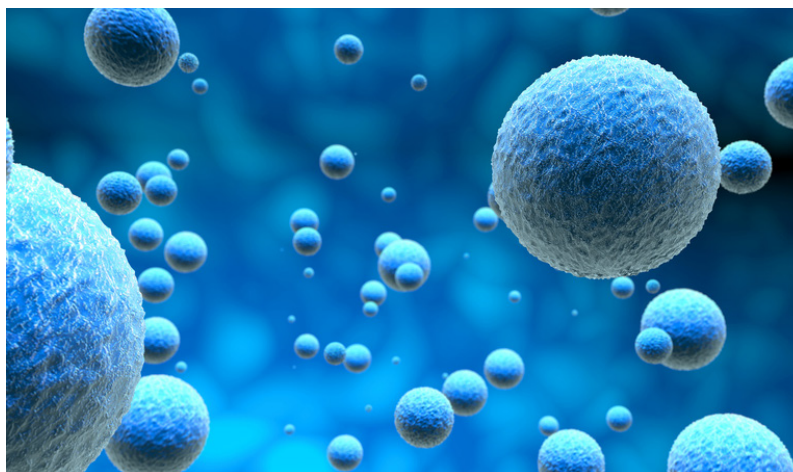


차세대 바이오 의약품 세포치료제 시장 현황과 전망

고은지 윤수영

1. 바이오 의약품 시장의 변화
2. 세포치료제의 개념 및 개발 현황
3. 참여 기업 현황
4. 해결해야 할 이슈들
5. 전망 및 시사점

2017. 11. 30



요약

세포치료제(Cell Therapy), 유전자치료제(Gene Therapy)는 재조합 단백질(1세대), 항체(2세대) 제품군을 이을 차세대 바이오 의약품으로 일찍부터 주목받아 왔다. 세포치료제는 살아있는 세포를 치료에 이용하는 것이다. 1990~2000년대에 허가받은 세포치료제는 주로 피부세포나 연골세포를 이용한 피부재생·연골결손 치료제였으나, 최근에는 암, 퇴행성 질환을 타깃으로 하는 줄기세포 및 면역세포에 대한 연구가 활발해지면서 이들이 개발의 중심에 자리잡고 있다.

세포치료가 유전자치료의 경우 기존의 치료제보다 근본적인 치료가 가능하므로 암뿐만 아니라 신경퇴행성 질환, 유전병 등 난치성 질환의 치료를 가능하게 할 기술로 기대되어 왔다. 그러나 그 동안 세포치료제나 유전자치료제는 연구개발과 상업화에 많은 어려움을 겪어 왔다. 체내에서의 효과 발현 미흡, 생명윤리와 관련된 이슈 등이 주된 원인이었다. 그러나 최근 들어 세포 배양·조작 기술, 유전자 분석·조작 기술 등의 발전으로 기술적 문제들이 조금씩 해결되고 있다. 몇몇 세포치료제·유전자치료제 제품들이 미국과 유럽 등지에서 허가되면서 제도적인 면 또한 정비되는 모습을 보이고 있다. 이러한 분위기에서 관련 기업들의 관심도 늘어나고 있어 앞으로 세포치료제나 유전자치료제의 허가 사례는 점차 증가할 것으로 기대되고 있다.

2016년 말 기준, 줄기세포치료제 임상 연구는 전세계적으로 314건, 면역세포치료제(CAR-T) 임상 연구는 220건이 등록되어 있다. 줄기세포치료제의 전세계 허가 현황을 살펴보면 파미셀, 메디포스트 등 국내 기업의 제품들이 다수 포진해 있다. 미주나 유럽에서 승인된 줄기세포치료제는 아직 그 수가 많지 않다. 면역세포치료제의 경우 2017년 노바티스와 카이트 제약의 제품들이 연이어 미국 FDA의 승인을 받으며 시장을 선점해 나가는 모습이다.

세포치료제 시장이 본격적으로 성장해 나가기 위해서는 기술 및 상업화 측면에서 해결해야 할 몇 가지 이슈가 있다. 먼저 현재까지 허가된 줄기세포치료제의 경우 직접적이기 보다는 간접적 효능에 의존한다는 점이 문제로 지적되어 왔다. 임상 적용을 확대하기 위해서는 작용 기전을 좀더 명확히 하는 것이 필수적이다. 최근 진행되고 있는 유전자 조작 줄기세포치료제 개발 시도가 하나의 해결 방안이 될 수 있을 것으로 기대되고 있다. 면역세포치료제의 대표격인 CAR-T 치료제의 경우, 심각한 부작용을 일으킬 수 있고, 대상 적응증이 혈액암에 한정되어 있다는 점도 문제로 지적된다. 부작용을 줄이는 동시에 환자 수가 많은 고형암을 대상으로 한 치료 성과를 얻는 것이 시장 확대를 위한 관건이 될 것으로 보인다.

세포치료제와 관련한 가장 현실적인 이슈 중 하나는 의약품의 가격이다. 이를 해결하기 위해서는 치료 과정을 단순화시킬 수 있는, 연구-생산-시술이 한 곳에서 가능한 원스톱 서비스 모델 등이 요구되고 있다. 근본적인 문제 해결을 위해서는 환자의 세포가 아닌 타인의 세포를 이용한 치료제 개발이 현실화되어야 할 것으로 보인다. 또한 비용 부담을 덜기 위한 다양한 지불 프로그램 개발도 기업과 보험자가 함께 고민해 나가야 하는 중요한 과제다.

세포치료제는 기존 의약품과 비교해 가장 ‘개인 맞춤형’에 근접한 치료제라는 점에서 매우 혁신적인 제품이라고 할 수 있다. 물론 세포치료제 시장을 둘러싼 이슈들은 복잡하고 대부분 단기간 내 해결이 쉽지 않기 때문에, 세포치료제 제품들이 항체 의약품과 같은 상업적 성과를 이루어 내기 위해서는 상대적으로 더 오랜 시간이 필요할 것으로 보인다. 그러나 세포치료제는 현재의 기술 장벽들이 해결되고 난 이후에는 급격히 성장할 수 있는 분야이며 그 파급력도 매우 클 것으로 기대된다.

세포치료제 분야는 신약개발을 목표로 하는 제약바이오 기업들의 새로운 성장 돌파구로서 의미가 클 것으로 보인다. 현재 글로벌 차원에서 절대적 경쟁 우위에 있는 기업들이 극히 소수라는 점을 볼 때, 후발 기업들도 충분히 진입할 만한 분야이다. 그러나 병원 기술 과정이 중심이 되는 세포치료제는 기존 의약품과는 분명히 다른 사업 모델을 요구하고 있다. 개발을 염두에 둔 기업들은 이러한 점을 명확히 인지하고 대비할 필요가 있다. 선도 기업들의 사례를 보면 연구개발에서 판매마케팅에 이르는 모든 단계에서 관련된 연구기관·기업·병원 등과의 협력을 적극적으로 추진하고 있다. 세포치료제 시장에서 성공하기 위해서는 의사·병원뿐 아니라 기반기술을 보유한 연구기관, 재료·기기 등 연구개발 인프라에 해당하는 주체 등과의 협력이 매우 중요한 과제가 될 것이다.

1. 바이오 의약품 시장의 변화

1980년대 이후 의약산업의 성장은 바이오 의약품이 이끌어 왔다고 해도 과언이 아니다. 유전공학기술 기반의 재조합 단백질, 단일클론항체 의약품 등이 차례로 출시되며 시장의 규모도 빠른 속도로 커지고 있다. 시장조사 전문기관인 QuintilesIMS의 자료에 의하면, 2016년 기준 전세계 바이오 의약품 시장 규모는 약 2,320억 달러로, 전체 의약품 시장의 25% 가량을 차지하는 수준으로 성장했다.^[1] 특히 판매량이 높은 이른바 ‘블록버스터’ 의약품들 중에 상당수의 바이오 의약품이 포진하고 있는데, 현재 전세계적으로 가장 잘 팔리는 의약품 10개 중 8개가 바이오 의약품인 것으로 나타나고 있다(차트 1). 이러한 성장 추세는 앞으로도 지속될 것으로 보인다. 최근 몇 년간 새로운 작용 기전을 갖는 바이오 신약들이 다수 허가되고 있다는 점이 이를 뒷받침한다. 1990년대 많은 단일클론항체 제품들이 등장한 이후 2000년대를 거치며 신약 승인 건수는 차츰 줄어드는 추세였으나, 2010년대 이후 다시 증가하는 모습을 보이고 있다(차트 2). 최근의 승인 건수 증가는 면역항암제 등의 분야에서 진행되어 온 그간의 연구개발 시도들의 긍정적 성과와 FDA의 혁신 신약 허가 지원 제도 도입 등 신약 개발에 대한 우호적인 분위기에 힘입은 결과로 보여진다.

글로벌 매출 Top10 의약품

1

순위	제품명	판매 기업	2016 매출(\$B)	구분
1	휴미라(Humira)	애브비(AbbVie)	16.1	단일클론항체
2	하보니(Harvoni)	길리어드(Gilead)	9.1	화학합성의약품
3	엔브렐(Enbrel)	암젠/화이자(Amgen/Pfizer)	8.9	융합단백질
4	리툭산(Rituxan)	로슈/바이오젠(Roche/Biogen)	8.6	단일클론항체
5	레미케이드(Remicade)	존슨앤존슨/머크 (Johnson & Johnson / Merck)	7.8	단일클론항체
6	레블리미드(Revlimid)	셀진(Celgene)	7.0	화학합성의약품
7	아바스틴(Avastin)	로슈(Roche)	6.8	단일클론항체
8	허셉틴(Herceptin)	로슈(Roche)	6.8	단일클론항체
9	란투스(Lantus)	사노피(Sanofi)	6.1	재조합단백질
10	프리베나(Prevenar 13)	화이자(Pfizer)	5.7	백신

자료: GEN(Genetic Engineering & Biotechnology News), 2017.3.

주: ■ 바이오 의약품

바이오 신약 개발의 흐름

흔히 ‘1세대 바이오 의약품’으로 불리는 재조합 단백질 의약품의 경우 1980년대에 처음으로 출시되었으며 현재는 특허가 끝나 다수의 복제 제품이 출시된 상태이다. 재조

1 'Breakthrough Therapy(혁신 치료제)'와 같은 프로그램이 이에 속한다. 8페이지 Box 참조

합 단백질 의약품은 체내에서 약효가 짧은 점이 한계로 지적되었기 때문에, 기존에 출시된 제품들은 지속형(long-acting) 기술² 등을 기반으로 한 개량 연구를 통해 시장에서의 라이프사이클을 연장시키고 있다.

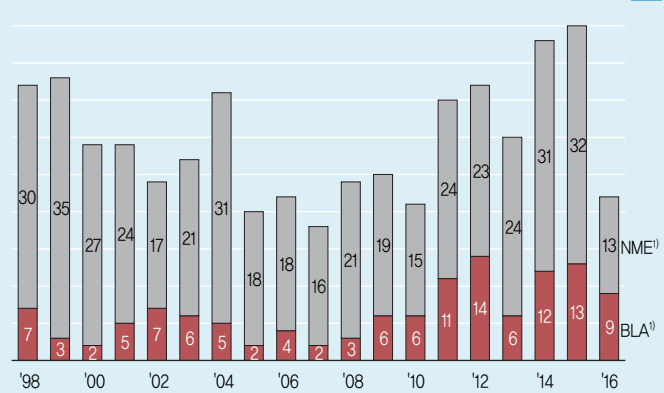
재조합 단백질 의약품 이후 등장한 제품이 '2세대 바이오 의약품'으로 불리는 단일클론항체(Monoclonal Antibody) 제품군이다. 앞의 <차트 1>에서도 볼 수 있듯이 이들은 현재 바이오 의약품 판매를 선도하는 제품군들이다. 단일클론항체 의약품은 암과 류마티스관절염

등의 질환에서 '표적 치료'를 기반으로 한 혁신적 성과를 이뤄 내며 결과적으로 바이오 의약품 시장의 성장을 이끌었다. 그러나 이제는 상당수의 단일클론항체 의약품들의 특허가 만료되어 유사한 성분과 효능을 지닌 바이오시밀러(Biosimilar)들이 출시되며 점유율이 변화하고 있는 중이다. 이에 대응하기 위해 항체 의약품 또한 다양한 형태로의 개선을 통해 보다 혁신적인 치료 효능을 나타낼 수 있도록 진화하고 있다. 기존 단일클론항체 의약품은 다양한 질환에서 활용되기 어렵다는 점이 한계로 지적되었는데, 이중항체(Bispecific Antibody)³, 항체-약물 결합체(ADC, Antibody Drug Conjugate)⁴ 등 변형된 항체 의약품들이 등장하며 치료 대상의 범위와 효과를 높이는 방향으로 점차 개선되고 있는 중이다.

재조합 단백질(1세대), 항체(2세대) 제품군을 이어 '차세대'라 불릴 수 있는 바이오 의약품은 세포치료제(Cell Therapy), 유전자치료제(Gene Therapy)등이 될 것으로 예상되어 왔다. 세포치료나 유전자치료의 경우 이론적으로 볼 때 보다 근본적인 치료가 가능하므로 암뿐만 아니라 신경퇴행성 질환이나 유전질환 등 난치성 질환 치료를 가능하게 할 기술로 기대되어 온 것이 사실이다. 그러나 단백질 기반 제품들과 달리 세포치료제나 유전자치료제의 경우 연구개발과 상업화에 많은 어려움을 겪었다. 예를 들면 체내 주입 시 부작용, 체내에서의 효과 발현 미흡, 생명윤리와 관련된 이슈 등이 주된 원인이었다. 그러나 최근 들어 세포 배양·조작 기술, 유전자 분석·조작 기술 등이 발전하면서 기술적 이슈들이 조금씩 해결되고 있고, 몇몇 세포치료제·유전자치료제 제품들이 미국 FDA나 유럽 EMA에서 허가되면서 제도적인 부분 또한 정

FDA 신약 승인 건수

2



자료: Nature Biotechnology, 2017.2.

1) NME, New Molecular Entities (신물질 화학합성 의약품)

BLA, Biological License Applications (바이오 의약품)

2 PEGylation, Hydroglycosylation 등의 기술이 활용되며 이렇게 개량된 제품들은 체내에서 약효가 오래 지속되므로 투여 횟수를 줄일 수 있는 장점이 있다.

3 이중항체는 두 가지 항원 단백질을 타깃할 수 있는 항체이다. 암세포의 진행에 따라 다양한 변이가 발생하는데 이러한 다양성에 대응하기 위해 개발되었다.

4 항체-약물 결합체는 항체가 암세포를 사멸시킬 수 있는 화학 물질을 운반하여 암세포에 도달하면 화학 물질을 분리하여 공격하도록 하는 원리에 기반하여 만들어진 의약품이다.

최근 주목받고 있는 바이오 의약품

3

구분		개념	특성	시장 규모 ('15) ¹⁾	성장률 ('15~'20 CAGR) ¹⁾
차세대 항체	이중항체 (Bispecific Antibody)	2가지 이상의 항원을 인식할 수 있는 항체	다수 질병 타겟이 가능, 기존 항체 의약품 대비 대상 질환 다양	\$2.8B	13.1%
	ADC (Antibody Drug Conjugate)	항체-약물 결합체	특신(강한 암세포 사멸)과 항체 (표적 타겟팅)의 장점 융합		
RNA 치료제		특정 질병을 일으키는 단백질을 mRNA 단계에서 파괴하여 합성을 억제	항체 대비 작은 크기로 효과적인 타겟팅 가능	\$1.0B	12.2%
유전자치료제		유전 물질(DNA/RNA)을 체내에 직접 주입, 결핍 및 결함 유전자를 교정	가장 근원적인 질병 치료법	\$0.6B	26.0%
세포치료제		줄기세포나 면역세포를 체외에서 배양 후(필요 시 유전자 조작) 체내에 주입	재생의료 관점에서 난치 퇴행성 질환 치료 가능	\$4.0B	20.1%

1) 차세대 항체, 유전자치료제, 시장 규모 및 성장률 수치는 Technavio, RNA 치료제는 Marketandmarkets, 세포치료제는 Frost & Sullivan 참조

비되는 모습을 보이고 있다. 이러한 분위기에서 관련 연구기관 및 기업들의 투자와 관심도 늘어나고 있어 앞으로 세포치료제나 유전자치료제의 허가 사례는 점차 증가할 것으로 기대되고 있다(차트 3).

물론 세포치료제나 유전자치료제의 경우 현재까지의 기술 기반으로 보면 기존의 항체 기반 항암제들처럼 전체 의약 시장의 흐름을 바꾸는 수준으로 단기간 내 성장해 나가는 쉽지 않을 것으로 보인다. 하지만 효능의 혁신성만을 고려한다면, 세포치료제나 유전자치료제 분야는 향후 의료의 패러다임을 바꿀 수 있는 중요한 기술로 그 역할이 매우 기대되는 분야이다. 이 글에서는 이 중 세포치료제(유전자를 조작한 세포치료제 포함) 분야를 중심으로, 현재까지의 개발 동향과 앞으로의 발전 가능성을 조망해 보기로 한다.

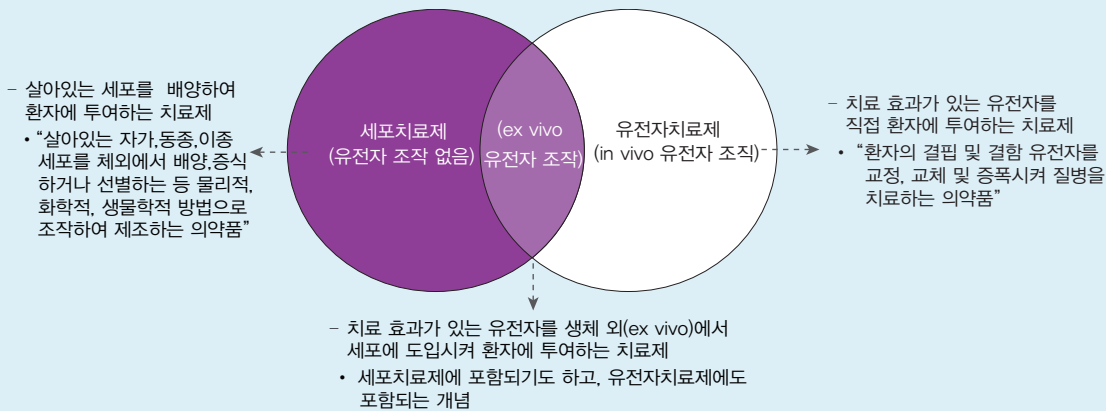
2. 세포치료제의 개념 및 개발 현황

(1) 개념 및 유형

세포치료제는 살아있는 세포를 치료에 이용하는 것이다. 특정 질환의 치료에 살아있는 세포가 직접적으로 이용되기 시작한 사례는 1900년대 초반으로 거슬러 올라가는데, 수혈과 골수이식 기술이 대표적이다. 이후 유전공학과 세포배양 기술 등의 발달을 통해 세포치료제가 타겟하는 대상과 질환의 종류가 다양해지면서, 세포치료제의

세포치료제의 개념

4



자료: FDA 및 식약처 가이드라인 참조

의학적 중요성 또한 높아지고 있다.

세포치료제와 유전자치료제는 이용되는 재료가 다르다는 점에서 엄연히 구분이 되지만, 유전자 치료의 매개체로 세포를 이용하는 기술이 개발되면서 이 둘을 어떻게 구분할지 판단이 어려운 경우가 발생한다. 좀더 자세히 설명하면 유전자를 직접적으로 체내에 주입하여(in vivo 방식) 치료의 효능이 발휘되는 경우는 유전자치료제로 세포치료제와는 다른 개념이다. 그러나 CAR-T 세포치료⁵에서처럼 T세포가 운반하는 CAR 유전자 부위가 실질적인 치료 역할을 하는 경우는 세포치료제로도, 유전자치료제로도 볼 수 있다. 따라서 학계에서는 이를 ‘세포유전자치료제’ 등으로 부르기도 하는데, 본 보고서에서는 기술과 제품의 성격을 좀더 포괄적으로 나타내는 명칭인 ‘세포치료제’로 통일해 설명하기로 한다(차트 4).

세포치료제에 쓰이는 세포의 종류는 크게 줄기세포와 면역세포, 피부세포·연골세포 등으로 나뉜다. 분화의 관점에서 보면 줄기세포(미분화된 세포), 면역세포·피부세포·연골세포(분화된 세포, 즉 체세포)로 나눌 수 있다. 줄기세포는 배아줄기세포, 역분화줄기세포(iPS⁶), 성체줄기세포로 나뉘며, 면역세포는 수지상세포, T세포 등으로 구분된다(차트 5). 유전자 조작 유무 기준으로 분류해 보면, 치료 효능을 발휘할 수 있는 세포를 체내에 단순 주입하는 경우와, 체외에서의 유전자 조작을 통해(ex vivo 방식) 체내로 주입된 세포로 치료 효능을 발휘하도록 하는 경우로 구분된다. 최근에는 좀더 근본적인 치료가 가능하고, 표적 치료의 성격에 가까운 유전자 조작 기반 세포치료제 연구가 힘을 얻고 있는 것으로 보인다.

5 CAR-T 세포치료제는 면역세포인 T세포에 CAR(Chimeric Antigen Receptor)라는 항원 수용체를 결합하여 만들어진다. CAR는 암 세포 표면에서 발현되는 특정 항원과 결합하는 수용체를 말한다.

6 Induced Pluripotent Stem Cells, 피부세포와 같은 체세포에 역분화를 유도하는 유전자를 도입해 만든 세포이며, 다양한 조직이나 장기의 세포로 분화하고 무한대로 증식할 수 있는 특징이 있다.

세포치료제의 유형

5

	종류	세부 유형 예시	적용 질환 예시
줄기세포	배아줄기세포 (Embryonic Stem Cells)	- 조혈모줄기세포(HSC ²⁾ - 중간엽줄기세포(MSC ³⁾	- 심혈관질환 - 척수손상 - 관절염, 당뇨
	역분화줄기세포(iPS ¹⁾)		
	성체줄기세포(Adult Stem Cells)		
면역세포	T세포(T cells)	- 종양 침윤 T 세포(TIL ⁴⁾ - CAR ⁵ -T 세포 - TCR ⁶ -T 세포	- 백혈병, 림프종 - 간암, 폐암, 전립선암 - 자가면역질환
	자연살해세포(NK cells ⁷⁾)	- CAR-NK 세포	
	수지상세포(Dendritic cells)	- 유전자 조작 수지상세포	
체세포	피부세포(Epidermal cells)	- 표피, 진피 세포	- 피부화상, 흉터
	연골세포(Chondrocytes)		- 퇴행성 관절염

1) induced Pluripotent Stem Cells

2) Hematopoietic Stem Cell, 혈액과 면역세포로 분화되는 줄기세포

3) Mesenchymal Stem Cell, 근육, 뼈, 지방 등의 중간엽 조직으로 분화되는 줄기세포

4) Tumor Infiltrating Lymphocytes, 암세포 주변에 모여 있는 림프구

5) Chimeric Antigen Receptor

6) T Cell Receptor

7) Natural Killer cells, 외부 바이러스나 암세포를 공격하는 면역세포

치료에 활용되는 세포 기준으로 보면, 초기에 허가받은 세포치료제는 주로 피부세포나 연골세포를 이용한 피부재생·연골결손 치료제였으나, 최근에는 암, 퇴행성 질환을 타깃하는 줄기세포 및 면역세포에 대한 연구가 활발해지면서 혁신적인 연구 결과들이 발표되고 있다. 이하에서는 이미 범용화된 치료제라 할 수 있는 피부·연골세포 등은 제외하고 줄기세포와 면역세포 분야에서의 연구개발 동향을 중심으로 살펴본다.

(2) 세포치료제 개발 현황

① 줄기세포치료제

인체의 세포는 종류에 따라 차이가 있지만 정해진 수명이 존재한다. 결국 일정 시간이 지나면 제 역할을 다한 후 소멸하게 되는데, 이렇게 부족해지는 세포를 끊임없이 만들어내는 역할을 하는 것이 줄기세포이다. 간단한 예로 상처가 아물게 되는 것도 이러한 줄기세포 덕분이라고 할 수 있다. 그러나 모든 장기에 줄기세포가 존재하는 것은 아니고, 뇌·척수 신경, 심장근육 등에는 줄기세포가 없기 때문에 한 번 손상을 입게 되면 회복하기 어렵다. 따라서 이론적으로 볼 때 위와 같은 부위에 줄기세포를 인공적으로 주입해서 손상된 세포와 조직을 복구해 줄 수 있다면 신경퇴행성 질환 치료, 손상된 장기 복구가 현실적으로 가능해지는 것이다. 줄기세포는 이처럼 마땅한 의학적 수단이 없는 질환의 치료에서 획기적인 대안을 제시한다는 점에서, 등장 초기 연구자들에게 매우 혁신적인 치료제로 여겨졌으며, 의료계뿐 아니라 일반 대중들의

큰 관심을 받았다. 하지만 현재 줄기세포치료제 연구는 초기의 기대와는 달리 조금 느린 속도로 진행되고 있다. 줄기세포 연구가 갖는 특수성(재료 확보의 어려움 등)과 기술적 난이도(고도의 세포 추출 및 배양기술 등) 때문에 전세계적으로 상업화 사례는 소수에 불과하다.

줄기세포치료제는 앞서 언급한 대로 배아줄기세포와 성체줄기세포, 역분화줄기세포로 나뉘는데 이 중 다양한 종류의 세포로 분화할 수 있는 능력을 보유한, 가장 분화능이 탁월한 세포는 배아줄기세포이다. 그러나 배아줄기세포는 분화 조절이 어려워 암세포로 될 가능성이 높고, 수정란을 파괴해서 얻는다는 점에서 연구 윤리에 대한 이슈가 끊임없이 제기되었다. 반면 성체줄기세포의 경우 신체의 각 조직에 존재하는 줄기세포로 배아줄기세포에 비해 암세포가 될 가능성이 낮고 연구 윤리에 대한 이슈가 거의 없지만, 연골 등 특정 조직으로만 분화가 가능하고, 체내에 존재하는 양이 매우 적어 대량 생산이 어렵다는 점이 문제로 지적되어 왔다. 이러한 문제점을 해결하기 위해 등장한 것이 역분화줄기세포(iPS)로, 배아를 사용하지 않고도 다양한 종류의 세포로 분화 가능한 능력을 보유하도록 한 세포이다. iPS는 배아줄기세포의 연구 윤리 이슈를 극복한 혁신적 시도로 평가되고 있다.

이처럼 각각의 줄기세포가 갖는 특성을 고려하여 다양한 목적의 임상 연구가 진행되고 있다. 1999년 첫 상업적 임상 연구가 시작된 이후로 2016년 말 기준 줄기세포치료제의 임상 연구는 전세계적으로 314건이 등록되어 있는 것으로 나타났다. 현재는 추출과 조작이 상대적으로 용이한 성체줄기세포 연구가 가장 비중이 높으며 배아줄기세포에 대한 연구는 2010년 FDA에서 공식적으로 허가⁷⁾한 이후 진행 중이기는 하나 아직 소수에 불과하다. 적응증별로 보면 신경계 질환-근골격계 질환-심장 질환 연구의 순으로 비중이 높은 것으로 나타나고 있다. 임상 연구 초기에는 심장·혈관 질환 연구 비중이 높았으나 점차 감소하고 있으며, 대신 신경계 질환, 면역 질환 등의 연구 비중이 늘어나고 있다.^[2]

② 면역세포치료제

면역세포치료제는 T세포와 같은 면역세포를 치료에 직접 사용하며, 환자의 면역체계를 활성화시킨다는 점에서 새로운 작용 기전으로 주목 받고 있다. 특히 암과 면역질환의 치료에서 혁신적인 효과를 보여주고 있으며, 부작용 측면에서도 기존 항암 요법 대비 우수한 것으로 평가되고 있다. 항암 적응증의 면역세포치료제는 면역항암요법 유형 중 하나라고 할 수 있는데, 면역항암요법은 화학요법(Chemotherapy), 방사선 치료, 표적치료제 등 기존의 암 치료법 대비 탁월한 효능을 보이며 최근 바이오 신약 개발 붐의 중심에 있는 영역이다. 기존 항암요법의 경우 표적 항암제라 하더라도 체

7 2010년 10월 세계 최초로 美 Geron社가 척추손상 환자를 대상으로 한 배아줄기세포 임상을 FDA로부터 허가받았다.

내에서의 반감기가 짧아 지속적인 치료가 필요하고, 수명 연장 효과가 제한적이라는 단점이 있었다. 그러나 면역요법인 CAR-T 세포치료는 혈액암의 경우 암세포를 완전히 소멸시키는 능력으로 완치 판정 가능성을 높이는 혁신적인 결과를 보여주었다.⁸

또한 면역세포치료제는 기존 화학요법이나 항체 의약품에 비해 암세포에 특이적으로 작용하여 암세포만 공격하고 암세포가 아닌 정상 세포를 공격하는 경우가 드물기 때문에, 항암 치료의 부작용을 대폭 완화시킬 것으로 기대되고 있다. 줄기세포와 마찬가지로 면역세포치료제 연구도 유전자 편집·엔지니어링 기술의 발전에 힘입어 진화하고 있다. 면역세포에 도입되는 유전자 부위는 타겟에 따라 변형 가능하므로, 이론적으로 볼 때 다양한 암종의 치료로 확대해 나갈 수 있다는 것이 장점으로 꼽히고 있다.

최초로 FDA에서 허가된 면역세포치료제인 수지상세포 치료제(제품명 Provenge, 美 Dendreon社⁹가 개발)의 경우는 혁신적인 작용 기전으로 주목받았으나, 높은 치료 비용 부담 등으로 인해 판매가 저조했다. 현재 면역세포 연구는 T세포, NK 세포¹⁰ 등을 중심으로 전개되고 있는데, 외부 유전자 조작을 통해 T세포(혹은 NK세포)를 변형시키고 이 세포를 체내에 재투여하는 유전자 조작 세포치료제가 주로 개발되고 있다. T 세포를 중심으로 설명하면 크게 2가지 종류인데 TCR¹¹-T 세포와 CAR-T 세포가 이에 해당한다. TCR-T 세포의 경우 2006년 미 국립암센터(NCI)의 연구진들이 전이성 흑색종 환자를 대상으로 한 연구에서 치료 성과를 거두면서 주목을 받았다. 이후에 등장한 CAR-T 세포치료는 2017년 8월 노바티스(Novartis)의 제품이 최초로 FDA에서 허가되면서 큰 관심을 불러일으킨 기술이다. CAR-T 세포치료는 특히 혈액암의 치료에서 뛰어난 임상 결과를 보여주고 있으며, CAR 부위가 갖는 신호전달 시스템을 통해 암세포를 살상하는 효능이 즉각적으로 증강되는 메커니즘으로 작동한다. CAR 부위는 2세대, 3세대 등을 거치며 타겟 항원을 다양화하고 부작용을 감소시키는 방향으로 변형, 개발되고 있다.

면역세포치료제 중 가장 임상적으로 활발한 연구가 진행되고 있는 CAR-T 치료제의 경우, 2016년 말 기준, 전세계적으로 220건이 등록되어 있다. 그 중 188개가 현재 진행되는 연구로 파악되는데, 임상 1상¹²의 연구가 128건으로 가장 높은 비중을 차지하고 있으며, 거의 대부분의 연구가 암 치료를 타겟으로 하여 진행되고 있다.^[3]

8 2012년 펜실베이니아 대학의 연구에서 CAR-T 세포치료제(이후 노바티스가 킬리아로 상품화한 물질)를 투여받은 6세 아동은 2017년 현재까지 생존해 있다.

9 Dendreon은 Provenge의 판매 자사로 2014년 파산했고 2015년 초 캐나다 제약사인 Valeant에 인수되었다.

10 Natural Killer cell, 외부 바이러스나 암세포를 공격하는 면역세포

11 T Cell Receptor, 중앙 특이적인 항원 펩타이드(peptide)를 인지하는 역할을 한다. TCR-T 세포치료에서는 T세포 추출 후 TCR을 중앙 특이적으로 반응하도록 유전자를 설계한 후 이를 T세포 내에 도입하고, 이후 TCR이 세포 표면에 발현하도록 한다.

12 의약품의 임상 개발 단계는 1,2,3상으로 나뉘는데, 임상 1상은 비임상시험을 통해 안전하다고 판단되는 신약 후보 물질을 사람에게 처음으로 투여하는 시험이다. 임상 2상은 치료 효능을 확인하는 유효성 평가가 중심이 된다. 임상 3상은 보다 대규모의 환자군을 대상으로 유효성과 안전성에 대해 모두 확인하는 시험이다.

세포치료제 관련 규제 및 허가 정책

세포치료제의 잠재적 가능성에도 불구하고 살아있는 세포가 주재료가 된다는 근본적 특수성 때문에, 세포치료제의 초기 연구부터 생산, 허가에 이르는 전체적인 절차에 걸쳐 까다로운 규제를 받게 된다. 먼저 세포치료제를 규정하는 범위를 명확히 하고 있다. 한국 식약처의 예를 들면, 세포치료제는 살아 있는 자가·동종·이종세포를 체외에서 배양·증식하거나 선별하는 등 물리적, 화학적, 생물학적 방법으로 조작하여 제조하는 의약품으로 정의하고 있다. 미국과 유럽에서도 세포치료제는 의약품으로 관리되고 있다.

비임상시험(동물실험), 임상시험, 생산 단계에서 각각 특별한 관리 기준을 제시하고 있다. 비임상에서는 전통적 PK(Pharmacokinetics, 약물동력학) 시험 수행이 어렵기 때문에, 동물에서의 투여 용량을 기반으로 한 임상시험 용량 설정이 불가능하다. 따라서 세포치료제에 특이적인 생체분포 시험법 등을 개발하는 것을 권장하게 된다. 임상시험에서도 세포치료제는 안전성과 활성 측정을 위한 새로운 시험법이 요구되며, 기존 의약품과 달리 투여를 위한 특수기구나 새로운 시술법, 보조요법 등이 필요하므로 이들에 대해서도 추가적인 검토 기준을 적용받게 된다. 생산 단계에서는 배양 과정에서의 오염 및 변이 가능성 차단, 충분한 양의 세포 수확 등 수율

관리, 보관 및 수송 과정에서의 조건 유지 등 기존 단백질 제품보다 훨씬 까다로운 관리가 요구된다.

허가 단계에서는 안전성과 유효성을 확보했는지에 대해 임상자료를 기반으로 한 엄격한 심사가 이루어지는데, 각국에서는 세포치료제가 갖는 혁신성, 시장에서의 니즈 등을 고려하여 다양한 경로의 허가 프로그램을 적용하고 있다. 대표적인 것이 미국 FDA의 '혁신 치료제 (Breakthrough Therapy)' 프로그램이다. 이는 심각한 질환의 치료에 쓰이고 기존 의약품 대비 혁신적인 효능을 나타내는 약물에 대해 안전성과 잠재적 효능이 확인되면 특별히 허가하는 프로그램이며, 임상 2상까지의 결과를 바탕으로 승인을 허가하는 제도이다. 2017년 8월 최초로 승인된 CAR-T 세포치료제가 이 프로그램에 지정되어 허가를 받았다. FDA에서는 2017년 11월 세포치료제를 포함한 혁신적인 재생의약품에 대해 새로운 정책 가이드라인을 발표하기도 했다.

국내에서도 '조건부 허가 프로그램'을 통해 세포치료제의 신속한 허가를 지원하고 있다. 임상시험 2상 결과를 바탕으로 조건부 허가가 이루어지게 되며, 허가 후 일정 기간 동안 3상 임상시험을 수행한 후 그 결과를 제출하여 심사받도록 하고 있다.^[2]

3. 참여 기업 현황

(1) 줄기세포치료제

줄기세포치료제 허가 현황을 살펴 보면 파미셀, 메디포스트 등 국내 기업의 제품들이 다수 포진해 있는 것을 알 수 있다. 미주·유럽에서 승인된 줄기세포치료제로는 오시리스 제약(Osiris Therapeutics)의 프로키말(Prochymal), GSK의 스트림벨리스(Strimvelis) 등을 들 수 있다(차트 6).

오시리스 제약은 1992년에 설립된 줄기세포 기술 기반의 바이오 기업이다. 2008년에 바이오 기업 젠자임(Genzyme)과 줄기세포치료제의 개발 및 상업화를 위한 전략적 파트너십을 체결하는 등 활발한 모습을 보였으나, 젠자임이 사노피(Sanofi)에 인수된 후 파트너십은 파기되었고, 2012년에 오시리스 단독으로 프로키말의 캐나다·

뉴질랜드 허가를 획득하였다. 이후 2013년, 오시리스는 메조블라스트(Mesoblast)에 프로키말을 포함한 중간엽줄기세포 사업을 이관하였다.

메조블라스트는 2004년 호주에서 설립된 세포치료제 개발 기업이다. 메조블라스트는 중간엽계통세포(MLC¹³) 관련 기술을 기반으로 3개의 중간엽전구세포, 1개의 중간엽줄기세포 R&D 파이프라인을 보유하고 있다. 오시리스 제약으로부터 인수한 프로키말은 이식편대숙주질환(GvHD¹⁴)에 사용되는데, 기존 치료제인 스테로이드는 치료 성공률이 30~50% 수준이며, 프로키말은 스테로이드로 치료에 실패한 환자들을 대상으로 61~64%의 치료 성공률을 보였다.^[4] 프로키말의 가격은 약 2억 원(20만 달러) 수준이며, 현재 캐나다, 뉴질랜드, 일본에서 판매 중이다.

세포치료제 허가 예시

6

	허가국	제품 (허가 기업)
줄기세포 치료제	한국	하티셀그람-AMI(파미셀)
		카티스텀(메디포스트)
		큐피스텀(안트로젠)
		뉴로나타-R(코아스템)
	캐나다/뉴질랜드/일본	프로키말(Osiris Therapeutics)
면역세포 치료제	이탈리아	홀로콜라(Chiesi)
	유럽	스트림벨리스(GSK)
	한국	이뮤셀-LC(녹십자셀)
		크레아박스-RCC(JW 크레아젠)
		NKM(엔케이바이오)
		프로벤지(Dendreon)
		김리아(Novartis)
	미국	에스카타(Kite Pharma)

자료: 국가항암신약개발사업단, 생명공학정책연구원 등

2016년 유럽에서 허가 받은 스트림벨리스(Strimvelis)는 아데노신 탈아미노효소 결손에 의한 중증 복합 면역결핍증(ADA-SCID¹⁵)이라는 희귀병에 사용된다. 환자 본인의 골수에서 추출한 조혈모줄기세포에 아데노신 탈아미노효소 유전자를 적용한 후 다시 투여하는 형태로, 유전자를 도입한 최초의 줄기세포치료제로 평가되고 있다. 스트림벨리스의 가격은 약 7억 원(59만 4천 유로)으로 책정되었다. 스트림벨리스는 SR-Tiget¹⁶ 연구소에 의해 R&D가 시작되었으며, GSK는 2010년 협업계약을 통해 R&D 및 상업화에 참여하게 되었다. GSK는 SR-Tiget과의 협업 하에 6개의 줄기세포 유전자치료제 파이프라인을 보유 중이며, 어댑티문(Adaptimmune)과의 협업 하에 면역세포치료제인 TCR-T 치료제도 연구 중에 있다.

글로벌 매출 규모 상위권의 제약바이오기업들은 2010년 전후로 줄기세포치료제 연구에 관심을 보이고 투자를 시작했으나 이후 투자규모를 줄이고 관망세로 돌아서는 추세이다. 매출규모 세계 1위 제약바이오기업^[5]인 화이자(Pfizer)의 경우 2008년 줄기세포치료제 연구를 위해 재생의료 부서를 신설하고, 다음해 줄기세포치료제 개발을 위한 협업계약들을 체결하였다. 그 중 유니버시티 칼리지 런던(University

13 Mesenchymal Lineage Cell, MLC에는 중간엽전구세포(MPC, Mesenchymal Precursor Cell)와 중간엽줄기세포(MSC, Mesenchymal Stem Cell)가 있다. 상처 및 염증 등을 인지하여 생장인자/ chemokine/ 효소 등의 바이오분자를 분비함으로써 신체조직의 성장과 재생을 촉진한다.

14 Graft-versus-Host Disease. 골수이식을 받은 환자들에게 주로 발병하며 발병 시 사망률이 80%에 이른다.

15 Severe Combined Immunodeficiency due to Adenosine Deaminase deficiency. 아데노신 탈아미노효소는 림프구 생성에 관여하므로, 이 효소가 결핍된 소아들은 면역반응이 제대로 기능하지 못한다. Bubble boy syndrome으로도 불린다.

16 San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy. 1995년에 이탈리아의 텔레톤 재단과 오스페달 산 라파엘 병원의 협업에 의해 설립된 연구소로 유전병 치료를 위한 세포·유전자치료제 연구에 주력하고 있다.

College London)과 협업한 황반변성 줄기세포치료제는 현재 임상 1상이 진행 중이다. 그러나 애써시스(Athersys)와 체결한 줄기세포치료제 멀티스템(Multistem)에 대한 개발·상업화 협업은, 2014년에 발표된 염증성 장 질환에 대한 임상 2상 결과에서 충분한 효능을 밝히지 못함에 따라 중단되었다. 화이자는 이후 2014년에 CAR-T 치료제 개발기업인 셀렉티스(Collectis)와 최대 28억 달러 규모의 R&D 협업 계약을 체결하는 등 면역세포치료제 개발에 관심을 보이고 있다.

세계 2위 제약바이오기업^[5]인 노바티스(Novartis)는 2014년 세포·유전자 치료 부서를 신설하는 등 줄기세포치료제와 면역세포치료제 R&D에 큰 관심을 보였다. 그러나 2016년 이 부서를 해체하고 줄기세포치료제 개발 관련 협업과 파이프라인을 중단하는 등 줄기세포치료제 개발에는 거리를 두는 모습을 보였으며, 현재는 면역세포치료제 R&D에 집중하고 있는 모습이다.

(2) 면역세포치료제(CAR-T)

대표적인 면역세포치료제인 CAR-T 개발의 선두주자로는 노바티스와 카이트 제약(Kite Pharma), 주노 제약(Juno Therapeutics), 블루버드 바이오(Bluebird Bio) 등을 들 수 있고, 동종 CAR-T를 개발 중인 셀렉티스도 큰 주목을 받고 있다. 이 중 노바티스와 카이트 제약은 각각 2017년 8월과 10월에 미국 FDA의 허가를 받아 출시를 준비 중이다(차트 6).

노바티스는 세계 최초로 CAR-T 치료제 킴리아(Kymriah)의 FDA 허가를 획득하였다. 킴리아는 펜실베이니아 대학의 칼 준(Carl June) 교수가 개발한 CAR-T 치료제로, 노바티스는 2012년 글로벌 R&D 및 상업화 계약 체결을 통해 킴리아를 확보하였다. 킴리아는 우선적으로 소아청소년¹⁷ 재발·난치성 B세포 급성 림프구성 백혈병(ALL¹⁸)을 대상으로 허가를 받았는데, 임상시험에서 3개월 내 83%의 완전 관해율¹⁹을 보였다.^[6] 킴리아의 가격은 약 5억 원(47만 5천 달러)으로 책정되었다. 노바티스는 항암제 분야의 강자로, 약 20종의 항암제를 판매 중이고, CAR-T 5종을 포함한 50여종의 항암제 R&D 파이프라인을 보유하고 있다.^[7]

2009년 설립된 카이트 제약은 면역세포치료제 개발에 집중하는 바이오 기업이며, 노바티스에 이어 세계에서 두번째로 FDA로부터 CAR-T 치료제 예스카타(Yescarta)의 허가를 받았다. 예스카타는 비호지킨 림프종의 일종인 재발·난치성 거대 B세포 림

¹⁷ 25세 이하의 성인까지를 대상으로 한다.

¹⁸ Acute Lymphocyte Leukemia. 소아암 중 가장 발병율이 높은 암으로, 기존 항암요법으로 치료가 안 되거나 재발되는 비율은 15~20%에 이른다. 노바티스는 성인 재발·난치성 미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL)에 대해서도 허가를 준비하고 있다.

¹⁹ 완전 관해율(Complete Response)은 질병에 대한 모든 임상적 증거가 사라진 비율, 즉 완치 비율을 말한다. 부분 관해율(Partial Response)은 30% 이상의 종양이 감소된 비율을 뜻한다.

프종²⁰을 적응증으로 한다. 2회 이상의 항암 치료에 실패한 재발·난치성 림프종 환자의 경우 기존 치료법으로 치료 시 6개월 후의 완전 관해율이 7%에 불과하지만, 예스카타 투여 시 51%의 완전 관해율을 보였다.^[8] 예스카타의 가격은 약 4억 원(37만 3천 달러)으로 정해졌다. 카이트 제약의 성과는 미국 국립 암센터(National Cancer Institute)를 비롯한 다수의 연구기관 및 기업과의 협업을 기반으로 한다. 카이트는 이미 허가 받은 예스카타 외에도 예스카타의 업그레이드 버전의 CAR-T 치료제를 포함한 10여 종의 R&D 파이프라인을 보유하고 있다.

예스카타의 허가 직전인 2017년 8월, 길리어드 제약(Gilead Sciences)은 카이트 제약을 약 12조 원(119억 달러)에 인수하기로 했다고 발표했다. 길리어드는 C형 간염 및 AIDS 치료제 등 항바이러스 약품 분야의 강자로 빠르게 성장한 제약바이오기업으로, 이번 인수를 통해 항암제 분야에서의 지위도 확보하게 되었다.

노바티스와 카이트의 CAR-T 치료제는 환자 본인의 T-세포를 채취하여 유전자 조작 후 다시 본인에게 주입하는 자가(autologous) 세포치료제로, 단 한 명만을 위한 맞춤 치료제인 만큼 치료 단가가 매우 높고 세포채취~치료제생산~투여까지 긴 시간이 걸리는 단점이 있다. 셀렉티스는 이러한 단점을 극복하기 위해 대량생산·보관하여 가격을 낮추고 필요 시 바로 사용할 수 있는 동종(allogenic) CAR-T 치료제를 연구 중인 기업으로 주목 받고 있다.

셀렉티스는 1999년에 설립된 바이오 기업으로, 유전자 편집·엔지니어링 역량을 이용하여 면역 반응을 없앤 동종 CAR-T 치료제를 개발 중에 있다. 셀렉티스는 파스퇴르(Pasteur) 연구소 및 미네소타(Minnesota) 대학으로부터 유전자 편집기술을 비롯한 다수의 특허에 대한 독점권을 받았다. 셀렉티스는 자가 CAR-T 치료제에 비해 크게 낮은 비용으로 동종 CAR-T 치료제를 생산할 수 있다고 발표하였으며, 화이자 및 세르비에(Servier) 등 대형 제약바이오기업들과 최대 39억 달러 규모의 R&D 및 상업화 협업 계약을 체결하였다. 화이자 및 세르비에와의 협업 하에 셀렉티스는 2016~2017년에 걸쳐 두 개의 제품에 대해 총 4건의 임상시험을 시작하였으며²¹, 추가로 3개의 R&D 파이프라인을 보유하고 있다.

20 미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL), 원발성 종격동 거대 B세포 림프종(PMBCL), 변형된 여포 림프종(TFL) 등을 포함한다.

21 이 중 한 개 제품(UCART123)에 대한 두 건의 임상시험은 현재 부작용 발생으로 중단된 상황이다. 셀렉티스는 용량 조정 등 프로토콜을 수정하여 임상시험을 재개하기 위해 준비 중이라고 발표했다.^[9]

4. 해결해야 할 이슈들

(1) 안전성 및 효능 측면

배아줄기세포 및 역분화줄기세포 기반 줄기세포치료제의 경우, 체내 증식 및 변형의 가능성이 주요 이슈로 거론되고 있다. 체내에서 오랫동안 잔존하고 증식하면서 암세포로 변형되거나, 타 세포들의 암성 변화를 촉진할 가능성이 있고, 투여 후 의도하지 않은 신체 부위로 이동하여 원하지 않는 세포로 분화될 가능성도 배제할 수 없다. 역분화줄기세포의 경우 외래 유전자 도입으로 인한 안전성 이슈도 존재한다. 그러나 성체줄기세포, 특히 주로 연구되고 있는 중간엽줄기세포의 경우 상대적으로 안전성이 높은 것으로 판단되고 있다.

현재까지 소개된 줄기세포치료제들은 대부분 명확한 작용기전을 디자인하기보다는 주변의 세포와 조직에 다양한 활성 물질을 분비하는 파라크린 효과(Paracrine Effect) 등 간접 효과에 의존하는 경향이 있다. 즉, 체내에서 어떻게 생착이 되고 어떻게 분화가 되어 작용하는지 명확한 기전을 과학적으로 설명하기 어렵고, 효과 또한 즉각적이지 않아 의료계의 완전한 신뢰를 얻기에는 한계가 있었다. 따라서 임상 적용을 확대하기 위해서는 이러한 이슈의 해결이 필수적인데, 최근 진행되고 있는 유전자 조작 줄기세포치료제 개발 등의 시도가 하나의 해결 방안이 되어 줄 수 있을 것으로 기대하고 있다.

CAR-T 치료제의 경우 사이토카인 신드롬(CRS)²²과 신경독성²³ 등 생명을 위협하는 부작용을 일으킬 수 있다. FDA는 킴리아 및 예스카타의 제품 라벨에 CRS 및 신경독성 부작용에 대해 명시하고 있다. 또한 위험성 평가 및 완화 프로그램(REMS²⁴)을 통해 의료진에게 투약과 관련된 부작용 및 대응 방안에 대해 교육하고, 사전에 공인된 의료기관에서만 제품을 투여하도록 하였다.

카이트 제약에 따르면, 임상 경험이 축적됨에 따라 CAR-T 치료제의 치명적 부작용인 CRS를 더 빨리 감지하고 항체나 스테로이드 투여 등의 적절한 대응을 취할 수 있게 발전되고 있으며, 또한 CRS나 신경 독성이 일어날 확률이 더 높은 환자군들을 미리 예측할 수 있는 바이오마커를 찾아내기 위해 연구 중이라고 한다.^[10]

카이트 외에도 여러 기업 및 연구기관에서 CAR-T의 부작용을 줄이는 동시에 효과를 높이기 위한 다양한 방법들을 시도하고 있다. CAR-T 치료제의 용량을 여러 번에

22 Cytokine Release Syndrome, 사이토카인 신드롬은 CAR-T에 의해 면역반응이 활성화되면서 사이토카인이 혈액으로 유입되어 발열, 저혈압, 빈맥 등을 일으키는 부작용으로 심한 경우 부정맥, 심장 마비, 신기능부전 등으로 진행될 수 있다.

23 두통, 현기증, 실어증, 뇌병증, 간질 등을 일으킬 수 있다.

24 Risk Evaluation and Mitigation Strategy

나눠 주입하는 방법, CAR-T 세포 중 특정 종류만 선택하거나 종류별 비중을 조절하는 방법, CAR-T 세포가 심한 부작용을 일으킬 때 그 기능을 끌 수 있는 자살 스위치를 프로그래밍 하는 방법 등을 예로 들 수 있다.

CAR-T 치료제의 적응증이 고형암보다 환자 수가 더 적은 혈액암에 한정되어 있는 것도 해결되어야 할 이슈이다. 2016년 말 기준 총 220건의 CAR-T 치료제 임상시험 중 133건이 혈액암, 78건이 고형암을 적응증으로 한다. 혈액암 치료제들은 CD19, CD20 등 17종의 항원을 타깃으로 하고 있으며, 고형암 치료제들은 그보다 많은 22종의 항원(CEA, Mesothelin 등)을 타깃으로 하고 있다.^[3] 그러나 노바티스와 카이트의 혈액암 치료제 허가에서 확인한 바와 같이 혈액암을 대상으로 한 CAR-T 치료제는 높은 효과를 입증하고 있지만, 고형암에 있어서는 아직 만족할만한 성과가 도출되지 못하고 있다.

CAR-T 치료제가 효과적으로 암세포만 공격하도록 하기 위해서는 정상세포에는 존재하지 않으면서 모든 종양세포에는 존재하는 항원을 찾아내고, 또 치료제가 그 항원에 정확히 도달하게 하는 것이 관건이다. 혈액암의 경우 CD19, CD20 등의 항원이 종양세포에 특이적으로 분포하는 경우가 많고 주입된 T 세포가 종양세포에 도달하기도 쉬워 더 높은 성과를 얻는 것으로 보인다. 그러나 고형암의 경우 지속적인 변이를 거쳐 암세포간 이질성이 커서 공통된 항원을 찾아내기도 어렵고, 치료제가 종양세포에 도달하기도 더 어려워 성과를 얻는데 어려움을 겪고 있다. 현재 고형암에서의 효과를 높이기 위한 다양한 노력이 시도되고 있는데, 동시에 여러 개의 항원을 타깃해서 그 항원들이 모두 존재하는 암세포만 공격하게 하는 방법, 암세포를 둘러싸고 있는 기질을 공격하는 CAR-T를 같이 투여하는 방법 등이 시도되고 있다.

(2) 상업화 측면

세포치료제를 둘러싼 가장 민감한 이슈 중 하나는 의약품의 가격이라고 할 수 있다. 항체 등 바이오 의약품의 가격이 원래 합성의약품에 비해 고가이긴 하지만 줄기세포 치료제나 면역세포치료제는 기존 제품의 가격 범위를 훨씬 뛰어넘는 수준에서 형성되고 있다. 앞서 언급한 노바티스 킴리아의 예를 들면 치료제 가격은 47만 5천달러로 책정되었지만, 치료에 필요한 제반 비용(입원료, 부작용 발생 방지를 위한 처치료 등)을 모두 포함하면 총 100만~150만 달러에 육박할 것으로 예상되고 있다.^[11] 줄기세포치료제의 경우도 유전자 조작을 한 경우는 면역세포치료제와 마찬가지로 제조 및 시술 과정을 거쳐야 할 것으로 보여 고가의 가격 책정이 불가피하다. 유전자 조작을 하지 않는 줄기세포치료제의 경우도 기존 치료제나 수술 등과 비교해 저렴하지 않

은 것으로 알려져 있다.²⁵

세포치료제 비용이 비싼 이유는 철저히 ‘환자 맞춤형’으로 만들어지고 시술하는 과정이 복잡하고 까다롭기 때문이다. CAR-T 치료제인 킴리아의 예를 들면, 우선 병원에서 환자로부터 T세포를 채취해 냉동보관한 뒤 기업(노바티스) 연구소로 보내면 여기에 유전자 조작(CAR 도입)을 시행하여 CAR-T 세포를 만들고, 이를 대량 배양시킨다. 이후 다시 냉동 보관된 CAR-T 세포는 환자가 있는 병원으로 운반되고 이를 해동하여 환자에게 주입하게 된다.²⁶ 줄기세포의 경우도 마찬가지로 대부분 자가세포를 이용하며²⁷, 추출 후 48시간 이내에 환자에 주입해야 하는 등 까다로운 시술 과정을 거친다. 이러한 과정을 통해 볼 때 각 단계별로 매우 고도화된 기술과 역량이 요구된다고 할 수 있다. 먼저 FDA의 까다로운 GMP²⁸ 기준을 통과한 생산시설에서 충분한 양의 세포가 생산되어야 하며, 전문적인 물류 업체를 통해 냉동 운반되어야 하고, FDA에서 공인된 치료 센터²⁹에서 숙련된 전문가의 주도로 시술이 진행되어야 하는 것이다. 상업화 과정에 드는 비용 또한 막대한 수준으로 될 수밖에 없어 개발 기업의 부담도 높다.³⁰

따라서 치료 과정을 단순화시켜 신속히 치료가 이뤄지게 하기 위해서는, 환자가 있는 병원과 기업의 연구소, 생산시설이 한 장소에 모여 이른바 콤플렉스(complex)를 이루고 이 안에서 치료용 세포를 추출·조작하여 환자에게 바로 주입할 수 있는 시스템을 갖추는 것이 이상적이다. 이미 미국의 메모리얼 슬론케터링 암센터(MSKCC) 등에서 이러한 시스템을 구축하고 있는 것으로 보인다. 또한 자가세포를 이용한 치료제 개발 시 원가를 높이는 주요한 원인 중 하나는 전문 인력에 의한 정교한 수동 작업이 필요하다는 점 때문이다. 일부 과정을 자동화시켜 제조에 걸리는 시간을 단축시키고자 하는 시도도 활발히 진행되고 있다.

좀더 근본적인 문제 해결을 위해서는, 환자의 자가세포가 아닌 동종세포를 이용한 ‘off-the-shelf(기성품)’ 치료제의 개발이 시급하다는 것이 전문가들의 의견이다. 자가세포를 이용하는 경우는 대량 생산해서 범용으로 쓸 수 없지만, 동종세포를 이용하면 좀더 저렴한 가격에 공급할 수 있는 장점이 있다. 동종세포 치료제는 건강한 사람의 세포를 이용해 치료제를 만들고 이를 동결 보관시켜 놓았다가 필요할 때 환자에게 주입하는 방식을 말하는데, 최근 크리스퍼(CRISPR-cas9) 유전자 가위 등 유전자

25 국내기업인 메디포스트가 개발한 연골결손치료제 ‘카티스템’의 경우 수술을 통해 연골조직에 구멍을 내고 그 공간에 치료제를 넣어 연골을 재생시키는 방식인데, 건당 시술비는 1천만원 수준으로 아직 보험 급여 대상이 아니어서 비용이 높다.

26 환자로부터 세포를 채취하여 유전자 조작 후 다시 재투여하는데 걸리는 시간은 킴리아의 경우 22일, 예스카타의 경우 17일로 알려져 있다.

27 환자 본인의 골수나 지방에서 추출한 중간엽줄기세포 혹은 조혈모줄기세포를 이용한다.

28 Good Manufacturing Practices, 이미 임상시험부터는 공인된 생산시설에서 생산한 세포 샘플을 이용해야 하므로 사전적인 준비가 필요하다.

29 노바티스 킴리아의 경우 2017년 9월 현재 미국 내 32개의 병원에서 치료가 가능한 것으로 알려졌다.

30 노바티스 킴리아의 경우 임상시험에서 허가까지 총 10억 달러 이상의 비용을 지출한 것으로 알려졌다.

편집 기술의 발달로 동종세포가 갖는 면역반응 등을 해결하려는 시도가 이루어지고 있다. 줄기세포는 동종세포를 이용한 치료제가 소수 허가된 바 있고, 면역세포 분야에서는 아직 성공 사례는 없지만 앞서 언급한 셀렉티스를 비롯해 몇몇 기업이 시도 중인 것으로 알려졌다.

이처럼 제품 가격을 낮추기 위한 여러 시도가 다방면으로 진행 중이지만, 결국 치료제의 보험 급여가 되지 않으면 환자의 비용 부담은 커질 수밖에 없게 되고 시장 확대에도 어려움에 봉착하게 된다. 환자가 처한 상황에 따라 다양한 보험 프로그램 선택이 가능한 미국과 같은 사보험 체계가 아니면, 공공보험 체계에서는 최소 1억 원이 넘는 고가의 치료제를 급여 대상으로 판단하기 쉽지 않다. 보험자의 입장에서는 해당 치료제의 경제성(비용 대비 효과성)을 높게 평가할 수 있을 만한 자료가 아직 미흡한 상황이므로, 임상 연구결과 및 시판 후 사례 등을 종합적으로 판단해 급여 여부 및 범위 등을 결정할 것으로 보여진다. 참고로 미국의 사례를 보면 환자들의 부담을 덜기 위한 방안으로 분할 납부를 허용하거나, 효과가 없으면 환불을 해 주는 정책 등 여러 가지 옵션을 강구하고 있다. 노바티스 킴리아의 경우 치료 후 한달 이내에 효과가 없다고 판단되면, 치료비를 받지 않는다는 입장을 발표하기도 했다.

5. 전망 및 시사점

혁신성에 기반한 막대한 파급 효과 예상

세포치료제는 현재 피부·연골세포 등 체세포 기반 세포치료제를 제외하고는 대부분의 제품들이 연구개발 단계에 있어 시장 규모 추정이 쉽지 않은 상황이다. 시장조사기관 Frost & Sullivan은 글로벌 세포치료제 시장(체세포부터 줄기세포, 면역세포치료제까지 모두 포함)의 규모를 2015년 약 40억 달러로 추정하고 있으며, 연평균 20%씩 성장하여 2020년에는 약 100억 달러 규모로 확대될 것으로 예측하고 있다.^[12] 이와 같은 높은 성장 전망은 세포치료제가 갖는 임상적 효용성, 관련 기반 기술의 빠른 발전 등을 근거로 하고 있는 것으로 보인다.

세포치료제는 기존 의약품과 비교해 가장 ‘개인 맞춤형’에 근접한 치료제라는 점에서 매우 혁신적인 제품이라고 할 수 있다. 제약바이오 업계에서는 2017년 8월 첫 CAR-T 치료제의 FDA 허가를 두고 ‘세계 신약개발 역사에 길이 남을 일’로 언급하기도 한다. 줄기세포 분야에서도 과거 역분화줄기세포(iPS) 개발 등의 연구 성과가 발표되었을 때 학계를 비롯, 관련 업계에서 상당히 고무적인 사건으로 받아들였다.

특히 줄기세포는 ‘재생의료(Regenerative Medicine)’의 관점에서 잠재성과 파급 효과가 매우 큰 분야이다. 과거의 의료는 약물 투여나 외과 수술과 같은 대중적 요법이 중심이었으나, 유전자·세포 단위에서 질병의 이해가 가능해지면서 점차 근본적인 치료가 가능한 수준으로 빠르게 변화하고 있는 중이다. 향후에는 인공 조직이나 장기를 만들어 이를 자유롭게 이식할 수 있는 단계로까지 발전해 나갈 것으로 예상되고 있는데, 이와 관련된 기술의 근간이 되는 것이 줄기세포 분야이기 때문이다. 무엇보다 최근의 유전자 편집 및 전달 기술의 발전에 힘입어 세포치료제에서도 질병에 대한 정교한 타겟팅이 가능해지고 있기 때문에, 세포치료제의 활용도 또한 더욱 확대될 것으로 예상되고 있다. 이러한 점들을 종합해 볼 때, 세포치료제는 현재 몇 가지의 기술 장벽들이 해결되고 난 이후에는 시장이 급격히 커질 수 있는 잠재력을 갖고 있다고 할 수 있다.

물론 세포치료제 시장을 둘러싼 이슈들은 단순한 성격의 것들이라 할 수 없으며, 이러한 점 때문에 세포치료제 제품들이 항체 의약품과 같은 상업적 성과를 이루어 내기 위해서는 상대적으로 더 오랜 시간이 필요할 것으로 보인다. 그러나 항체 의약품도 출시 초기에는 높은 가격으로 인해 시장 확대에 어려움을 겪었지만, 이후 임상적 효능에 대한 근거가 다수 축적되고 안전성 문제를 해결할 수 있는 다양한 방법들이 개발되면서, 보험 급여의 범위가 점차 확장되고 보다 많은 환자들에게 치료 기회를 제공하고 있다.

새로운 사업 기회로 주목할 필요

세포치료제 개발은 상업화하는 데 여러 난관이 존재한다는 점에서 장기간의 경주가 요구되는, 매우 난도가 높은 분야라 할 수 있다. 특히 세포치료제와 같은 새로운 유형의 의약품에 대해서는 규제 기관에서 안전성과 효능에 대해 매우 까다로운 기준을 적용하고 있어 허가 단계에서의 부담 또한 클 수 밖에 없다. 많은 제약바이오 기업들이 세포치료제 분야로의 진입을 쉽게 결정하지 못하는 것도 이 때문으로 해석된다. 실제 줄기세포와 면역세포 연구의 임상 현황을 보면, 아직 기업체보다는 대학이나 연구기관들이 중심이 되어 연구가 진행되고 있다. 일각에서는 세포치료제 시장은 종합적인 역량을 갖춘 거대 제약바이오 기업들만의 리그가 될 수밖에 없지 않겠냐는 의견을 나타내기도 한다.

그러나 세포치료제 분야는 맞춤형 치료에 기반하고 있어 ‘The winner takes it all’의 논리가 적용되기는 어려운 특징이 있고, 아직 글로벌 차원에서도 절대적 기술 우위를 보유한 기업들이 극히 소수라 할 수 있어, 후발 기업들도 충분히 진입할만한 분야이다. 또한 항암 치료의 예에서 볼 수 있듯이, 이제는 한 가지 의약품으로만 질환

에 대응하기보다는 환자의 상태, 질환의 종류에 따라 다양한 치료제를 투여하는 이른바 ‘병용 요법’이 보편화되고 있다. 세포치료제 또한 합성의약품, 항체 등과 함께 병용 투여할 수 있는 방안들이 함께 개발되고 있기 때문에, 향후 특정 분야의 치료제 개발 시 다양한 옵션을 갖고 소비자에 접근한다는 전략적 차원에서라도 관련 기술 역량 확보가 중요한 상황으로 보인다.

기업들이 향후 세포치료제 시장이 빠르게 성장하는 단계에 이르러서야 관련 역량을 확보하고자 한다면 상당한 어려움을 겪을 것으로 보인다. 외부의 기술 역량을 활용한다는 관점에서도 이미 세포치료제 전문 연구기관 혹은 기업들에 대한 투자와 협력이 활발하게 진행되고 있기 때문에, 개발 및 투자 타이밍을 놓친다면 매우 불리한 입장에 직면하게 될 것으로 보인다.

다양한 참여 주체와의 협업 필요

세포치료제는 병원에서의 시술(사전 준비 및 이후 경과 관찰까지 포함)이 중심이 된다는 점에서 기존 의약품과 다른 사업 모델을 요구하고 있다. 재조합 단백질 및 항체 등 이전 세대의 바이오 의약품 개발에 필요한 역량과 세포치료제를 개발하는 데 요구되는 역량은 분명히 다른 측면이 있다. 앞서서도 살펴봤듯이 유전자나 세포를 직접적인 재료로 이용해 치료제로 만드는 일련의 과정에 있어서는, 각 세부 단계별로 매우 고도화된 전문 역량을 요구하고 있다. 과거 합성의약품 제조가 중심이 되던 시대와 비교한다면, 세포치료제와 같은 맞춤형 의약품의 개발에서는 단순한 제조 역량을 벗어나 복합적인 서비스를 제공할 수 있는 역량을 갖춰야 한다는 점이 다르다고 할 수 있을 것이다.

최근 줄기세포치료제나 면역세포치료제 개발 기업들의 동향을 보면, 연구개발에서 판매마케팅에 이르는 모든 단계에서 관련된 기업이나 연구기관과의 협력을 적극적으로 추진하고 있다. 선도 기업들의 사례에서 보면 세포치료제 개발을 위해 타깃 바이오마커 발굴과 유전자 편집 등 기초 연구개발부터, 세포치료제 전문 연구용 시약·바이러스 벡터 생산·세포 생산 자동화 등에 이르는 광범위한 영역에서 다수의 협력을 진행하고 있는 것으로 나타나고 있다. 여기서 눈여겨 볼 점은 제약바이오기업들뿐 아니라 연구용 기기 및 시약개발 등을 전문으로 하는 업체들의 역할이 커지고 있다는 것이다. 일례로 GE 헬스케어, 히타치(Hitachi) 같은 기업들은 세포치료제 기술과 관련된 전문적인 부서를 두고 빠르게 변화하는 연구개발 추세에 대응하려는 모습을 보이고 있다.

제약바이오 기업들이 아예 직접적으로 전문기술을 보유한 시약이나 기기 업체를 인

수하는 방법을 택하고 있기도 하다.³¹ 세포치료제 분야에서 성공하기 위해서는 기초 연구 차원의 새로운 아이디어나 차별화된 기술 역량도 중요하지만, 재료, 기기·장비 등 연구개발 인프라에 해당하는 주체와의 협력이 매우 중요하다고 할 수 있다.

무엇보다 현재는 시장이 형성되는 초기 단계이므로 세포치료제 분야는 비즈니스 모델에 대한 검증이 제대로 되지 못한 상황이라고 할 수 있다. 개발을 염두에 둔 기업들이라면 진입 초기부터 수익 모델에 대해 구체적으로 고민할 필요가 있을 것으로 보이며, 유효한 사업 전략을 탐색하고 적용해 나가는 과정이 매우 중요한 과제가 될 것으로 보인다. www.lgeri.com

31 역분화줄기세포 연구에 집중하고 있는 후지필름(Fujifilm)은 2016년 일본 최대 연구용 시약 제조회사인 와코순약공업(와코순약공업은 배아줄기세포와 역분화줄기세포 생산에 사용되는 시약을 전문적으로 생산하는 업체였다. 동종 면역세포치료제를 개발하고 있는 셀렉티스(Cellectis)는 유전자 편집 기술에 특화하고 있는데, 2010년 전기천공법(유전자 절단 효소를 세포 내로 주입시키는 방법) 기술을 가진 미국의 Cyto Pulse를 인수하기도 했다.

참고자료

- [1] QuintilesIMS, Disruption and maturity: The next phase of biologics, 2017.2.
- [2] 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원, '줄기세포치료제 개발 및 규제동향 2016', 2017.4.19.
- [3] Jessica Hartmann, et al., 'Clinical development of CAR-T cells—challenges and opportunities in translating innovative treatment concepts', EMBO Molecular Medicine, Vol.9, No.9.
- [4] Medical News Today, 'Prochymal—First Stem Cell Drug Approved', 2012.5.22.
- [5] Pharmaceutical Executive, 'Pharm Exec's Top 50 Companies 2017', Volume 37, Issue 6.
- [6] FDA Press Release, 'FDA approval brings first gene therapy to the United States', 2017.8.30.
- [7] Novartis Investor Presentation, 2017.5.
- [8] Gilead Press Release, 'Kite's Yescarta™ (Axicabtagene Ciloleucel) Becomes First CAR T Therapy Approved by the FDA for the Treatment of Adult Patients With Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma After Two or More Lines of Systemic Therapy', 2017.10.18.
- [9] Cellectis Press Release, 'Cellectis Reports Clinical Hold of UCART123 Studies', 2017.9.4.
- [10] FiercePharma, 'Kite and Gilead break into CAR-T market with early axi-cel nod', 2017.10.18.
- [11] Bioworld, 'As Novartis 'CAR Ts' Kymriah to market, race for nex-gen winners moves into high gear', 2017.9.5.
- [12] 생명공학정책연구센터 BioIndustry, '글로벌 세포치료제 시장 현황 및 전망', 2017.3.



본 보고서에 게재된 내용이 LG경제연구원의 공식 견해는 아닙니다. 본 보고서의 내용을 인용할 경우 출처를 명시하시기 바랍니다.