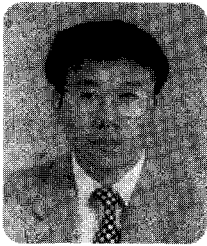




# 신규한 약독화 녹농균 균주 및 녹농균 감염예방 백신



박완제  
제일제당 수석연구원

이 글은 「'97직무발명경진대회」에서 국무총리상을 수상한 내용으로, 그 전문을 게재한다. <편집자 주>

망에까지 이르게 하는 것으로 알려져 있다. 최근에는 녹농균이 요도 감염 및 콘택트렌즈 사용자의 각막케양에서도 검출되어 더욱 주목을 받게 되었다.

녹농균 감염 치료시 대부분이 항생제에만 의존하므로 남용에 의한 내성 균주가 지속적으로 출현하고 있어서 기존 상용 항생제에 의한 치료는 점점 어려워지고 있는 실정이며, 현재까지도 좋은 효과를 갖는 백신이나 치료제가 개발되어 있지 않으므로 녹농균 감염으로 인한 치사율이 갈수록 높아지고 있다는 데에 그 문제의 심각성이 있다. 따라서, 미국, 일본 및 스위스 등 선진 각국에서는 녹농균의 항생제 내성에 관계없이 근본적으로 치료할 수 있는 방법으로 예방백신 및 단세포균/다세포균 항체나 cytokine계통의 약물과 같은 생물학적 제제의 치료제 개발이 활발히 진행되고 있다. 그러나, 국내의 경우에는 녹농균 감염 패혈증 예방 백신 및 치료제를 개발하기 위한 연구가 전무한 실정이다. 이는 생물학적 제제 관련 기술정보 입수에 미흡, 세균 백신 개발에 대한 무관심 또는 제품의 상품화시 기업의 측면에서는 시장규모가 그리 크지 않다는 잘못된 판단에 기인한 것으로 사료된다.

현재 국내·외적으로 녹농균 감염 패혈증 예방 백신 및 치료제가 아직 개발된 것이 없고 개발 초

## 1. 개발 과정

### (1) 동기

녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*)은 패혈증, 전신감염, 만성기도 감염증 및 폐낭포성섬유증 환자에게 난치성 감염을 일으키는 병원성 세균이다. 특히 녹농균에 의해서 야기되는 패혈증은 수술, 화상, 외상 및 화학요법 치료 등에 의해 저항력이 저하된 환자의 혈액 중에 미생물 자체가 침입하거나 그의 독성 성분이 분비되므로써 유발되는 질병으로 고열, 혈압저하 등의 쇼크를 일으켜 결국 사



기단계에 있으므로 연구력을 집중하여 신약으로 최초 개발에 성공한다면 국내 수요뿐만이 아니라 외국에의 기술수출내지는 제품수출이 가능하기 때문에 이 제품의 상품성은 매우 크리라 판단하여 개발에 착수하였다.

### (2) 발명자의 공헌도

본 개발자는 국내 종합병원의 감염 내과 전문의를 직접 방문하여 국내의 녹농균 발생빈도, 감염 위험군 및 백신집중 대상, 백신 개발의 필요성 및 상품 가능성에 대한 긍정적인 조언을 받았으며, 이를 근거로 과제를 직접 제안하였고 제품개발 착수를 위한 기초자료 조사 및 특허 Map를 통하여 선진기술의 동향을 파악하였다. 동시에 일본, 러시아 등 국외 출장을 통해서 녹농균 백신을 연구하고 있는 우수 대학 및 연구소를 방문하여 상호 의견교환을 통해서 특허에 저촉되지 않고 당사만이 고유한 특허를 확보할 수 있는 백신 개발 방법을 자체적으로 착안하였다. 또한, 백신 생산을 위한 후보항원 물질의 최종선정, 대량 배양 및 정제 공정의 안정화 및 품질분석 방법 확립 등 실질적인 연구업무를 수행하였고, 권리 확보를 위한 특허 명세서 작성, 생산부로의 기술이전 그리고 현재 진행중인 임상시험의 지속적인 지원 등의 핵심적 역할을 수행하고 있다.

### (3) 기술동향 파악(선행기술조사 등)

최근에 가장 효과적인 녹농균 감염 패혈증 예방 백신의 개발을 위해 백신 항원으로 리포폴리사카라이드(Lipopolysaccharide, LPS)나 공통항원으로 세포외막 단백질을 사용하는 방법들이 적극적으로 연구되고 있다.

현재까지의 연구결과로 미루어 볼 때 LPS를 백신 항원으로 사용하는 경우에 항체생성능 및 방어효과는 매우 우수한 것으로 나타났으며 선진 각국에서 이 분야에 집중적인 기초연구 및 개발을 하고 있다. 그러나, 임상시험에서 발열 등 전신적인 부작용이 일어나고 국소 반응에서도 모두 용량의존적으로 매우 큰 발적이 일어나는 사례를 보고하고 있어서 안전성 측면에서 해결해야 하는 많은 문제점을 지니고 있다. 또한, 유효성 측면에서도 각각의 혈청형에 대해서는 높은 항체가와 방어능력을 보이나 모든 혈청형의 녹농균을 방어하기 위해서는 최소 7종 내지 최대 17종의 균주에 대한 LPS를 분리 정제하여 혼합하여야 하는 단점을 지니고 있다.

다른 접근방법으로는 최근에 급속도로 발전되고 있는 유전공학을 이용하여 우수한 면역력을 부여할 수 있는 녹농균에 대한 공통항원을 찾아내고 이에 대한 재조합 단백질을 대장균 내에서 대량생산하는 방법을 시도하고 있다. 공통 항원을 사용한 예방 백신은 매우 효과적인 접근 방법이지만, 연구가 진행됨에 따라 이러한 접근방법은 해결해야 할 문제가 많은 것으로 지적되고 있다. 그중 가장 결정적인 단점은 공통항원 한가지만으로 예방백신을 제조할 때 여러가지 면역형태를 가진 녹농균을 모두 완벽하게 예방할 수 없으며, 또한 공통항원을 이용하여 제조된 항체도 치료제로서 사용할 때 그 효과가 비교적 낮다는 점이다. 이러한 예방백신 및 치료제의 낮은 효과는 아직까지 우수한 면역효과 즉 중화항체를 효과적으로 유도할 수 있는 공통항원을 찾아내지 못한다에 기인한다고 볼 수 있다.

본 개발자는 정제공정을 개발하여 백신 성분내



에 LPS의 함량을 최소화(안전성의 극대화)시켜 부작용을 나타내지 않는 동시에 세포외막 단백질만으로 구성된 항원을 제조하므로써 면역원성이 뛰어난 백신(유효성 증대)을 독자적으로 고안하였다.

#### (4) 개발계획 수립

과제를 추진하기 전에 전체 개발계획의 일정별, 사업부별 전략을 수립하였다. 후보 항원 물질의 선정, 기초연구 및 제품개발은 본 개발자가 소속되어 있는 생물체제 연구팀에서 수행하며, 빠른 기간 내에 여러 후보물질중에서 가장 안전하고 효과적인 항원을 일차적으로 선발하는 것을 목표로 하였다. 이어서 대량 생산을 위한 공정개발, 생산 SOP, 공업화 연구 및 임상 지원은 과제 진행에 따라 단계적으로 지원하도록 계획하였다. 독성 및 유효성 연구는 약리팀에서 그동안 축적된 풍부한 경험을 바탕으로 선정된 항원의 기초 독서시험을 수행하며 동시에 약효시험, 안정성 시험 및 유효성시험 등을 수행하여 신약으로서의 가능성을 타진하며 효과 측정면에서 우수한 백신으로 개발하는데 참여하도록 하였다.

동시에 연구소는 제약 생산팀이 전임상, 임상용 백신 항원의 대량생산할 수 있도록 개발과정을 통해 축적된 모든 생산기술 및 Know-how 등을 이전하여 동일한 백신을 제조할 수 있도록 지원하며, 전임상 시험 중에서 독성관련 시험은 국내 안전성 시험 수탁기관에 의뢰하여 분석하고, 약리 및 기타 안전성 시험은 영국의 HRC에 의뢰하여 시험할 계획을 수립하였다. 전임상 시험이 완료되면 개발부 임상팀은 국내 우수한 종합병원에서 녹농균 감염 위험이 있는 환자를 대상으로 임상을 수행하고, 약효가 우수하고 안전성이 뛰어나다고

입증되면 상품화할 계획을 수립하였다.

#### (5) 연구개발 과정

국외에서 연구된 자료에 의하면 병원에서 발견되는 녹농균 임상균주들을 혈청학적 형태별로 분류하여 보았을 때 대부분이 7가지 Fisher type 내에 속해 있었다. 또한, 국내에서 발표된 혈청별 분포 연구자료에 의하면 서울대 병원에 내원한 환자에서 분리한 녹농균은 B형, C형, E형 및 G형이 가장 많은 것으로 나타났는데, 이것은 각각 Fisher type으로 3형, 6형, 2형 및 1형에 속하였다. 따라서 국내·외 병원에서 가장 높은 빈도로 발견되는 녹농균 임상균주는 혈청학적 형태로 볼 때 Fisher 1, 2, 3 및 6형이 대부분을 차지하고 있음을 확인하였다.

제일제당 종합연구소에서는 녹농균 백신 개발을 위해 국내(서울대학병원, 국립의료원, 연세의료원 및 서울대 약대 등) 및 국외(헝가리, 러시아 및 체코 등)의 각 병원으로부터 환자에서 분리하여 수집한 녹농균 임상균주(300여주)를 일차적으로 확보하여 이들 균주들을 API test kit를 사용하여 동정하였고, IATS(International Antigenic Type Scheme) 분류법에 따라 17가지의 혈청형으로 분류가 가능한 test kit(Pseudomonas Aeruginosa Antisera Set)를 사용하여 4개 균주 C6088(연세의료원), C6078(연세의료원), C1016(서울대학병원) 그리고 C6085(연세의료원)들을 선별하였다. 선별된 C6088, C6078, C1016 및 C6085의 4개 균주를 각각 마우스 10마리를 한 그룹으로 하여 균수를 10배씩 높여주면서 복강내 투여한 후 LD<sub>50</sub>치를 구하였고 이중 LD<sub>50</sub>치가 높은 그룹에서 녹



농균을 선별해 내었다. 약독화시키기 시작할 때의 균주를 각각 C6088A, C6078A, C1016A 및 C6085A로 명명하였고 이들을 냉장, 실온보관의 반복수행을 3회 이상 실시하여 약독화시켰으며 매회 마우스에 in vivo passage를 통해서 LD<sub>50</sub>치를 조사하였다.

최종적으로 약독화된 균주는 C6088L, C6078L, C1016L 및 C6085L 이었으며 순수하게 배양하여 생산균주로서 선별된 균주는 당사의 명칭을 부여(특허 균주번호)하여 CFCPA10142 (KCCM10029), CFCPA20215 (KCCM10030), CFCPA30720(KCCM10031) 및 CFCPA60534 (KCCM10034)로 명명하였다. 이 생산균주는 임상균주의 LD<sub>50</sub>치 보다 최소 5배에서 100배 정도까지 약독화된 것으로 나타났다. 각각의 생산균주는 동결건조하여 master seed로 냉장 보관하였으며 일정시간 간격마다 passage하여 working seed를 조사한 결과 안전성(safety)과 안정성(stability)이 매우 우수함을 확인하였다.

최종 선별된 약독화 녹농균주들을 대형 발효조에서 최적 성장조건을 유지한 상태로 배양하여 대량의 균체를 회수하고, 이어서 회수한 균체를 각각 유기용매 처리 및 추출, 한외여과에 의한 분자량 크기에 따른 분리, 초원심분리 등의 일련의 과정에 따라 처리하므로써 세포외막 단백질만을 순수 분리 정제하고 백신제제의 제조방법에 따라 처리하여 녹농균 예방백신을 개발하게 되었다.

당사는 이들 4개 균주의 세포외막 단백질만을 항원으로 제조한 백신이 높은 빈도로 발견되는 녹농균의 감염을 예방할 수 있을 뿐만 아니라 교차반응(Cross reactivity)효과를 시험해 본 결과 병원내에서 발견되는 소수의 다른 Fisher 혈청형

의 경우에 있어서도 예방이 가능한 범용적인 백신임을 입증하였다.

## 2. 권리화 과정

### (1) 국내외 특허출원, 등록현황

녹농균 백신은 93년 6월 7일에 9건의 관련 특허를 국내에 출원(출원번호:93-10273~10281)하였고, 국제적인 권리확보 차원에서 미국을 포함한 해외 20개국에 특허출원을 완료하였다. 출원 내용은 환자로부터 분리한 서로 다른 4가지 혈청형의 녹농균을 인위적으로 약독화 시킨 다음 이들 세포외막 단백질만을 순수 정제하여 17가지 혈청형(국제분류)의 녹농균에 모두 교차 방어 능력을 갖도록 제조한 백신으로 병원 입원 환자, 화상, 부상, 화학요법 치료환자 및 감염 위험군(소방관, 군인, 철강관련 종사자 등)의 녹농균 감염예방을 위한 세계 최초의 신 백신 개발에 관한 내용이다.

가장 중요한 약독화 녹농균주, 백신 및 제법에 관한 특허(출원번호:93-10273)는 96년 9월 23일에 공고 결정되었고, 97년 1월 16일에 특허사정되어 등록이 확실시된다. 국외 출원 특허는 현재 3개국에서 등록(남아공, 스위스 및 스페인)되었으며 독일에서 특허공고(96. 11. 27), 영국에서 공개(95. 8. 2)되었으며, 출원한 나머지 국가들에서는 현재 심사중이므로 점차로 특허의 등록이 가속화될 것으로 생각되며 전세계 선진국내에서 당사의 특허권 확보에는 무리가 없을 것이다.

### (2) 분쟁의 유무

당사 녹농균 백신은 protein-based polyvalent



*Pseudomonas vaccine*으로 개발 전략에 있어서 차별화한 매우 독창적인 접근방법으로 평가받았으며, 생산균주의 약독화(attenuation), 정제과정에서 재현성이 있는 새로운 세포외막 단백질의 추출방법 및 백신 조성물 등에서 매우 독점적인 국내 및 국외의 특허확보를 하고 있어서 분쟁의 소지는 전혀 없을 것으로 사료된다.

### (3) 사내 직무발명 보상 규정상 등급 및 보상금액

당사에서는 기 출원된 각 건수에 대해서 일률적으로 3만원이 정액 지급되었으며, 등록된 특허는 유관 사업부에서 기술성을 심사하여 최소 10만원의 등록보상금을 지급하도록 되어 있으며 본 출원 특허는 현재 등록이 진행중이므로 추후 일괄 지급될 계획으로 되어 있다. 실시보상은 향후 녹농균 백신이 신약 허가를 득하고 제품 출시후 매출액의 일정 부분을 보상받도록 규정되어 있으며 최고 500만원까지로 되어 있다. 또한 특허 관련한 제도 외에도 별도로 기술상제도가 있으며 본 녹농균 예방백신 과제는 1994년도에 기술상 대상을 수상하였으며 1000만원의 포상과 함께 개발에 참여한 연구원 전원이 국외 선진연구소에서 연수받는 특전을 받았다.

### (4) 권리화 진척도(신고, 명세서작성 등)

녹농균 백신은 93년 6월 7일에 9건의 관련 특허를 국내에 출원하였고, 국제적인 권리 확보 차원에서 미국을 포함한 해외 20개국에 특허출원을 완료하였다. 가장 중요한 약독화 녹농균주, 백신 및 제법에 관한 특허(출원번호:93-10273)는 97년 1월 16일에 특허 사정되어 등록이 확실시 된다. 동시에 치료제 관련 특허는 97년 2월 14일에

국내공고가 되어서 백신 및 치료제 분야의 독점적 권리확보가 가능할 것으로 생각된다. 국외출원 특허는 현재 3개국에서 등록되었으며 독일에서 특허공고, 영국에서 공개되었으며, 출원한 나머지 국가들에서는 현재 심사 중에 있다.

## 3. 기술성

### (1) 독창성, 개량성

당사가 개발한 녹농균 백신은 최소 사용균주(선별 약독화한 4개 균주)로서 병원내 주요 기회 감염균인 녹농균의 감염을 광범위하게 예방할 수 있으며, 세포외막 단백질만을 백신으로 사용하기 때문에 사균 백신이나 변형된 균주(temperature sensitive mutant)보다 안전성이 우수하고 단일 성분을 사용한 정제백신이나 재조합 백신의 경우보다도 유효성이 매우 높다. 또한, 세균 자체의 독성 성분인 LPS를 단백질 1mg당 0.002% 이하로 유지하므로써 안전성을 최대한으로 높였고 대량배양 및 정제과정도 안정화되어 있고, 최종 제품은 생산성이 높으므로 국제 경쟁력을 가질 수 있으며 또한 성상이 흰색 분말의 동결건조 제제로서 안정성이 뛰어나 보관이 용이하다. 국내 및 외국에서 아직 상품화가 되지 않으나 병원에서 매우 필요한 백신이며, 제품화시 국민 보건향상에의 기여는 물론이고 외화 획득에도 크게 기여할 수 있는 신제품임을 그 특징으로 하고 있다.

### (2) 독점력

녹농균 백신의 안전성을 입증하기 위해서 국내 및 해외에서 백신 개발에 요구되는 모든 전임상 시



험 항목을 수행하였다. 국내에서는 급성, 아급성, 항원성, 변이원성 등 10개 전임상 항목을 시험하였고 국외에서는 아급성, 항원성 및 일반 약리 시험 등 18개 시험항목을 수행하였다. 모든 전임상 항목에서의 시험 결과는 당사의 녹농균 백신이 매우 안전한 백신임을 입증하였다. 또한, 녹농균 백신의 유효성을 입증하기 위해서 당사에서 다양한 동물 모델을 개발하여 백신의 유효성을 평가하였으며, 이에 대한 수 편의 논문을 발표함으로써 객관적인 평가를 받았다. 시험결과, 공통항원을 백신으로 사용함으로써 각 백신 균주에 대한 동일 균주의 공격균에 대해서 95% 이상의 방어효과를 나타냈으며, 다른 Fisher type의 균주에 대해서도 교차방어효과를 보여 주었다.

녹농균 감염예방 백신 제조에 있어서 각 균주로부터 분리한 세포외막 단백질의 혼합을 많이 할수록 감염 방어 범위를 넓힐 수 있는 장점이 있으나, 당사의 녹농균 백신은 안전성을 최대한으로 고려하여 최소한의 균주로부터 얻어진 세포외막 단백질만을 적정량 혼합하여 제조하는 가장 이상적인 백신이다.

### (3) 지속력

독일의 Chiron Behring사는 OprF와 OprI 융합 단백질을 사용한 녹농균 백신을 개발중이며 여기에 참여하고 있는 연구진과 meeting 결과 2003년에 개발이 완료될 것으로 예상하고 있으며 당사의 백신 제품이 출시(1998년 예정 기준)되는 시점으로부터 5~6년의 기간 차이를 보이고 있어 시장 선점에는 무리가 없을 것으로 판단된다. 또한 녹농균 백신 시장의 라이프 사이클은 최소 10년 이상을 보고 있으며 전세계를 대상으로 제품판

매시 신생아 부분에서의 일정한 잠재시장이 지속적으로 유지될 것으로 예측하고 있다.

### (4) 첨단분야

녹농균 백신 개발과정을 통해서 대량 배양기술, 백신항원의 정제기술, 항체 생산기술, 유효성 검색기술 및 유전정보의 분석 등의 생명공학 관련한 전 분야에 걸쳐 첨단기술을 확보하였다. 또한 녹농균 백신의 개발을 통해서 얻어진 첨단 의약품 개발 기술로 다른 그람 음성균에 의해 유발되는 패혈증에 대한 백신 및 치료제의 개발을 앞당길 수 있으며, 패혈증 유발기작 연구에 있어서 취약한 국내 연구 수준을 한층 더 높일 수 있다. 또한 백신 개발기술은 선진국의 기술수준과 비교할 때 다른 어떤 과학기술 분야보다 뒤떨어져 있지 않으므로 경쟁이 가능하여 국내시장 보호는 물론 국제시장 진출이 가능한 전략기술이 될 수 있다.

## 4. 실용성

### (1) 실시여부

제일제당은 지난 91년부터 4년간에 걸쳐 총 35억원(97년 현재)의 연구개발비를 들여 균주의 개발, 대량 배양기술 및 정제기술을 확립하였다. 특히 국내외에서 발생빈도가 높은 녹농균만을 수집하여 이들 균으로부터 약독화 균주를 선별하여 4종의 세포 외막 단백질 항원만을 분리 정제하여 안전성이 뛰어나고 병원성 녹농균 국제 분류 17개 혈청형 전체를 모두 방어할 수 있는 교차면역성 및 항체 형성능이 획기적인 예방백신 개발에 성공한 것이다.

제일제당 종합연구소에서 세계 최초로 개발한



녹농균 백신(94년 5월 17일자, 각 일간지 및 경제신문에 발표)은 국립보건안전연구원 및 영국 HRC에서 전임상 시험을 성공적으로 마치고 IND 및 중앙 약사 심의 위원회의 임상시험 허가를 받아 (95년 8월) 서울대학교 의과대학 주도로 Phase I/II(전기) 임상시험을 진행하고 있다. 현재 백신의 안전성과 유효성 및 투여량, 투여기간에 대한 시험을 목적으로 Phase I/IIa(전기) 임상이 진행되고 있으며, 많은 환자를 대상으로 하는 PIII 임상이 끝난 후 시판될 계획이다.

### (2) 상업적 생산의 가능여부

당사 제약사업부의 생산부는 이미 악티브, 뉴모 23, 타이핑 Vi 등의 세균백신 관련 생물학적 제제를 KGMP 시설하에서 전문적으로 생산하고 있으며, 백신 제조관련 기반기술이 구축되어 있는 상태이다. 녹농균 백신도 상기의 세균백신과 유사한 생물학적 제제이며, 대량배양 및 항원생산에 관련된 시설투자는 이미 완료된 상태이고 전임상, 임상시료도 제조하여 공급하고 있으므로 이미 상업적 생산 시스템의 구축이 완료되어 있다. 또한, 국내 신약허가와 동시에 대량 생산체제로 돌입하여 제품을 출시할 계획으로 있으며 향후 당사의 주력제품으로 기대하고 있다.

### (3) 주변기술의 필요여부

녹농균 백신 개발에 필요한 일련의 모든 첨단 핵심기술은 당사에서 이미 확보하고 있으므로 제품개발의 전 과정을 자체적으로 생물제제 연구팀이 수행하였고 단지 당사에 구축되어 있지 않은 전임상 시험 중 일부 항목은 외국에 위탁 또는 공동연구를 통해 관련 제품의 조기 상품화의 성공 가능성을 높

여줄 수 있는 전략으로 개발업무를 추진하였다. 따라서 본 백신은 독자적으로 개발하였기에 백신 제조에 있어서 신규의 기기도입이나 로알티 지불을 통한 기술도입을 필요로 하지 않으며 기존 설비를 이용하여 자체적으로 대량생산이 가능하다.

### (4) 국내기술 수준으로 실시기능여부

국내에서 분리한 녹농균 임상 균주들로부터 직접 세포외막 단백질을 분리하지 않고, 일차적으로 실험실 내에서 반복적인 온도 처리로 균주를 최소 5배에서 10배 정도 약독화시켰다. 이는 세포 유래의 유독성 물질을 생산하지 않는 약독화 균주를 사용함으로써 최종 제조된 백신의 안전성을 높이기 위해 자체 개발한 것이다.

또한, 국내·외 병원에서 발견 빈도가 높은 Fisher 면역 형태만을 선별하였고, 약독화시킨 생산 균주들로부터 세포외막 단백질을 순수 분리하고 적절히 혼합하여 백신항원으로 사용시 동일한 균주들에 대해서는 95% 이상의 방어효과를 보이며 공통항원을 사용함으로써 다른 소수의 타입들에 대해서도 높은 교차 방어효과를 보여주었다.

일반적으로 널리 쓰이는 상용배지에서 대량 배양이 가능하며, 수율 측면을 고려하여 당사에서 개발한 enhanced media(당사 특허 확보)를 사용하게 되면 균체 생성량이 20~30% 증가가 가능하여 생산 원가를 절감할 수 있다.

균체 회수는 특수한 막분리 system을 사용하여 균체의 lysis가 일어나지 않도록 함으로서 세포내 단백질에 의한 부작용을 제거하고 백신의 효율성을 높이는 방법을 개발하였다. 균체 회수 후 용매 처리하여 균 자체를 불활성화시키는 동시에 세포막 지질 성분의 일부를 제거함으로써 세포 전



체를 온전한 상태를 유지시키면서 유효 항원인 세포외막 단백질을 순수하게 분리해내는 기술을 확보하고 있다.

사람 및 동물에서 발열, 발적 등의 국소 또는 전신 부작용을 일으키는 LPS를 완전히 제거하기 위하여 당사가 개발한 3가지 정제공정의 combination이 절대적으로 요구되며, wet cell 1g당 2mg의 세포외막 단백질을 얻을 수 있는 매우 간편하면서도 생산 효율이 높은 정제방법이다. 따라서 순수한 세포외막 단백질로만 구성되어 있어서 부작용을 극소화하고 전체 세포외막 단백질을 공통 항원으로 사용함으로써 녹농균에 대한 방어효과를 극대화시키는 제조기술을 확보하고 있다.

### (5) 국내의 시장 수요 존재 여부

패혈증을 유발하는 주된 원인균으로는 *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris* 및 *staphylococcus aureus* 등을 들 수 있으며, 특히 미국의 경우 매년 50만명 이상의 환자가 발생하며, 이 중 10만명 이상이 사망하는 것으로 나타나 있다. 또한, 결핵 및 AIDS 등의 급속한 전파로 인해 내성균주가 지속적으로 출현함에 따라서 감염율이 계속해서 높아지고 있는 실정이며 향후 10년동안 100% 이상 증가할 것으로 예측되고 있다. 이런 치명적인 질병에 대한 치료제는 아직 없는 실정이므로 이에 대해 효과적인 백신 및 치료제가 개발되면 잠재시장은 매우 클 것으로 판단된다.

### (6) 파급효과

본 녹농균 감염 패혈증 감염예방 백신 개발을 통해서 박테리아를 포함한 전반적인 감염성 질환

에 대한 진단제, 백신 및 치료제 개발에 필요한 핵심기술(백신항원 생산기술, 진단 및 치료제를 위한 항체 생산기술, 단백질 대량 생산기술, 유용 단백질의 분서기술, 동물 실험 및 임상 실험)의 수립 및 획기적인 발전을 유도할 수 있다.

현재 국내에서만도 녹농균 감염 패혈증으로 매년 수천명 이상 사망하는 인명을 보호할 수 있을 뿐만 아니라 아직까지 패혈증으로 인한 사망을 예방하기 위한 치료제가 개발되어 있지 않은 상태이므로 획기적인 의료혜택을 제공할 수 있다.

또한, 녹농균 감염 패혈증의 예방백신의 개발은 기술 축적을 통해 다른 그람 음성균에 의해 유발되는 패혈증에 대한 백신 및 치료제의 개발을 앞당길 수 있으며 패혈증 유발기작 연구에 있어서 취약한 국내 연구 수준을 한층 더 높일 수 있다. 또한 백신 개발기술은 선진국의 기술수준과 비교할 때도 다른 어떤 과학기술 분야보다 뒤떨어져 있지 않으므로 경쟁이 가능하여 국내시장 보호는 물론 국제시장 진출이 가능한 전략기술이 될 수 있다. 녹농균 감염 패혈증 예방백신의 개발은 시장 확대에 크게 기여할 뿐만 아니라 국내·외적으로 세균백신 분야의 선두주자로서의 입지를 구축할 수 있으며 외화 획득은 물론 국민보건 향상에 크게 기여하게 되므로 당사의 세계 최초 신제품인 백신의 개발은 조속히 추진되어야 할 것으로 사료된다.

## 5. 경제성

### (1) 생산성 향상

녹농균의 대량 배양공정의 안정화 및 고농도 배양법으로 100L 규모의 배양기에서도 20,000~





30,000개 분의 백신 생산, 공급이 가능하며, 국내 수요 및 외국 수출 물량의 증가시 특별한 설비투자를 없이도 배양 규모를 늘릴 수 있도록 공정을 개발하였다.

또한, 기존의 세균 유래 세포외막 단백질 분리 정제 공정에 비해서 매우 간단하면서도 효율적인 항원 생산 공정을 개발하여 수율(50% 정제수율 확보)을 최대한으로 높였다.

## (2) 생산비 절감

개발 초기에 200원이던 1회 백신투여의 제조원가를 배양공정 및 단백질 분리 정제 공정의 안정화를 통해서 100원 이하 수준으로 낮추었으며 판매가를 4만원으로 추정시 매우 높은 매출이익을 기대할 수 있는 고부가가치 의약품이다.

## (3) 환경개선 효과

녹농균은 대부분의 항생제에 내성을 보이므로 치료에는 3세대 항생제 등이 주로 쓰이게 되고 이들에 대한 내성균주도 빠른 속도로 출현하고 있으므로 항생제의 과량사용은 녹농균뿐만 아니라 다른 균주에 대한 내성균 출현을 촉진시킬 우려가 있다. 당사가 개발중인 녹농균 백신의 접종은 환자 뿐만 아니라 일반인에게서도 녹농균 감염 기회를 감소시킴으로서 항생제 남용으로 일어나는 광범위한 내성균주의 출현을 감소시킬 수 있으리라 기대된다.

또한, 당사자가 녹농균 백신을 제조하기 위해 사용하는 생산공정은 단순하면서도 효과적이고 환경에 유해한 물질을 사용하지 않으므로 환경 친화적인 제품이다.

## (4) 수입대체효과

전 세계적으로 녹농균 백신의 상품화는 아직 되어 있지 않으며 많은 학계 및 기업에서 범용성이 있는 백신 개발에 주력하고 있다. 국내는 당사가 녹농균 백신 개발에 참여하고 있으며 개발 성공시 외국에서 녹농균 백신의 수입을 필요로 하지 않으며 비교적 저렴한 판매가로 원활한 백신 공급이 가능하다.

현재 당사에 대한 경쟁사로는 미국의 Cortecs 사(예상 출시시점은 2002년으로 추정) 및 독일의 Chiron Behring사(예상 출시시점은 2003년으로 추정)이며 3개 경쟁사가 각자 독창적인 개발방법으로 추진하고 있으며 특허 또한 서로 독점적 지위를 확보하고 있어서 당사의 녹농균 백신 출시시점이 현행 계획대로 추진되면 국내시장뿐만 아니라 전세계 시장을 대상으로 한 기회선점이 가능하며 고부가가치의 제품으로 일정기간 시장의 독점을 통한 매출이익을 극대화할 수 있다. 결론적으로 당사의 녹농균 백신은 수입대체를 위한 품목이 아니라 수출 주력품목으로서 기업의 경영 이익에 기여할 뿐만 아니라 국민보건 및 국가 산업 발전에도 크게 기여할 것으로 판단된다.

## (5) 대외국 특허료 지불감소여부

녹농균 관련 백신 및 치료제는 개발되어 상품화 되어 있지 않은 실정이며, 당사가 독자적인 기술 개발을 통해서 상품화하고 있으므로 특허료지불은 전혀 무관하다. 또한, 선진약품 회사에서 당사의 녹농균 백신에 깊은 관심을 보이고 있으며 임상이 종료되면 국내 및 외국에의 제품판매, 제조기술에 대한 licensing-out에 의한 특허료 수



입이 예상된다.

### (6) 특허분쟁 또는 크로스라이센스를 위한 대응특허여부

당사는 이미 출원한 녹농균 백신 특허가 국내 및 외국에서 이미 등록 또는 심사가 진행 중에 있으므로 독자적으로 제품의 생산, 판매가 가능하며, 특허로 인한 분쟁소지는 없을 것으로 판단된다. 현재 당사 백신과 선진 우수 기업에서 출시한 세균백신과의 독립적인 크로스라이센스를 계획하고 있으며, 그 외에도 당사의 백신에 타 세균백신을 섞어서 제조하는 혼합백신의 개발도 가지고 있으며 일부 선진 의약품회사와 접촉중에 있다. 현재 상기에 서술한 특허 등록 외에도 녹농균 백신 연구 개발 중에 파생된 유효성이 뛰어난 백신 성분들에 대한 물질특허를 국내(출원번호: 96-15195) 및 외국(미국: 08/655,845 및 일본: 8-139318)에 출원하여 지속적으로 주변특허를 강

화해 나가고 있다. 또한 유전자 조작을 통한 녹농균 세포외막 단백질 유전자의 발현 및 백신 항원으로서의 사용에 대한 유전자 특허를 확보하기 위해 일차 명세서를 작성하여 출원을 준비중에 있다.

### (7) 시장규모(국내수요, 수출)

녹농균 백신의 1회 접종비용은 40 \$로 예상하고 있으며 3회 백신접종, 1회 booster로 인당 최소 4회 정도의 접종이 요구된다. 따라서 이 기준으로 녹농균 백신의 국내 시장 규모만 하더라도 현재 연간 약 45억원 이상으로 추정되어 충분히 경제성이 있다. 전세계 시장은 최저로 평가할 경우에 초기년도 1600억원에서 8년 후에는 600억원 시장으로 추정하고 있다. 그러나, 일차적으로 주요 선진국만을 대상으로 선정하여 예상 접종자를 추정하였기 때문에 실제 전 세계시장은 훨씬 클 것으로 예상되는 대형 품목이다. **발특9706**

## 특허출원서류 등의 야간접수제 실시 안내

특허청에서는 출원인(대리인)의 편의도모와 서류제출기간의 도과로 인한 불이익 방지를 위하여 다음과 같이 특허출원서류 등의 야간접수제를 실시하오니 많이 이용하여 주시기 바랍니다.

1. 시 행 일 자 : '97. 5. 1부터
2. 야간접수장소 : 특허청 본관 당직실(본관 13층)
3. 접수대상서류 : 출원서 및 관련중간서류  
등록관련서류  
심판 및 항고심판관련서류
4. 접 수 시 간 : 매일 18:00~24:00(동절기 17:00~24:00)  
단, 종합민원실 직원 잔류근무시는 종합민원실에서 접수

특 허 청 장