 또는 혈액제제(면역 글로블린 포함)
- 면역억제제 또는 면역조절제(Azathioprine, Cyclosporin, Interferon, G-CSF, Tacrolimus, Everolimus, Sirolimus 등)
- 항 바이러스제제

7. 평가변수 및 통계분석 계획

7.1 평가변수

임상시험 결과를 평가하기 위한 일차 및 이차 면역원성 평가 변수는 아래와 같다.

7.1.1 일차 면역원성 평가변수

1) 임상시험용 의약품 2차 접종 후 42일~56일째 FAMA 항체 양전율

수두백신 접종 전 FAMA 항체역가가 4 미만 이었던 것이 2차 접종 42일~56일 후 FAMA 항체역가가 4 이상인 경우 또는 2차 접종 42일~56일 후 역가가 1차 접종 전에 비하여 최소한 4배 이상 증가된 경우를 FAMA 항체가 양전된 것으로 판단하여 항체가 양전된 대상자의 비율을 구한다.

7.1.2 이차 면역원성 평가변수

1) 임상시험용 의약품 2차 접종 후 42일~56일째 FAMA 항체가 기하평균치(GMT)

2) 임상시험용 의약품 2차 접종 후 42일~56일째 FAMA 항체가 기하평균율(GMR)

백신 접종 전후, FAMA 항체가에 대한 기하평균치(GMT)와 기하평균율(GMR)을 계산한다.

7.1.3 안전성 평가변수

1) 이상반응

- 명시된 이상반응(solicited adverse events)

· 국소적 반응: 통증(Pain), 압통(Tenderness), 홍반/발적(Erythema/Redness), 경결/부종(Induration/Swelling)

· 전신적 반응: 발열(Fever), 오심/구토(Nausea/Vomiting), 설사(Diarrhea), 두통(Headache), 피로(Fatigue), 근육통(Myalgia)

- 명시되지 않은 이상반응(Unsolicited adverse events)

2) 신체검사

3) 활력징후

7.2 통계 분석 계획

7.2.1 분석군의 정의

분석군은 다음과 같이 정의된다.

- (1) 안전성(Safety)분석군: 무작위 배정되고 적어도 1회 이상 임상시험용 의약품 투여 받은 모든 대상자로 구성된다. 임상시험에 무작위 배정되었으나 임상시험용 의약품 투여 전에 탈락한 대상자는 safety 분석군에서 제외될 것이다.
- (2) FAS 분석군(Full Analysis Set): 최소한 한 번이라도 임상시험용 의약품 투여 하였던 대상자 중 임상시험용 의약품 투약 후 일차 유효성 평가변수에 대한 자료를 얻을 수 있는 대상자로 구성된다.
- (3) PPS분석군(Per-Protocol Set): FAS분석군에 포함되는 대상자 중 방문5까지 중대한 임상시험계획서 위반 없이 임상시험을 완료한 대상자로 구성된다.

7.2.2 일반적 통계원칙

모든 통계적 유의성 검정은 유의수준(α) 5%에서 양측 검정으로 시행될 것이다.

단, 비열등성 검정은 97.5% 단측 신뢰구간을 이용하여 검정할 것이다.

본 임상시험의 대상자로부터 얻어진 면역원성에 대한 자료의 주 분석은 원칙적으로 PPS분석군에서 수행하며, FAS분석군 분석을 추가적으로 수행한다.

안전성에 대한 자료의 분석은 안전성 분석군에서 수행한다.

7.2.3 인구학적 자료와 베이스라인 특성 자료 분석

인구통계학적, 건강 상태에 관하여 시험군과 대조군 간 통계학적 차이가 있는지 검정하기 위해 연속형 자료는 평균, 표준편차, 최소값 및 최대값 등을 구하고, ANOVA를 이용하여 군간 비교를 실시한다. 범주형 자료의 경우 군간 비교를 위해 군간 빈도수를 구하고 Chi-square test 또는 Fisher's Exact test 등을 이용하여 분석한다.

시험군과 대조군 간의 순수한 치료효과를 알아보기 위해서 대상자들의 인구통계학적 자료를 포함한 Baseline 관찰치에 대한 군간 차이가 있는지 살펴본다. 인구통계학적 자료 또는 Baseline 관찰치 중 시험군과 대조군의 차이가 나타나면, 이 항목이 유효성 평가 변수와 관계가 있다고 판단되는 경우 이를 교란인자로 간주하여 소집단분석(subgroup analysis)하거나, 이를 고려하여 유효성 분석을 실시한다.

7.2.4 유효성 분석

7.2.4.1 일차 유효성 분석

1) 임상시험용 의약품 2회 접종 후 42일~56일째 FAMA 항체 생성율

임상시험용의약품 접종 후 42일~56일 째 대조군과 시험군의 FAMA 항체 생성율을 구하고, 시험군과 대조군의 FAMA 항체 생성율을 차이를 제시한다.

군간 FAMA 항체 생성율의 차이에 대한 95% 양측 신뢰구간 하한치 (97.5% 단측 신뢰구간)가 모두 미리 정해진 비열등성 한계인 10% 이내이면, 시험약이 대조약과 비교해 열등하지 않다고 판단한다.

7.2.4.2 이차 유효성 분석

1) 임상시험용 의약품 2차 접종 후 42일~56일째 FAMA 항체가 기하평균치(GMT)

2) 임상시험용 의약품 2차 접종 후 42일~56일째 FAMA 항체가 기하평균율(GMR)

1차 접종 전 및 2차 접종 42일~56일째 중화항체가에 대한 기하평균치(GMT)를 계산하고 95% 신뢰구간을 구한다. 또한 1차 접종 전 대비 2차 접종 42일~56일 후 비(ratio)를 계산하고 그에 대한 95% 신뢰구간을 구한다.

7.2.5 안전성 분석

7.2.5.1 이상반응

접종 후 180일까지 관찰되어 수집된 명시된(Solicited) 또는 명시되지 않은(Unsolicited) 국소 및 전신 이상반응의 발생율을 산출하며 그에 대한 95% 신뢰구간 및 발생건수를 추정한다.

발현된 이상반응의 종류를 인과관계, 중증도 등에 따라 구분하고, 발현건수 및 백분율을 산출한다. 이상반응, 이상약물반응, 중대한 이상반응의 종류별 발현 대상자수 및 발현건수를 산출하고 발현율을 추정한다.

임상시험용 백신과 관련 있는 이상반응이란 임상시험용 백신과 관련성을 배제할 수 있는 ‘관련이 없다고 생각됨’, ‘명확히 관련이 없다고 생각됨’을 제외한 경우를 말한다.

모든 이상반응은 MedDRA를 이용하여 SOC(System Organ Class) 및 PT(Preferred Term)로 분류하여 분석한다.

7.2.5.2 신체검사 및 활력징후 검사 결과

임상시험용 의약품 접종 전(Day 0)과 접종 후 42일 에서 56일째 측정된 신체검사 결과를 비교하여 정상/비정상 변화율을 빈도 및 백분율로 요약하여 제시하고, 군내 차이가 있는지 McNemar's test를 이용하여 분석하고, 시험군과 대조군간 차이가 있는지 Chi-square test 또는 Fisher's test를 이용하여 분석한다.

임상시험용 백신 접종 전(Day 0)과 접종 후 42일에서 56일째 활력징후의 기술통계량을 제시하고, 군내 변화량에 차이가 있는지 paired t-test를 이용하여 분석하고, 시험군, 대조군 간 차이가 있는지 t-test를 이용하여 분석한다.

7.2.6 중도탈락 또는 결측치의 처리

FAS분석 시 자료의 결측치가 발생되거나 또는 중도탈락으로 임상시험이 종료되기 전에 대상자가 탈락하면 결측 자료의 보정(imputation)을 하지 않을 것이다.

8. 이상반응

8.1 이상반응의 정의

(1) 이상반응(Adverse Event, AE)

임상시험용 의약품을 투여한 대상자에게 발생한 모든 유해하고 의도하지 않은 증후(sign, 실험실적 검사결과의 이상 등을 포함한다), 증상(symptom), 또는 질병을 말하며, 해당 임상시험용 의약품과 반드시 인과관계를 가져야 하는 것은 아니다. 이상반응에는 다음과 같은 사항이 포함되지만, 다음에 한정되는 것은 아니다.

- 임상적으로 유의한 비정상적인 검사 결과
- 임상적으로 유의한 증상 혹은 징후
- 이학적 검사 결과의 변화
- 과민반응
- 기존 질환의 진행/악화

(2) 이상약물반응(Adverse Drug Reaction, ADR)

임상시험용 의약품의 임의 용량에서 발생한 모든 유해하고 의도하지 않은 반응으로서 임상시험용 의약품과의 인과관계를 부정할 수 없는 경우를 말한다.

(3) 예상하지 못한 이상약물반응(Unexpected Adverse Drug Reaction)

임상시험자료집 또는 의약품의 첨부문서 등 이용 가능한 의약품 관련 정보에 비추어 이상약물반응의 양상이나 위해의 정도에서 차이가 나는 것을 말한다.

(4) 중대한 이상반응/이상약물반응(Serious AE/ADR)

임상시험용 의약품의 임의의 용량에서 발생한 이상반응 또는 이상약물반응 중에서 다음 중 하나에 해당하는 경우를 말한다.

- ① 사망하거나 생명에 대한 위협이 발생한 경우
- ② 입원할 필요가 있거나 입원 기간을 연장할 필요가 있는 경우
- ③ 영구적이거나 중대한 장애 및 기능 저하를 가져온 경우
- ⑤ 태아에게 기형 또는 이상이 발생한 경우
- ⑥ 기타 의학적으로 중요한 상황

위에서 열거한 상황이 아니더라도 의학적으로 환자의 안위와 건강상태에 중대한 영향을 미칠 것으로 사료되는 상황이 발생한 경우, 담당의사 및 관련 전문가의 의학적 판단에 따라 중대한 이상반응으로 간주할 것인가의 여부를 결정하고 이에 따라 적절한 조치를 취한다.

8.2 이상반응의 수집과 기록

- 이상반응은 임상시험용 의약품 투약 이후 시점부터 최종 방문까지의 임상시험 기간 동안 수집한다. 임상시험용 의약품 투약 전에 발생한 의학적 사건은 모두 현병력으로 기록한다.
- 중대한 이상반응 수집시점은 이상반응과 같다.
- 이상반응은 이상반응 명, 지속시간(시작일 및 소실일), 중증도, 임상시험용 의약품과의 인과관계, 결과, 교정치료, 중대한 이상반응 여부를 포함하여 보고되어야 한다.
- 이상반응의 기록 시 시험지는 각각의 증상이나 징후를 기록하기 보다는 표준의학용어를 이용하여 종합적인 진단명이나 증상을 사용해야 한다.
- 임상시험 중 발생한 이상반응은 소실되거나 안정적인 결과를 나타내거나 대상자의 추적조사에 실패할 때까지 추적 조사되어야 한다.
- 임상시험 종료 후 발생한 이상반응은 중대하고 임상시험용 의약품과 관련이 있는 경우에만 보고하도록 한다.

8.3 이상반응의 평가

8.3.1 평가 기준

1) 명시된 이상반응(Solicited Adverse Events)

임상시험에 등록된 시험대상자들에게서 발현한 명시된 이상반응은 식품의약품 안전처가 발표한 ‘백신 임상시험 이상반응 중증도 평가 가이드라인(2011, 12)’ 및 FDA guideline(Toxicity Grading scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical trials, Sep 2007)에 따라 아래와 같이 중증도 평가를 실시한다.

(1) 명시된 국소이상반응(Solicited Local adverse events)

이상반응명	중증도			
	1 (경증)	2 (중등증)	3 (중증)	4 (잠재적 생명위험)
통증 (Pain)	활동을 방해하지 않음	24시간을 초과하여 비마약성 진통제를 반복 사용 하거나 활동을 일부 방해함	마약성 진통제를 사용하거나 일상적인 활동을 방해함	응급실 방문 또는 입원
압통 (Tenderness)	촉진 시 경한 불편	움직임 시 불편	휴식 시 상당한 불편	응급실 방문 또는 입원
홍반/발적 (Erythema/Redness)*	2.5~5 cm	5.1~10 cm	> 10 cm	괴사 또는 박리성 피부염
경결/부종 (Induration/Swelling)*	2.5~5 cm 그리고 활동을 방해하지 않음	5.1~10 cm 또는 활동을 일부 방해함	> 10 cm 또는 일상적인 활동을 방해함	괴사

* 측정된 국소 반응의 등급을 성할 시 가장 큰 단일 직경을 기준으로 한다.

(2) 명시된 전신이상반응(Solicited Systemic adverse events)

이상반응명	중증도			
	1 (경증)	2 (중등증)	3 (중증)	4 (잠재적 생명위험)
발열(Fever, °C) (고막체온)	38.0~38.4	38.5~38.9	39.0~40.0	> 40
오심/구토 (Nausea/Vomiting)	활동을 방해하지 않거나 1~2회 / 24 시간	활동을 일부 방해 하거나 >2회 / 24시간	일상적인 활동을 방해 하거나 외래에서 수액 요법을 요함	저혈압 쇼크로 인한 응급실 방문 또는 입원
설사(Diarrhea)	24시간 동안 2~3회 묽은 변 또는 400 gms 미만	24시간 동안 4~5회 묽은 변 또는 400~ 800 gms	24시간 동안 6회 이상 묽은 변 또는 800 gms 초과 또는 외래에서 수액 요법을 요함	응급실 방문 또는 입원
두통(Headache)	활동을 방해하지 않음	24시간을 초과한 비 마약성 진통제의 반복 사용 또는 활동을 일부 방해함	상당함, 마약성 진통제의 사용 또는 일상적인 활동을 방해함	응급실 방문 또는 입원
피로(Fatigue)	활동을 방해하지 않음	활동을 일부 방해함	상당함, 일상적인 활동을 방해함	응급실 방문 또는 입원
근육통(Myalgia)	활동을 방해하지 않음	활동을 일부 방해함	일상적인 활동을 심각하게 방해하여 몇몇 활동의 수행 능력이 상실	응급실 방문 또는 입원

2) 기재되지 않은 이상반응(Unsolicited adverse events)

기재되지 않은(Unsolicited) 이상반응은 MedDRA의 분류에 따라 이상반응명을 기록하고 아래의 기준에 따라 중증도 평가를 실시한다.

이상반응 명	중증도			
	1 (경증)	2 (중등증)	3 (중증)	4 (잠재적 생명위협)
()	처치가 필요치 않고 대상자의 정상생활(기능)을 크게 저해하지 않는 경우	정상 생활(기능)을 유의하게 저해하며, 처치가 필요할 수도 있으며 처치 후 회복되는 경우	심한 이상반응으로 고도의 처치가 필요하며, 후유증이 남는 경우	응급실 방문 또는 입원

8.3.2 인과관계 평가

이상반응 발현 시 임상시험용 의약품과의 연관성 여부는 시험자가 하기와 같이 분류하여 평가한다.

① 명확히 관련이 있음(Definitely related)

- 이 약을 투여하였다는 증거가 있는 경우
- 이 약 투여가 다른 어떤 이유보다 본제 투여에 의해 가장 개연성 있게 설명되는 경우
- 투여 중단으로 이상반응이 사라지는 경우
- 재투여(rechallenge, 가능한 경우에만 실시) 결과가 양성인 경우
- 이상반응이 이 약 또는 동일계열의 이 약에 대해 이미 알려져 있는 정보와 일관된 양상을 보이는 경우

② 관련이 있다고 생각됨(Probably related)

- 이 약을 투여하였다는 증거가 있는 경우
- 이 약 투여와 이상반응 발현의 시간적 순서가 타당한 경우
- 이상반응이 다른 원인보다 이 약 투여에 의해 더욱 개연성 있게 설명되는 경우
- 투여 중단으로 이상반응이 사라지는 경우

③ 관련이 있을 가능성이 있음(Possibly related)

- 이 약을 투여하였다는 증거가 있는 경우
- 이 약 투여와 이상반응 발현의 시간적 순서가 타당한 경우
- 이상반응이 다른 가능성 있는 원인들과 같은 수준으로 본제에 기인한다고 판단되는 경우
- 투여중단으로(실시된 경우) 이상반응이 사라지는 경우

④ 관련이 없다고 생각됨(Probably not related)

- 이 약을 투여하였다는 증거가 있는 경우
- 이상반응에 대해 보다 가능성 있는 다른 원인이 있는 경우
- 투여 중단 결과(실시된 경우)가 음성이거나 모호한 경우
- 임상약을 중단하였을 때 이상반응이 지속되었거나 모호한 경우

⑤ 명확히 관련이 없다고 생각됨(Definitely not related)

- 이 약을 투여하였다는 증거가 없는 경우
- 이상반응에 대해 가장 개연성 있게 설명되는 다른 어떤 이유가 있는 경우
- 임상약을 중단 시에 이상반응이 소실되지 않는 경우

⑥ 불명(Unknown)**8.4 중대한 이상반응 보고**

임상시험 기간 동안 발생하는 모든 중대한 이상반응은 임상시험용 의약품과의 관련 여부와 상관 없이, 그리고 투여 여부와 무관하게 시험자가 인지한 때로부터 24시간 이내에 의뢰자에게 전화/팩스로 보고되어야 한다. 임상시험 종료 시점 이후, 임상시험용 의약품 마지막 투여 6개월 후까지 발생한 중대한 이상반응 또한 동일한 절차로 보고한다.

중대한 이상반응의 의뢰자 보고 시 시험자는 대상자의 신상에 관한 비밀을 보호하기 위하여 대상자의 성명, 주민등록번호 및 주소 등의 신상정보를 대신하여 시험대상자식별코드를 사용하여야 한다. 필요에 따라 일부 의학적 기록 사본이 요구되는 경우에도 식별코드를 제외한 신상정보는 가려질 것이다.

또한 시험자는 중대한 이상반응에 대한 추가 정보를 획득하면 추적보고를 실시하여야 한다. 시험자는 주기적으로 해당 중대한 이상반응이 종결(해당 이상약물반응의 소실 또는 추적조사의 불가 등)될 때까지 보고하여야 한다.

8.5 예상하지 못한 중대한 이상약물반응(Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction: SUSAR)의 보고 및 조치

시험기간 중 중대하고 예상하지 못한 이상약물반응(SUSAR) 등이 발생한 경우 시험책임자는 임상시험심사위원회(IRB)에 보고하여 시험의 지속 또는 중단 여부를 결정하고, 의뢰자를 통해서 다음 각 항에서 정한 기간 내에 신속히 식품의약품안전처장에게 보고하도록 한다. 세부사항은 식품의약품안전처 임상시험 이상반응 보고 지침을 참조한다.

- ① 사망을 초래하거나 또는 생명을 위협하는 예상하지 못한 이상약물반응은 의뢰자가 처음 보고받거나 알게 된 날부터 7일 이내에 전화, 팩스, 문서를 통해 가능한 한 빨리 식품의약품안전처장에게 보고하고, 완전한 보고서를 처음 알게 된 날로부터 15일 이내에 추가로 보고하여야 한다.
- ② 그 밖의 모든 중대하고 예상하지 못한 이상약물반응의 경우에는 의뢰자가 해당 사실을 보고 받거나 알게 된 날로부터 15일 이내에 가능한 빨리 보고한다.

임상시험 중 “예상하지 못한 중대한 이상약물반응(SUSAR)” 발생시 각 담당자의 의무는 다음과 같다. 임상시험책임자 및 담당자는 대상자의 안전에 만전을 기하여야 하며, 예상하지 못한 중대한 이상약물반응(SUSAR) 발생시에는 신속하고 적절한 조치를 취하여 이상반응을 최소화하여야 한다.

(1) 임상시험책임자의 의무

임상시험책임자는 임상시험 중 중대한 이상약물반응이 발생한 때에는 즉시 임상시험심사위원회 및 임상시험 의뢰자에게 보고하고 별도의 지시가 있을 때까지 해당 임상시험용 의약품에 대한 임상시험의 일부 또는 전부를 중지하여야 한다.

(2) 임상시험담당자의 의무

임상시험담당자는 임상시험 실시 중에 중대한 이상약물반응 등이 발생한 경우에는 즉시 임상시험책임자 및 임상시험 의뢰자에게 보고하여야 한다.

(3) 임상시험심사위원회의 의무

임상시험심사위원회는 중대한 이상약물반응이 나타난 경우에는 임상시험의 일부 또는 전부에 대하여 중지명령 등 필요한 조치를 임상시험책임자에게 하여야 한다.

(4) 의뢰자의 의무

의뢰자는 임상시험책임자 또는 임상시험담당자로부터 중대하고 예상하지 못한 이상약물반응 보고를 받은 경우 이상약물반응보고서에 임상시험책임자 또는 임상시험담당자로부터 제출 받은 보고서 사본을 첨부하여 즉시 식품의약품 안전처장에게 제출하여야 하며, 복수의 실시기관에서 임상시험을 실시하는 경우에는 해당 실시기관에 조속하게 통보하여야 한다.

8.6 임신

임상시험 기간 중의 임신은 이상반응으로 간주하지 않으며, 합병증이 없는 선택적 유산(치료적 유산은 해당 하지 않음) 또는 건강한 신생아의 정상 출산을 위한 입원 또한 이상반응으로 간주되지 않는다.

그러나 임상시험 기간 동안(임상시험용 의약품 투여 후~마지막 임상시험용 의약품 투여 후 28일 이내) 대상자가 임신을 하게 되는 경우, 임상시험에서 즉시 중도탈락 하도록 하고, 임신사실을 알게 된 후 24시간 이내에 임신보고서 양식을 작성하여 임상시험 의뢰자에게 보고하여야 한다. 시험자는 대상자가 임상시험 참여를 중단하거나 임상시험을 종료 하더라도 이후 임신부와 태아의 경과에 대하여 출산 시까지 추적보고 하여야 한다.

산모의 심각한 합병증, 자연유산, 자궁 외 임신, 사산, 신생아 사망, 선천성 기형 등이 발생한 경우에는 중대한 이상반응으로 간주하고 시험자는 이에 따라 보고하여야 한다.

9. 윤리적 고려 및 행정적 절차

9.1 임상시험계획서의 준수

시험자는 임상시험 계획서를 준수하여 임상시험을 실시하여야 한다. 대상자에게 발생한 즉각적 위험 요소의 제거가 필요한 경우를 제외하고는 임상시험 계획서와 다르게 임상시험을 실시해서는 안 되며, 위반이 발생할 경우 그 사항 및 사유를 기록하여야 한다. 만약 시험자가 시험계획서의 위반이 임상시험의 수행을 개선시킬 수 있다고 판단하더라도, 변경에 대한 의뢰자의 합의 및 임상시험심사위원회(필요한 경우 식품의약품안전처장 포함)의 승인을 얻기 전에 이를 실행해서는 안 된다.

9.2 임상시험계획서의 승인 및 변경

임상시험의 승인을 얻거나 승인 받은 임상시험을 변경하여 실시하고자 하는 경우, 임상시험 단계별로 계획서 또는 변경 계획서에 대하여 임상시험심사위원회(IRB)의 승인을 받고, 필요한 경우 식품의약품안전처장의 승인을 받는다. 승인 이전에 대상자를 임상시험에 참여 시킬 수 없다.

9.3 시험대상자의 동의 절차

시험대상자 설명서 및 동의서는 임상시험심사위원회(IRB)에서 승인 된 후 사용할 수 있다. 대상자는 헬싱키선언에 근거한 윤리적 원칙 및 의약품임상시험관리기준에 따라 대상자에게 동의를 받아야 한다. 시험자는 반드시 모든 임상시험 관련 절차를 시행하기에 앞서 대상자(또는 대상자의 대리인)에게 임상시험에 대하여 충분히 설명하고 대상자로부터 서면 동의를 받아야 한다. 시험자는 서명된 동의서 원본을 시험자 파일에 보관하여야 하며, 서명된 동의서 사본 및 설명한 설명문은 대상자(또는 대상자의 대리인)에게 제공하여야 한다. 근거문서에 환자의 동의 과정을 기록하여야 한다.

대상자가 동의를 하는 것이 불가능할 경우, 대상자의 대리인으로부터 동의를 얻어야 한다. 대상자 또는 대상자의 대리인 모두 글을 읽을 수 없는 경우, 참관인이 동의를 받는 모든 과정에 참석하여야 한다. 대상자와 그 대리인이 말로 임상시험에의 참여를 동의하고 가능하면 동의서에 자필로 서명한 후, 참관인은 동의서에 서명함으로써 동의서 상의 정보가 정확히 설명되고 이해되었음을 증명한다.

대상자 설명서 및 동의서가 변경이 된다면 임상시험심사위원회(IRB)에 재승인을 받아야 하며, 진행 중인 대상자(또는 대상자의 대리인)에게도 재 동의를 받아야 한다. 이때 시험자는 고지 대상자, 고지 일시 및 고지 내용을 근거문서에 기록하여야 한다.

본 임상시험의 시험대상자 동의설명서 및 서면동의서는 임상시험계획서 별첨 1에서 확인할 수 있다.

9.4 시험대상자의 안전 보호에 관한 대책

시험자는 Helsinki 선언에 입각하여 대상자의 권리와 복지를 염두에 두고 임상시험을 실시하여야 하며, 본 임상시험에 참여하는 시험자들은 의약품 임상시험 관리기준, 임상시험계획서 등에 대하여 숙지하고 임상시험을 실시하여야 한다. 시험자는 각 대상자에게 충분한 시간을 할애하여 면담 및 검사를 통하여 대상자 적합여부 및 이상반응 발생 여부에 대하여 철저히 평가한다.

임상시험책임자는 의뢰자에게 주기적으로 이상반응, 시험진행, 상황, 결과 등에 대하여 보고하며, 임상시험 의뢰자는 주기적으로 임상시험 진행 상황에 대하여 관리한다.

9.5 임상시험 후 대상자 진료 및 진료기준

시험자는 임상시험에서 탈락되거나 반응이 없는 대상자가 다른 적절한 치료를 받을 수 있도록 하여야 한다.

9.6 피해자 보상에 대한 규약

임상시험 의뢰자는 임상시험용 의약품에 의해 생긴 이상반응 또는 발현된 이상반응의 교정처리 과정에서 발생한 손상의 경우, 임상시험용 의약품이 직접적인 원인이 된 손상에 대하여 임상시험계획서 별첨 3. 피해자 보상에 대한 규약에 따라 대상자에게 보상 할 것이다.

9.7 임상시험 관련 문서 및 기록 보관

9.7.1 증례기록서와 근거 문서

본 임상시험의 자료는 증례기록서(eCRF)를 사용하여 수집될 것이다. 근거문서를 근거로 한 증례기록서상의 자료는 근거문서와 일치하여야 하며, 시험자는 증례기록서에 입력된 모든 자료가 정확하고, 완결되며, 읽기 쉽고, 시기적절하도록 하여야 한다.

증례기록서의 내용을 변경하거나 정정할 때는 원래의 내용을 알아볼 수 있어야 한다.

모니터는 증례기록서와 근거문서를 대조하여 불일치하는 사항에 대하여 시험자에게 알리고, 적절한 수정을 요청할 것이다. 시험자 또는 지정된 자만 증례기록서와 근거문서를 입력 및 수정 할 수 있다.

9.7.2 근거자료 열람

본 시험에 관련된 의뢰자, 모니터 및 점검자는 본 시험의 모니터링과 점검 및 진행사항 관리를 위한 목적으로 대상자의 기록을 열람할 수 있다. 시험자는 본 임상시험의 계약이 체결됨으로써 임상시험 의뢰자 또는 임상시험수탁기관의 모니터 및 점검자가 대상자의 차트와 증례기록서 기록을 검증하기 위하여 해당 문서를 검토하거나 복사할 수도 있음을 숙지하여야 한다. 이러한 정보들은 기밀로 보관되어야 하며, 기밀 보관을 위한 시설과 그 관리기준을 갖추고 있어야 한다. 시험자는 임상시험수탁기관과 임상시험 의뢰자에게 필요한 지원을 보장하여야 한다.

9.7.3 임상시험 자료 보관

시험자는 임상시험 실시와 관련된 각종 자료 및 기록들을 안전한 장소에 보관하고 보안을 유지하여야 하며, 임상시험이 완료되거나 중단된 일로부터 3년간 보존하도록 한다. 결과보고서 작성 완료 이후에는 임상시험 관련 문서를 보관책임자에게 인계하여야 하며, 시험자가 임상시험 관련 기록을 폐기하거나 다른 장소로 옮기고자 하는 경우 의뢰자에 미리 알려야 한다.

9.7.4 점검 및 실태조사

GCP 및 모든 관련 규정의 준수를 보장하기 위해 의뢰자 또는 의뢰자로부터 위임을 받은 자가 본 임상시험에 대한 품질 보증(Quality Assurance) 점검(Audit)을 실시할 수 있으며, 식품의약품안전처에서 실태조사를 실시할 수 있다. 시험자는 적절한 통보를 받은 이후 점검이나 실태조사에 응해야 하며, 점검자 혹은 조사자가 모든 임상시험 관련 문서를 직접 열람할 수 있도록 허가하고, 발견 사항 및 모든 관련 사안을 논의하기 위하여 시간을 할애하는데 동의해야 한다.

9.8 임상시험 문서 및 대상자 기록의 비밀유지

모든 임상시험 결과와 문서는 기밀로 간주된다. 시험자, 임상시험수탁기관, 임상시험 의뢰자의 담당자는 임상시험 의뢰자의 서명 승인 없이는 임상시험 관련 정보들을 노출하여서는 안 된다.

대상자의 신원을 파악할 수 있는 기록은 비밀로 보장될 것이며, 증례기록서 등 임상시험에 관련된 모든 서류에는 대상자의 이름이 아닌 대상자식별코드로 기록하고 구분한다. 임상시험의 결과가 출판될 경우에도 대상자의 신원을 비밀상태로 유지할 것이다.

9.9 임상시험 실시기관의 모니터링

대상자의 권리와 복지 보호, 보고된 임상시험 관련 자료와 근거문서의 대조를 통한 자료의 정확성·완전성 및 검증가능성의 확인, 그리고 승인된 계획서와 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제30조 및 별표 4. 의약품 임상시험 관리기준에 따른 임상시험 수행 여부의 확인을 위하여 모니터링을 실시한다.

임상시험수탁기관인 <CRO명>의 모니터가 정기적인 시험기관 방문 및 전화를 통하여 임상시험에 대한 모니터링을 실시하며, 임상시험 진행과정을 평가하고 임상시험계획서 및 규정에 따른 시험자의 의무 수행 여부를 확인한다. 기관 방문 시 모니터는 대상자 기록 원본, 증례기록서, 약물 관리 기록, 연구관련 자료의 보관을 확인하여 임상시험 기록에서의 불일치 또는 문제가 있을 경우 시험자와 논의하게 될 것이다.

9.10 임상시험의 중단

시험기관, 시험자 또는 의뢰자로부터 위임을 받은 자가 GCP, 임상시험 계획서, 계약사항을 준수하지 않는다면 의뢰자는 즉시 이를 시정하고 조치를 취할 것이다. 위 사항의 지속적 위반이 확인되는 경우나 그 외에 예상되는 등록 목표를 만족하지 못하는 경우, 임상시험의 지속에 중요한 영향을 미칠 수 있는 유효성 및 안전성 정보가 발생한 경우 의뢰자는 해당 기관의 임상시험 참여를 중단할 수 있다.

9.11 임상시험 결과보고서 및 출판

의뢰자는 모든 임상시험실시기관으로부터의 자료가 완전하게 분석되면, 보고서를 준비하여 임상시험의 결과를 시험자에게 알리도록 한다.

본 임상시험으로부터 발생하는 모든 자료와 결과는 <의뢰자명>가 소유하며 언제든지 본 연구의 결과를 발표할 권리가 있다. 시험자는 의뢰자의 사전 서면 동의 없이 본 시험의 결과와 관련한 어떤 출판, 발표 또는 정보 공개도 수행하여서는 안 되며, 또한 시험담당자도 이를 준수할 수 있도록 확인해야 한다. 정확하고 검증된 자료만을 사용하기 위하여 시험자는 필수적으로 출판 또는 발표 전에 작성된 모든 출판 초안 또는 발표 원고를 의뢰자에게 제공하여 논의해야 하며, 서면 승인 이전까지 발표를 보류해야 한다.

다기관 임상시험의 경우, 임상 연구 결과에 대해 시험자는 전체 임상시험실시기관으로부터 모아진 결과를 발표하기 전에 자신이 속한 기관 또는 일부 기관의 결과를 발표하지 않는데 동의한다. 단, 전 기관의 임상시험책임자와 의뢰자가 공식적으로 인정하는 경우는 예외로 한다.

10. 참고문헌

- 1) Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, Asano Y, Yazaki T. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet* 1974;2:1288-90.
- 2) World Health Organization (WHO). Immunization, vaccines and biologicals:varicella vaccines. Geneva: WHO, 2003. Available at: <http://www.who.int/vaccines/en/varicella.shtml>. Accessed November 2007.
- 3) Centers for Disease Control and Prevention : Prevention of varicella. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2007;56(RR-4):1-40.
- 4) American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases : Clinical report: Prevention of varicella: Recommendations for use of varicella vaccines in children, including a recommendation for a routine 2-dose varicella immunization schedule. *Pediatrics* 2007;120:221-31.
- 5) World Health Organization and Unicef: Immunization summary:The 2007 Edition.
- 6) Centers for Disease Control and Prevention : Prevention of varicella. Provisional updated ACIP recommendations for varicella vaccine use. 2005. Restated at <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/varicella/downloads/varicella-acip-recs-prov-june-2006.pdf>
- 7) Civen R, Lopez AS, Zhang J, Garcia-Herrera J, Schmid DS, Chaves SS, et al. Varicella outbreak epidemiology in an active surveillance site, 1995-2005. *J Infect Dis* 2008;197:S114-9.
- 8) Hall S, Maupin T, Seward J, Jumaan AO, Peterson C, Goldman G, et al. Second varicella infections : Are they more common than previously thought? *Pediatrics* 2002;109: 1068-73.
- 9) Davies HD, McGeer A, Schwartz B, Green K, Cann D, Simor AE, et al. Invasive Group A streptococcal infections in Ontario, Canada. *N Engl J Med* 1996;335:547-54.

- 10) Health Canada. Proceedings of the national varicella consensus conference. *CCDR* 1999;25:1-29.
- 11) Meyer PA, Seward JF, Jumaan AO, Wharton M. Varicella mortality : trends before vaccine licensure in the United States, 1970-1994. *J Infect Dis* 2000;182:383-90.
- 12) White CJ, Kuter BJ, Hilderbrand CS, Isganitis KL, Matthews H, Miller WJ, et al. Varicella vaccine(Varivax) in healthy children and adolescents : results from clinical trials, 1987-89. *Pediatrics* 1991;87:604-10.
- 13) Weibel RE, Kuter BJ, Neff BJ, Rothenberger CA, Fitzgerald AJ, Connor KA, et al. Live Oka/Merck varicella vaccine in healthy children. Further clinical and laboratory assessment. *JAMA* 1985;254:2435-9.
- 14) Varis T, Vesikari T. Efficacy of high-titer live attenuated varicella vaccine in healthy young children. *J Infect Dis* 1996;174 Suppl 3:S330-4.
- 15) Katsushima N, Yazaki N, Sakamoto M. Effect and follow up study on varicella vaccine. *Biken J* 1984;27:51-8.
- 16) Morales-Castillo ME, Alvarez-Muñoz MT, Solórzano-Santos F, González-Robledo R, Jasso-Gutiérrez L, Muñoz-Hernández O. Live varicella vaccine in both immunocompromised and healthy children. *Arch Medl Res* 2002;31:85-7.
- 11) Johnson CE, Stancin T, Fattlar D, Rome LP, Kumar ML. A long-term prospective study of varicella vaccine in healthy children. *Pediatrics* 1997;100:761-6.
- 17) Sheffer R, Segal D, Rahamani S, Datal H, Linhart Y, Stein M, et al. Effectiveness of the Oka/GSK attenuated varicella vaccine for the prevention of chickenpox in clinical practice in Israel. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:434-7.
- 18) Galil K, Lee B, Strine T, Carraher C, Baughman AL, Eaton M, et al. Outbreak of varicella at a day-care center despite vaccination. *N Engl J Med* 2002;347:1909-15.

- 19) Vazquez M, LaRussa PS, Gershon AA, Niccolai LM, Nuehlenbein CE, Steinberg SP, et al. Effectiveness over time of varicella vaccine. *JAMA* 2004;291:851-5.
- 20) Galil K, Fair E, Mountcastle N, Britz P, Seward J, Younger age at vaccination may increase risk of varicella vaccine failure. *J infect Dis* 2002;186:102-5.
- 21) Lee BR, Feaver SL, Miller CA, Hedberg CW, EhresmannKR. An elementary school outbreak of varicella attributed to vaccine failure : policy implications. *J Infect Dis* 2004;190:477-83.
- 22) Li, Shu, Chan ISF, Matthews H, Heyse J, Chan CY. Inverse relationship between six week postvaccination varicella antibody response to vaccine and likelihood of long term breakthrough infection. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:337-42.
- 23) Grose C. Varicella vaccination of children in the United States : Assessment after the first decade 1995-2005. *J Clin Virol* 2005;33:89-95.
- 24) Arvin AM, Gershon AA. Live attenuated varicella vaccine, 1996. *Annu Rev Microbiol* 1996;50:59-100.
- 25) Seward J, Watson BM, Peterson CL, Mascola L, Pelosi JW, Zhang JX, et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA* 2002;287:606-11.
- 26) Zhou F, Harpaz R, Jumaan AO, Winston CA, Shefer A. Impact of varicella vaccination on health care utilization. *JAMA* 2005;294:797-802.
- 27) Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward JF. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicellavaccination in the United States. *N Engl J Med* 2005;352:450-8.
- 28) LaRussa P, Steinberg S, Gershon AA. Varicella vaccine for immunocompromised children : results of collaborative studies in the United States and Canada. *J Infect Dis* 1996;174:S320-3.
- 29) Goldman GS. Incidence of herpes zoster among children and adolescents in a community with moderate varicella

- 30) vaccination coverage. *Vaccine* 2003;21:4243-9.
- 31) Thomas SL, Wheeler JG, Hall AJ. Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults : a case-control study. *Lancet* 2002;360:678-82.
- 32) Brisson M, Gay NJ, Edmunds WJ, Andrews NJ. Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster : implications for mass vaccination against chickenpox. *Vaccine* 2002;20: 2500-7.
- 33) Volpi A. Varicella immunization and herpes zoster. *Herpes* 2005;12:59.
- 34) Brisson M, Edmunds WJ. Varicella vaccination in England and Wales : cost-utility analysis. *Arch Dis Child* 2003;88:862-9.
- 35) Brisson and Edmuds. The cost-effectiveness of varicella vaccination in Canada. *Vaccine* 2002;20:1113-25.
- 36) Shinefield H, Black S, Digilio L, Reisinger K, Blatter M, Gress JO, et al. Evaluation of a quadrivalent measles, mumps, rubella and varicella vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:665-9.
- 37) Reisinger KS, Brown ML, Xu J, Sullivan BJ, Marshall GS, Nauert B, et al. A combination measles, mumps, rubella, and varicella vaccine (ProQuad) given to 4-to 6-year-old healthy children vaccinated previously with M-M-RII and Varivax. *Pediatrics* 2006;117:265-72.
- 38) Kang JH, Kim JH, Suh BK. The Immunogenicity and safety study of 47 passaged Oka strain live attenuated varicella vaccine in healthy children. *Korean J Pediatr Infect Dis* 1997;4:257-64.
- 39) Kim DJ, Park HS, Lee SY, Park KS, Kim TK, Song YH, et al. Epidemiology of varicella in Korea based on pediatrician's office practice. *J Korean Pediatr Soc* 1997;40:73-81.
- 40) Kim MR, Park JS, Kim DH, Lee HR, Park CY. A clinical and epidemiologic study on varicella in children. *Korean J Pediatr Inf Dis* 1998;5:88-95.
- 41) Watson B, Seward J, Yang A, Witte P, Lutz J, Chan C, et al. Postexposure effectiveness of varicella vaccine. *Pediatrics* 2000;105:85-8.

11. 부록

11.1 예측 부작용 및 사용상의 주의사항

11.1.1 시험백신의 예측 부작용 및 사용상의 주의사항

각 개발사에서 수행한 비임상시험 성적 등을 토대로 작성

11.1.2 바릴릭스(Varilrix®)의 예측 부작용 및 사용상의 주의사항

1. 다음의 경우에는 투여하지 말 것

1) 중증의 급성 열성 질환자.

그러나, 경미한 감염인 경우에는 접종할 수 있다.

2) 원발성 또는 후천성 면역결핍증 환자(백혈병, 림프종, 혈액질환, 임상증상이 발현된 HIV 감염 환자 등) 또는 면역억제요법(고용량 코르티코스테로이드 포함)을 받는 환자

3) 네오마이신에 의한 전신 과민반응의 기왕력이 있는 자.

그러나, 네오마이신에 의한 접촉성 피부염의 기왕력이 있는 자에게는 접종할 수 있다.

4) 임산부. 또한, 가임여성은 본제를 접종한 다음 3개월 동안 피임을 해야 한다.

2. 약물유해반응

1) 건강한 자

7,900명 이상이 본제를 단독 또는 다른 백신과 동시 투여하였을 때의 반응성을 평가하는 임상시험에 참가하였다. 다음의 안전성 양상은 소아, 청소년, 성인에게 단독 투여된 본제 5,369 접종량에 근거한다.

빈도는 다음과 같이 보고되었다:

- 매우 자주: $\geq 10\%$
- 자주: $\geq 1\%$ 및 $< 10\%$
- 때때로: $\geq 0.1\%$ 및 $< 1\%$

- 드물게: $\geq 0.01\%$ 및 $< 0.1\%$
 - 매우 드물게: $< 0.01\%$
- ① 감염:
 - 때때로: 상기도 감염, 인두염
 - ② 혈액과 림프계 질환:
 - 때때로: 림프절병증
 - ③ 정신 질환:
 - 때때로: 과민성
 - ④ 신경계 질환:
 - 때때로: 두통, 졸림
 - ⑤ 눈 질환:
 - 드물게: 결막염
 - ⑥ 호흡, 흉부, 종격 질환:
 - 때때로: 기침, 비염
 - ⑦ 소화기계 질환:
 - 때때로: 오심, 구토
 - 드물게: 복통, 설사
 - ⑧ 피부와 피하 조직 질환:
 - 자주: 발진
 - 때때로: 수두-유사 발진, 가려움증
 - 드물게: 두드러기
 - ⑨ 근골격계와 결합조직 질환:
 - 때때로: 관절통, 근육통
 - ⑩ 전신 질환과 투여부위:
 - 매우 자주: 통증, 발적
 - 자주: 주사부위의 종창*, 발열
(구강/액와 체온 $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ 또는 직장 체온 $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$)*
 - 때때로: 발열(구강/액와 체온 $> 39.0^{\circ}\text{C}$ 또는 직장 체온 $> 39.5^{\circ}\text{C}$), 피로, 권태감

* 주사부위의 종창과 발열은 청소년과 성인에서 수행된 시험에서는 매우 자주 보고되었다.

⑪ 평균적으로, 2차 접종 후의 반응성은 1차 접종 후에 비해 높지 않았다. 초기에 항체 양성이거나 음성인 자에 있어서 반응성의 차이도 관찰되지 않았다.

2) 고위험군 환자

중증 수두의 고위험군 환자에 대한 임상시험 자료는 매우 제한적이다. 그러나, 백신과 연관된 반응(주로 구진-소포성 발진과 발열)은 대체로 경미하였다. 건강한 자에서와 마찬가지로, 발적, 종창 및 주사 부위에서의 동통은 경미하였고 일시적이었다.

3) 시판 후 조사

① 감염: 대상포진**

② 면역계 질환: 과민증, 아나필락시스 반응

③ 신경계 질환: 경련, 소뇌성 운동실조**

④ **백신 접종 후 보고된 이러한 반응은 또한 야생형 수두 감염의 결과이기도 하다. 야생형 질환과 비교할 때 백신 접종이 발현율을 증가시킨다는 증거는 없다.

4) 과량투여

본제를 우발적으로 권장용량 이상 투여한 사례들이 보고되었다. 그 중 다음의 이상 반응이 보고되었다: 기면과 경련. 과량투여로 보고된 다른 사례들에서는 연관된 이상 반응이 없었다.

3. 일반적 주의

주사침 투여로 인한 심리적 반응으로서, 백신 접종 후 또는 접종 이전에도 실신이 발생할 수 있다. 실신으로 인한 상해를 예방할 수 있는 절차가 준비되어 있는 것이 중요하다.

다른 수두 백신과 마찬가지로, 이전에 본제를 접종 받았던 자에서의 수두 발병이 보고되었다. 증상은 대개 경미하였으며, 백신을 접종 받지 않은 자에 비해 병변의 수, 발열 및 기침의 정도가 낮았다.

Oka 백신 바이러스의 전파는 피접종자와의 항체음성 접촉에서 매우 낮은 빈도로 발생하는 것으로 나타났다. 그러나, 피접종자에게 백신과 연관된 피부 병변이 없을 때의 전파는 확인되지 않았다.

다른 주사용 백신제제처럼 접종 후 드물게 아나필락시 반응이 나타날 수 있으므로 적절한 응급조치를 준비한다. 이러한 이유로, 백신 접종 후 30분간 관찰하는 것이 바람직하다.

4. 상호작용

면역글로불린을 투여받거나 수혈을 받은 경우에는 수동적으로 수두에 대한 항체를 획득하여 백신을 접종한 효과가 충분히 나타나지 않을 수 있으므로, 백신의 접종은 3개월 이상 연기되어야 한다.

자연 수두 감염 중 살리실산염의 사용 후 라이 증후군이 보고되었으므로, 수두 백신 접종 후 6주간 살리실산염을 금해야 한다.

1) 건강한 자

- 본제는 다른 어떠한 백신과 동시에 접종할 수 있다. 단, 접종부위는 달리하여야 한다.
- 불활화 백신은 본제와 접종 간격에 관계없이 접종할 수 있다. 그러나, 홍역 백신은 단기간 세포성 면역 반응을 억제하는 것으로 알려져 있으므로, 본제와 홍역을 함유한 백신을 동시에 접종하지 않는다면, 두 백신간에 1개월 이상의 접종간격을 둔다.

2) 고위험군 환자

- 본제를 다른 약독화 생백신과 동시에 투여하여서는 안된다.
- 아직까지 특정 금기사항이 알려지지 않았으므로, 불활화 백신은 본제와 접종간격에 관계없이 접종할 수 있다.
- 다른 백신과 동시에 접종 시, 항상 접종부위는 달리한다.

5. 임신부수유부에 대한 투여

1) 임신부: 임신부에게 접종하지 않는다.

가임여성은 본제를 접종한 다음 3개월 동안 피임을 해야 한다.

2) 수유부: 수유부에 대한 자료는 없다.

6. 적용상의 주의사항

- 1) 백신 분말은 반드시 첨부된 용제로 완전히 녹이며, 녹인 액 전량을 접종한다.
- 2) 본제의 용해는 접종 직전에 실시해서, 한번 용해한 것은 바로 사용한다.
- 3) 알코올이나 기타 소독제는 바이러스를 불활화 할 수 있으므로, 백신을 접종하기 전에 피부에 남아 있지 않도록 증발시킨다.
- 4) 접종 전, 용해한 백신을 육안으로 확인하여 어떠한 이물질이나 물리적인 변화가 있는지 검사하고, 이상이 있을 시에는 사용하지 않는다.
- 5) 본제는 절대로 정맥 주사하지 않는다.
- 6) 본제는 피내 접종하지 않는다.
- 7) 본제를 다른 백신과 동일한 주사기 내에서 혼합하지 않는다.

7. 저장상의 주의사항

- 1) 동결건조 분말백신은 냉장 및 차광보관하고, 첨부 용제는 냉장 또는 실온 보관한다.
- 2) 동결건조 분말백신은 냉동 보관하여도 된다.

12. 별첨 목록

- 별첨 1. 시험대상자 동의설명서 및 서면동의서
- 별첨 2. 임상시험실시기관 및 시험자
- 별첨 3. 피해자 보상에 대한 규약

2. 수두 백신 다국가 임상시험 프로토콜 (영문)

[example] Protocol

Randomized, double blind, multinational, multicenter, active-controlled phase III study to evaluate the effectiveness(immunogenicity) and safety of 'Varicella vaccine' administered subcutaneously in healthy adolescents and adults

Protocol No.:	Varicella_301
Protocol Version/ Effective Date:	Version 1,0_01 Oct 2015
Study Drug:	Varicella vaccine
Study Phase:	Phase 3
Sponsor:	Undecided
CRO:	Undecided
Co-Investigator:	Undecided
Planned Study Period	12 months following IRB's approval date of a protocol

Confidential

*This document is the property of *** and may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without the express permission of ****

TABLE OF CONTENTS

□ ABBREVIATION & DEFINITION	385
□ PROTOCOL SYNOPSIS	386
□ STUDY SCHEDULE CHART	390
1. INTRODUCTION	391
1.1 Study Background	391
1.2 Rationale for the Study and Study Design	392
1.2.1 Efficacy study	392
1.2.2 Toxicity study	392
1.2.3 Clinical study	392
2. OBJECTIVES	393
2.1 Primary Objective	393
2.2 Secondary Objective	393
3. STUDY DESIGN OVERVIEW	394
3.1 Study Design	394
3.2 Number of Subjects and Estimated Sample Size	394
3.2.1 Number of subjects	394
3.2.2 Sample size assumptions	395
3.3 Participating Countries and Institutions in the Clinical Study	395
3.4 Allocation of Treatment Group	396
4. ASSESSMENT AND PROCEDURE OF STUDY	397
4.1 Assessment	397

- 4.1.1 Immunogenicity assessment 397
- 4.1.2 Safety assessment 399
- 4.1.3 Other 401
- 4.2 Detailed Description of Study Procedures 402
 - 4.2.1 Visit 1 (Day 0; Screening and the first vaccination) 402
 - 4.2.2 Visit 2 (first vaccination + Day 3~6; Telephone monitoring) 403
 - 4.2.3 Visit 3 (first vaccination + Day 28+7; Second vaccination) 403
 - 4.2.4 Visit 4 (second vaccination + Day 3~6; Telephone monitoring) 403
 - 4.2.5 Visit 5 (second vaccination + Day 42~56; Closing visit) 404
 - 4.2.6 Unscheduled visit 404
- 5. SELECTION OF TRIAL POPULATION AND DROPOUT CRITERIA ... 405**
 - 5.1 Inclusion Criteria 405
 - 5.2 Exclusion Criteria 405
 - 5.3 Subject withdrawal from the study 407
 - 5.4 Temporary Discontinuation 407
 - 5.5 Management of compliance and deviations from protocol 408
- 6. STUDY VACCINE 409**
 - 6.1 Description of study vaccine 409
 - 6.1.1 Study drug 409
 - 6.1.2 Control drug 409
 - 6.2 Dosage and administration of study vaccine 410
 - 6.2.1 Dosage and administration of study vaccine 410
 - 6.2.2 Duration of administration 410
 - 6.3 Production/Packing and Labelling of Study Vaccine 410
 - 6.4 Management of Investigational Products 411
 - 6.4.1 Shipment and storage conditions of study vaccine 411
 - 6.4.2 Inventory of study vaccine 411

6.4.3 Spare study vaccines	412
6.4.4 Return of unused study vaccines	412
6.5 Double-blind Conditions	412
6.5.1 Maintenance of double-blind conditions and unblinding	413
6.5.2 Unblinding after termination of study	413
6.6 Concomitant Treatment	414
6.6.1 Concomitant medication	414
6.6.2 Contraindicated medication	414
7. ENDPOINTS AND STATISTICAL ANALYSIS PLAN	416
7.1 Endpoint	416
7.1.1 Primary endpoint	416
7.1.2 Secondary endpoint	416
7.1.3 Safety endpoint	416
7.2 Statistical Analysis Plan	417
7.2.1 Definition of analysis group	417
7.2.2 General principle of result analysis	417
7.2.3 Analysis of demographic and baseline characteristics	418
7.2.4 Analysis of immunogenicity	418
7.2.5 Analysis of Safety Endpoint	419
7.2.6 Handling Dropout or Missing Values	420
8. ADVERSE EVENTS	421
8.1 Definition of Safety-related Terms	421
8.2 Collection and Documentation of Adverse Events	422
8.3 Evaluation of Adverse Events	423
8.3.1 Evaluation criteria	423
8.3.2 Causal Relation with Study Drug	425
8.4 Reporting of Serious Adverse Events	426



8.5 Reporting of Serious and unexpected ADR (SUSAR) 427

8.6 Pregnancy 428

9. ETHICAL CONSIDERATIONS AND ADMINISTRATIVE PROCEDURES ... 429

9.1 Observance of Protocol 429

9.2 Approval and Amendment of Protocol 429

9.3 Procedure of Consent by Subject 429

9.4 Measures for Protection of Subject’s Safety 430

9.5 Post-study Treatment of Subject and Treatment Criteria 430

9.6 Subject Indemnification 431

9.7 Keeping of Study Related Documents and Records 431

9.7.1 CRF and supporting document 431

9.7.2 Peruse of supporting data 431

9.7.3 Keeping of clinical study data 432

9.7.4 Audit and inspection 432

9.8 Confidentiality of Clinical Study Documents and Subject Records ... 432

9.9 Monitoring of Institution 433

9.10 Withdrawal of Study 433

9.11 Clinical Study Report and Publication 433

10. REFERENCES 435

11. ANNEX 439

11.1 Expected Adverse Events and Precautions 439

11.1.1 Expected adverse events and precautions in use of <study vaccine>
..... 439

11.1.2 Expected adverse events and precautions in use of Varilrix® .. 439

12. LIST OF APPENDICES 445

□ ABBREVIATION & DEFINITION

- ADR : Adverse Drug Reaction
- AE : Adverse Event
- CDC : Centers for Disease Control and Prevention
- CRF : Case Report Form
- CRO : Contract Research Organization
- ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
- FAMA : Fluorescent Antibody to Membrane Antigen
- FAS : Full Analysis Set
- FDA : Food & Drug Administration
- GLP : Good Laboratory Practice
- GMT : Geometric Mean Titer
- GMR : Geometric Mean Ratio
- HCG : Human Chorionic Gonadotropin
- HIV : Human Immunodeficiency Virus
- ICF : Informed Consent Form
- ICH : International Conference on Harmonization
- Lab. : Laboratory
- LAR : Legally Acceptable Representative
- mg : Milligram
- PP : Per Protocol
- RBC : Red Blood Cell
- RNA : Ribonucleic Acid
- SD, std : Standard Deviation
- SOP : Standard Operating Procedure
- WHO : World Health Organization

□ PROTOCOL SYNOPSIS

Title of Study	Randomized, double blind, multinational, multicenter, active-controlled phase III study to evaluate the effectiveness(immunogenicity) and safety of 'Varicella vaccine' administered subcutaneously in healthy adolescents and adults
Sponsor	Undecided
CRO	Undecided
Institution and Principal Investigator	Refer to Appendix 2
Planned Study Period	12 months following IRB's approval date of a protocol
Subject	Healthy male and female adolescents and adults aged 12~65 years
Objective	<p>To assess the immunogenicity and safety of "varicella vaccine" in healthy male and female adolescents and adults aged 12~65 years</p> <p>(1) Primary objective To demonstrate non-inferiority of fluorescent antibody to membrane antigen (FAMA) antibody formation rate against varicella on Days 42 to 56 following second vaccination to that on Days 42 to 56 following control vaccination.</p> <p>(2) Secondary objectives</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) GMT(Geometric Mean Titer) and GMR(Geometric Mean Ratio) of FAMA antibodies on Days 42 to 56 following the second vaccination. 2) Solicited local adverse events and Solicited general adverse events within 7 days of vaccination with the study vaccine 3) Unsolicited adverse events within 180 days of vaccination with the study vaccine
Phase and Design	Multinational, multicenter, randomized, double-blind, active-control comparative, phase 3 study
Study Method	<p>This study was designed as a double-blind, randomized, multinational, multicenter, active-controlled study.</p> <p>Once subjects and their LARs voluntarily consented to participate in the study in writing, necessary medical examinations and tests under the protocol will be conducted, subject compatibility evaluation will be performed, and only subjects who are eligible for the inclusion criteria and do not come under the exclusion criteria will be randomized into study group or control group as previously arranged by the order of participation in the study.</p>

	<p>Subjects to whom subject numbers are allocated will have their blood samples drawn for antibody titer tests prior to the test or comparator drug administration, and will be subcutaneously injected 0.5mL of the test or comparator drug to the lateral aspect of the upper arm twice at a 4-week interval. The subjects will then make a final visit on Days 42 to 56 (Visit 5) after the second vaccination for immunogenicity assessment and have their blood samples drawn for antibody titer tests. For safety assessment, LARs will be instructed to record in the diaries any adverse events occurring after study drug administration and submit them.</p>														
Investigational Drug	<p>Study vaccine : varicella vaccine Control vaccine : appropriate control vaccine (i.g.Varilrix®)</p>														
Dosage & Administration	<p>0.5 mL of the test or comparator drug will be subcutaneously injected to the lateral aspect of the upper arm twice at a 4-week interval.</p>														
Number of Subjects	<p>(1) $H_0 : P_t - P_c \leq \delta$ $H_1 : P_t - P_c > \delta$ (2) P_t : FAMA antibody formation rate upon completion of test drug administration (3) P_c : FAMA antibody formation rate upon completion of comparator drug administration (4) Significance level $\alpha=0.05$ (5) Power=80% (6) Expected FAMA antibody formation rate $P_t=P_c=80\%$ (7) Non-inferiority margin $\delta= - 10\%$ (8) Dropout rate, 20%($r=0.20$)</p> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Study group</th> <th>Control group</th> <th>Total sample size</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Immunogenicity-evaluated cases</td> <td style="text-align: center;">252</td> <td style="text-align: center;">252</td> <td style="text-align: center;">504</td> </tr> <tr> <td>Dropout(20%)-allowed cases</td> <td style="text-align: center;">315</td> <td style="text-align: center;">315</td> <td style="text-align: center;">630</td> </tr> </tbody> </table>				Study group	Control group	Total sample size	Immunogenicity-evaluated cases	252	252	504	Dropout(20%)-allowed cases	315	315	630
	Study group	Control group	Total sample size												
Immunogenicity-evaluated cases	252	252	504												
Dropout(20%)-allowed cases	315	315	630												
Inclusion Criteria	<p>1) Healthy male and female at the age of 13 or above. 2) For female of childbearing potential, pregnancy test (Urine HCG) is negative at screening visit. 3) Written informed consent to study participation voluntarily signed by the subject and his/her legally acceptable representative (LAR).</p>														
Exclusion Criteria	<p>1) History of serious allergies to study drug components 2) History of systemic hypersensitivity to neomycin 3) Those who have been exposed to varicella or herpes zoster for 4 hours or more prior to study drug vaccination 4) Those who have immune dysfunctions including immunodeficiency disease, or have family history of these</p>														

	<ol style="list-style-type: none"> 5) Blood donation within 7 days before the study vaccination or planned blood donation within 3 months after study vaccination. 6) History of Guillain-Barre syndrome. 7) Down's syndrome or cytogenetic disorders 8) Those who are judged to be ineligible to participate in the clinical study due to severe chronic diseases (e.g.: cardiovascular diseases except controllable hypertension, respiratory diseases accompanied with respiratory failure, metabolic diseases, renal impairment, hemoglobinopathy, etc.) 9) Hemophilia patients who are likely to cause severe bleeding in subcutaneous injection or those who are being administered anticoagulant 10) Any febrile disease(> 38.0°C) within 72 hours prior to study drug vaccination 11) Administration of other drugs or vaccinations within 28 days prior to study drug administration that may affect the study results. 12) Those who have participated in other clinical studies in 30 days before vaccination with the study vaccine and who are scheduled to participate in other clinical study during this clinical study 13) Administration of immunosuppressant or immune modifying drug within 3 months prior to study drug administration. <ol style="list-style-type: none"> (1) Azathioprine, Cyclosporin, Interferon, G-CSF, Tacrolimus, Everolimus, Sirolimus etc. (2) High-dose corticosteroids(to administer corticosteroid equivalent to up to 2mg/kg daily based on Prednisolone, or if a dose of 2mg/kg or more is continuously administered in excess of 14 days, it is considered as high dose, such case is excluded from this study. However, inhaled, nasal, and topical administration of corticosteroids is allowed irrespective of the dose.) 14) Those who have been administered immunoglobulin or blood-derived formulations within 6 months preceding the first dose of vaccination or those who plan administration of these during the trial. 15) Use of any investigational or non-registered product (drug or vaccine) other than the study vaccine within 30 days preceding the first dose of study vaccine, or planned use during the study period. 16) Those who are of childbearing potential and who do not consent following contraceptive methods during the study period. <ul style="list-style-type: none"> * Medically approved contraceptive methods: Condom, oral, injectable or implantable contraceptives, intra uterine devices etc. 17) Any other condition that, in the opinion of the investigator, might interfere with the evaluations required by the study.
--	---

<p>Immunogenicity Evaluation</p>	<p>1) Primary endpoint: Proportion of subjects with seroconversion for FAMA antibodies on Days 42 to 56 following the second vaccination.</p> <p>2) Secondary endpoints: (1) GMT of FAMA antibodies on Days 42 to 56 following the second vaccination. (2) Geometric mean ratio (GMR) of FAMA antibodies on Days 42 to 56 following the second vaccination.</p>
<p>Safety Evaluation</p>	<p>1) Solicited adverse event within 7 days from the date vaccinated with the study vaccine</p> <p>2) Unsolicited adverse event within 180 days from the date vaccinated with the study vaccine</p> <p>3) If varicella-like hives occur, it should be identified whether they are from Varicella. If they are from varicella, it should be identified if they are from vaccine or wild type varicella virus.</p> <p>4) Vital signs, physical examination</p>

□ STUDY SCHEDULE CHART

Period	Screening & 1 st vaccination	2 nd vaccination & Observation			Closing	Follow-up
Visit	1	2 ¹	3	4 ¹	5	
Day	Day 0	1 st Vaccination + Day 3~7	1 st Vaccination + Day 28+7	2 nd Vaccination + Day 3~6	2 nd Vaccination + Day 42~56	2 nd Vaccination + Day 180
Informed consent form	✓					
Screening No. assignment	✓					
Demographic investigation	✓					
Height and weight	✓				✓ ²	
Medical and medication history	✓					
Vital signs ³	✓		✓		✓	
Physical examination ⁴	✓		✓		✓	
Pregnancy test ⁵	✓				✓	
Inclusion/exclusion criteria	✓					
Blood sampling and immunogenicity test ⁶	✓ ⁷				✓	
Randomization	✓					
Vaccination with study drug	✓		✓			
Distribution of diary card	✓		✓			
Collection of diary card		✓		✓		
Phone visiting		✓		✓		✓ ⁹
Check AEs	✓ ⁸	✓ ⁹	✓ ⁹	✓ ⁹	✓ ⁹	✓
Recording Concomitant Medications		✓	✓	✓	✓	

1 : Make sure that the investigator or well-trained subinvestigator will call the subject or his/her LAR in 3~6 days after vaccination, respectively, and ask them to write down the AE incurred in the diary card. Also, next visit schedule shall be notified to them.

2 : Measure weight only.

3 : Measure vital signs prior to other planned procedures.

4 : Medical examination by stethoscopy, percussion, palpation, interview of appearance, skin, head/neck, chest/lung, heart, abdomen, urogenital system, nervous system, lymphatic gland, and skeletal muscle.

5 : Women of childbearing potential, except those who are surgically sterilized or are confirmed to be postmenopausal, shall conduct Urine HCG test.

6 : Antibody titer test will be entirely conducted in the central lab.

7 : Blood sampling shall precede IP vaccination.

8 : For acute reactions from vaccination, symptoms appearing after observation for 30 minutes at least after vaccination shall be recorded.

9 : Immediate reactions, and local and general adverse events shall be checked through medical examination by interview.

- Solicited Local Reactions : Pain, Tenderness, Erythema/redness, induration/swelling
- Solicited General Reactions : Fever, nausea/vomiting, diarrhea, headache, fatigue, Myalgia
- Solicited Local and General Reactions, which subject or his/her LAR observes for 7 days after vaccination shall be recorded in the 'diary card' every day. Any other reactions which appear until 180 days after vaccination (28 days for 1st vaccination) shall also be recorded in the 'diary card'.

1. INTRODUCTION

1.1 Study Background

Oka strain live attenuated varicella vaccine developed by Takahashi et al. in 1975 started to be used in normal children and adults as well as high risk patients such as patients with immunodeficiency or organ transplantation recipients, and its efficient protective effects and safety have been demonstrated in various studies. In addition, many studies have been carried out on whether a vaccine virus can cause infection following continuous inoculations of this vaccine, matters regarding occurrence of varicella after exposure to a natural infectious agent and maintenance of immunity after vaccination, and matters regarding latent infection by a vaccine virus after vaccination. These studies have confirmed that issues of concern in the past, including decreases in actual protective effects following decreased immunity after vaccination, occurrence and transmission of varicella by vaccine viruses, and occurrence of herpes zoster by vaccine viruses in patients with immunodeficiency and healthy children and adults, were actually not serious problems. Supported by the objective study results regarding these issues, utilization of Oka strain live attenuated varicella vaccine as basic or optional vaccination has been gradually increased worldwide.

In Korea, too, this vaccine had been used as optional vaccination since its introduction in 1998, and has been included in the national immunization program since 2005. In Korea, Green Cross Corp. has developed its original live attenuated varicella vaccine by culturing Mogam strain in MGLu human embryonic lung fibroblast cells, rather than in MRC 5 cells, that is, Oka strain host cells. This vaccine has been produced since mid 1990s and used to date. Green Cross Corp.'s varicella vaccine has been used not only in Korea but also in a number of overseas countries since 2005 and the scope of countries where this vaccine is used is further expanding upon request by the World Health Organization.

Recently, many countries are actively recommending varicella vaccination as its economic feasibility and efficacy have been demonstrated worldwide. In this circumstance, development and commercialization of safer live attenuated varicella vaccines with efficient protective immunity is required in many countries.

1.2 Rationale for the Study and Study Design

1.2.1 Efficacy study

These documentation have to written on the basis of non-clinical test results performed by each developers.

1.2.2 Toxicity study

These documentation have to written on the basis of non-clinical test results performed by each developers.

1.2.3 Clinical study

These documentation have to written on the basis of non-clinical test results performed by each developers.

2. OBJECTIVES

To assess the immunogenicity and safety of “varicella vaccine” in healthy male and female adolescents and adults aged 12~65 years

2.1 Primary Objective

To demonstrate non-inferiority of fluorescent antibody to membrane antigen (FAMA) antibody seroconversion rate against varicella on Days 42 to 56 following varicella vaccination to that on Days 42 to 56 following control vaccination.

2.2 Secondary Objective

- 1) GMT(Geometric Mean Titer) and GMR(Geometric Mean Ratio) of FAMA antibodies on Days 42 to 56 following the second vaccination.
- 2) Solicited local adverse events and Solicited general adverse events within 7 days of vaccination with the study vaccine
- 3) Unsolicited adverse events within 180 days of vaccination with the study vaccine

3. STUDY DESIGN OVERVIEW

3.1 Study Design

This study was designed as a double-blind, randomized, multinational, multicenter, active-controlled study.

Once subjects and their LARs voluntarily consented to participate in the study in writing, necessary medical examinations and tests under the protocol will be conducted, subject compatibility evaluation will be performed, and only subjects who are eligible for the inclusion criteria and do not come under the exclusion criteria will be randomized into study group or control group as previously arranged by the order of participation in the study.

Subjects to whom subject numbers are allocated will have their blood samples drawn for antibody titer tests prior to the test or comparator drug administration, and will be subcutaneously injected 0.5mL of the test or comparator drug to the lateral aspect of the upper arm twice at a 4-week interval. The subjects will then make a final visit on Days 42 to 56 (Visit 5) after the second vaccination for immunogenicity assessment and have their blood samples drawn for antibody titer tests. For safety assessment, LARs will be instructed to record in the diaries any adverse events occurring after study drug administration and submit them.

3.2 Number of Subjects and Estimated Sample Size

3.2.1 Number of subjects

	Study group	Control group	Total sample size
Immunogenicity-evaluated cases	252	252	504
Dropout(20%)-allowed cases	315	315	630

3.2.2 Sample size assumptions

The primary objective of this study is to assess non-inferiority by comparing immunogenicity of study vaccine and Varilrix. The following hypothesis will be tested for the test and comparator groups.

- The test group is non-inferior to the comparator group in terms of proportion of subjects with seroconversion for varicella FAMA antibodies.

To prove the hypothesis, 80% varicella FAMA antibody formation rate and 10% non-inferiority acceptable limit were assumed.

$$(1) H_0: P_t - P_c \leq \delta \quad H_1: P_t - P_c > \delta$$

(2) P_t : FAMA antibody formation rate upon completion of test drug administration

(3) P_c : FAMA antibody formation rate upon completion of comparator drug administration

(4) Significance level $\alpha = 0.025$

(5) Power = 98%

(6) Expected antibody formation rate $P_t = P_c = 80\%$

(7) Non-inferiority margin $\delta = -10\%$

According to the above conditions, 252 subjects will be required per group. With 20% drop-out rate taken into account, 315 subjects will be required per group.

3.3 Participating Countries and Institutions in the Clinical Study

To ensure randomized 630 subjects (Study group 315 subjects, control group 315 subjects), a total of (undecided) institutions in number of (undecided) countries. Details of participating countries and sites are listed in the 'Appendix 2. Clinical trial sites and investigators'.

3.4 Allocation of Treatment Group

To guarantee scientific appropriateness of the clinical study, investigator's subjective opinion shall not intervene in assignment of subjects into each treatment group, and randomization procedure will be used, based on the concrete probabilistic theory.

Subjects who are eligible for the inclusion criteria and do not come under the exclusion criteria will be allocated to study group or control group, 315 respectively, according to the randomization plan and randomization code shall be assigned.

Randomized subjects shall be assigned study vaccine corresponding to the subject's own randomization code as per the randomization list created by the biostatistician prior to the study.

The randomization table is that permutation of the number of columns(random number of A or B) generated by the randomization program of the SAS system, sequentially applied from subject number 1, which will be designed and generated by an independent statistician with SAS V9.4 prior to the study.

The principal investigator, subinvestigator, and coordinator shall assign the subject randomization code from central randomization center, using interactive web response system (IWRS).

4. ASSESSMENT AND PROCEDURE OF STUDY

4.1 Assessment

4.1.1 Immunogenicity assessment

4.1.1.1 Blood sampling and antibody titer test

For blood sampling, approximately 5 mL of blood will be aseptically collected at screening and end-of-study visit, which will be then centrifuged to obtain serum for FAMA assay. Once the serum is isolated, 0.5mL each will be transferred into tubes provided in advance by using a sterile, single use pipette for antibody titer tests. Caution should be exercised to ensure that blood cells are not contaminated in the course of transferring the serum to the tubes. Once obtained, the serum will be divided to tubes in a manner that it takes up no more than 3/4 of the total volume of a tube, considering expansion during freezing, and will be cryopreserved at -18°C or below. Each of the serum tubes will be labeled with a code provided in advance. This label will be provided in advance.

The isolated serum will be stored in a vertically standing position at -18°C or below and will be sent to the Vaccine Bio Research Center of Catholic University of Korea for antibody titer tests.

Samples collected in this study will not be used for any purposes other than clinical study.

How to measure FAMA antibody titer

1) MRC-5 cell preparation and varicella virus infection

- ① Take MRC-5 cells from ATCC out of liquid nitrogen, thaw them, and incubate them for 48 hours at 37°C and 5% CO₂ in a T-75 flask where 20 mL of 10% EMEM culture fluid is added.

- ② When approximately 80-90% of a single cell layer is formed, add 50 mL of 10% EMEM culture fluid to the T-75 flask and subculture in a 1:3 ratio in the 37°C, 5% CO₂ incubator.
- ③ When approximately 80~90% of a single cell layer is formed, thaw the varicella viruses (frozen at -70°C and infect the cells with them.
- ④ When at least 50% of cytotoxic effects have progressed in 72 to 96 hours following infection, harvest the cells with a scraper.
- ⑤ Dye the harvested cells with trypan blue, count the number of cells on a hemocytometer to prepare 1x10⁶cells/mL

2) How to measure FAMA antibody titer

- ① Process the coded serum at 56°C for 30 minutes to inactive complements.
- ② Dilute the serum to dilution ratios ranging from 1:2 to 1:128 and leave the diluted serum to react with the varicella virus infected MRC5 cells at ambient temperature for 30 minutes.
- ③ Once the reaction with the serum is ended, wash it once by adding 5 mL of phosphate buffer solution and remove the supernatant.
- ④ Add Anti-human FITC labeled antibodies diluted to 1:100 and leave them to react at ambient temperature for 30 minutes.
- ⑤ Once the reaction with the secondary antibodies is ended, wash it once by adding 10 mL of phosphate buffer solution and remove the supernatant.
- ⑥ Add 20 μ L of glycerol to the centrifuged cells at the bottom of the tube, collect 10 μ L in a round slide chamber of 1 cm in diameter, and observe by using an inverse fluorescence microscope. The response will be judged positive if there is a yellowish green, membranous, fluorescent response.
- ⑦ 2 individuals who do not know about serum vaccination will independently read the results. If the results of the readings by the two individuals are discrepant, either reading of a third person will be considered or staining will be performed again.

- ⑧ Antibody negative is defined as FAMA antibody titer < 4 and antibody positive is defined as FAMA antibody titer ≥ 4 . Seroconversion is defined either as conversion of negative FAMA antibody titer of < 4 before vaccination to positive FAMA antibody titer of ≥ 4 after vaccination or as a 4-fold or more increase in antibody titer after vaccination compared to before vaccination.

4.1.2 Safety assessment

4.1.2.1 Check of Adverse Event (AE)

Adverse events shall be recorded through Subjects and their LARs (Legally Acceptable Representatives) report and medical examination by interview of the subject, and all adverse events shall be followed up until resolved.

Any solicited adverse events are those that appear after vaccination with the predefined vaccine in this protocol, and divided into local reactions and general reactions, and the details are as mentioned below.

- Local reaction : Pain, Tenderness, Erythema/Redness, Induration/Swelling
- Systemic reaction : Fever, Nausea/vomiting, Diarrhea, Headache, Fatigue, Myalgia

Solicited local and general reactions, which subjects or his/her LARs observe for 7 days after vaccination according to the evaluation criteria, shall be recorded in the 'diary card' every day.

Unsolicited local and general reactions, which subjects or his/her LARs observe for 42 days after vaccination, shall be recorded in the 'diary card' if any reaction occurs.

4.1.2.2 Pregnancy test

For women of childbearing potential, except those who are surgically sterilized or are confirmed to be postmenopausal (including surgical menopause), pregnancy status will be confirmed on Visit 1, Visit 3 and closing visit through Urine HCG test.

All of the inclusion/exclusion criteria including pregnancy test should be confirmed prior to study drug administration.

4.1.2.3 Vital, height and weight

For vital signs, systolic/diastolic blood pressure, pulse rate and tympanic temperature shall be measured at Visit1, Visit3, and final visit in a sitting position, and if a clinically significant finding is identified after measurement of vital signs, additional measurement time shall be set and measurement shall be conducted again, and then the result of re-measurement shall be confirmed by the investigator in order to decide whether or not to enroll the subject or continue the clinical study. Then, only final measurements shall be recorded in the vital signs field of the case report form.

Weight shall be measured at Visit1 and Visit3, height at Visit1 only. The subject shall undress outer clothing and shoes and empty his/her pockets before measuring weight and height. The same scale shall be used at every visit as far as possible.

4.1.2.4 Physical examination

Physical examination shall be conducted at Visit1, Visit3 and final visit and will include auscultation, interview, percussion, and palpation of skin, head/neck, chest/lung, heart, abdomen, urinary/reproductive system, extremities, musculoskeletal system, neurologic system, lymphatic gland, and other physical organs.

Any significant abnormality found during test shall be written in the physical examination field of the source document and case report form. Any significant finding of physical examination that matches the definition of adverse event after initiation of vaccination with the study vaccine shall also be written in the adverse event field of the source document and case report form. However, if an undesirable medical symptom is evident, which is incurred prior to initiation of vaccination with the study vaccine, it shall be additionally written in the current illness field of the source document and case report form.

4.1.3 Other

4.1.3.1 Demographic Investigation

Prior to participation in the clinical study, objective and content of this clinical study shall be explained to subjects and LAR in detail, informed consent shall be obtained from them, and their demographic information shall be investigated. A copy of the signed informed consent form shall be distributed to the subject.

Records include written consent, date of consent, and gender, date of birth, height, and weight of the subject.

4.1.3.2 Investigation of medical and medication history

Medical history and medication history of the subject shall be investigated and recorded in detail by medical interview. Content that must be included in medical history and medication history is as mentioned below

For medical history, past history and current illness including surgical history during 1(one) year before vaccination with the study drug shall be investigated, and time of onset (year or date of onset), investigator's opinion, etc. shall be written.

For medication history, medication history and current status of administration (dosage, dose, period, etc.) including the study vaccine during the 4 weeks prior to vaccination with the study drug shall be investigated. Then, history of vaccination with other vaccine during 1 month prior to vaccination with the study drug, history of administration with other study drug, history of medication with immunosuppressive agents, immunomodulators, immunoglobulins, and blood derived products during 6 months prior to vaccination with the study drug, shall be recorded together.

If there is any change of concomitant medication compared to the medication investigated at screening, the information shall be documented in the CRF in detail.

4.2 Detailed Description of Study Procedures

4.2.1 Visit 1 (Day 0; Screening and the first vaccination)

Subjects who desire to participate in this clinical study or their LARs shall listen to the investigator's explanation, and receive evaluation in the following order.

- 1) The objective and details of the study shall be fully explained to the subject and his/her LAR before the subject participates in the study, and informed consent shall be acquired. When acquiring the informed consent from the subject and his/her LAR, the copy of informed consent form and the subject information shall be provided to the subject and his/her LAR.
- 2) The subject shall be given screening number in the agreed order.
- 3) Investigate and record the demographic information and medical history (past history and current diseases including surgical history), and medication history.
- 4) Perform investigations including physical examination, height, weight and vital signs, and check the subject's health condition.
- 5) For women of childbearing age, pregnancy test shall be performed for identification of pregnancy.
- 6) Check the inclusion/exclusion criteria and give randomization number to subjects who are eligible for participation in the clinical study.
- 7) Collect blood samples for antibody titer test before vaccination
- 8) Vaccinate in accordance with the vaccination procedure and observe for 30 minutes at least after vaccination.

- 9) Distribute the diary card and train on how to write it. Then, supply a thermometer (for measuring axillary temperature) and a ruler to prepare the diary card.
- 10) Notify about the phone monitoring date and next visit (visit3) date of the subject.

4.2.2 Visit 2 (first vaccination + Day 3~6; Telephone monitoring)

Well-trained investigator will call all the vaccinated subject in 3~6 days after the study drug vaccination and ask them to write down the solicited AEs and other significant AEs. Also, the investigator will call the subject 1 week before the next visit and notify the subject the next visit schedule.

4.2.3 Visit 3 (first vaccination + Day 28+7; Second vaccination)

The subject shall visit the study institution 28+7 days after the vaccination (Visit 1), receive following evaluations, and 2nd vaccination shall be vaccinated.

- 1) Perform investigations including physical examination and vital signs and check the subject's health condition at visit.
- 2) Vaccinate in accordance with the vaccination procedure and observe for 30 minutes at least after vaccination.
- 3) Distribute the diary card and train on how to write it. Then, supply a thermometer (for measuring axillary temperature) and a ruler to prepare the diary card.
- 4) Notify about the phone monitoring date and next visit (closing visit) date of the subject.

4.2.4 Visit 4 (second vaccination + Day 3~6; Telephone monitoring)

Well-trained investigator will call all the vaccinated subject in 3~6 days after the 2nd study drug vaccination and ask them to write down the solicited AEs and other significant AEs. Also, the investigator will call the subject 1 week before the next visit and notify the subject the next visit schedule.

4.2.5 Visit 5 (second vaccination + Day 42~56; Closing visit)

The subject shall visit the study institution 42-56 days after the 2nd vaccination and receive following evaluations.

- 1) Measure the weight and physical examination.
- 2) Perform physical exam, and compare the change from the Visit 1 result.
- 3) For women of childbearing age, pregnancy test shall be performed for identification of pregnancy.
- 4) Collect blood samples for antibody titer test.
- 5) Collect diary cards and investigate AEs and the details.
- 6) Check the change of concomitant medication if any.

4.2.6 Unscheduled visit

In case of subject's visit on the unscheduled day, visit purpose shall be confirmed and adverse event, need for medical treatment, change of concomitant medication shall be recorded. In case of subject dropout, the subject shall perform procedures planned at closing visit and detail information shall be recorded on the CRF.

The visit, which is scheduled before starting the study, does not fall under unscheduled visit and such unscheduled visit shall not change the planned study schedule.

5. SELECTION OF TRIAL POPULATION AND DROPOUT CRITERIA

5.1 Inclusion Criteria

All subjects must satisfy ALL the following criteria at study entry:

- 1) Healthy male and female adolescents and adults aged 12~65 years
- 2) For female of childbearing potential, pregnancy test (Urine HCG) is negative at screening visit.
- 3) Written informed consent to study participation voluntarily signed by the subject and his/her legally acceptable representative (LAR).

5.2 Exclusion Criteria

The following criteria should be checked at the time of study entry. If ANY exclusion criterion applies, the subject must not be included in the study:

- 1) History of serious allergies to study drug components
- 2) History of systemic hypersensitivity to neomycin
- 3) Those who have been exposed to varicella or herpes zoster for 4 hours or more prior to study drug vaccination
- 4) Those who have immune dysfunctions including immunodeficiency disease, or have family history of these
- 5) Blood donation within 7 days before the study vaccination or planned blood donation within 3 months after study vaccination.
- 6) History of Guillain-Barre syndrome
- 7) Down' s syndrome or cytogenetic disorders
- 8) Those who are judged to be ineligible to participate in the clinical study due to severe chronic diseases (e.g.: cardiovascular diseases except controllable hypertension, respiratory diseases accompanied with respiratory failure, metabolic diseases, renal impairment, hemoglobinopathy, etc.)
- 9) Hemophilia patients who are likely to cause severe bleeding in subcutaneous injection or those who are being administered anticoagulant

- 10) Acute Fever ($\geq 38.0^{\circ}$ C) within 72 hours prior to the study drug vaccination
- 11) Administration of other drugs or vaccinations within 28 days prior to study drug administration that may affect the study results.
- 12) Administration of immunosuppressant or immune modifying drug within 6 months prior to study drug administration.
 - (1) Azathioprine, Cyclosporin, Interferon, G-CSF, Tacrolimus, Everolimus, Sirolimus etc.
 - (2) High-dose corticosteroids(to administer corticosteroid equivalent to up to 2mg/kg daily based on Prednisolone, or if a dose of 2mg/kg or more is continuously administered in excess of 14 days, it is considered as high dose, such case is excluded from this study. However, inhaled, nasal, and topical administration of corticosteroids is allowed irrespective of the dose.)
- 13) Those who have been administered immunoglobulin or blood-derived formulations within 6 months preceding the first dose of vaccination or those who plan administration these during the trial.
- 14) Those who have participated in other clinical studies in 30 days before vaccination with the study vaccine and who are scheduled to participate in other clinical study during this clinical study
- 15) Those who are of childbearing potential and who do not consent following contraceptive methods during the study period.
- 16) *Medically approved contraceptive methods: Condom, oral, injectable or implantable contraceptives, intra uterine devices etc.
- 17) Any other condition that, in the opinion of the investigator, might interfere with the evaluations required by the study.

5.3 Subject withdrawal from the study

The subject may discontinue the participation in this clinical study at any time by his/her request, or by the investigator or sponsor's discretion for a safety, action or administrative reason. The investigator shall ask the subject dropout reason, ask them to perform the final visit. If applicable, the investigator shall make utmost efforts to follow up the subject's unresolved adverse events.

Cases for a subject to discontinue the clinical study are as follows.

- ① If the subject or LAR demands withdraws the consent to participate
- ② Violation of the inclusion/exclusion criteria
- ③ If the protocol is significantly violated
- ④ If there is problem in investigating the study drug to the subject
- ⑤ If it is impossible to follow up the subject
- ⑥ If it is deemed that the clinical study does not proceed smoothly in the sub investigator's judgment

5.4 Temporary Discontinuation

Upon the following situation, the investigator shall postpone the vaccination until the situation will be settled out. Then, the vaccination shall be postponed to the extent of the vaccination schedule indicated in the Study Schedule Chart.

The following contraindication, if any, shall be identified prior to vaccination, certainly.

- Fever(Tympanic temperature 38.0° C or higher)

If vaccination is done differently from the planned schedule, the Per Protocol Analysis Set is excluded. In such case, subjects may continue to participate in the clinical study and are included in the full analysis set.

5.5 Management of compliance and deviations from protocol

The Principal Investigator and subinvestigator of this clinical study shall become fully aware of the protocol, and perform the study so that the protocol is not violated. To follow the administration and test schedule of the study vaccine in this study, the subinvestigator shall take proper measures so that the subject makes an outpatient visit on the relevant date (for example, written notice of the next visit time or phone monitoring). On the other hand, any violations of the protocol shall be settled in the following manner:

In case of major protocol violation, the subject shall be dropped out from analysis (Excluded from PPS) in principle and the followings apply to this:

- ① In case of no acquiring the informed consent
- ② In case of violation of the inclusion/exclusion criteria
- ③ If the subject takes contraindicated drugs during study period.
- ④ In case of violation of randomization
- ⑤ If immunogenicity test is omitted before and after vaccination

For minor protocol violations which are not deemed to influence the analysis of study results, the degree of violation or delay shall be exactly mentioned, and when a final report is written, whether or not the study has been influenced by the investigator, sponsor, monitor, and statistician shall be comprehensively evaluated in PP analysis.

6. STUDY VACCINE

6.1 Description of study vaccine

6.1.1 Study drug

- Brand name:
- Manufacturer:
- Appearance and formulation:
- Storage condition:
- Reexamination date:
- Drug ingredients and the quantity:

[1 vial contains]

Purpose of compounding	Ingredient	Q'ty	Unit	Spec.	Remark

6.1.2 Control drug

- Brand name: Varilrix® Injection
- Manufacturer: GlaxoSmithKline
- Appearance and formulation: slightly yellow or slightly pink dry agent in a glass vial; to be reconstituted for injection.
- Storage condition: impermeable container, protect from light at 2~8°C.
- Drug ingredients and the quantity:

[1 vial contains]

Purpose of compounding	Ingredient	Q'ty	Unit	Spec.	Remark
Active ingredient	Live attenuated varicella vaccine (strain: OKA Strain)	2000	PFU	In-house	above

6.2 Dosage and administration of study vaccine

6.2.1 Dosage and administration of study vaccine

A 0.5 mL dose shall be subcutaneously (lateral aspect of the upper arm) injected twice at a 4-week interval.

The investigator shall closely observe the subject for 30 minutes after subcutaneous injection with the study vaccine to rule out anaphylaxis. Emergency preparation (adrenaline, corticosteroid etc.) shall be furnished at the site to be provided for immediate allergic reaction. Also, the vaccination may be done by the subinvestigator or the clinical research nurse. In this case, this fact shall be clarified in the 'study task delegation list'.

6.2.2 Duration of administration

The test or comparator drug will be subcutaneously injected twice (visit1 (day0) and visit3 (day 28)) at a 4-week interval.

6.3 Production/Packing and Labelling of Study Vaccine

The study vaccine shall be manufactured by the sponsor, the control vaccine shall be purchased and packed, and these shall be supplied to the clinical trial pharmacist of the institution. In case of part of supplied vaccines are not able to be used, extra dose of study vaccine shall be supplied.

The study vaccine is offered with manufacturer's mark and packing, and the separately attached label includes the followings:

- ① “For clinical trials”
- ② Code name or generic name of principal ingredient
- ③ Lot No. and shelf life
- ④ Storage conditions, name and address of IND holder
- ⑤ Caution: “Unavailable for any other purposes except clinical studies”

6.4 Management of Investigational Products

6.4.1 Shipment and storage conditions of study vaccine

The study vaccine shall be kept in a safe place with limited access. The vaccine shall be refrigerated at 2° C - 8° C. Temperature shall be closely observed throughout the clinical study and recorded in the specified form. If the vaccine is frozen, or if refrigeration has stopped, the vaccine shall not be given. In such case, the investigator or subinvestigator shall make inquiries to the monitor to take actions.

The clinical trial pharmacist shall store and manage the study vaccines to make sure they are used for the purpose of clinical trial only.

6.4.2 Inventory of study vaccine

The clinical trial pharmacist responsible for drug control shall record drug transportation to the institution, drug inventory of the institution, dose by subject, and any unused drugs to be returned to the sponsor.

Whenever vaccination is finished, the investigator shall record the batch number in the source document and case report form. If shortage of vaccines is expected during the study period, it shall be immediately reported to the clinical study monitor to avoid delays in vaccine supply.

The sponsor's monitor shall make sure that there is consistency between the drug control record of the institution and the vaccination record of the case report form.

The container (prefilled syringe) of study vaccine dispensed and used to the subject during the clinical trial shall be destroyed on site, and the relevant document will be recorded.

6.4.3 Spare study vaccines

Spare study vaccines will be offered to each institution to cope with cases where study vaccines become unavailable.

6.4.4 Return of unused study vaccines

For unused study vaccines, an 'Unused Drug Return' form shall be prepared and kept by the clinical trial pharmacist at the end of vaccination and the vaccines shall be returned to the sponsor.

All remaining study vaccines used in the study will be discarded after termination of the clinical study and inspection of regulatory authority of the participating country.

6.5 Double-blind Conditions

Since appearance and dose are different between study vaccine and control vaccine, for maintenance of double-blind conditions, a quality level of blind conditions will be maintained with an open-label control pharmacist responsible for keeping and controlling the study vaccine and an open-label vaccination nurse responsible for vaccination with the study vaccine per institution in this study. Also, the quantity of study vaccines and the release per institution shall be checked by a separate open-label monitor.

An open-label control pharmacist, open-label vaccination nurse, and open-label monitor shall perform the relevant jobs of pharmacy monitoring and administration-related monitoring with regard to the clinical study, and shall not perform any job likely to cause unblinding.

6.5.1 Maintenance of double-blind conditions and unblinding

The details of unique code allocation per group shall be controlled by the IWRS. In principle, for a randomization code envelope, blind condition shall be maintained for group randomization of each subject until data locking, antibody titer analysis, and code breaking is completed after termination of the clinical study. If the code is required to be opened inevitably due to an emergency such as an SAE or if it is deemed necessary by sponsor for subject's right and interest, and safety, unblinding may be done. Upon unblinding, the blind card will be sealed in order to open the unique code of the subject, and it will be controlled in the form of an individual double-blind envelope per subject.

Unblinding shall be allowed per case and for serious medical emergencies only. In general, unblinding shall be done only if information about the vaccination group will influence treatment of the subject. If the Principal Investigator or sponsor judges that unblinding is required, consent to unblinding shall be obtained from the sponsor or Principal Investigator, and then unblinding shall be done by the Principal Investigator or sponsor.

In such case, unblinding shall be made into document and kept.

6.5.2 Unblinding after termination of study

After termination of study, when immunogenicity analysis completed and all database is found to be complete and exact, data will be locked, and randomization codes will be released while titer analysis is finished. Further database modification is only possible under written consent between the sponsor and the database administrator.

6.6 Concomitant Treatment

6.6.1 Concomitant medication

The following drug shall be permitted during the study period.

- ① Among any drug the subject has been on medication prior to participating the clinical trial, the drug which is considered not to affect the study result analysis shall be permitted during the study period by the clinician's judgement.
- ② Any drug to be used temporarily for the purpose of treating other diseases or adverse events incurred during the study period shall be concomitantly administered through discussion with the investigator or physician.

All the information (Commercial name, indication, daily dose, administration period etc.) of concomitant medications (Including medication to treat other diseases or adverse events) shall be recorded in the CRF in detail.

6.6.2 Contraindicated medication

The drugs enumerated below are prohibited during the clinical study.

If contraindicated medication is required for treatment of the subject during the clinical study according to judgement of the investigator or the physician responsible for treating other medical symptoms of the subject, immediate consideration will be given as to whether the subject should be withdrawn from the trial and all the information shall be documented in the CRF in detail.

Limited therapy

- Treatment with antifebriles / analgesics / nonsteroidal anti-inflammatory drugs (regarded as a single category) shall be discontinued 4 hours before vaccination.
- Vaccine: any vaccine except for the study vaccine during the clinical study period.
- Use of corticosteroids(irrespective of dose) during the 2 weeks before each vaccination
- Contraindicated treatment/vaccination during clinical study

- Use of any study drug or vaccine, or unregistered drug or vaccine except for the study vaccine
- High dose of corticosteroid (Prednisolone or equivalent drug, daily dosage of maximum 2 mg/kg/day or consecutive use 20 mg/day more than 14 days. However, inhaled, nasal and topical corticosteroids are allowed regardless of daily dose.)
- Blood or blood product(including immunoglobulin)
- Immunosuppressive drug or immunomodulator (Azathioprine, Cyclosporin, Interferon, G-CSF, Tacrolimus, Everolimus, Sirolimus etc.)
- Antiviral therapies

7. ENDPOINTS AND STATISTICAL ANALYSIS PLAN

7.1 Endpoint

The primary and secondary immunogenicity endpoints for evaluation of study results are as mentioned below.

7.1.1 Primary endpoint

- 1) FAMA antibody seroconversion rate on Days 42 to 56 following the 2nd study drug administration

If FAMA antibody titer changes from < 4 before varicella vaccination to ≥ 4 in 42 to 56 days after vaccination or increases at least 4-folds after the final vaccination (42 to 56 days of the final vaccination) from before vaccination, FAMA antibodies will be considered to be seroconversion, and the proportion of subjects with FAMA antibodies will be calculated.

7.1.2 Secondary endpoint

- 1) FAMA antibody titer GMT on Days 42 to 56 following the 2nd study drug administration.
- 2) FAMA antibody titer GMR on Days 42 to 56 following the 2nd study drug administration

GMT and GMR of FAMA antibody titer will be each calculated before and after vaccination.

7.1.3 Safety endpoint

- 1) Adverse event
 - Solicited adverse events
 - local adverse events : Pain, Tenderness, Erythema/Redness, Induration/Swelling
 - general adverse events : Fever, Nausea/Vomiting, Diarrhea, Headache, Fatigue, Myalgia

- Unsolicited adverse events
- 2) Physical examination
- 3) Vital signs

7.2 Statistical Analysis Plan

7.2.1 Definition of analysis group

Analysis group be defined as follow.

- 1) Safety group: the subjects who have been randomized and administered the study drug at least once. Those who were assigned to the clinical study but dropped out prior to vaccination with the study vaccine will be excluded.
- 2) FAS group (Full Analysis Set): the subjects who may be included for primary immunogenicity evaluation among those who have been administered the study drug at least once.

PPS group (Per-Protocol Set): the subjects who completed the study under protocol by visit 3 among those included in FAS Group.

7.2.2 General principle of result analysis

All statistical tests shall be in the form of two-tailed tests at the 5% significance level.

To verify non-inferiority of the study drug, one-sided 97.5% confidence intervals shall be calculated.

Regarding immunogenicity data, PPS Group shall be set as major analysis group and FAS Group as additional analysis group.

Regarding safety data, Safety Group shall be set as major analysis group.

7.2.3 Analysis of demographic and baseline characteristics

To test statistical difference in demographic and health condition between groups, mean, standard deviation, minimum value and maximum value shall be obtained for continuous data and they shall be analyzed using ANOVA. For categorical data, frequency and rate shall be obtained and presented, and they shall be analyzed using Chi-square test or Fisher's Exact test.

To compare pure treatment effect between the study group and control group, difference in baseline values including demographics between groups shall be investigated. If the difference is observed and the difference is estimated to influence immunogenicity endpoints, subgroup shall be analyzed analysis considering the item as a confounder or immunogenicity endpoints shall be analyzed in consideration of the item.

7.2.4 Analysis of immunogenicity

7.2.4.1 Analysis of primary immunogenicity endpoint

- 1) FAMA antibody seroconversion rate on Days 42 to 56 following the 2nd study drug administration

FAMA antibody seroconversion rate shall be calculated, and difference in seroconversion rate between treatment group and control group shall be suggested on Days 42 to 56 following the 2nd study drug administration

When the lower limit of 95% two-sided confidence interval (97.5% one-sided confidence interval) on the difference in seroconversion rate between groups is within 10% that is predetermined non inferiority limit, it is considered that study drug is not inferior to comparator.

7.2.4.2 Analysis of secondary immunogenicity endpoint

- 1) FAMA antibody titer GMT on Days 42 to 56 following the 2nd study drug administration.
- 2) FAMA antibody titer GMR on Days 42 to 56 following the 2nd study drug administration

Geometric mean titer (GMT) before 1st study drug administration and on Days 42 to 56 following the 2nd study drug administration shall be calculated, and 95% confidence interval shall be suggested. Additionally, a ratio of post-vaccination to on Days 42 to 56 following the 2nd study drug administration shall be calculated, and relevant 95% confidence interval shall be suggested.

7.2.5 Analysis of Safety Endpoint

7.2.5.1 Adverse Events

The incidence of solicited or unsolicited local and general adverse events that have been observed at 42-56 days after vaccination shall be calculated, the relevant 95% confidence interval and number of cases shall be estimated.

Adverse events shall be categorized regarding severity of adverse events, causal relationship with the study drug etc., and the number and percentage of adverse events, shall be calculated. The number of cases and subjects who experienced adverse events, adverse drug reaction, and serious adverse events shall be calculated and the incidence shall be estimated by category.

AEs related to the study drug indicate cases excluding 'Possibly not related' and 'Definitely not related' that may exclude causal relation to the study drug.

All AEs shall be analyzed into SOC (System Organ System) and PT (Preferred Term) using MedDRA.

7.2.5.2 Physical examination and vital signs

For physical examination, the findings of physical examination measured before vaccination of study drug (Day 0) versus 42-56 day following vaccination shall be compared, and normal/abnormal changes shall be summarized and presented in frequency and percentage and analyzed using paired t-test or McNemar's test and difference in incidence among groups shall be compared using Chi-square test or Fisher's Exact test.

For vital signs, the results measured before vaccination of study drug (Day 0) versus 42~56 day following vaccination shall be summarized, analyzed using paired t-test for intra-group comparison on difference, and t-test for difference among groups.

7.2.6 Handling Dropout or Missing Values

If there are missing values in data when analyzing FAS or the subjects withdrawn prematurely from the study before study completion, the data shall be analyzed as it is without handling missing values (imputation).

8. ADVERSE EVENTS

8.1 Definition of Safety-related Terms

(1) Adverse Event (AE)

Adverse Event (AE) means an unfavorable and unintended sign (e.g.: abnormal laboratory value), symptom, or disease, which appears after use of the study drug, and there is no need to prove a causal relationship with the drug. Adverse Event includes, but not limited to the following items.

- Clinically significant abnormal laboratory result
- Clinically significant symptom or sign
- Change of physical examination result
- Hypersensitivity reaction
- Progression/Deterioration of preexisting disease

(2) Adverse Drug Reaction, ADR

“Adverse Drug Reaction (ADR)” means that relationship between the drug and the adverse event, shall not be entirely excluded.

(3) Unexpected Adverse Drug Reaction

An Unexpected Adverse Drug Reaction means nature or severity of drug reaction contrary to available drug-related information such as Investigator’s Brochure or package insert of the drug)

(4) Serious AE/ADR

Serious AE/ADR means one of the followings among AEs or ADRs which occurred in a dose of the study drug:

- ① Causing death of the subject during the study period
- ② Life threatening(if the patient encounters life threatening event at onset of drug administration)

- ③ Causing continuous or serious disability or dysfunction
- ④ Requiring hospitalization or extension of length of stay
- ⑤ Causing congenital malformation or anomaly
- ⑥ Other medically significant events

Upon a situation which is deemed to seriously influence safety and health of the subject in medical aspects, whether or not it is to be regarded as an SAE will be based on medical judgment of the physician and other specialist, and proper measures shall be subsequently taken.

8.2 Collection and Documentation of Adverse Events

- Adverse events shall be collected during the clinical study period, from the time of study drug vaccination to final visit. Any medical incidences which occurred before the vaccination of study drug shall be recorded as current illness.
- Serious adverse events shall be collected by 42 days post-vaccination.
- Adverse events shall be reported including information of type, duration(start date and end date), severity, causal relationship with the investigational product, outcome, medical treatment and whether the event is serious or not. When documenting adverse events, the investigator shall record a comprehensive diagnosis or symptom rather than each symptoms or sign using standard medical term.
- Adverse events which occurs during the clinical study period, shall be followed up until resolution or stable condition, or until follow up of subject is failed.
- Adverse events which occurs after the completion of the study shall be reported only when the events are serious, and causally related to the investigational product.

8.3 Evaluation of Adverse Events

8.3.1 Evaluation criteria

1) Solicited adverse events

Solicited adverse events appear in the enrolled subjects shall be graded according to the following criteria, which referred MFDS ‘Grading Guideline of Adverse Events in Vaccine Clinical Trial(2011, Dec)’ and FDA guideline(Toxicity Grading scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical trials, Sep 2007).

(1) Solicited Local adverse events

Adverse event	Severity			
	1 (Mild)	2 (Moderate)	3 (Severe)	4 (Potentially life threatening)
Pain	Without difficulty in activities	Non-narcotic analgesics taken for more than 24 hours, or causing trouble to daily activities	Narcotic analgesics used or unable to live a routine life	ER visit or hospitalization
Tenderness	Minor pain when pressed	Pain at movement	Severe pain in the resting phase	ER visit or hospitalization
Erythema/Redness	2.5~5 cm	5.1~10 cm	> 10 cm	Necrosis or exfoliative dermatitis
Induration/Swelling	2.5~5 cm	5.1~10 cm	> 10 cm	Necrosis

* Grade the measured local reaction at the greatest single diameter.

(2) Solicited Systemic adverse events

Adverse event	Severity			
	1 (Mild)	2 (Moderate)	3 (Severe)	4 (Potentially life threatening)
Fever, °C (Tympanic temperature)	38.0~38.4	38.5~38.9	39.0~40.0	> 40
Nausea/Vomiting	Without difficulty in activities or manifested 1~2 time(s) in 24 hours	Difficulty in living a routine life or manifested 3 times or more in 24 hours	Unable to live a routine life, and fluid therapy required in the outpatient clinic	ER visit or hospitalization
Diarrhea	Loose stool 2~3 times or under 400gms in 24hours.	Loose stool 4~5 times or under 400~800gms in 24hours.	Loose stool 6 times or more times or over 800gms in 24hours or fluid therapy required in the outpatient clinic.	ER visit or hospitalization
Headache	Without difficulty in activities	Non-narcotic analgesics taken for more than 24 hours, or causing trouble to daily activities	Significant; any use of narcotic pain reliever or prevents daily activity	ER visit or hospitalization
Fatigue	Without difficulty in activities	Causing trouble to daily activities	Unable to live a routine life	ER visit or hospitalization
Myalgia	Without difficulty in activities	Causing trouble to daily activities	Significant; Prevents daily activity	ER visit or hospitalization

2) Unsolicited adverse events

Unsolicited adverse events shall be documented according to the MedDRA category and the grades shall be evaluated according to the following criteria.

Adverse event	Severity			
	1 (Mild)	2 (Moderate)	3 (Severe)	4 (Potentially life threatening)
()	Medical treatment is not required and subject's routine life (activity) is not significantly impaired.	Subject's routine life (activity) is significantly impaired, medical treatment may be necessary, and the subject recovers after medical treatment.	High-level medical treatment is required due to a serious adverse event, and sequelae remain.	ER visit or hospitalization

8.3.2 Causal Relation with Study Drug

The causal relation with study drug upon an adverse event shall be classified by the subject in a manner mentioned below.

① Definitely related

- If there is proof that this drug has been administered.
- If the adverse event is most probably explained by administration of this drug than any other reason
- If the adverse event disappeared by discontinuation of administration
- If rechallenge(if possible) is found to be positive
- If the adverse event shows consistent aspects with known information about this drug or the same class of this drug

② Probably related

- If there is proof that this drug has been administered
- If the sequence of administration of this drug and onset of the adverse event is proper
- If the adverse event is most probably explained by administration of this drug than any other reason
- If the adverse event disappeared by discontinuation of administration

③ Possibly related

- If there is proof that this drug has been administered
- If the sequence of administration of this drug and onset of the adverse event is proper
- If it is deemed that the adverse event was caused by the drug at the level equivalent to other possible causes
- If the adverse event disappeared by discontinuation of administration (if executed)

④ Probably not related

- If there is proof that this drug has been administered
- If there is another more probable cause for the adverse event
- If it is found to be negative or vague after discontinuation of administration (if executed)
- If it is found to be continued or vague after discontinuation of administration

⑤ Definitely not related

- If there is no proof that this drug has been administered
- If there is another cause for the adverse event that is more plausible
- If the adverse event did not disappear by discontinuation of administration (if executed)

⑥ Unknown**8.4 Reporting of Serious Adverse Events**

The principal investigator shall report the sponsor all serious adverse events during the clinical study within 24 hours from the time known to the investigator by telephone/fax, regardless of causal relationship with the investigational vaccine. After completion of the clinical study, serious adverse events which occur until 180 days post-vaccination shall be reported by the same process.

The investigator shall use subject identification code in substitution for subject's personal information such as name, resident registration number and address etc. to keep subject's identity confidential when reporting serious adverse events to the sponsor. Personal information shall be concealed except identification code in case the copy of some medical records are required to provide.

The investigator shall report additionally when further information on the SAE is obtained. The investigator shall report periodically until the SAE is resolved (ADR recovers or follow up is impossible, etc.)

8.5 Reporting of Serious and unexpected ADR (SUSAR)

Upon a serious and unexpected ADR (SUSAR) during the period, the Principal Investigator shall report to the Institutional Review Board (IRB) to determine continuation or discontinuation of the study, and make the sponsor immediately report the SUSAR to the Commissioner of MFDS within the period specified. Refer MFDS Clinical Trial Adverse Event Reporting Guidance for the details.

- ① An unexpected ADR causing death or life-threatening shall be immediately reported. It shall be reported to the Commissioner of MFDS as soon as possible by phone, fax, and document within 7 days of first report to the sponsor, and complete report shall be reported within 15 days from the date known to the sponsor.
- ② Any other serious and unexpected ADRs shall be reported within 15 days from the date reported or known to the sponsor as soon as possible.

During the study period, the Principal Investigator and subinvestigator shall make assurance for safety of the subject, and take rapid and proper measures to minimize adverse events. Upon a “serious ADR (SUSAR)” during the study period, obligations of each investigator are as mentioned below.

(1) Obligation of Principal Investigator

The principal investigator, upon a serious ADR during the study period, shall immediately report to the IRB of each institution and sponsor, and discontinue of part or the entire clinical study until further instruction.

(2) Obligation of subinvestigator

The subinvestigator, upon a serious ADR during the study period, shall immediately report to the Principal Investigator and sponsor.

(3) Obligation of IRB

Upon a serious ADR, the IRB shall take necessary measures to the Principal Investigator, for example, discontinuation of part or the entire clinical study.

(4) Obligation of sponsor

When the sponsor has received report of a serious and unexpected ADR from the Principal Investigator or subinvestigator, the sponsor shall attach a copy of the report submitted by the Principal Investigator or subinvestigator and directly submit it to the Commissioner of MFDS, and if a clinical study is performed by multiple institutions, the ADR shall be immediately notified to the relevant institutions.

8.6 Pregnancy

Pregnancy found during the clinical study shall not be regarded as adverse event. Also, hospitalization for selective abortion (therapeutic abortion, not applicable) without complications or vaginal delivery of a healthy fetus shall not be deemed as adverse event.

However, if the subject becomes pregnant during the study period (from study drug administration to within 24 hours following study drug administration), the subject must be immediately dropped out of the study, and a pregnancy report form shall be prepared within 24 hours after the subject is aware of pregnancy, and report to the Sponsor. Even if the subject withdraws or terminates the study, the investigator shall follow up the progress of the pregnant woman and her fetus until delivery.

If a pregnant woman has a serious complication, natural abortion, extra uterine pregnancy, stillbirth, neonatal death, and congenital malformation, etc., these shall be deemed as SAEs, and the investigator shall report them.

9. ETHICAL CONSIDERATIONS AND ADMINISTRATIVE PROCEDURES

9.1 Observance of Protocol

The investigator shall conduct the clinical study in compliance with the protocol. The clinical study shall not be carried out contrary to the protocol with the exception that a risk factor incurred in the subject is required to be removed immediately, and upon a violation, the fact and the reason shall be stated. Even if the investigator thinks that violation of the protocol can improve performance of the clinical study, this shall not be executed before consent by the Sponsor to the change and approval of the Institutional Review Board (including the Minister of Food and Drug Safety, if needed) will be obtained.

9.2 Approval and Amendment of Protocol

If the clinical study is to be obtained or the approved clinical study is to be modified, the protocol or protocol amendment shall be approved by the Institutional Review Board (IRB) per phase of the clinical study, and if necessary, approved by the Minister of Food and Drug Safety. Prior to approval, any subject is not allowed to participate in the clinical study.

9.3 Procedure of Consent by Subject

The subject information and the informed consent form are available only after they are approved by the IRB. The investigator shall obtain consent from each subject in accordance with the ethical principles under the Declaration of Helsinki and the Good Clinical Practice. Prior to execution of all of the study related procedures, the investigator shall fully explain the clinical study to each subject (or his/her representative), and obtain written consent from the subject. The investigator shall keep the signed original of the informed consent form in the investigator's file, and offer copies of the signed informed consent form and subject information to the subject (or his/her representative). The patient consent procedure shall be stated in the supporting document.

If it is impossible for the subject to consent, consent shall be obtained from the subject's representative. If both the subject and his/her representative are not able to read words, a witness shall participate in all consent processes. As the subject and his/her representative verbally consent to participate in the clinical study and sign their own autograph in the informed consent form if possible, and then the witness signs the informed consent form, this demonstrates that information in the informed consent form is exactly explained and understood.

If the subject information and informed consent form are changed, this shall be reapproved by the Institutional Review Board (IRB), as well as the ongoing subject (or his/her representative). Then, the investigator shall record the subject, date, and content of notification in the supporting document.

The subject information and informed consent form of this clinical study can be viewed in Appendix 1 Protocol.

9.4 Measures for Protection of Subject's Safety

The investigator shall carry out the clinical study in consideration of the subject's rights and welfare/well-being on the basis of the Declaration of Helsinki, and the investigators who participate in the clinical study shall be familiar with the Good Clinical Practice, Protocol, etc. before conducting the clinical study. The investigator shall take enough time for each subject and thoroughly assess eligibility of each subject and onset of adverse event through discussion and examination.

The Principal Investigator shall report AEs, study progress, and results to the Sponsor on a periodic basis, and the Sponsor shall routinely control the study progress.

9.5 Post-study Treatment of Subject and Treatment Criteria

The investigator shall make sure that a person who dropped out of the study or did not show response can receive other proper treatment.

9.6 Subject Indemnification

The Sponsor, upon an adverse event incurred from the study drug or damage incurred during corrective treatment of an adverse event, or damage directly caused by the study drug, will indemnify the subject for such damages as per Appendix 3. Subject Indemnification of the Protocol.

9.7 Keeping of Study Related Documents and Records

9.7.1 CRF and supporting document

Data of this clinical study will be collected in eCRF. Data of eCRF based on supporting document shall coincide with the supporting document, and the investigator shall make sure that all data entered in eCRF are exact, complete, easy to read, and timely.

Whenever modifying or correcting contents of eCRF, the original content shall be identifiable.

The monitor shall compare eCRF with supporting document, notify the investigator of inconsistency, if any, and ask the investigator to make proper corrections. Only the investigator or a designated person can enter and correct eCRF and supporting document.

9.7.2 Peruse of supporting data

The Sponsor, monitor, and auditor involved in this study can peruse subject's records for the purposes of monitoring, audit, and progress management of this study. The investigator shall be aware of the fact that as the clinical study contract is concluded, the Sponsor or monitor or auditor of the CRO may review or copy relevant documents to verify the subject's chart and CRF record. Such information shall be kept confidential, and facilities for confidential keeping shall be equipped and the control criteria shall be established. The investigator shall ensure necessary support for the CRO and Sponsor.

9.7.3 Keeping of clinical study data

The investigator shall keep data and records related with execution of the clinical study in a safe place, maintain their security, and keep them for 3 years from the date when the clinical study is completed or discontinued. After a clinical study report is completed, study related documents shall be transferred to the data keeping manager, and if the investigator is to discard study related records or to move them to another place, the investigator shall notify the Sponsor in advance.

9.7.4 Audit and inspection

To ensure that the GCP and all related regulations are observed, the Sponsor or a person authorized by the Sponsor can perform Quality Assurance Audit for this clinical study, and the Ministry of Food and Drug Safety can conduct inspection. After a relevant notice is given to the investigator, the investigator shall respond to such audit or inspection, allow the auditor or inspector to have personal access to all clinical study related documents, and consent to take the time to discuss all observations and related issues.

9.8 Confidentiality of Clinical Study Documents and Subject Records

All clinical study results and documents shall be kept confidential. The investigator, CRO, and the staff of the Sponsor shall not expose any study related information without Sponsor's written approval.

Records that are capable of finding out the subject's identity will be kept confidential, and all study related documents such as case report form (CRF) etc. will be recorded with not the subject's name but the subject's identification code for differentiation. Even if the results of the clinical study are published, subject's identity will be kept confidential, too.

9.9 Monitoring of Institution

To protect subject's rights and well-being/welfare, confirm the accuracy, integrity, and verifiability of data through comparison between reported study related data and supporting document, and check if the clinical study is performed in compliance with the approved protocol, Article 30 and Annex 4. Good Clinical Practice of the Regulations on Safety of Medicinal Products Etc., monitoring of the institution shall be conducted.

The monitor of the contract research organization (Insert the CRO Name) shall monitor the clinical study by routine site visit and phone, evaluate the study progress, and check whether the investigator's duty was fulfilled as per the protocol and regulations. When visiting the institution, the monitor shall check whether the originals of subject's records, CRFs, drug control records, and study-related data are being kept, and upon inconsistency or problem in the clinical study records, will discuss with the investigator.

9.10 Withdrawal of Study

If the institution or investigator, or a person authorized by the Sponsor fails to observe the GCP, protocol, and terms and conditions of the contract, the Sponsor will immediately correct this and take measures. If continued violation of the said matter is found or the enrollment target is not achieved, or efficacy and safety information occurs which is likely to have a critical effect on continuation of the clinical study, the Sponsor may direct the institution to withdraw the study.

9.11 Clinical Study Report and Publication

Once all the data of the institution are completely analysed, the Sponsor shall prepare a report and notify the investigator of the results of the clinical study.

All the data and results arising out of this clinical study shall be owned by <Insert the Sponsor Name>, and the Sponsor has right to publish results of this study at any time. The investigator shall not publish, announce, or disclose information related with the results of this study without Sponsor's prior written consent, and make sure that the subinvestigator observes this. In order to use only exact and verified data, the investigator shall necessarily submit all publication drafts or manuscripts to the Sponsor prior to publication or announcement for discussion, and withhold publication until they will be approved in writing.

For a multicenter clinical study, the investigator shall consent not to publish the study result of the institution to which he/she belongs or other institutions before the investigator publishes the results gathered from all institutions, with the exception that it is officially recognized by the Principal Investigator and Sponsor of all the institutions.

10. REFERENCES

- 1) Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, Asano Y, Yazaki T. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet* 1974;2:1288-90.
- 2) World Health Organization (WHO). Immunization, vaccines and biologicals: varicella vaccines. Geneva: WHO, 2003. Available at: <http://www.who.int/vaccines/en/varicella.shtml>. Accessed November 2007.
- 3) Centers for Disease Control and Prevention: Prevention of varicella. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2007;56(RR-4):1-40.
- 4) American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases : Clinical report: Prevention of varicella: Recommendations for use of varicella vaccines in children, including a recommendation for a routine 2-dose varicella immunization schedule. *Pediatrics* 2007;120:221-31.
- 5) World Health Organization and Unicef: Immunization summary: The 2007 Edition.
- 6) Centers for Disease Control and Prevention : Prevention of varicella. Provisional updated ACIP recommendations for varicella vaccine use, 2005. Restated at <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/varicella/downloads/varicella-acip-recs-prov-june-2006.pdf>
- 7) Civen R, Lopez AS, Zhang J, Garcia-Herrera J, Schmid DS, Chaves SS, et al. Varicella outbreak epidemiology in an active surveillance site, 1995-2005. *J Infect Dis* 2008;197:S114-9.
- 8) Hall S, Maupin T, Seward J, Jumaan AO, Peterson C, Goldman G, et al. Second varicella infections : Are they more common than previously thought? *Pediatrics* 2002;109: 1068-73.
- 9) Davies HD, McGeer A, Schwartz B, Green K, Cann D, Simor AE, et al. Invasive Group A streptococcal infections in Ontario, Canada. *N Engl J Med* 1996;335:547-54.

- 10) Health Canada. Proceedings of the national varicella consensus conference. *CCDR* 1999;25:1-29.
- 11) Meyer PA, Seward JF, Jumaan AO, Wharton M. Varicella mortality: trends before vaccine licensure in the United States, 1970-1994. *J Infect Dis* 2000;182:383-90.
- 12) White CJ, Kuter BJ, Hilderbrand CS, Isganitis KL, Matthews H, Miller WJ, et al. Varicella vaccine(Varivax) in healthy children and adolescents : results from clinical trials, 1987-89. *Pediatrics* 1991;87:604-10.
- 13) Weibel RE, Kuter BJ, Neff BJ, Rothenberger CA, Fitzgerald AJ, Connor KA, et al. Live Oka/Merck varicella vaccine in healthy children. Further clinical and laboratory assessment. *JAMA* 1985;254:2435-9.
- 14) Varis T, Vesikari T. Efficacy of high-titer live attenuated varicella vaccine in healthy young children. *J Infect Dis* 1996;174 Suppl 3:S330-4.
- 15) Katsushima N, Yazaki N, Sakamoto M. Effect and follow up study on varicella vaccine. *Biken J* 1984;27:51-8.
- 16) Morales-Castillo ME, Alvarez-Muñoz MT, Solórzano-Santos F, González-Robledo R, Jasso-Gutiérrez L, Muñoz-Hernández O. Live varicella vaccine in both immunocompromised and healthy children. *Arch Medl Res* 2002;31:85-7.
- 11) Johnson CE, Stancin T, Fattlar D, Rome LP, Kumar ML. A long-term prospective study of varicella vaccine in healthy children. *Pediatrics* 1997;100:761-6.
- 17) Sheffer R, Segal D, Rahamani S, Datal H, Linhart Y, Stein M, et al. Effectiveness of the Oka/GSK attenuated varicella vaccine for the prevention of chickenpox in clinical practice in Israel. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:434-7.
- 18) Galil K, Lee B, Strine T, Carraher C, Baughman AL, Eaton M, et al. Outbreak of varicella at a day-care center despite vaccination. *N Engl J Med* 2002;347:1909-15.

- 19) Vazquez M, LaRussa PS, Gershon AA, Niccolai LM, Nuehlenbein CE, Steinberg SP, et al. Effectiveness over time of varicella vaccine. *JAMA* 2004;291:851-5.
- 20) Galil K, Fair E, Mountcastle N, Britz P, Seward J, Younger age at vaccination may increase risk of varicella vaccine failure. *J infect Dis* 2002;186:102-5.
- 21) Lee BR, Feaver SL, Miller CA, Hedberg CW, EhresmannKR. An elementary school outbreak of varicella attributed to vaccine failure : policy implications. *J Infect Dis* 2004;190:477-83.
- 22) Li, Shu, Chan ISF, Matthews H, Heyse J, Chan CY. Inverse relationship between six week postvaccination varicella antibody response to vaccine and likelihood of long term breakthrough infection. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:337-42.
- 23) Grose C. Varicella vaccination of children in the United States : Assessment after the first decade 1995-2005. *J ClinVirol* 2005;33:89-95.
- 24) Arvin AM, Gershon AA. Live attenuated varicella vaccine.1996 *Annu Rev Microbiol* 1996;50:59-100.
- 25) Seward J, Watson BM, Peterson CL, Mascola L, Pelosi JW, Zhang JX, et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA* 2002;287:606-11.
- 26) Zhou F, Harpaz R, Jumaan AO, Winston CA, Shefer A. Impact of varicella vaccination on health care utilization. *JAMA* 2005;294:797-802.
- 27) Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward JF. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicellavaccination in the United States. *N Engl J Med* 2005;352:450-8.
- 28) LaRussa P, Steinberg S, Gershon AA. Varicella vaccine for immunocompromised children : results of collaborativestudies in the United States and Canada. *J Infect Dis* 1996;174:S320-3.

- 29) Goldman GS. Incidence of herpes zoster among children and adolescents in a community with moderate varicella
- 30) vaccination coverage. *Vaccine* 2003;21:4243-9.
- 31) Thomas SL, Wheeler JG, Hall AJ. Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case-control study. *Lancet* 2002; 360:678-82.
- 32) Brisson M, Gay NJ, Edmunds WJ, Andrews NJ. Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox. *Vaccine* 2002;20: 2500-7.
- 33) Volpi A. Varicella immunization and herpes zoster. *Herpes* 2005;12:59.
- 34) Brisson M, Edmunds WJ. Varicella vaccination in England and Wales : cost-utility analysis. *Arch Dis Child* 2003;88:862-9.
- 35) Brisson and Edmuds. The cost-effectiveness of varicella vaccination in Canada. *Vaccine* 2002;20:1113-25.
- 36) Shinefield H, Black S, Digilio L, Reisinger K, Blatter M, Gress JO, et al. Evaluation of a quadrivalent measles, mumps, rubella and varicella vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:665-9.
- 37) Reisinger KS, Brown ML, Xu J, Sullivan BJ, Marshall GS, Nauert B, et al. A combination measles, mumps, rubella, and varicella vaccine (ProQuad) given to 4-to 6-year-old healthy children vaccinated previously with M-M-RII and Varivax. *Pediatrics* 2006;117:265-72.
- 38) Kang JH, Kim JH, Suh BK. The Immunogenicity and safety study of 47 passaged Oka strain live attenuated varicella vaccine in healthy children. *Korean J Pediatr Infect Dis* 1997;4:257-64.
- 39) Kim DJ, Park HS, Lee SY, Park KS, Kim TK, Song YH, et al. Epidemiology of varicella in Korea based on pediatrician's office practice. *J Korean Pediatr Soc* 1997;40:73-81.
- 40) Kim MR, Park JS, Kim DH, Lee HR, Park CY. A clinical and epidemiologic study on varicella in children. *Korean J Pediatr Inf Dis* 1998;5:88-95.
- 41) Watson B, Seward J, Yang A, Witte P, Lutz J, Chan C, et al. Postexposure effectiveness of varicella vaccine. *Pediatrics* 2000;105:85-8.

11. ANNEX

11.1 Expected Adverse Events and Precautions

11.1.1 Expected adverse events and precautions in use of <study vaccine>

These documentation have to be written on the basis of non-clinical test results performed by each developers.

11.1.2 Expected adverse events and precautions in use of Varilrix®

1. This drug is contraindicated for use in the following patients.
 - 1) Patients with severe acute febrile diseases.
 - 2) However, vaccination may be carried out if it is a mild infection.
 - 3) Patients with primary or acquired immunodeficiency (leukemia, lymphoma, blood dyscrasias, HIV infections with clinical symptoms) or patients on immunosuppressant therapy (including high dose corticosteroids).
 - 4) History of generalized hypersensitivity reactions to neomycin.
 - 5) However, vaccination may be carried out in patients with a history of contact dermatitis attributable to neomycin.
 - 6) Pregnant women or women of childbearing potential should avoid pregnancy for 3 months following administration of this drug.

2. Adverse drug reactions
 - 1) Healthy individuals

More than 7,900 subjects have participated in clinical trials to evaluate responsiveness of this drug administered alone or concomitantly with other vaccines. The following safety profiles are based on 5,369 doses of this drug administered alone to children, adolescents, and adults. Frequency was reported as below:

- Very common: $\geq 10\%$
- Common: $\geq 1\%$ and $< 10\%$
- Occasional: $\geq 0.1\%$ and $< 1\%$
- Rare: $\geq 0.01\%$ and $< 0.1\%$
- Very rare: $< 0.01\%$

① Infections:

- Occasional: upper respiratory infection, pharyngitis

② Blood and lymphatic system disorders:

- Occasional: lymphadenopathy

③ Psychiatric disorders:

- Occasional: irritability

④ Neurological disorders:

- Occasional: headache, drowsiness

⑤ Eye disorders:

- Rare: conjunctivitis

⑥ Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:

- Occasional: cough, rhinitis

⑦ Gastrointestinal disorders:

- Occasional: nausea, vomiting
- Rare: abdominal pain, diarrhea

⑧ Skin and subcutaneous tissue disorders:

- Common: rash
- Occasional: varicelliform eruption, pruritus
- Rare: hives

⑨ Musculoskeletal system and connective tissue disorders:

- Occasional: arthralgia, myalgia

⑩ Systemic disorders and injection site:

- Very common: pain, redness
- Common: injection site swelling*, fever
(oral/ axillary temperature $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ or rectal temperature $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$)*

- Occasional: fever (oral/ axillary temperature $> 39.0^{\circ}\text{C}$ or rectal temperature $> 39.5^{\circ}\text{C}$), fatigue, malaise

* Injection site swelling and fever have been reported very commonly in clinical studies in adolescents and adults.

⑪ On average, responsiveness after the second vaccination was not as high as that after the first vaccination. No difference in responsiveness was observed between those with antibody positive reactions and those with antibody negative reactions at baseline.

2) High risk patients

Clinical study data in patients at a high risk of severe varicella are very limited. However, vaccine associated responses (mainly papule-follicular rash and fever) were generally of mild intensity. Redness, swelling, and injection site pain were mild and transient in this population, as in the case of healthy individuals,

3) Post marketing surveillance

① Infections: herpes zoster**

② Immune system disorders: hypersensitiveness, anaphylactoid reaction

③ Neurological disorders: convulsion, cerebellar ataxia **

** These responses reported following vaccination also result from wild varicella infections. There is no evidence that vaccination increases the incidence rate compared to the wild disease.

4) Overdosage

Accidental overdoses of this drug above the recommended dose have been reported. In some of these cases, the following adverse events have been reported: lethargy and convulsion. In the other cases reported as overdose, there were no associated adverse events.

3. General precautions

Syncope may occur after or even before vaccination as a psychological response to the injection needle application. It is important that procedures to prevent injury due to syncope are in place.

As with other varicella vaccines, varicella incidences were reported in individuals who previously had received this drug. Symptoms were usually mild, and the number of lesions and intensity of fever and cough were lower in these individuals compared to unvaccinated individuals.

Oka vaccine virus transmissions occurred at a very low frequency by negative antibody contact with vaccinated individuals. However, transmissions in the absence of vaccine associated skin lesions in the vaccinated individuals have not been confirmed.

As with other vaccine injections, anaphylactic reactions may occur rarely following administration of this drug. For this reason, appropriate emergency measures should be in place. It is desirable to observe the vaccinated individual for 30 minutes following vaccination.

4. Interactions

When immunoglobulin is administered or blood transfusion is performed, antibodies to varicella can be acquired manually and sufficient vaccination effects may not be achieved. In this case, therefore, vaccination should be delayed for at least 3 months.

Salicylate administration during spontaneous varicella infections may result in Reye's syndrome. Use of salicylate should be prohibited for 6 weeks after administration of varicella vaccine.

1) Healthy individuals

- This drug may be administered concomitantly with any other vaccines. However, site of administration should differ.

- Inactivated vaccines may be administered regardless of time interval with this drug. However, as measles vaccine is known to suppress short-term cellular immune responses, the two vaccines should be administered at least 1 month apart unless they are given concomitantly.
- 2) High risk patients
 - This drug should not be administered concomitantly with other live attenuated vaccines.
 - Inactivated vaccines may be administered regardless of time interval with this drug as no specific contraindications are known yet.
 - When this vaccine is administered concomitantly with other vaccines, site of administration should always differ.
5. Use in pregnant and lactating women
- 1) Pregnant women: Do not administer this drug to pregnant women. Women of childbearing potential should avoid pregnancy for 3 months after administration of this drug.
 - 2) Lactating women: There are no data available about lactating women.
6. Precautions for application
- 1) Dissolve the vaccine powder completely in the solvent included and administer the entire amount of the dissolved solution.
 - 2) Reconstitute this drug immediately before administration. Once reconstituted, use the drug immediately.
 - 3) As alcohol or other disinfectants may inactivate the virus, they should be completely evaporated from the skin before vaccination.
 - 4) Before vaccination, the reconstituted vaccine should be visually examined for any foreign bodies or physical changes. If there are any changes, the drug should not be used.
 - 5) This drug should not be administered intravenously.

- 6) This drug should not be administered intradermally.
- 7) This drug should not be mixed with other vaccines within a single syringe.

7. Precautions for storage

- 1) Protect lyophilized powder vaccine from light exposure and store in a refrigerator. Store the solvent included in a refrigerator or at ambient temperature.
- 2) Lyophilized powder vaccine may also be cryopreserved.

12. LIST OF APPENDICES

Appendix 1. Subject information and informed consent form

Appendix 2. Clinical trial sites and investigators

Appendix 3. Subject indemnification



Tdap 백신

1. Tdap 백신 다국가 임상시험 프로토콜(국문) 449
2. Tdap 백신 다국가 임상시험 프로토콜(영문) 523



1. Tdap 백신 다국가 임상시험 프로토콜 (국문)

[예시] 임상시험 계획서

건강한 청소년을 대상으로 ‘Tdap vaccine’을 근육 내 주사하여 면역원성 및 안전성을 평가하기 위한 다국가, 다기관, 무작위 배정, 이중눈가림, 활성대조군 비교, 제3상 임상시험

임상시험계획서 번호:	Tdap_301
임상시험계획서 버전/날짜:	Version 1,0_01 Oct 2015
시험약:	Tdap vaccine
임상시험 단계:	제 3상
임상시험의뢰자명:	미정
임상시험수탁기관:	미정
임상시험조정자:	미정
임상시험 기간:	임상시험계획서 IRB 승인일로부터 12개월

Confidential

*This document is the property of *** and may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without the express permission of ****

목 차

□ 약어 및 용어정의	457
□ 임상시험계획서 요약	458
□ 임상시험 진행 일정표	462
1. 서론	463
1.1 임상시험의 배경	463
1.2 이론적 근거	465
1.2.1 효력시험	465
1.2.2 독성시험	465
1.2.3 임상시험	465
2. 임상시험의 목적 및 가설	466
2.1 일차적 목적	466
2.2 이차적 목적	466
3. 전반적 임상시험의 설계 및 계획	467
3.1 임상시험의 설계	467
3.2 시험대상자 수 및 산정근거	468
3.2.1 시험대상자 수	468
3.2.2 산정근거	468
3.3 참여 임상시험 국가 및 기관	469
3.4 투여군 배정	469
4. 임상시험 평가방법 및 절차	471
4.1 평가방법	471

- 4.1.1 면역원성 평가 471
- 4.1.2 안전성 평가 472
- 4.1.3 기타 474
- 4.2 방문별 절차 475
 - 4.2.1 방문1 (Day 0 ; 스크리닝 및 임상시험용백신 접종) 475
 - 4.2.2 방문2 (Day3~6 ; 전화 모니터링) 475
 - 4.2.3 방문3 (Day 28+7 ; 종료방문) 476
 - 4.2.4 방문4 (접종+ Day 180+7 ; 추적관찰) 476
 - 4.2.5 Unscheduled Visit 476
- 5. 대상자 선정 및 중도탈락 기준 477**
 - 5.1 선정 기준 477
 - 5.2 제외 기준 477
 - 5.3 시험 중지 및 탈락 기준 479
 - 5.4 임상시험 순응도와 계획서 위반에 대한 처리 479
- 6. 임상시험용 의약품 481**
 - 6.1 임상시험용 의약품의 개요 481
 - 6.1.1 시험약 481
 - 6.1.2 대조약 481
 - 6.2 투여량 및 투여방법 482
 - 6.3 임상시험용 의약품의 생산·포장 및 라벨링 482
 - 6.4 임상시험용 의약품 관리 483
 - 6.4.1 임상시험용 백신의 운송 및 보관 조건 483
 - 6.4.2 임상시험용 백신의 수불 483
 - 6.4.3 여분 임상시험용 백신 483
 - 6.4.4 미사용 임상시험용 백신의 반납 484
 - 6.5 이중 눈가림 484
 - 6.5.1 이중 눈가림의 유지 및 해제 484

6.5.2 시험 종료 후 이중 눈가림의 해제	485
6.6 병용약물 및 병용치료	485
6.6.1 허용되는 약물	485
6.6.2 금지되는 약물	485
7. 평가변수 및 통계분석 계획	487
7.1 평가변수	487
7.1.1 일차 면역원성 평가변수	487
7.1.2 이차 면역원성 평가변수	487
7.2 통계 분석 계획	488
7.2.1 분석군의 정의	488
7.2.2 일반적 통계원칙	489
7.2.3 인구학적 자료와 베이스라인 특성 자료 분석	489
7.2.4 유효성 분석	490
7.2.5 안전성 분석	491
7.2.6 중도탈락 또는 결측치의 처리	492
8. 이상반응	493
8.1 이상반응의 정의	493
8.2 이상반응의 수집과 기록	494
8.3 이상반응의 평가	494
8.3.1 평가 기준	494
8.3.2 인과관계 평가	496
8.4 중대한 이상반응 보고	497
8.5 예상하지 못한 중대한 이상약물반응(SUSAR)의 보고 및 조치	498
8.6 임신	499
9. 윤리적 고려 및 행정적 절차	500
9.1 임상시험계획서의 준수	500
9.2 임상시험계획서의 승인 및 변경	500

- 9.3 시험대상자의 동의 절차 500
- 9.4 시험대상자의 안전 보호에 관한 대책 501
- 9.5 임상시험 후 대상자 진료 및 진료기준 501
- 9.6 피해자 보상에 대한 규약 501
- 9.7 임상시험 관련 문서 및 기록 보관 502
 - 9.7.1 증례기록서와 근거 문서 502
 - 9.7.2 근거자료 열람 502
 - 9.7.3 임상시험 자료 보관 502
 - 9.7.4 점검 및 실태조사 503
- 9.8 임상시험 문서 및 대상자 기록의 비밀유지 503
- 9.9 임상시험 실시기관의 모니터링 503
- 9.10 임상시험의 중단 504
- 9.11 임상시험 결과보고서 및 출판 504

- 10. 참고문헌 505**

- 11. 부록 512**
 - 11.1 예측 부작용 및 사용상의 주의사항 512
 - 11.1.1 시험백신의 예측 부작용 및 사용상의 주의사항 512
 - 11.1.2 부스트릭스프리필드시린지의 예측 부작용 및 사용상의 주의사항 512

- 12. 별첨 목록 521**

□ 약어 및 용어정의

- ADR : Adverse Drug Reaction
- AE : Adverse Event
- CDC : Centers for Disease Control and Prevention
- CRF : Case Report Form
- CRO : Contract Research Organization
- DTP : Diphtheria, Tetanus, Pertussis
- ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
- FAS : Full Analysis Set
- FDA : Food & Drug Administration
- GLP : Good Laboratory Practice
- GMT : Geometric Mean Titer
- GMR : Geometric Mean Ratio
- HCG : Human Chorionic Gonadotropin
- HIV : Human Immunodeficiency Virus
- ICF : Informed Consent Form
- ICH : International Conference on Harmonization
- IU : Immunizing unit
- Lab. : Laboratory
- LAR : Legally Acceptable Representative
- mg : Milligram
- PP : Per Protocol
- RBC : Red Blood Cell
- RNA : Ribonucleic Acid
- SD, std : Standard Deviation
- SOP : Standard Operating Procedure
- Tdap : Tetanus, Diphtheria, Acellular pertussis
- WHO : World Health Organization

□ 임상시험계획서 요약

임상시험 제목	건강한 청소년을 대상으로 'Tdap vaccine'을 근육 내 주사하여 면역원성 및 안전성을 평가하기 위한 다국가, 다기관, 무작위 배정, 이중눈가림, 활성대조군 비교, 제3상 임상시험
임상시험 의뢰자	미정
임상시험수탁기관	미정
실시기관 및 시험책임자	별첨 2 참조
임상시험 기간	IRB 승인일로부터 12개월
시험대상	만 11세~18세의 청소년 남·녀
임상시험 목적	<p>만 11세~18세의 건강한 청소년을 대상으로 “Tdap백신”의 면역원성 및 안전성을 평가한다.</p> <p>1) 1차 목적</p> <ul style="list-style-type: none"> - 접종 후 28일째 디프테리아, 파상풍의 추가접종 반응율 비교를 통하여 시험군이 대조군에 비해 비열등함을 평가 - 접종 후 28일째 시험군과 대조군의 PT, FHA, PRN 항원의 추가접종 반응율 비교를 통해 시험군이 대조군에 비해 비열등함을 평가 <p>2) 2차 목적</p> <ul style="list-style-type: none"> - 접종 후 28일째 디프테리아, 파상풍의 방어항체율을 측정하여 면역원성 평가 - 접종 후 28일째 PT, FHA, PRN 항원의 방어항체율을 측정하여 면역원성 평가 - 접종 후 28일째 디프테리아, 파상풍의 항독소 및 PT, FHA, PRN 항원의 항체가 기하평균치(GMT)를 측정하여 면역원성 평가 - 접종 후 28일째 시험군과 대조군의 PT, FHA, PRN 항원 항체가 기하평균치 비율을 통하여 면역원성 평가 - 접종 후 7일 동안 명시된(solicited) 국소적, 전신적 이상반응을 관찰하여 안전성 평가 - 접종 후 180일 동안 발현된 명시되지않은(unsolicited) 이상반응을 관찰하여 안전성 평가
임상시험 단계 및 디자인	다국가, 다기관, 무작위 배정, 이중눈가림, 활성대조군, 제3상 임상시험

<p>시험방법</p>	<p>본 임상시험은 이중 눈가림, 무작위 배정, 다기관, 활성약 대조 임상시험으로 디자인되었다.</p> <p>대상자 또는 법정대리인이 임상시험에 참여할 것을 자의로 서면 동의하면, 임상시험계획서에 따라 필요한 검진 및 검사를 실시한 후 대상자 적합성 평가를 실시하여, 선정/제외기준에 적합한 대상자에 한하여 임상시험에 참여하는 순서대로 미리 생성된 무작위 배정에 따라 시험군 또는 대조군 중 한군으로 무작위 배정 된다.</p> <p>대상자 번호가 부여된 대상자는 시험약 또는 대조약 접종 전에 항체가 검사를 위한 혈액샘플을 채취하고, 시험약 또는 대조약 0.5mL를 어깨 세모근에 근육주사로 접종한 후, 면역원성 평가를 위하여 접종 4주째 최종 방문하여 혈액샘플을 채취하여 항체가 검사를 실시하며 안전성 평가를 위하여 임상약 접종 후부터 발현된 이상반응을 다이어리에 기록하여 제출하도록 대상자 또는 법정대리인을 교육한다.</p> <p>이후 임상시험용 백신 접종 180일째 전화 방문을 통해 최종적으로 추가적으로 발생한 이상반응을 점검한다.</p> <table border="1" data-bbox="439 883 1230 1128"> <thead> <tr> <th>방문1</th> <th>방문2</th> <th>방문3</th> <th>방문4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(Day 0)</td> <td>(Day 3~6)</td> <td>(Day 28(7))</td> <td>(Day 180(+7))</td> </tr> <tr> <td>스크리닝 & 무작위 배정 방문</td> <td>전화 모니터링</td> <td>종료방문</td> <td>전화 모니터링</td> </tr> <tr> <td>항체가 검사 임상약접종, 이상반응 평가</td> <td>이상반응 평가</td> <td>항체가 검사, 이상반응 평가</td> <td>이상반응 평가</td> </tr> </tbody> </table>	방문1	방문2	방문3	방문4	(Day 0)	(Day 3~6)	(Day 28(7))	(Day 180(+7))	스크리닝 & 무작위 배정 방문	전화 모니터링	종료방문	전화 모니터링	항체가 검사 임상약접종, 이상반응 평가	이상반응 평가	항체가 검사, 이상반응 평가	이상반응 평가
방문1	방문2	방문3	방문4														
(Day 0)	(Day 3~6)	(Day 28(7))	(Day 180(+7))														
스크리닝 & 무작위 배정 방문	전화 모니터링	종료방문	전화 모니터링														
항체가 검사 임상약접종, 이상반응 평가	이상반응 평가	항체가 검사, 이상반응 평가	이상반응 평가														
<p>임상시험용 의약품</p>	<p>시험백신 : Tdap 백신 대조백신 : 임상시험 대상 백신에 따라 적절한 대조백신 선정</p>																
<p>용법·용량, 투여경로 및 투여방법</p>	<p>1회 0.5 mL를 근육 내 주사(어깨 세모근)로 접종한다.</p>																
<p>시험대상자 수</p>	<table border="1" data-bbox="439 1403 1230 1544"> <thead> <tr> <th></th> <th>시험군</th> <th>대조군</th> <th>총 대상자 수</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>면역원성 평가 레수</td> <td>353명</td> <td>353명</td> <td>706명</td> </tr> <tr> <td>탈락율(20%) 고려 레수</td> <td>442명</td> <td>442명</td> <td>884명</td> </tr> </tbody> </table>		시험군	대조군	총 대상자 수	면역원성 평가 레수	353명	353명	706명	탈락율(20%) 고려 레수	442명	442명	884명				
	시험군	대조군	총 대상자 수														
면역원성 평가 레수	353명	353명	706명														
탈락율(20%) 고려 레수	442명	442명	884명														
<p>선정기준</p>	<ol style="list-style-type: none"> 만11~18세 이상의 건강한 청소년 남·녀 디프테리아 및 파상풍의 기초 접종(만 6세 까지 5회 이상 접종)을 수행한 자 본 임상시험에 대한 자세한 설명을 듣고 대상자 및 법정 대리인이 자발적으로 참여를 결정하고 주의사항을 준수하기로 서면 동의한 자 																

제외기준

- 1) 급성질환으로부터 회복된 후 2주 이내인 자
- 2) 디프테리아 또는 파상풍, 백일해 접종으로 일시적인 혈소판 감소증이나 신경학적 합병증 병력이 있는 자
- 3) 디프테리아 또는 파상풍, 백일해, 디프테리아-파상풍-백일해 혼합 백신 접종으로 인한 중증 이상반응 병력이 있는 자
- 4) 5년 이내에 파상풍 또는 디프테리아, 파상풍, 백일해 백신 접종력이 있는 경우
- 5) 6세까지 접종 받은 디프테리아, 파상풍, 백일해 예방접종을 증명할 수 없는 자
- 6) 면역결핍성 질환을 포함한 면역기능장애가 있는 자 또는 이에 대한 가족력이 있는 자
- 7) 임상시험용 백신 접종 전 1주일 이내에 헌혈했거나, 접종 제 1일부터 제 3개월 시점까지 헌혈할 계획을 갖고 있는 자
- 8) 길랑-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome)의 기왕력이 있는 자
- 9) 다운증후군(Down's syndrome) 또는 세포유전장애(cytogenetic disorders)가 있는 자
- 10) 중증 만성 질환(예: 조절되는 고혈압을 제외한 심혈관계질환 그리고 호흡부전을 동반한 호흡기계질환, 대사성질환, 신기능 장애, 혈색소병증 등)으로 임상시험 참여가 어렵다고 시험자가 판단한 자
- 11) 근육 내 주사 시에 심각한 출혈을 유발할 위험이 있는 혈우병환자 또는 응고 장애가 있는 자
- 12) 임상시험용 백신 접종 전 30일 이내에 다른 백신 접종력이 있거나 임상시험기간 중에 접종이 예정된 자
- 13) 과거 백일해 성분을 함유하는 백신 접종 후 7일 이내에 병인이 알려지지 않은 뇌병증을 경험한 자
- 14) 임상시험용백신 접종 전 72시간 이내에 체온이 38.0℃를 초과하는 급성의 발열이 있었던 자
- 15) 임상시험용백신 접종 전 28일 이내에 다른 백신 접종력이 있거나 임상시험 기간 중에 접종이 예정되어 있는 자
- 16) 임상시험용백신 접종 전 3개월 이내에 면역억제제(immunosuppressant) 또는 면역조절제(immune modifying drug)를 투여한 경험이 있는 자
 - Azathioprine, Cyclosporin, Interferon, G-CSF, Tacrolimus, Everolimus, Sirolimus 등
 - 고용량의 코르티코스테로이드 제제(Prednisolone을 기준으로 1일 최대 2 mg/kg에 해당하는 코르티코스테로이드 제제 투여 또는 20 mg/day 이상의 용량을 지속적으로 14일 초과하여 사용하였을 경우에는 고용량으로 간주되어 본 임상시험에 참여가 제외됨. 다만, 흡입(inhaled), 비강 내(nasal) 그리고 국소적(topical) 코르티코스테로이드 제제 투여는 사용량에 관계없이 허용됨.

	<p>17) 임상시험용 백신 접종 전 3개월 이내에 면역글로불린 또는 혈액유래제제를 투여 받은 경험이 있거나 임상시험 기간 동안 투여가 예상되는 자</p> <p>18) 임상시험용 백신 접종 전 30일 이내에 다른 임상시험에 참여한 자 및 임상시험 기간 동안 다른 임상시험 참여가 예정된 자</p> <p>19) 기타 임상적으로 유의한 의학적 또는 정신의학적 소견으로 시험자가 부적합하다고 판단한 자</p>
면역원성평가	<p>1) 일차 평가변수</p> <ul style="list-style-type: none"> - 임상시험용 의약품 접종 후 28일째 디프테리아, 파상풍의 추가접종 반응률 - 임상시험용 의약품 접종 후 28일 째 시험군과 대조군의 PT, FHA, PRN 항원의 추가접종 반응률 <p>2) 이차 평가변수</p> <ul style="list-style-type: none"> - 접종 후 28일째 디프테리아, 파상풍의 방어항체율 - 접종 후 28일째 PT, FHA, PRN 항원의 방어항체율 - 접종 후 28일째 디프테리아, 파상풍의 항독소 및 PT, FHA, PRN 항원의 항체가 기하평균치(GMT) - 접종 후 28일째 시험군과 대조군의 PT, FHA, PRN 항원 항체가 기하평균치 비율
안전성평가	<p>1) 백신 접종 후 7일 동안 발현된 명시된 이상반응 (solicited adverse event)</p> <p>2) 백신 접종 후 180일 동안 발현된 명시되지않은 (unsolicited adverse event) 이상반응</p> <p>3) 활력징후, 신체검진</p>

□ 임상시험 진행 일정표

Period	스크리닝&접종	관찰		추적 관찰
		1	2 ¹	
Visit	1	2 ¹	3	4
Day	Day 0	Day 3~6	Day 28+7	Day 180+7
대상자 서면동의서	✓			
스크리닝 번호 부여	✓			
인구학적 조사	✓			
신장 및 체중	✓		✓ ²	
병력 및 약물 투여력 조사	✓			
활력징후 ³	✓		✓	
신체검사 ⁴	✓		✓	
선정/제외기준	✓			
혈액 샘플 채취 및 면역원성검사 ⁵	✓ ⁶		✓	
무작위 배정	✓			
임상시험용 백신 접종	✓			
대상자 일지배부	✓			
대상자 일지 회수			✓	
전화모니터링		✓		✓
이상반응확인	✓ ⁷	✓ ⁸	✓ ⁸	✓ ⁹
병용약물 조사		✓	✓	

1 : 시험자 또는 훈련된 임상시험담당자가 접종 후 3~6일 이내에 대상자에게 전화하여 발현된 이상반응 여부와 대상자 일지 작성을 독려하고 다음 방문일정을 통보한다.

2 : 체중만 측정한다.

3 : 계획된 다른 검사 실시 이전에 측정한다.

4 : 외관, 피부, 두/경부, 흉부/폐, 심장, 복부, 비뇨/생식계, 사지, 근골격계, 신경계, 림프절 등에 대한 청진, 문진, 타진, 촉진

5 : 항체가 검사는 Central Lab.에서 일괄 실시한다.

6 : 반드시 백신 접종 전에 실시한다.

7 : 백신 접종에 따른 급성반응의 여부는 접종 후 적어도 30분 이상 관찰하여 나타나는 증상을 기록한다.

8 : 즉각적인 반응, 국소적 및 전신적 이상반응에 대해 문진을 통해 검사한다.

- 국소적 반응 : 통증, 압통, 홍반/발적, 경결/부종

- 전신적 반응 : 발열, 오심/구토, 설사, 두통, 피로, 근육통

- 기재된(Solicited) 국소적 및 전신적 반응은 대상자 및 법정대리인이 접종 후 7일간 매일 관찰한 내용을 '대상자 일지'에 기록하며 이후 180일까지 이상반응이 있다고 판단될 때 내용을 '대상자 일지'에 기록한다.

9 : 종료 방문으로부터 추적 방문 시까지 발생한 중대한 이상반응을 조사하여 기록한다.

1. 서론

1.1 임상시험의 배경

소아에게 백일해는 주로 발생하는 것으로 알려져 있으나 모든 연령에서 발생되고, 더욱이 소아에게 기본적으로 백일해 예방접종을 하여도 매우 어린 영아, 청소년 및 성인에서 백일해 감염은 점차 증가하는 추세에 있다¹⁾. 특히, 만성 기침을 유발하는 청소년 및 성인 백일해의 경우 특이 진단법을 실시하지 않는 상태에서 진단이 지연되거나 확인 되지 않는 경우가 많은 문제점을 있고, 이런 연령에서의 백일해 감염이 매우 어린 영아 백일해 감염원으로 작용하여 백일해가 근절되지 않는 문제점이 있다. 이 문제를 해결하기 위해 최근 많은 선진국에서 청소년 및 성인에게 Td 접종을 Tdap로 전환시키고 있다. 국내에서도 만성기침 청소년 및 성인 환자를 통해 국내 백일해 자연 감염율을 간접적으로 평가하여 Tdap 백신의 도입의 필요성을 검토한 바 있다.

미국에서 매년 157명/100,000, 영국에서는 230명/100,000 정도 발생되고 있고, 2~5년 주기로 백일해 돌발유행이 반복되고 있다. 이런 유행 양상은 최근 20년간 점차 증가하는 추세에 있으며 백일해가 모든 연령에서 발현되는 양상을 보였고, 특히 10~19세 연령에서 가장 많은 증가를 보였는데 이런 원인에 대해서는 백신에 의한 방어면역이 감소하고 자연 감염의 기회가 적은 것이 가장 큰 이유로 추정하고 있으며, 이외 최근 20년 내에 정제 백일해 백신 개발 및 소개에 따른 백일해 관련 역학 연구가 급속히 증가 한 결과로 보는 견해, 백일해 진단법의 개선에 의한 결과, 백일해 백신 방어면역을 극복한 백일해 균주가 증가한 가능성 및 현재 사용하고 있는 백일해 백신의 방어면역력이 낮을 가능성으로 설명하고 있다. 이런 가능성 중에 최근 여러 연구에서 백일해 균주의 pertactin과 pertussis toxin 관장 유전자에 변형에 의해 기존의 백일해 백신 방어면역을 극복할 수 있는 새로운 균주가 발현되어 확산되기 때문이라는 주장이 보고 된 바 있다¹⁾. 국내에서는 이런 국가와 달리 백일해의 확산은 2008년 까지 보이지 않았으나 2009년부터 어린 영아 및 청소년과 성인에서 발생이 현저히 증가하였고 이 증가는 점차 확산되고 있는 추세이다²⁾.

백일해는 역학적으로 과거에서부터 현재까지 관심을 갖고 지속적인 연구가 이루어지지 않아 정확한 발생율을 각 나라에서 추정하는 것은 어렵다. 그리고 특히 어린 영아 백일해에 대한 연구에 관심을 보여 전체 백일해 유병율은 정확하지 않은 것이 사실이다. 최근 여러 국가에서 이 질환에 관심을 갖기 시작한 것은 백일해 백신의 접종이 활발히 이루어진 현재에도 지속적인 순환 감염을 보이는 것으로 이에 대한 정확한 원인 규명은 이루어지지 않고 있다. 역학적으로 최근 백일해의 돌발유행이 주로 단체 생활을 하는 학교 및 기숙사 등에서 발생된다는 사실과 백일해에 의한 사망률은 다른 사망원인에 의해 숨겨져 더욱 정확히 파악할 수 없다는 특성이 있다. 이런 상황에서 2012년에 실제 국내에서도 백일해 집단발생이 전라남도의 기숙생활을 하는 한 고등학교에서 발생되어 3개월 간 지속된 바 있다³⁾.

백일해 백신이 사용되고 있는 상황에서도 백일해 발생이 순환적으로 지속되는 것에 대한 많은 연구의 지적이 있었고, 이런 원인은 성인 백일해가 어린 영아의 감염원으로 작용하는 것이라는 관점에 많은 관심이 기울어져 있다. 그러나 이런 연구에서 진단 방법, 연구 대상 설정, 연구 기간 설정에 따른 많은 차이가 있을 수밖에 없는 제한 점에서 정확한 백일해 발현 지표를 설정하는 것은 어려운 일이다. 그러나 현재까지 나온 연구 결과를 종합하여 볼 때에 만성 기침을 하는 청소년 및 성인에서 혈청학적 연구가 4개월 이상의 기간을 통해 추적하는 것이 정확도를 높일 수 있을 것이다. 그리고 혈청학적 백일해 진단을 연령별 기준치에 의해 이루어지는 것이 정확도를 높일 수 있을 것이다.

향후 백일해의 역학적 변화 및 임상적 특성 파악을 위하여는 백일해의 임상적 진단 기준을 백신 접종 상태, 연령, 노출 상황 및 균주 자체의 생물학적 성향에 따라 정의 하는 것이 필요하다. 특히 예방접종을 정상적으로 받은 4-9세 환아에서의 비전형적 백일해의 임상적 진단 기준에 대한 설정은 이런 문제를 해결하는 데에 많은 도움을 줄 것으로 사료된다. 그리고 백일해 발생과 연관된 사회적 인자에 관한 연구와 적합한 보고 체계의 구축과 실행 및 백일해 돌발유행을 예측할 수 있는 산술적 모델 방법의 개발 등이 요구되고 있다⁴⁾. 그리고 가족 내 감염을 장기간 추적한 결과 ELISA법으로 측정된 결과 83%의 가족 내 감염율이 확인되었고, 이차 감염의 46%의 경우에는 무증상을 보였다.

대부분의 성인에서 무증상을 보였으나 백신 접종을 받지 않은 영아에서 전형적인 백일해 증상을 보였고 연령이 낮을수록 전형적인 백일해 증상을 보인 반면 연령이 높을수록 무증상 또는 비정형 백일해 증상을 보였으며 이런 무증상 및 비정형 백일해 증상을 보인 경우는 대부분 배양 검사가 음성이었으나 ELISA법 검사에서는 양성을 보였다는 보고⁵⁾에 근거하여 가족 내 감염을 통한 백일해의 유행율과 자연 감염율을 확인하고자 하는 경향이 점차 증가하고 있다. 이런 측면에서 성인 백일해와 불완전한 백일해 백신 접종을 받은 소아에서 발생한 백일해가 어린 영아의 백일해 감염원이라는 많은 연구 보고가 있다. 이런 연구 중에서 아이를 돌보는 성인 및 가족 내 감염이 가장 중요한 어린 영아 백일해 감염원이라는 연구들도 있으며 청소년 보다는 성인 백일해가 더욱 어린 영아 백일해 감염원이라는 것을 백일해 발생 역학을 통해 입증한 연구도 있다⁶⁾. 국내에서도 가족 내 감염을 통한 백일해 역학 연구에서 동거 가족 중에 부모가 가장 중요한 전파 감염원이라는 사실이 확인된 바 있다⁷⁾.

최근 백일해의 이러한 역학적 변화에 대처하여 이 질환을 관리하기 위하여는 지속적인 백일해에 대한 역학 변화 추적과 지역 내 백일해 균주에 대한 유전적 변화를 감시하여 이런 내용의 결과를 관련 의료인에게 정보를 제공하여야 한다. 그리고 실질적인 유행 발생을 차단하기 위하여는 주된 전파 감염원인 청소년 및 성인을 대상으로 Tdap 백신을 적극적으로 접종을 실시하고, 현재 상용화 되어 사용 중인 Tdap 백신보다 면역원성을 개선한 새로운 Tdap 백신을 개발하는 것이다.

1.2 이론적 근거

1.2.1 효력시험

각 개발사에서 수행한 비임상시험 성적을 토대로 작성

1.2.2 독성시험

각 개발사에서 수행한 비임상시험 성적을 토대로 작성

1.2.3 임상시험

각 개발사에서 수행한 임상시험 성적을 토대로 작성

2. 임상시험의 목적 및 가설

만 11세~18세의 건강한 청소년을 대상으로 “Tdap백신”의 면역원성 및 안전성을 평가한다.

2.1 일차적 목적

- 1) 접종 후 28일째 디프테리아, 파상풍의 추가접종 반응을 비교를 통하여 시험군이 대조군에 비해 비열등함을 평가
- 2) 접종 후 28일째 시험군과 대조군의 PT, FHA, PRN 항원의 추가접종 반응을 비교를 통하여 시험군이 대조군에 비해 비열등함을 평가

2.2 이차적 목적

- 1) 접종 후 28일째 디프테리아, 파상풍의 방어항체율을 측정하여 면역원성 평가
- 2) 접종 후 28일째 PT, FHA, PRN 항원의 방어항체율을 측정하여 면역원성 평가
- 3) 접종 후 28일째 디프테리아, 파상풍의 항독소 및 PT, FHA, PRN 항원의 항체가 기하평균치(GMT)를 측정하여 면역원성 평가
- 4) 접종 후 28일째 시험군과 대조군의 PT, FHA, PRN 항원 항체가 기하평균치 비율을 통하여 면역원성 평가
- 5) 접종 후 7일 동안 발현된 기재된(solicited) 국소적, 전신적 이상반응을 관찰하여 안전성 평가
- 6) 접종 후 180일 동안 발현된 기재되지 않은(unsolicited) 이상반응을 관찰하여 안전성 평가

3. 전반적 임상시험의 설계 및 계획

3.1 임상시험의 설계

본 임상시험은 이중 눈가림, 무작위 배정, 다기관, 활성약 대조 임상시험으로 디자인되었다.

대상자 또는 법정대리인이 임상시험에 참여할 것을 자의로 서면 동의하면, 임상시험계획서에 따라 필요한 검진 및 검사를 실시한 후 대상자 적합성 평가를 실시하여, 선정/제외기준에 적합한 대상자에 한하여 임상시험에 참여하는 순서대로 미리 생성된 무작위 배정에 따라 시험군 또는 대조군 중 한 군으로 무작위 배정 된다.

대상자 번호가 부여된 대상자는 시험약 또는 대조약 접종 전에 항체가 검사를 위한 혈액샘플을 채취하고, 시험약 또는 대조약 0.5mL를 어깨 세모근에 근육주사로 접종한 후, 면역원성 평가를 위하여 접종 4주째 최종 방문하여 혈액샘플을 채취하여 항체가 검사를 실시하며 안전성 평가를 위하여 임상약 접종 후부터 발현된 이상반응을 다이어리에 기록하여 제출하도록 대상자 또는 법정대리인을 교육한다.

이후 임상시험용 백신 접종180일째 전화 방문을 통해 추가 발생한 이상반응을 최종 점검한다.

방문1	방문2	방문3	방문4
Day 0	Day 3~6	Day 28+7	Day 180+7
스크리닝 & 무작위 배정 방문	전화 모니터링	종료방문	전화 모니터링
항체가 검사 임상약접종, 이상반응 평가	이상반응 평가	항체가 검사, 이상반응 평가	이상반응 평가

3.2 시험대상자 수 및 산정근거

3.2.1 시험대상자 수

	시험군	대조군1	총 대상자 수
유효성 평가 레수	353명	353명	706명
20% 중도 탈락율 포함한 레수	442명	442명	884명

3.2.2 산정근거

본 연구의 1차 목적은 시험백신과 대조백신과 (예; 부스트릭스(Boostrix®))의 면역원성을 비교한 비열등성 평가를 하는 것으로 시험군과 대조군은 다음의 가설을 만족하고자 한다.

- 디프테리아 추가 접종 반응된 대상자의 비율이 임상적 허용 오차 10% 내에서 시험군이 대조군에 비하여 비열등하다.
- 파상풍 추가 접종 반응된 대상자의 비율이 임상적 허용 오차 10% 내에서 시험군이 대조군에 비하여 비열등하다.
- PT, FHA, PRN 항원의 추가 접종 반응된 대상자의 비율이 임상적 허용 오차 10% 내에서 시험군이 대조군에 비하여 비열등하다.

본 임상시험에서는 시험약의 비열등성을 입증하기 위한 시험 대상자 수를 산출하기 위하여 GSK사에서 실시한 청소년(10세에서 18세) 대상 임상시험 결과를 인용하였다.

일차 목적을 위한 5개의 가설을 모두 만족하여야 하므로 각 가설의 검정력을 95.64%로 설정하여 검정력이 80%가 되도록 하여 대상자 수를 산출하였다.

(1) $H_0: P_c - P_t \geq 0.1, H_1: P_c - P_t < 0.1$

여기서 $P_c = P_t = P_{SCR}$ 로 가정

(2) $\delta = 0.1$ 비열등성 허용오차

(3) $P_{boosting\ response} = 0.897$ (Diphtheria), $P_{boosting\ response} = 0.906$ (Tetanus), $P_{boosting\ response} = 0.845$ (PT), $P_{boosting\ response} = 0.942$ (FHA), $P_{boosting\ response} = 0.954$ (PRN), 대조군 SPR

(4) $\alpha = 0.025$, $1 - \beta = 0.9564$

(5) 산출식

$$N = \frac{2 \times P_{SCR}(1 - P_{SCR})(Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2}{\delta^2}$$

항원	Boosting response	대상자 수(군 당)
디프테리아	89.7%	249명
파상풍	90.6%	230명
PT	84.5%	353명
FHA	94.2%	148명
PRN	95.4%	119명

따라서 5개의 가설을 모두 만족하기 위한 대상자 수는 군당 353명이며, 20%의 탈락율을 고려하면 군당 442명이 된다.

3.3 참여 임상시험 국가 및 기관

630명(시험군 315명, 대조군 315명)의 무작위 배정된 시험대상자를 확보하기 위해 총 (미정)개 국가에서 총 (미정)개의 기관이 본 임상시험에 참여할 것이다. 임상시험 국가 및 기관 목록은 ‘별첨 2. 임상시험 실시기관 및 시험자’에 상세히 기술하였다.

3.4 투여군 배정

임상시험의 과학적 타당성을 보장하기 위하여 대상자를 각 치료군으로 배정하는 것에 시험자의 주관이 개입되지 않도록 하여야 하며, 구체적으로 확률론적 이론에 의한 배정방법인 무작위 배정법이 사용된다.

선정 및 제외 기준에 적합한 대상자는 무작위 배정 계획에 따라 시험군 및 대조군에 각 442명이 배정 되어, 고유한 무작위 배정 번호를 배정 받을 것이다. 무작위 배정된 대상자는 무작위 배정 번호에 따라 미리 생성된 무작위 배정표대로 각 임상시험용 의약품을 배정 받는다.

무작위 배정표는 SAS system의 난수 생성 프로그램으로 발생된 난수(A, B또는 C의 무작위번호)의 순열을 시험대상자 번호 1번부터 순차적으로 적용시킨 것으로, 독립된 통계학자에 의해 SAS V9.4를 통해 임상시험 전에 미리 고안하여 생성한다.

시험책임자, 시험담당자 및 코디네이터가 중앙등록센터의 쌍방향 웹 반응시스템 (Interactive web response system, IWRS)을 이용하여 무작위 배정코드를 부여 받는다.

4. 임상시험 평가방법 및 절차

4.1 평가방법

4.1.1 면역원성 평가

4.1.1.1 혈액샘플 채취 및 항체가검사

디프테리아, 파상풍 항체가 검사를 위한 혈액샘플 채취는 방문1, 방문3에서 약 5 ml을 무균적으로 채취하며, 중화항체가 검사를 위한 혈청 분리를 실시한다.

항체가 검사를 위한 혈청 샘플은 중앙실험실(Central Lab.)에서 일괄적으로 ELISA 법을 이용하여 항체가 측정을 실시한다. ELISA 검사방법을 통한 항체가 검사는 Commercial ELISA kit를 사용하여 측정한다.

항응고제를 포함하지 않은 혈청 채취관에 채취한 혈액을 넣어 5~6회 잘 혼합하고, 원심 분리 이전에 혈청 채취관을 최소 30분에서 최대 2시간 동안 상온에서 보관하여, 혈액응고반응을 일으킨다. 시험관은 반드시 세워서 보관하고 흔들지 않아야 한다.

혈액응고반응이 완료된 후 바로 원심분리를 실시하지 못할 경우에 시험관을 2° C~8° C에서 최대 24시간까지 보관할 수 있다.

혈액이 응고 되면 혈청을 소분하기 위하여 3000 rpm에서 20분간 원심 분리한다. 혈청 분리 후에는 무균의 일회용 피펫을 사용하여 항체가 검사를 위하여 미리 제공된 cryovial에 0.3 mL 이상씩 분리하여 담는다. 혈청을 튜브로 옮기는 과정에서 혈구에 오염되지 않도록 주의한다. 혈청을 확보한 뒤 동결 시 팽창을 고려하여 총 vial 부피의 3/4을 넘지 않도록 소분하여 -18°C 이하로 냉동 보관한다. 각각의 혈청 튜브에는 코드(스크리닝번호)가 기재되어 있는 미리 제공된 라벨을 부착한다. 대상자의 혈액시험관이 섞이지 않도록 한번에 한 대상자의 혈액검체가 다루어지도록 한다.

분리된 혈청은 -18°C 이하의 상태로 수직으로 세워 보관되며, 항체가 검사를 위하여 중앙실험실(central lab)로 배송된다.

디프테리아 및 파상풍 중화항체가 검사는 central lab에서 실시되며 다음의 방법으로 검사를 실시한다.

1) 디프테리아 항체가 측정

디프테리아 독소에 대한 항체가 측정은 specific anti-diphtheria toxin IgG antibody ELISA kit(예; diphtheria toxin의 fragment A와 fragment B 항원이 포함된 kit, Cat. No. RE56191; IBL사, Germany)를 사용하여 측정한다. 즉, 혈청 검체를 1:100으로 희석한 후 상온에서 60분간 방치한 다음 3회에 걸쳐 세척하고, 이후 상온에서 30분간 conjugation한 후 세척하고 20분간 발색반응을 시킨 다음 spectrophotometer에서 450nm로 검체를 판독한다. 동시에 시행한 표준검체의 검량선(calibration curve)를 통해 각 검체의 항체 농도를 측정한다.

2) 파상풍 항체 측정

파상풍 독소에 대한 항체가 측정은 specific anti-tetanus toxin IgG antibody ELISA kit(예; Cat. No. RE56901; IBL사, Germany)를 사용하여 측정한다. 이하 측정 방법은 디프테리아와 동일하다.

3) PT, FHA, PRN 항원 항체 측정

PT, FHA, PRN항원에 대한 항체가 측정은 7단계 희석 ELISA법으로 측정한다.

본 임상시험에서 채취된 검체는 임상시험 목적 이외에 다른 목적으로 사용되지 않는다.

4.1.2 안전성 평가

4.1.2.1 이상반응 점검

이상반응은 대상자나 법정대리인의 자발적인 보고 및 문진으로 확인하여 기록하며, 모든 이상반응은 소실될 때까지 추적 조사한다.

명시된(Solicited) 이상반응은 본 계획서에 사전에 규정한 백신 접종 후 나타나는 이상반응으로 크게 국소적 및 전신적 반응으로 나뉘며 그 내용은 다음과 같다.

- 국소적 반응 : 통증, 압통, 홍반/발적, 경결/부종
- 전신적 반응 : 발열, 오심/구토, 설사, 두통, 피로, 근육통

명시된(Solicited) 국소적 및 전신적 반응은 대상자 또는 법정대리인이 접종 후 7일간 매일 관찰한 내용을 이상반응 평가기준에 따라 ‘다이어리 카드’에 기록한다.

명시되지 않은(Unsolicited) 국소적 및 전신적 이상반응은 대상자 또는 법정대리인이 관찰하여 이상반응이 있을 경우 내용을 다이어리 카드에 기록한다.

4.1.2.2 활력징후, 신장 및 체중 측정

활력징후는 방문1과 종료방문에서 시행하며, 앉은 자세에서 수축/이완기 혈압, 맥박, 고막체온을 측정한다. 활력징후 측정 결과, 임상적으로 유의한 이상이 확인되었다면 추가적인 측정시기를 설정하여 재 실시 되어야 하고, 재 실시 결과를 시험자가 확인 후 대상자의 등록여부 또는 임상시험 지속 여부를 판단한다. 이때 증례기록서의 활력징후 란에는 최종 측정 결과만 기록한다.

체중은 방문1과 방문3에 측정하고 신장은 방문1에서만 측정하며, 체중 및 신장은 겹옷 및 신발을 벗고 빈 주머니 상태에서 측정하고, 체중계는 매 방문 시 가능한 동일한 체중계를 사용한다.

4.1.2.3 신체 검진

신체검진은 방문1과 종료방문에서 실시하며, 외관, 피부, 두/경부, 흉부/폐, 심장, 복부, 비뇨/생식계, 사지, 근골격계, 신경계, 림프절, 기타 신체기관의 청진, 문진, 타진, 촉진 등을 통한 검진을 포함한다.

스크리닝 검사상 발견된 유의할 만한 사항은 근거문서 및 증례기록서의 신체 검사란에 기록하고, 임상시험용 백신의 투여 후 이상반응의 정의에 부합되는 신체검진 소견상 유의할 만한 사항이 발견된 경우에도 근거문서 및 증례기록서의 이상반응란에 기록한다. 단, 임상시험용 백신의 투약개시 이전에 발견된 바람직하지 못한 의학적 증상이 발견된 경우에는 근거문서 및 증례기록서의 현 병력 조사란에 추가하여 기록한다.

4.1.3 기타

4.1.3.1 인구학적 조사

임상시험에 들어가기 전, 본 임상시험의 목적과 내용에 대하여 대상자에게 상세히 설명하고, 서면으로 동의를 받고, 서면 동의를 받는 순서에 따라 스크리닝 번호를 부여한 후 인구학적 정보를 조사한다.

기록사항은 서면 동의 여부 및 동의 일자, 성별, 생년월일, 연령 등 이다.

4.1.3.2 병력 및 약물 투여력 조사

문진과 과거 진료 기록 점검을 통하여 대상자의 병력 및 약물 투여력에 대해 상세히 조사하여 기록한다. 병력 및 약물 투여력 조사에 포함되어야 하는 내용은 다음과 같다.

병력은 임상시험 참여 전 1년 이내의 외과적 수술력을 포함하여 과거력 및 현병력 및 과민반응의 유무, 발생시기(발생년도 또는 발생년월), 시험자의 의견 등을 적도록 한다.

약물 투여력은 임상시험용 백신 접종 전 4주 이내의 백신을 포함한 약물 투여력 및 투여현황(용법, 용량, 투여기간 등)에 대하여 조사하며, 이때 임상시험용 백신 접종 전 1개월 이내의 타 백신 접종력 및 다른 임상시험용의약품 투여력, 임상시험용 백신 접종 전 3개월 이내의 면역억제제 및 면역조절제, 면역글로불린, 혈액유래제제의 투여력을 함께 기록한다.

스크리닝 시점의 약물 투여력 조사에서 확인된 내용과 비교하여 변화된 사항에 대하여 조사하고 만일 병용약물에 변화가 있다면 이를 증례기록서에 자세하게 기록하여야 한다.

4.2 방문별 절차

4.2.1 방문1 (Day 0 ; 스크리닝 및 임상시험용백신 접종)

본 임상시험에 참가를 희망하는 대상자는 시험자로부터 시험에 대한 설명을 듣고, 다음 순서에 따라 평가를 받는다.

- 1) 시험 대상자를 시험에 참여시키기 전에 대상자에게 시험의 목적과 내용을 상세히 설명하고, 서면동의서를 취득한다. 동의서 취득 시, 동의서 사본 및 대상자 설명문을 대상자에게 제공하여야 한다.
- 2) 대상자는 동의 순서대로 스크리닝 번호를 지정 받는다.
- 3) 대상자의 인구학적 정보와 병력(외과적 수술력을 포함한 과거력 및 현병력) 및 약물 투여력을 조사/기록한다.
- 4) 신체검사, 신장, 체중, 활력징후 등의 조사를 실시하여 방문 시 대상자의 건강 상태를 파악한다.
- 5) 선정/제외 기준을 확인하여, 시험 참여에 적합한 대상자에게 배정 순서대로 무작위 배정번호를 부여한다.
- 6) 임상시험용 백신 접종 전 항체가 검사를 위한 혈액샘플을 채취한다.
- 7) 임상시험용 백신 접종을 실시하고, 접종 후 30분간 대상자의 상태를 관찰한다.
- 8) 시험대상자 일지를 배부하고 작성법에 대해 교육을 실시한다. 이때 대상자 일지 작성을 위한 체온계(고막체온 측정)와 자를 함께 제공한다.
- 9) 시험대상자의 전화 모니터링일과 다음 정기 방문일(종료 방문)을 지정한다.

4.2.2 방문2 (Day3~6 ; 전화 모니터링)

임상시험용 백신을 접종 받은 모든 대상자에 대하여 접종 3일에서 6일 사이에 훈련된 임상시험 관련자가 대상자에게 전화를 하여 접종 후 발생한 기재된 이상반응과 기타 의미 있는 이상반응 여부를 확인하고 기록할 것을 환기시킬 것이다. 또한 다음 회차 방문 전 1주일 이내에 대상자에게 전화를 걸어 다음 방문을 환기시킨다.

4.2.3 방문3 (Day 28+7 ; 종료방문)

접종(방문1) 후 28+7일 내에 시험기관을 방문하여 다음의 평가를 받는다.

- 1) 체중 및 활력징후를 측정한다.
- 2) 신체검사를 실시하고, 방문 1에서의 신체검사 결과와 비교하여 변화를 확인한다.
- 3) 항체가 검사를 위한 혈액샘플을 채취한다.
- 4) 대상자 일지를 수거하여 이상반응 발생 여부와 내용을 조사한다.
- 5) 병용약물의 변화 유무를 확인한다.

4.2.4 방문4 (접종+ Day 180+7 ; 추적관찰)

임상약 접종일로부터 180+7일에 전화모니터링을 통하여 이상반응 발생 여부와 내용을 조사한다. 추적이 불가능한 경우 시험자는 그 이유를 확인하도록 최대한 노력하여야 하며, 그 이유가 확인된 경우에는 이를 증례기록서에 기록한다.

4.2.5 예정되지 않은 방문(Unscheduled Visit)

만일 대상자가 예정된 날짜가 아닌 날에 방문하였다면, 방문 사유를 확인하고 이상반응 발생 여부 및 의학적 처치 필요 여부, 병용약물의 변화 등을 기록한다. 이때, 해당 대상자가 중도탈락 하게 될 경우에는, 종료 방문을 진행하고 증례기록서에 방문 내역을 작성하도록 한다.

시험시작 전부터 예정된 방문은 예정되지 않은 방문에 해당되지 않으며, 예정되지 않은 방문으로 인해 계획된 시험 진행 일정이 변경되어서는 안 된다.

5. 대상자 선정 및 중도탈락 기준

5.1 선정 기준

다음 기술된 조건에 부합되는 대상자를 선정한다.

- 1) 만11~18세 이상의 건강한 청소년 남·녀
- 2) 디프테리아 및 파상풍의 기초 접종(만 6세 까지 5회 이상 접종)을 수행한 자
- 3) 본 임상시험에 대한 자세한 설명을 듣고 대상자 및 법정 대리인이 자발적으로 참여를 결정하고 주의사항을 준수하기로 서면 동의한 자

5.2 제외 기준

다음 기술된 조건에 해당되는 대상자는 제외한다.

- 1) 달걀이나 닭고기 그리고 백신을 구성하고 있는 성분에 알레르기의 기왕력이 있는 자
- 2) 디프테리아 또는 파상풍, 백일해 접종으로 일시적인 혈소판 감소증이나 신경학적 합병증 병력이 있는 자
- 3) 디프테리아 또는 파상풍, 백일해, 디프테리아-파상풍-백일해 혼합 백신 접종으로 인한 중증 이상반응 병력이 있는 자
- 4) 5년 이내에 파상풍 또는 디프테리아, 파상풍, 백일해 백신 접종력이 있는 경우
- 5) 6세까지 접종 받은 디프테리아, 파상풍, 백일해 예방접종을 증명할 수 없는 자
- 6) 면역결핍성 질환을 포함한 면역기능장애가 있는 자 또는 이에 대한 가족력이 있는 자
- 7) 백신 접종 전 1주일 이내에 헌혈했거나, 접종 제 1일부터 제 3개월 시점까지 헌혈할 계획을 갖고 있는 자
- 8) 길랑-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome)의 기왕력이 있는 자
- 9) 다운증후군(Down's syndrome) 또는 세포유전장애(cytogenetic disorders)가 있는 자
- 10) 중증 만성 질환(예: 조절되는 고혈압을 제외한 심혈관계질환 그리고 호흡부전을 동반한 호흡기계질환, 대사성질환, 신기능 장애, 혈액소병증 등)으로 임상시험 참여가 어렵다고 시험자가 판단한 자

- 11) 근육 내 주사 시에 심각한 출혈을 유발할 위험이 있는 혈우병환자 또는 응고 장애가 있는 자
- 12) 임상시험용 백신 접종 전 30일 이내에 다른 임상시험에 참여한 자 및 임상시험기간동안 다른 임상시험 참여가 예정된 자
- 13) 과거 백일해 성분을 함유하는 백신 접종 후 7일 이내에 병인이 알려지지 않은 뇌병증을 경험한 자
- 14) 상시험용백신 접종 전 72시간 이내에 체온이 38.0℃를 초과하는 급성의 발열이 있었던 자
- 15) 임상시험용백신 접종 전 28일 이내에 다른 백신 접종력이 있거나 임상시험 기간 중에 접종이 예정되어 있는 자
- 16) 임상시험용백신 접종 전 3개월 이내에 면역억제제(immunosuppressant) 또는면역조절제(immune modifying drug)를 투여한 경험이 있는 자
 - (1) Azathioprine, Cyclosporin, Interferon, G-CSF, Tacrolimus, Everolimus, Sirolimus 등
 - (2) 고용량의 코르티코스테로이드 제제(Prednisolone을 기준으로 1일 최대 2 mg/kg에 해당하는 코르티코스테로이드 제제 투여 또는 20 mg/day 이상의 용량을 지속적으로 14일 초과하여 사용하였을 경우에는 고용량으로 간주되어 본 임상시험에 참여가 제외됨. 다만, 흡입(inhaled), 비강 내(nasal) 그리고 국소적(topical) 코르티코스테로이드 제제 투여는 사용량에 관계없이 허용됨.
- 17) 임상시험용백신 접종 전 3개월 이내에 면역글로불린 또는 혈액유래제제를 투여 받은 경험이 있거나 임상시험 기간 동안 투여가 예상되는 자
- 18) 임상시험용백신 접종 전 30일 이내에 다른 임상시험에 참여한 자 및 임상시험 기간 동안 다른 임상시험 참여가 예정된 자
- 19) 기타 임상적으로 유의한 의학적 또는 정신의학적 소견으로 시험자가 부적합하다고 판단한 자

5.3 시험 중지 및 탈락 기준

대상자 및 법정대리인은 본인의 요청에 의해 언제든지 시험을 중단하거나, 안전, 행위 또는 행정상의 이유로 시험자 혹은 의뢰자의 재량에 의해 언제든지 중도 탈락할 수 있다. 시험자는 중도탈락 사유에 관하여 질문하고, 마지막 방문을 하도록 요청하여야 하며, 해당하는 경우에는 해결되지 않은 이상반응에 관하여 대상자를 추적 관찰하도록 최대한 노력하여야 한다.

대상자가 임상시험을 중단할 수 있는 경우는 다음과 같다.

- ① 대상자나 법정대리인이 임상시험 참가 동의를 철회한 경우
- ② 선정기준/제외기준에 위배된 경우
- ③ 중대한 임상시험계획서 위반이 있는 경우
- ④ 대상자에게 임상시험용 의약품을 투여하는데 문제가 있는 경우
- ⑤ 대상자의 추적이 안 되는 경우
- ⑥ 기타 시험자의 판단에 의해 임상시험의 진행이 적합하지 못하다고 판단되는 경우

5.4 임상시험 순응도와 계획서 위반에 대한 처리

본 임상시험의 시험책임자와 담당자는 임상시험 계획서의 위반이 발생하지 않도록 계획서에 대해 충분히 숙지하고 철저히 이행하여야 한다. 본 임상시험에서 임상시험용 의약품의 투약과 검사 일정 준수를 위하여 임상시험담당자는 해당일에 빠짐없이 대상자가 외래 방문할 수 있도록 적절한 조치, 예컨대 차기 방문시간에 대한 서면 통보나 전화 모니터링 등을 필히 실시해야 한다. 반면, 부득이하게 발생한 계획서 위반 사항에 대해서는 다음에 따라 처리한다.

중대한 임상시험계획서 위반의 경우, 해당 대상자를 분석에서 탈락 처리(PPS제외)함을 원칙으로 하며 해당사항은 다음과 같다.

- ① 동의서 미취득
- ② 선정기준/제외기준에 위배된 경우

- ③ 임상시험 기간 동안 병용금지약물을 투약한 경우
- ④ 무작위 배정에 오류인 경우
- ⑤ 임상시험용 백신 투여 전과 투여 후 시점의 면역원성 검사 결과가 누락된 경우

기타, 연구 결과 해석에 영향을 미치지 않을 것으로 판단되는 경미한 임상시험계획서의 위반사항은 위반 또는 지연 정도와 사유를 정확히 기재하고 결과보고서 작성시 시험자, 의뢰자, 모니터, 통계학자가 시험연구에 영향을 주었는지 종합적으로 고찰하여 PPS분석에 포함한다.

6. 임상시험용 의약품

6.1 임상시험용 의약품의 개요

6.1.1 시험약

- 제품명:
- 제조사:
- 제형 및 성상:
- 저장방법:
- 재검사 일자:
- 원료의약품의 분량:

[1 프리필드시린지 중]

배합목적	성분명	분량	단위	규격	비고

6.1.2 대조약 (예시)

- 제품명: 부스트릭스(Boostrix®) 프리필드시린지
- 제조사: (주)글락소스미스클라인
- 제형 및 성상: 진탕 시 약한 황색을 띠는 백색의 현탁액이 담긴 무색 투명한 프리필드시린지
- 저장방법: 2~8℃에서 동결을 피하여 냉장보관

· 원료의약품의 분량:

[1 프리필드시린지 중]

배합목적	성분명	분량	단위	규격	비고
주성분	디프테리아 독소이드 (균주명: Park Williams #8株)	2	IU	별규	이상
주성분	파상풍 독소이드 (균주명: Clostridium tetani Massachusetts F1)	20	IU	별규	이상
주성분	백일해독소이드	8	μg	별규	
주성분	불활화백일해균선모적혈구응집소	8	μg	별규	
주성분	불활화백일해균69kDa외막단백질	2.5	μg	별규	

6.2 투여량 및 투여방법

1회 0.5 mL를 근육 내 주사(어깨세모근)로 접종한다.

임상시험자는 임상약을 근육 내 주사 접종한 후 아나필락시스를 대비하여 백신 접종 후 30분간 가까이서 면밀히 관찰하도록 한다. 즉각적인 알레르기 반응을 대비하여 응급장비(아드레날린, 코르티코스테로이드 등)를 비치해야 한다. 또한 백신 접종은 시험 담당자나 연구간호사가 백신을 접종할 수도 있다. 이러한 경우, '임상시험 대리업무표(the study task delegation list)'에 이 사실을 명시해야 한다.

6.3 임상시험용 의약품의 생산·포장 및 라벨링

시험백신은 의뢰자가 제조, 대조백신은 구입 후 포장하여, 시험기관의 관리약사에게 공급하며, 일부 백신을 사용할 수 없는 경우를 대비하여, 임상시험용 백신의 일부 여분의 추가 접종분을 제공한다.

임상시험용 백신은 제조사의 표지 및 포장에 사용되어 제공되며 따로 부착된 라벨에는 다음 내용이 기재되어 있다.

- 1) “임상시험용” 이라는 표시
- 2) 제품의 코드명 또는 주성분의 일반명
- 3) 제조번호 및 사용(유효)기한 또는 재검사일자
- 4) 저장방법, 임상시험계획 승인을 받은 자의 상호와 주소
- 5) “임상시험 이외 목적으로 사용할 수 없음” 이라는 표시

6.4 임상시험용 의약품 관리

6.4.1 임상시험용 백신의 운송 및 보관 조건

임상시험용 백신은 제한된 구역의 안전한 장소에 보관되어야 한다. 백신을 2° C ~ 8° C의 온도에 냉장 보관해야 한다. 임상시험 기간 내내 온도를 면밀히 관찰하고 해당 서식에 기록해야 한다. 사고로 급속 냉동 상태가 되었거나 냉장 유지가 중단되었던 경우, 백신을 접종해서는 안 된다. 이러한 경우에는 시험자 또는 시험담당자가 모니터 요원에게 문의하여 조치를 취해야 한다.

관리약사는 임상시험용 의약품 등이 임상시험 이외의 목적으로 사용되지 않도록 보관, 관리하여야 한다.

6.4.2 임상시험용 백신의 수불

의약품 관리를 책임지고 있는 관리약사는 임상시험실시기관까지 의약품 운송, 실시기관의 의약품 재고 관리, 대상자별 투여량 및 의뢰자에게 반납할 미사용분을 기록해야 한다.

시험자 또는 시험담당자는 접종이 끝날 때마다 근거문서 및 증례기록서에 배치번호를 기록해야 한다.

임상시험 기간 중에 백신의 물량 부족이 예상되는 경우 임상시험요원에 즉각 연락하여 접종 물량 공급에 차질을 빚지 않도록 해야 한다.

의뢰자의 모니터요원은 임상시험실시기관의 의약품 책임관리 기록과 증례기록서의 백신 투약 기록이 일치하는지 확인해야 한다.

임상시험 진행 중에 대상자에게 불출되어 사용된 임상시험용 백신의 용기(프리 필드시린지)는 임상시험실시기관에서 자체 폐기하도록 하며, 폐기 시에는 관련 기록을 남겨두어야 한다.

6.4.3 여분 임상시험용 백신

일부 임상시험용 백신을 사용 할 수 없는 경우에 대비하여 각 기관에 임상시험용 백신의 여분의 추가 접종분이 제공 될 것이다.

6.4.4 미사용 임상시험용 백신의 반납

관리약사는 미사용 임상시험용백신을 임상시험 종료 시점에 '미사용 의약품 반납' 서식을 작성하여 의뢰자에게 반납해야 하고 그 반납증을 보존하여야 한다.

남은 모든 임상시험에 사용된 임상시험용백신은 임상시험종료 및 참여 국가의 허가 당국의 실태조사 후에 폐기될 것이다.

6.5 이중 눈가림

시험백신과 대조백신의 성상, 용량이 상이함으로 이중눈가림 유지를 위하여, 본 임상시험에서는 각 기관별로 임상시험용 백신을 보관, 관리하는 비 눈가림 관리약사와 임상시험용 백신의 투약을 담당하는 비 눈가림 투약 전담간호사를 두어 눈가림의 질적 수준을 유지할 것이다. 또한 각 시험기관의 시험약 수량, 불출 등의 확인은 별도의 비 눈가림 모니터가 담당한다.

비 눈가림 관리약사, 비 눈가림 투약 전담간호사, 비 눈가림 모니터는 임상시험과 관련하여 위임된 해당 업무만을 수행해야 하며, 이중 눈가림이 해제될 수 있는 업무를 수행해서는 안된다.

6.5.1 이중 눈가림의 유지 및 해제

각 군별로 고유코드의 할당 내역은 중앙등록센터의 쌍방향 웹 반응시스템(IWRS)에서 관리한다. 원칙적으로 무작위 배정 코드는 임상시험 종료 후 Data Locking, 항체가 분석이 완료될 때까지 각 시험대상자의 투약군 배정에 대하여 눈가림상태를 유지해야 한다. 중대한 이상약물반응 등 응급상황의 발생으로 부득이하게 해당 코드열람이 필요한 경우나 의뢰사가 시험대상자의 권익과 안전을 위하여 반드시 필요하다고 판단한 경우에는 이중 눈가림을 해제할 수 있다. 이중 눈가림의 해제 시에는 해당 시험대상자의 고유코드만 열람할 수 있도록 관리한다.

눈가림을 해제하는 것은 사례별로 고려되어야 하며, 심각한 의학적 응급상황일 경우에만 고려되어야 한다. 일반적으로 눈가림은 투여군에 대한 정보가 시험대상자 치료에 영향을 미칠 경우에만 해제되어야 한다. 시험책임자 또는 의뢰자가

눈가림을 해제할 필요가 있다고 생각하는 경우, 의뢰자 또는 시험책임자에게 연락을 통해 눈가림 해제에 대한 동의를 얻은 후, 시험책임자 또는 의뢰자가 눈가림을 해제한다.

이 경우 눈가림 해제에 대한 기록을 남겨 문서로서 보관한다.

6.5.2 시험 종료 후 이중 눈가림의 해제

시험 종료 후 항체가 분석이 모두 다 끝난 상태에서, 모든 데이터 베이스가 완전하고 정확하다고 확인되면 자료는 lock되고, 무작위 배정 코드가 개봉될 것이다. 그 이후의 데이터베이스의 변경은 의뢰자와 데이터베이스 관리자의 서면 동의하에서만 가능하다.

6.6 병용약물 및 병용치료

6.6.1 허용되는 약물

다음에 열거하는 약물은 임상시험기간 동안 병용투여가 가능하다.

- ① 대상자가 본 임상시험에 참가하기 이전부터 투약하고 있던 병용약물 중 본 임상시험의 결과해석에 영향을 미치지 않을 것으로 사료되는 병용약물은 임상주의 판단 하에 허용한다.
- ② 기타 질환 또는 이상반응의 치료를 목적으로 일과성으로 사용되는 약제는 담당의사와 상의를 통하여 병용 투여하기로 한다.

모든 병용약물 투여 시(타 질환 또는 이상반응 발현 시 치료약물 포함) 그 약물에 대한 정보(제품명, 투여목적, 투여 용량, 투여기간 등)를 대상자 증례기록서에 상세히 기록한다.

6.6.2 금지되는 약물

다음에 열거하는 약물은 임상시험 기간 동안(관찰기간으로 방문3까지 해당하며, 추적기간은 해당하지 않음) 병용투여를 금지한다.

시험자 또는 대상자의 다른 의학적 증상의 치료를 담당하는 의사의 판단에 따라, 임상시험 기간 중 대상자의 치료를 위해 병용금지 약물의 사용이 필요한 경우에는 즉시 해당 대상자의 임상시험 참여 중단 여부를 고려하고 증례기록서에 이와 관련하여 모든 정보를 자세히 기록해야 한다.

제한된 치료

- 해열제/진통제/비스테로이드성 항염제(단일 범주로 간주)는 백신접종 4시간 전부터 백신 접종 당일까지 중단 되어야 한다.
- 백신: 임상시험 동안 임상시험용 백신을 제외한 기타 백신
- 각 백신접종 전 2주이내의 경구 코르티코스테로이드(사용량과 상관없이) 사용

관찰 기간 중 금지된 치료/백신접종

- 임상시험용 백신을 제외한 어떤 임상시험용 약물이나 백신 또는 미등록 약물이나 백신의 사용
- 고용량의 코르티코스테로이드 제제(Prednisolone을 기준으로 1일 최대 2 mg/kg/day에 해당하는 코르티코스테로이드 제제 투여 또는 20 mg/day 이상의 용량을 지속적으로 14일 초과하여 사용하였을 경우에는 고용량으로 간주됨. 다만, 흡입(inhaled), 비강 내(nasal) 그리고 국소적(topical) 코르티코스테로이드 제제 투여는 사용량에 관계없이 허용됨.)
- 혈액 또는 혈액제제(면역 글로블린 포함)
- 면역억제제 또는 면역조절제(Azathioprine, Cyclosporin, Interferon, G-CSF, Tacrolimus, Everolimus, Sirolimus 등)
- 항 바이러스제제

7. 평가변수 및 통계분석 계획

7.1 평가변수

임상시험 결과를 평가하기 위한 일차 및 이차 면역원성 평가 변수는 아래와 같다.

7.1.1 일차 면역원성 평가변수

- 1) 임상시험용 의약품 접종 후 28일 째 디프테리아의 추가접종 반응을
- 2) 임상시험용 의약품 접종 후 28일 째 파상풍의 추가접종 반응을

* 디프테리아와 파상풍의 추가 접종 반응은 다음과 같이 정의한다.

임상시험용 의약품 접종 전 디프테리아(파상풍) 항체가가 0.1 IU/mL 미만 시 접종 후 항체가가 0.4 IU/mL 이상이거나(경우 1), 접종 전 항체가가 0.1 IU/mL 이상 시 백신 접종 후 항체가가 4배 이상으로 증가된 대상자의 비율(경우2).

- 3) 임상시험용 의약품 접종 후 28일 째 PT, FHA, PRN항원의 추가접종 반응을

* PT, FHA 및 PRN의 추가접종 반응률은 다음과 같이 정의한다.

임상시험용 의약품 접종 전 PT, FHA, PRN 항원의 항체가가 5.0 EL.U/mL 미만 시 백신 접종 후 항체가가 20.0 EL.U/mL 이상이거나(경우1)인 접종 전 항체가가 5.0 EL.U/mL 이상 20.0 EL.U/mL 미만 시 접종 후 항체가가 2배 이상 증가된 경우(경우2) 및 접종 전 항체가가 20.0 EL.U/mL 이상 시 접종 후 항체가가 4배 이상 대상자의 비율(경우3)

7.1.2 이차 면역원성 평가변수

- 1) 임상시험용 의약품 접종 후 28일 째 디프테리아의 방어항체*율
- 2) 임상시험용 의약품 접종 후 28일 째 파상풍의 방어항체*율

* 디프테리아 및 파상풍의 방어항체는 다음과 같이 정의한다.

임상시험용 의약품 접종 전 디프테리아 및 파상풍 각각에 대하여 접종 전의 항체가와 상관없이, 접종 후 항체가가 기준치(Cut-off value) 이상인 경우로 방어항체 기준치(Cut-off value)의 기준은 다음과 같다.

- 디프테리아 항독소 항체가 ≥ 0.1 IU/mL(ELISA)
 - 파상풍 항독소 항체가 ≥ 0.1 IU/mL(ELISA)
 - 3) 임상시험용 의약품 접종 후 28일 째 PT의 방어항체*율
 - 4) 임상시험용 의약품 접종 후 28일 째 FHA의 방어항체*율
 - 5) 임상시험용 의약품 접종 후 28일 째 PRN의 방어항체*율
- * PT, FHA 및 PRN의 방어항체는 다음과 같이 정의한다.
- 임상시험용 의약품 접종 전 PT, FHA 및 PRN 각각에 대하여 접종 전의 항체가와 상관없이, 접종 후 항체가가 기준치(Cut-off value) 이상인 경우로 방어항체 기준치(Cut-off value)의 기준은 다음과 같다.
- PT 항원 항체가 ≥ 5.0 ELISA U/mL
 - FHA 항원 항체가 ≥ 5.0 ELISA U/mL
 - PRN 항원 항체가 ≥ 5.0 ELISA U/mL
- 6) 임상시험용 의약품 접종 후 28일 째 PT 항원의 항체가 GMT비율
(GMT_{대조약}/GMT_{시험약})
 - 7) 임상시험용 의약품 접종 후 28일 째 FHA 항원의 항체가 기하평균치 비율
(GMT_{대조약}/GMT_{시험약})
 - 8) 임상시험용 의약품 접종 후 28일 째 PRN 항원의 항체가 기하평균치 비율
(GMT_{대조약}/GMT_{시험약})

7.2 통계 분석 계획

7.2.1 분석군의 정의

분석군은 다음과 같이 정의된다.

- (1) Safety분석군: 무작위 배정되고 적어도 1회 이상 임상시험용 의약품을 투여 받은 모든 대상자로 구성된다. 임상시험에 무작위 배정되었으나 임상시험용 의약품 투여 전에 탈락한 대상자는 safety 분석군에서 제외될 것이다.

- (2) FAS 분석군(Full Analysis Set): 최소한 한 번이라도 임상시험용 의약품을 투여 하였던 대상자 중 임상시험용 의약품 투약 후 일차 유효성 평가변수에 대한 자료를 얻을 수 있는 대상자로 구성된다.
- (3) PPS분석군(Per-Protocol Set): FAS분석군에 포함되는 대상자 중 방문3까지 중대한 임상시험계획서 위반 없이 임상시험을 완료한 대상자로 구성된다.

7.2.2 일반적 통계원칙

모든 통계적 유의성 검정은 유의수준(α) 5%에서 양측 검정으로 시행될 것이다.

단, 비열등성 검정은 97.5% 단측 신뢰구간을 이용하여 검정할 것이다.

본 임상시험의 대상자로부터 얻어진 면역원성에 대한 자료의 주 분석은 원칙적으로 PPS분석군에서 수행하며, FAS분석군 분석을 추가적으로 수행한다.

안전성에 대한 자료의 분석은 Safety분석군에서 수행한다.

7.2.3 인구학적 자료와 베이스라인 특성 자료 분석

인구통계학적, 건강 상태에 관하여 시험군과 대조군 간 통계학적 차이가 있는지 검정하기 위해 연속형 자료는 평균, 표준편차, 최소값 및 최대값 등을 구하고, ANOVA를 이용하여 군간 비교를 실시한다. 범주형 자료의 경우 군간 비교를 위해 군간 빈도수를 구하고 Chi-square test 또는 Fisher's Exact test 등을 이용하여 분석한다.

시험군과 대조군간의 순수한 치료효과를 알아보기 위해서 대상자들의 인구통계학적 자료를 포함한 Baseline 관찰치에 대한 군간 차이가 있는지 살펴본다. 인구통계학적 자료 또는 Baseline 관찰치 중 시험군과 대조군의 차이가 나타나면, 이 항목이 유효성 평가 변수와 관계가 있다고 판단되는 경우 이를 교란인자로 간주하여 소집단분석(subgroup analysis)하거나, 이를 고려하여 유효성 분석을 실시한다.

7.2.4 유효성 분석

7.2.4.1 일차 유효성 분석

- 1) 임상시험용 의약품 접종 후 28일 째 디프테리아의 추가 접종 반응율
- 2) 임상시험용 의약품 접종 후 28일 째 파상풍의 추가 접종 반응율

임상시험용의약품 접종 후 28일째 디프테리아 및 파상풍의 추가 접종 반응율을 구하고, 시험군과 대조군의 추가 접종 반응율의 차이를 제시한다.

군간 추가 접종 반응율의 차이에 대한 95% 양측 신뢰구간 하한치(97.5% 단측 신뢰구간)가 모두 미리 정해진 비열등성 한계인 10% 이내이면, 시험약이 대조약과 비교해 열등하지 않다고 판단한다.

- 3) 임상시험용 의약품 접종 후 28일 째 PT, FHA, PRN항원의 추가 접종 반응율

임상시험용의약품 접종 후 28일째 PT, FHA 및 PRN의 추가 접종 반응율을 구하고, 시험군과 대조군의 추가 접종 반응율의 차이를 제시한다.

군간 추가 접종 반응율의 차이에 대한 95% 양측 신뢰구간 하한치 (97.5% 단측 신뢰구간)가 모두 미리 정해진 비열등성 한계인 10% 이내이면, 시험약이 대조약과 비교해 열등하지 않다고 판단한다.

7.2.4.2 이차 유효성 분석

- 1) 임상시험용 의약품 접종 후 28일 째 디프테리아의 방어항체율
- 2) 임상시험용 의약품 접종 후 28일 째 파상풍의 방어항체율
- 3) 임상시험용 의약품 접종 후 28일 째 PT의 방어항체율
- 4) 임상시험용 의약품 접종 후 28일 째 FHA의 방어항체율
- 5) 임상시험용 의약품 접종 후 28일 째 PRN의 방어항체율

임상시험용 의약품 접종 후 28일째 디프테리아, 파상풍, PT, FHA 및 PRN의 방어항체율을 구하고 95% 신뢰구간을 제시한다. 시험군과 대조군의 방어항체율의 차이가 있는지에 대하여 Chi-square test 또는 Fisher's Exact test를 수행한다.

- 6) 임상시험용 의약품 접종 후 28일째 디프테리아의 항체가 기하평균치(GMT)
- 7) 임상시험용 의약품 접종 후 28일째 파상풍의 항체가 기하평균치(GMT)
- 8) 임상시험용 의약품 접종 후 28일째 PT 항원의 항체가 기하평균치(GMT)
- 9) 임상시험용 의약품 접종 후 28일째 FHA 항원의 항체가 기하평균치(GMT)
- 10) 임상시험용 의약품 접종 후 28일째 PRN 항원의 항체가 기하평균치(GMT)

임상시험용 의약품 접종 전 후, 디프테리아, 파상풍, PT, FHA 및 PRN의 항체에 대한 기하평균치(GMT)를 계산하고 95% 신뢰구간을 구한다. 또한 임상시험용의약품 투여 전 대비 투여 후 비(ratio)를 계산하고 그에 대한 95% 신뢰구간을 구한다.

- 11) 임상시험용 의약품 접종 후 28일 째 PT 항원의 항체가 GMT비율 (GMT대조약/GMT시험약)
- 12) 임상시험용 의약품 접종 후 28일 째 FHA 항원의 항체가 기하평균치 비율 (GMT대조약/GMT시험약)
- 13) 임상시험용 의약품 접종 후 28일 째 PRN 항원의 항체가 기하평균치 비율 (GMT대조약/GMT시험약)

임상시험용의약품 접종 후 28일 째 대조군과 시험군의 PT, FHA 및 PRN의 GMT를 구하고, 각 항원별 시험군에 대한 대조군의 GMT 비율(GMT_{대조약}/GMT_{시험약})을 제시한다.

7.2.5 안전성 분석

7.2.5.1 이상반응

접종 후 28일까지 관찰되어 수집된 명시된(Solicited) 또는 명시되지 않은(Unsolicited) 국소 및 전신 이상반응의 발생율을 산출하며 그에 대한 95% 신뢰구간 및 발생건수를 추정한다.

발현된 이상반응의 종류를 인과관계, 중증도 등에 따라 구분하고, 발현건수 및 백분율을 산출한다. 이상반응, 이상약물반응, 중대한 이상반응의 종류별 발현 대상자수 및 발현건수를 산출하고 발현율을 추정한다.

임상시험용 백신과 관련 있는 이상반응이란 임상시험용 백신과 관련성을 배제할 수 있는 ‘관련이 없다고 생각됨’, ‘명확히 관련이 없다고 생각됨’을 제외한 경우를 말한다.

모든 이상반응은 MedDRA를 이용하여 SOC(System Organ Class) 및 PT(Preferred Term)로 분류하여 분석한다.

7.2.5.2 신체검사 및 활력징후 검사 결과

임상시험용 의약품 접종 전(Day 0)과 접종 후 28일째 측정된 신체검사 결과를 비교하여 정상/비정상 변화율을 빈도 및 백분율로 요약하여 제시하고, 군내 차이가 있는지 McNemar's test를 이용하여 분석하고, 시험군과 대조군 간 차이가 있는지 Chi-square test 또는 Fisher's test를 이용하여 분석한다.

임상시험용 백신 접종 전(Day 0)과 접종 후 28일째 활력징후의 기술통계량을 제시하고, 군내 변화량에 차이가 있는지 paired t-test를 이용하여 분석하고, 시험군, 대조군 간 차이가 있는지 t-test를 이용하여 분석한다.

7.2.6 중도탈락 또는 결측치의 처리

FAS분석 시 자료의 결측치가 발생되거나 또는 중도탈락으로 임상시험이 종료되기 전에 대상자가 탈락하면 결측 자료의 보정(imputation)을 하지 않을 것이다.

8. 이상반응

8.1 이상반응의 정의

(1) 이상반응(Adverse Event, AE)

임상시험용 의약품을 투여한 대상자에게 발생한 모든 유해하고 의도하지 않은 증후(sign, 실험실적 검사결과의 이상 등을 포함한다), 증상(symptom), 또는 질병을 말하며, 해당 임상시험용 의약품과 반드시 인과관계를 가져야 하는 것은 아니다. 이상반응에는 다음과 같은 사항이 포함되지만, 다음에 한정되는 것은 아니다.

- 임상적으로 유의한 비정상적인 검사 결과
- 임상적으로 유의한 증상 혹은 징후
- 이학적 검사 결과의 변화
- 과민반응
- 기존 질환의 진행/악화

(2) 이상약물반응(Adverse Drug Reaction, ADR)

임상시험용 의약품의 임의 용량에서 발생한 모든 유해하고 의도하지 않은 반응으로서 임상시험용 의약품과의 인과관계를 부정할 수 없는 경우를 말한다.

(3) 예상하지 못한 이상약물반응(Unexpected Adverse Drug Reaction)

임상시험자료집 또는 의약품의 첨부문서 등 이용 가능한 의약품 관련 정보에 비추어 이상약물반응의 양상이나 위해의 정도에서 차이가 나는 것을 말한다.

(4) 중대한 이상반응/이상약물반응(Serious AE/ADR)

임상시험용 의약품의 임의의 용량에서 발생한 이상반응 또는 이상약물반응 중에서 다음 중 하나에 해당하는 경우를 말한다.

- ① 사망하거나 생명에 대한 위협이 발생한 경우
- ② 입원할 필요가 있거나 입원 기간을 연장할 필요가 있는 경우
- ③ 영구적이거나 중대한 장애 및 기능 저하를 가져온 경우
- ⑤ 태아에게 기형 또는 이상이 발생한 경우
- ⑥ 기타 의학적으로 중요한 상황

위에서 열거한 상황이 아니더라도 의학적으로 환자의 안위와 건강상태에 중대한 영향을 미칠 것으로 사료되는 상황이 발생한 경우, 담당의사 및 관련 전문가의 의학적 판단에 따라 중대한 이상반응으로 간주할 것인가의 여부를 결정하고 이에 따라 적절한 조치를 취한다.

8.2 이상반응의 수집과 기록

- 이상반응은 임상시험용 의약품 투약 이후 시점부터 최종 방문까지의 임상시험 기간 동안 수집한다. 임상시험용 의약품 투약 전에 발생한 의학적 사건은 모두 현병력으로 기록한다.
- 중대한 이상반응 수집시점은 임상시험용 의약품 투여 180일 후까지로 한다.
- 이상반응은 이상반응 명, 지속시간(시작일 및 소실일), 중증도, 임상시험용 의약품과의 인과관계, 결과, 교정치료, 중대한 이상반응 여부를 포함하여 보고되어야 한다.
- 이상반응의 기록 시 시험지는 각각의 증상이나 징후를 기록하기 보다는 표준의학용어를 이용하여 종합적인 진단명이나 증상을 사용해야 한다.
- 임상시험 중 발생한 이상반응은 소실되거나 안정적인 결과를 나타내거나 대상자의 추적조사에 실패할 때까지 추적 조사되어야 한다.
- 임상시험 종료 후 발생한 이상반응은 중대하고 임상시험용 의약품과 관련이 있는 경우에만 보고하도록 한다.

8.3 이상반응의 평가

8.3.1 평가 기준

1) 명시된 이상반응(Solicited Adverse Events)

임상시험에 등록된 시험대상자들에게서 발현한 명시된 이상반응(solicited adverse events)은 식품의약품안전처가 발표한 ‘백신 임상시험 이상반응 중증도 평가 가이드라인(2011, 12)’ 및 FDA guideline(Toxicity Grading scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical trials, Sep 2007)에 따라 아래와 같이 중증도 평가를 실시한다.

(1) 명시된 국소 이상반응(Solicited Local adverse events)

이상반응명	중증도			
	1 (경증)	2 (중등증)	3 (중증)	4 (잠재적 생명위험)
통증(Pain)	활동을 방해하지 않음	24시간을 초과하여 비마약성 진통제를 반복 사용 하거나 활동을 일부 방해함	마약성 진통제를 사용하거나 일상적인 활동을 방해함	응급실 방문 또는 입원
압통(Tenderness)	촉진 시 경한 불편	움직임 시 불편	휴식 시 상당한 불편	응급실 방문 또는 입원
홍반/발적 (Erythema/Redness)*	2.5~5 cm	5.1 ~10 cm	> 10 cm	괴사 또는 박리성 피부염
경결/부종 (Induration/Swelling)*	2.5~5 cm 그리고 활동을 방해하지 않음	5.1~10 cm 또는 활동을 일부 방해함	> 10 cm 또는 일상적인 활동을 방해함	괴사

* 측정된 국소 반응의 등급을 성할 시 가장 큰 단일 직경을 기준으로 한다.

(2) 명시된 전신 이상반응(Solicited Systemic adverse events)

이상반응명	중증도			
	1 (경증)	2 (중등증)	3 (중증)	4 (잠재적 생명위험)
발열(Fever, °C) (고막체온)	38.0~38.4	38.5~38.9	39.0~40.0	> 40
오심/구토 (Nausea/Vomiting)	활동을 방해하지 않거나 1~2회 /24 시간	활동을 일부 방해 하거나 >2회 / 24시간	일상적인 활동을 방해 하거나 외래에서 수액 요법을 요함	저혈압 쇼크로 인한 응급실 방문 또는 입원
설사(Diarrhea)	24시간 동안 2~3회 묽은 변 또는 400 gms 미만	24시간 동안 4~5회 묽은 변 또는 400~800 gms	24시간 동안 6회 이상 묽은 변 또는 800 gms 초과 또는 외래에서 수액 요법을 요함	응급실 방문 또는 입원
두통(Headache)	활동을 방해하지 않음	24시간을 초과한 비 마약성 진통제의 반복 사용 또는 활동을 일부 방해함	상당함, 마약성 진통제의 사용 또는 일상적인 활동을 방해함	응급실 방문 또는 입원
피로(Fatigue)	활동을 방해하지 않음	활동을 일부 방해함	상당함, 일상적인 활동을 방해함	응급실 방문 또는 입원
근육통(Myalgia)	활동을 방해하지 않음	활동을 일부 방해함	일상적인 활동을 심각하게 방해하여 몇몇 활동의 수행 능력이 상실	응급실 방문 또는 입원

2) 명시되지 않은 이상반응(Unsolicited adverse events)

명시되지 않은(Unsolicited) 이상반응은 MedDRA의 분류에 따라 이상반응명을 기록하고 아래의 기준에 따라 중증도 평가를 실시한다.

이상반응 명	중증도			
	1 (경증)	2 (중등증)	3 (중증)	4 (잠재적 생명위협)
()	처치가 필요치 않고 대상자의 정상생활(기능)을 크게 저해하지 않는 경우	정상생활(기능)을 유의하게 저해하며, 처치가 필요할 수도 있으며 처치 후 회복되는 경우	심한 이상반응으로 고도의 처치가 필요하며, 후유증이 남는 경우	응급실 방문 또는 입원

8.3.2 인과관계 평가

이상반응 발현 시 임상시험용 의약품과의 연관성 여부는 시험자가 하기와 같이 분류하여 평가한다.

① 명확히 관련이 있음(Definitely related)

- 이 약을 투여하였다는 증거가 있는 경우
- 이 약 투여가 다른 어떤 이유보다 본제 투여에 의해 가장 개연성 있게 설명되는 경우
- 투여 중단으로 이상반응이 사라지는 경우
- 재투여(rechallenge, 가능한 경우에만 실시) 결과가 양성인 경우
- 이상반응이 이 약 또는 동일계열의 이 약에 대해 이미 알려져 있는 정보와 일관된 양상을 보이는 경우

② 관련이 있다고 생각됨(Probably related)

- 이 약을 투여하였다는 증거가 있는 경우
- 이 약 투여와 이상반응 발현의 시간적 순서가 타당한 경우
- 이상반응이 다른 원인보다 이 약 투여에 의해 더욱 개연성 있게 설명되는 경우
- 투여 중단으로 이상반응이 사라지는 경우

③ **관련이 있을 가능성이 있음(Possibly related)**

- 이 약을 투여하였다는 증거가 있는 경우
- 이 약 투여와 이상반응 발현의 시간적 순서가 타당한 경우
- 이상반응이 다른 가능성 있는 원인들과 같은 수준으로 본제에 기인한다고 판단되는 경우
- 투여중단으로(실시된 경우) 이상반응이 사라지는 경우

④ **관련이 없다고 생각됨(Probably not related)**

- 이 약을 투여하였다는 증거가 있는 경우
- 이상반응에 대해 보다 가능성 있는 다른 원인이 있는 경우
- 투여 중단 결과(실시된 경우)가 음성이거나 모호한 경우
- 임상약을 중단하였을 때 이상반응이 지속되었거나 모호한 경우

⑤ **명확히 관련이 없다고 생각됨(Definitely not related)**

- 이 약을 투여하였다는 증거가 없는 경우
- 이상반응에 대해 가장 개연성 있게 설명되는 다른 어떤 이유가 있는 경우
- 임상약을 중단 시에 이상반응이 소실되지 않는 경우

⑥ **불명(Unknown)**

8.4 중대한 이상반응 보고

임상시험 기간 동안 발생하는 모든 중대한 이상반응은 임상시험용 의약품과의 관련 여부와 상관 없이 시험자가 인지한 때로부터 24시간 이내에 의뢰자에게 전화/팩스로 보고되어야 한다. 임상시험 종료 시점 이후, 임상시험용 의약품 투여 180일 후까지 발생한 중대한 이상반응 또한 동일한 절차로 보고한다.

중대한 이상반응의 의뢰자 보고 시 시험자는 대상자의 신상에 관한 비밀을 보호하기 위하여 대상자의 성명, 주민등록번호 및 주소 등의 신상정보를 대신하여 시험대상자식별코드를 사용하여야 한다. 필요에 따라 일부 의학적 기록 사본이 요구되는 경우에도 식별코드를 제외한 신상정보는 가려질 것이다.

또한 시험자는 중대한 이상반응에 대한 추가 정보를 획득하면 추적보고를 실시하여야 한다. 시험자는 주기적으로 해당 중대한 이상반응이 종결(해당 이상약물반응의 소실 또는 추적조사의 불가 등)될 때까지 보고하여야 한다.

8.5 예상하지 못한 중대한 이상약물반응(SUSAR)의 보고 및 조치

시험기간 중 중대하고 예상하지 못한 이상약물반응(Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction; SUSAR) 등이 발생한 경우 시험책임자는 임상시험심사위원회(IRB)에 보고하여 시험의 지속 또는 중단 여부를 결정하고, 의뢰자를 통해서 다음 각 항에서 정한 기간 내에 신속히 식품의약품안전처장에게 보고하도록 한다. 세부사항은 식품의약품안전처 임상시험 이상반응 보고 지침을 참조한다.

- ① 사망을 초래하거나 또는 생명을 위협하는 예상하지 못한 이상약물반응은 의뢰자가 처음 보고받거나 알게 된 날부터 7일 이내에 전화, 팩스, 문서를 통해 가능한 한 빨리 식품의약품안전처장에 보고하고, 완전한 보고서를 처음 알게 된 날로부터 15일 이내에 추가로 보고하여야 한다.
- ② 그 밖의 모든 중대하고 예상하지 못한 이상약물반응의 경우에는 의뢰자가 해당 사실을 보고 받거나 알게 된 날로부터 15일 이내에 가능한 빨리 보고한다.

임상시험 중 “예상하지 못한 중대한 이상약물반응(SUSAR)” 발생시 각 담당자의 의무는 다음과 같다. 임상시험책임자 및 담당자는 대상자의 안전에 만전을 기하여야 하며, 예상하지 못한 중대한 이상약물반응(SUSAR) 발생시에는 신속하고 적절한 조치를 취하여 이상반응을 최소화하여야 한다.

(1) 임상시험책임자의 의무

임상시험책임자는 임상시험 중 중대한 이상약물반응이 발생한 때에는 즉시 임상시험심사위원회 및 임상시험 의뢰자에게 보고하고 별도의 지시가 있을 때까지 해당 임상시험용 의약품에 대한 임상시험의 일부 또는 전부를 중지하여야 한다.

(2) 임상시험담당자의 의무

임상시험담당자는 임상시험 실시 중에 중대한 이상약물반응 등이 발생한 경우에는 즉시 임상시험책임자 및 임상시험 의뢰자에게 보고하여야 한다.

(3) 임상시험심사위원회의 의무

임상시험심사위원회는 중대한 이상약물반응이 나타난 경우에는 임상시험의 일부 또는 전부에 대하여 중지명령 등 필요한 조치를 임상시험책임자에게 하여야 한다.

(4) 의뢰자의 의무

의뢰자는 임상시험책임자 또는 임상시험담당자로부터 중대하고 예상하지 못한 이상약물반응 보고를 받은 경우 이상약물반응보고서에 임상시험책임자 또는 임상시험담당자로부터 제출 받은 보고서 사본을 첨부하여 즉시 식품의약품 안전처장에게 제출하여야 하며, 복수의 실시기관에서 임상시험을 실시하는 경우에는 해당 실시기관에 조속하게 통보하여야 한다.

8.6 임신

임상시험 기간 중의 임신은 이상반응으로 간주하지 않으며, 합병증이 없는 선택적 유산(치료적 유산은 해당 하지 않음) 또는 건강한 신생아의 정상 출산을 위한 입원 또한 이상반응으로 간주되지 않는다.

그러나 임상시험 기간 동안(임상시험용 의약품 투여 시점~ 임상시험용 의약품 투여 후 28일 이내) 대상자가 임신을 하게 되는 경우, 임상시험에서 즉시 중도탈락 하도록 하고, 임신사실을 알게 된 후 24시간 이내에 임신보고서 양식을 작성하여 임상시험 의뢰자에게 보고하여야 한다. 시험자는 대상자가 임상시험 참여를 중단하거나 임상시험을 종료 하더라도 이후 임신부와 태아의 경과에 대하여 출산 시까지 추적보고 하여야 한다.

산모의 심각한 합병증, 자연유산, 자궁 외 임신, 사산, 신생아 사망, 선천성 기형 등이 발생한 경우에는 중대한 이상반응으로 간주하고 시험자는 이에 따라 보고하여야 한다.

9. 윤리적 고려 및 행정적 절차

9.1 임상시험계획서의 준수

시험자는 임상시험 계획서를 준수하여 임상시험을 실시하여야 한다. 대상자에게 발생한 즉각적 위험 요소의 제거가 필요한 경우를 제외하고는 임상시험 계획서와 다르게 임상시험을 실시해서는 안 되며, 위반이 발생할 경우 그 사항 및 사유를 기록하여야 한다. 만약 시험자가 시험계획서의 위반이 임상시험의 수행을 개선시킬 수 있다고 판단하더라도, 변경에 대한 의뢰자의 합의 및 임상시험심사위원회(필요한 경우 식품의약품안전처장 포함)의 승인을 얻기 전에 이를 실행해서는 안 된다.

9.2 임상시험계획서의 승인 및 변경

임상시험의 승인을 얻거나 승인 받은 임상시험을 변경하여 실시하고자 하는 경우, 임상시험 단계별로 계획서 또는 변경 계획서에 대하여 임상시험심사위원회(IRB)의 승인을 받고, 필요한 경우 식품의약품안전처장의 승인을 받는다. 승인 이전에 대상자를 임상시험에 참여 시킬 수 없다.

9.3 시험대상자의 동의 절차

시험대상자 설명서 및 동의서는 임상시험심사위원회(IRB)에서 승인 된 후 사용할 수 있다. 대상자는 헬싱키선언에 근거한 윤리적 원칙 및 의약품임상시험관리기준에 따라 대상자에게 동의를 받아야 한다. 시험자는 반드시 모든 임상시험 관련 절차를 시행하기에 앞서 대상자(또는 대상자의 대리인)에게 임상시험에 대하여 충분히 설명하고 대상자로부터 서면 동의를 받아야 한다. 시험자는 서명된 동의서 원본을 시험자 파일에 보관하여야 하며, 서명된 동의서 사본 및 설명한 설명문은 대상자(또는 대상자의 대리인)에게 제공하여야 한다. 근거문서에 환자의 동의 과정을 기록하여야 한다.

대상자가 동의를 하는 것이 불가능할 경우, 대상자의 대리인으로부터 동의를 얻어야 한다. 대상자 또는 대상자의 대리인 모두 글을 읽을 수 없는 경우, 참관인이 동의를 받는 모든 과정에 참석하여야 한다. 대상자와 그 대리인이 말로 임상시험에의 참여를 동의하고 가능하면 동의서에 자필로 서명한 후, 참관인은 동의서에 서명함으로써 동의서 상의 정보가 정확히 설명되고 이해되었음을 증명한다.

대상자 설명서 및 동의서가 변경이 된다면 임상시험심사위원회(IRB)에 재승인을 받아야 하며, 진행 중인 대상자(또는 대상자의 대리인)에게도 재 동의를 받아야 한다. 이때 시험자는 고지 대상자, 고지 일시 및 고지 내용을 근거문서에 기록하여야 한다.

본 임상시험의 시험대상자 동의설명서 및 서면동의서는 임상시험계획서 별첨 1에서 확인할 수 있다.

9.4 시험대상자의 안전 보호에 관한 대책

시험자는 Helsinki 선언에 입각하여 대상자의 권리와 복지를 염두에 두고 임상시험을 실시하여야 하며, 본 임상시험에 참여하는 시험자들은 의약품임상시험관리기준, 임상시험계획서 등에 대하여 숙지하고 임상시험을 실시하여야 한다. 시험자는 각 대상자에게 충분한 시간을 할애하여 면담 및 검사를 통하여 대상자 적합여부 및 이상반응 발생 여부에 대하여 철저히 평가한다.

임상시험책임자는 의뢰자에게 주기적으로 이상반응, 시험진행, 상황, 결과 등에 대하여 보고하며, 임상시험 의뢰자는 주기적으로 임상시험 진행 상황에 대하여 관리한다.

9.5 임상시험 후 대상자 진료 및 진료기준

시험자는 임상시험에서 탈락되거나 반응이 없는 대상자가 다른 적절한 치료를 받을 수 있도록 하여야 한다.

9.6 피해자 보상에 대한 규약

임상시험 의뢰자는 임상시험용 의약품에 의해 생긴 이상반응 또는 발현된 이상반응의 교정처리 과정에서 발생한 손상의 경우, 임상시험용 의약품이 직접적인 원인이 된 손상에 대하여 임상시험계획서 별첨 3. 피해자 보상에 대한 규약에 따라 대상자에게 보상 할 것이다.

9.7 임상시험 관련 문서 및 기록 보관

9.7.1 증례기록서와 근거 문서

본 임상시험의 자료는 증례기록서(eCRF)를 사용하여 수집될 것이다. 근거문서를 근거로 한 증례기록서상의 자료는 근거문서와 일치하여야 하며, 시험자는 증례기록서에 입력된 모든 자료가 정확하고, 완결되며, 읽기 쉽고, 시기적절하도록 하여야 한다.

증례기록서의 내용을 변경하거나 정정할 때는 원래의 내용을 알아볼 수 있어야 한다.

모니터는 증례기록서와 근거문서를 대조하여 불일치하는 사항에 대하여 시험자에게 알리고, 적절한 수정을 요청할 것이다. 시험자 또는 지정된 자만 증례기록서와 근거문서를 입력 및 수정 할 수 있다.

9.7.2 근거자료 열람

본 시험에 관련된 의뢰자, 모니터 및 점검자는 본 시험의 모니터링과 점검 및 진행사항 관리를 위한 목적으로 대상자의 기록을 열람할 수 있다. 시험자는 본 임상시험의 계약이 체결됨으로써 임상시험 의뢰자 또는 임상시험수탁기관의 모니터 및 점검자가 대상자의 차트와 증례기록서 기록을 검증하기 위하여 해당 문서를 검토하거나 복사할 수도 있음을 숙지하여야 한다. 이러한 정보들은 기밀로 보관되어야 하며, 기밀 보관을 위한 시설과 그 관리기준을 갖추고 있어야 한다. 시험자는 임상시험수탁기관과 임상시험 의뢰자에게 필요한 지원을 보장하여야 한다.

9.7.3 임상시험 자료 보관

시험자는 임상시험 실시와 관련된 각종 자료 및 기록들을 안전한 장소에 보관하고 보안을 유지하여야 하며, 임상시험이 완료되거나 중단된 일로부터 3년간 보존하도록 한다. 결과보고서 작성 완료 이후에는 임상시험 관련 문서를 보관책임자에게 인계하여야 하며, 시험자가 임상시험 관련 기록을 폐기하거나 다른 장소로 옮기고자 하는 경우 의뢰자에 미리 알려야 한다.

9.7.4 점검 및 실태조사

GCP 및 모든 관련 규정의 준수를 보장하기 위해 의뢰자 또는 의뢰자로부터 위임을 받은 자가 본 임상시험에 대한 품질 보증(Quality Assurance) 점검(Audit)을 실시할 수 있으며, 식품의약품안전처에서 실태조사를 실시할 수 있다. 시험자는 적절한 통보를 받은 이후 점검이나 실태조사에 응해야 하며, 점검자 혹은 조사자가 모든 임상시험 관련 문서를 직접 열람할 수 있도록 허가하고, 발견 사항 및 모든 관련 사안을 논의하기 위하여 시간을 할애하는데 동의해야 한다.

9.8 임상시험 문서 및 대상자 기록의 비밀유지

모든 임상시험 결과와 문서는 기밀로 간주된다. 시험자, 임상시험수탁기관, 임상시험 의뢰자의 담당자는 임상시험 의뢰자의 서명 승인 없이는 임상시험 관련 정보들을 노출하여서는 안 된다.

대상자의 신원을 파악할 수 있는 기록은 비밀로 보장될 것이며, 증례기록서 등 임상시험에 관련된 모든 서류에는 대상자의 이름이 아닌 대상자식별코드로 기록하고 구분한다. 임상시험의 결과가 출판될 경우에도 대상자의 신원을 비밀상태로 유지할 것이다.

9.9 임상시험 실시기관의 모니터링

대상자의 권리와 복지 보호, 보고된 임상시험 관련 자료와 근거문서의 대조를 통한 자료의 정확성 · 완전성 및 검증가능성의 확인, 그리고 승인된 계획서와 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제30조 및 별표 4. 의약품 임상시험 관리기준에 따른 임상시험 수행 여부의 확인을 위하여 모니터링을 실시한다.

임상시험수탁기관인 <CRO명>의 모니터가 정기적인 시험기관 방문 및 전화를 통하여 임상시험에 대한 모니터링을 실시하며, 임상시험 진행과정을 평가하고 임상시험계획서 및 규정에 따른 시험자의 의무 수행 여부를 확인한다. 기관 방문 시 모니터는 대상자 기록 원본, 증례기록서, 약물 관리 기록, 연구관련 자료의 보관을 확인하여 임상시험 기록에서의 불일치 또는 문제가 있을 경우 시험자와 논의하게 될 것이다.

9.10 임상시험의 중단

시험기관, 시험자 또는 의뢰자로부터 위임을 받은 자가 GCP, 임상시험 계획서, 계약사항을 준수하지 않는다면 의뢰자는 즉시 이를 시정하고 조치를 취할 것이다. 위 사항의 지속적 위반이 확인되는 경우나 그 외에 예상되는 등록 목표를 만족하지 못하는 경우, 임상시험의 지속에 중요한 영향을 미칠 수 있는 유효성 및 안전성 정보가 발생한 경우 의뢰자는 해당 기관의 임상시험 참여를 중단할 수 있다.

9.11 임상시험 결과보고서 및 출판

의뢰자는 모든 임상시험실시기관으로부터의 자료가 완전하게 분석되면, 보고서를 준비하여 임상시험의 결과를 시험자에게 알리도록 한다.

본 임상시험으로부터 발생하는 모든 자료와 결과는 <의뢰자명>가 소유하며 언제든지 본 연구의 결과를 발표할 권리가 있다. 시험자는 의뢰자의 사전 서면 동의 없이 본 시험의 결과와 관련한 어떤 출판, 발표 또는 정보 공개도 수행하여서는 안 되며, 또한 시험담당자도 이를 준수할 수 있도록 확인해야 한다. 정확하고 검증된 자료만을 사용하기 위하여 시험자는 필수적으로 출판 또는 발표 전에 작성된 모든 출판 초안 또는 발표 원고를 의뢰자에게 제공하여 논의해야 하며, 서면 승인 이전까지 발표를 보류해야 한다.

다기관 임상시험의 경우, 임상 연구 결과에 대해 시험자는 전체 임상시험실시기관으로부터 모아진 결과를 발표하기 전에 자신이 속한 기관 또는 일부 기관의 결과를 발표하지 않는데 동의한다. 단, 전 기관의 임상시험책임자와 의뢰자가 공식적으로 인정하는 경우는 예외로 한다.

10. 참고문헌

- 1) Ulrich H, James DC. Pertussis immunisation in adolescents and adults- Bordetella pertussis epidemiology should guide vaccination recommendations. Expert Opin Biol Ther 2006;6:685-97
- 2) KCDC. Increasing incidence of pertussis in Korea, 2009. PHWR 2009;2(42):709
- 3) KCDC. Report of Yeongan Pertussis epidemiological investigation in Korea, 2012. PHWR 2012;5(27):510
- 4) Tina T, Evelinda T, and Danuta S. Epidemiology of pertussis. Ped Infect Dis J 2005;24:S101-8
- 5) Jussi M, Olli R, Erkki E, Matti KV. Intrafamilial spread of perussis. J Pediatr 1983;103:359-63.
- 6) Andrew LB, Kristine MB, Kathryn ME, Dalya G, Michael DD, Kathy H, Bruce DM, Freyja L. Establishment of diagnostic cutoff points for levels od serum antibodies to PT, GHA, and fimriae in adolescents and adults in United States. Clin Diag Lab Immunol 2004;11:1045-53
- 7) Kwon HJ, Yum SK, Choi UY, Lee SY, Kim JH, Kang JH. Infant pertussis and household transmission in Korea. J Korean Med Sci. 2012 Dec;27(12):1547-51
- 8) American Academy of Pediatrics. Red Book : 2003 Report of the committee on infectious diseases. 26th ed. 2003:611-6.
- 9) CDC. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable diseases. 8th ed. 2004:65-73.
- 10) Wassilak SGF, Roper MH, Kretsinger K, Orenstein WA. Tetanus Toxoid. In : Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. Vaccines. 4th ed. Philadelphia : WB Saunders Co, 2008:805-40.
- 11) American Academy of Pediatrics. Diphtheria. 28th ed Red Book 2009:280-3.

- 12) Vitek CR, Wharton M. Diphtheria toxoid. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. Vaccines. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Co 2008; 139-56.
- 13) Expanded Programme on Immunization: Outbreak of diphtheria, update, Russian Federation Wkly Epidemiol Rev. 8:134-138, 1993
- 14) Dittmann S: The diphtheria situation in the Newly Independent States and the WHO/Unicef strategy to control diphtheria. Presented at the WHO/UNICEF Satellite Meeting on Diphtheria Control in European Countries participating in MICACAR. Ankara, Turkey, 31 January-1 February, 1995
- 15) Christenson B and Bottiger M: Serological immunity to diphtheria in Sweden in 1978 and 1984. Scand J Infect Dis 18:227-233, 1986
- 16) Galazka A, Keja J: Diphtheria: Incidence trends and age-wise changes of immunity. Scand J Infect Dis 20:355-356, 1988
- 17) Turner TB, Velasco-Joven EA, Prudovsky S. Studies on the prophylaxis and treatment of tetanus. II. Studies pertaining to treatment. Bull Johns Hopkins Hosp 1958; 102: 71-84.
- 18) Cain HD, Falco FG. Recurrent tetanus. Calif Med 1962; 97: 31-3.
- 19) Gergen PJ, McQuillan GM, Kiely M, Ezzati-Rice TM, Sutter RW, Virella G. A population-based serologic survey of immunity to tetanus in the United States. N Engl J Med 1995; 332: 761-6.
- 20) Broder KR, Cortese MM, Iskander JK, Kretsinger K, Slade BA, Brown KH, Mijalski CM, Tiwari T, Weston EJ, Cohn AC, Srivastava PU, Moran JS, Schwartz B, Murphy TV; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2006; 55(RR-3):1-34.
- 21) Kang JH. The need of Td vaccination according to the changes of tetanus and diphtheria Immunity. J Korean Med Assoc 2008; 51: 127-36.

- 22) WW Williams, MA Hikson, MA Kane: Immunization policies and vaccine coverage among adults; the missed opportunities. *Ann Intern Med* 1988;108:616-25
- 23) Centers for Diseases Control: Impact of missed opportunities to vaccinate preschool aged children on vaccination coverage levels. *MMWR* 1994;43:709-18
- 24) RT Vetter, GM Johnson: Vaccination update. *Vaccines* 1995;98:1433-49
- 25) Prevots R, Sutter RW, Strebel PM, Cochi SL, Hadler S: Tetanus surveillance, United States, 1989-1990, *MMWR(CDC Surveill Summ)* 1992;41:SS-8
- 26) Gergen PJ, McQuillan GM, Kiely M, Ezzati-Rice TM, Sutter RW, Virella G: A population based serologic survey of immunity to tetanus in the United States. *N Engl J Med* 1995;332:761-6
- 27) Christenson B, Bottiger M: Epidemiology and immunity to tetanus in Sweden. *Scand J Infect Dis* 1987;19:429-35
- 28) K Stark, C Schonfeld, J Barg, B Molz, A Vornwald, U Bienzle: Seroprevalence and determinants of diphtheria, tetanus and poliomyelitis antibodies among adults in Berlin, Germany. *Vaccine* 1999;17:844-50
- 29) Shin DH, Yu HS, Park JH, Shin JH, Kim SJ. Recently occurring adult tetanus in Korea: emphasis on immunization and awareness of tetanus. *J Korean Med Sci.* 2003;18:11-6.
- 30) Ake Svesson, M Bottiger, O Gustavsson: Immunity in the Swedish population: diphtheria, tetanus and poliomyelitis. *Intern J Epidemiol* 1998;27:909-15
- 31) Rix BA, Zhobakas A, Wachmann CH, Bakasenas V, Ronne T: Immunity from diphtheria, tetanus, poliomyelitis, measles, mumps and rubella among adults in Luthuania. *Scand J Infect Dis* 1994;26:459-67
- 32) Margareta Bottiger, O Gustavsson, A Svensson: Immunity to tetanus, diphtheria and poliomyelitis in the adult population of Swedish in 1991. *Intern J Epidemiol* 1998;27:916-25

- 33) Weiss BP, Strassburg MA, Feeley JC: Tetanus and diphtheria immunity in an elderly population in Los Angeles County. *Am J Public Health* 1983;73:802-427.
- 34) Kang JH, Hur JK, Kim JH, Lee KI, Park SE, Ma SH, et al. Age related serosurvey of immunity to tetanus in Korean populations. *Korean J Infect Dis* 2001;33:104-11.
- 35) G Goncalves, MA Santos, FT Cutts, H Barros: Susceptibility to tetanus and missed vaccination opportunities in Portuguese women. *Vaccines* 1999;17:1820-5
- 36) Brair ME, Brabin BJ, Milligan P et al.: Reduced transfer of tetanus antibodies with placental malaria. *Lancet* 1994;343:208-9
- 37) Goldsmith S, Rosenberg E, Pollaczek EH: A study of the antibody response to a booster dose of tetanus toxoid. *N Engl J Med* 1967;267:485-7
- 38) Abacioglu YH, Eskisar T, Yulug N: Concentration and avidity of anti-tetanus antibodies in mother-infant pairs; relation to immunization time. *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 1995;11:273-8
- 39) Galazka A, Gasse F: The present status of tetanus and tetanus vaccination. *Current topics in Microbiology & Immunology* 1995;195:31-53
- 40) Turner TB, Velasco-Joven EA, Prudovsky S: Studies on the prophylaxis and treatment of tetanus. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1958;102:71-84
- 41) Cain HD, Falco FG: Recurrent tetanus. *Calif Med* 1962;97:31-3
- 42) Alagappan K, Rennie W, Kwiatkowski T et al.: Seroprevalence of tetanus antibodies among adults older than 65 years. *Annals of Emergency Medicine* 1996;28:18-21
- 43) General recommendations on immunization: recommendations of the ACIP. *MMWR* 43:1-38, 1994
- 44) Balestra DJ, Littenberg B: Should adult tetanus immunization be given as a single vaccination at age 65? A cost effectiveness analysis. *J Gen Intern Med* 1993;8:405-12

- 45) Perera VY and Corbel MJ: Human antibody to fragments A and B of diphtheria toxin and a synthetic peptide of amino acid residues 141-157 of fragment A. *Epidemiol Infect* 1990;105:457-68
- 46) Anonymous. Diphtheria, tetanus and pertussis. Guidelines for vaccine prophylaxis and other preventive measures. Immunization Practices Advisory Committee. Centers for Disease Control. *Ann Int Med* 1981;95:723-8
- 47) Expanded Programme on Immunization: Outbreak of diphtheria, update, Russian Federation *Wkly Epidemiol Rev.* 1993;8:134-8
- 48) Galazka AM, Robertson SE: Immunization against diphtheria with special emphasis on immunization of adults. *Vaccine* 1996;14:845-7
- 49) Christenson B and Bottiger M: Serological immunity to diphtheria in Sweden in 1978 and 1984. *Scand J Infect Dis* 1986;18:227-233
- 50) Galazka A, Keja J: Diphtheria: Incidence trends and age-wise changes of immunity. *Scand J Infect Dis* 1988;20:355-6
- 51) diphtheria in a sample of adult population from central Italy. *Vaccine* 1989;7:417-20
- 52) Christenson B: Is diphtheria coming back? *Ann Clin Res* 1986;18:69-70
- 53) Kwantes W: Diphtheria in Europe. *J Hyg Camb* 1984;93:433-7
- 54) Maple PA, Efstratiou A, Geroge RC, Andrews NJ, Sesardic D: Diphtheria immunity in UK blood donors. *Lancet* 1995;345:963-5
- 55) Khuri-Bulos N, Hamzah Y, Sammerai SM, Shehabi A, Hamed R, Arnaout MA, Turk J and Qubain H. The changing epidemiology of diphtheria in Jordan. *Bulletin of the WHO* 1988;66:65-8
- 56) Cellesi C, Zanchi A, Michelangeli C, Giovannoni F, Sansoni A and Rossolini GM: Immunity to diphtheria in a sample of adult population from central Italy. *Vaccine* 1989;7:417-20
- 57) Kang JH, Hur JK, Kim JH, Lee KI, Park SE, Ma SH, et al. Age related seroepidemiological study of diphtheria among Koreans. *Korean J Infect Dis* 2000;32:1-7.

- 58) Cellesi C, Michelangeli C, Rossoloni GM, Giovannoni F and Rossolini A: Immunity to diphtheria, six to 15 years after a basic three-dose immunization schedule. *J Biol Stand* 1989;17:29-34
- 59) Ramsay MEB, Corbel MJ, Keith R, Ashworth LAE, Norman TB: Persistence of antibody after accelerated immunisation with diphtheria/tetanus/pertussis vaccine. *BMJ* 1991;302:1489-91
- 60) Golaz A, Hardy IR, Glushkevich TG, et al. Evaluation of a single dose of diphtheria-tetanus toxoids among adults in Odessa, Ukraine, 1995: immunogenicity and adverse reactions. *J Infect Dis* 2000;181:S203-7
- 61) Balestra DJ, Littenberg B: Should adult tetanus immunization be given as a single vaccination at age 65? A cost effectiveness analysis. *J Gen Intern Med* 1993;8:405-12
- 62) Bayas JM, Vilella A, Bertan MJ, et al. immunogenicity and reactogenicity of the adult tetanus-diphtheria vaccine. How many doses are necessary? *Epidemiol Infect* 2001;127:451-60
- 63) Sesardic D and Corbel MJ: Testing for neutralising potential of serum antibodies to tetanus and diphtheria toxin. *Lancet* 1992;340:737-8
- 64) Southern J, Andrews N, Burrage M, et al. Immunogenicity and reactogenicity of combined acellular pertussis /tetanus/low dose diphtheria vaccines given as a booster to UK teenagers. *Vaccine* 2005;31:3829-35
- 65) Kang JH, Lee SY, Kim WM, Park JS, Ma SH. The assessment of Td vaccination in children. *KFDA Annual Report* 2007;32-33
- 66) David WS, Simon D, Arelene K, et al. Comparative safety of a tetanus-diphtheria toxoids booster immunization in students in Grade 6 and 9. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:1121-6
- 67) Vilella A, Dal-Re R, Simo D, et al. Reactogenicity profile of tetanus-diphtheria(adult-type) vaccine: results of a naturalistic study performed at an adult vaccination center. *J Clin Pharmacol* 2000;40:1267-73

- 68) Michael EP, Mark MB, William AK, et al. Acellular pertussis vaccine booster combined with diphtheria and tetanus. *Pediatrics* 2006;117:1084-93
- 69) Chan SH, Tan PT, Han HH, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a reduced-antigen-content diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine as a single-dose booster in Singaporean adults. *Singapore Med J* 2006;47:286-90
- 70) Larche P, Barrand M, Wood Sc, et al. The immunogenicity and safety of a new combined diphtheria, tetanus and poliomyelitis booster vaccine. *Infection* 1999;27:49-56

11. 부록

11.1 예측 부작용 및 사용상의 주의사항

11.1.1 시험백신의 예측 부작용 및 사용상의 주의사항

각 개발사에서 수행한 비임상시험 성적 등을 토대로 작성

11.1.2 부스트릭스프리필드시린지의 예측 부작용 및 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이전에 디프테리아, 파상풍 또는 백일해 백신 접종 후 과민반응을 보인 자 또는 이 백신의 성분에 대하여 과민반응이 있는 자
- 2) 이전에 백일해 성분을 함유하는 백신 접종 후 7일 이내에 병인이 알려지지 않은 뇌병증을 경험한 자. 이 때는 백일해 백신 접종을 중지하고, 디프테리아-파상풍 백신을 사용하여야 한다.
- 3) 이전에 디프테리아 및/또는 파상풍 접종 후, 일시적인 혈소판 감소증 또는 신경학적 합병증을 경험한 자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 다른 백신처럼, 급성중증열성 질환자의 경우 접종을 연기해야 한다. 그러나, 경미한 감염은 접종 금기가 아니다.
- 2) 혈소판 감소증 혹은 혈액 응고장애가 있는 자에게는 근육주사 후 출혈이 발생할 수 있으므로 주의하여야 한다. 주사부위를 문지르지 않고 2분 이상 눌러준다.
- 3) 백일해 접종 후, 백일해 접종과 관련될 수 있는 아래 반응 중 하나라도 발생했다면, 백일해 성분을 함유하는 백신을 투여할지 여부를 신중히 고려해야 한다.
 - 확인 가능한 다른 원인에 의한 것이 아닌, 백신접종 후 48시간 이내에 발생하는 40℃ 이상의 열
 - 백신 접종 후 48시간 이내의 허탈 또는 쇼크같은 상태(근육긴장저하-무반사)

- 백신 접종 후 48시간 이내에 발생하는 3시간 이상 계속되는 지속적이고 달랠 수 없는 울음
 - 백신 접종 후 3일 이내에 발생하는 열을 동반한 또는 동반하지 않은 경련
이런 경우에도, 백일해 유행 시기와 같이 접종에 의한 잠재적인 유익성이 발생 가능한 위험성을 상회하는 상황에서는 접종을 고려할 수 있다.
- 4) DTP를 접종한 후, 경련의 병력이 있거나 경련이나 이상반응에 대한 가족력이 있는 것은 접종금기사항은 아니나 신중 투여를 요한다.
 - 5) 이전에 파상풍독소이드를 포함하는 백신 접종 후 6주 이내에 길랑-바레 증후군이 나타났을 경우, 이 백신이나 파상풍 독소이드를 함유하는 백신의 접종 여부는 위험성과 유익성을 고려하여 결정되어야 한다.
 - 6) 진행성 신경계 질환, 조절 불가능한 간질 또는 진행성 뇌병증 환자 또는 불안정한 신경상태(예, 뇌혈관발적 및 급성 뇌병증)의 환자인 경우 본 백신이나 백일해 항원을 함유하는 백신의 접종 여부를 위험성과 유익성을 고려하여 신중히 결정되어야 한다.
 - 7) 이전에 파상풍 독소이드 함유 백신을 접종 받은 후, 아루투스 타입의 과민 반응(Arthus-Type Hypersensitivity)을 경험한 자는 보통 혈중 파상풍 항독소 수치가 높다. 이전에 파상풍 독소이드 함유 백신을 마지막으로 투여한 후 최소 10년 이내에는 본 백신이나 파상풍 독소이드를 함유하는 다른 백신을 접종받아서 안된다.
 - 8) 프리필드시린지의 tip cap 및 고무 플런저(plunger)는 자연 라텍스 고무를 포함할 수 있으며 라텍스에 민감한 사람에서 알러지반응을 유발할 수 있으므로 신중히 투여하여야 한다.

3. 이상반응

〈임상시험〉

약 3,000명의 피험자가 임상시험에서 이 백신 1회 용량을 투여받았다.

백신 접종 후 가장 빈번하게 일어난 반응은 주사부위 국소반응(통증, 발적 및 부종)으로, 각 임상시험에서 피험자의 50~92%에서 관찰되었다. 이들 반응은 백신 접종 후 48시간 이내에 나타났으며, 모든 증상은 후유증 없이 소실되었다.

아래의 안전성 프로파일은 1,931명의 소아(10세 이상), 청소년 및 성인에게 이 백신을 투여한 임상시험자료에 근거한다.

보고된 이상반응은 다음 빈도에 따라 나열하였다.

매우 흔함 ($\geq 10\%$)

흔함 ($\geq 1\%$ 및 $< 10\%$)

흔하지 않음 ($\geq 0.1\%$ 및 $< 1\%$)

드물게 ($\geq 0.01\%$ 및 $< 0.1\%$)

매우 드물게 ($< 0.01\%$)

* 전신 이상 및 투여부위 증상:

- 매우 흔함: 주사부위 반응(통증, 발적 및 부종 포함), 피로, 불쾌감
- 흔함: 발열($\geq 37.5^\circ\text{C}$), 주사부위 반응(주사부위 멍침 및 주사부위의 무균성 농양)
- 흔하지 않음: 발열($< 39.0^\circ\text{C}$), 인플루엔자 유사 질환, 통증

* 신경계 이상

- 매우 흔함: 두통
- 흔함: 현기증
- 흔하지 않음: 실신

* 위장관계 이상

- 흔함: 구역, 위장관계 이상
- 흔하지 않음: 설사, 구토

* 근골격근 및 결합조직 이상:

- 흔하지 않음: 관절통, 근육통, 관절 경직, 근골격 경직

* 피부 및 피하조직 이상

- 흔하지 않음: 다한증, 소양증, 발진

* 혈액 및 림프계 이상

- 흔하지 않음: 림프절병증

* 감염

- 흔하지 않음: 상기도감염, 인두염

- * 호흡기, 흉부 및 종격 이상
 - 흔하지 않음: 기침

〈시판후조사〉

- * 혈액 및 림프계 이상
 - 드물게: 혈관부종
- * 면역계 이상
 - 매우 드물게: 아나필락시 반응 및 아나필락시 양반응을 포함하는 알레르기 반응
- * 신경계 이상
 - 드물게: 경련(발열 동반 또는 발열 동반하지 않음)
- * 피부 및 피하조직 이상
 - 드물게: 두드러기
- * 전신 이상 및 주사부위 반응
 - 드물게: 투여된 사지의 광범위한 부종, 무력증

추가로 첨가제 구성이 다른 미국의 부스트릭스에 대한 임상시험 결과에 따른 이상반응은 다음과 같다.

10~18세의 미국 청소년을 대상으로 한 임상시험에서 3,080명은 이 백신을, 1,034명은 Td백신을 1회 투여받았다. 그리고 미국에서, 19~64세의 성인 2,284명을 대상으로 이 백신의 안전성을 미국에서 허가된 다른 Tdap 백신과 비교 평가하는 임상시험이 실시되었다.

미국 청소년 대상 안전성 시험에서의 명시된 이상반응

표 1은 총 접종 코호트(total vaccinated cohort)에서 이 백신 또는 Td 백신 접종 15일 이내에 발생한 명시된 국소이상반응 및 전신이상반응을 보여준다.

이 백신 투여군 중 4.6%, Td 백신 접종군 중 4.0%가 3등급의 접종부위 통증(건드리지 않아도 아픔 및/또는 일상생활 방해)을 보고하였다. 3등급의 통증 관련 발생을 차이는 사전에 정의된 비열등성에 대한 임상 범위 내에 속하였다.

표 1. 10~18세 청소년을 대상으로, 접종 후 15일 이내의 명시된 국소 이상반응 또는 전신 이상반응 발생률(총 접종 코호트)

	이 백신 (N=3,032) %	Td (N=1,013) %
국소		
통증, 모든 ¹⁾	75.3	71.7
통증, 2 또는 3등급 ¹⁾	51.2	42.5
통증, 3등급 ²⁾	4.6	4.0
발적, 모든	22.5	19.8
발적, > 20mm	4.1	3.9
발적, ≥ 50mm	1.7	1.6
부종, 모든	21.1	20.1
부종, > 20mm	5.3	4.9
부종, ≥ 50mm	2.5	3.2
팔둘레 증가, >5 mm ³⁾	28.3	29.5
팔둘레 증가, >20 mm ³⁾	2.0	2.2
팔둘레 증가, >40 mm ³⁾	0.5	0.3
전신		
발열, ≥37.5°C ⁴⁾	13.5	13.1
발열, > 38°C ⁴⁾	5.0	4.7
발열, > 39°C ⁴⁾	1.4	1.0
두통, 모든	43.1	41.5
두통, 2 또는 3등급 ¹⁾	15.7	12.7
두통, 3등급	3.7	2.7
피로, 모든	37.0	36.7
피로, 2 또는 3등급	14.4	12.9
피로, 3등급	3.7	3.2
위장관계 증상, 모든 ⁵⁾	26.0	25.8
위장관계 증상, 2 또는 3등급 ⁵⁾	9.8	9.7
위장관계 증상, 3등급 ⁵⁾	3.0	3.2

2등급=국소: 팔을 움직일 때 아픔; 전신: 일상생활에 영향을 줌

3등급=국소: 건드리지 않아도 아픔 및/또는 일상생활 방해; 전신: 일상생활 방해

*: 접종 당일 및 접종 14일 후

- 1): Td백신과 비교하였을 때, 이 백신에서 통계적으로 유의하게 더 높음(p<0.05)
- 2): 3등급 접종부위 통증 관련, Td백신과 비교하였을 때, 이 백신은 열등하지 않음
- 3): 접종받은 팔의 중간 상완
- 4): 구강 또는 액와 체온
- 5): 구역, 구토, 설사 및/또는 복통을 포함하는 위장관계 증상

미국 청소년 대상 안전성 시험에서의 명시되지 않은 이상반응
접종 후 31일내에 보고된 명시되지 않은 이상반응의 발생률은 두 군에서 유사하였다(이 백신 투여군: 25.4%, Td 투여군: 24.5%).

미국 성인 대상 안전성 시험에서의 명시된 이상반응

표 2는 총 접종 코호트(total vaccinated cohort)에서 이 백신 또는 다른 Tdap 백신 접종 15일 이내에 발생한 명시된 국소이상반응 및 전신이상반응을 보여준다.

표2. 성인을 대상으로, 접종 후 15일 이내의 명시된 국소이상반응 또는 전신이상반응 발생률 (총 접종 코호트)

	이 백신 (N=1,480) %	Td (N=741) %
국소		
통증, 모든	61.0	69.2
통증, 2 또는 3등급	35.1	44.4
통증, 3등급	1.6	2.3
발적, 모든		
발적, > 20mm	21.1	27.1
발적, ≥ 50mm	4.0	6.2
	1.6	2.3
부종, 모든		
부종, > 20mm	17.6	25.6
부종, ≥ 50mm	3.9	6.3
	1.4	2.8
전신		
발열, ≥37.5°C ¹⁾	5.5	8.0
발열, > 38°C ¹⁾	1.0	1.5
발열, > 39°C ¹⁾	0.1	0.4
두통, 모든		
두통, 2 또는 3등급	30.1	31.0
두통, 3등급	11.1	10.5
	2.2	1.5
피로, 모든		
피로, 2 또는 3등급	28.1	28.9
피로, 3등급	9.1	9.4
	2.5	1.2
위장관계 증상, 모든²⁾		
위장관계 증상, 2 또는 3등급 ²⁾	15.9	17.5
위장관계 증상, 3등급 ²⁾	4.3	5.7
	1.2	1.3

2등급=국소: 팔을 움직일 때 아픔; 전신: 일상생활에 영향을 줌

3등급=국소 및 전신: 일상생활 방해

*: 접종 당일 및 접종 후 14일

1): 구강체온

2): 구역, 구토, 설사 및/또는 복통을 포함하는 위장관계 증상.

미국 성인 대상 안전성 시험에서의 명시되지 않은 이상반응
접종 후 31일내에 보고된 명시되지 않은 이상반응의 발생율은 두 군에서
유사하였다(이 백신 투여군: 17.8%, Tdap 투여군: 22.2%).

4. 일반적 주의

- 1) 백신 접종 전에, 병력(특히, 이전 접종 및 바람직하지 않은 반응의 발생 가능성에 대하여) 검토 및 진찰이 선행되는 것이 좋다.
- 2) 다른 모든 주사용 백신처럼, 백신 접종 후 발생할 수 있는 아나필락시 반응에 대비하여 적절한 응급조치를 준비한다.
- 3) Human Immunodeficiency Virus(HIV) 감염은 접종금기로 간주되지 않는다. 면역이 억제된 환자에게는 접종 후 기대하는 면역반응이 나타나지 않을 수도 있다.
- 4) 다른 백신처럼, 방어면역반응이 모든 피접종자에서 나타날 수는 없다.
- 5) 이 백신은 백일해 접종을 받지 않았거나, 백일해 기초 접종을 완료하지 못한 자에게 투여할 수 있다. 그러나, 추가 접종에 대한 이차면역반응(booster response)은 기초 접종을 받았거나 자연 감염되었던 환자에서만 일어날 수 있다.
- 6) 이 백신은 운전하거나 기계를 사용하는 데 있어, 영향을 미치지 않을 것 같다.
- 7) 본 백신은 치료목적으로는 사용하지 않는다.
- 8) 이전에 파상풍독소이드를 포함하는 백신을 접종 받고 6주 이내에 길랑-바레 증후군이 나타난 경우, 부스트릭스와 같은 파상풍독소이드를 함유하는 백신을 이후에 접종받을 때 길랑-바레 증후군의 위험이 증가할 수 있다.
- 9) DTPa, DTPa 혼합백신 접종 후 2~3일 내에 실신 또는 쇼크 유사 상태(저긴장성-저반응성 에피소드) 및 경련이 매우 드물게 보고되었다.
- 10) 주사침 투여로 인한 심리적 반응으로서, 백신 접종 후 또는 접종 이전에도 실신이 발생할 수 있다. 실신으로 인한 상해를 예방할 수 있는 절차가 준비되어 있는 것이 중요하다.

5. 상호작용

- 1) 이 백신은 필요시에 다른 백신 또는 면역글로블린과 동시에 투여할 수 있다. 만약, 이 백신을 다른 백신 또는 면역글로블린과 동시에 투여할 경우, 다른 접종부위에 투여하여야 한다.
- 2) 다른 백신처럼, 면역억제요법을 받고 있는 환자 또는 면역결핍 환자에게서는 충분한 반응이 나타나지 않을 수 있다.
- 3) 이 백신과 플루아릭스가 동시투여되었을때 불활화백일해균선모적혈구응집소(FHA) 및 불활화백일해균69kDa외막단백질(PRN)의 기하평균농도(GMC)가 단독군보다 낮았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 수태능사람에서의 자료는 없다. 동물 연구에서는 암컷의 수태능에 직접 또는 간접적인 유해한 영향을 나타내지 않았다.
- 2) 임부동물 연구에서는 임신, 배·태자 발생, 분만 또는 출생후 발생에 직접 또는 간접적인 유해한 영향을 나타내지 않았다. 다른 불활화 백신과 마찬가지로, 이 백신이 태아에 유해한 영향을 나타낼 것으로 예상되지는 않는다. 그러나 임신 기간 중의 백일해 함유 백신 투여에 대한 적절한 사람에서의 자료는 없다. 따라서 임신 기간 중에는 명백히 필요하고, 잠재된 유익성이 태아에 대한 잠재된 위험성을 상회할 때에만 이 백신을 투여해야 한다.
- 3) 수유부에서 이 백신의 안전성을 평가하지 않았다. 이 백신이 모유로 분비되는지는 알려져 있지 않다. 이 백신은 유익성이 위험성을 상회할 때에만 수유부에게 접종해야 한다.

7. 고령자에 대한 투여

- 1) 고령자를 대상으로 한 임상시험(미국)에서 이 백신을 투여 받은 65세 이상의 고령자는 1,104명이며, 그 중 75세 이상의 고령자는 299명이었다. 이 임상시험에 등록된 피험자의 연령의 중간값은 71.6세였다(범위 65~90세).

8. 적용상의 주의

- 1) 이 백신은 정맥, 피내, 피하주사 하여서는 안된다.
- 2) 사용시 균질한 백색의 현탁액이 되도록 잘 흔들어 사용한다.
- 3) 접종하기 전, 이물 및/또는 물리적 성상의 이상이 있는지 육안으로 확인한다. 이상이 관찰될 경우에는 폐기한다.
- 4) 이 백신은 같은 주사기 내에서 다른 백신과 혼합하여서는 안 된다.

9. 저장상의 주의

- 1) 냉장(2~8℃), 차광 보관한다.
- 2) 냉동하지 않는다. 동결되었을 경우 폐기한다.
- 3) 이 백신은 냉장고에서 꺼낸 후, 21℃에서 8시간 동안 안정하다.

12. 별첨 목록

별첨 1. 시험대상자 동의설명서 및 서면동의서

별첨 2. 임상시험실시기관 및 시험자

별첨 3. 피해자 보상에 대한 규약

2. Tdap 백신 다국가 임상시험 프로토콜 (영문)

[example] Protocol

Multinational, multicenter, randomized, double blind, active controlled, phase III study to evaluate the effectiveness(immunogenicity) and safety of ‘Tdap vaccine’ administered intramuscularly in healthy adolescents

Protocol No.	Tdap_301
Protocol Version/ Effective Date::	Version 1,0_01 Oct 2015
Study Drug:	Tdap vaccine
Study Phase:	Phase III
Sponsor :	Undecided
CRO :	Undecided
Co-Investigator:	Undecided
Planned Study Period	12 months following IRB’s approval date of a protocol

Confidential

*This document is the property of *** and may not – in full or in part – be passed on, reproduced, published or otherwise used without the express permission of ****

TABLE OF CONTENTS

□ ABBREVIATION & DEFINITION	531
□ PROTOCOL SYNOPSIS	532
□ STUDY SCHEDULE CHART	536
1. Introduction	537
1.1 Background of Clinical Study	537
1.2 Rationale for Clinical Study	540
1.2.1 Non-clinical immunogenicity study	540
1.2.2 Toxicity study	540
1.2.3 Clinical study	540
2. OBJECTIVES	541
2.1 Primary Objective	541
2.2 Secondary Objective	541
3. STUDY DESIGN OVERVIEW	542
3.1 Study Design	542
3.2 Number of Subjects and Estimated Sample Size	543
3.2.1 Number of subjects	543
3.2.2 Ground for calculation	543
3.3 Participating Countries and Institutions in the Clinical Study	544
3.4 Allocation of Treatment Group	544
4. ASSESSMENT AND PROCEDURE OF STUDY	546
4.1 Assessment	546



- 4.1.1 Immunogenicity assessment 546
- 4.1.2 Safety assessment 548
- 4.1.3 Other 549
- 4.2 Description of Study Procedure 551
 - 4.2.1 Visit1 (Day 0 ; Screening and vaccination) 551
 - 4.2.2 Visit2 (Day3~6 ; Telephone monitoring) 552
 - 4.2.3 Visit3 (Day 28+7 ; Closing visit) 552
 - 4.2.4 Visit4 (Vaccination+ Day 180+7 ; Follow up) 552
 - 4.2.5 Unscheduled visit 552
- 5. SELECTION OF TRIAL POPULATION AND DROPOUT CRITERIA ... 553**
 - 5.1 Inclusion Criteria 553
 - 5.2 Exclusion Criteria 553
 - 5.3 Discontinuation and Dropout Criteria 555
 - 5.4 Management of compliance and deviations from protocol 556
- 6. INVESTIGATIONAL PRODUCT 557**
 - 6.1 Overview of the Investigational Product 557
 - 6.1.1 Study drug 557
 - 6.1.2 Control drug 557
 - 6.2 Dosage and Administration of Study Vaccine 558
 - 6.3 Production/Packing and Labelling of Study Vaccine 558
 - 6.4 Management of Investigational Products 559
 - 6.4.1 Shipment and storage conditions of study vaccine 559
 - 6.4.2 Inventory of study vaccine 559
 - 6.4.3 Spare study vaccines 560
 - 6.4.4 Return of unused study vaccines 560

6.5 Double-blind Conditions	560
6.5.1 Maintenance of double-blind conditions and unblinding	561
6.5.2 Unblinding after termination of study	561
6.6 Concomitant Treatment	562
6.6.1 Concomitant medication	562
6.6.2 Contraindicated medication	562
7. ENDPOINTS AND STATISTICAL ANALYSIS PLAN	564
7.1 Endpoints	564
7.1.1 Primary Immunogenicity endpoint	564
7.1.2 Secondary immunogenicity endpoint	565
7.1.3 Safety endpoint	566
7.2 Statistical Analysis Plan	567
7.2.1 Definition of analysis group	567
7.2.2 General principle of result analysis	567
7.2.3 Analysis of demographic and baseline characteristics	567
7.2.4 Analysis of immunogenicity	568
7.2.5 Analysis of safety endpoint	570
7.2.6 Handling dropout or missing values	571
8. Adverse Events	572
8.1 Definition of Safety-related Terms	572
8.2 Collection and Documentation of Adverse Events	573
8.3 Evaluation of Adverse Events	574
8.3.1 Evaluation criteria	574
8.3.2 Causal relation with study drug	576
8.4 Reporting of Serious Adverse Events	577
8.5 Reporting or Serious and unexpected ADR (SUSAR)	578
8.6 Pregnancy	579

9. ETHICAL CONSIDERATIONS AND ADMINISTRATIVE PROCEDURES ... 580

- 9.1 Observance of Protocol 580
- 9.2 Approval and Amendment of Protocol 580
- 9.3 Procedure of Consent by Subject 580
- 9.4 Measures for Protection of Subject’s Safety 581
- 9.5 Post-study Treatment of Subject and Treatment Criteria 581
- 9.6 Subject Indemnification 582
- 9.7 Keeping of Study Related Documents and Records 582
 - 9.7.1 CRF and supporting document 582
 - 9.7.2 Peruse of supporting data 582
 - 9.7.3 Keeping of clinical study data 583
 - 9.7.4 Audit and inspection 583
- 9.8 Confidentiality of Clinical Study Documents and Subject Records ... 583
- 9.9 Monitoring of Institution 584
- 9.10 Withdrawal of Study 584
- 9.11 Clinical Study Report and Publication 584

10. References 586

11. Annex 592

- 11.1 Expected Adverse Events and Precautions 592
 - 11.1.1 Expected adverse events and precautions in use of <study vaccine>
..... 592
 - 11.1.2 Expected adverse events and precautions in use of Boostrix
Prefilled Syringe 592

12. LIST OF APPENDICES 603

□ GLOSSARY OF TERMS

- ADR : Adverse Drug Reaction
- AE : Adverse Event
- CDC : Centers for Disease Control and Prevention
- CRF : Case Report Form
- CRO : Contract Research Organization
- DTP : Diphtheria, Tetanus, Pertussis
- ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
- FAS : Full Analysis Set
- FDA : Food & Drug Administration
- GLP : Good Laboratory Practice
- GMT : Geometric Mean Titer
- GMR : Geometric Mean Ratio
- HCG : Human Chorionic Gonadotropin
- HIV : Human Immunodeficiency Virus
- ICF : Informed Consent Form
- ICH : International Conference on Harmonization
- IU : Immunizing unit
- Lab. : Laboratory
- LAR : Legally Acceptable Representative
- mg : Milligram
- PP : Per Protocol
- RBC : Red Blood Cell
- RNA : Ribonucleic Acid
- SD, std : Standard Deviation
- SOP : Standard Operating Procedure
- Tdap : Tetanus, Diphtheria, Acellular pertussis
- WHO : World Health Organization

□ PROTOCOL SYNOPSIS

Title	Multinational, multicenter, randomized, double blind, active controlled, phase III study to evaluate the effectiveness(immunogenicity) and safety of 'Tdap vaccine' administered intramuscularly in healthy adolescents.
Sponsor	Undecided
CRO	Undecided
Center and Principal Investigator	Undecided
Study period	12 months from IRB approval date
Study population	Healthy male and female adolescent aged 11 ~ 18 years
Objectives	<p>To evaluate the immunogenicity and safety of "Tdap vaccine" in healthy adolescents aged 11~18 years</p> <p>1) Primary objective</p> <ul style="list-style-type: none"> - To evaluate that treatment group is not inferior to control group through comparison of boosting rate of diphtheria and tetanus at 28 days - To evaluate that treatment group is not inferior to control group through comparison of boosting rate of PT, FHA, PRN antigen/antibody geometric mean titer(GMT) rate at 28 days <p>2) Secondary objective</p> <ul style="list-style-type: none"> - To evaluate immunogenicity by measuring antibody protection rate of diphtheria and tetanus antigens at 28 days - To evaluate immunogenicity by measuring antibody protection rate of PT, FHA, and PRN antigens at 28 days - To evaluate immunogenicity by measuring the geometric mean titer(GMT) of antibody titers for PT, FHA, and PRN antigens at 28 days - To evaluate immunogenicity by measuring the geometric mean titer(GMT) rate of antibody titers for PT, FHA, and PRN antigens at 28 days - To perform safety evaluation by observing solicited, local, and systemic adverse events which occurred in 7 days following vaccination - To perform safety evaluation by observing unsolicited adverse events which occurred in 180 days following vaccination
Phase and Design	Multinational, Multicenter, randomized, double-blind, active controlled phase III
Study Method	<p>This clinical study was designed as a double-blind, randomized, multicenter, and activator-controlled study.</p> <p>If the subject and his/her LAR voluntarily consent to participate in the clinical study in writing, necessary medical examination shall be conducted under the protocol, and then only those who fulfill the inclusion criteria shall be randomized into the study group or the control group as previously arranged by the order of participation in the study.</p>

	<p>Blood samples will be collected for antibody titer test prior to the vaccination of study drug or control drug in a subject who is given the subject number, 0.5mL of study drug or control drug will be intramuscularly injected into the deltoid muscle of the upper arm, they will finally visit at 4 weeks(Visit 3) after vaccination for evaluating immunogenicity, their blood samples will be collected, antibody titer test will be conducted, and their LARs will be trained to record any AEs incurred after study drug vaccination for safety evaluation in the diary and submit it.</p> <p>Further AEs incurred will be finally checked by phone visit at 180 days.</p> <table border="1" data-bbox="444 580 1215 785"> <thead> <tr> <th>Visit 1</th> <th>Visit 2</th> <th>Visit 3</th> <th>Visit 4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Day 0</td> <td>Day 3~6</td> <td>Day 28+7</td> <td>Day 180+7</td> </tr> <tr> <td>Screening & randomization visit</td> <td>Phone monitoring</td> <td>End visit</td> <td>Phone monitoring</td> </tr> <tr> <td>Antibody titer test Study drug vaccination, Evaluation of AEs</td> <td>Evaluation of AEs</td> <td>Antibody titer test, Evaluation of AEs</td> <td>Evaluation of AEs</td> </tr> </tbody> </table>	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Day 0	Day 3~6	Day 28+7	Day 180+7	Screening & randomization visit	Phone monitoring	End visit	Phone monitoring	Antibody titer test Study drug vaccination, Evaluation of AEs	Evaluation of AEs	Antibody titer test, Evaluation of AEs	Evaluation of AEs
Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4														
Day 0	Day 3~6	Day 28+7	Day 180+7														
Screening & randomization visit	Phone monitoring	End visit	Phone monitoring														
Antibody titer test Study drug vaccination, Evaluation of AEs	Evaluation of AEs	Antibody titer test, Evaluation of AEs	Evaluation of AEs														
Investigator product	<p>Study vaccine : Tdap vaccine Control vaccine : appropriate control vaccine (i.g.Boostrix® prefilled syringe)</p>																
Dosage & Administration	<p>Intramuscularly inject a dose of 0.5 mL (deltoid muscle).</p>																
Number of Subjects	<table border="1" data-bbox="444 952 1215 1050"> <thead> <tr> <th></th> <th>Study group</th> <th>Control group</th> <th>Total sample size</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Immunogenicity-evaluated cases</td> <td>252</td> <td>252</td> <td>504</td> </tr> <tr> <td>Dropout(20%)-allowed cases</td> <td>315</td> <td>315</td> <td>630</td> </tr> </tbody> </table>		Study group	Control group	Total sample size	Immunogenicity-evaluated cases	252	252	504	Dropout(20%)-allowed cases	315	315	630				
	Study group	Control group	Total sample size														
Immunogenicity-evaluated cases	252	252	504														
Dropout(20%)-allowed cases	315	315	630														
Inclusion	<ol style="list-style-type: none"> 1) Healthy male and female adolescent aged 11 ~ 18 years 2) Those who received primary vaccination(received diphtheria and tetanus vaccination 5 times or more by the age of 6 years) 3) Subjects and their LARs(Legally Acceptable Representatives) who have voluntarily consented to participate in this study in writing 																
Exclusion	<ol style="list-style-type: none"> 1) was within 2 weeks after they have been recovered from acute disease 2) Those who have medical history of temporary thrombocytopenia or neurological complications by diphtheria or tetanus, or pertussis vaccination 3) Those who have medical history of severe adverse event by diphtheria or tetanus, pertussis, or diphtheria-tetanus-pertussis combined vaccination 4) Those who have received tetanus or diphtheria, tetanus, or pertussis vaccination in 5 years 5) Those who cannot prove that they received diphtheria, tetanus, and pertussis vaccination by the age of 6 years 6) Those who have immune dysfunctions including immunodeficiency disease, or have family history of these 7) Those who donated blood in a week before vaccination with the study vaccine, or those who plan to donate blood between day 1 of vaccination and the 3 months after the vaccination with the study vaccine. 8) Those who have medical history of Guillain-Barre syndrome 																

	<p>9) Those who have medical history of Down's syndrome or cytogenetic disorders</p> <p>10) Those who are judged to be ineligible to participate in the clinical study due to severe chronic diseases (e.g.: cardiovascular diseases except controllable hypertension, respiratory diseases accompanied with respiratory failure, metabolic diseases, renal impairment, hemoglobinopathy, etc.)</p> <p>11) Hemophilia patients who are likely to cause severe bleeding in intramuscular injection or those who are being administered anticoagulant</p> <p>12) Those who have been vaccinated with other vaccine in 28 days before vaccination with the study vaccine or are scheduled to be vaccinated during study period</p> <p>13) Who suffered from encephalopathy of unknown cause within 7days after immunization with vaccine containing pertusis virus</p> <p>14) Those who have acute febrile disease (temperature in excess of 38.0℃) in 72 hours before vaccination with the study vaccine</p> <p>15) Those who have been vaccinated with other vaccine in 28 days before vaccination with the study vaccine or are scheduled to be vaccinated during study period</p> <p>16) Those who have been administered immunosuppressant or immune modifying drug in 3 months before vaccination with the study vaccine</p> <p>(1) Azathioprine, Cyclosporin, Interferon, G-CSF, Tacrolimus, Everolimus, Sirolimus, etc.</p> <p>(2) High-dose corticosteroids(to administer corticosteroid equivalent to up to 2mg/kg daily based on Prednisolone, or if a dose of 2mg/kg or more is continuously administered in excess of 14 days, it is considered as high dose, such case is excluded from this study. However, inhaled, nasal, and topical administration of corticosteroids is allowed irrespective of the dose.)</p> <p>17) Those who have been administered immunoglobulin or blood-derived formulation in 3 months before vaccination with the study vaccine or are expected to be administered them during study period</p> <p>18) Those who have participated in other clinical studies in 30 days before vaccination with the study vaccine and who are scheduled to participate in other clinical study during this clinical study</p> <p>19) Others who are judged to be ineligible by the investigator as clinically significant medical or psychological opinion</p>
Immunogenicity	<p>1) Primary endpoint :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antibody protection* rate of diphtheria at 28 days following vaccination with study drug - Antibody protection* rate of tetanus at 28 days following vaccination with study drug - Geometric mean titer(GMT) rate of PT antigen at 28 days following vaccination with study drug($GMT_{\text{treatment}}/GMT_{\text{control}}$)

	<ul style="list-style-type: none"> - Geometric mean titer(GMT) rate of FHA antigen at 28 days following vaccination with study drug($\text{GMT}_{\text{treatment}}/\text{GMT}_{\text{control}}$) - Geometric mean titer(GMT) rate of PRN antigen at 28 days following vaccination with study drug($\text{GMT}_{\text{treatment}}/\text{GMT}_{\text{control}}$) <p>2) Secondary endpoint</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antibody protection rate of PT at 28 days following vaccination with study drug - Antibody protection rate of FHA at 28 days following vaccination with study drug - Antibody protection rate of PRN at 28 days following vaccination with study drug - Seroconversion rate of diphtheria at 28 days following vaccination with study drug - Seroconversion rate of tetanus at 28 days following vaccination with study drug - Seroconversion rate of PT at 28 days following vaccination with study drug - Seroconversion rate of FHA at 28 days following vaccination with study drug - Seroconversion rate of PRN at 28 days following vaccination with study drug - Geometric mean titer(GMT) of antibody titer for diphtheria at 28 days following vaccination with study drug - Geometric mean titer(GMT) of antibody titer for tetanus at 28 days following vaccination with study drug - Geometric mean titer(GMT) of antibody titer for PT antigen at 28 days following vaccination with study drug - Geometric mean titer(GMT) of antibody titer for FHA antigen at 28 days following vaccination with study drug - Geometric mean titer(GMT) of antibody titer for PRN antigen at 28 days following vaccination with study drug
<p>Safety</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Solicited adverse event at 7 days from the date vaccinated with the study vaccine 2) Unsolicited adverse event at 180 days from the date vaccinated with the study vaccine 3) Vital signs, physical examination

□ STUDY SCHEDULE CHART

Period	Screening	Vaccination & Observation		Follow-up
	1	2 ¹	3	4
Day	Day 0	Day 3~6	Day 28+7	Day 180+7
Informed consent form	✓			
Giving out screening No.	✓			
Demographic investigation	✓			
Height & weight	✓		✓ ²	
Investigation of medical history and medication	✓			
Vital ³	✓		✓	
Physical examination ⁴	✓		✓	
Review inclusion/exclusion	✓			
Blood sampling and immunogenicity(ELISA) test ⁵	✓ ⁶		✓	
Randomization	✓			
Vaccination with study drug	✓			
Distribution of diary card	✓			
Collection of diary card			✓	
Phone visiting		✓		✓
Check of AEs	✓ ⁷	✓ ⁸	✓ ⁸	✓ ⁹
Check of concomitant drugs		✓	✓	

1 : Make sure that the well-trained investigator will call the subject or his/her LAR in 3~6 after vaccination, respectively, and ask them to write down the AE incurred in the diary card. Also, next visit schedule shall be notified to them.

2 : Measure weight only.

3 : Measure vital signs prior to other planned procedures.

4 : Medical examination by stethoscopy, percussion, palpation, interview of appearance, skin, head/neck, chest/lung, heart, abdomen, urogenital system, nervous system, lymphatic gland, and skeletal muscle.

5 : Antibody titer test (ELISA) will be entirely conducted in the central lab.

6 : Blood sampling shall precede IP vaccination.

7 : For acute reactions from vaccination, symptoms appearing after observation for 30 minutes at least after vaccination shall be recorded.

8 : Immediate reactions, and local and general adverse events shall be checked through medical examination by interview.

- Solicited Local Reactions : Pain, Tenderness, Erythema/redness, induration/swelling
- Solicited General Reactions : Fever, nausea/vomiting, diarrhea, headache, fatigue, Myalgia
- Solicited Local and General Reactions, which subject or his/her LAR observes for 7 days after vaccination shall be recorded in the 'diary card' every day. Any other reactions which appear until 180 days after vaccination shall also be recorded in the 'diary card'.

9 : Investigate and document SAEs which appear from closing visit to follow up visit period.

1. Introduction

1.1 Background of Clinical Study

Although it is known that pertussis mostly occurs in children, it occurs in all ages, and even after children basically receives pertussis vaccination, pertussis infection tends to gradually increase in very young infants, juveniles, and adults¹⁾. Particularly, for pertussis in juveniles and adults causing chronic cough, unless specific diagnosis is conducted, it leads to delayed or unconfirmed diagnosis, resulting in many problems, and pertussis infection in such ages acts as the source of infection in very young infants, and consequently pertussis is not rooted out. To settle such a problem, recently, many advanced countries have changed Td into Tdap in juveniles and adults. Also, in Korea, natural infection rate of pertussis has been indirectly evaluated in young and adult patients with chronic cough, and a need for introduction of Tdap vaccine has been examined.

Pertussis occurs in 157 persons out of 100,000 in U.S. and 230 out of 100,000 in U.K., and pertussis outbreak is repeated at an interval of 2~5 years. This epidemic pattern has tended to gradually increase in recent 20 years, pertussis occurred in all ages, and particularly, it most occurred in the age of 10~19 years, and it is estimated that pertussis was primarily caused by vaccine-induced reduced protective immunity and low chances of natural infection, and it also results from sharp increase in pertussis-related epidemiologic studies with the development and introduction of purified pertussis vaccines in recent 20 years, and as a result of improvement in pertussis diagnosis, it is caused by both a possibility of increased pertussis strain that overcame pertussis vaccine protective immunity and a possibility of low protective immunity of currently available pertussis vaccines. Among such possibilities, recent several studies argued that new strain is expressed and

spread, which is capable of overcoming existing pertussis vaccine by modification in the pertactin and pertussis toxin controlled gene of the pertussis strain¹⁾. In Korea, contrary to the said countries, pertussis has not spread till 2008, but the incidence significantly increased in young infants, juveniles, and adults from 2009, and the occurrence is gradually increasing²⁾.

Since pertussis has not been continuously studied from the past to the present in epidemiologic aspects, it is difficult to estimate its accurate incidence rates in countries. And the whole prevalence of pertussis is not exact as studies have focused on young infants. Recently, many countries have become interested in this disease, however, although pertussis vaccination is being actively done, continuous cyclic infection occurs, and the exact causes have not been clarified, yet. In terms of epidemiology, the recent outbreaks of pertussis have mostly occurred in schools and dormitories requiring the group life, and pertussis-induced mortality is hidden by other causes for death and the causes for pertussis-induced mortality can hardly be examined exactly, and in such situations, in Korea, a mass outbreak of pertussis occurred in a high school where students live in a dormitory in Jeollanam-do in 2012, and it had continued for 3 months.³⁾

A lot of studies have pointed out that pertussis occurred cyclically even though pertussis vaccines have been used, and there has been much interest in the fact that pertussis in adults acts as the source of infection in young infants. However, considering that such studies have limitations of much difference in diagnosis, setting of subjects, and setting of study period, it is difficult to establish an accurate pertussis expression indicator. However, putting those study results together, the accuracy will be improved through follow-up for at least 4 months in a serological study for juveniles and adults with chronic cough. Also, the accuracy will be increased as serological pertussis diagnosis is done based on reference value by age.

To examine further epidemiologic changes and clinical characteristics of pertussis, it is necessary to define the clinical diagnosis criteria for pertussis according to vaccination status, age, exposure condition, and biological tendency of strain itself. Particularly, it is considered that establishment of clinical diagnosis criteria for atypical pertussis in patients aged 4-9 years who have normally received vaccination will be much helpful in settling such a problem. In addition, studies on social factors associated with the occurrence of pertussis and construction and execution of relevant suitable reporting system, and development of arithmetical model and methodology capable of predicting pertussis outbreak are required⁴⁾. And as a result of long-term follow-up of family infection with ELISA assay, family infection rate was found to be 83%, and 46% of secondary infection was shown to be asymptomatic. Most adults were shown to be asymptomatic but infants who did not receive vaccination showed typical pertussis symptom, and they showed typical pertussis symptom in younger age but asymptomatic or atypical pertussis symptom appeared in older age, and based on the report that cases of such asymptomatic and atypical pertussis symptoms were found to be negative in culture test but positive in ELISA assay⁵⁾, the trend of identifying the prevalence and natural infection rate of pertussis through family infection is gradually increasing. In this aspect, according to many study reports, pertussis in adults as well as pertussis in children who received imperfect pertussis vaccination acts as the source of pertussis infection in young infants, and some of these studies revealed that infection in adults taking care of infants and family infection are the most important source of pertussis infection in young infants, and other studies demonstrated that rather pertussis in adults than that in juveniles is the source of pertussis infection in younger infants through the epidemiology of pertussis⁶⁾. In Korea, an epidemiologic study on pertussis through family infection found that parents were the most critical source of infection among cohabiting family members.

To control this disease by coping with such recent epidemiological changes of pertussis, such epidemiological changes of pertussis shall be continuously followed up, genetic changes in pertussis strains within the region shall be monitored, and the results shall be provided to medical professionals concerned. Also, to actually prevent disease epidemic, juveniles and adults, who are the main source of infection, shall be administered Tdap vaccine, and rather new Tdap vaccine with better immunogenicity than currently commercially available Tdap vaccine is needed.

1.2 Rationale for Clinical Study

1.2.1 Non-clinical immunogenicity study

These documentation have to be written on the basis of non-clinical test results performed by each developers.

1.2.2 Toxicity study

These documentation have to be written on the basis of non-clinical test results performed by each developers.

1.2.3 Clinical study

These documentation have to be written on the basis of non-clinical test results performed by each developers.

2. OBJECTIVES

To evaluate the immunogenicity and safety of “Tdap vaccine” in healthy adolescents aged 11~18 years

2.1 Primary Objective

- 1) To evaluate that treatment group is not inferior to control group through comparison of boosting rate of diphtheria and tetanus at 28 days
- 2) To evaluate that treatment group is not inferior to control group through comparison of boosting rate of PT, FHA, PRN antigen/antibody geometric mean titer(GMT) rate at 28 days

2.2 Secondary Objective

- 1) To evaluate immunogenicity by measuring antibody protection rate of diphtheria and tetanus antigens at 28 days
- 2) To evaluate immunogenicity by measuring antibody protection rate of PT, FHA, and PRN antigens at 28 days
- 3) To evaluate immunogenicity by measuring the geometric mean titer(GMT) of antibody titers for PT, FHA, and PRN antigens at 28 days
- 4) To evaluate immunogenicity by measuring the geometric mean titer(GMT) rate of antibody titers for PT, FHA, and PRN antigens at 28 days
- 5) To perform safety evaluation by observing solicited, local, and systemic adverse events which occurred in 7 days following vaccination
- 6) To perform safety evaluation by observing unsolicited adverse events which occurred in 180 days following vaccination

3. STUDY DESIGN OVERVIEW

3.1 Study Design

This clinical study was designed as a double-blind, randomized, multicenter, and activator-controlled study.

If the subject and his/her LAR voluntarily consent to participate in the clinical study in writing, necessary medical examination shall be conducted under the protocol, and then only those who fulfill the inclusion criteria shall be randomized into the study group or the control group as previously arranged by the order of participation in the study.

Blood samples will be collected for antibody titer test prior to the vaccination of study drug or control drug in a subject who is given the subject number, 0.5mL of study drug or control drug will be intramuscularly injected into the deltoid muscle of the upper arm, they will finally visit at 4 weeks after vaccination for evaluating immunogenicity, their blood samples will be collected, antibody titer test will be conducted, subject and his/her LAR will be trained to record any AEs incurred after study drug vaccination for safety evaluation in the diary and submit it.

Further AEs incurred will be finally checked by phone visit at 180 days.

Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4
Day 0	Day 3 ~ 6	Day 28+7	Day 180+7
Screening & randomization visit	Phone monitoring	End visit	Phone monitoring
Antibody titer test Study drug vaccination, Evaluation of AEs	Evaluation of AEs	Antibody titer test, Evaluation of AEs	Evaluation of AEs

3.2 Number of Subjects and Estimated Sample Size

3.2.1 Number of subjects

	Study group	Control group	Total sample size
Immunogenicity-evaluated cases	353	353	706
Dropout(20%)-allowed cases	442	442	884

3.2.2 Ground for calculation

Primary objective of this study is non-inferiority evaluation of immunogenicity of study vaccine compared to that of control vaccine (i.g. Boostrix®). The study group and control group are to satisfy the following two hypotheses:

- For boosting rate of diphtheria, study group is not inferior to the control group within 10% non-inferiority margin.
- For boosting rate of tetanus, study group is not inferior to the control group within 10% non-inferiority margin.
- For boosting rate of PT, study group is not inferior to the control group within 10% non-inferiority margin.
- For boosting rate of FHA, study group is not inferior to the control group within 10% non-inferiority margin.
- For boosting rate of PRN, study group is not inferior to the control group within 10% non-inferiority margin.

The clinical study result of GSK, conducted on adolescents (age from 10 to 18), was referenced to calculate sample size.

To satisfy 5 hypotheses for the primary objective, the power was set as 80% by setting the power of each hypothesis as 95.64%.

(1) $H_0: P_c - P_t \geq 0.1, H_1: P_c - P_t < 0.1$

Here, assume $P_c = P_t = P_{SCR}$

(2) $\delta = 0.1$ Non-inferiority margin

(3) Control group SPR

$P_{\text{boosting response}}=0.897$ (Diphtheria), $P_{\text{boosting response}}=0.906$ (Tetanus),

$P_{\text{boosting response}}=0.845$ (PT), $P_{\text{boosting response}}=0.942$ (FHA), $P_{\text{boosting response}}=0.954$ (PRN),

(4) $\alpha =0.025$, $1-\beta =0.9564$

(5) Calculation formula

$$N = \frac{2 \times P_{SCR} (1 - P_{SCR}) (Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2}{\delta^2}$$

Antigen	Boosting response	Number of subjects (per group)
Diphtheria	89.7%	249
Tetanus	90.6%	230
PT	84.5%	353
FHA	94.2%	148
PRN	95.4%	119

Therefore, the sample size per group is 353 as required under the above-mentioned 5 hypothesis, and 442 per group in consideration of 20% dropout.

3.3 Participating Countries and Institutions in the Clinical Study

To ensure randomized 884 subjects (Study group 442 subjects, control group 442 subjects), a total of (undecided) institutions in number of (undecided) countries. Details of participating countries and sites are listed in the ‘Appendix 2. Clinical trial sites and investigators’.

3.4 Allocation of Treatment Group

To guarantee scientific appropriateness of the clinical study, investigator’s subjective opinion shall not intervene in assignment of subjects into each treatment group, and randomization procedure will be used, based on the concrete probabilistic theory.

Subjects who are eligible for the inclusion criteria and do not come under the exclusion criteria will be allocated to study group or control group, 442 respectively, according to the randomization plan and randomization code shall be assigned.

Randomized subjects shall be assigned study vaccine corresponding to the subject's own randomization code as per the randomization list created by the biostatistician prior to the study.

The randomization table is that permutation of the number of columns(random number of A or B) generated by the randomization program of the SAS system, sequentially applied from subject number 1, which will be designed and generated by an independent statistician with SAS V9.4 prior to the study.

The principal investigator, subinvestigator, and coordinator shall assign the subject randomization code from central randomization center, using interactive web response system (IWRS).

4. ASSESSMENT AND PROCEDURE OF STUDY

4.1 Assessment

4.1.1 Immunogenicity assessment

4.1.1.1 Blood sampling and antibody titer test

In blood sampling for diphtheria and tetanus, PT, FHA, PRN antibody titer test, about 5ml shall be collected at Visit 1 and 3 in an aseptic condition, and serum separation for neutralizing antibody titer test shall be conducted.

Regarding serum samples for antibody titer test, antibody titer measurement is entirely conducted in the Central Lab. by ELISA. For ELISA-based antibody titer test, a commercial ELISA kit is used for the measurement.

The collected blood shall be put in a serum collecting tube which does not contain anticoagulant, it shall be mixed well 5~6 times, the serum collecting tube shall be kept at normal temperature for 30 minutes to 2 hours prior to centrifuging, and blood coagulation shall be triggered. The tube shall be stood upright in keeping and shall not be shaken.

Unless centrifugation is conducted immediately after blood coagulation, the tube may be kept at 2° C ~ 8° C for up to 24 hours.

Once blood is coagulated, the serum shall be centrifuged for dispensing at 3000rpm for 20 minutes. After the serum is separated, it shall be dispensed with a sterile disposable pipette in previously provided cryovials to be 0.3ml or more for antibody titer test. Attention shall be paid to avoid contamination in the blood cells while moving the serum to the tube. After the serum is secured, it shall be dispensed not to exceed 3/4 of the total vial volume in consideration of expansion upon freezing, and then kept frozen at -18°C or less. The previously supplied label shall be attached to each serum tube, which mentions the code (screening number). The blood sample shall be handled per subject once to avoid mixing of the blood test tube of the subject.

The separated serum shall be stood upright at -18°C or less, and is delivered to the central laboratory for antibody titer test.

The neutralizing antibody titer test for diphtheria and tetanus is conducted in the central laboratory in the manner mentioned below.

1) Measurement of diphtheria antibody titer

The antibody titer to diphtheria toxin shall be measured using the specific anti-diphtheria toxin IgG antibody ELISA kit containing the fragment A and fragment B antigens of diphtheria toxin (i.g. Cat. No. RE56191; IBL, Germany). That is, the serum sample is diluted at a rate of 1:100, left at normal temperature for 60 minutes, washed 3 times, conjugated at normal temperature for 30 minutes, washed, goes through color reaction for 20 minutes, and analyzed at 450nm in the spectrophotometer. The antibody concentration of each sample is measured through the reference curves for the concurrent standard samples.

2) Measurement of tetanus antibody

The antibody titer to tetanus toxin shall be measured using the specific anti-tetanus toxin IgG antibody ELISA kit (i.g. Cat. No. RE56901; IBL, Germany). The measurement method is identical to that of diphtheria.

3) PT, FHA, PRN antigen/antibody measurement

Measurement of antibody titers to PT, FHA, and PRN antigens shall be done by 7-step dilution ELISA assay.

Samples collected in this study are not used for any other purposes except for the clinical study.

4.1.2 Safety assessment

4.1.2.1 Check of Adverse Event (AE)

Adverse events shall be recorded through Subjects and their LARs (Legally Acceptable Representatives) report and medical examination by interview of the subject, and all adverse events shall be followed up until resolved.

Any solicited adverse events are those that appear after vaccination with the predefined vaccine in this protocol, and divided into local reactions and general reactions, and the details are as mentioned below.

- Local reaction : Pain, Tenderness, Erythema/Redness, Induration/Swelling
- Systemic reaction : Fever, Nausea/vomiting, Diarrhea, Headache, Fatigue, Myalgia

Solicited local and general reactions, which subjects or his/her LARs observe for 7 days after vaccination according to the evaluation criteria, shall be recorded in the 'diary card' every day.

Unsolicited local and general reactions, which subjects or his/her LARs observe for 42 days after vaccination, shall be recorded in the 'diary card' if any reaction occurs.

4.1.2.2 Vital, height and weight

For vital signs, systolic/diastolic blood pressure, pulse rate and tympanic temperature shall be measured at Visit 1 and final visit in a sitting position, and if a clinically significant finding is identified after measurement of vital signs, additional measurement time shall be set and measurement shall be conducted again, and then the result of re-measurement shall be confirmed by the investigator in order to decide whether or not to enroll the subject or continue the clinical study. Then, only final measurements shall be recorded in the vital signs field of the case report form.

Weight shall be measured at Visit 1 and Visit 3, height at Visit 1 only. The subject shall undress outer clothing and shoes and empty his/her pockets before measuring weight and height. The same scale shall be used at every visit as far as possible.

4.1.2.3 Physical examination

Physical examination shall be conducted at Visit 1 and final visit and will include auscultation, interview, percussion, and palpation of skin, head/neck, chest/lung, heart, abdomen, urinary/reproductive system, extremities, musculoskeletal system, neurologic system, lymphatic gland, and other physical organs.

Any significant abnormality found during test shall be written in the physical examination field of the source document and case report form. Any significant finding of physical examination that matches the definition of adverse event after initiation of vaccination with the study vaccine shall also be written in the adverse event field of the source document and case report form. However, if an undesirable medical symptom is evident, which is incurred prior to initiation of vaccination with the study vaccine, it shall be additionally written in the current illness field of the source document and case report form.

4.1.3 Other

4.1.3.1 Demographic Investigation

Prior to participation in the clinical study, objective and content of this clinical study shall be explained to subjects and LAR in detail, informed consent shall be obtained from them, and their demographic information shall be investigated. A copy of the signed informed consent form shall be distributed to the subject.

Records include written consent, date of consent, and gender, date of birth, height, and weight of the subject.

4.1.3.2 Investigation of medical and medication history

Medical history and medication history of the subject shall be investigated and recorded in detail by medical interview. Content that must be included in medical history and medication history is as mentioned below

For medical history, past history and current illness including surgical history during 1(one) year before vaccination with the study drug shall be investigated, and time of onset (year or date of onset), investigator's opinion, etc. shall be written.

For medication history, medication history and current status of administration (dosage, dose, period, etc.) including the study vaccine during the 4 weeks prior to vaccination with the study drug shall be investigated. Then, history of vaccination with other vaccine during 1 month prior to vaccination with the study drug, history of administration with other study drug, history of medication with immunosuppressive agents, immunomodulators, immunoglobulins, and blood derived products during 3 months prior to vaccination with the study drug, shall be recorded together.

If there is any change of concomitant medication compared to the medication investigated at screening, the information shall be documented in the CRF in detail.

4.2 Description of Study Procedure

4.2.1 Visit1 (Day 0 ; Screening and vaccination)

Subjects who desire to participate in this clinical study or their LARs shall listen to the investigator's explanation, and receive evaluation in the following order.

- 1) The objective and details of the study shall be fully explained to the subject and his/her LAR before the subject participates in the study, and informed consent shall be acquired. When acquiring the informed consent from the subject and his/her LAR, the copy of informed consent form and the subject information shall be provided to the subject and his/her LAR.
- 2) The subject shall be given screening number in the agreed order.
- 3) Investigate and record the demographic information and medical history (past history and current diseases including surgical history), and medication history.
- 4) Perform investigations including physical examination, height, weight and vital signs, and check the subject's health condition.
- 5) Check the inclusion/exclusion criteria and give randomization number to subjects who are eligible for participation in the clinical study.
- 6) Collect blood samples for antibody titer test before vaccination
- 7) Vaccinate in accordance with the vaccination procedure and observe for 30 minutes at least after vaccination.
- 8) Distribute the diary card and train on how to write it. Then, supply a thermometer (for measuring axillary temperature) and a ruler to prepare the diary card.
- 9) Notify about the phone monitoring date and next visit (closing visit) date of the subject.

4.2.2 Visit2 (Day3~6 ; Telephone monitoring)

Well-trained investigator will call all the vaccinated subject in 3~6 days after the study drug vaccination and ask them to write down the solicited AEs and other significant AEs. Also, the investigator will call the subject 1 week before the next visit and notify the subject the next visit schedule.

4.2.3 Visit3 (Day 28+7 ; Closing visit)

The subject shall visit the study institution 28+7 days after the vaccination (Visit 1) and receive following evaluations.

- 1) Measure the weight and physical examination.
- 2) Perform physical exam, and compare the change from the Visit 1 result.
- 3) Collect blood samples for antibody titer test.
- 4) Collect diary cards and investigate AEs and the details.
- 5) Check the change of concomitant medication if any.

4.2.4 Visit4 (Vaccination+ Day 180+7 ; Follow up)

AEs and the details shall be investigated through phone monitoring at 180+7 days after the study drug vaccination. If follow-up is impossible, the investigator shall make every effort to clarify the reason, and if the reason is clarified, this shall be recorded in case report form.

4.2.5 Unscheduled visit

In case of subject's visit on the unscheduled day, visit purpose shall be confirmed and adverse event, need for medical treatment, change of concomitant medication shall be recorded. In case of subject dropout, the subject shall perform procedures planned at closing visit and detail information shall be recorded on the CRF.

The visit, which is scheduled before starting the study, does not fall under unscheduled visit and such unscheduled visit shall not change the planned study schedule.

5. SELECTION OF TRIAL POPULATION AND DROPOUT CRITERIA

5.1 Inclusion Criteria

Those who are eligible for the conditions described below shall be selected as subjects.

- 1) Healthy male and female adolescent aged 11~18 years
- 2) Those who received primary vaccination(received diphtheria and tetanus vaccination 5 times or more by the age of 6 years)
- 3) Subjects and their LARs(Legally Acceptable Representatives) who have voluntarily consented to participate in this study in writing

5.2 Exclusion Criteria

Those who are eligible for the conditions described below are excluded.

- 1) was within 2 weeks after they have been recovered from acute disease
- 2) Those who have medical history of temporary thrombocytopenia or neurological complications by diphtheria or tetanus, or pertussis vaccination
- 3) Those who have medical history of severe adverse event by diphtheria or tetanus, pertussis, or diphtheria-tetanus-pertussis combined vaccination
- 4) Those who have received tetanus or diphtheria, tetanus, or pertussis vaccination in 5 years
- 5) Those who cannot prove that they received diphtheria, tetanus, and pertussis vaccination by the age of 6 years
- 6) Those who have immune dysfunctions including immunodeficiency disease, or have family history of these
- 7) Those who donated blood in a week before vaccination with the study vaccine, or those who plan to donate blood between day 1 of vaccination and the 3 months after the vaccination with the study vaccine.

- 8) Those who have medical history of Guillain-Barre syndrome
- 9) Those who have medical history of Down' s syndrome or cytogenetic disorders
- 10) Those who are judged to be ineligible to participate in the clinical study due to severe chronic diseases (e.g.: cardiovascular diseases except controllable hypertension, respiratory diseases accompanied with respiratory failure, metabolic diseases, renal impairment, hemoglobinopathy, etc.)
- 11) Hemophilia patients who are likely to cause severe bleeding in intramuscular injection or those who are being administered anticoagulant
- 12) Those who have been vaccinated with other vaccine in 28 days before vaccination with the study vaccine or are scheduled to be vaccinated during study period
- 13) Those who suffered from encephalopathy of unknown cause within 7 days after immunization with vaccine containing pertusis virus
- 14) Those who have acute febrile disease (temperature in excess of 38.0℃) in 72 hours before vaccination with the study vaccine
- 15) Those who have been vaccinated with other vaccine in 28 days before vaccination with the study vaccine or are scheduled to be vaccinated during study period
- 16) Those who have been administered immunosuppressant or immune modifying drug in 3 months before vaccination with the study vaccine
 - (1) Azathioprine, Cyclosporin, Interferon, G-CSF, Tacrolimus, Everolimus, Sirolimus, etc.
 - (2) High-dose corticosteroids(to administer corticosteroid equivalent to up to 2 mg/kg daily based on Prednisolone, or if a dose of 2 mg/kg or more is continuously administered in excess of 14 days, it is considered as high dose, such case is excluded from this study. However, inhaled, nasal, and topical administration of corticosteroids is allowed irrespective of the dose.)

- 17) Those who have been administered immunoglobulin or blood-derived formulation in 3 months before vaccination with the study vaccine or are expected to be administered them during study period
- 18) Those who have participated in other clinical studies in 30 days before vaccination with the study vaccine
- 19) Others who are judged to be ineligible by the investigator as clinically significant medical or psychological opinion

5.3 Discontinuation and Dropout Criteria

The subject may discontinue the participation in this clinical study at any time by his/her request, or by the investigator or sponsor's discretion for a safety, action or administrative reason. The investigator shall ask the subject dropout reason, ask them to perform the final visit. If applicable, the investigator shall make utmost efforts to follow up the subject's unresolved adverse events.

Cases for a subject to discontinue the clinical study are as follows.

- ① If the subject or LAR demands withdraws the consent to participate
- ② Violation of the inclusion/exclusion criteria
- ③ Major violation of protocol
- ④ If there is problem in investigating the study drug to the subject
- ⑤ If it is impossible to follow up the subject
- ⑥ If it is deemed that the clinical study does not proceed smoothly in the subinvestigator's judgment

5.4 Management of compliance and deviations from protocol

The Principal Investigator and subinvestigator of this clinical study shall become fully aware of the protocol, and perform the study so that the protocol is not violated. To follow the administration and test schedule of the study vaccine in this study, the subinvestigator shall take proper measures so that the subject makes an outpatient visit on the relevant date (for example, written notice of the next visit time or phone monitoring). On the other hand, any violations of the protocol shall be settled in the following manner:

In case of major protocol violation, the subject shall be dropped out from analysis (Excluded from PPS) in principle and the followings apply to this:

- ① In case of no acquiring the informed consent
- ② In case of violation of the inclusion/exclusion criteria
- ③ If the subject takes contraindicated drugs during study period.
- ④ In case of violation of randomization
- ⑤ If immunogenicity test is omitted before and after vaccination

For minor protocol violations which are not deemed to influence the analysis of study results, the degree of violation or delay shall be exactly mentioned, and when a final report is written, whether or not the study has been influenced by the investigator, sponsor, monitor, and statistician shall be comprehensively evaluated in PPS analysis.

6. INVESTIGATIONAL PRODUCT

6.1 Overview of the Investigational Product

6.1.1 Study drug

- Brand name:
- Manufacturer:
- Appearance and formulation:
- Storage condition:
- Reexamination date:
- Drug ingredients and the quantity:

[1 prefilled syringe contains]

Purpose of compounding	Ingredient	Q'ty	Unit	Spec.	Remark

6.1.2 Control drug

- Brand name: Boostrix® Prefilled Syringe
- Manufacturer: GlaxoSmithKline
- Appearance and formulation: no color, transparent prefilled syringe with white suspension which becomes light yellowish when shaking
- Storage condition: Store refrigerated between 2~8°C. Do not freeze.

- Drug ingredients and the quantity:

[1 prefilled syringe contains]

Purpose of compounding	Ingredient	Q'ty	Unit	Spec.	Remark
Active ingredient	Diphtheria toxoid (Strain: Park Williams #8)	2	IU	in-house spec.	Above
Active ingredient	Tetanus toxoid (Strain: <i>Clostridium tetani</i> Massachusetts F1)	20	IU	in-house spec.	Above
Active ingredient	Bordetella pertussis antigens Pertussis toxoid	8	μg	in-house spec.	
Active ingredient	Bordetella pertussis antigens Filamentous Haemagglutinin	8	μg	in-house spec.	
Active ingredient	Bordetella pertussis antigens Pertactin	2.5	μg	in-house spec.	

6.2 Dosage and Administration of Study Vaccine

A 0.5 mL dose shall be intramuscularly injected once (deltoid muscle).

The investigator shall closely observe the subject for 30 minutes after intramuscular injection with the study vaccine to rule out anaphylaxis. Emergency preparation (adrenaline, corticosteroid etc.) shall be furnished at the site to be provided for immediate allergic reaction. Also, the vaccination may be done by the subinvestigator or the clinical research nurse. In this case, this fact shall be clarified in the 'study task delegation list'.

6.3 Production/Packing and Labelling of Study Vaccine

The study vaccine shall be manufactured by the sponsor, the control vaccine shall be purchased and packed, and these shall be supplied to the clinical trial pharmacist of the institution. In case of part of supplied vaccines are not able to be used, extra dose of study vaccine shall be supplied.

The study vaccine is offered with manufacturer's mark and packing, and the separately attached label includes the followings:

- 1) “For clinical trials”
- 2) Code name or generic name of principal ingredient
- 3) Lot No. and shelf life
- 4) Storage conditions, name and address of IND holder
- 5) Caution: 'Unavailable for any other purposes except clinical studies'

6.4 Management of Investigational Products

6.4.1 Shipment and storage conditions of study vaccine

The study vaccine shall be kept in a safe place with limited access. The vaccine shall be refrigerated at 2° C ~ 8° C. Temperature shall be closely observed throughout the clinical study and recorded in the specified form. If the vaccine is frozen, or if refrigeration has stopped, the vaccine shall not be given. In such case, the investigator or subinvestigator shall make inquiries to the monitor to take actions.

The clinical trial pharmacist shall store and manage the study vaccines to make sure they are used for the purpose of clinical trial only.

6.4.2 Inventory of study vaccine

The clinical trial pharmacist responsible for drug control shall record drug transportation to the institution, drug inventory of the institution, dose by subject, and any unused drugs to be returned to the sponsor.

Whenever vaccination is finished, the investigator shall record the batch number in the source document and case report form. If shortage of vaccines is expected during the study period, it shall be immediately reported to the clinical study monitor to avoid delays in vaccine supply.

The sponsor's monitor shall make sure that there is consistency between the drug control record of the institution and the vaccination record of the case report form.

The container (prefilled syringe) of study vaccine dispensed and used to the subject during the clinical trial shall be destroyed on site, and the relevant document will be recorded.

6.4.3 Spare study vaccines

Spare study vaccines will be offered to each institution to cope with cases where study vaccines become unavailable.

6.4.4 Return of unused study vaccines

For unused study vaccines, an 'Unused Drug Return' form shall be prepared and kept by the clinical trial pharmacist at the end of vaccination and the vaccines shall be returned to the sponsor.

All remaining study vaccines used in the study will be discarded after termination of the clinical study and inspection of regulatory authority of the participating country.

6.5 Double-blind Conditions

Since appearance and dose are different between study vaccine and control vaccine, for maintenance of double-blind conditions, a quality level of blind conditions will be maintained with an open-label control pharmacist responsible for keeping and controlling the study vaccine and an open-label vaccination nurse responsible for vaccination with the study vaccine per institution in this study. Also, the quantity of study vaccines and the release per institution shall be checked by a separate open-label monitor.

An open-label control pharmacist, open-label vaccination nurse, and open-label monitor shall perform the relevant jobs of pharmacy monitoring and administration-related monitoring with regard to the clinical study, and shall not perform any job likely to cause unblinding.

6.5.1 Maintenance of double-blind conditions and unblinding

The details of unique code allocation per group shall be controlled by the IWRS. In principle, for a randomization code envelope, blind condition shall be maintained for group randomization of each subject until data locking, antibody titer analysis, and code breaking is completed after termination of the clinical study. If the code is required to be opened inevitably due to an emergency such as an SAE or if it is deemed necessary by sponsor for subject's right and interest, and safety, unblinding may be done. Upon unblinding, the blind card will be sealed in order to open the unique code of the subject, and it will be controlled in the form of an individual double-blind envelope per subject.

Unblinding shall be allowed per case and for serious medical emergencies only. In general, unblinding shall be done only if information about the vaccination group will influence treatment of the subject. If the Principal Investigator or sponsor judges that unblinding is required, consent to unblinding shall be obtained from the sponsor or Principal Investigator, and then unblinding shall be done by the Principal Investigator or sponsor.

In such case, unblinding shall be made into document and kept.

6.5.2 Unblinding after termination of study

After termination of study, when immunogenicity analysis completed and all database is found to be complete and exact, data will be locked, and randomization codes will be released while titer analysis is finished. Further database modification is only possible under written consent between the sponsor and the database administrator.

6.6 Concomitant Treatment

6.6.1 Concomitant medication

The following drug shall be permitted during the study period.

- ① Among any drug the subject has been on medication prior to participating the clinical trial, the drug which is considered not to affect the study result analysis shall be permitted during the study period by the clinician's judgement.
- ② Any drug to be used temporarily for the purpose of treating other diseases or adverse events incurred during the study period shall be concomitantly administered through discussion with the investigator or physician.

All the information (Commercial name, indication, daily dose, administration period etc.) of concomitant medications (Including medication to treat other diseases or adverse events) shall be recorded in the CRF in detail.

6.6.2 Contraindicated medication

The drugs enumerated below are prohibited during the clinical study (prohibited until observation period (Visit 3), and follow up period is not applicable).

If contraindicated medication is required for treatment of the subject during the clinical study according to judgement of the investigator or the physician responsible for treating other medical symptoms of the subject, immediate consideration will be given as to whether the subject should be withdrawn from the trial and all the information shall be documented in the CRF in detail.

Limited therapy

- Treatment with antifebriles / analgesics / nonsteroidal anti-inflammatory drugs (regarded as a single category) shall be discontinued 4 hours before vaccination.
- Vaccine: any vaccine except for the study vaccine during the clinical study period.

- Use of corticosteroids(irrespective of dose) during the 2 weeks before each vaccination

Contraindicated treatment/vaccination during clinical study

- Use of any study drug or vaccine, or unregistered drug or vaccine except for the study vaccine
- High dose of corticosteroid (Prednisolone or equivalent drug, daily dosage of maximum 2 mg/kg/day or consecutive use 20 mg/day more than 14 days. However, inhaled, nasal and topical corticosteroids are allowed regardless of daily dose.)
- Blood or blood product(including immunoglobulin)
- Immunosuppressive drug or immunomodulator (Azathioprine, Cyclosporin, Interferon, G-CSF, Tacrolimus, Everolimus, Sirolimus etc.)
- Antiviral therapies

7. ENDPOINTS AND STATISTICAL ANALYSIS PLAN

7.1 Endpoints

The primary and secondary immunogenicity endpoints for evaluation of study results are as mentioned below.

7.1.1 Primary Immunogenicity endpoint

- 1) Boosting rate of diphtheria at 28 days following vaccination with study drug
- 2) Boosting rate of tetanus at 28 days following vaccination with study drug

* Diphtheria and tetanus Boosting be defined as follow:

The cases that diphtheria antibody titer is less than 0.1 IU/mL before vaccination, it is more than 0.4 IU/mL after vaccination, it is more than 0.1 IU/mL before vaccination, and if it is more than 4 folds after vaccination are defined as Boosting rate, and the percentage of boosting subjects shall be obtained.

- 3) Boosting rate of PT at 28 days following vaccination with study drug
- 4) Boosting rate of FHA at 28 days following vaccination with study drug
- 5) Boosting rate of PRN at 28 days following vaccination with study drug

* PT, FHA, and PRN boosting be defined as follow:

The cases that antibody titer for each of PT, FHA, and PRN antigens is less than 5.0 EL.U/mL before vaccination, it is more than 20.0 EL.U/mL after vaccination, it is more than 5.0 EL.U/mL and less than 20.0 EL.U/mL before vaccination, it is more than twice after vaccination, it is more than 20.0 EL.U/mL before vaccination, and it is more than 4 folds after vaccination are defined as Boosting rate, and the percentage of boosting subjects shall be obtained.

7.1.2 Secondary immunogenicity endpoint

- 1) Antibody protection* rate of diphtheria at 28 days following vaccination with study drug
- 2) Antibody protection* rate of tetanus at 28 days following vaccination with study drug

* Diphtheria and tetanus antibody protection be defined as follow:

Before and after vaccination, irrespective of each pre-vaccination antibody titer of diphtheria and tetanus, when post-vaccination antibody titer is above cut-off value, it is deemed that protective antibody is generated. Antibody cut-off value are as follows:

- 3) Antibody protection rate of PT at 28 days following vaccination with study drug
- 4) Antibody protection rate of FHA at 28 days following vaccination⁴ with study drug
- 5) Antibody protection rate of PRN at 28 days following vaccination with study drug

* PT, FHA and PRN antibody protection be defined as follow:

Before and after vaccination, irrespective of each pre-vaccination antibody titer of PT, FHA and PRN, when post-vaccination antibody titer is above cut-off value, it is deemed that protective antibody is generated. Antibody cut-off value are as follows:

- PT antigen/antibody titer ≥ 5.0 ELISA U/mL
- FHA antigen/antibody titer ≥ 5.0 ELISA U/mL
- PRN antigen/antibody titer ≥ 5.0 ELISA U/mL

- 6) Geometric mean titer(GMT) of antibody titer for diphtheria at 28 days following vaccination with study drug

- 7) Geometric mean titer(GMT) of antibody titer for tetanus at 28 days following vaccination with study drug
- 8) Geometric mean titer(GMT) of antibody titer for PT antigen at 28 days following vaccination with study drug
- 9) Geometric mean titer(GMT) of antibody titer for FHA antigen at 28 days following vaccination with study drug
- 10) Geometric mean titer(GMT) of antibody titer for PRN antigen at 28 days following vaccination with study drug
- 11) Geometric mean titer(GMT) rate of PT antigen at 28 days following vaccination with study drug($\text{GMT}_{\text{treatment}}/\text{GMT}_{\text{control}}$)
- 12) Geometric mean titer(GMT) rate of FHA antigen at 28 days following vaccination with study drug($\text{GMT}_{\text{treatment}}/\text{GMT}_{\text{control}}$)
- 13) Geometric mean titer(GMT) rate of PRN antigen at 28 days following vaccination with study drug($\text{GMT}_{\text{treatment}}/\text{GMT}_{\text{control}}$)

7.1.3 Safety endpoint

- 1) Adverse event
 - Solicited adverse events
 - local adverse events : Pain, Tenderness, Erythema/Redness, Induration/Swelling
 - general adverse events : Fever, Nausea/Vomiting, Diarrhea, Headache, Fatigue, Myalgia
 - Unsolicited adverse events
- 2) Physical examination
- 3) Vital signs

7.2 Statistical Analysis Plan

7.2.1 Definition of analysis group

Analysis group be defined as follow.

- (1) Safety group: the subjects who have been randomized and administered the study drug at least once. Those who were assigned to the clinical study but dropped out prior to vaccination with the study vaccine will be excluded.
- (2) FAS group (Full Analysis Set): the subjects who may be included for primary immunogenicity evaluation among those who have been administered the study drug at least once.
- (3) PPS group (Per-Protocol Set): the subjects who completed the study under protocol by visit 3 among those included in FAS Group.

7.2.2 General principle of result analysis

All statistical tests shall be in the form of two-tailed tests at the 5% significance level.

To verify non-inferiority of the study drug, one-sided 97.5% confidence intervals shall be calculated.

Regarding immunogenicity data, PPS Group shall be set as major analysis group and FAS Group as additional analysis group.

Regarding safety data, Safety Group shall be set as major analysis group.

7.2.3 Analysis of demographic and baseline characteristics

To test statistical difference in demographic and health condition between groups, mean, standard deviation, minimum value and maximum value shall be obtained for continuous data and they shall be analyzed using ANOVA. For categorical data, frequency and rate shall be obtained and presented, and they shall be analyzed using Chi-square test or Fisher's Exact test.

To compare pure treatment effect between the study group and control group, difference in baseline values including demographics between groups shall be investigated. If the difference is observed and the difference is estimated to influence immunogenicity endpoints, subgroup shall be analyzed analysis considering the item as a confounder or immunogenicity endpoints shall be analyzed in consideration of the item.

7.2.4 Analysis of immunogenicity

7.2.4.1 Analysis of primary immunogenicity endpoint

1) Boosting rate of diphtheria at 28 days following vaccination with study drug

2) Boosting rate of tetanus at 28 days following vaccination with study drug

Boosting rate of each antibody titer for diphtheria and tetanus shall be calculated, and difference in boosting rate between treatment group and control group shall be suggested at 28 days after investigational vaccination.

When the lower limit of 95% two-sided confidence interval (97.5% one-sided confidence interval) on the difference in boosting rate between groups is above 10% that is predetermined non inferiority limit, it is considered that study drug is not inferior to comparator.

3) Boosting rate of PT at 28 days following vaccination with study drug

4) Boosting rate of FHA at 28 days following vaccination with study drug

5) Boosting rate of PRN at 28 days following vaccination with study drug

Boosting rate of each antibody titer for PT, FHA and PRN shall be calculated, and difference in boosting rate between treatment group and control group shall be suggested at 28 days after investigational vaccination.

When the lower limit of 95% two-sided confidence interval (97.5% one-sided confidence interval) on the difference in boosting rate between groups is within 10% that is predetermined non inferiority limit, it is considered that study drug is not inferior to comparator.

7.2.4.2 Analysis of secondary immunogenicity endpoint

- 1) Antibody protection rate of diphtheria at 28 days following vaccination with study drug
- 2) Antibody protection rate of tetanus at 28 days following vaccination with study drug
- 3) Antibody protection rate of PT at 28 days following vaccination with study drug
- 4) antibody protection rate of FHA at 28 days following vaccination with study drug
- 5) antibody protection rate of PRN at 28 days following vaccination with study drug

Antibody protection rate of each antibody titer for diphtheria, tetanus PT, FHA, and PRN at 28 days following vaccination shall be calculated, and 95% confidence interval shall be suggested. Whether there is difference in antibody protection rate between treatment group and control group shall be examined using Chi-square test or Fisher's Exact test.

- 6) Geometric mean titer(GMT) of antibody titer for diphtheria at 28 days following vaccination with study drug
- 7) Geometric mean titer(GMT) of antibody titer for tetanus at 28 days following vaccination with study drug
- 8) Geometric mean titer(GMT) of antibody titer for PT antigen at 28 days following vaccination with study drug
- 9) Geometric mean titer(GMT) of antibody titer for FHA antigen at 28 days following vaccination with study drug

- 10) Geometric mean titer(GMT) of antibody titer for PRN antigen at 28 days following vaccination with study drug

Geometric mean titer(GMT) of each antibody titer for diphtheria, tetanus, PT, FHA, and PRN before and after investigational vaccination shall be calculated, and 95% confidence interval shall be suggested. Additionally, a ratio of post-vaccination to pre-vaccination shall be calculated, and relevant 95% confidence interval shall be suggested.

- 11) Geometric mean titer(GMT) rate of PT antigen at 28 days following vaccination with study drug($\text{GMT}_{\text{treatment}}/\text{GMT}_{\text{control}}$)
- 12) Geometric mean titer(GMT) rate of FHA antigen at 28 days following vaccination with study drug($\text{GMT}_{\text{treatment}}/\text{GMT}_{\text{control}}$)
- 13) Geometric mean titer(GMT) rate of PRN antigen at 28 days following vaccination with study drug($\text{GMT}_{\text{treatment}}/\text{GMT}_{\text{control}}$)

GMT of each antibody titer for PT, FHA, and PRN at 28 days following vaccination shall be calculated, and geometric mean titer rate of each antibody titer($\text{GMT}_{\text{treatment}}/\text{GMT}_{\text{control}}$) for PT, FHA, and PRN shall be suggested.

7.2.5 Analysis of safety endpoint

7.2.5.1 Adverse Events

The incidence of solicited or unsolicited local and general adverse events that have been observed at 28 days after vaccination shall be calculated, the relevant 95% confidence interval and number of cases shall be estimated.

Adverse events shall be categorized regarding severity of adverse events, causal relationship with the study drug etc., and the number and percentage of adverse events, shall be calculated. The number of cases and subjects who experienced adverse events, adverse drug reaction, and serious adverse events shall be calculated and the incidence shall be estimated by category.

AEs related to the study drug indicate cases excluding ‘Possibly not related’ and ‘Definitely not related’ that may exclude causal relation to the study drug.

All AEs shall be analyzed into SOC (System Organ System) and PT (Preferred Term) using MedDRA.

7.2.5.2 Physical examination and vital signs

For physical examination, the findings of physical examination measured before vaccination of study drug (Day 0) versus 28 day following vaccination shall be compared, and normal/abnormal changes shall be summarized and presented in frequency and percentage and analyzed using paired t-test or McNemar’s test and difference in incidence among groups shall be compared using Chi-square test or Fisher’s Exact test.

For vital signs, the results measured before vaccination of study drug (Day 0) versus 28 day following vaccination shall be summarized, analyzed using paired t-test for intra-group comparison on difference, and t-test for difference among groups.

7.2.6 Handling dropout or missing values

If there are missing values in data when analyzing FAS or the subjects withdrawn prematurely from the study before study completion, the data shall be analyzed as it is without handling missing values (imputation).

8. Adverse Events

8.1 Definition of Safety related Terms

(1) Adverse Event (AE)

Adverse Event (AE) means an unfavorable and unintended sign (e.g.: abnormal laboratory value), symptom, or disease, which appears after use of the study drug, and there is no need to prove a causal relationship with the drug. Adverse Event includes, but not limited to the following items.

- Clinically significant abnormal laboratory result
- Clinically significant symptom or sign
- Change of physical examination result
- Hypersensitivity reaction
- Progression/Deterioration of preexisting disease

(2) Adverse Drug Reaction, ADR

“Adverse Drug Reaction (ADR)” means that relationship between the drug and the adverse event, shall not be entirely excluded.

(3) Unexpected Adverse Drug Reaction

An Unexpected Adverse Drug Reaction means nature or severity of drug reaction contrary to available drug-related information such as Investigator’s Brochure or package insert of the drug)

(4) Serious AE/ADR

Serious AE/ADR means one of the followings among AEs or ADRs which occurred in a dose of the study drug:

- ① Causing death of the subject during the study period
- ② Life threatening(if the patient encounters life threatening event at onset of drug administration)

- ③ Causing continuous or serious disability or dysfunction
- ④ Requiring hospitalization or extension of length of stay
- ⑤ Causing congenital malformation or anomaly
- ⑥ Other medically significant events

Upon a situation which is deemed to seriously influence safety and health of the subject in medical aspects, whether or not it is to be regarded as an SAE will be based on medical judgment of the physician and other specialist, and proper measures shall be subsequently taken.

8.2 Collection and Documentation of Adverse Events

- Adverse events shall be collected during the clinical study period, from the time of study drug vaccination to final visit. Any medical incidences which occurred before the vaccination of study drug shall be recorded as current illness.
- Serious adverse events shall be collected by 180 days post-vaccination.
- Adverse events shall be reported including information of type, duration(start date and end date), severity, causal relationship with the investigational product, outcome, medical treatment and whether the event is serious or not. When documenting adverse events, the investigator shall record a comprehensive diagnosis or symptom rather than each symptoms or sign using standard medical term.
- Adverse events which occurs during the clinical study period, shall be followed up until resolution or stable condition, or until follow up of subject is failed.
- Adverse events which occurs after the completion of the study shall be reported only when the events are serious, and causally related to the investigational product.

8.3 Evaluation of Adverse Events

8.3.1 Evaluation criteria

1) Solicited adverse events

Solicited adverse events appear in the enrolled subjects shall be graded according to the following criteria, which referred MFDS ‘Grading Guideline of Adverse Events in Vaccine Clinical Trial(2011, Dec)’ and FDA guideline(Toxicity Grading scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical trials, Sep 2007).

(1) Solicited Local adverse events

Adverse event	Severity			
	1 (Mild)	2 (Moderate)	3 (Severe)	4 (Potentially life threatening)
Pain	Without difficulty in activities	Non-narcotic analgesics taken for more than 24 hours, or causing trouble to daily activities	Narcotic analgesics used or unable to live a routine life	ER visit or hospitalization
Tenderness	Minor pain when pressed	Pain at movement	Severe pain in the resting phase	ER visit or hospitalization
Erythema/Redness	2.5~5 cm	5.1~10 cm	> 10 cm	Necrosis or exfoliative dermatitis
Induration/Swelling	2.5~5 cm	5.1~10 cm	> 10 cm	Necrosis

* Grade the measured local reaction at the greatest single diameter.

(2) Solicited Systemic adverse events

Adverse event	Severity			
	1 (Mild)	2 (Moderate)	3 (Severe)	4 (Potentially life threatening)
Fever, °C (Tympanic temperature)	38.0~38.4	38.5~38.9	39.0~40.0	> 40
Nausea/Vomiting	Without difficulty in activities or manifested 1~2 time(s) in 24 hours	Difficulty in living a routine life or manifested 3 times or more in 24 hours	Unable to live a routine life, and fluid therapy required in the outpatient clinic	ER visit or hospitalization
Diarrhea	Loose stool 2~3 times or under 400 gms in 24hours.	Loose stool 4~5 times or under 400~800 gms in 24hours.	Loose stool 6 times or more times or over 800 gms in 24hours or fluid therapy required in the outpatient clinic.	ER visit or hospitalization
Headache	Without difficulty in activities	Non-narcotic analgesics taken for more than 24 hours, or causing trouble to daily activities	Significant; any use of narcotic pain reliever or prevents daily activity	ER visit or hospitalization
Fatigue	Without difficulty in activities	Causing trouble to daily activities	Unable to live a routine life	ER visit or hospitalization
Myalgia	Without difficulty in activities	Causing trouble to daily activities	Significant; Prevents daily activity	ER visit or hospitalization

2) Unsolicited adverse events

Unsolicited adverse events shall be documented according to the MedDRA category and the grades shall be evaluated according to the following criteria.

Adverse event	Severity			
	1 (Mild)	2 (Moderate)	3 (Severe)	4 (Potentially life threatening)
()	Medical treatment is not required and subject's routine life (activity) is not significantly impaired.	Subject's routine life (activity) is significantly impaired, medical treatment may be necessary, and the subject recovers after medical treatment.	High-level medical treatment is required due to a serious adverse event, and sequelae remain.	ER visit or hospitalization

8.3.2 Causal relation with study drug

The causal relation with study drug upon an adverse event shall be classified by the subject in a manner mentioned below.

① Definitely related

- If there is proof that this drug has been administered.
- If the adverse event is most probably explained by administration of this drug than any other reason
- If the adverse event disappeared by discontinuation of administration
- If rechallenge(if possible) is found to be positive
- If the adverse event shows consistent aspects with known information about this drug or the same class of this drug

② Probably related

- If there is proof that this drug has been administered
- If the sequence of administration of this drug and onset of the adverse event is proper
- If the adverse event is most probably explained by administration of this drug than any other reason
- If the adverse event disappeared by discontinuation of administration

③ Possibly related

- If there is proof that this drug has been administered
- If the sequence of administration of this drug and onset of the adverse event is proper
- If it is deemed that the adverse event was caused by the drug at the level equivalent to other possible causes
- If the adverse event disappeared by discontinuation of administration (if executed)

④ Probably not related

- If there is proof that this drug has been administered
- If there is another more probable cause for the adverse event
- If it is found to be negative or vague after discontinuation of administration (if executed)
- If it is found to be continued or vague after discontinuation of administration

⑤ Definitely not related

- If there is no proof that this drug has been administered
- If there is another cause for the adverse event that is more plausible
- If the adverse event did not disappear by discontinuation of administration (if executed)

⑥ Unknown**8.4 Reporting of Serious Adverse Events**

The principal investigator shall report the sponsor all serious adverse events during the clinical study within 24 hours from the time known to the investigator by telephone/fax, regardless of causal relationship with the investigational vaccine. After completion of the clinical study, serious adverse events which occur until 180 days post-vaccination shall be reported by the same process.

The investigator shall use subject identification code in substitution for subject's personal information such as name, resident registration number and address etc. to keep subject's identity confidential when reporting serious adverse events to the sponsor. Personal information shall be concealed except identification code in case the copy of some medical records are required to provide.

The investigator shall report additionally when further information on the SAE is obtained. The investigator shall report periodically until the SAE is resolved (ADR recovers or follow up is impossible, etc.)

8.5 Reporting of Serious and unexpected ADR (SUSAR)

Upon a serious and unexpected ADR (SUSAR) during the period, the Principal Investigator shall report to the Institutional Review Board (IRB) to determine continuation or discontinuation of the study, and make the sponsor immediately report the SUSAR to the Commissioner of MFDS within the period specified. Refer MFDS Clinical Trial Adverse Event Reporting Guidance for the details.

- ① An unexpected ADR causing death or life-threatening shall be immediately reported. It shall be reported to the Commissioner of MFDS as soon as possible by phone, fax, and document within 7 days of first report to the sponsor, and complete report shall be reported within 15 days from the date known to the sponsor.
- ② Any other serious and unexpected ADRs shall be reported within 15 days from the date reported or known to the sponsor as soon as possible.

During the study period, the Principal Investigator and subinvestigator shall make assurance for safety of the subject, and take rapid and proper measures to minimize adverse events. Upon a “serious ADR (SUSAR)” during the study period, obligations of each investigator are as mentioned below.

(1) Principal I

The principal investigator, upon a serious ADR during the study period, shall immediately report to the IRB of each institution and sponsor, and discontinue of part or the entire clinical study until further instruction.

(2) Obligation of subinvestigator

The subinvestigator, upon a serious ADR during the study period, shall immediately report to the Principal Investigator and sponsor.

(3) Obligation of IRB

Upon a serious ADR, the IRB shall take necessary measures to the Principal Investigator, for example, discontinuation of part or the entire clinical study.

(4) Obligation of sponsor

When the sponsor has received report of a serious and unexpected ADR from the Principal Investigator or subinvestigator, the sponsor shall attach a copy of the report submitted by the Principal Investigator or subinvestigator and directly submit it to the Commissioner of KFDA, and if a clinical study is performed by multiple institutions, the ADR shall be immediately notified to the relevant institutions.

8.6 Pregnancy

Pregnancy found during the clinical study shall not be regarded as adverse event. Also, hospitalization for selective abortion (therapeutic abortion, not applicable) without complications or vaginal delivery of a healthy fetus shall not be deemed as adverse event.

However, if the subject becomes pregnant during the study period (from study drug administration to within 24 hours following study drug administration), the subject must be immediately dropped out of the study, and a pregnancy report form shall be prepared within 24 hours after the subject is aware of pregnancy, and report to the Sponsor. Even if the subject withdraws or terminates the study, the investigator shall follow up the progress of the pregnant woman and her fetus until delivery.

If a pregnant woman has a serious complication, natural abortion, extra uterine pregnancy, stillbirth, neonatal death, and congenital malformation, etc., these shall be deemed as SAEs, and the investigator shall report them.

9. ETHICAL CONSIDERATIONS AND ADMINISTRATIVE PROCEDURES

9.1 Observance of Protocol

The investigator shall conduct the clinical study in compliance with the protocol. The clinical study shall not be carried out contrary to the protocol with the exception that a risk factor incurred in the subject is required to be removed immediately, and upon a violation, the fact and the reason shall be stated. Even if the investigator thinks that violation of the protocol can improve performance of the clinical study, this shall not be executed before consent by the Sponsor to the change and approval of the Institutional Review Board (including the Minister of Food and Drug Safety, if needed) will be obtained.

9.2 Approval and Amendment of Protocol

If the clinical study is to be obtained or the approved clinical study is to be modified, the protocol or protocol amendment shall be approved by the Institutional Review Board (IRB) per phase of the clinical study, and if necessary, approved by the Minister of Food and Drug Safety. Prior to approval, any subject is not allowed to participate in the clinical study.

9.3 Procedure of Consent by Subject

The subject information and the informed consent form are available only after they are approved by the IRB. The investigator shall obtain consent from each subject in accordance with the ethical principles under the Declaration of Helsinki and the Good Clinical Practice. Prior to execution of all of the study related procedures, the investigator shall fully explain the clinical study to each subject (or his/her representative), and obtain written consent from the subject. The investigator shall keep the signed original of the informed consent form in the investigator's file, and offer copies of the signed informed consent form and subject information to the subject (or his/her representative). The patient consent procedure shall be stated in the supporting document.

If it is impossible for the subject to consent, consent shall be obtained from the subject's representative. If both the subject and his/her representative are not able to read words, a witness shall participate in all consent processes. As the subject and his/her representative verbally consent to participate in the clinical study and sign their own autograph in the informed consent form if possible, and then the witness signs the informed consent form, this demonstrates that information in the informed consent form is exactly explained and understood.

If the subject information and informed consent form are changed, this shall be reapproved by the Institutional Review Board (IRB), as well as the ongoing subject (or his/her representative). Then, the investigator shall record the subject, date, and content of notification in the supporting document.

The subject information and informed consent form of this clinical study can be viewed in Appendix 1 Protocol.

9.4 Measures for Protection of Subject's Safety

The investigator shall carry out the clinical study in consideration of the subject's rights and welfare/well-being on the basis of the Declaration of Helsinki, and the investigators who participate in the clinical study shall be familiar with the Good Clinical Practice, Protocol, etc. before conducting the clinical study. The investigator shall take enough time for each subject and thoroughly assess eligibility of each subject and onset of adverse event through discussion and examination.

The Principal Investigator shall report AEs, study progress, and results to the Sponsor on a periodic basis, and the Sponsor shall routinely control the study progress.

9.5 Post-study Treatment of Subject and Treatment Criteria

The investigator shall make sure that a person who dropped out of the study or did not show response can receive other proper treatment.

9.6 Subject Indemnification

The Sponsor, upon an adverse event incurred from the study drug or damage incurred during corrective treatment of an adverse event, or damage directly caused by the study drug, will indemnify the subject for such damages as per Appendix 3. Subject Indemnification of the Protocol.

9.7 Keeping of Study Related Documents and Records

9.7.1 CRF and supporting document

Data of this clinical study will be collected in eCRF. Data of eCRF based on supporting document shall coincide with the supporting document, and the investigator shall make sure that all data entered in eCRF are exact, complete, easy to read, and timely.

Whenever modifying or correcting contents of eCRF, the original content shall be identifiable.

The monitor shall compare eCRF with supporting document, notify the investigator of inconsistency, if any, and ask the investigator to make proper corrections. Only the investigator or a designated person can enter and correct eCRF and supporting document.

9.7.2 Peruse of supporting data

The Sponsor, monitor, and auditor involved in this study can peruse subject's records for the purposes of monitoring, audit, and progress management of this study. The investigator shall be aware of the fact that as the clinical study contract is concluded, the Sponsor or monitor or auditor of the CRO may review or copy relevant documents to verify the subject's chart and CRF record. Such information shall be kept confidential, and facilities for confidential keeping shall be equipped and the control criteria shall be established. The investigator shall ensure necessary support for the CRO and Sponsor.

9.7.3 Keeping of clinical study data

The investigator shall keep data and records related with execution of the clinical study in a safe place, maintain their security, and keep them for 3 years from the date when the clinical study is completed or discontinued. After a clinical study report is completed, study related documents shall be transferred to the data keeping manager, and if the investigator is to discard study related records or to move them to another place, the investigator shall notify the Sponsor in advance.

9.7.4 Audit and inspection

To ensure that the GCP and all related regulations are observed, the Sponsor or a person authorized by the Sponsor can perform Quality Assurance Audit for this clinical study, and the Ministry of Food and Drug Safety can conduct inspection. After a relevant notice is given to the investigator, the investigator shall respond to such audit or inspection, allow the auditor or inspector to have personal access to all clinical study related documents, and consent to take the time to discuss all observations and related issues.

9.8 Confidentiality of Clinical Study Documents and Subject Records

All clinical study results and documents shall be kept confidential. The investigator, CRO, and the staff of the Sponsor shall not expose any study related information without Sponsor's written approval.

Records that are capable of finding out the subject's identity will be kept confidential, and all study related documents such as case report form (CRF) etc. will be recorded with not the subject's name but the subject's identification code for differentiation. Even if the results of the clinical study are published, subject's identity will be kept confidential, too.

9.9 Monitoring of Institution

To protect subject's rights and well-being/welfare, confirm the accuracy, integrity, and verifiability of data through comparison between reported study related data and supporting document, and check if the clinical study is performed in compliance with the approved protocol, Article 30 and Annex 4. Good Clinical Practice of the Regulations on Safety of Medicinal Products Etc., monitoring of the institution shall be conducted.

The monitor of the contract research organization (Insert the CRO Name) shall monitor the clinical study by routine site visit and phone, evaluate the study progress, and check whether the investigator's duty was fulfilled as per the protocol and regulations. When visiting the institution, the monitor shall check whether the originals of subject's records, CRFs, drug control records, and study-related data are being kept, and upon inconsistency or problem in the clinical study records, will discuss with the investigator.

9.10 Withdrawal of Study

If the institution or investigator, or a person authorized by the Sponsor fails to observe the GCP, protocol, and terms and conditions of the contract, the Sponsor will immediately correct this and take measures. If continued violation of the said matter is found or the enrollment target is not achieved, or efficacy and safety information occurs which is likely to have a critical effect on continuation of the clinical study, the Sponsor may direct the institution to withdraw the study.

9.11 Clinical Study Report and Publication

Once all the data of the institution are completely analysed, the Sponsor shall prepare a report and notify the investigator of the results of the clinical study.

All the data and results arising out of this clinical study shall be owned by <Insert the Sponsor Name>, and the Sponsor has right to publish results of this study at any time. The investigator shall not publish, announce, or disclose information related with the results of this study without Sponsor's prior written consent, and make sure that the subinvestigator observes this. In order to use only exact and verified data, the investigator shall necessarily submit all publication drafts or manuscripts to the Sponsor prior to publication or announcement for discussion, and withhold publication until they will be approved in writing.

For a multicenter clinical study, the investigator shall consent not to publish the study result of the institution to which he/she belongs or other institutions before the investigator publishes the results gathered from all institutions, with the exception that it is officially recognized by the Principal Investigator and Sponsor of all the institutions.

10. References

- 1) Ulrich H, James DC. Pertussis immunisation in adolescents and adults-Bordetella pertussis epidemiology should guide vaccination recommendations. *Expert Opin Biol Ther* 2006;6:685-97
- 2) KCDC. Increasing incidence of pertussis in Korea, 2009. *PHWR* 2009;2(42):709
- 3) KCDC. Report of Yeongan Pertussis epidemiological investigation in Korea, 2012. *PHWR* 2012;5(27):510
- 4) Tina T, Evelinda T, and Danuta S. Epidemiology of pertussis. *Ped Infect Dis J* 2005;24:S101-8
- 5) Jussi M, Olli R, Erkki E, Matti KV. Intrafamilial spread of perussis. *J Pediatr* 1983;103:359-63.
- 6) Andrew LB, Kristine MB, Kathryn ME, Dalya G, Michael DD, Kathy H, Bruce DM, Freyja L. Establishment of diagnostic cutoff points for levels od serum antibodies to PT, GHA, and fimriae in adolescents and adults in United States. *Clin Diag Lab Immunol* 2004;11:1045-53
- 7) Kwon HJ, Yum SK, Choi UY, Lee SY, Kim JH, Kang JH. Infant pertussis and household transmission in Korea. *J Korean Med Sci*. 2012 Dec;27(12):1547-51
- 8) American Academy of Pediatrics. *Red Book : 2003 Report of the committee on infectious diseases*. 26th ed. 2003:611-6.
- 9) CDC. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable diseases*. 8th ed. 2004:65-73.
- 10) Wassilak SGF, Roper MH, Kretsinger K, Orenstein WA. Tetanus Toxoid. In : Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia : WB Saunders Co, 2008:805-40.
- 11) American Academy of Pediatrics. *Diphtheria*. 28th ed *Red Book* 2009:280-3.
- 12) Vitek CR, Wharton M. Diphtheria toxoid. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Co 2008; 139-56.

- 13) Expanded Programme on Immunization: Outbreak of diphtheria, update, Russian Federation Wkly Epidemiol Rev. 8:134-138, 1993
- 14) Dittmann S: The diphtheria situation in the Newly Independent States and the WHO/Unicef strategy to control diphtheria. Presented at the WHO/UNICEF Satellite Meeting on Diphtheria Control in European Countries participating in MICACAR. Ankara, Turkey, 31 January-1 February, 1995
- 15) Christenson B and Bottiger M: Serological immunity to diphtheria in Sweden in 1978 and 1984. Scand J Infect Dis 18:227-233, 1986
- 16) Galazka A, Keja J: Diphtheria: Incidence trends and age-wise changes of immunity. Scand J Infect Dis 20:355-356, 1988
- 17) Turner TB, Velasco-Joven EA, Prudovsky S. Studies on the prophylaxis and treatment of tetanus. II. Studies pertaining to treatment. Bull Johns Hopkins Hosp 1958; 102: 71-84.
- 18) Cain HD, Falco FG. Recurrent tetanus. Calif Med 1962; 97: 31-3.
- 19) Gergen PJ, McQuillan GM, Kiely M, Ezzati-Rice TM, Sutter RW, Virella G. A population-based serologic survey of immunity to tetanus in the United States. N Engl J Med 1995; 332: 761-6.
- 20) Broder KR, Cortese MM, Iskander JK, Kretsinger K, Slade BA, Brown KH, Mijalski CM, Tiwari T, Weston EJ, Cohn AC, Srivastava PU, Moran JS, Schwartz B, Murphy TV; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2006; 55(RR-3):1-34.
- 21) Kang JH. The need of Td vaccination according to the changes of tetanus and diphtheria Immunity. J Korean Med Assoc 2008; 51: 127-36.
- 22) WW Williams, MA Hikson, MA Kane: Immunization policies and vaccine coverage among adults; the missed opportunities. Ann Intern Med 1988;108:616-25

- 23) Centers for Diseases Control: Impact of missed opportunities to vaccinate preschool aged children on vaccination coverage levels. *MMWR* 1994;43:709-18
- 24) RT Vetter, GM Johnson: Vaccination update. *Vaccines* 1995;98:1433-49
- 25) Prevots R, Sutter RW, Strebel PM, Cochi SL, Hadler S: Tetanus surveillance, United States, 1989-1990, *MMWR(CDC Surveill Summ)* 1992;41:SS-8
- 26) Gergen PJ, McQuillan GM, Kiely M, Ezzati-Rice TM, Sutter RW, Virella G: A population based serologic survey of immunity to tetanus in the United States. *N Engl J Med* 1995;332:761-6
- 27) Christenson B, Bottiger M: Epidemiology and immunity to tetanus in Sweden. *Scand J Infect Dis* 1987;19:429-35
- 28) K Stark, C Schonfeld, J Barg, B Molz, A Vornwald, U Bienzle: Seroprevalence and determinants of diphtheria, tetanus and poliomyelitis antibodies among adults in Berlin, Germany. *Vaccine* 1999;17:844-50
- 29) Shin DH, Yu HS, Park JH, Shin JH, Kim SJ. Recently occurring adult tetanus in Korea: emphasis on immunization and awareness of tetanus. *J Korean Med Sci.* 2003;18:11-6.
- 30) Ake Svesson, M Bottiger, O Gustavsson: Immunity in the Swedish population: diphtheria, tetanus and poliomyelitis. *Intern J Epidemiol* 1998;27:909-15
- 31) Rix BA, Zhobakas A, Wachmann CH, Bakasenas V, Ronne T: Immunity from diphtheria, tetanus, poliomyelitis, measles, mumps and rubella among adults in Luthuania. *Scand J Infect Dis* 1994;26:459-67
- 32) Margareta Bottiger, O Gustavsson, A Svensson: Immunity to tetanus, diphtheria and poliomyelitis in the adult population of Swedish in 1991. *Intern J Epidemiol* 1998;27:916-25
- 33) Weiss BP, Strassburg MA, Feeley JC: Tetanus and diphtheria immunity in an elderly population in LOs Angeles County. *Am J Public Health* 1983;73:802-427.
- 34) Kang JH, Hur JK, Kim JH, Lee KI, Park SE, Ma SH, et al. Age related serosurvey of immunity to tetanus in Korean populations. *Korean J Infect Dis* 2001;33:104-11.

- 35) G Goncalves, MA Santos, FT Cutts, H Barros: Susceptibility to tetanus and missed vaccination opportunities in Portuguese women. *Vaccines* 1999;17:1820-5
- 36) Brair ME, Brabin BJ, Milligan P et al.: Reduced transfer of tetanus antibodies with placental malaria. *Lancet* 1994;343:208-9
- 37) Goldsmith S, Rosenberg E, Pollaczek EH: A study of the antibody response to a booster dose of tetanus toxoid. *N Engl J Med* 1967;267:485-7
- 38) Abacioglu YH, Eskisar T, Yulug N: Concentration and avidity of anti-tetanus antibodies in mother-infant pairs; relation to immunization time. *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 1995;11:273-8
- 39) Galazka A, Gasse F: The present status of tetanus and tetanus vaccination. *Current topics in Microbiology & Immunology* 1995;195:31-53
- 40) Turner TB, Velasco-Joven EA, Prudovsky S: Studies on the prophylaxis and treatment of tetanus. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1958;102:71-84
- 41) Cain HD, Falco FG: Recurrent tetanus. *Calif Med* 1962;97:31-3
- 42) Alagappan K, Rennie W, Kwiatkowski T et al.: Seroprevalence of tetanus antibodies among adults older than 65 years. *Annals of Emergency Medicine* 1996;28:18-21
- 43) General recommendations on immunization: recommendations of the ACIP. *MMWR* 43:1-38, 1994
- 44) Balestra DJ, Littenberg B: Should adult tetanus immunization be given as a single vaccination at age 65? A cost effectiveness analysis. *J Gen Intern Med* 1993;8:405-12
- 45) Perera VY and Corbel MJ: Human antibody to fragments A and B of diphtheria toxin and a synthetic peptide of amino acid residues 141-157 of fragment A. *Epidemiol Infect* 1990;105:457-68
- 46) Anonymous. Diphtheria, tetanus and pertussis. Guidelines for vaccine prophylaxis and other preventive measures. Immunization Practices Advisory Committee, Centers for Disease Control. *Ann Int Med* 1981;95:723-8
- 47) Expanded Programme on Immunization: Outbreak of diphtheria, update, Russian Federation *Wkly Epidemiol Rev.* 1993;8:134-8

- 48) Galazka AM, Robertson SE: Immunization against diphtheria with special emphasis on immunization of adults. *Vaccine* 1996;14:845-7
- 49) Christenson B and Bottiger M: Serological immunity to diphtheria in Sweden in 1978 and 1984. *Scand J Infect Dis* 1986;18:227-233
- 50) Galazka A, Keja J: Diphtheria: Incidence trends and age-wise changes of immunity. *Scand J Infect Dis* 1988;20:355-6
- 51) Diphtheria in a sample of adult population from central Italy. *Vaccine* 1989;7:417-20
- 52) Christenson B: Is diphtheria coming back? *Ann Clin Res* 1986;18:69-70
- 53) Kwantes W: Diphtheria in Europe. *J Hyg Camb* 1984;93:433-7
- 54) Maple PA, Efstratiou A, Geroge RC, Andrews NJ, Sesardic D: Diphtheria immunity in UK blood donors. *Lancet* 1995;345:963-5
- 55) Khuri-Bulos N, Hamzah Y, Sammerai SM, Shehabi A, Hamed R, Arnaout MA, Turk J and Qubain H. The changing epidemiology of diphtheria in Jordan. *Bulletin of the WHO* 1988;66:65-8
- 56) Cellesi C, Zanchi A, Michelangeli C, Giovannoni F, Sansoni A and Rossolini GM: Immunity to diphtheria in a sample of adult population from central Italy. *Vaccine* 1989;7:417-20
- 57) Kang JH, Hur JK, Kim JH, Lee KI, Park SE, Ma SH, et al. Age related seroepidemiological study of diphtheria among Koreans. *Korean J Infect Dis* 2000;32:1-7.
- 58) Cellesi C, Michelangeli C, Rossoloni GM, Giovannoni F and Rossolini A: Immunity to diphtheria, six to 15 years after a basic three-dose immunization schedule. *J Biol Stand* 1989;17:29-34
- 59) Ramsay MEB, Corbel MJ, Keith R, Ashworth LAE, Norman TB: Persistence of antibody after accelerated immunisation with diphtheria/tetanus/pertussis vaccine. *BMJ* 1991;302:1489-91
- 60) Golaz A, Hardy IR, Glushkevich TG, et al. Evaluation of a single dose of diphtheria-tetanus toxoids among adults in Odessa, Ukraine, 1995: immunogenicity and adverse reactions. *J Infect Dis* 2000;181:S203-7

- 61) Balestra DJ, Littenberg B: Should adult tetanus immunization be given as a single vaccination at age 65? A cost effectiveness analysis. *J Gen Intern Med* 1993;8:405-12
- 62) Bayas JM, Vilella A, Bertan MJ, et al. immunogenicity and reactogenicity of the adult tetanus-diphtheria vaccine. How many doses are necessary? *Epidemiol Infect* 2001;127:451-60
- 63) Sesardic D and Corbel MJ: Testing for neutralising potential of serum antibodies to tetanus and diphtheria toxin. *Lancet* 1992;340:737-8
- 64) Southern J, Andrews N, Burrage M, et al. Immunogenicity and reactogenicity of combined acellular pertussis /tetanus/low dose diphtheria vaccines given as a booster to UK teenagers. *Vaccine* 2005;31:3829-35
- 65) Kang JH, Lee SY, Kim WM, Park JS, Ma SH. The assessment of Td vaccination in children. *KFDA Annual Report* 2007;32-33
- 66) David WS, Simon D, Arelene K, et al. Comparative safety of a tetanus-diphtheria toxoids booster immunization in students in Grade 6 and 9. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:1121-6
- 67) Vilella A, Dal-Re R, Simo D, et al. Reactogenicity profile of tetanus-diphtheria(adult-type) vaccine: results of a naturalistic study performed at an adult vaccination center. *J Clin Pharmacol* 2000;40:1267-73
- 68) Michael EP, Mark MB, William AK, et all. Acellular pertussis vaccine booster combined with diphtheria and tetanus. *Pediatrics* 2006;117:1084-93
- 69) Chan SH, Tan PT, Han HH, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a reduced-antigen-content diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine as a single-dose booster in Singaporean adults. *Singapore Med J* 2006;47:286-90
- 70) Larche P, Barrand M, Wood Sc, et al. The immunogenicity and safety of a new combined diphtheria, tetanus and poliomyelitis booster vaccine. *Infection* 1999;27:49-56

11. Annex

11.1 Expected Adverse Events and Precautions

11.1.1 Expected adverse events and precautions in use of <study vaccine>

These documentation have to be written on the basis of non-clinical test results performed by each developers.

11.1.2 Expected adverse events and precautions in use of Boostrix Prefilled Syringe

1. DO NOT ADMINISTER TO FOLLOWING PATIENTS:

- 1) Those who had hypersensitivity to previous diphtheria, tetanus or pertussis vaccination, or those who are hypersensitive to an ingredient of this vaccine
- 2) Those who have experienced encephalopathy with its etiology unknown in 7 days after previous vaccination containing pertussis ingredient; Then, pertussis vaccination shall be discontinued, and diphtheria-tetanus vaccine shall be used.
- 3) Those who have experienced temporary thrombopenia or neurological complication after previous diphtheria and/or tetanus vaccination

2. CAREFULLY ADMINISTER TO FOLLOWING PATIENTS:

- 1) Like other vaccines, patients with acute severe febrile disease shall delay vaccination. However, mild infection is not contraindicated for vaccination.
- 2) Attention shall be paid to those with thrombopenia or blood coagulation disorders because bleeding may occur after intramuscular injection. The injection site shall not be rubbed but pressed down for more than 2 minutes.

- 3) After pertussis vaccination, if one of the following responses which may be associated with pertussis vaccination occurs, whether to administer vaccine containing pertussis ingredient shall be carefully considered:
 - Fever more than 40°C which occurs in 48 hours after vaccination, not by other identifiable cause
 - Collapse or shock in 48 hours after vaccination(hypotonia-areflexia)
 - Tears that are continued for more than 3 hours and cannot be calmed down, occurring in 48 hours after vaccination
 - Convulsion accompanied with or not accompanied with fever in 3 days after vaccination
 - Even in this case, in the case that like pertussis epidemic time, potential benefit by vaccination pertussis exceeds potential risk, vaccination may be considered.
- 4) Medical history of convulsion or family history of convulsion or adverse event after DTP vaccination is not contraindicated for vaccination but careful administration is required.
- 5) If Guillain-Barre syndrome appeared in 6 weeks after vaccination including tetanus toxoid, use of this vaccine or vaccine containing tetanus toxoid shall be determined consideration of risk and benefit.
- 6) For patients with progressive neurologic disease, uncontrollable epilepsy or progressive encephalopathy, or unstable neurologic condition (e.g. cerebrovascular attack and acute encephalopathy), use of this vaccine or vaccine containing pertussis antigen shall be carefully determined in consideration of risk and benefit.
- 7) Those who experienced Arthus-Type Hypersensitivity after they received vaccine containing tetanus toxoid generally have a high antitoxin level in blood. Such persons shall not receive this vaccine or any other vaccine containing tetanus toxoid in 10 years at least following the last administration of vaccine containing tetanus toxoid.

- 8) The tip cap and rubber plunger of the prefilled syringe may contain natural latex rubber and cause allergic reactions in those who are sensitive to latex, so it shall be carefully administered.

3. Adverse event

〈Clinical study〉

Approximately 3,000 subjects were administered a single dose of this vaccine in the clinical study.

The reactions that most commonly occurred following vaccination were local reactions on the injection site(pain, redness, and edema, which were observed in 50~92% of subjects in each clinical study. These reactions appeared in 48 hours following vaccination, and all the symptoms disappeared without sequela.

The following safety profile is based on clinical study data of administration of this vaccine to 1,931 children(aged above 10 years), juveniles, and adults.

The reported adverse events are listed according to frequency as mentioned below:

Very common ($\geq 10\%$)

Common ($\geq 1\%$ and $< 10\%$)

Not common ($\geq 0.1\%$ and $< 1\%$)

Rarely ($\geq 0.01\%$ and $< 0.1\%$)

Very rarely ($< 0.01\%$)

· Systemic abnormalities and injection site symptoms:

- Very common: Injection site reactions(pain, redness, edema, etc.), fatigue, discomfort
- Common: Pyrexia($\geq 37.5^{\circ}\text{C}$), injection site reactions(knotting and sterile abscess at injection site)
- Not common: Pyrexia($> 39.0^{\circ}\text{C}$), influenza-like disease, pain

- Neurological disorders
 - Very common: Headache
 - Common: Vertigo
 - Not common: Faint
- Gastrointestinal disorders
 - Common: Nausea, gastrointestinal disorders
 - Not common: Diarrhea, vomiting
- Musculoskeletal and connective tissue disorders:
 - Not common: Arthralgia, myalgia, joint stiffness, musculoskeletal stiffness
- Skin and subcutaneous tissue disorders
 - Not common: Hyperhidrosis, itching, rash
- Blood and lymphatic system disorders
 - Not common: Lymphadenopathy
- Infection
 - Not common: Upper respiratory infection, pharyngitis
- Respiratory, chest, and mediastinal disorders
 - Not common: Cough

〈Post-marketing surveillance〉

- Blood and lymphatic system disorders
Rarely: Angioedema
- Immune system disorders
Very rarely: Allergic reactions including anaphylactic reaction and anaphylactoid reaction
- Neurologic disorders
Rarely: Convulsion(accompanied with or not accompanied with pyrexia)

- Skin and subcutaneous tissue disorders

Rarely: Hives

- Systemic disorders and injection site reactions

Rarely: Broad edema on the injected limb, asthenia

In addition, adverse events which occurred as a result of a U.S. clinical study on Boostrix having different excipients are as mentioned below.

In a clinical study in U.S. juveniles aged 10~18 years, 3,080 received this vaccine and 1,034 received Td vaccine once. And in the U.S., another clinical study was conducted to compare safety of this vaccine with other Tdap vaccine approved in the U.S. in 2,284 adults aged 19~64 years.

Solicited adverse events in a safety study in U.S. juveniles

Table 1 shows solicited local and systemic adverse events which occurred in 15 days following use of this vaccine or Td vaccine in the total vaccinated cohort.

4.6% of group receiving this vaccine and 4.0% of group receiving Td vaccine reported injection site pain of grade 3(painful even when it is not touched and/or interfering with the daily life). Difference in incidence rate associated with pain of grade 3 fell within the clinical range of predefined noninferiority.

Table 1. Incidence rate of solicited local adverse events or systemic adverse events at 15 days following vaccination* in juveniles aged 10~18 years(total vaccinated cohort)

	Study vaccine (N=3,032) %	Td (N=1,013) %
Systemic		
Pain, all ¹⁾	75.3	71.7
Pain, grade 2 or 3 ¹⁾	51.2	42.5
Pain, grade 3 ²⁾	4.6	4.0
Systemic		
Redness, all	22.5	19.8
Redness, > 20 mm	4.1	3.9
Redness, ≥ 50 mm	1.7	1.6
Systemic		
Edema, all	21.1	20.1
Edema, > 20 mm	5.3	4.9
Edema, ≥ 50 mm	2.5	3.2
Systemic		
Increased arm circumference, >5 mm ³⁾	28.3	29.5
Increased arm circumference, >20 mm ³⁾	2.0	2.2
Increased arm circumference, >40 mm ³⁾	0.5	0.3
Systemic		
Pyrexia, ≥37.5°C ⁴⁾	13.5	13.1
Pyrexia, > 38°C ⁴⁾	5.0	4.7
Pyrexia, > 39°C ⁴⁾	1.4	1.0
Systemic		
Headache, all	43.1	41.5
Headache, grade 2 or 3 ¹⁾	15.7	12.7
Headache, grade 3	3.7	2.7
Systemic		
Fatigue, all	37.0	36.7
Fatigue, grade 2 or 3	14.4	12.9
Fatigue, grade 3	3.7	3.2
Systemic		
Gastrointestinal symptoms, all ⁵⁾	26.0	25.8
Gastrointestinal symptoms, grade 2 or 3 ⁵⁾	9.8	9.7
Gastrointestinal symptoms, grade 3 ⁵⁾	3.0	3.2

Grade 2=local: painful whenever moving the arm; systemic: influencing the daily life

Grade 3=local: painful even when it is not touched and/or interfering with the daily life; systemic: interfering with the daily life

*: On vaccination day and at 14 days

1) : When compared with Td vaccine, it was found to be statistically significantly high with this vaccine(p<0.05).

2) : In connection with grade 3 injection site pain, this vaccine is not inferior to Td vaccine.

3) : Mid-upper part of the vaccinated arm

4) : Oral or axillary temperature

5) : Gastrointestinal symptoms including nausea, vomiting, diarrhea and/or abdominal pain

Unsolicited adverse events in a safety study in U.S. juveniles

The incidence rate of unsolicited adverse events, which were reported within 31 days following vaccination, was similar between groups(study vaccine group: 25.4%, Td vaccine group: 24.5%).

Solicited adverse events in a safety study in U.S. adults

Table 2 shows local and systemic adverse events, which occurred within 15 days following use of this vaccine or other Tdap vaccine in the total vaccinated cohort.

Table 2 Incidence rate of solicited local adverse events or systemic adverse events in 15 days* following vaccination in adults(total vaccinated cohort)

	Study vaccine (N=1,480) %	Tdap (N=741) %
Local		
Pain, all	61.0	69.2
Pain, grade 2 or 3	35.1	44.4
Pain, grade 3	1.6	2.3
Redness, all		
Redness, > 20mm	4.0	6.2
Redness, ≥ 50mm	1.6	2.3
Edema, all		
Edema, > 20mm	3.9	6.3
Edema, ≥ 50mm	1.4	2.8
Systemic		
Pyrexia, ≥ 37.5°C ¹⁾	5.5	8.0
Pyrexia, > 38°C ¹⁾	1.0	1.5
Pyrexia, > 39°C ¹⁾	0.1	0.4
Headache, all		
Headache, grade 2 or 3	11.1	10.5
Headache, grade 3	2.2	1.5
Fatigue, all		
Fatigue, grade 2 or 3	9.1	9.4
Fatigue, grade 3	2.5	1.2
Gastrointestinal symptoms, all ²⁾		
Gastrointestinal symptoms, grade 2 or 3 ²⁾	4.3	5.7
Gastrointestinal symptoms, grade 3 ²⁾	1.2	1.3

Grade 2=local: painful whenever moving the arm; systemic: influencing the daily life

Grade 3=local and systemic: interfering with the daily life

*: On vaccination day and at 14 days

1) : Oral temperature

2) : Gastrointestinal symptoms including nausea, vomiting, diarrhea, and/or abdominal pain

Unsolicited adverse events in a safety study in U.S. adults

The incidence rate of unsolicited adverse events which were reported in 31 days following vaccination was similar between groups(study vaccine group: 17.8%, Tdap group: 22.2%).

4. General precautions

- 1) It is desirable to examine medical history(particularly, previous vaccination and potential of undesirable reactions) and conduct medical examination prior to vaccination.
- 2) Proper emergency measures shall be prepared to cope with anaphylactic reaction which may occur after vaccination, like any other vaccines for injection.
- 3) Human Immunodeficiency Virus(HIV) infection is not regarded as contraindication for vaccination. Immunosuppressed patients may not show an expected post-vaccination immune reaction.
- 4) Like other vaccines, a protective immune reaction may not show in all vaccinees.
- 5) This vaccine can be administered to those who have not received pertussis vaccination or have not completed primary pertussis vaccination. However, booster response from booster vaccination may occur only in patients who have received primary vaccination or have been naturally infected.
- 6) This vaccine is unlikely to influence driving or operating machinery.
- 7) This vaccine is not intended to be used for medical treatment.

- 8) If Guillain-Barre syndrome appeared in 6 weeks after vaccination including tetanus toxoid, risk of the syndrome may increase when patients receive vaccine containing tetanus toxoid like Boostrix thereafter.
- 9) Faint or shock-like condition(hypotonic-hyporesponsive episode), and convulsion were very rarely reported in 2-3 days after DTPa vaccination and DTPa combined vaccination.
- 10) As a psychological response by needle injection, faint may occur before or after vaccination. It is important to prepare for procedure to prevent a faint-induced injury.

5. Drug interaction

- 1) This vaccine, if necessary, may be simultaneously administered with other vaccine or immunoglobulin. If this vaccine is simultaneously administered with other vaccine or immunoglobulin, it shall be administered onto different injection sites.
- 2) Like other vaccines, a sufficient reaction may not appear in patients receiving immunosuppression therapy or with immunodeficiency.
- 3) When this vaccine is simultaneously administered with Fluarix, the geometric mean concentration(GMC) of inactivated pertussis filamentous haemagglutinin(FHA) and inactivated pertussis 69kDa outer membrane protein(PRN) was lower than single group.

6. Use in pregnancy and lactation

- 1) Reproductive toxicity to this vaccine was not conducted, but whether this vaccine has an adverse effect on the fetus and has an effect on reproductive ability when it is administered to pregnant women is not known. Generally, it is not recommended that this vaccine is administered to pregnant women, but this vaccine can be administered only when there is a certain risk of pertussis.

- 2) Fertility test for this vaccine was not conducted but in developmental toxicity test, influence of this vaccine upon embryo-fetal development was evaluated in pregnant rats. Animals were administered Infanrix before pregnancy, and then this vaccine during organogenesis period(at 6, 8, and 11 days) and late in pregnancy(at 15 days) at 0.1 mL/rat/time(45 times of human dose when considering weight). No adverse reactions associated with pregnancy and lactation parameters, embryo-fetal development or pre-birth development were observed. No proof of fetal abnormality or malformation was observed.
- 3) Safety of this vaccine has not been evaluated in nursing women. Whether or not this vaccine is transferred to breast milk is unknown. This vaccine shall only be vaccinated to nursing women when its benefit exceeds risk.

7. Geriatric use

- 1) In a clinical study(in U.S.) in elderly people, the number of elderly people aged 65 years or older who received this vaccine was 1,104, and of these, the number of those aged 75 years or older was 299. The median age of subjects enrolled in this study was 71.6 years(ranging from 65 to 90 years).

8. Cautions at use

- 1) Do not inject this vaccine intravenously, intradermally, and subcutaneously.
- 2) Shake well the vaccine at use to maintain uniform white suspension.
- 3) Prior to vaccination, visually check if there is foreign matter and/or abnormal physical appearance. Once an abnormal condition appears, discard the vaccine. .
- 4) Do not mix the vaccine with other one in the same syringe.

9. Cautions at storage

- 1) Keep the vaccine refrigerated(at 2~8℃) and lightproof.
- 2) Do not keep the vaccine frozen; if it the drug frozen, discard it.
- 3) This vaccine will be stable at 21℃ at 8 hours after it is taken out of the refrigerator.

12. LIST OF APPENDICES

Appendix 1. Subject information and informed consent form

Appendix 2. Clinical trial sites and investigators

Appendix 3. Subject indemnification

백신 다국가 임상시험 프로토콜 정보집

발 행 일 : 2016년 7월
발 행 인 : 식품의약품안전평가원장 손여원
편 집 위 원 장 : 의료제품연구부장 홍성화
편 집 위 원 : 생물약품연구과
정자영, 김재옥, 김병국, 강현경, 최찬웅,
박상진, 김소영
(주)클립스 지준환
발 행 부 서 : 식품의약품안전평가원 생물약품연구과

연 락 처 : 식품의약품안전평가원 생물약품연구과
전 화 번 호 : 043) 719-4702~8
팩 스 번 호 : 043) 719-4700
