

BIO ECONOMY REPORT

July 2022. Issue 39

바이오베터 기술 개발 동향 : (1) 지속형 바이오베터(Long-acting)를 중심으로

바이오베터 기술 개발 동향 (1) 지속형 바이오베터(Long-acting)를 중심으로

김지윤 한국바이오협회
바이오경제연구센터,
선임 연구원
김기용 제넥신 바이오연구소,
전무

바이오제약 기업 매출 및 수익에 절대적인 비중을 차지하는 블록버스터 바이오의약품의 특허 만료가 임박하면서, 바이오의약품 복제약인 바이오시밀러(Biosimilar)의 개발 경쟁이 고조되고 있다. 바이오시밀러의 경우, 오리지널 바이오의약품에 대한 특허 만료 후에야 개발 및 시장 출시가 가능하다는 점을 감안하여, 제품의 경쟁보다는 가격 경쟁에 초점을 두어 시장이 과열되어 있는 상황이다. 일단, 바이오시밀러 개발이 완료되면 시장 진출시 제품수명주기(Product Life Cycle, PLC)가 길어 비교적 안정적인 수익 확보가 가능하기 때문이다.

바이오시밀러 시장을 선점하기 위한 국내·외 기업들의 경쟁이 계속되면서, 최근 바이오신약의 약효나 복용법을 개선한 차세대 바이오 신약인 '바이오베터(Biobetters)'가 주목받고 있다. 캐나다 Emergen Research 시장자료에 따르면, '21년 기준 바이오베터 시장은 273억 7,000만 달러이며, 연평균 성장률(CAGR)은 30.7%이다. 바이오베터란 오리지널 바이오 의약품의 효능, 안전성 및 편의성 등 기능성을 개선한 개량신약의 개념이다. 구체적으로, 오리지널 의약품 보다 약물의 선택성(Selectivity), 안정성(Stability), 면역원성(Immunogenicity), 반감기(Half-life)와 같은 특성을 개선한다. 또한, 새로운 기술이라는 관점에서 별도의 독자적인 특허로 보호받기 때문에 특허 절벽(Patent Cliff)에 대한 해소가 가능하다는 강점을 가진다. 단, 효능(Efficacy)과 안전성(Safety) 측면에서 기존 신약보다 더 뛰어난 약의 우월성이 입증되어야 하므로 오리지널 의약품 대비 2~3배의 비싼 가격으로 출시되고 있다.

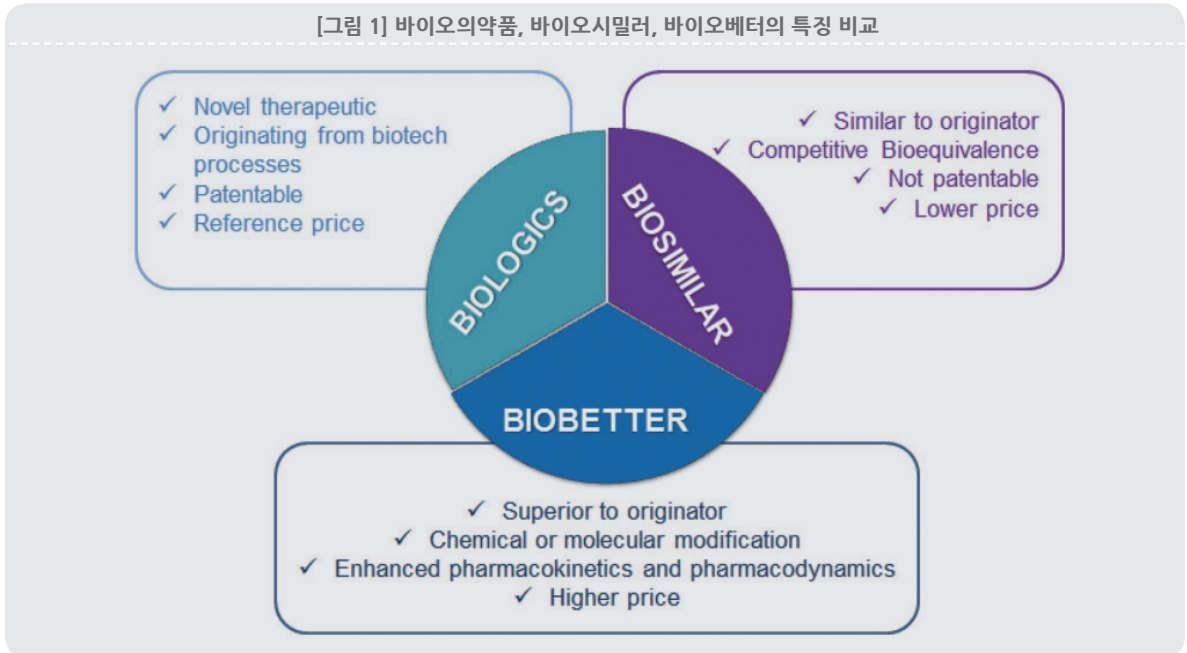
차별화된 바이오베터 개발을 위해서는, 각 기업의 독보적인 원천기술 플랫폼이 뒷받침 되어야 한다. 바이오베터를 가능하게 하는 기술은 크게 체내 지속성이 증가된 '지속형(Long-acting)'과 기존 항체치료제에 효능을 보이는 새로운 약물 결합을 통해, 약효를 극대화시키고 부작용을 감소시킨 '항체-약물접합(Antibody-Drug-Conjugate, ADC)' 기술 두가지 분야가 대표적이다. 본 리포트에서는 '지속형(Long-acting) 바이오베터'의 기술개발 동향 및 파이프라인에 대해서 다루며, 후속 리포트에서 차세대 바이오베터인 '항체-약물접합(ADC)' 기술과 제형변경 플랫폼에 대해 다룸으로써 국내 바이오의약품 산업이 향후 나아가야 할 방향에 대해 시사하고자 한다.

1. 바이오베터(Biobetter)의 개요 - 바이오시밀러(Biosimilar)와의 비교

바이오베터(Biobetter)와 바이오시밀러(Biosimilar)는 모두 후속 바이오의약품으로서 (Follow-on biologics) 간주된다. 바이오 수페리어(Biosuperior)라고도 하는 바이오베터는 새로운 기술을 적용하여 기존 바이오 의약품의 약효와 투여방법, 빈도, 부작용 등을 개선한 의약품으로, 바이오시밀러와 달리 의약품 개발을 효율적으로 관리할 수 있는 시장의 규제 프레임워크(Regulatory frameworks)는 아직 수립되지 않은 실정이다. 미국 식품의약국(FDA)에서는 정책적으로 바이오시밀러와 상호교체가능 바이오시밀러(Interchangeable biosimilar) 2가지 트랙으로 운영하는 반면, 바이오 베터의 경우 오리지널 의약품, 즉 레퍼런스 제품 대비 우수하기 때문에, 별도의 상호교환성을 지정이 필요하지 않다는 특징을 가지고 있다.²

임상 시험 및 개발 영역에서 바이오시밀러는 대조약(Reference product)간의 생물학적인 유사성이 입증되지만 하면 이후의 제품 개발의 프로세스는 비교적 간단한 편이므로 개발 비용 또한 상대적으로 낮다. 반면, 바이오베터는 개량 신약이기 때문에, 바이오시밀러 대비 비교적 광범위한 전임상 및 임상 프로세스를 거쳐야 한다. 즉, 전임상 및 의학적인 증거가 완벽하게 보완된 생물학적 제제 허가 신청서(Biologics license application, BLA)가 요구되기 때문에, 결과적으로 개발 비용은 더 높다. 그러나, 임상적 이점과 특허 및 데이터에 대한 독점권을 가지고 있기 때문에 제품의 부가가치 측면에서 보면 시밀러에 비해 더 경제성이 높다고 볼 수 있다.³

[그림 1] 바이오의약품, 바이오시밀러, 바이오베터의 특징 비교



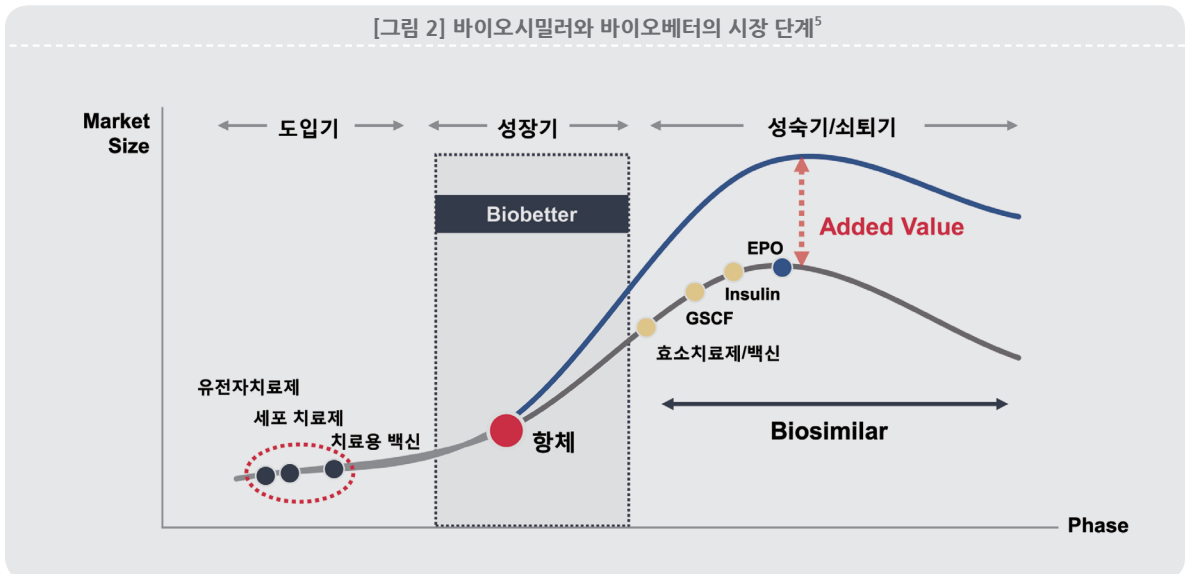
출처: Drug discovery today, 2021

2. 글로벌 바이오베터 시장⁴

캐나다 Emergen research에 따르면, 글로벌 바이오베터 시장 규모는 '21년 기준 273억 7,000만 달러에 이르렀으며, 연평균 30.7%의 성장으로 향후 수익을 기록할 것으로 전망된다. 바이오베터는 단순 복제약을 넘어, 안전성과 효능을 개선하기 위한 솔루션을 마련해야 한다는 측면에서 바이오시밀러 시장보다 더 나은 기회를 얻는다. 바이오베터 시장 성장의 주원인은 악성종양(Malignant tumors)과 자가면역 질환(Autoimmune illnesses) 치료제 개발을 위한 투자가 증가하기 때문으로 보고 있다. 또한, 면역세포 신호 전달 체계에 관여하는 단백질 항원·암세포 표면에서 발현되는 표지인자를 타겟으로 하는 단일클론항체(Monoclonal Antibody, mAb)와 같은 항체의 가용성 증가는 바이오베터 시장의 수익 성장에 긍정적인 영향을 미쳤다.

이로 인해, 최근 글로벌 기업들은 수요가 높고 인기 있는 항체 기술 플랫폼을 이용하여 더 나은 형태의 바이오베터를 개발하기 위해 다양한 연구 방법을 모색하고 있다. Epogen, Aranesp, Mircera, Neupogen, (G-CSF)Neulasta, Genotropin, (hGH) Skytroha, Sogroya 등이 대표적인 예이다. 바이오베터가 다루기 어려운 만큼, 기업의 성공률을 높이기 위해서는 플랫폼 기술을 만드는 것이, 생산 설계 비용을 절감하고 개발 프로세스를 쉽게 수행하도록 한다.

[그림 2] 바이오시밀러와 바이오베터의 시장 단계⁵

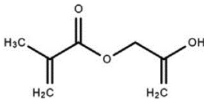
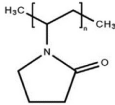
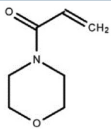
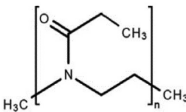
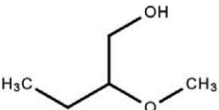


출처: 알테오젠 분기보고서, 협회 일부 재가공

3. 지속형 바이오 베테(Biobetter)의 기술 플랫폼 동향¹

바이오베터의 주요 개량 목표는 약물의 체내 체류기간을 연장시키는 지속성(Long-acting) 증가와 면역원성(Immunogenicity) 감소에 초점을 맞춰 연구 개발 중이며, 대표적으로 바이오 의약품에 폴리머(Polymer)를 화학적으로 결합시키는 페길레이션(PEGylation)이나 과당화를 목적으로 유전자 재조합 단백질을 만드는 형태인 당화(Glycosylation) 사용되어 지고 있다. 최근에는, 화학적 또는 유전자 재조합 방법을 활용한 융합 단백질 기술(Fusion Protein)이나 폴리펩타이드 유전(Polypeptide genetic fusion) 기술에 기반한 Ekylation, PASylation과 같은 혁신적인 기술들이 등장하고 있는 추세다. 이러한 기술들은 최근 상업화에 성공한 기술로서, 약물의 체내 지속시간 증가와 직접적으로 관련된 항체의 특정영역을 이용하여 체내 지속 시간이 길고 다양한 치료 단백질에 적용이 가능하다는 점에서 강점을 보유하고 있다.

[표 1] 바이오베터 개발 기술의 장·단점 비교

기술 대분류	종류(or 구조)	장점	단점
PEGylation (Alternatives to polyethylene glycol(PEG))	HPMA Poly[N-(2-hydroxypropyl) methacrylamide] 	<ul style="list-style-type: none"> · 혈장에서의 순환이 잘 이루어짐. · 열에 대한 안정성(Stability)이 높고, 자가분해(Autolysis)가 가능함. 	· 생분해(Biodegradable)가 불가능한 폴리머에서 만성 독성(Chronic Toxicity)이 존재함.
	PVP Poly(vinylpyrrolidone) 	· 수용성(Water-soluble) 고분자 형태로서, 조직 내에서 최소의 양으로도 길게 체류가 가능함.	· 항체의 생산이 어려움.
	pNacM Poly(N-acryloylmorpholine) 	<ul style="list-style-type: none"> · 쉽게 모방(Easily-modifiable)이 가능함. · 상대적 열 안정성(Stability)이 낮음. 	· 항체의 생산이 어려움.
	Pox Poly(2-oxazoline) 	<ul style="list-style-type: none"> · 분산력이 낮아, 고품질 생산이 가능함. · 대사성 대식세포(Metabolic macrophages) 및 식세포 활성화(Phagocytic activity)의 영향을 받지 않음. 	· 생분해(Biodegradable)가 불가능한 폴리머에서 만성독성(Chronic Toxicity)이 존재함.
	PG Polyglycerols 	<ul style="list-style-type: none"> · 분산력이 낮아, 고품질 생산이 가능함. · 다른 고분자 들에 비해 합성이 쉬움 · PEG(Polyethylene glycol)에 비해 생체 내 순환 시간이 더 김. 	· 선형 PG의 경우, 체내에서 빠르게 소실됨.

기술 대분류	종류(or 구조)	장점	단점
Carbohydrates Strategy	Glycosylation	· 가장 널리 사용되어지는 번역 후 수정 (Post-translational modification) 방법임. · 안정성(Stability)과 용해도(Solubility)가 높음.	· 글리코실화 패턴은 숙주세포에 따라 다르며, 단백질의 글리코실화 부위를 지정해주어야 함.
	Neo-glycoconjugation	· 구조 및 기능의 변화를 통해 단백질의 열역학적(Thermodynamic) 안정화가 가능함. · 반감기(Half-life)를 증대 시킴.	· 단가가 높으며, 효소 촉매 단계를 필요로 함.
	Hydroxyethyl starch(HES) HAylation	· 약동학적(Pharmacokinetic) 특성이 우수하며, 효소의 활성과 열안정성 보존이 가능함.	· 간, 시장 및 골수에 가용성 응집체(Soluble aggregates)가 축적됨. · 원하지 않는 면역반응을 일으킬 수 있음.
	Polysialic acid(PSA)	· PSA-인슐린의 혈당을 감소시킴. · 천연 당분자의 대사는 반감기(Half-life)를 연장 시킴.	· 단가가 높고, 패턴에서의 이질성(Heterogeneity) 발생 가능함.
Fusion Proteins	Fc	· 반감기(Half-life)를 증대시킴. · 용해도(Solubility)가 높음. · 다운 스트림(Down-stream)의 공정의 단순화	· 융합 단백질(Fusion protein)의 크기 증가로 인한 확산 속도의 감소
	Albumin	· 반감기(Half-life)가 증가하여 용량(dose)이 감소 · 단순한 방법으로 저비용 생산 가능	· 알부민은 단순 안정화제의 역할만 함. · 세포 독성 감소 등의 추가 역할은 하지 않음.
	Transferrin	· 반감기(Half-life)를 증대시킴. · 저비용 생산이 가능함.	· 다른 기술에 비해 성숙도가 낮음.

출처: Drug discovery today, 2021

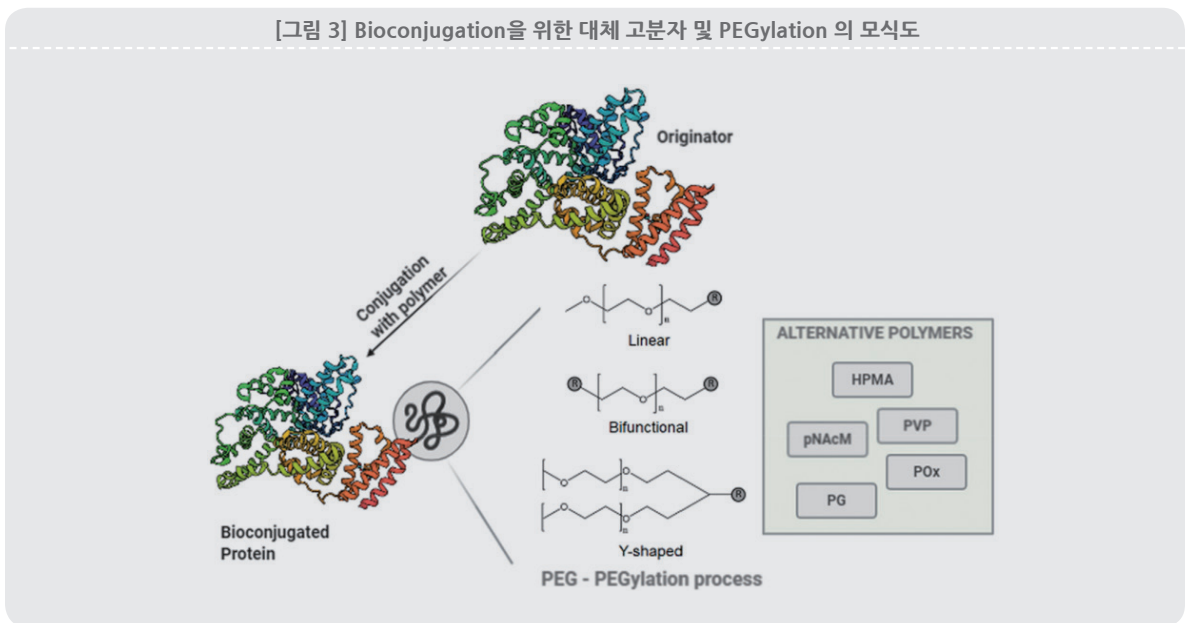
4. 지속형 바이오 베타(Biobetter)의 기술¹ - (1) Standard

4.1. PEGylation

페길레이션(PEGylation) 기술은 바이오 의약품에 생체적합성 고분자인 PEG(Polyethylene glycol)라는 폴리머를 화학적으로 공유결합시키는 기술이다. 페길레이션은 약물동역학(Pharmacokinetics)을 개선하고 독성 및 면역원성을 감소시킨다는 측면에서 단백질 의약품(Protein drugs)에 매우 유용하게 활용되어 지며, 바이오 의약품(Biologics)의 한계를 극복하는 방법으로 사용되었다. 새로운 폴리머들을 활용한 연구가 많이 진행중에 있음에도 불구하고, PEGylation 은 여전히 가장 좋은 임상 실적(Clinical Record)을 가지는 기술로 인정된다.

시장에서 PEGylation 기술을 활용한 바이오메터 제품 수는 증가하고 있으며, 특징은 다음과 같다. (i) 약물과 PEG 결합시 약물 용액 내의 크기를 증가시키고 신장 배출을 감소시킴으로써, 결과적으로 혈중 반감기(Circulating Half-life)를 연장한다. (ii) 비면역원성의 PEG가 단백질 표면에서 항체가 인식하는 Epitope를 가리면서, 단백질이 발현하는 면역원성(Immunogenicity)의 감소로 이어지도록 한다. (iii) 생체 내 단백질 분해(Proteolysis) 및 내세포증(Endocytosis)으로부터 보호하며, (iv) 단백질의 수용성 및 단백질 분해효소에 대한 안정성을 증가시킨다. (v) 마지막으로, 열적(thermal) 및 기계적(mechanical) 안정성을 높여 준다는 장점을 가지고 있다. 그러나, 과거 MERCK의 hGH-PEG 원숭이 독성실험의 사례로 비추어 볼 때, PEG 자체에 항체가 생기거나 신장세포의 액포 속에 축적되어 신기능을 떨어뜨릴 수 있다는 점에서 독성과 관련한 일부 우려가 있다.

[그림 3] Bioconjugation을 위한 대체 고분자 및 PEGylation 의 모식도



출처: Drug Discovery Today

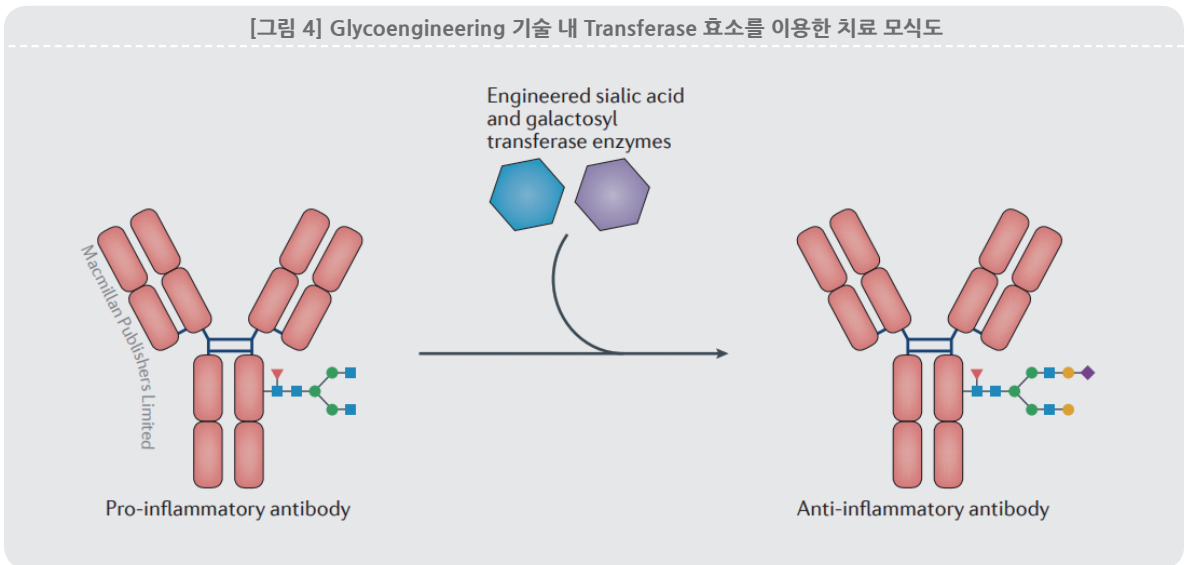
4.2. Glycosylation

당화(Glycosylation) 기술은 표적 단백질 부위에 당사슬이 첨가 되는 기술로서, 자연적으로 발생하는 단백질에 대해 가장 대표적이면서도 복잡한 과정을 거치는 번역 후 수식(Post-translational modification) 과정이라고 할 수 있다. 당사슬 부가 반응에는 *N*-결합(*N*-glycan) 반응 혹은 *O*-결합(*O*-Glycan)의 두가지 형태가 존재하며, 이러한 반응은 일련의 효소 작용을 통해서 나타난다. 또한, 이러한 기술은 단백질의 생물학적 활성(Biological

activity)과 혈장 제거율(Clearance)의 속도 조절을 통해 의약품 또는 약물의 반감기(Half-life)를 증가시킬 수 있는 가능성을 부여한다.

재조합 단백질 의약품의 성능 향상 전략으로서 사용되는 당사슬공학(Glycoengineering) 기술은 효모, 식물, 그리고 포유류 세포를 포함한 여러 시스템에서 당단백질의 발현을 엔지니어링 하여, 더 나은 것을 생산하기 위한 가치있는 Tool로서 활용된다. 이 기술은 유전(Genetic)과 대사(Metabolic)라는 두가지 형태로 접근하며, 이러한 접근법은 글리칸(Glycan)의 최적화 및 리모델링, 글리칸의 제거 또는 새로운 결합을 위해 활용될 수 있다. 글리칸의 이질성(Heterogeneity)을 극복하고, 보다 균질한(Homogeneous) 치료용 당단백질(Glycoprotein)을 생성하기 위한, 일반적인 전략은 다음과 같다. (i) 녹아웃(Knock-out) 돌연변이 유발 : 당화 과정에 포함된 효소를 암호화 하는 특정 유전자를 삭제하여 면역 유발 인자를 제거한다. (ii) 특정 물질을 억제함으로써 글리칸의 생합성 경로 내 효소의 생성이 더 단순하게 이루어질 수 있도록 한다. (iii) 당화 프로파일(Glycosylation profile)의 변경을 통하여, 원하는 당복합체(Glycoform)의 생산을 증가시킨다. 그러나, 당화 기술은 반감기 증가 효과가 다른기술에 비해 일부 제한적일 수 있다.

[그림 4] Glycoengineering 기술 내 Transferase 효소를 이용한 치료 모식도



출처: Nature Reviews

4. 지속형 바이오 베테(Biobetter)의 기술 - (2) Novel trend

4.3. Fusion protein

융합 단백질(Fusion protein)은 별도의 단백질(Separate protein)을 암호화하는 유전자를 결합함으로써 만들어지며 새로운 단일 폴리펩타이드(Single polypeptide)의 형태를 지닌다. 일반적으로, 융합 단백질은 하나의 통합된 형태의 도메인(Incorporated domain)을 가지며, 융합 파트너라고 명칭되는 융합 단백질을 이용하여 재조합 단백질 또는 펩타이드를 제조할 수 있다. 이 때, 하나의 파트너가 분자인식기능을 가지게 되면, 다른 파트너는 세포 독성 감소와 같은 특정 기능을 전달하게 되면서, 결과적으로 새로운 표적화 기술을 통해 반감기 및 안정성이 향상되는 효과를 가져다준다.

이러한 기술은 대체로 세가지에서 유래하게 되는데, 1) 단편 결정화(Fragment crystallizable) 가 가능한 면역글로불린의 Fc 부위, 2)알부민(Albumin) 및 3) 트랜스페린(Transferrin) 융합 등이 있다. (표 1)

체내 반감기가 긴 단백질을 carrier로 사용하는 융합단백질 기술은 몇가지 조건을 갖추어야 한다. 먼저, carrier와의 융합에 의해 체내 반감기를 증대시키는 것이 목적이기 때문에 carrier 단백질 자체의 체내 반감기가 상당히 길어야 한다. 또한, carrier 단백질은 체내에 다량 존재하는 단백질이어야 하며, 바이오의약품과 융합되어 체내에 투여된 단백질 양은 극히 소량이어야 한다. 투여된 carrier 단백질의 고유 기능에 의해 예상치 못한 부작용이나 면역원성 등의 효과를 최소화하기 위함이다.⁶

4.4. Ekylation/PASylation

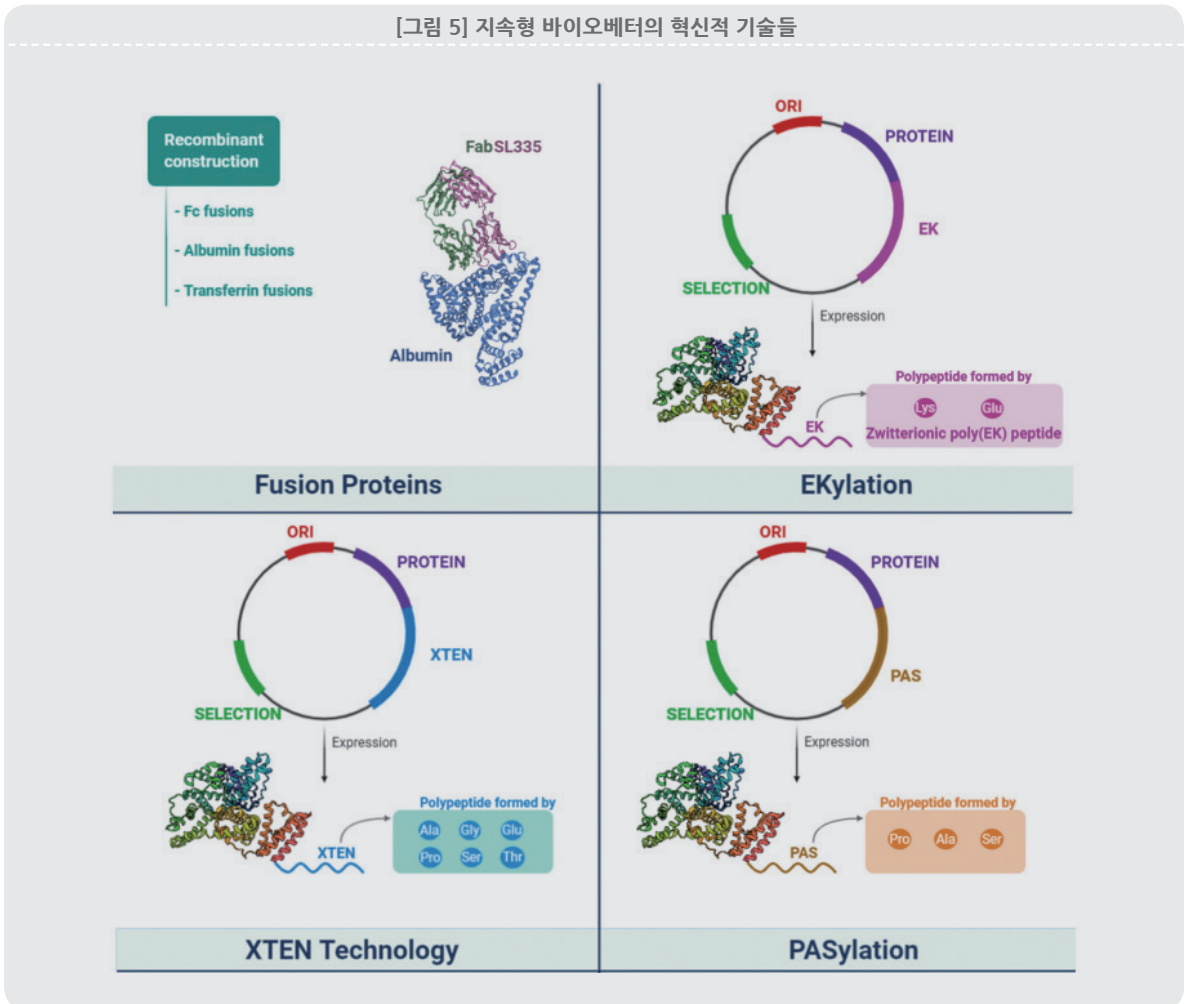
단백질을 안정화하는 방법에는 반복되는 아미노산 서열의 융합 방식을 이용하는 'Ekylation' 방법이 있다. 이는 poly(zwitterion)의 안정적 이점을 제공해 줄 뿐만 아니라, 표적 구조의 빠른 생합성을 가능하게 한다. EK-변형 효소(EK-modified enzyme)는 생물학적 활성을 유지하며 고온 및 고염의 용액과 같은 환경적 스트레스 요인에 대해 비교적 안정적인 형태를 보인다. 이러한 전략은 생체적합성 및 생분해성의 특성을 가지는 합성 폴리머의 접합에 적용 가능한 대안을 제시한다.

Ekylation과 유사하게 유전학을 기반으로 하는 PASylation 의 경우, 높은 수용성을 가지는 폴리펩타이드가 융합되는 형태로, 이러한 융합 단백질은 혈액 순환이 비교적 안정적인 편이다.

4.5. XTEN technology

XTEN 기술은 아미노산으로 구성된 구조화 되지 않은 재조합 단백질 간의 유전적 융합으로, 알라닌(Alanine), 글루타메이트(Glutamate), 글리신(Glycine), 프롤린(Proline), 세린(Serine) 등으로 구성되어 있다. XTEN 서열은 펩타이드와 단백질의 반감기 조절이 가능하고 동시에 단백질의 수용성과 안정성을 증가시킴으로써, 용액에서의 발현을 허용하고 제조를 용이하도록 한다. XTEN의 재조합 특성은 몇 가지의 이점을 제공하는데, 기존의 PEGylation 보다 균질화된 최종 결과물을 생성하며, XTEN 기술을 활용한 제품은 화학적인 커플링(Coupling) 및 정제가 필요한 PEGylated 제품 보다 비용이 저렴하고, 수율이 높다.

[그림 5] 지속형 바이오베터의 혁신적 기술들



출처: Drug discovery today

5. 바이오베터의 개발 및 임상동향

5.1 신약, 바이오시밀러, 바이오베터의 규제 승인(Regulatory approval)¹

바이오시밀러의 경우, 품질, 안전성 및 효능 측면을 강조하는 반면, 바이오베터는 법적 또는 규제적 제약이 없다. 바이오베터는 바이오시밀러와 같이 특허 만료를 기다릴 필요는 없지만, 신약 과 동일한 규제의 지침을 따르기 때문에, 임상개발 비용이 클 수 있다. 바이오시밀러와 바이오베터는 개발 기간 및 단계별 제품의 성공 확률이 다르다. (표 2) 바이오시밀러는 전임상 단계에서 성공률(95%)이 가장 높은 반면, 바이오베터는 전임상 단계에서의 성공률(85%)이 바이오 신약과 유사한 수준이다. 그러나, 바이오베터는 신약보다 임상 1상에서의 성공 가능성이 높고, 작용기전으로서의 약물이 이미 임상적으로 검증이 되었기 때문에 임상 3상에서의 성공률이 월등히 높은 편이다.

일반적으로 신약이 개발되기 까지는 약 15년~20년이라는 기간이 소요되며 12억 달러의 투자액으로 시장 진입이 가능하다. 바이오시밀러는 일반적으로 개발을 완료하는데 약 5~8년이 소요되고, 약 1~2억 달러의 투자가 필요한 반면, 바이오베터는 약 10년이 소요되며 5억 달러의 투자액이 필요하다.

[표 2] 바이오 신약, 바이오 시밀러, 바이오베터의 임상단계에서의 성공확률의 비교

Phase	Probability of success		
	New drug	Biosimilar	Biobetter
전임상 (Preclinical development)	86%	95% Abbreviated tests-focus on comparability	86%
임상 1상 (Phase I clinical trials)	53%	90% Large trial - focus on comparability	84% Large trial-focus on comparability
임상 2상 (Phase II clinical trials)	74%	-	74%
임상 3상 (Phase III clinical trials)	53%	80% One pivotal trial - might be extrapolated to Other approved indications of the originator product	80% Trials for each indication, non-inferiority trials
Registration	96%	96%	96%
Total PTRS	27%	65%	41%

출처: Drug Discovery Today

5.2 국외 바이오베터 개발 동향-글로벌 Big Pharma의 허가현황을 중심으로

1. Amgen⁷

미국 암젠은 적혈구(RBC) 수혈의 필요성을 줄이기 위한 목적으로 투석 환자의 만성 신장 질환(CKD)으로 인한 빈혈 치료제로서 먼저 EPOGEN(epoetin alfa)을 출시한 이후, 반감기가 더 긴 형태인 Aranesp(darbepoetin alfa)의 개발에 성공하며, 2001년 FDA와 EMA의 승인을 받았다. Aranesp는 이전 골수를 자극하여 적혈구를 만드는 약물인 ESAs(erythropoiesis-stimulating agents) 대비 복용 주기가 길기 때문에 환자의 미충족 욕구에 대한 해결이 가능하다. 즉, 환자는 주사 투여를 덜 받으면서도 동일한 안전성 및 효능을 유지할 수 있다. 이 제품은 당사슬공학(Glycoengineering) 기술을 적용하여, 재조합 단백질 의약품의 성능 향상을 보여주는 대표적인 예라고 할 수 있다.

2. Roche⁸

로슈의 블록버스터 MabThera 제품의 판매가 종료되면서, 후속 Gazyva/Gazyvaro는 이전에 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병 환자를 위한 치료제로, 각각 2021년 말/2022년 초에 FDA와 이후 EMA의 승인을 받았다. Gazyva/Gazyvaro는 특정 B세포에서 발현되지만 줄기세포나 형질세포에서는 발현되지 않는 단백질인 CD20에 부착하도록 설계된 조작된 형태의 단일클론항체(mAb)이다. 이는 직접적으로 신체의 면역 체계와 함께 표적 B세포를 공격하고 파괴하도록 설계되었으며, 현재 EU와 스위스에서 Gazyvaro로 판매되어진다. 로슈는 일반적으로 약 3~4시간이 소요되는 약물의 주입시간을 기존 MabThera 제품과 동일하게 90분으로 단축하여, 환자로부터 치료에 대한 부담감을 덜어주었다.

3. Biogen⁹

바이오젠은 전세계적으로 약 142,000명의 사람들이 겪고 있는 가장 흔한 형태의 A형 혈우병 치료제인 Eloctate를 개발하였고, 2019년 FDA 승인을 받았다. Eloctate는 체내 순환이 장기간 지속되는 형태의 최초의 A형 혈우병 치료제로서, Fc-engineering(Fc 융합 단백질) 기술을 활용한 제품이다. 해당 제품은 혈우병 및 혈전증 환자의 치료시 발생할 수 있는 출혈 발생, 제어, 예방, 수술 전후의 외과 관리에서의 어려움을 해소시켜 줄 수 있다. Fc 융합 기술은 15년 이상 연구개발에 사용되어 왔지만, 혈우병 치료에 적용한 회사는 Biogen Inc.가 유일하다.

4. Merck¹⁰











Merck의 Elonva는 여성의 난소에서 한번에 한 개 이상의 성숙한 난자의 발달을 자극하기 위해 난임 치료를 받는 여성에게 사용되는 호르몬 치료제로, 2010년 EMA의 허가를 받았다.

Elonva는 뇌하수체 전엽에서 분비되는 생식샘 자극 호르몬인 GnRH의 길항제와 함께 사용되어지며, 활성 물질인 Corionic gonadotropin-alpha의 펩타이드가 난포 자극 호르몬인 FSH에 부착되어 체내의 활성을 연장시키는 재조합 단백질 기술을 활용한다.

5. Genetech¹¹

Genetech의 Kadcyla는 HER2 양성 초기 유방암 환자가 Herceptin 등 수술 전 보조 치료를 받았음에도 불구하고, 제거된 조직에 암이 남아있는 경우 수술 후 치료제로 사용되는 처방 의약품으로 2013년 FDA의 허가를 받았다. 이 승인은 Kadcyla가 침습성 유방암 재발 또는 다른 원인으로 사망할 수 있는 위험을 50% (HF=0.50, 95% CI 0.39-0.64, p < 0.0001) 줄였다.

[표 3] 국내·외 바이오베터 허가 현황

Biobetter	Reference biologic	Manufacturer	Approved In (by)	Improved characteristics Compared to the original
ARANESP® (alfadarbepoetina)	Erythropoietin alpha		2001(FDA/EMA)	투여 빈도(Dosage frequency) 감소를 통한 반감기의 연장
NATRECOR® (citrato de BNPh)	Nesiritida		2001(FDA)	혈장 내 약물의 농도가 3배에서 6배 정도로 증가
ELONVA® (cortifollitropin-alpha)	Follicle-stimulating hormone(FSH)		2010(EMA)	단일 피하주사 형태로 대용량의 약물 전달 가능
KADCYLA® (trastuzumab emtransine or T-DM1)	Trastuzumab		2013(FDA)	Combination 기술을 통해 효능을 더 크게 발휘함
GAZYVARO® (obinutuzumab)	Rituximab		2013(FDA)	약물 동역학(Pharmacokinetics) 기능을 향상시킴
ELOCTATE™ (alfaefmorotocogue)	Recombinant antihemophilic factor		2014(FDA)	투여 빈도(Dosage frequency) 감소를 통한 반감기의 연장
TANZEUM® (albiglutide)	Glucagon-like peptide-2		2014(FDA), disc. 2017	투여 빈도(Dosage frequency) 감소를 통한 반감기의 연장
STRENSIQ® (alfa-asfotase)			2015(FDA/EMA)	항-약물항체(Anti-Antibody drug)의 생성 억제를 통한 면역반응 최소화
IDELVION® (albutrepenonacog alfa)	Factor IX		2016(FDA/EMA)	제거 반감기(Eliminate Half-life)의 연장
ROLONTIS® (eflapegrastim)	Neulasta		2020(FDA)	효능 및 잠재적 치료효과 증대

출처: Drug Discovery Today

5.3 국내 바이오베터(바이오 개량 신약) 개발 현황

1. 한미약품¹²

한미약품의 지속형 바이오신약 개발 기반 기술인 Lapscovery™(Long Acting Protein/Peptide Discovery)는 단백질 의약품의 반감기를 늘려주는 혁신적인 플랫폼 기술로서, 인체 투여 횟수를 줄여 환자의 삶의 질을 높여주며, 투여량을 감소시킴으로써 부작용은 줄이고 효능은 개선하는 기반 기술이라고 할 수 있다. Lapscovery™기술은 기존 PEGylation 기술의 단점을 보완하고자, 항체의 특정 부분(Fc 절편)을 별도로 만들어 화학적 방법으로 연결시키는 원리를 사용, 자유도가 높은 링커(Linker)를 활용하여 타깃과의 반응률을 높이고 약물의 수명을 더 길어지도록 하였다. 또한, '22년 5월 분기보고서 기준, 한미약품에서 연구개발중인 Lapscovery™ 파이프 라인은 아래와 같다.

[표 4] 한미약품 Lapscovery™ 연구개발 현황

품목	적응증	연구 시작일	진행단계	비고
LAPS-Exd4 Analog	당뇨	2009년	임상 3상(글로벌)	
LAPS-GLP/GCG	비알코올성 지방간염	2013년	임상 2상(글로벌)	MSD사에 라이선스 아웃
LAPS-Triple Agonist	비알코올성 지방간염	2015년	임상 2상(글로벌)	원발 담즙성 담관염/원발 경화성 담관염 (*희귀 의약품 지정)
LAPS-Glucagon Analog	선천성 고인슐린증	2015년	임상 2상(글로벌)	인슐린 자가면역 증후군 (*희귀 의약품 지정)
LAPS-GLP-2 Analog	단장 증후군	2017년	임상 2상(글로벌)	
LAPS-hGH	성장호르몬결핍증	2005년	임상 2상(유럽)	
LAPS-Insulin Analog	당뇨	2012년	임상 1상(미국)	
LAPS-Glucagon Combo	비만 등 대사성 질환	2018년	전임상	
LAPS-Insulin Combo	당뇨	2011년	전임상	
LAPS-IL2 Analog	고형암	2021년	전임상	

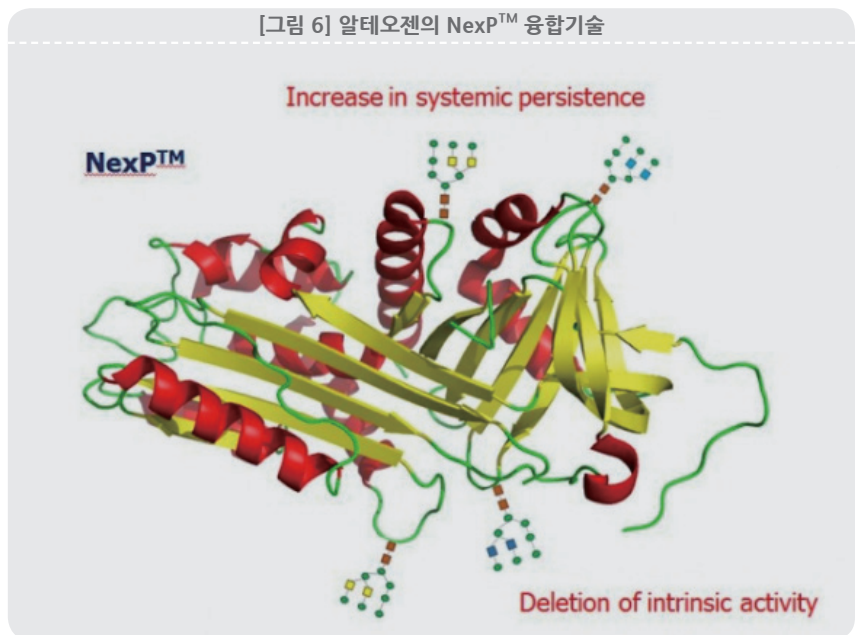
출처: Drug Discovery Today

2. 알테오젠¹³

알테오젠은 단백질 캐리어(Carrier)인 NexP™과 1세대 단백질 치료제를 융합한 융합(Fusion) 기술을 활용하여 체내 지속성이 증가하고 투여 편의성 및 치료 효과가 향상된 차세대 단백질 치료제를 개발하는 원천 기술을 보유하고 있다. NexP™는 인체에 풍부한 단백질인 Alpha-1 Antitrypsin(A1AT) 내 일부 아미노산을 치환하여 체내 지속성을 늘리고 AIAT 고유의 기능을 없앤 단백질 캐리어로, 단백질 의약품에 NexP™를 융합하여 단백질의약품의 체내 지속성을 증가 시켰다. 또한, 이는 기존의 지속형 바이오베터 기술과는 달리, 거의 모

든 단백질이나 펩타이드 치료제에 대해 적용 가능한 범용 기술로 융합 후에도 단백질의약품 자체의 생물학적 활성 저하가 없으며, 제조 효율이 높아 경제성 면에서도 우월하다. 알테오젠은 NexP™ 융합기술을 적용하여, 지속형 인성장 호르몬(Long-Acting Human Growth Hormone, hGH-NexP™) 제품을 개발 중에 있으며, 현재 국내 임상 1b2a상, 인도 1b상을 완료하였으며, 소아 임상 2상을 준비 중에 있다. 이 제품은 전 세계적으로 연간 2백만명으로 추정되는 성장호르몬 수요 환자에 있어서, 반복적으로 성장호르몬을 투여해야 하는 불편함 등의 문제에 있어서 소아 및 성인에게 편의성을 제공함으로써 성장호르몬 시장을 확대시킬 수 있을 것으로 전망된다.

[그림 6] 알테오젠의 NexP™ 융합기술



3. 제넥신¹⁴

제넥신은 지속형 항체융합단백질을 제조할 수 있는 고유의 항체 융합기술인 hybrid Fc 기술을 보유하고, 이를 이용하여 진보된 바이오베터 제품 및 차세대 바이오신약을 개발하고 있다. 제넥신의 원천 기술인 hyFc를 인터루킨-7에 융합시킨 형태의 바이오신약 면역항암제 GX-17파이프라이인이 대표적으로, 항암면역치료에 가장 중요한 T 세포 증식 기전을 가지고 있어 면역을 이용한 항암치료에 중요한 핵심 기술로서 활용된다. 또한 GX-H9과 같이 성장호르몬에 hyFc를 융합시킨 희귀질환치료제가 개발중에 있으며, 이 밖에도 지속형 빈혈치료제 GX-E4와 PEGylation 기술 대비 긴 반감기와 안전성을 가지는 GX-G3 (호중구 감소증 치료제)등의 파이프라이인이 있다. 아래 GX-17 파이프라이인을 중심으로 정리하였다.

[표 5] 제넥신 지속형 바이오 베타 개발 현황

약물 후보	차별점	적응증	진행단계
GX-17	중앙 - 림프구 감소증의 개선 - T 세포 면역 강화를 통한 항암효과 향상	대장암, 유방암, 난소암, 자궁경부암, 소장암, 항문암	임상 1b
		직장암, 담도암, 대장암, 위암, 십이지장암	임상 1b
		교모세포종	임상 1b
		삼중음성유방암	임상 1b/2
		교모세포종(재발성)	임상 2a
		교모세포종(신환)	임상 2상
		교모세포종	임상 1상
		교모세포종	임상 1/2상
		고위험 피부암	임상 1b/2a상
		삼중음성유방암, 횡격암, 비소세포폐암, 소세포암, 대장암	임상 1b/2a상
		전이성 위암, 식도선암, 위-식도 접합부암	임상 2상
		미만 성거대B세포림프종	임상 1b상
GX-H9	- 주 1회 또는 월 2회 투여 - 매일 주사의 부담감 해소 - 삶의 질 개선 - 일일 제형 대비 향상된 치료 효과	성인 성장호르몬 결핍증	임상 2상
		소아 성장호르몬 결핍증	임상 3상
GX-E4	- 2주 1회 또는 월 1회 투여 - 지속형 ESA	신성 빈혈	임상 3상

4. GC녹십자¹⁵

GC 녹십자의 헌터증후군 치료제인 헌터라제(Hunterase)는 보행거리 증가와 요충 GAG 배설 감소에 있어서 오리지널 의약품인 Elaprase 대비 유효성이 개선된 바이오베타이다. 헌터라제는 '21년 1월 일본에서 점액다당류증 II 형(헌터 증후군) 치료제로 Hunterase ICV 주사제 15mg 용량으로 제조 및 판매 승인을 받았다. 현재, 환자의 약 70%가 앓고 있는 중추신경계 증상을 표적으로 하는 치료제가 없는 상황에서, 새로 승인된 형태의 Hunterase ICV Injection 15mg는 뇌와 중추신경계 세포에 도달하여 뇌실(Cerebral ventricles)에 직접 전달되기 때문에 정신 운동 발달 지연과 같은 질병을 완화할 수 있을 것으로 예상된다.

맺음말

대부분의 바이오의약품 기업들이 바이오시밀러를 안정적인 캐시카우(Cashcow) 전략으로 활용하며, 바이오베터는 성장 동력으로 둔다. 바이오베터는 바이오신약과 달리 1) 기존 바이오의약품의 낮은 반감기와 선택성, 유효성을 개선하고 부작용이 있는 경우 안전성을 보완할 수 있고, 2) 임상 시험에서 신약만큼 성공확률에 대한 불확실성이 크지 않으며, 3) 바이오와 관련된 유전자재조합, 단백질 공학 기술의 진입장벽이 높고 고비용이 요구되어 케미칼의약품 대비 경쟁사의 사업화가 어려운 장점 등이 존재한다.¹⁶

바이오베터의 임상 성공 가능성은 신약보다 상대적으로 높음과 동시에 허가에 대한 허들은 신약보다 낮기 때문에, 기업의 독자적인 기술 플랫폼을 갖추는 것이 무엇보다 중요하다. 한미약품, 알테오젠, 제넥신의 경우 약물의 반감기를 증가시켜 투여횟수를 줄이고 부작용을 감소시키는 지속형 바이오베터 기술을 사용하거나 제형을 변경하는 독자적인 기술 플랫폼을 갖추고 있는 대표적인 사례가 될 수 있다. 융합 또는 Glycoengineering 기술이 자체적으로 높은 진입 장벽을 가지며 이는 기존 기술들의 단점을 분석하여 각 기술의 장점만 취하는 융합 기술의 형태라고 할 수 있다.

국내 바이오베터 개발 기업들은 기술플랫폼의 기술수출과 동시에 바이오 시밀러, 바이오베터의 임상 단계에 진입함으로써, 바이오의약품의 시장을 지속적으로 확대해 나가고 있다. 바이오 의약품 시장이 계속적으로 성장하고 있고, 블록버스터 오리지널 바이오 의약품의 특허가 만료되고 있는 시점에서 현재는 국내 기업들이 바이오 시밀러의 시장 진입에 머물러 있는 상황이다. 그러나, 바이오베터가 임상에서의 허들을 극복하고, 환자의 치료 편의성 측면에서 경쟁력을 입증한다면, 바이오시밀러와의 경쟁 관계 속에서 니치마켓을 선점할 수 있는 좋은 기회가 될 것이다.

바이오 의약품 개발의 역사를 보면, 특히 혈우병치료제 (Factor VIII) 와 같이 혈장 분획제제 (1세대 치료제)에서, 재조합 제제(알부민 포함, 2 세대 치료제), 부형제로 알부민이 제거된 제제(3 세대 혹은 2.5 세대) 그리고 현재의 Long-acting 제제 또는 Device 도입 (4 세대 혹은 3 세대) 으로 개발이 되어 왔다. 각각은 모두 신약이지만, 바이오베터라는 틀에서 보게 된다면, 4 세대까지 환자의 편의성과 유효성 그리고 안전성이 개선된 바이오베터라고 생각할 수 있다. 이와 마찬가지로 국내 바이오제약 기업들이 바이오베터를 개발한다고 할 때는, 기존의 의약품과 사용자간의 Unmet Needs를 충족시켜 줄 수 있는 컨셉의 파약이 필요하고, 이를 제품 개발에 적용시키는 방향으로 전략을 수립 및 수행하는 것이 바이오베터를 개발하는 국내 바이오제약 기업이 나아가야 할 방향일 것으로 생각된다.

향후 의약품 가격이 높은 (비보험 의약품) 수입산 의약품에 engineering 을 접목한 국내 신약의 개발, 사용자의 편의성이 극대화 되는 의약품(자가 주사제 또는 반감기 증대), 그리고 혈액 뇌 장벽(Blood-Brain Barrier, BBB)를 통과하여 약효를 극대화 할 수 있는 의약품의 개발이 바이오베터의 개발 트렌드로 자리잡을 것으로 전망된다.

<참고문헌>

1. Torres-Obreque, Karin M., et al. "Building better biobetters: From fundamentals to industrial application." Drug discovery today (2021).
2. Access to New Therapy Areas to Drive Major Growth in the Global Biosimilars Market, 2020-2026, Frost&Sullivan, 2020. 10
3. Technological Advances in Biobetter and Biosimilar Platforms, Frost&Sullivan, 2019.09
4. Biobetters Market By Drug Class (Erythropoietin biobetters, Insulin Biobetters), By Application (Cancer, Diabetes, Renal, Neurodegenerative), By Route of Administration (Subcutaneous, Oral), By Distribution Channel, and By Region Forecast to 2030, Emergen Research, 2022.04
5. 알테오젠, 알테오젠 분기보고서, 2022.05.16.
6. KPBMA, 바이오의약품의 개량 기술 소개 및 이용 개발 동향, 2020.12.22.
7. Amgen, www.amgen.com
8. Roche, www.roche.com
9. Biogen, www.biogen.com
10. Merck, www.merckmillipore.com
11. Genetech, www.gene.com
12. 한미약품, 랩스커버리란? www.hanmi.co.kr
13. 알테오젠, www.alteogen.com
14. 제넥신, www.genexine.com
15. <https://www.businesswire.com/news/home/20210122005255>
16. 현대차증권, 제약/바이오 파이프라인으로만 보는 시각에서 벗어나자, 2021.05.18



July 2022, Issue 39

Writer

김지운 한국바이오협회 바이오경제연구센터, 선임 연구원

Reviewer

김기용 제넥신 바이오연구소, 전무

BIO ECONOMY REPORT

발행 : 2022년 7월 | 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

