

호흡기세포융합바이러스 백신 평가 가이드라인(민원인 안내서)[\[안\]](#)

Guidelines on evaluation of respiratory syncytial virus vaccines

2022. ○○.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

바이오생약심사부 생물제제과

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

호흡기세포융합바이러스 백신 평가 가이드라인

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 : _____)	
	<input type="checkbox"/> 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 단순 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
지침서·안내서 구분	<input type="checkbox"/> 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세부 기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(☞안내서) <input type="checkbox"/> 아니오
기타 확인 사항	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
상기 사항에 대하여 확인하였음. 2022 년 ○○ 월 일 <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> 담당자 확 인(부서장) 김재욱 </div>		

이 안내서는 호흡기세포융합바이러스 백신 평가 가이드라인에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 참고로만 활용하시기 바랍니다. 또한, 본 안내서는 2022년 ○○월 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

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

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

전화번호: 043-719-○○○○○

팩스번호: 043-719-3450

제·개정 이력

연번	제·개정번호	발행일자	주요내용
1	안내서-	2022.○○.	제정

목 차

I. 서론	1
1. 개요	1
2. 일반 고려사항	2
II. 적용범위	10
III. RSV 백신의 개발, 제조 및 관리	12
1. 명칭	12
2. 제조 관련 고려사항	12
3. 기원 물질 관리	13
4. 백신 생산 관리	17
5. 충전 및 용기	21
6. 보관 및 유효기간	21
IV. RSV 백신의 비임상시험	24
1. 일반 사항	24
2. 후보 백신의 특성분석	24
3. 약리작용에 관한 자료	25
4. 독성에 관한 자료	30
V. RSV 백신의 임상시험	31
1. 도입	31
2. 면역원성 시험	32
3. 유효성 시험	36
4. 안전성 측면	44
VI. 참고문헌	47

I. 서론

1. 개요

인간 호흡기세포융합바이러스(human respiratory syncytial virus, RSV)는 모든 연령대에서 전 세계적으로 유행하는 하기도 감염(lower respiratory tract infection, LRTI)의 원인이며, 영·유아에서는 때때로 치명적일 수 있는 중증 모세 기관지염을 유발할 수 있다. 동반 질환이 없는 청소년 및 성인의 경우, 반복적인 RSV 상기도 감염(URTI)이 일반적이며, 그 범위는 무증상(subclinical) 감염으로부터 유증상 상기도 질환에 달한다. 우리나라에서 급성호흡기감염증은 「감염병의 예방 및 관리에 관한 법률」에 따라 제4급감염병으로 지정되어 있으며, RSV 감염증은 급성호흡기감염증 중 하나로 관리되고 있다.

RSV는 소아 감염의 질환 부담 외에도, 만 65세 이상 성인의 입원을 증가 및 쇠약한 고령자의 사망률 증가로 이어지며, 감염 시 인플루엔자로 인한 사망률에 근접하여 고령자에 있어 점차 중요한 병원체로 인식되고 있다. 성인의 중증 질환 발생 위험은 만성 폐 기저질환 및 순환계 질환, 기능적 장애로 인해 증가하며, 더 높은 바이러스 수치와 관련이 있다(1-6). 또한 1세 미만 영아 및 면역저하자에서는 병원 내 RSV 감염 위험(nosocomial threat)이 따른다(7). 골수 또는 폐 이식 후 RSV에 감염된 이들에게서 높은 사망률이 관찰되었다.

RSV 감염을 치료하는 안전하고 효과적인 항바이러스제가 없는 상황에서, RSV 백신 개발이 필요하다. 최근 수년간, RSV에 대한 생물학적 이해의 심화 및 관련된 기술적 진보에 따라 다수의 후보백신이 임상 개발에 돌입했으며, 그중 일부는 3상 임상시험을 진행하고 있다.

2. 일반 고려사항

2.1. 호흡기세포융합바이러스(Respiratory syncytial virus)

호흡기세포융합바이러스(RSV)는 *Pneumoviridae*과(科), *Mononegavirales*목(目)의 *Orthopneumovirus*속(屬)에 속한다. 이 속에는 인간 RSV, 소 RSV(bRSV), 설치류 폐렴바이러스가 포함된다. RSV 비리온(virion)은 숙주세포 원형질막에서 유래한 지질-단백 외피로 포장된 뉴클레오캡시드로 구성된다(8). RSV는 15,191~15,288개의 뉴클레오타이드로 구성된 단일 가닥의 비분절 음성-센스(negative-sense) RNA 유전체를 지니고 있다(8, 9).

RSV 외피는 3개의 막관통(transmembrane) 표면 당단백을 지니고 있으며, 부착 당단백질 G(RSV-G) 및 융합 당단백질 F(RSV-F), 작은 소수성(small hydrophobic) 당단백질 (RSV-SH)이라고 추정된다.

비(非)글리코실화 Matrix(M) 단백질(non-glycosylated matrix M protein)이 외피 안쪽의 표면에 존재한다. RSV-G와 RSV-F는 항체의 주요 표적이며 주요 방어항원(protective antigen)이다(8). 574 아미노산으로 구성된 RSV-F는 class I 융합단백질로서, 바이러스의 진입과 합포체(syncytium) 형성을 매개하고 이종이량체(heterodimers)로 이루어진 삼량체(trimer)를 구성하는 F1 및 F2로 분열한다. 비리온 표면의 RSV-F는 막 융합 도중 안정적인 융합 후 형태로 자연스럽게 이행하는 준안정적인(metastable) 융합 전 형태로 존재한다. RSV-F에는 중화와 관련된 최소 5개의 확인된 항원 부위가 있다. 300개 아미노산으로 구성된 RSV-G는 올리고머(oligomer)를 형성하는 것으로 보이지만, 이량체 또는 사량체 형태(tetrametric form)가 바이러스상의 지배적인 구조인지 여부는 알려지지 않았다. 이 단백질이 분비하는 단량체는 면역조절에 관여하며, RSV가 숙주 면역을 회피하도록 돕는 미끼 항원(decoy antigen)의 역할을 할 수 있다(8). RSV-G는 CX3CR1 및 다른 단백질과 상호작용할 수 있으나 *in vitro* 바이러스 진입 및 증식을 위해 필요하지는 않으며, 따라서 세포 부착에 있어서의 정확한 기능적 역할은 연구 중에 있다. RSV-G는 고도로 글리코실화되었으며, 중화항체의 표적인 중앙 보존 영역(central conserved domain)을 둘러싸고 분자의 각 말단에 뮤신-유사 영역(mucin-like

domain)을 지닌다. 가장 광범위한 유전적 다양성은 RSV-G의 뮤신 영역에서 발견된다(8, 10). 65개 아미노산으로 구성된 RSV-SH는 오랑체 이온통로(pentameric ion channel)이며 독감 바이러스의 M2 단백질과 유사하다. 이것이 중화항체의 표적은 아니지만, 항-SH-특이적 항체는 항체-Fc-매개 기전(antibody-Fc-mediated mechanism)을 통해 방어효과를 발휘할 수 있다(11).

인간 RSV에는 2가지의 주요 항원 아형(RSV/A 및 RSV/B)이 있는데, 주로 RSV-G 서열의 항원 소변이(antigenic drift) 및 중복(duplication)에 의해 결정되며, RSV-F를 포함하는 유전체 내 서열의 변이(genome-wide sequence divergence)도 동반된다.

2.2. 역학

인간 RSV는 세계적으로 호흡기 질환의 주된 원인이다. 이 바이러스는 모든 연령에서 감염을 유발한다. 조산아뿐 아니라 건강한 만기 출생 영아를 포함한 1세 미만의 어린 영아, 그리고 만성 폐 질환 및 선천성 심장 결함이 있는 어린 영아는 중증 질환 발생 위험이 가장 높으며, 생후 1~3개월에서 최고조에 달한다. 세계적으로, RSV에 의한 영·유아의 하기도 감염은, 입원이 필요한 3백만 건의 증례와 함께, 매년 3천만 건이 넘을 것으로 추정되며, 만 5세 미만 영·유아 입원의 가장 일반적인 이유가 되고 있다. 영·유아의 RSV 하기도 감염에 따른 세계 사망자 수는 연간 150,000명에 달하는 것으로 추산된다(12). 질병관리청에 따르면 우리나라 전체 RSV 감염자 신고건수 중 6세 이하 감염자가 93.8%에 해당하며(2021년 12월 기준), 모든 소아가 만 3세 이전에 적어도 한 번 이상 감염될 수 있다(13).

급성 RSV 감염과 연관된 사망자 수에 더하여, 만성 질환으로 인한 부담[예: 아동기 후기 중 재발성 천명(쌽쌽거림, wheezing) 및 천식]이 꽤 높을 수 있다. 영아기 초기의 중증 RSV 감염과 이후 생애 중 천식 사이에 직접적인 인과관계가 있는지 그리고 유증상 RSV 하기도 감염은 단지 천명 및/또는 천식에 대한 유전적 소인이 있는 이들에서 확인되는 것인지 여부는 정확히 알려지지 않았다. 수많은 요소가 아동기 후기의 RSV 모세기관지염 및 천명 질환의 원인이 되거나 이에 관여할 수 있다(14).

RSV 감염은 장기간 지속되는 멸균 면역(sterilizing immunity)을 유도하지 않으며, 일생 동안 반복되는 상기도 감염이 일반적이다. 성인 감염은 만 65세를 초과하는 성인 및 심장 및 폐 기저질환이 있는 경우에서 중증 감염이 더 일반적이며, 그 범위는 무증상에서 생명을 위협하는 감염에 달한다(15). RSV 전파는 온대지역에서는 (동절기 유행병으로) 뚜렷한 계절적 패턴을 따르지만, 열대지역에서는 우기 중 또는 연중 내내 발생할 수 있다(16-19). 질병관리청에 따르면 우리나라에서는 매년 10월부터 다음 해 3월까지 RSV가 주로 유행한다(13).

두 가지 주요 RSV 아형(RSV/A 및 RSV/B) 그리고 각 아형의 다수 유전형이 매년 RSV 지역 내 유행철 중 지배적이 되거나 공동 순환할 수 있다. 질환의 중증도와 특정한 RSV 아형 또는 유전형 사이의 관계는 아직 식별되지 않은 비일관적인 패턴을 보이면서 가변적이다.

2.3. 질환 및 진단

RSV의 잠복기는 일반적으로 3~6일(2~8일 범위)이다. 이 바이러스는 통상적으로 눈이나 코, 또는 드물게 입을 통해 감염된다. 이후, 주로 세포 간에 전파를 통해 기도의 상피세포를 따라 퍼진다. 바이러스가 하기도로 퍼지면서, 모세기관지염 및/또는 폐렴을 유발할 수 있다. 일차 감염은 종종 증상을 동반하며, 경증 상기도 감염에서 생명을 위협하는 하기도 감염까지 발생할 수 있다. 질환의 추이는 1주에서 수주 지속되면서 다양성을 보인다. 영아는 대부분 하기도 감염 질환 발생 이후 3~4일 이내에 호전된 징후를 보인다(20). RSV 감염은 종종 경증의 상기도 감염 질환의 형태로 성인에게도 발생한다. 그러나 성인의 경우, 특히 만 65세를 초과한 성인 그리고 율혈성 심부전이나 만성 폐색성 폐 질환과 같은 동반질환이 있는 자 또는 면역저하자의 경우에는 중증 질환으로 이어질 수 있다(21-23). 발열 및 전신 증상(constitutional symptom)은 인플루엔자 감염 시보다 발생 빈도가 낮다. 상기도 질환은 수일에 걸쳐 기침 또는 객담 생성이나 증가, 천명, 숨가쁨과 같은 하기도 질환 증상으로 진행된다. 비정상적 숨소리 및/또는 방사선학적 폐렴은 증례의 25~30%에서 발생한다. 동반질환자의 경우, 사망률은 6.5%~10% 범위이다(24, 25).

RSV 감염은 세포배양법을 사용하거나, 신속 진단법을 통한 바이러스 항원 또는

유전체의 직접 동정(direct identification)을 사용하여 진단할 수 있다. 진단은 혈청학적 시험으로 뒷받침할 수 있다. 그러나 이를 위해서는 급성 및 회복기 혈청 검체가 모두 필요하므로, 혈청학적 진단은 즉각적으로 실시할 수가 없다.

2.4. RSV 자연 감염에 대한 면역반응

선천적 및 적응적 면역반응은 RSV 감염의 통제 및 예방에 기여할 뿐 아니라 RSV 질환 발병의 원인으로 작용할 수도 있다. 생애에 걸쳐 면역반응 체계는 상당히 변화할 수 있다. 신생아, 영아, 어린이 및 성인에서 RSV에 대한 면역반응의 개체 발생(ontogeny)과 이후 조절에 대한 면밀하고 완전한 설명을 제공하는 일은 활발한 연구 영역으로 남아있다. 알려진 많은 파라미터 전체에 대한 자세한 설명은 본 문서의 범위 밖이지만, 다수의 심층적인 검토 결과를 찾아볼 수 있다(26-30). 여기에는 (i) 바이러스 중화항체, (ii) 혈청 및 점막 표면의 IgG 및 IgA 항체[항원결정기(epitope)-특이적 IgG 반응], (iii) RSV-특이적 CD8+ 세포독성 T-세포 및 CD4+ T-보조세포 반응을 수반하는 세포 매개성 면역이 포함된다.

방어 면역표지자(immune correlate of protection, ICP)가 확립되지는 않았으나, 고농도의 혈청 항-RSV 중화항체는 감염 후 중증 하기도 질환 위험의 실질적인 감소와 관련이 있다. 이러한 발견은 다클론 또는 단클론 항체의 수동적 투여를 실시한 연구의 결과 그리고 단클론항체 팔리비주맙의 허가를 이끈 연구 결과를 기반으로 하고 있다. 대다수 사람들에게 있어서 RSV 자연 감염에 대한 반응으로 유도된 중화 활성의 대부분은, RSV-F의 융합-전(pre-fusion) 형태에서 전적으로 발견되는 항원 결정 부위(antigenic site)를 목표로 하고 있다. 융합-전 형태의 항원 부위와 공유되는 RSV-F의 융합-후(post-fusion) 형태에도 항원 결정 부위가 있으며, 중화 활성의 더 작은 부분이 이러한 공유 부위 및 RSV-G를 목표로 한다(31, 32). 이것은 개인에 따라 다를 수 있으며 중화를 측정하는 방식에 영향을 받을 수 있다.

2.5. RSV 백신 개발의 역사

RSV 백신 개발은 1960년대에 시작되었는데, 당시 RSV-미노출(naive) 영아의 백신접종 이후 첫 RSV 자연 감염 중 심각한 - 그리고 2건의 증례에서는 치명적인 - 폐의 염증성 반응을 유도했던 포르말린-RSV 불활화(formalin-inactivated RSV,

FI-RSV) 백신(33)은 성공을 거두지 못했다. RSV 자연 감염에 대한 이러한 반응은 VAERD(vaccine-associated enhanced respiratory disease)이라 명명하였다. 포르말린-불활화(FI-RSV) 백신에 대한 우려는 오랜 기간 이를 대체할 RSV 백신의 개발을 저해하였다. VAERD의 두 가지 주요 특성이 규정되었으며, 다음과 같이 요약할 수 있다.

■ 첫째, 최고 중증의 질환이 발생한 가장 어린 영아 혈청의 혈청학적 분석에 따르면, 이러한 피접종자에게서 항-RSV 결합 항체가 충분히 유도되었으나 [보체 고정(complement fixation) 및 ELISA로 확인], 중화 및 용합-억제 활성을 보이는 항체의 유도는 미흡했다(34-38). RSV 감염으로 사망한 피접종자 2명의 폐 조직 절편은 소기도(small airway) 내에서 면역 복합체(immune complex)의 축적 및 보체 활성의 증거를 보였다(39). 이러한 자료는 FI-RSV 백신이 유도한 미약한 중화항체로 인해 이러한 영아들이 감염에 취약한 상태가 되었고, 접종 이후 RSV에 감염된 이들에게 중증 질환 발생 위험의 원인을 제공했을 수 있다고 제시한다.

■ 둘째, 폐 호산구 증가증, 점액 생성 및 호중구성 폐포염과 연관된, IL-4 및 IL-5, IL-13을 생산하는 Th-2-편중 CD4+ T-보조 세포(Th-2-biased CD4+ T-helper cell)로 특징지어지는 알레르기성 염증 발생이, FI-RSV 또는 바이러스 주입(challenge)에 앞서 유사하게 준비된 항원으로 면역화된 마우스, 코튼 랫드(cotton rats), 송아지, 비인간 영장류(non-human primates, NHP)에서 다양한 정도로 관찰되었다. 최초 FI-RSV 백신 연구 중 사망한 영아에게서 관찰된 폐 조직병리에서는 모세기관지 주변 침윤 부위에서 유사한 호중구성 폐포염 및 폐 호산구를 보였으며, 과도하게 활발한 백신에 대한 알레르기성 감염 반응이 이후 관찰된 합병증에 기여했음을 제시하였다.

그러나 지난 10년간 많은 후보백신의 제안과 평가가 진행되었는데, 일부는 성공 가능성을 보였으며(40-44) 수많은 관찰을 통해 RSV에 대한 백신접종의 타당성이 뒷받침되었다(45, 46). 현재, 어느 연령에 대해서도 RSV 예방을 위해 허가된 백신은 없다. 몇몇 후보백신이 다양한 개발 단계에 있으며, 최대 3상 임상시험까지 진행 중이다(47). 백신 구조체 및/또는 비임상 시험 중 생성한 안전성 프로파일은 특

정한 표적 집단에 대한 허용 가능성을 판단하는 데 도움을 줄 수 있다(아래 Part IV 참조).

FI-RSV 백신에 대한, 특히 RSV-미노출_{RSV-naive} 영아에서 능동적 면역을 유도하도록 설계한 후보백신과 관련된 이전 경험은 백신 개발 시 취해온 신중한 접근법을 의당 실시하도록 한다. RSV-노출된_{RSV-experienced} 자(성인, 나이가 많은 어린이 및 유아 포함)를 대상으로 하는 임상시험에서 도출한 안전성 자료가 VAERD의 위험을 예측하지는 않을 것이라는 점은 널리 인지되어 있다. RSV-미노출 영아에서의 RSV에 대한 VAERD 위험이 고려 중인 특정 백신에 따라서 다를 수 있다는 점에서도 의견이 일치하고 있다. 예를 들어, RSV 약독화 생백신을 비강 내 투여한 175명의 매우 어린 영아에 대한 면역접종 후 감시에서는 VAERD의 유의한 위험 증가가 확인되지 않았다(48).

그러나 RSV-미노출 영아 대상의 시험 및 사용을 제안하고자 하는 다른 후보백신들은, 새로운 후보백신의 특성을 FI-RSV 백신의 특성과 구분해줄 비임상시험 도출 자료를 기반으로 강력한 타당성을 갖추어야 한다. 비임상시험에서 평가 시, RSV-미노출 영아를 위한 후보백신은 (i) 항-RSV 중화항체를 유도하고, (ii) 비-중화(non-neutralizing) RSV 항체 유도를 피하고, 항-RSV-F IgG ELISA 결합항체 대(對) 항-RSV-F 중화항체 비율(binding-to-neutralizing antibody ratio)이 상대적으로 낮아야 하며, (iii) Th-2-편향 CD4+ T-세포 반응이 특징인 알레르기성 염증반응 유도를 피하고 (IL-4, IL-5, IL-13 및/또는 점액 생성), (iv) 생(live) RSV 공격시험 후 폐포염을 유발해서는 안 된다. 비임상시험에서 CD8+ T-세포를 유도하는 능력에 대한 증거 또한 이러한 반응을 유도하지 않는 FI-RSV로부터 후보백신을 구별하도록 돕는 데에 바람직할 수 있다. RSV-특이적 CD8+ T-세포가 RSV-감염 세포의 제거를 촉진하며 Th1 반응을 증진할 수 있는 반면, 이러한 반응이 VAERD의 예방에 필요한지는 알려지지 않았다. 폐 호산구 증가증은 VAERD와 인과관계가 있다고 보이지는 않지만, 우세한 Th2 유형의 사이토카인 반응의 지표가 될 수 있으며, 바이러스 공격 후 동물에서 폐 호산구 존재에 주의를 기울여야 한다(49). 추가로, 살아있는 RSV로 공격하기 전에 FI-RSV로 면역화된 마우스의 폐 내 면역 복합체 축적은 최초 FI-RSV 백신 시험 중 관찰된 2건의 사망 증례에서 추출한 폐 조직이 보

인 병리와 기전적으로 직접 연관되어 있었다(39). 사람에서의 실제 VAERD 발생의 위험을 진단하는 데에 있어서 이러한 동물모델의 정확한 예측 가치(predictive value)는, 일단 이러한 후보백신들이 RSV-미노출 영아를 대상으로 하는 임상시험에 진입하게 되면 확인될 것이다. 비임상시험은 잠재적 교란변수를 감안하여 설계해야 하며, 매우 어리고 취약한 영아에게 안전하게 방어효과를 제공할 수 있는 잠재력을 지닌 백신을 의도치 않게 제외시키지 않도록 결과를 신중하게 해석해야 한다.

위와 같은 이유로 인해, 그리고 현재의 동물모델이 인간 RSV 질환이나 VAERD의 모든 측면을 정확히 모방하지 못한다는 사실에도 불구하고, FI-RSV의 면역병리학적 특성을 지닌 후보백신은 각 후보 백신에 적용되는 바에 따라, RSV-미노출 영아 인구를 대상으로 시험하기 이전에 백신이 요건 (i)-(iv)를 충족함을 증명하기 위해, 적절한 양성 및 음성 대조군을 설정하여 한 가지 이상의 동물모델에서 평가할 것을 기대한다. 이러한 안전성 평가를 위해 사용 가능한 몇몇의 반-감수성을 띤 (semi-permissive) 동물모델은 이후 Part IV에서 논하고 있다. 동물모델 사이의 선호도는 없으나, 고려 중인 후보백신과 가장 조화되는 모델(들)을 확인하기 위해 신중을 기해야 한다. 예를 들면, 일부 백신 조제물의 조직 배양 성분은 바이러스 공격 후 설치류 모델에서 VAERD의 특성인 폐 염증성 반응을 촉발할 수 있다(50-53). 이러한 문제는 갓 태어난 송아지 모델(neonatal calf model)을 사용함으로써 방지할 수 있다(54, 55). 이러한 안전성 분석을 위한 평가변수에는 폐 조직병리(호중구성 폐포염 및 점액 생성에 대한 평가를 포함하기 위함), 폐 바이러스 수치[감염성 바이러스, 유전체 카피 수 및/또는 리포터 유전자(reporter gene) 발현을 사용], 그리고 백신-유도 면역반응의 측정(RSV A 및 RSV B 바이러스주에 대한 중화항체를 포함하기 위함), 사이토카인 분비 프로파일 및 바이러스 공격 후 폐 T-세포의 표현형(CD8+ 세포독성 T-세포의 존재 또는 부재를 포함)이 포함될 수 있다.

2.6. 국제 표준물질

앞으로 개발되는 다양한 플랫폼의 후보백신에 사용 가능한 국제 표준물질이 현재로서는 확립되어 있지 않다.

사용 가능한 WHO 국제 표준품 및 표준물질의 최신 정보는 WHO Catalogue of International Reference Preparations(56)를 참조 할 수 있다.

II. 적용범위

본 문서는 현재까지 가용한 정보의 관점에서 그리고 현재 개발이 가장 진전된 인간 RSV 후보백신과 관련하여 호흡기세포융합바이러스 백신 개발 시 고려사항을 제공하고 있다.

진행 중인 연구 및 개발에서 다루고 있는 RSV 백신에 대한 과학적 이해에는 지식의 간극이 남아있다는 점에 유의해야 한다. 본 문서는 향후 업데이트가 필요할 수 있다.

본 문서와 더불어 다음의 가이드라인을 함께 참고하도록 한다.

- 생물의약품 비임상시험 가이드라인
- 백신 임상평가 가이드라인
- 백신 임상시험 이상반응 중증도 평가 가이드라인
- 생물의약품 생산에 사용되는 세포기질 관리 가이드라인
- 인플루엔자 백신 평가 가이드라인
- 예방용 mRNA 백신 평가 가이드라인
- 생물의약품 안정성시험 가이드라인
- WHO TRS 1024 Annex 2. Guidelines on quality, safety and efficacy of respiratory syncytial virus vaccines
- WHO TRS 927 Annex 1. Guidelines on Nonclinical Evaluation of Vaccines
- WHO TRS 850 Annex 3. Guideline for good clinical practice(GCP) for clinical trials on pharmaceutical products
- WHO TRS 924 Annex 1. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations

- WHO TRS 987 Annex 2. Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines
- WHO TRS 822 Annex 2. Guidelines for national authorities on quality assurance for biological products
- WHO TRS 978 Annex 2. Guidelines for independent lot release of vaccines by regulatory authorities
- EMA, Guideline on the clinical evaluation of medicinal products indicated for the prophylaxis or treatment of respiratory syncytial virus (RSV) disease
- WHO Guideline on transmissible spongiform encephalopathies in relation to biological and pharmaceutical products

III. RSV 백신의 개발, 제조 및 관리

1. 명칭

비록 현재 허가된 RSV 백신이 없기는 하지만, WHO에서 제안하는 국제명은 “호흡기 세포융합 바이러스 백신(respiratory syncytial virus vaccine)”이다. 항원의 제조방법에 따라 약독화 생바이러스백신, 재조합백신, 바이러스백터백신 또는 mRNA 백신 등으로 구분할 수 있고 해당되는 경우에는, “면역증강제 함유(adsorbed)” 및/또는 “흡착제 함유(adsorbed)” 백신 등으로 구분한다.

모든 유형의 RSV 백신은 예방을 위해 사용한다.

2. 제조 관련 고려사항

현재 허가된 RSV 백신이 없기 때문에, 다음의 사항을 고려하여 제조한다.

각 RSV 백신을 위한 제조시설의 설계 및 설립, 운영, 관리, 유지에는 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) [별표 1] 의약품 제조 및 품질관리기준 및 [별표 3] 생물학적제제등 제조 및 품질관리기준에 실린 일반 제조 권고사항을 적용해야 한다. 제조 구역들은 교차 감염이 발생하지 않도록 적절한 세척 및 교체 절차를 갖추어야 한다.

초기 임상시험 중에는, 제품 제조의 검증/적격성 입증에 위해 충분한 배치에서 도출한 자료를 확보하지 못할 수 있다. 그러나 제조가 진전됨에 따라 이후 제조에서 자료를 획득해야 하며, 결과적으로 제품의 상업적 공급을 위한 신청을 뒷받침하는 데 사용해야 한다.

RSV 백신 제조 중 관리 외에도, 각 제품은 제조의 각 단계에서 적절히 특성을 분석해야 한다. 그 결과 분석된 특성은 후보백신의 생물학적 특성에 대한 이해를 높이고 백신 개발 중 또는 허가 후 제조공정의 개선에 따른 백신의 품질을 평가하는데 도움이 될 것이다. 또한 제품의 면역원성을 관련성이 있거나 분석이 가능한 경우, 특성분석 항목(예: 비임상 약물역학 평가의 일부로서)에 포함해야 한다. 플랫폼 기술 자료를 사용할 수 있으며 식품의약품안전처(이하 식약처)가 동의한 경우, 보

조 자료로서 활용이 가능하다.

품목허가 신청 제출 이전에, 실 생산 규모의 원료의약품 및 완제의약품 최소 연속 3개 배치가 일관되게 제조 가능함을 공정밸리데이션을 실시하여 적절히 검증해야 한다. 완제의약품 배치는 개별적인 원료의약품 배치로부터 생산해야 한다. 각 로트가 사전 정의한 공정 중 관리 및 핵심 공정 파라미터, 로트 출하기준을 충족함을 입증함으로써, 제조공정이 적절히 관리되고 있음을 증명해야 한다. 백신 개발 중 제조공정에 중요 변경을 실시할 때마다, 서로 다른 제조공정에 따라 제조한 배치 사이의 비교동등성 시험을 수행해야 한다. 임상 3상 시험 핵심 배치와 향후 상업적 배치 사이에 변경이 발생한다면 반드시 비교동등성 시험을 수행하고 동등함이 입증되어야 한다. 정제 공정 중 추가한 모든 물질에 대해 기록해야 하며 이들의 제거 시 적절한 검증이 필요한데, 상황에 따라, 잔존량에 대해 시험해야 한다. 또한 검증을 통해, 제조시설과 장비가 적격함을 입증하고, 멸균 여과 및 무균 가동과 같은 핵심 공정을 검증했음을 증명해야 한다.

3. 기원 물질 관리

3.1. 기질로 사용되는 세포주 관리

RSV 후보백신은 (a) 인간 세포주(예: 인간 배아 신장세포 - HEK 293, PERC6), (b) 포유류 세포주(예: 중국 햄스터 난소세포(CHO-K1), 아프리카 녹색원숭이 배로 세포), (c) 일차 병아리 배아세포 및 닭 유정란, (d) 곤충 세포주(예: *Spodoptera frugiperda* 유래 Sf9 및 *Trichoplusia ni* 유래 Hi-5 Rix4446 세포)를 사용하여 생산해 왔다.

세포주 사용은 세포은행 시스템을 기반으로 해야 한다(57). 세포은행의 출처에 대해 충분한 정보를 기록해야 한다. 해당되는 경우, 최대 계대 수 또는 최대 세포 배가 수준(population doubling level, PDL)을 확립해야 한다. 이것을 ‘생물의약품 생산에 사용되는 세포기질 관리 가이드라인’(식약처, 2010)을 참고하여 마스터세포은행(Master Cell Bank, MCB), 제조용세포은행(Working Cell Bank, WCB) 그리고 생산에 사용되는 세포에 대해 확립해야 한다. 세포은행이나 시드 로트는 식약처에서 승인하며, 세포은행의 이력에 관한 자료가 제출되어야 한다.

마스터세포은행은 충분한 양으로 제작하고 안전한 환경에 보관하여 제조용세포은행 제작을 위한 원료로 사용한다. 일반적으로, 마스터세포은행은 제조사가 선정하고 마스터 세포은행에서 제조용 세포은행을 거쳐 제품 생산까지 세포 배양 시의 최대 허용 계대수 (또는 PDL)를 지정하고 식약처의 승인을 받아야 한다.

추가로, 마스터세포은행 또는 제조용세포은행을 최대 *in vitro* 생산용 세포연령까지 또는 그 이상으로 증식한 생산종결세포(End Of Production(EOP) cell)에 대한 시험을 수행할 수 있다. 마스터세포은행, 제조용세포은행 및 생산종결세포는 ‘생물의약품 생산에 사용되는 세포기질 관리 가이드라인’(식약처, 2010)에서 기술하는 바와 같이 시험·관리되어야 한다(57).

일차 세포(primary cell) 또는 유정란을 사용한다면, 통제된 시스템을 사용해 생산해야 한다(57). 유정란의 경우, ‘인플루엔자 백신 평가 가이드라인’(식약처, 2020)에서 추가적인 지침을 찾을 수 있다(58).

RSV 백신 생산을 위하여 재조합 세포주(재조합 발현 구조체로 형질전환된 모세포)를 사용할 경우, 모세포 및 재조합 세포주의 특성을 완전히 분석하고, 외래성 인자에 대해 실시한 시험 및 마스터세포은행과 제조용세포은행의 유전적 균일성에 대한 정보를 기록해야 한다. 숙주세포 및 발현 벡터의 생물학적 특성에 관한 전체 내용을 기술해야 한다. 여기에는 숙주세포의 유전적 지표, 발현 벡터의 구축 및 유전적 안정성, 구조, 클로닝되는 유전자의 기원 및 동정(identification)을 포함해야 한다. 일부 기법으로는 벡터 전체를 검사할 수 있지만(예: 염기서열분석), 다른 방법으로는 각 플라스미드 분절을 평가할 수 있다(예: 제한-효소 맵핑)(59, 60). 숙주세포 내의 클로닝된 유전자의 발현을 촉진하고 관리하기 위해 사용하는 분자적 그리고 생리학적 척도를 상세히 기술해야 한다(60).

삽입 유전자의 염기 서열 및 벡터의 인접 분절은, 필요 시 삽입 유전자를 포함한 벡터에 대한 제한-효소 맵핑 자료와 함께 식약처에 제공해야 한다.

세포는 유전형이 변경되지 않은 살아있는 세포의 회수가 가능한 냉동 상태로 반드시 유지해야 한다. 세포는, 필요하다면 선별한 배지에서, 냉동 상태에서부터 회수해야 하며, (변형된) 재조합 숙주 및 벡터와 일관된 유전형 및 표현형이 유지되고

명확히 확인이 가능해야 한다.

생산에 사용하는 재조합 제조용세포주를 계대 수준 또는 그 수준을 초과하여 계대 배양 중 발현 시스템의 유전적 안정성을 증명하는 자료(예: 플라스미드 제한-효소 맵핑 또는 영양 요구량, 항생제 내성(해당된다면))를 식약처에 제공하고 승인을 받아야 한다. 저장으로부터 회수 후 세포 생존 가능성의 확인을 위해 그리고 발현 시스템의 유지를 확인하기 위해, 증식 중 또는 생산-규모 가동 후, 시드 배양에서 발생한 발현 시스템의 불안정성 역시 모니터링해야 한다.

곤충 세포는 재조합 바쿨로바이러스 시드 로트 생산 및 항원 발현을 위해 사용할 수 있다. 바쿨로바이러스-기반 발현 벡터를 사용하여 RSV 백신 항원이 발현되도록 곤충 세포를 사용한다면, 곤충 세포기질 및 세포은행은 '생물의약품 생산에 사용되는 세포기질 관리 가이드라인'(식약처, 2010)을 참고하여 시험·관리하여야 한다.

3.2. 세포 배양 및 바이러스 증식을 위한 원료의 관리

식약처가 승인한 물질만을 첨가할 수 있다. 가능한 모든 경우, 동물 유래 물질의 사용을 피해야 한다.

세포 증식을 위해 혈청을 사용한다면, 세균, 진균 및 마이코플라스마 부정 그리고 외래성 바이러스 부정을 증명하기 위한 시험을 실시해야 한다. 소-유래 혈청은 현행 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」(식약처고시) 제14조제3항 및 WHO Guidelines on transmissible spongiform encephalopathies in relation to biological and pharmaceutical products(생물의약품 및 의약품과 관련된 전염성 해면상 뇌병증에 대한 WHO 가이드라인)(61)를 준수해야 한다.

마스터세포은행 및 제조용세포은행 수립에 사용을 고려 중인 혈청 내의 소-유래 바이러스 검출에 대한 세부 지침은 '생물의약품 생산에 사용되는 세포기질 관리 가이드라인'(식약처, 2010)에서 제공하고 있으며, 상황에 적합하게 적용해야 한다. 동일 지침은 생산세포 배양물에도 적용될 수 있다.

배양 배지에 사용된 (또는 배양 배지 성분 생산에 사용된) 동물 성분의 원천은 식

약처의 승인을 받아야 한다. TSE-관련 동물 중에서 유래한 성분은 현행 「생물학적 제제 등의 품목허가·심사 규정」(식약처고시) 제14조제3항 및 WHO Guidelines on transmissible spongiform encephalopathies in relation to biological and pharmaceutical products(생물의약품 및 의약품과 관련된 전염성 해면상 뇌병증에 대한 WHO 가이드라인)(61)를 준수해야 한다.

세포 배양물 준비에 사용된 (또는 배양 배지 성분 준비에 사용된) 소 또는 돼지 유래 트립신은, 상황에 적절하게, 시험을 통해 세균, 진균, 마이코플라즈마 및 외래성 바이러스 부재를 확인해야 한다.

재조합 트립신의 사용을 권고하며, 재조합 트립신 사용에 따른 외래성 오염인자에 의한 오염 위험이 없다고 추정해서는 안 되며, 생물학적 기원의 시약에 대한 일반적인 고려사항을 적용해야 한다.

페니실린 및 기타 베타-락탐계(beta-lactam) 항생제는 인체에 강력하게 감작을 유도하는 물질이므로 제조의 어느 단계에서든 사용해서는 안 된다. 다른 항생제는 생산의 초기 단계에서 사용이 가능하다. 이 경우, 다른 항생제 사용에 대해 충분히 타당성을 제시하고, 품목허가에 명시된 단계의 제조공정으로부터 제거되어야 한다. 허용 가능한 잔존 수준은 식약처의 허가가 필요하다(62).

비독성 pH 지표(예: 0.002% 농도의 페놀 레드(phenol red))를 세포배양물 등에 추가하여 사용할 수 있다.

3.3. 바이러스벡터 또는 mRNA 원료의 관리

RSV 백신 생산을 위해 바이러스 벡터의 사용은 생산 세포를 위해 사용한 세포은행 시스템과 유사한 시드 로트 시스템을 구축해야 한다.

바이러스 벡터 개발의 이론적 근거를 기술해야 한다. 백신의 모든 유전적 구성요소 및 구성성분의 기원 및 기능을 서술 또는 명시해야 한다. 전반적으로, 이를 통해 백신의 기능성 그리고 유전공학 기술로 백신을 약독화하거나 복제가 불가능하도록 만든 방식에 대해 명확히 이해할 수 있도록 해야 한다. 모든 의도한 그리고 의도치 않은 유전적 변형(예: 부위-특이적 돌연변이, 삽입, 결실 및/또는 다른 구성

성분으로의 재배열)을 자연 상태와 비교하여 상세히 기술해야 한다. 형질전환 유전자(transgene)의 발현을 조절하기 위해 유전적 요소를 통합한 백신 구조체의 경우(예: 조직-특이적 방식으로), 이러한 특이성(specificity)을 증명하기 위해 제품 특성분석 및 관리에 대한 증거를 제시해야 하며 필요시 RNA 편집에 대해 검토해야 한다.

후보백신이 결과적으로 함유하게 되는 물질의 도출에서부터 바이러스 마스터 시드까지의 모든 단계를 설명해야 한다. 백신 개발 중 사용한 구성 성분들에 대해 도해식으로 설명하고 주석을 제공해야 한다. 바이러스 벡터 백신의 구축 방법을 기술해야 하며, 여기에서 논한 원칙에 따라 최종 구조체의 유전적 특성을 분석해야 한다.

초기 유전적 구조체 개발 중 항생제-내성 유전자를 사용한다면, 클로닝 전략을 통해 이러한 유전자가 바이러스 백신 시드에 존재하지 않음을 확인해야 한다.

삽입 유전자 및 벡터의 완전한 염기 서열을 제공하고, 이 삽입 유전자를 함유한 벡터에 대한 제한-효소 맵핑으로 보완할 수 있다. 제조 시 바이러스벡터를 증폭하는 과정에서 바이러스벡터의 유전적 안정성을 증명해야 한다. 재조합 벡터의 안정성은, 바이러스 전(前)-마스터 시드나 마스터 시드의 수준에서 벡터의 서열을 예상되는 최대 계대 수준이나 가급적이면 그 이상 수준에서의 서열과 비교함으로써 평가해야 한다. 이종(heterologous) 삽입 유전자의 서열에 대한 변경은 이후 결과물인 백신의 항원적 특성에 어떠한 영향도 주지 않음을 증명해야 한다.

mRNA RSV 백신을 생산하는 경우 '예방용 mRNA 백신 평가 가이드라인'(식약처, 2022)을 참고하여 원료물질을 관리하여야 한다.

4. 백신 생산 관리

4.1. 원료의약품

4.1.1. 단일 항원 생산

4.1.1.1. 재조합 효모 또는 세균 사용 시 항원 생산

각 발효 용기의 세균 순도를 식약처에서 승인한 방법으로 생산 가동 마무리 시점에서 모니터링해야 한다.

세포에 영양분을 공급하거나 세포 밀도 증가를 목적으로 발효기나 생물반응기에 첨가한 모든 작용제는 식약처의 승인이 필요하다. 페니실린 및 기타 베타-락탐계 항생제는 인체에 강력하게 감작을 유도하는 물질이므로 제조의 어느 단계에서든 사용하면 안 된다. 다른 항생제는 생산의 초기 단계에서 사용이 가능하다. 이 경우, 다른 항생제 사용에 대해 충분히 타당성을 제시하고 품목허가에서 명시한 단계에서 제조공정으로부터 제거해야 한다. 허용 가능한 잔존 수준은 식약처의 승인이 필요하다(62).

백신 제조공정 중 발현 벡터의 유전적 완전성(integrity) 및 안정성은 벡터 기반 단백질 발현의 일관성을 보장하기 위해 적절한 방법으로 확인해야 한다.

4.1.1.2. 포유류 또는 곤충 세포 사용 시 항원 생산

목표로 하는 항원을 항시적으로 발현하는(constitutive expression) 일부 포유류 세포주가 생성되어왔다.

다른 기술로는, 세포 배양물을 적절한 규모까지 증식하고 각각의 발현 벡터(예: 재조합 바쿨로바이러스)를 사용하여 정의한 감염 다중도(multiplicity of infection, MOI)로 접종한다. 흡착 후, 세포 배양물에 유지 배지를 공급하고, 규정한 온도 범위 내에서 규정한 기간 동안 배양한다.

MOI 및 온도 범위, 배양 기간은 백신 바이러스주 및 생산 방식에 따라 달라지며, 각 제조사는 규격을 검증해야 한다. 정의한 범위는 제조사가 수립하며 식약처가 승인한다.

접종 후, 규정한 기간 내에 단일 수확물을 거둔다. 몇몇의 항원 수확물을 혼합할 수 있다. 다수의 항원 수확물을 혼합한다면, 시험을 위해 각 항원 수확물에서 검체를 추출하고, 혼합 시까지 적합한 조건하에 안정화하여 보관한다. 페니실린 및 기타 베타-락탐계 항생제는 인체에 강력하게 감작을 유도하는 물질이므로 제조의 어느 단계에서든 사용하면 안 된다. 다른 항생제는 생산의 초기 단계에서 사용이 가

능하다. 이 경우, 다른 항생제 사용에 대해 충분히 타당성을 제시하고 품목허가에서 명시한 단계에서의 제조공정으로부터 제거해야 한다. 허용 가능한 잔존 수준은 식약처의 승인이 필요하다(62).

4.1.1.3. 대조세포 배양액 시험

제조공정에 대조세포가 포함된다면, 백신 생산을 위한 배양물을 준비하기 위해 사용하는 세포로부터, 총 세포 부유액의 최소 5%에 해당하는 분량 또는 세포 부유액 500mL 또는 1억 개의 세포를 사용하여 대조세포 배양물을 준비해야 한다.

이러한 대조 배양물은, 생산 배양물의 접종일 이후 또는 최종 바이러스 수확 시점까지, 이 두 가지 중 더 긴 기간을 선택하여, 최소 14일 동안(생산세포 배양에 적용한 온도에서) 외래성 인자가 존재함으로써 기인할 수 있는 세포병변 및 형태학적 변화에 대해 현미경으로 관찰해야 한다. 관찰 기간 말미에, 대조 배양물로부터 수집한 상층액을 취합하여 외래성 인자에 대해 시험해야 한다.

대조 배양물에 대한 외래성 인자 시험의 결과가 양성이라면, 유사한 백신-바이러스-감염-배양물로부터 수확한 바이러스는 백신 생산을 위해 사용해서는 안 된다. 대조세포 배양물은, 생산 배양물(production culture)을 위해 사용한 조건과 근본적으로 유사한 조건하에서 배양해야 한다. 곤충 세포의 경우, 부유액에서 배양하는 세포의 특정 사항으로 인해 최소 14일의 배양 시간을 적용하지 않을 수도 있으나, 단일 항원 수확물 수득 시점보다 더 빨라서는 안 된다.

4.1.2. 정제 항원 원액

단일 항원 수확물 또는 단일 항원 수확물의 일부, 단일 항원 수확 혼합물에 정제 공정을 적용할 수 있으며, 식약처의 승인이 필요하다. 혼합할 수 있는 수확물의 최대 수는 제조사가 정의하고 식약처의 승인이 필요하다. 적절한 정제를 위해서는 서로 다른 생물학적·물리적 및/또는 생화학적 원칙을 기반으로 몇 가지 정제 단계가 필요할 수 있으며, 나노입자의 분해 및 재조립을 수반할 수 있다. 항원 정제를 위해 실시하는 전체 공정을 적절히 검증해야 하며 식약처가 승인해야 한다. 정제 공정 중 첨가한 모든 작용제(예: DNase)는 식약처의 승인이 필요하다.

정제한 단가 항원 원액은 목표로 하는 생물학적 활성이 유지됨을 제조사가 증명한 조건 하에서 보관해야 한다. 중간 정치시간(hold time)을 제조사가 검증하고 식약처가 승인해야 한다.

정제 항원 원액에 대하여 모든 품질관리 출하 시험으로 품질을 검증해야 하며, 적합성을 증명해야 한다. 시험법 검증이나 적격성 입증은 개발 생애-주기의 단계에 적합해야 한다. 일관성 및 안전성을 모니터링하기 위해 정제과정 중 중간체에 대한 적합한 방법으로 확인시험, 순도시험, 단백질함량시험, 항원함량시험, 무균시험, 제품유래 불순물에 대한 잔류량시험, 공정 유래 불순물에 대한 잔류량시험 등을 실시할 수 있다.

정제 항원이 알루미늄염(aluminum salt)과 같은 면역증강제에 흡착될 수 있으며, 이 경우 면역증가제 및 사용된 농도는 식약처의 승인이 필요하다. 대체 면역증강제 또는 추가적인 면역증강제를 사용한다면, 이것 역시 식약처의 승인을 받아야 한다.

항원의 면역증강제 흡착을 수반하지 않는 새로운 면역증강제를 사용하더라도, “면역증강제 처리 정제 원액(adjuvanted antigen bulk)”이라는 용어를 사용할 수 있다.

흡착 항원 원액을 생산하는 경우 최종 원액으로 제형화할 때까지 현탁액은 의도한 생물학적 활성이 유지된다는 것을 제조사가 증명한 조건하에서 보관해야 한다. 정치시간(hold time)은 식약처의 승인이 필요하다.

4.2. 최종 원액

최종 원액 제조를 위한 균질 용액을 제작하기 위해 단가 원액 백신의 적정 분량을 혼합하고 (필요시) 제형화한다. 최종 백신 제품을 공급하기 위해 최종 원액은 단일 단가 원액 배치 한 개 이상으로 구성될 수 있다.

4.3. 완제의약품

완제의약품의 모든 시험 및 규격은 식약처가 승인해야 한다. 규격은 임상연구에

서 허용 가능한 성능을 갖추었다고 증명된 로트에 대한 시험 결과를 기반으로 정의될 수 있다.

5. 충전 및 용기

최종 형태로 충전된 RSV 백신은 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) [별표 1] 의약품 제조 및 품질관리기준 및 [별표 3] 생물학적제제등 제조 및 품질관리기준에 실린 관련 제조 권고사항을 적용해야 한다.

용기 그리고, 해당되는 경우, 마개를 제작하는 물질이 권고한 보관 조건하에서 백신의 품질에 유해한 영향을 주는 일이 없도록 보장하기 위해 주의를 기울여야 한다. 따라서, 용기의 적격성 평가를 위해 일반적으로 용기 마개 완결성 시험 그리고 최종 용기 마개 시스템에 관한 추출물 및/또는 용출물 평가가 필요하며, 안정성 평가의 일부로서 필요할 수 있다. 추출물 및/또는 용출물에 대한 평가는 원액 및 제형화한 원액의 장기 보관에 사용하는 용기 시스템에 대해서도 필요할 수 있다.

제조사는 제품이 적절한 보관 및 운송 조건하에서 안정적임을 증명하는 적합한 자료를 식약처에 제공해야 한다.

6. 보관 및 유효기간

RSV 백신의 안정성 평가에 대한 지침은 「의약품등의 안정성시험기준」(식약처 고시) 및 ‘생물의약품 안정성시험 가이드라인’(식약처, 2015)을 참고한다. 일차 및 이차 포장재에 표기된 보관 온도 및 유효기간에 관한 문구는 안정성 시험자료를 기반으로 해야 하며, 허가를 위해 식약처에 제출해야 한다.

6.1. 안정성 시험

적합한 안정성 시험은 백신 개발의 핵심적 부분을 구성한다. 안정성 시험은 생산의 서로 다른 단계에서 - 소위 저장된 중간체(단일 수확물, 단가 원액 백신 및 원료의약품 등) 그리고 완제의약품에 대해 - 실시해야 한다. 안정성 시험 파라미터를 적절히 생산 단계에 따라 정의하거나 선정해야 한다. 백신 생산 중 모든 공정 중 물질에, 특히 단일 수확물 및 정제 원액, 최종 원액과 같은 저장된 중간체에, 유효

기간을 부여해야 한다.

백신의 전반적인 특성에 대한 추가 정보를 제공하기 위해 각 최종 로트에 대해 열 안정성 가속시험을 실시할 수 있으며, 제조사가 제조 변경 실시를 계획했다면, 비교동등성 평가 시에도 유용할 수 있다.

백신 품목허가의 경우, 최종 제품의 최소 3개 로트에 대해(또는 흡착 백신의 경우, 흡착된 항원 원액에 대해) 권장한 저장 온도에서 백신 및 최종 용기의 안정성을 식약처가 납득할 수 있도록 증명해야 한다. 임상시험 중에는, 가용한 자료가 더 적을 수 있다. 그러나, 최소한 임상시험에서 예상되는 제품의 지속 기간에 대하여 제안한 조건하에서의 백신 안정성을 증명하고, 더 많은 자료가 확보되면 최신 정보를 제공해야 한다(63).

품목허가 후, 유효기간 규격을 뒷받침하고 안정성 프로파일을 개선하기 위해 백신 안정성의 지속적인 모니터링을 권고한다(64).

최종 안정성 시험 프로그램은 식약처가 승인해야 하며, 동의한 안정성 시험 파라미터 및 진행 중인 안정성 자료의 수집 및 공유, 백신 불합격 기준을 포함해야 한다.

사용 중 안정성 역시 명시해야 하며, 실시간 조건 하의 적합한 자료를 통해 타당성을 제시해야 한다.

백신 및 (사용 시) 면역증강제의 제형화는 유효기간 동안 안정적이어야 한다. 또한, 유효기간 중 항원-면역증강제 흡착(명시한 경우)의 안정성을 증명해야 한다.

수용 가능한 안정성 한도는 식약처의 동의가 필요하다.

6.2. 보관 조건

제조시설로부터 유통하거나 저장소로부터 배급하기 이전, 백신은 정해진 기간을 넘지 않는 기간 동안 그리고 제조사에서 역가의 최소 손실을 위해 적합하다고 증명한 온도에서 보관해야 한다. 최장 보존 기간은 안정성 연구 결과를 토대로 식약처의 동의하에 확정해야 하며, 최종 제품에 대한 모든 품질 규격이 유효기간 종료

시까지 유지됨을 보장할 수 있도록 설정해야 한다.

IV. RSV 백신의 비임상시험

1. 일반 사항

RSV 백신의 비임상 평가에는 임상시험 이전 그리고 개발 중의 모든 생체 내(*in vivo*) 및 생체 외(*in vitro*) 시험이 포함된다. 임상시험 전 수행할 약리학 연구의 종류와 수는, 계획되어 있는 임상 프로그램과 직접적으로 관련된 결과를 제공하는 연구들로 간소화하고 제한할 것을 고려해야 한다. 의뢰자는 품목허가/임상시험계획승인 신청을 위해 가장 적절한 연구를 수행할 수 있도록 식약처에 상담을 신청할 수 있다.

임상시험으로 들어가기 전에 제품 특성분석, 면역원성 연구, 독성 및 안전성 동물 시험을 포함하여 백신의 안전성 및 잠재적 유효성을 시사하는 적합한 정보가 있어야 한다. cGMP를 준수하고 추가적인 임상 개발을 뒷받침하기 위해 일부 비임상 시험은 지속할 것을 기대할 수 있다(65, 66).

이어지는 내용에서는 특정 임상 연구 개시를 뒷받침하기 위해 필요하거나 또는 품목허가 신청 시 제출해야 하는 비임상 정보의 유형을 서술한다. 비임상 연구의 설계 및 수행, 분석에 대한 지침은 ‘생물의약품 비임상시험 가이드라인’(식약처, 2014년)을 참고한다.

2. 후보 백신의 특성 분석

백신의 생산, 시험 및 안정성에 관해 ‘생물의약품 비임상시험 가이드라인’(식약처, 2014년)에서 기술한 일반 원칙은 RSV 백신에 광범위하게 적용할 수 있다. 생산 공정은 제조의 일관성을 보장하기 위해 중요 단계에서 적절히 관리해야 한다. 비임상 연구에서 사용하는 백신 로트 품질의 적격성을 입증하기 위하여 백신 항원 및 최종 산물을 충실히 정의해야 하며 철저한 특성분석이 필요하다.

이상적으로 임상시험용으로 예정된 로트로 비임상시험을 실시해야 한다. 이것이 가능하지 않다면, 비임상시험에 사용하는 백신 로트는 임상시험용 백신 로트와 동등함을 보여야 한다.

백신 면역증강제의 비임상 평가의 일반 원칙에 관한 지침은 ‘생물의약품 비임상 시험 가이드라인’(식약처, 2014년)을 참고한다.

3. 약리작용에 관한 자료

3.1. 효력시험

사람에서 발생하는 RSV 질환을 정확하게 모방하는 동물모델은 없다. 그럼에도 불구하고, 동물모델을 사용하는 백신 면역원성 데이터를 후보백신의 임상 진입을 뒷받침하기 위한 근거로서 수용할 수 있다. 동물에서의 면역원성 평가 시에는 설계한 백신 구조체 또는 백신의 유형을 고려해야 한다. 특정 백신의 경우(단백질 기반 백신 포함), RSV-F 또는 RSV-G를 표적으로 하는 항체가 생체 외(*in vitro*)에서 바이러스를 중화하며 동물모델 및/또는 사람에서 방어 효과와 관계가 있기 때문에, 일반적으로 면역원성 연구에서는 혈청 RSV-중화 항체를 평가하도록 권고하고 있다. 백신 구조체가 특이적으로 RSV-G만을 표적으로 하도록 설계한 경우에는, 중화항체 반응 평가를 위해 사용할 세포 유형뿐 아니라 RSV 아형(A 또는 B)의 선택에 대해 고려해야 한다.

후보백신은 세포성 면역을 유도하도록 설계할 수 있다. 세포성 반응은 통상적으로 CD8+ cytotoxic T-림프구 및/또는 제1형 CD4+ T-helper(Th-1)-세포의 수 또는 기능적 특이성(functional specificity)을 평가함으로써 판단할 수 있다. 다른 제품의 경우(예, 비강 내 경로로 투여하는 백신), 효과적인 점막 면역반응 유도를 방어 기전으로 의도했을 수 있다. 그러므로 후보백신 평가에 대한 제품-특이적 접근법을 취해야 한다.

면역증강제를 함유한 백신의 경우, 면역증강제의 선택 및 백신 제형 내 포함을 뒷받침하기 위한 정보[예를 들면, 면역증강제의 활성 그리고 유도한 기능적 면역 반응의 크기 및/또는 유형과 폭, 기간의 측면에서 평가한 유의한 효과를 기반으로 한 정보]를 제공해야 한다(67). 백신접종으로 형성된 항체의 RSV-미노출(*naive*) 동물로의 수동적 전달 이후 RSV로 공격하는 면역 후 공격시험은 항체-매개 방어에 대한 증거를 제공할 수 있다. 이 경우, 조기에 식약처와 논의할 것을 권고한다.

다가 RSV 후보백신의 경우, 표적으로 하는 백신의 각 항원을 평가해야 한다.

특정 백신에 대해 예상되는 VAERD 평가 중, 가능한 경우라면 언제나, 동물모델에서의 백신-유도 면역반응에 대한 면밀한 특성분석을 권고한다(위의 일반 고려사항 참조).

VAERD 위해성에 대한 평가 중 공격시험 동물에서 방어 활성을 평가할 수 있다(아래의 IV.3.1.1 참조). 그러나 이러한 자료(특히 설치류에서 도출한 자료)가 반드시 인체의 면역 방어를 예측하는 것은 아니다.

3.1.1. VAERD(vaccine-associated enhanced respiratory disease) 평가

동물모델을 사용한 잠재적인 VAERD 위해성 평가의 필요는 RSV 백신의 유형 및/또는 표적 인구에 의해 결정되며, 사례별로 고려해야 한다. 예를 들면, FI-RSV와 유사한 면역학적 특성을 지녔으며 RSV-미노출 영아의 능동적 면역접종을 위해 개발되는 후보백신의 경우, VAERD에 대한 예비 평가가 매우 중요하다(위의 일반 고려사항 참조). RSV-노출 인구에 대한 사용을 적응증으로 하는 RSV 백신에 대해서는 이러한 시험이 필요하지 않다.

이러한 연구 수행의 타당성을 제시하려면, 적합한 대조군 포함을 고려해야 할 것이다. 예를 들면, 비강 내 RSV 감염을 유발한 그룹을 음성 대조군으로 포함해야 하고, 적절한 경우, 다른 그룹은 양성 대조군으로서 ERD를 유발한다고 증명된 용량 수준에서 FI-RSV를 투여해야 한다. 백신 제조를 위해 사용한 숙주세포 단백질이나 세포배양 배지의 성분으로부터 염증반응이 기인할 수 있으므로 대조군에 항원이 없는 백신 제형(mock)을 포함하여 염증반응을 해석하는 것이 중요할 수 있다(50). 다른 중요한 고려사항은 백신 용량(dose) 선택이다. 백신 용량 범위에 걸쳐 RSV 공격 후 혈청 항체 반응 및 폐 조직병리 검사가 필요할 수 있다. 일부 경우에는, 면역 후 공격시험에서 바이러스 공격 후 면역화된 동물의 폐에서의 일정 수준의 바이러스 복제를 허용하는 한편, 백신에 대한 측정 가능한 면역반응을 유도할 수 있도록, 용량을 최적화해야 할 수 있다. VAERD 대리지표에 대한 측정결과는 동물모델별로 상이하므로, 앞서 언급한 고려해야 할 각 요소에 대해서는 사용한 동물모델에 따라서 알맞은 비중을 부여해야 한다. 예를 들면, 세포배양 혈청의 교

란 효과(confounding effect)는 주로 설치류 모델에서 보고되었다. 감염된 동물의 폐에서의 바이러스 역가(viral titres) 측정은 강화된 폐 병리를 예측하지 못하지만, 이 지표는 후보백신의 방어 효과를 평가하는 데 광범위하게 적절하다. 제품 개발 초기 단계에서 식약처와 VAERD에 관한 비임상 시험 설계에 대해 논의할 것을 권고한다.

VAERD 위해성 평가에 앞서 RSV 공격시험에 사용한 동물모델과 상관없이, 폐 조직절편은 각 실험군 배정에 대해 눈가림된 병리학자가 채점해야 한다. 폐 조직 병리 점수를 요약하고 비교하는 데 사용한 방법을 적절히 서술하여야 한다.

아래에서는 일부 대표적인 동물모델을 간략하게 소개하고 있다. 인간 VAERD에 관한 기전은 완전히 파악되지 못했으며, 현재 소동물 모델은 근본적으로 인간 ERD의 일부 면역병리학적 특징만을 재현한다는 점을 유념하는 것이 중요하다. 이에 따라, 이러한 자료의 해석은 극도로 신중하게 실시해야 한다.

3.1.1.1. 마우스 모델(Mouse model)

마우스는 인간 RSV 감염에 상대적으로 저항성이 있으며 유의한 폐 병리를 위해서는 높은 역가(예: $> 10^6$ PFU)의 공격 접종이 필요하다(68). 마우스의 소기도 상피는 인체에서와 같이 광범위한 감염이 발생하지 않으며, 바이러스 복제는 대부분 제1형 폐포세포에서 일어난다. BALB/c 마우스와 같은 특정 종은, 백신접종과 RSV 공격시험 후 CD4⁺ Th2 활성 패턴, 면역 복합체 침착, 폐 호산구 증가증, RSV-특이적 CD8⁺ 세포독성 T-림프구 유도나 부재와 같은, FI-RSV-연관 ERD의 기저 기전을 탐색하기 위해 광범위하게 사용되어왔다(54, 68-70). 공격시험 마우스의 다른 유용한 지표에는 체중 감소, 호흡기 생리학적 변화 및 질병이 포함될 수 있다. 형질전환 마우스를 고려할 수 있다.

3.1.1.2. 코튼 랫드 모델(Cotton rat model)

코튼 랫드는 마우스보다 인간 RSV 감염에 대한 감수성이 높으며 VAERD의 특성 분석을 위해 광범위하게 사용되어왔다(71). 이 모델에서는, 하기도 바이러스 증식이 근본적으로 모세기관지 상피에 국한되어 있어, 인간 감염과 매우 유사하다. 일

차적으로 림프구 침윤으로 유발되는 호중구성 폐포염 및 세기관지 주위염을 포함하여, 질환 악화의 몇 가지 핵심적인 조직학적 특성이 코튼 랫드에서 재현되었다. 추가로, 간질성 폐렴은 강화된 폐 병리에 특이적인 또 다른 지표로 보인다.

3.1.1.3. 비인간 영장류 모델(Non-human primate, NHP model)

African green monkey는 FI-RSV-연관 ERD를 모방하기 위해 사용해온 NHP 중의 하나이다. 이 모델에서는 폐의 실질 및 세기관지 주변 부위로의 림프구 및 대식세포, 호산구, 다형핵 세포의 중증 침윤이 발현되면서, 인체에 발생한 ERD와 매우 유사하게 강화된 폐 병리가 증명되었다. 그러나 이 모델에 대한 자료는 한정적이며, 백신을 투여한 원숭이의 임상적 질환 양태는 인간과의 비교동등성에서 있어서 제한적이다(72).

마찬가지로, cynomolgus macaque는 FI-RSV 면역접종 및 RSV 공격시험 후 폐 호산구 증가증 및 제2형 사이토카인 생산을 보인다. FI-RSV로 면역화한 원숭이에서 치명적 결과가 발생할 수 있지만, 부검 시 폐 안의 염증성 병변이 없었기 때문에 치명적인 인간 증례에서 관찰된 조직학적 양태는 재현되지 않았다(73).

인간 면역체계와 높은 수준의 유사성을 공유함에도 불구하고, FI-RSV를 접종한 원숭이에게 유의한 RSV-중화항체 반응이 유도되기 때문에, NHP는 인간에게 관찰되는 면역학적 특성 모두를 재현하지는 않는다. 또한, NHP의 사용은 한정된 사용가능성, 높은 비용과 윤리적 고려사항으로 인해 실질적인 제한점들이 있다. 또한 인간 RSV는 NHP에서 부분적 감수성(semi-permissive)을 보이므로, 면역 후 공격시험에서 공격 바이러스를 숙주(host)에 맞추면서(matched) 제1형 인터페론을 적절히 억제하여 다른 모든 면역-회피 전략을 완수할 수 있도록 매우 다량의 공격바이러스 접종이 필요하다. 높은 역가의 바이러스 몇 mL을 각 비공에 그리고 때로는 기도 내에 주입하는데, 이것이 인간에게 발생하는 전파 유형을 반영하는 것은 아니다.

3.1.1.4. 송아지 모델(Calf model)

송아지는 bRSV의 자연 숙주이며 상기도 및 하기도에서 바이러스가 효율적으로

복제된다. 송아지의 bRSV 감염은, 발열, 콧물, 기침, 흉부 수축을 동반한 빈호흡, 천명(wheezing), 고탄산 혈증, 저산소 혈증과 같이, RSV에 감염된 인간 영아에게서 관찰되는 질환과 유사한 광범위한 임상적 질환을 유발한다(74). 중증 하기도 질환은 대체로 6개월령 미만의 송아지에게 발생한다. 송아지에서 FI-RSV 질환 악화를 모방하는 연구에서는, 중화항체 검출 불량을 포함하여, 최초 사람대상 임상시험에서 관찰된 것과 유사한 임상 및 조직병리학적 양태를 보였다. 강화된 폐 병리의 고유한 특징에는 증식성 폐포염 및 폐포 합포체(alveolar syncytium), 격막 섬유증(septal fibrosis)이 포함된다. 그러나 이러한 결과는 보고된 모든 연구에서 일관적으로 재현되지는 못했다(54).

bRSV와 인간 RSV의 융합 단백질 엑토도메인(fusion protein ectodomain)은 상당한 상동성(homology)을 공유하며 그 밖의 바이러스 단백질들이 바이러스주에 걸쳐 높은 수준으로 보존되기 때문에, bRSV로 공격시험을 진행한 송아지 모델은 인간 RSV-F를 기반 백신의 방어 유효성 및 VAERD의 위험을 평가하는 데에 가치가 있을 수 있다. 그러나 이 모델에서 방어효과의 부재는 인간 상황을 예측해주지 못할 수 있다.

이 모델의 불리한 조건에는 다른 (즉, 비인간) RSV 바이러스주 사용, 대용량 접종 및 대동물 작업에 대한 전문성의 필요가 포함된다. 거대한 크기의 폐와 그 내부에 불균등한 질환 징후의 분포 가능성으로 인해, 검체 추출 오류가 정확한 병리학적 평가에 간섭을 일으킬 수도 있다는 우려 또한 존재한다.

3.2. 안전성약리시험

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

3.3. 흡수·분포·대사·배설

일반적으로 백신에서는 약물동태연구(예: 혈청 내 항원 농도를 확인)가 필요하지 않으나 제품의 특성을 고려하여 결정한다. 새로운 면역증강제나 새로운 제형, 대

체 투여경로(예: 비강 내 경로)의 경우에 투여 부위의 국소 침착(local deposition) 연구 및 분포 연구, 바이러스의 유리(viral shedding) 등에 대한 연구가 필요할 수 있다.

4. 독성에 관한 자료

독성에 관한 자료는 「비임상시험관리기준」(식약처고시)에 적합하며, 「의약품등의 독성시험기준」(식약처고시)에 적합하거나 시험방법 및 평가기준 등이 과학적·합리적으로 타당한 자료여야 한다. RSV 백신에 대한 독성시험은 ‘생물의약품 비임상시험 가이드라인’(식약처, 2014년)을 참고하여 수행하도록 한다. 독성 연구는 시작 용량 및 투여 일정, 투여 경로, 제안한 용량 증가 비율의 안전성을 뒷받침해야 한다.

인체 투여와 관련하여 이전의 경험이 없는 새로운 면역증강제가 백신 제형에 포함된다면, ‘생물의약품 비임상시험 가이드라인’(식약처, 2014년)에 따라 면역증강제를 단독으로 특성분석할 것을 권고한다.

후보백신을 임신부나 가임기 여성의 면역접종을 위해 사용하려 한다면, 적절한 1종에서 한 건의 생식·발생독성시험을 수행해야 한다. 임신 가능성이 있는 여성을 포함하는 대규모 임상시험을 실시하기 전에 생식·발생독성시험에 관한 자료는 제출되어야 한다. 임상시험 대상자가 매우 효과적인 피임법을 사용한다면, 임신 가능성이 있는 여성을 초기 임상시험에 모집하는 것을 허용할 수 있다.

제품개발 중 백신의 제조나 제형화에 유의한 변경이 있다고 판단되면, 비임상 독성시험의 일부 또는 전면 재평가가 필요할 수 있다(65, 75, 76).

V. RSV 백신의 임상시험

1. 도입

RSV 백신에 관한 임상시험은 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제24조, 제30조 및 [별표4] 의약품 임상시험 관리기준(Good Clinical Practice, GCP)을 준수하여야 하며, ‘백신 임상평가 가이드라인’(식약처, 2017년)을 참고하여 수행하도록 한다. 여기에서는 백신 구조체와 무관하게 RSV 백신의 임상시험 평가와 가장 관련성이 높거나 특이적인 사안만을 주로 다룬다. 유효성 시험에서 RSV 질환의 임상증례의 실험실적 확증 및 백신접종에 대한 면역반응의 측정을 위한 분석법(assays)에 대하여 지침을 제공한다. RSV 백신의 임상 개발 프로그램에 관하여 일반적으로 연령 및 인구 집단에 전반에 걸쳐 적용이 가능하지만, 다음 사항을 목적으로 하는 백신의 안전성, 면역원성 및 유효성을 평가하는 임상시험에서는 특별한 주의를 기울여야 한다.

- 조산아를 포함하여, 영아(infant 및 toddler)(출생 후 28일~23개월)의 능동적 면역접종
- 생애 첫 수개월 동안 영아 보호를 우선적 목적으로 하는 임신부의 능동적 면역접종
- 동반 질환이 있는 시험대상자를 포함하여, 고령자(예; 만 60세 이상)의 능동적 면역접종

의뢰자는 다른 모집단에서 RSV 백신 사용을 연구하고자 할 수 있다. 여기에는 신생아(출생 후 0~27일) 및/또는 어린이(만 2세부터), 그리고 RSV 질환 발생 소인이 되는 동반질환이나 면역결핍증이 있는 성인 및/또는 시험대상자가 포함될 수 있다. 안전성 및 면역원성 자료는 아래 V.2와 V.4에 따라 각 표적 집단을 대상으로 획득할 수 있다. 백신 임상평가 가이드라인(식약처, 2017년)에서는 유효성 시험의 필요 가능성 및 인구군 사이의 백신 유효성 시험 결과 외삽에 대해 고려하고 있다.

본 문서 발간 시점까지 허가된 RSV 백신은 없다. 어떠한 RSV 백신이든 이미 투

여받은 시험대상자는 RSV-미노출자로 대상을 제한하기로 계획한 임상시험에 등록해서는 안 된다. 또한, 시험의 목적에 따라, 참여를 RSV-노출 시험대상자로 제한한 시험에서는 RSV 백신을 접종한 시험대상자를 제외해야 한다.

2. 면역원성 시험

2.1. 분석법

면역반응 측정을 위한 분석법의 사용 및 검증에 대한 지침은 ‘백신 임상평가 가이드라인’(식약처, 2017년)에서 제공하고 있다. ‘2.1. 분석법’에서는 RSV 백신에 대한 면역반응 연구와 관련된 분석법에 대해 특이적인 지침을 제공하며, 백신 구조체에 따라 이러한 방법 중 일부를 개별적 임상 개발 프로그램에서 사용하기 위해 선정할 수 있다.

2.1.1. 체액성 면역

2.1.1.1. 중화항체

혈청 RSV 중화 분석은 수많은 형태로 실시된다(77, 78). 의뢰자는 세포기질의 확인, 바이러스 공격시험 바이러스주, 그리고 중화(neutralization)가 보체에 의해 조절되는가 여부에 대한 정보를, 분석에 사용한 경우, 그 유형과 농도를 기재하며, 상세히 제공해야 한다(79, 80). 중화 분석에는 RSV/A(예: A2, Long, 또는 Tracy) 및 RSV/B 아형들(예: 18537, 9320 또는 B1)을 대표하는 실험실-적용화된 바이러스주, 그리고/또는 최근 RSV 분리물(예: RSV/A/Ontario/2010(ON1) 및 Buenos Aires lineage 계통의 RSV/B/BA 바이러스) (37, 81-84)이나 다른 최근 바이러스주들의 보급됨에 따라, 다른 최근 바이러스주를 사용할 수 있다. RSV/A 및 RSV/B 바이러스 두 가지를 모두 사용하면, 백신이 아형과 무관하게 RSV 바이러스주를 광범위하게 중화할 수 있는 항체를 유도하는 능력을 입증하는 데 도움을 줄 것이다.

분석의 판독 방법[예: 세포병변효과(cytopathic effect, CPE), 플라크 계수, 형광, 발광, 또는 유전자 복제 수]을 제시해야 한다. 타당한 시험을 정의하고 다회 분석

을 통한 자료의 통합에 대한 타당성을 제시하기 위해 적절한 대조군을 사용해야 한다. 중화 역가 계산 시, 최종 혈청 희석에는 공격 바이러스 첨가를 고려해야 한다. 종말점 역가(end-point titre) 산출에 사용하는 방법을 설명해야 한다. 일반적으로, 종말점은 적정 곡선(titration curve)의 직선 부분에서 추출해야 한다.

분석 결과는 국제표준품의 성능에 관한 정보와 함께 국제 단위(International Units, IU)로 보고해야 한다. 서로 다른 중화 -분석 방법에 걸친 RSV 중화항체 반응의 비교를 원활히 하기 위해 호흡기 세포융합 바이러스의 항혈청에 대한 최초 WHO 국제표준품(56, 77, 85)이 확립되었으며, 이를 통해 다양한 후보백신이 유도한 면역반응을 더욱 정밀하게 비교할 수 있게 되었다. 현재까지, 국제표준품은 RSV 중화 분석법의 조화를 위해 성인 백신(RSV/A 및 RSV/B 바이러스주와 유사한 항원 형태를 지닌 대표적인 3가지 RSV-F 후보백신) 피접종자의 혈청뿐 아니라 RSV 감염 후 성인과 아동의 혈청을 사용하여 검증되었다. 국제표준품은, RSV/A 및 RSV/B 바이러스주를 사용할 때, 분석에 보체를 포함하거나 포함하지 않은 경우에도 결과를 조화시켜준다.

2.1.1.2. RSV-결합 항체

항-RSV IgG 항체를 측정하는 효소 면역분석(enzyme immunoassay, EIA)은 상용화되어 있다. 또한 의뢰자는 개별 백신에 적합한 자체 분석법을 개발할 수 있다. 상용화된 분석법을 사용한다면, 키트는 결과의 가변성을 최소화하기 위해 제조 로트가 동일하거나 또는 달리 적절한 가교 연구를 통해 적격성이 입증된 것을 사용하도록 권고한다.

- 항-RSV-F IgG 측정을 위한 효소 면역분석(EIA) 사용 - 항-F 결합 항체를 포획하기 위해 사용하는 RSV-F 항원은 형태의 특성이 잘 분석되었고 안정성이 입증된 고품질의 것을 사용하도록 권고한다. 분석법 개발 중에는, 사용에 앞서 각각의 새로운 RSV-F 항원 로트의 적합성을 확인하기 위해 적절한 가교 연구와 함께, RSV-F의 융합 전(pre-fusion) 및/또는 융합 후(post-fusion) 형태의 항원결정기에 특이적인 항체에 결합하는 능력을 평가함으로써, 존재하는 RSV-F 항원의 지배적인 형태를 확인할 수 있도록 적절한 항원 시약을 사

용해야 한다. 일부 융합 전 RSV-F 항원결정기는 RSV/A 및 RSV/B 융합 전 단백질에 특이적이다. 그러므로, 일부 경우에는, 아형-특이적 방식으로 융합 전 항원에 결합하는 IgG 항체에 대한 시험이 필요할 수 있다(38, 86-88).

- RSV-G/A 및 RSV-G/B 단백질과 같은 항원에 대한 항체 반응을 검출하기 위해 EIA에서 정제된 재조합 단백질이나 합성 펩타이드를 사용할 수 있다. 백신에 포함되지 않은 RSV 단백질에 대한 항체 반응은 추적관찰 동안 RSV 노출/감염에 대한 감시를 뒷받침할 수 있다(89).

특정 단백질이나 항원결정부위에 대한 항체 반응은, 경쟁 항원 존재 시 연구 대상인 항원에 대한 항체의 결합을 측정하는, EIA를 기반으로 한 경쟁적 결합 연구 (competitive binding study) 또는 바이오센서 기술을 사용하여 검출할 수 있다 (90).

2.1.2. 세포-매개성 면역

2.1.2.1. CD8+ T-세포 반응

CD8+ T-세포는 RSV 항원을 사용하는 in vitro 자극을 통해 감작(sensitization)을 확인하기 위해 이상적으로 성인의 백신접종 7-14일 후 수집한다(91, 92). RSV에 감염된 영아에서는 증상 발현 후 11-15일 사이 말초혈액의 CD8+ T-세포 반응이 최고조에 달한다는 발견사항을 기반으로, 유사한 검체 추출 기간을 영아 및 어린이에게 적용할 수 있다(93). CD8+ T-세포 검출을 위한 검체 추출의 최적 시기는 백신 플랫폼에 따라 달라질 수 있으며, 연구 중인 백신에 대한 자료가 뒷받침한다면 더 광범위한 시간 설정을 고려할 수 있다.

2.1.2.2. CD4+ T-세포 반응

생후 6개월 미만의 영아에서의 CD4+ T-세포는 항원 특이적일 수 있는 지배적인 Th2 사이토카인 반응을 유도하도록 후성유전학적으로 프로그램된다(94, 95). 일부 경우에는, in vitro 재자극 후 Th2 사이토카인(예: IL-4, IL-5, IL-13) 대(對) Th1 사이토카인 (IL-2 및 IFN- γ)의 비율을 확인하기 위해, 초기 임상시험에서 (백신 항원

이나 불활화 바이러스, 정제된 단백질 항원을 대표하는 중첩되는 펩타이드를 사용하여) RSV-미노출 영아의 CD4+ T-세포 반응을 평가하는 것이 적절할 수 있다. 백신 기초 접종을 한 RSV-미노출 영아의 CD4+ T-기억세포 반응은 이르면 첫 접종 후 10-14일에 검출될 수 있으나 이러한 기억반응은 지속되어야 하며 이후 시점에서 수집한 검체를 사용해서도 검출할 수 있다.

2.2. 시험 모집단 및 설계

RSV 후보백신에 대한 표적 집단과 무관하게, 최초 임상시험은 RSV-노출 성인 및 비임신 여성에서의 안전성 및 면역원성에 대한 자료를 제공하기 위해 건강한 성인을 대상으로 실시할 것을 기대한다. 바이러스 벡터 기반 생백신의 경우, 최초 연구에서는, 벡터에 대한 기존의 면역반응이나 백신-연관 면역반응이 RSV 백신 항원에 대한 반응에 영향을 주는가 그리고 이러한 문제를 표적 집단을 대상으로 이후 시험에서 탐색해야 하는가에 대해 언급해야 한다.

2.2.1. 영아(infant and toddler)

후보백신에 특이적인 또는 관련된 누적 증거를 기반으로 타당성이 증명되지 않았다면, RSV-미노출 시험대상자에 대한 시험을 고려하기 전에 RSV-노출 시험대상자들에 대해 안전성 및 면역원성 시험을 수행해야 한다. 시험계획서에 RSV-미노출과 RSV-노출 시험대상자를 정의해야 한다. 예를 들면, RSV-미노출 시험대상자는 문서화된 RSV 질환 이력 및 이전의 RSV 노출에 대한 면역학적 증거가 없다고 정의할 수도 있다. RSV-미노출 시험대상자를 RSV-노출 시험대상자라고 오판하는 위험을 최소화하기 위해, 관련 역학 자료를 기반으로 판정 기준 연령(age cut-off)을 적용할 수도 있다.

모체 항체가 영아의 능동적 면역접종에 대한 면역반응을 간섭할 가능성을 면역접종 전과 후의 면역 파라미터 사이의 관계로부터 평가해야 한다. 모체 항체가 영아 면역반응에 부정적 영향을 준다면, 백신을 접종한 영아가 감작되었는가를 평가하기 위해, 추가 용량의 투여(예: 기초접종 완료 후 6개월) 및 연령이 동일한 시험대상자의 단회 용량 투여에 따른 면역반응 비교를 고려할 수도 있다.

2.2.2. 임신부(Pregnant women)

임신부에 대한 최초 투여요법[dose regimen(s)]을 선택하기 위하여, 임신하지 않은 가임기 여성을 대상으로 획득한 자료를 사용해야 한다. 임신부를 위한 투여요법은, 수용 가능한 안전성 프로파일을 유지하면서, 백신을 접종한 모체와 미접종 모체에서 출생한 영아 사이의 제대혈 중 RSV 중화항체 역가의 차이를 최대화하는 것을 목표로 할 수 있다. 모체 백신접종과 출산 사이의 경과 시간에 따른 제대혈 항체 수준 분석은 모체 백신접종의 최적 시기를 결정하는 데 도움을 줄 수 있다.

백신을 접종한 여성의 출산 후 RSV 중화항체 감소 곡선을 문서화한다면(예: 3-6개월 동안), 각 임신 기간 중 재접종의 필요성을 조기에 시사해 줄 수 있다.

허가 후에 기회가 -있을 때마다, 출산 후 또는 다음 임신 기간 중 재접종의 안전성 및 면역원성 연구를 고려해야 한다.

RSV 중화항체 역가가 분석의 정량한계 미만(limit of quantitation, LOQ)일 때까지 영아의 RSV 중화항체 감소 곡선을 문서화한다면, 예상이 가능할 수도 있는 방어의 최대 지속 기간을 조기에 시사해 줄 수 있다.

2.2.3. 고령자(Older adults)

연령-하위군-특이적 투여요법 필요성을 탐색하기 위해 안전성 및 면역원성 시험에서 표적 집단 내의 모든 연령 하위군으로부터 자료를 획득하는 것이 중요하다(예: < 만 65세 및 만 65세 - 74세, 만 75세 - 84세, ≥ 만85세). 달리 타당성을 제시하지 않는다면, 시험에서는 무작위 배정한 시험대상자 하위군들에게 간격을 두고(예: 기초 접종 후 1-2년 경과) 투여한 추가 접종의 안전성 및 면역원성을 문서화해야 한다. 이 정보는, 이후 유효성 시험 결과로부터 적절하다고 결정된다면, 재접종 전략을 뒷받침하기 위해 사용할 수 있다.

3. 유효성 시험

현재 면역반응을 기반으로 방어 유효성을 유추하는 데 사용할 수 있는 RSV 백신에 대한 ICP는 없으며, RSV 예방을 위해 허가된 백신도 없다. 그러므로, RSV 후보

백신 그룹과 백신을 접종하지 않는 그룹으로 무작위 배정하여, 이 그룹들 사이의 RSV 질환 발생률을 비교하는 백신 유효성 시험이 필요하다. 후보백신에 대해 제안한 각각의 표적 집단에서, 최소한 1건의 임상시험을 수행해야 한다(예: 무작위 배정 당시 생후 28일 이상 23개월 이하의 영아, 임신부, 고령자).

백신 임상평가 가이드라인(식약처, 2017년)에서는, 후보백신에 대한 표적 집단에 사용하도록 광범위하게 권고되는 가용한 허가받은 백신이 있는 경우, 유효성 시험의 필요성 및 설계에 대한 지침을 제공하고 있다.

표적 집단을 대상으로 유효성 시험을 개시하기 전에, 의뢰자는 사람 공격 접종 시험(human challenge study) 수행이 제공할 수 있는 가치를 고려해야 한다.

Statistical principles for clinical trials, ICH Topic E9(임상시험을 위한 통계적 원칙, ICH 주제 E9)(96)에 따라, 무작위 배정 시 베이스라인에서 측정된 알려진 또는 의심되는 중요한 예후 요인에 따른 시험대상자의 층화에 대해 고려해야 한다.

영아(생후 28일 ~ 23개월) 및 고령자에 대한 유효성 시험은 가능한 신속히 일차 분석에 필요한 증례 수를 누적하기 위해 (계절적으로 발생하는 경우) 예상되는 RSV 유행 시기 직전에 시험대상자를 모집하는 것을 목표로 할 수 있다.

임신 중 백신을 접종한 산모에게 출생한 영아의 수동 방어를 평가하는 유효성 시험은 RSV 유행 시기 직전이나 유행 시작 후 초기 수주 안에 출산이 예정된 여성을 모집하도록 권고한다. 이러한 방식으로, 이러한 산모의 영아는 모체 항체 수준이 감소하게 되는 RSV 유행 시기에 걸쳐 유효성에 대한 추적 관찰을 실시할 수 있다(아래의 V.4.2 참조).

면역학적 파라미터 그리고, 확인되는 경우, ICP에 따라서 백신 유효성 탐색이 가능하도록 최소한 무작위 배정한 시험대상자의 하위군 그리고 가급적이면 모든 시험대상자로부터 확정된 시점에서 백신접종 후 혈액 검체를 획득할 것을 권고한다.

유효성을 평가하는 집단에 따라서, 의뢰자는 일차 증례 정의에 포함된 임상 및 실험실 파라미터 외에 추가적으로 획득할 수 있는 파라미터의 범위에 대해 고려해야 한다(아래의 V.3.2 참조). RSV/B 대비 RSV/A로 유발된 증례를 포함하여 특정

한 임상적 및/또는 실험실 발견사항의 유무를 기준으로 정의한 추가적인 파라미터에 대한 자료는 하위군에 대한 유효성의 이차 분석이나 탐색적 분석을 뒷받침하기 위해 사용할 수도 있다. 이와 관련하여, 유효성 시험은 RSV/A 또는 RSV/B에 대한 유효성을 확인할 수 있는 검정력을 갖추지 못할 것이며, 각 아형으로 인한 증례 수는 시험을 실시하는 지역과 계절에 따라 변화할 것으로 예상된다. 그러므로, 백신이 아형 A와 B에 대해 대체로 동등한 면역반응을 유도하는 능력을 증명하는 자료는 RSV 유형과 무관하게 유효성 예측을 뒷받침하는 데에 있어 중요할 것이다.

3.1. 시험 모집단

3.1.1. 영아(Infants and toddlers)

선정 기준에는 출생 시 최소 재태 연령(gestational age) 그리고 등록 시 최소 및 최대 연령을 포함해야 한다.

안전성 및 면역원성 자료를 처음에는 RSV에 노출된 영아로부터 획득할 것을 권고한다. 백신 구조체, 비임상 자료 그리고 누적된 과학적 지식에 따라, RSV-미노출 시험대상자로 이행하기에 앞서 RSV-노출 영아를 대상으로 안전성 및 면역원성 연구 실시를 고려하는 것이 적절할 수 있다.

안전성 및 면역원성 연구를 위한 계획서에서는 RSV-미노출과 RSV-노출의 기저 상태에 대한 기준을 제공해야 한다. 이러한 기준은 실시하는 분석법에 대한 검출 한계 및 정량 한계를 반영해야 한다. 일부 자연적으로 항원 자극을 받은 시험대상자는 RSV 중화항체가 측정 가능한 수준이 아닐 수 있으므로, 의뢰자는 RSV-미노출 및 노출 시험대상자의 구분을 돕기 위해 다른 분석법(예: F, G 및/또는 그 밖의 바이러스 단백질에 대응하는 IgA, IgM, 또는 IgG를 검출)을 적용할 것을 독려한다.

유효성 시험에 등록하기 전에 접종 전(baseline) RSV 혈청 상태를 확인하는 것이 가능하지 않을 것으로 예상된다. RSV-미노출 및 RSV-노출 상태에 따라 백신 유효성의 후향적 분석이 가능하도록, 최소한 무작위 배정한 시험대상자의 하위군 그리

고 가급적이면 모든 시험대상자로부터 베이스라인 혈액 검체를 확보할 것을 권고한다.

백신 유효성 시험은 RSV-미노출 상태가 우세한 모집단을 대상으로 백신 유효성의 추정치를 제공하기 위해, 생후 첫 6개월 이내에 백신 접종을 시작하는 영아로 제한할 수 있다. 이보다 출생 후 시간이 더 경과한 영아 및/또는 유아를 등록하고자 한다면, 연령 하위군 별 충화를 고려해야 한다.

3.1.2. 임신부(Pregnant women)

최소 및 최대 임신기간(gestational stage) 그리고 이를 추정하기 위해 사용한 방법을 시험계획서에 명시하고, 모든 임상시험기관에 걸쳐 적용해야 한다.

임상시험기관에서 사용가능한 것으로 예상되는 태반 기능부전(placental insufficiency)에 대한 자료에 대해 고려해야 한다. 이러한 자료가 널리 사용 가능한 것으로 예상된다면, 시험계획서에 태반 기능부전이 있는 임산부가 등록에 적절한가를 기술해야 한다. 예를 들어, 태반 기능부전에도 불구하고 백신접종으로 태아에게 전달되는 항-RSV 중화항체가 증가됨을 제시하는 제대혈 자료가 있다면, 이러한 여성들도 포함하는 것이 적절할 수 있다.

3.1.3. 고령자(Older adults)

연령 상한이 없는 RSV 후보백신의 사용을 뒷받침하기 위해, 임상시험은 시험 모집단이 광범위한 연령 범위를 포괄하도록 목표해야 한다. 예를 들면, 전체 모집단의 최소 25%가 > 만 75세가 되도록 목표하는 것이 합리적일 수 있다. 연령 증가가 안전성, 면역원성 및 유효성에 미치는 영향이 있는가를 탐색하기 위해 적절한 비율의 연령 하위군을 포함해야 한다(예: < 만 65세, 만 65~74세, 만 75~84세, ≥ 만 85세). 다양한 동반질환자를 포함할 수 있도록 제외기준은 최소로 유지할 것을 권고한다.

3.2. 유효성 시험 평가변수

3.2.1. 일차 증례 정의

일차 증례 정의는 임상적 기준과 실험실 기준 모두를 충족해야 한다.

3.2.1.1. 임상적 기준

일차 증례 정의(case definition)는 RSV 질환이이거나 또는 RSV 하기도 감염(LRTI)에 국한될 수도 있으며, 중증도별로도 정의될 수 있다.

충족해야 하는 임상적 징후와 증상의 목록 및 수는 반드시 시험 모집단의 연령 범위에 맞추어야 한다(예: 영아에 적용되는 정의는 고령자에게는 적절하지 않을 것이다). RSV에 대한 역학 연구 및/또는 완결된 임상시험에서 도출된 임상적 양태(clinical presentation)에 대한 정보는 충족해야 할 최소 징후 및 증상 선별 시에 도움이 될 수 있다. 예를 들면, 영아 및 어린이 대상 유효성 시험에서는, 호흡률, 산소 포화도, 하부 흉벽 함몰(lower chest wall indrawing), 새롭게 발병한 무호흡, 급성 환기 부전, 섭식장애에 대한 정보를 포착할 수도 있다. 호흡률 및 산소 포화도와 같은 객관적인 측정치의 경우, 질환 기간 중 간격을 두고 실제 값을 기록해야 한다.

의뢰자는 잘 조직된 공중보건 및 전문 기구에서 제시한 서로 다른 집단에서의 RSV 질환 중증도 분류 제안을 고려해야 한다. 예를 들면, WHO는 영아를 대상으로 중증 RSV 질환을 정의하기 위해 제안한 임상적 기준을 발표하였다(11). RSV 질환에 적용하는 데에 적합한 발표된 임상 점수(clinical score) 역시 고려할 수 있다.

의뢰자는 임상시험의 유효성 평가에 사용하는 증례 정의의 설정 근거를 제시할 수 있어야 한다.

3.2.1.2. 실험실 기준

증례의 실험실 확증은 시험계획서에 정의된 상업적으로 사용 가능한 RSV를 위한 신속진단시험(rapid diagnostic test, RDT)을 기반으로 할 수 있다. 이러한 시험은 RSV 핵산 염기서열의 증폭을 기반으로 할 수 있다(예: RT-PCR)(97)(98). 복수의 시험 기관에서 초기 단계 연구를 진행하게 되었다면, 모든 기관에서 동일한 RDT를

사용한다(예: 낮은 수준 바이러스 검출이 가능한 단일 제조사의 NAT-기반 분석법). 핵심 임상시험에서는, 검증된 단일 RDT를 사용하여 중앙 실험실에서 실험을 실시할 것을 권고한다(아래의 V.3.3 참조).

의뢰자는 성능 특성(민감도 및 특이도)을 기반으로 선정한 RDT의 타당성을 입증해야 한다. RDT는 RSV/A와 RSV/B를 구별할 수 있어야 한다. 시험법은 표적 RSV 염기서열의 낮은 copy 수를 검출할 수 있어야 한다(예: $<10^3$ gene copies/mL 또는 < 50 gene copies/reaction).

임상시험 중, RSV 감염 가능성을 제시하는 임상적 특징 발현 이후 가능한 조속하게 의심되는 증례로부터 검체를 수집하기 위한 사전 계획이 마련되어 있어야 한다. 허가된 시험 키트는 수집할 검체의 유형을 명시하고, 비강이나 비인두 면봉 검체 및/또는 비강 세척 검체의 사용을 최대한 자주 권고해야 한다. 시험방법을 변경하고 검증한다면, 바이러스 검출을 위해 비강 분비물(콧물), 객담, 기도 흡인물, 기관지 폐포 세척 검체 및 사후 폐 조직과 같은 다른 검체를 사용할 수 있다. 대부분의 경우, 비강 면봉, 비인두 면봉 또는 비강 세척 흡인물의 수집이 시험대상자에게는 더 수용도가 높다. 비강 면봉이 RSV 배출을 검출하는 데 민감도가 더 높은 반면(99), 비강 세척 흡인물은 바이러스 양이 적은 경우 바이러스 검출에 더 뛰어나다(100-103).

검체 수집에 관한 계획서에는 면봉의 종류(일부 검정법에는 매우 중요할 수 있음) 및 면봉 검체 수집 부위/행위와 같은 문제를 포함한 수집 방법을 상세히 기술함으로써, 계획서를 임상 개발 프로그램상의 모든 시험기관 및 모든 시험에 걸쳐 일관되게 적용해야 한다.

검체 수집 현장 인력의 훈련이 필요하다.

음성대조군[예: 수집 배지 공시험액(collection medium blank)]은 교차 감염이 발생하지 않도록 보장하기 위해 처리하고 임상 검체로 시험해야 한다. 인간 세포 DNA 표적 염기서열(예: GAPDH)을 수집한 검체의 품질을 모니터링하기 위하여 내부 대조군으로 사용할 수 있다. 다른 방법으로는, 해동 즉시 추가 처리 이전에, 비강 면봉이나 비강 세척 검체에 바코드를 표지한(barcode-tagged) RNA 염기서열을

첨가하여, RNA 추출의 효율을 모니터하기 위한 독특한 검체 인식표 또는 내부 대조군의 역할을 하도록 할 수 있다.

3.2.2. 이차 증례 정의

이차 분석을 목적으로 필요한 바에 따라 대체 증례의 정의를 규정해야 한다.

3.3. 증례 확인 조사

일차 및 그 밖의 증례정의를 충족하는 증례를 확인하기 위해 일반적으로 능동적 감시를 권고한다(104). 증례 확인 조사의 방법은 시험기관의 지리적 분포에 맞추어야 하며, 시험대상자와 간병인에게, 가능한 RSV 감염의 촉발 징후와 증상 그리고 시험 실시 기관 직원 및/또는 시험 참여 의료시설에서의 RSV 질환 진료에 대한 지침 제공을 포함해야 한다.

그럼에도, RSV 질환이 발생한 일부 시험대상자는 시험에 참여하지 않는 의료시설에서 진료를 받을 수 있는데, 이때 다른 실험실 방법을 사용하여 시험계획서에 등록한 이들에게 RSV 진단을 확증하는 일이 발생할 수 있다. 의뢰자는 이러한 상황의 발생에 대해 전향적으로 계획할 것을 권고한다. 이러한 증례를 포착하며 비참여 의료시설로부터의 임상 및 실험실 자료를 획득하고 기록하기 위해 모든 노력을 기울여야 한다. 시험계획서 및 통계적 분석계획에서는 이러한 증례들을 어떻게 일차 또는 사전 정의한 이차 분석에 포함할 수 있는가를 분명하게 해야 한다(예: 특정한 자료 요소가 해당되는 증례만을 특정 분석에 포함한다).

3.4. 유효성 분석

일차 분석이 모든 RSV 질환(즉, 증증도와 무관하게 - 위의 V.3.2.1 참조)이라 정의된 일차 평가변수를 기반으로 한다면, 이차 분석은 RSV LRTI, 중증 RSV 질환 및/또는 그 밖의 증례 정의를 기반으로 해야 한다. 반대로, 일차 분석이 RSV LRTI, 중증 RSV 질환 및/또는 그 밖의 증례 정의를 기반으로 할 경우, 이차 분석은 모든 RSV 매개 질환을 기반으로 보충하여야 한다.

영아 및 고령자에 대해서는, 일차 분석은 배정된 투여횟수에 대한 접종 완료 후,

기술된 최소 며칠 경과 후에 발생한 RSV 증례로 제한할 수 있다. 이러한 경우, 이차 분석은 무작위 배정으로부터 어느 시점에서든 발생한 증례의 수와 비교한다. 추가적으로, 이차 분석에서는 (예정된 또는 완료된) 배정된 마지막 접종과 질환의 발생 사이의 시간을 다루어야 한다.

모체 항체가 제공하는 방어를 평가하는 시험에서는, 일차 분석은 임신부가 백신을 접종한 후 최소 몇 주 경과 후 출생한 영아로 한정할 수 있다. 이에 해당된다면, 이차 유효성 분석은 모체 백신접종과 출산 사이의 경과 시간과는 무관하게 모든 영아를 대상으로 실시해야 한다.

모집단 하위군에 대한 일부 추가 고려사항은 아래에서 제공하고 있다.

3.4.1. 영아(Infants and toddlers)

RSV-미노출 시험대상자를 등록한 유효성 시험에서는, 증례 중증도에 대한 세부 정보를 포착하여, VAERD위험을 평가할 수 있도록 (일차 또는 이차 분석에서든) 피접종자와 미접종자 코호트에서 발생하는 증례의 임상적 양태를 비교하는 것이 핵심적이다(아래의 V.4.1 참조).

RSV 백신접종이 어린이의 천식 및 유증상 천명(wheezing)의 발병률에 미치는 영향 유무에 대한 평가는 관심의 대상이다. 이는 허가 후 기간 중 조사할 수 있다. 이때에는 탐지 가능한 유익성 존재 여부 및 그 지속 기간을 확인하기 위하여, 최초 임상시험 모집단의 참여율을 높게 유지하기 위한 구조화된 장기 추적관찰과 더불어, 유증상 천명의 명확한 정의가 필요할 것이다(예: 시험 실시가 가능할 만큼 성장한 어린이의 폐 기능 기준을 포함).

3.4.2. 임신부(Pregnant women)

임신 중 백신을 접종한 모체로부터 출생한 일부 영아는 항-RSV 단클론항체의 정례적 사용에 적격할 수 있으며, 단클론항체를 투여받았다면, 일차 유효성 분석에서 제외하는 것이 적절할 수 있다. 일차 분석에서 제외했다면, 이러한 시험대상자 중 RSV 질환 증례를 포착하여 전체를 무작위 배정한 모집단의 이차 유효성 분석에 포함해야 한다.

일차 분석을 모체 백신접종 후 최소 수주 경과 후 출생한 영아로 제한한다면, 모체 백신접종과 출산 사이의 경과 시간과 무관하게, 모든 영아를 대상으로 민감도 분석(sensitivity analysis)을 실시해야 한다. 임신부가 2회 이상 접종했다면 그리고 일차분석을 배정된 전체 접종 횟수로 투여한 모체에 출생한 영아로 국한한다면, 최소 1회 접종한 모체에 출생한 영아로부터 얻은 자료를 사용하여 민감도 분석을 실시해야 한다.

3.4.3. 고령자(Older adults)

재접종에 대한 잠재적 필요성 그리고 방어효과 유지를 위해 필요할 수 있는 재접종 간격을 평가하기 위해 RSV 질환에 대한 추적관찰을 지속할 것을 권고한다. 한 가지 가능한 접근법은 처음에 백신군으로 무작위 배정된 시험대상자들을 재접종하거나 재접종하지 않도록 하위-무작위배정하고, 이러한 코호트들을 RSV 증례에 대해 추가적으로 추적 관찰하는 것이다. 재접종에 대한 권고를 뒷받침하기 위한 자료는 최초 품목허가 이후까지 사용이 가능하지 않을 수 있으며, 추가적인 자료가 생성되면서 변경될 수 있다.

4. 안전성 측면

4.1. 영아(Infants and toddlers)

다양한 연령의 RSV-노출 시험대상자에 대한 시험에서 획득한 안전성 자료(예: 국소 및 전신 반응원성)는 RSV-미노출 시험대상자의 안전성 프로파일을 예측하는데에 미흡할 수 있다. 그러므로, RSV-미노출 시험대상자를 등록하는 시험을 개시할 때에는 주의깊은 접근법을 권고한다.

과거 자료는 VAERD의 잠재적 위험이 RSV-미노출 영아에게 가장 높을 수 (또는 이들에게 국한된 것일 수) 있음을 시사하고 있다. 그러므로, 안전성 데이터베이스에서(예: 역학 자료로부터) RSV에 노출 경험이 없다고 알려진 또는 없다고 예상되는 영아가 큰 부분을 차지해야 한다는 점이 특히 중요하다.

VAERD는 백신접종 후 최초의 자연적 RSV 감염과 함께 발생하는 것으로 예상된

다. 후보백신 구조체와 관련된 증거를 기반으로 달리 타당성을 제시하지 않는다면, RSV-미노출 시험대상자를 포함하는 모든 시험에서 RSV 질환에 대한 추적관찰 기간은 시험대상자가 야생형 RSV에 노출될 가능성을 최대화하기에 충분하도록 설정할 것을 권고한다. 어느 임상시험에서든 이 문제를 다루기 위한 RSV 질환의 추적관찰 기간은 시험을 수행하는 지역에서의 연령 증가에 따른 자연적 노출의 비율에 대한 지식을 기반으로 결정해야 한다. RSV-미노출 시험대상자를 포함하는 임상시험의 위해성 평가는 - 상대적으로 소규모인 면역원성 시험의 일부로 수행하는 예비 평가일지라도 - RSV-미노출 시험대상자에게 후보백신을 투여하게 되는 다음 시험을 개시하기 이전에 완결해야 한다.

4.2. 임신부(Pregnant women)

임신 중 백신의 내약성(tolerability) 결정을 위한 역치는 비임신 성인에 적용되는 것보다 일반적으로 낮다. 임신부의 RSV 후보백신접종에 대한 평가를 수행하기 전에 비임신 여성을 대상으로 백신접종에 대한 국소 및 전신 반응(발열 포함)의 위험을 평가해야 한다. 피접종자와 미접종자 코호트 사이에서 조산의 비율 및 임신이나 출산의 합병증, 출생 시 영아의 상태를 비교해야 한다.

영아에 대한 정례적인 안전성 평가를 출생 후 6~12개월 동안 실시해야 한다.

위의 V.3에서 논한 바와 같이, 모체 백신접종을 수반하는 시험은 한 유행철(또는 유행철의 구분이 없는 지역에서는 이와 동등한 기간)을 통해 RSV 질환에 대한 방어를 평가하기 위해 영아를 추적관찰해야 한다. 백신 미접종 산모에게 출생한 영아와 비교하여 백신을 접종한 산모에게 출생한 영아에서의 VAERD의 신호 유무를 평가하기 위해, RSV 질환 증례의 중증도에 대해 수집한 자료를 검토해야 한다.

4.3. 고령자(Older adults)

백신의 내약성은 연령 하위군 및 허약 수준에 따라 고령자의 하위군 사이에 차이가 있을 수 있다. 따라서 정규 사용을 위한 표적 인구에 포함하게 될 모든 연령군으로부터 안전성 자료를 획득해야 한다. 허가 후 자료가 일정 간격에 따른 재접종이 필요함을 시사한다면, 반복 투여의 안전성 프로파일을 문서화해야 한다(위의

V.2.2.3 참조).

VI. 참고문헌

1. Falsey AR, McElhaney JE, Beran J, van Essen GA, Duval X, Esen M et al. Respiratory syncytial virus and other respiratory viral infections in older adults with moderate to severe influenza-like illness. *J Infect Dis.* 2014;209(12):1873 - 81 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4038137/>, accessed 22 December 2019).
2. Openshaw PJM, Chiu C, Culley FJ, Johansson C. Protective and harmful immunity to RSV infection. *Annu Rev Immunol.* 2017;35:501 - 32 (abstract: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-immunol-051116-052206>, accessed 22 December 2019).
3. van Asten L, van den Wijngaard C, van Pelt W, van de Kastelee J, Meijer A, van der Hoek W et al. Mortality attributable to 9 common infections: significant effect of influenza A, respiratory syncytial virus, influenza B, norovirus, and parainfluenza in elderly persons. *J Infect Dis.* 2012; 206(5):628 - 39 (<https://academic.oup.com/jid/article/206/5/628/960775>, accessed 22 December 2019).
4. Fleming DM, Taylor RJ, Lustig RL, Schuck-Paim C, Haguinet F, Webb DJ et al. Modelling estimates of the burden of respiratory syncytial virus infection in adults and the elderly in the United Kingdom. *BMC Infect Dis.* 2015;15:443 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4618996/>, accessed 23 December 2019).
5. Fry AM, Chittaganpitch M, Baggett HC, Peret TCT, Dare RK, Sawatwong P et al. The burden of hospitalized lower respiratory tract infection due to respiratory syncytial virus in rural Thailand. *PLoS One.* 2010;5(11):e15098 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2994907/>, accessed 23 December 2019).
6. Ren L, Gonzalez R, Wang Z, Xiang Z, Wang Y, Zhou H et al. Prevalence of human respiratory viruses in adults with acute respiratory tract infections in

- Beijing. 2005 - 2007. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15(12):1146 - 53
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X1464859X>,
accessed 23 December 2019).
7. Caram LB, Chen J, Taggart EW, Hillyard DR, She R, Potage CR et al. Respiratory syncytial virus outbreak in a long-term care facility detected using reverse transcriptase polymerase chain reaction: an argument for real-time detection methods. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(3):482 - 5 (abstract: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19187415>, accessed 23 December 2019).
 8. Collins PL, Fearn R, Graham BS. Respiratory syncytial virus: virology, reverse genetics, and pathogenesis of disease. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2013;372:3 - 38 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4794264/pdf/nihms765735.pdf>, accessed 23 December 2019).
 9. Lee W-J, Kim Y-j, Kim D-W, Lee HS, Lee HY, Kim K. Complete genome sequence of human respiratory syncytial virus genotype A with a 72-nucleotide duplication in the attachment protein G gene. *J Virol.* 2012;86(24):13810 - 1 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3503102/>, accessed 23 December 2019).
 10. Sullender WM. Respiratory syncytial virus genetic and antigenic diversity. *Clin Microbiol Rev.* 200;13(1):1 - 15
(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC88930/pdf/cm000001.pdf>, accessed 23 December 2019).
 11. Schepens B, Sedeyn K, Vande Ginste L, De Baets S, Schotsaert M, Roose K et al. Protection and mechanism of action of a novel human respiratory syncytial virus vaccine candidate based on the extracellular domain of small hydrophobic protein. *EMBO Mol Med.* 2014;6(11):1436 - 54
(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4237470/>, accessed 23 December 2019).
 12. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower

- respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*. 2017;390(10098):946 - 58 ([https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)30938-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)30938-8/fulltext), accessed 24 December 2019).
13. 질병관리청, 호흡기세포융합바이러스 감염증(RSV) 카드뉴스. 2022.2.24. (https://www.kdca.go.kr/gallery.es?mid=a20503010000&bid=0002&b_list=9&act=view&list_no=145562&nPage=1&vlist_no_npage=1&keyField=&keyWord=%EC%9C%B5%ED%95%A9&orderby=)
 14. Wu P, Hartert TV. Evidence for a causal relationship between respiratory syncytial virus infection and asthma. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011;9(9):731 - 45 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3215509/>, accessed 24 December 2019).
 15. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA*. 2003;289(2):179 - 86 (<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/195750>, accessed 24 December 2019).
 16. Hall CB, Simões EAF, Anderson LJ. Clinical and epidemiologic features of respiratory syncytial virus. In: Anderson L, Graham B, editors. *Challenges and opportunities for respiratory syncytial virus vaccines*. *Curr Top Microbiol Immunol*. Berlin: Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg; 2013;372:39 - 57 (abstract: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-642-38919-1_2, accessed 24 December 2019).
 17. Stensballe LG, Devasundaram JK, Simões EAF. Respiratory syncytial virus epidemics: the ups and downs of a seasonal virus. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(2 Suppl):S21 - 32 (<https://journals.lww.com/pidj/pages/articleviewer.aspx?year=2003&issue=02001&article=00004&type=Fulltext>, accessed 24 December 2019).
 18. Obando-Pacheco P, Justicia-Grande AJ, Rivero-Calle I, Rodríguez-Tenreiro C,

- Sly P, Ramilo O et al. Respiratory syncytial virus seasonality: a global overview. *J Infect Dis.* 2018;217(Issue 9):1356 - 64
(<https://academic.oup.com/jid/article/217/9/1356/4829950>, accessed 24 December 2019).
19. Li Y, Reeves RM, Wang X, Bassat Q, Brooks WA, Cohen C et al on behalf of the RSV Global Epidemiology Network and RESCEU investigators. Global patterns in monthly activity of influenza virus, respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, and metapneumovirus: a systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2019;7(8):e1031 - 45
([https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(19\)30264-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(19)30264-5/fulltext), accessed 24 December 2019).
 20. Epidemiology of respiratory syncytial virus infections [website]. Available at: <http://virologyonline.com/viruses/RSV2.htm>, accessed 24 December 2019).
 21. Fleming DM, Taylor RJ, Lustig RL, Schuck-Paim C, Haguinet F, Webb DJ et al. Modelling estimates of the burden of respiratory syncytial virus infection in adults and the elderly in the United Kingdom. *BMC Infect Dis.* 2015;15:443
(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4618996/>, accessed 24 December 2019).
 22. Loubet P, Lenzi N, Valette M, Foulongne V, Krivine A, Houhou N et al. FLUVAC Study Group. Clinical characteristics and outcome of respiratory syncytial virus infection among adults hospitalized with influenza-like illness in France. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(4):253 - 9 (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X16305705>, accessed 25 December 2019).
 23. Ivey KS, Edwards KM, Talbot HK. Respiratory syncytial virus and associations with cardiovascular disease in adults. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(14):1574 - 83
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109718304856>, accessed 25 December 2019).
 24. Belongia EA, King JP, Kieke BA, Pluta J, Al-Hilli A, Meece JK et al. Clinical

- features, severity, and incidence of RSV illness during 12 consecutive seasons in a community cohort of adults ≥ 60 years old. *Open Forum Infect Dis.* 2018;5(12):ofy316 (<https://academic.oup.com/ofid/article/5/12/ofy316/5210887>, accessed 25 December 2019).
25. Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection: an illness for all ages. *Clin Chest Med.* 2017;38(1):29 - 36 (<http://europepmc.org/article/MED/28159159>, accessed 25 December 2019).
 26. Russell CD, Unger SA, Walton, M, Schwarze J. The human immune response to respiratory syncytial virus infection. *Clin Microbiol Rev.* 2017;30(2):481 - 502 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5355638/>, accessed 25 December 2019).
 27. Lambert L, Sagfors AM, Openshaw PJM, Culley FJ. Immunity to RSV in early-life. *Front Immunol.* 2014;5:466 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4179512/>, accessed 25 December 2019).
 28. Schmidt ME, Varga SM. Modulation of the host immune response by respiratory syncytial virus proteins. *J Microbiol.* 2017;55(3):161 - 71 (abstract: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12275-017-7045-8>, accessed 25 December 2019).
 29. Jorquera PA, Anderson L, Tripp RA. Understanding respiratory syncytial virus (RSV) vaccine development and aspects of disease pathogenesis. *Expert Rev Vaccines.* 2015;15(2):173 - 87 (abstract: https://www.researchgate.net/publication/285901062_Understanding_respiratory_syncytial_virus_RSV_vaccine_development_and_aspects_of_disease_pathogenesis, accessed 25 December 2019).
 30. Miyairi I, DeVincenzo JP. Human genetic factors and respiratory syncytial virus disease severity. *Clin Microbiol Rev.* 2008;21(4):686 - 703 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2570150/>, accessed 25 December 2019).

31. Ngwuta JO, Chen M, Modjarrad K, Joyce MG, Kanekiyo M, Kumar A et al. Prefusion F-specific antibodies determine the magnitude of RSV neutralizing activity in human sera. *Sci Trans Med*. 2015;7(309):309ra162 (<https://stm.sciencemag.org/content/7/309/309ra162.full>, accessed 25 December 2019).
32. Palomo C, Mas V, Thom M, Vázquez M, Cano O, Terrón MC et al. Influence of respiratory syncytial virus F glycoprotein conformation on induction of protective immune responses. *J Virol*. 2016;90(11):5485 - 98 (<https://jvi.asm.org/content/90/11/5485>, accessed 25 December 2019).
33. Kapikian AZ, Mitchell RH, Chanock RM, Shvedoff RA, Stewart CE. An epidemiologic study of altered clinical reactivity to respiratory syncytial (RS) virus infection in children previously vaccinated with an inactivated RS virus vaccine. *Am J Epidemiol*. 1969;89(4):405 - 21 (abstract: <https://academic.oup.com/aje/article-abstract/89/4/405/198840>, accessed 25 December 2019).
34. Kim HW, Canchola JG, Brandt CD, Pyles G, Chanock RM, Jensen et al. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol*. 1969;89(4):422 - 34 (abstract: <https://academic.oup.com/aje/article-abstract/89/4/422/198849?redirectedFrom=fulltext>, accessed 25 December 2019).
35. Murphy BR, Prince GA, Walsh EE, Kim HW, Parrott RH, Hemming VG et al. Dissociation between serum neutralizing and glycoprotein antibody responses of infants and children who received inactivated respiratory syncytial virus vaccine. *J Clin Microbiol*. 1986;24(2):197 - 202 (abstract: <https://jcm.asm.org/content/24/2/197>, accessed 25 December 2019).
36. Murphy BR, Walsh EE. Formalin-inactivated respiratory syncytial virus vaccine induces antibodies to the fusion glycoprotein that are deficient in fusion-inhibiting activity. *J Clin Microbiol*. 1988;26(8):1595 - 7 (<https://jcm.asm.org/content/jcm/26/8/1595.full.pdf>, accessed 25 December 2019).

2019).

37. Kim L, Rha B, Abramson JS, Anderson LJ, Byington CL, Chen GL et al. Identifying gaps in respiratory syncytial virus disease epidemiology in the United States prior to the introduction of vaccines. *Clin Infect Dis*. 2017;65(6):1020 - 5 (<https://academic.oup.com/cid/article/65/6/1020/3799985>, accessed 25 December 2019).
38. Ngwuta JO, Chen M, Modjarrad K, Joyce MG, Kanekiyo M, Kumar A et al. Prefusion F-specific antibodies determine the magnitude of RSV neutralizing activity in human sera. *Sci Transl Med*. 2015;7(309):309ra162 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4672383/>, accessed 25 December 2019).
39. Polack FP, Teng MN, Collins PL, Prince GA, Exner M, Regele H et al. A role for immune complexes in enhanced respiratory syncytial virus disease. *J Exp Med*. 2002;196(6):859 - 65 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2194058/>, accessed 25 December 2019).
40. Neuzil KM. Progress toward a respiratory syncytial virus vaccine. *Clin Vaccine Immunol*. 2016;23(3):186 - 8 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4783429/>, accessed 25 December 2019).
41. Graham BS. Vaccines against respiratory syncytial virus: the time has finally come. *Vaccine*. 2016;34(30):3535 - 41 (<http://europepmc.org/article/PMC/4912855>, accessed 25 December 2019).
42. Green CA, Scarselli E, Voysey M, Capone S, Vitelli A, Nicosia A et al. Safety and immunogenicity of novel respiratory syncytial virus (RSV) vaccines based on the RSV viral proteins F, N and M2-1 encoded by simian adenovirus (PanAd3-RSV) and MVA (MVA-RSV); protocol for an open label, dose-escalation, single-centre, phase 1 clinical trial in healthy adults. *BMJ Open*. 2015;5(10):e008748 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4636663/>,

accessed 25 December 2019).

43. Mazur NI, Higgins D, Nunes MC, Melero JA, Langedijk AC, Horsley N et al. The respiratory syncytial virus vaccine landscape: lessons from the graveyard and promising candidates. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(10):e295 - 311 (abstract: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29914800>, accessed 25 December 2019).
44. Crank MC, Ruckwardt TJ, Chen M, Morabito KM, Phung E, Costner PJ et.al. A proof of concept for structure-based vaccine design targeting RSV in humans. *Science.* 2019;365(6452):505 - 9
(https://www.researchgate.net/publication/334850932_A_proof_of_concept_for_structurebased_vaccine_design_targeting_RSV_in_humans, accessed 25 December 2019).
45. Higgins D, Trujillo C, Keech C. Advances in RSV vaccine research and development - a global agenda. *Vaccine.* 2016;34(26):2870 - 5
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X16301682>, accessed 25 December 2019).
46. Tripp RA, Power UF, Openshaw PJM, Kauvar LM. Respiratory syncytial virus: targeting the G protein provides a new approach for an old problem. *J Virol.* 2018;92(3):e01302 - 17 (abstract: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29118126>, accessed 25 December 2019).
47. RSV vaccine and mAb snapshot [online slide]. PATH
(<https://www.path.org/resources/rsvvaccine-and-mab-snapshot/>, accessed 23 December 2019).
48. Wright PF, Karron RA, Belshe RB, Shi JR, Randolph VB, Collins PL et al. The absence of enhanced disease with wild-type respiratory syncytial virus infection occurring after receipt of live, attenuated, respiratory syncytial virus vaccines. *Vaccine.* 2007;25(42):7372 - 8
(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2760483/>, accessed 26 December 2019).

49. Castilow EM, Legge KL, Varga SM. Cutting edge: eosinophils do not contribute to respiratory syncytial virus vaccine-enhanced disease. *J Immunol.* 2008;181(10):6692 - 6 (<http://europepmc.org/article/PMC/2596668>, accessed 26 December 2019).
50. Shaw CA, Galarneau J-R, Bowenkamp KE, Swanson KA, Palmer GA, Palladino G et al. The role of non-viral antigens in the cotton rat model of respiratory syncytial virus vaccine-enhanced disease. *Vaccine.* 2013;31(2):306 - 12 (abstract: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X1201599X?via%3Di> hub, accessed 26 December 2019).
51. Piedra PA, Wyde PR, Castleman WL, Ambrose MW, Jewell AM, Speelman DJ et al. Enhanced pulmonary pathology associated with the use of formalin-inactivated respiratory syncytial virus vaccine in cotton rats is not a unique viral phenomenon. *Vaccine.* 1993;11(14):1415 - 23 (abstract: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0264410X93901703?via%3Di> hub, accessed 26 December 2019).
52. Piedra PA, Faden HS, Camussi G, Wong DT, Ogra PL. Mechanism of lung injury in cotton rats immunized with formalin-inactivated respiratory syncytial virus. *Vaccine.* 1989;7(1):34 - 8 (abstract: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0264410X8990008X>, accessed 26 December 2019).
53. Piedra PA, Camussi G, Ogra PL. Immune response to experimentally induced infection with respiratory syncytial virus: possible role in the development of pulmonary disease. *J Gen Virol.* 1989;70(2):325 - 33 (abstract: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2732693>, accessed 26 December 2019).
54. Taylor G. Animal models of respiratory syncytial virus infection. *Vaccine.* 2017;35(3):469 - 80 (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X16311161>, accessed 26 December 2019).

55. Guerra-Maupome M, Palmer MV, McGill JL, Sacco RE. Utility of the neonatal calf model for testing vaccines and intervention strategies for use against human RSV infection. *Vaccines (Basel)*. 2019;7(1):7 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6466205/>, accessed 26 December 2019).
56. WHO Catalogue of International Reference Preparations. Blood products and related biologicals [website]. Geneva: World Health Organization. (<http://www.who.int/bloodproducts/catalogue/en/>, accessed 26 December 2019).
57. Recommendations for the evaluation of animal cell cultures as substrates for the manufacture of biological medicinal products and for the characterization of cell banks. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixty-first report. Geneva: World Health Organization; 2013: Annex 3 (WHO Technical Report Series, No. 978; http://www.who.int/biologicals/vaccines/TRS_978_Annex_3.pdf, accessed 23 December 2019).
58. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of influenza vaccines (human, live attenuated) for intranasal administration. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixtieth report. Geneva: World Health Organization; 2013: Annex 4 (WHO Technical Report Series, No. 977; http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/influenza/TRS_977_Annex_4.pdf?ua=1, accessed 23 December 2019).
59. Quality of biotechnological products: analysis of the expression construct in cell lines used for production of r-DNA derived protein products. ICH Topic Q5B. Geneva: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Adopted by the Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) in December 1995 and issued as CPMP/ICH/139/95 (<https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-5-b-analysis-expression-construct-cell-lines-used-production-r-dna-derived-proteinproducts>

_en.pdf, accessed 26 December 2019).

60. Guidelines on the quality, safety and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixtyfourth report. Geneva: World Health Organization; 2014: Annex 4 (WHO Technical Report Series, No. 987; http://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/TRS_987_Annex4.pdf?ua=1, accessed 26 December 2019).
61. WHO Guidelines on transmissible spongiform encephalopathies in relation to biological and pharmaceutical products. Geneva: World Health Organization; 2003 (<http://www.who.int/biologicals/publications/en/whotse2003.pdf>, accessed 26 December 2019).
62. WHO good manufacturing practices for biological products. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixty-sixth report. Geneva: World Health Organization; 2016: Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 999; http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/Annex_2_WHO_Good_manufacturing_practices_for_biological_products.pdf?ua=1, accessed 26 December 2019).
63. Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products. In: WHO Expert Committee on the Use of Essential Drugs: sixth report. Geneva: World Health Organization; 1995: Annex 3 (WHO Technical Report Series, No. 850; <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/whozip13e/whozip13e.pdf>, accessed 26 December 2019).
64. Guidelines on stability evaluation of vaccines. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: fifty-seventh report. Geneva: World Health Organization; 2011: Annex 3 (WHO Technical Report Series, No. 962; http://www.who.int/biologicals/vaccines/Annex_3_WHO_TRS_962-3.pdf?ua=1, accessed 26 December 2019).
65. WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. In: WHO Expert

- Committee on Biological Standardization: fifty-fourth report. Geneva: World Health Organization; 2005: Annex 1 (WHO Technical Report Series, No. 927; http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/nonclinical_evaluation/ANNEX%20Nonclinical.P31-63.pdf?ua=1, accessed 23 December 2019).
66. Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of live recombinant viral vectored vaccines. London: European Medicines Agency; 2010 (EMA/CHMP/VWP/141697/2009; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/08/WC500095721.pdf, accessed 26 December 2019).
 67. Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixty-fourth report. Geneva: World Health Organization; 2014: Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 987; http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/TRS_987_Annex2.pdf?ua=1, accessed 23 December 2019).
 68. Waris ME, Tsou C, Erdman DD, Zaki SR, Anderson LJ. Respiratory syncytial virus infection in BALB/c mice previously immunized with formalin-inactivated virus induces enhanced pulmonary inflammatory response with a predominant Th2-like cytokine pattern. *J Virol.* 1996;70(5):2852 - 60 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC190142/pdf/702852.pdf>, accessed 26 December 2019).
 69. Openshaw PJ. The mouse model of respiratory syncytial virus disease. In: Anderson L, Graham B, editors. Challenges and opportunities for respiratory syncytial virus vaccines. *Curr Top Microbiol Immunol.* Berlin: Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg; 2013;372:359 - 69 (abstract: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-38919-1_18, accessed 26 December 2019).
 70. Hussell T, Georgiou A, Sparer TE, Matthews S, Pala P, Openshaw PJM. Host

- genetic determinants of vaccine-induced eosinophilia during respiratory syncytial virus infection. *J Immunol.*1998;161(11):6215 - 22 (<http://www.jimmunol.org/content/161/11/6215>, accessed 26 December 2019).
71. Prince GA, Curtis SJ, Yim KC, Porter DD. Vaccine-enhanced respiratory syncytial virus disease in cotton rats following immunization with Lot 100 or a newly prepared reference vaccine. *J Gen Virol.* 2001;82(12):2881 - 8 (<https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/0022-1317-82-12-2881>, accessed 26 December 2019).
 72. Kakuk TJ, Soike K, Brideau RJ, Zaya RM, Cole SL, Zhang J-Y et al. A human respiratory syncytial virus (RSV) primate model of enhanced pulmonary pathology induced with a formalin-inactivated RSV vaccine but not a recombinant FG subunit vaccine. *J Infect Dis.* 1993;167(3):553 - 61 (abstract: <https://academic.oup.com/jid/article-abstract/167/3/553/877226?redirectedFrom=full-text>, accessed 26 December 2019).
 73. de Swart RL, Kuiken T, Timmerman HH, van Amerongen G, van den Hoogen BG, Vos HW et al. Immunization of macaques with formalin-inactivated respiratory syncytial virus (RSV) induces interleukin-13-associated hypersensitivity to subsequent RSV infection. *J Virol.* 2002;76(22):11561 - 9 (<https://jvi.asm.org/content/76/22/11561>, accessed 26 December 2019).
 74. Gershwin LJ, Schelegle ES, Gunther RA, Anderson ML, Woolums AR, Larochelle DR et al. A bovine model of vaccine enhanced respiratory syncytial virus pathophysiology. *Vaccine.* 1998;16(11 - 12):1225 - 36 (abstract: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X98801230>, accessed 26 December 2019).
 75. Guidelines on comparability of medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. London: European Medicines Agency; 2003 (CPMP/3097/02/Final; <https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-comparability-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active/bmwp>

/101695/06_en.pdf, accessed 26 December 2019).

76. Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved vaccines. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixty-fifth report. Geneva: World Health Organization; 2015: Annex 4 (WHO Technical Report Series, 993;
http://www.who.int/biologicals/vaccines/Annex4_Guidelines_changes_to_approved_vaccines_eng.pdf?ua=1, accessed 26 December 2019).
77. Report on the WHO collaborative study to establish the 1st International Standard for antiserum to respiratory syncytial virus. Prepared for the WHO Expert Committee on Biological Standardization, Geneva, 17 - 20 October 2017. Geneva: World Health Organization; 2017 (Document WHO/BS/2017.2318;
<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260488/W?sequence=1>, accessed 26 December 2019).
78. Hosken N, Plikaytis B, Trujillo C, Mahmood K, Higgins D, the Participating Laboratories Working Group. A multi-laboratory study of diverse RSV neutralization assays indicates feasibility for harmonization with an international standard. *Vaccine*. 2017;35(23):3082 - 8
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17305455>, accessed 27 December 2019).
79. Yoder SM, Zhu Y, Ikizler MR, Wright PF. Role of complement in neutralization of respiratory syncytial virus. *J Med Virol*. 2004;72(4):688 - 94
(<https://www.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.20046>, accessed 27 December 2019).
80. Kaul TN, Welliver RC, Ogra PL. Comparison of fluorescent-antibody, neutralizing-antibody, and complement-enhanced neutralizing-antibody assays for detection of serum antibody to respiratory syncytial virus. *J Clin Microbiol*. 1981;13(5):957 - 62
(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC273923/pdf/jcm00166-0175.pdf>, accessed 27 December 2019).

81. Kulkarni PS, Hurwitz JL, Simões EAF, Piedra PA. Establishing correlates of protection for vaccine development: considerations for the respiratory syncytial virus vaccine field. *Viral Immunol.* 2018;31(2):195 - 203 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5863081/>, accessed 27 December 2019).
82. Laham FR, Mansbach JM, Piedra PA, Hasegawa K, Sullivan AF, Espinola JA et al. Clinical profiles of respiratory syncytial virus subtypes A and B among children hospitalized with bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(8):808 - 10 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5556381/>, accessed 27 December 2019).
83. Rodriguez-Fernandez R, Tapia LI, Yang C-F, Torres JP, Chavez-Bueno S, Garcia C et al. Respiratory syncytial virus genotypes, host immune profiles, and disease severity in young children hospitalized with bronchiolitis. *J Infect Dis.* 2018;217(1):24 - 34 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5853407/>, accessed 27 December 2019).
84. McLellan JS. Neutralizing epitopes on the respiratory syncytial virus fusion glycoprotein. *Curr Opin Virol.* 2015;11:70 - 5 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4456247/>, accessed 27 December 2019).
85. Update on the WHO collaborative study to establish the 1st International Standard for antiserum to respiratory syncytial virus. Prepared for the WHO Expert Committee on Biological Standardization, Geneva, 21 - 25 October 2019. Geneva: World Health Organization; 2019 (Document WHO/BS/2019.2372; https://www.who.int/biologicals/expert_committee/BS.2019.2372_RSV_B_Ist_IS_Report_FINAL.pdf, accessed 26 December 2019).
86. Tian D, Battles MB, Moin SM, Chen M, Modjarrad K, Kumar A et al. Structural basis of respiratory syncytial virus subtype-dependent neutralization by an antibody targeting the fusion glycoprotein. *Nat Commun.* 2017;8:1877 (<https://www.nature.com/articles/s41467-017-01858-w.pdf>, accessed 25

December 2019).

87. Fries L, Shinde V, Stoddard JJ, Thomas DN, Kpamegan E, Lu H et al. Immunogenicity and safety of a respiratory syncytial virus fusion protein (RSV F) nanoparticle vaccine in older adults. *Immun Ageing*. 2017;14:8 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5389002/>, accessed 27 December 2019).
88. Capella C, Chaiwatpongsakorn S, Gorrell E, Risch ZA, Ye F, Mertz SE et al. Prefusion F, postfusion F, G antibodies, and disease severity in infants and young children with acute respiratory syncytial virus infection. *J Infect Dis*. 2017;216(11):1398 - 406 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5853469/>, accessed 27 December 2019).
89. Maifeld SV, Ro B, Mok H, Chu M, Yu L, Yamagata R et al. Development of electrochemiluminescent serology assays to measure the humoral response to antigens of respiratory syncytial virus. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153019 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4829208/>, accessed 27 December 2019).
90. Delgado MF, Coviello S, Monsalvo AC, Melendi GA, Hernandez JZ, Batalle JP et al. Lack of antibody affinity maturation due to poor Toll-like receptor stimulation leads to enhanced respiratory syncytial virus disease. *Nat Med*. 2009;15(1):34 - 41 (<http://europepmc.org/article/PMC/2987729>, accessed 27 December 2019).
91. Jozwik A, Habibi MS, Paras A, Zhu J, Guvenel A, Dhariwal J et al. RSV-specific airway resident memory CD8⁺ T cells and differential disease severity after experimental human infection. *Nat Commun*. 2015;6:10224 (<https://www.nature.com/articles/ncomms10224>, accessed 25 December 2019). Erratum in *Nat Commun*. 2016;7:11011 (<https://www.nature.com/articles/ncomms11011> accessed 25 December 2019).
92. Green CA, Scarselli E, Sande CJ, Thompson AJ, de Lara CM, Taylor KS et al.

Chimpanzee adenovirus - and MVA-vectored respiratory syncytial virus vaccine is safe and immunogenic in adults. *Sci Transl Med*. 2015;7(300):300ra126 (abstract: <https://stm.sciencemag.org/content/7/300/300ra126>, accessed 27 December 2019).

93. Lukens MV, van de Pol AC, Coenjaerts FEJ, Jansen NJG, Kamp VM, Kimpen JLL et al. A systemic neutrophil response precedes robust CD8⁺ T-cell activation during natural respiratory syncytial virus infection in infants. *J Virol*. 2010;84(5):2374 - 83 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2820924/>, accessed 25 December 2019).
94. PrabhuDas M, Adkins B, Gans H, King C, Levy O, Ramilo O et al. Challenges in infant immunity: implications for responses to infection and vaccines. *Nat Immunol*. 2011;12(3):189 - 94 (https://www.researchgate.net/publication/49836542_Challenges_in_infant_immunity_implications_for_responses_to_infection_and_vaccines, accessed 25 December 2019).
95. PrabhuDas M, Bonney E, Caron K, Dey S, Erlebacher A, Fazleabas A et al. Immune mechanisms at the maternal-fetal interface: perspectives and challenges. Commentary. *Nat Immunol*. 2015;16(4):328 - 34. (abstract: https://www.researchgate.net/publication/273780913_Immune_mechanisms_at_the_maternal-fetal_interface_Perspectives_and_challenges, accessed 25 December 2019).
96. Statistical principles for clinical trials, ICH Topic E9. London: European Medicines Agency; 2006 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-9-statistical-principlesclinical-trials-step-5_en.pdf, accessed 20 February 2020).
97. Modjarrad K, Giersing B, Kaslow DC, Smith PG, Moorthy VS, the WHO RSV Vaccine Consultation Expert Group. WHO consultation on respiratory syncytial

- virus vaccine development report from a World Health Organization meeting held on 23 - 24 March 2015. *Vaccine*. 2016;34(2):190 - 7 (<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.05.093>, accessed 23 December 2019).
98. Giersing BK, Karron RA, Vekemans J, Kaslow DC, Moorthy VS. Meeting report: WHO consultation on respiratory syncytial virus (RSV) vaccine development, Geneva, 25 - 26 April 2016. *Vaccine*. 2019;37(50):7355 - 62 (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17302931>, accessed 23 December 2019).
99. Munywoki PK, Hamid F, Mutunga M, Welch S, Cane P, Nokes DJ. Improved detection of respiratory viruses in pediatric outpatients with acute respiratory illness by real-time PCR using nasopharyngeal flocked swabs. *J Clin Microbiol*. 2011;49(9):3365 - 7 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3165583/>, accessed 27 December 2019).
100. Meerhoff TJ, Fleming D, Smith A, Mosnier A, van Gageldonk-Lafeber AB, Paget WJ and the EISS RSV Task Group. Surveillance recommendations based on an exploratory analysis of respiratory syncytial virus reports derived from the European Influenza Surveillance System. *BMC Infect Dis*. 2006;6:128 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1560143/>, accessed 27 December 2019).
101. Meerhoff TJ, Houben ML, Coenjaerts FEJ, Kimpen JLL, Hofland RW, Schellevis F et al. Detection of multiple respiratory pathogens during primary respiratory infection: nasal swab versus nasopharyngeal aspirate using real-time polymerase chain reaction. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29(4):365 - 71 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2840676/>, accessed 27 December 2019).
102. Meerhoff TJ, MacKay WG, Meijer A, Paget WJ, Niesters HGM, Kimpen JLL et al. The impact of laboratory characteristics on molecular detection of respiratory syncytial virus in a European multicentre quality control study.

- Clin Microbiol Infect. 2008;14(12):1173 - 6
([https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)61273-8/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)61273-8/fulltext), accessed 27 December 2019).
103. Meerhoff TJ, Mosnier A, Schellevis F, Paget WJ, and the EISS RSV Task Group. Progress in the surveillance of respiratory syncytial virus (RSV) in Europe: 2001 - 2008. Euro Surveill. 2009; 14(40):14 - 18
(<https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/es.e14.40.19346-en>, accessed 27 December 2019).
104. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixty-seventh report. Geneva: World Health Organization; 2017: Annex 9 (WHO Technical Report Series, No. 1004; http://www.who.int/entity/biologicals/expert_committee/WHO_TRS_1004_web_Annex_9.pdf?ua=1, accessed 23 December 2019).
105. Guidelines on quality, safety and efficacy of respiratory syncytial virus vaccines. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixtieth report. Geneva: World Health Organization; 2020: Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 1024).
106. Guideline on the clinical evaluation of medicinal products indicated for the prophylaxis or treatment of respiratory syncytial virus (RSV) disease: European Medicines Agency 18 October 2018 (EMA/CHMP/257022/2017).

“호흡기세포융합바이러스 백신 평가 가이드라인”

발행일 2022년 ○○월

발행인 서경원

편집위원장 박인숙

편집위원 김재욱, 김영훈, 김연희, 배창준, 박상미, 양미숙, 송주경, 이은경, 신진영,
박소영, 이현, 박종식, 천수정

전형옥, 박은혜, 최현혜

도움주신분 (주)유바이오로직스, (주)글락소스미스클라인, 한국화이자제약(주), (주)한국안센,
모더나코리아(주)

발행부서 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 생물제제과

[공직자 부조리 및 공익신고안내]

▶ 부패·공익 신고 : 식약처 홈페이지 “국민소통 > 국민신문고·제안 > 부패·공익신고” 또는
국민권익위원회 청렴포털 부패공익신고(www.clean.go.kr) > 신고하기



“청렴한 식약처 국민 안심의 시작”

공익신고자 보호제도란?

-공익신고자등(친족 또는 동거인 포함)이 공익신고등으로 인하여 피해를 받지 않도록
비밀보장, 불이익보호조치, 신변보호조치 등을 통하여 보호하는 제도

♣ 보호조치 요구 방법

우편(30102) 세종특별자치시 도움5로 20 정부세종청사 7동, 국민권익위원회 공익보호지원과
전화 044-200-7770, 7772~8 / 팩스 044-200-7949