펜데믹 경험하며 8종 국산화 성공

국가백신연구센터 설립 등 지원 통해 연구역량 강화해야

글_ 국립보건연구원 백신연구과 천두성 연구관

2009년 신종인플루엔자의 교훈을 되새기며

2009년은 감염병 분야에서 굵직한 이벤트들이 발생하여 감염병으로 인한 피해가 경제적, 사회적으로 얼마나 큰 영향을 줄 수 있고 나아가 대한민국 국민들을 각종 위험한 감염병으로부터 국가가 지켜내기 위해 앞으로 어떠한 일들을 기획하고 추진해 나아가야 하는 가를 일깨워 준 중요한 한 해라고 할 수 있다.

우선 2009년 전 세계를 공포로 몰아넣은 H1N1 변종 바이러스인 신종인플루엔자의 유행으로 우리나라는 공중보건학적으로 커다란 위기를 겪었지만 다행스럽게도 2009년 동절기 신종인플루엔자 및 계절인플루엔자 백신의 국내생산으로 신종인플루엔자로 인해 발생한 위기를 극복해나갔던 사례가 있다. 그러나 신종인플루엔자 이외에도 중국발로 시작한 엔테로바이러스 71형의 유행이 국내에 본격적으로 유행하면서 2009년 5월 엔테로바이러스 71형에 의한 최초 사망자가 발생하였고 그 이후에도 수족구병의 전국적인 유행이 2010년과 2011년까지 지속된 바 있었다. 그리고 2007년부터 국내 유행이 증가하던 A형 간염의 유행이 2009년 폭발적으로 증가하여 의료보험관리공단자료에 의하면 우리나라 인구 10만명당 100명이 넘는 환자가 발생하였고 이로 인한 사망자 또한 수십명에 이르는 것으로 확인된 바 있다.

이 당시 신종인플루엔자의 적절한 대응과 A형 간염의 폭발적인 유행의 커다란 차이점은 국내기업이 예방백신을 생산할 수 있는가, 아닌가에 따른 문제로 생각해볼 수 있다. 신종인플루엔자의 경우 정말로 다행스럽게도 대한민국 정부가 2000년 이후 꾸준히 준비해온 계절인플루엔자 백신 국내생산을 위해 2009년 최초로 국산백신을 생산할 수 있는 시설과 기술력을 확보하여 이를 신종인플루엔자 예방백신의 생산에 활용함으로써 자국 생산 백신으로 신종인플루엔자 발생을 극복한 몇 개 안되는 보건 선진국반열에 이름을 올릴 수 있었다.

이러한 2009년 신종인플루엔자의 경험은 향후 발생할 수 있는 다양한 규모의 감염병의 발생에 있어 장기간에 걸친 예방백신의 개발과 국산화 노력이 심각한 감염병으로부터 사회, 경제, 보건학적으로 국가적인 위기를 얼마나 최소화할 수 있는 중요한 요소인가를 잘 나타내주는 교훈이라고 할 수 있을 것이다.

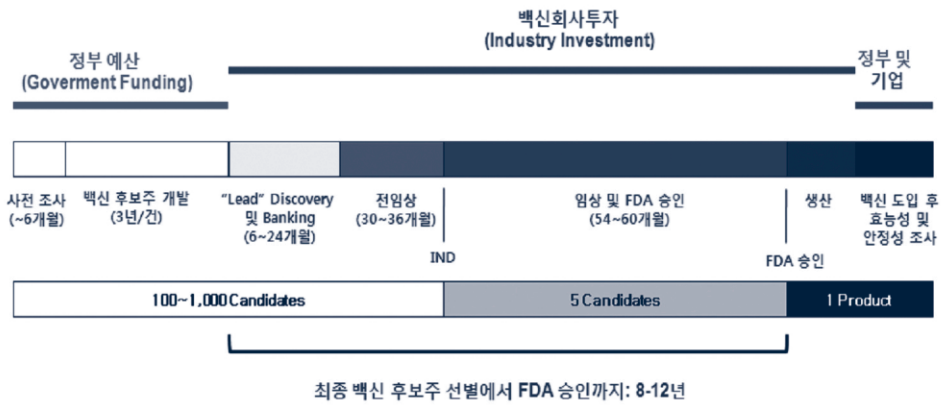
백신개발의 단계 및 정부투자의 필요성

한 개의 백신이 개발되기 위해서는 기초연구 및 백신후보주개발이라는 기초연구단계를 거쳐 최종후보주로 선정된 백신주에 대한 마스터뱅크 확보–전임상–임상 등의 절차를 거쳐 최종적으로 식

품의약품안전청에서 인허가를 받으면 제품허가를 득하게 되고 그 이후에도 각각 생산되는 로트마다 식품의약품안전청의 국가검정제도를 거쳐 시장에 유통되게 된다. 위의 과정 중 백신제조회사는 주로 banking-제조공정최적화-전임상-임상부분과 제조를 담당하게 되고 여기에도 엄청나게 많은 재원과 인프라가 투자되어야 한다.

그림 1.에서 보는 바와 마찬가지로 실제로 백신후보주 선정과정에서의 100개나 1,000개의 후보주가 전임상 – 임상시험의 10여년의 인허가과정을 거쳐 1~2개만(성공확률 0.1~1%)이 허가를 취득할 수 있는 상황으로 국산기술 확보가 가능한 예방백신제품의 확보를 위해서는 활발한 기초연구가 필수적인 조건이라고 할 수 있다.

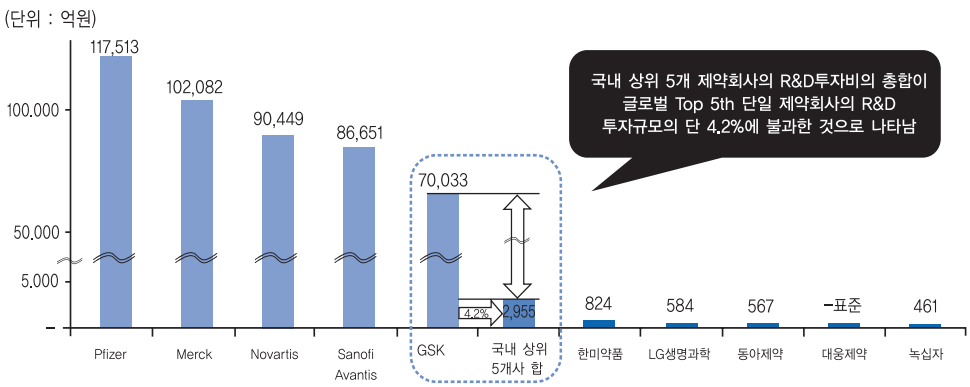
■ 그림 1. 감염병 예방백신개발을 위한 전주기 모식도



자료원 : 2004. U.S. FDA. Critical Path opportunities report

그렇지만 국내기업의 경우 연구개발에 투자할 수 있는 여력이 넉넉하지 않아 신규 예방백신의 개발에 투자하는 예산이 우리나라 상위 5개 기업의 연구투자비를 모두 합하더라도 GSK라는 다국적 제약기업 (투자규모 5위)에 비해 4.7% 밖에 되지 않는 수준이고 (그림 2). 제조 및 생산 공정에 관련된 연구에도 힘겨워하는 상황이다. 이로 인해 새로운 백신이나 경제성이 없다고 생각되는 예방백신

■ 그림 2. 국내 상위 5개 제약사의 R&D 투자현황



자료원 : 2009년 질병관리본부학술연구용역 국가위기대응 감염병대응 기술 R&D 전략 수립

에는 거의 투자가 이루어지고 있지 않아 국가적으로 필요하지만 기업의 경제논리에 맞지 않는 예방백신관련 연구는 거의 불가능한 실정으로 주요 감염성 질환의 백신개발을 위한 인프라 및 기초연구에 국가의 선제적인 투자가 필수적이라고 할 수 있다.

국가에 필요한 예방백신의 개발 및 수급조절을 위해 정부의 여러 부처에서 백신의 개발 및 인허가에 관여하고 있는데 제일 많이 언급되고 있는 기관인 식품의약품안전청은 백신의 제조시설, 제품의 인허가, 그리고 국가검정 등 백신의 인허가 및 유통에 관련된 일련의 규제권을 가지고 있는 기관으로 제품의 개발보다는 세계적인 백신인허가 상황에 맞추어 국내에서 필요한 예방백신관련 제반 규정을 관장하는 부서이다. 교육과학기술부의 경우 현재 필요한 예방백신기술보다는 예방백신의 효능을 향상시키기는 데 필요한 원천기술을 개발하는데 연구를 집중하고 있다. 지식경제부의 경우 예방백신의 국산화를 위한 생산인프라 등을 지원하는 역할을 하고 있다.

백신의 개발에 있어 국내 유행주의 분석 및 백신후보주의 발굴에 해당하는 연구는 보건복지부 산하기관인 질병관리본부, 국립보건연구원에서 연구를 주도하며 보건복지부만이 감염병 유행주의 다양한 스크리닝을 통한 효율적인 백신후보주 발굴 및 백신인허가에 관련된 전주기의 업무에 관여할 수 있고 이러한 이유로 2012년 5월 1일 보건복지부 직제개편을 통해 국립보건연구원 내에 백신연구과가 신설되었으며 정부기관으로서 업무분장은 다음과 같다.

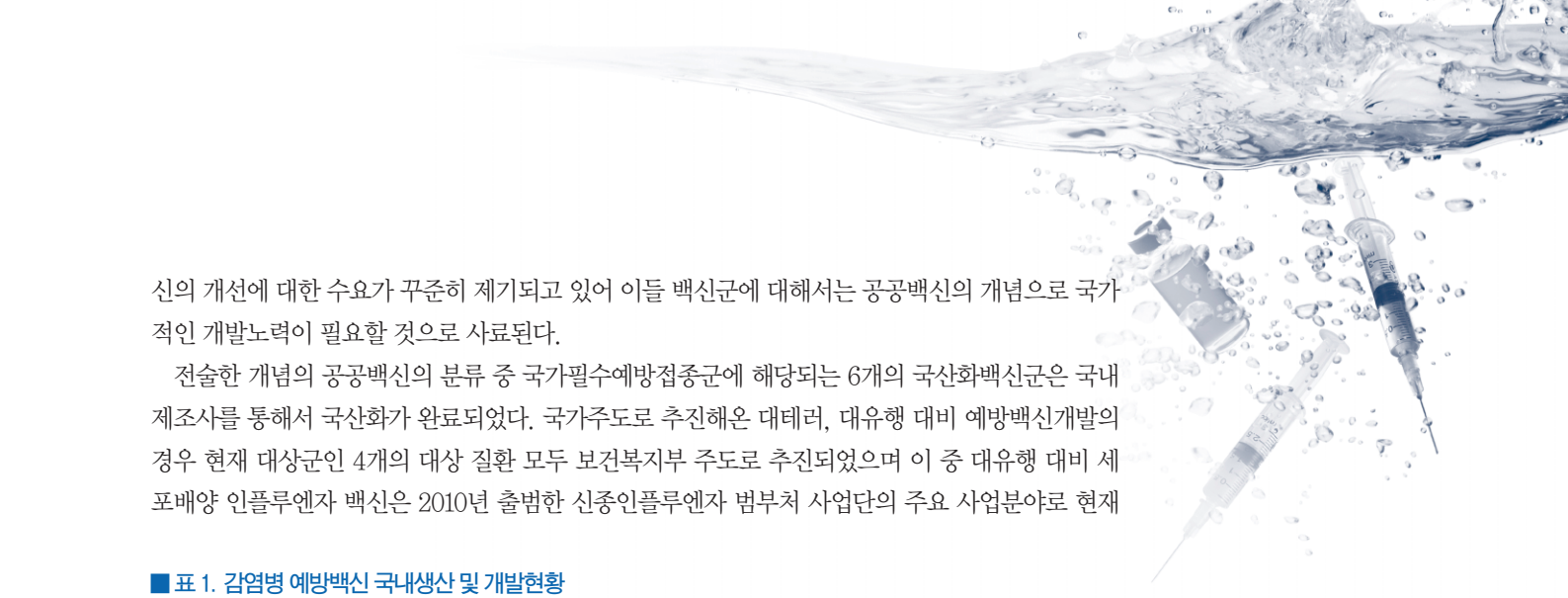
> 질병관리본부 백신연구과 업무분장 (보건복지부 직제 27조 3항)
> ⑨ 백신연구과장은 다음 사항을 분장한다.
> 1. 국가 주요 감염병 및 신종 감염병의 백신 개선 및 개발에 관한 연구
> 2. 국가 백신 연구개발 정책의 기획
> 3. 백신연구를 위한 기반 신기술 개발
> 4. 국가 백신 개발 선도를 위한 연구 지원

공공백신의 개념과 백신개발의 역사

공공백신 이라함은 말 그대로 공공적인 성격의 백신이라고 할 수 있다. 물론 세상에 상용화되거나 현재 개발 중인 백신은 모두 백신산업이 가지는 공공적인 성격을 가지고 있으나 특히 산업의 기본적인 요소인 상업성의 유무에 따라 분류를 하자면 국가적으로 감염병의 관리를 위해 수요가 요구되지만 상업성이 보장되지 않아 제약기업보다는 국가에서 개발을 주도해야 하는 분야를 공공백신이라고 할 수 있다.

2012년 식품의약품안전청에서 발표한 자료에 따르면 현재 국내에서 유통되거나 개발 중인 백신에 대한 분석결과 13종의 필수예방접종 대상질환군 포함 27종의 대상질환 중 약 30%인 8종만이 국산화되어 있어 이들에 대한 예방백신의 개발 및 국산화가 시급히 추진되어야 할 것으로 사료된다.

이들 분류 중 공공백신의 영역에 속하는 백신의 경우 가장 대표적으로 대유행, 대테러를 대비하여 국내개발 및 생산을 추진하고 있는 인플루엔자백신(조류인플루엔자/대유행 대비 세포배양 백신)을 포함하여 생물테러대상 병원체 중 가장 심각성이 높은 두창, 탄저 등의 예방백신을 협소한 의미의 공공백신으로 정의할 수 있고, 상용화되어 국내시장은 형성되어 있으나 백신가격이 낮아 경제성이 떨어지는 국가필수예방접종 대상 질환군 또한 넓은 의미에서 공공백신으로 정의할 수 있을 것이다. 이들 국가필수예방접종대상군은 백신대상에 따라서 국산화가 필요하거나 현재 유통 중인 백



신의 개선에 대한 수요가 꾸준히 제기되고 있어 이들 백신군에 대해서는 공공백신의 개념으로 국가적인 개발노력이 필요할 것으로 사료된다.

전술한 개념의 공공백신의 분류 중 국가필수예방접종군에 해당되는 6개의 국산화백신군은 국내 제조사를 통해서 국산화가 완료되었다. 국가주도로 추진해온 대테러, 대유행 대비 예방백신개발의 경우 현재 대상군인 4개의 대상 질환 모두 보건복지부 주도로 추진되었으며 이 중 대유행 대비 세포배양 인플루엔자 백신은 2010년 출범한 신종인플루엔자 범부처 사업단의 주요 사업분야로 현재

■ 표 1. 감염병 예방백신 국내생산 및 개발현황

구 분	백신 종류	국내 생산 및 개발현황(2012년 기준)
필수 예방접종(13종)	B형 간염인	인허가완료-상용화
	일본뇌염 (사백신)	인허가완료-상용화
	신증후군출혈열	인허가완료-상용화
	수두	인허가완료-상용화
	인플루엔자	인허가완료-상용화
	장티푸스	인허가완료-상용화
	피내용 BCG	기술이전 중
	디프테리아 · 파상풍 · 백일해 (DTaP)	비임상
	성인용 디프테리아 · 파상풍 (Td)	임상 2,3상
	사백신 폴리오 (IPV)	기술이전
	홍역 · 유행성이하선염 · 풍진 (MMR)	-
	성인용 디프테리아 · 파상풍 · 백일해 (Tdap)	비임상
	디프테리아 · 파상풍 · 백일해-폴리오(DTaP-IPV)	-
소 계	13종	6종
기타 예방접종(10종)	개량 BCG (boosting)	-
	일본뇌염 (생백신)	-
	헤모필루스 인플루엔자b형 (Hib)	인허가완료-상용화
	A형 간염	-
	폐렴구균 (PCV)	임상1상
	자궁경부암 (HPV)	임상1상
	소아장염 (Rotavirus)	비임상
	대상포진	임상1상
	콜레라	임상1상
	수막구균성 수막염 (MCV)	-
소 계	10종	1종
대유행, 대테러 대비(4종)	두창(2세대)	인허가완료-상용화
	탄저	임상2상
	조류 인플루엔자	임상3상
	세포배양 인플루엔자	임상1상
소 계	4종	1종
계	27종	8종(30%)

자료 : 2012년 식품의약품안전청 발표

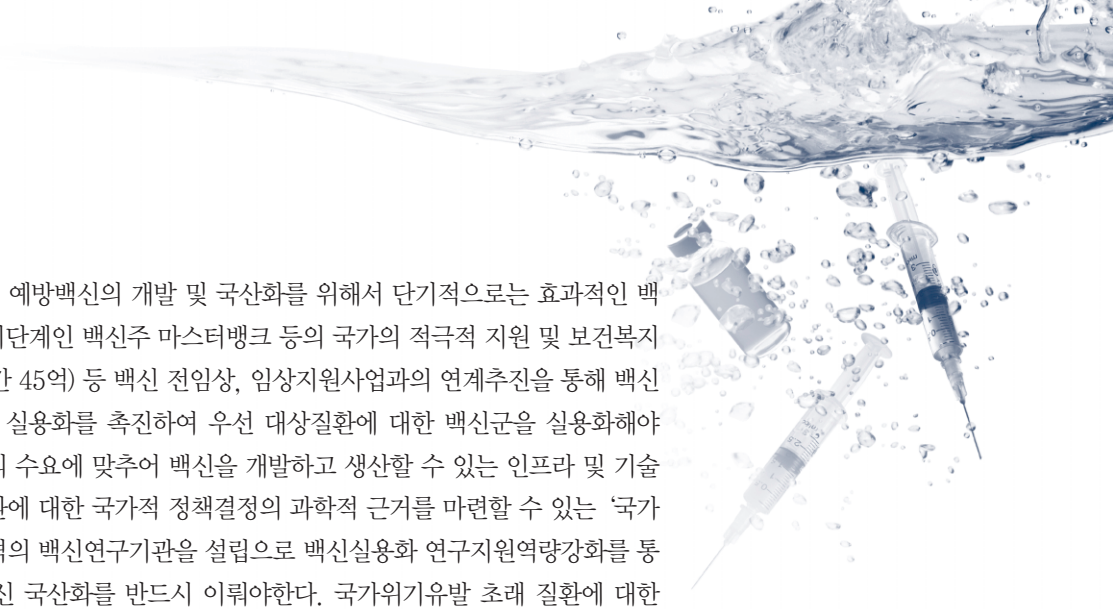
임상시험이 진행 중이다. 나머지 조류인플루엔자, 탄저, 두창의 경우 질병관리본부 주도로 기개발되어 두창의 경우 2008년 식품의약품안전청 허가를 취득하였고 조류인플루엔자 (유정란배양) 및 탄저 백신의 경우 임상시험 진행 중에 있다.

향후 공공백신 투자분야 및 전략

표1의 국내에서 생산중이거나 개발 중인 백신제품군에서 보는바와 같이 국가필수예방접종대상 질환군 중 국산화율은 약 50%에 미치지 못하고 그 중 일부 백신군의 경우 개선의 수요가 꾸준히 제기되고 있는 실정이다. 또한 기타필수예방접종 중 필수예방접종대상군추가 도입을 위한 A형 간염, 세균성 수막염 등의 추가개발, 그리고 대테러, 대유행 대비 예방백신군의 경우에도 두창, 탄저, 인플루엔자 이외에 3세대 두창, 뎅기열, 수족구병, 말라리아 등 공공백신에 대한 개발수요 등이 제시되고 있는 실정이다. 이러한 공공백신의 개발수요를 반영한 개발대상 질환 및 선정 기준은 다음의 표 2와 같다.

■ 표 2. 우선개발 대상질환 및 관련근거

대상질환	분 류	근 거
결핵	국가필수 예방접종	인구 10만명당 100명정도 발생 BCG백신의 효능이 매우 낮고 성인용 boosting 백신개발시급
B형간염	국가필수 예방접종	예방접종 효율은 좋지만 일부 접종군에서 무반응자 발생 접종실패군 및 만성감염자에 대한 차별화된 백신개발 필요
유행성 이하선염	국가필수 예방접종	필수예방접종군으로 지정되어 있으나 매년 수천면의 환자발생
수두	국가필수 예방접종	필수예방접종군으로 지정되어 있으나 매년 수만명의 환자발생
두창	대유행 /대테러 대응	생물테러발생시 가장 위협적인 병원체 현재 2세대 백신이 국내개발, 비축 높은 부작용률로 차세대 백신개발이 필요
쯔쯔가무시	대유행 /대테러 대응	국가위기초래 대상 병원체로 평가되어 예방백신 개발필요
뎅기열	대유행 /대테러 대응	국가위기초래 대상병원체로 평가되어 예방백신 개발필요
수족구병	대유행 /대테러 대응	중국의 수족구병 대유행이후 2009년 국내 최초 사망자발생보고 매년 수 십만명의 감염자와 수십명의 사망자발생으로 추정
A형 간염	국가필수예방 접종(향후추가)	2007-9년 사이 국내에서 폭발적인 유행 국산백신의 부재로 감염병관리에 큰 어려움을 겪음. 국가필수예방접종 추가 추진중
자궁경부암 바이러스	국가필수예방 접종(향후추가)	자궁경부암을 일으키는 인유두종바이러스에 대한 예방백신 최근 백신수요가 급증하고 있으나 예방접종비용이 가장 비쌈 국가필수예방접종 추가 추진중
세균성 수막염	국가필수예방 접종(향후추가)	「국가필수예방접종 추가시 우선고려대상질환」에 대한 용역연구에서 비용편익이 가장 높아 전국민 예방접종을 수행할 경우 효율이 가장 높은 질환으로 조사
로타 바이러스	국가필수예방 접종(향후추가)	영유아 설사증의 주요한 원인체로 최근 개발된 감염병예방백신으로 약 30만원에 이르는 백신접종비용에도 불구하고 약 50%에 이르는 예방접종률을 보여 국산화를 통한 국산예방백신의 확보를 통한 비용절감이 시급



이러한 다양한 수요의 감염병 예방백신의 개발 및 국산화를 위해서 단기적으로는 효과적인 백신후보주의 발굴 및 실용화 초기단계인 백신주 마스터뱅크 등의 국가의 적극적 지원 및 보건복지부 면역백신개발사업 (R&D 연간 45억) 등 백신 전임상, 임상지원사업과의 연계추진을 통해 백신제조기업과의 협력연구강화 등 실용화를 촉진하여 우선 대상질환에 대한 백신군을 실용화해야 한다. 또한 장기적으로는 국가의 수요에 맞추어 백신을 개발하고 생산할 수 있는 인프라 및 기술을 제공하고 백신 개발 대상질환에 대한 국가적 정책결정의 과학적 근거를 마련할 수 있는 '국가백신연구센터' 등 공공적인 성격의 백신연구기관을 설립으로 백신실용화 연구지원역량강화를 통해 백신산업 활성화 및 예방백신 국산화를 반드시 이뤄야한다. 국가위기유발 초래 질환에 대한 예방백신 확보를 통해 공중보건위기 국가대응능력을 강화하며 국내외 전문가그룹과의 공동연구를 통한 예방백신개발 관련 원천기술을 보유해야 한다. 이러한 예방백신 기술수준 향상을 통해 우리나라가 국가백신주권을 확보하고 궁극적으로 세계적 수준의 백신개발 연구를 선도할 수 있는 역량을 갖출 수 있기를 희망한다. □