코로나19 치료제·백신
신약개발사업단 백서
2020 - 2023

가 보지 않은 길,
팬데믹 대응을 위한
혁신 여정

KOREA
DRUG
DEVELOPMENT
FUND

코로나19 치료제·백신 신약개발사업단 백서
2020 – 2023

가보지 않은 길, 팬데믹 대응을 위한 혁신 여정

백서 기획위원회

위원장 지동현 국가신약개발재단 본부장

위원
(가나다순)
김성천 기프티드엠에스 대표
박만성 고려대학교 의과대학 교수
배균섭 울산대학교 의과대학 교수
백선우 스마트임상시험신기술개발연구사업단 단장
서경희 게이트웨이사이언시스 컨설턴트
신광수 (주)셀리드 백신중개연구팀장
오일환 가톨릭대학교 의과대학 교수
이수영 셀트리온 신약연구본부 전무
이승환 서울대학교병원 교수
이윤영 SK바이오사이언스 임상운영팀장
이형기 서울대학교병원 교수
조혜영 차의과학대학교 약학대학 교수

간사 김민경 국가신약개발재단 연구원

발간사

'코로나19 치료제·백신 신약개발사업단'의 지난 세 해의 활동을 정리하며 본 백서를 발간하게 되었습니다. 그간 연구, 개발에 매진한 많은 연구기관, 대학교, 신약개발 기업들에게 감사의 인사를 전하며 이들이 이뤄낸 성과를 돌아보았습니다. 지난 십 여년 동안, 우리나라가 신약개발에 많은 투자와 노력을 기울였음에도 불구하고, 감염병(infectious disease) 분야, 특히 바이러스 분야에 대한 투자가 부족하며 바이러스 분야를 전문으로 연구하는 연구자의 수도 매우 부족하다는 사실을 깨달았습니다. 코로나19 팬데믹으로 말미암아 우리나라에 감염병 연구소, 기초 바이러스 연구소가 생겨났지만, 5년전이나 10년전에 선제적으로 이런 연구기관들이 설립되었으면 얼마나 좋았을지에 대한 아쉬움도 큽니다.

기초과학의 부족함 뿐만이 아니라, 사업단을 운영하면서 겪은 어려움은 우리나라 제약기업의 글로벌 임상시험 경험이 현저히 부족하다는 점과 바이오텍 회사들의 신약개발에 대한 경험과 의지가 의욕에 비해 상당히 부족하다는 점이었습니다. 이는 코로나19 치료제에 국한된 이야기가 아닙니다. 항암제, 면역질환치료제를 비롯한 다른 분야의 약물을 개발하는 중견기업이나 바이오텍도 마찬가지 문제를 가지고 있었습니다. 공공부문 역시 부족함이 많았습니다.

코로나19 대응을 위한 약물재창출(drug repositioning) 방식에서 신약개발 선진국과 우리나라의차이를 확연히 알 수 있었습니다. 대표적으로 미국의 예를 보면, NIH가 자체 예산으로 ACTIV 임상시험을 기획하고, 다른 적응증을 가진 약물을 보유한 제약기업 혹은 아카데미아로부터 약물을 지원받아 공통대조군(common comparator)을 활용한 마스터 프로토콜을 통해 임상시험을 실시했습니다. 그 결과, 하이드록시 클로로퀸과 같이 각광받던 많은 약물들이 효과가 없음이 증명되었고, 렘데시비어(remdesivir), 악템라, 올루미언트 등 다른 용도로 사용되던 약물들이 코로나19 치료에 효과가 있다는 것이 증명되어 많은 환자에게 도움을 주었습니다. 반면에 우리나라에서는 이와 같은 약물재창출 임상시험이 개별 기업에 의해 계획되고 추진되었으며, 이에 수반되는 환자 모집, 임상시험 비용 등 모든 것도 개별 기업이 추진하다

보니 필요자금 조달, 환자 모집 등에서 많은 어려움을 겪었습니다. 개별 기업이 민간 주도로 추진했던 임상시험들에서는 공통대조군을 활용하는 것이 아닌, 각각의 임상시험마다 대조군을 설정해야 했기에 비용이 과다하게 소요될 수밖에 없었고, 환자 모집의 어려움이 가중되었습니다. 또한, 성공해야만 한다는 조바심 때문에 임상시험 결과의 해석에 주관성이 들어가게 되어 냉정한 GO/NO.GO 결정이 이뤄지지 않은 경우도 있었고, 심지어 임상시험 결과 해석에서 약물에 대한 유효성이 반대로 해석되는 경우도 있었습니다. 그 결과, 황망하게도 검찰 수사와 법적 처벌이라는 초유의 사태가 벌어지기도 했습니다. 이러한 터무니없는 일들에 괴로워만 하는 것이 아니라, 이를 바꿀 기회로 삼아야 합니다. 미래 팬데믹에서는 우리나라에서도 공공부문에서 주도적으로 약물재창출 임상에 대응할 필요가 있습니다. 코로나19 팬데믹에서 미국과 영국을 제외하고는 공공부문이 주도하는 공공 임상이 없었고, WHO가 주관했던 SOLIDARITY 임상이 국제간 협력임상의 최초 사례였습니다. 이러한 사태를 부끄러워할 일이 아니라, 아직 우리나라의 수준이 그 정도에 이르지 못했다는 사실을 인정하고, 다음 팬데믹에는 우리의 공공부문도 이렇게 진행하면 좋을 것입니다.

백신 개발에서의 노력으로 우리나라는 기본적인 백신 플랫폼들 - 단백질 항원 백신, 생백신, 사백신, 바이러스 벡터 백신, 핵산 백신 - 을 준비하는 데 상당한 진전을 이루었습니다. 이미 허가를 받은 단백질 백신뿐만 아니라, 임상3상까지 진척된 몇 건의 백신도 있을 정도로 괄목할 만한 성과가 있었습니다. 이제 이러한 백신 개발의 씨앗을 코로나19가 엔데믹이 되었다고 손 놓을 것이 아니라, 다음 팬데믹에 대응하기 위한 연구에 활용해야 합니다. CEPI에서 추진 중인 '100 days Mission'은 다음 팬데믹에 대응하기 위한 글로벌 프로젝트로, 우리나라 정부도 이에 발맞춰 '100 days Mission'을 추진하기로 하였습니다. 이 프로젝트의 일환으로 백신 개발에 지속적으로 투자하고 임상시험 경험을 축적해 놓을 수 있는 기틀이 마련되었으며, 이러한 발전을 이루어 다행이라 생각합니다.

코로나19 치료제·백신 신약개발사업단은 임상시험 단계로의 신속한 진입을 지원하는 치료제·백신 임상지원사업이 주를 이루었습니다. 넥스트 팬데믹에서도 이번 팬데믹을 통해 개발된 플랫폼 기술 등의 기술을 활용한 신속한 임상 진입이 중요합니다. 이에, 본 백서는 특히 임상 분석에 많은 부분을 할애하였습니다. 코로나19 치료제·백신 신약개발사업단의 출범과 추진에 기여한 사업단 연구원들과 백서 발간에 많은 기여를 해주신 백서 기획위원회 전문가분들께 깊은 감사를 표합니다. 성공이든 실패이든, 코로나19 치료제와 백신을 개발에 참여한 많은 연구자 여러분들의 헌신에도 깊은 감사와 존경을 보냅니다. 끝으로 코로나19 팬데믹 과정 속에서 헌신과 노력을 다한 보건복지부, 질병청, 과기부를 비롯한 외교부, 해외공관 등에서 근무하고 계신 모든 공직자들의 헌신과 노고에 국민의 한 사람으로서 존경과 감사의 마음을 전합니다.

국가신약개발재단
코로나19 치료제·백신 신약개발사업단

사업단장

Contents

목차

발간사 3

1장 코로나19 치료제·백신 신약개발사업단

1절 사업단 설립 배경 21

2절 사업 내용 및 사업 추진 경과 23

3절 사업단 추진체계 30
1. 조직도 30
2. 추진전략 31
3. 과제 선정평가 기준 33

2장 사업단 운영 및 주요성과

1절 R&D 부문 37
1. 포트폴리오 운영전략 37
2. 과제선정 프로세스 41
3. 과제관리 프로세스 50
4. 사후관리 및 성과관리 지원 62
5. 사업단의 주요 성과 63
6. 과제 선정/탈락 요인 분석 96
7. 과제 최종평가 성공/실패 요인 분석 114
8. 신·변종 감염병 팬데믹 대응 기술 확보 내역 134

2절 코로나19 치료제·백신 신약개발 촉진을 위한 지원 139
1. 범정부 차원의 지원 협력 139
2. 사업단 차원의 지원 143

3장 코로나19 치료제·백신 국내외 개발 현황 및 고려사항

1절 코로나19 치료제·백신 임상지원사업 과제 분석 151
1. 치료제 임상지원사업 과제 분석 151
2. 백신 임상지원사업 과제 분석 182

2절 코로나19 치료제·백신 국내외 개발 시 고려사항 205
1. 코로나19 치료제 개발 시 고려사항-임상개발을 중심으로 205
2. 팬데믹 대응을 위한 임상시험 설계 시 고려사항 214
3. 팬데믹 대응을 위한 임상시험 설계 시 고려사항 요약 및 제언 221
4. 팬데믹 대응을 위한 임상시험 운영 전략 222
5. 코로나19 팬데믹 대응을 위한 국내외 규제 현황 231

3절 코로나19 백신 국내외 개발 현황 246
1. 해외 개발 백신의 임상개발 특징 및 승인 현황 248
2. 코로나19 백신 플랫폼별 임상개발 현황 252
3. 코로나19 백신 개발 촉진을 위한 국내외 지원 동향 277
4. 국내 백신 개발 사례 283

4절 코로나19 치료제 국내외 개발 현황 290
1. 코로나19 치료제 개발을 위한 공공 민간 파트너쉽 290
2. 코로나19 치료제 작용기전별 개발현황 300
3. 주요 해외 코로나19 치료제 사례 분석 316
4. 국내 치료제 개발 현황 및 사례 분석 322

5절 코로나19 팬데믹에서의 약물재창출 328
1. 코로나19 치료제 약물재창출 연구 현황 328
2. 국내 코로나19 치료제 약물재창출 연구의 교훈 344

6절 국내외 감염병 기초연구 및 연구시설 현황 345
1. 국내외 감염병 기초연구 지원 현황 346
2. 국내 생물안전 3등급 연구시설 및 비임상 수탁연구기관 현황 352

4장 넥스트 팬데믹 신속대응 신약개발을 위한 제언

1절 제언 357
1. 백신 개발 100일 신속대응 전략에 대한 제언 358
2. 팬데믹 대비 항바이러스제 개발에 대한 제언 367
3. 약물재창출 치료제(항바이러스 및 면역 조절제)의 개발에 대한 제언 369
4. 신속한 팬데믹 대응을 위한 임상개발 계획 및 임상시험 디자인을 위한 제언 373
5. 기타 임상시험 운영 및 규제 완화에 대한 제언 376

부록

I. 생물안전 3등급 연구시설((A)BL-3) 정보 379
II. 코로나19 등 감염병 비임상 수탁 연구기관 409
III. 코로나19 치료제·백신 개발 비임상시험 가이드라인 412

Contents

표목차

[표 1-1] 코로나19 치료제·백신 신약개발 과제 선정평가 3대 원칙 33
[표 1-2] 코로나19 치료제 후보물질 선정 가이드라인 33
[표 1-3] 코로나19 백신 후보물질 선정 가이드라인 34
[표 2-1] 코로나19 치료제 선정 과제 작용기전(개발유형), 중증도, 투여경로 및 변이 대응별 분류 38
[표 2-2] 코로나19 백신 선정 과제 백신 기술 플랫폼 및 변이 대응별 분류 39
[표 2-3] 발표평가 시 평가지표 및 비중 42
[표 2-4] 발표평가 세부 기준 43
[표 2-5] 평가 시 고려사항(치료제 임상지원사업(바이오)) 45
[표 2-6] 평가 시 고려사항(치료제 임상지원사업(합성)) 46
[표 2-7] 평가 시 고려사항(백신 임상지원사업 47
[표 2-8] 평가 시 고려사항(치료제·백신 비임상지원사업) 48
[표 2-9] 개발단계별 마일스톤 연구항목 및 도달목표 가이드라인 (코로나19 치료제·백신 비임상사업 : 선도물질(Hit to Lead)) 54
[표 2-10] 개발단계별 마일스톤 연구항목 및 도달목표 가이드라인 (코로나19 치료제·백신 비임상사업 : 선도물질(Hit to Lead)_바이오) 55
[표 2-11] 개발단계별 마일스톤 연구항목 및 도달목표 가이드라인 (코로나19 치료제·백신 비임상사업 : 선도물질(Lead to Candidate)) 56
[표 2-12] 개발단계별 마일스톤 연구항목 및 도달목표 가이드라인 (코로나19 치료제·백신 비임상사업 : 후보물질(Candidate to IND filing)) 57
[표 2-13] 개발단계별 마일스톤 연구항목 및 도달목표 가이드라인 (코로나19 치료제·백신 비임상사업 : 비임상단계_바이오) 58
[표 2-14] 개발단계별 마일스톤 연구항목 및 도달목표 가이드라인 (코로나19 치료제·백신 임상사업 : 임상 1상) 59
[표 2-15] 개발단계별 마일스톤 연구항목 및 도달목표 가이드라인 (코로나19 치료제·백신 임상사업 : 임상 2상) 60
[표 2-16] 개발단계별 마일스톤 연구항목 및 도달목표 가이드라인 (코로나19 치료제·백신 임상사업 : 임상 3상) 61
[표 2-17] 사업단 사업별 주요 성과분석 결과 63
[표 2-18] 사업별 과제 선정 결과 63
[표 2-19] 코로나19 치료제 임상지원사업 접수 과제 분석 65
[표 2-20] 코로나19 백신 임상지원사업 접수 과제 분석 67
[표 2-21] 코로나19 치료제·백신 비임상지원사업 과제 접수 결과 69
[표 2-22] 코로나19 치료제 임상지원사업 과제 최종 선정 결과 72
[표 2-23] 코로나19 백신 임상지원사업 과제 선정 결과 74
[표 2-24] 코로나19 치료제·백신 비임상지원사업 과제 선정 결과 76
[표 2-25] 코로나19 치료제 임상지원사업 국내·외 규제기관 허가 취득 성과 78
[표 2-26] 코로나19 백신 임상지원사업 국내·외 규제기관 허가 취득 성과 78
[표 2-27] 코로나19 치료제 임상지원사업 개발단계별 다음단계 IND 승인 성과 79
[표 2-28] 코로나19 백신 임상지원사업 개발단계별 다음단계 IND 승인 성과 79
[표 2-29] 코로나19 치료제·백신 비임상지원사업 개발단계별 다음단계 IND 승인 성과 80
[표 2-30] 코로나19 치료제 임상지원사업 마일스톤 달성 성과 81
[표 2-31] 코로나19 치료제 임상지원사업 개발단계별 마일스톤 달성 성과 82
[표 2-32] 코로나19 치료제 임상지원사업 마일스톤 달성 성과 요약 81
[표 2-33] 코로나19 백신 임상지원사업 마일스톤 달성 성과 82
[표 2-34] 코로나19 백신 임상지원사업 개발단계별 마일스톤 달성 성과 82
[표 2-35] 코로나19 백신 임상지원사업 마일스톤 달성 성과 요약 83
[표 2-36] 코로나19 치료제·백신 비임상지원사업 마일스톤 달성 성과 83
[표 2-37] 코로나19 치료제·백신 비임상지원사업 개발단계별 마일스톤 달성 성과 84
[표 2-38] 코로나19 치료제·백신 비임상지원사업 마일스톤 달성 성과 요약 84
[표 2-39] 코로나19 치료제 임상지원사업 국내외 특허 출원/등록 성과 85
[표 2-40] 코로나19 백신 임상지원사업 국내외 특허 출원/등록 성과 85
[표 2-41] 코로나19 치료제·백신 비임상지원사업 국내외 특허 출원/등록 성과 86
[표 2-42] 코로나19 치료제 임상지원사업 논문 성과 86
[표 2-43] 코로나19 백신 임상지원사업 논문 성과 87
[표 2-44] 코로나19 치료제·백신 비임상지원사업 논문 성과 87
[표 2-45] 연구 데이터 확보 및 다국가·다기관 임상시험 관리 경험 89
[표 2-46] 미래 팬데믹 대응을 위한 기술의 진전 91
[표 2-47] 타 치료영역 질환으로의 확장 가능성(임상지원사업 중심으로) 93
[표 2-48] 과제 수행과 관련된 인프라 확충/확보 94
[표 2-49] 선정요인 키워드 추출 결과 102

[표 2-50] 탈락요인 키워드 추출 결과 104
[표 2-51] 치료제 임상지원사업 선정/탈락요인 비교 107
[표 2-52] 선정요인 키워드 추출 결과 108
[표 2-53] 탈락요인 키워드 추출 결과 110
[표 2-54] 백신 임상지원사업 선정/탈락 요인 비교 111
[표 2-55] 과제 최종평가 실패사유 분석 결과 115
[표 2-56] 협약기간 내 중단 과제 및 사유 119
[표 2-57] 국내 백신별 점유율 123
[표 2-58] 글로벌 백신별 점유율 124
[표 2-59] 코로나19 치료제별 승인 현황 126
[표 2-60] 글로벌 파이프라인 중단과제별 사유 131
[표 2-61] 코로나19 치료제 임상지원사업 연구 데이터 및 확보 기술 134
[표 2-62] 코로나19 백신 임상지원사업 연구 데이터 및 확보 기술 135
[표 2-63] 코로나19 비임상지원사업 연구 데이터 및 확보 기술 137
[표 2-64] 국내 코로나19 치료제·백신 개발 관련 주요 타임라인 139
[표 2-65] 감염병 R&D 사업단 협의체 주요 활동 145
[표 2-66] 범정부 백신·치료제 임상시험 지원 TF 주요 활동 146
[표 2-67] RFP 변경 당시의 변이 바이러스 등장 등 상황 변화 148
[표 2-68] RFP 주요 대외 활동 현황 149
[표 3-1] 일차평가변수 구분별 구체적인 평가변수 예시 154
[표 3-2] 국내 코로나19 시기별 코로나19 치명률 158
[표 3-3] 국내 개발 항바이러스제 및 항바이러스 복합제 목록 158
[표 3-4] 코로나19 치료제 임상지원사업 접수 임상시험 정보 요약(1) - 기본 161
[표 3-5] 코로나19 치료제 임상지원사업 접수 임상시험 정보 요약(2) - 임상시험 디자인 162
[표 3-6] 코로나19 치료제 임상지원사업 선정 과제 임상시험 요약 164
[표 3-7] FDA, WHO, 및 본 분석의 코로나19 중증도 분류 171
[표 3-8] 임상시험 개시 시기별 치료제 임상시험 연구대상자군 분포 173
[표 3-9] 치료제 임상시험 연구대상자군별 일차평가변수 분포 176
[표 3-10] 치료제 개발대상물질의 작용기전별 일차평가변수 분포 177
[표 3-11] 치료제 임상시험 단계별 일차평가변수 분포 178
[표 3-12] 치료제 임상시험 개시 시기별 일차평가변수 분포 178
[표 3-13] 치료제 임상시험 연구대상자군별 연구대상자수 분포 180
[표 3-14] 코로나19 백신 임상지원사업 접수 과제 정보 요약 184
[표 3-15] 코로나19 백신 임상지원사업 선정 과제 요약 185
[표 3-16] 백신 임상지원사업 접수 과제 IND 승인 이후 최초 시험대상자 모집까지의 소요시간 194
[표 3-17] 백신 임상지원사업 임상시험 계획 대비 수행 소요시간 196
[표 3-18] 백신 임상지원사업 선정 과제 평가변수의 충족 여부 및 다음 임상 단계 진입 요약 200
[표 3-19] 임상과제 변경/중단 과제의 요인 및 내용 요약 203
[표 3-20] 치료영역, 성공률, 평가변수 등에 따른 seamless 전략의 차이 218
[표 3-21] 변수 유형에 따른 통계분석 방법 220
[표 3-22] 미국 FDA 코로나19 치료제·백신 개발 관련 가이드라인 목록(2023.8. 기준) 232
[표 3-23] EMA에서 제시한 코로나19 치료제·백신 개발 및 허가를 위한 신속 이니셔티브 종류 235
[표 3-24] 유럽 EMA 코로나19 치료제·백신 개발 관련 가이드라인 목록(2023.8. 기준) 238
[표 3-25] 일본 특례승인제도 및 긴급 승인 제도 비교 240
[표 3-26] 일본 PMDA 코로나19 치료제·백신 개발 관련 가이드라인(事務連絡等) 목록(2023.8. 기준) 241
[표 3-27] 국내 식약처 코로나19 치료제·백신 개발 관련 가이드라인 목록(2023.8. 기준) 244
[표 3-28] 「코로나19 백신 개발 시 고려사항」 주요 개정 사항 245
[표 3-29] 주요 상용화 코로나19 백신의 1상 및 3상 임상 진입 현황 248
[표 3-30] 코로나19 백신 주요국 정식 허가 및 긴급사용승인 현황(2023.11. 기준) 250
[표 3-31] WHO EUA Qualified COVID-19 Vaccines 251
[표 3-32] 감염병 질환 관련 mRNA 백신 임상 현황(2017.5. 기준) 265
[표 3-33] 암 관련 mRNA 백신 임상 현황(2017.5.기준) 265
[표 3-34] RNA 백신 주요 개발사의 RNA 백신 제품 개발 현황 272
[표 3-35] ACTIV 마스터 프로토콜을 활용한 백신 임상시험 정보 279
[표 3-36] OWS 후보 백신(6종) 280
[표 3-37] 코로나19 백신 임상지원사업 선정 과제 282
[표 3-38] ACTIV 마스터 프로토콜을 사용해 진행된 임상시험 292
[표 3-39] ACTIV 마스터 프로토콜에 포함된 디자인 요소. Abbreviations : ACTIV=Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines. 294
[표 3-40] 진행 중인 ACTIV 임상시험 정보 294
[표 3-41] 등록 완료 또는 종료된 ACTIV 임상시험 정보 295
[표 3-42] 코로나19 중화항체치료제 개발 요약 302
[표 3-43] 주요 코로나19 항바이러스제 개발 요약 306
[표 3-44] 주요 코로나19 면역조절제 개발 요약 310

[표 3-45] 규제기관별 코로나19 치료제 허가 및 긴급사용승인(조건부시판허가) 현황(2023.11.9.기준) 313
[표 3-46] FDA와 EMA에서 모두 허가 또는 긴급사용승인(조건부시판허가)한 코로나19 치료제 315
[표 3-47] 레그단비맙의 국내 승인 임상시험 요약 324
[표 3-48] DWJ1248의 국내 승인 임상시험 요약 325
[표 3-49] 국내 코로나19 치료제 임상시험 현황(2023.7.1. 기준) 333
[표 3-50] 국내 약물재창출 연구 현황 341
[표 3-51] 국외 약물재창출 약물 중 승인 받은 약물 342
[표 3-52] 국외 약물재창출 약물 중 긴급사용승인 받은 약물 342
[표 3-53] 국내 임상시험 승인 현황(효능군별) 344
[표 3-54] 생물안전 3등급 연구시설 허가 현황(2023.6.1. 기준) 352
[표 3-55] 생물안전 3등급 연구시설의 구분 352
[표 I-1] 민간연계 사업에 참여한 생물안전 3등급 연구시설((A)BL-3) 설치·운영 기관 정보 개괄 380
[표 I-2] 민간연계 사업에 참여한 생물안전 3등급 연구시설((A)BL-3) 설치·운영 기관 상세 정보 381
[표 II-1] 코로나19 등 감염병 비임상 수탁 연구기관 정보 개괄 401
[표 III-1] 임상시험계획승인을 위한 제출자료의 범위 413
[표 III-2] 국내 식약처 코로나19 치료제 비임상시험 가이드라인 414
[표 III-3] 국내 식약처 코로나19 백신 비임상시험 가이드라인 418
[표 III-4] 코로나19 백신 개발 시 플랫폼별 추가 고려사항 422

Contents

그림목차

[그림 2-1] 포트폴리오 운영전략 37
[그림 2-2] 코로나19 치료제 임상지원사업 선정 과제 현황 38
[그림 2-3] 코로나19 백신 임상지원사업 선정 과제 현황 40
[그림 2-4] 과제선정 프로세스 41
[그림 2-5] 마일스톤 평가 흐름도 51
[그림 2-6] 특별평가 흐름도 52
[그림 2-7] 최종평가 흐름도 53
[그림 2-8] 글로벌 신약개발단계 평균 달성률 83
[그림 2-9] 접수과제 70개의 선정/탈락 비율 분석 96
[그림 2-10] 주관기관 유형에 따른 선정/탈락 비율 분석 결과 97
[그림 2-11] 개발단계에 따른 선정/탈락 비율 분석 결과 97
[그림 2-12] 물질유형에 따른 선정/탈락 비율 분석 결과 98
[그림 2-13] 작용기전에 따른 선정/탈락 비율 분석 결과 98
[그림 2-14] 개발유형에 따른 선정/탈락 비율 분석 결과 99
[그림 2-15] 접수과제 29개의 선정/탈락 비율 분석 99
[그림 2-16] 주관기관 유형에 따른 선정/탈락 비율 분석 결과 100
[그림 2-17] 개발단계에 따른 선정/탈락 비율 분석 결과 101
[그림 2-18] 개발유형(플랫폼)에 따른 선정/탈락 비율 분석 결과 101
[그림 2-19] 치료제 임상지원사업 선정과제의 선정요인 분석 결과 103
[그림 2-20] 치료제 임상지원사업 탈락과제의 탈락요인 분석 결과 105
[그림 2-21] 백신 임상지원사업 선정과제의 선정요인 분석 결과 108
[그림 2-22] 백신 임상지원사업 탈락과제의 탈락요인 분석 결과 110
[그림 2-23] 개발 단계별 최종평가 대상 과제의 성공/실패율 통계 114
[그림 2-24] 과제 최종평가 실패사유 분석 결과 116
[그림 2-25] 개발 단계별 과제 최종평가의 실패사유 분석 결과(임상 vs. 비임상) 117
[그림 2-26] 비임상 단계 과제 최종평가 실패사유 분석 결과 117
[그림 2-27] 임상 단계 과제 최종평가 실패사유 분석 결과 118
[그림 2-28] 질환군별 임상 1상 ~ 품목허가까지의 성공률 121

[그림 2-29] 국내 코로나19 확진 및 사망자 현황(주단위) 122
[그림 2-30] 글로벌 코로나19 확진 및 사망자 현황(주단위) 122
[그림 2-31] 국내 월별 백신 접종 현황 123
[그림 2-32] 글로벌 월별 백신 접종 현황 124
[그림 2-33] 국내외 누적 백신 접종률 현황 127
[그림 2-34] 글로벌 백신 및 치료제 개발 현황(2023년 6월 기준) 129
[그림 2-35] 글로벌 백신 임상단계 개발 현황(2022년 8월 기준) 130
[그림 2-36] 범정부 지원단 구성 및 역할 141
[그림 2-37] 코로나19 치료제 및 백신 개발 바이오기업 컨설팅 추진체계 144
[그림 2-38] 코로나19 치료제 및 백신 개발 바이오기업 컨설팅 조직구조 144
[그림 2-39] 변경 이후 코로나19 백신 임상지원 제안요청서(RFP) 147
[그림 2-40] 변경 이후 코로나19 백신 임상지원 제안요청서(RFP) 148
[그림 3-1] 코로나19 치료제 임상시험 개시 분기별 임상시험 건수(1,692건) 152
[그림 3-2] 임상시험 시작 시기별 임상시험용 의약품 분포 154
(전체 1,692건 및 KDDF 접수 과제/국내 제약·바이오 기업 주도 42건)
[그림 3-3] 임상시험 시작시기별 일차평가변수 분포 155
(전체 1,692건 및 KDDF 접수 과제/ 국내 제약·바이오 기업 주도 42건)
[그림 3-4] 코로나19 감염 정도에 따른 치료의 구분 및 목적 157
[그림 3-5] 코로나19 시기별 코로나19 치명률 157
[그림 3-6] 코로나19 치료제 임상지원사업 연도별 접수 과제 건수 160
[그림 3-7] 임상개발 대상물질 기전별 개발 유형 분포 166
[그림 3-8] 기전별 임상시험용 의약품 누적 분포 167
(임상시험 건수 기준, 코로나19 치료제 임상지원사업 접수 과제 중 42건 분석)
[그림 3-9] 치료제 임상시험용 의약품의 개발유형에 따른 시기별 임상시험 누적 분포 168
[그림 3-10] 개발 유형별 임상시험 단계 분포 169
[그림 3-11] 연도별 임상시험 단계 분포 170
[그림 3-12] 중증도에 따른 연구대상자 분포 172
[그림 3-13] 임상시험의 단계에 따른 실시기관 특성 분포 174
[그림 3-14] 적절한 검정력을 가진 연구대상자수 선정 여부에 따른 치료제 임상시험의 분포 180
[그림 3-15] 코로나19 백신 임상지원사업의 임상단계별 선정/탈락 과제 현황 183
[그림 3-16] 플랫폼별 임상과제 현황 186
[그림 3-17] 백신 임상지원사업 접수 과제의 개시 시기 187
[그림 3-18] 백신 플랫폼별 임상시험 단계 분포 188
[그림 3-19] 플랫폼별 임상과제 단계 분포(선정 과제) 189
[그림 3-20] 백신 임상지원사업 접수 시기별 단계별 임상시험 분포 190
[그림 3-21] 백신 임상시험의 대조군 여부 192
[그림 3-22] 무작위배정 백신 임상시험의 눈가림 형태 192
[그림 3-23] 임상단계별 임상시험실시기관 특성 분포 193
[그림 3-24] 백신 임상과제의 지연 요인 197
[그림 3-25] 백신 임상단계별 임상 지연 요인 198
[그림 3-26] 코로나19 치료제 후보 제안 모식도 205
[그림 3-27] 항바이러스제 작용기전 모식도 206
[그림 3-28] 회복기혈장(CCP)의 코로나19 사망률 감소 209
[그림 3-29] NIH 권고 등급 분류 211
[그림 3-30] EMA에 승인된 코로나19 백신 품목별 Rolling review(RR)의 심사 주기 횟수, 심사 주기 당 심사 소요 일수, 조건부 판매허가(CMA) 심사 소요 일수(2021.11. 기준) 236
[그림 3-31] 코로나19 백신 다회 접종 또는 추가접종 건에 대하여 ICH 가이드라인 E2B에 따른 ICSR 작성 방식 예시 269
[그림 3-32] 「위기대응 의료제품법」 주요 내용 243
[그림 3-33] 임상단계별 국내외 코로나19 백신 개발 현황 246
[그림 3-34] 연도별 임상단계별 국내외 코로나19 백신 개발 현황 247
[그림 3-35] 임상단계별 국내외 코로나19 바이러스벡터 백신 개발 현황 254
[그림 3-36] 시기별 임상단계별 국내외 코로나19 바이러스벡터 백신 개발 현황 254
[그림 3-37] 주요국 임상단계별 코로나19 바이러스벡터 백신 개발 현황 255
[그림 3-38] 임상단계별 국내외 코로나19 불활화백신 개발 현황 257
[그림 3-39] 시기별 임상단계별 국내외 코로나19 불활화백신 개발 현황 258
[그림 3-40] 주요국 임상단계별 코로나19 불활화백신 개발 현황 260
[그림 3-41] 임상단계별 국내외 코로나19 DNA 백신 개발 현황 262
[그림 3-42] 시기별 임상단계별 국내외 코로나19 DNA 백신 개발 현황 262
[그림 3-43] 주요국 임상단계별 코로나19 DNA 백신 개발 현황 263
[그림 3-44] 임상단계별 국내외 코로나19 RNA 백신 개발 현황 269
[그림 3-45] 시기별 임상단계별 국내외 코로나19 RNA 백신 개발 현황 269
[그림 3-46] 주요국 임상단계별 코로나19 RNA 백신 개발 현황 270
[그림 3-47] 임상단계별 국내외 코로나19 재조합 백신 개발 현황 273

[그림 3-48] 시기별 임상단계별 국내외 코로나19 재조합 백신 개발 현황 273
[그림 3-49] 주요국 임상단계별 코로나19 재조합 백신 개발 현황 274
[그림 3-50] 임상단계별 국내외 코로나19 바이러스유사입자 백신 개발 현황 276
[그림 3-51] 시기별 임상단계별 국내외 코로나19 바이러스유사입자 백신 개발 현황 276
[그림 3-52] 주요국 임상단계별 코로나19 바이러스유사입자 백신 개발 현황 277
[그림 3-53] OWS의 백신 개발 가속화 프로세스 278
[그림 3-54] Operation Warp Speed, Accelerated Covid-19 Vaccine Development Status and Efforts to Address Manufacturing Challenges 281
[그림 3-55] 세계보건기구가 코로나 팬데믹 기간에 사용을 추천한 코로나 치료제의 최초 추천일 298
[그림 3-56] 미국의 항체주사센터 위치 확인 사이트 301
[그림 3-57] 임상단계별 국내외 코로나19 중화항체치료제 개발 현황 303
[그림 3-58] 시기별 임상단계별 국내외 코로나19 중화항체치료제 개발 현황 303
[그림 3-59] 주요국 임상단계별 코로나19 중화항체치료제 개발 현황 304
[그림 3-60] 임상단계별 국내외 코로나19 항바이러스제 개발 현황 307
[그림 3-61] 시기별 임상단계별 국내외 코로나19 항바이러스제 개발 현황 307
[그림 3-62] 주요국 임상단계별 코로나19 항바이러스제 개발 현황 308
[그림 3-63] 임상단계별 국내외 코로나19 면역조절제 개발 현황 310
[그림 3-64] 시기별 임상단계별 국내외 코로나19 면역조절제 개발 현황 311
[그림 3-65] 주요국 임상단계별 코로나19 면역조절제 개발 현황 312
[그림 3-66] 신물질 약물개발과 약물재창출 약물개발 단계 비교 339
[그림 3-67] 약물 재지정(drug repositioning)에 관한 다양한 접근법 : 약물(D, drug), 표적(T, targets), 적응증(I, indication), 부작용(S, side effects) 340
[그림 3-68] 2027년 글로벌 Top 20 치료제 분야 343
[그림 3-69] 년도별 허가 누적 현황 353
[그림 3-70] 민간연계 사업 참여 기관 현황 354
[그림 4-1] 백신 신속개발을 달성하기 위한 전략 360
[그림 4-2] 코로나19 백신의 신속개발과 승인을 위해 혁신이 필요한 영역 361
[그림 4-3] 기획기업 형태의 컨소시엄 구성 및 운영 368

코로나19 치료제·백신 신약개발사업단

1장

1절 사업단 설립 배경
2절 사업 내용 및 사업 추진 경과
3절 사업단 추진체계

1 사업단 설립 배경

2000년대 들어 사스(2003), 대유행인플루엔자(H1N1,2009), 에볼라(2014), 메르스(2015), 조류독감(2017), 코로나19(2019) 등 해외에서 발생 혹은 유입된 감염병으로 인해 국내 공중보건의 위기상황이 지속적으로 발생하였다. 특히 2019년 12월 말 중국 우한에서 발생한 코로나19는 지역적 및 일시적 감염으로 그치지 않고, 전 세계 거의 모든 국가에서 782만 명 이상의 확진자와 43만 명이 넘는 사망자가 발생하였다(2020년 6월 15일 기준). 국내에서도 2020년 1월 20일 첫 환자가 발생하였고 몇 차례의 지역 및 집단감염, 해외 유입 등을 통해 12,121명의 확진자와 277명의 사망자가 발생하였다(2020년 6월 15일 기준). 효과적인 치료제와 예방백신이 없는 상황에서 대증치료에 의존하는 한계로 인해 코로나19의 펜데믹화와 중증화로 인한 막대한 사회·경제적 손실이 우려되는 상황에서, 코로나19는 단 한 번의 유행으로 다수의 생명을 위협하고 막대한 경제·사회적 손실을 초래하였다.

한국개발연구원(KDI)(2020.5.20.)에서는 「제4차 과학기술 기본계획」(2018~2022), 「제3차 생명공학 육성 기본계획」(2017~2026)과 「제2차 보건의료 기술 육성 기본계획」 (2018~2022) 등 정부 상위계획에서 민·관 협력 및 국내·외 연계를 통한 감염병 대응 기술(진단, 치료제, 백신) 개발의 필요성을 강조하였다. 코로나19 극복·종식을 위해서는 이 감염병에서의 효과가 입증된 치료제·백신의 확보가 무엇보다 중요했다.

美 국립보건연구원에 등록된 약물 중재 임상시험은 총 858건으로 이중 치료제는 825건(연구자 임상시험 546건, 제약사 임상시험 264건, NIH 등 정부 후원 15건), 백신은 33건이 등록되었고(2020.6.8. 기준), 국내 임상시험은 치료제 총 14건, 백신 총 2건이 승인 완료 되었으며(2020.7.3. 식약처 기준), 당시 전 세계적인 관심과 임상시험을 통해 다양한 코로나19 치료제·백신 개발이 시도되고 있음에도 불구하고 실용화된 것은 없었다. 치료제·백신의 조속한 개발을 위해서는 성공 가능성이 높은 임상시험에 대한 전폭적인 지원이 필요하였다.

감염병 치료제·백신은 제품개발까지 긴 시간 소요되고, 제품 개발 이후에도 유통 및 사용 기간이 짧기 때문에 기업의 이윤 창출이 어려운 구조이며, 감염병의 특성상 유행예측이 어렵고, 낮은 수익성 등으로 기업의 적극적 투자에는 한계가 있었다. 따라서 민간 기업의 사업 참여 및 기술개발을 적극 유도하고, 이를 통해 감염병 대유행의 공중보건 위기 상황에 대비·대응하는 전략적 접근이 필요하였다. 또한 신약개발 시

임상 3상 개발 비용은 임상 2상 대비 3~5배가 넘는 수준으로, 높은 비용 부담과 실패 리스크로 인해 국내 제약사들은 임상 3상까지 직접 개발하기보다는 초기임상 진행 후 기술이전으로 수익을 창출하는 구조가 대다수이기 때문에 정부 차원의 후기임상(2b, 3상 등)에 대한 지원 없이는 민간 영역에서 자체적으로 후기임상을 진행하기에 어려움이 있었다. 따라서 신속한 개발을 위해서는 성공 가능성이 높은 임상시험에 대한 R&D 연구비 지원이 필요하였다.

이에 정부는 코로나19 발생이라는 공중보건 위기상황에서, 일반적인 사업 추진 절차로는 시급한 치료제·백신 개발에 대하여 적절한 시기에 지원하기 어려움이 있을 것으로 예상하였고, 임상시험을 통하여 안전성과 유효성이 검증된 치료제·백신의 신속한 개발을 위해서는 단계별로 임상시험을 실시하는 적절한 시기에 알맞은 해당 연구기관을 대상으로 지원해야 국가 R&D사업으로서의 그 효과성을 극대화할 수 있다고 전망하였다. 즉, 신속 절차를 통한 신규 사업 추진 필요성으로, 기존 감염병 R&D 사업과는 별개의 코로나19 대응 사업 편성이 필요하였다.

정부는 2020년 6월에 긴급 R&D 추가경정예산으로 코로나19 치료제·백신 개발을 위한 사업 예산으로 코로나19 치료제 임상지원사업 450억, 코로나19 백신 임상지원사업 490억을 편성하고, 보건복지부의 코로나19 치료제·백신 임상 및 비임상 지원사업을 팬데믹 상황에서 긴급으로 R&D사업을 추진하였다. 2020년 7월에 전문 사업단으로 국가신약개발재단 내 코로나19 치료제·백신 신약개발사업단 지정 등 신속 추진에 따라, 2020년 8월부터 코로나19 치료제·백신 신약개발사업단은 연구를 개시하였다.

2
사업 내용 및 사업 추진 경과

사업단명 및 사업 근거

- **사업단명:** 코로나19 치료제·백신 신약개발사업단
- **사업 근거:** 보건의료기술진흥법 제5조(연구개발사업의 추진)
- 코로나19 치료제·백신 개발을 위해 제3회 추가경정 예산 편성(2020. 7. 3.)
- 코로나19 치료제·백신 신약개발사업 수행기관 지정 (2020. 8. 7.)

사업단 설립 목적

- 보건복지부가 추진하는 “코로나19 치료제·백신 신약개발사업”의 성공적 수행을 통해 코로나19 치료제·백신의 자체 개발 및 관련 기술경쟁력 제고

사업 개요

- **사업명**
  (1) 코로나19 치료제 임상지원사업
  (2) 코로나19 백신 임상지원사업
  (3) 코로나19 치료제·백신 비임상지원사업
- **주관부처:** 보건복지부 (전문기관: 한국보건산업진흥원)
- **사업단장:** 묵현상
- **소재지:** 서울시 마포구 마포대로 137, KPX빌딩 9층
- **총 사업기간:** 2020.08.11.~2023.12.31. (1년 연장)
  * 신규과제 선정을 위한 평가는 ’20.08월~’22.12월까지 진행, ’23년은 종료과제 평가 및 과제관리
  (1) (코로나19 치료제 임상지원) 2020. 8 ~ 2023. 12
  (2) (코로나19 백신 임상지원) 2020. 8 ~ 2023. 12
  (3) (코로나19 치료제·백신 비임상지원) 2021. 1 ~ 2023. 12
- **총 예산:** 4,271억 원
  (1) (코로나19 치료제 임상지원)
  1,552억 원 (R&D예산: 1,530억 원)
  (2) (코로나19 백신 임상지원)
  2,575억 원 (R&D예산: 2,555억 원)
  (3) (코로나19 치료제·백신 비임상지원)
  144억 원 (R&D예산: 141억 원)

사업목표

코로나19로 인한 전 세계적 팬데믹 상황에서 이를 극복하기 위한 국내 유망 치료제·백신 개발 기업의 신약개발을 지원함으로써 국내 자체 코로나19 치료제·백신 개발 촉진 및 상용화

세부사업별 성과목표

코로나19 치료제 임상지원

- **(목표)** 코로나19 극복을 위한 국내 자체 치료제 개발
- **(성과지표 1)** 다음단계 임상 진입(IND 승인)(2상·3상 5건)
- **(성과지표 2)** 코로나19 치료제 국내·외 규제기관 허가 2개

코로나19 백신 임상지원

- **(목표)** 코로나19 극복을 위한 국내 자체 백신 개발
- **(성과지표 1)** 다음단계 임상 진입(IND 승인)(2·3상 5건)
- **(성과지표 2)** 코로나19 백신 국내·외 규제기관 허가 2개

코로나19 치료제·백신 비임상지원

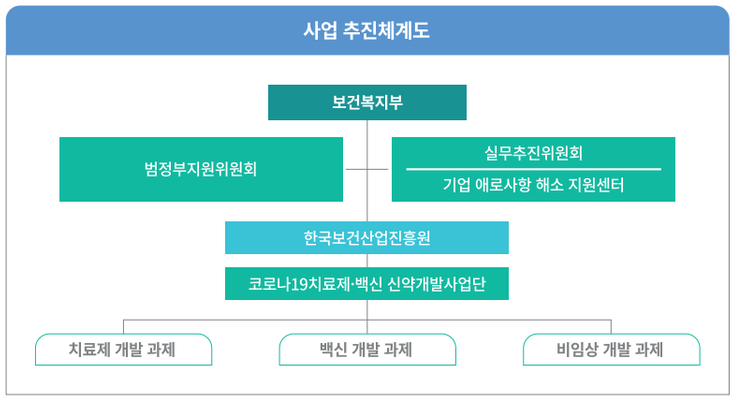
- **(목표)** 코로나19 치료제·백신 후보물질 임상시험 진입
- **(성과지표)** 임상 진입(IND 승인)(1상 4건)

지원범위

- 코로나19 혁신 신약의 비임상, 임상 단계

사업 추진체계

- **(주무부처)** 사업 구성 및 출연금 편성, 부처별 대응 등 관리 총괄
- **(전문기관)** 출연금에 대한 관리 및 사업단 관리, 사업단 평가, 집행 정산, 과제 공고 및 사업단 지원 등
- **(사업단)** 실제 사업을 수행하는 주체로서 사업단 사무국 운영, 세부과제 선정, 세부과제의 협약·평가·성과 등 관리 담당



사업추진 경과

R&D부문

코로나19 치료제 임상지원

2020.8.~2020.12.	2020년 **총 3차례 공모,** 30개 과제 접수, **5개 과제 협약·지원**
2021.1.~2021.12.	2021년 **총 5차례 공모,** 24개 과제 접수, **2개 과제 협약·지원**
2021.1.~2021.12.	2021년 **3개 종료과제 최종평가** 및 비공개 승인 심의
2022.1.~2022.12.	2022년 **총 4차례 공모,** 16개 과제 접수 (평가 결과 모두 탈락)
2022.1.~2023.1.	2022년 **2개 종료과제 최종평가** 및 비공개 승인 심의
2022.7.	2022년 **1개 중단과제 특별평가** 및 비공개 승인 심의
2023.9.~2023.10.	2023년 **1개 종료과제 최종평가** 및 비공개 승인 심의

코로나19 백신 임상지원

2020.8.~2020.12.	2020년 **총 3차례 공모,** 9개 과제 접수, **5개 과제 협약·지원**
2021.1.~2021.12.	2021년 **총 5차례 공모,** 10개 과제 접수, **4개 과제 협약·지원**
2021.1.~2021.12.	2021년 **3개 종료과제 최종평가** 및 비공개 승인 심의
2022.1.~2022.12.	2022년 **총 4차례 공모,** 10개 과제 접수, **3개 과제 협약·지원**
2022.1.~2023.1.	2022년 **7개 종료과제 최종평가** 및 비공개 승인 심의
2022.7.~2022.12.	2022년 **3개 중단과제 특별평가** 및 비공개 승인 심의
2023.9.~2023.10.	2023년 **3개 종료과제 최종평가** 및 비공개 승인 심의

사업추진 경과

R&D부문

코로나19 치료제·백신 비임상지원

2021.3.~2021.12.	2021년 총 2차례 공모, 74개 과제 접수, 10개 과제 협약 · 지원
2021.9.	2021년 1개 종료과제 최종평가 및 비공개 승인 심의
2022.1.~2022.12.	2022년 총 3차례 공모, 52개 과제 접수 (평가 결과 모두 탈락)
2022.5.~2023.1.	2022년 9개 종료과제 최종평가 및 비공개 승인 심의

R&D사업화 부문

코로나19 치료제·백신 임상/비임상 지원

2021.1.29.	**[과학기술총연합회, 컨퍼런스]** 코로나19 백신개발 동향 발표
2021.2.2.	**[국회, 코로나19 특별위원회]** 국내 코로나19 백신 개발동향 발표
2021.5.20.	**[뉴스1, 글로벌바이오포럼]** 국내외 치료제·백신 동향 발표
2021.5.27.	**[식약처포럼]** 국내 코로나19 백신개발 동향 발표
2021.6.18.	**[한국의료법제학회]** 코로나19 백신 지적재산권 관련 토론회 발표
2021.6.29.	**[이데일리, 글로벌임상개발컨퍼런스]** 코로나19 백신 지원정책 발표
2021.8.31.	**[백신개발 신속대응 플랫폼 활용 공동 심포지엄]** 신변종 감염 신속대응 방안 발표
2021.9.30.	**[국제감염병연구협력 국제 심포지엄]** 국제협력 방안 발표
2021.9.30.	[서울대 산학협력단, C3BIRD, INID-K와 국제 감염병연구 협력에 대한 4차 MOU 체결
2021.10.21.~ 2021.12.31.	**[KDDF-서울대 산학협력단]** 코로나19 치료제·백신 개발 바이오기업 컨설팅 수행
2022.2.25.~ 2023.9.30.	**[보건복지부, 감염병 R&D사업단 협의체]** 사업단 주요 현안 발표
2022.5.9.~10.	**[감염병분야 국제 공동연구 과제(C3BIRD)]** 코로나 치료제·백신 개발 강연

코로나19 치료제·백신 개발 바이오기업 컨설팅

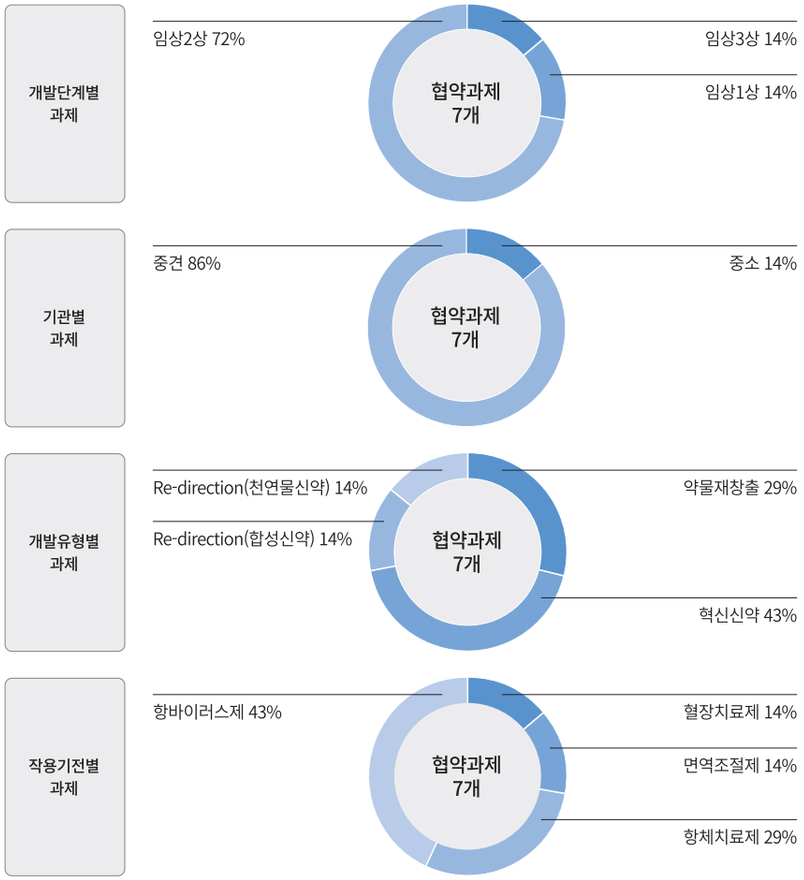
전 세계적인 코로나19 팬데믹 상황 속에서 신속한 코로나19 의약품 개발전략 수립 및 효율적인 임상시험 디자인 설계를 통해 국산 코로나19 치료제·백신 개발기간을 최대한 단축하고, 후기 임상시험까지 성공적 완료를 목표로, 사업수행기관인 서울대학교에서 8개 기업에 자문을 완료함

사업추진 성과 요약(2020~2023)

코로나19 치료제 임상지원사업

구분	주요성과 내용
접수과제	70개
지원과제	7개

지원과제 현황



투입 R&D 정부 지원금 (억 원)	구분	2020	2021	2022	2023	합계
	치료제 임상	440	379	-	-	819
긴급사용 허가	1) 파키스탄(21.07), 인도네시아(21.07), 브라질(21.08), 유럽(21.03), 호주(21.08), 페루(21.11), 스위스(22.01) - **Regkirona(regdanvimab)**(셀트리온, 단일클론항체, 유전자재조합)					
품목판매 허가 (신청 포함)	1) 2021년 9월 17일 대한민국 MFDS - **레키로나주960mg(레그단비맙)**(셀트리온, 단일클론항체, 유전자재조합) 2) 2021년 11월 12일 유럽의약청 European Medicines Agency - **Regkirona(regdanvimab)**(셀트리온, 단일클론항체, 유전자재조합)					
다음단계 임상진입 (IND 승인)	총 1건, 임상2/3상→임상3상: 1건					

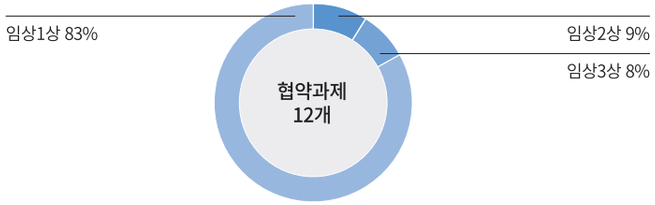
사업추진 성과 요약 (2020~2023)

코로나19 백신 임상지원사업

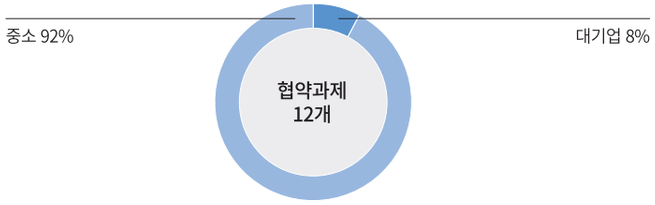
구분	주요성과 내용
접수과제	29개
지원과제	12개

지원과제 현황

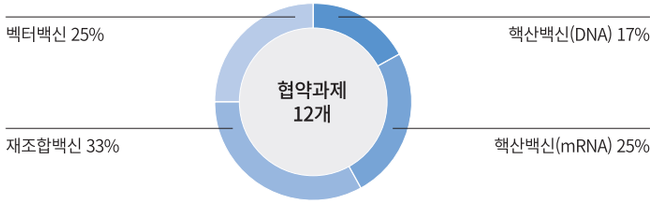
개발단계별 과제



기관별 과제



플랫폼별 과제



투입 R&D 정부지원금 (억 원)

구분	2020	2021	2022	2023	합계
백신 임상	340	126	301	-	767

품목판매 허가 (신청 포함)

1) 2023년 1월 30일 승인(대한민국, 의약품 제조판매품목허가 승인(수출용))
- **유코백-19멀티주**((주)유바이오로직스, 사스코로나바이러스-2 표면항원 백신(유전자재조합))

2) 2023년 6월 30일 신청(필리핀, PFDA NDA Submission, 심사 중)
- **Eucorvac-19 Covid Vaccine**((주)유바이오로직스, 사스코로나바이러스-2 표면항원 백신(유전자재조합))

다음단계 임상진입 (IND 승인)

총 4건, 임상1/2a상→임상2b상: 1건, 임상1/2a상→임상2b/3상: 1건, 임상1/2상→임상3상: 1건, 임상2b상→임상3상: 1건

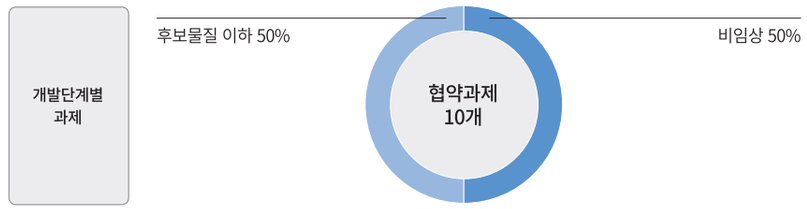
사업추진 성과 요약 (2020~2023)

코로나19 치료제·백신 비임상지원사업

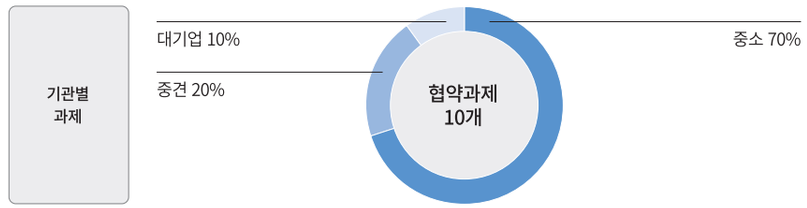
구분	주요성과 내용
접수과제	126개
지원과제	10개

지원과제 현황

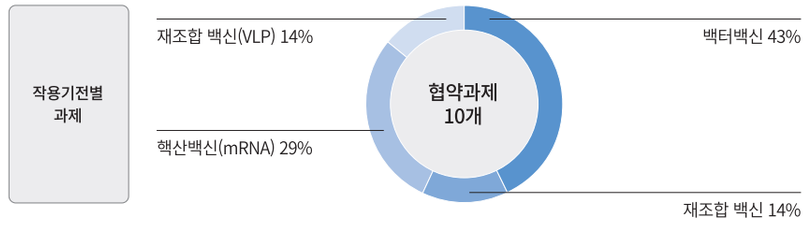
개발단계별 과제



기관별 과제



작용기전별 과제



투입 R&D 정부지원금 (억 원)

구분	2021	2022	2023	합계
비임상	63	-	-	63

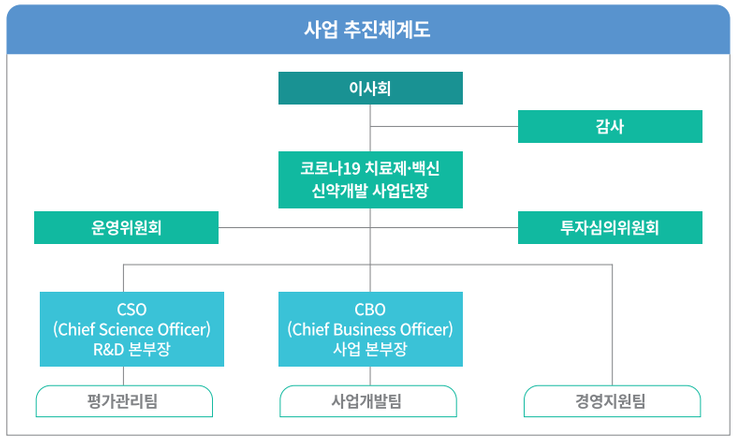
다음단계 임상진입 (IND 승인)

총 2건, 비임상→임상1상: 1건, 비임상→임상1/2a상: 1건

3
사업단 추진체계

1. 조직도

사업단의 조직은 크게 연구개발본부와 사업본부로 구분하였다.



연구개발본부는 R&D 본부장을 필두로 평가관리팀의 전문성을 강화하고, 지원과제 포트폴리오 운영, R&D 과제 접수·사전검토·과제 평가 지원(발표평가, 실사, 투자심의), 사전·사후 상담 업무, 운영과제의 진도관리 및 마일스톤 평가 관련 업무를 담당하였다.

사업본부는 사업 본부장을 중심으로 사업개발팀과 경영지원팀으로 나누어 기능별 팀 체제를 구축하였다. 사업개발팀은 사업개발 관련 국내·외 네트워크 및 협력에 관한 업무와 사업단 홈페이지 및 홍보물(연차보고서, 브로슈어, 백서 등) 제작, 언론대응 업무, R&D 사업화 지원사업 및 자문단 운영 등의 업무를 맡아 추진하였다.

경영지원팀은 정부나 전문기관 대응 업무와 협의체 운영 관련 업무를 담당하고, 운영비 관리 및 총괄 지원업무, 사업단의 인사 관련 업무, R&D 사업비 관리 정산, 회계감사 업무, 기술료와 성과 등 성과관리 업무, 사업단 운영제도 개선 등 주로 내부운영관련 업무를 담당하였다.

또한, 직무 평정을 위하여 개인별 핵심 성과지표(KPI, Key Performance Indicators)를 발굴하고, 지속적인 개선을 통해 사업단과 각 본부의 전략목표가 개인별 KPI와 적절히 연계될 수 있도록 하였고, 직무 평정을 근거로 한 성과 중심 보상(인센티브 등)을 수행하여 성과 중심의 생산성 조직문화를 정착시켜 왔다.

구분	업무 내용	비고
기획	기술/시장 동향 분석과 성과분석을 반영하여 차년도 연구계획 및 사업 전략수립	기획연구 수행
과제선정 및 협약	과제 선정, 협약 체결 및 변경 관리	선정 및 협약
연구비 투자심의, 지급, 관리	과제 연구비 투자심의, 지급, 집행사용의 주기적 모니터링, 사용실적 관리, 정산, 회계결산	연구비 전주기적 관리
연구성과 관리	연구 성과 관리 (논문, 특허 등 질적 및 생산성) 등	전주기적 성과 관리
과제평가	사업단 수행 과제 평가관리 (평가기준설정, 평가위원 선정, 평가실시, 평가결과 활용)	전주기적 평가관리
컨설팅	과제선정, 컨설팅 기관 선정, 자문세션 운영	전주기적 지원
이사회 및 위원회 운영	이사회 및 운영위원회, 투자심의위원회 등 운영	이사회 및 위원회 운영
사업단 글로벌 네트워크 확대	글로벌 인지도 제고, 국제공동연구 추진	글로벌 네트워크 확대
홍보 및 과학문화 활동	연구성과 홍보 및 전시회 참가 주기적 홈페이지 보완	성과 홍보, 전시회 참가
기술이전 관리	기술이전 및 기술료 관리	기술이전 전 주기적 관리

2. 추진전략

차별화된 선정평가 및 과제관리 시스템을 적용하여 현장실사, 발표평가, 투자심의위원회 운영으로 개발 가능성이 높은 과제를 선정하였다. 또한 마일스톤 단위 설정 및 관리로 목표 미도달 과제는 중단 후 잔여 연구비 환수, 신규과제에 재투자하는 전략을 수립하였다.

다양한 포트폴리오 구축을 위해 경증, 중등증, 중증 단계별 치료제 포트폴리오를 확보하고, 변이 대응을 다양한 혁신 신약 포트폴리오 구축 및 비임상 완료 시 신속한 임상지원으로 연계하고, 다양한 백신 기술 플랫폼을 확보하는 전략을 마련하였다.

해외 원천기술 도입으로 합작 개발 추진(미국 NIH, 영국, 독일 등) 및 국가 전문기관과의 협업(국립감염병연구소, 한국생명공학연구원, 한국화학연구원 등)을 통해 사업단이 축적한 노하우가 국내 코로나19 치료제·백신 개발 기업들과 후속 사업으로 확산할 수 있도록 전략을 설정하였다.

전략	추진전략
차별화된 선정평가 및 과제관리	• 현장실사, 발표평가, 투자심의위원회 운영으로 개발 가능성 높은 과제 선정 • 마일스톤 단위 설정 및 관리로 목표 미도달 과제는 중단 후 잔여 연구비 환수, 신규과제 재투자
다양한 포트폴리오 구축	• 경증, 중등증, 중증 단계별 치료제 포트폴리오 확보 • 변이 대응을 다양한 혁신 신약 포트폴리오 구축, 비임상 완료 시 신속 임상지원 • 다양한 백신 기술 플랫폼 확보(Vitral vector 백신, mRNA 백신, 면역증강제 개발 플랫폼 등)
해외기술 도입 및 치료제 공동개발	• 해외 원천기술 도입으로 합작 개발 추진(미국 NIH, 영국, 독일 등) • 국가 전문기관과 협업(국립감염병연구소, 한국생명공학연구원, 한국화학연구원 등)

2.1. 코로나19 치료제 개발 추진 전략

약물재창출 제품을 포함하여, 곧바로 임상시험 진입을 통해 개발에 성공할 경우 신속히 환자에게 투여 될 가능성이 높은 치료제에 대한 지원 전략을 수립하였으며, 혁신 신약의 경우에도 기존보다 빠른 개발이 가능한 플랫폼을 가진 신약을 지원하고자 하였다.

중등도별 치료제 포트폴리오 확보를 위해 비임상지원사업을 통하여 경증, 중등증, 중증 전 단계를 아우르는 대학, 연구소, 벤처기업의 후보물질 발굴 및 지원 전략을 수립하였다. 특히 항바이러스 기전과 그에 대한 개념증명(proof of concept)을 가진 약물을 발굴하고 지원함으로써, 질환 초기에 바이러스의 확산과 코로나19 감염증의 중증으로의 진행을 낮출 수 있는 치료제의 개발 전략을 마련하였다.

또한 변이에 대응할 수 있는 효과적인 치료제 개발을 위하여 비임상사업을 통하여 혁신 신약에 대한 다양한 포트폴리오를 구축하고, 비임상 완료 시 신속한 임상 지원 전략을 설정하였다.

2.2. 코로나19 백신 개발 추진 전략

글로벌 선두 5개 제품의 경험을 기준으로 임상 1상 결과 중화항체 생성률, 항체가, T-cell 반응 등을 판단하여 가능성 높은 후보물질 선정하고, 신속한 개발 완료 가능성 높은 우수 백신 후보물질의 임상 3상을 집중 지원하는 전략을 마련하였다.

주요 백신 플랫폼 기술이 포함될 수 있도록 포트폴리오를 관리하여 지원이 필요한 플랫폼은 개발단계가 상대적으로 낮더라도 적극 지원하고, 바이러스 벡터 백신, mRNA 백신, 진보된 단백질 백신 개발, 면역증강제 개발 백신 기술 플랫폼을 확보하는 전략을 설정하였다. 또한 비임상지원사업을 통하여 신규 기술을 가진 대학, 연구소, 벤처기업 발굴 및 지원과 변이(variants) 대응 백신을 동시에 개발하는 전략을 추진하였다.

해외 개발 중인 백신 공정개발 기술 및 변이대응 백신 과제를 발굴·연결하여 협력 개발 추진하고, 국립감염병연구소, 한국생명공학연구원 등과 협업하는 등 국내외 기술 연결 및 공동개발 전략을 수립하였다.

코로나19 백신의 면역반응을 1차 유효성 평가변수로 하는 경우, 기허가 백신 투여군과 비교하는 비열등성 3상 임상시험이 수행되어야 하며, 면역원성 비교임상의 경우, 유효성 임상시험보다 훨씬 작은 대상자의 임상 3상 시험으로도 허가가 가능하여 신속개발이 가능하도록 백신 비교임상 임상 3상 지원 전략을 추진하였다.

3. 과제 선정평가 기준

3.1. 선정평가 3대 원칙

지원 과제를 선별하기 위해 3개의 평가 기준(미국 NIH의 ACTIV 기준을 참고함)을 활용하며, 각 세부 기준에 충족하는 과제를 우선 선별하였다.

[표 1-1] 코로나19 치료제·백신 신약개발 과제 선정평가 3대 원칙

평가 기준	세부 기준
개발 일정	• 임상시험 단계에 진입할 것 (해외 임상의 경우 식약처가 인정하는 국가에 한함) • 2021년까지 식약처 품목허가(최소한도 : 조건부 허가) 획득 가능-약물재창출 대상
과학적 우수성	• 우수한 기술력이 뒷받침된 물질로서 동물시험 또는 임상에서 효능 데이터를 확보한 경우
생산 용이성	• 2021년 내 대량 생산 가능할 것 (2022년 선정평가 시 조건부허가 및 대량 생산 시점을 2023년까지로 변경 적용함)

3.2. 선정평가 가이드라인

R&D 블루프린트(WHO) 및 ACTIV 파트너십(NIH) 기준 항목을 참조하여 선정평가 가이드라인을 생성하였다.

[표 1-2] 코로나19 치료제 후보물질 선정 가이드라인

번호	평가항목	탈락기준	미흡	보통	우수	매우우수
1	임상시험	승인서 없음	없음	임상시험 계획 미흡, 대상환자 확보 방안 미흡	효율적 임상시험 계획 및 대상환자 확보방안	적절한 규모의 다기관 무작위 배정 임상시험
2	개발일정	개발완료 시기 추정 안됨	개발완료 시기 추정 미흡	개발 가능성 있음	개발 가능성 높음	조기 출시 가능성 있음
3	작용기전 관련근거	자료 없음	근거 미흡	유추가능 근거	직접적 근거	명확한 작용기전 및 근거
4	Covid19에 대한 전임상 유효성 자료	자료 없음	실험관내 실험 자료	다양한 실험관내 실험자료	동물모델에서의 유의한 평가결과	다양한 동물모델에서의 유의한 치료효과
5	약리학(PK/PD) 자료	유효농도 미달	판단근거 부족	혈장노출 확인	충분한 혈장 농도	충분한 혈장·표적장기 농도
6	비임상/임상 안전성 자료(해당시)	중대한 우려	판단근거 부족	중대하지 않으나 우려 있음	사소한 우려 있음	우려 없음

번호	평가항목	탈락기준	미흡	보통	우수	매우우수
7	Covid19에 대한 임상 유효성 자료(해당시)	치료효과 없음	치료효과 확인 미흡	치료효과 있음	표준 치료법 대비 동등 이상	우수한 치료효과
8	약물간 상호작용	중대한 우려	임상적 의미가 있는 상호작용, 판단근거 부족	-	-	-
9	투약 용법용량 (기간, 경로, 횟수)	용법용량 미확정	용법용량 설정 중	정맥주사	근육주사 피내/하 주사	경구투여 흡입투여
10	제조	양산 가능성 없음	임상시료 미확보	GMP 대량생산/확보 능력 부족	GMP 대량 생산 가능	합리적 가격의 치료제 대량 제조

[표 1-3] 코로나19 백신 후보물질 선정 가이드라인

번호	평가항목	탈락기준	미흡	보통	우수	매우우수
1	임상시험	승인서 없음	없음	임상시험 계획 미흡, 대상환자 확보 방안 미흡	효율적 임상시험 계획 및 대상 환자 확보방안	적절한 규모의 후기 임상
2	개발일정	개발완료 시기 추정 안됨	개발완료 시기 추정 미흡	개발 가능성 있음	개발 가능성 높음	조기 출시 가능성 있음
3	작용기전 관련근거	자료 없음	근거 미흡	유추가능 근거	직접적 근거	명확한 작용기전 및 근거
4	전임상 유효성 자료	자료 없음	효능 판단 근거 미흡	항체 형성 확인	우수한 중화항체 형성 확인	동물모델에서의 강력한 예방 효과
5	비임상/임상 안전성 자료(해당시)	중대한 우려	판단근거 부족	중대하지 않으나 우려 있음	사소한 우려 있음	우려 없음
6	임상 유효성 자료 (해당시)	백신면역반응 없음	백신면역반응 없음	-	-	우수한 백신면역반응
7	투약 용법용량 (기간, 접종방식, 횟수, 보관)	용법용량 미확정	용법용량 설정 중	면역보조제, 접종방식, 보관방법 확보 필요	보편적 사용 가능	사용 편의성 우수
8	제조	양산 가능성 없음	임상시료 미확보	GMP 대량생산/확보 능력 부족	GMP 대량 생산 가능	합리적 가격의 치료제 대량 제조

사업단 운영 및 주요성과

2장

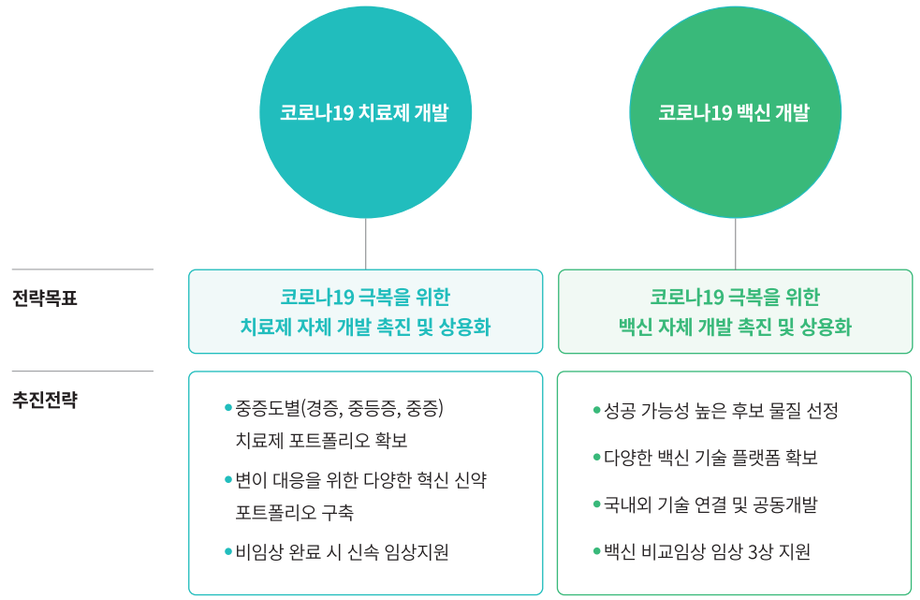
1절 R&D 부문
2절 코로나19 치료제·백신 신약개발 촉진을 위한 지원

1
R&D 부문

1. 포트폴리오 운영전략

사업단의 포트폴리오 확보 및 운영전략은 코로나19 치료제 개발과 코로나19 백신 개발로 설정된 목표에 따라 운영하였다.

[그림 2-1] 포트폴리오 운영전략



코로나19 치료제 신약개발 포트폴리오 운영 성과

코로나19 치료제 신약개발의 경우, 확진자의 중증도 분류(경증, 중등증, 중증)에 따른 단계별 치료제 포트폴리오를 구성하고, 변이에 대응할 수 있는 효과적인 치료제 개발을 위하여 혁신 신약에 대한 다양한 포트폴리오를 구축하고, 변이 대응 비임상 과제의 신속한 임상시험 진입을 지원하였다.

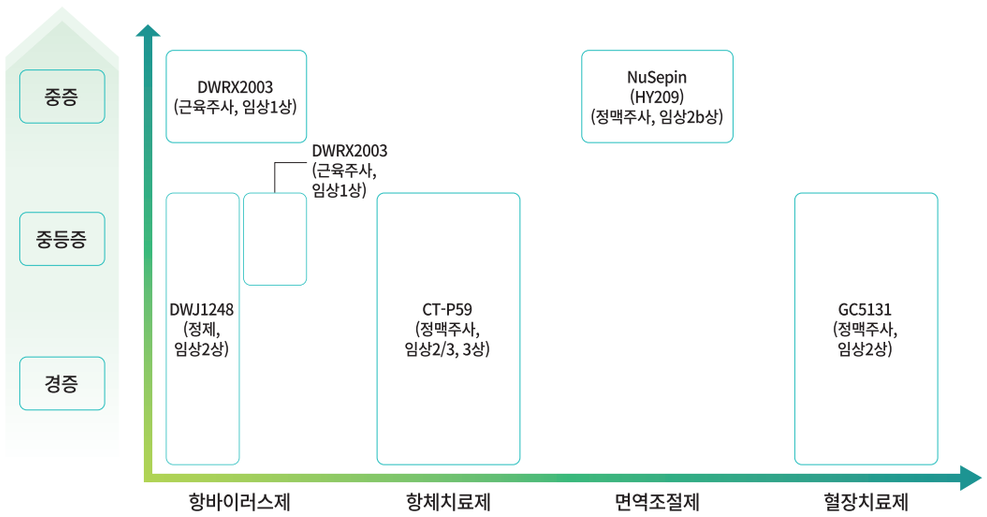
※ 중증도 분류 : 경증(Mild), 중등증(Moderate), 중증(Severe)

[표 2-1] 코로나19 치료제 선정 과제 작용기전(개발유형), 중증도, 투여경로 및 변이 대응별 분류

구분	후보물질명	작용기전별 (개발유형)	임상단계	중증도	투여경로	변이대응**
임상	DWRX2003	항바이러스제 (약물재창출)	1상	중증	근육주사	-
임상	CT-P59	항체치료제 (혁신신약)	2/3상	경증 및 중등증	정맥주사	-
임상	GC5131	혈장치료제 (혁신신약)	2상	중등증 및 중증	정맥주사	-
임상	DWJ1248	항바이러스제 (약물재창출)	2상	경증 및 중등증	경구	Alpha, Beta, Delta
임상	DW2008S	항바이러스제 (천연물신약)	2/3상	중등증	경구	-
임상	NuSepin (HY209)	면역조절제 (합성신약)	2b상	중증 폐렴	정맥주사	-
비임상	중화압타머*	항바이러스제 (혁신신약)	-	(미정)	(미정)	Alpha, Beta, Delta
비임상	HM86318	면역조절제 (혁신신약)	-	(미정)	경구	Delta
비임상	CT-P63	항체치료제 (혁신신약)	-	경증 및 중등증	정맥주사	Delta

* 후보물질 도출 이전 단계
** 변이바이러스 비임상 유효성 자료 확보, (변이바이러스 : 종류(WHO label) : Alpha(B.1.1.7), Beta(B.1.351), Gamma(P.1), Delta (B.1.617.2), Lambda(C.37), India(B.1.617), Omicron(B.1.1.529, 하위 변이 BA.1, BA.2, BA.2,12.1, BA4, BA5, XBB.1.5 등)

[그림 2-2] 코로나19 치료제 임상지원사업 선정 과제 현황



1. 포트폴리오 운영전략

코로나19 백신 신약개발 포트폴리오 운영 성과

코로나19 백신 신약개발의 경우 개발 목표가 우수 파이프라인 개발의 글로벌 기술 이전을 통하여 수익을 창출하거나 국내 제약사의 경쟁력을 강화하는 것이 아닌, 품목허가를 통해 국내 코로나19 위기상황에 대비·대응하는 것인 만큼 정부 차원에서 허가에 필요한 단계(임상 3상까지)까지 지원하였다.

또한 2021년 8월 변이 바이러스 확산 등으로 인한 코로나 상황 변화에 대응하기 위해 코로나19 백신 임상지원 제안요청서(RFP)를 변경하여 코로나19 백신 임상지원 사업 하위에 「코로나19 변이대응 백신 개발」 세부사업을 추가하여 "코로나 변이대응 백신 개발 지원"이 가능하도록 하였다. 지원 목적으로는 코로나19 사태 안정 및 세계적 확산 추세인 변이 바이러스 대응을 위한 코로나19 변이대응 백신 개발 촉진 및 관련 기술경쟁력을 제고하기 위함이었다. 개발 대상물질에는 코로나19 변이대응 백신(합성항원백신, 핵산백신, 전달체백신 등) 개발을 독려하도록 하여 오미크론 등 향후 변이종의 우세화에 대응한 선제적 대응 기반을 마련할 수 있도록 하였다.

※ 코로나19 치료제·백신 신약개발사업 제 1차 운영위원회를 통해 백신 임상지원 제안요청서(RFP) 수정 및 세부사업「코로나19 변이대응 백신 개발」RFP가 추가된 코로나19 치료제·백신 신약개발사업 RFP 개정(안) 심의·의결(21.08.03.)
※ '22년 1월부터 국내 오미크론 변이 검출률이 50.3%로 우세화가 진행

그리고 기존의 코로나19 백신 임상지원 RFP에서 연구대상을 확대하여 코로나19 백신 임상지원 RFP의 연구대상에 "IND(임상시험계획 승인신청) 승인을 받았거나 IND 승인이 임박한 과제(접수일로부터 3개월 이내 IND 승인을 득하는 과제)"문구를 명시하여, IND 승인 이전이라도 신규 지원 신청이 가능하도록 변경하였다.

[표 2-2] 코로나19 백신 선정 과제 백신 기술 플랫폼 및 변이 대응별 분류

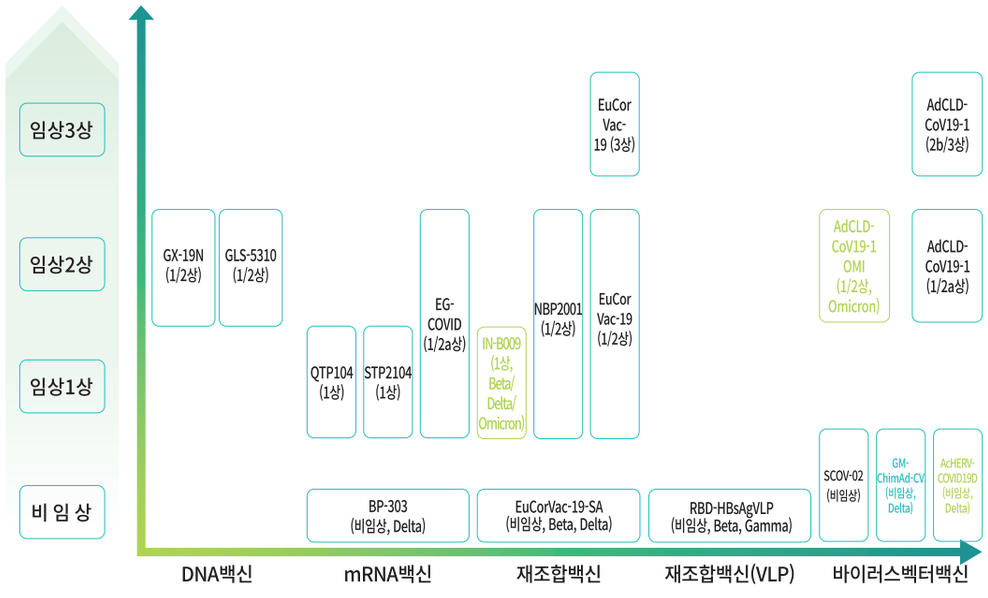
구분	후보물질명	임상단계	백신 기술 플랫폼	변이대응**
임상	GX-19N	1/2상	핵산백신(DNA)	-
임상	GLS-5310	1/2상	핵산백신(DNA)	-
임상	NBP2001	1/2상	재조합백신	-
임상	EuCorVac-19	1/2상	재조합백신	-
임상	AdCLD-CoV19-1	1/2a상	바이러스벡터백신	-
임상	QTP104	1상	핵산백신(mRNA)	-
임상	IN-B009	1상	재조합백신	Beta, Delta, Omicron
임상	EG-COVID	1/2a상	핵산백신(mRNA)	-
임상	AdCLD-CoV19-1	2b/3상	바이러스벡터백신	-
임상	STP2104	1상	핵산백신(mRNA)	-
임상	AdCLD-CoV19-1 OMI	1/2상	바이러스벡터백신	Omicron
임상	EuCorVac-19	3상	재조합백신	-

1. 포트폴리오 운영전략

구분	후보물질명	임상단계	백신 기술 플랫폼	변이대응**
비임상	EG-COVID	-	핵산백신(mRNA)	-
비임상	EuCorVac-19-SA	-	재조합백신	Beta, Delta
비임상	RBD-HBsAg VLP	-	재조합백신(VLP)	Beta, Gamma
비임상	SCOV-02	-	바이러스벡터백신	-
비임상	GM-ChimAd-CV	-	바이러스벡터백신	Delta
비임상	AcHERV-COVID19D	-	바이러스벡터백신	Delta
비임상	BP-303	-	핵산백신(mRNA)	Delta

** 변이바이러스 비임상 유효성 자료 확보, (변이바이러스 : 종류(WHO label) : Alpha(B.1.1.7), Beta(B.1.351), Gamma(P.1), Delta (B.1.617.2), Lambda(C.37), India(B.1.617), Omicron(B.1.1.529, 하위 변이 BA.1, BA.2, BA.2,12.1, BA4, BA5, XBB.1.5 등)

[그림 2-3] 코로나19 백신 임상지원사업 선정 과제 현황



2. 과제선정 프로세스

2.1. 과제선정 과정

과제선정 프로세스

사업단 과제선정은 과학적 우수성뿐만 아니라 지식재산권, 정부 투자 적합성 등 다양한 관점을 종합적으로 평가하기 위해 다음과 같은 프로세스로 진행하였다. 공모유형은 품목지정형으로 연중 3~5회의 공고 방식으로 진행하였다.

[그림 2-4] 과제선정 프로세스

공고 및 과제 접수	• 사업단: 세부추진계획 확정·공고(사업안내서, 사업제안요구서(RFP) 포함 • 주관연구개발기관: 신규과제 연구계획서 작성·신청 • 접수: 전문기관(한국보건산업진흥원 HTDream)
사전검토	• 사업단: RFP 부합성, 중복성 검토 및 규정 준수 여부 검토
서면평가 (필요시)	• 분과별 외부 위촉 평가위원단 8인 내외 • 선정 예정 과제수 3배수 선정(접수과제가 선정 예정 과제수의 3배수 이하인 경우 서면평가 생략 가능) • 평가위원단 종합점수 60점 미만 탈락 • 발표평가 대상과제 공지
발표평가	• 발표평가위원회: 외부 위촉 평가위원 10인 내외 구성 • 연구책임자의 발표 및 질의응답으로 과제별 1시간 이내 진행
현장실사	• 실사위원: 사업단전문위원 + 외부 위촉 실사위원(1인 이상) • 사업단: 실사항목 사전 통지
투자심의	• 투자심의위원: 투자심의위원회 후보군 중 심의 안건 및 과제의 특수성을 고려하여 구성 (사업단장을 포함한 10명) • 사업단: 사전검토의견, 서면(해당시) 및 발표평가의견, 현장실사 의견 종합발표 • 투자심의위원: 전문위원 발표청취→질의응답→위원토론으로 협약협의 대상 과제 선정, 연구장비 예산 심의(필요시, 3천만 원 이상 1억 미만의 연구시설장비) • 이의신청기간(10일) 후 보건복지부장관 확정
협약 협의 (마일스톤/예산조정)	• 협약협의 대상과제 확정 통보(사업단→주관연구개발기관) • 연구계획 및 투자심의 결과에 따른 마일스톤, 연구항목, 연구비 협의(사업단↔주관연구개발기관) • 협약협의 대상과제 확정 통보 후 15일 이내 협의 확정 원칙
협약	• 사업단 ↔ 주관연구개발기관 • 한국보건산업진흥원 보건의료기술 종합정보시스템에 수정계획서 및 증빙서류 등록 • 협약서 전자서명 완료

2.1. 과제선정 과정

과제선정 절차의 우수성

사업단은 개발에 있어 시간을 다투는 코로나19 치료제와 백신의 특성을 감안하여 연 5회에 이르는 과제 모집과 선정평가를 연중 실시하였으며, 매우 신속한 평가와 협약 체결을 지원하였다. 신속성을 최우선하는 동시에. 우리나라의 감염병 신약 개발의 경험과 수준이 비교적 낮고, 임상지원 과제 위주의 막대한 정부 예산이 투입되는 사업인 만큼 과제의 최종 선정에는 전략적 접근이 필요하였다. 현재의 코로나19 팬데믹의 해결뿐 아니라 미래 팬데믹 대응을 위한 플랫폼 기술로도 활용될 수 있고, 임상시험의 설계가 적절하여 임상시험 성공의 가능성이 있으며, 특허 확보에 문제가 없고, 백신의 경우 그 결과가 WHO 등 해외 기관의 인정에 사용될 수 있는 과제 선정을 위하여 선진국의 평가 기준을 도입하였으며, 현장실사를 강화하였고, 임상의를 포함한 감염병 전문가와 임상시험 전문가 및 신약개발 전문가로 구성된 투자심의위원회를 통하여 최종 선정하였다.

과제선정 평가 기준

선정 평가 3대 원칙으로 지원 과제를 선별하기 위해 3개의 평가 기준(미국 NIH의 ACTIV 기준을 참고함)을 활용하여. 각 세부 기준에 충족하는 과제를 우선 선별하였다.

[표 2-3] 발표평가 시 평가지표 및 비중

평가항목	세부항목	세부 내용	비중			
			치료제 임상 (바이오)	치료제 임상 (합성)	백신 임상	비임상
시장	대상환자군	1. 대상환자군의 적절한 정의	2	2	1	10
	미충족 의학적 수요	1. 타겟 질환에 대한 치료제로서 요구 수요 충족 여부 2. 기존 치료제 문제점 분석 3. 의사 및 환자 약물 선택 시 결정 요소	2	2	1	
	규모와 성장세	1. 예상 출시 시점 시장 환경 2. 질환 시장 규모 및 성장률	2	2	4	
	경쟁 약물	1. 경쟁 약물개발 속도 비교우위 2. 복제 의약품시판현황	4	4	4	
제품	작용기전	1. 새로운 기전 2. 동일 기전 약물 대비 차별성 3. 임상 POC 확립 여부 4. 작용기전 관련 부작용 여부 5. 동물 모델 및 Biomarker 확립 여부	8	10	5	70
	목표 약품 특성	1. 해당 연구단계로서 구체적 목표 약품 특성 확보 여부	5	5	5	
제품	기술적인 가능성	1. Drug-likeness 우월성 확보 2. 물리 화학적 특성 분석자료 우월성 확보 3. In vitro 우월성 확보 4. In vivo 우월성 확보 5. DMPK 우월성 확보 6. 임상적 유용성 biomarker 확립 7. 국제규제기관 등록요건 확립	5	5	8	70
	임상 시험	1. 임상시험 프로토콜의 적절성 2. endpoint 설정의 적절성 3. 임상 환자 모집의 용이성 4. 임상시험 관련 병원 컨소시엄과 연계 및 해외 병원사이트와의 연계 준비 여부	14	15	15	
	제조 및 품질관리	1. 원료 약품 및 완제 약품 품질관리 및 문서관리 수준	7	4	7	
	지식재산권	1. 특허 확보전략 보유 여부 2. 특허 등록 가능성 3. 기존 특허 침해 가능성 4. 특허 권리 확보 지역 5. 특허 청구범위 및 독점적 지위 보장	6	6	5	
개발	최종목표	1. 끝까지 개발하려는 목표설정의 적절성 2. 개발 의지 3. 사업목표(치료제 자체 개발)에 부합하는 목표 명확성	10	10	10	17
	추진체계	1. 목표달성을 위한 추진체계 확보 2. 국내외 기반 인프라 활용 여부 3. 유기적 협력체계 구축 여부	6	6	6	
	상업화	1. 대량생산, supply chain management 등의 사업화 전략 수립 여부	6	6	8	
	개발 역량	1. 개발(GMP생산, 임상 등)을 추진할 재정적, 인적역량 및 경험 보유 여부	10	10	10	
	마일스톤	1. 신속개발을 위한 마일스톤 적절성 2. 평가항목의 적절성 3. 연구예산의 적절성	10	10	8	
	혁신형 제약기업	1. 혁신형 제약기업 여부	3	3	3	3

[표 2-4] 발표평가 세부 기준

평가 기준	세부 기준
개발 일정	• 임상시험 단계에 진입할 것 (해외 임상의 경우 식약처가 인정하는 국가에 한함) • 2021년까지 식약처 품목허가(최소한도 : 조건부 허가) 획득 가능-약물재창출 대상
과학적 우수성	• 우수한 기술력이 뒷받침된 물질로서 동물시험 또는 임상에서 효능 데이터 확보한 경우
생산 용이성	• 2021년 내 대량 생산 가능할 것 (2022년 선정평가 시 조건부허가 및 대량 생산 시점을 2023년까지로 변경 적용함)

2.2. 선정 협약

사전·후 상담

사업단은 산·학·연·병 등 신약 관련 이해관계자들의 참여를 높이기 위해 과제 접수 전 제안요구서, 평가 절차, 과제계획서 작성 방법 등을 안내하는 사전상담 과정과 기존 탈락한 과제의 재접수를 돕기 위한 사후 상담 과정을 진행하였다.

공고 및 과제 접수 단계

과제 공고는 연중 3~5회 접수를 수행하였으며, 사업단 홈페이지와 전문기관(한국보건산업진흥원 보건의료기술종합정보시스템(HTdream) 사업공고 시스템을 통해 공고를 진행하였다.

사전검토 단계

접수된 과제에 대하여 제안요구서(RFP) 부합 여부, 중복성 여부, 참여 제한 여부, 연구개발 관련 규정의 준수 여부 등을 검토하였다.

발표평가 단계

평가위원은 과제 성격에 따라 신약개발 외부전문가 10~12명 내외로 구성하며, 발표평가를 통해 약물의 효능효과, 개발 가능성, 시장성, 사업성과 성공률 등을 분석하였다.

평가위원 풀은 기존 정부 과제의 평가위원 풀을 활용하지 않은 독자적이며 선도물질 단계부터 임상 단계까지 신약개발의 전 주기적 단계를 망라하고 있으며, 평가위원 풀은 상시 업데이트되어 개별과제에 최적화된 전문적인 평가를 가능하게 하였다.

※ 사업단 평가위원 풀은 현재 293명으로 다양한 소속기관 인원(학계 : 43%, 산업계 : 43%, 정부 관련 기관 및 연구기관 : 13%, 기타 : 2%)으로 구성되어 있으며, 사업단장은 연구개발 과제 평가를 시행한 평가자의 평가결과 정보 및 세부 활동내용 등 평가 관련 정보를 시스템(DB)으로 관리하고 있다.

과제당 1시간의 발표 및 질의응답 시간을 통해 심층적인 평가를 수행하고 과제 지원자가 한자리에서 다양한 전문분야의 피드백을 받을 수 있는 '1 site total consulting'을 제공하였다.

발표평가 시 활용하는 지표는 시장, 제품, 개발 관점에서 종합적으로 판단하여 코로나19 치료제·백신 신약개발 가능성이 큰 과제를 선정하도록 하였다. 코로나19 치료제·백신 신약개발로 목표가 뚜렷한 사업단 특성에 부합하도록 물질 중심의 평가항목으로 구성하였으며 선정 시에 대상환자군 등 유행상황이 반영된 시장 상황을 고려하고 제품에 비중을 높게 두어 코로나19 치료제·백신 신약개발 목표가 명확한 과제를 중심으로 평가하도록 구성되었다.

항목별 평가 비중은 국가신약개발사업 대비 시장성 항목의 비중을 낮게 책정하고 개발계획의 평가 비중을 높여, 시장성이 좀 부족하더라도 개발계획이 우수한 과제를 중심으로 평가하도록 구성하였다.

※ 국가신약개발사업은 시장 30, 제품 50, 개발계획 20인 반면, 코로나19 치료제·백신 신약개발사업은 시장 10, 제품 45, 개발계획 45의 비중으로 구성하여 관리하였다.

2.2. 선정 협약

사업 구분 : 치료제 임상지원사업(바이오)

[표 2-5] 평가 시 고려사항(치료제 임상지원사업(바이오))

평가 부분 (Category)	평가항목(Item)	평가 시 고려사항
시장 (Market)	1. 대상환자군 (Target Patient Population)	1. 대상환자군(healthy, mild, moderate, severe)이 정확하게 정의되어 있는가
	2. 미충족 의학적 수요 (Unmet Medical Needs)	1. 제출과제가 타겟 질환에 대한 치료제로서 요구수요를 충족시킬 수 있는가
	3. 규모와 성장세 (Size and Growth)	1. 수익성이 담보 되는가
	4. 경쟁 약물 (Competition)	1. 경쟁약물 대비 출시시점의 차이는 어떠한가 2. 경쟁약물의 출시로 인한 개발비용 투입의 중복성은 없는가
제품 (Product)	1. 작용기전 (Mode of Action)	1. 타겟 질환에 적절한 MOA인가 2. 동일기전 약물 대비 차별성이 있는가 3. 임상에서 POC가 확립되었는가 (새로운 MOA를 가지는 경우 제외) 4. 작용기전 관련 부작용 예측 자료 및 방안은 있는가
	2. 목표 약품 특성 (Target Product Profile)	1. 목표약물특성(Target Product Profile)이 구체적으로 제시 되었는가
	3. 기술적인 가능성 (Technical Feasibility)	1. 타겟 질환에 맞는 질환모델에서의 적절한 효능 및 독성시험 결과가 제시 되었는가
	4. 임상시험 (Clinical/RA)	1. 임상시험 프로토콜은 적절한가 2. endpoint 설정은 적절한가 3. 환자 모집계획이 적절한가 4. 임상시험 관련 병원 컨소시엄과 연계가 준비 되었는가 5. 해외임상시험의 경우 해외 병원사이트와 연계가 준비 되었는가
	5. 제조 및 품질관리 (CMC)	1. DS(Process validation, COGS, Stability)와 DP 계획이 규제에 적합한가 2. DS와 DP 항목들의 documentation이 규제에 적합한가
	6. 지식재산권 (Intellectual Property)	1. 기존 특허 침해 가능성 2. 특허 전략이 적절한가 3. 특허 청구범위와 기간, 지역은 독점적 지위를 보장하는가
개발 (Development)	1. 최종목표 (Final Goal)	1. 끝까지 개발하려는 목표설정이 적절하고 개발 의지가 있는가 2. 사업목표(치료제 자체 개발)에 부합하는 목표를 가지고 있는가
	2. 추진체계 (System)	1. 목표달성을 위한 추진체계를 가지고 있는가 2. 국내외 기반 인프라를 잘 활용하는가 3. 주관연구기관이 보유한 혹은 관계되는 기관과 협력체계가 구축되어 있는가
	3. 상업화 (Commercialization)	1. 대량생산, supply chain management 등의 사업화 전략이 수립되어 있는가
	4. 개발 역량 (Capability)	1. 개발(GMP생산, 임상 등)을 추진할 재정적, 인적역량 및 경험은 충분한가
	5. 마일스톤 (Milestone)	1. 신속개발을 위한 마일스톤으로 수립되었는가 2. 평가항목이 적절한가 3. 연구예산이 적절한가
가산점 (Advantage)	1. 혁신형 제약기업 (Innovative Pharmaceutical Company)	1. 혁신형 제약기업인가

2.2. 선정 협약

사업 구분 : 치료제 임상지원사업(합성)

[표 2-6] 평가 시 고려사항(치료제 임상지원사업(합성))

평가 부분 (Category)	평가항목(Item)	평가 시 고려사항
시장 (Market)	1. 대상환자군 (Target Patient Population)	1. 대상환자군(healthy, mild, moderate, severe)이 정확하게 정의되어 있는가
	2. 미충족 의학적 수요 (Unmet Medical Needs)	1. 제출과제가 타겟 질환에 대한 치료제로서 요구수요를 충족시킬 수 있는가
	3. 규모와 성장세 (Size and Growth)	1. 수익성이 담보 되는가
	4. 경쟁 약물 (Competition)	1. 경쟁약물 대비 출시시점의 차이는 어떠한가 2. 경쟁약물의 출시로 인한 개발비용 투입의 중복성은 없는가
제품 (Product)	1. 작용기전 (Mode of Action)	1. 타겟 질환에 적절한 MOA인가 2. 동일기전 약물 대비 차별성이 있는가 3. 임상에서 POC가 확립되었는가 (새로운 MOA를 가지는 경우 제외) 4. 작용기전 관련 부작용 예측 자료 및 방안은 있는가
	2. 목표 약품 특성 (Target Product Profile)	1. 목표약물특성(Target Product Profile)이 구체적으로 제시 되었는가
	3. 기술적인 가능성 (Technical Feasibility)	1. 타겟 질환에 맞는 질환모델에서의 적절한 효능 및 독성시험 결과가 제시 되었는가
	4. 임상시험 (Clinical/RA)	1. 임상시험 프로토콜은 적절한가 2. endpoint 설정은 적절한가 3. 환자 모집계획이 적절한가 4. 임상시험 관련 병원 컨소시엄과 연계가 준비 되었는가 5. 해외임상시험의 경우 해외 병원사이트와 연계가 준비 되었는가
	5. 제조 및 품질관리 (CMC)	1. DS(Process validation, COGS, Stability)와 DP 계획이 규제에 적합한가 2. DS와 DP 항목들의 documentation이 규제에 적합한가
	6. 지식재산권 (Intellectual Property)	1. 기존 특허 침해 가능성 2. 특허 전략이 적절한가 3. 특허 청구범위와 기간, 지역은 독점적 지위를 보장하는가
개발 (Development)	1. 최종목표 (Final Goal)	1. 끝까지 개발하려는 목표설정이 적절하고 개발 의지가 있는가 2. 사업목표(치료제 자체 개발)에 부합하는 목표를 가지고 있는가
	2. 추진체계 (System)	1. 목표달성을 위한 추진체계를 가지고 있는가 2. 국내외 기반 인프라를 잘 활용하는가 3. 주관연구기관이 보유한 혹은 관계되는 기관과 협력체계가 구축되어 있는가
	3. 상업화 (Commercialization)	1. 대량생산, supply chain management 등의 사업화 전략이 수립되어 있는가
	4. 개발 역량 (Capability)	1. 개발(GMP생산, 임상 등)을 추진할 재정적, 인적역량 및 경험은 충분한가
	5. 마일스톤 (Milestone)	1. 신속개발을 위한 마일스톤으로 수립되었는가 2. 평가항목이 적절한가 3. 연구예산이 적절한가
가산점 (Advantage)	1. 혁신형 제약기업 (Innovative Pharmaceutical Company)	1. 혁신형 제약기업인가

2.2. 선정 협약

사업 구분 : 백신 임상지원사업

[표 2-7] 평가 시 고려사항(백신 임상지원사업)

평가 부분 (Category)	평가항목(Item)	평가 시 고려사항
시장 (Market)	1. 대상환자군 (Target Patient Population)	1. 대상환자군(healthy, mild, moderate, severe)이 정확하게 정의되어 있는가
	2. 미충족 의학적 수요 (Unmet Medical Needs)	1. 제출과제가 타겟 질환에 대한 치료제로서 요구수요를 충족시킬 수 있는가
	3. 규모와 성장세 (Size and Growth)	1. 수익성이 담보 되는가
	4. 경쟁 약물 (Competition)	1. 경쟁약물 대비 출시시점의 차이는 어떠한가 2. 경쟁약물의 출시로 인한 개발비용 투입의 중복성은 없는가
제품 (Product)	1. 작용기전 (Mode of Action)	1. 타겟 질환에 적절한 MOA인가 2. 동일기전 약물 대비 차별성이 있는가 3. 임상에서 POC가 확립되었는가 (새로운 MOA를 가지는 경우 제외) 4. 작용기전 관련 부작용 예측 자료 및 방안은 있는가
	2. 목표 약품 특성 (Target Product Profile)	1. 목표약물특성(Target Product Profile)이 구체적으로 제시 되었는가
	3. 기술적인 가능성 (Technical Feasibility)	1. 타겟 질환에 맞는 질환모델에서의 적절한 효능 및 독성시험 결과가 제시 되었는가
	4. 임상시험 (Clinical/RA)	1. 임상시험 프로토콜은 적절한가 2. endpoint 설정은 적절한가 3. 환자 모집계획이 적절한가 4. 임상시험 관련 병원 컨소시엄과 연계가 준비 되었는가 5. 해외임상시험의 경우 해외 병원사이트와 연계가 준비 되었는가
	5. 제조 및 품질관리 (CMC)	1. DS(Process validation, COGS, Stability)와 DP 계획이 규제에 적합한가 2. DS와 DP 항목들의 documentation이 규제에 적합한가
	6. 지식재산권 (Intellectual Property)	1. 기존 특허 침해 가능성 2. 특허 전략이 적절한가 3. 특허 청구범위와 기간, 지역은 독점적 지위를 보장하는가
개발 (Development)	1. 최종목표 (Final Goal)	1. 끝까지 개발하려는 목표설정이 적절하고 개발 의지가 있는가 2. 사업목표(치료제 자체 개발)에 부합하는 목표를 가지고 있는가
	2. 추진체계 (System)	1. 목표달성을 위한 추진체계를 가지고 있는가 2. 국내외 기반 인프라를 잘 활용하는가 3. 주관연구기관이 보유한 혹은 관계되는 기관과 협력체계가 구축되어 있는가
	3. 상업화 (Commercialization)	1. 대량생산, supply chain management 등의 사업화 전략이 수립되어 있는가
	4. 개발 역량 (Capability)	1. 개발(GMP생산, 임상 등)을 추진할 재정적, 인적역량 및 경험은 충분한가
	5. 마일스톤 (Milestone)	1. 신속개발을 위한 마일스톤으로 수립되었는가 2. 평가항목이 적절한가 3. 연구예산이 적절한가
가산점 (Advantage)	1. 혁신형 제약기업 (Innovative Pharmaceutical Company)	1. 혁신형 제약기업인가

2.2. 선정 협약

사업구분 : 치료제·백신 비임상지원사업

[표 2-8] 평가 시 고려사항(치료제·백신 비임상지원사업)

평가 부분 (Category)	평가항목(Item)	평가 시 고려사항
시장 (Market)	1. 대상환자군 (Target Patient Population)	1. 대상환자군(healthy, mild, moderate, severe)이 정확하게 정의되어 있는가
	2. 미충족 의학적 수요 (Unmet Medical Needs)	1. 제출과제가 타겟 질환에 대한 치료제로서 요구수요를 충족시킬 수 있는가
	3. 규모와 성장세 (Size and Growth)	1. 수익성이 담보 되는가
	4. 경쟁 약물 (Competition)	1. 경쟁약물 대비 출시시점의 차이는 어떠한가 2. 경쟁약물의 출시로 인한 개발비용 투입의 중복성은 없는가
제품 (Product)	1. 작용기전 (Mode of Action)	1. 타겟 질환에 적절한 MOA인가 2. 동일기전 약물 대비 차별성이 있는가 3. 임상에서 POC가 확립되었는가 (새로운 MOA를 가지는 경우 제외) 4. 작용기전 관련 부작용 예측 자료 및 방안은 있는가
	2. 목표 약품 특성 (Target Product Profile)	1. 목표약물특성(Target Product Profile)이 구체적으로 제시 되었는가
	3. 기술적인 가능성 (Technical Feasibility)	1. 타겟 질환에 맞는 질환모델에서의 적절한 효능 및 독성시험 결과가 제시 되었는가
	4. 임상시험 (Clinical/RA)	1. 임상시험 프로토콜은 적절한가 2. endpoint 설정은 적절한가 3. 환자 모집계획이 적절한가 4. 임상시험 관련 병원 컨소시엄과 연계가 준비 되었는가 5. 해외임상시험의 경우 해외 병원사이트와 연계가 준비 되었는가
	5. 제조 및 품질관리 (CMC)	1. DS(Process validation, COGS, Stability)와 DP 계획이 규제에 적합한가 2. DS와 DP 항목들의 documentation이 규제에 적합한가
	6. 지식재산권 (Intellectual Property)	1. 기존 특허 침해 가능성 2. 특허 전략이 적절한가 3. 특허 청구범위와 기간, 지역은 독점적 지위를 보장하는가
개발 (Development)	1. 최종목표 (Final Goal)	1. 끝까지 개발하려는 목표설정이 적절하고 개발 의지가 있는가 2. 사업목표(치료제 자체 개발)에 부합하는 목표를 가지고 있는가
	2. 추진체계 (System)	1. 목표달성을 위한 추진체계를 가지고 있는가 2. 국내외 기반 인프라를 잘 활용하는가 3. 주관연구기관이 보유한 혹은 관계되는 기관과 협력체계가 구축되어 있는가
	3. 상업화 (Commercialization)	1. 대량생산, supply chain management 등의 사업화 전략이 수립되어 있는가
	4. 개발 역량 (Capability)	1. 개발(GMP생산, 임상 등)을 추진할 재정적, 인적역량 및 경험은 충분한가
	5. 마일스톤 (Milestone)	1. 신속개발을 위한 마일스톤으로 수립되었는가 2. 평가항목이 적절한가 3. 연구예산이 적절한가
가산점 (Advantage)	1. 혁신형 제약기업 (Innovative Pharmaceutical Company)	1. 혁신형 제약기업인가

현장 실사

현장 실사는 실사 대상 과제에 전문성을 보유한 외부전문가 1인 이상이 포함된 5인 이상의 현장실사위원을 구성하여 진행하였다. 현장실사를 통해 연구기관의 연구환경 수준과 연구개발 계획서, 발표평가 시 제기된 사항 등 기술의 존재 여부를 파악하고, 연구계획 및 목표 달성 가능성을 확인하였다.

※ 코로나19 상황에 따라 현장 실사를 서면 실사로 대체하여 진행하였음

현장 실사에서 활용하는 체크리스트 및 검토양식의 경우 기존 사업단의 과제 선정관리 경험뿐 아니라 사업단장 등 사업단 구성원들의 코로나19 치료제·백신 신약개발 노하우를 반영하여 체크리스트 및 검토양식을 구성하였다.

투자심의

투자심의는 객관성과 전문성, 공정성을 확보하기 위해 투자심의위원회를 구성하여 연구개발과제의 선정 여부를 결정하였으며, 투자심의위원회는 소집위원의 2/3 이상의 출석으로 개의하고, 심의 안건은 출석 위원의 2/3 이상이 찬성하였을 경우 의결하도록 하였다.

※ 사업단장 및 코로나19 치료제·백신 신약개발사업 운영관리규정 제13조(투자심의 위원회) 제3항에 따라 위촉된 외부 전문가 9인으로 구성

※ 투자심의위원회 구성 : 100인 이내의 투자심의위원회 후보군 풀에서 전문영역별 안배를 통하여 구성연구개발과제의 투자심의 결과는 선정 또는 탈락으로 의결하고, 선정 과제에 대해서는 마일스톤 지원범위 및 적정 투자 규모에 대해 다시 확정하였다.

※ 선정(협약 협의 대상) : 코로나19 치료제·백신 신약개발 가능성이 높아 투자 가치가 충분하다고 인정된 경우

※ 탈락 : 코로나19 치료제·백신 신약개발 가능성이 낮아 투자 가치가 없다고 인정된 경우

3. 과제관리 프로세스

3.1. 과제 관리

관리체계

사업단의 연구개발과제 관리는 과제별로 협약 당시 협의가 이뤄진 마일스톤에 따라, 사업단이 주관연구기관의 연구개발 목표가 달성될 수 있도록 도움을 주는 것을 최우선으로 하였으며, 사업단 전문위원이 주관하여 마일스톤 진행현황을 월별로 검토, 주관기관과 진행 상황을 상호 논의 하에 관리하였다.

사업단 전문위원은 주관연구책임자가 마일스톤 진행현황을 월별로 해당 양식에 작성하여 보고하도록 안내하고, 월별 진행현황 검토 시에는 연구비 집행 현황도 검토하였다. 사업단은 연구개발과제 관리 시 필요에 따라 주관연구기관을 방문하여 회의를 진행할 수 있도록 하였으며, 연구개발과제 관리 과정에서 협약 변경 상황이 발생했을 때는 절차에 따라 협약 변경을 진행하였다.

3.2. 과제 평가

마일스톤 평가

협약 시 설정된 복수의 마일스톤으로 구성된 연구개발 과제에 대하여 필요시 마일스톤 종료 시 마일스톤에 대한 달성 여부를 판단(복수의 마일스톤일 경우 Go/No-Go 판단, 단일 마일스톤일 경우 최종평가가됨)하기 위해 마일스톤 평가를 진행하였다.

마일스톤 평가결과는 투자심의 참석위원 1/2이상의 의견으로 평가등급(우수/보통/미흡)을 구분하고, 미흡 등급 과제 중 수행과정이 부적절하고 성과가 계획대비 매우 미흡한 과제는 참석위원의 2/3 이상의 의견으로“극히 불량”으로 판정하였다.

평가 결과와 등급은 ‘국가연구개발혁신법’ ‘과제평가 표준지침’ 및 ‘국가연구개발사업 연구관리 표준매뉴얼’ 등의 세부기준을 반영하여 기존 “성공”, “실패” 구분에서 3단계 등급 구분(우수/보통/미흡)으로 변경하되, 미흡 등급과제 중 수행과정이 부적절하거나 계획대비 성과가 매우 미흡한 경우에 “극히 불량” 등급으로 의결하였다.

※ 우수, 보통(성공) : 연구개발 결과가 상호 합의된 목표 및 기준을 달성한 경우
※ 미흡(성실 실패) : 사업수행과정 및 절차를 성실하게 이행하였으나 연구개발 결과가 상호 합의된 목표 및 기준을 달성하지는 못한 경우
※ 극히 불량(불성실 실패) : 협약서에 정의된 사업수행과정 및 절차를 심각하게 위반한 경우로서 연구개발 결과가 극히 불량하여 상호 합의된 목표를 달성하지 못한 경우

[그림 2-5] 마일스톤 평가 흐름도

특별평가

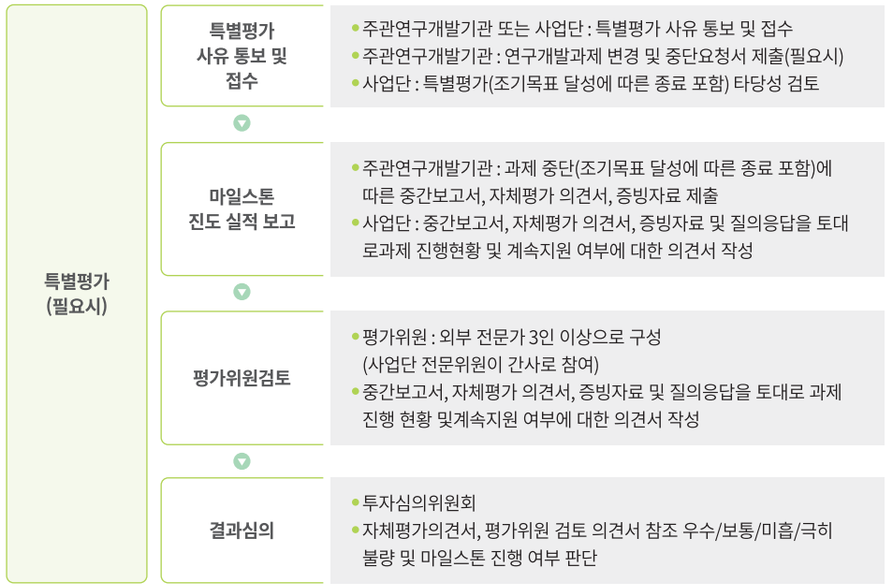
국가연구개발혁신법 제정 취지에 따라 진행 중인 과제 중에 연구목표, 연구책임자 등을 변경하거나 과제를 중단해야 할 필요성이 있을 때 특별평가를 실시하도록 시행하였다. 평가위원 구성 및 평가방법은 최종평가 방식을 준용하되, 평가시점 및 사유에 따라 평가절차의 효율적 추진을 위해 최종평가와 통합 운영하여 진행하였다.

국가연구개발혁신법 제15조 <제1항> 및 <제2항>의 어느 하나에 해당하는 경우, 보건복지부 장관 또는 전문기관의 장이 특별평가가 필요하다고 요청한 경우, 연구개발기관 또는 연구자가 과제 중단이 필요하다고 요청한 경우 특별평가를 시행할 수 있으며, 특별평가 결과에 따라 “계속진행”, “변경 계속지원”, “조기완료(목표 조기달성)”, 또는 “과제중단”으로 결정할 수 있도록 하였다.

“과제중단”으로 결정된 경우 추후 최종평가 절차를 진행하도록 하였다. 단, 특별평가를 최종평가와 통합 운영한 경우는 투자심의 참석위원 1/2이상의 의견으로 평가등급(우수/보통/미흡)을 구분하고, 미흡 등급 과제 중 수행과정이 부적절하고 성과가 계획대비 매우 미흡한 과제는 참석위원의 2/3 이상의 의견으로 “극히 불량”으로 판정하며, 극히 불량 과제에 대해서는 국가연구개발사업 재제처분 관련 절차에 따라 재제조치를 할 수 있다.

※ 계속 진행 : 해당하는 과제는 당초 연구개발 계획에 따라 연구개발과제를 수행
※ 변경 계속지원 : 해당하는 과제는 사안에 따라 협약 변경 절차(통보 또는 승인)를 거쳐 연구개발과제 변경사항을 반영 후 연구개발과제를 수행
※ 조기 완료 : 연구목표 조기 달성이 인정되는 경우 과제를 종료하고, 향후 새로운 연구개발과제에 주관연구책임자로 신청한 과제에 대해 최종평가 우수 가점을 적용
※ 과제 중단 : 해당하는 과제는 협약 해약 절차를 따르며, 협약 해약 및 중단 사유에 따른 제재처분 대상 통보 등을 보고

[그림 2-6] 특별평가 흐름도



최종평가

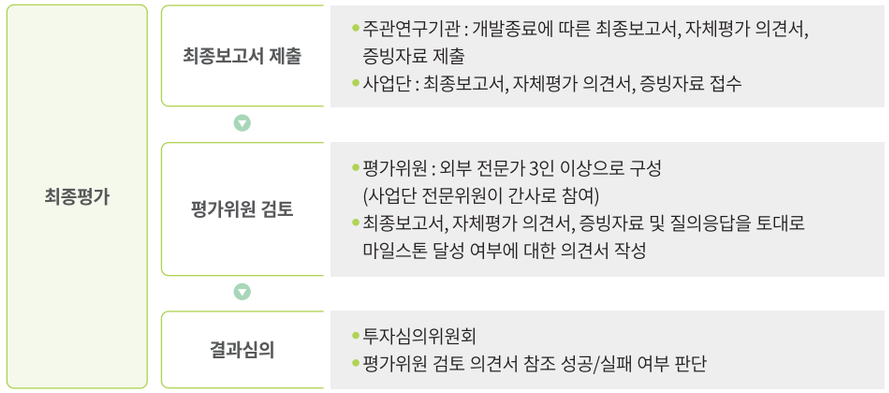
총 연구기간의 연구개발 결과에 대해 최종보고서에 대한 검토·심의 등을 거쳐 연구개발 과제의 등급을 부여하기 위해 최종평가를 진행하며, 최종평가 결과는 다음과 같이 3단계 등급(우수/보통/미흡)으로 구분하여 의결하되, 미흡 등급 과제 중 수행과정이 부적절하거나 계획 대비 성과가 매우 미흡한 경우에 “극히 불량” 등급으로 의결한다.

※ 우수, 보통(성공) : 연구개발 결과가 상호 합의된 목표 및 기준을 달성한 경우

※ 미흡(성실 실패) : 사업수행 과정 및 절차를 성실하게 이행하였으나 연구개발 결과가 상호 합의된 목표 및 기준을 달성하지는 못한 경우

※ 극히 불량(불성실 실패) : 협약서에 정의된 사업수행 과정 및 절차를 심각하게 위반한 경우로서 연구개발 결과가 극히 불량하여 상호 합의된 목표를 달성하지 못한 경우

[그림 2-7] 최종평가 흐름도



또한, 본 사업의 과제의 마일스톤 평가는 신약개발 분야의 특성을 반영한 성과를 계량적으로 측정하는 질적 지표(기술 지표 및 사업화 지표)를 활용하여 수행되고 있으며 논문 수, 특허 수 등 양적 지표는 활용하지 않았다. 기술 지표는 해당 과제가 코로나19 치료제·백신 신약개발에 필요한 해당 연구 단계의 목표 제품 특성(TPP, Target Product Profile)을 충족하고 다음 단계로 진입할 수 있는지를 종합적으로 평가하고자 하였다.

마일스톤 연구항목 및 도달목표 설정

사업단은 과제 협약 협의 시 개별과제의 특성(단계별, 물질별 등)을 고려하여 과제별로 최적화된 맞춤형 지표 가이드라인을 설정하여 제공하고 이를 근거로 최종 평가하였다.

[표 2-9] 개발단계별 마일스톤 연구항목 및 도달목표 가이드라인
(코로나19 치료제·백신 비임상사업 : 선도물질(Hit to Lead))

항목	세부항목 1	세부항목 2	도달목표
물질	선도물질 확보	선도물질 합성	• 물질 구조 분석 확인
효능	MOA study	Target molecule 확인	• 질환 관련 메커니즘 연구 결과
	In vitro activity	Target molecule binding assay	• Assay protocol에 따른 효과 확보 (eg. IC50<100nM)
		Cell-based assay	• Assay protocol에 따른 효과 확보 (eg. EC50<1000nM)
		SAR 확보	• SAR 분석 결과 확보
		Target molecule profiling (eg. off-target effect, isoform, selectivity study, protein family)	• Target에 대한 기준 이상의 선택성 확보
	in vivo efficacy	질환 동물 모델에서 efficacy 확인	• 유효성 확보 (eg. 기준물질 대비 >30%) (FIC : 약효 확인, BIC : 경쟁 약물 비교)
DMPK	초기 DMPK	Permeability	• 효능, DMPK, 구조 통한 상호관계성 확보
		Solubility	• 투여 경로에 따른 용해도 확보 (eg.용해도>100ug/ml)
		Metabolic Stability	• 기준 이상의 안정성 확보
		CYP inhibition	• 기준 이상의 안전성 확보(eg.IC50>10uM)
		in vivo PK (약물 노출)	• 투여 경로에 따른 약물 노출 확인(eg. BA>20%)
독성	초기 독성	Cell cytotoxicity(복수 cell line)	• 예상 농도 대비 기준 이상의 안전성 확보 (eg. CC50>10uM)
		hERG (patch clamp)	• eg. IC50>5uM
		유전독성 (mini AMES)	• 음성
특허성	특허성 검토	선도물질에 대한 특허성 검증	• DB 및 전문가를 통한 선도물질 신규성, 진보성 확인 (STN, 특허사무소 등)

[표 2-10] 개발단계별 마일스톤 연구항목 및 도달목표 가이드라인
(코로나19 치료제·백신 비임상사업 : 선도물질(Hit to Lead)_바이오)

항목	세부항목 1	세부항목 2	도달목표
물질	선도물질 최적화	CDR 또는 SDR grafting(비인간화 항체)	• 서열 분석 결과 확보(eg. 항체 CDR 서열)
		Gene optimization	• 최적화 서열 확보(eg. splicing sites, poly A signal, TATA-BOX, GC content adjust 등)
		Affinity maturation	• 적정 수준의 친화도 확보(eg. KD<1X10E-9)
		Deimmunization	• 탈면역화 결과 확보
		Deglycosylation(option)	• 당 분석 자료 확보
		Target selectivity (eg. off-target effect, isoform, protein family)	• Target 물질 선택성 확보
		Species cross-reactivity	• 종간 교차 반응성 결과 확인
효능	MOA study	Epitope mapping	• 연구 결과 확보
		작용기전 확인	• 타겟 질환 관련 기전 연구 결과
		Biomarker 연구	• Biomarker 연구 결과 확보
	In vitro	Cell-based efficacy	• 유효성 확보(eg. IC50<100nM)
	In vivo	질환 동물 모델에서 efficacy	• 유효성 확보(eg. 기준물질 대비 >30%) (FIC : 약효 확인, BIC : 경쟁 약물 비교)
PK	PK	In vivo PK (설치류, 비설치류, 필요시 영장류)	• 적정 수준의 반감기/dose linearity 확보
독성	예비 독성	Pan tissue cross-reactivity (TCR)	• 안정성 자료 확보
		단화 특성	• 기준 이상의 안전성 확보
		반복 독성	
CMC	vector 개발	고발현 vector system 구축	• 구축 완료
	Character-ization	성상	• 기준 이상 자료 확보
		확인	
		순도	
		역가	
		무균 및 endotoxin	
		함량	
	Cell Banking	MCB/WCB	• MCB/WCB 자료 확보
	대량생산 및 정제법 확립	배지 최적화	• 기준 이상 생산량 확보
		배양공정 최적화	
		정제공정 확립	• 기준 이상 수율 확보
		바이러스 제거 공정 연구	• 기준자료 확보
		분석법 확립	• 분석법 확보
	제제 및 안정성 연구	제형 연구	• 기준 및 조건 자료 확보
		포장 형식 및 형태	
		안정성 연구	
특허성	특허성 검토	후보물질에 대한 특허성 검증	• DB 및 전문가를 통한 선도물질 신규성, 진보성 확인(STN, 특허사무 소등)
		FTO	• 후보물질의 FTO 확보

[표 2-11] 개발단계별 마일스톤 연구항목 및 도달목표 가이드라인
(코로나19 치료제·백신 비임상사업 : 선도물질(Lead to Candidate))

항목	세부항목 1	세부항목 2	도달목표
물질	선도물질 최적화	유도체 합성	• 물질 구조 분석 확인 후보물질 군 확보 (eg. >3개)
효능	MOA study	Target molecule 확인	• 질환 관련 메커니즘 연구 결과
		Biomarker 연구 결과	
	In vitro activity	Target molecule binding assay	• Assay protocol에 따른 효과 확보 (eg. IC50<10nM)
		Cell-based assay	• Assay protocol에 따른 효과 확보 (eg. EC50<100nM)
		SAR 확보	• SAR 분석 결과 확보
		Target molecule profiling (eg. off-target effect, isoform, selectivity study, protein family)	• Target에 대한 기준 이상의 선택성 확보
	In vivo efficacy	질환 동물 모델에서 efficacy 확인	• 유효성 확인 (eg. 기준물질 대비 >30%) (FIC : 약효 확인, BIC : 경쟁 약물 비교)
DMPK	DMPK	Permeability	• 효능, DMPK, 구조 통한 상호관계성 확보
		solubility	• 투여 경로에 따른 용해도 확보 (eg. 용해도>100ug/ml)
		Microsomal Stability	• 기준 이상의 안정성 확보 (eg. t1/2> 30 min)
		CYP inhibition/induction	• 기준 이상의 안전성 확보 (eg. IC50> 10uM)
		Transporter study	• 다음 단계 진입에 문제없는 연구 결과 확보
		Plasma stability	• 다음 단계 진입에 문제없는 연구 결과 확보
		Protein binding	• 다음 단계 진입에 문제없는 연구 결과 확보
		In vivo PK(설치류, 비설치류)	• 목표 반감기/BA 충족/dose lineality (eg.BA>30%, t1/2>1hr)
독성	예비독성	Cell cytotoxicity	• 예상 농도대비 기준 이상의 안전성 확보 (eg. CC50>10uM)
		hERG	• eg. IC50>5uM
		단회독성	• 기준 이상의 안전성 확보
		DRF	• 반복 독성의 시험용량 설정
		반복 독성(예비 TK)	• 기준 이상의 안전성 확보
		유전독성(AMES, 소핵실험)	• eg. 음성
특허성	특허성 검토	후보물질에 대한 특허성 검증	• DB 및 전문가를 통한 선도물질 신규성, 진보성 확인 (eg. STN, 특허사무소 등)
		FTO	• 후보물질의 FTO 확보
CMC	Prefomulation study	Physicochemical property evaluation	• 연구 결과 확보
		Solubility study(solvents, pH, lipid solubility)	• 다음 단계 진입에 문제없는 연구 결과 확보
		Physical/chemical(light, heat, pH) stability & evaluation	• 다음 단계 진입에 문제없는 연구 결과 확보
		Salt screening	• 연구 결과 확보
		polymorph screening	• 연구 결과 확보
		Solubility/dissolution study (초기 제형연구)	• 연구 결과 확보
CMC	원료의약품합성	합성공정개선	• Scale-up 가능성 및 원가 경쟁력 확인

[표 2-12] 개발단계별 마일스톤 연구항목 및 도달목표 가이드라인
(코로나19 치료제·백신 비임상사업 : 후보물질(Candidate to IND filing))

항목	세부항목 1	세부항목 2	도달목표
약리	효능시험	in vitro 효능 test 보완실험	• 효능의 우수성 및 경쟁력
		PD bio-marker, PK/PD	• 연구 결과 확보
		MOA 추가 연구	• 연구 결과 확보
		Animal model을 이용한 효능 보완실험	• 효능의 우수성 및 경쟁력
	안전성 약리	Central Nervous System	• 임상 진입에 허용 가능한 안전성 확보
		Cardiovascular System	• 임상 진입에 허용 가능한 안전성 확보
		Respiratory System	• 임상 진입에 허용 가능한 안전성 확보
		hERG assay	• 임상 진입에 허용 가능한 안전성 확보
		추적 및 추가시험(필요시)	• 임상 진입에 허용 가능한 안전성 확보
DMPK	ADME	Bioanalysis method validation	• Method 확립
		Absorption	• 흡수율 및 dose linearity 평가
		Tissue distribution	• 타겟 장기로의 분포량
		Metabolite profiling(설치류, 비설치류)	• 연구 결과 확보
		Excretion	• 배설 경로 확인
		Drug Interaction study	• 연구 결과 확보
독성	단회투여독성(Non GLP 가능)	단회투여독성시험(설치류, 비설치류)	• LD50, MTD, NOAEL 설정/DRF 용량 설정
	DRF(Non GLP 가능)	DRF 시험(설치류, 비설치류)	• 반복 독성의 시험용량 설정
	반복투여 독성	반복투여 독성시험(설치류, 비설치류)	• MTD, NOAEL 설정/Target organ 확인/ 독성 수용 여부 및 경쟁력
		Toxicokinetics	• Dose linearity 및 TK parameter 점검
	유전독성	AMES test	• 독성의 원인예측 • 독성 수용 여부 및 경쟁력 • 양성결과시 management 전략
		In vitro Chromosome aberration	
		In vivo Micronucleus test	
		Surrogate test(필요시)	
CMC	비임상 시료 생산 (GMP or non- GMP)	규격 설정	• 비임상 진행할 수 있는 규격 확보
		제조 공정 확립	• 비임상 시료 생산 가능한 원료의약품 제조 공정 확립
		비임상 시료 생산	• 비임상시험에 필요한 원료의약품 생산
		기준 및 시험법 확립	• 기준 및 시험법 확보
		안정성 시험(장기, 가속, 가혹)	• 안정성 시험 결과 확보
		유연 물질 연구	• 유연 물질 연구 결과 확인
	임상용 원료의약품 생산 (GMP)	규격 설정	• 임상 진행할 수 있는 규격 확보
		임상 원료의약품 생산	• 임상 시험에 필요한 원료의약품 생산
		안정성 시험(장기, 가속)	• 임상 진입에 적합한 안정성 확보
	임상용 완제의약품 생산 (GMP)	제형 연구	• 임상 제형 결정
		규격 설정	• 임상 진행할 수 있는 규격 확보
		기준 및 시험법 확립	• 기준 및 시험법 확보
		임상 완제의약품 생산	• 임상 시험에 필요한 완제의약품 생산
		안정성 시험(장기, 가속, 가혹)	• 임상 진입에 적합한 안정성 확보
IND	임상 1상 IND filing	IND package	• 작성 완료
		승인 신청	• 승인

[표 2-13] 개발단계별 마일스톤 연구항목 및 도달목표 가이드라인
(코로나19 치료제·백신 비임상사업 : 비임상단계_바이오)

항목	세부항목 1	세부항목 2	도달목표
약리	효능시험	in vitro 효능 test 보완실험	• 효능의 우수성 및 경쟁력
		PD bio-marker, PK/PD	• 연구 결과 확보
		MOA 추가 연구	• 연구 결과 확보
		Animal model을 이용한 효능 보완실험	• 효능의 우수성 및 경쟁력
	안전성 약리 (option)	Central Nervous System	• 임상 진입 가능한 안전성 확보
		Cardiovascular System	
		Respiratory System	
		추적 및 추가시험(필요시)	
DMPK	ADME	Bioanalysis method validation	• Method 확립
		Absorption	• 적정수준의 기준 이상 자료 확보
		Distribution	
		Metabolite	
		Excretion	
특성	DRF(Non GLP 가능)	단회투여독성시험(설치류, 비설치류)	• LD50, MTD, NOAEL 설정/DRF 용량 설정
	단회투여독성 (Non GLP 가능)	단회투여독성시험(설치류, 비설치류)	• LD50, MTD, NOAEL 설정/DRF 용량 설정
	반복투여 독성	반복투여 독성시험 (설치류, 비설치류)	• MTD, NOAEL 설정 • Target organ 확인 • 독성 수용 여부 및 경쟁력
		Toxicokinetics	• Dose linearity 및 TK parameter
	유전독성 (option)	AMES test	• 임상 진입 가능한 안전성 확보 • 독성 원인 예측 확보 • 양성 결과 시 management 전략
		In vitro Chromosome aberration assay	
		In vivo Micronucleus test	
		Surrogate test(필요시)	
	기타 독성	국소, 항원 및 면역독성	
CMC	비임상 시료 생산 (GMP or non-GMP)	규격 설정	• 비임상 진행할 수 있는 규격 확보
		생산 및 정제공정 확립	• 비임상 시료 생산 가능한 원료의약품 제조 공정 확립
		비임상 시료 생산	• 비임상시험에 필요한 원료의약품 생산
		기준 및 시험법 확립	• 기준 및 시험법 확보
		안정성 시험(장기, 가속, 냉장 또는 냉동)	• 안정성 시험 결과 확보
		유연 물질 연구	• 유연 물질 연구 결과 확인
	임상용 원료의약품 생산(GMP)	규격 설정	• 임상 진행할 수 있는 규격 확보
		임상 원료의약품 생산 및 정제	• 임상 시험에 필요한 원료의약품 생산
		안정성 시험	• 임상 진입에 적합한 안정성 확보
	임상용 완제의약품 생산(GMP)	제형 연구	• 임상 제형 결정
		규격 설정	• 임상 진행할 수 있는 규격 확보
		기준 및 시험법 확립	• 기준 및 시험법 확보
		임상 완제의약품 생산	• 임상 시험에 필요한 완제의약품 생산
		안정성 시험(장기, 가속, 가혹)	• 임상 진입에 적합한 안정성 확보
IND	임상 1상 IND filing	IND package	• 작성 완료
		승인 신청	• 승인

[표 2-14] 개발단계별 마일스톤 연구항목 및 도달목표 가이드라인
(코로나19 치료제·백신 임상사업 : 임상 1상)

항목	세부항목 1	세부항목 2	도달목표
임상 1상	SAD/MAD	안전성, 내약성 특징 평가	• CSR(or TLR) 확보(시점) • Safety profile: 안전성, 내약성 확인(활력징후, 심전도, 실험 실적 검사, 이상 반응 평가) • 다음 단계 진입에 문제없는 profile 확보
		약동학적 특징 평가	• PK parameters 평가 • Food effect 평가 • Major metabolite monitoring • 다음 단계 진입에 문제없는 profile 확보
		약력학적 특징 평가	• PD marker 분석 • Expected efficacy dose 및 근거 • PK/PD relationship
		약물유전체 평가(필요시)	• 유전적인 다형성을 보이는 대사 효소와 수송체의 유전형에 따른 신약 후보물질의 약동학에 대한 영향 평가
비임상 /독성	반복투여 독성	eg. 13주 반복 독성	• 2상 투약 기간에 따른 반복 독성 자료 확보 • 다음 단계 진입에 문제없는 결과 확보
	생식 발생 독성	eg. Seg-II (출생 전·후 발생 및 모체 기능시험)	• 다음 단계 진입에 문제없는 결과 확보
		eg. Seg-I(수태능 및 초기배 발생 시험)	• 다음 단계 진입에 문제없는 결과 확보
	유전독성 (추가시험)	eg. Mouse lymphoma assay	• 다음 단계 진입에 문제없는 결과 확보
비임상 /약리	안전성 약리 (필수시험 결과에 따름: 추적/추가시험)		• 다음 단계 진입에 문제없는 결과 확보
	효능시험(추가시험)	eg. in vivo/vitro 표적/수용체 profiling	• 약리작용(작용기전 및/또는 효과)의 특성 자료 확보
	ADME	eg. in vitro metabolism/ transport	• 대사와 수송 관련 효소와 단백 확인 • 효소 유도와 억제 작용 확인 • 다음 단계 연구 설계에 반영
		eg. in vivo ADME0 (14C labeled study)	• ADME 자료 확보 - DDI(pgp, transporter, CYP, UGT etc) - mass balance - metabolite profiling & Identification
CMC	2상 임상시험 원료의약품 생산 및 안정성	원료의약품 생산	• 규격에 적합한 원료의약품 생산 및 목표 생산량 확보
		원료의약품 안정성 시험	• 안정성 시험 결과 확보
	2상 임상시험 완제의약품 생산 및 안정성	완제의약품 생산	• 규격에 적합한 완제의약품 생산 및 목표 생산량 확보
		완제의약품 안정성 시험	• 안정성 시험 결과 확보
	제형/공정개발	생산공정 최적화	• eg. 수율 개선
		제형 개발	• eg. BA 개선
IND	임상 2상 IND filing	IND package	• 작성 완료
		승인 신청	• 승인

[표 2-15] 개발단계별 마일스톤 연구항목 및 도달목표 가이드라인
(코로나19 치료제·백신 임상사업 : 임상 2상)

항목	세부항목 1	세부항목 2	도달목표
임상 2a상	eg. 추가시험 진행 여부 판단을 위한 안전성, 유효성 탐색	2a 진행	• First Patient In/Last Patient In/Last Patient Out CSR (또는 Top Line Results) 확보
		안전성 및 유효성 평가	• Primary endpoint 달성 (protocol 근거) • 안전성/부작용 수준: 다음 임상 진입에 문제없는 profile 확보
임상 2b상	eg. 치료적 확증 임상 시험의 용법, 용량 설정	2b 진행	• First Patient In/Last Patient In/Last Patient Out • CSR (또는 Top Line Results) 확보
		안전성 및 유효성 평가	• Primary endpoint 달성 (protocol 근거) • 안전성/부작용 수준: 다음 임상 진입에 문제없는 profile 확보, 용량-반응 관계 확립
라이센싱 아웃	Partnering Activity	eg. Due Diligence 및 Term Sheet 입수	• Partnering Candidate 사와 DD 진행 DD를 바탕으로 Term Sheet 입수
비임상 /독성	반복투여 독성 (임상 시험 및 사용 예상 기간에 따름)	eg. 6개월(또는 9개월) 반복 독성	• 3상 투약 기간에 따른 반복 독성 자료 확보 • 다음 단계 진입에 문제없는 결과 확보
	생식 발생 독성 (추가시험)	생식독성 battery 완성	• 다음 단계 진입에 문제없는 결과 확보
		발암성(필요시)	eg. Rat 2년 발암성 시험	• 결과 확보
CMC	3상 임상 시험 원료의약품 생산 및 안정성	원료의약품 생산	• 규격에 적합한 원료의약품 생산 및 목표 생산량 확보
		원료의약품 안정성 시험	• 안정성 시험 결과 확보
	3상 임상시험 완제의약품 생산 및 안정성	완제의약품 생산	• 규격에 적합한 완제의약품 생산 및 목표 생산량 확보
		완제의약품 안정성 시험	• 안정성 시험 결과 확보
	제형/공정 개발	생산 공정 최적화	• eg. 수율 개선
		제형 개발	• eg. BA 개선
IND	임상 3상 IND filing	IND package	• 작성 완료
		승인 신청	• 승인

[표 2-16] 개발단계별 마일스톤 연구항목 및 도달목표 가이드라인
(코로나19 치료제·백신 임상사업 : 임상 3상)

항목	세부항목 1	세부항목 2	도달목표
임상 3상	eg. 치료적 확증 임상 시험 - 약물의 유효성과 안전성을 확증	3상 진행	• First Patient In/Last Patient In/Last Patient Out CSR(또는 Top Line Results) 확보
		안전성 및 유효성 평가	• Primary endpoint 달성(protocol 근거) 안전성/부작용 수준: 시판 허가에 문제없는 profile 확보 • 다수의 환자를 대상으로 한 약물의 유효성과 안전성을 확인
라이센싱 아웃	Partnering Activity	eg. Due Diligence 및 Term Sheet 입수	• Partnering Candidate 사와 DD 진행 DD를 바탕으로 Term Sheet 입수
비임상 /독성	반복투여독성 (임상 시험 및 사용 예상 기간에 따름)	eg. 6개월(또는 9개월) 반복 독성	• 3상 투약 기간에 따른 반복 독성 자료 확보 시판 허가를 위한 결과 확보
	생식 발생 독성 (추가시험)	생식독성 battery 완성	• 시판 허가에 문제없는 결과 확보
	발암성(필요시)	eg. Rat 2년 발암성 시험	• 결과 확보
CMC	3상 임상 시험 원료의약품 생산 및 안정성	원료의약품 생산	• 규격에 적합한 원료의약품 생산 및 목표 생산량 확보
		원료의약품 안정성 시험	• 안정성 시험 결과 확보
	3상 임상시험 완제의약품 생산 및 안정성	완제의약품 생산	• 규격에 적합한 완제의약품 생산 및 목표 생산량 확보
		완제의약품 안정성 시험	• 안정성 시험 결과 확보
	제형/공정 개발	생산공정 최적화	• eg. 수율 개선
		제형 개발	• eg. BA 개선
품목허가	품목허가 신청 및 승인	품목허가 신청 자료	• 작성 완료
		승인 신청	• 승인

4. 사후관리 및 성과관리 지원

4.1. 사후관리

비공개 요청 관리

최종평가 시 비공개 요청이 있는 과제의 경우 승인 절차를 거쳐 최장 1년 6개월까지 최종보고서 공개를 유보하고, 기간 만료일로부터 150일 이내에 비공개 연장 의사를 확인하여 연장 요청이 있는 경우, 승인된 과제에 대하여 추가 1년 6개월까지 비공개 연장이 가능하도록 하였다.

비공개 요청 신청이 없거나 비공개 기간 만료 과제의 경우는 최종보고서의 필수 배포처 안내 등의 절차를 밟도록 하였다.

4.2. 성과관리

특허 및 논문, 기술이전, 시판 승인 등 사업단이 지원한 과제의 성과는 매년 추적하고, 우수성과 및 성과 발생 이후 모니터링을 동반하였다.

5. 사업단의 주요 성과

5.1. 요약

[표 2-17] 사업단 사업별 주요 성과분석 결과

구분			코로나19 치료제 임상지원사업	코로나19 백신 임상지원사업	코로나19 치료제·백신 비임상지원사업	합계
코로나19 치료제 국내·외 규제기관 허가		긴급사용승인 건수 (개별 국가별 계수)	7	-	해당사항 없음	7
		품목허가승인 건수 (개별 국가별 계수)	2	1	해당사항 없음	3
다음단계 임상시험 계획(IND) 승인		건수	1	4	2	7
특허 성과	국내	출원	6	7	9	22
		등록	1	1	-	2
		계	7	8	9	24
	해외	출원	3	5	7	15
		등록	-	-	-	-
		계	3	5	7	15
논문 성과	SCI	건수	4	2	5	11
		IF	4.610	11.618	5.688	7.485
마일스톤 달성(%)			28.6	33.3	60.0	40.6

5.2. 과제 선정 결과

과제 선정 결과

사업단에서는 2년 5개월 동안 총 225개의 과제가 접수되었다. 이 중 29건이 신규로 선정·협약되었으며, 그 비율은 약 13% 수준으로 나타났다.

[표 2-18] 사업별 과제 선정 결과

구분	코로나19 치료제 임상지원사업	코로나19 백신 임상지원사업	코로나19 치료제·백신 비임상지원사업	합계
지원과제 수	70	29	126	225
선정과제 수	7	12	10	29
비율(%)	10.0	41.4	7.9	12.9

자료 : 사업단 통계 자료

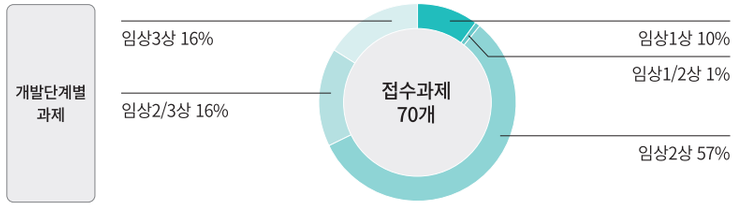
5.3. 사업별 접수 과제 분석

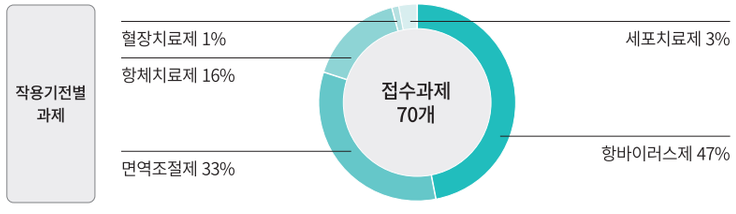
코로나19 치료제 임상지원사업 접수 과제 분석

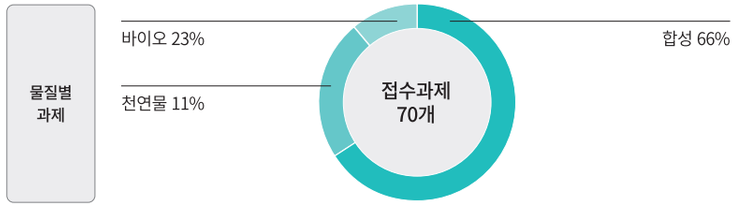
사업단에 지원한 코로나19 치료제 임상 과제를 조사한 결과 기관별로는 산업계가 100% 접수되었고, 그중 중견기업이 41%, 중소기업이 59%의 비중을 차지하는 것으로 나타났다.

물질별 과제 접수 결과를 살펴보면 합성물질에 대한 비중이 66%로 가장 높으며, 임상단계별 접수 결과 임상 2상의 비중이 전체의 57%로 가장 높은 수준으로 조사되었다. 작용기전별 접수 결과 항바이러스제가 47%로 가장 많이 지원하였고, 개발유형별 지원 결과는 약물재창출 과제가 40%로 가장 많이 과제 지원하였다.

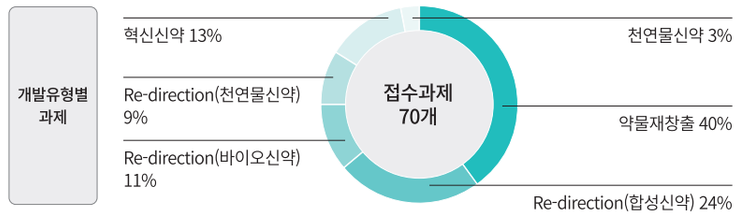
※ '20년 ~ '22년 기관별 과제 접수 비중 : 산업계 100% (중견기업 41%, 중소기업 59%)
※ '20년 ~ '22년 물질별 과제 접수 비중 : 합성 66%, 바이오 23%, 천연물 11%
※ '20년 ~ '22년 단계별 과제 접수 비중 : 임상 1상 10%, 임상 1/2상 1%, 임상 2상 57%, 임상2/3상 16%, 임상 3상 16%
※ '20년 ~ '22년 작용기전별 과제 접수 비중 : 항바이러스제 47%, 면역조절제 33%, 항체치료제 16%, 세포치료제 3%, 혈장치료제 1%
※ '20년 ~ '22년 개발유형별 과제 접수 비중 : 약물재창출 40%, Re-direction(합성신약) 24%, Re-direction(천연물신약) 12%, Re-direction(바이오신약) 10%, 혁신신약 13%







5.3. 사업별 접수 과제 분석



[표 2-19] 코로나19 치료제 임상지원사업 접수 과제 분석

구분		2020년	2021년	2022년	합계
기관별	학계	-	-	-	-
	연구계	-	-	-	-
	산업계(중소기업)	15	11	15	41
	산업계(중견기업)	15	13	1	29
	합계	30	24	16	70
물질별	합성	18	19	9	46
	바이오	12	3	1	16
	천연물	-	2	6	8
	합계	30	24	16	70
단계별	임상 1상	7	-	-	7
	임상 1/2상	1	-	-	1
	임상 2상	15	13	12	40
	임상 2/3상	3	5	3	11
	임상 3상	4	6	1	11
	합계	30	24	16	70
작용기전별	항바이러스제	12	11	10	33
	면역조절제	7	11	5	23
	항체치료제	8	2	1	11
	혈장치료제	1	-	-	1
	세포치료제	2	-	-	2
	합계	30	24	16	70
개발유형별	약물재창출	12	12	4	28
	Re-direction(합성신약)	7	8	2	17
	Re-direction(바이오신약)	5	2	1	8
	Re-direction(천연물신약)	-	2	4	6
	혁신신약	6	-	3	9
	천연물신약	-	-	2	2
	합계	30	24	16	70

자료 : 연차실적보고서

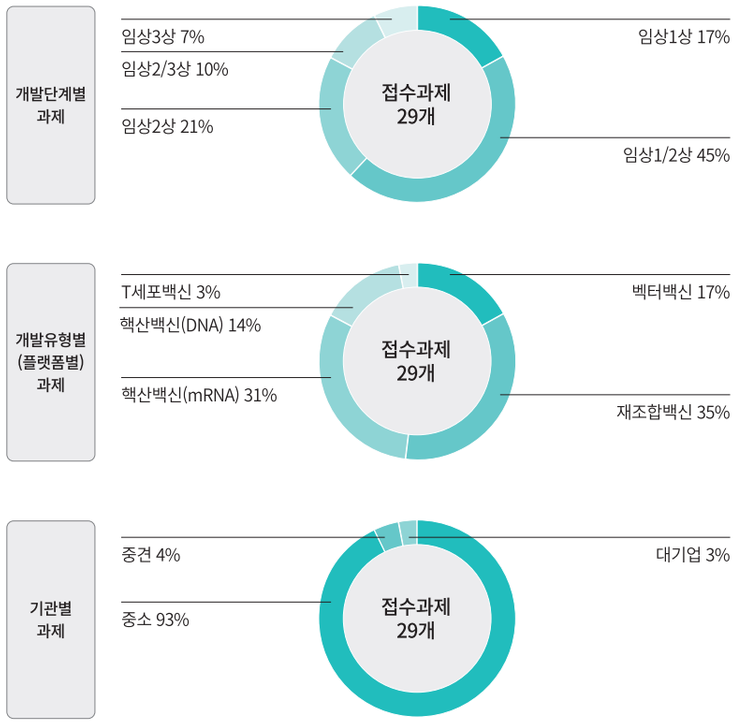
5.3. 사업별 접수 과제 분석

코로나19 백신 임상지원사업 접수 과제 분석

사업단에 접수된 코로나19 백신 임상 과제를 조사한 결과 기관별로는 산업계가 100% 지원하였고, 그중 대기업이 3%, 중견기업이 4%, 중소기업이 93%의 비중을 차지하는 것으로 나타났다.

임상단계별 과제 접수 결과를 살펴보면 임상 1/2상의 비중이 전체의 45%로 가장 높은 수준으로 조사되었다. 개발유형별(플랫폼별) 접수 결과 재조합백신이 35%로 가장 많이 지원하였고, 다음으로 핵산벡신(mRNA)이 31%로 지원하였다.

※ '20년 ~ '22년 기관별 과제 접수 비중 : 산업계 100%(대기업 3%, 중견기업 4%, 중소기업 93%)
※ '20년 ~ '22년 단계별 과제 접수 비중 : 임상 1상 17%, 임상 1/2상 45%, 임상 2상 21%, 임상 2/3상 10%, 임상 3상 7%
※ '20년 ~ '22년 개발유형별(플랫폼별) 과제 접수 비중 : 재조합백신 35%, 핵산백신(mRNA) 31%, 벡터백신 17%, 핵산백신(DNA) 14%, T세포백신 3%



[표 2-20] 코로나19 백신 임상지원사업 접수 과제 분석

구분		2020년	2021년	2022년	합계
기관별	학계	-	-	-	-
	연구계	-	-	-	-
	산업계(대기업)	1	-	-	1
	산업계(중견기업)	-	1	-	1
	산업계(중소기업)	8	9	10	27
	합계	9	10	10	29
단계별	임상 1상	-	3	2	5
	임상 1/2상	7	3	3	13
	임상 2상	2	-	4	6
	임상 2/3상	-	3	-	3
	임상 3상	-	1	1	2
	합계	9	10	10	29
개발유형별 (플랫폼별)	재조합백신	4	3	3	10
	벡터백신	3	1	1	5
	핵산백신(mRNA)	-	3	6	9
	핵산백신(DNA)	2	2	-	4
	세포백신	-	1	-	1
	합계	9	10	10	29

자료 : 연차실적보고서

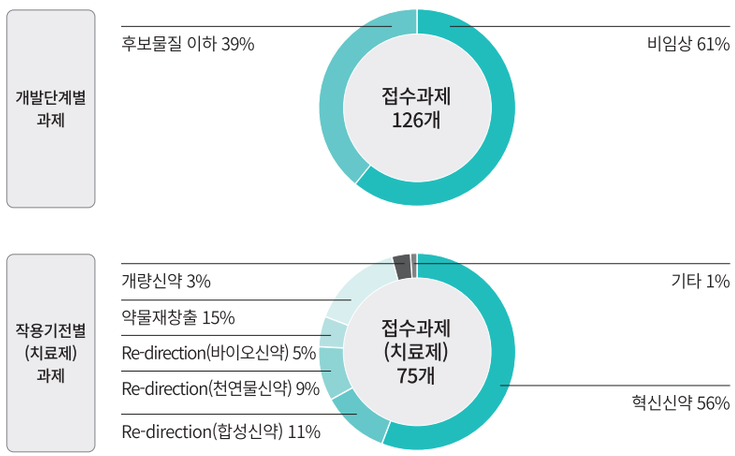
5.3. 사업별 접수 과제 분석

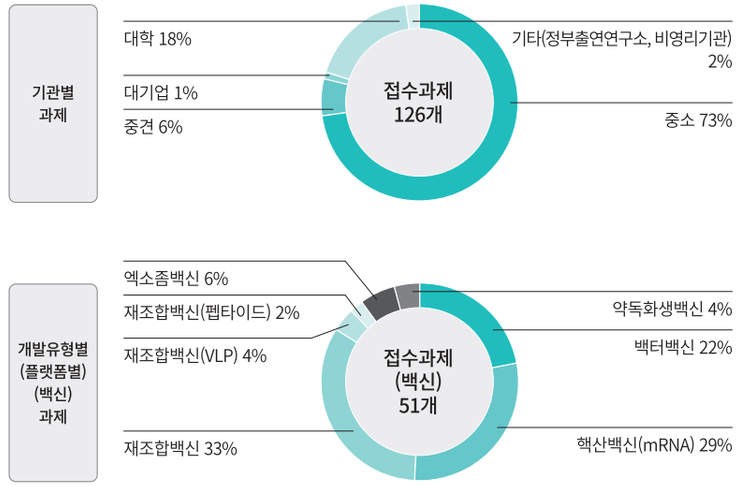
코로나19 치료제·백신 비임상지원사업 접수 과제 분석

사업단에 접수된 코로나19 치료제·백신 비임상 과제를 조사한 결과 기관별로는 산업계의 비중이 모든 단계에서 86% 이상의 비중을 차지하는 것으로 나타났다.

치료제의 물질별 과제 접수 결과를 살펴보면 합성물질에 대한 비중이 49%로 가장 높으며, 천연물질의 비중은 16%로 상대적으로 낮은 것으로 조사되었다. 백신의 물질별 과제 접수 결과 바이오물질에 대한 비중이 96%로 조사되었다. 개발 단계별 접수 결과는 후보물질 이하의 비중이 전체의 39%로 나타나며, 비임상은 61%의 수준으로 조사되었다. 치료제의 작용기전별 접수 결과는 항바이러스제가 61%로 가장 많이 접수하였고, 개발유형별 접수 결과는 혁신신약 과제가 56%로 가장 많이 지원하였다. 백신의 개발유형별(플랫폼별) 접수 결과는 재조합백신이 33%로 가장 많이 지원하였다.

※ ’21년 ~ ’22년 기관별 과제 접수 비중 : 산업계 58.5%(대기업 1%, 중견 6%, 중소 73%), 학계 18%, 연구계 2%
※ ’21년 ~ ’22년 물질별(치료제) 과제 접수 비중 : 합성 49%, 바이오 35%, 천연물 16%
※ ’21년 ~ ’22년 단계별 과제 접수 비중 : 후보물질 이하 39%, 비임상 61%
※ ’21년 ~ ’22년 작용기전별(치료제) 과제 접수 비중 : 항바이러스제 61%, 면역조절제 11%, 항체치료제 9%, 세포치료제 8%, 항바이러스제·면역조절제·혈장치료제 7%, 기타(MOA 불분명) 4%
※ ’21년 ~ ’22년 개발유형별(치료제) 과제 접수 비중 : 혁신신약 56%, 약물재창출 15%, Re-direction(합성신약) 11%, Re-direction(천연물신약) 9%, Re-direction(바이오신약) 5%, 개량신약 3%, 기타 1%
※ ’21년 ~ ’22년 개발유형별(백신) 과제 접수 비중 : 재조합백신 33%, 재조합백신(VLP) 4%, 재조합백신(펩타이드) 2%, 벡터백신 22%, 핵산백신(mRNA) 29%, 엑소좀백신 6%, 약독화생백신 4%





[표 2-21] 코로나19 치료제·백신 비임상지원사업 과제 접수 결과

구분		2021년	2022년	합계
기관별	학계	11	11	22
	연구계	-	3	3
	산업계(중소기업)	56	36	92
	산업계(중견기업)	6	2	8
	산업계(대기업)	1	-	1
	합계	74	52	126
물질별 (치료제)	합성	22	14	37
	바이오	12	14	26
	천연물	4	8	12
	합계	39	36	75
단계별	후보물질 이하	39	10	49
	비임상	35	42	77
	합계	74	52	126
작용기전별 (치료제)	항바이러스제	27	19	46
	면역조절제	3	5	8
	항체치료제	3	4	7
	세포치료제	3	3	6
	항바이러스제·면역조절제	2	3	5
	합계	1	2	3

5.3. 사업별 접수 과제 분석

구분		2021년	2022년	합계
개발유형별 (치료제)	약물재창출	6	5	11
	Re-direction(합성신약)	4	4	8
	Re-direction(바이오신약)	1	3	4
	Re-direction(천연물신약)	1	6	7
	혁신신약	24	18	42
	기타(개량신약 등)	3	-	3
	합계	39	36	75
개발유형별 (플랫폼별) (백신)	재조합백신	13	7	20
	벡터백신	10	1	11
	핵산백신(mRNA)	9	6	15
	약독화생백신	1	1	2
	엑소좀백신	2	1	3
	합계	35	16	51

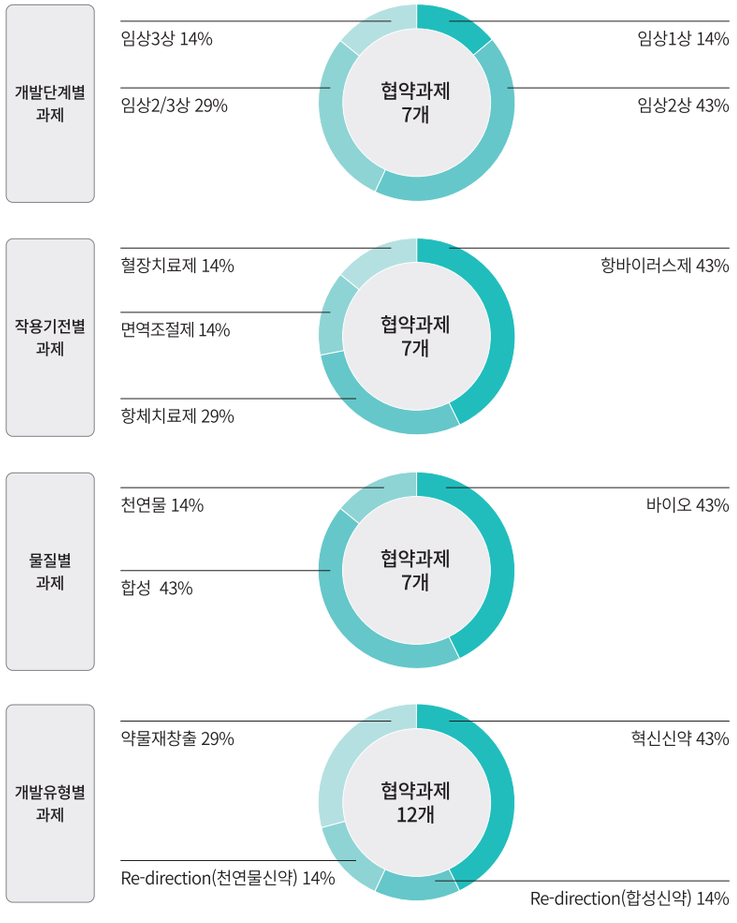
자료 : 연차실적보고서

5.4. 사업별 과제 선정 결과

코로나19 치료제 임상지원사업 과제 선정 결과

2020년부터 2022년까지 총 8건의 과제가 선정되었으며, 이 중 1개 과제가 협약을 포기하여 7개 과제가 최종 선정되어 지원을 받았다. 그중 비중이 높은 과제는 신약개발 임상단계별로는 “임상 2상”, 기관별로는 “산업계(중견기업)”, 물질별로는 “합성물질, 바이오물질”, 작용기전별로는 “항바이러스제”, 개발유형별로는 “혁신신약”의 비중이 상대적으로 높은 것으로 나타났다.

※ ’20년 ~ ’22년 기관별 과제 선정 비중 : 산업계 100%(중소기업 14%, 중견기업 86%, 대기업 0%)
※ ’20년 ~ ’22년 물질별 과제 선정 비중 : 합성 43%, 바이오 43%, 천연물 14%
※ ’20년 ~ ’22년 단계별 과제 선정 비중 : 임상 1상 14%, 임상 2상 43%, 임상 2/3상 29%, 임상 3상 14%
※ ’20년 ~ ’22년 작용기전별 과제 선정 비중 : 항바이러스제 43%, 면역조절제 14%, 항체치료제 29%, 혈장치료제 14%
※ ’20년 ~ ’22년 개발유형별 과제 선정 비중 : 혁신신약 43%, 약물재창출 29%, Re-direction(합성신약) 14%, Re-direction(천연물신약) 14%



5.4. 사업별 과제 선정 결과

[표 2-22] 코로나19 치료제 임상지원사업 과제 최종 선정 결과

구분		2020년	2021년	2022년	합계
기관별	학계	-	-	-	-
	연구계	-	-	-	-
	산업계(중소기업)	-	1	-	1
	산업계(중견기업)	6	-	-	6
	합계	6	1	-	7
물질별	합성	2	1	-	3
	바이오	3	-	-	3
	천연물	-	1	-	1
	합계	5	2	-	7
단계별	임상 1상	1	-	-	1
	임상 1/2상	-	-	-	-
	임상 2상	1	2	-	3
	임상 2/3상	2	-	-	2
	임상 3상	1	-	-	1
	합계	5	2	-	7
작용기전별	항바이러스제	2	1	-	3
	면역조절제	-	1	-	1
	항체치료제	2	-	-	2
	혈장치료제	1	-	-	1
	세포치료제	-	-	-	-
	합계	5	2	-	7
개발유형별	약물재창출	2	-	-	2
	Re-direction(합성신약)	-	1	-	1
	Re-direction(바이오신약)	-	-	-	-
	Re-direction(천연물신약)	-	1	-	1
	혁신신약	3	-	-	3
	천연물신약	-	-	-	-
	합계	5	2	-	7

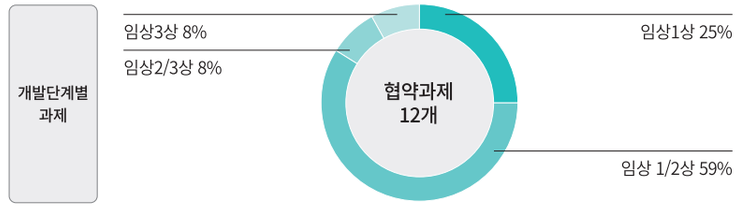
자료 : 연차실적보고서

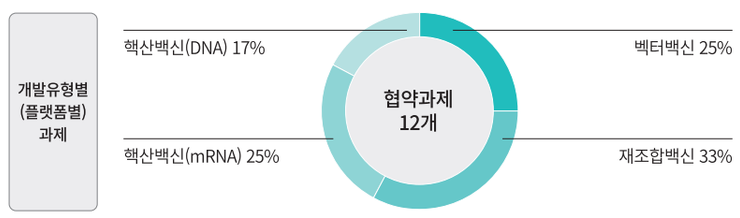
5.4. 사업별 과제 선정 결과

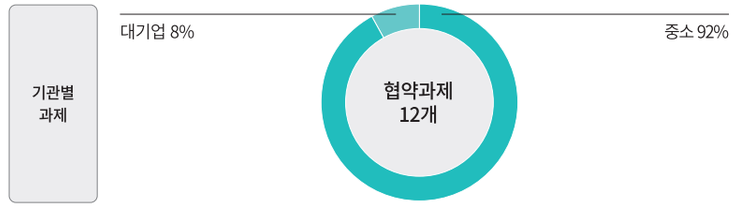
코로나19 백신 임상지원사업 과제 선정 결과

2020년부터 2022년까지 총 7건의 과제가 선정되었으며, 그중 비중이 높은 과제는 신약개발 임상단계별로는 “임상 1/2상”, 기관별로는 “산업계(중소기업)”, 개발유형별(플랫폼별)로는 “재조합백신”의 비중이 상대적으로 높은 것으로 나타났다.

※ ’20년 ~ ’22년 기관별 과제 선정 비중 : 산업계 100%(중소기업 92%, 중견기업 0%, 대기업 8%)
※ ’20년 ~ ’22년 단계별 과제 선정 비중 : 임상 1상 25%, 임상 1/2상 59%, 임상 2/3상 8%, 임상 3상 8%
※ ’20년 ~ ’22년 개발유형별(플랫폼별) 과제 선정 비중 : 재조합백신 33%, 핵산백신(mRNA) 25%, 벡터백신 25%, 핵산백신(DNA) 17%, 세포백신 0%







5.4. 사업별 과제 선정 결과

[표 2-23] 코로나19 백신 임상지원사업 과제 선정 결과

구분		2020년	2021년	2022년	합계
기관별	학계	-	-	-	-
	연구계	-	-	-	-
	산업계(대기업)	1	-	-	1
	산업계(중견기업)	-	-	-	-
	산업계(중소기업)	4	4	3	11
	합계	5	4	3	12
단계별	임상 1상	-	2	1	3
	임상 1/2상	5	1	1	7
	임상 2상	-	-	-	-
	임상 2/3상	-	1	-	1
	임상 3상	-	-	1	1
	합계	5	4	3	12
개발유형별 (플랫폼별)	재조합백신	2	1	1	1
	벡터백신	1	1	1	3
	핵산백신(mRNA)	-	2	1	3
	핵산백신(DNA)	2	-	-	2
	세포백신	-	-	-	-
	합계	5	4	3	12

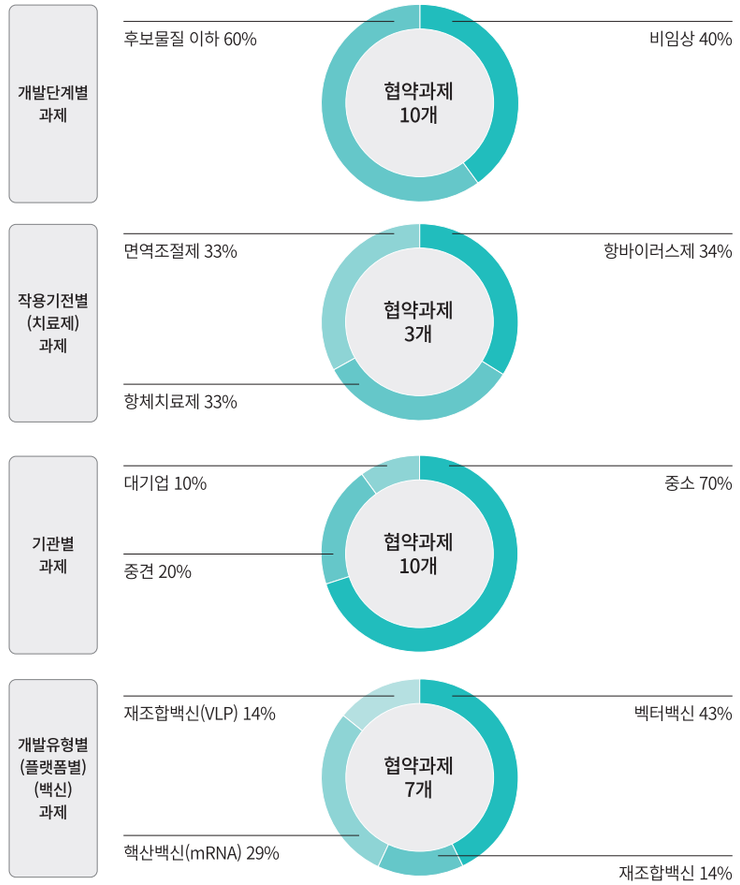
자료 : 연차실적보고서

5.4. 사업별 과제 선정 결과

코로나19 치료제·백신 비임상지원사업 과제 선정 결과

2021년부터 2022년까지 총 10건의 과제가 선정되었으며, 그중 비중이 높은 과제는 기관별로는 “산업계(중소기업)”, 치료제의 물질별로는 “바이오물질”, 치료제의 작용기전별로는 “항바이러스제”, 치료제의 개발유형별로는 “혁신신약”, 백신의 개발유형별(플랫폼별)로는 “벡터백신”의 비중이 상대적으로 높은 것으로 나타났다.

※ ’21년 ~ ’22년 기관별 과제 선정 비중 : 산업계 100%(중소기업 70%, 중견기업 20%, 대기업 10%)
※ ’21년 ~ ’22년 물질별(치료제) 과제 선정 비중 : 합성 67%, 바이오 33%, 천연물 0%
※ ’21년 ~ ’22년 단계별 과제 선정 비중 : 후보물질 이하 60%, 비임상 40%
※ ’21년 ~ ’22년 작용기전별(치료제) 과제 선정 비중 : 항바이러스제 33%, 면역조절제 33%, 항체치료제 33%
※ ’21년 ~ ’22년 개발유형별(치료제) 과제 선정 비중 : 혁신신약 100%, 약물재창출 0%, Re-direction 0%
※ ’21년 ~ ’22년 개발유형별(플랫폼별)(백신) 과제 선정 비중 : 재조합백신 14%, 재조합백신(VLP) 14%, 핵산백신(mRNA) 29%, 벡터백신 43%, 핵산백신(DNA) 0%, 세포백신 0%



5.4. 사업별 과제 선정 결과

[표 2-24] 코로나19 치료제·백신 비임상지원사업 과제 선정 결과

구분		2021년	2022년	합계
기관별	학계	-	-	-
	연구계	-	-	-
	산업계(중소기업)	7	-	7
	산업계(중견기업)	2	-	2
	산업계(대기업)	1	-	1
	합계	10	-	10
물질별 (치료제)	합성	2	-	2
	바이오	1	-	1
	천연물	-	-	-
	합계	3	-	3
단계별	후보물질 이하	6	-	6
	비임상	4	-	4
	합계	10	-	10
작용기전별 (치료제)	항바이러스제	1	-	1
	면역조절제	1	-	1
	항체치료제	1	-	1
	세포치료제	-	-	-
	합계	3	-	3
개발유형별 (치료제)	약물재창출	-	-	-
	Re-direction	-	-	-
	혁신신약	3	-	3
	기타(개량신약 등)	-	-	-
	합계	3	-	3
개발유형별 (플랫폼별) (백신)	재조합백신	1	-	1
	재조합백신(VLP)	1	-	1
	벡터백신	3	-	3
	핵산백신(mRNA)	2	-	2
	약독화생백신	-	-	-
	합계	7	-	7

자료 : 연차실적보고서

5.5. 사업화 성공 과제

렉키로나주(셀트리온 코로나19 항체치료제 혁신 신약)

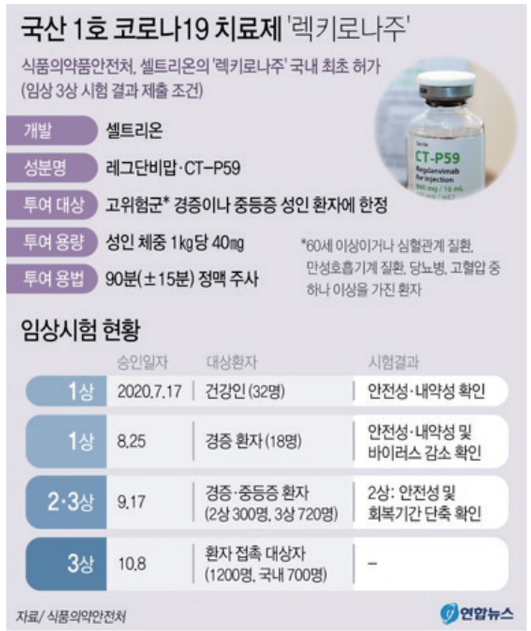
셀트리온의 독자 개발한 혁신 신약 '렉키로나주'가 코로나19 항체치료제로 글로벌 3상 임상시험을 통해 경증~중등증 환자 1,315명을 대상으로 CT-P59의 유효성 및 안전성을 확인하여 치료 효과를 입증하였다.

해당 결과를 통해 한국 식품의약품안전처(2021년 9월 17일 승인) 및 유럽의약청 EMA(2021년 11월 12일 승인)의 시판 허가를 받았다. 또한 파키스탄(2021.7.), 인도네시아(2021.7.), 브라질(2021.8.), 유럽(2021.3.), 호주(2021.8.), 페루(2021.11.), 스위스(2022.1.)에서 조건부허가로 긴급사용승인을 받았다. 코로나19 항체치료제 신약 출시까지 사업단은 글로벌 임상 2/3상 시험을 지원하였다.

코로나19 첫 환자 발생일 2020년 1월 20일로 셀트리온 조건부허가 승인일은 2021년 2월 15일로 개발 기간 총 1년 26일이 소요되었고, 해외 첫 항체치료제인 화이자의 팍스로비드와(긴급사용승인일: 2021.12.28.) 비교 시 선진국에 못 미치지 않았다.

또한 렉키로나 출시로 2021년, 2022년도 R&D성과 수익 금액이 각각 약 587억, 약 1,192억 원이 발생되었다.

코로나19 항체치료제 개발을 통해 팬데믹 상황에 적용할 수 있는 치료제로 즉시 개발 가능한 역량 확보 및 추후 유사한 국가 공중보건 위기 시 국가 감염병 정책에 기여가 가능할 것으로 전망된다.



5.6. 국내·외 규제기관 허가 취득 성과

코로나19 치료제 임상지원사업 국내·외 규제기관 허가 취득 성과

2020년도부터 2023년도까지 국내 규제기관 허가 승인 1건, 국외(유럽) 규제기관 허가 승인 1건으로 총 2건의 성과를 달성하였다. 이 성과는 2020년도 8월에 임상1/2상을 시작하여 약 1년 만인 2021년도 9월에 국내 식품의약품안전처로부터 의약품제조판매품목허가를 득하였다.

※ '20년 ~ '23년 국내 규제기관 허가 취득 성과 : 식품의약품안전처, 의약품제조판매품목허가, 렉키로나주960mg(레그단비맙)(단클론항체, 유전자재조합), 허가, 제12호, 2021-09-17

※ '20년 ~ '23년 국외 규제기관 허가 취득 성과 : 유럽의약청(European Medicines Agency) 품목(판매)허가, Regkirona, regdanvimab, 허가, C(2021) 8312, 2021-11-12

[표 2-25] 코로나19 치료제 임상지원사업 국내·외 규제기관 허가 취득 성과

개발단계	2020년	2021년	2022년	2023년	총괄
국내	-	1	-	-	1
국외	-	1	-	-	1
합계	-	2	-	-	2

코로나19 백신 임상지원사업 국내외 규제기관 허가 취득 성과

2020년도부터 2023년도까지 국내 규제기관 시판허가 취득 성과는 달성하지 못하였으나, 현재 1건의 과제가 국내 식품의약품안전처로부터 수출용 품목허가 승인을 취득하였으며, 국외(필리핀)에 허가 자료 제출하여 심사 중에 있다.

※ '20년 ~ '23년 국내 규제기관 허가 취득 성과 : 식품의약품안전처, 의약품제조판매 수출용 품목허가, 유코백-19멀티주(사스코로나바이러스-2 표면항원 백신(유전자재조합), 허가, 2023-01-20

※ '20년 ~ '23년 국외 규제기관 허가 취득 성과 : (심사 중) 필리핀의약청(PFDA) EuCorVac-19 품목(판매)허가 심사 중(허가 서류 제출 : 2w023-06-30)

[표 2-26] 코로나19 백신 임상지원사업 국내·외 규제기관 허가 취득 성과

개발단계	2020년	2021년	2022년	2023년	총괄
국내	-	-	-	1(수출용)	1
국외	-	-	-	-	-
합계	-	-	-	-	1

5.7. 상위단계 국내·외 임상시험 계획(IND) 승인

코로나19 치료제 임상지원사업 국내·외 임상시험 계획(IND) 승인 성과

개발단계별 국내·외 임상시험계획(IND) 승인 성과를 조사한 결과 임상 2/3상에서 임상 3상으로 승인 1건이 발생했으며, 3상 결과에 따라 의약품제조판매 품목허가 승인까지 획득하는 성과로 이어졌다.

※ '20년 ~ '23년 국내·외 임상 2상 → 3상 임상시험계획(IND) 승인 성과 : 국내 승인 1건(2020.10.08.)

[표 2-27] 코로나19 치료제 임상지원사업 개발단계별 다음단계 IND 승인 성과

개발단계 → 상위단계 승인	2020년	2021년	2022년	2023년	총괄
임상 2/3상 → **3상**	1	-	-	-	1
합계	1	-	-	-	1

코로나19 백신 임상지원사업 국내·외 임상시험 계획(IND) 승인 성과

개발단계별 국내·외 임상시험계획(IND) 승인 성과를 조사한 결과 임상 1/2a상에서 임상 2b/3상으로 승인 1건, 임상 1/2a상에서 2b상으로 승인 1건, 임상 1/2상에서 임상 3상으로 승인 1건, 그리고 임상 2b상에서 임상 3상으로 승인 1건이 발생하여, 2020년에서 2023년까지 총 4건의 국내·외 임상시험계획(IND) 승인 성과를 달성하였다.

※ '20년 ~ '23년 국내·외 임상 1/2a상 → 2b/3상 임상시험계획(IND) 승인 성과 : 해외 승인 1건 (2021.07.05.)

※ '20년 ~ '23년 국내·외 임상 1/2a상 → 2b상 임상시험계획(IND) 승인 성과 : 국내 승인 1건 (2022.01.27.)

※ '20년 ~ '23년 국내·외 임상 1/2상 → 3상 임상시험계획(IND) 승인 성과 : 국내 승인 1건 (2022.01.28.)

※ '20년 ~ '23년 국내·외 임상 2b상 → 3상 임상시험계획(IND) 승인 성과 : 국내 승인 1건 (2023.07.21.)

[표 2-28] 코로나19 백신 임상지원사업 개발단계별 다음단계 IND 승인 성과

개발단계 → 상위단계 승인	2020년	2021년	2022년	2023년	총괄
임상 1/2a상 → **2b/3상**	-	1	-	-	1
임상 1/2a상 → **2b상**	-	-	1	-	1
임상 1/2상 → **3상**	-	-	1	-	1
임상 2b상 → **3상**	-	-	-	1	1
합계	-	1	2	1	4

5.7. 상위단계 국내·외 임상시험 계획(IND) 승인

코로나19 치료제·백신 비임상지원사업 국내·외 임상시험 계획(IND) 승인 성과

개발단계별 국내·외 임상시험계획(IND) 승인 성과를 조사한 결과 비임상 단계에서 임상 1상으로 승인이 1건, 비임상 단계에서 임상 1/2a상으로 승인이 1건 발생하여, 2021년에서 2023년까지 총 2건의 국내·외 임상시험계획(IND) 승인 성과가 발생하였다.

※ '21년 ~ '23년 국내·외 비임상 → 1상 임상시험계획(IND) 승인 성과 : 해외 승인 1건 (2021.09.15)
※ '21년 ~ '23년 국내·외 비임상 → 1/2a상 임상시험계획(IND) 승인 성과 : 국내 승인 1건 (2021.08.31)

[표 2-29] 코로나19 치료제·백신 비임상지원사업 개발단계별 다음단계 IND 승인 성과

개발단계 → 상위단계 승인	2021년	2022년	2023년	총괄
비임상 → 임상 1상	1	-	-	1
비임상 → 임상 1/2a상	1	-	-	1
합계	2	-	-	2

5.8. 마일스톤 달성

코로나19 치료제 임상지원사업 마일스톤 달성 성과

사업단 운영과제 7개 과제 중 2개 과제가 마일스톤* 달성에 성공하였고, 달성 성공률은 28.6% 수준으로 조사되었다.

* 마일스톤: 전체 연구개발 과정 중 중요한 연구 결과물이 나오는 목표 지점을 정하고 그때까지 확보한 연구 결과에 대한 평가를 통해 다음 연구 단계로의 진행 여부에 대한 Go/No-Go 결정을 할 수 있도록 설정된 연구 기간

[표 2-30] 코로나19 치료제 임상지원사업 마일스톤 달성 성과

구분	2021년도 종료과제	2022년도 종료과제	2023년도 종료과제	총괄
대상 과제 수	4	2	1	7
마일스톤 달성 과제 수	2	0	0	2
달성률	50%	0%	0%	28.6%

자료 : 최종평가 자료

개발단계별로 분석 시 임상 2/3상 단계에서 50%, 임상 3상 단계에 100%로 도달하는 것으로 조사되었다.

개발단계별 마일스톤 성과 : 마일스톤 달성 과제 : 2건, 마일스톤 달성률 28.6%

[표 2-31] 코로나19 치료제 임상지원사업 개발단계별 마일스톤 달성 성과

구분	2021년도 종료과제		2022년도 종료과제		2023년도 종료과제		총괄		
	평가	성공	평가	성공	평가	성공	평가	성공	달성률
임상 1/2상	1	0	-	-	-	-	1	0	0%
임상 2상	1	0	1	0	-	-	2	0	0%
임상 2/3상	1	1	1	0	-	-	2	1	50%
임상 2b상	-	-	-	-	1	0	1	0	0%
임상 3상	1	1	-	-	-	-	1	1	100%
합계	4	2	2	0	1	0	7	2	28.6%

자료 : 최종평가 자료

[표 2-32] 코로나19 치료제 임상지원사업 마일스톤 달성 성과 요약

주관연구기관	연구책임자	연구 기간	성공종료 사업연도	달성 마일스톤
셀트리온	김성현	2020.08~2021.01	2021	조건부허가 승인
셀트리온	김성현	2021.01~2021.09	2021	임상 3상 완료, 품목허가 승인

5.8. 마일스톤 달성

코로나19 백신 임상지원사업 마일스톤 달성 성과

사업단 운영과제 12개 과제 중 4개 과제가 마일스톤* 달성에 성공하였고, 달성 성공률은 33.3% 수준으로 조사되었다.

* 마일스톤: 전체 연구개발 과정 중 중요한 연구 결과물이 나오는 목표 지점을 정하고 그때까지 확보한 연구 결과에 대한 평가를 통해 다음 연구 단계로의 진행 여부에 대한 Go/No-Go 결정을 할 수 있도록 설정된 연구 기간

[표 2-33] 코로나19 백신 임상지원사업 마일스톤 달성 성과

구분	2021년도 종료과제	2022년도 종료과제	2023년도 종료과제	총괄
대상 과제 수	3	6	3	12
마일스톤 달성 과제 수	1	2	1	4
달성률	33.3%	33.3%	33.3%	33.3%

자료 : 최종평가 자료

개발단계별로 분석 시 임상 1/2상 단계에서 60%, 임상 1/2a상 단계에 50%로 도달하는 것으로 조사되었다.

개발단계별 마일스톤 성과 : 마일스톤 달성 과제 : 4건, 마일스톤 달성률 33.3%

[표 2-34] 코로나19 백신 임상지원사업 개발단계별 마일스톤 달성 성과

구분	2021년도 종료과제		2022년도 종료과제		2023년도 종료과제		총괄		
	평가	성공	평가	성공	평가	성공	평가	성공	달성률
임상 1상	-	-	2	0	1	0	3	0	0%
임상 1/2상	3	1	1	1	1	1	5	3	60%
임상 1/2a상	-	-	2	1	-	-	2	1	50%
임상 2b/3상	-	-	1	0	-	-	1	0	0%
임상 3상	-	-	-	-	1	0	1	0	0%
합계	3	1	6	2	3	1	12	4	33.3%

자료 : 최종평가 자료

5.8. 마일스톤 달성

[표 2-35] 코로나19 백신 임상지원사업 마일스톤 달성 성과 요약

주관연구기관	연구책임자	연구 기간	성공종료 사업연도	달성 마일스톤
제넥신	서유석	2020.09~2021.09	2021	임상 2b/3상 IND 승인
유바이오로직스	백영옥	2021.02~2022.01	2022	임상 2상 IND 승인
셀리드	오태권	2021.02~2022.01	2022	임상 2b상 IND 승인
셀리드	신광수	2022.07~2023.07	2023	임상 3상 IND 승인

코로나19 치료제·백신 비임상지원사업 마일스톤 달성 성과

사업단 운영과제 10개 과제 중 6개 과제가 마일스톤* 달성에 성공하였고, 달성 성공률은 60% 수준으로 전체적으로 전문학술지에 게재된 글로벌 신약개발단계 평균 달성률과 유사한 수준으로 보인다.

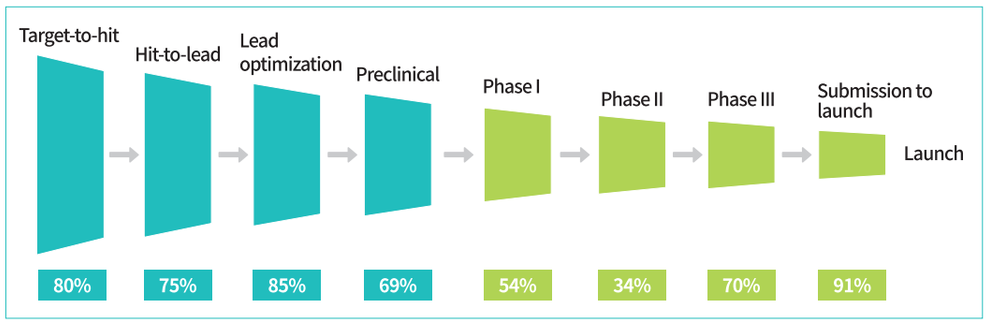
* 마일스톤: 전체 연구개발 과정 중 중요한 연구 결과물이 나오는 목표 지점을 정하고 그때까지 확보한 연구 결과에 대한 평가를 통해 다음 연구 단계로의 진행 여부에 대한 Go/No-Go 결정을 할 수 있도록 설정된 연구 기간

[표 2-36] 코로나19 치료제·백신 비임상지원사업 마일스톤 달성 성과

구분	2021년도 종료과제	2022년도 종료과제	2023년도 종료과제	총괄
대상 과제 수	1	9	-	10
마일스톤 달성 과제 수	1	5	-	6
달성률	100%	55.6%	-	60%

자료 : 최종평가 자료

[그림 2-8] 글로벌 신약개발단계 평균 달성률



자료: Paul, S., Mytelka, D., Dunwiddie, C. et al. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. Nat Rev Drug Discov 9, 203–214 (2010).

5.8. 마일스톤 달성

개발단계별로 분석 시 후보물질 이하 단계에서 60%, 비임상 단계에서 60%에 도달하는 것으로 조사되었다.

개발단계별 마일스톤 성과 : 마일스톤 달성 과제 : 6건, 마일스톤 달성률 60%

[표 2-37] 코로나19 치료제·백신 비임상지원사업 개발단계별 마일스톤 달성 성과

구분	2021년도 종료과제		2022년도 종료과제		2023년도 종료과제		총괄		
	평가	성공	평가	성공	평가	성공	평가	성공	달성률
후보물질이하	-	-	5	3	-	-	5	3	60%
비임상	1	1	4	2	-	-	5	3	60%
합계	-	-	9	5	-	-	10	6	60%

자료 : 최종평가 자료

[표 2-38] 코로나19 치료제·백신 비임상지원사업 마일스톤 달성 성과 요약

주관연구기관	연구책임자	연구 기간	성공종료 사업연도	달성 마일스톤
아이진	김석현	2021.5.~2021.9.	2021	임상1/2a상 IND 승인
유바이오로직스	이찬규	2021.5.~2022.5.	2022	비임상 유효성 평가 완료
스마젠	이상균	2021.5.~2022.12.	2022	임상 1상 IND 제출
셀트리온	김종인	2021.7.~2022.5.	2022	비임상 유효성 평가 완료, 임상 1상 IND 승인
진매트릭스	오현석	2021.11.~2022.11.	2022	GLP 비임상 안전성평가 완료
바이오파마	최영선	2021.11.~2022.11.	2022	백신 후보물질 도출 완료

5.9. 특허

코로나19 치료제 임상지원사업 특허 성과 요약

2023년까지 총 10건(국내 7건, 국외 3건)의 특허 성과를 달성, 출원은 9건(국내 6건, 국외 3건), 등록은 1건(국내 1건, 국외 0건)이 발생하였다. 국외 출원 특허는 3건 모두 PCT 출원하였다. 연도별로는 2020년에 2건(국내 출원 1건, 국내 등록 1건), 2021년에 3건(국내 출원 3건), 2022년에 4건(국내 출원 1건, 국외 출원 3건), 2023년에 1건(국내 출원 1건)의 특허 출원 및 등록 성과가 도출되었다.

[표 2-39] 코로나19 치료제 임상지원사업 국내외 특허 출원/등록 성과

구분		2020년	2021년	2022년	2023년	합계
국내	출원(건)	1	3	1	1	6
	등록(건)	1	0	0	0	1
	합계(건)	2	3	1	1	7
해외	출원(건)	0	0	3	0	3
	등록(건)	0	0	0	0	0
	합계(건)	0	0	3	0	3
합계(건)		2	3	4	1	10

자료 : 주관연구개발기관 제출 자료

코로나19 백신 임상지원사업 특허 성과

2023년까지 총 13건(국내 8건, 국외 5건)의 특허 성과를 달성, 출원은 12건(국내 7건, 국외 5건), 등록은 1건(국내 1건, 국외 0건)이 발생하였다. 국외 출원 특허 중 3건은 PCT 출원이었고, 2건은 각각 미국, 일본에 출원하였다. 연도별로는 2021년에 4건(국내 출원 3건, 국외 출원 1건), 2022년에 5건(국내 출원 3건, 국외 출원 2건), 2023년에 4건(국내 출원 1건, 국내 등록 1건, 국외 출원 2건)의 특허 출원 및 등록 성과가 도출되었다.

[표 2-40] 코로나19 백신 임상지원사업 국내외 특허 출원/등록 성과

구분		2020년	2021년	2022년	2023년	합계
국내	출원(건)	0	3	3	1	7
	등록(건)	0	0	0	1	1
	합계(건)	0	3	3	2	8
해외	출원(건)	0	1	2	2	5
	등록(건)	0	0	0	0	0
	합계(건)	0	1	2	2	5
합계(건)		0	4	5	4	13

자료 : 주관연구개발기관 제출 자료

5.9. 특허

코로나19 백신 비임상지원사업 특허 성과

2023년까지 총 16건(국내 9건, 국외 7건)의 특허 성과를 달성하였고, 출원이 16건(국내 9건, 국외 7건)이었다. 국외 출원 특허 중 5건은 PCT 출원이었고, 2건은 각각 미국, 유럽에 출원하였다. 연도별로는 2021년에 4건(국내 출원 3건, 국외 출원 1건), 2022년에 9건(국내 출원 5건, 국외 출원 4건), 2023년에 3건(국내 출원 1건, 국외 출원 2건)의 특허 출원 성과가 도출되었다.

[표 2-41] 코로나19 치료제·백신 비임상지원사업 국내외 특허 출원/등록 성과

구분		2021년	2022년	2023년	합계
국내	출원(건)	3	5	1	9
	등록(건)	0	0	0	0
	합계(건)	3	5	1	9
해외	출원(건)	1	4	2	7
	등록(건)	0	0	0	0
	합계(건)	1	4	2	7
합계(건)		4	9	3	16

자료 : 주관연구개발기관 제출 자료

5.10. 논문

코로나19 치료제 임상지원사업 성과

2020년~2023년까지 해외 SCI(E)에 총 4건의 논문이 등재되었다. 연도별로는 2021년 1건, 2022년 3건의 논문 출간 성과가 발생했다. 사업단의 지원으로 발생한 논문들의 Impact Factor는 2021년 3.637, 2022년 4.935로 조사되었다.

논문 성과 : SCI 4건, IF 4.610

[표 2-42] 코로나19 치료제 임상지원사업 논문 성과

구분	2020년	2021년	2022년	2023년	합계
논문 수	0	1	3	0	4
Impact Factor	0	3.637	4.935	0	4.610

자료 : 주관연구개발기관 제출 자료

5.10. 논문

코로나19 백신 임상지원사업 성과

2020년~2023년까지 해외 SCI(E)에 총 2건의 논문이 등재되었다. 연도별로는 2022년 2건의 논문 출간 성과가 발생했다. 사업단의 지원으로 발생한 논문들의 Impact Factor는 2022년 11.618로 조사되었다.

논문 성과 : SCI 2건, IF 11.618

[표 2-43] 코로나19 백신 임상지원사업 논문 성과

구분	2020년	2021년	2022년	2023년	합계
논문 수	0	0	2	0	2
Impact Factor	0	0	11.618	0	11.618

자료 : 주관연구개발기관 제출 자료

코로나19 치료제·백신 비임상지원사업 성과

2020년~2023년까지 해외 SCI(E)에 총 5건의 논문이 등재되었다. 연도별로는 2021년 1건의 논문이 출간되었고, 2022년에 3건, 2023년에 1건의 논문 출간 성과가 발생했다. 사업단의 지원으로 발생한 논문들의 Impact Factor는 2021년 7.464, 2022년 5.603, 2023년 4.169로 조사되었다.

논문 성과 : SCI 5건, IF 5.688

[표 2-44] 코로나19 치료제·백신 비임상지원사업 논문 성과

구분	2021년	2022년	2023년	합계
논문 수	1	3	1	5
Impact Factor	7.464	5.603	4.169	5.688

자료 : 주관연구개발기관 제출 자료

5.11. 성과의 파급 효과

코로나19 치료제·백신 신약개발사업은 위에서 기술한 직접적이고 가시적인 성과 외에도 아직 개발 중인 약물이나 플랫폼 기술의 대한 비임상 및 임상 연구 데이터 확보 및 다국가·다기관 임상시험 관리 경험, 미래 팬데믹 대응을 위한 기술의 진전, 감염병이 아닌 다른 치료 영역의 질환을 위한 백신이나 치료제로의 확장 가능성, 감염병 약물 및 신약 개발을 위한 인프라 확충 등의 파급효과를 가진 성과를 축적한 것으로, 각 과제기관을 대상으로 한 설문조사에서 나타났다(표 2-45 ~ 표 2-48).

특히 본 사업에 참여한 과제에서 주로 지원한 임상지원사업 대상 과제는 아직 개발 중인 치료제 및 백신 후보물질의 환자에서의 약동학, 약력학적 데이터 및 안전성에 관한 데이터를 확보하게 되어 차후 이 후보약물들을 가지고 새로운 감염병에 대하여 빠르게 개념증명(proof of concept)을 할 수 있는 임상시험 혹은 효과 및 안전성 확증을 위한 임상시험 단계에 진입하기 위해 필요한 데이터를 확보하게 되었다.

또한 비임상지원 사업에 선정되어 지원받은 과제의 경우 개발 중인 물질의 물리화학적 특성, 약리 및 독성에 관한 다수의 연구 데이터를 확보하였다. 이러한 비임상 및 임상 데이터는 미래 팬데믹 시 고위험군 환자를 대상으로, 빠르게 기본적인 안전성 및 유효성을 확인하고 적시에 사용하고자 하는 '100일미션'에 중요한 역할을 할 수 있다. 또한 다수의 국가에서 임상시험을 진행하면서 해외 관청의 임상시험 승인 취득, 다국가 임상시험 관리, 해외 CRO 관리 등의 경험을 쌓게 되었다. 이는 국내 제약·바이오 산업의 신약개발 역량을 강화하고, 무엇보다도 코로나19 전에 마련하지 못했던 미래 팬데믹 발생 시에 신속하게 대응할 수 있는 기반을 마련하였다고 할 수 있다. 이러한 파급 성과들은 국가보건 위기에 대응하기 위해 범정부 차원의 협력을 통해 전례 없는 연구개발 예산의 확보와 지원으로 이루어진 성과로, 향후 연구개발에도 큰 영향을 미칠 것으로 기대된다.

[표 2-45] 연구 데이터 확보 및 다국가·다기관 임상시험 관리 경험

구분	기업명	후보물질	지원단계	축적된 경험
치료제	셀트리온	CT-P59	1/2상 3상	• 루마니아, 우크라이나, 미국 등 다국가 다기관 1/2상, 3상 임상을 통해 안전성 및 유효성 결과 확보 • 2020년 1월 20일 국내 첫 확진자 발생 이후 1년 16일 만인 2021년 2월 5일에 조건부 허가 승인 확보 • 이 결과로 한국 외에 유럽, 남미 국가에서 긴급사용승인 및 조건부 허가 승인 확보 • 코로나19 치료용 항체 신약으로서 식약처 및 EMA 품목허가 취득
치료제	녹십자	GC5131	2상	• 국내 다기관 2a상 탐색적 임상을 통해 코로나19 회복기 혈장치료제의 안전성 및 유효성 관련 데이터 확보
치료제	대웅제약	DWRX2003	1/2상	• 한국, 인도, 인도네시아, 호주 등 다국가 1상 임상을 통해 다인종 연구 데이터, 432mg까지의 약동학적 특성, 안전성 및 내약성 등의 임상 결과 확보 • 향후 1상 용량에서 유효한 IC50 확인한 후 탐색적 2상 임상 계획 가능
치료제	대웅제약	DWJ1248	2/3상	• 경증 및 중등증 코로나19 환자에 대한 국내 다기관 2상 임상시험을 통해 카모스타트의 호흡기 증상에서의 임상 데이터 확보
치료제	동화약품	DW2008S	2상	• 중등증 코로나19 환자에 대한 국내 다기관 2b상 임상시험을 통해 천연물 치료제의 안전성 및 추가로 필요한 연구 확인
치료제	샤페론	NuSepin (HY209)	2b상	• 동유럽 다국가 임상시험을 통해 해외기관 임상시험 관리의 경험을 축적하였고, COVID-19 폐렴 환자 대상의 다국가 2b상 임상시험을 통해 안전성 및 유효성 관련 데이터 확보로 차후 임상시험 디자인을 위한 전략에 도움
백신	제넥신	GX-19N	1/2a상	• 1/2a상 임상을 통해 DNA 기반 백신의 안전성 및 유효성 관련 데이터를 확인하였으며, 다음 단계 임상시험 전략을 위한 연구 데이터 확보 • 해외 다기관 임상시험의 관리 경험을 축적하였고, 해당 임상 결과를 기반으로 제넥신 최초로 인도네시아 2/3상 임상 승인 획득
백신	SK바이오사이언스	NBP2001	1상	• 합성항원 기반의 서브유닛 코로나19 백신의 안전성 및 유효성 확보
백신	셀리드	AdCLD-CoV19-1	1/2a상 2b상	• 1/2상 임상을 통해 면역원성 및 안전성 확인, 아데노바이러스 개량 벡터의 기초 및 응용연구에 활용할 수 있는 연구 데이터 확보 • 국내 최초로 Chimeric adenovirus vector를 활용한 백신 임상을 수행함으로서, 향후 COVID-19 변이주 대응 백신 개발 및 타 감염병 대응 백신 개발에 기여할 수 있는 연구 데이터 확보
백신	셀리드	AdCLD-CoV19-1 OMI	1/2상	• 1/2상 임상을 통해 오미크론 변이주에 대한 면역원성 및 안전성 연구데이터 확보 • 현재 3상 임상 진행 중이며 임상 완료 후 허가 신청 예정
백신	유바이오로직스	EuCor-Vac-19	1/2상 3상	• 국내 1/2상 임상, 필리핀, 콩고민주공화국 3상 임상을 통해 다국가·다기관 임상시험 경험 축적, 리포좀 기반 신규 면역증강제 백신 플랫폼에 대한 안전성 및 유효성 확보 • 필리핀 품목허가 진행 중이며, WHO PQ 등록하여 개발도상국과 공공시장 진출
백신	큐라티스	QTP-104	1상	• 자가복제 RNA를 활용한 연구개발로 비임상 면역원성 및 안정성, 운반체(LION) 안전성 등 향후 타 적응증에 대한 의약품 개발 시 활용 가능한 연구 데이터 확보
백신	HK이노엔	IN-B009	1상	• CPP 기술의 단점을 파악하고 활용하여 새로운 기술 도출 및 개량 시험을 통해 더 나은 기술로 개량하기 위한 기초적인 데이터 확보 • 선행 연구 결과를 통해 항원의 full length가 아닌 단편을 활용한 재조합단백질 항원에 대한 한계가 확인되었고, 전달효율 증대를 위한 CPP linkage의 서열 및 구조 전환이 필요하다는 연구 데이터 확보 • 면역증강제 활용 또는 나노파티클형태의 구조 변환을 통해서, 기존 항원 대비의 면역원성 변경되는 부분을 확인할 수 있는 선행연구 데이터로 활용 가능 • 1상 임상을 통해 재조합 단백질 백신 플랫폼의 안전성 확인
백신	아이진	EG-COVID	1/2a상	• EG-COVID의 국내 1상 임상을 통해 안전성 및 면역원성을 확인하여 mRNA 백신 플랫폼 가능성 확인 • EG-COVID와 EG-COVARo(오미크론 변이주)의 부스터샷 호주 1/2a상 임상 진행 중으로 안전성 근거 데이터 확보
백신	에스티팜	STP2104	1상	• 국내, 남아공 1상 임상을 통해 해외 임상시험 관리 경험을 축적하였으며, 안전성과 내약성, 면역원성 자료를 근거 데이터 확보

구분	기업명	후보물질	지원단계	축적된 경험
비임상	아이진	EG -COVID	-	• mRNA 전달체에 대한 보관 안정성 확보 • EG-COVID는 mRNA 전달체로 독자개발 양이온성 리포좀을 사용하여 동결건조를 통해 냉장 보관 조건에서 2개월까지 안정하여 냉동보관이 필수적인 모더나, 화이자 백신에 비하여 우수한 보관 안정성을 확보하였음
비임상	유바이오로직스	EuCor-Vac-19	-	• 마우스 모델을 이용하여 비임상 효력시험을 수행하여 변이 바이러스에 대한 임상연구 데이터 확보 • 변이 바이러스에 대한 성공적인 백신 물질 개발과 유효성 입증 데이터 확보
비임상	압타머사이언스	중화 압타머	-	• 면역 유발 가능성이 적은 압타머 소재의 항바이러스 물질 개발의 가능성 확인 • 압타머 특성인 과면역 미유도에 대한 데이터를 확보하였고, in vitro 항바이러스 평가를 통해 wild type뿐만 아니라 delta 변이 바이러스에 대한 항바이러스 효능 또한 확보 • 바이러스 변이에 내성을 가지는 중화 압타머 개발을 위해 60mer 이상의 큰 압타머의 생산 및 동정에 대한 노하우를 확보하였고 이를 이용하여 압타머 기반 감염성 질환 치료제 발굴 및 개발에 활용할 것 • 빠른 변이로 기존 치료제 및 백신 시스템을 쉽게 무력화시키는 바이러스에 대해서도 치료 효과를 가질 수 있는 중화치료제 모달리티로 활용이 가능함
비임상	엘지화학	RBD-HB-sAg VLP	-	• 비임상 과제 수행을 통해 연구 데이터 확보 • RBD-HBsAg VLP의 In-vivo 효능 데이터의 확보 • RBD-HBsAg VLP의 안전성 확보를 위한 GLP 독성시험 자료 확보
비임상	스마젠	SCOV-02	-	• 재조합 수포성 구내염 바이러스 기반 코로나19 백신의 효능 및 안전성 확인 • GLP 비임상 동물 독성 시험 자료 구축 • 중화항체 형성 확인 및 면역 효능 지속 기간 평가 및 자료 구축 • 동물 시험 결과 백신의 안전성 확보
비임상	한미약품	HM86318	-	• 염증성 질환 치료에 대한 후보물질 연구 데이터 확보 • HM86318은 염증성 사이토카인의 분비를 매개하는 IL-12와 IL-23의 생성을 억제하는 약리작용도 확인하였고 이로써 HM86318은 바이러스 감염으로 인한 염증성 질환 치료에 효과적일 수 있는 근거를 확보 • HM86318의 원료 및 완제의약품 제조 방법과 분석법을 개발하고, 원료 및 완제의약품 각각에 대한 기준 및 시험방법 등을 확립 • PIKfyve 지질 키나아제에 대한 과학적 지식 및 정보의 획득 • 본 연구개발의 수행 과정에서 지금까지 잘 알려지지 않았던 PIKfyve 지질 키나아제의 생체 내 역할, 작용 기전 및 이와 관련된 질환에 대해 과학적 지식과 정보를 본 연구팀이 더 깊게 이해할 수 있었음
비임상	셀트리온	CT-P63	-	• CT-P63의 델타 변이주에 대한 치료 효능 확인 등 연구 데이터 확보 • 본 연구를 통해 CT-P63의 SARS-CoV-2 델타 변이주에 대한 치료 효능을 확인하였으며, CT-P63의 후속 임상개발 진행 시 CT-P63 단독 혹은 CT-P59 (렉키로나주960mg)와 병용 투여 제제로 개발하는 것에 대한 효능 평가 자료로 활용 가능 • 연구개발 역량 확보 • 산학 협력으로 코로나19에 대응 가능한 치료용 항체를 국내 역량으로 확보
비임상	진매트릭스	GM-Chi-mAd-CV	-	• GLP 비임상 독성시험 수행 및 시험보고서 확보 • ChimAd 신종 코로나19 변이 백신의 비임상시험 자료를 확보하고 임상시험 IND 자료로 활용
비임상	바이오파마	BP-303	-	• mRNA 연구 데이터 확보 • Trimeric RBD 발현을 위한 DNA plasmid vector를 확보하고 마스터 세포은행(MCB)을 확보 • SG6 연구 데이터 확보 • 비임상시험 및 연구 샘플 36g 확보 • SG6의 3개월간 안정성(장기, 가속) 결과 확보 • 유전독성, 심장독성 자료 확보 (복귀돌연변이& hERG시험) • 반복독성시험 결과 확보 • 약동학시험 결과 확보 • 양이온성 Liposome 연구 데이터 확보 • 3개월간 안정성(장기, 가속) 결과 확보 • 유전독성 결과 확보 (복귀돌연변이시험)
비임상	케이알바이오텍	AcHERV-COVID19D	-	• 백신의 MOA 연구 완료 • 베큘로벡터 백신의 세포 내 기전 규명 • 체내 분포와 PK 확인 (마우스) • DS 특성 분석 자료 확보 • DS(백신 원액)의 특성 분석(무균/마이코플라스마/결핵균/외래성인자) • DS 안정성 시험 • DP 물리화학적 특성 분석자료 확보 • 백신의 형태학적 특성 분석 • 물리화학적 특성 분석 • 유전자 특성 분석

※자료: 주관연구기관 제출 자료

[표 2-46] 미래 팬데믹 대응을 위한 기술의 진전

구분	기업명	후보물질	지원단계	기술의 진전
치료제	셀트리온	CT-P59	1/2상 3상	• 치료용 항체 발현 세포주의 신속한 발굴 및 대량 생산 공정 개발 가능
치료제	녹십자	GC5131	2상	• 세균 및 바이러스 유래의 outbreak에 대한 혈장 유래 면역글로불린 치료제 플랫폼 구축
치료제	대웅제약	DWRX2003	1/2상	• 장기 지속형 데포주사 제형 기술의 가능성을 확인하여 미래 팬데믹 상황에서 1회 외래방문을 통해 약물 투약 및 질환 치료가 가능한 제형 기술로 활용 가능
치료제	동화약품	DW2008S	2상	• 단기간 내 원료 생약 확보가 가능한 스마트팜 재배 기술과 글로벌 수준의 CMC 기술 확보 • COVID 및 Pan-corona virus, 알레르기 및 호흡기에 대한 치료 용도 특허를 보유하여 미래 팬데믹에 적용 가능
치료제	샤페론	NuSepin (HY209)	2b상	• NLRP3 Inflammasome을 표적으로 하는 신물질에 대한 안전성 및 유효성을 확보하여 미래 팬데믹에 광범위 염증 억제제로서의 적용 가능
백신	제넥신	GX-19N	1/2a상	• DNA 기반 예방백신의 면역원성 및 안전성을 확인하여 향후 다양한 질환에 대한 예방백신을 개발함에 있어 플랫폼 기술로 활용 가능 • 다양한 항원의 탑재가 가능한 DNA 기반 백신 플랫폼 기술을 통해 미래 팬데믹 상황에 대한 신속한 대응 가능
백신	진원생명과학	GLS-5310	1/2a상	• 신종 감염병 백신 플랫폼 구축으로 추후 신종 감염병 발생 시 신속하게 적용하여 후보물질 및 임상개발 수행
백신	셀리드	AdCLD -CoV19-1	1/2a상 2b상	• 아데노바이러스 벡터 백신 플랫폼은 중화항체 반응과 T세포 반응을 모두 효율적으로 유도할 수 있어, 코로나19 변이에 효과적으로 사용 가능하며 향후 타 감염병 대응 백신으로 개발로 확장 용이 • 국내 유일의 아데노바이러스 벡터 기반 백신 플랫폼으로, 국내 백신 플랫폼 기술 다변화에 기여
백신	셀리드	AdCLD -CoV19-1 OMI	1/2상	• 국내에서 유일하게 자체 국내 기술로 개발 중인 아데노바이러스 벡터 기반 COVID-19 백신이며, 코로나19 변이에 효과적으로 사용 가능. • 국내 백신 플랫폼 다변화에 기여
백신	HK이노엔	IN-B009	1상	• 세포주 구축 및 임시 발현 시스템 기술을 확보하여 미래 팬데믹 발생 시 빠른 공정 확립 가능
백신	유바이오로직스	EuCor-Vac-19	1/2상	• 리포좀 기반 신규 면역증강제 백신 플랫폼 기술을 확보하여 미래 팬데믹 발생 시 항원의 교체를 통한 신속한 백신 제조가 가능

구분	기업명	후보물질	지원단계	기술의 진전
백신	유바이오로직스	EuCor-Vac-19	3상	• 유코백-19는 안전하고 효능이 우수하다고 알려진 재조합 단백질 기반 백신 플랫폼이 적용되어, 안전성과 효과 지속성에 있어 임상적으로 아직 충분히 입증되지 않은 다른 백신 플랫폼(mRNA 기반, 아데노바이러스 벡터 기반, DNA 기반 등)보다 우호적일 것이라 사료됨 • 또한 국내에서 개발된 신규 백신 플랫폼 기술이기 때문에 향후 여러 백신 개발에 있어 백신 국산화에 이바지 가능 • 본 연구를 통해 리포좀 기반 신규 백신 플랫폼에 대한 안전성과 유효성이 입증되었기 때문에 해당 플랫폼을 여러 백신 개발에 적극 활용 가능
백신	큐라티스	QTP-104	1상	• QTP-104는 SARS CoV-2의 Spike(S) 단백질을 코딩하는 repRNA(replicon RNA)가 lipid inorganic nanoparticle(LION)의 표면에 결합한 물질이며 국내 최초 RNA 코로나 백신 후보 플랫폼으로 가능성 확인
백신	아이진	EG-COVID	1/2a상	• IVT(In Vitro Transcription)를 통한 표적 mRNA 생산이 가능한 Plasmid DNA construct 확보 및 양이온성 리포좀 기반의 mRNA 전달체 기술 확보
백신	에스티팜	STP2104	1상	• 자체 개발 COVID-19 mRNA vaccine STP2104의 1상 임상을 통해 향후 팬데믹 발생 시 신속대응시스템으로 적용 가능한 mRNA 백신의 플랫폼 구축의 가능성 확인 • mRNA 백신의 Scale-up 제조 기술 확보
비임상	아이진	EG-COVID	-	• 국내 바이오산업의 mRNA 백신 관련 기술 개발 기여 • EG-COVID에 대한 유효성 평가 및 안전성 평가를 국내 시험기관에서 수행함으로써 mRNA 백신에 대한 평가기술 확보에 기여 • 의약품용 mRNA 대량생산 기술을 미국 CDMO 기관인 'T'사로부터 도입하여 국내 CMO 기관에 기술이전 함으로써 국내 바이오산업의 발전에 기여하였으며, 현재 ㈜한국비엠아이와 공동개발을 통하여 대량 생산시설을 구축하고 있음 • 새로운 mRNA 백신의 개발: 아이진(주)에서 개발한 mRNA 백신 플랫폼 기술은 mRNA 구조에 타겟 항원의 유전자 서열을 도입하여 단시간 내에 백신 후보물질 생산이 가능함. 이러한 특징을 이용하여 MERS, ZIKA 등과 같은 신종 감염병과 결핵 백신과 같은 기존 감염성 질환 백신을 개발하는데 적용이 가능
비임상	진매트릭스	GM-Chi-mAd-CV	-	• 비임상 연구를 통해 키메릭 아데노바이러스 벡터 플랫폼의 유효성이 확인됨에 따라 관련 분야 연구개발 촉진 가능 • 아데노바이러스 벡터 기반 백신의 제조와 품질관리 기술이 고도화되어 해당 플랫폼 기반 백신의 신속한 개발에 적용 가능

※자료: 주관연구기관 제출 자료

[표 2-47] 타 치료영역 질환으로의 확장 가능성(임상지원사업 중심으로)

구분	기업명	후보물질	지원단계	확장 가능성
치료제	대웅제약	DWRX2003	1/2상	• 약물재창출에 해당하는 물질(Niclosamide)이며 항바이러스 효과가 확인되어 향후 atypical viral infection에 확장 가능
치료제	대웅제약	DWJ1248	2/3상	• 약물재창출에 해당하는 물질(Camostat)이며 항바이러스 효과가 확인되어 항바이러스제와의 병용치료 약물로 확장 가능
치료제	동화약품	DW2008S	2상	• 약물재창출에 해당하는 천연물(쥐꼬리망초 추출물)이며 바이러스 감염 저해능 확인. 천연물 치료제로 복합기전 및 증상을 지닌 천식, 알레르기성 비염, 알레르기성 호흡기 염증, 전신성 아나필락시스의 치료제 개발로 확장 가능
치료제	샤페론	NuSepin (HY209)	2b상	• NLRP3 Inflammasome을 표적으로 하는 신물질이며 광범위 염증 억제제로, 다양한 염증성 질환과 감염 질환, 신경 질환, 대사성 질환의 치료제 개발로 확장 가능 • 현재 해당 물질로 아토피 피부염, 알츠하이머 치매 등의 적응증에 대한 임상 진행 중
백신	제넥신	GX-19N	1/2a상	• COVID19와 자궁경부암에 대한 임상을 통해 안전성 및 유효성을 확인하였으며, 이를 결핵과 같은 다른 감염성 질환에 대한 백신 개발에 적용 가능 • COVID19 임상에서 T세포 반응 유도능이 확인되어, 향후 T세포 반응이 중요한 암, 다제내성 결핵 등의 질환 치료제로 확장 가능
백신	SK바이오사이언스	NBP2001	1상	• GMP 시설에서의 항원 합성 기반 백신의 대량 생산플랫폼 구축 • 리포좀 기반 신규 면역증강제 백신 플랫폼으로 항원 교체를 통해 타 질환에 응용 가능
백신	유바이오로직스	EuCor-Vac-19	1/2상 3상	• 현재 MHC-I restricted sequence를 이용한 치료용 암 백신 개발 연구 진행 중이며, 자궁경부암, 대상포진, 호흡기세포융합바이러스 백신과 같은 프리미엄 백신 개발을 위한 응용 연구 진행 중 • 이외에도 HZV, Malaria, HIV, Influenza 등 여러 다양한 바이러스 백신과 면역항암제, Alzheimer 등의 치료용 의약품에도 유코백-19의 백신 플랫폼을 응용할 계획
백신	셀리드	AdCLD-CoV19	1/2a상	• 아데노바이러스 기반 백신 플랫폼으로 항원 교체가 용이해 타 질환의 백신 개발에 신속 대응 가능 • 아데노바이러스 벡터를 유전체 전달체로 이용하는 세포 및 유전자치료제 개발에 활용 가능 • 현재 아데노바이러스 벡터를 이용한 면역항암제 개발 진행 중
백신	아이진	EG-COVID	1/2a상	• mRNA 백신 플랫폼 기술로서의 가능성을 확인하여, 결핵, 인플루엔자 등의 감염병 백신 개발 진행 중 • 골관절염 치료제, 면역항암제 등의 mRNA 치료제 개발에 적용 가능
백신	에스티팜	STP2104	1상	• mRNA 백신 플랫폼 기술로서의 가능성을 확인하였으며, 암, 감염성 질환, 희귀질환 등의 질환 치료에 적용 가능

※자료: 주관연구기관 제출 자료

[표 2-48] 과제 수행과 관련된 인프라 확충/확보

구분	기업명	후보물질	지원단계	인프라 확충/확보
치료제	셀트리온	CT-P59	1/2상 3상	• 치료제 생산역량 확충 • 셀트리온은 이미 렉키로나주 10만 명분을 확보하고 있으며 향후 연간 최대 200만 명분을 생산할 준비가 되어있음
치료제	녹십자	GC5131	2상	• 혈장치료제 생산시설 및 장비를 구축하고 생산 기술을 확보 • BL3 실험실 구축하여 자체 분석 시설 확보
치료제	대웅제약	DWRX2003	1/2상	• DWRX2003의 비임상/임상개발 역량 확보 및 서방형 주사제의 고난이도 제형 설계, 제조공정 확보로 특허성 인정
치료제	샤페론	NuSepin (HY209)	2b상	• NuSepin 제조 기술 확보
백신	제넥신	GX-19N	1/2a상	• 대량 상업 생산을 위한 신규공정(Continuous Lysis 등)을 도입하여, 향후 DNA 백신의 상업생산에 있어, 범용적으로 사용할 수 있는 제조공정 구축 • 기존 2단계 정제 공정을 1단계로 단순화하여 배양 수율이 높은 공정 확립 • 본 연구결과로 얻어진 비임상 패키지 등 허가용 자료 및 개선된 DNA 백신의 생산공정은 코로나 백신뿐 아니라, 플라스미드 기반 유전자 치료제, 백신 등에 활용이 가능
백신	SK바이오 사이언스	NBP2001	1상	• GMP 시설에서의 항원 합성 기반 백신의 대량 생산플랫폼 구축
백신	진원생명 과학	GLS-5310	1/2a상	• 피내접종용 의료기기(JM-11, GeneDerm)의 2등급 의료기기 인증과 대량 생산 시설 확보
백신	유바이오 로직스	EuCor-Vac-19	1/2상 3상	• 1공장 GMP 시설 구축 및 2공장 생산라인 및 장비 확충 • 1공장(3,734m^2) : 미생물 및 동물세포, 완제의 품질 GMP 시설 구축 • 2공장(15,834m^2) : 미생물 발효, 정제라인 및 이화학, 미생물, 단백질 분석 등의 품질 분석 장비 확충
백신	아이진	EG -COVID	1/2a상	• 코로나19 백신을 공동 연구 중인 한국BMI와 mRNA 백신 대량 생산시설 구축, 향후 대량생산 가능(품목허가 승인 후 연간 5,000만 도즈 규모로 생산계획 중)
백신	셀리드	AdCLD -CoV19-1 OMI	1/2상	• 임상시험용의약품 및 상업용 백신 생산시설인 '셀리드 성남 GMP 플랜트' 건설 및 식약처 인증 취득 • 세포 및 유전자 치료제 GMP 플랜트 및 벡터 GMP 플랜트(총 467평) • RCA(Replication competent adenovirus) 출현의 위험을 제거한 생산공정 확립 및 생산 효율 증폭 • 백신의 1/2상 시험을 위한 소규모 자체 생산, 3상 시험을 위한 대규모 생산(외부 서비스 활용)을 수행하여 벡터 백신의 생산에 관한 국내 인프라 확충에 기여
백신	아이진	EG-COVID	1/2a상	• mRNA 생산 시설 구축 • 보건복지부 코로나 백신 및 원부자재 생산시설 및 장비 확충 지원사업에 선정되어, ㈜한국 BMI와 공동으로 오송에 mRNA 생산시설 구축
백신	에스티팜	STP2104	1상	• mRNA 백신 제조를 위한 GMP 시설 구축 • 원료 및 완제 의약품의 CMC 분석을 위한 분석 시설 구축
비임상	엘지화학	RBD-HB-sAg VLP	-	• 비임상 연구개발 성과를 바탕으로 RBD 원액 생산 공정 등 향후 치료제 개발 및 생산에 활용 가능한 공정 확립 • 접합용 RBD 원액 생산용 Master Cell Bank 제조 및 특성 분석 완료 • RBD 원액 생산 공정 확립 • RBD-HBsAg VLP 접합 공정 확립
비임상	스마젠	SCOV-02	-	• 국내 CMO 기업과의 INFRA 구축 • 국내 CMO 기업에 생산을 위한 배양-정제 및 분석 기술 이전하고, 임상 시료 성공적으로 생산 • 다양한 바이러스 기반 백신의 생산 기술력 확보 • 수포성 구내염 바이러스의 대량 체외 배양 및 정제 과정을 통한 백신 생산 기술 공정 개발 및 개선으로 다양한 바이러스 기반 백신의 생산 기술력 확보
비임상	진매트릭스	GM-Chi-mAd-CV	-	• ChimAd 벡터 플랫폼 기술을 이용해 개발한 신종 코로나19 백신의 유효성(면역원성 및 방어 효과)과 안전성(비임상시험)을 확인하였으며, 파일롯 스케일의 공정개발과 공정 품질관리 시스템을 확립하였음 • 세포배양 시스템 확립 • 세포주 은행 구축 및 특성 분석 완료 • 대량생산 공정 확립 및 제조지시서 확보 • 품질관리 시험항목, 시험법, 기준규격 설정 완료
비임상	바이오 파마	BP-303	-	• 양이온성 Liposome에 대한 연구 수행으로 생산공정 확립 • 제조공정 최적화 및 확립 • 정성 및 정량법 확립
비임상	케이알 바이오텍	AcHERV-COVID19D	-	• 비임상용 백신 생산공정 개발 완료 • 마스터 바이러스 은행(MVB) 제조(2L) • Scale-up 공정 개발 (~5L)

6. 과제 선정/탈락 요인 분석

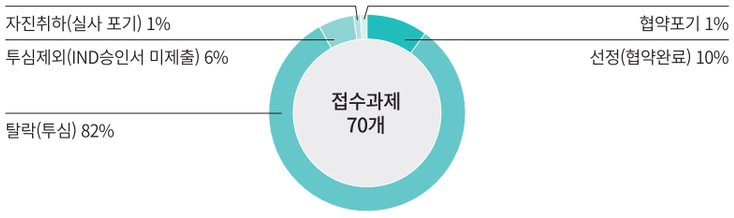
6.1. 코로나19 치료제 임상지원사업 선정/탈락 분석

분석 대상

선정/탈락 통계 분석은 사업기간 동안 접수되었던 총 70개의 과제 중 투자심의위원회에 상정되어 최종 심의되었던 65개 과제를 대상으로 진행하였다. 투자심의위원회에 상정되지 않은 과제는 발표평가 후 현장실사 단계에서 평가를 포기한 과제 1개와 제안요청서(RFP) 연구대상 조건*을 미충족한 과제 4개를 포함하여 총 5개 과제로 분석에서 제외하였다.

* 코로나19 치료제 임상지원사업 제안요청서(RFP) 연구대상 : IND(임상시험계획 승인신청) 승인을 받았거나 IND 승인이 임박한 과제

[그림 2-9] 접수과제 70개의 선정/탈락 비율 분석



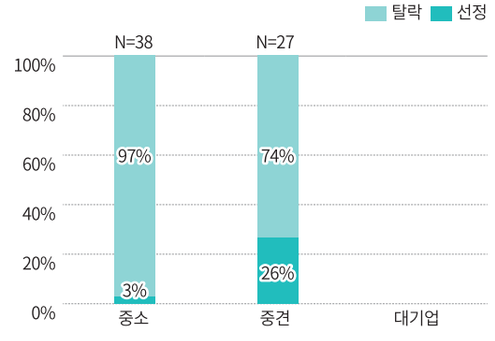
선정/탈락률 분석

전체 과제를 대상으로 선정/탈락률을 주관기관 유형별, 개발 단계별, 물질 유형별, 작용기전별, 개발유형별로 나누어 살펴보았다. 먼저 주관기관 유형을 크게 중견기업, 대기업, 중소기업, 학교·병원·정부출연연구소로 나누어 살펴볼 수 있는데, 본 사업의 특성상 임상 단계과제가 많았기 때문에, 주로 기업의 참여율과 선정률이 높았다. 주관기관 유형별로 보면 중견기업의 경우에 26%로 가장 높은 선정률을 보였다. 학·연의 경우 코로나19 치료제 임상지원사업에 지원한 학교·병원·정부출연연구소는 없었다.

소규모 바이오텍이 대부분인 중소기업의 경우 가장 많은 탈락 사유는 비임상 유효성 자료 부족 및 임상개발 전략 미흡이다. 즉, 코로나19 상황이 급변하는 환경에서 사업의 시급성으로 인해 가장 빠르게 접근 가능한 물질이나 기전으로 도전적인 과제를 제안하였으나, 비임상시험을 통해 뒷받침하는 유효성 근거데이터의 제시가 부족하고, 신속한 임상시험 진입과 제품 개발 전략이 미흡한 과제가 많았기 때문으로 분석되었다.

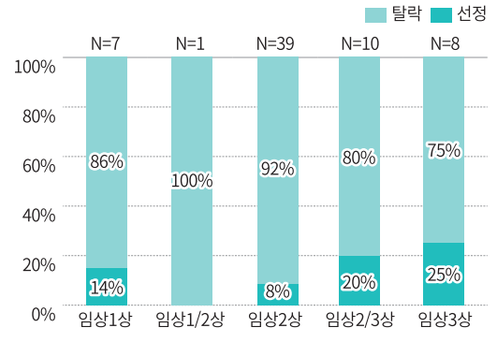
6.1. 코로나19 치료제 임상지원사업 선정/탈락 분석

[그림 2-10] 주관기관 유형에 따른 선정/탈락 비율 분석 결과



임상개발 단계별로 분석한 결과도 유사한 양상을 보여 초기 개발단계의 임상 1상, 임상 2상 단계의 과제는 각각 14%, 8%의 선정률을 보이며 전체 선정률인 22%를 밑돌았으나 후기 개발단계로 가면서 선정률이 상승하여 임상 2/3상 단계 20%, 임상 3상 단계 25%의 선정률을 보였다.

[그림 2-11] 개발단계에 따른 선정/탈락 비율 분석 결과

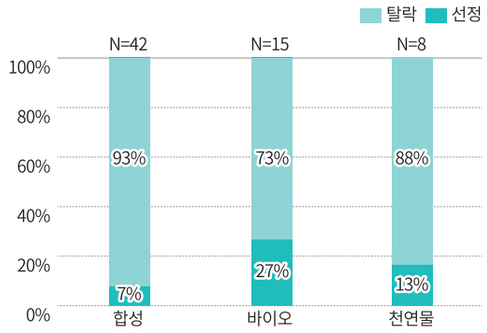


물질 유형별로 분석한 결과로는 바이오의약품이 27%로 가장 높은 선정률을 보였으며, 이어서 천연물과 합성의약품이 각각 13%, 7%의 선정률을 보였다.

다만, 천연물 과제의 경우 총 과제 수가 8개로 합성화합물, 바이오 과제에 비해 비교적 적었으며, 천연물 과제의 특성상 MOA 규명, 제조공정(CMC) 확립, 경쟁력을 지니는 효력 확인 등의 근거데이터 제시가 미흡한 경우가 많아 선정률이 낮은 것으로 파악되었다.

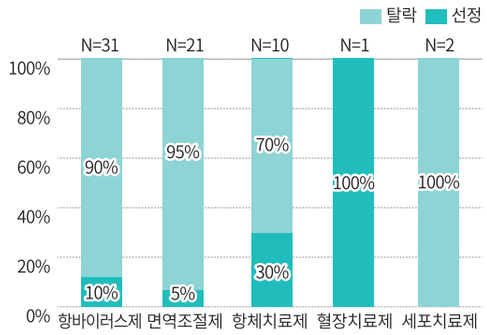
6.1. 코로나19 치료제 임상지원사업 선정/탈락 분석

[그림 2-12] 물질유형에 따른 선정/탈락 비율 분석 결과



작용기전별로 분석한 결과로는 항바이러스제, 항체치료제가 각각 10%, 30%로 선정률을 보였으며, 이어서 면역조절제가 5%의 선정률을 보였다. 다만, 혈장치료제 과제의 경우 지원한 1개의 과제가 선정되어 100%의 선정률을 보였다.

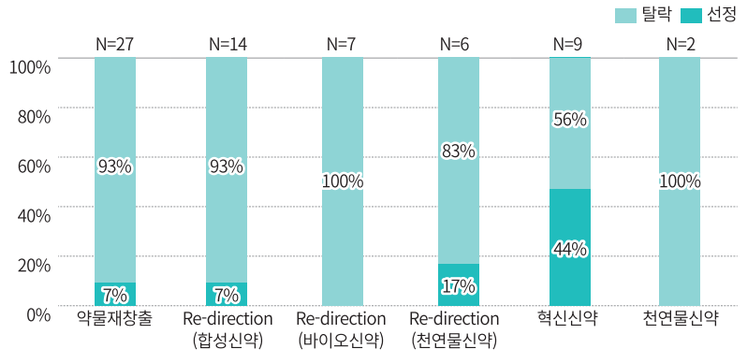
[그림 2-13] 작용기전에 따른 선정/탈락 비율 분석 결과



개발유형별로 분석한 결과로는 혁신신약(de novo)이 44%로 가장 높은 선정률을 보였으며, 이어서 Re-direction 천연물신약, Re-direction 합성신약 과제가 각각 17%, 7% 선정률을 보였다. 또한 이미 다른 적응증으로 허가가 된 약물재창출(re-purposing) 과제의 경우에는 7%의 선정률을 보였다.

6.1. 코로나19 치료제 임상지원사업 선정/탈락 분석

[그림 2-14] 개발유형에 따른 선정/탈락 비율 분석 결과



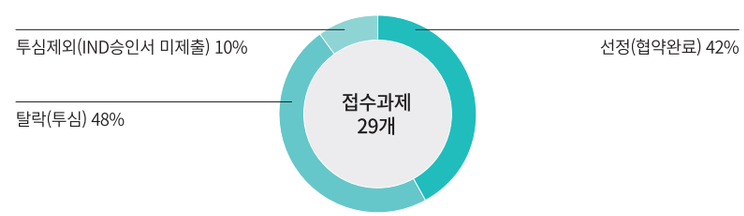
6.2. 코로나19 백신 임상지원사업 선정/탈락 분석

분석 대상

선정/탈락 통계 분석은 사업기간 동안 접수되었던 총 29개의 과제 중 투자심의위원회에 상정되어 최종 심의되었던 26개 과제를 대상으로 진행하였다. 투자심의위원회에 상정되지 않은 과제는 제안요청서(RFP) 연구대상 조건*을 미충족한 과제 3개로 분석에서 제외하였다.

* 코로나19 백신 임상지원사업 제안요청서(RFP) 연구대상 : IND(임상시험계획 승인신청) 승인을 받았거나 IND 승인이 임박한 과제

[그림 2-15] 접수과제 29개의 선정/탈락 비율 분석



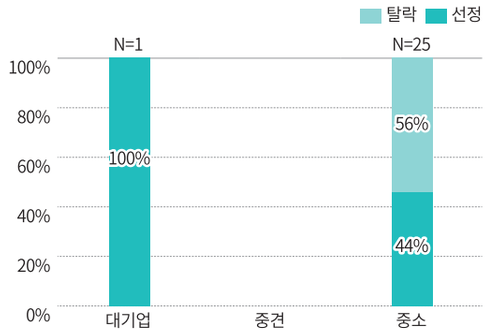
6.2. 코로나19 백신 임상지원사업 선정/탈락 분석

선정/탈락률 분석

전체 과제를 대상으로 선정/탈락률을 주관기관 유형별, 개발 단계별, 개발 유형별로 나누어 살펴보았다. 먼저 주관기관 유형을 크게 중견기업, 대기업, 중소기업, 학교·병원·정부출연연구소로 나누어 살펴볼 수 있는데, 코로나19 백신 임상지원사업의 특성상 모든 과제 연구기관이 기업이었으며, 대기업의 경우 100%, 중소기업의 경우 44%의 선정률을 보였고, 중견기업은 없었다. 다만, 대기업의 경우 지원한 1개 과제가 선정되어 100%의 선정률을 보였다.

소규모 바이오텍이 대부분인 중소기업의 경우 가장 많은 탈락의 사유는 임상적 백신 면역반응 없음 및 비임상 유효성 결과 미흡이었다. 즉, 코로나19 상황이 급변하는 환경에서 과제의 시급성으로 인해 빠르게 과제를 계획하여 제안하였으나, 주장하는 비임상 및 임상 유효성 결과를 뒷받침할 수 있는 근거데이터가 부족하였고, 임상시험 진입 및 제품 개발을 위한 전략이 미흡한 과제가 많았음을 시사한다.

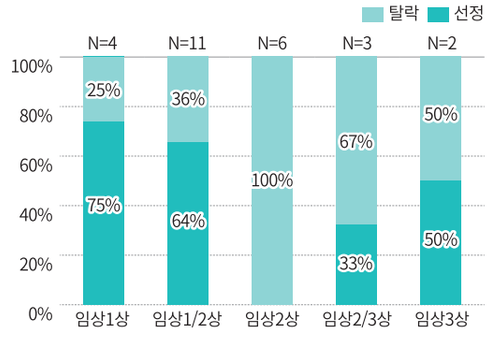
[그림 2-16] 주관기관 유형에 따른 선정/탈락 비율 분석 결과



임상개발 단계별로 분석한 결과는 개발단계 초기단계인 임상 1상, 임상 1/2상 단계의 과제는 각각 75%, 64%의 높은 선정률을 보였으며, 후기단계인 임상 2상, 2/3상, 임상 3상 단계는 각각 0%, 33%. 50%로 낮은 선정률을 보였다. 임상 3상 단계 과제의 경우, 총 과제 수는 2개이고, 동일한 기업이 재접수한 과제이다. 과제 선정 후, 연구내용이 변경되어 선정 취소되면서 재접수 후 선정되었다.

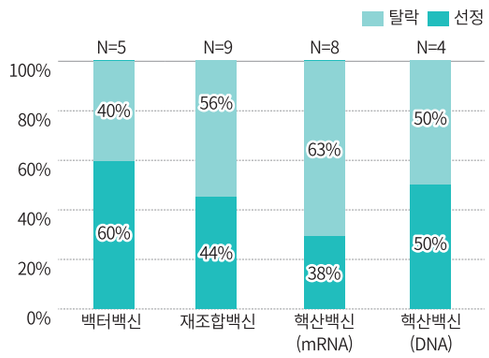
6.2. 코로나19 백신 임상지원사업 선정/탈락 분석

[그림 2-17] 개발단계에 따른 선정/탈락 비율 분석 결과



개발유형(플랫폼)별로 분석한 결과로는 벡터백신이 60%로 가장 높은 선정률을 보였으며, 이어서 핵산백신(DNA) 및 재조합백신 과제가 각각 50%, 44% 선정률을 보였다. 또한 핵산백신(mRNA) 과제의 경우에는 38%가 선정되었다.

[그림 2-18] 개발유형(플랫폼)에 따른 선정/탈락 비율 분석 결과



6.3. 코로나19 치료제 임상지원사업 선정/탈락 요인 분석

분석 방법

선정/탈락 요인 분석은 투자심의위원회에서 심의된 65개 과제를 대상으로 진행하였다. 투자심의위원회에서 선정/탈락 의견으로 제시된 의견에서 주요 사유에 해당하는 키워드를 추출하였고, 하나의 과제에 여러 가지의 키워드가 있을 경우에는 이를 중복으로 세는 방식으로 키워드별 빈도를 측정하였다. 선정과제와 탈락과제의 경우 유사한 키워드가 많이 존재하나 동일한 키워드로 분석이 어려워 선정과제와 탈락과제를 분리하여 각각의 주요 키워드로 분석을 진행하였다.

선정요인 분석

선정요인 분석은 투자심의위원회에서 선정된 최종 8개 과제를 대상으로 분석을 진행하였다. 선정요인 키워드는 유사한 내용을 통합하여 크게 3개의 카테고리 안에 7가지의 키워드를 추출할 수 있었고 그 키워드는 아래[표 2-49]와 같았다.

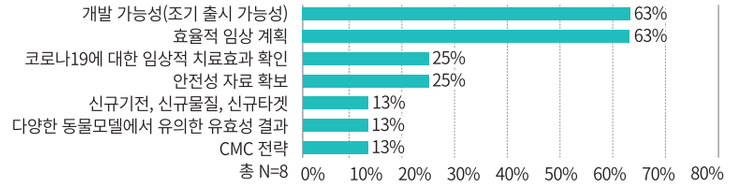
3개의 카테고리는 '과학적 우수성', '개발 전략', '생산 용이성'으로 구분될 수 있었다. '과학적 우수성' 키워드 관련하여서는 '코로나19에 대한 임상 유효성 자료 확보' 및 '임상 안전성 자료 확보' 키워드가 빈번하게 관찰되었고, 뒤를 이어 다양한 동물모델에서 유의한 유효성 결과 확보, 신규성과 관련된 키워드 순으로 빈도가 높았다. '개발 전략'은 코로나19 치료제 임상개발 단계에서 대두되는 전략적인 접근법에 대한 키워드들로, 특히 임상개발 전략으로 효율적인 임상시험 계획 확보, 대상 환자 확보 방안 등이 우수하다는 키워드가 빈번하게 관찰되었고, 뒤를 이어 개발 가능성이 높다, 시장 진입 조기 출시 가능성이 있다 등의 순으로 빈도가 높게 관찰되었다. '생산 용이성'은 신속하게 양산할 수 있는지의 여부에 대한 것으로 제조(CMC) 전략 우수, GMP 대량 생산 가능에 대한 키워드들로 '제조(CMC) 전략 우수' 키워드가 빈도가 높았다.

[표 2-49] 선정요인 키워드 추출 결과

구분	추출 키워드
과학적 우수성	코로나19에 대한 비임상 유효성 자료 확보
	비임상/임상 안전성 자료 확보
	코로나19에 대한 임상 치료 효과 확인
	신규성(신규기전, 신규물질, 신규타겟)
개발 전략	효율적 임상개발/운영 전략 확보
	대상 환자 확보 방안 우수
	개발 가능성 높음
	조기 출시 가능성 있음
생산 용이성	CMC 전략 우수
	GMP 대량 생산 가능

6.3. 코로나19 치료제 임상지원사업 선정/탈락 요인 분석

[그림 2-19] 치료제 임상지원사업 선정과제의 선정요인 분석 결과



선정된 7개의 전체 과제를 대상으로 주요한 선정요인을 분석한 결과는 [그림 2-19]와 같았다. 상위 키워드들로는 '개발 가능성', '효율적 임상개발/운영 전략', '코로나19에 대한 임상적 치료 효과 확인','안전성 자료 확보', '신규성(신규기전, 신규물질, 신규타겟)', '다양한 동물모델에서 유의한 유효성 결과 확보' 등이 1~6위를 차지하였다. 이는 사업의 시급성을 반영하는 '신속한 개발 일정'과 '성공 가능성'이 높고, '효율적인 임상시험 계획'을 확보한 과제를 선호하는 것으로 해석이 가능하다. 또한 '코로나19에 대한 임상적 치료 효과 확인' 키워드가 그 뒤를 따르고 있는데, 이러한 과제들은 동물시험 또는 임상에서 효능 데이터를 확보한 과제들로 향후 개발의 성공 가능성이 높게 예상되는 데 따른 것으로 보인다. 안전성 측면의 경쟁력도 4위에 위치하여 임상적 치료 효능과 더불어 안전성 확보 여부 역시 중요하게 영향을 주는 것을 알 수 있었다. 그 외에 경쟁이 아닌 first mover로 개발하기 위한 '신규성(신규 기전, 신규 타겟, 신규 물질)' 등의 키워드가 주요 선정요인으로 꼽히고 있다. 이는 같은 기전일 경우에는 물질을 달리하여 개발을 진행하고, 코로나19 치료제에 대해서 이미 개발 중인 약물이 있는 경우 가능하다면 같은 타겟/기전이 아닌 다른 혁신적인 타겟이나 기전으로 개발하는 신약개발의 경향뿐 아니라, 새로운 물질, 기전, 타겟이 더 우수한 효능과 안전성을 반영한 것으로 보인다. 그 외에 임상단계에서는 임상 시료 확보 및 GMP 대량 생산 확보를 위한 'CMC 전략'의 경쟁력이 키워드로 등장하고 있다.

6.3. 코로나19 치료제 임상지원사업 선정/탈락 요인 분석

탈락요인 분석

탈락요인 분석은 투자심의위원회에서 탈락 의결된 최종 57개 과제를 대상으로 분석을 진행하였다. 선정요인 키워드는 유사한 내용을 통합하여 크게 5개의 카테고리 안에 14가지의 키워드를 추출할 수 있었고 그 키워드는 아래 [표 2-50]과 같았다.

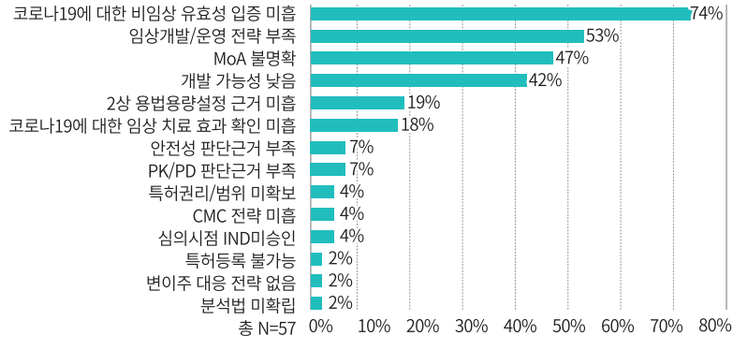
6개의 카테고리는 '과학적 우수성', '기전 및 타겟', '개발 전략', '생산 용이성', '특허성'으로 구분될 수 있었다. '과학적 우수성'은 코로나19에 대한 비임상 유효성 자료 입증 미흡, 2상 용법용량 설정 근거 미흡, 및 코로나19에 대한 임상적 치료효과 확인 미흡, 키워드가 빈번하게 관찰되었고, 뒤를 이어 임상 안전성 판단 근거 부족 및 유효농도 판단 근거 부족 키워드 순으로 빈도가 높았다. '기전 및 타겟' 관련 키워드는 MoA 불명확, 작용기전 근거 미흡, 근거 데이터 부족 등의 내용이 확인되었다. '개발 전략'은 코로나19 치료제 신약개발 과정에서 대두되는 전략적인 접근법에 대한 키워드들로 특히 임상개발 전략, 대상환자 확보 방안, 제품화 전략 등이 없거나 부족하다는 키워드가 빈번하게 관찰되었고 뒤를 이어 개발 일정, 개발 가능성, 심의시점 임상시험계획(IND) 미승인 등의 순으로 빈도가 높게 관찰되었다. '생산 용이성'은 선정요인에서 분석된 경쟁력 키워드와 마찬가지로 신속하게 양산할 수 있는지의 여부에 대한 것으로 CMC 전략 부족, GMP 대량 생산 능력 부족 및 분석법 미확립에 대한 키워드가 확인되었다. '특허성'은 제안 기술과 관련된 특허의 권리를 확보하지 못하였거나, 기술을 특허화할 때 등록 가능성이 낮음, 특허가 출원/등록되어 있으나 권리범위가 너무 좁은 경우, 특허 등록 불가능 등으로 분류가 가능하였다.

[표 2-50] 탈락요인 키워드 추출 결과

구분	추출 키워드
과학적 우수성	코로나19에 대한 비임상 유효성 입증 미흡
	약리학(PK/PD) 유효농도 판단근거 부족
	비임상/임상 안전성 판단근거 부족
	코로나19에 대한 임상적 치료효과 입증 미흡
	변이주 대응 전략 없음
	2상 용법용량 설정 근거 미흡
기전 및 타겟 관련	MoA 불명확
	작용기전 관련 근거 미흡
개발 전략	임상개발/운영 전략 부족
	대상환자 확보 방안 부족
	심의시점 임상시험계획(IND) 미승인
	개발 가능성 낮음
생산 용이성	CMC 전략 미흡
	GMP 대량 생산 능력 부족
	분석법 미확립
특허성	권리 확보 미흡
	특허 등록 가능성 낮음
	권리 범위 좁음

선정되지 않은 57개의 과제를 대상으로 주요한 탈락요인을 분석한 결과는 [그림 2-20]과 같았다. 상위 키워드들로는 '코로나19에 대한 비임상 유효성 자료 입증 미흡', '임상개발/운영 전략 부족', 'MoA 불명확', '개발 가능성 낮음', '2상 용법용량 설정 근거 미흡', '코로나19에 대한 임상적 치료효과 확인 미흡'이 1~6위를 차지하였다. 모든 단계에서 가장 중요한 선정요인으로 생각된 것은 '효능' 측면의 경쟁력이었다. 이는 신약개발에 있어서 효능의 우위가 개발을 진행하는 데 있어서 가장 중요한 점이라는 것을 시사한다.

[그림 2-20] 치료제 임상지원사업 탈락과제의 탈락요인 분석 결과



또한 '개발 가능성 낮음'은 제시된 개발 일정이나 목표를 달성하기 위한 전략의 부재와 관련된 키워드로 분석되었으며, '임상개발/운영 전략'의 경우는 효율적인 임상시험 계획 수립을 위한 대상환자군 확보 방안, 코로나19 환자의 세분화가 충분히 가능한 경우 개발하는 약물에 맞는 환자군을 찾아 약물의 가치를 확인할 수 있는 임상전략을 수립하고 있는지의 여부 등과 관련된 키워드로 분석되었다.

6.3. 코로나19 치료제 임상지원사업 선정/탈락 요인 분석

'유효성 자료 입증'과 관련된 키워드가 상위 6개 중 2개가 존재하는데, 이는 임상지원 과제들로 적어도 비임상 혹은 임상 데이터에서 치료제로서 유효성의 증거를 보여주어야 하는 단계이며, 해외에서 이미 사용이 승인된 약물들의 유효성 기준이 제시된 만큼 적어도 그와 유사한 효능 혹은 더 나은 효능을 가진 과제나 물질이 향후 개발 가능성이 있다고 평가되었을 것으로 판단된다. 또한 '임상개발/운영 전략 부족'과 '개발 가능성 낮음'이 각각 2, 4위에 자리 잡고 있는데, 사업의 시급성을 고려할 때, 다음 단계 임상의 신속한 진입 및 향후 개발을 이어 나가 사용승인까지 진행하기 위한 임상개발 전략설정이 코로나19 치료제 신약개발에 있어서 중요하다는 해석이 가능하다. 3위에는'MoA'와 관련한 키워드에서는 제시된 MoA가 코로나19의 병태생리와 관련하여 적절한지의 여부를 봤을 때 그렇지 못한 경우들과, 제시된 MoA를 데이터로 제시하지 못하거나 보완 혹은 추가 검증이 필요한 경우에 해당하는 것으로 분석되었다.

상위 6개 키워드의 뒤를 이어 나타나는 주요 요인들을 일부 살펴보면, '안전성 판단 근거 부족', 'PK/PD 판단근거 부족' 등이 탈락요인으로 분석되었다. 공통적으로 '근거데이터 부족'은 기전이나 타겟, 효능 선정 등에 있어서 이를 뒷받침할 수 있는 과학적 근거를 제시하는 데이터를 과제 제안 과정에서 제시하지 못한 경우에 해당된다. 개발 단계별로 이러한 근거데이터는 다를 수 있으나 이러한 키워드가 뽑힌 과제들의 경우 각 단계에서 과제연구기관이 물질의 안전성이나 임상 용법·용량 결정, 주장하는 기전과 관련된 유효성 평가 지수와 평가 결과의 일관성 확보 등 과제 지원 결정을 뒷받침할 데이터를 제시하지 못한 경우가 많았다.

코로나19 치료제 임상지원사업의 선정요인과 탈락요인을 비교해 보기 위해 전체 선정/탈락 과제의 주요 키워드를 [표 2-51]에 정리하였다. 선정 및 탈락요인에서 공통적으로 가장 중요한 요소는 효능 면에서의 경쟁력이었다. 이는 코로나19 치료제 신약개발의 가장 중요한 요소가 효능 측면에서의 우수성이라는 결과로 해석 가능하다. 이 외에도 임상개발/운영 전략, 개발 가능성 측면의 경쟁력이 선정과 탈락요인의 키워드로 공통적으로 확인되었다. 즉, 사업의 시급성을 반영한 코로나19 치료제 신약개발에서 가장 우선적으로 고려해야 하는 효능, 임상개발/운영 전략 측면의 실행가능성(feasibility)과 효율성을 확보해야 하며, 성공 가능성을 높이기 위해 기존의 경쟁 약물들과의 차별성을 확보해야 하는 코로나19 치료제 신약개발의 특성이 선정/탈락요인에 드러난 것으로 사료된다.

6.3. 코로나19 치료제 임상지원사업 선정/탈락 요인 분석

[표 2-51] 치료제 임상지원사업 선정/탈락요인 비교

순위	선정요인	탈락요인
1	개발 가능성	코로나19에 대한 비임상 유효성 자료 입증 미흡
2	효율적 임상개발/운영 전략	임상개발/운영 전략 부족
3	코로나19에 대한 임상적 치료효과 확인	MoA 불명확
4	안전성 자료 확보	개발 가능성
5	신규성(신규기전, 신규물질, 신규타겟)	2상 용법용량 설정 근거 미흡
6	다양한 동물모델에서 유의한 유효성 결과 확보	코로나19에 대한 임상적 치료효과 확인 미흡

6.4. 코로나19 백신 임상지원사업 선정/탈락 요인 분석

분석 방법

선정/탈락 요인 분석은 투자심의위원회에서 심의된 25개 과제를 대상으로 진행하였다. 투자심의위원회에서 선정/탈락 의견으로 제시된 의견에서 주요 사유에 해당하는 키워드를 추출하였고, 하나의 과제에 여러 가지의 키워드가 있을 경우에는 이를 중복으로 세는 방식으로 키워드별 빈도를 측정하였다. 선정과제와 탈락과제의 경우 유사한 키워드가 많이 존재하나 동일한 키워드로 분석이 어려워 선정과제와 탈락과제를 분리하여 각각의 주요 키워드로 분석을 진행하였다.

선정 요인 분석

선정요인 분석은 투자심의위원회에서 선정된 최종 12개 과제를 대상으로 분석을 진행하였다. 선정요인 키워드는 유사한 내용을 통합하여 크게 5개의 카테고리 안에 15가지의 키워드를 추출할 수 있었고 그 키워드는 아래[표 2-52]와 같았다.

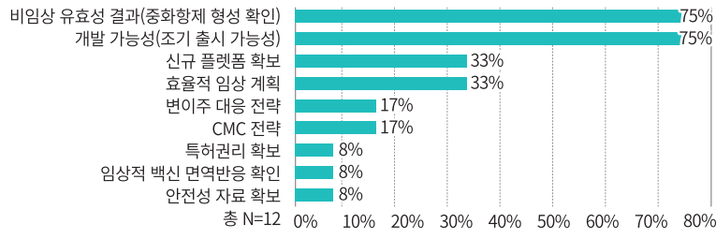
5개의 카테고리는 '과학적 우수성', '개발 전략', '생산 용이성', ' 특허성', '차기 팬데믹 자료 활용'으로 구분될 수 있었다. '과학적 우수성' 키워드 관련하여서는 '코로나19에 대한 임상 유효성 자료 확보' 및 '임상 안전성 자료 확보' 키워드가 빈번하게 관찰되었고, 뒤를 이어 다양한 동물모델에서 유의한 유효성 결과 확보, 신규성과 관련된 키워드 순으로 빈도가 높았다. '개발 전략'은 코로나19 백신 임상 단계의 개발 과정에서 대두되는 전략적인 접근법에 대한 키워드들로, 특히 임상개발 전략으로 효율적인 임상시험 계획 확보, 대상 환자 확보 방안이 우수하다는 키워드가 빈번하게 관찰되었고, 뒤를 이어 개발 가능성이 높다, 시장진입 조기 출시 가능성이 있다 등의 순으로 빈도가 높게 관찰되었다. '생산 용이성'은 신속하게 양산할 수 있는지의 여부에 대한 것으로 제조(CMC) 전략 우수, GMP 대량 생산 가능에 대한 키워드들로 '제조(CMC) 전략 우수' 키워드가 빈도가 높았다.

6.4. 코로나19 백신 임상지원사업 선정/탈락 요인 분석

[표 2-52] 선정요인 키워드 추출 결과

구분	추출 키워드
과학적 우수성	코로나19 동물모델에서 우수한 중화항체 형성 확인
	비임상/임상 안전성 자료 확보
	코로나19에 대한 우수한 백신 면역반응 확인
	신규성(신규기전, 신규물질, 신규타겟)
	변이주 대응 전략
개발 전략	효율적 임상개발/운영 전략 확보
	대상 환자 확보 방안 우수
	개발 가능성 높음
	조기 출시 가능성 있음
생산 용이성	제조(CMC) 전략 우수
	GMP 대량 생산 가능
특허성	특허 권리 확보 가능
	특허 등록 가능성
차기 팬데믹 자료 활용	신규 플랫폼 확보
	차기 팬데믹 기초자료로 활용 가능성

[그림 2-21] 백신 임상지원사업 선정과제의 선정요인 분석 결과



선정된 12개의 전체 과제를 대상으로 주요한 선정요인을 분석한 결과는 [그림 2-21]과 같았다. 상위 키워드들로는 '비임상 유효성 결과(중화항체 형성 확인)', '개발 가능성(조기 출시 가능성)', '신규 플랫폼 확보','효율적 임상 계획', '변이주 대응 전략', 'CMC 전략' 등이 1~6위를 차지하였다.

6.4. 코로나19 백신 임상지원사업 선정/탈락 요인 분석

1위로 차지한 키워드는 '비임상 유효성 결과(중화항체 형성 확인)'로, 이러한 과제들은 대부분 초기 임상 단계로 우수한 기술력이 뒷받침된 물질로서 동물시험에서 효능 데이터를 확보해야 임상 단계로 갈 수 있다는 판단에 따른 것으로 보인다. '개발 가능성(조기 출시 가능성)'과 '효율적 임상 계획' 키워드가 각각 2, 4위로 뒤를 따르고 있는데, 이는 코로나19 치료제 임상지원사업과 마찬가지로 코로나19 백신 임상지원사업의 시급성을 반영하는 신속한 개발 일정과 높은 성공 가능성, 효율적인 임상시험 계획을 확보한 과제를 선정하는 것으로 판단된다.

또한 '신규 플랫폼 확보'는 과제의 platform technology를 보유하고 있어 향후 미래 팬데믹에 적용 가능한 기술 및 다른 적응증으로 확장 가능하다고 판단되는 과제의 경우로 분석되었으며, '변이주 대응 전략'은 2020년 9월 알파를 시작으로 델타, 오미크론, 그리고 오미크론 하위변종인 BA.4와 BA.5에 이르기까지 지속해서 변이체가 출현하면서 입원 환자 수가 급증했었기에 코로나 환경 변화를 고려하여 코로나19 백신 임상지원사업 하위로 코로나19 변이 대응 백신을 개발하는 과제들을 우선 선정하도록 하였다.

탈락요인 분석

탈락요인 분석은 투자심의위원회에서 탈락 의결된 최종 13개 과제를 대상으로 분석을 진행하였다. 선정요인 키워드는 유사한 내용을 통합하여 크게 3개의 카테고리 안에 7가지의 키워드를 추출할 수 있었고 그 키워드는 아래[표 2-53]과 같았다.

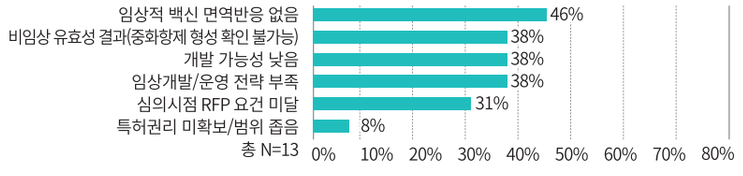
3개의 카테고리는 '과학적 우수성', '개발 전략', '특허성'으로 구분될 수 있었다. '개발 전략' 관련 키워드는 코로나19 백신 신약개발 과정에서 대두되는 전략적인 접근법에 대한 키워드들로 특히 임상개발/운영 전략, 대상 환자 확보 방안, 제품화 전략 등이 없거나 부족하다는 키워드가 빈번하게 확인되었고, 마찬가지로 개발 일정, 개발 가능성이 낮다는 키워드가 빈번하게 관찰되었다. 뒤를 이어 '과학적 우수성'은 Covid19에 대한 임상적 백신 면역반응 없음, 비임상 유효성 결과 중화항체 형성 확인 불가능 등의 키워드 순으로 빈도가 높았다. '특허성'은 제안 기술과 관련된 특허의 권리를 확보하지 못하였거나, 기술을 특허화할 때 등록 가능성이 낮은 경우, 특허가 출원/등록되어 있으나 권리 범위가 너무 좁은 경우, 특허 등록 불가능한 경우 등으로 분류가 가능하였다.

6.4. 코로나19 백신 임상지원사업 선정/탈락 요인 분석

[표 2-53] 탈락요인 키워드 추출 결과

구분	추출 키워드
과학적 우수성	코로나19 동물모델에서 중화항체 형성 확인 불가능
	비임상/임상 안전성 판단근거 부족
	코로나19에 대한 백신 면역반응 없음
개발 전략	임상개발/운영 전략 부족
	심의시점 RFP 요건 미달
	개발 가능성 낮음
특허성	권리 미확보/범위 좁음

[그림 2-22] 백신 임상지원사업 탈락과제의 탈락요인 분석 결과



선정되지 않은 13개의 과제를 대상으로 주요한 탈락요인을 분석한 결과는 [그림 2-22]와 같았다. 상위 키워드들로는 '임상적 백신 면역반응 없음', '비임상 유효성 결과 중화항체 형성 확인 불가능', '개발 가능성 낮음', '임상개발/운영 전략 미흡', '심의시점 RFP 요건 미달(임상시험계획(IND) 승인서 없음)', '특허 권리 미확보/범위 좁음'이 1~6위를 차지하였다.

'면역반응', '중화항체 형성'과 관련된 키워드가 상위 6개 중 2개가 존재하는데 이는 과제의 선정 사유와 마찬가지로 임상지원 과제들로 적어도 비임상 혹은 임상 유효성 데이터에서 백신의 면역반응을 통한 유효성의 증거를 보여주어야 하는 단계이며, 해외에서 이미 사용이 승인된 백신들의 유효성 기준이 제시된 만큼 적어도 그와 유사한 효능 혹은 더 나은 효능을 가진 과제나 물질이 향후 개발 가능성이 있다고 평가되었을 것으로 판단된다. 또한 '임상개발/운영 전략 부족'과 '개발 가능성 낮음'이 각각 3, 4위에 자리 잡고 있는데, 사업의 시급성을 고려할 때, 다음 단계 임상의 신속한 진입 및 향후 개발을 이어 나가 상업화까지 진행하기 위한 임상개발 전략으로 초기 임상 단계에서 개발 가능성 높은 전략 설정이 코로나19 치료제 신약개발과 유사하게 코로나19 백신 신약개발에 있어서 중요한 과정으로 받아들여지는 것으로 해석이 가능하다.

6.4. 코로나19 백신 임상지원사업 선정/탈락 요인 분석

그 외 '특허 권리 미확보/범위 좁음'과 관련한 키워드에서는 향후 개발을 이어나가 상업화까지 진행하기 위해 개발 초기에서부터 적극적으로 특허 권리를 확보 계획을 전략적으로 수립하고 개발 과정에서 범위를 넓혀나가는 검증을 통해 경쟁력 있는 물질을 도출해 나가기 위한 전략 설정이 코로나19 예방 백신 신약개발에 있어서 중요한 과정으로 받아들여지는 것으로 해석 가능하다.

코로나19 백신 임상지원사업의 선정요인과 탈락요인을 비교해 보기 위해 전체 선정/탈락 과제의 주요 키워드를 [표 2-54]에 정리하였다. 선정 및 탈락요인에서 공통적으로 가장 중요한 요소는 효능 면에서의 백신 면역반응이었다. 이는 코로나19 예방 백신 개발의 가장 중요한 요소가 효능 측면에서의 중화항체 형성 확인이라는 결과로 해석 가능하다. 이 외에도 개발가능성, 임상개발/운영 전략 측면의 경쟁력이 선정과 탈락요인의 키워드로 공통적으로 확인되었다.

[표 2-54] 백신 임상지원사업 선정/탈락 요인 비교

순위	선정요인	탈락요인
1	비임상 유효성 결과 중화항체 형성 확인	임상적 백신 면역반응 없음
2	개발 가능성(조기출시 가능성)	비임상 유효성 결과 중화항체 형성 확인 불가능
3	신규 플랫폼 확보	개발 가능성 낮음
4	효율적 임상 계획	임상개발/운영 전략 미흡
5	변이주 대응 전략	심의시점 RFP 요건 미달
6	CMC 전략	특허권리 미확보/범위 좁음

6.5. 코로나19 치료제·백신 임상지원사업 선정/탈락요인 분석의 시사점

위 선정/탈락 요인의 분석 결과는 사업단의 2020~2022년 전체 선정평가 기간 동안에 접수된 과제들에 대해서 발표평가로부터 투자심의에 이르기까지의 과제선정 프로세스들의 결과로부터 도출된 내용들이다. 아마도 향후 국내의 감염병 치료제 · 백신 신약개발자가 새로운 제안서를 작성하고 프로젝트를 추진할 때 유용한 참고가 되리라 여겨진다. 객관성과 공정성 있는 평가를 통한 우수한 과제 선정을 위해서 사업단은 다수 전문가들의 심도 깊은 검토와 프로젝트에 대한 깊은 이해가 기반이 되는 과제선정 프로세스를 유지하도록 노력하였다. 사업단의 과제선정 프로세스에 참여하는 평가위원 및 투자심의 위원은 분야별 전문성, 객관성, 그리고 공정성을 담보하기 위해서 국내의 경험이 풍부한 의약품 개발 전문가들로 구성되었다. 매회의 발표평가에서는 산업계와 학계의 전문가는 물론이고 정부출연연구소와 병원의 임상의 및 임상시험 전문가가 모여서 제안된 연구 내용의 과학적 측면에 대한 검토를 수행하고 의견을 취합하였으며, 이어지는 투자심의에서는 지적재산권과 사업화 가능성에 대한 검토를 추가하여 지원 대상 과제를 최종 선정하였다. 따라서 분석에 사용된 선정/탈락 결과들은 충분히 전문적이고 객관적인 평가에 기인한 것이며, 선정/탈락 요인들 역시 이러한 전문가들의 평가에서 도출된 것들이다.

선정/탈락의 평가 과정에서 평가 및 투자심의 위원들은 제안자(주관연구기관)가 제시한 데이터를 검토하고 이에 근거한 판단을 내릴 수밖에 없다. 그렇기 때문에 과제의 선정을 위해서는 제시된 데이터가 개발 계획을 뒷받침하고, 일관성이 있고, 데이터를 생성한 방법이 적절하고 투명해야 하고, 서면 혹은 발표평가나 실사 과정 중 raw data를 포함 필요한 추가 데이터를 요청받는 경우 제시할 수 있어야 한다. 그러나 간혹 전체 평가 과정을 통해 개발 중인 물질의 지적재산권 보호 또는 사업화에 영향을 줄 수 있는 영업기밀과 개발 정보 노출 우려 등을 이유로 하여 주관기관이 충분한 데이터를 제시하지 않는 경우가 있었다. 과제선정을 위한 검토에 꼭 필요하다고 판단되는 자료의 제공 가능 범위가 평가에 참여한 전문가들과 주관기관 간에 차이를 보이게 되는데, 평가위원들이 자료 부족으로 선정을 위한 검토와 판단을 할 수 없어서 해당 과제가 지원 대상에서 제외되는 안타까운 상황으로 이어지기도 한다. 사업단으로서는 국민의 세금으로 구성된 연구비를 공정하게 집행하기 위해서는 기본 근거가 되는 평가위원들의 검토 의견 및 선정 없이 지원이 불가능하다. 평가를 위해서는 데이터의 공개가 불가피하므로 사업단은 주관기관에 제공하는 자료에 접근 가능한 관계자를 최소화하고 평가에 참여하는 전문가들을 포함하여 모든 관계자들과 비밀유지계약을 통해 적극적으로 대비하였다.

사업단에 제시된 데이터는 사실에 근거한 자료로부터 확인될 수 있어야 하는데, 어떤 과제들은 일부의 데이터를 기반으로 지나친 확대 해석을 하거나 근거가 부족한 추정들로 계획서의 내용을 채우는 경우가 간혹 있었다. 사업단의 다단계 평가 프로세스를 통해 이런 부분들이 밝혀지는 경우가 대부분이어서 오히려 탈락 요인으로 작용하였다.

6.5. 코로나19 치료제·백신 임상지원사업 선정/탈락요인 분석의 시사점

사업단의 과제선정 프로세스에는 탈락한 과제에 대해서 평가위원들의 검토 의견을 주관연구자에게 전달을 해주는 사후상담 절차가 있다. 간혹 주관연구기관과 연구책임자가 평가위원의 검토의견에 동의하지 않는 경우가 있을 수 있다. 그러나 평가위원들은 해당 개발프로젝트에 대한 이해관계가 없는 제3자로서 제시된 자료에 대한 객관적이고 전문적인 검토를 통해 지원 여부에 대한 판단을 했다고 할 수 있고, 더군다나 중복이 없는 다수의 평가위원들과 여러 단계의 평가 절차로 충분한 객관성을 확보하였다.

이외에도 평가위원들의 종합 의견과 주관연구기관의 견해는 개발전략과 데이터의 해석 방법에서 비슷한 부분과 차이 나는 부분들은 다양했다. 결과적으로 평가위원들은 주관기관의 제시 내용으로는 과제의 성공 가능성이 낮다고 판단을 하였기 때문에 사업단의 지원과제에서 제외하게 된 것이므로, 주관기관은 비록 해당 프로젝트에 대해서 연구비 지원을 받지는 못하여도 개발 경험이 많고 다양한 분야의 전문가 의견들을 검토해 보는 것이 향후의 개발에 도움이 되었을 것이다. 사업단에서도 탈락의 견들에 대한 보완사항을 제시하여 재지원하는 것을 장려함과 동시에, 1년에 최대 5회까지 과제지원공고와 선정평가를 진행하여 바로 보완하여 완성도가 높은 개발 계획의 수립과 프로젝트의 성공 가능성을 높일 뿐 아니라 개발 기간을 단축하고자 노력하였다.

7. 과제 최종평가 성공/실패 요인 분석

7.1. 과제 최종평가 성공/실패 통계

분석 대상

성공/실패 통계 분석은 투자심의위원회에서 선정되었던 30개 과제 중 협약을 마치고 코로나19 치료제·백신 신약개발사업으로 진행된 29개 과제를 대상으로 진행하였다.

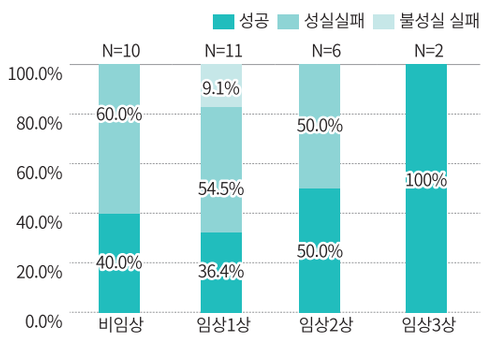
과제 수행 결과(성공/실패) 분석

29개 과제 수행 결과의 성공판정/실패판정 비율을 보면 성공판정을 받은 과제가 13개, 성실실패 판정을 받은 과제가 15개로 최종 44.8%의 성공률을 확인할 수 있었다. 이는 다른 국가연구개발사업과 비교하면 낮은 성공률이지만 개발 진행의 관점에서 다음 단계로 개발이 진행되었는지 여부를 결과로 판단하는 코로나19 치료제·백신 신약개발사업의 특성을 고려하면 낮다고 할 수 없겠다.

※ 성공 : 연구개발 결과가 상호 합의된 목표 및 기준을 달성한 경우, 최종평가 심의 결과 우수, 보통 등급에 해당. 단, 팬데믹 상황의 예측 불가능한 코로나 환경 변화에 대한 사유는 인정됨
※ 실패(성실실패) : 사업수행 과정 및 절차를 성실하게 이행하였으나 연구개발 결과가 상호 합의된 목표 및 기준을 달성하지는 못한 경우, 최종평가 심의 결과 미흡 등급에 해당
※ 실패(불성실실패) : 협약서에 정의된 사업수행 과정 및 절차를 심각하게 위반한 경우로서 연구 개발 결과가 극히 불량하여 상호 합의된 목표를 달성하지 못한 경우, 최종평가 심의 결과 극히 불량 등급에 해당

29개 과제를 대상으로 과제 수행 결과의 성공판정/실패판정 비율을 개발단계별로 살펴보았다. 개발단계별 과제 성공률을 비임상, 임상 1, 2, 3상 단계로 나누어 살펴보면 비임상 단계 (40%)에 비해서 임상 2상, 3상 단계 과제의 성공률 (50%, 100%)이 더 높은 것을 확인할 수 있었다. 이는 개발단계의 진행에 따라 신약개발 성공률이 증가하는 특성이 동일하게 재현된 결과로 보인다.

[그림 2-23] 개발 단계별 최종평가 대상 과제의 성공/실패율 통계



7.2. 과제 최종평가 성공/실패 사유 분석

분석 방법

성공/실패 사유 분석은 코로나19 치료제·백신 신약개발사업으로 진행된 29개 과제를 대상으로 진행하였다. 과제의 최종평가에서 도출된 외부 평가위원의 평가 의견과 투자심의위원회에서 제시된 의견에서 주요 사유에 해당하는 키워드를 추출하였고, 하나의 과제에 여러 가지의 키워드가 있을 경우에는 이를 중복으로 세는 방식으로 키워드별 빈도를 측정하였다. 성공과제의 경우 대부분의 평가 의견 및 투자심의위원회 의견이 목표로 삼았던 연구를 성공적으로 수행하여 목표를 달성하였다는 의견으로 달리 분석을 할 수 있는 방법이 없어 제외하였으며, 성실실패 판정을 받은 15개 과제를 대상으로 키워드를 추출하여 중복으로 세는 방식으로 빈도를 측정하여 분석하였다.

[표 2-55] 과제 최종평가 실패사유 분석 결과

실패사유	건수	비율
추가 근거자료 확보 필요	14	17.5%
최종목표 미달성	14	17.5%
상위단계 IND 미제출	11	13.8%
개발 가능성 부족	8	10.0%
연구항목 미달성	8	10.0%
개발 중단	4	5.0%
PK/PD 판단 근거 부족	4	5.0%
비임상 효능 판단 근거 미흡	4	5.0%
코로나19에 대한 임상 치료효과 확인 미흡	3	3.8%
GMP대량생산/확보 능력 부족	3	3.8%
추진/관리체계 부족	2	2.5%
플랫폼 확보 미흡	2	2.5%
비임상/임상 안전성 자료 미흡	1	1.3%
용법 용량 설정 보완 필요	1	1.3%
차기 팬데믹 기초자료 활용 미흡	1	1.3%

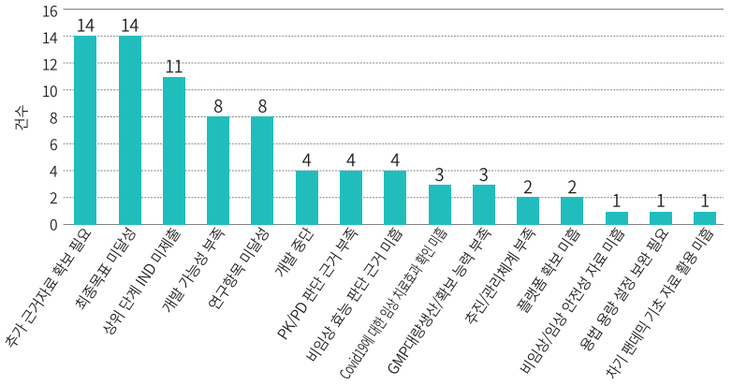
과제 실패 사유를 분석해 보면 [표 2-55]에 보이는 바와 같이 '추가 근거자료 확보 필요' 및 '최종목표 미달성'이 각각 14건으로 전체 중 17.5% 정도의 비중을 지니는 주요한 사유임을 확인할 수 있었다. 이는 과제 제안 시점에 설정된 연구 항목에 따라 개발을 진행하였으나, 이를 충족하는 데이터 및 근거자료 제출이 미흡하여 최종목표를 달성하지 못한 것을 나타낸다. 이어 상위단계 IND 미제출(13.8%), 개발 가능성 부족(10.0%), 연구항목 미달성(10.0%), 개발 중단(5.0%) 등이 주요 과제 실패 사유로 분석되었다.

7.2. 과제 최종평가 성공/실패 사유 분석

이 중 가장 많은 사유로 꼽히는 '추가 근거자료 확보 필요'와 '최종목표 미달성'의 경우, 실패 과제의 협약 시 계획된 연구항목들을 진행하는 과정에서 다양한 이유로 과제의 개발 방향성이 흔들리는 일이 빈번하여 최종적으로는 과제의 방향성을 잃어버리고 최종목표 달성에 실패하는 경우로, 이는 주로 개발의 측면보다는 과학적 사실 발견 측면에 중심을 두고 진행하는 과제에서 많이 발생하는 실패 사유로 분석되었다.

이어서 '상위 단계 IND 미제출', '개발 가능성 부족', 및 '연구항목 미달성'의 키워드가 이어서 발생하는 사유가 개발 과정에서 외부 환경 변화에 따른 일정 지연 및 사업성 결여에 따라 후기 임상 진입이 불투명해지고 개발 전략 조정이 필요하다는 경우가 반영된 것으로 해석 가능하다. 이로 인해 최종목표까지 도달하지 못하는 경우도 빈번하게 발생되었다. 또한 '개발 중단' 키워드의 경우 당시 높은 백신 접종률에 따라 임상시험 대상자 모집에 난항이 있었고, 또한 변이 발생에 따라 기존 항원의 무력화 등의 어려움으로 인해 코로나19 국내외 환경 요인에 의한 사유로 개발에 한계가 있었던 점도 과제 실패 사유로 분석될 수 있다. 이로 인해 개발을 중단하는 과제들이 발생되기도 하였다.

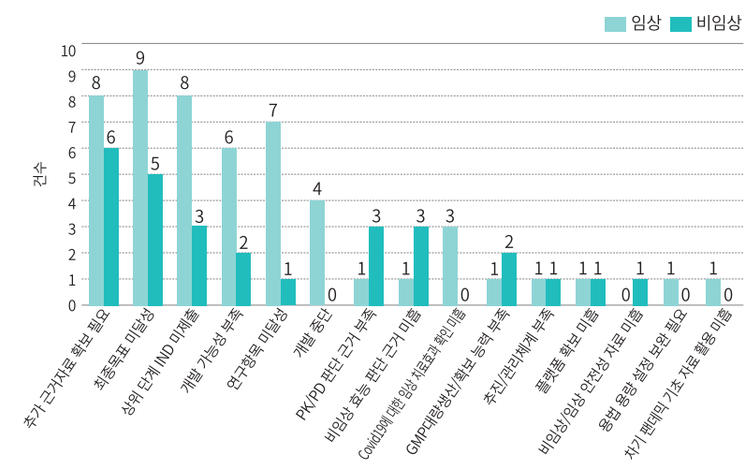
[그림 2-24] 과제 최종평가 실패사유 분석 결과



이어서 개발 단계별로 임상 단계와 비임상 단계로 나누어서 각각의 실패 사유를 분석하여 [그림 2-25]에 나타내었다. 개발 단계별에 상관없이 가장 많은 사유로 분석된 것은 전체 분석 결과와 마찬가지로 '추가 근거자료 확보 필요' 키워드였다. 이어서 나타난 실패사유는 '최종목표 미달성' 키워드로 마찬가지로 전체 분석 결과와 동일한 양상을 보였다.

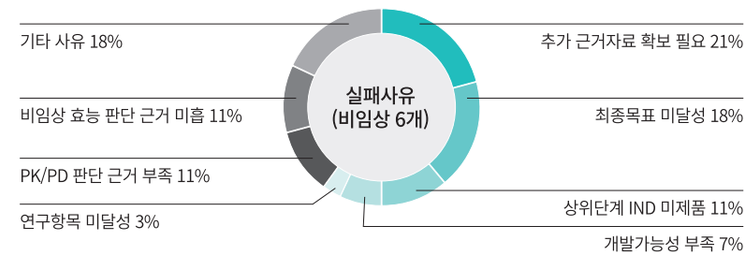
7.2. 과제 최종평가 성공/실패 사유 분석

[그림 2-25] 개발 단계별 과제 최종평가의 실패사유 분석 결과 (임상 vs. 비임상)



먼저 비임상 단계 6개 과제의 실패 사유를 분석해 보면 [그림 2-26]에 보이는 바와 같이 '추가 근거자료 확보 필요'가 6개 과제 모두 해당되며 전체 중 21.4% 정도의 비중을 지니는 주요한 사유임을 확인할 수 있었다. 이어서 '최종목표 미달성'이 5건으로 전체 중 17.9% 정도의 비중을 차지하였고, 과제 제안 시점에 설정된 연구 항목에 따라 개발을 진행하였으나, 이를 충족하는 데이터 및 근거자료 제출이 미흡하여 최종목표를 달성하지 못한 것을 나타낸다. 상위 3번째로 빈번하게 발생된 키워드로는 'PK/PD 판단 근거 부족'과 '비임상 효능 판단 근거 미흡' 및 '상위단계 IND 미제출'을 들 수 있다.

[그림 2-26] 비임상 단계 과제 최종평가 실패사유 분석 결과



7.2. 과제 최종평가 성공/실패 사유 분석

임상 단계 9개 과제의 실패 사유를 분석해 보면 [그림 2-27]에 보이는 바와 같이 9개 과제 모두가 '최종목표 미달성'이었고, 전체 중 17.3% 정도의 비중을 가지는 것을 확인할 수 있었다. 이어서 '추가 근거자료 확보 필요' 및 '상위단계 IND 미제출'이 각각 8건씩으로 전체 중 15.4% 정도의 비중을 차지하였고, 이어서 빈번하게 발생된 키워드로는 '연구항목 미달성'과 '개발 가능성 부족'을 들 수 있다.

[그림 2-27] 임상 단계 과제 최종평가 실패사유 분석 결과

7.3. 중단 과제 분석

중단 과제 현황

[표 2-56] 협약기간 내 중단 과제 및 사유

일자	기업명	구분	과제명	과제중단 사유
2022. 11.11.	A기업	치료제	코로나바이러스감염증-19 (COVID-19) 환자를 대상으로 개발물질의 유효성 및 안전성을 비교 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행, 위약대조, 제2상 임상시험	COVID-19 엔데믹 분위기 2상 환자 모집 어려움 2상 임상 성공 시에도 추후 대규모 3상 진행에 부담감이 있음(천연물 GMP 이슈로 해외 임상에 허들 존재) COVID-19 치료제 수요 감소 글로벌 제약사의 치료제 허가(라게브리오, 팍스로비드 등) 일반 감기약 복용 및 재택치료 가능하여 치료제 개발에 대한 사업성 결여 개발 방향성에 대한 이슈 경증 환자의 경우 항바이러스 작용에 대한 비임상자료 부족으로 경증 환자를 대상으로 임상 진행하여도 유효성 입증에 대한 우려가 있음
2022. 12.9.	B기업	백신	아데노바이러스 벡터를 기반으로 한 코로나19 예방백신의 임상 2b/3상 개발	연구개발과 관련한 국내외 환경변화로 인해 임상수행 계속 수행에 한계 존재 국내외 코로나19 감염증 발병 현황, 전 세계 각국의 백신 접종률의 변화로 인한 임상 대상자 모집의 한계 등
2022. 5.10.	C기업	백신	코로나19 예방백신 제품화 연구	코로나19 상황변화로 후기 임상 진입 불투명하여 개발전략 조정이 필요하다는 사유로 연구진행 중단 임상 1상 중화항체 중간결과 및 오미크론 감염자 급증(기존 항원의 무력화), 국민의 높은 백신 접종률 등의 현 상황에 대응하여 개발 방향을 전환하기로 결정하였으며, 일부 항목을 제외한 대부분의 연구 개발을 중단하여 연구에 대한 비용 최소화
2022. 8.1.	D기업	백신	국내 개발 코로나19 예방 mRNA 백신 개발물질의 임상 1/2a상 시험	22년 7월 29일 기준으로 국내 코로나19 백신의 2차 투여 접종률이 96.5%에 달하여 임상2a상 시험 대상자 모집이 불가능함에 따라 해당 연구개발과제를 계속하여 수행하는 것이 어려우므로 과제의 조기 종료 요청

총 29개 과제(치료제 임상 7, 백신 임상 12, 비임상 10) 중 4개 과제(치료제 임상 1, 백신 임상 3)가 중단(중단율 13.8%)되었다. 다만 백신 임상지원 과제 C기업, D기업의 경우 동 사업에서의 과제는 중단되었지만, 후보물질의 개선/변경 또는 개발방향 수정 등을 통해 코로나19 치료제·백신 개발을 지속하였다.

※ (백신 임상지원 B기업) 오미크론 변이를 대상으로 변형한 개발물질로 다시 개발을 진행 중이며 동 사업단에 선정되어서 지원 중('22년 2차 선정), (백신 임상지원 C기업) 변이주 대응 신규 다가 항원 개발 연구 지속(동 사업에는 지원하지 않음, (백신 임상지원 D기업) 오미크론 변이를 대상으로 한 개발물질로 호주 부스터샷 임상 2a를 진행 중(동 사업단에도 지원하였지만 탈락, '22년 3차 및 4차)

7.3. 중단 과제 분석

개발 방향 등을 수정한 사례 3건을 제외하면 실제 개발 자체를 중단한 사례는 A기업 치료제 1건(3.4%)이었다.

※ 개발 물질 자체가 바뀌거나 임상계획이 국내에서 해외로 바뀌는 등 연구내용이 크게 변경되는 경우 투자심의위원회를 통해 협약변경 승인/불승인을 결정하며, 최초 과제와 변경 과제가 다른 과제로 간주되는 경우 불승인되어 협약변경이 불가능하고 과제 중단 처리 후 재지원 독려

과제중단 요청이 있었던 위의 4건에 대하여 모두 특별평가를 실시하여 과제중단이 결정되었으며, 이후 진행된 최종평가에서 4건 모두 '미흡'으로 평가되었지만 '극히 불량'으로 판정된 사례는 없었다. 이는 4건이 모두 환자 모집의 어려움, 타사의 치료제/백신 승인 및 중증도 완화로 인한 사업성 결여, 오미크론 변이 감염자 비중의 급증으로 기존 개발 물질의 무력화 등 기업의 개발 노력 미흡보다는 외부 환경의 변화로 인한 중단으로 평가되었기 때문인 것으로 생각되었다.

과제중단 시, 국가연구개발혁신법의 제15조(특별평가를 통한 연구개발과제의 변경 및 중단)에 근거하여 연구개발 환경의 변화(오미크론 변이, 타 백신 개발 등)로 연구개발과제를 계속하여 수행하는 것이 필요하지 아니하거나, 연구개발과제를 계속하여 수행하는 것이 불가능하다고 판단되는 경우(환자 모집 어려움 등), 연구개발기관 또는 연구책임자는 연구개발과제의 중단을 요청할 수 있으며, 최종평가에서 '극히 불량'으로 판정되지 않는 한 별도의 제재를 할 수 없다.

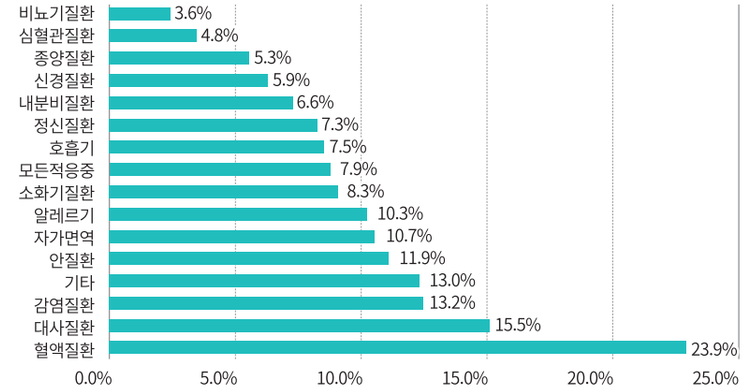
과제 중단 원인

먼저 신약개발 자체의 낮은 성공률을 과제 중단의 원인으로 들 수 있다. 아래 [그림 2-28]에서와 같이 임상 1상에서 허가 승인까지 90% 이상 실패율을 보이며, 임상 1상에서 허가승인까지의 감염질환의 성공률은 13.2%에 불과하다.

※ 임상1상 성공률 52% × 임상2상 28.9% × 임상3상 57.8% × 허가승인 90.6% = 7.9%
※ 특히 해당 자료는 美 FDA 기준으로 국내 기술 수준을 감안할 때 더 낮을 수 있음

7.3. 중단 과제 분석

[그림 2-28] 질환군별 임상 1상 ~ 품목허가까지의 성공률



(자료원 : 한국바이오협회(2021), 2011~2020년 임상개발 성공률과 기여 요인 분석)

또한 시장성 부재, 임상 피험자 모집의 어려움, 대조백신 조달의 어려움, 코로나 변이 출현 등의 외부환경의 변화로 과제가 중단되기도 하였다. 국내외가 모두 엔데믹으로 바뀌어 가는 상황 속에서 치료제, 백신 부스터 샷 등의 필요가 점차 낮아지고 있으며, 또한 개발 지연과 이미 시장을 장악하고 있는 치료제와 백신의 존재로 개발에 성공하더라도 시장성을 확보하기 어려움이 있었다.

국내와 해외 모두 코로나19 확진자 및 사망자가 2022년 1분기에 정점을 찍은 이후 급락을 반복하였지만, 대체적으로는 감소 추세이며, 2023년부터는 환자 수가 급감하였다.

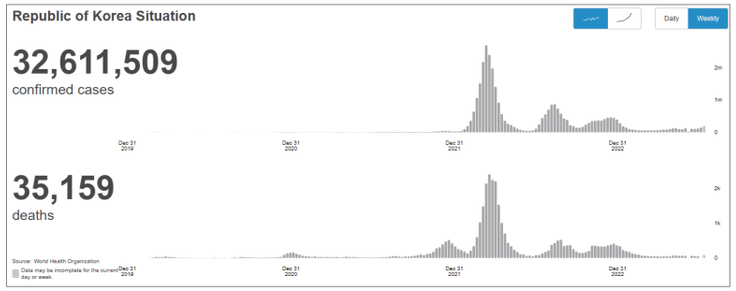
※ '22년 말 중국 통계가 반영되기 시작하며 일시적으로 확진자 및 사망자 증가

특히 백신 접종률이 늘어나고 오미크론 변이가 우세종이 됨에 따라 중증도 및 사망률 또한 낮아졌으며, 국내는 2023년 3월부터 대중교통 등에서 실내 마스크 착용 의무를 해제하였으며, 해외 대부분의 국가들이 '22년 말부터 대부분의 장소에서 마스크 착용 의무 해제가 되었다.

7.3. 중단 과제 분석

[그림 2-29] 국내 코로나19 확진 및 사망자 현황(주단위)

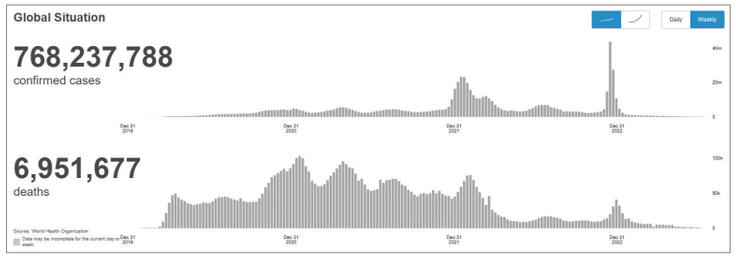
(2023년 7월 19일 기준)



(자료원 : WHO Health Emergency Dashboard WHO (COVID-19))

[그림 2-30] 글로벌 코로나19 확진 및 사망자 현황(주단위)

(2023년 7월 19일 기준)



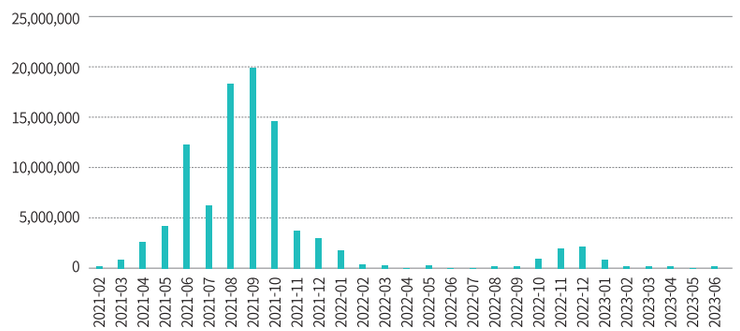
(자료원 : WHO Health Emergency Dashboard WHO (COVID-19))

국내의 경우 2023년 6월 말 기준, 모더나와 화이자의 mRNA 백신이 전체 접종의 75.4%를 점유하고 있고, 초반에 많이 활용되었던 아스트라제네카를 포함하는 경우 해외개발 백신이 전체 접종의 96.3%를 차지하는 반면, 국내에서 개발된 스카이코비원의 활용은 3,410건으로 0.004%에 그치고 있어, 신규 백신이 개발되어도 국내에서조차도 시장성 확보가 쉽지 않은 상황이라 판단될 수 있다.

7.3. 중단 과제 분석

2021년 초부터 2022년 초까지 접종이 집중되었으며, 2022년 10월~12월 동절기 접종으로 일부 접종이 증가하였으나 그 이후 점차 감소하여 2023년 6월 기준 12,487명에 그쳤다. 글로벌로 범위를 확대하더라도 주요국 중 화이자(63.5%), 모더나(22.4%), 아스트라제네카(5.8%)가 차지하는 시장 점유율이 91.7%에 달하였다. 나머지 점유율도 시노백(2.5%), 시노팜(2.8%) 등이 파머징 국가를 중심으로 차지하였다. 서유럽, 미국, 일본, 한국 등은 화이자와 모더나 백신을 중심으로 접종하였으며, 동유럽권과 중남미 등은 시노백, 시노팜, 스푸트니크 V를 중심으로 접종하였다. 글로벌 월별 접종 역시, 2022년 3월 이후로 급감하였다.

[그림 2-31] 국내 월별 백신 접종 현황

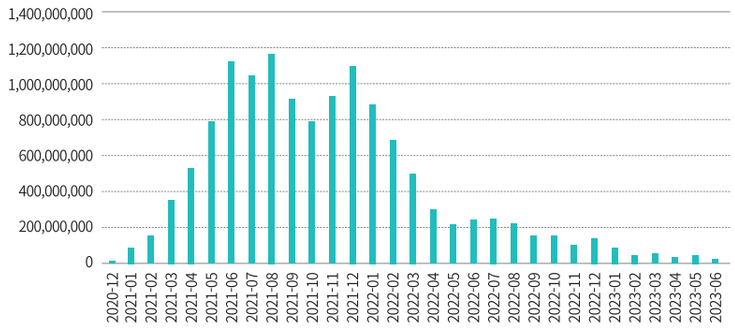


[표 2-57] 국내 백신별 점유율 (자료원 : 질병관리청)

구분	접종 수	비율
전체	95,783,233	100.0%
화이자	56,594,797	59.1%
모더나	15,629,443	16.3%
아스트라제네카	20,004,302	20.9%
얀센	1,516,381	1.6%
노바백스	330,281	0.3%
스카이코비원	3,410	0.0%
기타	1,704,619	1.8%

7.3. 중단 과제 분석

[그림 2-32] 글로벌 월별 백신 접종 현황



(자료원 : 질병관리청)

[표 2-58] 글로벌 백신별 점유율

Entity	Pfizer /BioNTech	Moderna	Oxford/ Astra Zeneca	John- son& Johnson	Sputnik V	Sinovac	Sino- pharm/ Beijing	CanSino	Novavax	etc
Argentina	20,477,404	17,830,308	26,779,950	0	20,757,430	0	28,976,769	987,927	0	0
Austria	16,813,415	1,666,123	1,593,253	368,544	0	0	0	0	15,073	2,608
Belgium	21,946,256	4,389,497	2,849,292	428,655	0	0	0	0	407	0
Bulgaria	3,093,936	511,980	478,547	531,760	0	0	0	0	0	0
Canada	63,482,165	28,804,585	2,815,498	23,591	0	0	0	0	28,433	863
Chile	8,067,724	0	549,673	0	0	25,943,395	0	0	0	0
Croatia	4,112,259	527,324	568,656	205,608	0	0	0	0	1,376	0
Cyprus	369	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cyprus	1,311,248	1,548	254,531	31,056	0	0	0	0	901	0
Czechia	15,671,700	1,641,692	886,833	413,995	18	357	81	0	11,114	11
Denmark	11,537,267	1,773,159	155,770	45,731	0	0	0	0	0	0
Ecuador	8,552,679	0	5,009,163	0	0	15,812,935	0	536,882	0	0
Estonia	1,635,800	244,630	238,121	79,101	0	0	0	0	2,167	0
Finland	10,287,781	2,068,469	553,919	0	0	0	0	0	0	0
France	121,357,686	24,133,261	7,863,058	1,091,088	0	0	0	0	39,929	4,808
Germany	138,203,939	31,586,566	12,803,142	3,761,436	0	0	0	0	160,154	7,932
Hong Kong	11,934,601	0	0	0	0	8,883,375	0	0	0	0
Hungary	9,782,380	1,079,207	1,252,978	345,957	1,807,392	0	2,315,511	0	0	0
Iceland	76,558	6,493	1	85	0	0	0	0	0	0
Ireland	9,254,154	1,697,152	1,218,940	241,708	0	0	0	0	1,006	0
Italy	96,501,577	34,366,527	12,173,810	1,508,463	0	0	0	0	43,023	208
Japan	299,911,417	83,402,847	117,892	0	0	0	0	0	315,582	0
Latvia	1,624,384	715,409	262,043	293,843	0	9	27	0	438	0
Liechtenstein	22,501	48,607	0	264	0	0	0	0	1	0
Lithuania	3,365,205	329,547	536,498	295,921	0	0	0	0	0	0
Luxembourg	746,102	342,259	105,050	41,500	0	0	0	0	498	0
Malta	747,217	278,990	227,875	32,421	0	0	0	0	0	0
Nepal	1,797,582	7,336,243	14,088,349	3,693,423	0	0	19,972,478	0	0	0
Netherlands	22,697,220	8,448,384	2,473,242	755,296	0	0	0	0	2,707	0
Norway	9,939,014	2,384,316	148,178	7,417	0	0	0	0	0	0
Peru	53,814,804	6,633,054	8,187,711	0	0	0	21,311,922	0	0	0
Poland	42,001,922	3,847,071	5,292,338	2,731,325	0	0	0	0	15,842	0
Portugal	1,789,376	234,399	2,279,777	1,139,613	0	9,405	4,884	0	240	222
Romania	12,914,439	1,008,835	849,559	2,054,653	0	0	0	0	0	0
Slovakia	5,194,557	681,453	844,168	186,488	37,984	0	0	0	3,742	0
Slovenia	70,471	1,867	321,861	135,532	0	0	0	0	232	0
South Africa	28,684,331	0	0	9,366,280	0	0	0	0	0	0
South Korea	52,208,403	13,428,975	20,035,346	1,516,759	0	0	0	0	263,985	577
Spain	76,757,253	24,376,967	9,795,846	1,982,065	0	0	0	0	0	0
Sweden	17,182,315	4,150,175	1,313,968	0	0	0	0	0	7,059	0
Switzerland	6,215,869	10,641,698	0	63,651	0	0	0	0	3,701	0
Ukraine	14,774,013	3,044,899	4,041,487	20,680	0	9,802,231	0	0	0	0
United States	401,685,954	251,852,502	0	18,991,177	0	0	0	0	83,047	0
Uruguay	2,571,520	0	92,029	0	0	3,248,978	0	0	0	0
Total	1,630,816,767	575,517,018	149,058,352	52,385,086	22,602,824	63,700,685	72,581,672	1,524,809	1,000,657	17,229
Market Share	63.5%	22.4%	5.8%	2.0%	0.9%	2.5%	2.8%	0.1%	0.0%	0.0%

* 자료원 : https://ourworldindata.org/

치료제의 경우에도 렘데시비르를 기점으로 2021년 말까지 항바이러스제 3개, 단클론항체 8개, 항염증제 3개가 미국, EU, 영국 등에서 승인 또는 긴급승인을 받은 상태이고, 국내에서도 6개 품목이 승인 또는 긴급승인을 받아 사용되고 있었으며, 새로운 치료제의 경우 이들 치료제가 확보한 효능과 안전성 데이터를 기준으로 평가되어야 하는 상황이었다.

[표 2-59] 코로나19 치료제별 승인 현황

치료제 구분	치료제 약물명	최초 승인일 (EUA 포함)	미국(FDA)	영국(MHRA)	EU(EMA)	한국(MFDS)
항바이러스제	렘데시비르 (Remdesivir)	2020.5.(미국)	●	●	●	●
	팍스로비드 (Paxlovid)	2021.12.(미국)	EUA	●	●	●
	몰누피라비르 (Molnupiravir)	2021.11.(영국)	EUA	●		EUA
	이부실드 (Evusheld)	2021.12.(미국)	EUA(철회)[1]	●	●	EUA
	벰텔로비맙 (Bebtelovimab)	2022.2.(미국)	EUA(철회)			
	소트로비맙 (Sotrovimab, Xevudy)	2021.5.(미국)	EUA(철회)	●	●	
단클론 항체	토실리주맙 (Tocilizumab)	2021.6.(미국)	● (입원 성인환자 대상), EUA		●	EUA
	로나프레베 (Ronapreve)	2020.11.(EU)		●	●	
	레그단비맙 (Regdanvimab, 레키로나주)	2021.2.(한국)			●	●
	빌로벨리맙 (Gohibic, vilobelimab)	2023.4.(미국)	EUA			
	REGEN-COV (casirivimab and imdevimab)	2020.11.(미국)	EUA(철회)			
	Bamlanivimab and Etesevimab	2021.2.(미국)	EUA(철회)			
항염증제	덱사메타손 (Dexamethasone)	2020.6.(영국)		●		
	바리시티닙 (Baricitinib)	2021.7.(미국)	●			
	키너렛 (Kineret)	2021.12.(EU)	EUA		●	

1) 변이 바이러스 우세로 현재는 허가 철회(not authorized), 이하 동일

7.3. 중단 과제 분석

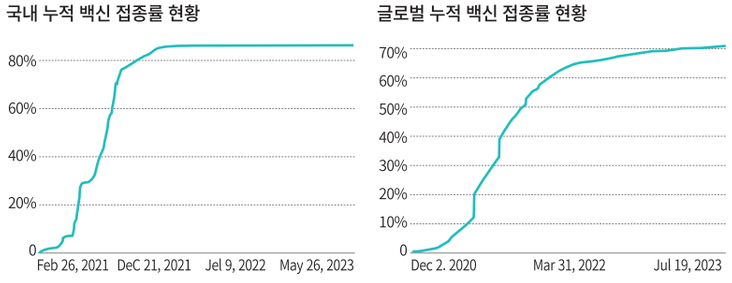
또한 백신의 경우, 높은 백신 접종률로 인해 임상시험을 위한 피험자 확보에 어려움이 있었다. 국내 기준, 2023년 7월 기준 백신 접종률은 86.7%이며, 만 18세 이상의 접종률은 약 97%에 달하였고, 이미 2022년 1월 기준으로 2차 접종률이 84.9%에 달하고, 주요 임상시험 대상인 18세~65세의 경우 95%를 넘는 수준으로 2021년 4분기 이후로는 국내에서 피험자 확보가 어려웠던 상황이었다.

글로벌 기준으로도 2023년 7월 기준 백신 접종률은 70.3%이며, 2022년 1월 이후 60%를 넘어섰으며, 특히 주요 선진국의 접종률은 더 높아 해외 임상 추진도 쉽지 않은 상황이었다.

프랑스(80.6%), 독일(77.8%), 캐나다(90.4%), 영국(79.7%), 미국(81.4%), 일본(84.5%) 등 주요 국가들은 약 80%를 상회하는 접종률을 보였다.

※ 해외의 경우, 연령별 접종 데이터를 확보하지는 못하였으나 백신 접종 양상을 고려할 때, 국내와 마찬가지로 18세~65세 접종률이 약 10% 이상 높을 것으로 추정

[그림 2-33] 국내외 누적 백신 접종률 현황



* 자료원 : Our World in Data

특히 오미크론 감염자의 급증으로 인해 기존에 개발 중이던 물질의 오미크론 대응력이 떨어지는 경우 지속 개발 필요성이 낮아졌다. 2022년 1월부터 국내 오미크론 변이 검출률이 50.3%로 우세화가 진행되어 기존 코로나 바이러스 또는 델타 변이 바이러스를 대상으로 약물을 개발하던 회사의 전략 수정이 필요한 상황이 발생하였다. 기존 코로나 바이러스를 대상으로 유효성이 입증된 치료제/백신도 오미크론을 대상으로 다시 유효성 입증이 필요해졌다.

7.3. 중단 과제 분석

회복기혈장(CCP, Convalescent Plasma)은 예상치 못한 바이러스 전염병의 대응에 즉각적으로 사용될 수 있는 유일한 단기 치료이며 다른 전염병에서 유용성이 증명된 치료법으로, 코로나19 유행 직후 각국의 보건당국에서 개발을 독려하였다. 또한 글로벌 개발 동향도 2020년 4월, Takeda, CSL Behring, LFB, BPL, Biotest, Octapharma 등으로 구성된 COVID-19 치료용 혈장 치료제 개발을 위한 연합체(CoVIg-19 Plasma Alliance) 결성, 미국립보건원(NIH)의 ACTIV(Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines) 일환으로 임상시험 진행 등 국제적으로 회복기 혈장을 활용한 치료제 개발의 기대가 높았다.

※ 혈장치료제 : COVID-19 환자 치료를 위해 기 감염 후 회복한 사람들의 혈액에 존재하는 항체를 활용하는 치료법

FDA는 당시 이용 가능하였던 과학적 증거를 바탕으로 이 제품이 COVID-19 치료에 효과적일 수 있으며, 제품의 알려진 잠재적 이익이 제품의 알려진 잠재적 위험보다 크다는 결론으로 2020년 8월 24일 긴급사용허가(EUA)를 결정(2020.8.24.)하였다.

단, WHO에서 2021년 하반기 이후 발표되었던 대규모 임상시험 결과, 코로나19 회복기 혈장의 임상적 효능이 충분치 않음을 근거로, 2021년 말 WHO는 코로나19 치료를 위해 회복기 혈장을 사용하지 말 것을 권고하였다.

※ 독립적인 전문가 패널로 구성된 코로나 치료 지침 개발 그룹은 코로나19 감염 환자 16,236명을 포함하는 16개의 무작위 대조 임상시험에서 수집된 데이터를 분석하여 중증이 아닌 환자에서 CCP의 유익이 없다는 증거를 확인

이에 미국에서는 2021년 12월, 미국 FDA는 무작위 대조 시험을 포함한 임상시험에서, 낮은 역가의 회복기 혈장이 코로나로 입원한 환자의 치료에 효과적이라는 증거가 없어 “면역억제 질환이 있거나 면역억제 치료를 받고 있는 COVID-19 외래 환자 또는 입원 환자에게만 CCP 사용”하도록 개정하였고, 이후 오미크론 변이종이 우점종으로 된 2022년 4월, 코로나19 치료를 위해 오미크론 변이체가 출현하기 전에 수집된 회복기 혈장의 사용을 권장하지 않으며, 면역 능력이 있는 입원환자의 COVID-19 치료를 위해 CCP를 사용하지 말 것을 권고하였다.

(G기업 사례) 당초 임상2상 이후 조건부 허가를 획득한 후 임상 3상을 진행할 예정이었지만, 2상의 시험대상자 수 및 대조군·시험군 grouping 문제, 표준치료의 효과를 배제할 수 없는 등의 한계로 3상 임상 이후 허가 심사할 것을 권고(2021.5.)했으며, 이후 개발 중단하였다. 당시 코로나 팬데믹 상황상 임상 참여를 고려할 수 있는 환자가 많지 않았고, 환자 수가 많지 않기 때문에 grouping이 대규모 임상에 비해서는 고르지 않게 보일 수 있으며, 당시의 위급한 상황상 윤리적으로 표준치료를 원천 배제하면서까지 임상을 진행할 수 없었기에 많은 환자들이 표준치료와 병행하여 임상에 참여할 수밖에 없는 상황이었지만 이러한 상황이 심사 시에 감안되지 못하였다.

7.3. 중단 과제 분석

2021년 말이 되기 이전까지는 국내 확진자가 월 2만명 이하로 많지 않은 상황에서, 혈장치료제의 특성 상 환자 1명 치료분 제조를 위해서는 7~9명의 혈장 공여자가 필요했으며, 임상 3상 시험군 1,000명을 위해서는 약 10,000명의 혈장 공여자가 필요한 상황으로 현실적인 어려움이 있었다.

※ 기존 임상 1상 및 2상도 종교시설 집단감염 후 완치자들의 단체 혈장 공여 이전에는 혈장 공여자 확보에 난항을 겪음

이후 시장성, 임상 3상을 위한 혈장 공여자 확보 가능성, WHO나 미국의 혈장치료제에 대한 권고사항 변경 등을 토대로 개발 중단 결정하였다.

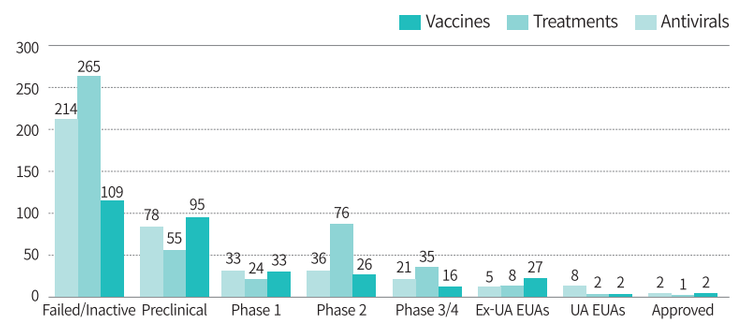
글로벌 개발 및 중단 현황

미국 바이오협회(biotechnology innovation organization)에 따르면, 백신의 경우 약 35%의 파이프라인이, 치료제의 경우 약 55%의 파이프라인이 개발 중 실패하거나 중단되는 것으로 나타났다(2023년 6월 기준).

백신의 경우 총 310개 파이프라인 중 109개(35.2%)가, 치료제의 경우 466개 중 265개(56.9%), 항바이러스제의 경우 397개 중 214개(53.9%)가 실패 또는 개발 중단(failed or inactive)인 것으로 나타났다. 비임상 단계를 포함한 자료로 실패 또는 개발 중단 비중이 상대적으로 높게 나타났다.

※ 자료원이나 조사 시점에 따라 수치가 상이하여 동 보고서에서는 자주 인용되는 미국 바이오협회(biotechnology innovation organization)와 뉴욕 타임스(The New York Times)에서 제공하는 데이터를 인용

[그림 2-34] 글로벌 백신 및 치료제 개발 현황(2023년 6월 기준)



(자료원 : Biotechnology Innovation Organization)
* 자료원 : https://www.bio.org/policy/human-health/vaccines-biodefense/coronavirus/pipeline-tracker

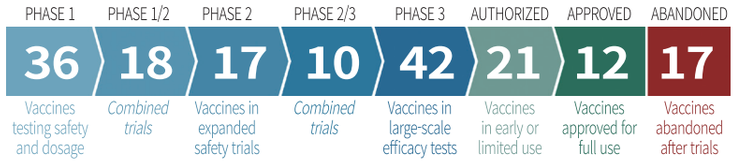
7.3. 중단 과제 분석

뉴욕 타임스(The New York Times)에 따르면, 임상시험에 진입한 백신 파이프라인 중 약 10%가 임상시험 이후 개발이 중단된 것으로 나타났다(2022년 8월 기준). 총 173개 파이프라인 중 17개가 개발 중단된 것으로 나타났다.

※ 자료 업데이트 시점 차이 및 임상단계 파이프라인만 조사되었기 때문에 미국 바이오협회 data와는 결과가 상이한 것으로 추정

특히 17건의 임상단계 개발 중단 파이프라인들을 살펴보면, 대부분 자체적인 유효성 입증 실패 또는 경쟁백신 대비 우월성 입증을 실패하였거나, 시장성이 없을 것으로 판단한 것으로 나타났으며, Merck, Sanofi 등 빅파마들도 개발을 포기하였고, 모더나, 화이자 백신이 본격적으로 보급되기 시작한 2021년 초부터 개발 중단 기업 속출하였다.

[그림 2-35] 글로벌 백신 임상단계 개발 현황(2022년 8월 기준)



(자료원 : New York times)

* 자료원 : https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html

[표 2-60] 글로벌 파이프라인 중단과제별 사유

기업명 (백신명)	중단 일시	사유
Imperial College London, Morningside Ventures	2021.1.	2020년 초, 임페리얼 칼리지 런던 연구자들을 중심으로 코로나19 “자가-증폭” RNA 백신을 개발하여 면역체계를 자극하기 위해 바이러스 단백질 생산 증가 2020.6.15. 백신 생산 및 유통을 위해 Morningside Ventures사와 파트너 체결하여 임상 1/2상 진입 2021.1.27. 영국 내 추가 백신을 위한 새로운 효능 시험을 시작하기 적절하지 않은 시기로 판단됨에 따라 해당 백신연구를 중단하고 변이 대응 후보물질 개발에 집중 계획 발표
Sanofi (MRT5500)	2021.9.	코로나19 mRNA 백신(MRT5500) 개발 1/2상 임상시험에서 면역반응을 보이는 등 효과 및 안정성 보유 화이자/바이오엔텍 등 경쟁사의 백신 사용이 증가하고 개발 격차가 확대됨에 따라 개발 중단 결정 MRT5500 중단 이후 단백질 기반 코로나 백신 개발 지속(22.11.10. 사노피-GSK 재조합 단백질 기반 코로나19 백신 비드프레브틴 베타 EMA 승인)
CureVac (CVnCoV)	2021.10.	mRNA 코로나19 백신 CVnCoV 개발을 진행하였으나, 임상결과 예방 효율이 저조한 수준으로 도출 2020.12. 독일에서 36,500명을 대상으로 3상 착수 2021.6. 임상 3상에서 예방 효율이 약 47% 수준으로 나타나 미 FDA EUA 실패 2021.10.12. CvnCoV에 대한 EMA 승인신청 철회 발표 GSK와 개발 중인 2세대 mRNA 코로나19 다가백신 후보물질 개발에 집중 계획 발표
OncoSec Immunotherapies (CORVax12)	2021.11.	암 치료제 개발 기술을 적용한 코로나19 백신 CORVax12 개발 2020.12. 임상 1상 허가 2021.1.27. 임상 1상 진행 2021.11. 백신 투자개발 중단 발표
IIBR, NRx (Brilife)	2022.3.	2020.10.25. 이스라엘 정부, 코로나 백신 Brilife(브리라이프)의 임상 1상 계획 발표 2021.1. 임상 2상 진입 2021.7. 미국 바이오 기업 NRx Pharmaceuticals사와 파트너십 체결 2021.8. NRx사, 2/3상 등록 2022.3.31. NRx사의 개발 중단 발표
Merck, Themis Bioscience, 파스퇴르 연구소 (V590, V591)	2021.1.	코로나19 백신 후보인 V590 및 V591 개발 중단 발표 임상 1상 결과 두 후보물질에서 면역반응이 타사 백신보다 낮은 수준으로 나타남 백신 후보물질 개발을 중단하고 치료제 후보인 MK-4482 and MK-7110 집중할 계획 발표
Merck, IAVI	2021.1.2	2020.05.26. Merck-IAVI 차기 바이러스 벡터 백신 개발을 위한 파트너십 체결 기승인된 에볼라 백신과 같은 접근법으로 백신 개발 및 알약 형태의 코로나 바이러스 백신 설계 2021.1.25. 개발 백신이 자연적인 감염에서 발생하는 것과 유사한 면역체계를 유발하지 못해 중단 발표
Altimmune (AdCOVID)	2021.6.	나잘스프레이 형태로 코로나19 백신 AdCOVID 개발 2020.12.22. 단일 도즈로 임상 1상 등록 2021.6.29. 코로나19 백신 개발 포기 발표(임상 1상 결과, 기승인된 타사 백신 대비 항체생성률이 매우 낮게 나타나 개발 중단)
Icosavax, Seqirus (IVX-411)	2022.7.	바이러스 유사 입자 백신 IVX-411 개발 Institute for Protein Design에서 개발된 IVX-411을 Icosavax사가 기술 도입하여 임상시험 수행 2021.6.08. 호주 임상 1/2상 진행 발표(빌&멜리나 재단 재정지원) 2022.3.25. 임상 1/2상 결과 백신의 면역반응 유도가 약한 것으로 나타남 2022.7.28. 단백질 조각이 불안정한 것으로 밝혀져 다른 두 개의 단백질 조각으로 새로운 백신 개발로 전환할 것을 발표

기업명 (백신명)	중단 일시	사유
Zhongyianke Biotech, Liaoning Maokangyuan Biotech, the Academy of Military Medical Sciences	-	햄스터 난소 세포를 사용하여 인간 면역체계 생성을 돕는 임상시험 수행 2020.11. 중국 내 임상 1상 등록 2021.3.24. 2상 진입 2021.9.5. 임상 3상 등록하였으나, 이후 등록 내역 삭제
OSE Immunotherapeutics (CoVepiT)	2022.3.	2021.4.1. 코로나19 백신 CoVepiT의 벨기에 임상 1상 승인 발표 코로나 바이러스의 11가지 다른 단백질에 대해 면역반응 형성을 유도하는 백신 개발 2021.5.26. 참가자 대상으로 투약 시작 2021.7.19. 백신 부작용에 대한 예비 분석 결과로 임상시험의 자발적 임시 중단 발표 2022.3 타사 치료제 및 백신의 성공적인 결과로 인해 CoVepiT 백신 개발을 지속적으로 추진하는데 어려움이 있음을 발표
Research Institute for Biological Safety Problems (QazCoVac-P)	2022.4.	RIBSP 소속 카자흐스탄 과학자들을 중심으로 두 번째 코로나19 백신 QazCoVac-P 개발 추진 면역촉진을 위해 바이러스에서 추출한 단백질을 사용하여 백신 개발 2021.6.15. 임상 1/2상 시작 2021.7. 이후 업데이트 사항 없음 2022.4.28. 카자흐스탄 보건당국은 백신 접종에 충분한 양을 보유함에 따라 추가 생산이 불필요함을 발표
University of Queensland (UQ), CSL	2020.12.	2020.12.10. UQ, CSL 코로나19 백신 후보물질에 대한 임상 2상, 3상 미진행 방침 발표 임상시험 당시 에이즈를 유발하는 가짜 HIV 양성반응이 나타남에 따라 호주 정부와 'QU-SCL 백신 계약' 취소
the Scientific and Technological Research Council of Turkey	-	튀르키예 과학기술연구회, 불확화 백신 연구개발 진행 2021.4.29. 튀르키예 임상 1상 등록 항체 수준이 기대치에 미치지 못하는 수준으로 형성되며, 임상시험 종료
Iran's Ministry of Defence	2021.10.	2021.3.16. 이란 국방부, 불활화 바이러스를 사용한 코로나 백신(Mohsen Fakhrizadeh, Fakhravac) 생산 발표 2021.6. 임상 1상 종료 이후 임상 2상 진입 2021.10. 이란 정부의 백신 수입결정에 따라 생산 중단 발표 2021.11. 이란 내 긴급사용 승인(EUA)
SK Bioscience (NBP2001)	-	2020.11.25. 합성항원백신 NBP2001 임상 1상 승인 2021.4. 임상 1상 종료 후 후속연구 미진행 자사 타 백신 GBP510에 대한 임상 3상 수행 및 허가완료(제품명: 스카이코비원)
제넥신 (GX-19N)	2022.3.	2021.1.20. DNA 기반 백신 GX-19N에 대한 임상 1/2상 등록 2021.10. 타사 백신의 부스터로 임상 2/3상 등록 1/2상에서 타사 백신 대비 경쟁력을 확보하기 위해서는 개선이 필요하다는 결과 도출 2022.3.11. 기승인 코로나19 백신 사용이 증가함에 따라 사업성이 낮아져 GX-19N에 대한 개발 중단 발표

7.3. 중단 과제 분석

과제 최종평가 실패사유 분석의 시사점

사업단의 코로나19 치료제·백신 임상 및 비임상 신약개발 지원과제에 선정된 프로젝트들이 최종평가에서 실패로 판정되는 경우에 가장 다수의 이유로 집계된 것은 추가 근거자료 확보 필요와 최종 목표 미달성이었다. 사업단의 과제들 중에서 실패로 판정된 임상 과제들의 주요 원인이 단순히 설정한 마일스톤에 따른 연구항목에 대한 자료 제시가 부족하거나 그로 인해 최종목표 미달성에 기인한 것으로만 생각하기 쉽다. 즉, 외부 환경 변화 없이 해당 물질이 임상시험에서 충분한 효과를 보이지 못했거나 독성과 같은 이슈가 확인되어서 상위 단계 진출에 실패했다고 생각하는 것이다.

그러나 사업단 과제의 사례들을 들여다보면 다수가 판단할 수 있는 결과를 확인하지 못하고 최종목표에 도달하지 못하여 실패판정을 받았다. 다시 말해서 다수의 실패판정 이유는 임상시험을 완료하여 확보할 수 있는 유익성 대비 위험(Risk-Benefit Balance) 판단을 위한 결과가 나오기도 전에 계획된 임상시험이 기간 내에 완료되지 못하거나 임상시험 결과가 다음 단계 진입에 대한 정당성을 제시하지 못했기 때문이다.

코로나19가 장기화되는 과정에서 국내 백신 접종자의 지속적인 증가로 인해 임상시험 대상자를 모집하는 것에 제약이 따랐고, 전파력은 높으나 중증화 가능성이 낮은 오미크론 변이가 우세종으로 자리 잡음에 따라 중증환자의 수가 크게 줄어, 특히 증상 완화나 중증도 및 사망 감소를 유효성 변수로 하는 치료제 개발은 대상자 모집과 중증 및 사망 등의 사건(event) 발생이 현저히 줄어드는 한계가 있었다. 또한 백신 접종률이 증가하면서 기초접종용 백신 개발 임상시험은 대부분 중단되기도 하였다. 즉, 중단 과제 분석 결과에서도 볼 수 있듯이, 국제적으로도 방역체계가 점차 완화되고, 치료제 및 백신 개발의 방향성이 급변하는 등 다양한 요인들에 의해 치료제·백신 개발에 참여한 기업의 수요 및 개발 동력이 약화된 측면은 어느 정도 불가피한 것으로 판단된다.

다만 어려운 여건 속에서도 코로나19 치료제 및 백신 개발을 끝까지 이어 나간 기업도 있었고, 본 경험을 비추어 향후 신·변종 감염병 발생 시 신속하게 활용 가능한 치료제 및 다양한 백신 개발 플랫폼을 확보하는 등 기업의 자발적인 개발 역량을 발견·축적하였다는 점에서 의의가 있다고 할 수 있다.

8. 신·변종 감염병 팬데믹 대응 기술 확보 내역

8.1. 코로나19 치료제 임상지원사업

[표 2-61] 코로나19 치료제 임상지원사업 연구 데이터 및 확보 기술

분류	기업명	후보물질	지원 단계	확보 기술 내용
항체치료제 (혁신신약)	셀트리온	CT-P59	1/2상 3상	치료용 항체 발현 세포주의 신속한 발굴 및 대량 생산 공정 기술 확보 루마니아, 우크라이나, 미국 등 다국가 다기관 임상을 통해 항체치료제의 안전성 및 유효성 데이터 확보
혈장치료제 (혁신신약)	녹십자	GC5131	2상	세균 및 바이러스 유래의 outbreak에 대한 혈장유래 면역글로불린 치료제 플랫폼 구축 국내 다기관 2a상 탐색적 임상을 통해 코로나19 회복기 혈장치료제의 안전성 및 유효성 데이터 확보
항바이러스제 (약물재창출)	대웅제약	DWRX2003	1/2상	장기 지속형 데포주사 제형 기술의 가능성을 확인하여 미래 팬데믹 상황에서 1회 외래방문을 통해 약물 투약 및 질환 치료가 가능한 제형 기술로 활용 가능 한국, 인도, 인도네시아, 호주 등 다국가 1상 임상을 통해 다인종 연구 데이터, 432mg까지의 약동학적 특성, 안전성 및 내약성 등의 임상 결과 확보 향후 1상 용량에서 유효한 IC50 확인한 후 탐색적 2상 임상 계획 가능
항바이러스제 (약물재창출)	대웅제약	DWJ1248	2/3상	경증 및 중등증 코로나19 환자에 대한 국내 다기관 2상 임상시험을 통해 카모스타트의 호흡기 증상에서의 임상 데이터 확보
항바이러스제 (천연물신약)	동화약품	DW2008S	2상	중등증 코로나19 환자에 대한 국내 다기관 2b상 임상시험을 통해 천연물 치료제의 안전성 및 추가로 필요한 연구 확인
면역조절제 (합성신약)	샤페론	NuSepin (HY209)	2b상	NLRP3 Inflammasome을 표적으로 하는 신물질에 대한 안전성 및 유효성을 확보하여 미래 팬데믹에 광범위 염증 억제제로서의 적용 가능 동유럽 다국가 임상시험을 통해 해외기관 임상시험 관리의 경험을 축적하였고, COVID-19 폐렴 환자 대상의 다국가 2b상 임상시험을 통해 안전성 및 유효성 관련 데이터 확보로 차후 임상시험 디자인을 위한 전략에 도움

※ 자료: 주관연구기관 제출 자료

8.2. 코로나19 백신 임상지원사업

[표 2-62] 코로나19 백신 임상지원사업 연구 데이터 및 확보 기술

분류	기업명	후보물질	지원 단계	확보 기술 내용
핵산백신 (DNA)	제넥신	GX-19N	1/2a상	DNA 기반 예방백신의 면역원성 및 안전성을 확인하여 향후 다양한 질환에 대한 예방백신을 개발함에 있어 플랫폼 기술로 활용 가능 다양한 항원의 탑재가 가능한 DNA 기반 백신 플랫폼 기술을 통해 미래 팬데믹 상황에 대한 신속한 대응 가능 1/2a상 임상을 통해 DNA 기반 백신의 안전성 및 유효성 관련 데이터를 확인하였으며, 다음 단계 임상시험 전략을 위한 연구 데이터 확보 해외 다기관 임상시험의 관리 경험을 축적하였고, 해당 임상 결과를 기반으로 제넥신 최초로 인도네시아 2/3상 임상 승인 획득
핵산백신 (DNA)	진원생명과학	GLS-5310	1/2a상	신종 감염병 백신 플랫폼 구축으로 추후 신종 감염병 발생 시 신속하게 적용하여 후보물질 및 임상개발 수행
재조합 백신	SK바이오사이언스	NBP2001	1상	합성항원 기반의 서브유닛 코로나19 백신의 안전성 및 유효성 확보
바이러스 벡터백신	셀리드	AdCLD -CoV19-1	1/2a상 2b상	아데노바이러스 벡터 백신 플랫폼은 중화항체 반응과 T세포 반응을 모두 효율적으로 유도할 수 있어, 코로나19 변이에 효과적으로 사용 가능하며 향후 타 감염병 대응 백신으로 개발로 확장 용이 국내 유일의 아데노바이러스 벡터 기반 백신 플랫폼으로, 국내 백신 플랫폼 기술 다변화에 기여 1/2상 임상을 통해 면역원성 및 안전성 확인, 아데노바이러스 개량 벡터의 기초 및 응용연구에 활용할 수 있는 연구 데이터 확보 국내 최초로 Chimeric adenovirus vector를 활용한 백신 임상을 수행함으로써, 향후 COVID-19 변이주 대응 백신 개발 및 타 감염병 대응 백신 개발에 기여할 수 있는 연구 데이터 확보
바이러스 벡터백신	셀리드	AdCLD -CoV19-1 OMI	1/2상	국내에서 유일하게 자체 국내 기술로 개발 중인 아데노바이러스 벡터 기반 COVID-19 백신이며, 코로나19 변이에 효과적으로 사용 가능. 국내 백신 플랫폼 다변화에 기여 1/2상 임상을 통해 오미크론 변이주에 대한 면역원성 및 안전성 연구데이터 확보
재조합 백신	유바이오로직스	EuCorVac -19	1/2상 3상	리포좀 기반 신규 면역증강제 백신 플랫폼 기술을 확보하여 미래 팬데믹 발생 시 항원의 교체를 통한 신속한 백신 제조가 가능 국내 1/2상 임상, 필리핀, 콩고민주공화국 3상 임상을 통해 다국가·다기관 임상시험 경험 축적, 리포좀 기반 신규 면역증강제 백신 플랫폼에 대한 안전성 및 유효성 확보 필리핀 품목허가 진행 중이며, WHO PQ 등록하여 개발도상국과 공공시장 진출

8.2. 코로나19 백신 임상지원사업

분류	기업명	후보물질	지원 단계	확보 기술 내용
핵산백신 (mRNA)	큐라티스	QTP-104	1상	QTP104는 SARS CoV-2의 Spike(S) 단백질을 코딩하는 repRNA(replicon RNA)가 lipid inorganic nanoparticle(LION)의 표면에 결합한 물질이며 국내 최초 RNA 코로나 백신 후보 플랫폼으로 가능성 확인 자가복제 RNA를 활용한 연구개발로 비임상 면역원성 및 안정성, 운반체(LION) 안전성 등 향후 타 적응증에 대한 의약품 개발 시 활용 가능한 연구 데이터 확보
핵산백신 (mRNA)	HK이노엔	IN-B009	1상	CPP 기술의 단점을 파악하고 활용하여 새로운 기술 도출 및 개량 시험을 통해 더 나은 기술로 개량하기 위한 기초적인 데이터 확보 선행 연구 결과를 통해 항원의 full length가 아닌 단편을 활용한 재조합단백질 항원에 대한 한계가 확인되었고, 전달효율 증대를 위한 CPP linkage의 서열 및 구조 전환이 필요하다는 연구 데이터 확보 면역증강제 활용 또는 나노파티클형태의 구조 변환을 통해서, 기존 항원 대비의 면역원성 변경되는 부분을 확인할 수 있는 선행연구 데이터로 활용 가능 1상 임상을 통해 재조합 단백질 백신 플랫폼의 안전성 확인
핵산백신 (mRNA)	아이진	EG-COVID	1/2a상	IVT(In Vitro Transcription)를 통한 표적 mRNA 생산이 가능한 Plasmid DNA construct 확보 및 양이온성 리포좀 기반의 mRNA 전달체 기술 확보 EG-COVID의 국내 1상 임상을 통해 안전성 및 면역원성을 확인하여 mRNA 백신 플랫폼 가능성 확인 EG-COVID와 EG-COVARo(오미크론 변이주)의 부스터샷 호주 1/2a상 임상 진행 중으로 안전성 근거 데이터 확보
핵산백신 (mRNA)	에스티팜	STP2104	1상	자체 개발 COVID-19 mRNA vaccine STP2104의 1상 임상을 통해 향후 팬데믹 발생 시 신속대응시스템으로 적용 가능한 mRNA 백신의 플랫폼 구축의 가능성 확인 mRNA 백신의 Scale-up 제조 기술 확보 국내, 남아공 1상 임상을 통해 해외 임상시험 관리 경험을 축적하였으며, 안전성과 내약성, 면역원성 자료를 근거 데이터 확보

※ 자료: 주관연구기관 제출 자료

8.3. 코로나19 치료제·백신 비임상지원사업 플랫폼 확보 기술

[표 2-63] 코로나19 비임상지원사업 연구 데이터 및 확보 기술

분류	구분	기업명	후보 물질	확보 기술 내용
핵산백신 (mRNA)	백신	아이진	EG -COVID	EG-COVID에 대한 유효성 평가 및 안전성 평가를 국내 시험기관에서 수행함으로써 mRNA 백신에 대한 평가기술 확보에 기여 의약품용 mRNA 대량생산 기술을 미국 CDMO 기관인 'T'사로부터 도입하여 국내 CMO 기관에 기술이전 함으로써 국내 바이오산업의 발전에 기여하였으며, 현재 ㈜한국비엠아이와 공동개발을 통하여 대량 생산시설을 구축하고 있음 독자 개발한 mRNA 백신 플랫폼 기술은 mRNA 구조에 타겟 항원의 유전자 서열을 도입하여 단시간 내에 백신 후보물질 생산이 가능 MERS, ZIKA 등과 같은 신종 감염병과 결핵 백신과 같은 기존 감염성 질환 백신을 개발하는데 적용이 가능 mRNA 전달체로 독자 개발 양이온성 리포좀을 사용하여 동결건조를 통해 냉장 보관 조건에서 2개월까지 안정하여 냉동보관이 필수적인 모더나, 화이자 백신에 비하여 우수한 보관 안정성을 확보
재조합 백신	백신	유바이오로직스	EuCorVac -19	마우스 모델을 이용하여 비임상 효력시험을 수행하여 변이 바이러스에 대한 임상 연구 데이터 확보 변이 바이러스에 대한 성공적인 백신 물질 개발과 유효성 입증 데이터 확보
항바이러스제 (혁신신약)	치료제	압타머사이언스	중화 압타머	면역 유발 가능성이 적은 압타머 소재의 항바이러스 물질 개발의 가능성 확인 압타머 특성인 과면역 미유도에 대한 데이터를 확보하였고, in vitro 항바이러스 평가를 통해 wild type뿐만 아니라 delta 변이 바이러스에 대한 항바이러스 효능 또한 확보 바이러스 변이에 내성을 가지는 중화 압타머 개발을 위해 60mer 이상의 큰 압타머의 생산 및 동정에 대한 노하우를 확보하였고 이를 이용하여 압타머 기반 감염성 질환 치료제 발굴 및 개발에 활용 가능 빠른 변이로 기존 치료제 및 백신 시스템을 쉽게 무력화시키는 바이러스에 대해서도 치료 효과를 가질 수 있는 중화치료제의 치료 모달리티로 활용이 가능
재조합백신 (VLP)	백신	엘지화학	RBD-HBsAg VLP	비임상 과제 수행을 통해 연구 데이터 확보 RBD-HBsAg VLP의 In-vivo 효능 데이터의 확보 RBD-HBsAg VLP의 안전성 확보를 위한 GLP 독성시험 자료 확보
바이러스 벡터백신	백신	스마젠	SCOV-02	재조합 수포성 구내염 바이러스 기반 코로나19 백신의 효능 및 안전성 확인 GLP 비임상 동물 독성 시험 자료 구축 중화항체 형성 확인 및 면역 효능 지속 기간 평가 및 자료 구축 동물 시험 결과 백신의 안전성 확보

8.3. 코로나19 치료제·백신 비임상지원사업 플랫폼 확보 기술

분류	구분	기업명	후보 물질	확보 기술 내용
면역조절제 (혁신신약)	치료제	한미약품	HM86318	염증성 질환 치료에 대한 후보물질 연구데이터 확보 HM86318은 염증성 사이토카인의 분비를 매개하는 IL-12와 IL-23의 생성을 억제하는 약리작용도 확인하였고 이로써 HM86318은 바이러스 감염으로 인한 염증성 질환 치료에 효과적일 수 있는 근거를 확보 HM86318의 원료 및 완제의약품 제조 방법과 분석법을 개발하고, 원료 및 완제의약품 각각에 대한 기준 및 시험방법 등을 확립 PIKfyve 지질 키나아제에 대한 과학적 지식 및 정보의 획득
항체치료제 (혁신신약)	치료제	셀트리온	CT-P63	CT-P63의 델타 변이주에 대한 치료 효능 확인 등 연구 데이터 확보 본 연구를 통해 CT-P63의 SARS-CoV-2 델타 변이주에 대한 치료 효능을 확인하였으며, CT-P63의 후속 임상개발 진행 시 CT-P63 단독 혹은 CT-P59 (렉키로나주960mg)와 병용 투여 제제로 개발하는 것에 대한 효능 평가 자료로 활용 가능 연구개발 역량 확보 산학 협력으로 코로나19에 대응 가능한 치료용 항체를 국내 역량으로 확보
바이러스 벡터백신	백신	진매트릭스	GM-ChimAd-CV	비임상 연구를 통해 키메릭 아데노바이러스 벡터 플랫폼의 유효성이 확인됨에 따라 관련 분야 연구개발 촉진 가능 아데노바이러스 벡터 기반 백신의 제조와 품질관리 기술이 고도화되어 해당 플랫폼 기반 백신의 신속한 개발에 적용 가능 GLP 비임상 독성시험 수행 및 시험보고서 확보 ChimAd 신종 코로나19 변이 백신의 비임상시험 자료를 확보하고 임상시험 IND 자료로 활용
핵산백신 (mRNA)	백신	바이오파마	BP-303	mRNA 연구 데이터 확보(Trimeric RBD발현을 위한 DNA plasmid vector를 확보하고 마스터 세포은행(MCB)을 확보) SG6 비임상시험(유전독성, 심장독성 자료 확보(복귀돌연변이& hERG시험), 반복독성시험, 약동학시험, 유전독성(복귀돌연변이시험), 양이온성 Liposome 연구데이터, 3개월 안정성(장기, 가속)) 결과 확보
바이러스 벡터백신	백신	케이알바이오텍	AcHERV-COVID19D	백신의 MOA 연구 완료 베큘로벡터 백신의 세포내 기작 규명 체내 분포와 PK 확인(마우스) DS 특성 분석 자료 확보 DS(백신 원액)의 특성 분석(무균/마이코플라스마/결핵균/외래성인자) DS 안정성 시험 DP 물리화학적 특성 분석자료 확보 백신의 형태학적 특성 분석 물리화학적 특성 분석 유전자 특성 분석

※자료: 주관연구기관 제출 자료

2

코로나19 치료제·백신 신약개발 촉진을 위한 지원

1. 범정부 차원의 지원 협력

1.1. 범정부지원위원회 운영을 통한 협력

범정부지원위원회 운영

정부는 코로나19 팬데믹 속에서 미국·유럽 주도로 백신이 개발·공급되는 상황에서 '국산 치료제·백신'의 개발을 통한 자주권 확보를 위한 범정부 차원의 지원체계를 수립함의 중요성을 인식하였다.

2020년 4월 국내 기업의 신속한 치료제·백신 개발을 지원·추진하기 위하여 복지부 장관, 과기정통부 장관을 공동위원장으로 하고, 관계부처(국조실, 식약처, 기재부, 외교부, 산업부, 중기부, 특허청 등)와 민간전문가로 구성된 '코로나19 치료제·백신 개발 범정부지원단'을 출범시켰다. 이후 「코로나19 치료제·백신 개발 범정부 지원위원회의 설치 및 운영에 관한 규정」(국무총리훈령, 2020.6.5. 제정·시행)에 따라 범정부지원위원회로 변경하여 운영하였다.

[표 2-64] 국내 코로나19 치료제·백신 개발 관련 주요 타임라인

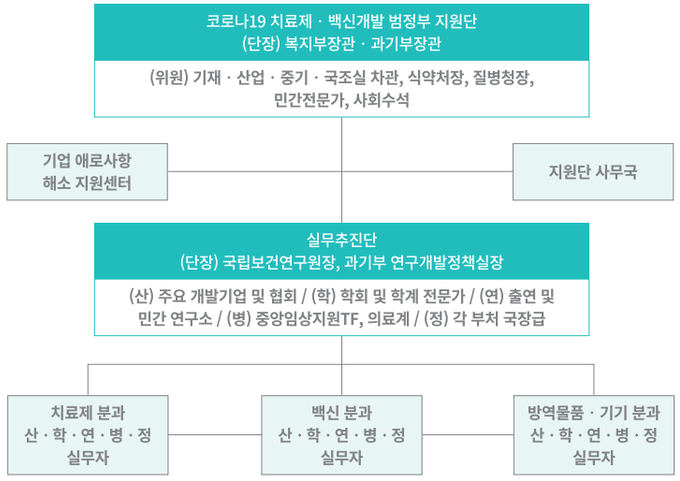
2020.3.2.	• 식약처, 코로나19 치료제 국내 첫 임상시험 승인 (길리어드사이언스, 렘데시비르, 임상 3상)
2020.3.20.	• COVID-19 관련 임상시험 고려사항』 배포('20.3.20.)
2020.4.14.	• '코로나19 치료제 · 백신 범정부 지원단' 설치 식약처, 국내개발 코로나19 치료제 첫 임상시험 승인 (부광약품, 레보비르캡슐, 임상 2상)
2020.4.17.	• 민관합동 코로나19 치료제 · 백신 개발 '범정부 실무추진단' 발족 (1차 회의 4.24일, 6월 범정부위원회로 명칭 변경)

2020.6.2.	• 식약처, 코로나19 백신 국내 첫 임상시험 승인 (국제백신연구소, INO-4800, 임상1/2a상)
2020.6.3.	• 코로나19 치료제 · 백신 등 개발 지원대책 발표 (임상시험 IND(신약 심사 15일 이내) 및 IRB 신속심사 등 규제개선)
2020.6.5.	• 「코로나19 치료제 · 백신 개발 범정부 지원위원회 설치 및 운영에 관한 규정」(국무총리 훈령) 제정
2020.6.11.	• 식약처, 국내개발 코로나19 백신 첫 임상시험 승인 (제넥신, GX-19, 임상1/2a상)
2020.7.9	• 코로나19 치료제 · 백신 개발, 방역물품, 연구 등 1,936억 원(추경) 투입
2020.7.17.	• 식약처, 셀트리온 CT-P59(렉키로나주) 임상 1상 승인
2020.8.31.	• 국가감염병임상시험센터 컨소시엄 본격 가동
2020.12.31.	• 식약처, SK바이오사이언스 GBP510(스카이코비원) 임상1/2a상 승인
2021.2.5.	• 식약처, 국내 1호 치료제 셀트리온 '렉키로나주' 허가
2021.5.12.	• 범정부 코로나19 치료제 · 백신 임상시험지원 TF 구성
2021.11.26.	• 병상 상황을 파악한 후 임상시험 실시기관에 우선 배정할 수 있도록 지침에 반영(중수본 지침)
2022.6.29.	• 식약처, 국내 1호 백신 SK바이오사이언스 '스카이코비원' 허가

1.1. 범정부지원위원회 운영을 통한 협력

또한 정부는 기업 애로사항 해소 지원센터와 출연연 · 대학 등으로 구성된 '코로나19 대응 연구개발지원협의체'를 구성하여 기업 연구개발 관련 애로사항에도 신속하게 대응하였다.

[그림 2-36] 범정부 지원단 구성 및 역할



출처: 관계부처 합동 보도자료('20.4.24.) 코로나19 치료제 · 백신개발 범정부 지원단 본격 가동

특히, 코로나19 치료제 · 백신개발 범정부 실무추진단은 국립보건연구원장과 연구개발정책실장을 공동단장으로 두고, 관계 부처, 유관기관 및 치료제, 백신, 방역물품 · 기기 분야별 산 · 학 · 연 · 병 전문가가 참여하여 치료제, 백신, 방역물품 · 기기 3개 분과 및 총괄 분과로 나누어 운영하였다. 국가신약개발재단의 묵현상 단장이 위원으로 참여하였다. 실무추진단에서는 코로나19 치료제 및 백신 관련 인허가 지원 등 현장 애로사항을 수렴하여 즉시 해소하고, 중요 정책 결정사항 발굴 및 범정부 지원단 회의에 상정하였다. 또한 치료제 · 백신 연구개발 상황분석 및 연구 지원방안 마련 등의 안건을 다루었다.

1.1. 범정부지원위원회 운영을 통한 협력

범정부 코로나19 치료제·백신 임상시험 지원 특별팀TF 운영

정부는 의약품 개발의 최대 난관인 임상시험의 신속한 진행을 위해 “범정부 코로나19 치료제 · 백신 임상시험 지원 특별팀TF*”를 구성(’20.7월~)하여 범정부 협업을 통해 임상시험 중 발생하는 애로사항 등을 신속하게 해소하였다. 이 TF팀에는 복지부, 행안부, 과기부, 문체부, 외교부, 산업부, 질병청, 식약처, 코로나19 치료제·백신 신약개발사업단, 국가임상시험지원재단, 국제백신연구소, 등이 참여하였고, 2021년 5월 부터 22.7월까지 총 30회를 운영하여 임상시험 수행 시 대조약 확보, 참여자 모집, 검체 분석, 임상시험 참여자 대상 예방접종 계획 및 인센티브 발굴 등의 현안 과제와 개발사 애로사항 해결을 위해 범부처 단위의 협력과 논의를 진행하였다.

❶ 코로나19 치료제 · 백신 후보물질 효능평가를 위한 생물안전 3등급 연구시설(BL3) 및 실험 지원 필요
☞ BL3 시설 연계 지원 및 시험관내 · 동물모델 시험 지원

❷ 비임상 및 임상시험을 위한 자금 지원 필요
☞ 비임상시험 및 임상시험 비용지원을 위한 연구개발 사업 추진

❸ 백신 임상3상에 막대한 예산 소요로 자금 지원 필요
☞ 기존 R&D 예산 및 21년 추경을 통해 확보한 예산을 활용하여 임상3상 비용 지원

❹ 백신 접종률 증가 등으로 임상시험 참여자 모집 어려움
☞ 코로나19 치료제 · 백신 임상시험 참여자 모집 지원을 위한 국가감염병임상시험센터 컨소시엄 구성 · 운영 및 참여자 모집 지원, 대국민 홍보 등 추진

❺ 임상시험 참여자에게도 기허가 백신 접종자와 유사한 인센티브 제공 필요
☞ 임상시험 참여증명서 발급 신설 및 각종 할인 등 인센티브 제공
* 공공시설 입장료 할인 · 면제, 자원봉사 시간 인정 등

❻ 코로나19 백신 임상 1 · 2상 평가 결과가 우수할 경우 상업화 생산 준비에 필요한 자금 부담 경감을 위해 선구매 요청
☞ 임상2상 중간결과 및 임상3상 진입 시 유효성, 안전성, 성공 가능성 등을 고려하여 선구매 추진

출처: 2021 (보건복지부, ‘21.11월)

2. 사업단 차원의 지원

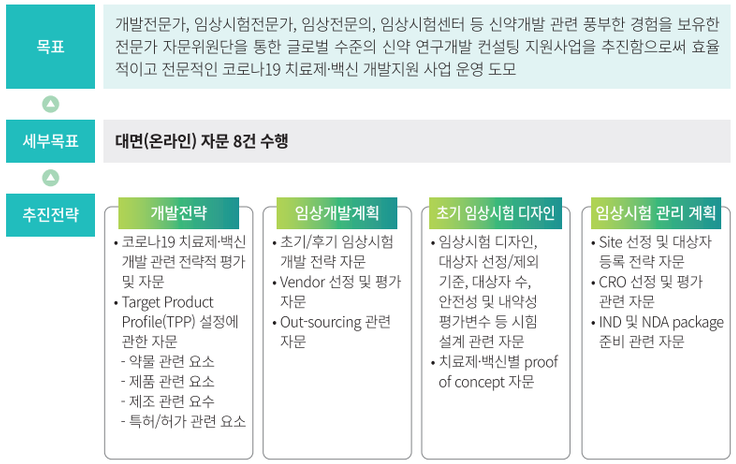
2.1. 코로나19 치료제·백신 개발 바이오기업 컨설팅 사업 수행

국내 바이오기업의 코로나19 치료제·백신 개발 촉진을 위해 ‘코로나19 치료제 및 백신 개발 바이오기업 컨설팅’ 사업을 수행하였다. 사업 목표로는 전 세계적인 코로나19 팬데믹 상황 속에서 신속한 코로나19 의약품 개발 전략 수립 및 효율적인 임상시험 디자인 설계를 통해 국산 코로나19 치료제·백신 개발 기간을 최대한 단축하고, 후기 임상시험까지 성공적으로 완료하는 것이다.

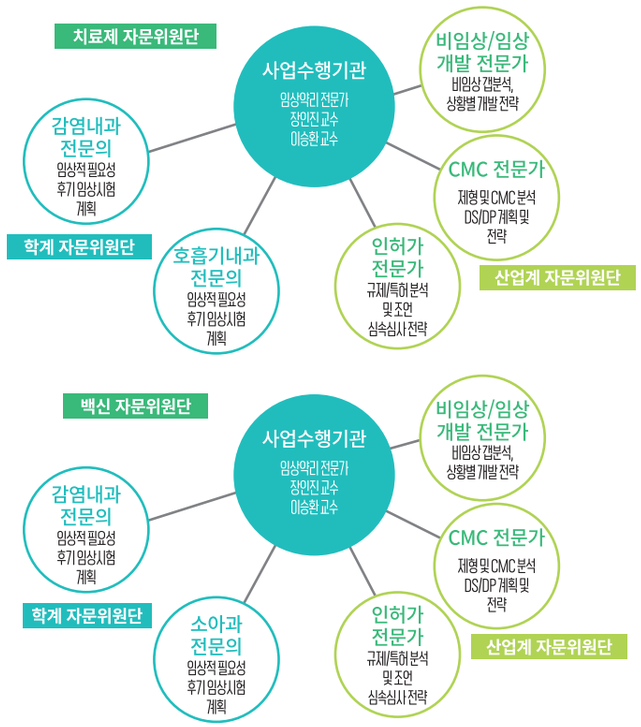
사업 수행 결과 2021년 10월 21일부터 2021년 12월 31일 동안 사업수행기관인 서울대학교 산학협력단과 협력을 통하여 8개 과제를 선정하여 8개 바이오기업에 자문을 지원하여 사업을 완료하였다. 선정된 기업은 백신의 경우 지뉴인텍(비임상 단계), 바이오미(후보/비임상 단계), 카브(비임상/임상 단계), 바이오앱(후보/비임상 단계), 엔에이백신연구소(비임상)으로 총 5개 기업이 선정되었고, 치료제의 경우 바이오리더스(임상 2상 IND 준비 단계), 올리패스(선도물질 단계), 써나젠테라퓨틱스(비임상 단계)로 총 3개 기업이 선정되었다. 자문위원으로는 사업단 내부 전문가를 포함하여 사업수행기관인 서울대학교병원 임상교수(호흡기내과, 감염내과, 소아청소년과), 임상약리전문가, 외부 인허가 전문가, CMC 전문가, 비임상/임상개발 전문가들이 참여하였다.

※ 총 19개 접수 과제 중 8개 과제를 선정하여 지원함

[그림 2-37] 코로나19 치료제 및 백신 개발 바이오기업 컨설팅 추진체계



[그림 2-38] 코로나19 치료제 및 백신 개발 바이오기업 컨설팅 조직구조



2.2 관련 기관과의 협력

2.2.1 감염병R&D 사업단 협의체

6개의 사업단(코로나19 치료제·백신 신약개발사업단, 백신실용화기술개발사업단, 방역연계 범부처 감염병연구개발사업단, 글로벌백신기술선도사업단, 신변종 감염병 mRNA백신 사업단, 국제보건기술연구기금)이 감염병 치료제 · 백신 개발, 방역체계 고도화 등 감염병 관련 R&D 사업 수행을 위해 각 사업단 간 효율적 운영 및 성과 극대화를 위해 상호 시너지를 낼 수 있도록 구성한 「감염병 R&D 사업단 협의체」에 적극 참여하여 감염병 관련 사업단과의 사업의 효율적 운영 및 성과 극대화를 위한 유기적인 협력을 하였다.

‘감염병 R&D 사업단 협의체’의 목적은 협의체 정기 운영 통해 사업 추진 현황 및 연구 정보 공유, 후속 연구 연계 및 새로운 연구주제 발굴, 감염병 관련 이슈 및 보건 위기 대응 협력 등을 추진하기 위함이며, 각 사업단장, 복지부, 질병청(국립감염병연구소), 한국보건산업진흥원에서 참여하였다. 분기별 1회 정기 회의 개최, 감염병 관련 이슈 발생 등 필요시 수시 회의를 개최하여 협력 대응을 하였고, 2022년 2월 1차 회의를 시점으로 사업단 종료 시까지 진행하였다.

주로 협력·논의 주제는 치료제·백신 연구개발 비임상·임상시험 지원 협력(임상개발, 규제 대응, 특허 및 기술이전 지원 등)과 연구개발과제 중복지원 여부 등 검토, 연구과제 공모, 선정, 평가, 과제관리 등 관련 경험·노하우 공유 및 협력, 국내외 협력 네트워크 구축 및 민·관 협력 지원, 우수성과 공유 및 후속 연구 연계 방안(합동 성과공유회 개최 등), 기타 효율적인 협의체 운영 방안 건의 등에 대해 논의가 이루어졌다.

[표 2-65] 감염병 R&D 사업단 협의체 주요 활동

일시	주요 안건
연구개발과제 관련	치료제·백신 연구개발 비임상·임상시험 지원 협력(임상개발, 규제 대응, 특허 및 기술이전 지원 등)
	연구개발과제 중복지원 여부 등 검토
	연구과제 공모, 선정, 평가, 과제관리 등 관련 경험·노하우 공유 및 협력
협력 지원	국내외 협력 네트워크 구축 및 민·관 협력 지원
성과 공유	우수성과 공유 및 후속 연구 연계 방안(합동 성과공유회 개최 등)
운영 방안	기타 효율적인 협의체 운영 방안 건의 등

2.2 관련 기관과의 협력

2.2.2 범정부 백신·치료제 임상시험 지원 TF

정부 유관부처(복지부, 행안부, 과기부, 식약처, 질병청 등), 유관기관(동 사업단, 임상시험지원재단, 국제백신연구소 등), 제약바이오기업 전문가를 중심으로 코로나19 치료제·백신 개발을 위한 범정부 차원의 지원을 논의하기 위한 범정부 백신·치료제 임상시험 지원 TF에 참여하여 코로나19 치료제·백신 신속개발 및 생산 지원을 위한 방안 및 기업 애로사항 대응 등을 주요 안건으로 하여 논의가 이루어졌다. 2020년 7월부터 총 30차례 운영되었다.

범정부 임상시험 지원 TF 회의의 주요 역할 및 지원 항목으로는 비교 임상(임상 3상) 추진 준비, 국내·외 임상 참여자 모집, 국제협력(해외임상 및 ICP확립 등) 등 임상시험에 대한 집중 지원이었다.

[표 2-66] 범정부 백신·치료제 임상시험 지원 TF 주요 활동

지원 항목	주요 역할
비교임상 준비	• 표준 물질, 표준시험법(SOP) 개발·확보, 검체분석 인프라 확충, 임상 3상 지원 예산 추가 확보
대조백신 확보	• 비교 임상을 위해서는 이미 승인된 백신 필요 → 기업별 임상 3상 시기 등 고려, 백신 사전 확보
임상설계·IRB	• 신속한 3상 진입 위한 맞춤상담·사전 검토 지원하고, 중앙 IRB 본격 심의(7월) 대비 사전준비 등 추진
우선 접종	• 국내 예방접종 추진상황 등 고려, 임상에 참여한 위약군(1/2상 등)에 대한 백신 우선 접종 등 추진
국제협력	• 기업별 해외임상 가능하도록 범부처 네트워크 활용 통한 지원 체계 구축 및 ICP 확립 등 국제 동향 파악 및 국제공조

2.2.3 기업애로사항해소지원센터

기업애로사항해소지원센터는 백신·치료제·원부자재 기업의 전주기 애로사항을 청취하고, 정보제공 및 부처 협의 등을 통해 신속 해결 지원하기 위해 구성된 센터로 기업 대 센터 대면·영상 회의를 통한 1:1 상담, 이메일, 유선 안내 등의 방식으로 상담이 이루어졌다. 사업단에서는 각 과제 및 기업이 호소하는 애로사항을 실시간으로 범정부 기업애로사항해소지원센터 등과 공유하여 해결 및 지원방안을 모색하였다.

2.3 코로나19 팬데믹 상황변화에 대한 대응

변이 바이러스 등 팬데믹 상황 변화로 인한 제안요청서(RFP) 변경

2021년 8월 변이 바이러스 확산 등으로 인한 코로나19 팬데믹 상황에 대응을 위한 백신 개발 과제의 지원을 보다 빠르게 할 수 있도록 백신 지원사업을 중심으로 제안요청서(RFP)를 변경하여 공시하였다.

첫째로 코로나19 백신 임상지원 과제의 대상 과제 자격을 확대하여 “IND(임상시험계획 승인신청) 승인을 받았거나 IND 승인이 임박한 과제(접수일로부터 3개월 이내 IND 승인을 득하는 과제)”문구를 명시하여, IND 승인 이전이라도 신규 과제 지원 신청이 가능하도록 변경하였다.

※ 코로나19 치료제·백신 신약개발사업 제 1차 운영위원회를 통해 백신 임상 지원 제안요청서(RFP) 수정 및 세부사업 「코로나19 변이대응 백신 개발」 RFP가 추가된 코로나19치료제·백신신약개발사업 RFP 개정(안) 심의·의결(21.08.03.)

[그림 2-39] 변경 이후 코로나19 백신 임상지원 제안요청서(RFP)

제안요청서명 (세부사업명)	코로나19 백신 신약개발사업 (코로나19 백신 임상지원)			보완과제 여부 (보안등급)	일반
공모유형	품목지정(middle-up)			정부납부기술료 납부대상 여부	O
적용대상가점	혁신형 제약기업 가점	혁신도약형 연구개발사업 여부	X	연구데이터 관리계획 제출대상 여부	X
과제명	※ ‘해당연구’와 관련된 최종목표(과제종료 시). 주요 연구내용 및 방법 등을 포함하여 명확하게 기술				
주요 연구개발 내용	• 연구개발 단계별 : 임상 연구개발(**IND 승인을 받았거나 IND 승인이 임박한 과제**) • 연구목표 : 각 임상단계 완료 및 다음단계 IND 승인, 또는 연구기간 종료 시점에 측정·평가 가능한 마일스톤 달성 • 개발 대상물질 : 코로나19 백신(합성항원백신, 핵산백신, 전달체백신 등) • 기술료 징수여부 : 징수				

또한 코로나19 백신 임상지원사업 하위에 「코로나19 변이 대응 백신 개발」 세부사업을 추가하여 “코로나 변이 대응 백신 개발 지원”이 가능하도록 하였다. 지원 목적으로는 코로나19 사태 안정 및 세계적 확산 추세인 변이 바이러스 대응을 위한 코로나19 변이 대응 백신 개발 촉진 및 관련 기술경쟁력을 제고하기 위함이었다. 개발 대상물질에는 코로나19 변이 대응 백신(합성항원백신, 핵산백신, 전달체백신 등) 개발을 독려하도록 하여 오미크론 등 향후 변이종의 우세화에 대응한 선제적 대응 기반을 마련할 수 있도록 하였다.

2.3 코로나19 팬데믹 상황변화에 대한 대응

RFP 변경 당시(2021년 8월)의 코로나19 상황 변화로는 델타 변이의 첫 등장(2020년 10월 5일 인도에서 시작) 이후 약 4개월이 경과한 상황이었고, 오미크론 변이가 2021년 11월 9일 보츠와나에서 최초 발견된 후, 2021년 12월 초에 국내 첫 유입이 되던 상황이었다. 변이 바이러스의 등장 및 우세화에 대응하기 위한 사업단의 RFP 변경은 2021년 8월에 이루어짐에 따라 오미크론 등 향후 변이종의 우세화에 대응한 선제적 대응 기반 마련하였다.

※ 코로나 변이종(우세화 진입) '22년 1월부터 국내 오미크론 변이 검출률이 50.3%로 우세화가 진행

[표 2-67] RFP 변경 당시의 변이 바이러스 등장 등 상황 변화

일시	내용	비고
2020.10.5.	델타 변이 발생(인도)	
2021.4.	국내 델타 변이 첫 감염자 발생	
2021.7.	국내 델타 변이 우세화(검출률 65.1%)	
2021.8.3.	동 사업 RFP 변경	델타 변이 국내 첫 등장 이후 약 4개월 경과
2021.11.9.	오미크론 변이 발생(보츠와나)	
2021.12.	국내 오미크론 변이 첫 감염자 발생	
2022.1.	국내 오미크론 변이 우세화(검출률 50.3%)	

[그림 2-40] 변경 이후 코로나19 백신 임상지원 제안요청서(RFP)

제안요청서명 (세부사업명)	코로나19 변이대응 백신 개발 (코로나19 변이대응 백신 개발)			보완과제 여부 (보안등급)	일반
공모유형	품목지정(middle-up)			정부납부기술료 납부대상 여부	O
적용대상가점	혁신형 제약기업 가점	혁신도약형 연구개발사업 여부	X	연구데이터 관리계획 제출대상 여부	X
과제명	※ '해당연구'와 관련된 최종목표(과제종료 시). 주요 연구내용 및 방법 등을 포함하여 명확하게 기술				
주요 연구개발 내용	• 연구개발 단계별 : 후보 단계 이상의 연구개발 • 연구목표 : 각 단계별 연구 완료, 비임상 완료, 임상단계 IND 승인, 또는 연구기간 종료 시점에 측정·평가 가능한 마일스톤 달성 • 개발 대상물질 : **코로나19 변이대응 백신(합성항원백신, 핵산백신, 전달체백신 등)** • 기술료 징수여부 : 징수				
▶ 지원목적 • 코로나19 사태 안정 및 세계적 확산 추새인 변이 바이러스 대응을 위한 코로나 19 변이대응 백신 개발 촉진 및 관련 기술경쟁력 제고					

2.4 주요 대외 활동

코로나19 치료제 및 백신 개발을 촉진하고자 본 사업의 지원 내용에 대한 안내뿐 아니라, 치료제와 백신 개발에 필요한 여러 전문적 견해와 국내외 개발 동향을 외부와 지속적으로 소통하면서 코로나19 치료제 · 백신 신약개발 분야 전반에 대한 지원자 역할을 강화해 나갔다.

[표 2-68] RFP 주요 대외 활동 현황

발표 일자	발표 내용
2021.1.29.	[과학기술총연합회, 컨퍼런스] 코로나19 백신개발 동향 발표
2021.2.2.	[국회, 코로나19 특별위원회] 국내 코로나19 백신 개발동향 발표
2021.5.20.	[뉴스1, 글로벌바이오포럼] 국내외 치료제·백신 동향 발표
2021.5.27.	[식약처포럼] 국내 코로나19 백신개발 동향 발표
2021.6.18.	[한국의료법제학회] 코로나19 백신 지적재산권 관련 토론회 발표
2021.6.29.	[이데일리, 글로벌임상개발컨퍼런스] 코로나19 백신 지원정책 발표
2021.8.31.	[백신개발 신속대응 플랫폼 활용 공동 심포지엄] 신변종 감염 신속대응 방안 발표
2021.9.30.	[국제감염병연구협력 국제 심포지엄] 국제협력 방안 발표
2021.9.30.	[서울대 산학협력단, C3BIRD, INID-K와 국제 감염병연구 협력에 대한 4차 MOU 체결
2021.10.21. ~2021.12.31.	[KDDF-서울대 산학협력단] 코로나19 치료제·백신 개발 바이오기업 컨설팅 수행
2022.2.25. ~2023.9.30.	[보건복지부, 감염병 R&D사업단 협의체] 사업단 주요 현안 발표
2022.5.9.~10.	[감염병분야 국제 공동연구 과제(C3BIRD)] 코로나 치료제·백신 개발 강연

코로나19 치료제·백신 국내외 개발 현황 및 고려사항

3장

1절 코로나19 치료제·백신 임상지원사업 과제 임상시험 분석
2절 코로나19 치료제·백신 국내외 개발 시 고려사항
3절 코로나19 백신 국내외 개발 현황
4절 코로나19 치료제 국내외 개발 현황
5절 코로나19 팬데믹에서의 약물재창출
6절 국내외 감염병 기초연구 및 연구시설 현황

1 코로나19 치료제·백신 임상지원사업 과제 임상시험 분석

1. 치료제 임상지원사업 과제 분석

1.1. 코로나19 치료제 국내외 임상시험 동향

코로나19 치료제·백신 신약개발사업단의 '코로나19 치료제 임상지원 사업'에 지원했던 접수 과제 중 실제 임상시험이 개시돼 미국 NIH 임상시험 레지스트리인 ClinicalTrials.gov 혹은 식품의약품안전처가 제공하는 임상시험 정보(http : //nedrug.mfds.go.kr/searchClinic)에서 확인 가능한 42건의 국내 제약·바이오 기업 주도 코로나19 치료제 국내외 임상시험을 분석했다. 또한 코로나19 팬데믹 선언 이후 약 2년이 지난 2023년 2월 23일 기준, ClinicalTrials.gov 사이트에 등재된 코로나19 관련 임상시험 8,744건 중 2020년에서 2022년 사이 개시됐던 코로나19 치료에 관한 중재연구(interventional study)는 1,772건이었다. 이 중에서 평가변수나 임상시험용 의약품과 같은 임상시험 관련 정보가 잘 기재된 1,692건에 대하여 전 세계의 코로나19 치료제 개발 추세를 비교할 목적으로 함께 분석하였다.

본 분석은 사업단 선정 과제의 연구개발계획서에 기술된 내용과 식약처의 임상시험 정보 검색, clinicaltrial.gov와 같은 임상시험 공개 레지스트리를 기반으로 분석되었으므로, 추후 임상시험계획 변경과의 시차 등으로 인하여 실제 임상시험 계획과 차이가 있을 가능성이 있다. 임상시험계획서를 확인할 수 없는 경우에는 개발 임상시험계획서의 전문(全文)이 아닌 전반적인 개발 계획과 임상시험의 시놉시스 내용을 분석했으며, 연구개발계획서가 있다고 해도 임상시험 계획서 요소의 일부가 누락된 경우나 공개된 자료에서도 누락된 경우가 있으므로 내용을 확인할 수 없는 임상프로그램들의 각 요소는 반영되지 못하였다.

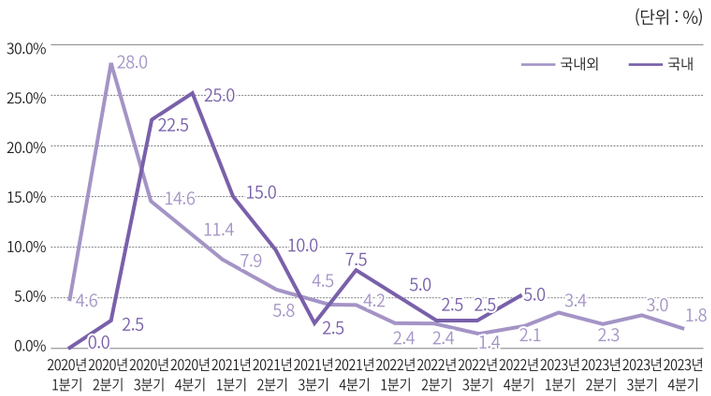
임상시험 개시년도를 기준으로 한 분석에서는, 전 세계 코로나19 치료제 관련 임상시험 중 절반 이상인 1,109건(65.5%)이 2020년에 개시되었다. 특히, 코로나19 확산 초기 6개월인 2020년 1월부터 6월까지 개시된 임상시험은 전체의 617건(36.5%)을 차지했다. 그 이후로는 임상시험 건수가 점차 감소하였으며, 2021년에는 425건(25.1%), 2022년에는 158건(9.3%)으로 나타났다.

1.1. 코로나19 치료제 국내외 임상시험 동향

국내 코로나19 치료제 임상시험의 경우, 2020년에 개시된 임상시험이 전체의 20건(47.6%)에 해당하나, 이 중 코로나19 확산 초기 6개월에 해당하는 2020년 1월부터 6월까지의 코로나19 치료제 임상시험은 단 1건에 불과했다. 이는 국내에서 코로나19 치료제 개발을 위한 임상시험이 상대적으로 지연되었음을 의미한다.

국내 제약·바이오 기업 주도 임상시험의 개시를 살펴보면, 가장 많은 임상시험이 개시된 기간은 2020년의 4분기(9월-12월)로 확인되었다. 그러나 이후로는 임상시험의 개시 건수가 계속해서 감소하였으며 2021년에는 14건, 2022년에는 6건으로 나타났다. 따라서 임상시험 개시일 기준으로 글로벌 코로나19 치료제 임상 개발 대비 약 6개월의 지연을 보였다.

[그림 3-1] 코로나19 치료제 임상시험 개시 분기별 임상시험 건수(1,692건)



자료 : ClinicalTrials.gov, 식품의약품안전처
주) 제공하는 정보인 actual study start date 혹은 estimated study start date 정보를 활용했으며, 정보가 없는 경우 식품의약품안전처가 해당 임상시험계획서를 승인한 날짜를 기준으로 분석.

전 세계에서 등록된 1,692건 치료제 임상시험의 개발대상 물질을 개발사가 표방하는 혹은 성분명 또는 제품명을 바탕으로, 확인 가능한 작용기전에 따라 크게 항바이러스제, 항체치료제, 면역조절제, 세포치료제로 분류하여 분석하였다[2]. 작용기전이 불분명하거나 구분이 어려운 경우 혹은 작용기전 관련 정보가 없는 경우는 '기타'로 분류했다. 총 1,692건의 임상시험 의약품 중 410품목(24.2%)이 항바이러스제로 가장 많았으며, 그다음은 항체치료제(312건, 18.4%), 면역조절제(241건, 13.9%), 세포치료제(116건, 6.1%) 순이었다. 2020년 1월부터 6월까지의 코로나19 확산 초반 6개월 동안, 항바이러스제(28.5%)와 항체치료제(22.0%)가 가장 높은 비율을 차지하였다(그림 3-2).

634건(37.5%)의 임상시험은 '기타' 의약품 대상이었다. 이 중 353건(20.9%)은 의약품별 작용기전 및 특징이 밝혀지지 않았거나 확인이 어려웠으며, 나머지 281건(16.6%)에는 혈액 및 조혈기관, 심혈관계, 호흡기계, 정신질환계와 관련된 의약품이 포함되었다.

코로나19 치료제·백신 신약개발사업단의 '코로나19 치료제 임상지원사업'에 지원한 국내 제약·바이오 기업 주도 임상시험(42건)도 마찬가지로, 항바이러스제 임상시험이 18건(42.9%)으로 가장 많았으며, 그다음은 항체치료제(11건, 26.2%), 면역조절제(8건, 19.0%), 기타(복합제, 4건, 9.5%), 세포치료제(1건, 2.4%) 순으로 나타났다.

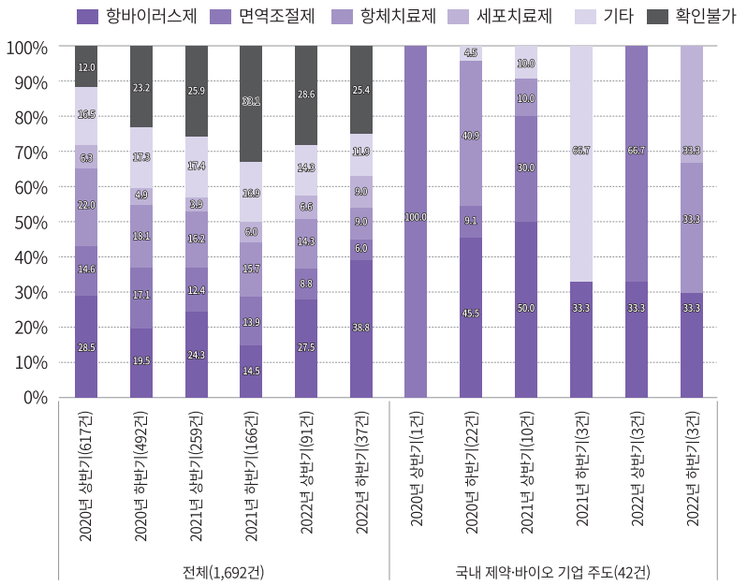
코로나19 확산 초반 1년인 2020년 한 해 동안, 전 세계적으로 다양한 기전을 가진 치료제를 대상으로 한 임상시험이 진행되었던 반면에, 국내 제약·바이오 기업 주도 코로나19 치료제 임상시험에서는 항바이러스제로 분류되는 의약품과 항체치료제 대상 임상시험이 각각 43.5%와 39.1%를 차지했다. 2021년 또한 항바이러스제(46.2%)가 가장 높은 비율을 보였다. 그러나 여기에서 주목할 것은 항바이러스제 임상시험 중 현재 코로나19 치료의 주축을 담당하는 단백질 분해효소 억제제나 중합효소 억제제와 같은 직접 작용 항바이러스제(direct-acting antivirals, DAA)를 위한 임상시험은 부광약품의 레보비르 2상 임상시험 단 한 건이었으며, 레보비르 임상시험은 여러 매체에서 보도된 대로 두 개의 소규모 2상 임상시험에서 일차평가변수를 충족하지 못하여 회사는 개발을 중단하였다.

코로나19 치료제 임상시험 일차평가변수(primary endpoint) 분석에서는, 일차평가변수를 임상적 악화 및 사망 감소, 임상적 개선 증가, 바이러스 음전 또는 감소, 약동학 분석, 내약성 및 기타로 구분해 분석했다. 이 각각의 구분에 속하는 구체적인 평가변수의 예시는 표3-1에서 확인할 수 있다.

2) 의약품별 작용기전 및 특징은 ClinicalTrials.gov에서 확인이 가능한 의약품의 성분명, 제품명 혹은 회사에서 부여한 임상시험용 의약품 개발명을 기준으로 DrugBank(https://go.drugbank.com/)와 각 회사에서 발표한 논문과 보도자료를 참고했다.

1.1. 코로나19 치료제 국내외 임상시험 동향

[그림 3-2] 임상시험 시작 시기별 임상시험용 의약품 분포(전체 1,692건 및 KDDF 접수 과제/ 국내 제약·바이오 기업 주도 42건)



[표 3-1] 일차평가변수 구분별 구체적인 평가변수 예시

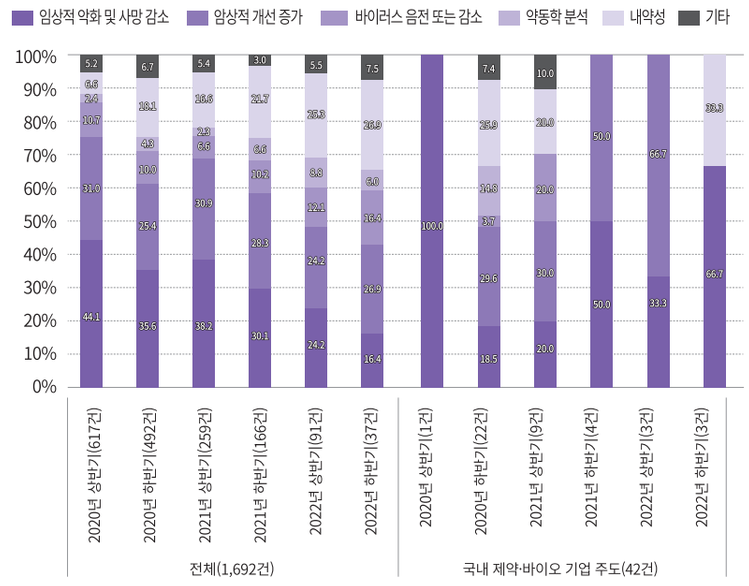
평가변수 구분	구체적인 평가변수 예시
임상적 악화 및 사망 감소	임상적 악화까지의 시간 입원 후 산소치료요법, 기계환기, 또는 ECMO 치료가 필요했던 환자의 분율
임상적 개선 증가	임상적 개선에 도달하기까지의 시간 (Time to Clinical Improvement [TTCI]) 특정 시점까지 임상적 개선에 도달한 환자의 비율 (Proportion of patients with sustained clinical recovery)
바이러스 음전 또는 감소	바이러스 음전 소요기간(time to first negative viral testing), 인후도말에서 측정한 체내 바이러스 부담량
약동학 분석	단회 투여 후 약동학 지표(예 : Cmax. AUCtest) 분석
내약성	이상반응이 발생한 환자의 분율
기타	감염 예방(연구 대상자 중 치료 시작 이후 코로나19에 확진된 대상자 분율)

자료 : ClinicalTrail.gov 데이터 바탕으로 분석

1.1. 코로나19 치료제 국내외 임상시험 동향

전 세계에서 등록된 1,692건의 치료제 임상시험 중, 임상적 악화 및 사망 감소를 일차평가변수로 채택한 임상시험은 629건(37.2%)으로 가장 높은 비율을 보였으며, 임상적 개선 증가를 일차평가변수로 채택한 임상시험은 483건(28.5%)으로 그다음으로 많았다. 임상적 악화 및 사망 감소를 일차평가변수로 채택한 임상시험은 2020년 이후에 점차 감소하는 경향을 보였으며, 특히 분석 대상 임상시험 중 사망 감소만을 일차평가변수로 채택한 임상시험은 2020년에는 131건(11.8%), 2021년에는 32건(7.5%), 2022년에는 6건(3.8%)으로 급격히 감소했다. 이는 코로나19 팬데믹 초기의 우한주에 의한 코로나19 중증 환자 수가 변이종의 출현 및 백신접종 등과 함께 감소되고 있음을 반영한다(그림 3-3).

[그림 3-3] 임상시험 시작시기별 일차평가변수 분포(전체 1,692건 및 KDDF 접수 과제/ 국내 제약·바이오 기업 주도 42건)



1.1. 코로나19 치료제 국내외 임상시험 동향

코로나19 치료 목표는 사망률 감소, 중증도 개선, 재원기간 감소, 증상 완화, 입원율 감소와 같은 분류로 구분할 수 있다(그림 3-4). 초기 코로나19 확산 시기에는 적절한 치료제와 백신이 부재하여 치명률이 높았으며(그림 3-5), 사망률 감소, 중증도 개선, 재원기간 감소가 주요 치료 목표였다. 2020년 12월 이후 코로나19 백신 접종이 시작되고, 코로나19 바이러스의 특성과 치료에 대한 근거와 경험이 쌓이면서 치명률이 낮아지면서, 점차 증상 완화 및 입원률 감소를 치료의 주목표로 하는 경우가 늘어났다[3]. 이러한 코로나19 치료 추세 변화는 코로나19 치료제 임상시험의 일차평가변수에도 영향을 미쳤다고 볼 수 있다.

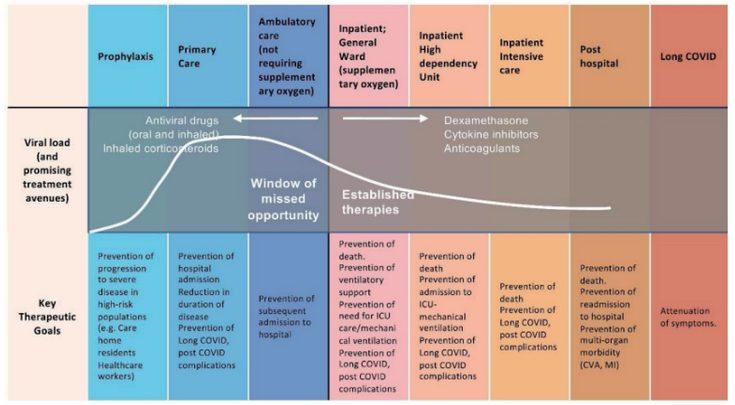
코로나19 치료제·백신 신약개발사업단의 '코로나19 치료제 임상지원 사업'에 지원한 국내 제약·바이오 기업 주도 임상시험(42건)을 대상으로, 공동 일차평가변수(Co-primary endpoint)를 반영한 일차평가변수(48개)를 분석했다. 임상적 개선 증가를 채택한 임상시험이 15건(35.7%)으로 가장 많았으며, 다음으로는 임상적 악화 및 사망 감소(13건, 31.0%), 내약성(10건, 23.8%), 약동학 분석(4건, 9.5%) 바이러스 음전 또는 감소(3건, 7.1%), 기타(3건, 7.1%), 순이었다.

임상시험의 개시 연도를 기준으로 보면, 2020년과 2021년에는 임상적 개선 증가를 일차평가변수로 사용한 임상시험이 각각 34.8%와 38.5%로 가장 많았다. 임상적 개선 증가를 일차평가변수로 사용한 임상시험의 비율은 시간이 지날수록 증가하는 경향을 보였다. 특이한 점은, '임상적 악화 및 사망 감소'를 일차평가변수로 채택한 임상시험의 비율이 전 세계적으로는 지속적으로 감소한 반면, 국내에서는 증가 또는 유지되었던 점이다. 코로나19의 임상시험 동향은 팬데믹 기간 동안 지속적으로 변화했고, 사망률이나 중증 환자의 비율이 후기로 갈수록 감소했던 점을 감안할 때(표 3-2)'임상적 악화 및 사망 감소'를 일차평가변수로 채택하는 임상시험의 경우, 낮은 사건발생률(event rate)로 인한 대상자 수의 기하급수적인 증가와 유효성 입증의 어려움으로 인해 일차평가변수를 충족할 수 없을 가능성을 고려하여 임상시험 설계 시 신중한 검토가 필요했던 사안이다.

3) Robinson, Philip C., et al. "COVID-19 therapeutics: Challenges and directions for the future," Proceedings of the National Academy of Sciences 119.15 (2022): e2119893119.

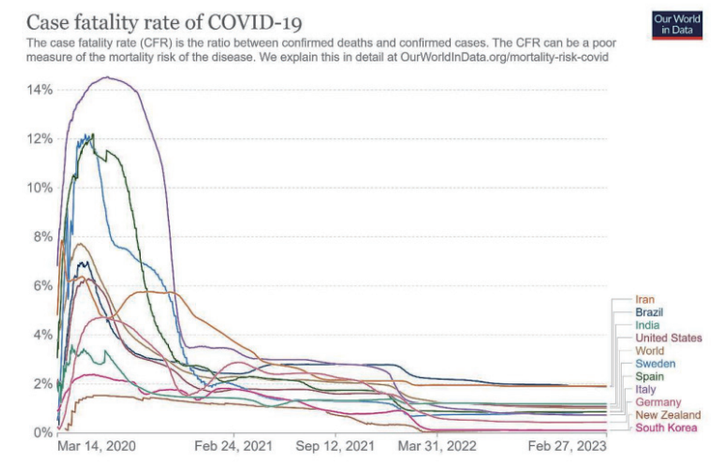
1.1. 코로나19 치료제 국내외 임상시험 동향

[그림 3-4] 코로나19 감염 정도에 따른 치료의 구분 및 목적



출처 : Robinson, Philip C., et al. "COVID-19 therapeutics : Challenges and directions for the future." Proceedings of the National Academyh of Sciences 119.15(2022) : e2119893119.)

[그림 3-5] 코로나19 시기별 코로나19 치명률



출처 : Coronavirus Pandemic(COVID-19), Published onlied at OurWorldIndata.org.)
주) Case fatality rate[CRF] = Number of death from COVID-19/Number of diagnosed cased of COVID-19*10)

1.1. 코로나19 치료제 국내외 임상시험 동향

[표 3-2] 국내 코로나19 시기별 코로나19 치명률

(단위 : 만 명, %)

구분/항목	2020년 1분기	2020년 2분기	2020년 3분기	2020년 4분기	2021년 1분기	2021년 2분기	2021년 3분기	2021년 4분기
코로나19 사망 환자 수	0.3	2.3	3.0	4.9	13.2	17.2	20.3	32.1
코로나19 진단 환자 수	25	102	159	309	759	1198	2100	3975
코로나19 치명률	1.05	2.24	1.86	1.58	1.74	1.44	0.97	0.81
구분/항목	2022년 1분기	2022년 2분기	2022년 3분기	2022년 4분기	2023년 1분기	2023년 2분기		
코로나19 사망 환자 수	76.7	208.2	240.1	276.5	302.8	315.2		
코로나19 진단 환자 수	32533	157768	197897	243941	272384	286227		
코로나19 치명률	0.24	0.13	0.12	0.11	0.11	0.11		

출처 : WHO COVID-19 Dashboard, OurWorldInData.org/coronavirus(https : //ourworldindata.org/grapher/cumulative-deaths-and-cases-covid-19)

[표 3-3] 국내 개발 항바이러스제 및 항바이러스 복합제 목록

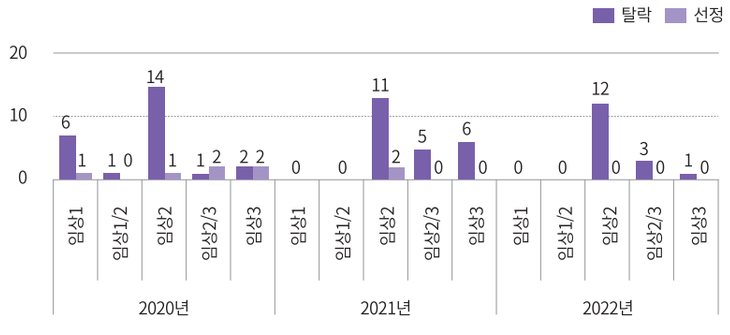
상품명 (성분명)	개발사	개발 유형	과제 선정 여부	임상 시험 단계	대상환자군		임상시험 디자인	일차평가변수	연구 대상자 수
라이넥주 (자하거 가수분해물)	녹십자웰빙	신약 재창출	탈락	2a상 (다국가)	중등증 코로나-19 바이러스(SARS-CoV-2) 감염환자	무작위배정 시점 5일 이내 증상발생	이중눈가림, 무작위배정, 위약대조	임상시험용 의약품 투여 후 11일 시점 임상적 개선 비율	30
뉴젠나파모스타트 정(나파모스타트메실산염)	뉴젠 테라퓨틱스 (전 뉴지랩젠 테라퓨틱스)	신약 재창출	탈락	1상 (국내)	건강한 성인 남성	-	공개, 비무작위 배정	단회 투여 : Cmax, Tmax, AUClast, AUCinf, t1/2, CL/F, Vd/F- 반복 투여 : Cmax, Cmax,ss, Tmax, Tmax,ss, AUClast, AUCinf, AUCτ, AUCτ,ss, Cav,ss, Cmin,ss, t1/2, t1/2,ss, PTF(Peak trough fluctuation), Rac(Accumulation ratio), CLss/F, Vd,ss/F	32
DWJ1248	대웅제약	신약 재창출	선정	3상 (다국가)	만 19세 이상의 성인 (코로나19 바이러스 노출 후 예방)	-	이중눈가림, 무작위배정, 위약대조	임상시험용의약품 투여 후 14일까지 RT-PCR 검사에 의해 코로나19 양성이 확인된 시험대상자의 비율(%)	1012
					중증 코로나19 환자	무작위배정 시점 10일 이내 확진 받은 자	이중눈가림, 무작위배정, 위약대조	29일까지 중증(산소치료요법 또는 사망)인 시험대상자 비율	1022
DW2008S	동화약품	신약 재창출	선정	2상 (국내)	중등증 또는 산소 보충 요법이 최소한으로(minimal) 필요한 코로나바이러스감염증-19 환자	무작위배정 시점 7일 이내 증상발생	이중눈가림, 무작위배정, 위약대조	임상시험용 의약품 투여 후 28일까지 임상적 실패(대상자의 사망, 기계 호흡 처치, 중환자실 이송, 중증 폐렴 또는 급성 호흡곤란증후군, 고농도의 보조산소치료가 필요한 경우) 대상자 비율	100
레보비르캡슐 30mg (클레부딘)	부광약품	신약 재창출	탈락	2상 (국내)	경증 및 중등증 코로나바이러스감염증-19	무작위배정 시점 7일 이내 증상발생	이중눈가림, 무작위배정, 위약대조	각 군에서 세포배양 검사를 통해 SARS-CoV-2의 Baseline 대비 제 4일에서의 바이러스 감소량을 확인	80
피라맥스정 (피로나리딘 인산염-알테수네이트)	신풍제약	신약 재창출	탈락	3상 (다국가)	경증 또는 중등증 코로나바이러스 감염증-19	무작위배정 시점 5일 이내 증상발생	이중눈가림, 무작위배정, 위약대조	제29일까지 코로나19 감염으로 인하여 입원을 요하거나 또는 사망한 시험대상자의 비율	1420
APRG64 (선학초, 오배자)	에이피알지	천연물 신약	탈락	2a상 (국내)	경증 또는 중등증 코로나바이러스 감염증-19	무작위배정 시점 5일 이내 증상발생	이중눈가림, 무작위배정, 위약대조	임상시험용의약품 투여 후 코로나바이러스 감염증 증상이 개선되어 48시간 이상 유지되는데 소요된 기간(Day)	90
ES16001	제넨셀	신약 재창출	탈락	2/3상 (국내)	코로나바이러스 (코로나19) 환자	무작위배정 시점 4일 이내 증상발생	이중눈가림, 무작위배정, 위약대조	투약 후 29일까지의 SARS-CoV-2 감염 악화로 인하여 산소치료요법, 기계환기를 요하거나 사망한 시험 대상자 비율	1130
CKD314 (나파모스타트메실산염)	종근당	신약 재창출	탈락	3상 (다국가)	코로나19 폐렴	무작위배정 시점 3일 이내 확진 받은 자	이중눈가림, 무작위배정, 위약대조	회복일까지 걸린 시간 회복일은 범주 ①, ② 또는 ③의 기준을 만족한 첫 번째 날로 정의됨. ① 일반 활동 재개가 가능한 상태로 입원하지 않은 경우 ② 일반 활동을 재개할 수 없지만 입원하지 않은 경우 ③ 보충 산소가 필요하지 않은 입원 중인 경우 - 더 이상 지속적인 의료 치료가 필요하지 않음	586
카모스타트	씨지인 바이츠 (전 크리스탈 지노믹스 (주))	신약 재창출	탈락	2상 (다국가)	코로나19바이러스(SARS-CoV-2) 감염이 확진된 코로나19 환자	무작위배정 시점 2일 이내 증상발생	이중눈가림, 무작위배정, 위약대조	투약 후 14일까지 시험군과 대조군의 vIral load를 측정하여 투약 후 14일째의 바이러스 음성을 보이는 환자의 비율	100
CP-COV03	현대바이오 사이언스	신약 재창출	탈락	2상 (국내)	경증 및 중등증 코로나바이러스 감염증-19	무작위배정 시점 5일 이내 증상발생	이중눈가림, 무작위배정, 위약대조	Day 14까지 코로나바이러스감염증-19 감염 증상이 개선되어 48 시간 이상 유지되는데 소요된 기간(일)	300

1.2. 치료제 임상지원사업 접수·선정 과제의 임상시험 디자인 분석

국가신약개발재단은 2020년부터 2023년까지 3년 반 동안 '코로나19 치료제·백신 신약개발사업'을 통하여 코로나19 치료제의 비임상 및 임상 연구를 지원했다.'코로나19 치료제 임상지원사업'에서는 2020년 3차례, 2021년 5차례, 2022년 4차례의 과제공모를 통하여 총 12차례에 걸쳐 총 70건의 과제가 접수됐다. 2023년은 신규 과제를 위한 공모가 없었다. 70건 중 7건의 과제가 1상 임상시험 과제로, 40건의 과제가 2상 임상시험 과제로 지원하였고, 1/2상 혹은 2/3상과 같은 심리스 임상시험(Seamless Design)으로 계획된 경우가 12건이었다(그림 3-6). 분석 대상인 치료제의 임상개발 과제 70건 중 8건이 선정되었고, 62건은 탈락하였다. 선정된 8건의 과제 중 1건은 선정 이후 협약을 포기하여 실제적인 지원은 이루어지지 않았다. 따라서 선정 지원률은 전체 70건 중 7건(10%)이었다.(선정 성공요인과 실패요인은 2장의 2절 6.3을 참조)

코로나19 치료제·백신 신약개발사업단의 '코로나19 치료제 임상지원 사업' 중 2020년 7월과 10월에 각각 공모된 1차와 2차의 경우는 임상시험계획(Investigational New Drug Application, IND)의 승인을 받았거나 IND 접수를 완료해 승인이 예정된 과제만을 대상으로 하였으나, 2020년 3차부터는 IND 승인을 받은 과제에 한해 지원이 가능하도록 지원 자격을 변경하였다. 연도별로는 2020년 30건, 2021년 24건, 2022년 16건이 접수되었으며, 시간 경과에 따라 접수 건수가 감소하는 경향이 나타났다. 선정 건수를 보면, 이 중 2020년 접수된 과제에서 6건, 2021년 접수 과제에서 2건이 각각 선정됐으며, 2022년에는 선정된 과제가 없었다. 이는 무엇보다 접수된 과제의 기술 및 수행계획의 우수성 차이에 기인하겠지만, 팬데믹 상황 변화 관련 임상시험계획의 부적절성, 팬데믹 초기의 치료제 개발지원의 긴급성 변화와도 관련이 없지 않다고 하겠다.

[그림 3-6] 코로나19 치료제 임상지원사업 연도별 접수 과제 건수



'코로나19 치료제 임상시험 지원 사업'에 접수된 70건의 과제 중, 동일 물질, 동일 임상단계로 재접수된 과제를 제외한 39건의 접수 과제(과제번호 기준)를 분석하였다. 연구개발계획서[4] 하나에 여러 임상시험 단계나 파트가 포함되었고, 해당 정보가 연구개발계획서상에서 구분 가능한 경우 개별 임상시험 건으로 분석했다. 다만, 동일 개발사가 이전 접수 차수에서 제출한 연구개발계획서를 수정하여 다른 차수에 다시 제출하면서 같은 내용의 임상시험을 중복으로 포함한 경우에는 하나의 건으로 간주하여 분석하였다. 이로써 구분 가능한 임상시험은 총 48건이었으며, 이 중 선정된 8건의 과제에 포함된 임상시험[5]은 총 15건이었다. 분석에 사용된 임상시험의 개요는 선정 여부에 따라 표 3-4와 표 3-5에 요약했으며, 선정된 과제에 포함된 15건의 임상시험에 대한 개별 정보는 표-3-5에 요약했다. 임상시험용 의약품, 임상시험 단계, 연구대상자군, 임상시험 디자인과 수행, 평가변수, 통계학적 고려사항에 대한 상세 내용은 아래에 기재하였다.

[표 3-4] 코로나19 치료제 임상지원사업 접수 임상시험 정보 요약(1) - 기본

	선정 (N=15)	탈락 (N=33)	Overall (N=48)
접수연도			
2020년	13(86.7%)	14(42.4%)	27(56.3%)
2021년	2(13.3%)	12(36.4%)	14(29.2%)
2022년	0(0%)	7(21.2%)	7(14.6%)
임상시험용의약품 분류			
합성	8(53.3%)	21(63.6%)	29(60.4%)
바이오	6(40.0%)	10(30.3%)	16(33.3%)
천연물	1(6.7%)	2(6.1%)	3(6.3%)
임상시험용의약품 세부분류			
합성	8(53.3%)	21(63.6%)	29(60.4%)
세포	0(0%)	2(6.1%)	2(4.2%)
항체	5(33.3%)	5(15.2%)	10(20.8%)
단백질	1(6.7%)	1(3.0%)	2(4.2%)

4) 코로나19 치료제·백신 신약개발사업단의 '코로나19 치료제 임상지원사업'에 접수된 연구개발계획서에는 한 개발사가 같은 의약품의 임상개발 계획 전반을 포함한 경우가 많았다. 즉, 한 의약품으로 임상단계, 연구대상자군, 수행 지역이 다른 여러 건의 임상시험계획을 포함했다. 따라서 본 보고서에서는 개별 임상시험계획서와 여러 건의 임상시험계획을 포함한 연구개발계획서를 구분하기 위해 각 접수 회차에 접수한 계획서를 원래 양식 명칭대로 '연구개발계획서'라고 표현했다.

5) 코로나19 치료제·백신 신약개발사업단이 연구비 지원 대상을 개별 임상시험 단위로 선정한 것은 아니지만 이하에는 선정된 과제 8 건에 포함돼 본 보고서의 분석 대상이 된 임상시험을 간단히 '선정된 임상시험'이라고 표현했다.

1.2. 치료제 임상지원사업 접수·선정 과제의 임상시험 디자인 분석

	선정 (N=15)	탈락 (N=33)	Overall (N=48)
펩타이드	0(0%)	2(6.1%)	2(4.2%)
천연물유래	1(6.7%)	2(6.1%)	3(6.3%)
임상시험용의약품 기전			
항바이러스제	8(53.3%)	14(42.4%)	22(45.8%)
면역조절제	1(6.7%)	8(24.2%)	9(18.8%)
항체치료제*	6(40.0%)	5(15.2%)	11(22.9%)
세포치료제	0(0%)	2(6.1%)	2(4.2%)
복합제	0(0%)	4(12.1%)	4(8.3%)
임상시험 단계			
1상	6(40.0%)	5(15.2%)	11(22.9%)
1/2상	0(0%)	1(3.0%)	1(2.1%)
2상	4(26.7%)	21(63.6%)	25(52.1%)
2/3상	2(13.3%)	1(3.0%)	3(6.3%)
3상	3(20.0%)	5(15.2%)	8(16.7%)
개발유형			
혁신신약	6(40.0%)	4(12.1%)	10(20.8%)
약물재지향	2(13.3%)	13(39.4%)	15(31.3%)
약물재지정	7(46.7%)	16(48.5%)	23(47.9%)

* 혈장치료제 1건 포함

[표 3-5] 코로나19 치료제 임상지원사업 접수 임상시험 정보 요약(2) - 임상시험 디자인

	선정 (N=15)	탈락 (N=33)	Overall (N=48)
연구대상자			
건강자원자	5(33.3%)	2(6.1%)	7(14.6%)
미감염자(예방적치료)	1(6.7%)	1(3.0%)	2(4.2%)
경증환자	1(6.7%)	1(3.0%)	2(4.2%)
경증~중증 환자	3(20.0%)	7(21.2%)	10(20.8%)
중증환자	3(20.0%)	5(15.2%)	8(16.7%)
중증~위중증 환자	0(0%)	8(24.2%)	8(16.7%)
위중증 환자	2(13.3%)	4(12.1%)	6(12.5%)
환자군 명시하지 않음	0(0%)	5(15.2%)	5(10.4%)
대조군 여부			
대조군 있음	13(86.7%)	29(87.9%)	42(87.5%)
대조군 없음(단일군)	2(13.3%)	3(9.1%)	5(10.4%)
명시하지 않음	0(0%)	1(3.0%)	1(2.1%)
눈가림 여부			
공개(open-label)	4(26.7%)	3(9.1%)	7(14.6%)
단일 눈가림(single-blind)	0(0%)	1(3.0%)	1(2.1%)
이중 눈가림(double-blind)	10(66.7%)	28(84.8%)	38(79.2%)
해당사항 없음	1(6.7%)	0(0%)	1(2.1%)
명시하지 않음	0(0%)	1(3.0%)	1(2.1%)
수행기관 및 국가수 구분			
단일기관	3(20.0%)	2(6.1%)	5(10.4%)
국내 다기관	5(33.3%)	17(51.5%)	22(45.8%)
다국가 다기관	5(33.3%)	13(39.4%)	18(37.5%)
미정 또는 명시하지 않음	2(13.3%)	1(3.0%)	3(6.3%)
군당 연구대상자 수			
50명 이하	7(46.7%)	20(60.6%)	27(56.3%)
51~250명	2(13.3%)	5(15.2%)	7(14.6%)
251~500명	3(20.0%)	2(6.1%)	5(10.4%)
501~1,000명	3(20.0%)	3(9.1%)	6(12.5%)
명시하지 않음	0(0%)	3(9.1%)	3(6.3%)

[표 3-6] 코로나19 치료제 임상지원사업 선정 과제 임상시험 요약

접수연도/차수	개발기관	임상시험용의약품				임상시험 설계				
		의약품명	분류	기전	개발유형	임상단계	대상환자군	임상시험 디자인	실시기관	연구대상자 수
2020년 1차	㈜대웅제약	DWRX2003	합성	항바이러스제	Re-purposing	1상	건강자원자	무작위배정, 이중맹검	단일기관	32
						1상	건강자원자	무작위배정, 이중맹검	단일기관	40
						1상	건강자원자	무작위배정, 이중맹검	단일기관	32
						1상	건강자원자	무작위배정, 이중맹검	미정 †	24
2020년 1차	㈜셀트리온	CT-P59	항체	항체치료제	혁신신약	1상	건강자원자	무작위배정, 이중맹검	국내 다기관	32
						1상	외래·경증환자	무작위배정, 이중맹검	다국가 다기관	18
						3상	입원·중증환자	무작위배정, 이중맹검	다국가 다기관	700
2020년 1차	㈜녹십자	GC5131	단백질	항체치료제	혁신신약	2상	입원·중증환자	무작위배정, 공개	국내 다기관	240
2020년 2차	㈜셀트리온	CT-P59	항체	항체치료제	혁신신약	3상	미감염자 (예방적치료)	무작위배정, 이중맹검	다국가 다기관	1,000
2020년 3차	㈜셀트리온	CT-P59	항체	항체치료제	혁신신약	3상	외래·경증환자 또는 입원·중증환자	무작위배정, 이중맹검	미정 †	720
2020년 3차	㈜대웅제약	Camostat	합성	항바이러스제	Re-purposing	2상	외래·경증환자 또는 입원·중증환자	무작위배정, 이중맹검	국내 다기관	180
						2/3상	외래·경증환자 또는 입원·중증환자	무작위배정, 이중맹검	다국가 다기관	1338
						2/3상	ICU입원·위중증환자	무작위배정, 이중맹검	국내 다기관	1022
2021년 5차	동화약품㈜	DW2008S	천연물유래	항바이러스제	Re-direction	2상	입원·중증환자	무작위배정, 이중맹검	국내 다기관	100
2021년 5차	㈜샤페론	taurodeoxycholic acid (HY209)	합성	면역조절제	Re-direction	2상*	ICU입원·위중증환자	무작위배정, 이중맹검	다국가 다기관	168

* 과제명을 2b/3상으로 표기했고 과제개발계획서에 두 단계의 연구계획을 언급했으나 2b상 연구계획을 중점적으로 기술했고 2b상 수행에 대한 지원을 요청하여 2b상 내용을 기준으로 분석함. 단 2b상과 3상은 연구 디자인 동일하고 치료군수와 환자 수만 상이함
† 접수 당시 과제개발계획서에 기술된 내용을 기준으로 요약함

1.2. 치료제 임상지원사업 접수·선정 과제의 임상시험 디자인 분석

시기별 분석은 과제 접수일 기준이 아닌 임상시험 개시일을 기준으로 하였다. 코로나19 치료제·백신 신약개발사업단의 코로나19 치료제 연구비 지원 사업은 여러 차수에 걸쳐 지원 대상 임상시험을 접수했기 때문에, 하나의 임상시험이 최초 접수 차수에서 연구비 지원 대상에 선정되지 못한 경우 동일한 개발사가 유사한 내용의 임상시험으로 2회 이상 지원한 경우가 여러 건 있었다. 따라서 중복을 방지하고 실제 개시 시점과 가까운 시기를 고려하여 임상시험 개시일을 수집하고 분석하였다. 각 임상시험의 개시일은 ClinicalTrial.gov와 같은 임상시험 공개 레지스트리에 등록된 '실제 연구 개시일(Actual study Start Date)'을 우선적으로 수집하였으며, 정보를 찾을 수 없는 경우에는 식약처의 임상시험계획 승인일을 실제 연구 개시일로 대체하였다. 이 결과 총 48건의 분석 대상 임상시험 중 6건은 개시일을 확인할 수 없었으므로, 시기별 분석은 임상시험 개시일을 확인할 수 있었던 42건을 분석 대상으로 하였다.

1.3. 치료제 임상지원사업 접수 과제 개발대상물질 분석

코로나19 치료제·백신 신약개발사업단의 '코로나19 치료제 임상지원사업'에 접수된 임상시험에서 사용된 의약품은 총 26개로 나타났다. 임상시험별로 분석한 결과, 총 48건 중 합성 의약품 임상시험이 29건(60.4%)으로 가장 많았으며, 바이오 의약품을 사용한 임상시험이 16건(33.3%), 천연물 유래 의약품을 사용한 임상시험이 3건(6.3%)으로 나타났다. 바이오 의약품 임상시험을 더 상세히 분류하면, 항체 의약품 임상시험이 10건(20.8%)으로 가장 많았으며, 펩타이드, 단백질, 세포치료제가 각각 2건(4.2%)으로 포함되었다(표 3-4).

코로나19 치료제·백신 신약개발사업단의 '코로나19 치료제 임상지원사업'에 접수된 과제에서 전체 임상개발 대상물질의 기전별로는 항바이러스제가 22건(45.8%)으로 가장 많았으며, 항체치료제가 11건(22.9%)으로 그 뒤를 이었다. 면역조절제와 세포치료제는 각각 9건(18.8%)과 2건(4.2%)으로 나타났으며, 복합제 임상시험은 4건(8.3%)으로 나타났다. 복합제 임상시험 중 3건은 면역조절제와 증상개선제의 복합제, 1건은 항바이러스제와 증상개선제의 복합제 임상시험이었다. 바이러스 팬데믹에서 치료제 중 바이러스 증식을 억제해 전파 확대 방지와 중증도 감소에 가장 중요한 역할을 하는 항바이러스제 국내 개발 동향에서 특기할 만한 사항은 항바이러스제 임상시험 22건 중 1건을 제외하고는 모두 신약재창출(약물 재지정 또는 약물 재지향[6]) 방식으로 개발되었다는 것이다. 항체치료제 임상시험 11건 중 7건(64%)이 혁신신약 방식으로 개발되었으며 약물

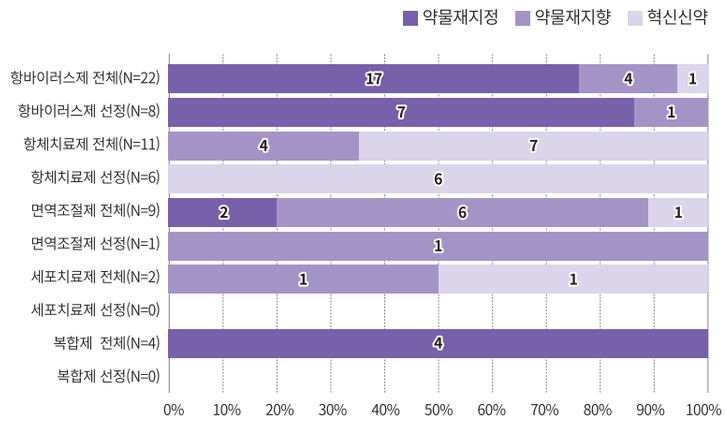
6) 이미 다른 적응증에 상용화된 약물 혹은 허가되지는 않았으나 다른 적응증에 임상시험 데이터가 존재하는 약물을 개발하는 것을 통칭하여 약물재창출(drug repositioning)이라 일컫는다. 단, 코로나19 치료제·백신 신약개발사업단에서는 이미 다른 적응증에 상용화된 약물을 새로운 적응증으로 개발하는 경우를 drug re-purposing, 상용화되지는 않았으나 임상시험 데이터가 존재하는 약물을 새로운 적응증으로 개발하는 경우를 drug re-direction으로 세분화했다. 따라서 본 백서에서도 신약재창출을 약물 재지정(drug re-purposing)과 약물 재지향(drug re-direction)으로 구분하여 분석했다.(출처: 지동현. 신약재창출의 코로나19 치료제의 성공을 기원하며. 국가신약개발재단. http://kddf.org/public/ko/board/research/view?bc_no=27&page=1. 접속일: 2023.2.13.)

1.3. 치료제 임상지원사업 접수 과제 개발대상물질 분석

재지향이 4건이었다. 선정된 임상시험용 의약품의 기전별로는 항바이러스제가 8건(53.3%), 항체치료제가 6건(40.0%), 면역조절제가 1건(6.7%)이었다(그림3-7). 그러나 앞에서 기술한 대로 항바이러스제 임상시험 중 단백질 분해효소 억제제나 중합효소 억제제와 같은 바이러스 복제 과정을 억제하는 바이러스 직접 작용기전을 가진 항바이러스제(DAA)에 대한 임상시험은 단 한 건도 없었다.

혁신신약 임상시험 전체 10건 중 항체치료제가 70%(7건)로 가장 많은 것으로 나타났으며, 이것은 ㈜셀트리온이 CT-P59(regdanvimab, 이후 상품명 렉키로나주)로 여러 임상시험을 계획하였기 때문이다. ㈜셀트리온은 임상시험 단계와 연구대상자군이 다른 임상시험 5건을 포함하는 CT-P59의 개발계획을 3회에 걸쳐 제출했는데 모두 코로나19 치료제 임상지원사업의 지원과제로 선정됐다.

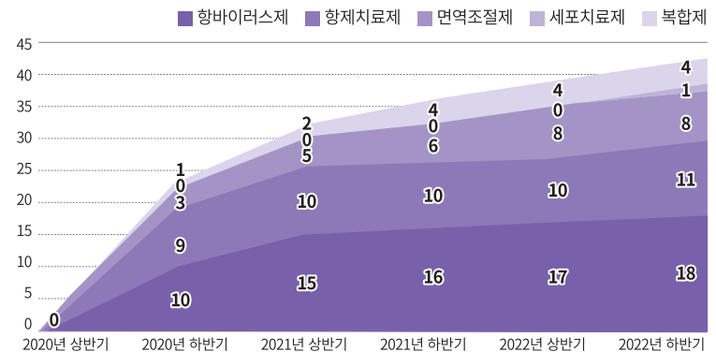
[그림 3-7] 임상개발 대상물질 기전별 개발 유형 분포



임상시험 개시일을 확인할 수 있었던 42건의 임상시험을 6개월 단위로 분석한 결과, 2020년 5월에 국내에서 처음으로 코로나19 치료제 임상시험이 개시되었으며, 2020년 하반기(7월-12월)에는 가장 많은 22건의 임상시험이 개시되었다. 이 기간 동안 개시된 임상시험 중 항바이러스제와 항체치료제의 임상시험 비중이 각각 10건(45.5%), 9건(40.9%)을 차지했다. 2021년 이후에는 항바이러스제를 중심으로 새로운 임상시험이 개시되었다(그림 3-8). 2022년 하반기까지 누적 건수를 살펴보면, 항바이러스제가 18건(42.9%)으로 가장 많았으며, 항체치료제가 11건(26.2%), 면역조절제가 8건(19.0%)으로 그 뒤를 이었다.

1.3. 치료제 임상지원사업 접수 과제 개발대상물질 분석

[그림 3-8] 기전별 임상시험용 의약품 누적 분포
(임상시험 건수 기준, 코로나19 치료제 임상지원사업 접수 과제 중 42건 분석)

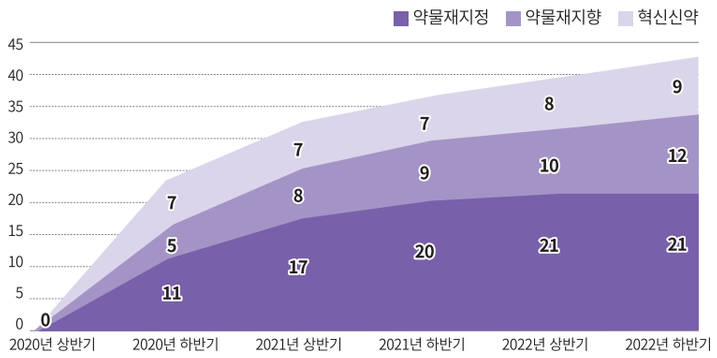


앞서 살펴본 것처럼 2020년부터 2022년 사이에, 국내외에서 진행된 코로나19 치료제 임상시험 전체에서도 역시 항바이러스제 임상시험이 24.2%로 가장 높은 비중을 차지하였으며, 그다음이 항체치료제(18.4%), 면역조절제(13.9%), 세포치료제(6.1%) 순으로 분포되었으며 국내 개발 코로나19 치료제 임상시험의약품 작용기전의 순서는 이와 동일했다. 다만 전 세계적으로 진행된 임상시험은 기전별 임상시험 빈도의 차이가 크지 않고 항바이러스제, 항체치료제, 면역조절제, 세포치료제로 분류되지 않는 기타 약물의 임상시험이 11.9%인데 반해, 코로나19 치료제·백신 신약개발사업단에 접수된 임상시험은 항바이러스제와 항체치료제가 차지하는 비중이 매우 컸고(68.7%), 분류되지 않는 기타 물질은 없어 약물 작용기전의 다양성은 다소 낮았다. 다만, 2020년 하반기와 2021년 상반기를 제외하고 2021년 하반기부터는 새로 개시된 임상시험이 1-4건으로 매우 적었기 때문에, 시기별로 임상시험용 의약품 분포의 변화를 명확하게 관찰하기는 어려웠다.

시기별 추세에서 또 하나 주목할 사실은 2020년 5월 이후 전 기간에 걸쳐 개발 유형 중 약물재지정(drug repositioning)이 가장 두드러지게 나타났음을 확인할 수 있다. 임상시험 시작일을 확인할 수 있었던 분석 대상 42건의 임상시험 중 78.6%에 해당하는 33건이 신약재창출을 통한 개발이었는데, 이 중에서도 약물재지정이 21건으로 전체의 50%를 차지하였다. 국내에서는 2020년 하반기에 4개의 혁신 신약에 대한 코로나19 치료제 임상시험 7건이 개시된 이후 한동안 혁신 신약 대상 임상시험이 없다가 2022년에 2개의 혁신 신약 임상시험이 추가되었다. 즉 조사 대상이 된 2020년부터 2022년까지 3년 동안 임상시험 단계의 코로나19 치료제는 주로 신약재창출 의약품인 것을 알 수 있다(그림 3-9).

1.3. 치료제 임상지원사업 접수 과제 개발대상물질 분석

[그림 3-9] 치료제 임상시험용 의약품의 개발유형에 따른 시기별 임상시험 누적 분포



선정된 임상시험 분석에서 항바이러스제 임상시험이 가장 높은 비율인 8건(53.3%)을 차지했다(표 3-4). ㈜대웅제약의 DWRX2003 4건, 카모스타트 3건, 동화약품㈜의 DW2008S 1건이었다. 그다음으로 항체치료제 임상시험이 6건(40.0%)으로 나타났다. 또한 면역조절제 임상시험이 1건(6.7%) 있었고, 이는 ㈜샤페론의 누세핀(a bile acid, taurodeoxycholic acid) 임상시험이었다. 이 중 카모스타트는 만성췌장염 및 위 절제 수술 후 역류성 식도염 치료제로 상용화된 약물을 코로나19 치료제로 약물재지정한 사례였으며, DW2008S와 누세핀은 각각 천식치료제와 패혈증 치료제로 개발 중이던 물질을 약물 재지향한 사례였다.

1.4 치료제 임상지원사업 접수 과제의 임상시험 단계 분석

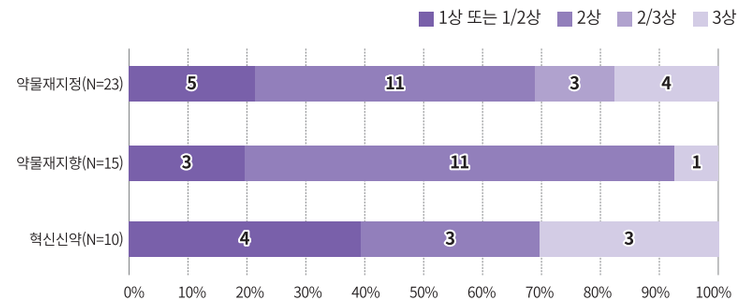
총 48건의 임상시험 중 가장 많은 임상시험 단계는 2상으로, 총 25건(52.1%)이었다. 1상은 11건(22.9%), 1/2 상이 1건(2.1%)이었다. 또한, 1상 임상시험 중 7건은 건강인을 대상으로 하는 초기 단계의 임상시험이었다(표7). 후기 임상시험인 2/3상과 3상은 각각 3건(6.3%)과 8건(16.7%)으로, 전체의 23.0%에 해당하며 초기 단계 위주로 임상시험이 진행되었다.(1/2 상은 단 1건이라 이후부터는 1상과 묶어서 분석하였다.)

2상 임상시험이 가장 많았던 이유는 신약재창출로 개발한 의약품의 임상시험이 많았기 때문으로 분석된다. 분석된 임상시험 48건 중 38건(89.2%)이 신약재창출(약물재지정 또는 약물재지향) 약물이었다. 이들 약물은 코로나19 치료제로 개발하고자 하는 용량과 투여 방법이 이미 시행된 1상 임상시험과 동일하거나 혹은 허가된 약물과 동일하다면 1상 임상시험을 필요로 하지 않으므로, 2상부터 코로나19 치료제 개발이 시작되기 때문이다.

1.4 치료제 임상지원사업 접수 과제의 임상시험 단계 분석

실제로 임상시험의 개발유형별 임상단계 분석 결과, 약물 재지정이나 약물 재지향의 경우 2상 임상시험 분율이 각각 47.8%(23건 중 11건)와 73.3%(15건 중 11건)이었다. 이들 약물의 1상 또는 1/2상 임상시험의 분율은 약물재지정 임상시험이 21.7%(23건 중 5건), 약물재지향 임상시험이 20.0%(15건 중 3건)로 나타났다(그림 3-10). 반면, 혁신 신약 임상시험 10건 중에는 1상이 가장 많은 4건(40%)을 차지했지만, 대체적으로 1상부터 3상까지 골고루 분포하였다.

[그림 3-10] 개발 유형별 임상시험 단계 분포

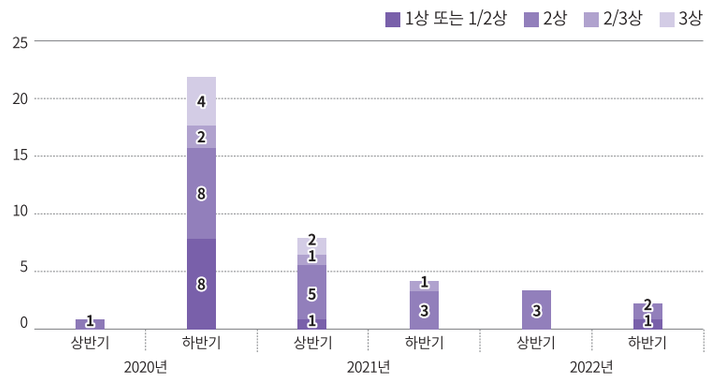


2021년 상반기까지 누적 개시된 임상시험 32건 중 9건(24.5%)이 1상 또는 1/2상 임상시험이었다. 그러나 그 이후 2022년 말까지 추가된 1상 또는 1/2상 임상시험은 단 한 건(2022년) 이었다(그림 3-11). 비용이 많이 들고 시간이 오래 걸리는 후기 임상시험인 2/3상 또는 3상 임상시험은 2020년 하반기(6건)와 2021년 상반기(3건)에 대부분 개시되었으며, 그 이후에는 새로 개시된 2/3상 또는 3상 임상시험은 1건에 불과하였다.

이는 비교적 이르게 코로나19 치료제 1상 혹은 2상 임상시험을 시작한 회사들의 임상과제가 후기 임상시험으로 진입하는 것이 실패하였거나, 개발이 중단되었거나, 혹은 크게 지연되었음을 시사한다. 이들의 원인으로는 예상치 못한 팬데믹으로 짧은 기간 안에 계획되고 개발사 대부분이 임상개발 경험뿐 아니라 경험 있는 인력과 자금력이 매우 취약한 상태에서 임상개발을 계획하고 수행하고 있는 상황과 더불어 앞의 2장에서 서술된 실패 원인들이 함께 작용한 것으로 생각된다.

1.4 치료제 임상지원사업 접수 과제의 임상시험 단계 분석

[그림 3-11] 연도별 임상시험 단계 분포



1.5 치료제 임상지원사업 접수 과제 임상시험 디자인 분석

코로나19 치료제 임상시험에서 연구대상자군은 일반적으로 코로나19의 중증도에 따라 다음과 같이 네 가지 범주로 분류할 수 있다[7)8)]. ①예방적 치료를 위한 미감염자(Prophylaxis/prevention), ②무증상 또는 경증 환자(Asymptomatic or mild disease), ③입원 치료가 필요하지만 중환자실 수준의 치료가 필요하지는 않은 중등증인 환자(Hospitalized or moderately ill), ④보조적 산소치료, 침습적/비침습적 기계환기, 또는 체외막산소화장치(Extra-Corporeal Membrane Oxygenation, ECMO)와 같은 중환자실 수준의 치료가 필요한 위중증 환자이다. 또한, FDA와 WHO도 코로나19 치료제 임상시험의 선정 · 제외 기준 또는 평가변수로 활용하기 위해 유사한 중증도 분류를 제시하였다. 예를 들어, FDA는 코로나19 환자를 무증상 감염(SARS-CoV-2 infection without symptoms), 경증(Mild COVID-19), 중등증(Moderate COVID-19), 중증(Severe COVID-19), 위중증(Critical COVID-19)으로 구분하였다[9)]. 또한, WHO는 임상적 개선 정도를 측정하는 도구로 0에서 8까지 순위척도(Ordinal Scale)를 제시했으며, 숫자가 증가할수록 중증도가 높음을 나타냈다[10)]. 이 9단계는 다시 무감염(Uninfected), 보행가능한 수준(Ambulatory), 경증 입원 수준(Hospitalized Mild Disease), 중증 입원 수준(Hospitalized Severe Disease), 사망(Dead)의 5단계로 범주화된다(표 3-7).

7) Bugin, K. & Woodcock, J. (2021). Trends in COVID-19 therapeutic clinical trials. Nature Reviews Drug Discovery, 20(4), 254-255.

8) LaVange, L., Adam, S. J., Currier, J. S., Higgs, E. S., Reineck, L. A., Hughes, M. E. & Read, S.W. (2021). Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines (ACTIV): designing master protocols for evaluation of candidate COVID-19 therapeutics. Annals of Internal Medicine, 174(9), 1293-1300.

9) U.S. Food and Drug Administration. (2021). COVID-19: Developing Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention Guidance for Industry.

10) World Health Organization. (2020). WHO R&D Blueprint novel Coronavirus COVID-19 Therapeutic Trial Synopsis.

[표 3-7] FDA, WHO, 및 본 분석의 코로나19 중증도 분류

FDA	WHO 코로나19 순위 척도(Ordinal scale)			본 연구대상자 분석을 위한 범주
· 해당사항 없음	무감염 (Uninfected)	0	임상적 또는 바이러스 상 감염의 증거가 없음 (Noclinicalorvirologicalevidenceofinfection)	미감염자 (예방적 치료)
· 무증상 감염자 (SARS-CoV-2 infection without symptoms) · 경증 (MildCOVID-19)	보행가능한 수준 (Ambulatory)	1	활동에 제약이 없음 (Nolimitationofactivities)	외래·경증환자
		2	활동에 제약이 있음 (Limitationofactivities)	
· 중등증 (Moderate COVID-19)	경증 입원 수준 (Hospitalized MildDisease)	3	입원했으나 산소치료는 하지 않음 (Hospitalized,nooxygentherapy)	입원·중증환자
· 중증 (Severe COVID-19)		4	마스크나 비강 삽입관을 통한 산소치료를 함 (Oxygenbymaskornasalprongs)	
		5	비침습적 환기 또는 고유량 산소치료 (Non-invasiveventilationorhigh-flowoxygen)	
· 위중증 (Critical COVID-19)	중증 입원 수준 (Hospitalized SevereDisease)	6	기관내 삽관과 기계 환기 (Intubationandmechanicalventilation)	ICU 입원· 위중증 환자
		7	기계 환기 + 추가적 기관 보조 장치 - 승압제, 신대체요법, 체외막 산소화장치 (Ventilation + additionalorgansupport-pressors,RRT,ECMO)	
· 해당사항 없음	사망(Dead)	8	사망(Death)	해당사항 없음

본 분석에서는 앞서 언급한 FDA와 WHO의 연구대상자군 분류 기준을 참고하여, 코로나19 치료제·백신 신약개발사업단에 접수된 임상시험의 연구대상자군을 건강자원자, 미감염자(예방적 치료), 외래·경증 환자, 입원·중증 환자, 중환자실(Intencise Care Unit, ICU[11)] 입원·위중증 환자로 분류하여 분석했다. WHO의 순위척도나 FDA와 같거나 유사한 중증도 분류를 사용한 경우에는 표10과 유사한 분류 기준을 적용했으며, 중증도 분류가 직접적으로 명시되지 않은 경우에는 선정·제외 기준을 종합적으로 고려하여 각 임상시험의 연구대상자군을 분류했다. 이하 내용에서는 외래·경증 환자를 경증 환자, 입원·중증 환자는 중증 환자, ICU 입원·위중증 환자는 위중증 환자라고 간략하게 표현했다. 또한, 한 개의 임상시험에서 여러 중증도의 환자를 모집한 경우에는 이를 별도로 분석하였다. 예를 들어 외래·경증 환자와 입원·중증 환자를 모두 연구대상자로 모집한 경우에는 경증~위중증 환자, 입원·중증 환자와 ICU 입

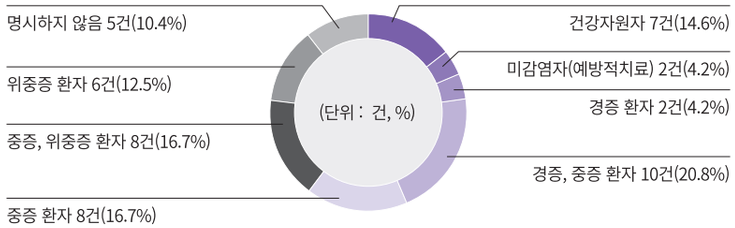
11) ICU: 중환자실(Intensive Care Unit)

1.5 치료제 임상지원사업 접수 과제 임상시험 디자인 분석

원·위중증 환자를 모두 모집한 경우에는 중증~위중증 환자와 같이 별도의 범주로 집계하였다.

분석 대상 임상시험 48건을 연구대상자군에 따라 분류한 결과, 경증~중증 환자를 대상으로 한 임상시험이 10건(20.8%)으로 가장 많았다. 경증~중증 환자 다음으로는 중증 환자, 중증~위중증 대상 임상시험이 각각 8건(16.7%)으로 두 번째와 세 번째로 많았다(그림 3-12). 또한, 분석 대상 임상시험의 연구대상자에는 코로나19 확진자뿐만 아니라 미감염자도 포함되었다. 미감염자는 1상 임상시험의 안전성과 약동학 분석을 위해, '건강자원자'로 분류되거나, 예방적 치료를 위한 임상시험에서는 '미감염자(예방적 치료)'로 분류되었다. 이 두 범주의 임상시험은 각각 7건과 2건으로, 전체의 14.6%와 4.2%를 차지했다.

[그림 3-12] 중증도에 따른 연구대상자 분포



선정된 8건의 과제에 포함된 15건의 임상시험도 모든 중증도의 연구대상자 분포를 보였다. 이 중 건강자원자를 연구대상으로 하는 임상시험이 5건으로 가장 많았고, 그다음으로 경증~중증 환자와 중증 환자 대상 임상시험이 각각 3건씩 있었다. 또한, 위중증 환자 대상 임상시험 2건과, 미감염자(예방적 치료), 경증 환자를 대상으로 하는 임상시험도 각각 1건씩 포함되었다(표 3-6).

시기별로 보면 후반으로 갈수록 연구대상자군의 중증도가 증가하는 경향을 관찰할 수 있다. 접수 첫해인 2021년 상반기까지는 건강자원자와 미감염자를 대상으로 한 임상시험이 개시되었지만, 그 이후에는 코로나19 환자만을 대상으로 한 임상시험이 진행되었다. 특히 팬데믹 후반으로 갈수록 경증 환자 대신 중증 환자나 위중증 환자를 대상으로 한 임상시험이 증가하였다(표3-8).

특히 2021년 하반기부터는 미감염자나 경증 환자를 대상으로 한 임상시험이 접수되지 않았다. 또한, 팬데믹 후반에 미감염자를 대상으로 하는 예방적 치료제 임상시험이 더 이상 접수되지 않았는데, 이는 코로나19 백신의 접종율이 높아지면서 예방적 치료제의 필요성이 감소되었을 것으로 생각된다.

1.5 치료제 임상지원사업 접수 과제 임상시험 디자인 분석

코로나19 치료제 임상지원사업에 접수된 48건의 코로나19 치료제 임상시험의 연구대상자 중증도 분석은 표3-8과 같다. 경증 환자부터 중증 환자까지 다양한 중증도의 환자를 모집하였고, 경증을 포함하는 환자를 모집하는 임상시험은 21건(43.8%), 중증을 포함하는 환자를 모집하는 임상시험은 37건(77.1%)이었다. 주목할 만한 것은 중증도와 치명률이 현저히 줄어들기 시작한 2021년 하반기부터(그림3-5, 표3-8) 오히려 중증 및 위중증 환자를 대상으로 하는 임상시험이 증가했다는 점이다. 이는 앞서 언급된 것처럼 임상시험 개시 혹은 예측되는 시점의 팬데믹 양상이나 이에 따른 사건발생률(event rate)이 반영되지 않은 임상시험 설계의 임상시험이 진행되었음을 시사한다.

한편, 환자 대상 임상시험 39건 중 7건(17.9%)은 코로나19 환자 중 폐렴 증상을 동반한 환자를 대상으로 한 임상시험이었으며, 나머지 대다수의 임상시험에서는 고령, 당뇨 및 심혈관계 질환 등의 기저질환을 가진 고위험군 환자들을 연구대상에서 제외하였다.

[표 3-8] 임상시험 개시 시기별 치료제 임상시험 연구대상자군 분포

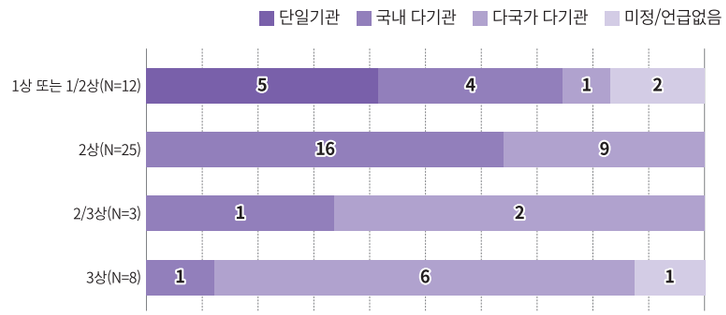
	건강자원자	미감염자 (예방적치료)	경증 환자	경증~ 중증환자	중증 환자	중증~ 위중증환자	위중증 환자	명시하지 않음	총 합계
2020년 상반기					1(100.0%)				1(100.0%)
2020년 하반기	7(31.8%)	1(4.5%)	1(4.5%)	4(18.2%)	3(13.6%)	2(9.1%)	2(9.1%)	2(9.1%)	22(100.0%)
2021년 상반기		1(11.1%)	1(11.1%)	2(22.2%)	2(22.2%)	1(11.1%)	2(22.2%)		9(100.0%)
2021년 하반기				2(50.0%)		1(25.0%)		1(25.0%)	4(100.0%)
2022년 상반기				1(33.3%)	1(33.3%)		1(33.3%)		3(100.0%)
2022년 하반기					1(33.3%)	1(33.3%)		1(33.3%)	3(100.0%)
시작시기 알 수 없음				1(16.7%)		3(50.0%)	1(16.7%)	1(16.7%)	6(100.0%)
총 합계	7(14.6%)	2(4.2%)	2(4.2%)	10(20.8%)	8(16.7%)	8(16.7%)	6(12.5%)	5(10.4%)	48(100.0%)

1.5 치료제 임상지원사업 접수과제 임상시험 디자인 분석

분석 대상 임상시험 48건 중 단일군으로 진행되는 1상 또는 1/2상 임상시험 5건과 무작위배정 여부를 명시되지 않은 1건(2상)을 제외한 나머지 42건이 모두 치료군과 대조군 사이의 무작위배정으로 계획되었다. 이 중 36건(85.7%)은 이중 눈가림(double-blind)으로 계획되었으며 나머지 6건 중 5건은 공개(open-label) 방식이었고, 1건은 단일 눈가림(single-blind) 디자인을 사용했다.

실시기관의 수를 명시하지 않았거나 미정이라고 표시한 3건을 제외한 45건 중 대부분(40건, 88.9%)은 다기관 임상시험으로 계획되었다(표 3-5). 이 중 18건, 즉 약 절반은 국내뿐만 아니라 해외 기관에서의 임상시험 수행을 계획했다. 특히 후기 임상시험으로 갈수록 더 많은 환자를 모집해야 하기 때문에, 다국가 다기관으로 계획한 임상시험이 증가하는 경향을 보였다(그림 3-13). 예를 들어 2/3상 임상시험 중에서는 3건 중 2건(66.7%), 3상 임상시험에서는 8건 중 6건(75.0%)이 다국가 다기관 임상시험으로 계획되었다.

[그림 3-13] 임상시험의 단계에 따른 실시기관 특성 분포



1.6 치료제 임상지원사업 접수과제 임상시험 평가변수 분석

분석 대상 임상시험 48건의 일차평가변수(primary endpoint)도 분석하였다. 두 개의 평가변수를 공동 일차평가변수(Co-primary endpoint)로 설계한 경우, 이 두 평가변수를 모두 분석에 포함하였으며, 일차평가변수와 이차평가변수의 구분 없이 평가변수를 나열한 경우에는 처음 두 가지 평가변수만 분석에 포함시켰다. 이 결과로, 평가변수를 명시하지 않은 2건의 임상시험을 제외한 46건의 임상시험에서 52개의 일차평가변수를 수집했다. 하나의 임상시험에서 2개의 평가변수가 분석에 포함된 경우도 있었기 때문에 전체 표본은 평가변수의 수(52 개)를 기준으로 하지 않고 임상시험 수(46건)를 기준으로 분석하였다. 즉, 해당 평가변수를 채택한 임상시험의 수로 분석하였다.

1.6 치료제 임상지원사업 접수과제 임상시험 평가변수 분석

일차평가변수는 크게 6가지 범주로 분류할 수 있었고, 다음과 같은 순서로 나타났다. 임상적 개선의 증가(17건, 전체 46 건 중 37.0%), 내약성 확인(11건, 23.9%), 임상적 악화의 감소(10건, 21.7%), SARS-CoV-2 바이러스의 음전 또는 감소(4건, 8.7%), 약동학 분석(4건, 8.7%), 사망 감소(3건, 6.5%)였다. 이러한 각 범주는 결과가 나타낼 때까지의 시간, 결과에 도달한 환자의 비율, 또는 결과의 평균 변화량과 같은 항목으로 평가되었다. 예를 들어, 임상적 개선의 증가의 경우, 임상적 개선에 도달하기까지의 시간, 특정시점까지 임상적 개선에 도달한 환자의 비율, 그리고 특정 시점까지의 임상적 개선 정도 변화량 등이 변수로 사용되었다. 마찬가지로 임상적 악화의 감소 역시 임상적 악화까지의 시간 또는 특정 시점까지 임상적으로 악화된 환자의 비율과 같은 변수로 평가되었다.

임상적 개선의 증가를 평가변수로 채택한 경우, 임상시험에서 정의한 임상적 상태의 순위 척도(주로 숫자가 높아질수록 악화된 상태)에 따라 특정 순위 척도에 도달하거나 순위 척도에서 몇 단계 이상 감소한 경우를 임상적 개선으로 정의하고, 치료약이 대조약에 비해 임상적 개선을 이룬 정도를 비교한다. 각 임상시험에서 사용한 순위 척도는 주로 WHO에서 제안한, 0–8 단계의 코로나19 순위 척도나 조기경보점수(National Early Warning Score, NEWS)를 사용한 경우가 많았으며, 임상시험 내에서 독자적으로 정의한 순위 척도를 사용한 경우도 있었다.

또한, 평가변수 중 두 번째로 많았던 임상적 악화의 감소 정도를 평가변수로 채택한 임상시험에서, 임상적 악화는 주로 산소치료요법, 기계환기 또는 ECMO 치료를 요하는 호흡 부전(respiratory failure)을 겪거나 또는 사망하는 경우를 포함한다. 이를 더 세분화하면, 특정 시점까지 임상적으로 악화된 환자의 분율이 9건, 임상적 악화까지의 시간이 2건 있었다. 사망을 임상적 악화의 하나의 정의로 보지 않고 별도의 평가변수로 채택한 임상시험은 모두 특정 시점에 사망한 환자의 분율을 치료군과 대조군 사이에 비교하는 것을 계획하였는데, 이와 관련된 임상시험은 4건에 불과했다.

바이러스 음전 또는 감소와 관련된 평가변수는 바이러스 음전까지의 시간, 특정 시점(예를 들어 시험약 투여 후 7일째)에 바이러스 음성인 환자의 분율, 바이러스 부하(viral load)의 변화량이 등이 포함되었다. 바이러스 음전의 정의는 주로 비인두 도말 검체를 실시간 중합효소연쇄반응(real-time polymerase chain reaction)을 이용한 검사 결과에서 음성인 경우로 정의되었다.

FDA는 코로나19 치료제 임상시험의 유효성을 평가하기 위해 임상시험용 의약품의 기전, 연구대상자군, 임상시험 단계 및 코로나19 의 중증도를 고려하여 평가변수를 선택하는 것을 권고하였다[12]. 예를 들어, 중증 또는 위중증 환자를 대상으로 하는 임상시험의 경우, 사망률(mortality), 호흡 부전(respiratory failure)이 없는 생존 환자의 비율, 순위 척도에 따른 임상적 상태, 임상적 회복까지 걸린 시간 등을 평가변수로 선택할 수 있다고 하였다. 또한, 외래(경증) 환자를 대상으로 하는 경우에는 특정

12) U.S. Food and Drug Administration. “COVID-19: Developing Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention Guidance for Industry.” (2021).

1.6 치료제 임상지원사업 접수과제 임상시험 평가변수 분석

시점에 입원한 환자의 비율, 임상적 회복까지 걸린 시간을 평가변수로 채택할 수 있다고 언급했다. 그러나 바이러스 측정 결과(virologic measure)는 2상 임상시험에서는 평가변수로 채택할 수 있지만, 바이러스 부하(viral load) 감소 정도와 임상적 유익성(clinical benefit) 간의 관계가 확립되지 않았기 때문에 3상 임상시험의 평가변수로는 적절하지 않다고 언급했다.

FDA의 권고 사항에 따라 코로나19 치료제 임상지원사업의 과제 공모에 접수된 임상시험도 코로나19 중증도를 포함한 연구대상자군, 임상시험용 의약품의 작용기전, 임상시험 단계, 그리고 임상시험 개시시기에 따라 평가변수를 분석했다(표 3-9). 중증환자 그리고/또는 위중증 환자를 대상으로 하는 경우, 주로 임상적 개선 증가, 임상적 악화 감소, 사망 감소와 같은 평가변수가 사용되었으며, 이는 FDA의 권고사항과 크게 벗어나지 않았다. 경증 환자를 대상으로 하는 임상시험의 경우, 바이러스 음전 또는 감소를 제외하고는 중증환자 그리고/또는 위중증 환자를 대상으로 하는 임상시험과 유사한 평가변수가 채택되었고, 각 평가변수의 채택 비율도 큰 차이가 없었다.

[표 3-9] 치료제 임상시험 연구대상자군별 일차평가변수 분포

연구 대상자군	약동학 분석	감염 예방	내약성	임상적 개선 증가	바이러스 음전 또는 감소	임상적 악화 감소	사망 감소	기타	명시하지 않음	총 합계
건강자원자	4(57.1%)		6(85.7%)							7(100.0%)
미감염자 (예방적치료)		2(100.0%)								2(100.0%)
경증 환자			2(100.0%)							2(100.0%)
경증~ 중증 환자				3(30.0%)	4(40.0%)	4(40.0%)	1(10.0%)			10(100.0%)
중증 환자			2(25.0%)	4(50.0%)		3(37.5%)				8(100.0%)
중증~ 위중증 환자				4(50.0%)		2(25.0%)	1(12.5%)		1(12.5%)	8(100.0%)
위중증 환자				4(66.7%)		1(16.7%)	1(16.7%)	1(16.7%)		6(100.0%)
환자군 명시하지 않음			1(20.0%)	2(40.0%)		1(20.0%)			1(20.0%)	5(100.0%)
총 합계	**4(8.3%)**	**2(4.2%)**	**11(22.9%)**	**17(35.4%)**	**4(8.3%)**	**11(22.9%)**	**3(6.3%)**	**1(2.1%)**	**2(4.2%)**	**48(100.0%)**

• 괄호 안 백분위수는 환자군 별 임상시험 수 대비 해당 평가변수를 일차평가변수로 채택한 임상시험의 수임.
• 공동 일차평가변수를 채택한 임상시험은 복수의 평가변수가 포함됐으므로 각 행의 합이 100%가 아닐 수 있음.

1.6 치료제 임상지원사업 접수과제 임상시험 평가변수 분석

코로나19 치료제 임상시험의 평가변수는 임상시험용 의약품의 작용기전과 연관이 있다. 바이러스 음전 또는 감소는 코로나19 바이러스의 세포 내 증식 및 복제 과정을 지연시키거나 증식 및 복제에 필요한 물질 생성을 방해하는 항바이러스제 임상시험에서 적합한 평가변수이다. 실제로 분석 대상 임상시험 중에서도 바이러스 음전 또는 감소를 일차평가변수로 채택한 임상시험 3건은 모두 항바이러스제 임상시험이었다. 그러나 FDA의 권고에 따르면, 바이러스 음전 또는 감소는 3상 임상시험이 아닌 경우에만 일차평가변수로 고려할 수 있다. 바이러스 음전 또는 감소를 일차평가변수로 채택한 항바이러스제 임상시험 4건은 모두 2상 임상시험이었기 때문에 임상시험용 의약품의 작용기전과 임상시험 단계에 모두 적합한 일차 평가변수를 채택한 것으로 볼 수 있다. 그러나 항바이러스제 임상시험 22건 중에서는 3상 임상시험 2건을 제외하고, 가장 많이 채택된 일차평가변수는 임상적 개선 증가(20건 중 8건, 40.0%)이었으며, 바이러스 음전 또는 감소는 3건(15.0%)에 불과하여, 3상 임상시험 진입 전에 개발대상물질의 작용기전에 기반한 임상시험 결과를 확인하였는지에 대한 의문이 있다(표 3-10).

[표 3-10] 치료제 개발대상물질의 작용기전별 일차평가변수 분포

	약동학 분석	감염 예방	내약성	임상적 개선 증가	바이러스 음전 또는 감소	임상적 악화 감소	사망 감소	기타	명시하지 않음	총 합계
항바이러스제	4(18.2%)	1(4.5%)	5(22.7%)	8(36.4%)	3(13.6%)	4(18.2%)			1(4.5%)	22(100.0%)
항체치료제		1(9.1%)	3(27.3%)	3(27.3%)		3(27.3%)	2(18.2%)			11(100.0%)
면역조절제			2(22.2%)	4(44.4%)		3(33.3%)			1(11.1%)	9(100.0%)
세포치료제			1(50.0%)				1(50.0%)	1(50.0%)		2(100.0%)
복합제				2(50.0%)	1(25.0%)	1(25.0%)				4(100.0%)
총 합계	**4(8.3%)**	**2(4.2%)**	**11(22.9%)**	**17(35.4%)**	**4(8.3%)**	**11(22.9%)**	**3(6.3%)**	**1(2.1%)**	**2(4.2%)**	**48(100.0%)**

• 괄호 안 백분위수는 임상시험용 의약품의 기전별 임상시험 수 대비 해당 평가변수를 일차평가변수로 채택한 임상시험의 수임.
• 공동 일차평가변수를 채택한 임상시험은 복수의 평가변수가 포함됐으므로 각 행의 합이 100%가 아닐 수 있음.

내약성과 약동학적 평가변수는 주로 1상 임상시험에서 빈번하게 사용되었다(표 3-11). 내약성은 이상반응 및 약물이상반응 발현율을 평가하거나 실험실 검사, 활력징후, 산소포화도, 심전도 검사, 신체검사 등을 통해 평가되었다. 이러한 안전성 평가변수는 일차평가변수가 아니더라도 모든 임상시험에 평가변수로 고려되었다. 1상 임상시험을 제외하고 2상과 3상 임상시험에서 선정한 평가변수의 종류와 빈도는 큰 차이가 없었다.

[표 3-11] 치료제 임상시험 단계별 일차평가변수 분포

	약동학 분석	감염 예방	내약성	임상적 개선 증가	바이러스 음전 또는 감소	임상적 악화 감소	사망 감소	기타	명시하지 않음	총 합계
1상 또는 1/2상	4(33.3%)		10(83.3%)				1(8.3%)	1(8.3%)		12(100.0%)
2상			1(4.0%)	12(48.0%)	4(16.0%)	7(28.0%)	1(4.0%)		1(4.0%)	25(100.0%)
2/3상				2(66.7%)		2(66.7%)				3(100.0%)
3상		2(25.0%)		3(37.5%)		2(25.0%)	1(12.5%)		1(12.5%)	8(100.0%)
총 합계	**4(8.3%)**	**2(4.2%)**	**11(22.9%)**	**17(35.4%)**	**4(8.3%)**	**11(22.9%)**	**3(6.3%)**	**1(2.1%)**	**2(4.2%)**	**48(100.0%)**

• 괄호 안 백분위수는 임상시험 단계별 임상시험 수 대비 해당 평가변수를 일차평가변수로 채택한 임상시험의 수임.
• 공동 일차평가변수를 채택한 임상시험은 복수의 평가변수가 포함됐으므로 각 행의 합이 100%가 아닐 수 있음.

앞서 1.5 임상시험 디자인 분석에서 설명한대로, 미감염자나 경증 환자 대상 임상시험은 코로나19 팬데믹 유행 초반에 많았다. 따라서 초반에는 약동학 분석이나 감염 예방, 내약성을 일차평가변수로 채택한 임상시험이 주를 이뤘다. 그러나 시간이 경과함에 따라 임상적 개선 증가, 임상적 악화 또는 사망의 감소를 일차평가변수로 선정한 임상시험의 분율이 증가하는 경향을 보였다. 또 다른 흥미로운 점은, 앞서 1.1 코로나19 치료제 임상시험 동향에서 언급된 바와 같이, 임상적 악화 감소나 사망 감소를 일차평가변수로 채택한 국내 임상시험의 비율이 후반으로 갈수록 증가 또는 유지되었다는 사실이다. 이는 전 세계적으로 임상적 악화 감소나 사망 감소를 일차평가변수로 사용하는 임상시험은 코로나 19 팬데믹 유행이 경과할수록 계속해서 감소하는 추세와는 대조적이라 할 수 있겠다(표 3-12).

[표 3-12] 치료제 임상시험 개시 시기별 일차평가변수 분포

	약동학 분석	감염 예방	내약성	임상적 개선 증가	바이러스 음전 또는 감소	임상적 악화 감소	사망 감소	기타	명시하지 않음	총 합계
2020년 상반기						1(100.0%)				1(100.0%)
2020년 하반기	4(18.2%)	1(4.5%)	7(31.8%)	8(36.4%)	1(4.5%)	4(18.2%)	1(4.5%)		1(4.5%)	22(100.0%)
2021년 상반기		1(11.1%)	2(22.2%)	3(33.3%)	2(22.2%)	2(22.2%)				9(100.0%)
2021년 하반기				2(50.0%)		2(50.0%)				4(100.0%)
2022년 상반기				2(66.7%)		1(33.3%)				3(100.0%)
2022년 하반기			1(33.3%)			1(33.3%)	1(33.3%)			3(100.0%)
시작시기 알 수 없음			1(16.7%)	2(33.3%)	1(16.7%)		1(16.7%)	1(16.7%)	1(16.7%)	6(100.0%)
총 합계	**4(8.3%)**	**2(4.2%)**	**11(22.9%)**	**17(35.4%)**	**4(8.3%)**	**11(22.9%)**	**3(6.3%)**	**1(2.1%)**	**2(4.2%)**	**48(100.0%)**

• 괄호 안 백분위수는 임상시험 시작 시기별 임상시험 수 대비 해당 평가변수를 일차평가변수로 채택한 임상시험의 수임.
• 공동 일차평가변수를 채택한 임상시험은 복수의 평가변수가 포함됐으므로 각 행의 합이 100%가 아닐 수 있음.

1.7 치료제 임상지원사업 접수 과제 임상시험 연구대상자 수 분석

분석 대상 임상시험 48건 중에서 절반이 넘는 27건(56.3%)은 군당 50명 이하의 소규모 임상시험이었다. 이것은 분석 대상 임상시험 중 2상 이하의 초기 임상시험이 전체 임상시험의 77.1%(37건)을 차지하는 현황과 관련이 있다. 1상 또는 1/2상 임상시험에서는 군당 연구대상자수를 명시하지 않은 2건을 제외하면 10건 모두 군당 연구대상자수가 50명 이하였으며, 2상 임상시험에서는 전체 25건 중 68.0%(17건)가 50명 이하, 28.0%(7건)가 51~250명으로 나타났다. 물론 3상 임상시험으로 갈수록 군당 연구대상자 수가 증가하는 경향을 보였으며, 3상 임상시험의 군당 예정 연구모집 대상자 수는 최소 252명부터 710명까지 분포하였다.

특히, 코로나19 치료제의 경우 환자의 중증도에 따라 평가변수가 다르게 나타날 수 있어, 이로 인해 코로나19 치료제 임상시험 또한 연구대상자군에 따라 충분한 검정력을 확보하기 위한 연구대상자 수를 산출한다. FDA 소속의 두 연구자는 FDA에서 권고하는 연구대상자군별 평가변수를 적용할 경우, 각 연구대상자군에 따라 적절한 연구대상자 수의 임계값(threshold value)을 제시하였으며, 전 세계적으로 진행된 코로나19 치료제 임상시험이 이러한 기준을 얼마나 충족하는지 조사한 결과를 발표하였다[13].

이 발표에 따르면, 예방적 치료를 목적으로 한 미감염자 대상 임상시험은 5,000명, 무증상 또는 경증 환자 대상의 경우 1,000명, 하기도 감염을 동반한 입원 환자의 경우 500명, ICU 환자의 경우 250명의 연구대상자가 군당 최소 필요한 수라고 주장하였다. 즉, 연구대상자군의 중증도가 낮을수록 더 많은 연구대상자가 필요하다. 그러나 2020년 11월까지 clinicaltrials.gov와 WHO 임상시험 레지스트리에 등록된 코로나19 치료제 임상시험 중, 무작위배정을 하고 통계적 검정력을 보일 것으로 생각되는 연구대상자 수 기준에 부합하는 임상시험은 전체의 5%에 불과하였다.

이와 같은 기준을 코로나19 치료제 임상지원사업에 과제 접수된 임상시험에 적용해본다면, 총 48건의 임상시험 중에서 단 4건(8.3%)만이 최소 임계값 이상의 연구대상자를 모집하고자 하는 계획을 제출하였다(표 3-13). 이 4건 중에서 3건은 모두 코로나19 치료제 임상지원사업의 과제에 선정되어 임상 연구비 지원을 받았고, 1건은 다른 이유로 선정에서 탈락되었다. 연구대상자의 범위가 넓은 경우에는 한 단계의 중증도를 기준으로 설정된 임계값으로 연구대상자수의 적절함을 판단하는 것에 어려움이 있어, 모든 임상시험의 연구대상자가 더 높은 중증도 환자로 구성된 경우를 가정해서 연구대상자 수에 높은 중등도 연구의 임계값 기준을 적용한 경우, 통계적 검정력이 적절하다고 판단되는 경우는 8건(16.6%)이었다.

13) Bugin, K. & Woodcock, J. (2021). Trends in COVID-19 therapeutic clinical trials. Nature Reviews Drug Discovery, 20(4), 254-255

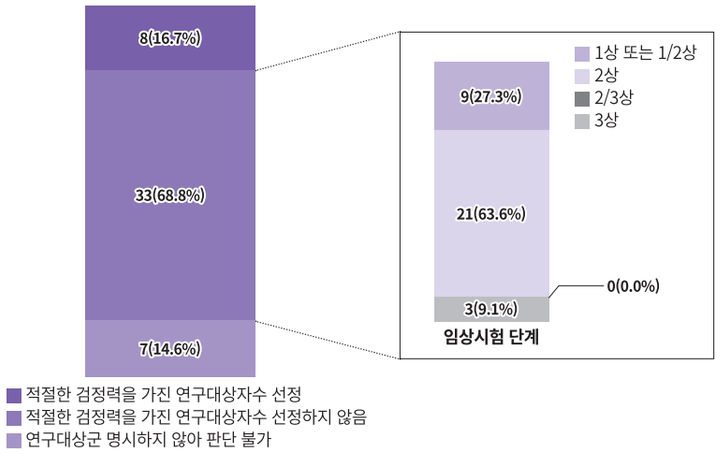
[표 3-13] 치료제 임상시험 연구대상자군별 연구대상자수 분포

연구대상자수	50명 이하	51~250명	251~500명	501~1,000명	명시하지 않음	총 합계
건강자원자	6(85.7%)				1(14.3%)	7(100.0%)
미감염자(예방적치료)			1(50.0%)	1(50.0%)		2(100.0%)
경증환자	2(100.0%)					2(100.0%)
경증~중증환자	2(20.0%)	4(40.0%)	1(10.0%)	3(30.0%)		10(100.0%)
중증환자	6(75.0%)	1(12.5%)		1(12.5%)		8(100.0%)
중증~위중증환자	6(75.0%)	1(12.5%)	1(12.5%)			8(100.0%)
위중증환자	2(33.0%)		2(33.0%)	1(16.7%)	1(16.7%)	6(100.0%)
환자군 명시하지 않음	3(60.0%)	1(20.0%)			1(20.0%)	5(100.0%)
총 합계	**27(56.3%)**	**7(14.6%)**	**5(10.4%)**	**6(12.5%)**	**3(6.3%)**	**48(100.0%)**

• 연두색 음영 : 연구대상자수가 확실히 최소 연구대상자수 임계값 이상인 경우
• 노란색 음영 : 모집된 연구대상자수가 모두 더 높은 중증도의 환자인 경우에 한해 연구대상자수가 최소 연구대상자수 임계값 이상인 경우

이 경우, 연구대상자수가 적절하다고 판단되는 8건을 제외한 나머지 40건 중에, 연구대상자수를 명시하지 않아 판단이 어려운 7건을 제외한 33건은 주로 탐색적 단계인 초기 임상시험인 1상(9건, 27.3%)과 2상(21건, 63.6%)임을 확인할 수 있었다(그림 3-14). 그러나 연구대상자수가 임계값에 미달하는 33건 중에는 확증적 임상시험이라면 반드시 충분한 검정력을 가지는 연구대상자수를 설정해야 할 3상 임상시험도 3건(9.1%) 포함되어 있었다.

[그림 3-14] 적절한 검정력을 가진 연구대상자수 선정 여부에 따른 치료제 임상시험의 분포



주) Kevin Bugin and Janet Woodcock. “Trends in COVID-19 therapeutic clinical trials.” Nature Reviews Drug Discovery 20, 254-255(2021).에 보고된 데이터 분석 및 제시 방법을 차용함

1.7 치료제 임상지원사업 접수 과제 임상시험 연구대상자 수 분석

연구대상자 수를 명시하지 않은 임상시험 4건을 제외한 44건 중에서, 연구대상자 수를 통계학적으로 산출하고 그 방법을 연구개발계획서에 기술한 임상시험은 총 12건으로 분석되었다. 또한, 연구대상자수를 연구개발계획서에 명시하였으나, 연구대상자 수의 선정 방법을 기술하지 않은 임상시험이 44건 중에서 24건(54.5%)으로 확인되었으며, 이 중 일부는 계획서에는 기술하지 않았을 뿐, 실제로는 통계학적으로 연구대상자 수를 산출했을 가능성도 있다. 그러나 연구대상자수 선정 근거를 설명한 임상시험 20건 중에서도 8건은 통계학적으로 산출하지 않고 임의로 정했다고 기술하였다.

이러한 경우 이 임상시험의 결과만을 가지고 대규모 3상 임상시험으로 진행하기로 결정하거나, 3상 임상시험에서 유효성 확증할 수 있는 설계를 하기는 불확실성이 매우 높다는 것을 생각할 때, 팬데믹 시에 환자에게 신속히 투여할 치료제 개발에서, 보다 신속하고 정확하게 go/no-go 결정을 하여 효과가 있을 것으로 예측되는 약물의 확증적 임상시험에 자원을 집중할 수 있는 정부 주도의 중앙집중식 적응적 임상시험 설계의 임상시험 수행이 필요함을 강조하지 않을 수 없다.

한편, 평가변수의 통계적 분석 방법을 연구개발계획서에 제시한 28건의 임상시험의 경우, 임상시험 중 평균이나 표준편차와 같은 기술 통계량을 단순히 비교하겠다고 밝힌 2건을 제외하고는 대부분 적절한 분석 방법을 제시한 것으로 분석되었다. 평가변수의 통계적 분석을 연구개발계획서에 제시하지 않은 경우는 20건으로, 이는 전체의 절반에 가까웠다.

1.8 치료제 임상지원사업 임상시험 분석 요약

코로나19 치료제 임상지원사업에 과제 접수된 코로나19 치료제 임상시험은 1상 또는 1/2상을 제외하면 대다수가 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관 임상시험으로 계획된 점은 대부분 적절했고, 연구대상자군에 따라 적절한 평가변수를 채택하였다. 그러나 연구대상자군을 넓게 설정하면서 평가변수를 적절히 선택하지 않았거나 충분한 검정력을 갖춘 임계값에 못 미치는 연구대상자수를 선정한 경우, 평가변수나 검정력과 관계없이 통계적 근거를 기반으로 연구대상자수를 산출하지 않은 경우가 상당수 발견됐다. 사업단에 의해 과제로 선정된 임상시험은 탈락된 임상시험보다 전반적으로 임상시험 설계의 질이 높은 편이었다.

코로나19와 같은 팬데믹 상황에서 신속하고 효율적으로 감염병 치료제를 개발하기 위한 전략은 다음과 같다. 다양한 환자군을 대상으로 개발 계획을 세우되, 개별 임상시험에서는 되도록 질환의 중증도 등 연구대상자군을 특정해서 각 연구대상자군에서 후보물질의 효과와 안전성을 명확히 평가할 수 있는 연구디자인을 계획하여야 한다. 또한 특정된 연구대상자군의 치료 목표에 맞게 평가변수를 설정하고, 평가변수에서 예상되는 효과 크기와 적절한 검정력 수준을 고려해 연구대상자수를 통계적으로 산출해야 한다. 다양한 연구대상자군의 임상시험을 모두 수행할 수 없다면 치료

1.8 치료제 임상지원사업 임상시험 분석 요약

제의 필요성이 높은 연구대상자군에 자원을 선택·집중하는 것이 좋으며, 팬데믹 유행의 단계 또는 변이 바이러스의 임상적 특징을 추정하기는 어려우나 현실적으로 가능한 수의 사건발생률(event rate)를 고려한 선정 및 제외 기준, 연구대상자 수, 일차 유효성 평가변수 등을 숙고하여 결정할 필요가 있다.

2. 백신 임상지원사업 과제 분석

사업단은 2020년부터 2022년까지 3년간 '코로나19 치료제·백신 신약개발사업'을 통해 코로나19 백신 및 치료제의 임상·비임상 연구를 지원하였다. 동 사업은 코로나19 극복을 위한 치료제 개발 촉진 및 관련 기술경쟁력 제고를 목적으로 하며, '코로나19 백신 임상지원사업'에는 2020년 3차, 2021년 5차, 2022년 4차, 총 12차에 걸쳐 29건의 과제가 접수되었고, 그중 12건의 과제가 최종 선정되었다.

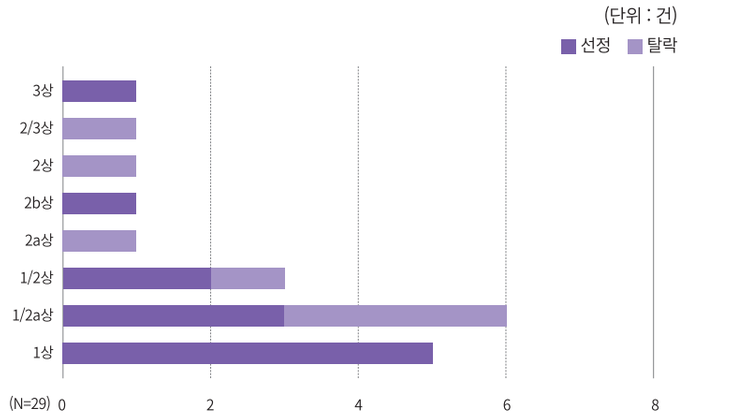
'코로나19 백신 임상지원사업'은, 2020년에는 임상과제승인계획(Investigational New Drug Application, IND) 승인을 득한 과제를 연구 대상으로 했으나, 2021년부터는 IND 승인을 득했거나 승인이 임박한 과제를 연구 대상으로 명시하여 IND 승인 이전이라도 과제 지원이 가능하도록 지원 자격을 변경하였다.

연도별로는 2020년에 9건, 2021년과 2022년에 각 10건이 접수되어, 3년간 '코로나19 백신 임상지원사업'으로 접수된 과제 수는 유사한 수준이었다. 접수된 과제 중 국가지원사업의 심층 심사를 통해 선정된 과제는 2020년에 5건, 2021년 4건, 2022년 3건이 지원되었다.

동일 개발사에 의해 접수된 중복 과제를 제외하면 2020년~2022년 기간 총 19건의 코로나19 백신 임상과제가 접수되었다. 임상단계별로는 1/2a상으로 임상시험을 계획한 과제가 6건으로 가장 많았고, 다음으로 1상 5건, 1/2상 3건으로 뒤를 이었다. 2a상, 2b상, 2상, 2/3상, 3상으로 계획한 임상과제는 각 1건씩 확인되었다(그림 3-15).

2. 백신 임상지원사업 과제 분석

[그림 3-15] 코로나19 백신 임상지원사업의 임상단계별 선정/탈락 과제 현황



본 분석은 '코로나19 백신 임상지원사업'에 접수된 29건의 과제를 대상으로 연구개발계획서, 최종보고서, 식약처 임상과제 현황, Clinicaltrial.gov 등 자료를 확인하였다. 복수의 단계 또는 파트를 포함하는 임상 과제는 하나의 임상과제로 간주하고, 임상개발 대상 물질이 중간에 변경된 경우 변경된 임상개발 대상 물질에 대한 임상과제만을 분석하였다[14]. 동일한 주관기관이 접수 차수만 달리하여 근소하게 수정된 연구개발계획서를 제출한 경우 동일 임상과제로 간주하였다. 동 기준을 적용하여 식별된 과제는 개발 대상 물질 12개에 대한 총 19건이었으며, 전체 접수 과제에 대한 기본 정보를 선정 여부에 따라 표 3-14에 정리하였다. 선정된 12건의 과제에 포함된 임상시험 총 20개의 상세 정보는 표 3-15에 정리하였다.

14) A물질에 대해 1/2a 상으로 설계된 임상과제는 1건의 임상과제로 간주하고, B물질의 1/2a 상으로 시험을 진행하였으나 1상만을 수행하고 B-1물질로 변경하여 임상을 수행한 경우 설계요소가 유사하므로 B-1 임상개발 대상 물질에 대한 임상 1건으로 간주하였다.

2. 백신 임상지원사업 과제 분석

[표 3-14] 코로나19 백신 임상지원사업 접수 과제 정보 요약

	선정 (N=12)	탈락 (N=7)	전체 (N=19)
접수연도			
2020	11(55.00%)	2(16.67%)	13(40.63%)
2021	5(25.00%)	6(50.00%)	11(34.37%)
2022	4(20.00%)	4(33.33%)	8(25.00%)
임상과제용 백신 플랫폼별 분류			
바이러스벡터 백신	3(25.00%)	0	3(15.79%)
T세포백신	0	1(14.29%)	1(5.26%)
재조합 백신	4(33.33%)	2(28.57%)	6(31.58%)
DNA 백신	2(16.67%)	1(14.29%)	3(15.79%)
mRNA 백신	3(25.00%)	3(42.86%)	3(31.58%)
임상과제 단계			
1상	5(41.67%)	0	5(26.32%)
1//2a상	3(25.00%)	3(42.86%)	6(31.58%)
1/2상	2(16.67%)	1(14.29%)	3(15.79%)
2상	0	1(14.29%)	1(5.26%)
2b상	1(8.33%)	0	1(5.26%)
2상	0	1(14.29%)	1(5.26%)
2/3상	0	1(14.29%)	1(5.26%)
3상	1(8.33%)	0	1(5.26%)
시험대상자			
건강자원자(성인)	11(91.67%)	4(57.14%)	15(78.95%)
건강자원자(성인, 노인, 소아청소년)	0	1(14.29%)	1(5.26%)
건강자원자(노출 집단*)	1(8.33%)	2(28.57%)	3(15.79%)
대조군 여부			
대조군 있음	12(100.00%)	6(85.71%)	18(94.74%)
대조군 없음(단일군)	0	1(14.29%)	1(5.26%)
눈가림 여부			
공개(Open-label)	4(33.33%)	2(28.57%)	6(31.58%)
단일눈가림(Partial-blind)	5(41.67%)	1(14.29%)	6(31.58%)
이중눈가림(Double-blind)	3(25.00%)	4(57.14%)	7(36.84%)
수행기관 및 국가수 구분			
단일기관	0	2(28.57%)	2(10.53%)
다기관	9(75.00%)	2(28.57%)	11(57.89%)
다국가**	3(25.00%)	2(28.57%)	5(26.32%)
확인불가	0	1(14.29%)	1(5.26%)

*노출 집단 : 코로나19 백신 접종이력 또는 감염이력이 있는 집단
**다국가 : 다기관 중 해외기관을 포함한 경우

[표 3-15] 코로나19 백신 임상지원사업 선정 과제 요약

접수연도/차수	주관기관	임상개발 대상 물질 플랫폼	임상단계	용법	투여경로	실시기관	시험 대상자 수
2020년/1차	㈜제넥신	핵산백신(DNA)	1상	다회투여 (2회)	근육 내	다기관	60
			1상	다회투여 (2회)	근육 내	다기관	21
			2a상	다회투여 (2회)	근육 내		80
2020년/1차	진원생명과학㈜	핵산백신(DNA)	1상	다회투여 (2회)	피내	다기관	45
			2a상	다회투여 (2회)	피내		126
2020년/1차	에스케이바이오사이언스㈜	재조합 백신	1상	다회투여 (2회)	근육 내	다기관	50
2020년/3차	㈜유바이오로직스	재조합 백신	1상	다회투여 (2회)	근육 내	다기관	40
			2상	다회투여 (2회)	근육 내		230
2020년/3차	㈜셀리드	바이러스벡터 백신	1상	단회투여	근육 내	다기관	30
			2a상	단회투여	근육 내		119
			1상	단회투여	근육 내		40
2021년/3차	㈜큐라티스	핵산백신(mRNA)	1상	단회투여	근육 내	다기관	36
2021년/3차	에이치케이이노엔㈜	재조합 백신	1상	다회투여 (2회)	근육 내	다기관	40
2021년/4차	아이진㈜	핵산백신(mRNA)	1상	다회투여 (2회)	근육 내	다기관	43
			2a상	미진행	미진행		미진행
2021년/5차	㈜셀리드	바이러스벡터 백신	2b상	단회투여	근육 내	다국가	3
2022년/1차	에스티팜	핵산백신(mRNA)	1상	다회투여 (2회)	근육 내	다국가	30
2022년/2차	㈜셀리드	바이러스벡터 백신	1상	단회투여	근육 내	다기관	20
			2상	단회투여	근육 내		300
2022년/2차	㈜유바이오로직스	재조합 백신	3상	다회투여 (2회)	근육 내	다국가	2600

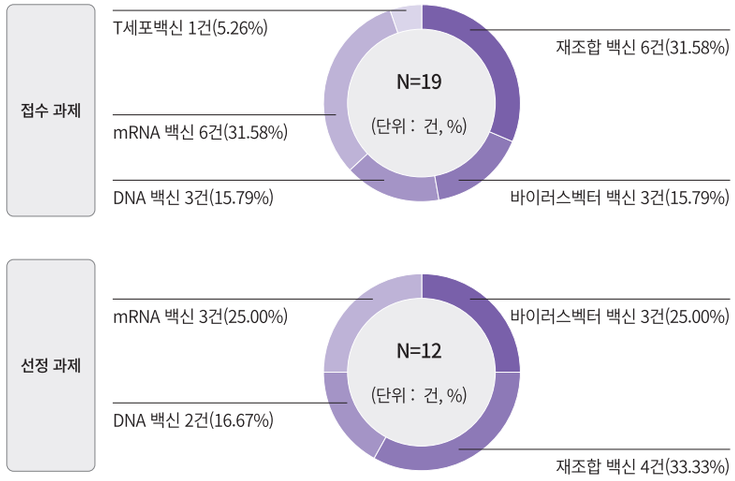
시기별 분석은 접수일이 아닌 식약처의 IND 승인일을 기준으로 하였다. 동일 주관기관이 여러 차수에 걸쳐 사업단의 '코로나19 백신 임상지원사업'에 과제를 접수한 이력이 있어 중복을 방지하기 위함이다. 총 19건의 접수 과제 중 임상시험 승인일을 확인할 수 없었던 과제는 3건이었다. 시기별 분석에서는 IND 승인일을 확인할 수 없었던 과제 3건을 제외한 16건을 분석대상으로 하였다.

2.1 백신 임상지원사업 접수 과제 대상 물질 및 임상 단계 분석

2.1.1 임상개발 대상 물질

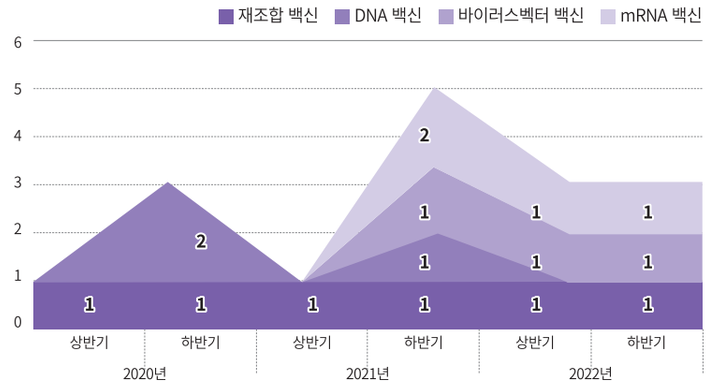
중복 건을 제외한 19건의 접수 과제를 백신 임상개발 대상 물질의 플랫폼별로 구분하였다(그림 3-16). 플랫폼 분류 시, 임상개발 대상 물질이 일부 변형[15] 되더라도 동일 플랫폼을 기반으로 했기 때문에 같은 플랫폼으로 분류하였다. 즉, 아데노바이러스 벡터 플랫폼 임상개발 대상 물질인 AdCLD-CoV19는 SARS-CoV-2 변이 확산에 따라 AdCLD-CoV19-1, AdCLD-CoV19-OMI로 변형되었고, DNA 플랫폼인 GX-19는 GX-19N으로 변형되었기 때문에 사실상 같은 플랫폼으로 분류할 수 있다. 19건의 과제는 백신 임상개발 대상 물질의 플랫폼별로 mRNA 백신과 재조합 백신이 각 6건(31.58%)으로 가장 많이 확인되었다. 이어 바이러스벡터 백신과 DNA 백신이 각 3건(15.79%), T세포백신이 1건 확인되었다. 접수된 총 19건의 과제 중 최종 선정된 과제 12건을 대상으로 백신 임상개발 대상 물질 플랫폼을 구분한 결과, 재조합 백신이 4건(33.33%)으로 가장 많았고, 바이러스벡터 백신과 mRNA 백신이 각 3건(25.00%), DNA 백신 2건(16.67%) 순이었다.

[그림 3-16] 플랫폼별 임상과제 현황



시기별 임상과제 분석에서는 과제에 포함된 임상시험의 IND 승인일이 확인 가능한 16건[16]의 과제에 대하여 임상개발 대상 물질을 플랫폼별로 분류하여 그림3-15에 제시하였다. 국내 첫 확진 사례가 관찰된 2020년 1월부터 6월까지는 재조합 백신에 대한 임상과제만 1건 진행되었다. 이후 하반기(7~12월)에는 재조합 백신 1건, DNA 백신 2건에 대한 임상과제가 진행되었다. 2021년 상반기는 재조합 백신만 1건 개시되었다[17]. 2021년 하반기에는 총 5건의 가장 많은 임상과제가 시작되었고, 이 시기에 mRNA 백신과 바이러스벡터 백신 개발을 위한 임상과제가 시작되어, mRNA 백신 2건 외 바이러스벡터 백신, DNA 백신, 재조합 백신 각 1건에 대한 임상과제가 확인되었다. 2022년 상·하반기 모두 mRNA 백신, 바이러스벡터 백신, 재조합 백신이 각 1건씩 개발이 시작된 것으로 나타났다.

[그림 3-17] 백신 임상지원사업 접수 과제의 개시 시기



15) 초기주에서 변이주 대응으로 전략을 변경한 경우에 해당된다.

16) T세포백신 플랫폼 기반 임상개발 대상 물질에 대한 임상과제는 승인일을 확인할 수 없어 시기별 분석 대상에서 제외되었다.

17) 동년 2월 26일, 국내에서 처음으로 코로나19 예방 백신 접종 실시되었다.

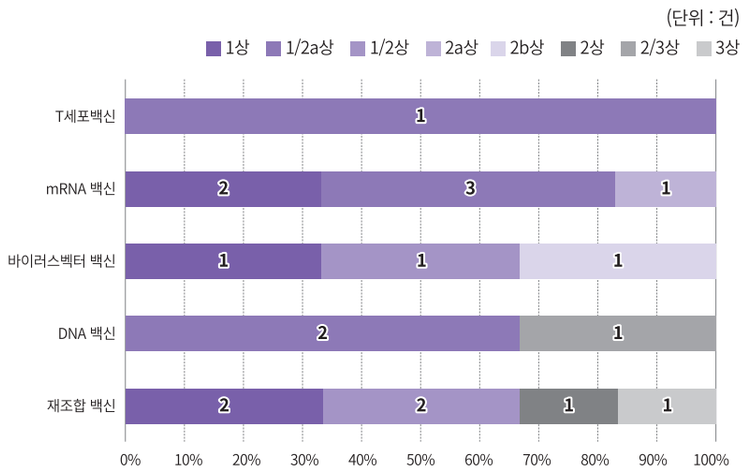
2.1 백신 임상지원사업 접수 과제 대상 물질 및 임상 단계 분석

2.1.2 백신 임상지원사업 접수 과제 임상단계 분석

사업단에 접수된 과제 중 동일 개발사의 유사 임상과제 접수 건을 제외하여 식별된 임상과제 19건을 임상단계별로 분석하였다. 가장 많은 임상 단계는 1/2a상으로 총 6건(31.58%)으로, 해외에서 임상시험계획을 승인받은 건 1건을 포함하였다. 다음으로 1상이 5건(26.32%), 1/2상이 3건(15.80%) 진행되었고, 2b상, 2상, 2/3상, 3상 모두 각 1건씩(5.26%) 진행되었다. 해외 IND 승인을 득한 2a상도 1건 확인되었다. 전체 분석 대상 임상과제 중 89.48%가 1상에서 2상으로, 초기단계의 임상과제가 접수되었다.

플랫폼별로 살펴보면, T세포백신의 경우 1/2a상으로 1건 진행되었다. mRNA 백신은 6건 중 2건은 1상, 3건은 1/2a상, 1건이 2a상으로 개발되었다. 바이러스벡터 백신은 총 3건이 각각 1상, 1/2상, 2b상으로 나타났다. DNA 백신의 경우 3건 중 2건은 1/2a상, 나머지 1건은 2/3상으로 접수되었다. 재조합 백신은 1상으로 2건, 1/2상으로 2건, 2상으로 1건, 3상으로 1건 개발되었다. DNA 백신과 재조합 백신을 대상으로 한 임상과제가 초기단계부터 후기단계까지 비교적 다양한 임상단계가 분포하였다(그림 3-18).

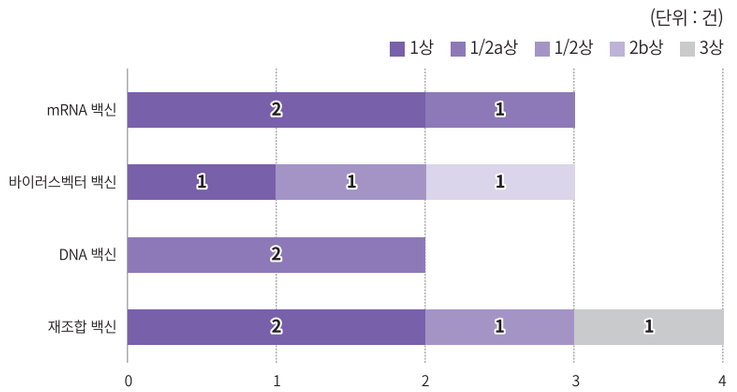
[그림 3-18] 백신 플랫폼별 임상시험 단계 분포



2.1 백신 임상지원사업 접수 과제 대상 물질 및 임상 단계 분석

접수 과제 19건 중 최종 선정된 12건의 과제에서 가장 많이 확인되는 임상 단계는 1상으로 총 5건(41.67%)이었다. 이어 1/2a상이 3건(25.00%), 1/2상이 2건(16.67%), 2b상과 3상이 각각 1건(8.33%)으로 나타났다. 플랫폼별로 살펴보면, mRNA 백신의 경우 1상 2건, 1/2a상 1건으로 총 3건이 있었고, 바이러스벡터 백신은 1상, 1/2상, 3상이 각 1건씩 총 3건이었다. DNA 백신은 총 2건 모두 1/2a상이었고, 재조합 백신은 총 5건 중 1상이 2건, 1/2상과 3상이 각 1건씩 있었다(그림 3-19).

[그림 3-19] 플랫폼별 임상과제 단계 분포(선정 과제)



시기별 단계별 임상과제 분포를 분석한 결과, 2020년 상반기부터 2021년 하반기 기간 중 2/3상으로 수행된 1건의 DNA 백신 임상과제 외에는 1상과 2a상 단계의 임상시험이었다. 2b상과 3상은 2021년 하반기와 2022년 상반기에 각 1건씩 나타났다.

2020년 상반기는 1/2상으로 1건, 하반기는 1상 1건 및 1/2a상 2건의 임상과제가 IND 승인을 받았다. 2021년 상반기는 전년 상반기와 같이 1/2상의 임상과제만이 승인되었다. 동년 하반기는 총 5건으로 가장 많은 임상과제가 수행된 것으로 보이고, 그중 3건이 1상이며 나머지는 1/2a상 및 2/3상으로 각 1건으로 조사되었다. 2022년 상반기에는 1상, 2b상, 3상이 각 1건씩 총 3건이 IND 승인되었고, 동년 하반기도 1/2상, 2상 각 1건과 해외에서 승인받은 1/2a상 1건의 총 3건이 승인되었다.

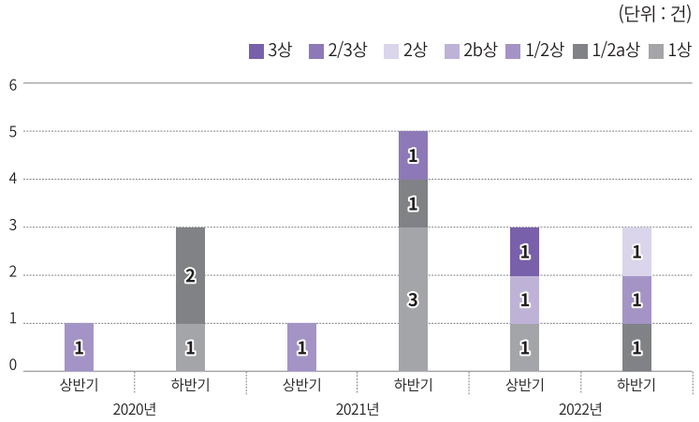
2022년 하반기에는 해외 IND 승인을 득하고 해외 참가자를 모집 중인 임상과제가 접수되었고, 이 과제는 2021년 하반기부터 발생하기 시작한 국내 코로나19 백신 접종률 상승, 잇따른 변이주 발생 등의 이유로 해외 임상시험을 계획한 것으로 나타났다[18]. 예방 백신이 주로 노출이력이 없는 건강한 성인을 임상시험대상자로 모집하여

18) 해당 과제 연구개발계획서(2022.09.29.)

2.1 백신 임상지원사업 접수 과제 대상 물질 및 임상 단계 분석

야 하나, 이 시기에 국내 코로나19 백신 접종률은 이미 첫 접종을 시작한 2021년 2월 이후 동년 말 기준 1차 접종률 86%, 2차 접종률 82.7%, 3차 접종률 33.4%[19]을 기록했기 때문에 임상시험의 선정 기준 및 제외 기준에 적합한 시험대상자를 모집하기 어려웠던 것으로 생각할 수 있다.

[그림 3-20] 백신 임상지원사업 접수 시기별 단계별 임상시험 분포



2.2 코로나19 백신 임상지원사업 접수 과제 임상시험 디자인 분석

2.2.1 코로나19 백신 임상시험 설계 시 권고사항

식품의약품안전처 가이드라인[20]과 FDA 가이드라인[21]은 임상 1상(First in human clinical trial, 이하 FIH)을 포함한 초기임상 단계의 시험대상자를 10~100명의 건강한 성인으로 규정하고 있다. 식약처는 SARS-CoV-2로 인한 공중보건 위기의 경우 팬데믹으로 선언될 만큼 막대한 부정적 영향을 초래했기 때문에, 코로나19 백신이 상대적으로 제한된 비임상 자료로도 신속히 임상과제 진입이 가능했던 점을 언급하였다. 특히 FIH 단계에 참여하는 시험대상자군의 위해성 완화 전략이 필수적임을 시사한다. 같은 맥락에서 FDA도 FIH 단계에서 코로나19 발병기전(pathogenesis)이 계속 밝혀짐에 따라 보고되는 심각한 위험 요소를 반영하여 제외기준을 설정하도록 하였다. 식약처와 FDA 모두 위해성 완화를 위한 방안으로 sentinel 군에 의한 점진적인 안전성 확보를 권장하였다[22].

후기 임상과제(3상)의 경우, 가설 검정을 위해 수천 명 이상의 시험대상자 모집 규모가 요구됨을 공통적으로 규정하였다. 식약처는 3상 수행 후 품목허가에 따라 대규모 예방접종을 진행할 때, 안전성 예측을 위해 중증 코로나19에 대한 의학적 병력을 가진 다수의 사람과 고령자(65~85세) 등 다양한 집단을 포함하도록 하였다. 고령자 비율은 일반적으로 20% 이상으로 고려되며, 기저질환 고령자를 등록할 경우 이전단계 임상에서 건강한 고령자에 대한 안전성 및 면역원성 자료가 추가로 요구됨을 명시하였다. 또한 다국가 임상과제의 경우 한국인을 약 10% 포함할 것은 권고하나 다른 통계학적 지침 등[23]을 근거로 비율을 설정할 수 있도록 하였다.

FDA의 가이드라인 'COVID-19 : Developing Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention : Guidance for Industry'에 따르면, FDA는 코로나19 치료제·백신 개발 시 무작위, 이중맹검, 위약 대조군과의 우위성 평가 디자인으로 수행할 것을 강력하게 권고하고 있었으나, 필요시 활성 대조군과의 우위성 또는 비열등성 평가 디자인이 고려될 수 있음을 명시하였다. 영국 식약처 당국은 프랑스 백신 제조업체 발네바의 VLA2001 백신 3상 시험을 비열등성 시험 방식으로 하도록 허가했으며, 식품의약품안전처도 국내 코로나19 백신 개발 속도를 끌어올리기 위해 3상 임상시험에 비열등성 임상시험 방식을 도입하는 것으로 결정하였다. 비열등성 시험은 기존 방식보다 접종군 및 대조군 수가 훨씬 적어 국내 백신 개발이 직면하고 있는 비용과 대상자 모집에 어려움을 해소하고자 하고자 하였다[24].

식약처와 WHO, FDA에서 권장하는 통계적 고려사항은 유효성 평가와 관련되었다. 1차 평가변수에 대한 가설검정에 있어서 코로나19 백신의 유효성에 대한 점 추정치는 최소 50%를 만족해야 하고, 95% 신뢰한계 하한값은 최소 30%를 초과해야 한다. 또한 90% 검정력과 단측 1종 오류(α)가 0.025일 경우, 우월성 검정을 위해 시험군 및 위약군에 대해 총 150명의 코로나19 증례 수가 요구된다. 식약처 가이드라인에서는, 코로나19 백신의 성공 가능성을 확대하기 위해 1차 평가변수로 중증 코로나19 발생률을 설정할 수 있으나, 앞서 언급한 가설검증에 기반한 유효성 성공 기준을 모두 만족해야 함을 명시하였다. 즉 충분한 검정력을 확보하기 위해서 더 많은 증례 수가 필요할 수 있다.

19) 곽성순, 「코로나19 백신 접종률 '1차 86%, 2차 82.7%, 3차 33.4%'」, 청년의사, 2021.12.31.

20) 식품의약품안전처. (2023). 코로나19 백신 개발 시 고려사항

21) FDA. (2023). Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19(Guidance for Industry)

22) FDA(2023)에서는 코로나19 백신 임상과제대상자에 대한 설명에서 'sentinel'이라는 단어를 직접적으로 사용하지는 않으나 대안으로 제시한 방법은 sentinel 군을 활용하는 방법과 동일한 것으로 볼 수 있어 위와 같이 표현하였다.

23) 지침의 예시: ICH Fuidline E17, General Principles for planning and design of multi-regional clinical trials (MRCT), 2.2.5. Sample size planning; Basic principles on global clinical trials(Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, 2007 등

24) 조형국. (2021.4.28.) 비열등성 시험' 도입…국내 백신 개발 속도. 경향신문.

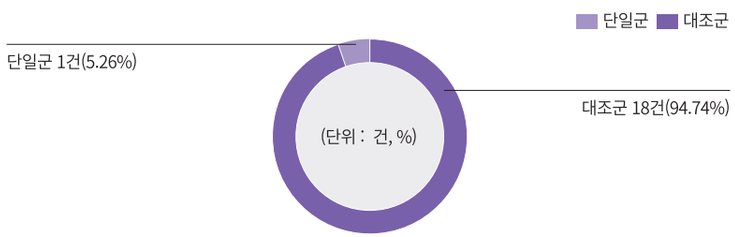
2.2 코로나19 백신 임상지원사업 접수 과제 임상시험 디자인 분석

2.2.2 백신 접수 과제의 임상시험 디자인

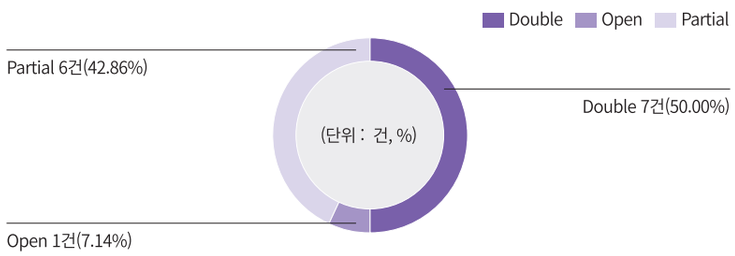
본 분석에서는 대조군 비교시험 여부 및 눈가림 형태, 임상시험실시기관의 특성, 대조약 사용 여부 등 임상시험의 디자인에 대해 살펴보았다. 접수된 임상과제 중 중복건을 제외한 19건의 과제를 분석 대상으로 했고, 이 중 대부분의 임상과제가 1/2a상과 같이 한 임상과제 내 두 가지 파트의 상이한 임상 단계가 포함되었는데, 이 경우 한 파트라도 대조군, 눈가림, CRO 여부를 명시하면 각각에 해당되는 것으로 간주하였다.

대조군 비교시험과 단일군 시험으로 구분한 결과, 분석 대상 임상과제 19건 중 1건을 제외한 18건(94.74%) 모두 대조군 비교시험을 포함하였다. 대조군 비교시험 임상시험 중 무작위배정 여부를 명시한 시험은 14건이다. 무작위배정 임상시험 중 절반인 7건이 이중눈가림(Double blind)을 적용하였다. 단일눈가림(Partial blind)으로 수행한 임상시험은 6건(42.86%) 확인되었고, 나머지 1건(7.14%)은 공개(Open-label) 임상시험이었다.

[그림 3-21] 백신 임상시험의 대조군 여부



[그림 3-22] 무작위배정 백신 임상시험의 눈가림 형태

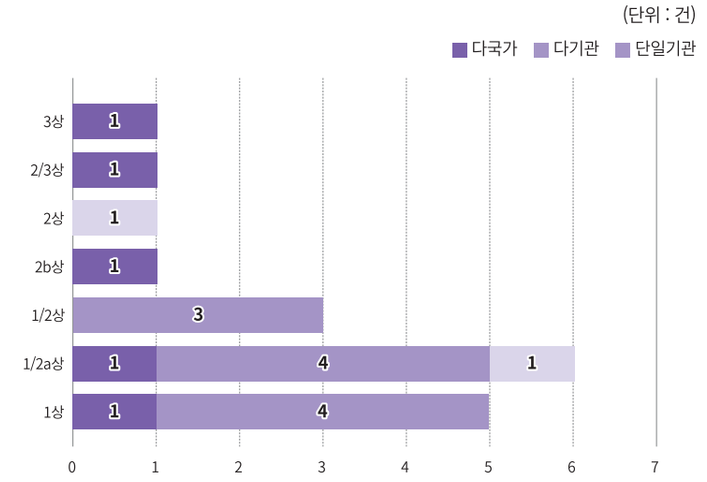


2.2 코로나19 백신 임상지원사업 접수 과제 임상시험 디자인 분석

임상시험실시기관 분석 대상인 19건의 임상과제 중 수행기관을 알 수 없었던 과제가 1건 있었다. 동 과제를 임상과제를 제외하고, 총 18건의 임상과제 중 절반 이상인 11건(61.11%)의 과제가 다기관에서 임상시험을 실시하였고, 5건(27.78%)이 다국가에서 임상시험을 실시하였다.

임상단계별로는 1상의 경우 총 5건 중 1건이 다국가, 4건이 다기관에서 임상시험을 수행하였다. 1/2a상으로 수행된 임상시험은 다국가에서 1건, 다기관으로 4건, 단일기관으로 1건 진행한 것으로 나타났다. 1/2상 임상시험은 다기관으로만 3건 수행되었고, 2b상, 2/3상, 3상은 각 1건씩 모두 다국가 임상시험실시기관에서 진행되었고, 2상은 단일기관으로 1건 진행되었다.

[그림 3-23] 임상단계별 임상시험실시기관 특성 분포



분석 대상 임상과제 19건은 부작용의 유형을 구분하고, 빈도, 심각도를 기록하여 백신의 안전 프로필을 이해할 수 있게 하였다. 주로 즉각적인 이상사례, 예상되거나 예상되지 않은 이상사례, 의료진이 검진한 이상사례, 특별 관심 대상의 이상사례 등으로 평가하였다. 내약성은 시험대상자의 백신 부작용의 수용성을 평가하며, 불편함이나 약물 중단의 원인이 될 수 있는지를 확인한다. 사업단에 접수된 임상과제의 경우 임상디자인상에서 단계적 모니터링, 생리학적 지표의 모니터링으로 내약성을 확인하였다(표 3-18).

2.2 코로나19 백신 임상지원사업 접수 과제 임상시험 디자인 분석

대조약 사용여부는 식약처 임상시험정보의 임상시험 승인 현황 및 각 과제 최종보고서, 연구개발계획서를 확인한 결과, 분석대상 임상과제 19건 중 1건만이 대조약을 사용한 것으로 나타났다. 나머지 18건은 식약처 임상시험 정보 조회 결과[25], 대조약을 사용하지 않은 것으로 확인되었다. 대조약을 사용한 1건의 임상과제는 2022년 단백질 재조합 백신을 임상개발 대상으로 한 3상 시험으로, 활성대조약인 코비실드를 사용하였다. 코호트 A와 코호트 B로 구성된 시험에서 각 코호트의 내 대조군에 코비실드를 시험군과 같이 4주 간격으로 총 2회 투여하였다. 임상개발 대상 물질은 코비실드 대비 비열등성이 확인되었다(표 3-18).

2.3 백신 임상지원사업 접수 과제 임상시험 수행 분석

2.3.1 IND 승인 이후 최초 시험대상자 모집까지의 소요시간

IND 승인일부터 최초 시험대장자 모집까지 소요시간 분석에서는 식약처에서 최초 시험대상자 선정일이 확인 가능한 과제를 대상으로 하였다. 1/2상으로 설계된 과제의 경우 1상 및 2상의 시험대상자, 대조군 여부 등의 설계요소가 상이하지만, 하나의 IND 승인 건이므로 최초 시험대상자 선정일이 식약처의 임상과제 현황에서 구분되지 않기 때문이다. IND 승인일과 최초 시험대상자 선정일이 확인 가능한 9건 중 소요시간이 가장 짧은 경우는 14일이었다. 동 건을 포함하여 전체 9건 중 최초 시험대상자 선정까지 30일 이하로 소요된 임상과제는 5건(55.56%)이고, 나머지 4건(44.44%)은 30일 이상 소요되었다. IND 승인 후 최초 시험대상자 선정까지 소요된 기간의 전체 평균은 약 40일(40.31일)로 나타났고, 30일 이상 소요된 임상과제 중에서도 특히 204일이 소요된 1건을 제외하면 평균 약 32일(31.75일)이 소요된 것으로 확인되었다.

[표 3-16] 백신 임상지원사업 접수 과제 IND 승인 이후 최초 시험대상자 모집까지의 소요시간

(단위 : 일)

과제번호	IND 승인일	최초 시험대상자 모집일(FPI)	Timeline
HQ20C0016	2020-12-11	2020-12-30	19
HQ20C0040	2020-12-04	2020-12-31	27
HQ20C0049	2020-11-23	2020-12-23	30
HQ20C0076	2021-01-20	2021-02-24	35
HQ20C0081	2020-12-04	2020-12-29	25
HQ21C0226	2021-07-22	2021-09-16	56
HQ21C0233	2021-08-31	2021-09-14	14
HQ21C0296	2022-01-27	2022-08-19	204
HQ22C0050	2022-08-04	2022-09-21	48
평균			40.31

25) 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템, https://nedrug.mfds.go.kr/searchClinic

2.3 백신 임상지원사업 접수 과제 임상시험 수행 분석

2.3.2 백신 임상지원사업 접수 과제의 임상시험 계획 대비 수행 소요시간

본 분석에서는 식약처 임상과제 현황에서 FPI(Fist People In) 및 LPO(Last People Out) 정보가 수집 가능한 과제를 분석 대상으로 하였다. 코로나19 치료제·백신 신약개발사업단에 접수된 과제 중 식약처 임상과제 현황에서 FPI와 LPO 정보를 확인 가능하였던 과제는 총 9건이다. 동 과제들을 대상으로 임상단계별 Timeline(FPI to LPO)을 검토한 결과, 임상 1상의 경우 평균 367일, 1/2a상은 평균 602일이 소요된 것으로 나타났다. 1/2상과 2b상도 1건씩 확인되며, 각각 580일, 112일이 소요되었다.

모더나는 임상 1상과 임상 2상을 각각 완료하고 3상 개시까지 19주(약 130일)가 소요되었고, 화이자는 1상 임상시험을 완료한 후 13주(약 90일) 만에 임상 2/3상을 개시하였다. 국내 임상시험 수행기간의 경우 임상시험승인이나 계약, 개시 준비를 위한 시간이 빠진 시험대상자 모집 기간만이 반영된 것이며 모더나와 화이자에 비해 훨씬 작은 규모의 2상 임상시험에도 불구하고 모더나 1/2상 백신 임상개발과 비교 시 약 4.5배 이상, 화이자 백신과 비교 시 4배 이상의 1상 또는 1/2상 임상 개발 기간이 소요된 것으로 보인다[26]. 이는 위에서 기술한 대로 임상개발 착수 지연으로 시험대상자 모집의 어려움 등의 원인이 크게 작용한 것도 있겠지만, 잦은 임상시험계획서의 변경, CRO 관리의 미숙, 프로젝트 관리의 미숙 등도 원인으로 작용하였다. 임상시험의 규제와 운영의 복잡성, 높은 비용, 다국가 임상시험 네트워크의 필요성 등을 고려할 때, 아무리 범정부적 지원을 받는다 하더라도 임상시험 운영의 경험, 특히 다국가 임상시험기관 네트워크, 해외 CRO 관리 등 다국가 다기관 임상시험의 운영 경험이 거의 없고, 숙련된 내부 임상시험 팀도 없는 국내 중소기업이 단독으로 2상이나 3상 등의 후기 임상개발을 성공적으로 수행할 수 있을지에 대해, 해당 기업뿐 아니라 지원하는 정부도 깊이 고민해 볼 일이다. 백신은 아니지만, 셀트리온이나 SK가 많은 외부적 어려움에도 불구하고 정상적인 시간 내에 3상 임상시험까지 진행하여 품목허가를 획득했던 것에 비하면 큰 차이를 보였다. 다른 예로, 싱가포르 정부(Economic Development Board, EDB)는 듀크-NUS 의과대학(Duke-NUS Medical School)이 디자인한 sa-mRNA 코로나19 백신 후보 LUNAR-COV19의 개발을 직접하지 않고 2020년 3월 미국의 임상 단계 mRNA 백신 개발 전문회사인 아크튜러스(Arcturus Therapeutics)에 670만 USD의 grant와 4700만 USD의 생산을 위한 대출[27]을 해주는 조건으로 개발 협력 계약을 맺었다. 아크튜러스는 2023년 1월 베트남에서 1/2/3상을 완료한 후 호주의 CSL과 라이센싱 계약을 맺었고, CSL은 다시 Meiji Seika Pharma와 공급계약을 맺어 일본 허가를 추진하였다. 이후 2023년 11월 28일에 변이종 백신에 대해 일본 허가를 받았다. 이는 신속한 글로벌 임상개발이, 비록 mRNA 백신 플랫폼 기술이 있는 회사라도, 글로벌 제약사처럼 오랜 글

26) Saville, M., Cramer, J.P. et al. Delivering Pandemic Vaccines in 100 Days — What Will It Take?. (2022). N Engl J Med, 387(2), e3.

27) UNITED STATES SECURITIES AND EXCHANGE COMMISSION, Washington, D.C. 20549. Arcturus therapeutics holdings.https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1768224/000156459021009872/arct-10k_20201231.htm

2.3 백신 임상지원사업 접수 과제 임상시험 수행 분석

로벌 임상개발 경험과 글로벌 임상시험 네트워크를 갖추지 못한다면, 한 두 회사의 역량만으로 가능한 일이 아님을 여실히 보여준다. 미래의 신·변종 팬데믹에 대한 신속 대응 시에는 이미 승인된 백신에 대한 비열등성 비교임상시험이 아닌 30,000명 이상의 환자를 모집하여 초기 대응 하는 것이 목표이므로, 우리나라 팬데믹 대응을 위한 미래 백신 개발에서는 매우 신중한 임상개발 전략이 필요할 것이다.

[표 3-17] 백신 임상지원사업 임상시험 계획 대비 수행 소요시간

(단위 : 일)

임상단계	FPI	LPO	Timeline(FPI to LPO)
1상	2021-09-16	2022-05-30	256
	2021-09-09	2022-10-25	411
	2020-12-23	2022-03-02	434
	1상 평균		367
1/2a상	2021-09-14	2023-04-03	566
	2020-12-31	2023-05-10	860
	2020-12-30	2022-04-19	475
	2020-12-29	2022-05-20	507
	1/2a상 평균		602
1/2상	2021-02-24	2022-09-27	580
2b상	2022-08-19	2022-12-09	112

2.3.3 백신 임상지원사업 선정 과제의 지연 요인 분석

사업단이 지원한 선정 과제 중 급변하는 SARS-CoV-2 변이체 대응 환경 등의 이유로 실제 임상과제가 지연되는 문제를 경험한 과제가 다수 확인되었다. 본 분석에서는 최종보고서 상 '지연', '어려움', '난항' 등 키워드가 관찰되는 7건의 과제를 식별하고 지연 사유를 조사하였다. 동 키워드가 확인된 과제 중에서는 임상과제가 중단 또는 변경된 과제도 있으나 본 분석에서는 지연 사유 자체에 초점을 맞추어 분석하였다. 또한 한 가지 임상과제 단계에서도 여러 건의 지연 사유가 언급되기 때문에, 제시하는 분석 결과에서는 분석 대상 과제의 수보다 지연 발생 사유의 수가 더 많이 집계되었다.

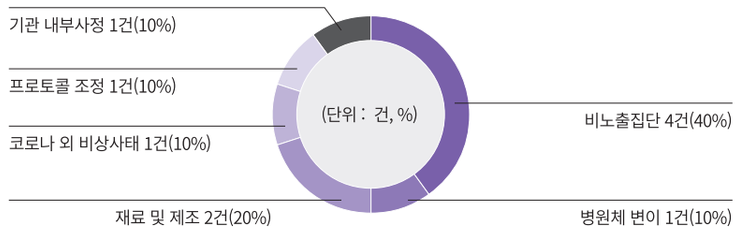
검토 결과, 임상과제의 지연 요인은, '비노출 집단 확보 난항', '병원체 변이', '재료 및 제조', '코로나 이외 비상사태', '프로토콜 조정', '기타'로 범주화 가능하였다. 총 10건의 지연 발생 건 중 비노출 집단[28] 확보 난항에 따른 지연이 4건(40%)으로 가장 많았다. 다음으로 재료 및 제조 문제로 인한 지연이 2건(20%)으로 확인되었다. 병원체 변이, 코로나 이외 비상사태, 프로토콜 조정, 기관 내부 사정에 의한 지연이 각 1건씩(10%) 발생한 것으로 나타났다.

28) 코로나19 감염이력 및 코로나19 백신 접종이력이 없는 집단.

2.3 백신 임상지원사업 접수 과제 임상시험 수행 분석

이 결과는 임상시험 대상자 모집의 어려움이 주요 지연 사유이지만, 그 외 지연 사유를 분석한 결과 백신을 개발하고 있는 우리나라 기업들, 특히 중소 바이오기업들의 임상시험을 위한 인력과 경험이 거의 없어 다국가 혹은 다기관 임상시험의 계획 및 관리 운영 경험이 취약한 것에 기인한다고 생각된다. 특히 감염병 임상시험에 있어서의 위험관리(risk management) 및 CRO 관리·감독의 경험이 없었던 것에 기인한 것으로 보인다.

[그림 3-24] 백신 임상과제의 지연 요인

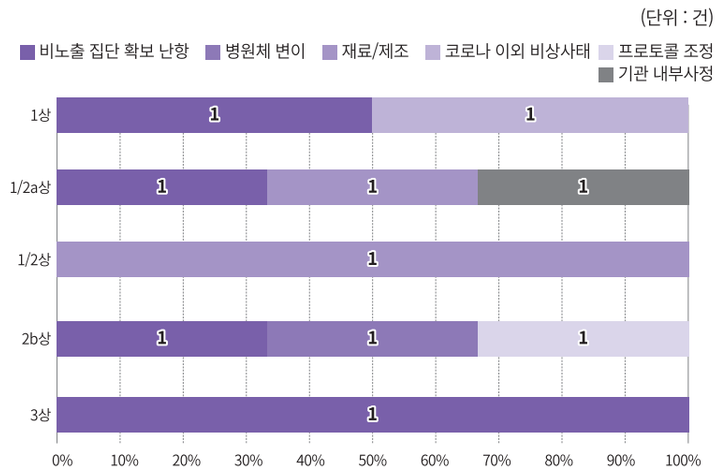


분석 대상 7건의 과제를 대상으로 임상단계별 지연 사유를 확인하였다. 1상은 비노출 집단 확보 난항 1건, 코로나 이외 비상사태에 따른 지연 1건이 발생하였다. 코로나19 이외 비상사태는 인도네시아에서 발생한 시럽약 사태였다[29]. 1/2a상은 비노출 집단 확보, 재료 및 제조, 기관 내부 사정에 의해 지연된 건이 각 1건씩 나타났다. 재료 및 제조에 의한 지연 중에서는 재료에 해당되며, 임상검체 분석을 위한 바이러스 확보 지연이 문제였다. 1/2상은 재료 및 제조에 의한 지연만 1건 관찰되며, 제조 수탁기관 선정에 어려움이 있었던 것으로 확인되었다. 2b상은 비노출 집단 확보 난항, 병원체 변이, 프로토콜 조정에 따른 지연이 각 1건씩 발생하였다. 프로토콜 조정의 경우 해외 임상과제와의 통일성을 위해 계획서 및 blank CRF에 변경이 다수 진행되면서 임상과제가 지연된 것으로 나타났다. 케냐, 탄자니아를 임상과제 지역으로 고려하면서 해당 국가 규정상 규제 당국의 IND 승인을 위해서는 선결되어야 할 심사 및 승인이 다수 있었다. 실시기관 IRB 승인 이후 중앙 IRB 승인이 필요하고, 이후 규제당국에 승인 신청이 가능한 구조였기 때문에 해당 임상과제는 프로토콜 조정에 더욱 시일이 소요되었다. 3상은 비노출 집단 확보 이슈로 지연된 사유 1건만이 확인되었다.

29) 인도네시아에서 시럽 형태의 감기약을 복용한 유아동이 급성 신장질환에 걸려 사망자가 급격히 발생한 사태로, 관련 첫 발표('22.10.) 이후 한 달 내 195명의 사망자가 발생하였다.

2.3 백신 임상지원사업 접수 과제 임상시험 수행 분석

[그림 3-25] 백신 임상단계별 임상 지연 요인



2.4 백신 임상지원사업 선정 과제의 임상시험 결과 분석

2.4.1 임상시험 평가변수의 충족 및 다음 임상 단계 진입

본 분석에서는 선정 과제 12건에 대해 평가변수를 검토하고 충족 여부 및 다음단계 진입 현황을 분석하였다. 최종보고 검토를 기본으로 하고, 1차 및 2차 평가변수를 구분하여 제시하지 않은 경우, 식약처 임상시험승인현황, Clinicaltrial.gov 등에서 1·2차 평가변수 정보를 확인하였다. Clinicaltrial.gov 등에서도 1/2차를 나누지 않은 경우는 1차 평가변수로만 구분하였다. 분석 대상 12건의 과제에 대한 1차 및 2차 평가변수는 표 3-18에 정리하였다. 분석대상 과제 12건 중 동일 주관연구기관의 동일 플랫폼 기술을 사용한 임상시험이라고 하더라도 변이주 대응 등 다른 물질인 경우 다른 임상 개발 백신 후보물질로 간주하고 분석하였다.

임상시험의 평가변수 분석에서는 임상시험 설계 시 고려한 평가변수를 모두 검토하였고, 관련 가이드라인과 사례집을 그 근거로 하였다. 분석대상 임상과제 19건에서 안전성, 내약성, 면역원성, 유효성, 반응원성의 총 5가지 평가변수가 언급됨을 확인하였다. 각 임상과제계획·최종보고서 수행내용, 식약처 가이드라인, FDA 가이드라인, 코로나19 백신 임상과제계획 보완 사례집[30] 등 자료를 참고하여 안전성(Safety), 내약성(Tolerability), 면역원성(Immunogenicity)을 평가변수로 구분하였다.

안전성과 내약성은 백신의 부작용과 관련된 평가변수로, 식약처에서는 백신과 연관된 경증의 이상사례 및 일시적 이상사례는 관찰되지만, 심각한 이상사례는 관찰되지 않는 것을 바람직한 기준으로 제시하고 있다. 안전성은 부작용의 유형과 심각도를 조사하여 백신의 위해성을 평가한다. 특히 초기임상에서 중요하며, 건강한 성인을 대상으로 이루어진다. 식약처는 일반적인 이상반응 평가항목, 평가기준은 '백신 임상과제 이상반응 중증도 평가 가이드(식약처, 2011)'를 참고로 하되, 제조사는 이외 별도의 특별 관심 대상의 이상사례(AESI)를 설정하도록 권장하고 있다[31]. 면역원성은 백신이 인체 면역시스템에 어떤 반응을 유발하는지를 측정하며 면역 반응의 강도, 지속성, 백신이 유발하는 항체와 T세포의 반응을 분석한다. 식약처 가이드라인은 코로나19 바이러스와의 결합항체가뿐만 아니라 중화항체 반응 등의 기능적 면역반응에 대한 시험도 포함되는 것이 바람직함을 언급하였다. 또한 2상 또는/및 3상 임상시험 설계 시 면역원성과 방어효과의 상관관계(ICP)가 명확히 파악되도록 설계할 것을 권장하였다.

E개발사의 재조합 플랫폼 기반 임상개발 백신 후보물질은 1/2상에서 즉각적인 이상사례(Immediate AE), 예상된 이상사례(Solicited AE), 예상되지 않은 이상사례(Unsolicited AE), 중대한 이상사례(SAE), 특별 관심 대상의 이상사례(AESI) 분석을 통해 안전성을 확보하고, 단계적 안전성 모니터링을 통해 내약성을 확보하였다. ELISA법과 FRNT법을 적용하여 항원 단백질 특이 항체의 GMT, GMFR, SRR을 분석하여 면역원성을 확인하여 최종적으로 다음 임상 단계인 3상 진입이 승인되었다. 이후 동 물질의 3상 임상과제를 설계하여 사업단에 과제를 접수했고 최종 선정되어 3상 임상을 진행하였다. 3상에서도 Solicited/Unsolicited AE, MAAE(의료진이 검진한 이상사례), SAE, AESI 등을 분석하여 안전성을 확인하였다. 중화항체가 및 결합항체가 GMT, GMFT, T세포 반응 등 분석을 통해 면역원성을 입증하고 수출 품목허가를 진행하였다.

C개발사의 아데노바이러스벡터 기반 임상개발 백신 후보물질은 1/2a상으로 설계되었다. Solicited AE, Unsolicited AE, SAE, AESI 등을 분석하여 안전성을 확보하고, live virus SRR 및 중화항체가 GMT, 결합항체가 GMT, ELISPOT법을 적용한 T세포 면역반응 분석 등으로 면역원성을 확보하며 다음 단계인 2b상으로 진입 승인을 획득하였다. 이후 동 주관기관은 SARS-CoV-2 오미크론 변이형의 우점종화로 AdCLD-CoV19-1에서 AdCLD-CoV19-1 OMI 임상개발 백신 후보물질로 개발 전략을 수정하였다. AdCLD-CoV19-1 OMI 임상개발 대상 물질을 대상으로 한 임상과제 과제는 2022년에 접수·선정되어 임상 1/2상을 진행하였다. Immediate AE, Solicited AE, Unsolicited AE, SAE, 52주까지 관찰되는 AESI, MAAE, SAE 등으로 안전성을 확인하고, ELISA 및 Wild-type neutralization 법을 적용한 GMT, GMFR 등으로 면역원성을 확보하며 3상 진입에 성공하였다.

30) 식품의약품안전처. (2022). 코로나19 백신 임상과제계획 다빈도 보완 사례집

31) 백신 임상과제 이상반응 중증도 평가 가이드(식품의약품안전처, 2011)는 AESI와 관련해서, Brighton collaboration이 체계적으로 도출한 면역, 호흡기 등 기관계 별 특별 관심 대상 이상사례 항목을 예시하였다.

2.4 백신 임상지원사업 선정 과제의 임상시험 결과 분석

[표 3-18] 백신 임상지원사업 선정 과제 평가변수의 충족 여부 및 다음 임상 단계 진입 요약

과제번호 (임상단계)	1차 평가변수	2차 평가변수	충족 여부	다음 단계 진입
HQ20C0016 (1/2a)	[안전성] • Solicited/Uncolicited AE • SAE, AESI, [내약성] • 단계적 안전성 모니터링	[면역원성] • SARS-CoV-2 S antigen, SRBD antigen, NP antigen 결합항체 GMT, GMFR • 결합항체 SCR • 중화항체 GMT, GMFR(FRNT/Pseudovirus 분석법) • 중화항체 SCR • SFU의 GMSN, GMFR (IFN-γ ELISPOT 분석법) • SFU이 48 spot/106 cells 이상인 대상자 비율 (T-SPOT® 분석법) • 항원특이적 CD8 T세포 분율, Immunophenotype 및 기능 분석 포함한 세포성 면역반응 분석 • SFU의 GMSN, GMFR(IFN-γ ELISPOT 분석법)	O	인도네시아 2/3상 진입 승인
HQ20C0040 (1/2a)	[안전성] • AE • 결합항체 GMT, 혈청전환율; 종말가 [내약성] • 단계적 안전성 모니터링	[면역원성] • PBMC 항원특이적 IFN γ 분비 T cell • 중화항체 GMT, 양상반응률 (혈청 내 PRNT)		2b/3상 진입 승인
HQ20C0049 (1상)	[안전성] • immidiate/solicated/ Unsolicatied AE • SAE, MAAE, AESI [내약성] • 단계적 안정성 모니터링 [면역원성] • ELISA IgG(SARS-CoV-2 RBD) : GMT, GMFR • ELISA IgG 역가 상승(≥4배) • pseudo/wild virus 중화항체 GMT, GMFR • pseudo/wild virus 중화항체 역가 상승 (≥4배) • Th1, Th2 세포 매개 반응 (ELISpot 등을 활용한 INF-γ, IL-4)	• 해당사항 없음	O	2상 진입 승인
HQ20C0076 (1/2상)	[안전성] • Immediate/Solicited/ Unsolicited AE • SAE, AESI [내약성] • 단계적 안전성 모니터링	[면역원성] • 항원 단백질 특이 항체 GMT, GMFR, SRR(ELISA) • Wiildtype SARS-CoV-2 GMT, SCR GMFR(FRNT)	O	3상 진입 승인
HQ20C0081 (1/2a)	[안전성] • Solicited/Unsolicited AE • SAE, AESI • SCR(≥4배), GMT (wild-type virus 중화항체 분석법) • S 항원 결합항체 GMT(ELISA), T세포반응 (ELISpot)	[탐색적 평가변수] • RBD 결합항체 GMT(ELISA) • 중황항체가와 S항원 결합 항체가 간 상관관계 • 중화항체가와 RBD 항원 결합항체가 간 상관관계	O	2b상 진입 승인
HQ21C0224 (1상)	[안전성] • Immediate/Solicited/ Unsolicited AE • SAE, AESI	[면역원성, 반응원성] • SARS-CoV-2 S 단백질 결합 항체 IgG GMT(IgG ELISA) • SARS-CoV-2 IgG 결합항체 양전(≥4배) 대상자 분율 • wild-type virus 중화항체 GMT(FRNT)	O	인도네시아 2상 IND 신청
HQ21C0226 (1상)	[안전성] • Immediate/Solicited/ Unsolicited AE • SAE, MAAE, AESI [면역원성, 반응원성] • Anti-SARS-CoV-2 RBd IgG의 GMT, GMFR(ELISA) • IgG 역가 양전(≥4배) 대상자 분율 • GMFR(live virus neutralization assay) • wild-type 중화항체 역가 양전(≥4배) 대상자 분율 • 세포 매개 반응	• 해당사항 없음		진입X (개발전략 변경)
HQ21C0233 (1/2a상)	[안전성] • TEAE, SAE, ISR, AESI [내약성] • 단계적 안전성 모니터링 [면역원성] • SRR, GMT, GMFR (wild-type, Pseudoviral particle) • ELISA IgG S 항체 SRR (≥4배), GMC, GMFR • ELISA IgG RBD SRR (≥4배), GMC, GMFR	[탐색적 평가변수] • ICS Assay로 분석한 T cell 반응 비율 • RT-PCR 검사로 확인된 코로나19 첫 감염률(2차 투여 후 2주 후부터) • RT-PCR 검사로 확인된 중증 코로나19 첫 감염률	O	진입X (개발전략 수정)

2.4 백신 임상지원사업 선정 과제의 임상시험 결과 분석

과제번호 (임상단계)	1차 평가변수	2차 평가변수	충족 여부	다음 단계 진입
HQ21C0296 (2b상)	[면역원성] • wild-type virus 중화항체가 GMR, GMFR, SRR≥4배), 결합항체가 GMC, GMFR, SRR(≥4배) • CMI(INF-γELISpot) 평가 (반응자 비율, spot forming unit의 중앙값) • 변이주 wild-type virus 중화항체가(GMT, GMFR, SRR)	[안전성] • Immediate/Solicited/ Unsolicited Ae, • SAE, AESI, MAAE	△	진입X (중단)
HQ22C0025 (1상)	[안전성] • Solicited/Unsolicited AE, SAE, MAAE, AESI [면역원성] • 중화항체 GMT, GMFR, SRR • 결합항체 GMC, GMFR, SRR • IFN- γ ELISpot 시험법으로 분석한 T 세포 반응 • 세포 내 사이토카인 염색 (ICS) 시험법으로 분석한 Th1/Th2 비율	• 해당사항 없음		2상 진입 승인
HQ22C0050 (1/2상)	[안전성] • Immediate/Solicited/ Unsolicited AE, ADR, SAE • MAAE, SAE, AESI	[면역원성] • SARS-CoV-2 B.1.1.529 중화항체의 SRR 및 GMT, GMFR(Wild-type neutralization method) • SARS-CoV-2 B.1.1.529 S 단백질 특이 항체의 SRR, GMT, GMFR(ELISA) • 세포성 면역반응(CMI : responder rate, spot-forming unit) (EliSpot)	O	3상 진입 승인
HQ22C0057 (3상)	[면역원성] • 중화항체가 SRR의 차이 • 중화항체가 비교 SRR, GMT, GMFR • 결합항체 SRR, GMT, GMFR 비교(ELISA) • T세포 반응 비교(Ex vivo IFN γ, IL-4 ELISpot) • 임상 국가별 중화항체 SRR, GMT, GMFR 비교	[안전성] • Solicited/Unsolicited AE • MAAE, SAE, AESI • Concomitant Medication Use • Clinical Lobaratory Event	O	수출 품목 허가 진행

2.4 백신 임상지원사업 선정 과제의 임상시험 결과 분석

2.4.2 백신 임상지원사업 선정 과제의 임상 중단과제의 요인 분석

코로나19 백신 임상 지원 사업의 선정 과제 12건 중, 당초 계획했던 임상시험을 변경한 과제는 1건, 중단 신청한 과제는 2건으로, 그 내용과 사유를 표 3-19로 정리하였다.

[표 3-19] 임상과제 변경/중단 과제의 요인 및 내용 요약

임상과제 변동사항	임상과제 단계	변동 내용	요인
변경	1/2a상의 1상 (PartA)	임상개발 대상 물질 변경	• 글로벌 바이오텍 기업이 개발한 백신의 긴급사용 승인으로 개발 격차 확대 • 최신 학계 보고 등에 의한 개발 방향 재설정 필요
중단	1/2a상의 2a상 (PartB)	임상과제 중단	• SARS-CoV-2 변이(오미크론) 대유행에 따른 선정 기준(미감염자 등)에 적합한 시험대상자 모집 난항 • 중화항체 분석을 위한 바이러스 확보 지연 • 당초 분석기관을 대체할 BL3 시설 보유 국내 분석기관 확보 지연
	2b상	임상과제 중단	• SARS-CoV-2 변이(오미크론) 대유행에 따른 선정 기준(미감염자 등)에 적합한 시험대상자 모집 난항 • 해외 임상과제 선정국도 동일 이유로 수차례 변경, 사실상 진행 불가 판단

임상시험이 중단된 과제의 경우, 2건 모두 2021년 하반기에 접수된 과제였다. 2022년으로 넘어가면서 SARS-CoV-2 감염이력이 없거나 백신 접종이력이 없는 시험대상자 모집에 어려움이 있었다. 2022년 초 델타변이의 돌파감염 속도를 상회하는 오미크론변이의 대유행으로, 동년 2월말 기준 한국은 100만명 당 확진자 세계 1위였다[32]. 임상을 중단한 과제 중, 아데노바이러스벡터 백신을 임상 개발 대상으로 한 과제는 국내 5개 기관에서 시험대상자를 모집하였으나 시험대상자 모집이 어려웠다. 또한 당초 임상과제 설계 시 수행기관으로 국내외 다기관을 명시하였으나, 급변하여 예측 불가능한 전 세계적 팬데믹 상황에 의해 해외 임상 수행국가 선정도 수차례 변경되는 등 어려움이 있었다[33]. 자연히 초기주 대응 백신의 수요는 불확실해져, 개발사는 추가 접종 백신 또는 변이주 대응 백신 개발로 전략을 변경하며 선정과제의 2b상 임상과제를 중단하였다.

32) n.d. (2022.4.24.). 코로나 신규확진 17만명…100만명당 확진자 세계 1위. BBC NEWS 코리아

33) 해당 과제 최종보고서(2022.12.)

2.4 백신 임상지원사업 선정 과제의 임상시험 결과 분석

mRNA 백신을 임상개발 대상으로 한 과제는 확진율과 접종률 급증에 따른 기초접종 백신 임상대상자 모집 난관의 언급과 함께 인프라의 한계를 아쉬운 점으로 꼽았다. 전 세계적으로 백신 연구가 활발히 진행되면서 중화항체 분석에 필요한 바이러스의 공급이 원활하지 못했던 점, 분석기관 내부사정으로 임상 검체 분석이 불가능한 상황에서 코로나19 바이러스에 대한 중화항체가 분석 수행이 가능한 국내 기관(BL3 시설 보유 기관)이 한정되어 대체기관 확보가 어려웠던 점을 예로 들었다. 동 과제는 당초 1/2a상 임상과제를 진행할 예정이었으나 Part A인 1상만을 수행할 수 있다고 보고하였다.

2
코로나19 치료제·백신 국내외 개발 시 고려사항

1. 코로나19 치료제 개발 시 고려사항 – 임상개발을 중심으로

코로나19 치료제는 인간 세포로의 코로나19 바이러스 침입 및 증식을 억제하거나 면역 반응에 개입하여 코로나19 감염으로 인한 증상 악화를 감소시키는 역할을 한다. 이러한 치료제는 작용 메커니즘에 따라 혈장 분획치료제, 중화항체치료제, 항바이러스제 및 면역조절제로 분류된다[34].

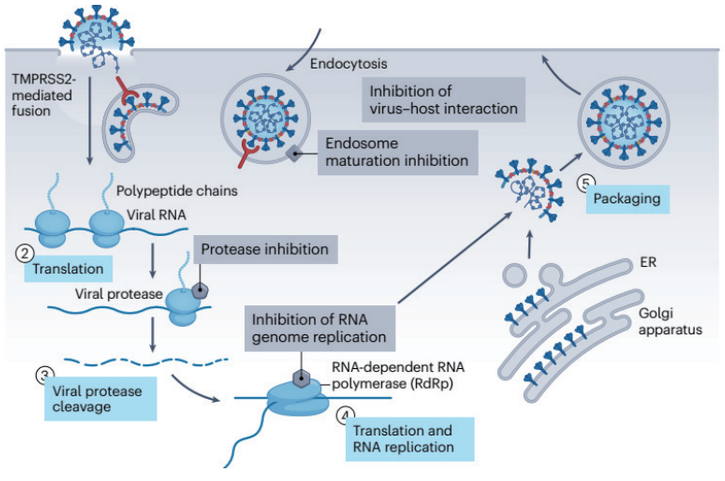
[그림 3-26] 코로나19 치료제 후보 제안 모식도

34) Joydeb Majumder. Tamara Minko. (2021). Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. AAPS J, 23(1):14.

코로나19 바이러스의 외피에 존재하는 스파이크 단백질은 인간 세포의 ACE2 수용체에 결합함으로써 바이러스가 세포 내로 침투한다. 항체치료제는 스파이크 단백질의 수용체 결합 영역인 수용체 결합 도메인(receptor binding domain, RBD)에 결합하여 코로나19 바이러스의 침투를 차단한다. 결과적으로, 항체로 결합된 코로나19 바이러스는 ACE2 수용체의 RBD와 결합하지 못하므로 세포 내 침투를 하지 못한다.

항바이러스제는 코로나19 바이러스의 세포 내 복제 및 증식을 지연시키거나 이 과정에 필요한 물질 생성을 방해하여 바이러스의 복제와 증식을 억제한다. 주요 항바이러스제로서 베클루리(remdesivir)[35]는 바이러스 RNA 복제 중 뉴클레오티드 리보핵산(RNA) 연결을 억제하는 뉴클레오시드 리보핵산 중합 효소 억제제이다. 또한, 팍스로비드(nirmatrelvir and ritonavir)는 코로나19 바이러스의 복제에 필요한 단백질 생성을 담당하는 단백질 분해 효소(Mpro; 3CLpro 또는 Nsp5 단백질 분해 효소) 작용을 방해하여 바이러스의 복제를 억제한다[36].

[그림 3-27] 항바이러스제 작용기전 모식도



35) 베클루리주 정맥주사용 동결건조 분말(렘데시비르) 의약품상세정보.(2022.12.8. 접속)https://nedrug.mfds.go.kr/pbp/CCBBB01/getItemDetail?itemSeq=202005381.

36) Toussi, S. S., Hammond, J. L. et al. (2023). Therapeutics for COVID-19. Nature Microbiology, 8(5), 771-786.

면역 조절제는 지나친 면역 반응과 과도한 염증 상태(hyperinflammatory state)를 조절하여 코로나19 질환의 심각한 정도를 감소시키는 역할을 한다. 특히, 류마티스 관절염 치료에 사용되던 키너렛(kineret, anakinra)와 올루미넌트(Oluminant, baricitinib)와 같은 약물이 코로나19 치료제로 활용되며, 주로 고위험군에 적용된다. 예를 들어, 키너렛은 사이토카인 인터루킨-1 알파와 베타의 생물학적 활성을 조절하여 코로나19 중증 환자에서 나타나는 과도한 면역 반응을 억제하며, 이로 인해 심각한 호흡 부전 및 사망의 발생을 줄이는 데 기여한다.

팬데믹 초기에는 쏟아지는 중증의 환자들을 치료할 수 있도록 신속히 치료제를 개발하는 것이 목표이다. 따라서 새로운 바이러스에 효과가 있을 것으로 추정되는 약물 재창출 후보들의 효과를 신속하게 검증하는 것이 중요하다. 그러나 일단 다양한 치료제와 백신이 개발되면 이에 따라 임상시험의 전략과 방법론을 신속히 변경해야 하는 상황이 발생할 수 있다. 실제로 코로나19 팬데믹에서도 전 세계적으로 백신 접종이 진행되면서 중증 환자의 숫자와 사망률[37], 치명률[38]이 급격히 감소했고, 코로나19 바이러스의 변이도 위중증 환자수와 입원율, 치명률이 감소되는 쪽으로 진행됐다. 이로 인해 코로나19 치료제의 임상시험 대상 환자군이 재정의되어야 하는 상황이 발생했다. 임상시험이 실패하거나 예상보다 오랜 기간과 더 많은 환자를 모집해야 하는 경우도 발생했다. 예를 들어, 캐나다의 맥마스터 대학이 주도한 TOGETHER 임상시험 네트워크는 코로나19 질환을 치료하는 신약재창출 후보물질의 임상시험을 수행했다. 초기에는 신약재창출 후보 의약품이 코로나19로 사망하거나 중증에 이르는 환자 수를 줄일 수 있는지 확인하기 위해 브라질에서 임상시험을 개시했지만 백신 접종으로 인해 임상시험 참여자의 숫자가 줄어듦에 따라, 브라질 이외 남미의 다른 국가나 파키스탄으로 임상시험 실시기관을 확대하여 더 많은 환자를 모집해야 하는 상황이 발생했다[39].

이러한 상황에서 코로나19 환자들이 다양한 치료제에 대해 불확실성과 미지로 인해 임상시험에 참여하는 것을 꺼리는 현상도 발생했다. 이런 경우, 특정한 조건을 만족할 경우, 예를 들어 환자가 반응하지 않을 때 기존 치료제의 병용을 허용하는 디자인을 허용할 수밖에 없어, 임상시험의 결과 해석에 어려움을 겪는 상황도 발생할 수 있다[40].

FDA[41], EMA[42], 그리고 식약처[43]는 코로나19 치료제의 개발을 위해 무작위배정, 위약

37) 사망률: 연간 총사망자 수를 해당 연도의 연앙인구로 나눈 수치를 1,000 분비로 나타낸 비율.

38) 치명률: 어떤 질환에 걸린 전체 환자 중에서 그 병으로 사망한 환자의 수를 백분율로 나타낸 것.

39) Sidik SM. op. cit.

40) Sidik SM. op. cit.

41) FDA. (2020). COVID-19: Developing Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention, Center for Biologics Evaluation and Research, Editor.

42) Eichler, H., Cavaleri, M. et al. (2020) Clinical trials for COVID-19: can we better use the short window of opportunity?. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 108(4), 730-733.

43) 식품의약품안전평가원. (2020). 코로나19 치료제 개발 시 고려사항.

대조, 이중눈가림 임상시험을 권고하고 있다. 특히 FDA는 개발 중인 코로나19 치료제의 우위성을 검증하는 시험을 실시할 것을 권장하였고, EMA는 다양한 작용기전을 가진 치료제의 유효성을 동시에 평가하는 다인자 플랫폼(multifactorial platform) 임상시험을 선호한다는 입장을 표명했다. 또한 세 규제기관 모두 최대한 다양한 연구대상자(소아, 고위험군, 신기능/간기능이 저하된 환자군, 소수인종 등)를 포함하고 임상시험 디자인 요소를 검토하기 위해 규제기관과 적극적인 소통을 권장했다.

이 세 규제기관은 개발 중인 치료제의 유효성을 평가하기 위해 환자의 임상적 상태 및 질병의 진행단계와 연관된 중요한 사건을 설명할 수 있는 평가지표의 사용을 권장했다. 마찬가지로 약물의 종류와 작용기전에 기반하여 비임상 및 이전 임상시험에서 관찰한 결과를 고려하여 선험적으로 안전성 평가지표를 설정(약물 상호작용 포함)하는 것을 권장했다.

또한 임상시험 프로토콜에서 통계적 분석 방법을 정확히 명시할 것을 권고하며, 특히 식약처는 입원과 사망과 같은 지표를 사용할 경우 통합형 변수(composite variable)를 사용하고 주요 교란변수를 통제하기 위해 층화(stratification)와 같은 방법을 사용할 것을 권장했다.

작용기전에 따른 고려사항은 아래와 같다.

1.1. 작용기전별 임상개발 고려사항

1.1.1 회복기 혈장 임상개발 고려사항

회복기 혈장은 코로나 바이러스가 일으키는 다른 감염병 즉, SARS-1, 중동 호흡기 증후군(MERS), 인플루엔자 바이러스, 에볼라 바이러스 등과 같은 감염을 치료하기 위해 최근까지 사용된 오래된 치료법이며 감염성 질환의 노출 후 예방과 치료에 성공적으로 사용되어왔다[44) 45)].이와 같이, 회복기혈장(CCP, Convalescent Plasma)은 예상치 못한 바이러스 전염병의 대응에 즉각적으로 사용될 수 있는 유일한 단기 치료였으며 이미 여러 감염병에서 유용성이 증명되었다. 즉, 새로운 바이러스 질환에 노출된 사람들을 위한 예방 수단이나 그로 인한 질환을 앓고 있는 사람들을 위한 입증된 치료법이 없는 경우, 회복기 혈장의 수혈을 통한 수동 항체 투여는 위험군에 속한 사람들에게 즉각적인 면역을 부여하기 위한 유일한 단기적 요법이다. 회복기 혈장은 홍역 및 인플루엔자 바이러스 감염에 대해서도 유의한 보호 효과를 보였으며, 인플루엔자의 경우 40 PRNT50 역가에서 보호효과가 관찰되었고, 홍역바이러스에 대한 보호효과는 120 PRNT50 역가와 상관관계가 있다고 알려져 있다[46)].

44) Pardi, N. & Weissman, D. (2020). Development of vaccines and antivirals for combating viral pandemics. Nat Biomed Eng, 4(12), 1128-1133.

45) Bloch, E. M. et al. (2020). Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. J Clin Invest, 130(6), 2757-2765.

46) Lee, W. T., etal. (2020). Neutralizing Antibody Responses in COVID-19 Convalescent Sera. J Clin Invest, 223(1), 47-55.

1.1. 작용기전별 임상개발 고려사항

코로나19 팬데믹 초기였던 2020년 상반기에도 코로나바이러스 감염증(코로나19)의 원인인 중증급성호흡기증후군 코로나2(SARS-CoV-2)에 노출된 사람들을 위한 예방 수단이나 코로나19를 앓고 있는 사람들을 위한 치료법에 대해 입증된 옵션이 없었기 때문에, 회복기 혈장에 대한 많은 연구가 민간과 공공에서 이루어졌지만 유효성 입증에 실패한 경우도 많았다[47)].

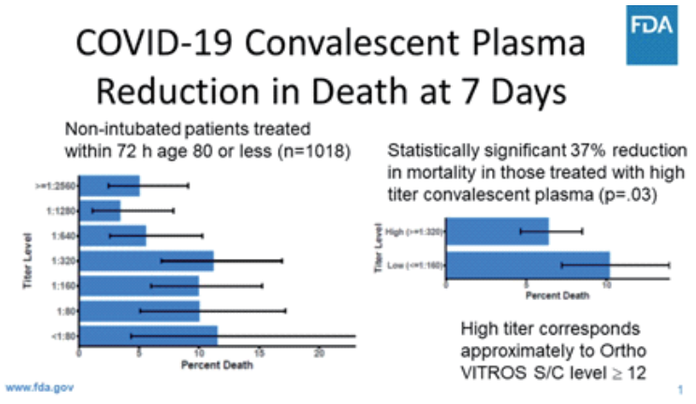
국내에서도 팬데믹 초기 코로나19 완치자의 혈장을 이용한 치료 결과가 발표되었다. 연세대학교 의과대학 세브란스병원에서는 중증 환자 2명에서의 혈장 치료가 보고되었으며('20.4월), 인하대학교 의과대학 부속병원에서도 7명의 중증 환자에게 5명의 치료결과가 보고되었다('20.7월). 국내 제약사인 ㈜녹십자도 2020년 9월부터 코로나 고면역글로불린 GC5131(COVID-19 H-Ig)의 임상 2상을 수행하였다.

코로나19에서의 회복기혈장 국내외 규제동향

미국

FDA는 미국의 HHS 산하의 ASPR(ASSISTANT SECRETARY FOR PREPAREDNESS AND RESPONSE)가 신청한 회복기 혈장치료제를 당시 이용 가능하였던 과학적 증거(그림 3-28)를 바탕으로 이 제품이 코로나19 치료에 효과적일 수 있으며, 제품의 알려진 잠재적 이익이 알려진 잠재적 위험보다 크다는 결론으로 2020년 8월 24일 긴급사용허가(EUA)를 결정하였다[48)].

[그림 3-28] 회복기혈장(CCP)의 코로나19 사망률 감소



47) Bloch, E. M. et al. (2020). Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. J Clin Invest, 130(6), 2757-2765.

48) FDA. (2020). Emergency Use Authorization for Convalescent Plasma as Potential Promising COVID–19 Treatment, Another Achievement in Administration's Fight Against Pandemic.

1.1. 작용기전별 임상개발 고려사항

2021년 2월, 미국 FDA는 긴급사용승인(EUA) 후 진행되었던 임상시험 결과를 분석하여, 회복기혈장의 EUA 허가사항을 "코로나19 입원 환자에서의 고역가(high titer) 회복기혈장만을 사용하도록 개정하여 질병 진행 초기에 있거나 체액성 면역이 손상된 환자의 치료를 제한하였다. FDA의 초기 중화 권고안이 1 : 160이었고 유럽 집행위원회는 최소한 320의 역가를 사용할 것을 제안하였다.

2021년 4월 2일, 미국 국립보건원의 NIAID(national institute of Allergy and infectious disease)에서 펀드한 코로나19 치료를 위해 입원 환자를 대상으로 한 3상 임상시험에서 1차 유효성 입증하지 못하였다. 본 임상시험에서 약 590여명의 입원 환자를 대상으로 임상시험을 실시하였으나, 1차 유효성 평가 결과에 유의성을 입증하지 못하였다.

- 1차 유효성 평가변수 : 임상약 투여 후 7일째 7단계 순위척도의 비율
- 2차 유효성 평가변수 : 28일간의 사망률, 3, 5, 14, 28일째의 7단계 순위척도 비율, NEWS 변화, 질병 악화 기간, 퇴원일

2021년 12월 27일, 미국 FDA는 새롭게 발표된 임상데이터에 근거(무작위 대조 시험을 포함한 임상시험의 추가 데이터에서, 낮은 역가의 회복기 혈장이 코로나로 입원한 환자의 치료에 효과적이라는 증거가 없음)하여 "면역억제 질환이 있거나 면역억제 치료를 받고 있는 코로나19 외래 환자 또는 입원 환자에게만 회복기혈장 사용"을 하도록 다시 개정하고, 즉, 고역가 CCP 제품을 확인하는 데 사용되는 테스트 기준도 개정하였다.

오미크론 변이종이 주점종화 된 2022년 4월 29일, 미국 NIH는 회복기혈장치료에 대한 권고를 아래와 같이 개정하였다[49].(추천등급 AIII)

[권고]
- 코로나19 치료 지침 패널(패널)은 코로나19 치료를 위해 Omicron(B.1.1.529) 변이체가 출현하기 전에 수집된 CCP의 사용을 권장하지 않는다. (AIII)
- 면역 능력이 있는 입원환자의 코로나19 치료를 위해 회복기혈장을 사용하지 말 것을 권고한다. (AI)
- 면역 저하 환자 및 코로나19를 앓고 있는 입원하지 않은 면역 능력이 있는 환자의 치료를 위해 Omicron이 출현한 후에 수집된 고역가 회복기혈장의 사용을 권장하거나 반대할 수 있는 증거가 충분하지 않다.

49) NIH. (2020). Convalescent Plasma and Immune Globulins | COVID-19 Treatment Guidelines.

1.1. 작용기전별 임상개발 고려사항

그 근거는 다음과 같다.

1) 미국에서 현재 공급되는 회복기혈장 제품 오미크론 감염에서 회복된 기증자로부터 생성되지 않았다.
2) 많은 회복기혈장 임상시험은 오미크론 급증 전에 완료되었으며, 그 결과는 현재의 임상 상황을 반영하지 않았다.
3) 회복기혈장 역가를 시험하기 위한 현재의 접근법은 현재 유행하는 변이종에 대한 CCP 생성물의 중화능에 대한 잠재적 차이를 설명하지 못한다.

[그림 3-29] NIH 권고 등급 분류

Strength of Recommendation	Quality of Evidence for Recommendation
A: Strong recommendation for the statement	**I:** One or more randomized trials without major limitations
B: Moderate recommendation for the statement	**IIa:** Other randomized trials or subgroup analyses of randomized trials
C: Weak recommendation for the statement	**IIb:** Nonrandomized trials or observational cohort studies
	III: Expert opinion

그러나, 2021년 12월 7일, WHO는 회복기 혈장을 사용하지 말 것을 권고했다. 이는 독립적인 전문가 패널인 지침 개발 그룹이 코로나19 감염 환자 16,236명을 포함하는 16개의 무작위 대조 임상시험에서 수집된 데이터를 분석하여 중증이 아닌 환자에서 아무런 유익이 없다는 확실한 증거를 수집하였기 때문이다. 중증 환자의 경우는 추가적 연구가 필요하나, 현재의 증거에 따르면 회복기혈장은 생존을 개선하거나 기계적 환기의 필요성을 줄이지 않으며 또한 상당한 비용이 드는 것을 보여준다.

유럽

2000년 8월, EU 회원국이 보유한 20개의 혈액 시설들은 유럽 혈액 동맹(European Blood Alliance)이 국가 차원에서 CCP 프로그램을 시행했거나 시행할 것이라고 밝혔다.

EC는 EBA가 주관하는 CCP에 대한 임상 연구 프로젝트에 자금을 지원하고 있다고 발표했다. 이 프로젝트는 CCP의 고품질 임상 평가를 지원하고, EU 회원국 전체의 코로나19 치료에서 CCP의 적절한 사용에 대한 합의를 달성하고, 현재의 건강 위기 및 새로운 병원균과 관련된 후속 위기에서 회복기 혈장 사용에 관한 모범 사례를 촉진하기 위함이라 발표했다.

1.1. 작용기전별 임상개발 고려사항

CCP는 코로나 환자를 위한 유망한 치료법이며 유럽 혈액 시설들은 정부의 정책 입안자가 CCP에 관한 결정을 코로나19의 치료 옵션으로 삼을 수 있는 강력한 증거를 제공하기 위해 EU 회원국 간의 협력과 공통 연구 이니셔티브를 통해 그 효능을 적극적으로 단합하여 연구하고 있음을 발표했다.

한국

코로나19 치료제·백신 신약개발사업단은 코로나19 팬데믹에서의 신속 대응을 위해 즉각적으로 바이러스 전염병 대응에 사용될 수 있는 혈장치료제 개발을 지원했다.

녹십자는 코로나19 회복환자의 혈장에서 고면역글로불린을 정제하였고, 해당 개발물질로 국내 다기관 2a상 탐색적 임상을 수행하였다. 임상 결과, 코로나19 회복기 혈장치료제의 안전성 및 유효성 데이터를 확보하였으나, 시험대상자 수가 적고 대조군과 시험군에 환자가 고르게 배정되지 못한 점, 공개시험으로 코로나19 치료제를 활용한 표준치료의 효과를 배제할 수 없는 등의 한계로 2021년 5월 11일, 3상 임상시험을 조건으로 하는 허가를 득하지는 못하였다[50].

이는 2021년 4월 2일, 미국 국립보건원의 NIAID에서 펀드한 코로나19 입원 환자를 대상으로 한 혈장치료제 3상 임상시험에서 1차 유효성을 입증하지 못한 것이 영향을 미친 것으로 보인다. 이후 환자 16,236명을 포함하는 16개의 무작위 대조 임상에서 수집된 데이터 분석 결과에서 혈장치료제가 중증이 아닌 환자에서 유익이 없다는 증거에 기반하여, WHO는 2021년 12월 7일에 최종적으로 회복기 혈장을 사용하지 말 것을 권고했다.

결론적으로 회복기 혈장은 초기에 치료법이 부재할 때 처음으로 고려하는 치료법이기는 하지만 바이러스마다 보호 효과와 관련되는 역가가 상이하고 때로는 보호 효과를 증명할 수 없음을 인지하여야 한다.

1.1.2 항바이러스제 임상 개발 고려사항

항바이러스제를 코로나19 치료제로 성공적으로 개발하기 위해 고려해야 할 임상시험 디자인 요소는 다음과 같다. 첫째, 회복 소요기간(time to recovery)과 같이 항바이러스제의 작용기전과 직접적인 연관성이 없는 평가지표 대신 바이러스 결과변수(virological outcome), 예를 들어 최초 바이러스 음전 소요기간(time to first negative viral testing), 바이러스 핵산으로 검사한 체내 바이러스 부하(viral load reflected by viral nucleic acid), 일간 체내 바이러스 부하의 변화(daily changes of viral load), 인후도말에서 측정한 체내 바이러스 부하(viral load in nasopharyngeal secretion)를 평가지표로 사용하면 통계적으로 유의미한 유효

50) '코로나19 치료제/백신 안전성·효과성 검증 자문단'(이하 검증 자문단) 회의 / 자료: 이종운. (2021.5.12.). 녹십자 코로나19 혈장분획치료제 품목허가 제동. 약업신문.http://m.yakup.com/news/index.html?mode=view&nid=257111)

1.1. 작용기전별 임상개발 고려사항

성 결과를 얻을 가능성이 높다[51]. 그러나 FDA는 바이러스 부하 감소의 정도와 임상적 유익성(clinical benefit)의 관계가 확립되지 않았으므로 바이러스 측정 결과(virologic measure)를 확증 단계인 3상 임상시험의 평가변수로는 사용하지 않을 것을 권고했다[52]. 둘째, 최적의 치료 효과를 보일 수 있는 기회기간(증상 발현 후 5 일)을 놓치지 않은 환자군을 모집하면서 통계적 검정력을 확보할 수 있는 표본크기를 고려해야 한다[53]. 셋째, 위약군 및 표준치료제로 치료받고 있는 대조군을 포함하되, 표준치료제로 항바이러스제(예 : interferon, lopinavir-ritonavir)를 병용 투여하는 것은 피하며, 다른 항바이러스제를 병용 투여한 경우 종류, 용량, 복용 기간, 복용한 환자의 비율과 같은 교란변수를 층화(stratification)와 같은 방법으로 보정해야 한다[54]. 이외에도, 나이, 증상 발현 후 경과 시간, 질병의 중증도 등 항바이러스제의 치료 효과에 영향을 미칠 수 있는 요소를 적절히 통제하기 위해 교란변수를 층화하는 방법을 사용해야 한다.

1.1.3 중화항체치료제 임상개발 고려사항

항체치료제를 코로나19 치료제로 성공적으로 개발하기 위해 고려해야 할 임상시험 디자인 요소는 다음과 같다. 첫째, 질병의 중증도와 시험약 투여 시기와 같은 주요 교란변수를 층화와 같은 방법을 사용하여 통제해야 한다[55]. 둘째, 코로나19 중증도뿐만 아니라 항체치료제의 약동학적 특성(예 : 바이러스 부하가 높으면 청소율이 증가함)에 영향을 미칠 수 있는 바이러스 부하(viral load)를 중합효소 연쇄 반응(polymerase chain reaction, PCR) 등의 방법을 통해 정량화하고, 고용량 및 반복투여를 고려해야 한다[56]. 또한 바이러스 부하를 기반으로 시험대상자를 선별하고 필요한 경우 바이러스 부하의 차이를 층화와 같은 방법을 사용하여 보정해야 한다[57].

51) Beigel, J. H., et al. (2020). Remdesivir for the treatment of Covid-19. N Engl J Med, 383(19), 1813-1826.

52) FDA. (2020). COVID-19: Developing Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention Guidance for Industry.

53) Wang, Y., et al. (2020). Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo controlled, multicentre trial. The lancet, 395(10236), 1569-1578.

54) Spinner, C. D. et al. (2020). Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. Jama, 324(11) 1048-1057.

55) Subbarao, K., et al. (2020). Convalescent plasma treatment for COVID-19: Tempering expectations with the influenza experience. European Journal of Immunology, 50(10) 1447-1453.

56) Tegenge, Ml A., et al. (2021). Dosing considerations for antibodies against COVID-19. Drugs in R&D, 21(1), 1-8.

57) Tegenge, M. A., et al. (2021). Dosing considerations for antibodies against COVID-19. Drugs in R&D, 21(1), 1-8.

1.1. 작용기전별 임상개발 고려사항

1.1.4 면역조절제 임상개발 고려사항

면역조절제 기반 코로나19 치료제를 성공적으로 개발하기 위해 고려해야 할 임상시험 디자인 요소는 다음과 같다. 첫째, 면역조절제 기반 코로나19 치료제 개발을 위한 임상시험(예 : NCT04381936, Dexamethasone ; NCT04327388, Sarilumab; NCT04401579, Baricitinib; NCT04421027, Baricitinib)에 따르면 중증도가 높은 환자에서 치료 효과가 높게 나타났다[58]. 따라서 중증도가 높아 의료기관에 입원한 코로나19 환자(호흡곤란 증세를 보이는 환자 및 산소포화도가 94% 미만인 환자, 산소치료 및 인공호흡기나 ECMO 가 필요한 환자 등)를 주요 연구대상자로 선정하되 면역저하(immunocompromised) 환자는 제외해야 한다[59]. 둘째, 임상시험 치료기간은 14일이 적절하며 일차평가변수(primary endpoint)로는 회복 소요기간이 권장된다[60]. 이때 말초혈액의 사이토카인 수치는 전신 백혈구 수치 및 감염 장소의 사이토카인 수치와 상관관계가 낮기 때문에[61] 말초혈액 사이토카인 수치의 감소를 평가변수로 사용하는 것은 지양해야 한다. 셋째, 연구대상자의 중증도, 염증 수치와 사이토카인 수치, 면역기능평가(immune function assay), SARS-CoV-2 백신 접종 여부, 임상시험 기관과 같은 교란변수를 층화와 같은 방법을 통해 통제해야 한다. 넷째, 임상시험 기간 동안 면역조절제의 사용과 관련된 이차감염 위험을 정확하게 평가하고 대비하는 것이 중요하다.

2. 팬데믹 대응을 위한 임상시험 설계 시 고려사항

2020년 1월 본격적인 코로나19 팬데믹이 시작되고 1년이 되지 않아 화이자는 mRNA 백신과 치료제(팍스로비드)를 US FDA, 영국 등으로부터 긴급사용승인을(EUA)을 받았다. 이로 인해 매우 많은 사람들의 입원과 사망을 예방할 수 있었다. 화이자의 성공은 과학(science)과 임상시험 운영(clinical operation)의 승리라고 할 수 있다. mRNA 백신이 가능하게 된 것은 단기간의 성과가 아니라 20년 가까이 분야를 연구해 온 과학의 성과여서 한국은 이를 단기간 내에 따라잡기는 어렵다. 임상시험 운영은 임상 개발 단계에 들어온 약을 어떻게 신속하게 허가신청단계(NDA)까지 보낼 수 있는가의 문제이고 이는 마치 빈틈없는 군사작전을 방불케 한다[62]. 코로나19 백신과 치료제는 화이자라는 단일 회사가 기존의 축적된 노하우와 경험 많은 인력으로 대량의 비용을 감당하여 이루어낸 성과이어서, 매우 한정된 자원, 즉 자본과 인력을 가지고 최적화로 승부해야 하는 우리나라는 그나마 국가적 총력을 다 한다면 어느 정도 따라잡을 수 있는 영역으로 판단된다.

성공한 회사들의 전략과 임상시험을 참고하여 미래 팬데믹에 대비한 임상시험 설계를 제안하자면 다음과 같다.

2.1. 백신 임상시험 설계 시 고려사항

화이자와 모더나는 거의 같은 시점에서 mRNA 백신의 긴급사용승인에 성공하였다. 두 회사 모두 clinicaltrials.gov에 임상시험계획서의 핵심 부분을 임상시험 시작 전에 공개하였으며, 진행 상황도 매우 신속하게 약 9개월 만에 공개되었다(화이자 : NCT04368728, Moderna : NCT04470427). 화이자의 결과는 New England Journal of Medicine(NEJM)과 같은 유명한 의학저널에 전체 프로토콜, 통계분석계획(statistical analysis plan, SAP)과 함께 신속히 발표되어 있어 자료 분석 방법이나 결과를 누구든지 볼 수 있다[63]. 즉, 임상시험과 관련한 정보는 투명하게 공유되고 있었다. 이 임상시험의 특징은 하나의 프로토콜에 1상, 2상, 3상이 모두 포함되어 있었다는 점이다. 하지만, 명칭은 phase 1, phase 2, phase 3과 같이 명명하지 않고, stage 1, stage 2, stage 3으로 나누었다. 각 stage의 일차적인 자료분석은 독립적으로 시행하였으므로 이는 inferentially seamless design이 아니라, operationally seamless design이었다. 또한 3상의 표본 크기(sample size)도 초기에는 빈도주의자(frequentist) 방법을 사용(군당 3천 명, 총 6천 명)하였으나, 여러 차례의 변경을 통해 중간분석도 실시하고 Bayesian 방법을 사용(군당 21,999명, 총 43,998명)하였다[64]. 또한, 1상에서는 약간씩 성질이 다른 4가지의 mRNA 물질을 시험하였으며, 이 중에 가장 좋을 것으로 생각되는 1가지를 2/3상에 사용하였다. 이는 적응형 설계(adaptive design)라 할 수 있다. 이후에도 연령을 18세 이상에서만 했던 것을 12세 이상으로 하는 임상시험이나, 추가접종에 대한 임상시험도 하나의 protocol로 계획서 변경을 통하여 실시하였다.

요약하자면 화이자의 경우 운영 측면 심리스 적응적 디자인(operationally seamless adaptive design)으로 phase 1에서 3까지, 그리고 그 이후의 여러 임상시험도 하나의 protocol을 사용하여 매우 단시간에 결과를 도출하였다.

58) Park, Y., et al. (2022). Key Considerations for Phase 2 or 3 Clinical Study Design of Anti-Inflammatory Agent for COVID-19 Treatment. Frontiers in Pharmacology, 13, 842836.

59) Park, Y., et al. (2022). Key Considerations for Phase 2 or 3 Clinical Study Design of Anti-Inflammatory Agent for COVID-19 Treatment. Frontiers in Pharmacology, 13, 842836.

60) Park, Y., et al. (2022). Key Considerations for Phase 2 or 3 Clinical Study Design of Anti-Inflammatory Agent for COVID-19 Treatment. Frontiers in Pharmacology, 13, 842836.

61) Ong, E. Z., et al. (2020). A dynamic immune response shapes COVID-19 progression. Cell host & microbe, 27(6), 879-882.

62) Bourla, A. (2022). Moonshot: Inside Pfizer's Nine-Month Race to Make the Impossible Possible(e1). Harper Business.

63) Walsh, E. E., et al. (2020). Safety and immunogenicity of two RNA-based Covid-19 vaccine candidates. N Engl J Med, 383(25), 2439-50.

64) Pfizer. (2020). Protocol for BNT162b2 mRNA vaccine trial.https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2034577/suppl_file/nejmoa2034577_protocol.pdf (accessed 2023.8.15.)

2.1. 백신 임상시험 설계 시 고려사항

백신의 경우에는 기본적으로 감염되기 전의 비교적 건강한 사람을 대상으로 하기 때문에 seamless design이 용이할 수 있지만, 치료제의 경우는 그렇지 않다. 약물재창출인 경우에는 1상이 면제될 수 있으나, 혁신 신약의 경우에는 건강한 대상자 1상 임상시험을 해야 하는 것이 일반적이다. 치료제의 경우 여러 가지의 치료제(또는 방법)가 동시에 개발되는 것이 보통이므로 대조군(control group)을 공통으로 사용한다면 개발의 효율을 높일 수 있다. 이를 위해 개발된 방법이 플랫폼 임상시험이다.

플랫폼 임상시험에서는 마스터 프로토콜을 사용하는 경우가 일반적이며 Bayesian 방법을 이용한 adaptive design이나 seamless design도 흔히 사용된다. 코로나19 치료제 개발을 위한 해외의 플랫폼으로는 미국 National Institutes of Health(NIH)의 ACTIV[65], 영국 Southampton 대학 중심의 AGILE[66], 영국 Oxford 대학 중심의 RECOVERY[67] 등이 있다. 그런데, 백신의 경우에는 지역이나 몇 달 간격으로 유행하는 변이종(variant)이 다르기 때문에 공통의 대조군을 사용하는 것이 쉽지 않다.

2.1.1 넥스트 팬데믹 대응을 위한 임상시험 디자인

현재로서 넥스트 팬데믹(next pandemic)에 신속히 대응하기 위한 가장 좋은 전략은 화이자와 유사한 전략을 국가적 차원에서 지원하는 것으로 사료된다. 즉, operationally seamless adaptive design으로 하나의 프로토콜로 계획서 변경을 통해 최종 목적을 달성하게 하는 것이다. 여기서 최종 목적이란 적절한 평가변수(endpoint)를 이중맹검 무작위배정 대조군 임상시험(double blind randomized controlled trial, DBRCT)로 입증하는 것이다.

화이자에서 보이는 또 다른 전략적 특징은 물질의 최적화 과정을 거쳐 선택한 4가지의 물질을 1상에서 동시에 시험했다는 것이다. 반면 우리나라의 개발 회사들은 하나의 물질을 시험하고 실패 시, 다른 하나를 차례로(sequential) 시험하는 형태로 진행하였기 때문에 시간상으로 상당히 뒤처질 수밖에 없었다. 따라서, 미래 팬데믹에서는 1상에서 회사별로 동시에 적어도 2가지 이상의 물질을 시험할 수 있어야 한다.

유효성 입증을 위한 표본 크기는 대개 군당 천명 이내로 가능하지만, 백신의 경우 안전성에도 관심이 크므로 1/1,000 정도의 빈도 유해반응을 95% 정도의 확률로 검출하려면 3,000명 정도의 투약 받은 환자가 필요하다. 따라서, 시험군 3천 명 정도로 늘어나게 된다. 이는 한국 식약처가 제시한 표본크기의 근거이다[68) 69) 70)]. 참고로 화

65) ACCELERATING COVID-19 THERAPEUTIC INTERVENTIONS AND VACCINES (ACTIV). US NIH. https://www.nih.gov/research-training/medical-research-initiatives/activ

66) The AGILE Clinical Trial Platform. https://www.agiletrial.net/ (accessed 2023.8.15.)

67) RECOVERY Collaborative Group. https://www.recoverytrial.net/ (accessed 2023.8.15.)

68) 품의약품안전처. (2021). 코로나19 백신의 임상시험계획서 표준안(1/2상).

69) 식품의약품안전처. (2021). 코로나19 백신의 임상시험계획서 표준안(3상, 면역원성비교).

70) 식품의약품안전처. (2022). 코로나19 백신 임상시험계획 다빈도 보완사례집.

2.1. 백신 임상시험 설계 시 고려사항

이자의 경우는 첫 3상 단계에서 43,548명이 무작위 배정을 받아 안전성을 좀 더 신뢰성 있게 확보했다고 할 수 있다[71]. WHO에서도 백신 개발과 관련하여 임상시험 설계, 윤리적 고려 등 매우 많은 문서를 제시하고 있다[72]. 또한, 코로나19 팬데믹이 발생하기 전부터 이와 같은 상황에 대비하기 위한 백신 임상시험에 대한 많은 조언을 해주고 있다[73].

백신의 유효성 평가변수

백신에서의 적절한 유효성 평가변수는 특정 기간(예를 들어, 2차 접종에서 7일이 지난 후 시험기간)동안의 감염 여부이다. 감염은 다시 PCR 검사에서의 양성(일차평가변수)과 증상 있는 감염(co-primary, or second primary, or key secondary endpoint)으로 나눌 수 있다. 치료군의 1,000 person-year 동안 감염발생률을 r1이라 하고, 대조군의 것을 r2라고 하면 백신의 효과(vaccine efficacy)는 다음과 같이 계산된다.

$$\text{Vaccine Efficacy} = 100 \times (1 - r1/r2)$$

참고로 화이자 mRNA 백신의 경우 점 추정값은 95%이었으며, 95% credible interval은 90.3-97.6%이었다.

한국의 경우 후발주자로서 위의 평가변수를 쓸 수 없었으므로 중화항체 값의 기하평균비(geometric mean ratio of neutralization antibody titer)가 비열등함을 입증하는 방향으로 진행하였다. 하지만, 이는 덜 바람직한 방법인데, 신속히 먼저 개발하여야 좀 더 바람직한 평가변수를 선점할 수 있다는 것에 유의해야 한다.

백신의 통계분석 방법

위 화이자의 예를 보면, 신뢰구간(confidence interval)을 사용하지 않고, credible interval을 사용한 것을 보면 알 수 있듯이 Bayesian 통계분석 방법을 사용하였다. 한국도 이러한 통계분석 방법이나 비교적 새로운 통계분석 방법을 사용하는 것에 신중하지만 선도적인 입장에서 고려할 필요가 있다.

71) Polack, F. P., et al. (2020). Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. N Engl J Med, 383(27), 2603-15.

72) Country & Technical Guidance - Coronavirus disease (COVID-19). WHO.https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance (accessed 2023.8.15.)

73) WHO. (n.d.). Design of vaccine efficacy trials to be used during public health emergencies - points of considerations and key principles. https://www.who.int/docs/default-source/blue-print/working-group-for-vaccine-evaluation-(4th-consultation)/ap1-guidelines-online-consultation.pdf (accessed 2023.8.15.)

2.2 치료제 임상시험 설계 시 고려사항

신약허가신청(21CFR314)을 위한 임상시험은 seamless adaptive design이 현재로선 가장 우수한 전략으로 평가된다. 다만, seamless가 operationally seamless일 수도 있으나, 가급적 inferentially seamless라면 더욱 효율성은 증대될 것으로 기대한다. Seamless design이란 두 개 이상의 phase를 하나의 임상시험 또는 protocol로 묶는 것을 의미하고, adaptive design이란 임상시험의 중요한 요소(element, feature)를 임상시험 도중에(대개 중간분석을 통하여) 변경하는 것을 의미한다. 중요한 요소란 치료군의 삭제 또는 추가, 표본크기의 재산정, 무작위 배정비 변경, 평가변수의 조정 등을 포함한다. 일반적으로 1, 2, 3상으로 임상시험의 단계를 나눈다면, 백신의 경우와 같이 1 + 2 + 3상으로 전체를 하나의 protocol로 할 수도 있겠으나, 일반적인 치료제의 경우에는 그것이 용이하지 않다. 그 이유는 임상시험의 기술적 성공률(technical success rate)도 다르며, 치료영역에 따라 대상자(건강인 또는 환자)도 달라지기 때문이다. 따라서, 악성종양/혈액암을 제외한 치료제의 경우에는 1상은 따로 하고, 2상과 3상을 결합하려 하는 것이 일반적이며, 건강자원자를 대상으로 하지 않는 악성종양/혈액암의 경우에는 1상과 2상을 결합하고, 3상을 따로 하는 것이 일반적이다.

[표 3-20] 치료영역, 성공률, 평가변수 등에 따른 seamless 전략의 차이

치료영역	1단계	2단계	사유
악성종양/혈액암	1상(환자) + 2상(환자) : 1상에서 치료군이 2상으로 넘어갈 때 변화가 있으나, 일단 등록된 환자는 최대한 오래 유지해야 함. 바이오마커 또는 객관적 반응율(ORR)이 유효성 평가변수일 수 있음	3상(환자) : 무진행 질병 생존 기간(PFS), 질병 진행까지의 시간(Time-to-progression) 등 좀 더 임상 평가변수에 가까운 것을 사용해야 함	2상의 성공률이 낮고, 3상의 규모와 기간이 훨씬 길며, 유효성 평가변수도 다른 경우가 많으므로 3상은 따로 하는 것이 효율적임
감염병을 포함한 그 외 질환	1상(건강인) : 임상 운영이 효율적이라면 6개월 정도로 가능하며, 2개월 정도에 성공한 사례도 있음	2상(환자) + 3상(환자) : 2상은 여러 용량, 여러 투약 일정을 사용하는 반면, 3상에서는 1-2개의 치료군만을 남김. 개인별 평가변수는 동일함	2상의 환자와 3상의 환자가 유사하며, 자료를 합해서 분석하는 것도 경우에 따라 가능함(inferentially seamless)
약물 재창출	경우에 따라 1상 생략 가능	2상(환자) + 3상(환자) : 2상에 비해 3상의 치료군이 적음. 2상 자료를 통계분석에 사용하려면 좀 더 복잡한 통계분석 방법이 필요함	대신 동물모형에서의 효과 입증 필요
백신	1상, 2상, 3상 모두 결합 가능 : Operationally seamless		대상자가 대체로 건강인임

2.2 치료제 임상시험 설계 시 고려사항

치료제 유효성 평가변수

미국의 FDA는 코로나19 치료제 임상시험을 위한 지침[74]을 2021년 발표하였다. 여기에서, 예를 들어, viral burden과 같은 virologic endpoint는 3상의 평가변수로는 적절하지 않다고 명시하고 있다.

이 지침에서 유효성 평가변수는 질환의 심한 정도를 포함한 환자 특성을 고려해야 하는데 다음과 같은 것을 제시하고 있다.

A. 외래 환자의 경우

1) 입원(적어도 28일 기준)
2) 일정 기간 이상 지속되는 회복(patient-reported outcome도 가능)

B. 중증 환자의 경우

1) 모든 원인으로 인한 사망(All-cause mortality, 중환자 아닌 입원 환자의 경우 적어도 28일 기준, 중환자 경우 적어도 60일 기준)
2) 생존해 있거나 호흡부전이 없는 환자의 비율(Proportion of alive or free of respiratory failure, 기간은 위와 동일)
3) 사망, 기계환기 등의 다중 임상 결과에 대한 순서형 변수(ordinal scale, 기간은 위와 동일)
4) 적정 기간 동안 복합 평가변수(symptomatic deep vein thrombosis, pulmonary embolism, other venous thromboembolism, ischemic stroke, myocardial infarction, other arterial thromboembolism, all-cause mortality)의 첫 발생
5) 적정 기간 동안 평가한 지속적인 회복

외래 환자를 대상으로 하는 새로운 치료제로 긴급사용승인(EUA)를 받은 첫 두 제품은 화이자의 팍스로비드(NCT04960202)와 머크의 몰루피나비르(NCT04575597)이다[75) 76)]. 두 치료제 모두 외래에서 5일 일정의 치료 시작 후 첫 28일 동안 입원 또는 사망의 분율(proportion)을 위약과 비교하였다. 반면에 일동-시오노기의 조코바는 증상의(회복이 아니라) 개선까지 소요되는 시간을 주 평가변수로 하였는데, 증상은 상대적으로 주관적이며 분산이 큰 변수로 여겨진다.

74) FDA. (2021). COVID-19: Developing Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention Guidance for Industry.

75) Hammond, J., et al. (2022), Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. New Engl J Med, 386(15),1397-407.

76) Bernal A. J., et al. (2022). Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. New Engl J Med, 386(6), 509-20.

2.2 치료제 임상시험 설계 시 고려사항

치료제 통계분석 방법

위의 변수들을 통계적 분석 방법의 관점에서 변수를 재분류하면 다음 표와 같이 3가지 중의 하나로 정리할 수 있다.

[표 3-21] 변수 유형에 따른 통계분석 방법

변수 유형	예시	분석 방법
이분형 (Binary)	입원, 사망, 복합사건(호흡부전, 기계환기 등)의 분율	Risk difference(RD) by Miettinen-Nuriminen method
시간형 (Time-to-event)	입원, 사망, 복합사건(호흡부전, 기계환기 등) 발생까지의 시간	Kaplan-Meier method
순서형 (Ordinal)	WHO symptom score, Grading : no symptom, mild, moderate, severe, critical COVID-19	Rank-based approach, Multi-category data analysis[76]

화이자 mRNA vaccine의 3상 임상시험 부분을 처음 설계할 때와 Merck의 몰루피나비르 3상 임상시험의 경우에는 Miettinen-Nuriminen의 risk difference 추정방법[78]을 사용하였다. 일반적으로 2x2 표에 대한 분석은 Wald 신뢰구간(confidence interval)을 사용한다. 하지만, 이것은 발생률이 0이거나 1인 경우 추론이 불가능하게 된다는 단점이 있으며, 특히 표본 크기가 작은 경우에는 그다지 효율적인 방법은 아니다. 반면에 Miettinen-Nuriminen의 방법은 발생률이 0이거나 1일 때도 추론이 가능하며, 추정이 효율적(신뢰구간이 비교적 좁다)이다. 하지만, 국내에는 그다지 많이 소개되어 있지 않다. 또한, 2x2 표를 이용하여 두 발생률을 비교하는 방법에는 risk difference(RD), relative risk(RR), odds ratio(OR)가 있지만, 계산의 신뢰성을 고려하면 RD가 추천되며, 대부분의 임상시험은 RD를 이용하여 유의성을 판단한다.

반면, 화이자의 치료제인 팍스로비드는 사건 발생까지의 시간(time-to-event)을 주 평가변수로 하여 Kaplan-Meier 분석 방법을 사용하였다. 이는 생존분석(survival analysis) 방법 중에 가장 기본적인 방법에 속하는데, 유의 확률(p-value)보다는, 28일 시점에서 두 발생률의 차이에 대한 점 추정값과 신뢰구간을 제시하여 판단하였다.

마지막으로 일동-시오노기의 조코바는 외래 환자를 대상으로 증상 개선까지의 시간을 추정한 결과, 위약 대비 24.3 시간의 증상 개선 시간을 단축하였다. 이는 이전 두 치료제에 비해 소비자에게 덜 매력적인 결과로 보인다. 조코바의 경우 대상환자군과 주 평가변수 설정에는 아쉬운 면이 있었지만, 2/3상의 seamless adaptive design을 사용한 점은 좋게 평가된다.

77) Agresti, A. (2022) Categorical data analysis(2e). John Wiley & Sons.

78) Miettinen, O. & Nuriminen, M. (1985). Comparative analysis of two rates. Stat Med, 4(2), 213-226.

2.2 치료제 임상시험 설계 시 고려사항

평가변수를 증상의 정도(symptom grade)와 같은 순서형 변수(ordinal variable)로 하는 경우에는 통계 분석 방법이 상당히 더 복잡해지며, 학문적으로 이견이 발생하기 쉽다. 또한, 점수(score)에서 단계(grade)로 변환할 때 각 cut-off score를 어떻게 하느냐, 몇 단계로 하느냐에 따라 결과가 달라질 수 있다. 이를 포함한 여러 가지 이유로 순서형 변수는 그다지 추천되는 방법은 아니지만, 이 경우 rank-based approach가 가능하며, 이런 유형의 변수 분석에 대해서는 Agresti의 논문 또는 저서[79]를 참고한다. Agresti의 이 저서는 2013년에 3판이 나왔지만, 참고한 부분의 설명이 2판에 더 자세히 있어, 화이자도 2판을 참고로 한 것으로 보인다.

3. 팬데믹 대응을 위한 임상시험 설계 시 고려사항 요약 및 제언

신약의 시판이 허가되고 사용자들에게 신뢰를 얻어 사용되려면, 결국 적절한 평가변수(endpoint)를 사용한 DBRCT(이중맹검 무작위배정 대조군 임상시험)에서 p-value 0.05 이하로 강력히 대립가설을 입증하여야 한다. 하지만, 그 이전의 임상단계에서는 가설 검정 방식은 불필요하거나 오히려 해로운 경우가 많아, Bayesian 또는 likelihood-based inference를 권장한다.

다음 팬데믹을 대비한 백신 임상시험은 선발주자인 경우 화이자 mRNA vaccine trial(NCT04368728)의 모형(operationally seamless adaptive design)을 따르는 것이 가장 유리할 것으로 보인다. 만약 이미 다른 좋은 백신이 허가된 상황에서 후발주자라면 한국 식약처가 제시한 백신 임상시험 권고안[80) 81) 82)]을 따를 수밖에 없을 것으로 보인다.

다음 팬데믹을 대비한 치료제 임상시험은 건강자원자를 대상으로 한 1상 임상시험을 최대한 빨리 완료하는 것을 권장하고 이때 제형화에 소모되는 시간을 줄이기 위해 내용액제의 사용을 가능하도록 하여야 한다.

79) Agresti, A. (2022). Categorical data analysis(2e). John Wiley & Sons.

80) 식품의약품안전처. (2021). 코로나19 백신의 임상시험계획서 표준안(1/2상).

81) 식품의약품안전처. (2021). 코로나19 백신의 임상시험계획서 표준안(3상, 면역원성비교).

82) 식품의약품안전처. (2022). 코로나19 백신 임상시험계획 다빈도 보완사례집.

4. 팬데믹 대응을 위한 임상시험 운영 전략

국내 백신 개발 회사들이 해외 개발에 비해 시간상으로 지체된 원인 중 하나로 운영상의 이슈가 있었다. 후기 임상 진입이 지연되어 이미 한국인 상당수가 백신을 맞은 상태였고, 위약대조군의 비윤리성 등으로 활성 대조약을 찾으려 했지만, 이를 확보하는 데 어려움을 겪었다. 결국 대조약을 확보하고, 중화항체 역가를 주평가변수로 삼아 3상 임상시험을 시행하고 허가를 받았으나, 사용 실적은 기대에 미치지 못하였다. 이런 경우 국내 기관이 개발에 집착하기보다는 신속히 해외에서의 임상을 적극적으로 모색해야 하며, 한국인이 포함되지 않은 결과일지라도 한국에서의 긴급사용승인 허용 가능성을 고려해야 한다. 또한, 일찍부터 규제기관이 명확한 안내를 제공하는 것이 필요하다.

또한, 아래 나열된 임상시험의 혁신적 접근법이 미래 감염병에 대한 신속한 대응에 필요할 수 있다. 이러한 방법들을 모든 임상시험에 적용할 필요는 없지만, 필요하다고 판단되는 시점에 신속하게 도입하고 시행할 수 있도록 인프라를 정비할 필요가 있다. 많은 부분은 이미 글로벌 제약사나 규모가 있는 기업에서 임상시험 수행에 적용되어 익숙한 것들이다.

1. 마스터 임상시험계획서(Master Protocol)/적응적 임상설계(Adaptive Design)
2. 전자동의서(electronic Informed Consent Form)
3. 임상시험계획서, 대상자 동의서 변경
4. 원격 모니터링(Remote Monitoring),중앙 모니터링(Central Monitoring)
5. 위험 기반 모니터링(Risk Based Monitoring)
6. 공동 임상시험 운영
7. 환자에게 직접 배송(Direct To Patient, DtP)
8. 비대면 방식 평가
9. 가정 간호(Home Nursing), 대체 실험실/대체 이미징 센터(alternative laboratory/ alternative imaging center)
10. 사람 공격 접종 시험(Human Challenge Trial)

마스터 임상시험계획서(Master Protocol)/적응적 임상설계(Adaptive Design)

바스켓 시험(Basket Trial), 엄브렐러 시험(Umbrella Trial) 또는 플랫폼 시험(Platform Trial)으로 분류되는 마스터 임상시험계획서는 의약품 임상 개발을 촉진하고 시험 효율성을 높이며, 궁극적으로 환자에게 의약품을 더 빨리 제공하는 것을 목표로 하는 혁신적인 임상 시험 체계이다[83].

83) Lu, C., et al. (2021). Practical considerations and recommendations for master protocol framework: basket, umbrella and platform trials. Therapeutics Innovation & Regulatory Science, 55(6), 1145–1154.

4. 팬데믹 대응을 위한 임상시험 운영 전략

WHO는 코로나19 치료제를 발굴하기 위해 2020년 3월 18일 글로벌 임상시험 프로젝트인 SOLIDARITY trial platform(Solidarity trial for treatments)을 운영하겠다고 발표했다. SOLIDARITY trial for treatments는 다기관, 적응적, 다국가, 무작위배정 임상시험(Multicentre, Adaptive, International, Randomised trial)으로 처음에는 4개의 의약품을 연구하지만(즉, Remdesivir, Hydroxychloroquine, Lopinavir, Interferon) 언제든지 변경할 수 있으며 임상시험 종결점을 포함하여 적응(Adapting)을 변경시킬 수 있다[84].

2020년 5월에는 SOLIDARITY trial for vaccines을 운영함을 알렸는데, 이는 다국가, 다기관, 다종 백신, 적응적, 공통 위약, 사건 기반, 무작위 배정(International, multi center, multi vaccine, adaptive, shared placebo, event driven, individually randomized controlled clinical trial) 임상시험이다.

미국의 국립보건원(National Institutes of Health, NIH)이 구성한 ACTIV(Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines) 임상시험 네트워크는 환자군 및 치료제의 기전에 적합한 여러 개의 마스터 임상시험계획서를 개발하여 운영하였다[85]. ACTIV가 제정한 마스터 임상시험계획서는 적응적이고 연속적인(Adaptive Seamless) 임상시험 디자인을 채택하여 효율적으로 임상시험을 시행할 수 있도록 하였다.

영국은 임베디드, 다인자 적응형 플랫폼 임상시험(Embedded, Multifactorial Adaptive Platform Trial)인 RECOVERY 연구를 통해 remdesivir, dexamethasone, tocilizumab과 같은 여러 후보물질의 효과와 안전성을 동시에 평가하였다. 2020년 3월에 설립되어 진행 중인 RECOVERY는 가장 성공적인 플랫폼 시험 중 하나로, 50,000명 이상의 코로나19 환자를 등록하여 덱사메타손(dexamethasone), 바리시티닙(Baricitinib), tocilizumab(악템라®, Actemra®)및 카시리비맙(casirivimab)-임데비맙(imdevimab)의 효과에 대한 증거를 생성하였다. 또한 코로나19 환자에서 하이드록시클로로퀸(Hydroxychloroquine), 로피나비르-리토나비르(Lopinavir-Ritonavir), 아지스로마이신(azithromycin), 아스피린, 회복기 혈장, 콜히친(colchicine) 및 디메틸 푸마레이트(Dimethyl fumarate)의 효능이 부족함을 입증했다. RECOVERY의 성공 요인은 국가적 지원과 기존의 임상시험 네트워크는 물론, 중앙 무작위배정(Central Randomization), 광범위하고 간단한 선정 기준, 모든 원인으로 인한 사망이라는 단순하고 모호하지 않은 1차 평가변수, 관련 없는 자료나 생물학적 샘플 수집이 없는 것이었다[86].

84) WHO homepage

85) LaVange, L., et al. (2021). Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines (ACTIV): designing master protocols for evaluation of candidate COVID-19 therapeutics. Annals of Internal Medicine, 174(9), 1293-1300.

86) Li, G., et al. (2023). Therapeutic strategies for COVID-19: progress and lessons learned. Nat Rev Drug Discov, 22(6), 449-475.

4. 팬데믹 대응을 위한 임상시험 운영 전략

REMAP-CAP(Randomized Embedded Multifactorial Adaptive Platform for Community-Acquired Pneumonia)은 지역사회 획득 폐렴(Community-Acquired Pneumonia)에 대한 국제(15개국), 무작위배정, 통합, 다단계, 적응형 플랫폼 임상 시험으로, 중환자실에 입원한 환자들의 치료 결과를 개선하기 위해 다양한 중재의 효과를 평가하는 임상시험이다. 코로나19 팬데믹 이전에는 호흡기 질환의 대유행으로 심각한 질병이 발생한 경우, 여러 치료법을 평가하기 위해 적응형 임상시험(adaptive trial design)으로 설계되었다. 코로나19 발생 이후 REMAP-CAP은 지역사회획득 폐렴의 원래 초점을 코로나19로 변경하였다. 기존의 인프라와 임상시험계획서를 통해 REMAM-CAP은 코로나19 발생 시 효율적으로 신속하게 적용할 수 있었다[87].

SOLIDARITY, RECOVERY 및 REMAP-CAP과 같은 대규모, 장기(long term), 무작위배정 플랫폼 임상시험은 하나의 마스터 임상시험계획서를 사용하여 공통 대조군에 대한 여러 가지 개입을(intervention) 동시에 평가하고 새로운 개입을 추가하며 대조군을 개정할 수 있는 유연성을 제공하였다.

지난 3년 동안 코로나19와 관련하여 10,000건 이상의 등록된 임상시험에서는 수백 개의 의약품이 검정되었다. 그러나 대부분의 임상시험은 효과와 안전성에 대하여 높은 품질의 근거를 제공하는 데 필요한 무작위배정이 되지 않거나 충분한 검정력이 부족했으며, 많은 임상시험이 중복되어 시행되었다. 일부 소규모 임상시험에서는 하이드록시클로로퀸에 대해 상충되는 결과가 보고되었고, 자원 낭비와 잠재적 독성이 발생했다. 수많은 임상시험이 규제 기관의 승인을 받은 적절한 임상 종결점으로 설계되지 않았거나 자가 격리, 여행 제한, 질병 진행 및 중증도의 이질적인 패턴을 가진 새로운 변이의 출현과 같은 어려움으로 인해 임상시험계획서에 명시된 절차를 충족할 수 없었다. 팬데믹 기간 동안 빠르게 진화하는 환경에서 기존의 방식대로 임상시험을 진행하면 개입(intervention)을 변경할 수 있는 유연성이 부족하고, 충분한 환자 모집이 어려우며 및 자원이 제한되는 문제에 직면하게 된다. 가장 유용한 임상시험 결과의 대부분은 기존 임상시험의 일부 한계를 해결하는 플랫폼 임상시험을 통해 확인되었다[88].

FDA 승인을 받은 코로나19의 첫 번째 치료제인 길리어드 사이언스의 렘데시비르(remdesivir, 상품명 베클루리®Veklury®)는 2020년 FDA 승인을 받을 때 3가지의 임상시험 결과를 기반으로 했다. 첫 번째 임상시험은 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험(ACTT-1, Adaptive Covid-19 Treatment Trial, NCT04280705)으로 미국, 덴마크, 한국, 영국 등 총 10개국의 73개 기관(60 trial sites, 13 sub-sites)이 참여한 다국가 3상 임상시험이다. 코로나19 확진으로 입원한 성인을 대상으로 추정적인 임상시험용 의약품의 임상적 유효성과 안전성을 평가하기 위해, 적응형 임상시험(adaptive platform trial)으로 설계되었다.

87) A Randomised, Embedded, Multi-factorial, Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia. (n.d.). Remapcap. https://www.remapcap.org/

88) Li, G., et al. (2023). Therapeutic strategies for COVID-19: progress and lessons learned. Nat Rev Drug Discov, 22(6), 449-475.

4. 팬데믹 대응을 위한 임상시험 운영 전략

또한 임상시험의 효율적인 실행을 위해 계획하는 설계로 여러 단계의 임상시험을 연결하거나 겹치게 함으로써 더욱 빠른 결과를 도출할 수 있는 심리스 설계(Seamless design)도 있다. 코로나19의 신속 백신 개발을 위해 1상과 2상, 2상과 3상, 혹은 1상, 2상, 3상을 모두 결합하는 심리스 설계(Seamless design)가 사용되었다. 2~3단계의 임상시험을 한 번에 통합하여 설계하고 진행함으로써 규제 기관의 승인, 행정적인 절차, 임상시험을 준비하는 데 드는 시간을 절약할 수 있다. 이러한 디자인은 국내 임상시험에서도 활발하게 사용되고 있으며, 특히 코로나19 팬데믹 상황과 같이 신속한 신약 개발이 시급한 상황에서 더욱 유용하게 적용되었다.(예 : 모더나는 1상과 2상 시험을 각각 실시하여 3상 시작까지 총 19주가 걸렸으나, 화이자는 임상 1~3상을 통합하는 임상 설계로 13주 내에 2-3상 임상시험을 진행할 수 있었다.)

전자동의서(electronic Informed Consent Form)

전자동의서를 사용할 수 있도록 솔루션을 제공하는 업체는 이미 많고, 전자동의서를 활용하여 임상시험을 진행한 경험도 충분히 누적되었기 때문에, 전자동의서 사용 자체는 어려운 일이 아니다. 다만, 코로나19와 같이 잠깐의 대면 미팅도 감염을 퍼뜨릴 우려가 있고, 특히 잠재적 임상시험 대상자가 격리되어 있는 경우에는, 통상적으로 사용하던 전자동의서 활용법보다 더 창의적인 고민을 해야 한다. 의약품 임상시험 수행에 관한 FDA 가이드라인 Q&A 중 11번째 질문에서, 대상자로부터 전자동의서를 취득하는 2가지 방법에 대해서 다음과 같이 제안하였다[89].

방법(1)

1. 환자가 격리된 공간으로 진입할 수 있는 사람이 서명되지 않은 대상자동의서를 환자에게 제공한다.
2. 시험자/대리인이 환자와 전화나 화상 회의를 진행한다.(요청되고 가능한 경우, 친척 등 환자가 요구한 추가 인원이 참석)
3. 표준 절차에 따라 동의서를 설명하고 환자로부터 임상시험 참여에 대해 구두로 확인받는다.
4. 환자(또는 현장에 있는 개인)는 서명된 대상자 동의서의 사진을 찍어서 시험자/대리인에게 송부한다.
5. 임상시험실시기관 구성원은 사진을 임상시험 기록으로 입력한다.

89) FDA. (2021). Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products during COVID-19 Pandemic Guidance for Industry, Investigators, and Institutional Review Boards.

4. 팬데믹 대응을 위한 임상시험 운영 전략

방법(2)
1. 환자가 격리된 공간으로 진입할 수 있는 사람이 서명되지 않은 대상자동의서를 환자에게 제공한다.
2. 시험자/대리인이 환자, 증인과 3자 전화나 화상 회의를 진행한다. 요청되고 가능한 경우, 친척 등 환자가 요구한 추가 인원이 참석한다. 증인 참석을 대신하여 통화를 녹음할 수 있다.
3. 표준 절차에 따라 동의서를 설명하고 환자로부터 임상시험 참여에 대해 구두로 확인받는다. 증인이 있는 경우에는 동의서 참여 과정에 대해 문서화한다.

전자동의서를 취득할 수 있도록 돕는 솔루션은 시각 정보와 청각 정보를 통해 임상시험에 대한 이해를 돕는다. 애니메이션이나 그림 등을 이용하여 보다 쉽게 설명이 가능하며, 임상시험 대상자와 보호자는 서명 이후에도 전자동의서를 열람할 수 있다. FDA 가이드라인에서 제시한 전화나 화상 회의, 녹음, 서명된 대상자 동의서의 사진 촬영 및 송부 방법 외에도, 전자 서명이 완료된 동의서를 Portable Document Format(PDF) 등의 형식으로 저장하고 전송하여 임상시험 기록으로 입력될 수 있도록 통합 솔루션을 제공하여 효율성을 극대화하는 것이 필요하다.

임상시험계획서, 대상자 동의서 변경

규제를 통하여 허용된 범위의 변경사항을 제외하고는 임상시험윤리위원회와 규제기관의 사전 검토와 승인 없이 임상시험계획서를 변경할 수 없다. 의약품 임상시험 수행에 관한 FDA 가이드라인에서 의뢰자와 시험책임자는 코로나19로 인하여 임상시험계획서나 대상자 동의서에 긴급하거나 위급한 변경이 필요한 경우 임상시험윤리위원회가 최대한 빨리 개입되도록 독려하고 있다. 코로나19로의 노출과 같은 임상시험 대상자의 즉각적인 위험을 최소화하거나 제거하고, 생명과 복지를 보호하기 위한 임상시험계획서나 대상자 동의서의 변경은 임상시험윤리위원회나 규제기관의 승인 없이 시행하고, 이후에 보고할 수 있다[90].

임상시험계획서가 변경되면 완성된 임상시험 계획서에 부합하여 대상자 동의서, 증례기록서(Case Report Form, CRF), 모니터링 플랜(Monitoring Plan), 자료관리계획(Data Management Plan, DMP), 통계분석계획(Statistical Analysis Plan), 안전관리계획(Safety Management Plan) 등의 개정이 필요한지 확인하여야 한다.

90) FDA. (2021). Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products during COVID-19 Pandemic Guidance for Industry, Investigators, and Institutional Review Boards.

4. 팬데믹 대응을 위한 임상시험 운영 전략

코로나19 질환의 특성상 임상시험 중도 탈락 등으로 안전성·유효성 평가결과에 결측치가 발생할 가능성이 있다. 결측 자료는 시험결과의 해석에 영향을 미칠 수 있으므로 결측치를 최소화할 수 있는 방안이 고려되어야 하며, 임상계획서 및 통계분석계획서(Statistical Analysis Plan, SAP)에 결측치 처리 방법에 대해 사전에 제시하여야 한다[91].

원격 모니터링(Remote Monitoring), 중앙 모니터링(Central Monitoring)

의약품 임상시험 수행에 관한 FDA 가이드라인 Q&A 중 10번째 질문에서, 임상시험의 현장 모니터링(on-site monitoring)이 지연되는 상황에 대한 FDA의 의견은 중앙 모니터링(central monitoring),임상시험실시기관과의 전화 연락으로 임상시험 대상자의 현황이나 임상시험 진척 사항을 파악하고, 등록된 대상자에 대해서 적절하고 가능하다면 원격 모니터링(remote monitoring)을 실시할 것을 제안하였다[92].

원격 모니터링이 원활히 진행되려면 원격 자료 획득(remote data acquisition), 전송과 저장이 안전하게 수행되고 임상시험 대상자의 개인정보가 보호되어야 한다. 원격 모니터링이 가능하려면 규제에 부합하는 remote viewing portal과 같은 기술기반이 되어 있어야 모니터 요원이 근거 문서를 볼 수 있도록 임상시험실시기관이 자료 접근을 허용하거나 원격 모니터링이 가능하도록 설계된 시스템에 업로드할 수 있다. 또한 원격 모니터링이 가능하도록 허용하는 규제가 마련되어 있어야 한다.

현장 모니터링은 시험이 실시되는 기관에서 수행된다. 중앙 모니터링은 알맞은 시기에 적절한 자격을 갖추고 훈련을 받은 개인의 조력으로 수행되는 축적된 자료에 대한 원격 평가이다(예. 자료 관리자, 바이오통계학자). 중앙 모니터링 과정은 현장 모니터링의 정도 및/또는 빈도를 보완하고 감소시킬 수 있는 추가적인 모니터링 역량을 제공하고 신뢰할 수 있는 자료와 잠재적으로 신뢰할 수 없는 자료를 구분하는 데 도움이 된다. 중앙 모니터링을 통해 축적된 자료의 통계적 분석을 포함하는 검토는 (a)누락 자료, 비일관적 자료, 자료 이상치, 예상하지 못한 변동성 부족, 시험계획 일탈 확인(b)기관 내, 기관들 간 자료 범위, 일관성, 변동성 등 자료 경향 확인(c)기관 내 또는 기관들 간 자료 수집 및 보고의 체계상 또는 중대한 오류 평가; 잠재적인 자료 조작 또는 자료 완결성 문제(d)기관 특징 및 성과 측정 기준 분석(e)현장 모니터링 대상 기관 및/또는 절차 선정 등의 목적을 위해 사용될 수 있다[93].

91) 식품의약품안전처. (2022). 경증•중등증 대상 코로나19항바이러스 치료제 임상시험 가이드라인 민원인 안내서.

92) FDA. (2021). Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products during COVID-19 Pandemic Guidance for Industry, Investigators, and Institutional Review Boards.

93) 식품의약품안전처. (2020). 국제의약품규제조화위원회 임상시험 관리기준(ICH GCP)민원인 안내서.

4. 팬데믹 대응을 위한 임상시험 운영 전략

위험 기반 모니터링(Risk Based Monitoring)

위험 기반 모니터링(Risk Based Monitoring, RBM)은 임상시험 연구의 품질이나 안전성에 영향을 줄 수 있는 위험을 식별하고 이 위험에 대해 평가한 후 모니터링 계획을 세워 임상시험의 품질을 확보하는 데 중점을 두는 모니터링이다.

임상시험 품질 경영(Quality Management) 방법에 따르면, 의뢰자는 임상시험의 품질경영 체계 마련 시 위험요소-기반 접근방법(risk-based approach)을 사용하도록 했으며 의뢰자는 중요한 임상시험 과정 및 데이터에 대한 위험요소(risk)를 확인하고 평가·보고할 것을 권고했다. 이는 표준작업지침서, 컴퓨터화 시스템, 인력, 임상시험 설계, 데이터 수집, 시험대상자 동의 절차 등 임상시험의 모든 면에서 고려할 필요가 있다[94].

공동 임상시험 운영

코로나19 바이러스가 보여준 바와 같이, 짧은 시간 내에 다양한 변이가 발생하는 바이러스에 대항하기 위한 최종 병기 신약을 개발하여야 하는데, 짧은 기간 내에 임상시험 대상자를 등록하고 임상시험을 신속히 진행하여 결과를 도출하려면 환자의 등록과 임상시험 진행의 자원과 재원이 분산되고 중복되지 않는 전략이 필요하다.

이러한 시도로 미국의 국립보건원(National Institutes of Health, NIH)은 2020년 4월 17일에 미국 정부 기관은 물론, 유럽 식품의약국, 학계, 비영리단체, 바이오제약사와 협력하여 ACTIV(Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines)라는 공공기관-민간단체 협력 네트워크를 출범시켰다.

캐나다의 맥마스터 대학은 TOGETHER 임상시험 네트워크를 주도하여 코로나19 질환을 치료하기 위한 여러 가지 신약재창출 후보 물질의 임상시험을 실시했다.

국가신약개발재단(Korea Drug Development Fund, KDDF) 코로나19 치료제·백신 신약개발사업단의 세 가지 추진 전략은 차별화된 선정 평가 및 과제 관리, 다양한 포트폴리오 구축, 해외기술 도입 및 치료제 공동개발로서 코로나19 치료제·백신 신약개발사업단 역시 공동개발의 전략을 제시하였다.

94) 식품의약품안전처. (2016). 의약품 임상시험 위험도 기반 모니터링(Risk-Based Monitoring)가이드라인 민원인 안내서.

4. 팬데믹 대응을 위한 임상시험 운영 전략

환자에게 직접 배송(Direct To Patient, DtP)

의약품 임상시험 수행에 관한 FDA 가이드라인 Q&A 7번에서 코로나19에 노출될 위험이 있는 경우, 임상시험 대상자의 집으로 임상시험용 의약품을 바로 배송(home delivery, direct to patient)하는 내용을 다루었다. 임상시험용 의약품 보관 조건과 불출 관리는 지속되어야 하며, 임상시험계획서에 약국에서 불출하는 것으로 기재된 경우, 임상시험계획서 변경이 필요하다. 일부 대상자들에게만 해당하는 경우에는 임상시험계획서 일탈로 문서화할 수 있다[95].

비대면 방식 평가

코로나19와 같은 전염성 감염병 상황 하에서 방역·통제 등의 이슈로 임상 시험기관 방문이 용이하지 않을 수 있다. 따라서 시험자가 대면으로 직접 평가해야 하거나 임상시험기관(병원 등) 방문으로만 수집 가능한 자료 이외에는 안전성·유효성 평가에 유의한 영향을 주지 않는 범위 내에서 비대면 방식의 임상시험 진행을 고려해 볼 수 있다. 임상시험 수행 시 비대면 임상 절차 도입 여부는 코로나19 유행의 심각성, 시험약물 및 대조약물의 제품 특성(예 : 투여 용이성, 안전성 및 안정성 프로파일, 보관 조건 등), 시험 절차 및 평가방법(예 : 투여방법, 임상시험실 검사, 유효성 또는 이상사례 평가 및 추적 등), 특히, 전화 등 원격으로 안전성·유효성 평가 시 수집된 정보의 완결성 확보 방안도 함께 고려되어야 한다[96].

가정 간호(Home Nursing), 대체 실험실/대체 이미징 센터(alternative laboratory/alternative imaging center)

코로나19 상황 하에서 방역·통제 등의 문제 때문에 임상 시험기관 방문이 용이하지 않을 수 있으므로 임상시험계획서에 따른 임상시험실시기관 방문 일정의 일부 또는 전부를 전화 방문, 화상 방문, 가정 간호 등으로 대체하거나 중앙 검사실 검사와 중앙 이미지 센터를 현지 실험실 검사, 현지 이미징 검사로 일부 또는 전부를 대체하는 것이 시행되었다.

95) FDA. (2021). Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products during COVID-19 Pandemic Guidance for Industry, Investigators, and Institutional Review Boards.

96) 식품의약품안전처. 경증•중등증 대상 코로나19항바이러스 치료제 임상시험 가이드라인 민원인 안내서.

4. 팬데믹 대응을 위한 임상시험 운영 전략

사람 공격 접종 시험(Human Challenge Trial)

임상시험계획 승인을 위한 비임상시험 자료 중, 효력시험은 코로나19 바이러스에 감수성이 있는, 즉 바이러스에 감염되면 코로나 감염증의 증상을 나타낼 수 있는 동물에서 면역 후 공격시험을 통해 방어 여부를 확인하는 것이 원칙이며 가능하다면 면역 후 공격시험 시 면역원성 결과와 방어 효과와의 상관관계(Immunological correlate of protection, ICP)를 파악하는 것이 권장된다. 면역 후 공격시험은 임상 예정인 특정 백신의 방어 효과에 대한 근거를 제공하기 위해 적절한 감염모델 동물에서 수행되는 것이 바람직하다. 적절한 감염모델 동물은 ①코로나19 바이러스에 감염될 수 있으며, ②감염 시 사람과 유사한 임상 증상을 나타내고, ③일정 기간 동물 체내에 코로나19 바이러스의 감염이 유지(Persistency)되어야 한다[97].

코로나 백신 개발과 승인을 앞당기기 위한 전략으로 사람 공격 접종 시험을(Human Challenge Trial) 제안한 논문이(“Human Challenge Studies to Accelerate Coronavirus Vaccine Licensure”) The journal of infectious disease에 발표되었다[98].

일반적인 백신 임상시험의 경우, 임상시험 대상자를 무작위 배정하여 백신 또는 위약을 투여받은 후에, 일상적인 생활 속에서 감염이 되는 숫자가 통계적으로 해석이 가능한 숫자가 될 때까지 수개월이든 수년이든 기다려야 한다. 반면 사람 공격 접종 시험(Human Challenge Trial)은 임상시험 대상자에게 백신 또는 위약을 투여한 후 일부러 감염을 일으킬 수 있는 바이러스를 주입하므로 대상자들은 일상생활을 하지 않고, 일반 대중과 분리된 특수 시설이며 의료진의 즉각적인 대응이 가능한 곳에서 감염 여부를 관찰한다. 그러므로 더 적은 수의 임상시험 대상자가 필요하고 감염 여부 확인까지 시간이 길지 않아 신약 임상개발의 속도가 빠르게 진행될 수 있다.

사람 공격 접종 시험은 무엇보다도, 다른 임상시험에서는 알아내기가 거의 불가능한 내용들을 관찰할 수 있다. 예를 들어, 감염이 시작되는데 얼마나 많은 바이러스기 필요한지, 면역 체계는 어떻게 초기 방어를 시작하는지, 어떤 대상자가 증상을 보이는지 아닌지 등이다[99].

사람 공격 접종 시험(Human Challenge Trial)은 Human Challenge Study(HCS) 또는 Controlled Human Infection Trial이라 불리며, 백신이나 다른 의약품을 개발할 때 시험대상자에게 인위적으로 노출시켜 시험하는 것을 포함하여 진행하는 임상시험의 형태이므로 윤리적인 문제가 있어 신중히 설계되고 모니터링되어야 하는 디자인이다. 이와 관련하여 최소한 지켜야 할 사항을 WHO에서 발표하였다[100].

97) 식품의약품안전처. (2022). 코로나19치료제 개발 시 고려사항.

98) Eyal, N., et al. (2020). Human Challenge Studies to Accelerate Coronavirus Vaccine Licensure . The Journal of Infectious Disease, 221(11), 1752-1756.

99) n.d., (2021.2.21.). Covid-19: World's first human challenge trials to start in UK. BBC. https://www.bbc.com/news/health-56097088

100) WHO. (2020). Key criteria for the ethical acceptability of COVID-19 human challenge studies.

4. 팬데믹 대응을 위한 임상시험 운영 전략

코로나19 백신 개발과 관련하여 세계 최초의 사람 공격 접종 시험을 시행한 것은 영국 옥스퍼드대/아스트라제네카가 개발 중인 코로나19 백신 후보물질이었다[101].

아스트라제네카는 코로나 백신 개발과 승인을 앞당기기 위한 사람 공격 접종 시험 전략을 첫 번째로 실행하였지만, 화이자/바이오엔테크의 mRNA 백신 코미르나티(Comirnaty)의 승인이 더 빨랐다.

5. 코로나19 팬데믹 대응을 위한 국내외 규제 현황

5.1 해외 주요국 규제 동향

미국

유례없는 공중보건 위기 속에서 미국은 세계 최초 코로나19 치료제 및 백신 보유국이 되었으며, 그 시작은 ‘초고속 작전 프로젝트(Operation Warp Speed, WS)’에 있다. 초고속 작전 프로젝트는 2020년 4월 미국 행정부가 출범시킨 민관합동 백신 신속 개발 사업으로서, 자국민에게 안전하고 유효한 3억 회분의 백신 제공을 목표로 통상 약 18개월로 예상했던 코로나19 백신 개발기간을 8개월로 단축하고자 하였다[102]. 본 사업에 참여한 FDA(Food and Drug Administration)는 코로나19 치료제·백신 개발 및 허가 촉진을 위하여 선제적으로 지침 개발에 힘썼으며, 2023년 8월 기준 총 17편의 지침을 마련하였다(표 3-22). FDA는 코로나19 대유행이 시작된 2020년에 해당 지침 대부분을 마련하였으며, 이후 코로나19에 대한 추가적 정보(변이 생성 등) 및 치료제·백신 개발 동향에 맞추어 개정 작업을 반복하였다.

101) n.d., (2021.2.21.). Covid-19: World's first human challenge trials to start in UK. BBC. https://www.bbc.com/news/health-56097088

102) Operation Warp Speed' aims to deliver a COVID-19 vaccine by year-end: Bloomberg. (2020). FIERCE Pharma.https://www.fiercepharma.com/pharma/operation-warp-speed-aims-to-deliver-100-million-covid-19-vaccine-doses-by-end-year

[표 3-22] 미국 FDA 코로나19 치료제·백신 개발 관련 가이드라인 목록(2023.8. 기준)

구분		지침명	제·개정일
제조·품질	1	Alternative Procedures for Blood and Blood Components During the COVID-19 Public Health Emergency : Guidance for Industry	2020.4.
	2	Manufacturing Considerations for Licensed and Investigational Cellular and Gene Therapy Products During COVID-19 Public Health Emergency : Guidance for Industry	2021.1.
	3	COVID-19 : Potency Assay Considerations for Monoclonal Antibodies and Other Therapeutic Proteins Targeting SARS-CoV-2 Infectivity	2021.1.
	4	COVID-19 Container Closure System and Component Changes : Glass Vials and Stoppers Guidance for Industry : Guidance for Industry	2021.3.
	5	Remote Interactive Evaluations of Drug Manufacturing and Bioresearch Monitoring Facilities During the COVID-19 Public Health Emergency Guidance for Industry : Guidance for Industry	2021.4.
	6	Manufacturing, Supply Chain, and Drug and Biological Product Inspections During COVID-19 Public Health Emergency Questions and Answers : Guidance for Industry	2021.5.
임상	1	Policy for Certain REMS Requirements During the COVID-19 Public Health Emergency Guidance for Industry and Health Care Professionals	2020.3.
	2	COVID-19 Public Health Emergency : General Considerations for Pre-IND Meeting Requests for COVID-19 Related Drugs and Biological Products : Guidance for Industry and Investigators	2020.5.
	3	Institutional Review Board(IRB) Review of Individual Patient Expanded Access Requests for Investigational Drugs and Biological Products During the COVID-19 Public Health Emergency Guidance for IRBs and Clinical Investigators	2020.6.
	4	Assessing COVID-19-Related Symptoms in Outpatient Adult and Adolescent Subjects in Clinical Trials of Drugs and Biological Products for COVID-19 Prevention or Treatment : Guidance for Industry	2020.9.
	5	COVID-19 : Developing Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention : Guidance for Industry	2021.2.
	6	COVID-19 : Master Protocols Evaluating Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention : Guidance for Industry	2021.5.
	7	FDA Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products During the COVID-19 Public Health Emergency : Guidance for Industry, Investigators, and Institutional Review Boards	2021.8.
	8	Investigational COVID-19 Convalescent Plasma : Guidance for Industry	2022.1.
종합	1	Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19 : Guidance for Industry	2020.6.
	2	Development of Monoclonal Antibody Products Targeting SARS-CoV-2, Including Addressing the Impact of Emerging Variants, During the COVID-19 Public Health Emergency	2021.2.
	3	Emergency Use Authorization for Vaccines to Prevent COVID-19 : Guidance for Industry	2022.3.

5.1 해외 주요국 규제 동향

미국은 「FD&C Act(Federal Food, Drug and Cosmetic Act) section 564」에 근거하여 보건복지부 장관의 공중보건 위기 선언 시 FDA로부터 미승인된 의약품에 대한 긴급사용승인이 가능하다. FDA는 2017년에 고시한 긴급사용승인 관련 지침(Emergency Use Authorization of Medical Products and Related Authorities)을 기반으로 하여 코로나19 예방을 목적으로 하는 임상시험용 백신에 대한 긴급사용승인에 관한 지침(Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19 : Guidance for Industry)을 발간하였다. 해당 지침은 긴급사용승인에 대한 법적 기준을 명확히 하고 있으며, 긴급사용승인 시 요구되는 CMC(chemistry, manufacturing and controls) 및 안전성·유효성 자료 등 상세히 다루고 있다. mRNA 기반 백신인 화이자 및 모더나 백신, 코로나19 치료제인 팍스로비드, Lagevrio, VekluryR(remesivir) 등, 대부분의 품목들이 해당 지침에 따라 긴급사용승인을 받았다[103].

미국 FDA의 코로나19 치료제·백신에 관한 임상시험 평가지침은 임상 설계 및 수행에 대한 고려사항을 중점적으로 다루고 있으며, 특히 임상 설계에 관한 사항은 기존에 발간된 임상 설계 세부 지침들과 연계할 것을 권장하고 있다. 'COVID-19 : Developing Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention : Guidance for Industry'에 따르면, FDA는 코로나19 치료제·백신 개발 시 무작위, 이중 맹검, 위약 대조군과의 우위성 평가 디자인으로 수행할 것을 강력하게 권고하고 있으며, 필요시 활성 대조군과의 우위성 또는 비열등성 평가 디자인이 고려될 수 있음을 명시하고 있다.

FDA는 코로나19 치료제·백신의 신속 도입을 위하여 기존 고시된 지침(Adaptive Designs for Clinical Trials of Drugs and Biologics : Guidance for Industry)에 따른 적응적(adaptive) 임상 설계를 고려하였다. 임상 시작 전에 연구 디자인이 확정되는 전통적인 임상시험과 달리, 적응적 임상시험은 임상이 진행되는 동안 사전에 계획된 중간 분석을 수행함으로써 설계 요소의 일부를 변경할 수 있다는 점에서 임상시험의 설계 및 분석의 유연성을 부여한다[104]. 적응적 임상 설계 중 심리스 설계(seamless design)는 임상의 두 단계 이상(1상/2상, 2상/3상 또는 1상/2상/3상)을 하나의 설계로 통합시킴으로써 임상시험 단계 사이에 발생하는 규제기관의 승인, 행정적인 절차, 임상시험을 세팅하는 데 드는 시간을 절약할 수 있게 한다. 심리스 설계는 중간 분석 단계에서 대조군을 제외한 무익한 치료 집단 탈락이 가능하다는 특징을 지닌다. 실제 코로나19 백신 개발 과정에서 모더나 백신은 임상 1상과 2상을 각각 실시하여 3상 시작하기까지 약 19주가 소요된 반면, 화이자는 임상 1~3상을 통합시킨 심리스 설계를 채택하여 13주 안에 2-3상 임상시험을 진행할 수 있었다[105].

103) 이영빈&이의경. (2023). 한국, 미국, 유럽의 코로나19 백신 및 치료제 허가 · 승인 현황 비교. 약학회지, 67(3), 158-166.

104) FDC법제연구 제9 권 제 1호. (2014). 신약개발 활성화를 위한 적응적 설계 임상시험 가이던스 개발 연구, 7-15,

105) 한국보건산업진흥원. (2022). 보건산업브리프 Vol.359 – 팬데믹 대응을 위한 신속 백신 임상시험 전략.

5.1 해외 주요국 규제 동향

2021년 5월, FDA는 또 다른 유형의 임상 설계 전략인 마스터 프로토콜(master protocol) 평가 시 고려사항에 대하여 코로나19 치료제·백신의 특성에 맞춘 지침(COVID-19 : Master Protocols Evaluating Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention : Guidance for Industry)을 개발하였다. 마스터 프로토콜은 단일 임상 설계 내 하나 이상의 환자집단에서 하나 이상의 치료 후보물질을 평가하는 다수 목표를 가지는 설계이다. 마스터 프로토콜 전략을 코로나19 치료제·백신 개발에 적용하면 여러 치료 후보물질을 공유 대조군에 비교함으로써 대조군의 활용성이 높아지고, 신속한 효능 및 안전성 결과 생성이 가능하다. FDA는 해당 지침을 통해 마스터 프로토콜 설계 및 수행, 통계 처리 시 고려사항 및 행정적 절차에 대한 권장 사항 등을 상세히 다루었다.

FDA는 코로나19 대유행에 따른 사회적 거리두기 정책으로 인하여 발생하는 행정적 마비 사태를 최소화하고자 비대면 실사 및 기허가 품목에 대한 변경 관리 등에 관한 지침들을 신속히 마련하였다. 또한 시험대상자 임상시험 기관 방문이 제한적인 상황을 대비하기 위한 임상시험 수행 지침(FDA Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products During the COVID-19 Public Health Emergency : Guidance for Industry, Investigators, and Institutional Review Boards)을 개발하였다. 해당 지침은 국제적 공중보건 비상사태(public health emergency of international concern, PHEIC)와 같은 상황에 대응하여 분산형 임상시험(decentralized clinical trial, DCT) 가속화에 대한 명확성을 부여하였으며, 2023년 5월 의약품, 생물학적제제 및 의료기기에 대한 분산형 임상시험에 관한 지침(Decentralized Clinical Trials for Drugs, Biological Products, and Devices-Draft)을 마련하는 계기가 되었다.

2020년 12월, 알파 변이 바이러스의 출현을 시작으로 면역 회피 능력 및 전파력이 높은 변이 바이러스가 잇달아 보고됨에 따라 의약품 국제기관 국제연합(International Coalition of Medicines Regulatory Authorities, ICMRA)는 2세대 백신 및 추가접종(booster shot) 백신 개발의 중요성을 지속 논의하였으며, 실제 추가접종에 의한 오미크론 변이 바이러스 예방 효과 사례를 상호공유하며 이에 대한 국제적 규제 합일 도달에 힘썼다[106) 107)].

이에 FDA는 코로나19 백신의 긴급사용승인에 관한 지침(Emergency Use Authorization for Vaccines to Prevent COVID-19 : Guidance for Industry)에 '부록 2 : SARS-CoV-2 변이체에 대응하기 위한 백신의 평가(APPENDIX 2 : Evaluation of Vaccines to Address Emerging SARS-CoV-2 Variants)'를 신설하였다. 해당 지침에서 품질, 비임상 및 임상 자료 등 전 주기적 고려사항을 다루고 있으며, 변이주 백신에 대한 면역반응 비교 임상 설계 시 그 백신의 개발 목적(일차 추가접종, 이차 추가접종 목적 여부)에 따라 고려사항을 구분하여 제시하였다.

106) ICMRA. COVID-19 Vaccine development: Future steps Workshop(2021.6.) https://www.icmra.info/drupal/en/covid-19.

107) ICMRA. COVID-19 Omicron variant workshop(2022.1.) https://www.icmra.info/drupal/covid-19/12january2022

5.1 해외 주요국 규제 동향

유럽

코로나19 공중보건 비상 속에서 EMA(European Medicines Agency)가 중점을 둔 두 가지 목표는 코로나19 치료제·백신 개발 가속화와 안전성 모니터링 강화였다[108)]. 「Decision 1082/2013/EU」에 따라 수립된 'Health Threat Plan(2018)'이 코로나19 대유행 발발 후 활성화되었으며, 이는 EMA가 코로나19 치료제·백신 개발 및 허가를 지원하고 안전한 모니터링을 책임지기 위한 공중보건 위기 대응 TF팀(COVID-19 EMA Pandemic Task Force, COVID-ETF)을 구성하는 법적 근거가 되었다. COVID-ETF는 공중보건 위기 상황에서 과학적 위원회, 실무위원회, 과학적 자문그룹과의 연락, 임상시험 프로토콜의 주요 측면에 대한 자문 제공, 코로나19 감염을 치료·예방·진단하는 의약품 임상시험 개발자에 대한 자문 제공 등의 업무를 담당하였다[109)].

EMA는 코로나19 치료제·백신 개발 및 허가 가속화를 위한 규제적 지원 제도를 다양한 측면에서 제시하였다(표 3-23). 특히 심사단위 별 사전검토제도(Rolling Review)는 코로나19 대유행 시기에 EMA의 목표를 실현하는 데 가장 큰 공헌하였다. Rolling Review는 품목허가 시 요구되는 주요 자료들이 모두 갖춰지기 전까지 기다려야 했던 전통적인 허가 절차와 달리, 허가 신청 전 확보된 안전성·유효성 자료 및 품질에 관한 자료를 EMA에 제출되는 순서대로 우선 검토하여 심사 의견을 제공하는 사전검토제도이다. EMA는 코로나19 치료제·백신 개발 시 Rolling Review 제도와 더불어 2006년 도입 후 활성화된 신속 허가제도인 조건부 판매 허가(Conditional Marketing Authorization, CMA)를 서로 연계할 수 있도록 장려하였으며. 실제 유럽에서 품목허가를 받은 코로나19 백신 제조사들은 상기 2개 지원 제도를 연계함으로써 개발 및 허가 기간을 효율적으로 단축할 수 있었다(그림 3-27)[110)].

[표 3-23] EMA에서 제시한 코로나19 치료제·백신 개발 및 허가를 위한 신속 이니셔티브 종류

이니셔티브	주요 내용
신속한 과학적 자문	• 제출자료 접수 마감일 지정하지 않음 • 요약 자료의 유형 및 확대의 유연성 • 수수료 면제 • 과학적 조언 소요일 단축(일반적 40~70일 → 최대 20일 이내)

108) EMA. (2023). EMA'S RESPONSE TO THE COVID-19 PANDEMIC.

109) 한국바이오의약품협회. (2020). 국내외 백신 규제·개발 동향.

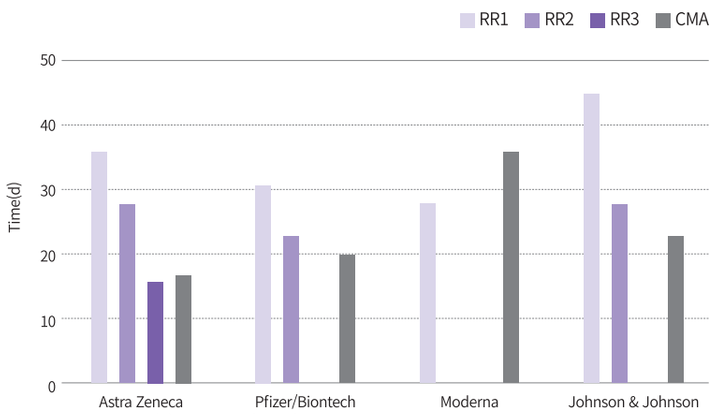
110) 한국바이오의약품협회. Marinus, R. et al. Rolling Reviews During COVID-19: The European Union Experience in a Global Context. Clinical Therapeutics, 44(3), 352-363.

5.1 해외 주요국 규제 동향

이니셔티브	주요 내용
신속 소아 임상 계획 동의 및 준수 확인	• 제출자료 접수 마감일 지정하지 않음 • 개발자에 의해 제공되는 심층 과학적 문서는 사례별로 논의 • 소아 임상 계획(pediatric investigation plans, PIPs) 심사 소요일 단축 (기존 120일 → 최대 20일 단축) • 다른 국가 규제기관(FDA 등)과 함께 논의 • 4일 이내로 소아 임상 계획 준수 확인
심사단위 별 사전검토제 (Rolling Review)	• 품목허가신청서와 함께 제출하는 보완 데이터를 개발 진행 과정에서 EMA 심사자가 선제 검토하여 향후 품목허가 신청 시 심사 시간 단축 • Rolling Review 제출자료는 eCTD 서식 모듈2에 따라 제출 • 여러 Rolling Review 주기를 가질 수 있으며, 일반적으로 주기 당 심사 기간은 2주
품목허가 신속심사	• 심사 일정 단축(기존 210일 → 150일 이내)
품목허가 연장 및 적응증 확대	• 기허가 의약품을 약물재창출 통해 코로나19 치료 또는 예방을 위해 사용하는 경우에도 신속 이니셔티브 적용 가능
임상시험용의약품의 치료적 목적 사용 승인	• 품목허가받지 않은 개발 중인 의약품을 개별 회원국 규제기관에서 사용 승인을 결정할 수 있음
기타 고려사항	• 우선심사(PRIME, priority medicines) 지정이 고려될 수 있음 • 유럽연합 내 감염증 발생이 많은 관계로 희귀의약품 지정(orphan designation)은 고려되지 않음

주 : EMA에서 발간한 해당 지침은 2020년 8월 기준 폐지되었음.
자료 : 한국바이오의약품협회, 국내외 백신 규제·개발 동향(2020)

[그림 3-30] EMA에 승인된 코로나19 백신 품목별 Rolling review(RR)의 심사 주기 횟수, 심사 주기 당 심사 소요 일수, 조건부 판매허가(CMA) 심사 소요 일수(2021.11. 기준)



자료 : Clin Ther. 44(3), 352-363,(2022)

5.1 해외 주요국 규제 동향

EMA는 코로나19 치료제·백신 개발 관련하여 총 15편의 지침을 마련하였다(표 3-24). 미국 FDA와 유사하게 상기 지침 대부분이 코로나19 대유행이 시작된 2020년에 제정되었으며 이후 개정 작업을 거치며 보완하였다. 제조·품질 관련 지침의 경우, 비대면 실태조사 및 변경 관리에 대한 지침뿐만 아니라 코로나19 백신에 대한 국가 출하 승인 관련 지침을 개발하였다. EMA는 코로나19 백신 개발 동향에 맞추어 비복제 아데노바이러스 벡터 백신, mRNA 백신, 불활화(inactivated) 백신, 재조합 단백질 기반 백신에 관한 지침을 각각 마련하였으며, 출하 승인 절차 및 요구되는 시험법에 관한 사항들을 다루고 있다.

코로나19 치료제·백신 개발 가속화에 있어서 EMA는 연구 결과의 신뢰성에 근본적 가치를 두고 있었다. 팬데믹 초기 유럽 전역에서 계획된 소규모 임상 연구 또는 동정적 사용 프로그램(compassionate use program) 등은 추후 규제당국이 권고 사항을 명확히 제시하는 데 필요한 수준의 증거를 생성하지 못할 우려가 있었다. 따라서 EMA는 대규모의 무작위 대조 임상 연구를 최우선으로 수행할 수 있도록 모든 유럽 연합 국가 소속 연구 공동체에게 지침을 통해 독려하였다.

개발 의약품의 안전성 모니터링 강화를 공동 목표로 내세웠던 EMA는 2020년 11월, 유럽 첫 코로나19 백신이 승인되기 직전에 코로나19 백신 전용 안전 모니터링 계획(Pharmacovigilance Plan of the EU Regulatory Network for COVID-19 Vaccines)을 발표하였다. 이 계획은 추후 계획된 대규모 백신 접종 캠페인에 의해 약물이상반응(ADRs)에 대한 보고 건수가 급증할 것을 고려하여, 신속하게 안전성 자료를 수집 및 검토하기 위해 마련하였다. 이 안전 모니터링 계획을 기반으로, EMA는 코로나19 백신의 위해관리계획(risk management plans, RMPs)을 준비하는 제약사를 지원하기 위해 신규 지침(Consideration on core requirements for RMPs of COVID19 vaccines)을 발간하였다. 이 지침은 백신 안전에 대한 데이터 수집의 핵심 요구사항을 다루며, 특별한 인구군(임산부, 노인, 중복이환을 갖는 환자 등)에서의 백신 안전에 대한 자료 수집 및 안전 신호를 감지하고 추적하는 방법을 포함하고 있다. 또한 정기 안전성 보고(periodic safety update reports, PSURs)에 대한 지침(Consideration on core requirements for RMPs of COVID19 vaccines)을 추가로 마련하였고, 상기 두 지침은 코로나19 백신에 대하여 유럽 내 판매 승인을 받은 제약사들에게 정기적으로 요약 안전 보고서(summary safety reports, SSRs) 제출의 의무를 명확히 하는 계기가 되었다[111].

111) EMA. (2023). Report on pharmacovigilance tasks from EU member states and EMA 2019-2022.

[표 3-24] 유럽 EMA 코로나19 치료제·백신 개발 관련 가이드라인 목록(2023.8. 기준)

구분		지침명	제·개정일
제조·품질	1	Official control authority batch release of pandemic COVID-19 Vaccine(Non-Replicating Adenovirus-Vectored Vaccine)	2021.4.
	2	Procedural guidance for variant strain(s) update to vaccines intended for protection against human coronavirus	2022.6.
	3	Official control authority batch release of pandemic COVID-19 Vaccine(mRNA Vaccine)	2022.9.
	4	Official control authority batch release of pandemic COVID-19 Vaccine, Inactivated	2022.11.
	5	Official control authority batch release of pandemic COVID-19 Vaccine(Recombinant protein)	2023.8.
임상	1	A call to pool EU research resources into large-scale, multi-centre, multi-arm clinical trials against COVID-19	2020.3.
	2	Guidance on remote GCP inspections during the COVID-19 pandemic	2020.5.
	3	EMA considerations on COVID-19 vaccine approval	2020.11.
	4	Guidance on the management of clinical trials during the COVID-19(Coronavirus) pandemic	2022.2.
약물감시	1	Pharmacovigilance Plan of the EU Regulatory Network for COVID-19 Vaccines	2020.11.
	2	Consideration on core requirements for PSURs of COVID19 vaccines	2021.7.
	3	Consideration on core requirements for RMPs of COVID19 vaccines	2022.9.
	4	Detailed guidance on ICSRs in the context of COVID-19 – Validity and coding of ICSRs	2022.4.
종합	1	Reflection paper on the regulatory requirements for vaccines intended to provide protection against variant strain(s) of SARS-CoV-2	2021.2.
	2	Questions and answers on regulatory expectations for medicinal products for human use during the COVID-19 pandemic	2021.9.

2022년 EMA는 유럽 질병예방통제센터(European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC)와 함께 변이주 바이러스 출현에 따른 코로나19 백신 추가접종 권고에 대한 공동성명을 내었다[112].

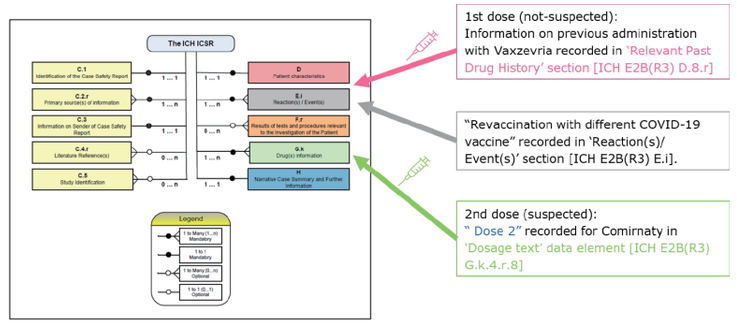
해당 성명서는 의료종사자, 장기요양시설 종사자, 그리고 특정 취약 그룹에 대하여 추가접종의 필요성과 권장 접종 시기를 제시하였다. 또한 EMA는 코로나19 백신 추가접종에 대하여 약물감시 관련 지침(Detailed guidance on ICSRs in the context of COVID-19 – Validity and coding of ICSRs)을 발간한 바 있으며, 해당 지침은 코로나19 백신 다회 접종 또는 추가접종 건에 대하여 ICH 가이드라인 E2B에 따른 개별 이상사례 보고서(Individual Case Safety Reports, ICSR) 작성 시, 접종 회차 및 백신 교차 접종 유무 등을 구분하여 ICSR 보고 방식을 제시하고 있다(그림 3-31).

112) ECDC-EMA statement on booster vaccination with Omicron adapted bivalent COVID-19 vaccines(EMA/706119/2022), (2022.9.6.). EMA. https://www.ema.europa.eu/en/news/ecdc-ema-statement-booster-vaccination-omicron-adapted-bivalent-covid-19-vaccines

5.1 해외 주요국 규제 동향

EMA는 코로나19 추가접종에 관하여 상기 지침 외에 특별 신규 지침을 발표하는 대신, 기존의 범용적인 지침(예 : 'Guideline on clinical evaluation of vaccines')을 개정하거나 실제 추가접종 백신 승인 품목에 대한 심사 자료를 공개하여 제약업계에 참고 자료로 제공하고 있다[113) 114)].

[그림 3-31] 코로나19 백신 다회 접종 또는 추가접종 건에 대하여 ICH 가이드라인 E2B에 따른 ICSR 작성 방식 예시



자료 : EMA/174312/2020(2022)

일본

공중보건 위기 속에서 일본은 특례승인제도 및 긴급승인제도를 활용하여 코로나19 치료제·백신 공백 기간을 단축시켰다. 특례승인제도는 「의약품, 의료기기 등의 품질, 유효성 및 안전성 확보 등에 관한 법률(이하 약기법)」 제 14조의3에 따라 긴급성이 높은 의약품에 대하여 통상 1년이 소요되는 허가 심사 절차를 대폭 간소화해 신속하게 승인할 수 있도록 하는 제도이다. 2023년 8월 기준, 일본에서 사용 중인 코로나19 치료제 6개 품목, 코로나19 백신 6개 품목이 특례승인제도를 활용하였다[115].
특히 길리어드의 Veklury(Remdesivir)는 미국에서 긴급사용승인을 받은 지 1주일 뒤 일본에서 특례 승인을 받아 공급이 이루어졌으며, 그 심사 기간은 단 3일로서 최

113) EMA. (2023). Guideline on clinical evaluation of vaccines(EMEA/CHMP/VWP/164653/05 Rev. 1).

114) EMA recommends authorisation of booster doses of Comirnaty from 12 years of age. (2022.2.24.). EMA. https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-authorisation-booster-doses-comirnaty-12-years-age

115) PMDA, 코로나19 대응 관련 활동에 대하여(PMDAにおける新型コロナウイルス感染症対策に係る活動について) (2023)

5.1 해외 주요국 규제 동향

단 시간을 기록하였다[116]. 다만, 특례 승인을 받기 위해서는 일본과 동등한 승인 제도를 지니는 해외 국가에서의 사용 실적 등을 전제로 하고 있으므로 국내 신약 개발에 제한을 주었으며, 실용화 과정에서 해외와 시간 차이로 인한 의약품 수입 지연 등의 우려가 지속적으로 제기되어 왔다. 상기 문제를 개선하기 위하여 일본 후생노동성(Ministry of Health, Labor and Welfare, MHLW)은 2022년 5월에 「약기법」 제14조의2의 2를 신설하여 긴급사용승인제도에 대한 법적 근거를 마련하였다[117]. 긴급승인제도는 해외 사용 실적과 상관없이 대체할 의약품이 없는 경우 안전성이 확보되고 일정 수준의 유효성이 추정되면 긴급 승인이 가능하고, 제약사는 2년 정도의 기한을 두고 다시 정식 승인을 신청할 수 있다(표 3-25). 당해 11월, 시오노기 제약의 경구용 코로나19 치료제 조코바(ensitrelvir)가 최초로 긴급사용승인을 받았다[118].

[표 3-25] 일본 특례승인제도 및 긴급 승인 제도 비교

구분	특례 승인 제도	긴급 승인 제도
대상	해외에서 유통되고 있는 의약품 등 (긴급 시 건강 피해 확대를 방지하기 위해 해당 의약품 등의 사용 이외에 마땅한 방법이 없는 경우)	모든 의약품 등 (긴급 시 건강 피해 확대를 방지하기 위해 해당 의약품 등의 사용 이외에 마땅한 방법이 없는 경우)
유효성	확인	추정
안전성	확인	확인
특례 조치	GMP 조사 면제, 국가검정, 용기 표장 표시	GMP 조사 면제, 국가검정, 용기 표장 표시
법적 근거	약기법(薬機法) 제14조의3	약기법(薬機法) 제14조의2의 2

자료 : MHLW, 의약품 등의 긴급 승인 제도에 대해서(医薬品等の緊急承認制度について), 2022, 재가공

일본 의약품의료기기종합기구(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)는 코로나19 치료제·백신 개발과 관련한 지침(사전연락 등) 총 13편을 마련하였다(표 3-26)대부분의 지침들은 코로나19 대유행이 발생한 2020년에 개발되었으나, 일부 지침은 2023년 8월을 기준으로 폐지되었다.

PMDA는 일본 내 코로나19 백신 개발에 요구되는 유효성 및 안전성 평가의 기준을 제시하기 위하여 코로나19 백신 평가 지침(新型 コロナウイルス（SARS-CoV-2） ワクチンの 評価に 関する 考え方)을 발간하였다. 본 지침은 비임상 평가, 임상 평가, 시판 후 조사로 구성되어 있으며, 임상시험의 경우 코로나19 백신의 유효성 및 안전성에 민족적 요인의 차이가 영향을 미칠 가능성이 있으므로 해외에서 대규모 확증시험 수행을 계획하더라도 일본 내에서도 임상시험을 실시하여 일본인 피험자에서 백신의 유효성 및 안전성 검토할 필요성을 언급하였다. PMDA는 상기 지침의 고려사항을 기반으로 하여 시험대상자에 대한 윤리적 고려사항, 코로나19 변이 바이러스 출현에 따른 추가적 고려사항 등이 생길 때마다 '부록'으로 하여 지침을 추가 개발하였다.

일본은 「약기법」 제42조제1항에 따라 백신, 혈액제제 등 생물학적제제의 제법, 성상, 품질, 보관 방법 등에 관한 기준을 고시「생물학적제제기준(生物学的製剤基準)」으로 규정하고 있는데 MHLW는 개발되고 있는 코로나19 백신의 특성들을 고려하여 「생물학적제제기준」 의약품 각조에 코로나19 RNA 백신 및 유전자재조합 백신에 관한 사항을 추가하였다[119].

ICMRA 소속인 PMDA는 2022년에 변이주 바이러스에 대응하기 위하여 "코로나19 백신 평가 지침(부록 4) : 변이 바이러스 백신 및 신규 유효성분을 사용한 부스터 백신의 면역원성에 근거한 평가 시 고려사항"을 발간하였다. 해당 지침은 코로나19 바이러스 백신의 추가접종 관련하여 품질, 비임상, 임상에 관한 사항을 제시하였다. 해당 지침은 앞서 발간한 FDA 및 WHO 지침을 참고하여 마련되어 각 지침과 유사한 고려사항을 다루고 있었다.

[표 3-26] 일본 PMDA 코로나19 치료제·백신 개발 관련 가이드라인(事務連絡等) 목록 (2023.8. 기준)

구분		지침명	제·개정일
임상	1	코로나19 관련 임상시험계획 신고 등에 대하여 (新型コロナウイルス感染症に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて) - [폐지]	2020.3.
	2	코로나19 관련 임상시험에 관한 IRB 심사에 대하여 (新型コロナウイルス感染症に係る治験に関する審査委員会での審査の取扱いについて)	2020.4.
	3	임상시험에서의 동의 문서의 보존에 관한 취급에 대하여 (治験における同意文書の保存に関する取扱いについて)	2020.4.
	4	코로나19 영향 하에서 의약품 등의 임상시험에 실시에 관한 Q&A (新型コロナウイルス感染症の影響下での医薬品、医療機器及び再生医療等製品の 治験実施に係るＱ＆Ａについて)	2020.5.
	5	코로나19 발생에 따른 적합성 문서 조사 및 GCP 현장 조사 수행 요령에 대하여 (新型コロナウイルス感染症の発生に伴う当面の適合性書面調査及びGCP実地調査の実施要領に関する取扱いについて) - [폐지]	2020.5.
	6	코로나19 백신 평가 지침(부록 2) : 위약 대조 시험대상자 등에 대한 윤리적 고려사항 (新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンの評価に関する考え方(補遺2) プラセボ対照試験の被験者等に対する倫理的配慮について)	2021-06
	7	코로나19 백신 평가 지침(부록 3) : 면역원성에 기초한 백신 평가 시 고려사항 (新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンの評価に関する考え方(補遺3) 免疫原性に基づく新型コロナウイルスワクチンの評価の考え方)	2021.10.
	8	코로나19 치료제의 임상시험 광고에 관한 IRB의 취급에 대하여 (新型コロナウイルス治療薬の治験広告に係るIRBの取扱いについて)	2020.2.

116) Clin Pharmacol Ther. 111(3), 551-558 (2022)

117) 한국보건산업진흥원, 글로벌보건산업동향, vol. 430 (2022)

118) PMDA코로나19 대응 관련 활동에 대하여(PMDAにおける新型コロナウイルス感染症対策に係る活動について). (2023). PMDA. https://www.pmda.go.jp/about-pmda/news-release/0012.html

119) 생물학적 제제 기준의 일부를 개정하는 건(生物学的製剤基準の一部を改正する件). (2021). 약사법무학회. https://www.japal.org/dom/amendment/2021103107.html

5.1 해외 주요국 규제 동향

구분		지침명	제·개정일
종합	1	코로나19 백신 평가 지침 (新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンの評価に関する考え方)	2020.9.
	2	코로나19 백신 평가 지침(부록 1) : 변이주에 대한 백신 평가 시 고려사항 (新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンの評価に関する考え方（補遺1）変異株に対するワクチンの評価について)	2021.4.
	3	코로나19 백신 평가 지침(부록 4) : 변이 바이러스 백신 및 신규 유효성분을 사용한 부스터 백신의 면역원성에 근거한 평가 시 고려사항 (新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンの評価に関する考え方（補遺4）親ワクチンを改変した変異株ワクチン及び新たな有効成分を用いた追加接種用ワクチンの免疫原性に基づく評価について)	2022.7.
기타	1	코로나19 발생에 따른 임상시험용 의약품, 의료기기, 체외진단용의약품 및 재생의료 등 제품의 승인 심사에 관한 취급에 대하여 (新型コロナウイルス感染症の発生に伴う当面の医薬品、医療機器、体外診断用医薬品及び再生医療等製品の承認審査に関する取扱いについて) - [폐지]	2020.4.
	2	코로나19 관련 의약품 등의 승인 심사상의 취급에 대하여 (新型コロナウイルス感染症に対する医薬品等の承認審査上の取扱いについて) - [폐지]	2020.5.

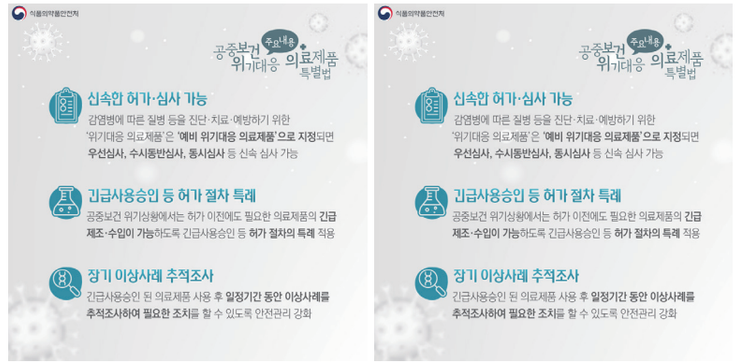
5.2 국내 규제 동향

◉ 식약처의 치료제·백신 가이드라인 및 표준 프로토콜

신종플루, MERS, 코로나19 등 감염병 대유행 상황을 직면하면서, 감염병 예방용 백신 및 치료제 등의 안정적 확보는 국가 안보 및 국가 경쟁력의 핵심 사안으로 인식되었다. 2021년 3월, 식품의약품안전처(이하 식약처)는 공중보건상의 위기를 신속하게 극복하기 위하여 「공중보건 위기대응 의료제품의 개발 촉진 및 긴급 공급을 위한 특별법(이하 위기 대응 의료제품법)」을 제정하였다[120]. 「위기 대응 의료제품법」의 핵심 사항은 ① 예비 위기 대응 의료제품 지정에 따른 신속한 허가·심사 기능, ② 긴급사용승인 등 허가 절차 특례, ③ 장기 이상 사례 추적조사, ④ 위기 대응 의료제품 유통개선 조치, ⑤ 표시·검사 등에 대한 특례이다(그림 3-32).

120) 식품의약품안전처. 「공중보건 위기대응 의료제품의 개발 촉진 및 긴급 공급을 위한 특별법」 [법률 제17922호, 2021. 3. 9., 제정]

[그림 3-32] 「위기대응 의료제품법」 주요 내용



자료 : 식품의약품안전처, 홍보자료(2021)

식약처는 「위기 대응 의료제품법」의 목표를 최우선 과제로 설정하고 산·학·연 협력을 통하여 코로나19 치료제·백신 개발을 위한 지침을 개발하였다고 하였다. 그 결과, 2020년 4월 '코로나19 치료제 개발 시 고려사항(민원인 안내서)' 제정을 시작으로 총 19개의 코로나19 치료제·백신 개발 관련 지침을 발표하였다(표 3-27). 해당 지침들은 제조·품질, 비임상, 임상, 약물감시 등 코로나19 치료제·백신의 전 주기적 개발 단계를 다루고 있으며, 미국 FDA, 유럽 EMA, WHO 등 선진 규제기관에서의 발간된 지침의 내용을 인용하여 국제조화가 고려되었다. 비임상 영역에서는 코로나19 감염 동물모델이 상용화되지 않은 상황을 감안하여 국내에서 수행되는 코로나19 감염 동물모델 사례집이 발간되었으며 또한 코로나19 치료제 후보물질의 신속한 스크리닝을 위한 항바이러스, 항염증 활성 등 in vitro 및 in vivo 시험 고려사항에 대하여 보고된 연구 논문을 근거로 상세히 기술이 포함되어 있다.

또한 식약처는 코로나19 백신의 신속 공급을 위하여 「위기 대응 의료제품법」 제17조에 따라 지정받은 백신 품목을 신속 출하 승인하는 절차를 만들었다. 신속 국가출하승인은 품목허가·심사와 출하 승인 절차를 동시 진행하고, 품목허가 후 신속한 검정시험과 자료심사를 통해 통상 2~3개월 소요되는 출하 승인 심사 기간을 20일 이내로 단축하고자 하는 목적을 가지고 있다.

임상시험과 관련하여서는, 제약사들의 코로나19 백신 임상시험계획서 작성 시 참고할 수 있는 임상 1·2상과 유효성 확인을 위한 임상 3상, 그리고 허가된 백신과의 면역반응 비교를 통한 임상 3상에 대한 임상시험계획서 표준안이 발표되었다.

5.2 국내 규제 동향

[표 3-27] 국내 식약처 코로나19 치료제·백신 개발 관련 가이드라인 목록(2023.8. 기준)

구분		지침명	제·개정일
제조·품질	1	코로나19 바이러스벡터 백신 국가출하승인 가이드라인(민원인 안내서)	2022.6.
	2	코로나19 백신 신속 국가출하승인 - 자주 묻는 질의·응답집 (민원인 안내서)	2022.9.
	3	코로나19 mRNA 백신 국가출하승인 가이드라인(민원인 안내서)	2023.5.
비임상	1	코로나19 감염 동물모델 사례집(민원인 안내서)	2021.7.
	2	코로나19 치료제 in vitro 효력시험법(민원인 안내서)	2022.3.
	3	코로나19 치료제 생체 내(in vivo) 효력시험법(민원인 안내서)	2022.8.
임상	1	코로나19 백신의 임상시험계획서 표준안-1&2상	2021.5.
	2	코로나19 백신의 임상시험계획서 표준안-3상(유효성)	2021.5.
	3	코로나19 백신의 임상시험계획서 표준안-3상(면역원성비교)	2021.5.
	4	코로나19 치료제 임상시험계획 승인 사례집(민원인 안내서)	2021.5.
	5	경증·중등증 대상 코로나19 항바이러스 치료제 임상시험 가이드라인 (민원인 안내서)	2022.9.
약물감시	1	코로나19 백신 위해성관리계획 작성 고려사항(민원인 안내서)	2022.2.
	2	코로나19 백신 시판 후 데이터베이스 제공 절차에 관한 안내서	2022.12.
종합	1	코로나19 치료제 개발 시 고려사항	2020.9.
	2	코로나19 바이러스(SARS-CoV-2) 표적 단클론항체의약품 개발 시 고려사항(민원인 안내서)	2021.6.
	3	코로나19 백신 임상시험계획 다빈도 보완 사례집	2022.3.
	4	코로나19 치료제 안전성·유효성 심사 관련 질의·응답집(민원인 안내서)	2022.6.
	5	코로나19 백신 개발 시 고려사항(민원인 안내서)	2023.4.
	6	코로나19 등 신종감염병 치료제·백신 개발 상담사례집(2개정) (민원인 안내서)	2023.6.

「위기대응 의료제품법」의 시행 이후 'SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나19 예방 의약품'을 공중보건 위기대응 의료제품으로 지정하였고 이 조치를 통해 아스트라제네카, 화이자, 얀센 백신이 공중보건 위기대응 의료제품으로 지정되어 외국어 표시의 기재가 가능해 짐에 따라 수입자의 품질검사가 인정되게 되었다.

변이주 바이러스 감염이 만연됨에 따라 식약처는 「코로나19 백신 개발 시 고려사항」을 4회 개정하여 변이주 백신, 추가접종 전용 백신, 다가 백신, 소아 적응증 임상설계 관한 사항 등을 제시하였다(표 3-28).

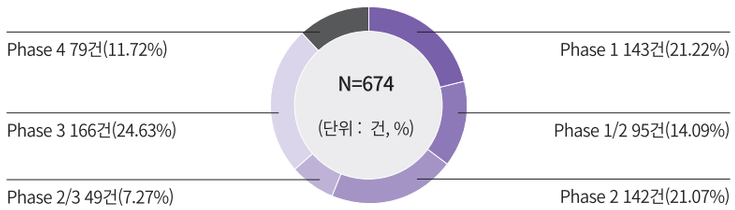
[표 3-28] 「코로나19 백신 개발 시 고려사항」 주요 개정 사항

개정 사항	주요 내용
코로나19 변이주 백신	• 유효성 여부는 모체 백신과의 면역가교(Immunobridging)를 통해 추정 가능 • 변이주 백신과 모체 백신의 제조공정 및 관리, 생산 시설의 동일 여부에 따른 품질 요구 자료 제시 • 임상시험은 직접 비교(Head-to-Head) 설계 권장(이중눈가림, 무작위 배정된 변이주 백신 접종군과 모체 백신 접종군에서 변이주 백신 접종의 중화항체반응이 모체 백신의 중화항체반응 대비 비열등함 또는 우월함을 입증) • 면역대리지표(Immune correlates of protection, ICP)의 확립 여부에 따른 면역원성 1차 평가변수 및 성공 기준 제시
추가접종 전용 코로나19 백신	• 비임상자료로서 최소 3회 이상 투여한 반복투여독성시험 자료가 요구되며, 면역 후 공격시험은 초기 임상과 함께 수행 가능(변이주에 대한 평가 필요) • 시험대상자에 대하여 ① 기접종받은 백신 종류, ② 접종 차수, ③ 코로나19 감염 이력, ④ 실험실적 검사를 통한 혈정 상태 등을 구분하여 별도의 군으로서 모집 권장 • 투여 간격은 국가 예방접종의 추가접종 간격을 참고하여 설정 • 임상2상의 일차 유효성 평가변수로서 추가접종 전 대비 접종 후 중화항체의 기하평균역가(Geometric Mean Titer, GMT) 비율의 우월성 검증 및 항체양전율(Seroresponse rate, SRR)로 설정
코로나19 다가 백신	• 다가 백신을 구성하는 항원에 대하여 동일 용기 충전 여부, 기허가 코로나19 초기주 항원 포함 여부, 신규 마스터/제조용 세포은행 사용 여부 등에 따른 품질 요구자료 제시 • 효력시험(면역원성 평가)에서 항원 간 상호작용 평가 필요 • 3상 임상 설계 시 유효성 평가 또는 대조 백신과의 면역원성 비교평가 고려
소아 임상 시 추가 고려사항	• 성인 용량 대비 해당 연령층에서의 최적 용량을 확인하기 위해 나이에 따른 단계적 축소 방식을 적용한 연속시험(축차시험, sequential trial) 권장 • 최초 품목허가 시 확립된 18세 이상 성인에서의 안정성과 효과성을 소아 연령층으로 가교 가능 • 소아에서의 추가접종에 대한 임상시험 시 대조군은 시험군(소아)과 동시에 무작위 배정된 추가접종 받은 젊은 성인(18~25세)으로 설정하는 것이 이상적

3
코로나19 백신 국내외 개발 현황

Clinicaltrial.gov(2023.9. 기준)에 등록된 코로나19 임상시험 중 코로나19 백신 임상시험은 총 928건이다. 그중 2020년~2023년 기간 내 개시일이 제시되어 있고 임상단계와 백신 임상 대상물질이 명확히 표시된 전 세계에서 등록된 674건의 임상시험을 코로나19 백신 국내외 개발 현황의 분석 대상으로 하였다. 가장 많이 수행된 코로나19 백신 개발 임상시험은 166건의 3상(Phase 3)으로 24.63%를 차지했다. 다음으로 1상(Phase 1)이 143건으로 21.22%이며, 2상(Phase 2)도 비슷한 수준인 142건으로 21.07%를 차지했다. 1/2상(Pase 1/2)으로 수행된 임상시험은 95건(14.09%), 4상(Phase 4) 79건(11.72%), 2/3상(Phase 2/3) 49건(7.27%)이 수행되었다.

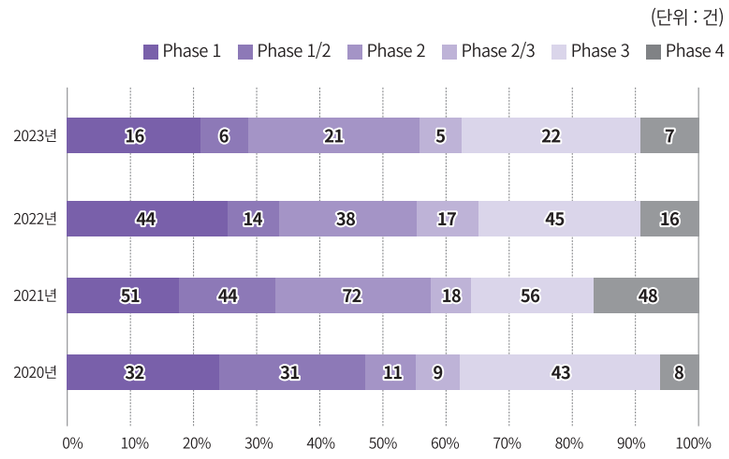
[그림 3-33] 임상단계별 국내외 코로나19 백신 개발 현황



시기별로는 2020년 134건(19.88%), 2021년 289건(42.88%), 2022년 174건(25.82%), 2023년에 77건(11.42%)[121]의 임상시험이 개시되어, 가장 많은 코로나19 백신 임상개발이 개시된 해는 2021년이었다. 2020년~2023년 기간 코로나19 백신 임상개발은 대체로 절반 이상이 1상, 1/2상, 2상이었다.

2020년은 총 134건 중 3상 임상시험이 43건으로 가장 많았고, 1상 32건, 1/2상 31건, 2상 11건, 2/3상 9건, 4상 8건이 개시되었다. 2020년에는 두 단계 이상의 임상시험이 연결되어 있는 seamless 적응적 설계의 임상시험이 40건으로 약 30%를 차지하고 있는 것이 주목할 만하다. 이들 임상시험의 첫 단계가 모두 성공하여 다음 단계로 진입했다고 가정하고 각각 나누어 계산하면 1상이 63건, 2상이 51건으로 대부분의 임상개발과제들이 동년에 임상시험을 마치고 2상으로 진입한 것을 알 수 있다. 2상 임상시험의 성공률이 낮고, 3상 임상시험의 규모가 수만 명으로 확대되기 때문에 진입이 신중할 것을 감안하여 2/3상의 3상을 제외한다고 해도, 팬데믹 첫해에 3상 진입은 43건(84%)으로 매우 높은 것을 알 수 있다. 현재 상업화되어 있는 주요백신의 1상과 3상 진입 시기를 보면(표 3-29) 대부분이 2020년에 시작된 것을 알 수 있다. 그럼에도 불구하고 그림3-30을 보면 2022년과 2023년도에도 여전히 초기 임상시험과 후기 임상시험이 비슷한 비율로 시작된 것을 볼 수 있다. 2021년은 총 289건의 임상시험 개시 건 중 2상이 72건으로 가장 많았다. 이어 3상이 56건, 1상 51건, 4상 48건, 1/2상 44건으로 유사한 수준이며, 2/3상은 18건으로 나타났다. 2021년은 코로나19의 변이가 거듭되면서 초기주 백신 접종 집단에서도 돌파감염이 보고되어 부스터샷이 논의되고, 동년 7월 이스라엘에서의 첫 추가접종[122] 이후 여타국에서도 부스터샷이 처음으로 접종된 해이다. 2022년은 총 174건으로, 그중 3상 임상시험이 45건으로 가장 많았다. 다음으로 1상 44건, 2상 38건으로 비슷한 수준이었고, 2/3상이 17건, 4상이 16건, 1/2상이 14건으로 확인되었다. 2023년에는 총 77건 중 22건이 3상, 21건이 2상으로 유사한 수준이었다. 이어 1상이 16건, 4상 7건, 1/2상 6건 2/3상 5건 순이었다.

[그림 3-34] 연도별 임상단계별 국내외 코로나19 백신 개발 현황



121) 2024년 1월 예정인 임상시험 1건을 포함하였다.

122) 김진욱. (2021.7.13.). 이스라엘, 세계 첫 '부스터샷' 접종... "백신 불평등 가속화" 비판도. 한국일보. https://m.hankookilbo.com/News/Read/A2021071310240005262?rPrev=A2021072120430003783

[표 3-29] 주요 상용화 코로나19 백신의 1상 및 3상 임상 진입 현황

개발사	개발대상	임상단계	임상시험 개시
Moderna	mRNA-1273	1상	2020.3.
		3상	2020.7.
Pfizer/BioNTech	Comirnaty	1/2상	2020.4.
		3상	2020.7.
Sinovac	CoronaVac	1/2상	2020.4.
		3상	2020.7.
AstraZeneca/Oxford	AZD1222	1상	2020.4.
		2/3상	2020.8
Johnson&Johnson	Janssen Covid-19	1/2상	2020.7.
		3상	2020.9.
N. F. Gamaleya National Center of Epidemiology and Microbiology	Sputnik V	1/2상	2020.6.
		3상	2020.9.
Novavax	NVX-CoV2373	1상	2020.5.
		3상	2020.9.
SK바이오사이언스	GBP510	1/2상	2021.2.
		3상	2021.8.

1. 해외 개발 백신의 임상개발 특징 및 승인 현황

전 세계에서 인허가 등을 받은 코로나19 백신으로 50개의 제품이 승인되었으며, 그중 11개의 백신만이 WHO의 긴급사용목록(Emergency Use Listing, EUL)에 등재되었다.(2023.08) 가장 많은 국가에서 허가받은 백신은 Pfizer/BioNTech 및 Oxford/AstraZeneca로 149개국에서 허가를 받았으며, Janssen 113개국, Sinopharm 93개국, Moderna 88개국으로 뒤를 이었다. 현재까지 총 242개 품목이, 821개 백신 임상시험을 통해 80개 국가에서 진행되었다(2023.7.).

1.1 해외 제약사 개발 백신

코로나19 백신 중에서 성공적으로 개발되고 사용된 사례로 손꼽히는 아스트라제네카, 모더나, 화이자사의 신속한 백신 개발에는 공통적인 임상시험 전략이 적용되었다[123].

123) 한국보건산업진흥원. (2022). 팬데믹 대응을 위한 신속 백신 임상시험 전략.

1.1 해외 제약사 개발 백신

1.1.1 후보물질 탐색 및 전임상시험

코로나19의 바이러스 구조는 메르스와 매우 유사하여, 메르스 연구 결과를 기반으로 후보물질을 더욱 빠르게 탐색할 수 있었다. 또한, 동물 실험이 아닌 다른 출처에서 임상시험에 필요한 정보를 얻거나, 시험 대상 백신과 유사한 백신의 동물 실험 데이터가 충분하다면 코로나19와 같은 긴급 상황에서는 동물 실험을 거치지 않고도 임상 1상을 시작할 수 있다는 판단하에 임상시험과 동물 실험을 동시에 진행하였다.

1.1.2 심리스 설계(Seamless design)

심리스 설계(Seamless design)란, 임상시험의 효율적인 실행을 위해 계획하는 설계로 여러 단계의 임상시험을 연결하거나 겹치게 함으로써 더욱 빠른 결과를 도출하기 위해 사용한다. 코로나19의 신속 백신 개발을 위해 1상과 2상, 2상과 3상, 혹은 1상, 2상, 3상을 모두 결합하는 심리스 설계가 사용되었다. 2~3단계의 임상시험을 한 번에 통합하여 설계하고 진행함으로써 규제 기관의 승인, 행정적인 절차, 임상시험을 준비하는 데 드는 시간을 절약할 수 있다. 특히 코로나19 팬데믹 상황과 같이 신속한 신약 개발이 시급한 상황에서 더욱 유용하게 적용되었다.(예 : 모더나는 1상과 2상 시험을 각각 실시하여 3상 시작까지 총 19주가 걸렸으나, 화이자는 임상 1~3상을 통합하는 임상 설계로 13주 이내에 2-3상 임상시험을 진행할 수 있었다.)

1.1.3 글로벌 임상시험 네트워크

대규모 임상시험을 실시하기 위해 광범위한 글로벌 임상시험 네트워크를 사용하였으며, 임상시험 수행기관의 시험 수행 능력, 코로나19 발병률 등을 고려한 기관 선택을 통하여 최단기간에 환자가 모집될 수 있도록 하였다. 그 예시로, 2000년 중반부터 추진된 미국의 CTTI(Clinical Trials Transformation Initiative), 영국의 UKCRC(UK Clinical Research Collaboration), 유럽의 LS RIs(Life Science Research Infrastructures)와 같은 임상시험 역량 강화 정책을 통해 구축된 질병별 임상시험 네트워크가 코로나19 백신 및 치료제 임상시험에 적극적으로 활용되었다. 더불어 미국의 경우 코로나19 환자를 입원시키는 병원에 대한 파격적인 지원금을 통해 임상시험을 위한 의료 인력 확보를 지원하였다.

1.1.4 제조 공정의 준비

임상시험 실시 전부터 같은 플랫폼의 의약품 제조 경험을 바탕으로 제조 공정을 개발하고, 신속한 품질 관리가 가능하도록 사전 준비함으로써 임상시험 시료 준비에 드는 시간을 단축하였다. 초기 임상시험 때부터 상업용 규모의 제조 준비를 하여 사용 승인 후 최단기간에 제품이 대량 생산, 공급될 수 있도록 하였다.

1.1.5 적용 기준의 탄력적 설정

코로나19에 대한 집단면역이 긴급히 필요하다는 점을 고려하여, FDA는 백신 효능 인정 기준을 상대적으로 낮게 설정하였다. FDA의 경우, 백신이 위약보다 최소 50%의 효능을 보여야 한다고 권고하였다. 여기서 효능은 감염 사례 감소, 중증도 감소(중증에서 경증으로), 감염률 감소를 의미하였다.

1.1.6 롤링 리뷰 프로세스

롤링 리뷰란 의약품 허가에 필요한 전체 자료 제출이 완료된 이후 심사에 착수하는 것이 아닌, 전임상, 임상, 독성시험, 기준 시험법 등 소분야별 자료가 완성되는 대로 심사에 착수하여 심사 기간을 단축하는 방식을 말한다. 규제 기관은 임상시험 계획 승인, 사용 허가 등을 최단기간 내에 결정하기 위하여 롤링 리뷰 프로세스를 적용하여 임상시험 자료를 검토하였다.

1.2 코로나19 백신 허가 및 긴급사용승인 현황

2023년 11월 기준, 코로나19 백신의 국가별 허가 및 긴급사용승인 현황을 조사하여 표 3-30에 기재하였다. 2023년 9월 기준, WHO 긴급사용 자격을 얻은 백신의 목록은 표 3-31과 같다.

[표 3-30] 코로나19 백신 주요국 정식 허가 및 긴급사용승인 현황(2023.11. 기준)

국가	백신 정식 허가	긴급사용승인(조건부 승인)
미국	Comirnaty,'21.5. Spikevax, '22.1. Comirnaty(XBB. 1.5) (Pfizer-BioNTech), '23.9.	Adjuvanted, '23.9. Spikevax2023-2024 Formula, '23.9.
영국	Comirnaty, '22.10. Spikevax, '21.1. Janssen, '23.2. 스카이코비원, '23.5. Nuvaxovid, '23.10.	Comirnaty, '20.12. Vexzebria, '20.12. Janssen, '21.5.
유럽 (EU)	Nuvaxovid(XBB.1.5), '23.10. SpikevaxXBB.1.5, '23.9. Comirnaty(XBB.1.5), '23.8. Spikevax, '22.9. Comirnaty, '22.9 VLA2001, '22.6. Comirnaty(BA.1, BA4-5), '22.9. Spikevax(BA.1), '22.9. Spikevax(BA.4-5), '22.10. Vidprevtyn beta, '22.11.	Comirnaty, '20.12. Spkikevax, '21.6. Nuvaxovid, '21.12.. Janssen, '21.3.
러시아	Sputnik V, '20.8. EpiVacCorona, '20.10. KoviVac, '21.2. Sputnik light, '21.5.	-
중국	Vero Cell, '20.12. BBIBP-CorV, '20.12. CoronaVac, '21.2. Convidecia, '21.2.	-
싱가포르	Comirnaty, '20.12. Spikevax, '20.12.	Nuvaxovid(Novavax), '22.2. CoronaVac(Sinovac), '22.10.
한국	Vaxzevria, '21.2. Comirnaty, '21.3. Janssen(J&J), '21.4. Nuvaxovid프리필드시린지, '22.1. Spkikevax, '21.5. 스카이코비원멀티주, '22.6.	Comirnaty, '22.10. Spikevax, '22.12. Spikevax X, '23.9. 노바벡스 코로나19 백신 '23-'24 조성 (Novavax), '23.11.

자료 : 식약처, FDA, MHRA, EMA, 중국 국가의약품감독관리국, 러시아 연방 보건부, 기사

[표 3-31] WHO EUA Qualified COVID-19 Vaccines

Manufacturer	Name of Vaccine	Type of Vaccine
Pfizer-BioNTech	COMIRNATY	mRNA
Moderna	SPIKEVAX	mRNA
AstraZeneca	AZD1222 / Vaxzevria	Adenovirus(CHAdOx1) vector
Serum Institute of India	COVISHIELD	Adenovirus(CHAdOx1) vector
Janssen(Johnson & Johnson)	Ad26.COV2.5	Adenovirus type 26 vector
SinoPharm / Beijing Institute of Biological Products(BIBP)	Covilo / BBIBP-CorV	Whole inactivated Coronavirus
Sinovac	CoronaVac	Whole inactivated Coronavirus
Bharat Biotech, India	COVAXIN	Whole inactivated Coronavirus
Novavax	NVX-CoV2373 / Nuvaxovid	Protein subunit
Serum Institute of India	NVX-CoV2373 / Covovax	Protein subunit
CanSinoBio	Ad5-nCoV	Adenovirus Type 5 vector
SK Bioscience	GBP510	Recombinant protein subunit

자료 : WHO 홈페이지. World Health Organization(WHO) Emergency Use Authorization(EUA) Qualified COVID-19 Vaccines(2023.09).

2. 코로나19 백신 플랫폼별 임상개발 현황

백신 플랫폼 기술은 특정 항원 또는 유전정보만을 변경하여 새로운 병원체에 대한 백신을 개발할 수 있게 하는 기반 기술이라 정의된다. 신변종 감염병에 대한 사전 예측은 매우 어려우나, 주로 인체에 감염하는 주요 바이러스의 변종 또는 미발견 신종이 새로운 질병을 일으킨다는 점과 플랫폼마다 특성과 장단점이 상이하므로 여러 플랫폼을 함께 활용하는 경우가 많다는 점에 미루어, 다양한 플랫폼 기술을 확보하는 것이 위험부담을 최소화할 수 있다고 보고되었다[124) 125)]. 넥스트 팬데믹 대응 전략에 앞서, Clinicaltrial.gov(2023.9. 기준)에 전 세계에서 등록된 코로나19 임상시험을 검토하고 국내외 코로나19 백신 플랫폼별 개발 현황을 분석하였다.

총 928건의 코로나19 백신 임상시험 중 2020년에서 2023년 사이에 수행된 임상시험 중 임상단계, 개시일이 제시되어 있고, 백신 임상개발 대상물질이 명확히 표시된 674건을 분석 대상으로 하였다. 임상개발 대상물질의 플랫폼 구분은 식품의약품안전처(2021)[126)], 특허청(2022)[127)], 한국보건산업진흥원(2022)[128)]을 기준으로 하였다. 동 자료에서 확인할 수 없는 물질은 기사, 개발사 홈페이지 등을 참고하여 바이러스벡터 백신, 불활화백신, DNA 백신, RNA 백신, 재조합 백신, 바이러스유사입자 백신, 기타로 구분하였다. 기타에는 Clinicaltrials.gov의 Intervention 항목에서 COVID-19 Vaccine 등으로 표시되어 플랫폼을 명확히 구분할 수 없는 경우와 기사, 홈페이지 등에서 확인되지 않는 임상개발 대상물질을 포함하였다. 한 가지 임상과제에서도 여러 임상개발 대상물질이 사용되는 경우가 관찰되는데, 이 경우에는 각각 별개 플랫폼으로 집계하였다[129)]. 플랫폼별로 분석된 임상시험은 미국, 중국, 영국, EU, 러시아, 싱가포르 등 주요국과 국내를 중심으로 제시하였다.

2.1 바이러스벡터 백신(Viral-vectored vaccine)

바이러스벡터 백신의 특징 및 중요성

바이러스 벡터 백신은 표적 병원체에서 유래한 항원을 발현하고 복제하는 번식 능력을 갖춘 생체공학적 바이러스 벡터를 사용한다. 이 플랫폼에서 사용되는 일반적인 벡터는 렌티바이러스, 레트로바이러스, 아데노바이러스 및 아데노 관련 바이러스(AAV)이다. 유전적 조작 가능성, 안전성 및 면역증강제 없이도 강력한 세포 면역 반응을 유발할 수 있는 능력을 가지고 있다. 병원성을 제거한 바이러스를 매개체로 활용하므로 대체로 안전한 경향을 보이고 강력한 면역반응을 유발하지만, 벡터에 대한 기존 면역시스템으로 인하여 백신의 효과가 감쇄될 수 있다. 바이러스벡터 백신은 살아있는 바이러스가 체내로 전달되므로 감염 위험을 완전히 배제할 수 없다.

바이러스 벡터를 대량 생산하는 방법은 수십 년 전에 만들어졌지만, 바이러스의 복잡성으로 인해 품질 및 비용 효율성을 높이기 위한 최적화가 필요하다. 바이러스 벡터 생산에서 바이러스 생산 능력의 스케일업(scale-up)이 가장 어렵고 중요하다[130) 131)].

2.1 바이러스벡터 백신(Viral-vectored vaccine)

바이러스벡터 백신의 유형

바이러스벡터 백신은 복제 가능, 복제 불능, 단일 주기 바이러스의 3가지 유형으로 구분 가능하다. 복제 가능 바이러스벡터 백신은 세포 내 복제가 가능함을 의미한다. 이와 달리 세포 내에서 복제 불가능한 유형이 복제 불능 바이러스벡터 백신(Non-replicating viral vector vaccine)이다. 복제 불능 바이러스벡터 백신은 장기 면역 유도를 위해서 추가접종(부스터샷)이 필요할 수 있다. 단일 주기 바이러스 벡터 백신은 숙주 세포에서 증식이 가능하므로 도입유전자(transgene)의 발현을 증폭할 수 있으면서 바이러스의 구조 단백질을 구성하는 유전자의 일부 결손으로 감염성 있는 바이러스는 생성되지 않는 장점이 있다[132)].

바이러스벡터 백신의 국내외 개발현황

바이러스벡터를 기반으로 한 국내외 백신 임상개발은 총 144건이다. 그중 3상(Phase 3)이 39건으로 전체의 27.08%를 차지했다. 2상(Phase2)이 근소한 차이로 33건(22.92%)이고, 1상(Phase 1)이 25건(17.36%), 1/2상(Phase 1/2)이 23건(15.97%), 4상(Phase 4)이 14건(9.72%), 2/3상(Phase 2/3)이 10건(6.94%)으로 나타났다(그림 3-35).

124) KISTEP. (2021). 기술동향브리프 백신 플랫폼 기술.

125) 한국보건산업진흥원. (2020). 보건산업프리프(vol.302)

126) 식품의약품안전처. (2021). 코로나19 백신 개발 고려사항.

127) 특허청. (2022). 코로나19 백신·항체·치료제 특허정보집.

128) 한국보건산업진흥원. (2022). COVID-19 이후 백신시장 동향 분석.

129) 예를 들어, 임상 개발 과제 A에서 Intervention으로 a와 b 후보물질이 표시되어있고, a와 b가 각각 바이러스벡터 백신, RNA 백신으로 구분되는 경우 각각의 플랫폼에 1건씩 집계되도록 하였다. 그렇기 때문에 플랫폼별 집계 건을 합한 값이 임상개발 전체 건 보다 높게 나타날 수 있다.

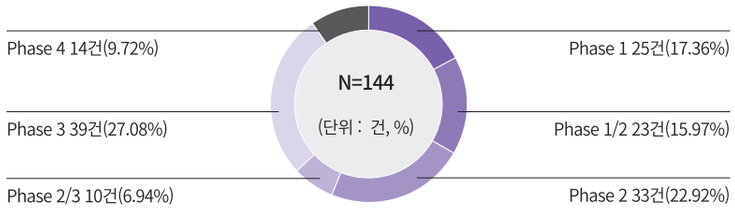
130) Ameneh Jafari, Fahima Danesh Pouya, et al. (2022). Current advances and challenges in COVID-19 vaccine development: from conventional vaccines to next-generation vaccine platforms. Mol Biol Rep. 49(6), 4943-4957

131) 백신실용화기술개발사업단. (2023). 차세대 백신기술 동향.

132) 식품의약품안전처. (2021). 2021 코로나19 백신 기술 동향집.

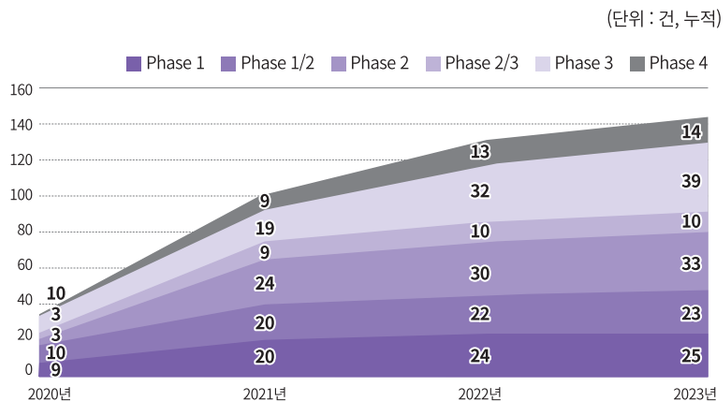
2.1 바이러스벡터 백신(Viral-vectored vaccine)

[그림 3-35] 임상단계별 국내외 코로나19 바이러스벡터 백신 개발 현황



시기별로는 2020년에 68건(38.19%), 2021년 66건(45.83%), 2022년 30건(20.83%), 2023년 13건(9.03%)의 임상이 시작되어, 2021년에 가장 많은 임상시험이 개시되었고 그중 절반 이상(40건, 60.61%)이 하반기에 시작되었다. 2020년에는 3상과 1/2상이 각 10건으로 가장 많았고, 1상 9건, 2상과 2/3상으로 각 3건씩 진행되었다. 2021년에는 총 66건 중 가장 많은 21건이 2상 임상으로 수행되었고, 1상으로 11건, 1/2상으로 10건, 3상과 4상이 각 9건, 2/3상으로 6건 수행되었다. 2022년에는 3상 임상이 13건으로 가장 많았고, 2상 6건, 1상과 4상이 각 4건, 1/2상 2건, 2/3상 1건 개시되었다. 2023년에는 3상이 7건으로 가장 많았고, 2상이 3건, 1상과 1/2상, 4상이 각 1건씩 개시되었다(그림 3-36).

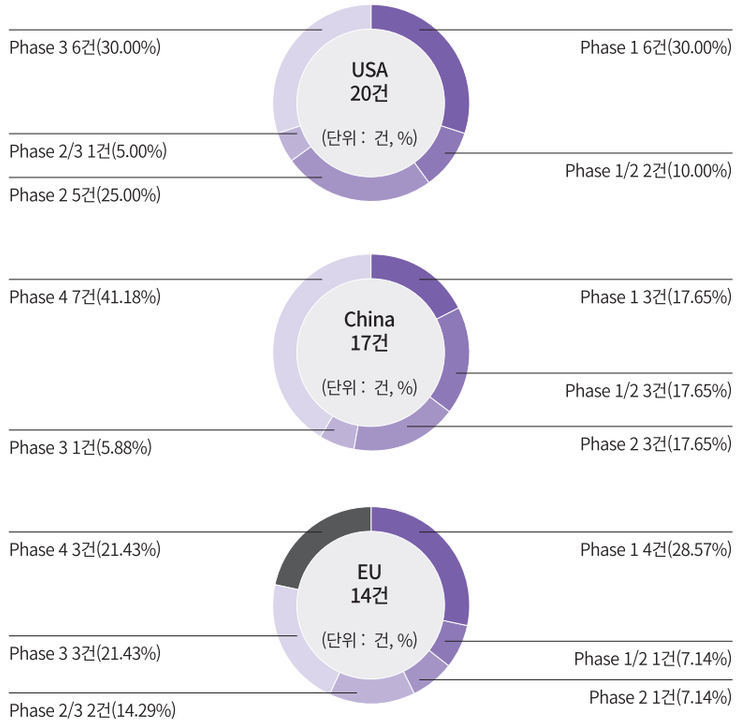
[그림 3-36] 시기별 임상단계별 국내외 코로나19 바이러스벡터 백신 개발 현황



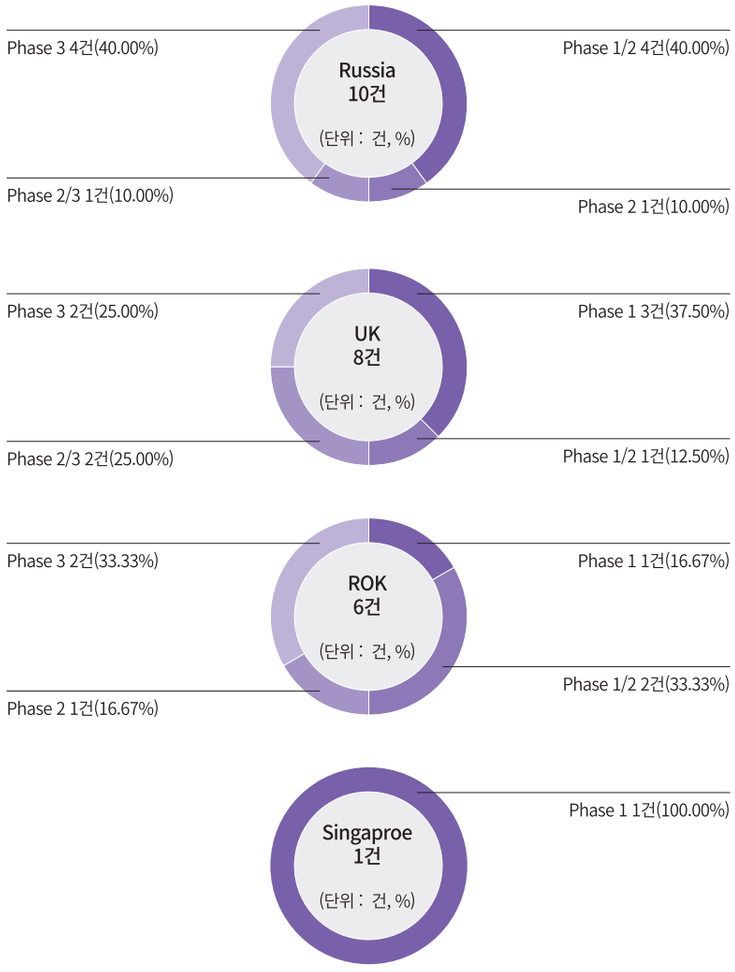
2.1 바이러스벡터 백신(Viral-vectored vaccine)

2020년~2023년 기간 국가별로는 미국에서 바이러스벡터 백신이 임상개발이 20건으로 가장 많이 수행되었다. 그중 1상 및 3상으로 각 6건 진행되어 절반 이상(12건, 60.00%)을 차지했다. 뒤이어 2상 5건, 1/2상 2건, 2/3상 1건 순이었다. 중국은 총 17건 중 7건이 4상으로 설계된 임상으로 가장 많았고, 1상, 1/2상 2상으로 각 3건씩, 3상으로 1건 바이러스벡터 백신의 개발이 진행되었다. EU는 총 14건 중 1상이 4건, 3상 및 4상이 각 3건, 2/3상이 2건, 1/2 및 2상이 1건씩 확인되었다. 영국에서는 총 8건의 바이러스벡터 백신의 개발이 진행되었고, 1상 3건, 2/3상 및 3상 각 2건, 1/2상이 1건 진행되었다. 싱가포르에서 진행된 1건은 1상으로 설계된 임상시험이었다. 국내에서도 6건의 임상개발이 시작되었으며, 1/2상, 3상으로 각 2건, 1상과 2상으로 각 1건씩 수행되었다(그림 3-37).

[그림 3-37] 주요국 임상단계별 코로나19 바이러스벡터 백신 개발 현황



2.1 바이러스벡터 백신(Viral-vectored vaccine)



2.2 불활화백신 (Inactivated vaccine, Killed-inactivated vaccine)

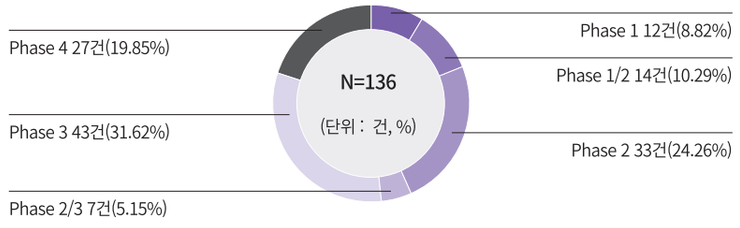
불활화백신의 특징 및 중요성

불활화백신은 바이러스나 미생물을 포름알데히드 등 화학적 처리 또는 열을 가하여 사멸시킨 후 체내에 주입하는 방식을 이용한다. 물리적 또는 화학적으로 비활성화된 바이러스 백신은 소아마비, A형 간염 및 인플루엔자와 같은 다양한 인간 바이러스 감염에 대해 성공적으로 사용된 백신 설계에 대한 가장 오래된 접근 방식 중 하나이다. 팬데믹 상황에서는 확립된 인프라와 플랫폼 기술이 있다면 비활성화된 바이러스를 빠르게 생산하고 확장할 수 있다. 약독화 생백신과 달리, 불활성화 바이러스 백신은 안전성 문제가 거의 없으며 보존된 에피토프를 가진 표면 항원을 전달한다. 그러나 완전히 비활성화된 바이러스는 복제되지 않기 때문에 이 경우, 백신의 효율성을 최대화하려면 보조제와 반복 투여가 필요하다. 또한, 비활성화된 바이러스 백신은 단백질 서브유닛 백신과 마찬가지로 성공적인 코로나19 백신에서 요구되는 세포독성 CD8+ T세포 면역반응 유도능이 낮다. 이러한 문제는 보조제를 사용하여 피할 수 있다[133].

코로나19 불활화백신의 국내외 개발 현황

코로나19 불활화백신을 임상개발 대상으로 한 국내외 임상은 총 136건이다. 임상단계별로는 3상으로 수행된 임상시험이 43건(31.62%)으로 가장 많았고, 2상이 33건(24.26%)으로 뒤를 이었다. 4상으로 수행된 임상은 27건(19.85%), 1/2상은 14건(10.29%), 1상 12건(8.82%), 2/3상 7건(5.15%)이었다(그림 3-38).

[그림 3-38] 임상단계별 국내외 코로나19 불활화백신 개발 현황

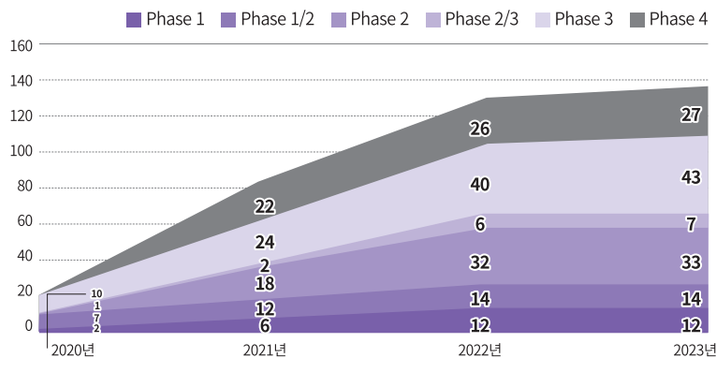


133) Ameneh Jafari, Fahima Danesh Pouya, et al. (2022). Current advances and challenges in COVID-19 vaccine development: from conventional vaccines to next-generation vaccine platforms. Mol Biol Rep. 49(6), 4943-4957.

2.2 불활화백신 (Inactivated vaccine, Killed-inactivated vaccine)

시기별로는 2020년에 20건(14.71%), 2021년 64건(47.06%), 2022년 46건(33.82%), 2023년 6건(4.41%) 진행되어, 가장 많은 임상시험이 2021년, 특히 하반기에 수행되었다. 불활화백신은 전반적으로 후기임상 단계가 56.62%로 큰 비중을 차지했다. 2020년에는 3상 임상이 10건으로 가장 많고, 1/2상이 7건, 1상이 2건, 2상이 1건 진행되었다. 2021년에 4상 임상 단계가 처음 관찰되며, 4상 임상이 22건으로 가장 많고, 2상이 17건, 3상이 14건, 1/2상 5건, 1상 4건, 2/3상이 2건 있었다. 2022년은 3상으로 수행된 임상시험이 16건, 1상이 6건, 2상 14건, 2/3상과 4상 각 4건, 1/2상 2건 순이었다. 2023년은 3상 임상시험 3건 있었고, 2상과 2/3상, 4상은 각 1건씩 진행되었다(그림 3-39).

[그림 3-39] 시기별 임상단계별 국내외 코로나19 불활화백신 개발 현황



2020년~2023년 기간 국가별로는 중국에서 불활화백신을 임상개발 대상으로 한 연구가 46건으로 가장 많았다. 그중 4상으로 수행된 개발이 20건(43.15%)으로 가장 많은 비중을 차지했고, 3상이 8건(17.39%), 2상 7건(15.22%), 1/2상 6건(13.04%)으로 뒤를 이었다. 미국에서는 불활화백신 임상개발이 총 4건으로 확인되었고, 1상, 2상, 2/3상, 3상이 각 1건씩 수행되었다. EU, 영국, 러시아에서 각 2건씩 불활화백신 임상 개발이 이루어졌고, EU에서는 2/3상과 3상, 영국에서는 1/2상과 3상, 러시아에서는 2상과 3상으로 임상시험이 진행되었다(그림 3-40).

2.2 불활화백신 (Inactivated vaccine, Killed-inactivated vaccine)

대표적인 코로나19 불활화 백신인 프랑스 발네바 사의 VLA2001은 최초의 비열등성 비교시험 디자인으로, 아스트라제네카의 바이러스벡터 백신인 AZD1222를 대조군으로 3상 임상시험을 마치고, 18세에서 50세 사이 성인의 코로나19 예방 백신으로 2022년 6월 24일에 EMA 허가를 취득하였다[134]. VLA2001의 3상 임상시험은 2021년 4월 26일에 개시되어 2021년 7월 19일 투약 종료되었으며, 약 4,000명의 성인이 모집되었다. 이 중 30세 이상 성인 약 3,000명이 2(VLA2001) : 1(AZD1222) 비율로 무작위 배정되어 2가지 권장 용량의 근육주사를 투여받았으며, 18~29세의 약 1,000명의 피험자가 비무작위, 공개 방식으로 연구에 참여하여 VLA2001를 투여받았다[135].

영국은 Valneva사와 2020년 9월 UK와 1억 9천만 dose의 공급계약을 체결하였고, 2021년 11월 유럽연합과 6천만 dose의 공급계약을 체결하고 rolling review를 할 것이라고 발표하였다. 동시에 영국, 호주, 캐나다, 싱가포르, 스위스의 규제기관으로 구성된 Access 컨소시엄은 2021년 9월 면역 가교 연구를 사용하여 코로나19 백신 승인을 지원할 수 있다고 발표했다[136]. 그러나 이러한 유럽과 영국의 전폭적인 관심과 지지를 받으며 개발된 VLA2001에 대해 영국은 다음 해인 2022년 9월 공급계약을 해지하였다. 흥미로운 사실은 프랑스 회사인 발네바사가 UK와의 공급계약 후에 3상 임상시험을 준비하여 2021년 4월 영국 내의 31개의 의료기관에서 임상시험을 시작했다는 것이다[137]. 또한 3상 임상시험 시작 시기가 우리나라 코로나19 백신 개발회사의 2상 임상시험 개시 시점보다 그리 빠르지 않았으나 영국 한 곳에서 백신 3상 임상시험을 완료했다는 것이다. 발네바사는 코로나19 팬데믹의 감소와 관련된 주문량 감소를 고려하여 2022년 8월에 백신 제조를 중단했으며, 라이선스 비용을 포함한 백신과 관련된 추가 비용을 절약하기 위해 최근 EMA에 VLA2021의 유럽 시판 허가 철회를 요청했고, 2023년 12월 1일 자로 승인되었다[138].

134) Valneva Receives Marketing Authorization in Europe for Inactivated Whole-Virus COVID-19 Vaccine VLA2001. (2022.6.24.). Valneva homepage.https://valneva.com/press-release/valneva-receives-marketing-authorization-in-europe-for-inactivated-whole-virus-covid-19-vaccine-vla2001/

135) clinical trial.gov, NCT04864561. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04864561?term=VLA2001-301&rank=1

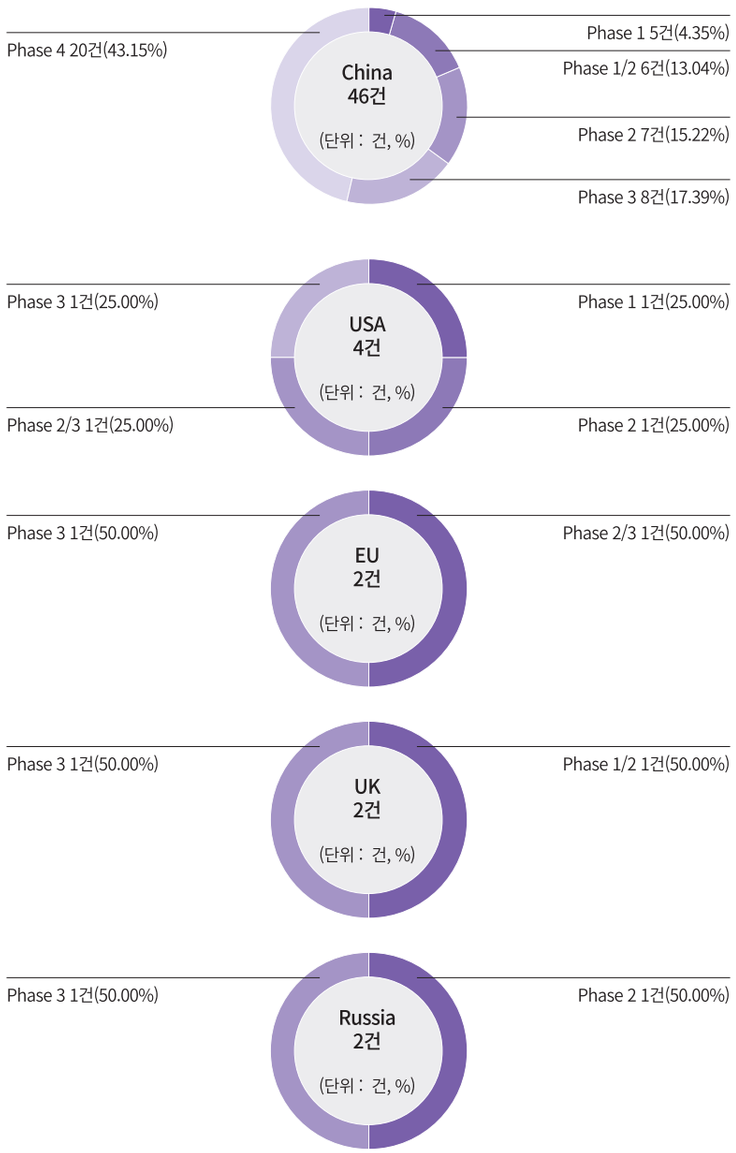
136) Immuno-bridging studies are sufficient for authorising new COVID-19 vaccines, say regulators. (2021). European Pharmaceutical Review.https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/news/162653/immuno-bridging-studies-are-sufficient-for-authorising-new-covid-19-vaccines-say-regulators/

137) clinical trial.gov, NCT04864561.https://clinicaltrials.gov/study/NCT04864561?term=VLA2001-301&rank=1

138) Valneva Reports Nine-Month 2023 Financial Results and Provides Corporate Updates. (2023.11.9.) Valneva homepage. https://valneva.com/press-release/valneva-reports-nine-month-2023-financial-results-and-provides-corporate-updates/

2.2 불활화백신 (Inactivated vaccine, Killed-inactivated vaccine)

[그림 3-40] 주요국 임상단계별 코로나19 불활화백신 개발 현황



2.3 DNA 백신

DNA 백신의 특징 및 중요성

재조합 플라스미드 DNA는 수십 년 동안 백신 플랫폼으로 연구되어 왔다. DNA 백신에는 병원체 특이적 항원을 암호화하는 유전자 조작 플라스미드와 플라스미드를 숙주 세포로 운반하는 벡터가 포함된다. mRNA 백신과 같이 항원 단백질을 직접 생산하지 않고 유전물질을 체내에 주입하여 세포가 보유한 단백질 생산 시스템을 활용하므로, 바이러스 염기서열만 알면 신속히 합성할 수 있다는 장점이 있다. mRNA에 비해 DNA 백신이 구조적 안정성이 높아 분해 우려가 적기 때문에 운반·보관에 유리하다. 또한 별도의 전달체 없이 근육 투여 후 전기천공 기법으로 세포 내로 전달되므로 PEG 등 전달체로 인한 부작용을 회피할 수 있다. 형질도입 후 조작된 플라스미드는 백신 항원의 발현을 유도하게 된다. 플라스미드 DNA 백신은 안전성, 제조 용이성, 확장성 등 mRNA 백신과 많은 특징을 공유하나, 면역원성이 낮아 반복 투여와 보조제 첨가가 필요하다. DNA 백신은 유전적으로 변형되었기 때문에, 단백질 항원만이 면역원으로 활용될 수 있으며, 항-DNA 항체가 형성될 위험이 있고, 숙주 유전자의 돌연변이를 유발하여 이형성증이 발생할 위험도 존재한다[139].

현재까지 DNA 백신이 허가된 사례는 말을 대상으로 한 웨스트나일 바이러스 백신으로, '05년 미 농무부에 의해 허가되었다. 인도 정부가 세계 최초(2021.08.)로 개발된 인간 대상 DNA 백신 ZyCoV-D를 20211년 11월 승인하였지만 스파이크 단백질 암호화 백신의 안전성과 효능을 설명하는 데이터는 발표되지 않았다.

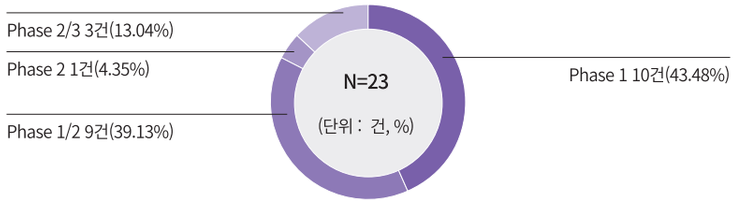
코로나19 DNA 백신의 국내외 개발 현황

국내외 DNA 백신을 대상으로 진행된 임상 개발은 총 23건이다. 임상단계별로는 1상으로 수행된 임상이 10건(43.48%)으로 가장 많았고, 1/2상으로 9건(39.13%), 2/3상으로 3건(13.04%), 2상으로 1건(4.35%) 수행되었다. DNA 백신은 1상 및 1/2상이 전체의 82.61%로, 전반적으로 초기임상 위주의 개발이 진행된 것으로 확인되었다(그림 3-41).

139) Ameneh Jafari, Fahima Danesh Pouya, et al. (2022). Current advances and challenges in COVID-19 vaccine development: from conventional vaccines to next-generation vaccine platforms. Mol Biol Rep. 49(6), 4943-4957.

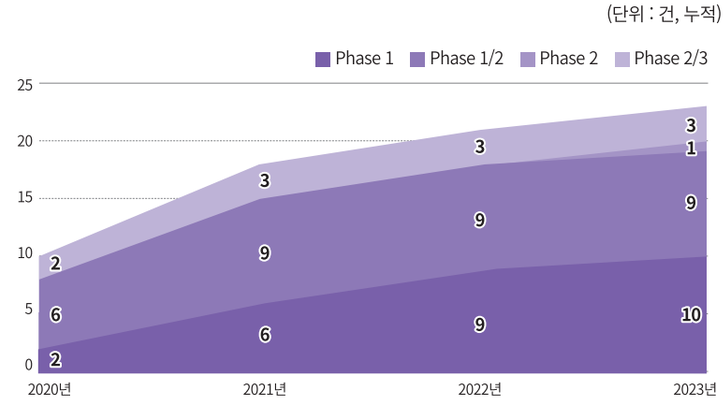
2.3 DNA 백신

[그림 3-41] 임상단계별 국내외 코로나19 DNA 백신 개발 현황



시기별로는 2020년에 10건(43.48%), 2021년 8건(34.78%), 2022년 3건(13.04%), 2023년 2건(8.70%) 개시되어, DNA 백신을 임상개발 대상으로 한 연구는 2021년에 가장 많았다. 2020년은 1/2상 임상이 6건으로 가장 많고, 1상과 2/3상 임상이 각 2건씩 진행되었다. 2021년에는 1상 임상이 4건, 1/2상이 3건 2/3상이 1건 순이었다. 2022년에는 3건의 임상시험 모두 1상이었고, 2023년은 1상과 2상으로 각 1건씩 임상시험이 진행되었다(그림 3-42).

[그림 3-42] 시기별 임상단계별 국내외 코로나19 DNA 백신 개발 현황

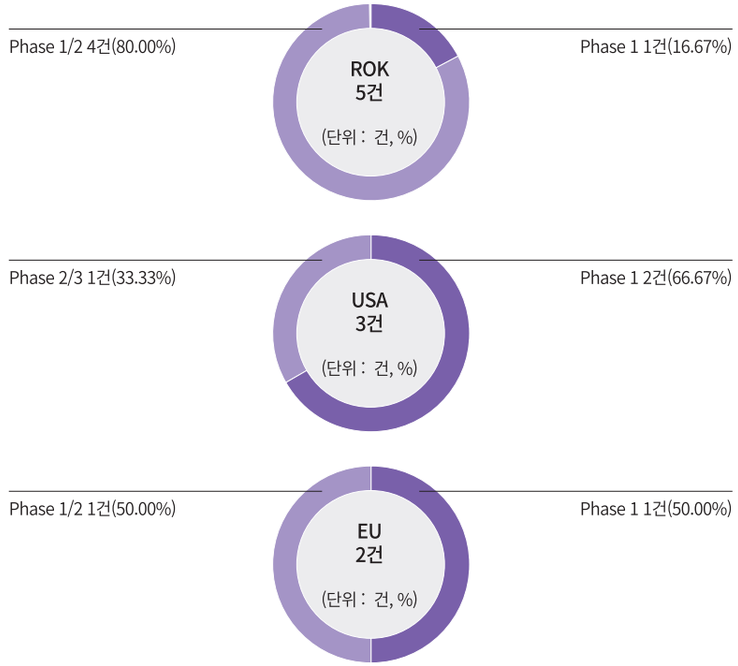


국가별로는 국내에서 DNA 백신 개발이 가장 활발했던 것으로 확인되었다. 국내는 총 5건, 미국에서 3건, EU에서 2건의 DNA 백신 임상시험이 진행되었다. 국내 5건 중 대부분(80.00%)이 1/2상 연구였고, 나머지 1건은 1상 연구였다. 미국은 총 3건 중 2건(66.67%)이 1상 연구였고, 1건은 2/3상(33.33%) 연구였다. EU는 1상 및 1/2상으로 각 1건의 연구가 수행되었다(그림 3-43).

2.3 DNA 백신

인간을 대상으로 한 백신들은 아직 임상시험 중이다. 투여된 개체에서 항원이 적게 생산되어, 면역반응 및 예방 효능이 낮다는 단점이 지적된다. 국내에서는 진원생명과학(임상 1/2a상), 제넥신, 이노비오-국제백신연구소가 이 방법으로 코로나19 백신을 개발하고 있으며[140], 전 세계적으로 승인된 DNA 코로나19 백신은 인도의 제약사가 개발하여 인도에서 긴급사용승인을 받은 ZyCoV-D가 유일하다[141].

[그림 3-43] 주요국 임상단계별 코로나19 DNA 백신 개발 현황



140) 기초과학연구원. (2021). 코로나19 과학 리포트2 백신의 종류와 특징.

141) n.d. India gives emergency approval for world's first COVID-19 DNA vaccine. (2021.8.20.). Reuters.https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/india-approves-zydus-cadilas-covid-19-vaccine-emergency-use-2021-08-20/

2.4 RNA 백신

특징 및 중요성

mRNA 백신은 단백질 발현을 유도한다는 점에서 DNA 백신과 유사하지만, 높은 효율의 단백질 발현율, 고유 면역 유도능, 낮은 돌연변이 위험성으로 인해 DNA 백신보다 높은 효용성을 가진다. 또한 항원을 코딩하는 mRNA를 체내 전달하여 신체가 내인성 항원을 직접 생성하도록 하므로, 외인성 항원을 체내로 주입하는 기존 백신과도 상당한 차이점을 갖는다. mRNA에 의해 생성되는 내인성 항원이 체액성 면역뿐 아닌 세포성 면역 유도에도 큰 효과를 낼 수 있다는 점 때문에 mRNA 백신은 코로나19 중증률을 낮추는 데 크게 기여했다는 평가를 받는다.

mRNA 백신의 단점으로는 분자 구조가 불안정하여 -70도, -20도 등 저온 유통체인이 요구된다는 점과 체내 핵산분해효소 등의 공격에 약하기 때문에 안정화 기술이 필요로 되는 점이 지적된다. 하지만 mRNA 백신은 DNA와 달리 체내에서 빠르게 분해되므로 부작용 우려가 적고, 인체 유전체 안으로 삽입될 가능성이 없으며, DNA 백신처럼 세포핵 안으로 들어가지 않고 세포질 내에서 단백질 생산이 가능한 장점이 있다. 또한 mRNA 백신은 간단한 유전자 변형으로 타겟 항원을 쉽게 변경할 수 있는 장점 때문에 치료 타겟 변경이 빠르고 용이하다. 백신에 사용되는 mRNA는 동물이나 인간 세포를 이용하지 않고 실험실에서 여러 단계의 효소 반응으로 합성(Cell-free system)되므로 이는 단백질 제조공정보다 훨씬 간편하고 빠르다. 또한 공정 및 품질관리의 경우 이미 확립된 것을 그대로 활용할 수 있고, 개발 전략 또한 유전자 조작 변경으로 간단히 수정이 가능하여, 개발 전략, 생산 공정 및 품질 관리 등 모든 것을 변경해야 하는 기존 의약품과 구분된다. 이러한 mRNA 백신의 특성으로 인해 개발 절차를 단축할 수 있어, 변이가 지속되는 감염병 대응 환경에서 mRNA 백신이 중요한 역할을 할 수 있다. 실제로 코로나19 대응 상황에서 mRNA 백신이 가장 먼저 개발되었다. mRNA 백신 기술은 면역세포가 암 특이적인 단백질을 인식하게 하여 암세포를 선택적으로 파괴하거나 유전자치료에 활용하는 등 감염병 예방 백신 외에도 향후 백신·치료제 시장에 혁명적인 변화를 가져올 것이라는 평가를 받는다[142].

해외의 경우, 아래 표 3-32, 표 3-33과 같이 2017년에 이미 mRNA 백신 플랫폼을 사용하여 감염병 백신 임상과 항암백신 임상개발이 활발히 진행되고 있었음을 알 수 있다. 따라서, 코로나19 mRNA 백신의 성공이 결코 우연이 아니며[143] 우리나라의 mRNA 백신 플랫폼 연구 및 개발의 역사와 기술의 수준이 상당히 뒤떨어져 있을 수 밖에 없다.

142) 국립보건연구원 국립감염병연구소. (2022). 2022 백신정보분석 Issue Paper(Vol8).

143) Pardi, N., et al, (2018). mRNA vaccines — a new era in vaccinology. Natture reviews drug discovery, 17(4), 261-279.

2.4 RNA 백신

[표 3-32] 감염병 질환 관련 mRNA 백신 임상 현황(2017.5. 기준)

Sponsoring institution	Vaccine type (route of administration)	Targets	Trial numbers (phase)	Status
Argos Therapeutics	DC EP with autologous viral Ag and CD40L mRNAs(i.d.)	HIV-1	NCT00672191(II)	Completed
			NCT01069809(II)	Completed; results NA
			NCT02042248(I)	Completed; results NA
CureVac AG	RNActive viral Ag mRNA(i.m., i.d.)	Rabies virus	NCT02241135(I)	Active
Erasmus Medical Center	DC loaded with viral Ag mRNA with TriMix(i.nod.)	HIV-1	NCT02888756(II)	Recruiting
Fundació Clínic per la Recerca Biomèdica	Viral Ag mRNA with TriMix(NA)	HIV-1	NCT02413645(I)	Active
Massachusetts General Hospital	DC loaded with viral Ag mRNA(i.d.)	HIV-1	NCT00833781(II)	Completed
McGill University Health Centre	DC EP with autologous viral Ag and CD40L mRNAs(i.d.)	HIV-1	NCT00381212(I/II)	Completed
Moderna Therapeutics	Nucleoside-modified viral Ag mRNA(i.m.)	Zika virus	NCT03014089(I/II)	Recruiting
		Influenza virus	NCT03076385(I)	Ongoing

[표 3-33] 암 관련 mRNA 백신 임상 현황(2017.5.기준)

Sponsoring institution	Vaccine type(route of administration)	Targets	Trial numbers (phase)	Status
Antwerp University Hospital	DC EP with TAA mRNA(i.d. or NA)	AML	NCT00834002(I)	Completed
			NCT01686334(II)	Recruiting
		AML, CML, multiple myeloma	NCT00965224(II)	Unknown
		Multiple solid tumours	NCT01291420(I/II)	Unknown
		Mesothelioma	NCT02649829(I/II)	Recruiting
		Glioblastoma	NCT02649582(I/II)	Recruiting

2.4 RNA 백신

Sponsoring institution	Vaccine type(route of administration)	Targets	Trial numbers (phase)	Status
Argos Therapeutics	DC EP with autologous tumour mRNA with or without CD40L mRNA(i.d. or NA)L mRNA(i.d. or NA)	Renal cell carcinoma	NCT01482949(II)	Ongoing
			NCT00678119(II)	Completed
			NCT00272649(I/II)	Completed; results NA
			NCT01582672(III)	Ongoing
			NCT00087984(I/II)	Completed; results NA
		Pancreatic cancer	NCT00664482(NA)	Completed; results NA
Asterias Biotherapeutics	DC loaded with TAA mRNA(NA)	AML	NCT00510133(II)	Completed
BioNTech RNA Pharmaceuticals GmbH	Naked TAA or neo-Ag mRNA(i.nod.)	Melanoma	NCT01684241(I)	Completed; results NA
			NCT02035956(I)	Ongoing
	Liposome-complexed TAA mRNA(i.v.)	Melanoma	NCT02410733(I)	Recruiting
	Liposome-formulated TAA and neo-Ag mRNA(i.v.)	Breast cancer	NCT02316457(I)	Recruiting
CureVac AG	RNActive TAA mRNA(i.d.)	Non-small-cell lung cancer	NCT00923312(I/II)	Completed
			NCT01915524(I)	Terminated
		Prostate cancer	NCT02140138(II)	Terminated
			NCT00831467(I/II)	Completed
			NCT01817738(I/II)	Terminated
Duke University	DC loaded with CMV Ag mRNA (i.d. or ing.)	Glioblastoma, malignant glioma	NCT00626483(I)	Ongoing
			NCT00639639(I)	Ongoing
			NCT02529072(I)	Recruiting
			NCT02366728(II)	Recruiting
	DC loaded with autologous tumour mRNA(i.d.)	Glioblastoma	NCT00890032(I)	Completed; results NA
	DC, matured, loaded with TAA mRNA(i.nod.)	Melanoma	NCT01216436(I)	Terminated
Guangdong 999 Brain Hospital	DC loaded with TAA mRNA (NA)	Glioblastoma	NCT02808364(I/II)	Recruiting
			NCT02709616(I/II)	Recruiting
		Brain metastases	NCT02808416(I/II)	Recruiting
Herlev Hospital	DC loaded with TAA mRNA(i.d.)	Breast cancer, melanoma	NCT00978913(I)	Completed
		Prostate cancer	NCT01446731(II)	Completed
Life Research Technologies GmbH	DC, matured, loaded with TAA	Ovarian cancer	NCT01456065(I)	Unknown
Ludwig-Maximilian University of Munich	DC loaded with TAA and CMV Ag mRNA(i.d.)	AML	NCT01734304(I/II)	Recruiting
MD Anderson Cancer Center	DC loaded with AML lysate and mRNA(NA)	AML	NCT00514189(I)	Terminated
Memorial Sloan Kettering Cancer Center	DC(Langerhans) EP with TAA mRNA(i.d.)	Melanoma	NCT01456104(I)	Ongoing
		Multiple myeloma	NCT01995708(I)	Recruiting
Oslo University Hospital	DC loaded with autologous tumour or TAA mRNA(i.d. or NA)	Melanoma	NCT00961844(I/II)	Terminated
			NCT01278940(I/II)	Completed
		Prostate cancer	NCT01197625(I/II)	Recruiting
			NCT01278914(I/II)	Completed; results NA
		Glioblastoma	NCT00846456(I/II)	Completed
		Ovarian cancer	NCT01334047(I/II)	Terminated
		Colorectal cancer	NCT00228189(I/II)	Completed
Radboud University	DC EP with TAA mRNA(i.d. and i.v. or i.nod)	Melanoma	NCT00929019(I/II)	Terminated
			NCT00243529(I/II)	Completed
			NCT00940004(I/II)	Completed
			NCT01530698(I/II)	Completed
			NCT02285413(II)	Completed
Universitair Ziekenhuis Brussel	DC EP with TAA and TriMix mRNA (i.d. and i.v.)	Melanoma	NCT01066390(I)	Completed
			NCT01302496(II)	Completed
			NCT01676779(II)	Completed; results NA
University Hospital Erlangen	DC, matured, loaded with autologous tumour RNA(i.v.)	Melanoma	NCT01983748(III)	Recruiting
University Hospital Tübingen	Autologous tumour mRNA with GM-CSF protein(i.d. and s.c.)	Melanoma	NCT00204516(I/II)	Completed
	Protamine-complexed TAA mRNA with GM-CSF protein (i.d. and s.c.)	Melanoma	NCT00204607(I/II)	Completed

Sponsoring institution	Vaccine type(route of administration)	Targets	Trial numbers (phase)	Status
University of Campinas, Brazil	DC loaded with TAA mRNA (NA)	AML, myelodysplastic syndromes	NCT03083054(I/II)	Recruiting
University of Florida	RNActive* TAA mRNA(i.d.)	Prostate cancer	NCT00906243(I/II)	Terminated
	DC loaded with CMV Ag mRNA with GM-CSF protein(i.d.)	Glioblastoma, malignant glioma	NCT02465268(II)	Recruiting

RNA 백신의 유형

RNA 백신은 크게 mRNA(messenger RNA), saRNA(self-amplifying RNA), Circular RNA의 세 가지 유형으로 구분된다. mRNA는 RNA의 가장 기본적인 유형으로, 20년 전부터 개발이 진행되어 왔으나 실제로 사용된 것은 코로나19 백신이 최초이다. saRNA는 mRNA 변형 백신으로, 자가증폭에 관여하는 복제 유전자(replicase)를 통해 향상된 항원 발현을 보인다. 코로나19 백신인 Gemcovac-19가 인도 규제 당국으로부터 사용 승인되었다. Circular RNA 백신은 선형 mRNA가 체내에서 말단 부분(구조의 끝부분)이 분해되는 구조적 취약점을 가지는 것을 보완한 RNA 백신이다. 체내 핵산분해효소의 공격에 강한 구조로, 반감기가 선형 mRNA에 비해 약 2.5배 길고, 면역원성이 좋다고 하였다. 현재는 개발 초기 단계이나 체내 안정성, 제조·생산 능력, 비용 효율성 관점에서 잠재력이 높다[144].

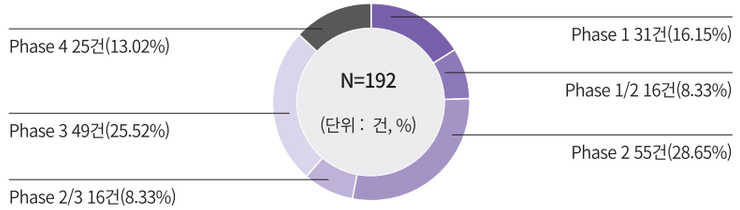
코로나19 RNA 백신 국내외 개발 현황

국내외에서 RNA 백신 임상이 개시된 사례는 총 192건으로, 코로나19 백신 임상 개발 실적 중 가장 많은 연구 사례를 보였다. 임상단계별로 살펴보면 2상이 55건(28.65%)으로 가장 많았고, 3상이 49건(25.52%)으로 뒤를 이었다. 1상 31건(16.15%), 4상이 25건(13.02%), 1/2상과 2/3상으로 수행된 임상개발이 각 16건(8.33%) 순이었다.

144) 한국바이오협회. (2023). RNA 백신 개발 동향.

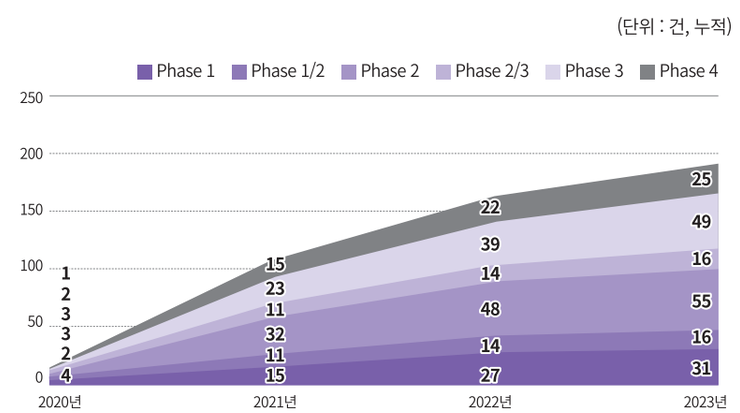
2.4 RNA 백신

[그림 3-44] 임상단계별 국내외 코로나19 RNA 백신 개발 현황



시기별로 RNA 백신을 임상개발 대상으로 한 연구는 2020년 15건(7.81%), 2021년 92건(47.92%), 2022년 57건(29.69%), 2023년 28건(14.58%) 이루어져, RNA 백신을 임상개발 대상으로 한 연구는 2020년 15건과 비교하여 2021년에 92건으로 급증한 것으로 나타났다. 시기별, 임상단계별로 살펴보면, 2020년의 경우 1상 임상이 4건으로 가장 많았고, 2상과 2/3상 임상이 3건, 1/2상과 3상 임상이 2건, 4상 임상이 1건 이루어졌다. 2021년에는 2상 임상이 29건으로 가장 많았고, 이어 3상이 21건, 4상이 14건, 1상이 11건, 1/2상이 9건 2/3상이 8건 순이었다. 2022년에는 2상과 3상 임상시험이 각 16건으로 가장 많이 수행되었고, 2상이 12건, 4상이 7건, 1/2상과 2/3상이 각 3건씩 수행되었다. 2023년에는 3상 임상이 10건으로 가장 많이 진행되었고, 다음으로 2상 7건, 1상 4건, 1/2상과 2/3상이 각 2건씩 진행되었다(그림 3-45).

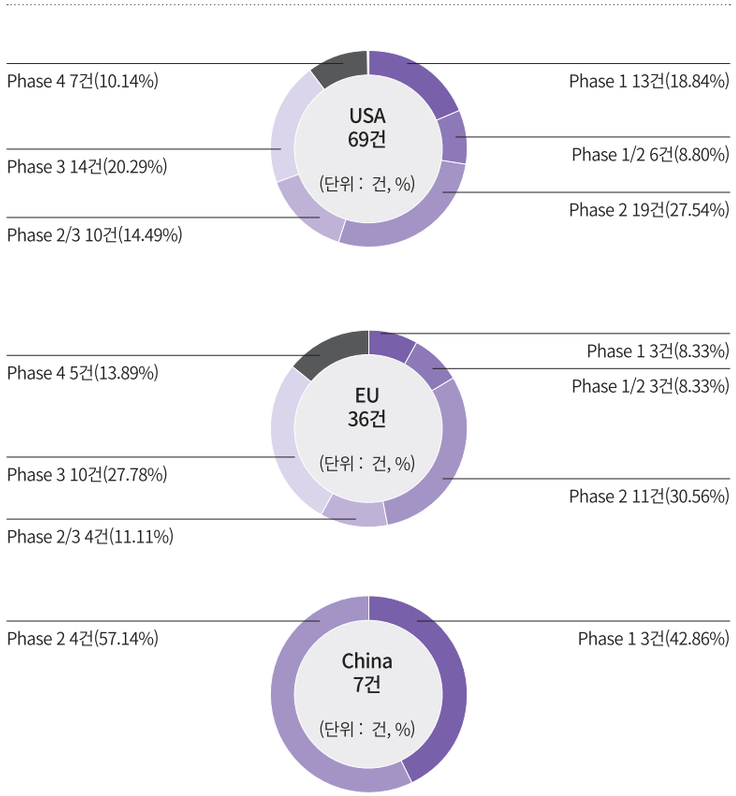
[그림 3-45] 시기별 임상단계별 국내외 코로나19 RNA 백신 개발 현황

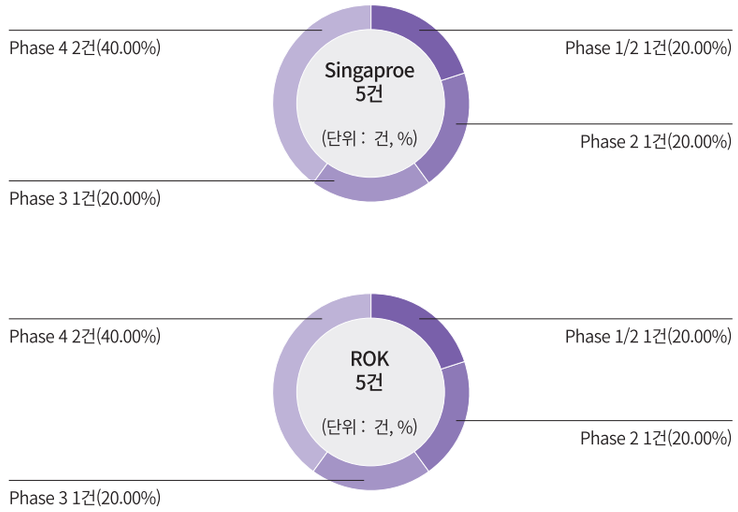


2.4 RNA 백신

주요국 중 미국에서 69건으로 가장 많은 RNA 백신 임상시험 이루어졌다. 미국은 2상 임상이 19건(27.54%)으로 가장 많았고, 이어 3상이 14건(20.29%), 1상이 13건(18.84%), 2/3상 10건(14.49%), 4상이 7건(10.14%), 1/2상이 6건(8.70%) 순이었다. 미국에 이어 EU에서 36건의 RNA 백신 임상 개발이 진행되었고 임상단계별로는 2상 11건(30.56%), 3상 10건(27.78%), 4상이 5건(13.89%), 2/3상 4건(11.11%), 1상과 1/2상 각 3건(8.33%) 순으로 임상시험이 진행되었다. 주요국 중 미국과 EU 이외 국가에서는 10건 이하의 RNA 임상 개발이 확인되었다. 중국에서는 1상 3건, 2상 4건의 총 7건의 RNA 백신 임상 개발이 이루어졌고, 싱가포르에서는 4상 2건, 1/2상·2상·3상 각 1건으로 총 5건의 RNA 백신 임상 개발이 이루어졌다. 영국에서는 3상 2건, 2/3상 2건, 1상 1건으로 총 5건의 임상시험이 진행되었고, 국내에서도 1/2상·2상·3상이 각 1건, 4상이 2건으로 총 5건의 임상시험이 진행되었다(그림3-46).

[그림 3-46] 주요국 임상단계별 코로나19 RNA 백신 개발 현황





미국의 Moderna는 ChAdOx1 nCoV-19 등의 FDA 승인을 득하면서 mRNA 백신 기술의 리더로 평가되고 있다. 수십억 용량의 백신 및 프로그램을 개발하는데 기여하였으며, 세계 보건을 위협하는 15대 병원균을 대상으로 mRNA 백신 프로그램 중 일부를 '2025년까지 후기 임상으로 진행시킨다.'는 목표를 내걸었다. saRNA 코로나19 백신인 ARCT-154를 개발한 Arcturus는 '22년 8월 베트남에서 진행한 임상 1/2/3상을 '23년 1월에 성공적으로 마쳤다. 독일의 BioNTech은 mRNA를 초기에 개발한 기업 중 하나이며 미국 Pfizer와의 협력으로 Comirnaty, BNT162b2SA의 코로나19 백신을 개발했다. 코로나19 백신뿐만 아니라 유방암, 난소암 및 전립선암 등 다양한 암에 대한 파이프라인 단계에서 mRNA 백신을 보유하고 있다. 독일의 CureVaC은 GlaxoSmithKline(GSK)과 협력하여 코로나19 백신인 CVnCoV, CV2CoV를 포함하여, 인플루엔자, 광견병, 활열병 및 말라리아 등 전염병에 대한 mRNA 예방용 백신을 개발하고 있다. 또한 전 세계 인구를 수용하기 위한 새로운 mRNA 백신 생산 기술 플랫폼을 개발했다.

2.4 RNA 백신

[표 3-34] RNA 백신 주요 개발사의 RNA 백신 제품 개발 현황

국가	개발사	제품명	개발 단계
미국	Moderana	Moderna COVId-19 Vaccine	상용화
		mRNA-1283	임상2상
	Pfizer	BNT162b2SA	상용화
		Comirnaty	상용화
	Gristone Bio	Coral(saRNA)	임상2상
	Arcturus Therapeutics	ARCT-154	3상
독일	BioNTech	BNT162b2SA	상용화
		Cominaty	상용화
	CureVac	CVnCoV	임상3상
		CV2CoV	임상1상
중국	Abogen	ABO1009-DP	임상1상
		AWcorna(중국Walvax 공동개발)	상용화

자료 : 한국바이오협회,(2023), RNA 백신 개발 동향. / 각 개발사 홈페이지 및 기사

2.5 재조합 백신 (Recombinant protein vaccine, Protein Subunit vaccine)

재조합 백신의 특징 및 중요성

재조합 백신은 바이러스에 대한 강력한 면역반응을 유도하기 위해 SARS-CoV-2 S 단백질이나 RBD 또는 RBD와 운반 단백질의 조합과 같은 단백질 서브유닛을 항원으로 사용한다. 재조합 단백질 백신의 가장 큰 단점은 단백질과 펩타이드의 면역원성이 낮기 때문에 일반적으로 체액성 면역 반응만 유발하고 때로는 바이러스 감염에 대해 부분적인 보호만 한다는 것이다. 따라서 보조제를 첨가해야 할 뿐만 아니라 면역 기억을 확립하기 위해 반복 투여를 필요로 하는 경우가 많다. 또한, 단백질 백신은 호흡기 점막 투여가 적합하지 않다. 불활성화된 바이러스 백신과 유사하게, 면역증강제로써 사용되는 변형되지 않은 alum이 숙주 방어에 바람직하지 않은 면역반응을 억제하고 질병의 ADE(Antibody-dependent Enhancement)에서 역할을 할 수 있다[145].

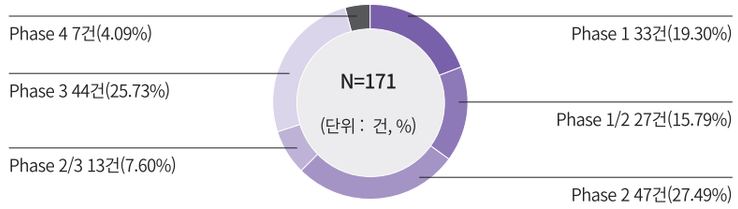
145) Ameneh Jafari, Fahima Danesh Pouya, et al. (2022). Current advances and challenges in COVID-19 vaccine development: from conventional vaccines to next-generation vaccine platforms. Mol Biol Rep. 49(6), 4943-4957.

2.5 재조합 백신 (Recombinant protein vaccine, Protein Subunit vaccine)

코로나19 재조합 백신의 국내외 개발 현황

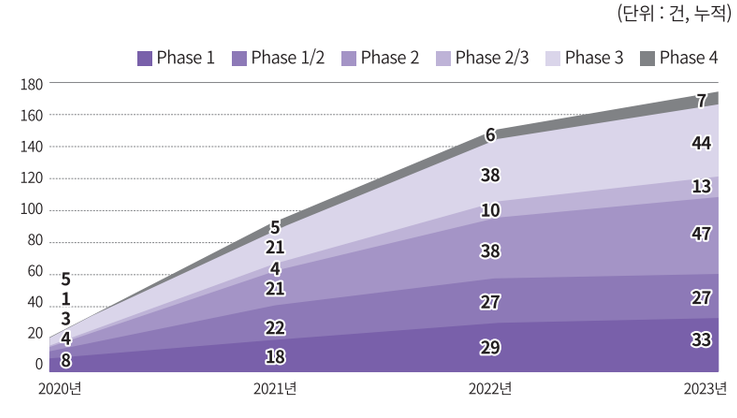
재조합 백신을 임상개발 대상으로 한 연구는 총 171건이다. 그중 가장 많이 수행된 임상단계는 2상으로 47건(27.49%)이며 3상이 44건(25.73%)으로, 2상 및 3상이 전체의 절반 이상(53.22%)을 차지했다. 다음으로 1상이 33건(19.30%), 1/2상이 27건(15.79%), 2/3상이 13건(4.09%), 4상은 7건(4.09%) 순이었다(그림 3-47).

[그림 3-47] 임상단계별 국내외 코로나19 재조합 백신 개발 현황



시기별로는 2020년 21건(12.28%), 2021년 70건(40.94%), 2022년 57건(33.33%), 2023년 23건(13.45%)의 임상시험이 개시되어, 2021년에 가장 많은 재조합 백신 임상 개발 연구가 진행되었다. 2020년에는 1상이 8건으로 가장 많았고, 3상 5건, 1/2상 4건, 2상 3건, 2/3상 1건 순이었다. 2021년에는 각 18건씩 수행된 1/2상과 2상 임상이 가장 많았고, 비슷한 수준으로 16건 수행된 3상이 뒤를 이었다. 4상은 5건, 2/3상은 3건의 임상시험이 이루어졌다(그림 3-48).

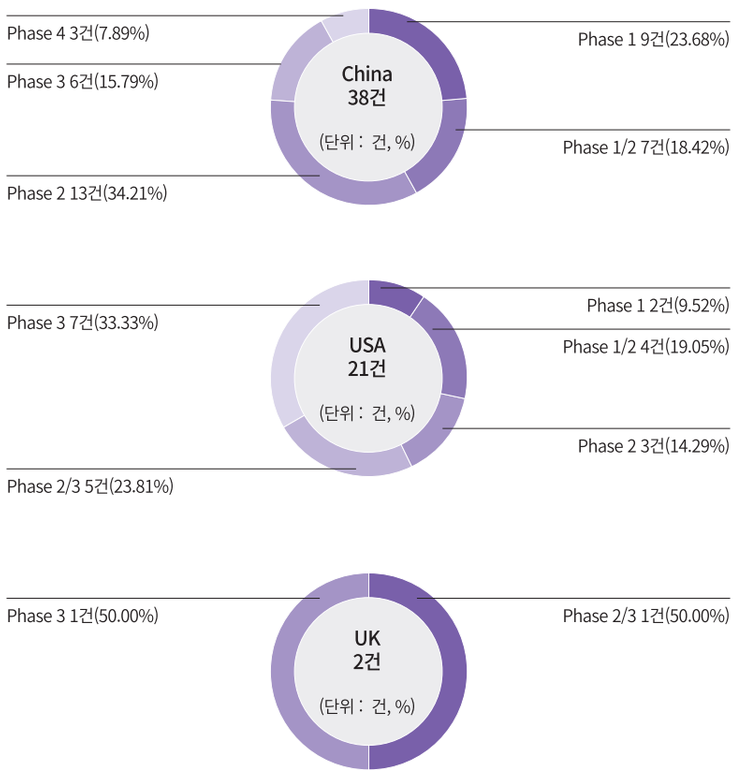
[그림 3-48] 시기별 임상단계별 국내외 코로나19 재조합 백신 개발 현황



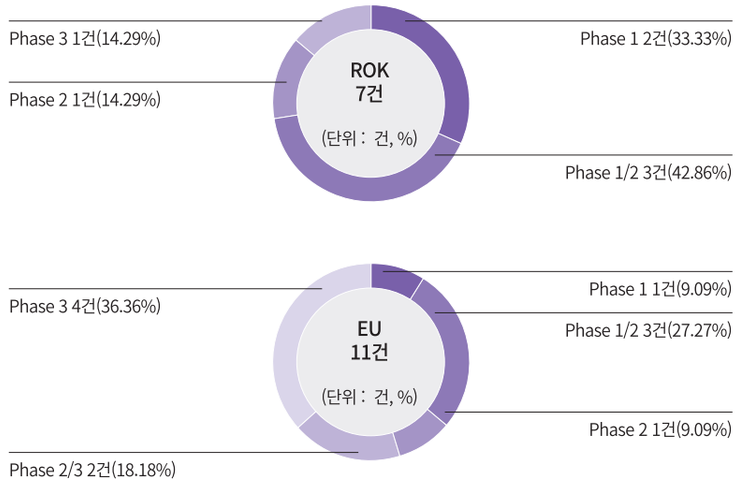
2.5 재조합 백신 (Recombinant protein vaccine, Protein Subunit vaccine)

주요국 중 가장 많은 재조합 백신 대상 임상 개발 수행 국가는 중국으로, 총 38건의 임상시험이 개시되었다. 그중 가장 많은 13건이 2상 임상 연구로 34.21%를 차지하였다. 이어 1상이 9건(23.68%), 1/2상이 7건(18.42%), 3상이 6건(15.79%), 4상 3건(7.89%) 이루어졌다. 미국에서는 총 21건의 재조합 백신 임상 개발이 진행되었고, 임상단계별로는 3상이 7건(33.33%)으로 가장 많았고, 비슷한 수준으로 2/3상이 5건(23.81%), 1/2상이 4건(19.05%), 2상이 3건(14.29%), 1상이 2건(9.52%) 확인되었다. 다음으로는 EU에서 수행된 임상개발이 총 11건으로, 중국과 미국과 다소 격차를 보였다. EU에서는 3상 임상이 4건, 1/2상 3건, 2/3상 2건, 1상과 2상이 각 1건씩 이루어졌다. EU에 이어 국내에서도 재조합 백신을 임상개발 대상으로 한 연구가 7건 확인되며 EU와 근소한 차이를 보였다. 국내 7건의 임상 중 3건이 1/2상이었으며, 2상이 2건, 2상과 3상으로 각 1건씩 이루어졌다(그림 3-49).

[그림 3-49] 주요국 임상단계별 코로나19 재조합 백신 개발 현황



2.5 재조합 백신 (Recombinant protein vaccine, Protein Subunit vaccine)



2.6 바이러스유사입자 백신(Virus-like Particle, VLP)

바이러스유사입자 백신의 특징 및 중요성

바이러스유사입자 백신은 바이러스 표면항원을 바이러스와 유사한 입자 모양으로 조립하여 면역반응을 유도하는 백신이다. 이러한 다중체 구조는 토착 바이러스의 3D 구조를 모방하여 면역 체계를 직접 자극할 수 있다. VLP는 바이러스 진입을 위한 기능성 단백질뿐만 아니라 감염성 유전 물질이 없기 때문에 백신 생산에 좋은 옵션이다. 약독화 바이러스에 비해 바이러스 유사 입자는 더 안전하고 효과적이며 면역원성이 더 높다. 또한 VLP는 뛰어난 면역증강의 특성을 가지며 체액성 및 세포 면역반응을 모두 유도할 수 있다. 서브유닛 백신과 달리 VLP의 S 단백질 어레이는 B 세포의 수용체에 가교하여 이러한 세포를 직접 활성화하지만, VLP는 일반적으로 불활성화 및 서브유닛 바이러스 백신처럼 면역증강제 및 다회 투여가 필요한 경우가 많다[146].

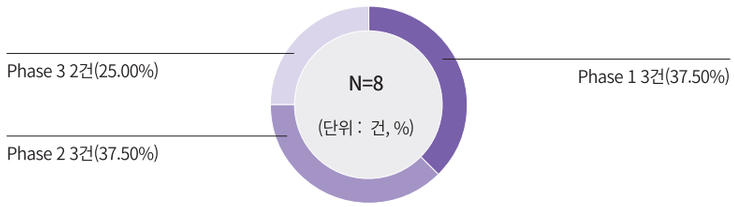
146) Ameneh Jafari, Fahima Danesh Pouya, et al. (2022). Current advances and challenges in COVID-19 vaccine development: from conventional vaccines to next-generation vaccine platforms. Mol Biol Rep. 49(6), 4943-4957.

2.6 바이러스유사입자 백신(Virus-like Particle, VLP)

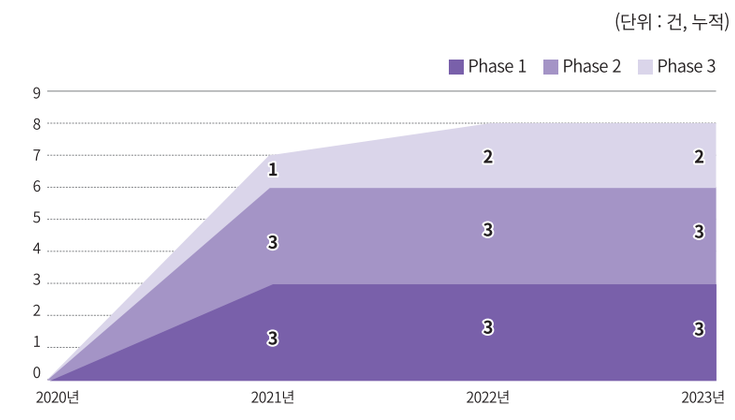
바이러스유사입자 백신의 국내외 개발 현황

바이러스유사입자 백신을 대상으로 임상 개발을 수행한 연구는 총 8건으로, 코로나19 백신 플랫폼별 개발 현황 중 가장 적은 개발 실적을 보였다. 8건 중 1상과 2상으로 수행된 임상이 각 3건(37.50%)으로 가장 많았고, 나머지 2건(25.00%)은 3상이다. 시기별로는 2021년과 2022년에만 임상개발이 수행된 것으로 나타났다. 2021년에는 총 7건 중 1상과 2상 임상시험이 각 3건과 3상 1건의 임상시험이 이루어졌다. 2022년에 수행된 1건은 3상 임상시험이었다(그림 3-50, 그림 3-51).

[그림 3-50] 임상단계별 국내외 코로나19 바이러스유사입자 백신 개발 현황



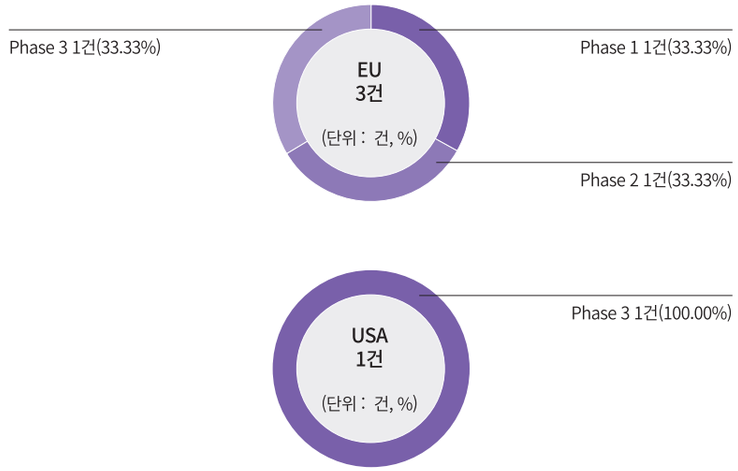
[그림 3-51] 시기별 임상단계별 국내외 코로나19 바이러스유사입자 백신 개발 현황



주요국 중에서는 EU에서 3건, 미국에서 1건의 바이러스유사입자 백신의 임상개발이 확인되었다. EU에서는 1상과 2상, 3상의 임상시험이 각 1건씩 수행되었으며, 미국에서는 3상 임상시험 1건이 이루어졌다(그림 3-52).

2.6 바이러스유사입자 백신(Virus-like Particle, VLP)

[그림 3-52] 주요국 임상단계별 코로나19 바이러스유사입자 백신 개발 현황



3. 코로나19 백신 개발 촉진을 위한 국내외 지원 동향

미국은 ’20년 3월부터 워프스피드 작전(Operation Warp Speed, 100억 달러(약 12조원))을 통해 신속하게 대규모 투자를 실시하였다. 2020년 3월부터 美 백악관에서 트럼프 대통령은 백신 기업 및 전문가 간담회를 통해 개발기간을 18개월에서 10개월 단축 주문한다. 이후(2020.5.15.) 세부 시행계획이 본격 가동된다. 코로나바이러스 지원, 구호 및 경제 안정법(Coronavirus Aid, Relief and Economic Security Act)에 따라 ‘워프스피드 작전’에 돌입하고 100억 달러 규모의 R&D를 투입하게 되는데, 미 의회는 투입을 위한 근거 법령(The Coronavirus Aid, Relief, and Economic Security (CARES) Act)을 제정(’20.3.27.)하며 지원을 아끼지 않았다.

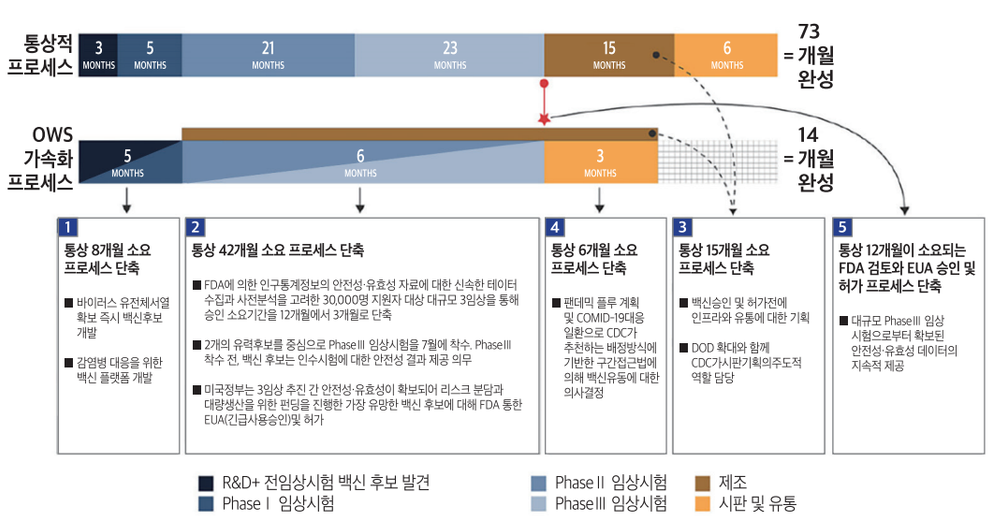
미연방정부는 3억 회분의 코로나19 백신 생산을 목표로 백신, 치료제 및 진단기기의 개발·제조·유통 가속화를 위한 초고속 작전(OWS; Operation Warp) 발표(’20.05.)하였고, 보건사회복지부(HHS), 질병통제예방센터(CDC), 국립보건원(NIH), 생물의약품첨단연구개발국(BARDA), 국방부(DOD) 등 기관의 파트너십 체결(‘21.1월~)을 실시한다. 이 작전은 후보물질 발굴, 전임상, 임상, 제조 및 공급 등 의약품 개발 전 주기에 걸친 가속화 지원을 통해 기존 백신 개발 기간의 1/5 수준인 14개월 만에 백신 개발 완료하는 계획이다.

3. 코로나19 백신 개발 촉진을 위한 국내외 지원 동향

후보물질 선정

보건사회복지부(HHS)와 국방부(DOD)는 6개 기업(AstraZeneca, Janssen, Moderna, Novavax, Pfizer, Sanofi)[147]을 대상으로 백신 개발 또는 제조에 필요한 계약을 체결하였다. 효과적인 코로나19 백신 가능성이 높은 4개 백신 플랫폼 기술에서 후보 백신을 선택하고 지원하였다. OWS 지원으로, 2020년 7~11월 대규모 3상 임상을 개시하고 2021년 상반기까지 효능에 대한 결과를 제공할 수 있는 백신 후보 물질이 선택되었다. 신속하고 효과적으로 제조할 수 있는 플랫폼을 기반으로, 기업이 산업 규모 확장성을 증명하였고 2021년 중반까지 1억 회분 이상을 생산할 수 있는 가능성을 보유한 물질들이었다.

[그림 3-53] OWS의 백신 개발 가속화 프로세스



147) GAO Operation Warp Speed dashboard, https://ows.gaoinnovations.gov/vaccine-tracker (accessed 2023.10.)

3. 코로나19 백신 개발 촉진을 위한 국내외 지원 동향

백신촉진파트너십(ACTIV)

미국 국립보건원(NIH)은 2020년 4월, 코로나19 치료 및 백신 촉진파트너십(Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccine, ACTIV)을 추진하였다. 코로나19 치료제 및 백신 후보 물질의 우선순위를 정하고 임상시험을 간소화하여 임상 단계 진입이 촉진되도록 지원하였다.

[표 3-35] ACTIV 마스터 프로토콜을 활용한 백신 임상시험 정보

개발물질명	임상단계	개발사	설명
Adjuvanted recombinant protein-based vaccine	임상 1/2상	Sanofi & GlaxoSmithKline	재조합 단백질 백신
AZD1222	임상 3상	Oxford University Jenner Institute & Oxford Vaccine Group(AstraZeneca에 라이선스 부여)	비복제 아데노바이러스 벡터 백신
JNJ-78436725 (Ad.26.COV2.S)	임상 3상	Janssen Pharmaceutical Companies	비복제 아데노바이러스 벡터 백신
mRNA-1273.351	임상 1상	Moderna, Inc.	mRNA 플랫폼 백신 (B.1.351 변이 대응)
mRNA-1273	임상 3상	Moderna, Inc. & NIAID	mRNA 플랫폼 백신
NVX-CoV2373	임상 3상	Novavax, Inc	재조합 단백질 백신 (재조합 나노입자 기술을 사용한 단백질 서브유닛 백신)

자료 : NIH 홈페이지. SARS-CoV-2 Vaccine Clinical Trials Using Harmonized Protocols Informed by ACTIV.(2023.7.6).

TRL활용 4가지 플랫폼 지원

미국은 OWS 후보 백신의 준비도를 이해하기 위하여 기초 연구부터 입증된 기술의 운영 구현까지의 기술성숙도 스펙트럼 및 통합기술 준비도(TRL)를 활용하여 새로운 기술의 진행 정도를 체계적으로 검토(2021.1.)하였다. OWS의 목적 중 하나는 여러 플랫폼 기술을 지원하여 다양한 백신 포트폴리오를 구축하는 것으로, mRNA, replication-defective live-vector, 재조합 백신, 복제·약화 백신의 4가지 플랫폼을 고려하여 최종적으로 여섯 개의 백신 후보를 선정하고 지원하는 것이다.

3. 코로나19 백신 개발 촉진을 위한 국내외 지원 동향

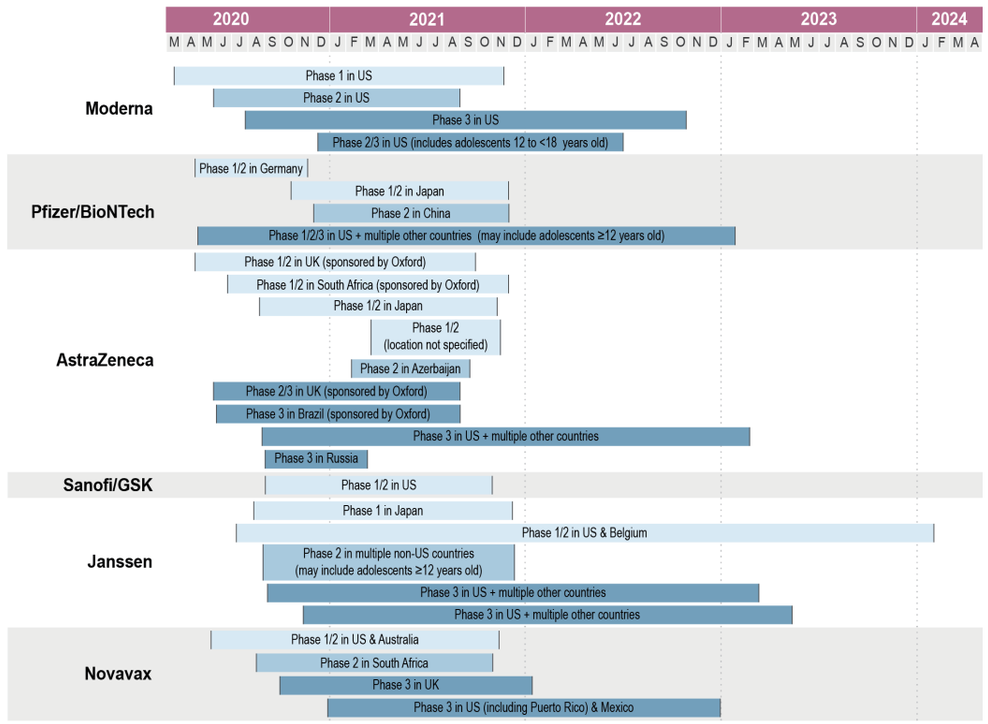
[표 3-36] OWS 후보 백신(6종)

백신	기업	백신 플랫폼	투여량	투여간격 (days)	혼합 필요 여부	저장 온도
BNT162b2	화이자 - 바이오앤테크	mRNAc	2	21	예	2~8°C 최대 5일, (-80~-60°C)
mRNA-1273	모더나	mRNAc	2	28	아니요	2~8°C 최대 30일, (-25~-15°C)
Ad26.COV2.S	얀센	복제 벡터	1	N/A	아니요	2~8°C 최소 3개월, (25°C 최대 2년)
AZD1222	아스트라제네카	복제 벡터	2	28	아니요	2~8°C 최대 6개월
VAT01	사노피/GSK	재조합	2	21	예	2~8°C
NVX-CoV2373	노바백스	재조합	2	21	아니요	2~8°C

출처 : Operation Warp Speed, Accelerated Covid-19 Vaccine Development Status and Efforts to Address Manufacturing Challenges, GAO('21.2월)

OWS가 발표된 이후 9개월 만인 2021년 1월 기준, 6개 OWS 선정 기업 중 5개 기업이 3상 임상시험을 실시하였고, 코로나19 바이러스 염기서열을 밝힌 후 1년 이내에 2개 백신이 FDA로부터 긴급사용승인(EUA)을 획득하였다. 에볼라 백신을 개발하면서 얻은 경험을 바탕으로 팬데믹 상황에서 백신 효능을 빠르게 결정하기 위해 임상시험의 여러 단계를 동시에 진행하는 효율적 임상시험 전략을 채택한 결과이다.

[그림 3-54] Operation Warp Speed, Accelerated Covid-19 Vaccine Development Status and Efforts to Address Manufacturing Challenges



출처 : GAO('21.2월)

민관협력

OWS프로그램을 통해 미국 보건사회복지부(DHHS) 산하 생물의약품첨단연구개발국(BARDA)은 코로나19 치료제·백신 개발을 위해 초고속 작전 등에서 비정부기관과 협력을 도모하였고, ACTIV 등과 같은 정부 프로그램을 통해 NIH, CDC, FDA, HHS, DOD 등 정부 기관과 제약사, 비영리기관 등과의 협업체계로 세계 보건을 위협하는 코로나19를 극복할 수 있었다.

국내사에서 개발을 진행하다가 중단하였거나 진행 중인 9개 품목의 백신은 모두 국내의 임상시험 실시기관에서 임상시험을 실시하였으며, 모두 국가신약개발재단의 지원을 받았다. 현재 국내 개발 백신 중 유일하게 품목허가를 받은 코로나19 백신은 '스카이코비원멀티주'가 있으며, 식품의약품안전처는 2022년 6월 29일 임상시험 최

3. 코로나19 백신 개발 촉진을 위한 국내외 지원 동향

종 결과보고서를 제출하는 조건으로 품목허가를 결정하였다. 이후, 국내 1호 코로나 백신으로써 WHO의 긴급사용목록(EUL) 등재를 추진하였고, 신청한지 약 9개월 만인 2023년 6월 19일에 등재되었다.

전 세계 중저개발국 국민 69.9%가 여전히 코로나19 백신을 단 한 차례도 접종하지 못한 현재 상황을 고려하였을 때, 국내 백신 개발의 필요성은 여전히 주목할 만한 이슈로 남아있다[148]. 국내 백신 상용화의 첫 걸음인 '스카이코비원멀티주'의 긴급사용목록 등재는 현재 시점에서도 유의미한 결과로 볼 수 있지만, 기타 대부분의 제약사에서 백신 개발을 중단한 이유에서 앞으로 보완해야 할 부분을 엿볼 수 있을 것이다. 계속되는 환자모집의 난항과 시장성의 저하로 인해 대부분의 코로나19 임상시험은 사실상 중단한 실정이다.

[표 3-37] 코로나19 백신 임상지원사업 선정 과제

신청 차수	과제번호	연구과제	주관기관	연구기간	기전/현황
2020년 1차	HQ20C0016	코로나19 백신 DNA 백신 GX-19의 임상1/2a상 개발 및 임상 2b/3상 승인	제넥신	2020.9.15. - 2021.9.14.	DNA 백신 중단
2020년 1차	HQ20C0049	건강한 성인을 대상으로 코로나19 백신의 안전성 및 면역원성을 평가하기 위한 1상 임상시험	SK바이오사이언스	2020.12.7. - 2021.6.6.	합성항원 긴급사용승인
2020년 1차	HQ20C0040	코로나19 DNA 백신(GLS-5310)의 1/2a상 임상개발	진원생명과학	2020.12.29. - 2021.12.28.	DNA 백신
2020년 3차	HQ20C0076	코로나19 백신 유코박19의 임상 1상 및 2상 연구	유바이오로직스	2021.2.1. - 2022.1.31.	합성항원
2020년 3차	HQ20C0081	(임상 1/2a상) 아데노바이러스 벡터를 기반으로 한 코로나19 예방백신의 임상 1/2a상 개발	셀리드	2021.2.1. - 2022.1.31.	바이러스벡터
2021년 3차	HQ21C0226	코로나19 예방백신 제품화 연구	HK이노엔	2021.9.1. - 2022.8.31.	합성항원 중단
2021년 3차	HQ21C0224	코로나19 백신 개발을 위한 임상 연구	큐라티스	2021.10.27. - 2022.10.26.	RNA 백신
2021년 4차	HQ21C0233	국내개발 코로나19 예방 mRNA 백신 EG-COVID의 임상 1/2a상 시험	아이진	2021.12.13. - 2022.12.12.	RNA 백신
2021년 5차	HQ21C0296	아데노바이러스 벡터를 기반으로 한 코로나19 예방백신의 임상 2b/3상 개발	셀리드	2022.3.14. - 2023.3.13.	바이러스벡터
2022년 2차	HQ22C0057	유코백19 임상 3상 연구 및 수출용 품목허가 승인	유바이오로직스	2022.7.1. - 2023.6.30.	합성항원
2022년 1차	HQ22C0025	코로나19 mRNA 예방백신(STP2104)의 임상1상 개발	에스티팜	2022.7.11. - 2023.7.10.	RNA 백신
2022년 2차	HQ22C0050	아데노바이러스 벡터 플랫폼 기반 COVID-19 변이 대응 백신의 임상 1/2상 개발	셀리드	2022.7.22. - 2023.7.21.	바이러스벡터

148) 송영두. (2023.6.19.). SK바이오사이언스 스카이코비원, WHO 긴급사용목록 등재. 이데일리. https://mpharm.edaily.co.kr/news/read?newsId=03119286635643360

4. 국내 백신 개발 사례

코로나19 백신 "스카이코비원"개발의 주요 성공요인 및 개발 과정과 시사점

(주)SK바이오사이언스 임상운영팀 이윤영 팀장

코로나19 백신 개발의 주요 성공 요인

1. 기존에 보유하고 있던 백신 제조기술과 생산설비 및 전문인력의 신속하고 효율적인 활용

SK바이오사이언스는 2002년 국내 제약사인 동신제약 인수를 통해 백신 사업을 시작하였고, 이러한 사업 기반을 바탕으로 2005년부터 스카이백스 프로젝트라는 이름으로 백신 개발을 본격화하게 되었습니다. 2013년에는 경상북도 안동시에 백신 생산시설(L-house)을 갖추었고, 연구개발과 투자를 지속한 결과 2014년 국내 최초로 3가 세포배양 독감백신의 품목허가를 획득하였으며, 이듬해에는 세계 최초로 4가 세포배양 독감백신을 개발하였습니다. 이후 거의 매년 다양한 종류의 백신(폐렴구균 접합백신, 대상포진백신, 수두백신)의 품목허가를 확보하였으며, 세포배양 독감백신과 수두백신에 대해서는 WHO 사전적격성평가(PQ)를 획득하는 성과를 얻었습니다.

2020년 WHO의 코로나19 팬더믹 선언 당시, SK바이오사이언스는 세계 보건에 적극적으로 기여하겠다는 전사적 일념을 가지고 코로나19 백신의 개발을 결정하였으며, 기존에 보유하고 있던 백신제조 기술과 생산 역량을 바탕으로 아스트라제네카사의 CMO 및 노바백스사의 CDMO 위탁생산을 진행함으로써 전 세계에 코로나19 백신을 공급하는 역할을 먼저 수행하게 되었습니다. 이와 동시에 SK바이오사이언스는 그동안의 백신 개발을 통해 다져온 기술력과 재조합 단백질 백신 플랫폼을 이용하여 자체 백신 개발에 나섰습니다.

향후 '스카이코비원'이라는 제품명으로 출시되는 'GBP510'의 개발은 2020년 5월 이렇게 시작되었습니다. 미국 워싱턴대학교 IPD 연구소와 협력하여 나노파티클 형태의 항원을 구현하였고, GSK를 비롯한 여러 협력사들과 함께 안정하면서도 최적의 효과를 나타내는 면역증강제 및 함량을 선택하여 동물에서의 효능 및 안전성을 검증하는 과정을 거쳐, 2021년 1월 임상 1/2상을 시작하게 되었습니다. 당시 면역증강제 두 종류를 이용하여 각기 다른 두 개의 임상시험을 동시에 진행하였으며, 통상 소요되는 기간보다 훨씬 단축된 시간에 임상시료 생산부터 연구 개시까지 모든 과정을 완료하기 위하여 SK바이오사이언스의 모든 R&D 인력이 전적으로 가동되었습니다. 2021년 6월 임상 1/2상 중간 결과를 확인한 후 바로 임상 3상 진입을 준비하였으며, 이후 2021년 8월부터 2022년 1월까지 국내를 포함한 총 6개 국가에서 임상 3상 대상자 등록이 완료되었습니다. 해당 결과를 토대로 2022년 6월 국내 식약처 품목허가를 받았고, 2023년 5월 영국 MHRA, 6월 WHO EUL 승인을 연이어 받았습니다.

이처럼 숨가쁘게 백신 개발을 위해 달려올 수 있었던 점에는 뒤에서도 말씀드릴 수많은 요소들이 있겠습니다. 그러나 SK바이오사이언스의 전신인 SK케미칼이 동신제약을 인수하며 본격적으로 백신 사업을 시작한 2002년 이후부터 바이러스와 세균 영역을 전반적으로 아우르며 유전자 재조합 및 단백질 재조합 등을 활

용한 다양한 백신 플랫폼을 구축하는 지속적인 연구개발이 자양분이 되었습니다. 이러한 결과로서 세계 최초의 세포배양 독감백신, 유수의 글로벌 기업 및 단체와 개발을 함께 한 장티푸스, 폐렴구균 백신, 국내에서 빠르게 입지를 다진 수두, 바리셀라 백신 등 많은 제품들의 확보와 더불어 축적된 데이터들, 해당 제품들의 허가를 얻기까지 한국은 물론 유럽, 중남미, 오세아니아, 아프리카, 그리고 아시아 대륙의 여러 국가들에서 임상시험을 수행하고 각기 다른 규정과 체계에 적응하고 커뮤니케이션을 해 나가는 과정에서 쌓은 다양한 경험과 역량들, 마지막으로 코로나19라는 새로운 질병에 맞서 효과적이고도 안전한 백신을 개발할 수 있도록 내, 외부 전문 인력들을 적시에 신속하고도 효율적으로 활용해낸 것이 성공을 이끈 기본적인 요소였다고 생각합니다.

2. 국제기구와 협력단체를 포함한 글로벌 파트너십, 국내 정부 및 유관단체들의 긴밀한 지원

SK바이오사이언스의 스카이코비원은 연구개발의 초기부터 투자비용 유치, R&D, 임상, 생산, 허가, 그리고 공급에 이르기까지 전 과정에 걸쳐 글로벌 및 국내 협력을 통해 진행되었습니다.

2013년부터 시작된 빌 앤 멜린다 게이츠 재단(BMGF)과의 협업을 기반으로 스카이코비원의 기초연구와 비임상시험이 진행되었으며, 감염병 혁신연합(CEPI)의 전격적인 임상단계 지원 또한 가능하게 되었습니다. 앞서 언급한 바와 같이, 나노파티클을 구현하는 백신 항원 디자인은 미국 워싱턴대학교 IPD 연구소의 기술 도입을 통해 완성되었고, 재조합 단백질 백신의 면역증강제인 AS03은 GSK에서, 임상3상의 대조약은 아스트라제네카사에서 각각 제공 받았습니다. 또한 해외 임상 수행은 국제백신연구소(IVI)와 함께 진행하였고, 스카이코비원 개발의 모든 과정들에 있어 파트너사들과 기술적 자문과 주요한 방향 설정을 위한 논의를 지속하면서 협력을 이뤄내 왔습니다.

국내에서도 백신 개발 전 프로세스에 걸쳐 긴밀한 협력이 이루어졌습니다. 보건복지부 산하의 코로나19 치료제 · 백신 개발 범정부 지원위원회를 통해 다방면의 지원을 받을 수 있었으며, 국회에서도 팬더믹 대응을 위한 법률 제정에 힘써 주었습니다. 질병관리청에서는 임상단계의 면역원성 평가를 위한 중화항체 분석을 함께 진행해 주었고, 스카이코비원의 선 구매 또한 적극적으로 추진해 주었습니다. 식약처 산하의 제품화전략지원단은 신속한 임상수행 및 품목허가를 지원해 주었고, KONECT로부터는 국내 대상자 등록에 많은 도움을 받았습니다. 외교부와 각국 영사관에서도 임상진행을 포함하여 글로벌 협력을 위한 지원을 해 주었습니다. 이처럼 많은 협력들이 없었다면 SK바이오사이언스의 스카이코비원 개발은 결코 현재와 같은 성공적 사례로서 완성되지 못하였을 것이라고 생각합니다.

3. 연구자들과 대상자의 적극적 참여와 노력, 국경과 산업을 초월한 백신 개발 의지

팬더믹이 시작된 2020년에는 임상 1/2상의 준비와 수행에 국내 총 14개 기관이 함께 해 주셨고, 이후 임상 3상에서는 외국인 대상자 등록을 위해 국내 2개 기관, 해외 5개국에서 22개 기관이 추가되어, 현재까지 약 2년에 이르는 기간 동안 연구를 지속해 주고 계십니다. 임상 3상이 본격적으로 진행되던 2021년 말부터는 코로나19 환자가 전 세계적으로 다시 폭증하며 감염내과 모든 의료진에게 비상사태와도 같은 상황이 벌어졌고, 이에 대상자 모집은 물론 임상 운영 자체가 현실적으로 어려운 환경이 되었습니다. 그러나 모든 연구진들이 밤낮 없이 임상시험 진행에 열과 성을 다하여, 많은 어려움들 속에서도 연구의 주요 마일스톤 달성에 기여해 주셨습니다.

특히 국내에서는 다른 백신의 접종이 이미 가능해진 상황에서 임상시험이 진행되었기에, 저희 임상시험에 참여하여 아직 허가되지 않은 시험백신을 접종할 경우에는 해외 출국 등 실질적 불편이 있음에도 불구하고, 국내 자체백신 개발이라는 큰 목적 하에 자발적으로 지원한 분들이 대다수였습니다. 대상자 분들의 그와 같은 굳은 의지가 아니었다면, 스카이코비원의 허가를 위한 여정은 첫 발을 디디기 어려웠을 것이라고 충분히 생각합니다.

연구의 진행에 백신 개발 초기부터 임상 전략을 수립하고 구체적인 디자인과 목표들을 설정함에 있어 WHO를 위시한 국제기구들을 비롯하여 미국 FDA와 유럽 EMA를 포함한 주요 규제당국들에서는 전 세계 백신 및 치료제 개발동향을 실시간으로 모니터링 해주었고, 이와 동시에 개발되어야 하는 target product profile(TPP)를 포함한 주요 방향성을 제시하기 위한 가이드를 지속적으로 마련하여 제공하였습니다. 또한 최신의 정보들을 토대로 전 세계 모든 관련자들이 자유롭게 참여할 수 있는 온라인 워크샵이 도처에서 개최되었으며, 통상의 경우라면 확보하기 어려웠을 주요한 정보들 또한 실시간으로 공유되었습니다. 특히 선도 백신 및 치료제 개발사들의 경우에도 회사의 사익보다도 공익을 우선으로 하며 개발 과정에서 얻어진 모든 정보들을 실시간으로 공개함으로써, 후속 백신 개발 주자들의 길잡이가 되어 주었습니다. 특히 가장 보수적이어야 할 규제당국의 입장에서도 기존에는 시도하기 어려웠던 수준의 획기적 일정 단축이 가능하였습니다. 이러한 성취가 가능했던 배경에는 adaptive design 및 seamless design 등의 다양한 접근을 적극적으로 수용하고, 효율적 운영이 가능하도록 한 규제과학의 발전이 있었습니다.

코로나19 백신 개발 과정에서의 어려움들

1. 팬더믹 상황에서 경쟁적으로 이루어진 속도전, 플랫폼 특성상 한계점

한편 SK바이오사이언스는 이러한 혁신적 성과들을 토대로 스카이코비원의 성공적 개발을 이루어냈음에도 불구하고, 전세계 최초로 개발되었던 아스트라제네카의 바이러스벡터 백신이나 탁월한 백신효과를 보이며 많은 국가들에서 허가된 화이자와 모더나의 mRNA 백신 등에 비해서는 최소 1년에서 2년 가까이 늦어졌습니다. 스카이코비원과 같은 합성항원 백신은 높은 안전성을 보유하고, 생산공정의 안정성을 유지할 수 있다는 장점이 있지만, 신속히 제작하여 짧은 시간 내 대량생산까지 이루기는 어렵다는 근본적 한계점이 있었습니다. 또한 적절한 면역증강제의 선택을 위해 기초연구 및 비임상 단계에서부터 임상단계까지 수차례의 시험과 검증을 거쳐야했고, 대량 배양시설이 필요한 만큼 수율 높은 생산을 위한 지속적인 노력도 필요하였기에 개발기간 단축이 생각처럼 쉽지 않았습니다.

더불어, 임상시험의 경우에도 연구디자인의 수립이나 IND 승인 과정에는 많은 협조와 지원이 있었으나, 임상운영의 측면에서는 연구개시 시점에 이미 선도 코로나19 백신이 허가되어 접종되고 있었고, 정부 차원의 백신접종 캠페인이 활발한 상황이었습니다. 이처럼 가용한 백신이 있는 상황에서는 대상자의 안전성과 윤리적 사유로 인해 위약 대조의 백신 효과 입증은 더 이상 불가하였기에, 후속백신을 개발하기 위해서는 면

역원성 반응의 비교를 위해 이전에 코로나19 감염이나 다른 백신을 접종하지 않은 naive 대상자 등록이 필요하였습니다. 이로 인해 임상시험에 참여할 대상자 모집에 상당한 어려움이 있었으며, 백신 접종률이 상대적으로 낮고 감염률 또한 낮은 지역에서 임상시험 진행이 필요하였습니다.

그러나 코로나19 감염 양상과 더불어 백신 접종의 양상 또한 실시간으로 달라졌기에, 임상시험 운영에 적합한 국가를 선정하는 과정을 수차례 반복하며 전략을 수정해야 했습니다. 또한 팬더믹 하에서 대부분 국가들이 코로나19 관련 연구에 대해서는 심사 가속화 제도를 운영했지만, 이로 인해 코로나19 백신 및 치료제 개발이 폭발적으로 이루어지는 상황이 되면서, 후속백신의 경우에는 선도백신처럼 획기적인 일정 단축을 기대할 수 없었습니다.

이러한 모든 상황적 요소들이 결합되어, 통상 10년까지 소요되는 백신 개발 기간을 2년으로 단축했음에도 불구하고, 스카이코비원의 허가는 팬더믹이 거의 마무리되는 시점에서나 가능하여 실질적 활용에는 많은 제약이 발생하게 되었습니다. 코로나19 백신으로서의 활용은 이와 같이 뒤늦은 어려움이 있었지만, 스카이코비원을 개발하는 과정에서 SK바이오사이언스가 가지고 있던 기존의 백신 플랫폼 기술을 더욱 빠르고 효율적으로 활용할 수 있도록 하는 생산 최적화를 최종적으로는 이뤄낼 수 있었고, 기초연구 및 비임상과 임상개발 측면에서도 우수한 인력들의 확보와 더불어 업계와 정부 및 학계의 경계를 나누지 않는 광대한 글로벌 협력과 실시간 지식과 경험의 공유를 이뤄냄으로써, 향후 또 다른 보건 위기 상황에서는 SK바이오사이언스가 누구보다 빠르게 대응을 이끌어 갈 것이라고 생각합니다.

2. 변이주의 계속되는 진화 및 우크라이나 전쟁 등 예상치 못한 문제들의 발생

스카이코비원은 처음부터 Wave 2 백신으로 개발되었습니다. 이는 팬더믹 상황에서 가장 먼저 개발되는 Wave 1 백신의 공급이나 활용의 사각지대에서 백업 역할을 수행하며, 팬더믹 해결에 기여하기 위한 목적이었습니다. 그러나 팬더믹 기간 동안 계속된 다양한 변이주의 발생은 Wave 2 백신으로서의 활용을 제한하는 문제가 있었습니다. 2020년 말 아스트라제네카 백신을 선두로 하여 화이자 및 모더나 백신을 포함한 여러 백신들이 국가별 상황에 맞춰 신속하게 공급되었으나, 백신 접종이 시작되던 시점에 이미 WHO에서 Variant of Concern으로 공표한 Delta를 포함하여 2021년 초 Omicron이 전 세계적으로 급속히 퍼져나가며, 기존 Wuhan주로 개발된 백신의 예방효과에 대한 우려들이 커지기 시작했습니다.

이에 Wave 1 백신의 개발사들은 변이주를 포함한 새로운 백신의 개발로 즉각 전환하게 되었으나, SK바이오사이언스를 포함한 Wave 2 백신들은 기존 Wuhan주를 기반으로 개발된 백신의 임상시험을 한창 진행하는 중이었으며, 임상시험 단계에서 변이주를 포함한 새로운 백신의 개발이나 발 빠른 대처는 현실적으로 불가하였습니다. 더불어, 임상시험 도중에도 변이주로 인해 코로나19 환자들이 계속 발생하면서 연구 수행이 어려운 상황이 발생하기도 하였고, 임상시험에 참여한 대상자들의 불안감 또한 상승하게 되었습니다. 설상가상으로 개발사나 연구기관 내부에서도 필수 인력들이 코로나19에 감염되어 업무 수행에 어려움을 주는 사례들 또한 발생하였습니다. 이에 SK바이오사이언스는 스카이코비원의 임상시험 결과 분석에 다양한 변이주들을 포함하여, 기존 Wuhan주로 개발된 백신이 다른 변이주들에 대해서도 cross-immunogenicity를 보일 수 있다는 점을 입증하고자 하였으며, 실제로도 백신 미접종자에 비해 유의하게 높은 항체 수치를 보이면서 변이주로 인한 감염에도 예방 효과를 일부 보일 수 있음을 확인한 바 있었습니다. 그러나 전체 보건 환경 측면에서는 변이주의 계속된 유행이 스카이코비원과 같은 Wave 2 백신의 개발에 큰 장애를 주었다는 부분을 무시할 수 없었습니다.

한편 스카이코비원의 임상 3상을 진행한 국가 중 우크라이나에서는 전쟁이라는 예상치 못한 상황이 발발하면서 연구 참여자들의 안전은 물론 임상 자체의 정상적 운영조차 예측하기 어려운 상황에 놓이기도 했습니다. SK바이오사이언스는 해외 임상운영을 담당하고 있던 IVI와 협력하여 전쟁 직후부터 현지 CRO 및 연구팀과 긴밀히 연락하며 상황을 긴밀히 살폈고, 연구 참여자는 물론 관련된 모든 인력의 안전을 최우선으로 보장하고자 지속적인 노력을 펼쳤습니다. 이후 우크라이나 정부의 지침에 따라 연구 참여자 방문과 모니터링을 원격으로 진행하며 지속적 관리 감독을 수행하였습니다. 그러나 국가적으로 일어난 사태로 인하여 일부 참여자의 연구 중단이나 늦은 피드백 등의 어려움을 피할 수는 없었습니다. 다만 연구 결과에 최대한 영향을 미치지 않도록 데이터 품질 및 확보에 최선의 노력을 기울였고, 이러한 노력의 결과로써 최선의 임상시험 결과를 얻을 수 있었습니다.

3. 경험과 인프라의 격차를 극복하기 위한 노력, 개발 인력들의 번아웃과 이탈 발생

팬더믹 자체도 사상 초유의 사태였지만, 백신과 치료제의 개발 또한 그에 못지않게 누구도 겪어보지 못했던 새로운 도전이었습니다. 특히 다른 종류의 바이러스 치료에 대한 경험을 토대로 하거나 완치자 혈장을 이용해 비교적 안전하게 개발이 시도될 수 있었던 치료제와 달리, 백신은 아직 질병에 걸리지 않은 건강한 사람들이 예방을 위해 투약하는 것이므로 안전성과 효과의 충분한 입증이 필요하였습니다. 그럼에도 불구하고 전 세계적으로 빠르게 확산되고 있던 코로나19 감염 사태 속에서 어떻게든 최단의 시간에 백신을 개발해야 한다는 것이 모두가 당면한 어려움이자 도전과제였습니다. 이러한 필요성에 대해서는 그 누구도 이견을 갖지는 않았지만, 전 세계 모든 개발사가 뛰어든 백신 개발 경쟁 속에서 각기 다른 경험과 인프라의 격차는 현실적으로 뚜렷하였습니다.

SK바이오사이언스는 인플루엔자, 대상포진, 수두, 폐렴구균 등 다양한 종류의 백신을 자체 개발하여 허가까지 받아본 경험을 갖추고 있었지만, 그러한 입장에서도 코로나19 백신의 개발은 완전히 다른 수준을 요구하는 쉽지 않은 과제였습니다. 실패를 회복할 시간이 절대적으로 부족하기에, 기초연구부터 비임상과 임상단계에 이르기까지 단 한 번의 선택이 프로젝트의 생명을 좌우하는 중대성을 가졌고, 그 과정에 참여하는 인력들의 부담으로 작용하였습니다. 또한 실패의 리스크를 줄이기 위해 항원이나 제형의 선택부터 단계마다 다양한 선택지를 동시에 가동해야 했기 때문에, 같은 시간에 수 배의 업무 로드로 이어지게 되었습니다.

전 세계 인류의 건강을 증진시킨다는 일념은 SK바이오사이언스의 모든 구성원이 함께 가지고 있었지만, 그럼에도 불구하고 당장 휴식할 시간조차 충분히 가지지 못한 상태에서 밤낮은 물론 휴일도 없이 달려야 하는 일정은 구성원들에게 버텨내기 어려운 물리적 고통이 되었습니다. 당시 국내에서는 주 52시간제도가 시행되고 있었지만, 코로나19 백신 개발은 국가 보건을 위한 특례 업종으로 근무시간 제한 규정이 배제되었기에, 대부분 구성원들은 많은 연장근로를 하게 되었습니다.

그 과정에서 번아웃 사태들이 발생하였고, 팬더믹 상황 하에서의 여러 개인적 어려움들과 결합하여 필수 개발 인력들의 이탈 또한 다수 발생하였습니다. 이후 남겨진 인력들이 모든 업무를 처리해야 하면서 업무

과다와 번아웃 및 이탈이 반복되는 악순환이 계속되었습니다.

이러한 어려움은 SK바이오사이언스만의 유일한 사례는 아니었다고 생각합니다. 팬더믹이라는 특수 상황으로 인해 일자리의 변동도 극심하였고, 한편으로는 갑자기 몰아닥친 업무로 인해 한계에 부딪히는 업종들도 일부 있었을 것입니다. 중요한 것은 어떤 상황이 닥치더라도 유연하게 대응할 수 있는 기민한 경영 및 인력 환경을 마련해 두어야 한다는 점이며, 이번 팬더믹에서는 실패를 통해 배우는 기회가 되었지만, 향후 또 다른 위기 상황을 준비하기 위해서는 필수 요소가 될 것입니다.

코로나19 백신 개발을 통한 답습 및 제언 사항

1. 팬더믹을 통해 확립된 글로벌 협력 네트워크 및 파트너십의 지속

이처럼 많은 어려움들이 있었지만, 반면 팬더믹이 준 가장 큰 교훈은 바로 협력의 힘이라고 생각합니다. 초유의 글로벌 보건위기 상황 하에서 전 세계 정부와 국제기구를 비롯한 단체들, 산업계와 학계가 백신과 치료제의 개발이라는 하나의 목적을 갖고 경험과 지식을 실시간 교류하고 협력한 경험은 역사적으로도 기록될 성공적 사례라는 점에 모두가 동의할 것입니다.

기술력이 있지만 자금과 인력이 부족한 개발사에는 필요한 자금과 인력을 지원하고, 특정한 분야에 있어 전문적 자문이나 컨설팅이 필요한 곳에는 전문가 단체 등과의 연계를 통해 필요한 지원을 제공하고, 잠재력을 갖추고 있지만 실전 경험이 부족한 업체에는 선도기업의 다양한 경험과 노하우를 공유하는 등, 코로나19 팬더믹을 극복하기 위해 펼쳐졌던 협력의 사례들은 국경과 지역은 물론 업계의 경계를 허물며 정말로 다양하게 이루어졌습니다. 예전에는 상상하지 못했을 방대한 수준의 글로벌 협력 네트워크가 약 3년이라는 짧은 기간 동안 탄탄히 구축된 만큼, 언젠가 찾아올지 모르는 새로운 팬더믹 혹은 또 다른 위기 상황에 맞서기 위해서는 이러한 협력의 경험들을 모두의 자산으로서 활용해야 할 것입니다. SK바이오사이언스 또한 스카이코비원의 성공적 개발이 가능하도록 하였던 여러 파트너들과 협력을 지속함으로써 향후 새로운 성공사례를 만들어 내고자 노력을 계속하고 있습니다. 이는 모든 개발사들에게도 필요한 전략이라고 믿어 의심치 않으며, 도래할 미래의 기회에 있어 중요한 역할을 해내기 위해서는 필수 요소이기도 하겠습니다.

2. 효율적이고도 안전한 백신 개발을 위한 사전 준비의 중요성

다가올 미래에 코로나19와 같은 감염병이 다시 찾아오기를 결코 바라지 않지만, 팬더믹의 종결과 더불어 전세계 교류가 다시 활발히 회복되고 있는 만큼, 새로운 병원체의 출현은 언제라도 또 다른 팬더믹이 되어 인류를 위협할 수 있습니다. 따라서 제약사들을 포함한 산업계는 물론, 정부와 학계에서도 새로운 팬더믹을 초래할 가능성이 있는 병원체에 대한 지속적 모니터링이 필요하며, 선별된 후보군에 대해서는 필요시 신속하게 백신으로 개발될 수 있도록 사전 준비 또한 철저히 해야 합니다. 즉, 기초연구 단계에서부터 혁신적 백신 개발 플랫폼을 확보하고 충분한 품질자료를 마련해 두어야 하며, 비임상 및 임상단계에서도 잠재적 후보군들에 대한 데이터들을 최대한 미리 확보해 둘 필요가 있습니다. 특히 개발 기간과 비용에 있어 가장 많은 비중을 차지하는 임상 단계에서는 일정을 단축시키면서도 오히려 효율적이고 고품질의 데이터를 확보할 수 있는 시스템의 구축을 포함, 전반적인 R&D 인프라 조성에 많은 투자가 필요합니다. 무엇보다도 과거와같이 인력에 전적으로 의존하는 방식으로는 변화를 추진하기 어려울 것으로 생각되는 만큼, 새로운 기술과 최첨단 방식들을 과감히 활용하여 인력과 시간이 제한적인 상황에서도 지속 가능한 방식으로 개발을 진행해 나가야 하겠습니다. 이를 위한 정부와 유관 부서들의 적극적 지원도 필요할 것이라고 생각합니다. 다만, 실효성 없는 지원이 되지 않도록 개발사의 목적과 방향은 구체적으로 마련되어야 할 것입니다.

3. 앞서 나가는 임상제도 및 규제과학의 필요성

전 세계를 위기로 몰아넣었던 코로나19 팬더믹 사태의 해결에 있어서는 앞서 언급한 바와 같이 국제기구들의 활약과 더불어 선도백신과 치료제의 허가를 주도한 주요 규제당국들의 역할이 매우 컸습니다. WHO는 전 세계 보건위기를 해소하기 위한 관점에서 각 분야별 필요한 논의사항을 제시하였고, 관련 가이드라인의 수립을 통해 백신과 치료제의 개발 방향을 이끌어 나갔으며, 긴급사용승인 제도를 통해 신속한 의약품 공급이 가능하도록 지속적 노력을 기울였습니다.

선진국 중에서는 미국이 operation warp speed를 통해 백신 개발을 가속화하기 위한 정부 주도의 전략을 선제적으로 펼쳤으며, 이러한 압도적 지원은 실질적인 성과로도 이어졌습니다. 이후 영국을 포함한 유럽 각국과 러시아, 중국 등, 백신 개발을 빠르게 시작한 여러 국가들에서 각자의 상황에 맞춰 정부 차원의 지원책을 발표하였습니다. 개별적 성과나 실효성에 대해서는 여러 이견이 있겠으나, 확실한 점은 정부와 규제당국의 선도적 지원은 무엇보다 중요한 요소였다는 것입니다.

국내에서도 팬더믹 기간동안 SK바이오사이언스를 비롯하여 여러 백신 및 치료제 개발사들과 정부 간에 이러한 선도적 경험들과 관련 역량이 충분히 쌓인 만큼, 향후 새로운 보건위기 상황에 대응하기 위해서는 보다 빠르고 선제적인 지원책과 가이드라인을 정부가 제시하고, 제약사들은 신속한 개발 및 허가를 이루어낼 수 있을 것으로 기대합니다. 특히 기존 의약품 허가와 차별화된 프로세스 마련을 통해 규정을 유연화하고, 임상 디자인 검토나 승인에 있어서도 가속화 가능한 제도적 장치가 미리 마련된다면, 규제당국 입장에서도 무작정 허가 기간을 줄이는 것보다 훨씬 부담을 줄일 수 있을 것입니다. 더불어, 이러한 제도들과 자료 요건 등에 대해서는 명문화된 규정 및 가이드라인을 제정해 둠으로써, 혼란을 최소화하면서도 다른 규제당국보다 앞서 나가는 성과를 얻어낼 수 있을 것이라고 생각합니다.

SK바이오사이언스가 생각하는 백신 기업의 사회적 책임은 혁신적 기술과 선진적 생산 인프라를 확보하는 동시에 국제 민관기구들과 적극적으로 협력해 감염병으로부터 인류를 보호하는 것입니다. 스카이코비원의 성공사례가 단지 하나의 사례로 남지 않도록 더욱 많은 노력을 기울일 것입니다.

4
코로나19 치료제 국내외 개발 현황

1. 코로나19 치료제 개발을 위한 공공 민간 파트너쉽

코로나19 치료제 개발을 위한 플랫폼 임상시험은 SARS-CoV-02 바이러스에 대한 항바이러스제와 백신이 개발되기 전까지 중증 환자를 치료하기 위한 목적으로 팬데믹 초기에 약물재창출 방식으로 진행된 임상시험으로, 대부분이 민간 공공 협력의 방식으로 중앙집중적으로 이루어졌다. 플랫폼 임상시험은 마스터 프로토콜을 사용하여 동시에 많은 약물을 평가할 수 있었으며 중간평가를 통하여 상시로 효과가 없는 약물군을 제거하거나 새로운 약물군의 추가가 가능하였다. 특히, 하나의 대조군을 모든 약물과 비교하여 매우 효율적인 환자 등록이 이루어졌다. 또한, 규제기관도 마스터 프로토콜을 포함한 플랫폼에 대한 임상계획 승인을 함으로써 시간을 단축하는데 일조하였다.

우리나라도 미래 신변종 팬데믹 발생 시에 초기 대응으로서 약물재창출 방식으로 치료제 임상 개발을 지원하는 경우, 각 민간 기업에 개별 지원하는 것이 아니라, 반드시 정부 차원에서 플랫폼 임상시험을 주도하고, WHO 등의 국제 협력 플랫폼 임상시험 적극 참여해야 한다.

1.1. WHO Solidarity PLUS Trial

WHO Solidarity PLUS Trial은 코로나19 치료법을 찾기 위한 국제적인 협력으로 만들어진 WHO 회원국 간의 대규모 글로벌 플랫폼 임상시험이다. 이 임상시험은 적응형 디자인으로 설계되었으며, 치료제 후보군이 나타날 경우 적시에 치료군에 추가하고 중간 분석을 통해 사망률에 영향을 미치지 않는 경우는 중단하는 방식으로 진행되었다. 초기 사망률 감소가 임상시험의 주된 목표였기에, 모든 환자의 입원 중 사망률을 1차 평가변수로 채택하였다[149].

본 임상시험에서는 렘데시비르, 하이드록시클로로퀸, 로피나비르, 인터페론 네 가지 약물재창출 항바이러스제와 현지 표준치료 사이의 입원 중 사망률을 비교하였으며, 30개국 405개 병원에서 무작위로 배정된 성인 11,330명을 대상으로 조사하였다. 렘데시비르에는 2,750명, 하이드록시클로로퀸에는 954명, 로피나비르에는 1,411명, 인터페론에는 2,063명이 배정되었으며, 4,088명은 대조군으로 배정되었다. 그러나, 이 플랫폼 임상시험에서 시험한 약물 중 입원 중 사망률을 감소시키거나, 보조호흡요법 필요 또는 입원 기간을 감소시키는 효과를 보인 것은 없었다[150].

현재는 전문가 패널의 검토를 거쳐 코로나19로 인한 사망률을 감소시킬 가능성이 있는 Ipca의 아르테수네이트(Artesunate), 노바티스의 이마티닙(Imatinib), 존슨앤존슨의 인플릭시맙(Infliximab)에 대한 임상 평가가 진행 중이다[151].

1.2. Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines(ACTIV) 공공 민간 파트너쉽(PPP)

2023년 5월, 국제보건기구(World Health Organization, WHO)는 3년 4개월만에 코로나19로 인한 국제공중보건위기상황 선포를 해제했다. 이 기간 동안 전 세계에서는 7억 6천만건 이상의 코로나19 확진과 700만명 이상의 사망자가 발생했다. 한편, 한국에서는 2023년 7월 현재까지 전 인구의 63%에 해당하는 3천 2백만명이 코로나19에 감염되었고, 코로나19 사망자 수가 3만 5천명을 넘어섰다[152].

팬데믹의 특성으로 인해 코로나19 치료제 및 백신 임상시험의 수요가 급증하고, 다수의 환자를 신속하게 등재해야 하는 필요성이 대두되었다. 이로 인해 자원과 재원이 지나치게 분산되지 않도록 조정하고, 효율적으로 치료제를 개발해야 하는 시급성이 강조되었다. 따라서 팬데믹의 진행 상황에 따라 백신을 제외한 치료제를 신속히 확보하기 위한 국가적 개발 전략이 필요하다. 즉 백신이나 새로운 항바이러스제를 개발하는 데는 상당한 시간이 소요되므로, 팬데믹 초기에는 방역 강화와 더불어 특히 고위험군의 환자와 중증의 환자를 치료할 수 있는 치료제가 가장 시급하며 이는 신약재창출로 가능한 후보 약물에 대한 신속한 임상시험 검증을 통해 가장 빠르게 확보하는 것이 중요하다. van der Graaff 는 초기에는 신약재창출 치료제, 중기에는 백신, 장기적으로는 새로운 항바이러스제제를 개발해야 한다고 주장했다[153].

미국 국립보건원(NIH)은 효율적인 치료제 개발을 위해 2020년 4월 17일에 Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines(ACTIV)라는 공공-민간 파트너십을 발표했다. ACTIV는 미국 정부 기관, 식품의약국, 학계, 비영리단체, 바이오제약기업 등 다양한 이해관계자들을 아우르는 협력 프로젝트로 구성되어 있다.

149) WHO COVID-19 Solidarity Therapeutics Trial. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments

150) WHO Solidarity Trial Consortium. (2021). Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. N Engl J Med, 384, 497-511.

151) WHO COVID-19 Solidarity Therapeutics Trial. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments

152) WHO COVID-19 Solidarity Therapeutics Trial. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments

153) Van der Graaf, P. H. & Giacomini, K.M. (2020). COVID-19: A Defining Moment for Clinical Pharmacology? Clinical Pharmacology & Therapeutics, 108(1), 11-15.

1.2. Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines(ACTIV) 공공 민간 파트너쉽(PPP)

ACTIV 주도 하에 NIH는 다섯 개의 패스트트랙 영역을 선정했는데, 그중 두 번째 영역인 '가장 유망한 백신과 치료제의 임상 검증 가속화(Accelerate clinical test of the most promising vaccine and treatments)'를 담당하는 치료제 임상 워킹 그룹은 치료제의 기전을 여섯 가지로 분류하였고, 각각에 적합한 수 개의 마스터 임상시험계획서(master protocols)를 개발했다. 이 마스터 임상시험계획서를 활용하면 중요한 일차평가변수(primary endpoints)를 표준화하여 서로 다른 임상시험의 결과를 비교하는 것이 가능해진다. 또한 이차평가변수를 각 임상시험에 특화된 형태로 조정하여 치료제 개발의 효율성을 극대화할 수 있다.

이를 통해 ACTIV 공공-민간 파트너십은 충분한 숫자의 코로나19 환자를 임상시험에 신속히 등재하고, 의학-보건학적으로 의미 있는 임상시험에 집중하여 환자들이 분산되지 않도록 하여 치료제와 백신의 효과적인 개발을 지원하였다.

그뿐만 아니라, ACTIV(Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines)는 환자군 및 약물 계열별로 임상시험 마스터 프로토콜을 제정했다[154] 2021년까지 9개의 마스터 프로토콜이 제정됐고 이를 활용해 진행된 임상시험은 표 3-38과 같다.

[표 3-38] ACTIV 마스터 프로토콜을 사용해 진행된 임상시험

Master Protocol	Protocol Description	Current Trial Status
ACTIV-1	Inpatient, randomized, double-blind, phase 3 master protocol Host-targeted immune modulators NCATS TIN+DCRI+ TRI + CRO Target sample size(patients per group) : 540	Trial launched on 16 October 2020 Initial agents for testing : abatacept, cenicriviroc, infliximab
ACTIV-2	Outpatient, randomized, double-blind, phase 2/3 master protocol nMABS and oral antivirals NIAID ACTG + CRO Target sample size(patients per group) : 421(IV agents); to be determined(others)	Trial launched on 3 August 2020 Initial agents for testing : nMABS(Lilly and Brii Bio) Agents in the pipeline : nMABS, nPABS, IFN-B, and oral antivirals
ACTIV-3	Inpatient, randomized, double-blind, phase 3 master protocol nMABs NIAID INSIGHT + NHLBI PETAL + NHLBI CTSN + VA + CRO Target sample size(patients per group) : 500	Trial launched on 4 August 2020 Initial agents for testing : nMABs(Lilly, Brii Bio, GSK-Vir) Agents in the pipeline : nMABS, antivirals Published report on first nMABS in NEJM on 22 December
ACTIV-3B	Inpatient, randomized, double-blind, phase 3 master protocol Host-targeted immune modulators NIAID INSIGHT + NHLBI PETAL + NHLBI CTSN + VA + CRO Target sample size(patients per group) : 310	Trial launched on 21 April 2021 Initial agent for testing : aviptadil Agents in the pipeline : immune modulators for ARDS
ACTIV-4A	Inpatient, pragmatic, randomized, open-label, phase 3 master protocol Anticoagulants, antiplatelet agents, other antithrombotics NHLBI CONNECTS Network Target sample size(patients per group) : 1,000	Trial launched on 17 September 2020 Initial agents for testing : LMWH and UFH Agents in the pipeline : P2Y12 inhibitors(antiplatelet agents)
ACTIV-4B	Outpatient, randomized, double-blind, phase 3 master protocol Anticoagulants, antiplatelet agents, other antithrombotics NHLBI CONNECTS Network Target sample size(patients per group) : 1750	Trial launched on 17 September 2020 Initial agents for testing : low-dose aspirin, prophylactic-dose apixaban, therapeutic-dose apixaban
ACTIV-4C	Outpatient, convalescent, randomized, double-blind, phase 3 master protocol Anticoagulants, antiplatelet agents, other antithrombotics NHLBI CONNECTS Network Target sample size(patients per group) : 2660	Trial launched on 9 February 2021 Initial agent for testing : apixaban
ACTIV-5	Inpatient, randomized, double-blind, phase 2 master protocol Proof-of-concept study to identify promising treatments NIAID + CRO Target sample size(patients per group) : 500	Trial launched on 9 October 2020 Initial agents for testing : risankizumab and lenzilumab
ACTIV-6	Outpatient, randomized, double-blind, phase 3 master protocol Existing prescription and over-the-counter medications NCATS + DCRI+ PCORnet + SignalPath + CRO Target sample size(patients per group) : 300	Trial to be launched Initial agent for testing : ivermectin

출처: LaVange, Lisa et al., Annals of Internal Medicine, 2021

ACTIV를 통해 제정된 마스터 프로토콜은 전통적인 디자인 요소인 평가지표 표준화와 2단계 무작위배정 뿐만 아니라, 혁신적인 디자인 요소인 베이지안(Bayesian) 분석을 활용한 적응적이고 연속적인 2/3상(adaptive seamless phase 2/3) 임상시험 디자인 및 대조군 공유 등을 포함하여 코로나19 에 대한 정보가 증가함에 따라 유연하고 효율적으로 임상시험을 진행할 수 있도록 조치했다(표6). ACTIV를 통해 제정된 마스터 프로토콜은 전통적인 디자인 요소인 평가지표 표준화와 2단계 무작위배정 뿐만 아니라, 혁신적인 디자인 요소인 베이지안(Bayesian) 분석을 활용한 적응적이고 연속적인 2/3상(adaptive seamless phase 2/3) 임상시험 디자인 및 대조군 공유 등을 포함하여 코로나19 에 대한 정보가 증가함에 따라 유연하고 효율적으로 임상시험을 진행할 수 있도록 조치했다(표 3-39).

현재 진행 중인 ACTIV 임상연구와 완료 또는 종료된 임상연구는 아래 표 3-40과 표 3-41과 같다.

154) LaVange, L., et al. (2021). Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines (ACTIV): designing master protocols for evaluation of candidate COVID-19 therapeutics.. Annals of Internal Medicine1, 74(9), 1293-1300.

1.2. Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines(ACTIV) 공공 민간 파트너쉽(PPP)

[표 3-39] ACTIV 마스터 프로토콜에 포함된 디자인 요소. Abbreviations : ACTIV= Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines.

Research objectives	Screening trial(phase 2) to identify promising agents vs. confirmatory trial(phase 3) to generate evidence that could support product approval
Evaluation framework	Comparative analyses to evaluate each agent vs. control rather than analyses comparing agents with each other
Randomization	Two steps, with treatment assignment at the first step followed by active vs. matching placebo assignment at the second
Shared controls	Control participants pooled across agents and mode of administration, but caution advised in pooling across time
Power	Adequate power to detect moderately sized treatment effects with respect to primary end points
Early stopping rules (for futility)	Moderately aggressive futility boundaries considered essential to make room for more promising agents
Design adaptations	Blinded sample size review and adjustment considered optional for each protocol
Graduation rules (for seamless 2/3 designs)	Bayesian analyses to refine these rules during the study on the basis of accumulating information about the ability of early assessments to predict later clinical end points
End point alignment	Alignment of end points to existing trials was imperative in streamlining efforts and promoting comparative analyses across trials

출처 : LaVange, Lisa et al., Annals of Internal Medicine, 2021

[표 3-40] 진행 중인 ACTIV 임상시험 정보

프로토콜	제품명/성분명 (투여경로)	개발사	작용기전	개발 유형	설명	상태
ACTIV STRIVE	Orencia®/Abatacept (Intravenous)	Bristol Myers Squibb	면역조절제	약물 재창출	T세포 활성화 및 염증 반응을 억제하는 선택적 T세포 공동 자극 면역조절제	등록 중
	Xocova/Ensitrelvir fumaric acid/ S-217622(Oral)	Hokkaido University & Shionogi	항바이러스제	혁신 신약	SARS-CoV-2 3CLpro(바이러스성 프로테아제)의 선택적 억제제	등록 중
ACTIV-2 SCORPIO-HR	Xocova/Ensitrelvir fumaric acid/ S-217622(Oral)	Hokkaido University & Shionogi	항바이러스제	혁신 신약	SARS-CoV-2 3CLpro(바이러스성 프로테아제)의 선택적 억제제	등록 중
ACTIV-6	Montelukast 10mg(Oral)	Accord Healthcare	면역조절제	약물 재창출	시스테이닐 류코트리엔 1형 수용체에 선택적으로 결합하여 류코트리엔 D4의 작용을 차단	등록 중

자료 : NIH 홈페이지. COVID-19 Therapeutics Prioritized for Testing in Clinical Trials. Ongoing Clinical Trials(2023.10.5)

[표 3-41] 등록 완료 또는 종료된 ACTIV 임상시험 정보

프로토콜	제품명/성분명 (투여경로)	개발사	작용기전	개발 유형	설명	상태
ACTIV-1	Remicade®/ Infliximab (Intravenous)	Janssen Biotech, Inc.	항체의약품	약물 재창출	전염증성 사이토카인인 종양 괴사 인자를 억제하는 단일클론항체	등록 완료, 임상 상태 개선 및 사망 감소의 효능 입증되었으나, 회복 시간이 크게 단축되지 않음
	Orencia®/Abatacept (Intravenous)	Bristol Myers Squibb	면역조절제	약물 재창출	T세포 활성화 및 염증 반응을 억제하는 선택적 T세포 공동 자극 면역조절제	등록 완료, 임상 상태 개선 및 사망 감소 효능 입증되었으나, 회복 시간이 크게 단축되지 않음
	Cenicriviroc/ CVC(Oral)	AbbVie Inc.	면역조절제	혁신 신약	특정 질병의 염증 및 섬유화 신호 전달에 관여하는 CCR2 및 CCR5 케모카인 수용체를 차단	종료, 효능 부족
ACTIV-2	LY-CoV555 (Intravenous)	Eli Lilly and Co. & AbCellera Biologics	항체치료제	혁신 신약	코로나19 회복 환자의 혈액 샘플에서 식별 및 분리된 항체	등록 완료, 위약과 차이 부재
	BRII-196 and BRII-198 (Intravenous)	Brii Biosciences	항체치료제	혁신 신약	단일클론항체	등록 완료, 효능 확인되어 EUA 제출
	SNG001 (Inhaled)	Synairgen	면역조절제	약물 재창출	흡입성 베타 인터페론	등록 마감, 치료군과 위약군 간 차이가 관찰되지 않았으며, 운영상의 문제로 등록 마감
	AZD7442 (Intravenous)	AstraZeneca	항체치료제	혁신 신약	두 가지 단일클론항체 (AZD8895 및 AZD1061)의 조합	등록 완료, 사망률 감소에 대한 잠재적인 이점 확인되었으나, 회사의 요청으로 시험 종료
	AZD7442 (Intramuscular)	AstraZeneca	항체치료제	혁신 신약	두 가지 단일클론항체 (AZD8895 및 AZD1061)의 조합	등록 마감, 회사의 요청으로 등록 마감
	Camostat Mesylate(Oral)	Sagent Pharmaceuticals	항바이러스제	약물 재창출	SARS-CoV-2가 세포로 들어가는 것을 차단하는 세린 프로테아제 억제제	종료, 효능 부족
	SAB-185(Intravenous)	SAB Biotherapeutics, Inc.	항체치료제	혁신 신약	완전 인간화 다클론항체	등록 마감, 운영상의 문제로 등록 마감
	BMS-986414 and BMS-986413/ C135-LS and C144-LS(Subcutaneous Injection)	Rockefeller University (Develop), Bristol Myers Squibb (licensed)	항체치료제	혁신 신약	복합 단일클론항체	종료, 효능 부족

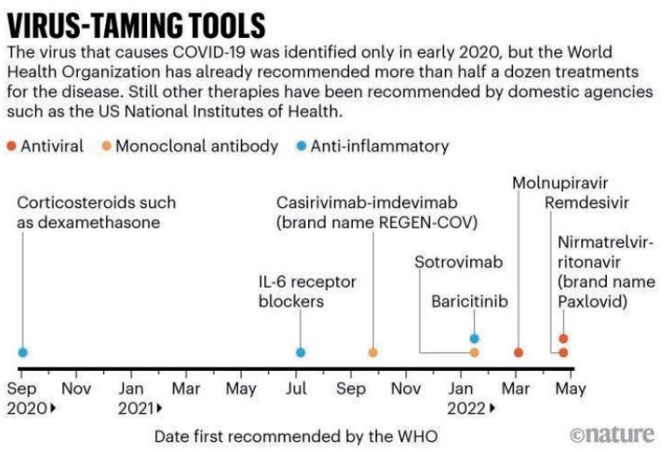
프로토콜	제품명/성분명 (투여경로)	개발사	작용기전	개발 유형	설명	상태
ACTIV-3 Inpatient	LY-CoV555 (Intravenous)	Eli Lilly and Co. & AbCellera Biologics	항체치료제	혁신 신약	코로나19 회복 환자의 혈액 샘플에서 식별 및 분리된 항체	종료, 효능 부족
	VIR-7831 (Intravenous)	Glaxo-SmithKline plc & Vir Biotechnology, Inc.	항체치료제	혁신 신약	단일클론항체	종료, 중간 데이터 검토 후 종료
	BRII-196 and BRII-198 (Intravenous)	Brii Biosciences	항체치료제	혁신 신약	복합 단일클론항체	종료, 효능 부족
	AZD7442 (Intravenous)	AstraZeneca	항체치료제	혁신 신약	단일클론항체	등록 완료, 임상 상태 개선 및 사망 감소 효능 입증
	Ensovibep/MP0420 (Intravenous)	Molecular Partners & Novartis	항바이러스제	혁신 신약	새로운 계열의 항균제인 DARPins(designed ankyrin repeat proteins) 의 한 종류로, SARS-CoV-2 표면 스파이크 단백질의 세 가지 다른 위치에 결합하도록 설계된 소분자	종료, 효능 부족
	PF-07304814 (Intravenous)	화이자	항바이러스제	혁신 신약	SARS-CoV-2 3CLpro (바이러스성 프로테아제)의 선택적 억제제	등록 마감, 회사의 요청으로 등록 마감
ACTIV-3 Critical Care	ZyesamiTM/ Aviptadil Acetate and Veklury®/Remdesivir (Intravenous)	NeuroRx	복합제 (면역조절제, 항바이러스제)	혁신 신약	급성호흡곤란증후군 (ARDS)을 겪고 있는 입원 환자 대상의 치료제	종료, 효능 부족
ACTIV-4 Outpatient	Eliquis®/ Apixaban(Oral)	Bristol Myers Squibb/화이자	항체치료제	약물 재창출	항응고제 약물재창출	등록 마감, 사건 발생률이 충분히 높지 않았으며, 운영상의 문제로 등록 마감
	Aspirin (Oral)	Bristol Myers Squibb/화이자	항체치료제	약물 재창출	항혈소판제 약물재창출	등록 마감, 사건 발생률이 충분히 높지 않았으며, 운영상의 문제로 등록 마감
ACTIV-4 Inpatient	SGLT-2 Inhibitors (Oral)	연구자 임상	항체치료제	약물 재창출	항응고제 약물재창출	등록 마감, 입원율 감소를 보였으나, 중간분석에서의 유효성 부족으로 등록 마감
	Unfractionated(UF) and Low Molecular Weight(LMW) Heparin(Intravenous and Injection)	연구자 임상	항체치료제	약물 재창출	항응고제 약물재창출	등록 완료, 중등도 입원 환자에서 효능 확인
	Therapeutic Heparin and P2Y12 Inhibitors (Intravenous and Oral)	연구자 임상	항체치료제	약물 재창출	항응고제인 헤파린 정맥주사를 치료 용량으로 항혈소판제인 경구용 P2Y12 억제제와 병용	종료, 효능 부족
	Prophylactic Heparin and P2Y12 Inhibitors (Intravenous and Oral)	연구자 임상	항체치료제	약물 재창출	항응고제인 헤파린 정맥주사를 예방 용량으로 항혈소판제인 경구용 P2Y12 억제제와 병용	등록 마감, 운영상의 문제
	Crizanlizumab (Intravenous)	연구자 임상	항체치료제	약물 재창출	P-셀렉틴에 결합하여 P-셀렉틴 당단백질 리간드1(PSGL-1)과의 상호작용을 차단	등록 종료, 중간 분석에서 유효성 부족
ACTIV-4 Convalescent	Eliquis®/Apixaban (Oral)	Bristol Myers Squibb/화이자	항체치료제	약물 재창출	항응고제 약물재창출	등록 마감, 낮은 사건 발생률과 코로나19 입원률 감소로 인한 등록 마감
ACTIV-4 Host Tissue	TXA127 (Intravenous)	연구자 임상	-	-	Mas 수용체에 대한 조사용 펩타이드 작용제	종료, 효능 부족
	TRV027 (Intravenous)	연구자 임상	-	-	AT1 수용체에 대한 조사용 펩타이드 작용제	종료, 효능 부족
	Fostamatinib(Oral)	연구자 임상	면역조절제	약물 재창출	만성 면역 혈소판 감소증 (ITP) 치료를 위한 티로신 키나아제 억제제의 약물 재창출	종료, 효능 부족
ACTIV-5	SkyrisiTM/ Risankizumab (Intravenous)	Boehringer Ingelheim & AbbVie	항체치료제	약물 재창출	중증 판상 건선 치료용으로 승인된 단일클론 항체와 항바이러스제인 렘데시비르의 병용요법	등록 완료
	Lenzilumab (Intravenous)	Humanigen	항체치료제	혁신 신약	단일클론항체와 항바이러스제인 렘데시비르와의 병용요법	등록 완료, 통계적으로 유의미하지 않은 효능
	Danicopan (Oral)	Alexion	항체치료제	약물 재창출	발작성 야간 혈색소뇨증의 치료를 위해 개발된 factor D(대체 보체 경로)의 소분자 억제제와 항바이러스제인 렘데시비르와의 병용요법	등록 완료
ACTIV-6	Ivermectin 400 mcg (Oral)	Ingenus	항바이러스제	약물 재창출	글루타메이트 개폐 염화물 이온 채널에 선택적으로 결합하여 염화물 이온에 대한 세포막 투과성을 증가	등록 완료, 효능 부족
	Ivermectin 600mcg (Oral)	Ingenus	항바이러스제	약물 재창출	글루타메이트 개폐 염화물 이온 채널에 선택적으로 결합하여 염화물 이온에 대한 세포막 투과성을 증가	등록 완료, 효능 부족

프로토콜	제품명/성분명 (투여경로)	개발사	작용기전	개발 유형	설명	상태
ACTIV-6	Fluvoxamine 50mg (Oral)	Apotex	항우울제	약물 재창출	선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI)	등록 완료, 효능 부족
	Fluvoxamine 100mg (Oral)	Apotex	항우울제	약물 재창출	선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI)	등록 완료
	Fluticasone (Inhaled)	GlaxoSmithKline	면역조절제	약물 재창출	글루코코르티코이드 수용체에 선택적으로 결합하여 다양한 항염증 효과를 유도	등록 완료, 효능 부족

자료 : NIH 홈페이지. COVID-19 Therapeutics Prioritized for Testing in Clinical Trials. Ongoing Clinical Trials(2023.10.5)

이러한 공공과 민간의 협력과 노력으로 코로나19 팬데믹 초기에는 약물재창출(특히, drug re-direction)로 개발된 초기에는 면역반응을 억제 또는 조절하는 항염증제와 항바이러스제가 긴급사용승인하에 사용되었으며, 그다음으로 코로나19 바이러스의 돌기 단백질(spike 또는 S protein)에 결합하여 바이러스의 체내 인입을 막는 단일클론항체가 개발되었다. 그러나 코로나19 바이러스의 변이종이 출현하면서 기존의 단일클론항체의 효과가 떨어짐에 따라 차츰 사용이 줄어 들 수 밖에 없었다. 한편, 약물재창출(특히, drug re-direction)을 통해 항바이러스제인 렘데시비르가 최종 허가를 받았고 팍스로비드, 라게브리오가 긴급사용승인을 받고 코로나19 치료제 명단에 추가되었다(그림 3-55)[155].

[그림 3-55] 세계보건기구가 코로나 팬데믹 기간에 사용을 추천한 코로나 치료제의 최초 추천일



155) Ibid

1.3. RECOVERY(The Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy) Trial & AGILE 임상시험 플랫폼

영국에서도 옥스퍼드 대학을 중심으로 만들어진 플랫폼 임상시험인 RECOVERY 플랫폼을 통해 수행된 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험인 EMPACTA 연구의 결과를 근거로 악템라가 FDA에서 최종 허가를 받았다[156]. 악템라는 EMA에서도 최종 허가를 받았다[157].

RECOVERY 연구[158]는 영국에서 진행된 플랫폼 임상시험으로, 21,550명의 환자를 대상으로 몇 가지 가능한 치료법을 평가하였다. 이를 통해 중증 코로나19에 효과적인 4가지 치료법을 발견했으며, 현재까지 189개의 임상시험 의료기관에서 48,635명의 환자를 이 플랫폼에서 테스트하였고, 현재는 모든 환자가 받는 표준 치료법 대비 새로 제안된 치료법이 더 효과적인지 알아보기 위해 코로나19와 인플루엔자에 대해 각각 다음과 같은 치료법을 테스트하고 있다[159].

코로나19

- 소트로비맙(스파이크 단백질에 대한 항체 치료제)
- 기계적 호흡 지원이 필요한 가장 위중한 환자에서의 고용량 코르티코스테로이드 (면역억제제)의 효과

인플루엔자

- 오셀타미비르(항바이러스 치료제)
- 발록사비르(항바이러스 치료제)
- 저용량 코르티코스테로이드

이 플랫폼에서 이루어지는 임상시험의 데이터는 효과적인 치료법을 신속하게 식별하고 모든 환자가 사용할 수 있도록 정기적으로 검토된다. 잉글랜드, 웨일즈, 스코틀랜드 및 북아일랜드에서는 하나의 RECOVERY 시험에 포함된 국가 코로나19 무작위 임상시험에 참여할 것을 강력히 권장하는 서한을 모든 의사에게 보내고 있다.

또한 영국의 Southampton 대학 중심으로 만들어진 AGILE이라는 seamless 1/2상 플랫폼 임상시험이 있다. 여러 대학병원 감염내과와 임상약리학과 교수 등이 협력하여 만든 이 플랫폼은 마스터 프로토콜과 임상시험 플랫폼에 대한 임상시험 승인

156) FDA News Release Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Drug for Treatment of COVID-19. (2021.6.14.). FDA. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus covid-19-update-fda-authorizes-drug-treatment-covid-19. (accessed 2023.3.3.)

157) COVID-19 treatments: authorized. EMA. https://www.ema.europa.eu/en/humanregulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/treatments-covid19/covid-19-treatments-authorised. (2023.3.)

158) RECOVERY Collaborative Group. (2021). Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19(RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet, 397, 1637–45. (이하 RECOVERY 연구 관련 내용 모두 같은 출처에서 인용함)

159) Recovery. https://www.recoverytrial.net/(2023.11.20. 검색)

1.3. RECOVERY(The Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy) Trial & AGILE 임상시험 플랫폼

을 미리 받아 놓고 개별 물질에 대한 내용만을 추가하는 시도로 초기 임상시험의 시간과 자원을 획기적으로 줄이게 되었다. 실제로 머크사가 상업화한 항바이러스제 라게브리오(molupinavir)는 미국의 바이오텍 회사인 Ridgeback사의 EIDD-2801을 이 플랫폼을 통해 매우 빠르게 임상시험 2상에 진입한 후 기술이전 한 것이다. 영국에서는 이러한 플랫폼 임상시험은 1980년대부터 시작되었고, 임상시험 연구자인 의사들뿐만 아니라, 임상시험 규제기관도 이러한 플랫폼 디자인의 승인에 오랜 경험을 갖고 있다.

2. 코로나19 치료제 작용기전별 개발현황

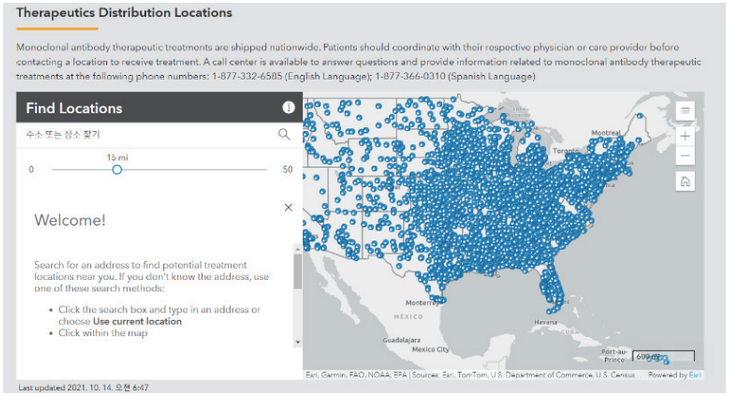
2.1 중화항체치료제

특징 및 중요성

중화항체치료제는 완치자 혈액 내 가장 강력한 바이러스 중화능을 보인 항체를 선별하고, 그 항체의 유전자를 삽입한 세포를 배양하는 방식으로 항체를 대량 생산하여 치료제로 이용한다[160]. 혈장치료나 혈장분획치료제 달리 완치자의 혈액 수급과 무관하게 안정적으로 대량 생산이 가능하다는 장점이 있다. 반면 생산에 상대적으로 많은 비용이 투입된다. 또한 코로나19 감염 후 비교적 이른 4일째부터 중화항체가 생성되기 시작한다는 점을 고려하면[161], 항체치료제가 치료 효과를 보이기 위해서는 질병 초기에 투여되어야 하나 현실적으로는 진단 후 빠르게 약물을 투여하는 것이 어렵다는 문제를 안고 있다[162].

코로나19 팬데믹 항체치료제 개발전략은, 세포 표면의 ACE2 수용체가 SARS-CoV-2의 스파이크 단백질에 결합하는 것이 감염이 원인이므로 이를 막는다는 개념이었다[163]. 즉, 코로나19 항체치료제가 스파이크 단백질과 특이적으로 결합하여 바이러스를 중화시키는 방식이다[164]. SARS-CoV-2의 변이가 거듭되고 우점종이 바뀌면서, 이중 항체치료제 개발에 대한 필요성이 제기되었다. 바이러스 변이로 세포 표면 구조가 바뀌면서 중화항체가 제대로 결합하지 못하니, 서로 다른 부위에 결합하는 두 가지 중화항체로 변이 치료 효과를 높이려는 발상이었다. 하지만 이중 항체 방식을 채택한 선두기업 리제네론의 항체치료제도 한 가지 이상 변이에 효과가 없는 것으로 조사되어, 이중 항체치료제로도 변이를 완전히 정복하지는 못했다[165]. 아래 그림 3-49와 같이 미국에서는 각 주에서 항체주사센터를 운영하고 홍보하여 질병 초기에 외래 환자에게 중화항체치료제인 bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab, sotrovimab를 투여할 수 있는 노력을 하였다.

[그림 3-56] 미국의 항체주사센터 위치 확인 사이트



자료 : Thrapeutics Distribution Location. 현재 사이트 폐쇄됨

우리나라에서도 2021년 11월 25일부터 생활치료센터에서 우한주에 대한 중화항체치료제인 렉키로나주를 투여하도록 결정했다[166]. 그러나, 렉키로나의 허가일이 2021년 2월 5일이었고, 2021년 여름부터 11월까지 전 세계에서 델타 변이형이 유행하였고, 2021년 연말부터 오미크론 변이종이 국내에 유입되어 유행한 것을 고려할 때[167], 매우 늦은 감이 없지 않다.

160) 식품의약품안전처. (2020). 치료제·백신 국내외 임상시험 등 현황.

161) Wang, X. F., et al. (2020). Antibody detection and dynamic characteristics in patients with coronavirus disease 2019. Clin Infect Dis, 71(8), 1930-1934.

162) 최평균. (2020). 코로나바이러스감염증-19 치료제와 백신 전망. 대한내과학회지, 95(6), 364-369.

163) 기초과학연구원. (2021). 코로나19 과학 리포트2 코로나19 항체치료제 개발 어디까지 왔나.

164) 세포 내로 바이러스가 침입하지 못하고, 바이러스 표면에 부착된 항체치료제로 인하여 바이러스 제거 및 T세포 면역반응 등 다양한 면역반응이 유도된다.

165) 생명공학정책연구센터. (2021). 코로나19 변이 바이러스에 대한 항체치료제 개발 노력.

166) 질병관리청. (2021.11.24.). 코로나19 국내 발생 및 예방접종 현황(11.24.) https://www.kdca.go.kr/board/board.es?mid=a20501010000&bid=0015&act=view&list_no=717641

167) COVID-19 범유행에 대한 대한민국의학한림원의 권고안-2021, 대한민국의학한림원, 임태환 (2021.12.31.)

2.1 중화항체치료제

국내외 코로나19 중화항체치료제 개발 현황

중화항체치료제로 간주될 수 있는 회복기 혈장치료제(CCP)는 2절에서 자세히 기술하였다. FDA는 CCP 개발을 위한 가이드를 제시하였다[168]. 우리나라에서도 녹십자의 코로나19 혈장치료제인 지코비딕주가 치료목적 사용승인이 되었다.

2020년~2023년 기간 코로나19 중화항체치료제는 AstraZeneca, 리제네론, 일라이 일리 등이 시장을 주도하였다. 주요 코로나19 중화항체치료제 개발 현황을 요약하여 제시하였다(표 3-42).

[표 3-42] 코로나19 중화항체치료제 개발 요약

국가	기관	물질명(code명)	성분	개발단계
미국	리제네론	REGEN-COV2	casirivimab + imdevimab	EUA 승인(20201121)/ 철회(20220124)
영국	GSK	VIR-7831	sotrovimab	EUA 승인(20210526)/ 철회(202200405)
영국	AstraZeneca	Evusheld(AZD7442)	tixagevimab + cilgavimab	일부 국가에서 시판
미국/캐나다	Eli Lilly / Abcellera	LY-CoV555	bamlanivimab	EUA 승인(20211109)/ 철회(20210416)
미국/캐나다	Eli Lily / Abcellera / NAID	LY-COV1404 LY-3853113	bebtelovimab	EUA 승인(20220211)/ 철회(20221130)
한국	Celltrion	(CT-P59)	regdanvimab	상용화/공급중단
한국	ImmuneMed, Inc.	hzVSF-v13	burfiralimab	임상2상 완료
한국	유틸렉스	EU101	-	임상1/2상 진행 중

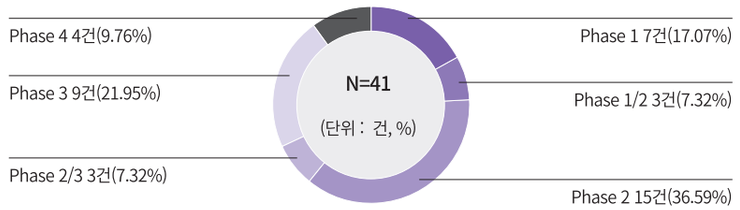
주) NAID : 미국 국립알레르기감염병연구소

코로나19 중화항체치료제에 대한 임상시험은 전 세계적으로 총 41건 수행되었다. 임상단계별로는 1상(Phase 1)이 7건(17.07%), 1/2상(Phase 1/2)이 3건(7.32%), 2상(Phase 2)이 15건(36.59%), 2/3상(Phase 2/3)이 3건(7.32%), 3상(Phase 3)이 9건(21.95%), 4상(Phase 4)이 4건(9.76%) 수행되어, 코로나19 중화항체치료제는 2상 임상시험이 가장 많이 이루어졌다(그림 3-57).

168) FDA. (2021). Clinical Memorandum: COVID-19 Convalescent Plasma. https://www.fda.gov/media/155159/download

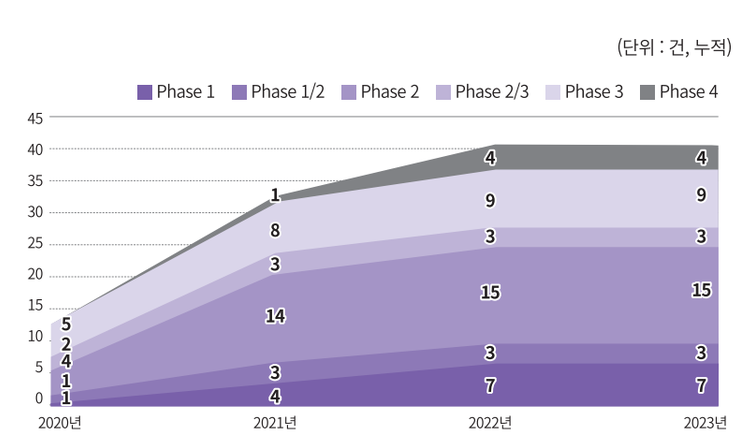
2.1 중화항체치료제

[그림 3-57] 임상단계별 국내외 코로나19 중화항체치료제 개발 현황



시기별로는 2020년 13건(31.71%), 2021년 20건(48.78%), 2022년 8건(19.51%)의 임상시험이 개시되어, 2021년에 가장 많은 코로나19 중화항체치료제 임상시험이 수행되었다. 2020년은 총 13건 중 3상으로 수행된 임상시험이 5건으로 가장 많았다. 이어 2상이 4건, 2/3상이 2건, 1상과 1/2상이 각 1건씩 진행되었다. 2021년에는 총 20건의 코로나19 중화항체치료제 개발 임상 중 최다 수행된 연구의 임상단계는 2상으로 10건의 임상이 진행되었다. 다음으로 1상과 3상이 각 3건씩 있었고, 1/2상이 2건, 2/3상과 4상이 각 1건씩 확인되었다. 2022년에는 총 8건 중 1상 및 4상이 각 3건씩, 2상과 3상이 각 1건씩 이루어졌다(그림 3-58).

[그림 3-58] 시기별 임상단계별 국내외 코로나19 중화항체치료제 개발 현황



2.1 중화항체치료제

2020년~2023년 기간 주요국 중 코로나19 중화항체치료제 임상시험이 가장 많이 수행된 국가는 미국으로, 총 17건의 임상시험이 이루어졌다. 임상단계별로는 2상 임상이 8건(47.06%)으로 가장 많았다. 1상 및 3상이 각 3건(17.65%)으로 뒤를 이었고, 1/2상과 2/3상, 4상이 각 1건씩(5.88%) 수행되었다. 미국 다음으로는 EU가 총 4건으로 중화항체치료제 임상이 많이 수행되었고, 각각 1상과 2상, 3상, 4상으로 1건씩 관찰되었다. 영국도 2상 및 2/3상, 4상이 각 1건씩(33.33%) 총 3건 확인되었다. 중국에서는 1상과 2상이 각 1건씩(50.00%) 수행되어 총 2건의 코로나19 중화항체치료제 임상개발이 진행되었다. 러시아에서도 2상으로 설계된 1건의 임상시험이 확인되었다(그림 3-59).

[그림 3-59] 주요국 임상단계별 코로나19 중화항체치료제 개발 현황

2.1 중화항체치료제

2.2 항바이러스제

특성 및 중요성

항바이러스제는 코로나19 바이러스의 세포 내 증식·복제 과정을 지연시키거나 증식·복제에 필요한 물질을 생성할 수 없도록 해 바이러스의 증식과 복제를 막는다. 항바이러스제는 특정 유전형 또는 아형에 해당하는 바이러스에만 작용하여, 인체에 질병을 유발하는 200개 이상 바이러스 중 소수만이 개발되었다. 대표적인 항바이러스제인 베클루리(remdesivir)는 뉴크레오시드 리보핵산(ribonucleic acid; RNa) 종합 효소 억제제로 바이러스 RNA 복제 중 사슬 형성의 종료를 지연시킨다. 팍스로비드(nirmatrelvir and ritonavir)는 단백질분해효소로 코로나19 바이러스의 복제에 필요한 단백질이 생성되는 것을 막아 바이러스의 복제를 저해한다.

새로운 바이러스에 대한 항바이러스제를 개발하려는 경우에는 바이러스의 복제 과정을 막는 작용기전의 물질 개발이 우선적인 목표가 된다. 그러나 일반적으로는 새로운 물질을 찾아내는 것이 어렵고 오랜 기간과 많은 투자가 수반되는 과정이 필요하다. 성공적으로 개발된 항바이러스제가 많이 존재하지 않는 이유는, 수많은 노력에도 불구하고 효력이 강력하고 안전한 물질의 도출이 어렵기 때문이다. 많은 경우에 바이러스의 파급을 억제하는 항바이러스가 아닌, 바이러스로 손상된 장기를 치료

2.2 항바이러스제

하거나 면역을 활성화시키는 간접적인 치료제의 개발이 먼저 이루어진다. 이러한 경우는 체내 바이러스가 증가하는 것을 근본적으로 막아주지는 못하므로 항바이러스제의 개발이 필요하며, 이를 위해 바이러스의 복제 과정을 표적으로 하는 효과적인 물질을 찾아내고, 체내 증식 바이러스의 농도가 낮아지는 목표를 분명히 해야 한다.

국내외 코로나19 항바이러스제 개발 현황

2020년~2023년 기간 코로나19 항바이러스제 개발은 Pfizer, 길리어드 등이 시장을 선도하였다. 주요 코로나19 항바이러스제를 요약하여 제시하였다(표 3-43).

[표 3-43] 주요 코로나19 항바이러스제 개발 요약

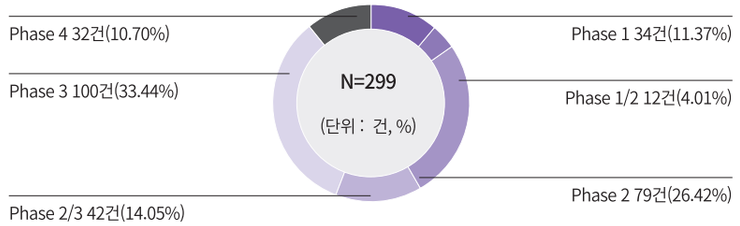
국가	기관	물질명(code명)	성분	개발단계
미국	Pfizer	Paxlovid(PF-07321332)	ritonavir	상용화
미국	길리어드	GS-5734	remdesivir	상용화
미국/캐나다	EMD serono	Rebif interferon beta 1-a	-	임상3상 중단
미국	Covis Pharma	알베스코	ciclesonide	상용화
한국	종근당	CKD-314	Nafamostat	임상3상 중단
	부광약품	levovir	clevudine	임상2상 중단
	크리스탈 지노믹스	CG-CAM20	Camostat	임상2상 중단
	대웅제약	DW1248	Camostat	임상3상 중단

주) NAID : 미국 국립알레르기감염병연구소

코로나19 항바이러스제에 대한 임상개발은 전 세계적으로 총 299건 진행되었다. 임상단계별로는 1상(Phase 1)이 34건(11.37%), 1/2상(Phase 1/2)이 12건(4.01%), 2상(Phase 2)이 79건(26.42%), 2/3상(Phase 2/3)이 42건(14.05%), 3상(Phase 3)이 100건(33.44%), 4상(Phase 4)이 32건(10.70%) 수행되었다(그림 3-60).

2.2 항바이러스제

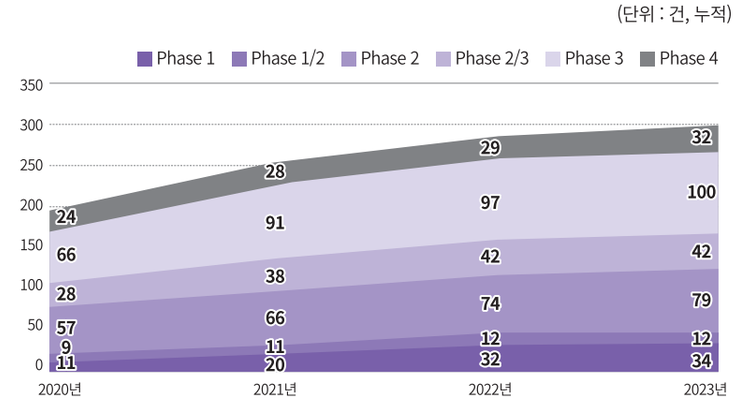
[그림 3-60] 임상단계별 국내외 코로나19 항바이러스제 개발 현황



시기별로는 2020년 195건(65.22%), 2021년 59건(19.73%), 2022년 32건(10.70%), 2023년에 13건(4.35%)의 임상개발이 수행되어, 가장 많은 코로나19 항바이러스제 임상시험이 수행된 해는 2020년이었다.

2020년은 총 195건 중 3상으로 수행된 임상시험이 66건으로 가장 많았다. 이어 2상 57건, 2/3상 28건, 4상 24건, 1상 11건, 1/2상 9건순이었다. 2021년에는 총 59건 중 3상 임상시험이 25건으로 가장 많았다. 2/3상은 10건, 1상과 2상이 각 9건, 4상이 4건, 1/2상이 2건 순이었다. 2022년에는 총 32건 중 가장 많이 수행된 임상시험은 1상(12건)이었다. 이어 2상 8건, 3상 6건, 2/3상 4건, 1/2상과 4상이 각 1건씩 진행되었다. 2023년에는 총 13건의 임상시험 중 5건이 2상으로 가장 많았고, 3상과 4상이 각 3건, 1상이 2건 이루어졌다(그림 3-61).

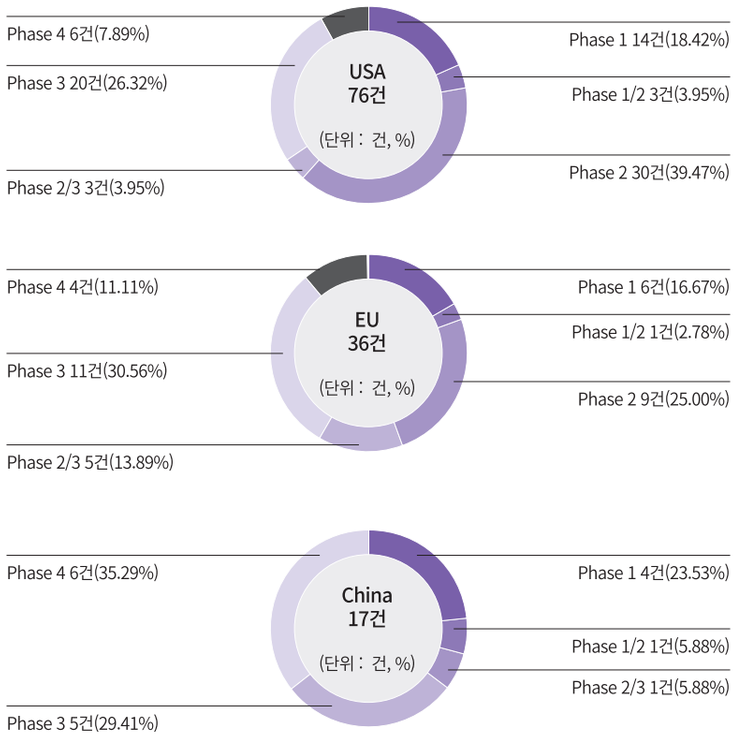
[그림 3-61] 시기별 임상단계별 국내외 코로나19 항바이러스제 개발 현황



2.2 항바이러스제

2020년~2023년 주요국 중 항바이러스제 임상시험이 가장 많이 진행된 국가는 76건인 미국이었다. 그중 2상 임상이 30건(39.47%)으로 가장 많이 수행되었고, 3상이 20건(26.32%), 1상이 14건(18.42%), 4상이 6건(7.89%), 1/2상과 2/3상이 각 3건으로 확인되었다. 미국에 이어 EU에서는 총 36건의 항바이러스제 임상시험이 진행되었고, 그중 3상이 11건(30.56%)으로 가장 많았고, 이어 2상이 9건(25.00%), 1상이 6건(16.67%), 2/3상이 5건(13.89%), 4상이 4건(11.11%), 1/2상이 1건(2.78%) 순이었다. 중국은 총 17건의 항바이러스제 임상시험 중 4상 임상이 6건(35.29%)으로 가장 많았다. 다음으로 3상 5건(29.41%), 1상 4건(23.53%), 1/2상과 2/3상 임상이 각 1건씩 수행되었다. 영국에서는 총 4건의 항바이러스 치료제 개발이 진행되었고, 임상단계별로 1상, 1/2상, 2상 3상 임상시험이 각 1건씩 이루어졌다. 싱가포르에서도 항바이러스제 3상 임상시험이 1건 이루어졌다. 국내에서는 총 8건의 코로나19 항바이러스제 임상시험이 수행되었고, 임상단계별로는 3상과 2상으로 각 4건이 진행되었다.

[그림 3-62] 주요국 임상단계별 코로나19 항바이러스제 개발 현황



2.3 면역조절제

면역조절제는 과잉면역 및 과다염증상태(hyperinflammatory state)를 조절하여 코로나19 질환의 중증도를 감소시킨다. 즉 사이토카인 폭풍 등의 과도한 면역을 억제하거나, 반대로 자가면역을 증진시켜 감염병 진행을 막고 회복을 돕는 등 체내에서 적절한 면역 작용이 이루어질 수 있도록 조절한다[169]. 류마티스 관절염 치료에 사용됐던 키너렛(Kineret, anakinra)과 올루미넌트(Olumiant, baricitinib)가 코로나19 치료제로, 특히 고위험군에 사용되었다.

코로나19라는 전대미문의 공중보건위기에 맞서 인류는 신속하고 전방위적으로 대응했다. 전 세계에서 332개의 후보치료물질과 276개의 후보백신을 대상(2023.8.19. 기준)으로 7천여 건의 임상시험이 동시다발적으로 진행됐거나 진행 중이다[170].

169) KISTEP. (2022). 감염병 위기대응 4대 영역별 핵심기술 및 정부R&D 지원방안.

170) https://covid19.trialstracker.net, (2022312.9. 접속)

2.3 면역조절제

국내외 개발 현황

주요 코로나19 항바이러스제를 요약하여 아래에 제시하였다(표 3-44).

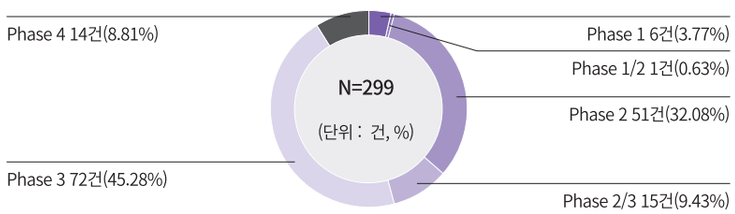
[표 3-44] 주요 코로나19 면역조절제 개발 요약

국가	기관	물질명(code명)	개발단계
미국	Eli Lily	LY3009104	FDA 정식 승인 (특정 환자 대상)
일본	다케다	CoVIg-19	임상3상 중단
한국	제넥신	GX-I7	임상2상 진행 중
한국	엔지켐생명과학	EC-18	임상2상중단

주) NAID : 미국 국립알레르기감염병연구소

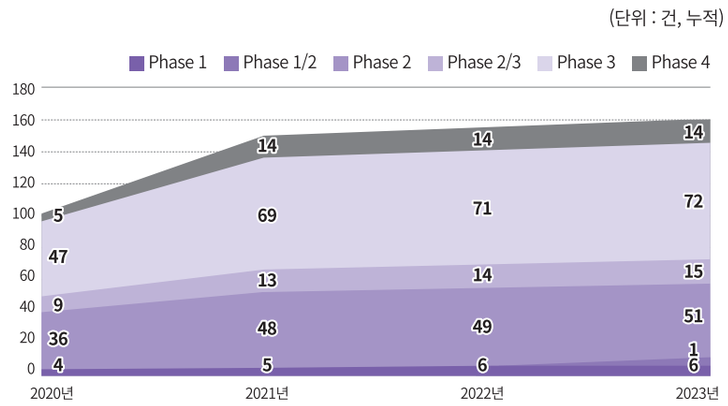
2020년부터 2023년까지 코로나19 면역조절 치료제를 개발 대상으로 개시된 임상 연구는 전 세계적으로 총 159건으로 나타났다. 임상단계별로는 1상(Phase 1)이 6건(3.77%), 1/2상(Phase 1/2)이 1건(0.63%), 2상(Phase 2)이 51건(32.08%), 2/3상(Phase 2/3)이 15건(9.43%), 3상(Phase 3)이 72건(45.28%), 4상(Phase 4)이 14건(8.81%)으로, 3상 임상이 가장 많이 진행되었다(그림 3-63).

[그림 3-63] 임상단계별 국내외 코로나19 면역조절제 개발 현황



시기별로는 2020년 101건(63.52%), 2021년 48건(30.19%), 2022년 5건(3.14%), 2023년에 5건(3.14%)의 임상개발이 수행되어, 가장 많은 코로나19 면역조절제 임상시험이 수행된 해는 2020년이었다. 2020년에는 총 101건의 임상시험 중 3상으로 수행된 임상시험이 47건으로 가장 많았다. 이어 2상 36건, 2/3상이 9건, 4상이 5건, 1상이 4건 순이다. 2021년에는 총 48건의 임상시험 중 3상 임상이 22건, 2상이 12건, 4상은 9건, 2/3상 4건, 1상 1건으로, 3상 임상이 가장 많이 진행되었다. 2022년에는 총 5건의 임상시험 중 3상이 2건 수행되었고, 1상, 2상, 2/3상은 각 1건씩 이루어졌다. 2023년에도 총 5건의 임상시험 중 2상 2건, 1/2상과 2/3상, 3상 모두 1건씩 진행되었다(그림 3-64).

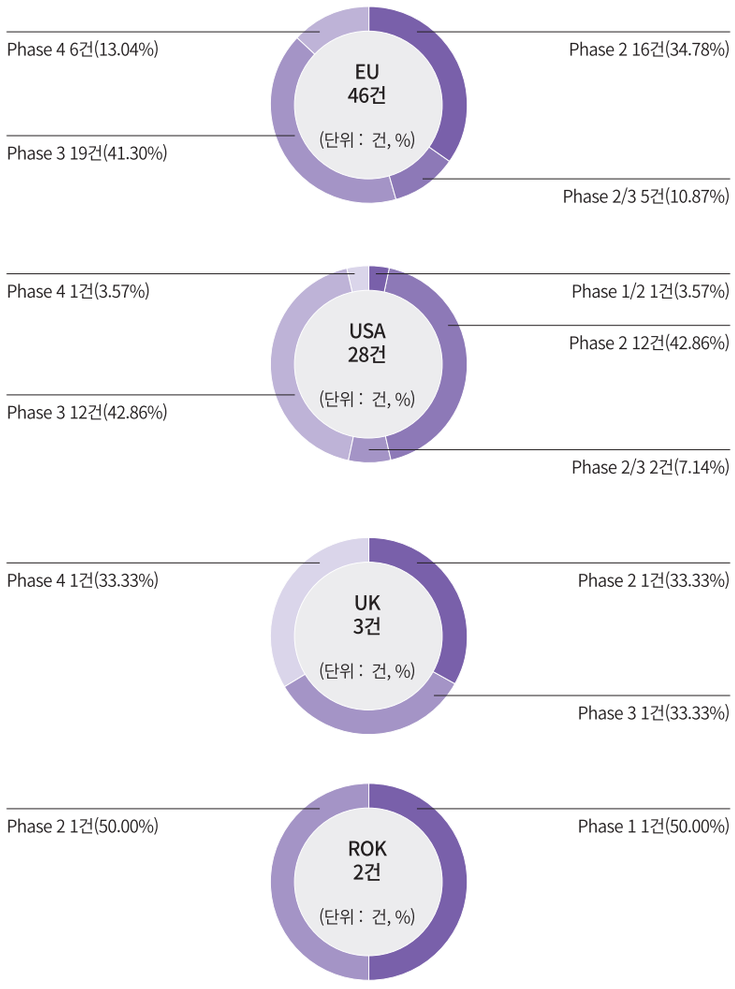
[그림 3-64] 시기별 임상단계별 국내외 코로나19 면역조절제 개발 현황



2020년~2023년 기간 주요국 중 코로나19 면역조절제 임상시험이 가장 많이 진행된 국가는 EU로 총 46건이 진행되었다. 그중 3상 임상이 19건(41.30%)으로 가장 많이 수행되었다. 이어 2상이 16건(34.78%), 4상이 6건(13.04%), 2/3상이 5건(10.87%) 있었다. EU에 이어 미국에서는 총 28건의 면역조절제 임상시험이 진행되었고, 그중 2상과 3상이 각 12건(42.86%)로 대부분(85.72%)을 차지했다. 이어 2/3상이 2건(7.14%), 1/2상과 4상이 각 1건(3.57%)순이었다. 영국에서는 총 3건의 면역조절제 임상시험이 2상, 3상, 4상으로 각 1건씩 진행되었다. 국내에서는 총 2건의 코로나19 면역조절제 임상시험이 1상과 2상으로 각 1건씩 이루어졌다(그림 3-65).

2.3 면역조절제

[그림 3-65] 주요국 임상단계별 코로나19 면역조절제 개발 현황



코로나 치료제 개발 노력의 성과는 대단했다. 예전 같으면 10년 이상이 걸렸을 백신과 치료제 개발 기간이 2년 미만으로 단축됐다. 그 결과 2023년 11월 9일 기준으로 4개의 치료제, 즉 Veklury(remdesivir), 팍스로비드(nirmatrelvir and ritonavir), Olumiant(baricitinib)와 Actemra(tocilizumab)가 US FDA의 최종 허가를 받았다[171]. 이외에도 1개의 항바이러스제제(Lagevrio), 6개의 단일클론항체(Bebtelovimab, Evusheld, REGEN-COV, Xevudy, Bamlanivimab and Etesevimab), 1개의 면역조절제(Kineret)를 포함, FDA에서 긴급사용승인을 받은 제품도 8개나 된다[172].

2023년 11월 9일을 기준으로 미국 식품의약품안전청(US Food and Drug Administration, FDA), 유럽 의약품기구(European Medicines Agency, EMA) 및 한국의 식품의약품안전처(이하 '식약처')에서 모두 허가 또는 긴급사용승인(조건부시판허가)[173]를 받은 의약품은 베클루리(Veklury, remdesivir)와 팍스로비드(팍스로비드, nirmatrelvir와 ritonavir), 이부실드(Evusheld, tixagevimab co-packaged with cilgavimab), 악템라(Actemra, tocilizumab) 넷 뿐이다. 규제기관별 코로나19 치료제 허가 및 긴급사용승인(조건부시판허가) 현황은 표 3-45에 정리했다.

[표 3-45] 규제기관별 코로나19 치료제 허가 및 긴급사용승인(조건부시판허가) 현황 (2023.11.9.기준)

	FDA	EMA	MFDS
Antiviral drugs(항바이러스제)			
Veklury(remdesivir)	허가 2020.10.22	허가 2022.08.08	허가 2020.07.24
팍스로비드(nirmatrelvir and ritonavir)	허가 2023.05.25	조건부시판허가 2022.01.28	허가 2023.07.14
Lagevrio(molnupiravir)	긴급사용승인 2021.12.23	x	긴급사용승인 2022.03.23
SARS-COV-2-targeting Monoclonal Antibodies(항체치료제)			
Bebtelovimab	긴급사용승인 2022.02.11	x	x
Evusheld(tixagevimab co-packaged with cilgavimab)	긴급사용승인 2021.12.08	허가 2022.03.25	긴급사용승인 2022.06.30
REGEN-COV, Ronapreve(casirivimab and imdevimab)	긴급사용승인 2020.11.21	허가 2021.11.12	x
Xevudy(sotrovimab)	긴급사용승인 2021.05.26	허가 2021.12.17	x
Regkirona(Regdanvimab)	x	허가 2021.11.12	허가 2021.02.05
Bamlanivimab and Etesevimab	긴급사용승인 2021.02.09	x	x

171) https://www.fda.gov/drugs/emergency-preparedness-drugs/coronavirus-covid-19-drugs (2023.11.9. 접속)

172) https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy framework/emergency-use-authorization#coviddrugs, (2023.11.9.접속)

173) FDA 의 긴급사용승인(Emergency Use Authorization)은 일반적인 허가 절차를 거치지 않고 긴급상황에서 적절한 대체제가 없을 때 의학적 제품(의약품, 백신, 진단키트 등)을 사용할 수 있도록 승인하는 제도이다

2.3 면역조절제

	FDA	EMA	MFDS
Gohibic(vilobelimab)	긴급사용승인 2023.04.12	x	x
Immune Modulators(면역조절제)			
Kineret(anakinra)	긴급사용승인 2022.11.08	허가 2021.12.17	x
Olumiant(baricitinib)	허가 2022.05.10	x	x
Actemra(tocilizumab)	허가 2022.12.21	허가 2021.12.07	긴급사용승인 2022.03.15

주) U.S. Food & Drug Administration, FDA; European Medicines Agency, EMA; Ministry of Food and Drug Safety, MFDS

자료 :

1. FDA. https : //www.fda.gov/drugs/emergency-preparedness-drugs/coronavirus covid-19-drugs.(2023.11.9. 접속).
2. European Medicines Agency. https : //www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-treatments.(2023.11.9. 접속).
3. 식품의약품안전처. https : //www.mfds.go.kr/vaccine_covid19.jsp
4. 식품의약품안전처.https : //www.mfds.go.kr/brd/m_1055/list.do?page=1&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=.(2023.11.9. 접속)

2023년 11월 9일 기준, FDA와 EMA 중 적어도 한 곳에서 허가 또는 긴급(조건부) 사용승인을 받은 코로나19 치료제는 총 13개였다(표3-42). 이 중 FDA와 EMA 양쪽에서 허가 또는 긴급사용승인(조건부시판허가)을 받은 의약품은 베클루리, 팍스로비드, 이부실드, 로나프레브, 제부디, 키너렛, 악템라 총 7개이며, 이 7개의 허가 또는 긴급사용승인(조건부시판허가)의 근거가 된 임상시험의 분석 내용은 표 3-46과 같다. 그러나 긴급사용승인 허가를 받았더라도 상황 변화에 따라 허가의 유지 여부는 달라졌다. 대표적인 예로, 항체치료제 SARS-COV-2를 타겟으로 하는 단일클론항체들의 경우, 2022년까지는 Bebtelovimab, Evusheld, REGEN-COV 등이 FDA에서 긴급사용승인을 받아 사용되었다. SARS-CoV-2 표적 단일클론항체(mAbs)는 실험실에서 생산된 항체로 SARS-CoV-2에 대한 면역체계의 공격을 도울 수 있으며, 사람의 세포로의 진입을 차단하여 다른 감염성 유기체와 마찬가지로 바이러스를 중화하는데, SARS-CoV-2 바이러스가 시간이 지나면서 돌연변이를 일으켜 순환하는 바이러스 변종 집단에 유전적 변이를 일으키고, 일부 변종은 코로나19를 치료하도록 승인된 항체치료제에 내성을 유발할 수 있게 되었다. FDA는 항체치료제에 민감하지 않은 변이들이 퍼지는 빈도가 높은 점에 대해 주목하고, 이 제품들에 대해서는 FDA가 추가 공지할 때까지 미국 지역에서 승인되지 않으며 긴급사용승인 하에 코로나19의 예방 또는 치료제로서 투여되지 않을 수 있음을 2023년 11월 현재 FDA 홈페이지에서 확인 가능한 최신의 안내를 통해 공지하고 있다[174].

174) FDA. https://www.fda.gov/drugs/emergency-preparedness-drugs/coronavirus-covid-19-drugs

[표 3-46] FDA와 EMA에서 모두 허가 또는 긴급사용승인(조건부시판허가)한 코로나19 치료제

상품명 (성분명)	개발사	기전	개발 유형	FDA/EMA 적응증	임상시험 개시시점	임상시험 단계	대상환자군	임상시험 디자인	일차평가변수	시험군의 연구대상자 수
Veklury (remdesivir)	길리어드	항바이러스제	신약 재창출	입원한 환자	2020.02.21	3상	입원한 코로나19 환자	이중눈가림, 무작위배정, 위약대조	회복까지 걸린 시간	541
				입원하지 않았지만 입원 또는 사망을 포함한 중증 코로나19로 진행할 위험이 높은 경증 또는 중등증의 성인 또는 생후 28일 이상 소아 코로나19 환자	2020.09.18	3상	입원하지 않은 고위험군 코로나19 환자	이중눈가림, 무작위배정, 위약대조	Day 28일까지 코로나19로 인해 입원하거나 모든 원인으로 인해 사망한 환자의 비율	279
팍스로비드 (nirmatrelvir and ritonavir)	화이자	항바이러스제	혁신 신약	입원 또는 사망을 포함한 중증 코로나19로 진행할 위험이 높은 경증 또는 중등증의 성인 또는 12세 이상 소아 코로나19 환자	2021.07.16	2/3상	입원하지 않은 고위험군 코로나19 환자	이중눈가림, 무작위배정, 위약대조	Day28까지 코로나19로 인해 입원 또는 모든 요인으로 인해 사망한 환자의 비율	1120
Evusheld (tixagevimab and cilgavimab)	아스트라제네카	항체 치료제	혁신 신약	SARS-CoV-2에 감염되지 않은 12세 이상 환자 중 의학적 상태나 면역 억제제 등으로 인해 코로나19 백신에 충분한 면역 반응을 보장할 수 없거나 코로나19 백신 복용이 권장되지 않는 경우	2020.11.21	3상	코로나19 미감염자	이중눈가림, 무작위배정, 위약대조	SARS-CoV-2 감염률	3460
REGEN-COV, Ronapreve (casirivimab / imdevimab)	Regeneron Pharmaceuticals	항체 치료제	혁신 신약	보조적 산소 요법이 필요하지 않고 중증 코로나19로 진행할 위험이 높은 성인 또는 12세 이상 소아 코로나19 환자	2020.06.16	1/2/3상	입원하지 않은 고위험군 코로나19 환자	적응형, 심리스, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조	Day 29일까지 코로나19로 인해 입원하거나 모든 원인으로 인해 사망한 환자의 비율	3067
				SARS-CoV-2에 감염되지 않은 성인 또는 12세 이상 소아 코로나19 환자	2020.07.13	3상	코로나19 접촉 환자	이중눈가림, 무작위배정, 위약대조	Day 29일 이후 코로나19 증상이 발현된 환자의 비율	753
Xevudy (sotrovimab)	GlaxoSmithKline	항체 치료제	혁신 신약	보조적 산소 요법이 필요하지 않고 중증 코로나19로 진행할 위험이 높은 성인 또는 12세 이상 소아 코로나19 환자	2020.08.27	2/3상	입원하지 않은 고위험군 코로나19 환자	이중눈가림, 무작위배정, 위약대조	Day 29일까지 코로나19로 인해 입원하거나 사망한 환자의 비율	430
Kineret (anakinra)	Swedish Orphan Biovitrum(Sobi)	면역 조절제	신약 재창출	중증의 호흡기 부전을 일으킬 위험이 높은, 보조산소요법(저유량 또는 고유량)이 필요한 폐렴을 동반한 입원한 코로나19 환자	2020.12.23	3상	입원한 코로나19 폐렴 환자	이중눈가림, 무작위배정, 위약대조	Day28에 임상적으로 악화된 환자의 비율	405
Actemra (tocilizumab)	로슈	면역 조절제	신약 재창출	전신 코르티코스테로이드제를 투여받고 보조산소치료 또는 비침습적/침습적 기계환기, 체외막산소요법(ECMO) 치료가 필요한 입원한 성인 코로나19 환자	2020.05.14	3상	기계 환기 치료를 받지 않는 입원한 코로나19 폐렴 환자	무작위배정, 임베디드, 다인자 적응형 플랫폼	Day28까지 기계환기를 받거나 사망한 환자의 비율	249
					2020.03.19	2/3상	저산소증과 전신적 염증을 보이는 코로나19 폐렴 환자	이중눈가림, 무작위배정, 위약대조	Day28까지 사망한 환자의 비율	2022

3. 주요 해외 코로나19 치료제 사례 분석

3.1 베클루리 (렘데시비르)

베클루리(렘데시비르)는 원래 에볼라 바이러스 치료를 위해 개발되었지만 임상 실패 후 코로나19 치료제로 재지향되어 신약 재창출되었다. 이 약은 FDA에서 2020년 5월에 코로나19 입원 환자의 치료제로 긴급사용승인을 받았으며, 10월에는 완전 허가(full approval)를 받아 첫 번째 코로나19 치료제가 되었다[175]. 이후 2022년 1월에는 적응증이 확대되어 입원하지 않았지만 중증으로 진행될 위험이 높은 경증에서 중등증의 성인 또는 소아 환자에서도 사용이 허가되었다[176]. 이 허가는 두 개의 임상시험 결과를 근거로 이루어졌다.

첫 번째 임상시험인'Adaptive Covid-19 Treatment Trial(ACTT-1)'[177]은 입원 환자 대상의 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 3상 임상시험으로, 미국, 영국, 한국을 포함한 전 세계 10개국의 60개 기관에서 진행되었다. 일차평가변수는 회복까지 걸린 시간(time to recovery)이었다. 연구대상자수는 연구대상자의 중증도에 따라 예상되는 임상적 결과가 다른 5가지 시나리오를 바탕으로 통계적으로 산출하여 군당 394명을 모집할 계획이었다. 하지만 코로나19 팬데믹 상황에서 환자 수가 빠르게 변화할 수 있기 때문에 일정 수의 환자가 추가되거나 제외될 수 있도록 적응형 임상시험(adaptive clinical trial)으로 설계되어 최종적으로는 remdesivir 군에 541명, 위약군에 521명, 총 1,062명의 환자가 등록되었다. 분석 결과, remdesivir 군에서 일차평가변수인 회복까지 걸린 시간이 10일로 나타났으며, 위약군은 15일이었다. 이로써 remdesivir가 위약 대비 회복까지 걸린 시간을 5일 줄여주는 효과가 있음을 입증했다(rate ratio for recovery, 1.29; 95% Confidence Interval[CI], 1.12 to 1.49; P<0.001, by a long-rank test).

두 번째 임상시험은'입원하지는 않았지만 중증 코로나19 로 진행할 위험이 높은 경증 또는 중등증 환자'대상의 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 3 상 임상시험으로, 미국, 스페인, 덴마크, 영국의 64개 기관에서 진행되었다[178]. 이 임상시험에서는 코로나19 감염 후 증상 발현 7일 이내인 경증 또는 중등증 환자 중 60세 이상, 비만, 또는 특정 동반 질환이 있는 고위험군 환자가 연구대상자로 모집되었다. 일차평가변수는 코로나19로 인해 입원하거나 모든 원인으로 인해 사망한 환자의 비율을 평가하는 복합 평가변수(composite endpoint)였다. 이 연구는 당초 통계적 산출을 바탕으로 총 1,264명을 등록할 계획이었으나, 연구 개시 이후 코로나19 감염자의 수가 급격히 줄어들고 긴급사용승인을 받은 치료제들이 나오면서 환자를 위약군에 배정하는 것이 윤리적으로 문제가 될 수 있어 총 562 명(remdesivir 군 279명, 위약군 283명)이 등록된 시점에 환자 모집을 조기에 중단했다. 최종 분석 결과, 28일 시점까지 remdesivir 군의 0.7%, 위약군에서 5.3%의 환자가 코로나19로 인해 입원하거나 모든 원인으로 인해 사망해, remdesivir 가 위약 대비 입원 또는 사망의 위험을 87% 줄여주는 효과가 있다고 보고되었다(hazard ratio 0.13; 95% CI, 0.03 to 0.59; P=0.008).

EMA도 2020년 7월에 조건부로 베클루리의 시판을 허가하였고, 2022년 8월에는 완전 허가를 했다[179]. EMA 중증의 호흡기 부전을 일으킬 위험이 높은, 보조산소요법(저유량 또는 고유량)이 필요한 폐렴을 동반한 입원한 성인이나 소아 환자, 또는 보조산소요법이 필요하지 않지만, 중증 코로나19 로 진행될 위험이 높은 성인이나 소아 환자에게 베클루리의 사용을 승인했다.

3.2 팍스로비드 (니르마트렐비르와 리토나비르)

팍스로비드®정은 화이자가 개발한 니르마트렐비르(nimatrelvir)와 리토나비르(ritonavir)를 병합한 요법이다[180]. 니르마트렐비르는 SARS-CoV-2 단백질을 억제하여 바이러스의 복제를 막는 항바이러스제이고, 리토나비르는 니르마트렐비르의 분해를 늦추어 혈장 농도를 증가시키는 작용제이다. 니르마트렐비르는 2정과 리토나비르는 1정을 경구로 복용한다.

팍스로비드는 중증 코로나19로 진행될 위험이 높은 경증 또는 중등증 환자의 치료제로 FDA에서 2021년 12 월에 긴급사용승인을 받았다[181]. 이 긴급사용승인은 전 세계 343개 기관에서 진행된 무작위 배정, 이중눈가림, 2/3 상 임상시험의 결과에 기반한다. 이 연구는 코로나19 백신을 미접종한, 입원하지 않은 코로나19 환자 중 하나 이상의 기저질환으로 인해 중증의 코로나19로 진행될 위험이 높은 환자를 대상

175) Rubin, D., et al. (2020). FDA Approval of Remdesivir — A Step in the Right Direction. N Engl J Med, 383(27), 2598-2600.

176) FDA News Release FDA Takes Actions to Expand Use of Treatment for Outpatients with Mild-to-Moderate COVID-19. (2022.6.21.).https://www.fda.gov/news-events/press announcements/fda-takes-actions-expand-use-treatment-outpatients-mild-moderate-covid-19. (2023.3.3. 접속).

177) Beigel, J. H., et al. (2020). Remdesivir for the treatment of Covid-19 — final report. N Engl J Med, 383(19), 1813-1836. (이하 ACTT-1 관련 내용 모두 같은 출처에서 인용함)

178) Gottlieb, R. L., et al. (2022). Early remdesivir to preven progression to severe Covid-19 in Outpatients, N Engl J Med, 386(4), 305-315.

179) COVID-19 treatments: authorized. EMA. https://www.ema.europa.eu/en/human regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/treatments-covid 19/covid-19-treatments-authorised. (2023.3.3.)

180) 팍스로비드 제품정보. https://www.pfizer.co.kr/products-list/paxlovid-tablets-nirmatrelvirritonavir

181) FDA News Release Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes First Oral Antiviral for Treatment of COVID-19. (2021.12.22.).ttps://www.fda.gov/news-events/press announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-oral-antiviral-treatment-covid-19. (2023.3.3. 접속).

3.2 팍스로비드 (니르마트렐비르와 리토나비르)

으로 하여, 위약 대비 팍스로비드의 효과를 치료 28일 이내의 입원 또는 사망 비율로 분석했다[182]. 분석 결과, 팍스로비드 군에서의 입원 또는 사망 발생율은 0.72%이며, 위약군은 6.53%로, 팍스로비드 군이 위약군에 비해 5.81% 포인트 낮았다(95% CI, −7.78 to −3.84; P<0.001; relative risk reduction, 88.9%). 팍스로비드 군에서는 사망한 환자가 없었으며, 위약군에서는 12 명이 사망했다.

EMA도 2022년 1월에는 보조산소요법이 필요하지 않고 중증 코로나19로 진행될 위험이 높은 성인 대상으로 팍스로비드의 조건부 시판을 허가했다[183]. WHO는 중증이 아닌(non-severe) 코로나19 치료제로 베클루리에 약한 또는 조건부 권고(weak or conditional recommendations in favor)를 내렸지만, 팍스로비드에 대해서는 강력한 권고(strong recommendations in favor)를 했다[184].

3.3 이부실드 (tixagevimab과 cilgavimab)

이부실드는 tixagevimab 과 cilgavimab 두 가지 단일클론항체를 함께 포장한(copackaged) 형태의 의약품으로, 코로나19 치료제 중 유일하게 예방적 치료제로 사용되며, FDA의 긴급사용승인과 EMA의 완전 허가를 받았다[185] [186]. 이부실드의 주요 임상시험(pivotal trial)은 PROVENT로 알려져 있으며, 1회 투여한 후183일 동안 코로나19 감염 여부를 관찰하는 다국적, 무작위, 이중 눈가림 임상시험으로 설계되었다[187].

코로나19에 감염된 적이 없는 5,197명의 환자가 이부실드 군과 위약군에 2 : 1로 무작위 배정되었고, 분석 시점까지 이부실드 군에서 3,441명 중 8명(0.2%), 위약군에서 1731명 중 17명(1.0%) 코로나19 감염이 발생했다(추적 관찰 중앙값 83일). 즉, 이부실드는 코로나19 감염 위험을 위약 대비 76.7% 유의하게 감소시켰다(relative risk reduction, 76.7%; 95% CI, 46.0 to 90.0; P<0.001). 이 임상시험에서 발생한 이상반응은 대부분 경증 또는 중등증이었으며, 위약군에서는 중증 또는 위중증 코로나19 감염이 5건 발생하였고, 코로나19로 인한 사망이 2건 발생했으나 이부실드 군에서는 어떤 사례도 발생하지 않았다.

182) Hammond, J., et al. (2022). Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. N Engl J Med, 386(15), 1397-408.

183) European Medicines Agency. op. cit

184) WHO. (2023). Therapeutics and COVID-19 Living Guideline.

185) Cronavirus (COVID-19) | Drugs.. FDA. https://www.fda.gov/drugs/emergency preparedness-drugs/coronavirus-covid-19-drugs. (2023.3.3. 접속).

186) European Medicines Agency. op. cit.

187) Levin, M. J., et al. (2022). Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab–Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. N Engl J Med, 386, 2188-200. (이하 PROVENT 연구 관련 내용 모두 같은 출처에서 인용함)

3.4 키너렛 (anakinra)

키너렛(anakinra)은 류마티스 관절염과 같은 염증 질환의 치료를 위해 사용되는 면역억제제로, 인터루킨-1(IL-1)의 수용체를 저해하는 물질이다[188]. 키너렛은 중증의 호흡기 부전으로 발전할 위험이 큰 코로나19 폐렴 환자에서 진행된 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험인 SAVE-MORE 임상시험 결과를 기반으로, FDA에서 긴급사용승인을 받았으며, EMA에서는 완전허가를 받았다[189] [190]. SAVE-MORE 임상시험은 중증의 호흡기 부전이나 사망으로 진행될 위험에 대한 바이오마커로 알려진 가용성 플라스미노겐 활성화 수용체(Soluble Urokinase Plasminogen Activation Receptor, suPAR)의 수치가 상승한 코로나19 폐렴 환자 606명을 대상으로 진행되었다[191]. 이 중 동의를 철회한 12명을 제외한 594명의 환자 중 405명이 anakinra 군에, 189명이 위약군에 배정되었다. 치료 시작 후 28일째 11점 세계보건기구 임상적 진행 척도(11-point World Health Organization Clinical Progression Scale, WHO-CPS)의 점수 분포를 일차평가변수로 환자의 임상적 상태를 평가하였고, 더 악화된 임상적 상태를 나타낸 환자의 오즈비(odds ratio)가 0.36으로 나타났다. 이 결과는 키너렛이 위약 대비 코로나19 치료에 효과가 있음을 입증했다(95% CI 0.26–0.50, p <0.0001). 치료 시작 후 28일 동안 사망률과 입원 일수도 위약군 대비 키너렛 군에서 유의하게 감소했다.

3.5 악템라 (tocilizumab)

악템라(tocilizumab)는 IL-6 수용체 저해제로, 키너렛과 마찬가지로 류마티스 관절염 등의 염증성 질환 치료제로 사용되던 면역억제제다[192]. 악템라는 중증의 코로나19 폐렴 환자를 대상으로 진행된 무작위 배정, 공개(open-label), 플랫폼 임상시험인 RECOVERY 연구와 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험인 EMPACTA 연구의 결과를 근거로 FDA에서 완전 허가를 받았다[193]. 악템라는 EMA에서도 완전 허가를 받았다[194].

188) FDA. ACTEMRA® (tocilizumab) PRESCRIBING INFORMATION. Revised: 02/2022.

189) FDA. op. cit.

190) EMA. op. cit.

191) Kyriazopoulou, E., et al. (2021). Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. Nat Med, 27, 1752–1760. (이하 SAVE-MORE 연구 관련 내용 모두 같은 출처에서 인용함)

192) FDA. ACTEMRA® (tocilizumab) PRESCRIBING INFORMATION. Revised: 02/2022.

193) FDA News Release Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Drug for Treatment of COVID-19. (2021.6.14.). https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus covid-19-update-fda-authorizes-drug-treatment-covid-19. (2023.3.3. 접속)

194) European Medicines Agency. op. cit.

3.5 악템라 (tocilizumab)

RECOVERY 연구[195] 는 영국에서 진행된 플랫폼 임상시험으로, 21,550명의 환자를 대상으로 몇 가지 가능한 치료법을 평가하였다. 이 중에서도 tocilizumab의 효과와 안전성은 저산소증과 전신적 염증을 보이는 코로나19 폐렴 환자 4,116 명을 tocilizumab + 표준요법군(2,022명)과 표준요법 단독군(2,094 명)에 1 : 1로 무작위 배정하여 비교한 파트에서 평가되었다. 무작위 배정 시점에 전체 환자 중 82%(3,385명)가 전신 코르티코스테로이드 치료를 받고 있었다. 일차평가변수는 치료 시작 후 28일간 사망한 환자의 비율이었는데, tocilizumab + 표준요법군에서 30.7%, 표준요법 단독군에서 34.9%가 사망해 유의한 차이를 보였다(rate ratio 0.85; 95% CI 0.76–0.94; p=0·0028). 또한 이차평가변수의 하나인, 28일 이내에 퇴원한 환자의 분율 또한 tocilizumab + 표준요법군에서 57%로 표준요법 단독군에서 보고된 50%보다 22% 높게 나타났으며 통계학적으로 유의한 차이가 있었다(rate ratio 1.22; 1.12–1.33; p<0.0001). 즉, 표준요법과 tocilizumab의 병용치료는 표준요법 단독치료에 비해 코로나19 중증 폐렴 환자의 생존과 임상적 상태를 개선시키는 효과가 있었으며, 이 효과는 모든 하위군에서 일관되게 나타나며, 전신 코르티코스테로이드를 받는 환자에서도 동일하게 나타났다.

EMPACTA 연구[196]는 기계 환기 치료를 받지 않는 입원한 코로나19 폐렴 환자 389명을 대상으로 진행되었으며, 이 중 tocilizumab + 표준요법군(249명) 또는 위약 + 표준요법군(128명)에 무작위로 배정되었다. 이 연구는 특히 고위험군과 인종적 · 민족적 소수 집단의 환자를 잘 등록할 수 있는 임상시험실시기관이 선정되어 진행되었으며, 히스패닉 또는 라틴계가 56.0%, 흑인이 14.9%, 아메리칸 인디언 또는 알래스카 원주민이 12.7% 포함되었다. 연구 결과, 치료 시작 후 28일까지 기계 환기 치료를 받거나 사망한 환자의 분율이 위약군에서 19.3%인데 반해 tocilizumab 군에서 12.0%로, 이 두 그룹 간의 차이는 통계학적으로도 유의한 수준을 보였다(hazard ratio for mechanical ventilation or death, 0.56; 95% CI, 0.33 to 0.97; P=0.04 by the log-rank test). 그러나 치료 시작 후 28일까지 사망한 환자의 분율은 tocilizumab 군에서 10.4%, 위약 군에서 8.6% 발생하였으며, tocilizumab이 생존을 개선시켜 주지는 못하는 것으로 보고됐다(weighted difference, 2.0 percentage points; 95% CI, –5.2 to 7.8).

195) RECOVERY Collaborative Group. (2021). Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19(RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet, 397, 1637–45.(이하 RECOVERY 연구 관련 내용 모두 같은 출처에서 인용함)

196) Carlos Salama, et al. (2021) Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. N Engl J Med , 384, 20-30. (이하 EMPACTA 연구 관련 내용 모두 같은 출처에서 인용함)

3.6 해외 코로나19 치료제 성공 사례의 임상개발 특징

코로나19 치료제로 허가 또는 긴급사용승인(조건부시판허가)을 받은 5개의 의약품은, 다음과 같은 임상시험의 설계 특성을 가지고 있다.

첫째, 대다수는 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험이었다. 악템라(tocilizumab)의 RECOVERY 연구는 여러 약제의 효과를 동시에 평가하기 위한 플랫폼 연구로서 공개(open-label) 임상시험이었지만, 무작위 배정 이중 눈가림 임상시험인 EMPACTA 연구의 결과도 근거로 활용됐다. 따라서 1건의 연구를 제외하고 모두 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 디자인을 채택하여 비뚤림을 최소화하는 적절한 방법으로 확증적 임상시험이 진행됐다.

둘째, 연구대상자군을 비교적 좁게 한정했다. 코로나19 예방 효과를 평가하기 위해 미감염자를 대상으로 한 이부실드의 임상시험을 제외하고 대부분 중증도가 높거나 동반 질환을 가진 고위험군 환자들로 한정되었다. 베클루리의 임상시험은 경증부터 중증까지 다양한 중증도의 입원 환자를 대상으로 하였으며, 중증도를 층화 요인에 포함해 중증도에 따라 치료제의 효과를 적절히 평가하도록 설계되었다.

셋째, 일차평가변수가 연구대상자군의 임상적 상태에 따라 구분되었다. 중증도가 높거나 동반 질환을 가지고 있는 고위험군을 대상으로 한 임상시험은 입원, 기계 환기 치료, 사망과 같이 임상적으로 악화된 환자의 비율을 일차평가변수로 채택하였으며, 베클루리의 임상시험은 경증부터 중증까지 다양한 중증도의 입원 환자를 대상으로 회복까지 걸린 시간을 일차평가변수로 채택했다. 한편, 몰루피나비르의 2/3상 임상시험 디자인에서는 무작위 배정 전 7일 이내 SARS-CoV-2 감염이 확인된 18세 이상의 초기 감염자 성인을 연구대상자군으로 선정하였으나, 효능이 나타나지 않아, 3상에서는 무작위 배정 전 5일 이내 감염이 확인된 환자로 변경하여 수행한 것이 눈에 띈다. 반면 화이자는 2/3상 모두 무작위 배정 전 5일 이내 감염자를 모집하여 매우 좋은 임상결과를 얻었다. 이는 항바이러스제 임상시험에서 질환의 병기와 관련된 연구대상자군 선정의 중요성을 보여주었다.

넷째, 충분한 검정력 확보를 위해 적절한 통계적 방법을 사용하여 연구대상자수를 산출하였다. 검토한 임상시험 모두 연구대상자수를 통계적 방법으로 산출했으며, 입원한 환자를 대상으로 한 베클루리의 임상시험은 코로나19 감염 상황에 따라 연구대상자수를 유동적으로 조정할 수 있는 설계로 진행되었다. 앞서 설명한 것처럼 베클루리의 임상시험에서는 초기 계획(군당 394명)보다 많은 연구대상자수(치료군 기준 541명)를 모집하여 일차평가변수에서 통계적으로 유의한 차이를 나타냈으며, 미감염자를 대상으로 한 키너렛의 경우 총 5,197 명이라는 대규모 연구대상자를 모집하여 코로나19 감염률에서 통계적으로 유의한 차이를 보여주었다.

4. 국내 치료제 개발 현황 및 사례 분석

4.1 국내 치료제 개발 현황

코로나19를 극복하기 위해 전 세계가 코로나19에 대한 연구를 활발히 진행하였고, 한국도 예외는 아니었다. 코로나19가 발생한 이후 2020년 3월 렘데시비르의 3상 임상시험이 승인된 것을 시작으로 2023년 7월 1일 기준 국내에서 승인된 코로나19 관련 임상시험은 총 80건이며, 이 중 치료제 임상시험은 60건, 백신 임상시험은 20건이었다.

2020년 코로나 바이러스가 창궐한 첫 해에 30건, 2021년에 23건의 임상시험이 승인받았으나, 2022년에는 7건 그리고 2023년에는 단 1건의 임상시험만이 코로나19 치료제 임상시험으로 승인을 받았다. 이렇게 승인받은 치료제 임상시험 61건 중 52건은 이미 종료되었으며, 4건은 대상자 모집 중이다. 나머지 5건은 승인만 완료된 상태인데, 2022년 11월 이후 승인된 2건을 제외한 나머지 3건은 2021년 승인을 받은 후 2년이 벌써 경과하였거나 곧 2년이 경과할 시기에 놓여 있다.

국내에서 시행된 임상시험 중 가장 많은 단계는 바이오제약사가 수행하는 phase 2와 연구자 임상시험으로 신청된 phase 2로, 전체 승인된 임상시험 중 약 48%(29/61)가 phase 2이다. 5건 이상의 임상시험이 실시된 제품은 렘데시비르(항바이러스제, 신물질), CT-P59(항바이러스제, 신물질), DWJ1248정(항바이러스제, 약물재창출)이었다.

국내사 개발 코로나19 치료제 가운데 앞서 살펴본 임상시험 승인 현황에서 가장 많은 임상시험이 진행된 제품 중 ㈜셀트리온의 CT-P59와 ㈜대웅제약의 DWJ1248에 대해 주목하여 자세히 살펴보고자 한다.

4.2 국내 치료제 개발 사례

㈜셀트리온의 CT-P59

렉키로나주®(RegkironaTM, CT-P59, 레그단비맙(regdanvimab))은 셀트리온에서 신물질로 개발한 유전자재조합 중화항체 치료제로, SARS-CoV-2의 스파이크 단백질의 수용체 결합 부위(Receptor binding domain, RBD)에 결합하여 ACE2 수용체와의 결합을 막아 바이러스의 감염을 막는 단일클론항체(Monoclonal antibody, mAb)이다. 코로나19 완치자의 혈액 내 중화항체 유전자를 선별하여 숙주 세포에 삽입(재조합)하여 세포 배양 과정을 통해 대량생산 하므로, 코로나19 완치자의 혈액에서 지속적인 항체 채취 없이 유전자 재조합 세포를 이용한 생산이 가능한 제품이다.

4.2 국내 치료제 개발 사례

2020년 7월에는 건강한 시험대상자를 대상으로, 2020년 8월에는 코로나19 바이러스 감염 경증 증상이 있는 대상자에서 안전성 및 내약성 등을 확인하는 1상 임상시험을 승인받았다. 이후 2020년 9월에 경증 또는 중등증 코로나19 바이러스 감염환자를 대상으로 표준치료와 병행하여 그 유효성과 안전성을 평가하는 2/3상 승인을 받고, 2020년 10월에는 코로나19 바이러스 감염 환자와 접촉한 시험 대상자에서의 CT-P59의 예방적 유효성과 안전성을 평가하는 3상까지 승인을 받았다.

셀트리온은[197] 2020년 12월 CT-P59에 대해 품목허가 신청을 하고, 2021년 2월 임상개발을 시작한지 7개월 만에 조건부 허가를 받아 환자에게 투여되었다. 이후 지속한 글로벌 3상 임상시험의 결과 보고서를 바탕으로 2021년 9월 17일, 정식 품목허가를 받았다[198]. 이 변경 허가를 통하여 기존에 '60세 이상이거나 기저질환(심혈관계 질환, 만성호흡기계 질환, 당뇨병, 고혈압 중 하나 이상)을 가진 경증 환자'로 국한된 고위험군 경증 대상을 50세 초과로 연령을 확대하고, 기저질환의 범위도 비만자, 만성 신장질환자, 만성간질환자, 그리고 면역억제 환자를 추가하였다. 투여 시간도 90분간 정맥 투여에서 60분간으로 단축하였다. 해외에서는 EMA로부터 2021년 11월 허가를 받았으며, 인도네시아, 브라질, 페루 및 호주에서 긴급사용승인 또는 조건부 승인을 받았다[199]. 반면 CT-P59를[200] 예방적 항체치료제로 개발하기 위해서도 코로나19 치료제 백신 신약개발사업의 과제로 선정이 되었지만, 글로벌 제약사들의 백신 개발과 국가봉쇄, 이동제한 등으로 인하여 임상시험 진행이 어려웠고, 임상시험 참여 대상자 모집의 어려움을 이유로 포기하였다.

렉키로나의 임상시험은 경증에서 중등증 코로나19 환자들을 대상으로 다국적, 무작위, 이중 눈가림 임상시험으로 설계되었다. 이 시험에서는 위약 대비 렉키로나의 효과를 투여 후 제 28일까지 SARS-CoV-2 감염으로 인한 입원, 산소 치료를 요하거나 사망한 환자의 비율로 확인했다. 고위험군 환자의 경우, 렉키로나 군에서 446명 중 14명(3.1%)이 분석 시점까지 입원, 산소 치료를 요하거나 사망했으며, 이에 반해 위약군에서는 434명 중 48명(11.1%)이 해당되었다. 즉, 렉키로나군에서 위약군 대비 입원, 산소 치료를 요하거나 사망한 환자의 비율이 72% 감소한 것으로 나타났으며 이는 통계적으로 유의한 차이가 있었다(95% CI, -11.7 to –4.5; P<0.0001)[201]

197) 정윤식. (2020.12.30.). 셀트리온 CT-P59, 코로나 치료제 허가·심사 착수. 메디칼업저버. http://www.monews.co.kr/news/articleView.html?idxno=216889

198) 식품의약품안전처 보도자료. (2021.9.17.). 코로나19 치료제'렉키로나주'정식 품목허가.

199) RegkironaTM. (2023.7.28.). https://www.celltrionhealthcare.com/en-us/products/regkirona/

200) 오민호. (2021.2.25.). 셀트리온, 코로나 예방적 항체치료제 임상 포기. 병원신문. https://www.khanews.com/news/articleView.html?idxno=208576

201) Kim, J. Y., et al. (2019). A Randomized Clinical Trial of Regdanvimab in High-Risk Patients With Mild-to-Moderate Coronavirus Disease 2019. Open Forum Infectious Diseases, 9(8), ofac406.

4.2. 국내 치료제 개발 사례

[표 3-47] 레그단비맙의 국내 승인 임상시험 요약

단계	승인 일자	대상(전체 대상자 수)	진행	ID
1상	2020.07.17	건강한 자원자(32명)	32명 완료	CT-P59 1.1 NCT04525079
1상	2020.08.25	코로나19 바이러스 감염 경증 증상이 있는 대상자(18명)	18명 완료	CT-P59 1.2 NCT04593641
2/3상	2020.09.17	경증 또는 중등증 코로나19 바이러스 감염 환자(1600명)	1642명 완료	CT-P59 3.2 NCT04602000
3상	2020.10.08	코로나19 바이러스 감염 환자와 접촉한 대상자(1,200명)	(진행 포기)	

자료 : 의약품안전나라>의약품등 정보>임상시험정보>임상시험 승인정보, Clinicaltrials.gov

㈜대웅제약의 DWJ1248

DWJ1248(Camostat Mesylate, 카모스타트 메실레이트)는 대웅제약에서 약물재창출 방식과 제제 개선으로 개발한 카모스타트 성분의 경구용 약물이다. 대웅제약이 카모스타트메실산염을 유효성분으로 개발한 호이스타®(Foistar®)[202]는 만성췌장염 치료에 10여년 이상 사용된 약물로 해당 적응증에서 안전성이 입증된) 제품이다. 주성분인 카모스타트는[203] transmembrane protease serine type 2(TMPRSS2)의 강력한 억제제로 호흡기 바이러스의 세포막 융합을 억제할 수 있다고 알려져 있다. 즉, 체내에 들어온 바이러스의 세포 내 진입을 막아 바이러스의 증식을 억제하고 염증을 개선하는 기전을 표방하는 약물이다.

2020년 7월 경증 및 중등증 코로나19 환자를 대상으로 유효성과 안전성을 확인하기 위한 2/3상 임상시험을 시작으로, 2020년 12월에는 중증 코로나19 환자를 대상으로 렘데시비르와의 병용요법에 대한 유효성과 안전성을 확인하기 위한 3상 임상시험을, 그리고 2021년 1월에는 코로나19 바이러스 노출 후 예방을 위한 DWJ1248을 평가하기 위한 임상시험을 승인받았다.

그러나 2022년 3월, 경증 및 중등증 환자를 대상으로 했던 2/3상 임상시험도 코로나19의 확진 형태가 오미크론 변이 중심으로 바뀌면서, 중증화 비율이 급감하고 확진자들의 회복도 빨라졌기 때문에 경증 치료제 개발의 의학적 중요성이 낮아진다는 회사 내 판단에 따라 자진 중단을 결정하였다[204].

2022년 12월에는 빠르게 변하는 코로나19 상황과 백신 접종의 확대에 따라 중증화 비율이 낮아짐으로 인해 개발 전략을 변경하여 승인받은 중증 코로나19 환자 대상의 3상 임상시험도 자진 중단하였다. 이로써 DWJ1248에 대한 개발은 모두 중단된 셈이다.

[표 3-48] DWJ1248의 국내 승인 임상시험 요약

단계	승인일자	대상(전체 대상자수)	진행	ID
2/3상	2020.07.06	경증 및 중등증 코로나19 환자(1128명)	432명 등록 2022.03 중단(내부 결정)	NCT04521296
3상	2020.12.31	중증 코로나19 환자(1022명)	2022.12 중단(내부 결정)	NCT04713176
3상	2021.01.22	코로나19 확진자의 접촉자(1012명)	9명 등록 2021.12 중단(내부 결정)	NCT04721535
1상	2021.02.23	건강한 자원자(55명)	61명 등록 2021.06 완료	NCT04782505

자료 : 의약품안전나라, Clinicaltrials.gov 데이터 근거로 분석

202) 대웅제약 제품 검색. https://www.daewoong.co.kr/kr/product/overview

203) Kim, Y. S., et al. (2023). A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Phase II Clinical Study To Evaluate the Efficacy and Safety of Camostat Mesylate (DWJ1248) in Adult Patients with Mild to Moderate COVID-19. Antimicrob Agents Chemother, 67(1).

204) Kim, Y. S., et al. (2023). A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Phase II Clinical Study To Evaluate the Efficacy and Safety of Camostat Mesylate (DWJ1248) in Adult Patients with Mild to Moderate COVID-19. Antimicrob Agents Chemother, 67(1).

4.2. 국내 치료제 개발 사례

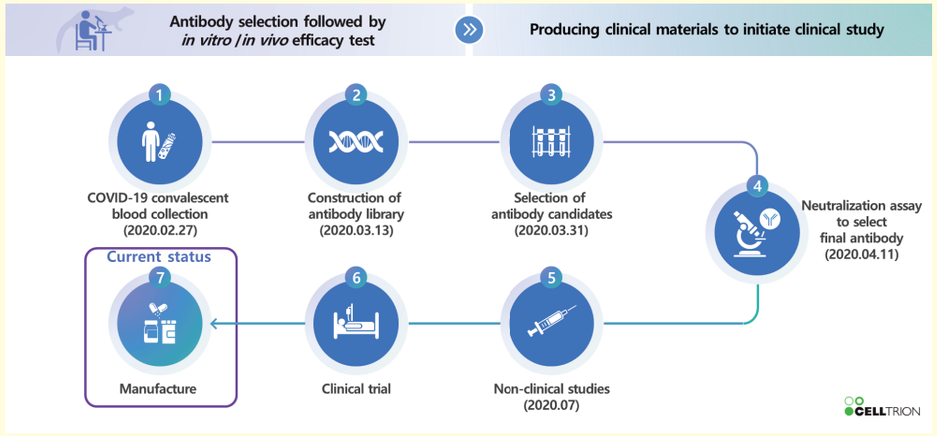
코로나19 항체치료제 “렉키로나주” 주요 성공요인 및 개발 과정과 시사점

(주)셀트리온 신약연구본부 이수영 전무

항체치료제 “렉키로나주” 주요 성공요인

1. 렉키로나 치료제 개발 요약

코로나19 단클론 항체인 렉키로나는 2020년 2월 27일 회복환자의 혈액을 입수하여 과제 개시되었으며, 3월 13일에 파지디스플레이 방법을 활용하여 중화 항체 후보를 선별하였고, in-vitro 중화능 테스트를 질병청과 협력을 통해 진행하여 최종 후보 항체를 선별하였다. 이후에 페렛, 햄스터, 영장류에서의 효능 시험을 통해 효과를 입증하여 비임상 독성 시험을 수행 후 2020년 7월에 임상을 개시하였다. 임상은 국외에서 주로 진행하였으며, 2021년 2월에 조건부 허가를 득한 후 초기 감염환자의 중증으로 악화되는 것을 막아주기 위한 치료제로 투여되었다. 이후 2021년 11월에 EMA 허가를 통해 글로벌에서 코로나19 항체치료제로서 허가받은 세 번째 제품으로 국내/아시아 국가에서 유통되었다. 국내의 경우 약 6만 명 정도 투약되었으며 항바이러스제가 상업화되지 않은 상황에서 국내 코로나19 팬데믹 상황에서 감염자의 사망률을 낮추고 중등증 치료에 기여하였다.



2. 렉키로나 항체치료제의 성공요인

셀트리온 항체 개발 역량

셀트리온의 경우, 2002년 회사 창립 이후에 항체 CMO, 바이오시밀러 사업을 통해 항체 치료제 개발 역량(항체스크리닝, 생산세포주 개발을 위한 벡터 자체 특허기술 보유, 배양/정제 공정 고도화를 통한 고수율 생산 공정 확립, 대량 생산 및 품질 관리 시스템 구축, 풍부한 글로벌 허가 및 임상 경험 등) 보유하고 있다.

전체 구성원 중에 연구개발 인원이 약 30%로 기술집약적인 바이오산업의 특성상 고도의 숙련된 인력을 보유하고 있다. 이를 통해 현재까지 6개의 바이오시밀러 제품을 글로벌 시장에서 판매 중이며 향후 2030년까지 22개 제품의 바이오시밀러 제품을 보유할 계획이다.

세계 최초로 항체 바이오시밀러 제품인 램시마를 출시하였고 마찬가지로 세계 최초로 항암제 항체 바이오시밀러인 허주마의 유럽 허가를 받아 판매 진행하고 있으며 램시마의 경우 현재가지 누적 판매액이 12조원이 이르는 제품으로 성장하였다.

코로나19 팬데믹 항체 개발을 진행한 일라이릴리의 경우 각각 앱셀레라 바이오로직스 및 상하이 준시에서 도입한 항체치료제를 단독 치료제 및 칵테일 치료제로 개발하여 상업화에 성공하였다.

해외 사례와 비교해보면, 리제네론의 경우에는 자체 항체 스크리닝 플랫폼 기술을 활용하여 칵테일 치료제로 개발하여 상업화에 성공하였다.

자사의 경우, phage display 기술을 활용하여 회복환자 혈액에서 중화항체를 스크리닝하였고 단독 항체치료제로 개발하여 상업화에 성공하였다.

리제네론의 경우 자체 항체 스크리닝을 위한 플랫폼 기술을 보유한 기업으로 감염 질환(메르스 항체 치료제 개발 등)에 대한 경험을 보유하고 있어 중화항체를 칵테일 형태로 신속하게 개발하여 상업화하였으며, 트럼프 행정부의 OWS 프로그램에 따른 개발비 전액 지원 및 상업화 이후 미국 정부의 치료제 전량 구매에 따른 경제적 이득 및 미국 정부의 코로나19 팬데믹 상황에서의 신속한 치료제 확보라는 니즈가 맞아 개발이 진행되었다.

자사의 경우에는 CT-P27 인플루엔자, 메르스 항체 치료제 개발에 대한 국가 연구비 지원을 받아 각각 임상 2상, 비임상 단계까지 진행한 경험이 있어 이러한 경험을 통해 감염질환에 대한 항체 스크리닝 플랫폼 및 임상 디자인을 위한 노하우를 확보하였고, 코로나19 팬데믹 상황에서 항체 개발 역량과 함께 감염질환 항체 개발을 위한 항체 스크리닝 플랫폼 기술을 통해 신속한 개발이 이루어졌다.

그럼에도 불구하고 리제네론과 같이 B cell 스크리닝, phage display, 인간화 마우스 면역 등 다양한 항체 플랫폼을 갖추기 위해 향후 항체 스크리닝 플랫폼을 다양화하고 고도화할 필요성이 있으며 특히, 감염질환의 경우 바이러스 변이에 대응하기 위한 항체 치료제 개발 전략(칵테일 치료제 개발 등) 및 면역 저하자의 passive immunization을 위한 항체 치료제 개발 전략(Fc 엔지니어링을 통한 항체 치료제 반감기 증진 치료제 개발 등)이 필요하며 이를 위해 현재 B cell 스크리닝, 인간화 마우스를 활용한 항체 치료제 개발 및 Fc 엔지니어링 기술 적용을 통한 항체 반감기 증진 등의 연구가 필요했다.

코로나19 팬데믹 상황에서 정부부처(질병청), 국책 연구기관(생명공학연구소, 국방과학 연구소, KIT 등) 및 학계(충북대 의대, 서울대 의대 등)와의 협력 연구를 통해 빠른 시간 내에 임상 진입을 위한 동물 효능 및 독성 데이터를 확보하였다.

임상 진입 과정에서 식약처 및 EMA와의 논의를 통해 항체 후보물질의 동물 효능 데이터 및 독성 데이터를 확보하는 시점에서 임상 진입에 필요한 1차 확보된 데이터를 사전검토를 통해 제출하여 검토가 이루어지고 이후 업데이트되는 독성 결과를 계속 업데이트하여 임상 진입을 위한 검토 일정을 최소화하였다.

임상 프로토콜 개발은 코로나19 항체 치료제 개발 선행 업체인 리제네론, 릴리의 케이스 스터디를 통해 항체치료제가 효능을 보일 수 있는 환자를 define 하여 프로토콜 개발이 이루어졌다.

임상 진행은 중증환자 대상으로 이루어져 이를 진행하기에 적합한 루마니아 등 동유럽 국가에서 진행하여 신속하게 진행하였고, 임상 1상 및 2상 진행 후 효능 및 안전성 결과를 바탕으로 조건부 승인을 득하여 환자 투여가 이루어졌다.

임상 진행 과정에서의 신속한 환자 모집 및 결과 정리는 바이오시밀러 임상 및 플루 항체 임상 진행 경험을 바탕으로 짧은 시간에 임상 결과를 확인하였고, 효능 및 안전성에서 긍정적인 결과를 바탕으로 식약처에서 조건부 승인을 받을 수 있었다.

임상 3상은 임상 2상에서 정해진 도즈에서 통계적인 유의성을 보일 수 있는 환자수를 산정하여 환자 모집이 이루어져 마찬가지로 빠른 시간 내에서 동유럽(루마니아 외) 국가 중심으로 임상이 진행되었고, 통계적으로 효능 측면에서 플라시보 대비 효능이 있음을 입증하였고, 내약성과 안전성 프로파일이 예상 범위에 충족되어 EMA 허가 승인을 받았다.

항체 치료제 생산 및 공급을 위해 기존 항체 바이오시밀러 제품의 생산 일정을 조정하여 상업 생산을 완료하여 공급이 이루어졌다.

3. 성공 요인

1) 항체 의약품 CMO 및 바이오시밀러 상업화를 통한 풍부한 항체 치료제 개발 경험
2) 산-학-연-정 간의 협력 연구를 통한 세포/동물 효능 및 독성 데이터 조기 확보

코로나19 팬데믹 상황에서 코로나 19 항체 치료제 개발을 위한 산-학-연-정 간 협력이 긴밀히 이루어졌다.

연구 : 코로나19 팬데믹 상황에서 치료제 연구를 위한 자체 연구 가능 영역 및 외부 공동연구 영역 구분이 효율적인 연구를 위한 전제 조건이며 인플루엔자 감염질환에 대한 항체 치료제 개발 시에도 감염성 바이러스 취급을 위한 BL3 랩 설비를 갖춘 외부 연구기관과의 협력을 통해 초기 효능 연구를 진행하였다.

렉키로나 치료제 개발 시 질병청 과제로 선정되어 질병청과의 협력을 통해 질병청에서 바이러스 중화법을 확립하였고 이를 통해 자사의 항체 스크리닝 과정에서 spike 단백질과의 결합력 분석으로 선별된 항체에 대한 중화력 테스트를 통해 강한 중화능을 보이는 항체를 확보할 수 있었다.

더불어, 코로나19 항체 스크리닝 플랫폼의 다양성 확보를 위해 phage display 외 naive library에서의 항체 스크리닝을 위한 고려대 연구진과의 협력 연구도 진행하였다.

In-vitro 중화능 테스트를 통해 확보된 중화 항체의 동물 효능 테스트를 위해 충북대 의대, 국방과학연구소, 생명공학연구원 내 영장류 센터에서의 각각 ferret, hamster, rhesus monkey에서의 효능 시험을 순차적으로 수행하여 동물 효능 데이터를 확보하였다.

해당 시기에는 효능 평가를 위한 동물 모델이 확립되지 않아 다양한 동물 모델을 통해 효능 검증을 통해 임상 진입을 위한 리스크를 최소화하고자 하였다.

더불어, 포항공대 입자가속기 연구소에서 항체의 구조 분석을 통해 spike 단백질과 ACE 2 수용체 간 결합 부위를 규정하였고 이를 통해 Nature communications에 논문 투고 및 게재가 진행되었다.

임상 진입을 위한 독성 평가는 KIT에서 수행되었으며 이후 글로벌 CRO를 통해 EMA 허가를 위한 추가적인 독성 자료를 확보하였다.

따라서, 항체의 발굴 과정에서의 효능 평가 및 구조 분석, 독성 평가는 외부 연구기관과의 공동연구 및 CRO 위탁 연구를 통해 진행되었고 이후 항체 생산을 위한 생산세포주 개발, 공정 확립, 임상/상업 시료 생산은 셀트리온의 항체 생산 capability를 활용하였다.

3) 규제기관 협의를 통해 롤링리뷰(사전검토) 를 통한 규제관련 문서 검토 시간 최소화

렉키로나 코로나 19 치료제 vs. CT-P27 인플루엔자 임상 허가 과정 요약

항목	CT-P27 인플루엔자 항체 치료제	렉키로나 코로나 19 항체 치료제	비고
비임상 자료	다양한 인플루엔자 바이러스(지역별, H1N1, H3N2, H5N7, H7N9, 타미플루 저항성 바이러스 등)에 대한 중화능 In-vitro, In-vivo 테스트 결과 ADE 테스트 결과 Tissue cross reactivity study GLP toxicology study	코로나 19 바이러스 In-vitro, In-vivo 효능 테스트 결과 ADE 테스트 결과 Tissue cross reactivity study GLP toxicology study	렉키로나의 경우 판데믹 상황을 고려하여 GLP toxicology study 초기 결과를 우선 제출하고 이후에 TCR, GLP toxicology study 전체 결과를 검토 도중에 제출함.
CMC 자료	MCB, WCB 뱅킹, characterization 자료 비임상 및 WCB를 이용한 임상 시료 생산 공정 정보, 바이러스 클리어런스 스터디 결과, DS/DP 물질 출하 기준 및 분석법 정보, DS/DP 출하 분석 결과 및 안정성 분석 결과 등 전체 CMC package 요구	MCB를 이용하여 임상 1상 시료 생산 진행하였고 이후 MCB characterization의 경우 초기 sterility, micoplasma, in-vitro 바이러스 테스트 등의 높은 리스크의 오염물질에 대한 분석 결과를 바탕으로 임상 시료 생산 진행 하였고 임상 개시 전 전체 characterizaton 자료 확보함. 나머지 전체 CMC 데이터 package 중에서 DS/DP 안정성 데이터는 최소 1개월 이상의 확보된 데이터 제출 후 계속 업데이트 하면서 임상 수행함. 그 외 전체 package에 대한 확보 이후 제출이 아닌 확보되는 시점에서 계속적으로 제출하여 검토가 이루어지는 rolling review 진행함.	CMC package의 완결성에서 CT-P27의 경우 완벽하게 100% 준비된 상태로 제출되었고 검토가 이루어졌으며, 렉키로나는 물질의 안정성 및 안전성과 관련된 필수적인 자료(물질 특성 분석, 바이러스 클리어런스, DS/DP 출하 품질 분석, 안정성 데이터 등) 확보 이후 자료 제출과 함께 규제기관 검토가 이루어짐.
규제 기관	FDA	FDA, EMA 및 MFDS	FDA, EMA, MFDS 모두 판데믹 상황에 맞춰 규제적 유연성을 최대한 보장한 상황에서 검토 진행함.
허가 까지의 기간	임상 허가 자료 제출(2013년 3월 제출) 후 2013년 10월에 임상 1상 개시를 목표로 하였으나 독성 자료 보완 요청에 따라 추가 기간 소요됨	2020년 7월 9일 한국 식약처에 임상 허가 서류 제출 후 7월 17일 임상 1상 허가 득함. 2020년 7월 17일 임상 1상 경증 환자 대상 허가 서류 영국 제출 후 7월 24일 허가 득함. 임상 1상 결과 확보되는 9월 초에 맞춰 임상 2상 진행을 위한 허가 서류를 준비하여 제출하였고 9월 중순에 환자 모집 개시.	코로나19 판데믹 상황에서 규제기관에서 rolling review 시스템을 적극적으로 활용하여 임상 자료 검토 기간을 최소화 함
임상 프로토콜	초기 임상 진행 시 healthy volunteer에서의 안전성 및 약물 PK 연구 진행 임상 2상에서는 45mg/kg, 90mg/kg에서 겨울 시즌동안 인플루엔자 바이러스 감염자의 바이러스 제거능 및 증상 완화(증상 완화까지 걸리는 시간)에 대한 평가 진행 임상 2상의 경우 국내에서 진행되었고, 환자 모집의 어려운 상황임에도 적극적인 임상 환자 모집을 통해 겨울시즌 동안 목표한 환자에서의 임상 수행이 완료됨	초기 임상 진행 시 healthy volunteer 에서의 안전성 및 약물 PK 연구 진행. 임상 2상에서는 이전 일라이릴리, 리제네론의 임상 프로토콜을 참고하여 경증 환자의 중증으로의 이완을 막는 치료능을 임상 지표로 45mg/kg, 90mg/kg로 임상 진행함. 임상 1, 2상 모두 국내 환자를 포함하여 진행하였고 국내 환자 모집의 어려움을 고려하여 임상 2상에서는 대부분의 환자를 동유럽 국가에서 수행함. 이후 국내의 경우 조건부 허가(2021년 2월)가 이루어져 국내 환자 투약됨. 임상 3상의 경우 임상 사이트를 추가하여 진행함	회사 홈페이지 및 저널을 통해 공개 되었듯이 인플루엔자 항체 치료제는 바이러스 감소 및 임상 증상 개선이 있었으나 통계적 유의성 확보 실패함. 렉키로나의 경우 2상에서 증상 개선에 대한 통계적 유의성 확보하여 조건부 허가를 받았고 이후 3상에서 바이러스 제거 및 이로 인한 중증으로의 이완 방지에서 통계적 유의성 확보하여 완전한 허가 득함

4) 임상 환자 모집에 유리한 동유럽 국가에서의 임상 진행을 통한 환자 모집 기간 단축

셀트리온의 글로벌 임상 경험

바이오시밀러 초기 임상을 위해 글로벌 CRO인 PPD와 전략적 파트너쉽을 맺고 램시마, 허주마, 트룩시마 등에 대한 글로벌 임상을 진행하였고 이를 통해 자체 임상 기획 및 임상 운영 인력 확보 및 경험 확보하였다.

더불어, 바이오시밀러 및 신약 임상에서 약물의 효능에 근거한 환자 수 산정 및 임상 결과에 대한 통계적 분석 기능을 내제화하기 위한 임상 통계 인력 확보함. 글로벌 규제 기관과의 미팅을 통해 임상 진입 및 제품 허가에 대한 인력 확보하였다. 허가 이후 임상 4상을 위한 안전성 모니터링을 위해 필리핀에 PVG 센터를 내제화하였다.

이러한 전체적인 임상, 허가 인력의 내제화가 진행되어 현재 관련 인력이 500명 이상의 규모이며, 렉키로나 치료제 개발 시에는 기존 필수적인 바이오시밀러 제품 개발을 위한 인력을 제외한 100명 이상의 인력이 렉키로나의 임상, 허가에 관련 하였으며, 마지막 임상 2상 속도를 내기 위해 동유럽에서 가장 많은 환자를 모집하는 임상 사이트에 대표이사를 비롯한 임상 운영 인력이 상주하면서 환자 모집 및 임상 완결성을 위해 현지에서 업무 진행하였다

5) 전사 역량 투여하여 임상 및 상업화 물질 생산을 통한 치료제 공급 기간 단축

셀트리온은 현재 램시마, 허주마, 트룩시마, 유플라이마 등의 1, 2공장에서 6개 제품에 대한 상업생산을 진행하고 있다.

2007년 BMS 아바타셉트의 위탁생산에 대한 FDA 실사를 통과하여 동물세포배양의 대량생산 설비에 대한 글로벌 수준의 공정 기술 및 품질 관리 기술을 확보하였다.

2008년 이후 본격적인 바이오시밀러 개발을 통해 2013년 EMA에서 세계 최초 항체 바이오시밀러 제품인 램시마의 허가 이후에 제 1, 2공장에서의 DS 물질 생산이 본격화하면서 자체 제품의 글로벌 상업화가 이루어졌다. 제 2공장에는 동결건조 및 liquid fill 이 가능한 DP 생산 설비를 갖추었다.

2020년 판데믹 상황에서 이러한 글로벌 항체 생산을 위한 설비, 생산 및 품질 관리 capability를 갖춘 1, 2공장 설비 및 제조부문(생산 및 품질 포함) 인력들의 전사적 역량 집중을 통해 필수적인 바이오시밀러 상업 생산 인력을 제외하고 모든 인력을 집중하여 최단 시간 내 임상 및 상업 생산 시료 생산을 완료하였다.

앞서 설명드린 대로 MCB 뱅크를 활용하여 임상 시료 생산을 진행하였고 원부자재 수급이 어려운 글로벌 원부자재 부족 상황을 고려해 자체적으로 보유하고 있던 바이오시밀러 생산용 원부자재를 활용하여 긴급하게 임상 및 상업 시료 생산이 진행되었다.

코로나 치료제 개발의 경험과 교훈

1) 정부기관, 국책 연구기관, 대학 등과의 범정부적인 협력 연구를 통해 코로나19 팬데믹 상황에서 빠른 시간 내에 in-vitro/in-vivo 효능 평가법 및 동물 효능 모델을 구축하여 코로나19 항체치료제 개발 시 필요한 효능 평가를 진행할 수 있었다.
2) 식약처와 임상 진입에 필요한 자료를 팬데믹 상황을 고려하여 rolling approach로 우선적으로 제공 가능한 데이터를 검토하고 이후 업데이트되는 독성 시험 결과를 업데이트하면서 자료 검토 시간을 최소화하였다.

3) 더불어, 임상 물질 생산을 위해 회사 내 바이오시밀러 개발 일정을 조절하여 우선적으로 코로나19 항체 치료제 생산을 진행하였다. 이 과정에서 CMC 데이터를 규제 기관과의 논의를 통해 규제 가이드라인의 완화 및 사전검토를 통해 개발 일정을 최소화할 수 있었다.
4) 임상 수행을 위해 환자 모집에 유리한 동유럽 국가(예 : 루마니아 등)를 임상 사이트로 오픈하여 빠른 시간 내 환자 모집을 마무리하고 임상 개시 6개월 만에 임상 2상을 종료하고 조건부 허가에 필요한 임상적 유효성, 안전성 자료를 준비할 수 있었다.
5) 조건부 허가를 통해 초기 감염환자의 중증으로 악화되는 것을 막아주는 치료제로서 약 6만 명 이상의 인원이 투약되었다. 다만, 조건부 승인을 받았음에도 불구하고, 의료인과 환자의 항체치료제에 대한 낮은 인식과 투약시설의 부재로 활용도가 낮았다는 아쉬움이 있었다. 향후 항체치료제를 감염질환에 활용할 경우 적극적 활용을 위한 개선 방안 마련 필요하다.
6) 결론적으로 범정부적인 노력을 통해 글로벌 개발 역량을 갖춘 기업의 지원을 통해 치료제 개발을 글로벌 기업과 비등한 수준의 속도로 성공적으로 개발을 구현할 수 있었으며 향후에도 정부의 적극적인 재정지원을 통해 신속하게 개발할 수 있는 시스템을 갖춘다면 글로벌 기업을 넘어서는 속도와 결과물을 확보할 수 있을 것이다.

항체 치료제의 특성상 바이러스 변이에 취약한 약점이 있으며 이를 해결하기 위한 conserved region을 타겟하는 항체 발굴도 병행하여 진행하였으나 중화능 측면에서 만족스러운 결과를 얻지 못했다.

바이러스 변이에의 대응책으로 렉키로나와의 칵테일 항체로 개발을 진행하였으나 구조적으로 렉키로나와 칵테일로 적용 시 다양한 변이에 대응할 수 있는 칵테일용 항체를 발굴할 수 없었고 코로나19 변이가 알파, 베타, 감마, 델타로 계속 변이가 이어지면서 효능 약화가 우려되었다. 다행히 동물 효능 평가를 통해 델타 변이까지의 중화능을 입증했으나 오미크론 변이의 경우, 렉키로나 항체가 ACE-2 수용체와 결합하는 주요 부위에서의 변이가 발생하여 중화능이 소멸되는 상황이 발생하여 치료제 투약을 중단하게 되었다.

넥스트 팬데믹에 대비하여 항체 치료제의 경우에는 다양한 중화능을 보이는 후보 항체 라이브러리를 확보하여 중화능 평가를 통해 가능한 신속하게 중화항체 치료제 개발을 할 수 있는 플랫폼 기술을 확보하는 것이 중요하여 이를 위해 오미크론 및 다른 변이 바이러스에 중화능을 보이는 후보 항체를 다수 확보하였다.

상세 기술하면 코로나 19 오미크론 변이에 대한 중화능을 보이는 후보 항체 확보 뿐만 아니라 phage display외 B cell screening 및 인간화 마우스 기술을 통한 항체 치료제 스크리닝 플랫폼 기술을 확보하기 위한 연구를 진행하고 있다. 항체 후보 확보는 이미 일부 연구가 진행되었으며, 다수의 후보 항체에 대한 중화능 검증을 통해 치료제로서 가능성 있는 후보 항체를 확보하였다. 다만, 향후 넥스트 판데믹에서의 빠른 대응을 위해서는 추가적인 항체 후보 확보를 통해 다양한 후보를 확보하는 것이 필요하다.

비임상 효능, 독성 시험 및 임상 시험 수행을 위해 정부 차원에서 다양한 항바이러스제 및 항체 치료제 등의 후보 발굴을 위한 비임상 독성 및 효능 평가를 통한 치료제 뱅크 구축(국가전임상시험지원센터(kribb.re.kr), 임상 전문 병원(국가 감염병 임상시험센터(nmc.or.kr) 을 통한 팬데믹 상황에서의 효율적인 임상 수행 등의 계획을 수립하고 이를 실행하여 넥스트 팬데믹에 대비한 정부의 준비가 필요하다.

더불어, 항바이러스제, mRNA 백신 플랫폼 등 넥스트 팬데믹에 대비한 기술적 진보를 이루기 위한 정부의 적극적 투자를 통해 기술 확보가 시급한 과제이다.

[표 3-49] 국내 코로나19 치료제 임상시험 현황(2023.7.1. 기준)

연번	작용기전	의뢰자	제품명	임상시험제목	단계	승인일	현황
1	항바이러스제	(주)대웅제약	DWRX2003주사	건강한 성인을 대상으로 DWRX2003을 투여 후 안전성, 내약성 및 약동학적 특성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 단회 투여, 용량증량 1상 임상시험	1상	2020.10.8.	종료
2	항바이러스제	뉴지랩테라퓨틱스 주식회사	뉴젠나파모스타트정	건강한 성인 남성을 대상으로 뉴젠나파모스타트정(Nafamostat mesilate) 경구 투여 후 안전성, 내약성 및 약동학적 특성을 평가하기 위한 공개, 단회 투여(Part 1) 및 단계적 증량 반복 투여(Part 2) 임상 1상 시험	1상	2020.11.3.	종료
3	항바이러스제	(주)대웅제약	DWJ1248정	건강한 한국인 및 코카시안 대상자에서 Camostat mesylate 투여 후 용량에 따른 안전성 및 약동학적 특성을 비교 평가하기 위한 1상 임상시험	1상	2021.2.23.	종료
4	항바이러스제	현대바이오사이언스	CP-COV03	건강한 성인에서 CP-COV03-R 또는 CP-COV03-T를 단회 경구 투여 후 안전성 및 약동학적 특성을 확인하기 위한 무작위배정, 공개 1상 임상시험	1상	2021.11.11.	종료
5	항바이러스제	(주)대웅제약	DWJ1248정	경증 및 중등증 코로나19 환자를 대상으로 DWJ1248의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 이중눈가림, 무작위배정, 위약대조, 다기관 제2/3상 임상시험	2/3상	2020.7.6.	종료
6	항바이러스제	한국엠에스디(주)	MK-4482	코로나19에 감염된 성인 입원 환자를 대상으로 MK-4482의 유효성과 안전성, 약동학을 평가하기 위한 제2/3상, 무작위배정, 위약 대조, 이중눈가림 임상시험	2/3상	2020.10.29.	종료
7	항바이러스제	한국화이자제약(주)	PF-07321332	중증 질환으로의 진행 위험이 낮은 코로나19 감염증이 있는 비입원 유증상 성인 참여자를 대상으로 위약과 비교한 경구 투여 PF 07321332/리토나비르를 조사하는 중재적 유효성 및 안전성, 2/3상, 이중눈가림, 2개 투여군 시험	2/3상	2021.7.29.	종료
8	항바이러스제	한국화이자제약(주)	PF-07321332	유증상 코로나19 감염증이 있는 사람과 가구 내 접촉한 성인에서 유증상 SARS-COV-2 감염의 예방에 대한 경구 투여 PF-07321332/리토나비르 2가지 요법의 유효성 및 안전성을 평가하는 2/3상 무작위 배정, 이중맹검, 이중 위약, 위약 대조 시험	2/3상	2021.7.29.	종료
9	항바이러스제	한국화이자제약(주)	PF-07321332	중증 질환으로의 진행 위험이 높은 코로나19 감염증이 있는 비입원 유증상 성인 참여자를 대상으로 위약과 비교한 경구 투여 PF 07321332/리토나비르를 조사하는 중재적 유효성 및 안전성, 2/3상, 이중눈가림, 2개 투여군 시험	2/3상	2021.7.29.	종료
10	항바이러스제	주식회사 제넨셀	ES16001	COVID-19 환자를 대상으로 ES16001의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다국가, 무작위, 병행, 이중 맹검, 위약 대조, 제 2/3상 임상시험	2/3상	2021.10.26.	모집중
11	항바이러스제	일동제약(주)	S-217622	S-217622의 SARS-CoV-2 감염자 대상 제2/3상 시험	2/3상	2021.11.17.	종료

연번	작용기전	의뢰자	제품명	임상시험제목	단계	승인일	현황
12	항바이러스제	(주)녹십자웰빙	라이넥주(자하거가수분해물)(수출명 : LAENNEC INJ.)	중등증 코로나-19 바이러스(SARS-CoV-2) 감염 환자에게 라이넥주(자하거가수분해물) 를 점적정맥주사로 투여하였을 때 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 평행군, 위약대조, 이중눈가림 임상시험	2a상	2021.2.26.	종료
13	항바이러스제	에이피알지	APRG64	경증 또는 중등증 코로나19 환자를 대상으로 APRG64의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 평행군, 제2a상 임상시험	2a상	2022.7.12.	모집중
14	항바이러스제	부광약품(주)	레보비르캡슐 30mg(클레부딘)	중등증 코로나바이러스감염증-19(코로나19)환자에서 클레부딘(Clevudine)의 안전성과 유효성을 평가하는 단일맹검, 무작위배정, 위약대조, 다기관 제2상 임상시험	2상	2020.4.14.	종료
15	항바이러스제	(주)종근당	CKD-314	코로나 19 폐렴으로 진단받아 입원한 환자를 대상으로 CKD 314 의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 공개, 다기관, 무작위배정, 치료적 탐색 제 2상 임상시험	2상	2020.6.17.	종료
16	항바이러스제	크리스탈지노믹스(주)	CG-CAM20	코로나19 바이러스(SARS CoV 2) 감염이 확진된 코로나19 환자에서의 카모스타트(Camostat) 치료의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조, 평행 2상 임상 시험	2상	2020.7.1.	종료
17	항바이러스제	동화약품(주)	DW2008S	코로나바이러스감염증-19(코로나19) 환자를 대상으로 DW2008S의 유효성 및 안전성을 비교 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행, 위약대조, 제 2 상 임상시험	2상	2020.11.23.	종료
18	항바이러스제	부광약품(주)	레보비르캡슐 30mg(클레부딘)	경증 및 중등증 코로나바이러스감염증-19(코로나19) 환자에서 클레부딘(Clevudine) 의 유효성과 안전성을 평가하는 이중맹검, 무작위배정, 위약대조, 다기관, 개념 입증 임상시험	2상	2021.1.7.	종료
19	항바이러스제	대원제약(주)	DWTG5101	코로나바이러스 감염증-19(코로나19) 환자를 대상으로, DWTG5101의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 치료적 탐색, 제 2상 임상시험	2상	2021.11.2.	종료
20	항바이러스제	현대바이오사이언스	CP-COV03	경증 및 중등증 코로나바이러스감염증-19 환자를 대상으로 CP-COV03의 유효성 및 안전성을 비교 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 제 2 상 임상시험	2상	2022.3.16.	종료
21	항바이러스제	길리어드사이언스코리아 유한회사	렘데시비르	중증 코로나19 시험대상자에서 렘데시비르(GS-5734™)의 안전성 및 항바이러스 활성을 평가하기 위한 제3상 무작위 배정 시험	3상	2020.03.2.	종료
22	항바이러스제	길리어드사이언스코리아 유한회사	렘데시비르	중등도 코로나19 시험대상자에서 표준 치료 투여와 비교해 렘데시비르(GS-5734™) 의 안전성 및 항바이러스 활성을 평가하기 위한 제3상 무작위 배정 시험	3상	2020.03.2.	종료
23	항바이러스제	(주)대웅제약	DWJ1248정	중증 코로나19 환자를 대상으로 DWJ1248과 Remdesivir 병용요법의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 이중눈가림, 무작위배정, 위약대조, 다기관 제 3상 임상시험	3상	2020.12.31.	종료
24	항바이러스제	(주)대웅제약	DWJ1248정	코로나19 바이러스에 대한 노출 후 예방으로써 DWJ1248의 이중눈가림 무작위 대조 임상시험	3상	2021.1.22.	종료
25	항바이러스제	(주)종근당	CKD-314	코로나19 폐렴으로 진단받아 입원한 환자를 대상으로 CKD-314의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 이중눈가림, 다기관, 다국가, 무작위배정, 치료적 확증 제 3상 임상시험	3상	2021.4.15.	종료
26	항바이러스제	분당서울대학교병원	조코바(S-217622)	입원한 코로나19 환자를 대상으로 S-217622의 유효성 및 안전성 평가를 위한 다기관, 적응적, 무작위, 대조군 임상시험(STRIVE)	3상	2023.3.14.	승인완료
27	항바이러스제	서울대학교병원	렘데시비르	코로나19에 대한 remdesivir의 안전성과 유효성에 대한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 연구	연구자임상	2020.3.5.	종료
28	항바이러스제	재단법인아산사회복지재단 서울아산병원	칼레트라정, 옥시크로린정	경증 코로나19 환자에서 lopinavir/ritonavir vs hydroxychloroquine vs 비투약군 간의 open labelled randomized controlled clinical trial	연구자임상	2020.3.20.	종료
29	항바이러스제	강남세브란스병원	할록신정	SARS-CoV-2에 대한 노출 후 예방으로서 하이드록시클로르퀸 연구	연구자임상	2020.3.25.	종료
30	항바이러스제	경상대학교병원	후탄	코로나19 폐렴 환자에서 Nafamostat mesilate의 치료 효과 분석을 위한 공개, 무작위배정, 대조 임상시험	연구자임상	2020.4.17.	종료
31	항바이러스제	서울대학교병원	Rebif	코로나19에 대한 새로운 약제들의 안전성과 유효성에 대한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 연구	연구자임상	2020.8.4.	종료
32	항바이러스제	서울대학교병원	Remdesivir, Baricitinib, Dexamethasone	코로나19에 대한 remdesivir의 안전성과 유효성에 대한 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약대조 연구(ACTT-4)	연구자임상	2020.12.3.	종료
33	항바이러스제	서울대학교병원	DWJ1248정	생활치료센터에 입소하는 경증 코로나19 환자를 대상으로 DWJ1248정의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 이중눈가림, 무작위배정, 위약대조 연구자주도 제2상 임상시험	연구자임상	2021.08.24.	종료
34	항바이러스제+증상개선제	신풍제약(주)	피라맥스정	경증 또는 중등증 코로나바이러스감염증-19(코로나19) 환자를 대상으로 피라맥스정의 유효성 및 안전성을 비교 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행, 위약대조, 제 2상 임상시험	2상	2020.5.13.	종료
35	항바이러스제+증상개선제	신풍제약(주)	피라맥스정	경증 또는 중등증 코로나바이러스감염증-19(코로나19) 환자를 대상으로 피라맥스정의 유효성 및 안전성을 탐색하기 위한 다기관, 단일군, 공개, 탐색적 임상시험	2상	2022.6.13.	종료
36	항바이러스제+증상개선제	신풍제약(주)	피라맥스정	경증·중등증 코로나바이러스감염증-19(코로나19) 환자를 대상으로 피라맥스정의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행, 위약대조, 제 3상 임상시험	3상	2021.8.27.	종료
37	항바이러스제+항체치료제	서울대학교병원	렘데시비르, 렌질루맙	입원치료를 요하는 코로나19 환자들에 대한 새로운 치료 약제 발굴을 위한 다기관 임상 시험(ACTIV5/BET-B)	연구자임상	2021.8.30.	종료
38	항체치료제	(주)셀트리온	CT-P59	건강한 시험대상자를 대상으로 CT-P59의 안전성, 내약성 및 약동학을 평가하는 제1상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조군, 평행군, 단회 투여 용량 증량 임상시험	1상	2020.7.17.	종료

연번	작용기전	의뢰자	제품명	임상시험제목	단계	승인일	현황
39	항체치료제	(주)셀트리온	CT-P59	코로나-19 바이러스(SARS-CoV-2) 감염 경증 증상이 있는 시험 대상자에서 CT-P59의 안전성, 내약성 및 바이러스학을 평가하는 제 1상, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군, 단일용량 상승 투여 예비 연구	1상	2020.8.25.	종료
40	항체치료제	(주)텔콘알에프제약	렌질루맙	건강한 한국인 성인을 대상으로 Lenzilumab의 안전성/내약성 및 약동학적 특성을 평가하기 위한 무작위배정, 위약 대조, 이중눈가림, 단회투약 단계적 증량, 임상시험	1상	2021.7.21.	종료
41	항체치료제	(주)셀트리온	CT-P59	경증 또는 중등증 코로나-19 바이러스(SARS-CoV-2) 감염환자를 대상으로 표준치료와 병행하여 CT-P59의 유효성 및 안전성을 평가하는 제2/3상 무작위배정, 평행군, 위약대조, 이중눈가림 임상시험	2/3상	2020.9.17.	종료
42	항체치료제	(주)이뮨메드	hzVSF-v13	폐렴을 동반한 위중증, 중증 코로나19 대상자를 대상으로 표준 치료와 Burfiralimab(hzVSF-v13) 정맥투여 병용의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약대조, 다기관 제 2/3상 임상시험	2/3상	2022.11.18.	승인 완료
43	항체치료제	(주)녹십자	GC5131	코로나19 환자에서 H-Ig(고면역글로불린) GC5131의 용량 설정 및 유효성, 안전성을 평가하기 위한 전향적, 공개, 무작위 배정, 다기관 제2a상 임상시험	2a상	2020.8.20.	종료
44	항체치료제	(주)이뮨메드	hzVSF-v13	코로나19 중등증 및 중증 환자를 대상으로 표준요법과 각 용량 별 hzVSF-v13 병용투여 시 유효성 및 안전성을 단독 표준 요법군과 비교 평가하기 위한 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 병행설계, 제 2상 임상시험	2상	2020.12.7.	종료
45	항체치료제	(주)글락소스미스클라인	VIR-7831 (GSK4182136)	경증 내지 중등증 코로나바이러스 감염증 2019(코로나19)가 있는 비입원 시험대상자에서 2세대 VIR-7831 물질의 안전성, 내약성, 약동학을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행군 제2상 시험	2상	2021.5.4.	종료
46	항체치료제	한국릴리	LY3009104	코로나19 감염 환자에 대한 바리시티닙의 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군, 제 3상 시험	3상	2020.9.7.	종료
47	항체치료제	(주)셀트리온	CT-P59	코로나19 바이러스(SARS-CoV-2) 감염 환자와 접촉한 시험 대상자에서 CT-P59의 예방적 유효성, 바이러스학 및 안전성을 평가하는 제 3상, 무작위 배정, 평행군, 위약 대조, 이중 눈가림 임상시험	3상	2020.10.8.	종료
48	항체치료제	서울대학교병원	baricitinib	코로나19에 대한 새로운 약제들의 안전성과 유효성에 대한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 연구	연구자 임상	2020.5.18.	종료
49	항체치료제	인천광역시 의료원	CT-P59	경증 및 중등증 코로나-19바이러스(SARS-CoV-2) 감염 환자에서 Regdanvimab의 유효성과 안전성을 평가하는 제 2상 임상시험	연구자 임상	2021.1.13.	종료
50	항체치료제	재단법인아산사회복지재단서울아산병원	CT-P59	경증 및 중등증 코로나-19바이러스(SARS-CoV-2) 감염 환자에서 Regdanvimab의 유효성과 안전성을 평가하는 제 2상 임상시험	연구자 임상	2021.2.10.	승인 완료
51	면역조절제	(주)제넥신	GX-I7	코로나바이러스(코로나19) 감염된 환자에서 GX-I7의 안전성 및 예비 효과 탐색을 위한 제1b상 임상시험	1b상	2020.8.7.	종료
52	면역조절제	(주)아미코젠파마	AGP600	중증의 코로나19 환자에서 AGP600의 안전성 및 유효성 평가를 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 제2a상 임상시험	2a상	2021.10.15.	승인 완료
53	면역조절제	(주)샤페론	HY209주	코로나19 폐렴 환자를 대상으로 NuSepin®정맥주입의 유효성 및 안전성 평가를 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행군, 그룹축차설계, 다기관, 2b/3상 임상시험	2b/3상	2022.1.11.	모집 중
54	면역조절제	엔지켐생명과학	EC-18	신종 코로나바이러스로 인한 폐렴환자에서 EC-18의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림 제 2상 임상시험	2상	2020.5.12.	종료
55	면역조절제	진원생명과학(주)	GLS-1027	코로나바이러스-19 감염에 의한 기계적 환기를 요하는 중증 폐렴방지를 위하여, 경구로 투여하는 GLS-1027의 안전성, 내약성, 유효성, 용량반응성을 평가하는 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 제2상임상시험	2상	2021.9.8.	승인 완료
56	면역조절제	(주)비엘	BLS-H01	중등증 코로나19 환자를 대상으로 BLS-H01의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 평행군, 제2상 임상시험	2상	2022.3.22.	모집 중
57	면역조절제	고려대학교의과대학 부속 구로병원	알베스코 흡입제	경증 코로나19 환자에서 Ciclesonide의 임상적 유효성 평가	연구자 임상	2020.3.27.	종료
58	면역조절제	동아대학교병원	페로딜 정	코로나19 감염 중증 폐렴 환자의 폐 기능에 관한 이펜프로딜의 28일 제2a상 공개, 연구자 주도 연구	연구자 임상	2020.4.21.	종료
59	면역조절제	재단법인아산사회복지재단서울아산병원	듀미록스정 100밀리그램	생활치료센터에 입소한 경증 코로나바이러스감염증-19 환자에서 fluvoxamine 치료 효과에 대한 무작위 배정 위약-대조군 임상 연구	연구자 임상	2021.1.8.	종료
60	면역조절제 +증상개선제	한국유나이티드제약(주)	UI030	코로나19 환자를 대상으로 UI030 투여에 따른 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행설계, 2상 임상시험(ABC study)	2상	2021.5.28.	종료

5

코로나19 팬데믹에서의 약물재창출

1. 코로나19 치료제 약물재창출 연구 현황

1.1. 약물재창출(Drug Re-purposing)의 의미

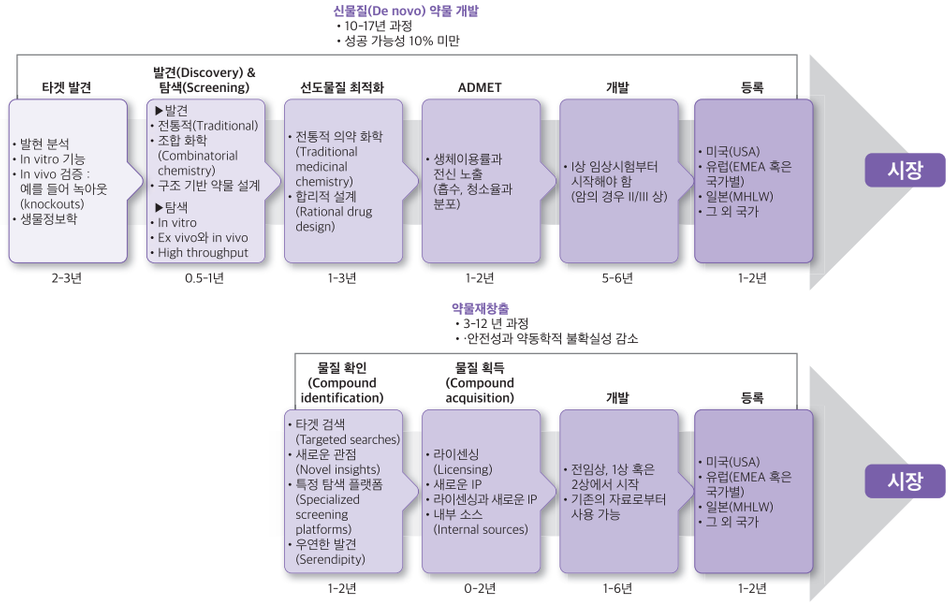
약물재창출(Drug re-purposing)은 기허가 받은 약물이나 임상개발 단계에서 안전성 이외의 이유로 개발이 중단된 약물들의 새로운 적응증을 탐색하는 과정이다. 신약재창출은 이미 다른 적응증에 상용화된 약물(drug re-positioning) 혹은 허가되지는 않았으나 이미 임상시험 데이터가 존재하는 약물(drug re-directing)을 의미한다. 약물재창출은 적응증의 제한, 특허 만료 등의 문제가 있을 수 있음에도 불구하고 신분자물질(de novo) 신약 개발에 비해 개발기간과 비용을 줄일 수 있어, 치료제를 개발하는데 유리하다는 데에 이견이 없다.

신약재창출을 통한 개발에서는 약물의 시장진출까지 드는 비용이 신약개발에 비해 80% 이상 절약이 되고, 성공율도 1.5배 높거나, 혹은 2상에 들어간 약물 중 25%가, 일반적인 약물개발에서 10%인 시장 진출율을 훨씬 상회한다는 보고들도 있다[205]. 신약재창출을 통한 개발은, 신분자물질 신약 개발 과정에 비교할 때, 이미 약물 생산과 분석에 관련된 자료와 시설이 존재하고, 디스커버리 단계는 전산생물학이나 표현형 스크리닝 도구 등으로 매우 빠르게 진행될 수 있으며, 비임상 단계에서는 안전성이나 독성시험을 건너뛰고, 단지 세포나 동물모델에서 새로운 질환 즉 코로나바이러스감염증 혹은 코로나바이러스에 대한 효능을 보여주고 하고, 바로 2상 혹은 3상 임상시험 단계로 진입할 수 있기 때문에 개발 시간에 있어서는 큰 장점이 있다(그림 3-66).

약물재창출의 대표적인 사례로 화이자사의 sildenafil과 minoxidil을 들 수 있으며, 항고혈압제로 개발 중이던 sildenafil을 발기부전 치료제 및 폐고혈압 치료제로, 궤양 치료제로 개발 중이던 minoxidil은 탈모 치료제로 성공적으로 재창출하였다.

205) Drug Discovery World/ Drug Discovery, Stephen Naylor.https://www.ddw-online.com (accessed 2020.9.19.)

[그림 3-66] 신물질 약물개발과 약물재창출 약물개발 단계 비교



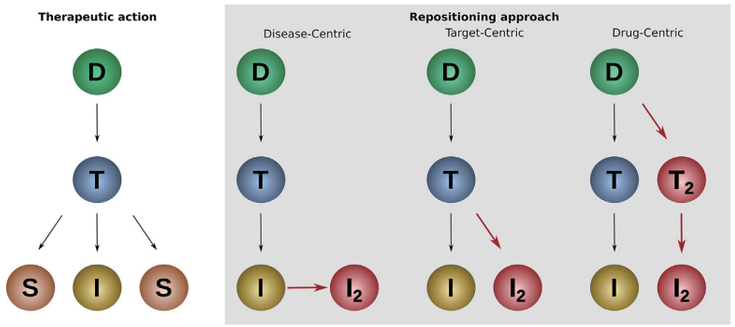
자료 : COVID-19 치료제 임상시험계획서 정보집

코로나19 팬데믹은 많은 환자가 단시간에 전세계적으로 발생하여 치료제 개발에서 개발기간이 고려해야 할 주 요소였다. 따라서 글로벌 제약사들은 긴 시간과 많은 투자가 필요한 신물질 개발을 통한 의약품 개발보다는 상대적으로 개발기간과 비용을 줄일 수 있는 약물재창출 전략을 사용하였다. 이미 개발되어 시판 중인 약물 혹은 개발 중인 약물은 내약성 및 안전성에 대한 임상시험 결과가 존재하기 때문에 규제기관의 검토 및 승인 하에 임상시험을 생략할 수 있어 약물 개발기간을 단축시킬 수 있었고, 실제로 에볼라 바이러스 치료제로 개발 중이던 렘데시비르가 코로나19 치료제로서의 효능을 입증해 코로나19 치료제로 승인받았다.

아래 그림 3-67에서 보는 대로 약물재창출을 위한 약물을 선택하는 경우 약물중심(drug-centric)의 신약재창출 컨셉트와 타겟 중심의 컨셉트가 있다. 팬데믹 초기에는 상황이 매우 긴박하므로, 약물중심(drug-centric)의 신약재창출 컨셉트와 기존 개발 적응증이 전혀 다른 약물보다는, 이미 유사 질환에서의 임상적 개념증명(POC)과 투여 용량 자료가 존재하는 약물들이, 2상 임상시험 없이 바로 후기 2/3상 혹은 3상 비교임상시험에 빠르게 들어갈 수 있기 때문에 이런 약물들에 집중하는 것이 필요하다. 렘데시비르와 기존 항바이러스제들이 이런 컨셉의 신약재창출 약물이라 할 수 있다.

1.1. 약물재창출(Drug Re-purposing)의 의미

[그림 3-67] 약물 재지정(drug repositioning)에 관한 다양한 접근법 : 약물(D, drug), 표적(T, targets), 적응증(I, indication), 부작용(S, side effects)



자료 : Computational and structural Biotechnology Journal. Volume 18, 1043-1055.

1.2 국내 약물재창출 연구 현황

2021년 코로나19 팬데믹 발생으로 인해 코로나19 백신과 치료제 개발 요구가 폭증하였다. 단기간 내의 효율적인 개발을 위해 많은 약물재창출 연구들이 수행되었으며, 코로나19의 감염을 직접적으로 조절할 수 있는 항바이러스제와 코로나19의 증상을 완화하고 합병증을 관리할 수 있는 항염증제/면역조절제를 중심으로 수행되었다.

항바이러스제를 포함한 감염 조절 목적으로 국내 약물재창출 연구로는 B형 간염 치료제인 clevudine(레보비르, 부광약품), 인플루엔자 치료제로 개발 중인 burfiralimab(HzVSFv13, 이뮨메드), 말라리아 치료제인 artesunate/pyronaridine 복합제(피라맥스, 신풍제약), 구충제인 Niclosamide(DWRX2003, 대웅제약 / CP-COV03, 현대바이오) 등이 있었다. 또한 원래 감염 조절능에 대해 알려진 바는 없었지만 in-vitro 시험 등을 통해 감염조절능이 새롭게 규명되어 약물재창출 연구가 수행된 경우도 있었으며, 췌장염 치료제인 nafamostat(CKD-314, 종근당 / 뉴젠나파모스타트정, 뉴젠테라퓨틱스), 마찬가지로 췌장염 치료제인 camostat(DWJ1248, 대웅제약), 암성통증 치료제로 개발중인 PAX-1(파나픽스, 코미팜), 만성골수성백혈병 치료제인 radotinib(슈펙트, 일양약품) 등이 해당된다. 하지만 코로나19 약물재창출에 도전하였던 약물 중 현재까지 승인을 받은 약물은 없다.

1.2 국내 약물재창출 연구 현황

[표 3-50] 국내 약물재창출 연구 현황

개발사	상품명	성분명	기존 적응증	작용 기전	임상 단계	개발 현황
부광약품(주)	레보비르	Clevudine	B형 간염 치료제	바이러스 유전물질 복제 억제	2상	중단
SK케미칼	후탄	Nafamostat	항응고제	바이러스가 세포 안으로 침투하는 경로 차단	연구자 임상 승인	
이뮨메드	hzVSF-v13	Burfiralimab	B형 간염 치료제	바이러스 감염과 관련된 세포 구조물에 결합해 복제 억제	2/3상	승인
신풍제약(주)	피라맥스	Artesunate/ Pyronaridine Phosphate	말라리아 치료제	코로나19 바이러스의 숙주세포 침입 직후 바이러스 파괴	3상	실패
㈜대웅제약	DWRX2003	Niclosamide	구충제	SKP2 저해작용을 이용한 바이러스 제거작용	2상	신청
현대바이오사이언스	CP-COV03	Niclosamide	구충제	숙주세포가 바이러스 제거	2상	유효성 및 안전성 입증
종근당	CKD-314	Nafamostat	만성췌장염, 역류성 식도염	바이러스가 세포 안으로 침투하는 경로 차단	3상	중단
뉴젠테라퓨틱스	뉴젠나파모스타트	Nafamostat	췌장염 치료제	코로나바이러스의 스파이크 세포막의 TMPRSS2 수용체에 먼저 결합해 바이러스의 감염을 막음	2상	계획중
대웅제약	DWJ1248	Camostat	만성췌장염 치료제	TMPRSS2 단백질 분해효소 억제	3상	중단
코미판	파나픽스	PAX-1	항암제 후보물질	사이토카인 억제	2상	계획중
일양약품	슈펙트	Radotinib Hydrochloride	백혈병 치료제	Bcr-Abl의 단백질 산물에서 활성화된 tyrosine kinase 억제	임상 착수	
녹십자웰빙	라이넥주	Human Placenta	태반주사제	항산화 작용 및 염증성 사이토카인 발현 억제 작용	2상	중단
크리스탈지노믹스(주)	CG-CAM20	Camostat	만성췌장염 치료제	TMPRSS2 단백질 분해효소 억제	2상	승인
진원생명과학	GLS-1027	Zenuzolac	자가면역 포도막염 치료제		2상	승인
아미코젠파마	AGP600	AGP600	루게릭병 치료제		2상	승인
대원제약	DWTG5101	DWTG5101	고지혈증 치료제		2상	승인

1.3 국외 약물재창출 연구 현황

국외에서도 항바이러스제와 항염증제/면역조절제를 중심으로 약물재창출 연구가 활발히 이루어졌으며, 현재까지 미국 FDA의 코로나19 치료제로 공식 승인받은 약물은 모두 약물재창출을 통해 개발되었다. 약물재창출을 통해 승인받은 코로나19 치료제 중 항바이러스제로는 remdesivir(Veklury, Gilead), nirmatrelvir/ritonavir 복합제(팍스로비드, 화이자)가, 항염증제/면역조절제로는 tocilizumab(Actemra, Genentech)과 baricitinib(Olumiant, Lilly)가 해당된다. 이외 긴급사용승인(emergency use authorization, EUA)를 획득한 anakinra(Kineret, Sobi) 등도 약물재창출을 통해 개발된 약물이다.

[표 3-51] 국외 약물재창출 약물 중 승인 받은 약물

계열	개발사	상품명	성분명	기존 적응증	작용기전	개발현황
항바이러스제 (감염조절)	Gilead	Veklury	Remdesivir	에볼라, C형 간염	코로나19 바이러스의 단백질 분해효소인 3CLPro에 대해 강력한 억제	'20.10.22 FDA 정식 승인
	화이자	팍스로비드	Nirmatrelvir/Ritonavir	항바이러스 (항SARS/항HIV)	SARS-CoV-2-3CL 단백질분해효소 억제	'23.5.25 FDA 정식 승인
면역조절제 (증상조절)	Roche	Actemra	Tocilizumab	류마티스 관절염	인터루킨-6(IL-6) 억제	'22.12.21 FDA 정식 승인
	Lilly	Olumiant	Baricitinib	류마티스 관절염	야누스 인산화효소(JAK inhibitor) 억제	'22.5.11 FDA 정식 승인

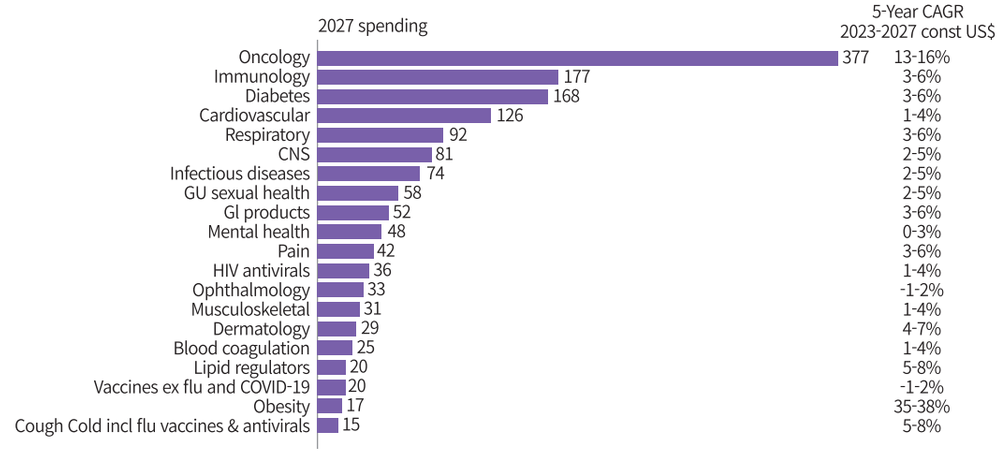
[표 3-52] 국외 약물재창출 약물 중 긴급사용승인 받은 약물

계열	개발사	상품명	성분명	기존 적응증	작용기전	개발현황
항바이러스제 (감염조절)	화이자	팍스로비드	Nirmatrelvir/ Ritonavir	항바이러스 (항SARS/항HIV)	SARS-CoV-2-3CL 단백질 분해효소 억제	'23.5.25 FDA 정식 승인
	Merck	Lagevrio	Molnupiravir	독감	바이러스의 복제 과정에서 정상적인 리보핵산을 대신하여 결합	'21.12.23 몸무게 40kg 이상 12세 이상자에 대한 FDA 긴급사용승인
항염증제/ 면역조절제 (증상조절)	Swedish Orphan Biovitrum Ltd	Kineret	Anakinra	류마티스 관절염 항염증제	인터루킨-6(IL-6) 억제	'22.11.10 FDA 긴급 승인
	Amneal Pharmaceuticals	Dexamethasone	Dexamethasone Disodium Phosphate	내분비 장애 류마티스성 장애	면역 체계 반응 억제	'21.10.27 FDA 긴급 승인
	Lilly	Olumiant	Baricitinib	류마티스 관절염 면역억제제	JAK1, JAK2의 신호 경로 억제	'22.05.10 FDA 긴급 승인
	Roche	Actemra	Tocilizumab	류마티스 관절염 항염증제	인터루킨-6(IL-6) 억제	'21.6 일부 입원 환자 대상 긴급 사용승인
	InflaRx	Gohibic	Vilobelimab	괴저성 농피증	C5a 및 C5a 수용체 경로 억제	'23.4.4 FDA 긴급 승인

1.4 항바이러스제 약물재창출 개발 현황

2022년 기준 글로벌의약품 시장규모는 연평균 5% 성장률을 보이고, 라틴아메리카와 인도가 성장률이 높을 것으로 예상하고 있다. 우리나라의 경우 2021년 기준 세계 13위로 세계 제약시장에서 1.3%를 차지하고 있다. 2027년 글로벌의약품 질환별 시장 규모는 항암, 면역질환, 당뇨병 분야 순으로 항바이러스 관련 시장은 낮은 점유율과 성장률을 보일 것으로 예측한다(그림 3-68).

[그림 3-68] 2027년 글로벌 Top 20 치료제 분야



자료 : IQVIA, Global use of medicine 2023

유사한 맥락으로 2021년 식품의약품안전처의 의약품허가보고서에 따르면 국내 신약허가 약효군은 항종양제가 가장 많은 허가품목 수를 보이며, 항바이러스제 관련 신약 개발은 활발히 이루어지고 있지 않다. 국내 임상시험 승인 현황을 보더라도 코로나19 팬데믹 전 2019년 국내 임상시험 승인 건수는 항암, 내분비계, 소화기계 순으로 많았으며, 감염병 관련 임상시험 승인 건수는 코로나19 팬데믹 이후에 급격히 증가하였다(표 3-53).

[표 3-53] 국내 임상시험 승인 현황(효능군별)

년도	항암	심혈관계	내분비계	중추 신경계	소화기계	비뇨기계	감염병 (항생제등)	호흡기계	면역 억제제	혈액	기타	계
2017	251 (38%)	61 (9%)	45 (7%)	54 (8%)	41 (6%)	11 (2%)	36 (5%)	25 (4%)	23 (3%)	15 (2%)	96 (15%)	658
2018	247 (36%)	49 (7%)	67 (10%)	33 (5%)	54 (8%)	20 (3%)	36 (5%)	18 (3%)	18 (3%)	24 (4%)	113 (17%)	679
2019	207 (29%)	60 (8%)	69 (10%)	54 (8%)	65 (9%)	15 (2%)	24 (3%)	23 (3%)	19 (3%)	22 (3%)	156 (22%)	714
2020	309 (39%)	60 (8%)	64 (8%)	31 (4%)	62 (8%)	18 (2%)	66 (8%)	17 (2%)	20 (3%)	22 (3%)	130 (16%)	799
2021	321 (38%)	90 (11%)	62 (7%)	37 (4%)	50 (6%)	13 (2%)	60 (7%)	36 (4%)	13 (2%)	22 (3%)	138 (16%)	842

자료 : 2022 제약바이오산업 DATABOOK

2. 국내 코로나19 치료제 약물재창출 연구의 교훈

위에서 설명한 바와 같이, 국내에서도 항바이러스제와 항염증제/면역조절제를 중심으로 다양한 코로나19 치료제 약물재창출 연구가 진행되었으나 현재까지 승인 받은 약물은 전무하다. 이는 remdesivir 나 tocilizumab 등이 약물재창출 연구를 통해 미국 FDA로부터 코로나19 치료제 승인을 받은 것과는 대조적이다.

국내 코로나19 치료제 약물재창출 연구가 별다른 성과를 보이지 못한데는 여러 원인이 있다. 우선 그동안 신종 감염병 치료에 가장 주축이 되는 치료인 항바이러스제 국내 개발이 활발하지 않아, 약물재창출에 활용할 수 있는 후보 물질 자체가 축적되지 않았다. 전세계적으로도 항암제, 면역조절제 등에 비해 항바이러스제 개발의 비중이 높지는 않지만, HIV 등 만성 바이러스 감염 질환의 빈도가 상대적으로 낮아 시장이 작고, 바이러스 연구 전문가도 부족한 우리나라는 그 비중이 더 낮은 편이다.

또한 코로나19을 비롯한 감염병에 대한 국내 임상시험 역량도 부족하였다. 일단 개발 속도에서 가장 앞서갈 수 있는 이점이 있는 약물재창출 과제임에도 불구하고, 임상시험의 계획이나 시작이 앞에서 분석한 것처럼 6개월 이상 지연되었고, 또한 근래에 처음 겪는 팬데믹 상황에서 방역위주의 의료체계에서 임상시험 대상자를 모집하는 것이 어려워 임상시험이 더욱 지연되었다.

그러나 위의 원인들에 선행하여 당장 개선이 필요한 부분은 연구 개발과 관련된 전문성과 인프라의 부족이었다. 약물재창출 과제 후보 물질들에 대한 약물 작용 기전(mechanism of action, MOA) 연구를 비롯한 기초/중개 연구가 충실하게 이루어지지 못한 부분이 많이 있었다. 또한 위에서 설명한 약물중심의 약물재창출의 경우 유사한 질병이 아닌 전혀 다른 적응증에서 개발한 내용, 예를 들면 용량 등을 그대로 2상 시험에 채택하는 경우가 대부분이었다.

기타 제언 내용은 4장에 기술하였다.

6 국내외 감염병 기초연구 및 연구시설 현황

새로운 감염병 기초연구에 앞서, 팬데믹 가능성이 있는 바이러스, 박테리아 및 기타 병원체에 대한 약물 및 예방 백신의 선험적 연구개발에서 얻어진 결과를 충분히 고려하는 것이 필수적이다. 글로벌 팬데믹 대비를 위한 프로그램은 급성호흡기증후군 코로나바이러스 1(SARS-CoV-1), H1N1 인플루엔자, 치쿤구니야, 중동호흡기증후군(MERS), 에볼라 및 지카 바이러스를 포함하여 지난 과거 발생한 여러 바이러스 전염병의 경험을 기반으로 한다. 실제 SARS-CoV-1과 메르스에 대한 과거 연구가 SARS-CoV-2에 대한 효과적인 백신 또는 기타 약물을 단축된 시간 내에 개발하기 위한 디딤돌로 사용되었다는 것을 확실히 알 수 있다[206].

특히, 이 중 구조 기반 항원설계는 코로나바이러스 및 기타 병원체(예 : 인간 면역결핍 바이러스(HIV), 호흡기 세포융합 바이러스(RSV) 및 인플루엔자 바이러스)에 대한 강력한 백신을 신속하게 설계하는 데 중요하다. 모더나 테라퓨틱스(Moderna Therapeutics)는 미국 국립보건원(National Institutes of Health)의 백신연구센터(Vaccine Research Center)와 협력하여 단 2일 만에 SARS-CoV-2 mRNA 백신 후보물질을 개발 및 생산할 수 있었으며, 이는 메르스에 대한 초기 항원 설계 연구가 없었다면 불가능했을 성과이다[207].

팬데믹을 대비한 기초연구로는 잠재적으로 유행할 수 있는 병원체의 생물학을 연구하고(예 : 숙주 세포 영양성의 메커니즘을 이해하고 저분자 및 백신 표적을 식별하기 위해) 팬데믹 기간 동안 특정 병원체 또는 병원체 그룹에 대한 신약 또는 '프로토타입' 백신의 선제적 개발이 포함된다. 그런 다음 팬데믹 시나리오에서 이러한 프로토타입 백신(특히 유전자 백신 형식을 가진 백신)을 신속하게 수정하여 효과적인 약제를 얻을 수 있다. 더욱이 인간에게 감염을 일으키는 여러 병원체는 동물에서 잘 복제되지 않기 때문에, 새로운 백신의 보호 효능을 테스트하기 위해 적절한 동물모델을 생성하는 데 오랜 시간이 걸릴 수 있어[208], 팬데믹 이전에 약물 미래 연구 및 개발을 위한 토대로 연구를 위한 투자의 중요성이 강조된다.

206) Pardi, N. & Weissman, D. (2020). Development of vaccines and antivirals for combating viral pandemics. Nature biomedical engineering, 4(12), 1128-1133.

207) Pallesen J., et al. (2017). Immunogenicity and structures of a rationally designed prefusion MERS-CoV spike antigen. Proc Natl Acad Sci U S A, 114, E7348–E7357.

208) Pardi, N. & Weissman, D. (2020). Development of vaccines and antivirals for combating viral pandemics. Nature biomedical engineering, 4(12), 1128-1133.

1. 국내외 감염병 기초연구 지원 현황

1.1 미국

미국 국립보건원(National Institute of Health, NIH)은 전주기적 통합 R&D 체계를 구축하여 미국 보건의료 관련 R&D 예산의 90% 이상을 관장하고 있으며 이를 통해 보건의료 분야 정책을 일관성 있게 지속적으로 지원하는 R&D 컨트롤 타워 역할을 맡고 있다[209]. MH 산하 국립감염병·알러지연구소(NIAID)는 감염병 연구를 주도하는 기관으로 약 300개의 전염병에 대한 연구를 수행 및 지원하고 있으며, 병원체의 생물학적 특성과 이에 대한 면역 체계 반응을 조사하여 감염병 진단, 예방, 치료를 위한 백신, 치료제, 진단도구를 개발하는데 주력하고 있다[210]. NIAID 산하의 백신연구센터(Vaccine Research Center, VRC)는 비임상시험 및 임상시험 후보물질까지 생산 가능한 백신 파일럿 생산 플랜트 보유를 통해, 백신 개발 관련 기초연구 성과물이 임상시험까지 신속하게 연결되는 인프라 시스템을 구축하였다. 또한 백신연구센터는 백신 개발 관련 임상시험을 추진할 수 있는 임상병원도 보유하고 있어, 임상시험 관련 경험과 노하우가 축적되었으며 이를 기반으로 HIV, 인플루엔자, RSV, 에볼라 등의 주요 감염병 백신 개발을 주도하고 있다[211].

미국 정부는 2020년 3월 코로나19 백신 개발 연구에 대규모 정부 예산을 배정하는 코로나19 지원 정책(Coronavirus Aid and Economic Security Act, CARES Act)을 마련하였고[212] 코로나19 mRNA 백신을 세계 최초로 상용화하는 성과를 달성할 수 있었다.

Defense Advanced Research Projects Agency(DARPA)는 국가 안보를 위한 혁신 기술 투자를 위해 1958년 설립된 미국 국방성 산하 전문기관으로 감염병 백신 및 치료제 개발 관련 주요 프로그램으로는 ADEPT, P3 및 NOW 가 있다. ADEPT 프로그램은 신변종 감염병, 생물테러 무기에 신속하게 대응하기 위한 플랫폼 기술개발을 목표로 하며, 모더나, 큐어백 등의 mRNA 백신과 치료제 개발을 위한 연구를 처음으로 지원하였다. P3 프로그램은 ADEPT를 기반으로 DNA, RNA 기반기술을 활용하여 60일 이내에 바이러스 감염을 억제하는 항체치료제 개발을 지원하고 있다. NOW 프로그램은 GMP 기반의 DNA, RNA 백신 및 치료제를 현장에서 신속하게 생산할 수 있도록 하는 자동화 대량생산 플랫폼 기술 개발을 지원하고 있다[213].

P3 프로그램의 지원을 받아 FDA 긴급사용승인을 득한 치료제로는 AbCellera의 인간 단일클론항체인 bamlanivimab(LY-CoV555)이 있다. AbCellera는 정부 간 패널을 통해 2020년 2월 말에 코로나19 회복 환자의 혈액 샘플을 확보할 수 있었고, 이를 통해 1,000개 이상의 잠재적인 항체 후보물질을 탐색하여 신속하게 치료제를 개발할 수 있었다. bamlanivimab은 중증 코로나19로 진행할 위험이 높은 경증에서 중등증의 12세 이상 코로나19 환자의 치료제로 2021년 2월 9일 긴급사용승인되었다. 또한 밴더빌트 대학 의료 센터가 발견한 후 아스트라제네카에 라이센스를 제공한 AZD7442도 P3 프로그램의 지원을 받아 개발된 약물이다[214]. AZD7442는 SARS-CoV-2의 Spike 단백질을 인식해 바이러스가 체내 세포에 감염되는 것을 막아주는 두 가지 단일클론항체인 AZD8895 및 AZD1061의 조합 물질로, 효과 지속시간이 연장된 것이 특징이다[215]. 해당 물질은 정맥 및 근육 주사 제형으로 개발되어 ACTIV-2 임상 진행되었으나, 정맥주사 제형은 사망률 감소에 대한 잠재적 이점은 확인되었으나 회사의 요청으로 시험 종료되었으며, 근육주사 제형은 회사의 요청에 따라 등록 마감되었다[216].

또한, 미국 정부는 코로나19 극복을 위한 연구 역량 강화, NIH의 지속적인 예산 증대 및 민간 분야에서 수행하기 어려운 도전성이 강한 연구분야에 집중 투자하는 “ARPA-H” 사업을 구축하였다. “ARPA-H”를 통해 미래 대유행 발생에 대비하기 위한 “100일내 백신 개발 프로젝트”를 시행하고 있다. 코로나19 같은 신변종 감염병으로 인한 위기 발생 시 초고속의 신속한 대응을 위해 “대유행 발생 시 100일내에 백신을 개발하는 전략”을 마련하여 시행하고 있다. 이 전략의 주요 내용은 대유행이 발생할 경우 백신을 100일 내에 개발하는 인프라를 구축하는 것이다. 이를 위해 백신이 초고속으로 개발될 시 우려되는 백신의 안전성 이슈를 극복할 수 있는 백신 플랫폼 기술을 고도화하고 수요에 맞는 백신을 신속하게 대량 생산할 수 있는 인프라를 사전에 구축하는 연구에 집중 투자하고 있다[217].

미래 팬데믹 대응을 위한 기초연구로, ARPA-H는 2023년 10월 10일에 여러 바이러스를 동시에 표적으로 하는 백신 설계를 지원하는 컴퓨터 툴킷 개발을 목표로 한 연구 프로그램(Antigens Predicted for Broad Viral Efficacy through Computational Experimentation, APECx.)을 시작했다. 바이러스는 전 세계의 건강과 안보에 심각한 위협을 미치며, 암과 만성 질환을 유발하기도 한다. 그러나 현재

209) 한국보건산업진흥원. (2022). 우리에게도 보건의료 난제 해결을 위한 ARPA-H가 필요한가? - 보건의료 R&D 대국민 설문조사를 중심으로 - 보건산업브리프 vol.355.

210) NIAID Role in Research. NIH Homepage. https://www.niaid.nih.gov/research/role)

211) Research Conducted at the Vaccine Research Center (VRC), NIH Homepage, https://www.niaid.nih.gov/research/vaccine-research-center-labs

212) U.S. DEPARTMENT OF THE TREASURY. About the CARES Act and the Consolidated Appropriations Act. (https://home.treasury.gov/policy-issues/coronavirus/about-the-cares-act)

213) KISTEP. (2021). 백신 플랫폼 기술(Vaccine Platform Technologies), 기술동향브리프, 2021-08호.

214) DARPA Homepage, https://www.darpa.mil/work-with-us/covid-19

215) Forte-Soto, P., et a. (2023). Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Half-Life Extended Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Neutralizing Monoclonal Antibodies AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) in Healthy Adults, J Infect Dis, 227(10), 1153-1163

216) NIH Homepage. https://www.nih.gov/research-training/medical-research-initiatives/activ/covid-19-therapeutics-prioritized-testing-clinical-trials

217) Collins, F. S., et al. (2021). ARPA-H: Accelerating biomedical breakthroughs. Science, 337(6551), 165-167.

1.1 미국

는 바이러스 단백질의 구조와 기능에 대한 불완전한 이해로 인해 하나의 바이러스에만 수년간의 연구가 이루어지는 것이 현실이다. APECx는 신속한 백신 개발을 위해, 종 수준이 아닌, 과 및 속 수준에서 바이러스에 대항하는 백신을 개발하고자 한다. 이를 위해 컴퓨터 혁신을 활용하여 대규모의 생화학 및 면역학적 데이터를 신속히 얻고자 하며, 현재 APECx은 높은 처리량의 생화학 분석 및 단백질 공학 기술, 항원 설계를 위한 단백질 모델링 툴킷 개발 기술, 그리고 임상 평가 기술에 중점을 두고 있다[218].

1.2 유럽

유럽연합은 연구지원 프로그램인 Framework Programme(FP)을 통해 백신 및 치료제 개발 관련 연구를 지원하고 있다. FP 프로그램인 EU Horizon 2020(2014~2020)과 Horizon Europe(2021~2027)을 통해 백신, 치료제, 진단 기술 개발 관련 민관 협력 R&D를 추진하고 있으며 선도적 원천기술 개발부터 상업적 응용 단계까지 전주기적인 지원을 하고 있다[219].

Horizon Europe과는 별도로 EU는 세계 최대 보건의료 산·관·학 협력플랫폼인 '혁신 의약 이니셔티브(Innovative Medicines Initiative, IMI)'를 운영하고 있다. 이는 생명과학분야 R&D에서 최대 규모의 민관 파트너십으로 2008년 발족되었으며, EU와 유럽제약협회연맹(EFPIA)에서 10억 유로씩 지원하였다. IMI는 약물의 안전성 및 유효성을 예측하고 좀 더 효율적인 지식 관리를 위한 새로운 도구와 방법의 개발에 초점을 맞춘 R&D 프로그램을 지원하고 있다[220].

2020년 3월 3일, IMI는 코로나19 대응을 위한 제안요청서를 통해 8개의 프로젝트를 선정하였다. 선정된 8개의 프로젝트 중 치료제 개발 관련 연구 분야는 3개이고, 진단 기술 개발과 관련된 연구 분야는 5개였으며, 이를 패스트트랙으로 지정하여 민관협력 네트워크를 지원하고 있다. 치료 프로젝트로 선정되어 지원받은 프로젝트는 CARE(Corona accelerated R&D in Europe) 프로젝트, IMPENTRI 프로젝트, MAD-CoV-2 프로젝트가 있다[221].

CARE 프로젝트는 현재와 미래에 발생할 수 있는 코로나바이러스에 대한 잠재적인 치료제와 바이러스 중화항체를 탐색하기 위한 프로젝트로, 다양한 라이브러리로부터 600,000개의 화합물을 스크리닝하는 것을 목표로 하였다. CARE 프로젝트는 개방형 과학의 FAIR(findable, accessible, interoperable, reusable) 원칙에 따라 과학적 결과를 공유함으로써, 궁극적으로 현재뿐만 아니라 미래에 발생할 수 있는 전세계 코로나바이러스에 대응하고자 하였다. 해당 프로젝트는 현재까지 진행 중이며 2025년 3월 31일 종료될 예정이다[222].

1.2 유럽

IMPENTRI 프로젝트는 약물재창출 imatinib의 안전성 및 유효성 검증을 위한 임상프로젝트로[223], 코로나19로 인해 급성호흡곤란증후군(ARDS)를 겪고 있는 중등도~중증 코로나19 환자 대상의 다기관, 무작위, 이중맹검, 위약 대조 임상시험이다[224]. 해당 임상시험은 2021년 10월 14일 개시되었으나, 연구 요건을 충족하는 환자 수 부족으로 2022년 여름에 철회되었으며, Impentri 프로젝트 또한 2022년 10월 31일 종료되었다[225] [226].

MAD-CoV-2 프로젝트는 코로나19에 대한 혁신적 치료법 개발을 위해, ACE2의 활용법을 탐색하고 바이러스 복제에 중요한 요인을 매핑하는 것을 목적으로 한다[227]. 현재 유럽 연구 기관, 참조 센터, 학계의 9개 파트너사가 협력하여 프로젝트 수행 중에 있다[228].

1.3 세계보건기구 (WHO)

2020년 코로나19 유행이 전 세계적으로 확산하자 WHO는 국제공중보건위기상황(PHEIC)임을 선포하고 '코로나19 전략적 대응대비 계획(Strategic Preparedness and Response Plan)'을 마련하였다. 감염병 분야 글로벌 컨소시엄인 Global Research Collaboration for Infectious Disease Preparedness(GloPID-R)은 G7 국가를 중심으로 시작된 글로벌 감염병 연구 이니셔티브로 신규 또는 재출현 전염병과 관련된 연구에 투자하는 조직에 자금을 지원하고 있으며, WHO와 감염병대비혁신연합체(Coalition for Epidemic Preparedness and Innovation, CEPI) 등이 참여하고 있다[229].

218) News & Events, ARPA-H launches APECx program to transform vaccine discovery. ARPA-H Homepage. https://arpa-h.gov/news-and-events/arpa-h-launches-apecx-program-transform-vaccine-discovery

219) 과학기술정책연구원. (2021). 한-EU 과학기술 국제협력 강화방안: Horizon Europe 협력전략을 중심으로, 정책연구, 2021-42.

220) 한국보건산업진흥원. (2014). 보건의료기술연구개발사업 제약산업 글로벌 기술협력 활성화 방안 연구.

221) IMI2 - Call 21. https://www.imi.europa.eu/apply-funding/closed-calls/imi2-call-21

222) Project Factsjeets, CAREIMI. Homepage. https://www.imi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/care

223) Project Factsjeets, Impentri. IMI Homepage. https://www.imi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/rapid-covid

224) Clinical Trials.gov, NCT04953052. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04953052

225) Exvastat Homepage. Impentri https://exvastat.com/Impentri

226) IMI Homepage, Project Factsjeets, Impentri https://www.imi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/rapid-covid

227) IMI Homepage, Project Factsjeets, MAD-CoV 2. https://www.imi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/mad-cov-

228) MAD-CoV-2 Homepage. https://mad-cov2.eu/

229) GLoPID-R Homepage. https://www.glopid-r.org/

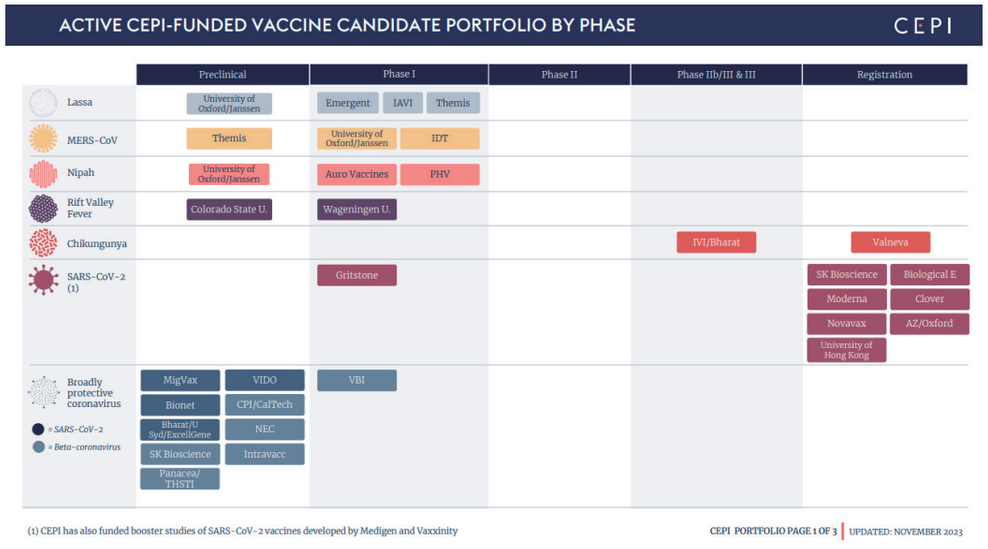
1.4 감염병대비 혁신연합체 (Coalition for Epidemic Preparedness and Innovation, CEPI)

CEPI는 2017년, 노르웨이, 인도 정부, 빌&멜린다 게이츠 재단, 영국 웰컴트러스트, 세계경제포럼 등이 함께 설립한 공공-민간 협력 네크워크로 현재는 대한민국, 일본, 호주, 독일, 캐나다 등도 참여하고 있다[230].

CEPI는 2022년 3월 8일 '100일 미션'을 발표하였다. 이는 DiseaseX로 불리는 새로운 병원체의 발생에 대응하여 백신 및 기타 생물학적 대응책을 보다 신속하게 제공하기 위한 미션이며, 팬데믹 병원체 인지 후 100일 이내에 백신의 초기 승인 및 대규모 제조를 위한 준비를 갖추는 것을 목표로 한다[231].

이를 위해 다양한 코로나19 백신 개발 과제에 자금을 지원하였으며, 코로나19 이외에도 메르스, 라싸, 치쿤군야, 니파, 리프트발리열 등의 백신 개발 과제도 지원하고 있다[232].

2023년 10월, CEPI는 검증된 백신 플랫폼에 대해 CMC 개발, 확장성 및 접근성 개선을 목적으로 하는 제조 기술 혁신을 지원하는 백신 혁신 이니셔티브 제안요청서 신청을 시작했다[233].



230) 과학기술정보통신부&한국과학기술기획평가원. (2020). 과학기술&ICT 정책·기술 동향, No.162.

231) Global community pledges over $1.5 bn for CEPI's pandemic-busting plan. (2022.3.8.). CEPI hompage. https://100days.cepi.net/global-community-100-days-mission-1-5-billion-cepi-pandemic-plan/

232) CEPI PORTFOLIO. https://cepi.net/research_dev/our-portfolio/

233) CEPI Vaccine Innovations Initiative RFP. (2023.10.)

1.5 중국

중국 정부는 감염병 관련 R&D 전략과 더불어 생산, 첨단기술, 중소기업 지원, 인력 정책, 과학기술 거버넌스 등 광범위한 정책을 추진하고 있다. 코로나19 발생 후 다부처 다기관이 참여하는 '코로나19 대응 공동연구팀' 발족 후 중국과학기술부 및 국가중의약관리국 등을 통해 진단 기술, 백신 및 치료제 개발 관련 연구에 집중 지원하였다[234].

1.6 일본

일본은 일본의료연구개발기구(AMED)에서 감염병 포함 보건의료분야 R&D 예산을 총괄하고 조정하는 역할을 수행하고 있다. "감염병연구 혁신이니셔티브", "감염병 연구 국제전략프로젝트", "신종 및 재출현 감염병 관련 의약품 개발" 등의 연구사업을 추진하여 감염병 유행에 대비한 연구 분야에 집중 투자하고 있다[235].

1.7 대한민국

우리나라 정부는 "코로나19 치료제·백신 개발 범정부 지원단"을 구성하여 국내 기술로 백신을 개발하는 연구에 대한 집중 지원과 해외에서 개발된 백신을 적기에 확보하는 투트랙 전략을 추진하였다. 또한 코로나19 백신 및 치료제 임상지원사업 및 코로나19 백신 및 치료제 비임상 지원사업을 추진하여 국내에서 백신 및 치료제를 개발하려는 의지를 가진 기업의 비임상 및 임상시험 관련 R&D 연구비를 지원하였다. 비임상지원사업에 관한 상세 현황은 2장 1절에서 확인할 수 있다.

코로나19 발생 후 과학기술정보통신부 산하에 한국바이러스기초연구소를 신규 설립되었으며, 바이러스에 대한 기초연구를 수행하여 바이러스 발병·전파, 감염· 면역기전, 구조분석 등 기초 · 원천기술 개발 분야에 집중 투자하고 있다[236].

234) 한국연구재단 한국과학기술기획평가원. (2020.12.16.). Post 코로나 과학기술외교·국제협력 전략 연구.

235) 과학기술정보통신부&한국과학기술기획평가원. (2020). 과학기술&ICT 정책·기술 동향, No.162.

236) 한국바이러스기초연구소, 한국기초과학연구원 홈페이지. https://www.ibs.re.kr/kor/sub02_09.do.

2. 국내 생물안전 3등급 연구시설 및 비임상 수탁 연구기관 현황

2.1 국내 생물안전 3등급 연구시설((A)BL-3) 현황

2023년 6월 1일 기준, 신·변종 고위험 감염병에 대응하기 위한 연구를 수행하기 위해 고병원성 미생물 병원체를 다룰 수 있도록 질병관리청에서 허가된 BL3 및 ABL3 생물안전 3등급 연구시설은 86개소가 있다(표 3-54).

[표 3-54] 생물안전 3등급 시설 허가 현황(2023.6.1. 기준)

구분	공공기관	교육기관	민관기관	의료기관	총 합계
BL3	48	6	2	5	61
ABL3	11	6	1	5	23
LSBL3	1	0	1	0	2
총 합계	60	12	4	10	86

출처 : 질병청 생물안전평가과

[표 3-55] 생물안전 3등급 연구시설의 구분

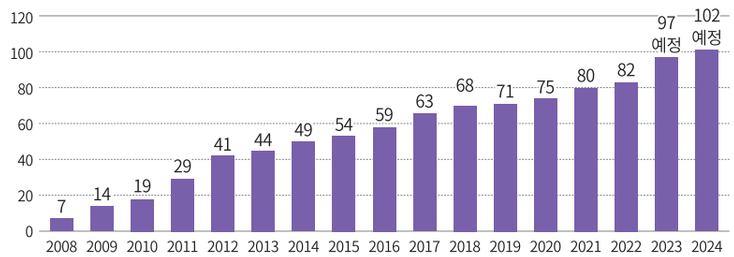
구분	인체위해 3등급 연구시설(BL-3)	동물이용 생물안전 3등급 연구시설((A)BL-3)
목적	해당 병원체를 취급	해당 병원체를 동물에 감염시키는 실험
면적	일반실험구역의 면적이 동물실험구역 면적과 비교하여 전체의 50% 이상	동물실험구역의 면적이 일반실험구역 면적과 비교하여 전체의 50% 이상
사용 동물	- 소형동물(rat, mouse, guinea pig) 사용 - 중형동물(ferret, rabbit) 사용 - 대형동물 사용 불가	- 소형동물(rat, mouse, guinea pig) 사용 - 중형동물(ferret, rabbit) 사용 - 대형동물 사용
동물 사육 방법	Isolator 또는 Isorack 이용시	Isolator 또는 Isorack 이용하거나 연구목적에 따라 open rack을 사용하는 경우

자료 : 질병관리본부, 생물안전 3등급 연구시설 설치·운영 해설서

2.1 국내 생물안전 3등급 연구시설((A)BL-3) 현황

코로나19 바이러스는 사람에게 감염되었을 경우 증세가 심각하거나 치명적일 수도 있으나 예방 또는 치료가 가능한 제3 위험군 병원체에 해당한다. 이에, 살아있는 코로나19 바이러스 접종, 배양, 분리, 역가 측정, 단백질 정제, 동결건조, 유전자재조합 실험 등을 포함하여 바이러스를 직접 취급하는 실험은 생물안전 3등급 연구시설에서 수행해야 한다[237]. 이에, 코로나19 발생 이후 생물안전 3등급 연구시설을 구축하여 고병원성 병원체에 대한 연구를 수행하고자 하는 연구기관들은 지속해서 증가하고 있는 실정이다(그림 3-69).

[그림 3-69] 년도별 허가 누적 현황



현재 허가된 해당 시설들이 개별 기관 내에서만 제한적으로 운영되고 있어 공공 목적으로 활용되거나 기관 간 공동연구 협력을 위한 목적 활용에는 한계점이 존재하고 있다. 이에 생물안전 3등급 연구시설 같은 특수연구시설의 활용성 제고를 위해 단기간에 구축하기 어려운 시설을 상호 연계 할 수 있는 국가적 정책 지원 사업이 필요하다. 이를 위해 질병관리청은 2020년 5월부터 코로나19 백신 및 치료제 개발을 위한 민간 연계 사업을 지원하고 있다.

현재 생물안전 3등급 연구시설을 운영하는 기관 중 일부 기관은 이 민간 연계 사업에 참여하여 생물안전 3등급 연구시설의 효율적인 상호 활용을 위한 허브를 구축하는 데 기여하고 있다(그림 3-70).

237) 질병관리청. (2020.3.4.). 코로나바이러스감염증-19 대응 실험실 생물안전 가이드.

2.1 국내 생물안전 3등급 연구시설((A)BL-3) 현황

[그림 3-70] 민간연계 사업 참여 기관 현황

지원 시설 : 29개(공공기관 14개, 교육기관 8개, 민간기관 2개, 의료기관 5개)
- 공공기관 : 질병관리청 3개, 강원도보건환경연구원, 경상북도보건환경연구원, 국군화생방방어연구소, 국방과학연구소 2개(대전), 국제백신연구소(서울), 한국생명공학연구원(오창분원, 전북분원), 한국화학연구원(대전), 국립야생동물질병관리원 수도권센터, 결핵연구원(충북 청주)
- 교육기관 : 서울대학교(서울), 전북대학교 2개(전북 익산), 한림대학교 2개(강원 춘천), 고려대학교(서울), 충북대학교, 순천향대학교
- 민간기관 : 한국파스퇴르연구소(경기), GC녹십자(경기)
- 의료기관 : 국립마산병원(경남), 연세대학교의료원 2개(서울), 서울대학교병원(서울), 분당서울대학교병원

* 밑줄 : 동물이용 시설
** 지원가능 기간, 시기 및 비용 청구 등 세부 협의는 지원 기관 사정에 따라 유동적임

출처 : 질병청 생물안전평가과

생물안전 3등급 연구시설을 보유하고 있지 않은 외부 기관에 본 시설의 공유는 고병원성 신·변종 감염병 백신 및 치료제 개발 과정을 용이하게 할 수 있다.

교육부는 “핵심연구지원센터 구축” 사업을 통해 생물안전 3등급 연구시설 활용 연구 역량 고도화를 위해 기존 장비 성능 향상을 위한 장비 구입 및 기존 장비 유지 보수를 위한 사업을 지원하여 민간 연계 사업이 효율적으로 추진될 수 있도록 지원하고 있다. 민간 연계 사업 참여 기관에 관한 상세 현황은 부록I에서 확인할 수 있다.

2.2 코로나19 등 감염병 비임상 연구 가이드라인 및 수탁 연구기관 현황

일반적으로 비임상시험 성적에 관한 자료의 제출 범위는 크게 약리작용에 관한 자료와 독성에 관한 자료로 구분할 수 있다. 약리작용에 관한 자료는 효력시험, 일반약리시험 또는 안전성약리시험 그리고 흡수·분포·대사·배설에 관한 자료를 포함하며, 독성에 관한 자료는 단회독성, 반복독성, 유전독성, 생식발생독성, 발암성, 기타독성에 관한 자료를 포함한다. 효력시험은 의약품의 개발 가능성을 탐색하는 시험으로, 치료 표적이나 작용기전에 대한 생체 외 및 생체 내 시험이 요구된다. 약리시험은 내약성 평가, 약동학 및 약력학 정의, 약물대사와 상호작용 조사를 목적으로 하는 시험을 의미하며, 독성시험은 개발물질의 무해용량(NOEL) 또는 무독성량(NOAEL)을 확인하고 표적 장기와 용량-독성 반응관계를 평가하기 위한 시험을 의미한다[238].

238) 식품의약품안전처 고시 제2022-81호, “의약품 임상시험계획 승인에 관한 규정”.

2.2 코로나19 등 감염병 비임상 연구 가이드라인 및 수탁 연구기관 현황

비임상시험성적에 관한 자료의 제출 범위는 개발 의약품의 유형 및 개개 의약품의 특성에 따라 상이하다. 의학적으로 타당할 시 자료 제출이 면제되는 시험 항목이 있고, 추가 자료가 요구되는 시험 항목도 있다. 예를 들어, 이미 시판 또는 임상시험 진행 중인 약물재창출 의약품의 경우는 기본적으로 독성에 관한 자료 및 일반 약리시험 자료 또는 안전성약리시험 자료의 제출이 면제된다. 그러나, 이미 시판되거나 임상시험이 진행 중이어도 약물의 투여경로가 변경될 경우, 개개 의약품의 특성에 따라 약리 및 독성시험 자료의 제출이 요구될 수 있다(부록, 표 I-2).

특히 코로나19 치료제는 바이러스의 인체 내 감염이나 증식을 억제하는 약물로써, 작용기전을 뒷받침하는 약리작용을 규명하기 위해 바이러스 감염 동물모델을 이용한 생체 내 효력시험이 요구되며[239] 코로나19 바이러스는 제3 위험군의 고위험 등급 바이러스이므로, 코로나19 바이러스를 취급하는 효력시험의 경우 생물안전 3등급 연구시설 내에서 시험해야 한다.

비임상 CRO(Contract Research Organization)는 비임상시험을 계약에 의해 위탁 수행하는 연구기관을 의미한다. 코로나19 등 감염병의 비임상시험은 다른 신약개발에서와 같이 임상시험 진입 전, 약물의 유효성, 내약성, 안전성 그리고 잠재적인 부작용을 확인하는 목적과 임상시험 계획 승인을 위해 필요한 효력시험, 약리시험, 흡수·분포·대사·배설 시험 및 독성시험을 포함한다. 비임상 CRO는 이와 같은 비임상시험 항목을 계약에 의해 위탁받아 수행하는 연구기관이다.

코로나19 치료제·백신 개발을 위한 국내 비임상 수탁 연구기관에 관한 상세 현황과 비임상시험 가이드라인은 각각 부록II와 부록III에서 확인할 수 있다.

239) 식품의약품안전처. 코로나19 치료제 생체 내(in vivo) 효력시험법(민원인 안내서); 식품의약품안전처. 코로나19 치료제 in vitro 효력시험법(민원인 안내서)

넥스트 팬데믹 신속대응 신약개발을 위한 제언

4장

1절 제언

1 제언

신·변종 감염병에 의한 팬데믹은 단기간 많은 중증 환자와 사망자를 발생시키며 국가 보건의료 시스템의 지속가능성에 대한 중대한 위협일 뿐만 아니라 경제 및 사회적 재난 상황을 야기하여 국가의 안보를 위협할 수 있는 상황을 초래할 수 있다. 그러므로 효과적인 방역과 함께 가능한 한 신속하게 백신 및 치료제를 팬데믹 초기에 사용할 수 있게 하는 것이 신·변종 감염병에 의한 희생과 피해를 줄이기 위해 무엇보다 중요한 것은 주지의 사실이다.

코로나19 발생 후 지난 4년 동안 우리 정부와 바이오 기업들은 치료제 및 백신개발을 위하여 많은 노력을 하였다. 코로나19 치료제·백신 신약개발 사업이 그 노력 중의 하나였다. 본 사업을 통하여 그 어느 때보다 많은 연구 개발 노력과 시도가 짧은 시간 내에 폭발적으로 이루어졌고, 무엇보다 신·변종 감염병 치료제 개발과 백신 플랫폼 개발에 대한 기술의 진전을 보았으며, 우리나라가 가진 관련 기술 및 역량에 대하여 깊이 들여다볼 수 있는 기회가 되었다. 본 사업을 수행하면서 얻은 신·변종 감염병 백신과 치료제 개발에 대한 교훈과 시사점을 신속대응을 위한 신약개발 전략의 큰 틀에서뿐 아니라, 구체적 개발 수행의 측면에서도 자세히 살펴보는 것이 중요하겠다.

본 4장에서는 팬데믹 초기에는 생각지 못하였으나, 지난 4년간 전 세계가 경험하였던 신약개발 과정, 사업단이 축적해 온 지식과 통찰, '코로나19 치료제·백신 신약개발 사업', 특히 임상지원사업에 참여하였던 국내 개발사들의 치료제·백신 개발의 실제 사례에서 얻어진 교훈, 그리고 분야 전문가들로 이루어진 백서 기획위원회에서 논의되었던 전문적 소견 등에 기초하여 미래 신·변종 감염병 팬데믹을 위한 치료제 및 백신 개발에 대한 제언을 정리하여 넥스트 팬데믹 신약개발 시 도움이 되고자 한다.

1. 백신 개발 100일 신속대응 전략에 대한 제언

1997년 홍콩 조류인플루엔자 사건에서 6명이 사망하면서 조류에서 사람으로의 전염이 처음으로 알려졌다. 당시 사람간에는 전염되지 않는다고 알려져 있었으나, WHO는 만약 H5N1이 돌연변이를 일으켜 사람간 전염이 되는 경우, SARS보다 더 위험할 것이라 경고했고, 이를 계기로 이때부터 선진국에서는 백신 신속 개발을 위하여, 팬데믹 바이러스의 조기 발견과 팬데믹 잠재력을 가진 바이러스의 모든 하위 유형에 대한 연구를 해야 하며, 최소한의 바이러스로 최대 인구에서의 면역을 만들 방법을 결정하기 위해 국제적으로 잘 조정된 접근 방식이 필요하다는 의견들이 제시되었다[240]. 그러나 인류는 2009년 H5N1 바이러스의 변종으로 추정되는 인플루엔자 H1N1에 의한 희생을 막지 못했다. 2002년 SARS와 2009년 H1N1이 다시 한 번 신·변종 바이러스에 대한 조기 백신개발 전략에 대한 관심 및 정부의 개발지원 노력을 높이는 역할을 하였다. 이런 의미에서 코로나19 팬데믹 동안, CEPI(Coalition for Epidemic Preparedness Innovations) 등 국제 연합 기구들뿐 아니라 주요 신약개발국인 미국, 영국, 유럽 등의 정부가 '100일 신속대응'을 위한 전략과 로드맵을 제안한 것은 전혀 새로운 일이 아니다. 코로나19 팬데믹 초기에 해외 개발 백신 신속 도입에 큰 어려움을 겪었던 우리나라도 질병청의 '미래 팬데믹 100일 신속대응에 대한 중장기 계획'을 통해 팬데믹 위기 시 "100/200일 내 초고속 백신·치료제 개발체계 구축"에 대한 의지를 천명한 바 있다.

최근에 우리가 경험한 코로나19 백신개발은 놀랍게도 12개월 이내에 이루어졌고, 이 성공은 그동안 축적된 백신 플랫폼 관련 기술 및 개발 프로세스의 혁신과, 그 유래가 없는 민관협력에서 생겨난 것이다. 그럼에도 불구하고 첫 번째 백신이 나왔던 2020년 12월 당시의 전 세계 코로나19 확진자는 거의 7천만 명이었고 사망자는 160만 명에 달하였다. 우리나라는 2020년 1월 20일 첫 코로나19 확진자가 나온 지 1년 37일 만인 2021년 2월 26일에 첫 접종이 이루어졌고, 질병관리청 발생 동향에 의하면 이날까지의 누적 확진자는 8만 8,922명, 누적 사망자는 1,585명으로 집계되었다.

'100일 신속대응'에 대한 전략과 접근법에 대한 견해와 이해는 사람마다 기관마다 매우 다른 것 같다. '100일 백신 신속대응'이 단지 신속대응을 강조하는 방역당국의 슬로건으로 이해하는 경우도 있다. 최근 정부의 지원을 받아 첫 1/2a 임상시험에 진입한 것으로 알려진 새로운 플랫폼의 백신 후보물질을 개발하는 한 국내기업은, 자사의 "넥스트 팬데믹 신속대응 전략"을 발표하면서, 새로운 감염병의 유전자 염기서열이 확인된 후, 유전자 합성부터 백신 완제의약품 생산까지 단 70일 이내에 끝내고, 만약 관련 기관에서 신속한 심사와 임상시험을 위한 지원을 해 준다면, 임상시험 승인과 임상시험을 남은 30일 동안 하는 것으로 계획을 발표하기도 하였다.

240) Monto, A. S. (2006). Vaccines and Antiviral Drugs in Pandemic Preparedness. Emerg Infect Dis, 12(1), 55-60.

1. 백신 개발 100일 신속대응 전략에 대한 제언

그러나 만약 코로나19보다 더 강력한 신·변종 감염병 팬데믹이 수년 내에 다시 온다고 가정하는 경우, '100일 신속대응'은 이 전쟁에 바로 투입할 무기를 개발하는 피할 수 없는 미션이며, 이를 위해 즉시 동원할 수 있는 기본 방어 기술과 역량이 미리 준비되어 있어야 한다는 것에는 이견이 없을 것이다. 그리고 이 미션은 현재 우리가 가진 기술과 역량을 레버리지 할 수 있는 혁신적인 전략과 이를 실행할 수 있는 촘촘한 수행계획과 역량을 필요로 하는 인류의 중대한 과제이다.

아래 그림 4-1[241] 은 CEPI가 전통적인 백신 개발 패러다임 대비 신속개발 패러다임에 대한 타임라인을 제시한 것이다. 전통적인 백신 개발 패러다임에서는 허가까지 약 10년이 걸렸음을 보인다. 특히 임상개발은 다음 단계 환자 모집을 위해 다음 감염병 유행까지 기다려야 하였기 때문에, 각 임상 단계 마다 1년에서 수년을 기다리면서 개발이 지연됨을 보인다. 또한 임상시험이 끝나도 상용 배치 생산을 위한 CMC 준비로 허가신청이 24개월까지 지연되었음을 알 수 있다. 그러나 코로나19 백신은 개발 시작 후 긴급사용승인까지 단 12개월이 걸렸다.

241) Saville, M., Cramer, J.P. et al. Delivering Pandemic Vaccines in 100 Days — What Will It Take?. (2022). N Engl J Med, 387(2), e3.

1. 백신 개발 100일 신속대응 전략에 대한 제언

[그림 4-1] 백신 신속개발을 달성하기 위한 전략

CEPI는 그림 4-2에서 보는 대로 코로나19 백신보다 더 신속하게 백신 개발을 가능하게 할 수 있는 전략으로서 다음을 제시하였다. 첫째, 새로운 병원체 및 플랫폼에 대해 현재 가지고 있는 통찰력을 활용, 둘째, 백신 개발 프로세스 혁신을 지원, 개발 및 제조 프로세스 운영의 우수성 확보, 셋째, 이해 관계자 간의 협업 촉진(데이터 및 정보 공유 포함), 넷째, 신속한 사용승인을 지원하기 위한 지속적인 근거 자료 생산과 검토 등이며, 세부적으로는 무려 250가지 범주에 대한 혁신이다.

[그림 4-2] 코로나19 백신의 신속개발과 승인을 위해 혁신이 필요한 영역

출처: CEPI. Delivering Pandemic Vaccines in 100 days.

CEPI는 이번 코로나19 백신 개발에서 사용했던 접근 방식에서 시간을 더 줄이는 방안으로, 각 임상개발 단계에서 조금씩만 더 시간을 단축할 수 있다면, 모더나나 화이자가 달성했던 백신개발 기간보다 약 100일을 더 단축한 250일 안에 개발될 수 있음을 그림4-1에서 제시하고 있다. 아마도 이 안은 글로벌 제약사들이 있는 선진국에서 '100일 대응' 실현 전에 추구할 수 있는 중간 목표로 삼을 수도 있을 것이다. 그러나 여기에 "이론적"이라는 수식어를 달아서, 이 안이 결코 쉽지 않다는 것을 시사하고 있다. 우리나라의 경우, mRNA와 같은 새로운 플랫폼이 이미 임상적으로 검증되어 준비되어 있고, 대량 생산 가능한 시설과 역량이 있다고 하더라도, 글로벌 제약회사에 비해 글로벌 임상개발의 역량과 경험이 적은 우리나라 기업, 특히 바이오텍 기업들에게는 당장 12개월 이내 개발도 매우 어려운 일이 아닐 수 없다.

1. 백신 개발 100일 신속대응 전략에 대한 제언

100일 대응 전략은 전혀 다른 새로운 접근이다. 이 접근법은, 신·변종 전염병이 매우 높은 사망률과 전염력을 보이는 매우 위중한 상황에서만 사용될 가능성이 있고, 긴급사용승인도 특정 인구집단 또는 특정 지역에 제한되며, 이러한 조건으로 긴급사용승인된 백신은 승인 후 제한된 범위의 사용과 병행하여, 임상적 효과 및 장기 안전성 입증을 위한 대규모 시험을 반드시 수행하여야 할 것이다. 이 접근법은 이미 임상적으로 확립된 백신 플랫폼을 가지고, 오늘날 사람을 감염시킬 수 있는 것으로 알려진 바이러스 약 25종에 대해 최대 100개 정도 개발된 프로토타입 백신 후보물질들을 체계적으로 특성화(characterization)하여 이미 보유하고 있는 경우이거나, 대상 바이러스가 우리의 이해도가 높은 바이러스 패밀리라는 전제하[242]에 적용될 수 있는 방법이다. 코로나19 변이체 백신, 계절성 인플루엔자 백신 등이 그 예이다. 또한 충분히 검증된 면역반응 바이오마커가 존재한다는 가정 하[243]에서이기 때문에 선진국에게도 결코 쉽지 않은 접근법이 될 것이다.

전 세계 혹은 한 국가가 이러한 대응체계로의 궁극적 전환을 하는 데 꼭 필요한 주요 과학적, 기술적 선행조건에 대해 CEPI는 5가지를 말하고 있다[237]. 번역하면 아래와 같다.

Ⅰ. 다수의 바이러스 패밀리에서의 대표적인 병원균(pathogen)을 대상으로 한 프로토타입 백신 준비

- 팬데믹 가능성이 있는 가장 큰 바이러스 패밀리에서 대표적인 병원균들에 대한 백신 구조물 라이브러리 생성
- 유행 발생 시 신속한 적용을 할 수 있게 상당한 경험이 쌓인 백신 플랫폼이 있을 것

Ⅱ. 글로벌 임상시험 인프라 및 가동 준비

- 신속하게 효능 및 안전성에 대한 임상 데이터를 생성하기 위해, 미리 준비된 프로세스와 프로토콜을 갖춘 글로벌 임상시험 네트워크 준비
- 더 신속하게 데이터를 판독할 수 있게 준비된 글로벌 임상 검사실 네트워크 준비

Ⅲ. 견고한 면역반응 및 방어력을 초기에 확인할 수 있는 바이오마커의 확인

- 충분한 면역반응을 관찰하는데 14~21일이 걸리는 기존 방법보다 더 빨리 백신의 효과를 예측할 수 있는 면역 바이오마커를 찾을 것
- 백신의 보호력에 연관된 데이터들을 확인하고, 독성을 평가하기 위한 in-silico 모델링을 활용할 수 있을 것

Ⅳ. 개발 중인 백신의 신속한 제조 및 검증을 위한 글로벌 수준의 역량 확보

- 신속한 초기 생산 및 후속 확장을 위해 제조 공정을 최적화
- 제조 시설과 및 여러 다양한 플랫폼에 대해 유보된 생산 용량 확보 및 필요한 경우 수 일 내로 가동할 수 있도록 준비된 활성화 가능 생산시설 네트워크 유지

Ⅴ. 병원균 및 발병 조기 특성화(characterization)를 위한 글로벌 수준의 역량 확보

- 즉각적 대응을 가능케하기 위해, 특히 소득이 낮은 지역에서도 트리거 경보발령이 가능할 수 있도록 지속적이고 활성화된 전 세계 감시 능력 강화
- 글로벌 대응을 트리거 시키는 기준의 설정과, 이의 순차적 공유에 대한 국제 조화 마련

242) Barney S Graham., et al. (2018). Emerging viral diseases from a vaccinology perspective: preparing for the next pandemic, Nat Immuno, l19(1), 20-28.
243) CEPI. (2022). Delivering Pandemic Vaccines in 100 Days — What Will It Take?

1. 백신 개발 100일 신속대응 전략에 대한 제언

이러한 '100일 대응' 전략의 14주 개발 시나리오는 아래와 같다[237].

- 이미 특성화된 프로토타입 백신후보물질을 새로운 병원체에 맞추어 조정한 후, 임상시험용 백신의 첫 번째 배치의 제조 및 방출 (5주)
- 면역반응 효능예측변수 혹은 바이오마커를 사용한 초기 임상시험 (8주)
- 최상위 고위험군에 대한 긴급사용승인 (1주)

위 시나리오에는 그림4-2에서 임상단계 전 5주 동안 초기 임상시험 전 검증된 백신 플랫폼과 항원 설계 기술, 생산 준비가 충분히 준비되어 있다는 가정하에서 100일의 신속대응이 가능하다는 것과 임상시험 계획(IND)부터 초기 임상시험을 8주 이내에 완료한다는 전제가 깔린 것이다.

CEPI는 100일 안에 넥스트 팬데믹을 막는 것은 한 국가나 조직이 단독으로 할 수 있는 일이 아니라고 말한다. 이를 위해서는 글로벌 대응 시스템의 조직과 거버넌스, 자금 조달 방법의 개선과 상호 연결된 여러 가지 협력 노력의 개발이 필요하다고 하고 있다.

이러한 상황에서 과연 100일 대응 전략이 우리나라가 단독으로 추구해야 하는 혹은 추구할 수 있는 전략인가 하는 질문을 할 수 있다. 팬데믹에서 자국민을 보호하는데 이 목표가 단순한 슬로건이 아닌 국가 차원의 목표가 되려면 무엇을 가지고 있으며 무엇을 해야 될 지에 대해 냉철한 분석과 평가가 있어야 한다. 따라서 넥스트 팬데믹을 위한 백신 개발에 대해 어떤 구체적 목표와 전략을 가지고 준비하여야 할지에 대해 더욱 깊이 생각해 보아야 하겠다.

어떤 경우라도 무엇보다 먼저 국제적 신속대응 노력에 적극적으로 참여하여, 그 기여와 지분을 확보하여야 하겠다. 이를 위해서는 위에서 CEPI가 말하고 있는 5가지 영역 중 우리나라가 선험적으로 이미 확보하여 레버리지 할 수 있는 영역, 현재는 가지고 있지 않으나 독자적으로 연구 개발할 수 있는 도전적 기술, CEPI 등이 우선순위를 가지고 지원하는 기술, 외부와의 연구 협력이나 거래를 통해서라도 반드시 확보하고 있어야 하는 기술과 인프라, 글로벌 신속 대응에 협력 공조할 수 있는 개발 역량 부분을 파악하여 의미 있는 글로벌 기여를 할 수 있어야 한다.

또한 100일 신속대응이 목표가 아니더라도, 넥스트 팬데믹 대비 자국 백신 신속 개발을 위해서는 첫째로 확증적 임상시험에서 검증된 플랫폼을 하나라도 더 확보하는 것이 중요하다. 모든 플랫폼은 장단점이 있고 백신 개발에서의 성공과 실패는 플랫폼의 종류가 아니라 물질의 우수성과 개발사의 최적화 기술 및 용량 설정, 임상시험 디자인, 글로벌 임상 운영 등 개발 역량에 달려있다. 해외 사례들을 살펴보자. 아스트라제네카 코로나19 백신의 개발 사례를 보면, 플랫폼보다는 임상개발이 백신의 운명에 어떤 영향을 미치는지 알 수 있다. 아스트라제네카는 사람에게 이미 존재

1. 백신 개발 100일 신속대응 전략에 대한 제언

하는 인간 아데노바이러스 중화 항체 문제를 회피하고자 개발된, 옥스포드 대학의 침팬지 아데노바이러스(ChAd) 벡터인 ChadOx1 플랫폼을 사용한 비인간 벡터 백신이다. 아스트라제네카는 병원체의 서열이 알려진 후, 60일 만에 임상시험용 백신을 만들 수 있었고, 보유하고 있는 글로벌 임상시험 운영 역량과 네트워크를 이용하여, 화이자와 모더나에 근소한 시간 차이로 백신 개발에 성공하였다. 혈전증 등의 백신 부작용을 논란을 떠나서, 백신 3상 임상시험에서의 보호능은 1차 접종에서 76% (CI: 59% to 86%), 2차 접종에서 82%(CI: 63%, 92%)였고, 중증질환과 사망을 예방하는 효과는 100%로 백신으로서 우수한 효능을 보였으며, 초기 백신 접종에 큰 기여를 하였으나 화이자나 모더나의 백신에는 미치지 못하였고 여러 부작용이 보고되고 접종이 줄면서, 생산이 중단되었다. 왜 아스트라제네카(AstraZeneca) 백신의 접종이 중단되었을까? 그것은 3상 임상시험 초기부터 시작된 수많은 요인의 조합일 가능성이 높다고 이야기되고 있다.

3상 임상시험이 시작된 후 참가자들에게 투여된 용량과 접종 시기 모두에서 예기치 못한 변경이 발생했기 때문이다. 백신 투여 용량의 실수로 인해 일부 참가자는 한 달 간격으로 계획된 용량으로 두 번의 접종을 받았고, 다른 참가자는 절반 용량과 전체 용량을 받았다. 일부 참가자들은 한 달 간격으로 접종을 받았고, 다른 일부는 공급 지연으로 인해 2차 접종까지 3개월을 기다려야 했다. 이러한 변경 외에도 다른 나라의 참가자들은 서로 다른 위약을 받기도 했다. 이 참가자들에 대한 하위그룹 분석 결과, 오히려 낮은 용량 투여그룹에서 훨씬 높은 면역반응이 일어났으며, 이 면역반응의 개선의 이유가, 투여 용량 차이뿐 아니라, 낮은 용량 투여군에서 훨씬 더 길었던 접종 간격이라는 것을 발견한 것이다. 이는 임상개발에서 과학적인 설계뿐 아니라 정확한 운영 능력이 얼마나 중요한지를 보여주는 사례이다. 아스트라제네카 백신의 용량 설정을 위한 초기 임상시험에서 용량이나 용법에 대한 초기 임상시험을 좀 더 잘 디자인했었다면, 이 백신의'위험대비 유익성 프로파일'은 훨씬 유리할 수 있었을 것이다[244].

요즈음 떠오르는 mRNA 백신 플랫폼도, 모든 백신 후보물질들이 임상시험에서 우수한 면역능과 보호능을 보여주지 못한다.

대표적인 사례로 독일 회사인 큐어백은 mRNA 백신의 대가인 Hoerr 박사가 2000년에 창업한 회사로, 코로나19 백신 개발 당시 이미 20년의 mRNA 백신 연구 경험을 가지고 있었으며, 큐어백의 연구가 없었다면 바이오엔텍의 코로나백신 성공도 없었을 것이라고 말하는 사람까지 있다. 그러나 큐어백은 독일 정부로부터 약 1조 원에 이르는 막대한 개발 자금을 지원받았음에도 불구하고 임상 3상에서 유효성 47%를 보이는 데 그치고 말았다. 큐어백은 이 실패의 원인을 변이종의 출현 때문이라 설

244) Why Countries Around the World Are Suspending Use of AstraZeneca's COVID-19 Vaccine, (2021.3.16.), TIME.

1. 백신 개발 100일 신속대응 전략에 대한 제언

명했는데, 전문가들의 의견은 다르다. 다른 성공한 mRNA 백신들은 30mcg~100 mcg 용량으로 개발된 반면, 큐어백은 1상에서 발견된 안전성의 문제로 인해 훨씬 낮은 용량인 12mcg을 쓸 수밖에 없었던 것이 그 실패의 원인이며, 이는 천연 우리딘을 사용하였기 때문이라 하였다[245]. 큐어백은 기존 백신을 변형한 2세대 코로나19 mRNA 백신을 가지고, 2022년 GSK와 공동개발 협약을 맺고 코로나19 백신 임상개발을 다시 하고 있지만, 성공 여부는 아직 미지수이다.

또 다른 예로, 2020년 3월 싱가포르 정부가 듀크-NUS 의과대학이 디자인한 sa-mRNA 코로나19 백신 후보 LUNAR-COV19에 대해 미국의 mRNA 전문 백신 개발 회사인 아크튜러스(Arcturus Therapeutics)와 개발 협력을 맺고 개발을 시작하였고, 약 2년 2개월 후에 1/2/3상 임상시험을 개시한 후, 호주 및 일본 파트너와 협력하여 2023년 11월 28일에서야 변이주 백신에 대한 일본 허가를 받았다. 즉 개발을 시작한 지 3년 8개월이 지나서야 일본에서 첫 허가를 받을 수 있었다.

위의 예들은 비록 mRNA 백신 기술을 오랫동안 연구한 회사일지라도, 글로벌 임상개발 경험과 글로벌 임상시험 네트워크를 갖추지 못한다면, 백신개발의 성공이 한 바이오텍 회사의 역량만으로 가능한 일이 아님을 여실히 보여준다. 미래의 신·변종 팬데믹에 대해서는 팬데믹 초기에 백신을 개발하는 것이 목표이므로 이미 승인된 백신에 대한 비열등성 비교임상시험이 아닌 30,000명 이상의 환자를 대상으로 임상개발을 해야 할 필요가 있으므로, 매우 신중한 임상개발 전략이 필요할 것이다.

따라서 신속대응을 위한 백신 개발에서는 플랫폼의 종류보다는, 팬데믹 시 바로 적용할 수 있는 경험이 충분히 쌓이고 임상적으로 검증된 플랫폼의 존재와 항원 변형 설계를 통한 최적화 기술 및 생산 능력의 유무 및 글로벌 임상개발 역량에 달렸다고 볼 수 있다.

우리나라의 경우 mRNA 백신을 포함한 여러 새로운 백신 플랫폼 최적화 기술과 임상개발역량은 결코 큐어백보다 우수하다고 할 수는 없겠다. 그럼에도 새로운 플랫폼에 대한 정부와 사회의 높은 기대 때문인지, 아직 기술의 성숙도나 백신 최적화 연구, 초기 임상시험 데이터가 충분하지 않은 상태에서도 백신 후기 임상시험(2상, 3상)을 진입한 기업들도 여럿 있었다.

넥스트 팬데믹에서 현재 우리가 개발하고 있는 플랫폼 중 어떤 것이 가장 신속히 임상개발을 시작할 수 있을지는 아직 알지 못한다. 다만 넥스트 팬데믹 전에, 적어도 한 개 이상의 적응증에 대해서 규모가 큰 확증적(confirmatory) 임상시험을 통하여, 충분한 효능과 안전성이 입증된 바가 있고, 필요할 때 즉시 대량 생산이 가능할 수 있도록 생산 프로세스 개발이 완료되어 있고, 생산공장으로의 기술이전이 완료되어

245) Alice Park. (2021.3.16.). Why Countries Around the World Are Suspending Use of AstraZeneca's COVID-19 Vaccine. *TIME*.

1. 백신 개발 100일 신속대응 전략에 대한 제언

있어, 생산의 최적화도 완료되어 있어서, 신종 감염병 도래 시 새로운 병원체에 즉시 적용할 수 있는 복수의 플랫폼을 확보하는 것이 가장 최우선의 과제로 생각된다.

이를 위하여는 본 사업은 종료되었지만, 효능과 안전성에 대한 초기 임상시험 결과를 바탕으로 과학적 우수성, 개발 가능성에 대한 엄격한 평가를 통해 선정된 플랫폼 기술을, 코로나19를 포함한 다른 바이러스 질환을 대상으로 대규모 확증적 임상시험(3상)에서 테스트할 수 있도록 연속하여 지원하는 사업이 필요하겠다. 또한, 아직 기술적인 성숙이 이루어지지 않은 플랫폼이라면, 임상단계로 진입시키기 보다는 플랫폼의 최적화연구를 위한 객관적이고 전문적인 평가 피드백을 제공하고, 추가적으로 필요한 연구 지원을 제공할 수 있는 프로그램이 필요하다.

또한 mRNA와 같은 여러 요소기술이 결합된 백신 플랫폼 개발에 있어, 한 기업이 일부 우수한 요소 기술을 가지고 있다 하더라도, 최종 백신 후보물질을 최적화할 수 있는 기술을 가졌다고는 항상 말할 수 없으므로, 그 기업 단독으로 개발하는 것보다 다른 기술을 가진 국내외 회사에서 차용 또는 협력 개발할 수 있도록, 특수 목적 법인(SPC) 등을 설립하여 개발하는 것을 지원할 수 있겠다.

또한 개발 중인 백신 플랫폼을 평가하는 전문가들의 평가 역량을 글로벌 수준으로 높여야 한다. 예를 들면 TCP(target Compound Profile), TPP(Target Product Profile)에 기초한 평가 tool을 개발하고, 정부지원 과제 평가 전에 심도 있게 교육하는 것이 필요하다. 신약개발은 매우 여러 분야의 전문성이 필요하다. 임상지원과제의 예를 들자면, 독성전문가가 제조 가능성을 평가할 수 없고, 면역학 전문가가 아닌 다른 분야의 과학자가 면역원성 포텐셜을 평가할 수 없으며, 약물개발의 경험이 없는 과학자가 개발 가능성을, 충분한 글로벌 임상개발이나 임상시험 운영의 경험이 없는 평가자가 프로토콜 디자인의 적절성이나 운영계획을 평가할 수는 없다. 그러나 현재 평가 시스템에서 평가자가 본인의 전문 분야 외의 부분도 같이 평가해야 하는 경우가 많으므로, 적어도 다른 분야에서 백신 성공에 필수적인 요건이 무엇이고 평가 지표는 무엇인지 알고 있어야 한다. 또한 여러 평가자가 부여한 평균 점수로만 선정되는 임상지원 사업의 경우, 개발 성공에 매우 중요한 개별 요소의 점수가 낮을 수 있다. 팬데믹 백신이나 치료제 개발은 일반 신약개발의 지원과는 그 중요성이 다르다. 성공 가능성이 높은 과제에 대한 선택과 집중이 매우 중요하다. 본 사업의 평가 경험에 의하면, 평균 평가 점수는 높았으나, 개발 성공을 좌우하는데 있어 지극히 중요한 한 요소의 점수가 매우 낮은 과제도 있었다. 이러한 문제를 방지하기 위한 선정 프로세스의 고도화도 고민해야 한다. 본 사업에서는 내부 과학자들과 투자심의위원회의 역할이 매우 중요하였다고 생각된다.

2. 팬데믹 대비 항바이러스제 개발에 대한 제언

마스크와 사회적 거리두기와 같은 조치는 팬데믹의 영향을 늦출 수는 있지만, 백신과 항바이러스제만이 감염을 예방하거나 질병을 치료하는 데 분명한 효과를 가지며, 미래의 팬데믹 대비에 매우 중요한 영역이라는 것에는 이견이 없을 것이다.

새로운 바이러스에 의한 글로벌 팬데믹 상황 발생 시, 국내 확산 심각 단계에 이르기 전에 경증 및 초기 환자 대상 대규모 공급 가능한 치료제의 개발을 위하여, 항바이러스제를 개발하려는 경우에는 바이러스의 복제 과정을 막는 작용기전의 물질개발이 우선적인 목표가 된다. 그러나 일반적으로는 새로운 물질을 찾아내는 것이 어렵고 오랜 기간과 많은 투자가 수반되는 과정이 필요하게 된다. 성공적으로 개발된 항바이러스제가 많이 존재하지 않는 이유는, 특정 바이러스 단백질을 표적으로 하는 약물은 다른 바이러스에 대해 항상 효과적이지 않아, 광범위한 스펙트럼을 보이기 어렵고 바이러스의 높은 돌연변이율, 약물 내성 유도의 증가, 낮은 용해도와 안정성, 짧은 반감기 및 낮은 투과성, 경구 투여의 낮은 생체이용률과 같은 항바이러스 약물의 약동적 특성 등 약물 개발을 제한하는 요소가 많기 때문이다[246] . 이러한 이유로 수많은 노력에도 불구하고 효력이 강력하고 안전한 물질의 도출이 어려웠다. 많은 경우에 바이러스의 복제를 억제하는 항바이러스제가 아닌, 바이러스 감염 주기 또는 면역체계에 관련된 호스트 인자를 조절하는 간접적인 치료제의 개발이 먼저 이루어지게 된다. 이러한 경우는 체내 바이러스의 증식을 근본적으로 억제하지 못한다. 항바이러스제의 개발에서는 바이러스의 복제 과정을 표적으로 하는 효과적인 물질을 찾아내고, 체내 증식 바이러스의 농도가 낮추기 위한 목표를 분명히 해야 한다. 본 사업단의 코로나19 치료제 임상지원사업 및 코로나19 비임상지원사업에 접수된 과제 중 개발 물질의 기전으로서의 항바이러스제 효과를 표방한 경우가 많았음에도 불구하고, 바이러스의 복제 과정을 표적으로하는 항바이러스제의 후보물질은 거의 없었고, 선정된 과제도 없었다.

해외에서 승인된 모든 항바이러스제들의 개발은 2002년 SARS 유행 직후부터 관·산·학·연 협력으로 진행되어 20년 가까운 개발 연혁을 가지고 있다(예: 렘데시비르는 길리어드사와 CDC, USARIID 사이의 협력, 몰루피나비르는 Emory대학 벤처인 DRIVE와 NIAID, Ridgeback사와의 협력 등). 이들 해외 승인 항바이러스제의 발견을 위한 출발점으로써, RNA 바이러스에 효과가 있다고 알려진 물질을 중심으로 뉴클레오시드 아날로그에 초점을 맞춘 무려 1,000개에 이르는 RNA 바이러스를 표적 소분자 라이브러리를 만들었다는 것이 알려져 있다[247].

246) Ran Chen., et al. (2021). Antiviral Drug Delivery System for Enhanced Bioactivity, Better Metabolism and Pharmacokinetic Characteristics, Int J Nanomedicine, 16, 4959–4984.
247) Richard T., et al. (2020). Remdesivir: A Review of Its Discovery and Development Leading to Emergency Use Authorization for Treatment of COVID-19, 6(5), 672-683.

2. 팬데믹 대비 항바이러스제 개발에 대한 제언

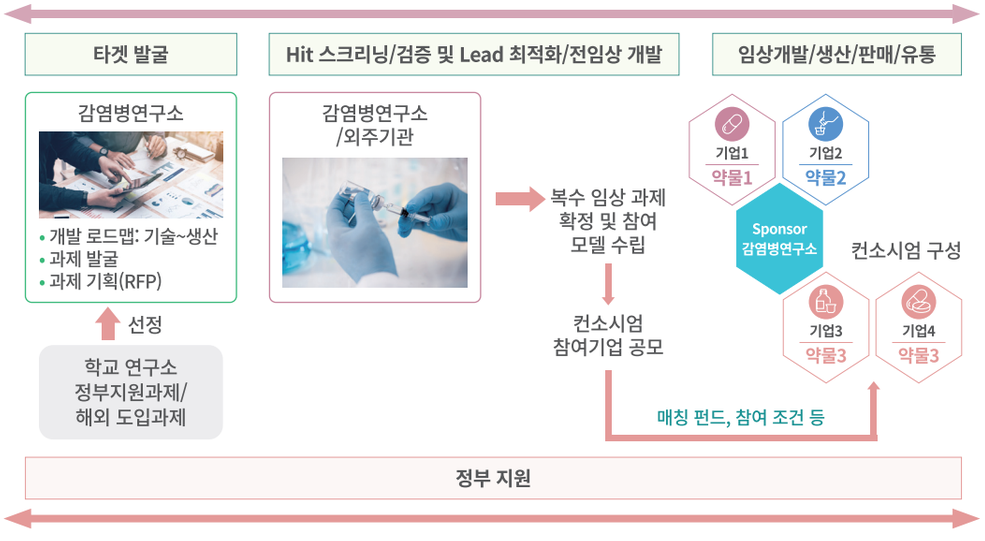
세계적으로도 항바이러스제 개발의 비중이 많이 높지는 않지만, HIV 등 만성 바이러스 감염 질환의 빈도가 상대적으로 낮아 시장이 작고, 바이러스 연구 전문가도 부족한 우리나라는 그 비중이 더 낮은 편이다. 따라서 늦었지만, 경구 등 환자 투여 접근성이 우수하고, 위기 발생 시 신속 양산이 가능한 약의 개발을 목표로, RNA 바이러스 표적 물질 라이브러리 구축 사업의 지원 등의 기초연구 지원과, 항바이러스제 개발 사업을 통하여, 중합효소(Polymerase)와 단백질 가수 분해 효소(Protease), 그 외 효소들에 대한 억제물질, 새로운 핵산 플랫폼의 항바이러스제 등의 우수 물질을 다수 발굴하여 국가 항바이러스제 파이프라인(비임상 단계 이상)을 구축하고, 이 중 우수 후보물질을 엄격히 선정하여 후기 임상 연구에 이르기까지 정부의 집중적인 프로젝트 모니터링과 지원이 필요하겠다.

이를 위해 개발 단계별 성공 가능성을 고려한 Top-down 방식의 연차별 공동개발 과제 및 후속 개발 연계 등의 협력 연구를 통해 얻은 성과를, 후기 임상 개발의 역량이 충분히 있는 국내외 제약기업과 연결하여 개발하는 사업 구상도 해 볼 만하다.

이러한 사업은 시간이 오래 걸리므로, 신속한 항바이러스제 임상 파이프라인을 구축하기 위하여, 일부는 해외에서 개발된 우수 항바이러스제의 라이센싱 혹은 공동개발 협력을 통해 확보하는 것도 고려해야 하겠다.

과거 본 사업단은 이러한 내용을 묶어 Middle-up 방식의 기획기업 형태의 항바이러스제 개발 컨소시엄 구성도 제안한 바 있다(그림 4-3).

[그림 4-3] 기획기업 형태의 컨소시엄 구성 및 운영



2. 팬데믹 대비 항바이러스제 개발에 대한 제언

또한 넓은 의미의 항바이러스제에 포함되는 중화항체치료제는 개발 성공률이 높고 초기 감염 환자치료에 매우 중요한 치료 옵션이다. 코로나19 감염의 경우 감염 후 비교적 이른 4일째부터 중화항체가 생성되기 시작한다는 점을 고려하여[248], 다른 항바이러스제와 마찬가지로 질병 초기에 신속히 투여되어야 하나 현실적으로는 진단 후 빠르게 약물을 투여하는 것이 어렵고, 특히 중화항체치료제의 경우 주사제로 개발되기 때문에 거리두기 등으로 가까운 병의원 방문이 제한되었던 우리나라 코로나19 팬데믹 시, 초기 환자들에 대한 투약 실적이 저조하였다. 특히 SARS-CoV-2의 변이가 거듭되고 우점종이 바뀌면서, 초기 승인된 대부분의 중화항체치료제들을 사용하지 못하게 되었다. 우리나라는 2021년 11월 25일부터 생활치료센터에서 우한주에 대한 중화항체치료제인 렉키로나주를 투여하도록 결정했으나, 렉키로나주의 사용허가 후 이미 약 10개월이 지난 후였고, 2021년 여름부터 델타 변이형이 유행하였다. 이러한 이유들로 개발사들의 노력과 투자뿐 아니라, 개발을 지원한 정부의 노력과 투자가 충분히 활용되지 못하였다. 따라서 넥스트 팬데믹을 위한 준비로서, 조기 진단과 더불어 항체주사센터와 같은 투약 시스템 운영 계획 등 팬데믹 초기 환자 투약 전략과 계획을 미리 준비하여, 팬데믹 초기에 가장 효과적이고 신속하게 사용될 수 있는 항바이러스제인 중화항체치료제의 활용도를 높이고, 개발사들의 개발 의욕을 높일 수 있어야 하겠다.

이 외에도, 복수의 변이종에 대한 이중 항체 방식을 항체치료제도 항체의약품 전문 제약기업인 리제네론 등에 의해 개발되었으나, 한 가지 이상 변이에 효과가 없는 것으로 조사되어, 복수의 변이종에 효과를 가질 수 있는 중화항체 치료제 기술에 대한 연구와 지원이 필요하다.

3. 약물재창출 치료제 (항바이러스제 및 면역조절제)의 개발에 대한 제언

전장에서 기술한 대로, 항바이러스제를 포함한 감염조절을 목적으로 한 국내의 코로나19 약물 재창출 연구로는 B형 간염 치료제인 clevudine(레보비르, 부광약품), 인플루엔자 치료제로 개발 중인 burfiralimab(HzVSFv13, 이뮨메드), 말라리아 치료제인 artesunate/pyronaridine 복합제(피라맥스, 신풍제약), 구충제인 Niclosamide(DWRX2003, 대웅제약 / CP-COV03, 현대바이오) 등이 있었다. 또한 원래 감염 조절능에 대해 알려진 바는 없었지만 in-vitro 시험 등을 통해 감염조절능을 새롭게 찾아내어 약물 재창출 연구가 수행된 경우도 있었으며, 췌장염 치료제인 nafamostat (CKD-314, 뉴젠나파모스타트정, 뉴젠테라퓨틱스), 마찬가지로 췌장염

248) Wang, X. F., et al. (2020). Antibody detection and dynamic characteristics in patients with coronavirus disease 2019. Clin Infect Dis, 71(8), 1930-1934.

3. 약물재창출 치료제 (항바이러스제 및 면역조절제)의 개발에 대한 제언

치료제인 camostat(DWJ1248, 대웅제약), 암성통증 치료제로 개발중인 PAX-1(파나픽스, 코미팜), 만성골수성백혈병 치료제인 radotinib(슈펙트, 일양약품) 등이 있었다. 하지만 약물 재창출에 도전하였던 코로나19 약물 중 승인을 받은 우리나라 약물은 현재까지 없다.

국외에서도 항바이러스제와 항염증제/면역조절제를 중심으로 약물재창출 연구가 활발히 이루어졌으나, 10개 이내의 약물재지향(Re-direct)된 항바이러스제와, 작용기전이 명확한 면역조절제를 제외한 거의 모든 약물이 유효성 입증에 실패하였음을 이미 전 장에서 살펴보았다. 그럼에도 현재까지 미국 FDA의 코로나19 치료제로 공식 승인받은 약물은 모두 약물재창출을 통해 개발되었으며, 항바이러스제인 remdesivir(베클루리, 길리어드), nirmatrelvir/ritonavir 복합제(팍스로비드, 화이자)가, 항염증제/면역조절제로는 tocilizumab(악템라, 제넨텍)과 baricitinib(올루미언트, 릴리)가 있다. 이외 긴급 사용 승인(emergency use authorization, EUA)를 획득한 anakinra(키네렛, Sobi) 등이 약물재창출을 통해 개발되어 승인된 약물들이다.

국내 코로나19 치료제 약물재창출 연구가 별다른 성과를 보이지 못한 데는 여러 원인이 있다. 우선 위에서 자세히 언급한 대로 그동안 신종 감염병 치료에 가장 주축이 되는 치료인 항바이러스제 국내 개발이 활발하지 않아, 약물재창출에 활용할 수 있는 후보물질 자체가 축적되지 않았다는 것이 가장 큰 이유이다.

두 번째로 코로나19를 비롯한 감염병에 대한 국내 임상개발 및 임상시험 역량이 매우 부족하였다. 임상시험은 임상개발 과정 릴레이의 마지막 주자이다. 품질자료와 비임상자료가 적합하게 갖추어진 후에만 임상시험이 시작될 수 있기 때문이다. 약물재창출(Drug Re-positioning)의 경우에는 품질자료와 비임상 자료가 이미 존재하기 때문에, 새로운 적응증을 연구하기 위한 임상시험 진입이 빠를 수밖에 없다. 릴레이의 마지막 주자 출발을 앞당기는 것이다. 그러나 임상개발의 개시가 3장의 분석처럼 6개월 이상 지연되었을 뿐 아니라 사업단이 검토한 약물재창출 과제의 여러 후보물질들은, 약물 작용기전(mechanism of action, MOA) 연구를 비롯한 기초/중개연구가 충실하게 이루어지지 못한 부분이 많이 있었다. 용도를 변경한 후보물질은 비임상 및 임상 연구에서 엄격하게 평가되어야 한다. 하이드록시클로로퀸처럼 용도 변경에 대한 생물학적 근거가 명확하지 않은 경우가 많기 때문이다.

코로나19 치료제 개발을 통해 얻은 교훈 중 하나는 약물 작용의 주요 메커니즘이 원래의 개발 프로그램과 새로운 적응증 간에 유사할 때 이론적 근거가 상대적으로 강력할 수 있다는 것이다[249]. 예를 들어, 바이러스 RNA 합성을 억제하기 위해 렘데시비르(remdesivir) 및 몰누피라비르(molnupiravir)와 같은 RNA 중합효소 뉴클레오

249) Li, G., et al. (2023). Therapeutic strategies for COVID-19: progress and lessons learned. Nature Reviews drug discovery, 22(6), 449–475.

3. 약물재창출 치료제 (항바이러스제 및 면역조절제)의 개발에 대한 제언

사(타)이드 약물의 용도를 변경하는 것이 상대적으로 높은 성공 확률을 가질 것으로 예상된다는 것이다. 이와는 대조적으로, SARS-CoV-2의 RNA 합성을 억제하기 위해 테노포비르와 같은 DNA 중합효소 억제제의 용도를 변경하는 것은, 서로 다른 작용기전 때문에 실패할 운명이라는 것이다. 부광약품에 의해 시도되었던 B형 간염치료제 클레부딘의 코로나19 치료제 약물재창출 과제가 실패한 것도 이 약물이 DNA 중합효소 억제제이기 때문이 아니었을까 추측되는 부분이다. 또한 로피나비르와 같은 HIV 프로테아제 억제제도 SARS-CoV-2 치료제로 용도를 변경해서는 안된다 하였다. 그 이유는 HIV와 SARS-CoV-2 프로테아제의 약물 결합 포켓 사이의 유사성이 부족하기 때문이다. 즉 그 화학 구조가, 높은 선택성을 가진 특정 약물 결합 포켓을 표적으로 디자인되는 경우가 많기 때문에 관련 없는 표적에 대해 유사한 수준의 포텐시를 보일 가능성이 낮다는 것이다.

코로나19 약물재창출 경험에서 발견된 또 하나의 중요한 사실은, 인지질증(phospholipidosis)을 유발하는 양이온성 양친매성(cationic amphiphilic) 약물(하이드록시클로로퀸, 아지스로마이신, 아미오다론 등)은 세포 인지질증이 항바이러스 효능으로 잘못 해석되는 경우가 많기 때문에 약물재창출로 개발해서는 안 된다는 것이다.[250]

약물재창출을 통한 치료제의 특성상 2상 임상시험 용량은 기존의 비임상시험이나 1상 임상시험에서 연구된 안전 용량 범위와 비임상시험에서의 유효성에 기반해 선택되는 경우가 대부분이다. 그러나 본 사업단에 접수된 약물재창출 과제 중 이미 해외 보고 등에서나 자사의 동물 실험에서 바이러스 억제를 확실히 보이지 못했던 용량을 그대로 임상시험에 채택한 경우도 있었고, 1상 임상시험에서 바이러스 억제능에 대한 만족스러운 결과를 얻지 못했던 이유로, 2상 임상시험에서는 1상에서 시험되었던 최고 용량보다 훨씬 높은 용량으로 높여 시험한 경우도 있었다. 이러한 사례들은 비록 코로나19 사태의 시급성을 고려한다고 하더라도, 의약품 개발에서 다음 단계로 진입하기 위한 최소한의 조건을 만족해야 하는 과학적 원칙뿐 아니라, 환자의 안전을 보호하는 임상시험의 기본 원칙에 대한 인식이 없었다는 비난을 피하기 어렵다.

또한 본 사업단에 지원한 치료제 중, 임상시험 계획에서 일차평가변수를 코로나19의 병태생리, 코로나19의 임상적 특징, 팬데믹 상황변화 등에 맞추어 설정하지 못하거나, 물질의 작용기전에 따라 설정하지 못한 과제도 여럿 있었다. 기업의 임상시험 개시 혹은, 임상시험의 지연으로 오미크론 등 중증도가 낮은 변이종의 출현, 백신 접종율의 증가 등의 예기치 않았던 변수가 생기게 되었다. 개별회사, 특히 개별 바이오텍 기업이 이러한 외부적 변화에 따라 임상시험 계획을 수정하거나, 시험 중간에 대

250) Saville, M., Cramer, J.P. et al. Delivering Pandemic Vaccines in 100 Days — What Will It Take?. (2022). N Engl J Med, 387(2), e3.

3. 약물재창출 치료제 (항바이러스제 및 면역조절제)의 개발에 대한 제언

상자 수를 몇 배로 늘이거나 하는 것이 사실상 가능한 옵션이 아니다. 1상이나 2상 임상시험에서 나온 결과를 가지고 임상 개발에 대한 Go/No-Go 결정을 하거나, 3상 임상시험 디자인에 필요한 중요 정보를 얻어야 하는데, 전 단계 임상시험 결과에서 필요한 정보가 얻어지지 못했거나, 충분한 유효성을 보이지 못한 경우에도, 임상개발 중단 결정이나 발표를 쉽게 할 수도 없는 것이 우리나라 시장의 상황이기도 하여서, 유효성 유무나, 충분한 유효성의 크기에 대한 결론도 없이 후기 임상시험에 들어가기도 하였다. 이러한 현상들이 반영된 지표가 앞 3장 분석에서 관찰된, '중증질환으로의 이행이나 악화 및 사망 감소'가 일차평가변수로 채택된 임상시험의 분율이다. 이 분율은 전 세계적으로는 팬데믹 동안 지속적으로 감소한 반면, 국내에서는 증가 혹은 유지되었다. 즉 사망이나 중증 환자가 팬데믹 후기로 갈수록 감소했던 점을 감안할 때 '임상적 악화 및 사망 감소'를 일차평가변수로 채택했던 임상시험의 경우, 낮은 사건발생률(event rate)로 인한 대상자 수의 기하급수적인 증가와 유효성 입증의 어려움으로 인해 일차평가변수를 충족할 수 없을 가능성을 고려하여 임상시험 계속 여부, 대상자 수 재산정의 필요성 등에 대해 신중한 검토가 필요했던 사안이다.

또한 약물재창출을 통한 치료제 개발이, 전 세계의 환자를 위해 효과가 있는 치료제를 신속하게 발굴하고자 하는 공동 노력이며, 동일 후보물질에 대한 후발 임상시험 결과의 추가적 가치, 시장 전망 등을 개발에 투입되는 많은 공공자원의 규모와 노력에 비교해 볼 때, 누구나 할 수 있는 특허 만료된 약물의 후발 약물재창출 치료제를 개발하는 것은 재고해 볼 필요가 있다. 따라서 적어도 정부가 지원하는 약물재창출 치료제 과제의 경우는, 개발 물질의 특허가 아직 남아 있고, 우리나라가 권리를 어느 정도 보유하고 있는 경우로 제한하는 것이 효율적이라 하겠다. 코로나19의 경험을 보면, 이미 특허가 만료된 약물의 경우, 정부가 지원을 시작한 시점에 이미 해외에서 유사한 여러 임상시험들이 먼저 시작되었고, 우리나라는 그 약물을 사용하는데 있어, 그 결과가 나온 후 활용하기만 하면 되기 때문이다. 또한, 일부 소규모 임상시험들에서는 하나의 재창출 약물에 대하여 상충되는 결과가 보고되기도 하였다. 이는 국가적 자원 낭비일 뿐 아니라, 참여하는 환자들에게는 잠재적 독성에 대한 필요 없는 노출이라는 윤리적 문제도 가지고 있다.

또한 정부 지원의 팬데믹 대응 약물재창출 치료제의 임상개발은, 마스터 프로토콜과 공동 대조군을 가지고, 다수의 약물의 효과와 안전성을 하나의 임상시험에서 빠른 속도로 가려낼 뿐 아니라, 회사가 아닌 제 3자가 객관적인 기준을 가지고 Go/No-Go 결정을 할 수 있는 정부 주도의 Public-Private Partnership(3p, PPP)을 통한 공동 플랫폼 임상시험에서 이루어지는 것이 필요하겠다.

4. 신속한 팬데믹 대응을 위한 임상개발 계획 및 임상시험 디자인을 위한 제언

미국에서 코로나19 백신을 유례없이 신속하게 개발할 수 있었던 비결 중의 하나는 비록 팬데믹의 비상사태였지만 엄격한 과학적 방법으로 임상시험을 설계하고, GCP(Good Clinical Practice)를 포함한 임상시험 표준 원칙에 충실한 수행의 결과였다[251] . 코로나19 치료제로 허가 또는 긴급사용승인에 성공한 해외 치료제 의약품들은, 철저한 과학적 임상시험 설계 즉, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험으로 시험 되어, 비뚤림(bias)을 최소화하는 적절한 방법으로 확증적 임상시험이 진행되었고, 백신의 경우, 위약군을 포함 30,000에서 45,000명의 시험대상자를 등록하여 투여군과 위약군 간의 질병 발생의 통계적 차이를 보이기에 충분한 검정력을 확보하였다. 그 외 독립적인 데이터 안전 모니터링 위원회(DSMB)와 안전성 장기 추적 등 안전성의 확보에 노력했다고 되어 있다. 우리나라의 경우도, 허가를 취득했거나, 현재 3상 임상시험이 진행 중인 백신은 모두 비열등성 비교임상시험으로 계획되었기 때문에, 약 4,000명을 모집하였고, 임상시험 수행 원칙도 충분히 잘 따른 것으로 생각된다. 그러나 무엇보다 모더나와 화이자의 코로나19 백신 임상시험이 과거와는 비교할 수 없이 신속하게 완료될 수 있었던 것은 임상시험의 혁신적인 운영 방식이다. 임상시험을 단계적으로 수행하는 것이 아니라, 1상과 2상 혹은 2상과 3상을 연속적으로 하거나 1, 2, 3상 임상시험을 겹치는 일정(seamless 혹은 병렬 디자인)으로 수행하고 규제기관에의 서류 제출도 데이터가 확보되면 바로 제출하는 'Rolling Review'를 허용하여 심사 기간을 단축시킬 수 있었다. 또한, 일부 비임상 동물 시험도 1상 임상시험과 병렬로 수행되었다. 마지막으로 백신의 빠른 개발을 위하여, 표준화된 프로토콜 및 데이터 안전 모니터링 위원회(SAMB), 단일 IRB를 사용하는 것이었고, 앞 장에서 기술된 공공-민간 협력체인 ACTIV에서 개발된 마스터 연구 프로토콜이 다섯 개의 코로나19 백신 임상시험에 사용되었다.

또한 성공한 해외 치료제 의약품들은 비교적 좁은 범위에 환자군에 집중하였다. 환자 모집을 용이하게 하거나 적응증을 넓히려면 보다 넓은 범위의 환자군에서 임상시험을 하는 것을 선호하나, 코로나19처럼 바이러스 증식의 기간과 증상 발현의 시기가 다른 질환의 경우, 약물의 작용기전을 고려한 환자군의 정의가 그 성패를 좌우할 수 있다. 예를 들면 몰루피나비르의 첫 2/3상 임상시험 디자인에서는 무작위 배정 전 7일 이내 SARS-CoV-2 감염이 확인된 18세 이상의 초기 감염자 성인을 연구대상자군으로 선정하였으나, 효능이 나타나지 않아, 3상에서는 무작위 배정 전 5일 이내 감염이 확인된 환자로 변경하여 수행한 것이 눈에 띈다. 반면 화이자는 2/3상 모두 무작위 배정 전 5일 이내 감염자를 모집하여 만족스러운 임상시험 결과를 얻었다. 렘데스비르의 경우도 대표적인 임상시험 4개를 비교해 보면, 확진 후 4일 이내 혹은 72시간 이내의 환자를 특정하여 모집한 임상시험(ACTT-1과 PINETREE)에 비해, 이

251) Kuter, B. J., et al. (2021). The development of COVID-19 vaccines in the United States: Why and how so fast?. Vaccine, 39(18), 2491-2495.

4. 신속한 팬데믹 대응을 위한 임상개발 계획 및 임상시험 디자인을 위한 제언

를 특정하지 않은 임상시험(Solidarity와 RECOVERY)에서는 추가적인 치료의 유익성을 확실하게 보여주지 못했다. 이는 항바이러스제 임상시험에서 질환의 병태생리 및 약물의 작용기전에 대한 신중한 고려가 반영된 연구대상자군 선정의 중요성을 보여주었다.

마지막으로, 충분한 검정력 확보를 위해 적절한 통계적 방법을 사용하여 연구대상자 수를 산출하였다. 검토한 임상시험 모두 연구대상자 수를 통계적 방법으로 산출했으며, 입원한 환자를 대상으로 한 베클루리의 임상시험은 코로나19 감염 상황에 따라 연구대상자 수를 유동적으로 조정할 수 있는 설계로 진행되었다. 베클루리의 임상시험에서는 초기 계획(군당 394명)보다 많은 연구대상자 수(치료군 기준 541명)를 모집하여 일차평가변수에서 통계적으로 유의한 차이를 나타냈으며, 미감염자를 대상으로 한 키너렛의 경우 총 5,197명이라는 대규모 연구대상자를 모집하여 코로나19 감염율에서 통계적으로 유의한 차이를 보여주었다.

본 사업단이 유사한 과제 검토에 벤치마킹했던 Veru라는 회사의 sabizabulin은 전립선암 치료제로 개발하고 있던 약물을 약물재지향(re-direct)하여 코로나19 중등증-중증 치료제로 개발되고 있는 약물이다. 이 회사는 sabizabulin 3상 임상시험 중간분석 결과가 기대보다 매우 좋아서, 2022년 4월 13일 자로 400명으로 계획했던 3상 임상시험을 중간에서 중단하고 중간결과를 분석하여 FDA에 긴급사용승인을 신청하였다. 임상시험 결과는 1차 유효성 평가변수를 만족하였을 뿐 아니라 매우 인상적이었다. 입원환자 201명을 대상으로 하였고 위약군을 포함한 모든 환자에게 렘데시비르, 덱사메타손, IL-6 저해제, Janus kinase 저해제 등의 약물의 병용을 허락하였는데도 불구하고, 위약군에서 사망률이 45%였던 반면, 치료군에서는 20%를 보였다. 회사는 항바이러스제의 작용기전이 명확한 약물이나, 항염증 작용도 있어 중증 환자에서 임상시험을 하였다고 주장하였다. 그러나 FDA는 승인을 거절하였다. 효과를 확증하기에 대상 환자 수가 너무 작았고, 시험군과 위약군 간의 대상자 베이스라인의 균형이 맞추어지지 않았다는 등의 이유였다. 이 회사는 할 수 없이 2023년 5월 3상 임상시험을 다시 시작하였다[252].

이중 최근의 코로나 치료제 및 백신 임상개발의 디자인과 운영에서 가장 중요하고, 또 정부가 주도적 역할을 해야 할 부분은 앞 3장 2절과 4절에서 자세히 기술한 정부 주도의 Public–Private Partnership(3P, PPP)을 통한 공동 플랫폼 임상개발이다. 백신이나 새로운 항바이러스제를 개발하는 데는 상당한 시간이 소요되므로, 국민 보건 및 국가 안전에 위협이 될 수 있는 팬데믹 감염병 창궐 시 방역 강화와 더불어 특히 고위험군의 환자와 중증의 환자를 치료할 수 있는 우선 사용 치료제 개발이 가장 시급하다. 대부분의 약물재창출이 여기에 해당되며, 각 개별회사에 의한 개발의 효율성은 상황의 시급성에 비교할 때, 매우 낮을 수밖에 없다. 따라서 정부 주도의

252) William Newton(2023.5.4.). Veru earns FDA go-ahead for new Phase III Covid-19 trial. Clinical Trials. Arena. https://www.clinicaltrialsarena.com/news/news-veru-fda-covid-19-trial/?cf-view

4. 신속한 팬데믹 대응을 위한 임상개발 계획 및 임상시험 디자인을 위한 제언

Public–Private Partnership(3P, PPP)을 통한 공동개발의 형태로 후보물질 및 개발 역량을 확보해야 한다. 이번 코로나19 백신 및 치료제 개발에 기여한 해외의 공동 플랫폼 임상시험의 성공요인으로는 중앙 무작위배정(Central Randomization), 광범위하고 간단한 선정 기준, '모든 원인으로 인한 사망'이라는 단순하지만 모호하지 않은 1차 유효성 평가변수, 관련 없는 자료나 생물학적 샘플 수집을 없앤 것들이 꼽힌다[253].

정부는 이를 위하여 공동 임상개발 플랫폼 임상시험을 국가전략에 포함하여 유사시 바로 운영할 수 있도록 마스터 프로토콜 마련, 플랫폼 임상시험 승인 프로세스, 운영조직 및 운영 기준 등의 인프라와 규제를 준비해, 팬데믹이 선언되면 자원의 분산 없이 신속히 치료제를 찾을 수 있도록 하여야 하겠다.

그 외 팬데믹 치료제 및 백신의 임상개발은, 속도도 중요하지만, 해당 감염병과 개발약물 및 개발상의 이슈에 대한 깊은 이해에 근거하여 설계된 임상시험 디자인과 글로벌 수행 원칙을 준수하여 수행되어야만 그 성공을 보장받을 수 있으며, 이를 위해 충분한 임상개발 전문성과 역량이 있는 회사에 의해 수행되어야 한다. 셀트리온과 SK바이오사이언스의 성공 사례가 그 예이다.

253) Li, G., et al. (2023). Therapeutic strategies for COVID-19: progress and lessons learned. Nat Rev Drug Discov, 22(6), 449-475.

5. 기타 임상시험 운영 및 규제 완화에 대한 제언

국내 백신 개발 회사들이 해외 개발에 비해 뒤쳐진 원인 중 하나는 운영상의 이슈였다. 후기 임상 진입 시점이 늦어지다보니 이미 인구의 상당수가 백신을 맞은 상태였으며, 위약대조군의 비윤리성과 미접종 건강지원자 확보 문제 등으로 활성 대조약을 확보하는 데에도 어려움을 겪었다. 또한 아직 개발을 완료하지 못하거나 3상에 진입하지 못한 임상과제들의 임상시험도, 3장에서 분석한 대로 해외 성공사례들에 비해 4배 이상의 시간이 걸렸다.

신속한 대상자 모집을 위해서는 일찍부터 국내에서의 개발에 집착하기보다는 해외에서의 임상을 적극적으로 모색하는 것이 필요하며, 기업들의 빠른 결정을 지원하기 위한 규제기관의 명확한 지침이 필요하다. 전체 시험대상자에 포함된 한국인의 비율에 대해 야기된 SK바이오사이언스의 신종 코로나바이러스 감염증(코로나19) 백신 'GBP510' 3상 임상시험 승인과 관련한 특혜 논란[254] 등의 사례가 있었던 만큼, 이러한 결정을 신속히 하는 데 도움이 되도록, 팬데믹 등 위급한 경우만이라도, 한국인 비율이 낮더라도 사용승인 가능성과 개발사가 제시하여야 하는 과학적 근거의 필요성과 내용에 대해, 규제기관이 초기에 명확하게 안내하는 것이 필요하겠다.

치료제의 경우, 팬데믹을 대비한 치료제 임상시험은 건강지원자를 대상으로 한 1상 임상시험을 최대한 빨리 완료하는 것이 필요하고, 이때 제형화에 소모되는 시간을 줄일 수 있도록 내용액제의 사용을 가능하도록 규제 검토가 요청된다.

또한 아래 나열된 임상시험의 혁신적 접근법들이 넥스트 감염병 신속대응에 사용될 수 있다. 모든 임상시험에 적용할 필요는 없으나, 필요하다고 판단되는 시점에 바로 도입하고 시행할 수 있도록 규제와 인프라를 준비할 필요가 있다. 이미 많은 부분이 글로벌 제약사나 규모가 있는 기업의 임상시험 수행에 이미 적용을 해보아 익숙한 것들이나, 실제 운영에서는 오히려 지연의 이유가 된 것들도 있어 개선이 필요하다. 자세한 내용은 3장에 기술하였다.

254) 김찬혁. (2021.8.12.). 첫 코로나19 백신 3상 승인 놓고 '특혜 논란' 휘말린 식약처. 청년의사. https://www.docdocdoc.co.kr/news/articleView.html?idxno=2013498

5. 기타 임상시험 운영 및 규제 완화에 대한 제언

1. 마스터 임상시험계획서(Master Protocol) / 적응적 임상설계(Adaptive Design)
2. 전자동의서(Electronic Informed Consent Form)
3. 임상시험계획서, 대상자 동의서 변경
4. 원격 모니터링(Remote Monitoring), 중앙 모니터링(Central Monitoring)
5. 위험 기반 모니터링(Risk Based Monitoring)
6. 공동 임상시험 운영
7. 환자에게 직접 배송(Direct To Patient, DtP)
8. 비대면 방식 평가
9. 가정 간호(Home Nursing), 대체 실험실 / 대체 이미징 센터 (Alternative Laboratory / Alternative Imaging Center)
10. 사람 공격 접종 시험(Human Challenge Trial)

부록

Ⅰ. 생물안전 3등급 연구시설((A)BL-3) 정보
Ⅱ. 코로나19 등 감염병 비임상 수탁 연구기관
Ⅲ. 코로나19 치료제·백신 개발 비임상시험 가이드라인

Ⅰ
생물안전 3등급 연구시설((A)BL-3) 정보

생물안전 3등급 연구시설((A)BL-3)은 생물학적 위험성이 높은 감염성 물질을 취급하는 실험으로부터 사람과 환경을 보호하기 위해 생물안전장비와 물리적 밀폐의 조합으로 이루어진 연구시설을 말한다[255)256)]

생물안전 3등급 연구시설((A)BL-3)은 특수연구시설로, 2020년 5월 이전에는 허가받은 개별 기관 내에서 제한적으로 운영 가능하였다. 질병관리청은 코로나19 백신 및 치료제 개발로의 활용성 제고를 위해, 2020년 5월부터 생물안전 3등급 연구시설((A)BL-3)의 민간연계 사업을 지원하고 있다[257)]

민간연계 사업에 참여한 생물안전 3등급 연구시설((A)BL-3) 설치·운영 기관 중 세부 정보를 제공한 17개 기관의 연락처 정보와 연구시설, 장비, 서비스 등의 상세 정보는 표 Ⅰ-1, 표 Ⅰ-2와 같다.

민간연계 사업에 참여하고 있는 기관 현황은 3장 6절에서 확인할 수 있다.

255) 2014 생물안전 3등급 연구시설 설치·운영 해설서, 질병관리본부
256) Li, G., et al. (2023). Therapeutic strategies for COVID-19: progress and lessons learned. Nat Rev Drug Discov, 22(6), 449-475.
257) 질병청 생물안전평가과

<표 I-1> 민간연계 사업에 참여한 생물안전 3등급 연구시설((A)BL-3) 설치·운영 기관 정보 개괄

구분	기관 분류	기관명	(A)BL-3 설치·운영 허가 연도	(A)BL-3 담당부서 정보	
				부서명	연락처
1	공공기관	질병관리청	2011년	생물안전평가과	043-719-8093
			2016년	생물안전평가과	043-719-8043
			2021년	백신연구개발총괄과	043-913-4158
2		강원도보건환경연구원	2012년	감염병대응과	033-249-4555
3		경상북도보건환경연구원	2012년	바이러스분석과	054-339-8242
4		국방과학연구소	2010년	Chem-Bio센터	042-821-4499
5		한국생명공학연구원 (오창분원)	2015년	국가영장류센터	043-240-6318
6		한국화학연구원	2014년	감염병예방진단기술연구센터	042-860-7495
7		국립야생동물질병관리원	2020년	질병연구팀	062-949-4366
8		대한결핵협회 결핵연구원	2014년	연구개발1팀	043-249-4943
9	교육기관	전북대학교	2015년	행정실	063-900-4003
			2016년		
			2017년		
10		한림대학교	2015년	의료·바이오융합연구원	033-248-3452
11		고려대학교	2018년	생물안전센터	02-2286-1332
12		순천향대학교	2020년	PMC 마이크로바이옴 연구소	041-530-4768
13	민간기관	한국파스퇴르연구소	2009년	안전관리팀	031-8018-8125
			2023년		
14		GC녹십자	2021년	연구운영팀	031-260-9083
15	의료기관	국립마산병원	2017년	임상연구소	055-249-5627
16		연세대학교의료원	2014년	에비슨의생명연구센터 실험동물부	02-2228-0675
17		분당서울대학교병원	2020년	전임상실험센터	031-787-8606

<표 I-2> 민간연계 사업에 참여한 생물안전 3등급 연구시설((A)BL-3) 설치 · 운영 기관 상세 정보

1. 질병관리청

1-1. 특수연구실험동 (4동)

기관 현황

기관명	질병관리청 (특수연구실험동)	홈페이지 주소	www.kdca.go.kr	설립 연도	2011년
기관 유형	공공기관	주요 연구 분야	감염병 진단, 연구	(A)BL-3 설치·운영 허가 연도	2011년
보유 연구실 및 세부 연구 분야	주요 세균	*Mycobacterium tuberculosis*			
		Bacillus anthracis			
		Coxiella burnetii			
		Clostridium botulinum			
		Orientia tsutsugamushi 등			
	주요 바이러스	Severe acute respiratory syndrome coronavirus;SARS-CoV			
		Severe acute respiratory syndrome coronavirus;SARS-CoV-2			
		Influenza virus(H5N1, H7N7, H7N9)			
		Rabies virus			
		Severe fever thrombocytopenia syndrome virus; SFTS virus			
		Middle east respiratory syndrome coronavirus; MERS-CoV 등			
지원 정보	연구 협력				
(A)BL-3 소재지	충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187				
ABL-3 여부	O	(A)BL-3 목록 및 개별 규모	BL3 실험실 431.26㎡, ABL3 실험실 362.74㎡		
(A)BL-3 내 실험 장비 목록	형광현미경, 이산화탄소배양기, 초고속원심분리기, 냉장고, 초저온냉동고				
주 담당 부서 /담당 부서 정보	부서명	생물안전평가과	Tel.	043-719-8093	
	직위	보건연구사	H.P.	010-5719-5623	
	성명	이남진	E-mail	wellgene@korea.kr	

1.
질병관리청

1-2.
생물안전
특수복합시설(14동)

기관 현황

기관명	질병관리청 (생물안전특수 복합시설)	홈페이지 주소	www.kdca.go.kr	설립 연도	2016년
기관 유형	공공기관	주요 연구 분야	감염병 진단, 연구	(A)BL-3 설치·운영 허가 연도	2016년
보유 연구실 및 세부 연구 분야	주요 세균	*Bacillus anthracis*			
	주요 바이러스	Severe acute respiratory syndrome coronavirus; SARS-CoV-2			
지원 정보	연구 협력				
(A)BL-3 소재지	충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187				
ABL-3 여부	O	(A)BL-3 목록 및 개별 규모	ABL3 실험실 301㎡(BL3 실험실 포함)		
(A)BL-3 내 실험 장비 목록	형광현미경, 이산화탄소배양기, 초고속원심분리기, 냉장고, 초저온냉동고				
주 담당 부서 /담당 부서 정보	부서명	생물안전평가과	Tel.	043-719-8043	
	직위	보건연구사	H.P.	010-4859-6989	
	성명	박민우	E-mail	universe364@korea.kr	

1.
질병관리청

1-3.
공공백신
개발지원센터

기관 현황

기관명	질병관리청 공공백신 개발지원센터	홈페이지 주소	https://www.kdca.go.kr/kvrc	설립 연도	2020년
기관 유형	공공기관	주요 연구 분야	감염병 연구, 결핵 연구 등	(A)BL-3 설치·운영 허가 연도	2021년
보유 연구실 및 세부 연구 분야	ABL3	사용병원체 : *Mycobacterium tuberculosis*, SARS-Cov-2, SFTS, Chikungunay virus, Mpox virus, *Rickettsia typhi Orintia tsutsugamushi* 등 연구시설 규모 : 분석실 7개, 사육실 4개, 처치부검실 2개, 병원체보존실 등 연구 분야 : 백신 후보물질 발굴, 면역원성 평가, 효능평가 지원 등			
	ABL2	사용병원체 : vaccinia virus, Adenovirus 연구시설 규모 : 사육실 7개, 부검실 3개 연구 분야 : 백신 후보물질 발굴, 면역원성 평가, 효능평가 지원 등			
지원 정보	연구 협력, 시설 및 장비 사용 지원				
(A)BL-3 소재지	충북 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 212				
ABL-3 여부	O (마우스, 기니피그, 페렛)	(A)BL-3 목록 및 개별 규모	ABL3 실험실 217m^2 (분석실 7개실, 사육실 4개실 등)		
(A)BL-3 내 실험 장비 목록	생물안전작업대, 이산화탄소배양기, 결핵균배양기, 초고속원심분리기, 개별환기사육장비 등				
주 담당 부서 /담당 부서 정보	부서명	백신연구개발총괄과	Tel.	043-913-4158	
	직위	책임연구원	H.P.	010-2815-6726	
	성명	정재남	E-mail	rookie82@korea.kr	

2. 강원도 보건환경연구원

기관 현황

기관명	강원특별자치도 보건환경연구원	홈페이지 주소	https://gihe.re.kr/	설립 연도	1956년
기관 유형	공공기관	주요 연구 분야	법정 감염병 진단 및 감염병 분야 조사연구	(A)BL-3 설치·운영 허가 연도	2012년
보유 연구실 및 세부 연구 분야	감염병연구부	감염병 대응, 질병 조사, 수인성 질환			
	식약품연구부	식품 분석, 식품미생물, 약품화학, 농산물 검사			
	물환경연구부	수계 조사, 먹는 물 분석, 생태 환경, 토양 화학, 산업 폐수			
	대기환경연구부	청정 대기, 대기 공학, 환경 안전, 생활 환경			
지원 정보	수질검사	관계기관 제출, 허가, 정기 검사용 지하수 및 먹는 물의 수질검사			
	식품 등 자가품질검사	식품 등 자가품질검사 대상 영업자의 판매를 목적으로 제조·가공하는 품목별 (동일 검사항목 적용 식품은 유형별 가능) 자가품질검사			
	어린이활용공간 시험검사	소유자가 어린이활동공간을 신축 또는 일정 규모 이상으로 증축·수선하였을 때의 환경안전관리기준 적합성 검사			
(A)BL-3 소재지	강원특별자치도 춘천시 신북읍 신북로 386-1 생물안전연구동				
ABL-3 여부	X	(A)BL-3 목록 및 개별 규모	BL3 실험실1, 37.6㎡, BL3 실험실2, 26.8㎡		
(A)BL-3 내 실험 장비 목록	BSC 2대, 아이솔레이터(BSC 글로브박스) 1대, 원심분리기 2대, 배양기 1대, 초저온냉동고 1대, 냉장고 1대, CO2 배양기 1대				
주 담당 부서 /담당 부서 정보	부서명	감염병대응과	Tel.	033-249-4555	
	직위	감염병대응과장	H.P.	010-6351-6016	
	성명	고석현	E-mail	shago@korea.kr	

3. 경상북도 보건환경연구원

기관 현황

기관명	경상북도 보건환경연구원	홈페이지 주소	https://www.gb.go.kr/Sub/open_contents/section/inhen/index.do	설립 연도	1955년
기관 유형	공공기관	주요 연구 분야	감염병, 식의약, 환경	(A)BL-3 설치·운영 허가 연도	2012년
보유 연구실 및 세부 연구 분야	감염병연구부	감염병조사과	잠복결핵, 호흡기세균, 브루셀라증 및 기타 세균성 감염병 검사		
		수인성질환과	식중독 원인조사, 수인성·식품매개 감염병 검사		
		바이러스분석과	바이러스성 감염병 검사, 급성호흡기 등 병원체 감시 사업, 생물안전 3등급 연구시설 운영		
	식의약연구부	식품분석과	식품 및 건강기능식품 규격검사, 가공식품 방사능 검사		
		약품화학과	의약(외)품·화장품·한약재, 위생용품, 식품용 기구·용기·포장, 식품첨가물 검사		
		포항농수산물검사소	공영도매시장 농산물 잔류농약 검사, 유통 농수산물 안전성 검사		
	환경연구부	수계조사과	상수원수, 하천수, 호소수, 지하수(생활·농업·공업) 검사		
		대기질평가과	대기환경측정망 운영 및 경북형 대기질 진단시스템 운영		
		산업대기과	대기, 악취 배출사업장에 대한 오염도 검사		
		생활환경과	실내공기질 검사, 석면해체 사업장 검사, 어린이 활동공간 환경안전 관리기준 검사		
		산업폐수과	산업폐수, 공공하수, 개인하수·가축분뇨처리시설 수질검사		
		먹는물검사과	상수도, 먹는샘물, 민방위비상급수, 지하수, 수처리제 검사		
		토양폐기물과	폐기물 유해물질 검사 및 자원화 컨설팅, 토양오염실태조사, 골프장 농약잔류량 검사		
지원 정보	환경 분석, 먹는물 검사, 안동 농수산물 검사				
(A)BL-3 소재지	경상북도 영천시 금호읍 고수골길 22 경상북도 보건환경연구원				
ABL-3 여부	X	(A)BL-3 목록 및 개별 규모	BL3 실험실 199.98m^2		
(A)BL-3 내 실험 장비 목록	이산화탄소배양기, WTB binder, DE/CB 150 이산화탄소배양기, NuAire, US/NU-5510E, Automatic Air - jacketed incubator				
주 담당 부서 /담당 부서 정보	부서명	바이러스분석과	Tel.	054-339-8242	
	직위	지방보건연구사	H.P.	010-3636-8566	
	성명	손영희	E-mail	byul1005@korea.kr	

4. 국방과학연구소

기관 현황

기관명	국방과학연구소	홈페이지 주소	https://www.add.re.kr/kps	설립 연도	1970년
기관 유형	공공기관	주요 연구 분야	생물학작용제 탐지/식별/예방/치료	(A)BL-3 설치·운영 허가 연도	2010년
보유 연구실 및 세부 연구 분야	무기체계 연구개발				
	국방기술개발	기초연구개발	개별 기초, 특화 연구		
		핵심기술개발	무기 체계 연계형, 선행 핵심 기술, 국제 공동 기술 개발		
		민군기술협력	기술개발 노하우, 실적(특허 등), 기술이전 실시		
		핵심부품·SW개발 신개념기술시범	핵심부품 국산화 개발, 신개념 기술 시범, 신속 시범 획득, 신속 개발 연구		
		미래도전국방기술	PM기획, 개별 과제, 가교 연구, 기술 경진 대회		
지원 정보	대외기술협력, 국방과학기술 아카데미, 국방연구개발 기부, 기술용역·기술지원				
(A)BL-3 소재지	대전광역시 유성구 유성우체국 사서함 35호				
ABL-3 여부	O	(A)BL-3 목록 및 개별 규모	BL3 실험실 96.3㎡, ABL3 실험실 103.1㎡ (총 199.41㎡)		
(A)BL-3 내 실험 장비 목록	Isolator, Real-time PCR, FilmArray, Incubator/CO2 Incubator, isocage, 2Door Autoclave				
주 담당 부서 /담당 부서 정보	부서명	Chem-Bio 센터	Tel.	042-821-4499	
	직위	책임연구원	H.P.	010-5684-3687	
	성명	김성주	E-mail	ksj@add.re.kr	

5. 한국생명공학 연구원(오창분원)

기관 현황

기관명	한국생명공학 연구원	홈페이지 주소	https://www.kribb.re.kr/kor/main/main.jsp	설립 연도	1985년
기관 유형	공공기관	주요 연구 분야	생명과학기술 연구개발 및 공공인프라 구축	(A)BL-3 설치·운영 허가 연도	2015년
보유 연구실 및 세부 연구 분야	합성생물학연구소	합성생물학, 유전자 교정, 세포 공장			
	바이오의약연구부	유전체 맞춤의료, 마이크로바이옴, 희귀난치질환, 바이오 신약, 면역치료제, 질환 표적 구조, 대사 제어			
	국가아젠다연구부	감염병, 환경 질환, 생물 방어, 줄기세포 융합, 바이오 나노, 식물시스템 공합			
지원 정보	바이오경제혁신 사업부	기술실용화정책 및 산업체 수요 발굴, 기술 자문 및 멘토링, 공동활용장비 운영관리 및 대내외 지원			
	국가바이오 인프라사업부	생물자원은행 운영, 실험동물 관련 기술 구축 및 지원, 유효성 및 약동력학 평가 지원			
(A)BL-3 소재지	충청북도 청주시 청원구 오창읍 연구단지로 30 한국생명공학연구원 오창분원 국가영장류센터				
ABL-3 여부	O	(A)BL-3 목록 및 개별 규모	ABL3 실험실 247㎡ (영장류 / 설치류 감염실험실, 부검실, 세포 배양 및 분석실)		
(A)BL-3 내 실험 장비 목록	Flexible Uretero-Renoscope (Karl Storz) (모델명: 60278VSK) 이동형 엑스레이장치 (DK 메디컬) (모델명: ELMO-MX8) 도립형광현미경 (Olympus) (모델명: CKX53) Blood Cell Counter (Shenzhen Mindray) (모델명: BC-5000 VET)				
주 담당 부서 /담당 부서 정보	부서명	국가영장류센터	Tel.	043-240-6318	
	직위	책임연구원	H.P.	010-5732-2829	
	성명	홍정주	E-mail	hong75@kribb.re.kr	

6. 한국화학연구원

기관 현황

기관명	한국화학연구원	홈페이지 주소	https://www.krict.re.kr/kor/index.do	설립 연도	1976년
기관 유형	공공기관	주요 연구 분야	신변종 감염병 및 인수공통감염병	(A)BL-3 설치·운영 허가 연도	2014년
보유 연구실 및 세부 연구 분야	화학공정연구본부	그린 탄소, CO2 에너지, 수소 C1 가스, 저탄소 석유 화학, 화학 공정 솔루션, 탄소 중립 화학 공정			
	화학소재연구본부	박막 재료, 고기능 고분자, 계면 재료 화학 공정, 에너지 융합 소재, 수소에너지			
	의약바이오연구본부	희귀질환 치료 기술, 신약 정보 기술, 감염병 치료 기술, 감염병 예방 진단 기술, 친환경 신물질, 감염병 기술 전략			
	정밀·바이오화학연구본부	정밀 화학, 바이오 화학, 화학 산업 기술			
	화학플랫폼연구본부	화학 데이터 기반 연구, 의약 정보 플랫폼, 화학 소재 솔루션, 화학 분석, 신뢰성 평가			
	저탄소화학공정융합연구단	탄소저감형 플라스틱 원료 제조기술 개발 및 통합공정 실증			
지원 정보	중소기업지원사업	설명회 및 상담회 운영 등			
(A)BL-3 소재지	대전광역시 유성구 가정로 141				
ABL-3 여부	O	(A)BL-3 목록 및 개별 규모	세포/바이러스 실험실(BL3) : 109.6㎡ 동물/바이러스 실험실(ABL3) : 76.5㎡ 기타 구역(전실, 복도 등) : 44.9㎡ 총 231㎡(세포-바이러스 실험실 3개, 동물-바이러스 실험실 2개)		
(A)BL-3 내 실험 장비 목록	Plate reader - Biotek & Biostack, 형광 현미경, 루미넥스 muticytokine analysis 시스템(Luminex system)				
주 담당 부서 /담당 부서 정보	부서명	감염병예방진단기술연구센터	Tel.	042-860-7495	
	직위	책임연구원	H.P.	010-2851-3713	
	성명	안대균	E-mail	dgahn@krict.re.kr	

7. 국립야생동물 질병관리원

기관 현황

기관명	국립야생동물 질병관리원	홈페이지 주소	https://me.go.kr/niwdc/web/main.do	설립 연도	2020년
기관 유형	공공기관	주요 연구 분야	아프리카 돼지열병, 조류인플루엔자	(A)BL-3 설치·운영 허가 연도	2020년
보유 연구실 및 세부 연구 분야	질병감시팀	야생동물 질병 예찰 및 질병 진단			
	질병대응팀	야생동물질병 연구 정보시스템 구축 및 운영, 환경부 소관 감염병·가축질병 위기대응 지원			
	질병연구팀	야생동물 질병 진단 및 분석 기법 개발, 야생동물 유래 인수공통감염병 예방 및 관리방안 연구, 환경오염으로 인한 생물안전성 평가 및 유해인자 추적 연구			
지원 정보	아프리카 돼지열병, 조류인플루엔자 항원 및 항체 통계 지원				
(A)BL-3 소재지	광주 광산구 삼거동 547-11				
ABL-3 여부	O	(A)BL-3 목록 및 개별 규모	ABL3 실험실 215.76㎡		
(A)BL-3 내 실험 장비 목록	생물안전작업대				
주 담당 부서 /담당 부서 정보	부서명	질병연구팀	Tel.	062-949-4366	
	직위	환경연구사	H.P.	010-9099-9326	
	성명	손기동	E-mail	skd9326@korea.kr	

8. 대한결핵협회 결핵연구원

기관 현황

기관명	대한결핵협회 결핵연구원	홈페이지 주소	https://www.knta.or.kr/	설립 연도	1970년
기관 유형	공공기관	주요 연구 분야	결핵	(A)BL-3 설치·운영 허가 연도	2014년
보유 연구실 및 세부 연구 분야	연구개발센터	코호트 균주 은행 구축, 치료 연구 개발, 진단 키트 연구 개발, 백신 연구 개발, 정책 연구			
	진단검사의학센터	미생물 검사, 분자 진단 검사, 미생물 분자 유전 검사, 면역 검사, 배지 제조			
지원 정보	해당 없음				
(A)BL-3 소재지	충북 청주				
ABL-3 여부	X	(A)BL-3 목록 및 개별 규모	BL3 실험실 72.4 ㎡		
(A)BL-3 내 실험 장비 목록	생물안전작업대				
주 담당 부서 /담당 부서 정보	부서명	연구개발1팀	Tel.	043-249-4943	
	직위	팀장	H.P.	010-2729-6992	
	성명	이승헌	E-mail	seung6992@hanmail.net	

<표 I-2> 민간연계 사업에 참여한 생물안전 3등급 연구시설((A)BL-3) 설치 · 운영 기관 상세 정보

9. 전북대학교

기관 현황

기관명	전북대학교	홈페이지 주소	https://kozri.jbnu.ac.kr/main/main.html	설립 연도	2013년
기관 유형	공공기관	주요 연구 분야	감염병	(A)BL-3 설치·운영 허가 연도	2015년(BL3) 2016년(ABL3, 중소동물) 2017년(ABL3, 대동물)
보유 연구실 및 세부 연구 분야	감염병예방연구실	사스 코로나바이러스-2, 아프리카 돼지 열병 바이러스, 돼지 유행성 설사병 바이러스, 구제역 바이러스, C형 간염 바이러스			
	분자바이러스학연구실	카포시 육종 관련 헤르페스바이러스, 노로바이러스, 메르스 코로나 바이러스			
	프리온분자유전학연구실	프리온 질환, 질병 연관 유전자 연구			
	RNA바이러스감염병연구실	C형간염, 코로나바이러스			
	매개체질병연구실	벡터 매개 질환, 중증 열성 혈소판 감소 증후군			
	바이러스유전체학연구실	아데노바이러스 벡터, 바이러스와 숙주의 상호작용			
	면역제어연구실	엑소좀, 비만세포, 알러지, 천식			
	호흡기바이러스연구실	코로나바이러스, 천식			
	진균시스템생물학연구실	진핵미생물학, 병원성진균학, 진균병원론, 다중체학, 시스템 생물학			
지원 정보	시설 이용, 교육 지원, 인수공동감염병병원체 분양 및 기탁				
(A)BL-3 소재지	전라북도 익산시 하나로 820-120(월성동 4-7)				
ABL-3 여부	O	(A)BL-3 목록 및 개별 규모	BL3 구역 257.85 ㎡ ABL3 중소동물구역 257.85 ㎡ ABL3 대동물구역 254.55 ㎡		
(A)BL-3 내 실험 장비 목록	이산화탄소배양기, 현미경, ELISA leader 등				
주 담당 부서 /담당 부서 정보	부서명	행정실	Tel.	063-900-4003	
	직위	보건연구사	H.P.	010-5396-9316	
	성명	이성근	E-mail	sglee@jbnu.ac.kr	

10. 한림대학교

기관 현황

기관명	한림대학교	홈페이지 주소	https://hcms.hallym.ac.kr/hctsi/	설립 연도	1982년
기관 유형	교육기관	주요 연구 분야	해당 없음	(A)BL-3 설치·운영 허가 연도	2015년
보유 연구실 및 세부 연구 분야	해당 없음				
지원 정보	고가의 실험실습기자재를 공동활용함으로써 연구의 질을 향상 도모				
(A)BL-3 소재지	강원특별자치도 춘천시 한림대학길 1 한림대학교				
ABL-3 여부	O	(A)BL-3 목록 및 개별 규모	BL3 실험실 59.4㎡ ABL3 실험실 124.1㎡		
(A)BL-3 내 실험 장비 목록	현미경, 냉장 원심분리기, 초저온냉동고, CO2 Incubator 등				
주 담당 부서 /담당 부서 정보	부서명	의료·바이오융합연구원	Tel.	033-248-3452	
	직위	주임	H.P.	-	
	성명	김영미	E-mail	de2883@hallym.ac.kr	

11. 고려대학교

기관 현황

기관명	고려대학교	홈페이지 주소	https://medicine.korea.ac.kr/en/index.do	설립 연도	1928년
기관 유형	교육기관	주요 연구 분야	감염병 연구	(A)BL-3 설치·운영 허가 연도	2018년
보유 연구실 및 세부 연구 분야	미생물학실험실	MERS V SARS-CoV-2 Hanta V			
지원 정보	해당 없음				
(A)BL-3 소재지	서울시 성북구 고려대로 73 고려대학교 의과대학				
ABL-3 여부	O	(A)BL-3 목록 및 개별 규모	ABL3 실험실 340㎡		
(A)BL-3 내 실험 장비 목록	BSC, CO2 incubator, 초저온냉동고, 양문형 고압증기멸균기 등				
주 담당 부서 /담당 부서 정보	부서명	생물안전센터	Tel.	02-2286-1332	
	직위	주임	H.P.	-	
	성명	이민정	E-mail	mjyi0503@korea.ac.kr	

12. 순천향대학교

기관 현황

기관명	순천향대학교	홈페이지 주소	https://www.sch.ac.kr	설립 연도	1977년
기관 유형	교육기관	주요 연구 분야	마이크로바이옴 유효성 평가 및 치료제 개발	(A)BL-3 설치·운영 허가 연도	2020년
보유 연구실 및 세부 연구 분야	마이크로바이옴 연구소	ABL-3 운영, 신규 유용 미생물 발굴 및 뱅크화, 프로바이오틱스/ 마이크로바이옴 균주 및 관련 제품 기능성 평가			
	화장품/식품 연구소	화장품 시험검사, 안전성 검사(잔류농약, 중금속 등), 건강기능식품 시험검사 등			
	피부인체적용시험 연구소	안전성 평가, 기능성 평가			
지원 정보	동물 유효성 평가				
(A)BL-3 소재지	충남 아산시 신창면 순천향로 22-8 지역혁신관				
ABL-3 여부	O	(A)BL-3 목록 및 개별 규모	ABL3 실험실 89.8㎡ (일반동물실, 처치실, 일반실험실 구성)		
(A)BL-3 내 실험 장비 목록	생물안전작업대				
주 담당 부서 /담당 부서 정보	부서명	PMC 마이크로바이옴 연구소	Tel.	041-530-4768	
	직위	연구원	H.P.	-	
	성명	정윤경	E-mail	jyk@sch.ac.kr	

13. 한국파스퇴르 연구소

기관 현황

기관명	한국파스퇴르연구소	홈페이지 주소	https://www.ip-korea.org/ko/	설립 연도	2004년
기관 유형	민간기관	주요 연구 분야	감염병 연구	(A)BL-3 설치·운영 허가 연도	2009년(BL3) 2023년(ABL3)
보유 연구실 및 세부 연구 분야	인수공통바이러스연구팀	사스 코로나바이러스-1, 사스 코로나바이러스-2, 메르스 코로나바이러스, 중증열성혈소판감소증후군 바이러스, 뎅기 바이러스			
	바이러스면역연구팀	코로나바이러스, 독감 바이러스			
	응용분자바이러스연구팀	C형간염바이러스(HCV), E형간염바이러스(HEV), 에볼라바이러스			
	결핵연구팀	결핵균, 비결핵 항산균			
	항생제내성연구팀	녹농균, 황색 포도상구균, 폐렴구균, 폐렴간균, 살모넬라			
	숙주-기생충연구팀	말라리아, 리슈만편모충증, 람블편모충			
	첨단바이오의학연구팀	간암			
지원 정보	연구인프라센터	생물자원은행			
	기술플랫폼&인프라	스크리닝 플랫폼, 스크리닝 라이브러리			
(A)BL-3 소재지	경기도 성남시 분당구 대왕판교로 712번길 16				
ABL-3 여부	O	(A)BL-3 목록 및 개별 규모	IPK-BL3 약 330m² *연구자원센터-BL3 217.9m² 연구자원센터-ABL3 284.6m² (총 3개소, * 연구자원센터 시설: 외부 개방용 시설)		
(A)BL-3 내 실험 장비 목록	유세포 분석기, 고속 대량 스크리닝 시스템, 다모드 플레이트 리더, 전자동분주기 (CytoFLEX Cell analyzer 3 lasers, Operetta CLS, Victor NIVO, Matrix Wellmate)				
주 담당 부서 /담당 부서 정보	부서명	안전관리팀	Tel.	031-8018-8125	
	직위	팀장	H.P.	010-9216-4356	
	성명	강의성	E-mail	euiseong.kang@ip-korea.org	

14. GC녹십자

기관 현황

기관명	GC녹십자	홈페이지 주소	www.gccorp.com	설립 연도	1967년
기관 유형	민간기관	주요 연구 분야	백신, 혈액제제, 희귀질환치료제	(A)BL-3 설치·운영 허가 연도	2021년
보유 연구실 및 세부 연구 분야	혈액제제 및 백신, 희귀질환치료제 등 혁신 신약 개발, 임상 검사, 특수 검사, 유전자 검사, 개인맞춤형 건강기능식품 개발 등				
	BL3 실험실	SARS-CoV-2 바이러스			
	혈액제제 연구실	혈장 분획 및 정제 연구			
	mRNA 연구실	mRNA 합성 및 공정 연구			
지원 정보	실험실 정보관리 시스템 도입, 학술 교류, 세미나 개최				
(A)BL-3 소재지	경기도 용인시 기흥구 이현로 30번길 107				
ABL-3 여부	X	(A)BL-3 목록 및 개별 규모	BL3 실험실 75.8㎡ (실험실1, 실험실2)		

(A)BL-3 내 실험 장비 목록

기기명	모델명	업체명
세포 계수기	LUNA-II (L40001)	Logos Biosystems
세포배양용 인큐베이터	CellXpert (C170i)	Eppendorf
원심분리기	Allegra X-30R	Beckman
현미경	IX73-PH	OLYMPUS
냉동고	DF8517	일신바이오베이스
냉장고	VS-2303CS	비전바이오넥스
초저온 냉동고	989GP	Thermo fisher Scientific

주 담당 부서 /담당 부서 정보

부서명	연구운영팀	Tel.	031-260-9083
직위	팀장	H.P.	010-4194-1284
성명	김일훈	E-mail	ihkim@gccorp.com

15. 국립마산병원

기관 현황

기관명	국립마산병원	홈페이지 주소	www.mnth.go.kr	설립 연도	1946년
기관 유형	공공기관	주요 연구 분야	감염병 연구, 결핵 연구 등	(A)BL-3 설치·운영 허가 연도	2017년
보유 연구실 및 세부 연구 분야	BL3	SARS-CoV-2 바이러스 SARS-CoV-2			
	BL2	비결핵항산균			
지원 정보	연구 협력, 검체 은행 등				
(A)BL-3 소재지	경상남도 창원시 마산합포구 가포로 215				
ABL-3 여부	X	(A)BL-3 목록 및 개별 규모	BL3 실험실 232.19㎡ (4개의 실험실 운영: 배양실, 분자생물학검사실, 미생물실험실 1, 미생물실험실 2)		
(A)BL-3 내 실험 장비 목록	생물안전작업대, 양문형멸균기, 배양기 등				

주 담당 부서 /담당 부서 정보

부서명	임상연구소	Tel.	055-249-5627
직위	선임연구원	H.P.	010-5327-0929
성명	유문기	E-mail	a1w2d3r4@korea.kr

<표 I-2> 민간연계 사업에 참여한 생물안전 3등급 연구시설((A)BL-3) 설치 · 운영 기관 상세 정보

16. 연세대학교 의료원

기관 현황

기관명	연세대학교의료원	홈페이지 주소	https://yuhsre-search.kr/index.php	설립 연도	2013년
기관 유형	의료기관	주요 연구 분야	결핵, COVID-19	(A)BL-3 설치·운영 허가 연도	2014년
보유 연구실 및 세부 연구 분야	송당암연구센터	암 분야 중개 연구, 임상 연구, 암의 발생 원인과 발병기전 및 진단, 암의 새로운 치료 및 치료에 대한 내성 기전 탐구, 암 예방 및 역학 연구			
	연세유전체센터	유전자 배열 기반 유전체 분석, 샘플 유전체 분석			
	휴먼마이크로 바이옴센터	마이크로바이옴 분야 중개 연구, 새로운 마이크로바이옴 기반 치료제 및 바이오마커 개발 연구			
	뇌심혈관질환연구센터	뇌심혈관질환 분야 중개 연구, 임상 연구, 기전 연구			
	에비슨의생명연구센터	다양한 분야의 중개, 임상, 기전 연구			
	임상의학연구센터	다양한 분야의 중개, 임상, 기전 연구			
지원 정보	공용 시험 장비 구비 및 유지·보수, 공용장비의 사용 교육 및 세미나 개최				
(A)BL-3 소재지	서울특별시 서대문구 연세로 50-1 에비슨의생명연구센터(ABMRC) 지하 4층 4104				
ABL-3 여부	O	(A)BL-3 목록 및 개별 규모	BL3 실험실 165.1㎡, ABL3 실험실 303.2㎡		
(A)BL-3 내 실험 장비 목록	투포톤현미경, 광학현미경, 형광현미경, Inhalation expoure system, CytoFLEX, ELISA reader, centrifuge, incubator 등				
주 담당 부서 /담당 부서 정보	부서명	에비슨의생명연구센터 실험동물부	Tel.	02-2228-0675	
	직위	조교	H.P.	010-9157-0905	
	성명	황보은	E-mail	boeun8984@yuhs.ac	

<표 I-2> 민간연계 사업에 참여한 생물안전 3등급 연구시설((A)BL-3) 설치 · 운영 기관 상세 정보

17. 분당서울대학교 병원

기관 현황

기관명	분당 서울대학교병원	홈페이지 주소	https://bri.snubh.org/	설립 연도	2003년
기관 유형	의료기관	주요 연구 분야	제 3위험군 및 고위험병원체 취급 및 동물감염실험	(A)BL-3 설치·운영 허가 연도	2020년
보유 연구실 및 세부 연구 분야	감염병연구부	인체자원센터	윤리적 인체자원 제공, 바이오뱅킹 기술, 인체자원 기반 R&D선순환 생태계 조성		
		재생의학센터	첨단재생의료 임상연구 지원 및 첨단바이오의약품 개발 연구 활성화 기여		
		정밀의료센터	유전체 분석 지원서비스, 유전체 연구 튜토리얼, 공공 유전체 데이터 포털 서비스 운영, 병원 기반 대규모 genome-EHR 데이터베이스 구축, 대규모 유전체 코호트 구축		
	임상센터	임상연구			
	전임상실험센터	실험동물 연구, 동물실험, 질환모델 개발			
지원 정보	연구지원부	연구실험센터	기기관리 및 교육서비스 지원, 센터 내 시설관리		
		의료기기연구개발센터	맞춤형 통합 기술지원		
		의학연구 협력센터	통계지원, 자료관리 서비스, 워크숍 및 세미나 개최		
	디지털헬스케어 연구사업부	연구 데이터 셋 구축 및 관리, 머신러닝 및 인공지능을 이용한 의학연구 지원을 위한 대내외 네트워크 확보 등			
(A)BL-3 소재지	경기도 성남시 분당구 돌마로 172 분당서울대학교병원 헬스케어혁신파크 지석영의생명연구소 지하1층				
ABL-3 여부	O	(A)BL-3 목록 및 개별 규모	ABL3 실험실 154.08㎡		
(A)BL-3 내 실험 장비 목록	위상차현미경(모델명: IX73, 제조사: 올림푸스)				
주 담당 부서 /담당 부서 정보	부서명	전임상실험센터	Tel.	031-787-8606	
	직위	사원	H.P.	010-9422-8248	
	성명	김영빈	E-mail	20585@snubh.org	

II

코로나19 등 감염병 비임상 수탁 연구기관

비임상 CRO(Contract Research Organization)는 비임상시험을 계약에 의해 위탁 수행하는 연구기관을 의미한다. 코로나19 등 감염병의 비임상시험은 다른 신약개발에서와 같이 임상시험 진입 전, 약물의 유효성, 내약성, 안전성 그리고 잠재적인 부작용을 확인하는 목적과 임상시험 계획 승인을 위해 필요한 효력시험, 약리시험, 흡수·분포·대사·배설 시험 및 독성시험을 포함한다. 비임상 CRO는 이와 같은 비임상시험 항목을 계약에 의해 위탁받아 수행하는 연구기관이다[258].

'비임상시험 실시기관(의약품 분야) 지정 현황 공고(2023. 8. 25.)' 등에 따른 비임상시험 실시기관 중, 코로나19를 포함한 감염병 관련 비임상 서비스를 제공하는 국내 9개 기관에 대한 상세 내용은 표 II-1, 표 II-2과 같다.

258) 식품의약품안전처 고시 제2022-81호. "의약품 임상시험계획 승인에 관한 규정".

<표 II-1> 코로나19 등 감염병 비임상 수탁 연구기관 정보 개괄

구분	기관명	설립 연도	감염병 관련 주요 서비스 경험	담당 부서 정보	
				부서명	연락처
1	한국화학연구원 부설 안전성평가연구소	2002년	독성시험 등	산업지원팀	042-610-8169
2	㈜바이오톡스텍	2000년	효력, 독성, 안전성약리시험 등	CPM본부	043-210-7885
3	코아스템켐온(주)	2001년	독성시험 등	사업관리팀	031-888-6634
4	인바이츠바이오코아(주)	2001년	독성, 약동학, 생물학적동등성 시험 등	통합영업본부	02-2027-6235
5	한국원자력의학원 방사선비임상센터	2020년	효력, 독성, 약동학 시험 등	신약개발지원부	02-970-8902
6	㈜크로엔	2009년	독성, 분포, 약력학 시험 등	시험관리팀	031-548-1503
7	㈜우정바이오	1989년	효능시험, 분석서비스 등	연구기획관리실	031-280-5226
8	㈜디티앤씨알오	2017년	독성, 약동학 시험 등	BD팀	031-322-2400
9	HLB바이오스텝(주)	2019년	효력시험 등	연구사업개발본부	070-4488-2243

자료: 비임상시험 실시기관(의약품 분야) 지정 현황(2023.8.25. 기준), 범부처신약개발사업단 백서 2011~2020

1. 한국화학연구원 부설 안전성평가 연구소

기업 현황

기업명/대표자명	안전성평가연구소	홈페이지 주소	www.kitox.re.kr	설립 연도	2002년
기업 유형	공공기관	주요 분야	비임상평가, 물질분석 등	상장	해당 없음 (정부출연연구소)

주요 서비스 분야

물질 유형	천연물	합성	단백질	항체	백신	세포/유전자
	O	O	O	O	O	O

질환 분야	암	심혈관	중추신경계	호흡계	감염성	위장관계	혈액	면역	대사	기타
	O	O	O	O	O	O	O	O	O	-

인증 현황

- GLP 적격시험기관 인증 (식약처, 환경부, 일본농림수산성)
- AAALAC 인증 (8차)
- 비임상시험실시기관 지정
- 우수동물실험시설 지정
- 미국 FDA 실태조사 결과 적격 인정 (VAI)
- 임상시험 검체 분석기관 지정
- 동물용 의약품 시험실시기관 인증

보유 장비

흡입 노출 시스템	전산화 단층 촬영장치
비부 노출 흡입장치 시스템	주사전자 현미경
이미징 분석기	다세포생물 전용 유세포 분석 및 분리 장비
고분해능 나노 질량분석기	분석 관련 장비 (HPLC, LC-MS/MS, ELISA, MSD 등)
전산화 단층 촬영 장치	

주요 역량

- 미국 FDA 사찰 수검 및 적격 승인 (2013)
- 코로나19 패스트트랙 제도를 통한 국내 의뢰사의 식약처 코로나19 치료제 긴급 승인 지원 (2020)
- 코로나19 추경 사업 총 12개 기업 독성평가 지원 (2021)
- 최근 5년간 임상 1상 진입을 위한 IND package 시험 수주 약 15건 ('18~'22)

소재지

본사	대전광역시 유성구 가정로 141		
연구소	- 전라북도 정읍시 백학 1길 30 - 경상남도 진주시 문산읍 제곡길 17		

종사자 현황

총직원 수	494명	연구원 수	189명

주 담당 부서/ 담당 부서 정보

부서명	산업지원팀	Tel.	042-610-8169
직위	팀장	H.P.	010-8648-5207
성명	성동훈	E-mail	dhsung@kitox.re.kr

2. ㈜바이오톡스텍

기업 현황

기업명/대표자명	(주)바이오톡스텍/ 강종구	홈페이지 주소	https://www.biotoxtech.com	설립 연도	2000년
기업 유형	중소기업	주요 분야	비임상시험, 안전성, 유효성 평가 등	상장	상장 (2007년)

주요 서비스 분야

물질 유형	천연물	합성	단백질	항체	백신	세포/유전자
	O	O	O	O	O	O

질환 분야	암	심혈관	중추신경계	호흡계	감염성	위장관계	혈액	면역	대사	기타
	O	O	O	O	O	O	O	O	O	-

인증 현황

- GLP 인증 (식품의약품안전처, 국립환경과학원, 농촌진흥청 등)
- 국내 최다 GLP 인증 보유
- 농림축산검역본부-동물용 의약품 비임상시험 실시기관 인증
- AAALAC 인증
- OECD 상호방문 평가 CRO
- 우수동물실험시설
- USFDA 실사 통과

보유 장비

Digital thermometer	가스크로마토그래피 (GC : Gas Chromatography)
뇨화학분석기	LC-MS/MS
조직처리기	유세포분석기
조직포매기	응고시간분석기
Telemetry system	동물행동 분석시스템 (수미로)
Whole body plethysmography	hERG 전류측정 시스템

※ 위 기기 외 약 1,100종의 비임상 시험기기 보유

주요 역량

- 효력 평가 서비스 581건 (코로나19 0건, 감염병 질환 2건)
- 독성 평가 서비스 7,720건 (코로나19 151건, 감염병 질환 107건)
- 안전성약리시험 561건 (코로나19 28건, 감염병 질환 65건)
- 흡수·분포·대사·배설 시험 216건 (코로나19 0건, 감염병 질환 0건)

※ 최근 10년 기준

소재지

본사	충청북도 청주시 오창읍 연구단지로53		
연구소	상동		

종사자 현황

총직원 수	255명	연구원 수	190명

주 담당 부서/ 담당 부서 정보

부서명	CPM본부	Tel.	043-210-7885
직위	부사장	H.P.	010-8546-3008
성명	박철범	E-mail	cheolbeom.park@biotoxtech.com

3. 코아스템켐온㈜

기업 현황

기업명/대표자명	코아스템켐온(주) / 양길안	홈페이지 주소	www.corestem-chemon.com	설립 연도	2001년
기업 유형	중소기업	주요 분야	비임상평가, 물질분석 등	상장	상장 (2015년)

주요 서비스 분야

물질 유형	천연물	합성	단백질	항체	백신	세포/유전자
	O	-	O	O	O	O

질환 분야	암	심혈관	중추신경계	호흡계	감염성	위장관계	혈액	면역	대사	기타
	O	O	O	O	-	O	O	O	O	O

인증 현황
- GLP 인증
- AAALAC 인증
- 우수동물실험시설 지정

보유 장비
q-PCR

주요 역량
- 2020년 독성 평가 서비스 1447건 中 코로나 백신 61건
- 2021년 독성 평가 서비스 1543건 中 코로나 백신 38건
- 2022년 독성 평가 서비스 1392건 中 코로나 백신 42건

소재지	본사	경기도 용인시 처인구 남평로 240		
	연구소	경기도 수원시 영통구 광교로 147 (이의동) 경기바이오센터, 15층		
종사자 현황	총직원 수	272명	연구원 수	259명
주 담당 부서/ 담당 부서 정보	부서명	사업개발센터 사업관리팀	Tel.	031-888-6634
	직위	부장	H.P.	010-4404-5105
	성명	황민진	E-mail	hmj511@csco.co.kr

4. 인바이츠 바이오코아㈜

기업 현황

기업명/대표자명	인바이츠바이오코아(주) /오수연, 양성우	홈페이지 주소	www.bio-core.com/	설립 연도	2001년
기업 유형	민간 기업	주요 분야	비임상평가(생동성), 바이오마커분석, 유전체분석 등	상장	코넥스 상장 (216400) (2015년)

주요 서비스 분야

물질 유형	천연물	합성	단백질	항체	백신	세포/유전자
	O	O	-	-	-	O

질환 분야	암	심혈관	중추신경계	호흡계	감염성	위장관계	혈액	면역	대사	기타
	O	O	O	O	O	O	O	O	O	-

인증 현황
- 임상시험검체분석기관지정
- 비임상시험실시기관 지정
- 체외진단의료기기 제조 및 품질관리 기준 적합인정서

보유 장비

SCIEX TQ 7500(SCIEX社)	SCIEX API 5000(SCIEX社)
SCIEX TQ 6500+(SCIEX社)	SCIEX Qtrap 4000(SCIEX社)
SCIEX Qtrap 6500(SCIEX社)	SSCIEX API 4000(SCIEX社)
SCIEX TQ 5500+(SCIEX社)	Xevo TQ-S(WATERS社)
SCIEX Qtrap 5500(SCIEX社)	Xevo TQ-XS(WATERS社)
SCIEX TQ 5500(SCIEX社)	Realtime PCR(모델명: CFX96, ABI7500, SLAN-96)

주요 역량
- Bioequivalence test, Toxicokinetic anlaysis, Pharmacokinetic anlaysis 서비스
  · 연간 약 150건 이상 수행 (코로나 관련 평가서비스 3건 수행)
  - BA(바이오분석)/BE(생물학적동등성분석) 581건(Bioanalysis)
  - PK(약물동태학)/TK(독성동태학) : 259건(Bioanalysis)
  - BE : 280건(Clinical trial)
  - Phase 1,2 : 69건(Clinical trial)
- 2019-nCoV RT제조허가(체외 제허 21-187호 / 허가일 : 2021년 03월 12일)

소재지	본사	서울특별시 금천구 디지털로9길 33 (가산동) 8층		
	연구소	서울특별시 금천구 디지털로9길 33 (가산동) 9층		
종사자 현황	총직원 수	194명	연구원 수	141명
주 담당 부서/ 담당 부서 정보	부서명	통합영업본부	Tel.	02-2027-6235
	직위	주임	H.P.	010-8869-9397
	성명	서순민	E-mail	smseo@bio-core.com

5. 한국원자력의학원 방사선 비임상센터

기업 현황

기업명/대표자명	한국원자력의학원 국가RI신약센터/강주현	홈페이지 주소	www.kricp.re.kr	설립 연도	2020년
기업 유형	기타 공공 (과기부 직할)	주요 분야	RI비임상평가 방사성의약품 GMP 제조	상장	해당 없음

주요 서비스 분야

물질 유형	천연물	합성	단백질	항체	백신	세포/유전자
	-	O	O	O	O	O

질환 분야	암	심혈관	중추신경계	호흡계	감염성	위장관계	혈액	면역	대사	기타
	O	O	-	O	O	O	-	O	O	-

인증 현황

- 비임상시험실시기관(GLP, 제20호)
- 방사성의약품 GMP 인증
- 방사선관리구역

보유 장비

초감도가속질량분석기(AMS)	흡입노출장치
베타선 검출기(LSC)	소동물용 핵의학 영상장비 (animal PET/CT & SPECT/CT)

주요 역량

- 효력 평가 서비스 08건 (코로나19 0건, 감염병 질환 0건)
- 독성 평가 서비스 06건 (코로나19 0건, 감염병 질환 0건)
- 안전성약리시험 0건 (코로나19 0건, 감염병 질환 0건)
- 흡수·분포·대사·배설 시험 10건 (코로나19 2건, 감염병 질환 1건)

소재지	본사	서울시 노원구 노원로 75		
	연구소	서울시 노원구 노원로 75, 국가RI신약센터		
종사자 현황	총직원 수	21	연구원 수	18
주 담당 부서/ 담당 부서 정보	부서명	신약개발지원부	Tel.	02-970-8902
	직위	부장	H.P.	010-3237-1594
	성명	이용진	E-mail	yjlee@kirams.re.kr

6. ㈜크로엔

기업 현황

기업명/대표자명	㈜크로엔/백성진	홈페이지 주소	www.croen.co.kr	설립 연도	2009년
기업 유형	중소기업	주요 분야	비임상평가 (안전성/ 유효성), 물질분석 등	상장	비상장

주요 서비스 분야

물질 유형	천연물	합성	단백질	항체	백신	세포/유전자
	O	O	O	O	O	O

질환 분야	암	심혈관	중추신경계	호흡계	감염성	위장관계	혈액	면역	대사	기타
	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O

인증 현황

- 식품의약품안전처 비임상시험실시기관(의약품 분야) 인증 현황:
- 단회투여독성시험(설치류/비설치류)
- 반복투여독성시험(설치류/비설치류)
- 체외 염색체 이상 및 소핵시험
- 체내 염색체 이상 및 소핵시험
- 복귀돌연변이시험
- 안점막자극시험

보유 장비

생화학분석기 1ea	RT-PCR 1ea
일반혈액분석기 1ea	ELISA reader 2ea
면역분석기 2ea	Microplate Spectrophotometer 1ea
혈액응고분석기 1ea	Purification System 1ea
요화학분석기 1ea	LC-MS/MS 4ea
전해질분석기 1ea	HPLC 6ea
혈액가스분석기 1ea	

주요 역량

- 효력 평가 서비스 300건 (코로나19 0건, 감염병 질환 0건)
- 독성 평가 서비스 3,200건 (코로나19 10건, 감염병 질환 80건)
- PK 시험 및 분포시험 350건 (코로나19 0건, 감염병 질환 10건)

소재지	본사(GLP 연구센터)	경기도 수원시 영통구 매영로 155 (원천동 482)		
	지사(연구소)	경기도 수원시 영통구 광교로 107 (실험연구동 3층)		
종사자 현황	총직원 수	88	연구원 수	53
주 담당 부서/ 담당 부서 정보	부서명	시험관리팀	Tel.	031-548-1503
	직위	차장	H.P.	010-3456-3434
	성명	정연아	E-mail	yo-na.cheong@croen.co.kr

<표 II-2> 코로나19 등 감염병 비임상 수탁 연구기관 상세 정보

7. ㈜우정바이오

기업 현황

기업명/대표자명	우정바이오/천병년	홈페이지 주소	https://www.woo-jungbio.kr/	설립 연도	1989년
기업 유형	벤처 기업	주요 분야	비임상평가 (안전성/유효성), 물질분석 등	상장	상장

주요 서비스 분야

물질 유형	천연물	합성	단백질	항체	백신	세포/유전자
	O	O	O	O	O	O

질환 분야	암	심혈관	중추신경계	호흡계	감염성	위장관계	혈액	면역	대사	기타
	O	O	O	O	O	O	O	O	O	-

인증 현황

- 동물이용 생물안전 3등급 시설 (ABL-3, Animal Biosafety Level 3)
  - 규모 : 실험 구역 150m^2, 전용 공조기기실 70m^2
  - 구성 : 입출입 구역, 실험 구역(사육실 3개, 실험실 1개, 부검실 1개), 기타 구역(샤워시설, 물품보관실, 설비층)
- 동물이 용 생물안전 2등급 시설
  - 규모 : 총 3285m^2, Cage capacity 15,000개
- 우수동물시설(KELAF, Korea Excellent Laboratory Animal Facility) 지정
- 국제실험동물관리인증협회(AAALAC, Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International) 완전 인증
- GLP 연구 시설 인증
  (단회흡입독성시험-환경부, 복귀돌연변이 및 염색체 이상 시험-환경부 및 식품의약품안전처)
- 무균동물실험시설 (Germ Free 시설) 보유

보유 장비

- 실험동물 시설 장비
  - ABL-3 내부 보유 장비

전동식 호흡 보호구(3M-PAPR 5대)	Deep freezer(ilShinBioBase 2대)
ISO cage N(TECNIPLAST® 3대)	Beads bath
생물안전작업대(TECNIPLAST® 4대)	양문형 고압증기멸균기(MATACHANA 1대)
CO2 incubator(BIOAIR 1대)	냉장·냉동고(2대)
Centrifuge(LABOGENE 2대)	

  - 사육 장비

개별환기케이지(TECNIPLAST®, IVC system)	Cage & Rack Washer
Advanced DVC Platform	Tunnel Washer
공기조화기(Air Handling Unit)	MATACHANA Steam Sterilizer

보유 장비

- 실험 장비

IVIS Lumina X5 in vivo Imaging System (PerkinElmer)	Dual energy X-ray absorptiometry(iNSiGHT)
AVANCE NEO 400 MHz Nanobay Spectrometer (구조 분석 1H&13C)	NEPHELOstar Nephelometry (용해도 측정)
Micloplate reader (EPOCH2NS: 단백질 분석)	Microplate reader (SYNERGY H1-CYP Inhibition& hERG Bind assay)
QTRAP 6500+, 5500+, 5500 LC-MS/MS System(-SCIEX: 생체시료분석 PK)	6475 Triple Quadrupole LC/MS System (Agilent: 생체시료분석 PK)
SpectrumTwo LiTa FT-IR (PerkinElmer: 화합물의 구성 확인)	Liquid Chromatography(Agilent)
Flow cytometry(CYTEK, ACEA Bioscience)	Real time PCR(Roche)
생물안전작업대	

- GLP 기관 보유 장비

혈액응고분석기(Sysmex)	생화학 분석기(Beckman Coulter)
혈구분석기(Sysmex)	생물안전작업대(Komachine, 세종과학)
파티클 측정기(Flight Aware)	사이토스핀(Fisher Scientific)
차압 측정기	미스트 발생기(MiSUMi)
입자 크기 분포도 측정기(강원전자)	멸균기(한신메디컬)
조직처리기(Fisher Scientific)	다단입경측정장치(에이피엠엔지니어링)
파라핀 블록 트리머	기체 채취기(GASTEC)
조직박절기(Leicabiosystem)	광학 입자 계수기(Particle Counters)
요화학 분석기(Sysmex)	검안기(WIKIOPTICS)
암모니아 농도 측정기(HONEYWELL)	Gas Chromatography(Agilent)
소음 측정기(신영측기)	Spectrophotometer(DeNovix)

주요 성과

- 최근 3년 간 전체 서비스 및 코로나19 관련 서비스 건 수
  - 효능 평가 서비스 230건 (코로나19 관련 4건, 이 외 감염실험 7건)
  - 분석 서비스 450건 (코로나19 관련 14건)
  - 독성 평가 서비스 70건 (코로나19 관련 0건, GLP 39건, Non-GLP 31건)
- 한국생물안전협회 회원사, TECNIPLAST® Exclusive distributor,
  75개의 협력사 (iwt· Reichert SPR· SNBL· matachana· Germfree· EchoMRI· TAPVEI· Plas-labs· Marshall Bio-resources· Research Diets 등)
- 수의사, 전문 생물안전관리자, 실험동물기술사등의 전문 인력 보유

소재지	본사/연구소	경기도 화성시 동탄기흥로 593-8 우정바이오 신약클러스터		
종사자 현황	총직원 수	150	연구원 수	80
주 담당 부서/담당 부서 정보	부서명	연구기획관리실	Tel.	031-280-5226
	직위	생물안전관리자	H.P.	010-5738-0170
	성명	유은채	E-mail	ecyu@woojungbio.kr

8.
㈜ 디티앤씨알오

기업 현황

기업명/대표자명	㈜디티앤씨알오 /박채규	홈페이지 주소	www.dtncro.com/	설립 연도	2017년
기업 유형	CRO(전문, 과학 및 기술서비스업)	주요 분야	독성/효능/분석/임상/생동	상장	상장사 (2022년)

주요 서비스 분야

물질 유형	천연물	합성	단백질	항체	백신	세포/유전자
	O	O	O	O	O	O

질환 분야	암	심혈관	중추신경계	호흡계	감염성	위장관계	혈액	면역	대사	기타
	O	O	O	O	-	O	O	O	O	O

인증 현황

- 비임상시험실시기관 지정 / 의료기기 비임상실시기관 지정 (식품의약품안전처)
- 화학물질 시험기관 지정(환경부)
- 시험연구기관 지정(농촌진흥청)
- 임상시험검체분석기관 지정 (식품의약품안전처)
- 기업부설연구소 (과학기술정보통신부)

보유 장비

API 5500 (ESI, APCI) (AB Sciex) 18대	8050 (Shimadzu) 2대
API 6500 (ESI, APCI) (AB Sciex) 1대	Acquity (Waters) 4대
API 7500 (ESI, APCI) (AB Sciex) 1대	Alliance e2695 (Waters) 1대
Tof5600+ (ESI) (AB Sciex) 1대	Evolution Pro (ThermoScientific) 1대
TQ-S (Waters) 4대	SpectroMax (Molecular Devices) 1대
TQ-XS (Waters) 2대	

주요 역량

• 코로나19 관련 주요 역량
- 반복투여독성시험 2건
- 분석(TK)시험 2건

소재지

본사	임상사업부: 서울특별시 서초구 바우뫼로41길 72-2
연구소	효능평가센터: 경기도 용인시 처인구 유림로 154번길 42 안전성평가센터: 경기도 용인시 처인구 백령로 20번길 28 분석센터: 경기도 용인시 처인구 유림로 154번길 46

종사자 현황

총직원 수	262명	연구원 수	241명

주 담당 부서/담당 부서 정보

부서명	BD팀	Tel.	031-322-2400
직위	부장	H.P.	010-3243-6355
성명	연승민	E-mail	smyeon@dtncro.co.kr

9.
HLB 바이오스텝㈜

기업 현황

기업명/대표자명	문정환	홈페이지 주소	www.hlbbiostep.com	설립 연도	2012년
기업 유형	주식회사	주요 분야	비임상평가, 물질분석, 바이오인프라 구축 등	상장	상장 (2019년)

주요 서비스 분야

물질 유형	천연물	합성	단백질	항체	백신	세포/유전자
	O	O	O	O	O	O

질환 분야	암	심혈관	중추신경계	호흡계	감염성	위장관계	혈액	면역	대사	기타
	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O

인증 현황

동물의약품 임상시험 실시기관 지정(농림축산경영본부),
동물의약품 비임상시험 실시기관 지정(농림축산경영본부), 동물실험시설 지정(식품의약품안전처)

보유 장비

Real time PCR, 조직 파라핀 자동 처리기, 딥프리저, 인큐베이터, 조직병리 분석 기기 일체

주요 역량

- 효력 평가 서비스 15건
- 공동 연구 2건
- 논문 발표 2건 (J Dairy Sci. 2023 Mar;106(3):1549-1561, Antiviral Res. 2023 Apr:212:105576.)

소재지

본사	인천광역시 연수구 아카데미로 79번길 38		
연구소	인천광역시 연수구 아카데미로 79번길 38		

종사자 현황

총직원 수	200	연구원 수	130

주 담당 부서/담당 부서 정보

부서명	연구사업개발본부	Tel.	070-4488-2243
직위	본부장	H.P.	010-3911-6170
성명	김석호	E-mail	skim@hlbbiostep.com

III

코로나19 치료제·백신 개발 비임상시험 가이드라인

비임상시험은 임상시험에 진입하기 전에 개발 중인 약물의 유효성, 내약성, 안전성 그리고 잠재적인 부작용을 확인하는 과정이며, 의약품 임상시험계획의 승인을 위해서는 비임상시험성적에 관한 자료 제출이 요구된다.

아래 표 III-1, 표 III-2에 '국내 식약처 코로나19 치료제·백신 개발 관련 비임상시험 가이드라인'에 대한 정보를 요약 기재하였다. 해당 내용은 코로나19 치료제·백신 개발에 대한 가이드라인이나, 넥스트 팬데믹 대응을 위한 신약 개발에도 요구되는 시험 항목이 될 것이다.

국가별 코로나19 치료제·백신 개발 관련 비임상 및 임상 가이드라인 목록은 3장 2절에서 확인할 수 있다. 코로나19의 경우 ICP가 정립되지 않았고, 넥스트 팬데믹 발생 시 병원체의 특성이 달라질 수 있으므로, 코로나19 임상시험 관련 가이드라인들을 그대로 적용하기는 어렵다.

<표 III-1> 임상시험계획승인을 위한 제출자료의 범위

구분 \ 제출자료	개발계획	임상시험자료집	임상시험용의약품 관련 제조 및 품질에 관한 자료	비임상시험성적에 관한 자료: 약리작용에 관한 자료: 효력시험자료	비임상시험성적에 관한 자료: 약리작용에 관한 자료: 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료	비임상시험성적에 관한 자료: 약리작용에 관한 자료: 흡수 분포 대사 배설에 관한 자료	비임상시험성적에 관한 자료: 독성에 관한 자료: 단회 독성	비임상시험성적에 관한 자료: 독성에 관한 자료: 반복 독성	비임상시험성적에 관한 자료: 독성에 관한 자료: 유전 독성	비임상시험성적에 관한 자료: 독성에 관한 자료: 생식 발생 독성	비임상시험성적에 관한 자료: 독성에 관한 자료: 발암성	비임상시험성적에 관한 자료: 독성에 관한 자료: 기타 독성	
1. 개발중인 신약	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	◁	◁	제출자료의 범위는 개개 의약품의 특성에 따라 판단한다.
2. 새로운염(이성체)을 유효성분으로 함유한 의약품	○	○	○	△	△	△	○	×	◁	○	×	◁	
3. 신조성 의약품	○	○	○	△	△	△	○	×	◁	○	×	◁	
4. 신투여경로 의약품	○	○	○	○	△	○	◁	◁	◁	◁	◁	◁	
5. 신효능 의약품	○	○	△	○	×	△	×	×	×	×	×	×	
6. 신용법용량 의약품	○	○	△	△	×	△	×	×	×	×	×	×	
7. 생물학적제제, 유전자재조합의약품, 세포배양의약품, 유전자치료제, 세포치료제 및 식약처장이 임상이 필요하다고 인정하는 의약품	○	○	○	○									

○ : 자료를 제출하여야 하는 것
△ : 개개 의약품의 특성에 따라 제출여부를 판단하여야 하는 것
× : 자료가 면제되는 것
자료: 식품의약품안전처 고시 제2022-81호, "의약품 임상시험계획 승인에 관한 규정".

구분	목적	시험 예시		시험 특징	분석법	고려사항	가이드라인
효력 시험	치료제 후보물질의 항바이러스 효력 및 바이러스로 인한 염증 억제 효력 확인	*in vitro*	항바이러스 효력평가 1) 플라크 감소 시험법	• 감염 용해성 바이러스와 항바이러스 물질과의 반응을 직접 정량화하는 가장 정확한 방법의 하나로, "Gold Standard"로 활용되는 시험법	• 바이러스 50% 억제 농도(IC_{50}) 확인 • 50% 유효 농도(EC_{50}) 및 50% 세포 독성 농도(CC_{50}) 산출	• 후보물질의 특성 및 바이러스 종류에 따라 적절한 시험조건 등 시험법 선택이 요구됨	• 코로나19 치료제 *in vitro* 효력시험법[민원인 안내서], 식약처 식품의약품안전평가원, 2022.3. • 코로나19 치료제 개발 시 고려사항, 식약처 식품의약품안전평가원, 2022.9.
			항바이러스 효력평가 2) 세포변성효과 (cytopathic effect) 억제 시험법	• 바이러스 감염으로 인한 세포변성은 관찰되나, 플라크 확인이 용이하지 않은 바이러스 유형에 적용하여 항바이러스 물질의 효력을 확인하는 시험법	• 바이러스 50% 억제 농도(IC_{50}) 확인 • 50% 유효 농도(EC_{50}) 및 50% 세포 독성 농도(CC_{50}) 산출		
			항바이러스 효력평가 3) 바이러스 유전자 정량 시험법	• 바이러스의 유전자 중 적절한 유전자를 선정하여, 바이러스 유전자 변화량으로 항바이러스 물질의 효력을 확인하는 시험법 • 민감도 및 특이성 높은 시험법	• 바이러스 유전자 복제수 변화량 정량 • 50% 유효 농도(EC_{50}) 및 50% 세포 독성 농도(CC_{50}) 산출		
			염증 억제 효력평가 1) 항염증 활성 시험법	• 염증 반응에 관여하는 사이토카인 유전자의 변화량으로 염증 억제 효력을 확인하는 시험법	• 사이토카인 유전자의 복제수 변화량 정량 • *in vivo* 시험에서의 임상적, 병리학적 유효성 평가 보충 자료로 활용		

구분	목적	시험 예시		시험 특징	분석법	고려사항	가이드라인
효력 시험	치료제 후보물질의 항바이러스 효력 및 바이러스로 인한 염증 억제 효력 확인	*in vivo*	실험동물의 행동 및 임상증상 관찰	• 바이러스 감염 및 치료제 투여 이후 실험동물의 임상적 증상(체중, 사료 및 음수 섭취, 외형, 심박수 및 호흡수의 임상 증상, 행동 등의 변화)을 관찰하여 치료제의 효력을 평가하는 시험	• 반수치사량(LD_{50})의 바이러스를 접종 및 치료제 투여 후 실험동물의 행동 및 임상 증상관찰	• 동물실험은 연령과 체중 등의 신체적 조건이 비슷한 실험동물들을 여러 마리를 사용하여 실시해야 함	• 코로나19 치료제 *in vivo* 효력시험법 [민원인 안내서], 식약처 식품의약품안전평가원, 2022.8.
			항바이러스 효력 시험법 – 바이러스 유전자 정량 시험법	• 바이러스 정량을 통해 치료제 투여 후 조직 내 바이러스 존재 유무를 판단하고 바이러스 양을 측정하는 시험법	• 폐조직에서의 Nucleocapsid(N) 유전자 복제수 변화량 정량		
			항바이러스 효력 시험법 – 조직병리학적 시험법	• 치료제 투여 후 폐 조직에서의 폐병변(바이러스에 감염된 폐 조직은 폐포 공간의 호중구 세포 수 증가, 폐포 중격 비후 등의 세포 사이 공간 감소) 변화를 확인하는 시험법	• 관찰된 폐 조직의 손상정도를 조직학적 점수(Histological score)로 산출		
			항바이러스 효력 시험법 – 면역조직화학적 시험법	• 항원-항체 반응 유도(형광물질, 효소, 방사선 동위원소 등을 항체에 표지)를 통해 치료제 투여 후 조직 내에 존재하는 항원을 검출하는 시험법 • 일반적으로 특정한 시험 시설과 도구 등이 필요하지 않고, 장기간 유지 보관이 용이한 효소 이용 항체 표지법 사용	• 폐조직에서 Nucleocapsid(N) 단백질에 대한 특이 항체와 반응하는 N 단백질 항원을 검출하여 바이러스에 감염된 세포 및 조직을 식별한 후, 조직학적 점수 산출 • 폐병변이 중증으로 예측되는 7일째, 동물실험 종료일인 14일째 관찰		
			항염증 활성 시험법	• 염증 반응에 관여하는 사이토카인 유전자의 변화량으로 염증 억제 효력을 확인하는 시험법	• 폐조직에서 사이토카인 유전자의 복제수 변화량 정량		

<표 III-2> 국내 식약처 코로나19 치료제 비임상시험 가이드라인

구분	목적	시험 예시	시험 특징	분석법	고려사항	가이드라인
안전성 약리 시험	생명에 직접적인 영향을 줄 수 있는 기관계에 미치는 영향을 평가	안전성 약리 필수 시험	심혈관계	• 시험물질이 심혈관계에 미치는 영향을 검사하는 시험	• 혈압, 심박수, 심전도 측정과 재분극과 전도 이상의 측정을 포함하는 *in vivo, in vitro, ex vivo* 평가 고려	• 개발 중인 약물이 신물질일 경우 ICH 가이드라인 S7A 및 S7B, S6에 따라 필수적으로 수행해야 하며, 임상시험 전 완료하여야 함	• 코로나19 치료제 개발 시 고려사항, 식약처 식품의약품안전평가원, 2022.9. • 안전성약리시험 길라잡이I (ICH 가이드라인 S7A, S7B 해설), 식약처 식품의약품안전평가원, 2011.08.
			호흡기계	• 시험물질이 호흡기계에 미치는 영향을 검사하는 시험	• 호흡률 및 호흡 기능의 측정 예시) tidal volume 또는 헤모글로빈의 산소농도 검사		
			중추신경계	• 시험물질이 중추신경계에 미치는 영향을 검사하는 시험	• 운동성, 행동의 변화, 운동 협조성, 감각기관/운동신경의 반사 반응과 체온 등 검사 예시) 신경학적 임상증상 관찰을 위해 개발된 표준화된 *in vivo*법: Functional Observation Battery (FOB), Irwin변법		

<표 III-2> 국내 식약처 코로나19 치료제 비임상시험 가이드라인

구분	목적	시험 예시	시험 특징	분석법	고려사항	가이드라인
독성 시험	임상 사용 현장에서 나타날 수 있는 이상 반응에 대한 예측	반복투여독성시험	• 시험물질을 실험동물에 반복투여하여 중·장기간 내에 나타나는 독성을 질적, 양적으로 검사하는 시험	• 용량단계는 적어도 3단계 시험물질 투여군으로 하고, 최대내성용량 및 최대무작용량 등을 포함하여 용량반응관계가 나타날 수 있도록 설정하여 독성 확인	• 원칙적으로 2종의 포유류(비설치류 1종)에서 수행되는 독성시험 기간은 임상 사용 제형으로 최대 임상 시험 기간과 동일 또는 그 이상의 기간 동안 수행해야 함 • 약물재창출 치료제의 투여 경로 변경으로 인해 기수행한 독성시험의 최대 노출 범위를 벗어나는 경우, 변경된 제형에 대한 추가 독성시험을 고려해야 함(주사제로 제형 변경 시, 반복투여 독성 시험에서의 주사 부위 평가로 국소 내성시험을 갈음할 수 있음)	• 코로나19 치료제 개발 시 고려사항, 식약처 식품의약품안전평가원, 2022.9. • 의약품등의 독성시험기준 해설서 [민원인 안내서], 식약처 식품의약품안전평가원, 2022. 10.
독성동태 및 약동학 시험	임상 사용 현장에서 나타날 수 있는 체내 동태를 평가	독성동태시험	• 시험물질의 체내노출을 평가하기 위하여 독성용량의 시험물질을 투여 후, 체내의 동태를 평가하는 시험	• 일반독성시험(단회투여, 반복투여 독성시험), 발암성시험, 생식독성시험, 영장류독성시험과 같은 독성시험에서의 독성동태 확인	• 약물재창출 치료제의 경우 별도 시험 필요하지 않으나, 투여 경로 변경 시 전신 노출도 변화와 투여 부위 독성에 대한 검토 필요	
		약동학시험 (흡수·분포·대사·배설)	• 약물의 흡수, 분포, 대사 및 배설을 평가하고 예측하는 시험	• 설치류, 비설치류 및 영장류를 이용하여 혈액, 조직, 뇨 및 변에 존재하는 약물 농도를 분석		

구분	목적	시험 예시			시험 특징	분석법	고려사항	가이드라인
효력 시험	임상시험에서 사용할 가장 적합한 백신 후보물질 및 용법·용량을 선정하기 위한 시험	면역원성시험	면역 후 공격 시험		• 코로나19 바이러스에 감수성이 있는 감염모델 동물에서 후보 백신 접종 후 코로나19 바이러스 감염에 대한 방어율을 확인하는 시험	• 백신 미접종군 대비 배출되는 바이러스 수, 체중 변화, 생존률 등의 비교 • 면역원성 결과와 방어 효과와의 상관관계(ICP) 파악이 권장되며, 면역 후 공격 시험의 일부로 Enhanced disease 평가 시험 수행이 바람직함	• 최초 임상시험 진입 전까지 면역 후 공격시험을 완료하지 못할 경우, 의학적 타당성이 인정된다면 팬데믹 상황에서의 신속한 백신 개발을 위해 효력 시험자료로 면역원성 시험 가능	• 코로나19 백신 개발 시 고려사항, 식약처 식품의약품안전평가원, 2023. 04. 28.
			체액성	결합 항체가	• 후보 백신 접종에 의한 동물에서의 면역학적 반응을 평가하는 시험 예시) ELISA, ECLIA	• 체액성 및 세포성 면역반응에 대한 평가 항목 및 수준은 해당 백신의 면역학적 작용기전에 따라 상이함	• 백신의 면역학적 작용기전(세포 및 항원의 종류)에 따라 면역원성 시험의 종류가 달라질 수 있음	
				중화 항체가	• 후보 백신 접종에 의한 동물에서의 면역학적 반응을 평가하는 시험 예시) Wildtype virus에 대한 PRNT, FRNT, Microneutralizato			
			세포성	T세포 면역 반응	• 유전물질이나 바이러스 형태로 인체에 접종되는 백신의 경우 추가로 고려될 수 있는 시험 예시) Cytokine ELISpot, Intracellular Cytokine Staining			

구분	목적	시험 예시		시험 특징	분석법	고려사항	가이드라인
안전성 약리 시험	생명에 직접적인 영향을 줄 수 있는 기관계에 미치는 영향을 평가	안전성약리필수시험	심혈관계	• 시험물질이 심혈관계에 미치는 영향을 검사하는 시험	• 혈압, 심박수, 심전도 측정과 재분극과 전도 이상의 측정을 포함하는 *in vivo, in vitro, ex vivo* 평가 고려	• 반복독성시험 시 안전성 약리 지표를 포함함으로써 별도의 안전성 약리시험을 수행하지 않을 수 있음 • 단, 새로운 면역증강제 및/또는 첨가제가 포함된 경우, 항원 단백질 백신이 아닌 새로운 유형의 백신(예, DNA, mRNA, 바이러스벡터 백신)의 경우 별도의 안전성 약리 시험이 요구될 수 있음	• 코로나19 백신 개발 시 고려사항, 식약처 식품의약품안전평가원, 2023. 04. 28. • 안전성약리시험 길라잡이I(ICH 가이드라인 S7A, S7B 해설), 식약처 식품의약품안전평가원, 2011.08.
			호흡기계	• 시험물질이 호흡기계에 미치는 영향을 검사하는 시험	• 호흡률 및 호흡 기능의 측정 예시) tidal volume 또는 헤모글로빈의 산소농도 검사		
			중추신경계	• 시험물질이 중추신경계에 미치는 영향을 검사하는 시험	• 운동성, 행동의 변화, 운동 협조성, 감각기관/운동신경의 반사 반응과 체온 등 검사 예시) 신경학적 임상증상 관찰을 위해 개발된 표준화된 *in vivo*법: Functional Observation Battery (FOB), Irwin변법		
약동학 시험	임상 사용 현장에서 나타날 수 있는 체내 동태를 평가	흡수·분포·대사·배설		• 약물의 흡수, 분포, 대사 및 배설을 평가하고 예측하는 시험	• 새로운 유형의 백신에 대한 주성분(DNA, mRNA, 바이러스벡터)의 분포는 정량한계 하한(LLOQ)을 확인할 수 있는 민감한 시험법(예. qPCR 등)으로 평가하는 것이 바람직)	• 일반적 코로나19 백신에서는 약물 동태 연구가 필요하지 않음 • 단, 제품의 특성을 고려하여 시험 여부를 결정할 수 있으며, 동일 플랫폼의 다른 백신에서 수행한 자료의 활용이 가능할 수 있음 예시) 새로운 유형의 백신(DNA mRNA, 바이러스벡터 백신 등), 새로운 첨가제(면역증강제, mRNA 백신에서 전달체 포함) 또는 투여경로(경구, 비강), 감염성의 변형 및 조직 편향성(tissue tropism)의 가능성이 있는 경우	• 코로나19 백신 개발 시 고려사항, 식약처 식품의약품안전평가원, 2023. 04. 28. • 플라스미드 DNA 기반 치료제의 품질 및 비임상시험 평가 가이드라인 [민원인 안내서]. 식약처 식품의약품안전평가원, 2023.11.

<표 III-3> 국내 식약처 코로나19 백신 비임상시험 가이드라인

구분	목적	시험 예시	시험 특징	분석법	고려사항	가이드라인
독성 시험	공정 중의 불순물, 제품 잠재적, 특허 항원물질로 인한 과도한 면역반응으로 인해 발생할 수 있는 잠재적 독성을 검증	단회투여독성시험	• 시험물질을 실험동물에 단회 투여 하였을 때 단기간 내에 나타나는 독성을 질적·양적으로 검사하는 시험	• 코로나19 백신 항원에 대해 면역반응을 보이거나 코로나19 바이러스에 감수성이 있는 종으로 1종 이상 선택하여 단회/반복 독성시험 수행 후, 일반상태(체중, 사료 또는 물 섭취량 등) 관찰과 임상병리 검사, 병리조직학적 검사, Enhanced disease 평가 등의 시험을 수행	• 반복투여독성시험의 일부(예, 투여 부위의 병리조직학적 검사 결과)로 평가될 수 있음	
		반복투여독성시험	• 시험물질을 실험동물에 반복투여 하여 중·장기간 내에 나타나는 독성을 질적·양적으로 검사하는 시험	• 코로나19 백신 항원에 의해 최대 면역반응(예. 최대 결합 항체가)에 노출될 수 있도록, 예비 용량-면역반응 시험을 통한 투여 용량, 투여 간격 설계를 권장하며, 독성 증상의 회복 및 지연성 독성 파악을 위해 회복군을 별도로 두는 것을 권장함. 그러나, 일반적으로 임상시험에서 사용되는 최고 투여 용량을 그대로 사용하는 것도 인정될 수 있으며, 임상시험에서의 투여 간격보다 짧게 설정할 수 있음)	• 단회 투여하는 백신도 반복투여독성시험이 권장되며, 투여 횟수는 일반적으로 '임상시험에서 적용하는 횟수 +1' 이상을 고려 • 기존 사용례가 없는 새로운 접가제(면역증강제, mRNA 백신에서 전달체 포함)가 사용되는 경우 새로운 접가제 단독의 독성시험이 필요할 수 있음	• 코로나19 백신 개발 시 고려사항, 식약처 식품의약품안전평가원, 2023. 04. 28. • 의약품등의 독성시험 기준 해설서(민원인 안내서), 식약처 식품의약품안전평가원, 2022. 10. • 생물의약품 비임상시험 가이드라인 [민원인 안내서], 식약처 식품의약품안전평가원, 2018.11.
		면역독성시험	• 피부에 적용되는 시험물질의 피부노출에 따른 피부자극을 평가하는 시험	• 표준시험법으로는 수태능 및 초기배 발생시험(Segment I), 배·태자 발생시험(Segment II), 출생 전·후 발생 및 모체기능시험(Segment III)이 있으며, 의약품의 독성시험기준 및 이와 관련된 가이드라인을 참조하여 설정함	• 해당 임상시험 단계 시 가임기 여성이나 임부를 대상에 포함되는 경우 고려될 수 있으며, 이와 상관없이 3상 임상 진입 전 수행 권장 • 예방백신의 경우에는 바이/태아/신생아의 발달에 미치는 영향이 일차적 평가대상이므로 주로 태아기 및 생후 발생시험에 국한하여 생식독성 수행	
		국소내성시험		• 주사법위의 임상적 변화 및 병리학적 변화 관찰	• 벽신은 대부분 근육, 경피, 피내로 투여되므로, 국소내성에 대한 시험이 요구됨 • 별도의 국소내성시험 없이 단회 또는 반복 투여독성시험의 일부 (예. 투여 부위의 병리조직학적 검사 결과)로 평가될 수 있음	
		생식·발생독성시험	• 시험물질이 포유류의 생식·발생에 미치는 영향을 규명하는 시험			

코로나19 백신의 주요 플랫폼인 바이러스벡터 백신, mRNA 백신, 합성항원 백신 플랫폼 중 바이러스벡터 백신과 mRNA 백신 플랫폼으로 백신을 개발할 때, 다음의 사항을 추가로 고려하여 비임상시험을 수행하도록 권고된다(표 III-4).

<표 III-4> 코로나19 백신 개발 시 플랫폼별 추가 고려사항

구분/항목		바이러스벡터 백신	mRNA 백신
약리시험	효력시험	• 도입유전자의 서열이 표적에 작용했을 때, 예상된 발현 수준 및 기능적 활성을 보이는 동물종에서의 시험이 적절 • 유전자치료제의 품질 자료에 근거하여 유전자 발현 이상(Aberrant gene product)이 예상되는 경우 해당 이상 유전자 발현에 따른 생물학적 결과 평가 필요	• RNA에 의한 선천성 면역반응 유도로 표적 항원의 번역이 감소 되어 백신의 효력에 영향을 줄 수 있으므로, 동물모델에서의 항-RNA 선천성 면역반응이 일반적으로 인간에서 관찰되는 것보다 훨씬 약함을 고려한 효력시험 설계 필요
	분포시험	• 벡터 존재, 지속성, 소실 양상에 대한 시험자료를 기반으로 투여 일정, 관찰 일정, 동물 희생 시점을 결정 • 완전히 복제 가능하거나 조건적으로 복제 가능하도록 설계된 바이러스 벡터의 경우, 표적 및 비표적 장기 및 세포에서 설계된 대로 작용하는지 조사 필요하며, 복제불능으로 설계된 바이러스 벡터의 경우, 야생형 바이러스에 의한 상보작용으로 우발적으로 복제능력을 갖게 될 가능성에 대한 조사가 필요할 수 있음 • 비표적 장기에서 독성을 보이는 경우 또는 벡터/유전자 설계에 대한 평가/개념입증이 필요한 경우, 도입유전자의 산물 또한 분석되어야 함 • 독성시험에서 사용했던 동물과 동일한 모델에서 분포시험을 수행하지 않는다면, 벡터/유전자의 존재와 이상반응 사이의 잠재적인 연관성을 측정하기 위해 분포시험에서 임상적 관찰, 몸무게, 조직 병리를 포함한 적절한 안전성 평가변수를 포함해야 함	• mRNA 및 지질나노입자(또는 지질 구성성분)의 생체 분포 및 잔존도 고려 예시) 투여한 조직으로부터 얼마나 떨어진 곳에 분포하는지, 어떤 조직에 분포하는지, 얼마나 오래 잔존하는지 등
독성시험	단회/반복 투여 독성시험	• 벡터의 모바이러스(Parental virus)에 대한 감수성을 고려하여 동물종을 선정함. 바이러스 감염뿐만 아니라 인체에서 바이러스에 의해 초래될 수 있는 병리학적 결과에 민감한 것이 이상적이나, 유전자 변형 또는 세포/조직 이식에 의하여 인체 표적 수용체를 발현하는 인간화된 동물을 사용할 수 있음 • 전체 유전자치료제 구성요소(벡터/전달시스템, 도입유전자 등)를 종합적으로 고려하여 독성 평가 수행	• 제형화를 포함한 전반적인 제품 프로파일 그리고 이화학적 성질이 안전성 프로파일에 미치는 영향 고려 예시) 변형된 뉴클레오시드로 인한 예상하지 못한 심각한 독성, 새로운 지질 및 새로운 지질나노입자, 새로운 제형화에 의한 전신/국소 독성
	유전독성 시험	• DNA 또는 염색체 성분과 직접 작용하여, 유전적 변형을 일으키거나 염색체 삽입의 가능성이 있다면 유전독성시험을 고려 예시) 플라스미드 DNA가 투여 부위를 포함한 어떤 조직에서라도 30,000 copies/1μg host DNA를 초과하여 검출된다면, 삽입 평가를 포함한 유전독성시험 고려	• RNA의 체내 세포 삽입 및 유전적 위험성을 다루기 위해 유전독성시험을 실시할 필요는 없으나, 새로운 지질 구성성분과 새로운 첨가제를 함유한 제형화의 경우, 새로운 제형화에 따른 유전독성시험이 요구될 수 있음

구분/항목		바이러스벡터 백신	mRNA 백신
독성시험	발암성 시험	• 유전자치료제 작용기전(예, 성장인자 관련 기전), 숙주 염색체로의 삽입 가능성, 반복 투여 독성시험 결과에서 종양 가능성을 제시하는 조직병리학적 결과, 종양원성의 요인이 될 수 있는 면역억제 작용, 호르몬의 비정상적인 조절 등을 고려하여 시험의 필요 여부를 결정 • 유전자치료제가 사람 유전체와 광범위하게 동일한 염기서열을 갖거나 발암 가능성이 있는 염기서열이 벡터에 포함된 경우와 유전자치료제의 삽입 활성이 매우 높은 경우 또는 생명을 위협하지 않는 상황에서 장기간 사용하는 경우에서 시험이 고려될 수 있음	특이적 고려사항 없음
	생식발생 독성시험	• 유전자치료제가 삽입 능력이 있는 바이러스이거나, 벡터/유전자의 지속적 분포로 삽입 가능성이 높고, 생식기관에 분포한다는 근거가 있는 경우, 난자와 정자세포에 대한 조사와 수정능 및 일반적 생식능력에 미치는 영향과 같은 추가적인 시험 필요 • 임신 가능성이 있는 여성들이 제품에 노출될 경우 배·태자 및 출산 전 독성시험이 요구될 수 있음	특이적 고려사항 없음
	면역독성(면역원성)시험	• 성장인자, 사이토카인 또는 면역체계에 영향을 미치는 것으로 알려진 단백질을 발현하는 유전자치료제의 경우, 체액성 및 세포성 면역을 포함하는 면역독성(면역원성) 평가를 고려	• 제형화를 포함한 전반적인 제품 프로파일 그리고 이화학적 성질이 면역원성에 미치는 영향 고려 예시) mRNA 분자 및 지질나노입자에 의한 염증반응 모니터링
가이드라인		유전자치료제 비임상시험 평가 가이드라인[민원인 안내서], 식약처 식품의약품안전평가원, 2021.10.	예방용 mRNA 백신 평가 가이드라인, 식약처 식품의약품안전평가원, 2022.1.

코로나19 치료제·백신
신약개발사업단 백서
2020 - 2023

가보지 않은 길,
팬데믹 대응을 위한
혁신 여정

KOREA
DRUG
DEVELOPMENT
FUND

발행일	2024년 1월 9일
발행처	코로나19 치료제·백신 신약개발사업단
발행인	묵현상 단장

Tel	+82-2-6379-3050
Address	서울시 마포구 마포대로 137 KPX빌딩 9층
Homepage	www.kddf.org
E-mail	office@kddf.org

편집·디자인 디자인한

KDDF 국가신약개발재단
Korea Drug Development Fund

코로나19 치료제·백신 신약개발사업단
Homepage. www.kddf.org **E-mail.** office@kddf.org **TEL.** +82-2-6379-3050
Address. 서울시 마포구 마포대로 137 KPX빌딩 9층