

AAV 벡터 CDMO 서비스 기업 동향

김영호 심사역 클레어보이언트벤처스
조승희 대표 (주)아바타테라퓨틱스

지난 몇 년 동안 희귀질환을 포함한 다양한 치료 영역에서 유전자 전달 또는 편집 기반 후보 물질에 대한 긍정적인 임상결과들이 나오면서, 유전자 전달과 대량 생산에 대한 관심도가 꾸준히 증가하고 있다. 글로벌 유전자 치료제 시장은 2020년 60억 달러에서 2030년까지 465억 달러로 연평균 22.8% 성장할 것으로 전망되며¹, 유전자 전달을 위한 바이러스 벡터 제조 시장은 2020년 4억 5,050만 달러에서 연평균 18.5% 성장하여 2026년까지 12억 달러 규모에 도달할 것으로 전망 된다². 그 중 AAV(Adeno-associated virus) 벡터 제조 시장은 노바티스의 척수성근위축증 AAV 유전자 치료제 Zolgensma와 유전성 망막질환 AAV 유전자 치료제 Luxtuna의 매출 성장에 힘입어 2026년까지 2억 8,780만 달러 규모로 시장이 성장할 것으로 전망 된다³.

현재 AAV 유전자 치료제 시장은 Zolgensma와 Luxtuna의 영향으로 신경계(88.3%) 및 감각기관(11.2%) 중심으로 시장이 형성되어 있으나, 현재 임상시험 중인 약 300여개의 프로그램이 다양한 적응증으로 개발되고 있어 2026년에는 신경계(18.4%), 감각기관(8.9%)의 비율은 대폭 감소하고 혈액질환(11.5%), 심혈관(7.8%), 암(6.7%), 기타(20.6%) 등 다양한 적응증 시장이 형성될 것으로 예상되고 있다³. 이러한 동향은 AAV 유전자치료제가 희귀질환 중심의 비교적 적은 환자 집단 치료제뿐만 아니라 만성질환 영역으로 확장되고 있다는 의미로 풀이되며, 이러한 확장은 scale up이 가능한 suspension culture와 chromatography 기반의 생산 공정의 고도화, 약물 부작용을 줄이기 위한 promoter engineering 기술의 응용, 그리고 약물의 안정성과 경제성을 줄이기 위한 capsid engineering 기술의 발달과 함께 가속화될 것으로 본다. 따라서 대규모 다기관 임상시험이 필요해질 것으로 예상됨에 따라 AAV 벡터 제조 생산 수요가 급격히 증가할 것으로 전망된다.

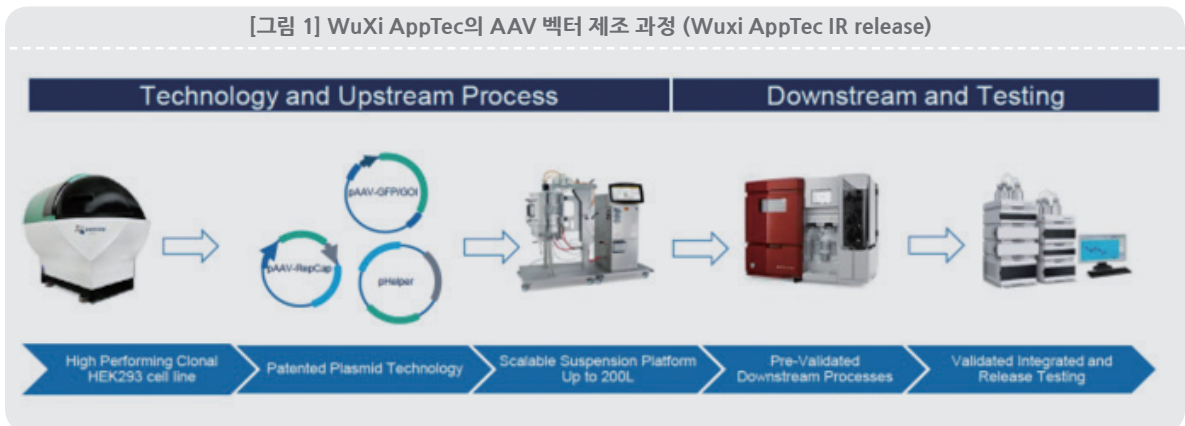
본 브리프에서는 유전자치료제 시장 성장과 AAV 벡터 제조 생산 수요가 증가하는 상황 속에서 국내외 AAV 벡터 CDMO 서비스 기업들의 동향을 살펴본다.

+ 해외 기업 동향

1. Wuxi AppTec

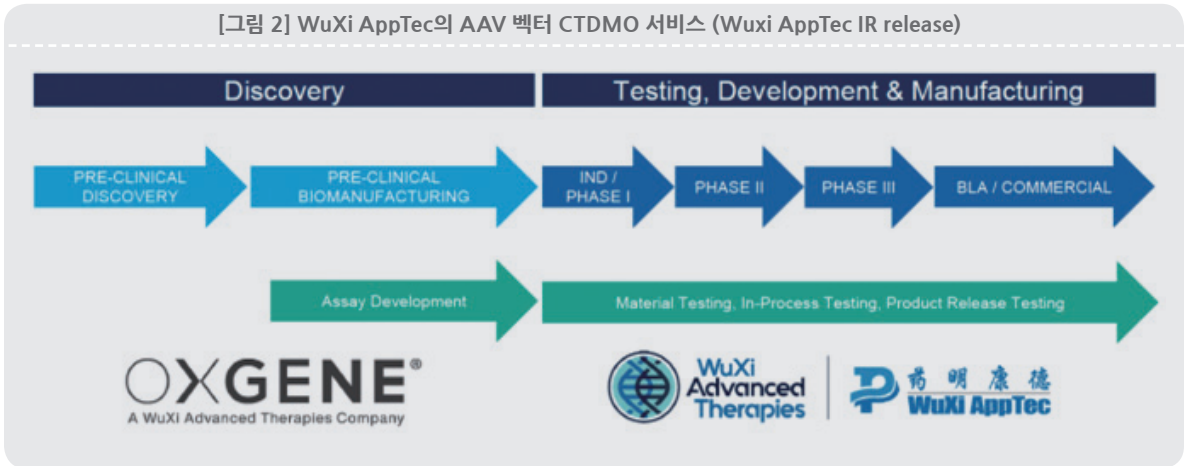
글로벌 CDMO 기업인 Wuxi AppTec은 2020년 AAV 벡터 suspension platform (XAAV™)을 런칭하면서 AAV 벡터 배양 및 품질분석 서비스를 개시하였다⁴. XAAV™ 서비스는 부유배양 방식의 AAV 제조 과정을 통해 high-yield의 AAV 생산을 제공한다. 이후 Wuxi AppTec은 2021년 영국의 AAV 벡터 제조 업체 Oxgene을 인수하여 Wuxi Advanced Therapies의 자회사로 편입시켰으며, Oxgene의 AAV 생산 세포주 개발 기술 및 공정 플랫폼 기술이 결합된 AAV 벡터 제조 플랫폼인 TESSA™를 바탕으로 고객 맞춤형 AAV 공정 및 high-yield의 AAV 생산 서비스를 하고 있다.

[그림 1] Wuxi AppTec의 AAV 벡터 제조 과정 (Wuxi AppTec IR release)



Wuxi AppTec Oxgene 인수로 유럽 시장 내 세포 유전자치료제 CDMO 사업 진출을 본격화 하면서, 차별적인 AAV 벡터 서비스와 함께, biosafety, viral clearance 등 품질영역의 시험 서비스까지 확대하면서 CDMO 비즈니스 모델을 Testing까지 포함시켜 CTDMO 비즈니스 모델로 확장시켜 나아가고 있다.

[그림 2] WuXi AppTec의 AAV 벡터 CDMO 서비스 (Wuxi AppTec IR release)



2. Chales river

Chales river는 2021년 세포 유전자치료제 CDMO 서비스 기업 Cognate BioServices를 총 8억 7,500만 달러에 인수하고, 같은 해 AAV 벡터를 포함한 바이러스 벡터 제조 전문 기업 Vigene Bioscience를 총 3억 5,000만 달러 규모로 인수하면서 유전자치료제 CDMO 서비스를 구축했다⁵. 현재 Charles river는 Helper virus 및 Helper-free triple transfection 방식의 제조 서비스를 제공하고 있으며, HEK293-s 및 293T-s 세포주를 이용해 50-500 L bioreactors 규모의 cGMP 부유배양 생산 서비스를 제공하고 있다.

3. Catalent

Catalent는 2019년 AAV 및 Lenti virus 벡터 제조 전문 기업 Paragon Bioservices를 12억 달러에 인수했다. 이를 통해 Catalent는 Paragon Bioservices의 볼티모어/워싱턴 지역 시설 2곳을 확보했으며, AAV 벡터 공정과 CAR-T 등 면역세포치료제의 Lenti-virus 공정 서비스를 제공하고 있다⁶. Paragon의 매출은 2억 달러 수준으로 Catalent의 전체 사업에서 상대적으로 작은 부분을 차지할 것으로 예상됐지만, 당시 Catalent CEO는 Catalent의 바이러스 벡터 제조 역량 강화와 함께 Paragon이 글로벌 유전자 치료 시장에서 연간 25%의 지속적인 매출 성장을 보일 것으로 전망됨에 따라 인수 결정을 하게 됐다고 밝힌 바 있다⁶. 최근 Catalent는 AAV 벡터 제조 공정 속도 향상을 위한 AAV 벡터 플랫폼 'Uptempo Virtuoso'를 공개하기도 했다⁷.

4. Viralgen

Viralgen은 AAV 유전자치료제 전문 기업 Asklepios BioPharmaceutical (이하 AskBio)의 CDMO 사업을 담당하고 있는 자회사로서, 2020년 AskBio가 다국적제약회사 Bayer에 인수되면서 자연스럽게 Bayer 산하로 편입되어 Bayer의 AAV CDMO 사업을 담당 하고 있다. 2021년 Viralgene은 스페인 San Sebastian에 8,300만 달러 규모의 AAV 생산 시설을 오픈 하면서, 스페인 최초의 유전자 치료제 생산시설을 구축하였으며, 금년 중 추가로 5,900만 달러를 투입하여 시설 확장 계획 중이다⁸. 금번 투자로 Viralgene은 2018년 설립된 이래로 기존에 서비스하던 비임상용 AAV 생산부터 GMP 수준의 임상용 AAV 생산 서비스까지 할 수 있게 되었다.

5. Thermo Fisher Scientific (Patheon)

Thermo Fisher Scientific은 2017년 CDMO 서비스 전문 기업 Patheon을 72억 달러에 인수한 다음, 2019년 AAV 치료제 생산 서비스를 주요 사업으로 영위하고 있는 바이러스 벡터 전문 CDMO 기업 Brammer Bio를 17억 달러에 인수했다. Brammer Bio는 2016년 Florida Biologix와 BrammerBio pharmaceuticals가 합병해 설립된 회사로, 미국 메사추세츠주에 66,000 제곱피트 규모의 상업용 cGMP 바이러스 벡터 제조 시설을 보유하고 있으며, 플로리다주에 80,000 제곱피트의 초기 임상용 생산 시설을 구축하고 있었다. Thermo Fisher Scientific은 Brammer Bio를 Patheon으로 편입시킴으로서, Patheon의 상업용 규모의 바이러스 벡터 생산 규모를 개선하고, 급성장하는 AAV 유전자치료제 시장 수요를 대응할 수 있을 것으로 내다봤다⁹.

국내 기업 동향

1. 차바이오텍

차바이오텍은 최근 미국 자회사 Matica Biotechnology의 세포·유전자치료제 CDMO 시설 준공식을 완료하면서, 글로벌 세포·유전자치료제 CDMO 서비스 시장 진출 소식을 알렸다¹⁰. Matica Biotech의 cGMP시설에는 500L 용량의 바이오리액터가 구축되어 상업용 AAV 생산이 가능하며, Lenti-virus를 비롯해 AAV 벡터를 생산 서비스를 진행할 예정이다. 이를 위해 차바이오텍은 시설 준공 이전부터 Sartorius와 바이러스 벡터 공정개발을 협력해오고 있다¹¹.

2. 씨드모젠

2015년 11월 설립된 국내 바이오벤처 씨드모젠은 바이러스 기반 세포 유전자치료제 전문 CDMO 서비스를 제공하고 있다. 특히, AAV 기반 유전자치료제의 GMP 제조공정을 구축하여 비임상시험용 소량생산부터 초기 임상시험에 필요한 GMP grade의 AAV 생산 서비스를 진행하고 있다. 씨드모젠은 2020년 미국의 바이러스 전문제제 개발 기업 VSI 기업과 업무협약을 체결하면서, 바이러스 벡터의 공정개발, 바이러스 벡터 제품의 특성화 및 품질관리를 지원하는 분석법 개발 및 서비스, 바이러스 벡터 물질 및 최종의약품에 대한 제제 개발 등을 공동으로 추진하기로 발표했다¹¹. 또한, 씨드모젠은 VSI와의 협력을 통해 미국 시장에서 유전자 치료제 GMP 제조 파이프라인을 직접 수주할 영업 계획을 발표하기도 했다¹².

맺음말

Cas9 보다 크기가 작은 유전자 가위 기술들이 등장하고 있고, AAV 유전자치료제 개발 파이프라인들이 희귀질환 뿐만 아니라 암, 심혈관 질환 등 만성질환 영역으로 확장될 것으로 예상됨에 따라 AAV 벡터를 기반으로 하는 in vivo gene therapy 파이프라인은 앞으로 늘어날 것으로 전망된다. 이러한 상황 속에서 글로벌 세포 유전자 CDMO 기업들은 AAV를 포함한 바이러스 벡터 제조 시설 및 제조 공정 기술들을 빠르게 확보하면서 향후 증가할 AAV 유전자 치료제 생산 수요에 대비해 나아가고 있다.

하지만, AAV 벡터 CDMO 시장이 빠르게 확대되기 위해서는 넘어야 할 과제들도 존재한다. 먼저, AAV 제조 영역에서 기존 AAV serotype 중 일부는 본질적으로 높은 titer와 고순도로 생산하기 어렵다는 문제점이 존재하며, Full capsid 분리 개선과 고품질의 대량생산 해결 사항들이 존재한다. AAV 기초 연구 영역에서는 AAV serotype의 타겟 질환 특이적인 tropism 개선이 필요하고, tropism 문제를 해결하더라도 현재 1% 내외에 불과한 세포핵까지의 유전자 전달 효율이 너무 낮을 수 있는 문제를 극복할 필요가 있으며, AAV serotype에 대한 체내 중화 항체 발생에 따른 전달 효율 문제를 개선해야 할 필요성이 있다. 다시 말해, AAV 유전자 치료제 기술이 희귀질환에서 암과 같은 common disease로의 확장에 따른 AAV CDMO 서비스 기업과 관련 사업이 빠르게 크기 위해서는 AAV capsid engineering과 promoter engineering을 통해 개선된 기능을 갖춘 새로운 AAV variant 개발과 manufacturing process 개선이 매우 중요하다고 볼 수 있다. 또한 정밀의학 (Precision Medicine)의 개념에 대응하는 수단으로써 AAV 공정에서의 실시간 PAT (Process Analytical Technology) 기술의 발전도 중요하다. 실시간 PAT의 구현이 DOE (Design Of Experiment) 개념과 시너지를 일

으킬 경우 개별 공정의 최적화 작업이 순조로워질 전망이다.

따라서 브리프를 통해 살펴본 바와 같이 지금까지 국내외 AAV 벡터 CDMO 서비스 기업들이 시설 확장과 자체 생산 플랫폼 개발에 많은 부분 투자했다면, 앞으로는 AAV engineering platform 영역에 많은 부분 투자할 가능성이 있다. 이를 통해, 고객이 원하는 맞춤형 AAV 공정 서비스와 그에 맞는 최적의 배양 프로토콜 정립 및 생산 서비스까지 동시에 이루어지는 CRO+CDMO가 결합된 AAV 통합 솔루션이 등장할 가능성도 있다. 궁극적으로 이러한 방향이 AAV 벡터 CDMO 기업들이 성장하고 나아가야 할 방향이 아닐까 조심스레 예측해본다.

< 참고자료 >

1. Gene therapy market. Allied market research. 2022
2. Viral Vector Manufacturing - Global Market Trajectory & Analytics. Research and Markets. 2022
3. 글로벌 세포·유전자치료제 시장 전망 및 오픈 이노베이션 동향. 한국보건산업진흥원. 2022
4. Wuxi Advanced Therapies Launches New World-Class AAV Vector Suspension Platform. Wuxi AppTec. 2020
5. Charles River Laboratories to Acquire Vigene Biosciences to Enhance Gene Therapy Capabilities. Chales River. 2021
6. Catalent to acquire gene therapy leader Paragon Bioservices. Catalent. 2019
7. Catalent Launches UpTempo Virtuoso™ AAV Platform to Reduce Gene Therapy Development Time and Accelerate Path to Clinic. Catalent. 2022
8. Bayer's gene therapy CDMO Viralgen cuts ribbon on first phase of \$142M viral vector expansion. FiercePharma. 2021
9. Thermo Fisher to Acquire Brammer Bio for \$1.7B, Expanding Gene Therapy Presence. Genetic Engineering&Biotechnology News. 2019
10. 차바이오텍 美법인 마티카, 세포·유전자 CDMO 완공. 바이오스펙테이터. 2022
11. 차바이오 마티카, 싸토리우스와 '바이럴벡터' 공정개발. 바이오스펙테이터. 2021
12. 씨드모젠, 美 유전자치료제 CDMO 시장 진출 추진. 전자신문. 2020

Writer

김영호 클레어보이언트벤처스, 심사역

Reviewer

조승희 (주)아바타테라퓨틱스, 대표

BIO ECONOMY BRIEF

발행 : 2022년 6월 | 발행인 : 고한승 | 발행처 : 한국바이오협회 한국바이오경제연구센터
 13488 경기도 성남시 분당구 대왕판교로 700 (삼평동, 코리아바이오파크) C동 1층, www.koreabio.or.kr
 * 관련 문의 : 한국바이오협회 한국바이오경제연구센터 e-mail : Koreabio1@koreabio.org



Innovating Data Into Strategy & Business



9 772508 681005
 ISSN 2508-6812