

국내의 새로운 백신의 개발에 따른 제조 허가조건에 대하여

국립보건원 세균과

신 광 훈

Licensure for Development of New Vaccines in Korea

Shin Kwang Hoon, Ph.D.

Bacteriology Division NIH of Korea

서 론

세계적으로 50여종의 백신 의약품이 생산 유통되고 있으며 국내에서도 27종의 백신이 10여개 제약회사에서 생산 및 수입 판매되고 있다. Small pox 백신을 시작으로 지속적인 새로운 백신의 개발은 전염병의 예방에 매우 중요한 역할을 하고 있고 보다 효과적이고 진보된 백신을 개발하려는 노력은 유전자 재조합, 세포배양 등의 새로운 기술을 접목시켜 지속적으로 추진되고 있다. 따라서 국내에서 생산 또는 수입되는 백신의 종류가 다양해지고 증가하는 추세에 있으며 이에 따라 백신의 개발에 따른 제조 허가조건 및 관계법령을 검토하여 백신의 개발 및 효과적인 전염병예방에 기여하고자 한다.

새로운 백신을 개발하여 생산 판매하기 위해서는 약사법 제 26호(제조업의 허가등), 제 34호(의약품등의 수입허가등)에 의거 허가신청을 하도록 되어 있다. 우선 보건복지부 고시 제 1992-69호 (93. 7. 13) “생물학적제제 기준 및 시험방법, 기준설정 형식에 따른 개발백신의 기준 및 시험방법”을 작성, 관련자료를 첨부하고 국립보건원 예규 제 377호 (93. 12. 30) “의약품등 기준 및 시험방법 검토 의뢰서 심사에 관한 규정”에 따라 국립보건원에 검토의뢰서를 제출하여 승인을 받아야 하며, 보건복지부 고시 제 1994-46호 (94. 9. 22) “의약품등의 안전성, 유효성 심사에 관한

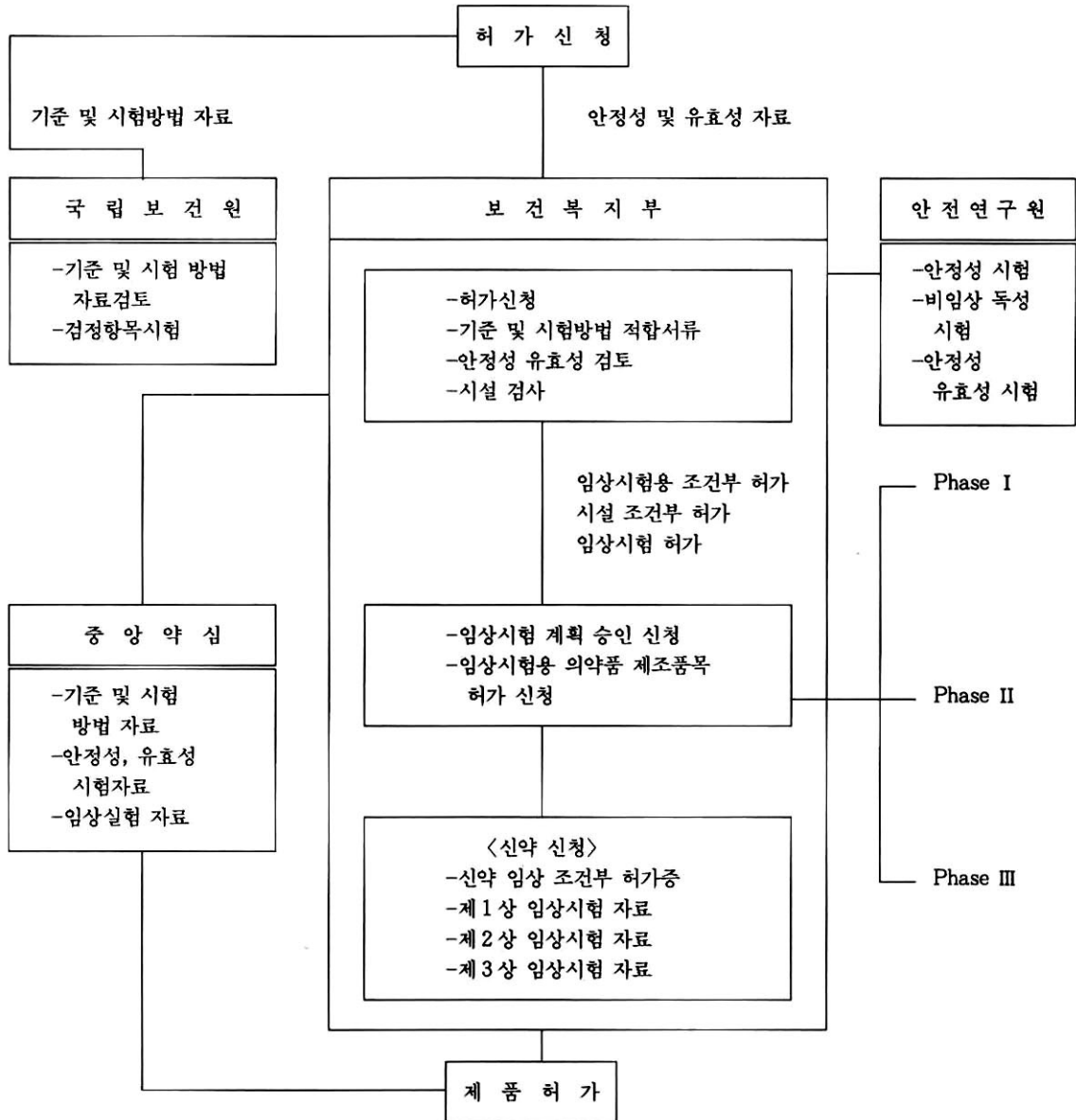
규정”, 국립보건안전연구원 예규 제 12호 (88. 10. 29) “의약품의 안전성시험 기준” 및 국립보건안전연구원 고시 제 94-3호 (94. 4. 14) “의약품의 독성시험 기준”에 따른 안전성, 유효성 시험결과 검토회의 자료를 보건복지부에 제출하여 “기준 및 시험방법” 기준승인과 함께 임상시험을 할 수 있는 “조건부 허가”를 얻게 된다. 그리고 조건부 허가를 받기 전 생산 시설에 대한 “우수 의약품 제조 및 품질 관리기준 (KGMP)”에 따라 백신생산 시설기준에 대한 승인을 받아야 한다. 조건부 허가를 받은 후 보건복지부 고시 제 87-87호 (87. 12. 28) “의약품 임상시험 관리기준”에 따라 “의약품 임상시험 계획승인 신청서”를 제출하여 승인을 받는다. 단계별 임상시험을 실시하여 그 결과를 종합하고 보건복지부에 신약 허가신청을 하여 허가를 받게된다. 각 단계별 최종 승인을 하기 전에 보건복지부 자문기관인 전문의관들로 구성된 “중앙약사심의위원회”의 심의 의결을 거쳐서 결정하고 있다.

새로운 백신제품 기준 및 허가 (표 1)

제약업소에서는 새로운 백신제품의 허가를 받기 위하여 국립보건원에 기준 및 시험방법자료를 제출하고 보건복지부에 안전성 및 유효성 자료를 제출한다. 보건복지부는 국립보건원의 검토자료와 국립보건안전연구원에 의뢰 검토된 안전성 및 유효성 시험자료를 근거로 하여 허가여부를 결정한다. 허가를 받게 되면 시설검사가 실시되고 중앙약사심의위원회의 자문을 받아 임상시험계획 승인신청서를 검토하여 임상시험 승인여

본 논문의 내용은 연세대학교 동문회관에서 개최된 학술심포지움 2,000년을 향한 예방접종에서 발표되었음.

표 1. 새로운 백신제품 기준 및 허가



부를 결정한다. 임상시험계획이 승인되면 임상시험을 거쳐서 제품허가를 결정하게 된다.

적 및 생물학적 성질과 기준 및 시험법, 표준품에 관한 자료가 포함된다.

생물학적 기준 및 시험방법

제약업소에서 새로운 제품허가를 받기 위해 국립보건원에 제출하여야 하는 기준 및 시험방법의 자료는 기원 또는 발견경위 및 외국에서의 사용현황, 물리화학

의약품등의 안정성 시험기준

보건복지부에 제출되는 자료로서 보건안전연구원으로 검토 지시되며 약사법 시행규칙 제 12호 제 5항 제 3조 및 “의약품등 제조업 및 제조품목 허가등 지

침”의 규정에 따라 제출되는 시험자료중 의약품등의 안정성 시험에 관한 기준을 정하는 것을 목적으로 하며 장기보존시험, 가속시험, 가속시험이 포함된다. 장기보존시험은 유효기간(또는 사용기간)중의 품질을 보증하기 위한 시험이며 가속시험은 가속조건에서 분해산물의 생성여부를 확인하는 시험이고, 가속시험은 일정한 유효기간중의 품질을 단기간에 추정하기 위한 시험이다.

의약품의 안전성, 유효성에 관한 규정

보건복지부에 제출되는 자료로서 보건안전연구원으로 검토 지시되며 약사법 제 26조 및 제 34호에 의거 백신의 제조 또는 수입품목 허가시험시 안전성, 유효성의 심사를 받아야 하는 품목의 대상, 자료작성요령, 자료의 범위, 각 자료의 요건 및 면제범위, 심사기준 등에 관한 사항을 정함으로서 백신의 안전성, 유효성 심사업무에 적정을 기하고자 한다. 대한약전 및 공정서에 수재된 품목과 보건복지부장관 또는 국립보건원장이 따로 기준 및 시험방법을 고시한 품목은 심사대상에서 제외하고 있으나 생물학적제제, 재조합의약품 및 세포배양의약품은 예외규정을 두어 심사대상으로 정하고 있다.

예외규정

1) 생물학적제제

: 이미 허가된 백신과 균주 및 제조방법등이 같은 제제를 제외한 생물학적 제제의 경우

2) 재조합의약품

① 이미 허가된 의약품과 제조에 사용되는 숙주 또는 벡터계가 다른 의약품

② 이미 허가된 의약품과 DNA 입수방법이 다른 의약품

③ 이미 허가된 의약품과 숙주 및 벡터계가 같음에도 불구하고 배지의 조성 및 정제방법이 다른 의약품

3) 세포배양의약품

① 이미 허가된 의약품과 종세포주가 다른 의약품

② 이미 허가된 의약품과 종세포주가 같음에도 불구하고 배양방법 또는 정제방법이 다른 의약품

의약품등의 독성시험기준

보건복지부에 제출되는 자료로서 보건안전연구원으

로 검토 지시되며 의약품등은 화학물질의 안전성 평가를 위하여 실시하는 비임상 독성시험의 표준적인 실시방법을 정함으로써 시험결과와 신뢰성을 확보하여 의약품등의 안전성 평가에 적정을 기하고자 한다. 독성시험기준에는 급성독성시험, 아급성, 만성독성시험, 생식독성시험, 유전독성시험, 면역독성시험, 발암성시험, 국소독성시험이 포함된다.

약리작용에 관한자료

보건복지부에 제출되는 자료로서 보건안전연구원으로 검토 지시되며 효력시험과 일반약리시험자료를 포함한다. 효력시험이라 함은 심사대상 효능을 포함한 효력을 뒷받침하는 약리작용에 관한 시험자료로서 효과발현의 작용기전이 포함된 자료이다. 다만, 백신의 경우에는 감수성이 있는 실험동물의 면역 후 공격시험(Challenge test)을 통한 방어여부를 확인할 수 있는 자료 또는 이와 동등한 시험을 통한 방어여부를 확인할 수 있는 자료이다.

우수의약품 제조 및 품질관리 기준(KGMP)

GMP(Good Manufacturing Practice)란 우수의약품을 제조하기 위하여 제조사의 구조, 설비를 비롯하여 원료의 구입으로부터 제조, 포장, 출하에 이르기까지의 생산공정 전반에 걸쳐 지켜야 할 요건으로 규정되며 1969년 제 22차 WHO 총회에서 GMP 제도 실시를 권고하여 우리나라에서는 1978년에 제조업소의 자율실시를 권장하였고 1992년 5월에 우수의약품 제조 및 품질관리기준(보건복지부 고시 제1992-44호, 1992. 5. 20)에 의거 KGMP 전면실시를 의무화하였다.

생물학적제제 KGMP

1) 작업소의 시설기준

2) 생산관리

3) 동물관리

의약품의 임상시험관리

임상시험 실시 심사위원회를 설치하여 관리하고 있

으며 위원회의 구성은 의사 1인을 포함한 의학 또는 약학 분야에 관한 지식이 있는 자 3인 이상과 의학 또는 약학 이외의 분야에 종사하는 자 2인 이상으로 구성하며 임상시험용 의약품의 관리하는 관리약사를 둔다.

1) 단계별 임상시험

① 제 1 상 임상시험 : 1개의 실시기관에서 10인 이상 20인 이하

② 제 2 상 임상시험 : 2개 이상의 실시기관에서 50인 이상(각 실시기관별 25인 이상)

③ 제 3 상 임상시험 : 3개 이상의 실시기관에서 90인 이상 (각 실시기관별 30인 이상)

2) 임상시험 실시기관

임상시험 실시기관은 “전문의 수련 및 자격인정 등에 관한 규정”에 의하여 보건복지부장관이 레지던트 수련병원으로 지정한 의료기관으로서 대학부속병원과 국립병원 및 대구 파티마병원의 12개 지정병원이 포함된다.

중앙약사심의위원회 구성(표 2)

기준 및 시험방법자료, 안전성, 유효성 시험자료, 임상시험자료를 보건복지부의 자문을 받아 심의 의결하는 기관으로 생물학적제제의 경우에는 약전 및 의약품 등 규격분과위원회와 신약분과위원회의 생물학적제제

소분과위원회에서 심의된다.

국내와 미국에서 허가되어 시판되고 있는 백신

(표 3, 4)

국내에서는 19개 질병에 대한 23종의 백신이 10개 회사에 허가되어 시판되고 있는 반면 미국에서는 22개 질병에 대한 51종의 백신이 허가되어 시판되고 있다.

국내와 미국의 백신을 비교해 보면 국내에서는 페스트, 탄저병, 황열, 호흡기 질환(adeno virus), 두창에 대한 백신이 시판되지 않고 있으며 미국에서는 렙토스피라, 신증후출혈열 백신이 시판되고 있지 않다.

결 론

새롭고 다양한 종류의 백신이 개발 또는 수입 증가되는 추세를 감안하면 임상시험의 중요성은 더욱 강조되고 있는 바 일반의약품의 임상시험기준에 의거 백신의 임상시험을 실시하기 보다는 생물학적제제에 대한 임상기준을 별도 제정하는 것이 바람직할 것으로 사료된다. 또한 국내에서 사용되고 있는 모든 백신에 대한 follow up study를 장기간에 걸쳐 체계적으로 실시하여 보다 효과적인 백신의 개발 및 확고한 전염병 예방체계를 구축하는데 기여할 수 있도록 해야 한다.

표 2. 중앙약사심의위원회 구성

중앙약사심의위원회				
약사제도분과위원회	약전 및 의약품등 규격분과위원회	약호 및 의약품등 안전대책분과위원회	신약분과위원회	
<p>의약품홍보 소분과위원회</p> <p>산업발전대책 " "</p> <p>유통대책 " "</p> <p>의약품분류심의 " "</p> <p>마약류 " "</p> <p>실험동물 " "</p> <p>KGMP " "</p> <p>KGMP " "</p> <p>KGCP " "</p>	<p>약전편찬 소분과위원회</p> <p>통칙및일반시험법 " "</p> <p>제제 " "</p> <p>생물학적제제 " "</p> <p>항균항생제 " "</p> <p>피임제 " "</p> <p>진단용의약품 " "</p> <p>무기·유기약품 " "</p> <p>방사선의약품 " "</p> <p>비타민·호르몬 " "</p> <p>생약제제 " "</p> <p>화장품 " "</p> <p>일반의료기기 " "</p> <p>치과기기 " "</p>	<p>소화기관용약 소분과위원회</p> <p>비타민제 " "</p> <p>신경안정제 " "</p> <p>호르몬제 " "</p> <p>항균항생제 " "</p> <p>효소제제 " "</p> <p>해열진통제 " "</p> <p>비노생식기관용제 " "</p> <p>안과 이비인후과용제 " "</p> <p>외피용제 " "</p> <p>알레르기용제 " "</p> <p>호흡기관용제 " "</p> <p>마취제 " "</p> <p>순환기관용제 " "</p> <p>간장장애용제 " "</p> <p>대사성의약품 " "</p> <p>자양강장변질성제 " "</p> <p>혈액 및 체액용제 " "</p> <p>기생동물 의약품 " "</p> <p>생약제제 " "</p> <p>독성평가 " "</p> <p>약리평가 " "</p> <p>병리평가 " "</p> <p>의약품안전성정보평가 " "</p>	<p>항균항생제 소분과위원회</p> <p>순환기관용제 " "</p> <p>대사성의약품 " "</p> <p>호르몬제 " "</p> <p>신경안정제 " "</p> <p>해열진통제 " "</p> <p>마취제 " "</p> <p>생약제제 " "</p> <p>생물학적제제 " "</p> <p>소화기관용제 " "</p> <p>효소제제 " "</p> <p>비노생식기관용제 " "</p> <p>안과 이비인후과용제 " "</p> <p>외피용제 " "</p> <p>알레르기용제 " "</p> <p>호흡기관용제 " "</p> <p>간장장애용제 " "</p> <p>자양강장변질성제 " "</p> <p>진단용의약품 " "</p> <p>유전공학제제 " "</p> <p>항암제 " "</p> <p>약리평가 " "</p> <p>임상평가 " "</p> <p>독성평가 " "</p> <p>생물학적등등성평가 " "</p>	

표 3. 국내에서 시판되고 있는 예방 백신의 생산 및 수입 현황

1995. 1. 1 현재

질 병 명	백 신 명	백 신 제 제	생산 및 수입회사
장티푸스	정제 Vi 장티푸스 백신	정제 다당류	제일제당, 보령신약, LG
	경구용 장티푸스 백신	약독화 생균(Ty21a)	녹십자*
콜레라	콜레라백신	불활화 사균	녹십자*, 동신제약, 보령신약*
백일해, 디프테리아 파상풍	흡착디프테리아 파상풍 특 소이드 및 정제백일해 백신	불활화 · 특소이드 및 정제 방어항원	제일제당, 동신제약*, 녹십자, 보령신약, 한국백신
디프테리아 파상풍	흡착파상풍 특소이드 백신	불활화 특소이드	녹십자*
파상풍	흡착파상풍 특소이드 백신	불활화 특소이드	녹십자*
결핵	건조 비씨지 백신	약독화생균	대한결핵협회*, 한불약품
	경피용 건조 비씨지 백신	약독화생균	제일제당
페렴	페렴구균 백신	정제다당류(23가지 복합형)	제일제당
렙토스피라	렙토스피라 백신	불활화 사균	동신제약*, 제일제당*, 보령신 약*, 한국신약*
뇌수막염	헤모필루스 인플루엔자 백 신	b형다당류와 디프테리아 특 소이드 접합제	동아제약
소아마비	경구용 폴리오 생바이러스 백신	I, II 및 III형 약독 생바 이러스	보령신약, 녹십자, 동신제약, 한국백신, 제일제당
공수병	공수병 백신	불활화 바이러스	국립보건원*
일본뇌염	일본뇌염 백신	불활화 바이러스	동신제약*, 동아제약, 한국백 신, 녹십자*, 제일제당, 보령신 약*
홍역 유행성이하선염 풍진	홍역, 유행성이하선염 및 풍진혼합 생바이러스 백신	약독 생바이러스	녹십자, 한국백신, 제일제당, 동신제약*, 보령신약
인플루엔자	인플루엔자 HA 백신	불활화 바이러스 헤마글루티닌	제일제당, 보령신약, 녹십자, 동신제약, 동아제약*, 경동제 약, 한국백신
간염	B형 간염 백신(혈장유래)	불활화 바이러스 표면 항원	녹십자*, 제일제당*
	B형 간염 백신 (유전자 재조합)	유전자 재조합 바이러스 표 면항원	녹십자*, 동신제약, LG*, 보령 신약, 동아제약, 제일제당
신증후출혈열	신증후출혈열 백신	불활화 바이러스	녹십자*
홍역	홍역 생바이러스 백신	약독 생바이러스	제일제당, 동신제약, 녹십자, 한국백신
수두	수두 생바이러스 백신	약독 생바이러스	녹십자*, LG*, 제일제당
풍진	풍진 생바이러스 백신	약독 생바이러스	제일제당
유행성 이하선염	유행성 이하선염 백신	약독 생바이러스	녹십자

* : 자가 생산

▲ 페스트, 탄저병, 황열, 호흡기질환(Adeno virus), 두창

표 4. 미국에서 허가 되어 시판되고 있는 백신

(From The Jordan Report, accelerated development of Vaccines 1994, U.S.A.)

질 병 명	백 신 명	백 신 제 제	생 산 회 사
탄저병	흡착, 탄저백신	불활화 사균	Michigan Dept. Public Health
결핵	BCG백신	약독화 생균	Connaught Lab Ltd Organon Tekika Bionotics Glaxo Univ, Illinois
콜레라	콜레라 백신	불활화 사균	Ledrlle Lab Merck, Sharp & Dohme Wyeth-Ayerst Lab
디프테리아, 파상풍, 백일해	흡착 디프테리아 파상풍 독소이드 및 정제 백일해 백신	불활화 독소이드 및 정제 방어 항원	Conaught Lab Inc Ledrlle Lab
디프테리아, 파상풍, 백일해	흡착디프테리아 파상풍 독소이드 및 백일해 백신	불활화 독소이드 및 방어 항원	Wyeth-Ayerst Lab Connaught Lab Sclavo Michigan Dept, Public Health Lederle Lab Massachusetts Public Health Biol. Merck, Sharp & Dohme
디프테리아, 파상풍	흡착디프테리아 및 파상풍 독소이드 백신	불활화 독소이드	Connaught Lab Inc Michigan Dept. P.H. Lederle Lab Sclavo Wyeth-Ayerst Lab Massachusetts P.H. Biol.
디프테리아, 파상풍(성인용)	흡착디프테리아 및 파상풍 독소이드 백신	불활화 독소이드	Massachusetts P.H. Biol. Connaught Lab Inc Wyeth-Ayerst Lederle Lab Merck, Sharp & Dohme
파상풍	파상풍 독소이드 백신	불활화 독소이드	Connaught Lab Inc Connaught Lab Ltd Lederle Lab Wyeth-Ayerst Massachusetts P.H. Biol. Merck, Sharp & Dohme
파상풍	흡착파상풍 독소이드	불활화 독소이드	Connaught Lab Inc Lederle Lab Wyth-Ayerst Massachusetts P.H. Biol. Merck, Sharp & Dohme Michigan Dept. Swiss serum and Vaccine Institute Sclavo

질 병 명	백 신 명	백 신 제 제	생 산 회 사
백일해	백일해 백신	방어 항원	Connaught Lab Inc. Wyeth-Ayerst
백일해	흡착 백일해 백신	방어 항원	Michigan Dept.
디프테리아	디프테리아 독소이드	불활화 독소이드	Cannaught Sclavo Wyeth-ayerst
디프테리아	흡착디프테리아 독소이드	불활화 독소이드	Michigan Dept. Sclavo Wyeth-Ayerst
장티푸스	장티푸스 백신	불활화 사균	Wyeth-Ayerst Massachusetts P.H. Biol. Merck, Sharp & Dohme
장티푸스	경구용 장티푸스 백신	약독화 생균 Ty21a	Swiss serum and Vaccine In- stitute
뇌수막염	헤모필루스 인플루엔자 접합 백신	b형 다당류와 디프테리아 CRM ₁₉₇ 단백질 접합체	Lederle-Praxis Biologicals
뇌수막염	헤모필루스 인플루엔자 접합 백신	b형 다당류와 디프테리아 독소이드 접합체	Connaught Lab Inc.
뇌수막염	헤모필루스 인플루엔자 접합 백신	b형 다당류와 테타누스 독소이드 접합체	Pasteur Merieux
뇌수막염	헤모필루스 인플루엔자 접합 백신	b형 다당류와 뇌수막구균 단백질 접합체	Merck Sharp & Dohme
뇌수막염	헤모필루스 인플루엔자 접합 백신	b형 다당류	Connaught Lab Inc. Lederle Lab Merck Sarp & Dohme
디프테리아, 파상풍, 백 일해, 뇌수막염	흡착디프테리아 파상풍 백일 해, 헤모필루스 인플루엔자 접 합 혼합 백신	불활화 독소이드, 방어 항원, b형 다당류와 디프 테리아 CRM ₁₉₇ 단백질 접합체	Lederle Lab.
페렴	페렴구균 백신	정제 다당류 다가	Merck Sharp & Dohme Lederle Lab
뇌수막염	뇌수막구균 백신	정제 다당류 그룹 A	Merck Sharp & Dohme Connaught Lab Inc.
뇌수막염	뇌수막구균 백신	정제 다당류 그룹 C	Merck Sharp & Dohme Connaught Lab Inc.
뇌수막염	뇌수막구균 백신	정제 다당류 그룹 A+C	Merck Sharp & Dohme Connaught Lab Inc.
뇌수막염	뇌수막구균 백신	정제 다당류 그룹 A, C, Y, W ₁₃₅	Merck Sharp & Dohme Connaught Lab Inc.
페스트	페스트 백신	불활화 사균	Mules Inc.
호흡기 질환	경구용 아데노바이러스 백신	약독화 생균 Type 4	Wyeth-Ayerst Lab
호흡기 질환	경구용 아데노바이러스 백신	약독화 생균 Type 7	Wyeth-Ayerst Lab
간염	B형간염 백신		Merck Sharp & Dohme

질 병 명	백 신 명	백 신 제 제	생 산 회 사
간염	B형간염 백신	유전자 재조합	Merck Sharp & Dohme Smith Kline
간염	B형간염 백신	약독화 생균	Merck Sharp & Dohme
인플루엔자	인플루엔자바이러스 백신		Merck Sharp & Dohme Connaught Lab Inc. Wyeth-Ayerst Parke-Davis Evans Medical Lederle Lab
일본 뇌염	일본뇌염 백신	불활화 바이러스	Osaka Univ.
홍역, 유행성 이하선염, 풍진	홍역, 유행성 이하선염 혼합 생바이러스 백신	약독화 생바이러스	Merck Sharp & Dohme
홍역, 유행성 이하선염	홍역, 유행성 이하선염 혼합 생바이러스 백신	약독화 생바이러스	Merck Sharp & Dohme
홍역	홍역, 생바이러스 백신	약독화 생바이러스	Merck Sharp & Dohme
홍역, 풍진	홍역, 풍진 혼합 생바이러스 백신	약독화 생바이러스	Merck Sharp & Dohme
유행성 이하선염 풍진	홍역, 유행성 이하선염 혼합 생바이러스 백신	약독화 생바이러스	Merck Sharp & Dohme
홍역, 유행성 이하선염, 풍진	홍역, 유행성 이하선염 혼합 생바이러스 백신	약독화 생바이러스	Merck Sharp & Dohme
홍역, 유행성 이하선염, 풍진	홍역, 유행성 이하선염 혼합 생바이러스 백신	약독화 생바이러스	Merck Sharp & Dohme
풍진	풍진 생바이러스 백신	약독화 생바이러스	Merck Sharp & Dohme
소아마비	불활화 소아마비백신	불활화 바이러스(사람 이 배체 세포)	Connaught Lab Ltd
소아마비	불활화 소아마비백신	불활화 바이러스(원숭이 신장 세포)	Pasteur Merieux
소아마비	경구용 소아마비 생바이러스 백신	약독 생바이러스 3가지형	Lederle Lab
소아마비	경구용 소아마비 생바이러스 백신	약독 생바이러스 type I	Lederle Lab
소아마비	경구용 소아마비 생바이러스 백신	약독 생바이러스 type II	Lederle Lab
소아마비	경구용 소아마비 생바이러스 백신	약독 생바이러스 type III	Lederle Lab
광견병	광견병 백신	불활화 바이러스	Connaught Lab Pasteur Merieux
광견병	흡착 광견병 백신	불활화 바이러스	Michigan Dept.
황열	황열 백신	불활화 바이러스	Connaught Lab Inc.
두창	두창 백신	불활화 바이러스	Connaught Lab Inc. Wyeth-Ayerst

* : 랩토스피라, 신증후출혈열