

# BIO ECONOMY REPORT

July 2021. Issue 29

## 면역세포치료제 상용화 동향

## 면역세포치료제 상용화 동향

김지현 비티인사이트(B.T. Insight), 대표

최근 면역세포치료제(immune cell therapy)의 상용화가 가속화되고 있다. 특히 후천성 면역 세포인 T 세포를 활용한 키메라 항원 수용체 T 세포 치료제(Chimeric Antigen Receptor T cells therapy, 이하 CAR-T 치료제) 시장이 빠르게 확대되고 있다. 미국 식품의약국(이하 미 FDA)은 2017년 8월 세계 최초 CAR-T 치료제인 Novartis의 급성림프구성백혈병(acute lymphoblastic leukaemia, ALL) 치료제 킴리아(Kymriah, 성분명 tisagenlecleucel)를 시작으로 동해 10월 Gilead의 미만성거대B세포림프종(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 치료제 예스카타(Yescarta, 성분명 axicabtagene ciloleucel)<sup>1)</sup>와 2020년 Gilead의 외투세포림프종(mantle cell lymphoma, MCL) 치료제 테카투스(Tecartus, 성분명 brexucabtagene autoleucel)를 승인한 바 있으며, 올해 2월과 3월 각각 Bristol Myers Squibb(이하 BMS)의 미만성거대B세포림프종(DLBCL) 치료제 브레안지(Breyanzi, 성분명: lisocabtagene maraleucel)와 다발성골수종 치료제 아베크마(Abecma, 성분명: idecabtagene vicleucel)를 승인했다.<sup>2)</sup> 이로써 현재 Novartis가 한 개, Gilead와 BMS는 각각 두 개의 CAR-T 치료제를 보유하고 있다.

면역세포치료제의 국내 시장도 성장이 전망된다. 지난해 9월 '첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률'(이하 첨단재생바이오법)이 시행된 이후 올해 5월 세계 최초 CAR-T 치료제인 Novartis의 킴리아가 제1호 첨단바이오의약품으로 식품의약품안전처의 허가를 획득했다. 올해 4월에는 국내기업 큐로셀이 미만성거대B세포림프종(DLBCL) 치료 후보물질로 국내 기업 최초로 CAR-T 치료제 임상시험을 시작하면서 국내 최초로 CAR-T 치료제의 투여가 실시됐다.<sup>3)</sup>

세포치료제는 유전자치료제와 함께 이른바 3세대로 분류되는 바이오의약품으로 1세대인 재조합 단백질 의약품과 2세대인 항체 의약품과 전혀 다른 기술 기반을 요구하고 있어 그동안 상용화가 빠르지 않았다. 하지만 면역세포치료제가 암이나 자가면역질환과 같은 난치성 질병 분야에서 치료 효과를 보이면서 상용화가 가속화되고 있다. 특히 최초의 CAR-T 치료제인 킴리아의 핵심적인 임상연구에서 83%의 암환자가 완전관해(complete remission)를 보이는 등 혁신적인 효능이 입증됨에 따라 최근 3세대 바이오의약품의 연구개발과 상용화 노력이 급

1) 예스카타(Yescarta, 성분명 axicabtagene ciloleucel)의 원개 발자인 Kite Pharma는 2017년 8월 Gilead에 인수되어 자회사가 되었으며 브레안지(Breyanzi, 성분명: lisocabtagene maraleucel)의 원개 발자인 Juno Therapeutics는 2018년 Celgene에 인수되고 Celgene이 2019년 BMS에 인수되면서 BMS 자회사가 됨.

2) Mullard(2021); 박선혜(2021)

3) 김성민(2021)

격히 확대되고 있다.<sup>4)</sup> 본 리포트는 면역세포치료제의 상용화 동향과 이슈, 바이오의약품 산업에 일어나고 있는 변화를 분석한다.

## 1. 면역세포치료제의 개념

면역세포치료제의 상용화 동향과 이슈를 이해하기 위해서는 먼저 세포치료제의 기본적인 개념과 종류를 이해해야 한다. 2020년 9월 시행된 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률」(이하 첨단재생바이오법)에 의하면 세포치료제란 첨단바이오의약품의 하나로 “사람 또는 동물의 살아 있는 세포를 체외에서 배양·증식하거나 선별하는 등 물리적, 화학적 또는 생물학적 방법으로 조작하여 제조한 의약품”이다.<sup>5)</sup> “다만, 생물학적 특성이 유지되는 범위에서 단순분리, 세척, 냉동, 해동 등의 최소한의 조작을 통하여 제조된 것”으로서 “의료기관에서 환자의 수술 또는 시술에 사용하기 위해 해당 환자의 세포로 제조한 의약품”은 제외한다.

[그림 1] 세포치료제와 유전자치료제의 범위



4) 김건수, 김지현(2019)

5) 첨단바이오의약품은 약사법에 따른 의약품으로 그 범위는 세포치료제와 유전자치료제, 조직공학체제, 첨단바이오융복합체제, 그 밖에 세포나 조직 또는 유전물질 등을 함유하는 의약품으로서 총리령으로 정하는 의약품(이종이식체제, 이종이식융복합체제)다.

세포치료제는 치료 효과를 내는 세포를 주입한다는 점에서 치료 효과를 내는 유전자를 주입하는 유전자치료제와 구분되지만, 유전자 변형 세포(gene modified cell)를 활용하는 경우처럼 두 치료제의 중간영역도 존재한다. 대표적으로 유전자 변형을 통해 T 세포의 암세포 인지 능력을 강화시킨 CAR-T 치료제는 세포 단위에서 치료 효능이 나오지만 체외 유전자 변형(ex vivo gene modification)을 통해 치료 효능이 강화되는 경우다. 이 중간영역은 보통 유전자 변형세포치료제(gene-modified cell therapy)로서 광의의 세포치료제로 포함되지만 체외유전자치료제(ex-vivo gene therapy) 혹은 세포기반유전자치료제(cell-based gene therapy)로서 유전자치료제에 포함되기도 한다.

[표 1] 여러 기준에 따른 세포치료제의 분류

분류기준	분류	내용		
세포의 기원	자가유래(autologous) 세포치료제	- 본인으로부터 적출된 세포나 조직을 다시 본인이 이식받기 위해 공정처리되어 만들어진 세포치료제		
	동종동계유래(isogenic) 세포치료제	- 본인과 동일한 유전자를 지닌 타인(일란쌍둥이 등)으로부터 적출된 세포나 조직을 다시 본인이 이식 받기 위해 공정처리되어 만들어진 세포치료제		
	동종유래(allogenic) 세포치료제	- 어떤 사람으로부터 적출된 세포나 조직을 다른 사람에게 제공하기 위해 공정처리되어 만들어진 세포치료제		
	이종유래(xenogenic) 세포치료제	- 사람 이외의 종으로부터 적출된 세포나 조직을 사람에게 제공하기 위해 공정처리되어 만들어진 세포치료제		
세포의 유형	줄기세포치료제		- 종류: 배아줄기세포(embryonic stem cells), 유도만능줄기세포(induced pluripotent stem cells, 이하 iPSC), 성체줄기세포(adult stem cells) - 유래: 골수, 제대혈, 말초혈액, 지방 등 - 치료영역: 심혈관질환, 척수손상, 관절염, 당뇨 등	
	면역세포 치료제/ 세포기반 면역 치료제	T 세포 (T cells)	- 종류: TCR-T 세포, CAR-T 세포, CAR-Treg 세포	- 치료영역: 암, 자가면역질환
		자연살해세포 (NK cells)	- 종류: CAR-NK 세포	
		수지상세포 (dendritic cells)	- 종류: 유전자 조작 수지상세포	
	체세포 치료제	피부세포 (epidermal cells)	- 종류: 각질세포, 섬유아세포, 점막 등 - 치료영역: 피부화상, 흉터 등	
기타세포		- 종류: 연골세포, 지방세포, 체도세포, 골격근모세포 등 - 치료영역: 퇴행성 관절염, 피하지방 결손 등		
치료의 유형	구조적 회복	- 화상, 흉터, 궤양, 조직결손 등 치료		
	기능적 회복	- 당뇨병, 심근경색, 뇌경색, 간부전, 척수손상 등 치료		
	항암 치료	- 혈액암, 대장암, 폐암, 간암, 전립선암, 유방암 등 치료		

출처: 식품의약품안전처(2005), 이광문(2008), 고은지, 윤수영(2017)을 참고하여 재구성

세포치료제는 여러 기준에 따라 분류될 수 있다. 세포의 기원에 따라 자가유래(autologous), 동종유래(allogenic), 이종유래(xenogenic) 세포치료제로 분류되며, 거부반응 등 부작용 우려가 적은 자가유래세포를 활용하는 치료제가 가장 많이 개발되고 있다. 세포의 유형에 따라서는 배아줄기세포(embryonic stem cells)나 유도만능줄기세포(induced pluripotent stem cells, 이하 iPSC) 혹은 역분화줄기세포, 성체줄기세포(adult stem cells)를 활용한 줄기세포 치료제와, T 세포와 자연살해세포(NK cells), 수지상세포(dendritic cells)를 활용한 면역세포 치료제(immune cell therapy) 혹은 세포기반면역치료제(cell-based immunotherapy), 피부세포와 연골세포, 지방세포 등을 활용한 체세포치료제로 분류된다. 현재 면역세포치료제는 암이나 자가면역질환의 치료에 주로 활용되고 있다. 세포치료제는 치료의 유형에 따라서는 화상이나 흉터로부터의 구조적 회복을 위한 치료제와 당뇨병이나 심근경색, 척수손상 등으로부터의 기능적 회복을 위한 치료제, 혈액암이나 대장암, 폐암 등 암세포의 제거나 재발 방지를 위한 항암제로 분류할 수 있다.

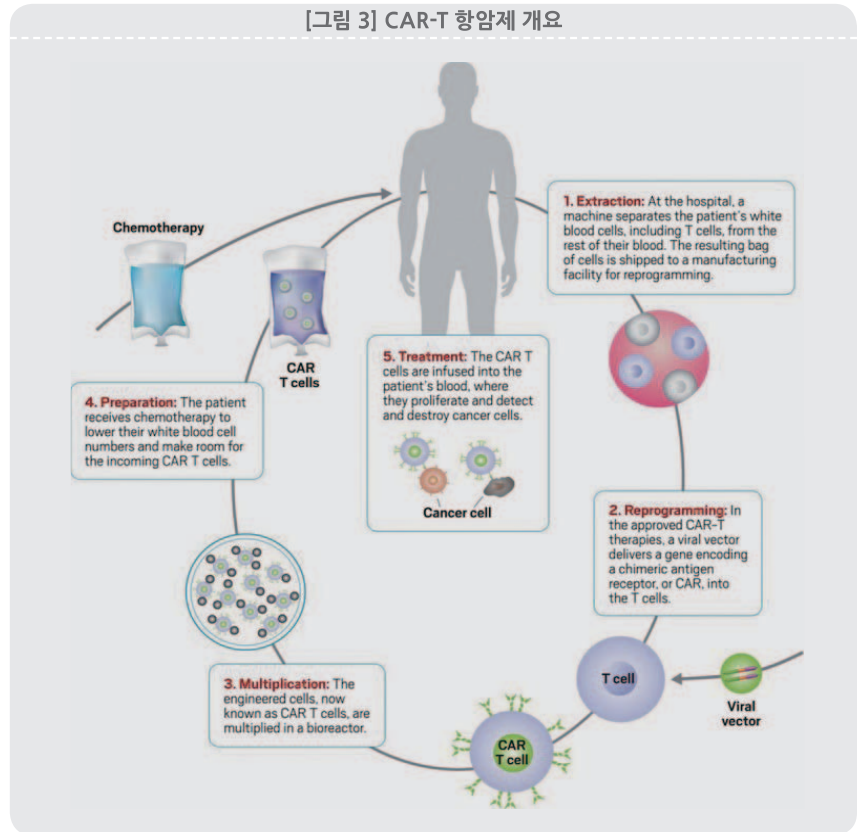
2017년부터 현재까지 미 FDA의 승인을 획득한 5개의 CAR-T 치료제는 자가유래 항암면역세포치료제(immune cell therapy for cancer) 혹은 세포기반면역항암제(cell-based immunoncology)이며, 그중에서도 키메라 항원 수용체 T 세포(Chimeric Antigen Receptor T cells)를 이용한 CAR-T 항암제에 속한다.

상용화가 가속화되고 가장 활발한 CAR-T 항암제는 유전자 조작을 통해 T 세포 표면에 특정 암세포 항원을 인지할 수 있는 인위적인 면역 수용체(immunoreceptor)를 발현시켜 활용하는 치료제로 생산과 치료과정은 아래와 같이 대략 5단계로 나뉜다.<sup>6)</sup>

- 1) 환자 혈액으로부터 T 세포를 포함하고 있는 백혈구를 분리한다.
- 2) T 세포를 활성화한 후 벡터를 이용해 키메라 항원 수용체(CAR) 유전자를 전달한다.
- 3) 형질전환으로 만들어진 CAR-T 세포를 배양기에서 증폭한다.
- 4) 치료제의 공간 마련을 위해 환자의 백혈구 수치를 낮추기 위한 화학 요법을 시행한다.
- 5) 환자의 혈액에 CAR-T를 투여하면 CAR-T가 증식해 암세포를 찾아내 제거한다.

6) 김건수, 김지현(2019); Satyanarayana(2018)제)다.

[그림 3] CAR-T 항암제 개요



출처: Satyanarayana(2018)

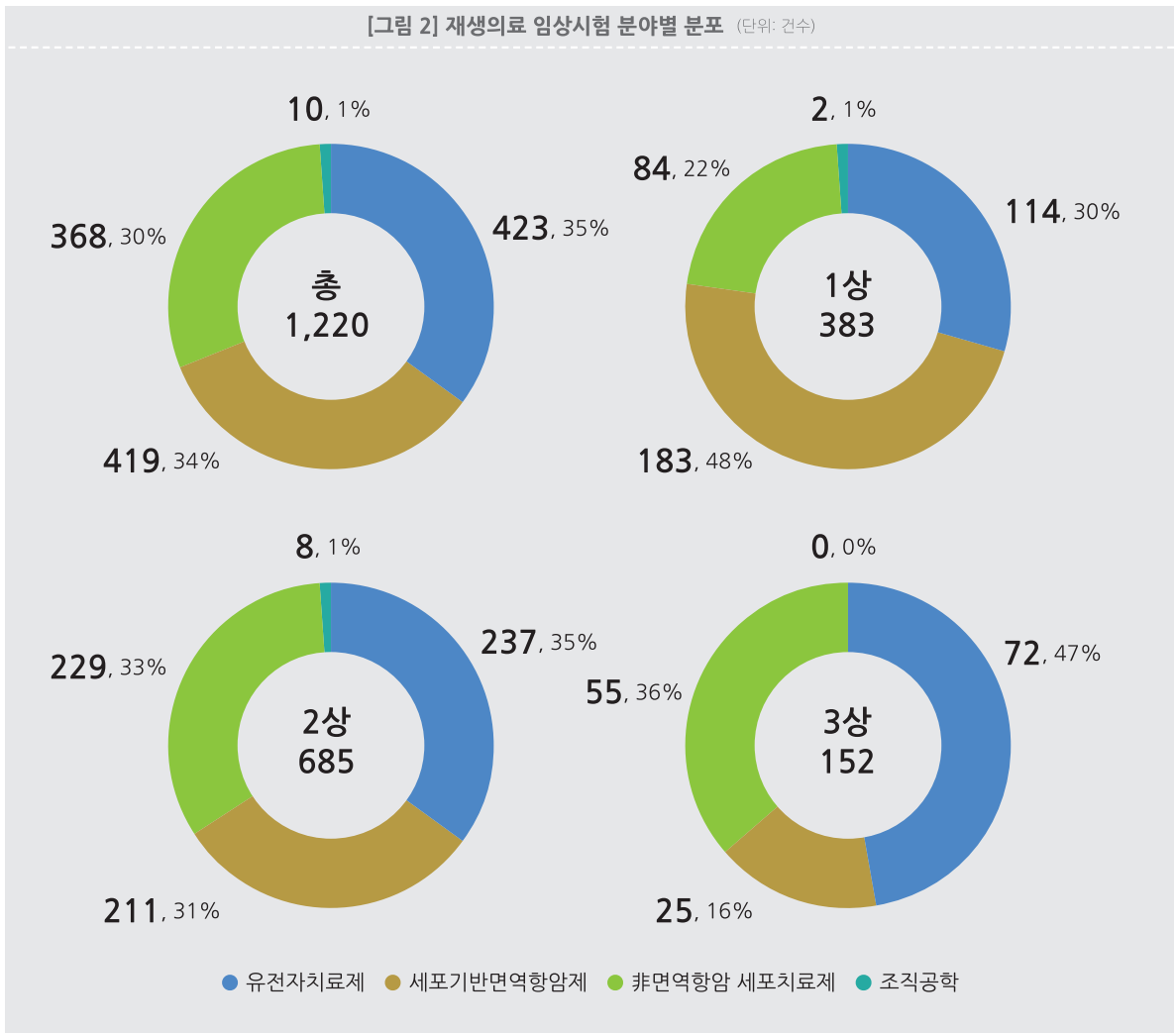
## 2. 면역세포치료제의 상용화 현황

현재 전 세계에서 시판 허가를 받은 면역세포치료제(immune cell therapy)는 총 9개이며, 모두 항암제 즉 항암면역세포치료제/세포기반면역항암제다. 미 FDA의 허가를 받은 치료제는 6개이며, 그중 5개가 CAR-T 치료제인 Novartis의 킴리아(Kymriah), Gilead의 예스카타(Yescarta)와 테카투스(Tecartus), BMS의 브레얀지(Breyanzi)와 아베크마(Abecma)다. CAR-T 치료제가 아닌 것은 2010년 허가를 획득한 Dendreon의 전립선암 항암백신인 프로벤지(Provenge, 성분명 sipuleucel-T)가 유일하다.<sup>7)</sup> 그 외 2007년 한국에서 허가를 받은 GC녹십자셀의 이문셀엘씨(Immunocell-LC)는 사이토카인 유도 살해세포(Cytokine Induced Killer cell, CIK)와 활성화 세포독성 T 림프구(Cytotoxic T Lymphocyte, CTL)를 주요 세포군으로 이용하고 있으며, JW크레아젠의 크레아박스-알씨씨(CreaVax-RCC)는 수지상세포를 이용한다. 2017년 인도에서 허가를 받은 APAC Biotech의 APCEDEN은 전립선암 및 난소암, 비소세포성폐암의 항암백신으로 수지상세포를 이용한다.

7) Alliance for Regenerative Medicine, "Available Products" (accessed 2021-06-24)

재생의료연합에 따르면 2020년 재생의료 분야별 임상시험 건수에서 세포기반면역항암제(항암면역세포치료제)가 비면역항암 세포치료제를 앞서는 것으로 나타난다. 세포기반면역항암제와 비면역항암 세포치료제를 합친 전체 세포치료제 분야 임상시험 건수는 787건으로 전체 재생의료 분야 임상시험(1,220건)의 65%를 차지하고 유전자치료제는 423건으로 전체의 35%를, 조직공학은 10건으로 전체의 1%를 차지하는 것으로 나타난다. 좀 더 구체적으로 세포기반면역항암제 임상시험은 419건으로 전체 재생의료의 34%를 차지하고, 비면역항암 세포치료제 임상시험은 368건으로 전체 재생의료의 30%를 차지하고 있다.

[그림 2] 재생의료 임상시험 분야별 분포 (단위: 건수)

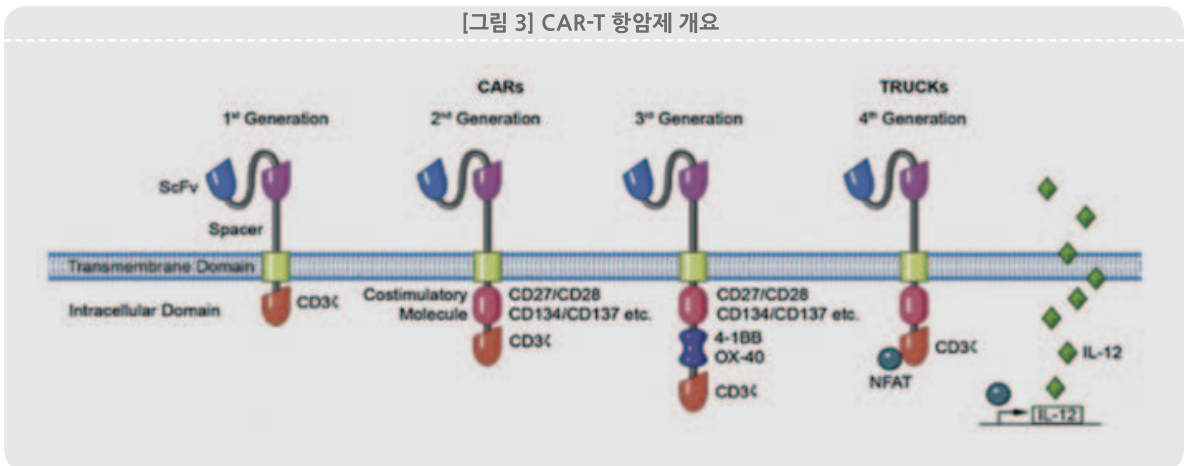


출처 : Alliance for Regenerative Medicine(2021)를 참고하여 재구성

세포기반면역항암제는 非면역항암 세포치료제를 비롯한 다른 재생의료와 비교했을 때 임상 진입의 증가를 통해 확대되고 있는 분야로 나타난다. 세포기반면역항암제의 임상1상은 183건으로 전체 임상1상(383건)의 48%를 차지하는 것으로 나타나며, 임상3상은 25건으로 전체 임상3상(152건)의 16%를 차지하는 것으로 나타난다. 또한 유전자치료제와 非면역항암 세포치료제는 전체 임상 대비 임상1상의 비중이 각각 27%와 23%로 30% 이하, 임상3상의 비중이 각각 17%와 15%로 15% 이상으로 나타나는 데 반해 세포기반면역항암제는 전체 임상 대비 임상1상의 비중이 44%, 임상3상의 비중이 6%로 나타난다.

### 3. 면역세포치료제의 주요 개발 동향

면역세포치료제 개발은 크게 다섯 가지 방향으로 전개되고 있다. 첫 번째로 효능의 강화다. CAR-T 치료제의 항암 효능 강화를 위해 키메라 항원 수용체(Chimeric Antigen Receptor, 이하 CAR)의 개발이 이루어지고 있다. 가장 기본적인 1세대 CAR는 세포 외부 쪽의 항원결합 부위와 막통과 부위, 세포 내부 쪽의 신호전달부위로 구성되며, 면역세포분화단백질의 불충분한 생산 등 항암 효능이 제한적이다. 2세대 CAR는 공동자극부위(co-stimulatory domain)라고 부르는 세포 내부 쪽의 신호전달부위를 가지고 있어 T 세포의 지속과 효능이 개선된다. CD28 및 CD134 (OX40), CD137 (4-1BB) 등의 공동자극부위는 CAR-T 세포의 증식 및 세포독성, 반응의 지속성, 수명 등을 향상시킨다. 3세대 CAR는 2개 이상의 공동자극부위를 가지며, 4세대 CAR는 2세대 CAR에 사이토카인의 생산을 촉진하는 부위가 더해져서 다른 종류의 면역 세포까지 동원하는 것을 지향한다.



출처: 권미지, 박희호(2020)



2세대 CAR를 활용한 치료제의 경우 임상연구를 통해 1세대보다 지속성과 증식, 질병 부위로의 이동 등에서 개선을 보였으며 3세대 및 4세대 CAR를 활용한 치료제에 대한 임상연구가 진행 중이다. Frost & Sullivan에 따르면 현재 대부분의 CAR-T 임상에서 CD137 (4-1BB)가 공동자극부위로 활용되며, 임상시험 대부분이 2세대 CAR를 활용하고 있다.<sup>8)</sup>

두 번째로 안전성의 강화다. 2017년 미FDA 허가를 획득한 킴리아와 예스카타를 포함 B 세포 표면에 발현되는 CD19를 표적으로 하는 CAR-T 치료제들이 보이는 3가지 부작용의 감소나 방지를 위한 개발이 이뤄지고 있다. 우선 표적인 CD19가 발현된 정상 B 세포가 CAR-T 치료제로부터 공격받게 되면 “B 세포 무형성증(B-cell aplasia)”이 발생한다. 치료를 받는 환자들에게 B 세포를 정기적으로 주입하는 등 부작용 경감 조치를 하는 한편 정상 B 세포에 대해 CAR-T가 활성화되지 않도록 정상 B 세포 분별을 위한 수용체를 추가하는 연구가 이뤄지고 있다. 또한 CAR-T 치료제를 통해 T세포 활성화가 급격히 일어나면 사이토카인 폭풍으로 불리는 사이토카인방출증후군(Cytokine Release Syndrome, 이하 CRS) 및 신경독성이 발생한다. CRS는 CAR-T 치료를 받는 75 ~ 100% 환자에게서 발생하며, IL-6과 같은 사이토카인의 과도한 분비를 통해 발열부터 저혈압, 혈중산소감소, 다발성 장기 부전(multiple organ failure)까지 유발하는 대표적 부작용이다. 킴리아는 전체 CRS가 74%, 3등급 이상 CRS가 23%로 나타났고, 예스카타는 전체 CRS가 94%, 3등급 이상 CRS가 13%로 나타났다.<sup>9)</sup> 신경독성은 CAR-T 치료를 받는 17.6 ~ 50% 환자에게서 발생하며, 착란과 무의식, 섬망, 발작, 뇌부종 등을 동반한다. 임상 경험이 축적됨에 따라 면역기능억제를 위한 항IL-6 항체나 스테로이드 투여 등 CRS 부작용을 낮출 방법이 개발되었으며 CRS나 신경독소 발생 고위험군을 예측할 수 있는 바이오마커도 연구되고 있다. CRS 발생 자체를 방지하기 위해서 1) 자살스위치 유전자의 추가를 통해 부작용 발생 시 특정 약물로 CAR-T 세포의 자살을 유도할 수 있도록 하거나 2) CAR-T 치료제의 활성을 조건에 따라 조절하는 기술이 개발되고 있다. 신경독성의 경우는 아직 발생원인의 규명과 방지책 개발이 이뤄지지 않은 상태다.<sup>10)</sup>

세 번째로 적응증의 확대다. CAR-T 치료제 개발은 가장 먼저 효능이 입증된 혈액암 중심으로 활발하다. 그간 혈액 중앙세포 특이적으로 과다 발현되는 CD19나 CD20을 표적으로 개발됐으나, 점차 표적의 범위가 확대되고 있다. 미FDA에 의해 첨단재생의료치료제(regenerative medicine advanced therapy, 이하 RMAT)로 지정된 후보물질들 중 만 이상이 CAR-T 치료제로 나타나는 가운데, 그 표적은 CD19와 CD30, BCMA(B-cell maturation antigen)를 포함하고 있다. 이는 미 FDA가 CD19와 같이 이미 확립된 표적과 함께 CD30나 BCMA와 같은 새로운 표적의 개발을, 백혈병 및 림프종과 같이 확립된 적응증과 함께 골수종과 같은 비교적 새로운 적응증의 개발을 촉진하고 있음을 암시한다.<sup>11)</sup>

8) 권미지, 박희호(2020); Frost & Sullivan(2020)

9) 양영구(2021)

10) Xu et al. (2021); 황유경(2017); 고은지, 윤수영(2017); 김건수, 김지현(2019); 김주경, 정희진(2020)

11) GlobalData Healthcare(2021)

그러나 면역관문억제제의 치료율(ORR; overall response rate) 평균은 30% 내외로 여전히 극복해야 할 부분이 존재함.

[표 2] 미 FDA 첨단재생의료치료제(RMAT)로 지정된 CAR-T 항암제

표적	기업	상품명/성분명	적응증
		후보물질명	
CD19	BMS	브레얀지/lisocabtagene	재발성 또는 치료불응성 거대 B-세포 림프종
CD19	Novartis	킬리아/tisagenlecleucel	소포성 림프종
CD30	Tessa Therapeutics	TT-11	호지킨 림프종
BCMA	Poseida Therapeutics	PBCMA-101	재발/불응 다발성 골수종
BCMA	Allogene Therapeutics	ALLO-715	재발/불응 다발성 골수종

출처: GlobalData Healthcare(2021) 참고하여 재구성

혈액암을 넘어서 고형암으로의 적응증 확대 노력도 펼쳐지고 있다. 고형암 대상 CAR-T 치료제 개발을 위한 과제는 크게 1) 종양 특이적 항원의 발굴과 2) 치료물질의 종양 도달의 개선이다. 고형암은 지속적 변이로 인해 암세포 공통의 항원을 발굴하기 어렵고 종양세포 특이적인 항원이 아직 발굴되지 못했다. 임상과 동물실험에서 정상세포 손상이 원인으로 추정되는 치명적 부작용이 발생한 바 있다. 또한 고형암은 혈액암과 달리 면역억제 미세환경 (immune-suppressive microenvironment)과 신생혈관 및 섬유조직 등으로 인해 CAR-T 치료제의 접근이 어렵다.<sup>12)</sup>

최근에는 암세포와 만났을 때 T 세포의 비활성화를 유발할 수 있는 PD-1과 같은 면역관문수용체 단백질을 제거한 CAR-T 치료제나 IL-7과 같은 사이토카인 단백질을 과발현시켜 CAR-T 치료제의 종양 조직 내 접근을 개선하는 기술이 개발되고 있다. CAR-T 치료제로 국내 첫 임상을 시작한 큐로셀의 경우 PD-1과 TIGIT 두 종류의 면역관문수용체의 발현을 녹다운 (knock down) 즉 현저히 낮추는 기술을 개발했으며, 현재 미만성거대B세포림프종(DLBCL)을 적응증으로 한 임상을 진행 중이다. 향후 면역관문수용체 녹다운 기술의 적용범위를 고형암까지 확대하는 것을 목표로 하고 있다.<sup>13)</sup>

기존 면역항암제와의 병용투여도 고형암 대상 CAR-T 치료제의 개발 경로 중 하나로 떠오르고 있다. 키트루다나 옴디보 등 면역관문수용체 저해제와의 병용투여를 통한 CAR-T 치료제의 효능 개선에 대한 임상도 이미 혈액암 환자를 대상으로 진행 중인 가운데 고형암 대상 치료제에서도 시도되고 있다.<sup>14)</sup> 대표적으로 벨기에 기업 Celyad는 자사가 개발 중인 대장암 대상 CAR-T 치료후보물질과 면역항암제 키트루다의 병용투여에 대한 임상시험을 추진하

12) 한림중개의학연구소, 「종양면역연구소」 (accessed 2021-06-24)

13) 김인한(2020); 박윤균(2021); 홍숙(2021)

14) 김건수, 김지현(2019)

고 있다. Celyad의 CYAD-101은 NKG2DL(natural killer group 2D ligand)를 표적으로 하는 동종유래 CAR-T 치료제로 전이성 대장암 환자를 대상으로 한 임상1상에서 이식편대숙주 질환(GvHD) 사례나 심각한 부작용 발생, 용량제한독성을 보이지 않았다.<sup>15)</sup> 현재 Celyad는 CYAD-101과 키트루다의 병용투여 관련해 MSD와 임상시험 협력을 체결했다.

더 나아가 자가면역질환으로 치료영역이 확대되고 있다. 종양치료를 위해서 면역세포 표면에 특정 암세포 항원을 인지하는 인위적인 면역수용체(immunoreceptor)를 발현시키는 것과 마찬가지로 자가면역질환치료를 위해서 면역세포 표면에 자가면역질환을 일으키는 항원을 인지하는 인위적 면역수용체를 발현시키는 것이다. 면역을 억제하는 조절T세포(regulatory T cells, Treg)를 활용한 CAR-Treg 치료제가 대표적이다. 징크핑거 뉴클레이즈(ZFN, Zinc Finger Nucleases) 유전자편집 전문 기업 Sangamo Therapeutics는 2018년 조절T세포(Treg) 전문 면역세포치료제 기업 TxCel을 인수함으로써 자가면역질환을 대상으로 하는 동종유래 CAR-Treg 치료제 개발에 뛰어 들었다. 현재 신장이식에 따른 면역거부의 예방에 대해 영국에서 임상을 진행 중이다.<sup>16)</sup> 미국 소재 한인기업 테라이뮤(TeraImmune)은 혈우병과 다발성경화증을 적응증으로 하는 CAR-Treg 치료제를 개발하고 있다.<sup>17)</sup>

네 번째로 기성품(off-the-shelf) 즉 동종유래(allogeneic) 면역세포치료제의 개발이다. 그동안 면역세포치료제는 환자의 면역체계에서 높은 호환성을 보이는 자가유래(autologous) 즉 환자 자신의 세포를 활용하는 면역세포치료제가 많이 개발됐다. 현재 75%에 가까운 임상 시험 후보물질들이 자가유래 접근방법을 채택하고 있는 것으로 나타난다.<sup>18)</sup> 하지만 자가유래 치료제는 투약에 필요한 1~2백만 개 세포 규모의 충분한 양의 건강한 세포를 얻는 게 매우 어렵다. 예를 들어 Novartis의 킴리아의 경우 생산 실패율이 9% 정도다. 자가유래 치료제는 제품 생산 비용 또한 동종유래 치료제보다 5~10배 정도 높고, 생산을 위한 물류 네트워크가 복잡하고 치료 장소와 생산 장소 간의 정확한 조율이 필요하다. 반면 동종유래 치료제는 건강인의 세포를 통해 기성품(off-the-shelf) 형태의 치료제가 상용화되는 것이다. 동종유래 치료제는 다양한 배치(batch) 규모로 생산할 수 있어서 규모 증대를 통해 생산비용을 절감할 수 있고 치료제에 대한 접근성도 향상될 수 있다. 1회 투약 비용은 7,500달러로 낮아질 수 있다. 다만 동종유래 치료제의 상용화를 위해서는 이식편대숙주질환(graft versus host disease, GvHD)이나 치료 반응의 지속성(treatment durability), 기증자의 가변성, 세포 banking(cell banking)의 필요성 등의 난제 극복이 필요하다.

마지막으로 선천성 면역 세포인 NK 세포(Natural killer cell, 자연살해세포)의 활용이다. NK 세포에 CAR를 발현시켜 표적 기능과 활성을 강화한 CAR-NK 치료제는 후천성 면역 세포인 T 세포 활용의 한계 및 상용화 관련 저해 요소를 회피할 수 있는 대안으로 개발되고 있다. 우선 안전성 측면에서 주목받고 있다. CAR-T 치료제의 경우 CAR-T 세포에 의해서 분비되는

15) Amorosi(2021)

16) Cision PR Newswire(2018);  
Smith(2019)

17) 김성민(2020)

18) Global Newswire(2021)

사이토카인이 CRS를 유도하는데, NK 세포는 과립구 대식세포 군집 자극인자 분비를 통해 CRS 유발 가능성이 적다. 특히 CAR-NK는 고형암 치료 효과도 기대되고 있다. NK 세포는 면역관문수용체인 PD-1 분비 수준이 낮아 면역 억제를 거의 유도하지 않고, 수지상세포의 증양으로의 이동을 촉진해 항 PD-1 면역 치료를 강화한다. 무엇보다 기성품 형태의 치료제 생산이 가능하다. 조직적합성이 강하게 요구되는 T 세포와 달리 NK 세포는 이식편대숙주질환(GvHD)과 같은 심각한 부작용을 유발하지 않아 동종유래 치료제로 개발되고 있다. 이를 통해 신속한 치료제의 적용이 가능해지고 생산비용 단축에 의한 약가 부담의 감축이 가능해질 것으로 기대된다.

CAR-NK의 해결과제는 충분한 임상을 통해 CAR-T만큼의 증양 치료 효과를 입증해야 한다는 점이다. 수일 내 사멸하는 NK 세포의 특성도 CRS를 유발할 우려를 낮춘다는 장점이 되기도 하지만 치료 효과의 지속성이 짧다는 단점이 되기도 한다. 또한 NK 세포의 대량 배양 및 유전자의 효율적인 전달 방법 등 기반 기술의 보강이 필요하다.<sup>19)</sup>

[표 3] CAR-T 치료제와 CAR-NK 치료제 상용화 장단점 비교

구분	CAR-T	CAR-NK
항암치료 효과	매우 강함	강함 (입증 필요)
사이토카인방출증후군(CRS) 부작용	75 ~ 100% 환자에게서 발생	발생 우려가 적음
배양, 벡터 등 기반 기술	확보	보강 필요
자가유래(소량생산) / 동종유래(대량생산)	자가유래 (동종유래 개발 중)	동종유래
생산비용	매우 비쌈	상대적으로 저렴
고형암 치료제 개발	어려움 (개발 중)	개발 중
BCMA	ALLO-715	재발/불응 다발성 골수종

출처: 황유경(2021) 참고하여 재구성

#### 4. 면역세포치료제의 상용화 이슈

면역세포치료제는 생산과 치료과정 상의 특성으로 인해 그동안 상용화가 쉽지 않았다. 우선 이전 세대 바이오의약품과 달리 “세포”가 다른 치료물질(재조합 단백질, 항체 등)의 생산을 위해 사용되는 것이 아니라 환자에게 직접 투여되는 치료물질이다. 또한 상용화되고 있는 대부분이 환자 자신의 세포를 활용하는 자가유래 치료제로서 개인 맞춤형으로 생산된다.

위와 같은 기술적 속성으로 인해 면역세포치료제는 1) 세포·유전자치료제 제조 관련 GMP

19) Albiner, Hartmann, & Ullrich(2021); 황유경(2021); 이현구(2021)

인증을 받은 생산시설이 있어야 하며 2) 환자별로 형질전환 면역세포를 만들어야 하고 3) 생산 및 환자 투여 관련 복잡한 로지스틱스(물류)를 동반한다는 생산 측면의 이슈들을 안고 있다. 그리고 생산 측면의 이슈들은 4) 높은 약 가격의 이슈로 연결된다.

하지만 면역세포치료제에 대한 수요가 성장함에 따라 생산 측면 및 약 가격의 이슈는 상용화에 걸림돌이 되기보다는 바이오산업의 변화를 촉진하는 양상이다.

세포의 선별과 분리, 분화, 증식, 병입 등 세포치료제의 생산에 최적화된 공정 기술 및 시설 조건과 관련해 면역세포치료제 개발 기업들은 생산 기술 및 인증된 생산시설을 자체적으로 구축하거나 이를 보유한 기업들과 협력관계를 맺고 있다. BMS의 CAR-T 치료제 브레안지의 원개발자인 Juno Therapeutics는 best-in-class CAR-T 치료제 생산역량을 구축하기 위해 2017년 Thermo Fisher와 협력을 추진한 바 있으며, T 세포 수용체 T 세포 치료제(T Cell Receptor T cells therapy, 이하 TCR-T 치료제) 개발 기업 Adaptimmune은 2018년 연 300명의 환자에게 세포치료제를 공급할 수 있고, 연 1,000명 이상의 치료제 수요를 충족할 수 있는 확장 잠재력을 가진 생산시설을 구축했다.<sup>20)</sup> 국내의 경우 GC녹십자셀이 2018년 세포치료제 생산에 최적화된 설비 및 생산시설을 구축해 2020년 GMP 인증을 획득했으며, 큐로셀이 원내에서 CAR-T 치료제를 생산할 수 있는 GMP 시설을 갖춘 삼성서울병원과 협력해 국내 첫 CAR-T 치료제의 임상을 진행하고 있다.

세포치료제 공정 기술 및 시설에 대한 수요가 증가함에 따라 세포치료제에 특화된 중소규모의 CDMO 기업들이 성장하는 한편 기존 다국적 CDMO 기업들 또한 세포치료제 제조공정 역량을 구축하고 있다. 스위스의 다국적 제약기업 Lonza는 2016년부터 미국 휴스턴에 세포-유전자치료제 특화 생산시설을 건설해 2017년 완공했으며, 2017년 네덜란드의 유전자 및 세포치료제 CDMO 기업 PharmaCell을 인수해 유럽에도 생산기반을 구축했다.<sup>21)</sup> 국내에서는 세포 및 유전자치료제 CDMO 씨드모젠이 2019년 GMP 인증을 획득하고 2021년 품질평가분석시험을 위한 “의약품 등 시험·검사기관” 지정을 획득했다.

자가유래 면역세포치료제의 생산은 환자별로 바이러스 벡터를 활용한 면역세포의 형질전환이 이루어져야 함을 의미한다. 면역세포치료제 개발 기업은 정확하고 효율적인 형질전환에 필요한 고품질의 바이러스 벡터를 안정적으로 공급받기 위해 바이러스 벡터 기술 및 생산시설을 보유한 기업/기관과 협력을 체결하고 있다. Novartis는 2017년부터 Oxford BioMedica로부터 김리아를 포함한 자사의 CAR-T 치료제 포트폴리오를 위한 렌티바이러스 벡터를 공급받아왔으며, 2019년 말 계약 연장을 통해 향후 5년간의 벡터 공급을 확보했다.<sup>22)</sup> Oxford BioMedica는 FDA 승인을 받은 세계 최초 렌티바이러스 벡터 공급업체로 우

20) Adaptimmune(2018)

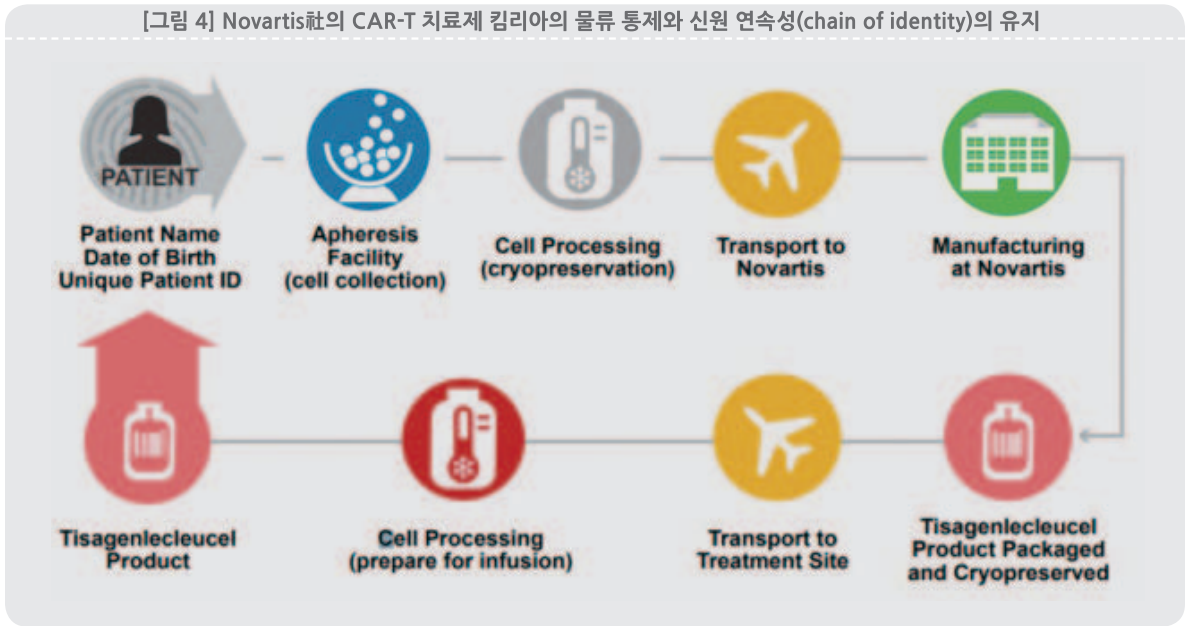
21) Palmer(2017); BPI Contributor(2017)

22) Macdonald(2019)

23) Cell and Gene Therapy Catapult는 영국 혁신청(Innovate UK) 산하의 차세대 기술혁신센터인 캐터펄트(Catapult)의 하나다. 캐터펄트는 탁월한 연구성과의 시장으로의 연계를 가속화하기 위한 목적으로 정부 주도로 설립되었으며 현재 10개 분야의 캐터펄트가 운영되고 있다. 생명공학정책연구센터(2017); CGT Catapult(2018).

수한 전달력과 함께 효율성과 규모 가변성(scalability) 등 생산성 측면과 유전자재조합 위험성을 최소화하는 기술 등 안전성 측면에서 경쟁력을 보유한 것으로 알려져 있다. 영국과 미국에 소재한 TCR-T 치료제 전문기업 Adaptimmune은 세포 및 유전자치료제를 위한 GMP 시설을 보유한 영국 소재 Cell and Gene Therapy Catapult와의 파트너십을 통해 바이러스를 공급받아왔으며 2018년에는 자사가 개발한 바이러스 벡터를 직접 생산할 수 있는 전용 생산 공간을 확보하는 협약을 체결했다.<sup>23)</sup>

[그림 4] Novartis社의 CAR-T 치료제 킴리아의 물류 통제와 신원 연속성(chain of identity)의 유지



출처: Tyagarajan, Spencer, Smith(2020)

24) Scientific Writing Team(2021)

25) Tyagarajan, Spencer & Smith(2019). 신원 연속성(chain of identity)은 기증자의 고유한 식별인자를 세포나 조직 같은 기증물과 그 기증물을 기반으로 생산된 의약품과 결합시키는 것이며, 관리 연속성(chain of custody)은 세포나 조직의 수집부터 생산품 관리 과정에서 누가 생산품을 다뤘는지 및 무슨 일이 실행되었는지, 실행 장소와 일시 등 정보의 영속적인 입력이다.

면역세포치료제는 맞춤형 생산으로 인해 환자의 세포가 임상 장소로부터 생산 장소로, 다시 임상 장소로 수송되는 복잡한 공급(물류)로지스틱스가 동반된다. 면역세포치료제 기업은 환자의 면역세포 추출부터 만들어진 치료제의 투여까지 수 주가 소요되는 전 과정에서 단계별 적절한 보관 및 운송 조건을 관리해야 한다.<sup>24)</sup> 무엇보다 여러 환자에 대한 맞춤형 치료제가 동시에 생산되는 시스템에서 각 환자에게 본인 유래 면역세포로 만들어진 치료제가 투여될 수 있도록 빈틈없는 관리가 필요하다. 예를 들어 Novartis는 킴리아(Kymriah, 성분명 tisagenlecleucel)의 글로벌 임상을 위한 생산 과정을 최적화하면서 병원에서의 백혈구성분채집(leukapheresis)부터 치료제가 제조되어 다시 병원으로 돌아오기까지의 운송과정에서 환자의 신원(identity)을 추적할 수 있는 관리 연속성(chain of custody) 시스템을 개발했다.<sup>25)</sup>

CAR-T 치료제의 가격이 1회당 3~5억 원 수준으로 면역세포치료제의 높은 약가는 생산 측면의 쟁점만큼이나 상용화에 있어서 해결이 시급한 문제다. 높은 약가는 시장의 규모를 제한하고 시장이 크지 못하면 혁신적 신약의 개발이 지속되기 어렵다.<sup>26)</sup> 영국 혁신청(Innovate UK) 산하 차세대 기술혁신센터 중 하나인 Cell and Gene Therapy Catapult(이하 CGT Catapult)는 공정분석기술(process analytical technologies, PAT)을 개발하기 위해 세포·유전자치료제 전문 생산기업들의 협의회를 구성했다. CGT Catapult는 협의회 멤버 간 생산 기술 연구 결과 교류와 산업계의 지식 공유를 통해 세포치료제 특화된 PAT를 개발함으로써 세포·유전자치료제의 생산 비용과 투자 위험도를 낮추는 것을 목표로 하고 있다.<sup>27)</sup>

하지만 세포치료제는 기술개발만으로 생산비용을 절감하는 데 한계가 있어 바이오·제약 산업계와 정부, 보험업계 등이 새로운 접근을 개발하고 있다. 유럽의 경우 킨리아와 예스카타에 기본적으로 결과기반 보험급여(outcomes-based reimbursement, 이하 OBR) 모델이 적용되고 있다. 프랑스와 영국에서는 향후 평가에 사용될 데이터의 수집을 조건으로 보험급여가 지급되고 있다. 전국 의료기관에서의 사용 데이터는 물론 결정적 임상(pivotal trials)에서 얻은 코호트 수준의 추가적인 데이터가 수집되고 있다. 프랑스는 매년 실사용데이터(real-world data)를 활용해 재평가가 이루어질 예정이다. 독일에서는 전체 국민의 50%를 담당하는 건강보험회사 그룹들이 결과기반 보험급여 형태로 CAR-T 치료제에 대해 보험급여를 지급해 생산자는 치료 후 죽은 환자에 대해서 일정 금액을 환급해야 한다. 이탈리아는 가장 새로운 접근방법을 개발했다. 보험급여는 생존을 포함한 환자의 결과를 기반으로 3회 분할 지급된다.<sup>28)</sup>

면역세포치료제는 미충족 의료 수요의 충족에 대한 기대감이 임상적 효능과 안전성 관련 쟁점을 상쇄하면서 상용화가 가속화되고 있다. 면역세포치료제가 주 대상으로 하는 암이나 자가면역질환과 같은 난치성 질병은 의료 수요가 큰 치료영역이다. 또한 면역세포치료제는 다른 세포치료제와 비교했을 때 이미 기능이 알려진 세포의 이용과 유전자 조작을 통해 작용기전의 디자인이 비교적 명확하고 임상적 개선이 가시적이다. 세포치료제의 기술적 속성으로 인한 생산 측면의 난제들도 더는 상용화의 걸림돌이 되지 못하는 것으로 보인다. 바이오 제약 산업은 면역세포치료제 생산의 요구사항에 맞춰 발 빠르게 전환을 모색하고 있다.

면역세포치료제의 상용화에는 생산의 실현 가능성이 관건이므로 개발 기업들은 치료제의 효능 및 안전성 측면의 개선과 함께 연구개발 초기 단계에서부터 상용화를 위한 생산 조건들을 염두에 두고 개발을 진행해야 한다. 바이러스 벡터 등 고품질의 핵심 원료를 공급할 수 있는 기업과 세포치료제 특히 자가유래 치료제를 생산 및 공급할 수 있는 GMP 시설을 갖춘 CDMO 기업은 면역세포치료제 산업의 또 다른 핵심 요소다. 이런 핵심 주체 간의 협력이 일

26) Szczypka(2021)

27) Nelson(2021)

28) Jørgensen, Hanna & Kefalas(2020); Dhulesia et al. (2020)

씩 이루어질수록 면역세포치료제의 상용화 가능성은 커질 것이다. 높은 약가의 문제 또한 환자의 부담을 경감하면서도 혁신적 치료제 시장을 육성할 방안 마련을 위해 바이오·제약 산업계와 정부 간 협의와 창의적 접근이 필요하다.

<참고문헌>

1. 고은지, 윤수영. 2017. 「차세대 바이오 의약품, 세포치료제 시장 현황과 전망」, LG경제연구원.
2. 권미지, 박희호. 2020. “고형암을 표적으로 한 CAR-T 치료법,” Korean Society for Biotechnology and Bioengineering Journal 35(2): 95-104.
3. 김건수, 김지현. 2019. 「CAR-T 치료제의 현재와 우리의 준비」, Bio Economy Report, Issue 18. 한국바이오협회.
4. 김성민. 2020. “테라이문, 자가면역 맞춤 ‘CAR-Treg’ 주목하는 이유,” 바이오스펙티어, 2020-01-31.
5. 김성민. 2021. “큐로셀, 차세대 CAR-T 임상1·2상 시작.. ‘국내 첫 임상’,” 바이오스펙티어, 2021-04-21.
6. 김인한. 2020. “기적의 항암제 CAR-T로 승부수, 30명 벤처가 쓰는 신화,” 헬로디디, 2020-11-04.
7. 김주경, 정희진. 2020. 「항암 면역세포치료제에 대한 국내외 동향 및 FDA 허가 현황」, BRIC View 동향리포트, 2020-T28. Biological Research Information Center.
8. 박선혜. 2021. “다발골수종 첫 CAR-T 치료제 ‘아베크마’,” 메디컬업저버, 2021-04-28.
9. 박윤균. 2021. “기적의 항암제 세계 첫 임상? 고형암 치료 ‘CAR-T치료제’,” 매일경제, 2021-01-12.
10. 생명공학정책연구센터. 2017. “영국 캐터펄트(Catapult) 센터 개요 및 현황” BioNwatch 17-84. 생명공학정책연구센터.
11. 식품의약품안전처. 2005. 「차세대성장동력바이오제품평가기술개발을위한기획연구. 식품의약품안전처.
12. 양영구. 2021. “‘세번째 CAR-T 등장’ 4세대 면역세포 치료제 시대 도래,” 메디칼업저버, 2021-02-17.
13. 이광문. 2008. 「기존의약품과 구별되는 세포치료제의 특성과 고려사항」, 2008 추계약학회 발표 자료.
14. 이현구. 2021. “빅파마 기술수출 1위 여전히 항암제... ‘CAR-NK’ 주목하는 3가지 이유,” 메디코파마, 2021-02-01.
15. 한림중개의학연구소, 「중앙면역연구소」 (accessed 2021-06-24, [https://research.hallym.or.kr/Kangnam\\_TransRes/hallymuniv\\_sub.asp?screen=ptm103](https://research.hallym.or.kr/Kangnam_TransRes/hallymuniv_sub.asp?screen=ptm103))
16. 홍숙. 2021. “CAR-T 치료제 개발 위해 ‘국내 첫 임상’ 시작한 큐로셀,” 히트뉴스, 2021-03-08.
17. 황유경. 2017. 「첨단 항암면역 세포치료제 연구개발 동향 및 정책 제언」, KHIDI 전문가 리포트, 2017-8. 한국보건산업진흥원.
18. 황유경. 2021. “NK세포치료제와 CAR-T 치료제의 원리와 기전,” 한경바이오인사이트, 2021-02-22.
19. Adaptimmune. 2018. “Adaptimmune Announces Two Manufacturing Achievements on Its way to Become the First Fully Integrated TCR T-cell Therapy Company,” Adaptimmune, 2018-01-08.
20. Albinger, N., Hartmann, J. & Ullrich, E. 2021. “Current status and perspective of CAR-T and CAR-NK cell therapy trials in Germany,” Gene Therapy (2021). <https://doi.org/10.1038/s41434-021-00246-w>
21. Alliance for Regenerative Medicine (accessed 2021-06-24, <https://alliancerm.org/available-products>)



22. Amorosi, D. 2021. "Allogeneic CAR T-cell therapy safe, clinically active in metastatic colorectal cancer," Healio, 2021-01-25.
23. BPI Contributor. 2017. "Lonza Cell & Gene Therapy Manufacturing Facility in Houston, TX, Area to Complete Construction on Schedule in 2017," BioProcess International, 2017-10-11.
24. CGT Catapult. 2018. "Press release: CGT Catapult announces vector production agreement with Adaptimmune," CGT Catapult, 2018-01-08.
25. Cision PR Newswire. "Sangamo Therapeutics to Acquire TxCell," Cision PR Newswire, 2018-01-23.
26. Dhulesia A. et al. 2020. "CAR-T: Unlocking Barriers to Adoption in Europe," L.E.K. Consulting, 2020-06-23.
27. Frost & Sullivan. 2020. Supply Chain Optimization and Decentralized Manufacturing to Expand the Contract Cell and Gene Therapy Manufacturing Market, 2020-2026.
28. GlobalData Healthcare. 2021. "RMAT designations predict future directions of cell and gene therapy in oncology," Pharmaceutical Technology, 2021-05-24.
29. GlobalNewswire. 2021. "2021 Insights on the CAR-T Cell Therapy Global Market - Overview of Clinical Trials," GlobalNewswire, 2021-06-04.
30. Jørgensen, J., Hanna E. & Kefalas P. 2020. "Outcomes-based reimbursement for gene therapies in practice: the experience of recently launched CAR-T cell therapies in major European countries," Journal of Market Access & Health Policy, 8:1.
31. Macdonald, G. 2019. "Novartis inks 5 years vector supply extension with Oxford Biomedica," BioProcess International, 2019-12-19.
32. Mullard, A. 2021. "FDA approves fourth CAR- T cell therapy," Nature Reviews Drug Discovery 2021 Mar;20(3):166.
33. Nelson, M. 2021. "Industry consortium takes aim at lowering CGT production costs," BioProcess International, 2021-06-08.
34. Palmer, E. 2017. "Lonza buys Dutch cell and gene therapy CMO," FiercePharma, 2017-06-01.
35. Satyanarayana, M. 2018. "Manufacturing challenge leads to death in CAR-T trial," Chemical & Engineering News, 2018-10-01.
36. Scientific Writing Team. 2021. "CAR T-Cell Therapy Challenges to Development & Approval," Nuventra, 2021-03-23.
37. Smith, A. 2019. "Sangamo granted authorisation of first-in-human CAR-Treg trial," PharmaTimes, 2019-12-03.
38. Szczypka, M. 2021. "Top Industrialization Challenges of Gene Therapy Manufacturing," Technology Networks, 2021-04-26.
39. Xu, X. et al. 2021. "Challenges and Clinical Strategies of CAR T-Cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia: Overview and Developments," Frontiers in Immunology 2021 Feb; 11:1-18.



July 2021. Issue 29

### Writer

김지현 비티인사이트(B.T.Insight), 대표  
e-mail: jkim@btinsight.co.kr

### BIO ECONOMY REPORT

발행 : 2021년 07월 | 발행인 : 고태승 | 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



한국바이오경제연구센터  
KOREA BIO-ECONOMY RESEARCH CENTER

Innovating Data Into Strategy & Business



9 772508 682002  
ISSN 2508-6820