

정 부 발 간 등 록 번 호

11-B551174-000390-01

KHIDI-CHIP-R-2022-2

프리미엄 백신 개발전략 연구

2022 · 10

연구진

연구 책임자 정순규 보건산업정책연구센터 책임연구원

공동 연구자 김광점 보건산업정책연구센터 전문위원

머 리 말

코로나19를 겪으면서 백신이 우리에게 얼마나 중요한가를 다시 한번 확인할 수 있었습니다. 신속한 백신 접종과 집단 면역의 형성은 국민의 생명을 보호하는 중요한 수단이었습니다. 그리고 백신 기술을 확보하여 신속히 자국 백신을 개발하는 것도 국민의 보건과 안전과 직결된 문제였습니다.

보건산업의 측면에서도, 백신은 새로운 전환점을 맞이했습니다. 백신은 긴 개발 기간과 수익성 확보의 어려움으로 인해 기업의 투자가 많지 않았던 분야였습니다. 하지만 팬데믹 상황에서 백신을 개발하거나 제조·판매한 기업들은 엄청난 성공을 거두었고, 이제는 세계의 많은 국가와 기업들이 백신 관련 기술들을 확보하기 위해 치열하게 경쟁하고 있습니다.

이러한 상황에서 한국 정부는 국내 백신산업을 적극적으로 육성하여 국민의 안전과 경제 발전이라는 두 가지 목표를 함께 이루겠다는 목표를 가지고 글로벌 백신허브화 정책을 추진하고 있습니다. 이를 위해 정부 R&D, 백신 인력 양성, 인프라 구축 등 다양한 지원사업을 진행 중입니다.

본 연구보고서는 백신산업에서 중요한 위치를 차지하는 고부가가치 프리미엄 백신들의 개발 과정과 동향을 분석했습니다. 상업적으로 성공한 백신들의 개발 과정에 어떠한 전략과 노력이 있었는지 확인해보는 것은 국내 기업들이 글로벌 백신 시장에서 경쟁력 있는 백신을 개발하기 위한 전략 수립에 시사점을 줄 수 있을 것입니다. 그리고 백신 개발을 위해 정부의 효과적인 지원 방안과 민관협력 방안들을 제언했습니다.

연구 수행 과정에 도움을 주신 산업계 여러 전문가께 감사드리며, 본 보고서가 국내 백신산업의 육성과 이를 위한 정책들을 개발하는 데 이바지할 수 있기를 기대합니다.

2022년 10월
한국보건산업진흥원 기획이사
김 영 옥

요 약 문

I. 프리미엄 백신 시장 분석

- 프리미엄 백신은 '국가필수무료백신 이외에 추가적인 면역 형성이 필요하여 사용되는 고품질, 고부가가치의 백신'으로 정의된다. 프리미엄 백신의 종류에는 대상포진, 수막구균, 로타바이러스, 결핵(BCG, 경피용) 백신, 폐렴구균, 사람유두종바이러스, A형 간염 백신 등이 포함된다.
- 프리미엄 백신은 일반 필수예방접종 백신보다 가격이 높고, 글로벌 제약사들이 개발 및 공급하고 있다. 성인 위주의 접종이 이루어지고 있으며, 미국과 유럽을 중심으로 시장이 형성되어 있다.
- 폐렴구균 백신은 고령층에서 유병률과 사망률이 증가하면서 접종의 필요성이 높아졌다. 폐렴구균은 백신 개발에 적용된 기술에 따라, 단백접합 백신과 다당질 백신으로 구분할 수 있다. 대표적인 단백접합 폐렴구균 백신에는 Pfizer의 프리베나13과 GSK의 신플로릭스가 있고, 다당질 백신은 MSD의 뉴모백스23이 대표적이다. 전체 시장의 80% 이상을 프리베나가 점유하고 있다.
- 대상포진 백신은 고령인구 증가에 따라 접종의 필요성이 증가했다. 개발 기술에 따라서 재조합 백신과 약독화 백신으로 구분된다. 지금까지 개발된 대상포진 백신에는 GSK의 싱그릭스, MSD의 조스타박스, SK바이오사이언스의 스카이조스터 3가지가 있다. 시장이 빠르게 성장하고 있으며, 전체 시장의 90% 이상을 싱그릭스가 점유하고 있다.
- 자궁경부암 발생의 주요 원인인 사람유두종바이러스의 감염은 2000년대 이후 발생률이 계속해서 늘어나고 있다. 시판된 자궁경부암 백신은 GSK의 서바릭스와 MSD의 가다실 2종류인데, 이 두 백신 모두 바이러스 유사입자 기술을 기반으로 개발되었다. 가다실이 전체 시장의 95% 이상을 차지한다.
- 로타바이러스 백신은 저개발국과 선진국 모두에서 발생률이 높아 접종이 권고되고 있다. 현재 사용되는 백신으로는 경구용 생백신인 MSD의 로타텍과 GSK의 로타릭스 두 가지가 있으며, 두 제품이 시장을 양분하고 있다.

2. 프리미엄 백신 개발과정 분석

- 페럼구균 백신은 1977년에 최초로 14가 다당질 백신이 허가를 받았다. 다당질 백신은 초기 페럼구균 백신의 핵심 기술로, 박테리아 표면의 다당체를 항원으로 하는 백신이다. 하지만 유·소아에게서는 B세포의 미성숙으로 인해 T세포의 도움 없이는 충분한 면역 반응을 기대할 수 없어, 캡슐 다당류에 몇 가지 다른 단백질을 접합시킨 백신이 개발되었다.
 - 프리베나는 Wyeth Pharmaceutical에 의해 처음 개발되었고, Pfizer가 제조 판매하고 있다. 프리베나7은 2000년, 프리베나13은 2009년, 프리베나20은 2021년에 미 FDA 허가를 받았다. 프리베나13은 주요 임상 3상 시험이 2건 있었으며, 2006년에서 2008년까지 진행되었다. 이후 추가 임상을 통해 전 연령에서 쓸수 있는 백신이 되었다.
 - 백스누반스는 미국 MSD가 개발했다. 프리베나13보다 22F, 33F 혈청이 추가된 15가 백신으로 2021년 18세 이상의 성인을 대상으로 FDA 허가를 받았다. 임상 3상은 20018년부터 2020년까지 진행되었고, 아일랜드의 백신 제조시설에서 주로 생산되고 있다.
 - GSK의 신플로릭스는 단백질 운반체로 재조합 형태의 지질화되지 않은 H.인플루엔자 단백질D를 사용했다. 최초 허가가 2008년 캐나다에서 있었으며, 유럽에서 허가를 받았지만 미국에서는 허가받지 않았다. 백신이 제조는 벨기에와 미국 등에서 이루어지고 있다.
- 대상포진은 수두-대상포진 바이러스가 유아기에 발생한 이후, 잠복되어 있던 바이러스가 재활성화되면서 일어나게 된다. 1984년 미치아키 다카하시가 세계 최초로 수두 백신을 개발하면서 수두 접종이 이루어졌는데, 이에 따라 성인을 대상으로 하는 대상포진 백신 개발이 필요성이 제기되었다.
 - MSD의 조스타박스는 다카하시의 Oka-V를 모체로 하여 개발되었으며, 고농도로 제조하여 성인들에게 접종이 된다. 중요한 임상시험에는 효능 및 대상포진 예방시험, 안전성 시험, 단기 면역지속시험, 장기 면역지속 시험이 있었다. 2006년에 허가를 받았으며 지속 효과가 10년 정도로 60세 이상의 고령층에서 접종이 권고되고 있다.
 - 싱그릭스는 GSK가 개발하였다. 1984년 다카하시가 균주를 사용하여

Oka-GSK를 얻고, 이를 사용한 수두 백신을 개발에 성공했다. 이 수두 백신을 활용하여 대상포진 백신을 개발했으며, 2017년 미 FDA의 승인을 받았다. 주로 벨기에를 포함한 유럽에서 생산되고 있다.

- 자궁경부암 백신의 플랫폼은 바이러스유사입자(VLP)이다. VLP 백신은 재조합 방식 등의 다른 백신들에 비해서 상대적으로 안전하고 면역원성이 좋아, 반복 투여나 면역증강제가 필요 없다.
 - GSK 서바릭스의 개발은 독일의 국립암연구센터(DKFZ)의 하랄트 추어하우젠의 연구에서 시작되었다. VLP 기술은 여러 연구들이 비슷한 시기에 이루어지면서 지식재산권 분쟁이 있었지만 미국 특허상표청이 중재자 역할을 했다. 서바릭스의 임상 3상은 2004년부터 2005년까지 있었으며, 2007년 호주에서 처음으로 승인되었다.
 - MSD의 가다실은 호주 퀸즈랜드 대학교의 연구에서 VLP 제조 기술을 도입했으며, 호주 제약기업인 CSL도 중요한 역할을 했다. MSD의 핵심 백신 연구인력인 캐서린 안젠의 주도로 새로운 플랫폼의 HPV VLP 백신을 개발하였고, 외부 연구진들과의 협력도 활발하게 이루어졌다. 임상 3상은 FUTURE I/II라 불리는데 2001년부터 2005년까지 진행되었다. 가다실은 2006년에 미 FDA 승인을 받았고, 5개 HPV 균주가 추가된 가다실9은 2014년에 승인받았다.
- 로타바이러스 백신은 5세 미만 어린이의 사망률 개선을 위해 연구가 시작되었으며, 약독화 생백신으로 개발되었다.
 - MSD의 로타텍은 미국 필라델피아 위스타르 연구소와 필라델피아 어린이 병원에서 개발되었고, MSD로 기술이전되어 임상시험이 진행되었다. 임상 3상은 2001년부터 2004년까지 약 7만명을 대상으로 이루어졌고, 2006년 2월에 미 FDA 허가를 받았다.
 - GSK의 로타릭스는 미국 신시내티 어린이 병원에서 연구가 시작되었으며, AVANT Immunotherapeutics로 기술이 이전되었다가 이후 GSK로 다시 이전되었다. 주요 임상 2상은 6건, 3상은 5건이 있었는데 중남미와 유럽에서 주로 이루어졌다. 2004년 멕시코에서 처음으로 승인되었으며 미국에서는 2008년 4월에 승인이 되었다.

3. 가치사슬 단계별 기술혁신 특징과 성공요인

- 프리미엄 백신의 개발 플랫폼에는 단백질접합 백신, 약독화 백신, 재조합 백신, 바이러스유사입자 백신이 있었다.
- 프리베나20의 미국 특허 만료는 2033년, 벡스누반스는 2031년이다. 조스타박스의 미국 특허는 2016년 만료되었으며, 로타텍도 2019년에 만료가 되었다. 로타릭스의 특허도 2024년에 만료될 예정이다. 후속 백신 개발 기업은 특허 만료일과 시장 점유율을 검토하고 개발 전략을 세워야 한다.
- 미 FDA에서 처음으로 허가를 받은 4가지 주요 프리미엄 백신의 특허일부터 승인일까지 소요된 시간을 분석하면 평균 16.3년(5,958일)이 필요했다.
- 프리미엄 백신의 개발 과정에서는 대학과 병원, 정부 기관이나 연구소에서 기초 연구와 기술의 혁신이 이루어지고, 연구의 성과가 글로벌 제약기업들에게 기술이전되는 과정이 중요했다.
- 프리미엄 백신의 단계별 임상시험 소요 기간은, 확인 가능한 프리미엄 백신의 임상 자료를 기반으로 했을 때 임상 1상은 1.21년, 임상 2상은 2.20년, 임상 3상에는 3.07년이 걸렸다. 임상시험 전체 기간은 약 6.51년이었다.
- 프리미엄 백신의 임상 설계는 허가를 빠르게 받고 마케팅 주력할 지역을 우선 고려하여 추진되었다.
- 프리미엄 백신들의 임상 3상 완료부터 최초 허가까지의 소요 기간은 약 1.46년이었다. 대부분 프리미엄 백신들이 BLA 신청 후 1~2년 사이에 허가를 받았다.
- 백신 제조시설이 있는 주요 국가는 미국·독일·프랑스·영국·아일랜드·싱가포르 등이다. 이 국가들은 백신 제조 기술 수준이 높고, 고급 인력의 확보, 큰 시장 규모, 현지 공급망을 활용 등에 장점이 있었다.
- 프리미엄 백신들의 임상 단계별 R&D 비용을 확인하면, 신플로릭스를 제외한 8개 백신의 임상시험 비용은 임상 1상 0.12억 달러, 2상 0.87억 달러, 3상 17.0억 달러였고, 평균 18.0억 달러가 소요되었다.
- 시판된 지 5년 이하인 제품을 제외한 프리미엄 백신의 연도별 매출액 변화를 확인해 보면, 최대 매출액을 기록한 이후로 다시 매출이 감소하고 있는 7개 제품의 최대 매출 연도까지 평균 소요 시간은 약 9.0년이었다.

- 백신 기업들에게 있어서 R&D 과정에서의 오픈이노베이션 전략은 필수 불가결한 것이었다. R&D 오픈이노베이션의 주요 형태에는 M&A, 공동 연구, 조인트벤처 등이 있었다.
- 프리미엄 백신은 초기의 기초 연구들이 최종적으로 백신 개발로 이어졌다. 초기 단계의 연구 투자와 중개 연구, 그리고 기업들의 투자로 이어지는 기술이전이 백신 개발의 중요한 성공 요인이었다.
- 백신 개발에서 허가 전략도 고려해야 한다. 특히 경쟁사가 비슷한 시기에 백신을 개발하고 있는 경우, 이 부분은 매우 중요했다.
- 백신 접종의 대상을 넓히는 것도 프리미엄 백신 개발 성공의 중요한 전략이었다. 접종 대상을 넓히는 가장 대표적인 전략은 단계별로 연령을 확대하는 것이었다.
- 프리미엄 백신 개발 기업들은 오리지널 기업이 특허 만료에 따른 수익 감소를 막기 위해 추가적인 특허 획득, 다가 또는 혼합 백신 개발 등을 통해 특허권을 유지하는 에버그리닝 전략을 사용했다.

4. 결론 및 정책 제언

- 초기의 백신 플랫폼을 확보하고 이를 이용하여 오랫동안 백신 개발을 추진할 수 있는 역량이 프리미엄 백신 개발의 가장 중요한 요인이다. 새로운 백신 플랫폼 마련을 위해서 국내 시장에서의 경쟁보다는 글로벌 시장 진출을 위한 기업간 R&D 협력이 필요하다.
- 국내 백신산업이 글로벌 수준의 제조 역량을 갖추기 위해서는 바이오전문 인력 양성의 성공적 추진, 제조기술 혁신의 지원, 미국과 유럽 GMP 획득을 위한 지원이 필요하다.
- 백신 글로벌 허브가 되기 위해서는 정부를 중심으로 하는 백신 글로벌 네트워크 강화가 필요하다. 다양한 분야의 G2G 협력과 국제기구와의 협력 관계 구축이 추진되어야 한다.
- 백신 개발과 정부의 지원은 장기적인 관점에서의 안정적인 지원이 필요하다. 이를 위해서 백신을 포함한 감염병에 대응할 수 있는 통합적 거버넌스를 구축하고 지원 사업 추진을 위한 조직도 필요하다.

Summary

1. Analysis of Premium Vaccine Market

- Premium vaccines are defined as “high-quality, high value-added vaccines used for the creation of additional immunogenicity other than general essential free vaccines.” They include herpes zoster vaccines, meningococcal vaccines, rotavirus vaccines, pneumococcal vaccines, human papillomavirus (HPV) vaccines, hepatitis A vaccines, etc.
- Premium vaccines are high-priced compared to general essential vaccines and are developed and supplied by global big pharmaceutical companies. They are mainly used for the vaccination of adults, and the markets have been dominated by the US and Europe.
- Pneumococcal vaccines can be classified into protein conjugate vaccines and polysaccharide vaccines depending on the technologies applied to their development. The representative protein conjugate vaccines are Prevnar13 of Pfizer and Synflorix of GSK, and the representative pneumococcal polysaccharide vaccines include Pneumovax23 of MSD. Prevnar has more than 80% share of the total market.
- Herpes zoster vaccines have increasingly become necessary with the growth of the aging population. They are divided into recombinant vaccines and live-attenuated depending on their development technologies. There are three herpes zoster vaccines: Shingrix of GSK, Zostavax of MSD, and Skyzoster of SK Bioscience. Shingrix taking more than 90% share.
- The importance of HPV vaccines, called cervical vaccines, has grown with the steady development of the disease since the 2000s. Cervarix of GSK and Gardasil of MSD are being sold, and both were developed based on virus-like particles. Gardasil enjoys more 95% market share.

- Rotavirus vaccines are recommended in underdeveloped countries and developed countries, too, because of their high development rates. RotaTeq of MSD and Rotarix of GSK, which are live vaccines, are currently being used, and they dominate the market.

2. Analysis of Premium Vaccine Development Process

- A 14-valent pneumococcal polysaccharide vaccine was approved for the first time in the world in 1977. Polysaccharide vaccines are the core technology of the early pneumococcal vaccines with the polysaccharides of the surface of bacteria as their antigens, but sufficient immunization could not be expected for young children due to immature B cells without the assistance of T cells. Thus, vaccines conjugated with capsule polysaccharides and a few other proteins were developed.
 - Prevnar was initially developed by Wyeth Pharmaceutical and is manufactured and sold by Pfizer. Prevnar 7 was approved by the FDA of the US in 2000, Prevnar 13, in 2009, and Prevnar 20, in 2021. Prevnar 13 went through 2 cases of 3-stage clinical tests between 2006 and 2008. Through additional clinical testing thereafter, the vaccine became available for all ages.
 - Developed by MSD, VAXNEUVANCE is a 15-valent vaccine to which 22F and 33F serums were added unlike Prevnar 13 and was approved by the FDA of the US in 2021 for over-18 adults. The 3-stage clinical test for the vaccine was done between 2018 and 2020, and it is mainly being produced in a vaccine plant in Ireland.
 - GSK's Synflorix, a protein carrier, was made by using unlipidated H-influenza protein D in conjugated form. It was first approved in Canada in 2008 and then in Europe, but not in the US. The vaccine is being manufactured in Belgium and the US.
- Herpes zoster develops when the dormant virus reactivates after the

generation of varicella-zoster virus during the infancy period. In 1984, the first varicella vaccine was developed by Michiaki Takahashi and vaccination of varicella started; thus raising the necessity of zoster vaccines for adults.

- Zostavax of MSD was developed based on Oka-V of Takahashi and is inoculated to adults by making a high concentration. The main clinical tests for the vaccine were Shingles Prevention Study (SPS), Zostavax Efficacy and Safety Trial (ZEST), Short-Term Persistence Substudy (STPS), and Long-Term Persistence Substudy (LTPS).
- GSK developed Shingrix. Using the strain of Takahashi, the company made Oka-GSK in 1984 and succeeded in the development of the varicella vaccine. Utilizing the vaccine, it developed the herpes zoster vaccine and obtained approval from the FDA of the US in 2017. The vaccine is mainly being produced in Europe including Belgium.
- The platform of cervical cancer vaccines is VLP (virus-like particle). The VLP vaccine is comparatively safe, retaining good immunity compared to other recombinant vaccines and foregoing the need for repetitive administration or adjuvants.
 - The development of GSK's Cervarix started from Harald zur Hausen's study at the DKFZ. As many studies for VLP technology started during similar periods, there were conflicts over intellectual property rights to the technology, but the US's Patent and Trademark Office mediated. Phase 3-clinical testing for the vaccine was done between 2004 and 2005, and it was first approved in Australia in 2007.
 - The VLP manufacturing skills of Queensland University in Australia were introduced to make Gardasil of MSD, and CSL played an important role in the successful development of the vaccine. Led by Kathrin Jansen, the key vaccine researcher of MSD, the company developed the HPV VLP vaccine as a new platform, and collaboration with external researchers was actively done for the vaccine. The third-stage clinical test, called FUTURE I/II, was done from 2001 to

2005. The vaccine was approved by the US FDA in 2006, and Gardasil 9 with the addition of 5 HPV strains was approved in 2014.

- Studies on rotavirus vaccines were started for the reduction of mortality rate of young children under 5, and they were developed in live-attenuated vaccines.
- RotaTeq of MSD was developed by the Wistar Institute in Philadelphia, USA and Children's Hospital of Philadelphia (CHOP), with technical transfer to MSD for clinical tests. The phase 3 clinical testing was conducted on approximately 70,000 people from 2001 to 2004, and the vaccine was approved by the US FDA in February 2006.
- A study was started at the Children's Hospital in Cincinnati, America for a rotavirus vaccine, and the study results were transferred to AVANT Immunotherapeutic and then to GSK. Six cases of stage-2 clinical testing and 5 cases of stage-3 clinical testing were done for the vaccine in Central & South Americas and Europe. It was first approved in Mexico in 2004 and in America in April 2008.

3. Features of Technical Innovation at Each Value Chain Stage and Success Factors

- Protein-conjugated vaccines, attenuated vaccines, recombinant vaccines, and virus-like particle vaccines were in the development platform of the premium vaccines.
- The US patent of Prevnar20 will expire in 2033, and that of Vaxneuvance, in 2031. The US patent of Zostavax expired in 2016, and that of RotaTeq, in 2019. The patent of Rotarix will expire in 2024. Companies wishing to develop new vaccines should check the patent expiry dates and market shares and establish development strategies accordingly.
- On average, it took 16.6 years (5,958 days) for the 4 major premium vaccines from patenting to approval by the US FDA.

- In the development process of premium vaccines, basic studies and technical innovation were done by universities, hospitals, government offices, and research centers; the process of technical transfer of the research results to global pharmaceutical companies was crucial.
- Premium vaccines need 1.21 years for phase 1 clinical testing, 2.20 years for phase 2, and 3.07 years for phase 3 based on their verifiable clinical data. The total clinical testing period was around 6.51 years.
- Clinical planning for the premium vaccines was done after consideration of the area for fast approvals and marketing.
- It took around 1.46 years for the premium vaccines from completion of stage 3 clinical testing to the first approval. Most of them acquired approvals between 1 and 2 years after BLA.
- The US, Germany, France, UK, Ireland, Singapore, etc. have vaccine manufacturing facilities. These countries retain several strong points: advanced vaccine manufacturing skills, security of highly skilled workforce, large market scales, utilization of local supply chains, etc.
- If we check the R&D costs for each clinical testing stage for the premium vaccines, 12 million dollars were spent for their stage 1 clinical tests, 87 million dollars, for stage 2, and 1.7 billion dollars, for stage 3 to develop the eight vaccines except Synflorix (1.8 billion dollars spent on average).
- The changes in annual sales volume of the premium vaccines except products that have been sold in less than 5 years show that it takes around 9 years on average till the year when the highest sales volume was recorded for the 7 products.
- Open innovation strategies during the R&D process were indispensable for the vaccine companies. Their major open-innovation R&D types were M&A, joint studies, joint ventures, etc.
- Early-stage basic studies for premium vaccines were finally expanded to vaccine development. Investment in research and translational studies in the early stages and technical transfers that bring in investment by private

companies were the critical success factors of the premium vaccines.

- Strategies for approvals were also considered for the development of premium vaccines. This was very important especially if rival companies are developing a vaccine during similar times.
- The expansion of targets of vaccination was another important strategy for successful premium vaccine development. A typical strategy for expanding the vaccination target was the expansion of ages for vaccination by stage.
- Premium vaccine developers adopted the evergreening strategy to maintain the patents through the acquisition of additional patents, development of multi-valent or combinant vaccines, etc.

4. Conclusions and Policy Suggestions

- The most crucial factors in the development of premium vaccines are the security of early-stage vaccine platforms and capacity to promote the development of vaccines for a long period using the platforms. Creating new vaccine platforms requires R&D collaboration among companies for global market expansion instead of competition in domestic markets.
- The Korean vaccine industry needs support for the successful nurturing of skilled workers, innovation of manufacturing technologies, and acquisition of GMPS in the US and Europe for eventually securing global-level manufacturing capacity.
- To develop the Korean vaccine industry into a global vaccine hub, the government should lead the strengthening of global vaccine networks. G2G cooperation and establishment of cooperative relations with international organizations in diverse areas should be promoted.
- Stable support is required for the development of vaccines, including the support of the government. Integrated governance and organizations for the promotion of government support programs should be established to respond not just for the development of vaccines but also to infectious diseases.

목 차

| | |
|------------------------------------|-----|
| 제1장. 서론 | 1 |
| 1. 연구의 필요성과 목적 | 2 |
| 2. 연구 구성 | 3 |
| 3. 연구 방법 | 4 |
| 4. 연구 대상 | 8 |
| 제2장. 프리미엄 백신 시장 분석 | 9 |
| 1. 프리미엄 백신이란? | 10 |
| 2. 프리미엄 백신 개발 기업 | 15 |
| 3. 폐렴구균 백신 시장 | 20 |
| 4. 대상포진 백신 시장 | 26 |
| 5. 자궁경부암 백신 시장 | 34 |
| 6. 로타바이러스 백신 시장 | 41 |
| 제3장. 프리미엄 백신 개발과정 분석 | 48 |
| 1. 폐렴구균 백신 | 49 |
| 2. 대상포진 백신 | 77 |
| 3. 자궁경부암 백신 | 91 |
| 4. 로타바이러스 백신 | 112 |
| 제4장. 가치사슬별 기술혁신과 성공요인 | 125 |
| 1. 백신 가치사슬 단계별 특성 분석 | 126 |
| 2. 프리미엄 백신 개발의 성공 요인 | 142 |
| 제5장. 결론 및 정책 제언 | 150 |
| 1. 우리나라 백신산업의 현황 | 151 |
| 2. 백신산업 육성을 위한 과제 | 153 |
| 3. 연구의 한계와 후속 연구 | 170 |
| ■ 참고문헌 | 172 |

표 목 차

| | |
|--|----|
| 〈표 1-1〉 2021년 글로벌 백신 판매 순위(COVID-19 백신 제외) | 8 |
| 〈표 2-1〉 국내 유통 중인 국가예방접종 백신 현황 | 11 |
| 〈표 2-2〉 국내 유통 중인 국가예방접종 미포함 백신 현황 | 12 |
| 〈표 2-3〉 프리미엄 백신과 일반 필수예방접종 백신의 비교 | 14 |
| 〈표 2-4〉 프리미엄 백신 개발 기업과 품목 | 15 |
| 〈표 2-5〉 GSK의 주요 프리미엄 백신 파이프라인 | 16 |
| 〈표 2-6〉 Pfizer의 주요 프리미엄 백신 파이프라인 | 18 |
| 〈표 2-7〉 Sanofi의 주요 프리미엄 백신 파이프라인 | 19 |
| 〈표 2-8〉 시판 중인 폐렴구균 백신의 종류 | 22 |
| 〈표 2-9〉 임상 3상 중인 폐렴구균 백신 후보물질 | 25 |
| 〈표 2-10〉 임상 2상 중인 폐렴구균 백신 후보물질 | 25 |
| 〈표 2-11〉 시판 중인 대상포진 백신의 종류 | 29 |
| 〈표 2-12〉 임상 중인 대상포진 백신 주요 후보물질 | 32 |
| 〈표 2-13〉 시판 중인 자궁경부암 백신의 종류 | 37 |
| 〈표 2-14〉 세계 자궁경부암 백신 지역별 시장 규모 및 예측 | 38 |
| 〈표 2-15〉 임상 중인 자궁경부암 백신 후보물질 | 40 |
| 〈표 2-16〉 시판 중인 로타바이러스 백신의 종류 | 44 |
| 〈표 2-17〉 세계 로타바이러스 백신 지역별 시장 규모 및 예측 | 45 |
| 〈표 2-18〉 로타바이러스 백신의 공공조달시장 규모 및 전망 | 46 |
| 〈표 3-1〉 사례연구 대상 | 50 |
| 〈표 3-2〉 1977년 이후 개발된 다당질 폐렴구균 백신 | 52 |
| 〈표 3-3〉 프리베나13의 주요 임상시험 | 57 |
| 〈표 3-4〉 프리베나20의 주요 임상시험 | 59 |
| 〈표 3-5〉 프리베나13의 미국 FDA 허가 일정 | 62 |
| 〈표 3-6〉 프리베나20의 미국 FDA 허가 일정 | 63 |
| 〈표 3-7〉 백스누반스 주요 임상시험 | 67 |
| 〈표 3-8〉 백스누반스의 미국 FDA 허가 일정 | 70 |

| | | |
|----------|--|-----|
| 〈표 3-9〉 | 시판 중인 대상포진 백신의 종류 | 78 |
| 〈표 3-10〉 | 사례연구 대상 | 78 |
| 〈표 3-11〉 | 미국 FDA 허가 대상포진 백신 | 80 |
| 〈표 3-12〉 | 조스타박스 미국 FDA 허가 일정 | 85 |
| 〈표 3-13〉 | 싱그릭스의 임상 1/2상 | 88 |
| 〈표 3-14〉 | 싱그릭스의 임상 3상 | 89 |
| 〈표 3-15〉 | 싱그릭스의 미국 FDA 허가 일정 | 90 |
| 〈표 3-16〉 | 사례연구 대상 | 92 |
| 〈표 3-17〉 | 허가받은 종양바이러스 예방 VLP 백신 | 93 |
| 〈표 3-18〉 | 발현 시스템에 따른 VLP 제조 플랫폼의 비교 | 94 |
| 〈표 3-19〉 | 서바릭스 임상 1/2상 | 99 |
| 〈표 3-20〉 | 서바릭스 임상 2b/3상 | 101 |
| 〈표 3-21〉 | 서바릭스 미국 FDA 허가 일정 | 102 |
| 〈표 3-22〉 | 가다실의 임상 2상 | 106 |
| 〈표 3-23〉 | 가다실의 임상 1상 | 107 |
| 〈표 3-24〉 | 가다실의 임상 3상 | 109 |
| 〈표 3-25〉 | 가다실9의 임상 3상 | 110 |
| 〈표 3-26〉 | 가다실의 미국 FDA 허가 일정 | 111 |
| 〈표 3-27〉 | 가다실9의 미국 FDA 허가 일정 | 112 |
| 〈표 3-28〉 | 사례연구 대상 | 113 |
| 〈표 3-29〉 | 로타텍의 임상 1상과 2상 | 118 |
| 〈표 3-30〉 | 로타텍의 임상 3상 | 119 |
| 〈표 3-31〉 | 로타텍의 미국 FDA 허가 일정 | 120 |
| 〈표 3-32〉 | 로타릭스의 주요 임상 2상 | 123 |
| 〈표 3-33〉 | 로타릭스의 주요 임상 3상 | 125 |
| 〈표 4-1〉 | 주요 프리미엄 백신의 개발 플랫폼 | 127 |
| 〈표 4-2〉 | 주요 프리미엄 백신의 미국 특허만료일 | 128 |
| 〈표 4-3〉 | 주요 프리미엄 백신의 기술 플랫폼 최초 특허등록일과 허가일의 시간차 | 129 |
| 〈표 4-4〉 | 주요 프리미엄 백신의 초기 기술 원천 | 131 |
| 〈표 4-5〉 | 백신의 임상 소요 기간에 관한 기존 연구 | 133 |

| | | |
|----------|--|-----|
| 〈표 4-6〉 | 프리미엄 백신의 임상 소요 기간 | 134 |
| 〈표 4-7〉 | 프리미엄 백신의 주요 임상 3상의 설계 | 135 |
| 〈표 4-8〉 | 프리미엄 백신의 임상 3상 이후 최초 허가 소요 기간 | 136 |
| 〈표 4-9〉 | 주요 백신기업의 미국 FDA Inspection 시설 현황 | 137 |
| 〈표 4-10〉 | 프리미엄 백신기업의 연도별 백신 R&D 투자액과 비율 .. | 138 |
| 〈표 4-11〉 | 프리미엄 백신의 임상 소요 비용 | 139 |
| 〈표 4-12〉 | 프리미엄 백신의 해외 협력 기업 | 142 |
| 〈표 5-1〉 | 백신산업 육성을 위한 전략과 과제 | 170 |

그림 목 차

| | |
|---|----|
| [그림 1-1] 연구의 구성 | 3 |
| [그림 1-2] 사례 연구의 절차 | 4 |
| [그림 1-3] 프리미엄 백신의 개발과정 분석의 틀 | 7 |
| [그림 2-1] 폐렴으로 인한 세계 유아 사망자 수(백만명)와 비율 | 20 |
| [그림 2-2] 국내 70세 이상 폐렴으로 인한 사망자 수 | 21 |
| [그림 2-3] 폐렴구균 백신 접종으로 예방 가능한 연간 사망자 수 | 21 |
| [그림 2-4] 폐렴구균 백신의 글로벌 시장 규모 | 23 |
| [그림 2-5] 폐렴구균 백신의 시장 점유율 및 전망 | 23 |
| [그림 2-6] 폐렴구균 백신 NIP 포함국가 수 | 24 |
| [그림 2-7] 2020년 지역, 성별, 나이에 따른 대상포진 발생률(추정) | 27 |
| [그림 2-8] 세계 10만 명 당 대상포진 발생률(2000년~2019년) | 27 |
| [그림 2-9] 세계 55세 이상의 대상포진 발생률(2000년~2019년) | 28 |
| [그림 2-10] 국내 대상포진 환자 수(2017년~2021년) | 28 |
| [그림 2-11] 폐렴구균 백신 글로벌 시장 규모 | 30 |
| [그림 2-12] 폐렴구균 백신의 시장 점유율 및 전망 | 30 |
| [그림 2-13] 2021년 대상포진 백신의 지역별 시장 비율 및 규모 | 31 |
| [그림 2-14] 세계 10만 명 당 자궁경부암 발생률(2000년~2019년) | 34 |
| [그림 2-15] 2021년 세계 자궁경부암 연령별 발생 수 | 35 |
| [그림 2-16] 우리나라 자궁경부암 발생자 수와 조발생률(2010~2019) | 35 |
| [그림 2-17] HPV 백신 접종 이후 영국 16~18세 여성의 유병율 변화 | 36 |
| [그림 2-18] 자궁경부암 백신의 시장 점유율 및 전망 | 38 |
| [그림 2-19] 자궁경부암 백신 NIP 포함국가 수 | 39 |
| [그림 2-20] 세계 고소득 국가의 5세 미만 설사 질환 조발생률 | 42 |
| [그림 2-21] 국내 A형 로타바이러스 질환 발생 수 | 42 |
| [그림 2-22] 로타바이러스 백신 NIP 도입 국가의 영유아 급성위장염 중 검출률 | 43 |
| [그림 2-23] 로타바이러스 백신의 시장 점유율 및 전망 | 45 |
| [그림 2-24] 로타바이러스 백신 NIP 포함국가 수 | 46 |

| | |
|--|-----|
| [그림 3-1] 프리베나 개발 기업의 변화 | 55 |
| [그림 3-2] 외피형 VLP와 비외피형 VLP의 구조 비교 | 94 |
| [그림 4-1] 주요 프리미엄 백신의 개발 연대기 | 130 |
| [그림 4-2] 주요 프리미엄 백신의 최대 매출연도의 매출액 대비 연도별 매출액 비율 | 140 |
| [그림 4-3] 백신 개발을 위한 정부와 협력의 필요성 | 141 |
| [그림 4-4] 프리미엄 백신 개발의 성공 요인 | 149 |
| [그림 5-1] K-NIBRT의 장기적인 전략 | 157 |
| [그림 5-2] 백신별 생산 공정의 복잡성 | 158 |
| [그림 5-3] 글로벌 지식 네트워크 유형 | 163 |
| [그림 5-4] 글로벌 백신 네트워크 구축 확대의 필요성 | 167 |
| [그림 5-5] 장기적인 백신 개발 지원사업의 추진 체계(안) | 169 |

제1장

서론

| | |
|----------------|---|
| 1. 연구의 필요성과 목적 | 2 |
| 2. 연구 구성 | 3 |
| 3. 연구 방법 | 4 |
| 4. 연구 대상 | 8 |

1. 연구의 목적과 필요성

본 연구의 목적은 글로벌 백신시장에서 판매되고 있는 주요 프리미엄 백신들의 개발 과정을 분석하여, 국내 기업이 프리미엄 백신을 개발하는 데 필요한 시사점을 얻는데 있다. 그리고 개발 과정에서 어떠한 기술적 혁신이 있었는지, 그 과정에서 정부의 역할이 어떤 부분에서 필요한지를 알아보고자 했다. 그러므로 연구의 필요성은 기업 전략 수립 지원과 정부 지원정책 지원의 2가지 측면에서 찾을 수 있다.

국내 기업이 글로벌 백신 시장에서 한 단계 도약하여 글로벌 기업과 경쟁하기 위해서는 고부가가치의 프리미엄 백신의 개발이 반드시 필요하다. 그러나 현재 프리미엄 백신시장의 독점적 구조로 인해 후발 주자인 국내 기업이 경쟁하기가 쉽지 않은 상황이다. 그러므로 현재 시장에서 판매되고 있는 프리미엄 백신들의 개발 과정을 자세히 살펴보는 것은, 개발전략 수립이 필요한 국내 기업들에게 폭넓은 통찰력을 줄 수 있을 것이다. 특히 백신 개발이 어떠한 배경에서 시작되었으며, 어떤 과정을 거쳐서 제품화되었는지, 백신 개발의 핵심 성공 요인이 무엇인지, 어떠한 혁신 과정이 있었는지를 살펴보는 것은 국내 백신 기업에 중요한 정보가 될 것이다.

정부의 정책 지원의 측면은, K-글로벌 백신허브화 추진의 성공을 위한 정책 수립 지원에 목적이 있다. 한국 정부는 2021년부터 세계적 수준의 바이오의약품 생산 역량을 기반으로 K-글로벌 백신허브화 정책을 추진하고 있다.¹⁾ 현재 글로벌 백신허브화 전략은 3단계로 추진되고 있는데, 1단계는 자국 코로나 백신 개발을 목표로 2022년 상반기까지 진행되었고, 2단계는 mRNA·변이 대응 백신 개발과 백신·원부자재 생산 확대를 목표로 2023년 상반기까지 진행 중이다. 그리고 3단계의 주요 목표로 국내 프리미엄 백신 개발을 두고 있는데, 이와 관련하여 장기적이고 구체적인 전략이 필요한 상황에 있다. 그러므로 본 연구는 정부의 백신산업 지원정책 수립에 기초적인 정보를 제공하고 다양한 시사점을 제시하는 기초 자료로 사용될 수 있을 것이다.

1) 대한민국 정책브리핑(2021.12.17)

2. 연구 구성

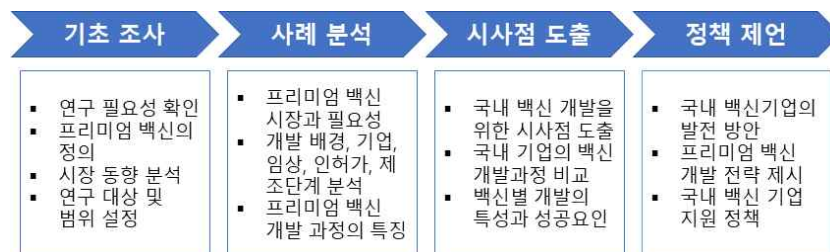
본 연구는 크게 3부분으로 나눌 수 있다. 첫 번째는 프리미엄 백신과 글로벌 시장에 대한 설명이다. 프리미엄 백신의 개념과 범위, 종류 등을 살펴보면서 연구의 방향을 설정했다. 프리미엄 백신의 명확한 정의가 없으므로, 자체적으로 범위를 정하고 그에 따라 분석대상을 정하는 과정이 필요했다. 그리고 프리미엄 백신의 글로벌 시장 동향을 살펴보면서 분석대상으로 정한 백신의 필요성에 대해 우선 검토하였다.

두 번째는 주요 프리미엄 백신들의 특징과 개발 과정에 대해 사례분석을 했다. 분석대상이 된 백신은 폐렴구균, 대상포진, 자궁경부암, 로타바이러스 백신 4가지이다. 주요 백신의 사용 현황, 핵심 기술, 개발 동향 등을 조사하고 각 백신의 개발 과정을 확인했다. 개발 과정 조사는 신약 가치사슬 단계에 따라 연구, 임상, 허가, 제조 분야로 구분하여 진행했다.

세 번째는 주요 프리미엄 백신들의 특성과 개발 과정에서 시사점을 찾고자 했다. 여러 프리미엄 백신들의 개발 과정에서 나타나는 공통점과 고유특징을 찾고, 그 의미를 분석했다. 그리고 백신 개발 과정의 특성 분석을 위해 개발에 필요한 시간과 비용, 기술의 원천, 제휴와 협력 등 확인하고 개발 과정에서의 기술혁신이 어떠한 방향으로 일어나는지를 확인했다. 이러한 과정을 통해 백신 별로 개발에 성공할 수 있었던 요인을 도출해 보았다.

마지막으로 프리미엄 백신들의 개발 과정에서 얻은 시사점을 바탕으로, 기업들이 백신 개발에 필요한 전략을 제시하였다. 더불어 국내 백신산업의 육성과 글로벌화를 위해 필요한 정부의 정책적 지원 방안들을 제안했다.

〈그림 1-1〉 연구의 구성



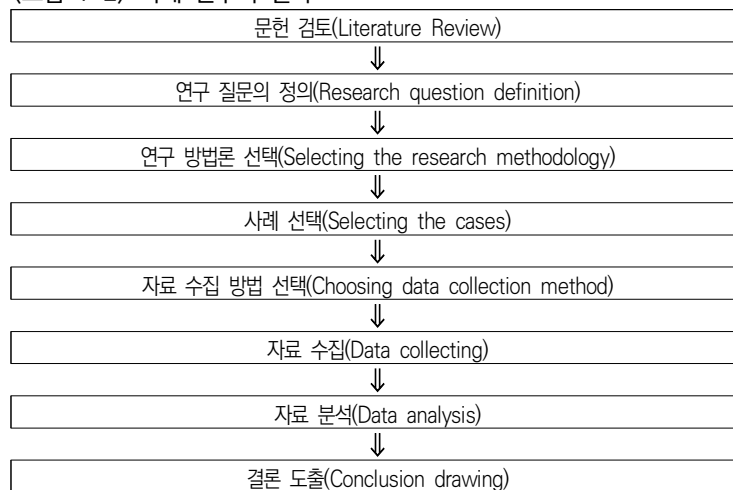
3. 연구 방법

본 연구의 목적은 주요 프리미엄 백신 개발의 성공 요인을 분석하여 정책적 시사점을 도출하는 데 있다. 글로벌 백신 시장에서의 성공적으로 허가를 받고 판매되고 있는 백신들을 선정하여 이 제품들이 개발되는 과정을 가치사슬별로 구분하여 분석하고 각 단계의 핵심적인 성공 요인들이 무엇인지, 그리고 이러한 성공 요인을 위해 기업이 어떠한 전략을 가졌는지를 분석했다. 이를 위한 연구 방법으로는 백신의 개발 과정 분석을 위한 사례 연구(Case Study) 방법과 시장 분석을 위한 문헌 고찰 연구를 진행했다.

1) 사례 연구

프리미엄 백신의 개발 과정에 대한 분석은 소수의 사례를 집중적이고 심층적으로 분석하는 사례 연구 방법론을 적용했다.²⁾ 9개 프리미엄 백신 개발 사례를 조사하는 과정에서 나온 자료들을 정성적으로 분석했다. 사례연구 방법론은 대표적인 질적 연구(Qualitative Research)의 하나로, Best Practice 등의 실제로 발생한 사건을 평가하면서 주제에 대해 폭넓게 논의할 수 있다는 장점이 있다.³⁾ 사례 연구는 일반적으로 8개 단계로 진행된다.⁴⁾

〈그림 1-2〉 사례 연구의 절차



출처: Stuart(2002)

사례 연구에서 연구 방법과 자료 수집은 연구 질문에 기반을 두어야 하는데, 이 단계가 연구의 방향을 결정하는 가장 중요한 단계가 된다.⁵⁾ 연구 주제에 대해서 누가(Who), 무엇을(What), 언제(When), 어디서(Where), 왜(Why), 어떻게(How)라는 질문을 던지게 된다. 본 연구의 백신 개발 과정 분석도 백신의 초기 연구, 비임상, 임상, 제조, 허가, 판매로 이어지는 백신의 가치사슬(Value Chain)에 따라 이들 6가지 질문에 대한 답을 찾는 방식으로 진행했다.

사례 연구는 목적에 따라 탐색적(Explorative) 사례 연구, 설명적(Explanative) 사례 연구, 기술적(Descriptive) 사례 연구 3가지로 구분된다. 탐색적 사례 연구의 목적은 후속 연구를 위한 질문과 가설들을 정의하거나 원하는 연구 절차의 타당성을 결정하는 것이다. 설명적 사례 연구는 인과 관계를 기반으로 자료를 구성하여 사건이 어떻게 일어났는지 설명하는 것이고, 기술적 사례 연구는 문맥 내의 현상에 대한 완전한 설명 제시를 목적으로 한다.

또한 연구자의 관심 대상에 따라, 사례가 내포하는 특성, 정보, 지식 또는 시사점에 관심을 두는 내재적(Intrinsic) 사례 연구와 연구자가 관심을 가지는 사회 현상을 이해하기 위한 수단으로의 도구적(Instrumental) 사례 연구, 특정 문제에 대한 광범위한 이해를 끌어내기 위해 여러 사례를 동시 또는 순차적으로 연구하는 집합적(Collective) 사례 연구로 구분될 수도 있다.⁶⁾ 그러므로 여러 사례를 분석하여 프리미엄 백신 개발의 시사점을 찾는 방식인 본 연구는 기술적 사례 연구, 내재적 사례 연구라 볼 수 있다. 그리고 총 9개의 사례를 연구하면서 공통점과 차이점을 확인하는 형태로 진행되었기 때문에, 여러 사례를 분석하는 다중사례연구의 형태이다.

그리고 본 연구는 신제품 개발(New Product Development, NPD)의 성공사례 연구라 할 수 있다. NPD는 신제품 그 자체보다는 신제품을 지속적으로 출시하기 위한 전략과 이를 프로세스라고 정의할 수 있다. 새로운 프리미엄 백신의 개발 과정에 대한 분석은 백신 가치사슬(Value Chain)의 단계에 따랐다. 후보물질 발굴 등의 기초 연구 단계부터 임상시험, 허가, 제조, 판매 단계

2) Jan Dui(2008)

3) McCutcheon(1993)

4) Stuart(2002)

5) Yin(2003)

6) Stake(1995)

에서 백신들이 어떻게 개발되고 판매되는 과정을 조사했다.

백신 개발의 첫 단계인 초기 연구 단계는 주로 해외 논문, 국내외 서적, 기업 소개 자료 등에서 자료를 찾았으며, 주로 백신 개발의 배경과 주요 인물을 조사했다. 임상시험 단계는 기본적으로 임상시험 정보를 사전에 등록하는 미국의 Clinicaltrials.gov DB를 참조했다. 여기에 추가로 미 FDA의 BLA 제출 자료와 기업들이 임상시험 후 결과를 발표한 보도 자료들도 참고했다.

백신의 제조 현황은 기업들의 홈페이지를 참고하여 제조시설을 확인하고, 여기에서 백신 제조시설이 어디인지를 찾았다. 미 FDA GMP 인증을 받은 자료들은 미 FDA 홈페이지 등을 통해 확인했다. 어떤 제품이 어디에서 생산되는지는 비공개 자료이기 때문에, 대부분 언론보도나 정부 기관, 국제기구 등의 홈페이지를 참고하여 추정했다.

2) 문헌 고찰

백신 개발과정의 사례 연구와 별도로, 백신 시장과 기업에 대한 분석은 주로 문헌 고찰을 통해 이루어졌다. 논문검색 사이트(DBpia, RISS), 원내 구독 중인 해외 Database, 기업 사이트 등에 온라인 접속·검색과 자료집의 유료 보고서 구매를 통해 자료를 수집했다. 해외 산업 분석보고서에는 시장 동향과 제품별 매출액 및 전망, 지역별 시장에 대한 분석이 포함되어 있어서 다수 인용하였다. 대부분 자료는 수집 후 그대로 사용하지는 않았으며, 조사 내용에 맞게 수정, 번역 및 재가공하여 사용했다.

그 외에 프리미엄 백신과 관련된 국내·외 연구보고서, 학술 자료, 기업 분석 자료, 홈페이지 자료 등도 수집하여 검토했다. 주로 사용한 시장분석 데이터베이스는 EvaluatePharma DB였다. 그 외에도 UN Comtrade DB, Frost & Sullivan, NICE신용평가정보 Kis-value tool III 등을 사용했다.

백신을 개발한 기업의 변화 과정과 백신 개발 배경에 대해서도 조사했다. 기업들의 홈페이지와 구글 검색을 통한 언론보도 자료를 기본으로 했으며, 기업 경영 자료들은 기업들의 연차보고서(Annual Report)를 참고했다. 2000년 이전 기업 자료들은 해외 기관과 개인 홈페이지, 백신 관련 도서 등을 추가로 활용했고, 기업 M&A와 기술협력 등은 언론보도 자료를 확인하여 정리했다.

<그림 1-3> 프리미엄 백신의 개발과정 분석의 틀



4. 연구 대상

본 연구에서는 프리미엄 백신 시장에서 중요하게 간주되는 제품들을 대상으로 심층적 분석하고자 했다. 시장에서의 중요성을 백신의 매출액이나 매출량 등을 기준으로 삼을 수 있으나, 가격이 중요시되는 프리미엄 백신의 특성상 글로벌 매출액이 높은 백신을 분석대상으로 했다.

2021년 COVID-19 백신을 제외하고 글로벌 백신 시장의 질환별 매출액이 가장 높은 백신은 계절독감 백신이었다. 그다음 높은 매출액을 보인 백신은 폐렴구균, 자궁경부암, 대상포진의 순이었다. 따라서 프리미엄 백신의 특성 분석과 개발전략 연구의 대상으로는 폐렴구균 백신, 자궁경부암 백신, 대상포진 백신, 로타바이러스(소아장염) 백신을 선정했다.

수막염균 백신도 매출액이 높고 여러 제품이 출시되어 있어 검토했으나, 그 종류가 너무 다양하여 별도의 연구가 필요하다고 보고 제외했다. COVID-19 백신도 프리미엄 백신의 정의에 맞지 않다고 판단하고 대상에서 제외했다.

〈표 1-1〉 2021년 글로벌 백신 판매 순위(COVID-19 백신 제외, 매출액 기준)

| 순위 | 백신 종류 | 주요 백신 | 매출액(백만 달러) |
|----|------------------|---------------------------------|------------|
| 1 | 계절독감 | Fluzone, FluLava, Fluad, GC Flu | 6,790 |
| 2 | 폐렴구균 | Prevnar13, Pneumovax, Synflorix | 6,766 |
| 3 | 자궁경부암(HPV) | Gardasil, Cervarix | 5,929 |
| 4 | 대상포진 | Shingrix | 2,369 |
| 5 | DTaP, Hib&polio | Pentacel | 2,556 |
| 6 | 소아장염(Rotavirus) | RataTeq, Rotarix | 1,552 |
| 7 | 수막염균 A,C,W-135&Y | Menactra, Menveo, Nimenrix | 1,346 |
| 8 | DPT | Boostrix, Adacel | 1,295 |
| 9 | 수막염균 B | Bexsero, Trumenba | 1,121 |
| 10 | 수두(Varicella) | Varivax, Varicella Vaccine | 796 |

자료 : Evaluate Pharma DB를 기반, 저자 분석

제2장

프리미엄 백신 시장 분석

| | |
|------------------|----|
| 1. 프리미엄 백신이란? | 10 |
| 2. 프리미엄 백신 개발 기업 | 15 |
| 3. 폐렴구균 백신 시장 | 20 |
| 4. 대상포진 백신 시장 | 26 |
| 5. 자궁경부암 백신 시장 | 34 |
| 6. 로타바이러스 백신 시장 | 41 |

1. 프리미엄 백신이란?

1.1 프리미엄 백신의 정의

프리미엄 백신(Premium Vaccine)의 정의는 명확하지 않다. 사전적으로 '프리미엄'이라는 뜻은 '일정한 가격, 급료 따위에 여분을 더하여 주는 금액'으로 정의된다.⁷⁾ 하지만, 프리미엄 백신이라는 용어는 글로벌 시장에서 통용되는 것은 아니고 국내에서만 제한적으로 사용된다. 국내 언론보도에서는 2007년 MSD의 가다실⁸⁾이 국내에 들어오면서 처음 사용된 것으로 확인되었다.⁸⁾

일반적으로 프리미엄 백신이라는 용어는 국가필수백신에 포함되지 않고 대부분 비급여로 되어 있어, 백신 접종자들이 비용을 부담하는 큰 고가(高價)의 백신들을 의미하는 것으로 사용되고 있다. 그 외에도 최신 기술로 개발된 첨단 백신 또는 고품질의 백신을 지칭하는 것으로 쓰이는 경우도 많았다. 특정 질병의 예방을 위해 비교적 최근에 개발된 백신들이 여기에 속한다.

프리미엄 백신은 고부가가치(High Value-added) 백신과 같은 의미로 사용되기도 했다. 2021년 시작된 국내 글로벌백신기술선도사업단에서도 추진 개발 기술의 구분을 신속범용 백신·고부가가치 백신·기반 기술로 나누면서, 고부가가치 백신과 프리미엄 백신을 같은 의미로 사용했다.⁹⁾ 여기서 고부가가치 백신은 필수예방접종 외에 추가로 사용되는 기타 예방접종 백신을 의미하는데 폐렴구균, HPV, 대상포진, 수막구균 백신 등이 포함된다.

국내 언론들도 프리미엄 백신이라는 용어를 자주 사용하고 있다. 그뿐만 아니라 국내 백신 개발 기업들도 자체 파이프라인에 대해서 프리미엄 백신이라는 용어를 사용하는 것을 볼 수 있다. 여기서 주로 언급되는 백신은 대상포진, 자궁경부암, 소아장염(로타바이러스), 수두, 폐렴구균 백신 등이었다.¹⁰⁾

본 보고서에서는 편의상, 프리미엄 백신을 '국가필수무료백신 이외에 추가적인 면역 형성이 필요하여 사용되는 고품질, 고부가가치의 백신'으로 정의했다. 따라서 아직 시판되지 않고 개발 중인 백신(미충족 백신)은 제외했다.

7) 표준국어대사전

8) 이데일리(2009.4.9.)

9) MEDIGATE(20225.13)

10) 이데일리(2017.10.20)

1.2 프리미엄 백신의 종류

프리미엄 백신의 정의에 따라, 프리미엄 백신으로 간주할 수 있는 종류는 대상포진(HZV), 수막구균(MCV4), 로타바이러스(RV), 결핵(BCG, 경피용) 백신 등이 있다. 여기에 성인용으로 많이 사용되고 있는 폐렴구균(PCV, PPSV), 사람유두종 바이러스(HPV), A형 간염(HepA) 백신들이 포함될 수 있다.

2022년 기준으로 국내에 유통되고 있는 백신은 27개 종류가 있는데, 그중에서 20개가 국가 예방접종에 포함되어 있다.¹¹⁾ 이 중에서 본 연구에서는 폐렴구균 백신과 HPV 백신을 프리미엄 백신에 범주에 넣었다.¹²⁾

〈표 2-1〉 국내 유통 중인 국가예방접종 백신 현황(2022년 2월 기준)

| 구분 | 백신 종류 | 분류 | 제조·수입사 | |
|----------------|---------------------|------------|----------------------|--------------|
| 국가 예방 접종 | BCG(피내용) | 생백신 | (주)엑세스파마 | |
| | B형간염(유전자재조합) | 사백신 | SK바이오사이언스, LG화학 | |
| | DTaP | 사백신 | 보령바이오파마 | |
| | 플리오(IPV) | 사백신 | 보령바이오파마 | |
| | DTaP-IPV | 사백신 | Sanofi, GSK, 보령바이오파마 | |
| | DTaP-IPV/Hib | 사백신 | Sanofi, GSK | |
| | Td | 사백신 | (주)엑세스파마, 녹십자 | |
| | Tdap | 사백신 | Sanofi, GSK | |
| | MMR | 생백신 | MSD, GSK | |
| | 일본뇌염 | | 사백신 | 녹십자, 보령바이오파마 |
| | | | 생백신 | 글로박스(주) |
| | 수두 | 생백신 | 녹십자, SK바이오사이언스, 보란파마 | |
| | Hib | 사백신 | LG화학 | |
| | A형간염(소아용) | 사백신 | GSK, MSD, 보령바이오파마 | |
| | 폐렴구균(단백결합) | 사백신 | Pfizer, GSK | |
| | 폐렴구균(23가다당질) | 사백신 | MSD | |
| | HPV | 사백신 | MSD, GSK | |
| | 장티푸스 | 사백신 | 보령바이오파마 | |
| 신증후군출혈열 | 사백신 | 녹십자 | | |
| 인플루엔자 | 사백신 | 다수 | | |

출처: 질병관리청 예방접종도우미

※프리미엄 백신은 볼드체로 표시

11) 결핵(BCG, 피내용), B형 간염, DTaP, Td, Tdap, IPV, DTaP-IPV, DTaP-IPV/Hib,

국내에 유통되고 있는 백신 중 국가 예방접종에 포함되지 않은 제품은 9개가 있다.¹³⁾ 본 연구에서는 일본뇌염(생백신), 로타바이러스 백신, 대상포진, HPV9, A형간염(성인용), 수막구균 백신을 프리미엄 백신으로 구분했다.

〈표 2-2〉 국내 유통 중인 국가예방접종 미포함 백신 현황(2022년 2월 기준)

| 구분 | 백신 종류 | 분류 | 제조·수입사 |
|--------------------------|-------------------|------------|----------------------------------|
| 국가 예방 접종 미포함 백신 | BCG(경피용) | 생백신 | (주)한국백신 |
| | DTaP-IPV/Hib-HepB | 사백신 | Sanofi |
| | 일본뇌염 | 생백신 | Sanofi |
| | 로타바이러스 | 생백신 | MSD, GSK |
| | 대상포진 | 생백신 | MSD, SK바이오사이언스 |
| | HPV9 | 사백신 | MSD |
| | A형간염(성인용) | 사백신 | GSK, Sanofi, MSD, 보령바이오파마 |
| | 수막구균 | 사백신 | GSK, Sanofi |
| | 장티푸스(경구용) | 생백신 | 대웅제약 |

출처: 질병관리청 예방접종도우미

※프리미엄 백신은 볼드체로 표시

대상포진은 수두-대상포진바이러스(Varicella-zoster virus, VZV)에 감염 후 후근신경절에 잠복하던 바이러스가 재활성화되어 발생하는 질환이다.¹⁴⁾ 주된 증상으로는 신경통이며, 생백신 2종과 사백신 1종이 사용되고 있다.

로타바이러스는 영유아에서 발생하는 위장관염의 흔한 원인으로, 감염 시 구토·설사·발열·복통 등의 증상이 나타난다.¹⁵⁾ 우리나라에서 사용되는 로타바이러스 백신으로는 경구용 생백신인 로타텍과 로타릭스 2가지가 있으며, 국내 SK바이오사이언스도 로타바이러스 백신을 개발 중에 있다.

결핵은 결핵균(Mycobacterium Tuberculosis)에 의한 감염질환으로 폐뿐만 아니라 흉막, 림프절, 복부, 골 및 관절, 중추신경계 등 신체의 여러 부분을

Hib, 폐렴구균, MMR, 수두, 일본뇌염(불활성화), 일본뇌염(약독화), A형 간염, HPV, 인플루엔자

12) 프리미엄 백신의 구분은 저자의 개인적인 견해이며, 명확한 구분은 없음

13) 결핵(BCG, 피내용), B형 간염, DTaP, Td, Tdap, IPV, DTaP-IPV, DTaP-IPV/Hib, Hib, 폐렴구균, MMR, 수두, 일본뇌염(불활성화), 일본뇌염(약독화), A형 간염, HPV, 인플루엔자

14) 질병관리청 홈페이지

15) 질병관리청 홈페이지

침범하는 질환이다. 주로 발열, 체중감소, 야간발한 등의 전신 증상이 있으며, 폐결핵의 경우는 기침, 가래, 객혈 등의 호흡기 증상이 생긴다. 경피용과 피내용이 있는데, 우리나라는 경피용에 대해서는 접종 비용을 지원하지 않는다.

폐렴구균은 폐렴, 중이염, 수막염 등을 일으키는 원인균 중의 하나로 건강한 성인들에게는 증상이 없으나 면역력이 약한 노년층이나 영유아들에게는 치명적일 수 있다.¹⁶⁾ 현재는 23가 다당질 백신과 10가, 13가 단백접합 백신이 사용되고 있다.

사람유두종바이러스(HPV)는 생식기 감염을 일으키는 가장 흔한 병원체 중의 하나로, 지속적인 HPV 관련 암(자궁경부암, 외음부암, 항문암, 두경부암 등)과 그 전암병변, 생식기 사마귀, 재발성 호흡기 유두종증 같은 질환을 유발할 수 있다.¹⁷⁾ HPV 백신은 일반적으로 자궁경부암 백신으로 알려져 있으며, 서바릭스, 가다실(4가), 가다실9(9가)가 있다.

수막구균 감염증은 수막구균(*Neisseria Meningitidis*)에 의한 급성 감염병으로 수막염과 패혈증을 일으키는 중증 질환으로, 수막구균 감염증은 예방접종을 통해 예방할 수 있다.¹⁸⁾ 필수예방접종 대상 감염병에는 포함되지 않지만, 수막구균 감염 위험이 큰 대상자에게 접종이 권고되고 있다. 백신으로는 GSK 멘비오(Menveo)와 Sanofi 메낙트라(Menactra)가 있다.

A형간염은 A형간염 바이러스(Hepatitis A virus, HepA)에 의하여 발생하는 감염으로 환경 및 위생개선과 적절한 조치로 예방할 수 있다. 12~23개월의 모든 소아에 대해서 예방접종이 이루어지고 있다. 성인의 경우는 고위험군에 대해서만 무료로 예방접종이 실시되고 있다.

일본뇌염은 일본뇌염 바이러스(Japanese Encephalitis Virus)에 의한 인수공통감염병으로 작은빨간집모기에 의해 감염되어 뇌염을 일으키는 질환으로 사백신과 생백신 모두 사용되고 있다. Sanofi의 이모젯(Imojev)은 베로세포(Vero Cell) 배양법을 사용한 생백신으로, 다른 백신에 비해서 안전성이 높고 2회 접종이라 수요가 높다. 국내에서 비급여로 접종이 되고 있어, 프리미엄 백신의 분류에 포함하였다.

16) 질병관리청 홈페이지

17) 질병관리청 홈페이지

18) 질병관리청 홈페이지

1.3 프리미엄 백신의 특징

프리미엄 백신의 가장 큰 특징은 높은 가격에 있다. 2022년 2월을 기준으로 대상포진 백신인 조스타박스주의 평균 가격은 165,969원, 사람유두종 바이러스 백신인 가다실9프리필드시린지의 평균 가격은 211,757이다. 거기에 2~3회 접종이 필요하므로 실제 접종 비용은 더 비싸다.¹⁹⁾ 이런 높은 가격은 백신이 비교적 최근 기술로 개발되어 제조 원가가 높는데다 대부분 비급여로 되어 있어 본인이 접종 비용을 부담해야 하기 때문이다.

프리미엄 백신을 개발하고 판매하고 있는 기업들은 Pfizer, GSK, MSD, Sanofi 등 대부분 글로벌 제약사들이다. 글로벌 제약사들이 개발한 이 백신들은 아직 다수의 특허가 남아 있어 다른 기업들은 시장에 들어올 수 없는 구조이다. 한국의 비롯한 여러 국가의 로컬 백신기업들이 필수예방백신 시장을 중심으로 판매하고 있는 것과는 구조적으로 다른 상황에 있다.

프리미엄 백신의 또 다른 특징은 소아들을 주 대상으로 필수예방접종 백신들과는 달리 성인들을 대상으로 한 추가 백신이 많다는 점이다. 인구 고령화에 따라 면역이 약한 노인들의 수가 많아지면서, 고령층의 백신 수요도 늘어나고 있다. 특히 폐렴구균 백신, 대상포진 백신, 자궁경부암 백신 등의 접종은 성인들에게 적극적으로 권고되고 있다.

그리고 높은 가격, 글로벌 유통망 독점, 성인 중심의 접종의 특징의 결과로 프리미엄 백신의 주요 판매지역이 미국, 유럽 등의 선진국 시장에 집중되어 있다. 예를 들어, 폐렴구균 백신인 프리베나13의 경우에는 2021년 매출액의 약 51%가 미국, 12%가 유럽에 집중되어 있었다.²⁰⁾

〈표 2-3〉 프리미엄 백신과 일반 필수예방접종 백신의 비교

| 순위 | 프리미엄 백신 | 필수예방접종 |
|-------|--------------|------------------|
| 판매 가격 | 높은 가격 | 무료 또는 낮은 가격 |
| 판매 기업 | 글로벌 제약사 | 글로벌 제약사 + 로컬 제약사 |
| 접종 대상 | 성인 위주(소아 포함) | 소아 위주(성인 포함) |
| 판매 지역 | 미국, 유럽 등 선진국 | 전 세계 대부분 국가 |

자료: 저자 분석

19) 건강보험심사평가원 홈페이지

20) EvaluatePharma DB

2. 프리미엄 백신 개발 기업

2.1 주요 기업

주요 프리미엄 백신 연구의 대상인 폐렴구균, 대상포진, 자궁경부암, 로타바이러스 백신을 개발하고 판매하고 있는 곳은 MSD, GSK, Pfizer 3개 기업이다. 특히 MSD와 GSK는 여러 제품을 경쟁적으로 출시하면서 시장에서 주도하고 있고, Pfizer는 폐렴구균 백신 시장에서만 주로 활동 중이다. 이들 기업의 백신 사업에 대해 간략히 살펴보았다. 여기에 Sanofi도 MSD와 오랫동안 백신 사업 협력을 하고 있고 현재 다양한 프리미엄 백신을 개발하고 있어 주요 기업에 포함했다.

〈표 2-4〉 프리미엄 백신 개발 기업과 품목

| 기업명 | 폐렴구균 | 대상포진 | 자궁경부암 | 로타바이러스 |
|--------|--------|-------|-------|--------|
| Pfizer | 프리베나 | | | |
| MSD | 백스누번스 | 조스타박스 | 가다실 | 로타텍 |
| Sanofi | (개발 중) | | | |
| GSK | 신플로릭스 | 싱그릭스 | 서바릭스 | 로타릭스 |

출처: 저자

2.2 GSK

GSK의 2021년 전체 매출액은 341억 파운드(약 411.7억 달러²¹⁾)였다. 이 중에서 백신 사업 분야의 매출액은 68억 파운드(약 82.0억 달러)로 전체 매출의 19.9%에 해당한다. GSK의 백신 사업은 100년에 가까운 역사를 가지고 있는데, 초기에는 디프테리아, 소아마비, 홍역(Measles) 백신 등을 생산했다. 현재에는 대상포진 백신인 싱그릭스, 수막구균(Invasive Meningococcal Disease, IMD) 백신인 백세로(Bexsero)와 멘비오(Menveo), 독감 백신 플루아릭스(Fluarix) 등이 주요 제품이다. 2021년 기준으로 전 세계에 12개 백신 제조시설을 보유 중이며, 연간 7억 6,700만 도즈를 생산하여 제공할 수 있는 제조 역량을 가지고 있다.²²⁾

21) 1파운드(£) = 1.21달러(\$) 기준

22) GSK(2022)

GSK는 2021년 말 기준, 21개 백신 파이프라인을 가지고 있으며 이 중 16개가 2/3상에 있다.²³⁾ 이 중에서 프리미엄 백신군에 포함될 수 있는 것은 14개로, 기존 백신의 적응증 확대나 효능 향상을 목적으로 하는 연구와 바이러스 등 병원균 연구가 많다. 그리고 여러 기업과의 협력을 통해 면역증강제를 사용한 단백질 기반의 COVID-19 백신도 개발하고 있으며, 감염병균 연구도 활발히 진행 중이다. 연구가 진행 중인 병원균(Pathogen)에는 황색포도상 구균(*Staphylococcus aureus*), 클로스트리듐 디피실리균(*Clostridium difficile*), 클렙시엘라균(*Klebsiella pneumoniae*), 시겔라균(*Shigella*) 등이 있다.

2023년까지 새로운 백신 후보에 관한 5가지 개념증명(Proof of Concept) 연구의 완료를 목표로 하고 있다. 뇌수막염 백신과 RSV 백신 개발을 포함하여 다수의 프리미엄 백신을 출시할 예정이다.²⁴⁾ 2021년에 2세대 뇌수막염 ABCWY 백신과 폐렴간균(*Klebsiella pneumoniae*), 거대세포바이러스(Cytomegalovirus, CMV), 신종 수두 백신 후보에 대한 임상을 시작했다.

2026년까지 노인을 대상으로 하는 호흡기 세포융합 바이러스(Respiratory Syncytial Virus, RSV) 백신도 출시할 예정이다. GSK는 RSV 백신 개발에 많은 투자를 하고 있지만 임신부 대상의 임상시험이 안전성 문제로 중단되면서, Pfizer, AstraZeneca&Sanofi, MSD 등과의 경쟁에서 어려움을 겪을 것으로 예상된다.²⁵⁾

〈표 2-5〉 GSK의 주요 프리미엄 백신 파이프라인

| 임상 3상 | 임상 2상 | 임상 1상 |
|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|
| <i>Bexsero Infants (US)</i> | <i>Staphylococcus aureus</i> | <i>Clostridium difficile</i> |
| <i>Menveo liquid</i> | <i>Shigella</i> | <i>Klebsiella pneumoniae</i> |
| <i>Rotarix liquid (US)</i> | Therapeutic HBV | Cytomegalovirus |
| MenABCWY (1st gen) | MenABCWY (2nd gen) | |
| RSV older adults | Varicella new strain | |

자료: GSK(2022), 저자 수정

※이탤릭체는 기 시판된 백신의 개량 연구

23) GSK(2022)

24) GSK(2022)

25) BioSpectator(2022.2.21)

2.3 MSD

MSD²⁶⁾는 소수의 백신 포트폴리오에도 불구하고 프리미엄 백신 시장에서 상업적 성공을 거두면서, 시장에서 독보적인 위치를 구축해 왔다. 최근에는 이미 출시된 기존 백신 제품들의 접종 확대를 통한 매출 증대 전략을 추진 중이며, 추가적인 백신 파이프라인을 확보를 위해 노력하고 있다. 2019년 이후 출시된 백신으로는 가다실9, 백스누반스, 영유아 6가 혼합 백신인 박셀리스(Vaxelis), 에볼라 백신인 에르베보(ERVEBO)가 있다.

2021년 MSD의 매출액은 약 487.0억 달러이다. 그중에서 제약 사업이 427.5억 달러로 87.8%에 해당한다. 가장 매출이 높은 의약품은 키트루다(Keytruda)로 171.9억 달러였고, 그다음이 자궁경부암 백신인 가다실/가다실9로 56.7억 달러였다.²⁷⁾ 2021년 백신 매출액은 약 132.8억 달러로 제약 부분 매출의 약 31%에 해당한다. 2021년 매출액의 25.1%인 약 122억 달러를 R&D에 투자했다. 현재 3개 백신 후보물질이 파이프라인에 있으며, 거대세포 바이러스 백신과 성인 폐렴구균 백신((V116)이 임상 3상에 있다.²⁸⁾

MSD 프리미엄 백신들의 특징은 대부분 다가·혼합 백신으로 개발이 되었다는 점이다. 다가·혼합 백신은 백신의 효율성을 높이는 중요 전략이다. 백스누반스는 프리베나13과 비교해 15가 백신으로 개발되었고, 가다실도 2가 서바릭스와 달리 4가와 9가로 개발되었다. 또한 로타텍도 1가의 로타릭스와 달리 5가로 개발되면서 차별화되었다. MSD는 다가·혼합 백신을 개발하고 제조하는 데 있어서 다른 기업들과 비교해 우위를 보이고 있다.

그리고 MSD는 경쟁 기업인 GSK나 Sanofi 등과 달리 프리미엄 백신 중심으로 제품을 개발하여 유럽과 미국 시장을 집중적으로 공략하고 있다. 고가의 프리미엄 백신의 특성상 고소득 국가의 성인들을 중심으로 접종이 이루어지기 때문에, 이들 고소득 국가에서의 시장 확보와 마케팅에 주력하고 있다. 상대적으로 공공 조달시장 등을 통한 저개발국가들에 대한 판매 비중은 낮은 편이다. 그리고 이들 시장의 수요에 맞는 질환에 대한 백신 개발에 적극적이다.

26) MSD는 현재 미국과 캐나다에서만 Merck라고 불리며, 이외의 국가에서는 MSD로 불리는데 본 보고서에서는 편의상 MSD로 통일하여 사용했다.

27) MSD(2022)

28) MSD 홈페이지

2.4 Pfizer

2021년 Pfizer의 매출액은 약 812.9억 달러이다. COVID-19 백신 개발의 성공으로 2020년 416.5억 달러보다 95% 증가했다. COVID-19 백신인 Comirnaty의 매출이 367.8억 달러로 가장 높았고, 다음으로 높은 매출을 기록한 백신은 프리베나로 52.7억 달러였다.²⁹⁾ 향후 Pfizer의 프리미엄 백신 사업은 2021년에 프리베나2가 FDA의 승인을 받았기 때문에, 이에 관한 추가 연구와 마케팅을 집중할 것으로 예상된다.³⁰⁾

COVID-19 백신을 제외하고 Pfizer의 주력 백신 R&D 분야는 폐렴구균 백신인 프리베나이다. 그 외에도 수막구균성(Meningococcal) 질병, 인플루엔자, 라임병(Lyme disease), C.difficile 백신, 호흡기세포융합바이러스(RSV) 등의 다양한 백신들을 개발하고 있다.

Pfizer가 주력하여 개발하고 있는 제품은 RSV 백신과 수막염균 백신이다. 특히 고령자용 RSV 백신은 2022년 3월 미국 FDA로부터 혁신치료제(Breakthrough)로 지정되면서 성공 가능성이 커졌다. 아직 RSV 백신을 개발한 제약사가 없으므로 RSV 백신 개발 성공은 Pfizer에게 또 다른 기회가 될 수 있을 것이다.³¹⁾

〈표 2-6〉 Pfizer의 주요 프리미엄 백신 파이프라인

| 물질명 | 단계 | 적응증 | 특징 |
|-------------|----|---|---------------------------------|
| PF-06425090 | 3 | Primary Clostridium difficile | 패스트 트랙 |
| PF-06928316 | 3 | 호흡기세포융합바이러스(RSV) (maternal, older adult) | 혁신치료제, 패스트 트랙(only maternal) |
| PF-06886992 | 3 | ABCWY 수막구균 (adolescent, young adults) | - |
| PF-06482077 | 3 | 폐렴구균 (pediatric) | 패스트 트랙, 혁신치료제 |
| PF-06842433 | 2 | 폐렴구균 (infants & children) | - |
| PF-06760805 | 2 | 침습성 B군 연쇄상구균 | 패스트 트랙 |
| PF-07307405 | 2 | 라임병 | 패스트 트랙 |

자료: Pfizer 홈페이지, 저자 수정

(2022.7월 28일 기준)

29) Pfizer Annual Review 2021

30) Pfizer 홈페이지

2.5 Sanofi

2021년 Sanofi의 매출액은 377.6억 유로(약 390억 달러)였으며 2020년 대비 4.1% 늘어났다. 이 중 백신 사업 매출액은 63.2억 유로(약 65억 달러)로 전체 매출의 약 16.7%에 해당한다.³²⁾ 2021년 매출액 대비 15%인 56.9억 유로(약 58억 달러)를 R&D에 투자했고, 이는 2020년 대비 약 3% 증가한 금액이었다.³³⁾ 백신 R&D에는 7.1억 유로(약 7.3억 달러)를 투자했다.

Sanofi의 백신 포트폴리오를 보면 대부분이 일반적인 필수백신이고, 프리미엄 백신으로 구분할 수 있는 제품은 뇌수막염/폐렴(Meningitis/Pneumonia) 백신 정도에 불과하다. 대표적인 프리미엄 백신으로는 메낙트라(Menactra)와 맨쿼디피(MenQuadfi)가 있다. 메낙트라는 치명적인 뇌수막염 중의 하나인 수막염균(A, C, Y, W-135)에 대한 최초의 4가 접합 백신으로 시장에서 사용할 수 있는 유일한 액제이며, 출시 이후 1억 도즈 이상이 판매되었다.³⁴⁾ 맨쿼디피는 새로운 완전 액체 형태의 4가 수막염균 접합 백신으로, 현재 유럽 시장을 목표로 하고 있다. 2020년 4월 미국에서 2세 이상의 사람들에게 승인되었다.

Sanofi는 프리미엄 백신 파이프라인을 확보를 위해 노력하고 있다. 2022년 8월 기준, Sanofi의 백신 파이프라인은 총 10개이다. 이 중에서 프리미엄 백신으로 분류될 수 있는 것은 뇌수막염(Meningitis) B 백신, 뇌수막염 ACYW 백신, RSV 생백신, RSV mAb 백신, 폐렴구균 백신 5개이다.³⁵⁾

〈표 2-7〉 Sanofi의 주요 프리미엄 백신 파이프라인

| 물질명 | 단계 | 종류 | 적응증 |
|------------|----|----------------|---------------------------------|
| Nirsevimab | 등록 | Anti-RSV mAb | Respiratory Syncytial Virus |
| MenQuadfi™ | 3 | 뇌수막염 ACYW 접합백신 | 뇌수막염(6주 이상) |
| SP0230 | 2 | 다중성분 백신 | 뇌수막염 B |
| SP0125 | 2 | 약독화 생백신 | Respiratory Syncytial Virus(유아) |
| SP0202 | 2 | 차세대 접합백신 | 폐렴구균 |

자료: Sanofi 홈페이지, 저자 수정

(2022.8월 기준)

31) 한경 Bio Insight(2022.3.25)

32) Sanofi(2022)

33) Sanofi(2022)

34) Sanofi(2022)

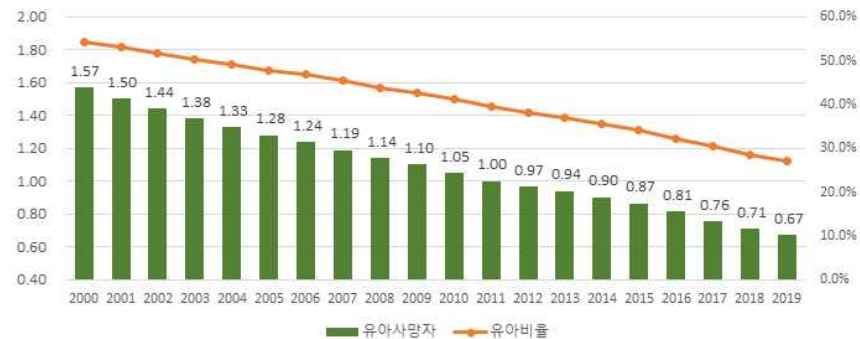
3. 폐렴구균 백신시장

3.1 질병 분석과 백신의 필요성

폐렴구균(*Streptococcus pneumoniae*)은 그람양성(Gram-positive) 연쇄상구균의 일종으로, 90여 개의 혈청형이 존재한다. 급성중이염, 폐렴, 균혈증 및 수막염 등의 침습성 감염을 일으키는 주요 원인균이다.³⁶⁾ 폐렴구균에 의한 침습성 감염은 영아와 소아, 70세 이상의 고령층에서 많이 발생하고 있다.

폐렴의 유병률과 이로 인한 사망률 증가는 글로벌 보건의로 측면에서 중요한 문제였다. WHO에 따르면 2019년 전 세계 5세 미만 유아 사망원인의 14%가 폐렴이었으며, 전체 사망원인 중 가장 높았다.³⁷⁾ 이에 따라 WHO는 UNICEF와 백신 접종을 통한 폐렴 예방과 치료에 집중하고 있으며, 2000년 이후 전 세계 폐렴으로 인한 유아 사망자는 지속해서 낮아지는 추세이다.

〈그림 2-1〉 폐렴으로 인한 세계 유아 사망자 수(백만 명)와 비율



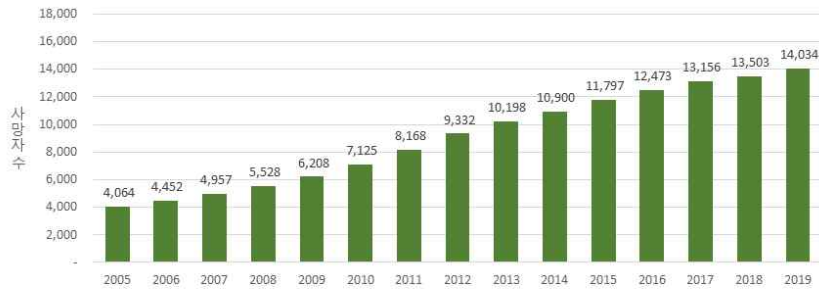
자료: IHME, Global Burden of Disease Study 사용 저자 분석

폐렴은 우리나라 2020년 사망원인 중 암, 심장질환에 이어 3번째로 높았다.³⁸⁾ 2020년 인구 10만 명당 폐렴으로 인한 사망인구는 43.3명으로 2010년 14.9명에서 3배 가까이 증가했다. 특히 2019년 70세 이상 고령자의 폐렴으로

35) Sanofi 홈페이지
 36) 질병관리청 예방접종도우미
 37) WHO(2021.11)
 38) 통계청(2021)

인한 사망자는 14,034명으로 2005년에 비해 3배 이상 증가했으며, 75세 이상의 폐렴 환자들의 폐렴구균으로 인한 감염 사망률은 평균 40%에 이른다.³⁹⁾

〈그림 2-2〉 국내 70세 이상 폐렴으로 인한 사망자 수

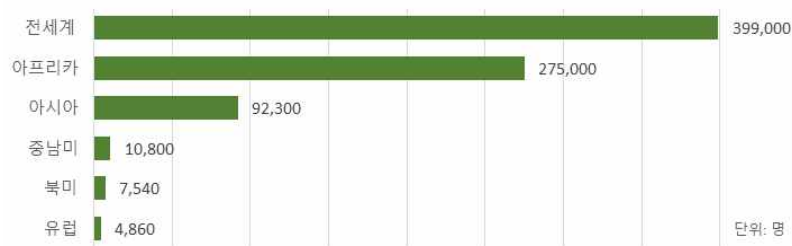


자료: IHME, Global Burden of Disease Study 사용 저자 분석 ※단위: 명

유병률 증가보다 더욱 심각한 문제는 폐렴구균으로 인한 치료가 주로 항생제 처방으로 이루어지고 있지만, 대부분의 폐렴구균이 기존 항생제에 내성이 생겼다는 점이다. 현재 유효한 항생제로는 레보플록사신(Levofloxacin), Mok시플로사신(Moxifloxacin) 등 몇 개에 불과하며, 이러한 이유로 폐렴구균은 치료보다는 백신 접종을 통한 질병의 예방이 더욱 중요하게 되었다.

폐렴구균 백신을 통한 소아 사망 예방 효과는 매우 높은 것으로 추정된다. Chen(2019)은 폐렴구균 백신 예방 효과 추정 연구에서 폐렴구균 백신의 적용 범위가 DTP3 백신 예방접종 수준에 도달한다면, 5세 미만 어린이 399,000명의 생명과 연간 5,460만 건의 폐렴 발생을 예방할 수 있을 것으로 보았다.⁴⁰⁾

〈그림 2-3〉 폐렴구균 백신 접종으로 예방 가능한 연간 사망자 수



출처: Chen(2019)

39) 송준영(2014)

40) Chen(2019)

3.2 폐렴구균 백신의 종류

폐렴구균은 백신 개발에 적용된 기술에 따라, 단백접합(Conjugate) 백신(PCV)과 다당질(Polysaccharide) 백신(PPSV)으로 구분할 수 있다. 단백접합 백신은 단백질 운반체를 다당류와 결합한 복합체를 항원으로 하고, 다당질 백신은 세균 세포벽의 다당류를 항원으로 한다. 단백접합 백신에는 10가, 13가, 15가, 20가가 있는데, 10가와 13가는 영유아를 대상으로 하고 15가와 20가는 19세에서 64세 사이의 성인을 위한 백신으로 주로 사용된다.

대표적인 단백접합 폐렴구균 백신에는 Pfizer의 프리베나13(Prevnar13)과 GSK의 신플로릭스(Synflorix)가 있다. 특히 프리베나13은 글로벌 폐렴구균 시장의 80% 이상을 점유하면서 시장을 주도하고 있으며, 2021년 매출액이 약 52.7억 달러로 COVID-19 백신을 제외하고 전체 백신 중에서 가다실(56.7억 달러)에 이어 2번째로 높은 매출액을 기록했다.⁴¹⁾

다당질 백신은 23가로 성인에게 접종하며, 상대적으로 가격이 저렴한 편이다. MSD의 뉴모백스23이 대표적인 다당질 백신이다. 국내에서는 65세 성인을 대상으로 다당질 백신을 무료로 접종하고 있다.

기존의 폐렴구균 백신 시장은 10가, 13가 단백접합 백신이 주도하고 있었다. 그러나 2021년 MSD의 15가 백신인 백스뉴반스가 미국 FDA에서 허가를 받았고, 비슷한 시기에 Pfizer의 20가 백신 프리베나가 미 FDA의 허가를 받으면서 향후 시장에 변화가 예상된다.

〈표 2-8〉 시판 중인 폐렴구균 백신의 종류

| 종류 | 다가 | 제품명 | 기업명 | FDA 허가 | 국내 허가 |
|------|-----|----------------------|--------|----------|-----------|
| 단백접합 | 10가 | 신플로릭스 (Synflorix) | GSK | - | 10.3.26 |
| 단백접합 | 13가 | 프리베나13 (Prevnar13) | Pfizer | '10.2.24 | '10.3.19 |
| 단백접합 | 15가 | 백스뉴반스 (VAXNEUVANCE) | MSD | '21.7.16 | - |
| 단백접합 | 20가 | 프리베나20 (Prevnar20) | Pfizer | '21.6.8 | - |
| 다당질 | 23가 | 뉴모백스23 (Pneumovax23) | MSD | '83.6.30 | '00.12.15 |

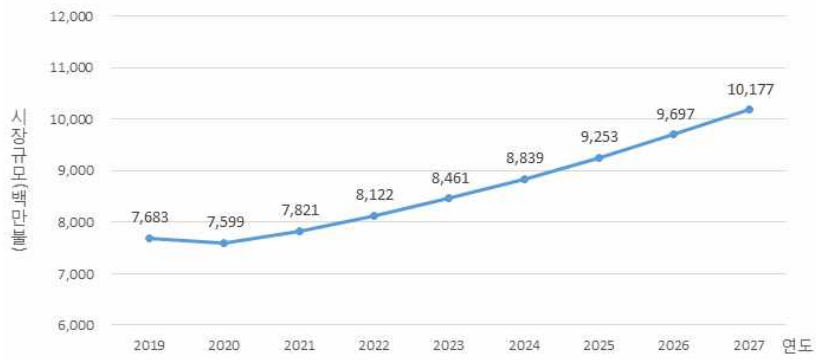
출처: 저자 조사

41) Drug Discovery&Development(2022.3.29)

3.3 폐렴구균 백신의 시장 규모

2021년 글로벌 폐렴구균 백신 시장 규모는 매출액 기준으로 78.2억 달러이다. 2027년 예상 시장 규모는 101.8억 달러로 연평균 성장률(CAGR)이 약 4.40% 정도로 예상된다.⁴²⁾

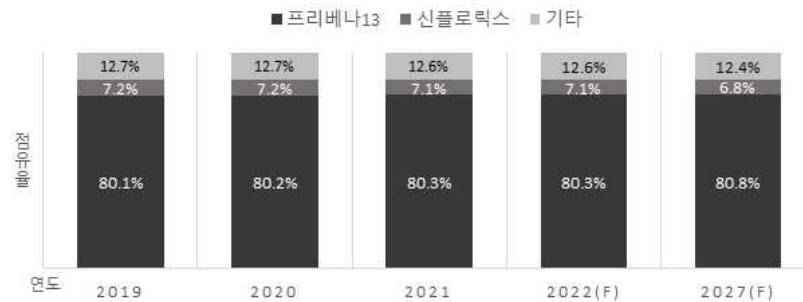
〈그림 2-4〉 폐렴구균 백신의 글로벌 시장 규모



자료: Mordor Intelligence(2022), 저자 수정

제품별로는 2021년 기준, Pfizer의 프리베나13가 전체 폐렴구균 백신 시장의 80.3%를 점유하고 있다. GSK 신플로릭스가 7.1%를 차지하고 있으나 점유율이 점차 낮아질 것으로 예상된다. 2021년 MSD와 Pfizer에서 2종의 백신이 신규 출시되면서 2022년 이후 시장 점유율의 변화가 주목된다.

〈그림 2-5〉 폐렴구균 백신의 시장 점유율 및 전망



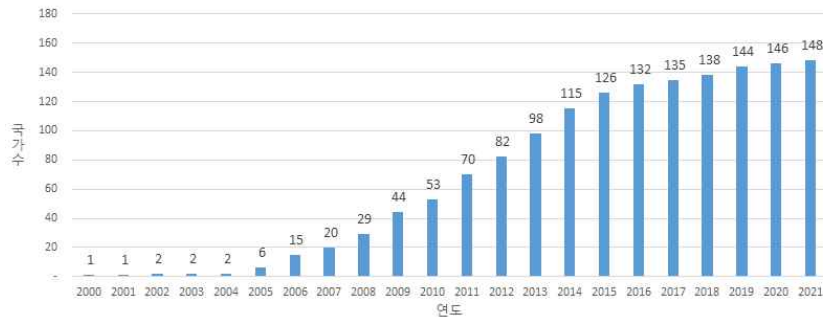
자료: Mordor Intelligence(2022), 저자 수정

42) Mordor Intelligence(2022)

폐렴구균 백신 시장의 지속적인 성장의 이유로는 전 세계적으로 폐렴의 유병률 증가, 여러 국가의 예방 프로그램 확대, COVID-19로 인한 백신 접종에 대한 긍정적 인식의 확산을 들 수 있다. 그중에서도 많은 국가들이 폐렴으로 인한 질병 치료의 부담을 줄이기 위한 예방접종 프로그램을 운영하고 있다는 점이 폐렴구균 시장 확대의 가장 큰 요인이라 할 수 있다. 우리나라에도 2014년 5월부터 폐렴구균 백신이 신생아소아 국가예방접종에 포함되었고, 만 2~59개월 유아에 대해 10가 또는 13가 백신을 3회 접종하고 있다.

폐렴구균 백신을 국가필수예방접종(National Immunization Program, 이하 NIP)으로 처음 도입한 국가는 2000년 미국이었다. 이후 폐렴 백신의 NIP 포함국가는 빠르게 증가하여 2021년 말 전체 194개국 중 76.3%인 148개국이 포함했으며, 18개국은 계획 중이다.⁴³⁾ 이 중 프리베나13(PCV13)이 114개국, 신플로릭스(PCV10)는 26개국에서 포함되어 있으며, 둘 다를 포함한 국가가 7개 있었다. 인도는 자국 백신인 Pneumosil(PCV10)을 사용한다.⁴⁴⁾

〈그림 2-6〉 폐렴구균 백신 NIP 포함국가 수



자료: WHO Immunization Data portal, 저자 편집

COVID-19도 폐렴구균 백신의 예방접종에 어느 정도 긍정적 영향을 줄 것으로 보인다.⁴⁵⁾ WHO도 2020년 4월에 폐렴구균, 인플루엔자, 백일해 등의 호흡기 질환의 예방이 중요성을 강조한 바 있고, 고령층과 호흡기 질환 환자들이 COVID-19에 취약하다는 점에서 백신 접종은 늘어날 것으로 예상된다.

43) WHO Immunization Data portal
 44) View-hub 홈페이지
 45) WHO(2019)

3.4 폐렴구균 백신의 개발 현황

2021년까지 폐렴구균 백신을 개발한 기업은 GSK, Pfizer, MSD, Serum Institute of India⁴⁶⁾가 있다. 2022년 5월 기준, 글로벌 임상 3상에 있는 백신 후보물질은 3개 있다. 인도에서 Aurobindo Pharma와 Tergene Biotech가 설립한 조인트벤처가 15가 백신을 개발 중이다. 중국에서는 충칭의 자비바이오(Chongqing Zhifei Biological Products)와 텐진의 칸시노 바이오로지스(CanSino Biologics)가 폐렴구균 백신을 개발하고 있다.

〈표 2-9〉 임상 3상 중인 폐렴구균 백신 후보물질

| 후보물질명 | 개발 기업 | 국가 | 다가 | 종류 |
|-------|---|----|-----------|------|
| AURO | Aurobindo Pharma & Tergene Biotech (조인트벤처) | 인도 | 15가 | 단백접합 |
| PCVi | CanSino Biologics | 중국 | 13가 | 단백접합 |
| CZBP | Chongqing Zhifei Biological Products | 중국 | 13·15·23가 | 단백접합 |

자료: EvaluatePharma DB 및 언론보도, 저자 정리

글로벌 임상 2상에 있는 주요 백신 후보물질 중, 주목해 볼 만한 것은 MSD의 21가 V116, Vaxcyte의 24가 VAX-24, Astellas Pharma의 24가 ASP3772, Sanofi와 SK바이오사이언스가 공동 개발 중인 GBP410이다. 국내에서는 LG화학의 LBVE가 2상, 유비바이오로지스의 EuPCV가 1상에 있다.

〈표 2-10〉 임상 2상 중인 주요 폐렴구균 백신 후보물질

| 후보물질명 | 개발 기업 | 국가 | 다가 | 종류 |
|-------------------|------------------------|------------|-----|------|
| V116 | MSD | 미국 | 21가 | 단백접합 |
| VAX-24 | Vaxcyte | 미국 | 24가 | 단백접합 |
| ASP3772 | Astellas Pharma | 일본 | 24가 | 단백접합 |
| SP0202/ GBP410 | Sanofi & SK Bioscience | 프랑스 /한국 | 21가 | 단백접합 |

자료: EvaluatePharma DB 및 구글검색, 저자 정리

46) Serum Institute of India의 제품은 뉴모실(Pneumosil)로 빌&멀린다 게이트 재단과 함께 개발되었으며, 인도와 감비아에서 시판되었다.

4. 대상포진 백신 시장

4.1 질병 분석과 백신의 필요성

대상포진은 수두·대상포진 바이러스(Varicella-Zoster Virus, 이하 VZV)가 몸속에 잠복 상태로 존재하고 있다가 다시 활성화되면서 발생하는 질병이다.⁴⁷⁾ 보통 수일 사이에 피부에 발진과 특징적인 물집 형태의 병변이 나타나고 해당 부위에 통증이 동반된다. 대개 면역력이 떨어지는 60세 이상의 성인에게 발병하고, 소아기에 VZV에 감염된 후에 몸속에 남았던 바이러스가 다시 염증을 일으키는 경우를 대상포진이라 한다. 원인 병원체는 VZV로 어린이가 흔히 걸리는 수두와 동일한 바이러스이다.

대상포진 백신은 면역 체계가 약화된 19세 이상 성인들에게 추가로 접종이 권고되고 있다. 미국 질병통제예방센터(Centers for Disease Control and Prevention, 이하 CDC)는 50세 이상의 성인들에 대해 대상포진과 이로 인한 합병증 예방을 위해 재조합 대상포진 백신인 싱그릭스(Shingrix)의 2회 접종을 권고하고 있다.⁴⁸⁾ 싱그릭스는 건강한 면역 체계를 가지고 있는 성인의 대상포진 및 대상포진 후 신경통(Postherpetic Neuralgia, 이하 PHN) 예방에 90% 이상의 효과를 보여준다.

다수의 대상포진 발생률에 관한 연구가 진행되었다. Oorschot(2021)의 연구에서는 69개의 논문 분석을 통해 대상포진의 누적 발생률을 인구 1,000명당 2.9~19.5건, 연간 발생률은 1,000명당 5.23~10.9건으로 추정했다.⁴⁹⁾

Curran(2022)은 세계 대상포진 발생률에 대한 59개 연구 기록들의 메타-회귀분석을 수행하여 지역·성별·나이에 따른 발생률을 추정했다.⁵⁰⁾ 이 연구에 따르면 대상포진의 발생률은 지역·성별·나이 등에 따라 다양하게 나타나지만, 남성보다는 여성의 발생률이 높고 나이가 많아질수록 발생이 증가했으며, 유럽과 북미보다는 아시아 및 오세아니아에서 높았다.

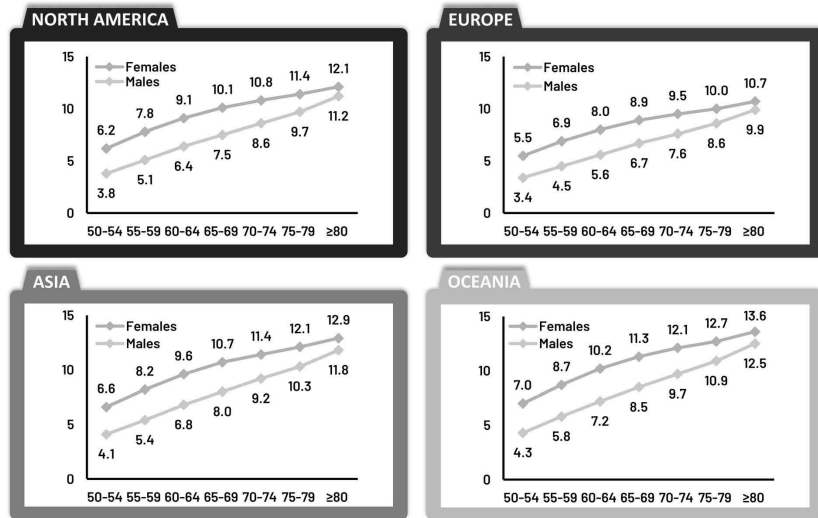
47) 서울대학교병원 의학정보

48) CDC 홈페이지

49) Oorschot(2021)

50) Curran(2022)

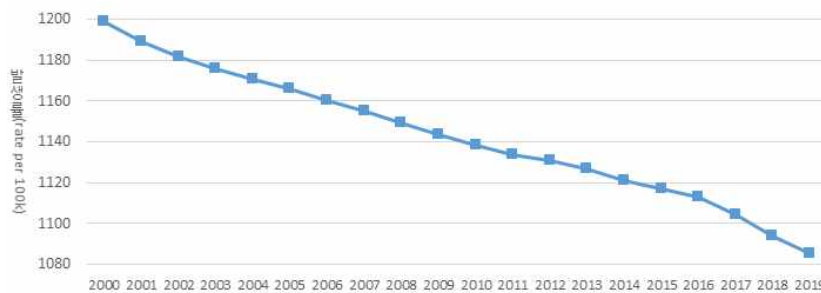
<그림 2-7> 2020년 지역, 성별, 나이에 따른 대상포진 발생률(추정)



출처: Curren(2022)

2019년 The Global Burden of Diseases(GBD) DB를 기준으로 하여 연도별 대상포진의 글로벌 발생률을 확인해 보면, 2000년 이후 지속해서 감소하고 있었다.⁵¹⁾ 2000년 글로벌 대상포진 발생은 10만 명 당 약 1,199명이었으나 2019년 10만 명 당 약 1,085명으로 감소하였다.

<그림 2-8> 세계 10만 명 당 대상포진 발생률(2000년~2019년)



자료: GHDx DB 기반, 저자 분석

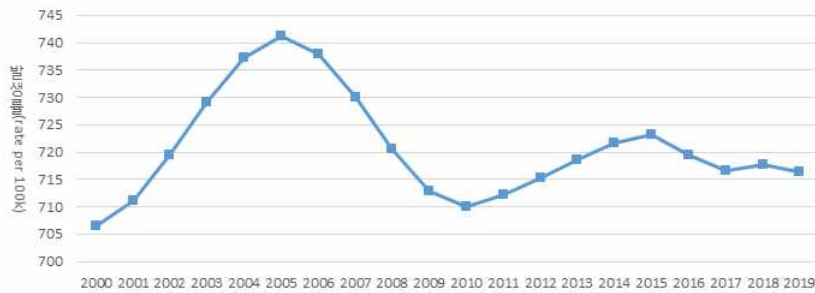
※단위: 발생자 수/10만 명

그러나 55세 이상 성인층의 대상포진 발생률은 2000년 이후 점차 증가하는

51) GHDx(the Global Health Data Exchange)에서 검색

경향을 보였다가 2005년 이후 감소, 2010년 이후 증가하는 등 변동 폭이 크게 변동하였다. 2015년 이후에는 완만하게 감소하는 경향을 보이고 있다.

〈그림 2-9〉 세계 55세 이상의 대상포진 발생률(2000년~2019년)



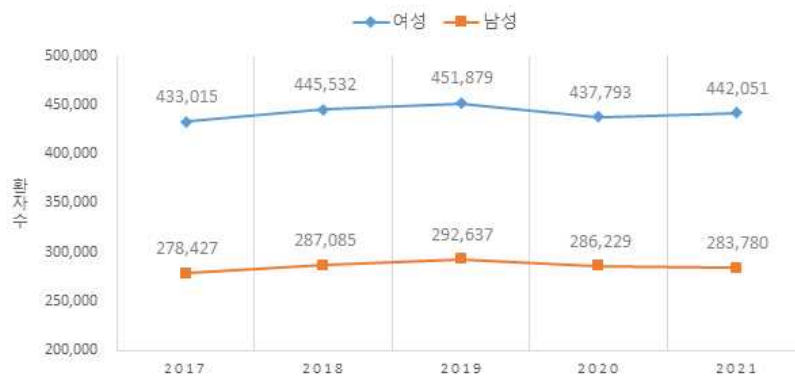
자료: IHME GHDx DB 기반, 저자 분석

※단위: 발생자 수/10만 명

대상포진으로 인한 글로벌 사망률은 2019년 기준으로 10만 명당 0.19명이며, 2000년 0.28명에서 지속해서 감소 추세에 있다. 하지만 노인 인구가 증가면서 고령층에서의 사망자 수는 계속해서 늘어나고 있다. 2005년 대상포진으로 인한 사망자는 4,765명이었으나 2019년 5,388명으로 증가했다.

국내의 경우에는 2021년 대상포진으로 인한 입원/외래 환자의 수가 725,831명이었다.⁵²⁾ 여성의 비중이 약 60.9%로 남성에 비해 높았으며, 55세 이상이 비중이 전체의 53.7%였다. 가장 높은 연령 구간은 60~64세였다.

〈그림 2-10〉 국내 대상포진 환자 수(2017년~2021년)



자료: 심평원 국민관심질병통계, 저자 분석

52) 심평원 국민관심질병통계

4.2 대상포진 백신의 종류

대상포진 백신은 개발 기술에 따라서 재조합(Recombinant) 백신과 약독화(Live-attenuated) 백신으로 구분된다. 지금까지 개발된 대상포진 백신에는 GSK의 싱그릭스(Shingrix), MSD의 조스타박스(Zostavax), SK바이오사이언스의 스카이조스터(SKY Zoster) 3가지가 있다. 이 중에서 싱그릭스는 재조합 사백신이며, 조스타박스와 스카이조스터는 약독화 생백신이다. 2017년 FDA 허가를 받은 재조합 백신인 싱그릭스가 높은 면역 유지 효과를 내세워 시장을 빠르게 장악하고 있다. 재조합 백신은 항원의 유전자를 바이러스나 박테리아를 벡터로 해서 재조합시킨 백신으로 병원성 미생물 전체를 사멸시키거나 독성을 약하게 하여 사용하는 방식이다.

국내 대상포진 백신 시장은 2013년에 처음으로 조스타박스가 들어오면서 시장을 독점해 오다가, 2017년 SK케미칼이 자체 기술로 개발한 스카이조스터를 식약처로부터 시판 허가를 받으면서 본격적인 경쟁이 시작되었다. 2020년 기준으로 국내 매출액이 조스타박스가 432억 원으로 시장의 약 60%를 점유하고 있고, 스카이조스터는 291억 원의 매출을 기록했다.⁵³⁾ 여기에 2021년 싱그릭스가 국내 허가를 받으면서 이후 국내 시장의 변화가 예상된다.

3가지 대상포진 백신들은 모두 비급여로 되어 있어서 가격이 높다. 2022년 6월 기준으로 서울의 조스타박스주의 가격은 평균 167,497원이며 스카이조스터는 146,853원이다.⁵⁴⁾ 싱그릭스의 경우는 1회 접종 가격이 약 162달러이며 2회 접종이 필요하므로 접종 비용은 대략 35~40만 원으로 예상된다.⁵⁵⁾

〈표 2-11〉 시판 중인 대상포진 백신의 종류

| 종류 | 제품명 | 기업명 | FDA 허가 | 국내 허가 |
|---------|--------------------|-------|-----------|----------|
| 약독화 생백신 | 조스타박스(Zostavax) | MSD | '06.5.25 | '09.4.17 |
| 약독화 생백신 | 스카이조스터(SKY Zoster) | SK BS | - | '17.9.29 |
| 재조합 사백신 | 싱그릭스(Shingrix) | GSK | '17.10.20 | '21.9.6 |

출처: 저자 조사

53) 메디컬타임즈(2021.9.9)

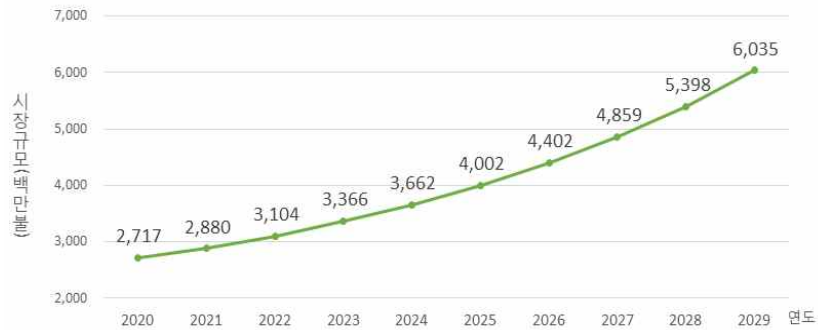
54) 건강보험심사평가원 홈페이지

55) 메디컬타임즈(2021.9.23)

4.3 대상포진 백신의 시장 규모

2021년 글로벌 대상포진 백신 시장 규모는 매출액 기준으로 28.8억 달러이다. 시장이 빠르게 성장하고 있어서 2022년부터 2029년까지 연평균 성장률은 10.0%로 예상된다.⁵⁶⁾ 2029년 예상 시장 규모는 약 60.4억 달러이다.

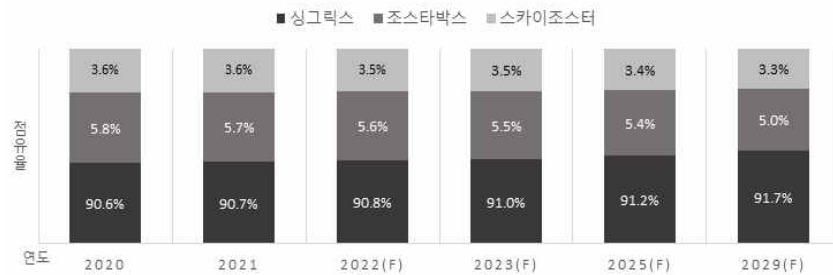
〈그림 2-11〉 폐렴구균 백신 글로벌 시장 규모



자료: Data Intelligence(2021), 저자 수정

2021년 전체 대상포진 백신 시장의 90.7%를 GSK 싱그릭스가 점유하고 있다. 그 외에 MSD의 조스타박스가 5.7%, SK바이오사이언스의 스카이조스터가 3.6%이다. 재조합 백신인 싱그릭스가 시장의 성장을 견인하고 있으며, 여기에 고령화에 따른 노인 인구 증가와 다양한 제품의 출시로 백신 시장은 지속적으로 커지고 있다.

〈그림 2-12〉 대상포진 백신의 시장 점유율 및 전망

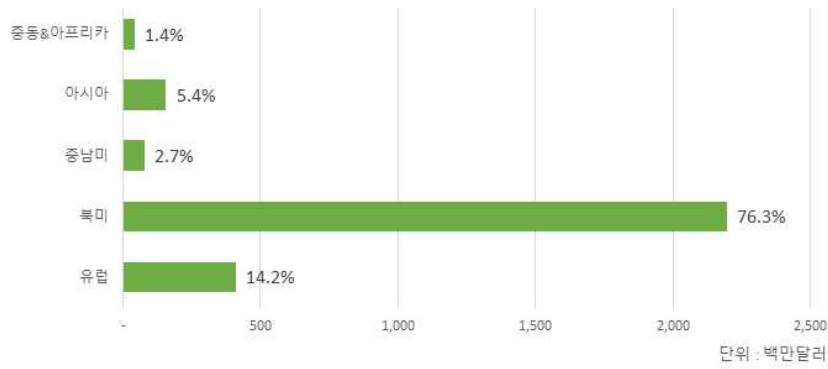


자료: Data Intelligence(2021), 저자 수정

56) Data Intelligence(2021)

대상포진 백신의 대상이 장년과 노년층이고 고가로 판매되고 있으므로, 시장이 주로 미국과 유럽을 중심으로 시장이 형성되어 있다. 소아들을 대상으로 주로 백신 접종이 이루어지는 저개발국가나 개발도상국들은 아직 시장이 형성되지 못해서 상대적으로 매출액은 낮다. 그 결과 2021년 전체 대상포진 매출액의 76.2%가 북미 지역이었으며, 14.2%가 유럽에서 판매되었다.⁵⁷⁾

〈그림 2-13〉 2021년 대상포진 백신의 지역별 시장 비율 및 규모



자료: Data Intelligence(2021), 저자 수정

미국은 대상포진 백신의 가장 큰 시장이다. 미국에서는 대상포진 환자가 매년 약 100만 명 정도 발생하고 있다.⁵⁸⁾ 2006년 이후로 조스타박스가 사용됐는데, 2017년 이후 싱그릭스가 FDA 허가를 받으면서 본격적으로 시장이 확대되었다. 싱그릭스는 소아용으로는 허가가 되지 않았기 때문에 성인용으로만 사용되고 있다. 2020년 5월, 미국에서 조스타박스를 판매해 왔던 MSD는 2020년 7월 1일부터 미국에 공급을 중단하겠다고 발표했다.⁵⁹⁾ 따라서 현재 미국에서는 싱그릭스가 유일하게 사용되는 대상포진 백신이다.

2021년 국내 대상포진 백신의 시장 규모는 매출액 기준으로 451억 원이며, 2020년 723억 원 대비 37.6% 감소했다. 조스타박스와 스카이조스터 두 제품 모두 매출이 하락했는데, 코로나 확산과 코로나 백신 접종 등이 매출액 감소의 주요 원인으로 보인다.⁶⁰⁾

57) Data Intelligence(2021)

58) CDC 홈페이지(b)

59) CDC(2018)

60) 데일리팜(2022.3.14)

4.4 대상포진 백신의 개발 현황

2021년까지 대상포진 백신을 개발한 기업은 GSK, MSD, SK바이오사이언스이다. 오랫동안 시장을 주도했던 조스터박스의 특허가 만료되었고 신규 백신인 싱그릭스가 시장을 독점하면서 신규 백신의 개발은 활발하지 않다. 하지만 기존 백신과 차별화된 플랫폼을 기반으로 하는 몇몇 연구들이 진행하고 있다.

주요 대상포진 백신 후보물질로는 GC녹십자(GC Biopharma)의 CRV-101이 임상 2상에 있으며, Dynavax Technologies의 DVAX가 임상 1상, 진원생명과학(GeneOne Life Science)의 VGX-5100이 비임상 단계에 있다.

〈표 2-12〉 임상 중인 대상포진 백신 주요 후보물질

| 후보물질명 | 개발 기업 | 국가 | 임상단계 | 특징 |
|-------------------|-------------------------------|-----|-------|---|
| Zoster Vaccine | Changchun BCHT Biotechnology | 중국 | 3 | Attenuated Zoster Vaccine, Live |
| CRV-101 | GC Biopharma (Curevo Vaccine) | 한국 | 2b | gE subunit vaccine with proprietary adjuvant |
| DVAX | Dynavax Technologies | 미국 | 1 | Adjuvanted |
| EG-GZ | EYEGENE (BMIKora) | 한국 | 1상 완료 | Adjuvanted recombinant VZV gE protein |
| GLS-5100 | GeneOne Life Science | 한국 | 비임상 | DNA Vaccine |
| Chimigen ShingVax | Akshaya Bio | 캐나다 | 비임상 | Recombinant proteins |
| VTP-400 | Vaccitech | 영국 | 비임상 | Adenoviral vaccine (ChAdOx1) encoding VZV gE |
| VZV Vaccine | CPL Biologicals | 인도 | 비임상 | Based on nanoparticle technology from Novavax |

자료: EvaluatePharma DB 및 언론보도, 저자 정리

GC녹십자의 CRV-101은 미국 자회사인 Curevo가 미국 현지에서 개발하고 있는 차세대 백신으로, 순도가 높은 합성물질로만 구성된 신개념 면역증강제를 활용하여 기존 제품보다 진일보된 유전자 재조합 백신이다.⁶¹⁾

61) 메디팜스투데이(2019.9.27)

Dynavax Technology는 자체 면역증강제인 GpG1018를 사용하여 대상포진 백신을 개발하고 있는데, 2022년 말까지 임상 1상의 완료를 목표로 하고 연구 중에 있다.⁶²⁾

임상 1상이 끝난 아이진(EYEGENE)의 EG-HZ은 재조합 아단위(Subunit) 사백신이다. 아이진은 2022년 2월 한국비엠아이와 최대 215억 원의 기술이전 계약을 체결하였으며, 한국비엠아이는 후속 임상 및 인허가, 생산, 판매 등의 사업화를 진행할 예정이다.⁶³⁾

진원생명과학의 GLS-5100은 바이러스 잠복기에 관여하는 항원을 암호화하는 DNA 백신으로, 안전성이 높고 면역 억제된 사람에게도 사용할 수 있다. 진원생명과학은 2017년 관련 특허를 등록했고, 현재 비임상 단계에 있다.⁶⁴⁾

영국 Vaccitech의 VTP-400은 대상포진 바이러스의 당단백질 E항원을 암호화한 ChAdOx1을 기반으로 하며 현재 비임상 중이다.⁶⁵⁾ Vaccitech은 중국을 제외한 지역에서 권리를 가지고 있으며, CanSino와 중국과 동남아시아에서 라이선싱과 협력을 진행하고 있다.

중국 BCHT의 약독화 생백신이 현재 임상 3상 중인 것으로 알려져 있는데, 이 백신은 성인 대상포진 백신이 아닌 소아 수두 백신으로 개발되고 있다.⁶⁶⁾

2022년 초 COVID-19 mRNA 백신을 개발한 Pfizer와 BioNTech는 mRNA 기술을 이용한 대상포진 백신을 개발하기 위한 협력을 추진하기로 했다.⁶⁷⁾ 이 두 회사는 면역강화제를 포함한 단백질 기반의 GSK 싱그릭스가 비록 전 세계 시장을 주도하고 있지만, 제조 및 공급의 한계가 빈번히 발생하고 있다는 점에서 새로운 기술기반의 백신 개발을 긍정적으로 보고 있다.

mRNA 백신 플랫폼을 가지고 있는 또 다른 회사인 Moderna도 대상포진 백신 mRNA-1468을 개발하고 있다.⁶⁸⁾ Moderna는 2020년 VZV gE 항원에 대한 mRNA 백신의 비임상 데이터를 발표한 바 있다.⁶⁹⁾

62) DYNVAX(2022.1.10)

63) 한경 BIO Insight(2022.2.24)

64) 이투데이(2017.3.31)

65) Vaccitech 홈페이지

66) BCHT 홈페이지

67) Financial Times(2022.1.5)

68) BioPharma(2022.2.21.)

69) Morgan A. Monslow(2020)

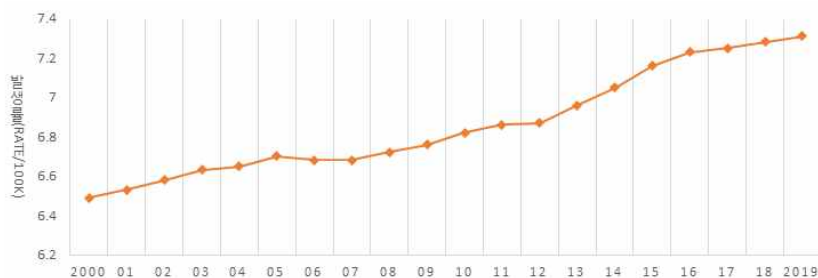
5. 자궁경부암 백신 시장

5.1 질병 분석과 백신의 필요성

흔히 자궁경부암(Cervical Cancer) 백신이라고 많이 불리지만, 정확히는 사람유두종바이러스(Human Papilloma Virus, 이하 HPV) 백신이다. HPV는 자궁경부암의 중요한 원인 인자이다.⁷⁰⁾ 현재까지 알려진 100여 종의 사람유두종바이러스 중에서 약 40종이 생식 기관에서 발견되고 있으며, 자궁경부 상피 내에 병적인 변화를 일으킨다고 한다. 이 중 고위험군인 발암성 HPV가 자궁경부암과 연관성이 높은 것으로 알려져 있다. 발암성 HPV 중 16과 18번이 가장 중요한데, 전 세계적으로 70% 이상의 자궁경부암에서 발견되고 있다. HPV와 관련된 암에는 자궁경부암 이외에도 외음부암, 항문암, 두경부암 등이 있고, 주로 성접촉을 통해 전파된다.⁷¹⁾

세계 자궁경부암 발생률은 2000년대 이후 계속해서 늘어나고 있다. 2000년 세계 자궁경부암 발생률이 10만 명당 6.49명이었으나 2019년 7.31로 늘어났다. 세계 자궁경부암 발생 환자 수도 2000년 약 40만 명이었는데 2019년 약 57만 명으로 늘어났다. 이에 따라 자궁경부암으로 인한 사망자 수도 2000년 약 21명에서 2019년 28명으로 증가했다.⁷²⁾

(그림 2-14) 세계 10만 명 당 자궁경부암 발생률(2000년~2019년)



자료: IHME GHDx DB 사용, 저자 분석

70) 서울대학교병원 의학정보

71) 질병관리청 홈페이지

72) IHME GHDx DB

자궁경부암은 10대부터 발생할 수 있으며 40대와 50대에서 가장 빈번하게 발생한다. 2019년 기준으로 가장 많이 발생하는 연령층은 50~54세로 전체의 12.8%에 해당한다. 그다음 연령층은 45~49세로 전체의 12.3%이다. 주 발생 연령인 45~54세의 비중이 전체의 4분의 1에 해당했다.⁷³⁾

〈그림 2-15〉 2019년 세계 자궁경부암 연령별 발생 수



자료: IHME GHDx DB 사용, 저자 분석

우리나라의 자궁경부암 현황을 보면, 2019년 자궁경부암 발생은 3,273건이다. 이는 여성 암 발생 원인의 2.7%로 전체 암 중 8번째로 높다.⁷⁴⁾ 하지만 2010년 이후 발생자 수와 조발생률(명/10만 명당)은 다소 감소 추세이다.⁷⁵⁾

〈그림 2-16〉 우리나라 자궁경부암 발생자 수와 조발생률(2010~2019)



자료: 국가통계포털(KOSIS) 사용, 저자 분석

73) IHME GHDx DB

74) 국가암정보센터 홈페이지

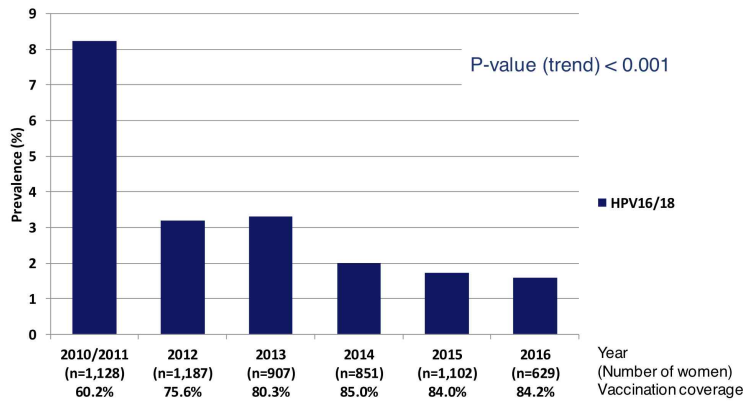
75) 국가통계포털 홈페이지

국내에서는 매년 5만 명 이상이 자궁경부암 진료를 받고 있고, 한 해 사망자가 약 900여 명에 이른다.⁷⁶⁾ 이에 따라 국내에서도 HPV 국가예방접종 지원 사업을 진행하고 있으며, 만 12세 여성 청소년들에게 건강상담 및 예방접종 비용을 지원한다. 지원하는 백신은 서바릭스(HPV 2가), 가다실(HPV 4가)이며 2차에 걸쳐 접종한다.

2017년 기준으로 71개 국가의 예방접종에 포함되어 있고, WHO 필수약품 목록에도 등재되었다.⁷⁷⁾ 미국 CDC는 11~12세의 청소년들에게 HPV 감염으로 인한 질병 보호를 위해서 백신 예방접종을 권장하고 있다.⁷⁸⁾ 백신 접종은 9세부터 가능하며 26세 이하의 젊은 성인들도 접종이 필요하다.

Drolet(2019)은 2014년부터 2018년까지의 문헌 고찰을 통해 HPV 백신 프로그램의 효과에 대해서 분석했다.⁷⁹⁾ 백신 접종으로 전체 6,600만 명의 젊은 성인들에서 고위험성 HPV가 줄어들었는데, 10대 여자 청소년들의 83%, 20~24세 여성들의 66%가 감소했다. 또한 영국에서는 12~13세 청소년들에게 HPV 백신 무료접종 프로그램이 도입되면서, 백신 접종자 수가 증가함에 따라 HPV 16/18의 유병률이 감소한다는 것을 보여주는 연구 결과가 있었다.⁸⁰⁾

〈그림 2-17〉 HPV 백신 접종 이후 영국 16~18세 여성의 유병률 변화



출처: Vaccine Knowledge Project 홈페이지

76) 질병관리청 홈페이지
 77) 위키백과(HPV 백신)
 78) CDC 홈페이지
 79) Drolet(2019)
 80) Vaccine Knowledge Project 홈페이지

5.2 자궁경부암 백신의 종류

2021년 말까지 개발된 자궁경부암 백신은 GSK의 서바릭스(Cervarix)와 MSD의 가다실(Gardasil) 2종류이다.⁸¹⁾ 이 두 백신 모두 바이러스 유사입자(Virus-Like Particle, 이하 VLP) 기술을 기반으로 개발이 되었다. VLP는 구조적으로 바이러스와 유사한 입자이지만, 바이러스 유전물질이 포함되어 있지 않아서 바이러스처럼 복제되지 않고 감염성도 없다는 특징이 있다.

유전자에 의해 결정되는 형질이 표현형(Phenotype)으로 드러나는 것을 형질 발현(Gene Expression)이라고 한다. 세균이나 곤충, 식물 등 다양한 생명체들은 자신의 세포를 복제하게 되는데, VLP 기술은 DNA 재조합 기술을 이용하여 인위적으로 바이러스 형태의 단백질을 복제하도록 유도하게 된다. VLP를 이용해서 백신을 생산할 때는 숙주세포 속에 유전자를 끼워 넣는 식으로 만들어 배양한다. 그러므로 숙주세포 속으로 유전자 정보를 집어넣기 위해서 바이러스 벡터가 필요하게 된다.⁸²⁾

자궁경부암 백신인 서바릭스와 가다실의 가장 큰 차이점은 백신 제조 과정에서 사용되는 숙주세포와 바이러스 벡터에 있다. 서바릭스는 숙주세포로 양배추 추자벌레(Cabbage Looper)라는 곤충 세포를 사용하고 있고, 바이러스 벡터로는 배쿨로 바이러스(Baculovirus)를 쓰고 있다. 가다실은 효모균인 사카로미세스 세레비지에(Saccharomyces Cerevisiae)를 사용하고 있으며, 바이러스 벡터는 알려지지 않았다.⁸³⁾

〈표 2-13〉 시판 중인 자궁경부암 백신의 종류

| 종류 | 제품명 | 기업명 | 다가 | FDA 허가 | 국내 허가 |
|--------|-----------------|-----|----|-----------|-----------|
| VLP 백신 | 서바릭스(Cervarix) | GSK | 2가 | '09.10.16 | '08.07.03 |
| VLP 백신 | 가다실(Gardasil) | MSD | 4가 | '06.08.06 | '07.08.17 |
| VLP 백신 | 가다실9(Gardasil9) | MSD | 9가 | '14.12.10 | '16.01.25 |

출처: 저자 조사

81) 중국 Inovax의 2가 백신인 Cecolin은 제외함(2019년 12월 NMPA 허가)

82) 전승민(2022)

83) EvaluatePharma DB

5.3 자궁경부암 백신의 시장 규모

2021년 세계 자궁경부암 백신 시장 규모는 44.7억 달러이다. 시장은 2026년까지 86.9억 달러 규모로 성장할 것으로 보이며, 예상 연평균 성장률은 14.2%이다. 북미와 유럽 시장이 전체의 68.7%로 대부분을 차지하고 있고, 아시아 시장의 성장도 빠르게 진행 중이다.

〈표 2-14〉 세계 자궁경부암 백신 지역별 시장 규모 및 예측(2019~2026)

| 지역 | 2019 | 2020 | 2021 | 2026 | CAGR(2021-2026) |
|--------|---------|---------|---------|---------|-----------------|
| 북미 | 1,679.5 | 1,722.7 | 1,961.4 | 3,852.8 | 14.5% |
| 유럽 | 915.2 | 990.3 | 1,113.7 | 2,054.5 | 13.0% |
| 아시아태평양 | 754.0 | 828.8 | 959.4 | 2,037.0 | 16.3% |
| 남미 | 212.2 | 216.6 | 241.6 | 425.7 | 12.0% |
| 중동아프리카 | 176.1 | 179.7 | 197.4 | 318.2 | 10.0% |
| 계 | 3,737.0 | 3,938.0 | 4,473.5 | 8,688.2 | 14.2% |

출처: MarketAndMarkets(2021.12)

2021년 매출액 기준으로, 전체 자궁경부암 백신 시장의 96.8%를 MSD의 가다실이 점유하고 있다.⁸⁴⁾ 게다가 가다실9의 사용이 확대되는 추세여서, 글로벌 시장에서 가다실의 비중은 계속 높아질 것으로 보인다.

〈그림 2-18〉 자궁경부암 백신의 시장 점유율 및 전망



자료: EvaluatePharma DB 사용 저자 분석

84) EvaluatePharma DB

전 세계적으로 유행률이 증가하고 있고, 백신 접종에 대한 효과가 장기간 연구를 통해 밝혀지면서 여러 정부들이 예방 프로그램을 도입 및 확대하고 있다. 이로 인해 자궁경부암 백신 시장은 빠르게 성장할 것으로 전망되며, 시장 확대와 함께 기업과 정부의 새로운 기술들을 활용한 백신 개발도 증가하고 있다.

2006년 1월 프랑스·스위스·미국·모나코 4개국은, 세계에서 처음으로 자궁경부암 백신을 국가필수예방접종(National Immunization Program, NIP)에 도입했다. 2021년 말 기준으로, 전체 194개국 중의 57.2%인 111개국이 자궁경부암 백신을 NIP에 포함했으며 26개국은 계획 중에 있다.⁸⁵⁾ 이들 중 서바릭스를 NIP에 포함한 국가는 전체 14개국, 가다실은 38개국이었다. 가다실9를 NIP에 포함한 나라도 미국과 호주 2개국이 있다. 남성을 NIP에 포함시킨 나라는 21개국으로 전체의 약 20%이다.

우리나라는 2016년 6월 1일부터 여성들을 대상으로 NIP에 포함했으며, 자궁경부암 백신의 접종 대상을 점차 확대하고 있다. 기존에는 만 12세 여성 청소년만 대상으로 하였으나, 2022년 6월부터 17세까지의 여성 청소년으로 확대하였고, 만 18~26세 저소득층 여성층까지 지원을 확대했다.

〈그림 2-19〉 자궁경부암 백신 NIP 포함국가 수



자료: View-hub 홈페이지 참고, 저자 작성

2021년 국내 자궁경부암 시장은 957억 원으로 전년도 662억 원보다 약 45% 증가했다. 증가의 주된 이유는 가다실9의 매출액이 약 300억 원으로 늘었기 때문이다. 2021년 매출액이 가다실9가 726억 원, 가다실이 213억 원, 서바릭스가 18억 원으로 가다실이 전체 시장의 98% 이상을 차지하고 있다.⁸⁶⁾

85) WHO Immunization Data portal

86) 데일리팜(2022.3.14)

5.4 자궁경부암 백신의 개발 현황

2021년까지 자궁경부암 백신을 개발한 기업은 GSK와 MSD 두 개 기업뿐이다. GSK의 서바릭스는 미국 특허가 2028년 12월 31일까지이며 그 외 지역에서는 2022년 12월 31일까지이다. MSD 가다실의 특허는 미국에서 2028년 6월 22일까지이고 그 외 지역은 2021년 12월 31일로 이미 만료가 되었다. 하지만 MSD가 주력 제품군을 가다실9로 빠르게 바꾸고 있으며, 가다실9의 특허 만료는 2030년 12월 31일까지이기 때문에 시장의 큰 변화는 없다.

임상 3상에 있는 제품은 미국 Inovio Pharmaceuticals의 VGX-3100이 있다. 2015년부터 AstraZeneca와 함께 개발 중이었으나 2021년 말에 협력이 중단되었다. 그 외 개발 중인 주요 제품으로는 2019년부터 임상 2상에 있는 미국 HOOKIPA Pharma의 HB-201 TheraT와 2021년부터 글로벌 임상 2상에 있는 PDS Biotechnology의 PDS0101가 있다.⁸⁷⁾ 국내에서도 제넥신이 HPV 유발 항암 치료 백신 후보물질 GX-188E에 대해 임상 2상을 진행 중이며, SK바이오사이언스도 후보물질 NBP615의 임상 2상을 완료했다.⁸⁸⁾

〈표 2-15〉 임상 중인 자궁경부암 백신 후보물질

| 후보물질명 | 개발 기업 | 국가 | 임상단계 | 기반 벡터 |
|---------------|---------------------------|-----|-------|----------|
| VGX-3100 | Inovio Pharmaceuticals | 미국 | 3상 | 뉴클레오타이드 |
| HB-201 TheraT | HOOKIPA Pharma | 미국 | 2상 | - |
| PDS0101 | PDS Biotechnology | 미국 | 2상 | 펩타이드 |
| BLS-H01 | AnGes | 일본 | 2상 | 박테리아 |
| TG4001 | Transgene | 프랑스 | 2상 | 바이러스 |
| ISA101 | Regeneron Pharmaceuticals | 미국 | 2상 | 펩타이드/단백질 |
| NBP615 | SK Bioscience | 한국 | 1/2상 | 세포 |
| EG-HPV | Eyegene | 한국 | 1상 완료 | - |
| GX-188E | Genexine | 한국 | 1b/2 | 뉴클레오타이드 |

자료: EvaluatePharma DB, 홈페이지 및 언론보도, 저자 정리

87) EvaluatePharma DB

88) 뉴스웨이(2022.6.14)

6. 로타바이러스 백신 시장

6.1 질병 분석과 백신의 필요성

로타바이러스(Rotavirus)는 대변-입으로 감염되는 것이 주요 전파 경로이며 약 24~72시간의 잠복기를 가진다. 구도와 발열, 피가 섞이지 않은 설사를 초래하여 탈수증을 일으킬 수 있고, 주로 감염된 사람의 대변에 존재한다. 영유아나 아동에서 발병하지만, 노인 병동 등에서 집단으로 발생하기도 한다.⁸⁹⁾ 로타바이러스는 레오바이러스(Reovirus) 과에 속한다.

로타바이러스 감염에 의한 위장관염은 예방접종을 통해서 예방할 수 있다. 우리나라에서 로타바이러스 예방접종은 필수예방접종 대상이 아니며, 현재 사용되는 백신으로는 경구용 생백신인 MSD의 로타텍(RotaTec)과 GSK의 로타릭스(Rotarix) 두 가지가 있다.⁹⁰⁾

Troeger의 2018년 JAMA 논문에 따르면, 2016년 전 세계 5세 미만의 소아 중 로타바이러스로 인한 사망자 추정값이 약 128,500명이다. 이는 이 연령대의 설사로 인한 사망의 28.8%에 해당한다.⁹¹⁾ 특히 사하라 이남의 아프리카(sub-Saharan African)의 비중이 매우 높았는데 사망자 추정값이 104,733명으로 81.5%를 차지했다. 다음으로 남아시아의 비중도 높았는데, 13,396명으로 전체의 10.4%였다. 하지만 로타바이러스로 인한 사망은 저소득 국가들에게만 국한된 것은 아니다. 2016년 덴마크와 핀란드와 같은 고소득 국가에서도 설사로 인한 사망의 50% 이상이 로타바이러스로 인한 것이었다.⁹²⁾

2000년 이후 5세 미만의 소아들의 감염으로 인한 설사로 인한 사망자 수는 감소 추세에 있다. 2000년 약 124만 명에서 2019년 50만 명으로 줄어들었다. 10만 명 당 발생률(Incidence)도 2000년 15.6만 명에서 2019년 14.3만 명으로 점차 낮아지고 있다. 하지만 이러한 감소 추세는 저개발 국가들에서의 발생률 감소에 따른 것이며, 고소득 국가들(High Income Countries, HICs)의 발생률은 오히려 높아지고 있다. 2000년 고소득 국가들의 10만 명 당 소아

89) 서울대학교병원 의학정보

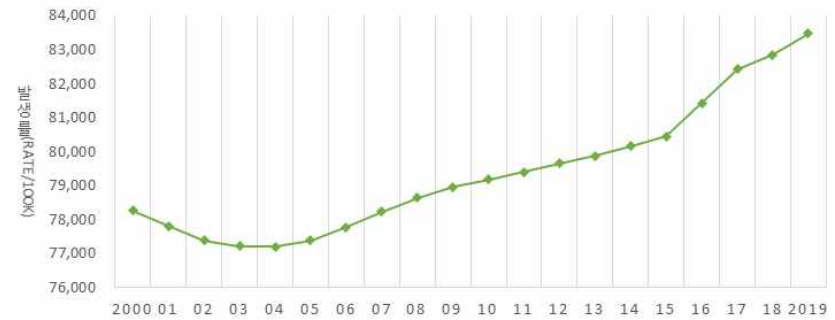
90) 질병관리청 홈페이지

91) Troeger(2018)

92) 덴마크 51.0%(95% UI), 핀란드 62.6%(95% UI)

설사 질환 발생률이 약 7.8만 명이었으나 2019년 8.3만 명으로 늘어났다.

<그림 2-20> 세계 고소득 국가의 5세 미만 설사 질환 조발생률(2000년~2019년)

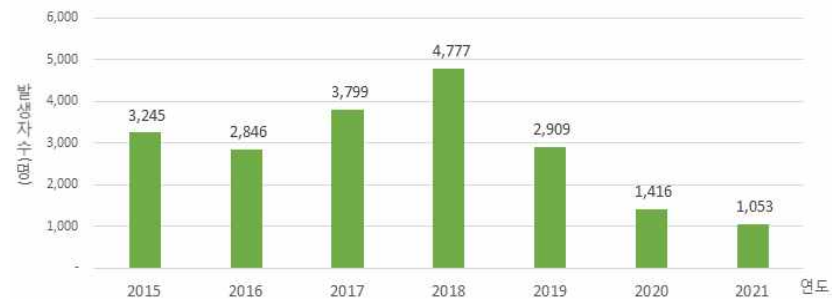


자료: IHME GHDx DB 사용 저자 분석

※단위: 발생자 수/10만 명

우리나라 질병관리청의 장관감염증 통계정보에 따르면, 2015년부터 2021년까지의 그룹 A형 로타바이러스 감염증은 약 20만 건으로 2019년까지 매년 약 3,000건 이상 발생했다.⁹³⁾ 2020년 이후에는 코로나19 발생 이후 크게 감소하여 2021년 발생 건수가 1,053건으로 줄어들었으나, 2022년 상반기 708건이 발생하여 다시 상승하는 추세이다. 현재 정부가 검토 중으로 알려진 로타바이러스 백신의 NIP 도입이 이루어진다면 발생률은 장기적으로는 감소할 가능성도 있다.⁹⁴⁾

<그림 2-21> 국내 A형 로타바이러스 질환 발생 수(2015~2021)



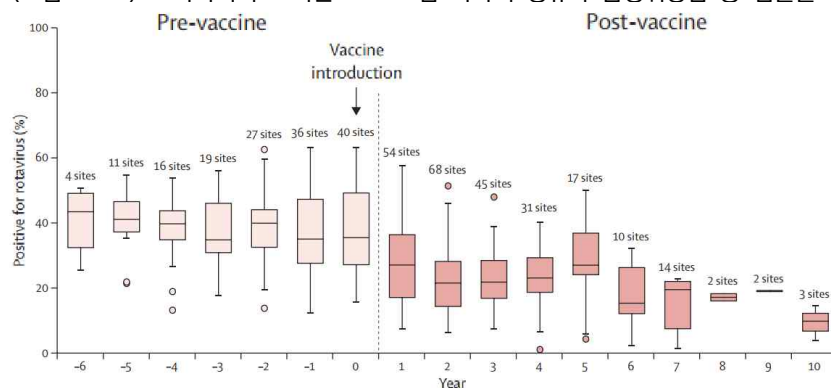
자료: 질병관리청 감염병포털

93) 질병관리청 감염병포털

94) 헬스조선(2022.3.17)

로타바이러스 백신은 개발 직후부터 백신의 도입이 공중보건에 미치는 영향에 관한 연구가 다수 이루어져 왔다. Aliabadi(2019)는 WHO GRSN(Global Rotavirus Surveillance Network)을 데이터를 사용하여 2008년부터 2016년까지의 저소득 및 중소득 국가들에서의 영향을 조사했다. 급성 위장염(Acute Gastroenteritis)으로 입원한 69개국 198개소의 305,789명의 5세 미만 아동들 조사하여 백신 NIP 도입을 한 국가와 미도입 국가를 비교했다. 백신 도입 국가의 로타바이러스로 급성위장염 발생 환자의 38.0%에서 로타바이러스가 발견되었지만, 백신을 도입한 국가에서는 23.0%에서 발견되어 상대적으로 검출률이 39.6% 감소했다.⁹⁵⁾

〈그림 2-22〉 로타바이러스 백신 NIP 도입 국가의 영유아 급성위장염 중 검출률



자료: Aliabadi(2019)

이렇게 백신의 효능이 입증되고 있지만 우리나라는 로타바이러스 백신의 높은 가격으로 접종률 확대와 NIP 도입이 쉽지 않은 상황이다. 2022년 6월 기준으로 전국의 로타텍 접종 비용은 평균 100,160원으로 3회 접종 시 300,480원이 필요했다.⁹⁶⁾ 이석구(2019)의 연구에 따르면, 2017년 출생한 유아의 로타바이러스 1차 접종률이 평균 88.4%였고, 2차 접종률은 85.3%였다.⁹⁷⁾ 응답자의 미접종자 이유 중에서 백신의 비싼 가격이 16.3%, 국가무료접종이 아니어서가 12.6%였다.

95) Aliabadi(2019)

96) 건강보험심사평가원 홈페이지

97) 이석구(2019)

6.2 로타바이러스 백신의 종류

로타바이러스는 A에서 H까지 8개의 종류로 나누어진다. 사람에게 영향을 주는 것은 주로 A, B, C이며 A군에 대한 감염이 특히 많다. E와 H는 돼지, D, E, F군은 조류에게 감염이 된다.⁹⁸⁾ A군 로타바이러스는 여러 가지 혈청형으로 구분이 되며, 혈청형은 2개의 표면 단백질 조합에 의해 결정이 된다. 6개의 바이러스성 단백질(VP)이 바이러스 입자를 구성한다. 이 구조단백질을 각각 VP1부터 VP7까지 부른다. 당단백질 VP7이 G 혈청형을 결정하고, 프로테아제 감수성 단백질 VP4가 P 혈청형을 결정한다.

지금까지 WHO가 사전 인증한 로타바이러스 백신은 로타릭스(Rotarix), 로타텍(RotaTeq), 로타실(Rotasiil), 로타박(Rotavac) 등이 있다. 현재까지 개발된 로타바이러스 백신은 모두 약독화 백신이다. 국내에서는 2회 접종하는 로타릭스와 3회 접종하는 로타텍이 사용되고 있다. GSK의 1가 백신인 로타릭스는 2008년 3월에 미국 FDA의 시판 허가를 받았고, MSD의 5가 백신인 로타텍은 2008년 3월에 미국 FDA 허가를 받았다. 접종을 완료하였을 때 심한 로타바이러스 위장관염의 예방 효과는 각각 98%, 85% 정도 있는 것으로 평가되고 있다.⁹⁹⁾

로타실과 로타박은 인도에서 개발된 백신들이다. 로타실은 Serum Institute of India(S.I.I.)에서 로타박은 Bharat Biotech의 제품이다.¹⁰⁰⁾ 이 백신들은 미국이나 유럽에서 판매되고 있지는 않으나 UN이나 GAVI, the Vaccine Alliance 등의 국제기구를 통해 저개발 국가들에 공급되고 있다.

〈표 2-16〉 시판 중인 로타바이러스 백신의 종류

| 종류 | 제품명 | 기업명 | 혈청형 | FDA 허가 |
|-----|---------------|----------------|----------------|---------|
| 약독화 | 로타릭스(Rotarix) | GSK | G1 | '08.4.3 |
| 약독화 | 로타텍(RotaTeq) | MSD | G1,G2,G3,G4,G9 | '06.2.3 |
| 약독화 | 로타실(Rotasiil) | S.I.I. | G1,G2,G3,G4,G9 | - |
| 약독화 | 로타박(Rotavac) | Bharat Biotech | G9P | - |

출처: 저자 조사

98) 위키백과(로타바이러스)

99) 이석구(2019)

6.3 로타바이러스 백신의 시장 규모

2021년 세계 로타바이러스 백신 시장 규모는 24.7억 달러이다. 2026년까지 연평균 성장률이 5.1%로 예상되며, 약 31.7억 달러로 성장할 것으로 전망된다. 북미 시장이 가장 크며 전체의 37.3%에 해당한다. 유럽은 21.5%이다. 이 두 지역의 시장이 전체의 58.7%로 시장의 절반 이상이다. 아시아태평양 지역의 시장도 큰 편으로 전체의 33.2% 정도이고, 향후 시장의 성장도 아시아태평양 지역을 중심으로 이루어질 것으로 예상된다.

〈표 2-17〉 세계 로타바이러스 백신 지역별 시장 규모 및 예측(2019~2026)

| 지역 | 2019 | 2020 | 2021 | 2026 | CAGR(2021~2026) |
|--------|---------|---------|---------|---------|-----------------|
| 북미 | 895.3 | 867.6 | 919.9 | 1,197.3 | 5.4% |
| 아시아태평양 | 750.8 | 768.2 | 820.9 | 1,109.8 | 6.2% |
| 유럽 | 477.8 | 508.0 | 531.0 | 642.3 | 3.9% |
| 남미 | 112.5 | 114.4 | 118.5 | 136.4 | 2.8% |
| 중동아프리카 | 79.4 | 77.3 | 79.2 | 85.9 | 1.6% |
| 계 | 2,315.8 | 2,335.6 | 2,469.5 | 3,171.7 | 5.1% |

출처: MarketAndMarkets(2021.12)

단위: 백만 불

2021년 매출액 기준으로 전체 로타바이러스 백신 시장은 로타릭스와 로타텍 두 제품이 양분하고 있다. MSD의 로타텍이 약 52%로 시장 점유율이 조금 더 높으며, 로타릭스는 48%이다. 그 외 제품들은 매출액이 잡히지 않았다.

〈그림 2-23〉 로타바이러스 백신의 시장 점유율 및 전망



자료: EvaluatePharma DB 사용, 저자 분석

로타바이러스 백신에서 공공조달시장을 통해 공급되는 비율은 약 12.1% 정도이다. 공공조달시장의 규모는 2021년 약 3.0억 달러 정도이며, 대부분이 GAVI를 통해 공급된다. 로타바이러스로 인한 질환들은 저개발국가들의 영유아들에게 더욱더 치명적이며, 의료시설이나 위생환경이 좋은 선진국들에서는 상대적으로 위험도가 낮다. 아직 로타바이러스 백신의 가격이 높아서 저개발국으로의 공급은 낮고, 선진국에서는 수요가 낮은 이유로 타 프리미엄 백신들과 비교해서 시장의 빠른 성장은 예상되지 않는다.

〈표 2-18〉 로타바이러스 백신의 공공조달시장 규모 및 전망

| | 2019 | 2020 | 2021 | 2026 | CAGR(2021-2026) |
|---|-------|-------|-------|-------|-----------------|
| 계 | 277.8 | 280.5 | 297.6 | 389.1 | 5.5% |

출처: MarketAndMarkets(2021.12)

단위: 백만 불

로타바이러스 백신을 국가필수예방접종에 처음으로 도입한 국가는 2006년 1월 미국·오스트리아·베네수엘라·룩셈부르크 4개국이다. 2021년 말 기준으로 전체 194개국 중 57.2%인 111개국이 로타바이러스 백신을 NIP에 포함했고 18개 국가가 계획 중에 있다.¹⁰¹⁾ 이 중 로타릭스와 로타텍 모두를 포함시킨 국가는 미국·일본·독일·벨기에 등 10개국이며, 로타릭스만 포함한 국가가 81개이고 로타텍만 포함시킨 국가가 16개이다. 로타박만 접종하는 곳은 베냉·가나·동티모르 3개국이 있고, 로타실만 접종하는 곳도 부르키나파소·키르기스스탄·콩고민주공화국 3개국 있다.

〈그림 2-24〉 로타바이러스 백신 NIP 포함국가 수



자료: View-hub 홈페이지 참고, 저자 작성

101) WHO Immunization Data portal

6.4 로타바이러스 백신의 개발 현황

2021년까지 로타바이러스 백신을 개발한 기업은 FDA 허가를 받은 두 개 기업인 GSK와 MSD가 있으며, WHO PQ를 통해 공급하고 있는 인도 제약사인 Serum Institute of India와 Bharat Biotech가 있다. 인도의 로타실은 2017년 10월에 개발되었으며, 로타박은 2015년 3월에 허가를 받았다.

임상 3상에 있는 대표적인 로타바이러스 백신 후보물질로는 RV3-BB가 있다. 이 후보 제품은 비영리국제기구인 MDGH Medicines Development for Global Health)와 호주의 멜버른대학교(The University of Melbourne)의 조인트벤처가 개발한 것으로 인도네시아 백신 기업인 PT Bio Farma에 기술 이전 되었다. 인간 신생아 로타바이러스 균주 RV G3P에서 개발되었으며, 인도네시아의 임상 2상에서 안전성과 효능이 확인되었다.¹⁰²⁾

한국의 SK바이오사이언스는 국제 비영리단체인 PATH(Program for Appropriate Technology in Health)와 로타바이러스 백신을 개발 중에 있었다.¹⁰³⁾ 아프리카 지역에서 임상 3상을 진행 중이었던 PATH의 백신은 아단위(Subunit) 백신으로 NRRV¹⁰⁴⁾ P2-VP8-P[8] 및 P2-VP8-P[4]P[6]P[8]이다.¹⁰⁵⁾ 그러나 2022년 8월 기존 로타바이러스 백신과 효능 측면에서 우위성을 확보하지 못해 임상이 중단되었다.¹⁰⁶⁾

임상 1상 중인 제품으로는 일본의 미츠비시타나베제약(Mitsubishi Tanabe Pharma)의 MT-5625가 있다. VLP 백신 플랫폼으로 새로운 백신을 개발하고 있으며 1상에서 안전성과 면역원성이 입증되었다. VLP 기술을 활용한 다수의 로타바이러스 백신들이 미국과 핀란드의 대학과 기업에서 비임상 단계에 있다.¹⁰⁷⁾ 핵산 백신들도 개발 중인데, 독일 Curevac가 VP8* 단백질의 mRNA 플랫폼을 이용한 백신을 개발하여 비임상 중이다. 또한 미국 Micron은 마이크로니들(Microneedle)을 사용한 패치 형태의 백신을 개발하고 있다.¹⁰⁸⁾

102) Carcamo-Calvo(2021)

103) BLOTTER(2022.5.12)

104) NonReplicating Rotavirus Vaccine

105) Glass(2021)

106) 청년의사(2022.8.31)

107) 핀란드 University of Tampere, 미국 The Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Baylor College of Medicine

제3장

프리미엄 백신 개발과정 분석

| | |
|--------------|-----|
| 1. 폐렴구균 백신 | 49 |
| 2. 대상포진 백신 | 77 |
| 3. 자궁경부암 백신 | 91 |
| 4. 로타바이러스 백신 | 112 |

1. 폐렴구균 백신

1.1. 분석대상의 선정

폐렴구균 백신의 개발전략 분석은 미국과 유럽에 허가를 받은 대표적인 제품인 Pfizer의 프리베나(7, 13, 20가)와 가장 최근에 FDA 허가를 받은 15가 백신인 MSD의 백신스반스, 10가 백신으로 오랫동안 사용되어 온 GSK의 신플로릭스를 대상으로 했다.

첫 번째 대상은 다수 국가에서 필수예방백신으로 사용 중인 Pfizer의 프리베나이다. 개발 기업은 미국 Wyeth Pharmaceutical인데, 2009년에 Pfizer에 인수되면서 현재는 Pfizer가 권리를 가지고 있다. 2009년 유럽 EMA에서 영유아를 대상으로 최초로 허가받았고, 2016년에 성인을 대상으로 하는 접종이 승인되면서 전 연령에 사용이 가능한 유일한 폐렴구균 백신이 되었다.¹⁰⁹⁾

두 번째 백신은 MSD의 백신스반스로, 2021년에 FDA에서 영유아를 대상으로 허가를 받았고, 유럽 EMA에서도 2021년 12월 13일 허가를 받았다. 프리베나13과 비교해 22F, 33F 혈청이 추가된 15가 백신이다. MSD는 그 동안 다당질 백신을 주로 판매를 해 왔으나, 백신스반스를 개발하면서 단백질접합 백신 시장에 본격적으로 진출하였다.

GSK가 개발한 신플로릭스는 유럽에서 2009년 3월에 허가를 받았으며, FDA에서는 시판 허가를 받지 않았다. 단백질접합 10가 백신으로 프리베나보다 급성중이염 예방 확률이 더 높고 미숙아에게도 접종할 수 있다는 장점이 있다.

〈표 3-1〉 사례연구 대상

| 백신 명 | 프리베나(Prevnar) | 백스누반스(Vaxneuvance) | 신플로릭스(Synflorix) |
|------------|-----------------|--------------------|------------------|
| 개발 기업 | Wyeth(Pfizer) | MSD | GSK |
| 백신 유형 | 단백접합 7, 13, 20가 | 단백접합 15가 | 단백접합 10가 |
| 최초 사용허가 국가 | 미국 | 미국 | 캐나다 |
| 최초 사용허가일 | 2000.2.17 | 2021.7.16 | 2008.12. |
| '21년 매출액 | 약 57억 달러 | - | 약 4.9억 달러 |

출처: 저자 조사

109) Bionity.com(2016.7.14.)

1.2. 백신 개발 배경 및 핵심 기술

최초의 폐렴 백신 임상시험은 1911년 남아공 알름로스 라이트(Almroth Wright)에 의해 이루어졌고, 이후 스페인 독감의 유행으로 인해 폐렴 예방에 관한 연구가 집중적으로 진행되었다.¹¹⁰⁾ 1916년 미국 미생물학자인 알폰스 도체지(Alphonse Dchez)와 캐나다 오즈월드 에이버리(Oswald Avery)에 의해 폐렴구균 피막 다당류(Pneumococcal Capsular Polysaccharides)가 분리되면서, 다당류 백신의 개발이 본격화되었다.¹¹¹⁾

본격적인 폐렴구균 백신의 개발은 1968년 로버트 오스트리안(Robert Austrian)의 주도로 Eli Lilly가 미국 NIH와 폐렴구균 다당질 연구개발에 대해 계약을 체결하면서 이루어졌다.¹¹²⁾ 그러나 Eli Lilly는 백신 제형 개발에 어려움을 겪게 되었는데, 이에 MSD가 수막구균(Meningococcal) 다당질 백신을 개발한 경험을 바탕으로 새롭게 폐렴구균 백신 개발에 뛰어 들었다.

1977년 11월, MSD는 전 세계 최초로 상용화된 14가 다당질 폐렴구균 백신인 뉴모백스(Pneumovax™)의 허가를 받았다. 그러나 다양한 폐렴구균 혈청형(Serotype)에 대한 보호 필요성이 제기되면서, WHO는 폐렴구균에 관한 추가 연구를 통한 23가 백신 개발을 권장했다. 이에 따라 1983년 23가 다당질 백신이 MSD와 Lederle Laboratories에 의해서 개발되었다.

다당질 백신은 초기 폐렴구균 백신의 핵심 기술로, 박테리아 표면의 다당체를 항원으로 하는 백신을 의미한다. 다당질 백신에는 폐렴구균 백신 이외에도 수막구균, 장티푸스균 백신 등이 있다. 단백질 접합 백신은 다당질 백신 플랫폼을 개량하여, 다당체와 면역성이 높은 단백질을 화학적으로 접합시켜 제조한 백신이다. b형 헤모필루스 인플루엔자(Hib), 수막구균 단백질 접합 백신 등이 이 과정을 통해 개발되었다.¹¹³⁾

다당류 백신의 특징은 T세포의 도움을 받지 못하는 독립적인 B세포 반응으로 항체를 생산한다는 점이다.¹¹⁴⁾ 일반적으로 T세포 비의존성 면역 반응은 항

110) Oxford(2020)

111) Watson(1993)

112) Grabenstein(2012)

113) 한국과학기술기획평가원(2021)

114) 송준영(2014)

원-항체 결합력과 친화력이 낮고 지속 기간이 짧은 저농도의 항체를 생산한다는 제한점이 있지만, 폐렴구균 다당항원은 구조적 특징으로 인해 양질의 항체를 생산할 수 있다. 다당질 백신은 상대적으로 많은 혈청형을 포함하고, 성인들에 대해서 면역 효과가 뛰어났다.

〈표 3-2〉 1977년 이후 개발된 다당질 폐렴구균 백신

| 개발 기업 | 제품명 | 다가 | 최초 허가일 | 최초 허가지역 |
|--|------------------|----|----------|---------|
| MSD | Pneumovax™ | 14 | 1977. 11 | 미국 |
| Lederle Lab. | Pnu-Imune™ | 14 | 1979. 8 | 미국 |
| Institut Mérieux | Imovax Pneumo14™ | 14 | 1981. 2 | 프랑스 |
| SmithKline Beecham | Moniarix™ | 17 | 1980s | 유럽 |
| MSD | Pneumovax23™ | 23 | 1983. 6 | 미국 |
| Lederle Lab. | Pnu-Imune23™ | 23 | 1983.7 | 미국 |
| Institut Mérieux | Pneumo23™ | 23 | 1987 | 유럽 |
| Chengdu Institute of Biological Products | - | 23 | 2005 | 중국 |

출처: Grabenstein(2012)

그런데 다당류 백신은 유·소아에게는 B세포의 미성숙으로 인해 T세포의 도움 없이는 충분한 면역 반응을 기대할 수 없었다. 이러한 이유로 다당류 폐렴구균 백신은 침습성 폐렴구균 질환의 위험성이 높은 2세 미만의 소아에 대해서는 사용이 어려웠다.

이에 캡슐 다당류에 몇 가지 다른 단백질을 접합시킨 백신의 개발이 추진되었고, 1980년 이후 본격적으로 단백접합 백신들이 출시되었다. 단백접합 백신은 단백 운반체를 사용하여 T세포를 감작(感作)시키고, 감작된 T세포는 B세포를 활성화하고 분화를 촉진한다. 즉, B세포는 형질세포로 분화되어 장기간 지속되는 양질의 항체를 생산하고, 기억 B세포로 분화되어 재접종 시 부스터(Booster) 효과를 기대할 수 있다.¹¹⁵⁾ 핵심 기술인 단백 운반체는 Pfizer는 디프테리아 독소이드의 비독성 변형체인 CRM197 단백질을 사용했고, GSK는 헤모필루스 인플루엔자에서 추출한 활성 운반체 단백질인 단백질D를 사용했다.

115) 송준영(2014)

1.3. Pfizer 프리베나(Prevnar7, 13, 20)

1) 개발 기업

일반적으로 프리베나7은 American Home Products(이하 AHP), 프리베나13은 Wyeth Pharmaceutical, 프리베나20은 Pfizer가 개발했다고 알려져 있다. 이들 글로벌 제약기업들은 개발 과정에서 여러 번의 M&A를 거쳤고, 그 과정 중에도 폐렴구균 백신 개발은 계속 이어졌다.

그러나 프리베나 개발의 시작은 이들 대기업이 아닌, 미국의 작은 바이오벤처 Praxis Biologics(이하 Praxis)에서 뿌리를 찾을 수 있다. 1980년대 초, 기존의 다당질 폐렴백신이 소아에 대해서는 효과가 없다는 문제를 해결하기 위해 단백질 접합 백신 연구가 활발하게 이루어졌다. 그중에 미국 로체스터 대학교(University of Rochester)의 데이비드 스미스(David H. Smith) 박사는 동료인 포터 앤더슨(Porter Anderson), 리처드 인셀(Richard A. Insel)과 함께 새로운 백신 기술 개발에 성공했다. 그러나 기술개발 성공에도 백신으로 인한 항생제 판매의 감소를 우려한 제약기업들은 백신 개발 및 생산에 관심이 없었고, 이에 스미스 박사는 1983년 새로운 백신 기업인 Praxis를 설립했다.¹¹⁶⁾

초창기의 Praxis는 로체스터 대학교의 작은 연구소에서 운영이 되었다. Praxis는 자체 기술을 활용한 단백질 접합 백신 연구를 진행했으며, 1985년 4월 세계 최초의 2~6세 소아를 위한 B형 헤모필루스 인플루엔자(Haemophilus influenzae type b, Hib) 단백질 접합 백신인 b-CAPSA I의 미국 FDA의 허가를 받았다.¹¹⁷⁾ Hib 백신의 성공으로 폐렴구균 백신 연구도 탄력을 받았다.¹¹⁸⁾

또 하나의 중요한 기업은 1906년 미국에서 설립된 Lederle Laboratories(이하 Lederle Lab.)이다. 이 연구소는 백신 연구를 주도하던 기업이었는데, 1930년에 미국의 화학 분야 대기업이었던 American Cyanamid(이하 Cyanamid)에 인수되었고, 이후 Lederle Lab.라는 이름을 유지하면서 제약산업을 담당하는 자회사로 존재해 왔다. 주요 제품은 항생제, 영양제, 소아마비 백신 등이었으며, Cyanamid의 매출에 중요한 역할을 했다.¹¹⁹⁾ 특히,

116) Smith Fellows 홈페이지

117) LASKER Foundation 홈페이지

118) Scrip(1988.5.16)

Lederle Lab.은 백신에 관한 연구를 활발히 하였으며, 1979년에 14가 다당질 폐렴구균 백신, 1983년에 23가 다당질 백신을 개발했다.¹²⁰⁾

1988년 Cyanamid는 백신 사업에 투자를 확대하면서 2억 2,300만 달러에 Praxis를 인수하였다.¹²¹⁾ 이 과정에서 Praxis의 폐렴구균 백신 관련 기술과 인력, 제조시설이 Cyanamid에 넘어갔다. 연구소는 Lederle-Praxis로 운영되면서 여러 백신 연구와 개발을 지속하였고, 1993년에는 4가 Hib 백신인 Tetramune의 미국 FDA 허가를 받기도 했다.¹²²⁾

Wyeth Pharmaceutical은 1860년 John Wyeth와 형제들에 의해서 설립된 제약기업이다. 1931년 이후에는 American Home Products(이하 AHP)라는 기업의 자회사로 있었다. AHP는 제2차 세계대전을 전후하여 백신 연구를 시작하였으며, 소아마비 백신이나 수두 백신 등을 지속적으로 개발했다. 1987년에 AHP는 자회사인 Wyeth를 Ayerst를 합병하여 Wyeth-Ayerst Laboratories로 변경하였다.

1994년 8월 AHP는 95억 달러에 Cyanamid를 인수했다.¹²³⁾ 이 인수는 당시 기준으로 미국 역사상 2번째로 큰 규모였다. 이로 인해 백신 개발과 관련된 기술과 인력 등이 통합되면서 단백질 접합 백신의 개발이 가속화되었다. AHP는 2000년 2월 2일에 7가지 균주에 대한 폐렴구균 백신인 프리베나7의 EU 내 시판 허가를 받았고¹²⁴⁾, 2월 17일에 미국 FDA 허가를 받았다.¹²⁵⁾ 2002년에는 AHP가 법인명을 Wyeth로 바꾸면서 하나의 법인이 되었다.¹²⁶⁾

2009년 10월 15일 Wyeth는 미국의 다국적 제약기업인 Pfizer로 680억 달러에 인수되어 자회사가 되었다.¹²⁷⁾ 이에 따라 Wyeth가 개발 중이었던 13가 백신인 프리베나13는 Pfizer의 소유가 되어 2009년 12월 EU에서, 2010년 2월에는 미국에서 허가를 받게 되었다. 이후 Pfizer는 2011년 11월에 특

119) FundingUniverse 홈페이지

120) Grabenstein(2012)

121) JOC.com(1989.6.11)

122) thepharmaletter(1993.4.18)

123) Medtech Insight(1994.8.29)

124) EMA 홈페이지(a)

125) U.S.FDA 홈페이지(a)

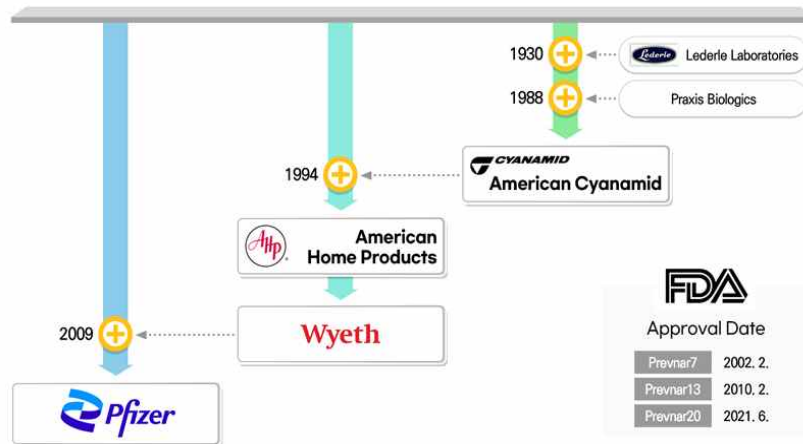
126) Wikipedia(Wyeth)

127) WSJ(2012.8.11)

허가 완료된 프리베나7을 13가 백신으로 자연스럽게 전환하여 판매하였으며, 이후 전 세계 폐렴구균 시장을 주도하게 된다.

Pfizer는 프리베나13의 특허 만료가 2026년 12월 말(미국 제외)로 다가오면서 20가 백신인 프리베나20을 개발하였다. 2021년 6월 8일에 미국 FDA에서 시판 허가를 받았고, 이에 따라 Pfizer는 기존 판매 중인 13가 백신을 20가 백신으로 전환하면서 시장 점유율을 유지하고 있다.

〈그림 3-1〉 프리베나 개발 기업의 변화



자료: 저자 정리

2) 개발 과정

1980년경 미국 NIH의 연구원이었던 존 로빈스(John B. Robbins)와 레이첼 슈니르손(Rachel Schneerson)은 인플루엔자(Hib) 및 폐렴구균 6A의 캡슐 다당류를 사용하여 새로운 접합 백신을 처음으로 개발했다. 그들은 기존의 약한 다당류를 단백질 운반체를 사용하여 연결했는데, 소아의 경우 미성숙한 면역 체계가 쉽게 인식할 수 있도록 유도하기 위함이었다.

이 두 과학자의 연구가 성공하면서 이후 여러 질병에 대한 접합 백신 연구가 시작되었으며, Praxis의 데이비드 스미스 박사도 단백접합 Hib 백신을 개발하게 된다. 이후 Praxis는 이후 폐렴구균 백신 개발을 추진하였으며, 이는

몇 차례의 M&A를 거치는 동안에도 지속되었다. 그 결과 2000년 2월 AHP의 Wyeth Laboratories가 7가 백신(PCV 7)인 프리베나7의 허가를 미국 FDA로부터 받았다.¹²⁸⁾ PCV 7가 백신은 혈청형 19A를 포함하지 않았는데, 미국과 유럽 등에서 혈청형 19A 인한 질병 발생률 증가하면서 기존 7가 백신에 1·3·5·6A·7F·19A가 추가된 프리베나13을 개발하여, 2010년 2월 FDA의 소아용 허가를 받았다. 혈청형 19A로 인한 질병 증가의 원인은 항생제 내성으로 보이며, 폐렴뿐만 아니라 중이염, 수막염 등의 침습성 질환을 발생시킨다.¹²⁹⁾

프리베나13는 Wyeth를 인수한 Pfizer에 의해 크게 성장했다. Pfizer는 프리베나13을 전 연령에서 사용할 수 있도록 허가를 받았으며, 시장에서의 영향력을 활용하여 전 세계 폐렴구균 백신 시장의 80% 이상을 차지했다. 그리고 2021년 6월 기존 13가 백신에 7가지 혈청형 8·10A·11A·12F·15B·22F·33F가 추가된 20가 프리베나20의 FDA 허가를 받았다. 기존의 13가 백신은 소아용으로 사용되고 있지만, 프리베나 20은 증가하고 있는 고령층의 폐렴구균성 폐렴을 위한 백신으로 18세 이상 성인을 대상으로 허가 및 판매되고 있다.¹³⁰⁾

3) 임상시험

(1) 프리베나7

프리베나7의 임상시험 기록은 대략 25년 이전으로 자료가 충분하지 않았다. FDA의 자료에 따르면 프리베나의 임상 3상은 Northern California Kaiser Permanente(NCKP)의 다민족 집단을 대상으로 하여 무작위·이중맹검 시험으로 진행되었다.¹³¹⁾ 1995년 10월부터 1998년 8월말까지 37,816명의 유아를 대상으로 2, 4, 6, 12~15개월에 접종하는 방식으로 이루어졌다.¹³²⁾ 1도즈 이상 접종한 모든 유아들에게 97.4%의 침습성 폐렴구균 질환(IPD) 예방 효과가 있었다. 급성중이염(AOM)에 대한 임상시험은 NCKP 외에 핀란드에서 1,662명을 대상으로 진행됐으며, 대조군은 Hepatitis B 백신이 사용되었다.

128) U.S.FDA 홈페이지(b)

129) 헬스경향(2018.11.23.)

130) 약업신문(2021.10.22.)

131) U.S. FDA(b)

132) Pfizer 홈페이지

(2) 프리베나13

프리베나13의 적응증은 크게 폐렴구균성 폐렴과 급성중이염이다. 프리베나13의 미 FDA BLA 제출 자료와 Clinicaltrials.gov에 따르면, 프리베나13의 주요 임상시험(Pivotal Study)은 2건이 있었다.¹³³⁾ 그리고 최종 제형(Final Formulation) 연구 1건, 후속 백신접종(Catch-up Vaccination) 임상시험 3건, 추가 자료를 위한 임상시험(Supporting Studies)이 10건 있었다.

〈표 3-3〉 프리베나13의 주요 임상시험

| 구분 | 기간 | 대상 | 규모(명) | 지역(개소) | 임상시험 No. |
|----------------------|---------------------|----------|-------|---------|-------------|
| Pivotal Studies | '06.09.18~'08.06.02 | 42~98일 | 666 | 미국(38) | NCT00373958 |
| | '07.08.15~'08.06.09 | 42~98일 | 1,712 | 미국(80) | NCT00444457 |
| Final Formulation | '06.11.14~'08.06.04 | 42~98일 | 500 | 폴란드(15) | NCT00366548 |
| Catch-up Vaccination | '07.07.12~'08.03.31 | 7개월~5세 | 355 | 폴란드(9) | NCT00452452 |
| | '06.10~'08.11 | 42~95일 | 611 | 프랑스(46) | NCT00366678 |
| | '08.11.18~'09.06.16 | 15개월~17세 | 1,200 | 미국(31) | NCT00761631 |

자료: FDA Prevnar13 Clinical Review, clinicaltrials.gov 참조, 저자 정리

(가) 임상 1/2상

프리베나의 임상 1상은 미국에서 진행되었으며, 15~50세를 대상으로 1회 투여되었다. 대조군은 23가 다당질 폐렴구균 백신이었고, 임상시험 규모는 15명으로 모두 백인이었다. 2004년 6월부터 2004년 7월까지 진행되었는데, 임상 2, 3상에 대한 안전성과 면역원성의 확보가 목적이었다.

임상 1/2상은 2004년 9월부터 2007년 8월까지 진행되었으며, 총 249명이 참여했다.(NCT00205803¹³⁴⁾ 생후 6주부터 14주 사이의 유아를 대상으로 하였고, 미국 뉴욕을 중심으로 19개소에서 진행되었다. 임상시험 대상을 2개 그룹으로 나누어 프리베나7과 프리베나13을 투여하였다.

133) FDA Prevnar 13 Clinical Review

134) 임상시험 번호로 Clinicaltrials.gov에서 확인할 수 있음

(나) 임상 3상

임상 3상은 소아 대상의 임상과 성인 대상의 임상으로 구분할 수 있다. 소아용 백신의 임상 3상은 2006년 9월에서 2008년 6월까지 미국의 38개소에서 진행되었다.(NCT00373958) 생후 42일부터 98일 사이의 유아 666명을 대상으로 프리베나7을 대조군으로 하였다. 이 임상시험의 목적은 안전성과 면역원성의 확인, 다른 백신(DTaP, 수두, A형 간염 등) 혼용에 대한 평가였다.

동시에 로트 일관성(Lot Consistency) 확인과 다른 소아백신(파상풍, 소아마비, B형 간염) 추가 혼용에 관한 연구가 2007년 8월부터 2008년 6월까지 미국 80개소 1,712명을 대상으로 진행되었다.(NCT00444457) Pfizer는 이 두 개의 임상시험 자료를 기반으로 2010년 2월 미국 FDA로부터 생후 6주에서 만 17세까지를 대상으로 허가를 받았다.

2006년 11월부터 2008년 6월까지 최종적인 제형개발을 위한 임상시험이 있었다.(NCT00366548) 시험의 목적은 백신에 폴리소르베이트(Polysorbate) 80의 포함 여부에 대한 것이었다. 폴리소르베이트는 의약품 제조과정에서 계면활성제로 많이 사용되는데, 알레르기 반응을 일으킬 수 있다고 알려져 있다. 이 임상시험은 폴란드 15개소에서 500명을 대상으로 진행이 되었다. 결과적으로 폴리소르베이트 80을 투여하는 것이 백신 제조에 필요하고 안전성에 문제가 없어 첨가제로 추가하였다.

그 외에도 후속 백신 접종을 위한 3건의 중요한 임상 3상이 있었다. 2007년 7월부터 2008년 3월까지 생후 7개월부터 5세까지의 소아 355명을 대상으로 하는 임상시험이 폴란드에서 있었다.(NCT00452452) 그리고 프랑스에서는 다른 백신 접종을 한 생후 42~95일된 어린이들을 대상으로 한 임상시험이 2006년 10월부터 2008년 11월까지 있었다.(NCT00366678) 2008년 11월부터 2009년 6월까지 미국 31개소에서 15개월에서 17세 사이의 유아·청소년 1,200명을 대상으로 한 임상 3상도 있었다.(NCT00761631)

성인용 백신의 임상 3상은 2007년 2월부터 2011년 8월까지 폐렴구균 백신 미접종 18~64세의 성인 2,141명을 대상으로 진행되었다.(NCT00427895) 대조군으로는 23가 다당질 백신을 사용하였다. 70세 이상을 대상으로는 2007년 11월부터 2010년 7월까지 임상이 진행되었다.(NCT00546572)

(3) 프리베나20

프리베나20의 후보물질의 이름은 PF-06482077였다. 프리베나20의 FDA BLA 자료에는 프리베나20의 주요 임상시험이 6건 있다.¹³⁵⁾ 그 중 임상 1상이 2건, 2상이 1건, 3상이 3건이었다. 임상 1상은 2016년 11월, 임상 2상은 2017년 10월, 임상 3상은 2018년 12월에 시작되었고 2020년 2월에 임상이 완료되었다. 전체 임상시험 기간은 약 3년 3개월이었다.

〈표 3-4〉 프리베나20의 주요 임상시험

| 임상단계 | 기간 | 대상 | 규모 | 지역(개소) | 임상시험 No. |
|------|---------------------|--------|-------|------------|-------------|
| 1 | '16.11.03~'17.08.01 | 18~49세 | 66 | 미국(1) | NCT02955160 |
| 1b | '18.08.29~'19.03.29 | 18~49세 | 104 | 미국(4) | NCT03642847 |
| 2 | '17.10.10~'18.12.01 | 60~64세 | 444 | 미국(14) | NCT03313037 |
| 3 | '18.12.12~'19.12.16 | 18세 이상 | 3,902 | 미국/스웨덴(68) | NCT03760146 |
| 3 | '19.02.12~'20.02.12 | 65세 이상 | 875 | 미국/스웨덴(42) | NCT03835975 |
| 3 | '19.02.14~'19.10.09 | 18~49세 | 1,710 | 미국(21) | NCT03828617 |

자료: FDA Prevnar20 Clinical Review, clinicaltrials.gov 참조, 저자 정리

(가) 임상 1상

프리베나20의 임상 1상은 2건이 있었다. PF-06482077의 첫 번째 임상시험은 18~49세의 성인 66명을 대상으로 하였으며, 대조군으로는 Tdap 백신을 사용했다.(NCT-02955160) 2016년 11월에서 2017년 8월까지, 무작위·이중맹검으로 진행하였고 안전성과 면역원성 확인이 목적이었다. 추가적인 임상 1b상도 2018년 8월부터 2019년 3월까지 있었다. 대조군은 Sanofi의 Tdap 백신인 아다셀(Adacel)을 사용하였으며 104명이 임상에 참여했다.

(나) 임상 2상

임상 2상은 2017년 10월부터 2018년 12월까지 진행되었다. 60~64세의 444명의 성인을 대상으로 무작위·이중맹검 시험했다.¹³⁶⁾ 대조약은 프리베나

135) FDA Prevnar 20 Clinical Review

136) Clinicaltrials.gov (NCT03313037)

13과 23가 다당류 백신이었으며, 안전성과 면역 반응을 시험하였다.¹³⁷⁾ (NCT-03313037) 임상 2상 결과는 2019년 4월 13일에 암스테르담에서 열린 제29차 ECCMID(European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases)에서 처음으로 발표되었는데, 프리베나13과 공동된 혈청형과 함께 7가지 추가 혈청형에 대해서 면역 항체 형성을 확인하였고 안전성도 프리베나13과 유사한 것으로 나타났다.¹³⁸⁾

(다) 임상 3상

임상 3상은 18세 이상의 성인 6,000명 이상이 참여했으며, 2018년 12월부터 2020년 2월까지 진행되었다. 미 FDA 허가신청에 제출된 주요한 임상 3상 데이터는 3건이다.¹³⁹⁾(NCT03760146, NCT03828617, NCT03835975)

임상시험 NCT03760146은 2018년 12월부터 2019년 12월까지 미국 61개소와 스웨덴 7개 지역에서 진행되었으며, 총 3,902명이 참여하였다.¹⁴⁰⁾ PF-06482077 투여 후 60세 이상 환자의 면역반응과 프리베나13, 23가 다당질 백신(PPSV23)을 투여한 대조군과의 면역 반응을 비교하는 3상 무작위·이중맹검 시험이었다. 또한 18~59세 성인의 면역 반응도 포함되어 전 연령에 대한 면역 반응을 확인하였고, 2020년 3월 주요 결과가 발표되었다.

이 임상시험과 동시에 임상시험 NCT03835975가 진행되었다. 이 임상시험은 이전에 폐렴구균 백신을 접종받은 65세 이상의 성인 875명을 대상으로 하는 20가 백신의 안전성과 면역 반응을 확인하기 위해서 설계되었으며, 무작위 공개라벨(Open Label)시험이었다. 2019년 2월에서 2020년 2월까지 미국과 스웨덴 42개소에서 진행되었다. 결과는 2021년 2월 21일 발표되었으며, 실험군에 대해 안정성을 확인하였다.

임상시험 NCT03828617은 미국 21개 지역에서 2019년 2월부터 2019년 10월까지, 폐렴구균 백신 접종 이력이 없는 18~49세 사이의 성인 1,710명을 대상으로 무작위·이중맹검시험으로 이루어졌다.¹⁴¹⁾ 이 연구는 안전성을 확인

137) Bloomberg(2019.4.13.)

138) AP News(2019.4.13.)

139) Pfizer News(2020.5.14.)

140) Clinicaltrials.gov (NCT03760146)

하고, 3개의 로트(Lot)에서의 일관성을 확인할 수 있도록 설계되었으며, 대조군은 프리베나13을 사용하였다. 2020년 5월 14일에 Pfizer는 연구 결과를 발표했다.¹⁴²⁾ 20가 백신의 안정성이 대조군과 유사하며, 복잡한 제조 과정에도 불구하고 3개 로트에서 동일 수준의 결과를 보여주었다.

소아용 프리베나20의 추가적인 임상시험도 진행되었다. 소아 대상의 임상 2상(NCT03512288)은 2018년 4월 16일부터 2020년 2월 11일까지 미국 39개소에서 460명을 대상으로 진행되었다.¹⁴³⁾ 20가 백신과 프리베나13을 무작위 배정으로 이중맹검시험으로 진행하였으며, 결과적으로 4회 접종 일정에 따른 안전성이 프리베나13과 비슷하게 나타났고 모든 혈청형에 대해서 면역 반응을 유도하였다. 소아용 프리베나 20의 임상 3상은 2020년 5월에 시작되었다. 생후 2개월 이후의 영아를 대상으로 4회 접종으로 진행되고 있으며 2022년 9월 초에 완료 예정이다.(NCT04382326, NCT04379713)

4) 허가

① 프리베나7

Wyeth의 프리베나7은 2000년 2월 17일에 최초로 미국 FDA의 시판 허가를 받았다. 1999년 10월 12일에 유럽 EMEA(the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products)에 시판 허가신청을 하였다.¹⁴⁴⁾ 허가는 일괄심사절차(Centralised Procedure)로 진행되었으며, 최종 허가는 2001년 2월 2일에 있었다.

② 프리베나13

Wyeth는 2009년 3월 31일 폐렴구균 13가-단백(디프테리아 CRM197 단백질) 결합 백신인 '프리베나13'의 품목허가를 미국 FDA에 신청했다.¹⁴⁵⁾ 2009년 8월 12일에 허가자료를 업데이트하여 제출하였으며, 2010년 2월 24일에

141) Clinicaltrials.gov (NCT03828617)

142) Pfizer News(2020.5.14.)

143) Clinicaltrials.gov (NCT03512288)

144) EMA 홈페이지(a)

145) 메디컬타임즈(2009.4.13.)

미국 FDA가 생후 6주부터 만 17세까지의 영유아와 소아, 청소년 등의 침습성 질환 예방을 목적으로 사용을 허가했다.

유럽의약품청 EMA는 2009년 12월 9일 프리베나13의 영유아와 소아의 침습성 질환 예방을 적응증으로 판매 승인을 하였다. 이후 2016년까지 Pfizer 미국과 유럽에서 프리베나13을 3차례에 걸쳐 전 연령층에 쓸 수 있도록 적응증을 확대하는 데 성공했다.¹⁴⁶⁾ 프리베나13은 나이별로 순차적 임상시험을 진행하면서 허가를 받았다. 최초 허가는 생후 6주부터 17세까지였으며, 2012년 1월 3일에 50세 이상의 성인들을 대상으로 하여 허가를 받았다. 2016년 7월 12일에 최종적으로 18~49세 성인들을 대상으로 사용 허가를 받았다.¹⁴⁷⁾

〈표 3-5〉 프리베나13의 미국 FDA 허가 일정

| 일자 | 진행 내용 |
|------------------|--|
| 2005.12.17 | Pre-IND 미팅 |
| 2006.05.11 | End of Phase 2 미팅 |
| 2008.10.10. | Clinical pre-BLA 미팅 |
| 2008.09.15 | Fast Track 지정 |
| 2008.09.22 | Approval to submit BLA as rolling submission |
| 2008.10.27/12.18 | 두 번째, 세 번째 Rolling Submission |
| 2009.03.31 | Wyeth가 최종 자료 제출 (PDUFA 검토 시작) |
| 2009.07.22 | PeRC Meeting |
| 2009.08.12 | Wyeth가 허가자료 수정(업데이트) 제출 |
| 2009.11.18 | VRBPAC Meeting |
| 2010.01.05 | Pfizer가 허가자료 수정(업데이트) 제출 |
| 2010.02.24 | 미 FDA 프리베나13 승인 |
| 2012.01.03 | 미 FDA 50세 이상으로 접종 가능 대상 확대 승인 |
| 2013.01.25 | 미 FDA 6세에서 17세 유아 청소년에게 접종 범위 확대 승인 |
| 2016.07.12 | 미 FDA 18~49세 접종 범위 확대 승인 |

자료: Prevnar13 FDA Clinical Review, Drugs.com, 저자 정리

146) 데일리팜(2022.3.5.)

147) Drugs.com 홈페이지

③ 프리베나20

Pfizer의 20가 백신은 2017년 9월, 18세 이상의 성인을 대상으로 미국 FDA의 패스트 트랙(Fast Track)¹⁴⁸⁾ 지정을 받았다. 2018년 9월 20일에는 미 FDA로부터 18세 이상의 성인의 침습성 질환 및 폐렴 예방을 위한 혁신 치료제(Breakthrough Therapy)¹⁴⁹⁾로 지정되었다.¹⁵⁰⁾ 이에 따라 20가 백신은 FDA의 신속 승인(Accelerated Approval)과 우선 검토(Priority Review)의 적격성을 위해 FDA와 추가로 논의를 진행했다. 2020년 9월 20일 Pfizer는 미 FDA에 BLA를 제출하였으며, 12월 8일 미국 FDA는 20vPnC에 대한 바이오의약품 허가신청서(Biologics License Application, BLA)에 대해서 우선 검토(Priority Review)를 승인했다.¹⁵¹⁾

미국 FDA는 2021년 6월 8일에 최종적으로 프리베나20의 허가를 승인했고, 2021년 12월에 실제 판매가 시작되었다. 유럽의약품청 EMA는 2021년 2월 26일 판매허가신청서(MMA)의 검토를 받아들였으며, 공식적인 허가 프로세스 CHMP(Committee for medicinal Products for Human Use)를 시작한다고 발표했다.¹⁵²⁾ 그리고 2022년 2월 14일 EMA는 프리베나20의 유럽 내 시판 허가를 승인하였다.

〈표 3-6〉 프리베나20의 미국 FDA 허가 일정

| 일자 | 진행 내용 |
|-------------|---------------------|
| 2013.02.07 | Pre-IND 미팅 |
| 2013.08 | CBER의 IND 제출 지연 알림 |
| 2014.12.16. | Type C 미팅 |
| 2015.01.14 | CBER Master File 검토 |
| 2015.05.07 | 임상 1상을 위한 Type C 미팅 |
| 2016.08.30 | CBER 임상 1상 승인 |
| 2016.11.03. | 임상 1상 시작 |
| 2017.06.19 | CBER 임상 2상 승인 |

148) FDA가 치료 또는 예방을 목적으로 하는 신약, 백신의 개발을 촉진하고 검토하기 위해 설계된 절차

149) 심각한 상태를 치료하거나 예방하기 위한 약물 및 백신의 개발과 검토를 촉진하기 위한 FDA 제도로, 예비 임상 결과에서 상당한 개선이 있을 수 있음을 의미함

150) Pfizer News(2018.9.20.)

151) Pfizer News(2020.12.8.)

| | |
|------------|--|
| 2017.10.10 | 임상 2상 시작 |
| 2018.09.18 | End-of-Phase 2 미팅 |
| 2018.09.20 | 18세 이상 성인에 대한 혁신치료제(Breakthrough Therapy) 지정 |
| 2018.12.12 | 임상 3상 시작 |
| 2020.09.20 | Pfizer, 프리베나20의 FDA BLA 제출 |
| 2020.12.08 | 미 FDA 프리베나20을 우선검토(Priority Review) 대상으로 승인 |
| 2021.06.08 | 미 FDA 프리베나20 승인 |

자료: Pevnar20 FDA Clinical Review, 구글 검색, 저자 정리

5) 제조

Pfizer의 프리베나 백신 생산은 뉴욕 Rockland County의 Pearl River 공장에서 이루어지고 있다.¹⁵³⁾ 이 지역은 Lederle Laboratories 시절부터 여러 가지 백신들의 연구와 생산을 위한 시설로 사용됐다. 현재 Pfizer의 글로벌 백신 R&D 본부가 함께 있으며 전체 규모가 약 1.33km²(약 40만 평) 정도이다.

Pfizer는 COVID-19 백신 개발에 성공하면서 백신 제조시설의 확충을 위해 주력하고 있다. 현재 Pfizer-BioNTech의 COVID-19 백신 제조는 5개국 11개 사이트에서 이루어지고 있다.¹⁵⁴⁾ Pfizer의 제조시설은 미국과 벨기에 사이트를 사용하고 있으며, 벨기에의 Pfizer 제조시설은 Puurs에 있다. 하지만 자체 보유 생산시설보다는 다른 국가들의 제조시설과 계약을 맺고 원료와 완제를 생산 및 공급하고 있다.

2015년에 Pfizer는 남아프리카공화국 Biovac Institute의 프리베나13의 현지 제조를 위한 PPP를 시작했다.¹⁵⁵⁾ Biovac Institute는 남아프리카공화국 정부와 Biovac 컨소시엄과의 PPP로, 아프리카 지역에서의 백신 생산을 높이기 위해 설립되었다. Pfizer는 이를 통해서 케이프타운에 있는 Biovac의 제조 시설에 기술이전했고, 이후 백신을 생산하여 남아프리카 지역에 공급했다. 기술이전에는 제제 파트와 백신을 주사기에 채우는 기술이 포함되어 있었다. Pfizer와 Biovac의 협력은 COVID-19 백신 생산에도 큰 역할을 했다.¹⁵⁶⁾

152) Pfizer News(2021.2.26.)

153) Pfizer 홈페이지

154) Pfizer 홈페이지

155) PharmTech(2015.11.5)

156) BioPharma(2021.7.21)

1.4. MSD 백신누반스(Vaxneuvance)

1) 개발 기업

백스누반스는 미국의 제약기업 MSD가 개발했다. MSD는 1891년 미국 뉴욕에서 George Merck가 설립한 정밀화학기업인 Merck & Co.에서 시작되었다.¹⁵⁷⁾ 1933년 Merck Research Laboratory가 창립되면서 MSD의 의약품 연구의 초석이 되었다. 1943년에 최초의 효과적 결핵치료제인 스트렙토마이신(Streptomycin)을 개발하면서 본격적인 제약사업을 시작했다. 이후 1953년 Sharp & Dohme과 합병을 하여 Merck Sharp & Dohme이 되었으며, 이때부터 약칭인 MSD로 불리게 되었다.

MSD는 중요한 백신들을 개발하여 백신산업에서 중요한 역할을 해 왔다. 1971년 모리스 힐리만(Maurice Hilleman) 박사와 유진 B. 뷰낙(Eugene B. Buynak)박사의 주도로 홍역-유행성이하선염-풍진(MMR) 종합 백신을 개발하여 판매하기 시작했다. 이후 이 백신 개발의 경험을 바탕으로 1977년 모리스 힐리만 박사에 의해 연구개발이 진행된 최초의 폐렴구균 백신인 뉴모백스(Pneumovax)가 승인을 받았다. 1986년에는 최초의 재조합 B형 간염백신인 RECOMBIVAX HB를 개발하여 FDA 승인을 받았으며, 2006년 인유두종바이러스(HPV) 백신인 가다실(Gardasil)을 개발하여 FDA의 승인을 받았다. 2019년에는 에볼라 바이러스 백신인 ERVEBO[®]를 개발하여 FDA 승인을 받았다.

MSD는 폐렴구균 백신의 초기 연구 단계에서부터 관심을 가졌다. 그 결과 세계 최초의 폐렴구균 14가 다당질 백신인 뉴모백스(Pneumovax[™])를 개발하였으며, 이후 보다 많은 혈청형에 대한 보호를 위해 23가 다당질 백신인 뉴모백스23을 1987년 7월에 개발하여 미국 FDA 승인을 받았다.

2) 개발 배경 및 특허

MSD의 뉴모백스와 같은 다당류 폐렴 백신들은 2세 미만의 소아에서 면역원성이 낮았다. 1980년대 이후 단백접합 백신이 본격적으로 개발되면서 다당류 백신들의 시장 점유율은 높지 못했다. 또한 단백접합 백신보다 가격이 낮아

157) MSD 홈페이지

서 주로 저개발 국가들에서 사용되었고, 이에 따라 시장성도 높지 않았다.

초기 폐렴 백신 분야에서 가장 앞서 나가던 MSD는 Pfizer의 단백질 접합 백신인 프리베나가 소아 백신시장을 중심으로 글로벌 시장을 점유하면서 2010년 이후 시장에서의 주도권을 잃었다.¹⁵⁸⁾ 무엇보다 전체 시장의 80% 이상이 소아 백신이 차지하고 있었기 때문에 다당류 백신의 사용은 제한적이었다.

이에 2021년 MSD는 프리베나13에 22F, 33F 혈청을 추가한 백스누반스를 개발하여 18세 이상의 성인을 대상으로 하여 FDA의 허가를 받았다. 그리고 소아용 폐렴구균 백신 시장에서의 성공을 위해 추가적인 임상시험을 진행하고 있으며, 이에 대한 허가신청을 진행 중이다. MSD는 Pfizer 프리베나13의 특허 만료가 다가오면서 시장에서 백스누반스의 성공을 위해 노력해 왔다.

그러나 MSD의 백스누반스의 출시가 다가오면서 Pfizer 프리베나13과의 특허 논쟁이 일어났다. Pfizer의 Wyeth는 호주, 캐나다, 일본 등 여러 국가에서 백신 관련 특허소송을 제기하였고 MSD는 관련 논쟁에 오랫동안 대응해 왔다. 특허 논쟁은 MSD가 백스누반스의 미 FDA의 허가 이전에 자신들이 개발한 폐렴구균 백신이 Pfizer의 특허 3건을 침해하지 않았다는 법원의 판결을 청구하면서 증폭되었고, 여기에 Pfizer가 백스누반스의 특허 침해에 대해서 고소를 하면서 논쟁이 발생하였다.¹⁵⁹⁾

이 논쟁은 2021년 9월 28일 양 사가 합의를 통해 소송을 기각하면서 해결되었다. 계약 조건은 MSD는 Pfizer에게 2026년 말까지 전 세계 폐렴구균 백신 순매출액의 7.25%를 Pfizer에게 지급하며, 이후 2035년까지는 2.5%의 로열티를 지급해야 한다는 것이다.¹⁶⁰⁾ Wyeth의 특허¹⁶¹⁾는 2026년 3월 31일에 만료가 된다.¹⁶²⁾ 참고로 이 특허의 내용 중 논쟁이 된 3건 중 2건은 13개의 특정 다당류-단백질 접합체를 포함하는 백신 조성물에 관한 것이고(조성 특허), 다른 1건은 다당류-단백질 접합체를 안정화하기 위한 실리콘 용기에 대한 것이었다.¹⁶³⁾

158) 청년의사(2022.4.2.)

159) REUTERS(2021.9.23.)

160) BioPharma(2021.9.28.)

161) Multivalent pneumococcal polysaccharide-protein conjugate composition (US7955605B2)

162) Google Patents(US955605B2)

3) 임상시험

MSD의 백신누반스의 후보물질명은 V114이었다. 미국 FDA BLA 제출 자료와 Clinicaltrials.gov의 내용을 중심으로 V114에 대한 임상시험에 대해 정리해 보면, V114의 주요 임상시험은 7건으로 임상 2상 1건과 임상 3상 6건으로 되어 있었다.¹⁶⁴⁾

〈표 3-7〉 백신누반스의 주요 임상시험

| 구분 | 기간 | 대상 | 규모(명) | 지역(개소) | 임상시험 No. | |
|-------|--------------------|--------------------|--------|--------|-------------|-------------|
| 임상 2상 | '15.10.30~'16.1.28 | 65세 이상 | 253 | 미국(17) | NCT02573181 | |
| 임상 3상 | Pivotal Studies | '19.6.13~'20.3.30 | 50세 이상 | 1,205 | 5개국(30) | NCT03950622 |
| | 로트 일관성 | '19.6.12~'20.4.3 | 50세 이상 | 2,340 | 6개국(55) | NCT03950856 |
| | 18~49세 | '18.7.16~'20.1.20 | 18~49세 | 1,515 | 7개국(78) | NCT03547167 |
| | QIV백신병용 | '18.9.14~'19.6.24 | 50세 이상 | 1,200 | 미국(45) | NCT03615482 |
| | 연속 투여 | '18.6.22~'19.12.23 | 50세 이상 | 652 | 4개국(22) | NCT03480763 |
| | HIV | '18.7.6~'19.9.16 | 18세 이상 | 302 | 5개국 | NCT03480802 |

자료: FDA Vaxneuvance Clinical Review, clinicaltrials.gov 참조, 저자 정리

(2) 임상 1상

V114의 첫 번째 임상 1상은 2009년 9월부터 2010년 4월까지 150명을 대상으로 안전성, 내약성, 면역원성을 프리베나7과 비교하기 위해서 진행되었으며, 프리베나13의 허가와 맞물려 진행된 탐색적 연구였다.(NCT01215175) 2014년 이후 V114의 임상 1/2상이 함께 진행된 경우가 2건 있었다.

첫 번째 임상 1/2상은 2014년 1월부터 2016년 7월까지였으며, 생후 6주에서 49세의 건강한 성인과 소아 341명에 대해 안전성, 내약성, 면역원성을 확인했다. 대조군으로 프리베나13을 사용했고, 모든 혈청형에 대해서 안전성이 확인되었다.¹⁶⁵⁾ 두 번째 임상 1/2상은 2015년 9월에서 2017년 4월까지였으며, 면역증강제의 용량 변화에 따른 안전성, 면역원성의 평가가 주목적이었다.

163) BioTalk(2020.11.4.)

164) FDA Vaxneuvance Clinical Review

165) R. Rupp(2019)

(3) 임상 2상

임상 2상은 65세 이상의 성인을 대상으로 한 것과 소아용 백신을 위한 임상 2상이 별도로 있었다. 65세 이상의 성인을 대상으로 2015년 10월부터 2016년 1월까지 진행된 임상 2상은 V114의 안전성, 내약성, 면역원성을 평가하기 위함이었다.(NCT02573181) 대조군으로는 프리베나13을 사용했고, 미국의 17개소에서 진행이 되었으며 253명이 참여했다.

소아용 백신의 임상 2상은 2017년 3월부터 2018년 10월까지 생후 42일에서 90일 사이의 소아 1,051명을 대상으로 진행되었다.(NCT02987972) V114의 2개 로트에 대해 대조군 프리베나13과 비교하였으며, 미국·캐나다·핀란드·덴마크·이스라엘·스페인의 49개소에서 진행되었다. 2개 로트의 V114의 면역원성은 모든 13개 혈청에 대해서 대조군보다 비열등하고, 유사한 안전성과 내약성을 보이는 것으로 확인되었다.¹⁶⁶⁾

(4) 임상 3상

주요 임상 3상은 6건으로 확인된다. 모든 임상시험은 무작위·이중맹검을 기본으로 진행하였으며, 13가 백신에 대한 비열등성 확인 방식으로 진행되었다.

가장 핵심적인 임상 3상은 2019년 6월부터 2020년 3월까지, 건강한 50세 이상의 성인들을 대상으로 미국·일본·캐나다·스페인·대만의 30개소에서 있었다.(NCT03950622, 시험명 : PNEU-AGE) 대조군은 프리베나13였고, 1,205명이 임상에 참여했다. 이와 함께 로트 일관성과 추가적인 안전성 및 효능 확인을 위한 임상도 2019년 6월부터 2020년 4월까지 미국·호주·칠레·핀란드·영국의 55개소에서 진행되었다.(NCT03950856, 시험명 : PNEU-TRUE)

18세에서 49세 사이의 성인들에 대한 임상 3상은 2018년 7월부터 2020년 1월까지 진행되었다.(NCT03547167, 시험명 : PNEU-DAY) 백신 접종력이 없는 18~49세 성인 1,515명에 대해 미국·캐나다·칠레·뉴질랜드·폴란드·러시아의 78개소에서 진행되었고, 대조약으로는 Pfizer의 프리베나13을 사용했다.

또한 4가 계절 인플루엔자 백신과의 동시 투여에 대한 임상 3상도 있었

166) Heather L Platt(2020)

다.(NCT03615482, 시험명 : PNEU-FLU) 2018년 9월에서 2019년 6월까지 1,200명에 대해서 진행되었는데, 50세 이상의 성인들에게만 투여되었다. 사용된 인플루엔자 백신은 GSK의 Fluarix Quadrivalent였다. 미국의 45개소에서 임상시험이 이루어졌는데, 결과적으로는 계절성 인플루엔자 백신과 동시 투여에 대해 문제가 없음을 확인했다.

MSD 뉴모백스23과 순차 투여에 대한 임상 3상은 50세 이상의 성인 652명을 대상으로 진행되었다. 뉴모백스23 접종 이후 1년 뒤에 V114와 프리베나13을 투여하여 결과를 비교했다.(NCT03480763, 시험명 : PNEU-PATH) 2018년 6월부터 2019년 12월까지 진행되었으며, 미국·스페인·대만과 대한민국(서울대학교병원, 고려대학교구로병원)의 22개소에서 이루어졌다.

면역이 저하된 상태인 HIV 환자들을 대상으로 하는 임상 3상도 동시에 진행되었다.(NCT03480802, 시험명 : PNEU-WAY) 2018년 7월부터 2019년 9월까지 302명을 대상으로 진행되었는데, 대조약으로는 프리베나13과 뉴모백스23이 사용되었다. 임상시험은 미국·프랑스·페루·남아공·태국에서 진행되었다. 2020년 6월 22일에 임상시험의 결과를 발표하였으며, 안전성, 내약성, 면역원성 평가에서 15개 혈청형 모두 면역 반응 유도를 확인하였다.

이상의 6개의 임상시험의 결과를 바탕으로, 2020년 9월 9일 MSD는 V114가 안전성, 내약성, 면역원성을 평가한 임상 3상이 성공하였음을 최초로 발표했다. 그리고 2020년 10월 10일에 상세한 임상 3상 결과를 발표했다.

그 외에도 MSD는 2021년 8월 25일 소아를 대상으로 15가 폐렴구균 백신을 Pfizer 프리베나13과 직접 비교한 임상 3상에서 긍정적인 결과를 확인했다고 밝혔다.¹⁶⁷⁾ 건강한 생후 42~90일 된 영아를 대상으로 총 4번에 걸쳐 투여하여 면역원성과 안정성을 확인하기 위한 시험이었으며, 1,720명이 참여했다.(NCT03893448) 13개의 혈청에 대해서 프리베나13에 대비해 비열등한 결과를 보였고, 추가된 2개의 혈청에 대한 면역 반응의 우월성을 확인했다.

추가로 생후 42~90일의 건강한 영아 2,409명에 대한 안전성 확인을 위한 임상도 진행했으며, 이 임상시험을 통해 영아 투여에 대한 안전성과 내약성에 문제가 없음을 확인했다.(NCT03692871)

167) BioSpectator(2021.8.27.)

4) 허가

2019년 1월 30일, V114는 미국 FDA로부터 6주에서 18세 사이의 소아에 대한 백신으로 혁신치료제(Breakthrough Therapy)에 지정되었다. 2020년 11월 23일, MSD는 18세 이상의 성인을 대상으로 하는 15가 폐렴구균 백신 V114의 허가를 위한 미 FDA와 유럽 EMA에 신청서를 제출했다. 2021년 1월 12일, 미 FDA가 V114에 대한 허가신청서(BLA)의 우선 검토를 수락했다.

2021년 7월 16일, 미 FDA는 15가지 혈청형에 의해 유발되는 18세 이상 성인의 침습성 폐렴구균 질환 예방에 대해 백신 사용을 허가했다.¹⁶⁸⁾ 2021년 12월 1일, 미 FDA는 6주에서 17세 사이 어린이들의 IPD와 예방을 위한 허가 신청서를 우선 검토 대상으로 승인했다. 미 FDA는 백스누반스의 소아 적응적 확대 신청서를 수락하며, 신속심사 진행을 결정했다. 따라서 허가 예정일은 2022년 4월 1일이었으나, 미 FDA의 추가 임상 자료를 요청으로 심사 기간이 3개월 연장되었다.¹⁶⁹⁾

〈표 3-8〉 백스누반스의 미국 FDA 허가 일정

| 일자 | 진행 내용 |
|-------------|---|
| 2013.05.28 | Type C 미팅 |
| 2018.03.01 | End of Phases 2 미팅 |
| 2018.04.17 | PCV15(V114)에 대한 임상 3상 시작 발표 |
| 2019.01.30 | 영유아·청소년 IPD 예방을 위한 혁신치료제(Breakthrough Therapy) 지정 |
| 2019.05.08. | PCV15(V114)의 영유아에 대한 임상 2상 결과 발표 |
| 2020.10.21 | Merck, 임상 3상에 대한 긍정적인 결과 발표 |
| 2020.11.17 | Merck, 미 FDA에 BLA 제출 |
| 2021.01.12 | PCV15(V114)에 대한 우선 검토(Priority Review) 승인 |
| 2021.05.20 | Merck, 임상 3상 추가 발표 |
| 2021.07.16 | 미 FDA 성인을 대상으로 백스누반스 승인 |
| 2022.06.22 | 미 FDA 영유아(Infants and Children)를 대상으로 백스누반스 승인 |

자료: Pevnar20 FDA Clinical Review, Drugs.com, 저자 정리

168) 청년의사(2021.7.20.)

169) 청년의사(2022.4.2.)

유럽 EMA에서는 2021년 12월 15일 허가를 받았다.(EMA/H/C/005477) 이를 통해 노르웨이, 아이슬란드, 리히텐슈타인과 함께 27개 유럽연합 회원국에서 판매를 할 수 있게 되었다.

5) 제조

MSD의 의약품 제조시설은 10개 주에 자리 잡고 있다. 이들 백신의 제조시설 중에서 인체용 백신은 주로 버지니아(Virgina) 주 Elkton 사이트에서 제조되고 있다. Elkton 사이트는 1,000명이 이상의 직원이 있으며, 백신과 멸균제, 감염병치료제 제조를 담당하는 팀으로 구성되어 있다.¹⁷⁰⁾ 백신 개발을 위한 연구소는 노스캐롤라이나(North Carolina) 주의 Durham에 위치하고 있으며, 아이오와(Iowa) 주의 Ames 사이트, 캔사스(Kansa) 주 De Soto, 네브래스카(Nebraska) 주 Elkhorn 등의 제조시설에서는 동물 백신을 주로 생산하고 있다.¹⁷¹⁾

MSD는 2009년 11월 미국 바이오기업인 Schering-Plough를 411억 달러에 인수했다.¹⁷²⁾ 이 인수를 통해 아일랜드 브리니(Brinny)에 있는 제조시설을 확보하였으며, 2011년 6월부터 이 시설을 Brinny Pneumococcal Vaccine Conjugation Facility라는 이름으로 사용하고 있다.¹⁷³⁾ 이곳에서 폐렴구균 백신의 임상시험용 백신을 생산하였으며, 연간 1억 도즈의 폐렴구균 단백질합 백신을 생산할 수 있는 능력을 갖추었다. MSD의 브리니 시설은 1980년에 설립되었는데, API 및 멸균제품을 주로 생산해 왔다.

MSD는 아일랜드 지역에 연구소, 생산시설 등을 다수 보유하고 있다. 백신 제조도 아일랜드에서 남부 브리지 사이트 이외에 남동부 지역의 카로우(Carlow) 사이트를 가지고 있다. 이 사이트는 2008년 착공되었으며, 백신과 바이오의약품, 소분자 의약품의 제조 및 충전을 담당하고 있고 최첨단 제어 시설을 갖추고 있다. MSD는 이 백신 시설의 가동을 위해서 주변 지역의 대학들과 긴밀히 협력하면서 인재들을 유치하고 있다.¹⁷⁴⁾

170) MSD 홈페이지(a)

171) MSD 홈페이지(b)

172) The New York Times(2009.11.4.)

173) Manufacturing Chemist(2011.6.24.)

1.5. GSK 신플로릭스(Synflorix)

1) 개발 기업

신플로릭스의 개발 기업은 대표적인 글로벌 백신 기업인 영국의 글락소스미스클라인(이하 GSK)이다. GSK의 대표적인 백신으로는 폐렴구균 백신인 신플로릭스 이외에도 Tdap 백신인 부스트릭스(Boostrix), 4가 독감백신인 플루아릭스 테트라(Fluarixtetra), 수막구균 백신인 멘비오(Menveo) 등이 있다.

GSK는 2000년 GlaxoWellcome과 SmithKline Beecham의 합병으로 설립되었는데, 백신 개발은 주로 SmithKline Beecham의 주도로 이루어졌다. SmithKline Beecham은 1989년 7월 SmithKline Beckman과 Beecham Group이 합병되면서 연 매출 120억 달러의 글로벌 제약사가 되었다. Beecham은 1859년에 설립되어 Amoxicillin 등의 항생제를 주로 개발해 온 영국의 기업이었다.¹⁷⁵⁾

SmithKline Beckman은 1830년 설립된 미국의 기업으로¹⁷⁶⁾ 1973년 기존의 명칭인 Smith, Kline and French에서 SmithKline Corporation and SmithKline & French Laboratories로 변경되었다가, 1982년 Allergan을 인수하면서 SmithKline Beckman으로 알려지게 되었다.¹⁷⁷⁾ 이후 벨기에에 있는 SmithKline Beecham 연구소는 1989년 재조합 B형 간염 백신 Engrix-B, 1992년 세계 최초로 A형 간염 백신인 Havrix를 개발했고, 1997년 DPT 백신인 Infanrix를 개발하는 등 본격적인 백신 사업을 추진했다.¹⁷⁸⁾

GSK는 폐렴구균 백신 개발에 오래전부터 관심을 가졌다. 폐렴구균 백신은 1980년대 MSD가 다당질 백신인 뉴모백시를 개발하여 주도했으나, 2000년 Wyeth가 단백질접합 백신 프리베나7을 출시하면서 시장이 크게 변했다. 프리베나7의 특허 만료가 2011년으로 다가오면서, GSK는 10개의 혈청에 효과가 있는 신플로릭스의 개발을 2005년부터 추진했고, Pfizer의 프리베나13보다 5개

174) MSD Ireland 홈페이지

175) Wikipedia(Beecham Group)

176) Wikipedia(Smith, Kline & French)

177) Glenn E. Ulliyort(2000)

178) 연합뉴스(1992.1.21.)

월 앞서 유럽 허가를 받았다. GSK는 최근 폐렴구균 백신 시장 확보를 위해 2022년 6월 어피니박스(Affinivax)를 33억 달러에 인수하면서, 24개 다당류 백신 개발과 30가 이상의 백신 후보물질을 확보하였다.¹⁷⁹⁾

2) 개발 배경과 특허

폐렴균(*streptococcus pneumoniae*)은 폐렴과 뇌수막염, 패혈증과 같은 침습성 폐렴구균 질환(IPD)의 주요한 원인이며, 급성중이염(Acute Otitis Media, AOM)과 관련된 병원체 중의 하나이다. 2000년 미 FDA에서 7가 단백접합 폐렴구균 백신(이하 PCV-7)이 허가되면서, 소아 대상 90개 이상의 혈청형 중 7개에 대한 예방이 가능해졌다.

초기의 다당류 폐렴구균 백신은 소아에 대해서는 면역 형성이 어려웠다. 이에 박테리아의 피막 다당(Capsular Polysaccharides, 이하 CPS)을 단백질 운반체(Protein Carrier)에 접합하고, 이를 T-세포 의존성 항원(T-Cell-dependent antigen)으로 전환하는 기술을 개발하여 PCV7이 출시되었다. PCV7은 당시 북미와 유럽에서 가장 흔히 발견되는 폐렴균 혈청의 CPS가 사용되었는데, 이들 CPS들은 디프테리아 독소이드 변이(Diphtheria toxoid variant)인 CRM197에 접합되었다.¹⁸⁰⁾

하지만 아시아나 아프리카 등지에서는 PCV7의 IPD 혈청형에 포함되지 않은 경우가 많아 문제가 되었다. 이에 GSK의 23가 다당질 백신(PHiD-CV)의 개발이 시작되었고, PHiD-CV는 단백질 운반체로 재조합 형태의 지질화되지 않은 H.인플루엔자 단백질을 사용하여 Pfizer의 PCV-7과 차별화했다.¹⁸¹⁾

이 단백질D는 두 가지 이유로 선택이 되었다. 첫째, 일반적으로 사용되는 기존의 디프테리아 또는 파상풍 유래 단백질을 사용하는 백신과 함께 사용될 때 발생할 수 있는 면역학적 간섭(Immunologic Interference)의 위험을 최소화시킨다. 둘째, 단백질D를 이용한 면역은 AOM에 대하여 폐렴구균과 함께 가장 흔한 세균인 비피막형 H.인플루엔자균(Non-typeable H.influenzae, 이하 NTHi)을 함께 조절할 가능성이 있었다. 이 두 특성이 Pfizer의 PCV-13

179) 의약뉴스(2022.6.1.)

180) Jamie D. Croxtall(2009)

181) Nicolas Lecrenier(2020)

에 비해 신플로릭스의 장점으로 알려져 있다. 특히 NTHi의 내성률이 급속도로 올라가고 있어서, 신플로릭스가 급성중이염의 면역 반응을 높이는 것은 중요한 특성이며 할 수 있다.¹⁸²⁾ 신플로릭스는 처음에는 PCV-7에 1, 3, 5, 7F 혈청이 추가된 11가로 개발되었으나 최종적으로는 3이 제외된 10가로 허가를 받았으며, 18C와 19F에 대한 운반체 단백질은 디프테리아 독소이드와 파상풍 독소이드로 변경되었다.

신플로릭스의 핵심 기술의 특허는 1999년에 나온 EP2277535이다.¹⁸³⁾ 이 특허의 주된 내용은 H.인플루엔자 단백질 D에 접합된 세균성 다당류 접합체에 대한 것이며, 출원자는 벨기에의 GSK 백신 연구소이다. 이후 GSK는 신플로릭스와 관련한 여러 특허를 출원하였으며, 현재 신플로릭스의 특허는 미국에는 없고, 유럽에서는 2026년 12월에 만료된다.¹⁸⁴⁾

3) 임상시험

WHO는 PCV7의 허가 이후에 다른 PCV를 위해서는 새로운 무작위·대조 효능시험(Randomized Controlled Efficacy Trials)이 어려우므로 HiB 및 수막구균 접합 백신에 대한 데이터를 기반으로, PCV-7과의 비교 면역원성 데이터를 사용하여 PCV를 허가해 줄 것을 권장했다.¹⁸⁵⁾ 이에 GSK는 기존 PCV에 대해 면역 이후의 항체 농도의 역치를 초과하는 영아 비율과 항체반응 기능 및 면역 기억(Immune memory)에 대한 임상시험 등이 진행하였다.

(1) 임상 1상

GSK의 폐렴구균 백신 후보물질의 이름은 GSK1024850A였다. 임상 1상은 65세에서 85세 사이의 건강한 노인 335명을 대상으로 2006년 5월부터 2007년 1월까지 진행되었다.(NCT00327665) 이 임상시험은 허가를 위한 추가적인 임상시험으로 임상 3상 실시 이후에 추가로 이루어졌다. 10가 백신과 11가 백신이 동시에 진행되었는데, 대조군으로는 Sanofi의 뉴모23이 사용되었다.

182) 의학신문(2020.9.9.)

183) WIPO(2012)

184) GSK(2022)

185) Nicolas Lecrenier(2020)

벨기에·핀란드·스웨덴에서 진행되었고 데이터 분석은 벨기에에서 이루어졌다.

(2) 임상 2상

임상 2상은 신플로릭스의 추가접종이나 2회 접종에 대한 반응성, 안전성과 면역원성을 확인하기 위해 실시되었다.(NCT00513409) 허가를 위한 추가적인 자료 수집을 위한 것으로 임상 3상이 시작된 이후에 별도로 진행된 임상시험이다. 2007년 8월부터 2008년 8월까지 진행되었으며, 18개월에서 21개월 사이의 소아 163명을 대상으로 했다.

(3) 임상 3상

첫 번째 임상 3상은 Pfizer의 프리베나7과 비교하여 후보물질의 안전성, 효능, 면역원성의 비열등성을 검증하고 제조된 백신 3개 로트에 대해 일관성을 평가하는 것이었다.(NCT00307554) 이 임상시험은 6주에서 12주 사이의 소아 1,600명을 대상으로 이중맹검시험으로 실시되었으며, 2005년 11월부터 2006년 6월까지 핀란드·프랑스·폴란드에서 진행되었다. 이 임상시험의 결과로 안정성과 효능, 면역원성에 대해 비열등성이 확인되었다.

두 번째 임상시험은 신플로릭스 1차 접종 이후의 소아들에 대한 추가접종(Booster Shot)에 대한 것으로 이전 임상시험의 연장선상에서 이루어졌다. 이전 임상 대상인 1,600명의 4그룹 중에서 3그룹 1,200명이 참여하여, 2006년 9월부터 2007년 11월까지 진행되었다.(NCT00370396) 이 임상 3상은 1차 접종을 받은 소아들을 3개의 그룹으로 나누어 진행되었다. 추가접종으로 동일한 GSK 백신을 투여한 그룹, Pfizer의 프리베나7을 투여한 그룹, GSK 백신의 추가 용량을 투여한 그룹으로 나누어 진행되었으며, 모든 소아에 대해 DTPa-HBV-IPV/Hib 백신을 추가로 접종받았다.

그 외에도 GSK의 임상시험은 유럽의 여러 국가에서 동시에 진행되었다. 핀란드에서는 2006년 9월부터 2007년 11월까지 생후 6개월 이전에 폐렴구균 백신 1차 접종을 받지 않은 소아 600명에 대한 임상이 있었다. 추가 예방접종 가능 여부를 확인하기 위한 것으로, 접종 후 면역원성, 안정성 및 반응성을 확인했다.(NCT00345358) 폴란드에서는 2006년 8월부터 2007년 11월일까지

생후 6개월 동안 3회 1차 예방접종을 한 소아 806명에 대해 신플로릭스와 프리베나7을 DTPw-HBV/Hib & OPV 또는 IPV와 함께 투여하여 비교했다. 이는 다른 소아 예방접종들과의 안전성, 반응성, 면역원성을 비교하기 위함이었다.(NCT00344318)

시판 이후에도 적응증의 확대와 혈청형 추가, 접종 대상의 확대를 목적으로 추가적인 임상 3상이 진행되었다. 대표적인 임상시험은 임상 3상 및 시판 후 조사로 2009년 5월에서 2013년 10월까지 41,188명을 대상으로 진행되었다.(NCT00861380)

4) 허가

신플로릭스의 최초 허가는 2008년 12월 캐나다에서 있었다.¹⁸⁶⁾ 이후 2009년 3월 29일에 유럽을 포함한 전 세계 국가들에서 허가를 받았다. 생후 6주에서 5세 사이의 비침습성 질환, 폐렴구균으로 인한 폐렴과 급성중이염의 예방을 위해 사용되었다.(허가번호 EMEA/H/C/000973)

GSK는 유럽에서 허가를 받았지만, 미국 FDA의 허가 진행을 추진하지 않았다. 이는 기존 Pfizer(Wyeth)의 프리베나7이 미국 시장에서 독점적 위치에 있는 상황에서 미국 시장에 신플로릭스로 경쟁하는 것은 마케팅 측면에서 어렵다고 본 것으로 알려져 있다.¹⁸⁷⁾

비슷한 시기에 Pfizer의 프리베나13이 허가를 받으면서 두 제품의 경쟁은 심화되었다. 이에 GSK는 2012년 1월, 신플로릭스의 접종 대상을 확대하여 임상 27~37주 만에 태어난 미숙아와 2~5세의 유아들에게도 백신을 접종할 수 있도록 하였다.¹⁸⁸⁾

GSK의 폐렴구균 백신에 대한 19A 혈청형의 미포함 부분이 지속해서 문제 제기되었다. 이에 2015년 9월 19A형 혈청형에 의한 침습성 폐렴구균 질환의 예방 효과에 대한 허가사항이 추가되었으며, 이는 핀란드와 브라질에서 진행된 2개의 시판 후 조사 결과에 기반을 둔 것이었다.¹⁸⁹⁾

186) Shalini Desai(2010)

187) Reuters(2009.2.6)

188) BabyNews(2012.2.1)

189) Medical World News(2015.9.23)

5) 제조

2021년 12월 기준으로 미국 FDA에 등록된 GSK의 의약품 제조시설은 10개국 28개가 있다. 이 중에서 미국이 12개로 가장 많고 다음은 영국이 5개이다. 그중에서 백신 제조시설은 9개국 12개가 있으며 2021년 7억 6,700만 도즈를 생산했다.¹⁹⁰⁾ GSK의 글로벌 백신 R&D 센터는 벨기에 Rixensart, 이탈리아 Siena, 미국의 Rockville에 위치하며, 각 R&D 센터는 제조시설과 연계되어 있다.¹⁹¹⁾

전통적으로 GSK의 백신 생산은 벨기에와 독일에서 주로 이루어져 왔다. 최근 들어서는 백신의 수요가 증가하면서 헝가리와 싱가포르 등에도 백신 공장을 설립했다. 독일의 백신 제조시설은 드레스덴(Dresden)에 자리 잡고 있다. 인플루엔자 백신을 주로 생산해 왔으며, 지속해서 시설을 확대해 왔다.¹⁹²⁾ 벨기에는 GSK 백신 생산의 중심국이다. Wavre, Rixensart, Gembloux의 3개 지역에 주요 백신 제조시설이 있으며 GSK 백신 사업본부도 함께 있다. 약 9,000명 이상의 직원 중 4분의 1이 백신 R&D 분야에 종사하고 있다.¹⁹³⁾

헝가리 Godollo에 있는 제조시설은 비교적 오래된 제조시설이지만, 2017년 독일의 Marburg 제조시설에서 디프테리아와 파상풍 백신 생산을 위한 기술이전을 받고 있다. 이는 GSK의 백신 생산에 대한 수요가 커지면서 추진되고 있으며 뇌수막염, MMRV 등의 백신이 생산될 예정이다.¹⁹⁴⁾

GSK는 싱가포르에 3개의 제조시설을 가지고 있다. 그중 하나가 백신 제조 시설로 Tuas Biomedical Park에 설립되었다. 이 시설에서 폐렴구균, 뇌수막염, 장티푸스 백신 등을 생산하여 아시아 지역 등으로 공급하고 있다.¹⁹⁵⁾

2017년 GSK는 5,660만 달러를 투자하여 스코틀랜드 Montrose에도 백신 제조시설을 설립했다.¹⁹⁶⁾ 이 공장에서는 폐렴, 파상풍, 디프테리아 및 백일해와 같은 질병을 예방하기 위한 백신 제품의 핵심 성분을 제조하고 있다.

190) GSK(2022)

191) GSK 홈페이지

192) Pharmaceutical Technology(2009.8.10)

193) GSK 홈페이지

194) FiercePharma(2017.3.14)

195) Pharmaceutical Technology(2007.11.19)

196) FiercePharma(2017.8.15)

2. 대상포진 백신

2.1. 분석대상의 선정

대상포진 백신의 분석은 미국과 유럽에 허가를 받은 대표적인 제품을 대상으로 했다. MSD의 조스타박스(Zostavax)는 2009년 미국 FDA 허가 후 가장 오랫동안 사용되어 온 백신이고, GSK의 싱그릭스(Shingrix)는 2017년 허가 이후 글로벌 시장에서 가장 많은 매출을 올리고 있기 때문에 연구대상으로 포함했다.

〈표 3-9〉 시판 중인 대상포진 백신의 종류

| 종류 | 제품명 | 기업명 | FDA 허가 | 국내 허가 |
|---------|--------------------|-------|-----------|----------|
| 약독화 생백신 | 조스타박스(Zostavax) | MSD | '06.5.25 | '09.4.17 |
| 약독화 생백신 | 스카이조스터(SKY Zoster) | SK BS | - | '17.9.29 |
| 재조합 사백신 | 싱그릭스(Shingrix) | GSK | '17.10.20 | '21.9.6 |

출처: 저자 조사

첫 번째 분석대상은 MSD의 조스타박스로, 가장 많은 국가에서 시판 허가를 받은 제품이다. 2021년 3월 기준으로 조스타박스는 57개 국가에서 허가되었으며, 41개국에서 사용할 수 있다.¹⁹⁷⁾ 2021년 2월까지 전 세계 5,100만 도즈(미국 공급이 3,050만 도즈)가 배포되었으며, 2020년 한 해에만 220만 도즈가 공급되었다. 2016년 캐나다 온타리오(Ontario) 주에서 처음으로 65~70세 성인들을 대상으로 NIP에 포함했으며, 호주도 백신 접종을 지원하고 있다.

두 번째는 GSK의 싱그릭스이다. 2021년 2월 기준으로 35개국에서 승인이 되었고 8개국에서 사용할 수 있다.¹⁹⁸⁾

〈표 3-10〉 사례연구 대상

| 백신 명 | 조스타박스(Zostavax) | 싱그릭스(Shingrix) |
|---------------|-----------------|-----------------|
| 최초 사용허가 국가 | 유럽 (2006.5.19) | 캐나다(2017.10.13) |
| 허가 국가수(21.3월) | 57개국 | 35개국 |
| '21년 매출액 | 약 1.6억 달러 | 약 26억 달러 |

197) Ruth Harbecke(2021)

198) Ruth Harbecke(2021)

2.2. 백신 개발 배경 및 핵심 기술

수두-대상포진 바이러스(VZV)는 수두(Varicella or Chickenpox)와 대상포진(Herpes Zoster or Shingles)을 일으킨다. 수두는 일반적으로 예방접종을 하지 않는 경우는 유아기에 발생하며, 1차 감염 이후에 평생동안 신경계에 잠복하게 된다. 감염된 수두로부터의 회복은 VZV-T세포면역(VZV-specific T Cell-mediated immunity)과 관련이 있으며, 이것이 이후 대상포진 발생을 막는데 필수적인 역할을 하게 된다. 대상포진은 잠복되어 있던 VZV가 재활성화되면서 일어나게 된다.

1965년 에드가 호프-심슨(Edgar Hope-Simpson)은 수두와 대상포진의 사례들을 관찰하면서 대상포진과 PHN의 발생률과 증증도가 나이가 들수록 증가한다는 것을 확인했다.¹⁹⁹⁾ 수두와 대상포진의 연관성을 밝히고 VZV의 재활성을 막기 위해서 VZV 면역의 회복이 필요하다는 것을 제안함으로써 대상포진 백신 연구의 패러다임을 제공했다.²⁰⁰⁾

1984년 미치아키 다카하시(Michiaki Takahashi)가 세계 최초로 수두 백신을 개발했다.²⁰¹⁾ 그가 개발한 백신은 살아있는 VZV를 약화시켜 만든 것으로 Oka-V라고 불렸다. 1995년 WHO와 미국은 이 백신에 대한 대량 백신 접종을 채택하였으며, 이 수두 백신의 성공은 대상포진 백신 개발의 중요한 밑거름이 되었다.

최근에 mRNA 백신이나 DNA 백신 등이 개발되고 있지만, 현재까지 상용화된 대상포진 백신은 두 가지뿐이다. 약독화 생백신(Zoster Vaccine Live, 이하 ZVL)과 VZV 당단백질E(gE)에 기반한 재조합 사백신(Recombinant Zoster Vaccine, 이하 RZV)이다.

최초로 개발된 대상포진 백신인 MSD의 조스타박스(v-Oka)를 기반으로 하는 약독화 사백신이다. 미국 CDC가 소아에 대한 v-Oka 수두 백신의 접종을 권고하면서 수두 발생률이 매우 감소하였고, 이에 많은 국가에서도 수두 백신 접종이 보편화되었다. 하지만 대상포진의 발현은 이와 무관하게 고령층에서

199) Hope-Simpson(1965)

200) Ruth Harbecke(2021)

201) 최신뉴스(2022.2.18)

확대되어 갔다. 이에 미국 보훈부(Department of Veterans Affairs)에서는 노인들을 대상으로 대상포진 예방 연구(The Shingles Prevention Study, 이하 SPS)를 추진하면서 에드가 호프-심슨의 가설을 시험하였다.²⁰²⁾ 이 연구에서 MSD(Merck)의 ZVL 백신 후보물질이 사용되었으며, 결과적으로 백신이 대상포진으로 인한 질병의 부담을 크게 줄여준다는 임상적 증거를 얻을 수 있었다. 이 임상 결과를 기반으로 하여 MSD는 2006년 5월 ZVL의 미국 FDA 허가를 받았으며, 이 백신이 조스타박스가 되었다. 하지만 조스타박스는 백신의 유효성은 시간에 따라 감소한다는 한계가 있었다. SPS에 따르면 백신의 효능이 대략 10년 정도 지속되는 것으로 되어 있다.

재조합 백신 RZV는 재조합 VZV gE와 면역증강제 AS01B를 결합한 것으로 GSK에 의해 개발되었다. VZV gE는 VZV 바이러스와 감염 세포에서 가장 풍부한 당단백질이며, VZV 관련 CD4+ T세포 반응의 주요 대상이 된다. 면역증강제 AS01B는 리포솜(liposome)을 기반으로 하는 시스템이며, 2개의 면역자극제(Immunostimulants) 모노포스포릴리피드A(Monophosphoryl Lipid A, MLA)와 천연 사포닌(Saponin) QS-21로 되어 있다. GSK는 자사의 RZV에 대해 50세 이상과 70세 이상의 임상시험을 진행했으며, 90% 이상의 면역 효과와 장기 예방 효과를 입증했다. 미국 FDA는 2017년 50세 이상의 성인을 대상으로 GSK의 RZV 백신을 승인했으며, 이 백신이 싱그릭스이다. 싱그릭스는 조스타박스와 비교해서 예방 효과와 지속 효과가 높아서 미국 정부에서는 싱그릭스의 접종을 권고한다.²⁰³⁾

〈표 3-11〉 미국 FDA 허가 대상포진 백신

| 특징 | ZOSTAVAX(Merck) | SHINGRIX(GSK) |
|------------------|---------------------------------------|---|
| 종류(Type) | Live-attenuated VZV | Recombinant VZV gE, adjuvanted |
| 조성(Composition) | lyophilized vaccine + sterile diluent | lyophilized E antigen + AS01B adjuvant suspension |
| HZ 효과(Efficacy) | 51.3% | 97.2% |
| PHN 효과(Efficacy) | 66.5% | 91.2% |
| 지속성(Persistence) | Up to 8 years | ≥10 years(studied up to 10years) |

출처: Ruth Harbecke(2021)

202) Ruth Harbecke(2021)

2.3. MSD 조스타박스(Zostavax)

1) 개발 기업

최초의 대상포진 백신 조스타박스를 개발한 기업은 MSD이다. 하지만 대상포진 백신 개발의 시초는 수두 백신에서 시작되었다고 볼 수 있으므로 수두 백신의 개발 과정에 관한 확인이 우선 필요하다.

최초의 수두 백신은 1970년대 일본의 미치아키 다카하시가 개발했다.²⁰⁴⁾ 오사카 대학의 BIKEN Institute(미생물질병연구소)²⁰⁵⁾에서 근무하던 다카하시는 1972년 수두에 걸린 일본 소년의 배아 폐 세포에서 Oka strain을 얻었으며, 이를 이용하여 약독화 생백신 Oka-V 개발에 성공했다. 이 Oka strain이 이후 모든 생백신의 모체가 되었는데, 1976년 일본 BIKEN Institute에서 처음으로 독점적으로 생산을 시작하였다.²⁰⁶⁾ 이후에 Oka-V를 활용하여 미국의 MSD(Merck), 벨기에의 SmithKline Beecham(이후 GSK) 등에서 자체적으로 백신을 개발 및 생산하게 되었다.²⁰⁷⁾

1981년 12월 오사카 대학의 BIKEN은 MSD와 라이선스 계약을 체결하였고, MSD는 이를 통해 본격적으로 Oka-V를 이용한 백신 개발을 추진하게 된다. MSD에서 백신 연구를 주도한 미국의 백신 학자인 모리스 힐만(Maurice Hilleman)은 Oka-V를 기반으로 유사한 Oka-Merck 주를 자체적으로 만들었다. MSD는 이를 사용하여 수두 백신인 배리박스(Varivax)를 개발했고, 1995년 미 FDA에서 허가를 받았다.

MSD의 조스타박스는 수두 백신인 배리박스의 Oka-Merck를 사용했다. 배리박스의 1도즈에는 Oka-Merck 균주가 1,350 PFU(Plaque Forming Units)인 반면에, 조스타박스는 0.65mL 용량에 Oka-Merck 균주가 도즈 당 19,400 PFU 이상 포함되어 있어 농도가 훨씬 더 진하다.²⁰⁸⁾²⁰⁹⁾

203) Medical Observer(2022.5.18)

204) Arvin(1996)

205) The Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University

206) Tillieux(2008)

207) Anne A.(1997)

208) Keating(2016)

209) Freer(2018)

2) 개발 과정

수두와 대상포진의 관계는 수두 백신 개발 이전에 이미 알려져 있었다. 1995년 수두 백신이 미국 FDA에서 허가를 받고 소아들을 대상으로 대규모의 접종이 시작되면서, 대상포진의 발생률이 어떻게 변화되는가는 큰 관심의 대상이었다. 그 이유는 야생형(Wild-type) VZV가 아니라 Oka-V 접종으로 인한 바이러스 보유는 상대적으로 대상포진 발생 비율이 현저히 낮았기 때문인데, 이는 Oka-V의 재활성화 능력이 야생형보다 떨어진다는 것을 보여준다.²¹⁰⁾

2000년 영국의 Brisson은 보편적 백신 접종 프로그램으로 인한 수두 발생률의 급격한 감소는 지역 사회에서의 수두 바이러스 접촉을 통한 외인성 면역 증강(Exogenous immune boosting)의 가능성을 낮추므로, 단기적으로는 대상포진이 증가할 것으로 예측했다.²¹¹⁾ 반면 장기적으로는 수두 접종을 받은 사람들이 많아지면서, 대상포진 발생률은 감소할 것으로 보았다.²¹²⁾

수두 백신으로 인한 단기적인 대상포진 발생률의 증가는 백신의 비용효과 측면과 수용성 측면에서 부정적이었다. 따라서 대상포진의 증가가 외인성 면역 증강의 감소로 인한 것이므로, 이에 대한 대안으로 대상포진 백신 접종의 필요성이 제기되었다. 즉, 소아에 대한 수두 백신 접종이 노인에게는 좋지 않은 영향을 줄 수 있으므로, 노인들에 대한 추가적인 대상포진 백신 접종이 더욱 실용적인 해결책이라는 의견이다.²¹³⁾ 실제 미국의 수두 백신 접종 프로그램 이후, 대상포진 발생률은 예측과 달리 크게 증가하지 않았지만²¹⁴⁾, 수두 백신을 생산하고 있던 기업들이 대상포진 백신의 개발을 추진하는 계기가 되었다.

그뿐만 아니라, 수두 백신의 보편화는 VZV-specific T-세포의 면역력 강화가 VZV 재활성을 낮출 수 있는지에 관한 연구의 시초도 제공했다. 이에 따라 수두 백신과 동일한 백신에 대해 매우 높은 농도의 시험적 사용이 대상포진 예방 백신 개발을 위해 검토되었다. 그리고 1998년 이러한 대상포진 예방 임상 연구가 미국에서 60세 이상의 성인을 대상으로 시작되었다.

210) Warren-Gash(2017)

211) Brisson(2000)

212) Wutzler(2017)

213) Gershon(2015)

214) Warren-Gash(2017)

3) 임상시험²¹⁵⁾

조스타박스의 임상시험은 배리백스를 제외하고, 대상포진 예방 연구(SPS)가 시초이며 이 결과를 바탕으로 미국 FDA의 시판 허가를 받았다. 그리고 이후의 추가적인 데이터 수집을 임상시험도 계속해서 진행되었다. 중요한 임상시험에는 효능 및 대상포진 예방시험(Shingles Prevention Study, SPS), 안전성 시험(Zostavax Efficacy and Safety Trial, 이하 ZEST), 단기 면역지속시험(Short-Term Persistence Substudy, 이하 STPS), 장기 면역지속시험(Long-Term Persistence Substudy, 이하 LTPS)가 있다.²¹⁶⁾

임상 3상 시험 중 가장 중요한 SPS는 1998년 11월에 시작하여 2004년 4월까지 진행되었다.(NCT00007501) 이 임상시험은 60세 이상의 성인에서의 Oka/Merck 백신 접종이 대상포진의 발생률과 중증도를 감소시키는지 결정하기 위한 것으로, 무작위·이중맹검·위약대조 시험이었고 효능 확인을 목적으로 했다. 총 38,456명이 참여하였으며, 미국 18개 주 22개소에서 진행이 되었다. 협력 기관으로 미국 보건부와 미국 국립보건원(NIH) 산하의 국립알러지감염병연구소(NIAID)가 참여했다.

임상 3상의 연령 중간값은 69세였으며, 남성이 59%였다. 대상포진의 발생률은 백신 접종군은 1.67%, 대조군(위약)은 3.42%였다. 이는 발생률이 51.1% 감소(60~69세 63.9%, 70세 이상 37.6%)된 결과이다. PHN의 발생률은 백신 접종군 0.14%, 대조군이 0.42%였는데, 51.3% 감소(60~69세 63.9%, 70세 이상 37.6%)했다. 질병 부담은 61.1% 감소(60~69세 65.5%, 70세 이상 55.4%)하였으며, 통증 및 불편 기간도 개선되었다.²¹⁷⁾

ZEST는 시판 이후에 진행이 이루어졌다. 2007년 10월부터 2010년 1월까지 22,439명을 대상으로 진행되었다.(NCT00534248) SPS와 달리 50~59세의 성인(중간값 55세, 여성 62%)이 대상이었고, 효능과 면역원성, 안전성 등을 시험했다.²¹⁸⁾ 대상포진 발생률이 백신 접종군에서 0.27%, 대조군에서 0.88%였고 69.8%의 예방 효과를 보였다. 이 임상을 통해 접종 연령이 확대되었다.

215) 조스타박스의 임상 1상과 2상에 대한 임상 자료는 찾을 수 없었다.

216) Keating(2016)

217) Gershorn(2015)

218) Warren-Gash(2017)

STPS와 LTPS는 접종 후 면역이 얼마나 지속되는지를 확인하기 위한 임상이었다. STPS는 SPS가 종료된 2003년 9월 이후, 15개월이 지난 2004년 12월에 시작되었다. SPS와 별도로 진행된 것이 아니고, SPS의 22개소 중에서 높은 등록률을 보인 12개소에서 대상포진 백신 접종자들과 대조군 접종자들을 대상으로 했다.²¹⁹⁾ 평균 연령은 73.3세(± 5.8)이었으며, 약물감시는 백신 접종 후 3.3~7.8년간 있었고 백신 접종자의 평균 추적 시간은 1.36년이었다.

2005년 10월부터는 대조군(위약)에도 대상포진 백신이 제공되었으며, 따라서 STPS의 대조군은 연구는 종료되었다. 이후 초기 백신 접종자들의 STPS는 2006년 3월 LTPS가 시작될 때까지 유지되었다.²²⁰⁾ 이 임상의 결과, 대상포진에 대한 백신 효능은 2년째 감소하는 경향을 보이다가 5년차까지는 안정적으로 유지되었다. 백신 효능은 2년차에 48.9%, 5년차에는 43.1%였다.

LTPS는 2005년 10월에 대조군이 백신을 제공받았기 때문에 대조군은 없다. 2006년 3월부터 시작되어 2010년 12월에 종료가 되었다.²²¹⁾ STPS와 동일한 12개소에서 진행이 되었으며 총 6,867명의 평균 연령은 74.5세(± 5.8)이었다. 범위는 백신 접종 후 4.7~11.6년이었으며 평균 추적 기간은 3.74년이었다. 대상포진 예방 효능은 접종 후 8년차까지 지속(8년차 효능 31.1%) 되었으며, PHN에 대해서는 10년차까지는 효과가 있는 것으로 나타났다.

4) 허가

조스타박스는 2006년 5월 19일에 유럽 EMA에서 세계 최초로 허가를 받았다. 2005년 미국 FDA에 BLA를 제출하였는데, 미 FDA는 2005년 6월 29일에 이를 수용하였다. 이후 2006년 6월 25일 미국 FDA의 시판 허가를 받았다. 2011년 3월 25일, FDA는 조스타박스를 50~59세 성인들에게도 접종할 수 있도록 허가했다.

이후 CDC는 대상포진 및 합병증(PHN155)의 예방을 위해 60세 이상의 건강한 성인에 대한 예방접종을 권고했다.²²²⁾ 그리고 2011년 3월 24일 추가적

219) Keating(2016)

220) Schmader(2012)

221) Morrison(2015)

222) Gershorn(2015)

인 ZEST 임상시험을 통해 50~59세의 건강한 성인들에게도 안전성과 효능을 확인했으며, 접종 가능 대상이 확대되었다.

하지만 접종 대상의 확대에도 불구하고 CDC의 예방접종자문위원회(ACIP)는 공식적으로 이 연령대의 조스타박스 접종을 권장하고 있지는 않다. 조스타박스의 효능 유지 기간이 약 8년이기 때문에 50대에 접종을 한 경우 나이가 들면서 면역력이 감소하여 위험성이 커질 수 있어 비용편익 면에서도 좋지 않기 때문이다.²²³⁾ MSD는 2021년부터 미국에 조스타박스를 공급하고 있지 않다. 따라서 미국 정부는 성인 예방접종 프로그램에서 조스타박스를 제외했다.

〈표 3-12〉 조스타박스 미국 FDA 허가 일정

| 일자 | 진행 내용 |
|------------|---------------------------------------|
| 2005.05.02 | Merck, 미 FDA에 BLA 제출 |
| 2005.06.29 | FDA 조스타박스 BLA 검토 승인 |
| 2005.12.15 | FDA 자문위원회, 60세 이상 대상으로 조스타박스 임상데이터 확인 |
| 2006.02.24 | FDA, 검토 일정 2006년 5월 25일로 연장 |
| 2006.05.25 | FDA, 조스타박스 60세 이상에 대해서 승인 |
| 2011.03.24 | FDA, 조스타박스 대상 50~59세 포함 승인 |

출처: Drugs.com, 저자 수정

5) 제조

MSD는 미국 FDA 인증을 받은 제조시설을 13개국에 42개 가지고 있다. 13개국은 멕시코·미국·오스트리아·프랑스·벨기에·독일·아일랜드·이탈리아·스페인·스위스·네덜란드·영국·싱가포르이다. 그중에서 미국이 7개, 아일랜드와 싱가포르가 6개, 프랑스와 스위스가 5개의 제조시설을 가지고 있었다.

MSD의 제조시설 중에서 백신 제품에 대한 FDA GMP 인증을 받은 곳은 미국 North Carolina의 Durham, Pennsylvania의 West Point, Virginia Elkton, 아일랜드 Carlow 4곳이 있었다.²²⁴⁾

조스타박스의 원료는 Durham에서 생산되었으나, 현재 미국에 공급되고 있지 않기 때문에 정확한 제조시설 확인은 어려웠다.²²⁵⁾

223) Ruth Harbecke(2021)

224) FDA DataDashboard

2.4. GSK 싱그릭스(Shingrix)

1) 개발 기업

1972년 일본의 다카하시 교수가 약독화 생백신 Oka-V의 개발에 성공하자, 벨기에에 기반을 두고 있던 SmithKline Beecham의 백신 연구소는 이 Oka strain을 활용하여 Oka-GSK를 얻었다. 그리고 이를 활용하여 자체적인 수두 백신 개발을 추진하였다. 1984년 12월 31일, GSK는 Oka-GSK를 사용한 수두 백신인 배릴릭스(Varilrix)를 개발에 성공했다. 2000년 GlaxoWellcom과 SmithKline Beecham은 합병하여 GSK가 되었다.

이후 2006년 MSD에서 자사의 수두 백신을 사용하여 최초의 대상포진 백신인 조스타박스를 개발했다. 이후 10년간 세계 대상포진 백신 시장은 MSD가 독점하게 된다. 조스타박스의 FDA 허가 이후 GSK는 MSD 백신과는 다른 플랫폼으로 면역증강제를 사용한 재조합 백신의 개발을 추진하였고, 본격적인 임상시험을 2007년부터 시작했다.

조스타박스의 특허는 2016년 12월에 끝났다.²²⁵⁾ 얼마 후 GSK는 2017년 10월에 새로운 대상포진 백신인 싱그릭스에 대한 시판 허가를 받았다. 이렇게 대상포진 백신시장에서의 MSD와 GSK의 경쟁은 오랫동안 지속되고 있다.

2) 개발 과정

조스타박스는 약독화 백신으로 예방 효과는 좋았으나 면역 지속성에서 한계가 있었다. GSK에서는 이러한 단점들을 극복하기 위해 재조합 단백질 백신의 개발을 추진했다. 바이러스의 표면 항원 단백질을 제조한 뒤에 직접 주입하여 면역을 유도하는 방식이다. 이러한 재조합 백신은 상대적으로 안전하고 생산이 쉽지만, 면역원성이 떨어져서 면역증강제와 함께 사용되어야 했다. 이처럼 백신 개발에 있어서 적절한 표면 단백질의 선택과 면역증강제의 사용은 매우 중요한 요건이 된다.

VZV gE는 감염된 세포에 의해서 생성되는 가장 풍부한 당단백질이다. 특정

225) Merck 홈페이지(2013)

226) 미국은 2018년 12월 31일

항체 및 CD4⁺ T세포 반응에 대한 면역 시스템을 주요 목표 중의 하나이기 때문에 면역원(Immunogen)으로 선별되었다.²²⁷⁾ 백신 제형에서 gE는 막 앵커(Membrane anchor)와 카르복시 말단 부분(Carboxy terminal domains)이 결실된 재조합 단백질이다.

싱그릭스의 효능을 높이기 위해서 gE는 면역증강제인 AS01B와 결합된다. AS01B는 중남미에서 자라는 나무인 킬라자 사포나리아(Quillaja Saponaria)에서 추출된 사포닌(Saponin QS-21)과 MPL(3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A)의 혼합물이다. 싱그릭스에는 10 μ g AS01B(50 μ g MPL 및 50 μ g QS-21)에 50 μ g의 gE가 포함되어 있다.

3) 임상시험

싱그릭스의 후보물질명은 GSK1437173A이었다. 싱그릭스의 미 FDA BLA 제출 자료에 따르면, 주요 임상시험에는 임상 3상5 건과 임상 1/2상 4건이 포함되어 있다. 그 외에 접종 대상 확대를 위한 추가 자료를 위한 임상시험도 4건이 있었다. 미 FDA 자료와 Clinicaltrials.gov에서 확인할 수 있는 자료들을 중심으로 임상시험들을 조사하였다.

① 임상 1상 & 2상

싱그릭스의 최초 임상시험은 2004년 12월에 있었다.(시험명 : EXPLO CRD-004) 대상포진 백신에 대한 탐색적 임상시험이었으며, 벨기에에서 이루어졌다.²²⁸⁾ 18~30세, 50~70세의 건강한 성인 155명을 대상으로 하였고 대부분 백신(Caucasian)이었다. 대조군은 OKA VZV 백신인 Varilrix를 사용했다. 또 다른 임상 1상이 2010년 3월부터 2010년 11월까지 호주에서 있었다.(NCT01086449) 10명의 젊은 성인과 10명의 고령자가 참여하였으며, 단일 그룹 오픈 라벨(Open Label)로 진행되었다.

싱그릭스의 첫 번째 임상 2상은 2007년 2월부터 2007년 10월까지 진행되었다.(NCT00434577) 체코·독일·네덜란드·스웨덴 4개국 11개소에서 진행이

227) Freer(2018)

228) FDA Shingrix Clinical Review

되었으며, 60세 이상의 성인 715명이 참여하였다. 무작위·단일맹검·위약시험이었으며, 주된 목적은 HZ/su의 제형과 용량을 결정하기 위함이었다. 그리고 2009년 1월 12일부터 2010년 7월 2일까지 미국·체코·스페인에서 임상 2상이 있었다.(NCT00802464) 50세 이상의 고령자들에게 2회 투여했을 때의 백신의 제형별 안전성과 면역원성을 확인했다.

그 외 GSK1437173A의 임상 1상과 2상들도 있었다. 백신 접종 경력이 없는 50~70세의 성인과 고령자들을 대상으로 2007년 6월부터 2008년 6월까지 진행되었다. 싱그릭스를 투여한 실험군(45명)과 GSK의 Oka Strain 생백신인 배틸릭스 대조군 1(45명), 둘 다 투여한 대조군 2(45명)로 나누어 2달 동안 2도즈 투여했다.²²⁹⁾(NCT00492648). 백신 투여 전 안전성을 확인하기 위해서 우선 18~30세의 성인 20명을 대상으로 2달 간격으로 2도즈 투여했는데, 심각한 부작용은 발견되지 않았다. 이후 50~70세 135명을 3개 그룹으로 무작위로 나누어 임상을 진행했고, 1년 동안의 추적 연구를 통해 우수한 면역원성을 확인했다.²³⁰⁾ GSK1437173A의 2회 투여로 인한 gE 및 VZV 용해물(Lysate)에 대한 항체 유도과 세포매개 반응이 대조군 2회 투여보다 더 높았다. 면역 반응은 백신 접종 후 42개월 후에 절반으로 서서히 감소했다.

조혈세포 이식 또는 HIV 양성 환자에 대한 임상도 추가로 진행되었다.²³¹⁾ 18세 이상 121명에게 투여된 3회 용량의 백신에 대해 면역원성이 있는 것으로 확인되었으며, 특별한 부작용을 일으키지 않았다.

〈표 3-13〉 싱그릭스의 임상 1/2상

| 단계 | 기간 | 규모 | 지역(개소) | 대상 | 임상시험 번호 |
|----|---------------------|-----|----------|--------------|-------------|
| 1a | '04.12.14~'06.02.03 | 155 | 벨기에 | 18~30, 50~70 | - |
| 1 | '10.03.04~'10.11.25 | 20 | 호주 | 18~30, 50~69 | NCT01086449 |
| 2 | '07.02.14~'07.10.04 | 715 | 유럽 4개국 | 70세 이상 | NCT00434577 |
| 2 | '09.01.12~'10.07.02 | 410 | 미·유럽 3개국 | 50세 이상 | NCT00802464 |

참조: FDA Shingrix Clinical Review, clinicaltrials.gov, 저자 정리

229) Leroux-Roels(2012)

230) Freer(2018)

231) Leroux-Roels(2012)

② 임상 3상

싱그릭스의 핵심 임상 3상은 북미·유럽·아시아·호주·중남미 등 18개국에서 ZOE-50 및 ZOE-70이라는 두 개의 연구로 진행되었다.(NCT01165177, NCT01165229) ZOE-50은 50세 이상의 성인을 대상으로 했고, ZOE-70은 70세 이상을 대상으로 하였다. 대상포진과 PHN에 대한 싱그릭스의 안전성과 효능을 확인을 목적으로 했으며, 임상시험은 2010년 8월부터 2015년 7월까지 18개국 274개소에서 진행되었다.²³²⁾

ZOE-50은 평균 연령 62세(50대 47.3%, 60대 29.1%, 70대 이상 23.6%)의 성인 16,165명을 대상으로 했다. 백신 투여군과 대조군으로 나누어 진행되었으며, 백신 효능은 대조군(9.1/1,000명/년)과 비교해 백신군(0.3/1,000명/년)에서 평균 97.2%를 보였다. 50대 96.6%, 60대 97.4%, 70대 이상에서 97.9%로 나이가 많아질수록 대상포진이 위험성이 줄어들었다. 임상 결과를 보면 효능은 매우 좋았으나 부작용 발생 빈도가 다소 높았다. ZOE-50에서 85.1%가 주사 부위의 국소 증상(통증, 발열, 위장 장애, 두통 및 근육통 등)을 보였고, 66%가 전신 증상(피로, 두통, 근육통) 부작용이 있었다.²³³⁾

ZOE-70은 평균 75.6세(70대 77.9%, 80대 이상 22.1%)의 14,819명이 참여하였다. 두 개의 그룹으로 나누어 무작위·이중맹검으로 진행되었으며 3.7년 동안 추적하였다. 백신군에서의 유효성은 89.8%였으며, 80세 미만과 80세 이상 대상자 간의 차이가 거의 없었다. 대상포진의 효능은 백신군(0.9/1,000명/년)이 대조군(8.8/1,000명/년)에 대해 90.0%였다.

〈표 3-14〉 싱그릭스의 임상 3상

| 단계 | 기간 | 규모 | 지역(개소) | 대상 | 임상시험 번호 |
|----|-------------------|--------|--------------|--------|-------------|
| 3 | '10.8.2~'15.7.27 | 16,165 | 18개국(274) | 50세 이상 | NCT01165177 |
| 3 | '10.8.2~'15.7.24 | 14,819 | 18개국(274) | 70세 이상 | NCT01165229 |
| 3 | '13.10.3~'15.3.20 | 829 | 북미·독일(20) | 50세 이상 | NCT01954251 |
| 3 | '14.8.13~'15.4.29 | 651 | 북미·벨기에(8) | 50세 이상 | NCT02075515 |
| 3 | '13.3.12~'15.4.8 | 354 | 미국, 에스토니아(4) | 50세 이상 | NCT01751165 |

참조: FDA Shingrix Clinical Review, clinicaltrials.gov, 저자 정리

232) Ruth Harbecke(2021)

233) Ruth Harbecke(2021)

추가적인 임상 3상에는 계절 인플루엔자 백신과의 병용 투여에 대한 임상(NCT01954251), 로트 일관성 시험(NCT02075515) 등이 있었다. 그 외에도 이전에 대상포진 약독화 생백신(조스타박스)을 접종한 성인들에 대한 효능과 안정성 확인을 위한 임상 3상이 2015년 12월부터 2017년 8월까지 있었다.(NCT02581410) 이 임상은 5년 이상 이전에 백신을 맞은 군과 맞지 않은 군으로 구분했고, 65세 이상의 성인들을 대상으로 430명이 참여했다.²³⁴⁾

4) 허가

GSK는 2016년 10월 21일 50세 이상의 성인들에 대한 대상포진 백신으로 싱그릭스에 대한 허가를 FDA에 신청하였다. 2017년 10월 13일에 캐나다에서 처음으로 허가를 받았으며, 이어 10월 20일 미국 FDA에서도 승인되었다.²³⁵⁾ 대상포진에 대한 백신으로 수두에 대해서는 적응증을 가지고 있지 않고, 근육에 2회 투여하는 방식이다.

〈표 3-15〉 싱그릭스의 미국 FDA 허가 일정

| 일자 | 진행 내용 |
|------------|-------------------------------|
| 2008.04.28 | Pre-IND 미팅 |
| 2009.06.29 | Type C 미팅 |
| 2010.02.19 | Type B EOP 2 미팅 |
| 2016.5.24 | Type B pre-BLA 미팅 |
| 2016.10.21 | BLA 제출 |
| 2017.06.21 | GSK, CDC 미팅에서 임상 3상에 관한 결과 발표 |
| 2017.09.13 | VRBPAC 미팅 |
| 2017.10.20 | 미 FDA, 싱그릭스 승인 |
| 2021.07.26 | 미 FDA, 면역 저하 성인에 대해 승인 |

자료: FDA Shingrix Clinical Review, Drugs.com, 저자 정리

유럽에서는 2018년 3월 21일에 허가를 받았고, 일본에서는 3월 23일에 허가를 받았다. 하지만 다수의 국가에서 허가 이후 시판까지는 시간이 다소 걸리

234) Gruppig(2017)

235) GSK(2017.10.13)

는 경우가 많았다. 예를 들어 일본에서 싱그릭스의 판매는 2020년 1월에 이루어졌다.²³⁶⁾ 국내 식약처 허가는 미국에서 허가를 받은 지 약 4년만인 2021년 9월 6일에 있었다.²³⁷⁾

추가적으로 2020년 8월 25일 유럽에서 18세 이상의 성인들에 대한 시판 허가가 있었다.²³⁸⁾ 2021년 7월 23일 미국 FDA는 질병이나 치료로 인한 면역이 결핍된 18세 이상의 성인에 대해서 대상포진 예방을 위한 싱그릭스 접종을 승인했다.²³⁹⁾

5) 제조

싱그릭스의 미국 FDA CMC 자료에 따르면, 주성분인 VZV gE와 AS01B가 벨기에에서 제조되었다.²⁴⁰⁾ 또한 싱그릭스 제조시설에 대한 GMP Inspection을 받은 곳은 3곳으로, 원료 생산 1곳과 완제 생산 2곳이 있었다.

FDA Inspection을 받은 GSK의 백신 제조시설은 독일 Dresden, 이탈리아 Siena와 Sovicille, 벨기에 Rixensart, 헝가리 Godollo 5곳이다.²⁴¹⁾ 싱그릭스는 주로 GSK 벨기에의 Rixensart 공장에서 R&D와 제조가 이루어지고 있는 것으로 추정된다.

236) EvaluatePharma DB

237) MTN 뉴스(2021.9.6.)

238) GSK(2021.7.26)

239) U.S. FDA 홈페이지(c)

240) FDA(d)

241) FDA DataDashboard

3. 자궁경부암 백신

3.1. 분석대상의 선정

자궁경부암 백신의 분석은 미국과 유럽에 시판 허가를 받은 대표적인 제품인 GSK의 서바릭스와 MSD의 가다실을 대상으로 하였으며, 가다실9는 가다실과 연계하여 분석했다. 서바릭스와 가다실은 거의 비슷한 시기에 개발된 백신으로, 기본적인 개발 플랫폼이 동일하기 때문에 공통점과 차이점을 중심으로 비교하는 방식으로 진행했다.

첫 번째 분석 대상인 서바릭스는 자궁경부암과 관련성이 높은 16형과 18형 HPV에 대해 효과를 가지는 2가 백신이다. 국내에서는 2008년 7월 3일 식약처 허가를 받았다. 만 9~14세에서 2회 접종 또는 3회 접종을 하고 만 15~25세에서는 3회 접종을 하고 있다.²⁴²⁾ 서바릭스는 2016년 미국 시장에서 자진 철수했으며, 2017년 이후 국내 수입액도 크게 줄어들었다.

두 번째는 MSD의 가다실로 16형과 18형 이외에도 6형, 11형 HPV를 예방하는 효과가 있다. 가다실은 자궁경부암뿐만 아니라 성기사마귀, 콘딜로마 등 관련 질환에 대한 예방 효과도 가지고 있다. 가다실9는 9가 백신으로 가다실 4가에 추가로 31, 33, 45, 52, 58형 HPV에 대한 예방 효과가 추가되었다. 2007년 6월 27일 식약처 허가를 받았고, 만 9~26세에 3회 접종한다.²⁴³⁾

〈표 3-16〉 사례연구 대상

| 백신 명 | 서바릭스(Cervarix) | 가다실(Gardasil) | 가다실9(Gardasil9) |
|-------------|----------------|---------------|-----------------|
| 최초 허가 국가 | 호주(2007.5.21) | 미국(2006.8.6) | 미국(2014.12.10) |
| 국내 허가일 | 2008.7.3. | 2007.6.27. | 2016.1.25. |
| NIP 포함 국가 수 | 14개국 | 36개국 | 2개국 |
| '21년 매출액 | 약 1.9억 달러 | 약 57.4억 달러 | |
| '20년 국내 수입액 | 약 131만 달러 | 약 1,211만 달러 | 약 6,130만 달러 |
| 특허 만료 | 2022.12.31. | 2021.12.31 | 2030.12.31 |

출처: 저자 조사

242) 식약처 의약품상세정보

243) 만 9~14세의 경우는 2회 접종 가능

3.2. 백신의 핵심 기술

자궁경부암 백신의 플랫폼은 바이러스유사입자(VLP)이다. VLP 백신은 유전 정보가 없이 바이러스의 외부 단백질 껍데기가 스스로 바이러스와 유사한 구조를 형성한 것으로, 감염이나 증식을 일으키지 않는다. 바이러스 표면 항원을 바이러스와 유사한 입자 모양으로 만들어 면역 반응이 더 잘 일어나도록 개발되고 있다.²⁴⁴⁾ VLP 백신은 재조합 방식 등의 다른 백신들에 비해서 상대적으로 안전하고 면역원성이 좋아, 반복 투여나 면역증강제가 필요 없다.²⁴⁵⁾

1995년 프랭켈-콘라트(Fraenkel-Conrat)과 윌리엄스(Williams)는 정제된 RNA와 단백질 성분으로부터 담배모자이크바이러스 입자를 재생성하면서 처음으로 VLP를 설명했다.²⁴⁶⁾ 나노 구조가 강력한 면역 반응을 유도할 수 있다는 것이 밝혀지면서, 기존의 백신 플랫폼이 가지고 있던 독성, 돌연변이, 면역원성 감소, 낮은 수율 등의 문제들을 해결할 수 있는 대안으로 여겨져 왔다. 하지만 VLP는 낮은 안정성, 제조 과정의 난이도, 높은 생산비용, 환경 민감도 등으로 인해 아직 크게 활성화되지 못했다. 지금까지 B형간염 바이러스(HBV) 간세포암 백신과 인체유두종 바이러스(HPV) 백신 개발에만 한정되었다.

〈표 3-17〉 허가받은 종양바이러스(Oncoviruses) 예방 VLP 백신

| 제품명 | Virus | 기업 | 국가 | 면역증강제 | 발현시스템 |
|------------------------|-------|---------|------|------------------------------|-------------|
| Engerix-B | HBV | GSK | 영국 | Al-OH | Yeast |
| Recombinvax HB | HBV | Merck | 캐나다 | Al-Sul | Yeast |
| Sci-B-Vac [®] | HBV | SCIgen | 이스라엘 | Al-OH | Mammalian |
| Hepelisav-B | HBV | Dynavax | 미국 | 1018 ISS | Yeast |
| Fendrix | HBV | GSK | 벨기에 | AS04 | Yeast |
| Hepavax-Gene | HBV | Crucell | 독일 | Al-OH | Yeast |
| Cervarix | HPV | GSK | 영국 | AS04:Al(OH) ₃ MPL | Baculovirus |
| Gardasil | HPV | MSD | 미국 | Al, AAHS | Yeast |
| Gardasil9 | HPV | Merck | 캐나다 | Al, AAHS | Yeast |

출처: Tornesello(2022)

244) 지식산업정보원(2022)

245) Tariq(2020)

VLP는 박테리아, 포유류 세포주, 곤충 세포주, 효모, 식물 세포 등 다양한 세포 발현시스템에서 생성될 수 있다. 효모를 사용한 자궁경부암 백신으로는 MSD 가다실이 있으며, 그 외 백신으로 말라리아 백신인 GSK의 모스퀴릭스(Mosquirix)가 있다. GSK의 서바릭스는 곤충 세포주를 사용하고 있다.²⁴⁷⁾

〈표 3-18〉 발현 시스템에 따른 VLP 제조 플랫폼의 비교

| | 박테리아 | 효모 | 곤충세포 | 포유류세포 | 식물 |
|----------|------|--------|--------|--------|--------|
| VLP Type | 비외피형 | 외파비외피형 | 외파비외피형 | 외파비외피형 | 외파비외피형 |
| 분비 발현 | - | + | ++ | ++ | + |
| 속도 | +++ | +++ | ++ | ++ | ++ |
| 비용 | + | + | ++ | +++ | ++ |
| 규모확장성 | +++ | +++ | ++ | ++ | ++ |
| 수율 | +++ | ++ | ++ | + | ++ |
| 복잡성 | + | ++ | +++ | ++ | ++ |

출처: Deng(2018)

(-)없음, (+)낮음, (++)중간, (+++)높음

VLP에는 외피형(Envelop) VLP와 비외피형(Non-envelop) VLP로 구분된다. 현재까지 출시된 백신은 대부분 비외피형 VLP를 사용하는데, 외피형 VLP는 조성이 훨씬 복잡하기 때문이다. 일반적으로 비외피형 VLP의 자기 조립에는 내부 구조단백질 형성과 외막 형성의 두 단계로 이루어진다.²⁴⁸⁾

〈그림 3-2〉 외피형 VLP와 비외피형 VLP의 구조 비교



출처: Qian(2020)

246) Fraenkel-Conrat(1955)
 247) Deng(2018)
 248) Qian(2020)

3.3. GSK 서바릭스(Cervarix)

1) 개발 기업

자궁경부암 2가 백신인 서바릭스의 개발 기업은 GSK이다. 주요 원천기술의 기술이전과 외부 기관과의 제조·임상 기술협력을 통해 개발에 성공했다.

자궁경부암 백신 개발을 처음 시작한 곳은 독일의 국립암연구센터(German Cancer Research Center, 이하 DKFZ)이라고 볼 수 있다. DKFZ는 이 연구소는 1964년 하이델베르크에 설립이 되었으며, 자궁경부암 백신 개발의 핵심적인 역할을 했다. DKFZ는 HPV 감염과 자궁경부암 사이의 연관성을 발견하였으며, 독일 예나대학병원과 함께 바이러스 캡시드(Capsid)의 특정 단백질이 안전한 백신으로 처리될 수 있음을 보여주는 중요한 결과를 제공했다.²⁴⁹⁾ DKFZ의 연구는 이후 미국과 호주의 기관 및 대학의 백신 연구로 이어졌다.

DKFZ는 자신들의 성과인 지식재산권을 MedImmune²⁵⁰⁾, GSK, MSD에 이전하여 추가적인 개발과 백신 개발을 위한 임상시험을 진행하도록 했다.²⁵¹⁾²⁵²⁾ 미국 국립암센터(NCI)가 취득한 라이선스를 제외하고는 제조, 마케팅 및 판매에 대한 독점적 라이선스였다. 이후 1997년 12월 MedImmune과 GSK는 백신 제휴를 체결하여 서로의 IP를 공유했다.

IP를 받은 GSK와 MSD는 백신 후보물질을 확보하고 효능과 안정성 추가 연구를 진행했다.²⁵³⁾ 두 기업은 최종적으로 공동라이선스로 서로의 IP를 교차할 수 있게 하였으며, 이를 통해 HPV 백신 기술의 무한 활용을 보장하고 시장의 확보를 위해 노력했다. 그 결과 GSK는 2007년 HPV 예방 백신인 서바릭스를 시판했다.

서바릭스 개발에서 핵심 제조 기술인 VLP 기술을 확보한 MedImmune의 역할이 컸다. GSK와 MedImmune의 계약 내용을 보면, MedImmune에서 백신에 대한 임상 1상과 2상을 담당하여 진행하고, GSK는 최종적인 임상시험

249) DKFZ의 홈페이지

250) MedImmune은 2007년 AstraZeneca에 150억 달러에 인수되어 자회사가 됨

251) Jahn(2020)

252) REUTERS(2007.4.23)

253) 정순규(2021)

과 개발, 허가, 제조, 마케팅을 담당하는 것으로 되어 있다. MedImmune이 HPV 기술에 대한 독점권을 가지고 있었기 때문에, GSK는 MedImmune에 대한 투자와 마일스톤 등을 제공했다.²⁵⁴⁾

2) 개발 과정

(1) 개발의 시작

HPV 백신의 개발의 시작은 2008년 노벨상을 받은 독일의 하랄트 추어 하우젠(Harald zur Hausen)의 HPV와 자궁경부암의 연관성 연구에 기인한다. 그는 독일암연구센터(DKFZ)에 근무하면서 HPV가 자궁경부암 발생의 주요 원인이라는 것을 입증했다. 이어 1983년 자궁경부암을 일으키는 HPV-16을 찾아내었고, 1984년에는 HPV-18을 발견했다.²⁵⁵⁾ 이 두 개의 HPV가 이후 HPV 백신 개발의 핵심이 되었다.

1983년 하랄트 추어 하우젠은 제약기업들과의 협력이 없이는 백신 개발이 불가능하다고 보고, 자신의 연구 성과를 제약회사들에 협력을 제안했다. 그러나 그의 아이디어는 아직 과학적으로 합의되지 않았고, 백신 연구 역시 인기 있는 투자 분야가 아니었기 때문에 협력 연구 제안은 실패하고 말았다.²⁵⁶⁾

이런 와중에 1985년 미국 연방정부는, 백신 분야에 대한 민간 R&D 투자를 높이기 위한 국가백신상해보상법(National Vaccine Injury Compensation Act, 이하 VICP)을 만들었다. 이 법률은 백신 접종률을 높이기 위한 정부 차원의 지원책이 되었으며, 이로 인해 제약기업들은 백신 연구에 더욱 관심을 가지게 되었다. 또한 1980년에 대학의 연구원들이 정부와 계약을 하여 기술에 대한 특허를 낼 수 있도록 허용하는 베이-돌법(Bayh-Dole Act)이 제정되었다.²⁵⁷⁾ 그전에는 대학 연구원들이 정부의 연구 프로젝트를 수행할 때 지식재산권을 가질 수 없었지만, 이 법률로 인해 대학에서 기업으로의 기술이전이 더욱 활발해졌다. 이 두 개의 법안은 민간 기업에서의 백신 연구를 촉진하는 중요한 계기가 되었다.

254) Grimes(2006)

255) 위키백과(하랄트 추어 하우젠)

256) Clark(2008)

257) Clark(2008)

(2) VLP와 특허 분쟁

GSK 등의 백신 기업들이 HPV 백신 개발을 추진하면서 제조 과정에서의 여러 가지 어려움을 겪었다. 이 문제의 해결을 위해 HPV 바이러스와 비슷한 입자(VLP)를 만들어 겹껍질만을 복제하는 방법이 개발되었다. VLP는 전염성 유전물질을 가지고 있지 않아서 감염을 일으키지 않고 안전했다.

그러나 이 HPV VLP의 발견과 관련해서 지식재산권 분쟁이 일어났다.²⁵⁸⁾ 호주의 퀸즈랜드(Queensland) 대학교, 로체스터(Rochester) 대학교, 미국 NCI, 조지타운(Georgetown)대학교의 연구진이다. 이들 연구진은 미생물학자, 바이러스학자들인데 대부분 HPV 연구를 함께 진행해 왔다. 1991년과 1994년 사이에 각 팀은 HPV 백신 개발에 상당한 과학적으로 이바지했다.

퀸즈랜드 대학교의 미생물학자 이안 프레이저(Ian Frazer)는 1980년대 초에 HPV 바이러스 연구를 시작했다. 그리고 약 10년 이상 HPV 연구를 해 온 지안 조우(Jian Zhou)가 1989년 프레이저 그룹에 합류하게 된다. 이들은 호주 정부의 지원을 받아 HPV 16의 외부 껍질에 있는 두 개의 단백질이 숙주에서 정상적으로 발현이 될 때 바이러스와 같은 입자로 조립이 된다는 것을 발견하였다. 그리고 이 연구 성과에 대해서 특허를 냈으며, 얼마 지나지 않아 CSL(Commonwealth Serum Laboratories)에 기술이전을 했다.

조지타운 대학에서는 1992년 VLP가 효과적으로 항체를 생산하기 위해서는 정확하게 접혀야 한다는 것을 발견했고, 프레이저와 조우의 VLP가 제대로 접히지 않는다는 점을 확인한 후 미국 특허를 받게 되었다.

로체스터 대학교의 로버트 로즈(Robert Rose)는 1990년 컨퍼런스에서 VLP에 대한 제조 방법을 배웠으며, 1993년에 정확하게 접힌 VLP가 동물에서 항체반응을 유발한다는 것을 입증했다. 로즈는 연구 성과에 대해 특허 등록하고, 1993년에 처음에는 Praxis에 기술이전 했다. 하지만 이 회사는 AHP에 인수되었고, 그러면서 1994년 특허는 대학에 반환되었다.²⁵⁹⁾ 당시에는 기업들이 백신 개발에 관심이 없어서 기술이전이 어려웠지만, 백신 개발을 위해서는 제약기업이 필요하다고 생각한 연구진들은 다행히도 Maryland에 있는 작은

258) Clark(2008)

259) Rochester Review(2006)

계약기업인 MedImmune을 만나 특허권을 이전했다. 이 기업에서 임상 1상 시험을 위한 64명분의 시험 백신을 처음으로 제조했고, 임상의 결과로 항체 유도를 입증했다. 그리고 나서 MedImmune은 추가적인 임상시험을 위해 GSK에 기술을 다시 이전했다. 이 연구는 미국의 국립알러지감염병기구(NIAD)²⁶⁰와 보건부(HHS)의 지원을 받아 진행되었다.

미국 NIH의 국립암연구소(NCI)에서 근무하던 더글러스 로이(Douglas R. Lowy) 등의 연구원들은 1993년 HPV-16의 다른 균주를 사용하면 VLP를 더 잘 조립할 수 있다는 것을 발견했다. 이들 연구원은 NIH에서 근무하고 있었지만, 이 연구 결과에 대해서 특허를 획득했다.

비슷한 시기에 유사한 기술들이 개발되고 동시에 이전되면서 관련된 특허 분쟁은 계속되었다. 1997년 미국 특허상표청(U.S. Patent and Trademark Office)은 Queensland, Rochester, NCI, Georgetown에 대한 특허저촉심사(Patent interference)를 시작했다. 미국 특허상표청은 이해관계자들의 갈등을 해결하기 위한 중재자로서 해야 할 역할을 적극적으로 담당하였다. 결국 NIH에서 분쟁의 해결 방안으로 비독점적(Non-exclusive) 라이선스를 제공하였으며, 이것은 2007년에 공동(Co-exclusive) 라이선스로 변경되었다. 즉 프레이저가 1991년 신청한 특허가 '공개 가능(Enabling disclosure)'의 자격이 있다는 의미이다. 2005년 GSK와 MSD가 HPV 백신에 대한 수익을 공유하기로 계약하면서 특허 분쟁은 어느 정도 해결된 상태였기 때문에 가능했다.

한편 2004년 미국 특허청(US Patent Office)는 HPV 백신 특허의 공동소유자로서 DKFZ의 기여도 인정했다. 그 결과 2006년과 2007년에 백신 시장에 나왔을 때 DKFZ의 과학자들에게도 수익이 공유되었다.²⁶¹

3) 임상시험

가) 임상 1/2상

서바릭스의 후보물질명은 MEDI-157이었으며 이후 GSK-580299로 바뀌었다. 임상 1상과 2상은 MedImmune의 주도로 진행되었으며, 3상은 GSK가

260) National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIAD

261) DKFZ의 홈페이지

책임을 지고 진행하였다.

MEDI-157의 임상 1상은 MedImmune가 GSK가 함께 1999년 11월에 시작하였으며 2001년 6월에 끝났다.(NCT-00263744) HPV 16형과 18형에 대한 HPV VLP 백신의 안전성과 면역원성 확인이 목적이었다. 18~30세의 건강한 성인 여성 60명을 대상으로 하였으며 무작위·이중맹검으로 진행되었다. 추가로 면역증강제인 Aluminum hydroxide에 대한 안전성 평가도 포함되었다. 임상 1상의 결과는 2000년 스페인 바르셀로나에서 열린 International Papillomavirus Conference에서 발표되었다.

〈표 3-19〉 서바릭스의 임상 1/2상

| 단계 | 기간 | 규모 | 지역 | 대상 | 백신 종류 |
|------|---------------------------|-----|----|----------|--------------------|
| 1 | '99.02~'99.07 | 49 | 미국 | 18-30 여성 | 16, 18 & 16/18 |
| 1/2a | '99.11~'01.06 | 61 | 미국 | 18-30 여성 | 16/18 |
| 1/2a | '00.10~'01.12 (+4년 추가) | 60 | 미국 | 18-30 여성 | 16/18 (면역증강제 X) |
| 2a | '99.10~'01.05 (+4년 추가) | 209 | 미국 | 18-30 여성 | 16/18 (도즈 범위설정) |

출처: FDA Cervarix Clinical Review, 저자 정리

여러 건의 임상 2상 중에서 주목해 볼 만한 임상은 3건이 있다. 첫 번째는 2001년 1월부터 2003년 4월까지 진행된 것으로 15세에서 25세까지 1,113명의 여성을 대상으로 했다.(NCT-00689741) 무작위·위약대조로 진행되었고 서바릭스 3도즈를 투여했다. 두 번째 임상 2상은 2003년 11월부터 2007년 7월까지 미국·캐나다·브라질에서 진행되었다. 20세에서 30세 사이의 성인 여성 776명을 대상으로 했으며, 이전 임상시험(NCT-00689741)의 후속 임상시험이었으므로 투여군과 투여 방식은 같았다.(NCT00120848).

2005년 3월부터 2006년 3월까지 18세에서 25세 사이의 383명의 여성을 대상으로 진행된 임상시험도 주목할 만하다. 서바릭스의 HPV-16, 18형 이외에 31, 45형이 추가된 4가 형태의 백신이 면역증강제인 AS04의 6가지 조성들과의 비교 연구였다.(임상시험 번호 : NCT00231413)

그 외에도 면역증강제와 관련된 임상 연구가 다수 진행되었다. 백신 개발에

있어서 면역증강제의 추가는 안전성과 효능에 있어서 중요한 문제가 된다. 개발하는 백신에 맞는 면역증강제와 용량을 찾는 연구가 주로 이루어진다.

나) 임상 3상

중요한 임상 3상은 2건이 있다. 첫 번째는 2004년 5월부터 2005년 7월까지 진행되었다.(NCT00122681) 자궁경부암 백신 후보물질 HPV-16/18 VLP AS04의 효능을 확인하기 위하여 15세에서 25세 상이의 건강한 여성 18,729명을 대상으로 실시되었으며, 대조군으로 A형 간염백신 하브릭스(Havrix)의 연구용 제제를 사용했다. 무작위·이중맹검으로 근육 내 1차 투여 이후 1, 6개월 뒤에 추가 투여하는 방식으로 실시했다.

미국·호주·벨기에·브라질·캐나다·핀란드·독일·이탈리아·멕시코·필리핀·스페인·대만·태국·영국의 14개국 138개소에서 진행되었다. 이 임상시험은 보통 PATRICIA(Papilloma TRIal against Cancer In young Adults)라 불린다. 임상 효능의 측정 기준은 CIN3+(Cervical Intraepithelial Neoplasia 3+)와 AIS(Adenocarcinoma in situ)였다. 서바릭스를 받은 여성 중 16, 18형에 감염된 경우는 4명이었으며, 대조군 56명에 비해 높은 효능값을 보였으며 백신 접종과 관련된 부작용은 10건(0.1%)이었다.²⁶²⁾

두 번째 임상 3상은 2004년 6월부터 2005년 3월까지, 10세에서 14세 사이의 건강한 여자 청소년 2,067명을 대상으로 진행되었다.(NCT00196924) 대조군은 불활성화된 A형 간염 백신이었으며, 최초 접종 후 1, 6개월에 추가 접종했다. 백신의 안전성과 면역원성 확인을 목적으로 미국 이외의 지역인 호주·콜롬비아·체코·프랑스·독일·온두라스·한국·노르웨이·파나마·스페인·스웨덴·대만의 61개소에서 진행되었다.

세 번째 임상시험은 2007년 1월에서 2012년 5월까지 18세에서 45세의 성인 여성 1,106명을 대상으로 진행된 서바릭스와 MSD의 가다실의 안전성과 면역원성 비교 시험이다.(NCT00423046) 이 임상시험의 결과에서 모든 계층에서 서바릭스의 결과값이 다소 양호하게 나왔는데, 이 결과에 대해 GSK는 서바릭스의 HPV 16/18 예방 효과가 더 높다고 주장했다. 하지만 MSD는 항

262) Lehtinen(2012)

체 수준과 면역 반응만을 비교해서는 보호 효과나 기간을 예측하기 어렵다고 주장한 바 있다.²⁶³⁾

〈표 3-20〉 서바릭스의 임상 2b/3상

| 단계 | 기간 | 규모 | 지역 | 대상 | 백신종류 |
|----|---------------|-------------|--------------|----------|-------|
| 2b | '01.01~'03.04 | 1,113 | 브라질, 미국, 캐나다 | 15-25 여성 | 16/18 |
| 2b | '03.11~'05.07 | 776(IIb 연장) | 브라질, 미국, 캐나다 | 15-25 여성 | 16/18 |
| 3 | '04.05~'05.07 | 18,644 | 아시아, 유럽, 미주 | 15-25 여성 | 16/18 |
| 3 | '04.06~'05.08 | 2,067 | 아시아, 호주, 유럽 | 10-14 여성 | 16/18 |
| 3 | '04.06~'05.08 | 7,466 | 코스타리카 | 15-25 여성 | 16/18 |

출처: FDA Cervarix Clinical Review, 저자 정리

4) 허가

서바릭스는 2007년 5월 21일 호주에서 세계 처음으로 10에서 45세 사이 여성들을 대상으로 허가를 받았다.²⁶⁴⁾ 호주는 HPV 백신의 연구와 개발 과정에서 미국과 함께 주도적인 역할을 하였으며, 이후 백신 허가와 도입에도 적극적이었다. 2008년 12월에는 국가 HPV 백신 프로그램에 가다실에 이어 두 번째로 포함되었고, 12~13세 여자 청소년들에게 무료접종을 시행하였다.²⁶⁵⁾

2007년 9월 20일 유럽 EMA CHMP는 서바릭스에 대해서 시판을 허가했다.²⁶⁶⁾ 서바릭스는 HPV 16형과 18형에 대해 자궁경부암과 항문암을 예방하기 위해 9세 이상이 남성과 여성에게 사용되며 나이에 따라 2~3회 투여된다.

서바릭스의 미국 FDA 허가는 2009년 10월 16일에 있었다.²⁶⁷⁾ 10~25세의 여성들을 대상으로 하였으며, HPV-16, 18형에 대해 93%의 예방 효과가 있는 것으로 발표되었다.

GSK는 2007년 3월 29일에 미국 FDA에 BLA를 제출하였으나, 2007년 12

263) Bornstein(2010)

264) REUTER(2007.5.21)

265) NPS Medicinewise(2008.12.1)

266) EMA홈페이지(b)

267) GSK(2009.10.15)

월 17일에 FDA로부터 CRL²⁶⁸⁾을 받았다. 2008년 6월 30일 GSK는 FDA에 최종 임상자료와 추가 임상 계획에 자료를 다시 제출하였고, 이후 약 1년 3개월 뒤에 최종 허가를 받았다. 미국에서 허가를 받기 전에 77개국에서 이미 허가를 받은 상태였다.

〈표 3-21〉 서바릭스 미국 FDA 허가 일정

| 일자 | 진행 내용 |
|-------------|--|
| 1998.07. | Pre-IND 미팅 |
| 1998.09. | Original IND 제출 |
| 2001.11. | VRBPAC 미팅 - 임상 3상 Endpoint 논의 |
| 2004.02. | 임상 2상 종료 미팅 |
| 2006.05. | Pre-BLA 미팅 |
| 2007.03. | Rolling BLA 최종 부분 제출 |
| 2007.12.14. | CR Letter 제출 |
| 2008.6&10 | CBER and GSK 미팅 |
| 2009.06.22 | HPV-008, HPV-009의 자발적 취소에 대한 NCI 분석 요청 |
| 2009.09.09. | VRBPAC 미팅 |
| 2009.10.15. | BLA 허가 |

출처: FDA Cervarix Clinical Review, 저자 정리

5) 제조 및 판매

FDA Inspection을 받은 GSK의 백신 제조시설은 독일 Dresden, 이탈리아 Siena와 Sovicille, 벨기에 Rixensart, 헝가리 Godollo 5곳이다.²⁶⁹⁾ 2019년 이후 서바릭스의 글로벌 공급이 제조상의 문제로 지연되었는데, 이와 관련된 서바릭스의 제조는 벨기에 Wavre 공장으로 추정된다.²⁷⁰⁾ Wavre 공장은 세계에서 가장 큰 백신 제조 공장으로 전체 면적이 550,000m²에 이른다.

GSK는 미국에서 서바릭스의 수요가 크게 줄자 2016년 8월 미국 시장에 공급을 중단하였다.²⁷¹⁾

268) Complete Response Letter의 약자로 품목 허가 신청한 제품에 대해 승인이 불가능하다고 판단한 것으로, 허가 연기의 의미임

269) FDA DataDashboard

270) BioProcess International(2019.4.23)

3.4. MSD 가다실(Gardasil)

1) 개발 기업

DKFZ의 하랄트 추어 하우젠의 HPV-16, 18의 발견은 백신 개발의 시초가 되었다. 가다실을 개발한 MSD는 DKFZ로부터 HPV 감염과 자궁경부암에 관련된 기술들을 이전받아 백신 개발을 시작했다.

그리고 1990년대 이후 HPV 백신 개발에 핵심적인 기술인 VLP와 관련된 성과들이 여러 대학 및 연구소에서 발표되었다. 특히 호주의 퀸즈랜드 대학교의 프래지어와 지안 조우의 연구 성과는 HPV VLP 제조의 실마리를 제공했고, 이 기술에 대한 특허권을 보유하고 있었다. 그리고 퀸즈랜드 대학은 1991년 12월 31일 호주의 제약기업인 CSL에 VLP 특허를 기술이전 하였다.

CSL은 백신의 제조에 중점을 둔 호주의 정부 기관으로 1916년에 설립이 되었다.²⁷²⁾ 처음에는 호주 정부의 백신과 독소에 대한 제조에 대한 역할을 담당 하였으나, 1930년대 이후에는 백신과 독소 연구도 추가로 진행했다. 1938년 파상풍 백신 개발, 1953년 디프테리아·파상풍·백일해 복합 백신 개발, 1956년 소아마비 백신의 신속한 생산 체계 마련 등의 성과를 냈다.

CSL은 HPV 백신 개발에 있어 퀸즈랜드 대학의 연구진들과 긴밀한 관계를 구축하고 협력하였으며, 이후 가다실의 개발에 있어서 중요한 역할을 했다. MSD는 CSL로부터 HPV 백신을 생산하기 위한 IP를 인수했고, CSL는 호주와 뉴질랜드를 제외한 백신에 대한 권리를 MSD에 이전했다. 1995년 2월 28일 GSK와 MSD에 가다실 개발에 대한 라이선스를 넘겼다. 이 계약에서 로열티는 5~7%로 정도로 알려져 있다. CSL의 연차보고서에 따르면, CSL은 가다실의 글로벌 판매에 따른 로열티로 8,600만 달러를 받았다고 한다.²⁷³⁾

호주의 백신 기업인 CSL의 성장은 주목해 볼 필요가 있다. CSL은 1994년에 민영화되었는데, 2000년에 스위스 Bern에 있는 혈장 회사인 ZLB Bioplasma AG를 인수하면서 기업 규모를 두 배로 늘렸다. 2004년에는 독일의 Aventis Behring을 인수하여 사업을 확장했고, 2014년 10월, Novartis로

271) Fierce Pharma(2016.10.22)

272) Wikipedia(CSL Limited)

273) CSL Annual Report 2007

부터 인플루엔자 백신 사업과 파이프라인을 2억 7,500만 달러에 인수한 후 이를 BioCSL로 병합하였다. 2015년 11월에는 세계에서 두 번째로 큰 인플루엔자 백신 회사인 Seqirus를 출범했다. 이처럼 CSL은 적극적인 지속적인 기업 인수를 통해 사업을 확장하고 있다. 2017년 8월에 Calimmune을 인수하여 줄기세포 치료제 플랫폼을 확보했고, 2020년 6월에 Vitaeris의 인수를 발표했다. 2021년 12월에는 스위스 제약기업인 Vifor Pharma AG를 117억 달러에 인수할 것으로 발표했다.

2) 개발 과정

가) 가다실(4가)

1970년대 MSD의 백신 R&D 파이프라인의 경쟁력은 높지 않았으나, 1986년 재조합 DNA 기술을 기반한 B형 간염 백신 개발에 성공하면서 글로벌 백신 시장을 주도하게 되었다. 이를 계기로 MSD는 백신 연구에 투자를 확대하였고, 그 외중에 1993년 독일의 박테리아 전문가인 캐서린 얀젠(Kathrin Jansen)을 고용하게 된다.²⁷⁴⁾ 그녀는 MSD에 합류하기 전에 옥스퍼드 대학에서 Baculovirus를 사용한 곤충 세포의 발현에 관해서 연구했었다. 그녀는 MSD의 가다실 개발에 중추적인 역할을 하게 된다.

캐서린 얀젠이 MSD에 합류한 직후 MSD는 호주의 퀸즈랜드 연구진들이 개발한 VLP 기술에 대한 IP를 CSL로부터 취득했다.²⁷⁵⁾ 당시에는 Baculovirus 발현을 사용한 곤충 세포에서의 백신 항원을 생산하는 것으로 추진되었으나, 그녀는 효모에서 바이러스 캡시드(Capsid)를 발현하는 것으로 변경을 검토했다. MSD의 동료인 로렌 슈츠(Loren Schultz)와 함께 MSD가 이전에 B형 간염 백신에 사용했던 효모 발현 방식을 연구했으며, 결국 이 방식을 사용한 백신 플랫폼 개발에 성공했다. 이후 Indiana University의 연구진들과 함께 HPV-11에 대한 캡시드 단백질 연구를 통해 효모 발현 방식의 효과성을 입증했다. 이어 분해와 응집 등 HPV VLP 개발의 여러 장애 요인들에 관한 추가 연구를 했고, 4가 백신 개발을 위한 제형 개발도 본격적으로 진행되었다.

274) Wikipedia(Kathrin Jansen)

275) Jansen(2010)

가다실의 임상시험에서는 University of Washington의 전염병학자인 로라 코우츠키(Laura Koutsky)가 중요한 역할을 했다. 그녀는 1980년대 중반부터 인유두종바이러스의 자연사(Natural History)를 연구해 왔었다. 그녀의 연구를 통해 HPV와 자궁경부암 발병 간의 시차의 불확실성 문제가 해결되었으며, MSD의 임상 3상의 종결점(Endpoint) 설정에 기여하였다. 2001년 11월 FDA의 VRBPAC는 가다실의 승인을 위한 평가 변수에 대해 공개 논의하였으며, 여기에서 임상 결과 평가의 종결점으로 자궁경부상피내종양(Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN) 등급 2/3과 CIN 3을 결정했다.²⁷⁶⁾

사실 가다실의 개발 당시에도 40개 이상의 고위험 HPV가 확인된 상황이었고, 지역적 분포에 따른 차이도 컸다. 예를 들어 HPV-16, 18은 북미와 유럽에서 유병률이 높았지만, HPV-45, 31은 아프리카와 남미에서 상당히 높은 유병률을 보였다. MSD는 최종적으로 북미 시장에 초점을 맞춰 HPV-16, 18에 HPV-6과 HPV-11을 추가하여 4가로 개발되었다.

HPV-6과 HPV-11은 전체 생식기 사마귀(Genital Warts) 발생의 약 90%의 원인으로 알려져 있다. 가다실의 HPV-6과 HPV-11의 추가는 백신의 사용 대상 설정 등의 MSD 서바릭스와 다른 마케팅 측면과 사회윤리적인 측면에서 다른 입장을 가지게 되었다. 즉 GSK는 서바릭스를 자궁경부암 예방에 초점을 둔 제품으로 홍보를 하였으며, MSD는 암뿐만 아니라 타 생식기 질환을 사용 대상에 포함시키면서 성매개 감염(Sexually Transmitted Infection, STI) 예방 백신으로 포지셔닝(Positioning) 했다.²⁷⁷⁾

나) 가다실9(9가)

가다실9은 가다실 4가 백신에 HPV-31, 33, 45, 52, 58이 추가되었다. 가다실과 유사하게 제조되지만, 0.5ml 1도즈에 HPV-31, HPV-33, HPV-45, HPV-52, HPV-58 L1 단백질이 20 μ g, HPV-6이 30 μ g, HPV-11과 HPV-18이 각 40 μ g씩 500 μ g의 면역증강제 안에 들어있다.²⁷⁸⁾

276) Clark(2008)

277) Clark(2008)

278) WHO(2017)

3) 임상시험

가) 가다실

(1) 임상 1상

가다실의 백신 후보물질명은 V501이었다. 가다실의 임상 1상은 3개로 진행되었으며, 안전성과 면역원성을 중점적으로 확인하였다. 임상 1상에서는 HPV-11에 대한 VLP 항체반응을 확인했고, HPV-16과 HPV-18에 대한 안전성 및 면역원성 데이터를 확인했다. 모든 임상시험은 미국에서 이루어졌으며 16~25세 사이의 여성이 대상이었다.

〈표 3-22〉 가다실의 임상 2상

| 단계 | 기간 | 규모 | 지역(개소) | 대상 | 백신 |
|----|---------------|----------------|---------|----------|----------------|
| 2a | '98.10~'01.09 | 480 | 미국(15) | 18-26 여성 | HPV-16 |
| 2a | '98.10~'04.03 | 2,409 | 미국(16) | 16-25 여성 | HPV-16 |
| 2b | '00.05~'04.05 | 45(A)+1,000(B) | 5개국(23) | 16-23 여성 | HPV-6/11/16/18 |

출처: FDA Gardasil Clinical Review

첫 번째 임상 1상은 1997년 9월에 시작되어 2001년 8월에 끝났다.²⁷⁹⁾ 18~25여성에게 HPV-11 VLP 백신을 0/2/6개월에 걸쳐 3회 투여했으며, 4가지 용량 및 제형에 대한 안정성과 면역원성을 결정하는 것을 목적으로 했다. 4개의 그룹으로 나누어 0.5ml 1도즈당 10, 20, 50, 100mcg 레벨로 투여했으며, 무작위·이중맹검·위약대조 임상시험이었다. 미국의 2개소에서 진행했고 효능 연구의 종결점(Endpoint)이 명확하게 설계되지 못했지만 20, 50, 100mcg에서 면역원성을 확인했으며 안전성에 대한 문제도 없었다.

이후 HPV-16에 대한 임상 1상이 1998년 1월부터 2001년 10월까지 진행되었다.²⁸⁰⁾ HPV-16은 18~25세의 젊은 성인 여성 109명을 3개의 그룹으로 나누어, 도즈 레벨(10/40/80 mcg)을 다르게 투여했다. 여기에서도 효능의 종결점(Endpoint)은 정해지지 않았으나 HPV-16과 HPV-6, 11, 18의 감염률

279) FDA Gardasil Clinical Review(2006)

280) FDA Gardasil Clinical Review(2006)

등을 포함하였다. 효능은 40mcg와 80mcg에서 면역성을 보였으며, 최소 36개월 동안 면역 반응을 보였다.

HPV-18의 임상 1상은 2000년 3월부터 2001년 1월일까지 있었다. 16~23세의 미국 여성 40명이 참여했고 3개소에서 진행되었다. 80mcg/0.5ml HPV-18 VLP 백신이 사용되었고 면역증강제 450mcg AAHS가 포함되었다.

(2) 임상 2상

임상 2상은 2건의 2a와 1건의 2b로 되어 있다. 1998년 10월부터 2004년 4월까지 진행되었는데, 2a에서는 HPV-16에 대해서 미국에서만 임상이 진행되었고 2b에서 4가 백신으로 처음으로 글로벌 임상이 진행되었다.²⁸¹⁾

1998년 10월부터 2001년 9월까지 진행된 2a 임상은 HPV-16 VLP의 안전성과 항체반응 측정하고, 도즈의 레벨을 확인하기 위한 것이었다. 480명을 5개의 그룹으로 나누고 플라시보 1개 그룹과 0.5ml당 10, 20, 40, 80mcg 그룹으로 구분하였으며, 효능 분석은 이루어지지 않았다.

임상 2b는 2000년 5월부터 2004년 5월까지였으며, HPV-6, 11, 16, 18의 4가 백신에 대한 내약성(Tolerability)과 제형을 확인하기 위함이었다. 미국·브라질·핀란드·노르웨이·스웨덴의 23개소에서 무작위·이중맹검·위약대조로 진행되었다. 전체 16~23세 여성 1,045명이 참여했으며, 이 임상 2상을 통해서 HPV-6, 11, 16, 18의 감소에 대한 90%의 효능을 입증하고 도즈의 레벨을 확인했다. ²⁸²⁾

〈표 3-23〉 가다실의 임상 1상

| 단계 | 기간 | 규모 | 지역(개소) | 대상 | 백신 |
|----|---------------|-----|--------|----------|--------|
| 1 | '97.09-'01.08 | 140 | 미국 | 18-25 여성 | HPV-11 |
| 1 | '98.01-'01.10 | 109 | 미국(1) | 18-25 여성 | HPV-16 |
| 1 | '00.03-'01.01 | 40 | 미국(3) | 16-23 여성 | HPV-18 |

출처: FDA Gardasil Clinical Review

281) FDA Gardasil Clinical Review(2006)

282) Grimes(2006)

(3) 임상 3상

임상 3상은 일반적으로 FUTURE(the Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease) I/II라 불린다. GSK의 PATRICIA와는 다르게 위약대조 임상으로 진행이 되었으며 백신 후보물질의 효능에 대한 평가가 이루어졌다.²⁸³⁾

FUTURE I 연구는 16~23세 여성 5,700을 대상으로 2001년 12월부터 2005년 11월까지 진행되었다.²⁸⁴⁾ HPV 4가 백신에 대한 자궁경부암과 생식기사마귀, 관련 암들에 대한 발생률 감소를 확인하는 것이 목적이었다. 1,800명은 B형 간염 백신의 동반 투여에 관한 연구를 함께 진행했고, 3,900명은 HPV-16 백신과의 비교 연구로 진행되었다. 효능을 평가하기 위한 종결점은 HPV-16, 18과 관련된 CIN2, CIN3, AIS 또는 자궁경부암의 진단으로 설정했다. 기존 임상 2상까지 효능의 평가를 위한 임상의 종결점이 명확하지 않았으나, 2001년 11월 FDA VRBPAC와 임상 3상에 대한 논의가 있고 난 뒤 본격적인 임상 3상이 진행되었다. 전체의 57.9%가 백인, 20.8%가 히스패닉, 5.8% 아시아인, 5.6%가 흑인이었다.

FUTURE II 연구는 16~23세의 여성 11,500명을 대상으로 했으며, 2001년 12월부터 2005년 7월까지 진행되었다. 연구의 목적은 가다실의 안전성과 효능을 평가하기 위한 것이었다. 미국·브라질·콜롬비아·덴마크·핀란드·아이슬란드·멕시코·노르웨이·페루·폴란드·싱가포르·스웨덴·영국의 90개소에서 진행이 되었다. 전체의 75.1%가 백인, 9.1%가 히스패닉, 3.3% 흑인, 2.4%가 아시아인이었으며, 유럽이 전체의 64.7%, 아시아-태평양 지역이 27.4%, 남미 지역이 26.2%였다. 0.5ml 1도즈당 HPV-6, 11, 16, 18이 각각 20, 40, 40, 20 mcg가 포함되었고 면역증강제는 225mcg이 사용되었다.

가다실의 임상 3상과 서바릭스의 임상 3상의 비교는 목표와 조사 변수 및 기준 등의 차이로 제한적이다.²⁸⁵⁾ 특히 모집단에서 차이가 있었는데, 아시아 및 태평양 지역의 임상 참여자 비율이 MSD의 FUTURE I/II보다 서바릭스의 PATRICIA가 높았다. 이것은 서바릭스의 연구 등록에서의 HPV 16, HPV 18

283) Bornstein(2010)

284) FDA Gardasil Clinical Review(2006)

285) Bornstein(2010)

보균자 유병률이 가다실 연구보다 2배 높았던 것의 이유로 추정된다.

〈표 3-24〉 가다실의 임상 3상

| 단계 | 기간 | 규모 | 지역(개소) | 대상 |
|----|---------------|---------|----------|-------------------------|
| 3 | '01.12~'05.07 | 5,700 | 16개국(62) | 16-23 여성 |
| 3 | '01.12~'04.06 | (1,800) | 상동 | 16-23 여성 |
| 3 | '02.05~'04.06 | (3,900) | 상동 | 16-23 여성 |
| 3 | '02.06~'05.06 | 11,500 | 14개국(90) | 16-23 여성 |
| 3 | '02.12~'04.09 | 3,000 | 19개국(61) | 9-15 남녀청소년, 16-23 여성 |
| 3 | '03.10~'05.01 | 1,650 | 10개국(47) | 9-15 남녀청소년 |

출처: FDA Gardasil Clinical Review, 저자 정리

나) 가다실9

기존의 가다실과 비교해서 가다실9는 만 16~26세 여성의 HPV-31, 33, 45, 52, 58형 관련 자궁경부암, 외음부암, 질암 및 전암 병변에 96.7%의 예방 효과를 보였다. 가다실의 4개 HPV에 대해서도 면역원성의 비열등성을 보였다.²⁸⁶⁾ 군주가 확대되면서 가다실9의 예방 범위도 가다실에 비해 늘어났다.

가다실9의 주요 임상 3상은 6건이 있었으며, 후보물질명은 V503이었다. 첫 번째 임상시험은 2007년 9월에 시작되었다.(NCT00543543) 16~26세의 여성 14,840명이 참여하였으며 가다실과 비교임상으로 진행되었다. 전체 4개 그룹으로 나누어졌으며 각각 V503을 Low 도즈, Mid 도즈, High 도즈, 대조군으로 투여되었다. 미국 28개소, 그 외 국가들의 77개소에서 이루어졌으며, 1차 효능의 종결점(Endpoint)은 HPV-31, 33, 45, 52, 58과 관련된 CIN 2/3- 또는 VIN 2/3 또는 VaIN 2/3이었다. 임상시험 대상자의 인종은 백인이 55.1%, 아시아인이 15.3%, 흑인이 3.9%였으며, 지역별로는 유럽이 34.8%, 남미가 31.9%, 북미가 19.0%의 피험자로 구성되었다.

9세에서 15세 남녀 청소년들을 대상으로 하는 임상 3상이 2007년 8월부터 2011년 4월까지 진행되었다.(NCT00943722) 16~26세 여성들과의 HPV 항

286) 가다실9 홈페이지

체들의 비열등성을 증명하기 위한 것으로 2,999명이 참여하였으며, 미국 21개 소와 그 외 지역 49개소에서 진행했다. 최종적으로 임상 3상을 통해 HPV-31, 33, 45, 52, 58에 대한 16세에서 26까지의 여성들과 9세에서 15세까지의 남녀 청소년들의 백신의 효능을 확인했다. 가다실9는 추가된 5가지 HPV에 대해서 효능이 종결점에 따라 가다실과 비교해 87.5% ~ 98.6% 높았다.

〈표 3-25〉 가다실9의 임상 3상

| 단계(번호) | 기간 | 규모 | 지역(개소) | 대상 | 임상시험 No. |
|--------|--------------------|----------------------|----------|----------------------|-------------|
| 2b/3 | '07.9.24~'13.7.7 | 2b:1,242 3:14,215 | 글로벌(105) | 16-26 여성 | NCT00543543 |
| 3(002) | '07.8.27~'11.4.22 | 2,999 | 글로벌(70) | 9-15 남녀, 16-26 여성 | NCT00943722 |
| 3(009) | '11.2.23~'11.12.20 | 600 | 유럽(24) | 9-15 여성 | NCT01304498 |
| 3(005) | '09.10.21~'11.2.22 | 1,241 | - | 11-15 남녀 | NCT00988884 |
| 3(006) | '10.2.24~'11.6.10 | 924 | - | 12-26 여성 (4가접종자) | NCT01047345 |
| 3(007) | '10.4.22~'11.6.16 | 1,054 | - | 11-15 남녀 | NCT01073293 |

출처: FDA Gardasil9 Clinical Review, clinicaltrials.gov 참조

4) 허가

가) 가다실

1997년 미국 FDA는 FDA 현대화법(FDA Modernization Act)에 따라 가속화 승인(Accelerated Approval) 제도를 시작하였다. 이 제도의 목적은 HIV/AIDS 또는 암과 같은 질병에 대한 약물 개발의 촉진을 위한 것이었는데, 가다실은 이 프로세스의 지침에 따라 승인된 최초의 예방 백신이었다. 가다실은 FDA에 BLA를 제출한 후에 우선검토(Priority Review) 대상이 되었으며, 이로 인해 심사 승인 기간이 10개월에서 6개월로 단축되었다.

MSD는 2005년 12월 5일 FDA 허가신청을 하였으며, 2006년 2월 7일에 우선검토 대상으로 지정이 되었다.²⁸⁷⁾ FDA는 2006년 6월 8일에 HPV 관련 자궁경부암 예방을 위한 가다실의 사용을 승인했으며, 2008년 9월 15일에 외

287) Drugs.com

음부 및 질암(Vulvar and Vaginal Cancer) 예방이 포함되었다. 이후 2009년 10월 16일에는 남녀 청소년들이 대상으로 확대되었으며, 2010년 12월 22일에는 항문암 예방도 적응증에 추가되었다.

〈표 3-26〉 가다실 미국 FDA 허가 일정

| 일자 | 진행 내용 |
|------------|-----------------------------------|
| 2000 | Original IND 제출 |
| 2001.11 | VRBPAC 미팅 - 임상 3상에 대한 Endpoint 논의 |
| 2001.7 | 임상 2상 종료 미팅 |
| 2005.5 | Pre-BLA 미팅 |
| 2005.8 | Rolling BLA 첫 번째 부분 제출 |
| 2005.12 | Rolling BLA 최종 부분 제출 |
| 2006.5.18 | VRBPAC 미팅 |
| 2006.6.8 | BLA 승인 |
| 2009.10.16 | 남녀 청소년 대상 확대 승인 |
| 2010.12.22 | 항문암 예방 추가 |

출처: FDA Gardasil Clinical Review, Drugs.com

나) 가다실9

2014년 12월 10일 미국 FDA는 자궁경부암 발생 원인의 20%를 차지하는 5개 HPV 균주가 포함된 가다실9를 승인했다. FDA는 가다실9에 대해서도 우선검토(Priority Review) 대상으로 지정했다.²⁸⁸⁾ 2018년 FDA는 27세에서 45세까지의 성인을 대상으로 사용 확대를 승인했고, 2020년에는 HPV와 관련된 두경부암 예방을 위한 사용을 승인했다. 유럽 EMA에서는 2015년 6월 10일에 허가를 받았다.

2016년 허가 당시의 적응증은 9~26세 여성의 자궁경부암, 질암, 항문암, 생식기사마귀, 자궁경부 상피내선암, 자궁경부암 상피내 종양 1/2/3기, 외음부 상피내 종양 2/3기, 질 상피내 종양 2/3기, 항문 상피내 종양 1/2/3기 예방과 9~15세 남성의 항문암, 생식기사마귀 및 항문 상피내 종양(AIN) 1/2/3기의 예방이었다.²⁸⁹⁾

288) HemOnctoday(2018.6.13)

289) 청년의사(2016.1.26)

〈표 3-27〉 가다실9 미국 FDA 허가 일정

| 일자 | 진행 내용 |
|------------|----------------------------------|
| 2014.12.10 | 5가지 암 유발 HPV에 대한 예방을 위한 백신 사용 승인 |
| 2015.12.15 | 남성들의 사용 연령 확대 승인 |
| 2018.10.05 | 27세에서 45세 성인에 대한 사용 확대 승인 |
| 2020.06.15 | HPV와 관련된 두경부암 예방을 위한 사용 승인 |

출처: Drugs.com

5) 제조

MSD의 제조시설 중에서 백신 제품에 대한 FDA GMP 인증을 받은 곳은 미국 North Carolina의 Durham, Pennsylvania의 West Point, Virginia의 Elkton, 아일랜드 Carlow 4곳이 있다.²⁹⁰⁾ 초기 가다실의 유럽 생산은 아일랜드 Carlow에서 이루어졌으며 네덜란드 Haarlem에서 충전과 포장되었다.

2022년 4월 MSD는 가다실9의 생산을 늘리기 위해 Virginia Elkton 제조 시설에 10억 달러를 투자하겠다고 발표하였다.²⁹¹⁾ 이와 함께 North Carolina의 Durham의 API 제조시설과 Wilson에 있는 포장 시설의 확장도 추진하기로 했다. 여기에서 알 수 있듯이 대부분 백신이 미국에서 생산되고 있는 것으로 추정된다.

290) FDA DataDashboard

291) Fierce Pharma(2022.4.4)

4. 로타바이러스 백신

4.1. 분석대상의 선정

글로벌 로타바이러스 백신 시장을 양분하고 있는 두 개의 제품인 MSD의 로타텍과 GSK의 로타릭스를 대상으로 했다. 로타릭스는 2000년대 중반에 시장에 나온 후 오랫동안 사용되어 온 백신으로, 대부분의 나라에서 허가를 받고 접종이 되고 있다. 그 외의 로타바이러스 백신으로는 인도에서 개발된 로타실과 로타박이 있지만, FDA 허가를 받지 않았고 우리나라에서도 판매되고 있지 않아서 제외했다.

로타텍과 로타릭스는 비슷한 시기에 개발되어 허가를 받았는데, 글로벌 시장에서도 로타텍이 조금 높기는 하지만 비슷한 매출액을 보여 왔다. 로타텍의 미국 특허는 2019년 2월 19일로 이미 만료가 되었으며, 로타릭스의 미국 특허는 2024년 9월 29일에 만료가 된다.²⁹²⁾

첫 번째 분석대상은 MSD의 로타텍으로, 2021년 매출액이 8억 700만 달러였으며 이 중 미국에서의 매출이 4억 7,300만 달러였다.²⁹³⁾ G1, G2, G3, G4, G9에 대한 5가 백신이며 3회 접종이 필요하다.

두 번째는 GSK의 로타릭스이다. 전 세계 NIP에 가장 많이 포함된 백신으로 2021년 5억 4,100만 유로의 매출을 올렸다.²⁹⁴⁾ 이 중 미국 내 매출이 1억 1,100만 달러였다. 로타텍은 미국에서 주로 매출을 올리고 있고, 로타릭스는 미국 외 지역에서 매출이 높다는 것을 볼 수 있다.

〈표 3-28〉 사례연구 대상

| 백신 명 | 로타텍(RotaTeq) | 로타릭스(Rotarix) |
|-----------------|--------------|----------------|
| 최초 사용 허가 국가 | 미국(2006.2.3) | 멕시코(2004.7.14) |
| 국내 허가일 | 2007.6.22 | 2011.1.18 |
| NIP 포함국가(2021말) | 57개국 | 35개국 |
| '21년 매출액 | 약 8.1억 달러 | 약 5.4억 유로 |

292) EvaluatePharma DB

293) MSD(2021)

294) GSK(2022)

4.2. 백신 개발 배경 및 핵심 기술

20세기 이후, 5세 미만 어린이의 사망률 개선은 세계의 공공보건이 노력하고 있는 핵심적인 분야였다. 설사(Diarrhea)는 5세 미만의 어린이들에게 가장 흔한 질병 중 하나이며, 오늘날에도 저소득 국가들의 설사로 인한 사망률은 여전히 높다. 1970년대에 이르러 저연령 아동의 생존에 관한 관심이 높아지면서 세계 여러 소아과 의사들과 공중보건 전문가들의 설사에 대한 치료와 예방에 관한 과학적 연구가 시작되었다.²⁹⁵⁾

연구의 시작은 설사의 원인과 전염 경로에 관한 확인이었다. 1970년대에는 설사의 원인으로 일부 박테리아와 기생충, 독소 정도가 식별될 수 있었다. 따라서 진단되지 않은 사례들은 확인이 어려웠으며, 주로 물이나 식품의 오염이 주원인으로 간주하고 있었다.

이런 상황에서 1972년 미국의 바이러스 학자인 앨버트 카피키안(Albert Kapikian)은 면역 전자현미경(Electron Microscopy, EM)을 사용하여 급성 설사를 일으키는 바이러스인 Norwalk를 최초로 발견하였으며, 이후 여러 바이러스가 EM을 통해 확인되었다. 로타바이러스는 1973년 호주의 루스 비숍(Ruth Bishop)이 설사 등 장염 증상을 보이는 소아 환자에서 처음으로 발견했다. 로타바이러스는 인플루엔자바이러스와 유사하게 11개의 분절로 나뉘는 두 가닥의 RNA와 세층의 동심성 외피로 구성되어 있었고, 바이러스 모양이 수레바퀴처럼 생겼다고 해서 로타바이러스라고 명명하였다.²⁹⁶⁾ 1983년 비숍은 생후 첫 달 동안에 감염된 어린이는 재감염으로 인한 증증도가 높지 않다는 사실을 발표하였고, 이것이 로타바이러스 백신 개발의 가능성을 제공했다.²⁹⁷⁾

다음으로는 우선 로타바이러스의 역학과 질병 부담에 대해서 조사되었다.²⁹⁸⁾ 특히 실험실에서 설사로 입원한 어린이의 로타바이러스 감염 여부를 간단히 검사할 수 있는 높은 민감도와 특이성을 갖춘 효소면역분석법(Enzyme Immunoassay)이 개발되면서 여러 나라에서 연구가 이루어졌다. 전 세계적으로

295) Glass(2021)

296) 정현주(2016)

297) Carcamo-Calvo(2021)

298) Glass(2021)

5세 미만의 어린이의 약 36%가 로타바이러스 병원체로 검출되며, 감염이 있고 난 뒤 대부분 어린이는 5세까지 항체를 생성하게 된다는 것을 확인했다.

1983년 최초의 로타바이러스 백신 임상시험이 있었다. 백신 후보물질은 로타바이러스의 소 변종에서 파생된 백신후보물질인 RIT-4234였다. 178명에게만 테스트 되었고 안전성과 면역원성이 입증되었으나, 다양한 효능을 보여서 개발에서 제외되었다.

1986년 미국의 국립과학원의 Institute of Medicine은 백신 개발에 적합한 감염병 질병 우선순위를 정하기 위한 전문가 그룹을 소집하였다. 여기에서 전 세계의 설사로 인한 연간 어린이 사망자 380만 명 중 약 23%인 87만 명이 로타바이러스로 인한 것으로 추정했다. 그리고 이에 대한 백신 개발이 여러 가지 감염병 질환 대책 중에서 최우선 과제가 돼야 한다고 결론지었다.²⁹⁹⁾

1990년대에는 바이러스를 배양하는 방법이 개발되었다. 그리고 경구용 생백신의 제조를 위한 여러 기술이 발표되었는데, 이런 발견들이 백신 개발에 핵심적인 기초가 되었다. 또한 로타바이러스의 분자 구조에 대한 구체적인 확인과 유전자 기술의 진전도 중요한 역할을 하게 되었다.

최초의 로타바이러스 백신은 Wyeth가 개발한 로타실드(RotaShield)였다. 이 백신은 붉은털 원숭이(Rhesus Monkey)로부터 얻은 균주로 구성된 4가(G1, G2, G3, G3) 백신이었다. 로타바이러스 A로 인한 심각한 설사를 예방하는 80~100%의 효과를 보였으며, 1998년 미국 FDA에서 사용 허가를 받았으며, 60만 명 이상의 어린이가 이 백신의 접종을 받았다.³⁰⁰⁾

그러나 로타실드는 백신을 접종한 유아들의 12,000명당 1명꼴로 장중첩증(Intussusception)이 발생하여 시장에서 철수되었다. 로타실드와 장중첩증 간의 연관성도 명확하게 밝혀지지 못했다. 로타실드의 실패는 어린아이들을 위한 보다 더 안전한 로타바이러스 백신의 필요성이 제기되었고, 제약기업들은 후보물질의 안전성 확보를 위한 대규모 임상시험이 필요하게 되었다 이에 따라 새로운 백신이 나오기까지 긴 시간이 걸리게 되었다.

2006년 1월, 2개의 백신 후보물질이 동시에 임상시험 결과를 발표했고, 이후 차례로 MSD 로타텍과 GSK 로타릭스가 시판 허가를 받았다.³⁰¹⁾ MSD의

299) Glass(2021)

300) Wikipedia(Rotavirus)

로타텍은 사망률이 낮은 국가들에서 로타바이러스와 관련된 설사병의 82%를 예방할 수 있다. 5가지 로타바이러스 균주를 포함하는 생백신이며, 로타바이러스 모균주(Parent Strains)는 사람과 소의 숙주로부터 분리되었다.

로타텍의 개발에는 미국의 소아과 의사자인 폴 오피트(Paul Offit)의 역할이 컸다. 그는 동료인 프레드 클라크(Fred Clark) 등과 함께 MSD의 로타텍을 개발했다.³⁰²⁾ 반면에 GSK 로타릭스는 G1P[8] 항원에 대한 1가 백신으로, 로타바이러스로 인한 심각한 설사의 82%를 예방하는 것을 알려져 있다.

현재까지 개발된 로타바이러스 백신은 모두 약독화 생백신이다. 약독화 생백신은 세균이나 바이러스를 조직배양, 계란, 세균배지에 배양해서 독성을 나타내는 부분을 변형시킨 백신을 의미한다.³⁰³⁾ 인체에서 독성을 나타내지 않지만 면역 반응은 유도할 수 있다. 제조 과정은 바이러스를 따로 분리하여 시험관에서 키우거나 동물의 유정란에서 배양하는 방법 등이 있다.

4.3. MSD 로타텍(RotaTeq)

1) 개발 기업 및 과정

5가 로타바이러스 백신인 로타텍의 개발 기업은 MSD이다. 하지만 로타바이러스 백신 개발의 시작은 미국 필라델피아의 위스타르 연구소(The Wistar Institute)와 필라델피아 어린이병원(Children's Hospital of Philadelphia, CHOP)에서 찾을 수 있다. 위스타르 연구소는 종양학, 면역학 및 백신 연구에 특화된 독립적인 비영리 연구기관이다. 1892년 펜실베이니아 대학교 내에 설립되었으며 풍진, 로타바이러스, 광견병 백신 개발에 기여해 왔다.³⁰⁴⁾

1980년대 초, 스탠리 플로킨(Stanley Plotkin)은 풍진 백신 등을 포함한 중요한 백신을 개발한 위스타르 연구소의 백신 연구원이었고, 프레드 클라크(H. Fred Clark)은 CHOP과 펜실베이니아 대학의 교수였다. 그리고 폴 오피트는 CHOP의 백신교육센터의 소장이었다. 이 세 사람은 1980년대부터 로타바이

301) O'Ryan(2017)

302) Wikipedia(Paul Offit)

303) 비피기술거래 비피제이기술거래(2022)

304) Wikipedia(Wistar Institute)

리스에 관해 연구를 시작했다.³⁰⁵⁾

1981년 클락은 송아지에서 Wistar Claf-3 또는 WCF 균주를 분리했고, 1991년까지 이 3명의 연구자는 프로토타입(Prototype)의 백신을 만들기 위해 협력하였다. 그리고 이들의 연구 성과는 1991년 12월 31일에 MSD로 라이선스 이전이 되었다. 이후에도 이들 연구진과 MSD는 긴밀하게 연구를 진행하였다. 이후 2006년까지 대규모 임상시험이 진행되었으며, 2006년에 로타텍이라는 이름으로 미국 FDA의 승인을 받았다.

로타텍의 개발에는 Sanofi도 참여하였다. Sanofi는 1994년 MSD와 유럽 시장에서의 백신 개발과 판매를 위한 50/50 조인트벤처 Sanofi Pasteur MSD를 프랑스에 설립하였다. Sanofi Pasteur MSD는 유럽에서의 로타텍의 임상 3상에 관여하였으며, 백신의 개발과 마케팅의 수행했다. 허가 이후에는 2016년까지 유럽에서의 판매도 담당하였다.

2) 임상시험

가) 임상 1상 & 2상

로타텍의 후보물질명은 V260이었다. 로타텍의 임상 1상과 2상은 5개로 진행되었는데, 첫 번째 임상 1상은 1993년에 시작되었다. 성인 31명을 대상으로 4가 백신(G1, G2, G3, P1)의 안전성, 내약성, 면역원성 확인했다. 이후 개념증명을 위한 임상 2상 시험이 1993년부터 1994년까지 진행되었다. 4가 백신에 대해서 439명의 유아를 대상으로 실시되었고 다기관 효능시험이었다.

다음 임상시험은 1997년에서 1998년까지 진행되었는데, 위산으로부터 백신을 보호하고 백신 경구 투여에 제산제가 필요 없는 안정한 완충 액제를 만들기 위한 것이었다. G1과 G2의 2가 백신의 완충제제(Buffered formulations)가 테스트 되었다. 1998년의 임상시험은 혈청형 G4를 추가하기 위한 것으로 이후 시험에 G4가 추가되어 5가 백신으로 임상이 진행되었다.

로타텍의 허가를 위한 임상 2상이 1998년부터 2001년까지 핀란드에서 2~8개월의 영유아 1,624명을 대상으로 진행되었다. 전체 그룹을 6개로 나누고 3개 그룹에는 5가 백신을 다른 제형으로 투여하였고, 다른 3개 그룹에는 4

305) Wistar Institute(2021)

가, 1가, 플라시보로 투여하였다. 중증 로타바이러스 급성위장염에 대한 효능은 4와 5가 백신 투여군에서 100%, 1가 백신 투여군에서 88.1%를 보였다.

〈표 3-29〉 로타텍의 임상 1상과 2상

| 기간 | 특징 | 대상 | 백신군수 (위약) | 목적 | | |
|---------|-----------------------|------------------------|----------------------|-----|------|----|
| | | | | 안전성 | 면역원성 | 효능 |
| 1993 | Adult Safety | 19~47세 성인 | 20명(11) | ○ | ○ | X |
| '93-'94 | Proof-of-Concept | 1~7개월 유아 | 218명(221) | ○ | ○ | ○ |
| '97-'98 | Immunogenicity | 6~21주 유아 | 4개 그룹 581명(150) | ○ | ○ | ○ |
| 1998 | G4 Monovalent Safety | 23~54세 성인 /8~21주 유아 | 10/47(5/23) | ○ | ○ | X |
| '98-'01 | Dose-Ranging Efficacy | 2~8개월 유아 | 5개 그룹 1,624명(322) | ○ | ○ | ○ |

출처: FDA RotaTeq Clinical Review

나) 임상 3상

로타텍의 FDA BLA 검토자료(Clinical Review)에는 임상 3상 시험에 대한 자료는 3개가 있다. 로타바이러스 효능과 안전성 시험(Rotavirus Efficacy and Safety Trial, REST), 최종 용량 시험(End-expiry dose trial)과 로트일 관성 시험(Lot-consistency trial)이다.³⁰⁶⁾ 이전 백신에서 발생한 장중첩증 위험에 따라 7만 명 이상의 유아를 대상으로 대규모 진행되었다.

가장 중요한 임상 3상은 REST라 불리는데, 백신의 효능과 안전성에 관한 연구였다.(NCT00090233)³⁰⁷⁾ 2001년 1월부터 2004년 10월까지 진행되었으며, 무작위·이중맹검·위약대조 시험이었다. 핀란드와 미국에서 주로 임상시험이 이루어졌고, 미국 173개소와 핀란드·멕시코·벨기에·독일·코스타리카·과테말라·자메이카·대만 34개소의 69,274명을 대상으로 진행되었다. 백인이 68.7%, 히스패닉이 14.2%였으며 평균 나이는 생후 9.8주였다. 주요 임상 중

306) FDA RotaTeq Clinical Review

307) 공식명: Safety and Efficacy of Pentavalent (G1, G2, G3, G4, and P1) Human-Bovine Reassortant Rotavirus in Healthy Infants

결점은 세 번째 투여 후 최소 14일에 발생하는 G1, G2, G3, G4로 인한 효능 평가와 42일 이내 장중첩과 관련한 안전성 평가에 있었다.

임상시험에서 백신 접종 완료 후 첫 로타바이러스 발병 시즌에서 G1, G2, G3, G4형에 의해 유발되는 로타바이러스 위장염(Rotavirus Gastroenteritis, 이하 RGE)에 대한 높은 효능을 보였다. 중증 RGE에 대해 98%의 효능, 전체 RGE에 대해 74%의 효능이 있었고, 두 번째 시즌까지는 71%의 효능을 가졌다.³⁰⁸⁾ 특히 RGE로 인한 입원이나 응급실 방문이 약 95% 감소하였다.

2002년 9월부터 2004년 6월까지 최종 용량 시험(Dose Confirmation Efficacy Study)이 진행되었으며 주목적은 유효기간(Expiry Potency)의 설정에 있었다.(NCT00092443) 독일·미국·핀란드·대만에서 데이터를 수집하였으며 생후 6~12주의 영아 1,312명이 참여했다. 생산 로트에 대한 일관성 시험은 2003년 5월부터 2004년 8월까지 진행되었으며, 생후 6~12주의 영아 793명을 대상으로 했다.(NCT00092456)

〈표 3-30〉 로타텍의 임상 3상

| 기간 | 규모 | 지역(개소) | 대상 | 목적 |
|-----------------|--------|----------|----------|---------|
| 2001.01~2004.10 | 69,274 | 글로벌(207) | 6~12주 소아 | 효능, 안전성 |
| 2002.09~2004.06 | 1,312 | 글로벌 | 6~12주 소아 | 유효기간 |
| 2003.05~2004.08 | 793 | 글로벌 | 6~12주 소아 | 로트 일관성 |

출처: FDA RotaTeq Clinical Review, clinicaltrials.com

3) 허가

로타텍은 2006년 2월 3일 미국에서 최초로 허가를 받았으며, 유럽 EMA에서는 2006년 6월 26일에 허가를 받았다. 2005년 4월 11일 미국 FDA에 BLA를 제출하였으며, 2005년 6월 29일에 FDA가 BLA 검토를 승인했다.³⁰⁹⁾

2005년 12월 14일 미국 FDA의 백신 자문위원회(Vaccines Advisory Committee)는 만장일치로 MSD의 로타바이러스 백신인 로타텍의 효능과 안

308) MerckVaccines.com

309) Drugs.com

전성에 동의하였다. 그리고 2006년 2월에 최종 승인하였다. 생후 6주에서 12주 사이의 영아에게 첫 번째 접종을 하고 32주 이내로 4~10주 간격을 두고 3회 접종을 하게 된다.

〈표 3-31〉 로타텍의 미국 FDA 허가 일정

| 일자 | 진행 내용 |
|----------|---|
| 2005.4 | BLA 제출 |
| 2005.6 | FDA has Accepted for Review BLA |
| 2005.12 | FDA Vaccines Advisory Committee Agree Clinical Data |
| 2006.2.3 | BLA 승인 |

출처: Drugs.com

4) 제조

로타텍의 제조에 대한 자료는 거의 찾을 수 없었다. 다만 MSD는 2019년 12월에 North Carolina의 Wilson 시설에서 로타바이러스 백신을 생산을 늘리기 위한 5,700만 달러를 투자하겠다고 밝힌 바 있다.³¹⁰⁾

310) Pharmaceutical Online(2019.12.5)

4.4. GSK 로타릭스(Rotarix)

1) 개발 기업

로타릭스의 시작은 미국의 신시내티 어린이병원 메디컬 센터(Cincinnati Children's Hospital Medical Center)에서 찾을 수 있다. 1970년대 미국 데이비드 번스타인(David I. Bernstein)과 그의 동료 리처드 워드(Richard Ward)는 로타바이러스의 감염 역학과 면역에 대해서 조사를 진행했다.³¹¹⁾ 여기에서 1988년 최초의 약독화 로타바이러스 백신이 개발되었으며, 이 후보물질은 89-12로 명명되었다. 이는 로타바이러스 G1[P8] 균주에 관한 것으로, 1989년 로타바이러스 감염에 70%의 보호 효과가 있다고 확인되었다.³¹²⁾

미국 델라웨어에서 1983년 설립된 AVANT Immunotherapeutics는 신시내티 어린이병원의 JN Gamble Institute와 백신 연구를 공동으로 하고 있었다. 1995년 신시내티 어린이병원으로부터 로타바이러스 백신후보물질인 89-12의 라이선스를 구입하였고, 이후 개발에 따른 전체 라이선스 수입의 30%를 신시내티 어린이병원에 지급하기로 하였다.³¹³⁾

AVANT Immunotherapeutics는 본격적인 로타바이러스 백신의 개발을 위해 1997년 12월 1일 Smith Kline Beecham(현재 GSK)과 라이선스 계약을 체결했다. 임상 2상 시험을 공동으로 완료하고, 이후 제조 공정 개발 및 투자를 Smith Kline Beecham이 하는 것으로 하고 50만 달러의 초기 마일스톤을 지급했다. 1999년 6월 임상 2상이 성공적으로 완료되면서 Smith Kline Beecham은 이후 모든 임상 및 개발에 대한 책임을 맡게 되었고, 이후 라이선스 계약에 따라 백신 후보물질의 명칭은 RIX-4414로 바뀌었다.

이후 Avant Immunotherapeutics는 2008년 10월 1일에 Celldex Therapeutics에 인수되었다.³¹⁴⁾ 이후 로타릭스가 FDA의 허가를 받으면서 GSK는 2008년 10월에 Paul Capital Healthcare를 통해 Celldex에게 1,000만 달러의 로열티를 지급하였다.³¹⁵⁾

311) Cincinnati Children's Hospital 홈페이지

312) Bernstein(2006)

313) United States Securities and Exchange Commission(2008.3.7)

314) Pharmaceutical Business Review(2008.9.30)

2) 개발 과정

로타바이러스의 초기 노출에 따른 면역 반응의 유도는 점막상피(Mucosal epithelium) 부위에서 일어난 것으로 인식되고 있다.³¹⁶⁾ 이에 따라 로타바이러스 백신들도 경구용 약독화 백신으로 개발이 되어왔다. 경구용 백신은 가장 중요한 감염 부위인 장 점막(Intestinal muscosa)의 보호를 유도하는 방식으로 사용된다.

로타바이러스 백신은 자연적인 감염에 의해 생성되는 면역과 유사한 방식으로 설계되었다. 루스 비숍은 1983년 재감염된 어린이가 로타바이러스에 재감염되었을 때 중증의 설사 비율이 매우 낮다는 것을 발견하였으며, 4개의 주요 혈청(G1, G2, G3, G4)에 대해 결과가 모두 유효하였다. 미국의 대규모 다기관 연구에서 재감염된 환자의 로타바이러스 보호 효능이 93%로 나타났다.³¹⁷⁾

초기의 로타바이러스 백신은 인간에 대해 자연적으로 약독화된 동물의 균주를 사용했다. 하지만 면역의 일관성 부족으로 인간 균주의 중화 단백질을 가지는 다가백신으로 변경이 되었다.³¹⁸⁾ 신시내티 소아과병원에서 개발된 백신 후보물질 89-12는 인간 로타바이러스 G1P[8] 균주로 세포 배양에서 여러 단계를 거쳐 약독화되었다.

3) 임상시험

가) 임상 1상 & 2상

초기의 후보물질 89-12는 소수의 영아를 대상으로 하는 초기 안전성 시험과 용량 범위 연구로 진행되었고, 이후 다기관 효능시험으로 확대되었다.³¹⁹⁾ 무작위·이중맹검·위약대조 시험으로 10~16주의 영아 213명에게 2회 투여하였다. 백신의 안전성에는 문제가 없었으나, 단기간 미열 발생이 미접종자 5%에 비해 접종자 19%로 높게 나타났다.

315) GEN(2008.10.2)

316) Bernstein(2006)

317) Ward(1994)

318) Ward(2005)

319) Bernstein(2006)

접종자의 94.4%에서 항체반응이 있었으며, 백신 접종 후 7일째 얻은 대변의 75%에서 백신 바이러스가 검출되었다. 백신 접종 후 첫해에 로타바이러스 질병에 대해 효능이 89%였으며, 심각한 감염으로 인한 치료는 100% 효능이 있었다. 이후 AVANT는 GSK에 라이선스를 넘겼으며, 두 기업이 협력하여 임상 2상을 진행했다.

〈표 3-32〉 로타릭스의 주요 임상 2상

| 기간 | 주요 목적 | 국가(개소) | 대상 | 인원 |
|---------------|-------------------------------------|--------------------|-------------|-------|
| '00.08~'02.06 | 2회 접종 후 첫 RV 시즌 효과 | 핀란드(6) | 6~12주 유아 | 405 |
| '00.12~'02.08 | 역기에 따른 반응원성과 면역원성 | 미국, 캐나다(41) | 6~12주 유아 | 529 |
| '01.05~'03.11 | 역가(Potency)와 DTwP, HepB, Hib의 공동 투여 | 브라질, 멕시코, 베네수엘라(3) | 6~12주 유아 | 2,276 |
| '01.01~'03.04 | 유효성 확인 | 싱가포르(8) | 11~17주 유아 | 2,464 |
| '01.11~'03.10 | 소아마비 백신과의 간섭효과 | 남아공(6) | 5~10주/8~17주 | 450 |
| '05.08~'07.02 | 일반 유아백신과의 간섭효과 | 핀란드(5) | 6~12주 유아 | 250 |

출처: FDA Rotarix Clinical Review

FDA의 BLA 자료에 따르면 GSK의 임상 2상은 6건이 있었다. 첫 번째 임상 2상은 핀란드에서 2000년 8월에 시작되었다.³²⁰⁾ 무작위·이중맹검·위약대조 연구로 생후 6~12주의 영아들을 대상으로 1차 투여하고 2개월 후 2차 투여하였다. 임상 2상의 종결점은 2차 투여 후 2주부터 1차 RV 질병 시즌이 끝날 때까지 ELISA로 검출된 로타바이러스 위장염(Gastroenteritis)의 발생이다. 이 시험에서 1차 시즌에서의 효능은 73%, 2차 시즌에서도 72%를 보였으며 효능 감소는 일어나지 않았다.

남미에서 진행된 임상 2상은 2001년 5월에서 2003년 11월까지 브라질·멕시코·베네수엘라에서 진행이 되었다. 백신의 농도와 안전성 및 효과에 관한 연구로 전체 균을 4개로 나누어 3개 그룹에 다른 농도³²¹⁾의 백신을 투여하고 하나는 플라시보로 처리하였다. 가장 높은 농도인 10^{6.6} ffu에서도 안전성에 문

320) FDA Rotarix Clinical Review

321) Dose Potency(CCID₅₀)

제가 없었으며, 이후 임상 3상에서는 $10^{6.56}$ ffu로 진행이 되었다.³²²⁾

싱가포르와 남아공의 임상시험은 2001년부터 2003년까지 진행이 되었으며 주로 안정성과 효능, 면역원성 등을 확인했다. 추가적으로 소아마비 백신의 효과 저하 등의 타 백신과의 간섭효과 확인 등이 이루어졌다. 결과적으로 높은 효능과 안전성을 보였고, 타 백신의 면역 반응을 방해하지는 않았다.

나) 임상 3상

FDA의 BLA 자료에서 로타릭스의 주요 임상 3상은 5건이며, 그중에서 중남미와 유럽에서 진행된 2건의 임상이 가장 핵심적이다.

첫 번째 임상 3상은 핀란드와 중남미 11개국(아르헨티나·브라질·칠레·콜롬비아·도미니카공화국·온두라스·멕시코·니카라과·파나마·페루·베네수엘라)에서 시작되었다.(NCT00140673) 2003년 8월부터 2005년 10월까지 약 2년 동안 63,225명의 영아를 대상으로 안전성을 평가하고 20,170명에 대해서 유효성을 평가하였다.³²³⁾ 전체 임상시험 참가자의 81%가 히스패닉이었으며 11%가 백인이었다. 로타바이러스로 인한 설사와 입원에 대해서 효능이 85%였다. G1P[8], G3[8], G4[P8], G9[P8]은 모두 86% 이상으로 높게 나타났으나 G2[4]는 41%는 다소 낮게 나타났다.

유럽 임상은 체코·핀란드·독일·프랑스·이탈리아·스페인의 87개소에서 있었다.(NCT00140686) 2004년 9월부터 2006년 8월까지 진행이 되었고, 참여자의 98%가 백인이었다. 3,994명의 영아에게 무작위·위약대조 연구를 하였으며 정기적인 예방접종과 함께 투여했다. 모든 로타바이러스 위장염에 대한 보호율이 87%, 중증질환에 대해서는 96%, 병원 입원에 대해서 100% 효능이 있었다. 전체적으로 유럽에서의 효능이 높게 나왔으며 이는 저개발국가보다 선진국들에 있어서 로타바이러스 백신이 더욱더 효과적이라는 것을 반증한다.³²⁴⁾

이외에도 태국에서 완충액 사용을 위한 추가 임상과 미국에서 필수 영아 백신들과의 혼합 투여로 인한 면역 감소 여부에 대한 임상시험이 있었다.

322) DA Rotarix Clinical Review

323) Bernstein(2006)

324) Bernstein(2006)

〈표 3-32〉 로타릭스의 주요 임상 3상

| 기간 | 주요 목적 | 국가(개소) | 대상 | 인원 |
|---------------|-----------------|-----------------|----------|--------|
| '03.08-'05.10 | 안정성 확인 및 효능 분석 | 중남미 등 12개국(177) | 6~12주 유아 | 63,225 |
| '03.08-'04.01 | 로트 일관성 평가 | 남미 3개국(7) | 6~12주 유아 | 854 |
| '04.09-'06.08 | 안정성 확인 및 효능 분석 | 유럽 6개국(87) | 6~14주 유아 | 3,994 |
| '05.03-'05.12 | 완충액(Buffer)의 사용 | 태국(2) | 6~12주 유아 | 450 |
| '06.06-'07.02 | 필수 유아백신들과 공동 투여 | 미국(44) | 6~12주 유아 | 484 |

출처: FDA Rotarix Clinical Review

4) 허가

로타릭스를 최초로 허가한 국가는 멕시코이다. 멕시코는 2004년 7월 17일 로타릭스의 사용을 승인하였다.³²⁵⁾ 이로 인해 경쟁 제품이었던 MSD의 로타텍보다 빠르게 시장에 진출하게 되었으며, WHO 범미국보건기구(PAHO)와의 협력을 통해 라틴 아메리카에 진출하게 되었다.³²⁶⁾ 당시 로타텍은 미국 FDA 허가 프로세스를 추진하고 있었고, GSK는 우회적인 방법으로 시장에 진출하고자 했다. 브라질 ANVISA에서도 2005년 3월 31일에 승인을 받았으며, 이후 2005년에 라틴아메리카의 다른 국가들과 아시아 태평양 국가들에 로타릭스를 우선 출시하였다. 이와 동시에 유럽 EMA에 허가를 신청하였으며, 2006년 2월 21일 EMA는 로타릭스를 승인하였다.

GSK는 2007년 6월 27일에 미국 FDA에 BLA를 제출하였다. 8월 14일에 FDA의 검토 승인을 받았고, 2008년 2월 20일에 FDA 자문위원회의 승인 권고를 받았으며, 2008년 4월 4일에 최종 승인을 받았다.

5) 제조

EMA 제출 자료에 따르면 로타박스의 원료는 벨기에 Wavre에서 생산이 되며 최종 백신은 벨기에 Rixensart에서 생산되는 것으로 추정된다.³²⁷⁾

325) Phorbiz.com(2004.7.14)

326) Financial Times(2004.12.31)

327) Rotarix EMA EPAR information

제4장

가치사슬 단계별 기술혁신 특징과 성공요인

- | | |
|----------------------|-----|
| 1. 백신 가치사슬 단계별 특성 분석 | 126 |
| 2. 프리미엄 백신 개발의 성공 요인 | 142 |

1. 백신 가치사슬 단계별 특성 분석

1.1. 개발 플랫폼

1) 프리미엄 백신의 개발 플랫폼

제3장의 사례 연구에서, 프리미엄 백신의 개발 플랫폼에는 폐렴구균의 단백 접합(Conjugate) 백신, 대상포진의 약독화(Live-attenuated) 백신과 재조합(Recombinant) 백신, 자궁경부암 백신의 바이러스 유사입자(Virus-Like Particle) 백신, 로타바이러스 백신의 약독화 생백신이 있었다. 대부분 각 질병에 대해 플랫폼을 하나만 사용하고 있었다.

〈표 4-1〉 주요 프리미엄 백신의 개발 플랫폼

| 종류 | 기업명 | 백신명 | 개발 플랫폼 |
|-----------|--------|-------|---------|
| 폐렴구균 백신 | Pfizer | 프리베나 | 단백접합 백신 |
| 폐렴구균 백신 | MSD | 백스누반스 | 단백접합 백신 |
| 폐렴구균 백신 | GSK | 신플로릭스 | 단백접합 백신 |
| 대상포진 백신 | MSD | 조스타박스 | 약독화 생백신 |
| 대상포진 백신 | GSK | 싱그릭스 | 재조합 사백신 |
| 자궁경부암 백신 | MSD | 가다실 | VLP 백신 |
| 자궁경부암 백신 | GSK | 서바릭스 | VLP 백신 |
| 로타바이러스 백신 | MSD | 로타텍 | 약독화 생백신 |
| 로타바이러스 백신 | GSK | 로타릭스 | 약독화 생백신 |

출처: 저자 정리

새로운 백신을 개발하고 있는 기업들은 기존의 플랫폼 특허를 회피하는 방법이 필요하다. 따라서 최근의 프리미엄 백신 연구는 새로운 플랫폼을 활용하기 위한 다양한 기술 개발에 초점을 맞추고 있다. 예를 들어, 현재 임상 중인 로타바이러스 백신 후보의 플랫폼에는 약독화 생백신 이외에도 아단위(Subunit) 백신인 P2-VP8, VLP 백신인 MT-5625 등이 있고, 대상포진 백신도 기존의 약독화 백신 외에 아단위 백신, DNA 백신, 아데노바이러스(Adenoviral) 백신과 같은 새로운 형태의 백신들이 개발되고 있다.

2) 프리미엄 백신의 특허만료일

프리미엄 백신들은 최근에 개발되었기 때문에 특허 보호를 받고 있다. 소수의 기업이 독점 형태로 시장을 형성하고, 높은 가격을 유지하고 있음에도 다른 기업들이 시장에 진입할 수 없다.

백신 개발에 있어서 특허 분쟁은 자주 발생하고 있으며, 기존의 백신과 기술적 측면에서 침해 여지가 없는지 확인이 필요하다. 게다가 글로벌 백신 기업들은 프리베나, 가다실처럼 후속 다가 백신을 개발하여 특허를 계속 늘려가며 시장을 유지하고 있다. 후발 백신 개발 주자들은 특허 회피를 위한 원천기술의 확보가 없다면, 특허 만료가 다가오기를 기다릴 수밖에 없다.

국내 기업들이 프리미엄 백신을 개발할 때도 특허 분석이 선행되어야 한다. 관련 특허의 수와 범위가 넓으므로 폭넓은 조사와 분석이 있어야 하고 백신 기술에 대한 이해와 개발 과정, 고유한 특성, 그리고 시장 진출 과정의 확인도 해야 한다. 백신 개발 과정을 분석과 함께 특허만료일과 제품의 시장 점유율을 확인하고 향후 시장 변화를 전망하는 과정도 중요하다. 후발 백신 기업들은 이런 과정을 통해 적절한 개발전략을 세울 수 있다.

〈표 4-2〉 주요 프리미엄 백신의 미국 특허만료일

| 적응증 | 기업명 | 백신명 | 미국 특허만료일 |
|--------|--------|--------|------------|
| 폐렴구균 | Pfizer | 프리베나7 | 2011.11.01 |
| | Pfizer | 프리베나13 | 2026.12.31 |
| | Pfizer | 프리베나20 | 2033.12.31 |
| | MSD | 백스누반스 | 2031.12.31 |
| | GSK | 신플로릭스 | N/A |
| 대상포진 | MSD | 조스타박스 | 2016.12.31 |
| | GSK | 싱그릭스 | 2029.11.21 |
| HPV | MSD | 가다실 | 2028.06.22 |
| | MSD | 가다실9 | 2028.06.22 |
| | GSK | 서바릭스 | 2028.12.31 |
| 로타바이러스 | MSD | 로타텍 | 2019.02.19 |
| | GSK | 로타릭스 | 2024.09.29 |

자료: EvaluatePharma DB, 저자 정리

3) 백신 플랫폼 특허와 제품 개발의 시간차

새로운 백신 개발 기술이 발표된 후, 실제로 최초의 백신 제품이 나오기까지는 많은 시간 필요하다. 예를 들어, 자궁경부암 백신 개발의 핵심인 VLP 기술은 1968년에 최초로 제안되었으나, 1990년대 초가 되어서야 여러 연구진에 의해 자궁경부암 백신으로의 응용 가능성이 제기되었다. 그리고 최초의 자궁경부암 백신인 가다실의 미 FDA 허가는 2006년에 이루어졌다.

프리베나7은 1988년 2월, 존 로빈스의 다당류-단백질 접합 특허가 백신 개발의 시작점이었나, 2000년 2월에서야 미국 FDA 허가를 받았다. 조스타박스는 1986년 MSD에서 재조합 생백신 특허를 처음으로 등록했는데, 2006년 6월이 되어서 허가를 받았다. HPV의 VLP 백신인 가다실의 주요 특허인 호주 퀸즈랜드 대학교의 프래지어의 미국 특허는 1991년 7월에 등록되었으나, MSD는 2006년 8월에 허가를 받았다. 로타바이러스 백신인 로타텍은 필라델피아 어린이병원의 스탠리 플로킨의 미국 특허가 1987년 11월에 등록되었다.

미 FDA에서 처음으로 허가를 받은 4가지 주요 프리미엄 백신의 특허일부터 승인일까지 소요된 시간을 분석해 보면 평균 16.3년(5,958일)이 필요했다. 이 결과는 백신 개발을 위한 플랫폼이 새롭게 개발되더라도 이를 활용한 백신의 개발까지는 많은 시간이 필요하다는 것을 의미한다.

〈표 4-3〉 주요 프리미엄 백신의 기술 플랫폼 최초 특허등록일과 허가일의 시간차

| 백신명 | 최초 특허번호 | 특허등록일 | 허가일 | 특허-허가 시간차 |
|-------|--------------|------------|------------|---------------|
| 프리베나7 | US#5204098A | 1988.02.16 | 2000.02.17 | 4,384일(12.0년) |
| 조스타박스 | US#5310668A | 1986.06.20 | 2006.06.25 | 7,310일(20.0년) |
| 가다실 | US#7939082B2 | 1991.07.19 | 2006.08.06 | 5,497일(15.1년) |
| 로타텍 | US#5626851A | 1987.11.30 | 2006.02.03 | 6,640일(18.2년) |
| 평균 | | | | 5,958일(16.3년) |

자료: EvaluatePharma DB, Google Patents, 저자 정리

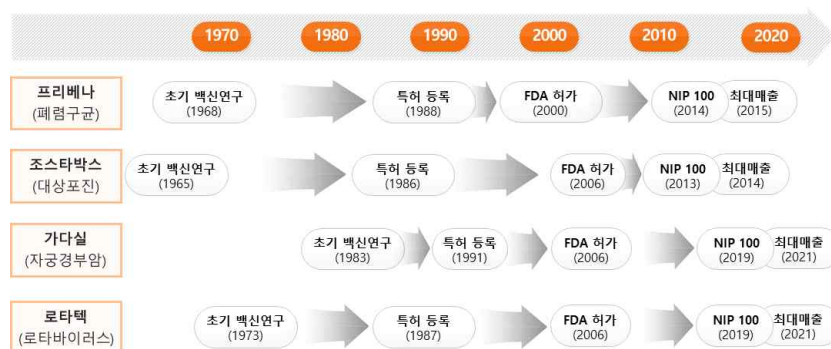
제2장의 개별 프리미엄 백신의 시장 분석의 NIP 자료를 보면, 백신이 허가

를 받은 이후에 세계 100개국 이상의 국가의 NIP에 포함되기까지의 시간을 확인해 보면 평균 13년이 걸렸다.³²⁸⁾ 자궁경부암 백신이 13년, 폐렴구균 백신 14년, 로타바이러스 13년이 필요했다. 그리고 이 기간에 대부분 프리미엄 백신의 시장 규모가 NIP 국가 수의 증가와 함께 지속적으로 증가했다. 이런 점들을 상기해보면, 프리미엄 백신의 성공에는 약 30년 정도의 기업들의 투자가 필요하다는 결론을 도출할 수 있다.

게다가 프리미엄 백신 개발과 관련된 기초 연구들이 시작된 시점은 프리미엄 백신 개발 초기의 핵심적인 연구 성과가 포함된 특허가 나오기 전보다 훨씬 전이다. 예를 들어 프리베나는 1990년대 초에 핵심 특허들이 등록되었지만, 초기 연구의 시작은 1968년의 다당류 백신 개발을 위한 연구에서 찾아야 한다. 대상포진 백신인 조스타박스도 초기 백신 연구는 에드라 호프-심슨의 연구를 그 시초로 볼 수 있다. 가다실 개발의 시작은 1983년 하랄트 추어 하우젠의 바이러스 연구에서 시작되었고, 로타텍도 1973년 루스 비숍의 연구에서 백신 개발의 뿌리가 있다고 할 수 있다.

이처럼 초기 연구에서부터 핵심 특허, 임상시험과 허가, NIP 포함과 최대 매출액 기록연도까지 이어지는 프리미엄 백신 개발의 연대기(Chronicle)를 살펴보면, 프리미엄 백신의 개발과 성공에는 긴 시간의 연구와 자본 투자가 필요하다는 것을 재확인할 수 있다.

〈그림 4-1〉 주요 프리미엄 백신의 개발 연대기



출처: 저자 작성

328) WHO Immunization Data Portal

1.2. 기술 혁신의 원천

제3장의 9개 프리미엄 백신의 초기 단계의 기술은 대부분 최종 허가기업 (Market Authorization Holder, MAH)이 개발하지 않았다. 초기 기술들은 주로 대학이나 병원, 바이오벤처에서 개발되었는데, 이후 기술이전이나 M&A 등을 거친 후에 최종적으로 글로벌 대기업이 허가를 받았다. 즉, 대학과 병원, 정부 기관이나 연구소에서 기초 연구와 기술의 혁신이 이루어지고, 연구의 성과가 글로벌 제약기업들에게 기술이전되는 과정이 중요했다. 이후 글로벌 제약기업은 글로벌 임상시험을 진행하고, 규제기관의 허가를 받은 후, 제조 및 글로벌 판매하는 흐름으로 프리미엄 백신이 개발되었다.

〈표 4-4〉 주요 프리미엄 백신의 초기 기술 원천

| 백신명 | MAH | 초기 기술기업 | 분류 | 주요책임자 |
|----------------|-------------|---------------------|----------------------|--------------------|
| 프리베나 | Pfizer | 로체스터 대학(미국) | 대학 | David H. Smith |
| | | NIH(미국) | 정부기관 | John B. Robbins |
| 백스누반스 | MSD | MSD ³²⁹⁾ | 글로벌 기업 | Eugene B. Buynak |
| 신플로릭스 | GSK | GSK ³³⁰⁾ | 글로벌 기업 | - |
| 조스타박스 /싱그릭스 | MSD /GSK | 오사카 대학(일본) | 대학 | Michiaki Takahashi |
| 가다실 /서바릭스 | MSD /GSK | 국립암연구센터(독일) | 정부기관 | Harald zur Hausen |
| | | NIH(미국) | 정부기관 | Douglas R. Lowy |
| | | CSL | 국영기업 ³³¹⁾ | - |
| | | 로체스터 대학(미국) | 대학 | Robert Rose |
| | | 조지타운 대학(미국) | 대학 | Shin-Je Ghim |
| | | 퀸즈랜드 대학(호주) | 대학 | Ian Frazer |
| 로타텍 | MSD | 위스타르연구소(미국) | 연구소 | Stanley Plotkin |
| | | 필라델피아 어린이병원(미국) | 병원 | H. Fred Clark |
| 로타릭스 | GSK | 신시네티 어린이병원(미국) | 병원 | David I. Nernstein |
| | | AVANT Immuno. | 바이오벤처 | - |

출처: 저자 정리

프리미엄 백신의 초기 기술의 원천을 보면, 대학과 병원의 역할이 컸다는 것을 알 수 있다. 그리고 이들의 초기 연구 성과가 상업화로 이어지는 중개연구가 적절히 이루어졌다는 것도 확인할 수 있었다.

프리미엄 백신 개발에서 대학의 역할은 크게 초기 백신 플랫폼 개발과 약독화 백신 개발을 위한 균주 연구로 볼 수 있다. 백신 플랫폼 개발에는 단백질접합 백신, VLP 백신 등이 있었고, 균주 연구는 주로 약독화 생백신의 개발에 중요했다. 이 연구들은 대상포진 백신과 로타바이러스 백신 개발의 중요한 기초가 되었다. 백신 개발에는 병원들도 중요한 역할을 했다. 특히 로타바이러스 백신 개발에서 어린이 병원 두 곳의 연구는 결정적이었다. 이들 병원의 주된 역할은 바이러스의 감염 역학과 면역에 대한 조사와 백신 개발을 위한 균주를 분리해 내는 것이었다.

이들 대학과 병원이 대부분 미국에 있다는 점을 주목해야 한다. 미국의 대학은 백신의 기초가 되는 바이러스학, 면역학, 생화학, 유전학 등의 분야에서 세계 최고 수준의 연구 인력과 인프라를 가지고 있다. 그리고 미국 정부는 이러한 연구 결과들이 임상시험을 통해 신약 개발로 이어지는 중개(Translational) 연구의 중요성을 인식하고 지속적인 관심과 지원을 해왔다. 미국의 국립보건원(NIH)은 2011년에 중개 연구를 전담하는 국립중개연구센터(National Center for Advancing Translational Sciences)를 신설했고, 대학 및 연구소, 병원, 제약업체 등을 연계하는 협력 플랫폼인 CTSA를 만들어 연구 결과의 연계와 확산을 촉진하고 있다.³²²⁾

중개 연구 촉진을 위한 정부의 정책도 중요했다. 미국에서 1980년에 제정된 베이-돌법(Bayh-Dole Act)은 백신 개발에 영향을 주었는데, 프리미엄 백신의 초기 연구들이 1980년대 중후반에 활발히 기술이전 되는데 주효했다. 정부 연구비 지원을 받더라도 대학이 지식재산권을 가질 수 있게 한 이 법안은, 대학 연구자들이 연구 성과를 적극적으로 민간 기업으로 이전하도록 유도했다. 당시로서는 혁신적이었던 이 정책은 대학과 기업의 공동 연구도 가능하게 했다. 이 정책의 효과로 1976년 1개 이상의 특허를 출원한 미국 대학이 55개 불과했으나, 2006년 240개로 늘었다. 또한, 1980년 이후 25년 동안 약 8만 개의 미국 특허가 출원되었다.³³³⁾

329) 백신누반스의 초기 기술은 다당류 백신인 뉴모백스의 개발에 있다고 간주함

330) 신플로릭스의 초기 기술은 특허 EP2277535로 간주함

331) CSL은 1994년 이후 민영화 됨

332) 한국산업기술평가관리원(2017)

333) ITIF (2019.3)

1.3. 임상시험

1) 임상시험 소요 기간

제약산업에서의 기술혁신은 초기 물질 탐구에서 제조기술 혁신까지 모든 가치사슬 단계에서 이루어지고 있다. 그중에서도 임상시험 단계는 전문화적인 연구비가 투입되고, 실패의 확률이 높다는 점에서 기술혁신 연구의 핵심 분야였다. 이런 이유로 임상시험 기술은 계속하여 진화해왔고, 임상시험에 드는 시간도 계속해서 짧아지고 비용도 감소하고 있다.

제약산업에서 신약 개발은 긴 시간이 필요하다. 신약 개발에 소요되는 시간에 관한 연구는 다양하게 있었는데, 그 중에서도 DiMasi(2016)의 연구가 대표적이다.³³⁴⁾ 그는 FDA 허가를 받은 신약의 분석을 통하여 신약의 임상시험에는 대략 6.74년이 필요하다고 밝혔다. 임상 3상 후부터 NDA까지도 1.33년이 필요하여, 임상시험 시작 후 약 8.07년이 걸린다고 분석했다.

백신의 임상시험도 신약의 임상시험과 크게 다르지는 않다. 프리미엄 백신의 사례 분석에서도 백신 개발 기업들은 긴 시간 동안 여러 국가에서 다양한 형태의 임상시험을 진행했다. 임상시험 소요 기간에 관한 기존 연구들에서는 백신 임상에 대략 8.56년이 필요하다고 했다. 예를 들어, Ayman Chit(2013)는 계절 독감 백신의 개발에서 임상에 7.3년(88개월)이 소요된다고 밝혔다.

〈표 4-5〉 백신의 임상 소요 기간에 관한 기존 연구

| 연구자 | 기간 | 임상1상 | 임상2상 | 임상3상 | 전체 |
|-----------------------------|-----------|------|------|------|------|
| Davis ³³⁵⁾ | 1995-2011 | 2.88 | 3.96 | 3.76 | 10.6 |
| Pronker ³³⁶⁾ | 1998-2009 | 2.48 | 2.86 | 2.64 | 7.98 |
| Ayman Chit ³³⁷⁾ | 2000-2010 | 1.75 | 1.75 | 3.83 | 7.33 |
| Chi H. Wong ³³⁸⁾ | 2000-2015 | 1.6 | 2.9 | 3.8 | 8.3 |
| 평균 | | 2.18 | 2.87 | 3.51 | 8.56 |

출처: 저자 정리

단위 : 년(Year)

334) 이상원 (2020)

335) Davis (2011)

336) Pronker (2013)

337) Ayman Chit (2013)

프리미엄 백신들의 초기 임상시험은 1990년대에 시작이 되었고, 대부분 2000년 이후에 와서 허가를 받았다. 단계별 임상시험 소요 기간은, 확인 가능한 프리미엄 백신의 임상 자료를 기반으로 했을 때 임상 1상은 1.21년, 임상 2상은 2.20년, 임상 3상에는 3.07년이 걸렸다. 임상시험 전체 기간은 약 6.51년이였다.

〈표 4-6〉 프리미엄 백신의 임상 소요 기간

| 백신종류 | 백신명 | 임상1상 | 임상2상 | 임상3상 | 전체 |
|--------|--------|------|------|------|-------|
| 폐렴구균 | 프리베나7 | N/A | N/A | 2.89 | - |
| | 프리베나13 | 0.09 | 2.92 | 1.71 | 4.72 |
| | 프리베나20 | 0.74 | 1.14 | 1.00 | 2.88 |
| | 백스누반스 | 0.56 | 0.25 | 0.80 | 1.60 |
| | 신플로릭스 | 0.69 | 1.02 | 2.04 | 3.75 |
| 대상포진 | 조스타박스 | N/A | N/A | 5.42 | - |
| | 싱그릭스 | 1.14 | 3.38 | 4.99 | 9.51 |
| 자궁경부암 | 서바릭스 | 1.58 | 2.25 | 1.21 | 5.04 |
| | 가다실 | 3.88 | 3.96 | 3.85 | 11.69 |
| | 가다실9 | N/A | N/A | 5.79 | - |
| 로타바이러스 | 로타텍 | N/A | N/A | 3.75 | - |
| | 로타릭스 | N/A | 2.67 | 2.99 | - |
| 평균 | | 1.24 | 2.20 | 3.07 | 6.51 |

출처: 저자 정리

단위 : 년(Year)

결론적으로 각각의 백신들의 임상 시작 시기가 다르고, 질병의 특징이나 임상 환경, 기업 역량 등이 달라서 임상 기간을 단순 비교하는 것은 어렵지만, 일반적인 백신들과 비교하면 프리미엄 백신의 임상 기간은 다소 짧았다.

이는 이미 개발된 백신들을 이용한 임상시험의 개발 기간이 짧았기 때문으로 보인다. 기존 백신에서 파생적으로 개발된 프리베나와 백스누반스, 서바릭스 등이 대표적인 예이다. 게다가 여러 임상시험이 연령별, 성별, 국가별로 다중으로 진행되었고, 최초 허가 이후의 임상시험이 계속된 경우는 임상 규모가 크지 않았다. 처음부터 전 연령, 전 인종, 전 지역에 대한 임상시험이 있었다면, 그 기간은 많이 늘어났을 것이다. 게다가 백신 임상시험이 기존에 존재하는 백신들과의 비열등성을 검증하는 방식으로 진행되는 경우가 많았다는 점도 이유가 될 수 있다.

2) 임상 설계 및 전략

백신을 개발하고 과정에서 어떻게 임상을 설계하고 어떤 전략을 추진하는지는 중요한 문제이다. 특히 대규모 임상이 필요한 3상은 최종적으로 허가를 받는 데 필요한 자료 확보를 위해 정교하게 임상을 진행해야 한다. 프리미엄 백신들의 미 FDA에 제출한 BLA 자료를 보면, 임상 3상을 어떻게 진행하였는지 확인할 수 있다.

〈표 4-7〉 프리미엄 백신의 주요 임상 3상의 설계

| 백신명 | 지역(국가수) | 개소 | 인종(백:흑:기타) | 남성비 | 대상크기 | 자료수 |
|--------|---------------------------|-----|---------------|-------|--------|-----|
| 프리베나13 | 미국 | 90 | 81.7:11.0:7.3 | 54.1% | 1,712 | 14개 |
| 프리베나20 | 미국/스웨덴 | 68 | 90.2:6.3:3.5 | 31.3% | 3,902 | 3개 |
| 백스누반스 | 북미2, 유럽1, 아시아2 | 30 | 67.8:6.0:26.2 | 44.8% | 1,205 | 6개 |
| 신플로릭스 | 유럽3 | 35 | N/A | 51.1% | 12,00 | N/A |
| 조스타박스 | 미국 | 22 | N/A | 42.8% | 38,456 | N/A |
| 싱그릭스 | 북미2, 중남미 2, 유럽9, 아시아4, 호주 | 274 | 71.9:1.8:26.3 | 38.9% | 16,165 | 7개 |
| 서바릭스 | 북미2, 중남미2, 유럽6, 아시아3, 호주 | 138 | 54.8:3.7:41.5 | 0% | 18,644 | 7개 |
| 가다실 | 미국, 유럽7, 중남미4, 아시아1 | 90 | 75.1:3.3:21.6 | 0% | 11,500 | 4개 |
| 가다실9 | 글로벌 | 105 | 55.1:3.9:41.0 | 0% | 14,215 | 6개 |
| 로타텍 | 미국, 유럽3, 중남미4, 아시아1 | 207 | 68.7:8.4:22.9 | 50.7% | 69,274 | 3개 |
| 로타릭스 | 중남미11, 핀란드 | 177 | 7.9:1.1:91.0 | 51.0% | 63,225 | 5개 |

출처: 각 백신의 미 FDA BLA 임상 자료, Clinicaltrials.gov, 저자 정리

프리미엄 백신의 임상 설계는 허가를 빠르게 받고 마케팅 주력할 지역을 우선 고려하여 추진했다. 프리베나20과 조스타박스는 미국 시장을 우선 목표로 했고, 신플로릭스는 유럽 시장, 로타릭스는 중남미 허가를 목표로 했다는 것을 알 수 있다.

또한, 최근에 허가를 받은 제품들은 임상시험 참가 인종 비율이 다양해졌다는 것을 알 수 있었다. 백인(Caucasian)과 흑인(Black)의 비중이 줄어들고, 히스패닉(Hispanic)과 아시아인(Asian)의 비중이 늘어났다. 그리고 제출된 허가신청 자료의 임상시험 수는 3~14개로 다수의 임상을 동시에 진행했다는 것도 볼 수 있다.

1.4. 허가 및 제조

1) 허가 전략

백신 임상이 완료되고 최초 허가까지의 기간은 기업의 제품 개발에 있어서 중요한 부분인데, 빠른 허가는 제품의 매출과 직결되기 때문이다. 프리미엄 백신들의 임상 3상 완료부터 최초 허가까지의 소요 기간은 약 1.46년이였다. 대부분 프리미엄 백신들이 BLA 신청 후 1~2년 사이에 허가를 받았다.

〈표 4-8〉 프리미엄 백신의 임상 3상 이후 최초 허가 소요 기간

| 백신명 | 프리베나13 | 프리베나20 | 백스누반스 | 신플로릭스 | 조스타박스 | 싱그릭스 |
|--------|--------|--------|-------|-------|-------|------|
| BLA 기간 | 1.73 | 1.32 | 1.30 | 1.12 | 2.13 | 2.22 |

| 백신명 | 서바릭스 | 가다실 | 가다실9 | 로타텍 | 로타릭스 | 평균 |
|--------|------|------|------|------|----------------------|------|
| BLA 기간 | 1.83 | 0.75 | 1.43 | 1.34 | 0.90 ³³⁹⁾ | 1.46 |

출처: 각 백신의 허가자료, 저자 정리

단위: 년(year)

프리미엄 백신의 미국 FDA 허가에 있어서 패스트 트랙(Fast-Track) 지정, 혁신의약품(Breakthrough Therapy) 지정, 우선검토(Priority Review) 대상 지정은 빠른 허가 진행을 위해 중요한 요소가 되었다. 프리베나13, 프리베나 20, 백스누반스, 가다실, 가다실9가 여기에 해당한다. 특히 BLA가 제출된 이후 혁신의약품 지정과 이에 따라 우선검토 대상이 된 백신들은 심사 승인 기간이 6개월로 단축되었기 때문에, 허가 소요 기간이 크게 단축되었다. 여기에 해당한 백신들의 허가 소요 기간은 평균 1.2년에 불과했다.

백신 개발이 경쟁적으로 이루어지게 되면 허가에 걸리는 시간이 중요해진다. 대표적인 예가 로타텍과 로타릭스인데, 로타텍의 미 FDA 허가가 로타릭스에 비해 빨랐다. 하지만, 로타릭스는 중남미에서 임상을 먼저 진행했고, 2004년 멕시코에서 승인을 이미 획득한 상태였다. 로타릭스의 미국 FDA 허가 소요 기간이 0.90년에 불과한 것은 이러한 이유 때문으로 보인다.

339) 로타릭스는 미국에서 최초 허가를 받은 것은 아니지만, 추가 임상 3상 진행 중이 타 국가에서 허가를 받았기 때문에 미 FDA를 기준으로 함

또 다른 개발 경쟁 관계였던 서바릭스와 가다실은 거의 같은 시기인 2005년 후반에 임상 3상을 완료했다. 하지만 결국 2006년 8월 가다실이 먼저 허가를 받았고, 서바릭스는 임상 자료 보충 등으로 지연이 되면서 2009년에서야 허가를 받았다. 하지만 GSK는 먼저 2007년 5월 호주와 유럽에서 우선 허가를 받고, 이후 77개국에 우선하여 허가를 취득했다. 백신 시장의 빠른 선점 효과와 국가별 접종프로그램에 포함시키기 위한 글로벌 허가 전략이 중요하다는 점을 보여주는 사례이다.

2) 제조 전략

프리미엄 백신 개발 기업들은 전 세계에 백신을 공급하기 위해 충분한 제조시설 확보하고 있다. 이들 기업의 백신 제조시설이 있는 주요 국가는 미국·독일·프랑스·영국·아일랜드·싱가포르 등이다. 이 국가들은 백신 제조 기술 수준이 높고, 고급 인력의 확보, 큰 시장 규모, 현지 공급망을 활용 등에 장점이 있다.

미국 FDA Inspection Dashboard에 따르면 GSK의 백신 시설은 주로 유럽에 있다. MSD와 Pfizer는 미국과 아일랜드에 시설이 있으며, Sanofi는 북미와 프랑스에 cGMP 백신 공장이 있었다. 특징적인 것은 미국의 백신 공장들은 대부분 동부지역에 자리 잡고 있는데, 이는 R&D 시설과의 연계성이 좋기 때문으로 보인다.

〈표 4-9〉 주요 백신기업의 미국 FDA Inspection 시설 현황

| 기업명 | 국가 | 도시 |
|-----------------|------|----------------------------|
| GlaxoSmithKline | 독일 | Dresden |
| | 이탈리아 | Siena, Sovicille |
| | 벨기에 | Rixensart |
| | 헝가리 | Godollo |
| MSD | 미국 | Durham, West Point, Elkton |
| | 아일랜드 | Carlow |
| Pfizer | 미국 | Groton |
| | 아일랜드 | Dublin 22 |
| Sanofi | 미국 | Taylor, Swiftwater |
| | 캐나다 | North York |
| | 프랑스 | Marcy L Etoile, Le Trait |

자료: WHO Inspection Dashboard, 저자 정리³⁴⁾

1.5. 투자와 회수

1) R&D 투자 규모

2021년도 주요 프리미엄 백신기업 GSK, Pfizer, MSD, Sanofi의 R&D 투자금액은 약 379.9억 달러이다. 이는 이들 4개 기업의 전체 매출의 약 16.8%에 해당한다. 이 중 GSK와 Sanofi는 연차보고서에서 백신 R&D 투자액을 확인할 수 있었으며, 각각 전체 R&D 투자 중 16.8%와 12.5%를 백신에 투자했다. 이 비중은 2020년 COVID-19로 인해 2020년에 감소했다가, 2021년 크게 증가한 수치이다.

〈표 4-10〉 프리미엄 백신기업의 연도별 백신 R&D 투자액과 비율

| 기업명 | | 2019 | 2020 | 2021 |
|--------|--------|-------|--------|--------|
| GSK | 전체 R&D | 5,390 | 6,971 | 6,228 |
| | 백신 R&D | 847 | 809 | 1,047 |
| | 비중 | 15.7% | 13.5% | 16.8% |
| Sanofi | 전체 R&D | 6,022 | 5,529 | 5,692 |
| | 백신 R&D | 653 | 370 | 712 |
| | 비중 | 10.8% | 6.7% | 12.5% |
| Pfizer | 전체 R&D | 8,385 | 9,393 | 13,829 |
| MSD | 전체 R&D | 9,724 | 13,397 | 12,245 |

자료: 각 기업별 Annual Report, 저자 정리

※ 단위: 백만 달러(GSK:1£ =1.18\$, Sanofi 1€=1\$로 계산)

S. Paul(2010)은 2010년을 기준으로, 신약 1개를 개발하는데 약 13.5년간 17.8억 달러가 소요된다고 했다. FDA 허가 신약을 대상으로 한 그의 연구의 따르면, 임상 1상에서 3상까지는 약 9.5억 달러가 필요하다. 단계별로 보면 임상 1상에는 약 2.7억 달러, 2상에 3.2억 달러, 3상에 3.1억 달러가 평균적으로 소요되었다.

EvaluatePharma DB에는 각 백신의 R&D 비용의 추정값을 제공한다. 이를 활용해 프리미엄 백신들의 임상 단계별 R&D 비용을 확인하면, 신플로릭스를 제외한 8개 백신의 임상시험 비용은 임상 1상 0.12억 달러, 2상 0.87억 달러, 3상 17.0억 달러였고, 평균 18.0억 달러가 소요되었다.

프리미엄 백신의 임상시험 비용을 신약의 평균 비용과 비교해 보면, 임상 1상,

340) Project Area에서 Vaccines and Allergenic Products만 발췌

2상의 비용은 적게 들지만, 임상 3상에는 훨씬 더 큰 비용이 필요했다.³⁴¹⁾ 이 결과를 통해 백신 임상에서 3상의 중요성과 이에 대한 지원의 필요성 확인할 수 있다.

〈표 4-11〉 프리미엄 백신의 임상 소요 비용

| 임상 단계 | 임상 1상 | 임상 2상 | 임상 3상 | 합계 |
|-----------------|-------|-------|-------|-------|
| 임상시험 비용 | 12 | 87 | 1,696 | 1,795 |
| 신약개발 비용(S.Paul) | 273 | 319 | 314 | 906 |

출처: S. Paul(2010), EvaluatePharma DB 활용 저자 분석 단위: 백만 달러

2) 최대 매출까지의 소요 시간

백신의 최초 허가 이후 매출액은 점차 증가하게 된다. 세계 여러 나라에서 판매 허가를 받게 되고, 이후 NIP에 포함되거나 공공 조달시장에 들어가면서 매출이 늘어난다. 기업들의 홍보 활동으로 예방접종에 관한 관심이 높아지고, 백신 접종자들은 증가한다. 최대 매출액을 기록한 백신은 어느 정도 매출액이 유지된 후, 특허가 만료되거나 다른 경쟁 제품이 들어오면서 점차 매출이 감소하는 주기를 가진다.

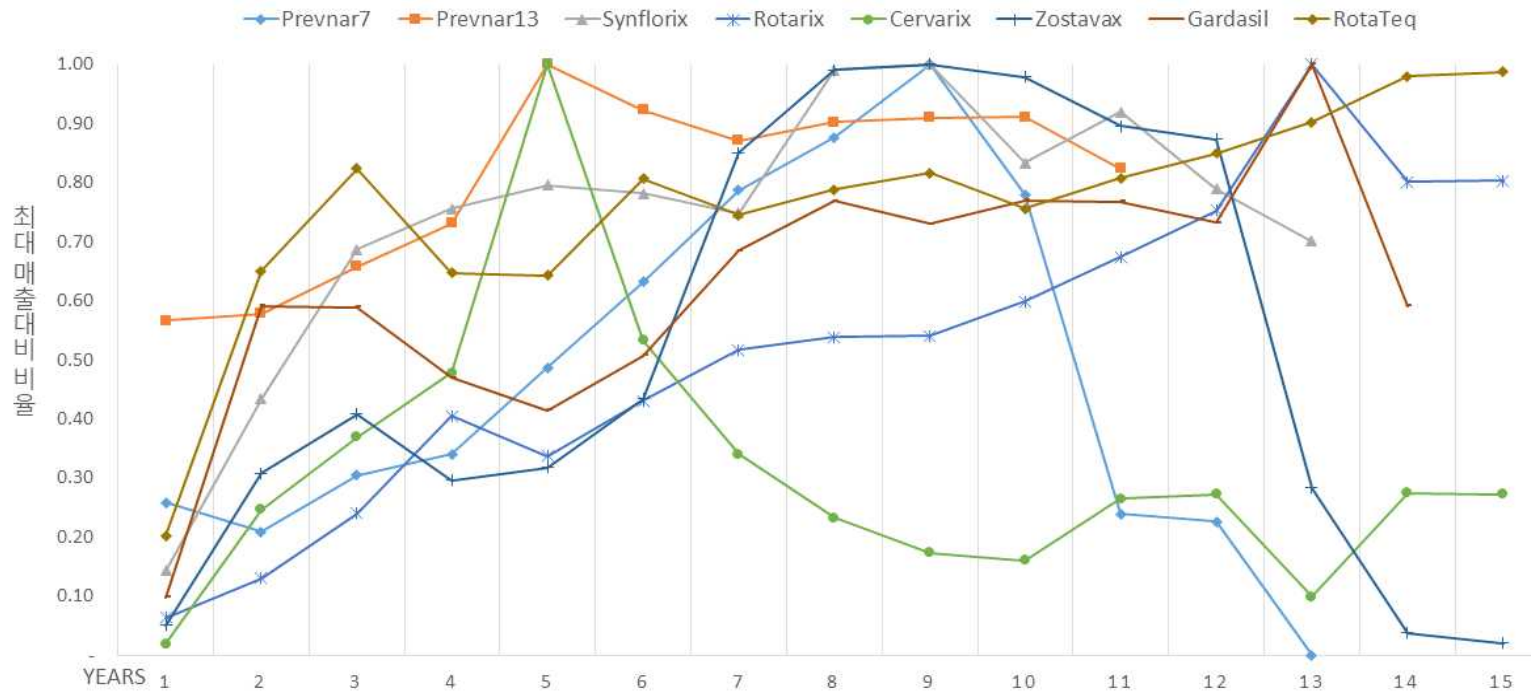
시판된 지 5년 이하인 제품을 제외한 프리미엄 백신의 연도별 매출액 변화를 확인해 보면, 최대 매출액을 기록한 이후로 다시 매출이 감소하고 있는 7개 제품의 최대 매출 연도까지 평균 소요 시간은 약 9.0년이다. 가장 짧은 제품은 서바릭스로 5년에 불과했으며, 가장 긴 백신은 로타릭스였다. 가다실9와 로타텍은 발매 후 7년, 16년이 지났지만 매출이 계속 증가하고 있었다. 조스타박스는 판매 이후 약 10년까지 매출이 증가하였으나, 경쟁 제품인 싱그릭스가 판매되면서 매출이 급감했다.

프리베나 제품군과 가다실 제품군은 기존의 백신을 다가의 백신으로 다시 개발하여 제품을 대체하는 방식, 에버그리닝 전략을 취하고 있었다. 프리베나7은 2009년까지 계속 매출이 증가하였지만, 프리베나13이 2011년부터 판매되면서 매출이 급감했다. 2021년부터 프리베나20이 판매되기 시작했으므로 프리베나13도 매출이 줄어들 것으로 보인다.

로타바이러스 백신은 로타릭스, 로타텍 두 제품이 모두 매출이 지속해서 증가하고 있었다. 이는 두 제품이 경쟁 관계에 있지만, 경쟁으로 인해 오히려 시장 규모 자체가 커지고 있기 때문으로 보인다.

341) Steven Paul(2010)

<그림 4-2> 주요 프리미엄 백신의 최대 매출연도의 매출액 대비 연도별 매출액 비율



자료: 각 기업의 연도별 Annual Reports, 저자 분석

1.6. 백신 개발 협력

1) 정부 협력

백신은 정부의 연구개발 투자와 글로벌 협력이 매우 중요한 분야로, 민관의 협력이 백신 개발에도 중요한 역할을 한다.³⁴²⁾ 백신이 국가 단위에서 개발과 보급이 이루어지고 한정된 기업들이 백신 산업에서 활동하고 있으므로, 관련 연구의 추진에는 정부의 역할이 크다.

정부의 백신 개발 지원에서 가장 큰 역할은 R&D 투자이다. 프리미엄 백신 개발에서도 정부는 초기 R&D에 이바지했다. 미국 NIH는 폐렴구균 백신인 프리베나와 자궁경부암 백신들의 개발에 기여했고, 독일의 국립암연구소(DKFZ)와 호주의 국영기업이었던 CSL도 백신의 초기 연구 단계에서 주도적으로 참여했다.

또한 정부는 백신 개발에서 중재자 역할을 할 수도 있다. 자궁경부암 백신 개발에 있어서 발생한 특허 분쟁에서, 미국 정부기관인 특허청은 법적 분쟁을 정리하고 IP에 대해 중재를 했다. 결과적으로 GSK와 MSD의 기업들과 여러 대학이 자신들의 연구 성과를 올바르게 평가받을 수 있게 되는 계기가 되었다.

정부 규제기관의 역할도 중요하다. 새롭게 개발되는 백신의 경우 임상시험 과정에서 여러 가지 어려움을 발생할 수 있다. 초기 단계에서부터 규제기관과의 협의와 논의를 통해 임상시험을 설계하고, 가이드라인에 맞춰 자료를 준비해야 한다. 그리고 백신에 제조에서도 규제기관의 GMP 규제 등에 맞게 진행해야 하는데, 이 부분에서도 규제기관과의 협력이 필요하게 된다.

개발된 백신에 대한 NIP 포함 여부도 백신의 매출에 있어서 중요하다. 기업들은 백신의 효용성과 비용편익에 대한 자료를 정부에 제공해야 하고, 정부는 이들 데이터를 기반으로 국민에게 필요한 백신들을 제공하게 된다.

〈그림 4-3〉 백신 개발을 위한 정부와의 협력의 필요성



342) 정순규(2021.b)

2) 기업 간 협력

백신 개발 과정에서 기업들은 여러 가지 목적으로 다른 기업과 협력을 해 왔다. 백신 기업의 협력 파트너에는 병원과 바이오벤처, 대학 등이 모두 포함한다. 라이선스 거래를 통한 기술의 확보 과정에서도 협력하게 되고, 임상시험 과정이나 백신의 제조를 위해서도 협력을 했다. 백신 개발은 개별 기업이 단독으로 하기가 어려운 분야이며, 오픈이노베이션(Open Innovation)이 필요한 대표적인 영역이다.

기업 간 협력의 대표적인 예가 Sanofi Pasteur MSD Joint Venture 설립이다. Sanofi와 MSD는 1994년 유럽 백신 시장에서의 개발과 판매를 위한 협력을 위해 조인트벤처를 설립했다. 2017년 1월까지 계속된 이 조인트벤처는 50:50 지분을 가진 회사로 프랑스 리옹에 본사가 있었다. MSD의 프리미엄 백신 개발에도 Sanofi가 여러 분야에서 협력하였으며, 제조 및 판매에도 협력관계를 유지했다.

그뿐만 아니라, 제품이 개발된 이후에 마케팅 측면에서 여러 국가의 현지 기업들과 협력했다. 특히 이들 프리미엄 백신 기업의 마케팅 협력기업들을 보면, 중국과 일본, 한국 등 동아시아 기업들이 많았다. 한국의 백신 기업들도 주요 글로벌 백신 기업들과 코프로모션 계약을 다수 진행해 왔다. 대표적인 예로 SK바이오사이언스는 Sanofi Pasteur와 함께 폐렴구균 백신 개발을 들 수 있다.

〈표 4-12〉 프리미엄 백신의 해외 협력 기업

| 백신명 | 협력기업(국가) |
|--------|---|
| 프리베나13 | NT Pharma(중국), Takeda(일본) |
| 프리베나20 | NPO Petrovax Pharm(러시아), Shanghai Pharmaceutical Holdings(중국), Takeda(일본) |
| 신플로릭스 | Diichi Sankyo(J/V)(일본) |
| 조스타박스 | Sanofi Pasteur(J/V 설립) |
| 싱그릭스 | VBI Vaccines(R&D)(미국) |
| 서바릭스 | SK Bioscience(한국), Daiichi Sankyo(일본) |
| 가다실 | SinoPharm(중국), CSL(호주) |
| 로타텍 | Royalty Pharma(미국) |
| 로타릭스 | Endo International(남아공), Celldex Therapeutics(미국) GC Biopharma(한국), Daiichi Sankyo(일본) |

출처: EvaluatePharma DB, 저자 정리

2. 프리미엄 백신 개발의 성공 요인

2.1. R&D 협력(오픈이노베이션)의 필요성

프리미엄 백신 개발의 사례 분석에서, 백신의 초기 단계 연구부터 임상시험, 허가, 제조 및 판매까지 하나의 기업이 단독으로 진행한 경우는 거의 없었다. 백신은 개발 과정이 길고 복잡하며, 투자 위험도가 높다. 따라서 제약기업 뿐만 아니라 정부기관, 병원, 규제기관, 연구소 등 다양한 이해관계자들과의 협력을 통해 백신이 개발된다. 그러므로 백신 기업들에게 있어서 R&D 과정에서의 오픈이노베이션 전략은 필수 불가결한 것이었다.

프리미엄 백신의 R&D 오픈이노베이션의 주요 형태에는 M&A, 공동 연구, 조인트벤처 등이 있었다. 초기 단계에서는 병원균 연구, 질병과의 상관관계 연구 등에서 병원이나 국립 연구소와의 협력이 중요한 역할을 했다. 이후 제조 기술과 신규 플랫폼 개발에서는 대학과 바이오벤처들과의 협력이 있었다. 정부 기관은 백신 개발을 위해 연구비를 지원하거나 특허나 기술 거래 등이 원활하게 이루어지도록 지원했다. 임상시험과 허가에서는 규제기관의 역할이 컸으며, 대량 생산과 마케팅은 글로벌 제약사가 주도적인 역할을 했다. 제약기업에게는 프리미엄 백신 개발을 위해 이렇게 다양한 파트너들과 어떻게 협력할 수 있는지가 효율적이고 빠르게 백신을 개발할 수 있는 핵심 요소가 된다.

GSK는 프리미엄 백신 개발 과정에서 외부와의 협력을 매우 중요시 했다. GSK는 백신 개발에 대한 오랜 경험과 노하우가 있어서 많은 기업들이 함께 하고 싶어 하는 기업인데, GSK는 이러한 점을 잘 활용했다. 가장 대표적인 예가 자궁경부암 백신인 서바릭스이다. GSK는 MedImmune과 백신 개발과 관련된 제휴 계약을 체결하면서 협력했고, 이후 백신의 임상 1, 2상은 MedImmune에서 진행하고 3상과 이후의 마케팅은 GSK에서 담당하는 방식으로 진행했다.

MSD도 프리미엄 백신 개발에서 외부 연구진들과의 협력, 기술이전은 매우 중요시 했다. 로타텍의 개발에서 위스타르 연구소, 필라델피아 어린이병원의 3명의 연구진과의 긴밀한 협력은 백신 개발의 중요한 기점이 되었다. 가다실의 개발에서도 University of Washington의 전염병학자인 로라 코우츠키(Laura Koutsky)와의 협력 연구가 중요한 역할을 했다.

2.2. 기초·중개 연구 투자와 기술이전

프리미엄 백신은 초기의 기초 연구들이 최종적으로 백신 개발로 이어졌다. 기초 연구의 성공이 기술 플랫폼으로 이어지고, 그 플랫폼에 기업이 투자하면서 백신이 개발되었다. 이처럼 초기 단계의 연구 투자와 중개 연구, 그리고 기업들의 투자로 이어지는 기술이전이 백신 개발의 중요한 성공 요인이었다.

예를 들어, 대상포진 백신 개발에서의 미치아키 다카하시의 연구와 로타텍에서의 3명의 필라델피아 과학자들의 연구처럼, 연구 성과가 기업들과의 공동 연구로 이어질 때, 백신 개발이 빠르고 성공적으로 이루어졌다. 반면 프리베나 개발에서 로체스터 대학의 데이비드 스미스, 서바릭스의 개발 과정에서 하랄트 추어 하우젠은 제약기업 파트너를 구하기가 어려웠다. 이들의 연구가 Praxis라는 바이오벤처 설립과 DKFZ의 GSK, MSD로의 기술이전으로 이어지지 않았다면, 백신의 개발은 더욱 지연되었을 것이다.

기업들은 초기 연구에 대한 투자와 기술 도입으로 새로운 백신 플랫폼을 확보할 수 있었다. 플랫폼 확보의 유무는 초기 연구에 대한 투자 또는 외부 연구 성과를 빠르게 도입하여 상업화로 연결하는 데 있다. 따라서 기업은 초기 병원균, 신규 플랫폼 연구 등에 장기적으로 투자하기 위한 노력이 필요하다. 프리미엄 백신 기업들은 이미 중개 연구와 기술 도입의 중요성을 인식하고 있었다.

특히 GSK는 백신 플랫폼 등 새로운 기술에 대한 빠른 분석과 도입을 하였다. 서바릭스는 독일의 국립암연구센터(DKFZ)에서 초기 단계에서 기술을 이전받았다. 싱그릭스도 일본의 미생물질병연구소(BIKEN Institute)로부터 받은 Oka-v를 활용한 Oka-GSK를 개발하면서 백신 개발이 시작되었고, 로타릭스는 미국 AVANT Immunotherapeutics로부터 후보물질을 도입이 그 시초가 되었다. 이렇게 글로벌 백신산업에서 초기 단계의 기술들의 가능성을 찾고 이를 빠르게 도입하여 자체 백신을 개발하는 전략이 GSK의 핵심이었다.

기술이전 촉진을 위한 정부의 지원도 중요하다. 1980년 미국의 베이-돌법은 대학에서 기업으로의 기술이전을 촉진했고, 백신 연구에 대한 기업의 관심을 유도하는 계기가 되었다. 정부가 대학이나 연구기관의 성과가 기업의 후속 연구로 이어지는 산업 생태계를 마련하고, 제도나 정책 수립을 통해 시스템이 안정적으로 움직이도록 하는 것이 산업 육성에 중요하다는 것을 보여준다.

2.3. 허가 전략

백신 개발에서 허가 전략도 고려해야 한다. 특히 경쟁사가 비슷한 시기에 백신을 개발하고 있는 경우, 이 부분은 매우 중요하다. 예를 들어, 로타바이러스 백신 개발은 MSD와 GSK가 경쟁적으로 진행했다. MSD의 로타텍의 임상시험 조금 더 빠르게 진행되고 있었는데, 이에 GSK는 임상 3상을 중남미에서 우선 진행하고 허가도 중남미에서 처음으로 받았다. 이후 중남미, 유럽과 아시아 등 다른 국가들에서 먼저 허가를 받았고, 이후에 미 FDA에 허가를 받는 전략을 펼쳤다. 새로운 백신의 경우는 시장 선점이 매우 중요하기 때문에 최초로 허가를 받는 것은 시장 진출에 중요한 요인이다. 비록 로타텍이 미국 FDA에서 허가를 먼저 받았고 글로벌 매출액도 로타릭스에 비해 높지만, 2021년 미국 외 지역에서의 매출액은 GSK의 로타릭스가 약 5.9억 달러로, MSD 로타텍의 3.3억 달러보다 높다는 점은 주목해 볼 필요가 있다.³⁴³⁾

GSK의 프리미엄 백신 개발 과정의 특징적인 장점으로 시장성 분석과 빠른 판단을 생각해볼 수 있다. 신플로릭스의 경우는 유럽과 캐나다에서 시판 허가를 받았으나 미국에서는 허가를 추진하지 않았다. 서바릭스는 2007년에 호주에서 가장 처음으로 허가를 받은 후, 77개 국가에서 허가를 받은 다음에 미국 FDA에서 허가를 받았다. 로타릭스도 마찬가지로 중남미에서 허가를 받은 후 FDA에서 허가를 획득했다. 이는 마케팅 측면에서 시장에 빠르게 출시하는 것이 중요하기 때문에 이루어진 전략으로 보인다.

프리미엄 백신의 블록버스터급 성공을 위해서는 미국 FDA 허가과 미국 시장에서의 판매가 중요하다. 하지만 현실적으로 국내 백신 기업들이 단기간에 미국 시장에서 성공을 거두기는 쉽지 않다. 따라서 미국 이외 국가의 규제기관에서의 허가 획득과 현지 판매가 우선시 될 것이다. 한국의 SK바이오사이언스의 스카이조스터도 국내 허가과 판매 성공을 기반으로 동남아 등 신흥 시장을 공략하고 있다.³⁴⁴⁾ 그러므로 국내 백신 기업의 해외 규제기관의 허가 획득을 위한 컨설팅, 정보 제공, G2G 협력 등의 지원이 필요하다. 또한 WHO-PQ 획득과 해외 정부 조달 획득을 위해서도 지속적으로 지원해야 한다.

343) EvaluatePharma DB

344) 메디파나(2020.3.12)

2.4. 마케팅 및 NIP 전략

프리미엄 백신의 성공은 백신의 필요성을 정부와 대중에게 알리고, 시장을 확보하는 것에 달려있다고 해도 과언이 아니다. 발매 초기의 프리미엄 백신은 필수예방접종보다는 선택적 접종이 대부분이므로 매출이 높지 않다. 따라서 기업들은 백신의 매출을 높이기 위해서는 백신의 효용성에 대한 자료를 확보하고, 대상 범위를 넓히는 등 허가 이후의 판매 전략을 마련해야 한다.

백신 접종률을 높이기 위한 마케팅은 매우 중요하다. 백신 접종은 투자 대비 가치를 입증하기가 쉽지 않지만, 비용 대비 예방 효과가 높다는 의식이 높다. 그러나 여러 가지 이유로 인해, 백신 접종을 거부하는 사람들의 비율도 여전히 높다. 공공보건 정책을 담당하는 정부도 백신 접종을 강제적으로 할 수는 없으므로, 기업들은 제품의 안정성과 효과에 대한 홍보를 집중적으로 해 왔다.

백신 마케팅에서 권역별 시장 전략도 있어야 한다. MSD는 경쟁 기업인 GSK나 Sanofi 등과 다르게 프리미엄 백신 중심으로 제품을 개발하여 유럽과 미국 시장을 공략하고 있다. 고가의 프리미엄 백신의 특성상 고소득 국가의 성인들을 중심으로 접종이 이루어지므로, MSD는 이들 국가에서의 시장 확보와 마케팅에 주력하고 있다. 전략적 진출 지역과 국가의 선정은 글로벌 시장에서의 성공을 위해서 필수적이며, 국내 기업들도 이런 전략이 필요하다.

개발된 백신이 여러 국가의 NIP에 들어가는 것은 중요한 문제이다. 이는 백신에 대한 신뢰도의 반증이 될 수도 있고, 안정적인 매출 확보 측면에서 중요하다. 하지만 새로 개발된 프리미엄 백신은, NIP에 도입에 대한 비용 대비 효과 분석 자료가 한정적이다. 따라서 백신 기업들은 WHO, GAVI와 같은 국제 기구와 세계 여러 정부에게 백신의 안전성과 필요성을 설득해 왔고, 이를 성공적으로 이루어 냈다.

백신이 처음으로 허가를 받은 후 세계 100국 이상에 NIP에 포함되는 데는 대략 13년 정도가 걸렸다. 이 기간에 대부분 백신의 시장 규모가 NIP 국가 수와 비례해서 증가했다. 그러므로 국제기구 및 해외 정부와의 협력 관계 구축을 통해 개발한 백신을 안정적으로 공급할 수 있는 체계를 마련하는 것은 백신 판매에 있어 중요한 성공 요인이라 할 수 있다.

2.5. 접종 대상 확대 전략

백신 접종의 대상을 넓히는 것도 프리미엄 백신 개발 성공의 중요한 전략이었다. 접종 대상을 넓히는 가장 대표적인 전략은 단계별로 연령을 확대하는 것이었다. 그리고 면역이 약한 사람이나 임신부 등 특정 대상에 대해 접종을 하는 방법, 다른 백신과의 병용 투여 방법과 성별이 다른 군에게도 추가로 접종하는 방법 등이 있었다.

예를 들어 프리베나13의 2011년 초기 매출은 37.1억 달러 정도였으나, 2015년에 65.4억 달러를 기록한 이후 2021년까지 연속하여 한해 60억 달러 정도의 매출을 올리고 있다. 여기에는 추가적인 임상시험을 통해 프리베나13의 접종 대상을 확대한 부분이 주요했다. 프리베나13은 2010년 초 영유아와 소아의 침습성 질환에만 허가를 받았으나, 2012년 1월에 50세 이상의 고령층으로 허가를 받았으며, 2013년 1월에는 6~17세 사이의 어린이·청소년층으로 대상을 넓혔다. 그리고 2016년 7월, 18~49세 성인에 대해서 FDA 허가를 받으면서 전 연령층에 사용이 가능한 백신이 되었다.

백스누반스는 면역력이 저하된 상태의 HIV 환자들을 대상으로 하는 별도의 임상 3상을 진행했다. 더불어 4가 계절 독감 백신과의 동시 투여 가능성도 확인했다. 싱그릭스는 임상 3상을 50세 이상과 70세 이상으로 구분하여 진행했으며, 최초 허가에서는 50세 이상의 성인들이 대상으로 받았다. 그리고 18세 이상의 성인들로 접종 대상을 확대하는 데 성공했고, 면역이 결핍된 성인에 대해서도 추가적으로 접종 승인을 받았다.

가다실은 연령 확대와 함께 남성에 대한 접종을 확대하여 시장을 넓히고자 했다. 2014년 가다실9가 여성만을 대상으로 허가되었는데, 2015년에 남성들에게도 사용할 수 있도록 승인이 되었다. 2018년에 27~45세에 대한 사용 확대 승인, 2020년 HPV 관련 두경부암 예방을 위한 사용 승인을 받았는데, 단계별로 접종 대상을 범위를 확대하는 방식으로 임상과 허가를 진행했다.

이처럼 백신의 개발에서 우선적으로 접종해야 대상을 선정하고 임상시험을 설계하는 것이 빠른 임상과 허가 진행을 위해서 필요하다. 그리고 추가적인 접종 대상 확대 가능성을 찾고 이에 대한 임상을 추가적으로 진행하는 것이 처음부터 포괄적인 임상시험을 진행하는 효율적인 전략이라 할 수 있겠다.

2.6. 특허 유지 전략(에버그리닝)

에버그리닝(Evergreening) 전략은 특허의 존속기간을 연장하여 더 많은 독점적 권리를 얻고자 하는 것을 말한다.³⁴⁵⁾ 에버그리닝 전략은 오리지널 제약사들이 미국에서 1984년(특허-허가 연계제도), 캐나다에서는 1993년(특허-허가 연계제도) 이래로 블록버스터 의약품의 최대한의 장기적 이익 유지를 위해 사용한 중요한 전략 중의 하나였다. 프리미엄 백신의 경우에도 막대한 투자를 통해 제품을 개발한 오리지널 기업이 특허 만료에 따른 수익 감소를 막기 위해 추가적인 특허 획득, 다가 또는 혼합 백신 개발 등을 통해 특허권을 유지했다.

7가 백신으로 처음 개발되었던 프리베나는 13가 백신, 20가 백신으로 업그레이드되면서 약 20년간 폐렴구균 백신시장에 독점적 지위를 유지해왔다. 이는 대표적인 에버그리닝 전략으로 볼 수 있는데, 신약개발 제약사가 신약의 독점기간을 늘려서 제네릭 제약업체들의 진입을 막기 위한 전략이다.³⁴⁶⁾ 추가적인 다가 백신을 개발하면서 특허 만료에 맞춰 기존 백신을 새로운 제품으로 변경해서 판매해 왔다. 이 특허 전략으로 인해 타 백신 기업은 시장이 진입이 사실상 불가능해졌다. MSD의 백스누반스도 Pfizer에게 2006년까지 로열티를 지급해야 하고, SK바이오사이언스의 스카이뉴모도 시판이 판매가 중단되었다.³⁴⁷⁾

가다실도 대표적인 에버그리닝 전략을 펼친 백신이다. 4가 백신이었던 가다실의 특허 만료가 다가오면서, MSD는 9가 백신 가다실9를 개발하여 허가를 받았다. 기존의 가다실 판매와 가다실9의 판매를 병행하면서 조금씩 주력 제품을 가다실9로 변경하고 있다. 이러한 전략을 통해 가다실은 자궁경부암 백신 시장에서 독점적 위치를 구축했다. 그 결과 가다실의 특허 만료 시점에서도 매출의 감소가 없었으며, 2011년 이후 가다실과 가다실9의 매출액의 합은 계속하여 증가하고 있다.

그러나 이러한 전략의 부작용으로 프리미엄 백신 시장의 독점적 구조는 더욱 심화되었다. 가다실의 거의 유일한 경쟁 제품인 서바릭스의 글로벌 점유율이 감소하는 추세에 있고, 프리베나의 글로벌 점유율도 80%가 넘어가고 있다는 점에서 백신의 보편적 공급을 막는 주요 장벽으로 인식되고 있다.

345) 특허청(2009)

346) 한경 경제용어사전

347) 의학신문(2021.6.8)

〈그림 4-4〉 프리미엄 백신 개발의 성공 요인



제5장

결론 및 정책 제언

- | | |
|-------------------|-----|
| 1. 우리나라 백신산업 현황 | 151 |
| 2. 백신산업 육성을 위한 과제 | 153 |
| 3. 연구의 한계와 후속 연구 | 170 |

1. 우리나라 백신산업의 현황

1.1 백신산업 GVC와 한국의 위치

한국은 백신산업의 GVC에서 불균형하고 분절된 상황에 있으며 부정적인 면과 긍정적인 면이 상존한다. R&D 단계에서는 인플루엔자와 같은 계절성 백신들은 다수 개발되어 있으나, 폐렴구균과 백신과 같은 프리미엄 백신과 저개발 국가에서 수요가 높은 저가 백신의 개발은 더딘 상황이다. 인플루엔자 백신을 제외하고는 글로벌 시장에서 경쟁할 수 있는 제품은 소수에 불과하다. 그러나 긍정적인 부분은 프리미엄 백신으로 분류된 4개 질병의 글로벌 백신 파이프라인에서 미국을 제외하고 한국이 가장 많다는 점이다. 비록 초기 임상 단계가 대부분이었으나, 백신 R&D에 국내 기업들이 활발하게 참여하고 있었다.

제조 단계에서도 불균형과 분절 현상은 마찬가지이다. 높은 바이오의약품 생산 역량을 보유하고 있지만, 자체 제조 기술이나 원부자재 공급은 부족한 상황이다. COVID-19 백신의 위탁생산으로 단기 수출액이 증가했을 수 있으나, 글로벌 백신 기업의 생산시설이 한국에 없는 상황에서 장기적 관점의 수출 전망도 불투명하다.

한국 백신산업의 전망은 나쁘지 않다. 특히 긍정적인 부분은 Big 4라 불리는 글로벌 백신 기업을 제외하고 국내 백신기업의 제조 역량, 인적 수준, 품질 관리 등이 높은 수준에 있다는 점이다. 이런 장점이 반영되어 한국이 WHO 백신 인력 양성 허브로 지정된 점도 매우 긍정적이다. 국내 백신 기업들은 향후 세계 여러 나라의 정부 조달시장에 진출해야 할 상황인데, 백신 분야의 글로벌 교류의 강화는 한국 백신기업에게 좋은 기회가 될 것이다. 또 다른 긍정적 측면은 녹십자와 같은 기존의 국내 백신 기업뿐만 아니라, SK, LG, 삼성 등 국내 대기업들이 백신 사업에 진출하고 있다는 점이다. 이 기업들은 각기 다른 전략을 가지고 백신 시장에서 활동하고 있으며, 이들 기업의 경쟁과 협력이 국내 백신산업 발전의 기반이 될 것이다.

프리미엄 백신 개발의 사례분석에서 보았듯이 기존의 백신 기술들은 글로벌 백신 기업들이 독점하고 있다. 그리고 새로운 기술의 개발에는 15~20년에 가까운 시간과 대규모의 글로벌 임상에 대한 투자가 있어야 한다. 후발 주자인 국내 기업들은 사실상 단기간에 글로벌 기업들과 경쟁하기가 어려운 상황이다. 따라서 국내 기업들이 글로벌 경쟁력을 갖추기 위해 정부의 어떤 역할을 하느냐가 중요할 것이다.

1.2 K-글로벌 백신허브화 정책의 추진

한국 정부는 2021년 8월부터 K-글로벌 백신허브화 정책을 추진 중이다. 추진 전략이 처음 발표된 후 1년 만에 자국 COVID-19 백신이 개발되었고, 국내에서 mRNA 백신이 위탁생산되는 성과가 있었다. 그리고 글로벌 백신 생산 허브로의 위치를 공고히 하기 위해 글로벌 협력, 인력 양성, 인프라 구축, 원부자재 개발 등의 지원이 다방면으로 이루어지고 있다. 거기에 다수 기업이 자체 백신과 원천기술을 확보하기 위한 R&D를 진행 중이며, 정부도 이를 적극적으로 지원하고 있다.

그러나 백신허브화의 최종 목표가 국내 기업이 백신을 개발하고 세계 시장에 공급하는 핵심 국가가 되는 것이라는 점을 상기해보자면, 우리나라가 가야 할 길은 아직 너무 멀다. 우리가 필요한 백신들을 자체적으로 개발하여 이를 우리 국민뿐만 아니라 전 세계에 공급할 수 있어야 할 것이고, 미래 첨단 기술을 개발하여 백신 R&D의 분야를 이끌어 나갈 수 있어야 진정한 백신허브라 할 수 있을 것이다.

무엇보다 국내에서 개발되고 있는 프리미엄 백신들과 백신 기술 플랫폼에 대해서 장기적인 투자가 필요하다. 국내 COVID-19 백신의 개발 성공은 백신 개발이 민간과 정부의 협력을 통해 얼마나 빠르게 진행될 수 있는가를 보여준 좋은 예이다. 민관협력을 통해 기초 연구에 대한 투자를 확대하고, 제조시설을 개선과 투자를 유도할 수 있다. 백신 임상과 허가를 빠르게 진행할 수 있도록 지원하고 개발된 백신을 선구매하거나 해외 정부와 협력 투자하는 방식으로 판로를 열어줄 수도 있다. 프리미엄 백신 개발의 성공으로 높은 매출을 내는 글로벌 규모의 국내 기업이 생기고, 이 기업이 국내 백신산업에 재투자할 수 있는 선순환 구조가 이루어질 때, 우리나라가 글로벌 백신 허브가 될 수 있을 것이다. 이러한 백신 허브화의 달성을 위해서는 고부가가치 백신들의 개발이 필수적인 과제가 될 것이다.

추가적으로, 정부의 장기적인 K-글로벌 백신허브화 정책의 추진을 위한 법적 근거 마련이 필요하다. 정부의 산업에 대한 장기적인 지원을 위해서는 '백신산업 육성을 위한 특별법(가칭)' 제정을 통해 장기적인 지원 체계 마련을 검토해 볼 필요가 있다. 그리고 이러한 사업들을 총괄적으로 추진하기 위한 전문 기관이나 조직도 있어야 할 것이다. 새로운 법률 제정 외에도 기존의 '제약산업 육성 및 지원에 관한 특별법'을 개정·보완하거나, 현재 수립 중인 제3차 제약산업 육성·지원 종합계획에 백신산업 지원정책들을 적극적으로 반영하는 방안들도 가능할 것이다.

2. 백신산업 육성을 위한 과제

2.1 백신 플랫폼 기술의 확보

1) 기업의 전략

프리미엄 백신의 개발 과정에서 기초 연구와 백신 플랫폼 기술 확보의 중요성을 확인할 수 있었다. 백신 개발에 전통적인 방식인 사백신 등이 사용되기도 했으나, 단백질 접합 백신이나 VLP 백신처럼 당시로서는 최신의 기술들이 적용되었다. 백신 기업 측면에서는 이 기술들이 최초로 개발된 이후에 백신이 개발될 때까지 평균 약 16.3년이 걸렸는데, 이처럼 초기의 백신 플랫폼을 확보하고 이를 이용하여 오랫동안 백신 개발을 추진할 수 있는 역량이 프리미엄 백신 개발의 가장 중요한 요인이라 할 수 있다.

국내 백신산업의 고무적인 부분은 자체 파이프라인을 가지고 있는 우수한 바이오벤처들이 많다는 점이다. 사례 분석의 9가지 프리미엄 백신의 임상 현황을 보면, 미국 기업이 8개 가장 많았고 한국 기업 7개, 중국과 일본이 3개 순으로, 프리미엄 백신 R&D에서 한국의 참여가 두드러졌다. 특히 국내 바이오벤처들은 자체 플랫폼을 기반으로 프리미엄 백신 제품 개발을 진행 중이었다. 대표적으로 아이진은 신규 면역보조제인 EG-VAC를 핵심 기술로 하여 다양한 백신에 적용하는 연구를 하고 있다. 제넥신은 자궁경부암을 치료하는 면역치료 DNA 백신을 개발하고 있었으며, 백신과 면역 관문억제제의 병용 투여를 통해 말기 환자에게 향상된 치료를 위한 연구도 중이다. 진원생명과학은 핵산기반 백신 기술을 적용한 백신을 개발하고 있으며, 전기천공접종 DNA 백신과 LNP를 이용한 mRNA 백신도 개발 중이다.

국내 기업들의 새로운 백신 플랫폼 마련을 위해서 필요한 것은 국내 기업들 간의 경쟁보다는 글로벌 시장 진출을 위한 R&D 협력이다. 백신 개발을 위한 국내 기업 간 협력은 R&D에 수천억 원을 투자하고 있는 다국적 대기업과 경쟁하기 위한 필수 불가결한 선택이 될 수밖에 없다. 기업들은 대학이나 바이오벤처의 초기 단계의 백신 플랫폼 개발에 투자하여 공동 연구를 진행하고, 핵심 기술들을 확보하기 위한 노력을 지속해야 한다. 그리고 필요하다면 적극적인 M&A 혹은 Joint Venture 설립도 고려해 봐야 한다.

2) 정부의 지원

정부의 역할은 백신 플랫폼 기술 확보를 위한 기초 연구에 대한 투자 환경의 조성
과 미래 백신 기술에 대한 R&D 자금 투자에 있다. 한국과학기술기획평가원에
따르면, 정부는 2015년부터 2019년까지 백신 플랫폼 개발에 총 2,933억 원을
투자했다.³⁴⁸⁾ 백신 플랫폼 중에는 아단위 백신이 1,577억 원으로 전체의
53.8%였으며, 대상 질환으로는 메르스를 포함한 코로나 바이러스에 28.2%가
투자되어 있었다.

2021년 정부의 백신 R&D 투자는 COVID-19 백신 개발과 미래 감염병 대
응을 위해 크게 늘어났다. 2021년 과학기술정보통신부 백신 R&D 주요 사업인
'미래감염병기술개발' 사업은 신종 감염병에 대한 치료제·백신 개발이 가능한 플
랫폼 기술 개발 및 신·변종 바이러스 기초 연구 역량을 위한 인프라 구축을 목
표로 하고 있으며, 예산은 약 316억이었다.³⁴⁹⁾

이렇게 정부의 백신 R&D 투자는 점차 늘어나고 있지만, 여전히 부족한 면이 있
다. 특히 코로나바이러스와 인플루엔자 등 유행성 감염병에 투자가 집중되어 있고
새로운 플랫폼 확보를 위한 지원이 투자는 적은 편이다. 바이오 분야는 첨단 기술들
이 계속해서 등장하고 있는 분야이기 때문에, 백신 플랫폼 기술 확보를 위해서는
이러한 신기술을 활용한 백신 개발의 가능성을 확인하여 선제적 연구 투자와 꾸준
한 연구 환경 조성이 필요하다.

프리미엄 백신 개발을 위해서는 기존의 백신 플랫폼보다는 첨단 기술을 활용한
백신에 투자해야 한다. 예를 들어, 최근 많은 관심을 받고 있는 mRNA, DNA 기술
을 활용한 핵산 백신이 있다. 특히 DNA 백신은 다수 기업이 연구 중이나 인도의
ZoCoV-D를 제외하고는 아직 상용화된 백신이 없다. 그 외에도 가다실과 서바릭
스의 VLP 기술도 여전히 다른 백신에 적용할 수 있는 대안적 플랫폼이 될 수 있다.
또한 해외에서 활발하게 이루어지고 있는 식물을 이용한 백신, 에볼라 백신 개발에
적용된 바이러스 벡터 백신 개발 지원도 필요하다. 면역증강제나 보조제 사용에 관
한 기술도 확보해야 한다. 이러한 차별적인 자체 핵심 기술의 확보가 있어야, 10년
이후 글로벌 시장에서 경쟁할 수 있는 국산 프리미엄 백신 개발이 가능할 것이다.

348) 한국과학기술기획평가원(2021)

349) 식품의약품안전처(2021)

2.2 최고 수준의 제조 역량 구축

1) 기업의 전략

백신은 안전성이 중요하고 제조 과정이 복잡한 바이오의약품이다. 프리미엄 백신은 최신 기술들이 추가로 접목되어 제조 공정이 훨씬 더 어려워졌고, 높은 단계의 제조 환경과 전문인력들이 필요하다. 기업들은 프리미엄 백신의 원활한 글로벌 공급이 이루어지도록 제조 역량 확보를 위해 노력해 왔다. 사례 연구에서 기업들은 프리미엄 백신 제조를 위해 미국과 유럽 GMP 시설을 확보와 지속적인 제조시설 향상과 확대를 위한 투자를 했다.

프리미엄 백신의 시장은 미국과 유럽을 중심으로 형성되어 있다. 국내 백신이 이 시장에 진출하기 위해서는 미국 FDA와 유럽 EMA의 허가가 필요하며, 백신 제조를 위해서는 cGMP와 EU GMP 인증이 있어야 한다. 현재 국내 백신 제조기업들은 WHO GMP 인증, PIC/s 인증을 받은 제조시설들을 보유하고 있고, SK바이오사이언스는 코로나 백신 생산을 하면서 EU GMP 인증을 받기도 했다. 하지만 미국 FDA Inspection DB 기준으로, 미국 cGMP 인증을 받은 국내 백신 제조시설은 아직 없었다.

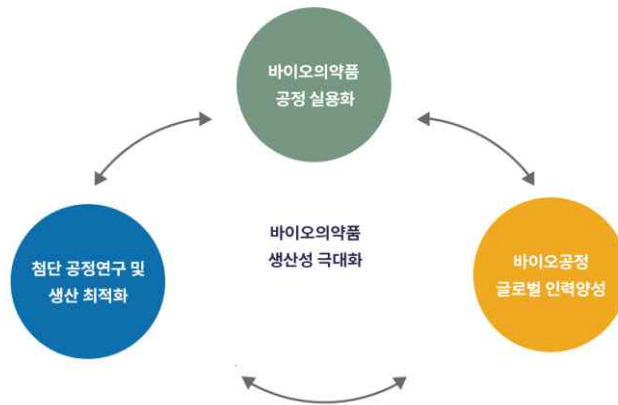
물론 현재 미국 시장에서 허가를 받거나 미국 시장 진출을 추진하는 백신이 없어서 당장에 cGMP급 제조시설을 보유할 필요는 없다. 하지만 백신을 포함한 바이오의약품의 CMO 사업에 관심이 높아지고 있으며, 한국이 백신 생산의 허브의 역할을 하기 위해서는 국내 GMP 관리 수준이 더 높아져야 한다. 기업들의 cGMP, EUGMP 수준의 제조시설 확충을 위한 투자가 계속 있어야 한다.

현재로서는 국내 백신 기업들이 대부분 국내 생산된 백신 완제품을 판매하고 있어서, 당장에 해외 제조시설을 확보하는 것은 어려울 것이다. 그러나 장기적인 관점에서는 제조시설의 설립 또는 인수, 위탁생산 기업과의 협력 등 방안들을 마련해 두어야 한다. 프리미엄 백신의 개발을 통해 미국이나 유럽 시장에 도전하기 위해서는 여러 가지 방안들의 검토가 필요할 것이다. 가장 쉬운 방안은 SK바이오텍이 아일랜드의 BMS 스위즈 공장을 인수한 사례일 것이나 이는 투자 리스크가 높아 쉽지 않다. 초기 단계에서 제조 기술과 관련해 해외 기업과의 협력을 추진하면서 국내에서 백신 원료를 생산하고 해외 현지에서 완제를 생산하는 비즈니스 방식도 활용해 볼 필요가 있다.

2) 정부의 역할

국내 백신산업이 글로벌 수준의 제조 역량을 갖추기 위해서는 정부는 3가지 측면에서의 지원이 필요하다. 첫 번째는 백신을 포함한 바이오의약품 제조인력의 교육과 훈련을 지원하는 것이다. 현재 정부의 바이오의약품 전문인력 양성은 한국형 K-NIBRT 사업을 중심으로 진행되고 있다. 이 사업은 2021년부터 연세대학교가 바이오공정인력양성센터를 개소하여 프로그램을 운영 중인데, 센터 완공 이후 본격적인 운영은 2024년부터 예정되어 있다. 2021년부터는 백신 특화교육도 별도로 추진하고 있다. 정부 주도의 K-NIBRT 사업이 기업의 수요에 맞게 적절한 프로그램을 개발하고 효율적으로 운영된다면, 국내 백신산업이 빠르게 성장할 수 있는 원동력이 될 것이다.

〈그림 5-1〉 K-NIBRT의 장기발전 전략



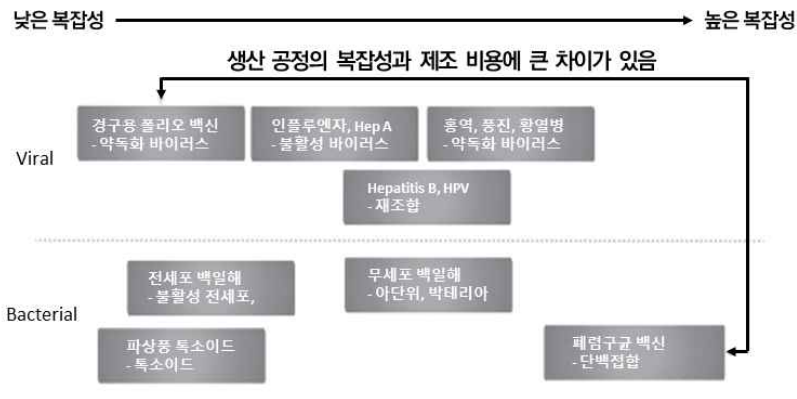
출처: K-NIBRT 교육센터 홈페이지

두 번째는 제조 기술혁신의 지원이다. 프리미엄 백신은 값비싼 장비·시설이 필요하다. 백신 제조시설은 항원 당 5천만 달러에서 5억 달러의 비용이 필요한 것으로 알려져 있다.³⁵⁰⁾ 그리고 자궁경부암 백신 제조의 VLP 플랫폼이나 폐렴구균 백신의 단백질 접합 기술은 매우 복잡하고 고난이도의 공정 기술이 필요하다. 최근에 개발되고 있는 mRNA 등 핵산 백신도 생산 공정의 난이도

350) Plotkin(2017)

가 매우 높다. 따라서 국내 백신산업이 제조 중심으로 성장하기 위해서는 이 분야에 대한 장기적인 투자와 지원이 필요하다.

〈그림 5-2〉 백신별 생산 공정의 복잡성



출처: Plotkin(2017), 저자 수정

글로벌 백신 기업들은 정부와 함께 민관협력파트너십(PPP) 형태로 바이오 의약품의 첨단 제조기술을 연구하고 있다. 가장 대표적인 예로는 싱가포르의 PIPS(Pharma Innovation Programme Singapore)가 있다. 이 PPP는 2018년부터 싱가포르 무역산업부의 A*STAR가 국가 R&D 비용을 지원하고, GSK, MSD, Pfizer 3개 회사가 3,400만 달러를 투자하여 시작되었다.³⁵¹⁾ 제조 기술 개발을 위해 정부가 지원하고, 대학이 연구를 진행하며, 기업이 시설을 제공해 주는 형태인데, 국내에서도 이와 같은 민관협력파트너십의 추진을 검토해 볼 필요가 있다.

마지막으로, 미국과 유럽의 GMP 획득을 위한 지원이 필요하다. 현재 보건복지부의 제약산업 전주기 글로벌 진출 강화 지원사업을 통해 컨설팅 비용 지원의 형태로 해외 GMP 인증을 지원해 주고 있으나, 앞으로 국내 백신 및 바이오 기업의 미국과 유럽 진출이 늘어날 것으로 예상이 되고 때문에 관련한 포괄적인 지원이 필요하다. 전문 기업의 컨설팅 지원, 해외 GMP 전문가 초빙 및 컨설팅, GMP Mock Inspection 지원, 국내 GMP 인력의 재교육 지원 등 관련된 정부 지원사업의 확대가 있어야 한다.

351) 정순규(2021b)

2.3 백신 클러스터 구축

1) 기업의 전략

프리미엄 백신 개발 기업들은 백신 연구시설과 제조시설을 함께 두어 시너지를 얻거나, 특정 국가의 클러스터 제조시설을 확보하여 대량 생산 체계를 만들었다. 백신의 개발에는 연구, 제조, 임상, 원부자재 등 다양한 분야의 기업들이 필요하고, 이들이 유기적으로 협력할 수 있는 네트워크가 중요하다. 그러므로 파트너 간의 물리적 근접성을 높이는 것도 중요한 기업 전략이 된다.

기업의 백신 연구소는 백신 제조시설이 위치를 결정하는 중요한 거점이 된다. 예를 들어, Pfizer의 폐렴구균 백신 프리베나를 생산하고 있는 뉴욕은 Lederle Laboratories 시절부터 백신 연구소가 있었던 곳이었다. 그리고 GSK는 백신 연구에 대한 핵심 국가로 벨기에를 두고 있는데, GSK의 프리미엄 백신들은 연구소와 연계된 시설에서 제조되고 있다. MSD도 의약품·백신 연구소가 미국 동부의 New Jersey, Massachusetts, Pennsylvania에 있고, 제조시설도 미국 동부에 대부분 위치한다.

프리미엄 백신 기업은 해외에서 백신을 제조할 때, 권역별 거점을 두고 주변 국가로 공급되는 방식을 사용하고 있었다. 아프리카의 남아공이 대표적이고, 아시아의 싱가포르, 남미에서는 아르헨티나 등이 주요 거점으로 활용되고 있다. MSD는 아일랜드를 백신 연구와 생산을 위한 중요한 전략지로 적극 활용 중이다. 2009년 아일랜드 브리니 시설을 활용하여 폐렴구균 백신을 생산하고 있다. Pfizer는 2015년 남아공 정부, Biovac 컨소시엄과 PPP 사업을 추진하면서 Biovac Institute를 설립했고, 이곳에서 프리베나 등 주요 백신을 현지에서 중이다. Biovac Institute는 COVID-19 팬데믹 상황에서 백신 생산에 중요한 역할을 했고, 아프리카연합(AU)에 백신을 공급하고 있다.³⁵²⁾³⁵³⁾

국내에는 인천 송도, 충북 오송, 전남 화순, 경북 안동 등 여러 지역에 바이오 클러스터가 분산되어 있다. 저마다 특징과 장점이 다르므로 기업으로서는 이런 클러스터들을 적절히 활용할 수 있는 방안을 찾아야 할 것이고, 클러스터가 제공하고 있는 지원사업들도 적극적으로 활용할 필요가 있다,

352) BioPharma(2021.7.21)

353) 약업신문(2021.7.22)

2) 정부의 역할

현재 글로벌 백신 허브라 할 수 있는 국가에는 미국, 독일, 프랑스 등 여러 나라가 있다. 이들 국가 중에서 벨기에와 아일랜드, 싱가포르를 주목해 볼 필요가 있다. 이들 국가는 정부 주도로 바이오산업에 집중적 육성하기 위해 클러스터를 구축했다는 공통점이 있다. 클러스터를 기반으로 인프라 구축 및 투자 환경 개선을 하였고, 여기에 해외 백신 기업들의 R&D 센터와 제조시설들을 적극적으로 유치하였다는 공통점이 있다.

벨기에는 백신 생산, 수출에 있어서 세계 1위의 국가이다. Roche, GSK, AstraZeneca, Pfizer, Sanofi, Janssen 등 대부분의 글로벌 제약사들이 벨기에에 진출해 있다. 의료시스템이 잘 발달하여 임상시험에 장점이 있고, 우수한 대학과 연구소가 있어 숙련된 전문인력을 보유하고 있다. 그리고 정부의 지원과 우호적인 세제 시스템으로 많은 기업이 유럽의 비즈니스 근거지로 활용하고 있다.³⁵⁴⁾ 특히 정부 R&D 투자의 40%를 바이오산업에 투자하고 있으며, 플란더스(Flanders), 브뤼셀(Brussels), 왈로니아(Wallonia) 지역을 중심으로 클러스터들을 구축하여 주요 기업들을 유치하고 기업간 네트워크를 지원하여 집적도를 높이고 있다. 이러한 해외 기업 유치는 R&D 지출의 비용 공제, 연구 인력에 대한 원천징수세 최대 80% 면제, 특허수익 최대 80% 면제, 스타트업 인센티브 제공 등 정부의 각종 세제 지원 혜택에 기인한다.

특히 플란더스 클러스터에는 Pfizer, Janssen, GSK와 같은 대표적인 백신 기업들이 입주해 있는데, 주변국과의 지리적인 거리가 가깝고 항구와 공항이 근접하여 물류가 원활하다는 장점이 있다.³⁵⁵⁾ 우수한 의약품 콜드체인 시스템을 갖추고 있으며, 국민의 55% 이상이 3개 외국어가 가능하여 해외 기업들의 인력 수급도 용이하다. 그리고 상대적으로 주변국들보다 물가도 저렴한 편이다. 여기에 VIB(Vlaams Instituut voor Biotechnologie)와 같은 세계적인 정부 연구 기관과 K.U.Leuven, UGent와 같은 유명 대학들과 협력 연구가 가능하다.

아일랜드는 세계 최상위권의 제약산업 투자 경쟁력을 가지고 있다.³⁵⁶⁾ 아일랜드 정부는 자국을 제약바이오 산업의 제조 허브로서 육성하는 것을 목표로

354) 정순규(2018)

355) Flanders(2017)

356) 약업신문(2015.6.19)

하고 투자를 해왔다. 2003년부터 유럽 최저 수준인 법인세율(12.5%)을 변함없이 유지하고 있으며, NIBRT를 설립하여 바이오공정인력을 육성하고 있다. 정부는 IDA(Ireland Development Agency)를 중심으로 해외 투자를 적극적으로 유치하고 있다. 이러한 노력으로 더블린을 중심으로 MSD, Pfizer, Takeda, MSD 등의 글로벌 제약기업들의 제조시설이 들어와 있고, 세계에서 의약품 자급생산역량이 가장 높은 국가, 백신 수출 2위의 국가가 되었다.³⁵⁷⁾

싱가포르는 무역산업부 산하의 A*STAR를 중심으로 하여 바이오메디컬 분야에 투자하고 있으며, 바이오 R&D 클러스터인 바이오폴리스(Biopolis)를 조성하여 해외 기업들과의 협력 연구를 지원하고 있다. 싱가포르 서쪽 Tuas 지역에 Biomedical Park를 조성하여 외국의 제약바이오 제조시설들을 적극적으로 유치하고 있다. 글로벌 제약기업인 GSK, MSD, Pfizer, AMGEN의 백신 및 의약품 제조시설이 싱가포르에 있다.

한국은 현재 글로벌 제약기업의 제조시설이 거의 없다. 1998년 18곳에 달하던 공장이 2020년 2곳으로 줄었다. 대표적으로 1999년 바이엘, 202년 노바티스, 2005년 GSK, 2006년 Pfizer, 2009년 MSD 등이 다양한 이유로 한국에서 제조시설을 중단했다.³⁵⁸⁾ 2022년 한국 안센의 공장도 환인제약에 인수되었다. 해외 기업의 연구소 설립도 거의 없다. 해외 기업 유치 없이는 진정한 의미의 백신 글로벌 허브가 되기는 사실상 어렵다.

국내 대표적 바이오 클러스터의 구축과 해외 기업들의 제조시설 또는 R&D 센터의 유치는 국내 백신산업의 성장에 필요한 부분이다. 이를 통해 백신 제조 기술협력, 인력 양성, 합작 생산 등이 가능할 것이다. 하지만, 현실적으로 한국은 다른 국가들과 비교했을 때 투자 환경이나 인센티브 등의 경쟁력이 높지 않고, 시장의 규모도 한정적이기 때문에 백신 제조시설의 국내 유치는 쉽지 않아 보인다. 그러나 백신 R&D 센터의 설립은 비용이 적게 들고 한국이 임상시험에 강점이 있으므로, 국내 유치가 상대적으로 수월할 것이다. R&D 센터 유치는 백신 분야 협력 연구, 공동 임상 등의 협력 기회가 될 수 있다. 예를 들어, 현재 국내에 있는 화순·송도 등의 바이오클러스터에 해외 백신기업의 R&D 센터 설립을 지원하고 국내 기업과 공동 연구를 추진하는 방식 등을 고려해 볼 수 있다.

357) 정순규(2021)

358) Insight Korea(2019.12.6)

2.4 우수 R&D 인력의 확보

1) 기업의 전략

프리미엄 백신의 개발에는 초기 연구자들의 역할이 중요했다. 이들은 주로 질병의 원인을 찾는 과정에서 병원균을 발견하거나, 질병에 대한 면역을 생성하기 위한 기술들을 개발하는 역할을 했다.

프리베나 개발에는 미국 로체스터 대학의 데이비드 스미스와 동료들의 연구가 초석이 되었고, 이들의 연구 성과가 결국 폐렴구균 접합백신의 개발로 이어졌다. 조스타박스의 개발은 일본의 미치아키 다카하시의 연구가 결정적이었다. 그와 BIKEN에서 만든 Oka-V를 시초로 대상포진 백신들이 개발되었다.

자궁경부암 백신의 개발에는 하랄트 추어 하우젠의 HPV에 관한 연구가 백신 개발에 아이디어를 제공했고, 프랭켈-콘렛의 VLP에 관한 연구는 백신 개발의 주요 실마리를 제공했다. 로타바이러스 백신 연구의 시작도 호주의 루스 비숍이 EM을 통해 로타바이러스를 개발한 것에서 시작이 되었다고 볼 수 있다.

기업 측면에서도 프리미엄 백신의 개발에는 우수한 R&D 인력 확보가 중요했다. 특히 MSD의 프리미엄 백신 개발의 성공은 우수한 연구 인력을 보유하는 것이 백신 기업들에 얼마나 중요한지를 보여주는 좋은 사례이다. MSD의 백신 누반스와 조스타박스 개발에는 초기 백신 연구에 중요한 역할을 했던 모리스 힐만과 유진 B. 뷰낙이 있었다. 이들의 백신 개발 경험과 연구 성과들이 결국 MSD의 수많은 백신 개발의 주춧돌이 되었다. 자궁경부암 백신인 가다실의 개발 과정에서는 캐서린 안센과 로렌 슐츠의 역할이 컸다. 이 두 명의 과학자는 캡시드 단백질 연구를 통해 백신 플랫폼을 개발에 성공했다. 지금도 MSD는 글로벌 제약사 중 R&D 투자 비율이 매우 높다는 점을 생각해보면, R&D 인력에 대한 투자가 결국에는 사업적 성공의 핵심이라는 사실을 알 수 있다.

국내 기업 입장에서는 고급 R&D 인력의 확보가 쉽지는 않다. 이를 해결하기 위해서는 국내외 대학과 연구소의 전문가들과의 브레인 풀을 구성하여 기초, 응용, 상업화 과정에서 협력 관계를 구축하는 방안이 필요하다. 국내 백신 분야의 산학 협력과 관련 생태계가 구축되어 학계와 산업계가 유기적으로 지식 교류를 해야 한다. 이런 협력을 시작하기 위해서는 기업의 투자와 노력이 필요하며, 정부가 주도적으로 중재자 역할을 할 필요도 있다.

2) 정부의 역할

백신 분야의 최고급 기초 연구 인력의 확보는 새로운 백신 개발에 30년에 가까운 시간이 소요된다는 점을 고려해 보면 국내 기업이 개별적으로 하는 것보다는 정부와의 협력이 필요하다. 프리미엄 백신의 개발 과정에서도 독일의 DKFZ 이나 일본의 BIKEN과 같은 정부 또는 대학 중심의 바이러스 등 기초 연구기관 설립과 투자가 필요했다. 미국은 NIH에 우수한 연구 인력들을 확보하고 있고, 이들이 페렴구균 백신이나 자궁경부암 백신 개발 과정에서 중요한 역할을 했다. 백신 연구와 관련된 국립 연구기관의 인력 확충과 지원을 해야 하고, 이곳을 중심으로 R&D 인력이 산업 전반으로 흘러가는 역할을 할 수 있어 한다. 현재 국내에서는 한국바이러스기초연구소의 신변종 바이러스 연구센터와 바이러스 면역 연구센터가 바이러스와 면역 등에 대한 기초 연구를 하고 있다. 국내 백신 분야의 R&D 인력 확보를 위해서는 이들 기관에 대한 지속적이고 안정적인 지원과 핵심 인력 확보를 위한 투자가 있어야 한다.

우수 R&D 인력의 확보를 위해서는 해외 인력을 활용하는 것도 중요하다. 과학기술정책연구원은 해외 전문인력을 활용한 한국의 제약바이오 산업의 글로벌 지식 네트워크 구축의 전략을 국내 유입형, 해외 진출형, 교량형으로 구분한 바 있다.³⁵⁹⁾

〈그림 5-3〉 글로벌 지식 네트워크의 유형



출처: 김형주(2010)

이 중에서 교량형은 해외 전문인력들과 교류를 통한 비공식적 정보 채널의 구축, 연구 결과의 License-out, 연구자금 및 벤처 자금의 국내 유치 등이 가능하고, 정부에서는 가장 빠르게 기업들을 지원할 수 있는 유형이다. 한국보건산업진흥원도 미국 지사를 통해 R&D 인적 교류를 지원하고 있고, GPKOL 네트워크를 통해 기업을 지원하고 있으나 기업의 수요를 충족시키기에는 매우 부족하다. 해외 R&D 인력들과의 네트워크 강화를 위해서 정부의 추가적인 지원 확대가 있어야 한다.

359) 김형주(2010)

2.5 글로벌 임상 역량 확보 지원

1) 기업의 전략

임상시험의 대상과 범위, 피험자의 모집, 균주의 선정, 용량과 투여 방법 등의 임상시험 설계는 백신 개발전략의 핵심적인 요소이다. 임상시험 전략에서 중요한 부분은 접종 대상의 연령이다. 대부분의 프리미엄 백신은 특정 연령을 대상으로 임상을 시작했다. 소아용, 청소년층, 고령층 등 백신의 빠른 허가를 위한 적절한 대상을 결정하고 향후 접종 대상을 어떻게 확대해 나갈 것인가도 고려했다. 그리고 백신은 안전성이 매우 중요하기 때문에 충분한 수의 임상시험이 진행되어야 하며 임상 참여자 수의 결정도 중요한 전략이 된다.

임상시험 지역 선정도 중요하다. 프리미엄 백신의 성공을 위해서는 글로벌 임상시험이 필요한데, 특히 미국 FDA의 허가를 위한 미국 내 임상이 필수적이다. 필요에 따라서는 유럽, 아시아, 아프리카 지역에서의 임상시험도 있어야 했다. 다국가 임상시험을 어디에서 어떻게 진행할지, 현지 피험자를 어떻게 모집할 것인가 등도 백신을 개발하는 기업의 임상시험 전략의 중요한 부분이다.

2) 정부의 역할

글로벌 임상 경험과 역량이 상대적으로 부족한 국내 기업들은 대규모 임상시험을 위해서 글로벌 임상시험 네트워크를 활용할 필요성이 있다.³⁶⁰⁾ 2000년 중반부터 추진된 미국의 CCTI, 영국의 UKCRC, 유럽의 LS RIs와 같은 임상시험 역량 강화를 위해 구축된 임상시험 네트워크와 협력해야 한다. 국내 임상시험산업 육성을 담당하는 국가임상시험지원재단을 중심으로, 국내 기업과 CRO들이 해외 임상시험 네트워크들과 협력할 수 있게 지원해야 한다.

규제 기관의 역할도 중요하다. 다수의 프리미엄 백신들은 기존에 없던 새로운 것들이므로, 백신 임상시험에는 많은 어려움이 존재한다. 예를 들어, 자궁경부암 백신 개발에서 임상 종결점 설정이 임상 2상까지 이루어지지 않았다. 이에 FDA는 2001년 11월 VRBPAC 미팅을 통해 이를 확인해 주었고, 이후 임상 3상이 진행될 수 있었다. 규제 기관과 기업의 협력도 강화되어야 한다.

360) 임현자(2022)

2.6 글로벌 네트워크 구축

1) 기업의 전략

프리미엄 백신 개발 기업인 GSK, MSD, Pfizer는 다국적 기업이라는 장점을 활용하여 글로벌 네트워크를 구축하고 이를 적극적으로 활용하고 있다. 진출하고자 하는 지역의 시장 정보를 수집하고, 제품의 유통을 담당할 기업을 찾고, 정부와의 협상을 통해 백신을 공급했다. 여러 국가에서 진행 중인 백신 개발과 관련한 연구에 참여하여 정보를 얻고, 필요시에는 기업이나 제품을 인수하기도 했다.

국내 백신 기업을 포함한 제약기업들은 대부분 글로벌 네트워크가 상대적으로 부족하다. 이런 상황을 극복하기 위해서는 해외 기업들과의 공동 연구 진행, 조인트 벤처 설립, 국제 협력 프로젝트 참여, 글로벌 기구에서의 주도적 활동 등이 가능할 것이다. 해외 기업들과의 공동 연구는 SK바이오사이언스와 사노피 파스퇴르가 공동으로 개발하고 있는 차세대 폐렴구균 백신의 좋은 예이다. 글로벌 시장을 목표로 개발과 판매에 대해 상호 협력하면서 해외 기업의 네트워크를 활용할 수 있다. 국내 백신기업의 해외 기업과의 조인트벤처 설립의 예는 유바이로직스와 미국 POP Biotech과의 협력이 있다.³⁶¹⁾ 양사는 유바이로직스의 플랫폼 기술인 EuMT(면역증강제) 기술과 POP Biotech의 SNAP 플랫폼(항원전달) 기술을 접목하여 더 안전하고 효과적인 프리미엄 백신 개발 및 선진시장 진출을 목적으로 하고 있다.

백신 개발과 공급은 예전부터 국제 보건의 중요한 이슈였고, 새로운 백신 개발을 목표로 많은 국제 기구들과 보건 재단 등이 협력하고 있다. 국제 기구로는 WHO, CEPI(Coalition for Epidemic Preparedness Innovations), GAVI(Global Alliance for Vaccines and Immunization), IAVI 등이 있고, 보건 재단으로는 웰컴트러스트, 게이츠 재단, 록펠러 재단 등이 있다. 이들은 백신 개발과 공급을 위해 여러 가지 프로젝트를 추진하고 있는데, 국내 백신 기업들이 작은 규모라도 이들 프로젝트에 참여하면서 글로벌 네트워크를 구축하는 게 필요하다. 이런 프로젝트의 참여가 대부분 기부 형태로 이루어지므로 정부가 어느 정도 지원한다면 기업들의 참여를 활성화할 수 있을 것이다. 예를 들어, AIDS 백신 개발을 위한 기구인 IAVI에는 덴마크, 네덜란드, 미국, EU, 일본, 인도 정부가 참여하여 협력 중이다.³⁶²⁾

361) MEDIGATE(2018.12.12.)

362) 정순규(2021b)

2) 정부의 역할

프리미엄 백신을 포함해서 백신은 한 국가에서만 개발되기 어렵다. 가장 큰 이유는 글로벌 임상시험이 필요하기 때문이고, 이후 허가를 받더라도 해외에 백신을 공급하기 위해서는 정부와 국제기구들과의 네트워크가 필요하기 때문이다. 이 두 가지 필요는 국내 기업이 백신을 개발할 때 겪게 되는 가장 큰 어려움이다. 따라서 정부를 중심으로 하는 백신 글로벌 네트워크 강화가 필요하다. 글로벌 네트워크는 크게 해외 정부와의 G2G 협력과 국제기구와의 협력 관계 구축으로 나눌 수 있다.

해외 정부와의 백신 분야 G2G의 대표적인 예는 2021년에 있었던 한-미 정상회담에서의 포괄적 백신 협력이다. 미국이 가진 백신 기술과 원부자재 공급 능력과 한국의 제조 생산 역량을 연결하는 이 협력은 팬데믹 극복과 백신 허브화 추진에 중요한 역할을 했다. COVID-19 이후 해외 여러 정부는 백신 개발과 산업 육성에 관심이 있다. 특히 감염병과 백신 R&D는 국제적인 공조가 중요하기 때문에 공동 R&D 추진하는 것도 고려해 볼 수 있다.

백신의 임상과 규제 조화도 정부 간 협력의 과제가 될 수 있다. 국내에서 개발되고 있는 백신의 해외 임상이 필요할 경우, 우선 공급 계약을 통해 지원을 받을 수도 있다. 또한 새로운 백신의 인허가 절차나 규제 정보에 대해서 다른 나라의 규제 기관과의 협력을 통해 조화를 이룰 경우, 앞으로 있을 현지 인허가 과정이 효율적일 수 있다. 예를 들어 현재는 자진 철회되었지만 인도네시아에서 임상시험이 진행되면서 정부와 사전 공급 계약을 했던 제백신의 사례를 참조할 필요가 있다. 그리고 규제적인 측면에서의 규제 조화와 인허가 간소화 등도 중요하다. 예를 들어, 2016년에 한국의 식약처는 우리나라 백신이 UN에 납품될 때 WHO GMP 현장실사를 면제받는 업무 협약을 체결한 바 있는데, 이러한 정부 간 규제 협력도 필요하다.

정부의 백신 분야 다자협력 추진도 강화해야 한다. 글로벌 협력에서 가장 중요한 기구인 WHO와 긴밀한 관계 유지가 필요하며, WHO의 바이오 인력 양성 허브 지정은 긍정적인 계기가 될 것으로 보인다. 우리나라는 CEPI에도 2020년 가입하였는데, 이 기구에서의 적극적인 활동을 통해 국제 사회에 공평한 백신의 공급에 관심을 가지고 영향력을 높여야 한다. GAVI와 같은 국제 연합이나 게이트스 재단, 웰컴트러스트와 같은 보건 재단과도 협력하면서 글로벌 백신 개발과 공급에 관심을 가져야 한다. 이러한 활동을 통해서 글로벌 백신 시장에 대한 정보 수집과 공급망에 대

한 이해가 높아질 수 있다. 그리고 감염병에 대한 대응이 필요할 경우나 백신 공급에 어려움이 있을 때 원활한 영향력을 발휘할 수 있을 것이다.

정부는 2021년 10월 ADB와 글로벌 백신 허브 구축을 위한 파트너십을 체결하였다. ADB(아시아개발은행)는 아시아태평양 국가의 경제사회 개발을 지원하기 위해 설립된 국제 금융기관인데, ADB의 금융 지원 제도와 연계하여 한국 백신 기업이 개도국에 생산 공장을 구축하거나 할 때 도움을 받을 수 있다.³⁶³⁾ 이와 유사하게 AIIB(아시아인프라투자은행)과 같은 기관과도 협력이 가능할 것이다. 국제 백신 개발 및 투자에는 EBRD(유럽부흥개발은행)나 EIB(유럽투자은행)과 같은 여러 국제 은행들과 여러 국가의 국부 펀드들도 관심을 보이고 있으므로 이들과도 네트워크를 구축해 둘 필요가 있다.³⁶⁴⁾

이러한 네트워크 구축을 통해서 우리가 얻고자 하는 것은 아시아태평양 지역의 백신 개발과 생산을 주도적인 역할을 하는 것이다. 2022년 10월에는 WHO와 월드바이오서밋을 개최하게 되는데, 이런 국제 행사를 통해 아시아 국가들과 백신 분야에 대한 협력 관계를 구축하는 것이 중요하다. 필수 백신의 공동 개발, 백신 공장에 대한 투자, 임상데이터 교류 등 다양한 분야에서 협력할 수 있다. 나아가 아시아 백신파트너십과 같은 국제 PPP를 구축하고 주도한다면, 글로벌 시장에서 한국의 백신 기업과 제품의 경쟁력과 인지도 확보에 도움이 될 것이다.³⁶⁵⁾

〈그림 5-4〉 글로벌 백신 네트워크 구축 확대의 필요성



363) NEWSIS(2021.10.26.)

364) White&Case(2021.4.5.)

365) 정순규(2021b)

2.7 중장기적 지원을 통한 토대 구축

백신 개발과 정부의 지원은 장기적인 관점에서의 안정적인 지원이 필요하다. 정부의 꾸준한 지원은 위험도와 불확실성이 높은 백신시장에서 기업들이 꾸준히 새로운 백신을 개발하고 사업을 추진할 수 있는 발판이 될 수 있다. 프리미엄 백신의 개발에는 10~20년의 시간이 필요하고, 상업적인 성공을 위해서는 그 이상의 시간이 소요될 수도 있다. 따라서 정부의 장기적인 안목에서의 단계별 전략 수립과 확고한 지원 체계 마련이 중요하다.

정부가 추진 중인 K-글로벌 백신허브화는 2025년까지 세계 5위의 시장을 목표로 하고 있다. 집중적인 지원을 통해 빠르게 산업을 육성하고자 하는 정부의 의지가 잘 드러나 있다. 하지만 현실적으로 2025년까지 도달할 수 있는 목표는 백신 개발에 드는 시간이 15~20년이라는 점을 상기해 볼 때 한계가 있을 수밖에 없다. 2025년까지의 시간은 한국의 백신산업이 발전하기 위한 초석을 다지는 단기 목표가 될 것이고 이 기간에 어떻게 산업 육성 체계를 마련하느냐가 핵심이 된다.

향후 3~5년까지 정부의 단기적인 백신산업 지원의 목표는 백신의 생산력 제고, 감염병 대응 체계 마련, 핵심 백신 기술 R&D의 추진에 있을 것이다. 현재 추진하고 있는 지원사업들도 이러한 인프라 구축과 기초 연구에 초점을 맞춰져 있다. 5~10년까지의 중기적인 지원은 백신 자급화율 제고, 백신 원부자재와 장비의 국산화, 백신 전문인력 양성에 있다. 이 목표를 위해서 백신실용화기술개발사업단, 한국형 NIBRT 사업, 글로벌 백신 생산 및 R&D 클러스터 육성 등이 중요할 것이다. 마지막으로 15~20년까지의 장기적인 목표를 위한 계획과 사업 추진이 필요하다. 지원의 핵심은 항원과 첨단 백신 제조기술 등 기초 연구에 대한 투자가 될 것이다. 그리고 글로벌 임상시험 네트워크 구축, 백신 개발을 위한 규제과학 연구 등이 있어야 한다. 이러한 지원들이 상호 연계되고 민간에서 투자하여 산업이 발전할 수 있는 생태계를 정부가 중심이 되어 구축해 나가야 한다.

이를 위해서는 백신을 포함한 감염병에 대응할 수 있는 통합적 거버넌스 구축이 필요할 수도 있다. 주기적으로 새로운 감염병이 나타나고 있으므로, 긴급한 상황에서 빠른 백신 개발 및 생산 체계 구축, 장기적 시각에서의 산업 육성 지원이 함께 이루어져야 한다. 따라서 전문성을 가지고 포괄적인 민관협력을 추진할 수 있는 기관 설립이 필요하고, 이 기관이 중심이 되어 중장기적 사업들을 추진해야 한다.

〈그림 5-5〉 장기적인 백신 개발 지원사업의 추진 체계(안)



한국은 프리미엄 백신의 개발의 후발 주자이기 때문에, 정부의 백신 지원 전략 수립에 대한 추가적인 해외 사례 연구도 필요하다. 예를 들어, 호주는 백신 GVC에서 백신의 임상시험이 활발하고 백신의 제조에도 강점이 있어 한국과 유사한 위치에 있다. 호주는 프리미엄 백신인 자궁경부암 백신 개발에 있어서 중요한 역할을 했다. 퀸즈대학의 이안 프레이저의 연구가 국영 백신기업이었던 CSL로 기술이전되면서 VLP 백신이 본격적으로 개발되었다. 호주 정부는 자궁경부암 개발에 적극적으로 지원을 하였으며, 자궁경부암 백신의 임상도 호주에 진행되었다. 그리고 세계에서 가장 먼저 시판 허가를 냈고, 가장 먼저 자궁경부암 백신을 NIP에 포함해 보급하였다. 이후 CSL은 민영화된 이후 여러 차례의 M&A를 통해 글로벌 백신기업으로 성장했다. 호주 자궁경부암 지원은 정부가 백신의 개발과 임상, 허가, 공급에 적극적으로 지원한 좋은 예라 하겠다. 자세한 사례 연구를 통해 대학과 국영기업의 협력, 기술이전 및 M&A 환경, 임상 및 허가 지원, NIP 프로그램 도입 등에 대한 검토가 필요하다. 특히, 한국의 프리미엄 백신인 스카이조스터가 국내 NIP에 여전히 포함되지 못하고 있다는 점도 다시 한번 상기해 볼 필요가 있다.

필수 백신 중심의 제조 강국으로 거듭나고 있는 인도도 좋은 사례가 된다. Serum Institute of India(SII)가 인도 정부의 지원을 통해 자국산 폐렴구균 백신인 뉴모실(Pneumosil)을 개발했고, 로타바이러스 백신인 로타실(Rotasiil), 로타박(Rotavac) 개발에도 성공했다. 상업적인 성공 여부를 떠나서 인도는 이러한 백신들을 개발할 수 있는 역량이 있고, 자국의 대량 백신 생산 인프라를 활용한 국제기구를 통한 저개발국가로의 공급 전략을 추진하고 있으므로 참조할 만하다.

〈표 5-1〉 백신산업 육성을 위한 전략과 과제

| | 플랫폼 기술의 확보 | 최고 수준의 제조 역량 | 백신 클러스터 구축 | 우수 R&D 인력 확보 | 글로벌 임상역량 확보 | 글로벌 네트워크 구축 |
|--|--|--|--|--|---|--|
| 기업 전략 | <ul style="list-style-type: none"> - 초기 연구 투자를 통한 초기 플랫폼 확보 - 확보된 기술이 장기적이고 지속적으로 개발할 수 있도록 투자 - 국내 기업들의 공동연구 및 협력 확대를 플랫폼 기술 확보 필요 | <ul style="list-style-type: none"> - 미국과 유럽의 첨단 제조시설 확보 - 프리미엄 백신 생산을 위한 GMP 시설 확보 - 백신 생산 증대를 위해 지속적인 제조시설 업그레이드 및 확대 - 국내 백신 기업의 GMP 관리 수준 향상 필요 | <ul style="list-style-type: none"> - 백신 제조시설 R&D 센터 등을 유기적으로 연결하여 운영 - 지역별 거점을 두고 주변국으로 백신 공급 - 국내 백신 등 바이오의약품 제조를 위한 바이오 클러스터 활용 방안 필요 | <ul style="list-style-type: none"> - 대학과 정부 연구기관으로부터 우수한 R&D 인력을 확보 - 핵심 백신 R&D 인력 유치를 위한 투자 지속 - 국내 기업들의 고급 R&D 인력 확보를 위한 전문가 브레인 풀 구성과 협력관계 구축 필요 | <ul style="list-style-type: none"> - 효율적 임상시험 진행을 위한 임상 설계의 중요성 인식 - 접종 연령, 임상 국가, 임상 참가자 수 등 빠른 임상과 허가를 위한 전략 마련 | <ul style="list-style-type: none"> - 글로벌 네트워크 활용한 정보 수집, 유통망 확보, 정부 협상 등 진행 - 국내 기업의 해외 기업과의 공동 연구 필요 - 국내 기업의 국제기구와 재단과의 협력 필요 |
| 정부 지원 | <ul style="list-style-type: none"> - 다양함 백신 플랫폼에 대한 정부 R&D 투자가 필요 - 새로 개발된 첨단 플랫폼 기술 확보를 위한 정부 투자가 필요 | <ul style="list-style-type: none"> - 바이오의약품 제조인력 교육을 위한 K-NIBRT 사업 성공적 추진 - 백신 제조 기술 혁신을 위한 정부의 투자 및 민관협력 확대 필요 - 국내 기업의 미국과 유럽 GMP 인증 획득을 위한 지원 필요 | <ul style="list-style-type: none"> - 해외 백신·제약바이오·원부자재 기업의 국내 유치를 위한 정부의 지원 필요 - 해외 백신 기업의 R&D 센터를 국내에 설립할 수 있도록 하는 유인책 검토 필요 | <ul style="list-style-type: none"> - 한국 바이러스기초연구소에 대한 지속적이고 안정적인 투자 - 해외 우수 R&D 인력 확보를 위한 교량형 글로벌 지식 네트워크 구축과 지원 필요 | <ul style="list-style-type: none"> - 글로벌 임상시험 수행을 위한 지원 필요 - 해외 임상시험 네트워크와의 협력 지원 - 백신 임상시험 진행을 위해 기업과 규제 기관과의 원활한 협력 관계 구축 필요 | <ul style="list-style-type: none"> - 주요국과의 정부간 백신 협력 강화 추진 - 백신의 임상과 규제 조화를 위한 G2G 추진 - WHO, CEPI, GAVI 등 다자협력 기구와의 긴밀한 관계 유지 |
| <ul style="list-style-type: none"> - 백신 분야에 대한 중장기적 지원 체계 마련, 산업 육성을 위한 세부적인 전략 마련 필요 | | | | | | |

3. 연구의 한계와 후속 연구

본 연구에서는 9가지 프리미엄 백신의 개발 과정과 특성, 전략 등을 분석했다. 백신 개발의 초기 단계부터 현재의 시장 현황까지 살펴보면서, 국내 백신 기업들에게 시사점을 주고 정부의 지원 방향은 어떤 것이 있을지 찾아보았다.

그러나 본 연구에는 몇 가지 한계가 있다. 그중 하나는 2000년 이전에 개발된 백신들에 대한 정보가 부족했다는 점이다. 학술자료나 인터넷 자료를 찾았지만, 인터넷 보급이 본격적으로 이루어지기 전의 자료라 접근이 어려웠다. 언론 보도 등을 통해서도 자료를 얻었지만, 인터넷 뉴스보다는 인쇄물이 중심이었던 시절의 자료를 찾기가 쉽지 않았다. 두 번째는 상세한 기업 자료를 얻을 수가 없었다. 예를 들어 백신의 제조 관련이나 개발 과정에서의 상세한 사건, 추진 전략의 배경의 정보는 얻기 어려웠다. 그러한 자료는 심층 인터뷰 등을 통해서 정보를 얻을 수도 있을 테지만, 프리미엄 백신 개발 기업들이 외국의 기업이기 때문에 불가능했다. 특히 백신 제조시설에 대한 정보와 생산 단계에 대한 정보가 부족했다. 마지막으로, 9가지 백신 사례를 분석하면서 공통적인 특성을 찾았으나 백신의 특성이 다양하고 개발 과정도 상이한 부분이 많아 공통분모를 도출하기가 쉽지 않았다. 따라서 개별 백신 개발 과정의 특성을 찾아 일반화하고 시사점을 도출한 부분들이 있었다.

이러한 점에서 1, 2개의 백신에 대한 보다 심층적인 조사와 분석이 필요할 것이다. 백신 개발에 직접 참여한 기업 담당자나 연구원들의 인터뷰나 토론회 등이 있을 수 있다. 특히 개발 과정에서 어려웠던 부분과 개발 성공의 핵심 요인이 어떤 것인지를 후속 연구를 통해 얻을 수 있다. 그리고 국내 백신산업의 육성을 위한 구체적인 육성 방안 마련을 위한 정책연구도 필요하다. 백신 개발의 단계별 전문가들의 의견을 모아서 정책 제언을 할 수 있다. 국내 백신산업에 종사하고 있는 사람들을 대상으로 하는 설문조사를 통해 향후 애로사항과 정책 지원의 필요성을 파악할 수도 있을 것이다. 이러한 과정에서 민관이 협력할 수 있는 방안들을 도출할 수 있다고 본다.

마지막으로 백신의 개발과 사용이 국제보건에 미치는 영향이 크기 때문에, 한국의 백신산업 경쟁력에 대한 분석과 글로벌 GVC에서 한국의 역할에 관해서도 추가적인 연구가 있을 수도 있을 것이다.

참고문헌

- 김형주. (2010). 해외 전문 인력을 활용한 한국 바이오 및 제약산업의 글로벌 지식 네트워크 구축 방안. 과학기술정책연구원 정책연구 2010-13.
- 비피기술거래 비피제이기술거래. (2022). 국내외 백신산업 분석보고서.
- 송준영. (2014). 페렴구균백신, *J Korean Med Assoc*, 2014 September; 57(9): 780-788.
- 식품의약품안전처. (2021). 2021년 상반기 백신 산업 최신 동향집.
- 이상원. (2021). 코로나 19 백신개발 기술혁신과정의 특징과 시사점, 바이오경제연구 제4권 제1호.
- 이석구. (2019). 어린이 로타바이러스 예방접종률과 관련 요인, 한국모자보건학회지 제23권 제3호:175-184.
- 임현자. (2022). 팬데믹 대응을 위한 신속 백신 임상시험 전략, 한국보건산업진흥원 KHIDI Brief vol.359.
- 전방욱. (2021). mRNA 혁명, 세계를 구한 백신.
- 전승민. (2022). 알기 쉬운 백신 이야기.
- 정순규. (2018). 벨기에(Belgium)·덴마크(Denmark) 제약시장 진출정보, 한국보건산업진흥원, KHIDI Brief vol. 266.
- 정순규. (2021). 국내 원료의약품 산업 현황 및 지원정책 연구.
- 정순규. (2021b). 제약산업 민관협력파트너십(PPP) 사례 연구.
- 정현주. (2016). 로타바이러스 감염증의 이해, 질병관리본부 의학연구정보센터.
- 지식산업정보원. (2022). 차세대 백신 및 혁신신약 개발 플랫폼 기술과 R&D 동향 분석.
- 질병관리청. (2022). 2022년도 예산 및 기금운용계획 사업설명자료.
- 통계청. (2021). 2020년 사망원인통계결과.
- 특허청. (2009). 제약분야의 에버그린 특허전략과 분쟁 사례 연구.
- 한국보건산업진흥원. (2022). 2021 보건의료 R&D 우수성과 사례집.
- 한국보건산업진흥원. (2022.a) 백신산업 수출입체계 정립방안 연구 보고서.
- 한국보건산업진흥원. (2022.9). 해외 코로나19 백신 수급 현황 및 백신 협력수요 조사 보고서.
- 한국과학기술기획평가원. (2021). 백신 플랫폼 기술(Vaccine Platform Technologies).

- 한국산업기술평가관리원. (2017). 미국 정부의 바이오의약 지원 정책.
- Airfinity. (2022). COVID-19 Vaccine Revenue Forecast 2022.
- Aliabadi. (2019). Global impact of rotavirus vaccine introduction on rotavirus hospitalisations among children under 5years of age, 2008-16: findings from the Global Rotavirus Surveillance Network, *Lancet Glob Health*, 7:e893-903.
- Anne A. (1997). Live Attenuated Varicella Vaccine, *Int J Infect Dis*, 1:130-134.
- Arvin. (1996). Varicella-Zoster Virus, *Clinical Microbiology Reviews*, July, 361-381.
- Ayman Chit. (2013). Toward more specific and transparent research and development costs: The case of seasonal influenza vaccines.
- Bernstein. (2006). Live Attenuated Human Rotavirus, Rotarix, *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*.
- Bornstein. (2010). The HPV vaccine market: Cervarix competes with Gardasil, *Therapy*, 7(1), 71-75.
- Brisson. (2000). Modelling the impact of immunization on the epidemiology of varicella zoster virus, *Epidemiol Infect*, 125(3):651-669.
- Carcamo-Calvo. (2021). The Rotavirus Vaccine Landscape, an Update.
- CDC. (2018). Prevention of varicella: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 1996;45(RR-11):1-36.
- Chen. (2019). Effect and cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination: a global modelling analysis. *The Lancet Global Health*, 7(1), 58-67.
- Chi H. Wong. (2018). Estimation of clinical trial success rates and related parameter.
- CSL Annual Report. (2007). Hightlight from the 2006-2007.
- Curren. (2022). Meta-Regression of Herpes Zoster Incidence Worldwide. *Infec Dis Ther*, 11:389-403.
- Davis. (2011). Failure-to-success ratio, transition probabilities and phase

- lengths for prophylactic vaccines versus other pharmaceuticals in the development pipeline. *Vaccine*, 29(51), 9414-9416.
- Data Intelligence. (2021). Global Shingles Vaccines Market 2022-2029.
- Deng. (2018). Advances and challenges in enveloped virus-like particle (VLP)-based vaccines, *J Immunol Sci*. 2(2):36-41.
- Drolet. (2019). Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis.
- Esteves. (2018). Pfizer & Wyeth: Acquiring to survive, rather than to grow, School of Business and Economics, Repositorio Universidade Nova.
- Flanders. (2017). Flanders Investment & Trade.
- Freer. (2018). Varicella-zoster virus infection: natural history, clinical manifestations, immunity and current and future vaccination strategies. *New Microbiologica*, 41, 2, 95-105.
- Glass. (2021). The Rotavirus Vaccine Story: From Discovery to the Eventual Control of Rotavirus Disease. *The Journal of Infectious Disease*, 224(S4):S331-42.
- Heather L Platt. (2020). A phase II trial of safety tolerability and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, compared with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants. *Pediatr Infect Dis J*, 2020 Aug;39(8):763-770.
- Hope-Simpson. (1965). The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. *Proc R Soc Med*, 58:9-20.
- Jahn. (2020). Public-private knowledge transfer and access to medicines: a systematic review and qualitative study of perceptions and roles of scientists involved in HPV vaccine research, *Global Health* 16, 22.
- Jamie D. Croxtall. (2009). Pneumococcal polysaccharide protein D-conjugate vaccine (Synflorix; PHiD-CV).
- Jan Dui. (2008). Case Study Methodology in Business Research.
- Jansen. (2010). "The path to developing a cervical cancer vaccine", *Human*

Vaccines. 6(10): 777-779.

Joanna Gosciansk. (2021). Nanoscience versus viruses: the SARS-CoV-2 case.

Keating. (2016). Shingles (Herpes Zoster) Vaccine (Zostavax): A Review in the Prevention of Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia. *BioDrugs*, 30:243-254.

Kuby 번역학(8판). 범문에듀케이션.

Fraenkel-Conrat. (1955). Recent advances in vaccine technologies, The Veterinary Clinics of North America. *Small Anim. Pract*, 48:231.

Grabenstein. (2021). A century of pneumococcal vaccination research in human. *Clin Microbiol infect*, 18, 5-24.

Gershon. (2015). Varicella zoster virus infection. *Nat Rev Dis Primers*, 1:15016. .

Glenn E. Ulyot. (2000). The metamorphosis of Smith-Kline & French Laboratories to SmithKline Beecham: 1925-1998.

Grimes. (2006) HPV Vaccine Development. *Biochemistry and Molecular Biology Education*, vol. 34, 2:148-154.

Gruppung. (2017). Immunogenicity and safety of the HZ/su adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in adults previously vaccinated with a live-attenuated herpes zoster vaccine, *J Infect Dis*, 216:1343-1351.

GSK. (2022). GSK Annual Report 2021.

ITIF. (2019.3). The Bayh-Dole Act's Vital Importance to the U.S. Life-Sciences Innovation System.

Leroux-Roels. (2012). A phase 1/2 clinical trial evaluating safety and immunogenicity of a varicella zoster glycoprotein subunit vaccine candidate in young and older adults. *J Infect Dis*, 206:1280-1290.

Lehtinen. (2012). Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol*, 13(1):89-99.

MarketAndMarkets. (2021.12). Vaccines Market Global Forecast to 2026.

- McCutcheon. (1993). Conducting case study research in operation management. *Journal of Operations Management*, 11 (3), 239-256.
- MSDK. (2022). MSD Annual Report 2021.
- MTPConnect. (2021). MTPConnect REDI Initiative Skills Gap Analysis, Second Report.
- Morgan A. Monslow. (2020). Immunogenicity generated by mRNA vaccine encoding VZV gE antigen is comparable to adjuvanted subunit vaccine and better than live attenuated vaccine in nonhuman primates. *Vaccine*, vol 38, 36, 5793- 5802.
- Morrison. (2015). Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. *Clin Infect Dis*, 60(6):900-9.
- MSD. (2021). Annual Report 2020-2021 .
- Nicolas Lecrenier. (2020). Ten years of experience with the pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D-conjugate vaccine (*Synflorix*) in children.
- OECD. (2021.2) OECD Policy Responses to Coronavirus (COVID-19) Using trade to fight COVID-19: Manufacturing and distributing vaccines.
- O'Ryan. (2017). Rotavirus Vaccines: a story of success with challenges ahead, *F1000 Faculty Rev*, 6:1517.
- Oorschot. (2021). A systematic literature review of herpes zoster incidence worldwide. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, vol 17, 6, 1714-1732.
- Oxford. (2020). Vaccines from the Spanish Influenza as a firm foundation for new developments. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, vol 16, 9, 2051-2055.
- Plotkin. (2017). The complexity and cost of vaccine manufacturing - An overview. *Vaccine*, 35, 4064-4071.
- Pronker. (2013). Risk in vaccine research and development quantified. *PloS one*, 8(3), e57755.
- R. Rupp. (2019). A dose ranging study of 2 different formulations of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV15) in healthy infants.

- Rochester Review. (2006). A Cancer Vaccine is Born, Spring Vol. 68, No.3
- Ruth Harbecke. (2021). Herpes Zoster Vaccines. *The Journal of Infectious Diseases*, vol 224, 4, p S2S9-S442.
- Sanofi. (2022). Sanofi Annual Report 2021.
- Schmader. (2012). Persistence of the efficacy of zoster vaccine in the Shingles Prevention Study and the Short-Term Persistence Substudy. *Clin Infect Dis*, 55(10):1032-8.
- Shalini Desai. (2010). Update on the Use of Conjugate Pneumococcal Vaccines in Childhood. *Can Commun Dis Rep*, 23; 36.
- Stake RE. (1995). The art of case study research, London: Sage Publicatrions Ltd.
- Steven Paul. (2010) How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenges. *Nat Rev Drug Discov.*, 9: 203-214.
- Stuart. (2002). Effective case research in operations management: A process perspective. *Journal of Operations Management*, 20 (5), 419-433.
- Tariq. (2022). Virus-Like Particles: Revolutionary Platforms for Developing Vaccines Against Emerging Infrectious Diseases. *Front. Microbiol*, 12:790121.
- The Business Research Company. (2021). Vaccines Global Market Opportunities And Strategies To 2030: COVID-19 Impact And Recovery.
- Tillieux. (2008). Complete DNA Sequences of Two Oka Strain Varicella-Zoster Virus Genomes. *Journal of Virology*, 82, 2:11023-11044.
- Troeger. (2018). Rotavirus Vaccination and the Global Burden of Rotavirus Diarrhea Among Children.
- United States Securites and Exchange Commission. (2008.3.7.) AVANT IMMUNOTHERAPEUTICS, INC.
- Yin. (2003). Case Study Research: Desing and methods, Sage Publications, Thousand Oaks, California.

- Ward. (1994). Protection against rotavirus disease after natural rotavirus infection, US Rotavirus Vaccine Efficacy Group. *J Infect Dis*, 169:900-9004.
- Ward. (2005). Rotavirus vaccines: is the second time the charm?. *Curr Opin Investig Drugs*, 6(8):798-803.
- Warren-Gash. (2017). Varicella and herpes zoster vaccine development: lessons learned. *Expert Review of Vaccines*, 16, 12:1191-1201.
- Watson. (1993). A brief history of the pneumococcus in biomedical research: a panoply of scientific discovery. *Clin Infect Dis*, 17:913-924.
- WHO. (2016). Meeting Report: Technical Definitions for Shortages and Stockouts of Medicines and Vaccines.
- WHO. (2017). Weekly epidemiological record, No 19, 92, 241-268.
- WHO. (2020.12). Global Vaccine Market Report.
- WHO. (2021.11). Pneumonia Fact sheets.
- WIPO. (2012). Patent Landscape Report on Vaccines for Selected Infectious Diseases.
- Wistar Institute. (2021). Celebrating 15 Years of Protecting Children's Health Worldwide.
- Wutzler. (2017). Varicella vaccination - the global experience. *Expert Rev Vaccines*, 16(8):833-843.

☞ 보도자료

- 뉴스웨이. (2022.6.14.). 수입 의존하는 자궁경부암 백신 가격 인상...국산화 언제쯤.
- 대한민국 정책브리핑. (2021.12.1.). 글로벌 백신허브화.
- 데일리팜. (2022.3.5.). [블록버스터 훑어보기]다가백신 끝판왕? 프리베나13... 프리베나20'으로 세대교체 시작.
- 데일리팜. (2022.3.11.). 접종비 60만원 HPV백신 가다실9 무상접종 '청신호'.

- 데일리팝. (2022.3.14.). 코로나 여파 프리미엄 백신시장 '뚝'...자궁경부암 상승.
- 메디파나. (2020.1.15.). 유바이오로지스, 美POP Biotech과 조인트벤처 설립.
- 메디파나. (2020.3.12.). SK바이오사이언스, 스카이조스터 판매량 100만도즈 돌파.
- 메디팜스투데이. (2019.9.27.). GC녹십자 'CRV-101', 안전성 성과.
- 메디컬타임즈. (2009.4.13.). 폐구균 예방 백신 '프리베나 13' FDA 승인 신청.
- 메디컬타임즈. (2021.9.9.). 싱그릭스 가세 대상포진 '3파전'...현장은 관망세.
- 메디컬타임즈. (2021.9.23.). 대상포진백신 '싱그릭스' 하루...개원가 흔들까 관심.
- 아시아경제. (2022.8.2.). 삼성바이오로지스, mRNA 백신 원료의약품 시생산 성공.
- 약업신문. (2015.6.16.). 제약업 투자 경쟁력, 美·英·스위스·아일랜드 順.
- 약업신문. (2021.7.22.). 화이자바이오엔테크 코로나 백신 阿 공급 협약.
- 약업신문. (2021.10.22.). 美 CDC, 화이자 '프리베나 20' 통상 접종 권고.
- 업다운뉴스. (2021.12.14.). 식약처, 국내 생산 모더나 코로나19 백신 허가.
- 연합뉴스. (1992.1.21.). [보건] A형간염백신 세계최초 개발.
- 연합뉴스. (2021.12.7.). "남아공 바이오백, 내년 초부터 화이자 백신 생산".
- 의약뉴스. (2022.6.1.). GSK, 백신 사업 강화 위해 美 어피니백스 인수.
- 의학신문. (2020.9.9.). 아동 급성중이염, 신플로릭스로 억제 가능.
- 의학신문. (2021.6.8.). SK 페렘구균 백신, 자진 취하 후 재취득 '왜?'.
- 이데일리. (2009.4.9.). SK케미칼, 한국MSD 백신제품 유통 전담.
- 이데일리. (2017.10.20.). 대상포진·소아장염...프리미엄 백신 날개 달고 글로벌 제약사 날개짓.
- 이투데이. (2017.3.31.). 진원생명과학, '대상포진 DNA 백신' 국내 특허 등록.
- 중앙일보. (2021.11.18.). 해셋 CEPI 대표 "SK바사 백신 내년 상반기 상용화 기대".
- 청년일보. (2022.6.30.). "韓, 코로나19 백신 개발국 합류"...SK바사'GBP510', 식약처 품목허가.
- 청년 의사. (2016.1.26.). 자궁경부암 백신, 이제 9가 시대...가다실9가 국내 상륙.
- 청년 의사. (2021.7.20.). '15가'대 '20가'...페렘구균 세대교체 시작됐다.
- 청년 의사. (2022.4.2.). MSD '백스누반스', 소아 폐렴백신 시장 진출 계획 차질?.
- 청년 의사. (2022.8.31.). SK바이오사이언스, 국산 로타바이러스 백신 개발 '고배

- 최신뉴스. (2022.2.18.). 다카하시 미치아키 박사:수두 백신의 아버지.
- 한경 BIO Insight. (2022.2.24.). 아이진, 대상포진 예방백신 국내 기술이전 계약 체결.
- 한경 BIO Insight. (2022.3.25.). 화이자, 고령자용 RSV 백신 美 FDA 혁신치료제 지정 승인.
- 헬스경향. (2018.11.23.). "폐렴구균백신, 19A혈청형 예방이 핵심".
- 헬스조선. (2022.3.17.). 윤석열 정부, 수혜주는 HPV·대상포진 백신?
- AP News(2019.4.13.). Pfizer announces presentation of data from a phase 2 study of its 20-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Candidate being investigated for the prevention of invasive disease and pneumonia in adults aged 18 years and older.
- BabyNews. (2012.2.1.). 신플로릭스, 미숙아와 5세 이하 영유아도 접종.
- BioProcess International. (2019.4.23.). GSK expects normal HPV vaccine supply to resume in June.
- BioPharma. (2021.7.21.). Biovac to manufacture Pfizer COVID-19 doses in Africa.
- BioPharma. (2021.9.28.). Merck and Pfizer Wyeth settle vaccine patent dispute.
- BioPharma. (2022.2.21.). Moderna targets shingles in mRNA pipeline expansion.
- BioSpace. (2017.10.18.). Vir Biotechnology Builds Pipeline, Capabilities, and Lays Out Strategy to Address Serious Infectious Diseases.
- BioSpace. (2021.2.1.). Dynavax and CEPI Announce \$99 Million in Funding for CpG 1018 Adjuvant Manufacturing to Support the Global COVID-19 Reponse.
- BioSpectator. (2021.8.27.). 머크, 영아 폐렴구균 15가 백신 vs 프리베나 3상 "긍정적".
- BioSpectator. (2022.2.21.). GSK, RSV백신 3상 중단 '안전성 이슈'.."큰 타격".

- BioTalk. (2020.11.4.). Australian Courts apply “European Support” test to find key Wyeth’s Prevnar 13 patent invalid.
- Businesswire. (2021.2.1.). Gilead Sciences and Gritstone Announce Collaboration Utilizing Gritstone's Vaccine Platform Technology for HIV Cure.
- Businesswire. (2019.7.15.). Boehringer Ingelheim Acquires AMAL Therapeutics, Significantly Enriching Its Cancer Immunology Portfolio with Novel Cancer Vaccines Platform.
- Bionity.com. (2016.7.14.). Pfizer receives FDA approval for Prevar 13[®].
- Bloomberg. (2019.4.13.). Pfizer announces presentation of data from a phase 2 study of its 20-valent pneumococcal conjugate vaccine candidate being.
- Bloomberg. (2020.5.4.). Oragenics Acquires Noachis Terra Inc., To Develop Its TEraCoV2 NIH-Generated SARS-CoV2(COVID19) Vaccine Candidate Utilizing.
- Bloomberg. (2021.9.13.). Chinese Firm Buys Canada mRNA Vaccine Tech in \$500 Million Deal.
- BLOTER. (2022.5.12.). 국가접종 포함된 로타바이러스 백신…SK바이오사이언스 날개 다나.
- CEPI. (2022.1.19.). Bill&Melinda Gates Foundation and Wellcome pledge \$300 million to CEPI to fight COVID-19 and combat threat of future pandemics.
- Drug Discovery&Development. (2022.3.29.). 50 of 2021's best-selling pharmaceuticals.
- Drug Target Review. (2021.9.24.). Sanofi acquires Translate Bio for mRNA therapeutic development.
- DYNAVAX. (2022.1.10.). Dynavax Highlights 2022 Priorities and Announces Initiation of Phase 1 Clinical Trial for Its Shingles Vaccine Candidate.
- Fierce Pharma. (2016.10.22.). GSK exits U.S. market with its HPV vaccine Cervarix.
- Fierce Pharma. (2017.3.14.). GSK consolidates DT and TT vaccine

- production in Hungary plant, adding 100 jobs.
- Fierce Pharma. (2017.8.15.). GlaxoSmithKline opens new \$56.6M vaccines plants in Scotland.
- Fierce Pharma. (2018.8.14.). Emergent Biosolutions to acquire PaxVax and two travel vaccines in \$270M deal.
- Financial Times. (2004.12.31.). New vaccine fast-tracked into Mexico.
- Financial Times. (2022.1.5.). Pfizer and BioNTech team up to develop mRNA-based shingles vaccine.
- Florence. (2020.5.4.). Menarini Group to Acquire Stemline Therapeutics in Transaction Valued at Up to \$677 Million.
- GEN. (2008.10.2.). Rotarix Launch Results in \$10M Payment to Celldex.
- GSK. (2009.10.15.). FDA approves Cervarix, GlaxoSmithKline's cervical cancer vaccine.
- GSK. (2017.10.13.). GSK announces first approval of Shingrix in Canada.
- GSK. (2021.7.26.). Shingrix approved in the US for prevention of shingles in immunocompromised adults.
- Insight Korea. (2019.12.6.). 글로벌제약사 공장 철수 러사, 혜택만 보고 떠날 땐 '난 몰라'?
- JOC.com. (1989.6.11.). American Cyanamid to Acquire Praxis.
- Manufacturing Chemist. (2011.6.24.). New facilities at MSD's County Cork site open.
- Medical Observer. (2022.10.16.). 글로벌 백신 전쟁 속 국내 자급률 27% 불과.
- Medical Observer. (2022.5.18.). 대상포진 최초 불활화 백신 '싱그릭스'.
- Medical World News. (2015.9.23.). GSK 폐렴구균 백신 '신플로릭스', 유럽서 허가사항 변경.
- MEDIGATE. (2018.12.12.). SK바이오사이언스-사노피 파스퇴르, '폐렴구균 백신' 美입상 시작.
- MEDIGATE. (2022.5.13.). "신종플루지카 등 7개 mRNA 백신 개발로 필수접종 자급률 80% 추진"
- Medtech Insight. (1994.8.29.). AHP/Cyanamid merger.
- Micron. (2020.11.3.). Micron developing microneedle technology for

self-administration of vaccines and therapeutics.

MTN 뉴스. (2021.9.6.). [단독] '예방효과 98%' GSK 대상포진 백신 '싱그릭스' 국내 품목 허가.

M메디소비자뉴스. (2022.3.30.). 제일-종근당-유한 '코프로모션' 최강... 글로벌社 매출 '쑥쑥'.

NEWSIS. (2021.10.26.). "韓, 글로벌 백신 허브로"... 정부, ADB와 파트너십 체결.

NPS Medicinewise. (2008.12.1.) Second human papillomavirus vaccine (Cervarix) included on the National Immunisation Program.

Pfizer News. (2018.9.20.). Pfizer granted FDA Breakthrough Therapy Designation for 20-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine for the Prevention of Invasive Disease and Pneumonia in Adults Aged 18 Years and Older.

Pfizer News. (2020.5.14.). Pfizer Announces Positive Top-line Results From Phase 3 Lot Consistency Study of 20-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Pneumococcal Vaccine-Naive Adults 18 Through 49 Years of Age.

Pfizer News. (2020.12.8.). U.S. FDA Accepts for Priority Review the Biologics License Application for Pfizer's Investigational 20-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine for Adults 18 years of Age and Older.

Pfizer News. (2021.2.26.). European Medicines Agency Accepts Pfizer's Marketing Authorization Application for Its Investigational 20-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine for Adults 18 Years of Age or Older.

Pharmaceutical Business Review. (2008.9.30.). Avant Immunotherapeutics to change name to Celldex Therapeutics.

Pharmaceutical Online. (2019.12.5.). Merck To Invest \$57 Million Into NC Expansion; Adding Filling Packing Line for RotaTaq Vaccine.

Pharmaceutical Technology. (2007.11.19.). GlaxoSmithKline Vaccine Manufacturing Facility, Tuas.

Pharmaceutical Technology. (2017.8.28.). Sanofi completes acquisition

- of Protein Sciences for \$750m.
- Pharmaceutical Technology. (2009.8.10.). GSK Biologicals Manufacturing Plant.
- Pharmaceutical Technology. (2019.10.21.). Bavarian Nordic to acquire travel vaccines from GSK.
- Pharmaceutical Technology. (2021.2.4.). GSK and CureVac enter Covid-19 vaccine development collaboration.
- Pharmbiz.com. (2004.7.17.). Mexico approves GSK's vaccine for rotavirus gastroenteritis in infants.
- PharmTech. (2015.11.5.). Pfizer Transfer Vaccine Technology for Production in South Africa.
- Scrip. (1988.5.16.). Praxis Biologics NIH grant.
- REUTER. (2007.4.23.). AstraZeneca to buy MedImmune for \$15 billion.
- REUTER. (2007.5.21.). Glaxo cervical cancer shot approved in Australia.
- REUTER. (2009.2.6.). Glaxo may not launch Synflorix vaccine in U.S..
- REUTER. (2020.7.20.). GSK buys 10% of CureVac in vaccine tech deal.
- REUTER. (2020.9.17.). BioNTech buys German site from Novartis to boost vaccine output.
- REUTER. (2021.9.23.). Merck, Pfizer's Wyeth settle pneumococcal vaccine patent dispute.
- S&P Global Market Intelligence. (2021.1.20.). Gritstone, Genevant sign \$192M deal to develop COVID-19 vaccine program.
- thepharmaletter. (1993.4.18.). Lederle-Praxis Approval.
- The New York Times. (2009.11.14.). Merck to Buy Schering-Plough for \$41.1 Billion.
- TheScienceTimes. (2020.11.4.). 강력한 '나노입자' 백신이 개발되고 있다.
- TheScienceTimes. (2021.7.6.). 바이러스 흉내로 최적의 면역 효과 노린다.
- Washington Business Journal. (2020.5.28.). Novavax buys Czech manufacturing plant to boost production of coronavirus vaccine candidate.
- White&Case. (2021.4.5.). European multilateral development banks in

sub-Saharan Africa.

W-bridge. (2021.11.17.). 백신과 국제보건 분야 개발 협력.

WSJ. (2012.8.11.). Pfizer in talks to acquire Wyeth in \$60 billion deal.

📄 웹사이트

가다실9 홈페이지. gardasil9.co.kr에서 2022.7.19. 인출

건강보험심사평가원 홈페이지. hira.or.kr/re/diag에서 2022.6.20. 인출

국가암정보센터 홈페이지. cancer.go.kr/index.do에서 2022.7.6. 인출

국가통계포털 홈페이지. kosis.kr에서 2022.7.6. 인출

백신실용화기술개발사업단. vitalkorea.kr에서 2022.8.25. 인출

서울대학교병원 의학정보. www.snuh.org에서 2022.6.21. 인출

식약처 의약품상세정보. nedrug.mfds.go.kr에서 2022.7.11. 인출

위키백과(로타바이러스). ko.wikipedia.org/wiki/로타바이러스에서 2022.7.22. 인출

위키백과(하랄트 추어 하우젠). ko.wikipedia.org/wiki/하랄트_추어_하우젠에서 2022.7.13. 인출

유바이오로지스 홈페이지. eubiologics.com에서 2022.8.24. 인출

제약산업정보포털 제약산업용어집. khidi.or.kr/epharmakorea/nomenclator?menuId=MENU01886에서 2022.6.9. 인출

질병관리청 감염병포털. kdca.go.kr/npt/biz/nnp/iss에서 2022.7.22. 인출

질병관리청 홈페이지. nip/kdca.go.kr/irgd/introduce.do?MLLv1=3에서 2022.6.9. 인출

BCHT 홈페이지. <http://www.bchtpharm.com/en/Home/Article/detail/id/894.html>에서 2022.6.9. 인출

CDC 홈페이지. cdc.gov/vaccines/vpd/shingles/public/shingrix/index.html에서 2022.6.27. 인출

CDC 홈페이지(b). cdc.gov/shingles/index.html에서 2022.6.28. 인출

Cincinnati Children's Hospital 홈페이지. cincinnatichildrens.org/service/g/gamble/team에서 2022.7.28. 인출

DCVMN 홈페이지. www.dcvmn.org에서 2022.8.23. 인출

DKFZ 홈페이지. dkfz.de/en/tchtrans/stories.html에서 2022.7.13. 인출

- Drugs.com 홈페이지. [drugs.com/history/prevnar-13.html](https://www.drugs.com/history/prevnar-13.html)에서 2022.5.31. 인출
- EMA 홈페이지(a). ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/prevnar에서 2022.5.2. 인출
- EMA 홈페이지(b). ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cervarix에서 2022.7.18. 인출
- FDA Cervarix Clinical Review. [fda.gov/media/79624/download](https://www.fda.gov/media/79624/download)에서 2022.7.18. 인출
- FDA RotaTeq Clinical Review. [fda.gov/media/79624/download](https://www.fda.gov/media/79624/download)에서 2022.7.18. 인출
- FDA Dashboard. datadashboard.fda.gov/ora/cd/inspections.htm에서 2022.7.4. 인출
- FundingUniverse 홈페이지. fundinguniverse.com/company-histories/american-cyanamid-history/에서 2022.5.30. 인출
- GHDx DB. vizhub.healthdata.org/gbd-results에서 2022.6.27. 인출
- Google Patents. patents.google.com/patent/US7955605B2/en에서 2022.6.8. 인출
- GSK 홈페이지. begsk.com/en-be/about-us에서 2022.6.16. 인출
- GC녹십자 홈페이지. www.gccorp.com에서 2022.8.24. 인출
- HHS 홈페이지. hhs.gov/immunization/basics/types/index.html에서 2022.5.2. 인출
- K-NIBRT 교육센터 홈페이지. knibr.com/business/business02/php에서 2022.9.23. 인출
- LASKER Foundation 홈페이지. laskerfoundation.org/winners/vaccine-for-preventing-meningitis-in-children/에서 2022.5.30. 인출
- Merck 홈페이지. [merck.com/news/mercks-durham-site-receives-u-s-fda-licensure-for-varicella-bulk/](https://www.merck.com/news/mercks-durham-site-receives-u-s-fda-licensure-for-varicella-bulk/)에서 2022.7.4. 인출
- MerckVaccines.com. [merckvaccines.com/rotateq/rotavirus-study/efficacy/](https://www.merckvaccines.com/rotateq/rotavirus-study/efficacy/)에서 2022.7.27. 인출.
- MSD 홈페이지. [msd-korea.com/4-2-history-msd](https://www.msd-korea.com/4-2-history-msd)의-역사/에서 2022.6.7. 인출.
- MSD 홈페이지(a). jobs.merck.com/us/en/elkton-va에서 2022.6.8. 인출.

- MSD 홈페이지(b). jobs.merck.com/us/en/manufacturing에서 2022.6.8. 인출.
- MSD Ireland 홈페이지. msd-ireland.com/about-us/our-sites/에서 2022.6.8. 인출.
- Pfizer Annual Review 2021. Pfizer.com/sites/default/files/investors/financial_reports/annual_report/2021/에서 2022.8.11. 인출.
- Pfizer 홈페이지. pfizermedicalinformation.com/en-us/prevnar-13/references에서 2022.5.31. 인출
- Sanofi Korea 홈페이지. sanofi.co.kr/ko/about-us/about-sanofi에서 2022.8.12. 인출
- Smith Fellows 홈페이지. conbio.org/mini-sites/smith-fellows/about-the-program/david-h.-smith/에서 2022.5.30. 인출
- U.S. FDA 홈페이지. fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/vaccines-licensed-use-united-states에서 2022.5.10. 인출
- U.S. FDA 홈페이지(a). fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm137057.htm에서 2022.5.23. 인출
- U.S. FDA 홈페이지(b). fda.gov/media/76076/download에서 2022.5.30. 인출
- U.S. FDA 홈페이지(c). fda.gov/vaccine-blood-biologics/vaccines/shingrix에서 2022.7.5. 인출
- U.S. FDA 홈페이지(d). fda.gov/media/108954/download에서 2022.7.5. 인출
- Vaccine Knowledge Project 홈페이지. vk.ovg.ox.ac.uk/vk/hpv-vaccine에서 2022.7.6. 인출
- Vaccitech 홈페이지. vaccitech.co.uk/pipeline에서 2022.6.28. 인출
- View-hub 홈페이지. view-hub.org/map에서 2022.5.17. 인출
- WHO Immunization Data Portal. immunizationdata.who.int/pages/vaccine-intro-by-antigen에서 2022.5.17. 인출
- WHO PQ. extranet.who.int/pqweb/vaccines에서 2022.6.14. 인출
- Wikipedia(Beecham Group). en.wikipedia.org/wiki/Beecham_Group에서 2022.6.13. 인출
- Wikipedia(CSL Limited). en.wikipedia.org/wiki/CSL_Limited에서

2022.7.19. 인출

Wikipedia(Kathrin Jansen). en.wikipedia.org/wiki/Kathrin_Jansen에서
2022.7.19. 인출

Wikipedia(Paul Offit). en.wikipedia.org/wiki/Paul_Offit에서 2022. 7.26.
인출

Wikipedia(Rotavirus). en.wikipedia.org/wiki/Rotavirus에서 2022.7.26.
인출

Wikipedia(Smith, Kline & French). en.wikipedia.org/wiki/Smith,_
Kline_%26_French에서 2022.6.13. 인출

Wikipedia(Wistar Institute). en.wikipedia.org/wiki/Wistar_Institute에
서 2022.7.27. 인출

Wikipedia(Wyeth). en.wikipedia.org/wiki/Wyeth에서 2022.5.17. 인출

프리미엄 백신 개발전략 연구

발행처 / 한국보건산업진흥원

발행인 / 김 영 옥

발행일 / 2022년 10월 31일

인쇄처 / 대한문화체육교육협회 장애인자립지원단

전화 : 042-631-5656

KOREA HEALTH INDUSTRY
DEVELOPMENT INSTITUTE
www.khidi.or.kr