



**MADE
WITH**
PROTOCOLS & PASSION

WHITEPAPER

팬데믹 발생이 백신 개발 방법에 미치는 영향

Vincenza Pironti, PhD

Global SME, Sterile Drug Products, Thermo Fisher Scientific



Abstract

백신을 개발 과정에는 많은 장애물이 존재한다. 그러나 팬데믹 기간 동안의 백신 개발에 있어서는 기존의 제조 방식으로는 해결할 수 없는 고유의 복잡한 문제가 있다.

지난 10년간 H1N1 인플루엔자, 사스-코로나바이러스(Sars-Cov), 에볼라, 메르스의 발생은 기존의 백신 개발 방법에 대한 몇 가지 논의를 불러 일으켰다¹. 예를 들어 지질 나노 입자를 통해 운반되는 messenger RNA(mRNA) 이용과 같은 새로운 플랫폼 기술이 도입되어 과학적 논의를 활발히 유도하고 있다. 사스-코로나바이러스-2(COVID-19)의 확산이 심화되면서 과학자들은 제약사와 함께 품질이나 안전성, 효능에 영향을 미치지 않고 이러한 생명을 구하는 의약품을 더 빨리 시장에 출시하는 접근 방식을 개발하고 있다.

Introduction

세계보건기구(WHO)², 감염병 대비 혁신 연합(CEPI)³, 밀켄 연구소(Milken Institute)⁴, 바이오센추리(Biocentury, Inc)⁵와 같은 다양한 조직에서 전례 없는 데이터 공유 및 활발한 협업이 진행되고 있다. 목표는 백신의 승인 기간을 기존의 승인 기간인 10년 이상에서 12~18개월로 단축하는 것이다. (그림 1 참조)

백신의 이상적인 프로파일은 다음과 같이 다양한 특성을 고려해야 한다.

- 감염으로부터 개개인을 보호하거나 영향을 최소화하도록 장기간 지속되는 면역 반응 생성
- 투여에 대한 심각한 부작용 발생을 최소화
- 전세계에 공급이 가능한 검증된 유통망 구축

그러나 백신 공급 시기를 단축하기 위해서는 기존의 개발 방식과 더불어 여러가지 과제를 극복해야 한다. 예를 들어 새로운 개발법을 고안할 때에는 안정적이고 견고한 제조 공정의 개발 및 적절한 포장재의 선택, 원자재 입수 등 다양한 문제를 해결해야 한다.

이 모든 것들은 임상 시험 결과를 알기 전에 수행되기 때문에 상당한 위험이 따른다. 또한 공정 개발이 완료되지 않은 상태로 스케일업이 종종 시작되어, 개발 중인 백신이 성공적인 임상 결과를 가져올 것이라는 확신을 할 수 없는 상황도 발생한다. SARS-CoV-2 백신은 수십억 회의 투여분이 매우 짧은 기간 안에 공급되어야 하기에, 이러한 문제들에 중점을 두었다.

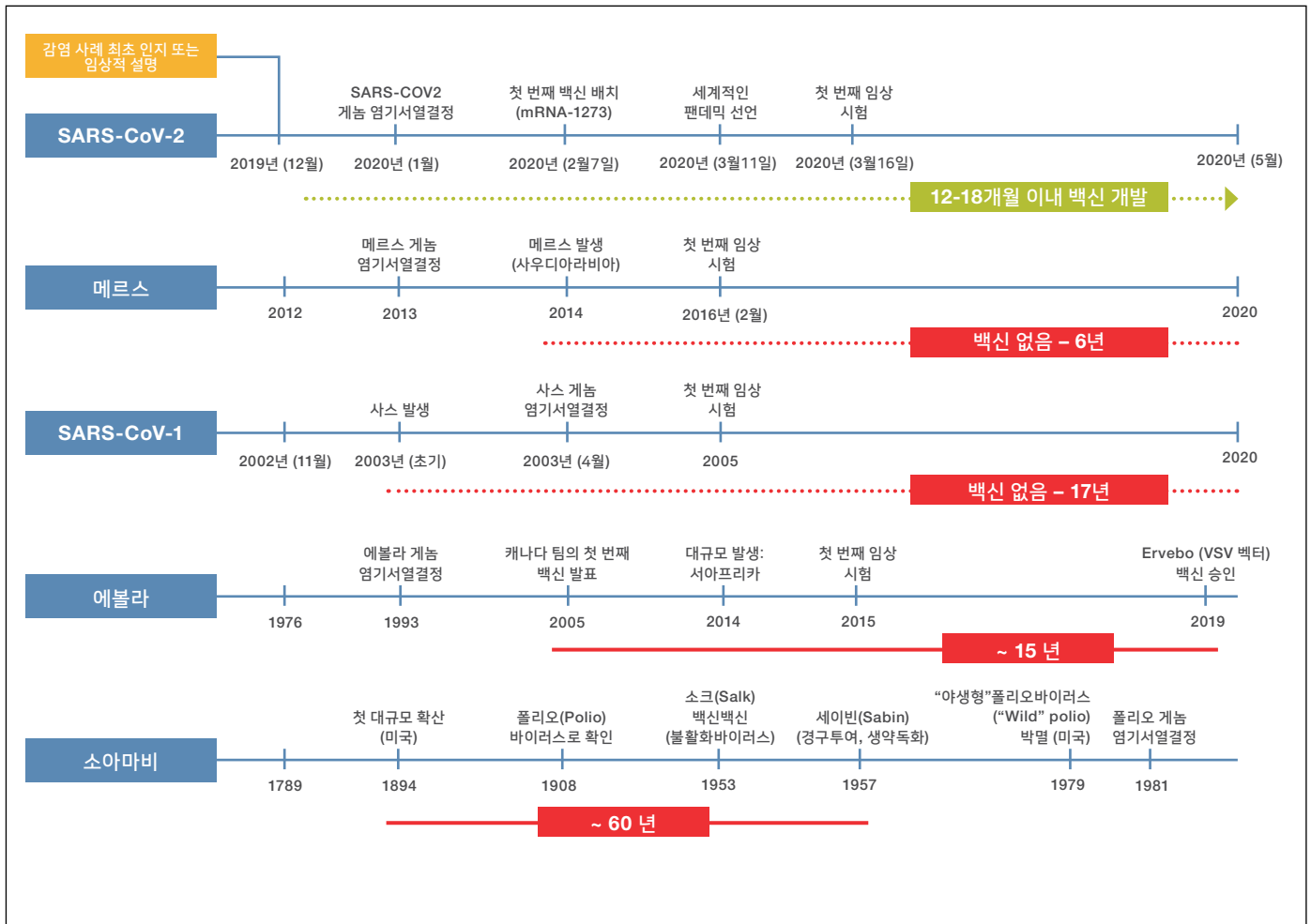


그림 1⁶. 기존의 백신 개발 및 상용화에 소요된 기간

개발 중인 백신 플랫폼: 충진 및 완제 생산(fill & finish)에 미치는 영향

백신은 기존 플랫폼과 세대 플랫폼의 두 종류로 분류될 수 있다. (그림 2 참조) 완제 생산에 대해서는 두 플랫폼 모두 장단점이 있다.

기존의 플랫폼

기존의 플랫폼은 MMR 및 소아마비(폴리오) 백신과 같이 약독화 또는 불활화된 바이러스를 기반으로 하며, 바이러스 유사입자 (VLPs)처럼 작용하도록 단백질 바이러스나 바이러스성 단백질 복합체로 형성된다. 이러한 플랫폼은 약독화된 바이러스가 독성을 회복하는 위험을 최소화하기 위해 생물학적 안정성 수준 (BSL)의 전용 시설이 필요하다. 대규모 생산을 진행하기 전에 광범위한 안전성 시험이 필요하기 때문에, 이 경우 스케일업 과정이 매우 복잡하다. 또한 바이러스 유사입자 백신을 위해 여러 재조합 단백질을 동시에 생산해야 한다.

이러한 문제에도 불구하고 생 바이러스 또는 약독화된 바이러스 플랫폼은, 단백질 기반 백신 대부분이 예방 접종 후 항원에 대한 강한 면역 반응을 유도하기 위해 필요한 면역증강제(adjuvant) 없이 단순한 제제만으로도 상당한 면역 반응을 유발하는 것이 검증된 기술이다. 현재 시판 중인 이와 같은 백신으로는 유두종 바이러스 감염을 예방하는 가다실(Gardasil) 및 디프테리아-파상풍-백일해 백신, A형 간염, B형 간염 백신이 있다.

Vaccines can be grouped into two families: Classic and new-generation platforms

차세대 플랫폼

차세대 플랫폼은 유전자 배열 정보만으로 개발이 가능하기 때문에 백신 개발에 상당한 이점이 있다. 이러한 DNA 및 RNA 기반 플랫폼은 배양이나 발효가 아닌 실험실 합성만 요구하므로, 후보물질이 약 16주 내에 초기 개발에서 초기 임상 시험으로 진행될 수 있는 단서를 신속하게 제공한다.

이 과정은 DNA에 암호화된 바이러스 유전 정보에서 시작해 바이러스 단백질 합성을 담당하는 mRNA로 전사된다. RNA 백신은 일반적으로 지질 나노입자로 알려진 리포좀 기반의 제제 또는 양전하를 띠고 있는 합성 고분자 물질(polycation) 기반의 나노입자를 사용하여 근육에 주입한다. 일단 세포 안에 들어가면, 리보솜은 RNA 염기서열에 의해 암호화된 단백질을 합성하는데, COVID-19 백신의 경우 SARS-CoV-2 바이러스 표면의 스파이크 단백질이다. 합성된 단백질 항원은 바이러스에 대한 면역력을 얻기 위해 필요한 면역 반응을 유도한다.

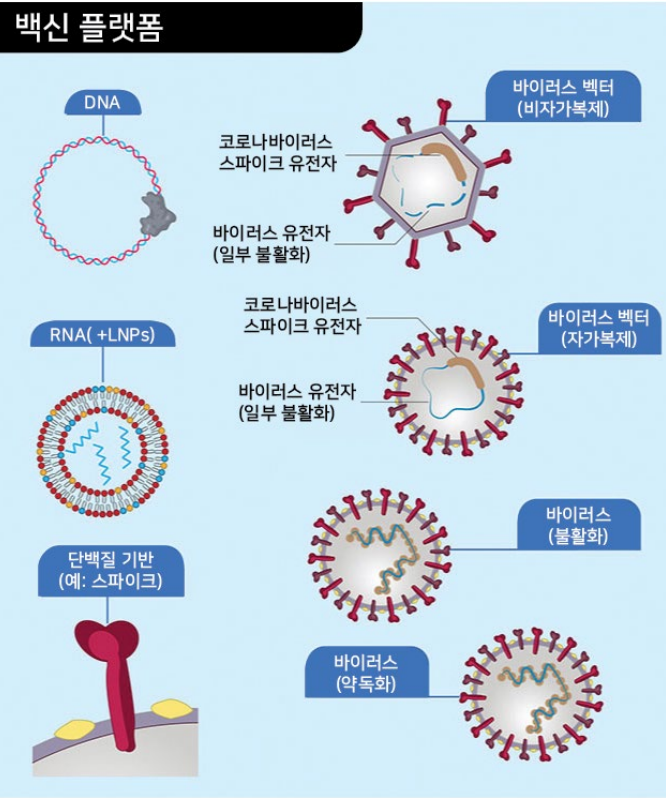


그림 2⁶. SARS-CoV-2 치료를 위해 현재 개발 중인 백신 플랫폼 예시.

안타깝게도 이러한 종류의 백신은 기존의 백신보다 안정성이 떨어져 -70°C에서 냉동 보관이 필요하므로, 적절한 콜드 체인 인프라가 없을 경우 공급이 제한된다.

백신 개발을 탈바꿈하고 있는 새로운 기술들 중에는 바이러스 벡터(운반체)가 있는데, 이 또한 SARS-CoV-2 백신 개발 경쟁에서 핵심적인 역할을 하고 있다. 바이러스 벡터를 기반으로 한 백신은 높은 단백질 발현 수준 및 장기적인 안정성을 보이며 강한 면역 반응을 유도한다.



바이러스 벡터 기반의 백신은 아데노바이러스(Ad)나 수포성구내염 바이러스(VSV)와 같이 잘 알려진 여러 벡터 중 하나에 바이러스 유래 유전자(GOI)를 넣어 암호화한다. 이 백신들은 자가복제 될 수도 있고 복제되지 않을 수도 있다. 벡터 백신이 자가복제 되면 세포 안에서 백신 항원이 생성되어 세포를 감염시키고, 더 전염성이 강한 바이러스 벡터가 백신 항원을 생성해서 새로운 세포를 감염시킬 수 있게 된다. 복제된 바이러스 벡터로 면역 시스템 노출이 증가하여 더 많은 세포들을 감염시킨다. 자가복제 바이러스 벡터를 개발하면서 연구원들은 바이러스를 조작하여 최대치로 복제할 수 없도록 하므로 이 바이러스가 질병을 일으키지는 않는다.

Among the emerging technologies transforming vaccine development are viral vectors, which also play a fundamental role in the race for the SARS-CoV-2 vaccine.

연구원들은 일부 바이러스의 유전 물질 일부를 제거해 복제 속도를 늦추고 질병을 일으킬 수 있는 바이러스의 능력을 최소화한다. 이를 통해 면역 시스템은 최종적으로 (보통 몇 주 안에) 체내에서 바이러스 벡터를 제거한다.

비자가복제 벡터 백신은 처음 세포에 들어간 후 새로운 바이러스 입자 형성 없이 백신 항원을 생성한다. 이 플랫폼의 경우 대규모로 생산될 수 있는 잠재력을 가진다. 예를 들어 아데노바이러스 벡터는 SARS-CoV-2 단백질을 생성하고 면역 반응을 자극하도록 지시하는 적절한 유전자 정보를 추가함으로써 세포 내에서 성장하여 다양한 백신에 사용될 수 있다.

특정 바이러스 벡터에 대해 이전부터 존재하는 면역력은 면역원성(면역 반응을 일으키는 정도)을 약화시킬 수 있으며, 이는 임상 시험 초기 단계에서 다루어야 한다. 이러한 바이러스 벡터 기반의 백신의 또 다른 장점은, 에볼라 바이러스에 대항하는 수포성구내염바이러스 기반의 Ervebo 백신의 경우처럼 한 번 투여만으로 감염으로부터 충분히 보호받을 수 있다는 것이다.⁷

SARS-CoV-2 팬데믹을 해결하기 위한 새로운 개발 전략

백신 개발은 복잡하고 비용이 많이 드는 일로, 임상 전 및 임상 1 상 개발 중에 백신 후보물질 대부분이 실패하기 때문에 위험 정도가 매우 크다.

백신 제제 개발에 대한 고전적이고 체계적 접근법은 생물물리학적 특성과 안정제 선별, 면역증강제 상호작용, 멸균 여과과정, 용기 상호작용 및 안정성 연구를 다룬다.

이러한 각 요소는 선형적인 개발 순서대로 여러 단계에 걸쳐 발생하며 상호 보완적이다. (그림 3 참조)

수십억 회 투여분의 백신 생산에 투자하는 결정은 기존의 선형적 시간 소요 경로가 아닌 임상 시험 및 공정 개발과 동시에 이루어졌다.

새로운 백신 개발에 5억 달러 이상 투자



그림 3⁸. 기존의 백신 개발 접근 방식

임상, 제조, 개발 부서에서는 사이즈 및 강도를 포함해 최종 제제를 최적화하기 위해 적극적이고 완전히 명료하게 접근해야 한다.

최종 제품 특성에 대한 충분한 정보를 갖추기 이전에 설비가 구축된다. 따라서 개발 및 제조에 대한 효과적이고 적용이 용이한 접근 방식을 갖추는 것은 향후 상용 백신의 스케일업 및 검증을 성공적으로 이루는 데 있어 핵심 요소이다.

SARS-CoV-2 감염과 싸우기 위해 제약산업은 백신 개발에 있어 더욱 효과적이고 새로운 접근 방식을 구상했다. 팬데믹이 야기한 전례 없는 상황에도 불구하고, 과학계의 엄청난 노력으로 인해 백신이 빠르게 전세계에 공급되고 있다.

지금까지의 진전으로 미래의 잠재적 팬데믹 비상 사태를 신속하게 해결할 수 있는 혁신적인 기술 기반을 마련했으며, 생명을 구하는 의약품의 예측 불가능한 수요를 관리하기 위한 새롭고 예방적인 접근 방식이 확립되었다.

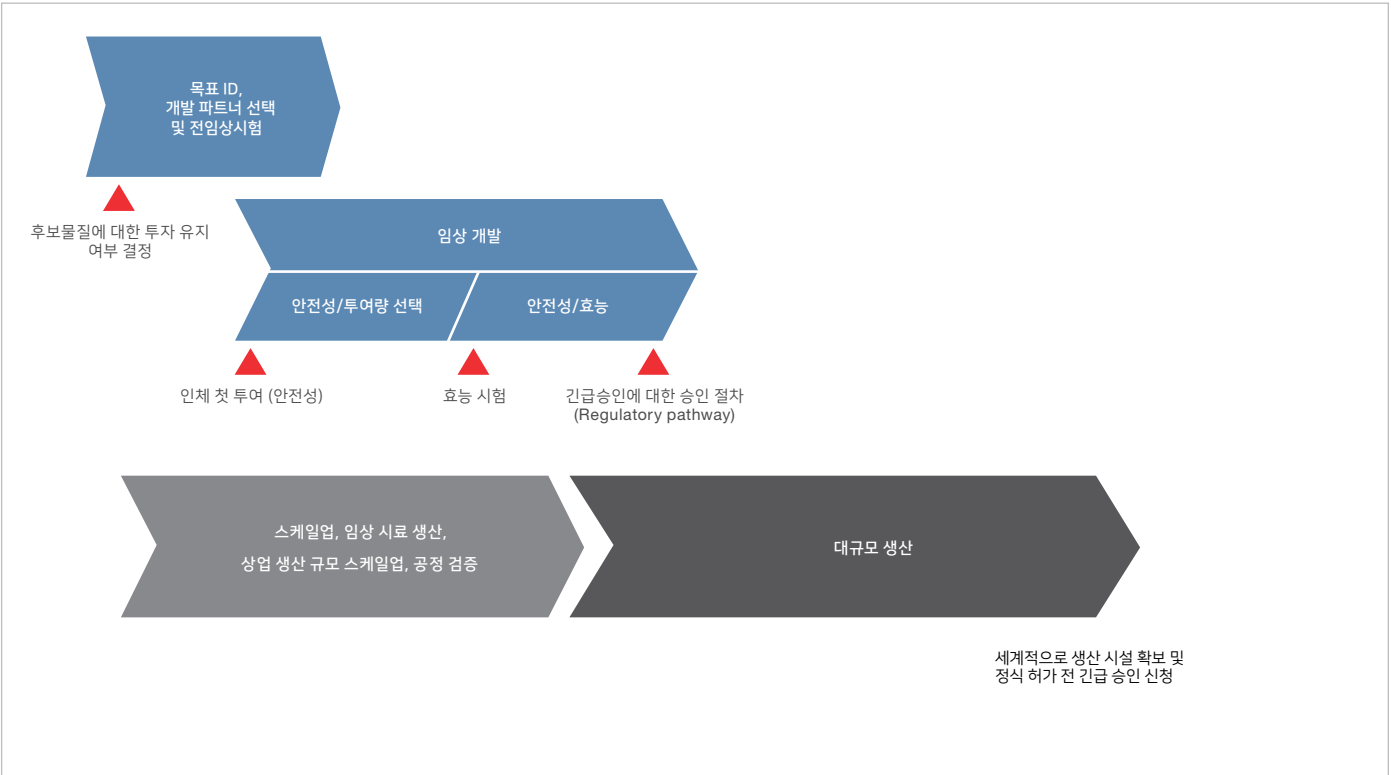


그림 4⁹. 백신 개발의 새로운 패러다임

References

1. Next-generation vaccine platforms for COVID-19, Debby van Riel and Emmie de Wit, Nature Materials | VOL 19 | August 2020 | 810–820 |
2. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/globalresearch-on-novel-coronavirus-2019-ncov>
3. <https://cepi.net/covid-19/>
4. <https://milkeninstitute.org/covid-19-tracker>
5. <https://www.biocentury.com/coronavirus>
6. A Snapshot of the Global Race for Vaccines Targeting SARS-CoV-2 and the COVID-19 Pandemic, Colin D. Funk, Craig Laferrière and Ali Ardakani, Frontiers in Pharmacology, June 2020 | Volume 11 | Article 937
7. The COVID-19 vaccine development landscape, Tung Thanh Le, Zacharias Andreadakis, Arun Kumar, Raúl Gómez Román, Stig Tollefsen, Melanie Saville and Stephen Mayhew, Nature Reviews | Drug DISCOVery, volume 19 | May 2020 | 305 -306
8. Investing in Vaccines for the Developing World, PATH, April 2015
9. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed, Nicole Lurie, M.D., M.S.P.H., Melanie Saville, M.D., Richard Hatchett, M.D., and Jane Halton, A.O., P.S.M., The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE, May 21, 2020, 1969-1973.

About us

Thermo Fisher Scientific의 제약 서비스 Patheon(파테온)은 업계 최고의 CDMO로서 모든 규모의 제약, 바이오 기업에게 의약품 개발, 초기 및 후기 임상 단계별 제형 개발 및 제조, 임상 시험 서비스, 의약품 상업 생산 및 공급 서비스를 제공합니다. Patheon은 전 세계 65개의 생산 시설 네트워크를 토대로 원료의약품, 바이오의약품 개발 및 제조를 위한 광범위한 역량과 전문성을 보유하고 있으며, 세포 유전자 치료제와 백신 개발을 위한 바이러스 벡터, cGMP plasmid DNA 개발 및 제조 서비스, 임상 시험 솔루션과 완제의약품 생산, 패키징 및 통합 물류 서비스를 포함한 의약품 개발과 생산 전 과정을 지원합니다. Patheon은 미국, 유럽, 아시아, 호주 전역에 걸쳐 생산 시설을 보유하고 있으며, 또한 Quick to Care™ 프로그램을 통해 고객의 의약품 개발 일정에 부합하는 개발 계획 및 임상 서비스를 제공합니다. Thermo Fisher Scientific 제약 서비스 Patheon은 선도적인 CDMO로서 글로벌 최고 수준의 품질과 신뢰, 규정 준수를 기반으로 고객과 함께 의약품의 가능성을 빠르게 현실화할 수 있도록 혁신을 지속합니다.



Vincenza Pironti, PhD

Global SME, Sterile Drug Products, Thermo Fisher Scientific

Vincenza Pironti는 Thermo Fisher의 글로벌 영업 및 사업 개발팀(Global Sales and Business Development) 소속으로 무균 주사제 제조 사업을 위한 기술 지원, 전략 설계를 담당하고 있다. Vincenza는 사업 개발, 제품 개발, 무균 주사제 제조 및 충전 관련 경험을 비롯해 제약 업계에서 15년 이상의 경력을 쌓았다. Vincenza는 제제 선별부터 무균 주사제 제품의 상업 제조에 이르기까지 제품 개발의 모든 단계에 대한 폭넓은 지식을 보유하고 있다. Thermo Fisher 팀에 합류하기 전에 Vincenza는 Pharmatex와 Corden Pharma에서 무균 주사제 분야의 여러 프로젝트를 관리하는 사업 개발 관리자(Business Development Manager)로 근무한 바 있다.