등록번호
[안내서-1127-03]

청렴韓세상

코로나19 mRNA 백신 국가출하승인 가이드라인 [민원인 안내서]

2023. 5.

식품의약품안전처
식품의약품안전평가원

바이오생약심사부 신종감염병백신검정과

지침서 · 안내서 제 · 개정 점검표

명칭	코로나19 mRNA 백신 국가출하승인 가이드라인 (민원인 안내서)

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	□ 이미 등록된 지침서 · 안내서 중 동일 · 유사한 내용의 지침서 · 안내서가 있습니까?	□ 예 ■ 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 :)	
	□ 법령(법 · 시행령 · 시행규칙) 또는 행정규칙(고시 · 훈령 · 예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	□ 예 ■ 아니오
	□ 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	□ 예 ■ 아니오
	□ 일회성 지시 · 명령에 해당하는 내용입니까?	□ 예 ■ 아니오
	□ 외국 규정을 단순 번역하거나 설명하는 내용입니까?	□ 예 ■ 아니오
	□ 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	□ 예 ■ 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	□ 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세부 기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	□ 예(☞지침서) ■ 아니오
	□ 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	■ 예(☞안내서) □ 아니오
기타 확인 사항	□ 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설 · 강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	□ 예 ■ 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서 · 안내서 제 · 개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	

상기 사항에 대하여 확인하였음.

2023 년 5 월 31 일

담당자 성 선 화
확 인(부서장) 손 경 희

이 안내서는 코로나19 mRNA 백신의 국가출하승인 시험항목, 제조 및 품질관리요약서 모델을 제시하여 코로나19 백신 개발 시 참고할 수 있도록 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 2023년 5월 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 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 신종감염병백신검정과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-5406
팩스번호: 043-719-5470

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	안내서-1127-01	2021. 6. 30.	「코로나19 mRNA 백신 국가출하승인 가이드라인」 제정
2	안내서-1127-02	2022. 6. 24.	품목허가사항, 제조 및 품질관리요약서 양식 등 개정
3	안내서-1127-03	2023. 5. 31.	품목허가사항, 관련 법령, 완제품 시험항목 등 개정

목 차

1. 서론

1.1. 배경

“국가출하승인”이란 백신 등 생물학적제제의 제조단위(로트)별 ‘검정시험’과 제조사가 허가받은 대로 제조하고 시험한 결과를 제출한 ‘자료 검토’ 결과를 종합적으로 평가하여 시중에 유통되기 전에 백신 등의 품질을 국가가 한 번 더 확인하는 제도로서, 생물학적제제를 판매하거나 판매할 목적으로 진열·보관 또는 저장하려는 자는 식품의약품안전처장의 출하승인을 받아야 한다.

국가출하승인은 통상 2~3개월 이상이 소요되나, 코로나19 대유행을 계기로 식품의약품안전처(이하 ‘식약처’)는 필요한 코로나19 백신을 적기에 공급하고 국가출하승인 관련 규제환경 변화에 효율적으로 대처하고자, ’21.3.12일 「국가출하승인의약품 지정, 승인 절차 및 방법 등에 관한 규정」을 개정하여 신속 출하승인 신청 시점을 개선하고 신속 국가출하승인 절차의 명확화 및 검정시험 항목과 더불어 제출자료도 상황에 맞게 별도로 정할 수 있게 하였다. 이에 따라 신속 국가출하승인 대상으로 지정된 코로나19 백신은 다른 출하승인에 우선하여 20일 내에 처리하는 등 품질을 신속하게 검증하고 있다.

’23.5월 현재까지 국내에 허가된 코로나19 백신은 바이러스벡터, mRNA, 유전자재조합 기반 플랫폼 백신 14품목이 허가되었으며, 이 중 mRNA 백신은 9품목이 허가되었다.

연번	업체명	제품명	허가일자	구분	플랫폼
1	한국아스트라제네카㈜	한국아스트라제네카백스제브리아주 (사스코로나바이러스-2 바이러스벡터백신)	‘21.02.10	제조	바이러스벡터 백신
2	한국화이자제약㈜	코미나티주(토지나메란) (사스코로나바이러스-2 mRNA 백신)	‘21.03.05	수입	mRNA 백신
3	㈜한국얀센	코비드-19백신얀센주 (사스코로나바이러스-2 바이러스벡터백신)	‘21.04.07	수입	바이러스벡터 백신
4	한국아스트라제네카㈜	백스제브리아주 (사스코로나바이러스-2 바이러스벡터백신)	‘21.05.21	수입	바이러스벡터 백신

연번	업체명	제품명	허가일자	구분	플랫폼
5	모더나코리아㈜	모더나스파이크박스주 (사스코로나바이러스-2 mRNA 백신)	'21.05.21	수입	mRNA 백신
6	모더나코리아㈜	스파이크박스주 (사스코로나바이러스-2 mRNA 백신)	'21.12.13	제조	mRNA 백신
7	㈜에스케이 바이오사이언스	뉴백소비드프리필드시린지 (사스코로나바이러스-2 표면항원 백신 (유전자재조합))	'22.01.12	제조	유전자재조합 백신
8	한국화이자제약㈜	코미나티주0.1mg/mL(토지나메란) (사스코로나바이러스-2 mRNA 백신)	'22.01.28	수입	mRNA 백신
9	한국화이자제약㈜	코미나티주0.1mg/mL(5-11세용) (토지나메란) (사스코로나바이러스-2 mRNA 백신)	'22.02.23	수입	mRNA 백신
10	㈜에스케이 바이오사이언스	스카이코비원멀티주 (사스코로나바이러스-2 표면항원 백신(유전자재조합))	'22.06.29	제조	유전자재조합 백신
11	모더나코리아㈜	모더나스파이크박스2주 (엘라소메란, 이멜라소메란) (사스코로나바이러스-2 mRNA 백신)	'22.09.08	수입	mRNA 백신
12	모더나코리아㈜	스파이크박스2주 (엘라소메란,이멜라소메란) (사스코로나바이러스-2 mRNA 백신)	`22.10.07	제조	mRNA 백신
13	한국화이자제약㈜	코미나티2주0.1mg/mL (토지나메란,릴토지나메란) (사스코로나바이러스-2 mRNA 백신)	`22.10.07	수입	mRNA 백신
14	한국화이자제약㈜	코미나티주0.1mg/mL(6개월-4세용) (토지나메란) (사스코로나바이러스-2 mRNA 백신)	`22.11.25	수입	mRNA 백신

코로나19 백신 중 국내 최초로 허가된 한국아스트라제네카백스제브리아주는 '21.2.17일에 초도물량이 국가출하승인 되었으며, '21.2.26일부터 코로나19 백신의 예방접종이 시작되었다.

코로나19 백신은 백신 개발 기간을 크게 단축하고자 기존의 백신 생산 방식과는 다른 새로운 플랫폼 방식으로 개발되어 각 플랫폼별/품목별로 요구되는 품질관리 항목이 새롭고 다양해졌으며, 신규 시험법 확립에 많은 시간이 소요되었다.

이에 mRNA 플랫폼 품목허가·심사 자료, WHO(세계보건기구) 가이드라인, 유럽의약품품질위원회(EDQM, European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare) 가이드라인 등을 참고하여 필수 품질관리 항목을 안내하여, 향후 동일 플랫폼 백신의 허가, 특히 국내 개발 코로나19 백신의 신속한 제품화를 지원하고자 「코로나19 mRNA 백신 국가출하승인 가이드라인」을 마련하였다.

본 가이드라인은 코로나19 mRNA 백신의 출하승인 시 일반적 고려사항, 품목 특이적 출하승인 시험항목 및 제조 및 품질관리요약서 모델 양식을 제공하여 코로나19 mRNA 백신의 품질관리 및 검정 시험법 개발 시 시행착오를 줄이고 참고할 수 있도록 구성하였다.

본 가이드라인에 기재된 정보는 코로나19 대유행 상황에서 현재까지의 개발 현황, 허가 사례 등을 검토하여 마련한 것으로, 확정된 기준을 제시하는 것이 아니며 코로나19 백신 개발 시 참고자료로 활용할 수 있다.

또한, 신종 감염병 대유행 상황 종료 시 일반 국가출하승인 절차에 따라 출하승인 위해도 단계가 배정되고 검정시험 항목 및 제출자료 범위 등의 조정이 필요할 수 있으며, 앞으로도 본 가이드라인을 지속적으로 보완해 나갈 예정이다.

본 가이드라인이 코로나19 mRNA 백신을 개발하고자 하는 연구자 및 업계 담당자의 이해도를 높이고 실질적인 도움이 될 수 있을 것으로 기대한다.

1.2. 적용 범위

본 가이드라인은 mRNA 백신의 품질관리 시 고려사항, 출하시험 필수 항목 정보 등을 안내하고 있으며, 지질나노입자(LNP, Lipid Nanoparticle)를 사용한 mRNA 기반 코로나19 백신에 적용한다.

1.3. 용어 정의

- 검체 : 시험검정에 필요한 검사대상물

- 국가출하승인 : 국가가 시험검정과 제조 및 품질관리요약서 등의 자료 검토를 통해 의약품의 판매를 승인하는 절차

- 메신저 RNA(mRNA, messenger RNA) : 세포의 세포질에서 단백질로 번역되는 단일 가닥의 RNA 분자. mRNA는 단백질(백신의 경우, 표적 항원)을 코딩하는 하나 또는 그 이상의 ORF(Open Reading Frame)와 주변을 둘러싼 비번역(UTR, untranslated region) 부위, 5’ 캡(또는 대체물), poly(A) tail과 같은 3’ 서열이 포함되어 있음

- 메신저 RNA 완전성(mRNA integrity) : 정확한 크기의 mRNA 및 5’ 캡, poly(A) tail을 포함하는 mRNA에 대한 척도. 추가적으로 mRNA의 정확한 염기서열이 확인되어야 함

- 백신 플랫폼 : 백신에서 특정 항원이나 유전정보 등만 바꾸어 백신을 개발하는 기반 기술

- 변형 뉴클레오시드(modified nucleoside) : mRNA 백신 제작 시, 일반적인 뉴클레오시드(이 경우, uridine)를 대체할 수 있는 자연발생적인 변형 뉴클레오시드(예. pseudouridine)로서, 결과적으로 염증 활성을 감소시키거나, *in vivo* 안정성을 증가시킬 수 있음. 다른 변형의 종류로는 메틸화(methylation)가 있음. mRNA 백신 제조에는 비자연적 변형 뉴클레오시드가 포함될 수도 있음

- 생물학적제제 : 생물체에서 유래된 물질이나 생물체를 이용하여 생성시킨 물질을 함유한 의약품으로서 물리적·화학적 시험만으로는 그 역가와 안전성을 평가할 수 없는 백신, 혈장분획제제 및 항독소 등을 말함

- 시험관 내 전사 mRNA(IVT mRNA, *in vitro* transcribed mRNA) : DNA 의존적 RNA 중합효소(예. T7, T3 또는 Sp6 파지 RNA 중합효소)와 뉴클레오시드 삼인산 또는 변형된 뉴클레오시드 삼인산을 사용하여, 시험관 내에서 선형 DNA 주형으로부터 mRNA를 생성하는 제조공정의 산물

- 신속 국가출하승인 : 공중보건 위기대응 의료제품으로 지정된 의약품, 생물테러 감염병 및 그 밖의 대유행 감염병의 예방백신 등에 대하여 검정항목 또는 제출자료 등을 별도로 정하여 다른 출하승인에 우선하여 처리하는 국가출하승인 절차

- 완제의약품 : 모든 제조공정이 완료되어 최종적으로 인체에 투여할 수 있도록 일정한 제형으로 제조된 의약품

- 원액 : 주성분을 함유하는 제형화 전 상태의 원료의약품

- 의약품 제조 및 품질관리기준(GMP, Good Manufacturing Practice) : 품질이 보증된 우수한 의약품을 제조하기 위하여 시설장비 및 생산공정 전반에 걸쳐 의약품 제조업자가 준수해야 하는 기준

- 이중 가닥 RNA(dsRNA, double-stranded RNA) : mRNA의 2차 구조와 같은 별개의 분절(distinct segment)이 아닌 전체가 이중 가닥인 RNA. 제조방법에 따라 mRNA 백신을 만드는 시험관 내 전사(IVT) 제조공정 부산물(by-product)로 생성될 수 있으므로 제조 과정 중에 제거하거나 잔류량을 관리하여야 함. 제조공정 중 dsRNA가 생성되지 않는다면 불순물로 관리가 필요하지 않음

- 제조단위(로트) : 최종원액으로부터 제조기간 내에 일련의 제조공정에 의해 균질성을 갖도록 제조된 제품군

- 제조 및 품질관리요약서(SP, Summary Protocol) : 의약품 제조 및 품질관리 기준 요건에 따라 제조한 국가출하승인 신청 의약품 로트의 원료부터 완제의약품까지의 제조공정과 시험결과를 요약한 것으로 제조사의 책임자가 확인하고 서명한 문서

- 제조번호 : 제조단위분에 대하여 제조관리 및 출하에 관한 모든 사항을 확인할 수 있도록 표시된 숫자, 문자 또는 이들을 종합한 것

- 지질나노입자(LNP, Lipid Nanoparticle) : 다양한 지질 성분으로 구성된 전달 제형으로, mRNA를 안정화하고 캡슐화하여 mRNA의 세포 밖에서의 분해를 방지하고 세포 내 진입 및 세포질에서의 방출을 촉진함. 지질 성분은 이온화 가능한/양이온성의 지질, 헬퍼 지질(예. 인지질 또는 콜레스테롤), PEG화((polyethylene-glycol-ylation(PEGylation))와 같이 변형된 지질 등을 포함하며, LNP 또는 지질 성분은 면역증강제 활성을 지닐 수 있음

- 최종원액 : 한 용기 내에서 조제되어 바로 분주할 수 있는 상태의 원료 의약품으로서 그 내용의 어느 부분을 취하여도 성상 및 품질에 있어

균일하다고 인정되는 것

- 출하 : 제조소의 저장고로부터 판매 또는 이송의 목적으로 의약품을 꺼내는 것
- 코로나19(COVID-19, 코로나바이러스 감염증-19) : SARS-CoV-2(Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2) 감염에 의한 호흡기 증후군
- 코로나19 바이러스벡터 백신 : 코로나19 바이러스의 표면항원 유전자를 다른 바이러스(아데노바이러스 등) 주형에 넣어 주입해 체내에서 표면항원 단백질을 생성해 면역반응을 유도하는 백신
- 코로나19 mRNA 백신 : 코로나19 바이러스의 표면항원 유전자를 RNA 형태로 주입해 체내에서 표면항원 단백질을 생성해 면역반응을 유도하는 백신

2. 코로나19 백신 국가출하승인 개요

2.1. 국내 현황

2.1.1. 코로나19 백신 국가출하승인 절차

코로나19 대유행 상황에서의 국가출하승인(신속 국가출하승인) 절차는 다음과 같다.

< 국가출하승인 절차 >

구분												
일반 국가출하승인	신청	→	접수	→	**검정시료 채취** • 공무원 방문 채취	→	**국가출하승인** • 검정시험 (위해도 기준) • 자료검토	→	결과 통보	→	출하
신속 국가출하승인	신청	→	접수	→	**검정시료 채취** • 공무원 방문 채취 • **신청인 직접 제출**	→	**국가출하승인** • **검정시험 (항목 별도 지정)** • 자료검토	→	결과 통보	→	출하

아울러, 신속 국가출하승인 대상 코로나19 백신의 경우, 출하승인 신청, 수수료, 검정시험 항목, 처리기간은 다음과 같이 운영하고 있다.

- **(신청)** 일반 출하승인 신청은 품목(변경)허가 완료 후 국가출하승인 신청을 진행하는데 반해, 신속 출하승인 대상 품목의 경우 품목(변경)허가 전에 출하승인 신청이 가능하고, 출하승인(자료검토 및 검정시험 등) 절차는 허가 전에 허가·심사 절차와 동시에 진행할 수 있으나, 최종 출하승인은 품목(변경)허가 완료 후 허가받은 사항에 따라 실시한다.

- **(수수료)** 「의약품 등의 허가 등에 관한 수수료 규정」(식약처 고시) [별표 2]에 제시('22.1.24 개정)된 수수료를 적용하며, 신규 허가되어 [별표 2]에 해당 품목 출하승인 수수료가 고시되어 있지 않은 경우, 별도로 검정 수수료를 산정하여 담당부서(의약품정책과)와 신청인에게 통보한다.

- **(시료채취)** 국가출하승인 신청 시 시료는 「국가출하승인의약품등 시료채취 및

보관품 관리규정」에 따라 식약처 소속 공무원 또는 약사감시원이 방문 채취한다. 다만, 공중보건 위기상황에 적절히 대처하기 위해 긴급히 공급해야 하는 의약품에 대해서는 해당 의약품의 출하승인 신청인으로 하여금 출하승인에 필요한 시료를 채취하여 직접 제출할 수 있도록 한다. 이때는 봉인 및 채취한 시료의 용기 표시는 생략할 수 있으며, 신청인은 시료의 인수·관리 절차를 갖추고, 운송 중 적정온도 유지에 관한 입증자료를 구비하여야 한다.

- **(검정시험 항목 결정 및 통보)** 일반 출하승인의 경우 「국가출하승인의약품 지정, 승인 절차 및 방법 등에 관한 규정」 제10조에 따른 위해도 단계별 검정시험 항목을 결정하지만, 신속 출하승인의 경우 동 규정 제12조에 따라 검정시험 항목을 별도로 정할 수 있으며 신청인에게 문서로 통보한다. 코로나19 백신의 검정시험은 최초 3 로트에 대해 전 항목 검정 후, 4번째 로트부터는 제품별 특성에 따라 백신의 품질 · 안전성 확인을 위한 주요시험 항목에 대한 검정을 실시한다.

- **(처리기간)** 일반 출하승인 처리기간은 제제별 검정시험 항목 특성에 따라 2~3개월 이상 소요되며, 코로나19 백신의 신속 출하승인 법정 처리기간은 35일(근무일)로 설정되어 있다. 다만, 신종 감염병 대유행 등 공중보건 위기상황 및 코로나19 백신의 적기 공급을 위해 20일 이내로 단축·운영하고 있다.

2.1.2. 관련 규정

코로나19 백신 국가출하승인 관련 규정은 다음과 같으며, 본 가이드라인에 기술된 법령, 고시 등은 최신 개정판에 따른다.

- 약사법(법률)

제53조(국가출하승인의약품) ① 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 의약품 중에서 총리령으로 정하는 의약품을 판매하거나 판매할 목적으로 진열 · 보관 또는 저장하려는 자는 제조 · 품질관리에 관한 자료 검토 및 검정 등을 거쳐 식품의약품안전처장의 출하승인을 받아야 한다. 1. 생물학적 제제 2. 변질되거나 변질되어 썩기 쉬운 의약품

- 공중보건 위기대응 의료제품의 개발 촉진 및 긴급 공급을 위한 특별법(법률)

제2조(정의) 3. "**공중보건 위기대응 의료제품**"이란 공중보건 위기상황에서 다음 각 목의 어느 하나에 해당하는 질병 또는 상해(傷害)를 진단·치료·경감·처치 또는 예방하기 위하여 사용될 수 있는 의료제품으로 식품의약품안전처장의 지정을 받은 것을 말한다.

제12조(긴급사용승인 등) ① 식품의약품안전처장은 공중보건 위기상황에 적절히 대처하기 위하여 필요하다고 인정하는 경우 또는 관계 중앙행정기관의 장의 요청이 있는 경우 위원회의 심의를 거쳐 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 처분(이하 "긴급사용승인"이라 한다)을 할 수 있다. 다만, 긴급한 경우에는 위원회의 심의를 거치지 아니할 수 있다.

제17조(위기대응 의료제품의 지정・관리) ① 식품의약품안전처장은 공중보건 위기상황에 효과적으로 대비하기 위하여 「약사법」, 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률」, 「의료기기법」, 「체외진단의료기기법」에 따라 품목허가 또는 인증・신고된 의료제품에 대하여 위원회의 심의를 거쳐 위기대응 의료제품으로 지정하여 관리할 수 있다.

② 제1항에도 불구하고 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 의료제품은 제1항에 따라 위기대응 의료제품으로 지정된 것으로 본다.

1. 제6조에 따라 예비 위기대응 의료제품으로 지정되어 품목허가를 받은 의료제품
2. 제12조에 따라 긴급사용승인 되거나 긴급사용승인 후 품목허가를 받은 의료제품

③ 식품의약품안전처장은 제1항에 따라 위기대응 의료제품으로 지정한 경우 또는 제2항에 따라 위기대응 의료제품으로 지정된 것으로 보는 경우 지체 없이 이를 공고하고, 해당 의료제품을 제조・수입 또는 판매하는 자에게 지정된 사실과 관리계획 등을 통보하여야 한다.

④ 식품의약품안전처장은 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 경우에는 위원회의 심의를 거쳐 위기대응 의료제품의 지정을 해제할 수 있다.

1. 공중보건 위기상황이 종료되었거나 종료가 명백하게 예상되는 경우
2. 해당 의료제품이 수급여건 변화 등으로 공중보건 위기상황을 대비하여 별도 관리가 불필요하다고 인정되는 경우

- 공중보건 위기대응 의료제품의 개발 촉진 및 긴급 공급을 위한 특별법 시행규칙(총리령)

제19조(공중보건 위기대응 의료제품의 지정 절차 및 방법) ① 법 제17조제1항에 따라 식품의약품안전처장은 품목허가를 받은 의료제품 중 공중보건 위기대응 의료제품으로 지정·관리할 필요성이 있는지를 조사하고, 공중보건 위기대응 의료제품의 지정·관리 우선순위를 정하여 그 결과를 위원회에 제출할 수 있다.

② 식품의약품안전처장은 제1항에 따른 지정·관리의 필요성에 대한 조사를 위하여 관계 중앙행정기관의 장의 의견을 들을 수 있다.

③ 식품의약품안전처장은 법 제17조제1항에 따라 공중보건 위기대응 의료제품을 지정하거나 같은 조 제2항에 따라 공중보건 위기대응 의료제품으로 지정된 것으로 보는 경우에는 별지 제13호서식의 공중보건 위기대응 의료제품 지정서를 해당 의료제품의 품목허가를 받은 자 또는 수입업자에게 발급한다. 이 경우 해당 공중보건 위기대응 의료제품의 지정 기간, 지정에 따른 조치 등 관리계획을 지정서에 기재해야 한다.

④ 식품의약품안전처장은 제3항에 따라 지정서를 발급한 경우 지체 없이 식품의약품안전처 인터넷 홈페이지에 그 사실을 공고해야 한다.
⑤ 법 제17조제4항에 따라 공중보건 위기대응 의료제품의 지정을 해제한 경우에는 그 사실을 지정을 받았던 자에게 서면으로 통지해야 한다.
⑥ 법 제17조제4항에 따라 공중보건 위기대응 의료제품의 지정이 해제된 자는 지체 없이 식품의약품안전처장에게 별지 제13호서식의 공중보건 위기대응 의료제품 지정서(전자문서로 발급받은 경우는 제외한다)를 반납해야 한다. 이 경우 지정서를 잃어버린 경우에는 그 사유서를 제출해야 한다.
⑦ 제1항부터 제6항까지에서 규정한 사항 외에 공중보건 위기대응 의료제품의 지정·관리, 지정 해제의 절차 및 방법에 관하여 필요한 세부 사항은 식품의약품안전처장이 정하여 고시한다.

- 의약품 등의 안전에 관한 규칙(총리령)

제63조(국가출하승인의약품의 범위) 법 제53조제1항에 따라 국가출하승인을 받아야 하는 의약품은 생물학적 제제 중 백신・항독소・혈장분획제제 및 국가관리가 필요한 것으로서 식품의약품안전처장이 정하는 제제(이하 "국가출하승인의약품"이라 한다)로 한다. 다만, 수출을 목적으로 하는 의약품으로서 수입자가 요청한 경우와 식품의약품안전처장이 국가출하승인을 면제하는 것으로 정하는 품목은 그러하지 아니하다.
제64조(의약품의 국가출하승인 신청) ① 법 제53조제2항에 따라 국가출하승인의약품의 출하승인을 받으려는 자는 동일제조번호의 의약품마다 별지 제60호서식의 국가출하승인 신청서(전자문서로 된 신청서를 포함한다)에 식품의약품안전처장이 정하여 고시하는 제조・품질관리에 관한 자료(전자문서를 포함한다)를 첨부하여 식품의약품안전처장에게 제출하여야 한다.
② 제1항에 따라 국가출하승인의약품의 출하승인을 신청하는 자는 식품의약품안전처장이 정하여 고시하는 수수료를 내야 한다.
제65조(시료의 채취 등) ① 식품의약품안전처장이 제64조에 따른 국가출하승인 신청을 받은 경우에는 그 소속 공무원이나 식품의약품안전처장이 임명하는 법 제78조제1항에 따른 약사감시원(이하 "약사감시원"이라 한다)으로 하여금 출하승인을 받으려는 의약품 중에서 출하승인에 필요한 시료를 채취하게 하고 출하승인 신청 수량의 의약품 전부를 봉인하게 하여야 하며, 채취한 시료는 적당한 용기에 넣어 봉인하고 그 용기에 제조소의 명칭・제품명・제조번호・제조연월일 및 채취량을 적어 넣어야 한다. 이 경우 수입품은 제조원 및 수입자의 명칭을 추가하여 적어 넣어야 한다.
② 제1항에도 불구하고 식품의약품안전처장은 「공중보건 위기대응 의료제품의 개발 촉진 및 긴급 공급을 위한 특별법」 제2조제2호에 따른 공중보건 위기상황에 적절히 대처하기 위해 긴급히 공급해야 하는 의약품에 대해서는 해당 의약품의 출하승인 신청인으로 하여금 출하승인에 필요한 시료를 채취하여 제출하도록 할 수 있다. 이 경우 제1항에 따른 봉인 및 채취한 시료의 용기 표시를 하지 않을 수 있다.
③ 제1항에 따른 시료의 양과 그 채취방법, 그 밖에 필요한 세부 사항은 식품의약품안전처장이 정하여 고시한다.

제66조(국가출하승인의 통지 등) ① 식품의약품안전처장은 제64조에 따른 국가출하승인 신청을 받았을 때에는 식품의약품안전처장이 정하는 기준에 따라 그 출하승인을 받으려는 의약품에 대한 제조·품질관리에 관한 자료 검토 및 검정 등을 하여 그 결과를 신청인에게 통지하여야 한다. 이 경우 기준을 충족하는 경우에는 별지 제61호서식의 국가출하승인서를 발급하여야 한다.
② 식품의약품안전처장은 제1항에 따른 출하승인을 원활히 하기 위하여 필요하다고 인정하는 경우에는 제1항의 기준 중 필요한 항목만을 지정하여 검정할 수 있다.

- 국가출하승인의약품 지정, 승인 절차 및 방법 등에 관한 규정(식약처 고시)

제4조(제출자료 등) ① 국가출하승인을 받으려는 자는 제5조에 해당하는 제조 및 품질관리요약서를 제출하여야 한다. 다만, 제조 및 품질관리요약서를 신청서와 함께 제출하기 어려운 경우 그 소명 자료를 첨부하여 신청할 수 있으며, 당해 신청민원의 처리기한으로부터 역산하여 15일이 되는 날까지 제조 및 품질관리요약서를 제출하여야 한다.
② 제1항에도 불구하고 이미 출하승인 신청한 제조번호와 동일한 제조번호에 대하여 국가출하승인을 추가로 신청하는 자는 제2항에 따른 해당 제조번호의 제조 및 품질관리요약서 중 제5조제5호 다목 및 같은 조 제6호에 대한 자료를 제출하여야 한다.
③ 국민 보건, 감염병 대유행 등의 이유로 신속히 국가출하승인이 필요한 품목의 허가(변경허가)를 신청하려는 경우에는 품목허가 전에 제2항에 따른 출하승인 신청서를 제출할 수 있다.
제12조(신속 출하승인) 식약처장은 「공중보건 위기대응 의료제품의 개발 촉진 및 긴급 공급을 위한 특별법」제17조에 따라 위기대응 의료제품으로 지정된 의약품, 생물테러감염병 및 그 밖의 대유행 감염병의 예방백신 등에 대하여 국민보건, 국방상의 이유로 중앙행정기관의 장이 신속출하승인을 요청한 경우에는 제4조, 제10조 및 제11조에도 불구하고 검정항목 또는 제출자료 등을 별도로 정하여 다른 출하승인에 우선하여 처리할 수 있으며 이 경우 검정항목 또는 제출자료 등을 신청인에게 문서로 통보한다.

- 대한민국약전(식약처 고시)

- 생물학적제제 기준 및 시험방법(식약처 고시)

- 수입의약품 등 관리 규정(식약처 고시)

- 의약품 등의 허가 등에 관한 수수료 규정(식약처 고시)

- 시험·검사결과 판정에 관한 규정(식약처 예규)

- 국가출하승인의약품등 시료채취 및 보관품 관리규정(식약처 예규)

2.2. 국외 현황

WHO는 안전하고 효과있는 백신 접종을 위해 국가별 국가출하승인 제도를 운영할 것을 강력하게 권고하고 있으며, 미국, 유럽, 일본 등 대부분의 국가에서는 자국 내 백신 유통 전에 검정시험 등을 거쳐 품질을 보증하는 국가출하승인 제도를 운영하고 있다.

코로나19 백신의 경우 미국은 긴급사용승인(EUA, Emergency Use Authorization) 후 제조원의 시험성적서 검토만으로 사용을 허용하고 있고, 유럽은 성상, 역가, 확인 등 일부 검정시험만으로 품질 확인 후 사용하고 있다.

1) WHO

WHO에서는 코로나19 백신의 효율적이고 효과적인 출하승인을 위해 모든 NRA(National Regulatory Authority, 국가규제기관)/NCL(National Control Laboratory, 국가규제실험실)이 WHO 가이드라인에 기재된 원칙을 적용하도록 방침을 마련하여 운영하고 있으며, 코로나19 백신을 사전적격성평가(PQ, Prequalification) 또는 긴급사용목록(EUL, Emergency Use Listing)에 등재하여 국제적으로 우려되는 공중보건 위기상황에서 신속하게 코로나19 백신의 출하승인을 지원하고 있다.

* 긴급사용목록(EUL) : 공중보건 위기상황에서 의료제품의 적합성을 평가하여 안전, 효능, 품질에 대한 엄격한 기준을 준수하면서 의약품 등을 가능한 빨리 제공하도록 함

- *WHO가 지정한 책임있는 NRA/NCL에 의한 WHO PQ/EUL 코로나19 백신의 출하승인*

WHO PQ 또는 EUL 코로나19 백신은 WHO가 지정한 책임있는 NRA/NCL에 의해 출하승인 후에 사용할 수 있다. WHO는 공신력 있는 NCL이 제조 및 품질관리요약서(SP) 검토와 백신의 검정시험 수행을 통해 백신의 국가출하승인을 하도록 권고하고 있다.

NCL은 국제기준과 PQ/EUL 권장사항 또는 선진규제기관(SRA, Stringent Regulatory Authority)의 긴급사용승인, 조건부허가 등에 명시된 제품 규격에 따라

코로나19 백신을 로트별로 출하한다.

또한, NRA/NCL은 출하 이후(예. 사용 중) 백신 품질과 관련된 이슈에 대한 출하 후 약물감시를 실시하고, 제품 품질과 관련된 이슈에 대해 WHO와 적시에 정보 또는 확인사항을 공유해야 한다.

- *PQ/EUL 백신 또는 선진규제기관에서 허가된 백신을 공급받는 국가에서의 코로나19 백신의 신속 출하승인*

WHO는 안정적이고 공식적인 백신 허가 절차를 가진 NRA에서 검사하고 출하된 백신으로서, WHO PQ 백신, WHO EUL 등재 백신, 선진규제기관이 승인한 백신처럼 출처가 보장되고 조달된 백신에 대해서는 이를 공급받는 국가에서 출하승인 시험을 다시 수행하지 않을 것을 권고하고 있다. 즉, PQ/EUL 백신의 각 로트와 함께 제공되는 책임있는 NCL에서 발행한 출하승인서를 인정하여 출하승인 하도록 권고하고 있다.

NCL 출하승인서는 백신 제조사가 수요 국가에 제공한다. 승인서는 WHO 모델 승인서, 국가별 출하승인서 또는 EU OCABR(Official Control Authority Batch Release) 승인서 형태로 제공된다.

- *자체 조달 또는 공여 코로나19 백신의 출하승인*

자체 조달 또는 공여 코로나19 백신의 경우 조달/공급받는 NRA/NCL의 제조 및 품질관리요약서(SP) 검토는 제품의 안전성과 품질 보장을 위해 필수적이다. 수급 국가에서 코로나19 백신의 재검사는 백신의 적시 공급에 영향을 주고 공급 중단과 관련될 수 있다. 따라서 추가적인 중복 출하시험을 고려하는 국가는 출하승인 절차에 대해 어떠한 결정을 내리기 전에 적용 가능한 다른 방안(책임있는 NRA/NCL에서 수행한 출하승인 인정 등)에 대해 WHO와 협의할 것을 권고하고 있다.

2) 미국, 유럽 등

유럽 OMCL(European Network of Official Medicines Control Laboratories, EDQM 등록 공식시험기관)에서는 코로나19 백신 출하승인에 대한 플랫폼별 OCABR 가이드라인을 발표하였다.

주요 국가별 코로나19 백신 출하승인 현황은 다음과 같다.

구분	미국	유럽	일본	호주
제도 명칭	Lot Release	Batch Release	Lot Release	Lot Release
담당기관	FDA CBER	OMCL	NIID	TGA
출하승인 실시	X (긴급사용승인 후 시험성적서 검토 후 사용)	O	O	O
검정시험 실시	X	O	O	Pathway I* Pathway II**

* Pathway I : Release based on overseas certification(외국 국가출하승인서 인정)

- 외국 국가규제실험실의 검정시험 및 SP 검토 결과(예. 유럽 OCABR certificate)를 인정하여 TGA의 추가 검정/검토 없이 출하승인

- 다만, 검체 정보, 검체 및 배송 중 온도관리 기록을 제출하여야 함

** Pathway II : Release based on TGA assessment(직접 국가출하승인 실시)

- 외국 국가출하승인서가 없는 경우, ① 검정시험, ② SP 검토, ③ 배송 중 온도관리 기록 검토를 실시하여 출하승인

3. 코로나19 mRNA 백신 품질관리 및 출하승인 시 고려사항

3.1. mRNA 기반 백신 개발 전략

단백질을 발현하는 유전자(항원 포함)를 일시적으로 도입하기 위한 수단인 IVT mRNA의 인체 내 직접 투여 가능성이 1990년에 입증된 후, mRNA 안정화 기술, RNA 기반 제품 제조 가능성 및 RNA 관련 염증반응 감소 기술이 지속적으로 발달하였으며, 이에 따라 mRNA 백신 및 치료제 개발이 한층 발전할 수 있는 기반이 되었다. mRNA 플랫폼은 신속한 백신 제조가 가능하고, 단기간 내 대량생산이 가능한 장점이 있어 SARS-CoV-2와 같은 신종 감염병 병원체에 대한 신속한 개발이 필요한 경우에는 매우 중요한 백신 제조 기술이 될 수 있다.

현재 개발 중이거나 코로나19 예방에 사용되고 있는 mRNA 백신은 생물학적 방법으로 세포에서 생산하지 않고 효소를 이용하여 생산하므로 대부분의 다른 생물의약품과는 다르다. mRNA는 박테리아에서 생산된 선형화된 DNA 플라스미드를 DNA 주형으로 하거나, 중합효소 연쇄반응(PCR) 또는 합성방식으로 생산된 선형 DNA 분자를 DNA 주형으로 하여, 시험관 내에서 DNA 의존적 RNA 중합효소를 통해 mRNA 분자로 전사하는 방식으로 제조한다. mRNA 서열은 코딩 영역, mRNA 번역을 조절하는 5’ 및 3’ 비번역영역(UTR), 5’캡 및 3’poly(A) tail과 같은 세포 mRNA(cellular mRNA)의 일반적인 요소들로 구성되어 있다. mRNA의 안정성을 높이고 선천성 면역체계 활성을 완화하기 위해 mRNA의 일부를 변형하여 설계하기도 한다.

RNA 기반 제품은 다양한 형태를 취할 수 있는데, 현재 허가된 백신은 표적 항원을 암호화하는 mRNA 형태이다. 일반적으로 mRNA는 핵산분해효소에 의해 쉽게 분해되기 때문에 백신의 안정성을 확보하고 체내 전달을 돕기 위해 LNP를 이용하여 제형화한다. LNP의 구성, 사용되는 지질 유형 및 사용된 제조공정에 따라 다양한 유형의 LNP가 있다.

3.1.1. 특성분석 및 품질관리 시 사용 가능한 시험방법 예시

시험방법	사용 목적
DNA 주형 서열분석, mRNA 서열분석	확인
역전사효소를 이용한 정량 PCR(qRT-PCR), 드롭렛디지털 PCR(ddPCR)	확인 및 정량
자외선 분광광도법, 형광 기반 분석법	정량 및 순도
아가로즈 또는 아크릴아마이드 겔 전기영동(모세관 전기영동 포함)	RNA 정량, RNA 크기, RNA 완전성, LNP 표면전하, 캡슐화비율(%)
크로마토그래프법(예. 크기배제, 음이온교환, 친화성, 역상)	mRNA 함량, 지질 함량, mRNA 품질, 나노입자 완전성
질량분석	함량 및 나노입자 완전성
dsRNA blot, 캡핑 비율(%) 시험, poly(A) tail 크기 및 poly(A) tail 전사물 비율(%)	순도 및 기타 품질 특성
세포를 사용하지 않는 번역 또는 세포 기반 발현 시스템	역가 및 목적 단백질 발현
광산란 측정(예. 동적 또는 정적 광산란), 나노입자 추적 분석, 전자현미경, 크기배제 크로마토그래프법	입자크기 분포 (순도, 일관성, 안전성)
광산란법(동적 또는 정적 광산란 분석), 나노입자 추적 분석, 전자현미경; 크기배제 크로마토그래프법	입자 크기 분포 (순도, 일관성, 안전성)
레이저 도플러 전기영동, 동적 광산란 분석	입자 표면 특성분석 (크기, 다분산, 제타 전위 포함)
전자현미경, 원자력 현미경, X선 회절(XRD), 시차주사 열량측정 분석((DSC)	물리화학적 특성분석 (표면 및 형태학적 특성 포함)
무균시험, 엔도톡신 함량	안전성 특성
pH, 함습도(건조중량법, 공비증류법, 적정법)	품질 특성

3.1.2. 출발물질, 원료 및 부형제

DNA 주형(제한효소를 이용하여 선형화된 DNA 플라스미드 또는 중합효소 연쇄반응(PCR)에 의해 생성된 선형 DNA 주형), 뉴클레오티드(변형된 뉴클레오시드가 포함될 수 있음), 효소(예. DNA-의존적 RNA 중합효소, 캡핑 효소, 폴리(A) 중합효소, DNA 분해효소), 완충액, 용매, 정제공정에 사용된 칼럼, 지질나노입자의 지질 성분 등과 같은 출발물질 및 원료물질의 출처, 품질,

관리방법, 안정성 및 사용 목적 등에 관하여 관리하여야 한다.

LNP와 관련하여, LNP 제조에 사용된 지질(특히, 이전에 비임상, 임상적으로 연구된 적이 없는 새로운 지질)의 출처와 안전성 및 품질에 대한 유의한 평가가 가능하도록 상세하게 기술한다. 또한 PEG화 된 지질은 LNP의 *in vivo* 안정성과 세포와의 상호작용 증강에 중요한 역할을 하기 때문에 PEG화 된 지질에 대한 적절한 관리(예. 분자량, 다분산도, 몰 %)가 필요하다.

3.1.3. 정제 mRNA

원액 제조에 사용되는 정제된 mRNA는 표적 항원 유전자 및 mRNA 서열에 포함된 다른 유전자(UTR, 5’ 캡, 3’ poly(A) tail 및 조절 부위 유전자)의 사용 목적 및 선정 이유, 유전자 발현, 최적화 변형(optimization modification) 방법 등에 관한 자료가 제공되어야 한다. 정제 mRNA에 관한 확인, 순도, 함량 및 기타 품질 관련 시험의 기준 및 시험방법을 정하고, 사용된 시험방법의 밸리데이션을 수행하여야 한다.

다음 시험항목은 정제 mRNA를 관리하는 데 고려될 수 있으며, 제품 특성에 따라 추가 또는 수정될 수 있다.

1) 확인

확인시험은 RNA 서열 직접 분석, 역전사 중합효소 연쇄반응(RT-PCR) 산물의 서열분석(또는 RT-PCR 산물의 존재 또는 부재 측정) 또는 고속처리염기서열분석(high-throughput sequencing)을 사용하여 mRNA 서열을 확인하여야 한다. mRNA 전체 서열(부속 부위 및 조절 영역 포함)의 일부를 대표하는 RT-PCR amplicon을 기반으로 한 확인시험인 경우, 선택된 서열은 해당 mRNA 제품에만 존재하는 고유한 것이어야 한다.

2) 순도 및 불순물

순도시험을 설정하고 시험결과는 설정된 한도 이내여야 한다. 불순물 관리에는 DNA 주형, 잔류 뉴클레오티드, 잔류 5’ 캡, 효소, mRNA 절편, dsRNA와 같은 제조공정 중에 사용된 물질이 포함된다. 제조공정 유래 불순물과 제품 관련

불순물을 검출할 수 있는 충분히 민감하고 신뢰할 만한 시험방법으로, 불순물 양에 대한 엄격한 상한(최대 허용한도)을 설정한다. 시험방법으로 크로마토그래프법을 고려해 볼 수 있다. 잔류 DNA 주형은 qPCR 방법을 이용하여 정량화할 수 있다. 순도 입증 및 불순물 측정에 사용되는 방법은 가능한 한 광범위한 물리화학적, 생물학적 또는 분자적 특성을 기반으로 하는 것이 중요하다.

3) 정량 및 물리적 상태(mRNA 구조의 완전성)

mRNA 구조의 완전성은 mRNA의 중요 품질 특성으로 간주된다. 5’ 캡핑 효율성, 3’ poly(A) tail의 존재 및 길이, 온전한 mRNA 비율(%), mRNA 절편의 비율(%), dsRNA의 비율(%) 등 mRNA 완전성에 대한 관리가 요구된다. dsRNA는 해당 공정의 dsRNA 생성 여부에 따라 결정한다. 겔 전기영동, PCR, 크로마토그래프법과 같은 시험방법이 사용될 수 있다. mRNA 정량 시험항목(예. UV 분광광도법), 온전한 mRNA 정량 시험항목(예. 겔 전기영동)을 설정한다.

4) 안전성시험

엔도톡신시험, 무균시험(검체에 대한 미생물발육저지활성시험 포함) 또는 미생물 한도시험(균수, 균 동정, 특정미생물 부정 포함)이 설정되어야 한다.

5) 품질 관련 기타 시험항목

성상, pH 등과 같은 시험항목이 설정되어야 한다.

3.1.4. 완제의약품

정제 mRNA와 지질 성분을 LNP로 캡슐화하고 희석 및 정제 단계, 충전을 거쳐 완제의약품을 제조한다. mRNA를 LNP로 캡슐화하는 과정에서는 mRNA의 분해를 최소화하기 위해 특별히 주의해야 한다. 예를 들면, mRNA 해동, LNP 또는 mRNA-LNP 동결 속도와 같은 제조 조건은 LNP나 최종 mRNA-LNP 백신 제품의 안정성에 영향을 미치는 것으로 알려져 있기 때문이다. 동결건조 백신의 경우에는 동결건조 조건과 용해(reconstitution) 조건을 고려하고 타당성을 입증하여야 한다.

지질의 확인・함량・순도(불순물 포함), 지질입자 크기・분포(다분산도), RNA 캡슐화 효율/캡슐화 비율 등 LNP에 대한 적절한 관리가 설정되어야 한다. 일부 경우에는 제품의 일관성과 안정성을 보장하기 위해 지질의 표면 특성(예. 전하). 지질 몰 비(molar ratio), 또는 mRNA 대 양이온성 지질 비율(예. 질소 대 인산염 비율)을 명시해야 할 수도 있다.

2 종 이상의 mRNA를 포함하고 있는 다가백신의 경우, 완제의약품에서 각각의 mRNA를 식별할 수 있는 확인시험과 각 mRNA 비율에 대한 시험을 설정한다.

다음 시험항목은 완제의약품을 관리하는 데 고려될 수 있다.

1) 성상

제품의 색, 유백 또는 착색 정도, 형상, 눈에 보이는 입자 존재 여부 등을 검사한다.

2) 삼투압

삼투압은 설정된 한도 이내여야 한다.

3) pH

pH는 설정된 한도 이내여야 한다.

4) 주사제의 실용량시험

따로 규정이 없는 한 「대한민국약전」 일반시험법 중 주사제의 실용량시험법에 적합하여야 한다.

5) 함습도

해당되는 경우, 함습도는 설정된 한도 이내여야 한다.

6) 보존제

해당되는 경우, 보존제 함량은 적절한 화학적 또는 물리화학적 방법을 이용하여 측정한다. 「대한민국약전」 일반시험법 중 보존제시험법에 따라 함량 기준은 표시량에 대하여 80.0~120.0% 이어야 한다. 다만, 필요하면 따로 정할 수 있다.

7) 확인

유전자 염기서열 분석법 등 mRNA를 확인할 수 있는 시험을 설정한다.

8) 순도 및 불순물

전달 시스템의 구성 성분으로부터 기인한 잠재적 불순물 또는 완제의약품의 산화 및 분해에 의한 불순물 관리를 고려하여야 한다. mRNA 완전성, 입자크기, 지질/폴리머 불순물, 캡슐화 비율/캡슐화 효율 등의 시험항목을 설정한다.

9) 함량

mRNA 백신은 무게 단위의 mRNA 양을 기준으로 투여 용량이 결정되므로, mRNA 함량에 대한 시험을 설정한다.

10) 역가

역가는 적절히 정량적이며 기능을 분석할 수 있는 검증(밸리데이션)된 방법을 사용하여 설정한다. 백신의 면역원성은 mRNA로 코딩된 단백질의 발현뿐만 아니라 제형화를 통한 표적세포로의 전달을 포함한, 최종 백신 특성들의 복합적인 기능으로 유도된다. 설정 가능한 시험관 내 역가 시험으로는 세포 기반 형질주입(transfection system) 또는 세포를 사용하지 않는 방법(cell-free assay)이 있다. 이러한 방법들은 정확하게 확인(correct identity)된 정확한 크기의 단백질이 mRNA로부터 발현되는 것을 보여준다.

생화학적 또는 생물리학적 측정 방법(예. 핵산 함량, mRNA 완전성)을 조합하여 mRNA 백신 역가시험으로 설정하거나 모니터링에 사용할 수 있으나, 이러한 측정 방법은 mRNA에만 해당되며, 제형화, 면역증강제, 면역조절제 등에 의한 영향을 설명하지 못하는 점을 유념한다. mRNA 백신의 역가 평가는 각각 사례별로 고려되어야 한다.

11) 품질 관련 기타 시험항목

완제의약품에는 지질/폴리머 확인 및 함량, 지질나노입자 크기, mRNA-lipid 비율 및 다분산도와 같은 추가 시험을 설정하여야 한다. 캡슐화되지 않은

mRNA는 불안정하여 LNP의 mRNA 캡슐화 정도는 중요한 품질 특성으로 간주된다.

완제의약품의 구조가 동결-해동 및 희석 과정에 의해 변경되지 않음을 확증한다. 확인시험 또는 순도시험에서 이미 사용하고 있는 겔 전기영동, 모세관 전기영동, HPLC와 같은 방법을 품질 특성 평가에 사용할 수 있다.

12) 엔도톡신

엔도톡신 함량 기준은 설정된 한도 이내여야 한다.

13) 무균시험

「대한민국약전」 또는 유럽약전 등의 무균시험법에 따른다.

3.2. mRNA 백신 국가출하승인 시험항목

3.2.1. 전 항목 검정

일관된 품질을 보증하고 안전하고 효과적인 백신을 공급하기 위하여 백신 출하 시에는「대한민국약전」 제제총칙에 따른 시험항목, 제품 특이적 시험 및 안전성을 확인하기 위한 시험항목을 설정하여야 한다.

백신의 기준 및 시험방법에는 확인, 순도(불순물 포함), 함량, 역가, RNA 캡슐화 비율, LNP 크기 및 다분산도, 엔도톡신, 무균시험 등의 시험항목이 포함되어야 한다. 또한 「생물학적제제 기준 및 시험방법」에 따라 백신의 성질과 상태, 품질 등 필요한 기준에 대해 세부사항을 정할 수 있다.

다음은 mRNA 백신에 대해 권고되는 검정시험 항목이다.

시험방법은 3.1.1항과 3.1.4항을 참조한다.

1) 일반시험

성상, 실용량, pH, 삼투압, 불용성이물, 불용성미립자와 같은 항목이

설정되어야 한다.

2) 제품 특이적 시험

확인, 순도, 함량(캡슐화시험 포함), 역가시험 등을 설정한다. 백신의 효과성 확인을 위해 유전물질 함량 또는 항원 단백질 발현, 목적하는 유전물질이나 항원 포함 여부, 유전물질 전달체인 LNP에 대한 지질 확인, 순도, 함량 및 입자 크기, 다분산도 등을 설정한다.

3) 안전성시험

안전성을 확인하기 위해 엔도톡신시험과 무균시험을 설정한다.

그 외에 제조 시 보존제, 면역증강제 등을 사용한 경우 이에 대한 시험항목, 동결건조 백신의 경우 함습도 시험과 같이, 제품 제형화 및 물리적 특성을 확인하기 위한 추가 시험항목이 필요할 수 있다.

참고로, 유럽 OCABR 가이드라인에서 제시한 mRNA 백신의 검정시험 항목은 성상, 역가, 확인, 완전성(순도 및 불순물 포함)시험이다. mRNA가 2 종 이상인 다가백신의 경우, 각 mRNA의 확인과 허가사항에 따른 각 mRNA의 함량/비율을 측정하는 시험이 포함되어 있다. 일부 유럽 국가규제실험실의 경우, 역가시험으로 RNA 함량 및 RNA 캡슐화 비율시험을 수행하고 있다.

3.2.2. 주요 시험항목 검정

mRNA 백신의 신속 국가출하승인 주요 검정시험 항목은 성상, 확인, 역가, 순도시험이다.

3.3. 표준품

자사 표준품을 확립하여 사용할 수 있다. 임상적으로 평가된 로트에 대하여 화학적 조성, 순도, 생물학적 활성, 전체 염기서열과 관련하여 철저히 특성분석을 수행하고, 적절한 관리 방법과 기준 설정 등 표준품에 관한 정보가 제공되어야 한다.

3.4. mRNA 백신 제조 및 품질관리요약서

제조 및 품질관리요약서는 해당 로트가 허가 기준을 충족하는지 보증하는 자료로서, 제조된 각 로트의 품질 일관성을 보증하고, 주성분의 역가 또는 함량에 대해 신뢰성을 확보하며, 수행된 시험의 타당성과 정확성을 보증한다.

신청인이 제출한 제조 및 품질관리요약서는 해당 품목의 시판허가 자료에 기술된 대로 모든 적절한 제조공정 단계와 관리 방법이 반영되어야 한다.

mRNA 백신의 제조 및 품질관리요약서에는 다음과 같이 재료로 사용한 플라스미드 세포주와 LNP에 관한 정보를 포함하여 제조공정 단계별 제조・보관 정보와 시험방법, 시험기준 및 그 결과가 제공되어야 한다.

다가백신의 경우, 관련 항 아래에 각 mRNA 변이주에 대한 제조 단계별 정보와 시험을 포함하여 작성한다.

1. 일반사항

가. 신청제품에 대한 정보

1) 신청인 명칭, 대표자명 및 주소

2) 「생물학적제제 기준 및 시험방법」에 따른 제제명

3) 제품명, 제조번호, 제조년월일, 최종 유효년월일, 사용(유효)기간, 포장단위, 저장방법

4) 국가출하승인 신청 수량

나. 제조 요약 정보

1) 재료(예. 플라스미드 마스터 세포주, 플라스미드 제조용 세포주, 선형 플라스미드 DNA 주형 등)의 제조번호, 제조년월일 등

2) 원액(예. mRNA, LNP, mRNA-LNP 등), 최종원액의 제조번호, 제조년월일 및 제조원

3) 완제의약품의 제조번호, 제조년월일 및 제조원, 총 제조수량, 분병일자

2. 재료에 관한 사항

가. 재료의 명칭, 제조번호, 제조년월일, 보관조건, 제조량 등 정보

나. 재료 관련 시험항목 및 시험방법, 시험기준, 시험기간, 시험결과 등에 대한 정보

3. 원액에 관한 사항

가. 원액 제조 중에 생산된 반제품(중간체)에 대한 정보로서 해당 반제품의 명칭, 제조번호, 제조년월일, 제조원, 보관조건(온도 및 용기), 저장기간, 제조량 등 정보

나. 원액에 대한 정보로서 제조번호, 제조년월일, 제조원, 보관조건(온도 및 용기), 저장기간,

제조량, 주요 제조방법 등 정보

다. 품질관리에 대한 정보로서 원액 제조에 사용되는 물질 및 원액의 품질관리기준서 및 허가사항에 따라 수행한 시험항목, 시험방법, 시험기준, 시험기간, 시험결과 등에 대한 정보

4. 최종원액에 대한 사항

가. 최종원액 제조에 사용되는 물질에 대한 정보로서 해당 물질의 성분명, 제조번호, 첨가량 등 정보

나. 최종원액에 대한 정보로서 제조번호, 제조년월일, 제조원, 보관조건(온도 및 용기), 저장기간, 제조량 등 정보

다. 품질관리에 대한 정보로서 최종원액의 품질관리 기준서 및 허가사항에 따라 수행한 시험항목, 시험방법, 시험기준, 시험기간, 시험결과 등에 대한 정보

5. 완제의약품에 대한 사항

가. 완제의약품에 대한 정보로서 제조번호, 제조원, 용기형태(규격), 충전량, 분병일자, 제조년월일, 총 제조수량, 저장방법, 사용(유효)기간

나. 품질관리에 대한 정보로서 완제의약품의 품질관리기준서 및 허가사항에 따라 수행한 시험항목, 시험방법, 시험기준, 시험기간, 시험결과 등에 대한 정보

다. 수입완제의약품의 경우 수입자가 추가 기록하는 자료로서 완제의약품의 제조번호, 제조원, 제조년월일, 통관일자, 수입량, 저장방법, 사용(유효)기간을 포함하여 수입사가 실시한 시험항목, 시험방법, 시험기준, 시험기간, 시험결과 등에 대한 정보

라. 첨부용제를 포함하는 경우에는 제조원, 제조번호, 제조년월일, 유효기간, 기준규격 및 이에 따른 시험결과에 대한 정보

6. 확인·서명에 관한 사항

신청 제품명, 제조번호, 품질(보증) 부서 책임자 직위, 서명, 서명일자 기재

mRNA 백신의 제조 및 품질관리요약서 모델 양식을 붙임과 같이 제시하고 있으나, 제조 및 품질관리요약서는 제품에 따라 제시된 모델과 세부적으로 다를 수 있다.

4. 참고문헌

- WHO operational tool for efficient and effective lot release of SARS-CoV-2 (Covid-19) vaccine version 1. WHO, January 2021
- Annex 3 : Evaluation of the quality, safety and efficacy of messenger RNA vaccines for the prevention of infectious diseases: regulatory considerations. WHO Technical Report Series, No. 1039, 15 April 2022
- Guideline for Pandemic COVID-19 Vaccine (mRNA). EDQM OCABR Network, September 2022
- 「제조 및 품질관리요약서」 작성 및 검토 지침. 식품의약품안전평가원, 2012
- 국가출하승인 가이드라인. 식품의약품안전평가원, 2015

붙임. mRNA 백신 제조 및 품질관리요약서 양식

사스코로나바이러스-2 mRNA 백신 제조 및 품질관리요약서(안)

제조번호 :

부서명

회사명

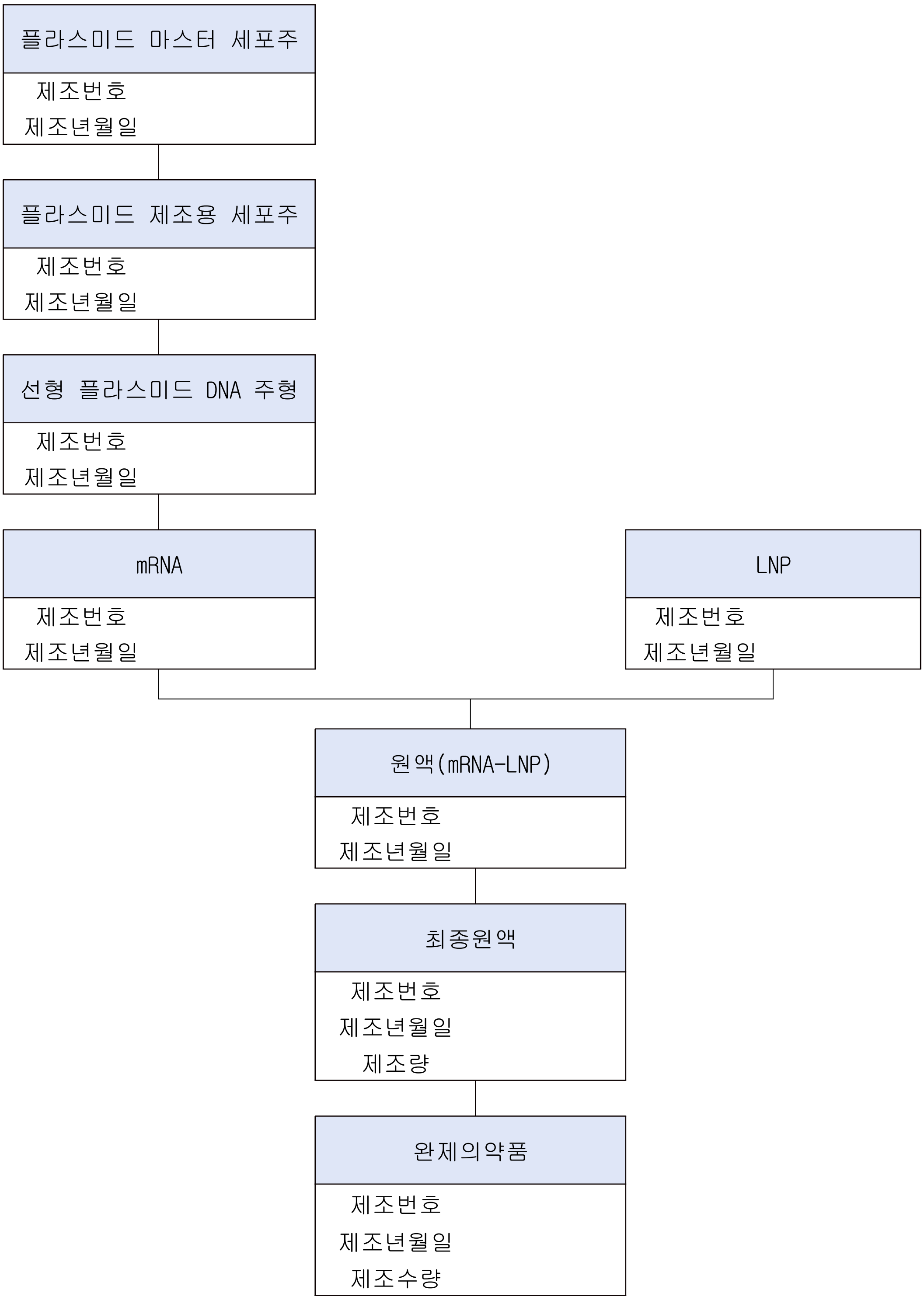
사스코로나바이러스-2 mRNA 백신

1. 일반정보

1.1 신청제품정보

제조사	명칭	
	주소	
신 청 자		
제 품 명		
생기수재명		
허가번호(최종 허가일)		
포장단위		
제조번호		
신청수량		
제조년월일		
최종유효년월일		
저장방법		
사용(유효)기간		
투여경로		
1회 접종량		

1.2 제조요약도


플라스미드 마스터 세포주
제조번호
제조년월일
플라스미드 제조용 세포주
제조번호
제조년월일
선형 플라스미드 DNA 주형
제조번호
제조년월일
mRNA
제조번호
제조년월일
LNP
제조번호
제조년월일
원액(mRNA-LNP)
제조번호
제조년월일
최종원액
제조번호
제조년월일
제조량
완제의약품
제조번호
제조년월일
제조수량

2. 재료

2.1 세포주

2.1.1 정보

2.1.1.1 플라스미드 마스터 세포주

제조번호 ______________________

제조년월일 ______________________

계대 이력 및 계대 수 ______________________

2.1.1.2 플라스미드 제조용 세포주

제조번호 ______________________

제조년월일 ______________________

계대 이력 및 계대 수 ______________________

마스터 세포은행으로부터 계대 수 ______________________

2.1.2 세포주에 대한 시험

2.1.2.1 플라스미드 마스터 세포주에 대한 시험

※ 허가사항에 따라 적절한 시험항목을 설정한다.

2.1.2.2 플라스미드 제조용 세포주에 대한 시험

※ 허가사항에 따라 적절한 시험항목을 설정한다.

2.2 선형 플라스미드 DNA 주형

2.2.1 정보

제조번호 ______________________

접종일 ______________________

수확일 ______________________

제조년월일 ____________________
보관조건 ____________________
저장기간 ____________________
허가된 저장기간 ____________________
제조량 ____________________

2.2.2 선형 플라스미드 DNA 주형에 대한 시험

성상
시험방법 ____________________
시험기준 ____________________
시험기간 ____________________
시험결과 ____________________

pH측정시험(필요시)
시험방법 ____________________
시험기준 ____________________
시험기간 ____________________
시험결과 ____________________

DNA함량시험
시험방법 ____________________
시험기준 ____________________
시험기간 ____________________
시험결과 ____________________

플라스미드확인시험(필요시)
시험방법 ____________________
시험기준 ____________________
시험기간 ____________________
시험결과 ____________________

Poly(A)tail시험(필요시)

시험방법 ______________________

시험기준 ______________________

시험기간 ______________________

시험결과 ______________________

선형화효율시험

시험방법 ______________________

시험기준 ______________________

시험기간 ______________________

시험결과 ______________________

잔류단백질시험(필요시)

시험방법 ______________________

시험기준 ______________________

시험기간 ______________________

시험결과 ______________________

잔류DNA시험(필요시)

시험방법 ______________________

시험기준 ______________________

시험기간 ______________________

시험결과 ______________________

잔류RNA시험(필요시)

시험방법 ______________________

시험기준 ______________________

시험기간 ______________________

시험결과 ______________________

엔도톡신시험

시험방법 ______
시험기준 ______
시험기간 ______
시험결과 ______

무균시험 혹은 미생물한도시험

시험방법 ______
시험기준 ______
시험기간 ______
시험결과 ______

3. 원액

3.1 mRNA

3.1.1 정보

제조번호 ______
제조원 ______
제조년월일 ______
보관조건 ______
저장기간 ______
허가된 저장기간 ______
제조량 ______

3.1.2 mRNA에 대한 시험

성상

시험방법 ______
시험기준 ______
시험기간 ______
시험결과 ______

pH측정시험

시험방법 __________
시험기준 __________
시험기간 __________
시험결과 __________

RNA확인시험

시험방법 __________
시험기준 __________
시험기간 __________
시험결과 __________

RNA함량시험

시험방법 __________
시험기준 __________
시험기간 __________
시험결과 __________

RNA순도시험

시험방법 __________
시험기준 __________
시험기간 __________
시험결과 __________

RNA유연물질시험(필요시)

시험방법 __________
시험기준 __________
시험기간 __________
시험결과 __________

5’ 캡시험

시험방법 ______________________________
시험기준 ______________________________
시험기간 ______________________________
시험결과 ______________________________

Poly(A)tail시험

시험방법 ______________________________
시험기준 ______________________________
시험기간 ______________________________
시험결과 ______________________________

잔류DNA주형시험

시험방법 ______________________________
시험기준 ______________________________
시험기간 ______________________________
시험결과 ______________________________

잔류dsRNA시험(필요시)

시험방법 ______________________________
시험기준 ______________________________
시험기간 ______________________________
시험결과 ______________________________

잔류용매시험(필요시)

시험방법 ______________________________
시험기준 ______________________________
시험기간 ______________________________
시험결과 ______________________________

엔도톡신시험

시험방법 ____________________

시험기준 ____________________

시험기간 ____________________

시험결과 ____________________

무균시험 혹은 미생물한도시험

시험방법 ____________________

시험기준 ____________________

시험기간 ____________________

시험결과 ____________________

3.2 LNP(필요시)

3.2.1 정보

제조번호 ____________________

제조원 ____________________

제조년월일 ____________________

보관조건 ____________________

저장기간 ____________________

허가된 저장기간 ____________________

제조량 ____________________

3.2.2 LNP에 대한 시험

성상

시험방법 ____________________

시험기준 ____________________

시험기간 ____________________

시험결과 ____________________

pH측정시험

시험방법 ______________________

시험기준 ______________________

시험기간 ______________________

시험결과 ______________________

삼투압측정시험

시험방법 ______________________

시험기준 ______________________

시험기간 ______________________

시험결과 ______________________

지질확인시험

시험방법 ______________________

시험기준 ______________________

시험기간 ______________________

시험결과 ______________________

지질함량시험

시험방법 ______________________

시험기준 ______________________

시험기간 ______________________

시험결과 ______________________

지질유연물질시험

시험방법 ______________________

시험기준 ______________________

시험기간 ______________________

시험결과 ______________________

지질나노입자크기시험

시험방법 ______________________

시험기준 ______________________

시험기간 ______________________

시험결과 ______________________

지질나노입자다분산도시험

시험방법 ______________________

시험기준 ______________________

시험기간 ______________________

시험결과 ______________________

잔류용매시험

시험방법 ______________________

시험기준 ______________________

시험기간 ______________________

시험결과 ______________________

엔도톡신시험

시험방법 ______________________

시험기준 ______________________

시험기간 ______________________

시험결과 ______________________

무균시험 혹은 미생물한도시험

시험방법 ______________________

시험기준 ______________________

시험기간 ______________________

시험결과 ______________________

3.3 원액(mRNA-LNP)

3.3.1 정보

제조번호 ______________________

제조원 ______________________

제조년월일 ______________________

보관조건 ______________________

저장기간 ______
허가된 저장기간 ______
제조량 ______
사용된 mRNA의 제조번호 ______
사용된 mRNA의 사용량 ______
사용된 LNP의 제조번호 ______
사용된 LNP의 사용량 ______

3.3.2 원액(mRNA-LNP)에 대한 시험

성상

시험방법 ______
시험기준 ______
시험기간 ______
시험결과 ______

pH측정시험

시험방법 ______
시험기준 ______
시험기간 ______
시험결과 ______

삼투압측정시험

시험방법 ______
시험기준 ______
시험기간 ______
시험결과 ______

RNA확인시험

시험방법 ______
시험기준 ______
시험기간 ______
시험결과 ______

RNA함량시험

시험방법 ______________________
시험기준 ______________________
시험기간 ______________________
시험결과 ______________________

RNA캡슐화비율시험

시험방법 ______________________
시험기준 ______________________
시험기간 ______________________
시험결과 ______________________

RNA순도시험

시험방법 ______________________
시험기준 ______________________
시험기간 ______________________
시험결과 ______________________

RNA유연물질시험

시험방법 ______________________
시험기준 ______________________
시험기간 ______________________
시험결과 ______________________

지질나노입자크기시험

시험방법 ______________________
시험기준 ______________________
시험기간 ______________________
시험결과 ______________________

지질나노입자다분산도시험

시험방법 ______________________
시험기준 ______________________
시험기간 ______________________
시험결과 ______________________

지질함량시험

시험방법 ____________________
시험기준 ____________________
시험기간 ____________________
시험결과 ____________________

지질유연물질시험(필요시)

시험방법 ____________________
시험기준 ____________________
시험기간 ____________________
시험결과 ____________________

지질확인시험

시험방법 ____________________
시험기준 ____________________
시험기간 ____________________
시험결과 ____________________

엔도톡신시험

시험방법 ____________________
시험기준 ____________________
시험기간 ____________________
시험결과 ____________________

무균시험 혹은 미생물한도시험

시험방법 ____________________
시험기준 ____________________
시험기간 ____________________
시험결과 ____________________

4. 최종원액

4.1 정보

제조번호	
제조원	
제조년월일	
보관조건	
저장기간	
허가된 저장기간	
제조량	

최종원액에 사용된 원액 및 첨가제

원료명	성분명	제조번호	첨가량
원액			
첨가제			

4.2 최종원액에 대한 시험

무균시험

시험방법	
시험기준	
시험기간	
시험결과	

5. 완제의약품

5.1 정보

제조번호 ______
제조원 ______
용기형태(규격) ______
충전량 ______
분병일자 ______
제조년월일 ______
총 제조수량 ______
저장방법 ______
사용(유효)기간 ______

5.2 완제의약품에 대한 시험

성상
시험방법 ______
시험기준 ______
시험기간 ______
시험결과 ______

불용성이물시험
시험방법 *예시) 대한민국약전(불용성이물시험법, 주사제 제1법)*
시험기준 ______
시험기간 ______
시험결과 ______

주사제의 불용성미립자시험
시험방법 *예시) 대한민국약전(주사제의 불용성미립자시험법, 제1법)*
시험기준 ______
시험기간 ______
시험결과 ______

주사제의 실용량시험

시험방법

시험기준

시험기간

시험결과

삼투압시험

시험방법 *예시) 미국약전(삼투압측정법, 응고점삼투압측정법)*

시험기준

시험기간

시험결과

pH측정시험

시험방법

시험기준

시험기간

시험결과

지질나노입자크기시험

시험방법

시험기준

시험기간

시험결과

지질나노입자다분산도시험

시험방법

시험기준

시험기간

시험결과

RNA캡슐화비율시험

시험방법 ______________________
시험기준 ______________________
시험기간 ______________________
시험결과 ______________________

RNA함량시험

시험방법 ______________________
시험기준 ______________________
시험기간 ______________________
시험결과 ______________________

지질함량시험

시험방법 ______________________
시험기준 ______________________
시험기간 ______________________
시험결과 ______________________

지질유연물질시험(필요시)

시험방법 ______________________
시험기준 ______________________
시험기간 ______________________
시험결과 ______________________

지질확인시험

시험방법 ______________________
시험기준 ______________________
시험기간 ______________________
시험결과 ______________________

RNA확인시험

시험방법 ________________

시험기준 ________________

시험기간 ________________

시험결과 ________________

역가시험

시험방법 ________________

시험기준 ________________

시험기간 ________________

시험결과 ________________

RNA순도시험

시험방법 ________________

시험기준 ________________

시험기간 ________________

시험결과 ________________

RNA유연물질시험(필요시)

시험방법 ________________

시험기준 ________________

시험기간 ________________

시험결과 ________________

잔류용매시험(필요시)

시험방법 ________________

시험기준 ________________

시험기간 ________________

시험결과 ________________

엔도톡신시험

시험방법	*예시) 유럽약전(엔도톡신시험법, Method D. 속도론적 비색법)*
시험기준	
시험기간	
시험결과	

무균시험

시험방법	*예시) 미국약전(무균시험법, 멤브레인필터법)*
시험기준	
시험기간	
시험결과	

6. 확인/서명

승인된 방법으로 제조되고 시험된 ___________(제품명), ___________(제조번호)의 품질을 보증합니다.

성　명:___________________________________

직　위:__품질보증책임자 또는 최고경영자__

날　짜:___________________________________

서　명:___________________________________

코로나19 mRNA 백신 국가출하승인 가이드라인 (민원인 안내서)

발 행 일	2023년 5월
발 행 인	박 윤 주
편집위원장	최 영 주
편 집 위 원	손경희, 이석배, 노항식, 신희정, 성선화, 조미란, 곽민영, 문명숙, 이은조, 이재환
발 행 처	식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 신종감염병백신검정과

"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 044-200-7773 / 팩스 044-200-7949

【공직자 부조리 및 공익신고안내】 ★★ 신고자 및 신고내용은 보호됩니다.

▶ 부조리 신고 : 식약처 홈페이지 "국민신문고 〉 공직자 부조리 신고" 코너

▶ 공익 신고 : 식약처 홈페이지 "국민소통 〉 신고센터 〉 부패 · 공익신고 상담" 코너