

코로나19 바이러스벡터 백신 국가출하승인 가이드라인 [민원인 안내서]

2022. 6.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

바이오생약심사부 신종감염병백신검정과

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

코로나19 바이러스백터 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. 2022 년 6 월 24 일 담당자 확 인(부서장) 장 석 기 오 호 정		

이 안내서는 코로나19 바이러스백터 백신의 국가출하승인 시험항목, 제조 및 품질관리 요약서 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 2022년 6월 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: 043-719-5469

팩스번호: 043-719-5470

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	안내서-1126-01	2021. 6. 30.	「코로나19 바이러스백터 백신 국가출하승인 가이드라인」 제정
2	안내서-1126-02	2022. 6. 24.	품목허가사항, 제조 및 품질관리 요약서 양식 등 개정

목 차

1. 서론	1
1.1. 배경	1
1.2. 적용 범위	3
1.3. 용어 정의	3
2. 코로나19 백신 국가출하승인 개요	6
2.1. 국내 현황	6
2.2. 국외 현황	10
3. 코로나19 바이러스백터 백신 품질관리 및 출하승인 시 고려사항	14
3.1. 바이러스백터 기반 백신 개발 전략	14
3.2. 바이러스백터 백신 출하승인 시험항목	22
3.3. 표준품	24
3.4. 바이러스백터 백신 제조 및 품질관리 요약서	24
4. 참고문헌	26
붙임. 바이러스백터 백신 제조 및 품질관리 요약서 양식	27

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 제도로써, 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.

‘22.6월 현재까지 국내에 허가된 코로나19 백신은 바이러스벡터, mRNA, 유전자재조합 기반 플랫폼 백신 9품목이 허가되었으며, 이 중 바이러스벡터 백신은 3품목이 허가되었다.

연번	업체명	제품명	허가일자	구분	플랫폼 종류
1	한국아스트라제네카(주)	한국아스트라제네카백스제브리아주 (사스코로나바이러스-2 바이러스벡터백신)	‘21.2.10	제조	바이러스벡터 백신
2	한국화이자제약(주)	코미나티주(토지나메란) (사스코로나바이러스-2 mRNA 백신)	‘21.3.05	수입	mRNA 백신
3	(주)한국안센	코비드-19백신안센주 (사스코로나바이러스-2 바이러스벡터백신)	‘21.4.07	수입	바이러스벡터 백신
4	모더나코리아(주)	모더나스파이크박스주 (사스코로나바이러스-2 mRNA 백신)	‘21.5.21	수입	mRNA 백신

연번	업체명	제품명	허가일자	구분	플랫폼 종류
5	한국아스트라제네카(주)	백스제브리아주 (사스코로나바이러스-2 바이러스벡터백신)	'21.5.21	수입	바이러스벡터 백신
6	모더나 코리아(주)	스파이크박스주 (사스코로나바이러스-2 mRNA 백신)	'21.12.13	제조	mRNA 백신
7	(주)에스케이 바이오 사이언스	뉴백소비드프리필드시린지 (사스코로나바이러스-2 표면항원 백신(유전자재조합))	'22.1.12	제조	유전자재조합 백신
8	한국화이자 제약(주)	코미나티주0.1mg/mL(토지나메란) (사스코로나바이러스-2 mRNA 백신)	'22.1.28	수입	mRNA 백신
9	한국화이자 제약(주)	코미나티주0.1mg/mL(5-11세용) (토지나메란) (사스코로나바이러스-2 mRNA 백신)	'22.2.23	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 바이러스벡터 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 바이러스벡터 백신 국가출하승인 가이드라인」을 마련하였다.

본 가이드라인은 코로나19 바이러스벡터 백신의 출하승인 시 일반적 고려사항, 품목 특이적 출하승인 시험항목 및 제조 및 품질관리 요약서 모델 양식을 제공하여 코로나19 바이러스벡터 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 바이러스백터 백신을 개발하고자 하는 연구자 및 업계 담당자의 이해도를 높이고 실질적인 도움이 될 수 있을 것으로 기대한다.

1.2. 적용 범위

본 가이드라인은 바이러스백터 백신의 품질관리 시 고려사항, 출하시험 필수 항목 정보 등을 안내하고 있으며, 바이러스백터 기반 코로나19 백신에 적용한다.

1.3. 용어 정의

- 검체 : 시험검정에 필요한 검사대상물
- 계대 : 미생물·세포배양을 위해 새로운 용기와 배지에 옮겨 증식시키는 과정
- 국가출하승인 : 국가가 시험검정과 제조 및 품질관리 요약서 등의 자료 검토를 통해 의약품의 판매를 승인하는 절차
- 바이러스주 : 단일 배양에서 얻은 특정 바이러스 등의 균일한 부유액을 소분하고 그 유전적 성질을 충분히 안정하게 하는 조건으로 보존된 것
- 백신 플랫폼 : 백신에서 특정 항원이나 유전정보 등만 바꾸어 백신을 개발하는 기반 기술
- 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

- 세포은행 : 특성이 규명된 제조용 세포주를 동일한 조건(계대수, 배양, 보존, 관리 등)에서 단일 배양으로 얻은 균일한 세포 부유액을 여러 개의 용기에 소분한 것. 세포은행은 마스터 세포은행 및 제조용 세포은행으로 구분되며, 특성 변화가 없다고 인정된 범위 내에서 계대수를 정함. 일반적으로 하나의 제조용 세포주로부터 규명된 계대 범위를 초과하지 않는 계대수 내에서 일련의 백신 제품이 생산됨
- 시드 로트 : 단일 배양에서 얻은 특정 세균, 바이러스 등의 균일한 부유액을 소분하고 그 유전적 성질을 충분히 안정하게 하는 조건으로 보존된 것
- 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
- 연속배양법 : 배양조 안에서 연속적으로 배지를 공급하고, 연속적으로 배양액을 배출하면서 배양하는 방법
- 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
- 제조단위(로트) : 최종원액으로부터 제조기간 내에 일련의 제조공정에 의해 균질성을 갖도록 제조된 제품군
- 제조 및 품질관리 요약서(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
- 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 바이러스백터 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

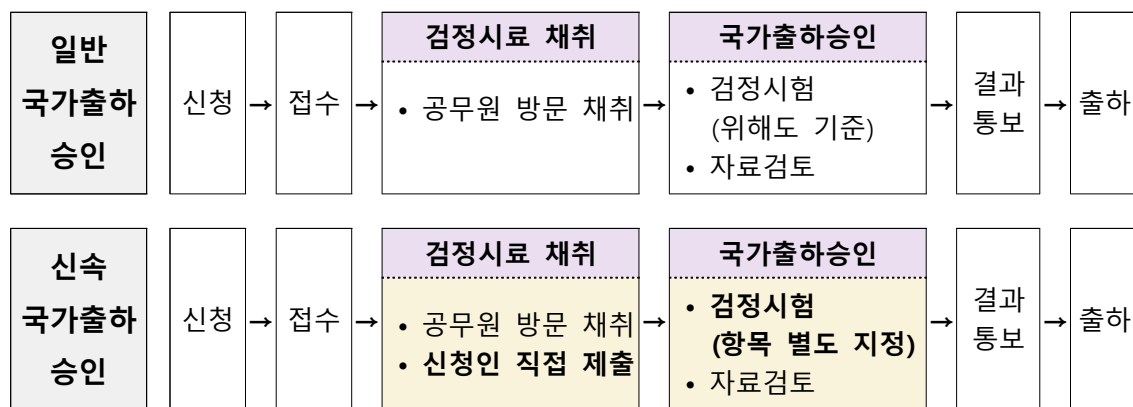
2. 코로나19 백신 국가출하승인 개요

2.1. 국내 현황

2.1.1. 코로나19 백신 국가출하승인 절차

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

< 국가출하승인 절차 >



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, 감염병 확산 등 예외적 상황에서 특수 포장·운송 형태 등으로 시료채취관의 시료채취가 곤란하거나 긴급한 공급을 위해, 신청인이 필요한 시료를 채취하여 직접 제출할 수 있도록 한다. 이때는 봉인 절차는 생략할 수 있으며, 신청인은 시료의 인수·관리 절차 및 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 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 효과적인 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 책임있는 NCL이 백신 시험 수행을 보완할 수 있는 제조 및 품질관리 요약서(SP) 검토를 통해 백신의 출하승인을 수행하도록 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 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 바이러스백터 백신 품질관리 및 출하승인 시 고려사항

3.1. 바이러스백터 기반 백신 개발 전략

바이러스백터 백신은 코로나19 바이러스의 표면항원 유전자를 다른 바이러스(침팬지 또는 사람 아데노바이러스 등) 주형에 주입해 체내에서 표면항원 단백질을 생성함으로써 면역반응을 유도하는 백신이다.

바이러스백터 기반 코로나19 백신의 제조 단계별로 수행할 수 있는 시험을 아래와 같이 제시하였으며, 이는 코로나19 백신 개발자가 후보 백신 개발 중에 적절한 분석 전략을 구축하는데 도움이 될 것이다. 백터 백본(backbone)의 특성 및/또는 바이러스백터 백신에 대해 설정된 특정 제조공정에 따라 품목별로 추가 시험항목을 고려할 수 있다.

3.1.1. 정의 및 범위

바이러스백터 백신은 하나 이상의 이중 항원을 발현하도록 유전적으로 조작된 살아있는 바이러스이다. 본 가이드라인에서는 복제 가능 및 복제 결함 바이러스백터 백신 모두를 다루고 있다.

복제 가능 바이러스백터 백신은 사람에서 복제할 수 있으며, 황열 바이러스, 홍역 바이러스, 수포성 구내염 바이러스(VSV) 또는 인플루엔자 바이러스를 백본으로 사용하는 바이러스백터를 포함한다.

복제 결함 바이러스백터 백신은 사람에서 복제할 수 없으며, 아데노바이러스, 변형된 우두 양카라 바이러스(MVA) 또는 인플루엔자 바이러스를 백본으로 사용하는 바이러스백터를 포함한다.

3.1.2. 바이러스백터 증식을 위한 세포기질

백터는 사람 이배체 세포(human diploid cells), 무한증식 세포주(CCL, continuous cell lines) 또는 병아리-배아세포(chick-embryo cells) 또는 특정 병원체가 없는 닭에서 추출한 병아리 배아의 양막에서 증식할 수 있다. 재조합 바이러스백터

증식을 위해 세포기질로 사용되는 사람 이배체 세포 및 무한증식 세포주에 대한 시험 정보는 식약처 가이드라인(「생물의약품 생산에 사용되는 세포기질 관리 가이드라인」, 「생물의약품 외래성 바이러스 부정시험 가이드라인」 등) 및 유럽약전 5.2.3장(Cell substrate for the production of vaccine for human use) 등을 참조할 수 있다. 벡터가 연속 세포주 또는 사람 이배체 세포에서 증식되면 세포은행 시스템 확립이 필요하다.

특정 복제 결함 바이러스(예: 복제 결함 아데노바이러스 벡터)는 복제 가능 바이러스에 대한 시험이 필요할 수 있다. 복제 능력이 있는 바이러스벡터의 발현은 바이러스 유전체(genome)와 상보(complementation) 세포 유전체 사이에 넓은 상동성(homology) 영역이 있는 경우에 중요할 수 있다. 이러한 발현은 두 유전체 간 상동성을 최소화하여 복제능을 축소할 수 있다. 벡터와 염기서열의 상동성이 없는 세포를 제조에 사용하는 것이 좋다.

3.1.3. 바이러스벡터 시드 로트

재조합 벡터 제조는 일반적으로 시드 로트 시스템(마스터 바이러스주 및 제조용 바이러스주)을 이용한다. 시스템은 최대 계대수 설정의 근거자료를 기초로 계대수를 정하여 관리하며, 생산은 그 계대수를 초과할 수 없다.

백신 생산에 사용된 바이러스주에 대한 유래, 특히 삭제되거나 수정된 부위에 대한 후속 조작 등의 정보를 포함한 연혁 정보가 확인되어야 한다. 염기서열을 포함하여 유전자 삽입 및 바깥 조절 부위(flanking control region)에 대한 세부 기술을 확립하고, 벡터에 도입된 유전자의 기원 및 방법을 문서화한다.

바이러스벡터의 특성과 비임상 안전성 연구(예: 생물학적 분포)에 근거하여 위해 분석을 실시한다. 필요한 경우, 시드 로트(예: 황열 바이러스, 홍역 바이러스 또는 수포성 구내염 바이러스를 백본으로 사용한 재조합 바이러스)에 대해 적절한 동물모델을 이용한 바이러스 내장 친화성 및/또는 신경 친화성 또는 신경 병원성 시험이 수행될 수 있다

3.1.4. 증식 및 수확(harvest)

항생제를 사용하지 않고 제조하는 것이 바람직하다. 충분한 근거자료가 없다면 제조 단계에서 페니실린 또는 스트렙토마이신을 사용하지 않는다. 세포배양의 일부는 감염되지 않은 세포배양(대조세포)으로 따로 설정한다. 바이러스가 부화란에서 증식된 경우, 생산 계란의 일부는 감염되지 않은 대조 계란으로 따로 보관한다.

3.1.5. 원액

여러 개의 단일 수확을 모아 정제공정을 거쳐 원액을 제조한다. 정제공정은 일반적으로 불순물 제거 검증이 필요하다.

다음 시험항목은 원액을 관리하는데 고려될 수 있다.

1) 확인

삽입된 유전자를 포함한 재조합 벡터는 면역화학적 분석법, NAT(핵산증폭검사) 또는 액체 크로마토그래피와 같은 적절한 방법으로 확인한다.

2) 벡터 입자 농도

아데노바이러스와 같은 벡터의 경우, 원액에서의 벡터 입자 농도는 qPCR (정량 중합효소 연쇄반응)과 같은 적절한 방법으로 측정한다.

3) 감염성 벡터 역가

원액에서의 감염성 벡터의 역가는 면역염색 또는 qPCR 같은 분자 판독을 사용할 수 있는, 예를 들어 플라크 분석 또는 CCID₅₀(cell culture infectious dose 50, 50% 세포배양 감염량) 분석과 같은 적절한 방법을 사용하여 배양 세포에 접종한 후 측정하거나, 유세포 분석(flow cytometry) 또는 형광 초점 분석(fluorescent focus assay)으로 측정한다.

4) 벡터 입자 농도 대비 감염성 벡터 역가 비

벡터 입자 농도를 측정하는 경우, 벡터 입자 농도 대비 감염된 벡터 역가 비율을 산출한다.

5) 감염성 벡터 역가 대비 총 단백질 농도 비

폭스 바이러스와 같이 정제공정에 덜 순응하는 벡터의 경우, 총 단백질 농도는 적절한 방법으로 산출한다.

6) 삽입된 유전자 발현

비복제 바이러스벡터의 경우, 삽입 유전자의 발현은 미리 결정된 MOI (multiplicity of infection)를 배양 세포에 접종한 후 적절한 면역화학적 분석, 생화학적 분석 또는 유세포 분석을 이용하여 측정한다.

7) 숙주 유래 단백질

잔류 숙주세포 유래 단백질 농도는 제조공정 중 적절히 제거되었음이 입증되지 않은 경우, 면역화학적 분석법과 같은 적절한 시험법을 이용하여 측정한다.

8) 숙주 유래 DNA

잔류 숙주세포 유래 DNA 농도는 제조공정 중 적절히 제거되었음이 입증되지 않은 경우, 적절한 시험법을 이용하여 측정한다. qPCR 시험이 민감도 및 특이도를 위해 권장되나 다른 적절한 방법도 사용할 수 있다.

9) 벡터 응집

특성분석 연구에서 벡터 응집이 나타난 경우, 벡터 응집에 대한 적절한 시험법 (예: 광산란법)을 이용하여 측정한다.

10) 잔류물질

제조공정 중에 사용된 시약(예: 벤조나아제)이 적절히 제거되었음이 입증되지 않은 경우, 원액에서 이러한 시약에 대한 시험을 수행해야 한다.

11) 잔류 항생제

제조과정 중 항생제가 사용된 경우, 적절히 제거되었음이 입증되지 않았다면 잔류 농도는 미생물 분석 또는 기타 적절한 시험법(예: 액체 크로마토그래프법)을 이용하여 측정한다.

12) 복제 가능 바이러스백터 부재

복제 능력이 없는 바이러스백터의 복제 능력 복귀 여부는 신중하게 평가되어야 한다. 복제 가능 바이러스 검출은 적절한 방법으로 수행해야 하며, 복제 가능 바이러스가 검출되지 않아야 한다.

13) 미생물 관리

미생물한도시험 또는 무균시험을 실시한다.

14) 엔도톡신

엔도톡신 양을 모니터링하여 완제의약품 기준과 맞는지 확인한다.

3.1.6. 최종원액

최종원액은 여러 개의 원액을 모아 풀링(pooling) 하여 만들 수 있고, 안정화제나 다른 첨가제가 추가될 수 있다.

다음 시험항목은 최종원액을 관리하는데 고려될 수 있다.

1) 미생물 관리

미생물한도시험(살균 여과가 제조과정 후반, 즉, 충전단계에서 수행되는 경우) 또는 무균시험(제제화된 제품이 멸균 여과된 경우 또는 무균 조건에 의해 멸균이 보장된 경우)을 통해 관리한다. 백본으로 폭스 바이러스를 사용하는 백터와 같은 특정 바이러스백터는 여과할 수 없어 무균 조건 하에서 공정을 진행해야 한다.

2) 보존제

다회용 액상제제인 경우, 사용 중 오염 가능성과 용기에서 꺼낸 후 최대 권장 사용기간(개봉 후 사용기간)을 고려하여 효과적인 항균 보존제가 필요하고, 이에 대한 평가가 필요하다.

- ① 보존제를 사용하는 경우, 백신의 품질을 손상시키지 않아야 한다. 사용기간 및 개봉 후 사용기간 동안 보존제 효과성을 입증해야 한다.

보존제 함량은 최종원액, 완제의약품 및 완제의약품 안정성시험에서 평가되어야 한다.

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.

- ② 보존제를 사용하지 않는 경우(예: 기질이 성장을 촉진하지 않는 경우), 백신의 품질은 사용기간 및 개봉 후 사용기간 동안 보장되어야 한다.

3.1.7. 완제의약품

다음 시험항목은 완제의약품을 관리하는데 고려될 수 있다.

BSA(bovine serum albumin, 소혈청 알부민) 또는 OVA(ovalbumin, 난황 알부민) (해당되는 경우) 시험이 원액 또는 최종원액에서 만족스러운 결과로 수행되었다면, 완제의약품에서 생략될 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) BSA

소혈청 알부민이 제조 중 사용되었다면 적절한 면역화학적 분석법을 이용하여 측정하고, 기준은 설정된 한도 이내여야 한다.

8) OVA

부화란에서 생산된 벡터인 경우, OVA 함량 기준은 설정된 한도 이내여야 한다.

9) 확인

삽입된 유전자를 포함한 재조합 벡터는 면역화학적 분석법, NAT 또는 액체 크로마토그래프법과 같은 적절한 방법으로 확인한다.

10) 벡터 응집

특성분석 연구에서 벡터 응집이 나타난 경우, 벡터 응집에 대한 적절한 시험법 (예: 광산란법)을 이용하여 측정한다.

11) 엔도톡신

엔도톡신 함량 기준은 설정된 한도 이내여야 한다.

12) 무균시험

「대한민국약전」 또는 유럽약전 등의 무균시험법에 따른다.

13) 열안정성시험

열안정성시험은 로트 간 일관성을 모니터링하기 위해 수행할 수 있다.

14) 벡터 입자 농도

아데노바이러스와 같은 벡터는 적절한 방법(예: qPCR)으로 측정할 수 있다. 적절한 벡터 참조 표준품을 사용하여 각 분석을 검증한다. 벡터 입자 농도 기준은 설정된 한도 이내여야 한다.

15) 역가

역가를 측정하기 위해 다음과 같이 단일시험 또는 복합시험을 수행한다.

① 감염성 벡터 역가

적절한 시험법(면역염색, qPCR, 유세포 분석 또는 형광 초점 분석 등을 통한 플라크 분석법이나 CCID₅₀ 분석법)을 사용하여 배양 세포에 접종한 후 감염성 벡터를 측정한다.

② 벡터 입자 농도 대비 감염성 벡터 역가 비

벡터 입자 농도를 측정하는 경우, 벡터 입자 농도 대비 감염된 벡터 역가 비율을 산출한다. 기준은 설정된 한도 이내여야 한다.

③ 삽입된 유전자 발현

비복제 바이러스벡터의 경우, 삽입 유전자의 발현은 미리 결정된 MOI를 배양 세포에 접종한 후 적절한 면역화학적 분석, 생화학적 분석 또는 유세포 분석을 이용하여 측정한다.

3.2. 바이러스백터 백신 출하승인 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, 역가 등 제품 특이적 시험과 제조 시 사용된 보존제, 안정제 등에 대한 시험, 안전성을 확인하기 위한 무균시험, 엔도톡신시험을 설정한다. 또한 「생물학적제제 기준 및 시험방법」에 따라 백신의 성질과 상태, 품질 등 필요한 기준에 대해 세부사항을 정할 수 있다.

다음은 바이러스백터 백신에 대해 권고되는 검정시험 항목이다.

시험방법은 다음을 참조한다.

시험항목		시험방법
일반시험	성상	육안 관찰로 색상, 형태, 제형 등 확인
	실용량	「대한민국약전」 등 공정서의 주사제의 실용량시험법
	pH	「대한민국약전」 등 공정서의 pH 측정법
제품 특이적 시험	함량	qPCR, 액체 크로마토그래프법 등을 이용하여 벡터 함량 (바이러스 입자 함량) 측정
	확인	액체 크로마토그래프법, qPCR, 전기영동 등을 이용하여 벡터 및 삽입 유전자 등 확인
	역가	qPCR, ELISA, 면역염색 등을 이용하여 삽입 유전자의 단백질 발현 등 측정
	순도	액체 크로마토그래프법, 광산란법 등을 이용하여 벡터 응집도 등 측정
안전성시험	무균시험	「대한민국약전」 등 공정서의 무균시험법
	엔도톡신	「대한민국약전」 등 공정서의 엔도톡신시험법

1) 일반시험

성상, 실용량, pH, 삼투압, 불용성이물, 불용성미립자와 같은 항목이 설정되어야 한다.

2) 제품 특이적 시험

확인, 순도, 바이러스백터 함량, 역가시험을 설정한다. 백신의 효과성 확인을 위해 유전물질 또는 항원 단백질을 얼마나 발현하는지, 목적하는 유전물질이나 항원이 포함되어 있는지, 유전물질 전달체인 백터 함량 등을 측정한다.

3) 안전성시험

안전성을 확인하기 위해 엔도톡신시험과 무균시험을 설정하여 백신의 제조공정 중 세균 등 미생물 오염이 없음을 확인한다.

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 바이러스백터 백신의 검정시험 항목은 성상, 역가, 확인시험(역가로 대체 가능)이며, 호주 TGA에서는 확인, 순도, 함량, 역가, 엔도톡신시험을 설정하고 있다.

3.2.2. 주요 시험항목 검정

바이러스백터 백신의 신속 국가출하승인 주요 검정시험 항목은 성상, 확인, 역가시험이다. 제조번호별 백신의 유효성분을 확인할 수 있도록 확인시험을 우선적으로 설정하며, 역가시험은 제조의 일관성을 확인할 수 있도록 가능한 한 정량값의 제시가 가능한 시험방법을 선택한다.

3.3. 표준품

자사 표준품을 확립하여 사용할 수 있다. 임상적으로 평가한 로트에 대하여 철저히 특성분석을 수행하고, 적절한 관리 방법과 기준 설정, 표준품 소진 시 계획 등 표준품에 관한 정보가 제공되어야 한다.

3.4. 바이러스백터 백신 제조 및 품질관리 요약서

제조 및 품질관리 요약서는 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 품질관리 요약서는 해당 품목의 시판허가 자료에 기술된 대로 모든 적절한 제조공정 단계와 관리 방법이 반영되어야 한다.

제조 및 품질관리 요약서에는 다음과 같이 재료로 사용한 세포주와 바이러스주의 계대 이력에 관한 정보를 포함하여 제조공정 단계별 제조·보관 정보와 시험방법, 시험기준 및 그 결과가 제공되어야 한다.

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(마스터 세포주/바이러스주, 제조용 세포주/바이러스주) 제조번호, 제조년월일 등
- 2) 원액, 최종원액의 제조번호, 제조년월일 및 제조원
- 3) 완제의약품의 제조번호, 제조년월일 및 제조원, 총 제조수량, 분병일자

2. 재료에 관한 사항

재료 관련 시험항목 및 시험방법, 시험결과, 재료 제조 관련 상세 정보 등을 기재하며, 세포주 및 바이러스주의 경우 계대 이력, 계대수 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 허가 사항에 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 품질관리기준서 및 허가사항에 따라 수행한 시험 항목, 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 등 정보

나. 품질관리에 대한 정보로서 완제의약품의 품질관리기준서 및 허가사항에 따라 수행한 시험 항목, 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

바이러스백터 백신의 제조 및 품질관리 요약서 모델 양식을 붙임과 같이 제시하고 있으나, 제조 및 품질관리 요약서는 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
- Recombinant viral vectored vaccines for human use. EDQM, October 2020
- Guideline for Pandemic COVID-19 Vaccine (Non-replicating Adenovirus- vectored vaccine). EDQM OCABR Network, April 2021
- 「제조 및 품질관리요약서」 작성 및 검토 지침. 식품의약품안전평가원, 2012
- 국가출하승인 가이드라인. 식품의약품안전평가원, 2015
- 생물의약품 생산에 사용되는 세포기질 관리 가이드라인. 식품의약품안전평가원, 2017
- 생물의약품 외래성 바이러스 부정시험 가이드라인. 식품의약품안전평가원, 2017

**사스코로나바이러스-2
바이러스벡터 백신
제조 및 품질관리 요약서(안)**

제조번호 :

부서명

회사명

회사명
Summary Protocol for Production and Quality control :
SARS-CoV-2 virus vector vaccine

제조번호 :

1/18 페이지

사스코로나바이러스-2 바이러스벡터 백신

1. 일반정보

1.1 신청제품정보

제조사	명칭	
	주소	
신청자		
제품명		
생기수재명		
허가번호(최종 허가일)		
포장단위		
제조번호		
신청수량		
제조년월일		
최종유효년월일		
저장방법		
사용(유효)기간		
투여경로		
1회 접종량		

회사명
Summary Protocol for Production and Quality control :
SARS-CoV-2 virus vector vaccine

제조번호 :

2/18 페이지

1.2 제조요약도



회사명
Summary Protocol for Production and Quality control :
SARS-CoV-2 virus vector vaccine

제조번호 :

3/18 페이지

2. 재료

2.1 정보

2.1.1 세포주

마스터 세포주

제조번호 _____

제조년월일 _____

계대 이력 및 계대 수 _____

제조용 세포주

제조번호 _____

제조년월일 _____

계대 이력 및 계대 수 _____

마스터 세포은행으로부터 계대수(PDL) _____

2.1.2 바이러스주

마스터 바이러스주

제조번호 _____

제조년월일 _____

계대 이력 및 계대 수 _____

제조용 바이러스주

제조번호 _____

제조년월일 _____

계대 이력 및 계대 수 _____

마스터 바이러스주로부터 계대수 _____

회사명
Summary Protocol for Production and Quality control :
SARS-CoV-2 virus vector vaccine

제조번호 :

4/18 페이지

2.2 시험

2.2.1 세포주에 대한 시험

2.2.1.1 마스터 세포주에 대한 시험

세포주 확인시험

시험방법	_____
시험기준	_____
시험기간	_____
시험결과	_____

외래성바이러스부정시험(세포배양접종시험, *in vitro* tests)

시험방법	_____
시험기준	_____
시험기간	_____
시험결과	_____

외래성바이러스부정시험(동물접종시험, *in vivo* tests)

시험방법	_____
시험기준	_____
시험기간	_____
시험결과	_____

특정바이러스부정시험

시험방법	_____
시험기준	_____
시험기간	_____
시험결과	_____

결핵균부정시험

시험방법	_____
시험기준	_____
시험기간	_____
시험결과	_____

마이코플라스마부정시험

시험방법	_____
시험기준	_____
시험기간	_____
시험결과	_____

회사명
Summary Protocol for Production and Quality control :
SARS-CoV-2 virus vector vaccine

제조번호 :

5/18 페이지

무균시험 혹은 미생물한도시험

시험방법	_____
시험기준	_____
시험기간	_____
시험결과	_____

2.2.1.2 제조용 세포주에 대한 시험

확인시험

시험방법	_____
시험기준	_____
시험기간	_____
시험결과	_____

외래성바이러스부정시험(세포배양접종시험, *in vitro* tests)

시험방법	_____
시험기준	_____
시험기간	_____
시험결과	_____

외래성바이러스부정시험(동물접종시험, *in vivo* tests)

시험방법	_____
시험기준	_____
시험기간	_____
시험결과	_____

특정바이러스부정시험

시험방법	_____
시험기준	_____
시험기간	_____
시험결과	_____

결핵균부정시험

시험방법	_____
시험기준	_____
시험기간	_____
시험결과	_____

마이코플라스마부정시험

시험방법	_____
시험기준	_____

회사명
Summary Protocol for Production and Quality control :
SARS-CoV-2 virus vector vaccine

제조번호 :

6/18 페이지

시험기간	_____
시험결과	_____
무균시험 혹은 미생물한도시험	
시험방법	_____
시험기준	_____
시험기간	_____
시험결과	_____

2.2.2 바이러스주에 대한 시험

2.2.2.1 마스터 바이러스주에 대한 시험

확인시험

시험방법	_____
시험기준	_____
시험기간	_____
시험결과	_____

역가시험

시험방법	_____
시험기준	_____
시험기간	_____
시험결과	_____

백터함량시험

시험방법	_____
시험기준	_____
시험기간	_____
시험결과	_____

외래성바이러스부정시험(세포배양접종시험, *in vitro* tests)

시험방법	_____
시험기준	_____
시험기간	_____
시험결과	_____

외래성바이러스부정시험(동물접종시험, *in vivo* tests)

시험방법	_____
시험기준	_____
시험기간	_____
시험결과	_____

회사명
Summary Protocol for Production and Quality control :
SARS-CoV-2 virus vector vaccine

제조번호 :

7/18 페이지

특정바이러스부정시험

시험방법	_____
시험기준	_____
시험기간	_____
시험결과	_____

결핵균부정시험

시험방법	_____
시험기준	_____
시험기간	_____
시험결과	_____

마이코플라스마부정시험

시험방법	_____
시험기준	_____
시험기간	_____
시험결과	_____

무균시험 혹은 미생물한도시험

시험방법	_____
시험기준	_____
시험기간	_____
시험결과	_____

2.2.2.2 제조용 바이러스주에 대한 시험

확인시험

시험방법	_____
시험기준	_____
시험기간	_____
시험결과	_____

역가시험

시험방법	_____
시험기준	_____
시험기간	_____
시험결과	_____

백터함량시험

시험방법	_____
시험기준	_____

회사명
Summary Protocol for Production and Quality control :
SARS-CoV-2 virus vector vaccine

제조번호 :

8/18 페이지

시험기간 _____

시험결과 _____

외래성바이러스부정시험(세포배양접종시험, *in vitro* tests)

시험방법 _____

시험기준 _____

시험기간 _____

시험결과 _____

외래성바이러스부정시험(동물접종시험, *in vivo* tests)

시험방법 _____

시험기준 _____

시험기간 _____

시험결과 _____

복제가능아데노바이러스부정시험

시험방법 _____

시험기준 _____

시험기간 _____

시험결과 _____

특정바이러스부정시험

시험방법 _____

시험기준 _____

시험기간 _____

시험결과 _____

결핵균부정시험

시험방법 _____

시험기준 _____

시험기간 _____

시험결과 _____

마이코플라스마부정시험

시험방법 _____

시험기준 _____

시험기간 _____

시험결과 _____

무균시험 혹은 미생물한도시험

시험방법 _____

회사명
Summary Protocol for Production and Quality control :
SARS-CoV-2 virus vector vaccine

제조번호 :

9/18 페이지

시험기준

시험기간

시험결과

3. 원액

3.1 정보

제조번호

제조원

접종일

수확일

보관조건

저장기간

허가된 저장기간

제조량

3.2 시험

3.2.1 대조세포배양에 대한 시험

세포주 확인시험(사람이배체세포 혹은 무한증식세포주의 경우)

시험방법

시험기준

시험기간

시험결과

배양관찰

시험방법

시험기준

시험기간

시험결과

외래성바이러스부정시험(세포배양접종시험, *in vitro* tests)

시험방법

시험기준

시험기간

시험결과

회사명
Summary Protocol for Production and Quality control :
SARS-CoV-2 virus vector vaccine

제조번호 :

10/18 페이지

외래성바이러스부정시험(혈구흡착바이러스부정시험)

시험방법	_____
시험기준	_____
시험기간	_____
시험결과	_____

3.2.2 바이러스부유액에 대한 시험

확인시험

시험방법	_____
시험기준	_____
시험기간	_____
시험결과	_____

역가시험

시험방법	_____
시험기준	_____
시험기간	_____
시험결과	_____

백터함량시험

시험방법	_____
시험기준	_____
시험기간	_____
시험결과	_____

외래성바이러스부정시험(세포배양접종시험, *in vitro* tests)

시험방법	_____
시험기준	_____
시험기간	_____
시험결과	_____

외래성바이러스부정시험(동물접종시험, *in vivo* tests)

시험방법	_____
시험기준	_____
시험기간	_____
시험결과	_____

복제가능아데노바이러스부정시험

시험방법	_____
시험기준	_____

회사명
Summary Protocol for Production and Quality control :
SARS-CoV-2 virus vector vaccine

제조번호 :

11/18 페이지

시험기간 _____
 시험결과 _____

특정바이러스부정시험

시험방법 _____
 시험기준 _____
 시험기간 _____
 시험결과 _____

결핵균부정시험

시험방법 _____
 시험기준 _____
 시험기간 _____
 시험결과 _____

마이코플라스마부정시험

시험방법 _____
 시험기준 _____
 시험기간 _____
 시험결과 _____

무균시험 혹은 미생물한도시험

시험방법 _____
 시험기준 _____
 시험기간 _____
 시험결과 _____

3.2.3 원액에 대한 시험

성상

시험방법 _____
 시험기준 _____
 시험기간 _____
 시험결과 _____

pH측정시험

시험방법 _____
 시험기준 _____
 시험기간 _____
 시험결과 _____

삼투압측정시험

회사명
Summary Protocol for Production and Quality control :
SARS-CoV-2 virus vector vaccine

제조번호 :

12/18 페이지

시험방법 _____
 시험기준 _____
 시험기간 _____
 시험결과 _____

확인시험

시험방법 _____
 시험기준 _____
 시험기간 _____
 시험결과 _____

역가시험

시험방법 _____
 시험기준 _____
 시험기간 _____
 시험결과 _____

백터함량시험

시험방법 _____
 시험기준 _____
 시험기간 _____
 시험결과 _____

순도시험(총 백터입자 대비 감염성 백터입자 비)

시험방법 _____
 시험기준 _____
 시험기간 _____
 시험결과 _____

순도시험(감염성 백터입자 대비 총 단백질량 비)

시험방법 _____
 시험기준 _____
 시험기간 _____
 시험결과 _____

삽입유전자의 단백질 발현 확인시험

시험방법 _____
 시험기준 _____
 시험기간 _____
 시험결과 _____

잔류화학물질 부정시험(필요시)

회사명
Summary Protocol for Production and Quality control :
SARS-CoV-2 virus vector vaccine

제조번호 :

13/18 페이지

시험방법 _____
 시험기준 _____
 시험기간 _____
 시험결과 _____

잔류항생제 부정시험 (필요시)

시험방법 _____
 시험기준 _____
 시험기간 _____
 시험결과 _____

숙주세포DNA 함량시험

시험방법 _____
 시험기준 _____
 시험기간 _____
 시험결과 _____

숙주세포단백질 함량시험

시험방법 _____
 시험기준 _____
 시험기간 _____
 시험결과 _____

폴리소르베이트80 함량시험 (필요시)

시험방법 _____
 시험기준 _____
 시험기간 _____
 시험결과 _____

엔도톡신시험

시험방법 _____
 시험기준 _____
 시험기간 _____
 시험결과 _____

무균시험 혹은 미생물한도시험

시험방법 _____
 시험기준 _____
 시험기간 _____
 시험결과 _____

회사명
Summary Protocol for Production and Quality control :
SARS-CoV-2 virus vector vaccine

제조번호 :

14/18 페이지

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 시험

무균시험

시험방법 _____

시험기준 _____

시험기간 _____

시험결과 _____

회사명
Summary Protocol for Production and Quality control :
SARS-CoV-2 virus vector vaccine

제조번호 :

15/18 페이지

5. 완제의약품

5.1 정보

제조번호	_____
제 조 원	_____
용기형태(규격)	_____
총 진 량	_____
분병일자	_____
제조년월일	_____
총 제조수량	_____
저장방법	_____
사용(유효)기간	_____

5.2 시험

성상

시험방법	_____
시험기준	_____
시험기간	_____
시험결과	_____

불용성이물시험

시험방법	_____
시험기준	_____
시험기간	_____
시험결과	_____

주사제의 불용성미립자시험

시험방법	_____
시험기준	_____
시험기간	_____
시험결과	_____

주사제의 실용량시험

시험방법	_____
시험기준	_____
시험기간	_____
시험결과	_____

회사명
Summary Protocol for Production and Quality control :
SARS-CoV-2 virus vector vaccine

제조번호 :

16/18 페이지

삼투압시험

시험방법

시험기준

시험기간

시험결과

pH측정시험

시험방법

시험기준

시험기간

시험결과

확인시험

시험방법

시험기준

시험기간

시험결과

역가시험

시험방법

시험기준

시험기간

시험결과

백터함량시험

시험방법

시험기준

시험기간

시험결과

순도시험(총 백터입자 대비 감염성 백터입자 비)

시험방법

시험기준

시험기간

시험결과

순도시험(감염성 백터입자 대비 총 단백함량 비)

시험방법

시험기준

시험기간

시험결과

회사명
Summary Protocol for Production and Quality control :
SARS-CoV-2 virus vector vaccine

제조번호 :

17/18 페이지

삼입유전자의 단백질 발현 확인시험

시험방법 _____
 시험기준 _____
 시험기간 _____

잔류화학물질 부정시험(필요시)

시험방법 _____
 시험기준 _____
 시험기간 _____
 시험결과 _____

잔류 항생제 부정시험(필요시)

시험방법 _____
 시험기준 _____
 시험기간 _____
 시험결과 _____

복제가능아데노바이러스 부정시험

시험방법 _____
 시험기준 _____
 시험기간 _____
 시험결과 _____

폴리소르베이트80 함량시험(필요시)

시험방법 _____
 시험기준 _____
 시험기간 _____
 시험결과 _____

기밀도시험(필요시)

시험방법 _____
 시험기준 _____
 시험기간 _____
 시험결과 _____

보존제 함량시험(필요시)

시험방법 _____
 시험기준 _____
 시험기간 _____
 시험결과 _____

엔도톡신시험

시험방법 _____
 시험기준 _____

회사명
Summary Protocol for Production and Quality control :
SARS-CoV-2 virus vector vaccine

제조번호 :

18/18 페이지

시험기간	_____
시험결과	_____
무균시험	_____
시험방법	_____
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 바이러스백터 백신 국가출하승인 가이드라인 (민원인 안내서)

발 행 일 2022년 6월

발 행 인 서 경 원

편집위원장 박 인 숙

편 집 위 원 바이오생약심사부 신종감염병백신검정과

오호정, 이내리, 노항식, 지승완, 김진호, 최정윤, 신희정,
김정환, 임종미, 장석기, 이석배, 양미숙, 김기완, 조미란,
곽민영, 문명숙, 서운서, 신지현, 조정규, 이은조, 이재환,
조 윤, 성선화

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