

선진 시장진출을 위한 재조합 단백질 의약품의 개발

송지용

Biotech Research Institute II, LG Chemical Research Park

단백질 의약품의 허가과정에는 많은 시간과 비용이 소요된다. 개발단계에서 FDA 허가를 받기까지 통상적으로 2억-3억5천불 정도의 비용이 소요되며 7-12년 정도의 시간이 걸린다. 개발 과정은 후보물질 발굴로부터 시작하여 파일럿 생산을 통하여 전임상 연구와 임상 연구를 진행하여 의약품의 안전성과 약효를 확인한 후에 FDA에 허가를 신청하게 되며 FDA의 승인을 얻은 후에 판매를 할 수 있게 된다.

세계적으로 시판중인 주된 단백질 의약품은 EPO(적혈구 성장인자), Insulin, G-CSF(백혈구 성장인자), 성장호르몬, 인터페론을 들 수 있고 이들의 매출액이 전체 단백질 의약품의 약 70%를 차지 한다. 현재 약 350가지의 바이오 의약품이 세계적으로 개발 중에 있다.

의약품의 허가 획득을 위하여 FDA에 제출해야 하는 자료는 제조관련 자료와 전임상 자료, 임상자료로 크게 구분될 수 있는데 이 중에서 제조 관련한 자료를 CMC(chemistry, manufacturing and control) package라고 한다. 오늘은 CMC package에 포함되어야 할 제조방법과 품질관리 측면에 대하여 논하고자 한다.

CMC package에 포함되어야 하는 가장 기본적인 자료는 의약 활성 물질(Active pharmaceutical ingredient, drug substance, bulk)에 대한 특성 파악 연구이다. 단백질 의약품의 특성파악은 물리화학적 특성분석과 생물학적 특성분석으로 나눌 수 있다. 물리화학적 특성 연구에서는 가능한 모든 분석법을 동원하여 단백질의 구조를 분석하여야 하며 이차적인 수식(modification) 및 불순물까지도 명확하게 규명하여야 한다. 이들 중에서 질량분석기(mass spectrometry)와 연결된 펩타이드 맵핑 기술은 단백질의 특성 분석뿐만 아니라 품질관리 측면에서도 아주 유용하며 널리 이용되고 있다.

제조방법에 대한 서술에 있어서는 사용하는 모든 원료에 대한 기준과 검사로부터 시작하여 사용하는 세포주의 구축과정 및 특성 파악, 생산 세포주의 관리 체계, 제조과정에 대한 상세한 자료가 구비되어야 한다. 특히 단백질 의약품 생산에서는 생산 세포주에 대한 cell bank 시스템의 관리와 이들에 대한 특성 파악은 반드시 구비되어야 할 사항이다.

공정관리는 In-process control과 공정 검증의 두 가지 측면에서 이루어진다. In-process control에서는 제조공정이 잘 진

행되고 있는 지를 확인하기 위하여 주요한 공정 단계에서 매 생산 마다 수행되며, 공정 검증은 제조공정에 의하여 설정된 기준을 만족시키는 제품을 일관되게 생산할 수 있다는 것을 보이는 것으로 주로 개발 초기 단계에서만 수행한다. 공정 검증은 1) 제안된 공정에서 품질기준을 만족하는 제품이 일정하게 만들어지며, 2) 제안된 공정에 의하여 불순물이 기준이내로 조절되며, 3) 공정 조절변수가 적절히 설정되었음을 보이는 것이 목적이다. 이러한 모든 과정들은 문서로 기록 되어야 하 한다.

제품의 품질을 일관되게 관리하기 위해서는 기준 표준품(reference standard)이 필요하며 표준품은 여러 가지 품질검사에서의 기준 물질로 사용 된다. 국제적인 표준품이 있는 경우에는 국제 표준품에 대한 교정을 통하여 내부 기준 표준품(Working Reference Standard)구축을 하게 되며 국제 표준품이 없는 경우에는 방대한 특성파악 연구를 통하여 기준 표준품을 설정한다.

단백질 의약품에 대한 품질 검사는 기본적으로 일반 물리적 성질, 확인, 순도, 역가, 및 안전성에 대한 시험들을 포함하여야 하며 개별 분석법마다 기준이 설정되어 있어야 한다. 물리적 성질에 있어서는 pH, 색상 및 함습도 등을 검사하며, 단백질 제품의 확인 시험으로는 면역학적 방법이나 전기영동 방법, HPLC방법, 펩타이드 맵핑법 등이 있는데 펩타이드 맵핑법은 단백질의 일차 구조를 확인하는 가장 유용한 방법으로 널리 이용되고 있다. 분석 대상이 되는 불순물로는 엔도톡신, 숙주 유래의 단백질, 숙주 유래의 DNA, 변이 단백질 등을 들 수가 있겠고, 엔도톡신은 LAL분석법, 단백질 불순물은 SDS-PAGE와 HPLC, IEF, immunoassay등을 통하여 주로 분석한다. 특히 숙주 유래 DNA와 숙주 유래 단백질은 아주 낮은 범위까지 분석되어야 하기 때문에 아주 정밀한 분석법의 개발이 요구된다. 역가에 대한 시험법으로는 생화학적 방법과 세포 배양법, 동물 시험법등이 있는데 제품에 따라 검증된 적절한 생물학적 활성 측정법을 하여야 한다. 마지막으로 안전성에 대한 시험은 무균, 엔도톡신, Mycoplasma, virus에 대한 시험을 들 수 있다.

단백질 의약품은 보관 또는 운송조건이 설정되어 있어야 하며 보관 조건에서의 유효기간이 설정되어야 한다. 유효 기간의 설정을 위하여 보관 조건에서의 안정성을 적절한 분석법을 사

용하여 파악하여야만 한다. 안정성 실험을 위하여는 사전에 제형이나 구성성분에 대한 선정이 필요하며 보관조건도 설정되어야만 한다. 실험 절차는 우선 가속 시험을 통하여 보관 조건 및 분석법이 적절한지를 파악하고 이들 토대로 본격적인 안정성 실험을 가속과 보관조건에서 수행하게 된다. 특히 단백질 의약품에서는 유효 기간 설정에 있어서 보관 조건에서의 실시간 데이터가 중요한 기준으로 작용한다.

이상에서는 주로 단백질 의약품의 의약 활성 물질, 즉 원료 물질의 관점에서 논의하였지만 원료물질로부터 완제품을 제조하는 과정에서도 동일한 허가 자료가 구비되어야 한다.

본론에서 비록 논의하지는 않았지만 이상에서 언급한 CMC package는 단백질 의약품을 생산하기에 적합한 시설 내에서 적절한 cGMP환경하에서 준비되어야 함은 주지의 사실이다. 그리고 CMC package에서 가장 중요하게 다루어야 할 요소는 분석법 검증이다. 이상에서 언급한 모든 시험이나 분석법은 검

증되어야 하는데 이 작업에 많은 인원과 시간이 소요된다.

이상에서 개략적으로 살펴 본 것과 같이 단백질 의약품은 다른 Chemical drug에 비하여 제조공정이 복잡하고, 잠재적인 불순물이 많고 오염물의 가능성이 높고, 공정의 일관성이 떨어지는 것이 사실이다. 이러한 측면은 단백질 의약품의 세계시장 진출에 대한 진입장벽으로 작용하기도 하지만 이 점 때문에 단백질 의약품은 Chemical drug에 비하여 경쟁이 심하지 않은 편이다. Chemical drug의 경우에는 구조는 다르지만 동일한 작용을 하는 me-too제품이 쉽게 개발될 수 있는 반면에 특정 단백질 의약품은 선택적으로 작용하기 때문에 특허가 더 배타적이다. 그리고 HGP(human genome project) 이후에는 의약품으로 개발될 수 있는 타겟 단백질의 수가 급격히 증대될 것으로 기대되기 때문에 많은 선진 제약사들이 단백질 의약품의 발굴에 연구역량을 집중하고 있다.