2021 코로나19 백신 기술 동향집

식품의약품안전처
재단법인 백신안전기술지원센터 Vaccine Center for Assisting Safety & Technology
KoBIA Korea Biomedicine Industry Association 한국바이오의약품협회

본 동향집의 전문가 기고문은 집필자 개인의 의견이며, 식품의약품안전처, 백신안전기술지원센터, 한국바이오의약품협회의 공식견해와 다를 수 있습니다. 따라서 본 동향집의 일부 내용을 보도하거나 인용할 경우 집필자명을 명시하여 주시기 바랍니다.

Contents

I 코로나19 개요

1. 코로나19 발생 개요 • 03
2. 코로나19 질환 개요 • 06
3. 코로나19 유행 현황 • 08

II 코로나19 백신 개발 현황

1. 코로나19 백신 개발 플랫폼 • 11
   - 1.1 전체 바이러스 백신 • 12
   - 1.2 바이러스벡터 백신 • 12
   - 1.3 핵산 백신 • 13
   - 1.4 단백질 기반 백신 • 14
2. 코로나19 mRNA 백신과 LNP • 17
   - 2.1 mRNA 백신 및 LNP 기술 개요 • 17
   - 2.2 mRNA 백신 기술 현황 • 21
   - 2.3 LNP 기술 현황 • 27
   - 2.4 mRNA 백신 개발에 대한 제언 • 32
3. 코로나19 바이러스벡터 백신 • 33
   - 3.1 바이러스벡터 백신 기술 개요 • 33
   - 3.2 아데노바이러스벡터 백신 기술 개요 및 현황 • 39
4. 코로나19 백신 임상 및 허가 현황 • 45
   - 4.1 코로나19 백신 임상 현황 • 45
   - 4.2 코로나19 백신 허가 현황 • 49

[부록1] 글로벌 백신 허브 • 53

('K-글로벌 백신허브화 비전 및 전략')

[부록2] 백신안전기술지원센터 안내 • 59

〈표 차례〉

표 1	코로나바이러스 분류표	03
표 2	기관별 SARS-CoV-2 변이 바이러스 분류 및 특징	05
표 3	코로나19 질환 정보	07
표 4	국내외 코로나19 유행 주요 경과	08
표 5	개발 중인 코로나19 백신 플랫폼별 개수 (21.8.31 기준)	11
표 6	코로나19 대응 주요 백신 플랫폼별 장단점	16
표 7	제조사별 mRNA 백신 비교	20
표 8	ONPATTRO® 대비 LNP 제형 비교	20
표 9	화이자/바이오엔텍의 플랫폼 백신의 1차구조 (해당 shssans에서 설명으로 변경)	23
표10	이온화 지질의 발전 방향	29
표 11	바이러스 벡터의 종류	37
표 12	전 세계 코로나19 임상시험의 투여 횟수, 간격, 경로별 비율	46
표 13	세계 임상3상 이상 진행 및 상용화된 코로나19 백신, 21.9.27기준	47
표 14	국내 기업 코로나19 백신 임상진행 현황, 21.9.27기준	49
표 15	코로나19백신 긴급사용허가 현황, 21.9.6기준	49
표 16	WHO 주요 코로나19 백신 긴급사용허가(EUL)/사전적격성심사(PQ) 진행 현황	50
표 17	국내 코로나19 백신 품목허가 현황	52
표 18	한미 정상회담 주요 성과 및 세부내용	53

〈그림 차례〉

그림 1	코로나바이러스 연구자들이 예상한 SARS-CoV-2의 미래	09
그림 2	약독화 백신과 불활화 백신의 작용 원리	12
그림 3	자가복제 및 비자가복제 바이러스벡터 백신의 작용 원리	13
그림 4	DNA백신과 RNA백신의 작용기전 차이	14
그림 5	일반적인 두 종류의 mRNA 및 mRNA 백신 nanoparticle 모식도	14
그림 6	SK바이오사이언스 코로나19 백신 원리	15
그림 7	mRNA 백신 및 LNP 개발의 흐름	19
그림 8	mRNA 백신의 구조 및 변형	21
그림 9	CAP의 구조	22
그림 10	기본 mRNA 플랫폼과 자가 증폭형 mRNA 플랫폼 비교, GOI:Gene of Interest	24
그림 11	변형 뉴클레오시드(붉은색)의 구조	25
그림 12	LNP 구조의 모식도	28
그림 13	대표적인 Lipidoid의 구조	28
그림 14	마이크로 유체 칩 (© Precision Nanosystems.com	31
그림 15	RNA 전달 관련 년도별 특허 개수	31
그림 16	mRNA 백신 관련 특허 지도	32
그림 17	근육주사형 바이러스 벡터 백신의 작용 기전 모식도	35
그림 18	바이러스 벡터 백신에 의해 유도되는 중화항체 및 T 세포 면역반응	36
그림 19	세대별 아데노바이러스 벡터 개발 전략	40
그림 20	전 세계 플랫폼별 코로나19 임상시험 비율	46
그림 21	글로벌 백신허브화 추진체계	54
그림 22	글로벌 백신허브화 추진위원회	54
그림 23	한미파트너십 구축 합의 이후 후속 조치	55

2021 코로나19
백신 기술 동향집

〈 요약문 〉

코로나바이러스는 1960년대 중반 최초로 발견되어 4개의 속으로 분류, 현재까지 사람감염 코로나바이러스는 7종으로 확인된다. 2019년 12월 베타-코로나바이러스인 SARS-CoV-2의 중국 우한 사례가 WHO에 보고된 것을 시작으로, 국내에서는 20년 1월 첫 확진자가 발생, 21년 8월 4일 기준 전 세계 누적 확진자가 2억 명을 돌파한 상황이며 전 세계 전문가들은 코로나바이러스가 풍토병이 될 것이라고 예측하고 있다.

21년 8월 기준 전세계에서 연구·개발 중인 코로나19 백신 기술 플랫폼은 약 10가지로,'아단위 단백질(Protein subunit)'백신의 개발이 38건으로 가장 많은 것으로 확인되었다. 본 동향집에서는 이러한 코로나19의 백신 개발 플랫폼을 구분하여 작성 하였으며, 이 중 mRNA 백신과 LNP 기술 바이러스 벡터의 백신에 대한 기술 현황을 전문가 기고를 통해 핵심 내용을 알아보고자 하였다.

mRNA백신과 LNP에 대해서는 한국과학기술연구원의 선임연구원인 방은경 박사가 작성하였으며, 현재 상용화된 mRNA 백신의 비교를 포함한 개발 현황을 상세하게 정리하였다. 성공적인 mRNA 백신의 전달을 위한 핵심 기술인 LNP 에 대해서도 기본 구조와 개발 동향도 조사하여 기술되었다. 특히 LNP 기술에 관한 특허 이슈와 이에 따른 문제와 도전 과제도 간략히 제시하고 있다. 현재 국내에서는 아이진과 큐라티스가 코로나19 mRNA 백신을 개발 중이며 각각 임상 1/2a상, 임상 1상이 진행 중이다.

바이러스벡터는 셀리드에서 아데노바이러스 벡터를 기반으로한 코로나 19 백신의 임상 1/2a상을 진행중이다. 셀리드의 신광수 선임연구원이 바이러스 벡터의 작용 기전과 개발 전략, 특히 개발사의 입장에서 작성된 아데노바이러스벡터 백신 장점과 안정성을 상세하게 서술하였다.

코로나19 백신 임상은 21.8.31 기준으로 전 세계에서 약 112건이 진행중이고, 국내 8개 사에서 13개 임상을 진행중이다. 전 세계 상용화된 코로나19 백신은 총 22개이 며, 이중 WHO의 긴급사용승인을 받은 백신은 7종류이다.

8월 5일 발표된 글로벌 백신 허브화추진위원회의 'K-글로벌 백신 허브화 비전및 전략'을 정리하여 해당 동향집에 포함하였으며, 백신안전기술지원센터의 주요 사업내용도 포함하여 백신 개발 및 제조사에 도움을 주고자 한다.

2021 코로나19
백신 기술 동향집

Ⅰ 코로나19 개요

1. 코로나19 발생 개요

1.1 코로나바이러스 개요[1)2)]

코로나바이러스(Coronavirus)는 사람과 동물에 감염될 수 있는 RNA 바이러스로서 구형의 외피에 스파이크 단백질이 존재하는 것이 특징이다. 코로나바이러스는 알파, 베타, 감마, 델타 4개의 속(genus)으로 분류되며, 사람감염 코로나바이러스는 1960년대 중반에 처음으로 확인되어 현재까지 7개가 알려져 있다. (표1)

사람감염 코로나바이러스 중, 229E, NL63, OC43, HKU1은 전 세계 사람들에게 일반적으로 감염되어 경증의 감기를 유발한 뒤 회복되는 병원체이다. 21세기 이후 동물 숙주로부터 전염된 것으로 추정되는 전염성이 강한 코로나바이러스가 출현하여 세계적 유행을 일으켰는데, 2002년 중국에서 발생한 중증급성호흡기증후군(SARS-CoV)은 '02.11월부터 '03.07월까지 9개월 만에 29개국에 확산되어 8,096명의 의심감염자, 774명의 사망자를 발생시킨 신종감염병으로, 우리나라는 같은 기간 동안 3명의 의심감염자가 보고되었다.[3)4)] 2012년 단봉낙타에서 사람에게 전염된 것으로 추정되는 중동호흡기증후군(MERS-CoV)은 사우디아라비아 등 중동지역을 중심으로 시작하여 27개국에 퍼졌으며, 우리나라에는 '15.5월 첫 환자가 발생한 이래 지속적으로 감염자가 나오고 있고, '20년 128명의 의심환자가 분류된 것으로 보고되었다.[5)6)] 2019년 중국 우한에서 첫 환자가 보고된 코로나바이러스감염증-19(SARS-CoV-2)는 '21.9.24까지 전 세계 약 2억 2,980만 명이 넘는 감염자가 보고되었으며, 우리나라에는 '21.1.20 첫 환자가 발생한 이래 '21.9.24 기준 약 29만 명이 넘는 누적 확진자가 보고되고 있다.[7)]

〈표 1〉 코로나바이러스 분류표

속(genus)	사람감염 코로나 바이러스	비고
알파-코로나바이러스 (alpha coronavirus)	229E NL63	보편적인 감기 증상 유발 보편적인 감기 증상 유발
베타-코로나바이러스 (beta coronavirus)	OC43 HKU1	
	SARS-CoV (사스, SARS) MERS-CoV (메르스, MERS) SARS-CoV-2 (코로나19, COVID19)	중증 호흡기 질환 유발
	*동물감염 코로나바이러스가 신종 사람감염 코로나바이러스로 진화한 형태	
감마-코로나바이러스 (gamma coronavirus)	없음	
델타-코로나바이러스 (delta coronavirus)	없음	

출처 : 보건복지부 코로나바이러스감염증-19 웹사이트, '바로알기- 코로나19란?', 21.3.2기준
CDC COVID-19 웹사이트, 'Human Coronavirus Types', 20.2.15기준
한국바이오의약품협회 가공

1) 보건복지부 코로나바이러스감염증-19 웹사이트, 21.9.1 http://ncov.mohw.go.kr/baroView.do?brdId=4&brdGubun=41&dataGubun=&ncvContSeq=&contSeq=&board_id=&gubun=

2) CDC COVID-19 웹사이트, 21.9.1 https://www.cdc.gov/coronavirus/types.html

3) 질병관리청 감염병포털, '중증급성호흡기증후군(SARS)', 20.9.10

4) WHO, 'Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 Nov. 2022 to 31 Jul. 2003', 15.7.24

1.2 SARS-CoV-2

코로나바이러스감염증-19(이하, 코로나19)는 SARS-CoV-2(Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2)에 의한 것으로 베타-코로나바이러스 속으로 분류되며, 입자의 크기는 약 0.1㎛인 바이러스이다. 지질막과 단백질로 만들어진 껍질 안에 gRNA (genomic RNA, 유전체 RNA)라고 불리는 RNA 한 가닥이 들어 있으며, 이 gRNA는 약 3만 개의 염기로 이루어져 있다. 인간 RNA 염기가 평균 3천 개이고, HIV(AIDS를 일으키는 원인 바이러스)의 RNA 염기가 약 1만 개인 것에 비교할 때, SARS-CoV-2의 gRNA는 매우 큰 편으로 알려져 있다.[8)]

SARS-CoV-2의 변이바이러스(variant)의 출현으로 WHO, 미국 CDC 등의 기관에서, Pango Lineage(Phylogenetic Assignment of Named Global Outbreak Lineages), GISAID Clade 등의 명명법에 따른 변이바이러스 계통분류를 제공하고 있다. WHO는 변이바이러스를 VOC, VOI의 2가지 분류 및 추가 모니터링을 위한 경보(Alerts for further monitoring)를 지정하여 구분하였으며, 미국 CDC는 VOC, VOI, VOHC의 3가지 분류체계로 구분하고 있다.

〈SARS-CoV-2 변이바이러스 분류체계〉

Variants of Interest (VOI) : SARS-CoV-2 바이러스 게놈의 돌연변이 중 ▲커뮤니티 전파 / 여러 확진사례 / 클러스터사례, ▲여러 국가에서 확진, ▲WHO SARS-CoV-2 virus Evolution Working Group에 의해 평가된 변이체 (WHO)

Variants of Concern (VOC) : VOI 기준을 충족하고, ▲전염성 증가/ 유해한 변화/ 독성 증가/임상적 특성변화, ▲진단, 백신, 치료제의 효율성 감소를 보이는 변이체(WHO)

Variants of High Consequence (VOHC) : 미CDC의 분류체계에 추가되는 구분으로 ▲백신 효과의 현저한 감소, ▲과도하게 많은 돌파감염 사례, ▲상용화된 백신·치료제의 방어력 매우 감소, ▲심각한 임상질환 및 입원률 증가를 보이는 변이체

Alerts for Further Monitoring

SARS-CoV-2의 특성에 영향을 미칠 것으로 의심되는 유전적 변화가 있는 변이바이러스로, 향후 위험이 제기될 수 있으나 현재 불분명한 근거로 인해 WHO에서 모니터링되고 있는 변이체

※ WHO 라벨은 할당되지 않았으나 변이체에 대한 이해(understanding)가 빠르게 진행될 수 있으며, 지정된 분류가 언제든 추가/제거될 수 있음

출처 : WHO 'Tracking SARS-CoV-2 variants' webpage, 21.9.14
미국CDC 'SARS-CoV-2 Variant classification and definitions' webpage, 21.9.14

5) 질병관리청, '국내외 메르스 발생동향(20년 36호)', 21.1.11
6) 질병관리청 감염병포털, '중동호흡기증후군(MERS)', 21.1.6
7) WHO, Health topics, Coronavirus(COVID-19) Dashboard, 21.9.2
8) 기초과학연구원, '코로나19 과학 리포트 Vol.14', 20.4.29

〈표 2〉 기관별 SARS-CoV-2 변이 바이러스 분류 및 특징

WHO		Pango lineage	GISAID clade	Nextstrain clade	미CDC	First Identified / Earliest documented	특성(CDC)
Class	Label				분류여부		
Variants of Concern (VOC)	Alpha	B.1.1.7 및 Q 하위계통	GRY	20I (V1)	O	United Kingdom, Sep-2020	• 전파력 최대 50% 증가 • 입원 및 환자 치사율에 따른 잠재적 중증도 증가 • EUA 단일클론항체치료에 대한 민감성 영향 없음 • 감염후 회복 및 예방접종 후 혈청에 의한 중화 영향 경미
	Beta	B.1.351	GH/501Y.V2	20H (V2)	O	South Africa, May-2020	• 전파력 최대 50% 증가 • bamlanivimab과 etesevimab 단일클론항체치료제 조합에 대한 민감성이 현저하게 감소하였으나, 다른 EUA 단일클론항체치료가 가능 • 감염후 회복 및 예방접종 후 혈청에 의한 중화 감소
	Gamma	P.1 및 그 하위계통	GR/501Y.V3	20J (V3)	O	Brazil, Nov-2020 Japan	• bamlanivimab과 etesevimab 단일클론항체치료제 조합에 대한 민감성이 현저하게 감소하였으나, 다른 EUA 단일클론항체치료가 가능 • 감염후 회복 및 예방접종 후 혈청에 의한 중화 감소
	Delta	B.1.617.2 및 모든 AY 하위계통	G/478K.V1	21A	O	India, Oct-2020	• 전파력 증가 • 일부 EUA 단일클론항체치료제에 대한 중화 감소 가능성 있음 • 예방접종 후 혈청에 의한 중화 감소 가능성 있음
Variants of Interest (VOI)	Eta	B.1.525	G/484K.V3	21D	O	Multiple countries Dec-2020	• 일부 EUA 단일클론항체치료제에 대한 중화 감소 가능성 있음 • 감염후 회복 및 예방접종 후 혈청에 의한 중화 감소 가능성 있음
	Iota	B.1.526	GH/253G.V1	21F	O	United States of America, Nov-2020	• bamlanivimab과 etesevimab 단일클론항체치료제 조합에 대한 민감성이 소폭 감소하였으나, 이 감소의 임상적 영향은 알 수 없음. 대체 단일클론항체치료제 사용 가능 • 감염후 회복 및 예방접종 후 혈청에 의한 중화 감소 • 하위계통(sublineage) B.1.526.1이 모계통(parent lineage)으로 통합됨
Variants of Interest (VOI)	Kappa	B.1.617.1	G/452R.V3	21B	O	India, Oct-2020	• 일부 EUA 단일클론항체치료제에 대한 중화 감소 가능성 있음 • 예방접종 후 혈청에 의한 중화 감소 가능성 있음 • 일부 EUA 단일클론항체치료제에 대한 중화 감소 가능성 있음 • 예방접종 후 혈청에 의한 중화 감소 가능성 있음
	–	B.1.617.3		20A	O	India, Oct-2020	
	Lambda	C.37	GR/452Q.V1	21G	O	Peru, Dec-2020	–
	Mu	B.1.621	GH	21H	N/A	Colombia, Jan-2021	N/A

WHO		Pango lineage	GISAID clade	Nextstrain clade	미CDC	First Identified / Earliest documented	특성(CDC)
Class	Label				분류여부		
Variants of High Consequence (VOHC)	-				O		(현재 VOHC 수준의 SARS-CoV-2 변이 없음)

WHO Class	Pango lineage	GISAID clade	Nextstrain clade	First Identified / Earliest documented	지정일
Currently designated Alerts for Further Monitoring	B.1.427/B.1.429	GH/452R.V1	21C	United States of America, Mar-2020	VOI: 5-Mar-2021 Alert: 6-Jul-2021
	R.1	GR	-	Multiple countries, Jan-2021	07-Apr-2021
	B.1.466.2	GH	-	Indonesia, Nov-2020	28-Apr-2021
	B.1.1.318	GR	-	Multiple countries, Jan-2021	02-Jun-2021
	B.1.1.519	GR	20B/S.732A	Multiple countries, Nov-2020	02-Jun-2021
	C.36.3	GR	-	Multiple countries, Jan-2021	16-Jun-2021
	B.1.214.2	G	-	Multiple countries, Nov-2020	30-Jun-2021
	B.1.1.523	GR	-	Multiple countries, May-2020	14-July-2021
	B.1.619	G	20A/S.126A	Multiple countries, May-2020	14-July-2021
	B.1.620	G	-	Multiple countries, Nov-2020	14-July-2021
	C.1.2	GR	-	South Africa, May-2021	01-Sep-2021

출처 : WHO 'Tracking SARS-CoV-2 variants'webpage, 21.9.14
CDC 'SARS-CoV-2 Variant classifications and definitions', webpage, 21.9.14
한국바이오의약품협회 가공

SARS-CoV-2의 기원과 중간 숙주 동물을 밝혀, 인수공통 감염 바이러스의 재출현 및 전염을 막기 위한 연구가 활발하게 진행되고 있으나, 현재까지 명확하게 밝혀진 바는 없다. WHO는 '21.3월, SARS-CoV-2의 기원에 대한 1차 연구(first phase) 결과 보고서를 발표하며 SARS-CoV-2와 가장 관련이 높은 코로나바이러스는 박쥐와 천산갑에서 발견된 바이러스일 가능성이 존재하긴 하지만, 지금까지 확인된 어떠한 바이러스도 SARS-CoV-2의 직접적인 기원이 될 정도의 유사성을 나타내지는 않았다고 밝혔다.[9)]

2. 코로나19 질환 개요

코로나19는 비말(침방울)에 의해 전파된다고 알려져 있으며, 사람에게 감염된 뒤 평균 5~7일의 잠복기를 거쳐 발열, 기침, 호흡곤란, 오한 등의 증상을 주로 유발한다고 보고되고 있다

9) WHO, 'WHO-convened global study of origin of SARS-CoV-2:China part', 21.3.30

〈표 3〉 코로나19 질환 정보

속(genus)	사람감염 코로나 바이러스
병원체	• Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2(SARS-CoV-2)
전파경로	• 주된 전파경로는 감염자의 호흡기 침방울(비말)에 의한 전파 • 사람 간에 전파되며, 대부분의 감염은 감염자가 기침, 재채기, 말하기, 노래 등을 할 때 발생한 호흡기 침방울(비말)을 다른 사람이 밀접접촉(주로 2m 이내)하여 발생 • 현재까지 연구결과에 의하면, 비말 이외, 표면접촉*, 공기 등을 통해서도 전파가 가능하나, 공기전파는 의료기관의 에어로졸 생성 시술**, 밀폐된 공간에서 장시간 호흡기 비말을 만드는 환경***등 특정 환경에서 제한적으로 전파되는 것으로 알려짐 * 감염된 사람과의 직접 접촉(악수 등) 또는 매개체(오염된 물품이나 표면)를 만진 후, 손을 씻기 전 눈, 코, 입 등을 만짐으로 바이러스 전파 ** 에어로졸 생성 시술: 기관지 내시경 검사, 객담 유도, 기관삽관, 심폐소생술, 개방된 객담 흡입, 흡입기 등 *** 환기가 부적절하게 이루어진 노래방, 커피숍, 주점, 실내 운동시설 등에서 감염자와 같이 있거나 감염자가 떠난 즉시 그 밀폐공간을 방문한 경우
잠복기	• 1~14일(평균 5~7일)
진단 기준	• 환자 : 임상 양상에 관계없이 진단을 위한 검사기준에 따라 코로나19 감염이 확인된 자 • 진단을 위한 검사 기준 : 코로나19 유전자(PCR) 검출
증상	• 임상 증상은 무증상, 경증, 중등증, 중증까지 다양 • 주요 증상으로는 발열(37.5℃ 이상), 기침, 호흡곤란, 오한, 근육통, 두통, 인후통, 후각·미각소실 • 그 외에 피로, 식욕감소, 가래, 소화기증상(오심, 구토, 설사 등), 혼돈, 어지러움, 콧물이나 코막힘, 객혈, 흉통, 결막염, 피부 증상 등이 다양하게 나타남
치료	• 국내 코로나19 치료제로 렉키로나주(셀트리온)와 렘데시비르(길리어드사이언스)가 허가 받아 상용화됨 • 증상에 따른 해열제, 수액, 진해제 투여 등 대증치료 및 호흡곤란에 따른 산소공급 등의 처치를 시행함
치명률	• 전 세계 치명률은 지역, 인구집단연령 구조, 감염 상태 및 기타 요인에 의해 0.1~25%로 다양함
예방	• 식약처에서 허가된 코로나19 백신 • 올바른 손씻기 • 기침 예절 준수 • 씻지 않은 손으로 눈, 코, 입 만지지 않기 • 주위 환경을 자주 소독하고 환기하기

출처 : 보건복지부 코로나바이러스감염증-19 웹사이트(21.9.14기준) 한국바이오의약품협회 가공

'21.9 현재 국내에서 코로나19 치료제로 식약처의 허가를 받은 약물은 셀트리온의 렉키로나주(regdanvimab)와 미국 길리어드사이언스사의 렘데시비르(Remdesivir)가 있으며, 코로나19 특이치료제는 아니나 코로나19를 포함한 호흡기 질환에 널리 사용되고 있는 방법으로는 IL-6 수용체를 막는 tocilizumab, sarilumab 등의 단일클론 항체치료법, 덱사메타손 투여, 호흡곤란 완화를 위한 엎드린 자세 및 인공호흡기/호흡 지원 장치 사용 등이 알려져 있다.[10)11)]

코로나19 백신은 전 세계적으로 22개의 제품이 허가받아 사용되고 있으며, 가장 많은 국가에서 허가를 받은 백신은 아스트라제네카와 화이자/바이오앤텍의 백신으로, 각각 121개국, 98개국에서 사용되며 순서대로 76%, 91%의 예방효과를 보인다.[12)13)](66p, 표15)

10) NIH, 'COVID-19 Treatment Guidelines – Hospitalized Adults:Therapeutic Management'webpage, 21.8.25

11) WHO, 'Therapeutics and COVID-19 Living guideline', 21.7.6

12) AstraZeneca, 'COVID-19 vaccine AstraZeneca confirms 100% protection against severe disease, hospitalisation and death in the primary analysis of Phase III trials', 21.2.3

13) Pfizer, 'Pfizer and biontech confirm high efficacy and no serious safety concerns through up to six months following second dose in updated topline analysis of landmark COVID-19 vaccine study', 21.4.1

출처 : 식품의약품안전평가원

3. 코로나19 유행 현황

3.1 코로나19 유행 경과

코로나19는 2019년 12월 31일 중국 우한에서 원인불명의 폐렴 사례가 WHO에 보고된 것을 시작으로 전 세계에 빠르게 퍼져나가 '20.3 WHO는 팬데믹을 선언하였고, '20.5 변이바이러스가 처음으로 식별되었으며, '20.8.4 누적 확진자 2억 명을 돌파하였다. 우리나라에는 21.1.20 첫 환자가 발생한 이래 21.9.24 기준 약 29만 명이 넘는 누적 확진자가 보고되고 있다.

〈표 4〉 국내외 코로나19 유행 주요 경과

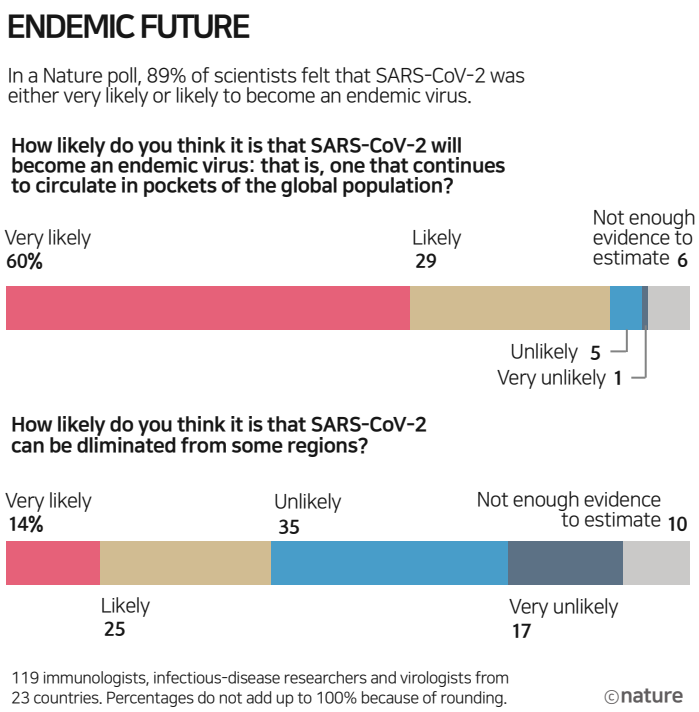
해외	국내
19.12.31 중국에서 원인불명 폐렴 보고	
	20.1.20 국내 첫 확진자 발생
	20.2.20 대구 집단감염발생 첫 사망자 발생
20.3.11 WHO 코로나 19 팬데믹 선언	
	20.3.5 서울 구로구 콜센터 집단감염발생
20.4. 전 세계 사망자 10만명 돌파	
	20.4.3 누적 확진자 1만명 돌파
20.5. 남아공발 변이(베타) 식별	
	20.5.7 이태원 클럽 발 집단감염 발생
20.9. 영국발 변이(알파) 식별 전 세계 사망자 100만명 돌파	
	20.9.1 누적 확진자 2만명 돌파
20.11. 브라질발 변이(감마) 식별	
20.12.8 영국에서 백신 첫 접종	
	20.12.12 누적 확진자 4만명 돌파
21.1.25 전 세계 누적 확진자 1억명 돌파	
	21.1.13 누적 확진자 7만명 돌파
21.5 인도발 변이(델타) 전 세계 확산	
	21.2.26 국내 백신 접종 시작
21.6 델타변이 전 세계 우세종	
21.8 델타플러스변이 발견	
21.8.4 전 세계 누적 확진자 2억명 돌파	
	22.8.2 누적 확진자 20만명 돌파

출처 : WHO Coronavirus(COVID-19) Dashboard 웹사이트,
신동아, '알아두면 쓸모있는 코로나 백과사전', 20.9.29,
매일경제, '변이에 변이, 감염2억명..'코로나미래는 어디로', 21.8.11

3.2 코로나19 유행 향 후 예측[14)]

'The Coronavirus is here to stay-here's what that means'(Nature, 21.2.16)에 따르면, 23개국 119명의 코로나바이러스 연구자들의 약 90%가 코로나19 바이러스(SARS-CoV-2)가 풍토병이 될 것이라 예상했다고 밝혔다.(그림1). 조사에 따르면, 응답자의 39%는 일부 지역에서는 SARS-CoV-2를 소멸시킬 수 있지만 다른 지역에서는 계속 확산될 수 있다고 생각하였고, 89%는 SARS-CoV-2가 다른 코로나바이러스(229E, NL63, OC43, HKU1)와 같이 심각한 증상을 유발하지 않는 풍토병이 될 것이라 예상하였다.

〈그림 1〉 코로나바이러스 연구자들이 예상한 SARS-CoV-2의 미래



출처 : Nature, 'The coronavirus is here to stay-here's what that means', 21.2.16

'21.7월 발표된 또 다른 Nature의 연구결과 'After the pandemic:perspectives on the future trajectory of COVID-19'는, SARS-CoV-2가 '주기적인 유행정점(epidemic peaks)을 보이는 풍토병'으로 전환될 가능성에 대하여 '코로나19 팬데믹 데이터의 지속적인 모니터링'과 '이전 전염병의 자료'를 기반으로 조사한 내용을 발표하였으며, 코로나19의 미래로 예상 가능한 구체적 경우를 다음과 같은 3가지로 예측하였다.[15)]

첫 번째로는 대유행을 신속하게 통제하지 못하여 심각한 질병의 징후와 높은 수준의 감염성이 지속되어, 바이러스의 추가 변이를 촉진하는 가장 우려스러운 경우이다. 이 경우, 집단면역을 달성하였더라도 정확하고 빠른 진단검사를 통한 질병감시 및 전 세계 광범위한 백신 접종이 필요할 것이라고 예측하였다.

두 번째로는 첫 번째 예측보다 더 가능성이 높은 경우로, 코로나19가 인플루엔자와 같이 계절성 질병으로 전환되어

14) Nature, 'The coronavirus is here to stay-here's what that means', 21.2.16

15) Nature, 'After the pandemic:perspectives on the future trajectory of COVID-19', 21.7.8

단일클론 항체 치료법과 같은 효과적인 치료를 통해 감염성이 인플루엔자와 비슷하거나 더 낮은 수준이 되는 경우를 설명하였다. 코로나19 이전 인플루엔자로 인한 전 세계 연간 사망자수는 약 25~50만으로 이는 전 세계 호흡기 질환으로 인한 사망률을 2%를 차지한다. 다만 사망자 2/3 이상이 65세 이상으로 집계되어, 이를 고려하면 여전히 정부의 의료비 부담 문제로 남게 될 수 있다.

마지막으로 코로나19가 인플루엔자 또는 SARS-CoV-2보다 질병의 영향이 훨씬 약한 다른 사람감염 코로나바이러스 풍토병으로 전환되는 경우를 예측할 수 있다. 그렇지만 사람감염 코로나바이러스에 의한 세계 질병 부담(Global burden of disease) 데이터가 한정적이고, SARS-CoV-2가 지속적으로 사람에게 적응할지, 적응한다면 그 독성이 증가 또는 감소할지 또한 예측할 수 없다고 밝혔다.

코로나19가 위 3가지 중 어떤 방향으로 변화할 것인지 더 잘 예측하고 준비하기 위해서 필요한 역학, 면역학, 바이러스학 및 감시의 사각지대, 예방·치료 측면에서의 해결되어야 하는 문제 및 개발되어야 할 부분에 대해서는 다음과 같이 제안하였다.

- 역학(epidemiology) : ▲지리적, 사회경제적 차이에 의한 백신의 적용 범위가 코로나19의 풍토병 전환에 미치는 영향 및 ▲SARS-CoV-2의 급속한 진화에 대한 면역억제(immunosuppressed) 집단의 기여도
- 바이러스학(Virology) : ▲바이러스가 종(species)을 넘어 이종(異種)의 숙주에 적응하는 기전 및 ▲백신접종을 통한 바이러스 서열(sequence) 변이의 효과적 감소
- 면역학(Immunology) : ▲백신에 의한 보호와 자연면역과의 상관관계, ▲항원변이(antigenic drift)의 영향력, ▲'개선/향상된 백신'의 기준, ▲바이러스 배출(viral shedding)을 억제하고 심각한 질병을 예방하는데 있어서 점막면역(mucosal immunity)의 역할
- 감시(Surveillance) : 전 세계적으로 이용가능한 진단도구 및 심층 서열분석법을 통한 지속적인 질병 및 변이바이러스 감시
- 백신(Vaccines) : SARS-CoV-2 변이와 미래 유행할 코로나바이러스에 대응할 범용 백신(Pan-sarbecovirus vaccines) 및 단일클론항체
- 치료(Therapeutics) : ▲저렴한 경구용 차세대 항바이러스제, ▲효과적인 예방접종이 어려운 사람을 위한 지속력 높은 단일클론항체 예방, ▲불균등한 전염병 치료문제 해결 및 전 세계의 효과적인 백신·치료제에 대한 접근

Ⅱ 코로나19 백신 개발 현황

1. 코로나19 백신 개발 플랫폼[16)17)18)]

'백신 플랫폼'이란, 백신에서 특정 항원이나 유전정보 등만 바꾸어 새로운 병원체에 대한 백신을 개발하는 기반 기술로, 이를 활용하면 백신 개발 기간을 크게 단축할 수 있다.[19)] 전 세계에서 연구·개발 중인 코로나19 백신의 플랫폼은 약 10가지이며, '아단위 단백질(Protein subunit)'플랫폼을 이용한 백신의 개발이 38건으로 가장 많은 것으로 집계되었다. (표5)

〈표 5〉 개발 중인 코로나19 백신 플랫폼별 개수 (21.8.31 기준)

플랫폼		후보 백신
전체 바이러스 백신 Whole Virus vaccine	불활화 바이러스 백신 (Inactivated Virus Vaccine)	16
	약독화 바이러스 백신 (Live Attenuated Virus Vaccine)	2
바이러스벡터 백신 Viral vector vaccine	복제 가능 바이러스벡터 백신 (Replicating Viral Vector Vaccine)	2
	복제 불능 바이러스벡터 백신 (Non-replicating Viral Vector Vaccine)	17
	복제 가능 바이러스벡터 백신 + 항원제시세포 (Replicating Viral Vector Vaccine + Antigen Presenting Cell)	2
	복제 불능 바이러스벡터 백신 + 항원제시세포 (Non-replicating Viral Vector Vaccine+ Antigen Presenting Cell)	1
핵산 백신 Nucleic vaccine	DNA 백신	11
	RNA 백신	18
단백질 기반 백신 Protein-based vaccine	아단위 단백질 백신 (Protein subunit vaccine)	38
	바이러스 유사입자 백신 (Virus Like Particle vaccine)	5

출처 : WHO COVID-19 vaccine tracker and landscape, 21.8.31,
Nature, 'The race for coronavirus vaccines:a graphical guide', 20.4.28

16) Nature, 'The race for coronavirus vaccines:a graphical guide', 20.4.28
17) CDC, COVID-19 webpage, 21.9.6
18) GAVI, 'There are four types of COVID-19 vaccines: here's how they work', 21.9.6
19) 식품의약품안전처 보도참고자료, '코로나19 백신의 특징 및 작용원리', 21.1.7

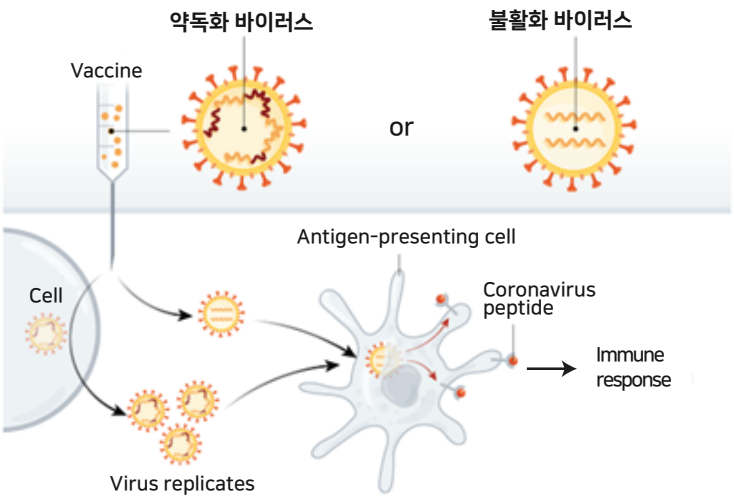
1.1 전체 바이러스 백신(Whole Virus Vaccine)[20][21]

전체 바이러스 백신(Whole Virus Vaccine)은 불활화되거나 약독화된 바이러스 자체를 이용하는 플랫폼으로 홍역, 소아마비 및 계절성 독감백신 등이 이와 같은 플랫폼을 이용해 개발되었다.

불활화 백신(Inactivated Vaccine)은 사백신(Killed-inactivated Vaccine)으로도 불리며, 포름알데히드(Formaldehyde)와 같은 화학물질 또는 열을 가하여 제조한 백신이다. 불활화 백신은 주로 유정란을 기반으로 하여 생산되나, 발열, 구토 및 유정란에 대한 알러지 반응 등 부작용이 발생할 수도 있다. 중국의 제약회사(시노팜 20.12.31, 시노백 21.2.6)에서 불활화 플랫폼을 이용한 코로나19 백신을 개발하여 상용화되었다.

약독화 백신(Attenuated Vaccine)은 질병을 덜 유발하는 변이가 되도록 동물 또는 인간 세포에서 오랜 기간 계대배양을 거치며 약화되어, 인체 내에서 증식이 잘 이루어지지 않지만 면역 시스템은 활성화시킬 수 있는 바이러스로 제조되는 백신이다. 인체 내에서 증식가능한 원래의 형태로 전환되는 부작용이 있을 수 있다. 현재 상용화된 코로나19 백신은 없으나 미국 Codagenix와 인도혈청연구소(Serum Institute of India)에서 약독화백신 후보물질 'COVI-VAC'의 개발을 진행 중이다.

〈그림 2〉 약독화 백신과 불활화 백신의 작용 원리



출처 : Nature, 'The race for coronavirus vaccines:a graphical guide', 20.4.28

1.2 바이러스벡터 백신(Viral Vector vaccine)

바이러스벡터 백신은 아데노바이러스 등 인체에 무해하도록 조작된 바이러스에 코로나19 스파이크 단백질 유전자를 삽입하여 인체 면역 시스템이 이를 인식하여 활성화 및 항체를 생산하도록 하는 것으로, 영국 AstraZeneca와 미국 J&J Janssen의 코로나19 백신이 상용화되었다.

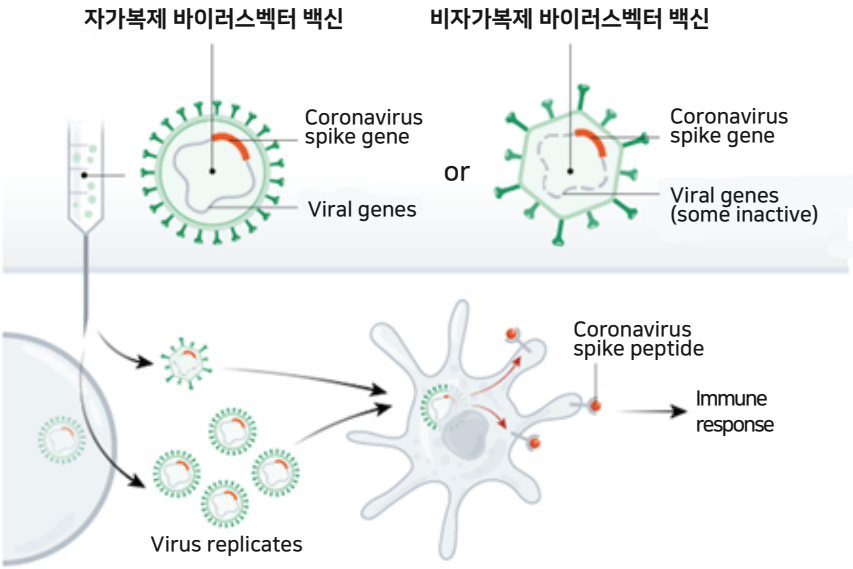
바이러스벡터 백신은 크게 복제 가능, 복제 불능, 단일 주기 바이러스의 3가지 유형으로 구분이 된다. 복제 가능 바이러스 벡터 백신(Replicating viral vector vaccine)은 세포 내에서 복제 가능한 유형의 바이러스벡터 백신으로 대체로 안전한 경향이 있으며 강력한 면역반응을 유발하지만, 벡터에 대한 기존의 면역이 백신의 효과를 감소시킬 수 있다.

20) Nature, 'The race for coronavirus vaccines:a graphical guide', 20.4.28

21) 한국바이오의약품협회, '2019 백신 기술정보 자료집', 19.12.10

복제 불능 바이러스벡터 백신(Non-replicating viral vector vaccine)은 세포 내에서 복제 불가능한 유형의 바이러스벡터 백신으로 장기 면역 유도를 위해서 추가접종(부스터샷)이 필요할 수도 있다. 단일 주기 바이러스 벡터 백신은 숙주 세포 내에서 증식이 가능하기 때문에 도입유전자 (transgene)의 발현을 증폭할 수 있지만, virus의 구조 단백질을 구성하는 유전자 일부가 결손되어 있어 감염성 있는 바이러스는 생성되지 않는 장점을 지니고 있다.

〈그림 3〉 자가복제 및 비자가복제 바이러스벡터 백신의 작용 원리



출처 : Nature, 'The race for coronavirus vaccines:a graphical guide', 20.4.28

1.3 핵산 백신(Nucleic Vaccine)

핵산 백신은 병원체 바이러스의 단백질에 대한 유전정보를 코딩하는 핵산(DNA 또는 RNA)을 인간 세포에 삽입하여 바이러스 단백질을 생성하게 하고, 인체 면역 시스템이 이를 인식하여 활성화 및 항체를 생산하도록 하는 백신이다.

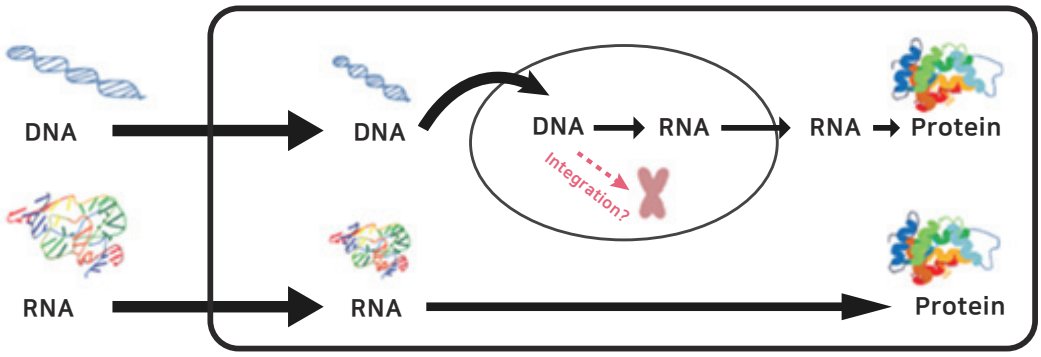
DNA 백신은 일반적으로 항원 또는 항체를 코딩하는 유전자를 가지고 있는 플라스미드 형태이며, 대량생산에 용이하고 신속한 개발이 가능하여 국가재난형 감염질환 백신(지카, 에볼라, 메르스 등이 개발 중임) 개발에 효율적인 형태로 간주되고 있다. 하지만 DNA 백신은 단백질로 발현되기 위해서 반드시 세포 안 핵으로 들어가야 하는데, 이 과정에서 숙주 DNA에 무작위로 끼어들거나 세포 안팎의 효소들에 의해 파괴될 수 있어 안전성 및 효율이 낮은 것으로 알려져 있다. 또한 체액성 면역반응(Humoral Immune Response)이 낮아 예방하고자 하는 감염원에 대해 충분한 중화 항체 생성이 되지 않을 수 있다. (그림4)

인도의 Zydus Cadila에서 개발한 코로나19 백신 'ZyCoV-D'가 인도에서 상용화되었으며, 국내 진원생명과학, 제넥신 및 미국 Inovio Pharmaceuticals/IVI가 국내에서 DNA 플랫폼을 이용한 코로나19 백신의 임상 1/2a상을 진행 중이다.[22)23)]

22) Reuters, 'India gives emergency approval for world's first COVID-19 DNA vaccine', 21.8.21

23) 의약품안전나라 임상시험 정보 웹페이지, 21.9.24

〈그림 4〉 DNA백신과 RNA백신의 작용기전 차이

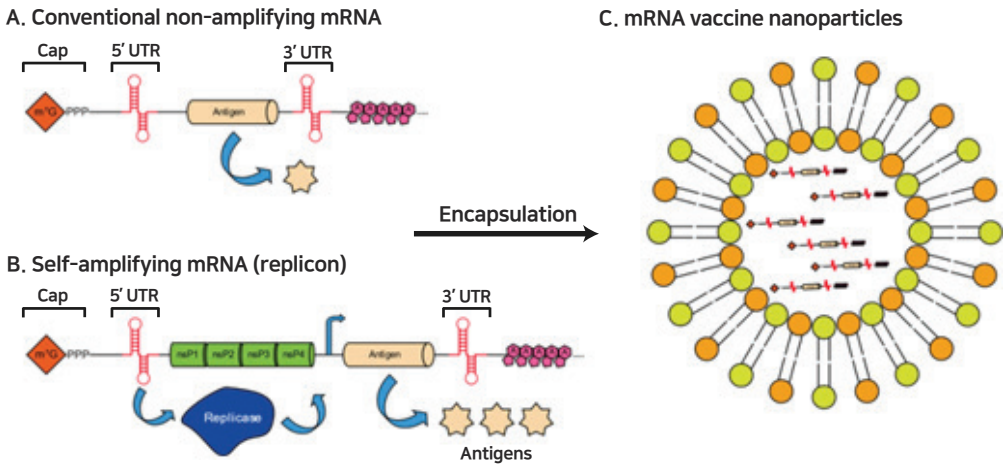


출처 : 한국바이오의약품협회, 넵백신 기술정보 자료집', 19.12.10

RNA 백신의 주요 형태로는 Non-replicon RNA(비자가복제 RNA, Conventional Non-amplifying mRNA)와 Self-replicon RNA(자가복제 mRNA, Self-amplifying mRNA)가 있으며, Lipid Nanoparticle(LNP)을 전달시스템으로 활용하여 개발된 Pfizer/BioNTech 및 Moderna의 mRNA 코로나19 백신이 상용화되었다.

RNA백신은 DNA 백신과 달리, 세포 내에서 핵으로 들어가야 할 필요가 없으므로 안전성이 높고 소량으로도 충분한 효과를 볼 수 있을 뿐만 아니라, 기존 백신과 대비하여 소규모의 시설로도 생산이 가능한 장점을 보유하고 있다.

〈그림 5〉 일반적인 두 종류의 mRNA 및 mRNA 백신 nanoparticle 모식도



출처 : 한국바이오의약품협회, '2019 백신 기술정보 자료집', 19.12.10

1.4 단백질 기반 백신(Protein-based Vaccine)

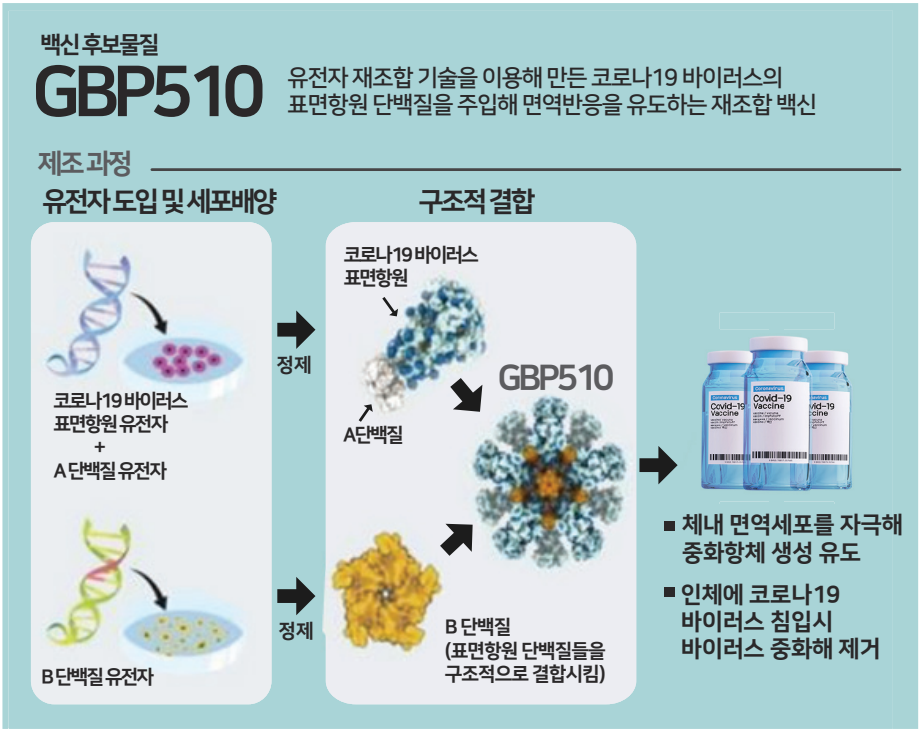
무세포 백신(Acellular Vaccines)이라고도 불리는 단백질 기반 백신은 코로나19 바이러스의 단백질을 직접

주입하는 아단위 단백질 또는 바이러스 유사입자를 이용하여 개발되고 있다.

아단위 단백질 백신(Protein Subunit Vaccine)은 유전자 재조합방식을 이용하여 바이러스의 표면항원 단백질을 생산, 직접 주입 후 면역반응을 유도하는 방식으로, 오랜 기간 검증된 안전한 백신 플랫폼이지만 면역원성이 전체 바이러스 백신(Whole Virus Vaccine)보다 낮아 면역증강제와 함께 제형화되어야 한다.

해당 기술로 연구 개발 중인 코로나19 백신인 미국 노바백스의 'NVX-CoV2373'는 '21.6.14 임상 3상 결과에서 90.4%의 예방효과를 보였다고 밝혔으며, 국내 SK바이오사이언스의 'GBP510'은 '21.8.10 임상 3상이 승인되어 '22년 상반기 상용화를 목표로 개발 중이다.[24)25)] 국내 유바이오로직스에서는 SARS-CoV-2 스파이크 단백질을 표적으로 하여 이에 대한 항체를 생성할 수 있도록 스파이크 단백질의 일부분인 RBD를 타겟항원한'EuCorVac-19'을 개발하여 현재 임상 1/2상을 진행중이다.[26)]

〈그림 6〉 SK바이오사이언스 코로나19 백신 원리



출처 : 매일경제, '코로나백신 임상3상 진입한 SK바이오 국내에 충분히 공급', 21.8.10

바이러스 유사 입자 백신(Virus-like Particle Vaccine)은 바이러스 표면항원을 바이러스와 유사한 입자 모양으로 만들어 면역반응을 유도하는 것으로, 빈 바이러스 껍질이 인체에 투여되면 코로나19 바이러스를 모방하지만 유전물질의 부재로 감염되지 않는 작용기전을 가진다.

대표적인 바이러스 유사 입자 백신은 인유두종바이러스(HPV)를 대상으로 한 자궁경부암백신(서바릭스, 가다실)

24) TheScienceTimes, '면역률90% 노바백스 백신의 원리', 21.6.28

25) 매일경제, '코로나백신 임상3상 진입한 SK바이오 국내에 충분히 공급', 21.8.10

26) 유바이오로직스 홈페이지, 21.9.24

이 있으며, 미국 Icosavax에서 해당 기술을 이용한 코로나19 백신을 개발 중에 있다

미국 Icosavax에서 개발 중인 코로나19 백신 'IVX-411'은 University of Washington의 Institute for Protein Design에서 개발된 것으로, Icosavax가 기술도입하여 임상 1상을 진행 중이다. 'IVX-411'는 SARS-CoV-2의 스파이크에서 유래한 단백질 조각을 컴퓨터로 디자인한 뒤 제작하는 백신으로, 설치류와 영장류 비임상시험에서 강력한 중화항체가가 유도됨을 확인하였으며 면역력 지속에 중요한 B세포 반응이 있었음을 확인하였다고 Icosavax는 발표하였다. Icosavax는 또한 동일한 플랫폼으로 SARS-CoV-2의 변이체를 예방하는 'IVX-421'를 개발 중에 있다.[27)28)]

〈표 6〉 코로나19 대응 주요 백신 플랫폼별 장단점

플랫폼	장점	단점
mRNA 백신	• 직접 감염원을 다루지 않아 안전성이 높음 • 신속한 개발 및 생산이 가능 • 소규모 GMP 시설로 저비용 생산 가능	• 생체 내 전달 비효율성으로 인해 별도의 전달기술 필요 • RNA 및 지질 나노입자의 불안정성으로 운송 · 관리 어려움
DNA 백신	• 직접 감염원을 다루지 않아 안정성이 높음 • 신속한 개발 및 생산이 가능 • 소규모 GMP 시설로 저비용 생산 가능 • 열에 대해 안정 • 기존 연구로 인체 안정성 검증	• 생체 내 전달의 비효율성 • 세포핵 내로 이동 필요
바이러스벡터 백신	• 메르스 등 신종 바이러스에 대한 우수한 전임상/임상 데이터 확보	• 벡터 자체가 면역반응을 일으킬 우려
아단위(서부유닛) 백신	• 직접 감염원을 다루지 않아 안정성이 높음 • 면역원성을 높이기 위한 면역증강제(adjuvant) 사용 가능	• 일부 부위만 발현하여 항원 또는 항원결정 부위(epitope)의 구조 손상 가능성 • 생산 시 고수율 확보가 필요 • 대량 배양시설 필요로 생산능력 제한
생백신(약독화)	• 기존 cGMP급 백신 생산 인프라 활용 가능	• 약독화 바이러스주를 확보하기 위해 장기간 계대 배양 필요 • 감염성이 있는 살아있는 바이러스를 사용하여 독성 재획득 우려
사백신(불활성화)	• 기존 cGMP급 백신 생산 인프라 활용 가능 • 면역원성을 높이기 위한 면역증강제(adjuvant) 사용 가능	• 불활성화 과정에서 항원 또는 항원결정부위(epitope)의 구조 손상 가능성

출처 : KISTEP 기술동향브리프, '백신 플랫폼 기술', 2021.08

27) Icosavax webpages, 21.9.24

28) MedCityNews, 'Icosavax Lands $100M to take its virus-like particle vaccines into clinical trials', 21.4.7

2. 코로나19 mRNA 백신과 LNP

– 한국과학기술연구원 방은경 박사 전문가 기고 –

[저자소개]

이름 : 방은경

소속 : 한국과학기술연구원 뇌과학연구소 뇌과학운영단

직위 : 선임연구원

약력

2010 포항공과대학교 post-doc.

2011 – 2013 제네바대학교 post-doc.

2013 – 2014 한국과학기술연구원 Star post-doc.

2014 – 2018 한국과학기술연구원 대통령 post-doc.

2018 – 현재 한국과학기술연구원 선임연구원

주요 연구 내용 :

핵산 및 뉴클레오시드의 화학적 변형에 관한 연구

고분자 혹은 단분자 지질을 이용한 RNA 기반 유전자 치료제 전달시스템 개발에 관한 연구

백신의 면역증강제로 사용하는 ssRNA 및 mRNA 백신의 전달을 위한 지질나노입자 개발 연구

- (논문) Park, H.-J.; Bang, E.-K et al, . "Nanoformulated Single-stranded RNA-based Adjuvant with a Coordinative Amphiphile as an Effective Stabilizer to Induce a Humoral Immune Response by Activation of Antigen-presenting Cells", Angew. Chem. Int. Ed. 2020, 29, 11540.
- (논문) Kim, J. B.; Lee, Y. M.; Ryu, J.; Lee, E.; Kim, W. J.; Keum, G. C.; Bang, E.-K. "Coordinative Amphiphiles as Tunable siRNA Transporters", Bioconjugate Chem. 2016, 27, 1850–1856.
- (특허) Keun, G.; Bang, E.-K.; et al, "안정화된 핵산 면역증강제를 함유 하는 약학조성물", Kor. Patent 10-2264536, (2021. 06. 08)
- (특허) Keum, G.; Bang, E.-K.; Kim, J. B. Novel Zn-DPA complex compounds and siRNA delivery systems containing the same (신규의 Zn-DPA 착 화합물과 이를 포함하는 siRNA 전달 시스템), USA Patent 10,190,120 (2019. 01. 29)
- (특허) Keum, G.; Bang, E.-K.; Kim, J. B. "신규 Zn-DPA 착화합물 및 이를 포함하는 siRNA 전달시스 템", Kor. Patent 10-182445 (2018. 01. 26)

2.1 mRNA 백신 및 LNP 기술 개요

2.1.1 mRNA 백신 개요

mRNA 백신은 항원을 코딩하는 mRNA를 인체 내에 주입하여 항원을 생산하는 방식이다. mRNA 백신은 단기간 내 대량 생산이 가능하며 체액성 면역과 세포성 면역을 모두 유도하는 장점이 있다. 이에 따라 전 세계적인 코로나19 팬데믹 상황에서 가장 초기에 허가된 백신(미FDA '20.12.11 허가) 중 하나가 되었고, 현재 두 번째로

많은 국가에서 상용화('21.9.27 기준 100개 국가)되어 접종되고 있다. 다만, 생체 내 가수분해 효소에 의해 쉽게 분해되고, 세포 투과성면에서 생체 내 전달이 어려워 전달체없이 mRNA 단독으로는 생백신 대비 면역 반응이 낮게 나타난다는 약점이 있다.

2.1.2 mRNA 백신 개발 역사

980년대 후반 mRNA 백신에 대한 개념이 처음으로 소개되었으나 낮은 안정성과 전달력의 문제로 당시에는 크게 발전하지 못하였다. 2000년대에 들어서 RNA 간섭현상을 비롯한 RNA 기반의 유전자 치료제들이 각광을 받게 되고 백신의 체내 전달 기술이 발전함에 따라 mRNA 백신 기술도 더불어 발전하였다. mRNA 백신은 암백신으로 먼저 개발되어 환자에 적용되었고, 이후 지카, 광견병, 인플루엔자 등 다양한 감염병으로 임상이 진행되었으며 코로나19 팬데믹을 계기로 코로나19 백신으로서 처음 개발되어 FDA에 긴급사용 승인을 받았다.[29]

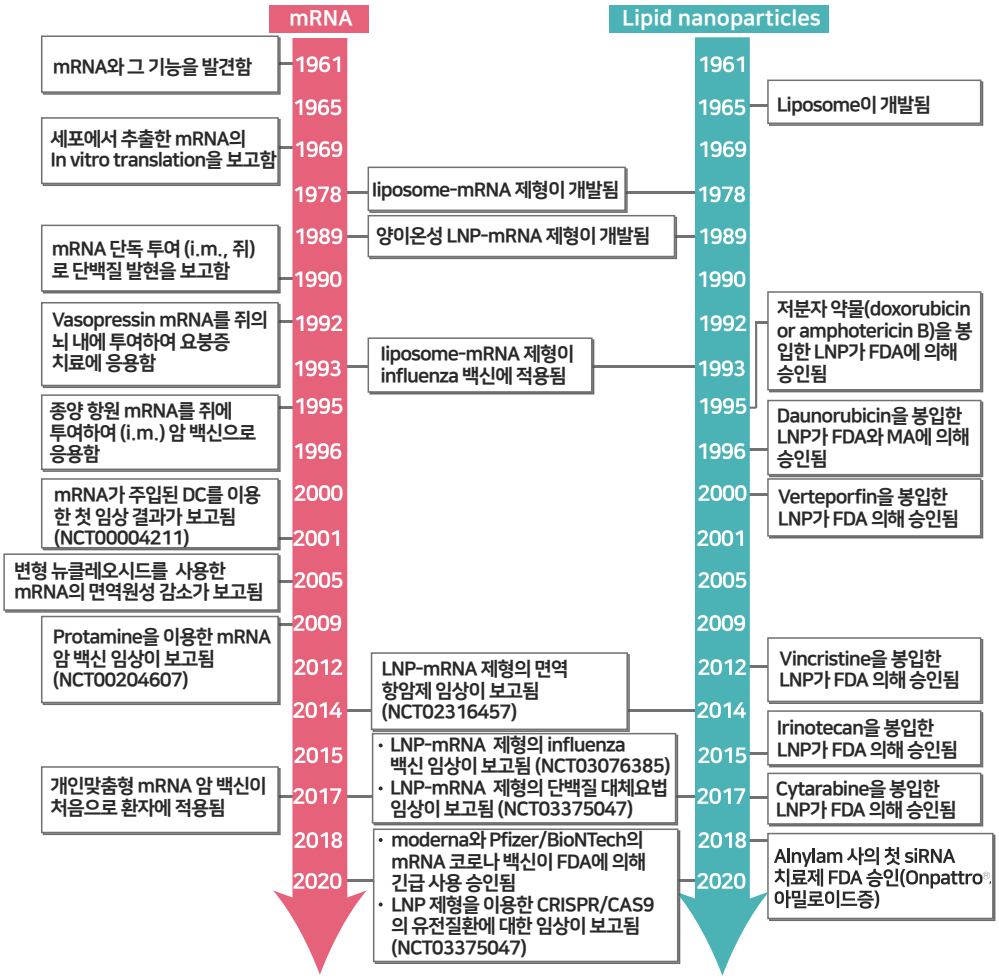
mRNA 백신의 전달 기술은 초기에는 양이온성 지질 (cationic lipid) 등 플라스미드 DNA 전달을 위해 개발된 물질이 먼저 사용하였으며, 이후 고분자, 덴드리머 등 다양한 물질 기반의 전달체를 사용하여 연구되었다.

2009년, Alnylam은 캐나다 University of British Columbia(UBC)와 공동으로 연구한 siRNA의 생체 내 전달을 위한 지질나노입자 (Lipid nanoparticle, LNP)를 'Rational design of cationic lipids for siRNA delivery' (Nature Biotechnology, '10. 1. 17), "Maximizing the Potency of siRNA Lipid Nanoparticles for Hepatic Gene Silencing In Vivo"(Angew. Chem. Int. Ed. '12. 7. 10) 발표하였다. 이 결과를 바탕으로 2018년 Alnylam은 간질환(아밀로이드증) 치료제로서 첫 siRNA 기반 신약 (ONPATTRO®)에 대해 FDA 승인을 받고, 이어 2019년 급성 간 포르피린증 치료제로서 N-아세틸갈락토사이드가 결합된 형태의 siRNA 기반 신약 (Givlaari)의 FDA 승인을 받았다. 특히 코로나19 mRNA 백신의 전달 제형은 상기한 ONPATTRO®의 전달 제형과 거의 유사한 구성을 가진다.

'Lipid nanoparticles for mRNA delivery'(Nature, '21.8.10) 는 mRNA 전달에 사용되는 대표적인 이온화 지질을 정리하고 지질 나노입자 개발 과정의 주요 단계를 설명하고 있으며, mRNA 및 지질 나노 입자 개발을 위한 몇 가지 주요 이정표의 타임 라인을 아래와 같이 요약하고 있다. (그림 7)

29) R. Verbeke et al. Nano Today, 2019, 38: 100766.

〈그림 7〉 mRNA 백신 및 LNP 개발의 흐름



출처 : Nature, 'Lipid nanoparticles for mRNA delivery', 21.8.10, 한국바이오의약품협회 가공

2.1.3 코로나19 mRNA 백신 특성

현재까지 상용화된 코로나19 mRNA 백신은 모더나와 화이자/바이오엔텍 백신들로, "Nanomaterial Delivery Systems for mRNA Vaccines"[30]에서 제조사별 mRNA 백신의 특징을 표7과 같이 정리하고 있다.

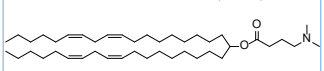
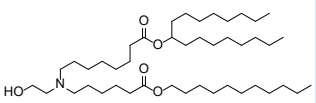
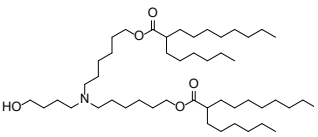
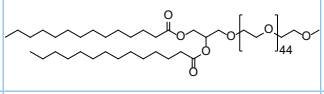
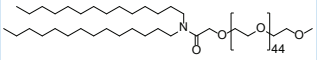
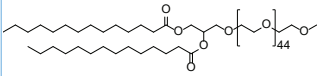
30) Vaccines (Basel). 2021 Jan 19:9(1):65. doi: 10.3390/vaccines9010065.

〈표 7〉 제조사별 mRNA 백신 비교

	모더나 (mRNA-1273)	화이자/바이오엔텍 (BNT162b2)
면역원	membrane bound prefusion stabilized spike	membrane bound prefusion stabilized spike
플랫폼	기본 비복제 mRNA	기본 비복제 mRNA
뉴클레오시드 변형	*N*1-methylpseudouridine (m1Ψ) modified	*N*1-methylpseudouridine (m1Ψ) modified
Capping 방법 (Cap1)	2'-*O*-methyltransferase (vaccinia capping enzyme)	Cleancap AG (3'-OMe)
mRNA Dose	100 μg/회 (4주 간격 2회)	30 μg (3-4주 간격 2회)
전달제형	LNP	LNP
보관	-25 ~ -15 °C	-80 ~ -60 °C (-25 ~ -15 °C for 2 weeks)

출처 : M. D. Buschmann et al, Vaccines, 2021, 9: 65.

〈표 8〉 ONPATTRO® 대비 LNP 제형 비교

	Alnylam (ONPATTRO®)	모더나 (mRNA-1273)	화이자/바이오엔텍 (BNT162b2)
이온화지질	DLin-MC3-DMA (50%) 	SM-102 (50%) 	ALC-0315 (46.3%) 
인지질	DSPC (10%) (Distearoyl phosphatidylcholine)	DSPC (10%) (Distearoyl phosphatidylcholine)	DSPC (9.4%) (Distearoyl phosphatidylcholine)
PEG 지질	DMG-PEG2000 (1.5%) 	ALC-0159 (1.5%) 	DMG-PEG2000 (1.6%) 
콜레스테롤	Cholesterol (38.5%)	Cholesterol (38.5%)	Cholesterol (42.7%)
*N/P 비율	3	6	6
버퍼 조성	phosphate phosphate sodium phosphate sodium chloride	Tris(tromethamine) sodium acetate sucrose	potassium dihydrogen phosphate disodium hydrogen phosphate potassium chloride sodium chloride sucrose

*N/P 비율: 이온화지질의 양전하를 띄게 될 질소의 개수를 RNA의 인산기의 개수로 나눈 값

출처 : M. D. Buschmann et al, Vaccines, 2021, 9: 65.

L. Schoenmaker et al, Int. J. Pharm. 2021, 601: 120586.

앞서 설명된 것처럼 Alnylam의 간질환 치료제인 ONPATTRO® 가 현재 상용화된 mRNA 백신들의 LNP 제형과 유사한 구성을 가지고 있어, 'Nanomaterial Delivery Systems for mRNA Vaccines'(Vaccines, '21.1.19)과 'mRNA-lipid nanoparticle COVID-19 vaccines:Structure and stability'(Int. J. Pharm, '21.5.15)의 논문들에서 설명된 부분을 정리하였다.

N/P 비율은 RNA에 대한 지질의 비율을 양이온을 띄는 이온화 지질 기준으로 정한 것이다. N/P 비율이 증가할수록 이온화 지질의 양이 증가하므로 일반적으로 표면전하가 커지고 입자가 단단해지는 경향을 띤다. 최적의 전달 및 방출 효율을 가지는 N/P 비율은 RNA의 종류에 따라 달라지는데, siRNA 치료제인 ONPATTRO®의 경우 N/P 비율을 3으로, 코로나19 mRNA 백신은 N/P 비율을 6으로 보고하고 있다. 이는 동일한 질량의 RNA에 대하여 siRNA가 mRNA 대비 제형화를 위한 지질의 양이 절반 가량 감소한다는 뜻인데, 길고 유연한 구조의 mRNA 보다 작고 콤팩트한 구조인 siRNA를 제형화할 때 더 적은 양의 지질이 소요되는 것으로 해석할 수 있다. Sucrose는 일반적으로 동결 시 나노 제형의 구조적 변화를 최소화하기 위하여 사용되며, 이는 코로나 mRNA 백신 제형이 동결상태에서 유통되기 때문에 사용된 것으로 보인다. Sucrose를 사용하지 않는 ONPATTRO®는 냉장 상태에서 유통 및 보관이 이루어지며 냉동 시 폐기할 것을 권고하고 있다.

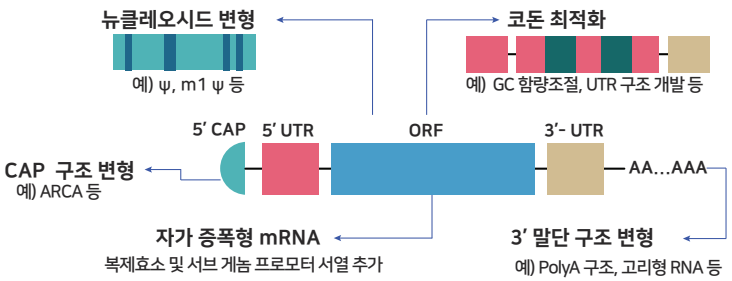
2.2 mRNA 백신 기술 현황

2.2.1 mRNA 백신 작용 기전

2.2.1.1 기본형 [선형 비복제 (non-amplyfing)] mRNA

선형 비복제(non-amplyfing) mRNA는 일반적인 mRNA와 동일한 구조로, 기본형의 구조에 해당하며. 5′-Cap, 3′-, 5′- UTR (Untranslated region), ORF (Open reading frame), 3′- poly A tail로 구성된다. 각 구성에 어떤 서열을 사용하고, 어떻게 디자인하는지에 따라 항원 생성 효율에 크게 영향을 끼치므로 최적의 항원 생성 효율을 가지는 고유의 플랫폼 확보가 관건이다. 모더나, 화이자/바이오엔텍의 코로나19 mRNA 백신의 플랫폼은 기본형 mRNA를 사용하여 개발되었다.[31)32)]

〈그림 8〉 mRNA 백신의 구조 및 변형



출처: R. Verbeke et al. Nano Today, 2019, 38: 100766.

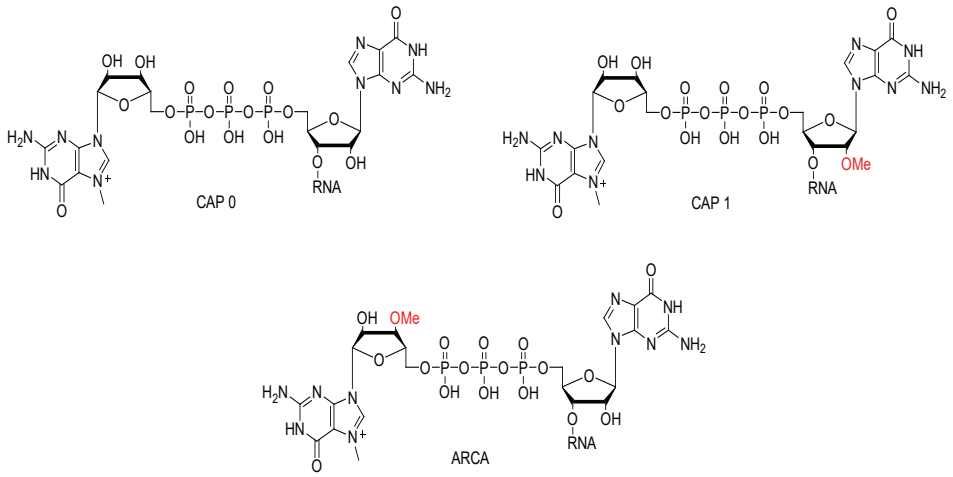
기본형 mRNA 백신의 인체 내 단백질 발현은 Cap에 의존적으로 이루어지고, Cap의 종류는 항원 단백질의 발현 효율에 영향을 주며, 세포 내 RNA 분해효소에 대한 보호 효과가 있다. 일반적으로 사용되는 Cap의 구조는 Cap0, Cap1, ARCA (Anti reverse cap analogue)등이 있다. Cap0는 N7-methylguanosine (m7G)의 5′이 RNA

31) R. Verbeke et al. Nano Today, 2019, 38: 100766.

32) K. D. Nance et al, ACS Cent. Sci. 2021, 7:748.

의 5′과 triphosphate 형태로 연결된 구조를 말하며 가장 전형적인 Cap 구조로서 mtGppp로 표현된다. 화이자/바이오엔텍의 mRNA 백신에서는 m7(3′-OMeG)(5′)ppp(5′)(2′-OMeA)pG을 사용하였는데 이는 Cap1으로 분류된다. Cap1 구조는 m7Gppp 이후의 뉴클레오시드가 2′- OMe를 가지는 구조를 말한다. 상용화된 Capping 시약 들 중 Cleancap (Trilink Bio Technologies, https://www.trilinkbi[;-otech.com/cleancap/)은 현재 가장 높은 효율로 단백질을 생산한다고 알려져 있으며 이는 화이자/바이오엔텍의 mRNA 백신 제작에도 사용되었다.

〈그림 9〉 CAP의 구조



Cap 의존적인 번역과정에서 Cap은 단백질 합성을 개시하기 위한 중요한 부위로서 작용한다. 대부분의 진핵세포는 Cap 의존적인 번역과정을 거치므로 기본형 mRNA 플랫폼에서 보다 효율적인 Cap 구조를 개발하는 것은 아주 유용하다.

특정한 mRNA의 구조는 Cap이 없어도 리보솜에 결합하여 단백질 합성을 개시할 수 있게 하는데, 대표적으로 IRES (Internal Ribosome Entry Site) 구조는 Cap 의존적인 번역이 손상되었을 때 작용하여 생리학적으로 중요한 역할을 담당한다. 이 IRES 구조로 기본형 mRNA의 Cap을 대체한 mRNA 백신 플랫폼이 개발된 바 있다[33)34)]

기본형 mRNA 백신의 5′-, 3′- UTR은 리보솜과 결합하여 항원 발현 효율과 안정성에 영향을 준다. 화이자/바이오엔텍 mRNA 백신은 GC 함량 및 stem의 길이와 위치 등을 조절하여 최적화된 Kozak 서열을 포함하는 β- globin의 5′- UTR 구조를 사용한다.[35)] 또한 스크리닝을 통해 선별된 단백질 발현 효율 및 mRNA의 안정성을 증대시키는 3'- UTR 서열을 사용하였다.[36)]

Open reading frame (ORF)은 항원의 유전정보를 가지고 있는 부분으로서, 세 개의 코돈이 하나의 아미노산을 지정하므로 발현 효율을 높이기 위하여 코돈의 최적화가 필요하다. 면역원으로 정하는 mRNA의 초기 서열은 바이러스로부터 유래된 것인데, 일반적으로 바이러스가 주로 사용하는 코돈과 인체에서 주로 사용하는 코돈의 종류는 다르다. 이 때문에 인체 내에서 mRNA의 발현 효율을 증대시키기 위하여 인체 내에서 주로 발견되고 사용되는

33) M. E. Filbin, Curr. Opin. Struct. Biol. 2009, 19: 267.

34) H. W. Kwak et al, Vaccine, 2019, 37: 5191.

35) J. R. Babendure, et al, RNA, 2006, 12: 851.

36) A. G. Orlandini von Niessen, et al, Mol. Ther, 2019, 27: 824.

코돈을 이용하여 최적화하는 과정을 거친다. 예를 들어 화이자/바이오엔텍에서 사용한 면역원 단백질에는 40개의 Arg가 존재하는데, 본래 바이러스의 유전자는 30개의 AGR 코돈과 12개의 CGN 코돈으로 구성되어 있으나, 화이자/바이오엔텍의 mRNA 백신에는 인체에서 주로 사용하는 CGN 코돈을 8개 늘려 20개를 사용하는 것이다.[37)]

poly (A) tail은 세포 내 RNA 분해효소에 대한 보호 효과를 주는 동시에 그 길이에 따라 항원 발현 효율이 달라진다. 화이자/바이오엔텍의 mRNA 백신에서는 100개의 아데노신을 30개와 70개로 분할하여 디자인하였는데, 이 경우 poly (A) tail이 한번에 길게 이어진 경우보다 단백질의 발현 효율이 증대되었다고 한다. 이는 mRNA의 주형이 되는 pDNA를 생산하는 과정에서 pDNA가 poly(A) 서열을 포함하는 경우 유전자 재조합에 의해 poly (A)의 길이가 급격히 짧아지는 경향을 보이는 반면, 두 그룹의 짧은 poly (A)를 다른 서열로 연결한 경우 단백질 발현 효율에 영향을 주지 않으면서 pDNA에서의 유전자 재조합도 방지할 수 있었다는 연구 결과에 근거한다. [38)]

〈표 9〉 화이자/바이오엔텍의 코로나 19 mRNA 백신 플랫폼의 구성

구분	내용
사이즈	4284 nt
Capping	5′-cap (m7(3′OMeG)(5′)ppp(5′)(2′OMeA)pG
5'-UTR	최적화된 Kozak 서열을 가지는 human α-globlin의 5'-UTR 구조가 사용됨
3'-UTR	mRNA의 AES (amino-terminal enhancer of split) 구조와 미토콘드리아 12S rRNA 구조에서 가져온 두 종류의 서열이 조합됨.
poly A	100개의 아데노신을 30개와 70개로 분할하여 디자인함.

출처 : K. D. Nance et al, ACS Cent. Sci. 2021, 7:748.

2.2.1.2 자가 증폭형 (self-amplyfing) mRNA

자가 증폭형 (self-amplyfing) mRNA는 RNA의 ORF 영역 앞에 알파 바이러스의 replicase 서열을 삽입하여 ORF 영역을 자가 복제하도록 디자인한 플랫폼으로 항원 생산 능력이 증가하는 특징이 있어 적은 양을 투여할 수 있는 장점이 있다. 예방용 백신으로의 개발을 위해서는 적절한 양의 항원을 생산하도록 조절하는 것이 관건이다. Arcturus, Imperial College, GSK, Norvatis, BioNTec 등이 현재 자가 증폭형 mRNA 플랫폼을 이용한 코로나 19 mRNA 백신을 개발하고 있다.[39)]

자가 증폭형 mRNA 플랫폼의 발전된 형태로 replicase를 발현하는 mRNA를 별도로 넣어줌으로써 항원 코딩 RNA의 투여량을 조절하거나 두 가지 이상의 항원을 사용할 수 있도록 디자인된 Trans-amplifying mRNA 플랫폼이 있다.[40)]

37) X. Xia, Vaccines (Basel), 2021, 9: 734.

38) Z. Trepotec, et al, RNA, 2019, 25: 507.

39) J. B. Sandbrink et al, Front. Immunol, 2020, 11: 608460.

40) T. Beissert, et al. Mol. Ther. 2020, 28: 119.

〈그림 10〉 기본 mRNA 플랫폼과 자가 증폭형 mRNA 플랫폼 비교, GOI:Gene of Interest



출처 : J. B. Sandbrink et al, Front. Immunol, 2020, 11: 608460.

2.2.1.3 고리형 (circular) mRNA

고리형 (cirdular) mRNA는 mRNA의 가수분해 효소 중 생체 내에 다수 존재하는 endonuclease에 대한 저항성을 가지므로 기본형의 mRNA보다 안정한 구조의 플랫폼이다. 고리형 mRNA는 5'말단이 존재하지 않으므로 cap 구조 대신 IRES 구조를 사용하여 단백질의 발현을 유도한다.

고리형의 구조를 이루기 위하여 선형의 mRNA를 ligation 하거나 self-splicing group I intron을 도입하여 설계한다. 고리형의 RNA는 암 등 비정상적인 환경에서 자연적으로 관찰되기도 하여 부작용 등에 대하여 심도 있는 연구가 필요하다.

최근 중국 북경대 Wensheng Wei 교수 그룹에서 SARS-CoV-2에 대한 고리형 mRNA 백신에 대한 마우스 실험 결과를 BioRxiv에 공개한 바 있다.[41)42)]

2.2.2 mRNA 백신 효율성

우리 체내에 들어온 RNA는 toll like receptor (TLR) agonist로 작용하여 사이토카인의 방출을 유도하고 결과적으로 DC의 성숙화를 돕는 면역원성을 가지고 있다. mRNA 백신 또한 이러한 기작으로 작동할 수 있으며, mRNA 백신의 면역원성은 DC의 성숙화를 도와 항체 생성에 도움을 주는 듯하지만 mRNA 백신을 바이러스 RNA로 인지하여 분해하려는 기작이 동시에 작동하게 되므로 결과적으로 항원 생산 효율이 낮아지게 된다.[43)] 즉 mRNA 백신 효율을 높이기 위해서는 mRNA 백신의 면역원성을 조절이 필수적이며 다양한 방법들이 연구 중이다.

mRNA 백신의 면역원성을 조절하기 위한 방법들로는, ① dsRNA가 ssRNA에 비하여 면역원성이 크므로 생산 과정에서 발생하는 dsRNA 부산물을 효율적으로 제거하거나, ② 2차 구조를 최소화하는 서열로 디자인하거나, ③ 변형 뉴클레오시드를 도입하는 등의 방향으로 연구가 진행되고 있다. 이중 변형 뉴클레오시드를 사용하는 방법이 상용화되어 있으며[44)], 가능한 변형 뉴클레오시드로는 pseudouridine, 5-methylcytidine, N1-methylpseudouridine (m1Ψ) 등이 보고되었다. 특히 N1-methylpseudouridine (m1Ψ)는 모더나 및 화이자/바이오엔텍에서 코로나 19 mRNA 백신에 사용하고 있다.[45)] 삽입되는 변형 뉴클레오시드는 mRNA의 면역원성을 조절하는 동시에 IVT(in vitro transcription) 과정에서 mRNA 합성 효율을 유지해야 하며, 또한 mRNA의 번역과정을 방해하지 않는 조건을 만족해야 한다.

41) L. Qu et al, bioRxiv. 2021.03.16.435594.

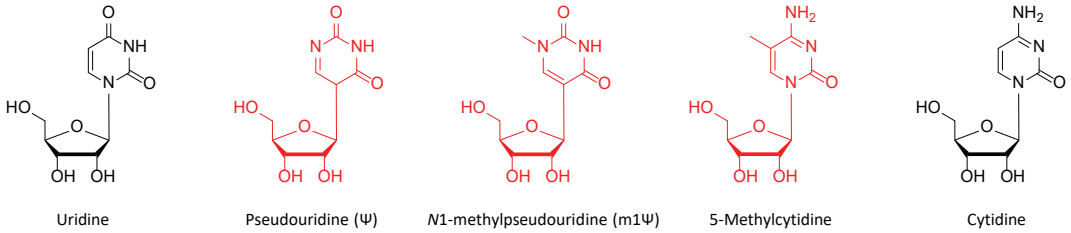
42) R. A. Wesselhoeft et al, Nat. Commun. 2018, 9: 2629.

43) N. Pardi et al, Nat. Rev. Drug Discov. 2018, 17: 261.

44) K. D. Nance et al, ACS Cent. Sci. 2021, 7:748.

45) M. D. Buschmann et al, Vaccines, 2021, 9: 65.

〈그림 11〉 변형 뉴클레오시드(붉은색)의 구조



2.2.3 mRNA 백신의 안전성 향상[46]

mRNA의 생체 내 투여를 위한 전달체 기술의 향상으로 백신의 안정성이 보완되고 있으며 프로타민, 덴드리머, 고분자 등 다양한 물질 기반의 전달 기술이 연구 및 개발되고 있다.

2.2.3.1 프로타민

아르기닌을 다량 포함하고 있는 양전하의 핵단백질인 프로타민은 mRNA와 정전기적 인력으로 강하게 결합하여 초기 mRNA 안정화제로 많이 쓰였다. 프로타민은 RNA와 강하게 결합하여 RNA를 가수분해효소로부터 안전하게 보호하지만, 지나치게 강한 결합력으로 인해 단백질의 발현에 제한을 주기도 하여 이를 보완하기 위해 PEG-지질 등과 혼용되기도 한다. 프로타민은 큐어백의 RNActive® 백신 플랫폼[47][48]에 쓰였으며, 이를 이용하여 전립선암[49]과 흑색종 백신[50]의 임상시험 및 인플루엔자 A백신의 비임상시험[51]이 보고된 바 있다.

2.2.3.2 덴드리머

덴드리머는 중심을 기준으로 나뭇가지 형태의 규칙적이고 반복된 구조를 가지는 구형의 거대분자로서, 양이온성의 덴드리머는 RNA와 결합하여 전달체의 역할을 하기도 한다. 핵산 전달에 사용되는 대표적인 덴드리머로는 polyamidoamine (PAMAM), polypropyleneamine가 있다. 하지만 덴드리머의 가지 형태 구조는 분해가 느리고 독성을 유발하는 단점이 있어, 생분해성이 있는 덴드리머의 개발이 요구된다.

Ethylenediamine 코어를 가지는 PAMAM 기반의 이온화 덴드리머와 PEG-지질을 함께 사용한 자기복제형 mRNA 백신 플랫폼이 에볼라, H1N1 인플루엔자, 톡소-플라즈마, 지카 바이러스에 대한 응용 연구로서 보고된 바 있다.[52]

2.2.3.3 고분자

핵산 전달에 이용되는 양이온성 고분자는 PEI, PBAE, APEs, Polyaspartamide, Chitosan-coated PLGA nanoparticle 등 다양한 종류가 있다. [53][54][55][56][57]

46) N. Pardi et al, Nat. Rev. Drug Discov. 2018, 17: 261.
47) F. Von Der Mülbe et al, 2004-03-03, EP 1392341,
48) F. Von Der Mülbe et al, 2005-12-14, EP 1604688.
49) L. A. Talarico et al, J. Immunother. Cancer, 2015, 3: 326.
50) B. Weide, J. Immunother. 2009, 32: 498.
51) B. Petsch, Nat. Biotech. 2012, 30: 1210.
52) J. S. Chahal, et al, ,Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2016, 113; E4133.
53) S. Uchida, et al, Mol. Pharmaceutics 2020, 17:3654.
54) P. S. Kowalski, et al. Mol. Ther. 2019, 27: 710.
55) V. Durán et al. Nanomedicine, 2019, 21: 102073.
56) P. S. Kowalski, et al. Adv. Mater. 2018, 30:1801151.
57) U. Sahin, et al. Nature, 2017, 547: 222,

PEI (polyethyleneimine)는 고전적인 양이온성 고분자로서 정전기적 인력으로 RNA와 강하게 결합하지만 세포독성이 강하여 in vivo mRNA 전달에 사용된 바는 없다. PBAE (poly(β-amino)ester)는 대표적인 생분해성 고분자로서 PEI에 비해 독성이 약하여 in vivo 전달 및 흡입을 통해 mRNA를 폐로 전달한 연구결과가 보고된 바 있다. PEG-lipid와 함께 나노입자 형태로 제형화하면 혈청 안정성이 높아져 in vivo에 적합해 진다는 보고가 있으며, poly(caprolactone)과 block-co-polymer로 사용한 예도 보고되었다. APEs (Amino Polyesters)는 3차 amino alcohol로부터 낮은 분산도로 합성 가능한 생분해성 고분자로서 조직에 선택적으로 mRNA의 전달 가능한 연구결과가 보고된 바 있다. Polyaspartamide는 pKa 〈 5.5 의 기능기를 가지는 변형 펩타이드 고분자로서 엔도솜 탈출(endosomal escape)을 도와 전달효율을 증진시키지만 세포질에서 RNA의 안정화 효과가 떨어진다는 보고가 있다. Chitosan-coated PLGA nanoparticle는 생체 친화적 분해 산물을 동반하는 생분해성을 가지는 고분자로서 엔도솜 탈출 효율을 증진시켜 임상 적용을 꾀하는 방향으로 개발이 진행되고 있다.

고분자는 단독으로 mRNA와 제형화하여 사용하기도 하지만 지질과 고분자를 적절히 혼합한 형태의 lipopolyplex로 제형화하여 시너지 효과를 얻기도 한다.

2.2.3.4 기타 그 외

그 외 mRNA 백신의 안전성을 향상하는 방식으로 수지상 세포(Dendritic Cell, DC)의 생체 외 전달 및 엑소좀을 이용하는 방법이 있다. 환자로부터 추출한 DC에 전기천, 공법으로 mRNA를 주입한 뒤, 이를 환자에 적용하여 암백신으로 활용한 예가 있다.[58)59)] 또한 엑소좀에 모세포에서 유래된 단백질 및 대사산물 등을 포함하여 표적화 전달 등에 이용할 수 있다. 엑소좀에 의한 안전성 향상 방식은 비교적 최근 mRNA 전달체로의 응용이 보고되고 있다.[60)61)]

이 밖에도 세포투과성 펩타이드, 무기 및 금속 나노입자 등 mRNA 백신의 안전성 향상을 위한 다양한 물질이 보고되고 있다.

2.2.4 mRNA 백신 산업 현황 및 기술 동향

2.2.4.1 해외 mRNA 기반 치료제·백신 시장 규모 및 현황

한경닷컴에서는 미국 경제 매체 마켓워치의 분석을 인용하여, mRNA 치료제 및 백신 시장 규모는 2020년 11억 7000만 달러(약 1조 3300억 원)에서 2026년까지 연평균 8.7% 이상 성장해 21억 2000만 달러에 이를 것으로 전망되는 것으로 보고하였다.[62)]

백신 산업의 글로벌 대표 기업들로는 Merk&Co. GSK, Pfizer, Sanofi 등이 있으며 코로나 이전 전 세계 시장의 85% 이상의 비중을 차지하고 있다. 하지만 코로나19 mRNA 백신이 전통 백신 시장의 판도를 완전히 변화시킴에 따라 모더나와 화이자/바이오엔텍 등이 시장을 선점하는 양상을 보인다. 피어스 파마는 화이자/바이오엔텍이 2021년 1/4 분기에 24억 7천만 달러의 매출을 올렸으며 이를 바탕으로 1년 동안 150억 달러의 매출을 올릴 것으로 예상하고 있다고 밝혔다. 더불어 올해 18억회 분량의 백신을 제공하기로 하고 이미 2022년 이후의 주문을 받고 있으며, 최근 유럽은 2023년까지 18억 달러의 큰 주문을 체결하였다고 보고하였다.[63)] 이처럼 mRNA 백신 분야에서 모더나, 바이오엔텍, 큐어백 등의 선전이 예상되며, 많은 기업들이 mRNA 백신 플랫폼을 이용한 암백신 개발에도 박차를 가하고 있다.

58) Y. Z. Gu, et al. Acta Phamacologica Sinica, 2020, 41: 959.

59) Y. Wang, et al. Molecular Cancer, 2021, 20:33.

60) W. Sun et al. Mol. Ther.-Nucleic Acids, 2020, 20:558.

61) Z. Yang, et al. Nat. Biomedical Engineering, 2020, 4: 69.

62) https://www.hankyung.com/it/article/202011023843i

63) https://www.fiercepharma.com/pharma/biontech-eu12-4b-potential-2021-covid-vaccine-sales-aspires-t o-global-immunotherapy

2.2.4.2 국내 mRNA 기업 동향

국내에서는 에스티팜, GC 녹십자, SK바이오사이언스, 한미약품, 진원생명과학, 아이진, 알엔에이진, 큐라티스, 삼성바이오로직스 등이 mRNA 백신을 개발 혹은 위탁 생산 중인 것으로 알려져 있다.

에스티팜은 자체 원료 생산력을 보유하고, Genevent의 LNP 제조 기술을 도입하였다.[64] GC녹십자는 완제백신 4억 도즈 생산이 가능한 cGMP 수준의 생산설비를 완비하였고, 한미약품은 mRNA 백신의 핵심원료 3종(이온화 지질, PEG-지질, cap시약)을 연간 1억 도즈까지 생산 가능하다고 발표했다.[65] GC녹십자와 한미약품은 에스티팜과 함께 mRNA 백신 개발을 위한 컨소시엄을 구축하였다. 진원생명과학은 DNA 백신 기술을 기반으로 하여 mRNA 백신 플랫폼 개발 및 대량생산 공정 확보에 박차를 가하고 있으며[66], 아이진은 2021년 8월 31일 국내 1/2a상 임상진행을 승인받아 9월부터 임상시험을 시작하였다.[67] 알엔에이진은 고유의 플랫폼과 전달기술을 가지고 코로나19 펜데믹 이전부터 mRNA 백신을 개발해왔으나 임상시험 단계에는 진입하지 않았다. 큐라티스는 미국 HDT바이오와 공동 개발 중인 mRNA 코로나19 백신 'QTP104'의 생산 위탁 MOU를 체결하였으며 현재 국내 임상 1상을 진행중이다.[68] 삼성바이오로직스는 모더나 코로나19 백신의 위탁생산을 위해 mRNA 백신 원료 의약품 생산 설비를 증설하여 cGMP 수준의 품질관리 기준으로 준비 중이다.[69]

2.2.4.3 국내 mRNA 관련 연구 및 정책 동향

국내에서 고유의 플랫폼을 보유하고 있는 연구 그룹은 소수이나, 최근 mRNA 백신에 대한 관심이 급증함에 따라 mRNA 플랫폼 및 전달체 연구 그룹이 점점 증가하는 추세이다. 대부분의 RNA 전달 연구는 siRNA, miRNA, CRISPR-Cas9 등의 주제로 이루어져 왔으나, 최근에는 mRNA 백신 분야로 확대되어 다양한 물질 기반의 전달체가 mRNA 백신 개발을 위해 연구 중에 있다.

정부는 코로나 19 치료제 • 백신 개발 범정부 백신전문위원회 및 mRNA 백신 전문위원회를 개최하여 mRNA 사업단 운영 추진 및 정부 차원의 mRNA 백신 개발 전략 및 로드맵을 마련하였으며, 2022년부터 과기정통부, 복지부, 질병청 등 부처별 역할에 따라 mRNA 백신 등 차세대 백신 플랫폼 확보를 위한 다부처 신규 사업을 추진할 계획으로 알려져 있다.

2.3 LNP 기술 현황

2.3.1 지질나노입자 (Lipid Nano Particle, LNP)의 개요[70][71]

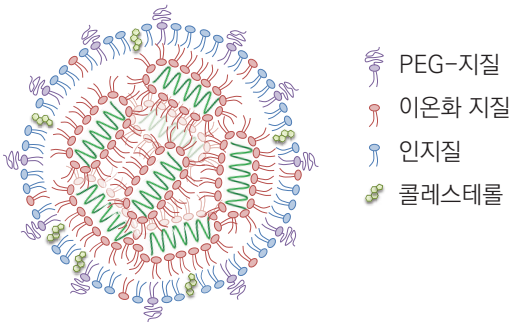
지질나노입자(Lipid Nano Particle, 이하 LNP)의 초기 모델은 DNA를 기반으로 한 Stable nucleic acid lipid particles (SNALPs)로서 주로 DOTAP (Dioleoyl-3-trimethylammonium propane)과 같은 양이온성 지질을 기반으로 보고되었다. 2010년 Alnylam와 UBC의 공동연구로서 siRNA 전달제형으로 LNP를 발표한 것을 기점으로, RNA에 LNP 적용이 본격적으로 시작되었으며 관련 연구가 증가하였다.[72] Alnylam 사는 이를 기반으로 2018년 siRNA 기반 약물에 대하여 FDA의 승인을 받았다. 이 후 mRNA 백신의 연구 및 임상에서 LNP 형태가

64) 바이오스펙테이터, '에스티팜, Genevant서 코로나19 mRNA LNP 도입', 21.4.8
65) 메디칼옵저버, '커지는 국산 백신 기대감,,, 컨소시엄 면면 살펴보니', 21.7.1
66) 약업신문, '진원생명과학, 국책과제 공동연구개발기관 선정', 21.6.25
67) 청년의사, '아이진, 코로나19 mRNA 백신 1상 투여 개시', 21.9.14
68) 청년의사, '큐라티스, HDT바이오와 코로나19 백신 위탁생산 MOU', 21.9.28
69) 메디칼옵저버, '백신허브로 거듭나는 한국... CMO 시장서 주목', 21.10.13
70) M. D. Buschmann et al, Vaccines, 2021, 9: 65.
71) N. Pardi et al, Nat. Rev. Drug Discov. 2018, 17: 261.
72) S. C. Semple, et al. Nat Biotechnol 2010, 28: 172

가장 많이 사용되고 있다.[73]

LNP는 이온화 지질, 콜레스테롤, 인지질, Polyethylene glycol (PEG) 지질의 조합으로 이루어진다. 이온화 지질은 RNA와 직접적으로 결합하며 전달 및 방출 효율을 결정하는 주요 물질이다. 콜레스테롤은 인지질과 함께 구조유지 지질로 분류되어 LNP를 보다 단단하게 유지하는 한편 전달 메커니즘 및 효율에도 관여한다. 인지질은 LNP의 구조 유지를 도와 헬퍼 지질로도 불린다. PEG-지질은 입자 간 응집 및 단백질의 흡착을 막아주어 입자의 안정성 유지를 도와준다.

〈그림 12〉 LNP 구조의 모식도



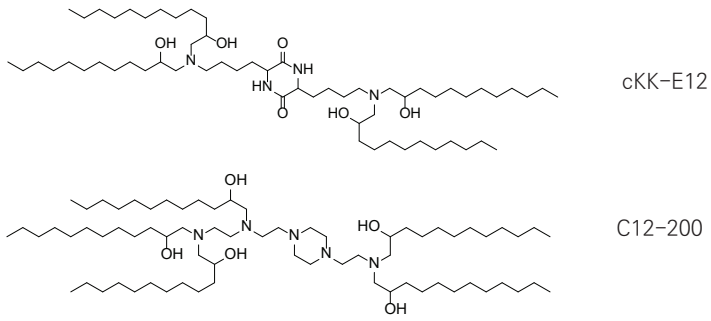
2.3.2 LNP 구성 성분의 개발 동향[74][75][76]

2.3.2.1 이온화 지질

이온화 지질은 LNP의 30~60%를 구성하는 물질로, LNP의 핵심 구성 성분이다. 개발 초기의 양이온성 지질에서 ① pKa 6-7 조건에서 이온화가 되는 친수성 머리 구조를 도입하고, ② 지방산의 분해를 돕기 위한 에스터(ester) 그룹 도입하는 한편, ③ 지방산의 고깔 모양 구조를 도입하는 순서로 발전되어 왔다.

Epoxide와 아민의 반응으로 형성된 cKK-E12, C12-200 등은 전형적인 이온화 지질의 구조와는 다르지만 지질을 닮았다 하여 lipidoid로 구분된 분자이다. 여러 개의 지질이 이온화 중심 구조에 달려 있는 문어발식 구조로 되어 있다.

〈그림 13〉 대표적인 Lipidoid의 구조



출처: M. D. Buschmann et al, Vaccines, 2021, 9: 65.

73) C. Zhang, et al. .Front. Immunol. 2019, 10, 594

74) M. D. Buschmann et al, Vaccines, 2021, 9: 65.

75) P. S. Kowalski, et al. Mol. Ther. 2019, 27: 710

76) D. Witzigmann, et al. Adv. Drug Delivery Rev. 2020, 159, 344.

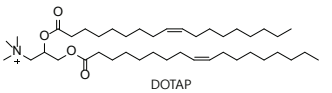
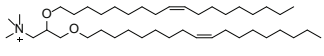
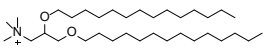
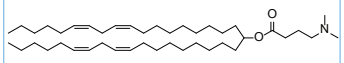
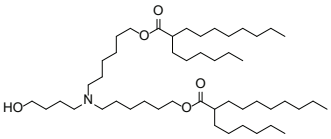
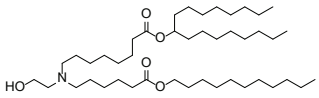
이온화 지질은 LNP의 핵심 구성 성분으로서, 초기의 LNP에는 중성의 pH에서 양전하를 띄는 4차 아민 구조를 머리 구조에 포함하는 양이온성 지질이 사용되었다. 주로 pDNA에 사용되었으며 초기 siRNA 용 LNP에도 사용되었다. 그러나 양전하를 띄는 입자가 세포 내 단백질과의 비특이적인 결합을 이루어 독성을 나타내고, 음전하를 띄는 RNA와의 너무 강한 결합은 오히려 전달 효율을 떨어뜨리는 결과를 낳게 되었다.

Anylam이 사용한 이온화 지질은 양이온성 지질의 이러한 문제점을 해결하기 위하여 4차 아민을 3차 아민으로 변화시켜 pKa를 6~7로 조절하였다. pKa가 6~7 범위에 있는 친수성 머리 구조를 가지는 이온화 지질은 중성 pH에서는 독성이 약한 중성으로 존재하다가 엔도솜에 의해 세포에 유입된 후 엔도솜 내부의 pH가 낮아지면 양이온성 지질로 바뀌게 된다. 이때 양이온성 지질은 엔도솜 내부에 있는 음이온 지질과 짝을 이루면서 엔도솜의 지질 이중막 구조를 무너뜨리고, mRNA는 세포질로 탈출하여 세포 내에서 단백질을 합성하게 된다.

하지만, 1세대 화합물의 경우 지방산이 간에 머무르는 시간이 길어 독성에 대한 우려가 있었고, 이를 개선하기 위하여 지방산 구조에 에스터 결합을 삽입하여 생분해성을 높였다. 실제로 DLin-MC3-DMA는 간에서 분해되는 반감기가 50시간이 넘어가지만 에스터 결합이 도입된 이온화 지질은 반감기가 6시간 미만으로 관찰된 바 있다.[77]

또한 지방산의 구조가 고깔 형태로 변화하는 것은 전달 효율을 증진시키기 위함이다. 고깔 형태의 지질은 자기조립 시 hexagonal 구조를 선호하게 되는데, 이는 지질 이중막을 와해시키는 구조로서 엔도솜 탈출에 유리하다고 알려져 있다.

〈표 10〉 이온화 지질의 발전 방향

	0 세대	1 세대	2 세대
대표 구조	 DOTAP  DOTMA  DMRIE	 Dlin-MC3-DMA	 ALC-0315  SM-102
특징	• pDNA 전달에 주로 사용되었다. • 4차 아민 구조이 양이온성 머리 구조를 가진다. • 독성이 강하다.	• 독성을 줄이기 위하여 pKA 6~7의 3차 아민을 머리구조를 가지는 이온화 지질로 개발되었다. • 고깔 형태의 구조로 엔도좀 탈출을 용이하게 한다.	• 지방산 구조 내에 ester 결합을 도입하여 생분해성을 강화하였다 • 고깔 형태의 구조로 엔도좀 탈출을 용이하게 한다.

출처 : M. D. Buschmann et al, Vaccines, 2021, 9: 65

2.3.2.2 콜레스테롤

콜레스테롤은 LNP의 18.5~48.5% 가량을 차지하는 중요한 구성물질로서, 포화지방산과는 안정한 지질 이중막 구조를 형성하지만, 불포화 지방산과는 지질 이중막을 불안정하게 하는 hexagonal 구조를 형성한다. 이러한 이중적인 성질로 인하여 콜레스테롤의 도입이 세포막과의 상호작용을 용이하게 한다고 알려져 있다. 콜레스테롤

77) M. A. Maier, et al, Mol. Ther. 2013, 21: 1570.

함량의 증가는 세포막과의 친화력을 높여 mRNA의 전달 및 방출 효율에 큰 영향을 준다.[78]

2.3.2.3 인지질

인지질은 LNP에 30% 이내로 분포하며 콜레스테롤과 더불어 구조유지 지질로 분류된다. 구조유지 지질은 적어도 40% 이상 사용되어야 LNP 구조가 안정하게 유지된다고 알려져 있다. LNP의 인지질은 DSPC (1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine)가 주로 사용되며, 이는 안정한 지질 이중막을 형성하는 전형적인 인지질로 알려져 있다. Alnylam, 모더나, 화이자/바이오엔텍 모두 DSPC를 사용한다.

SOPC (1-Stearoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine) 또는 DOPC (1,2-Dioleoyl-sn-Glycero-3-Phosphatidylcholine)는 불포화 지방산인 올레산을 하나 이상 포함하는 것으로, DSPC 대비 전달 효율이 높다는 보고가 있으며, 최근 DOPE (1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-phosphatidyl-ethanolamine)를 이용하면 엔도솜 방출에 용이하다고 보고된 바 있다.[79]

2.3.2.4 PEG (Polyethylenegolycol) 지질

PEG (polyethylenegolycol) 지질은 친수성 고분자인 PEG이 연결된 지질이다. PEG는 LNP의 표면에 위치하며 표면을 수화시켜 콜로이드 상태로의 안정성을 유지하여 입자간 응집 및 외부 단백질의 흡착을 방지한다. 따라서 PEG 지질은 투여 후 LNP의 안정성에 크게 관여한다. 시간이 흐름에 따라 PEG은 서서히 분해되고, 체내 단백질이 흡착하여 단백질 코로나를 형성한다. 현재까지 잘 정립된 LNP의 전달 메커니즘에 의하면 지질과 콜레스테롤로 이루어진 LNP의 단백질 코로나에는 ApoE 단백질이 다수 존재하게 되고, 이를 인지하는 세포 표면의 LDL 수용체에 의하여 수용체 매개 전달을 통해 세포 내 유입이 이루어진다.[80] 즉 세포 내 효율적인 전달을 위하여는 PEG가 적절히 분해되는 것이 중요하며, 지질 부분의 탄소 사슬이 너무 길면 분해가 더뎌 전달 효율을 떨어뜨리므로 적절한 길이의 지질을 사용해야 한다. 모더나와 화이자/바이오엔텍의 코로나19 mRNA 백신에 사용된 PEG의 분자량은 2000이며, 모두 탄소 사슬이 14개인 지질을 꼬리 구조로 가지고 있다.

PEG 지질은 전체의 10% 이내로 사용되며 PEG 지질의 함량이 높을수록 입자의 크기는 작아지고 전달효율이 감소하는 경향을 보이므로 원하는 입자의 크기와 전달효율을 고려하여 최적의 비율을 도출해야 한다. PEG는 점안액, 화장품 용매, 시판 약물 등에 다양하게 이용되는 무해한 고분자이지만, 소수에게서 PEG에 의한 아나필락시스 부작용이 보고되고 있어 주의가 필요하다.

2.3.3 LNP 제조 방법

마이크로 유체 시스템에 기반한 LNP 제조 방법은, T 또는 Y 자 형태로 접해있는 미세소관 채널을 이용하여 채널 접합부에서 두 유체를 일정한 속도로 만나게 하여 균일한 나노입자를 형성하는 방법으로 품질관리 및 대량 생산에 유리하다.[81] 에탄올에 녹인 지질혼합용액과 산성 완충액에 녹인 mRNA가 만나면 이온화 지질이 mRNA와 우선적으로 결합하고 다른 구성물질의 자기 조립이 더불어 이루어진다. 이후 에탄올을 제거하여 최종 LNP 산물을 얻어낸다.

이론적으로 지질의 용해도에 따라 수용액과 섞이는 모든 용매가 사용 가능하다. 다만, 용매의 종류, 유속, RNA 용액과 지질 용액의 비율 등은 입자의 사이즈, 제타전위, 봉입효율 등에 영향을 주므로 최적의 제형 조건을 일정하게 구현해 내는 것이 관건이다.

연구용 장비로는 Precision nanosystems 사의 Nanoassemblr 장비와 Dolomite 사의 μEncapsulator 등이

78) D. Pozzi, et al. BBA-Biomembranes. 2020, 1818, 2335

79) K. J. Kauffman, et al. Nano Lett. 2015, 15, 11, 7300.

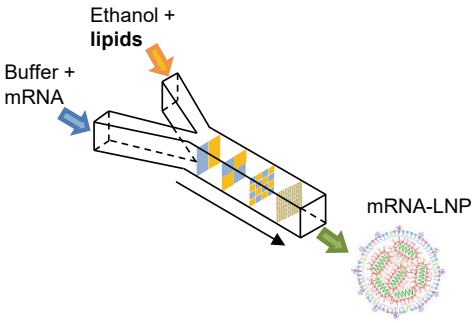
80) S. Patel, et al, Nat. Commun. 2020, 11: 983.

81) M. D. Buschmann et al, Vaccines, 2021, 9: 65

있는데, Precision nanosystems의 장비가 팬데믹 이후 주목을 받고 있으며, 최근 Pall 사와 합병되었다.

국내에서는 인벤티지랩, 엔파티클 등에서 마이크로 유체 시스템 기반 자체 설비를 구축하고 있다. 에스티팜에서는 Genevant에서 LNP 관련 기술을 도입하여 자체 생산을 도모하고 있다. LNP 대량 생산 공정 개발을 위해서는 생산 시 멸균 조건의 유지, 제조 후 용매 변환 과정의 용이성, Batch별 균일한 품질 유지 등을 고려하여야 한다.

〈그림 14〉 마이크로 유체 칩



출처 : PrecisionNanosystems.com, 한국바이오의약품협회 가공

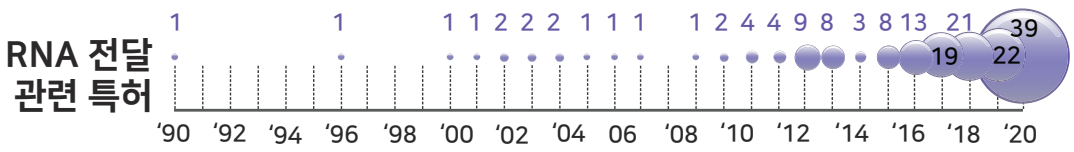
화이자/바이오엔텍은 CNN에 LNP 생산 공정을 공개한 바 있으며, 이는 대량 생산을 위하여 미세유체칩을 수백~수천개 활용하는 것과는 차별되는 기술이다. T 자 형식으로 각각 mRNA 수용액과 지질이 녹아 있는 에탄올 용액을 섞는 방식 자체는 마이크로 유체 시스템 방법과 유사하지만, 마이크로 유체 칩 대신 자체 개발한 둥근 모양의 장치를 이용하여 400 psi의 고압으로 지질 용액과 RNA 용액을 순식간에 섞어주는 (fast mixing) 방식으로 제형화가 이루어진다.[82]

2.3.4 LNP 특허 이슈[83]

mRNA 백신 기술 특허는 펜실베니아 대학 (UPenn)으로부터, LNP 기술 특허는 캐나다의 브리티시 컬럼비아 대학(UBC)으로부터, 항원에 대한 기술 특허는 미국국립보건원(NIH)으로부터 유래되었다.

mRNA 백신 전달 관련 특허의 대부분은 LNP에 관한 특허이다. RNA 전달 기술은 2010 이후 꾸준히 증가하다가, 2018년을 전후로 급격히 증가하였다. 이는 2018년 Alnylam 사의 첫 siRNA의 FDA 승인과 코로나19 mRNA 백신의 긴급사용승인 이슈가 크게 작용한 것으로 보인다.

〈그림 15〉 RNA 전달 관련 년도별 특허 개수

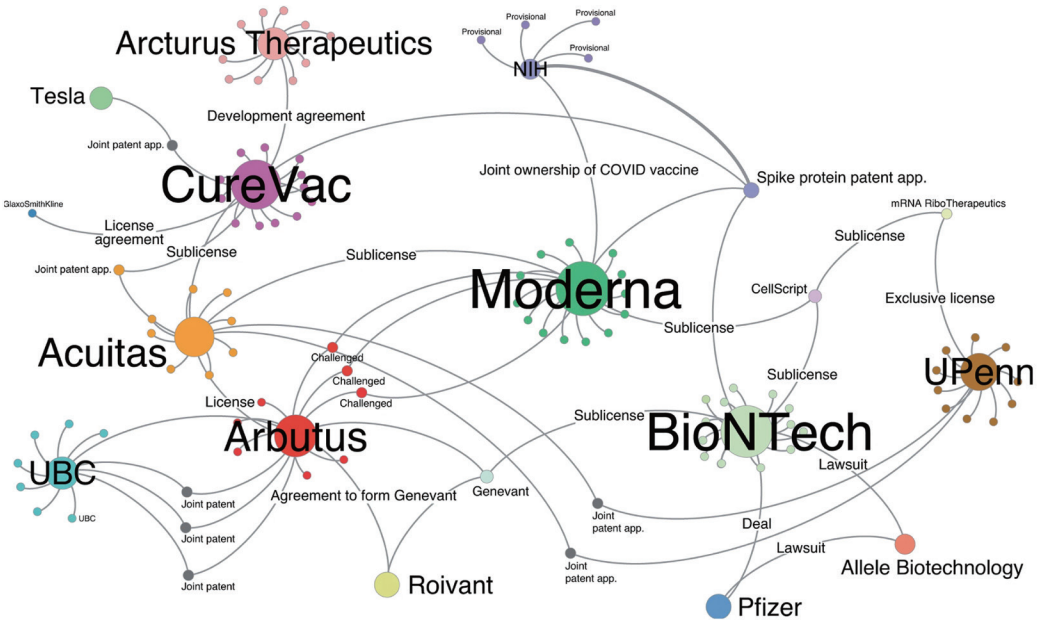


출처 : RNA Vaccine, Patent Landscape Analysis, KM21001, 2020, www.knowmade.com

82) CNN, 'Manufacturing moonshot:How Prizer makes its millions of Covid-19 vaccine doses', 21.4.2

83) M. Gaviria, et al. Nature Biotech. 2021, 39:546

〈그림 16〉 mRNA 백신 관련 특허 지도



출처 : M. Gaviria, et al. Nature Biotech. 2021, 39:546

LNP 기술 특허는 캐나다의 브리티시 컬럼비아 대학 (UBC)에서 개발되어 Arbutus가 라이센스를 구매했고, 2012년 Arbutus가 해당 핵산 전달 관련 특허를 Acuitas에 라이센스-아웃 하였다. 이후 2016년 Acuitas가 기술개발에 들어가며 CureVac과 LNP 기술 특허 접근을 포함한 합의를 진행하였다.

Acuitas가 모더나에 라이센스를 내 주었으나, Arbutus는 이를 부당하다고 밝히며 캐나다에 법적 구제를 요청하였고, 모더나는 Arbutus의 특허 3개를 US 특허로 요구하는 서류를 제출하였는데, 3개 중 2개가 반려되었다.

Arbutus는 Roivant와 LNP 관련 기술을 이용한 RNA 기반 의약품 개발을 목표하는 공동 소유 기업 Genevant를 출범하였고, Genevant는 바이오엔텍에 LNP 기술을 라이센스-아웃하였다.

결국 하나의 뿌리에 있는 LNP 기술이, 현 백신 시장을 주도하는 코로나19 mRNA 백신 모두에 적용된 상황이다. LNP 기술은 이미 FDA 승인된 전달 기술로서 응용면에 있어서는 독보적이지만, 독자적인 기술개발을 위해서는 광범위한 특허분석과 특허회피전략 수립이 필요한 상황이다.

2.4 mRNA 백신 개발에 대한 제언

현재 mRNA 백신은 극저온의 보관조건으로 인해 장기 보관 및 유통이 어려우므로, 열안정성이 증진된 신규 제형의 개발 혹은 상온 보관 기술의 개발이 지속적으로 요구 된다. RNA는 그 자체로는 불안정하지만 LNP로 감싼 경우 안정성이 증가하며 극저온 보관 조건은 mRNA백신의 LNP 제형을 안정적으로 유지하기 위함이다. 냉장 보관은 단기, 상온 보관은 수 시간으로 제한되고 LNP에 함유된 물분자가 RNA의 가수분해에 관여하므로, 현재 다수의 연구 그룹에서 보관 및 유통의 용이성을 위하여 동결 건조법을 이용한 접근법이 적용되고 있다.

아울러 SARS-CoV-2와 같은 RNA 바이러스에 대한 예방백신은 바이러스의 잦은 변이로 인한 돌파 감염이 발생할 수 있으므로 개발 시 두 개 이상의 항원을 사용하거나 변이에 영향이 적은 항원을 발굴하는 등의 기술 개발이 필요할 것으로 전망된다.

LNP는 체내 작용 기전에 의해 정맥주사로 투여 시 간에 주로 표적화되는데, 최근 이러한 mRNA 및 전달체 기술을 예방 백신뿐 아니라 암, 자가면역질환 등에 대한 치료용 백신으로 이용하여 질환별 표적기관을 타겟하는 표적화 연구가 활발히 진행되고 있다. 대표적으로 Alnylam의 siRNA 치료제가 있으며, 이는 주로 간질환을 타겟으로 한다. mRNA 백신의 투여는 정맥주사와 근육주사가 가장 많이 사용되고 있지만 적용하고자 하는 질환의 특성에 따라 적절한 투여 경로의 탐색이 요구된다.

국내에서 개발 중인 mRNA 백신은 후발 주자이므로 현재 보고된 특허를 회피할 만한 신규 원천 기술을 확보하는 것이 관건이다. 또한 mRNA 플랫폼을 개발하는 분야, mRNA 백신의 전달 물질을 개발하는 분야, mRNA와 전달체를 제형화 하는 분야, 유효성 및 안전성 평가 분야, 대량생산 기술 분야 등 각 분야의 요소별 기술 발굴뿐 아니라 분야 간 네트워크 강화를 도모하고, 더하여 mRNA 및 LNP 구성 성분의 대량 생산및 mRNA와 전달체를 제형화하는 자체 설비 구축이 선행되어야 할 것으로 전망된다.

3. 코로나19 바이러스벡터 백신

– ㈜셀리드 신광수 선임연구원 전문가 기고 –

[저자소개]

이름 : 신광수

소속 : ㈜셀리드

직위 : 선임연구원

약력

2008.03-2012.02 서울대학교 약학대학 학사 (약학)

2012.03-2019.08 서울대학교 약학대학 석/박사 (약학, 면역학)

2019.09-2020.02 서울대학교 BK21 분자의학및바이오제약의 글로벌중개연구사업단 연수연구원

2020.03- 현 재 (주)셀리드 선임연구원

주요 연구 내용 :

노화 및 급성감염성 질환 상황에서 세포독성 T세포의 역할 연구

코로나19 예방백신 (AdCLD-CoV19) 비임상개발 – 마우스,영장류 면역원성시험 및 독성시험

코로나19 예방백신 (AdCLD-CoV19) 임상검체분석 연구 – ELISA, T cell ELISpot assay

항암면역치료백신 (Celivax) 중개연구

- (논문) Kyoo-A Lee, Kwang-Soo Shin et al., 2016, Characterization of age-associated exhausted CD8+ T cells defined by increased expression of Tim-3 and PD-1, Aging Cell
- (논문) Kwang-Soo Shin et al., 2019, Monocyte-derived dendritic cells dictate the memory differentiation of CD8+ T cells during acute infection, Frontiers in Immunology

3.1 바이러스벡터 백신 기술 개요

2019년 12월의 코로나19 발생 첫 보고 이후, 2021년 8월 기준으로 전 세계 2억 명 이상의 누적 확진자와 440만 명 이상의 누적 사망자가 보고되고 있다. 이와 같은 팬데믹 사태 극복을 위해 2020년 1월부터 전 세계적으로 백신 개발이

시작되었으며 그 결과 첫 보고 이후 약 1년 8개월만에 2종의 mRNA 기반 백신, 2종의 아데노바이러스 벡터 기반 백신을 비롯한 여러 종류의 백신이 개발되어 각국의 방역 및 접종 전략에 따라 대규모 접종이 이루어지고 있다.

통상적으로 백신 개발에 평균 10년 이상이 소요되었다는 점을 감안하면, 이는 유례없는 결과라고 할 수 있으며 이 배경에는 그동안 축적된 기초 과학 기술의 발전이 있다고 볼 수 있다.

특히 mRNA, DNA 기반의 핵산 백신과 바이러스 벡터 기반 백신은 신규 병원체 출현에 신속하게 대응할 수 있는 플랫폼 백신으로 백신 항원의 유전자 정보만 알 수 있으면 백신 후보물질의 제작이 가능한 장점을 보유하고 있다. 이로 인해 불활화 백신, 재조합 단백질 백신 등 다른 플랫폼 백신 대비 단기간 내에 임상시험에 진입이 가능하였고, 증가되는 코로나19 감염증의 위협, 각국 정부 차원에서의 전례 없는 지원책 등의 요소가 맞물려 1년 미만의 기간에 백신 개발이 완료될 수 있었다.

2021년 8월 22일 기준 전 세계적으로 약 25.4억 명 이상의 인구가 백신의 1차 접종을 완료하였으며, 이중 약 24% 의 인구에 해당 되는 약 19.1억 명은 2차 접종도 완료한 상황이다. 백신 접종이 이른 시기에 시작됐던 국가들은 국가별 24% 이상의 인구가 접종을 완료하였다. (영국 61%, 이스라엘 63%, 미국 51% 등, 2차 접종 완료 기준).

다만 세계적인 백신 접종률 증가 추세와는 별개로 코로나19의 위험은 아직 사라지지 않고 있으며, 최근 일부 국가에서는 오히려 감염률이 더욱 증가하는 추세를 나타내고 있다. 이는 베타 변이 (B.1.351), 델타 변이 (B.1.617.2) 등 각종 변이주의 출현과 함께 기존에 개발된 백신의 효능 지속 기간에 따른 현상으로 보는 시각이 많은데, 이로 인해 이스라엘, 미국 등 접종률이 높은 국가 위주로 백신의 3차 접종, 부스터 샷이 논의 및 실행되고 있다. 다른 한편으로는 최근 전 세계에서 우세종이 되어 가는 델타 변이주 대응 백신의 개발도 활발히 이루어지고 있다.

SARS-CoV-2 바이러스는 Coronaviridae에 속하는 ssRNA 바이러스로, RNA 바이러스의 특징인 체내 감염 후 매우 빈번한 돌연변이가 발생한다. 이는 곧 변이주의 출현이 빠르고 지속적으로 일어난다는 것을 의미한다. 이러한 특징으로 인해 기존 개발된 백신의 변이주에 대한 방어 능력 감소가 나타날 수 있으며, 결과적으로 백신의 효능 유지 기간을 단축시키는 결과가 초래될 수 있다.

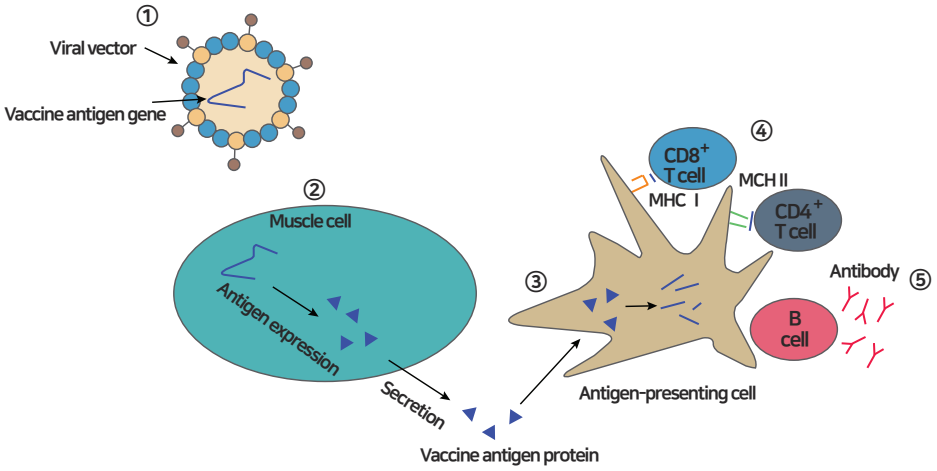
위와 같은 배경으로 미루어 볼 때, 코로나19 변이주의 출현에 따라 백신의 유전자 구성을 신속히 교체함으로써 변이주에 대응이 가능하다는 장점을 보유한 바이러스 벡터 백신의 경우 더욱더 중요한 백신 플랫폼으로 활용될 것으로 여겨진다.

이에 본 장에서는 바이러스 벡터 백신 기술에 대해 소개하고, 가장 널리 활용되고 있는 Adenovirus 벡터 기반 백신의 특징 및 장점과 함께 한계, 극복 방안 등을 설명하고자 한다.

3.1.1 바이러스벡터 백신의 작용 기전

바이러스 벡터 백신은 타켓하는 질환의 병원체 내 특정 단백질 (백신 항원)을 유전자 형태로 바이러스 벡터(전달체)에 삽입하여 제작하게 된다. 이 때 사용하는 바이러스 벡터는 체내에서 유해한 작용을 하지 않는 안전한 바이러스로, 체내 근육 주사 시 체내 세포로 도입 후에 세포 내에서 백신 항원을 생성하는 순서로 면역반응을 일으키게 된다. 해당 기전의 모식도와 작용 기전 순서는 아래와 같다. (그림 17)

〈그림 17〉 근육주사형 바이러스 벡터 백신의 작용 기전 모식도



① 바이러스 벡터 백신은 체내에서 안전한 바이러스 내에 백신 항원 유전자 (Vaccine antigen gene, transgene)가 삽입된 형태로 이루어져 있음. 이 백신을 근육주사 하면, 체내 근육세포 또는 항원 제시세포 (Antigen-presenting cell, APC) 로 벡터가 침투하여 항원 생성을 개시함

② 근육 세포 내에 도입된 벡터 내의 백신 항원 유전자가 전사 (transcription) 및 번역 (translation) 과정을 거쳐 백신 항원을 생성함. 여기서 생성된 백신 항원은 세포 밖으로 분비되어 항원 제시세포에 인식됨

③ 세포 밖으로 분비된 백신 항원은 항원 제시 세포의 섭식 작용을 통해 항원 제시세포 내로 들어감. 벡터의 특성에 따라, 벡터가 근육 세포가 아닌 항원 제시 세포 내로 직접 도입되어 세포 내에서 항원의 생성을 유도할 수도 있음. 이렇게 백신 항원을 인식한 항원 제시 세포는, 근처 림프절로 이동하여 CD8 T 세포, CD4 T 세포를 활성화시키며, B 세포를 자극하여 항체의 생성을 유도함

④ 활성화된 CD4 T 세포는 B 세포의 항체 생성 및 CD8 T 세포의 활성화를 돕는 역할을 함. CD8 T 세포는 활성화된 후 일정 시간이 지나면 기억 면역을 획득하여, 향후 인체가 감염되었을 때, 빠르게 재활성화 하여 감염된 세포를 조기에 제거하는 역할을 함

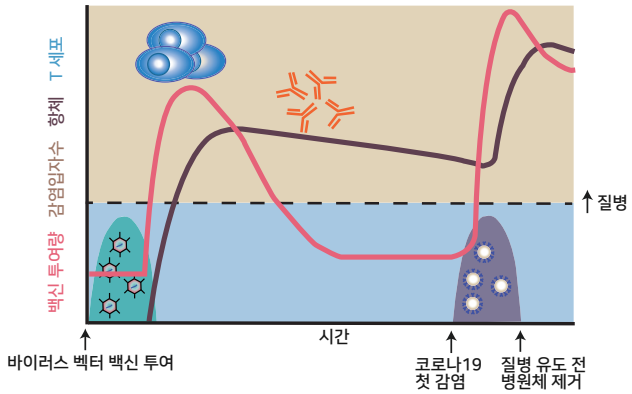
⑤ 백신에 의해 활성화된 B 세포에서 다량의 항체를 생성함. 생성되는 수많은 종류의 항체 중, 바이러스의 체내 감염을 막는 핵심적인 역할을 하는 항체를 중화항체 (Neutralizing antibody) 라고 함. B 세포에 의해 생성된 중화항체는 접종 후 일정 시간이 지나면 (2~4주) 최고 농도에 도달한 후 점차 그 양이 감소함. 하지만 B 세포 또한 기억 면역을 획득하기 때문에, 추후 인체가 감염되었을 때, 빠르게 항체를 생성할 수 있음

바이러스 벡터 백신의 장점은, 높은 수준의 중화항체를 체내에서 생성하도록 유도할 뿐 아니라, 매우 강력한 CD8 T 세포 반응을 유도할 수 있다는 것이다. 백신에 의해 생성되는 중화항체는 최고 농도치에 도달한 후 시간이 지남에 따라 감소하며, 일정 수준 이하로 감소할 경우 바이러스의 체내 감염을 차단하지 못하게 된다. 이 때, 기억 B 세포가 병원체를 빠르게 인지하여 다시 중화항체를 생성할 수 있기는 하지만, 이 시점은 이미 감염이 진행된 이후일 가능성이 있다. 그래서 백신이 중화항체와 CD8 T 세포 반응을 동시에 유도하게 되면, 기억 CD8 T 세포는 감염이 일어난 즉시 재활성화되어 감염된 세포를 조기에 제거할 수 있게 된다. 따라서 백신에 의해 CD8 T 세포 기억 면역이 형성된 사람은 추후 바이러스에 노출되었을 때 바이러스로부터 보호될 확률이 더욱 높아지며, 감염이 진행되더라도 중증 질환을 겪지 않고 가벼운 수준에서 완치될 확률이 높다. (그림 30)

또한, 바이러스 벡터는 그 자체로서 면역원성을 가지고 있어서 체내 주사 시 선천성 면역을 활성화시키는 면역증강제로서의 역할을 할 수 있다. 즉 별도의 면역증강제와 함께 사용하지 않아도 되는 장점이 있으며, 이는

개발의 용이성 및 경제성 측면에서 큰 이득이라고 할 수 있다. 무엇보다 바이러스 벡터 백신은 현 시점에서 단 회 접종만으로도 높은 수준의 면역원성을 기대할 수 있는 유일한 플랫폼이며, 이는 대규모 접종이 필요한 코로나19 접종의 실용적인 측면에서 큰 장점으로 작용할 수 있다.

〈그림 18〉 바이러스 벡터 백신에 의해 유도되는 중화항체 및 T 세포 면역반응



3.1.2 바이러스벡터 백신의 개발 전략[84)]

바이러스 벡터 백신은 개발 전략에 따라 크게 복제 가능 바이러스 벡터, 복제 불능 바이러스 벡터, 단일 주기 바이러스 벡터의 세 종류로 구분이 가능하다.

첫째, 복제 가능 바이러스 벡터 (Replication-competent viral vector)는 체내 세포 감염 후 세포 내에서 증식하여 다른 바이러스 벡터를 생산, 감염되지 않은 새로운 세포를 감염시킨다. 체내 자가 복제 과정에서 벡터와 벡터 내의 백신 항원 유전자 또한 복제되기 때문에 적은 양으로도 충분한 수준의 면역반응을 유도할 수 있다는 장점을 보유하고 있다. 하지만 체내에서 복제가 가능하다는 점은 벡터 그 자체의 예상치 않은 부작용이 일어날 수 있다는 것이기 때문에 주의가 필요하다. 특히 면역-저하 또는 면역결핍 인구에서는 특히 주의를 기울여야 할 필요가 있다. 따라서 벡터 자체의 안전성 우려 경감을 위해, 바이러스 벡터 내의 일부 유전자를 결손시켜 약화시킨 상태로 이용하기도 한다. 복제 가능 바이러스 벡터를 개발함에 있어서 위와 같은 의도치 않은 이상반응은 심도있게 관찰할 필요가 있다.

둘째, 복제 불능 바이러스 벡터 (Replication-deficient viral vector) 는 체내에서 증식이 불가능하다는 점에서 복제 가능 바이러스 벡터에 비해 안전성 측면에서의 장점이 있다. 바이러스 벡터를 복제 불능으로 만들기 위해서는, 일반적으로 바이러스의 복제 또는 합성에 필수적인 유전자를 결손시키는 방식을 이용한다. 특정 유전자가 결손된 바이러스 벡터는 결손되었던 유전자가 삽입되어 있는 생산세포주 내에서만 증식이 가능하게 되며 일반 세포에서는 증식할 수 없게 된다. 체내에서 증식이 불가능하게 설계되었음에도, 복제 불능 바이러스 벡터는 여전히 체내에서 선천성 및 후천성 면역반응을 잘 유도하는 것이 알려져 있다. 복제 가능 바이러스 벡터 대비 안전성 측면에서 장점이 있을 뿐 아니라, 충분한 수준의 면역반응을 유도할 수 있기 때문에 복제 불능 바이러스 벡터는 각종 질환에 대한 유전자 치료제 및 예방 백신으로서의 가치가 활발하게 연구되고 있다.

셋째, 단일 주기 바이러스 벡터 (Single-cycle viral vector)는 숙주 세포 내에서 증식이 가능하기 때문에 도입유전자 (transgene)의 발현을 증폭할 수 있지만, virus의 구조 단백질을 구성하는 유전자 일부가 결손되어 있어 감염성 있는 바이러스는 생성되지 않는 벡터이다. 복제 불능 바이러스 벡터와 비교했을 때, 더 많은 항원 단백질의

84) SM Vrba et al., 2020, Development and Applications of Viral Vectored Vaccines to Combat Zoonotic and Emerging Public Health Threats, 8, 680, Vaccines

생성을 유도할 수 있고, 복제 가능 바이러스 벡터를 활용했을 때 우려되는 의도치 않은 부작용 문제를 회피할 수 있다.

3.1.3 바이러스벡터의 종류

수많은 바이러스가 유전자 전달용 벡터로서의 가치가 연구되고 있다. 연구되고 있는 바이러스 벡터 중 일부가 아래 표11 에 요약되어 있으며, 대표적인 벡터에 관한 설명이 포함되어 있다.[85)86)87)88)] 이 중 아데노바이러스 벡터에 관한 설명은 다음 장 (3.2. 아데노바이러스벡터 백신 기술 개요 및 현황)에서 설명하고자 한다.

〈표 11〉 바이러스 벡터의 종류

Vector	Insert capacity	장점	단점	예시
Poxvirus	〉25kb	• 크기가 큰 외부유전자 삽입 가능 • 적용 가능한 숙주가 많음 • 면역반응 유도능 뛰어남 • 안전성 검증되었음	• Pre-existing immunity 에 대한 우려 있음	MVA
Adenovirus	~8kb	• 다양한 Tropism • 유전자 발현 능력 뛰어남 • 면역반응 (중화항체 및 CD8 T 세포) 유도능 뛰어남 • 생산 체계가 잘 구축되어 있음 • 안전성 검증되었음	• Pre-existing immunity 에 대한 우려 있음	hAd5 hAd26 hAd5/35 ChAdOx1
Retrovirus /Lentivirus	~8kb	• 비교적 큰 크기의 유전자 도입이 가능함 • Pseudotyping 이 가능함	• 숙주 염색체 내 삽입에 의한 발암성 우려 있음	MoMLV
Rhabdovirus	~6kb	• 중화항체 유도능 뛰어남 • Pre-existing immunity 에 대한 우려 없음 • Pseudotyping이 가능함	• 일부 벡터의 경우 신경독성의 우려 있음	VSV
Alphavirus	~18kb	• 다양한 Tropism • 크기가 큰 외부유전자 삽입 가능 • 항원단백질 생성능력 뛰어남	• 유전자 발현이 일시적임	SIN SFV VEE
Arenavirus	~4kb	• Pre-existing immunity 에 대한 우려 없음	• 연구 초기 단계로 임상단계에서 안전성 검증이 필요함	LCMV
Herpesvirus	~30kb	• 크기가 큰 외부유전자 삽입 가능 • 대량생산이 용이함 • 장기간 지속되는 T 세포 면역 형성 가능	• 감염의 장기간 지속에 따른 안전성 우려 있음	CMV
Flavivirus	~6kb	• 장기간 지속되는 면역반응 유도 가능	• 벡터의 면역원성이 낮음 • 벡터가 비교적 불안정함	Yellow fever virus 17D
Paramyxovirus	~4.5kb	• 벡터가 유전적으로 안정함	• 연구 초기 단계로 임상단계에서 안전성 검증이 필요함	Avian paramyxovirus

출처 : Modified from SM Vrba et al., 2020, Development and Applications of Viral Vectored Vaccines to Combat Zoonotic and Emerging Public Health Threats, 8, 680, *Vaccines*

85) SM Vrba et al., 2020, Development and Applications of Viral Vectored Vaccines to Combat Zoonotic and Emerging Public Health Threats, 8, 680, Vaccines

86) T Ura et al., 2014, Developments in Viral Vector-Based Vaccines, 2, 624-641, Vaccines

87) K Lundstrom, 2021, Viral Vectors for COVID-19 Vaccine Development, 13(2): 317, Viruses

88) S Rauch et al., 2018, New Vaccine Technologies to Combat Outbreak Situations, 9:1963, Frontiers in Immunology

3.1.3.1 Poxvirus vector

Vaccinia virus는 poxviridae 에 속하는 대표적인 double-strand DNA (dsDNA) 바이러스로, 크기가 비교적 큰 특징을 가지고 있다. 벡터의 크기가 크기 때문에 삽입할 수 있는 유전자의 크기도 25kb으로, 25kb 보다 큰 것으로 알려져 있다. 벡터로서 가장 활발히 연구되고 있는 것은 Modified Vaccinia Ankara (MVA)로서, 그 자체로서 천연두 백신에 이용되고 있기 때문에 (IMVAMUNE, Bavarian Nordic), 벡터의 면역원성 및 안전성은 검증되어 왔다고 할 수 있다. MVA는 vaccinia strain Ankara로부터 유래한 벡터로 전체 유전자의 15% 정도가 결손되어 있고, 인체 세포 내에서 복제하지 못하는 복제 불능 형태의 벡터이다. 현재 HIV, hepatitis, influenza, malaria, cancer 등의 질환에 대해 예방 또는 치료의 목적으로 개발되고 있으며, 긍정적인 결과를 나태내고 있다. 또한, 에볼라 바이러스 (Evola virus) 감염증 예방의 목적으로, Janssen Pharmaceutical에서 백신 (Zabdeno/Mvabea)에 2회차 접종용으로 MVA 벡터 (MVA-BN-Filo)가 사용되고 있다. MVA 이외에도, 카나리아 두창 (caranypox) 바이러스로부터 유래한 ALVAC, 계두 (fowlpox) 바이러스로부터 유래한 TROVAC, Copenhagen strain으로부터 제조된 NYVAC 등도 벡터로서의 가치가 연구되고 있다.

Poxvirus vector의 단점이 될 수 있는 요인 중 하나는, 천연두 백신을 이미 맞은 사람들에게서 Pre-existing immunity로 인해 면역원성이 저해될 가능성이 있다는 점이다. 하지만, 천연두 백신 개발을 통해 대량생산 공정이 잘 확립되어 있는 것과 임상에서 안전하면서도 강한 면역원성을 유도하는 것이 규명되고 있는 점 등을 볼 때, 벡터로서의 활용가치는 크다고 할 수 있다.

3.1.3.2 Retrovirus & Lentivirus vector

Retrovirus는 ssRNA virus의 한 종류이며, 일반적으로 복제 불능 형태로 활용된다. 벡터의 크기는 대략 10kb 정도이며, 약 8kb 정도의 항원 유전자를 적재할 수 있다. 항원을 발현하기 위하여 숙주 세포 유전자 내로 도입되는 과정이 필요하며, 이에 따라 긴 시간동안 항원의 발현이 유지되는 것은 Retrovirus vector의 장점이다. 또한 벡터 자체의 면역원성이 낮다고 알려져 있고, 사람들에게서 Pre-existing immunity가 거의 없는 것으로 확인된다. 하지만, Retrovirus vector는 숙주 유전자 내로 삽입되어 항원을 발현하는 형태이기 때문에 결과적으로 세포 분열과 관련된 유전자 발현에 영향을 끼쳐 인체 세포의 암화를 유발 가능한 단점을 가지고 있다.

Lentivirus vector는 Retrovirus 에 속하는 벡터로 분열하는 세포에만 침투할 수 있는 다른 Retrovirus 와 다르게, 분열하는 세포와 분열하지 않는 세포에 모두 도입가능하여 여타 Retrovirus에 비해 다양한 tropism을 갖는 특징이 있다. 다만 위에서 언급한 숙주 세포 유전자 내의 삽입 가능성에 의한 안전성의 우려 때문에, 백신으로의 활용을 위해서는, 외피 (envelpe) 유전자와 몇몇 조절 유전자가 삭제되어야 한다. 이를 위해 가장 널리 연구되고 있는 방식은 Vesicular stomatitis virus의 glycoprotein (VSV-G)로 외피의 구조를 치환한 형태의 pseudotyped lentivirus vector를 활용하는 것이며, 이를 통해 vector의 tropism이 VSV의 그것과 유사하게 되어 안전성의 우려를 크게 줄일 수 있는 것으로 확인된다.

3.1.3.3 Rhabdovirus vector

Rhabdovirus 는 negative-strand RNA 바이러스이며, 이 중 Vesicular stomatitis virus (VSV)가 대표적으로 연구되어 왔다. VSV는 약 6kb 정도의 외부 항원 유전자를 적재할 수 있으며, 강한 중화항체 반응과 함께 T 세포 면역반응을 유도가능한 것이 알려져 있다. 또한 VSV는 주로 동물에 감염되는 바이러스이고 사람에게는 잘 감염이 되지 않아, pre-existing immunity에 대한 우려도 적은 것이 장점이기도 하다. VSV는 약독화시킨 복제 가능 바이러스 벡터로서 주로 연구되고 있으며, 많은 임상시험에서 안전성 및 면역원성이 증명된 바 있다. VSV의 glycoprotein을 다른 바이러스의 glycoprotein으로 치환하는 pseudotying을 활용하거나, glycoprotein의 cytoplasmic tail domain을 제거하는 방법 등을 통해 VSV를 약독화 할 수 있다. 현재 VSV 벡터 기술을 활용하여 rVSV-ZEBOV (Ervebo, Merck)가 에볼라 바이러스 백신으로 허가되어 사용되고 있다.

3.1.3.4 Alphavirus vector

Alphavirus 는 positive-stranded RNA 바이러스로, Sindbis virus (SIN), Semliki Forest virus (SFV), Venezuelan equine encephalitis virus (VEE) 등이 벡터로서 연구되고 있다. 일반적으로 인간에게서 감염이력(seroprevalence)이 낮아 pre-existing immunity에 대한 우려가 적은 점, 인간 뿐 아니라 다양한 동물에 감염되기 때문에 인수 공통 전염병에 대한 백신으로서의 활용 가치가 높은 점, 항원 단백질을 다량 생성할 수 있어 높은 수준의 면역반응을 기대할 수 있는 점 등이 Alphavirus를 vector로서 적용 가능하게 하는 장점이다.

다만 야생형의 SIN과 SFV는 인체에서 질병을 유발할 수 있기 때문에, 이 벡터들은 주로 Replicon particle 로 설계된다. Replicon particle은 단일 주기의 복제 불능성 바이러스 유자 입자 (virus-like-particle)로서, 세포에 최초 감염되면 세포 내에서 많은 양의 항원 단백질을 생성할 수 있지만, 다른 세포를 감염하지 않기 때문에 안전성 몇 면역원성 측면에서 개발 가치가 높다고 할 수 있다. 다양한 병원체에 대해 비임상 연구가 이뤄졌으며, 많은 동물 모델에서 높은 수준의 중화항체를 생성하고, CD8 T 세포 반응을 잘 유도하는 것이 증명되었다. 하지만 현재까지의 임상시험에서는 주목할 만한 성과를 내지 못하고 있어, 용량용법, 약물 전달방법 등에서 더 개선이 요구되고 있다.

3.2 아데노바이러스벡터 백신 기술 개요 및 현황

3.2.1 아데노바이러스 벡터 (Adenovirus vector)

아데노바이러스는 Double-strand의 non-enveloped DNA virus로서, 종류에 따라 인간에게서 가벼운 호흡기 질환부터 결막염, 위장염, 기관지염, 폐렴 등을 유발하는 병원체이다. 조류 및 포유류에서 분리한 100종 이상의 혈청형이 보고되었으며, 인간에게서 유래한 아데노바이러스는 80종 이상으로, A-G까지 총 7개의 그룹으로 구분된다.[89)]

3.2.2 아데노바이러스 벡터의 장점

아데노바이러스는 유전체 구조가 잘 규명되어 있기 때문에 조작이 용이하다. 간단한 유전자 삭제로 복제 불능성을 부여하여 체내 안전성을 확보할 수 있으며, 도입하고자 하는 항원 유전자를 탑재하기도 쉬운 장점이 보유하고 있다. 특히 아데노바이러스는 다양한 tropism을 가지고 있어 숙주 세포의 상태 (분열 여부 등)에 관계없이 감염이 가능한 특징이 있어 이상적인 벡터로 인식되고 있다. 또한, 유전체가 안정하기 때문에 수 차례 계대 배양을 하여도 돌연변이가 발생하지 않아 의약품으로서의 품질 관리도 용이하며 대량 생산에도 적합한 것으로 알려져 있다.

아울러 Retrovirus, Lentivirus와 다르게 숙주 내 염색체에 삽입 가능성이 없기 때문에 유전독성의 우려가 없고 면역증강제를 사용하지 않기 때문에 경제성 측면에서 유리하며, 냉장 보관이 가능할 정도로 안정성도 뛰어나다. 이러한 이유들로 아데노바이러스는 현재까지 유전자 치료요법 및 백신에 사용하는 벡터로서의 활용 가치에 대해 가장 널리 연구되어 오고 있다.

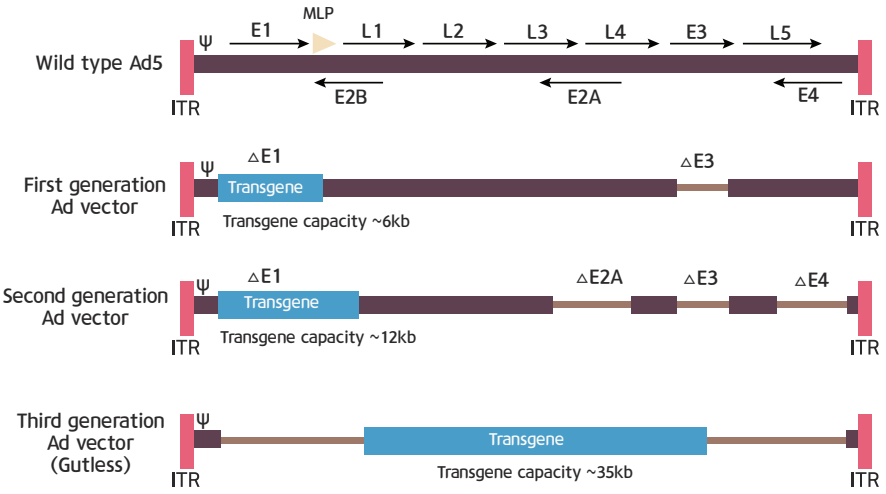
3.2.3 아데노바이러스 벡터 개발 전략

아데노바이러스 벡터를 인간에게서 더 안전하게, 더 효과적으로 사용하기 위해 벡터의 구조는 계속 개선되어 오고 있다.[90)] 현재까지 3세대 아데노바이러스 벡터가 연구 및 개발되고 있으며, 상세한 설명은 그림19와 아래에 설명되어 있다.

89) Akshay Dhingra et al., 2019, Molecular Evolution of Human Adenovirus (HAdV) Species C, 9:1039, Scientific Reports

90) CS Lee et al., 2017, Adenovirus-Mediated Gene Delivery: Potential Applications for Gene and Cell-Based Therapies in the New Era of Personalized Medicine, 4(2):43-63, Genes & Diseases

〈그림 19〉 세대별 아데노바이러스 벡터 개발 전략



3.2.3.1 1세대 아데노바이러스 벡터

1세대 아데노바이러스 벡터는 아데노바이러스의 E1/E3 유전자를 삭제하여 벡터에 복제 불능성을 부여하고, 도입 유전자의 삽입이 가능하도록 만든 형태이며, 약 6kb까지 외부 항원 유전자 도입이 가능하다. 현재까지도 가장 널리 임상시험에 진입하거나, 허가 후 사용 중인 벡터이다. 하지만 1세대 아데노바이러스 벡터는 증식을 위해 E1 유전자가 삽입되어 있는 세포주 (일반적으로 Human embryonic kidney 293, HEK293 세포)를 사용하는데, 증식을 통한 생산 과정에서 벡터와 세포주 간의 상동 유전자 재조합 (homologous recombination)이 일어나 벡터가 E1 유전자를 다시 획득하여 복제 가능 아데노바이러스 (Replication-Competent Adenovirus, RCA)가 생성될 확률이 있다. E1이 회복된 아데노바이러스는 인체 내에서 병원성이 있으므로, 벡터의 생산 과정에서 RCA의 출현은 엄격하게 통제되어야 한다.

벡터의 계대 배양을 최소화하여 관리하는 방식으로 RCA의 출현을 통제할 수 있으며, 더 근본적으로는 생산세포주와 벡터 간의 상동 재조합이 일어나지 않도록 세포주 또는 벡터의 구조를 변경해야 한다. Oxford 대학에서 개발한 침팬지 아데노바이러스 벡터 (ChAdOx)는 벡터의 구조를 변경한 예이며, Janssen Pharmaceuticals에서 개발하는 Ad26 플랫폼 기반의 백신은 생산 과정에서 독자적으로 확립한 대체 생산 세포주 (PER.C6)를 이용하여 RCA 출현을 통제하고 있다.

3.2.3.2 2세대 아데노바이러스 벡터

1세대 아데노바이러스 벡터에서 발생할 수 있는 RCA의 출현 확률을 줄이면서, 벡터의 안전성을 추가로 도모한 것이 2세대 아데노바이러스 벡터이다. 2세대 아데노바이러스 벡터는 E2 및 E4 유전자가 추가로 결실되어 있어, 벡터 자체의 인체 내에서의 부작용을 경감할 수 있고 추가로 항원 도입이 약 12kb 까지 가능하다. 하지만, 체내 증식과정에서 중요한 역할을 하는 E4 유전자가 역할을 하지 못하기 때문에, 생산 세포주 내에서의 생산 효율이 극히 낮아지는 한계가 있어, 2세대 아데노바이러스 벡터가 활용되기 위해선 더욱 개선이 필요한 것으로 알려져 있다.

3.2.3.3 3세대 아데노바이러스 벡터

3세대 아데노바이러스 벡터는 gutless 아데노바이러스 벡터라고도 불리는데, 벡터의 구조 유지에 필수적인

최소한의 유전자만을 남겨놓고 나머지 유전자를 모두 제거한 형태이다. 이에 따라 이론상 약 35kb까지 외부 항원 유전자 도입이 가능하다. 이런 형태의 벡터는 아데노바이러스의 단점으로 지목되는 pre-existing immunity의 우려를 없앨 수 있으며, 크기가 큰 항원 유전자를 도입 가능한 뿐 아니라 여러 개의 유전자 도입도 가능하다는 장점이 있다. 하지만, 바이러스 생산에 필요한 모든 유전자가 제거되어 있기 때문에 생산 과정에서 helper virus가 필요하여 오염 가능성을 배제하기 힘들며, 벡터가 체내에서 바이러스로 인식되지 않기 때문에 면역원성이 이전 세대 벡터에 비해 낮은 한계가 있다.

이러한 한계들로 인해 아직 3세대 아데노바이러스 벡터는 2세대와 함께 연구 초기 단계이다. 1세대 아데노바이러스 벡터의 상용화도 비교적 최근의 일이므로, 계속된 연구개발 결과의 축적을 통해 차세대 아데노바이러스 벡터의 개발도 가속화할 수 있을 것으로 전망된다.

3.2.4 아데노바이러스 벡터의 단점 및 극복 방안

3.2.4.1 아데노바이러스에 대한 Pre-existing immunity

인간 아데노바이러스 혈청형 5 (Human Adenovirus serotype 5)는 가장 집중적으로 연구된 벡터로 Pre-existing immunity가 가장 잘 규명되어 있다. 하지만 Ad5는 일반 감기를 일으키는 바이러스이기 때문에, 대부분의 사람이 Ad5 에 노출된 이력이 있을 가능성이 높다는 사실이 알려져 있으며, 이 사람들에게는 Ad5 기반 백신의 효력이 감소할 수 있다는 우려가 있다.[91)]

Ad5에 감염이력이 있는 사람들은 체내에 Ad5에 대한 중화항체 및 T 세포 기억 면역이 형성되어 있는데, 이 사람들이 추후 Ad5 기반의 백신을 접종받았을 때, 벡터 (Ad5)에 대한 면역 반응이 즉각 재활성화 되어 중화항체가 벡터의 체내 세포 감염을 차단하고, CD8 T 세포가 벡터가 감염된 세포 내에서 백신 항원 유전자가 생성되기 전에 감염된 세포를 제거할 수 있게 된다. 이는 곧 백신의 효능 감소를 의미하며, 실제로 Ad5 에 대한 기억 면역이 형성되어 있는 경우 Ad5 기반 백신의 효능이 감소한다는 동물실험 결과가 보고된 바 있다.[92)] 또한, 에볼라 바이러스와 HIV 바이러스 백신 연구에서 Ad5에 감염된 이력이 있는 사람의 경우 백신 항원에 대한 T 세포 반응이 감소한다는 사실도 보고되었다.[93)94)]

Pre-existing immunity에 대한 우려를 극복하기 위한 방안으로는, Ad5 대신 seroprevalence가 낮은 다른 아데노바이러스 벡터를 사용하는 것이 연구되고 있다. 실제로 Ad5는 전 세계 지역을 막론하고 코호트의 50~90%의 사람들이 이미 항-벡터 항체를 보유하고 있는 것으로 조사된 반면, Ad35, Ad26 등 아데노바이러스의 경우 전 세계적으로 감염이력이 낮은 것으로 보고되고 있다.[95)]

이러한 개발 배경을 근거로, Janssen Pharmaceuticals 는 Ad26을 플랫폼으로 한 코로나19 백신 (Ad26.COV2.S)을 개발하여 상용화에 성공하였으며, 러시아의 Gamaleya 연구소에서도 Ad26 벡터를 Ad5 벡터와 함께 2회 접종하는 방식의 백신 (Sputnik V)을 개발하고 각국의 허가를 받은바 있다.(64p 표13)

Ad5의 구조를 유지하면서, 바이러스 tropism에 중요한 역할을 하는 fiber protein을 다른 혈청형 (예를 들어 Ad35)의 그것으로 치환한 방식의 벡터를 사용해도 어느 정도 pre-existing immunity에 의한 면역반응 저하 현상을 극복할 수 있다는 것이 보고되어 있다. 국내에서는 셀리드가 해당 방식으로 Ad5/35 벡터를 제작하여 코로나19 백신AdCLD-CoV19) 을 개발 중이며, 현재 임상 2a상 시험을 진행중이다.[96)]

91) SA Mendonca et al., 2021, Adenoviral vector vaccine platforms in the SARS-CoV-2 pandemic, 6, 97, npj Vaccines

92) DH Barouch et al., 2004, Immunogenicity of recombinant adenovirus serotype 35 vaccine in the presence of pre-existing anti-Ad5 immunity, 172, 6290-6297, Journal of Immunolology

93) AT Catanzaro et al., 2006, Phase 1 safety and immunogenicity evaluation of a multiclade HIV-1 candidate vaccine delivered by a replication-defective recombinant adenovirus vector, 194, 1638-1649, Journal of Infectious Diseases.

94) JE Ledgerwood et al., 2010, A replication defective recombinant Ad5 vaccine expressing Ebola virus GP is safe and immunogenic in healthy adults. 29, 304-313, Vaccine

95) FJD Mennechet et al., 2019, A review of 65 years of human adenovirus seroprevalence, 18:6, 597-613, Expert Review of Vaccines

96) ClinicalTrials.gov, Safety and Immunogenicity Study of AdCLD-CoV19:A COVID19 Preventive Vaccine in Healthy Volunteers, NCT04666012

인간 유래 아데노바이러스가 아닌 침팬지, 고릴라, 돼지 등 다른 동물에서 유래한 아데노바이러스를 벡터로 활용하여 pre-existing immunity를 극복하는 방법도 있는데, Oxford 대학교와 AztraZeneca가 함께 개발한 ChAdOx1 nCoV-19 (ADZ1222)와 이탈리아 Reithera에서 개발 중인 코로나 백신이 이에 해당된다. ChAdOx1 nCoV-19는 침팬지 유래 아데노바이러스를 벡터로 사용한 코로나19 백신이며, 이탈리아의 Reithera에서 개발중인 코로나19 백신 후보 GRAd-COV2 에는 고릴라 유래의 아데노바이러스 (GRAd32) 벡터가 활용되었다.

3.2.4.2 특정 아데노바이러스의 tropism에 따른 안전성

복제 불능 아데노바이러스 벡터는 그 자체의 병원성은 제거된 상태이지만, 일부 벡터의 경우 그 특성에 따라 체내에서 안전성 문제를 야기할 수 있다. 대표적인 예로, Coxsackievirus and adenovirus receptor (CAR)는 Ad5 벡터가 세포 내로 도입될 때 이용하는 세포 수용체인데, 간세포에 많이 발현하는 것이 알려져 있다. Ad5 벡터는 체내 주사 후 주로 간으로 이동하는 양상을 보이는데, 이로 인해 간독성이 유발될 수 있다. 이 경우, Ad5 벡터에서 수용체와 결합하는 fiber knob domain을 다른 혈청형의 domain으로 치환하면 이 문제를 극복할 수 있다.[97)]

셀리드에서 개발 중인 Ad5/35 벡터 기반 코로나19 백신 AdCLD-CoV19 은 이를 활용하여 벡터의 독성을 경감한 백신이다. Ad5 벡터에 Ad35의 knob 유전자를 치환하면 (Ad5/35), Ad5/35 벡터는 Ad35의 tropism을 따르게 된다. Ad35는 체내 면역세포에 주로 발현하는 CD46을 수용체로 하여 세포 내로 도입되므로, Ad5/35 벡터는 간으로 이동하지 않으며 간독성도 유발하지 않게 된다.

3.2.5 아데노바이러스 벡터 기반 코로나19 백신 개발 현황

현재 4종류의 아데노바이러스 벡터 기반 코로나19 백신 (ChAdOx1 nCoV-19, Ad26.COV2.S, Sputnik V, Ad5-nCoV)이 전 세계에서 사용되고 있다.[98)] 여기에서는 허가된 코로나19 백신을 포함한 대표적인 아데노바이러스 벡터 기반의 백신 후보 물질들의 개발 현황을 설명하고자 한다.

3.2.5.1 ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford/AstraZeneca)

ChAdOx1 벡터는 Oxford 대학교에서 Ad5 에 대한 pre-existing immunity를 극복하고자 개발한 침팬지 유래의 아데노바이러스 벡터이다. 복제 불능성을 부여하기 위해 E1/E3 유전자가 삭제되었으며, E4 유전자의 일부가 인간 Ad5의 것으로 치환되어 있다. ChAdOx1 벡터는 2012년 발발한 메르스 (Middle East Respiratory Syndrome coronavirus, MERS-CoV) 예방백신으로 이전부터 개발 수행중 이었으며, 이 경험을 활용하여 코로나19 백신 개발 경쟁에서 앞서나갈 수 있었던 것으로 보여진다.[99)]

임상 1/2상 시험을 통해 ChAdOx1 nCoV-19의 안전성과 면역원성을 확인하였으며, 곧바로 임상 2/3상 시험에 진입하였다. 임상시험을 통해 ChAdOx1 nCoV-19이 심각한 부작용 없이 안전하며, 참여자들에게서 SARS-CoV-2 특이적인 T 세포 면역반응 및 바이러스 중화항체를 우수한 수준으로 유도함을 확인하였고, 2회차 접종 이후에 참여자들을 연령별로 나누어 분석하였을 때에도 18~55세, 56~69세, 70세 이상의 연령군 간에 유도되는 면역반응의 크기가 유사함을 확인하였다.[100)]

97) K Xin et al., 2006, Prime-boost vaccination with plasmid DNA and a chimeric adenovirus type 5 vector with type 35 fiber induces protective immunity against HIV, 12(24):1769-77, Gene Therapy

98) WHO, COVID-19 vaccine tracker and landscape

99) N Van Doremalen et al., 2020, A single dose of ChAdOx1 MERS provides protective immunity in rhesus macaques, 10:6(24):eaba8399, Science Advances

100) MN Ramasamy et al., 2020, Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial, 396(10267):1979-1993, Lancet

임상 3상의 유효성 평가 결과에 의하면[101)102)103)104)], 증상이 나타나는 코로나19의 감염이 약 75% 가량 예방될 수 있는 것으로 나타났으며 1회차 접종과 2회차 접종의 간격이 길수록 중화항체 반응을 더 효과적으로 유도하는 것을 확인하였다. 이 연구 결과는 백신의 공급이 제한적인 상황에서 최대한 많은 인구를 코로나19로부터 보호하는 백신 접종 전략 수립에 도움을 주었다.[105)]

임상 3상 결과를 기반으로 영국, 유럽연합을 포함한 다수 국가 (170개국 이상)에서 ChAdOx1 nCoV-19을 긴급사용 승인하였다. 매우 드물게 나타나는 혈전증으로 인해 한 때 여러 국가에서 사용이 일시 중단된 이력이 있으나, 백신 접종으로 인한 이득이 위험성보다 크다는 각국 규제 기관의 판단 하에 사용이 재개되었으며, 각국의 백신 접종 상황에 맞추어 특정 연령층 (주로 젊은층) 에 사용을 제한하는 방식으로 백신을 활용하고 있다.

3.2.5.2 Ad26.COV2.S (Janssen/Johnson & Johnson)

Ad26.COV2.S 는 E1/E3 유전자가 제거된 인간 Ad26 벡터에 SARS-CoV-2 의 Spike 단백질을 항원으로 이용하는 단회 접종용 아데노바이러스 벡터 기반 백신이다. 해당 백신을 이용한 비임상시험을 통해 우수한 체액성 및 세포성 면역원성이 확인되었고, 영장류와 햄스터를 이용한 각각의 동물실험에서, Ad26.COV2.S는 단회 투여만으로도 동물을 코로나19의 감염으로부터 보호할 수 있음이 증명되었다.[106)107)]

임상 1/2a 상 시험을 통해 성인과 고령층 인구 모두에게서 Ad26.COV2.S의 단회 접종만으로도 T 세포 면역반응과 중화항체 반응을 유도할 수 있음을 확인하였고, 대부분의 이상반응은 Grade 1 또는 2 수준이었으며, 용량과의 상관관계가 있는 것으로 나타났다.[108)]

현재 저용량 (5퉈VP)을 이용한 임상 3상시험이 진행중으로, 2021년 1월, 브라질, 영국, 남아공 등 각지에서 수행한 총 44,325 명 규모의 임상 유효성 결과를 공개한 바 있다.[109)] 결과에 따르면 Ad26.COV2.S는 접종 28일차 이후부터 약 66%의 중증 이상의 코로나19 감염증을 예방할 수 있는 것으로 나타났다.[110)] 또한, 베타 변이 및 감마 변이가 우세한 국가 (남아공, 브라질)에서 진행한 임상 결과를 토대로, 변이주에도 예방효과가 일정 수준 유지되는 것으로 확인되고 있다.

현재 Ad26.COV2.S는 미국을 포함하여 약 90개국 이상에서 긴급사용승인 후 사용 중이며, 2021년 4월, Oxford/AstraZeneca의 ChAdOx1 nCoV-19 백신과 함께 혈전증 발생 문제가 대두된 후 미국을 포함한 일부 국가에서 일시적으로 사용 중단된 이력이 있다. 하지만 백신 접종으로 인한 이득이 위험성보다 크다는 각국 규제 기관의 판단 하에 사용이 재개되어 접종되고 있다.

3.2.5.3 Gam-COVID-vac (Sputnik V) (Gamaleya Research Institute)

Sputnik V 백신은 서로 다른 두 종류의 벡터를 2회 접종하는 방식으로 개발된 코로나19 백신이다. 인간 유래의 Ad26 벡터와 Ad5 벡터에 SARS-CoV-2 의 Spike 단백질이 적재되어 있으며, Ad26 벡터를 1차 접종용, Ad5

101) ISRCTN registry, A phase III study to investigate a vaccine against COVID-19, ISRCTN89951424

102) ClinicalTrials.gov, A Study of a Candidate COVID-19 Vaccine (COV001), NCT04324606

103) ClinicalTrials.gov, Investigating a Vaccine Against COVID-19, NCT04400838

104) ClinicalTrials.gov, COVID-19 Vaccine (ChAdOx1 nCoV-19) Trial in South African Adults With and Without HIV-infection, NCT04444674

105) M Voysey et al., 2021, Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK, 397(10269):99-111, Lancet

106) Noe B. Mercado et al., 2020, Single-Shot Ad26 Vaccine Protects Against SARS-CoV-2 in Rhesus Macaques, 586(7830): 583-588, Nature

107) JEM van der Lubbe et al., 2021, Ad26.COV2.S protects Syrian hamsters against G614 spike variant SARS-CoV-2 and does not enhance respiratory disease, 6(1):39, NPJ Vaccines

108) J Sadoff et al., 2021, Interim Results of a Phase 1–2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine, 384:1824-1835, New England Journal of Medicine

109) ClinicalTrials.gov, A Study of Ad26.COV2.S for the Prevention of SARS-CoV-2-Mediated COVID-19 in Adult Participants (ENSEMBLE), NCT04505722

110) J Sadoff et al., 2021, Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19, 384:2187-2201, New England Journal of Medicine

벡터를 2차 접종용으로 사용하고 있다. 서로 다른 벡터를 활용한 교차 접종 방식은 단일 벡터를 활용한 2회 접종 방식보다 면역원성이 더 뛰어난 것으로 많은 연구에서 알려져 있다.[111)]

동결건조 제형과 액상 제형을 사용하여 각각 임상 1/2상 시험을 수행하였고, 두 가지 제형 모두 심각한 이상반응 없이 안전한 것으로 확인되었다. 시험대상자 모두에게서 중화항체가 잘 유도되었고 세포성 면역반응 또한 효과적으로 유도되는 것이 함께 확인되었다.[112)]

임상 3상 시험은 21,977명의 성인을 대상으로 수행되었다.[113)] 중간 분석을 통해 백신의 예방 효과는 91.6%에 달하는 것으로 관찰되었고, 대부분의 이상반응은 Grade 1 수준에서 관리되었다.[114)]

현재 Sputnik V 백신은 러시아를 포함한 70개 이상의 국가에서 긴급사용 승인되어 접종되고 있다.

3.2.5.4 Ad5-nCoV (Convidecia) (CanSino Biologics/Beijing Institute of Biotechnology)

Ad5-nCoV 는 E1/E3 유전자가 제거된 인간 Ad5 벡터를 사용한 단회 접종용 코로나19 백신이다. 동물실험을 통해 마우스와 페렛 모델에서 백신의 감염 방어 효능을 관찰하였으며, 두 종의 동물 모두에서 방어효능이 관찰되었다. 백신을 투여한 동물에 SARS-CoV-2를 노출시킨 후 관찰 결과, 상기도 검체에서는 바이러스가 검출되었지만 폐에서는 관찰되지 않았다. 특히 비강 투여와 근육 투여 방식을 비교하여 방어 효능을 관찰했을 때, 비강 투여가 더 훌륭하게 코로나19의 감염을 차단하는 것으로 나타났다.[115)] 하지만 비강 투여 방식이 특정 인구 (천식 환자 등)에서 안전성의 우려가 있는 것을 감안하여, 임상시험은 근육 투여 방식으로 수행되었다.

임상 1상 및 2상 시험에서 건강한 성인에게 Ad5-nCoV를 단회 접종한 결과, 항원 특이 결합항체 및 중화항체, 항원 특이 T 세포 반응이 모두 유도 된 것이 확인되었다. 백신의 면역원성은 연령이 증가할수록 소폭 감소하였으며, 인간 Ad5 에 pre-existing immunity를 갖는 사람들에게서 소폭 감소되었다. 발열, 근육통, 피로감 등 백신의 일반적인 경미한 이상반응이 보고되었으며, 심각한 부작용은 보고되지 않았다.[116)]

Ad5-nCoV의 유효성을 평가하기 위한 임상 3상시험이 수행되었으며[117)], 2021년 2월 발표된 중간결과 보고에 따르면 Ad5-nCoV는 약 65%의 유증상 감염을 방어할 수 있었으며, 특이 중증 감염을 90% 예방할 수 있는 것으로 나타났다.

현재 Ad5-nCoV 백신은 중국, 멕시코, 파키스탄을 포함한 소수의 국가에서 사용되고 있다.

3.2.5.5 GRAd-COV2 (ReiThera/LEUCOCARE/Univercells)

GRAd-COV2는 pre-existing immunity를 극복하기 위하여 고릴라 유래의 아데노바이러스 혈청형 32 (GRAd32)를 벡터로 이용하여 개발 중인 단회 접종용 코로나19 백신이다. 이 벡터는 E1/E3 유전자 부위가 제거되어 있으며, 생산 효율을 높이기 위한 전략으로 E4 유전자 부위가 인간 Ad5의 ORF6로 치환되어 있다. 마우스와 영장류를 이용하여 수행한 비임상시험에서, GRAd-COV2는 우수한 수준의 중화항체 반응 및 T 세포 반응을 유도할 수 있는 것으로 확인되었다.[118)] 비임상시험 결과를 기반으로 수행한 임상 1상 시험에서, 심각한

111) Shan Lu et al., 2013, Heterologous prime-boost vaccination, 21(3):346-351, Current Opinion in Immunology

112) DY Logunov et al., 2020, Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia, 396(10255):887-897, Lancet

113) ClinicalTrials.gov, Clinical Trial of Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Gam-COVID-Vac Vaccine Against COVID-19 (RESIST), NCT04530396

114) DY Logunov et al., 2021, Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia, 397(10275):671-681, Lancet

115) Shipo Wu et al., 2020, A single dose of an adenovirus-vectored vaccine provides protection against SARS-CoV-2 challenge, 11(1):4081, Nature Communications

116) FC Zhu et al., 2020, Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial, 396(10249):479-488, Lancet

117) ClinicalTrials.gov, Phase III Trial of A COVID-19 Vaccine of Adenovirus Vector in Adults 18 Years Old and Above, NCT04526990

118) S Capone et al., 2021, Immunogenicity of a new gorilla adenovirus vaccine candidate for COVID-19, 29(8):2412-2423, Molecular Therapy

부작용 없이 체액성 및 세포성 면역반응을 잘 유도할 수 있는 것으로 나타났으며, 현재 이 백신은 대규모 임상 2/3상 시험이 진행중이다.[119)120)]

3.2.5.6 AdCLD-CoV19 (Cellid Co., Ltd.)

AdCLD-CoV19은 인간 Ad5 벡터의 knob 유전자를 인간 Ad35의 것으로 치환한 형태의 키메릭 아데노바이러스 벡터 (Ad5/35)를 활용하여 개발 중인 단회 접종용 코로나19 백신이다. Ad5/35 벡터는 Ad5 백신의 pre-existing immunity에 의한 면역반응 저하 현상을 일부 극복할 수 있고, 벡터의 tropism을 Ad35를 모방하도록 설계되어 있어 간독성의 우려를 경감할 수 있는 동시에 항원 제시 세포로의 효율적인 항원 전달이 가능한 벡터로 알려져 있다.[121)122)]

마우스와 영장류를 이용하여 수행한 비임상시험에서, AdCLD-CoV19은 중화항체 반응및 T 세포 반응을 모두 잘 유도하는 것이 확인되었다. 마우스에 AdCLD-CoV19을 1회 접종한 후 SARS-CoV-2에 노출한 결과, 감염 4일차에 대조군 마우스의 폐조직에서 다수의 바이러스가 검출된 반면, 백신 접종군 마우스에서는 모든 바이러스가 제거된 것이 관찰되었다. 영장류를 이용한 SARS-CoV-2 감염시험에서도 감염 2일차부터 상기도 검체 및 폐 조직에서 감염성 있는 바이러스가 모두 백신이 유도한 면역반응에 의해 제거된 것을 확인하였다.

현재 이 백신은 임상 1/2a상 시험을 수행하고 있으며[123)] 임상 1상 시험의 중간분석 결과 30명의 시험대상자 모두 투여 용량에 관계없이 중화항체 반응이 잘 유도되었음이 확인되었다. 대부분의 이상반응은 Grade 1 수준으로, 관리가 가능한 수준으로 관찰되었다.

AdCLD-CoV19 백신의 생산 과정에서 RCA의 출현을 억제하여 대량 생산 시스템 구축이 가능한 개량 백신 (AdCLD-CoV19-1)이 개발되었으며, 현재 임상 1상 시험을 진행하고 있다.

4. 코로나19 백신 임상 및 허가 현황

4.1 코로나19 백신 임상 현황[124)]

전 세계 코로나19 백신 임상시험 진행 건수는 8월 31일 기준 약 112개, 비임상시험 진행 건수는 약 185개로 확인된다. (그림20) 전체 임상시험 중 임상 1상은 37건, 임상 1/2상은 26건, 임상 2상은 10건, 임상 2/3상은 10건, 임상 3상은 21건, 임상 4상은 8건으로 집계되었다. 플랫폼 별로 가장 많이 개발에 이용된 것은 아단위 단백질(Protein subunit)로 전체의 4%를 차지했으며, RNA가 16%, 복제 불능 바이러스벡터(Viral Vector(non-replicating))가 15%, 불활화(inactivated)가 14%로 뒤를 잇고 있다. 함께 백신의 투여 횟수, 투여 간격 및 투여 경로 별로 구분하였을 경우에는, '28일 간격으로 2회 접종'하는 방법이 가장 많았고, '근육 주사(intra muscular)' 방식을 가장 많이 사용하는 것으로 조사되었다.

119) ClinicalTrials.gov, Study of GRAd-COV2 for the Prevention of COVID-19 in Adults (COVITAR), NCT04791423

120) S Lanini et al., 2021, GRAd-COV2, a gorilla adenovirus based candidate vaccine against COVID-19, is safe and immunogenic in young and older adults, medRxiv

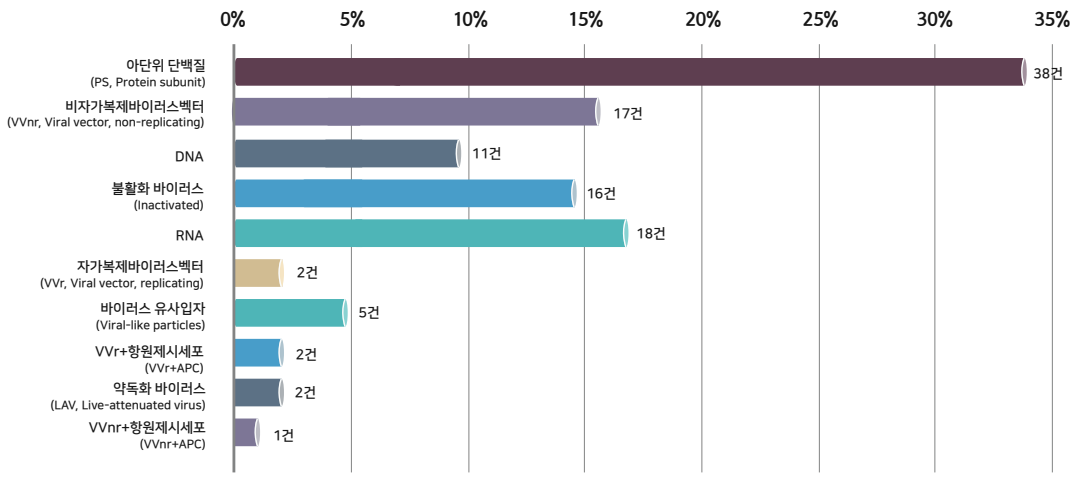
121) N DiPaolo et al., 2006, Evaluation of Adenovirus Vectors Containing Serotype 35 Fibers for Vaccination, 13(4):756-765, Molecular Therapy

122) JC Flickinger Jr et al., 2020, Chimeric Ad5.F35 vector evades anti-adenovirus serotype 5 neutralization opposing GUCY2C-targeted antitumor immunity, 8:e001046, Journal of ImmunoTherapy of Cancer

123) ClinicalTrials.gov, Safety and Immunogenicity Study of AdCLD-CoV19: A COVID-19 Preventive Vaccine in Healthy Volunteers, NCT04666012

124) WHO, 'COVID-19 Landscape of novel coronavirus candidate development worldwide', 21.8.31

〈그림 20〉 전 세계 플랫폼별 코로나19 임상시험 비율



출처 : WHO, 'COVID-19 Landscape of novel coronavirus candidate development worldwide', 21.8.31

〈표 12〉 전 세계 코로나19 임상시험의 투여 횟수, 간격, 경로별 비율

백신 투여 횟수 및 간격	후보백신(개, %)	
1회	16	14%
1차 접종	16	
2회	72	64%
1차 접종 + 14일 후 2차 접종 1차 접종 + 21일 후 2차 접종 1차 접종 + 28일 후 2차 접종	6 28 38	
3회	1	1%
1차 접종 + 28일 후 2차 접종 + 56일 후 3차 접종	1	
미정/정보없음	23	21%
백신 투여 경로	**후보백신(개, %)**	
경구투여	3	3%
주사제	95	85%
피하투여	5	4%
피내투여	4	4%
근육투여	86	77%
비강투여	8	7%
미정/정보없음	14	13%

출처 : WHO, 'COVID-19 Landscape of novel coronavirus candidate development worldwide', 21.8.31

임상 3상 이상 또는 (긴급사용)허가를 받은 백신(후보)들은 9월 6일을 기준으로 하여 7개 플랫폼을 이용한 49개로 확인되었다. 임상 3상 이상 개발 중인 백신이 가장 많은 플랫폼은 아단위 단백질(Protein subunit) 백신으로 15건이었으며, 불활화 백신, RNA 백신이 뒤를 잇고 있으며, 1개 이상의 국가에서 (긴급사용)허가를 받아 상용화된 백신은 22개로 집계되었다.

〈표 13〉 세계 임상3상 이상 진행 및 상용화된 코로나19 백신, 21.9.27기준

플랫폼	제품명	개발기업/기관	(긴급사용) 허가국	임상진행
Protein Subunit	ZF2001	Anhui Zhifei Longcom	2	3상
	EpiVacCorona	FBRI	2	3상
	FINLAY-FR-1A	Instituto Finlay de Vacunas Cuba	-	3상
	FINLAY-FR-2	Instituto Finlay de Vacunas Cuba	-	3상
	Recombinant Protein	Sanofi/GSK	-	3상
	CIGB-66	Center for Genetic Engineering and Biotechnology (CIGB)	1	3상
	NVX-CoV2373	Novavax	-	3상
	SCB-2019	Clover	-	3상
	UB-612	COVAXX	-	3상
	Recombinant (sf9 cell)	West China Hospital	-	3상
	COVOVAX	Serum Institute of India	-	3상
	Nanocovax	Nanogen	-	3상
	MVC-COV1901	Medigen	1	2상
	COVAX-19	Vaxine/CinnaGen Co.	-	3상
	GBP510	SK Bioscience Co Ltd	-	3상
	SCTV01C	Sinocelltech	-	3상
VirusLikeParticle	Plant-based VLP	Medicago	-	3상
DNA	AG0302-COVID19	AnGes	-	3상
	ZyCoV-D	Zydus Cadila	1	3상
	INO-4800	Inovio	-	3상
RNA	mRNA-1273	Moderna	71	4상
	mRNA-1273.211	Moderna	-	3상
	mRNA-1273.617.2	Moderna	-	3상
	mRNA-1273.351	Moderna		4상
	TAK-919 (Moderna formulation)	Takeda	1	2상
	BNT162b2	Pfizer/BioNTech	98	4상
	BNT162b1	Pfizer/BioNTech	-	3상

플랫폼	제품명	개발기업/기관	(긴급사용) 허가국	임상진행
RNA	BNT162b2s01	Pfizer/BioNTech	-	3상
	CVnCoV	Curevac	-	3상
	mRNA(ARCoV)	Walvax	-	3상
	ARCT-154	Arcturus Therapeutics Inc	-	3상
Non Replicating Viral Vector	Ad5-nCoV	CanSino	8	3상
	Sputnik V	Gamaleya	70	3상
	Sputnik Light	Gamaleya	13	3상
	Ad26.COV2.S	Janssen (Johnson & Johnson)	62	3상
	AZD2816	Oxford/AstraZeneca	-	3상
	AZD1222	Oxford/AstraZeneca	121	3상
	Covishield(Oxf/ AZ formulation)	Serum Institute of India	45	3상
	GRAd-COV2	ReiThera	-	3상
Replicating Viral Vector	IIBR-100	Israel Institute for Biological Research (IIBR)	-	3상
Inactivated	ERUCOV-VAC	Health Institutes of Turkey	-	3상
	SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cells)	Minhai Biotechnology Co	1	3상
	Inactivated(Vero Cells)	Chinese Academy of Medical Sciences	-	3상
	COVID-19 Inactivated Vaccine	Shifa Pharmed Industrial Co	1	3상
	BBIBP-CorV	Sinopharm (Beijing)	64	3상
	Inactivated(Vero Cells)	Sinopharm (Wuhan)	2	3상
	CoronaVac	Sinovac	39	3상
	VLA2001	Valneva	-	3상
	VLA2101	Valneva	-	3상
	QazCovid-in	Kazakhstan RIBSP	2	3상
	Covaxin	Bharat Biotech	9	3상
	KoviVac	Chumakov Center	1	2상
	FAKHRAVAC (MIVAC)	Organization of Defensive Innovation and Research	-	3상

출처 : WHO, COVID19 vaccine tracker 자료 한국바이오의약품협회 가공

국내의 경우 코로나19 백신 임상시험은 8개 사에서 14개 후보물질로 진행 중이다. 국내에서 개발 중인 코로나19 백신들은 4가지 플랫폼으로 확인되며, 3상에 진입한 임상시험은 1건으로 집계되었다.

〈표 14〉 국내 기업 코로나19 백신 임상진행 현황, 21.9.27기준

플랫폼	제품명	개발기업/기관	임상단계	임상건수
Protein Subunit	EuCorVac-19	EuBiologics Co Ltd	국내 1/2상	1건
	GBP510	SK Bioscience Co Ltd	국내1/2상(2건), 3상	3건
	NBP2001	SK Bioscience Co Ltd	국내 1상	1건
	IN-B009	HK inno.N	국내 1상	1건
DNA	GLS-5310	GeneOne Life Science Inc	국내 1/2a상	1건
	GX-19/GX-19N	Genexine	국내 1상 국내 1/2a상	2건
RNA	QTP104(Quvaceq)	Quratis	국내 1상	1건
	EG-COVID	Eyegene	국내 1/2a상	1건
non-Replicating Viral Vector	AdCLD-CoV19	Cellid Co	국내 1/2a상	1건
	AdCLD-CoV19-1	Cellid Co	국내 1상	1건

출처 : 의약품 안전나라, Clinical Trials.gov

4.2 코로나19 백신 허가 현황

전 세계에서 코로나19 백신의 허가 또는 긴급사용승인을 받은 백신은 총 22개이며 ('21.9.6 기준, 표15), 이중 WHO의 긴급사용승인을 받은 백신은 7종류이다. ('21.8.19 기준, 표16)

〈표 15〉 코로나19백신 긴급사용허가 현황, 21.9.22기준

플랫폼	제품명	개발기업/기관	허가국	임상진행
Protein Subunit	ZF2001	Anhui Zhifei Longcom	2	5개국에서 7건
	EpiVacCorona	FBRI	2	1개국에서 3건
	CIGB-66 (Abdala)	CIGB (Center for Genetic Engineering)	1	1개국에서 5건
	MVC-COV1901	Medigen	1	2개국에서 4건
RNA	mRNA-1273	Moderna	71	6개국에서 26건
	BNT162b2	Pfizer/BioNTech	98	17개국에서 33건
	TAK-919 (moderna formulation)	Takeda	1	1개국에서 2건
DNA	ZyCov-D	Zydus Cadila	1	1개국에서 5건

플랫폼	제품명	개발기업/기관	허가국	임상진행
Non Replicating Viral Vector	Ad5-nCoV	CanSino	8	6개국에서 9건
	Sputnik Light	Gamaleya	13	1개국에서 3건
	Sputnik V	Gamaleya	70	7개국에서 21건
	Ad26.COV2.S	Janssen (Johnson & Johnson)	62	17개국에서 11건
	AZD1222	Oxford/AstraZeneca	121	21개국에서 39건
	Covishield (Oxford/AstraZeneca formulation)	Serum Institute of India	45	1개국에서 2건
Inactivated	Covaxin	Bharat Biotech	9	1개국에서 7건
	KoviVac	Chumakov Center	1	1개국에서 2건
	QazCovid-in	Kazakhstan RIBSP	2	1개국에서 3건
	SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cells)	BIOKANGTAI (Minhai Biotechnology Co)	1	1개국에서 3건
	COVID-19 Inactivated Vaccine	Shifa Pharmed Industrial Co	1	1개국에서 4건
	BBIBP-CorV	Sinopharm (Beijing)	64	7개국에서 12건
	Inactivated (Vero Cells)	Sinopharm (Wuhan)	2	6개국에서 8건
	CoronaVac	Sinovac	39	7개국에서 19건

출처 : COVID19 vaccine tracker, TheNewYorkTimes CoronavirusVaccineTracker webpages, 21.9.22, 한국바이오의약품협회 가공

〈표 16〉 WHO 주요 코로나19 백신 긴급사용허가(EUL)/사전적격성심사(PQ) 진행 현황

	제조사 / WHO EUL 보유사	백신	국가 규제 기관 (NRA)	플랫폼	EOI 승인	사전 미팅 개최	검토를 위해 승인된 서류	심사 현황	허가(예정)일
1	Pfizer/ BioNTech	BNT162b2/ COMIRNATY Tozinameran (INN)	EMA 유럽 의약품청	뉴클레오시드-변형 mRNA	V	V	V	완료	2021년 12월 31일
			USFDA				V	완료	2021년 7월 16일
2	AstraZeneca/ University of Oxford	AZD1222	EMA 유럽 의약품청	SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원을 인코딩하는 재조합 ChAdOx1 아데노바이러스 벡터	V	V	V	완료	2021년 4월 16일
							V	완료: SK-Catalent Wuxi (DS) Chemo Spain 기타 지역	2021년 4월 16일 2021년 4월 30일 2021년 6월 4일 제출 후 결정
3		AZD1222	MFDS KOREA 대한민국 식품의약품안전처		V	V	V	완료	2021년 2월 15일
4		AZD1222	MHLW/PMDA 일본 의약품청		V	V	V	완료	2021년 7월 9일
5		AZD1222	TGA 호주 의약품청		V	V	V	완료	2021년 7월 9일

	제조사 / WHO EUL 보유사	백신	국가 규제 기관 (NRA)	플랫폼	EOI 승인	사전 미팅 개최	검토를 위해 승인된 서류	심사 현황	허가(예정)일
6	Serum Institute of India Pvt. LTD.	Covishield (ChAdOx1_ nCoV-19)	DCGI 인도 의약품관리국	SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원을 인코딩하는 재조합 ChAdOx1 아데노바이러스 벡터	V	V	V	완료	2021년 2월 15일
7	Janssen (Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson)	Ad 26. COV2.S	EMA 유럽 의약품청	SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원을 인코딩하는 재조합, 비복제 아데노바이러스 26형 벡터 백신	V	V	V	완료 (US + NL 지역)	2021년 3월 12일
							추가 제조소	완료 – Aspen RSA(DP)	– 2021년 6월 25일
								Catalent Agnani Italy(DP)	2021년 7월 2일
							– Merck, Durham, UK(DS)	– 제출 대기 중	– 제출 후 결정
							– Merck, West Point/PA(DP)	제출 대기 중	– 제출 후 결정
8	Moderna, Inc.	mRNA-1273	EMA 유럽 의약품청	지질나노입자 (LNP) 캡슐을 이용한 mNRA 기반 백신		V	V	완료	2021년 4월 30일
			USFDA	지질나노입자 (LNP) 캡슐을 이용한 mNRA 기반 백신	V	V	V	완료 ModernaTx. Norwood (DS) – Catalent Indiana, LLC (DP) – Lonza Biologics, Inc. Portsmouth,	2021년 8월 6일
9	Sinopharm Beijing Institute of Biological Products Co-Ltd	SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell), Inactivated (InCov)	NMPA 중국 국가약품감독관리국	베로 세포(Vero cell)에서 제조한 불활화 백신	V	V	V	완료	2021년 5월 7일
10	Sinovac Biotech	SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell), Inactivated	NMPA 중국 국가약품감독관리국	베로 세포(Vero cell)에서 제조한 불활화 백신	V	V	V	완료	2021년 6월 1일
11	The Gamaleya National Center	Sputnik v	Russian NRA 러시아 규제기관	인간 유래 아데노바이러스 백터 기반 코로나 19 백신	추가 정보 제출	다수 회의 개최	순차제출(Rolling submission) 완료	보류 중, 추가자료 체출 대기 중	모든 데이터 제출 및 실사 후속조치 완료 후 결정 예정
12	Bharat Biotech, India	SARS-CoV-2 vaccine, Inactivated (Vero Cell)/ COVAXIN	DCGI 인도 의약품관리국	불활화 베로 세포 (Vero cell) 전체 비리온	V	V	21.7.6 순차제출 (Rolling submission) 시작	진행 중	확인 예정
13	Sinopharm/ WIBP	Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine(Vero Cell)	NMPA 중국 국가약품감독관리국	베로 세포(Vero cell)에서 제조한 불활화 백신	V	V	21.7.23 순차제출(Rolling submission) 시작	진행 중	확인 예정

출처 : WHO, 'Status of COVID-19 vaccine within WHO EUL/PQ evaluation process, 21.8.19

21.9.27일 기준, 국내에서 허가된 코로나19 백신은 총 4개(5품목)로 아스트라제네카 백신은 수입되는 것과 국내 생산되는 백신이 구별되어 (긴급사용)허가를 획득한 것으로 확인된다. (표17)

〈표 17〉 국내 코로나19 백신 품목허가 현황

구분	제품명	기업명	성분명	(긴급사용) 허가일
한국	한국아스트라제네카코비드-19 백신주	한국아스트라제네카(주)	재조합 코로나바이러스 스파이크 단백질 발현 아데노바이러스 벡터(숙주: T-RexTM-293, 벡터: ChAdOx1)	21.2.10
	코미나티주(토지나메란)	한국화이자제약(주)	사스 코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(토지나메란)(숙주: DH10B, 벡터: pST4-1525)	21.3.5
	코비드-19백신얀센주	(주)한국얀센	재조합 코로나바이러스 스파이크 단백질 발현 아데노바이러스 벡터(숙주: PER.C6 TetR, 벡터: Ad26.COV2.S)	21.4.7
	모더나코비드-19백신주	모더나(㈜녹십자)	사스 코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(숙주: DIG315, 벡터: PL-022856)	21.5.21
	아스트라제네카코비드-19 백신주*	한국아스트라제네카(주)	재조합 코로나바이러스 스파이크 단백질 발현 아데노바이러스 벡터(숙주: T-RexTM-293, 벡터: ChAdOx1)	21.5.21

* 해당 백신은 영국,이탈리아,스웨덴,미국에서 생산된 것으로 '한국아스트라제네카코비드-19백신주(21.2.10 허가, 국내 생산)'과 구별됨

출처 : 의약품 안전나라

[부록1]

글로벌 백신 허브

1. 추진 배경[125)126)127)]

□ 백신은 높은 성장 잠재력을 가진 산업으로서, 코로나19로 인해 글로벌 보건안보로서의 중요도가 더욱 높아짐

○ 글로벌 백신 시장의 규모는 2019년 228억 달러였으며, 2028년에는 18.3% 성장한 1,035억 달러 규모일 것으로 예측함

□ 코로나19 팬데믹의 장기화로 인한 백신의 공급부족 및 불균형이 심화되고 미래 신종 감염병 출현에 대한 불안이 증대되어, 이에 대한 대응방안 모색이 시급함

□ 21.5.21 한미 양국 정상은 '한미 글로벌 백신 파트너십 구축'에 합의하며 미국의 백신 기술 및 원부자재 공급능력과 한국의 백신 제조 생산 역량 등 상호 강점을 결합해 코로나19 백신의 생산 및 글로벌 공급 가속화를 위해 협력하기로 함

〈표 18〉 한미 정상회담 주요 성과 및 세부 내용

주요성과	세부내용
한미 글로벌 백신 파트너십 구축	▪범정부 '글로벌 백신 허브화 추진 TF' 출범 및 세부 과제 발굴
산업부-복지부-모더나 생산·투자 협력 MOU	▪모더나의 한국 mRNA 백신 생산시설 투자 및 인력채용 노력 및 한국 정부의 협력
삼성바이오로직스-모더나 위탁생산 계약 체결	▪모더나 코로나19 백신 원액 수입하여 국내 완제 충전 생산
복지부-SK바이오사이언스-노바벡스 생산·연구 개발 MOU	▪코로나19 변이 바이러스 백신, 독감 결합 백신 등 차세대 백신 개발 및 SK바이오사이언스 시설을 활용한 생산 협력
국립보건연구원-모더나 연구협력 MOU	▪감염병 질환에 대한 모더나의 mRNA 기술 및 한국국립보건연구원의 인프라를 활용한 연구 협력 강화

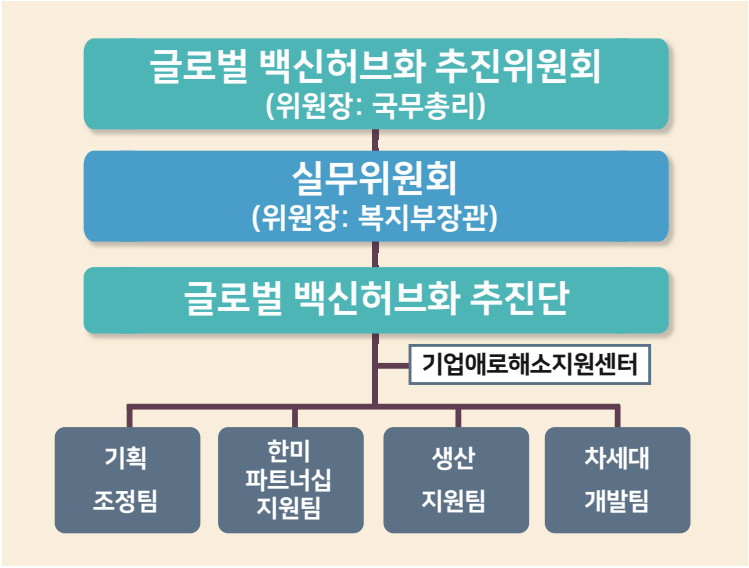
□ 이에 따라 정부는 국내 백신 산업 생태계를 지원하고, '한미 글로벌 백신 파트너십 구축'에 협력하기 위해 대한민국의 글로벌 백신 허브화를 추진함

125) 글로벌 백신허브화 추진위원회, 'K-글로벌 백신 허브화 비전 및 전략', 21.8.5

126) 보건복지부, '한-미 [글로벌백신 파트너십] 구축 합의', 21.5.23

127) 보건복지부, '글로벌 백신 허브화 도약을 위한 범정부 추진체계 논의', 21.6.3

〈그림21〉 글로벌 백신허브화 추진체계



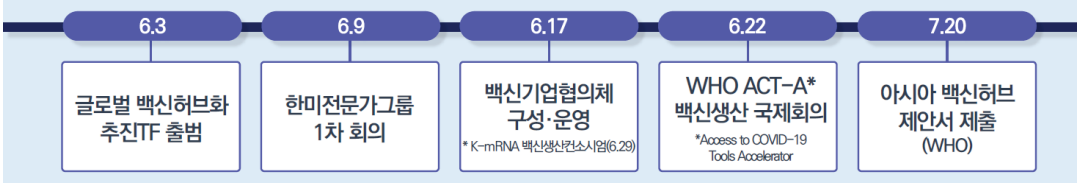
〈그림 22〉 글로벌 백신허브화 추진위원회



출처: 글로벌 백신허브화 추진위원회, 'K-글로벌 백신허브화 비전 및 전략', 21.8.5

2. 추진 현황[128)129)130)131)132)]

〈그림 23〉 한미파트너십 구축 합의 이후 후속 조치



출처: 글로벌 백신허브화 추진위원회, 'K-글로벌 백신허브화 비전 및 전략', 21.8.5

□ 범정부 '글로벌 백신 허브화 추진 TF'(이하 백신 허브화 TF)가 출범하여 백신 및 원부자재 개발·생산·공급 등 단계별로 국내 준비사항 및 한미 파트너십 구축 협상 결과 이행을 위한 제도적·재정적 지원방안을 마련하기로 함(6/3)

○ 글로벌 백신 TF 1차 실무위원회 회의를 통해 국내 백신산업 현황을 진단하고 각 부처추진과제 및 운영계획을 논의함(6/10)

- '한미 글로벌 백신 파트너십 전문가 그룹'에서 논의된 백신생산, 원부자재, 연구개발 관련 협력과제를 공유

○ 글로벌 백신 TF 2차 실무위원회 회의를 통해 원부자재 수요-공급현황, 원부자재 경쟁력 확보를 위한 연구개발 과제 점검 및 해외 백신기업 투자환경 개선과제 등 원부자재 생태계 고도화를 위해 논의함(6/17)

- 글로벌 백신 허브로의 도약을 준비하기 위한 기업간 협력의 장인 「백신기업 협의체」를 구성하여 운영을 추진하였으며, 'K-mRNA 백신생산 컨소시엄'(6.29)이 결성되어 mRNA 코로나19 백신 개발 및 생산을 진행할 계획임

3. 목표 및 추진 전략

□ 정부는 향후 5년간 2.2조 원을 투자하여 ▲'22년 상반기까지 국산 1호 백신 상용화, ▲'25년까지 글로벌 백신시장 세계 5위 달성을 목표로 3가지 전략을 마련하여 발표함

〈 정부 발표 주요전략 요약 〉

1) 전략1: 국산 코로나19 백신 신속 개발

□ 현재 8개 기업의 코로나19 백신이 임상 진행 중이며, SK바이오사이언스는 임상 3상 시험계획이 승인되었고('21.8.10) 일부 기업이 임상 3상에 추가 진입할 것으로 예상됨에 따라 임상 3상에 대한 다양한 지원을 추진

○ 임상 3상 비용을 집중 지원('21년 1,667억 원)함

○ 임상 3상 신속 진입을 위해 임상 설계지원 및 신속승인, 중앙 IRB운영 및 비교 임상 준비를 지원함

128) 글로벌백신허브화추진위원회, 'K-글로벌 백신허브화 비전 및 전략', 21.8.5

129) 보건복지부, '정부, 글로벌백신허브화TF 세부과제 확정 글로벌 백신 허브로의 도약을 위한 본격적인 준비착수', 21.6.17

130) 보건복지부, '한미글로벌백신파트너십의 국내준비를 위한' 글로벌백신허브화TF'1차 실무위원회 개최, 21.6.10

131) 보건복지부, '정부, 글로벌 백신 허브화 추진을 위한 백신 원부자재 생태계 고도화 논의, 21.6.24

132) 바이오스펙테이터, 'K-mRNA 컨소시엄 출범, 2년내 코로나19 백신 개발', 21.6.29

- 임상 승인기간을 절반으로 단축함
- 비교임상지원을 위해 대조백신 확보를 지원하고, 표준혈청·표준분석법 확립 등 기술지원
- 국가주도 검체분석지원(국립감염병연구소 및 국제백신연구소, 민간기관 등 컨소시엄 구성을 통해 검체분석을 지원)을 통해 민간의 부족한 검체분석역량을 보완

○ 임상 2상 중간결과 도출 및 임상 3상 시험계획이 승인된 코로나19 백신의 경우, 면역원성·안전성, 성공가능성 등을 종합적으로 고려하여 조기 마무리를 위해 선구매 지원, 임상참여자 모집 연계 및 인센티브 확충, 해외 임상을 지원함

- 임상 참여자 모집 지원을 위해 온·오프라인 홍보를 확대하고 임상시험 참여증명서를 신설하여 임상참여자를 대상으로 각종 참여유인을 제공하는 등 적극적인 지원정책 마련

□ 국산 mRNA 백신의 신속 개발을 위해 mRNA 플랫폼 개발 R&D를 확대하고, 원부자재 국산화 지원 및 컨소시엄 활성화, 생산능력 확충을 지원함

○ 해외 특허분석 및 회피전략을 수립하고 이에 기반한 핵심기술 자체 개발 연구를 지원

○ mRNA 백신개발 기업 간 상호보완적 컨소시엄 운영을 적극지원하여 국내 단기 생산역량을 극대화 할 수 있도록 노력

2) 전략2: 글로벌 생산협력 강화

□ 한미 파트너십 지속 추진 및 영국, 독일, 캐나다, 호주 등 국가 간 협력 파트너 다변화 추진

○ 백신 원부자재의 원활한 수급을 위해 한·미간 수요-공급 기업연계 등 협력 추진

○ 글로벌 백신 비즈니스 포럼을 통한 기업간 접촉·협력 지원

○ 미국 이외 영국, 독일, 캐나다, 호주 등과 협력을 강화하여 국가 간 협력파트너십 다변화 계획

□ 세계보건기구(WHO) 및 아시아개발은행(ADB)과의 협력을 강화하여 한국이 아시아 백신 허브 또는 글로벌 백신 인력양성 허브가 되도록 노력하고, 타 국제기구와도 협력관계 확대 추진

○ 아시아개발은행(ADB) 등과 협력하여 개도국 생산거점 진출, 인력양성 등을 추진

○ 전염병대비혁신연합(CEPI), 국제백신연구소(IVI), 라이트펀드(글로벌헬스기술연구기금)와의 연구 협력 네트워크 구축

3) 전략3: 글로벌 백신 허브 기반 신속 구축

□ 생산 인프라, 원부자재, 투자유치를 통한 생산역량 확충

○ 백신에 대한 R&D 세제 혜택, 시설 및 설비 지원, mRNA 등 차세대 백신 플랫폼 생산기반 구축·확산 지원

- 백신 개발·생산을 위한 핵심기술을 국가전략기술로 선정하여 세제혜택을 강화하고, mRNA 등 차세대 백신 플랫폼 생산기반 구축 및 양산·품질관리 지원을 확대
- 백신 및 원부자재 생산시설·설비 구축을 위해 기업당 최대 30억원('21년 총180억원)을 지원
- 글로벌 수준의 백신 GMP급 공공 제조시설을 활용하여 자체설비가 없는 기업의 백신 상용화를 지원
- 식약처에 GMP 사전검토 전담반을 설치·운영하여 GMP시설 구축부터 최종 평가까지 1:1 맞춤형 지원 등을 추진

○ 원부자재 자립화 지원방안 마련, 소부장 R&D 및 스마트공장 지원체계 구축, 품질관리 시스템 도입 지원

- 국산 백신원료 · 생산부품 · 장비 경쟁력 강화를 위한 비교 시험, 성능평가, 창업성장기술개발 등 상용화를 지원
- 백신 원부자재의 경우 입항 전 수입신고 허용, 수입 검사최소화 등 신속한 통관·물류절차를 제공하고, 원부자재 등의 국내 보세공장 반입*을 허용하여 관련 기업의 물류비용 절감을 지원

○ 첨단 투자지구 제도 시행을 통한 임대료 감면 추진, 외국인 투자 인센티브 확대 추진

- 백신·원부자재 투자 지역은 첨단 투자지구*로 우선 지정을 추진하고, 관련 투자 유인을 확충
- 외국인 투자를 촉진하기 위해 백신 분야 국가전략기술에 투자 시 자금 및 입지지원 등의 투자 유인 확대를 추진

□ 비임상부터 제품화까지 미래감염병 대응, 고부가가치, 민간개발 기피 백신에 대한 빈틈없는 지원 추진

○ 다양한 변이바이러스에 사용 가능한 다가·범용 백신, 신속제작 가능 플랫폼 확보와 더불어 고부가가치 백신, 민간기피백신을 개발하고, 이를 뒷받침하기 위한 면역 증강제 등 백신 기반기술과 기초·원천연구 강화를 추진

○ 차세대 백신의 개발부터 상용화까지 빈틈없이 지원

- **(전임상)** '국가 전임상시험 지원센터' 등 전임상 통합관리기반을 구축하고, 연구개발(R&D) 효율성 제고를 위한 특허분석 지원, 특허 연구 데이터베이스를 구축하여 지원
- **(임상)** 대규모 임상시험 등을 집중 투자할 수 있는 정책 펀드를 조성하고, 임상시험 전 과정을 효율화하는 스마트 임상시험 시스템* 구축을 추진. 또한 신변종 감염병 대응력 강화를 위해 연구개발(R&D) 지원도 강화
- **(심사·허가)** 신속한 심사·허가를 지원하기 위해 백신 품목관리자를 통한 소통강화, 허가전담심사팀 운영 등을 통해 신속한 제품화를 지원하고, 해외 백신 조달시장 입찰자격 획득을 위한 인증지원협의체 운영·기술문서 작성, 현장 모의실사 등 사전 교육도 지원
- **(제품화)** 백신안전기술지원센터를 통해 백신 제품개발의 기초상담부터 품질 · 비임상 · 임상 각 분야별 상담 등 종합상담 및 제품화지원을 위한 컨설팅을 제공
- **(국산 백신 수출지원)** 백신수출 확대를 위한 무역보험 한도를 최대 2배까지 확대하고, 백신 수출 목적의 국내 생산설비투자에 대해 금융지원을 추진
- **(글로벌 연구협력)** 국가 차원의 국제공조 및 신변종 감염병 대응 협력강화를 위해 병원체 자원정보·검체를 확보하고 해외연구거점 구축을 추진

□ 국산 백신의 글로벌 판매망 적극 발굴 지원, 수출 지원, 글로벌 연구협력 지원

○ CEPI Marketplace를 통한 백신 수요공급 연계망 참여, COVAX 등 국제기구 협력, 양자·다자 협력 파트너십 확대 지원

○ 수출기업 무역보험 지원 확대, 수출 목적 설비투자 금융지원, 특허권 분쟁 대응 지원

○ 글로벌 백신 연구단지 조성, 국제 공동연구 추진 및 해외 연구자원 연계 강화 지원

□ 인프라, 금융, 전주기 특허지원을 통한 백신산업 생태계 조성

○ **(인프라 확충)** 한국형 NIBRT 확립, 병원체자원은행, 마스터 셀 뱅크(마스터세포은행) 등 연구인프라 확충, k-바이오랩 허브 구축

○ **(금융지원)** 백신·원부자재 중소기업 정책자금(운전·시설자금) 및 기술보증 지원, 인수합병 투자 촉진 금융지원, 백신개발·바이오펀드 조성 지원

○ **(창업·사업화)** 바이오 중견·대기업이 보유한 백신개발 정보와 데이터, 기반시설(인프라)을 활용하는 사내벤처 창업을 지원, 유망기술 발굴, 맞춤형 특허전략 및 해외 특허 확보 지원, 특허분쟁 위험 사전 진단 및 대응 전략 지원

[부록2]

백신안전기술지원센터 안내

백신 개발 및 제품화 컨설팅 지원

백신안전기술지원센터는 식품의약품안전처로부터 2020.6월 설립허가를 받아 운영 중인 비영리 재단법인으로, 국내 백신 제품화 기술지원의 일환으로 벤처 등 중소 백신 개발사의 제품 개발 초기 단계부터 허가까지 전 과정에 대하여 애로사항을 파악하고 전문가 컨설팅을 지원하고 있음

지원 대상 업체 및 품목

- **지원 대상 업체 :**

  국내에 생산 공장이 있는 국내 기업체 및 기초 기술보유 벤처 기업 등

- **지원 대상 품목 :**

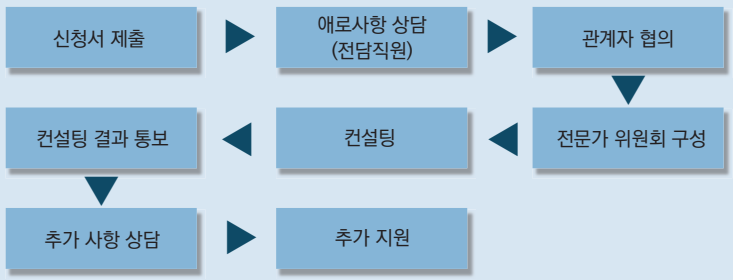
  ① 국내 국가예방접종백신 등 제품화 대상 품목

  ② 제품화는 완료되었으나 추가 공급선의 확대가 필요한 품목

  ③ 국내업체의 해외 진출 지원이 필요한 품목

  * 국내업체가 국내 기술을 이용해서 해외에서 제조하거나 해외 허가만을 취득하는 경우도 포함

〈 백신 개발 및 제품화 컨설팅 지원 절차 〉



문의처 : (재)백신안전기술지원센터
58141 전라남도 화순군 화순읍 산단길 12-55
Tel : 061-927-5673, Fax : 061-927-5588, E-mail : ihr1028@k-vcast.kr

〈붙임1〉 백신 개발 및 제품화 컨설팅 지원 신청서 서식

신 청 서	
회사명	
신청일자	
대상품목 (복수가능)	
희망분야 (복수가능)	
논의사항	# 논의 필요사항을 구체적으로 작성

2021 코로나19
백신 기술 동향집

2021년 코로나19 백신 기술 동향집

발행인 한국바이오의약품협회
서울 강남구테헤란로 78길 12, MSA빌딩 3층
전화 : (02)725-8250
http:\\www.kobia.kr

발행일 2021년 11월