

코로나19: 치료제와 백신 개발 어디까지 왔나?



최원석

고려의대 고려대학교안산병원 감염내과

AT A GLANCE

2019년 12월 중국에서 코로나19가 시작된 지 약 10개월이 경과하였지만 유행은 좀처럼 잦아들 기미를 보이지 않고 있다. 세계보건기구(WHO)가 집계한 바에 의하면, 2020년 10월 12일 기준으로 코로나19가 확진된 환자는 37,109,851명이고 이 중 사망자는 1,070,355명으로 치명률은 2.8%를 기록하고 있다. 코로나19의 치명률은 이전 보다 다소 낮아진 것으로 보이나 인플루엔자를 포함한 일반적인 호흡기바이러스 감염병과 비교할 때 여전히 의미 있게 높은 수준을 유지하고 있다. 코로나19의 높은 전염력과 현재의 추세를 감안하면 전 세계적인 유행은 향후 적어도 1년 이상 지속될 것으로 예상된다. 코로나19로부터 자유로워진 세상을 기대하려면 충분히 효과적인 백신이 개발되어 유행을 차단해 주거나 매우 효과적인 치료제가 개발되어 코로나19가 가진 임상적인 의미가 감소해야만 한다. 이에 다양한 치료제와 백신에 대한 연구, 개발이 진행 중이며, 현재까지의 진행 상황을 소개하고자 한다.

| 서론

코로나19 치료제

코로나19 치료제는 기전에 따라 코로나19 바이러스(SARS-CoV-2)가 세포 내로 침투하는 것을 억제하거나 세포 내에서 증식하는 것을 억제하여 항바이러스 효과를 나타내는 약물과 SARS-CoV-2 감염으로 인해 유발되는 염증 반응을 조절하는 면역조절제로 나눌 수 있다(그림 1). 세포 내로 침투하는 것을 억제하는 약물에는 혈장치료제라고 불리는 SARS-CoV-2 특이 고면역글로블린 제제나 항체치료제가 대표적이고, 증식을 억제하는 약물에는 remdesivir (RDV)와 같은 약물이 대표적이다. 염증 반응을 조절하는 면역조절제로 시도되는 것에는 dexamethasone, tocilizumab, baricitinib과 같은 약물이 있다.

코로나19 치료제의 개발 전략은 크게 세 가지로 나뉜

다. 첫째는 기존에 다른 질환을 대상으로 사용 중이던 약물을 활용하여 코로나19에 적용(repurposing)하는 것이다. 이 경우 이미 임상에서 사용하던 약물을 사용하는 것이기 때문에 인체 내에서 안전성이 어느 정도 확보되어 있고 임상연구를 진행할 때에도 2상부터 진행이 가능하기 때문에 신속하게 결과를 얻을 수 있다. 또한, 이미 약물을 대량으로 생산할 수 있는 시설을 갖추고 있기 때문에 약물의 확보나 보급에 유리하다. HIV에 대한 항바이러스제인 lopinavir/ritonavir (LPV/r), 말라리아 치료제인 chloroquine(CQ) 나 hydroxychloroquine(HCQ) 과 같은 약물이 이에 해당된다. 두 번째 전략은 기존에 다른 질환을 겨냥하여 개발 중에 있던 약물의 개발 방향을 전환(redirecting)하는 전략이다. 이 경우에도 건강한 사람을 대상으로 1상 임상연구가 이미 진행되었다면 2상부터 진행하는 것이 가능하여 비교적 신속하게 약물 개발 단계를 진행할 수 있다. 단, 이미 임상에서 사용되는 약물에 비해 생산 역량이 충분하지 않을 가능성이 있다. 예를라

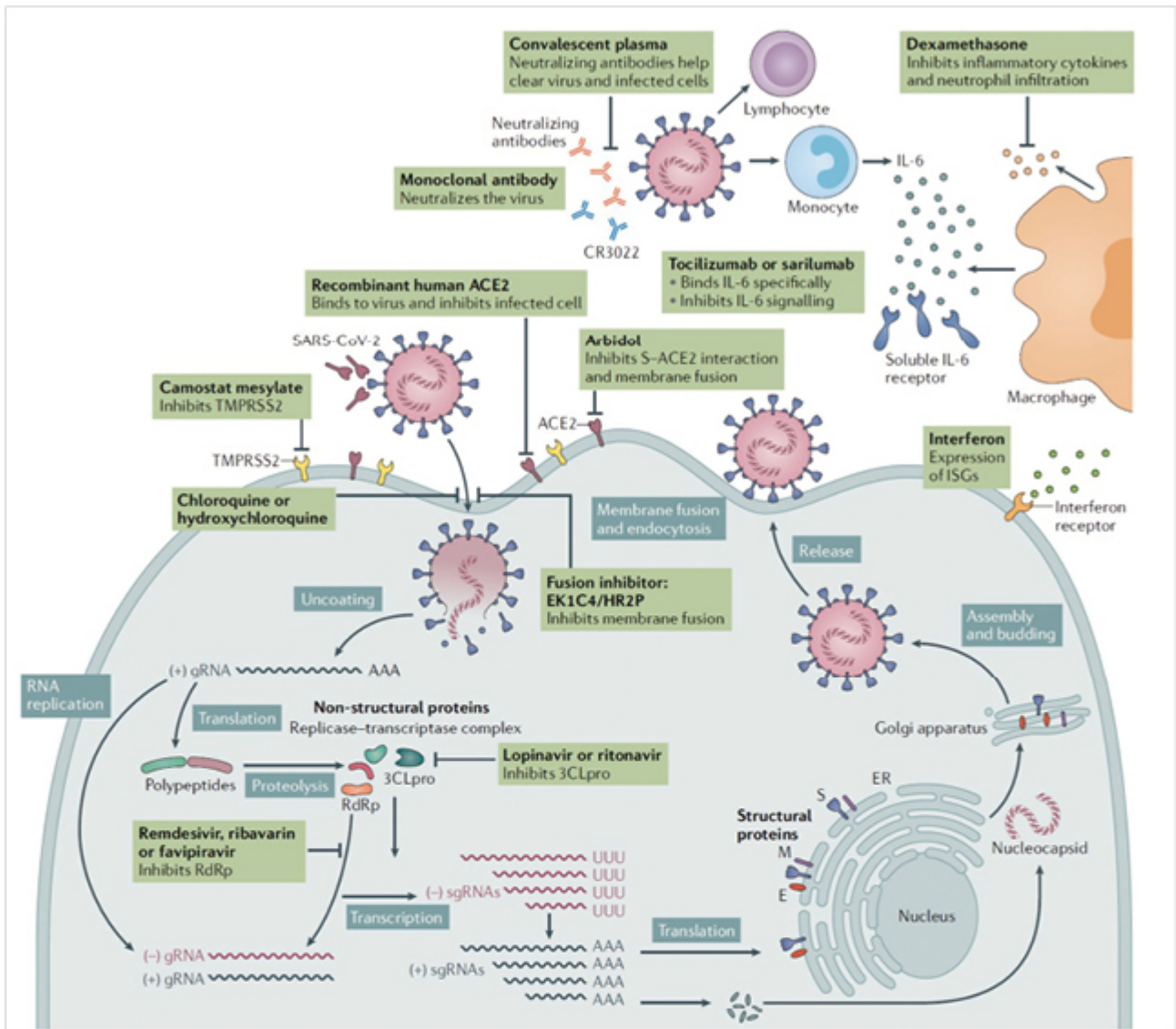


그림 1. SARS-CoV-2의 복제 과정 및 치료제 표적 부위

*출처: Hu, B., Guo, H., Zhou, P., et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. Nat Rev Microbiol (2020). <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>

에 대한 치료제로 개발 중 코로나19에 대한 치료제로 임상연구를 전환하여 개발 과정이 진행된 remdesivir (RDV)와 같은 약물이 이에 해당된다. 마지막으로 코로나19를 직접 겨냥하여 개발되는 신약이 있다. 코로나19에 직접 겨냥하여 약물을 개발하기 때문에 기전이 명확하지만, 전임상부터 임상 단계를 모두 거쳐야 하기 때문에 가장 많은 시간이 소요되고 생산 설비의 확보도 필요하다. 항체치료제와 같은 약물이 이에 해당된다.

치료제 개발 초기에 가장 많이 기대를 모았던 약물은 LPV/r, CQ, HCQ과 같은 약물이었다. 이 약물들

은 실험실적으로 SARS-CoV-2의 증식을 억제시킬 수 있는 것으로 확인되었고 과거 SARS나 MERS 환자에게도 적용되었던 경험이 있었기 때문에 코로나19 유행 초기에 많은 주목을 받았다. 그러나 안타깝게도 이 약물들은 임상적으로 효과를 입증하지 못하였고, 특히 중증 환자에서 예후를 개선시키는 효과를 보여주지 못했다. 이에 최근 만들어진 코로나19 진료지침에서는 대부분 LPV/r나 CQ, HCQ의 사용을 더 이상 권고하지 않고 있다. RDV는 미국 알레르기 전염병 연구소에서 주도한 임상시험 결과, 임상적인 회복까지 소요되는 시간을 위약 대비 약 31% 단축시켜 주었고 통계적으로 유의한 수준은 아니었으나 치명률을

다소 개선(11.5% vs. 8.0%)시켜주는 효과를 보여 주었다. 이를 바탕으로 미국에서는 코로나19 환자에 대해 긴급 사용 승인을 하였고 우리나라에서도 종종 코로나 환자에게 사용되고 있다. 그러나 만족할만한 수준의 임상적 효과를 보여준 것인지에 대한 이견이 있고 생산량도 충분하지 않아 많은 환자에게 적용하기에는 어려움이 있다. Dexamethasone 등 스테로이드는 코로나19 전용 치료제라고 할 수는 없으나 종종 환자에게 적용되었을 때 치명률을 낮추는 효과가 입증되었다. 최근 JAMA에 실린 메타분석 결과를 보면, 7개의 무작위 배정 연구를 모아 분석한 결과 스테로이드 사용 군에서 28일 사망률이 약 34%가량 낮았다. 이에 WHO, 미국, 호주 등에서 최근 개정된 치료지침을 보면 종종 환자에 대해 스테로이드 사용을 강하게 권고하고 있다. 이외에도 ciclesonide, niclosamide, nafamostat, camostat, tocilizumab, baricitinib, favipiravir, ivermectin 등 다양한 약물에 대한 임상 연구가 진행 중이나 아직 임상적 효과가 완전히 입증된 약물은 등장하지 않고 있다. 국내에서 많이 주목을 받은 혈장치료제(고면역글로블린 제제)나 중화항체를 선별하여서 만든 항체치료제에 대한 임상연구도 현재 진행 중이나 아직 임상적인 효과는 입증되지 않았다.

코로나19 백신은 SARS-CoV-2가 세포 내로 진입할 때 ACE2 수용체와 결합하는 표면 단백질인 스파이크 단백질(spike protein)에 대한 항체를 만들어 내도록 하는 것이 일반적인 작용 기전이다. 현재 코로나19 백신 개발에 사용되는 플랫폼에는 SARS-CoV-2를 불활화 시켜서 백신 항원으로 사용하는 고전적인 형태 뿐만 아니라 재조합 단백질을 활용하거나 아데노바이러스와 같은 바이러스 벡터를 사용하는 플랫폼, DNA나 RNA와 같은 핵산을 이용하는 플랫폼 등 다양한 형태가 있다. 바이러스를 불활화 시켜서 만드는 방법은 SinoPharm, SinoVac과 같은 중국계 제조사에서 사용하는 방법으로 많은 백신 개발에 적용된 전통적인 방법이지만 제조 과정 중 일정 수준의 안전성(대개 BSL3 이상)을 확보할 수 있는 시설이 필요하고 백신 생산을 위해 많은 양의 바이러스가 필요하다는 제한점이 있다. 단백질을 기반으로 하는 백신은 Novavax와 같은 제조사에서 적용하고 있는 방법으로 제조 시 안전성은 확보되어 있으나 백신에 의해 유도되는 면역반

응이 제한적일 수 있고 전 세계적으로 생산 능력을 늘리는 데 한계가 있을 가능성이 있다. 바이러스 벡터를 활용한 플랫폼은 AstraZeneca/Oxford에서 사용하는 방법이다. 신속한 백신 생산이 가능하고 임상적으로 유전자 치료에 적용해 본 경험이 있는 형태이나 백신으로 개발된 경험은 매우 제한적이며 바이러스 벡터 자체에 면역반응이 유발될 가능성도 있다. 핵산을 이용한 방법은 크게 DNA와 RNA로 나뉘며 DNA 백신은 Inovio, Genexine과 같은 제조사에서 적용하고 있고 RNA 백신은 Moderna, BioNTech/Pfizer와 같은 제조사에서 적용하고 있다. DNA 백신의 경우 백신 제조 시 안전성이 확보되어 있고 대량 생산이 가능하다는 장점이 있지만 접종된 DNA가 세포 내로 전달되기 어렵기 때문에 electroporator와 같은 장비가 추가적으로 필요하다. RNA 백신은 DNA 백신과 마찬가지로 백신 제조 시 안전성이 확보되어 있고 대량 생산이 가능하지만 접종된 RNA가 세포 내로 전달되는 것은 다소 비효율적이다. 또한 물질 자체가 불안정하기 때문에 영하 20도에서 영하 70도에 달하는 낮은 온도에서 보관, 이송해야 하는 제한점이 있다.

WHO의 자료에 따르면, 2020년 10월 2일을 기준으로 임상시험 단계에 진입한 백신 후보 물질은 총 42개이며, 비임상 단계에 있는 후보 물질에는 151개가 있다. 이 중 임상시험 3상에 진입하였거나 3상 임상시험이 승인된 백신 후보 물질은 총 10개로, 불활화 바이러스를 활용한 것이 3개, 단백질 기반이 1개, 바이러스 벡터를 활용한 것이 4개, DNA나 RNA와 같은 핵산을 이용한 것이 2개가 있다. 최근 신약 개발과 관련된 통계자료를 보면 임상 3상에 진입한 경우 최종 개발에 성공하여 허가되는 경우가 70%를 넘는다는 점을 감안하면, 현재 3상에 진입한 백신의 경우도 비슷한 수준으로 성공할 것이라 기대해 볼 수 있다. 가장 빠르게 진행되고 있는 임상연구를 기준으로 보면 올해 말 또는 내년 초에는 효과를 입증하여 허가되는 코로나19 백신이 등장할 가능성이 높다.

다만 백신 생산이 성공하더라도 얼마나 효과적일지, 장기간 예방효과가 지속될 수 있을지는 아직 알 수 없다. WHO가 제시한 코로나19 백신의 target product profile을 보면, 최소한의 기준으로 50% 이상의 효능,

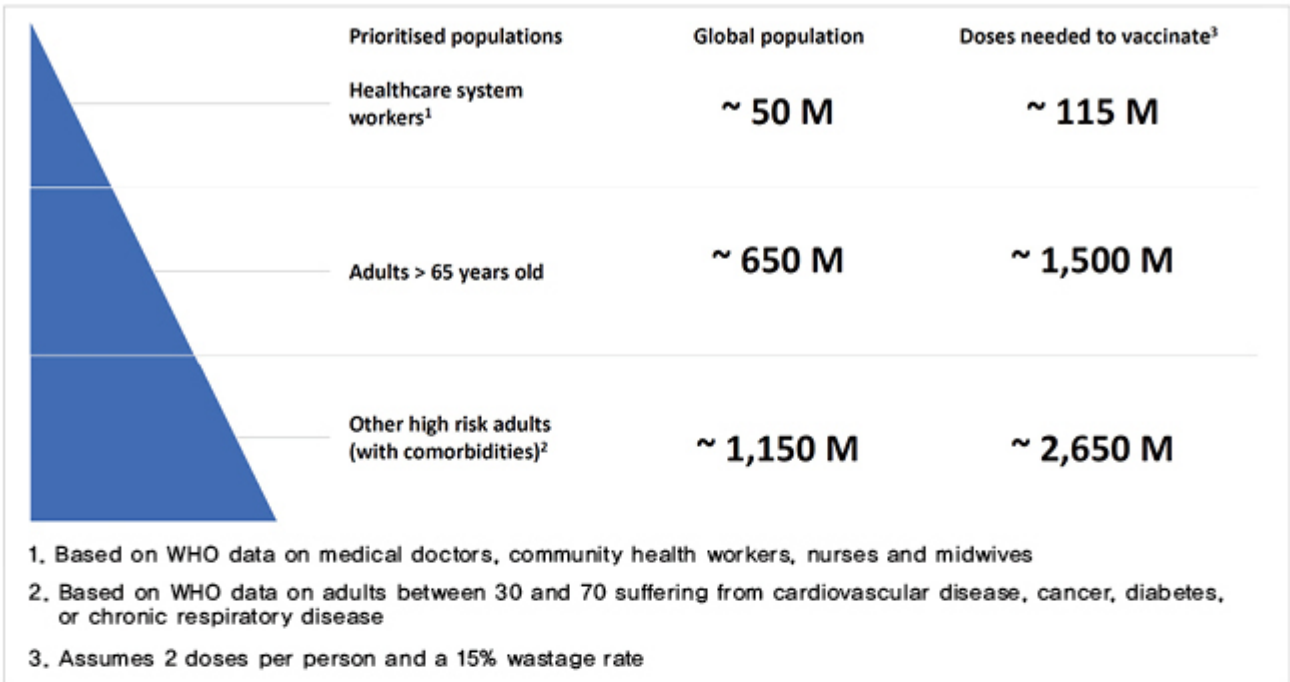


그림 2. WHO에서 사망 감소 및 의료체계 보호를 위한 목적으로 제안하는 코로나19 백신우선접종 대상군

*출처: <https://www.ccgpr.ca/wp-content/uploads/2020/06/Global-Allocation-Framework.pdf>

6개월 이상의 면역 유지 기간을 제시하고 있고 선호되는 기준으로는 70% 이상의 효능, 1년 이상의 면역 유지 기간을 제시하고 있다. 이를 기준으로 보면 코로나 19 백신이 모두 선호되는 수준의 목표를 달성할 수 있도록 개발되더라도 홍역 백신처럼 접종자 대부분이 감염되지 않을 것이라 기대하기는 어렵고 인플루엔자 백신과 같이 감염의 위험을 낮추어 전체적인 질병 부담을 낮춰주는 수준의 백신이 될 가능성이 높다. 또한 새롭게 사용되는 플랫폼으로 생산되는 백신이 많기 때문에 단기간의 임상연구만으로는 충분한 수준의 안전성이 확보되었다고 볼 수 없다. 따라서 허가를 위한 최소한의 기준을 만족하였다더라도 다수의 임상연구 대상자에 대해 장기간 추적관찰 하는 계획이 필요하다. 또한 동시에 많은 양의 백신을 도입하는 것은 어렵기 때문에 소량씩 순차적으로 백신을 공급받게 될 가능성이 높고, 이 경우 누가 먼저 백신을 접종하는 것이 적절한지에 대한 논의가 필요하다(그림 2).

매우 고무적이지만, 아직 만족할만한 수준의 효과를 입증한 치료제는 등장하지 않았다. 이론적인 가능성을 넘어서 실제 임상에서 효과와 안전성을 입증하여 완전한 치료제와 백신으로 자리를 잡는 약물이 등장하기까지는 아직도 시간이 필요해 보인다. 다만, 역사적으로 이전 어느 때보다 새로운 치료제나 백신에 대한 연구 개발이 활발하게 이루어지고 있으므로, 효과와 안전성에 대한 과학적인 근거를 갖춘 치료제와 백신이 속히 등장하기를 기대해 본다. UR@world

| 결론

코로나19 유행 초기에 비해 최근에는 다양한 후보 물질이나 약물이 등장하여 평가가 진행되고 있다는 점은