

# 새로운 백신 개발 기술 및 임상 동향

박봉현 책임연구원 한국바이오협회 바이오경제연구소  
 송대섭 교수 서울대 수의과대학

## 개요<sup>1,2</sup>

백신은 전 세계적으로 다양한 질병의 감염 및 전파를 예방함으로써 건강에 중요한 역할을 하며 세계보건기구는 백신으로 매년 200만-300만 명이 사망하는 것을 예방할 수 있다고 추정한다. 실제로소아마비, 천연두, 홍역, 디프테리아 및 파상풍 등에 대한 백신의 엄청난 성공은 세계적으로 전염병의 부담을 줄이고 천연두의 경우 완전히 근절시키면서 엄청난 잠재력을 보여주었다. 전염 가능성이 있는 전염병은 역사 전반에 걸쳐 정기적으로 발생하고 있으며(페스트, 콜레라, 인플루엔자, 다양한 코로나바이러스) 이는 대유행 가능성이 있는 새로운 병원체가 언제, 어디서나 나타날 수 있음을 증명한다. 대유행은 효과적인 백신을 미리 준비할 수 없는 전염성 물질의 가장 극적인 형태이고 일부 감염성 질환에 대한 백신의 성공에도 불구하고 뎅기열, 노로바이러스, RSV, HIV 등은 여전히 해결해야 할 과제로 남아있다.

지난 70년 동안 많은 백신, 특히 바이러스 백신이 개발되었지만, 효과적이고 안전한 백신을 기다리는 수많은 전염병이 아직 있다. 병원체의 진화는 백신개발을 위한 전략이 실패로 이어질 수 있으며 인간의 감염성 질병을 효과적으로 예방하고 통제하기 위해서는 백신의 개발 및 생산을 위한 새로운 기술이 필요하다. 본 브리프에서는 현재 시장에서 언급되고 있는 신규 백신 기술과 백신 임상시험 현황 등을 살펴본다.

## 신규 백신기술 동향<sup>2</sup>

DNA 재조합 기술의 등장은 단일 단백질 또는 바이러스 유사 입자를 구성하는 단백질의 생산을 가능케 하고 항원에 대한 운반체로서 변형된 벡터의 생성도 또한 가능하게 하여 새로운 백신기술의 시대를 열었다. 살아 있거나 비활성화된 미생물 또는 독소이드를 기반으로 하는 이전 세대의 백신과 달리 새로운 백신 후보는 원치 않는 부작용이 없는 최소한의 접근 방식을

기반으로 한다. 합리적으로 백신을 개발하기 위해 보편적인 전략과 기술은 없으며, 백신개발은 오래 걸리고 비용이 많이 드는 경험에 의존해야 하는 과정이다. 새로운 백신기술의 특성에 대한 일반적인 비교는 다음의 표와 같다.

[표 1] 신규 백신기술의 특성에 대한 일반적 비교

구분	단백질 백신	합성 펩타이드 백신	핵산백신		바이러스 백신		나노입자
			DNA	RNA	복제	비복제	
비용(달러/dose)	35-200	20-50	6-10	20-40	100	5-10	20-40
안정성	낮음	낮음	높음	낮음	높음	높음	높음
면역원성	B cell	O	O	O	O	O	O
	T cell	O/X	O	O	O	O/X	O
보조제	필수	필수	필수	필수	필요치 않음	필요치 않음	필요치 않음
투여 횟수	다수	다수	다수	다수	다수	다수	다수
장기적 효과	우수	나쁨	우수	우수	매우 우수	우수	우수
부작용 빈도 (경미한)	< 1/5	< 1/3	< 1/2	< 1/2	< 1/3	< 1/2	< 1/2
부작용 빈도 (심각한)	< 1/200	신고 없음	< 1/250	< 1/1000	< 1/10000	< 1/1000	< 1/1000
자가면역반응	없음	없음	있음	없음	없음	없음	없음
콜드체인 필요여부	필요	필요없음	필요없음	필요	필요	필요	필요

### 1. 재조합 단백질 백신<sup>2,3,4</sup>

재조합 단백질 백신은 병원체의 껍데기나 세포막을 구성하는 특정 단백질 조각, 다당류 등을 주요 성분으로 사용하고 소수의 보호 항원에 초점을 맞춘 소단위 백신이다. 이러한 단백질 또는 다당류는 우리의 면역 체계가 '외부'로 인식하는 부분이며 바이러스 또는 박테리아에 있는 수천 개의 단백질 중 몇 개만 포함되지만 질병으로부터 보호할 수 있는 면역반응을 촉발하기에 충분하다.

단일 단백질은 복제할 수 없기 때문에 부작용의 위험이 덜하며 비교적 저렴하고 생산하기 쉽고 전체 바이러스나 박테리아를 포함하는 백신보다 안정적이다. 하지만 면역반응을 유도하는데 사용되는 항원과 관련한 분자구조가 부족할 수 있어 면역반응이 다른 유형의 백신보다

약해 보조제와 함께 전달되고 추가 용량이 필요할 수 있다.

E. coli, 효모, 곤충 또는 포유동물 세포주를 사용하여 과발현 재조합 단백질을 생산하며 가장 인기있는 플랫폼은 조작하기 쉽고 높은 발현 수준을 보이는 E. coli 이다. 그러나 E. coli 발현 시스템은 면역반응의 특성과 결과적으로 백신의 기능에 영향을 줄 수 있는 글리코실화와 같은 번역 후 변형(post-translational modifications)이 없어 적절한 항원을 생산하기가 어렵다. 포유동물 발현 시스템은 번역 후 발현된 단백질을 인간과 같은 방식으로 변형하기 때문에 이상적으로 생각되지만 높은 배양 비용과 발현되는 단백질의 양이 가장 적다.

## 2. 합성 펩타이드 백신<sup>2,5</sup>

합성 펩타이드 백신은 T세포나 B세포의 면역반응을 유도할 수 있는 잠재력을 가진 단일 분자로 화학적으로 합성되고 조립되는 단백질 항원 서열의 파편을 사용하는 기술이다. 펩타이드의 염기 서열을 결정하기 위해 대상 항원 중 항체가 인식 및 결합하는 정확한 부위를 확인(epitope mapping)하는 과정이 필수적이다. 이상적으로, 백신은 B세포의 전환과 세포독성 T세포 면역반응을 자극하기 위해 B세포와 T세포 에피토프를 모두 가지고 있어야 한다.

펩타이드 백신은 분자량이 작아 생산 및 정제가 용이하고 부작용 발생 우려가 적으며 다른 펩타이드와 연결이 용이하다. 합성 펩타이드 접근법은 말라리아, HCV, 인플루엔자 바이러스, HIV 등과 같은 전염병에 대한 여러 백신 개발에 사용되며 특정 펩타이드 백신 후보는 임상 개발 중이다.

## 3. 핵산 백신

### 가. DNA 백신<sup>2,6,7,8</sup>

DNA백신은 포유동물 바이러스 프로모터 하에 관심 항원을 코딩하는 이식유전자를 포함하는 플라스미드 DNA로 구성되며 플라스미드 DNA가 세포로 전달될 때 유전자가 발현되어 항원 특이적 면역반응이 유도된다.

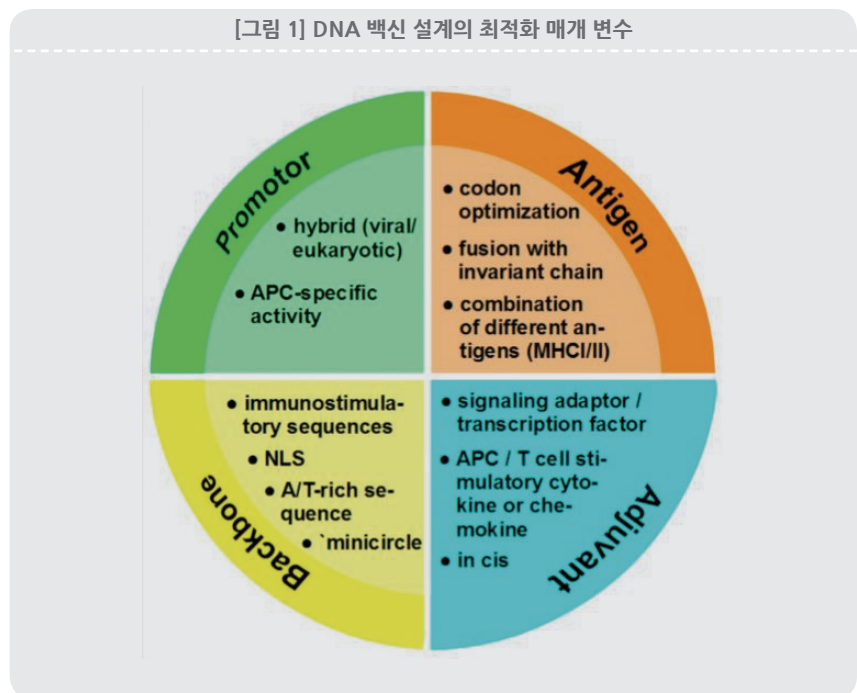
DNA 백신은 기존 백신 플랫폼에 비해 몇 가지 이점을 가진다. DNA 백신은 생체내에서 병원성 감염을 일으킬 수 있는 약독화 생백신 또는 불활성화 바이러스 백신보다 본질적으로 더 안전하다. DNA 플라스미드는 비교적 설계가 간단하며 생성 비용이 저렴하고 이것은 높은 안정성과 상대적인 온도 둔감성과 관련되어 대량생산 및 유통에 매우 적합하다. 그러나 낮은 수준의 세포내/핵내 수송으로 면역원성이 낮으며 종양유전자 활성화 가능성에 관한 안전성 문제,

항-DNA 항체 유도에 의한 자가면역반응 우려 등의 한계가 있다.

'21년 11월 인도 제약회사 Zyduz Cadila의 ZyCoV-D 승인은 인간 대상 DNA 백신의 첫 사례이지만, 스파이크 단백질 암호화 백신의 안전성과 효능을 설명하는 데이터는 아직 발표되지 않았다. 지금까지 DNA 백신의 유일한 성공사례는 수의학이었으며 말을 대상으로 한 웨스트나일 바이러스 백신이 '05년 미국 농무부에 의해 허가되었다. 그 후 흑색종에 대한 개 백신, 조혈과사 바이러스와 연어 알파바이러스에 대한 연어백신이 존재한다.

DNA 백신은 비임상에서의 성공이 아직 완전히 임상에 적용되지 않았기 때문에 효과적으로 개발하기 위한 많은 도전에 직면해 있다. 가장 큰 문제는 인간에서 DNA 백신의 낮은 면역원성으로, 작은동물 시스템에서 사용되는 DNA 백신의 양을 늘리는데 어려움이 있다. 이를 위해서는 인간에게 약 5-20mg의 DNA를 주입해야 한다. 제형화되지 않은 플라스미드 DNA가 백신 접종에 사용되는 경우 낮은 치료효율의 주요 원인은 DNA 분해이다. 플라스미드는 1주일 이내에 비교적 빠르게 분해되며 세포에 성공적으로 들어간 DNA 분자는 전사될 핵막의 장벽을 통과해야 한다. 따라서 생체 내 주어진 표적세포를 형질감염(transfection)하기 위한 DNA 양이 현저히 적기 때문에 주요 목표는 형질감염의 최적화이다. DNA 백신 디자인의 최적화 매개변수는 프로모터, 항원, 보조제, 벡터백본이 있다.

[그림 1] DNA 백신 설계의 최적화 매개 변수



#### 나. RNA 백신<sup>9,10</sup>

mRNA를 기반으로 하는 핵산 백신은 안전하고 쉽게 다양한 백신을 생성하기 위해 30년 이상 전에 고안되었다. 일부 바이러스 백신과 달리 mRNA는 게놈에 통합되지 않아 돌연변이 유발에 대한 우려가 없으며 무세포 방식으로 제조할 수 있어 신속하고 효율적으로 생산이 가능하다. 또한, 단일 mRNA 백신은 여러 항원을 암호화하여 회복력 있는 병원체에 대한 면역 반응을 강화할 수 있다.

mRNA 백신의 실제 설계과정은 반응성을 줄이고 단백질 발현을 최적화하기 위해 mRNA 변형, 적절한 표적항원, 효율적인 전달을 가능케 하기 위한 제형 등을 필수적으로 고려해야 한다. 번역 가능성 및 안전성을 개선하기 위해 mRNA 분자에서 뉴클레오사이드에 대한 다양한 자연발생 변형을 테스트하며 허가된 2개의 mRNA 백신을 비롯한 많은 후보가 우리딘 대신에 N1-메틸-슈도우리딘(m1Ψ)을 도입한 변형된 형태를 가지고 있다. 또한, 면역원성과 보호 면역반응을 이끌어 낼 수 있는 표적을 선택해야 하며 전달방법으로 지질 나노입자(LNP) 캡슐화의 출현은 LNP가 생체 내에서 mRNA를 효율적으로 전달할 수 있기 때문에 mRNA 백신 개발의 전환점이 되었다.

코로나19 대유행 기간 동안 mRNA기반 백신은 전 세계 수백만 명의 사람들에게 전례 없는 속도로 개발 및 투여되었다. Pfizer-BioNTech와 모더나가 처음 개발한 이 백신은 플랫폼을 검증했으며 예방 및 치료 적응증 모두에 mRNA를 적용하는데 상당한 관심을 불러일으켰다. 입증된 규제 승인 경로와 함께 긍정적인 안전성 및 유효성 결과를 기반으로 향후 mRNA 백신은 예방백신 이외에도 암 면역요법 등 현대의학의 접근방식을 바꿀 것으로 기대한다.

#### 4. 바이러스 벡터 백신<sup>11</sup>

재조합 바이러스 벡터 플랫폼은 원하는 항원의 유전물질을 세포에 도입하는 바이러스 벡터의 고유한 능력을 이용하며, 이는 이후에 외래 단백질로 발현되어 면역반응을 유도한다. 바이러스 벡터 백신은 바이러스 스스로의 복제에 필요한 단백질에 해당하는 염기서열은 삭제되어 자가 복제가 불가능하기 때문에 병원성의 우려가 없으며 안정성이 높다.

바이러스 벡터로는 아데노바이러스, 백시니아바이러스, 레트로바이러스, 렌트바이러스 등이 사용되고 있다. 코로나19 감염에 현재 투여되고 있는 아스트라제네카 백신은 복제가 불가능한 침팬지 아데노바이러스 벡터 기반으로 스파이크 단백질과 일치하도록 유전적으로 조작되었다. 안센의 백신 또한 아데노바이러스 벡터 기반이며 미국 식품의약국(FDA)은 '21년 2월 안센 백신을 비상용으로 승인하였다.

## 5. 나노입자

나노입자는 백신 항원의 전달 매개체 역할을 할 수 있는 나노크기의 입자(<100 nm)이며, 금-덴드리머·탄소 중합체 및 리포솜으로 구성된 여러 유형의 나노입자는 백신 효능을 개선하고 항원 흡수를 촉진하며 원하는 면역반응을 유도하는 것으로 나타났다. 이들은 면역반응을 위해 직접 림프시스템에 접근할 수 있고 면역세포의 특정 세포내 구획으로 전달될 수 있어 높은 항체반응이 유도된다.

### 가. 백신후보 임상시험 현황<sup>2</sup>

백신개발의 일반적인 문제는 인간에서의 면역반응을 예측하는데 어려움으로 비임상에서 임상개발로 전환하는데 시간과 비용이 많이 든다는 것이다. '21년 11월 1일까지 FDA에 등재된 백신 화합물에 대한 임상 1~3상 현황 중 대부분(약 75%)은 임상 1,2상 시험 중이었으며 임상3상 후보는 4개에 불과하다. COVID19의 경우, '22년 7월 6일 기준으로 백신 후보 217개 중 임상 1상(53개), 임상 2상(72개), 임상 3상(83개) 시험이 진행 중이며, 40개의 백신이 승인된 상태이다.<sup>12</sup>

[표 2] 신규 백신화합물 임상시험 현황('22년 7월 5일 기준)

적응증	백신종류	단계	후원자
코로나19	스파이크 단백질 인코딩하는 아데노바이러스	4상	장쑤성 질병통제예방센터
코로나19	스파이크 단백질 인코딩하는 아데노바이러스	4상	아스라제네카
코로나19	재조합 스파이크 단백질 삼량체 형태	3상	중국 클로버 바이오파마슈티컬
코로나19	코로나바이러스 유사 입자	3상	캐나다 메디카고
코로나19	재조합 스파이크 단백질	3상	장쑤성 질병통제예방센터
코로나19	재조합 스파이크 단백질 나노입자	3상	노바백스
코로나19	스파이크 단백질 인코딩하는 아데노바이러스	3상	러시아 가말레야 국립 전염병 및 미생물학 센터
코로나19	재조합 스파이크 단백질	3상	사노피 파스퇴르/GSK
코로나19	합성 펩타이드 형태	3상	러시아 벡터연구소
코로나19	재조합 나노입자 백신	3상	SK바이오사이언스
코로나19	재조합 스파이크 단백질	3상	유바이오로지스
코로나19	스파이크 단백질 인코딩하는 수포성구내염바이러스(VSV)	2/3상	뉴로알엑스
코로나19	변형된 백신시아 바이러스	2상	미국 시티오브호프 국립의료원
코로나19	스파이크 단백질이 로딩된 자가 유래 수지상 세포와 림프구	2상	에이비타 바이오메디컬
코로나19	스파이크 단백질 인코딩하는 뉴캐슬바이러스(NDV)	1/2상	베트남 백신 및 의학 생물학 연구소
코로나19	스파이크 단백질에 대한 자가 증폭 RNA(saRNA)를 운반하는 나노지질 캐리어	1/2상	이뮤니티바이오

적응증	백신종류	단계	후원자
코로나19	스파이크 단백질 인코딩하는 아데노바이러스	1/2상	셀리드
코로나19	스파이크 단백질 인코딩하는 플라스미드 DNA	1/2상	진원생명과학
코로나19/인플루엔자	mRNA 백신 (mRNA-1073)	1/2상	모더나
코로나19	재조합 스파이크 단백질 소단위 백신	1상	SK바이오사이언스
코로나19	금 나노입자, 코로나바이러스 특이적 펩타이드를 통해 T세포를 자극하는 패치형 백신	1상	이머텍스 백신 홀딩스
코로나19	스파이크 단백질과 뉴클레오캡시드 단백질을 인코딩하는 Orf 바이러스	1상	스페란사 테라퓨틱스
코로나19	스파이크 단백질 인코딩하는 플라스미드 DNA	1상	이맘 압둘라만 빈 파이살 대학교
코로나19	스파이크 단백질 인코딩하는 파라인플루엔자바이러스(PIV5)	1상	사이안바크 유한회사
CMV	뉴클레오사이드 변형 mRNA 지질 나노입자	2상	모더나
지카	뉴클레오사이드 변형 mRNA 지질 나노입자	1상	모더나
hMPV/PIV3	뉴클레오사이드 변형 mRNA 지질 나노입자	1상	모더나
RSV	당단백질 및 백시니아 바이러스	3상	덴마크 바바리안노르딕
RSV	재조합 소단위 융합 항원	3상	GSK
RSV	단백질 인코딩하는 아데노바이러스	3상	얀센
RSV	단백질 인코딩하는 아데노바이러스	1/2상	GSK
RSV	뉴클레오사이드 변형 mRNA 지질 나노입자	1상	모더나, 머크
HIV	아데노바이러스	3상	얀센
HIV	재조합 단백질	1상	미국 국립 알레르기 및 전염병 연구소
HIV	재조합 외부 도메인 나노입자	1상	국제 에이즈백신 이니셔티브
HIV	펩타이드 형태	1상	미국 국립 알레르기 및 전염병 연구소
인플루엔자	mRNA 백신(mRNA-1010)	3상	모더나
인플루엔자	식물유래 바이러스 유사 입자	1/2상	캐나다 메디카고
인플루엔자 A(H7N9)	뉴클레오사이드 변형 mRNA 지질 나노입자	1상	모더나
인플루엔자 A(H10N8)	뉴클레오사이드 변형 mRNA 지질 나노입자	1상	모더나
치쿤구니야	뉴클레오사이드 변형 mRNA 지질 나노입자	1상	모더나
광견병	RNActive(면역증강제) 내 비변형 mRNA 복합체	1상	큐어백
광견병	비변형 mRNA 지질 나노입자	1상	큐어백
광견병	이온 나노 에멀전 내 자가 증폭 mRNA	1상	GSK
결핵	BCG와 결합된 A985b 및 융합 단백질	2상	중국 후안하이 지페이 롱컴
결핵	아데노바이러스	1상	캐나다 맥매스터 대학
결핵	재조합단백질	2상	빌 & 멜린다 게이츠 의학 연구소
탄저병	재조합단백질	1/2상	미국 블루윌로우
C형간염	플라스미드 DNA	1상	미국 국립암연구소

## 맺음말

'19년 12월에 발견된 코로나바이러스로 인한 팬데믹은 세계 보건을 붕괴시키고 경제적 위기를 초래하여 이에 대응하기 위해 수많은 실험실 및 연구소에서 효과적인 백신개발에 집중하였다. 코로나 백신 개발은 물질개발부터 사용승인까지 전 과정이 1년 이내 완료되어 일반적으로 10년 이상 소요되는 사실을 고려할 때 전례 없는 속도로 개발이 진행되었다. 코로나19 이전에는 실패 가능성이 높은 길고 힘든 개발과정과 제한된 수익성으로 인해 민간 부문에서 백신 후보 연구를 위한 자금 지원을 꺼렸다. 그러나 팬데믹으로 인해 백신 연구에 대한 막대한 공공 부문과 자선 투자로 제약회사의 재정적 위험을 줄이고 백신의 신속한 가용성을 촉진하기 위해 비상 승인을 허용하는 규제 유연성을 활용한 덕분이다.<sup>13</sup>

식품의약품안전처는 6월 29일 SK바이오사이언스가 개발한 국산 1호 코로나19 백신 '스카이코비원멀티주'에 대해 임상시험 최종 결과보고서를 제출하는 조건으로 품목허가를 결정했다. 국내에서는 승인되었지만 뉴질랜드, 필리핀, 태국 등 6개국에서 임상 3상 진행 중이다. 이번 결정으로 우리나라는 코로나19치료제와 백신을 모두 보유하여 주권을 확보하였고 미래 감염병 유행에 보다 선제적으로 대응할 수 있는 국가 보건안보 체계를 구축하였다. SK바이오사이언스의 '스카이코비원'을 제외하면 9품목이 임상시험 진행 중이다. 유바이오로직스는 비교임상으로 3상 시험계획 승인을 받았으며 '유코백(EuCorVac)-19'에 대해 국내 승인된 대조 백신을 확보하기 위해 정부와 협력하고 있다. 셀리드는 한국보건산업진흥원과 '아데노바이러스 벡터를 기반으로 한 코로나19 예방백신의 임상 2b/3상 개발' 지원 협약을 체결하여 임상시험 진행을 가속화하고 있으며 진원생명과학은 개발 중인 'GLS-5310'의 국내 2a상 임상시험변경 계획서를 식약처로부터 승인받은 뒤 현재 임상을 진행 중이다.<sup>14,15</sup>

국내 바이오 기업들이 백신주권을 확보하는 과정에서 원활한 팬데믹 대응을 위해 그리고 기술지향적인 연구개발 극복을 위한 백신·치료제 개발 거버넌스 논의가 본격화되기 시작했다. 백신의 국산화, 백신 원천기술 확보, 백신 생산시설 및 국가통제시스템 구축이 필수적이라는 것이 업계의 판단이며 향후 국산 백신 플랫폼에 다양한 아이디어가 결합되어 백신을 넘어 암, 희귀질환 치료제 개발의 토대가 되길 기대한다.<sup>16</sup>



< 참고자료 >

1. Novel approaches for vaccine development, Cell, 2021.03.18
2. Current view on novel vaccine technologies to combat human infectious diseases, Applied Microbiology and Biotechnology, 2021.12.10
3. Vaccine knowledge project, university of oxford, 2021.04
4. What are protein subunit vaccines and how could they be used against COVID-19?, gavi, 2020.12.28.
5. 백신 플랫폼 기술, 한국과학기술기획평가원, 2021
6. DNA vaccines: developing new strategies to enhance immune responses, Immunologic Research, 2008.12.06
7. First COVID-19 DNA vaccine approved, others in hot pursuit, Nature Biotechnology, 2021.11.16.
8. DNA Vaccines—How Far From Clinical Use?, Int. J. Mol. Sci., 2018.11.15.
9. mRNA vaccines for infectious diseases: principles, delivery and clinical translation, Nature Reviews Drug Discovery, 2021.08.25.
10. SARS-CoV-2 mRNA Vaccines: Immunological Mechanism and Beyond, Vaccines (Basel), 2021.02.12.
11. Review of COVID-19 viral vector-based vaccines and COVID-19 variants, Infez Med., 2021.09.10.
12. <https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/>
13. The future of vaccine research and learning the lessons of COVID-19, EPR, 2022.04.28.
14. 식약처, 국산 1호 코로나19 백신 품목 허가, 정책브리핑, 2022.06.29
15. [코로나19 국산 백신 개발 현황] 10품목 중 하나 6월 중 허가?, 케미컬 뉴스, 2022.05.03.
16. 팬데믹서 백신 개발 노하우 쌓아...K바이오 코로나 넘어 암 예방 길 연다, 팜데일리, 2022.01.26.

Writer

**박봉현** 한국바이오협회 바이오경제연구원, 책임연구원

Reviewer

**송대섭** 서울대 수의과대학, 교수

BIO ECONOMY BRIEF

발행 : 2022년 7월 | 발행인 : 오기환 | 발행처 : 한국바이오협회 한국바이오경제연구원  
 13488 경기도 성남시 분당구 대왕판교로 700 (삼평동, 코리아바이오파크) C동 1층, www.koreabio.or.kr  
 \* 관련 문의 : 한국바이오협회 한국바이오경제연구원 e-mail : kberc@koreabio.org



**한국바이오경제연구원**  
 KOREA BIO-ECONOMY RESEARCH CENTER

Innovating Data Into Strategy & Business



9 772508 681005  
 ISSN 2508-6812