

02 바이오시밀러의 정의 및 타겟

특정세포만 골라 죽이는
표적 치료제 '항체의약품'



바이오의약품은 사람이나 다른 생물체에서 유래하는 세포, 단백질, 유전자 등을 원료 또는 재료로 하여 제조하는 생물학적 제제, 유전자 재조합 의약품, 세포 배양 의약품, 세포 치료제, 유전자 치료제 등을 말한다. 세포 배양, 유전자 재조합 등의 방법을 통해 생산되며, 기존의 합성 의약품으로는 치료가 어려운 생명을 위협하는 질환이나 만성질환을 치료하는 데에 많은 도움을 주고 있다. 1982년 미국 제넨텍이 유전자 재조합 기술로 인슐린을 개발한 이후 인성장호르몬, 인터페론, EPO, 백신, 치료 항체 등 다양한 바이오의약품이 개발되어 사용되고 있다.

주요 질환별 치료비용 비교(자료 : 약사공론)

질환명	유병률 (美-명)	생물의약품		의약품
		주요 치료제	1년치료비용(달러)	1년치료비용(달러)
류머티스관절염	210만	엔브렐, 레미케이드, 휴미라	15000~22450	100~300
다발성경화증	30만	아보넥스, 레비프, 베타페론	12700~28400	200~1400
암	1050만	아바스틴, 허셉틴, 엘비투스	5500~32500	100~1600
C형간염	400만	페가시스, 페그인트론	6400~15700	
골다공증	1000만	포스테오	6700	750~1000
당뇨병	1800만	노보란, 란투스, 휴마로그	1100~2000	190~1100

그러나 바이오의약품의 경우 상대적으로 가격이 비싸 환자에 적용하는데 제한적인 요소로 작용하기도 한다. 초기에 개발된 주요 바이오의약품에 대한 특허 또는 자료 보호가 만료됨에 따라 오리지널 제품과의 유사성을 근거로 허가 받고자 하는 소위 '바이오제네릭' 개발이 관련 업계를 중심으로 활발하게 진행되고 있다.

■ 바이오시밀러는 바이오의약품의 복제약

일반적으로 오리지널 합성의약품과 동일하게 만든 약물을 제네릭 의약품이라고 하며, 대개 특허가 만료된 오리지널 합성의약품의 카피 제품을 말한다. 합성의약품은 다양한 출발물질들을 이용하여 다양한 제조방법으로 제조될 수 있는데, 최종적으로 만들어진 합성의약품은 출발물질과 그 제조방법에 상관없이 생물학적으로 동등할 수 있다. 따라서 오리지널 합성의약품에 비해 제네릭 의약품은 임상시험 없이도 비임상 시험 및 생물학적 동등성 시험과 같은 약식 허가 절차를 통해 비용면에서도 저렴하게 개발이 가능하다. 이미 대부분의 국가에서 이러한 제네릭 의약품의 허가에 대한 절차가 마련되어 있다.

바이오시밀러란 바이오의약품의 복제약을 말한다. 즉, 바이오의약품의 '제네릭'이라는 뜻이다. 동등생물의약품으로 불리기도 하는데 오리지널 제품과 품질 및 비임상, 임상적 비교 동등성이 입증된 의약품을 말한다.

합성의약품과 달리 바이오의약품은 사용하는 세포주, 배지, 배양방법, 정제방법 등에 따라 품질이 달라지기 때문에 오리지널 바이오의약품과 완전히 동일한 약품을 만들 수는 없는 것으로 인식되고 있다. 또한 세포주와 제조설비, 제조방법이 같다고 하더라도 최종적으로 얻어지는 단백질의 특성이 달라질 수 있기 때문에 바이오제네릭 의약품은 임상시험을 통해 오리지널 바이오의약품과의 동등성을 증명해야 한다.

따라서 바이오 복제약은 합성의약품과 달리 '오리지널제제'와 '같지 않다'고 보기 때문에 오리지널 바이오의약품을 '복제'한 약임에도 '제네릭'이라는 말 대신, '시밀러(유사·동등)'라는 표현을 쓰고 있다. 유럽에서는 주로 '바이오시밀러'라는 용어를 사용하지만, 미국에서는 'FOB(Follow on Biologics)'라고 부르며, 국내에서는 '동등생물의약품' 혹은 '후발생물의약품'이라고 해석하고



글 김세호 녹십자 종합연구소
상무이사
sehokim@greencross.com

글쓴이는 서울대학교 농화학과 졸업 후 건국대학교에서 번역화학으로 석사학위를, 이스라엘 바이츠만 과학연구소에서 번역학으로 박사학위를 받았다.

바이오시밀러와 합성의약품 제네릭의 비교(자료: KorMedi 뉴스)



있다. 이런 차이로 인해 바이오시밀러와 합성의약품 제네릭은 허가절차, 임상기간, 개발비용 등에 많은 차이가 있게 된다. 즉, 기존의 합성의약품의 제네릭에 대해 확립되어 있는 허가 절차나 평가방법을 생물의약품에 적용하는 것은 적절하지 않기에 각국의 규제당국은 바이오시밀러에 대한 별도의 관련 규정 및 가이드라인 마련을 준비하고 있다. 합성의약품 제네릭은 비임상시험, 생물학적 동등성 시험과 같은 약식 절차를 거쳐 오리지널과 동등성을 입증하면 되지만 바이오시밀러는 오리지널보다는 작은 규모라도 별도의 자체 임상시험을 통해 유효성·안전성이 동등함을 입증해야 한다.

유럽, 바이오시밀러 시장의 80% 이상 차지

바이오의약품은 크게 인슐린, 조혈호르몬(EPO), 성장호르몬(hGH), 조혈촉진인자(G-CSF) 등 1세대와 항체, 유전자재조합단백질 등 2세대 의약품으로 구분된다. 1세대 바이오의약품은 질병과 관련된 단백질이나 호르몬을 인체에 투여해 각종 질환을 치료하거나 기능을 조절한다. 이들 물질은 환자별 투여량이 적고 미생물 숙주세포를 이용해 소규모 배양 설비 투자로 가능하다. 대부분 2006년 기점으로 특허만료가 이뤄졌다. 2세대 바이오의약품은 단백질이 암세포, 류머티스 관절염 유발 세포 등 특정 세포에 결합해 특정 세포만을 사멸시키는 표적 치료제의 특징을 지니고 있는데, 대표적인 2세대 바이오의약품이 바로 항체의약품이다.

1세대 바이오의약품의 바이오시밀러는 지난해의 경우 세계 생물약 시장 1천380억 달러 중 3억1천100만 달러를 차지하는데 그쳤으며 필그라스티미 33%, 에포에틴 알파가 42%, 소마트로핀이 25%를 각각 점유했다. 국가별로는 일찍이 바이오시밀러 승인통로를 마련한 유럽이 시장의 80% 이상을 차지하고 있다. 유럽에서는 2006년 이후 현재까지 2개의 성장 호르몬, 5개의 EPO, 7개의 G-CSF 등 14개의 바이오시밀러 의약품이 승인되었으며, 일본의 경우 2개 제품이 승인되어 있다. 이외에 브라질·러시아·중국·인도 등 신흥시장에서 120개의 바이오시밀러가 판매 중이며, 미국에선 2014년부터 기존의 해외 승인 제품부터 시작해 출시가 예상된다. 특히 인도가 이미 40개의 제품을 출시



주요국의 바이오시밀러 허가현황(식품의약품안전청)

국가	제품명	성분명	제조원	허가일
유럽	Omnitrope	소마트로핀	Sandoz	2006. 4.12
	Valtropin	소마트로핀	BioPartners	2006. 4.24
	Binocrit	에포에틴 알파	Sandoz	2007. 8.28
	Epoetin alfa Hexal	에포에틴 알파	Hexal	2007. 8.28
	Abseamed	에포에틴 알파	Medice Arzneimittel Putter	2007. 8.28
	Retacrit	에포에틴 제타	Hospira	2007.12.18
	Silapo	에포에틴 제타	Stada	2007.12.18
	Tevagrastim	필그라스티움	Teva	2008. 9.15
	Ratiograstim	필그라스티움	Ratiopharm	2008. 9.15
	Filgrastim Ratiopharm	필그라스티움	Ratiopharm	2008. 9.15
	Biograstim	필그라스티움	CT Arzneimittel	2008. 9.15
	Filgrastim Hexal	필그라스티움	Hexal	2009. 2. 6
	Zarzio	필그라스티움	Sandoz	2009. 2. 6
Nivestim	필그라스티움	Hospira	2010. 6. 8	
일본	Somatropin BS	소마트로핀	Sandoz	2009. 6.22
	Epoetin Alfa BS	에포에틴 카파 (에포에틴 알파 바이오시밀러-1)	JCR	2010. 1.20

했고, 또 다른 40개를 개발하는 등 주도적으로 나서고 있다.

▶ 항체의약품이 미래 의약품시장 주도할 것

세계 의약품 판매 'TOP 10' 안에 포함된 바이오의약품 수는 2000년 1개(Epogen, 46억7천200만 달러)에서 2008년에는 5개(Enbrel, Rituxan, Remicade, Epogen, Avastin)로 늘어났고, 오는 2014년에는 7개가 될 것으로 예견되는 등 바이오의약품, 그 중에서도 항체의약품이 미래 의약품 시장을 주도할 것으로 예측된다.

항체의약품 시장의 주도적 성장에 따라 바이오시밀러 시장도 항체를 중심으로 성장할 것으로 예상되는 가운데 2012년부터 2016년까지 250억 달러 규모에 달하는 바이오의약품의 특허만료가 도래하고 있다. 2008년 64억 달러의 매출을 낸 암젠사의 류머티즘 관절염 치료제 '엔브렐'의 특허기간이 2012년 만료되는 것을 시작으로 2013년 '레미케이드(2008년 매출 53억 달러)', '에포젠(2008년 매출 51억 달러)' 등 굵직한 신약의 독점 판매기간이 종료된다. 이어서 2015년에 리톡산, 란투스, 2016년에 휴미라, 2019년 허셉틴 등의 특허가 끝난다.

항체는 시장 규모 및 효능, 안전성 등에서 상당히 매력적인 바이오의약품으로 현재의 바이오의약품 시장을 주도하고 있고 향후에도 이러한 가능성은 지속될 것으로 예측되므로 바이오시밀러 의약품은 특허 만료가 되는 제품군 중에서 항체가 가장 관심을 끄는 대상이 될 것이다.

항체의약품 바이오시밀러 시장은 이제 도입단계에 있지만 2012년부터 이머징국가 중심으로 본격적으로 확대될 것으로 예상되는 가운데 2016년까지 2세대 바이오시밀러 시장은 연평균 64.0%

급성장해 2016년 시장규모는 75억 달러에 육박할 것으로 전망되고 있다. 유럽은 올해 말에 단클론 항체 승인 가이드라인도 마련할 계획이라 2015년까지 제품이 나올 가능성이 있다. **ST**

세계 TOP 10 의약품 전망(단위: 10억 달러)

순위	2000 년			2008 년			2014 년		
	제품명	개발사	매출	제품명	개발사	매출	제품명	개발사	매출
1	Losec	AstraZenca	6.3	Lipitor	Pfizer/Astellas /Almirall	13.5	Avastin	Roche	9.2
2	Zocor	Merck / Sanofi-Aventis	5.3	Plavix	BMS / Sanofi-Aventis	9.5	Humira	Abbott / Eisai	9.1
3	Lipor	Pfizer / Astellas	5.2	Advair	GSK	7.3	Pitavcan	Roche	7.8
4	Epogen	J&J / Amgen	4.7	Enbrel	Wyeth/Amgen /Takeda	6.5	Enbrel	Wyeth/Amgen / Takeda	6.6
5	Norvasc	Pfizer	3.4	Diovan	Novartis /Ipsen	5.8	Lantus	Sanofi-Aventis	6.4
6	Pravachol	BMS / Daiichi Sankyo	2.9	Rituxan	Roche	5.5	Hercapin	Roche	5.8
7	Prozac	Eli Lilly	2.6	Remicade	SGP / J&J	5.3	Crestor	AstraZeneca	5.7
8	Zyprexa	Eli Lilly	2.4	Nexium	AstraZeneca	5.2	Spiriva	Boehringer Ingelheim	5.6
9	Serozat	GSK	2.3	Epogen	J&J /Amgen /Kirin	5.2	Remicade	SGP / J&J	5.2
10	Claritin	Schering-Plough	2.2	Avastin	Roche	4.8	Gleevec	Novartis	5.1

*자료: FKI 2009, Evaluate Pharma (복색되어 있는 무른은 바이오신약을 의미)

주요 바이오의약품의 특허만료 현황

제품명	성분명	개발사	적응증	시장규모(10억달러)	특허만료
엔브렐	에타너셉트	암젠	류머티스관절염 등	5.0	2012
에포젠	에포에틴알파	암젠	반혈	5.3	2013
레미케이드	인플릭시맵	존슨앤존슨	류머티스관절염 등	4.4	2013
아보넥스	인터페론베타-1a	바이오젠아이텍	다발성경화증	1.8	2013
레비프	인터페론베타-1a	세로노	다발성경화증	1.6	2013
휴마로그	인슐리리스프로	릴리	당뇨병	1.4	2013
뉴포젠	필그라스티	암젠	호중구감소증	1.2	2013
세레자임	이미글루세라제	젠자임	고셔병	1.1	2013
리톡산	리톡시맵	제넨텍	비호지킨림프종 등	4.5	2015
뉴라스타	페그필그라스티	암젠	백혈구 개선 촉진	3.0	2015
란투스	인슐린글라진	사노피아벤티스	당뇨병	2.7	2015
휴미라	아달리무맵	애보트	류머티스관절염 등	3.0	2016
허셉틴	트라스투주맵	제넨텍	유방암	4.0	2019
아바스틴	베바시주맵	제넨텍	대장암 등	3.4	2019
루센티스	라니비주맵	노바티스	황반변성	1.2	2019

▶▶ 세계 시장 규모는 2007년 판매실적 기준으로 향후 10년간 15개 품목 총시장규모 약 500억 달러/연 예상. 2) 미국특허 만료일은 복수 특허가 존재하는 경우 최종 만료 연도임 (자료출처 : Evaluate Pharma Company Reports, 2007)