VITAL-Korea NEWSLETTER

백신실용화기술개발사업단 뉴스레터 창간호 JULY 2021

다양한 소식을 받아보세요 ▶ 구독신청 하기

VITAL-Korea 뉴스레터 ▶ PDF 다운로드

사업단장 창간사

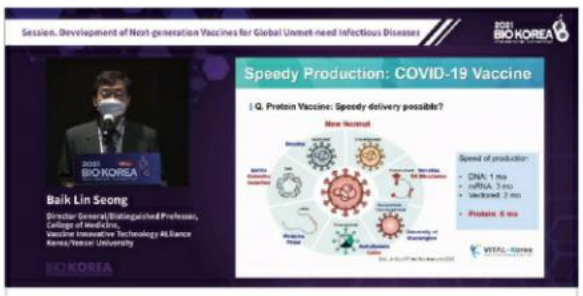
백신실용화기술개발사업단 뉴스레터 창간

안녕하십니까? 백신실용화기술개발사업단 단장 성백린입니다. 사업단의 뉴스레터 창간에 즈음하여 다시 인사드리게 되었습니다. 「VITAL-Korea 뉴스레터」는 2021년 7월을 기점으로 연 2회 발행되며 이를 통해 새롭게 연구자분들과 소통할 수 있게 되어 매우 기쁘게 생각합니다.

사업단은 국가 접종이 필요한 백신의 자급화와 국내외 확산이 우려되는 감염성 질환의 백신 개발을 지원하는 사명을 가지고 2020년 4월 출범했습니다. 주요 감염병 극복을 목표로 후보물질 발굴부터 임상시험 연계까지 …

+ more

VITAL-Korea 소식



포스트 코로나, '미래 감염병 대응을 위한 차세대 백신 개발'

2021 BIO KOREA 백신 세션 공동주관

- 사업단 국·영문 홈페이지 오픈
- (재)방역연계범부처감염병연구개발사업단과 MOU 체결
- (재)글로벌헬스기술연구기금과 MOU 체결
- 2020년도 제1차 세부과제 진도점검 회의 개최
- 2021년도 제1차 세부과제 선정
- 2021년도 제2차 신규지원 대상과제 공고

백신 인사이트

국내 개발 DTaP 및 Tdap 백신의 전망

가톨릭대학교 백신바이오연구소 강진한 소장

+ more

이슈 포커스

mRNA 백신 전달체인 지질나노입자의 개발 역사 및 향후 발전 방향

이화여자대학교 약학대학 이혁진 교수

+ more

연구동향

오송첨단의료산업진흥재단 신약개발지원센터의 백신 개발 지원

신약연구기획지원부 김종원 부장

국내외 연구보고서

- Vaccines Market - Global Forecast to 2024
- 백신 플랫폼 기술
- 식물 플랫폼 백신 개발을 위한 정보집
- 바이오의약품 산업 분석 및 정책 연구
- 재난적 감염병 재유행에 대비한 보건산업 법제기반 강화 연구
- 코로나19 백신 특허권 유예 논의 배경 및 주요 쟁점

뉴스클리핑

[국민일보]	코로나 백신 접종으로 일상회복 앞당기자
[이데일리]	성백린 "신속생산 백신 플랫폼에 지금이라도 투자해야"
[정책브리핑]	mRNA 백신기술 혁신과 코로나19 대응
[MTN]	"코로나 치료제 · 백신 개발 '완주'로 미래 팬데믹 대비해야"
[YTN]	K제약바이오 도약대에 서다!
[동아일보]	"백신 기술-공장에 대규모 투자… 개발허브로 성장 가능"

하반기 주요 일정

[8월 예정]	'백신실용화기술 사업화 지원방안 및 파급효과 연구' 용역과제 공고
[8월 예정]	2021년도 제2차 세부과제 협약 체결
[8~9월 예정]	2020년도 제2차 세부과제 진도점검 회의 개최
[10월 예정]	2020년도 제3차 세부과제 진도점검 회의 개최
[11/3]	'Vaccine Development' 심포지엄 공동주관 (FIMSA 2021)
[11월 예정]	2021년도 백신실용화기술개발사업단 성과교류회

VITAL-Korea NEWSLETTER 발행인 성백린

(03721) 서울특별시 서대문구 연대동문길 11-12 연세대학교의료원 행정동 4층 T. 02-2227-8410 H. www.vitalkorea.kr

VITAL-Korea 창간호
Vaccine Innovative Technology ALliance Korea JULY 2021

VITAL-Korea 홈페이지 >

뉴스레터 메인 >

| 창간사 |

VITAL-KOREA 뉴스레터 창간사

안녕하십니까? 백신실용화기술개발사업단 단장 성백린입니다. 사업단의 뉴스레터 창간에 즈음하여 다시 인사드리게 되었습니다. 「VITAL-Korea 뉴스레터」는 2021년 7월을 기점으로 연 2회 발행되며 이를 통해 새롭게 연구자분들과 소통할 수 있게 되어 매우 기쁘게 생각합니다.

사업단은 국가 접종이 필요한 백신의 자급화와 국내외 확산이 우려되는 감염성 질환의 백신 개발을 지원하는 사명을 가지고 2020년 4월 출범했습니다. 주요 감염병 극복을 목표로 후보물질 발굴부터 임상시험 연계까지 백신 개발 전주기에 걸쳐 연구개발을 추진하고 있습니다.

지난 1년간은 백신개발 중장기 전략을 구체화하고 필수예방접종 자급화, 미래대응·미해결, 백신기반기술 분야에서 40개 연구과제를 선정·지원하는 등 초석을 다지는 시기였습니다. 앞으로 후보발굴뿐만 아니라 실용화를 위해 필요한 생산공정 연구, 임상시험 시료 생산 등에 대한 지원과 민관협력 연계를 통해 종합적 성과를 이끌어 낼 계획입니다.

전 세계적으로 감염병 위기가 언제 또 올지 모르는 상황에서 백신 주권을 강화하는 일은 반드시 필요합니다.
백신은 효능과 안전성을 최우선으로 하나 코로나 팬데믹 이후 신속성도 매우 중요한 요소가 되었습니다.
사업단은 산학연과 힘을 합쳐 미개척된 백신 개발을 위해 최선을 다하도록 할 것입니다.

앞으로 뉴스레터를 통해 연구자분들께 사업단의 활동과 백신 관련 다양한 정보를 전해드리겠습니다.
또한 연구자분들과 의견 교류를 위해 소통 공간을 확대해 나가겠습니다. 많은 관심과 성원 부탁드립니다.

감사합니다.

백신실용화기술개발사업단장 **성백린**

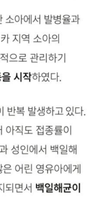
VITAL-Korea NEWSLETTER 발행인 성백린
(03721) 서울특별시 서대문구 연대동문길 11-12 연세대학교의료원 행정동 4층 T. 02-2227-8410 H. www.vitalkorea.kr

VITAL-Korea 홈페이지

뉴스레터 메인

| 백신 인사이트 |

국내 개발 DTaP 및 Tdap 백신의 전망



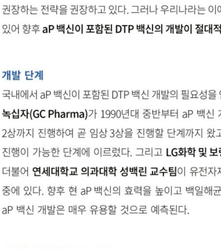
가톨릭대학교 의과대학 백신바이오연구소 소장 **강진한**

백일해는 20세기부터 꾸준히 백신 접종을 통해 관리했음에도 불구하고 21세기에 와서도 5세 미만 소아에서 발병율과 사망률이 가장 높은 질환이다. 이런 역학적 현상은 주로 저개발 국가에서 발생되며, 특히 아프리카 지역 소아의 사망률이 전체 백일해 사망률의 58%를 차지할 정도로 가장 높다. 이런 상황에서 이 질환을 적극적으로 관리하기 위해 **Global Pertussis Initiative (GPI) 기구가 2001년에 설립되어 백일해 퇴치에 적극적 활동을 시작**하였다.

그러나 백일해는 세계적으로 백일해 백신 접종률이 높은 지역을 포함해 지속적으로 소규모 유행이 반복 발생하고 있다. 이런 이유는 과거에 비해 이 질환의 인식도가 높아지고 진단적 접근이 용이하여진 결과와 더불어 아직도 접종률이 낮은 지역이 존재한 결과에 의한 것일 수도 있으나 백일해 접종 후 방어면역 소실에 의한 청소년과 성인에서 백일해 발생이 급증하여 이들에 의한 백일해가 백신 접종이 이뤄지지 않았거나 완전한 접종이 끝나지 않은 어린 영유아에게 지속적 감염원으로 작용하고 있다는 점이다. 더불어 백일해 백신 접종이 전 세계적으로 높게 유지되면서 **백일해균이 백신에 적응하여 항원성이 변화되어 백신 효과가 감소**하고 있는 것을 가장 큰 원인으로 보고 있다.

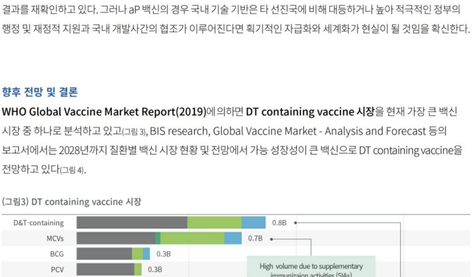
국내에서도 백일해 항원 변화에 의한 소규모 유행이 2009년부터 현재까지 반복되고 있다(그림 1, 2). 이런 문제점을 개선하기 위해 전 세계적으로 **백일해 변화 추적을 위한 체계를 구축하여 지속적인 역학 변화를 관찰하여 대응**하고 있다. 한편 이런 대응에도 불구하고 한계점은 과거에 비해 전세포 사백신이나 정제 백일해 백신 모두 접종 초기에는 방어력이 높으나 방어면역 지속효과가 과거에 비해 빠르게 낮아지고 있다는 것이다. 점차 기존 상용화 백일해 백신에 적응력이 높아지는 유전적 다형화(polymorphism) 현상이 발현되어 이와 같은 관리로는 궁극적인 백일해 퇴치 목표를 달성할 수 없다. 이 문제점을 극복하기 위해 **기존의 백신을 개선시키거나 새로운 백신을 개발**해야 한다는 견해가 점차 많아지고 있다. **가장 이상적 개발 방향인 점막 면역을 개선시키고 IL 17 생성과 기억 재생력 T세포 기능을 향진시키는 것으로 목표를 설정**하여, 새로운 백일해 백신 개발은 이상반응이 적은 정제 백일해 백신(acellular pertussis vaccine; aP) 중심으로 이루어지고 있다.

(그림1) 국내 백일해 항원의 변화



(a) Agglutinogen (b) Fimbriae

(그림2) 국내 ptxP3 변형 유전자 발형에 의한 백일해 발생 변이



개발의 필요성

2007년부터 GPI는 선진국에서 **청소년과 성인의 Tdap 백신의 적극적인 접종을 권장**하고 있으며, 저개발 국가에서도 전세포 사백신(DTwP)보다 안전성이 확보된 정제 백일해 백신을 영유아 및 소아에서 기초 3회, 추가 1회 이상 접종을 적극 권장하고, 임신부와 접종을 받지 않은 어린 신생아 및 유아가 있는 가족원 및 동반자에게도 백일해 백신을 적극 권장하는 전략을 권장하고 있다. 그러나 우리나라는 이에 해당되는 모든 DTaP, Tdap 백신이 전량 수입에 의존하고 있어 향후 **aP 백신이 포함된 DTP 백신의 개발이 절대적으로 요구**된다.

개발 단계

국내에서 aP 백신이 포함된 DTP 백신 개발의 필요성을 인식하여 일부이긴 하나 진행이 이루어지고 있다. 국내 기업인 **녹십자(GC Pharma)**가 1990년대 중반부터 aP 백신 개발을 진행하여 현재 Tdap 백신은 *in vitro, in vivo* 임상 2상까지 진행하여 곧 임상 3상을 진행할 단계까지 왔고, DTaP 백신은 in vivo 연구가 곧 완료되어 1,2a 임상 연구 진행이 가능한 단계에 이르렀다. 그리고 **LG화학 및 보령바이오**에서도 최근 aP 백신 개발이 진행되고 있다. 더불어 **연세대학교 의과대학 성백린 교수팀**이 유전자재조합 aP 백신 개발을 실시하여 현재 효력 평가 시험 단계 중에 있다. 향후 현 aP 백신의 효력을 높이고 백일해균의 유전적 다형화에 대응하기 위해 이런 유전자재조합 aP 백신 개발은 매우 유용할 것으로 예측된다.

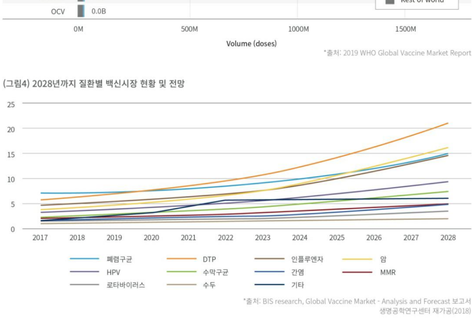
개발을 위한 협력과 지원

그러나 DTaP, DTaP 혼합백신, Tdap 백신을 실제 국내에서 자급자족하고 세계화하기 위해서는 많은 협력과 지원이 절실하다. 즉 국내에서 단일 DTaP, Tdap 백신의 실용화는 가능성이 있으나 가장 실용성과 세계화가 필요한 DTaP 혼합 백신의 개발은 국내 회사 간에 절대적 협력을 통해 이룰 수 있고, 정부 유관기관의 행정 및 경제적 지원이 필수적이다. 이번 코로나19 확산에 따른 백신의 필요성을 볼 때 역시 우리나라의 백신 개발은 일부 선진국에 비해 못 미치는 결과를 재확인하고 있다. 그러나 aP 백신의 경우 국내 기술 기반은 타 선진국에 비해 대등하거나 높아 적극적인 정부의 행정 및 재정적 지원과 국내 개발사간의 협조가 이루어진다면 획기적인 자급화와 세계화가 현실이 될 것임을 확신한다.

향후 전망 및 결론

WHO Global Vaccine Market Report(2019)에 의하면 **DT containing vaccine 시장**을 현재 가장 큰 백신 시장 중 하나로 분석하고 있고(그림 3), BIS research, Global Vaccine Market - Analysis and Forecast 등의 보고서에서는 2028년까지 질환별 백신 시장 현황 및 전망에서 가능 성장성이 큰 백신으로 DT containing vaccine을 전망하고 있다(그림 4).

(그림3) DT containing vaccine 시장



*출처: 2019 WHO Global Vaccine Market Report

(그림4) 2028년까지 질환별 백신시장 현황 및 전망

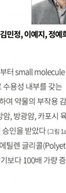
*출처: BIS research, Global Vaccine Market - Analysis and Forecast 보고서
생명공학연구센터 재가공(2018)

더불어 가장 큰 세계 시장인 중국에서도 DTaP 혼합 백신이 가장 큰 시장성이 있어 이에 대한 대책으로 국내에서 파트너사를 찾고 있고, 또한 WHO에서도 DTwP 혼합백신의 심한 이상반응을 극복하기 위해 경제성이 있는 DTaP 혼합 백신의 개발을 적극 권장하고 있다. 이런 배경과 상황을 볼 때에 전 세계적으로 소아와 성인에서 가장 필요한 기본 접종 백신인 디프테리아, 파상풍, 백일해 백신 중 효과와 안전성이 입증된 aP 백신이 포함된 DTP 백신의 개발은 절대적이고 우리의 꿈을 이룰 수 있는 희망이다.

| 이슈 포커스 |

mRNA 백신 전달체인 지질나노입자의 개발 역사 및 향후 발전 방향

VITAL-Korea 홈페이지
뉴스레터 메인

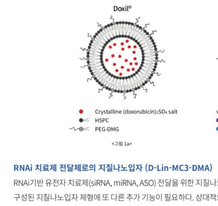


이화여자대학교 약학대학 김민정, 이예지, 장예희, 이혁진

FDA 첫 허가를 받은 지질나노입자

최근 코로나19의 mRNA 백신 전달체로 주목 받고 있는 **지질나노입자 시스템**은 수십 년 전부터 small molecule 약물 전달체로서 그 가능성을 보여 왔다 [Vaccines 2021]. 초기 지질나노입자는 리포좀 형태로 수용성 내부를 갖는 인지질이중층 구조로 되어 있어 친유성 및 친수성 약물을 모두 포함할 수 있다. 이를 이용하여 약물의 부작용 감소 및 생체이용률 향상을 통한 **약물의 치료효과를 극대화** 시킬 수 있게 되었고 1990년대에 유방암, 방광암, 카포시 육종 및 림프종 등의 치료제로 사용되는 독소루비신을 함유한 리포좀 전달체 DOXIL®이 FDA의 첫 승인을 받았다 (그림 1a). DOXIL®은 높은 약물 봉입률 뿐 아니라, 체내의 면역체계를 회피할 수 있도록 표면을 폴리에틸렌 글리콜(Polyethylene glycol, PEG) 고분자로 수식하여 안정성을 증가시킨 리포좀으로 독소루비신 자체의 반감기보다 100배 가량 증가한 체내 반감기를 가지며 더 많은 양의 약물이 종양에 도달할 수 있도록 하였다.

(그림1) a) DOXIL®과 b) Onpattro®지질나노입자 구조



<그림 1a> <그림 1b>

RNAi 치료제 전달체로의 지질나노입자 (D-Lin-MC3-DMA)

RNAi기반 유전자 치료제(siRNA, miRNA, ASO) 전달을 위한 지질나노입자 시스템은 초기 인지질과 콜레스테롤로 구성된 지질나노입자 제형에도 다른 추가 기능이 필요하다. 상대적으로 더 강한 음전하를 띠고 있는 핵산 약물을 효율적으로 봉입할 수 있어야 한다. 또한, 혈액 내에서 응성 표면 전하를 유지하여 면역세포를 회피하고 원하는 세포 내부에서 내부에 봉입된 유전자 치료제를 효과적으로 방출시킬 수 있는 새로운 물질이 필요하였다. 이를 위해 **적절한 범위의 산해리 상수(pKa)를 가지는 이온화 지질**이 개발되었다.

이온화 지질은 체내의 pH에 따라 이온화 정도가 달라지는 성차 아민 헤드 그룹과 긴 탄화수소 꼬리가 링커로 연결된 구조로 pH에 따라 달라지는 이온화 정도로 인해 앞서 말한 기능들을 수행할 수 있는 물질이다. 이렇게 구성된 이온화지질은 제형화 과정을 거쳐 핵산 약물을 내부에 봉입한 **고체지질나노입자(Solid lipid nanoparticle) 구조**를 형성하게 된다 (그림 1b).

초기에 개발된 이온화 지질 1,2- dilinoleoyl-3-dimethylaminopropane (DLinDAP)은 낮은 유전자 전달 효율로 치료효과를 보기 위해선 다량의 siRNA를 필요로 하였다. 이후 아민 헤드 그룹과 링커의 구조 변화를 통해 약 300종의 이온화 지질을 마우스 혈액응고인자 FVIII모델을 통해 스크리닝 한 결과 0.005mg/kg의 매우 낮은 ED_{50}값을 갖는 최적화된 이온화 지질 (Dlin-MC3-DMA)을 선별하게 되었다(그림 2a,b) [Acc. Chem. Res. 2019]. 이는 기존 이온화지질 대비 약 1,000배 이상의 효과를 보이는 수치이며 2018년 FDA에 세계 최초로 승인을 받은 유전성 아밀로이드증 (hATTR)의 siRNA 치료제인 Onpattro®의 전달체로 사용되었다. (그림 1b).

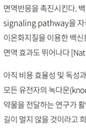
(그림2a) 이온화 지질구조

(그림2b) FVII in vivo 스크리닝 데이터

현재 사용되고있는 COVID-19 mRNA 백신 전달체인 SM102 (Arbutus) 와 ALC-0315 (Genevant)

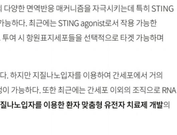
전세계적으로 팬데믹 상태인 코로나 19를 극복하기 위해 모더나와 화이자에서 최초로 **mRNA 지질나노입자(LNP) 백신**이 개발되었다. 현재 미국, 이스라엘 등 여러 국가에서 성공적으로 백신 접종이 진행되었고, 확진자가 감소하고 있는 추세다. 모더나와 화이자의 코로나 백신은 mRNA 지질나노입자가 사용된다. 모더나 백신의 이온화 지질은 SM-102 (Arbutus) 이고 (그림3), 화이자 백신의 이온화지질은 ALC-0315 (Genevant) 이다 (그림4). 두 이온화 지질 모두 아미노 말코올 구조에 생분해성 에스터기가 포함된 꼬리가 달려있는 구조이다. 소수성 꼬리의 1차 에스터는 간에서의 클리어런스를 높여 분해성이 좋다. 머리 부분의 알코올은 mRNA 발현 효율을 높인다 [Mol.Therapy 2019].

(그림3) SM-102 (Arbutus) 구조



* Cayman Chemical 제공

(그림4) ALC-0315 (Genevant) 구조



* MedChemExpress 제공

지질나노입자가 갖는 장점과 한계

지질나노입자는 여러가지 장점이 있는데 첫째는 **효과적으로 mRNA를 봉입하여 뛰어난 유전자 전달 효율을 보인다**는 점이다. 두번째, 지질나노입자는 **세포 흡수(cellular uptake)를 높이고 엔도좀 탈출(endosomal escape)을 유도해 mRNA를 세포 기질로 전달**하는 특징이 있다. 세번째, **mRNA가 세포외 공간 (extracellular space)에서 분해되는 것을 막아 안정성을 높인다**. 또한 생분해성 물질을 사용하기 때문에 인체에 사용하기 적절하다. 마지막으로 이온화지질은 큰 규모에서 대량생산이 가능하다 [Adv Drug Delivery Reviews 2021].

하지만, 지질나노입자는 대부분 간으로 이동하기 때문에 **특정 장기를 표적 하는데 한계**가 있다.

정맥주사 된 지질나노입자는 컬로미크론 (chylomicron)처럼 행동하여 ApoE 결합 리간드에 결합하여 ApoE 매개 흡수 과정을 통해 간세포에 흡수된다. 지질나노입자를 이용한 mRNA 단백질발현은 간에서 이루어지므로 간 이외의 장기로의 전달이 어렵다. 또한 지질나노입자를 이용한 유전자치료를 위해 대표 투여를 할 때 간독성이 나타날 수 있다. [Mol. Therapy 2019].

지질나노입자의 미래, 그리고 향후 발전 방향

간 이외의 다른 장기로 RNA을 전달하는 지질나노입자의 개발도 앞으로 해결해야하는 과제이다. 특히, 정맥 투여시 기존 지질나노입자는 주로 간세포 (Hepatocyte)에 전달되는 경향이 있는데 다른 장기에 전달할 수 있다면 더 넓은 범위의 질병을 치료할 수 있다. 이를 위해 다양한 연구들이 진행되고 있는데 크게 세가지로 나눌 수 있다.

첫번째로는 세포 특이적으로 발현하는 리셉터와 결합가능한 항체 또는 리간드를 지질나노입자에 수식하여 세포 특이적으로 RNA 약물을 전달하는 것이다. 이 방법을 통해 면역세포 또는 간 혈관 내피세포(Liver sinusoidal endothelial cells)에 RNA 약물을 선택적으로 전달 가능하다 [Nat Nanotechnol. 2018, Sci Adv. 2021] (그림5). 또 다른 방법은 지질나노입자를 구성하는 지질 구조에 변화를 주는 것이다. 기존의 콜레스테롤대신 옥시콜레스테롤을 이용하여 합성된 지질나노입자로 간의 쿠퍼세포(kupffer cells) 타겟이 가능하다 [Adv Mater. 2019]. 마지막으로 지질나노입자의 표면 전하에 변화를 주는 것인데 양전하를 띠는 지질나노입자는 폐로 전달 가능하며 음전하를 띠는 지질나노입자는 혈장으로 전달 가능하다 [Nat Nanotechnol. 2020].

(그림5) 리간드를 이용한 간 혈관 내피세포 특이적 전달

한편, 백신용 지질나노입자는 근육 또는 피하로 투여 되는데, 주로 투여 부위의 세포들로 흡수가 일어난다. 보다 높은 면역반응을 기대하기 위해선 항원표지세포(Antigen presenting cells)에서 항원이 높은 수준으로 발현 되어야 한다. 기존 지질나노입자로는 이러한 효과를 기대하기 어렵기 때문에 백신 보조제(Vaccine adjuvant)을 추가적으로 넣어주어 면역반응을 촉진시킨다. 백신 보조제는 항원표지세포들의 다양한 면역반응 매커니즘을 자극시키는데 특히 STING signaling pathway을 자극함으로서 앞선 효과를 기대 가능하다. 최근에는 STING agonist로서 작용 가능한 이온화지질을 이용한 백신용 지질나노입자가 개발되었고 투여 시 항원표지세포들을 선택적으로 타겟 가능하며 면역 효과도 뛰어나다 [Nat Biotechnol. 2019].

아직 비용 효율성 및 독성과 같은 중요한 문제들이 남아있다. 하지만 지질나노입자를 이용하여 간세포에서 거의 모든 유전자의 녹다운(knock-down), 발현 및 유전자 교정이 가능하다. 또한 최근에는 간세포 이외의 조직으로 RNA 약물을 전달하는 연구가 활발히 진행되고 있다. 따라서 **지질나노입자를 이용한 환자 맞춤형 유전자 치료제 개발**의 길이 열지 않을 것이라고 희망해본다.

참고문헌

1. Thi, T., Suys, E., Lee, J. S., Nguyen, D. H., Park, K. D., & Truong, N. P. (2021). Lipid-Based Nanoparticles in the Clinic and Clinical Trials: From Cancer Nanomedicine to COVID-19 Vaccines. Vaccines, 9(4), 359.
2. Kulkarni, J. A., Witzigmann, D., Chen, S., Cullis, P. R., & van der Meel, R. (2019). Lipid Nanoparticle Technology for Clinical Translation of siRNA Therapeutics. Accounts of chemical research, 52(9), 2435–2444.
3. Piotr S. Kowalski, Arnab Rudra, Lei Miao, Daniel G Anderson (2019), "Delivering the Messenger: Advances in Technologies for Therapeutic mRNA Delivery" , Molecular Therapy Vol. 27 No 4, 710-728.
4. Kyung Soo Park, Xiaoqi Sun, Marisa E. Aikins, James J. Moon (2021), "Non-viral COVID-19 vaccine delivery systems", Advanced Drug Delivery Reviews 169, 137–151.
5. Kedmi, R., Veiga, N., Ramishetti, S., Goldsmith, M., Rosenblum, D., Dammes, N., Hazan-Halevy, I., Nahary, L., Leviatan-Ben-Arye, S., Harlev, M., Behlke, M., Benhar, I., Lieberman, J., & Peer, D. (2018). A modular platform for targeted RNAi therapeutics. Nature nanotechnology, 13(3), 214–219.
6. Kim, M., Jeong, M., Hur, S., Cho, Y., Park, J., Jung, H., Seo, Y., Woo, H. A., Nam, K. T., Lee, K., & Lee, H. (2021). Engineered ionizable lipid nanoparticles for targeted delivery of RNA therapeutics into different types of cells in the liver. Science advances, 7(9), eabf4398.
7. Paunovska, K., Da Silva Sanchez, A. J., Sago, C. D., Gan, Z., Lokugamage, M. P., Islam, F. Z., Kalathoor, S., Krupczak, B. R., & Dahlman, J. E. (2019). Nanoparticles Containing Oxidized Cholesterol Deliver mRNA to the Liver Microenvironment at Clinically Relevant Doses. Advanced materials (Deerfield Beach, Fla.), 31(14), e1807748.
8. Cheng, Q., Wei, T., Farbiak, L., Johnson, L. T., Dilliard, S. A., & Siegwart, D. J. (2020). Selective organ targeting (SORT) nanoparticles for tissue-specific mRNA delivery and CRISPR-Cas gene editing. Nature nanotechnology, 15(4), 313–320.
9. Miao, L., Li, L., Huang, Y., Delcassian, D., Chahal, J., Han, J., Shi, Y., Sadtler, K., Gao, W., Lin, J., Doloff, J. C., Langer, R., & Anderson, D. G. (2019). Delivery of mRNA vaccines with heterocyclic lipids increases anti-tumor efficacy by STING-mediated immune cell activation. Nature biotechnology, 37(10), 1174–1185.

(03721) 서울특별시 서대문구 연세로2길 11-12 연세대학교의료원 행정동 4층 T. 02-2227-9410 H. www.vitalkorea.kr

VITAL-Korea 홈페이지 >

뉴스레터 메인 >

| 연구동향 |

오송첨단의료산업진흥재단 신약개발지원센터의 백신 개발 지원

신약연구기획지원부 **김종원** 부장

전 세계적으로 코로나바이러스감염증-19(코로나19) 팬데믹 상황이 쉽게 진정되지 않고 있다. K-방역의 모범사례를 만든 우리나라도 신종 감염병 확산 방지와 인적·경제적 피해를 최소화하기 위해 치료제와 백신 개발에 대한 대응 플랫폼 구축에 국가 역량을 총 동원하여 현재와 포스트코로나 시대를 대비하고 있다. 그동안 감염병 치료제와 예방백신은 개발 노력에 비해 시장성이 저평가되어 왔었기에 긴급상황을 맞은 현시점에서 기반기술과 플랫폼 확보는 주요 화두이다. 특히 백신개발 플랫폼 확보는 집단면역을 기대케 한다는 점에서 더욱 주목받고 있다. 부작용에 대한 우려 속에서도 코로나19 바이러스 유전자를 바로 이용하거나(모더나, 화이자-바이오엔텍), 인체에 무해한 다른 바이러스에 삽입하여 인체에 전달하는 방식(아스트라제네카, 존슨앤존슨(얀센) 등)으로 개발된 백신들은 임상연구에서 중대한 이상반응이 나타나지 않아 혁명적인 성과를 거두고 있다. 전통적인 플랫폼이라 할 수 있는 바이러스의 병원성을 제거해 만드는 불활화 백신이나 합성항원 백신(단백질기반 재조합 백신)들의 경우, 안전성에 대한 신뢰도는 높으나 유전자 기반 백신에 비해 부작용과 효용성·유효성에 있어 비용 대비 부담이 크고, 불활화 백신의 경우에는 고위험 바이러스를 직접 다뤄야 하는 특성상 생물안전등급이 높은 시설(BL3)에서 생산되어야 한다는 점 등이 신속한 개발에 어려움으로 작용하고 있다.

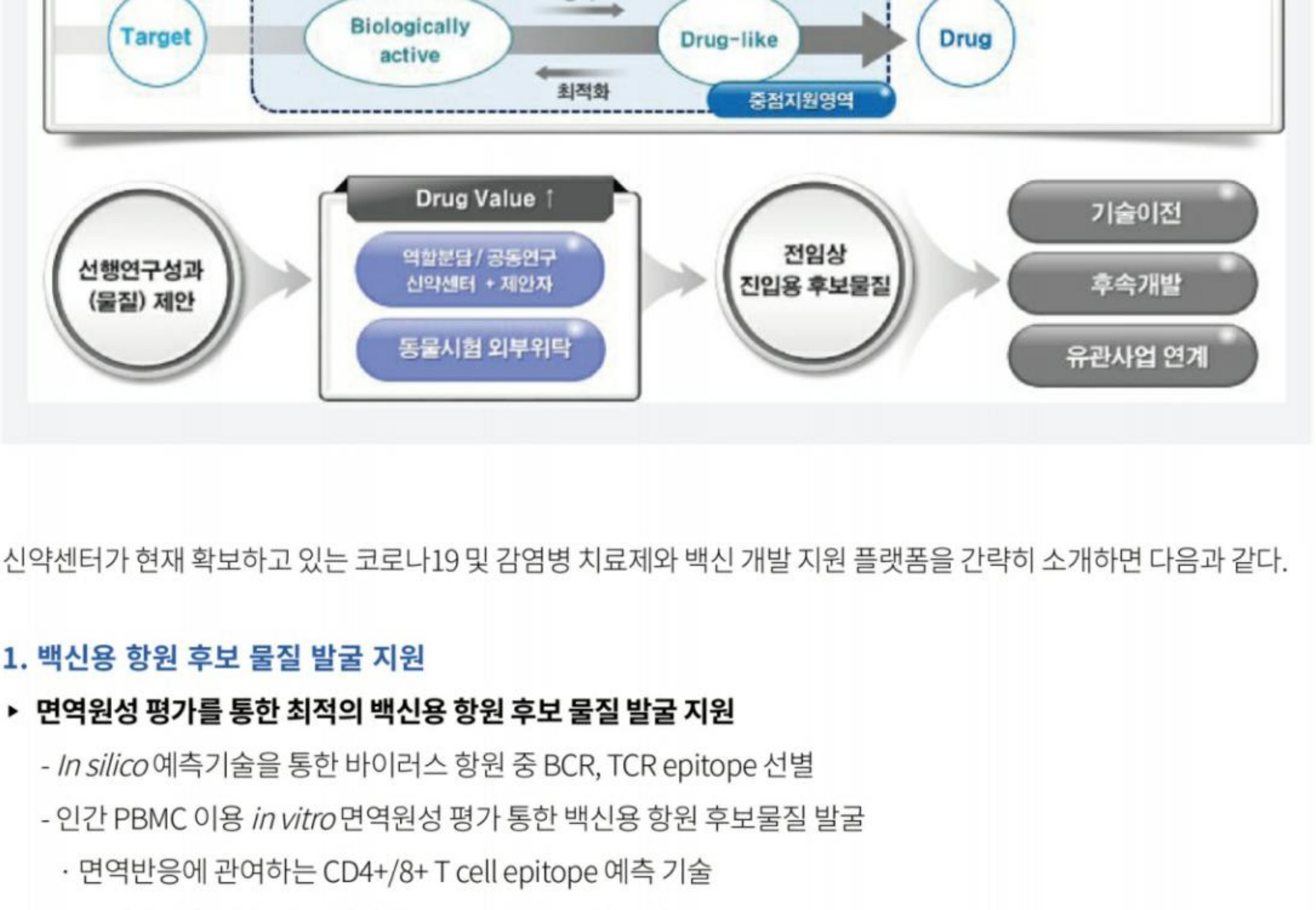
코로나19와 같은 치명적인 신종 감염병에 대응하기 위해서는 진단키트 및 백신과 치료제의 신속한 개발, 그리고 대량생산이 단기간 내에 요구되기 때문에 현재는 물론 미래 대응을 위해 기존에 준비된 인프라는 잘 공유되고, 부족한 플랫폼은 신속하게 구축해 나갈 필요가 있다. 특히 코로나19 백신의 경우, 백신의 효능을 저해하는 바이러스 자체의 변이가 계속적으로 보고되고 있고 효과의 지속성에 따라 독감백신처럼 시기를 두고 추가 접종이 필요할 수도 있어서 개발을 위한 지속적인 투자와 지원, 안정적인 백신 보급을 위한 국내 제품 생산의 확대 또한 반드시 필요하다.

2008년 제정된 첨단의료산업복합단지 특별법에 따라 2011년 설립된 오송첨단의료산업진흥재단(이하 오송재단)의 신약개발지원센터(이하 신약센터)는 2013년에 첨단의료기기개발지원센터, 실험동물센터, 바이오의약생산센터와 더불어 오송첨단의료복합단지내의 핵심인프라 시설로 건축되어 **바이오의약품의 개발에 필수적인 기술과 전문인력 및 인프라를 갖추고, 대학이나 기업 연구소에서 발굴한 약이 될 만한 초기물질의 효능과 안전성에 대한 평가와 생산프로세스 개발, 품질분석 등의 사업화를 위한 개발과정에 필수적인 연구를 지원하는 역할을 담당**하고 있다.

오송첨단의료산업진흥재단 핵심연구지원시설

오송재단 신약센터는 현재 **코로나19 및 감염병 치료제와 백신 개발 지원 플랫폼**을 확보하고 있으며, 이 외에도 첨단의료기기개발지원센터와 연계한 진단기기 개발 및 실험동물센터와의 연계를 통한 비임상시험 지원, 바이오의약생산센터를 통해 동물세포 활용한 단백질기반 백신 생산을 지원하여 부족한 필수 지원 기능에 대한 확보 노력도 꾸준히 해 나가고 있다.

신약개발지원센터의 역할



신약센터가 현재 확보하고 있는 코로나19 및 감염병 치료제와 백신 개발 지원 플랫폼을 간략히 소개하면 다음과 같다.

1. 백신용 항원 후보 물질 발굴 지원

▸ **면역원성 평가를 통한 최적의 백신용 항원 후보 물질 발굴 지원**
- *In silico* 예측기술을 통한 바이러스 항원 중 BCR, TCR epitope 선별
- 인간 PBMC 이용 *in vitro* 면역원성 평가 통한 백신용 항원 후보물질 발굴
  · 면역반응에 관여하는 CD4+/8+ T cell epitope 예측 기술
  · 효과적인 항체 형성에 관련된 BCR epitope 예측 기술
  · PBMC를 이용한 면역반응 분석

▸ **B 세포주 기반의 백신용 항원 스크리닝 시스템**
- EBV-transformed 인간 B 세포주 확보
- 인간 B 세포주 기반의 백신 항원 평가 시스템
  · B 세포주 특성 분석 및 항원 특이적 활성 마커 선별
  · B 세포주 활성 마커를 이용한 분석법 (FACS, MSD) 개발
  · B 세포주 기반 백신 항원 평가법 검증 및 분석법 표준화

▸ **백신용 항원 선별 및 제조 시스템**
- 감염 기전 및 *in silico* 구조 분석 기반의 항원 선별
- 백신용 항원 평가용 포맷 및 제작
- 백신 항원 평가용 모델 항원 (peptide, protein) 포맷 선정 및 제작

지원 실적
(S사) 신변종 고병원성 인플루엔자 대응 DNA 백신 표적 면역 항원 HA 생산('16~'21년)

2. 백신 검증 평가 지원

▸ **Pseudovirus 기반 백신 검증평가시스템**
- Retrovirus 및 Lentivirus 기반 viral protein 발현 시스템
- 형광단백질을 이용한 reporter system
- Viral protein 발현 Pseudovirus 제작, 생산 및 정제
- 표적 단백질 발현 세포주 구축

3. 중화항체* 선별 및 평가 지원

* 중화항체의 양과 질은 백신의 효능을 결정하는 핵심적인 요소로서, 새로운 변이 바이러스들에 대한 중화기능을 측정함으로써 백신의 효능을 예측 가능

▸ **중화항체 선별**
- 인간 합성항체 디스플레이 라이브러리를 통한 SARS-CoV-2 중화항체 발굴
- 항원 특이적 인간항체의 선별과 특성분석을 통한 SARS-CoV-2 중화항체 선별
- 바이러스 특이적 인간 항체를 단기간 발굴 가능

▸ **슈도바이러스(Pseudovirus) 기반 항체 중화능 평가**
- SARS-CoV-2 바이러스 중화항체 효능 평가를 위한 슈도바이러스 제작 및 고민감도 분석기술
- 렌티바이러스 기반 SARS-CoV2-spike 탑제 유도바이러스 제작 및 생산, 바이러스 중화 항체 효능 평가

지원 실적
- SARS-CoV-2 바이러스 중화항체 특허 등록 및 기술이전
- (C사) 변이 코로나19 치료항체 중화능 시험 평가 지원(2건)

4. 면역증강제(Adjuvant) 개발 지원

▸ **면역증강제 플랫폼 구축**
- *In silico / in vitro* 기반 백신 항원의 면역원성을 높일 수 있는 백신/아주번트 플랫폼
- 아주번트 유효성 평가용 표준화된 면역 효능 평가 시험법 구축
- 백신 항원과 아주번트와의 면역특성 프로파일링 통한 감염질환 맞춤형 백신/아주번트 플랫폼 구축

※ 백신면역증강제
1. **Mineral salts:** Alum, AS04 (Alum+MPL, GSK), Calcium phosphate, ISCOMs (saponin, phospholipid)
2. **Delivery system:** AS01 (MPL+QS21, GSK), AS15 (MPL+saponin+CpG, GSK), Virosomes, Microparticles
3. **Emulsions:** AS02 (MPL+QS21, GSK), AS03 (GSK), AF03 (Sanofi pasteur), MF59 (Novartis), GLA-SE
4. **TLR ligands:** dsRNA analoques (polyI:C), Lipid A (MPL, GLA), Flagellin, Imiquiomd, CpG ODN, CD1d ligands (α-galactosylc)

5. 백신 분석 지원

▸ **아미노산 서열 기반 구조 분석 기술**
- 아미노산 서열(핵산 서열) 기반 바이러스 단백질(항원)의 구조 모델 예측
- 구축된 모델 기반으로 하는 단백질(항원)의 물리적 특성 예측
- 항 바이러스 중화 항체의 구조 분석 및 예측을 통한 작용기작 설명
- 물성 및 친화력 개선 항체 디자인

▸ **mRNA 백신 품질 분석 플랫폼 기술 구축**
- mRNA 백신의 입자분석 및 mRNA전달을 위해 도입된 지질나노입자의 품질과 구성성분 분석 기술 지원

* mRNA 분자와 안정화를 위해 사용되는 LNP (Lipid Nano-particles) 분석 기술

6. 백신 제조 및 안정화 지원

▸ **코로나 치료용 · 백신용 항체 생산세포주 개발**
- Transfection부터 RCB 제작까지의 전반적인 생산세포주 개발 지원

▸ **제형개발을 통한 안정화 기술 지원**
- 바이오기반 진단키트 및 치료제의 가혹조건 시험을 통한 안정성 평가와 제형 개발에 필요한 주요 정보 확인 및 제품의 품질유지
- 규제 기관 허가를 위한 최종 바이오 제품의 보관안정성 확보 및 이를 위한 주요 안정성 인자 도출
- 감염질환 예방 백신의 보관 유통 안정성을 향상시킬 수 있는 단일 및 혼합 백신 제형 개발
- 감염질환 치료용 중화 항체, 단백질, 펩타이드 등의 바이오 의약품 제형 개발 및 최적

지원 실적
(Q사) 결핵 백신 혼합 제형 개발 및 특허 출원('21.2월)

▸ **설계기반 품질 고도화(QbD)를 통한 생산공정개발 지원**
- 바이오의약품 · 백신의 QbD 기반 제조 공정 개발 지원
- 바이오의약품 · 백신 품질관리 제고 및 역량 강화 지원

* **설계기반 품질 고도화(Quality by Design; QbD)**는 의약품의 목표품질프로파일(Quality Target Product Profile; QTPP)과 중요품질요소(Critical Quality Attribute; CQA)를 정의하는 제품 디자인을 수행하고, 생산되는 의약품의 항상적인 품질을 확보하는 방법적 절차임. QbD의 수행 절차는 바이오의약품의 생산공정에 사용되는 물질 및 공정조건의 변화가 중요품질(CQA)에 미치는 영향 평가(Risk Assessment), 통계기반으로 설계된 실험(Design of Experiment; DoE)을 통해 공정에 활용되는 물질 및 공정 조건과 품질과의 상관관계(Design Space)를 도출하여 목표품질을 확보하기 위한 최적 생산공정 운영조건(Control Strategy)을 확보하는 것임.

신약개발지원센터는 지난 10년간 글로벌 수준의 바이오 신약 후보물질 개발에 필요한 주요 정책을 수립하고 이를 기반으로 지원을 이어왔다. K-방역이 우리나라의 글로벌 위상을 높여 주었듯이 감염병 치료제와 백신 개발을 위한 지원 플랫폼의 부족한 부분을 빠른 시일 내에 확보하여, 연구자들과 제약기업의 든든한 동반자로 바이오강국의 미래를 향해 함께 걸으며 글로벌 위기대응에 함께하는 신약개발지원센터가 되고자 한다.

KBIOHEALTH 오송첨단의료산업진흥재단 링크 Click!

VITAL-Korea NEWSLETTER 발행인 성백린
(03721) 서울특별시 서대문구 연대동문길 11-12 연세대학교의료원 행정동 4층 T. 02-2227-8410 H. www.vitalkorea.kr

| 국내외 연구 보고서 |

Vaccines Market - Global Forecast to 2024

(Markets and Markets, 2020.1. 발행)

VITAL-Korea 홈페이지 >
뉴스레터 메인 >

주요 내용

- 접합백신(Conjugate Vaccine)은 2018년 기준 백신 시장의 36.2%로 가장 큰 점유율을 차지했다.
- 사백신 및 아단위백신(Inactivated & subunit vaccine)은 연평균 7.4%의 성장률로 2019년 8,858.5 백만 달러에서 2024년에는 12,644.6 백만 달러에 이를 것으로 예상된다.
- 약독화생백신(Live attenuated vaccine)은 2018년 백신 시장의 18.6%를 차지했다.
- 재조합백신(Recombinant vaccine)은 연평균 5.8%의 성장률 2019년 4,927.2 백만 달러에서 2024년에는 6,542.2만 달러에 이를 것으로 예상된다.

제7장 기술별 백신 시장
(Vaccines Market, By Technology) 요약

7-1 백신 시장(Vaccine Market)

기술별 백신 시장(2017-2024)

기술	2017	2018	2019	2024	CGAR (2019-2024)
접합백신 (Conjugate Vaccines)	12,274.6	13,781.0	15,313.7	22,750.0	8.2%
사백신 및 아단위백신 (Inactivated & Subunit Vaccines)	7,233.3	8,043.7	8,858.5	12,644.6	7.4%
약독화생백신 (Live Attenuated Vaccines)	6,395.7	7,059.9	7,718.1	10,622.7	6.6%
재조합백신 (Recombinant Vaccines)	4,133.7	4,535.7	4,927.2	6,542.2	5.8%
톡소이드백신 (Toxoid Vaccines)	4,285.4	4,600.4	4,890.4	5,803.5	3.5%
합계	**34,322.7**	**38,020.7**	**41,707.9**	**58,363.0**	**7.0%**

단위: USD MILLION

7-2 접합백신(Conjugate Vaccine)

접합백신은 세균의 항원이나 독소를 결합하여 영유아의 면역 체계가 세균의 다당류를 인식할 수 있도록 만들어진다. 다당류 코팅은 세균의 항원을 위장하여 영유아의 미성숙한 면역 체계가 이를 인식하거나 반응하지 못하도록 한다. 이런 연결성은 영유아의 면역 체계가 다당류에 반응하고 면역력을 발달시키는 것을 돕는다.
결합백신은 폐렴 구균, 수막 구균, B형 헤모필루스 인플루엔자(Hib)균으로 인해 발생하는 다양한 질병을 예방하기 위해 개발되었다. 공공-민간 파트너십은 이 시장의 성장을 주도하는 주요 요인으로, 백신의 글로벌 영역을 확대하고 개발도상국 시장 성장을 지원하는데 중요한 역할을 하고 있다.

지역별 접합백신 시장(2017-2024)

지역	2017	2018	2019	2024	CGAR (2019-2024)
북아메리카	5,728.8	6,480.9	7,234.8	10,631.2	8.0%
유럽	3,146.3	3,484.2	3,826.7	5,480.8	7.4%
아시아	2,176.0	2,448.0	2,734.4	4,331.3	9.6%
그 외 지역	1,223.4	1,367.8	1,517.8	2,306.7	8.7%
합계	**12,274.5**	**13,780.9**	**15,313.7**	**22,750.0**	**8.2%**

단위: USD MILLION

7-3 사백신 및 아단위백신(Inactivated & Subunit Vaccine)

사백신은 화학 물질, 열 또는 방사선의 도움을 받아 질병을 유발하는 미생물을 죽임으로써 생성되며, 변이되거나 질병을 유발하지 않기 때문에 선호되는 백신이다. 또 냉장 보관이 필요하지 않고 동결 건조 형태로 보관할 수 있어서 더 편리하다. 이와 같은 특징으로 원거리 지역에서의 접근성이 좋고 보관비용도 낮아 개발도상국에서 사용이 증가하고 있다.
아단위백신에는 면역 체계를 자극하는 항원만 포함된다. 종종 이 백신은 결합을 위해 항체 또는 T세포에 의해 인식되는 항원의 특정 부분인 에피토프(epitope)를 사용한다. 백신에 에피토프나 항원만 존재하면 부작용 발생이 줄어들고 보다 안전하게 사용할 수 있다.

지역별 사백신 및 아단위백신 시장(2017-2024)

지역	2017	2018	2019	2024	CGAR (2019-2024)
북아메리카	3,220.1	3,632.9	4,044.6	5,869.4	7.7%
유럽	1,885.6	2,060.1	2,233.9	3,019.7	6.2%
아시아	1,375.3	1,523.3	1,676.6	2,484.0	8.2%
그 외 지역	752.3	827.3	903.3	1,271.5	7.1%
합계	**7,233.3**	**8,043.6**	**8,858.4**	**12,644.6**	**7.4%**

단위: USD MILLION

7-4 약독화생백신(Live Attenuated Vaccines)

약독화생백신은 병원성을 약화시킨 살아있는 병원체를 사용한다. 이 백신은 1회 또는 2회 접종으로 강력한 세포 및 항체 반응을 유도하여 평생 면역을 부여하며 홍역, 유행성이하선염(볼거리), 수두와 같은 질병에 사용된다.
약독화생백신은 냉장 보관해야하기 때문에 보존비용이 많이 든다. 이로 인해 유통사의 재정적 부담이 크며 백신의 유통과 보존에 어려움이 있다. 이는 백신 시장 성장에 영향을 미치는 주요 원인이다. 또한, 면역원성과 병원성 약화 사이의 균형을 잡는 것이 어렵고 프로세스에 시간이 많이 소요되기 때문에 백신 비용이 증가한다.

지역별 약독화생백신 시장(2017-2024)

지역	2017	2018	2019	2024	CGAR (2019-2024)
북아메리카	2,836.3	3,176.5	3,510.8	4,914.9	7.0%
유럽	1,617.9	1,754.1	1,887.4	2,453.8	5.4%
아시아	1,248.9	1,372.6	1,498.9	2,135.7	7.3%
그 외 지역	692.6	756.8	820.9	1,118.3	6.4%
합계	**6,395.7**	**7,060.0**	**7,718.1**	**10,622.7**	**6.6%**

단위: USD MILLION

7-5 재조합백신(Recombinant Vaccines)

재조합백신은 약독화된 바이러스 또는 박테리아를 이용해 만든 항원 단백질을 직접 주입해 자연스러운 면역반응을 유도한다. 이 백신은 접종 후 특이 반응이 없고 추가 접종의 필요성이 적기 때문에 전 세계적으로 사용률이 증가하고 있다. 감염성 질환의 유병률이 높아지는 것을 감안해, 다양한 이해관계자들이 효과적인 백신 개발에 주력하는 것은 재조합백신 시장의 성장을 보여주는 긍정적 지표이다.

지역별 재조합백신 시장(2017-2024)

지역	2017	2018	2019	2024	CGAR (2019-2024)
북아메리카	2,003.2	2,227.8	2,444.8	3,298.9	6.2%
유럽	1,013.8	1,092.3	1,167.9	1,469.8	4.7%
아시아	729.3	795.2	861.5	1,178.2	6.5%
그 외 지역	387.4	420.4	453.0	595.2	5.6%
합계	**4,133.7**	**4,535.7**	**4,927.2**	**6,542.1**	**5.8%**

단위: USD MILLION

7-6 톡소이드백신(Toxoid Vaccines)

톡소이드백신은 특정 불활화균에 의해 생성되고 면역력을 자극하기 위해 항원으로 사용되는 독소가 주요 성분이다. 이 백신은 디프테리아 및 파상풍과 같은 질병에 사용된다. Sanofi Pasteur(프랑스) 및 Merck & Co.(미국)와 같은 다양한 기업들이 효과적인 예방 접종을 위한 톡소이드백신을 개발하고 있다.

지역별 톡소이드백신 시장(2017-2024)

지역	2017	2018	2019	2024	CGAR (2019-2024)
북아메리카	1,698.0	1,854.1	1,996.4	2,422.4	3.9%
유럽	1,165.5	1,227.9	1,284.0	1,432.4	2.2%
아시아	888.7	950.0	1,009.1	1,239.0	4.2%
그 외 지역	533.2	568.4	601.0	709.6	3.4%
합계	**4,285.4**	**4,600.4**	**4,890.5**	**5,803.4**	**3.5%**

단위: USD MILLION

※ 출처 및 원문보고서 구입 Markets & Markets