

백신임상시험에 대한 통계적 고찰

남주선¹ · 강승호²

¹이화여자대학교 통계학과, 식품의약품안전청 바이오의약품정책과; ²연세대학교 응용통계학과

(2011년 4월 접수, 2011년 7월 채택)

요약

인류의 평균수명 연장과 삶의 질 향상을 위해서 암 예방을 위한 백신 뿐 아니라 치료를 위한 백신 등 백신에 대한 많은 연구가 진행되고 있다. 또한 2009년 전 세계를 공포로 몰았던 신종인플루엔자 등 신종바이러스 유행으로 백신에 대한 임상시험과 연구는 더욱더 활기를 띄게 되었다. 본 논문에서는 백신에 대한 임상시험에서 고려해야할 통계학적인 부분에 대해 기술하고, 현재 우리나라를 포함한 전 세계적인 백신의 개발 현황에 대해서도 언급하겠다.

주요어: 백신, 임상시험, 피험자 수.

1. 머리말

백신은 Edward Jenner에 의해 우두백신이 최초로 개발되어 지난 200년간 천연두, 디프테리아, 파상풍 등의 발생을 현저히 감소시켜, 인류의 평균수명연장에 큰 기여를 하고 있다. 또한 인플루엔자, B형 간염, 폐렴구균(Pneumococci), B형 헤모필루스 인플루엔자 등에 대한 예방접종은 근래에 많은 진전이 있었으며, 향후 그 발생이 현저히 줄어들 것으로 기대된다. 근래에 들어 인유두종 바이러스를 이용한 자궁경부암 예방백신 등 다양한 질환에 대한 백신이 개발되고 있어, 전 세계적으로 관심을 가지고 있다.

백신이 처음 개발된 후 지금까지 백신은 삶의 질과 연관되어 빠르게 증가되고 있으며, 2009년 신종인플루엔자의 대유행으로 백신의 중요성을 다시 한 번 깨닫게 되는 계기가 되었다. 식약청에서는 2010년에 역점을 두어야 할 추진계획 중의 하나로 ‘필수예방백신의 안정적 공급추진과 바이오 주권 확보’를 발표하였다. 2010년을 백신주권의 확보의 해로 설정하고, 백신 제조 기술 지원을 통해 국내 필수 예방백신의 자급력을 확대하고, 조류 독감 등 신종 바이러스 전염병 백신 및 세포배양을 통한 백신 등 첨단기술을 이용한 백신의 개발 지원을 하는 등 국내 바이오시장의 발전을 위해 기술적 지원을 계획하고 있다. 2009년 신종인플루엔자의 대유행시 자체적인 신종인플루엔자를 개발·공급할 수 있었고, 이를 통해 국민의 신종인플루엔자의 위협으로부터 벗어날 수 있었고, 이는 신종 바이러스에 대한 자국민의 보호, 즉 바이오주권과도 연관되는 중요한 사건이었다. 이후 신종인플루엔자와 같은 신종바이러스 전염병 관련 백신 이외에도 DNA백신, 암백신 등의 이름으로 많은 백신들이 개발되고 상품화를 시키기 위해 노력할 것이며, 상품화가 될 것이라 예상된다.

이와 같은 새로운 백신을 위해서는 임상시험단계는 필수적이다. 본 논문에서는 백신의 임상시험에 대해서 전반적으로 고려할 사항을 설명하고, 보다 중점적으로 통계학적으로 고려해야할 부분을 설명 할 것이다.

이 논문은 2010년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임(No. 2010-0009224).

²교신저자: (120-749) 서울 서대문구 성산로 262, 연세대학교 응용통계학과, 교수.

E-mail: seunggho@yonsei.ac.kr

2. 백신이란

2.1. 백신의 개발현황

세계에서의 백신개발의 시작은 1800년대 미생물의 발견과 항체의 개념이 도입된 후부터였다. 초기에는 콜레라, 장티푸스, 폴리오와 같이 병원성 미생물을 키워서 배지를 제거하고 균을 포르말데히드와 같은 화학약품으로 처리하여 균을 사멸시켜 백신을 제조하였다. 또한 디프테리아, 파상풍과 같이 균을 키운 뒤에 방어항원이 디프테리아독소 또는 파상풍독소를 정제하여 포르말데히드와 같은 화학약품으로 균을 무독화하여 백신으로 사용하였고, 1948년 Enders 등은 동물세포배양을 이용한 바이러스배양법을 개발하였다. 1954년 Salk 등이 개발한 원숭이 신장 세포 배양을 이용하여 사균 Polio백신을 만들었다. Sabin 등이 1950년대에 대부분의 폴리오바이러스는 장관에만 감염되고 마비가 일어나지 않는 것에 착안하여 자연계에는 장관감염만 일어나고 마비를 일으키지 않는 약독바이러스를 분리하는데 성공하여 3형 모두의 약독주를 확립하여 러시아(구, 소련)에서 임상시험을 하였다. 1960년대에는 홍역, 유행성이하선염, 풍진백신이 개발되어 안전하고 유효하게 사용하고 있다.

우리나라에서는 1876년 고종 13년부터 검역 및 방역에 관한 제도가 시작되었고, 일본으로부터 두묘법을 배워 1880년 지식영 선생이 우두국을 설치, 두의를 양성하는 것을 시작으로 생물학적 제제를 생산하기 시작하였다. 일제시대인 1912년에 조선 총독부 위생과 세균실이 창설되어 두묘 생산이 재개되었으며 1920년에는 세균실을 세균검사실로 개칭하고 콜레라백신도 제조하였다. 이 시대에는 허가 또는 기준 및 시험방법의 개념이 없었고, 단지 생산하여 접종하는 것이 전부였다.

1945년 8월 제2차 세계대전 후 미군정하에서는 조선방역연구소로 개칭, 기구를 확장하고, 1946년 전국적으로 만들어진 콜레라방역을 위하여 예방약 1,890만 명분을 생산하였다. 1960년 8월 국무원령 제 51호에 따라 국립방역연구소로 개정 공포되고, 생산부에서 콜레라 등 18개 예방백신을 생산하여 자체 방법으로 예방효과를 확인하였다. 1963년 12월 각령 제1716호로 국립보건원 직제가 공포된 후, 예방의약품의 면역효과, 부작용 억제 등 엄격한 품질관리를 위하여 1964년 9월 “생물학제 제제 기준”이 제정 공포되었다 (식품의약품안전청 백신·BT정보방, 식품의약품안전청, 2009a).

2.2. 백신의 종류

고전적으로 백신이란 감염증, 전염병의 병원균 자체나 그 일부를 사용하여 비감염자를 면역시키는데 사용하는 항원을 백신이라 정의하면, 항원의 상태에 따라 생백신(live vaccine)과 사백신(killed vaccine)으로 나눌 수 있다.

생백신은 질병을 일으키는 바이러스나 세균의 일부분을 변형시켜 자기 번식 및 면역 유발능력은 있으나, 독성을 일으키는 능력은 제거시킨 것을 백신으로 사용하는 것을 말한다. 생백신은 여러 가지 방법으로 균의 독성을 약화시킨 것으로서 장기간 지속되는 면역성을 유발하고 체액성 면역뿐만 아니라 세포성 면역도 유발시키는 장점이 있어 일반적으로 사백신보다 더 효과적인 반면, 독성이 있는 균주로 환원되어 면역기능이 저하된 소아에서는 질병을 일으킬 수 있는 부작용의 가능성도 지니고 있다. 그래서 허가시 충분한 검증자료에 기초하여 엄격히 배양횟수를 제한하고 있다.

현재 우리나라에서 이용가능한 생백신으로는 홍역, 유행성이하선염, 풍진, 로타, 일본뇌염 생바이러스가 있고 약독화된 생세균 백신에는 결핵(BCG)과 경구용 장티푸스(Ty21a) 등이 있다. 사백신들은 배양배지에서 세균이나 바이러스를 성장시키고, 그것을 열 또는 화학약품으로 불활화 시켜서 만들어진다. 불활화된 사백신은 증식을 할 수 없기 때문에 감염성도 없으며, 고도로 정제된 형태로 제조 가능하고 부작용이 적은 장점이 있으나, 면역성의 지속기간이 짧기 때문에 흔히 추가접종(booster injection)을 요한

다. 면역작용이 자연적인 감염과 매우 비슷한 생백신에 비하여, 불활화된 백신은 면역작용은 항체 적정량을 유지시키기 위해서는 주기적인 추가접종이 필요하다.

2.3. 혼합백신의 개발과 질환예방백신의 도입

현재 개별접종 백신들을 혼합하여 만든 혼합백신이 개발되고 있다. 혼합백신이란 같은 유기체(organism)의 다른 혈청형(serotype)이 원인이 되는 하나 또는 두 개 이상의 질환을 예방하기 위해 물리적으로 2개 이상의 면역원을 혼합하여 구성한 백신을 말한다. FDA의 CFR에 따르면, 혼합물질의 허가 시 각각의 물질이 효과를 보이는 지, 또한 혼합을 통해 각각의 개별의 물질에 비해 속도나 역가 안전성 또는 유효성이 떨어지는 않는지, 또한 올바르게 사용하였을 때 대상모집단에 적정한 예방 또는 치료효과를 보이는지를 확인하여야 한다 (Lydia 등, 2001). 따라서 혼합백신의 경우 각각의 성분들이 유효성을 가지는지 확인하는 절차가 필요하다. 이를 위해서는 다중분석의 문제가 발생하게 되며, 모든 성분들이 유의한 의미를 가져야 하므로 이는 IUT(Intersection Union Test)가 되며, 이 경우 적절한 검정력을 가지게 하기 위해 표본수 산출에 유의해야한다. 혼합백신이 활발히 개발된다면, 이는 필요로 하는 모든 백신을 한 번의 접종으로 모든 가지게 되는 날도 다가 올 것이라 기대할 수 있을 것이다.

2.4. 국내 백신 현황

2009년 3월 기준으로 현재 국내 150개 품목이 허가되어있으며, 허가받은 백신의 종류와 특성은 식품의약품안전청 홈페이지(www.kfda.go.kr)의 정보자료 “백신.BT방”에서 찾아볼 수 있다. 식품의약품안전청은 주기적으로 홈페이지를 통해 자료를 공유하고, 또한 백신 안전사용을 위한 자료집을 각 보건소에 제공하여 안전하고 효과적인 백신의 사용에 대해서 널리 홍보하고 있다.

3. 백신의 임상 디자인시 고려사항

3.1. 백신임상시험의 일반임상시험과의 차이점

일반적인 임상시험은 모두 우수임상시험기준(GCP; Good Clinical Trials Practice)에 의거하여 진행되어야한다. 하지만 백신의 특성 때문에 일반의약품 임상시험에서보다 백신임상시험에서 특별히 고려해야할 사항이 있다.

식품의약품안전청에서 발간한 백신의 임상평가 시 고려사항에 따르면, 먼저 투여대상자의 차별화로 백신의 목적은 질병의 예방이므로, 건강한 사람, 특히 어린이와 유아에게 투여된다. 그러므로 이상반응의 수용성이 제한이 된다. 일반적인 의약품보다 훨씬 이상반응에 대해서 민감하며, 안전성도 임상시험의 아주 중요한 평가지표가 된다.

또한 백신은 살아있는 생물체에서 유래한 매우 복잡한 성분으로 구성되며, 때로는 살아있는 생물체를 포함하기도 하는 생물학적 제품이다. 그러므로 로트 간 품질 및 안전성 보증을 위해서는 특수한 분석과 시험이 필요하다 (식품의약품안전청, 2007). 현재 혼합백신의 개발 등 과거 백신보다 임상적으로 디자인 시 고려해야할 사항들이 많아지게 되었다. 백신의 혼합개수가 증가됨에 따라 임상적으로 확인되어야 할 일차유효성평가변수의 개수가 증가되게 되고, 이에 따라 다중 검정에 대한 문제가 같이 고려되어야 한다. 분석의 회수에 따라 오류율을 보정되어야하며, 일반적으로 혼합백신의 경우 IUT(Intersection-Union-Test) 전략으로 분석되어야 하며, 다중검정의 문제로 오류률의 제어가 필요하다. 예를 들어 인플루엔자 백신의 경우 3개의 혈청형의 혼합으로 백신이 구성되며, 임상시험을 통해 각각의 혈청형이 다 효

과가 있다는 것을 확인해야한다. 이때의 각각의 혈청형에 대한 가설은

$$\begin{aligned} H_{01} : P_1 \leq p_1 \quad vs. \quad H_{11} : P_1 \geq p_1 \\ H_{02} : P_2 \leq p_2 \quad vs. \quad H_{12} : P_2 \geq p_2 \\ H_{03} : P_3 \leq p_3 \quad vs. \quad H_{13} : P_3 \geq p_3 \end{aligned} \quad (3.1)$$

이다. 이때 P_1, P_2, P_3 는 각 혈청형에 대한 유효성 효과를 나타내는 모수이며, p_1, p_2, p_3 는 각 혈청형의 최소한의 유효성의 효과를 나타내는 어떤 실수 값들이다. 이때 인플루엔자백신의 유효성에 대한 가설로 변형시켜 확인해보면, 모든 혈청형에 대해서 모두 효과를 입증해야 본 인플루엔자백신의 효과가 입증되므로, (3.1)의 가설은

$$H_0 : H_{01} \cup H_{02} \cup H_{03} \quad vs. \quad H_1 : H_{11} \cap H_{12} \cap H_{13}$$

로 재표현될 수 있으며, 이때 전체적인 제 1종의 오류율을 α 라 할 때, IUT를 위한 검정에서는 제 1종의 오류의 증가하지 않음이 알려져 있다 (강승호, 2010). 하지만 2종의 오류가 증가하므로 다중가설에 따른 제 2종의 오류의 증가를 고려해야한다. 유효성 평가변수의 개수증가에 따른 오류율 보정은 비단 백신의 임상시험에 해당되는 것만은 아니지만, 앞으로 임상디자인 및 피험자수 산출시 항상 고려되어야할 문제이다.

3.2. 해당 백신에 대한 이해 필요

임상시험 대상자 선정기준 설정을 위해서는 임상시험 예정집단에서의 해당 질병에 대한 역학적 이해가 필요하다. 예정 시험집단에서의 발병률, 감염자의 비율, 전파위험도를 파악하여 연령, 성별 또는 집단 구성원, 사회적 특성, 지역과 노출의 계절로 고위험 그룹의 정의, 진단 기준의 최적화 등 해당 집단에서의 임상적 이해가 필요하다. 또한 백신의 대상자가 건강한 사람이므로, 예정 시험 집단의 실험검사기준을 설정하는 것 또한 중요하다. 해당 병원체에 대한 접촉이 많아 다른 지역에서는 정상치로 받아들여지는 수치가 예정 시험 집단에서는 그렇지 못한 경우도 있기 때문이다.

3.3. 대조군 선정 등 임상디자인에 대한 고려

임상시험을 통하여 신약이 시판허가를 받는 경우는 우월성 임상시험을 통해서이거나 또는 비열등성 임상시험을 통해서이다. 비열등성 임상시험은 목적은 크게 두 가지가 있다.

첫째, 단지 시험약이 활성대조약보다 비열등성 마진만큼 못하지 않음을 증명함으로써 효능적인 측면에서는 임상적인 차이가 없음을 보이려고 하는 경우이다. 이처럼 비열등성 시험에 관심을 가지게 되는 이유는 주평가변수는 시험약이 활성대조약보다 열등하지 않지만, 독성 또는 투여의 용이성 등 다른 측면에서 시험약이 활성대조약보다 장점이 있는 경우이다. 두 번째, 시험약이 위약대조군보다 효능이 좋을 것을 활성대조약을 이용하여 우회적으로 입증하기 위함이다. 일반적으로 시판을 위한 임상시험은 위약대비 우월성을 입증하는 것이 원칙이나, 질병이 심각한 질병이거나 목숨을 위태롭게 하는 질병인 경우이면서, 과거 다른 임상시험을 통해 이미 약효가 증명된 활성대조약이 있는 경우, 윤리적인 문제로 인하여 위약대조군을 사용할 수 없게 된다 (강승호, 2010; FDA, 2010).

국내 기본백신의 경우, 의무적으로 맞아야하는 백신이므로 대조군으로 허가받은 백신을 사용하여 임상 시험 디자인을 해야 하는 경우가 후자의 경우에 해당된다. 허가받은 백신을 대조군으로 설정하였을 경

우, 비열등성 또는 동등성을 확인하기 위한 임상디자인을 사용한다. 이때의 가장 중요한 것은 비열등성 마진(또는 동등성 마진)을 결정하는 것이다. 이는 백신의 임상시험 뿐 아니라 다른 의약품에서도 비열등성(또는 동등성) 확인을 위한 임상을 계획하는 경우 항상 이슈가 되는 문제이다.

3.4. 백신임상시험의 분석모집단

분석 모집단이란 임상시험에 참여한 피험자 중에 어느 통계분석에 포함되는 피험자들의 집단을 의미한다. 의약품 임상시험에서는 ITT(intention-to-treat)군과 PP(per protocol)군이 널리 알려진 분석 모집단이다. ITT군에서는 무작위배정을 받은 모든 피험자가 포함되며, 선정제외기준에 적합하지 않은 피험자도 포함되며, 임상시험계획서에서 계획된 대로 임상시험을 잘 따르지 않았거나 중도에 탈락한 피험자도 모두 포함된다. 반면에 PP군은 무작위배정을 받은 피험자 중에 선정제외기준을 위반하지 않고, 임상시험계획서에 대한 중대한 위반사항이 없고, 주평가변수에 결측치가 없는 피험자들의 집합이 된다. 이와 같이 두 개의 분석 모집단을 분석하는 이유는 두 분석 모집단 모두 시험약의 효과를 추정하는데 조금씩의 편의(bias)를 갖고 있기 때문이다. 또한 이러한 편의 때문에 임상시험의 목적에 따라 주분적으로 선택되어지는 분석 모집단이 다르게 된다. 우월성 임상시험에서는 ITT군을 주분적으로 삼으며, 동등성 또는 비열등성 임상시험에서는 ITT군과 PP군 중에 어느 분석 모집단을 주분적으로 해야 하는지에 대해서는 아직도 전문가들 사이에 일치된 의견이 존재하지 않는다 (강승호, 2010).

반면에 백신 임상시험에서는 주분적으로 선택되는 분석 모집단이 의약품 임상시험인 경우와는 다른 경향이 있다. 우선 백신 임상시험도 예방백신 임상시험과 치료백신 임상시험으로 나누어 생각해볼 필요가 있다. 전통적으로 예방백신 임상시험에서는 PP군이 주분적으로 사용되어져 왔다 (Horne 등, 2001b).

그 이유를 살펴보기 위하여 만일 예방백신 임상시험에서 ITT군을 분석하는 경우를 생각해보자. 이 경우 ITT군을 분석하면 무작위배정 이후에 대조군에 비하여 예방백신을 투여 받은 피험자들의 상대적인 질병발생 감소율을 얻게 된다. 이렇게 얻어진 질병발생 감소율은 선정제외기준에 적합하지 않은 피험자도 포함되며, 임상시험계획서에서 계획된 대로 임상시험을 잘 따르지 않았거나 중도에 탈락한 피험자도 모두 포함되어 계산되는 값이다. 반면에 PP군을 분석하면 예방백신을 모두 잘 투여 받은 이후에, 대조군에 비하여 예방백신을 투여 받은 피험자들의 상대적인 질병발생 감소율 (생물학적 효과, biological efficacy)을 얻게 된다. 전통적으로 예방백신 임상시험에서 ITT군보다는 PP군을 주분적으로 사용한 이유는, 이러한 예방백신 임상시험의 목적이 생물학적 효과를 추정하는 것이었기 때문이다. 다시 말하면 예방백신 임상시험에서는 예방백신을 모두 잘 투여 받은 이후에 한하여, 대조군에 비하여 시험군의 상대적인 질병발생 감소율을 추정하고 싶었던 것이다. 과거 HIV백신관련 임상시험 35편을 살펴본 결과, 임상시험의 일차 분석모집단으로 PP군을 선택하고, 이차 분석모집단으로 ITT군을 설정하고 있었다 (Peduzzi 등, 1997).

물론 예방백신 임상시험에서 PP군을 주분적으로 사용하면 편의(bias)가 발생하지만, 이는 다음의 이유들로 인하여 큰 문제가 되지 않았다. 첫째, 대부분의 예방백신 임상시험에서는 순응도가 매우 높다 (90-95%). 둘째, 독성 때문에 중도 탈락하는 피험자는 매우 드물다. 셋째, 자기 혼자 약을 복용하는 경우가 있는 의약품 임상시험에 비하여 예방백신 임상시험에서는 임상연구가가 직접 예방백신을 접종하므로 순응도를 평가하기가 쉽다. 넷째, 심지어 가끔 발생하는 중도탈락조차도 예방백신과는 무관한 이유 (예를 들면, 가족이 다른 도시로 이사)로 발생하는 경우가 많다 (Horne 등, 2001a).

하지만 치료백신 임상시험에서는 ITT군이 주분적으로 사용되고 있고, 그 이유는 의약품 우월성 임상시험에서 ITT군이 주분적으로 사용되는 이유와 거의 동일하다.

4. 백신 임상시험의 통계적 고려사항

백신의 임상시험은 크게 유효성, 면역원성, 안전성의 확인에 목적을 두고 있다. 새로운 백신이 허가가 되기 위해서는 백신의 접종을 통한 대상 질환의 예방효과에 대해 평가하기 위한 잘 디자인된 위약대조임상시험(well controlled placebo-treatment study)을 통한 “백신 유효성(vaccine efficacy)”이 확인되어야 한다. 이 말은 질병에 걸리지 않은 피험자들이 백신을 투여 받는 그룹과 위약을 투여 받는 그룹으로 무작위 배정된 후, 각각 백신과 위약을 투여 후 일정기간을 추적하여, 백신을 투여 받은 그룹에서 질병이 발생한 피험자의 수가 위약을 투여 받은 그룹에서 질병이 발생한 피험자의 수보다 유의하게 적을 때, 그 백신은 시판허가를 받게 된다. 하지만 실제로는 이러한 방법을 사용하기가 매우 어려운데, 그 이유들은 다음과 같다. 첫째, 이미 허가받은 다른 백신의 광범위한 접종으로 질병 발생률이 매우 낮을 경우는 유효성을 통해 백신의 효과를 입증하기 어렵다. 둘째, 유효성을 통해 백신의 효과를 입증하기 위해서는 엄청나게 많은 피험자 수가 필요하고 매우 긴 추적기간이 필요하여 많은 비용이 소요되게 된다. 셋째, 노인들에게는 위약 사용이 비윤리적일 수 있다.

위와 같은 이유들로 인하여 일반적으로 혈청학적 변수가 대상 질환의 예방효과와 상관관계를 갖는 것으로 알려진 경우, 동일 질병에 대한 새로운 백신의 평가는 백신 면역원성의 측정에 근거하여 진행이 된다. 면역원성 임상시험은 유효성 임상시험에 비하여 훨씬 적은 비용과 짧은 기간이 드는 것이 일반적이다. 면역원성 임상시험이 널리 사용되는 또 하나의 이유는 미국 FDA와 유럽 심사기관이 새로운 백신의 허가를 위해서 면역원성 임상시험 자료를 인정하기 때문이다. 이와 같은 면역원성 임상시험에서는 이미 허가받은 백신을 대조약으로 사용하게 되므로, 새로운 백신은 허가받은 백신에 대비한 “비열등성” 확립을 기준으로 평가하게 된다.

4.1. 백신의 유효성(Vaccine Efficacy)

임상적 질병 결과변수에 근거하여 무작위 이중 맹검 위약대조임상시험을 통해 새로운 백신의 유효성을 증명할 수가 있으며, 백신의 유효성을 확인하기 위한 무작위 임상시험에서는 백신접종군과 비접종군의 질환 발생자 수는 각각의 모수(N_T, P_T)와 (N_C, P_C)를 가지는 이항분포를 따른다고 가정할 수 있다.

백신의 유효성(vaccine efficacy)은 일반적으로 위약대비 백신의 질환의 발생 위험비를 이용하여

$$\hat{\pi} = 1 - \hat{R}, \quad \text{여기서 } \hat{R} = \frac{\hat{P}_T}{\hat{P}_C}$$

로 정의하며, 여기서 \hat{R} 은 \hat{P}_C 에 대한 \hat{P}_T 의 비율, \hat{P}_T 와 \hat{P}_C 는 백신접종군 및 위약대조군의 관측된 질병발생비율을 말하며, 이 측도는 1915년 Greenwood와 Yule에 의해서 처음 제안되었다(Lachenbruch, 1998). 이때 백신의 유효성 π 는 0부터 1까지 움직이는 실수로, 백신의 유효성이 1이라면 $P_T = 0$ 으로 백신의 예방효과가 100%를 그리고 0이라면 백신의 예방효과는 비백신접종군(위약대조군)과 예방효과와 동일한 것으로, 백신접종의 효과는 없다고 판별되는 것이다.

백신의 유효성을 입증하기 위한 임상시험은 다음의 가설을 검정하기위한 충분한 검정력을 가질 수 있도록 계획되어야 한다.

$$H_0 : \pi \leq \pi_0 \quad \text{vs.} \quad H_1 : \pi > \pi_0 \quad (4.1)$$

여기서 π_0 는 새로운 백신의 효과를 인정할 수 있는 최소한의 유효성 기준 값이다. 백신의 효과를 입증하며, 피험자수 산출에 영향을 미치는 가장 중요한 기준치인 π_0 는 백신에 따라 다르게 설정되며, 임상적으로 의미가 있는 값이어야 한다. 본 기준치를 정하는 것은 상당히 어려운 일이며, 몇몇 백신에 대해서

는 가이드라인에 설정된 경우도 있다. 예를 들어 HIV백신의 경우 FDA 가이드라인에 따르면 대조군 대비 백신의 유효성이 30% 이상이라면 공중보건에 이익이 된다고 판단하여 π_0 를 30% 이상으로 정의하고 있다 (Gilbert, 2000, 2010).

위에서 주어진 가설 (4.1)을 검정하기 위해 Miettinen과 Nurminen (1985)은 Z-형태의 방법을 제안하였고, 현재 이 방법이 널리 사용되고 있다. 이 방법의 검정통계량은

$$Z_E = \frac{\hat{P}_T - (1 - \pi_0)\hat{P}_C}{\bar{\sigma}_0/\sqrt{N_T}}, \quad \bar{\sigma}_0 = \left[\tilde{P}_T(1 - \tilde{P}_T) + \frac{1}{u}(1 - \pi_0)^2\tilde{P}_C(1 - \tilde{P}_C) \right]^{\frac{1}{2}}$$

이며, 여기서 \hat{P}_T, \hat{P}_C 는 치료군과 대조군에서의 각각 관측된 비율이고, u 는 치료군의 피험자 수에 대비한 대조군의 피험자수, N_C/N_T 이다. 이때 \tilde{P}_T 와 \tilde{P}_C 는 P_T, P_C 의 귀무가설 하에서 제한된 최대우도추정량(constrained maximum likelihood estimates)으로, \tilde{P}_T 는 이차 방정식

$$(1 + u)x^2 - ax + b = 0$$

의 0과 1사이의 유일한 해이다. 여기서 a 는 $(1 - \pi_0)(1 + u\hat{P}_C) + u + \hat{P}_T$ 이고, b 는 $(1 - \pi_0)(u\hat{P}_C + \hat{P}_T)$ 이다. 이를 이용하여 \tilde{P}_T 와 \tilde{P}_C 는 아래와 같이 표현 된다.

$$\tilde{P}_T = \frac{a - \sqrt{a^2 - 4b(1 + u)}}{2(1 + u)}, \quad \tilde{P}_C = \frac{\tilde{P}_T}{1 - \pi_0}$$

만약 Z_E 가 $-z_\alpha$ 보다 작다면 단측 유의수준 α 에서 백신이 유효성이 있다고 결론 내리게 된다. 이때 일반적으로 단측 유의수준 α 는 2.5%로 설정한다.

임상시험에서 가장 중요한 것 중의 하나가 피험자 수 산출이다. 백신의 유효성을 입증하기 위한 임상시험에서 충분한 검정력을 가질 수 있도록 임상시험을 설계하는 것은 상당히 중요하다. 앞으로 분석에 사용되었던 Z_E 의 분포를 이용하여 검정력과 검정력에 해당되는 피험자 수 산출방법을 Z_E 의 근사적 분포에 따른 방법과 정확분포에 따른 두 가지 방법을 다룰 것이다. 많은 경우 근사분포를 이용한 피험자 수 산출 및 검정을 사용을 하지만, 근사분포를 이용하는 것의 단점은 비율이 0 또는 1과 같이 극값이 가깝거나, 피험자수가 작은 경우는 1종의 오류를 증가시키는 위험을 가질 수 있다. 반면 정확분포를 이용한 방법은 계산 방법이 간단하지 않지만, 항상 1종의 오류를 유의수준보다 작거나 같음을 보장해 준다는 것이다. 따라서 소표본 자료 또는 발생비율이 0 또는 1에 가까워질 때 발생하는 불균등자료 등에서 정확분포에 근거한 방법은 자주 사용 된다 (강승호, 2002).

4.1.1. 근사적 방법을 이용한 검정력 π 에 대한 가설 (4.1)을 R 에 대한 가설 형태로 변경하면, 가설은

$$H_0 : R \geq 1 - \pi_0 \quad \text{vs.} \quad H_1 : R < 1 - \pi_0$$

로 표현된다. 대립가설 하에서 예측되는 유효크기를 π_1 이라 할 때, 해당 가설에서의 검정력은

$$1 - \beta = \Phi \left(\frac{1}{\sigma_1} \left[-z_\alpha \bar{\sigma}_0 + \sqrt{N_T} P_C (\pi_1 - \pi_0) \right] \right)$$

이며, 여기서 σ_1 는 $[P_T(1 - P_T) + 1/u(1 - \pi_0)^2 P_C(1 - P_C)]^{1/2}$ 이며, u 와 $\bar{\sigma}_0$ 는 각각 치료군의 피험자 수에 대비한 대조군의 피험자 수, N_C/N_T 와 $(\tilde{P}_T, \tilde{P}_C)$ 가 $(\hat{P}_T, \hat{P}_C) = (P_T, P_C)$ 인 점에서 얻어진 $\bar{\sigma}_0$, $[\tilde{P}_T(1 - \tilde{P}_T) + 1/u(1 - \pi_0)^2 \tilde{P}_C(1 - \tilde{P}_C)]^{1/2}$ 의 값을 말한다. 유의수준 α 에서 검정력 $1 - \beta$ 를 가지는 근사적 피험자 수를 구하는 식은 다음과 같이 얻어진다.

$$N_T = \frac{(z_\alpha \bar{\sigma}_0 + z_\beta \sigma_1)^2}{[P_C(\pi_1 - \pi_0)]^2}, \quad N_C = uN_T.$$

4.1.2. 정확 조건방법을 이용한 검정력 X 와 Y 가 각각 (N_C, P_C) 과 (N_T, P_T) 를 가지는 이항분포를 따른다고 할 때, 표본수 N_C 과 N_T 가 상당히 크고, 발생비율 P_C 과 P_T 가 상당히 작다면, X 와 Y 는 근사적으로 포아송 분포를 따르게 된다. 이때, T 를 본 임상시험에서 발생한 질병의 총 발생수라고 한다면, T 가 주어졌을 때 Y 의 조건부 분포는 이항분포를 따르게 된다.

$$Y|T = t \sim B(T, \theta), \quad \text{여기서, } \theta = \frac{1 - \pi}{1 + u + \pi}, \quad u = \frac{N_C}{N_T}, \quad \pi = 1 - \frac{P_C}{P_T}$$

C_α 를 단측 유의수준 α 에서의 기각역이라 하고, Y_{obs} 를 Y 의 관측치, 귀무가설 하에서의 θ_0 를 $(1 - \pi_0)/(1 - \pi_0 + u)$ 라 할 때, Y_{obs} 에서의 p 값은

$$p = P[Y \leq Y_{obs} | Y \sim \text{Biomial}(T, \theta_0), H_0] = \sum_{k=0}^{Y_{obs}} \binom{T}{k} \theta_0^k (1 - \theta_0)^{T-k}$$

이며, 이때의 검정력은

$$1 - \beta = P[Y \leq Y_c | Y \sim \text{Biomial}(T, \theta_1), H_1] = \sum_{k=0}^{Y_c} \binom{T}{k} \theta_1^k (1 - \theta_1)^{T-k}$$

이다. 여기서 θ_1 은 $(1 - \pi_1)/(1 - \pi_1 + u)$ 이고, 본 임상시험에서의 적절한 검정력을 가질 수 있는 T 를 검정력 함수를 반복적으로 계산하여 결정한다.

위에서 소개된 방법은 조건부 정확검정을 이용하는 방법이다. 무조건부 정확검정을 이용하는 방법은 Chan과 Bohidar (1998)에 의하여 제안되었는데, T 의 무조건부 기댓값은 $(N_T P_T + N_C P_C)$ 이며, 이로부터 해당 임상시험의 피험자수는 다음과 같이 주어진다.

$$N_T = \frac{T}{(1 - \pi + u)P_C}, \quad N_C = uN_T.$$

백신의 유효성에 대해서 신뢰구간을 항상 제시하여야 하며, 신뢰구간 구하는 방법은 포아송 분포에 기반을 둔 방법 및 이항분포에 근간을 둔 방법 등 임상시험의 디자인에 따라 여러 가지가 있을 수 있다 (Ewell, 1996).

4.2. 백신의 면역원성(Vaccine Immunogenicity)

면역원성이란 항체 또는 세포 매개 면역성 또는 면역학적 기억을 유도하는 백신의 능력을 의미하며, 일반적으로 항체가 또는 T-cell의 반응치로 평가한다. 일반적으로 면역원성은 대규모 백신의 유효성 평가를 위한 임상시험을 하기 전에 백신의 유효성을 예측해 보기 위해서 초기 임상시험의 평가변수로 사용된다. 하지만 위에 언급한 바와 같이 이미 허가받은 백신의 광범위한 접종으로 집단의 질병 발생률이 매우 낮을 경우는 위약을 대조군으로 사용하여 얻어지는 유효성을 통해 백신의 효과를 입증하기 어려운 경우가 많다. 또한 혈청학적 변수가 임상적 보호와 상관관계를 갖는 것으로 알려진 경우, 동일 질병에 대한 새로운 백신의 평가는 시간과 비용적인 부분을 고려하여 유효성 대신 백신 면역원성의 측정에 근거하여 진행이 되기도 한다.

백신의 유효성이 입증된 후에도 백신의 제조과정의 일관성, 보관방법 및 제조공정의 변화후에 백신의 유효성에 대한 확인을 위한 임상시험 및 백신의 스케줄이 변경되었을 때 유효성 확인의 척도로 면역원성 평가를 수행하기도 한다. 시판허가 이전 단계에서 수행되는 면역원성 시험은 5가지의 목적으로 사용된다.

- (1) 후보백신과 허가 받은 대조백신과의 비교
- (2) 다른 집단, 다른 투여 용량 또는 다른 스케줄로 투여되는 후보 백신의 비교
- (3) 혼합백신과 개별로 투여 받는 백신의 비교
- (4) 다른 백신과 병용하여 투여하거나 단독으로 투여할 때의 비교
- (5) 서로 다른 제조방법 또는 서로 다른 로트의 비교

허가 이후 단계에서는 적응증의 확대, 투여스케줄변경, 백신 제조방법 변경, 기타 초기 판매 허가사항 변경을 뒷받침하기 위해서 수행할 수 있다. 위에서 언급한 모든 비교임상의 일차 목적은 관심대상인 항원에 대한 면역원성이 그룹간의 비열등성을 증명하는 것이다 (식품의약품안전청, 2006).

하지만 면역원성 평가변수를 이용하여 백신의 유효성 및 제조공정상의 변화를 평가하기 위해서는 백신의 유효성 평가를 위한 대리변수(surrogate endpoint)의 밸리데이션이 수행되어야 한다. 이 밸리데이션의 의미는, 예를 들어 인플루엔자의 경우 GMT값이 얼마나 증가해야 인플루엔자 예방의 효과가 있을 것인가에 대한 확인 작업의 의미로, 여기서 예방효과를 가질 수 있는 면역원성 반응값(Immune response)값을 예방적 수치(protective level)라 하는데, 이 경계를 명확하게 결정하는 것은 상당히 어려운 작업이다. 일반적으로 백신의 면역원성을 평가하기 위한 평가변수는 면역반응 비율(Immune response rate)과 항체가의 기하평균(GMT; Geometric mean titer)를 사용하는데 이는 다음 절에 소개되어 있다.

4.2.1. 면역반응 비율(Immune Response Rate) 면역반응 비율을 분석하기 위해서 새로운 백신군과 대조군을 비교하기 위해서, 무작위 임상시험을 수행한다. 일반적으로 대조군이 위약이라면, 우월성 임상시험디자인(superiority trials)을, 대조군이 기 허가된 백신이라면, 비열등성 임상시험디자인(noninferiority trial)을 계획한다. 목적이 위약대비 우월성을 보이는 것이든, 단순히 대조군 대비 비열등성을 보이는 것이든 상관없다. 면역반응 비율 비교를 위한 임상시험의 가설은

$$H_0 : P_T - P_C \leq -\delta \quad \text{vs.} \quad H_1 : P_T - P_C \geq \delta$$

이며, 여기서 δ 는 비열등 마진을 의미한다. 만약 δ 가 0이라면 새로운 백신의 대조군 대비 우월성을 확인하기 위한 임상시험이 되며, δ 가 0보다 큰 양의 상수라면, 본 가설은 대조 백신에 비해 비열등을 확인하기 위한 임상시험이 된다.

위 가설의 검정을 위한 검정통계량은

$$Z_D = \frac{\hat{P}_T - \hat{P}_C + \delta}{\tilde{\sigma}_{02}/\sqrt{N_T}}$$

이며, $\tilde{\sigma}_{02}$ 는 $[\tilde{P}_T(1 - \tilde{P}_T) + 1/u \tilde{P}_C(1 - \tilde{P}_C)]^{1/2}$ 을 말하며 여기서 u 는 각각 치료군의 피험자 수에 대비한 대조군의 피험자 수, N_C/N_T 를 의미한다. 이때 \tilde{P}_T 와 \tilde{P}_C 는 귀무가설 하에서 얻어진 \hat{P}_T 와 \hat{P}_C 에서의 P_T , P_C 의 제한된 최대우도추정량(constrained maximum likelihood estimates)이다.

4.2.2. 항체가의 기하평균(GMT; Geometric Mean Titer) 항체란 생체의 면역계에서 혈액이나 림프 안에서 순환하면서 이물질인 항원 침입에 반응하는 방어물질을 의미하며, 백신을 접종 받게 되면 생체 내에서는 백신을 이물질이라 판단하고 이에 대한 방어물질을 생성하게 된다. 그 생성된 방어물질의 양을 항체가라 말하게 되고, 이 항체가의 크기가 백신의 면역원성의 지표로 사용된다. 일반적으로

AUC, Tmax, 항체가(titer) 등 생물학적인 값들은 정규분포를 따르지 않는 것으로 알려져 있으며, 로그 변환을 하게 되면 근사적으로 정규분포를 따른다고 알려져 있다. 따라서 항체가의 산술평균은 대표값으로서 의미가 없으며, 항체의 경우 기하평균값을 통해 백신의 효과를 비교하게 된다. 이때 항체가의 기하평균을 GMT라 한다 (Horne 등, 2001a).

항체가를 이용한 검정을 위한 가설은

$$H_0 = \frac{GMT_T}{GMT_C} \leq K \quad vs. \quad H_1 = \frac{GMT_T}{GMT_C} > K$$

이다. 여기서 GMT_T 는 새로운 백신접종군의 GMT, GMT_C 는 기존 백신접종군의 GMT가 되고, K 값은 두 군의 비교를 위해 사전에 정의된 양의 상수가 된다. 예를 들어, 두 GMT 사이의 $K = 4$ 인 경우 4배 변화한 값이 미리 정의된 차이 값을 말하게 된다. 이때 $K > 1$ 이라면 새로운 백신접종군의 기존 백신접종군에 대한 우월성을 확인하게 되는 것이며, $0 < K < 1$ 이라면 미리 정의된 유의수준 α 에서 새로운 백신접종군의 기존 백신접종군에 대한 비열등성을 확인하게 된다.

일반적으로 항체의 기하평균으로 두 군의 차이를 비교하는 임상시험에서는 신뢰구간을 통해 가설검정을 수행하게 되고, 유의수준 α 의 경우, GMT 비율의 양측 신뢰구간 $(1 - 2\alpha)100\%$ 의 하한치와 K 를 비교하여 평가한다.

4.3. 백신의 안전성(Vaccine Safety)

백신의 안전성의 경우 다른 의약품들의 안전성보다 더 중요하게 다루어지는데, 그 이유는 의약품이 질병이 있거나 증상이 있는 환자들에게 투여되는 반면, 백신은 건강한 사람들 (특히 어린이)에게 투여되기 때문이다. 또한 의약품에 비하여 훨씬 더 많은 수의 사람들이 백신을 맞게 되기 때문에 희귀한 이상반응도 의약품에 비하여 보고될 가능성이 커지게 된다. 백신의 이상반응은 일반적으로 국소이상반응과 전신이상반응으로 구분되어 보고·관리된다. 백신의 경우 안전성이 항상 중요한 변수로 고려됨에도 불구하고, 대부분의 임상시험에서의 피험자 수는 유효성 또는 면역원성 가설에 맞춰 산정된다.

백신의 임상시험에서는 안전성평가를 위해 신뢰구간을 이용하여 제시한다. 또한 “제3의 원칙(Rule of Three)”을 이용하여 신뢰구간의 상한치를 제시하기도 한다. 이는 백신의 임상시험을 수행하였을 때, n 명 중 이상반응이 한 명도 발생하지 않을 확률의 95%신뢰구간의 상한치가 $3/n$ 이라는 것을 의미한다. Jovanovic과 Levy (1997)에 따르면, 유의수준 α 에서의 n 번의 경우가 모두 성공인 사건으로 이루어졌을 때, 실패할 사건에 대한 95% 신뢰구간의 상한치 p_u 는 $-\ln(\alpha)/n$ 이 된다. 예를 들어 설명하면, 3000명으로 임상시험을 수행했을 때 이상반응이 한 명도 발생하지 않았다면, 이상반응 발생률 p 의 95% 신뢰구간 상한치 p_u 는 $-\ln(0.05)/3000$ 으로 0.00099이다. 제 3의 원칙에 의하면 $3/3000 = 0.001$ 을 얻게 되는데, 이 값은 0.00099와 거의 비슷해진다. 상한치가 0.001보다 낮으므로, 이는 “이상반응이 발생할 확률이 0.001보다 작다”라는 것을 의미한다.

4.4. 로트의 일관성연구(Consistency Lot Study)

약사법 시행규칙 및 약무행정(허가·심사) 용어해설집 (식품의약품안전청, 2009b)에 따르면 로트란 ‘제조단위’와 같은 의미로 사용되며, 동일한 제조공정으로 제조되어 균질성을 가지는 의약품의 일정한 분량이라 정의하며, 모든 로트에는 로트번호가 부여되고 있다. 일정한 제조단위분에 의하여 제조·관리 및 출하에 관한 모든 사항을 확인 할 수 있도록 표시된 숫자·문자 또는 이들을 조합한 것을 로트번호라 명칭하고 있다. 일반적으로 백신의 한 로트는 용량별로 수천 개의 단위(바이알 또는 프리필드시린지)로 구성되어 있다.

백신의 허가를 위해서는 제조된 백신들의 로트들의 일관성을 보여야 하며, 일반적으로 로트의 일관성을 비교하기 3개의 로트를 이용하여 시험을 수행한다. 동일한 제조공정을 통해 제조된 백신이라면 로트별 분석학적 임상학적 유사성을 보여야하며, 이 로트의 일관성연구는 전형적으로 GMT와 면역반응률을 평가변수로 하여 양측 동등성 연구를 통해 입증한다. 이를 위한 가설은

$$H_0 : |P_i - P_j| \geq \Delta, \quad \text{적어도 한 } (i, j)$$

$$H_1 : |P_i - P_j| < \Delta, \quad \text{모든 } (i, j)$$

이며, 여기서 Δ 는 비열등성 마진 (또는 동등성 마진)이며, P_i, P_j 는 각각 i 번째, j 번째 ($1 \leq i < j \leq 3$) 로트의 면역 반응률 또는 GMT값이 된다. 이때 검정통계량은 면역원성 평가를 위한 통계량과 동일하다.

하지만 로트간의 일관성을 위한 검정은 여러 가지 고려할 부분이 많다. 먼저 규제기관에서는 최소한의 연속적인 3개의 로트에 대해서 일관성 비교자료를 요구한다. 세 개 로트의 일관성 비교를 위해서는 최소한의 각 로트별 조합으로 최소한 3번의 검정이 수행된다. 다중검정에 따른 유의수준 증가에 대해서 고려할 필요가 있다. 또한 하나의 항원이 아닌 여러 개의 항원으로 이루어진 혼합백신이나, 인플루엔자 백신의 경우, 각 로트별 비교에서도 여러 번의 검정이 요구되게 된다. 이에 대한 유의수준의 증가에 대한 부분은 고려대상이다. 두 번째, 비열등성 마진의 설정이다. 모든 비열등 임상시험 디자인에서 마찬가지로이지만, 비열등성 마진의 설정은 상당히 어려운 부분이다. 세 번째, 로트간의 일관성을 확인하기 위한 가장 최적의 유효성 평가치를 선택하는 것이다 (Nauta, 2006).

5. 백신의 발전추세와 향후전망

세계적인 백신 개발업체들은 첨단 생명공학기술을 접목한 신개념의 백신 시장으로 사업영역을 확장하고 있다. 기존의 예방백신 외에 에이즈, 말라리아, 탄저균과 같은 치명적인 질환에 대한 치료백신 연구에도 집중하고 있으며, 암, 알츠하이머, 고혈압, 당뇨병 천식, 동맥경화 등을 대상으로 하는 치료백신 개발에도 성과를 보이고 있다. 또한 다국적 회사에서는 2001년 발생한 911테러 이후 생물테러에 대비한 백신을 개발하고 있으며, 경비, 경피 및 경구 제제 등 다양하고 보다 편리한 투여경로의 제형들도 개발되고 있어 앞으로 백신의 성장률은 점차 더 높아질 것이다. 현재 사용되고 있는 백신과 2015년까지 등장하리라 예상되는 백신은 표 5.1에 요약되어 있다 (한국과학기술정보연구원, 2006).

최근 몇 년간 사스(SARS) 및 신종인플루엔자와 같은 변종 바이러스의 출몰로 신종 바이러스에 대한 불안감이 커져가게 되었다. 신종인플루엔자가 유행할 당시 백신의 개발은 자국민의 질환으로부터 지킬 수 있는 하나의 힘이 되었고, 이 또한 국가경쟁력으로 생각되게 되었다. 신종인플루엔자의 유행으로 인하여 우리나라는 백신의 생산력에 대한 중요함을 인식하게 되었고, 국가적으로 바이오주권 중요성을 인식하는 계기가 되었다.

6. 맺음말

현재 평균수명 연장과 삶의 질 향상으로 전 세계적으로 생물의약품의 성장세가 눈에 띄고 있다. 더불어 앞으로 예방용 백신뿐 아니라 질환의 치료용 백신 또한 개발이 가속화 되는 것은 예상할 수 있을 것이다. 이와 더불어 세계적으로 백신의 임상시험은 늘어갈 것이며, 적절한 임상시험의 디자인과 그에 대한 통계적인 분석은 상당히 중요할 것이다. 앞으로 백신의 연구에 가장 타당한 디자인의 연구 및 분석방법의 개발은 많은 통계학자 및 임상학자를 통해 연구될 것이라 생각한다.

표 5.1. 전통적 관리도의 Markov연쇄에 관한 특성

현재 사용되는 백신	2015년까지 등장하게 될 현새로운 백신 혹은 개량백신
BCG ^a	Dengue ^d
Cholera (inactivated and live) ^b	DTaP (with two P antigens) ^d
DTP and DTP-based combinations ^a	Enterotoxigenic Escherichia coli (ETEC) ^d
Haemophilus influenzae type b ^a	Group A streptococcus ^d
Hepatitis A ^a	Human papilloma virus ^c
Hepatitis B ^a	Influenza for pandemic response
Influenza ^a	Japanese encephalitis (improved) ^c
Japanese encephalitis (inactivated and live) ^b	Malaria ^d
Measles ^a	Measles (aerosol) ^c
Meningococcus (polysaccharide and conjugate) ^a	Meningococcus A (multi-serotype conjugate) ^c
Mumps ^a	New combinations of existing vaccines ^d
Pneumococcus (polysaccharide and conjugate) ^a	Pneumococcus
Polio (OPV and IPV) ^a	(improved conjugate or protein-based) ^c
Pseudomonas ^b	Polio (inactivated vaccines based on Sabin strains) ^c
Rabies ^b	Polio (monovalent OPV type 1) ^d
Rift Valley fever ^b	Respiratory syncytial virus ^d
Rubella ^a	Rotavirus ^c
Tetanus toxoid ^a	Severe acute respiratory syndrome (SARS) ^d
Tick-borne encephalitis ^b	Shigella ^d
Typhoid ^b	Typhoid (conjugate) ^d
Varicella ^a	West Nile fever ^d
Yellow fever ^a	
유용하지만 충분히 이용되고 있지 않은 면역 보조기술	2015년까지 등장하게 될 새로운 면역보조기술
Pre-filled injection devices	Jet injection
Vaccine vial monitors on all vaccines	Thermostable vaccine vaccine aerosols Vaccine nasal sprays Vaccine patches

* a. Available for immediate use in routine immunization,

b. Available for specific regions or circumstances,

c. In a late stage of development,

d. Licensing expected in 2010-2015

참고문헌

- 강승호 (2002). 정확검정들에 대한 고찰, <응용통계연구>, **15**, 187-199.
- 강승호 (2010). <신약개발에 필요한 의학통계학>, 자유아카데미.
- 식품의약품안전청 <백신·BT정보방>, 식품의약품안전청.
- 식품의약품안전청 (2006). <백신의 임상평가시 고려사항>, 식품의약품안전청.
- 식품의약품안전청 (2007). <백신의 임상평가시 고려사항 2007>, 식품의약품안전청.
- 식품의약품안전청 (2009a). <백신안전사용을 위한 핸드북>, 식품의약품안전청.
- 식품의약품안전청 (2009b). <약무행정(허가·심사) 용어해설집>, 식품의약품안전청.
- 한국과학기술정보연구원 (2006). <국가필수예방백신의 안정적공급을 위한 국가적 관리체계 구축>, 식품의약품안전청 연구보고서.

- Chan, I. S. F., Bohidar, N. R. (1998). Exact power and sample size for vaccine efficacy studies, *Communications in Statistics Part A-Theory Methods*, **27**, 1305–1322.
- Ewell, M. (1996). Comparing methods for calculating confidence intervals for vaccine efficacy, *Statistics in Medicine*, **15**, 2379–2392.
- FDA (2010). Guidance for Industry Non-inferiority clinical trials, Draft guidance
- Gilbert, P. B. (2000). Some statistical issues in the design of HIV-1 vaccine an treatment trials, *Statistical Methods in Medical Research*, **9**, 207–229.
- Gilbert, P. B. (2010). Some design issues in phase 2B vs pahse 3 prevention trials for testing efficacy of products or concepts, *Statistics in Medicine*, **29**, 1061–1071.
- Horne, A. D., Lachenbruch, P. A., Geston, P. R. and Hsu, H. S. (2001a). Analysis of studies to evaluate immune response to combination vaccines, *Clinical Infectious Disease*, **33**, S306–311.
- Horne, A. D., Lachenbruch, P. A. and Goldenthal, K. L. (2001b). Intent-to-treat analysis and preventive vaccine efficacy, *Vaccine*, **19**, 319–326.
- Jovanovic, B. D. and Levy, P. S. (1997). A look at the rule of three, *The American Statistician*, **51**, 137–139.
- Lachenbruch, P. A. (1998). Sensitivity, specificity, and vaccine efficacy, *Controlled Clinical Trials*, **19**, 569–574.
- Lydia, A. F., Arciniega, J. and McVittie, L. (2001). Manufacturing issue with combining different antigens: A regulatory perspective, *Clinical Infectious Diseases*, **33**, 351–355.
- Miettinen, O. and Nurminen, M. (1985). Comparative analysis of two rates, *Statistics in Medicine*, **4**, 213–226.
- Nauta, J. (2006). Statistical analysis of influenza vaccine lot consistency studies, *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, **16**, 443–452.
- Peduzzi, P., Donta, S. and Iwane, M. (1997). A Review of the design of vaccine efficacy trials and a proposal for the Design of the VA Cooperative study of active immunotherapy of HIV infection, *Controlled Clinical Trials*, **18**, 397–419.

Statistical Consideration of Vaccine Clinical Trials

Jusun Nam¹ · Seung-Ho Kang²

¹Department of Statistics, Ewha Womens University, Biopharmaceutical Policy Division, KFDA

²Department of Applied Statistics, Yonsei University

(Received April 2011; accepted July 2011)

Abstract

Clinical vaccines studies (that include cancer prevention vaccines and therapeutic vaccines) are ongoing to improve the quality of life and lengthen the human lifespan. Recently clinical trials and research on vaccines have become more active due to the prevalence of new viruses such as the A(H1N1) virus that freighted the whole world in 2009. In this paper we will describe the statistical aspects of clinical vaccine trials and outline the current situation of domestic and international vaccine development.

Keywords: Vaccine, clinical trials, sample size.

This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea(NRF) funded by the Ministry of Education, Science and Technology(No. 2010-0009224).

²Corresponding author: Professor, Department of Applied Statistics, Yonsei University, 262 Seongsanno Seodaemun-ku, Seoul 120-749, Korea. E-mail: seungho@yonsei.ac.kr