

# 예방 목적에서 치료용 백신으로 진화

## 백신 국산화와 수출 통해 부가가치 창출해야

글\_ 연세대학교 생명시스템대학 생명공학과 성백린 교수

백신은 효능뿐 아니라 안전성이 매우 중요한 의약으로서 매우 까다로운 인허가 과정을 거쳐서 사용되는 규제과학(regulatory science) 영역에 속한다. 백신제제는 대부분의 경우 외부에서 감염하는 바이러스 및 세균 등의 감염예방의 목적으로 개발되었으나 최근에는 우리몸의 대사질환으로 기인하는 만성질환의 예방 및 관리차원에서 치료용 백신도 개발도 진행되고 있다. 따라서 현재는 감염성 질환을 대상으로 하여 전 세계 시장이 형성되어 있으나 향후에는 기존 치료제로 사용해오던 이러한 만성질환 영역까지 백신 바이오의약품의 영역이 확장되어질 것으로 예상된다.

백신은 인체를 감염성 질환으로부터 보호하는 가장 효과적인 대책으로서 보건 및 사회적 파급효과가 지대하다. 따라서 다양한 바이오의약 중 국가정책에 의해 영향을 많이 받는 의약품으로 인식되어진다. 이러한 요인을 포함하여 새로운 백신개발을 유도하는 주요 요인으로서의 다음이 포함된다.

- 백신 신기술개발 : 유전공학의 발달에 따라 기존 허가/제조 비용 구조를 극복하는 백신개발 신기술들이 개발되고 있다. 특히 면역반응의 이해를 기초로 하는 신규 면역증강제(예: AS04, MF59 등)의 개발에 따라 기존 사용해오던 백신용량을 낮추면서도 면역효과를 유지하는 신개념 백신이 개발되고 있다. 아울러 접막면역 유도기술, 비주사형 백신 delivery 기술, 안전성, 효능, 생산성을 총체적으로 제고한 백신디자인 기술, 열안정성기술, 치료용백신개발 기술 등이 포함된다.
- 허가제도의 변화 - 신속허가제도(Fast-track approval procedure) : 백신개발은 기본적으로 규제과학 (regulatory science)에 속하며 개발에 인체에 대한 안전성을 제고하기위해 인 · 허가에 많은 규제를 받고 있다. 그러나 최근 고병원성조류인플루엔자 및 신종인플루엔자 등 신종전염병의 급격한 확산이 global한 체계적 위협으로 나타나면서 이러한 위급상황을 대처하는 방편으로서 백신의 인허가 과정을 완화해주는 형태로 변화하고 있다. 이러한 환경변화를 통해 우리나라를 비롯하여 각국은 신속허가제도 (Fast-track approval procedure)를 도입하여 백신의 시장진입을 가속화하고 있으며 이는 또 다른 백신시장 성장요인으로 작용하고 있다.
- 제3세계를 위한 국제협력 강화 : Merlinda Gates Foundation과 같은 단체를 통한 백신개발 지원, WHO, GAVI (Global Alliance for Vaccine & Immunization), UNICEF 등 단체를 통한 개발 및 제3세계 백신공급과 같은 국제 활동이 확대되고 있다. 이는 기존 감염성 질환에 매우 취약하였던 제3세계를 대상으로 하는 백신개발에 인센티브를 제공하고 있다.
- 고가백신 전략 : 기존 백신에 비해 안전성, 유효성, 사용상의 간편성이 증가한 신규백신의 경우 고소득층을 대상으로 하는 고가의 프리미엄 백신으로 사용이 가능하다. 즉 고소득층의 비대칭성을 기반으로 하는 특정집단 대상 고가백신의 시장의 확대가 예상된다. 이에서 얻어지는 수익을 제3세계를 대상으로 하는 저가의 공공성 백신에 재투자하는 방안이 연계될 경우 백신의 파급효과



과는 더욱 커질 것으로 예상된다.

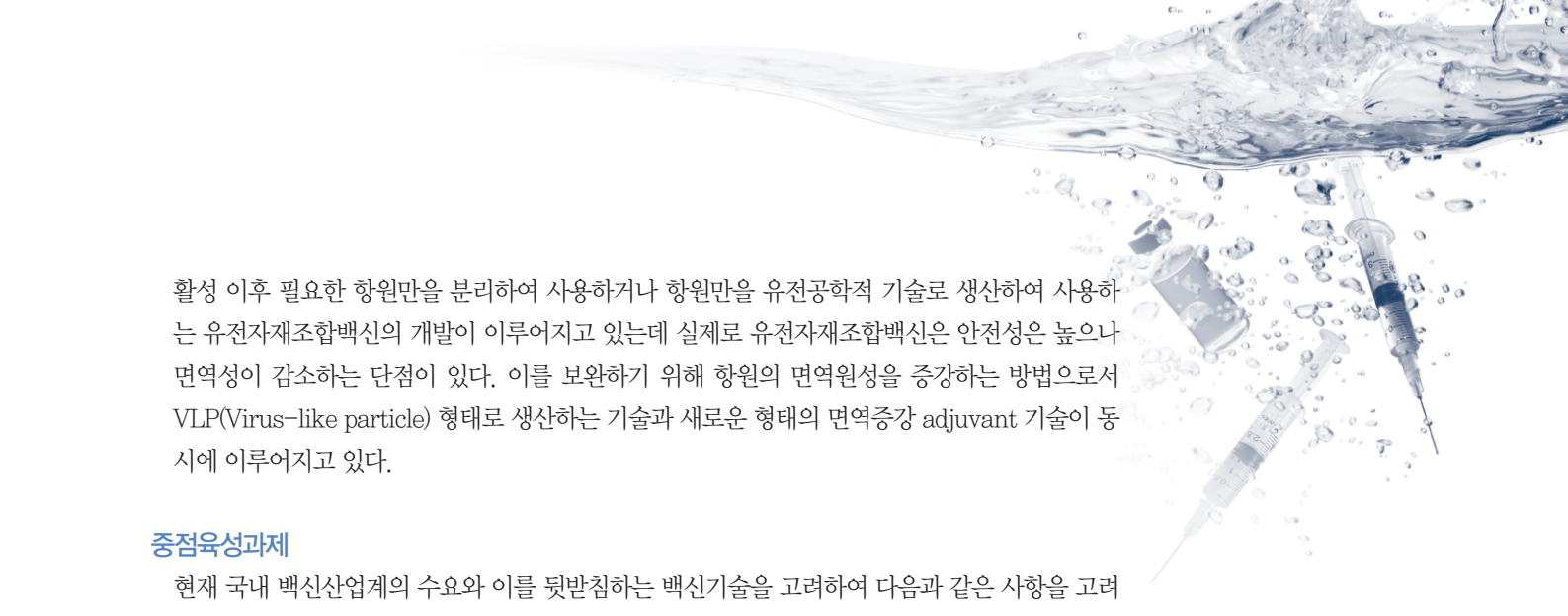
- 인위적 질병발생 요인증가 : 기존 자연적으로 발생되어오던 감염성 질환 외에 생물테러나 생물무기 등 대량살상 또는 사회혼란을 목적으로 하는 인위적 요인에 의해 발생하는 감염성질환에 대비한 신규시장이 확대된다, 이러한 시장은 정부주도의 자금지원 및 비축프로그램을 통하여 공공성 백신으로의 확대를 촉진한다.
- 비감염성 대사질환 백신 : 전 세계적으로 인류의 평균수명이 연장됨에 따라 점차 대사성 만성질환이 확대되고 있으며 이를 대상으로 삶의 질을 제고하는 신규백신(예: 비만, 당뇨, 고혈압, 치매, 암 등)시장의 신장을 통하여 기존 치료제 시장이 백신 시장으로 확대, 편입되는 시장변화가 예상된다.

### 백신기술 연구개발추세

국내외 백신관련 향후 기술 발전방향은 다음과 같이 요약된다.

- 기본방향 : 신규 백신 개발과 아울러 기존 백신 개량연구를 병행하는 것이다. 통상적으로 질병을 일으키는 원인병원균의 동정에서부터 백신 개발에 대략 30여 년 정도가 소요되는 것으로 추정되고 있어 현재 대형 백신회사를 포함한 대부분의 의약회사는 다양한 신기술을 이용하여 신규 백신 개발과 기존 백신 개량연구를 병행하고 있다. 신규 백신의 대표적인 사례인 점막면역유발 백신, 접종횟수 감소 백신, 열안정 백신 및 기존 백신항원을 혼합한 다가혼합백신 등에 대한 연구와 백신시장의 블루오션으로 평가된다.
- 점막면역 유도 : 보편적으로 피하 또는 근육주사를 통해 접종하는 단백질 항원 백신들의 경우에도 병원균 감염경로와 유사한 방법으로 백신을 접종하여 호흡기 또는 장내 점막면역반응을 포함한 체액성 면역반응을 유발시키는 것이 예방효과를 극대화시키기 위한 가장 이상적인 면역방법으로 알려져 왔다. 이를 위해 분무흡입 · 장내면역 · 구강면역방법 등과 같은 다양한 점막면역유도방법이 연구, 개발되었다. 특히 불활화 주사형백신의 낮은 면역원성 등의 단점을 보완하기 위한 대표적인 방법으로 약독화생백신(live attenuated vaccine)을 들 수 있다. 기존 계대배양 또는 저온적용 등의 전통적인 방법을 보완하여 역유전자 기술을 이용하여 바이러스의 life cycle 전 주기 별 - 유전자 복제단계, mRNA 합성단계, 단백질로의 translation단계 및 post-translational 단계 - 등에서 약독화하여 생백신으로 사용하는 기술개발이 추진되어지고 있다.
- 면역증강제 기반 접종횟수 저감기술: 약독화 병원균 백신과 계절성 인플루엔자 백신 등을 제외한 대부분의 백신은 면역반응을 완료시키는데 대부분의 경우 추가 접종이 필요하다. 그동안 전 세계 백신 접종률을 저하시키는 가장 큰 원인으로 지목되어온 다회 접종을 최소 2회 또는 1회 접종으로 감소시킬 수 있는 개선된 백신을 개발하고자 많은 제약회사들이 단백질항원의 면역증강을 위해 보편적으로 사용되어온 Alum 젤을 대체하기 위한 연구개발 노력을 경주해오고 있다. 대표적으로 첫째, 면역증강제로 면역세포의 TLR(Toll-like receptor)에 감염신호를 직접 전달해 면역반응을 개시시키는 병원균 공통분자패턴(PAMPs) 유사체(합성 TLR agonist) 이용이나 TLR Agonist와 Alum · Oil-in-water · QS21 등과 같은 다양한 TLR 비의존성 면역보강제의 혼합물을 이용해 강력한 면역반응을 유발시켜 주사 횟수를 감소시키는 방법 둘째, PLGA · Chitosan, Dextran 등을 이용한 약물전달시스템을 사용하여 주사부위의 항원을 천천히 방출시켜 면역시스템을 가능한 오래 자극하는 방법 등이 주로 연구되고 있다.

- 열안정성 증강 : 냉장시스템 등의 의료 인프라가 부족한 개발도상국뿐만 아니라 선진국의 경우에도 보관상의 실수 등에 의한 백신효과 저하를 방지하기 위해 열안정성 백신의 공급이 긴요한 것으로 평가되어 왔다. 대개 Alum 젤에 항원을 흡착시켜 제조하는 Alum 흡착 백신의 경우 반복적으로 빙점 이하의 온도에 노출될 경우 Alum 젤이 파괴되어 백신효과가 상당히 감소하게 된다. 따라서 Glycerol, PEG300, Propylene glycol 등과 같은 인체에 무해한 동결방지제를 첨가하여 동결방지 백신 개발 노력이 지속되었고, 그 결과 빙점에 반복적으로 노출되어도 Alum 젤의 물리학적 형태와 흡착항원의 면역반응이 유지되는 최적 조건이 확립되었다.
- 다가 혼합백신 제조 : 여러 질병을 동시에 예방할 수 있는 다가혼합백신의 경우 Th1 및 Th2 면역시스템에 의한 면역간섭 현상을 차단하기 위해 동일한 면역반응 경로를 이용하는 백신항원들을 이용하여 다가 혼합백신을 제조한다. 보관 도중 항원과 항원, 항원과 불순물, 항원과 첨가제사이의 다양한 화학반응에 의해서 특정 항원 응집, 중화항체 유발 B cell epitope 손상, 접종 후 항원간의 면역간섭반응 등에 의한 일부 항원의 면역반응 저하현상이 나타날 수 있어 개발이 용이하지 않다. 이러한 어려움에도 불구하고 다양한 다가 혼합백신이 개발되었으며, 이들은 크게 DTaP 기반 · DTwP 기반 · HepB 기반 · 약독화병원균 항원기반 혼합백신의 4개로 구분할 수 있고, 현재 6가 혼합백신인 DTaP-HepB-Hib-IPV까지 개발되어 시장에 공급되고 있다.
- 일체형 주사기 제형 적용 : 백신접종 시에 나타날 수 있는 잠재적 오염 가능성을 감소시킬 수 있는 일체형 주사장치가 최근 다양한 백신에 적용되면서 영역을 넓혀가고 있다. 대표적 일체형 주사장치인 Prefilled syringe(PFS)를 이용한 백신의 경우 기존 바이알 제형에 비해 안전성 및 접종 편리성이 훨씬 높지만 주사장치 가격이 높아 백신가격이 상승한다는 단점이 있다.
- 치료용 백신 개발 : 기존 감염성 질환을 대상으로 하는 백신영역을 확대하여 난치성 질환에 대한 치료백신으로 범위가 넓어지고 있다. 감염성 질환이 아닌 만성 질환 예를 들면 암 · 치매 · 당뇨 · 비만 등에 대한 치료백신 연구도 활발하게 진행되어 임상에 진입하고 있다. 이는 향후 small molecule 중심으로 형성되었던 치료제 시장을 잠식 및 확대하여 의약품의 시장변화를 주도할 변수를 제공한다. 현재 치료용 백신은 암환자의 치료에 사용되는 화학요법 · 방사선요법 등에 대한 대체 또는 보조수단으로 연구되고 있으며, 2010년에 개발된 전립선암 치료백신(Provenge, 덴드리온, 미국)을 필두로 유방암 · 흑색종 · 위암 · 폐암 · 췌장암 · 대장암 등 다양한 암에 대해 대략 150여 개의 백신이 개발되고 있다.
- 세포배양백신 : 2000년도 초부터 global한 issue가 되어오던 고병원조류인플루엔자 (Highly Pathogenic Avian Influenza; HPAI)의 발생으로 인하여 농가의 양계장 폐해가 확산된 바 있으며 이는 안정적인 수정란의 공급의 문제로 이어지며 있다. 인플루엔자 백신외에도 일본뇌염백신, 수두백신 등의 생산에서 점차 세포배양 방법이 확산되고 있다. 이를 위하여 안전성이 확립된 세포주인 Vero, MRC5, PER.C6, MDCK 세포주를 이용하는 새로운 백신생산 공정법이 개발되고 있다.
- VLP형백신 : 효과는 높으나 안전성에 문제가 있을수 있는 약독화생백신을 대체하기 위하여 안전성이 높은 사백신 또는 아영백신 개발이 다양하게 추진되고 있다. 이를 위하여 바이러스의 불



활성 이후 필요한 항원만을 분리하여 사용하거나 항원만을 유전공학적 기술로 생산하여 사용하는 유전자재조합백신의 개발이 이루어지고 있는데 실제로 유전자재조합백신은 안전성은 높으나 면역성이 감소하는 단점이 있다. 이를 보완하기 위해 항원의 면역원성을 증강하는 방법으로서 VLP(Virus-like particle) 형태로 생산하는 기술과 새로운 형태의 면역증강 adjuvant 기술이 동시에 이루어지고 있다.

### 중점육성과제

현재 국내 백신산업계의 수요와 이를 뒷받침하는 백신기술을 고려하여 다음과 같은 사항을 고려하여 중점적인 육성이 필요하다.

- 부가가치 “증대” 백신 : 핵심 개량기술을 활용하여 백신주권, 시장 유망성 등을 고려하여 기존 수입에 의존하던 백신의 국산화 및 수출을 통하여 부가가치를 증대할 수 있다.
- 국산화 및 공공백신 : 국산화가 필요한 백신으로서 aP항원 개발을 통한 DTaP 국산화(수입대체 및 관련 다가백신 개발), A형 간염백신 등 백신국산화를 통한 국가필수예방접종 대상확대를 들 수 있다. 아울러 생물테러 대응 및 감염병 위기시 빠른 속도로 생산 라인과 공급 물량이 확보되어야 하는 공공 백신기술 개발이 요구된다. 이에선 수족구병, 안전성이 향상된 차세대 두창 백신 등 공공수요 백신개발을 통한 백신자주권 확보가 필요하다.
- 수출용 백신 : 국산에서 개발이 되어서 상용화가 되어있으나 향후 해외 글로벌 시장개척을 위하여 해외임상연구가 필요한 경우이다. 인플루엔자, B형간염, Hib 백신 등을 들수 있으며 이러한 임상연구는 막대한 연구자금이 필요하며 따라서 기존 정부 R&D 연구자금과는 별도의 자금확보가 필요하다.
- 효능증강 개량백신 : 면역증강제(adjuvant) 개발을 통한 효능 향상 및 접종량 저감, 부작용 감소, 점막면역 유도, 백신투여경로의 다양화 등을 통한 기존백신의 개량에 해당된다. 대표적 예로는 장티푸스백신, 공수병백신의 효능향상, 세포배양기술기반 일본뇌염, 신증후출혈열 등 백신생산 기법의 수정을 통한 효능개선 등이다. 이에선 면역증강제 원천기술, 안전성, 효능 및 생산성 증대를 위한 백신디자인기술, 비주사형 백신 delivery 기술 등의 enabling technology와의 접목이 필요하다.
- 부가가치 “창출” 백신 : 고가에 판매가 가능한 프리미엄 백신과 세계적으로 개발 초기단계에 있는 치료·신규백신 개발을 지원하여 고부가가치 창출함을 목적으로 한다. 프리미엄 백신의 경우 핵심 개량기술 확보를 통한 고부가가치 과점시장 진출을 목표로 하며 이에선 페렴 결합백신(conjugate vaccine) 기술, 로타바이러스 약독화기술, 자궁경부암백신 유사바이러스물질(VLP) 기술 및 유전자 재조합 기술 등의 접목이 필요하다. 아울러 첨단백신 영역으로서 미래에 성장 가능성이 높은 unmet need 영역인 신규 예방 백신과 치료용 백신 개발을 통해 글로벌 백신개발 선도할 수 있다. 이에선 C형간염, HIV, RSV, 노로바이러스 등 현재까지 개발되어 있지 않지만 일단 개발로 이어질 경우 막대한 부가가치 실현이 예상된다. □