

BIO ECONOMY REPORT

September 2022. Issue 41

바이오베터 기술 개발 동향 : (3) 이중특이항체(Bispecific-Antibody) 중심으로

이중특이항체 (Bispecific Antibody) 개발 동향

박봉현 한국바이오협회
바이오경제연구센터,
책임연구원
유원규 에이비엘바이오,
연구개발본부장

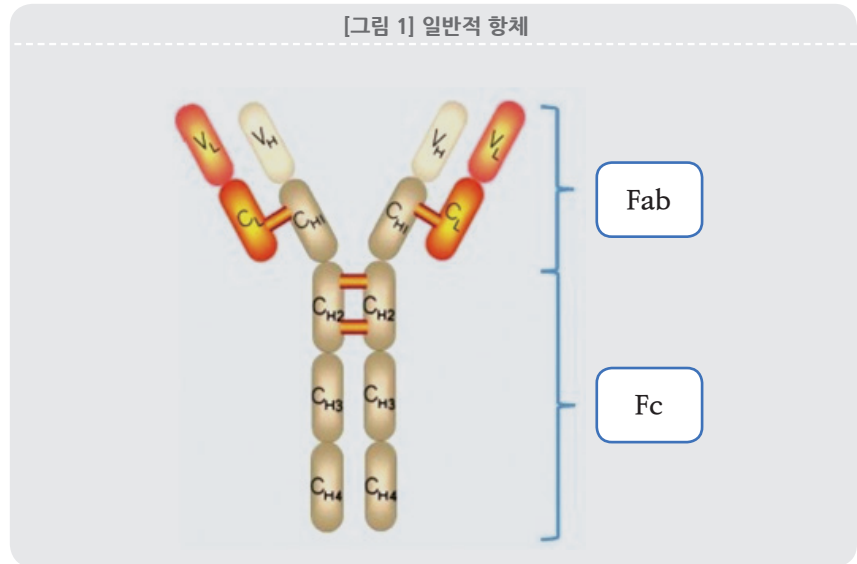
1. 개요^{1,2}

동시에 두 개의 다른 항원에 결합할 수 있는 이중특이항체 개념은 50년 전 Nisonoff와 동료에 의해 처음 기술되었으며, 서로 다른 2개의 토끼항원의 결합 단편을 연결하였다. 이 새로운 방식의 접근은 제조상의 문제와 임상실패를 겪었지만 지난 20년 동안 유전자재조합, 단백질공학 및 제조기술로 이어지는 생명공학의 발전은 점점 더 복잡한 이중특이항체의 개발을 촉진하였다. 지난 몇 년 동안 글로벌 이중특이항체 시장은 초기 말기 암 및 고형암과 관련된 다양한 유형의 암에 대한 임상평가를 시도했으며 '15년 이중특이항체를 최초로 승인 및 출시한 이후 '20년까지 121%의 연평균 성장률을 보였다. 짧은 시간에 빠른 속도로 성장함으로써 전체 생명과학 분야에서 가장 흥미로운 접근 방식 중 하나로 대표되는데 성공하였으며 최근 시장예측 보고서에 따르면 시장에서 상업적으로 이용 가능한 이중특이항체의 수는 '28년까지 150% 증가할 것으로 예측된다.

2. 이중특이항체의 유형^{3,4,5}

일반적인 항체는 동일한 중쇄와 경쇄로 구성되어 있으며 쇠간 이황화 결합으로 연결되어 있다. 항원결합 단편(Fab)과 불변하는 단편(Fc)의 두 가지 기능적 분절로 더 세분화 할 수 있다. Fab단편은 항원 특이성을 결정하는 항원 결합 부위이며, Fc 단편은 면역계의 많은 효과 기능과 상호작용을 매개하며 세포독성을 유발한다. 그러나 일반적인 항체는 세포독성 T림프구와 종양세포를 동시에 표적으로 삼을 수 없기 때문에 이러한 기능을 만족시키기 위해서는 다양한 방법으로 항체를 변형시켜야 한다.

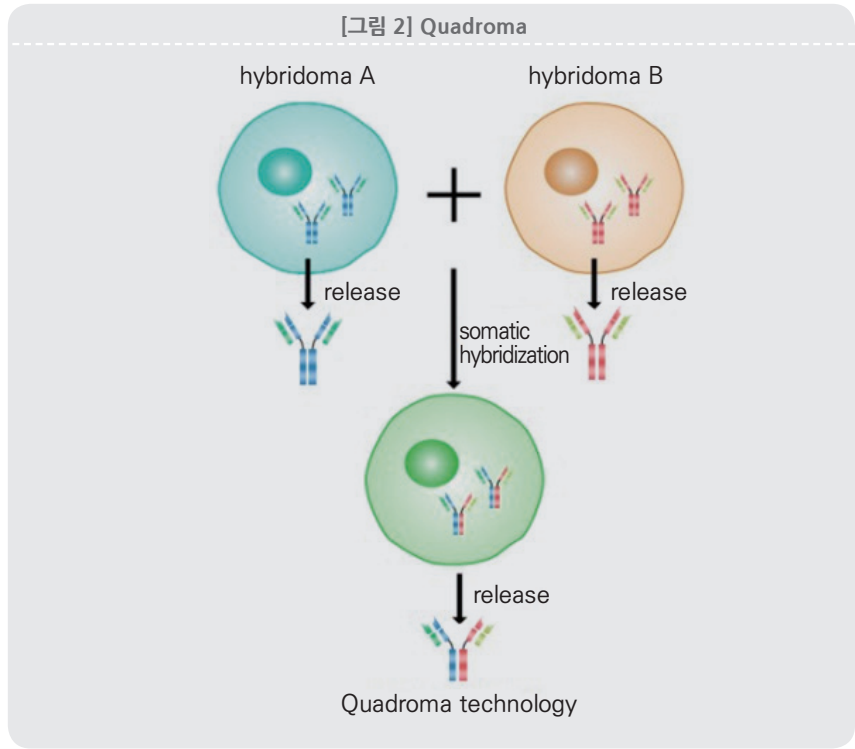
이중특이항체는 2개의 상이한 중쇄 및 경쇄로 구성되며 Fc 영역의 존재에 따라 IgG 유사 분자(Fc 단편 포함)와 단편 기반 분자(Fc 단편 없음)의 두 가지 주요 종류로 분류할 수 있다. 상대적으로 분자량이 큰 IgG 유사 이중특이항체는 용해도 및 안정성을 향상시키며 혈청 반감기와 친화력을 증가시켜 생물학적 활성을 향상시킨다. 단편 기반 이중특이항체는 Fc 단편이 없기 때문에 항원 결합을 통해서만 치료효과가 있으며 생산하기 쉽고 면역원성이 낮다.



IgG 유사 이중특이항체의 중쇄는 이중의 Fc 매칭을 변형하면서 발전하였다. 예를 들어, Knobs-into-Holes은 Fc 단편의 CH3 영역에서 상보적 돌연변이를 사용하여 이중이량체화를 만들었고 SEED 플랫폼은 상보적 서열을 사용하여 이중이량체를 생성하기도 하였다. 다음은 몇 가지 IgG 유사 이중특이항체의 플랫폼이다.

1) Quadroma^{4,6,7}

Quadroma 기술은 원하는 특이성을 가진 단일클론 항체를 생산하는 두 개의 다른 하이브리도마 세포의 융합을 기반으로 한다. 두 개의 다른 Ab의 중쇄 및 경쇄가 결합되어 Fc에 의해 매개되는 효과기 기능을 유지하는 기존의 IgG 유사구조를 갖는 이중특이항체가 형성된다. Quadroma 기술의 가장 큰 단점은 무작위로 조립되는 두 개의 다른 중쇄 및 경쇄를 발현하기 때문에 비기능성 항체도 생성된다는 것이다. 그러나 마우스/랫 퀴드로마와 같이 서로 다른 종의 2개의 하이브리도마를 융합하여 잘못된 짝지어진 부산물을 크게 줄일 수 있다. 이렇게 생성된 Catumaxomab(anti-EpCAM x anti-CD3)은 상피세포 접착분자 양성 종양환자의 악성 복수치료에 대해 2009년 유럽에서 최초로 승인된 이중특이항체이다.



2) CrossMab^{8,9}

CrossMab 기술은 이중특이성 이중이량체 IgG 항체에서 정확한 경쇄 결합을 시행하는 방법으로 설명되었으며 이중(1+1), 삼가(2+1) 및 사가(2+2) 특이성을 포함한 다양한 이중특이성 항체 형식을 생성할 수 있는 다재다능한 항체 공학 기술 중 하나이다. 이 포맷은 일반적인 경쇄의 구분, 번역후 처리 등의 과정이 필요없이 도메인 교차를 사용하여 기존의 항체 쌍으로부터 파생될 수 있다. CrossMab의 한 예로 Ang-2와 VEGF CrossMab인 Faricimab은 황반변성과 당뇨병성 황반부종의 치료제로 '22년 FDA승인을 받았다.

3) Knobs-into-Holes⁶

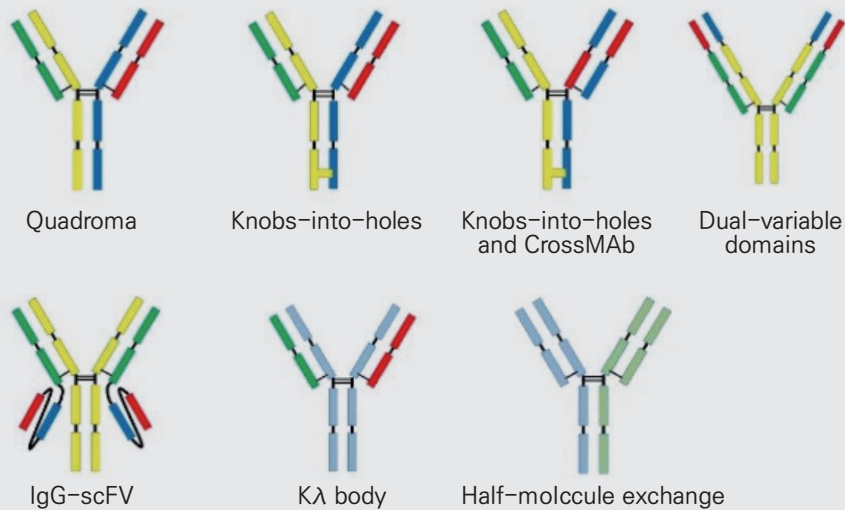
Fc 단편을 갖는 이중특이항체는 바람직하지 않은 동종이량체의 형성 및 잘못된 분자를 포함한 기타 오염물질의 생성 등 몇가지 문제점을 갖는다. Knobs-into-Holes기술은 한 항체의 CH3 도메인에 있는 작은 아미노산을 큰 아미노산으로 대체하고 다른 CH3 도메인은 작은 아미노산을 대체함으로써 구멍을 생성한다.

그러나, 변이된 CH3 도메인은 중쇄의 이량화를 촉진할 수 있으며 경쇄의 잘못된 페어링 또한 문제이다. 이를 피하기 위해 몇 가지 방법이 제안되었다. 1) 공통의 경쇄를 사용하여 이중특이항체를 생성한다. 다만 이 전략은 결합 특이성을 제한하며 모든 이중특이항체에 적용될 수 없다. 2) ‘손잡이’와 ‘구멍’이 포함된 반분자를 서로 다른 박테리아에서 별도로 발현한다. 그러나 박테리아에서 발현은 주요 글리코실화 변형을 놓칠 수 있으며 이는 항체 효과에 영향을 미칠 수 있다. 3) CrossMab 기술과 결합하여 잘못된 페어링을 최소화한다. 4) VH-VL 및 CH1-CL 공간에 추가 돌연변이를 도입하여 중쇄가 경쇄와 우선적으로 쌍을 이루도록 촉진한다.

4) 이원 가변 도메인(Dual-variable domains)⁶

두 개 단일항체의 가변 도메인은 이중특이항체를 생성하기 위해 서로 융합된다. 이원 가변 도메인 항체는 모항체의 중쇄 및 경쇄에 2개의 가변 도메인을 배치함으로써 2개의 모항체로부터 생성되는 이중특이항체의 한 유형이다. 이 기술은 서로 다른 중쇄 및 경쇄의 잘못된 페어링을 방지하고 제품의 균일성, 수율 및 안전성을 향상시킬 수 있다.

[그림 3] IgG 유사 이중특이항체 종류



단편기반 이중특이항체는 일반적으로 BiTE, DART, Diabody등을 포함하며 두 항체의 가변 경쇄 도메인 및 중쇄 도메인으로 구성되거나 두 항체의 Fab 단위를 기반으로 하여 사슬 연관된 문제를 우회한다. IgG 유사 이중특이항체와 비교하여 높은 중앙 특이성과 작은 크기로 인해 조직 침투력이 향상된다.

1) BiTE(Bispecific T cell Engagers)^{3,10}

CD3 및 종양 특이적 항원을 동시에 표적화하고 T 세포의 세포독성을 촉진하도록 설계된 이중특이항체이다. 유연한 링커로 연결된 두 항체의 가변 경쇄와 가변 중쇄를 포함한 형식이며 CD3/CD19 BiTE인 Blinatumomab은 급성 림프구성 백혈병에 대해 '14년 12월 FDA 승인을 받았으며 그 이후 빠르게 개발되었다. BiTE는 높은 항종양 활성, 더 적은 투여량 및 더 낮은 생산비용으로 다른 기존 이중특이항체보다 훨씬 우수한 것으로 보고되기도 했다.

2) Diabody⁶

두 개의 서로 다른 항체의 가변 도메인은 두 개의 링커로 연결된다. 첫 번째 항체의 중쇄는 두 번째 항체의 경쇄에 연결되고 첫 번째 항체의 경쇄는 두 번째 항체의 중쇄에 연결되는 구조이다. 두 개의 링커는 Diabody의 안정성을 증가시키나, 항원 결합 부위의 이동성을 제한하여 항원 인식을 제한하기 때문에 한계점이 될 수 있다.

3) Tandem Diabody¹¹

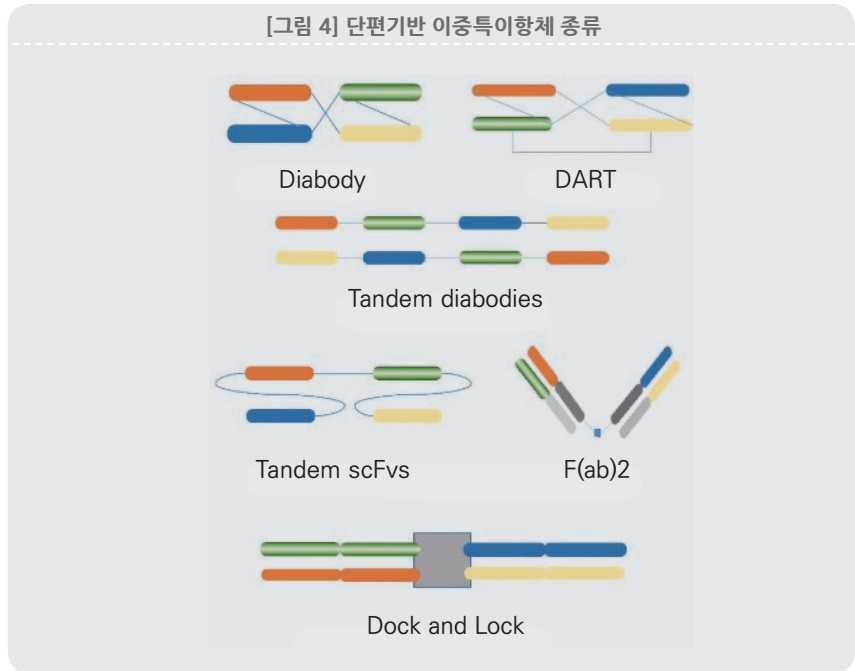
두 쌍의 중쇄 및 경쇄 도메인이 단일 폴리펩타이드 사슬로 연결되면 4개의 Tandem 항체가 형성된다. 이 유형은 주로 NK세포와 대식세포를 종양조직으로 모이게 하는데 사용되며 scFv 단편 및 Diabody보다 높은 안정성과 혈액에서 머무는 시간이 더 길다.

4) DART(Dual-Affinity Re-Targeting proteins)¹²

BiTE의 단점을 극복하기 위해 설계되었으며 다른 단편기반 이중특이항체로서 scFv 두 개가 이황결합으로 연결된 diabody이다. DART 분자의 V 영역 사이에는 중간 링커 서열이 없고, 이황화 다리를 형성하는 각 사슬의 C-말단에 2개의 시스테인 잔기가 있다. 두 개의 폴리펩타이드 체인 구조를 숙주세포에서 공동발현 시켜서 만들며 불필요한 동형이합체를 없애기 위해 각 C말단에 이형이합체 형성을 유도하는 염기서열을 넣어 고순도의 이형이합체를 얻는다.

5) DNL(Dock and Lock)¹³

cAMP-의존성 단백질 키나제 A(PKA) 및 A-키나제 고정 단백질(AKAP) 사이의 자연적 결합에 관여하는 한 쌍의 별개의 단백질 도메인을 사용하며 단백질 각각은 다른 Fab 단편에 부위 특이적으로 연결된 2개의 동일한 Fab 단편으로 구성된다.



3. 이중특이항체의 임상적 이점¹⁴

단일클론항체 치료제에 비해 이중특이항체는 특이적 항원 결합 부위를 추가로 갖고 있어 다음과 같은 치료적 이점을 입증하였다.

- ▶ 암세포에 대한 면역세포를 매개하여 살상효과를 발휘한다.
- ▶ 고유의 또는 중복되는 기능을 수행하는 면역체세포인트를 이중으로 표적하는 것은 약물내성을 효과적으로 예방한다.
- ▶ 특이성 및 표적능력이 향상되며 표적 외 독성이 감소한다.
- ▶ 치료비용을 효과적으로 절감한다. 예를 들어, BiTE는 기존 항체에 비해 조직 침투율, 종양세포 살상 효율, 오프타겟 비율, 임상적 지표 등에서 강력한 경쟁력을 갖고 있다.

4. 승인된 이중특이항체¹⁵

현재 전 세계적으로 승인된 이중항체는 6개이며 블린사이토, 험리브라, 리브레반트, 바비스모 등 4개는 FDA 승인항목이며 룬수미오(Mosunetuzumab)과 테크베일리(Teclistamab)은 EMA에서만 승인된 이중특이항체이다.

'09년 처음 승인된 리무밥(Catumaxomab)은 TrioMab유형의 이중특이항체이며 EpCAM과 CD3를 모두 표적으로 삼아 악성 고형종양으로 인한 악성 복수를 치료한다. 그러나 회사의 상업적 전략으로 '17년 유럽시장에서 철수하였다. 블린사이토(Blinatumomab)은 인간 T 세포를 통해 백혈병 세포를 치료하기 위해 FDA에 의해 승인된 최초의 이중특이항체 약물이며 2상 임상시험에서 189명의 환자 중 63명(33%)이 완전관해를 달성하여 고무적인 효과를 보여주었다. 험리브라(Emicizumab)은 '17년 FDA 승인, '18년 EMA 승인을 받았으며 인자 FIXa와 인자 FX를 함께 연결하는 다리 역할을 하며 선천성 VIII 인자 결핍증 환자를 치료하는 데 사용된다. '21년 5월 국소 진행성 또는 국소 진행성 질환이 있는 성인 환자를 위한 표피 성장 인자(EGF) 및 MET 수용체에 대한 이중특이성 항체인 리브레반트(Amivantamab-vmjw)에 가속화 승인을 결정하였다. 이 제품은 승인받은 적응증에 대해 획기적인 치료제로 지정되었으며 동반진단으로 액체생검 Guardant360[®] CDx 또한 승인하였다. 가장 최근에는 '22년 제넨텍의 바비스모(Faricimab-svoa)를 최초의 안과용 이중특이항체로 승인하여 최근까지 이중항체 연구결과들이 긍정적으로 나오고 있다.

[표 1] 글로벌 승인된 이중특이항체

회사	약물명	타겟	FDA	EMA	적응증
Trion Pharma	Catumaxomab	CD20/EpCAM		2009 (2017년 철수)	악성 복수
Amgen	Blinatumomab	CD3/CD19	2014	2015	B세포 급성 림프아구성 백혈병
Roche	Emicizumab	FIXa/FX	2017	2018	혈우병
Janssen	Amivantamab-vmjw	EGFR/cMet	2021		비소세포폐암
Genentech	Faricimab-svoa	Ang-2/VEGF-A	2022		연령 관련 황반변성과 당뇨병성 황반부종
Roche	Mosunetuzumab	CD20/CD3		2022	재발 또는 난치성 난포성 림프종
Janssen	Teclistamab	BCMA/CD3		2022	재발 및 난치성 다발성 골수종

5. 국외 이중특이항체 연구현황

1) 로슈¹⁶

로슈의 임상3상에 있는 파이프라인 Glofitamab은 B세포 표면의 CD20과 T세포 표면의 CD3을 표적으로 하도록 설계된 이중특이항체이며, 재발성 또는 불응성인 혈액암 환자를 대상으로 하고 있다. 중추적인 2상 NP30179 확장 연구에는 사전 치료를 많이 받고 난치성이 높은 미만성 거대 B세포 림프종 환자가 포함되었으며 12개월 이상의 중앙값 추적 조사 결과 환자의 39.4%(n=61/155)가 완전관해를 달성하였고 그 중 절반(51.6%; n=80/155)은 객관적 반응을 달성하였다. Glofitamab과 Mosunetuzumab을 피하 제형으로 추가 연구하고 있으며 유럽 의약품청 승인을 위해 데이터가 제출되었고 '22년 FDA를 비롯한 전 세계 보건당국에 허가를 신청할 예정이다.

2) 애브비¹⁷

Genmab과 협력하여 개발한 Epcoritamab은 T세포의 CD3 및 B세포의 CD20에 동시에 결합하고 CD20+ 세포의 T세포 매개 사멸을 유도하도록 설계된 이중특이항체이다. 최근 발표된 데이터에 따르면 피하 Epcoritamab을 평가하기 위한 임상 2상 시험에서 이전에 CAR-T세포 요법을 포함한 항림프종 요법의 최소 2개 라인을 받은 환자를 대상으로 지속적인 반응률과 효능을 입증하였다. 157명의 재발/불응성 거대 B세포 림프종 환자를 포함하는 연구 코호트는 이전에 3개 라인의 중앙값으로 이전 요법으로 치료를 받았으며 객관적 반응률은 63%, 완전관해 비율은 39%를 달성하였다. '22년 내 유럽 의약품청에 조건부 판매 허가 신청서를 제출할 예정이다.

3) 화이자¹⁸

Elranatamab은 다발성 골수종 치료를 위해 개발 중인 연구용 B세포 성숙 항원(BCMA) CD3 표적 이중특이성 항체로 두 항원에 대한 결합 친화도가 최적화되어 잠재적으로 강력한 T세포를 매개하여 항골수종 활성을 이끌어낸다. Elranatamab의 임상 2상 시험에서 항체-약물 접합체(ADC) 또는 CAR-T 요법으로 치료를 받은 적이 있는 사람을 대상으로 Elranatamab을 1회 이상 투여받은 94명의 환자를 대상으로 안전성과 효능을 분석하였다. 초기 효능 결과는 객관적 반응률이 60.6%를 달성하였고 이들 중 89.5%는 확인된 진행이나 사망 없이 진행 중이었다. '22년 말 1차 평가변수 분석이 나올 것으로 예상되며 다른 임상시험은 단독요법 그리고 신규요법과 함께 계획되거나 진행 중이다.

4) 아케소^{19,20}

Cadonilimab은 자체 개발한 PD-1/CTLA-4 이중특이성 면역치료제 신약이며 세계 최초로 이중면역관문억제제 이중특이항체로 중국에서 '22년 6월 시판허가를 받았다. 이번 승인은 백금 기반 화학요법 중 또는 후에 재발성/전이성 자궁경부암 환자의 치료를 위한 임상2상 연구에서 도출된 긍정적인 결과를 기반으로 한다. 100명의 환자 중 객관적 반응률은 33.0%, 완전관해 비율은 12.0%를 달성하였다.

중국에서 승인된 자궁경부암 치료제는 2차 치료 후 전체생존 중앙값이 약 5~9개월이었으나 Cadonilimab은 약 8~13개월까지 전체생존을 연장하였다. 현재 폐암, 간암, 위암, 자궁경부암, 신장암 등 주요 암 적응증에서 다수의 임상시험이 계획되고 있으며 국소 진행성 자궁경부암에 대한 임상이 진행 중에 있다. 또한 초기단계의 간세포 암종 및 위 또는 위식도 접합부 암을 치료하기 위한 임상 2상, 3상도 진행하고 있다.

또 다른 이중특이항체 파이프라인 Ivonescimab은 항종양 면역 반응을 자극하고 종양 혈관신생을 억제하는 PD1/VEGF 이중특이항체이며 EGFR-TKI 치료 후 EGFR 돌연변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비편평 비소세포폐암을 치료하기 위해 연구되고 있다. 치료 경험이 없는 PD-L1 양성환자 54명 중 최소 1회의 치료 후 중앙 평가를 받은 환자 중 객관적 반응률은 50.0%, 질병 통제율(DCR)은 93%였다. 1차 치료제로 키트루다 단독요법과 비교하는 임상 3상연구를 수행하고 있으며 이전 EGFR-TKI 요법(NCT05184712)에 실패한 EGFR+ 진행성 비편평 비소세포폐암에서 Ivonescimab + 화학요법 대 화학요법에 대한 3상 연구가 진행 중에 있다.

6. 국내 이중특이항체 연구현황

1) 에이비엘바이오²¹

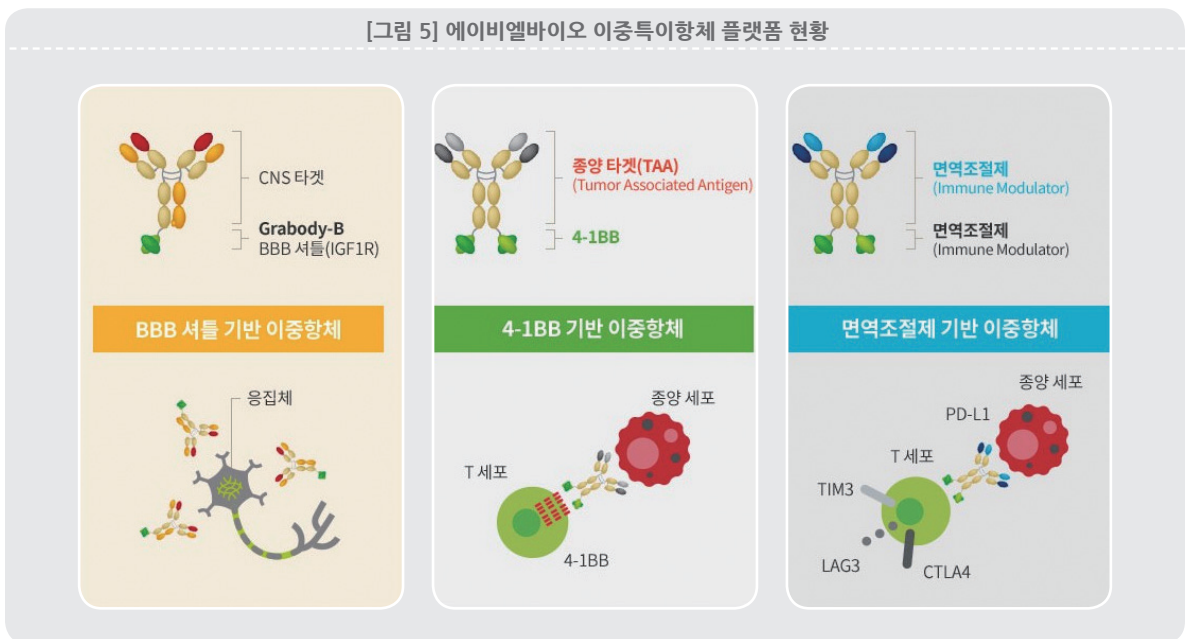
에이비엘바이오는 난치질환을 치료하기 위한 3가지 이중항체 플랫폼을 자체적으로 보유 중이다. Grabody-B는 IGF1R을 적용해 혈액뇌관문(BBB) 통과능을 향상시키는 이중항체 플랫폼으로 이를 적용한 ABL301은 파킨슨 병 등 퇴행성 뇌질환 치료 이중항체 후보물질이며 최근 사노피와 공동개발 및 기술이전 계약을 체결하였다. '22년 10월 IND 제출 예정이며 임상1상 시험은 에이비엘바이오가 주도하고, 이후 임상시험부터 상업화는 사노피가 책임지게 된다.

Grabody-T는 기존 이중항체 형태와 달리 CRD4라는 부위에 차별적으로 결합함으로써 4-1BB의 종양 특이적 활성화를 최대치로 끌어올린 플랫폼이며 기존 4-1BB 항체의 간독성 부

작용을 해결하였다. ABL503과 ABL111은 이 플랫폼을 기반으로 하며 ABL503은 비임상 결과, 로슈의 PD-L1 계열 면역항암제 아테졸리주맙(atezolizumab) 보다 항암효과가 우수한 것으로 나타났다. ABL111은 Claudin18.2와 4-1BB를 동시에 타겟하는 first-in-class 후보물질이며 최근 FDA로부터 위암 치료를 위한 희귀의약품으로 지정되었다. 현재 두 후보물질 모두 비임상 데이터를 기반으로 글로벌 임상1상을 진행중이다.

ABL501은 이중항체 플랫폼 Grabody-I 기술을 활용한 고형암 치료제 후보물질로 두 가지 서로 다른 종류의 면역관문단백질인 LAG-3와 PD-L1을 타겟으로 한다. LAG-3 항체는 T세포의 종양 살상기능을 회복시킴으로써 기존 면역관문억제제의 반응을 높여 환자들의 관해 달성을 유도한다. 국가신약개발사업 신약 임상개발 과제로 선정되어 현재 국내 임상을 진행하고 있으며 '23년 임상2상 IND 신청 등의 단계에 진입할 예정이다.

[그림 5] 에이비엘바이오 이중특이항체 플랫폼 현황



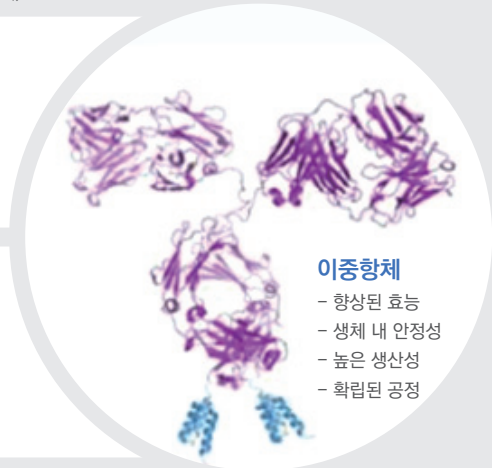
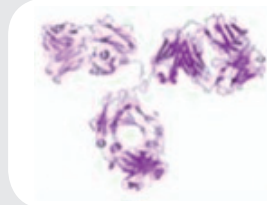
2) 애플클론^{22,23}

스웨덴 Affibody 회사와 공동개발한 이중특이항체 AffiMab은 분자량이 작지만 타겟 단백질에 대해 높은 친화도로 특이적으로 결합하는 Affibody 단백질을 항체에 유전적으로 결합한 것이다. Affibody의 분자량이 작기 때문에 항체의약품으로서 장점인 높은 안정성, 생산성 등의 장점을 활용할 수 있는 독자적인 이중특이항체 개발 플랫폼 기술이다.

[그림 6] AffiMab 구조

항체의 장점

- 높은 특이성 : 목표표하는 질환 단백질만을 억제(효능·안전성 향상)
- 안정성 : 긴 반감기(투여횟수 감소)
- 우수한 생산성 : 5-10g/L(제조 용이)



이중항체

- 향상된 효능
- 생체 내 안정성
- 높은 생산성
- 확립된 공정

어피바디의 장점

- 작은 크기(6 kDa 크기로 항체의 1/25 수준)
- 확장성(1010 개의 어피바디 라이브러리)

AffiMab 플랫폼 기술을 통해 개발한 AM105는 현재 비임상 결과 확보중이며 T세포의 CD137과 대장암의 질화단백질인 EGFR을 동시에 타겟하여 결합하는 면역항암제 후보물질이다. EGFR이 과발현되는 암세포에 특이적으로 결합해 T세포의 활성화를 유도하며 향후 EGFR 외에도 ‘메소텔린(MSLN)’, ‘HER2’ 등 또 다른 질화 단백질을 표적하는 치료제로도 적응증을 확장할 계획이다.

또 다른 파이프라인인 AM201은 류머티즘 관절염을 일으키는 대표적인 물질인 종양괴사인자 ‘알파(TNF-α)’와 ‘인터루킨6(IL-6)’을 동시에 타겟하여 억제한다. 현재 비임상 실험을 진행중이며 류머티즘 관절염 바이오마커로 활용되는 혈청 아밀로이드A 단백질 증가 억제효과가 휴미라보다 10배 낮은 농도에서도 높았다.

3) 파맙신²⁴

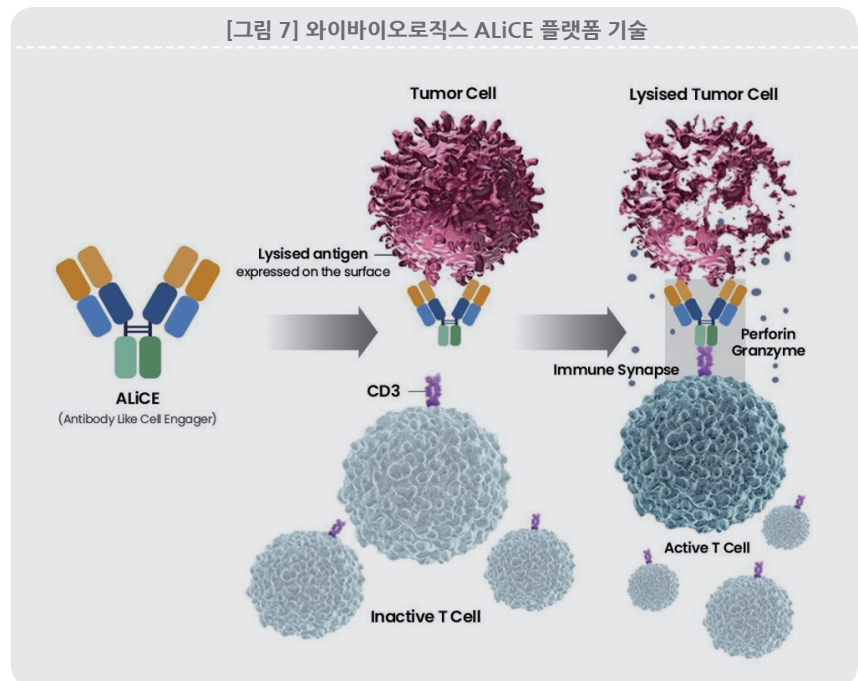
파맙신의 이중특이항체 기술 DIG-body, TIG-body를 보유하고 있으며 세포 내 항원이 위치하는 방식과 약물의 작용기전에 따라 응용하여 항체개발을 진행한다. 자사의 파이프라인

PMC-122는 PD-L1과 SIRP α 를 타겟하는 이중특이항체로 암세포들의 면역 회피 기능과 연관된 SIRP α /CD47를 동시에 표적함으로써 암세포의 식균 작용과 생체 내 항종양 면역 반응을 향상시킨다. 최근 국가신약개발사업단 과제로 선정되어 최대 3년간 항암물질 도출에 필요한 연구개발비를 지원받게 되었다.

4) 와이바이오로직스²⁵

와이바이오로직스가 자체 개발하여 보유한 ALiCE 기술은 CD3 항체 기반의 T-세포 이중항체 플랫폼으로 인간 항체와 유사한 Y 자형 및 최적 분자량으로 설계되었다. 높은 친화성, 2가 결합을 통해 암세포 표면의 표적 항원에 결합하며 T세포에 존재하는 CD3에 결합하여 면역 시냅스를 형성하고 T세포가 활성화되도록 자극하여 암세포를 죽이게 된다.

YBL-013은 파트너사인 중국 3D메디슨에 '20년 12월 중국지역 전용실시권을 기술이전하는 계약을 체결하였으며 중국 비임상 결과를 바탕으로 국내와 미국 임상개발도 계획하고 있다.



7. 맺음말

바이오테터는 기존 출시된 오리지널 약물의 유효성, 안전성, 편리성 등을 개선시킨 개념으로 신약개발보다 임상실패 리스크가 낮다. 이미 약효와 안전성을 확보하여 시장성이 입증되어 있고 개발기간도 짧으며 비용도 적게 들기 때문이다. 하지만 규제적 관점으로 보면 바이오테터는 이전 시리즈로 소개했던 지속형(Long-acting)과 제형 변경 기술이 해당될 수 있으며 항체-약물 복합체(Antibody-Drug Conjugates, ADC)와 이중특이항체(Bispecific Antibody, BsAb)는 허가 프로세스가 신약과 같다. 이에, 선발주자일 경우 과거 데이터가 없기 때문에 허가 심사 기준에 맞추어 약효를 증명하고 안전성 및 안정성 제고 등의 우수한 효과를 새롭게 입증해야 하는 어려움을 많이 겪고 있다. 글로벌 진출을 할 경우 국가마다 허가 심사 가이드라인에 따른 요구조건이 달라 시간과 자금문제도 큰 걸림돌로 작용한다. 또한, 기초연구 결과를 임상연구에 적용하는 중개연구를 전문적으로 해줄 수 있는 국내 CRO 기업이 거의 없어 대부분 외국회사에 의존하고 있다.

국내 바이오제약 기업들은 바이오테터 연구에서 가장 우선시 되어야 할 요소는 경쟁 항체 물질 대비 차별화된 기술이라고 입을 모으고 있다. 최근 코로나19의 영향으로 많은 기업의 바이오 진출 의지가 강화되었고 자금조달 등의 이유로 단순히 유행을 좇는 기업도 많아졌다. 하지만 연구 분야에서 독보적인 파이프라인을 도출하기 위해서는 질환 치료에 맞는 항원 타겟 조합 및 치료 효능을 높이기 위한 항체 포맷 연구 등에 시간을 들이고, Science 본질에 집중하여 차별화된 원천기술 발굴을 통해 시장에서 경쟁우위를 확보하여야 한다. 그 이후 개선된 효능, 안전성, 메커니즘 등과 관련된 연구 데이터로 차별화된 기술을 입증하는 과정이 필요하다.

바이오산업에서 기술이전, 공동연구, 시장확보 등의 이유로 글로벌 빅파마와의 연계협력은 빼놓을 수 없다. 글로벌 진출을 위해서는 연구 초기부터 글로벌 규제 기준에 맞도록 고려하는 것이 바람직하다. 미국과 유럽 규제기관과의 바이오의약품 허가를 위한 초기 의사소통(Pre-IND 미팅 등)은 후에 많은 시간을 절약할 수 있다. 국내에서 제한이 있다면, 글로벌 사업기획 및 개발-마케팅 분야의 전문가 역량을 활용하여 진출 전략이나 노하우 공유를 통해 전문적인 도움을 받는 것도 하나의 방법이다. 또한, 초기부터 바이오제약 관련 학회, 투자행사 등에 자사의 파이프라인을 소개하여 글로벌 기업들과 상호협력하는 관계를 강화하는 것도 파트너링에 도움이 될 수 있다.

바이오테터는 신약개발의 리스크, 바이오시밀러의 경쟁포화를 극복할 수 있는 해결책으로 시장성장을 주도한다. 비록 규제기관의 바이오테터 승인 절차에 대한 표준화된 지침이 없어

많은 기업들이 어려움을 겪고 있고 풀어야 할 과제들이 많지만 앞으로 제약분야에 혁신을 일으킬 수 있는 광범위한 잠재력을 가졌다는 것에는 의심의 여지가 없다. 더 많은 연구 데이터가 쌓이고 우수한 성과를 보여줌에 따라 여건이 개선되고 글로벌 경쟁력을 확보하길 기대해 본다.

<참고문헌>

1. Bispecific antibodies targeting dual tumor-associated antigens in cancer therapy, *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* volume, 2020.09.28.
2. Global Bispecific Antibodies Market Size USD 25 Billion Opportunity By 2028, *Globenewswire*, 2022.02.10.
3. Recent advances and challenges of bispecific antibodies in solid tumors, *Experimental Hematology & Oncology*, 2021.12.18.
4. Design and Production of Bispecific Antibodies, *MDPI*, 2019.07.31
5. The making of bispecific antibodies, *MAbs*, 2017.01.10.
6. Bispecific antibodies and their applications, *Journal of Hematology & Oncology*, 2015.12.21.
7. The development of bispecific antibodies and their applications in tumor immune escape, *Exp Hematol Oncol*, 2017.06.12.
8. The use of CrossMAb technology for the generation of bi- and multispecific antibodies, *MAbs*, 2016.06.10.
9. Current Status of the Research and Development of Bispecific Antibodies, *Biomedical Science Letters*, 2020
10. Bispecific T cell engagers: an emerging therapy for management of hematologic malignancies, *Journal of Hematology & Oncology*, 2021.05.03.
11. Bispecific tandem diabody for tumor therapy with improved antigen binding and pharmacokinetics, *Journal of Molecular Biology*, 1999.10.01.
12. Bi-specific Antibodies: The next-generation Antibody Therapeutics, *ibl-america*, 2020.02.13.
13. Multifunctional antibodies by the Dock-and-Lock method for improved cancer imaging and therapy by pretargeting, *J Nucl Med*, 2008.01
14. Bispecific Antibodies - Current Status and Prospects, *Biopharma PEG*, 2022.03.09.
15. Bispecific Antibodies: From Research to Clinical Application, *Sec. Cancer Immunity and Immunotherapy*, 2021.05.05.
16. New Pivotal Data Demonstrate Clinical Benefit of Genentech's Glofitamab, a Potential First-in-Class Bispecific Antibody for People with Aggressive Lymphoma, *Genentech*, 2022.05.26.
17. AbbVie Announces Late-Breaking Results from Phase 2 Trial of Investigational Epcoritamab (DuoBody®-CD3xCD20) in Patients with Relapsed/Refractory Large B-cell Lymphoma (LBCL) at the European Hematology Association (EHA) Annual Congress, *prnewswire*, 2022.06.11.
18. Pfizer Presents First Data from Planned Interim Analysis of Pivotal Phase 2 MagnetisMM-3 Trial of BCMA-CD3 Bispecific Antibody Elranatamab Under Investigation for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma, *pfizer*, 2022.06.05.

19. Akeso's Cadonilimab (PD-1/CTLA-4), the First Dual Immune Checkpoint Inhibitor to Treat Cancer, Approved for Marketing in China, prnewswire, 2022.06.29.
20. Akeso releases promising data of Iponescimab (PD-1/VEGF BsAbs, AK112) for advanced NSCLC at ASCO 2022, Akeso, 2022.06.06.
21. <https://www.ablbio.com/>
22. 애플론 반기보고서
23. 애플론, 세계 최초 zCAR-T 전임상 연내완료 목표, 한경바이오인사이트, 2022.03.04.
24. <http://pharmabcine.co.kr/Main>
25. <https://ybiologics.com/en/>



September 2022, Issue 41

Writer

박봉현 한국바이오협회 바이오경제연구센터, 책임연구원

Reviewer

유원규 에이비엘바이오, 연구개발본부장

BIO ECONOMY REPORT

발행 : 2022년 9월 | 발행인 : 오기환 | 발행처 : 한국바이오협회 한국바이오경제연구센터
13488 경기도 성남시 분당구 대왕판교로 700 (삼평동, 코리아바이오파크) C동 1층, www.koreabio.org

* 관련 문의 : 한국바이오협회 한국바이오경제연구센터 e-mail : kberc@koreabio.org



한국바이오경제연구센터
KOREA BIO-ECONOMY RESEARCH CENTER

Innovating Data Into Strategy & Business



9 772508 682002

ISSN 2508-6820