항체 약품의 현재 : 산업과 기술

서울의대 생화학교실
정 준 호 교수

2006년의 전세계 약품판매고는 $424.8 billion 이었으며, 매년 2.2%의 성장을 하여, 2012년이 되면 $484.7 billion이 될 것으로 예측되고 있다[1]. 저분자량 합성의약품의 경우 매년 0.6%씩 성장하여, 2012년이 되면 전체약품판매고의 75.7%를 차지하는 반면, 단백질 치료제와 백신, 항체의약품이 나머지 부분을 차지하게 될 것으로 예측되고 있다. 항체의약품은 연간 35%에 달하는 성장에 힘입어, 2005년에 14조원 규모에 이르렀고,[2] 최소 매년 14.2%의 성장률을 보이며 2012년에 전체약품판매고의 8.9%를 차지하게 될 것으로 추측되고 있다. 거대 바이오 기업인 Amgen의 경우, 2007년 1월 25일 현재 진행하고 있는 51개 임상시험 중 16개가 항체 약품이며, 11개가 Fc 융합 단백질이다. Genentech의 경우 2007년 5월 현재 진행중인 43개 임상시험 중에서 29개가 항체 약품이다. 거대 제약 기업도 항체 약품 개발 기업의 상당부분을 인수 합병하는 전략으로 항체 약품 개발의 전면에 나서고 있다. 2006년 5월 Roche는 Glycart를 $275 million에, 2006년 5월 Astrazeneca는 Cambridge Antibody Technology 를 $1.3 billion에, 같은 달 Merck는 GlycoFi와 Abmaxis를 $480 million에, 2006년 7월에 Novartis는 NeuTec을 $575 million에, 2006년 9월 Amgen은 Avidia를 $290 million에, 2006년 11월에 Genentech은 Tanox를 $900 million에, 2006년 12월에 GSK는 Domantis를 $454 million에, 2007년 3월에 Eisai는 Morphotek을 $325 million에 인수 합병하였다. 국내의 경우도 이수앱지스[3]가 세계 최초로 항체 biosimilar인 클로티냅 개발에 성공, 식품의약품안전청의 허가를 받고 제품 출시를 앞두고 있다. 또한 세계적 규모의 CMO (Contract Manufacturing Organisation)인 Celltrion[4] 사가 국내에 설립되었으며, 한화 석유화학[5]과 드림파

1 Monoclonal Antibodies Report Part I, 2007/07
2 http://www.leaddiscovery.co.uk/reports/pharmaceutical_reports/The_Future_of_Monoclonal_Antibodies_Therapeutics.html
3 www.isuabxis.com
4 http://www.celltrion.com/

항체 약품 개발을 위한 타겟을 선정하고, 이 타겟에 대한 항체를 개발 하는 단계와
개발된 항체를 대량 생산 및 정제하는 단계, phase,
그리고 전임상 및 임상 실험을 진행하는 단계로 나눌 수 있다.

마[6]가 산자부의 바이오스타 사업의 일환으로 항 VCAM1 항체 약품 개발에 나서고 있다. 이러한 국내 항체 사업의 발전에 힘입어 IBCUSA 사는 2007년 10월 31일부터 11월 2일까지 서울에서 Bioprocess International Asia/Pacific Conference를 개최할 예정이다.[7]

이렇게 항체 약품 시장이 급속히 성장하는 이유는 크게 다섯 개로 정리 할 수 있다. 첫째, 항체는 인체가 이미 다량 함유하고 있는 단백질로서, 외부에서 항체를 투여 시 큰 독성이 없다. 둘째, 항체 투여 후 체내 분포를, 분자영상과 조직면역화학 기법 등을 통하여 쉽게 볼 수 있기 때문에, 부작용을 쉽게 예측하고 대처할 수 있다. 셋째, 신약 개발에 드는 비용과 시간이 다른 합성의약품에 비해 획기적으로 작다. 넷째, 다양한 바이오테크놀러지가 개발돼 항체의 구조를 조금씩 변화시키면서, 치료효과, 반감기, 체내 분포 등을 의도하는 대로 쉽게 변경할 수 있다. 다섯째, 약품의 개발기간이 짧고, 개발 성공율이 매우 높으며, 라이선싱이 이뤄지는 시점이 빨라서 투자 비용의 회수가 빠르다.

항체가 약품으로 판매 될 때까지는 크게 3개의 단계를 거치게 된다. 이는 항체 약품 개발을 위한 타겟을 선정하고, 이 타겟에 대한 항체를 개발 하는 단계와 개발된 항체를 대량 생산 및 정제하는 단계, phase, 그리고 전임상 및 임상 실험을 진행하는 단계로 나눌 수 있다.

항체 약품 개발의 목표분자는 대부분 세포 외부에 존재하는 물질이다. 목표분자가 세포 외부에 존재하는 사이토카인 혹은 바이러스인 경우는 흔히 세포 수용체와 결합을 저해하는 항체의 개발이 목표가 된다. 반면 목표 분자가 세포막에 존재하는 경우는 이 목표 분자와 ligand와의 결합을 억제하는 것이 목표가 될 수 도 있고, 목표 분자를 발현하고 있는 세포를 항체의 effector function을 통하여 파괴하는 것이 될 수 도 있다. 그러나 최근 protein transduction domain을 통하여 항체를 세포 내로 delivery 시키는 기술[8]과 gene therapy를 통하여 항체를 세포 내에서 발현 시키는 기술이 개발됨에 따라, 항체 개발의 목표 분자가 세포 내 분자로 확산되는 경향을 보이고 있다. 목표분자의 선정에는 또한 특허권에 대한 주의가 필요하다. 치료용 항체의 개발에는 막대한 개발 자금이 필요한 만큼, 목표분자의 특허권을 확보하거나, 특허권 시효가 소멸된 분자를 대상으로 하는 것이 바람직하다. 현재까지 개발된 치료용 항체와 그 목표 분자는 Table 1 과 같다.

항체 약품의 개발은 다양한 방법으로 이루어 질 수 있다. 잡종세포법 (cell hybridization, hybridoma technology)을 이용

5 http://hcc.hanwha.co.kr/
6 http://www.dreampharma.co.kr/index.jsp
7 http://www.ibclifesciences.com/R3202/7229.xml
8 http://www.innexusbiotech.com/

Table 1. 현재까지 약품으로 허가된 치료용 항체

Product	Type	Target	Marketer	Approved
Orthoclone OKT3 Muromonab-CD3	Murine	CD3 17 Allograft rejection	Johnson & Johnson	Jun-86
ReoPro Abciximab	Chimeric Fab	Integrin alpha IIb beta3 PTCA adjunct	Lilly	Dec-94
Rituxan Rituximab	Chimeric	CD20 Non-Hodgkin's lymphoma	Genentech	Nov-97
Zenapax Daclizumab	Humanized	CD25 (IL-2 receptor) Organ rejection prophylaxis	Roche Protein Design Labs	Dec-97
Panorex		CA17-1A Colorectal Cancer	GSK Centocor	Grmy-98
Simulect Basiliximab	Chimeric	CD25 (IL-2 receptor) Organ rejection prophylaxis	Novartis	May-98
Synagis Respiratory syncytial virus (RSV)	CDR-grafted	F protein of RSV subtypes A and B Palivizumab	Medimmune	Jun-98
Remicade Infliximab	Chimeric	Tumor necrosis factor alpha Rheumatoid arthritis Chron's disease	Johnson & Johnson	Aug-98
Herceptin Trastuzumab	CDR-grafted	Human epidermal growth factor receptor 2 Metastatic breast cancer	Genentech	Sep-98
Mylotarg Gemtuzumab ozogamicin	CDR-grafted Drug-conjugated	CD33 Acute myeloid leukemia	Wyeth	May-00
Campath Alemtuzumab	Humanized	CD52 Chronic lymphocytic leukemia	Genzyme	Jul-01
Zevalin irbitumomab tiuxetan	Murine Radiolabeled	CD20 Non-Hodgkin's Lymphoma (relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B cell	IDEC Pharmaceuticals and Schering AG	Mar-02
Humira Adalimumab	Human Phage display	Tumor necrosis factor alpha Rheumatoid arthritis	Abbott Laboratories	Dec-02
Xolair Omalizumab	CDR-grafted	IgE Moderate to severe persistent asthma	Genentech and Novartis	Jun-03
Bexxar 131I-tositumomab	Murine Radiolabeled	CD20 CD20 positive, follicular, Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL)	Corixa and GlaxoSmithKline	Jun-03
Raptiva Efalizumab	CDR-grafted	Lymphocyte function-associated antigen 1 Chronic moderate-to-severe psoriasis	Genentech and Xoma	Oct-03
Erbitux Cetuximab	Chimeric	Epidermal grwoth factor receptor Colorectal cancer	Imclone and Bristol-Myers Squibb	Feb-04
Avastin Bevacizumab	CDR-grafted	Vascular endothelial growth factor Colorectal cancer	Genentech	Feb-04
Tysabri Natalizumab	CDR-grafted	alpha4-integrin subunit Multiple sclerosis	Biogen-Idec and Elan	Nov-04
Lucentis Ranibizumab	CDR-grafted Fab	Vascular endothelial growth factor Macular degeneration	Genentech	05-Dec
Vectibix Panitumumab	Humanized mice	Epidermal grwoth factor receptor EGFR-expressing, metastatic colorectal carcinoma with disease progression on or following chemotherapy regimens	Amgen	06-Sep
Soliris Eculizumab	humanized IgG2/4	Complement C5 Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH),	Alexion	07-Mar

한 항체 개발은 특허권으로부터 비교적 자유로우나, 토끼와 같이 fusion partner cell에 대한 특허가 존재하고 있는 경우도 있다.[9] Human IgG mice는 human immunoglobulin 유전자를 가지고 있는 마우스로서 이 마우스에 면역을 하게 되면, 사람 항체가 형성된다. 최근 Amgen에 합병된 Abgenix[10], Medarex[11], Kirin Biotech 등이 이러한 mouse를 보유하고 있다. 항체 개발에 가장 통상적으로 쓰이는 방법은 phage display를 이용하는 방법이고 최근 AstraZeneca에 인수 합병된 Cambridge Antibody Technology[12], Dyax[13], Morphosys[14], The Scripps Research Institute[15], Stratagene[16] 등이 특허권을 소유하고 있다. 이외에도 ribosome display[17]. mRNA display[18], yeast display[19], bacterial display, mammalian display, yeast two hybrid system을 이용하거나, 직접 목표분자에 대한 친화도를 갖는 surface immunoglobulin을 display하는 B cell 로부터 항체 유전자를 증폭해 내는 direct B-cell method도 이용되고 있다.

항체 약품 개발에서 또한 꼭 염두에 두어야 할 부분은
임상 시험 허가를 요청하기 위해서는 통상적으로 2 가지 다른 동물 종 (species)에서
그 효과가 검증되어야 한다는 점이다.
따라서 적어도 사람을 포함한 3가지 종 (species)의 목표 분자에 모두 결합하는
cross-species antibody를 개발하는 것이 쉽게 임상 실험에 도달하는 길이다.

항체를 인체에 투여하기 위해서는 우선 친화도가 적정 수준 이상이어야 한다. 개발된 항체의 친화도가 만족하지 못한 수준인 경우에는 돌연변이를 유도한 항체 라이브러리를 제작하고, 이 라이브러리로부터 적정 수준 이상의 친화도를 보이는 항체를 선택하는 것이 좋다. 그러나 너무 높은 친화도를 가지는 항체는 실제로 암조직에서 혈관의 주변 암세포에 너무 강력히 결합하여 암조직내로의 침투율이 떨어지고, receptor-mediated endocytosis를 통한 항체의 recycling이 저해되는 등 그 오히려 문제점이 부각되는 경우도 있다는 점을 유의할 필요가 있다. 개발된 항체가 사람 유래의 것이 아닌 경우에는, 항체의 면역원성을 낮추기 위해, 항체의 불변 영역 (constant region)을 사람 유래의 것으로 치환한 chimeric antibody, 항체의 항원 결합 부위 CDR (complementarity determining region) 6개 만을 인간 항체에 grafting 한 CDR-grafted antibody 등을 개발하게 된다. 또한 항체의 특성을 변화시키지 않으면서 사람의 MHC에 결합하여 presentation 되는 peptide sequence에 결합할 수 없는 peptide sequence로 치환하는 de-immunization 기술도 개발되었다. Merck KGA로 merge 된 Biovation[20], Epivax[21], AlgoNomics[22] 등이 이러한 기술을 보유하고 있다. 항체의 불변 영역을 선택하는 것도 매우 중요한 문제이다. 항체

9 www.epitomics.com
10 www.abgenix.com
11 www.medarex.com
12 www.cambridgeantibody.com
13 www.dyax.com
14 www.morphosys.com
15 www.scripps.edu
16 www.stratagene.com
17 http://biochem.unizh.ch/plueckthun/slide_shows/Slides/ribo/index.htm
18 http://etd.caltech.edu/etd/available/etd-05262005-163739/unrestricted/2_Chapter2.pdf
19 http://web.mit.edu/cheme/kdw-lab/presentations/Yeast_Display_Overview.pdf
20 www.merck.de

의 반감기와 effector fuction을 결정하기 때문이다. 통상적으로 치료용 항체는 IgG 형태로 개발하는 경우가 많으나, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 의 subclass 에 따라서 다양한 effector function을 보이며, 각 subclass 안에서도 다양한 allotype이 존재한다. 아울러 glycosylation pattern에 따라서 항체의 반감기와 effecter function이 차이가 나기 때문에[23], 이를 응용한 Fc engineering[24]과 peptide backbone 자체의 engineering[25,26]을 통하여 항체의 반감기와 effecter function을 조절하려는 다양한 시도가 이루어 지고 있다. 또한 domain antibody[27], single chain Fv (scFv), minibody 등 항체 분절을 이용한 약품 개발도 활발히 진행되고 있다. 항체 분절은 흔히 다른 분자와 결합하여 약품을 개발하게 되는데, toxin[28], peptide[29,30], prodrug을 active drug으로 전환시키기 위한 효소(ADEPT, Antibody directed enzyme prodrug therapy)[31], polyethylene glycol (PEG)[32] 등이 그 대표적인 예이다.

항체 약품 개발에서 또한 꼭 염두에 두어야 할 부분은 임상 시험 허가를 요청하기 위해서는 통상적으로 2 가지 다른 동물종 (species)에서 그 효과가 검증되어야 한다는 점이다. 따라서 적어도 사람을 포함한 3가지 종 (species)의 목표 분자에 모두 결합하는 cross-species antibody를 개발하는 것이 쉽게 임상 실험에 도달하는 길이다.

21 www.epivax.com
22 www.algonomics.com23 www.biowa.com
24 www.glycofi.com
25 www.macrogenics.com
26 www.xencor.com
27 www.domantis.com
28 www.viventia.com
29 www.innexusbiotech.com
30 www.covx.com
31 www.seattlegenetics.com
32 http://www.nektar.com/wt/page/cimizia