ISSN 2508-6820

Innovating Data into Strategy and Business

BIO ECONOMY REPORT

June 2020. Issue 21

글로벌 항체치료제 시장 및 기술개발 동향

KoreaBio 한국바이오협회

한국바이오경제연구센터
KOREA BIO-ECONOMY RESEARCH CENTER

BIO
ECONOMY
REPORT

June 2020, Issue 21

글로벌 항체치료제 시장 및 기술개발 동향

김성우 무한아이피씨 자문위원
이은교 한국생명공학연구원 센터장

요약

1986년 Ortho Biotech社의 항체치료제 Orthoclone OKT3가 신장이식 거부반응 치료제로써 미 FDA로부터 최초 승인된 이래 30년 이상의 시간이 흘렀으며, 그 기간 동안 항체공학 기술은 비약적으로 진화해 왔다. 그 결과, 항체치료제 시장은 최근 수년간 개발된 신약들 가운데 압도적인 성장세를 보여주고 있는 가운데, 2018년 한 해 의약품 매출액 상위 10개 품목 가운데 8개 품목이 항체치료제로 확인되었을 뿐만 아니라, 글로벌 항체치료제 시장규모도 약 USD 115.2bn에 달하는 것으로 평가되었으며, 2025년까지 약 USD 300bn까지 형성할 것으로 추산되고 있다. 또한, 2019년말 기준 79개의 항체치료제가 미 FDA로부터 허가되어 시판되고 있으며, 신규 항체치료제의 허가는 앞으로도 지속될 것으로 예견된다.

산업통상부와 한국바이오협회에서 시행하는 「국내 바이오산업 실태조사」에서도 '치료용항체 및 사이토카인제제'는 다른 품목에 비해 2010년 이래 가장 높은 수출 증가액을 보이고 있다. 본 보고서에서는 최근의 글로벌 항체치료제 시장현황 및 최신 기술들에 대한 동향을 파악함으로써 항체치료제 개발 분야의 현주소를 확인해 보고자 한다.

1장. 서론

항체(antibody)는 체내 면역계에서 항원(antigen)에 대응하여 B세포에 의해 생성되는 단백질로서, 체내로 유입되는 외래 유해인자인 항원들(세균, 바이러스 등)에 의해 유발되는 독성을 중화시키는 역할을 한다. 사람이나 동물 등은 체내 면역계의 항원-항체간 상호작용을 통해서 체내 항상성 및 건강을 유지하게 되는데, 그 과정에서 질병의 유발과 회복을 경험한다. 가령, 감기나 바이러스성 질환같이 항원-항체간의 면역반응이 일시적인 불균형으로 인해 질병이 유발되는 경우에는 일정한 시간이 지나면 면역계가 복원력을 발휘하여 항원-항체간 면역반응의 일시적 수급불균형 상태를 해소하고, 다시금 건강한 상태로 회복시키지만, 암이나 면역성 질환과 같이 항원-항체간 면역반응의 수급불균형이 심각해져서 자체적인 복원력을 기대하기 어려운 경우에는 외부 유해인자에 대한 면역계의 면역활성능이 현저히 떨어짐에 따라 건강은 더욱 악화된다.

감소된 면역활성에서 비롯된 질병을 치료하기 위해서 1980년대 중반부터 체내 면역반응에 의해 생성되는 항체가 아닌, 외부로부터 인위적으로 생산한 항체, 이른바 유전공학 기법을 활용하여 제작한 항체치료제를 통해 질병을 치료하고자 하는 연구들이 여러 암 및 자가면역 증상의 치료분야에서 시도되었으며, 그 가운데 Ortho Biotech社의 항체치료제 Orthoclone OKT3는 1986년에 신장이식 거부반응 치료제로써 미 FDA로부터 승인된 최초의 항체치료제가 되었다. Orthoclone OKT3가 시장에 나온 지 30년이 훨씬 지난 지금, 항체공학기술은 비약적으로 진화해 왔으며, 질환군도 암이나 관절염외에 노인성 황반변성이나 당뇨병성 망막변증과 같은 안질환 그리고 알츠하이머나, 파킨슨 등의 퇴행성질환 그리고 예방 및 치료용 백신에 이르기까지 적용 범위가 계속해서 확대되고 있는 추세이다. 그 결과 2018년 한 해 의약품 매출액 상위 10개 품목 가운데 8개 품목이 항체치료제로 확인되었을 뿐만 아니라, 글로벌 항체치료제 시장규모도 2018년 한 해 약 USD 115.2bn에 달하는 것으로 평가되었으며, 두 자릿수 이상의 높은 연평균성장률(CAGR)을 통해 2025년까지 약 USD 300bn까지 시장을 형성할 것으로 추산되고 있다[1].

한편, 기술적 측면에서 바라본 항체치료제 기술은 1970년대 초반 마우스로부터 하이브리도마 기술을 이용한 단일클론항체(monoclonal antibody) 제조방법이 개발되면서 1986년 6월 처음으로 Orthoclone OKT3(muromonab-CD3)가 마우스 유래 단일클론 항체치료제로써 미 FDA 판매승인을 받아 글로벌 시장에 출시되었다. 하지만, 마우스 유래 단일클론항체는 반복투여 시 해당 물질을 외부 유해인자로 인식하는 인체 내 면역반응(human anti-mouse antibody, HAMA)을 통해 심각한 거부반응을 야기하였다. 이에 연구자들은 이러한 면역원성(immunogenicity) 문제를 해소하기 위해서 마우스 유래 항체서열을 면역원성이 보다 적은 인간의 서열로 바꾸기 위한 연구에 집중하였으며, 이러한 노력으로부터 키메라항체(chimeric antibody), 인간화항체(humanized antibody), 완전인간항체(fully human antibody) 기술이 새롭게 개발되었다.

한편, 인류 최초의 항체치료제 Orthoclone OKT3(muromonab-CD3)는 면역원성에 따른 다수의 부작용과 더 나은 대체 항체치료제의 출현 그리고 사용빈도수 감소로 인해 2010년 제조사의 결정에 따라 시장에서 자취를 감추었으나, 새롭게 등장한 기술들은 선행기술들의 단점을 극복하면서, 2019년말 기준 79개의 항체치료제가 미 FDA의 시판허가를 통해 출시되는 데 기여하고 있다[1].

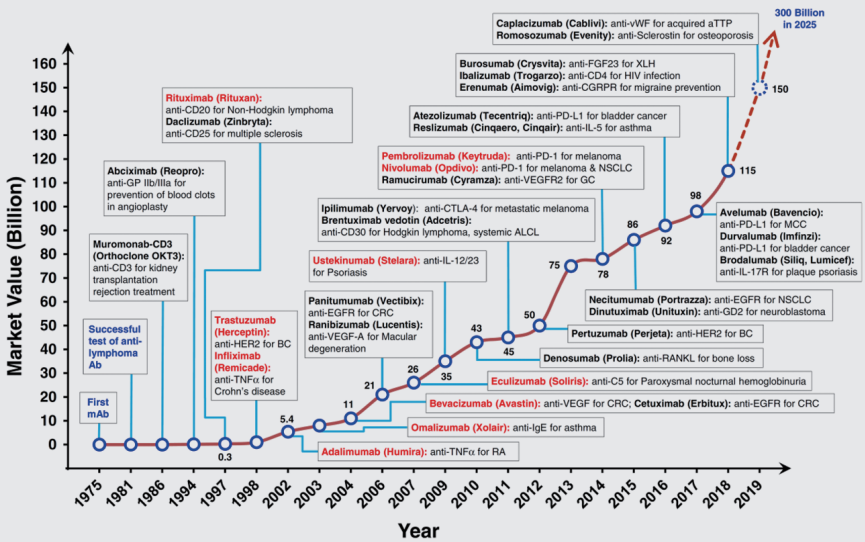
산업통상부와 한국바이오협회에서 시행하는 「국내 바이오산업 실태조사」결과에서도 '치료용 항체 및 사이토카인제제'의 수출은 2010년 1,623억원에서 2018년 1조 1,372억원으로 다른 분야에 비해 가장 높은 수출 증가액을 보였다[7].

본 보고서에서는 최근의 글로벌 항체치료제 시장현황 및 최신 기술들에 대한 동향을 파악함으로써 항체치료제 개발 분야의 현주소를 확인해 보고자 한다.

2장. 항체치료제 시장규모 및 전망

글로벌 항체치료제 시장에 관한 Reportlinker의 2019년 보고서에 따르면[2], 2019~2025년 항체치료제 시장의 연평균성장률(CAGR)은 12.80%로 두 자릿수의 높은 성장률을 나타낼 것으로 예측되는 한편 Journal of Biomedical Science에 기고된 리뷰 논문에서는 [그림 1]에서와 같이 항체치료제 시장규모가 2018년 한 해 USD 115.2bn에서 2019년 USD 150bn을 거쳐 2025년에는 USD 300bn까지 증가할 것으로 추산하였다[1].

[그림 1] Timeline from 1975 showing the successful development of therapeutic antibodies and their applications



Many biotech companies that promised antibodies as anticancer "magic bullets" were launched from 1981 to 1986. The height of the line and numerical annotations represent the estimated market value of mAb therapeutics in each indicated year (shown as billions of US dollars). Antibodies colored in red represent the top 10 best-selling antibody drugs in 2018. Ab, Antibody; ALCL, systemic anaplastic large-cell lymphoma; aTTP, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura; BC, breast cancer; CD, cluster of differentiation; CGRP, calcitonin gene-related peptide; CGRPR, alcitonin gene-related peptide receptor; CRC, colorectal cancer; CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; EGFR, epidermal growth factor receptor; FGF, fibroblast growth factor; GC, gastric cancer; GD2, disialoganglioside GD2; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; IgE, immunoglobulin E; IL, interleukin; IL-17R, interleukin-17 receptor; mAb, monoclonal antibody; MCC, merkel-cell carcinoma; NSCLC, non-small cell lung cancer; PD-1, programmed cell death protein 1; PD-L1, programmed death-ligand 1; TNFα, tumor necrosis facotr α; RA, rheumatoid arthritis; RANKL, receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand; VEGF-A, vascular endothelial growth factor-A; VEGFR2, vascular endothelial growth factor receptor 2; vWF, von Willebrand factor; XLH, X-linked hypophosphatemia.

출처: Lu RM et al. Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. Journal of Biomedical Science. 2020;27:1-30

[그림 1]에서와 같이, 해를 거듭할수록 다수의 항체치료제들이 블록버스터 신약으로써 자리매김 하는 가운데, 2018년에는 한 해에 USD 3bn 이상의 매출을 올린 약물이 무려 10개([그림 1]에서 붉은 색으로 표기된 항체치료제)에 달하였으며, 그 가운데 6개 품목은 매출액이 각각 USD 6bn을 뛰어 넘는 것으로 확인되었다. 뿐만 아니라, 2018년 한 해 항체치료제를 포함한 바이오의약품 가운데 최고 매출액을 신고한 품목은 류마티스 관절염, 건선 등의 자가면역질환을 포함하여 9가지 적응증에서 사용되고 있는 AbbVie社의 Humira(Adalimumab)로 밝혀졌으며, 약 USD 20.0bn의 매출을 올린 것으로 확인되었다[표 1].

이러한 결과는 과거 2000년대 중반 BIG 5 (Humira, Remicade, Avastin, Herceptin, Rituxan) 항체치료제 제품에 의해 항체치료제 시장의 80%가 점유되었던 것에 비하면 이들 제품에 의한 시장의존도가 상대적으로 완화된 것을 보여주면서도 또 한편으론 제품군이 다소 늘어나긴 했지만 여전히 주요 제품군에 의해 시장이 편중되어 있음을 특징적으로 나타내고 있다. [표 1]에는 2018년 한 해 동안 팔린 항체치료제 상위 10개 품목에 대해 적응증 및 매출에 관한 정보를 요약하고 있다.

[표 1] Top 10 best-selling monoclonal antibody drugs in 2018

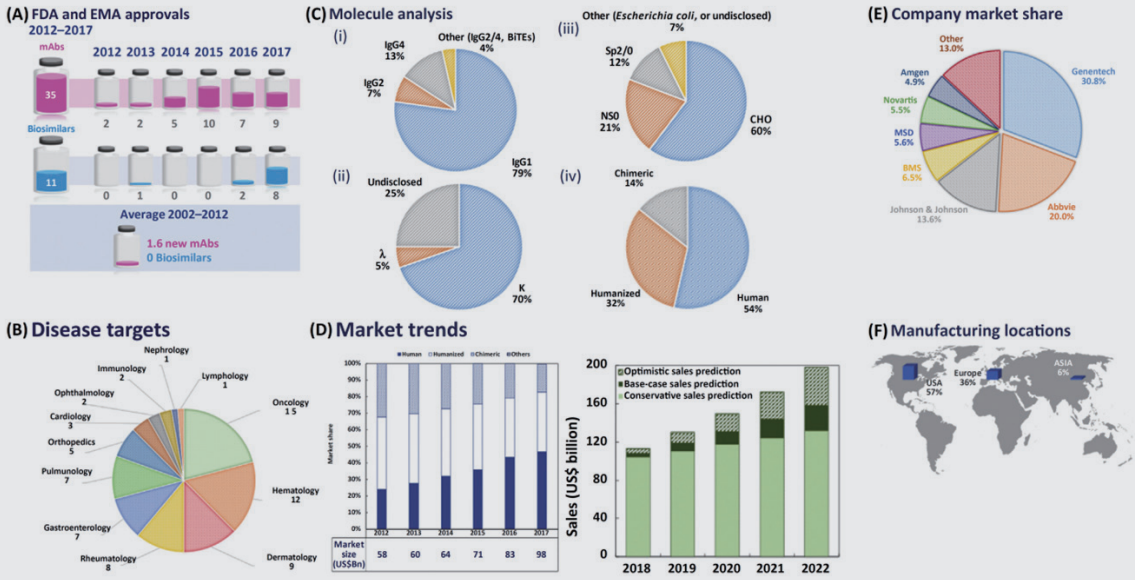
No.	Drug	Indication (1st US FDA Approval year)	Company	2018 Revenue (USD)
1	Adalimumab (Humira)	Rheumatoid arthritis (2002) Psoriatic arthritis (2005) Ankylosing spondylitis (2006) Juvenile Idiopathic Arthitis (2008) Psoriasis (2008) Crohn's disease (2010) Ulcerative colitis (2012) Hidradenitis suppurativa (2015) Uveitis (2018)	AbbVie	$19.9bn
2	Nivolumab (Opdivo)	Melanoma (2015) Non-small cell lung cancer (2015) Renal cell carcinoma (2015) Head and neck squamous cell (2016)	Bristol-Myers Squibb	$7.6bn
3	Pembrolizumab (Keytruda)	Melanoma (2014) Head and neck cancer (2016) Non-small cell lung caccer (2015) Lymphoma (2018) Cervical cancer (2018) Microsatellite instability-high cancer (2018)	Merck & Co	$7.2bn
4	Trastuzumab (Herceptin)	Breast cancer (1998) Gastric cancer (2010)	Roche	$7.0bn

5	Bevacizumab (Avastin)	Colorectal cancer (2004) Non-small cell lung caccer (2006) Breast ERB2 negative cancer (2008) Renal cell carcinoma (2009) Glioblastoma (2011)	Roche	$6.8bn
6	Rituximab (Rituxan)	Non-Hodgkin's lymphoma (1997) Chronic lymphocytic leukemia (2010) Rheumatoid arthritis (2006) Pemphigus vulgaris (2018)	Roche	$6.8bn
7	Infliximab (Remicade)	Crohn''s Disease (1998) Rheumatoid arthritis (1999) Ankylosing spondylitis (2004) Ulcerative colitis (2005) Psoriatic arthritis (2005) Psoriasis (2006)	Johnson & Johnson	$5.9bn
8	Ustekinumab (Stelara)	Psoriasis (2009) Psoriatic arthritis (2013) Crohn's Disease (2016)	Johnson & Johnson	$5.2bn
9	Eculizumab (Soliris)	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (2007) Atypical hemolytic uremic syndrome (2011) Generalized myasthenia gravis (2017) Neuromyelitis optica spectrum disorder (2019)	Alexion	$3.6bn
10	Omalizumab (Xolair)	Asthma (2003) Chronic idiopathic urticaria (2014)	Roche	$3.0bn

출처: Lu RM et al. Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. Journal of Biomedical Science. 2020;27:1-30

한편, 항체치료제 시장의 폭발적 성장에 힘입어 다양한 질환에 대한 항체치료제가 시판되고 있는데, 이들의 년도별 허가건수, 타겟질환, 항체치료제의 분자적 특성, 제조사별 점유율 및 제조 사이트를 토대로 분석하면 [그림 2]와 같이 도식하여 요약할 수 있다[3].

[그림 2] mAB Market Analysis (2012-2017)



(A) Following a decade of stagnation (2002-2012) with an average of 1.6 new mAbs approved per year between 2002 and 2012, recently the regulatory bodies in the USA and the EU have streamlined approvals, resulting in 35 mAbs and 11 biosimilars entering the market since 2013. (B) While mAbs are increasingly used for broader targets, oncology and hematology remain the most prevalent medical applications. (C) Inspection of the molecular structure of mAbs and production organisms of choice reveals the human nature of mAbs, which are mostly engineered on the IgG1 subclass with a kappa light chain and are produced almost exclusively using mammalian cells. (D) The mAb market is enjoying a healthy pipeline and is expected to grow at a faster pace, reaching a valuation of USD 130-200bn. (E) Nonetheless, new companies are unlikely to take over the market, which is currently dominated by seven companies. (F) Finally, Asia is expected to increase its share of mAb manufacturing, which is currently performed predominantly (close to 93%) in the USA and Europe.

출처: Grilo AL, Mantalaris A. The Increasingly Human and Profitable Monoclonal Antibody Market. Trends Biotechnol. 2019;37:9-16

해당 자료는 2012-2017년까지 미국 및 유럽에서 승인된 항체신약 및 바이오시밀러를 대상으로 분석한 자료로써 동기간 총 46건의 항체치료제가 미국 및 유럽으로부터 시판승인을 받아 해당 지역에 출시되었음을 보여주고 있다. 타겟질환의 관점에서 살펴보면, 혈액암 및 고형암을 포함하는 항암 항체치료제가 전체의 25% 정도를 차지하는 반면 피부 및 류마티스 관련 질환들이 10% 미만에서 차례로 순위를 지키고 있는 것으로 분석되었다. 또한, 출시된 항체치료제들 가운데 약 80%는 IgG1 아형의 중쇄를 근간으로 하며, 70%는 경쇄부위가 kappa chain으로 이루어져 있는 것으로 분석되었다. 또한 항체를 생산하는 숙주로는 CHO 세포가 전체의 60% 수준의 빈도로 활용되고 있으며, 면역원성 관점에서 완전인간항체가 전체의 과반인 54%를, 인간화항체가 전체의 32%를 차지함으로써 이들 유래의 항체치료제가 전체 항체치료제의 86% 가량을 차지하고 있음을 확인할 수 있다. 이는 면역원성을 줄이려는 연구자들의 노력에 힘입어 과거 마우스 유래 및 chimeric 항체에서 벗어나려는 경향성을

뚜렷이 보여주고 있다고 하겠다.

한편, 항체치료제 시장은 Genetech/Roche, AbbVie, J&J 등 7개의 주요 글로벌 제약사에 의해 전체시장의 83%가 점유되어 있는 것으로 파악되었으며, 이는 특정 제약사들에 의한 시장의존도가 매우 심화되고 있음을 의미한다고 할 수 있다. 마지막으로 항체치료제의 생산과 관련하여 현재는 미국과 유럽에서 전체 생산량의 93%를 차지하고 있는 것으로 확인되었지만 향후 아시아권에서의 생산 증대가 예상된다.

3장. 항체치료제 허가 및 개발 현황

2019년 기준 미 FDA로부터 시판허가를 받은 항체치료제는 아래와 같다[1].

[표 2] US FDA-approved monoclonal antibody on the market

mAb	Brand Name	Company	Target	Format	Technol.	Indication[&]	US Approval[#]
Muromonab-CD3	Orthoclone OKT3	Centocor	CD3	Murine IgG2a	Hybridoma	Kidney transplant rejection	1986*
Abciximab	Reopro	Centocor/ Eli Lilly/ Janssen	GPIIb/IIIa	Chimeric IgG1 Fab	Hybridoma	Prevention of blood clo ts in angiopl asty	1994
Rituximab	MabThera, Rituxan	Biogen/ Roche/ Genentech	CD20	Chimericl gG1	Hybridoma	NHL	1997
Palivizumab	Synagis	MedImmune/ AbbVie	RSV	Humanized IgG1	Hybridoma	Prevention of respiratory syncytial vir us infection	1998
Infliximab	Remicade	Janssen	TNFα	Chimeric IgG1	Hybridoma	Crohn's disease	1998
Trastuzumab	Herceptin	Roche/ Genentech	HER2	Humanized IgG1	Hybridoma	Breast cancer	1998
Alemtuzumab	Campath, Lemtrada	Berlex/ Genzyme/ Millennium	CD52	Humanized IgG1	Hybridoma	CML	2001
Adalimumab	Humira	AbbVie	TNFα	Human IgG1	Phage display	RA	2002
Ibritumomab tiuxetan	Zevalin	Biogen/ Schering AG/ Spectrum	CD20	Murine IgG1	Hybridoma	NHL	2002
Omalizumab	Xolair	Roche/ Genentech/ Novartis/ Tanox	IgE	Humanized IgG1	Hybridoma	Asthma	2003

Cetuximab	Erbitux	BMS/ Merck&Co/ Eli Lilly/ ImClone	EGFR	Chimeric IgG1	Hybridoma	Colorectal cancer	2004
Bevacizumab	Avastin	Roche/ Genentech	VEGF-A	Humanized IgG1	Hybridoma	Colorectal cancer	2004
Natalizumab	Tysabri	Biogen/ Elan	ITGA4	Humanized IgG4	Hybridoma	Multiple sclerosis	2004
Panitumumab	Vectibix	Amgen	EGFR	Human IgG2	Transgenic mice	Colorectal cancer	2006
Ranibizumab	Lucentis	Roche/ Genentech/ Novartis	VEGF-A	Humanized IgG1 Fab	Hybridoma	Macular degeneration	2006
Eculizumab	Soliris	Alexion	C5	Humanized IgG2/4	Hybridoma	Paroxysmal nocturnal hemoglobin uria	2007
Certolizumab pegol	Cimzia	Celltech/ UCB	TNFα	HumanizedFab, pegylated	Hybridoma	Crohn's disease	2008
Ustekinumab	Stelara	Medarex/ Centocor/ Janssen	IL-12/23	Human IgG1	Transgenic mice	Psoriasis	2009
Canakinumab	Ilaris	Novartis	IL-1β	Human IgG1	Transgenic mice	Muckle-Wells syndrome	2009
Golimumab	Simponi	Centocor/ Janssen	TNFα	Human IgG1	Transgenic mice	Rheumatoid and psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis	2009
Ofatumumab	Arzerra	Genmab/ GSK/ Novartis	CD20	Human IgG1	Transgenic mice	CML	2009
Tocilizumab	RoActemra Actemra	Chugai/ Roche/ Genentech	IL-6R	Humanized IgG1	Hybridoma	RA	2010
Denosumab	Xgeva, Prolia	Amgen	RANKL	HumanIgG2	Transgenic mice	Bone loss	2010
Belimumab	Benlysta	GSK/ HGS	BLyS	Human IgG1	Phage display	Systemic lupus erythe matosus	2011
Ipilimumab	Yervoy	BMS/ Medarex	CTLA-4	Human IgG1	Transgenic mice	Metastatic melanoma	2011
Brentuximab vedotin	Adcetris	SG/ Takeda	CD30	Chimeric IgG1; ADC	Hybridoma	Hodgkin lymphoma, systemic anaplastic large cell lymphoma	2011
Pertuzumab	Perjeta	Roche/ Genentech	HER2	Humanized IgG1	Hybridoma	Breast cancer	2012
Trastuzuma bemtansine	Kadcyla	Roche/ Genentech/ ImmunoGen	HER2	Humanized IgG1; ADC	Hybridoma	Breast cancer	2012

Raxibacumab	Abthrax	GSK/ HGS	*B. anthrasis*PA	Human IgG1	Transgenic mice	Anthrax infection	2012
Obinutuzumab	Gazyva, Gazyvaro	Biogen/ Roche/ Genentech	CD20	Humanized IgG1 Glycoengineered	Hybridoma	CML	2013
Siltuximab	Sylvant	Centocor/ Janssen	IL-6	Chimeric IgG1	Hybridoma	Castleman disease	2014
Ramucirumab	Cyramza	EliLilly/ ImClone	VEGFR2	Human IgG1	Phage display	Gastric cancer	2014
Vedolizumab	Entyvio	Genentech/ Millennium/ Takeda	α4β7integrin	Humanized IgG1	Hybridoma	Ulcerative colitis, Crohn disease	2014
Blinatumomab	Blincyto	Amgen	CD19, CD3	Murine bispecific tandem scFv	Hybridoma	ALL	2014
Nivolumab	Opdivo	BMS/ Ono	PD-1	Human IgG4	Transgenic mice	Melanoma, NSCLC	2014
Pembrolizumab	Keytruda	Merck&Co	PD-1	Humanized IgG4	Hybridoma	Melanoma	2014
Idarucizumab	Praxbind	BI	Dabigatran	HumanizedFab	Hybridoma	Reversal of dabigatran-induced anticoagulation	2015
Necitumumab	Portrazza	EliLilly/ ImClone	EGFR	Human IgG1	Phage display	NSCLC	2015
Dinutuximab	Unituxin	United Therapeutics	GD2	Chimeric IgG1	Hybridoma	Neuroblastoma	2015
Secukinumab	Cosentyx	Novartis	IL-17α	Human IgG1	Transgenic mice	Psoriasis	2015
Mepolizumab	Nucala	Centocor/ GSK	IL-5	Humanized IgG1	Hybridoma	Severe eosinophilic asthma	2015
Alirocumab	Praluent	Regeneron/ Sanofi	PCSK9	Human IgG1	Transgenic mice	High cholesterol	2015
Evolocumab	Repatha	Amgen/ Amgen Astellas BioPharma	PCSK9	Human IgG2	Transgenic mice	High cholesterol	2015
Daratumumab	Darzalex	Genmab/ Janssen	CD38	Human IgG1	Transgenic mice	Multiple myeloma	2015
Elotuzumab	Empliciti	BMS/ AbbVie	SLAMF7	Humanized IgG1	Hybridoma	Multiple myeloma	2015
Ixekizumab	Taltz	EliLilly	IL-17α	Humanized IgG4	Hybridoma	Psoriasis	2016
Reslizumab	Cinqaero, Cinqair	Celltech/ UCB/ Schering-Plough/Teva	IL-5	HumanizedIgG4	Hybridoma	Asthma	2016
Olaratumab	Lartruvo	EliLilly/ ImClone	PDGFRα	Human IgG1	Transgenic mice	Soft tissue sarcoma	2016

Bezlotoxumab	Zinplava	Merck&Co	*Clostridium difficile* enterotoxin B	Human IgG1	Transgenic mice	Prevention of *Clostridiu m difficile* infection recurrence	2016
Atezolizumab	Tecentriq	Roche/ Genentech	PD-L1	Humanized IgG1	Hybridoma	Bladder cancer	2016
Obiltoxaximab	Anthim	Elusys Therapeutics	*B.anthrasis* PA	Chimeric IgG1	Hybridoma	Prevention of inhalation al anthrax	2016
Inotuzumab ozogamicin	Besponsa	Wyeth/ Pfizer	CD22	Humanized IgG4	Hybridoma	ALL	2017
Brodalumab	Siliq, Lumicef	MedImmune/ Amgen/ Kyowa Hakko Kirin/ AstraZeneca/ Valeant	IL-17R	Human IgG2	Transgenic mice	Plaque psoriasis	2017
Guselkumab	Tremfya	MorphoSys/ Janssen	IL-23p19	Human IgG1	Phage display	Plaque psoriasis	2017
Dupilumab	Dupixent	Regeneron/ Sanofi	IL-4Rα	Human IgG4	Transgenic mice	Atopic dermatitis	2017
Sarilumab	Kevzara	Regeneron/ Sanofi	IL-6R	Human IgG1	Transgenic mice	RA	2017
Avelumab	Bavencio	Merck/ Pfizer	PD-L1	Human IgG1	Phage display	Merkel cell carcinoma	2017
Ocrelizumab	Ocrevus	Biogen/ Roche/ Genentech/ SIGMA-TAU	CD20	Humanized IgG1	Hybridoma	Multiple sclerosis	2017
Emicizumab	Hemlibra	Chugai/ Roche	FactorIXa X	Humanized IgG4, bispecific	Hybridoma	Hemophilia A	2017
Benralizumab	Fasenra	MedImmune/ Kyowa Hakko Kirin/ AstraZeneca	IL-5Rα	Humanized IgG1	Hybridoma	Asthma	2017
Gemtuzumabozo gamicin	Mylotarg	Pfizer	CD33	Humanized IgG4; ADC	Hybridoma	AML	2017
Durvalumab	Imfinzi	MedImmune/ AstraZeneca	PD-L1	Human IgG1	Transgenic mice	Bladder cancer	2017
Burosumab	Crysvita	Kyowa Hakko Kirin/ Ultragenyx	FGF23	Human IgG1	Transgenic mice	X-linked hypophosphatemia	2018
Lanadelumab	Takhzyro	Dyax	Plasma kallikrein	Human IgG1	Phage display	Hereditary angioedema attacks	2018
Mogamuli zumab	Poteligeo	Kyowa Hakko Kirin	CCR4	Humanized IgG1	Hybridoma	Mycosis fungoides or Sezary syndrome	2018

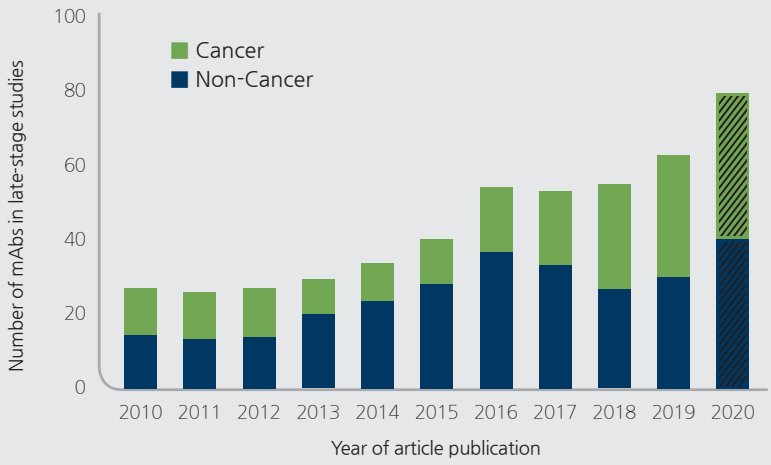
Erenumab	Aimovig	Novartis	CGRPR	Human IgG2	Transgenic mice	Migraine prevention	2018
Galcanezumab	Emgality	Eli Lilly	CGRP	Humanized IgG4	Hybridoma	Migraine prevention	2018
Tildrakizumab	Ilumya	Merck&Co/ Sun Pharma	IL-23p19	Humanized IgG1	Hybridoma	Plaque psoriasis	2018
Cemiplimab	Libtayo	Regeneron	PD-1	Human mAb	Transgenic mice	cSCC	2018
Emapalumab	Gamifant	NovImmmune	IFNɣ	Human IgG1	Phage display	Primary hemophagocytic lymphohis tiocytosis	2018
Fremanezumab	Ajovy	Teva	CGRP	Humanized IgG2	Hybridoma	Migraine prevention	2018
Ibalizumab	Trogarzo	Taimed Biologics / Thera technologies	CD4	Humanized IgG4	Hybridoma	HIV infection	2018
Moxetumomab pasudodox	Lumoxiti	MedImmune/ AstraZeneca	CD22	Murine IgG1 dsFv	Phage display	Hairy cell leukemia	2018
Ravulizumab	Ultomiris	Alexion	C5	humanized IgG2/4	Hybridoma	Paroxysmal nocturnal he moglobinuria	2018
Caplacizumab	Cablivi	Ablynx	von Will ebrand factor	Humanized Nanobody	Hybridoma	Acquired thrombotic thrombocyto penic purpura	2019
Romosozumab	Evenity	Amgen/ UCB	Sclerostin	Humanized IgG2	Hybridoma	Osteoporosis in postmenop ausal women at increased risk of fract ure	2019
Risankizumab	Skyrizi	BI/ AbbVie	IL-23p19	Humanized IgG1	Hybridoma	Plaque psoriasis	2019
Polatuzumab vedotin	Polivy	Roche	CD79β	Humanized IgG1; ADC	Hybridoma	Diffuse largeB-cell lymphoma	2019
Brolucizumab	Beovu	Novartis	VEGF-A	HumanizedscFv	Hybridoma$	Macular degeneration	2019
Crizanlizumab	Adakveo	Novartis	P-selectin	Humanized IgG2	Hybridoma	Sickle cell disease	2019

* Marketing end date on July 30th, 2011; # Year of the first US FDA approval & Indication of the first US FDA approval; $ Rabbit hybridoma technology.

출처 : Lu RM et al. Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. Journal of Biomedical Science. 2020;27:1-30

한편, 임상단계에서 개발 진행 중인 신규 항체치료제 후보물질의 수는 2019년 기준 약 610여개로, 그 가운데 초기 임상단계(Phase I, Phase I/II, Phase II)에서 개발 중인 후보물질은 전체의 약 90%에 달하는 550여개이며, 나머지 60여개 후보물질이 후기 임상단계(pivotal Phase II, Phase II/III, Phase III)에서 임상개발 중에 있다[1, 4]. [그림 3]에서는 후기 임상단계 항체치료제 후보물질의 연도별 증가 추이를 보여주고 있다. 2010년과 비교했을 때, 10년이 지난 지금 후기 임상단계 항체치료제 후보물질의 수는 3배 이상으로 증가했음을 확인할 수 있으며, 항암제 시장의 성장과 더불어 종양을 타겟팅하는 후보물질에 대한 임상도 증가하는 양상을 확인할 수 있다[4].

[그림 3] Antibody therapeutics in late-stage clinical studies



2020 values based on data publicly available as of December 5, 2019; other data from 'Antibodies to watch' articles published in mAbs starting in 2010. "Late-stage"clinical studies include pivotal or registrational Phase 2, Phase 2/3 or Phase 3 studies. Biosimilar antibody and Fc fusion protein products were excluded. A table of antibodies in late-stage studies sponsored by commercial firms is maintained by The Antibody Society.

출처 : Kaplon et al. Antibodies to watch in 2020. MAbs. 2020;12(1):e1703531-24

4장. 항체치료제 기술개발 동향

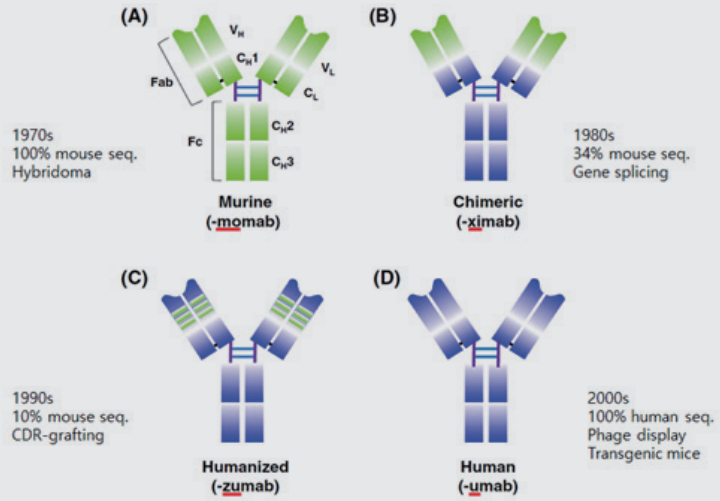
현재 임상용으로 개발되고 있는 항체치료제들의 면역원성 측면의 양상(modality)을 살펴보면, 대부분의 후보물질이 인간화항체(humanized mAb)와 완전인간항체(fully human mAb) 제조기술을 통해 개발되고 있음을 어렵지 않게 확인할 수 있다. 본 장에서는 마우스항체(murine mAb), 키메릭항체(chimeric mAb), 인간화항체(humanized mAb), 완전인간

항체(fully human mAb)에 대한 분자적 수준에서의 차이를 이해하고 이들 각각의 제조방법 및 기술동향에 대해서 살펴본 후, 추가적으로 해당 기술들을 통해 확보된 항체치료제를 활용한 파생기술을 살펴보고자 한다.

4-1. 항체치료제 제조기술

[그림 4]에서는 앞서 언급한 마우스항체, 키메릭항체, 인간화항체, 완전인간항체 관련 분자적 수준의 차이를 도식하여 보여주고 있으며, [그림 5]에서는 이들의 개발을 위한 일반적인 접근법을 간략하게 도식하여 설명하고 있다.

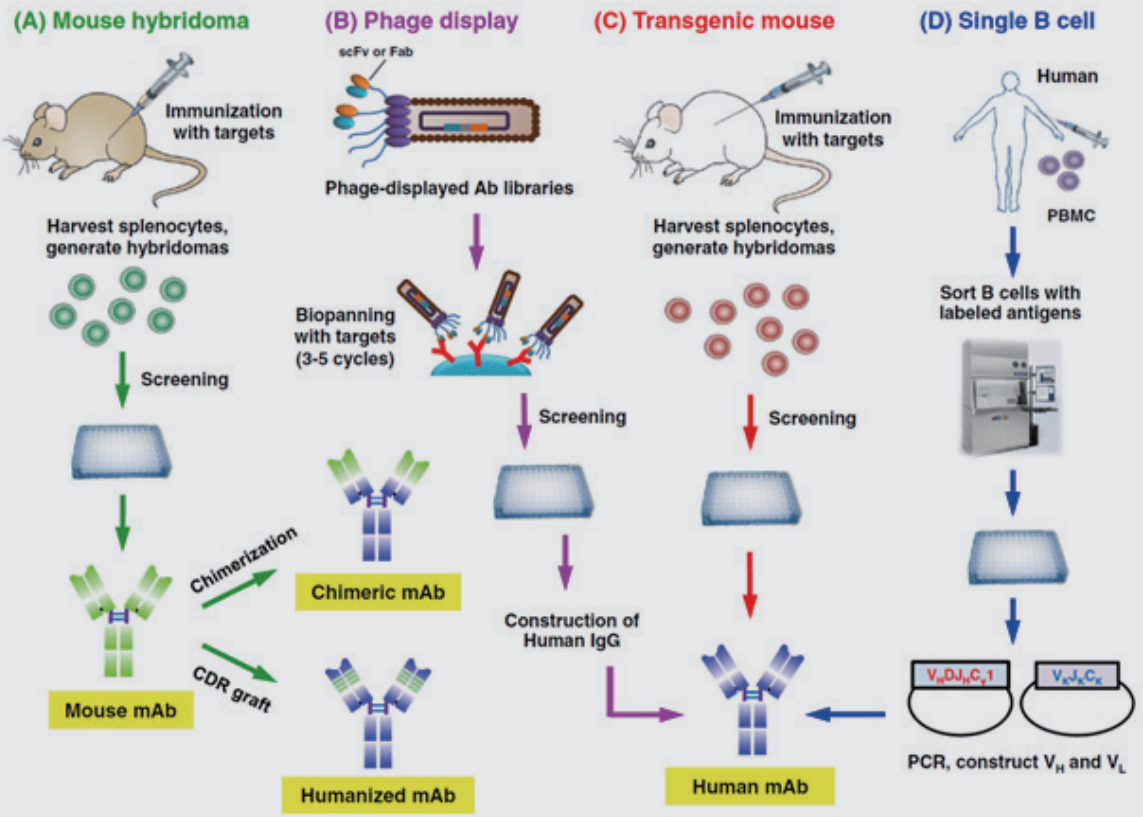
[그림 4] Schematic overview of antibody humanization from murine antibodies (green domains) to fully human antibodies (blue domains) and associated suffixes



(A) The murine monoclonal antibody. (B) The chimeric monoclonal antibody: variable regions are of murine origine, and the rest of the chains are of human origin. (C) Humanized monoclonal antibody: only includes the hypervariable segments of murine origin. (D) Fully human monoclonal antibody. CH: domains of the constant region of the heavy chain; CL: constant domain of the light chain; Fab and Fc: fragments resulting from proteolysis; VH: variable domain of the heavy chain; VL: variable domain of the light chain.

출처 : Lu RM et al. Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. Journal of Biomedical Science. 2020;27:1-30, 내용 일부 수정

[그림 5] Approaches for the development of therapeutic antibodies



(A) The traditional mouse hybridoma technique starts by immunization of mice with desired antigens to trigger an immune reponse. Harvested splenocytes are fused with myeloma cells to produce hybridoma cells that persistently secrete antibodies. After the screening, selected leads are used to generate chimeric or humanized antibodies. (B) Phage display. A human phage-displayed human antibody library is used to select antigens of interest. After 3-5 rounds of biopanning, immuno-positive phage clones are screened by ELISA; then DNA sequences are analyzed to construct and express human IgGs. (C) Transgenic mouse. Similar to the mouse hybridoma technique or single B cell methods. (D) The single B cell technique. From infected or vaccinated donors, PBMCs are prepared for isolation of suitable B cells by flow cytometry. Following the RT-PCR, VH and VL information of each B cell informs the generation of human mAbs.

출처: Lu RM et al. Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. Journal of Biomedical Science. 2020;27:1-30

상기 그림에서와 같이 마우스항체는 인간의 질병을 유발하는 항원을 마우스에 주입하여 마우스로부터 면역반응을 유도하고 난 후, 거기서 생성되는 마우스 B-cell을 골수종 세포(myeloma cell)와 융합하여 하이브리도마(hybridoma)를 생성시켜, 이들이 만들어 내는 항체를 질병유발 항원에 대해 ELISA 분석을 수행함으로써 특이적인 반응성을 보이는 하이브리도마를 동정하여 개발하게 된다. 다만, 마우스 유래의 항체치료제이므로 반복투여 시 인체 내 면역반응에 의한 부작용(human anti-mouse antibody, HAMA) 발생으로 그 쓰임새는 현

저히 줄어든 상황이다. 이후 마우스 유래 항체치료제의 HAMA 문제를 극복하기 위해서 대안적으로 개발된 방법들이 키메릭항체 및 인간화항체이다.

키메릭항체는 마우스항체에서 항원 인식에 중요한 역할을 하는 중쇄 및 경쇄 가변부위(variable region)만을 남겨둔 채 나머지 부위는 gene splicing 기법을 통해 모두 인간의 것으로 대체한 항체치료제로서 34% 정도의 마우스 유래 염기서열만을 가지도록 디자인된 항체치료제이다(Figure 4). 감소된 면역원성만큼 부작용도 줄어들었지만 체내에 반복투여 시 발생하는 HAMA를 무시할만한 수준은 아니어서 보다 개선된 치료제에 대한 욕구는 지속되었다.

키메릭항체 개발 이후 항체 내 마우스 유래 서열을 보다 줄이고자 하는 노력이 지속되었으며, 그 과정에서 항원과 항체의 결합에 있어 항체의 가변부위 내 특정서열, 이른바 상보성결정부위(complementarity-determining regions, CDRs)라고 하는 영역이 매우 중요함을 알게 되었다. 이에 마우스항체로부터 특정 항원에 결합하는 CDRs만을 옮겨서 인간항체에 이식하고자 하는 노력이 경주되었다. 이처럼 CDRs-grafting 기술을 통해 개발된 항체치료제는 90%에 가까운 인간 유래 염기서열을 보유하고 있어 인간화항체라고 일컬어진다. 인간화항체는 기존의 치료제 대비 상당부분 HAMA 이슈를 해결하였으므로 상당수의 항체치료제가 이 방법을 통해서 개발되었고 미 FDA 승인을 받아 출시되었다. 하지만, 이 항체치료제 역시 마우스 유래 서열을 일부 보유하고 있기 때문에 HAMA 이슈의 근본적인 해결책은 되지 않았으며, 이에 연구진들은 마우스 유래 서열이 포함되지 않은 100% 인간서열로 이루어진 항체치료제 개발을 위한 새로운 방법을 모색하게 되었다.

완전인간항체 개발을 위해 사용되는 플랫폼 기술에는 파아지 디스플레이, 형질전환 마우스, 그리고 인체 유래 단일 B세포 기술 등으로 크게 구분이 가능하다[그림 5]. 디스플레이 기술 중에서 가장 오래 연구되고 사용빈도가 높은 파아지 디스플레이(phage display) 기술은 1985년 그 개념이 처음 도입된 이래, 1990년 영국 MRC(Medical Research Council)를 필두로 항체 제작에 응용되어 사용되고 있다. 영국의 CAT(Cambridge Antibody Technology), 독일의 Morphosys, 미국의 Dyax, 네덜란드의 Crucell 등이 원천특허를 보유하고 있으며, 이 방법을 통해 처음으로 제품화된 완전인간항체는 Humira(adalimumab)이며, 2019년 기준 9개의 항체치료제가 해당 기술을 통해 미 FDA 승인을 거쳐 시판되고 있다[표 3].

[표 3] US FDA-approved full human mAbs

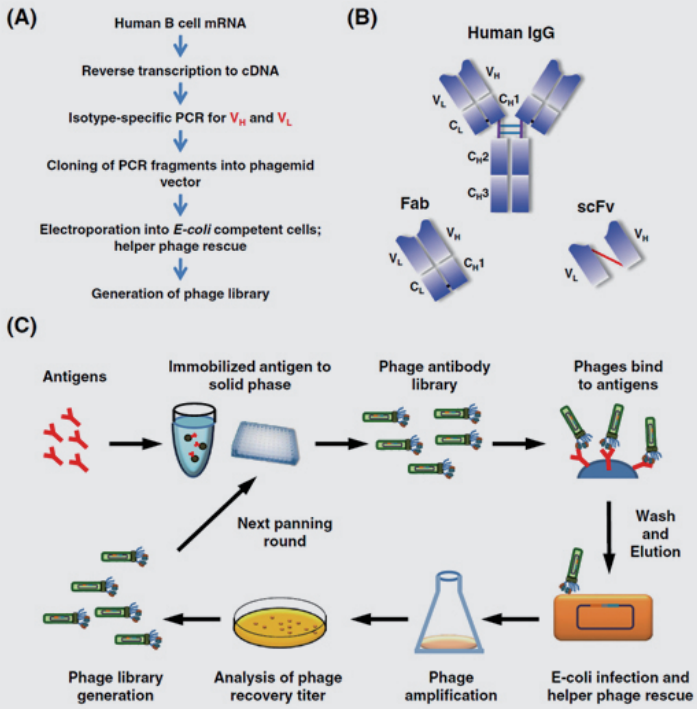
No.	Antibody	Brand name	Company	Approval#	Target	Technology
1	Adalimumab	Humira	Abbott	2002	TNFα	Phage display
2	Panitumumab	Vectibix	Amgen	2006	EGFR	XenoMouse
3	Ustekinumab	Stelara	J&J	2009	IL-12	HuMabMouse
4	Canakinumab	Ilaris	Novartis	2009	IL-1β	HuMabMouse
5	Golimumab	Simponi	J&J / Merck	2009	TNFα	HuMabMouse
6	Ofatumumab	Arzerra	GSK / Genmab	2009	CD20	HuMabMouse
7	Denosumab	Prolia, Xgeva	Amgen	2010	RANKL	XenoMouse
8	Belimumab	Benlysta	GSK	2011	BCAF	Phage display
9	Ipilimumab	Yervoy	BMS	2011	CTLA-4	HuMabMouse
10	Ramucirumab	Cyramza	Eli Lilly / ImClone	2014	VEGFR2	Phage display
11	Nivolumab	Opdivo	BMS	2014	PD-1	HuMabMouse
12	Alirocumab	Praluent	Sanofi / Regeneron	2015	PCSK9	VelocImmune Mouse
13	Daratumumab	Darzalex	J&J / Genmab	2015	CD38	HuMabMouse
14	Necitumumab	Portrazza	Eli Lilly / ImClone	2015	EGFR	Phage display
15	Evolocumab	Repatha	Amgen	2015	PCSK9	XenoMouse
16	Secukinumab	Cosentyx	Novartis	2015	IL-17α	XenoMouse
17	Olaratumab	Lartruvo	EliLilly	2016	PDGFRα	HuMabMouse
18	Atezolizumab	Tecentriq	Roche	2016	PD-L1	Phage display
19	Avelumab	Bavencio	Pfizer	2017	PD-L1	Phage display
20	Brodalumab	Siliq	Valeant Pharma	2017	IL-17R	XenoMouse
21	Dupilumab	Dupixent	Sanofi / Regeneron	2017	IL-4R	VelocImmune Mouse
22	Durvalumab	Imfinzi	Medimmune / AstraZeneca	2017	PD-L1	XenoMouse
23	Guselkumab	Tremfya	Jassen	2017	IL-23	Phage display
24	Sarilumab	Kevzara	Sanofi / Regeneron	2017	IL-6R	VelocImmune Mouse
25	Erenumab	Aimovig	Novartis / Amgen	2018	CGRPR	XenoMouse
26	Cemiplimab	Libtayo	Regeneron	2018	PD-1	VelocImmune Mouse
27	Emapalumab	Gamifant	NovImmmune	2018	IFNɣ	Phage display
28	Moxetumomab pasudodox	Lumoxiti	MedImmune/ AstraZeneca	2018	CD22	Phage display

Year of the first US FDA approval.

출처: Lu RM et al. Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. Journal of Biomedical Science. 2020;27:1-30

파아지 디스플레이법을 활용하여 완전인간 항체치료제 후보물질을 도출하기 위해서는 먼저 인간의 항체단편(scFv)을 파아지 표면에 발현시킨 파아지 라이브러리(phage-displayed scFv library)를 구축해야 한다. scFv가 파아지의 표면에 발현된 파아지 라이브러리는 말초혈액단핵세포(PBMC)로부터 고순도의 mRNA를 얻어 이를 역전사 효소를 통해 cDNA를 확보한 후, PCR을 통해 항원을 인식하는 주요 부위인 중쇄 및 경쇄 가변부위(V_H 및 V_L)를 증폭하여 파아지미드(phagemid)에 삽입함으로써 완성된다(Figure 6A). 이렇게 얻어진 파아지 라이브러리는 다양성(diversity) 측면에서 대개 10^8~10^{10} 수준의 다양한 scFv를 발현하는 파아지 라이브러리로써 평가되며, 이것을 가지고 바이오패닝(biopanning)이라고 하는, 특정 항원에 대응하는 항체 후보물질 선별과정을 수행함으로써 질병유발 항원에 대응할 수 있는 항체를 제공하게 된다. 파아지 라이브러리를 활용한 바이오패닝(biopanning)은 [그림 6]의 C에 도식화되어 있다.

[그림 6] Construction and affinity selection with phage-display antibody library



(A) Outline of the procedure for constructing a phage-displayed antibody (Fab or scFv) library. (B) Structure of IgG molecule. Fab consists of the light chain and the first two domains of the heavy chain. scFv is composed of the variable heavy (VH) and variable light (VL) domains joined by a short flexible polypeptide linker. (C) Biopanning with a phage-displayed library. Initial pools of antibodies on the surface of phages are applied to antigens immobilized on a solid surface, e.g., ELISA plates or magnetic beads. Non-specific phages are removed by stringent washing. Antigen-bound phages are eluted and re-infected into E.coli to produce a subset of phages for the next cycle of panning. After several rounds, the antigen-binding clones are sufficiently enriched and individual clones can be selected for further analysis.

출처: Lu RM et al. Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. Journal of Biomedical Science. 2020;27:1-30

한편, 파아지 디스플레이 기술은 hybridoma를 활용하는 마우스항체, 키메릭항체, 그리고 인간화항체에 비해 상당히 진전된 방법이긴 하지만 몇 가지 단점이 있는 것으로 알려져 있다. 예를 들어 1) 파아지를 대장균에 감염시켜 증폭하는 일련의 반복된 과정이 번거롭고 2) 라이브러리의 size도 제한이 있으며(약 10^{10}이하), 3) 선별과정이 세포 기반이기 때문에 잠재적인 후보를 잃을 수도 있고 4) 친화력이 강한 경우 파아지 용출(phage elution)이 어려울 수 있다. 따라서 이러한 단점을 극복하기 위해서 리보솜 디스플레이(ribosome display), 효모 디스플레이(yeast display), RNA 디스플레이 (RNA display), DNA 디스플레이 (DNA display) 등이 개발되고 있으나, 아직까지 이들 기술을 통해 미 FDA 시판승인을 받은 사례는 없다.

완전인간항체 제조를 위한 또 다른 방법으로써 마우스의 항체생성 관련 생식세포(germline) 유전자를 불활성화 시키고 대신에 인간의 항체생성 관련 생식세포(germline) 유전자로 치환하여 제작한 형질전환 마우스 활용기술이 있다[그림 5, C]. 이렇게 제작된 마우스에 질병유발 항원을 주입하여 마우스로부터 항체를 생산하면, 마우스에서도 인간에서 항체가 생성되는 방식으로 자연스럽게 항체 성숙과정(antibody maturation)이 일어나게 됨으로 친화력이 높은 항체를 얻을 수 있을 뿐만 아니라 인간 유전자로부터 만들어진 항체임으로 ADCC와 같은 effector function도 기대할 수 있다. 그러나 형질전환마우스 개발은 고난도의 기술이 필요하며 상업적으로 개발된 마우스의 구입 시에도 비용이 많이 드는 단점이 있다. Medarex의 HuMAbMouse, Abgenix의 XenoMouse, Regeneron의 VelocImmune Mouse 등이 형질전환 마우스 제작에 대한 원천 특허를 보유하고 있으며, 다수의 회사가 이 기술을 활용하여 완전인간항체 개발에 참여하고 있다[표 3].

한편, 전통적인 하이브리도마나 형질전환마우스를 활용한 완전인간항체 제조기술은 질병유발 항원에 대한 면역반응을 유도하고 스크리닝하는 과정에서 상당기간의 시간이 소요된다는 점에서 감염성 질환과 같이 촌각을 다투는 경우에는 비효율적인 경우가 많다. 이러한 경우에 인체 유래 단일 B세포(human single B cell)를 활용한 완전인간항체 제조기술이 효과적으로 사용되고 있다[그림 5, D]. 인체 유래 단일 B세포 기술은 말초혈액단핵세포(PBMC)나 골수 유래의 B세포로부터 FACS를 활용하여 질병유발 항원에 결합하는 단일 B세포를 분리한다는 점에서 매우 신속하고 효율적으로 항체치료제를 개발할 수 있어서, 바이러스 감염에 따른 항체치료제 개발에 주로 사용되어 왔으며, 현재 에볼라 바이러스(ebola virus), 인간면역결핍 바이러스(HIV), 유행성 인플루엔자 바이러스(influenza virus), 호흡기세포융합 바이러스(respiratory syncytial virus) 등의 치료제로써 임상을 진행 중에 있다. 현재까지 동기술을 통해서 미 FDA 시판승인을 받은 항체치료제 개발 사례는 없다.

4-2. 항체치료제 효능 향상 기술

4.2.1. 항체치료제 친화도 향상 기술

항체치료제의 항원결합부위 친화도(affinity)를 높이게 되면 항체치료제의 치료 효능을 높일 수 있고, 그를 통해 치료과정에서 항체의 투여량을 줄이는데 기여할 수 있다. 다양한 분자진화(molecular evolution) 기술들을 사용하여 기존 항체의 친화도 및 특이성을 개선할 수 있으며, Synagis의 차세대 제품인 Numax 등이 그 대표적인 예이다.

4.2.2. Fc engineering 기술

항원결합부위 외에 항체의 Fc domain에, 돌연변이나 당쇄수식 변화를 유도하여 항체의존적 세포독성(ADCC, antibody-dependent cellular cytotoxicity)과 보체의존적 세포독성(CDC, complement-dependent cytotoxicity)을 증가시킴으로써 항체의 치료 효능을 향상시킬 수 있다. 가령, Xencor는 Fc 영역 내 아미노산 조성을 변화시켜 Fc의 effector function을 조절하는 기술을 개발하였고, Fc engineering을 통해 항체의 안전성, 용해도, 항원 결합능 등을 최적화하고 있다. Glycart는 당쇄(sugar chain) 전이효소의 일종인 GnT III 유전자를 항체 생산에 가장 널리 사용되는 CHO 세포주에 도입하여 Fc domain의 당쇄 가운데 bisecting sugar의 조성을 높여줌으로써 ADCC를 증가시키는 기술을 보유하고 있다. Biowa는 fucose의 당쇄 사슬형성에 관여하는 효소인 fucosyl transferase를 knock-out 시킨 CHO 세포주를 개발하여 항체생산에 적용하였고, 이러한 defucosylation된 당쇄구조를 갖는 항체는 현격히 증가된 ADCC 효과를 보이는 것으로 보고하였다.

4.2.3. 항체 무장화(armed antibody) 기술

기존의 항체치료제에 질병 치료에 효능을 보이는 화학물질, 독소, 방사성물질, 효소 등을 접합(conjugation)시켜 항체의 효능을 극대화하는 기술이다. 나노기술의 발달과 함께 다양한 형태로 변형 발전될 것이 기대되며, 최근에는 항체약물접합체(Antibody Drug Conjugate, ADC)가 기대를 모으고 있다. 가령, 현재까지 총 8개 품목의 ADC가 미 FDA 시판승인을 거쳐 판매되고 있는 가운데, calicheamicin이 접합된 Mylotarg(Wyeth/Pfizer)가 급성백혈병 치료제로써 처음으로 시판되었지만(2001), 부작용에 따른 사망사고로 인해 2010년에 사용중단 조치를 겪은 후, 2017년에 재승인을 받아 시판되고 있다. 이외에도 Seattle Genetics의 비호지킨림프종 치료제 Adcetris(2011), Genentech/Roche의 전이성 유방암 치료제 Kadcyla(2013), Wyeth/Pfizer의 급성백혈병 치료제 Besponsa(2017), Genentech/Roche의 미만성거대B세포림프종 치료제 Polivy(2019), Seattle Genetics/Astellas의 전이성 요로상피세포암 치료제 Padcev(2019), AstraZeneca/Daiichi Sankyo의 전이성 유방암

치료제 Enhertu(2019), Immunomedics의 전이성 삼중음성유방암 치료제 Trodelvy(2020)가 ADC로써 미 FDA 승인하에 시판되고 있다.

4-3. 차세대 치료용 항체 기술

4.3.1. 항체단편(antibody fragment) 제작 기술

항체단편은 치료용 항체시장에서 새롭게 성장하는 분야로 whole IgG 형태보다 작은 크기로 인한 장점, 즉 조직 침투력의 우수성 그리고 개발 및 생산 비용의 절감, 인체 내 반감기 조절이 가능하다는 점 등이 매력적인 것으로 알려져 있다. 항체단편은 일반적으로 IgG에 비해 매우 빨리 인체 내에서 제거되지만, PEGylation과 같은 변형으로 반감기를 늘릴 수도 있다. 항체 단편은 전통적인 항체치료제의 타겟이 되지 못하는 틈새 치료 영역에 적용할 수 있다는 점에서 그 상업성은 상당한 것으로 기대되고 있다.

완전한 IgG 형태가 아닌 항체단편 형태로 승인된 치료용 항체로는 Lucentis와 ReoPro (둘 다 Fab 형태) 등이 있으며, 다수의 항체단편 형태의 치료제가 전임상 및 임상에 올라와 있다. 이러한 항체단편의 형태에는 전통적인 Fab, scFv 형태와, camelid VHH (nanobody, Ablynx社), DAbs (domain antibody, Domantis/Peptech)와 같은 신규한 항체 형태 등이 포함되고, 이들의 중합체 형성을 통한 Divalent monospecific 또는 bispecific 형태가 차세대 항체치료제로 시도되고 있다.

4.3.2. 이중/다중표적항체(bispecific/multispecific antibody) 기술

이중표적항체는 동시에 두 개의 표적에 결합하여 작용하는 항체로서 일반적인 IgG 항체 형태 이외의 다양한 신규 항체 포맷이 가능하며, 이미 검증된 기존 표적들 간의 조합을 활용한 신규 이중표적항체 개발이 가능하기 때문에 시장적, 전략적 측면에서도 신규 항체 개발 보다는 성공확률이 높다고 할 수 있다.

이중 및 다중표적항체의 기술범위를 살펴보면, Blincyto(미국), Hemlibra(미국), Removab(EU) 등 지금까지 3개의 이중표적항체가 규제당국의 승인을 얻어 시판되고 있으며 100여 가지가 넘는 이중표적항체 기반구조(Platform structure)가 개발되고 있고, 그 가운데 30여건이 넘는 이중표적항체 후보물질들이 임상 단계에서 연구되고 있다.

4.3.3. 면역항암 항체치료제 기술

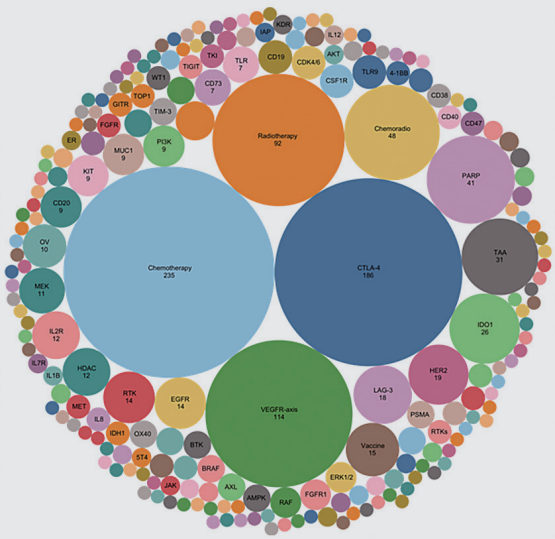
면역항암제의 원리는 특정 암세포를 사멸 또는 성장을 억제하기 위해 약물을 투여하는 것과

같은 여타의 항암제와는 달리, 인체 내 면역반응을 도와주는 물질을 투여해 면역력을 높임으로써 암을 사멸시키는 방법으로써 최근 3~4년 사이 효과를 입증하는 약물들이 속속 개발되면서 표적치료제의 한계인 원발 유전자 변이가 없는 종양에도 적용할 수 있는 제3세대 암 치료법으로 자리매김하고 있다.

최근 면역 항암요법으로 개발되고 있는 치료제들은 T세포의 활성에 관여하고 있는 CTLA-4 (Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4), PD-1 (Programmed Death Receptor-1), PD-L1 (Programmed Cell Death-Ligand 1) 등을 조절함으로써 T세포를 어떻게 더 활성화 할 것인가에 초점이 맞춰져 있으며, 이러한 치료제들 가운데 현재 시판되고 있는 면역항암 항체치료제에는 앞서 언급한 타겟들에 결합함으로써 T세포의 종양세포에 대한 활성을 높여주는 BMS의 Yervoy(항원: CTLA-4)와 Opdivo(항원: PD-1), MSD의 Keytruda (항원: PD-1), Roche의 Tecentriq(항원: PD-L1), Merck/Pfizer의 Bavencio(항원: PD-L1), AstraZeneca의 Imfinzi(항원: PD-L1), Regeneron의 Libtayo(항원: PD-1)가 있다.

이들 면역항암 항체치료제들은 단독요법 보다는 다른 작용기전 약물과의 병용투여로써 더 많이 연구되고 있는 상황이며[그림 7], 이들 제품들과의 병용투여 임상시험은 지난 2년간 (2017-2019) 큰 폭으로 증가하였다[5].

[그림 7] Analysis of new combination trials started in the past two years



When trials targeting VEGF and VEGFR were pooled together under "VEGFR-axis", this mechanism-of-action becomes the third largest target of PD-1/PD-L1 combination trials that were opened in the past two years.

출처: Carter Paul J., Lazar Greg A. Nex generation antibody drugs : pursuit of the high-hanging fruit. Nature Reviews Drug Discovery. 2018;17197-223

4.3.4. 면역세포치료제 CAR-T/NK 기술

유전자 재조합 기술을 이용하여 암세포와 특이적으로 반응하는 키메라항원수용체(Chimeric Antigen Receptor, CAR)를 T세포(CAR-T세포) 또는 NK세포(CAR-NK)에 인위적으로 도입시켜 체외에서 고농도 배양한 후, 이들을 암 환자에게 다시 주입함으로써 암세포에 대한 면역반응을 증진시키고 종국에는 사멸하게 하는 새로운 면역치료법이 개발되었다. 2010년 이후, CAR-T세포를 치료제로 이용한 임상시험의 결과들이 차례로 발표되고 있으며, 지난 2017년 8월에는 노바티스의 CAR-T 치료제 '킴리아(Kymriah: 티사젠 렉류셀)'가 세계 최초로 미국 FDA로부터 급성 림프구성 백혈병 환자 대상 치료제로써 판매승인을 받았으며, 또한, 동년 10월에는 길리어드의 CAR-T 치료제 '예스카타(Yescarta: 액시캅타진 실로류셀)'가 다른 치료법에 반응하지 않는 비호치킨성림프종에 대하여 판매승인을 받음으로써, 혈액암 치료제로써 CAT-T 기술의 가능성을 다시 한 번 입증한 바 있다.

한편, CAR-T에 비해서 CAR-NK는 상대적으로 늦게 개발이 이루어지고 있는 상황이며, 혈액암에 대한 놀라운 치료효과에도 불구하고, 고형암에 있어서의 낮은 치료효능은 향후 CAR-T 및 CAR-NK 기술이 넘어야 할 과제로 평가받고 있다.

4.3.5. 항체-약물 결합체 기술

전통적인 합성의약품의 항암치료는 빠르게 증식하는 세포주기를 타겟으로 하기때문에 세포독성 문제가 야기될 수 있어 암세포 선별적 항체와의 결합을 통하여 시너지 효과를 기대할 수 있다. 항체-약물 결합체(antibody-drug conjugate, ADC)는 표적 항원의 암세포를 항체가 인식하여 세포내 이동되고 항체에 링커로 연결된 약물이 방출되어 암세포 사멸을 유도하여 치료효과를 가지게 된다. 최초로 ADC치료제로 재승인된 Mylotarg(Wyeth/Pfizer사)은 급성 골수성백혈병 치료제이고, 호지킨 림프종 치료제(Brenbuximab-vedotin; Adcetris)와 HER2-양성 유방암 치료제(Ado-trastuzumab-emtansine; Kadcyla, Genentech/Roche사)가 승인되었다. ADC는 표적 항원, 항체, 약물의 약효, 링커 설계, 약물 대 항체 비율, 생체내 분포, 세포독성 등 안정성과 치료 효율성을 높이는 방법들이 개발되고 있으며 다중 항원을 표적할 수 있는 항체기술과 다양한 생체효능을 가진 약물(항생제, 면역억제제 등)과의 결합체가 개발되고 있다[6].

〈참고문헌〉

(1) Lu RM et al. Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. Journal of Biomedical Science. 2020;27:1-30

(2) https://www.reportlinker.com/p05775053/?utm_source=PRN

(3) Grilo AL, Mantalaris A. The Increasingly Human and Profitable Monoclonal Antibody Market. Trends Biotechnol. 2019;37:9-16

(4) Kaplon et al. Antibodies to watch in 2020. MAbs. 2020;12(1):e1703531-24

(5) Carter Paul J., Lazar Greg A. Nex generation antibody drugs : pursuit of the high-hanging fruit. Nature Reviews Drug Discovery. 2018;17197-223

(6) https://www.cancerresearch.org/scientists/immuno-oncology-landscape/pd-1-p d-l1-landscape

(7) 김은희, 국내 바이오산업 연구개발 투자 및 매출 현황 추이, 한국바이오협회(2020)

June 2020. Issue 21

저자소개

김성우 무한아이피씨 자문위원

이은교 한국생명공학연구원 센터장

BIO ECONOMY REPORT

발 행 | **2020년 6월**
발행인 | **서 정 선**
발행처 | **한국바이오협회 한국바이오경제연구센터**
13488 경기도 성남시 분당구 대왕판교로 700
(삼평동, 코리아바이오파크) C동 1층
www.koreabio.or.kr

한국바이오경제연구센터
KOREA BIO-ECONOMY RESEARCH CENTER

Innovating Data Into Strategy & Business

ISSN 2508-6820