



## 세계 두 번째 국내 신약 세포배양 4가 독감백신 스카이셀플루4가

저자 최병철

약학정보원 학술자문위원

### 머리말

SK케미칼 스카이셀플루4가(SKYCellflu® Quadrivalent)는 세계에서 두 번째 세포배양 4가(價) 계절 인플루엔자 예방 독감백신으로 2015년 12월 성인용, 2016년 6월 만 3세~18세 소아·청소년용으로도 추가 승인되면서, 만 3세 이상 전 연령층의 접종이 가능하다.



### 스카이셀플루4가 프리필드시린지

독감은 인플루엔자 바이러스에 의한 감염성 질환으로 몸살감기보다 심한 정도이지만 전격성 폐렴이나 라이증후군 같은 합병증을 종종 일으키기도 한다. 특히 고령자, 심폐기능 이상, 당뇨, 신기능 이상과 같은 만성질환자에서는 치명적일 수 있다.

인플루엔자 바이러스 감염을 예방할 수 있는 최선의 방법은 독감백신 접종이고, 항바이러스제는 백신에 문제점이 있을 경우 이를 신속하게 대체하여 감염의 확산을 막을 수 있는 약제이다.

본 약제는 세포배양 독감백신으로, 기존의 유정란 배양과 달리 무균배양기를 통해 생산하는 방식이므로 항생제나 보존제가 필요 없는 것이 특징이고 계란 알러지에 대한 부담이 없다. 또한 백신 생산 기간도 기존 백신에 비해 절반 가까이 줄어 독감 대유행 시 가장 빠른 대응이 가능한 것이 최대 장점이다.

본 약제는 A형 인플루엔자 바이러스 균주 두 종류와 B형 인플루엔자 바이러스 균주 한 종류로 구성된 기존의 3가 백신과 달리, A형 인플루엔자 바이러스 두 종류(H1N1, H3N2)와 B형 인플루엔자 바이러스 두 종류

(Yamagata, Victoria)의 독감을 예방할 수 있는 장점을 가지고 있다. 특히 2012년부터 WHO와 미 FDA는 4가 백신의 사용을 권고하고 있다.

앞으로 녹십자에서 세포배양 4가 독감 백신의 임상연구가 진행되고 있고, 이에 따라 승인을 받을 경우 본 약제와 유효성, 품질 및 가격 면에서 경쟁력이 판가름 될 것으로 예상한다.

## 독감이란 무엇인가?

인플루엔자(Influenza, 유행성감기)는 인플루엔자 바이러스가 유발하는 급성 호흡기 감염성 질환으로 보통 독감(毒感, flu)이라고 부르며, 'Influenza'라는 이름은 라틴어로 '영향을 끼치다'에서 유래되었다. 인플루엔자 바이러스는 10~13종류의 단백질을 발현하는 단일 음성가닥의 8개 RNA 분절로 구성된 바이러스 (single-stranded, negative-sense RNA virus)로 orthomyxoviridae과(family)에 속한다.

독감은 보통 감염자의 기침이나 재채기를 통해 인플루엔자 바이러스를 흡입함으로써 전염되며, 조류의 배설물, 침, 콧물, 대변과 혈액으로도 전염될 수 있다. 인플루엔자 바이러스는 급성으로 감염된 환자의 분비물로부터 호흡기 내피에 감염되어 내피세포의 섬모원주상피 세포와 점액세포, 대식세포, 폐포를 포함한 다른 호흡기관으로도 진행된다. 바이러스는 감염된 세포에서 4~6시간 내에 복제되어 인접세포로 방출되며 연속적으로 진행하여 수 시간 이내에 호흡기세포의 대부분을 감염시킨다.

독감의 일반적인 증상은 오한, 발열, 인후염, 근육통, 두통, 기침, 무력감과 불쾌감 등이다. 이러한 비특이적 증상은 몸살감기보다 심한 정도이며, 치명적인 경우는 드물지만 전격성 폐렴이나 라이증후군(Reye's syndrome) 같은 치명적일 수 있는 합병증을 종종 일으키기도 한다. 독감으로 인한 합병증은 고령자, 심폐기능 이상, 당뇨, 신기능 이상과 같은 만성질환자에서 주로 나타난다. 이외에도 만성 폐쇄성 폐질환, 천식, 만성 간질환, 신부전, 심혈관질환의 악화나 중이염, 부비동염 등의 합병증이 관찰된다. 드물지만 인플루엔자 바이러스 감염 후 심근염, 심낭염, 근육염, 횡문근융해 등 합병증의 보고도 있으며 중추신경계 합병증으로 뇌염, 횡단 척수염 등이 발생할 수 있다.

## 계절 인플루엔자 바이러스는 어떤 바이러스인가?

인플루엔자 바이러스는 표면에 부착된 핵항원(nucleoprotein, NP)과 기질(matrix, M)에 따라 A형과 B형, C형으로 분류되며 A형과 B형은 1종류의 유전자(gene)로, C형은 다른 유전자로 구성되어 있다. A형은 표면 항원인 hemagglutinin(HA, H1, H2, H3)과 neuraminidase(NA, N1, N2)에 따라 여러 가지 아형(H3N2, H1N1 등)으로 다시 소분류 되는데, 현재 H1~H16까지 16가지의 HA와 N1~N9의 9가지 NA가 발견되어 단순 계산에 의하면 총 144종(H1N1, H1N2...등)의 아형(subtype)이 있다.

인플루엔자 바이러스는 항원변이를 통하여 매년 크고 작은 새로운 유행을 일으킨다. 항원변이는 새로운 HA 또는 NA를 획득하여 아형이 바뀌게 되는 항원대변이(antigenic shift; 예) H3N2→H2N2)와 기존의 HA, NA 유전자의 점상돌연변이로 근소한 항원변이가 발생하는 항원 소변이(antigenic drift)가 있다. 항원소변이는 A,

B형 인플루엔자를 중심으로 거의 매년 일어나기 때문에 계절인플루엔자 대유행(seasonal epidemic)의 원인이 된다.

1918년 A형 인간 인플루엔자 바이러스(H1N1)는 조류로부터 사람과 돼지에게 전파되면서 대유행을 일으켰고, 1957년 인간 A형 인플루엔자(H2N2)가 출현하였다. 1977년에 인간 A형 인플루엔자(H1N1)가 다시 출현하였고, 1968년에 출현한 인간 A형 인플루엔자(H3N2)와 함께 계절 인플루엔자의 주요원인 바이러스가 되었다. 2009년 4월 이후 전 세계적으로 유행하고 있는 신종 인플루엔자 바이러스(pandemic influenza H1N1 2009)는 유전자 재조합으로 항원 대변이가 일어나 새로운 인플루엔자 바이러스가 만들어졌다.

## 인플루엔자 바이러스 감염에 어떤 약제가 사용되는가?

인플루엔자 바이러스 감염을 예방할 수 있는 최선의 방법은 백신접종이다. 하지만 인플루엔자 백신접종은 끊임없는 항원소변이 또는 항원대변이에 의한 새로운 바이러스의 출현 등으로 백신공급이 지연되거나 충분히 공급되지 못하는 등의 문제가 나타날 수 있다. 또한, 사람 집단에 유행하는 바이러스와 백신균주가 불일치(vaccine mismatch)하는 현상은 현재 사용되고 있는 인플루엔자 백신의 한계점이라고 할 수 있다.

따라서 사용할 수 있는 최선의 의학적 수단은 항바이러스제 뿐이다. 그러므로 항바이러스제는 백신에 문제점이 있을 경우 이를 신속하게 대체하여 감염의 확산을 막을 수 있는 유용한 방편이 될 수 있다. 특히 노인, 임산부, 만성 폐질환자, 심장질환자 등의 면역저하자에서 발생하는 인플루엔자 감염은 세균성 폐렴과 같은 합병증의 유발이나, 앓고 있던 만성질환의 악화로 이어지는 경우가 빈번하기 때문에 감염 초기에 적절한 항바이러스제의 사용은 합병증 및 병증이 악화되는 것을 막는 매우 필수적인 것으로 보고되고 있다.

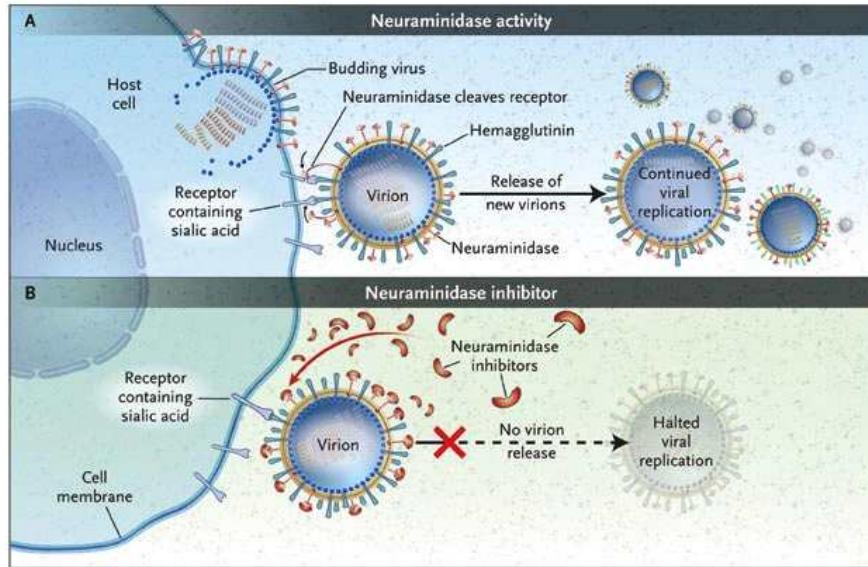
## 항바이러스제는 어떤 약제인가?

항바이러스제(neuraminidase inhibitor, NAI)는 sialic acid 유사체로서, neuraminidase가 결합하는 세포막 수용체 대신에 neuraminidase에 결합하여 효소 활성을 억제한다. Neuraminidase는 세포막의 수용체를 파괴함으로써 세포막에 결손을 야기하고 이를 통해 새로이 생성되는 바이러스들이 숙주 세포를 빠져나와 다른 세포로 전파될 수 있도록 하는데, NAI에 의해 이 과정을 억제시키면 감염의 확산을 줄일 수 있고 특히 감염 초기에 투여하면 그 효과를 극대화할 수 있다.

현재 국내에서 인플루엔자 감염 예방에 승인받은 약제는 oseltamivir(타미플루, Tamiflu<sup>®</sup>), zanamivir(리렌자, Relenza<sup>®</sup>), amantadine이고, 치료에 승인받은 약제는 oseltamivir, zanamivir, peramivir(페라미플루, Peramiflu<sup>®</sup>), amantadine이다.

Oseltamivir(경구제)와 zanamivir(흡입제)는 A 또는 B형 인플루엔자 바이러스 감염증 치료의 경우 초기증상 발현 48시간 이내에 투여를 시작해야 하며, 감염증 예방의 경우 백신에 당해 유행주가 포함되어 있지 않은 경우 또는 백신의 효과를 기대할 수 없거나 백신 접종을 하지 못하는 경우에 한하여 사용하며 예방접종을 대

체할 수 없다. 연령의 경우 oseltamivir는 1세 이상, zanamivir는 성인 및 7세 이상 소아에서 사용할 수 있다.



Neuraminidase Inhibitor(출처: [www.odec.ca](http://www.odec.ca))

Peramivir(정맥 주사제)는 성인 A형 또는 B형 인플루엔자 바이러스 감염증의 치료에만 사용할 수 있으며, 인플루엔자 감염의 초기증상 발현 48시간 이내에 투여를 시작해야 한다. 본 약제는 2009년부터 국내에서 인플루엔자 감염으로 위독한 환자들에게 사용되고 있고, 당뇨병, 만성폐질환, 그리고 면역억제제로 치료받는 인플루엔자 감염 환자들에서 약물의 효과 및 안전성이 확인되었다. 또한, 이들 환자들에게서 특별한 부작용 없이 인플루엔자로 인한 유병기간을 단축시킨 것으로 판명되었다. 하지만, peramivir도 마찬가지로 H274Y 변이를 갖고 있는 oseltamivir 내성바이러스에 교차 내성을 보이기 때문에 내성바이러스로 인한 감염 치료에는 매우 제한적이다.

## 항바이러스제의 주요 치료 지침 내용은 무엇인가?

- \*권고 강도 및 근거 양
- I: 1개 또는 그 이상 적절하게 설계된 RCT 논문
- II: 1개 또는 그 이상 잘 설계된, 비무작위 논문
- III: 전문가의 의견, 기술적 연구

A: 항상 제안 B: 일반적 제안 C: 선택적

### ▲치료적 항바이러스제의 주요 사용지침

- 국내에서 인플루엔자 환자의 치료에 허가를 받은 항바이러스제는 oseltamivir, zanamivir, peramivir, amantadine이다.
- 2011-2012절기 기준으로 국내에서 인플루엔자 환자에게 효과적으로 사용할 수 있는 항바이러스제는

oseltamivir, zanamivir, peramivir이다(IA).

- 증상 발생 48시간 이내에 가능한 빨리 항바이러스제 투여를 시작해야 한다(IA).
- 정상 신기능 환자에서 항바이러스제 용법은 환자의 연령, 체중에 따라 달라진다(IA).
- Amantadine의 경우 내성 발생 가능성과 치료 실패 가능성이 높고 최근 유행한 A형 인플루엔자가 amantadine에 내성이므로 감수성이 있는 경우가 아니라면 사용을 권고하지 않는다(IA).
- 항바이러스제 투여 여부는 실험실적 진단 검사 결과가 보고되기 전이라도 환자의 임상적인 상태를 바탕으로 결정되어야 한다(IIA).
- Oseltamivir 투여 시 가장 빈번하게 관찰되는 이상반응은 구역과 구토이며 이상행동의 발생 여부도 잘 관찰해야 한다(IIA).
- Zanamivir의 주요한 이상반응은 기관지 수축으로, 만성호흡기질환을 가지고 있는 환자는 가능한 zanamivir 흡입제 이외 다른 항바이러스제를 우선 선택하고 불가피한 경우에는 투여 전 흡입용 기관지 확장제를 사용한다(IIA).
- Peramivir의 주요한 이상반응은 설사, 호중구감소, 단백뇨이며, neuraminidase 억제제에 알레르기를 보인 환자에게 투여 시 주의한다(IIA).
- Amantadine을 간질이나 경련 소인이 있는 환자, 섬망이나 자살 경향이 있는 환자, 심혈관계질환자, 치료받지 않은 급성 협우각형 녹내장환자 등에게 투여 시 주의를 요하며 항콜린제, 레보도파(levodopa), QT 간격을 연장시키는 약물과 병용투여는 피해야 한다(IIA).
- 입원환자, 중증이거나 합병증을 동반한 환자, 임상경과가 계속 악화되는 환자는 증상 발생 48시간 경과 후라도 항바이러스제를 투여할 수 있다(IIIB).
- 입원환자, 중증이거나 합병증을 동반한 환자, 임상경과가 계속 악화되는 환자는 증상 발생 48시간 경과 후라도 항바이러스제를 투여할 수 있다(IIIB).

#### ▲ 예방적 항바이러스제의 주요 사용지침

- 국내에서 인플루엔자 환자 예방에 허가 받은 항바이러스제는 oseltamivir, zanamivir, amantadine이다.
- 2011-2012절기 기준으로 국내에서 인플루엔자 환자에게 효과적으로 사용할 수 있는 예방적 항바이러스제는 oseltamivir, zanamivir이다(IA).
- 노출 후 예방적 항바이러스제는 10일간 투여한다(IA).
- 연령, 체중, 신기능에 따라 용량을 조절한다(IA).
- 항바이러스제의 예방요법은 내성 바이러스 유도, 비용, 부작용, 백신의 효과를 고려하여 적용한다(IIA).
- 노출 전 예방적 항바이러스제는 인플루엔자의 노출이 가능한 유행시기에 시행한다.(IB).
- 백신 사용이 가능한 경우에는 백신 접종 후 2주까지, 2회의 접종이 필요한 경우는 2차 접종 후 2주까지 시행한다(IB).
- 항바이러스제의 노출 전 예방적 사용은 충증의 합병증이 우려되는 사람(예, 장기 이식 병동 입원 환자, 심각한 면역 저하 환자, 신생아실 입원 중인 신생아 등)에서 백신 사용이 어렵거나 백신 효과를 기대할 수 없는

경우에 한하여 제한적으로 시행한다(IIB).

- 항바이러스제의 노출 후 예방적 사용은 고위험군 노출자에 국한하여 사용한다(IIB).
- 항바이러스제의 노출 후 예방적 사용의 대안으로 인플루엔자 증상이 발생하면 신속히 항바이러스제 치료를 시행할 수 있다(IIB).
- 예방적 투여를 시행하는 동안 인플루엔자 감염이 임상적으로 의심되거나, 실험실 검사로 인플루엔자 감염이 확인된 경우는 예방적 투약을 중단하고 적절한 항바이러스제를 선택하여 치료한다(IIB).

#### ▲ 어떤 환자에게 항바이러스제를 투여해야 하는가?

• 인플루엔자가 실험실적으로 확진되거나, 유행 기간 중 임상적으로 인플루엔자가 강력히 의심되는 환자로 다음 중 한 가지 이상 해당되는 경우 항바이러스제 투여 대상이 된다(IA).

-인플루엔자로 입원한 환자

-중증 인플루엔자이거나 합병증을 동반하고 있는 환자

-임상경과가 악화되어 가는 환자

-중증으로 진행하거나 합병증 발생의 위험이 높은 고위험군 환자

(1) 2세 미만 소아, 65세 이상 노인

(2) 만성호흡기질환자, 심혈관질환자(단순 고혈압 제외), 만성신장질환자, 만성간질환자, 대사질환자, 이상혈색소증환자, 신경계질환자(신경근육질환, 간질, 뇌졸중, 뇌성마비 등), 악성종양환자

(3) 면역억제제를 복용 중이거나 HIV 감염자와 같은 면역저하자

(4) 임신부, 출산 2주 이내인 산모

(5) 장기간 아스피린 투여 중인 소아, 비만자, 장기요양시설거주자

• 고위험군이 아닌 외래환자라도 증상 발생 48시간 이내 항바이러스제 투여가 가능한 경우 질병기간 단축과 증상 완화를 목적으로 항바이러스제를 투여할 수 있다(IB).

## 독감백신이란 무엇인가?

백신은 1945년 처음 사용되었는데 초기에는 단일 바이러스로 된 단일 항원 백신이었다. 1960년대 2가 백신으로 표준화되었고, 1978년 H1N1, H3N2, B로 구성된 3가 백신으로 표준화되었다. 현재는 4가 백신으로 권고되고 있다.

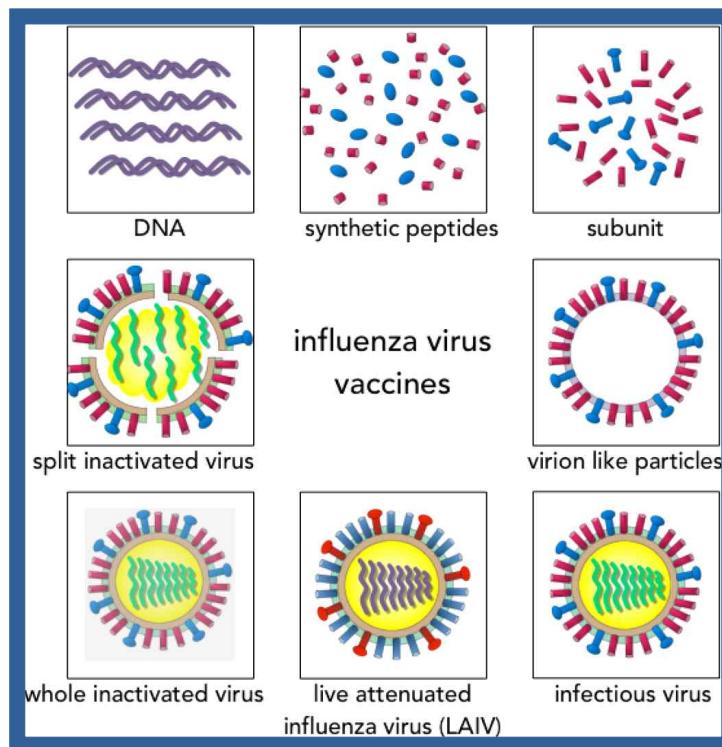
인플루엔자 바이러스 표면에 hemagglutinin(HA)와 neuraminidase(NA)와 같이 두 개의 표면항원이 있는데, 특히 HA에 대한 면역이 독감 예방 및 병의 중증도와 관련된다. 따라서 독감백신의 가장 중요한 구성요소는 목표 바이러스의 HA이며 HA에 대해 체내에서 생산된 중화항체가 인플루엔자 바이러스 감염 예방에 결정적 역할을 하게 된다.

백신에는 비활성화백신(inactive vaccine)과 생백신(live vaccine)이 있으며, 비활성화백신은 부화란(embryonated egg)에서 배양한 바이러스를 정제하여 포르마린 등으로 비활성화시켜 제조한다. 다시 비활성

화시킨 바이러스 전체를 사용하는 전(全)바이러스 백신(whole virus vaccine), 에테르 등으로 바이러스 외피(envelope)를 분쇄시킨 분할 백신(split vaccine), HA과 NA 성분을 정제한 아단위 백신(subunit vaccine) 등으로 구분된다. 생백신은 약독화 생백신(live attenuated influenza vaccine, LAIV)이 개발되어 사용되고 있다.

전바이러스 백신은 소아에서 부작용을 유발하므로 현재 국내를 비롯하여 세계적으로 잘 사용되지 않는다. 반면, 분할백신이나 아단위백신과 같은 성분백신은 매우 안전하며 효과가 인정되어 가장 많이 사용되고 있다. 이외에 면역반응을 증강시키기 위하여 MF-59와 같은 면역 보강제가 포함된 백신이나 바이러스 유사 형태의 소포를 형성하는 virosome 백신 등이 개발되어 일부 국가에서 사용되고 있다. 자연감염이나 백신을 통하여 얻어진 특정 형, 아형 인플루엔자 바이러스에 대한 항체는 다른 형이나 아형의 인플루엔자 바이러스에 보호항체를 형성하지 못하며, 한 가지 항원 내의 새로운 변이(variant)에 대해서도 충분한 면역원성을 나타내지 못한다.

인플루엔자 바이러스는 크고 작은 변이를 해마다 일으키기 때문에 매년 유행주가 변하게 되고 따라서 전년에 접종한 백신으로 인한 보호 효과를 기대하기 어렵기 때문에 해마다 접종하여야 한다.



The different formulations of influenza vaccine(출처: <http://www.mdpi.com>)

## 유정란배양 방식과 세포배양 방식에는 어떤 차이가 있는가?

현재 사용되고 있는 대부분의 독감백신은 유정란을 이용하여 생산된다. 1945년 독감백신이 첫 사용 승인을 받은 이후 약 70여 년 동안 유정란은 독감백신을 생산하는데 사용되어, 현재 대량 생산하기 위한 최적화 시

스템이 구축되어 있다.

하지만 유정란을 이용하여 백신을 생산하는 경우 유정란의 안정적인 공급 및 사용 후 폐기물 처리와 같은 문제점들이 지속적으로 제기되어 왔다. 이에 따라 세포를 인플루엔자 백신생산에 이용하려는 시도는 1980년대부터 시작되었으며, 최근 세포배양 관련 기술이 발달함에 따라 세포를 기반으로 한 인플루엔자 백신 개발이 증가되고 있다.

### ▲유정란배양 방식

백신생산에 사용하는 무균 유정란(specific pathogen free egg)은 외부와 철저히 격리된 무균시설에서 항생제와 백신을 투약하지 않은 상태로 닭을 키우고, 그 닭으로부터 유정란을 생산한다.

생산한 무균 유정란을 부화장에서 약 10일간 부화시킨 후에 주사기 바늘 등을 이용하여 유정란 내의 배아(embryo) 혹은 요막액(allantoic fluid)에 바이러스를 접종한다. 접종 후 3일간 바이러스를 배양하고 난 후, 배양한 바이러스를 회수하여 분리 정제한다.

이런 과정을 통해 준비된 바이러스는 경우에 따라 비활화(inactivation) 과정을 거친 후에 효과적인 면역반응을 유도하기 위한 면역증강제(adjuvant), 안정제, 보존제 등이 첨가되어 백신으로 만들어진다.

유정란배양 백신은 계란 알러지가 있는 사람에게는 접종 시 주의가 필요한데, 두드러기나 혈관부종, 알레르기 쇼크 등을 발생시킬 수 있기 때문이다. 또한 계란에 직접 바이러스를 주입해 백신을 배양하기 때문에 제조과정에서 주위 여러 세균과 바이러스 등에 의한 오염을 방지하고자 백신 제조과정에서의 항생제 투여가 불가피 하므로 항생제 과민반응이 나타날 수 있다.

### ▲세포배양 방식

기존 유정란배양 백신과 비교하면, 계란 없이 바이러스를 배양해 생산할 수 있다는 점에서 생산시간을 단축할 수 있는 장점이 있다. 기존 유정란 배양 방식은 세균노출이 없는 고순도의 계란을 키워야했기 때문에 생산하는 데 부담이 있었다.

세포배양 백신은 동일한 배지에서 세포주 간 개체 차이가 적어 균질한 효능을 가지면서 필요한 시기에 단기간 대량 생산이 가능하다. 계란 숫자에 영향을 받지 않고, 세포 배양기를 가동해 생산하므로 수급량 조절에도 도움이 된다. 또한 계란 알러지 환자에도 사용이 가능하다. 특히 알러지에 민감한 소아들에게도 유용하다.

세포배양을 이용한 백신제조 방법에서 특히 재조합 백신(recombinant vaccine)은 유전공학적인 기법을 이용하여 여러 세포에서 항원으로 작용하는 단백질 부위만을 선별하여 제조한다. 재조합 백신은 비활성화 백신에 비해 안전성이 매우 높은데, 이는 병원성을 일으키는 균이나 바이러스 전체를 사용하는 것이 아니라 체내에서 항체생성을 유도해 내는 항원부위만을 이용하기 때문이다.

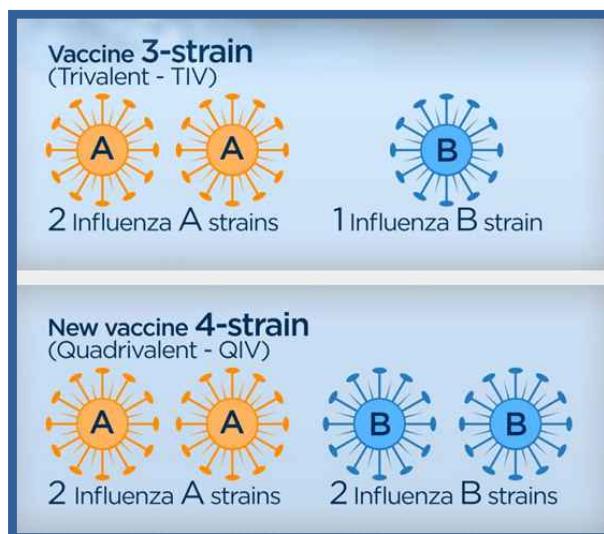
WHO는 인플루엔자 바이러스의 성장특성을 기초로 Vero(African green monkey kidney cell), MDCK(Madin-Darby canine kidney cell), PER.C6(human embryonic retinal cell derived)의 세 가지 세포주가 독감백신 생산에 가장 적절한 것으로 분석하였으며, 현재 세포배양 기반 독감백신은 위의 세 가지 세포주(cell line)를 이용하여 개발되고 있다.

## 유정란 배양 방식 백신 생산 vs. 세포 배양 방식 백신 생산

**4가 세포배양 독감백신이란 무엇인가?**

전통적인 3가 백신(trivalent influenza vaccine)은 A형 인플루엔자 바이러스 균주 두 종류(H1N1, H3N2)와 B형 인플루엔자 바이러스 균주 한 종류로 구성된 3가 백신이었다. 4가 백신(quadrivalent influenza vaccine)은 독감유행시기에 A형 인플루엔자 바이러스 두 종류(H1N1, H3N2)와 B형 인플루엔자 바이러스 두 종류(Yamagata, Victoria)에 의한 독감을 예방할 수 있다.

예방 독감의 종류는 해마다 WHO에서 3가지를 예측하여, 이를 토대로 제약사들이 독감 백신을 생산한다. 하지만 3가 백신을 접종받은 사람들이 홍콩에서 독감에 걸려 WHO 예측이 빗나가면서 사전에 예방할 독감 수자를 늘리기 위해 4가 백신이 개발되게 되었다.



Vaccine 3-Strain and New Vaccine 4-Strain

하지만, 과연 3가보다 4가 백신이 효과적인지에 대하여, 수십 년간 안전성이 입증된 기존 백신의 접종이 좋다는 의견과 임상시험을 거친 최신 기술의 새로운 백신이 좋다는 의견이 분분하다.

## 독감백신은 언제 누구에게 권고하는가?

우리나라의 경우 독감은 주로 10월부터 다음해 4월까지 유행한다. 따라서 백신은 독감 유행 전인 9월에서 12월까지 접종하도록 권장하고 있다. 보통 백신은 접종 후 2~3주 후에 면역력이 생기며 건강한 성인의 경우 백신 접종을 통해 70~90%의 독감을 예방할 수 있다. 노인의 경우 백신 접종을 통해 독감과 관련된 합병증을 50~60% 감소시킬 수 있으며 그에 따른 사망률도 80% 정도 줄일 수 있다고 알려져 있다.

현재 생후 6개월 이상 연령대는 접종하도록 권장하고 있다. 특히 65세 이상 노령자나 만성질환자, 임산부는 반드시 접종하는 게 좋다. 바이러스 유행은 예상하기 어렵다. 백신으로 미리 대비하는 것도 나쁘지 않은 선택이다. 6개월에서 8세 사이의 영·유아의 경우 2번을 접종해야 하므로 백신이 출시되는 대로 빠른 시일 내에 접종하고 2차 접종은 4주 후에 시행하는 것이 좋다.

백신을 접종 받고도 면역력이 생기기까지 2주에서 한 달 정도가 소요되기 때문에 접종 후 약 한 달까지는 상황에 따라 독감에 걸릴 수 있다. 또한 그 해 유행하는 바이러스가 세계보건기구가 권장한 바이러스의 종류와 부분적으로 다를 경우 백신의 예방효과는 상대적으로 떨어질 수 있으며, 접종 받은 사람의 연령이나 건강상태에 따라서도 백신 효과는 감소할 수 있다. 특히 노인이나 만성 질환자는 건강한 성인에 비해 항체 생산능력이 낮기 때문에 백신을 접종 받더라도 특히 주의해야 한다.

## 현재 국내에는 어떤 제품들이 있는가?

크게 인플루엔자 바이러스 종류에 따라 3가 백신과 4가 백신으로 나누고, 생산 방식에 따라 유정란배양 백신과 세포배양 백신으로 나눈다.

### ▲3가 백신

대부분 독감백신은 유정란배양의 3가 백신이고, 세포배양의 3가 백신은 두 종류(플루아릭스, 스카이셀플루)가 있다.

### ▲4가 백신(유정란배양)

#### • 플루아릭스 테트라 프리필드시린지

GSK의 플루아릭스 테트라는 만 3세 이상 소아 및 성인에서 인플루엔자의 원인이 되는 A형 인플루엔자 바이러스 주 2종(A/H1N1, A/H3N2) 및 B형 인플루엔자 바이러스 주 2종(B-Victoria, B-Yamagata)을 모두 포함하고 있는 국내 최초 4가 독감백신(유정란배양)으로 2012년 미 FDA, 국내에서는 2014년 12월에 승인되

었다.

- 지씨플루 쿼드리밸런트 멀티주

녹십자의 지씨플루 쿼드리밸런트 멀티주는 2016년 5월 국내 제약사로는 처음으로 성인 10회 투여분이 함유된 제형인 다인용 4가 독감 백신(유정란배양)으로 승인받았다.

#### ▲4가 백신(세포배양)

2012년 미국 FDA에서 최초로 승인한 노바티스의 플루셀백스(Flucelvax® Quadrivalent)가 있고, 국내에는 스카이셀플루4가가 있다.

### 국내인플루엔자 백신 개발현황

연번	제품명	제조사명	허가일	비고
1	지씨플루주 (인플루엔자분할백신)	녹십자	2009.07.22	3가/유정란
2	일양플루백신프리필드시린지주 (인플루엔자분할백신)	일양약품	2013.08.08	3가/유정란
3	스카이셀플루프리필드시린지 (세포배양인플루엔자표면항원백신)	SK케미칼	2014.12.26	3가/세포배양
4	지씨플루쿼드리밸런트프리필드 시린지주 (인플루엔자분할백신)	녹십자	2015.11.26	4가/유정란
5	스카이셀플루4가프리필드시린지 (세포배양인플루엔자표면항원백신)	SK케미칼	2015.12.24	4가/세포배양

출처 : 식품의약품안전처(2015년 12월 기준)

### 스카이셀플루4가는 언제 어떻게 승인되었다?

SK케미칼 스카이셀플루4가(SKYCellflu® Quadrivalent)는 국내 최초, 세계 두 번째 4가 세포배양 독감백신으로 2015년 12월 성인용, 2016년 6월 만 3세~18세 소아·청소년용으로 추가 승인되면서, 만 3세 이상 전 연령층의 접종이 가능하다. 앞서 스카이셀플루®(SKYcellflu trivalent)는 3가 백신으로 2015년 12월 국내에 승인된 바 있다.

본 약제는 2008년부터 백신 연구 개발에 착수, 인프라 구축과 R&D에 약 4,000억 원의 투자를 진행해왔고 식약처, 보건복지부, 산자부, 경상북도, 안동시 등 정부 부처 및 지자체와의 적극적인 협력을 통해 4가 세포 배양 독감백신 상용화라는 성과를 이루었다.

### 스카이셀플루4가는 어떤 약제인가?

스카이셀플루4가는 국내 최초 세포배양 방식의 인플루엔자 백신(cell culture influenza vaccine, CCIV)으로 난단백, 항생제, 보존제가 함유되어 있지 않다. 특히 WHO에서 권고하는 MDCK cell로 표면 당단백질

(hemagglutinin, neuraminidase)만을 순수 분리한 표면항원 백신이다.

본 약제는 독감 대유행 시 신속한 백신 생산이 가능하며, closed system에서 생산되어 무균화가 가능하고, 생산과정 전 공정에서 유정란을 사용하지 않아 계란 알러지가 있는 사람도 접종받을 수 있다.

## 스카이셀플루의 3상 임상시험은 어떻게 진행되었나?

스카이셀플루는 국내 만 19세 이상 성인 1,156명을 대상으로 독감백신의 유용성(면역원성, 체내에서 면역반응을 일으킬 수 있는 항원으로 작용할 수 있는 성질)과 안전성에 대하여 기존의 대조약(유정란배양 백신) 대비 비교임상을 진행하였다.

임상결과, 항체 생성률 등 유용성 항목에서 유럽 의약품기구(EMEA)에서 규정하는 모든 기준을 만족하였고 안전성 측면에서도 대조군 대비 유사한 수준의 결과를 보였다. 또한 접종 후 예방 효과의 지속성을 평가하는 장기면역원성 평가에서도 대부분의 지표에서 기준을 상회하는 수치를 나타내어 충분한 면역원성을 보였다. 아울러 장기면역원성 평가 결과에 따르면 접종 이후 6개월까지 약 80% 이상의 예방효과를 기대할 수 있다. 또한 국소, 전신 부작용 측면에서도 기존 유정란배양 백신과 유사한 안전성 프로파일을 보였다.

## 결론

스카이셀플루 및 스카이셀플루4가는 기존의 유정란배양 방식에서 탈피하여 세포배양 방식으로 생산되는 국내 최초의 독감백신이다. 본 약제들이 상용화되면서 우리나라에는 펜더믹(전염병 대유행) 상황에서 적절하게 대비 할 수 있게 되었다. 이는 유정란배양 백신의 경우 펜더믹 상황이 일어나면 백신생산은 빨라도 6개월이 지나야 가능하였기 때문이다.

본 약제들은 기존 유정란배양 백신과의 비교에서 면역원성과 안전성도 대등하였고, 무균시설에서 항생제나 보존제를 사용하지 않아 안전하게 접종할 수 있다는 장점이 있으며, 특히 세포배양 백신으로는 세계 최초로 소아용도 승인받았다.

스카이셀플루4가는 3종류의 인플루엔자 바이러스 감염을 예방하는 전통적인 3가 백신과는 달리 2012년부터 WHO와 미 FDA가 권고하고 있는 4종류의 인플루엔자 바이러스 감염을 예방하는 효과가 있다.

본 약제들은 여러 장점에도 불구하고 임상 현장에서는 의견이 분분하다. 먼저, 전통의 유정란배양 백신은 60년 이상의 역사를 통해 안전성이 입증되었지만, 세포배양 백신은 비용대비 효과가 불투명하고, 임상적인 효과에 대한 우수성을 믿을만한 비교 자료가 아직 없어 효과가 우수하다고 주장하기 힘들다는 점이다.

두 번째, 세포배양 백신의 장점인 계란 알러지나 항생제 과민반응에 대하여, 기존 독감백신의 경우도 달걀 알레르기나 항생제 과민반응이 나타나는 일이 극히 드물다는 점이다.

세 번째, 일부 제품에서 단백질 성분이 응집이 발견되거나 독감백신의 효능을 좌우하는 중요한 항원인 헤마글루티닌(HA) 함량이 부족한 것으로 확인되어 제조업무 정지 등 조치를 당한 바 있어 엄격한 품질관리가 필요

하다는 점이다.

따라서 기존의 독감백신 대비 비용효과적인 면과 지속적인 품질관리 등에 대한 임상근거 기반 연구가 필요 할 것으로 사료된다.

## 참고자료

식약처 허가사항

질병관리본부(감염병 실험실진단 제4부 바이러스질환)

열린마루 2013 September + October

Journal of Bacteriology and Virology 2013. Vol. 43, No. 1 p9-17

Infect Chemother 2012;44(4):233-249

Korean Med Assoc 2011 May; 54(5): 530-536

Kor. J. Microbiol. Biotechnol. Vol. 38, No. 2, 124-128 (2010)

J Korean Med Assoc 2010; 53(1): 43-51

J Korean Med Assoc 2009; 52(8): 787-794

HANYANG MEDICAL REVIEWS Vol. 28 No. 3, 2008

기타 인터넷 자료

