

바이오 슈퍼시밀러, 어떻게 준비할 것인가?

(주)K2B 대표
경제학박사 김 태 익

이 보고서는 2009년 7월에 BioIn을 통해 발표한 [바이오시밀러 산업동향과 국내기업의 진입전략]이라는 보고서의 후속편에 해당한다. 약 1년이라는 비교적 짧은 기간이기는 하지만 그동안 바이오시밀러 글로벌 시장환경은 대단히 많은 변화를 겪었다. 이러한 변화를 몇 가지로 나누어 요약해보면 다음과 같다.

첫째, 오바마정부의 의료개혁법안 통과로 인해 미국의 바이오시밀러 시장은 애초의 기대와는 달리 매우 높은 진입장벽이 설치되었다는 점을 들 수 있다.

둘째, 유럽의 가이드라인이 제정된 이후 WHO 가이드라인 역시 만들어져서 글로벌 시장에 진출하려는 바이오 기업은 물론이고 세계 각국의 바이오시밀러 활용 국가들에게 일종의 표준지침으로 역할하게 되었다는 점을 들 수 있다.

셋째, 유럽에서의 시판승인 심사경험을 통해 서서히 등장하고 있는 주류 의견들을 종합해보면 1세대 바이오시밀러 제품과는 달리 2세대 바이오시밀러 제품군인 항체나 백신의 경우에는 가이드라인이 훨씬 복잡하거나 아예 전체 임상을 계획하는 것이 보다 현명한 전략적 선택일수도 있다는 것이다.

넷째, 바이오시밀러 시장의 미래 트렌드는 항체나 백신을 중심으로 한 슈퍼시밀러 개발전략으로 이동하고 있다는 점이다. 특히 항체관련 기술의 빠른 진보로 인해 미래 시장을 둘러싼 기술경쟁이 치열하게 전개되는 속에서 2015년 전후 어떤 타겟제품, 어떤 타겟시장을 공략할것인지를 결정하는 것이 무엇보다 중요해지고 있다.

[목 차]

I. 바이오시밀러 시장 개요

1. 바이오 의약품의 시장현황
2. 바이오시밀러의 시장규모
3. 성공적 시장진입을 위한 고려요인

II. 주요 국가별 바이오시밀러 가이드라인 현황

1. 유럽의 규제환경
2. 미국의 규제환경
3. WHO 가이드라인
4. 아시아권 규제환경
5. 기타 남미국가

III. 항체중심의 슈퍼시밀러 타겟전략

1. 바이오시밀러 중장기 환경분석
2. 항체신약 시장현황
3. 한국 기업의 슈퍼시밀러 전략

1 바이오시밀러 시장 개요

1. 바이오 의약품의 시장현황

IMS Health가 2009년에 발표한 분석보고서에 따르면 글로벌 바이오의약품 시장은 2009년 1분기 MAT 기준 1,200억 달러(120조원) 규모다. 이 시장은 2008년 대비 12.5% 성장해 7.9%인 전체 의약품 시장 성장률을 웃돌았다. 시장점유율도 2005년 13%에서 올해는 17%로 증가했다. 이는 제약사들이 가격이 비싼 특수질환 치료제에 집중하게 되고, 바이오의약품의 좋은 임상적 결과로 인해 의사들의 선호도가 증가한 데 따른 결과다.

Global Biologic Sales by Corporation 1~20(MAT Q1)

순위	제조사	MAT Mar 2009		Constant US\$	
		판매액 (US\$ Bn)	시장점유율 (%)	성장률 (%)	CAGR 05/09
	total	120.0	100.0	7.8	12.5
1	Roche	18.2	15.2	11.4	23.5
2	Amgen	14.5	12.0	-4.9	5.7
3	sanofi-aventis	10.3	8.6	12.6	15.9
4	Novo Nordisk	7.2	6.0	13.6	15.6
5	Johnson & Johnson	6.1	5.1	-2.0	-2.1
6~20		44.5	37.0		

자료출처: IMS Health, MIDAS, MAT 01 2009

2009년 바이오의약품 매출현황을 볼 때 상위 20개 블록버스터 제품들의 매출이 평균 12% 상승한 것으로 나타났다. 작년 상위 20개 제품의 총 매출액은 691억 달러를 기록하며 지난 2008년 매출액인 618억 달러보다 11.95% 상승한 것이다.

제약사 중에서는 상위 20개 제약사가 시장의 84%를 지배할 만큼 집중도가 높다. 로슈가 18.2%로 가장 선두에 있고, 암젠 14.5%, 사노피아벤티스 10.3%, 노보노디스크 7.2%, 존슨앤존슨 6.1% 순으로 뒤를 잇는다. 질환별로는 항암제(14.7%)와 자가면역질환(12.6%), 인슐린(11.3%)이 38.6%로 시장을 리드하고 있다. 품목별 매출 또한 류마티스관절염치료제인 '엔브렐'과 '레미케이드'가 각각 50억달러 이상의 매출로 단연 으뜸이다. 항암제 '맵테라', 항응고제 '로베녹스', 항암제 '아바스틴'도 40억달러가 넘게 판매됐다. 암젠의 류마티스 관절염 치료제인 엔브렐은 2008년에 이어 작년에도 60억 달러 이상의 매출을 기록하며 무난히 1위 자리를 고수했다. 한편 로슈(제넨텍)의 대장암 치료제인 아바스틴은 28.84%의 놀라운 성장률을 기록하며 3위에 랭크돼 향후 바이오의약품 시장을 주도할 것으로 전망된다.

세계 상위 10대 메이저 바이오제약사의 2009년 매출을 보면 화이자가 461억달러, GSK가 313억달러로 1위, 2위를 고수하고 있는 가운데 사노피신데라보(17위)와 아벤티스(5위)의 합병으로 출범한 사노피-아벤티스가 309억달러로 3위로 도약했다.

2003년까지 3위에 있던 머크는 지난해 골관절염통증완화제 '바이옥스'의 시장판매 중단으로 214억달러의 매출을 올렸으나 J&J 221억달러에 이어 5위로 내려 앉았다. 이어 아스트라제네카(214억달러), 노바티스(185억달러), BMS(154억달러), 와이어스(139억달러), 애보트(137억달러) 등의 순이었다.

로슈의 경우 자회사인 제넨텍과 쥬가이제약의 매출을 합할 경우 173억 달러로 실질적으로 10위에 랭크된다. 릴리(130억달러), 암젠(106억달러) 등 13위까지가 연간 매출이 100억달러 이상 기록했다. 베링거인겔하임(86억달러), 다케다(82억달러)는 80억원대의 매출로 14, 15위에 올랐으며 쉐링 푸라우(64억달러), 세링AG(60억달러), 바이엘(54억달러), 에자이(50억달러), 테바(42억달러) 등이 10위권을 유지했다.

매출액 상위 10대 제약사의 연간 R&D 비용은 451억달러로 전체의 60%를 점유하고 있다. 상위제약사의 매출액 대비 R&D 투자는 10%를 넘어서고 있다. 업체별로 보면 로슈와 사노피-아벤티스의 경우 30%를 넘고 있으며 바이엘 27%, 쉐링푸라우 25%, J&J은 23%, 릴리 20%, 암젠 머크 각각 18%, 아스트라제네카, 와이어스 17%, 화이자, GSK, 노바티스 BMS는 각각 16%를 차지하고 있다.

업체별로는 사노피-아벤티스가 93억달러로 1위를 차지했으며 화이자가 75억달러, 로슈가 54억달러, J&J이 52억달러, GSK가 51억달러를 연간 R&D에 투자하고 있다. 또 머크 40억달러, 아스트라제네카 38억달러, 노바티스 34억달러, 릴리 27억달러, BMS 25억달러, 와이어스 24억달러, 암젠 20억달러, 애보트 17억달러, 쉐링푸라우 16억달러, 베링거인겔하임 15억달러, 바이엘 15억달러, 다케다제약 12억달러 등 17개 업체가 연간 10억달러 이상을 R&D에 투자하고 있다. 이외에도 제넨텍(9억달러), 야마노우찌(6억달러), 후지사(6억달러), 산쿄(6억달러), 바이오젠 Idec(6억달러), 킹파마(6억달러) 등도 높은 R&D 투자를 유지했다.

이처럼 바이오의약 산업 전체적으로 R&D 투자가 높은 성장세를 유지한 결과 앞으로도 바이오의약품 시장은 막강한 파이프라인에 힘입어 전체 의약품 시장성장을 견인할 것으로 관측되며, 2015년을 전후해서 전체 의약품 시장의 절반을 바이오의약품이 차지하게 될 것으로 예상하고 있다. 실제 바이오신약은 2005년 이후 19개 질환군에 27개 품목이 런칭됐으며, 2008년 현재 개발중인 의약품은 600여개가 넘고 3상 이상 단계에 있는 신약 아이템이 170개나 된다. 이들 중에서 항암제와 백신이 각각 223개와 192개로 절반 이상을 차지하고 있는 등 당분간 바이오의약품 시장의 대세는 항체와 백신이 차지할 것으로 전망된다.

<2009년 블록버스터 바이오의약품 매출현황>

<단위 : 백만 달러>

제품명	성분명	제약사	주요 적응증	2009	2008	증감
Enbrel	etanercept	Amgen	류마티스관절염	6,580	6,490	1.39%
Remicade	infliximab	J&J	류마티스관절염	5,934	5,335	11.23%
Avastin	bevacizumab	Genentech (Roche)	대장암	5,777	4,484	28.84%
Rituxan	rituximab	Genentech (Roche)	비호지킨림프종	5,653	5,099	10.86%
Humira	adalimumab	Abbott	류마티스관절염	5,488	4,521	21.39%
Procrit/ Epogen	epoetin alfa	Amgen	빈혈	5,033	5,123	-1.76%
Herceptin	trastuzumab	Genentech (Roche)	유방암	4,890	4,384	11.54%
Lantus	insulin glargine	Sanofi-Aventi s	1형/2형 당뇨병	4,185	3,130	33.71%
Neulasta	pegfilgrastim	Amgen	호중구 감소증	3,355	3,318	1.12%
Aranesp	darbepoetin alfa	Amgen	빈혈	2,871	3,344	-14.14 %
Lucentis	ranibizumab	Genentech/ Novartis	황반변성	2,344	1,761	33.11%
Avonex	interferon beta-1a	Biogen Idec	다발성경화증	2,323	2,203	2,203
Rebif	interferon beta-1a	Merck Serono	다발성경화증	2,087	1,699	22.84%
Actrapid/ Novolin	rhu insulin	Novo Nordisk	1형/2형 당뇨병	2,066	2,017	2.43%
Advate	RecAnti -hemophilic Factor	Baxter	혈우병 A	2,058	1,500	37.20%
Humalog	insulin lispro	Eli Lilly	1형/2형 당뇨병	1,950	1,734	12.46%
NovoLog/ NovoRapid	insulin aspart	Novo Nordisk	당뇨관리	1,780	1,338	33.03%
Betaseron	interferon beta-1b	Berlex&Bayer	다발성경화증	1,649	1,449	13.80%
Erbitux	cetuximab	Eli Lilly	대장선암	1,629	1,470	10.82%

자료출처: 'Pipeline Review' 2009년 자료 재구성

2. 바이오시밀러의 시장규모

단백질의약품을 포함한 바이오의약품 시장이 빠른 속도로 성장해 가고 있는 이유는 약효 측면에서 합성의약품보다 target-specific 하여 류마티스 관절염 같은 만성 자가면역질환과 유방암, 대장암 등 중증 질환 치료에 있어 더 효과적이고 부작용이 적어 안전한 것으로 입증되고 있기 때문이다.

하지만 가격적인 측면에서는 복잡한 공정과정으로 인한 높은 제조단가와 소수의 경쟁제품으로 인한 시장 지배력 강화로 비교적 높은 약가를 형성하고 있다. 이로 인해 단백질의약품의 의료수가는 상당히 높은 편으로 특히 미국의 경우 연간 환자 1인당 의료비로 평균 2만 달러 정도를 지출하고 있는 것으로 보고되고 있다.

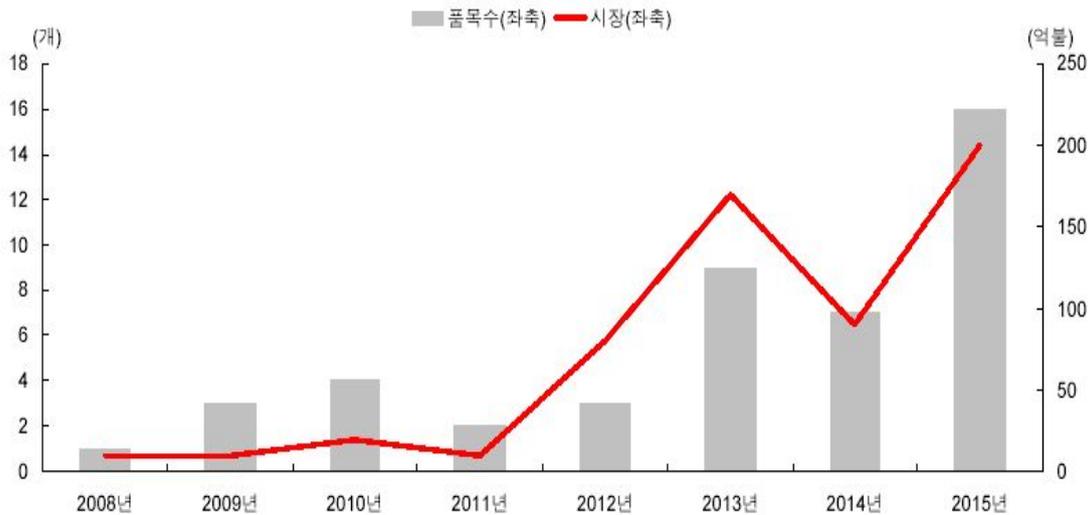
이렇게 증가하고 있는 의료비 지출과 인구 노령화로 인한 의료보험 재정 부담이 특허만료가 임박해 있는 단백질의약품에 대해 바이오시밀러의 시장 진입을 촉진시키고 있는 것이다. 바이오시밀러는 약효 및 안전성을 보장하는 동시에 기존 치료제의 가격을 절감할 수 있다면 정부측에서는 의료재정 지출을 줄일수 있고, 더 많은 환자에게 혜택이 적용될 수 있다. 민간보험사 측도 마찬가지로 보험금 지출 절감효과를 볼 수 있어 역시 환영하는 쪽이다. 미국 의회 예산국 조사에 따르면 바이오시밀러 도입 시 2009~2018년 미국 정부는 총 250억 달러이상의 약제비 절감이 가능하다고 추정하고 있다.

주요항체의약품 1인당 치료가격(연간, 달러)	
엔브렐	1만 5000~ 2만
레미케이드	1만 6500~ 2만 2450
리톡산	3만 2500(8주)
휴미라	1만 2700
아바스틴	2만 8500(8주)
허셉틴	3만 6000(6개월)

자료: 미국은퇴자협회.업계종합

특히 전 세계 상위 8개 제약회사의 향후 3년간 특허만료되는 블록버스터 제품은 21개이며, 이들 제품들의 특허만료 시점에서의 매출규모는 2010년 6품목에 131억불, 2011년 6품목에 352억불, 2012년 9품목에 256억불 등 3년간 총 739억불규모이다. 이처럼 바이오시밀러의 잠재력은 오리지널 바이오의약품의 엄청난 시장성에서 파생되고 그 시장성장률은 합성 의약품의 두 배에 달할 것으로 예상되고 있다.

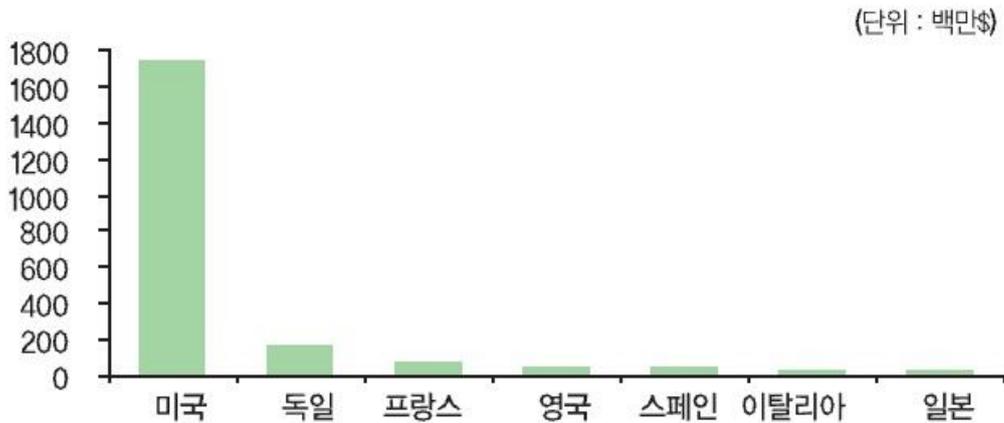
<특허만료로 창출될 바이오시밀러 시장규모 전망>



출처: TEVA

이중에서도 특히 항체와 백신분야의 경우 2015년 이후 바이오시밀러는 물론이고 차세대 바이오의약품 제품개발 경쟁의 중심축을 구성할 것으로 예상되는데, 가령 아래의 표에서 볼 수 있듯이 2014년 바이오의약품 상위 10대 제품 중 단일항체 제품이 5개로, 항체제품의 총 매출액이 약 371억 달러로 추정된다. 이 정도의 규모라면 2015년 전체 바이오의약품 시장의 80-90%를 항체제품이 차지하게 될 것이라는 예상이 가능한 수치이다. 특히 2015년 상위5대 바이오의약품의 특허만료일이 2015~2020년 사이에 놓여 있어서 이 시기를 전후한 바이오시밀러 제품을 출시하고자 하는 기업들은 이미 기술개발 및 생산을 위한 전략적 투자를 본격화하고 있는 것으로 파악되고 있다.

세계 바이오시밀러 매출전망(2014년)



자료출처 : 식품의약품안전청(www.kfda.go.kr, 2009)

<주요 오리지널 바이오의약품 특허 만료 현황>

제품명	성분명	'07년 매출 (십억달러)	적응증	개발사	특허만료
엔브렐 (Enbrel)	Etanercept	5.3	류마티스 관절염	Amgen	2012년
에포젠 (Epogen)	Epoetin-α	5.3	빈혈	Amgen	2013년
레미케이드 (Remicade)	Infliximab	4.4	류마티스 관절염	Johnson & Johnson	2013년
아보넥스 (Avonex)	Interferon β-1a	1.8	다발성경화증	Biogen Indec	2013년
레비프 (Rebif)	Interferon β-1a	1.6	다발성경화증	Serono	2013년
휴마로그 (Humalog)	Insulin lispro	1.4	당뇨병	Eli Lilly	2013년
뉴포젠 (Neupogen)	Filgrastim	1.2	호중구감소증	Amgen	2013년
세레자임 (Cerezyme)	Imiglucerase	1.1	고셔병	Genzyme	2013년
코팍손 (Copaxone)	Glatiramer acetate	1.6	다발성경화증	Teva	2014년
리투산 (Rituxan)	Rituximab	4.5	비호지킨 림프종	Genentech	2015년
뉴라스타 (Neulasta)	Pegfilgrastim	3.0	백혈구 개선 촉진	Amgen	2015년
란투스 (Lantus)	Insulin glargin	2.7	당뇨병	Sanofi-Aventis	2015년
어비투스 (Erbix)	Cetuximab	1.7	대장암	BMS/Merk	2015년
휴미라 (Humira)	Adalimumab	3.0	류마티스 관절염	Abott	2016년
허셉틴 (Herceptin)	Trastuzumab	4.0	유방암	Genentech	2019년
아바스틴 (Avastin)	Bevacizumab	3.4	대장암	Genentech	2019년
루센티스 (Lucentis)	Ranibizumab	1.2	황반변성	Novartis	2019년

출처: 식약청

2014년 매출 상위 10대 제품 전망

(단위 : 백만 달러)

Rank	Product	Company	Technology	WW Sales (\$m)
1	Avastin	Roche	Monoclonal antibody	9,232
2	Humira	Abbott & Eisai	Monoclonal antibody	9,134
3	Rituxan	Roche	Monoclonal antibody	7,815
4	Enbrel	Wyeth, Amgen & Takeda	Recombinant product	6,583
5	Lantus	Sanofi-Aventis	Recombinant product	6,386
6	Herceptin	Roche	Monoclonal antibody	5,796
7	Crestor	AstraZeneca	Small molecule chemistry	5,739
8	Spiriva	Boehringer Ingelheim	Small molecule chemistry	5,552
9	Remicade	SGP, J&J & Mitsubishi Tanabe	Monoclonal antibody	5,220
10	Gleevec/Glivec	Novartis	Small molecule chemistry	5,136

자료출처: FierceBiotech, EvaluatePharma

3. 성공적 시장진입을 위한 고려요인

□ 세계 가이드라인/ 규제 이슈

가) 미국의료보험 개혁안 통과

2010년 3월 26일, 오바마 대통령이 인준한 미국의료개혁법안(정식명칭: Patient Protection and Affordable Care Act)에 포함되어 있는 Biosimilar Pathway legislation 이 바이오시밀러 미국진출에 소극적인 영향을 미칠것으로 분석된다. 그 이유는 이 법안에는 2008년에 제안되

었던 Biosimilar Pathway에 관한 세 가지의 상이한 법안 중에서 오리지널 제약사(Innovator)에 우호적인 내용을 포함하고 있던 Eshoo(이슈)의원의 안이 그것이다. 즉, 바이오의약품의 특허 이후 부여되는 '데이터독점권' 기간이 12년으로 확정됐기 때문이다.

미국은 전 세계 바이오의약품의 75%를 차지하는 대형 시장. 국내 바이오시밀러 개발사들은 미국 시장 진입이 시밀러 특허 만료(2012~2013년) 후 바로 가능할 것이라는 데 무게를 두고 있었다. 바이오의약품 데이터 독점기간이 최소 5년, 많으면 7년으로 정해질 것으로 기대했기 때문이다.

그러나 이 법안에는 오리지널 바이오의약품의 자료독점권에 대해 의약품 허가를 받은 후 12년을 보장함으로써 자료독점권이 보장되는 기간 동안 후발 제약사는 오리지널 의약품의 데이터를 쓸 수 없다. 이에 따라 미국 시장 진출을 염두에 두고 바이오시밀러를 개발하는 업체들에게는 넘기 힘든 장벽이 될 것이라고 볼 수 있다.

나) 유럽 가이드라인 논쟁 및 수정방향

유럽 EMEA에서 제정한 바이오시밀러에 대한 오리지널제품과의 비교 동등성 및 임상시험 요구는 상대적으로 까다로운 편이다. 하지만 최근에 단백질 치료제보다 더욱 복잡한 단일클로항체 치료제에 대한 바이오시밀러분야의 연구가 쾌속으로 성장함에 따라 이러한 까다로운 규정은 바이오시밀러의 발전을 저해할 수 있다는 의견이 나오고 있다.

2004년 유럽연합(EU; 브뤼셀)은 입법을 통하여 바이오시밀러에 대한 포괄적인 가이드라인을 제정하였다. 현재까지 유럽위원회에서는 6개의 이러한 제품을 승인하였다. 유럽의 공개 평가 보고서 (EPARs)에 의하면 이 가이드라인은 마케팅 권한을 부여를 위한 근거로 사용함과 동시에 제너릭 의약품의 품질이 오리지널보다 동등하거나 원본보다 나아야 한다고 요구하고 있다. 가이드라인상 규정에 명시된 의무적인 임상 비교동등성 시험은 약품의 효능과 안전을 위한 것이라고 주장하고 있으나, 이 임상 비교동등성 시험은 최근 논쟁의 중심에 있게 되었다. 그 원인은 비교

동등성은 훨씬 더 복잡한 biologics의 바이오시밀러 발전을 저해할수 있다는 것이다. 이 이유로 바이오시밀러에 대한 임상시험중 동등성비교는 의무제를 취소되어야 하고 이와 동시에, 개정된 가이드라인은 바이오 의약품뿐만 아니라 그보다 더욱 복잡한 바이오의약품들도 포함되어야 한다는 의견이다.

다) WHO의 가이드라인이 개발도상국에 미치는 영향

WHO(World Health Organization: 세계보건기구)는 2009년 7월에 바이오시밀러에 대해 새로운 가이드라인을 내놓았다. 제네바에서 발표한 이번 가이드라인은 2010년과 2011년을 거쳐 각국 약품관리당국과 주요제약사 및 기타 상관 조직에게 배부될 예정이다.

새로운 가이드라인은 바이오시밀러약품에 대해 전 세계적으로 적용될 수 있는 원칙을 제공함으로써 안정하고 유효하며 high-quality한 바이오시밀러약품의 허가기준을 제공하기 위해서이다. 또한, 전 세계 기타 나라/지역의 바이오시밀러 가이드라인 제정 및 허가기준에 프레임워크를 제공하는데 주 목적을 둔 <전 세계 바이오시밀러 규제의 교과서>이다.

바이오시밀러의 규제 및 가이드라인이 제정여부를 떠나 WHO에서 발표한 이번 가이드라인은 큰 영향력이 있다. 특히 파머징마켓인 아시아 및 남미지역의 가이드라인의 제정에 결정적인 영향을 미칠것으로 예상된다.

그 이유로, 첫째, 가이드라인의 범세계성 및 전문성이다. 이번 WHO의 가이드라인은 그동안 유럽 및 미국의 바이오시밀러 경험을 주 바탕으로 작성된 것이며, 미국 FDA의 약물평가연구센터 및 주요 국가의 전문가들이 제정한 것이다. 둘째, 파머징마켓이 빠르게 성장하고 있으며, 이에 따라 각국은 바이오시밀러 가이드라인 제정의 필요성을 절감하고 있는데, WHO가이드라인이 중요한 영향을 줄 것이다. 특히 BRIC(브라질·러시아·

인도·중국)을 대표로 한 이머징마켓 나라들이 전세계 바이오의약품 성장 속도보다 훨씬 빠른 속도로 시장규모를 넓혀가고 있다. 이에따라 세계적인 제약업체들도 잇달아 미국시장을 대체할 새로운 제3의 성장 동력으로 BRIC's 등 신흥성장시장에 눈길을 돌리고 있다. 장기전망으로 볼 때, 2020년에는 구미시장의 비중이 급격히 하락할 것으로 예측되고, 이에 비해 중국, 인도, 브라질, 러시아, 멕시코, 터키 등 6개 주요 신흥시장(세계인구 대비 40%, 약 30억명)은 급격히 성장할 것으로 예상된다. 이에 따라 자국에서 출시될 바이오시밀러제품에 대한 규제라인의 제정이 시급해짐으로 범세계적인 WHO의 가이드라인은 당연히 가이드라인의 제정에 Major 영향을 미칠수밖에 없다.

□ 바이오시밀러 시장진입장벽

가) 오리지널 제조사의 방어

바이오시밀러 약품인 경우 제조과정에 따라 최종 산물이 다르고 동일한 제조과정을 거쳐도 사용한 세포주와 배지에 따라 달라지기도 한다. 때문에 오리지널 단백질의약품과 완벽하게 동일한 제품이 될 수 없으며, 이로 인해 제네릭이 아닌 '시밀러'로 받아들여지고 있다. 이와 같은 이유를 들어 오리지널의약품 제조회사들은 신약에 준하는 임상시험 요구와 동일한 성분명 사용 반대, 12년 이상의 시장독점권 등을 통해 바이오시밀러 시장진입을 반대하고 있다.

바이오시밀러의 임상시험 승인 절차에 있어서, 오리지널의약품 제조사는 바이오시밀러의 경우 합성의약품의 제네릭과는 달리 그 자체로 오리지널 의약품과는 다른 의약품이므로 품질관리(Quality control)와 임상시험을 통해 생물학적 동등성(Biological equivalence)면에서 오리지널의약품과

동등하다는 점을 비교 입증해야 하며 신약에 준하는 임상 1상, 2상, 3상의 full approval process를 거쳐야 한다고 주장하고 있다. 만약 바이오시밀러의 임상시험이 이들의 요구처럼 오리지널의약품의 임상시험과 같은 정도를 요구받게 된다면, 이는 바이오시밀러의 가격을 인상시켜 시장진입의 장애물이 될 것임에 틀림없다.

또한 오리지널의약품 제조사는 단백질의약품의 복제약은 있을 수 없으며 바이오시밀러는 오리지널의약품을 대체하여 처방될 수 없기 때문에 허가 기관은 바이오시밀러를 오리지널의약품과는 다른 것으로 취급할 필요가 있다고 주장하고 있다. 즉 합성의약품의 제네릭은 오리지널의약품과 동일한 성분명 (International Nonproprietary Name, INN)을 사용하므로 성분명 처방에 의한 오리지널의약품의 대체 처방이 가능하다. 그러나 2006년 WHO(World Health Organization)가 주관한 회의에서 오리지널 의약품 제조회사들은 바이오시밀러의 경우 오리지널의약품과는 다른 것이므로 그 자체가 다른 성분명을 부여받아야 한다고 주장함으로써 대체 처방에 대한 강한 이의를 제기하였다.

이들의 주장에 따르면, 예를 들어 Centocor사의 류마티스 관절염 치료제인 Remicade의 성분명은 infliximab이지만 Remicade의 바이오시밀러는 infliximab이라는 성분명으로 처방될 수 없다. 이러한 이유를 들어 오리지널 의약품 제조회사들은 합성의약품의 제네릭과 유사한 개념의 바이오시밀러 자체를 부정하고 있으며, 특허가 만료된 오리지널 단백질의약품의 후속 제품들을 Follow-on Biologics (FOB)로 명명해야 한다고 주장하고 있다. 신약에 준하는 임상시험과 대체처방이 불가능한 FOB는 (적응증만 오리지널 제품과 유사한) 동일타겟에 대해 시장에 후속 출시된 합성의약품의 me-too 의약품과 (Pfizer의 Viagra vs. 동아제약의 자이데나) 경우가 비슷해진다. 이처럼 오리지널의약품 제조사들은 바이오시밀러의 시장출시에 필요한 개발 부담을 가중시키고 출시 후에는 대체처방을

불허함으로써 그들의 마케팅역량과 브랜드파워를 십분 활용해 기존 고객을 잃지 않겠다는 전략을 세운것으로 분석된다.

나) 자금 진입장벽

○ 바이오합성기술에 필요한 초기 대규모 투자 필요

바이오시밀러는 살아있는 세포에서 생산되기 때문에 바이오리액터를 통해 생산이 가능하다. 하지만 이 생산시설을 갖추기 위해서는 막대한 자금이 들어간다. 바이오의약품의 대량 생산은 플랜트(Plant) 급의 대규모 배양시설을 필요로 한다. 또한 바이오시밀러 개발과정에서 원료약 생산에만 3천억원~5천억원 정도 소요되어 합성 제네릭에 비해 3배 수준이며, 생산 효율이 낮아 일정 용량을 생산하기 위해 필요한 장비가 많고 장비 자체가 고가이기 때문이다. 배양 시설 이외에도 각종 분석 장비, 정제 장비 등에 대한 대규모투자가 이루어져야 하기 때문에 적절한 자금력을 갖추지 못한 기업의 경우에는 바이오시밀러 개발에 어려움이 있을 수 있다.

○ 승인·제조 비용

승인·제조 비용에 있어서도 승인을 받는 비용과 제조 역량을 개발하는 데 드는 비용을 고려하면 바이오시밀러 제품을 진입시킬 경쟁자 수는 제한될 가능성이 높다.

일반적으로 합성의약품에 대한 제네릭 제품의 개발 기간이 3 ~ 5년, 개발 비용이 1~5백만 달러정도 인 것을 고려할 때 바이오시밀러 제품 개발에는 5~8년의 기간과 1~2억 달러의 비용이 소요될 것으로 예상되고 있어(생산 및 제조: 14~17백만 달러, 임상시험 26~53백만 달러, 생산시설 구축 4억 달러) 높은 진입비용을 요구한다. 이처럼 높은 진입비용으로 인해 바이오시밀러 진입 시장은 연간 매출이 2억 5천만 달러를 넘는 시장에만 국한될 가능성도 제기되고 있다.

다) 기술 진입장벽

○ 제조기술

합성 제네릭 기술에 필요한 화학물질 합성 및 제제 분석 기술 등이 이미 보편화된 반면, 바이오의약품은 DNA 조작 기술, 대량 발효 기술, 고도의 단백질 정제 기술 등 제조 과정에서의 첨단 기술이 요구되고 있다. 바이오시밀러에 필요한 무균상태의 발효 및 세포배양, 생물공정 및 엔지니어링 기술 등은 아직 보편화되지 않은 기술로 기존에 바이오의약품개발에 있어 기술 및 경험을 축적하지 못한 기업의 경우에는 바이오시밀러 개발에 있어서도 기술적인 한계점을 가질 수밖에 없다.

또한 안전성과 유효성이 검증된 기존의 1세대 바이오의약품을 통해 이미 외국기업들이 시장을 선점하고 있는 상황에서 한국과 같은 후발 주자가 상업적 성공을 거두기는 매우 힘든 것이 현실이다. 이와 같은 상황으로 인해 국내의 '바이오시밀러' 개발은 보통 2세대 항체 치료제를 중심으로 연구 및 개발이 진행되고 있는데, 특히 만료된 화학 합성 의약품의 복제약인 제네릭제품의 경우에는 화학적 구성만 같으면 오리지널 약품과 동일한 제품을 만들 수 있었지만 항체 료제의 경우에는 그렇지 않다는 점에서 기술력이 가장 큰 진입장벽이라고 할 수 있다.

○ 품질 관리(Quality Control, QC)

앞서 본문에 언급한 바와 같이 바이오의약품의 특성상 동일한 제품을 생산하더라도 생산 배치(Batch), 제조사(Manufacturer) 등에 따른 오차(Variation)의 범위가 클 수 있기 때문에 제품 생산에 있어 일관성을 유지하는데 필요한 문제점이 발생 할 수 있다.

○ 생물학적 동등성(Biological Equivalence) 증명

바이오의약품은 제조 물질이 가지는 구조적 복잡성(Structural

complexity), 이질적인 분자 물질들의 복합체 (Molecular heterogeneity) 라는 특성으로 인해 제조 과정 자체가 완제품의 품질에 미치는 영향이 매우 크다고 할 수 있다. 따라서 바이오시밀러 제품은 오리지널 바이오 의약품 대비 동등한 효능, 안전성을 입증하기가 합성의약품에 비해 까다로운 편이라고 할 수 있다.

라) 제도 및 규제라인

바이오시밀러 시장을 진출하기 앞서, 그 지역/나라에서 적용되는 제도 및 규제라인에 대해 먼저 파악하고 준비해야 한다. 특히, 아래의 몇가지 포인트를 반드시 체크해야 할 사항들이다.

○ 가이드라인 및 규제 존재 여부

해당지역에서 적용되는 가이드라인이 존재하고 있는지를 점검해야하는데 바이오시밀러 제품의 연구개발단계를 완성하였다면, 그 지역의 가이드라인은 타겟시장이 될수 있는지 여부를 판단하는 기초가 된다. 특히 해당 국가의 가이드라인이 유럽, 미국 또는 WHO중 어느 쪽의 영향을 많이 받고 있는지를 판단해야 한다. 2010년 현재 대부분의 중-저개발국들은 유럽 가이드라인 혹은 WHO가이드라인을 참조표준으로 자국 가이드라인을 제정하거나 혹은 유럽가이드라인이나 WHO가이드라인을 준용하는 것으로 파악된다. 이와 관련, 남미 국가, 중국 등 신흥시장의 경우 바이오의약품 가이드라인이 존재하지 않아서 일반의약품 판매승인 가이드라인을 기준으로 승인허가를 내주고 있기에 단기간내에 해외 시장을 공략할 계획이라면 이들 국가를 타겟팅하는 것 역시 고려할만한다.

○ 시장독점권 및 자동대체 금지조항

규제나 가이드라인에서 제시한 시장독점권(예를 들면, 유럽 가이드라인의 경우 퍼스트 바이오시밀러 제품에게 1년의 시장독점권이 주어진다.)과 자동대체 금지조항은 시장 점유율 및 매출과 직접적인 관계가 있다.

○ 특허보호 가능 여부

특허보호 가능여부에 따라 출시한 바이오시밀러의 대체품 및 후속품에 직접적인 영향을 미치기에 매우 중요하다. 특히 신약개발과 상품화에 약 12~15년의 긴 시간과 막대한 투자비용이 소요되기 때문에, 특허권 획득 및 특허보호기간 연장에 다양한 노력을 기울이고 있고 이 중 대표가 오리지널제약사의 에버그리닝 특허전략이다. 에버그리닝 전략은 통상 다국적 제약업자들의 물질특허 만료 후에도 개량특허로 시장독점권을 계속 유지하기 위한 방패를 사용하는 것을 의미하지만, 복제약 생산자에게 기존 물질특허에 대한 개량발명을 통해 다국적 제약사에 대항할 수 있는 기회로 활용할 수 있다.

□ 시장진출 성공요소

바이오시밀러의 성공적인 개발을 위해 대규모 자금력과 높은 기술 장벽이 필요함과 동시에 비로소 개발에 성공하였다 하더라도 넘어야 할 산은 많다. 바이오시밀러 개발 이후에 상업화를 통한 실적개선을 가져오기 위해서는 결국 국내시장에서의 경쟁은 너무 협소하다는 점이다. 실제로 유방암 치료제 ‘허셉틴’은 국내 시장규모가 180억 원에 불과한데 미국, 유럽 선진국 시장은 40억 달러에 이른다. 류마티스 관절염 치료제 ‘레미케이드’는 국내 시장규모가 100억~200억 원에 불과하지만 선진국 시장은 52억 달러이고 직결장암 치료제 ‘어비투스’는 국내 시장규모가 100억 원 미만이지만 선진국 시장은 13억 달러에 이른다. 이와 같이 바이오시밀러의 국내 시장의 규모는 아직 미미한 상황이고 선진국 시장이 대규모 시장이기 때문에 결국 상업화 이후에는 선진국 시장으로 진출해야 대규모 실적을 얻을 수 있다는 점을 감안하여 다음과 같은 조건들을 갖추어야 한다고 판단된다.

○ 지속적인 장기전략

시장에 진입하기 위한 결정은 지리적 및 지역적 초점과 같이 주요한 장기간의 고려, 개발 및 제조 능력 투자, 마케팅, 가격 및 상업적 접근을 포함한 장기간 바이오시밀러 전략을 바탕으로 진행되어야 한다. 특히 바이오시밀러 1세대 제품인 인간성장호르몬, 단백질 치료제와는 달리 2015년 이후 바이오의약품 시장의 압도적 다수를 점하게 될 것으로 예상되는 항체치료제의 경우 단백질 구조의 복잡성, 빠른 항체기술의 발전으로 인해 단순 시밀러가 아니라 슈퍼시밀러(바이오베터) 개발이 필수적이라고 예상된다. 따라서 슈퍼시밀러를 포함하는 바이오시밀러 제품라인의 장기적, 전략적 구성이야말로 가장 중요한 성공요인으로 간주될 것이다.

○ 안정된 장기구조

진입하고자 하는 주자들은 높은 초기투자비용을 지불하기 위해 안정된 자본 구조를 구축해야 한다. 또한, 설비에 대한 투자 및 시장에 바이오시밀러를 성공적으로 진입시키는 능력을 어떻게 얻을 수 있었는지 대하여 신중하게 평가할 필요가 있으며, 판매를 기획할 때 의사 및 환자들이 바이오시밀러를 받아들이는데 대한 위험 및 처방성향에 대해서도 고려해야 한다.

○ 포괄적이고 경쟁적인 정보 구축

바이오시밀러 제조사는 최적의 판매 가능성을 갖는 바이오시밀러를 선택하기 위해 바이오의약품 및 바이오시밀러 시장과 경쟁사들의 파이프라인 및 R&D 활동에 대한 포괄적이고 경쟁적인 정보를 구축해야 한다. 제품은 오리지널 의약품뿐만 아니라 다른 바이오시밀러 주자, 2세대 생물약품, 2세대 바이오시밀러 및 그 이외의 생물약품과 경쟁하여야 할 것이며, 바이오시밀러를 선택하고 개발하는데 대한 전략, 기술적인 결정을 위해 관련 경쟁주자의 파이프라인과 그들이 다음에 취하게 될 행동을 이해하는 것이 필요하다.

○ 생산공정을 위한 핵심역량

안정화 및 재생산이 가능한 생산 공정을 위한 핵심역량은 바이오시밀러 시장에 성공적으로 접근하기 위한 기초가 된다. 주요 생산 공정은 내부 또는 숙련된 파트너와의 협력을 구축하고 원하는 결과를 이끌어 내는데 충분히 기여할 수 있기 때문에 적절한 공급사슬관리와 최적화는 제품을 향상시키고, 그에 따른 시장에서의 위치 상승을 이끌어낼 수 있다.

○ 임상개발 및 규제관련 기본지식

바이오시밀러 제조사는 약물감시체계 및 관리 조절 가능성을 포함하는 철저한 임상개발과 내부 및 CROs 아웃소싱의 적절한 균형을 구축해야 한다. 조직과 공정은 명확하게 정의되고, 높은 수준의 자료의 빠른 생성, 적절한 관리, 많은 양의 정보분석에 기반해야 할 필요가 있으며, 이는 제품의 빠른 개발과 단가 감소 및 위험 요소를 제거하는데 도움을 줄 수 있을 것이다.

○ 효과적인 마케팅 및 판매 기술

바이오시밀러의 상업화를 위해, 기업은 의학계나 그 이상의 대상에 맞는 마케팅과 판매 활동을 구축해야 한다. 성공적인 상업화를 위해 목표 지역은 신중히 선택하여야 하며 상업화 접근은 시장 환경에 맞추어야 한다. 국내 기업의 경우 브랜드와 마케팅 능력이 열위에 있기 때문에 이 부분을 해결하기 위해서는 다국적 제약사와의 판매 제휴가 유력한 대안이 될 수 있다.

바이오시밀러를 위한 주요 성공요소

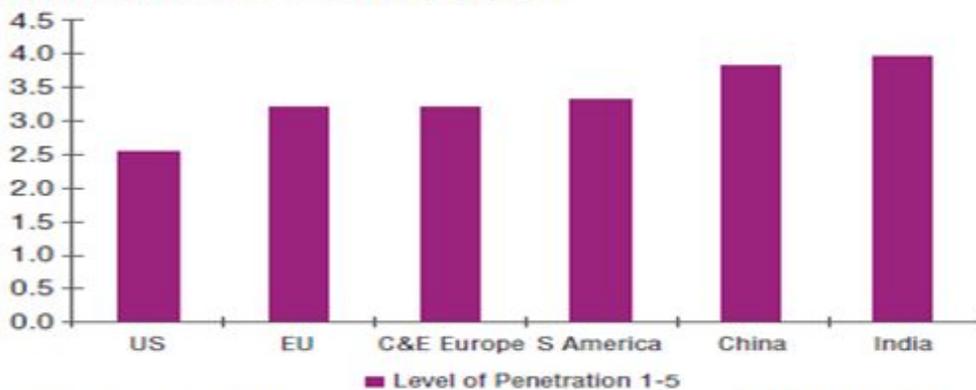


II. 주요 국가별 바이오시밀러 가이드라인 현황

바이오시밀러 시장의 성장과 관련해서 가장 중요한 영향을 미치는 변수중 하나를 꼽는다면 단연 시판승인과 관련된 규제라고 할 수 있다. 특히 시밀러제품의 전체 생산프로세스를 설계할 때 타겟 지역의 가이드라인을 반영하지 않는다면 시장 불확실성이 그만큼 높아지게 되고, 시판승인이 거절되었을 경우 막대한 투자자금의 회수가 불가능해질 수도 있기 때문이다.

그 중에서도 특히 아시아 시장과 남미 시장의 규제상황이 매우 중요한데 바이오시밀러 시장의 성장규모에 있어서 아래의 표와 같이 인도, 중국 남미 순으로 시장성장성이 높기 때문이다. 미국의 경우 바이오의약품 단일시장으로 전세계 40% 이상을 차지하고는 있으나 최근의 바이오시밀러 관련 가이드라인 결정에서 볼 수 있듯이 바이오시밀러보다는 오리지널 기업에게 훨씬 유리한 방향으로 법안의결이 이루어졌으며 오바마 의료 개혁법안의 내용 역시 바이오시밀러보다는 바이오마커 등을 비롯한 바이오 진단 시장의 성장에 더욱 긍정적인 영향을 미치는 것으로 분석되었다. 또한 일본의 경우 역시 바이오의약 처방의 보수성, 가격민감성 등으로 인해 바이오시밀러 시장의 성장성이 상대적으로 낮게 평가되고 있으며, 이로 인해 일본의 바이오의약기업들 역시 시밀러 시장에 대한 관심도가 상대적으로 낮은 편이다.

I Markets with Highest Potential for Biosimilar Penetration



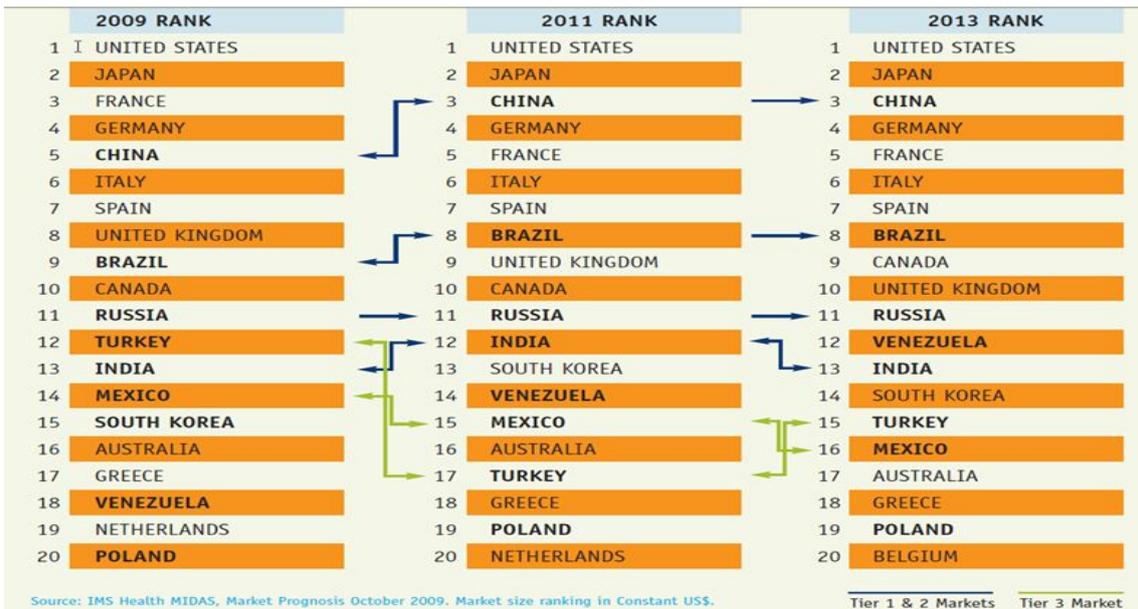
Source: Business Insights Survey

Business Insights

과머징 국가들 중에서는 특히 중국, 브라질, 러시아, 베네주엘라, 인도 터키, 멕시코 등이 주목해야 할 국가들로 떠오르고 있는데, 특히 바이오 시밀러 관련 규제가 상대적으로 낮은 중국, 남미, 기타 아시아 국가들의 경우는 가격경쟁력을 중심으로 5년 이내의 단기 시장공략 대상으로 설정 가능하다.



국가별 의약품 시장 성장전망



가이드라인 제정과 관련된 세계적 현황을 살펴보면, 전 세계에서 가장 먼저 바이오시밀러 가이드라인을 제정한 유럽은 각 국가의 바이오시밀러 가이드라인 제정에 큰 영향력을 행사하고 선도하고 있다.

WHO는 2009년 10월 바이오시밀러 가이드라인을 채택하였으며, 아시아에서는 포괄적이고 비교 가능한 데이터를 제출하면 간단한 임상실험 프로그램 실시만으로 허가가 가능하며, 한국, 인도, 중국 등이 이 분야에서 아시아 시장의 선두에 있다.

아래의 표는 2010년 3월 현재 WHO의 웹사이트를 통해 접근이 가능한 각국의 바이오시밀러 관련 가이드라인 제정현황을 간략하게 정리한 결과이다.

바이오시밀러 관련 국가별 규제가이드라인 제정 현황

일본	2009, 3월 EMA준용 최종 가이드라인
중국	1983년부터 일반의약과 동일, 최근 WHO 가이드라인 준수 약속
말레이시아	2008년 7월 EMA준용 최종안 발표
호주	2008년 8월 EMA준용 최종안 발표
베네주엘라	2000년 10월 최종안 발표
브라질	2005년 10월 최종안 발표
아르헨티나	2008년 7월 초안발표
중동	2008년 8월 초안발표
멕시코	2008년 10월 초안발표
캐나다	2009, 5월 2차 가이드라인
EU	항제 제외 대부분 마련
미국	3개안 제출, 미확정
남미	Bolivia, Colombia, CostaRica, Ecuador, Peru, Dominican Republic 등은 합성의약과 동일한 기준으로 승인
	Argentina, Brazil, the Bolivarian Republic of Venezuela 등은 바이오신약과 동일한 기준으로 승인
WHO	해외 수출을 위한 기본적인 조건으로 적용될 것으로 예상

1 유럽 가이드라인

□ 유럽 가이드라인 제정환경

WHO의 인증 절차에 따르면 새로이 개발된 바이오 의약품은 이미 허가된 참조의약품과 품질, 안정성, 효과성 면에서 비슷해야 한다고 정의되었다. 따라서 EU에서는 시밀러 바이오의약품을 약자로 바이오시밀러라 명칭하고 있으며 EU 법안 2001/83, 조항 10.4에 따르면 바이오시밀러 의약품은 합성 제네릭 의약품에서 동일하게 요구하는 원재료, 바이오의약품의 제조방법, 참조된 바이오의약품 관련된 의약품의 사전 임상실험 결과 등과 똑같은 필요는 없는 것으로 정해졌다.

EMA CHMP 가이드라인에 바이오의약품은 살아있는 세포의 제품으로 정의되어 있다. 바이오의약품과 같은 복잡한 다른 화학물의 경우, 특성 분석도 역시 제품프로세스에 의존하기에 완벽하게 분석하는 것은 불가능하다. 바이오의약품의 경우 생물학적 복잡성이 커서 아직 충분하게 단백질의 특성을 분석할 수 없기에 임상시험을 필요로 한다. 이와 관련 EMA CHMP 가이드라인의 핵심은 Q.S.E.(quality, safety, efficacy)을 입증하기 위한 임상 데이터 및 비교동등성을 제시하는 것이다.

바이오의약품의 종류에 따른 EU의 가이드라인은 다음과 같다.

근거문서 및 그의 부속문서는 특정한 바이오의약품에 대한 가이드라인을 제공하며 이는 재조합 인간 인슐린, 성장호르몬 (growth hormone, GH), 과립구성장자극인자 (granulocyte colony stimulating factor, GCSF) 및 에포에틴(EPO)에 대한 것이다. 이들은 전임상 및 임상과 같은 다양한 연구를 통해 승인이 이루어진다.

인슐린 근거문서에 대한 부속문서는 연구의 비교본성을 특별히 강조한다. 바이오시밀러 및 참고 제품의 약동학적 특징은 피하투여를 이용한 단일 투여교차 실험으로 평가된다. 약동역학 데이터에서부터 포함될 수 있는 동등성이 제공되고, 여기엔 임상 효능 연구에 대하여 기대할 필요가 없다. 그러나 면역원성 문제는 약물감시체계 절차에 따라 적어도 6개월의 비교단계를 갖는 임상시험에 의하여 해결될 수 있다.

성장호르몬 근거문서에 대한 부속문서는 인슐린 부속문서와 유사하며 몇몇 부분에서는 명백한 차이점을 갖는다. 특정한 생물학적 정량 및 약동역학 마커에 대한 참고사항을 제외하고, 주요한 차이점은 바이오시밀러와 참조약품 간에 동등한 치료 효능이, 적어도 한 번의 충분히 강화되고, 무작위적으로 구성된 대조그룹에 대해 확증적인 임상시험의 결과를 얻어야 한다는 것이 주요한 차이점이다.

EPO 근거문서 개요에 대한 부속문서는 얼마간의 좀더 엄격한 요건을 가지는데 이는 인슐린 또는 GH와 비교하여 EPO의 큰 분자 복잡성을 반영한다. 이 경우에는 적어도 두 번 이상 충분히 강화되고, 무작위적이며, 대조그룹을 통한 임상시험이 필수적이다. 바이오시밀러를 투약한 최소 300명의 환자에 대해 최소 12개월 이상의 효능시험에서 얻어진 안전성 자료들을 사전마케팅 안전성 자료로 제공해야 하며, 지나친 면역원성 자료는 제외한다. 신부전성 빈혈을 갖고 있는 치료를 받은 적이 없는 환자 (또는 적어도 3달 동안의 EPO 치료를 받지 못한 환자)가 표적 집단으로 추천되며, 이들 환자가 가장 민감한 모델로 간주된다.

또한 품질에 대한 기준에서 품질의 특성은 똑같은 필요는 없으나 작은 차이나 불순물이 있을 시에는 반드시 해명해야 한다. 품질부문의 오차는 비임상과 임상시험 필요 데이터의 양에 영향을 미칠 수도 있다. 비임상과 임상 시험시 비교되어야 하는 특성은 반복적인 복용에 의한 독성 연구의

비교 안전성 약리학 평가와 비교 약물동태학과 약효학 연구가 필요하며 비교 효능 실험이 시행되어야 한다.

□ 유럽 바이오시밀러 승인 현황

최근 CHMP EMEA의 조언에 의해, 유럽위원회(브뤼셀)는 somatropin 재조합 버전의 biosimilar, 재조합 인간 EPO 및 재조합 filgrastim 를 승인 하였다. <표 1>에서는 EPARs가 제품의 특징 및 EMEA에 승인된 바이오시밀러의 데이터를 정리하였다.

유럽에서 승인된 바이오시밀러

약물군	성분명	제품명	회사	허가일시
hGH	Somatropin	Omnitrope	Sandoz	2006.4.12
	Somatropin	Valtropin	Biopartners/ LG Life Science	2006.4.24
EPO alfa	Epoetin alfa	Binocrit	Sandoz	2007.8.28
	Epoetin alfa	Epoetin alfa hexal	Hexal Biotech	2007.8.28
	Epoetin alfa	Abseamed	Medice	2007.8.28
EPO zeta	Epoetin zeta	Retacrit	Hospira	2007.12.18
	Epoetin zeta	Silapo	Stada	2007.12.18
G- CSF	Filgrastim	Filgrastim ratiopham	Ratopharm	2008.9.15
	Filgrastim	Ratiograstim	Ratopharm	2008.9.15
	Filgrastim	Biograstim	CT Arzneimittel	2008.9.15
	Filgrastim	Tevagrastim	Teva Generics	2008.9.15
Filgrasti m	Filgrastim	Rilgrastim hexal	Hexal AG	2009.2.06
	Filgrastim	Zarzio	Sandoz	2009.2.06

지금까지 EMEA를 통해 이루어진 심사결과를 요약한다면 오리지널 제품과 바이오시밀러의 차이의 허용범위는 주로 세가지 주요 특성에 의해 결정

되지만 고정적인 것은 아니다. 특히 EMEA CHMP에서 승인된 바이오시밀러의 오리지널 제품의 차이에 대해 정리해 보면, 호스트셀과 Formulation, 불순물의 수준 차이/종류, glycosylation수준 등이 포함되어 있다.

<표 2> 오리지널 제품과 시밀러 제품의 Quality 차이			
different host cell	Different levels of impurities	Different formulation	Different glycosylation
Valtropin	Abseamed, Binocrit and Epoetin alfa Hexal	Retacrit and Silap	Abseamed, Binocrit and Epoetin alfa Hexal
	Zarzio and Filgrastim Hexal	Biograstim, Filgrastim, Ratiopharm, Ratiograstim and Tevagrastim Zarzio and Filgrastim Hexal	Retacrit and Silap

자료출처: Nature Biotechnology

이와 관련 승인이 거부된 사례를 살펴보는 것이 도움이 될 수 있는데, Alpheon의 인테페론(IFN)-α 시밀러 버전이 통과하지 못하였고 2008년에는 인간 인슐린이 Marvel Lifescience(뭄바이, 인도)에 의해 철회되었다. ALpheon의 경우 거부의 사유는 활성물질의 질량과 임상안정성의 차이가 안전성과 관련되어 어떤 영향을 미치는지에 대해 충분한 데이터를 제공하지 못했기 때문이다. 특히 면역원성 실험검증에서 해당 제품과 오리지널 의약품에 대한 기능과 임상효과의 비교의 데이터가 불충분했다. 또한 Marvel사의 인간인슐린의 경우 Elli Lilly의 Humulin 에 대한 동등성 비교에서 인도 회사는 활성 물질 및 제품 프로세스에 대한 정보를 충분히 제공하지 못했다는 이유로 승인이 거절되었다.

□ 유럽 가이드라인과 관련된 주요 이슈

유럽 EMEA 에서 제정한 바이오시밀러에 대한 오리지널제품과의 비교 동등성 및 임상시험 요구는 상대적으로 까다로운 편이다. 하지만 최근에 단백질 치료제보다 더욱 복잡한 단일클로항체 치료제에 대한 바이오시밀러분야의 연구가 빠르게 성장함에 따라 이러한 까다로운 규정은 바이오시밀러의 발전을 저해할 수 있다는 의견이 나오고 있다. 특히 비교동등성 조건이 엄격하게 적용될 경우 향후 개발될 훨씬 더 복잡한 biologics, 즉 항체나 백신과 같은 제품에 대한 바이오시밀러 발전을 저해할 수도 있기 때문이다. 이러한 이유로, 바이오시밀러에 대한 임상시험 중 동등성비교는 선택적으로 적용되어야 한다는 주장이 제기되고 있다.

또한 바이오의약품 생산기술의 발달로 인해 오리지널 제약사들이 사용하고 있는 구식의 생산방식, 생산설비들에 비해 더욱 비용이 적고 품질의 안정성을 보장할 수 있는 현대식 기술을 사용하고 있기에 가이드라인에서 동등성비교를 필수가 아닌 선택으로 바꾼다고 해서 커다란 문제를 발생시키지는 않을 것이다. 왜냐하면 바이오시밀러 제조업체들은 바이오시밀러 제품과 원래의 제품 사이에 비교를 진행하기 위해 생산과정의 각 프로세스별로 일정한 기준을 설정하거나 혹은 사용하고 있는 생산 방법 및 분석 도구의 유효성을 입증할 것이기 때문이다.

2

미국의 규제환경

□ 미국 의료개혁법안 개요

2010년 4월 미국 하원은 건강보험 개혁법안 상원 원안을 찬성 219 : 반대 212로 통과시켰으며, 수정안도 찬성 220 : 반대 211로 통과시켜 사실상 건강보험 개혁법안을 시행토록 하였다.

상원 원안은 2019년까지 전국민의 94%가 보험 혜택을 받을 수 있도록 보험가입을 확대시키는 것이며 이에 따른 소요재정이 향후 10년간 8,290억달러가 필요할 예정이다. 이에 대한 재원은 Medicare, Medicaid 등 기존 공공보험 지출을 축소시키고, 고가의 건강보험료에 대한 소비세를 부과하며, 보험회사, 제약회사, 의료장비업체에 수수료 부과 등을 통해 마련할 예정이다. 개개인은 2013년 7월 이후 보험가입을 사실상 의무화할 예정이며 위반시 벌금을 부과토록 하였다. 기업은 보험제공이 의무사항은 아니나 보험을 제공하지 않을 경우 50명 이상의 직원을 보유한 기업은 1인당 750달러의 수수료를 납부하도록 하였다. Public Option은 신설하지 않는 대신 민간보험사와 경쟁하기 위한 비영리 보험조합 설립이 가능하게 하였으며, Medicare, Medicaid 등 공공보험을 통한 복제약 사용을 장려하고 복제약의 시장 진입을 방해하는 행위를 단속하도록 하였다.

수정안의 골자는 2019년까지 전국민의 95%가 보험 혜택을 받을 수 있도록 하여 3,200만명에게 신규 보험 혜택이 돌아가도록 하는 것이다. 이에 대한 소요 재정은 향후 10년간 9,400억달러가 필요할 것으로 예상되며 재원은 보험사 및 제약사에 수수료를 부과함과 더불어 의료기기에 소비세를 부과하는 등의 방법으로 마련할 예정이다. 보험을 미제공하는 업체가 50명 이상의 직원을 보유할 경우에는 30명 초과시 인당 2,000

달러의 수수료를 납부하도록 하였으며, 보험사에 대해서는 고령이나 과거 질환 이력 등을 이유로 보험가입을 거부하는 것을 금지하는 내용과 더불어 개인 또는 단체가 개별 보험상품을 비교 분석하면서 상품을 선택할 수 있는 보험거래소 시스템을 도입해 보험료를 인하하는 방안 등을 포함하고 있다.

미국 상하원 의료 개혁 법안 비교

	상 원 안	하 원 안
통과 일자	2009.12.24	2009.11.7
10년간 소요 비용	8,710억불	1조 520억불
2010-20 재정적자감소규모	1,320억불	1,380억불
시행 일자	2014.1.1	2013.1.1
사보험		
퍼블릭 옵션(Public option)	No	Yes
보험 교환	미국내 보험 교환 불가	미국내 보험 교환 가능
비보험 가입자 감소 수	3,100만명	미국내 보험 교환 가능
개인 보험 가입 의무 여부	Yes	Yes
보험 미가입 벌금	2014 개인당 95불 · 2016 가구 수입의 2%	2.5% 소득세
고용주보험 제공 의무 여부	No	Yes
보험 미제공 벌금	보험료 세액 공제 수혜 근로자에 대한 수수료 부과	50만불 이상 급여 대상자 명단 보유 회사에 대한 벌금 부과
기저 질환 보유자에 대한 보험 가입 거부 금지	Yes	Yes
나이에 따른 보험료 차등 (노인 보험료 : 성인 보험료 최대 비율)	03 : 01	02 : 01
연간 비용 공유 상한선	Yes	Yes
연간 혹은 종신 급여 금지	Yes	Yes
낙태 시술에 대한 급여 허 용 여부	공보험의 낙태 시술에 대한 제한적 허용	공보험 낙태시술 보험급여 금지/ 사보험 낙태시술에 대한 보험 급여 가능
메디케어 · 메디케이드		
Medicade급여 범위 확대	FPL의 133% 이하 전원	FPL의 150% 이하 전원
MedicarePartD/Donut hole 폐지	500불 소득 기준 부분 폐지	2019년까지 단계적 폐지
메디케어 가격협상	No	Yes
재정		

세금	<ul style="list-style-type: none"> 연간 20만불이상 고소득 자 메디케어세 0.9%인상 일광욕 침상·의료 기기에 대한 세금 부과 고품질 의료 보험에 대한 소비세 40% 부과 	<ul style="list-style-type: none"> 연간 50만불 이상 고소득자에 대한 누진소득세 부과 의료 기기에 대한 2.5% 세금 부과 None
산업 수수료	의료 기기 회사·제약회사·보험회사	의료 기기 회사·보험회사
재정 절감 규모		
각종 정책으로 인한 재정 절감 규모	4,830억불	4,040억불
기타		
오리지널 제약회사 제네릭 제약회사간 이면 합의 (Pay-for-delay) 금지	No	Yes
건강 및 예방		
메디케어·메디케이드 예방 서비스 비용 공유 폐지	Yes	Yes
예방서비스 비용 공유 제거를 위한 사보험 계획 요구	Yes	No
바이오시밀러 허가 경로		
오리지널 바이오의약품에 대한 자료 독점 기간	12년	12년
최초 허가 바이오시밀러에 대한 시장 독점 기간	1년	1년
선샤인 조항 (Sunshine provision)	Yes	Yes

□ 의료개혁법안으로 인한 의료산업에 대한 파급 효과

- 건강 보험 수혜 대상자 증가에 따른 의약품 판매량 증대에도 불구하고 약가 인하 압력으로 인해 제약산업에 미치는 영향은 중립적일 것으로 전망된다.
- 미국 의회예산국 (CBO)이 산출한 미국 의료 개혁 법안의 재정적자 감축 규모는 상당한 약가 인하정책이 수립될 것을 시사하고 있다.

- 오리지널 바이오의약품에 대한 12년 자료 독점권은 건강 보험 재정 한계로 재조정될 가능성 다분. 중장기적으로 바이오시밀러의 대체 촉진 방안이 마련될 전망이다.

의료개혁법안으로 인한 각 주체별 영향분석

	오리지널제약회사	제네릭 제약회사	사보험사	개인·사회
긍정적 영향	급여 보장 확대에 따른 의약품 판매량 증대	급여 보장 확대에 따른 의약품 판매량 증대	보험 소비자 증대	급여 보장 확대
	Medicare Part D / Donut hole 폐지	제네릭 사용 촉진 정책 확대		
	바이오 의약품 자료 독점권 연장			
중립적 영향			노령 소비자/ 비건강 소비자 증대	저소득 생활자·비건강 소비자 급여 보장 확대
				고소득 생활자 의료 비용 전가
부정적 영향	약가 인하 압력 증대	바이오의약품 자료 독점권 연장	경쟁 심화·수익성 감소	의료 비용 증가 지속 전망
	의약품 마케팅 제한	Pay-for-delay 금지	합병 촉진	
		Medicare Part D / Donut hole 폐지에 따른 제네릭 사용 인센티브 감소	보험료 인하 압력 증대	

미국 의료개혁법안 기간별 파급효과

의료개혁 법안	중기 효과	장기 효과
급여 보장 확대	의약품 판매량 증대	약가 인하 압력 증대
약물 경제성 평가 지원		공보험/사보험 약물 경제성 평가 기반 처방 패턴 규제 · 처방 제한
메디케어(Medicare) 약가 협상 폐지		
필수의약품 할인 (Discount)	할인·리베이트 증대	정부 약가 협상 도입
메디케이드(Medicade) 의약품 리베이트 (Rebate) 증대		
오리지널 바이오의약품 12년 자료 독점권 부여	바이오의약품 독점기간 연장	바이오시밀러 대체 촉진 방안 마련
캐나다 의약품 재수입 (Reimportation) 폐지	병행 무역 (Parallel trade)에 의한 저가 공급 제한·약가 인하 압력 제한	매출 감소·약가 인하를 초래할 의약품 재수입 허가 가능성 존재

특히 제약기업 및 바이오기업의 입장이 아닌 환자 보호에 무게를 두고 있다는 점에서 시사하는 바가 크다. 그동안 바이오시밀러를 개발하고 있는 많은 업체들은 오리지널 바이오의약품의 특허만료에 따른 신규 시장형성 가능성에 무게를 두고 있었음을 감안하면 미국 의료개혁법안에 포함된 Biosimilar Pathway legislation은 사실상 모든 가능성을 일축시키는 막대한 충격파를 던지고 있다.

◆ 바이오 제네릭 개발 까다롭게 변경

이번에 통과된 Biosimilar Pathway에 따르면, biosimilar 의약품의 허가 신청은 biosimilar(유사생물의약품)와 interchangeable(동등생물의약품)의 형태로 할 수 있는데, biosimilar임을 증명하기 위해서는 (i)analytical data; (ii)animal test; 및 (iii)기준 biologic 의약품과 효능 및 안전성이 동일함을 증명하고 면역원성, pharmacokinetic 자료를 보여주는 임상실험 자료의 제출을 요건으로 하고 있다.

또한, 보건부 장관에게, 개별적인 biosimilar 신청에 대해 위 요건 중 일부를 면제할 수 있도록 하는 권한을 부여하고 있으나 이는 바이오시밀러에만 국한된 것이 아닌 기존 모든 오리지널바이오의약품에도 적용되고 있는 사항을 바이오시밀러에도 동일하게 적용한다는 의미다. 따라서 일부 면제항목은 바이오시밀러 우대와 전혀 관련성이 없다.

아울러 Interchangeable 의약품으로 신청을 하기 위해서는, 위의 biosimilar의약품 허가신청에 필요한 자료에 덧붙여, 어느 환자에서든 기준의약품과 동등한 임상학적 효능을 나타낼 것이라고 하는 것을 증명하고, 나아가 기준의약품에 비교해서 장기 투여시의 효능저하 정도가 크지 않다는 것을 보여줘야 한다.

많은 이들의 관심을 끌었던, 오리지널제약사(innovator maker)가 갖게 되는 market exclusivity(data exclusivity)가 12년으로 확정됨에 따라 오리지널 biologic 의약품이 허가를 받은 이후 12년 이내에는 어떠한 biosimilar 의약품도 허가를 받을 수 없게 되었다.

◆ 오리지널 허가 후 바이오시밀러 진입 원천 차단

또 Orange Book에 관련 특허를 공개하도록 규정하고 있는 small molecule 의약품의 generic 의약품의 허가절차와 달리, biosimilar 신청인이 신청서와 신청대상 의약품의 제조방법에 대한 정보를 오리지널사 (innovator)에 제공한 이후에, 그 내용을 검토한 후 관련 특허에 대한 정보를 biosimilar 신청인에게 통보를 하도록 하고 있다.

일단 관련특허에 대한 정보를 교환한 후에는, 라이선싱이 성립되지 않으면 특허침해소송을 반드시 하도록 하는 규정도 포함되어 있다. 결과적으로 미국 오바마행정부가 최종 인준한 의료개혁법안에 포함된 Biosimilar Pathway는 오리지널 바이오의약품을 개발한 오리지널사의 입장을 철저히 보호한 결과를 낳았다고 볼 수 있다.

미국의회와 행정부의 이 같은 조치는 바이오시밀러를 검토하고 있는 다른 나라의 정책에 많은 영향을 줄 것으로 예상되고 있다. 이에 따라 바이오시밀러를 개발하고 있는 국내업체 들은 이 같은 현실을 직시하고 이에 대한 전략적인 대처방안 강구가 시급히 요구되고 있다.

3

WHO 가이드라인

2008년 서울에서 열린 '제 2차 WHO 전문가 회의'에서 논의된 바이오시밀러 의약품 규제의 국제동향 및 WHO 가이드라인이 'Expert Committee on Biological(ECBS) 2008'에서 부결되자 Draft group 회의를 통해 2차 가이드라인을 재작성 하게 되는데 그 내용으로는 다음과 같은 내용이 있으며, 특히 동등생물의약품을 위한 단계적 접근을 강조하였다.

- 가이드라인 초안의 clinical comparative pathway 삭제
- Similar Biopharmaceutical Products(SBP)
- 참조의약품 조건삽입

이후 수정된 바이오시밀러 가이드라인에 대한 의견수렴과 각국 상황을 파악하기 위하여 각각 한국, 유럽, 캐나다, 중국, 인도, 태국의 관계자들과 함께 워크숍을 진행하였으며 이번 회의를 통해 수정한 가이드라인은 2009년 7월에 출시되었다.

새로운 가이드라인은 바이오시밀러약품에 대해 전 세계적으로 적용될 수 있는 원칙을 제공함으로써 안정하고 유효하며 high-quality한 바이오시밀러약품의 허가기준을 제공하기 위해서이다. 또한, 전 세계 기타 나라/지역의 바이오시밀러 가이드라인 제정 및 허가기준에 프레임워크를 제공하는데 주 목적을 둔 <전 세계 바이오시밀러 규제의 교과서>이다.

새로 제정된 WHO의 가이드라인을 살펴보면, 주로 기술이 성숙단계에 진입하였거나 치료/접근방법이 완벽하게 개발된 제품에 적용된다. 예를 들면 재조합과생 DNA 및 치료용단백질과 같은 종류의 의약품들이 포함

되어 있는 반면, 백신과 혈장파생제품과 같은 고도로 복잡한 구조나 특징을 가진 제품들은 포함하지 않고 있다. WHO 가이드라인과 관련한 주요 특징을 살펴보면 다음과 같다.

- 1) 허가 여부의 제일 기본적인 원칙은 비교동등성이다. 즉, 바이오시밀러 제품이 오리지널 제품과 비교했을때의 유사성 정도를 뜻한다. 비교동등성이 증명되면 전임상과 임상과정의 제출자료 및 데이터를 대폭 감소할것이고 바이오시밀러 제품의 시장독점권을 지지해줄수 있다.
- 2) 바이오시밀러의 발전은 오리지널제품과 바이오시밀러 제품의 전임상과 임상연구의 품질 및 특징의 비교로부터 시작되는 비교동등성시험의 단계적인 접근이 포함된다. 오리지널제품과 바이오시밀러 제품의 품질 측면에서의 비교동등성이 검증되면 전임상과 임상과정의 제출자료를 대폭 줄일 수 있다. 하지만 큰 차이가 검증되면 더욱 광범한 전임상과 임상자료를 제공하여 이 차이를 검증하여야만 허가를 신청할 수가 있다.
- 3) 바이오시밀러는 엄격히 말하면 제네릭 의약품이 아니기에 허가프로세스와 관련된 많은 특징들은 사용중이거나 판매되는 제품에는 적용되지 않는다.
- 4) 각국의 약품관리당국에서는 WHO의 가이드라인을 기반으로 가이드라인을 제정하되, 상관 법률, 특허, 지식재산권, 특허정보 보호가능 여부를 포함하여야 한다.
- 5) 바이오시밀러제품이 오리지널의약품을 자동대체 허락여부는 국가적인 차원에서 결정지어야 하며 제품분류나 제품의 잠재적인 안정성까지 고려되어야 한다.

4

아시아권 규제환경

□ 한국

가) 개요

한국의 바이오시밀러 관련 허가규정은 2009년 7월 15일에 고시 개정되었다.

한국의 바이오시밀러 승인을 위한 제출 자료는 품질관련 자료와 비임상 및 임상관련 자료로 구분된다. 먼저 품질관련 자료제출의 핵심은 원료 및 완제의 품질에 대한 대조약과의 비교임상 자료와 원료 및 완제의 안정성에 대한 대조약과의 비교임상 자료제출이다. 품질관련 자료제출 범위를 신약과 비교시 신약과 동등하거나 그 이상의 자료를 요구하고 있어 까다로운 허가기준을 제시하고 있는데 이는 바이오시밀러 개발초기 단계에서부터 사전에 충분히 품질관련 자료를 통해 비교동등성을 입증해야 다음 단계인 비임상, 임상자료에서 심사규정을 비교적 간단하게 통과할 수 있기 때문이다.

품질관련 자료 제출 범위

구분		자료종류	신약	동등생물의약품
품질	원료	구조 또는 구성성분등에 관한 자료	○	○
		물리화학적, 생물학적 성질에 관한 자료	○	○
		제조방법에 관한 자료	○	○
		기준 및 시험 방법	○	○
		기준 및 시험 방법에 관한 자료	○	○
		시험성적에 관한 자료	○	○
		표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거	○	○
		용기 및 포장에 관한 자료	○	○
		원료약품 및 그 분량에 관한 자료	○	○

	완제	제조방법에 관한 자료	○	○
		기준 및 시험 방법	○	○
		기준 및 시험 방법에 관한 근거자료	○	○
		시험성적에 관한 자료	○	○
		표준품의 규격, 관리방법 및 설정 근거자료	○	○
		용기 및 포장에 관한 자료	○	○
안정성	원료	장기보존시험	○	○
		가속시험자료	○	△
		가속시험자료	○	△
	완제	장기보존시험	○	○
		가속시험자료	○	△
		가속시험자료	○	△

출처: 식품의약품안전청

다음으로 비임상 임상관련 자료제출 범위는 독성과 약리, 임상부문으로 나뉘는데 독성 부문은 반복독성 시험자료가 더 중요하게 요구되는 단계로 대조약과 같이 동시에 시험하는 것이 중요하며, 약리부분은 대조약과 비교한 효력시험 자료가 중요하고 흡수, 분포 대사 및 배설시험자료를 요구하고 있으며, 임상부문은 대조약과 비교 동등한 임상시험 자료를 요구하고 있다.

비임상 및 임상 자료 제출 범위

구분	자료종류	신약	동등생물의약품
독성	단회투여독성시험자료	○	○
	반복투여독성시험자료	△	○
	유전독성시험자료	△	△
	발암성시험자료	△	△
	생식발생독성시험자료	△	△
	기타 독성시험자료	△	△
약리	효력시험자료	○	○
	안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료	△	X
	흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료	△	△
	기타 약리작용에 관한 자료	△	X
임상	임상시험자료집	○	○
	가교자료	○	X

출처: 식품의약품안전청

나) 바이오시밀러 승인시 평가과정과 기준

1) 바이오시밀러 적용범위 및 대조약의 선정기준

한국의 바이오시밀러 관련 평가 가이드라인은 2009년 7월 27일 발간되었다. 가이드라인에 따르면 한국의 바이오시밀러는 ‘동등생물의약품’이라고 명명하며 그 적용대상은 특성 분석이 잘 되어있는 단백질을 주성분으로 포함한 제제로, 재조합 사이토카인, 호르몬, 단클론항체 등을 통칭하며, 재조합백신이나 희귀의약품은 제외대상에 속한다. 대조약의 선정조건으로는 충분한 허가서류를 기초로 국내에서 허가 받은 의약품으로 충분한 사용경험으로 안정성과 유효성에 대한 자료가 축적되어 있어야 한다.

동등생물의약품 평가시 고려사항으로는 자체 품질에 대한 충분한 평가가 있어야 하며 최신 기술을 이용한 광범위한 특성분석 및 대조약과 직접 비교하는 것이 중요하다. 또한 단계별 평가시 동일 대조약을 사용하며 제형, 용량, 투여경로가 대조약과 동일해야 한다. 또한 대조약과의 동등성 입증은 품질평가를 통한 동등성 입증 이후 다음 단계인 비임상 평가, 임상 평가 등의 단계를 거쳐 순차적으로 진행해야 한다.

<한국의 바이오시밀러 승인시 평가 과정과 기준>

품질평가	비 임상평가	임상평가	적응증 외삽
<ul style="list-style-type: none"> - 특성분석 - 기준규격 - 분석방법 - 안정성시험 	<ul style="list-style-type: none"> - In Vitro 시험 - In Vivo 시험 	<ul style="list-style-type: none"> - 1상 약동학 시험 <li style="padding-left: 20px;">약력학 시험 <li style="padding-left: 20px;">임상적 동등성 시험 - 3상: 유효성 시험 - 확증적 약동력학 시험 - 안정성 - 면역완성 	

출처: BioSimilar Forum, 2009

2) 바이오시밀러 품질평가 기준

특성분석: ‘동등생물의약품’의 품질평가 기준 중 특성분석에서는 1차 및 고차구조의 분석 및 번역 후 당, 아미노산 등의 변형을 비교하는 물리화학적 성질과 생물학적 활성을 비교 평가하는 생물학적 성질, 특이도, 친화력, 결합력을 비교 평가하는 면역화학적 성질, 공정관련 불순물에 대한 평가 등으로 구분된다.

기준규격: 품질 평가시 기준규격은 품질관리를 위한 것으로 각 항목의 선정은 제품 특이적이어야 하며 관련규정에 적합해야 하며 대표적인 로트에서 얻은 자료들을 기초로 확립되어야 한다.

분석방법: 최신기술을 이용한 광범위한 특성 분석시험을 수행해야 하며 한 가지 품질항목에 대하여 한 가지 이상의 분석방법을 사용해야 한다. 특성분석에 사용될 시험법은 반드시 벨리데이션 될 필요는 없지만 과학적으로 타당하고 신뢰도가 높아야 하며 사용한 시험방법은 적절히 벨리데이션 되어야 한다.

안정성 시험: 장기보존시험에는 동등생물의약품의 유효기간과 저장 조건 설정을 위한 시험이 필요하며, 이 경우 대조약과의 비교실험은 요구되지 않는다. 또한 대조약과 비교한 가속 및 가혹시험을 통하여 분해물을 확인 규명하는 것이 필요하다.

3) 바이오시밀러 비임상 평가기준

시험관내 시험 : 수용체 결합시험 또는 세포증식 시험으로 같은 세포를 이용한 실험을 통해 동등성 평가 수행

생체 내 시험 : 약력학적 효력시험으로 단회투여 독성시험과 반복투여 독성시험을 수행하며 필요시 기타독성 시험을 고려한다.

4) 바이오시밀러 임상 평가기준

임상 1상 시험: 대조약의 권장되는 치료용량 범위내의 용량을 사용한다. 대조약과 잠재적인 차이를 검출할 수 있도록 디자인하고, 민감도가 최대치인 용량을 이용하여 실시한 단회투여 약동학 시험이 효과적이다. 약력학 시험은 약동학, 약력학이 결합된 시험으로 수행 가능하며 임상적 효과와의 상관성에 근거한 약력학 변수를 설정한다.

임상 3상 시험: 별도의 용량설정을 위한 연구는 필요하지 않으며 임상적 동등성에 대한 시험을 수행하며, 민감하고 잘 확립된 모델을 사용한다.

확증적 약동력학 시험: 일반적으로 유효성 입증을 위한 임상시험을 실시해야 한다. 그러나 대조약의 약동학과 약력학 특성이 잘 특성화된 경우, 유효성을 대변하는 잘 정립된 약력학 대리변수가 하나이상 있는 경우, 대조약에서 용량-노출관계, 관련성이 정립된 약력학 변수, 반응-유효성 간의 관계가 확립된 경우는 비교 약동력학 시험으로 충분하다.

안정성: 유해반응의 종류, 빈도, 중증도 등에서 대조약과 비교, 허가 전 임상시험으로부터 얻어진 안전성 자료 제출, 시판 후 면밀한 임상적 안전성 모니터링 필요

면역원성: 안전성, 유효성이 동등하더라도 면역원성에서 차이가 가능하다. 면역반응에 영향을 미치는 인자는 주성분의 특성, 유연물질, 첨가제 등이다. 면역원성은 임상시험에 참여한 모든 피험자를 대상

으로 조사해야 하며, 벨리데이션 된 항체분석 방법을 사용해야 한다.
만성투여 약물의 경우 필요시 시판 후 추적 자료를 추가 제출한다.

5) 적응증 외삽에 대한 평가기준

동등생물의약품의 실험결과 대조약인 오리지널 약물 외의 기타 적응증 외삽이 가능하다. 단, 대조약과 비교시 잠재적 차이점을 발견한 경우, 민감한 시험모델이 사용된 경우, 적응증 간의 작용기전과 관여하는 수용체가 동일한 경우, 안전성과 면역원성에 대한 특성이 충분히 알려진 경우 등은 적응성 외삽이 가능하다.

□ 중국

가) 개요

Southern Medical Economic Research의 조사에 따른 중국내 바이오의약품 판매액은 2007년 44억 달러에 이르고 있으며, 2010년에는 그 2배인 80억 달러에 달할 것이라고 전망하고 있다.

시장에서 판매되고 있는 로슈/제넨텍의 허셉틴 및 아보트의 휴미라를 포함하는 많은 국제 혁신 의약품인 바이오의약품의 95%는 천연 의약품 또는 재조합 바이오시밀러이다. 인슐린은 가장 큰 단일품목이며, 다른 제품으로는 rhG-CSF, 인터페론, EPO 및 인터루킨-2이 있다. mAb 역시 현재 상업화 되어있다.

첫번째 재조합 인간 인터페론 1b가 1989년에 시판된 이후로, 중국에서는 20년간 바이오시밀러가 판매되고 있지만 아직 바이오시밀러에 대한 특별한 승인 절차가 없는 상황이다.

바이오시밀러는 중국 국가 식품·약품 감독 관리국(SFDA)에서 일반 약품과 같은 등록 절차를 적용하고 있다. 바이오시밀러에 대한 제어 및 승인 절차에서, 중국 국가 식품·약품 감독 관리국(SFDA)는 많은 요구를 하지 않고 있으며, 관련된 분석법 역시 US, EU 또는 UK에서 사용되는 것과 항상 일치하지는 않는 상황이다. 이러한 상황에서 중국 기업들은 현재 간단한 분석방법에 주로 의존하고 있으며 사용하고 있는 방법들에 대한 검증은 실시하지 않고 있다.

나) 시장 일반현황 및 인허가 제도

- 중국 제약시장은 시장규모 98억달러 (전문약시장)
- 2002-2006년 연평균 17.5% 성장(전세계 평균 8-10%)
- 1인당 소비량은 8달러로 미국의 1% 수준
- 2010년 top 5, 2050년 top 1 전망

○ 인허가

◦ 관리체계

- 위생부 하에 국가약품감독관리국(SFDA)이 존재하며, 이 기관은 의약품, 식품과 건강보조식품, 화장품 등의 안전성에 대한 감독을 담당하여 우리나라의 식약청의 역할을 하고 있음

◦ 주요 인허가 제도

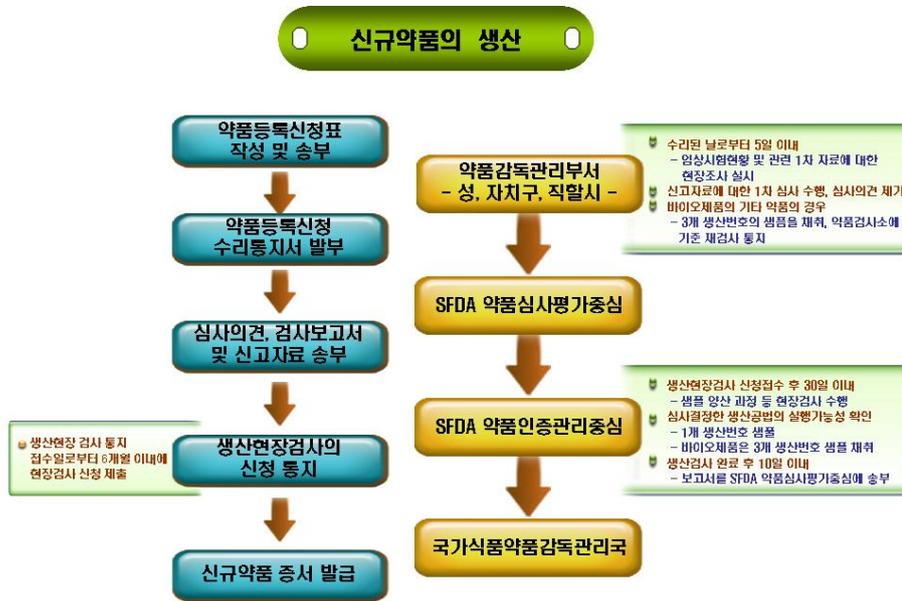
- 신약(약품등록관리방법 제6장)
 - 임상시험 후 수입약품등록
 - 심사비 : 6백10만원
 - 신규약품 : 중국 국내에 출시 판매되지 않은 약품
- 제네릭(약품등록관리방법 제5장)
- 수입약품등록증

- 수입의약품과 국산의약품간의 분리규정의 이원화
- 유효기간 : 발급일로부터 5년
- 등록증 기한만료일 6개월 전에 국가약품감독관리국에 재신청
- 품목허가-제조허가 완전분리(등록관리법 제13조)
 - 위탁자가 직접 생산라인을 보유하고 있지 않아도 위탁생산을 할 수 있도록 허용
- 재심사(중국 약품등록관리방법 첨부자료6 : 신규 약품의 모니터링 기간표)
 - 수입의약품은 해당사항 없고, 중국내에서 생산되는 의약품에 한정
 - 약품등록관리방법 제66조에 '생산 승인된 신규약품에 대해 적용'

○ 인허가 관련 법규정

- 중국의 법은 가장 근간으로 약품관리법이 존재함.
- 약품관리법은 약품생산기업에 대한 관리, 약품경영기업에 대한 관리, 의료기구의 약제(藥劑)에 대한 관리, 약품수입 등에 대한 관리, 약품포장에 대한 관리, 약품가격 및 광고에 대한 관리 등의 내용으로 구성
- 약품관리법 실시조례는 <약품관리법>의 시행조례로서 약품생산기업에 대한 관리, 약품경영기업에 대한 관리, 의료기구의 약제(藥劑)에 대한 관리, 약품수입 등에 대한 관리, 약품포장에 대한 관리, 약품가격 및 광고에 대한 관리 등 사항에 대하여 보다 상세하게 규정
- 상기 두 규정의 하위로서 <약품등록관리방법>, <약품광고심사방법>, <약품유통감독관리방법>, <약재수입관리방법(시행)>, <의료기기등록관리방법>, <약품생산감독관리방법>이 각 분야에 대하여 한층 상세한 규정을 두고 있음. 또한 각 지방정부의 식품약품감독관리국에서 공표한 법규 또는 규정이 존재

○ 신규약품 인허가 절차



□ 일본

가) 개요

일본은 바이오시밀러 개발 및 등록 의약품 정의에 대한 명백한 지침을 제공하기 위해 유럽에 따라 바이오시밀러 가이드라인을 작성하였다. 지난 8월, 일본 후생성은 2008년 10월 17일부터 적용될 바이오시밀러 가이드라인 초안을 발표한 바 있다.

이 초안의 주요점은 최종 버전과 거의 같으며, 특히 바이오시밀러 개발 및 규제 승인 자료를 위한 요청이다. 비록 바이오시밀러 개발이 오리지널 의약품과 충분히 유사성을 갖도록 요청되지만, 승인자료, 처리 및 금액은 제네릭의약품보다는 좀 더 신약 가이드라인과 유사하게 바이오시밀러를 적용할 것으로 예상된다.

2009년 6월에는 유럽기업 산도즈(Sandoz) 社의 인간 성장 호르몬제 (Human Growth Hormone, hGH) 인 ‘소마트로핀(Somatropin)’이 일본 내 시판을 승인받은 바 있다. 소마트로핀(Somatropin)은 화이자(Pfizer)社의 ‘지노트로핀(Genotropin)’을 복제한 것으로 미국과 유럽에서는 ‘옵니트로프(Omnitrope)’란 제품명으로 판매되고 있다. 소마트로핀(Somatropin)은 어린이 성장 호르몬 결핍, 터너 증후군(Turner’s syndrom), 만성 신부전 등의 치료에 사용된다. 이번에 승인된 소마트로핀(Somatropin)은 일본에서 바이오시밀러 규정을 제정한 후 2개월 만에 첫 승인된 품목으로 알려져 있다.

현재 일본 내 중견 제약기업에서도 바이오시밀러 승인을 받기 위한 연구가 진행되고 있으며 이 중 일본 화학연구소(Japan Chemical Research, JCR)와 킷세이약품이 공동으로 개발한 재조합 인간 Erythropoietin(EPO)에 기반을 둔 투석환자용 빈혈치료제인 바이오시밀러 JR-013에 대하여 2010년 판매를 목표로 2009년 11월 시판 허가를 신청해둔 상태이다. 하지만 일본의 주요 바이오 의약기업이나 일반의약 기업들의 경우에 바이오시밀러에 투자를 하기 보다는 차세대 항체나 백신등과 같이 슈퍼시밀러(바이오 베타)를 개발하는데 주력하고 있으며 대개 바이오시밀러를 준비하고 있는 기업들은 상대적으로 규모가 작은 기업들로 구성되어 있는 것으로 파악된다.

나) 주요 가이드라인

정의 : 바이오시밀러는 오리지널 의약품의 품질, 효율, 안전성에 따른 동등 및 동종 의약품이며, 오리지널 바이오의약품과는 다른 생산자에 의해 개발된 약품이다.

개발 : 가이드라인 내 정의를 기본으로 하여, 바이오시밀러는 오리지널 약품과 동등성 및 동종으로 개발되었다. 그러나 바이오시밀러 또한 최신

기술 및 지식으로 개발되었으며, 절대적인 동일성 대신 안전성 및 효능을 증명하는 것으로 유사성을 증명해야 한다.

접수신청 : 바이오시밀러 규제 승인은 종래의 제네릭 의약품과 나뉘어 분류되었다. 일반적으로, 신약 신청과 같이 신청시 임상시험 자료, 생산방법, 장기간의 안정성 및 해외 사용에 대한 자료가 제출된다. 일본 후생성은 개별적인 성분의 흡수, 분포, 대사 및 배출을 심사한다. 지원자는 추가적인 약리시험, 안전성 약리시험 및 유전 독성에 대한 자료를 제공하지 않아도 된다.

명명법 : 바이오시밀러는 유전적 재조합 설명이 적은 오리지널 바이오의약품의 상표명이나 일반명을 이용할 수 있다.

5

기타 남미 국가

에콰도르 및 브라질은 제네릭 관련 법안을 가지고 있다. 아르헨티나, 볼리비아, 칠레, 콜롬비아, 멕시코, 코스타리카, 니카라과 및 페루와 같은 다른 국가들은 제네릭에 대해 논의되어 있는 국제적인 보건법을 적용하고 있다.

브라질 및 아르헨티나는 의약품을 신약 또는 오리지널(GCG 분류 1,2); 제네릭; 및 시밀러와 같이 3가지 범주로 분류한다. 이 두 국가에서 제네릭은 오리지널 의약품과 치료적 동등성이 증명된 의약품으로 정의하고 있다. 아르헨티나에서 제네릭 의약품은 상품명 또는 INN(GCG 분류 4,5)로 정의; 브라질에서는 모든 제네릭 의약품이 INN 또는 브라질 일반명(GCG 분류 4)으로 식별된다. 시밀러 제품은 오리지널과 약제학적으로 동등하지만 치료학적으로는 동등성이 증명되지 않은 것이다. 아르헨티나의 경우, 시밀러 제품은 INN 또는 상품명(GCG 분류 6,7)로 식별되며 브라질은 제품명(GCG 분류 6)으로 식별한다.

<남미 국가에서의 의약품 타입>

국가명	약 타입	GCG 분류
아르헨티나 (Argentina)	신약	1, 2
	시밀러 의약품(copy)	6, 7
	제네릭 의약품	4, 5
브라질 (Brazil)	신약 또는 규정의약품	1, 2
	시밀러 약품(copy): 상품명으로 식별	6
	제네릭 의약품: INN 또는 브라질 일반명으로 식별	5

출처: HNP 보고서

아르헨티나, 볼리비아, 페루 및 우르과이의 국가 약품 관리국에서는 의사들에게 처방전 작성시 INNs를 사용할 것을 요청했다. 에콰도르에서는 의사가 처방시에 INN과 상표명을 함께 사용하고 있으며, 코스타리카의 Caja Costarricense de Seguro Social은 처방전 작성시 INN 사용을 요구한다. 브라질 및 칠레의 공공 부분에서는 INN을 사용한다.

바이오시밀러 관련 중요한 규제내용 중 하나인 생물학적동등성(생동성)이란 용어는 국가에 따라 다르게 정의되고 있다. 일부 국가에서는, 생동성이란 인간에서 임상실험을 수행해야함을 내포하고 있으며(볼리비아, 콜롬비아, 페루), 분해 테스트 또는 in vitro 연구와 같은 치료적 동등성의 다른 테스트는 제네릭과 같은 의약품을 분류하는데 충분치 못하다는 내용을 포함하고 있다.

브라질 및 아르헨티나와 같은 나라들에서는 오리지널과 치료학적 동등성을 증명한 새로운 제품을 제네릭으로 분류하고 있는데, 브라질은 1999년 9월 생물학적동등성의 증거를 요구하는 제네릭의약품의 등록에 관련된 결의(no. 391)를 통과시켰다. 그 후, 2001년 2월(결의안 10), 2002년 3월(결의안 84)에서 생물학적동등성에 대한 내용이 수정되었다.

많은 남미 국가에서 관리기관들이 제품을 등록하는데 걸리는 기간은 비교적 짧은 편이다. 페루는 등록을 위해 필요한 시간이 적어도 7일이며 만약 관리부서가 특정 상품에 대하여 그 기간 동안 유해성을 증명하지 못하였다면 그 상품은 자동적으로 등록되게 된다. 등록에 8~14달이 걸리는 브라질과 칠레를 제외하고, 나머지 국가들에서는 상품을 등록하는데 6개월 미만의 시간이 요구되고 있다.

아르헨티나, 브라질 및 칠레, 이 세 국가만이 제네릭/카피/시밀러의 등록시 등록비 할인이라는 혜택을 제공하며, 특히 브라질에서는 제네릭 및 시밀러

약품에 대해 상당히 짧은 시간내에 결정을 내려준다. 약품 등록에 필요한 금액은 볼리비아(5년간)의 경우 50달러 내외 범위이며 브라질의 경우 2,7000 달러가 요구된다. 아르헨티나, 브라질 및 칠레는 신약 등록보다 제네릭이나 시밀러의 등록비가 훨씬 낮게 책정되어 있다. 칠레 및 콜롬비아는 재검증 등록에 다른 금액을 청구하고 있으며, 에콰도르는 외국 기업(1,339 달러)보다 자국 기업(535 달러) 및 필수 약품(344달러)에 낮은 등록비를 책정하고 있다. 니카라과 역시 자국 기업을 우대하고 있다(외국 기업: 485달러, 자국 기업: 166달러).

<남미 국가에서의 의약품 등록 기간 및 금액>

국가명	등록기간	등록금액(미 달러)
아르헨티나 (Argentina)	3~4 달	1,000 달러(오리지널) 333 달러(제네릭/시밀러)
볼리비아 (Bolivia)	1 달	50 달러
브라질 (Brazil)	오리지널 = 12~14 달 시밀러 = 8~12 달 제네릭 = 6~8 달	2,700~27,000 달러(오리지널)- 생산자의 규모에 따름 7,000 달러(시밀러) 2,000 달러(제네릭)
콜롬비아 (Colombia)	신약 = 6 달 시밀러/제네릭 = 3 달	1,200 달러(신약) 1,000 달러(재검증)
칠레 (Chile)	8~12 달	1,300 달러(오리지널) 800 달러(제네릭/시밀러)
에콰아도르 (Ecuador)	1 달	1,339 달러(외국 기업) 535 달러(자국 기업) 344 달러(필수의약품)
니카라과 (Nicaragua)	3 달	485 달러(외국 기업) 166 달러(자국 기업)
페루 (Peru)	7일	89 달러
우르과이 (Uruguay)	46 달	500 달러

출처: HNP 보고서

대체 처방과 관련해서는 남미의 모든 국가들은 제네릭 대체를 허가하고 있으며 조사된 국가 중 몇 개에서는 강제적이지 않다. 에콰도르에서 약사는 처방된 의약품에 대한 대체 제네릭 의약품의 가능성을 제출해야만 하나 강제적인 사항은 아니다. 칠레에서 대체제는 환자나 약사의 선택권에 달려있다. 브라질에서는, 대체제가 시밀러를 제외한 오리지널과 제네릭 사이에서만 가능하다.

Ⅲ. 항체중심의 슈퍼시밀러 타겟전략

1 바이오시밀러 중장기 환경분석

가. 전략유형과 관련 기업 동향

아래의 표는 바이오시밀러 관련 세계적으로 대표적인 기업들이 어떤 제품을 대상으로 타겟팅하고 있는지를 요약한 표이다. 이들 기업중에서 해당 기업의 규모와 역사, 그리고 타겟팅한 제품군을 기준으로 유형화한다면 대개 3개의 그룹으로 분류가 가능하다.

글로벌 바이오시밀러 기업들의 경쟁구도		
제약사	파트너십 / 자회사	비고
Biocon (India, \$55.6bn)	AxiCorp (Germany)	<ul style="list-style-type: none"> • 2008년 Biocon과 AxiCorp는 유럽 내 바이오시밀러 시장 공약을 위해 파트너십 체결 • Biocon은 재조합 인슐린인 INSUGEN을 지난 2004년 출시 • 2006년 인간화 단일클론항체 BIOMAb-EGFR과 ERYPRO (Erythropoietin)을 출시
Biopartners (Owned by Bioton)	Bioton (Polish)	<ul style="list-style-type: none"> • Biopartners 사는 지난 2006년, 인성장호르몬의 바이오시밀러 제품 유럽 승인 • Bioton은 글로벌 인슐린 시장에서 강한 시장 지배력을 나타 냄 • Biopartners는 Valtropin(rhGH)출시한 바 있으며 개발중인 바이오시밀러 품목은 Alpheon(INF alpha)와 EPO
Cipla (India, \$5.0 bn)	Avesthagen (India)	<ul style="list-style-type: none"> • Cipla는 바이오시밀러 부문은 인도제약사 Avesthagen과 함께 공동 개발 및 시장 진출 예정
Dr. Reddy's (India, \$3.4bn)	-	<ul style="list-style-type: none"> • G-CSF 바이오시밀러인 Grafee (2001년) 인도 및 남미, 동남아시아 등지에서 출시 • Rituximab 바이오시밀러 Reditux 인도 내 출시 • 약 \$30mn USD 설비 투자를 통한 바이오의약품 설비 2009년 완료 예정 • 현재 임상 중인 품목 2개, 전임상 단계인 품목 6개 가량 • Reditux(Rituximab) 바이오시밀러에 대해 중장기적으로 유럽 및 북미 출시계획
Glenmark (India, \$1.4bn)	Dyax (US, \$0.25bn)	-
Ranbaxy (India, \$3.5bn)	Zenotech (India, \$84mn)	<ul style="list-style-type: none"> • Ranbaxy는 2007년 2월, Zenotech사와 공동으로 바이오시밀러 개발 및 마케팅 계약을 체결하는 등 향후 유럽 바이오시밀러 시장 공략이 목표 • Zenotech사는 자사 파이프라인에 약 15개의 bio drugs 보유하고 있으며 Ranbaxy 또한 중앙 및 신경학 부문 항체치료제 개발 파이프

라인 보유		
Sandoz (Novartis's subsidiary)	-	<ul style="list-style-type: none"> • 바이오시밀러 생산설비 관련 약 150mnUSD규모의 설비 투자 단행 • 출시된 바이오시밀러 품목: Omnitrope (rhGH), Binocrip (EPO) • FOBs in development: 현재 개발 파이프라인에 G-CSF 외 다수 바이오시밀러 품목 보유
Wockhardt (India, \$446mn)	-	<ul style="list-style-type: none"> • Wockhardt는 향후 미국 내 바이오시밀러 (인슐린, 인터페론 알파 등) 출시 계획
Shanta (India)	-	<ul style="list-style-type: none"> • Shanta Biotechnics는 연구개발 전문형 인도 대표 기업 • 출시된 바이오시밀러 품목: Shaferon (interferon alpha 2b), Shankinasse(streptokinase), Shanpoietin (erythropoietin) • FOBs in development: mAbs and pegylated proteins
Merck	미국	
Pfizer	미국	
Reliance Life Sciences (India)	GeneMedix (UK)	<ul style="list-style-type: none"> • 지난 2007년 Reliance Life Sciences가 GeneMedix의 74% 지분 인수. 이후, Reliance GeneMedix가 됨 (현재 런던 상장)
Emcure (India)	Genova (Emcure's Subsidiary)	-
Stada (Germany)	Bioceutical	<ul style="list-style-type: none"> • Stada는 Bioceutical의 지분 약 14.9%를 인수한 바 있으며 오는 2011년 인수완료 예정 • 예상 주력 바이오의약품은 암젠 뉴포젠의 바이오시밀러 Filgrastim • Stada는 승인된 EPO-zeta에 대한 유럽(독일제외) 및 미국, 캐나다 판권을 Hospira에게 줌
BioGenerix	BioGenerix	<ul style="list-style-type: none"> • 2006년 Hospira는 STADA/Bioceutical과 함께 Erythropoietin에 대한 계약을 체결함으로써 Hospira는 해당 제품에 대한 (독일제외한) EU 및 미국, 캐나다 판권 보유
Teva (Israel, \$46.9bn)	Lonza (Swiss, \$5.4bn)	<ul style="list-style-type: none"> • 2009년 1월, 론자와 테바는 전세계 바이오시밀러 시장에서의 시너지 극대화 위한 JV체결 • 출시된 바이오시밀러 품목: G-CSF(filgrastim), Tev-Tropin (hGH), interferon • FOBs in development: Insulin, EPO, interleukin (품목들은 모두 Teva에 해당)
	Barr (Acquired)	<ul style="list-style-type: none"> • Hospira 와 Pliva/Barr 은 이전부터 전략적 제휴를 맺어 왔으며, Pliva 와 Barr 는 현재 Teva 의 소유 • Teva 는 '8 년 Barr 를 인수, Barr 는 '6 년 Pliva 를 인수
	CoGenesys (Acquired)	<ul style="list-style-type: none"> • FOBs in development: G-CSF (filgrastim), insulin, hGH

그룹1의 경우는 Sandoz, Biopartners, Bioton, Teva와 같은 제네릭 전문 기업들로서 이들 기업은 기왕에 글로벌 시장을 대상으로 한 마케팅 및 생산역량을 구비하고 있어서 가장 공세적으로 바이오시밀러 전략을 추진

하고 있다. 지금까지 전세계적으로 출시된 바이오시밀러 제품의 절반 이상이 이들 그룹에서 출시되었으며, 이러한 경향은 앞으로도 당분간 지속될 것으로 보인다. 또한 이들 그룹의 특징으로는 마케팅 파워와 자체 대량 생산시설을 무기로 바이오시밀러 1세대 시장을 공략하는 한편 최근에는 바이오시밀러 2세대 제품의 연구개발을 위해 공격적인 인수 합병을 시도하고 있다는 특징을 갖는다.

세계의 바이오시밀러 시판 승인현황 (2009년)

Territory	Drug class	Drug name	Company	Status	Date
US ^a	Recombinant glucagon	GlucaGen	Novo Nordisk	Approved	1998
US ^a	Recombinant human growth hormone (rhGH)	Tev-tropin	Teva/Ferring	Approved	2005
Australia	rhGH	Omnitrope	Sandoz	Approved	September 2004
US ^a	Hyaluronidase	Amphadase	Amphastar	Approved	October 2004
US ^a	rhGH	Omnitrope	Sandoz	Approved	May 2005
US ^a	Recombinant salmon calcitonin	Fortical Nasal Spray	Upsher-Smith Laboratories, Inc./ UNIGENE	Approved	October 2005
US ^a	Hyaluronidase	Hydase	PrimaPharm	Approved	November 2005
US ^a	Recombinant human hyaluronidase	Hylenex	Baxter	Approved	December 2005
EU	rhGH	Omnitrope	Sandoz	Approved	April 12, 2006
EU	rhGH	Valtropin	BioPartners	Approved	April 24, 2006
EU	Interferon alpha	Alpheon	BioPartners	Refusal	June 28, 2006
EU	Recombinant human EPO (rhEPO)	Binocrit (epoetin alfa)	Sandoz	Approved	August 28, 2007
EU	rhEPO	Hexal (epoetin alfa)	Hexal	Approved	August 28, 2007
EU	rhEPO	Abseamed	Medice	Approved	August 28, 2007
EU	rhEPO	Silapo	Stada	Approved	December 8, 2007
EU	rhEPO	Retacrit	Hospira	Approved	December 18, 2007
EU	Insulin	Insulin Human Rapid Marvel	Marvel Life Sciences	Application withdrawn	January 24, 2008
EU	Insulin	Insulin Human Long Marvel	Marvel Life Sciences	Application withdrawn	January 24, 2008
EU	Insulin	Insulin Human 30/70 Mix Marvel	Marvel Life Sciences	Application withdrawn	January 24, 2008
EU	Recombinant human granulocyte colony stimulating factor (G-CSF)	Tevagrastim	Teva	Approved	September 15, 2008
EU	G-CSF	Ratiograstim	Ratiopharm	Approved	September 15, 2008
EU	G-CSF	Biograstim	CT Arzneimittel	Approved	September 15, 2008
Japan	EPO	EPO	Nippon Chemical Research	Application pending	Submitted November 2008
EU	G-CSF	Zarzio	Sandoz	Approved	February 6, 2009
EU	G-CSF	Filgrastim Hexal	Hexal	Approved	February 6, 2009
EU	Interferon beta-1a	Biferonex	BioPartners	Withdrawal	May 29, 2009
Japan	rhGH	Somatropin BS	Sandoz	Approved	June 2009

^aAlthough no formal pathway exists to approve generic versions of more complex recombinant biologics, the FDA has approved generic versions of simpler biologics via 505(b)(2) of the Food, Drug, and Cosmetic Act. Source: Data collected by Robert Blakie, ERA Consulting, London.

그룹2의 경우는 Dr. Reddy's Laboratories Ltd, Intas pharma, Ranbaxy laboratories ltd, Wockhardt 와 같은 인도의 바이오기업으로서 유럽시장에서 제네릭으로 시장을 공략하고 있으며 풍부한 생산역량으로 비용절감에 가장 공세적으로 나서고 있다. 특히 인도의 경우는 국내 시장이 크고

성장잠재력 역시 매우 높아서 우리나라에 비해 훨씬 좋은 시장환경을 가지고 있으며 최근 몇 년동안 미국이나 유럽의 선진 바이오기업들과의 광범위한 연구개발 협력, CMO, CRO 서비스를 제공해온 경험을 가지고 있다. 또한 이들 그룹 2 역시 최근에는 항체나 백신과 같은 2세대 시밀러 제품의 연구개발, 기술도입, 연구개발 협력에 적극 나서고 있어서 2015년을 전후한 슈퍼시밀러 시장을 둘러싼 경쟁에서 우위를 선점하기 위한 전략에 박차를 가하고 있다.

그룹3은 Merck나 Pfizer등과 같은 글로벌 메이저 의약기업들로서 엄청난 자금력과 시장지배력에 기반으로 최근 2~3년 사이에 공격적인 인수합병 기술도입 등을 통해 처음부터 슈퍼시밀러를 타겟팅하고 있다. 특히 이들 그룹 3은 슈퍼시밀러 개발과 관련된 기술적 난점을 해결해 주거나 혹은 DDS, 단백질안정화, Reformulation 등과 같이 다양한 전략적 변이를 통해 고부가가치를 창출해 줄 수 있는 전문화된 기술을 보유한 Lipoxen, Neose Biotechnologies, Acer 등과 같은 전문연구개발서비스 회사와의 다차원적인 협력체계를 구축, 바이오의약산업의 Open Innovation 시스템 구축에 누구보다 앞서 나간다는 특징이 있다.

나. 국내기업의 전략적 선택

앞서 구분한 그룹유형을 기준으로 본다면, 국내 바이오시밀러 기업이 취할 수 있는 전략유형은 세계적인 마케팅 역량이나 바이오의약품 핵심 플랫폼 기술을 보유하고 있는 대형기업이 없으므로 그룹 2를 선택하는 것이 현실적이다. 하지만 그룹2와 같은 전략을 취하기도 매우 어려운데 인도의 바이오시밀러 기업은 유럽지역에 강력한 마케팅 역량을 구축하고 있을뿐만 아니라 서구의 바이오시밀러 기업이 제품 생산단가를 바이오의약품에 비교하여 약 25% 절감할 수 있는데 반해 약 50% 수준까지

절감 가능한 비용우위를 자랑하고 있다. 이는 이미 구축된 생산설비, 낮은 연구개발인력비용, 기 구축된 시장지배력을 활용한 낮은 마케팅 비용 등으로 인해 가능해진 것으로 우리나라가 단기간내에 경쟁우위를 차지하기 어렵다. 따라서 우리나라의 바이오시밀러 관련기업은 마케팅 역량을 갖춘 글로벌 수준의 일반제약사와 마케팅 제휴를 맺거나 혹은 그룹3에 해당하는 전문연구개발서비스기업과의 적극적인 연구개발협력을 통해 슈퍼시밀러 시장진입에 있어서의 전략적 차별화에 보다 집중해야 할 것으로 보인다.

이와 관련 지금까지의 전략적 변수를 종합적으로 고려한다면 다음과 같은 시장구분이 가능하며, 우리나라의 경우 2015년 시장을 기준으로 항체중심의 슈퍼시밀러 전략을 선택하는 것이 최선이고, 이를 위한 기술적-비즈니스적 대안전략을 설계하는 것이 시급하다.

바이오시밀러 타겟선정 비교분석

구분	유리한 점	불리한 점	기존기업	신규진입기업
저분량단백질 (1세대)	<ul style="list-style-type: none"> • 아직 제품화되지 않은 신규단백질 개발 • 특허독점사업 가능 	<ul style="list-style-type: none"> • 높은 투자리스크 	<ul style="list-style-type: none"> • Genentech • Amgen • Biogen • Serono 	
TP Biosimilar	<ul style="list-style-type: none"> • 의료비 절감압력 	<ul style="list-style-type: none"> • 이미 주요기업에 의해 선점됨 • 치열한 경쟁 	<ul style="list-style-type: none"> • Sandoz • Teva • BioPartners/LGLS, 	
개량형 TP Super-Biosimilar	<ul style="list-style-type: none"> • 개량특허를 바탕으로 독점사업 • 검증된 시장성 	<ul style="list-style-type: none"> • 높은 투자리스크, but 단계별 접근가능 • 기술적 장벽 존재 	<ul style="list-style-type: none"> • Amgen, • Sanofi-Aventis • Schering Plough • Novo Nordisk 	<ul style="list-style-type: none"> • Maxygen/Bayer • Catalyst/Wyeth • Ambrx/Wyeth • Nautilus/한올제약 • 한미약품
항체치료제 (1세대)	<ul style="list-style-type: none"> • 확대되고 있는 시장 • 신규 타겟과 용도개발 가능 	<ul style="list-style-type: none"> • 높은 투자리스크, but 단계별 접근가능 	<ul style="list-style-type: none"> • Roche/Genentech • Schering, Wyeth • Abott 	
MA Biosimilar	<ul style="list-style-type: none"> • 확대되고 있는 시장 • 의료비 절감압력 	<ul style="list-style-type: none"> • 초기투자비 높음 • 불확실한 허가환경 • 숨겨진 특허이슈 존재 		<ul style="list-style-type: none"> • 쉐트릭온/Hospira • 삼성전자 • 한화석유화학 • 이수업지스
개량형 MA Super-Biosimilar	<ul style="list-style-type: none"> • 개량특허를 바탕으로 독점사업 • 검증된 시장성 	<ul style="list-style-type: none"> • 높은 투자리스크, but 단계별 접근가능 • 기술적 장벽 존재 	<ul style="list-style-type: none"> • CellTech/UCB • Centocor/J&J 	<ul style="list-style-type: none"> • Arana/Cephalon • Domantis/GSK • Ablynx/Wyeth • 한올제약 • 제넥신

한올제약 기업설명회, '09. 10 인용

다. 국내개발사 바이오시밀러 준비현황

국내 바이오시밀러 개발업체						
관련업체	R&D Pipeline	오리지널	Status	출시예상시점		
				G8	EU	US
셀트리온	유방암 치료제	Herceptin	임상승인, 유럽연합 2개국에 임상신청	2011	2014	2019
	관절염 치료제	Remicade	세포주 개발완료, 프로세스 개발 중	2011	2014	2018
	직결장암	Avastin	세포주 개발완료, 프로세스 개발 중	2011	2014	2018
	호흡기질환 치료제	타세바	세포주 개발 중	2015	2015	2015
	비호지킨 림프종	Rituxan	세포주 개발 중	2014	2015	2014
	관절염 치료제	Enbrel	세포주 개발 완료	2014	2015	2014
LG생명과학	관절염 치료제	Remicade	전임상	미정	미정	미정
	관절염 치료제	Enbrel	전임상	미정	미정	미정
이수업지스	클로티넵	리오프로	국내출시	2007	2007	2007
	고셔병	세레자임	해외전임상/국내 3상	2010	2010	2010
	파브리병	파브라자임	전임상	2011	2011	2011
	유방암 치료제	Herceptin	초기전임상	미정	미정	미정
녹십자	관절염 치료제	Enbrel	세포주 확립	미정	미정	미정
동아제약	유방암 치료제	Herceptin	연구단계	미정	미정	미정
	비호지킨 림프종	Rituxan	연구단계	미정	미정	미정
한화석화	류마티스 관절염	Enbrel	임상진입전	미정	미정	미정
	유방암 치료제	Herceptin	전임상	미정	미정	미정
	류마티스 관절염	Remicade	연구단계	미정	미정	미정

자료출처: 각 회사 공개자료

국내 바이오시밀러 개발 기업의 주요이슈	
셀트리온	<ul style="list-style-type: none"> ◆ CMO사업에서 세계적인 경쟁력을 확보한 회사로, BMS와 관절염 치료제 핵심원료의 장기공급계약을 체결 중 ◆ 2011년부터 허셉틴(유방암치료제), 레미케이드(관절염치료제) 등 7개 바이오 시밀러 제품 출시 계획
LG생명과학	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 서방형인성장호르몬 상용화 임박 : 현재 미국에서 임상3상을 완료하고 성인용은 금년 2분기, 소아용은 금년 4분기에 FDA 품목허가 신청 예상 ◆ DTwP-HB 혼합백신을 바이오 시밀러로 개발 중이며, 신물질 세포보호제(사이토프로)도 개발 및 사업화 추진 중
녹십자	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 유전자 재조합 B형간염치료제(헤파빅-진)에 대해 국내 임상2상 중이며 2012년 출시 예정 ◆ 2008년 50억달러 이상 판매된 미국 암젠사 '엔브렐'의 바이오 시밀러 제품인 GC1104의 전임상시험을 진행 중
동아제약	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 효과가 탁월한 발기부전치료제 미국에서 임상3상 진행중이며, 수퍼항생제 금년 6월 중 미국에서 임상3상 진입 예상 ◆ 호중구 감소증, 왜소증치료제를 바이오 신약으로 개발중 ◆ 불임치료제 '고나도핀'을 바이오 시밀러로 개발
한미약품	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 단백질 기반기술(LAPS COVERY)로 바이오 신약개발 추진. 현재 총 11건의 신약개발 진행 중. ◆ 다국적제약업체와 자체개발신약에 대한 전략적 판매 제휴 -> 머크(코자엑스큐), GSK(제네릭 20여품목) ◆ 지속형 호중구 감소증 치료제, 지속형 빈혈치료제 등 임상 1상 진행 중
이수앱지스	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 삼성전자와 컨소시엄을 구성, 정부의 스마트 프로젝트 국책과제 선정 ◆ 국내최초 항체 의약품인 리오프로의 바이오 시밀러인 글로티넵 개발 ◆ 유방암 치료제(허셉틴) 및 대장암치료제(얼비투스)의 바이오 시밀러 개발이 진행중
제넥신	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 이수앱지스와 함께 삼성전자 컨소시엄에 참여 ◆ 바이오 시밀러 사업으로 불임치료제, 다발성 경화증 치료제, 혈우병 치료제 등을 개발 중

○ 셀트리온

- 2003년부터 바이오의약품 생산설비 및 연구소를 갖추고, 설립 당시부터 '기반기술 및 인프라 확보→자체 제품(바이오시밀러) 개발 → 신약개발'이라는 단계적인 전략을 채택하여 추진

- 2009. 9월 세계 5대 바이오의약품 중의 하나인 유방암 표적치료제 허셉틴의 바이오시밀러에 대하여 업계 최초로 EU국가(라트비아)에 임상시험신청 승인, 현재 유럽내 10여개 국가에서 임상시험신청 진행 중
- 2011년부터 바이오시밀러 제품 출시 계획하에 허셉틴(유방암치료제), 레미케이드(류마티스 관절염/크론병), 얼비투스(직결장암) 등 7개 바이오시밀러 제품 개발 중
- 중장기적으로 자체 바이오신약 개발을 목표로 연구 개발 중이며, 현재 신약 후보물질 및제품을 보유한 국내외 생명공학회사들과의 공동 연구 개발을 통해 항체신약 제품 파이프라인 구축

셀트리온(바이오시밀러)							
R&D Pipeline	오리지널 제품명	대상물질	시장크기('08 m.\$)	개발현황	출시에상시점		
					G8	EU	US
유방암치료제	Herceptin	Trastuzumab	5,796	임상승인, 유럽연합 2개국에 임상신청, 임상3상(필리핀)	2011	2014	2019
관절염치료제	Remicade	Infliximab	5,220	세포주 개발완료, 프로세스 개발 중	2011	2014	2018
직결장암	Avastin	Cetuximab	2,000	세포주 개발완료, 프로세스 개발 중	2011	2014	2018
호흡기질환치료제	타세바/시나지스	Palivizumab	1,200	세포주 개발 중	2015	2015	2015
비호지킨림프종	Rituxan	Rituximab	5,600	세포주 개발 중	2014	2015	2014
관절염치료제	Enbrel	Etanercept	6,455	세포주 개발 완료	2014	2015	2014
빈혈치료제	이포젠	Erythropoietin	5,162	세포주 개발 완료	2015	2015	2015

(바이오항체신약)					
관절염치 료제	-	-	-	연구개발단계	유한양행과 공동개 발 연구 중
유방암치 료제	-	-	-	전임상	ANG 와 공동개발 연구 중
광견병치 료제	-	-	-	연구개발단계	CDC(미국 질병통제 센터)와 공동개발 연구중
신종플루 치료제	-	-	-	연구개발단계	CDC 와 공동개발 연구중
자료: 셀트리온, Evaluate Pharma Report 2009, 생명공학정책연구센터					

○ 이수앱지스 (수출국을 선제적으로 확대 중)

- 국내 최초 항체치료 바이오시밀러 ‘클로티냅’(심혈관질환 치료제)을 개발하여 2007년 출시할 정도로 뛰어난 기술력을 보유하고 있으며, 인도, 브라질 등 32개국과 3~5년간 6,759만 달러 규모의 수출계약 체결
- 2009년 5월 아르헨티나 엘리아(ELEA)와 고셔병 치료제인 세레자임(Cerezyme)의 바이오시밀러인 ‘ISU302’에 관한 117억원 규모 계약을 체결, 동결건조 공정 기술을 엘리아에 이전하고 2010년부터 현지 판매 예정

○ 동아제약

- 2006년부터 수주한 바이오의약품 수출계약 물량이 9,074만달러에 이르는 등 바이오의약품 수출회사로서 면모를 쇄신하고 있음
- 수출지역이 선진국이 아닌 터키, 러시아, 중국, 인도 등 시장규모가 작은 국가들에 한정되어 있어 바이오의약품의 경쟁력 확보와 마케팅 역량 강화를 통해 선진국시장으로 수출지역 확대를 도모
- 불임치료제(고나도핀)을 바이오시밀러로 개발하였고, 호중구감소증 치료제와 왜소증치료제를 바이오신약으로 개발 중

- 유전자치료제 분야로는 B형 간염치료 DNA백신과 에이즈 DNA백신이 현재 임상1상을 종료한 후 2상을 준비중이며 뇌종양 유전자 치료제가 현재 임상1상 진행 중임

○ 한화석유화학 (석유정제기술 기반 단백질 공정에 강점)

- 2006년부터 바이오의약품 개발에 착수, 특히 류마티스 관절염 바이오시밀러는 전임상을 마치고 2009년 6월 식약청 임상승인 신청 (셀트리온의 허셉틴 임상시험에 이어, 식약청이 올해 발표한 바이오시밀러 가이드라인이 적용되는 두 번째 임상시험이 허가될 전망)
- 2012년 항체치료 바이오시밀러 출시를 목표로, 충북 오송생명과학단지 공장건설에 착수(생산), '09.8월 그룹계열사 '드림파마'의 자회사 편입 (마케팅·판매) 등 2018년까지 2,055억원을 투자할 계획

○ 바이트라이온

- 2009년 9월, 와이브로 인증솔루션 전문업체인 퓨처인포넷은 총 107 억원을 투자해 (주)바이오프라이온의 지분 64%와 경영권 일부를 인수
- 2009년 10월, 바이오프라이온이 식품의약품안전청으로부터 관절염치료제 '엔브렐'의 바이오시밀러 '투넥스' 다국가 임상 3상 계획을 승인 (한국, 인도에서 임상 3상을 진행할 예정에 있고 향후 동유럽과 중남미에 진출과 마케팅을 위해 지역별 거점 국가인 러시아, 브라질에서 추가 임상을 실시할 예정)
- 2011년까지 국내 및 해외에서의 류마티스 관절염 환자를 대상으로 엔브렐과의 유효성 및 안전성을 비교 입증해 2012년 동남아, 동유럽 및 남미국가 등에서 출시할 계획.

○ 삼성전자 (바이오시밀러 제품군 개발)

- 삼성전자는 '08.5월 '기술경영'을 표방하며, 반도체, LCD, 휴대폰 등 부침이 있는 IT사업군의 보완제 역할을 할 바이오산업을 차세대 신수종사업으로 추진할 것이라 선언하고, 이를 활용할 포트폴리오를 구상

- 치료용 항체 기업인 '이수앱지스', '프로셀 제약', '제넥신과 공동 연구컨소시엄을 구성하고 특허가 만료되는 9종 이상의 바이오시밀러에 대량공급체계를 구축하여 2011년 상용화를 목표로 5년간 5,000억원 투자 계획
- 삼성의 경우 IT융합을 통한 바이오진단의약 및 진단기기 시장은 물론이고 U-Health분야에 대한 신규사업 진출 국내 최고 수준의 삼성병원 등을 연계할 경우 바이오시밀러를 넘어선 바이오의약산업의 글로벌 메이저 기업으로 성장할 수 있는 잠재력이 있음

2 항체신약 시장현황

가. 항체 치료제 개요

일반적으로 항체란, 면역반응에서 항원의 자극으로 생체 내에 만들어져서 항원과 특이적으로 결합하여 결과적으로는 항원을 무력화시키는 단백질의 총칭이다. 생체 내 바이러스나 세균 및 그 이외 세포 또는 동식물성 항원이 침입할 경우 면역체계가 자극되면서 항원 특이성을 갖는 단백질이 합성되는데 이를 항체라고 한다. 항체는 인체에 침입한 세균이나 바이러스 등 외래 유해물질들을 제거하는 데 중요한 역할을 한다. 인체에는 IgM, IgG, IgA, IgD 및 IgE 등 5가지 종류의 항체가 있는데 이 중에서 질병 치료에 주로 이용되는 종류는 IgG이다.

항체치료제는 항체를 이용하여 몸의 부작용을 줄이고 효과를 증대시킨 신개념 바이오의약품으로 몸 안에서 일어나는 면역반응인 항원항체반응 (antigen-antibody reaction)을 기본 매커니즘으로 갖는다.

항체치료제의 장점을 정리해보면 1) 질병에 대해 특이적으로 반응하여 부작용이 적고 효능이 뛰어나다는 점과 2) 자가면역 질환, 항암제 등 케미칼의약품으로 치료효과가 낮은 질환에 적용이 가능하다는 점, 3) 전임상 단계에서 성공여부가 가늠이 되는 개발상의 장점으로 개발비용도 비교적 낮은 것이 강점이다. 특히, 단일클론 항체의 특정 항원과의 결합 능력(특정 한 개의 에피토프만을 인식)은 질병 치료를 위해 매우 중요한 장점으로 작용한다. 특히 항암치료에 있어서 정상세포와 암세포의 차이점을 규명할 수 있기에 부작용 또는 독성 없이 치료가 가능하다.

특히 단일클론 항체를 통해 독성물질을 운반하게 하여 암세포를 직접 공격하거나 성장신호를 차단하거나 방해신호를 전달하거나 세포사멸 (apoptosis)을 유도하거나 암에 대한 면역체계를 활성화시키는 등 이러한 작용을 한 가지 혹은 복합적으로 사용하여 치료효과를 나타낼수 있다.

면역체계를 활성화시키는 경우, 타겟에 결합한 단일클론항체가 자연살해세포(natural killer cells), 대식세포(macrophage), 호중성백혈구 (neutrophil), 면역보체(complement) 등 effector 세포를 활성화하여 암세포를 파괴한다.

성장신호를 차단하는 경우는, 로슈/ 제네텍의 블록버스터 단일클론 항체인 Avastin이 대표적이며 직접 암세포와 작용하지 않고 암세포의 신생혈관 형성(angiogenesis)에 필요한 성장요소(vascular endothelial growth factor, VEGF)를 차단하여 암세포의 성장을 방해한다.

단일클론 항체를 운반체로 활용할 경우, 방사성 물질 및 독소 등 세포 독성물질을 항체에 링크하여 타겟으로 운반한 뒤 암세포를 파괴하는 방법으로 방사성 물질을 결합한 Biogen IDEC/ Bayer-Schering의 Zevalin, GSK의 Bexxar과 면역독소를 결합한 Wyeth의 Mylotag가 대표적이다.

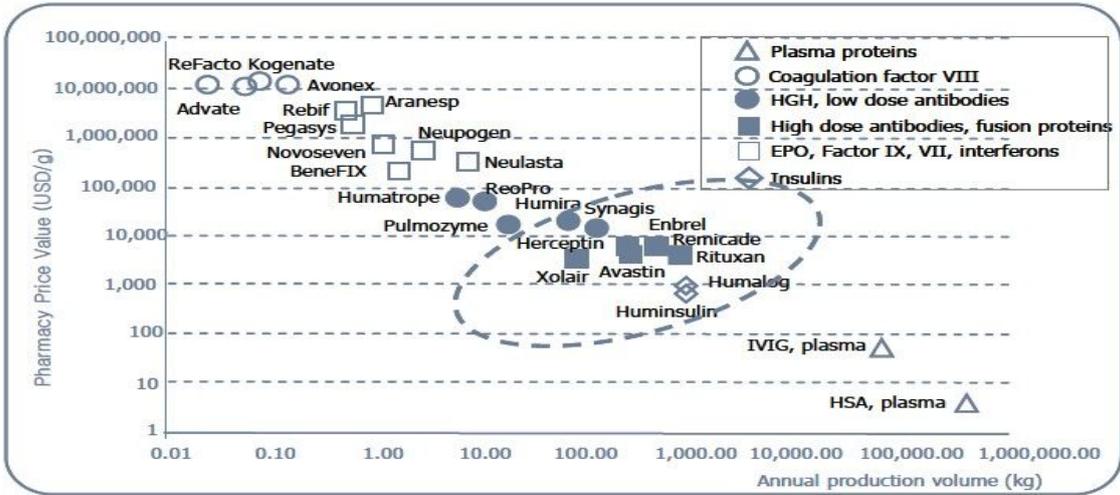
나. 시장규모 및 발전현황

단백질의약품 시장은 전통적 단백질치료제인 인슐린, EPO 등의 성장이 다소정체되어 있는데 반하여, 항-TNF알파 계열의 관절염/ 척수염치료제와 항암제 등 항체치료제가 급속도로 성장하며 전체 성장을 주도하고 있다. 지금까지 오리지널의 특허만료로 바이오시밀러 시장을 이끌어온 제품이 인성장호르몬, EPO, G-CSF 등 재조합단백질이였다면 향후 시장은 항체 치료제(mAb)이 주도할 것으로 전망된다.

2014년 탑 10 바이오의약품

Rank	Product	Company	Therapeutic Subcategory	Technology	WW sales (\$m)
1	Avastin	Roche	Anti-neoplastic MAbs	Monoclonal antibody	9,232
2	Humira	Abbott + Eisai	Other anti-rheumatics	Monoclonal antibody	9,134
3	Rituxan	Roche	Anti-neoplastic MAbs	Monoclonal antibody	7,815
4	Enbrel	Wyeth + Amgen + Takeda	Other anti-rheumatics	Recombinant product	6,583
5	Lantus	Sanofi-Aventis	Anti-diabetics	Recombinant product	6,386
6	Herceptin	Roche	Anti-neoplastic MAbs	Monoclonal antibody	5,796
7	Crestor	AstraZeneca	Anti-hyperlipidaemics	Small molecule Chemistry	5,739
8	Spiriva	Boehringer Ingelheim	Anti-cholinergics	Small molecule chemistry	5,552
9	Remicade	SGP+J&J+MSubstitinabe	Other anti-rheumatics	Monoclonal antibody	5,220
10	Gleevec/Glivec	Novartis	Other cytostatics	Small molecule chemistry	5,136

항체신약 주요제품으로는 리툽산(리툽시맵), 허셉틴(트라스트주맵), 아바스틴(베바시주맵) 등이 있다. 항체치료제 역시 리툽산이 세계 의약품 8위, 허셉틴 11위, 아바스틴 15위에 랭크되어 있을 만큼 거대한 시장을 형성하고 있으며, 2012년부터의 연이은 특허만료로 바이오시밀러의 호황을 일으킬 것으로 전망한다.



항체 관련 시장현황

제품	개발사	타겟질환	매출 (2011)	적용증 확대	향후 경쟁제품	특허만료/비고
Remicade	Centocor	AIID	4,120	Ulcerative C/psoriasis	Cimiza(UCB)	2013
Rituxan	Genentech	Onco	4,122	RA	Bexxar	2015
Herceptin	Genentech	Onco		Breast C/Ovarian C	Lapatinib(GSK) AHBHA(Medarex)	2019
Humira	Abbot	AIID	4,009	Psoriasis	Cimiza(UCB)	2016
Avastin	Genentech	Onco		Combined C	vatalanib(Novartis) panitumumab(AMGEN)	2019
Synagis	Medimmun	Anti Infective	282		Numax	2018
Erbix	Merck	Onco	2,770	pancreatic C/Neck Head C		2017
Xolair	Genentech	Respiratory	755	Athma	Daxas	2012
Reopro	Lilly	Hemostasis	442	Stroke	Aggrastat/Integrilin	Expired
Raptiva	Genentech	AIID	447	Psoriasis	Cimiza(UCB)/Orencia	2014
Campath	Genzyme	Onco	160	MS/NHL		2014 경쟁없는 회귀질환
Simulect	Novartis	AIID	77		Zenapax	2011-2015
Zenapax	Loche	AIID	27	MS	OKT3	
Zevalin	BiogenIddec	Onco	84		Bexxar/Velcade	2013-2018 처방어려움/상대적 고가
Mylotarg	Wyeth	Onco	66			2015
OKT3	J&J	AIID	7			
Tysabri	Biogenidec	AIID	-			2016
Bexxa	Corixa	Onco	41		Zevalin	2018

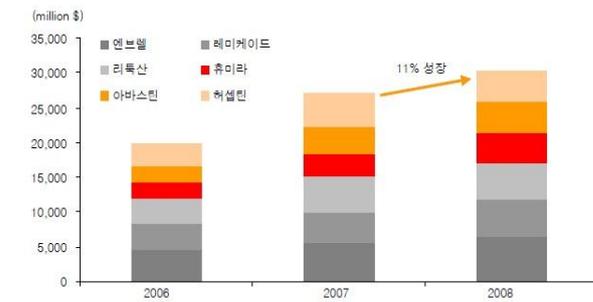
K2B 자체정리

다. 대표적 항체치료제

1990년대에 개발된 제1세대 항체치료제는 Remicade, Enbrel, Rituxan , Avastin, Humira, Herceptin, Erbitux, Synagis 등이 대표 치료제이다. 이런 치료제들의 특허가 만료되면서 이런 제품들의 단순 바이오시밀러인 1세대 항체치료제 바이오시밀러제품들도 많이 개발되고 있다.

류마티스관절염 치료제인 레미케이드(존슨앤존슨)[인플릭시맵]와 휴미라(애보트)[아달리무맵]은 기존치료법이 통하지 않는 증상이 심한 환자에게 통증 완화는 물론 운동기능과 염증까지 획기적으로 개선하는 것으로 알려져 있으며, 암세포를 직접 공격하지 않고 항체를 이용해 암세포의 영양 공급을 끊어버리는 아바스틴(제넨텍)[베바시주맵]과 허셉틴(제넨텍)[트라스투주맵] 등 연간 50억 달러 내외의 매출을 올리는 대형 바이오 의약품으로 성장하였다.

[그림12] 항체의약품 Top 6 제품의 성장추이



자료: La merie, 한화증권 리서치센터

주요항체의약품 치료가격(연간, 달러)

엔브렐	1만 5000~ 2만
레미케이드	1만 6500~ 2만 2450
리툽산	3만 2500(8주)
휴미라	1만 2700
아바스틴	2만 8500(8주)
허셉틴	3만 6000(6개월)

자료: 미국은퇴자협회.업계종합

이들 항체치료제 바이오의약품은 기존의 화학합성 의약품에 비해 5~10배 비싼 것으로 알려져 있는데, 레미케이드는 16,500~22,450달러/1년, 리툽산 32,500달러/8주, 아바스틴 28,500달러/8주, 허셉틴 36,000달러/6개월, 휴미라 17,500달러/1년 등 기존 의약품과는 비교할 수 없을 정도의 고가임에도 기존 치료법으로 효과를 얻지 못하는 중증의 환자들에게 수요가 늘어나고 있는 상황이다.

○ Rituxan(리투산)

리투산은 바이오젠에서 최초 연구개발되고 미국 샌프란시스코 소재 Gentech, Roche, Chugai에 의해 제조하고 시장에 출시되었으며 리투산은 비호지킨 림프종 (NHL) 치료제로 FDA 승인을 받은 약이다 항암제 시장에서 성공한 최초의 mAb 제품이다.

B 세포 표면에 발현하는 CD20에만 특이적으로 결합하는 항체로서 1997년 12월에 미국에서 런칭이 되었고 1998년 6월에 유럽에 MabThera라는 약명으로 stage III-IV 여포성 림프종에 화학적인 저항력이 있거나 화학치료후의 2차 재발의 환자에게 주로 사용된다.

2002년 3월부터 MabThera는 유럽에서 비호지킨 림프종 (NHL) 치료제로 화학요법과 병행하는 표준치료코스로 등록되었으며, 전세계 37 만명 이상의 환자가 리투시맵으로 치료를 받았다. 또한 미국, 영국, 일본, 오스트랄리아 및 아르헨티나에서 이식거부반응 및 피부염시장에 출시되었다. 리투산은 전세계적으로 2008년에 56억 달러의 판매액을 달성하였다.

2006년에는 류마티스성관절염(RA) 치료제로 승인을 받았다. 리투산이 RA를 치료할 수 있다는 사실은 당시 많은 의사들에게 충격을 주었는데, 그 이유는 종전에만 해도 B세포 이외의 다른 요인이 RA의 주된 요인이라고 생각되어 왔기 때문이다. MS 치료제로서 리투산의 임상 2상결과를 발표한 UCSF의 이번 연구는 2006년의 충격을 다시한번 재연하고 있다. 이번 연구는 B세포가 RA뿐만이 아니라 MS의 발병과정에도 개입한다는 것을 밝힘으로써, B세포가 자가면역질환 전반의 발병과정에 개입할 수 있다는 개연성을 제시한 것으로 평가된다.

리튬산은 B 세포 표면에 발현하는 CD20에만 특이적으로 결합하는 항체로서, 리튬시맵(일반명: 리튬시맵 Rituximab, 상품명: 맵테라 MabThera)이 개발되어 치료에 새로운 장이 열렸다. 리튬시맵 Rituximab이 B 세포에 결합하면 보체가 활성화되거나 항체매개로 세포 독성을 나타내어, 세포괴사를 유도하거나 림프종 세포가 항암요법에 민감하도록 도와준다. 한 연구에 따르면, 40명의 환자를 대상으로 리튬시맵 Rituximab과 기존의 CHOP (시클로포스파미드 Cyclophosphamide, 독소루비신 Doxorubicin, 빈크리스틴 Vincristine, 프레드니손 Prednisone)을 진행이 느린 림프종에서 사용한 결과 전체 생존율은 95%였으며, 55%에서 완전관해에 도달했다. 플루다라빈 Fludarabine과 리튬시맵 Rituximab을 함께 사용한 그룹에서도 65%에서 반응을 보였으며 완전관해는 37%였다. 따라서 기존의 치료에 반응하지 않거나 재발하는 경우, 리튬시맵 Rituximab을 항암요법에 추가할 수 있다.

2008년에는 로체스터 대학의 연구진은 B세포가 류마티스관절염(RA) 등 자가면역질환의 발병과정에서 중요한 역할을 한다는 연구결과를 발표하였다. 이와 관련하여 현재 비호지킨성 림프종과 류마티스관절염을 치료하는 데 사용되는 리튬산(리튬시맵)이 다발성경화(MS)에도 효과가 있다는 연구결과를 발표하였다. 리튬산은 전통적 MS 치료제와는 달리 T세포가 아닌 B세포를 표적으로 하므로, 이번 연구는 MS의 발병원인에 대한 새로운 시각을 제공하는 것으로 간주되고 있다.

또한 New England Journal of Medicine에 실린 캘리포니아대학 샌프란시스코(UCSF) 연구진의 논문에 의하면 리튬산(리튬시맵)이 환자의 뇌신경섬유를 따라 형성된 염증성 병소의 수를 극적으로 감소시켰으며, MS의 임상적 증상(사지운동 및 시각기능 장애와 같은 간헐성 신경기능 이상)을 유의하게 감소시켰다고 한다.

○ 허셉틴 (Herceptin)

허셉틴(Herceptin)은 HER2 양성 전이형 유방암(HER2 positive metastatic breast cancer)에 대한 핵심 치료법으로써 그 이용률이 빠르게 증가하고 있는 인간화 항체(humanized antibody)이다. 유방암 가운데 약 30%에서 EGF 수용체군(Epidermal Growth Factor receptor family)에 속하는 HER2가 과잉 생산되며, 허셉틴은 HER2의 기능과 발현을 차단한다. HER2의 세포 밖 부위 단독 또는 허셉틴의 Fab 부위와 결합된 형태의 결정구조가 밝혀졌다. 이번에 밝혀진 구조를 통해서 기질이 결합하지 않은 상태에서 허셉틴이 활성화되는데 대한 정보를 얻을 수 있게 되었으며, 허셉틴이 HER2의 특정 부위에 결합함으로써 효과적인 치료에 이용될 수 있다는 것을 제시하고 있다.

○ 레미케이드

레미케이드는 센트콜에서 개발되어 1999년 10월에 존슨앤존슨에게 인수되었다. 레미케이드는 1998년에 미국에서 Crohn's disease의 치료제로 런칭되었으며 그 이듬해 류마티스관절염(RA)에도 치료효과가 있다고 FDA로부터 인증받게 되었다. 레미케이드는 존슨앤존슨과 웨링프라우 등 다국적 제약사들이 공동으로 판매 중인 류마티스 관절염 표적치료제다. Schering-Plough는 미국이외의 일본과 동유럽일부를 제외한 전세계의 마케팅권력이 있으며 Tanabe는 레미케이드의 일본(2002년 런칭) 분권을 가지고 있고 동유럽일부나라의 공동독점권을 가지고 있다. 2009년 세계에서 약 7조원(59억달러)의 매출을 올리는 등 항체치료제 시장을 주도하는 의약품이다.

○ 엔브렐

엔브렐은 미국 메사추세츠종합병원에서 탄생했다. 이 병원 분자생물학 부서는 자가면역성 질환 원인분자를 공격하는 엔브렐의 기초연구를 완성, 바이오벤처기업 이뮤넥스에 4000만달러를 받고 기술을 이전했다. 류머티스 관절염 치료제인 엔브렐(Enbrel)은 100% 인체 내에서 자연적으로 발생하는 단백질 수용체를 재융합한 제품이다. 1998년 바이오 의약품 중 최초의 류머티스 관절염 치료제로 미국 FDA 승인을 받았으며

국내에서는 2003년 10월에 승인돼 판매 중이다. 지난해 약가의 9%를 인하, 현재 1바이알(주사용 유리용기 하나) 당 가격은 13만4316원(25mg 기준)이며, 51개월까지 건강보험급여에 적용된다.

와이어스의 류마티스관절염 치료제 '엔브렐'은 출시돼 있는 항체치료제 중 모든 질환을 통틀어 가장 많이 팔리는 제품이다. 2008년 전세계에서 6조 7500억원(52억7500만달러)의 매출을 올리며 항체치료제 시장을 주도하고 있다.

유전공학기법으로 개발한 종양괴사인자(TNF α) 억제제인 엔브렐은 관절염증을 유발하는 TNF α 의 작용을 억제해 염증 악화를 막아 주어 중증 류마티스관절염 환자를 치료한다. TNF는 세포막에 존재하는 TNF 수용체와 결합해 염증을 일으키는 신호를 보내는데, 엔브렐이 TNF가 수용체에 닿기 전 결합하며 염증신호를 보내지 못하도록 하는 것이다.

염증억제는 물론 질병 자체를 호전시키는 효과도 있다. 기존 치료제인 '메토티렉세이트'의 경우 염증은 억제하지만 질병의 진행을 충분히 막지 못한다는 한계가 있었다. 회사 측에 따르면 1만3894명의 환자들을 대상으로 24주간 시판 후 조사를 실시한 결과 84.3%가 치료효과를 보였고 18.9%는 질병이 호전되는 반응을 나타냈다. 일본 류마티스관절염 환자

5000여명을 대상으로 실시한 연구에서도 실생활 활동능력 등이 현저하게 개선되는 것으로 확인됐다.

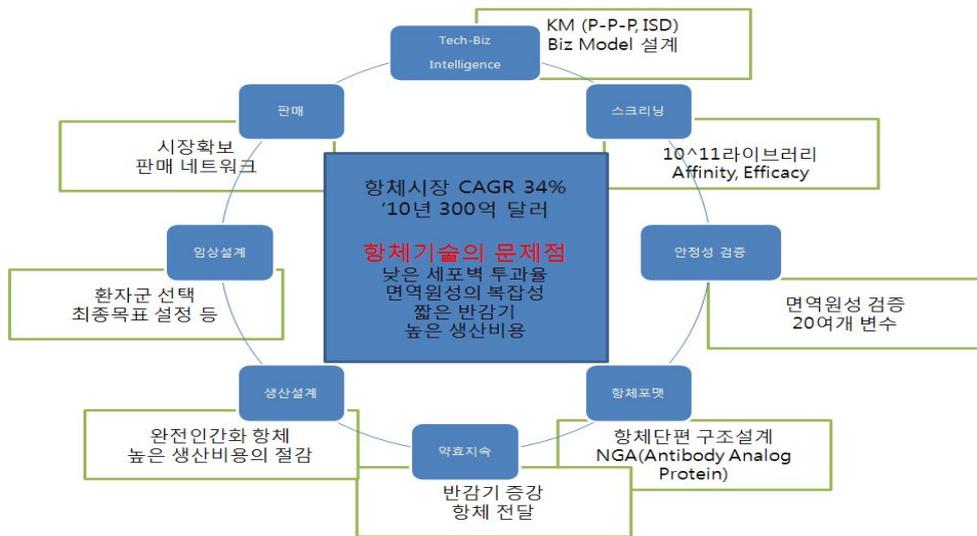
류마티스관절염 외에도 강직성척추염, 건선성관절염, 건선치료제로도 승인받았으며, 소아 류마티스관절염에도 적응증을 인정받았다. 경쟁제품인 애보트의 '휴미라'나 쉐링프라우의 '레미케이드'와의 가장 큰 차이점은 TNF를 억제하는 방법. 경쟁제품이 항원-항체반응에 따라 TNF 자체를 없애는 방식으로 TNF를 억제하는 반면 엔브렐은 TNF가 수용체에 도달하는 것만 막는다.

특히 엔브렐은 TNF α 억제제들 중 유일하게 수용체 형식의 작용 기전을 지녀 정상적인 세포를 파괴하지 않는 것이 최대 강점으로 꼽힌다. 지속적으로 사용해도 용량 증가가 없어 경제적인 측면에서도 이득이다. 전 세계적으로 140만명 이상, 15년 이상의 임상 경험을 보유하고 있으며 타 제제들과 달리 반감기가 짧아 약의 효과가 오래 지속될 뿐만 아니라 안전성도 확립된 약물이기 때문이다.

최근 류머티스 관절염 환자들을 대상으로 실시된 연구 결과, 메소트렉세이트(MTX)를 단독으로 사용한 환자보다 엔브렐과 MTX를 병용 투여한 환자들에게서 임상적 관해 효과가 뛰어난 것으로 밝혀졌다. 또 관해상태 도달 비율도 MTX 단독 사용 환자들에서 35%인 반면, 엔브렐 단독 사용 환자들은 50%로서 한층 우수한 결과를 보였다. 또한 영국 NICE에서 2007년 TNF α 억제제인 에타너셉트와 아달리무맙, 인플리시맙의 비용 경제성을 비교한 연구 결과, 엔브렐의 주성분인 에타너셉트가 환자의 질 보정 수명(QALY; quality-adjusted life year)을 증가시키는데 필요한 비용이 가장 적어 비용 효과 면에서 우수한 약물로 평가됐다.

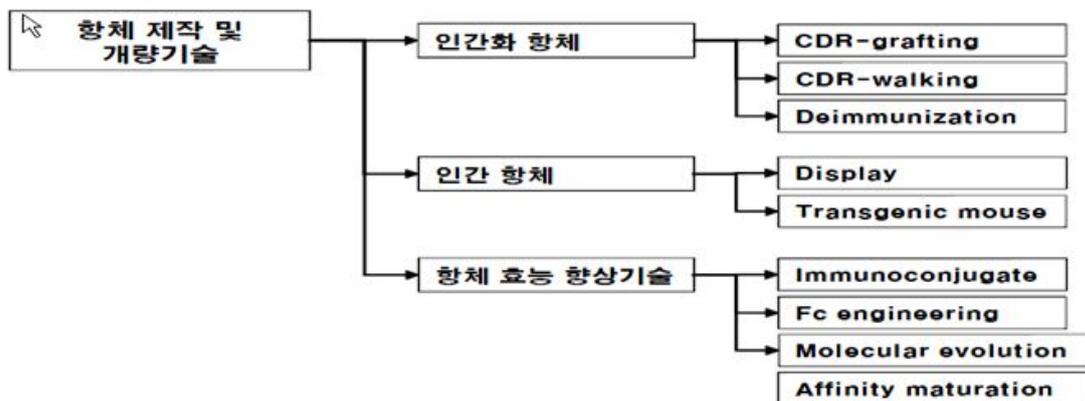
3 한국 기업의 슈퍼시밀러 전략

가. 차세대 항체기술 및 주요 파이프라인



항체치료제의 연구개발은 어려움이 많다. 치료제의 개발에는 반드시 넘어야 할 두 벽이 있는데, 그 중 하나는 병변인자로부터의 명확한 항원표지부위에 대한 단일클론항체의 개발이 선행되어야 한다.

항체관련 기술구조



두 번째는 생산되는 항체치료제의 Origin에 대한 문제이다. 그동안 진단용 또는 기초 연구에서의 단일클론 항체는 일반적으로 마우스를 숙주로 한 단일클론 항체를 이용하는 것이 대부분이었다. 마우스의 단일클론 항체는 매우 값싸고 쉽게 만들 수 있으며 또 항원 반응 역시 매우 유용하나 이를 사람에게 치료용으로 장기투여시 매우 심각하게 마우스에 대한 사람의 이종 항체에 대한 면역반응이 유리되어 약효가 전혀 없어지거나 아니면 매우 급격한 면역항체 생산으로 부작용이 예상되어 치료제의 개발시 인간화 단일항체 개발이 필수이다.

인간화 항체기술에서 키메라 항체의 제조시 항원 부착부위는 마우스를 이용해서 제조하고 나머지 구조적인 부분은 사람의 것을 이용해서 조립하는 이른바 CDR grafting 방법을 이용하는 방식으로 이 경우 항원과 결합하는 부위를 제외하고는 사람의 항체인 관계로 인체내의 거부반응이 어느정도 제거가 된다. 하지만, 마우스 유래 항체의 부분으로 인한 위험 부담은 상존하는 것으로 이를 극복하기 위한 Phage display 이용 인간 단일클론항체 제조 분야가 동시에 활발히 연구 중이다.

이는 항체의 single-chain Fv나 Fab을 bacteriophage의 geneIII protein에 표면에서 발현시킨 뒤 이를 이미 면역화 된 사람을 숙주로 하여 인간 단일클론항체 등을 분리하는 것이다. 이 방식은 완전한 인간 단일클론 항체로서 인간화 항체 보다는 안전하나, 가장 큰 문제로서 Phage-display 방법에 의하여 비 면역화 된 사람으로부터 분리한 인간 단일 클론항체의 친화도가 매우 낮다는 것으로 이에 대한 친화력의 증강 연구가 계속되고 있다.

이와 관련, 2009년부터 올해까지 이미 출시 되었거나 올해 출시 예상되는 항체치료제는 아래와 같이 7가지 추정되며 2011년의 예상매출은 평균 450억 달러이다.

차세대 항체의약품 개발현황

제품	타겟질환	개발사	타입	개발단계	출시	예상매출
Cimiza	AIID	Nektar/UCB	humanized	졸시	2009	1,266
Actemara	AIID	Roche	humanized	3상	2009	413
Soliris	AIID	Alexion	humanized	졸시	2009	685
Ticilimumab	AIID	Pfizer	human	3상	2013	
Nuvion	AIID	PDL	humanized	3상	2010	32
Denosumab	AIID	Amgen	human	3상	2009	70
CNT01275	AIID	Medarex/Centcor	human	3상	2010	53
CNT0148	AIID	Centocor/S-P	human	3상	2010	94
Pexelizumab	Cardiovas	Alexion/P&G	humanized	3상	2007	426
Numax	Infectious	Medimmu/Abott	humanized	3상	2008	282
TNX355	Infectious	Biogenidec/Tanox	humanized	3상	2009	158
Aurograb	Infectious	Novartis/Neutec	human	3상	2011	
ABX-BGF	Oncology	Abgenix/Amgen	human	3상	2007	179
Ovarex	Oncology	UT/Virex	murine	3상	2007	38
MDX010	Oncology	Medcarex/BMS	human	3상	2007	1,155
IGN101	Oncology	Igeneon	murine	3상	2007	32
Humax	Oncology	Genmab/Medarex	human	3상	2008	69
MLN2704	Oncology	Millenium	humanized	3상	2008	19
Rencarex	Oncology	Esteve/Wilex	chimeric	3상	2009	26
Lymphocide	Oncology	Immunodisc	humanized	3상	2011	
MT201	Oncology	CAT	human	3상	2011	
Lucentis	Ophthalmol	Genentech	humanized	3상	2006	685

K2B 자체정리

인간화 항체 임상승인 제품들

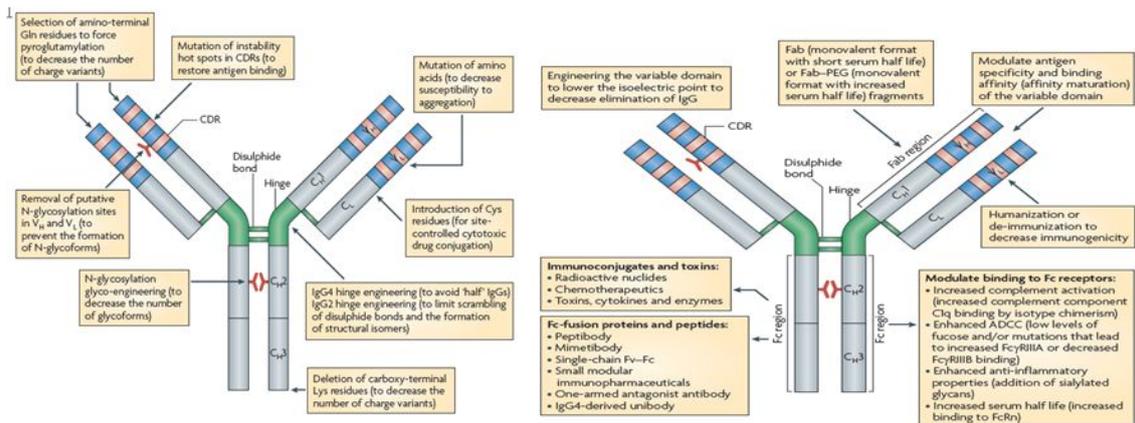
Trade name (generic name)	Description	Indication of first FDA approval	FDA designations	Date of first FDA approval	Company
ReoPro (abciximab)	Anti-GPIIb/IIIa, chimeric Fab, IgG1-κ	Prevention of blood clots in angioplasty	Priority	12/22/1994	Centocor/Eli Lilly
Lucentis (ranibizumab)	Anti-VEGF-A, humanized Fab IgG1-κ	Wet age-related macular degeneration	Priority	6/30/2006	Genentech
Cimzia (certolizumab pegol)	Anti-TNF-α, PEGylated humanized Fab	Moderate to severe Crohn's disease	Standard	4/22/2008	UCB

Nature Biotechnology, April, 2009

단편항체 기술의 경우는 항체의 구조는 아미노산 400여개의 중쇄2개와 아미노산 200여개의 경쇄 2개로 만들어진 Y자 모양의 안정적 구조를 형성하는데, 각 사슬의 아미노산 말단에는 한 개의 가변영역이 있으며 중쇄와 경쇄의 가변영역 두 개가 합쳐져 항원과 작용하는 결합부(Fab)를

형성한다. 각 사슬의 가변영역 이후에 불변 영역을 형성하는 Fc부위가 존재한다. 이때 Fab부위는 항원인식 기능을 수행하며 Fc부위는 항체의 효력점 기능과 면역반응을 매개한다. 또한 항원 결합부위 중 항원 수용체인 상보성 결정영역(CDRs)이 있고 경쇄와 중쇄에는 각각 세 개씩의 CDR이 있다.

항체 엔지니어링 기술구조



개발기술, 사용기업 및 적용약품

Humanization 기술
(De-immunization)
(면역성감축기술)

- Centocor/J&J의 개량형 Anti-TNFα 항체 (Golimumab)
- Arana/Cephalon의 항체 면역원성 감축기술

Fragmentation 기술
(분자크기 축소기술)

- CellTech/UCB의 Anti-THFα 항체 절편 (Cimzia, 5억불)
- Genentech의 Anti-VEGF 항체 절편 (Lucentis, 17억불)
- Ablynx의 항체절편화 기술 (Nanobody, VHH)
- Domantis의 항체절편화 기술 (Fv)
- Genmab의 Monovalent 항체 제조기술 (Unibody)

완전체 규모의 단일항체는 proteolytic digestion을 통해 Fab, Fc, Fv를 포함하는 moieties로 단편화 할 수 있는데, 이렇게 단편화된 항체를 유전자 조작기술을 이용해서 중쇄부분과 경쇄부분을 재접합시키게 될 경우 접합성, 면역성, 반감기, 그리고 작용점 기능 등을 보다 효과적으로 특성화 시킬 수 있게 된다. 가령 두 가지 이상의 특성을 가진 항체단편은 두 개의 서로 다른 안티젠에 접합, 가령 암세포와 면역세포를 교차 연결함으로써 항암

면역성을 가질 수 있게 된다. 이것이 2세대 단일항체 기술이라고 할 수 있다.

3세대 항체기술은 다양한 방식으로 생산 가능한데, 도메인을 제거한 미니 항체라고 부른다. 다양한 Antigen 바인딩 시퀀스를 분리추출하여 미니 scFv를 만들 수 있거나 혹은 다른 동물의 면역글로불린 안티젠 바인딩 도메인을 활용하는 방법도 있다.

항체단편은 완전체 규모의 단일항체와 비교하여 장단점을 고루 가지고 있다. 그 중에서 장점을 들자면, 규모가 작기 때문에 세포벽을 뚫고 암세포에 대해 직접 작용할 수 있다는 점을 가지고 있고 완전체 단일항체가 작용하기 어려운 immuno-evasive pathogen glycoproteins와 enzyme active-site pockets에 대해서도 바인딩할 수 있다. 단점으로는 항체단편의 경우 인간의 신체 내부에서 순환 반감기가 짧다는 문제점(아마도 키드니 클리어런스에 의해)을 가지고 있어서 반감기 증가를 위한 polyethylene glycol(PEGylation) 처리를 필요로 하게 된다.

물론 신속한 약효물질 해소는 방사동위원소를 부착한 진단제로 사용될 경우 오히려 장점으로 작용할 수 있지만, 순환반감기가 지나치게 짧을 경우 타겟 세포에 부착되어 약효물질이 작용할 수 있는 시간, 약효누적량을 줄여서 적절한 치료효과를 발휘하기 어려운 문제를 제기한다. 또한 항체단편의 경우가 크기가 작아서 적은 비용, 쉬운 생산기술을 특징으로 하는 미생물을 통한 발현시스템을 사용한 생산에 적합하다. 교차결합 리셉터에 의해 신호경로에 간여하거나 biological molecules의 행동을 가로막을 수 있다. 완전체 단일항체와는 달리 Fc 도메인이 제거되어 Fc을 필요로 하는 작용점 기능을 유발하지 못한다.

현재 미국을 포함 전세계적으로 총 450개의 항체신약이 임상시험에 들어가 있으며 그 중에서 54개가 항체단편 치료제인데, 3개는 이미 미국에서 승인이 완료되었으며 1개는 중국에서 승인이 이루어졌다. 항체단편 치료제의 임상진입 비율은 1980년대에 오직 3개가 진입한 반면 1990년대 전반에 걸쳐서는 매년 평균 2.5, 2000년대에는 매년 3.4개가 임상에 진입했으며, 단편분자의 종류 역시 다양해지기 시작했다.

임상시험에 진입한 항체단편 치료제 현황

Table 2 Known targets of antibody fragment therapeutics that have entered clinical study^a

Target (therapeutic category)	Total number of fragments	Fragments currently in studies	Fab only	Immunoconjugate fragments only
5T4 (cancer)	2	1	2	2
CD20 (cancer, immunological)	3	2	0	1
CD22 (cancer)	2	1	0	2
CEA (cancer)	3	0	2	3
EpCAM (cancer)	4	3	2	3
Fibronectin (cancer)	3	3	0	3
GP11b/IIIa (cardiovascular)	3	0	3	0
HER2/neu (cancer)	3	1	1	1
Lewis Y (cancer)	2	0	0	2
TNF- α (immunological)	4	2	2	0

^aIncludes 10 molecules that were targets for a minimum of two of the 54 antibody fragments in the data set. An additional 25 unique molecules were each targeted by one mAb fragment. The T-cell receptor (CD3) target and Fc γ R (CD64) target used by some bispecific candidates were not included, although the other disease-relevant targets for these bispecific fragments were included.

Nature Biotechnology, April, 2009

나. 항체 바이오시밀러 해외 기업 동향

- 대형 의약회사들의 항체약품 시장 진입이 증가하고 있는데, 항체 의약품분야에 대규모 투자를 하고 있는 의약회사는 Roche사 · Johnson&Johnson(J&J)사 · Abbott Laboratories사 · Bristol Myers Squibb(BMS)사 등 4개 회사를 꼽을 수 있다.
- Roche사는 Genentech사의 대주주로 3종류의 항체약품을 세계시장에 출시하여 연간 95억 달러의 매출규모로 절대적 우위를 차지하고 있으며, 신규 작용기작의 타겟에 대한 강력한 특허권을 바탕으로 새로운 기작의

first of class 제품을 출시함으로써 세계의 항체 시장을 선도하고 있는 리드기업이다.

- 항암 항체의약품인 Herceptin · Avastin · MabThera/Rituxan, 면역질환 치료제인 MabThera/Rituxan · Xolair 등을 주요 제품군으로 보유
- 특히, Herceptin과 Avastin은 자체발굴한 타겟에 대한 항체로 타겟 및 항체치료 용도에 대한 강력한 특허권을 바탕으로 다양한 암에 대한 적응증 확대 중

- J&J사 · Abbott사 · BMS사도 이미 시판 중인 항체의약품의 판권을 보유하거나 개발 후기단계의 항체를 다수 보유하고 있다.
- Roche사 및 Glycart사, Amgen사 · Abgenix사 · Avidia사, Merck사 및 GlycoFi사, Astra Zeneca사와 CAT사, GSK사와 Domantis사간 인수 합병사례에서 보듯이 다국적 의약회사들은 항체개발관련 핵심 기술 확보를 위해 활발한 기업인수 및 임상시험 초 · 중기 항체 파이프라인을 라이선싱하는 방식으로 항체의약품 시장에 뛰어들고 있어 선진회사 간의 경쟁이 더욱 치열해지고 있는 상황이다.
- Biowa사는 항체의존성 세포독성(ADCC)이 강화된 항체를 개발할 수 있는 포털리젠트기술을 보유하고 있는데, 포털리젠트기술은 fucosylation 당쇄 부가에 관여하는 fucosyltransferase가 knock-out된 세포주를 이용하여 항체의 당쇄 구조에 있는 fucose 양을 줄이는 것으로 defucosylation된 Fc를 갖는 항체는 증가된 ADCC 효과를 갖는 것으로 알려지고 있다.
- Xencor사는 Fc 영역의 아미노산 조성의 변화시켜 효과세포(effector)의 기능을 변형하거나 안전성, 용해도, 항원결합력 등이 최적화해 항체의 인체 내 치료 효능을 향상시키는 기술을 보유하고 있다.

- Lonza사의 GS시스템은 유전자 증폭과정이 짧고, 선별방법이 간단해 단시간 내에 고 발현 세포주 확보가 가능하며 이미 산업화에 성공하였고, Genentech사는 좀더 효율적으로 빠르게 세포주를 선별하기 위해 새로운 double selection 시스템을 개발하고 있다.

해외업체 항체치료제 신약 개발동향					
기업명	성분명	적용증	개발단계	특징	비고
Amgen	Denosumab	골다공증	FDA 2010년 7월 승인 결정 완료	Merck (Fosamax)와 경쟁	머크의 포사맥스와 비교임상에서 골밀도개선도가 월등한 것으로 나타남.
AstraZeneca (MedImmune)	Motavizumab	소아 RSV 질환	2010년 말 승인예정	Synagis (Palivizumab) 의 후속 제품	임상결과 현 블록버스터 제품인 Synagis와 비슷한 안정성, 효율성 보임. 상기도 RSV 복제 감소 확인
BMS (Medarex)	Ipilimumab	악성 흑색 종	연구개발 후기 단계 승인 지연	Pfizer의 tremelimumab 와 경쟁	같은 'anti CTLA-4' 계열 약물 Pfizer의 tremelimumab이 임상 3상에서 기존 화학요법 치료 대비 유익성 나타나지 않음. 해당 임상 중단 위기.

항체 바이오 시밀러 진출업체 및 개발 진행 상황							
제품명	성분명	개발사	적응증	09판매 (억달러)	특허만료	국내개발사	개발단계
엔브렐	에타너셉트	암젠	류마티스관절염	65.8	2012년 (한국 2014.3)	바이오트라이온	3상 임상승인
						한화석유화학	1상 임상시험 신청
						LG생명과학	연구중

						동아제약	연구중
						셀트리온	연구중
레미 케이드	인플릭시 맙	존슨앤 존슨	류마티 스관절 염	59.3	2018 년 (EU 2015 년)	한국슈넬 에이프로젠	전임상 준비중
						셀트리온	전임상
						LG생명과학	연구중
리톡산	리톡시맙	제넨텍	비호지 킴림프 종	56.5	2015 년	바이오트라 이온	연구중
						셀트리온	연구중
아바스 틴	베바시주 맙	제넨텍	대장암	57.8	2019 년	셀트리온	전임상 준비중
허셉틴	트라스트 주맙	제넨텍	유방암	48.9	2019 년 (EU 2014 년)	삼성전자 이수애플지스	연구중
						셀트리온	국내 1상 임상 승인 EU 1상 임상 신청
						한화석유화 학	연구중
						동아제약	연구중
어비톡 스	세톡시맙	임클론	대장암	16.3	2015 년	셀트리온	연구중
						삼성전자 이수애플지스	연구중
리오프 로	에브식지 맙	센토코 어	혈소판 응집	3.0	2015 년	이수애플지스	국내 품목허가

자료출처: 각 회사 발표자료 및 뉴스

다. 전략적 타겟설정을 위한 프레임워크

○ Big Target

바이오시밀러 제품의 개발에서부터 시장출시까지 소요되는 비용은 대략 5천만 달러 정도로 추정된다. 이에 반해 2015년 바이오시밀러 전체 시장의 크기(바이오의약품 전체시장은 약 450억 달러로 추정)는 바이오시밀러가 오리지널 제품을 20% 수준에서 대체한다고 가정했을 때 대략 90억 달러로

계산가능하다. 그 중에서도 가장 큰 시장규모를 가지는 제품들을 살펴 보면 아래의 표와 같다.

2015년 전후의 Big Target

제품명	성분명	세계 시장규모	치료제	회사	특허만료
엔브렐	Etanercept	5 조원	류마티스	Amgen	2012년
에포젠	Epoetin- α	5.3 조원	빈혈	Amgen	2013년
레미케이드	Infliximab	4.4 조원	류마티스	Johnson&Johnson	2013년
휴마로그	Insulin lispro	1.4 조원	당뇨병	Eli Lilly	2013년
뉴포젠	Filgrastim	1.2 조원	호중구감소증	Amgen	2013년
리톡산	Rituximab	4.5 조원	비호지킨	Genentech	2015년
란투스	Insulin glargine	2.7 조원	당뇨병	Sanofi-Aventis	2015년
휴미라	Adalimumab	3 조원	류마티스	Abbott	2016년
아바스틴	Bevacizumab	3.4 조원	대장암	Genentech	2019년
루센티스	Ranibizumab	1.2 조원	황반변성	Novartis	2019년

이들 중 가장 큰 시장규모를 가진 레미케이드의 경우가 2011년 기준 약 41억 달러로 예상되는데, 시밀러가 점유하는 비율을 20%로 가정하면 (영국 Barclay Capital이 조사한 결과에 의하면 2년간 시밀러 제품의 시장점유율은 10~15%로 나타남) 레미케이드 시밀러 버전이 차지할 수 있는 시장규모는 4억 달러이고 전세계에서 레미케이드를 타겟팅한 바이오 시밀러 기업이 10여개이고(국내기업만 3~4개로 추정), 각 기업의 시장 점유율이 10%라고 한다면 하나의 기업이 차지할 수 있는 시장규모는 4천만 달러가 된다. 다시 말해 2015년 기준 바이오시밀러 제품 1개당 최소 시장점유율이 20%를 넘지 못한다면 수익을 실현하기 어렵다는 계산이 가능하다.

○ 타임프레임

바이오시밀러 제품의 개발에서부터 시장출시까지 대략 5~8년이 소요되는 것이 일반적이다. 그런데 바이오시밀러 1세대에 해당하는 EP, CSF, HGH, Interferon의 경우는 이미 시장출시가 이루어져 있거나 시판승인을 위해 심사과정에 들어있는 경우가 대부분이다.

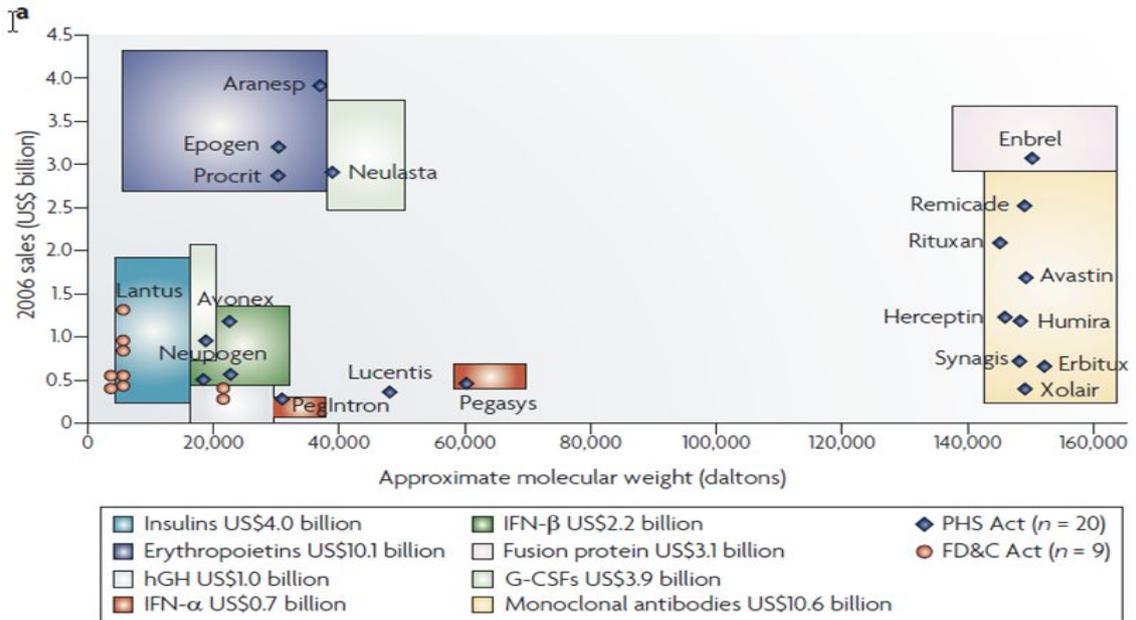
이에 반해 우리나라 기업들의 경우 바이오시밀러를 본격적으로 준비한 시점은 2008~2009년 부터이다. 바이오시밀러 관련 국내기업 중 가장 빠른 시장출시 시점은 계획대로 일정이 진행된다면 이수앱시스의 경우가 2011년 전후이고, 대개의 경우는 2015년을 전후해서 시장출시가 예정되어 있다. 또한 국내 기업의 다수는 시밀러 1세대가 아닌 2세대, 즉 항체 중심의 제품을 타겟팅하고 있다. 또한 항체관련 블록버스터급 제품들의 특허만료 시점은 2012~2019년 (대개의 경우 2015년 전후) 중에 이루어질 것으로 예상된다. 결국 국내 기업들에게 있어서 가장 중요한 전략적 변수는 2015년을 전후한 바이오의약품 시장환경이 어떻게 변하는가 하는 점이다.

이와 관련해서 2009년도 미국 FDA에 임상승인을 신청한 항체관련 의약품이 약 190여개이며 항체 의약품 임상성공율이 약 25%인 점을 고려한다면 2015년 전후 새롭게 출시될 항체제품은 약 40여개이고 대부분의 항체제품이 진보적인 항체엔지니어링 기술, 인간화 생산기술을 적용해서 1세대 항체를 획기적으로 개선한 제품들이라는 점을 염두에 둘 필요가 있다. 한마디로 말해 항체관련 제품을 타겟팅할 경우 슈퍼시밀러 전략을 취하지 않는다면 승산이 없다고 해도 과언이 아니다. 또한 슈퍼시밀러 전략을 선택할 경우 개발-생산-임상비용이 바이오시밀러 1세대에 비해 급격하게 늘어날 수 있다는 점 역시 사업기획에 반영될 필요가 있다.

○ 구조특성과 가이드라인

아래 그림에서 볼 수 있듯이 바이오시밀러 1 세대와는 달리 2세대 제품에 해당하는 항체관련 제품은 분자질량이 높고, 그 구조가 매우 복잡하다.

바이오의약품의 분자질량과 시장크기



바로 이러한 특성으로 인해 바이오시밀러 가이드라인을 제일 처음 제정한 EMEA조차도 항체나 백신과 같은 복잡한 바이오의약품의 경우 가이드라인 제정에 지극히 신중한 태도를 보이고 있다. 특히 향후 2015년까지 기술 발전이 아무리 빨리 이루어진다 해도 항체 제품에 대한 시판승인은 전적으로 case by case로 이루어지거나 혹은 신약과 거의 동일한 수준의 임상시험을 요구할 가능성이 매우 높다. 이와 관련 Merck나 Pfizer 등과 같은 메이저 기업들의 바이오시밀러 개발 전략이 항체나 백신에 타겟팅 되어 있고, 단순시밀러가 아닌 슈퍼시밀러로서 완전한 임상시험을 염두에 두고 추진되고 있다는 점은 시사하는바가 매우 크다.

○ 타겟국가 선정

바이오시밀러 역시 바이오의약품과 마찬가지로 타겟시장은 글로벌을 대상으로 할 수밖에 없다. 타겟시장의 성장성을 주로 고려한다면 미국, 중국, 일본, 그리고 브라질이나 멕시코 등이 일차적인 고려의 대상이며, 규제장벽을 고려한다면 중국과 남미 시장이 일차적인 고려의 대상이 된다.

그러나 이러한 접근법은 바이오시밀러 1세대 제품의 경우어나 타당할 수 있으며, 항체를 중심으로 한 바이오시밀러 2세대를 타겟팅할 경우 비용/안전성을 고려한 시장수용성이 판단의 기준이 되어야 한다. 일반적으로 시밀러 제품의 가격이 오리지널에 비해 70% 수준이라고 한다면(2세대 항체의 경우 가격차이는 1세대에 비해 훨씬 낮아서 오리지널의 80% 수준 이상일 것으로 판단하는 것이 합리적이다), 레미케이드 시밀러버전의 100mg당 가격은 약 300달러이고 환자당 1년 비용은 9,000달러이다. 그러나 이 정도의 비용을 지불할 수 있는 환자수를 기준으로 계산한다면 저개발국보다는 선진국을 중심으로 타겟시장의 범위가 좁아지게 되며, 선진국일수록 다양한 규제장벽이 존재한다는 사실을 잊어서는 안된다.