

습성 나이관련황반변성 치료제 개발 동향

김영호 심사역 클레어보이언트벤처스
조성진 부사장 (주)노벨티노빌리티

나이관련황반변성(Age-related macular degeneration)이란 노화에 의해 황반 부위의 변성이 생겨 발생하는 만성 안질환을 말한다. 나이관련황반변성은 서구에서 60세 이상의 인구에서 실명의 가장 대표적인 원인으로, 우리나라도 고령사회로 접어들면서 유병률이 크게 증가하고 있다. 2017년 국민건강영양조사 안질환 유병 현황에 따르면 우리나라 40세 이상 성인의 나이관련황반변성의 유병률은 13.4%로 2010년의 6.4%에 비하여 두 배 이상 증가한 것으로 나타났다¹.

나이관련황반변성은 드루젠, 망막색소상피의 위축, 신생혈관 유무에 따라 크게 건성(비삼출성)과 습성(삼출성)으로 분류하며, 망막 밑 맥락막 부위의 신생혈관 발생으로부터 출혈, 삼출 등에 의해 심한 시력 손상이 발생하는 질환을 습성 나이관련황반변성이라고 한다. 습성의 경우 전체 환자의 10% 수준이지만, 건성에 비해 환자의 시력을 급격히 떨어뜨리고 나아가 실명을 초래할 수 있기 때문에 적극적인 치료가 필요하다. 본 브리프에서는 습성 나이관련황반변성 치료를 위한 치료제 현황과 개발동향을 살펴본다.

습성 나이관련황반변성 치료제 현황

과거부터 맥락막 신생혈관 차단을 위한 방법으로 VEGF(Vascular Epithelial Growth Factor)의 발현을 억제하거나 수용체 결합을 차단하는 방법이 주목되어 오고 있다. VEGF는 신생혈관 생성에 관여하는 신호전달 단백질로 알려져 있다. 현재 승인받은 치료제 모두 Anti-VEGF 계열로서, Pegaptanib, Ranibizumab, Aflibercept, Brolucizumab 치료제가 이에 해당한다. Avastin의 경우 Anti-VEGF 계열이지만, 오프라벨로만 사용되고 있다. 최근에는 Ranibizumab의 약효 지속기간을 늘리기 위한 port delivery system 방식도 FDA에 승인되었다.

[표 1] FDA 승인된 습성 나이관련황반변성 치료제

Treatment	Company	Target	FDA approved
Pegaptanib (Macugen)	OSI	VEGF-A165	2004
Bevacizumab (Avastin)	Genentech	All VEGF-A	2004
Ranibizumab (Lucentis)	Genentech	All VEGF-A	2006
Aflibercept (Eylea)	Regeneron	All VEGF-A, VEGF-B, PlGF	2011
Brolucizumab (Beovu)	Novartis	All VEGF-A	2019

Pegaptanib (Macugen; OSI Pharmaceuticals, Inc, Melville, NY and Pfizer, Inc, New York, NY)은 VEGF-A 165 isoform을 표적으로 하는 폴리에틸렌글리콜 접합 압타머이다. VEGF-A 165에 결합하여 신생혈관 신호전달을 방해하는 작용기전을 갖고 있으며, 2004년 9월 EMA에 승인됐고, 같은 해 12월 FDA로부터 정식 승인받았다. 환자 1,186명을 대상으로 한 12개월 관찰 VISION 임상2/3상 시험에서 6주마다 0.3 mg 유리체내 주사를 받은 피험자의 70%가 시력손실이 줄어든 것으로 나타났다².

Ranibizumab (Lucentis; Genentech Inc, South San Francisco, CA, and Novartis Ophthalmics, Basel, Switzerland)은 모든 VEGF-A 아형을 표적으로 하는 단편 인간화 단 일클론항체로 2006년 FDA로부터 승인받았다. 환자 716명을 대상으로 2년간 0.3 mg 또는 0.5 mg 유리체내 주사를 한 MARINA 임상시험 결과, 12개월 관찰 시점에서 Ranibizumab을 투여받은 환자 95%가 시력이 개선되었고, 그 중 0.5 mg을 투여받은 34% 환자는 2년 동안 시력이 유지되었다³. Verteporfin과 효능을 비교한 ANCHOR 임상3상 시험에서는 Ranibizumab 0.5 mg 투여받은 피험자의 40%에서 시력이 개선된 반면 Verteporfin 투여받은 환자의 6%만이 시력 개선 효과를 보였다. Ranibizumab의 임상시험 결과는 습성 나이 관련황반변성 치료제의 사용 목적이 시력 저하를 늦추거나 안정화시키는 것이 아니라 시력을 개선시키는 것으로 패러다임을 변화되는 계기가 되었다. 이후 Ranibizumab의 임상시험은 유리체 주사 횟수를 최소화하는 PIER 임상시험과 장기 안전성에 대한 SECURE 임상시험이 수행되었다⁴.

Bevacizumab (Avastin, Genentech Inc, Genentech Inc, South San Francisco, CA)은 VEGF를 억제하는 전장 인간화 단일클론항체로 2004년 FDA로부터 전이성 대장암 치료 목적으로 승인받은 항암제이다. 습성 나이관련황반변성 치료 시 오프라벨로 사용되고 있다. Bevacizumab은 환자 9명을 대상으로 한 SANA 임상시험에서 환자에게 2주마다 5 mg/kg의 Bevacizumab 전신투여한 결과, 12주 동안의 추적관찰에서 기준선에 비해 평균 시력 및

중심 망막 두께가 개선되는 결과가 관찰됐으며⁵, 유리체내 주사 시에도 유사한 효과가 나타나는 것으로 나타났다⁶. 미국의 경우 Bevacizumab이 Ranibizumab에 비해 약 20~30배 가량 저렴하고, Ranibizumab과 비교한 CATT 임상시험에서 효능과 안전성이 유사한 수준인 것으로 나타나 의료현장에서 Bevacizumab이 오프라벨로 사용하고 있는 상황이다⁷. 하지만, 안구용으로 용량 변경(repackaging) 과정에서 오염 가능성이 있어서 안구내 Streptococcus endophthalmitis 감염을 주의할 필요가 있는 것으로 알려져 있다.

Aflibercept (Eylea; Regeneron Pharmaceuticals Inc, Tarrytown, NY)는 2011년 11월 승인된 치료제로서 VEGF-A, VEGF-B, PlGF(Placental growth factor) 모두 결합하는 작용기전을 갖고 있다. Ranibizumab과 비교한 VIEW 1(미국 임상3상)과 VIEW 2(유럽 임상3상)에서 첫 3개월 매달 투여 후 2개월마다 투여되는 Aflibercept이 매달 투여가 필요한 Ranibizumab에 비해 통계적으로 비열등한 것으로 나타났다⁸. 시력개선과 주사 기간 연장으로 현재 습성 나이관련황반변성 치료제 시장 점유율이 가장 높다.

Brolucizumab (Beovu, Novartis Pharmaceuticals Corp, East Hanover, NJ)은 가장 최근 FDA 승인(2019년 10월)을 받은 습성 황반변성 치료제로 VEGF-A를 표적으로 하는 인간화 단일클론항체치료제이다. Brolucizumab과 Aflibercept를 비교한 두 건의 임상시험(HAWK, HARRIER)에서 48주차에 Brolucizumab은 평균 최대교정시력(Best-Corrected Visual Acuity, BCVA)에서 Aflibercept보다 열등하지 않은 것으로 나타났으며, 첫 3개월 매달 투여 후, 3개월 간격으로 주사를 맞을 수 있다는 점에서 환자 편의성 개선이 주목된다⁹.

임상시험 연혁을 중심으로 허가된 습성 나이관련황반변성 치료제 현황을 살펴보면 Anti-VEGF 중심으로 경쟁이 치열한 것을 볼 수 있다. 또한, 습성 황반변성치료제는 1) 시력저하 지연 또는 시력안정 중심에서 시력개선이 중요한 임상지표로 패러다임이 변화한 것을 확인할 수 있으며, 2) 유리체 주사 횟수를 줄이기 위한 투약 간격이 치료제 개발에 중요한 포인트로 확인된다. 실제로, 환자편의성이 더 뛰어난 Aflibercept가 Ranibizumab에 비해 더 큰 매출을 기록하고 있는 점을 상기해볼 필요가 있다. 국내에서도 2015년부터 2019년간 Aflibercept 청구액이 161% 성장한 반면 Ranibizumab은 7.3% 수준 밖에 성장하지 않은 것으로 드러나 환자 편의성이 상업적으로 매우 중요한 것으로 드러났다¹⁰.

+ 습성 나이관련항반변성 치료제 개발 동향

현재 Lucentis, Aflibercept, Brolucizumab 치료제가 이용되고 있는 가운데, 새로운 치료제들이 활발히 임상시험 중에 있다. 기존 치료제보다 더 나은 효능과 편의성을 증진시키기 위해 새로운 타겟, VEGF를 포함한 다중 타겟 등 새로운 작용기전의 치료제들의 임상시험 중이며, 유리체 주사가 아닌 다른 투약 경로 및 Long-release를 통한 환자 편의성을 개선시키기 위한 노력들이 시도되고 있다. 이중 몇 가지 파이프라인을 살펴본다.

[표 2] 습성 나이관련항반변성 치료제 임상시험 동향(일부 정리)

Type	Pipeline	Target	Phase	Administration	NCT
합성의약품	AKST4290	CCR3	II	경구제	NCT04331730
	CM082	VEGFR, PDGFR, CSF1R	II	경구제	NCT03710863
	RBM-007	FGF-2	II	주사제	NCT04200248
유전자치료제	RGX-314	VEGF	II	주사제	NCT04514653 NCT04704921
	rAAV.sFlt-1	VEGF	I/IIa (completed)	주사제	NCT01494805
	AAV2-sFlt-1	VEGF	I (completed)	주사제	NCT01024998
	ADVM-022	VEGF-A, VEGF-B, PGF	I	주사제	NCT03748784
항체치료제	Faricimab	VEGF-A, Ang2	III	주사제	NCT03823287 NCT03823300
	KSI-301	VEGF-A	III	주사제	NCT04964089 NCT04049266
	BI836880	VEGF, Ang2	I	주사제	NCT03861234
	IB1302	VEGF	I	주사제	NCT04370379
	RC28-E	VEGF, FGF-2	I	주사제	NCT03777254 NCT04270669

RBM-007은 FGF-2 (Fibroblast Growth Factor-2)를 저해하는 압타머 치료제로서 FGF-2로 인한 신생혈관 생성을 억제하기 위한 작용기전으로 개발 중이다. Anti-VEGF 항체 치료제가 시력개선 효과를 보여주는 등 시각적 이점이 있지만, 장기 치료 과정에서 시력손실이 발생할 수 있으며, 맥락막 부위 혈액 삼출물에 의한 섬유화 문제는 해소하기 어려운 문제가 있다. Ribomic, USA, Inc은 이러한 문제점을 극복하고자 Anti-VEGF 치료에 대한 추가 또는 대체 요법으로서 FGF-2를 타겟하는 새로운 압타머 치료제를 임상2상(TOFU trial, NCT04200248) 시험 중에 있다.

KSI-301은 VEGF-A를 타겟하는 Anti-VEGF 계열의 약물로서 biopolymer와 conjugate 되어있는 치료제이다. Biopolymer를 이용해 Anti-VEGF가 병변 부위에서 지속적으로 방출 (extended-release) 될 수 있도록 했다. KODIAK Scienc, USA, Inc에 따르면 임상1b상 연구에서 KSI-301을 투여받은 환자의 66%가 초기 loading이후 추가 치료 없이 6개월까지 치료 효과가 유지되는 경향이 나타났음을 발표했다(kodiak.com). 이를 바탕으로 현재 치료 기간을 5개월까지 늘리는 임상2/3상 DAZZLE(NCT04049266) 연구와 월간 투여량 평가를 통해 제품 라벨링 확장을 도모하기 위한 DAYLIGHT(NCT04964089) 임상3상이 진행 중이다.

최근에는 AAV (Adeno-associated Vector) 기반의 유전자치료제도 습성 나이관련황반변성 치료제의 새로운 접근 방법으로 개발되고 있다. Anti-VEGF 치료 효능을 유지하기 위해 일반적으로 4주에서 8주 간격으로 반복적이고 불편한 유리체 주사가 필요하다는 편의성의 문제, 빈번한 주사로 인한 부작용 및 환자 순응도 등의 문제로 유전자치료제 개발이 시도되고 있다. Regenxbio. USA, Inc은 VEGF를 타겟하는 유전자를 NAV-AAV8에 탑재해 맥락막위 공간(Suprachoroidal space)에 1회 주사하는 치료제를 임상2상(AAVIATE trial, NCT04514653) 시험 중이며, 망막하(subretinal) 주사 평가를 위한 임상2상(ATMOSPHERE trial, NCT04704921)도 진행 중이다. 해당 파이프라인은 2021년 Abbvie에 기술이전 됐다.

Anti-VEGF 치료제의 문제점을 넘어서기 위해 기존 VEGF 타겟하는 것뿐만 아니라 다른 신규한 타겟까지 동시에 조절하는 작용기전의 파이프라인들도 존재한다. 그 중 Hoffmann-La Roche에서 개발 중인 Faricimab은 Ang-2 (Angiopoietin-2)와 VEGF-A를 동시에 타겟하는 이중항체(Bispecific antibody) 치료제가 있다. TENAYA(NCT03823287), LUCERNE(NCT03823300) 임상3상 시험을 통해 첫 투여 후 최대 4개월 투여로 임상 효능을 달성할 수 있는 것으로 나타났으며, 이는 2개월마다 주사해야 하는 Aflibercept에 비해 주사 기간을 2배 연장 시킨 결과였다. 이로써, 습성 나이관련황반변성 치료제 시장에서도 VEGF 외 다른 타겟까지 동시 표적하는 치료제가 등장할 가능성이 높은 상황이다. 2021년 7월 FDA 심사승인이 났으며, 현재 품목 승인 심사 중이다. Faricimab은 장기 안전성과 효능에 관한 추가 임상시험도 진행 중에 있다(AVONELLE-X trial, NCT04777201).

+ 국내 바이오 기업 개발 동향

국내에서는 Anti-VEGF 바이오시밀러 개발 기업과 신약 개발 기업으로 구분되는데, 신약 개발은 바이오 벤처기업이 활약하고 있다. 신약 개발 중인 바이오벤처 기업들은 글로벌 개발 동향에 맞게 다양한 작용기전을 타겟하고 있으며, 경구제, 점안제, 주사제 등 다양한 투여 경로의 파이프라인들을 개발 중에 있다. 이중 몇몇 국내 기업 동향을 살펴본다.

[표 3] 국내 바이오 벤처 개발 동향(각 사 홈페이지 자료 참고)

Treatment	Company	Target	Phase	Administration
합성의약품	안지오랩	다중인자타겟	임상2상	경구제
	큐라클	다중인자타겟	임상2상	경구제
	압타바이오	NADPH oxidase	임상1상	점안제
	스카이테라퓨틱스	Tyrosine kinase	전임상	점안제
	에빅스젠	VEGFR2	임상 1상 전임상	주사제 점안제
항체의약품	노벨티노빌리티	SCF/c-KIT	전임상	주사제
	카나프테라퓨틱스	C3b-VEGF	전임상	주사제
	파멧신	TIE2	전임상	주사제
유전자치료제	올릭스	(N/A)	전임상	주사제

큐라클은 다중인자를 타겟하는 경구용 치료제를 개발 중(CU06-RE)에 있다. 해당 파이프라인은 2021년 유럽내 안과전문 회사인 프랑스 ‘떼아 오픈이노베이션’에 2,000억원 규모 기술 이전 성과를 내기도 했다. 경구용 치료제로서 환자 편의성을 높임과 동시에 VEGF가 아닌 다중인자를 타겟함으로써 Anti-VEGF와 병용하여 주사 횟수를 줄이거나 Anti-VEGF 불응 환자에게까지 처방 가능하도록 개발 중이다.

압타바이오는 NADPH oxidase (NOX)를 저해하는 기전의 압타머 기반 점안제(APX-1004F)를 개발 중이다. NADPH oxidase 저해를 통해 신생혈관형성을 억제하는 작용기전을 갖고 있으며, 임상1상 단계에 있다. 세계 최초 압타머 치료제이자 최초의 습성 황반변성 치료제인 Pegaptanib 이후 후속 압타머 치료제가 등장하고 있지 않는 상황 속에서, 국내 기업이 도전하고 있다.

올릭스는 siRNA 기반의 치료제(OLX301A, OLX301D)를 개발 중에 있다. 전임상 단계임에도 불구하고 2020년 ‘떼아 오픈이노베이션’에 황반변성 치료제 파이프라인을 총 9,000억원 규모로 기술이전 한바 있다. 국소 부위 최적화된 RNA 간섭 기술의 특징점으로 습성 나이관련 황반변성 치료제의 새로운 모달리티가 되기 위해 도전 중에 있다.

요약

기대수명의 증가와 고령사회에 진입한 우리 사회에서 습성 나이관련항반변성 치료제 개발은 매우 중요한 분야가 되어가고 있음에 틀림없다. 이에, 시장을 확보하기 위한 제약-바이오 기업 간의 경쟁이 치열하다. 이미 다수의 기업들이 기존 치료제의 바이오시밀러 개발에 참가하고 새로운 게임체인저가 되기 위한 신약 개발도 치열한 상황이다. 주목할 점은 현재 개발되고 있는 신약 파이프라인들의 경우 기존 단일클론항체 형태의 Anti-VEGF 치료제 대비 시력개선 효능은 물론이고 안구내 주사 횟수 줄이기, 투약 편의성 등을 종합적으로 고려하고 있다는 점이다. 또한, 환자들 중 Anti-VEGF 치료제에 불응하는 환자들 존재하기 때문에 새로운 작용기전 또는 다중기전을 타겟하고 있는 것이 특징이다. 국내 바이오벤처 역시 이러한 트렌드에 맞게 개발 중에 있는 것으로 보여진다. 최근 2년 사이 주목할 만한 기술이전이 있었고, 여러 회사에서 다양한 모달리티와 치료 타겟으로 도전하고 있는 만큼 국내 바이오 기업으로부터 새로운 습성 나이관련항반변성 치료제가 나오길 희망한다.

< 참고자료 >

1. 국민건강영양조사 안질환 유병 현황 및 관리수준. 2017. 주간 건강과 질병 제12권 제22호
2. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2004; 351(27):2805-16
3. Rosenfeld P, Rich RM, Lalwani GA. Ranibizumab: Phase II clinical trial results. Ophthalmology Clinics of North America. 2006. 19:361-72.
4. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2006; 355(14):1432-44.
5. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. Ophthalmology. 2005; 112(6):1035-47.
6. Visual improvement following intravitreal bevacizumab (Avastin) in exudative age-related macular degeneration. Retina. 2006; 26(9):994-8.
7. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2011; 364(20):1897-908.
8. VEGF Trap-Eye for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. Expert Opin Investig Drugs. 2009; 18(10):1573-80.
9. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolocizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology. 2020; 127(1):72-84
10. 황반변성 시장 이끈 아일리아, 5년새 161% 폭풍성장. 2020. 히트뉴스

Writer

김영호 클레어보이언트벤처스, 심사역

Reviewer

조성진 (주)노벨티노빌리티, 부사장

BIO ECONOMY BRIEF

발행 : 2022년 1월 | 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