

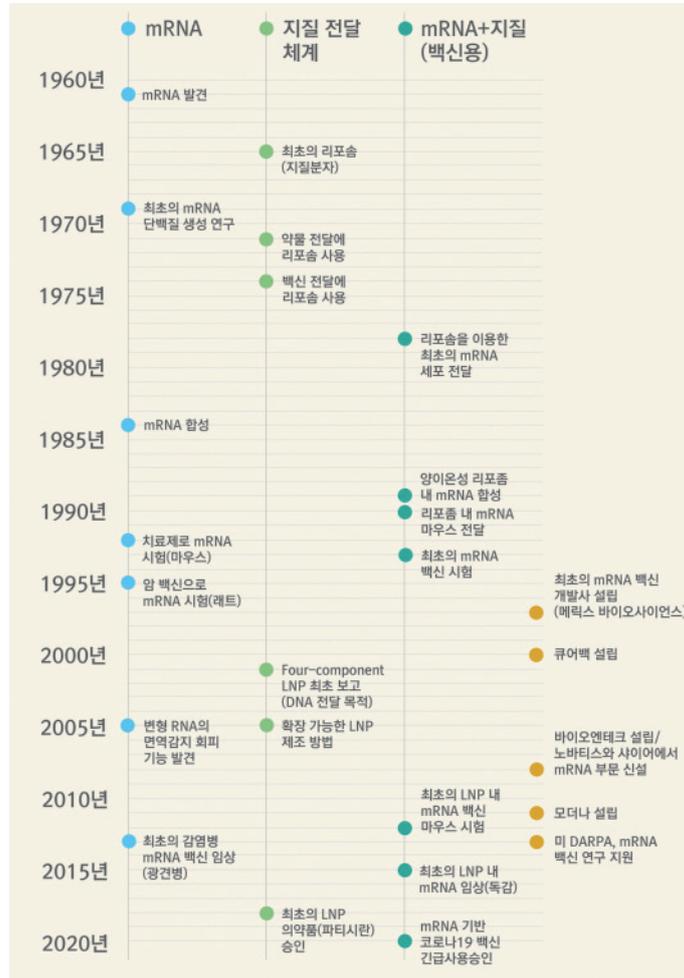
글로벌 mRNA 백신 개발 현황

- 코로나19 이외 다양한 감염성 질환을 중심으로 -

1. mRNA 백신 개요

- 2020년 코로나19 팬데믹은 역사상 가장 빠른 백신 개발을 촉진했으며, 그 최전선에 mRNA 백신이 있음.
- 이론상, mRNA 백신은 전통적인 백신에 비해 몇 가지 장점이 있음. 일부 바이러스 백신과는 달리 mRNA는 게놈에 통합되지 않아 삽입 돌연변이 유발(insertional mutagenesis)에 대한 우려가 없고, 무세포 방식으로 제조될 수 있어 신속하면서도 확장이 가능하고 효율적인 비용으로 생산이 가능함. 예를 들어, 5리터 바이오리액터에서 단일 반응으로 mRNA 백신 백만 도즈 생산도 가능함.
- 안전하고 생산하기 쉬운 mRNA 기반의 핵산 백신을 개발하기 위한 노력이 30년 이상 진행되어 왔음 (그림).

mRNA 백신 개발의 역사



출처 : Nature Briefing, 한국바이오협회 정리

2. mRNA 백신 개발 현황

- 감염성 질환에 대한 백신은 현재 mRNA 치료제로서 가장 앞선 적용 분야임. 현재 전임상 시험 및 임상 단계에 있는 대부분의 mRNA 백신은 피부, 근육 또는 피하에 주사로 투여되며, 여기서 면역 또는 비면역 세포에 의해 흡수 후 항원으로 번역되어 T세포 및 B세포에게 제시됨.
- 2019년 말까지만 하더라도 감염성 질환에 대한 15개의 mRNA 백신 후보가 임상 시험에 들어갔고 3상 시험에 진입한 것은 없었음. 그 당시에는 mRNA 백신이 규제 승인을 받기까지 최소 5~6년은 더 걸릴 것이라고 생각되었으나, 이러한 예상은 2020년 COVID-19 팬데믹이 전 세계를 덮쳤을 때 뒤집혔음. 2020년 12월 11일 Pfizer-BioNTech 백신 BNT162b2는 FDA의 긴급 승인을 받았으며 인간에게 사용하도록 승인된 최초의 mRNA 약물이 되었음. 일주일 후, 모더나 백신 mRNA-1273도 미국에서 사용이 허가됨.
- 2021년 6월 18일 현재 185개의 COVID-19 백신 후보가 전임상 개발 중이고 102개가 임상 시험에 진입했으며 임상 시험 중인 백신 중 19개는 mRNA 백신이었음.
- 한편, mRNA 백신은 SARS-CoV-2 예방을 넘어 다양한 감염성 질환에 적용되고 있음 (표).
- Influenza 바이러스는 매년 전 세계적으로 약 290,000-650,000명의 사망 원인임. 현재 백신은 바이러스 진입을 촉진하는 haemagglutinin 단백질을 표적으로 함. 그러나 인플루엔자 바이러스는 빠르게 변이를 일으켜 백신의 haemagglutinin 항원 성분을 매년 검토하고 수정해야 함. In-vitro에서 전사된 합성 mRNA는 새로운 인플루엔자 균주가 출현하는 경우에도 신속한 백신 생산을 할 수 있을 것으로 기대되고 있음.
- Zika 바이러스 감염은 1947년에 처음 확인되었으며, 지카에 감염된 환자들은 종종 무증상이거나 발열, 발진, 근육통과 같은 경미한 증상을 경험함. 모든 Zika 감염은 단일 혈청형에 의해 발생하며, 이는 모든 균주의 항원에 대한 백신 접종이 모든 Zika 균주로부터 보호할 수 있음을 시사함. 막 및 외피 단백질(prM-E)은 prM-E에 대한 중화 항체가 바이러스 융합을 방지할 수 있기 때문에 Zika에 대한 mRNA 백신에 있어 일반적으로 선택되는 항원임.
- HIV는 전세계적으로 현재 3,800만 명에 영향을 미치고 2030년까지 최대 4,200만 명에 영향을 미칠 것으로 예상된다. 2020년 한해에만 150만 명의 새로운 감염자와 680,000명의 사망자가 발생하였으며 30년의 연구에도 불구하고 HIV 외피 단백질의 항원 다양성과 외피 단백질 에피토프를 숨기는 글리칸 보호막으로 인해 효과적인 백신은 개발되지 못하고 있음. 모든 전임상 연구는 양이온성 나노에멀전, DOTAP/DOPE 리포솜, 폴리머 및 이온화 가능한 LNP 등을 포함한 다양한 전달체를 사용하여 HIV 단백질을 인코딩하는 mRNA 백신을 전달하려는 노력을 하고 있으며, 한편으로 강력한 전달체 외에도 HIV를 효과적으로 표적화하기 위한 새로운 항원이 필요할 수 있음.
- 호흡기 세포융합 바이러스(Respiratory syncytial virus, RSV)는 전 세계적으로 급성 하기도 감염의 주요 원인임. RSV로 인하여 매년 5세 미만 어린이 약 60,000명과 65세 이상 인구의 14,000명 이상이 사망하고 있으나 아직 RSV 백신이 개발되지 못하고 있음. 현재 RSV 백신 후보는 바이러스 융합을 촉진하는 F 단백질을 표적으로 하는 데 중점을 두고 있으며, mRNA 백신은 코딩 서열을 조작하여 안정화된 F 단백질 형태를 암호화하도록 설계될 수 있을 것으로 기대됨.

- 이외에도 에볼라(Ebola) 바이러스, 광견병(Rabies) 바이러스, 말라리아(Malaria/Plasmodium) 등에 대한 다양한 mRNA 백신 개발이 진행되고 있음.

스폰서	후보물질명	타겟	백신 유형	투여경로	임상 단계	임상시험 식별번호
Moderna	mRNA-1647	CMV	Nucleoside-modified mRNA-LNP	근육주사	2상	NCT04232280, NCT03382405
Moderna	mRNA-1443	CMV	Nucleoside-modified mRNA-LNP	근육주사	1상	NCT03382405
Moderna	mRNA-1893	Zika	Nucleoside-modified mRNA-LNP	근육주사	1상	NCT04064905
Moderna	mRNA-1325	Zika	Nucleoside-modified mRNA-LNP	근육주사	1상	NCT03014089
Moderna	mRNA-1653	hMPV/PIV3	Nucleoside-modified mRNA-LNP	근육주사	1상	NCT04144348, NCT03392389
Moderna	mRNA-1345	RSV	Nucleoside-modified mRNA-LNP	근육주사	1상	NCT04528719
Moderna, Merck	mRNA-1777 (V171)	RSV	Nucleoside-modified mRNA-LNP	근육주사	1상	Unregistered
Moderna, Merck	mRNA-1172 (V172)	RSV	Nucleoside-modified mRNA-LNP	근육주사	1상	Unregistered
Moderna	mRNA-1851 (VAL-339851)	Influenza A(H7N9)	Nucleoside-modified mRNA-LNP	근육주사	1상	NCT03345043
Moderna	mRNA-1440 (VAL-506440)	Influenza A(H10N8)	Nucleoside-modified mRNA-LNP	근육주사	1상	NCT03076385
Moderna	mRNA-1010	Influenza A(H1N1, H3N2), influenza B (Yamagata lineage, Victoria lineage)	Unknown	근육주사	1/2상	NCT04956575
Translate Bio, Sanofi	MRT5400	Influenza A (H3N2)	Unknown	근육주사	1상	Unregistered
Translate Bio, Sanofi	MRT5401	Influenza A (H3N2)	Unknown	근육주사	1상	Unregistered
Moderna	mRNA-1944	Chikungunya	Nucleoside-modified mRNA-LNP	근육주사	1상	NCT03829384
Moderna	mRNA-1388 (VAL-181388)	Chikungunya	Nucleoside-modified mRNA-LNP	근육주사	1상	NCT03325075
CureVac	CV7201	Rabies	Unmodified mRNA complexed in RNAActive	피내주사/ 근육주사	1상	NCT02241135
CureVac	CV7202	Rabies	Unmodified mRNA-LNP	근육주사	1상	NCT03713086
GSK	GSK3903133A	Rabies	Self-amplifying mRNA in cationic nanoemulsion	근육주사	1상	NCT04062669

주: CMV(cytomegalovirus), HIV(human immunodeficiency virus), hMPV(human metapneumovirus) LNP(lipid nanoparticle), PIV3(parainfluenza virus type 3), RSV(respiratory syncytial virus)

※ 참고자료 : 1. Namit Chaudhary, Drew Weissman & Kathryn A. Whitehead, mRNA vaccines for infectious diseases: principles, delivery and clinical translation, Nature Reviews Drug Discovery, 2021.8.25
2. The tangled history of mRNA vaccines, Nature, 2021.9.14