

1945년 첫 개발 이래 '인류 생명 지킴이' 역할

유정란 백신 중심에서 대량생산 가능한 세포배양백신 으로 변화 중

글_ 녹십자 종합연구소 안동호 상무

인플루엔자의 대유행 및 희생

최근 미국에서는 H3N2 인플루엔자 바이러스에 의한 사망자가 120명을 넘었고 48개주에서 인플루엔자 대유행을 선언한 상태에서 병원 마다 환자가 넘쳐나고 있지만, 백신이 부족하여 필요한 백신 접종이 이루어지지 않고 있다는 소식을 매일 접하고 있다. 중국의 경우에도 H1N1에 의한 독감이 문제가 되고 있고 한국의 경우에도 1월 17일 독감주의보가 발령되었다.

1918년에 스페인 독감의 대유행으로, 이때 사망한 사람이 4,000만명 정도로 보고되고 있지만 그 당시에는 통계보고가 완벽하지 않았으므로 사망자의 추정치는 학자에 따라서는 1억 명 정도로 추정되기도 한다. 그때는 세계 1차 대전이 진행 중이었는데 전쟁으로 죽은 사람보다 인플루엔자로 죽은 사람이 훨씬 더 많았다. 이후로도 아시아 독감 때 200만명, 홍콩 독감 때 100만명이 사망했고 2009년 신종 인플루엔자 유행 시에는 1만8,449명이 사망하였다. 2009년 신종 인플루엔자 유행 시 사망자가 예상보다 적었던 것은 항바이러스제가 개발이 되어 있었던 점도 있지만 가장 중요한 사실은 신속하게 예방 백신이 개발되어 전 세계적인 백신접종이 신속하게 이루어졌기 때문이다. 만약 백신이 없었다면 수백 배에서 수천 배의 사망자가 발생하였을 것이다.

인플루엔자 백신

인플루엔자 백신은 1945년에 처음 개발되었고, 초기에는 단일 바이러스로 된 백신으로 개발되었으나 1960년대에 2가, 1978년도부터 현재와 같은 H1N1, H3N2, B 3개로 구성된 3가 백신이 되었다. 맨 처음 개발되었을 때에는 whole virus를 불활화(inactivation)시켜서 쓰는 형태에서 보다 안정성이 높아 진 분할(split) 백신으로 바뀌었고 항원 성분인 HA, NA만 정제된 형태로 만든 subunit 백신이 개발되었다. 현재는 whole virus 불활화 백신은 거의 사용되지 않고 있으며, split 백신과 subunit 백신이 전 세계적으로 사용되고 있고, 이 두 가지는 안전성 측면에서 큰 차이가 없다.

약독화 생백신(live attenuated vaccine)이 2003년도에 상품화 되었는데 인플루엔자가 코를 통해서 감염이 되므로 감염 경로를 통해서 백신을 접종하게 되는데 약독화 바이러스는 몸에서 감염이 되지 않아서 해가 없지만 필요한 면역반응을 충분히 유도한다.

인플루엔자 B 바이러스는 유전적으로 2개의 계통 즉, B/Yamagata와 B/Victoria가 존재 하는데 매년 mismatch가 되어 백신의 효능을 떨어뜨리는 경우가 흔하고 최근에는 2가지 바이러스가 같이 유행하는 경우도 많아 인플루엔자 B 바이러스의 경우에는 2가지를 모두 백신주에 포함하는 4가 백신에 대한 입상이 완료되었거나 진행되어 4가 백신에 대한 시장의 변화가 감지되고 있다.



인플루엔자 백신 구성의 변화

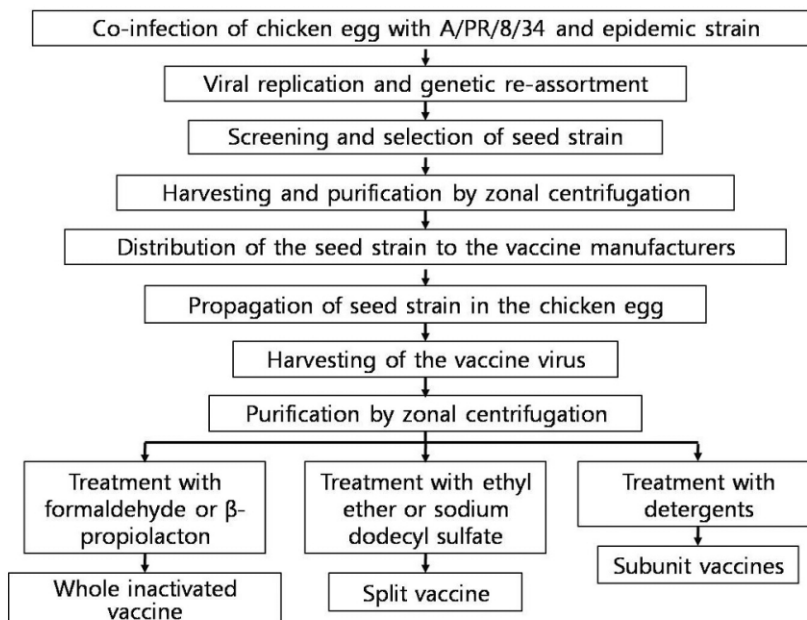
인플루엔자 백신의 항원은 H3N2, H1N1, B 이 3가지 바이러스로 구성되어 있는데, 매년 바이러스의 어떠한 혈청 타입이 유행할 것인지를 예측해서 WHO에서 올해는 어떤 바이러스주로 백신을 만들 것인지를 발표를 하고 생산에 필요한 바이러스, 즉 야생 바이러스의 HA, NA의 유전자가 들어간 재조합 바이러스를 제작하여 생산회사에 공급하여 매년 새로운 바이러스주로 백신을 생산하게 된다.

백신 제조 공정

유정란에 잘 자라는 PR 8 바이러스를 모태로 하는 재조합 바이러스를 야생 바이러스주와 이중 감염 시켜서 유전자가 제대로 치환된 것을 골라서 쓰는 경우도 있고, 최근에는 re-assortment genetic technology를 이용해서 만들어서 쓰기도 한다. 유정란 백신 생산공정은 크게 바이러스 및 유정란을 준비하는 과정과 배양, 정제 및 불활화 과정을 거쳐 원액(bulk)을 만드는 과정, 항원량에 맞게 희석한 3가지 strain의 원액을 혼합하고 첨가제등을 섞어 최종원액(final bulk)을 만드는 과정 및 최종원액을 바이알이나 주사기 등에 분주하여 완제 의약품(final product)을 만드는 과정으로 되어 있다. 불활화 바이러스를 그냥 쓰면 whole inactivated 백신이 되고, 세척제(detergent) 써서 바이러스를 깨서 쓰면 split 백신이 되며, 거기에서 필요한 성분만 정제해서 쓰면 subunit 백신이 된다.

유정란 배양(egg-based) 백신은 50년 동안 생산이 되어 왔기 때문에 생산이 안정적이다. 단점은 유정란 수급에 따라 생산량이 달라지고, 혹시 조류 독감이 같이 왔을 때 달걀 공급이 원활하지 않는 경우가 있을 수 있고, 달걀 자체가 조류 독감 바이러스에 감염이 되어 있으면, 문제가 될 수 있으며 달걀에 Allergy(알러지)가 있는 사람은 맞을 수 없는 단점이 있다.

■ 그림 1. 유정란 인플루엔자 백신의 생산 공정



백신 생산 규모(Manufacturing Capacity) 및 국내 현황

더운 나라를 제외하고는 인플루엔자 백신을 맞아야 하는데, 2007년 전세계 생산 규모인 6억 dose로는 잠재수요를 감당하기 힘든 상황이어서 많은 회사들이 제조량을 늘려 왔다. 노바티스는 2011년에 미국 노스캐롤라이나에 세포배양 독감 백신 공장을 완공하였다. 2014년부터 연간 5,000만 dose의 생산이 가능하다. 사노피는 멕시코, 중국, 미국에서 추가적인 생산 시설을 확보하였고, GSK도 증설하고 있다. 국내의 경우 녹십자는 2,000만 dose 생산이 가능하고 SK케미칼이 세포배양 독감 백신 공장을 경북 안동에 짓고 있으며 일양약품이 6,000만 dose 정도 생산이 가능한 공장을 건설 중에 있다.

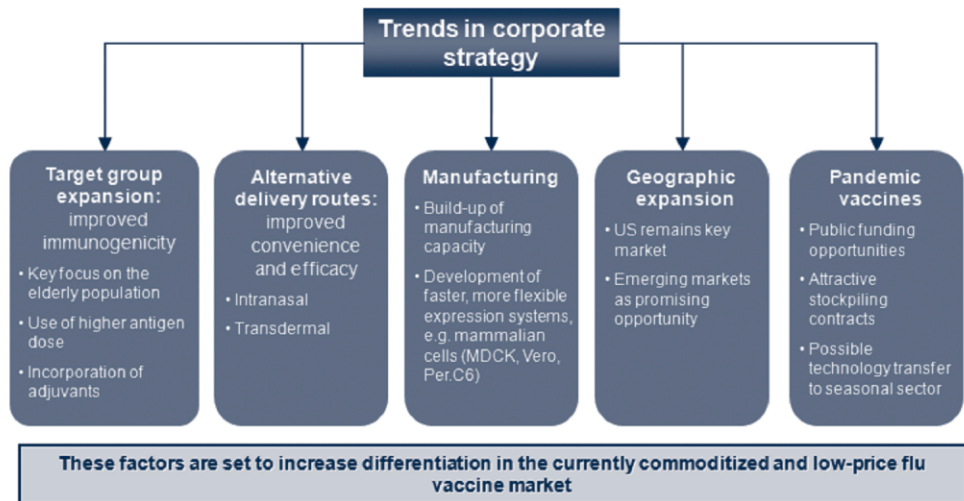
최근에 신종 인플루엔자가 대 유행했기 때문에 백신에 대한 관심이 높아졌고, 조류 독감의 대유행 가능성도 있기 때문에 각국 정부에서 민약의 상황을 대비하여 준비를 많이 하고 있다. 우리나라도 그렇지만 전 세계적으로 노령화가 진행되고 있어서 백신 접종 대상 인구가 점점 많아지고 있기 때문에 계절 독감뿐만 아니라 신종 인플루엔자, 조류 독감의 대유행에 대비하여야 할 시점이다.

인플루엔자 백신의 개선

현재 사용되고 있는 계절 독감 백신이 50년 이상 안전성과 유효성이 입증되었지만, 그럼에도 불구하고 개선해야 할 점들이 많이 있다. 첫 번째는 나이든 사람들은 면역성이 떨어지기 때문에 높은 항체를 유도하는 백신의 개발이 필요하고 두 번째는 짧은 시간에 대량의 생산이 가능한 새로운 제조 공정의 개발도 필요하다. 왜냐 하면 기존의 유정란 백신은 생산에 소요되는 기간이 길고 생산이 유정란의 공급에 의존하기 때문이다. 그밖에 보강제(adjuvant)를 넣어서 면역원성을 증강시킨 백신의 개발, 주사가 아닌 다른 방법으로 백신접종이 가능한 백신의 개발 등이 필요하다.

■ 그림 2. 차세대 인플루엔자 백신의 개발 전략

Key trends in corporate strategy include new technologies as well as geographic expansion



새롭게 개발되고 있는 백신들

Solvay라는 회사에서 Adherent MDCK 세포주를 사용하여 세계 최초로 세포배양 독감백신을

상업화하였으나 유럽에서 시판 허가를 받았음에도 불구하고 시장을 창출하지 못하였다. 노바티스는 유럽에서 Optaflu, 미국에서는 Flucelvax라는 이름으로 허가를 받았다. 박스터는 부착 배양 Vero cell을 세포주로 하여 개발한 PreFluCel이라는 백신을 유럽의 private Kmarket에서 판매하고 있다. 이외에 세포배양을 이용하여 허가 받은 백신은 다음과 같다.

■ 표 1. 시판 허가된 세포배양 인플루엔자 백신 현황

vaccine	Cell type	indication	Year licensed	Where First licensed	manufacturer
Influvac	MDCK	Seasonal	2001	NL	Solvay
Influject	Vero	Seasonal	2002	NL	Baxter
Optaflu Flucelvax	MDCK	Seasonal	2007, 2013	EU, USA	Novartis
Celvapan	Vero	Seasonal	2009	EU	Baxter
Celtura	MDCK	Pandemic	2009	DE	Novartis
PreFluCel	Vero	Seasonal	2010	AU	Baxter

이외 Vivalis사는 오리에서 유래된 EB66 세포를 사용해서 인플루엔자 백신을 개발 중이고 일본의 Kakesuken, 대만의 Medigen이라는 회사도 세포배양독감백신을 개발하고 있다. NovaVax라는 회사는 sf9이라는 세포주에 Baculovirus를 이용해서 항원 HA, NA, M1을 재조합하여 VLP백신을 개발 중이며, Protein Science는 sf9 세포주에서 배양, 정제한 항원으로 백신 허가를 2013년에 취득하였다. □

Reference

1. France T, Salk JE, Brace WM. The protective effect of vaccination against epidemic influenza B. JAMA 131: 275-278, 1946
2. Baez M, Palese P, Kilbourne ED. Gene composition of high-yielding influenza vaccine strains obtained by recombination. J Infect. Dis 141(3) 362-365, 1980
3. World Health Organization requirements for Influenza Vaccine (inactivated). Revised at ECBS 1990. Geneva: WHO; 1991. Reference : TRSNo 814.
4. Michael L Perdue, Frank Arnold, Sheng Li et al . The future of cell culture-based influenza vaccine production. Expert Rev. Vaccines 10(8), 1183-1194, 2011
5. Michael W Wolff, Udo Reichl. Downstream processing of cell culture-derived virus particles. Expert Rev. Vaccines 10(10), 1451-1475, 2011
6. Commercial Insight : Influenza Vaccines and Antivirals. Datamonitor, Reference Code: DMHC2516