

🔴 팬데믹 대응을 위한 신속 백신 임상시험 전략

University of Saskatchewan 임현자 교수
제약바이오산업단 곽수진, 정혜윤, 홍가빈

Contents

- I. 연구 배경
- II. 백신 개발을 위한 임상시험 개요
- III. COVID-19 백신 개발에 적용된 신속 임상시험 전략
- IV. 팬데믹 대비 백신 신속 개발을 위한 임상시험 설계 방법
- V. 신속 백신 개발을 위한 임상시험 전략 제언



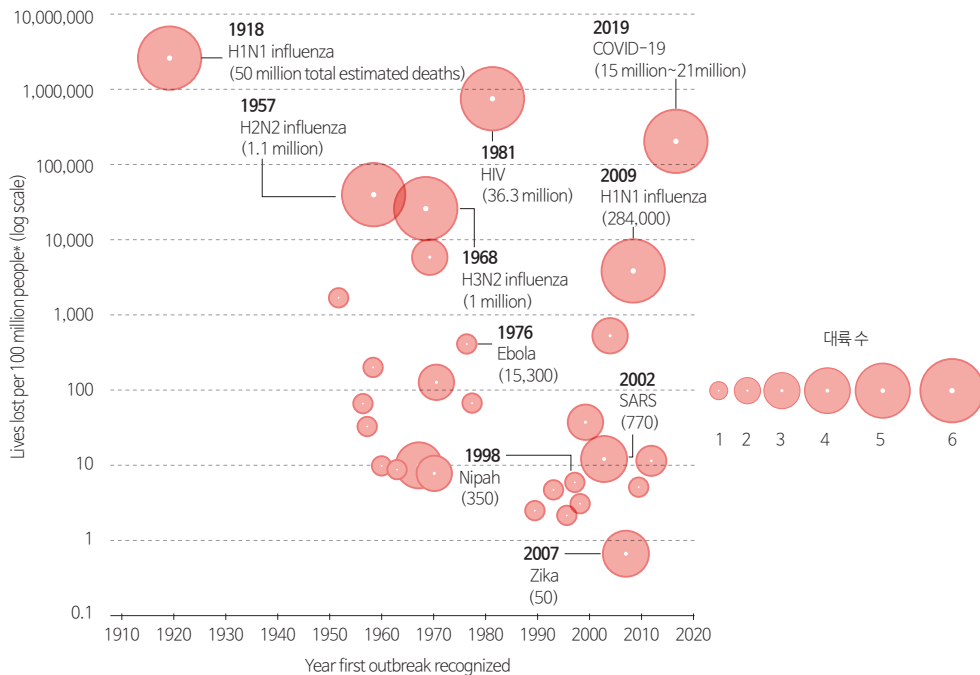
I 연구 배경

- COVID-19는 2019년 12월 중국 후베이성 우한에서 호흡기 SARS-CoV-2 바이러스(COVID-19)의 첫 사례 보고가 있는 후 짧은 시간에 전 세계로 전파되어 WHO가 2020년 3월 11일에 글로벌 팬데믹으로 선언

 - 2022년 8월 기준 5억 3천여 명의 감염이 확인되었으며, 약 640만 명이 COVID-19로 인해 사망함 (www.who.int)
- COVID-19는 RNA 바이러스로 새로운 인간 숙주에 적응하는 동안 변이를 만들어 내며 유전적으로 진화하였으며, 이중 WHO에서 우려 변종(Variant of Concern, VOC)으로 간주한 변종은 다음과 같음

 - 알파(B.1.1.7): 2020년 12월 영국에서 보고된 첫 번째 변종
 - 베타(B.1.351): 2020년 12월 남아프리카에서 첫 보고
 - 감마(P.1): 2021년 1월 브라질에서 첫 보고
 - 델타(B.1.617.2): 2020년 12월 인도에서 첫 보고
 - 오미كرون(B.1.1.529): 2021년 11월 남아프리카에서 첫 보고
- COVID-19 발생은 글로벌 사회에 스페일오버 현상의 심각성을 일깨우는 계기가 됨

 - 스페일오버(Spillover)란 특정 종에서 서식하던 바이러스가 여러 요인으로 인해 중간 장벽을 넘어 다른 숙주로 전파되는 현상을 일컫음
 - 스페일오버로 인해 인수공통 감염병이 빈번해지고, 그 파급효과도 점점 치명적으로 되어가고 있음 (그림 1)



[그림 1] 스페일오버 위험의 증가¹⁾

- 아직도 진행 중인 COVID-19 감염과 변이 발생 그리고 신변종 병원체에 의한 팬데믹에 대비하기 위해 신속한 백신 개발 시스템을 구축하는 것이 글로벌 보건에 중요한 이슈로 떠오름²⁾

 - CEPI를 포함한 국제사회는 COVID-19 백신이 100일 안에 개발되었다면 6700만 건 이상의 감염사례가 확인된 20년 12월 8일에 이뤄졌던 첫 접종 대신, 380만건 미만의 사례가 기록된 5월 8일에 백신 접종이 시작되어 수백만 명의 인명 피해와 경제적 손실을 줄일 수 있었을 것이라 분석함³⁾

- 이에 따라 CEPI는 백신의 필요 인지 시부터 100일 안에 백신 개발을 완료하기 위한 “100-day Mission”을 시작하였으며, 크게 다음의 5가지 목표를 세움³⁾
 - 대표적인 병원종 (Prototype)에 대한 백신 라이브러리 구축
 - 대표적인 병원종에 대한 백신의 안전성 자료 사전 확보
 - : 신종 변이 발생 시 대표 병원종과 다른 변이 부분만 검증하여 신규 백신을 신속히 출시하기 위함 (예: 계절성 인플루엔자 백신)
 - 신속한 적용이 가능한 백신 플랫폼 및 분석 방법 개발
 - 백신의 신속한 개발 및 생산을 위한 백신 제조역량과 임상시험 네트워크 유지
 - 글로벌 파트너십과 협력·자금 조달·데이터 공유를 위한 거버넌스 구축
- 본 보고서에서는 백신 개발에 있어 가장 많은 시간이 소요되는 임상시험을 중심으로 COVID-19 백신이 신속하게 개발될 수 있었던 요인을 분석하고, 이에 근거하여 팬데믹 상황에서 백신을 신속하게 개발하기 위한 전략을 모색하고자 함

II 백신 개발을 위한 임상시험 개요

- 모든 백신은 백신 면역원성 임상시험과 유효성 임상시험을 통해 안전성과 효능의 확인이 필요함
 - 백신 면역원성 임상시험
 - 면역원성 결과변수는 면역학적 반응을 기반으로 한 지표 (ICP*)로서, 중화항체 반응률, 면역 반응 속도 등이 있으며, 대부분의 백신 면역원성 임상시험은 비열등성 또는 동등성 시험을 기반으로 함
 - * ICP (Immunological Correlate of Protection, 면역학적 지표, 면역학적 바이오마커, 면역 대리 표지자): 백신의 임상적 효능을 반영할 수 있는 면역학적 지표. 백신의 효능을 예측할 수 있는 수단이며, 질병 혹은 감염 상태에서부터 방어할 수 있는 면역 반응의 양적 기준을 말하며 백신 접종 후 한 개인의 면역 상태를 평가할 수 있는 방법
 - 백신 유효성 임상시험
 - 백신 효능의 정도에 따라 백신의 직접 효과, 간접 효과 혹은 전체 효과로 구분됨
 - 유효성 결과변수는 일반적으로 중증도와 상관없이 백신 또는 위약의 마지막 접종 이후의 정해진 시점에 실험실에서 확인된 감염률로 정의
 - 백신 유효성 검증에 있어서 무작위 이중 눈가림 위약대조 병렬 임상시험 (Randomized, double-blinded, placebo-controlled, parallel-group study)이 임상시험 결과의 편향을 최소화할 수 있는 방법임

■ 일반적인 백신 개발단계

- 백신 개발은 다른 의약품 개발과정과 마찬가지로 백신 후보물질 탐색, 전임상시험, 임상시험, 규제 기관 승인의 절차를 거치며 후보물질 발견에서 허가까지 10~15년의 시간이 소요됨
- 후보물질 탐색
 - 면역 반응을 유발시킬 수 있는 최적의 항원 물질을 결정하는 단계
 - 항원에는 바이러스 유사 입자, 약화된 바이러스/박테리아, 약화된 박테리아 독소 또는 병원체에서 파생된 기타 물질을 포함
 - 일반적으로 2~4년 소요

◎ 전임상시험

- 동물 실험을 통해 후보 백신의 안전성, 면역원성, 질병 예방 가능성 평가
- 후보 백신의 면역 반응 생성 능력에 따라 임상시험 단계로 진행할지를 결정
- 전임상 연구 결과로부터 인간에게서 발생할 수 있는 면역 반응에 대한 통찰을 얻고, 임상시험을 위한 안전한 초기 용량과 투여 방법을 결정할 수 있는 근거 마련
- 일반적으로 1~2년 소요

◎ 임상시험계획 승인

- 조직/세포 배양 실험을 포함한 전임상시험의 결과로 임상시험계획(IND, Investigation New Drug)을 규제 당국에 제출하며, 규제 당국이 이를 승인하면 인간을 대상으로 1상, 2상, 3상의 임상 연구가 시작됨
- 단계별 임상시험 실시 전, 이전 단계의 임상시험 결과와 이에 근거한 임상시험 계획을 규제 기관에 승인받아야 하며, 결과분석, 임상시험 계획 수립 등의 행정 절차 진행에 상당한 시간이 소요됨

◎ 1상 임상시험(임상 약리시험 등)

- 후보 백신의 안전성 평가 단계로 백신이 유발하는 면역 반응의 유형과 정도 결정
- 일반적으로 비맹검/오픈 라벨로 설계하며, 임상시험의 연구 조건이 주의 깊게 모니터링되고 엄격하게 제어됨
- 20~80명의 소규모 건강한 성인 지원자를 대상으로 함
- 아동이 대상인 경우, 먼저 성인을 대상으로 한 다음, 대상자의 연령을 점차 낮추며 진행함
- 1상 임상시험이 유의한 결과를 도출하였을 때, 2상 임상시험으로 계속 진행

◎ 2상 임상시험(치료적 탐색 임상시험 등)

- 후보 백신의 안전성, 면역원성, 투여 용량, 접종 일정 및 투여 방법을 연구
- 일반적으로 피험자를 백신 집단과 위약 집단 (혹은 다른 대조 백신)으로 무작위 배정
- 100~3000명의 지원자를 대상으로 하며, 이 단계의 참가자는 백신의 실제 투약 대상과 동일한 특성 (예: 연령, 성별)을 가짐

◎ 3상 임상시험(치료적 확증 임상시험 등)

- 백신 개발의 목적이 되는 질병에 대해 효과적인지를 결정
- 대규모의 임상시험 대상자로부터 후보 백신의 부작용을 탐지하려는 안전성 연구
- 수천~수만 명의 지원자를 대상으로 하며 대부분의 3상 임상시험은 다국가, 다기관, 무작위, 이중 맹검 방식으로 설계하여 백신 성능의 결과가 다양한 인구 집단에 적용되도록 함
- 일반적으로 최대 수천 명의 시험 대상자가 요구되는 다른 의약품에 비해 백신 임상 3상은 최소 수천 명 이상의 대규모 대상자가 필요하며, 타 의약품과 달리 승인을 위해 표본 수 계산이 별도로 필요하지 않음

◎ 백신 사용 승인 허가

- 백신 개발자는 규제 당국에 생물학적 제제 허가신청서 (BLA, Biologic License Application) 제출
- 규제 당국은 백신의 안전성과 유효성 관련 데이터 분석 정보를 확인하고 평가
- 규제 당국은 백신 제조공장을 실사함
- 규제 당국은 허가 후 제조업체의 생산 시설과 생산 현황을 지속적으로 모니터링함

◎ 4상 임상시험

- 4상 임상시험은 백신 시판 후 감시 활동
- 제조업체는 안전성, 효능 및 기타 잠재적 용도에 대해 승인된 백신을 계속 시험할 수 있음
- 백신으로 인한 부작용 사례와 백신의 안전성 데이터는 규제 기관에 의해 지속적으로 모니터링됨

III

COVID-19 백신 개발에 적용된 신속 임상시험 전략

■ 아스트라제네카, 모더나, 화이자 백신 개발에 적용된 전략

- 후보물질 탐색 및 전임상시험

 - COVID-19는 바이러스의 구조가 메르스와 매우 유사하여 메르스 연구결과물을 바탕으로 후보물질 탐색 단계에서 시간을 단축할 수 있었음⁴⁾
 - 모더나 백신은 동물을 대상으로 한 전임상시험을 생략하고 인간을 대상으로 한 임상시험을 시작하여 윤리적 논란의 대상이 되기도 하였음
 - 임상시험에 필요한 정보를 동물 실험 이외의 출처에서 얻을 수 있거나, 시험할 백신과 비슷한 백신의 동물 실험 데이터가 충분하다면 COVID-19와 같은 긴급 상황에서는 동물 실험 없이 임상 1상을 시작할 수 있다는 판단에 의한 것으로 임상시험과 동물 실험을 동시에 진행하는 것을 전제로 하였음⁵⁾
- COVID-19는 신속 백신 개발을 위해 1상과 2상, 2상과 3상, 혹은 1상, 2상, 3상을 모두 결합하는 심리스 설계(Seamless design)가 사용됨

 - 한 번에 2~3단계의 임상시험을 통합하여 설계, 실시함으로써 규제 기관의 승인, 행정적인 절차, 임상시험을 세팅하는 데 드는 시간을 절약할 수 있음
 - 모더나는 1상과 2상 시험을 각각 실시하여 3상 시작까지 총 19주가 걸렸으나, 화이자는 임상 1~3상을 통합하는 임상 설계로 13주 내에 2~3상 임상시험을 진행할 수 있었음
- 대규모 임상시험을 위해 광범위한 글로벌 임상시험 네트워크를 사용하였으며, 임상시험 수행기관의 시험 수행 능력, COVID-19 발병률 등을 고려한 기관 선택을 통하여 최단기간에 환자가 모집될 수 있도록 함

 - 2000년 중반부터 추진된 미국의 CTTI, (Clinical Trials Transformation Initiative), 영국의 UKCRC (UK Clinical Research Collaboration), 유럽의 LS RIs (Life Science Research Infrastructures)와 같은 임상시험 역량 강화 정책을 통해 구축된 질병별 임상시험 네트워크가 COVID-19 백신 및 치료제 임상시험에 적극적으로 활용됨
 - 미국의 경우 COVID-19 환자를 입원시키는 병원에 대한 파격적인 지원금을 통해 임상시험을 위한 의료 인력 확보를 지원함
- 임상시험 실시 전부터 같은 플랫폼의 의약품제조 경험을 바탕으로 제조 공정을 개발하고, 신속한 품질 관리가 가능하도록 사전 준비함으로써 임상시험 시료 준비에 드는 시간을 단축함

 - 초기 임상시험 때부터 상업용 규모의 제조 준비를 하여 사용 승인 후 최단기간에 제품이 대량 생산, 공급될 수 있도록 함
- COVID-19에 대한 집단면역이 긴급히 필요하다는 점을 고려하여, FDA는 백신 효능 인정 기준을 상대적으로 낮게 설정하였음⁶⁾

 - FDA는 백신이 위약보다 최소 50%의 효능을 보여야 한다고 권고함
 - 여기서 효능은 감염사례 감소, 중증도 감소(중증에서 경증으로), 감염률 감소를 의미함
- 규제 기관은 임상시험 계획 승인, 사용허가 등을 최단기간 내에 결정하기 위하여 롤링 리뷰 프로세스를 적용하여 임상시험 자료를 검토함

 - 롤링 리뷰란 특정 의약품만을 위해 구성된 허가 전담팀이 제출 자료를 집중적으로 검토하는 것으로, 의약품 허가에 필요한 자료를 제약사가 모두 제출 완료한 뒤 심사에 착수하는 것이 아니라, 전임상, 임상, 독성시험, 기준 시험법 등 소분야별 자료가 완성되는 대로 심사하여 심사 기간을 단축하는 방식임

◎ 전통적인 백신 개발과 COVID-19 백신 개발과정 비교

〈 표1 〉 COVID-19 백신 개발 전략

		임상시험 이전	초기임상시험 (안전성, 투약, 면역원성 평가)	대규모 임상시험 (사건 기반 유효성 Event-based Efficacy 분석)	제출 및 승인
전통적인 백신 개발	기간	18개월	36개월	42개월	24개월
	예시	<ul style="list-style-type: none"> 임상 전 시험은 보통 1~2년이 걸리며, 실제 사람을 대상으로 한 시험은 그 질병이 발병되기까지 기다리는 경우도 있음 	<ul style="list-style-type: none"> GSK 대상포진백신 임상연구는 1상부터 2상까지 약 3년이 소요되었으며, 완료 후 3상 시작까지 4개월이 공백이 있었음 	<ul style="list-style-type: none"> Merck의 에볼라 백신 2~3상 연구는 1상 이후 1년 이내에 시작하여 3년 이내에 완료하였으나, 상업 제조 검증과정으로 인해 출시가 지연됨 	<ul style="list-style-type: none"> Merck의 에볼라 백신은 FDA의 부분적인 롤링 리뷰로 인해 다른 생물학적 제제보다 상대적으로 단기간(15개월)에 승인을 받을 수 있었음
COVID-19 백신 개발	기간	9~14주 (2~3개월)	14~19주 (3~6개월)	15~16주 (4개월)	5주 (1개월)
	기간 단축 요인	<ul style="list-style-type: none"> 유사 코로나 바이러스에 대한 이전 연구 결과 축적으로 후보물질 신속 개발 임상시험에 필요한 시험약의 신속 생산으로 후보물질 개발 후 지연 없이 임상시험에 진입 유사 백신에 대한 제조 공정이 미리 개발되어 있었음 생산 현장에 유사 백신 제조기술을 미리 이전하여 신규 백신 제조에 대비하게 함 신속한 품질 제어 및 출시 	<ul style="list-style-type: none"> 지속적인 개발 기관과 규제 기관의 소통 심리스 설계에 의한 중간 데이터와 3상 시작 사이의 시간 단축 상업용 규모의 제조를 위한 플랫폼 준비 	<ul style="list-style-type: none"> 대상자의 신속 등록을 위한 글로벌 임상시험 네트워크 사용 다양한 국가의 역학적 상황과 임상시험 역량을 고려한 기관 선택 	<ul style="list-style-type: none"> 임상 데이터를 롤링 리뷰하여 승인 소요 시간 단축 허가 서류 제출 일정을 최적화함
	예시	<ul style="list-style-type: none"> 유사 바이러스인 사스와 메르스에 관련 기존 연구로 COVID-19 바이러스 특성이 신속히 파악됨 옥스퍼드 대학이 2012년 개발 성공한 바이러스 벡터 기반 백신 플랫폼 (ChadOx1)이 최적화되어 있어, COVID-19 염기서열 공개 후 60일 만에 백신 후보물질을 제조할 수 있었음 	<ul style="list-style-type: none"> 모더나는 1상과 2상 시험을 각각 실시하여 3상 시작까지 총 19주 소요 반면 화이자는 1~3상까지 통합된 설계로 임상 2/3상 진입에 13주 소요 	<ul style="list-style-type: none"> 화이자는 글로벌 기관들의 네트워크와 통합된 1~3상 시험 설계를 활용하여 연구 54일 만에 3만 명의 환자가 등록될 수 있도록 함 	<ul style="list-style-type: none"> 화이자는 3상 중간 결과 발표 후 3주 이내에 FDA로부터 긴급사용 허가를 받음

	임상시험 이전	초기임상시험 (안전성, 투약, 면역원성 평가)	대규모 임상시험 (사건 기반 유효성 Event-based Efficacy 분석)	제출 및 승인
팬데믹 대응 백신 신속 개발 전략	<ul style="list-style-type: none"> 신속 생산이 가능한 백신 플랫폼에 기반하여 병원체 균주 라이브러리 구축 백신 제조과정 개발, 상업용 생산을 위한 스케일 업 연구, 대량 생산 제조시설로의 기술이전을 동시에 진행 	<ul style="list-style-type: none"> 동일 백신 플랫폼과 유사 병원균 백신 데이터를 활용한 임상 설계 임상 1~3상 통합 어댑티브 임상 설계를 통한 임상시험 효율화 면역원성에 대한 초기 면역학적 지표와 시뮬레이션 등을 통해 효과성 조기 입증 임상시험 기간 동안 상업용 대량 생산 준비 		<ul style="list-style-type: none"> 위험성 대비 편익을 평가하여 일부 집단을 대상으로 우선적으로 먼저 사용 승인을 하고 점차 대상 집단을 확장하여 사용을 승인

■ 비교 임상시험

- 감염병에 대한 최초의 백신을 개발하는 임상시험은 비교할 백신이 없는 상태이므로 위약대조(Placebo-controlled) 설계를 하여 위약 집단과 효능을 비교함

 - 아스트라제네카, 모더나, 화이자 백신 모두 임상시험에서 위약 집단을 사용
- 감염병에 대한 특정 백신의 효율성이 발표되거나 사용 승인이 된 후에는 위약 대조는 윤리적인 이유로 허가되기 어려우며, 후발 백신은 기존에 승인된 백신과의 효능 비교를 통해 효과를 입증하는 비교 임상시험을 수행하게 됨

 - 비교 임상 시험 대상자 수가 수만 명에서 수천 명으로 줄어 개발 비용과 소요 시간을 단축할 수 있으며, 이미 백신 접종률이 높은 상황에서 백신 미접종자를 대규모 모집해야 하는 어려움을 해결할 수 있음
 - COVID-19 팬데믹과 같이 백신 공급이 부족한 상황에서는 대조 백신 확보에 문제가 발생하기도 하였음
 - '21.4. 프랑스 발네바사가 개발한 COVID-19 백신(VLA2001)은 아스트라제네카 백신을 대조군으로 하는 비교임상(3상)을 승인받아 임상을 수행하였으며 6월 24일 EU로부터 판매허가를 받음
 - SK 바이오사이언스社의 스카이코비원도 비교 임상 방식으로 임상 3상을 진행하여 6월 29일 한국식약처로부터 판매허가를 받음

IV

팬데믹 대비 백신 신속 개발을 위한 임상시험 설계 방법

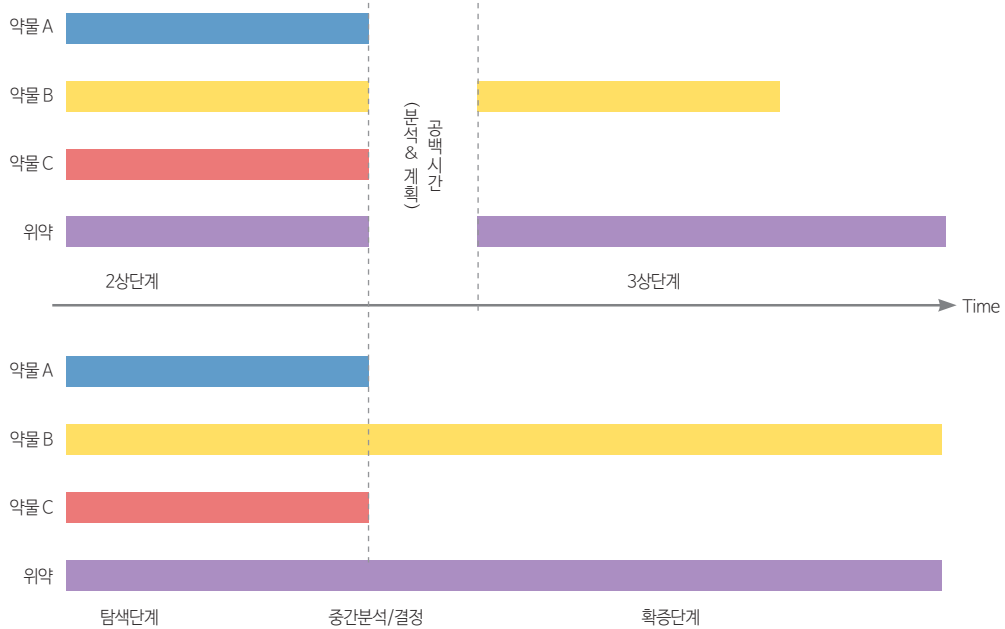
■ 후발 COVID-19 백신 개발을 위한 임상시험 설계 전략

- 진행 중인 COVID-19 백신과 관련된 위약 대조 임상시험은 백신 공급이 증가함에 따라 설계 일부를 수정해야 할 수도 있음
 - 후발 COVID-19 백신은 다가백신 (Polyvalent COVID-19 vaccine)이나 다양한 투여 경로 (예: 비강 또는 경구) 등 '1세대' 백신의 미충족 수요를 해결하기 위한 새로운 기술 플랫폼이 적용된 제품이 될 것임⁸⁾
 - COVID-19 예방 접종률이 증가함에 따라, 후발 백신에 대한 위약 대조 임상시험의 수행은 윤리적으로 더 이상 허용되지 않을 것임⁹⁾
 - 따라서 비교임상, 면역교연구(Immuno bridging study)가 대안이 될 수 있으며, 이를 가능하게 하기 위한 면역학적 지표(ICP) 확립 등의 기반 연구가 필요함

■ 새로운 팬데믹에 대비한 백신 임상시험 설계 전략

- COVID-19와 같은 팬데믹이 진행되는 동안 이에 대한 백신을 개발할 때에는 급변하는 역학에서 전염병 발병률 예측이 매우 어려움¹⁰⁾
 - 사회적 거리두기 및 검역과 같은 병원체 확산을 통제하는 공중보건의 중재 효과로 복잡성이 가중됨
 - 따라서 임상시험의 검정력과 정확성이 전체 임상시험 대상자의 규모가 아닌 확인된 전체 감염사례 수에 의해 결정되는 어댑티브 (Adaptive, 적응적) 임상시험 설계 도입이 적절함¹¹⁾
- 일반적인 백신 임상시험 설계
 - (1) 무작위 이중 맹검 위약 대조 병렬그룹 임상시험^{12) 13)}
 - 백신의 효능을 평가하기 위한 이중 맹검 위약 대조 임상시험은 백신 허가에 필요한 자료를 생성하는 데 있어 황금 표준이 되는 시험법임
 - 백신의 장기적인 부작용 혹은 위험이 아직 알려지지 않았을 경우, 위약 대조 시험은 윤리적인 문제가 없음
 - 이 설계는 임상시험 참여자의 건강과 안녕을 위협할 수 있는 위험성은 높으나, 데이터의 순수성이 손실될 가능성은 낮음
 - (2) 집단축차설계 (Group sequential design)^{12) 13)}
 - 사전 계획된 시점에서 축적된 데이터로 중간분석을 수행하여 효능 및 안전성을 평가
 - 중간분석 결과가 유효성이나 치료 혜택이 부족하다고 나올 경우, 계획서에 사전 명시된 임상시험 중지 기준(Stopping rule)에 따라 임상시험을 조기 중단함
 - 중간분석에서 충분히 유효성이 나타난다면, 계획된 연구 기간 이전에 임상시험을 조기 완료하여 자원과 시간을 절약할 수 있음
- 어댑티브(Adaptive, 적응적) 백신 임상시험 설계
 - 임상시험이 진행되는 동안 축적된 임상시험 데이터를 기반으로 임상시험 진행 중간에 설계 요소의 일부를 변경할 수 있음 (그림 2)
 - 팬데믹 기간 동안은 감염병의 역학적 상황이 변화할 수 있으므로 중간분석 결과에 따라 임상시험 방법을 변경할 수 있는 어댑티브 방식이 적합하며, 설계 변경은 사전에 면밀하게 수립된 임상시험 프로토콜과 통계분석계획(SAP)에 따라 함
 - 특히 발병률이 알려지지 않은 경우, 감염사례 중심으로 분석하는 어댑티브 설계가 필요함

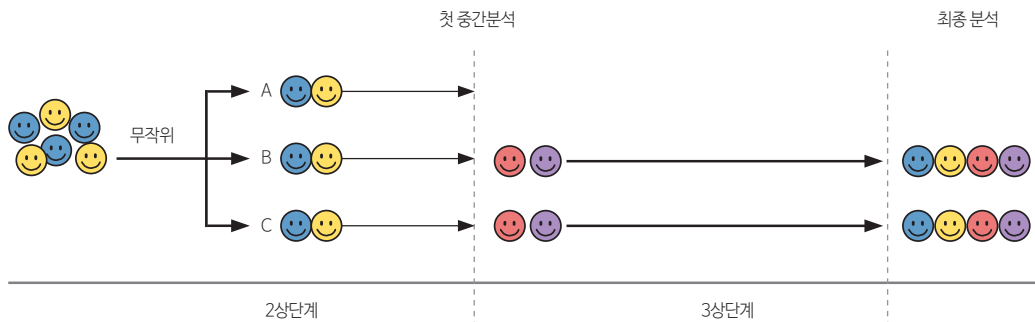
- 대표적인 어댑티브 설계에는 어댑티브 심리스 설계(Adaptive seamless design), 어댑티브 무작위 배정(Adaptive randomization), 표본 수 재계산(Sample size re-estimation), 어댑티브 강화설계(Adaptive enrichment design), 어댑티브 베이지안(Bayesian adaptive design) 설계 등이 있음¹⁴⁾



[그림 2] 피험자 등록 도식 (기존 고정 임상시험 vs 어댑티브 임상시험)¹¹⁾

(1) 치료집단 선택을 위한 어댑티브 심리스 설계 (Adaptive seamless design)

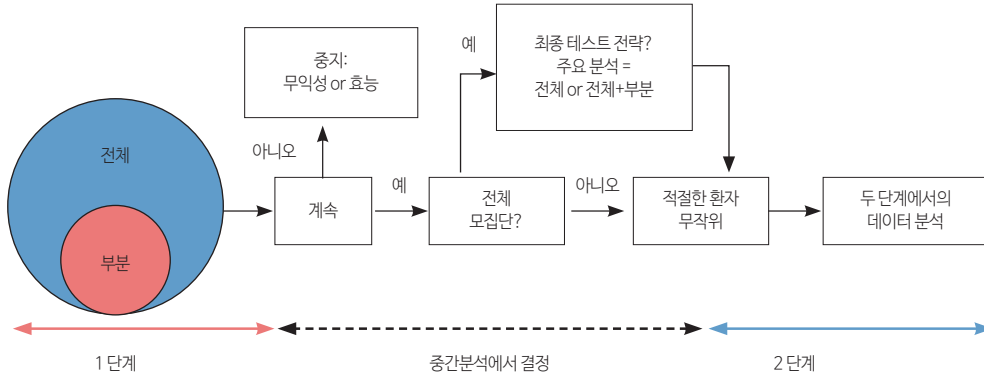
- 임상 1상부터 3상에 이르는 각 단계를 별도로 수행하는 기존의 임상시험과 달리 심리스 설계는 두 단계(1상과 2상, 혹은 2상과 3상)를 하나의 임상시험으로 결합 (그림 3)
- 임상시험 단계 사이의 공백 기간과 행정 절차를 피함으로써 자원과 시간을 단축할 수 있음
- 첫 단계에서 대조 집단을 제외한 무익한 치료집단을 탈락시킬 수 있음
- 최종 결과는 관련된 데이터를 통합하여 분석됨



[그림 3] 어댑티브 심리스 2/3상설계¹¹⁾

(2) 어댑티브 모집단 강화설계 (Adaptive population enrichment design)

- 임상시험 성공 확률을 극대화하기 위해 중간분석에서 유망한 환자 모집단만 선택하거나 수정을 허용하는 설계
- 백신 효능 임상시험 진행 중에 축적되는 감염률에 대한 정보를 근거로 특정 인구 집단에 집중하여 백신을 투여하는 강화 적응 설계 전략은 임상시험의 성공 확률과 전체 표본 수 크기 사이에서 균형을 이루도록 하는 설계임(그림 4)



[그림 4] 어댑티브 모집단 강화설계¹¹⁾

(3) 표본 수 재계산 어댑티브 설계 (Sample size re-estimation design)

- 백신 효능 및 발병률이 확실하지 않은 경우의 백신 임상시험 설계로 적절
- 임상시험 진행 중에 백신 효능 및 발병률에 대한 정보가 축적될 때, 중간분석 데이터 (맹검 또는 맹검해제)를 사용하여 최종 표본 수 크기를 수정
- 예를 들면 중간분석 결과가 예상보다 나쁜 결과를 나타내는 경우 중간 결과를 사용하여 표본 수를 재계산하여 임상시험이 적절하게 검증력을 가지도록 피험자 수를 늘릴 수 있도록 허용하는 설계
- 중간분석에서 측정된 발병률은 임상시험의 성공 가능성 평가에도 도움이 됨. 만일 낮은 사례 모집률로 임상시험 성공 가능성이 낮다면, 해당 연구는 조기에 중단 가능함

(4) 베이지안 어댑티브 설계 (Bayesian adaptive design)

- 알려지지 않은 백신 효과에 대한 가정을 설정하고, 새로운 데이터가 생성될 때마다 시험 중인 백신이 효과적인지 확률을 보완하는 방법
- 백신 효과에 대한 가정이 틀릴 수 있으므로 백신 효과의 평가를 위해서는 광범위한 시뮬레이션 연구가 반드시 필요¹¹⁾

(5) 백신 개발을 위한 마스터 프로토콜

- 마스터 프로토콜은 단일 임상시험의 구조 내에서 하나 이상의 환자집단에서 하나 이상의 실험용 제품을 평가하는 다수의 목표를 가진 프로토콜로서 효율성과 윤리적 측면에서 최근 몇 년 동안 많은 주목을 받음
- 마스터 프로토콜의 가장 큰 장점은 대상자의 적격성에 대한 스크리닝과 환자모집을 보다 효과적으로 할 수 있다는 점임
- 여러 후보 백신을 표준적인 공유 대조군에 비교함으로써 대조군의 활용성이 높아지고, 신속한 효능 및 안전성 결과 생성이 가능해짐. 또한, 전염병 유행 기간 다중 비교 시험 시에도 같은 대조군을 사용하여 더 많은 피험자를 보다 백신 치료법에 배정할 수 있음

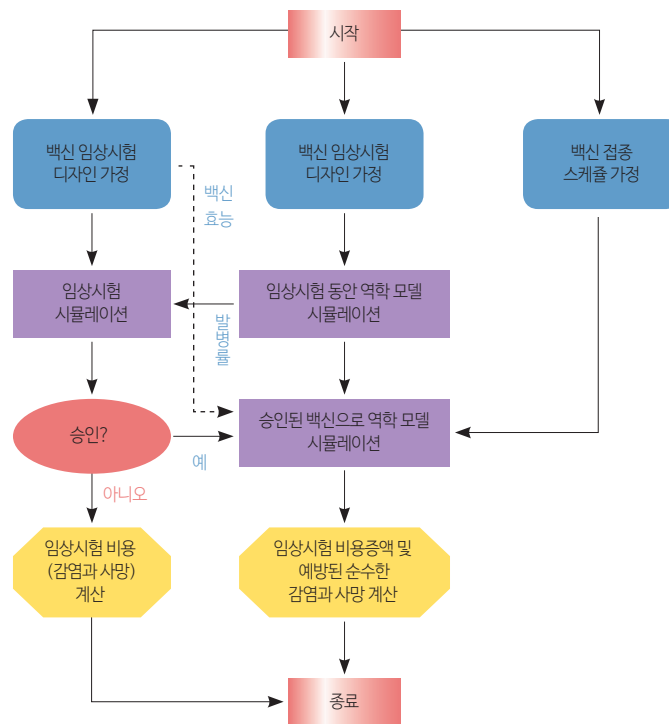
- COVID-19 백신 및 치료법 평가 연구에서 중요한 설계로 인식되고 있으며, 대표적인 사례로는 렘데시비르, 히드록시클로로퀸, 인터페론베타 등 여러 COVID-19 치료 후보 약물을 평가한 WHO의 RECOVERY 연구, 영국의 SOLIDARITY 연구, 미국의 ACTT 연구와 지역사회-획득 폐렴 연구인 REMAP-CAP, 고혈압 환자의 심혈관 질병 연구인 ASCOT 등이 있음¹¹⁾

● 실용적 임상연구 (Pragmatic trial)

- 일상적인 의료현장에서 관찰하여 수집한 실사용 데이터 (Real-World Data, RWD)를 사용하여 환자의 질병에 대한 실질적인 영향을 측정하는 임상시험으로 일반 RCT (Randomized clinical trial, 무작위 임상시험)보다 저비용으로 신속하게 평가할 수 있음
- 주로 전자건강기록 (EHR), 의료비 청구 데이터, 의약품 및 질병 레지스트리에서 나온 데이터와 모바일 기기와 같은 건강상태를 알려주는 의료기기를 통해 환자가 생성하는 데이터가 활용됨
- 실용 임상시험은 환자의 실생활 속에서 이루어지기 때문에 약물의 임상적 효과 및 영향, 비용 대비 효율성, 일어날 수 있는 모든 유해 사례 등을 반영함으로써 다양한 결과를 살피는데 적절함.
- RWD 플랫폼은 환자 진료나 처방 등을 통해 실시간 업데이트되기 때문에 환자의 질병 상태에 대한 신속한 파악이 가능하고, 특히 COVID-19 백신 등록 시스템의 경우 해당 백신 관련 효능 및 안전성 자료수집에도 기여함
- 전자기록된 RWD의 양과 다양성이 급격한 증가하고, RWD에 대한 접근성이 증가함에 따라 백신 개발을 위한 자료수집이나 백신 개발 임상시험 설계에서 RWD를 적극적으로 사용할 수 있는 기회가 늘어나고 있음

● 시뮬레이션 연구 (Simulation)

- 새로운 질병 'X' 팬데믹에 대한 백신 개발 시, 각 주요 단계에서 시뮬레이션을 광범위하게 활용해야 함
- 질병 'X'의 발병률이 아직 명확하지 않을 때, 역학 모델의 감염률을 기반으로 전염병의 경로, 바이러스의 전파율 등 다양한 시나리오를 시뮬레이션하여 유의미한 정보를 획득할 수 있음 (그림 5)
- 어댑티브 임상 연구와 같이 정교한 임상 설계와 분석이 필요한 경우, 시뮬레이션을 통해 여러 후보 백신의 효능과 임상시험 설계의 특성을 사전 분석해 봄으로써 임상 시험의 효율성을 증가시킬 수 있음



[그림 5] 시뮬레이션 프레임워크¹⁵⁾

V

신속 백신 개발을 위한 임상시험 전략 제언

- 국제사회가 추진하고 있는 백신 개발 기간을 100일로 단축하려면 그간 발전되어온 과학적 요소들을 활용하여 현재 개발 패러다임을 적극적으로 변화시킬 필요가 있음^{16) 17)}

(1) 어댑티브 임상 설계 적용

- COVID-19 백신 개발에 활용된 심리스 임상시험 방식으로 임상시험 기간을 단축하고, 급변하는 역학 상황에 따라 합리적으로 시험 방식을 조정할 수 있는 정교한 어댑티브 임상시험 설계가 필요함
- 마스터 프로토콜을 활용하여 하나의 임상시험에서 여러 백신 후보를 동시에 평가함으로써 임상시험 효율을 높여야 함

(2) 백신 유효성 평가지표의 조기 개발

- COVID-19 백신의 유효성은 중증화율, 치명률, 무증상자를 포함한 감염률을 지표로 하여 검증되었으며, 일정 수의 감염자 수를 확보하여 결과를 분석하기까지 상당한 시간이 소요됨.
- 따라서, 면역학적 지표(ICP)를 조기에 개발하여 임상시험에서 백신의 유효성을 평가하는 시간을 단축하고¹⁹⁾ 이러한 데이터를 기반으로 백신을 조기에 출시하는 방법도 고려해야 함²⁰⁾

(3) 글로벌 협력 임상시험 네트워크 구축

- COVID-19 백신 개발 경험을 통해 알 수 있듯이 팬데믹 상황에서는 임상시험 대상자를 단기간에 모집하고, 다양한 환자집단에 관한 연구를 동시에 수행하기 위한 글로벌 임상시험 네트워크가 필수적임
- 특히 질병에 대한 사전 정보가 부족한 신종 감염병은 REMAP 연구와 같은 어댑티브 백신 개발 플랫폼을 사전에 구축하여, 팬데믹 발생시 글로벌 협력을 통해 신속하고 유연하게 임상시험을 수행할 수 있어야 함

* REMAP (Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform): 2015년 시작된 중증 폐렴 환자의 치료 전략 개발을 위한 국제협력 연구 플랫폼. 22년 7월 현재 21개국 300여 개의 의료기관이 참여하고 있음. 원래 폐렴 연구를 위한 REMAP-CAP(Community-acquired pneumonia)으로 시작하였으나, COVID-19 치료제 연구를 위한 플랫폼으로 2020년부터 활용되어 다양한 COVID-19 치료제의 효능을 검증함. 실질적인 환자 진료 중에 발생하는 전자의료기록을 활용하며, 시험 중간 분석값에 따라 임상 대상, 임상자 수 등을 변경할 수 있는 어댑티브 방식으로 임상시험을 수행함.¹⁸⁾

- 국내 팬데믹 백신 임상 연구를 위한 제언

- 향후 발생할 팬데믹에 대비하여 장기적인 안목으로 안정적인 백신 R&D 인프라를 구축해 나가야 함
- 선택과 집중을 통해 우수한 연구들에 정부의 연구지원비가 대규모로 지원될 수 있도록 하고, 연구 과정을 철저히 관리하여 연구 성과로 이어질 수 있도록 유도해야 함
- 병원체와 질병의 특성을 조기 파악할 수 있는 역량, 임상시험 환자모집 전략, 유익성-위해성 측정치 등에 대한 정보를 축적하고 공유할 수 있는 플랫폼 구축 등 백신 개발 과정 전반에 걸쳐 취약한 부분을 강화해 나가야 함
- 어댑티브 임상시험, 실용 임상시험, 시뮬레이션 연구 등 혁신적인 임상연구 방식이 국내에도 활성화 될 수 있도록 관련 전문인력 양성과 함께 체계 구축이 필요함
- 감염병 분야 글로벌 네트워크에 적극적으로 참여하여 전문가 및 정보의 교류, 협력 연구가 활발히 이루어 질 수 있도록 추진해야 함



◆ 참고문헌

- [1] Nature. Want to prevent pandemics? Stop spillovers. May 12, 2022. <https://www.nature.com/articles/d41586-022-01312-y>
- [2] Chakraborty S, Mallajosyula V, Tato CM, Tan GS, Wang TT. SARS-CoV-2 vaccines in advanced clinical trials: Where do we stand? *Adv Drug Deliv Rev.* 2021 May;172:314-338.
- [3] CEPI. The global pandemic preparedness summit: On the road to 100-day vaccines. https://cepi.net/news_cepi/the-global-pandemic-preparedness-summit-on-the-road-to-100-day-vaccines/. Published March 29, 2022.
- [4] Deming ME, Michael NL, Robb M, et al. Accelerating Development of SARS-CoV-2 Vaccines-The Role for Controlled Human Infection Models. *N Engl J Med.* 2020 Sep 3;383(10):e63.
- [5] WHO. DESIGN OF VACCINE EFFICACY TRIALS TO BE USED DURING PUBLIC HEALTH EMERGENCIES - POINTS OF CONSIDERATIONS AND KEY PRINCIPLES. [www.who.int/docs/default-source/blue-print/working-group-for-vaccine-evaluation-\(4th-consultation\)/ap1-guidelines-online-consultation.pdf](http://www.who.int/docs/default-source/blue-print/working-group-for-vaccine-evaluation-(4th-consultation)/ap1-guidelines-online-consultation.pdf)
- [6] U.S FDA. Emergency Use Authorization for Vaccines to Prevent COVID-19: Guidance for Industry.. 2022. <https://www.fda.gov/media/142749/download>
- [7] Saville M, Cramer JP, Downham M, et al. Delivering Pandemic Vaccines in 100 Days - What Will It Take? *N Engl J Med.* 2022 Mar 2. doi: 10.1056/NEJMp2202669.
- [8] Bok K, Sitar S, Graham BS, Mascola JR. Accelerated Covid-19 vaccine development: milestones, lessons, and prospects. *Immunity* 2021;54: 1636-51.
- [9] Singh JA, Kochhar S, Wolff J, et al. WHO guidance on Covid-19 vaccine trial designs in the context of authorized Covid-19 vaccines and expanding global access: Ethical considerations. *Vaccine.* 2022 Mar 25;40(14):2140-2149.
- [10] Dean NE, Gsell PS, Brookmeyer R, et al. Design of vaccine efficacy trials during public health emergencies. *Sci Transl Med.* 2019;11(499): eaat0360.
- [11] 임현자. 어댑티브 설계 임상시험: 혁신과 기회. 황소걸음 출판사. 2022년.
- [12] 임현자. 임상시험 설계와 응용. 황소걸음 출판사. 2015년.
- [13] 임현자. 신약개발과 임상시험. 황소걸음 출판사. 2018년.
- [14] US FDA. Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics. Guidance for Industry. 2019 www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/adaptive-design-clinical-trials-drugs-and-biologics-guidance-industry
- [15] Berry DA, Berry S, Hale P, Isakov L, Lo AW, Siah KW, Wong CH. A cost/benefit analysis of clinical trial designs for covid-19 vaccine candidates. *PLoS One.* 2020 Dec 23;15(12): e0244418.
- [16] Joe CCD, Segireddy RR, Oliveira C, et al. Accelerating manufacturing to enable largescale supply of a new adenovirus-vectored vaccine within 100 days. December 23, 2021
- [17] Gov.UK. Joint statement from the UK government, CEPI, IFPMA, ABPI, BIA, BIO, and DCVMN on delivering the 100 days mission. <https://100days.cepi.net/cepi-uk-government-life-sciences-industry-100-days-mission/>. Published March 8, 2022.
- [18] REMAP-CAP (Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia) 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02735707>
- [19] Rappuoli R, De Gregorio E, Del Giudice G, et al. Vaccinology in the post-COVID-19 era. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021 Jan 19;118(3):e2020368118.
- [20] Jafari A, Danesh Pouya F, Niknam Z, et al. Current advances and challenges in Covid-19 vaccine development: from conventional vaccines to next-generation vaccine platforms. *Mol Biol Rep.* 2022 Mar. 2:1 - 15.



- ◎ 집필자 : University of Saskatchewan 임현자 교수 / 제약바이오산업단 박수진, 정혜윤, 홍가빈 ◎ 문의 : 043-713-8890
- ◎ 본 보고서의 내용은 작성자 개인의 의견으로서 한국보건산업진흥원의 공식 견해와 다를 수 있습니다. 보고서의 내용을 사용 또는 인용할 경우에는 출처를 명시하시기 바랍니다.
- ◎ 본 간행물은 한국보건산업진흥원 홈페이지(<https://www.khidi.or.kr>) 및 보건산업통계포털 (<https://www.khiss.go.kr>)에 게시되며 PDF 파일로 다운로드 가능합니다.