

< Short Communication >

구제역 백신의 국가출하승인검정을 통한 품질 평가

김문현 · 서민구 · 이향심 · 김지연 · 김지예 · 김용상 · 김연희*

농림축산검역본부 동물약품평가과

Evaluation for foot-and-mouth disease vaccines in South Korea by the test for national lot release

Mun-Hyeon Kim, Min-Goo Seo, Hyang-Sim Lee, Ji-Yeon Kim,

Ji-Ye Kim, Yong-Sang Kim, Yeon-Hee Kim*

Animal and Plant Quarantine Agency, Gimcheon 39660, Korea

(Received 5 November 2019; accepted 5 December 2019)

Abstract

Foot-and-mouth disease (FMD) causes economic problems in livestock industry because of fast spread and inducing low productivity. FMD outbreaks occurred in South Korea over the period from 2000 to 2019. Vaccination is the most practical and effective means of controlling or preventing these outbreaks, and a national vaccination policy has been in place for all FMD-susceptible animals since 2010. To prevent and control of FMD, South Korea has been using vaccines imported from the United Kingdom, Argentina, and Russia. The Animal and Plant Quarantine Agency of South Korea oversees continuous quality control of imported FMD vaccines. FMD vaccines were evaluated characteristics, sterility, pH, inactivation, safety, potency test by Korean FMD vaccine standard assay (Test for National Lot Release). The 6 company vaccines (A~F) were used Test for National Lot Release by each method. We evaluated quality of each FMD vaccine from 2015 to 2019. All batch of vaccine showed good quality control and were passed the Test for National Lot Release. The serotypes of vaccine are increasingly changing to multiple vaccine because the FMD was outbreak by various serotype virus in South Korea. Furthermore, this data may be useful as a basis for ensuring the quality of FMD vaccines and for base data to manage them. Additional study is required to simple approach for rapid evaluation of quality and antigen content identification in vaccines.

Key words : Foot-and-mouth disease, Vaccine, Test for National Lot Release, Biologics

서 론

구제역은 소, 돼지, 염소 등 우제류 동물에서 발병하는 매우 치명적이고 전염성이 높은 질병이며, 막대한 경제적 손실을 초래하는 바이러스성 질병 중 하나이다(Li와 Liu, 2011; Wada 등, 2017). 구제역바이러스의 원인체는 Picornaviridae과의 Aphthovirus속에 속하는 작은 RNA virus이다. 이 바이러스는 현재까지 7종

의 혈청형(A, O, C, SAT-1, SAT-2, SAT-3, Asia-1)과 80여 가지의 혈청아형으로 나뉘어 진다(Carrillo 등, 2005). 한국은 2000년부터 2019년까지 총 11차례 구제역이 발생하였으며, 막대한 경제적 피해와 심각한 동물 복지 문제를 야기한 바 있다(Ministry of Agriculture, 2019). 이로 인해 한국에서는 2010년부터 전국적으로 우제류 가축에 대해 구제역 백신 예방접종을 지속적으로 실시하고 있다. 국내에서는 해외 구제역 백신 수입다변화 정책에 따라 품목 허가된 영국, 아르헨티나, 러시아의 구제역 백신이 수입되어 현재 농가에

*Corresponding author: Yeon-Hee Kim, Tel. +82-54-950-0551,
Fax. +82-54-950-5955, E-mail. vetyh@korea.kr

서 사용되고 있으며 국내 재조합 제조 백신 등도 품목 허가 진행 중에 있다. 백신 등 생물학적제제는 일반의약품과 달리 생물체에서 유래된 물질을 이용하여 제조되기 때문에 제조공정이 동일하여도 제품의 일관성, 안전성 및 유효성을 유지하기 어려워 배치별 품질검사가 필수적이다. 또한, 최근 국내에서의 국가출하승인검정(이하 국검) 면제 백신 및 자가 백신의 증가에 따라, 효과적인 모니터링 제도 실시 등 시판 백신의 유효성, 안전성에 대한 적극적인 검증이 필요한 실정이다. 이러한 생물학적제제의 특성을 고려하여, 구제역 백신 국검 기준은 2013년 7월 29일 농림축산검역본부 고시로 처음 제정되었다. 현재까지 몇 번의 개정 작업을 통해 각 품질 평가 항목을 추가하는 등 회사별 제품의 품질 기준을 지속적으로 반영하여 구제역 백신에 대한 품질 검사를 “동물용의약품 국가출하승인검정 기준(농림축산검역본부 고시 제2019-11호)”에 따라 실시하고 있다(Animal and Plant Quarantine Agency, 2019). 또한, 긴급으로 수입된 백신은 국검 기준에 준하여 검사를 실시하는 등 백신 품질을 지속적으로 검증하여 현장에 출고하고 있다.

본 연구에서는 구제역 백신 품질에 대한 신뢰성 보증 및 안정적 관리를 하기 위해 제품별 확립된 국검 기준에 따라 백신을 평가하고 백신의 연도별 결과를 분석하고자 하였다.

재료 및 방법

백신

2015년~2019년(10월)까지 구제역 백신 회사(A~F)의 제품을 검정에 이용하였다.

검정항목

특성시험: 불 투명한 용기의 백신은 직경 18~20 mm의 무색투명한 유리 용기에 옮겨서 색조, 투명도(혼탁도), 이물, 이취, 내용물의 균일성에 대하여 검사하였다.

무균시험: 무균실에서 배지에 백신을 접종한 후 배양 시험관을 양분하여 30~37°C 및 20~25°C에서 각각 7~14일간 배양 후 세균의 증식 여부를 관찰하였다.

수소이온농도시험: pH 측정기를 이용하여 검사품의

pH가 6.0~8.2 이내에 들어오는지 측정하였다.

안전시험:

1) 마우스: 마우스 8마리에 복강 또는 피하에 0.5 mL을 접종한 후 7일간 생존하는지 확인하였다.

2) 기니픽: 2마리의 기니픽 근육 또는 피하에 2 mL를, 다른 2마리의 기니픽 복강에 2 mL를 접종하고 7일간 생존하는지 확인하였다.

3) 목적동물: 8 주령 이상의 구제역 음성 돼지에 백신을 접종 후 1~2 시간 이내 과민반응이 유무와, 14 일 동안 부작용이 발생하는지 확인하였다.

불활화 확인 시험: 백신 20 mL에 클로로폼 동량을 첨가하여 흔들어서 섞은 후 4°C, 1500 rpm에서 15분 동안 원심분리 하였다. 분리된 상층액 5 mL을 회수하여 동량의 클로로폼을 첨가하여 동일한 방법으로 분리된 상층액 1 mL을 분리하여 구제역 바이러스에 감수성 있는 세포에 접종하여 1 시간 감작 후, 배지를 제거하였다. 배지 교체 이후 2일간 더 배양하여 세포 변성효과를 확인하는 방법으로 추가 2 계대를 실시하여 세포변형효과를 확인하였다.

혈청 역가시험: 8 주령 이상의 구제역 음성 돼지 5마리에 백신 1두분을 근육 접종하고, 2 마리의 대조군을 3주 후에 채혈하였다. 비동화된 혈청을 중화용 구제역 바이러스(200TCID₅₀/0.1 mL)을 혼합하여 37°C에서 60분 동안 감작 시킨 후, 구제역 바이러스에 감수성 있는 세포를 첨가하여 37°C에서 3일간 배양하여 역가를 확인하였다.

결과 및 고찰

백신의 일관된 품질을 보증하기 위하여 배치별로 무작위 선택법을 통해 특성시험, 무균시험, 수소이온농도시험, 안전시험, 불활화 확인 시험, 혈청 역가 시험을 통해서 백신에 대한 평가를 진행하였다. 국검을 통해 2015년에 25 배치, 2016년 28 배치, 2017년 24 배치, 2018년 22 배치, 2019년 18 배치의 백신이 국내에 수입되었고, 총 121 배치에 대해 검사를 수행하였다. 검정 후 출고된 백신 양이 2015년 37,450,000두분, 2016년 47,550,000두분으로 2016년에 10,000,000두분의 백신 수입이 증가된 것을 확인할 수 있었다. 2016년 백신 접종 및 차단방역이 미흡한 농가에서 잔존 바이러스에 의해 21건의 구제역 발생으로 인한 33,000두분의 살처분이 이루어졌다. 이후 구제역 발생 대비 전국 돼지에 대해 일제접종이 이루어져 발생 대비 긴

급으로 해외 구제역 백신의 수입 및 공급이 늘어났다. 2017년 43,050,000두분, 2018년 47,980,000두분, 2019년 10월까지 40,920,000두분의 백신이 검정 합격이었으며, 국가출하승인 신청된 모든 배치의 구제역 백신이 출고되었다(Fig. 1). 지속적으로 구제역 발생 차단을 위한 백신접종뿐만 아니라, 최근 질병유행 양상의 변화에 따른 신종백신 개발 증가와 무항생제 축산의 확산으로 백신의존도가 증가하고 있으며, 또한, 최근 유전자 재조합 기술의 발달로 기존과 다른 유형의 신제품의 개발이 증가에 따라 지속적으로 많은 양의 백신이 공급될 전망이다.

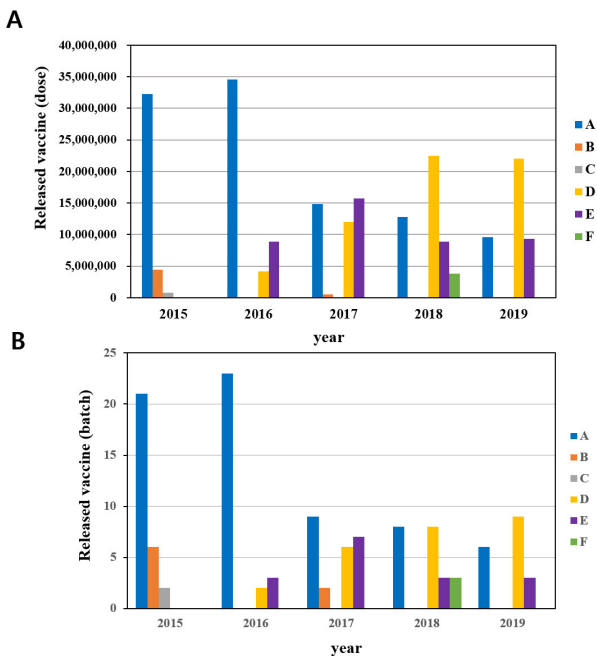


Fig. 1. The results of evaluated by Test for National Lot Releases from 2015 to 2019 in FMD vaccine. (A) An analysis of dose of FMD vaccines passed by each company. (B) The number of batch approved in FMD vaccines.

2015년 이전에는 소에는 O와 A 혈청형에 대해 구제역이 발생하였고, 돼지는 O 혈청형이 발생하였다. 2014년 말까지 소에 O와 A, Asia 혈청형 백신을 접종하고, 돼지에는 O 혈청형 단가백신만 접종하였다. 하지만, 2014년 12월 돼지에서 대규모의 O 혈청형 구제역이 발생함에 따라 돼지에 새로운 O 혈청형 백신의 주사가 필요했다. 따라서, 2015년 소는 기존 수입했던 O와 A, Asia 혈청형의 백신을 접종하였고, 돼지는 O₃₀₃₉ 혈청형이 추가된 백신을 돼지에 접종하였다(Park 등, 2016; Park 등, 2018). 2015년 구제역 백신을 도입하였을 시 B, C 회사의 백신을 수입하였으나, C 회사의 O 혈청형 백신은 모체이행항체가 있는 한국 돼지에 효과가 낮아, 2015년 이후 더 이상 수입이 되지 않았다. 하지만 B 회사의 다가백신은 모체이행항체가 있는 한국돼지에 효과가 인정되어 이후 B 회사의 별크를 국내 A 회사에서 수입하여 시판하고 있다. 2017년까지 Asia 혈청형이 추가된 백신을 수입하였지만, 현재까지 Asia 혈청형에 대한 구제역 발생이 되지 않아 Asia 혈청형이 추가된 백신은 더 이상 수입하지 않았다(Table 1).

최근 국내에서 구제역은 2017년 2월 소에서 O와 A 혈청형이 동시에 9건이 발생하였고, 또한 2018년 3월 돼지에서 A 혈청형이 2건, 2019년 1월 소에서 O 혈청형 3건이 발생하였다(Ministry of Agriculture, 2019). 2018년 A 혈청형이 발생함에 따라 예비용 항원뱅크로 비축된 F 회사의 긴급백신이 투입되었다. 기존 O 혈청형에 대한 백신접종이 아닌 A 혈청형에 대한 백신접종도 필요성과 2018년 9월부터 상시백신주로 O와 A 혈청형의 백신을 기본 소분만 아니라 돼지에서도 백신을 접종하는 것으로 기존 정책 변경에 따라 다가백신인 O와 A 혈청형의 백신의 사용량이 증가되었다. 기존 단가백신보다 O와 A 혈청형의 다가백신을 접

Table 1. Classification of the serotype in FMD vaccine between 2015~2019

Company	Year				
	2015	2016	2017	2018	2019. 10
A	O+O, O+A+Asia	O+O, O+A+Asia, O+O+A	O+O, O+O+A	O+O, O+O+A	O+O+A
B	O+O+A+Aaia, O+A+Asia, O+O	-	O+A+Asia, O+A	-	-
C	O	-	-	--	-
D	-	O	O, O+A	O, A, O+A	O+A, O+A+Asia
E	-	O	O	O, O+A+A	O+A+A
F	-	-	-	A	-

증했을 때 주변국 발생 대비 더 확실한 예방 효과를 확인 할 수 있었기 때문에, 모든 회사에서 다가 백신 수입하고 있다. 따라서, 2019년 10월까지 더 이상 O 혈청형의 단가백신을 수입하지 않고, O 와 A 혈청형의 백신을 수입하게 되었다. 누적된 국검 결과의 경향을 분석하여, 변동 추이에 근거하여 제품 품질의 이상 여부, 시험분석의 적합성 여부 등의 판단의 근거로 지속적으로 정책이나 품질개선 여부 등에 활용할 수 있다. 하지만, 평가 항목 중 하나인 혈청 역가 시험은 목적 동물인 돼지 등을 사용하므로 시간, 비용, 동물의 복지 등 다양한 문제가 야기되면서 새로운 국검 방법의 개선이 요구 되고 있다. 따라서 혈청 역가 시험을 항원 시험법의 국검 기준을 개선하기 위한 방법에 대해 추가적인 연구가 필요하다.

결 론

결론적으로 국내 수입된 구제역 백신에 대해 국검 통계 자료 분석을 통해 2015년부터 2019년 10월까지 국검을 신청한 모든 구제역 백신은 품질 평가를 받아 시판용 백신으로 적합하다고 승인을 받았으며, 현재 까지 수입된 구제역 백신은 모두 백신의 안전성 및 유효성이 충분히 보장된 제품임을 확인 할 수 있었다. 또한, 본 연구를 통해 확보된 자료는 구제역 백신의 관리방안 마련 및 품질개선 등의 근거자료로 활용될 것이며, 더 나아가 우수한 품질의 동물용의약품 공급에 크게 기여할 것으로 기대된다.

감사의 글

본 연구는 농림축산검역본부의 농림축산검역검사기술개발 사업(I-1543073-2018-20-02)의 연구비 지원으로 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

REFERENCES

- Animal and Plant Quarantine Agency, South Korea (KR). 2019. Korean Standard Assay of Veterinary Biological Products. Public Notice 2109-11 (3.18,2019).
- Carrillo C, Tulman ER, Delhon G, Lu Z, Carreno A, Vagozzi A, Kutish GF, Rock DL. 2005. Comparative genomics of foot-and-mouth disease virus. *J Virol* 79: 6487-6504.
- Li Z, Liu J. 2011. The current state of vaccines used in the field for foot and mouth disease virus in China. *Expert Rev Vaccines* 01: 13-15.
- Ministry of Agriculture, Food and Rural Affairs, South Korea. 2019. Implement Quarantine Measures against Foot-and-mouth Disease.
- Park JH, Tark D, Lee KN, Chun JE, Lee HS, Ko YJ, Kye SJ, Kim YJ, Oem JK, Ryoo S, Lim SB, Lee SY, Choi JH, Ko MK, You SH, Lee MH, Kim B. 2018. Control of type O foot-and-mouth disease by vaccination in Korea, 2014-2015. *J Vet Sci* 19: 271-279.
- Park JH, Tark D, Lee KN, Lee SY, Ko MK, Lee HS, Kim SM, Ko YJ, Seo MG, Chun JE, Lee MH, Kim B. 2016. Novel foot-and-mouth disease virus in Korea, July-August 2014. *Clin Exp Vaccine Res* 05: 83-87.
- Wada M, Stevenson M, Cogger N, Carpenter T. 2017. Evaluation of control strategy for the 2010 foot-and-mouth disease outbreak in Japan using disease simulation. *Tranbound Emerg Dis* 64:978-989.