



표적치료제의 모든 것 항체의약품(2)

저자 최병철

약학정보원 학술자문위원

머리말

수동면역 기전을 이용하여 항체(antibody) 단백질을 치료제로 처음 사용한 것은 1920년대이며, 그 당시 항혈청을 사람 또는 말 등으로 부터 직접 채취하여 사용하였다. 그러나 항체 경제 기술이 발달한 이후에는 혈청으로부터 면역글로불린을 분리·정제하여 치료제로 사용하고 있다. 이들 약제는 소분자(small molecule) 화학물질과는 달리 분자량이 큰 단백질로서 세포 내로 이동이 불가능하였다. 이와 같은 문제점에도 불구하고 항체의약품은 세포 표면에 있는 분자 단위의 물질을 정확히 인지하는 특이성과 친화력을 갖기 때문에 치료제로 사용이 가능하게 되었다.

현재 항체의약품은 키메라 단클론 항체(chimeric monoclonal antibody), 인간화 단클론 항체(humanized monoclonal antibody), 인간 단클론 항체(human monoclonal antibody), 항체 절편(antibody fragment), 항체-약물 복합체(antibody-drug conjugate, ADC), 면역접합체(immunoconjugate) 등이 있다. 이들 항체의약품은 주로 암 치료제, 자가 면역 질환을 비롯한 면역억제제 등으로 사용하고 있다.

〈항암제〉

HER2 억제제란 어떤 약제인가?

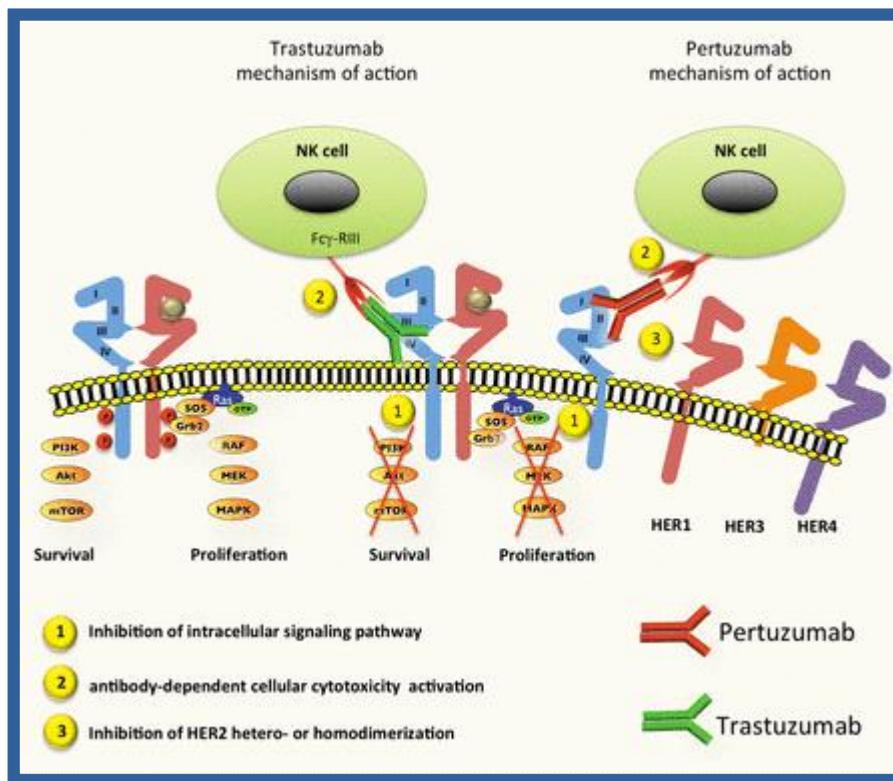
▲HER2 (human epidermal growth factor receptor 2 protein, 또는 Neu, ErbB-2)

HER2는 세포 성장에 관여하는 단백질로 암세포가 빠르게 성장하도록 신호를 보낸다. 따라서 상피 성장 인자(epidermal growth factor, EGF)의 신호 전달 경로(EGF signalling pathway)에 핵심적인 역할을 한다. HER2는 정상세포에 비해 암세포 표면에 많이 존재하여 암세포는 비정상적으로 빨리 자랄 수 있는 것이다. HER2 과발현 유방암의 경우 재발이 많으며 예후가 좋지 않은 것이 특징이다.

▲작용 기전

HER2 항체는 암세포 표면의 HER2 수용체와 결합하여 HER2의 세포 내 신호 전달 경로를 억제함으로써 세포 내 G1/S 세포 주기 억제가 일어나게 되는데, 이로 인해 암세포에서만 세포사멸(apoptosis)이 발생하며 세포독성 항암제와 병용 투여할 경우 세포사멸이 크게 증가한다.





ar.iiarjournals.org

• 트라스투주맙(trastuzumab, 제품명: 허셉틴 주, Herceptin®)

Trastuzumab은 항원 결합에 핵심적인 부분인 CDR 부위만 마우스에서 유래하고 나머지 부분은 인간 항체로부터 제조한, HER2 단백질의 extracellular domain 부위를 표적으로 하는 재조합 인간화 단클론 항체이다.

Trastuzumab은 1998년 미 FDA에서 처음으로 'HER2 과발현 전이성 유방암 환자의 생존 기간을 연장하는 치료제'로 승인받았으며, 국내에서는 2003년부터 사용해왔다. 2006년에는 'HER2 과발현 조기 유방암 치료제'로 적응증이 확대되었다. 그 후 위암에 대해 2010년 미 FDA와 국내 허가를 받았다. 유방암의 경우 HER2 양성 전이성 유방암 환자 치료에, 위암의 경우 전이성 질환으로 이전에 항암 치료를 받은 적이 없는 HER2 양성 전이성 위선암이나 위식도 접합부 선암 환자에 백금계 약제와 카페시타빈 또는 5-FU와 병용투여 시 사용 가능하다.

• 퍼투주맙(pertuzumab, 제품명: 퍼제타 주, Perjeta®)

Pertuzumab은 HER군 수용체의 이합체화 과정에서 HER2 수용체를 표적으로 작용해 이합체화를 억제하는 HDI (HER2 dimerization inhibitor, HER2 이합체화 억제제)로서, 재조합 인간화 단클론 항체이다.

Pertuzumab은 유방암 최초의 HDI 약제로서, 2014년 미 FDA와 국내에서 '전이성 질환에 대해 항-HER2 치료 또는 화학요법 치료를 받은 적이 없는 HER2 양성 환자로서 전이성 또는 절제 불가능한 국소 재발성 유방암 환자에게 도세탁셀 및 허셉틴과 병용투여'와 '국소진행성, 염증성 또는 초기 단계(지름 2 cm 초과)인 HER2 양성 유방암 환자의 수술 전 보조요법으로서 플루오로우라실, 에피루비신과 싸이클로포스파마이드 (FEC) 또는 카보플라틴을 포함하는 치료요법의 일환으로 이 약과 허셉틴 및 도세탁셀을 병용투여'에 승인받

았다. 특히 기존의 허셉틴이 작용하는 HER2 수용체의 다른 부분에 작용함으로써 각각의 치료제 작용에서 시너지 효과를 보여 기존 허셉틴과 도세탁셀 병용요법에 비해 기전상의 이점을 갖고 있다.

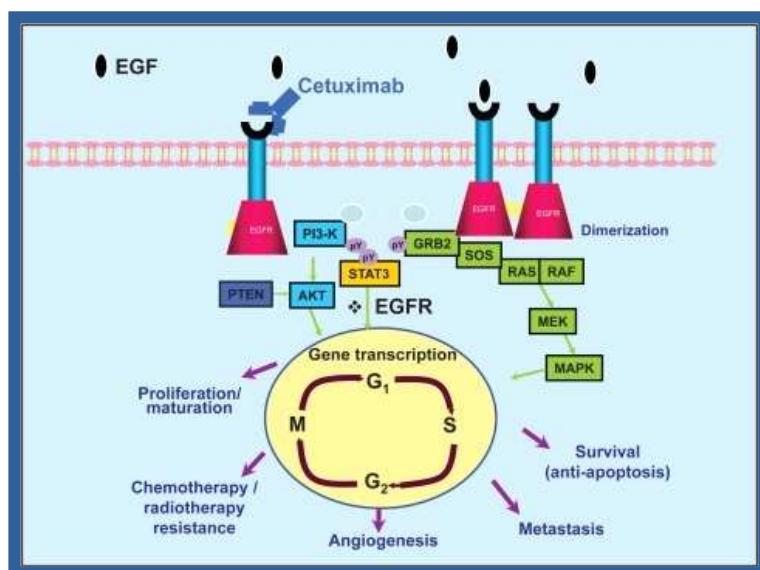
- 트라스투주맙-엠탄신(trastuzumab-emtansine, 제품명: 캐싸일라 주(Kadcyla®))

Trastuzumab-emtansine은 HER2 표적 치료제(trastuzumab)에 세포독성 항암제(emtansine)를 결합시켜 제조한 항체 약물 접합체(antibody drug conjugate, ADC)이다. 즉, trastuzumab은 HER2 수용체를 표적으로 작용하고, emtansine은 세포 내부에서 독성 물질을 방출해 암세포를 사멸에 이르게 한다. 하지만 세포 이입 전에는 emtansine이 분비되지 않아 세포독성항암제 치료가 야기할 수 있는 전신 부작용을 감소시킨다. Trastuzumab-emtansine은 유방암에 대한 최초의 ADC 약제로서, 2014년 미 FDA와 국내에서 'HER2 양성, 이전에 치료 요법으로 트라스투주맙과 탁산계 약물을 별도로 각각 투여하거나 또는 동시에 병용 투여한 적이 있는 절제 불가능한 국소진행성 또는 전이성 유방암 치료'에 승인받았다.

EGFR 억제제란 어떤 약제인가?

▲EGFR (상피 성장 인자 수용체, epidermal growth factor receptor)

EGFR은 세포 내 티로신 키나제 영역(intracellular tyrosine-kinase domain)을 갖고 있는 세포막 당단백질 수용체로, 정상 상피에서 발현되고 두경부암, 유방암, 대장암, 폐암, 신장암, 전립선암, 뇌종양, 방광암 및 췌장암 등 대부분의 상피세포암에서 증가되어 발현되는 것으로 알려져 있다. 특히 대장암의 25~77%에서 발현된다. EGFR 발현은 세포 주기의 진행, 세포 사멸의 억제, 신생 혈관의 생성 및 암세포 전이를 통하여 암의 성장과 전이에 있어서 중요한 기능을 한다.



openi.nlm.nih.gov

▲작용 기전

EGFR 항체는 EGFR과 결합하여 암세포 증식을 유도하는 세포질 내 신호 전달 체계인 MAPK (mitogen activated protein kinase) 경로를 억제함으로써 암세포의 성장을 억제하고 세포사멸을 유도하며 matrix metalloproteinase (MMP)와 EGF의 생산을 감소시킨다. 또한 특정 인간 종양 유형에 대하여 항체 의존적 세포독성(antibody dependent cellular cytotoxicity, ADCC)을 매개한다.

▲치료 약제

- 세툭시맙(cetuximab, 제품명: 얼비툭스 주, Erbitux®)

Cetuximab은 EGFR-1 (HER-1, c-ErbB-1)의 아미노산 말단 부위에 특이성을 지닌 마우스 단클론 항체와 인체 IgG1을 재조합한 키메라 단클론 항체로, ‘EGFR-양성, RAS 정상형(wild-type)인 전이성 직결장암’과 ‘두경부 편평세포암’ 치료에 승인받았다.

VEGF 억제제란 어떤 약제인가?

▲VEGF (혈관 내피 성장 인자, vascular endothelial growth factor)

VEGF는 신생 혈관 생성(angiogenesis)의 성장 인자로서 개체의 발생 과정 및 생리적 또는 병적 상태에서 혈관 생성을 매개할 뿐만 아니라, 생체 내에서 혈관 신생을 일으키고 혈관의 투과성을 증가시켜 혈관 신생의 조절에 중요한 역할을 한다.

현재 VEGF에는 5가지의 아형(VEGF-A, -B, -C, -D, -F)이 있고, 각각의 아형과 반응하는 수용체는 3가지 (VEGFR-1, -2, -3)가 존재한다. VEGF-A는 VEGFR-1, -2를 통해서 혈관 내피 세포의 증식, 이동, 생존을 촉진시킨다. 또 VEGF-C와 D는 VEGFR-2, VEGFR-3를 통해 신생 림프관 및 혈관 형성을 유도한다.

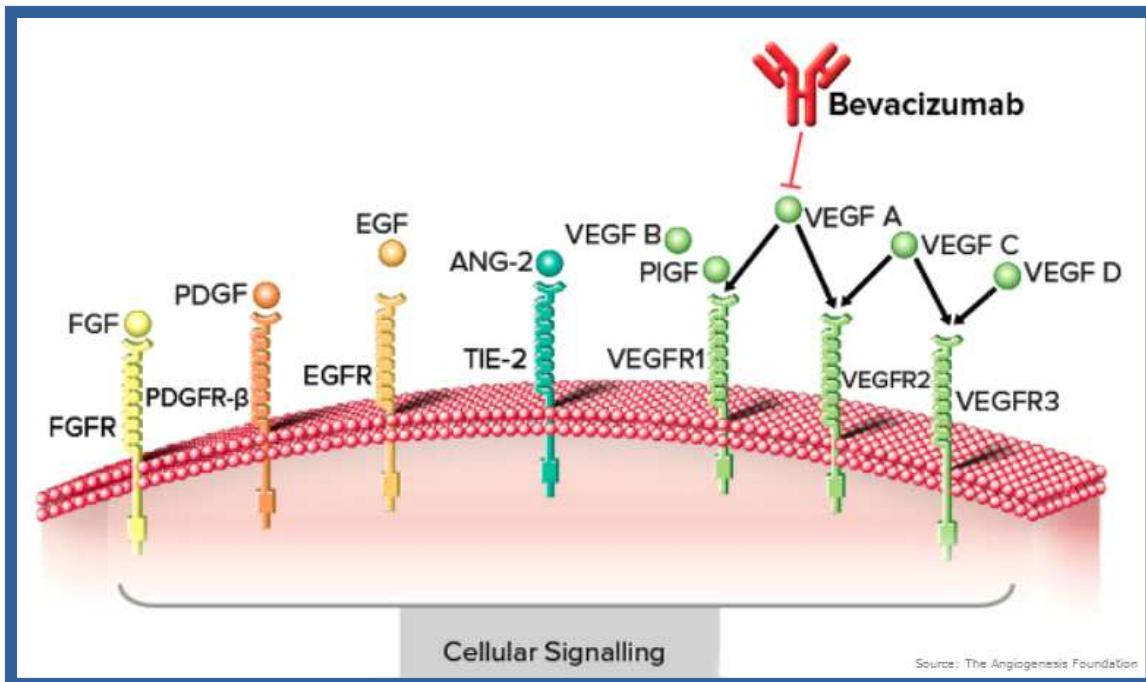
암세포가 원격전이를 하려면 암세포의 유리, 국소 침습, 이동, 신생 혈관 생성, 혈관 침습, 혈관 내 상피 세포로의 유착, 그리고 다른 장기 내에서의 성장 등 여러 단계를 거쳐야 하는데, 이 중 신생 혈관 생성은 $2\sim3\text{ mm}^3$ 이상의 암이 성장하기 위해서 반드시 필요하다. 신생 혈관은 이미 만들어져 있는 혈관에서부터 새로운 모세혈관이 만들어지는 것인데, 이 과정은 신생혈관생성 유도 인자(angiogenesis inducing agent)의 영향을 받고, 이렇게 만들어진 혈관은 암세포의 성장, 암세포의 혈관 침습과 전이 등에 도움을 준다.

VEGF는 암의 혈관 신생을 야기하는 가장 중요한 매개체로 알려져 있으며, 혈관 내피 세포의 증식과 이주뿐만 아니라 혈관 투과성에 영향을 주어서 종양의 침윤, 전이, 재발에 핵심적인 역할을 한다고 보고되고 있다. 특히 VEGF는 대장암에서 높게 나타나는데, 이 중 VEGF-A는 다른 아형에 비해 특히 더 높게 나타나며, 이렇게 높은 VEGF-A는 대장암의 침윤성이나 진행 정도에 큰 영향을 미친다.

▲작용 기전

VEGF 항체는 체내 혈관을 만들어내는 신호 중 가장 강력한 인자인 VEGF에 미리 결합하여 세포 표면에 존재하는 VEGFR에 VEGF가 부착하지 못하도록 방해한다. 결국 암세포로 가는 혈액 공급을 차단하게 되므로

직접 암세포를 죽이는 것은 아니지만 간접적으로 암세포 성장을 차단한다.



www.bowelcanceraustralia.org

▲치료 약제

- 베바시주맙(bevacizumab, 제품명: 아바스틴 주, Avastin®)

Bevacizumab은 VEGF와 선택적으로 결합하는 재조합 인간화 단클론 항체(IgG1)로서 VEGF와 결합하여 VEGF 수용체인 Fit-1과 kinase insert domain receptor (KDR)에 결합하지 못하게 함으로써 신생혈관생성을 억제하여 항암효과를 나타낸다. 또한 암조직에서 신생혈관의 생성은 암세포에 선택적이며 약제 내성의 발생 가능성이 적다는 측면에서 표적 치료제 개발의 적절한 대상이 되고 있다.

Bevacizumab은 2004년 미 FDA에서 전이성 대장암(직결장암)의 1차 치료 약제로 승인받았다. 현재 전이성 유방암, 비소세포폐암, 진행성 또는 전이성 신세포암, 교모세포종에 사용한다.

- 라무시루맙(ramucirumab, 제품명: 사이람자 주, Cyramza®)

Ramucirumab은 VEGF 수용체-2 (VEGFR-2)에 대한 재조합 완전 인간 단클론 항체(IgG1)로서 VEGFR-2에 특이적으로 결합하여 암세포의 혈관생성과 관련된 신호 전달 과정을 저해하는 작용을 한다. Bevacizumab은 VEGF를 억제하지만 ramucirumab은 VEGFR-2를 억제한다.

Ramucirumab은 진행성 전이성 위암의 2차 치료제로 승인을 받은 분자 표적 치료 항암제로, 플루오로피리미딘 또는 백금을 포함한 항암화학요법 도중이나 이후에 질병이 진행된 진행성 또는 전이성의 위 또는 위식도 접합부 선암 환자에게 단독요법 또는 파클리탁셀과 병용요법으로 사용한다.

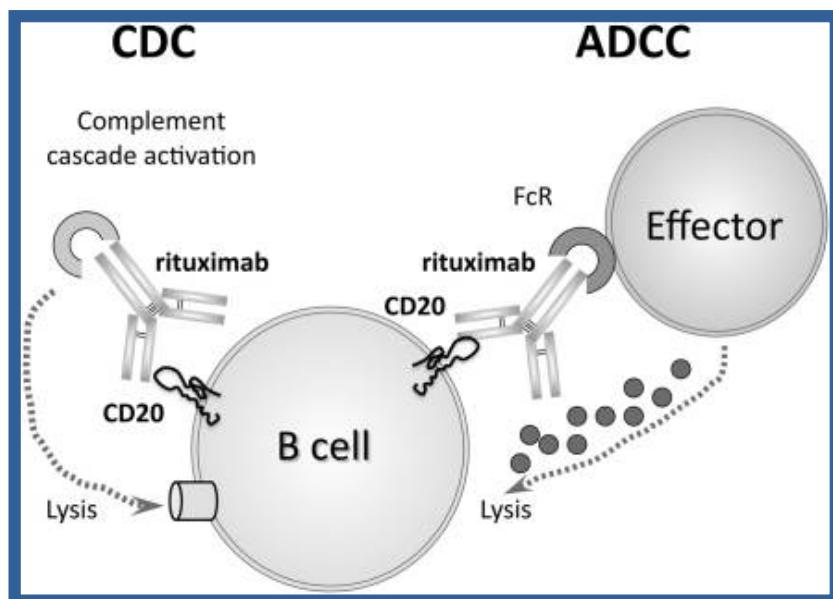
CD20 억제제란 어떤 약제인가?

▲CD20 (cluster of differentiation 20)

CD20은 B-lymphocyte antigen (B 세포 항원) 또는 모든 B 세포 표면에서 제시되는 단백질이며 pro-B phase에서 시작하여 점진적으로 성숙할 때까지 농도가 증가한다. 즉, CD20은 B 세포 계열이 세포 주기 (cell-cycle)에 들어가거나 B 세포로 분화하는 데 관여하는 것으로 알려져 있다. CD20 항원은 세포 표면으로부터 쉽게 탈각되거나 변형 혹은 함입되지 않는 특성을 지니고 있어 표적 분자로서 활용하기에 적당한 특징을 갖고 있다.

CD20 항원의 분포는 정상세포의 경우, pre-B 세포 단계에서 활성화된 B 세포(activated B cell) 단계까지 광범위하게 분포하지만 조혈모 세포, 형질 세포와 다른 계열의 세포에는 분포하지 않으며 림프종의 경우는 B 세포 림프종과 만성 림프구성 백혈병의 대부분, pre-B cell 급성 림프구성 백혈병의 50%에서 CD20 항원이 발현되어 있다.

▲작용 기전



openi.nlm.nih.gov

CD20 항체는 B 세포 표면에 있는 CD20 항원과 결합하여 보체 매개성 세포독성(complement-dependent cytotoxicity, CDC)과 항체 매개성 세포독성(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)으로 세포 용해(lysis)를 일으킨다.

▲치료 약제

- 리툭시맙(rituximab, 제품명: 맵테라 주, Mabthera[®])

1980년대 초기의 CD20 항원에 대한 항체는 마우스로부터 만들어진 단클론성 항체로서 항원과의 반응성은 우수하지만 마우스 반감기가 짧고 이종 항원으로 인한 항원성(HAMA, human anti-mouse antibody)이 유발되는 단점이 있었으며 항체의 Fc fragment를 통한 effector action이 인간 항체보다 불리한 결점들이 있었다. Rituximab은 이러한 마우스 기원 항체의 결점을 보완하고 생물학적 효과를 높이기 위하여 항원인식이 이루어지는 가변 부위(variable region)는 마우스 기원이고 항체의 불변 부위(constant region)는 인간 기원인 키메라 단클론성 항체이다.

Rituximab은 1998년 미 FDA로부터 최초로 승인된 키메라 단클론성 항체로서 림프종을 비롯하여 만성 림프구성 백혈병, 류마티스 관절염, 베게너육아종증 및 혈관경적 다발혈관염에 사용한다.

- 이브리투모맙 투세탄(ibritumomab tiuxetan, 제품명: 제바린 키트 주, Zevalin Kit[®])

Ibritumomab tiuxetan은 B 세포 표면에 존재하는 CD20 항원에 특이적인 단클론 항체에 방사성 동위원소인 ⁹⁰Y (이트리움-90, Yttrium-90)이 표지된 항체 약물 접합체(ADC)로, 정상 세포에는 상대적으로 영향을 덜 주면서 종양세포에 특이적으로 방사선이 작용할 수 있다.

Ibritumomab tiuxetan은 pre-B 및 성숙된 B 림프구, non-Hodgkin's lymphoma (NHL) 종양 세포의 90% 이상에서 발현되는 CD20 항원과 특이적으로 결합하여 I^{131} 에서 γ 선을 방출하고 자유기의 생성 및 세포 손상을 유도하여 CD20+ B 세포의 세포 사멸(apoptosis)을 유도한다. ‘리툭시맙에 효과가 없거나 재발한 CD20+ 여포형 B 세포 비호지킨 림프종(NHL)’과 ‘이전에 치료받은 경험이 없는 여포형 림프종에서 관해 유도 후 공고요법’에 승인되었다.

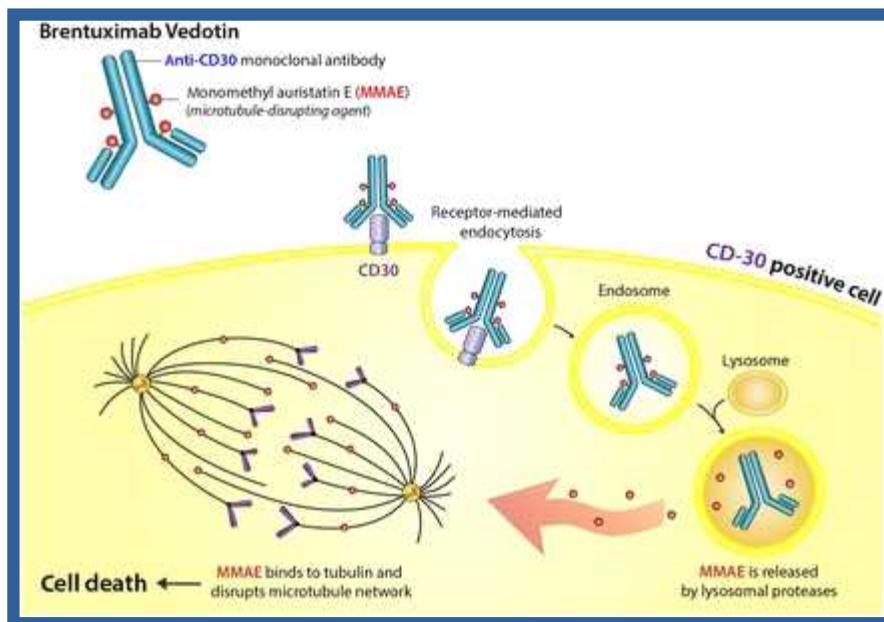
CD30 억제제란 어떤 약제인가?

▲CD30 (cluster of differentiation 30)

CD30는 종양 고사인자 수용체군(tumor necrosis factor receptor family, TNFR)의 세포막 단백질이며 종양 표지자(tumor marker)이다. 이 수용체는 T와 B 세포가 활성화될 때만 나타나는데, TRAF (TNF receptor-associated factor)-2와 5에 관여하여 NF-kappaB를 활성화시키는 신호 전달 체계를 매개함으로써 세포사멸을 조절하고 세포 증식을 유도한다. CD30 단백질은 림프종 세포 표면에 많이 발현한다.

▲작용 기전

CD30 항체는 림프종 세포 표면의 CD30 단백질과 특이적으로 결합하여 CD30의 활성을 억제한다. 또한 brentuximab은 세포독성제인 vedotin (monomethyl auristatin E, MMAE)을 세포로 운반하고 세포 표면에 결합된 복합체는 세포 내 섭취(endocytosis)에 의해 세포 내로 들어간 후 lysosome의 단백질 분해 효소 작용에 의해 vedotin이 분리되어 유사분열 억제제(antimitotic agent)로 작용하여 세포독성을 일으킨다.



www.researchgate.net/

▲치료약제

- 브렌툭시맙-베도틴(brentuximab-vedotin, 애드세트리스 주, Adcetris[®])

Brentuximab-vedotin은 키메라 단클론 항체인 brentuximab과 세포독성제인 vedotin을 결합시킨 항체-약물 복합체(ADC)이다.

Brentuximab-vedotin은 2011년 미 FDA에서 자가 조혈모세포 이식 실패 환자나 자가 조혈모세포 이식 비 대상 환자를 대상으로 ‘최소 두 가지 이상의 복합 화학요법에 실패한 호지킨림프종’과 ‘최소 한 가지 이상의 복합 화학요법에 실패한 전신역형성대세포림프종’ 치료에 승인을 받았으며 호지킨림프종 등의 치료에 사용되고 있다.

RANKL 억제제란 어떤 약제인가?

▲RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand)

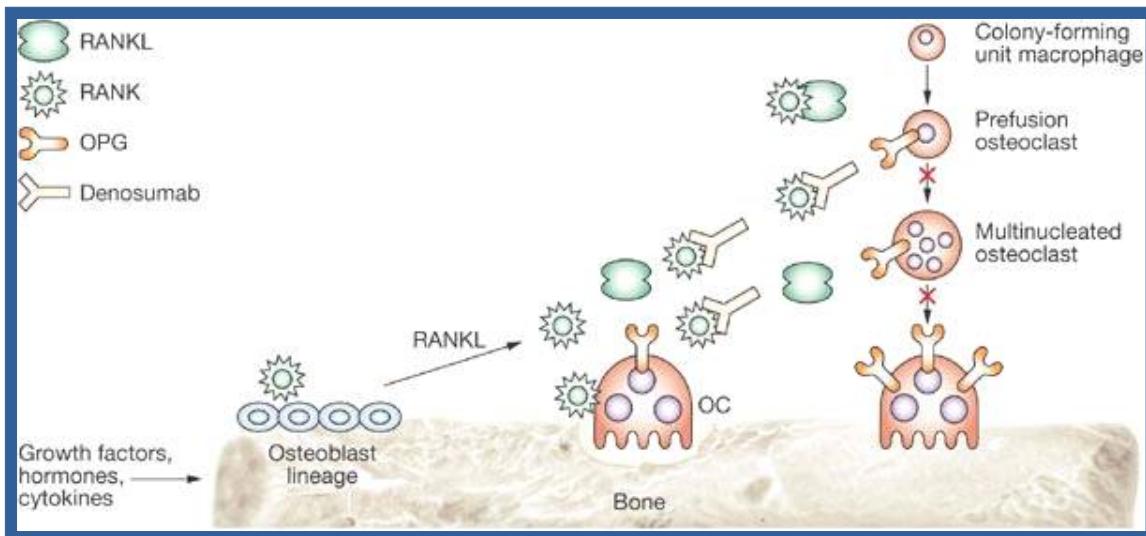
RANKL은 파골세포(osteoclast)의 형성과 연관되어 현재까지 알려진 여러 인자들 중 가장 중요한 인자로서 파골세포 및 파골전구세포(pre-osteoclast)에 위치한 RANK (receptor activator of nuclear factor - kappa-B)와 결합하여 파골세포의 형성과 활성을 촉진한다.

▲작용 기전

골재형성(bone remodeling)은 파골세포와 조골세포의 계속적인 교체 작업이라 할 수 있다. 파골전구세포는 세포 표면에 종양 괴사 인자 수용체(TNFR)의 일종인 RANK를 제시한다. RANK는 RANKL에 의해 활성화되는데, RANK가 활성화되면 파골전구세포가 파골세포로의 성숙이 촉진되어 뼈의 파괴 작용이 증가된다.

RANKL 항체가 RANKL에 결합하면 파골세포의 성숙 과정이 차단되는데, 이는 체내에서 RANKL 억제제로 작

용하는 osteoprotegerin 고유의 작용과 유사하다. 즉 RANKL 억제제는 체내 osteoprotegerin의 작용을 대신하여 골다공증 등의 파골세포 작용을 차단한다.



www.nature.com

▲치료 약제

- 데노수맙(denosumab 120 mg, 제품명: 엑스지바, Xgeva[®]), 데노수맙(denosumab 60 mg, 제품명: 프롤리아, Prolia[®])

Denosumab은 RANKL에 대한 인간 단클론 항체로서, 파골세포의 활성화(분화)를 촉진시키는 세포막 단백질 RANKL을 억제하여 골 파괴를 줄여주고 골량 및 골강도를 증가시키는 작용을 한다.

Denosumab 용량에 따라 엑스지바(120 mg)는 2013년 미 FDA와 국내에서 고형암의 골전이 및 골거대세포종'에 승인되었다. 또한 프롤리아(60 mg)는 미 FDA에서 2010년 '골다공증 및 골 소실 치료', 2010년 '골절 발생 고위험도인 폐경 후 여성 골다공증', 2011년 '안드로겐 차단요법을 받고 있는 비전이성 전립선암 환자 및 아로마타제 저해제 보조요법을 받고 있는 여성 유방암 환자의 골 소실 치료' 및 2012년 9월 '골절 발생 고위험도인 남성 골다공증 환자의 치료'에 승인되었다.

CTLA-4 (CD152) 억제제란 어떤 약제인가?

▲CTLA-4 (세포독성 T 림프구 항원-4, cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4, CD152)

암세포는 항원을 생산하는데, 이들 항원은 항원 제시 세포(antigen presenting cell, APC)에 의해 인지되고 림프절에서 CTL (cytotoxic T lymphocyte)에 제시된다. 그런데 비정상적으로 수지상 세포의 억제 신호 (inhibitory signal)가 CTLA-4에 전달되는 경우, CTLA-4는 CTL 표면에 있는 항원으로 CTL의 세포독성 작용을 억제시켜 암세포가 생존하도록 돋는다.

또한 T 세포가 활성화되어 면역반응을 나타내기 위해서는 동시에 APC에 T 세포에 주요 조직 적합 유전자 복합체(major histocompatibility complex, MHC)와 CD80 또는 CD86 (B7-1 또는 B7-2)와 같은 두 신호를

보내 결합하여야 한다.

▲작용 기전

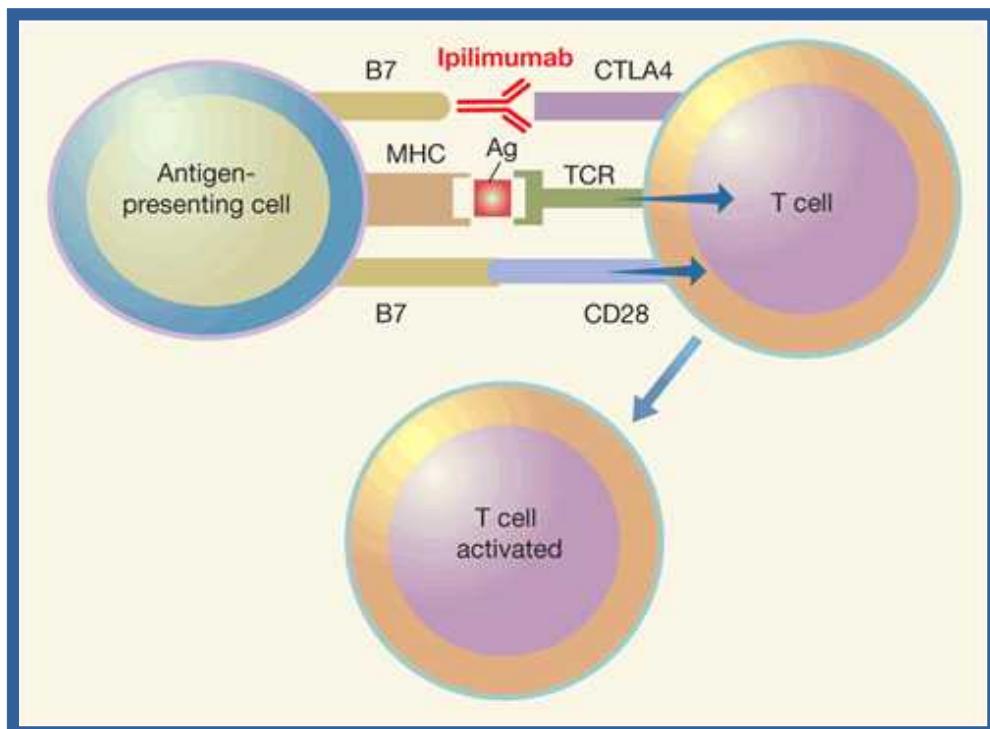
CTLA-4 항체는 CTLA-4 수용체와 결합하여 억제 신호의 전달을 차단함으로써 CTL의 암세포 파괴 작용을 유지시킬 수 있으므로 암 치료에 사용한다.

즉, T 세포는 암세포를 인지하고 파괴하는 기능을 가지고 있지만, 이를 억제하는 기전은 암세포 파괴 과정을 차단한다. Ipilimumab은 억제 기전을 중단시켜 T 세포가 암세포를 계속 파괴할 수 있도록 도와주는 역할을 한다.

▲치료 약제

- 이필리무맙(ipilimumab, 제품명: 여보이 주, Yervoy[®])

Ipilimumab은 CTLA-4를 표적으로 하는 재조합 인간 단클론 항체이며, 면역관문억제제(immune checkpoint inhibitor)라고도 하고 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종의 치료에 사용한다.



newdrugapprovals.org/

PD-1 억제제란 어떤 약제인가?

▲PD-1 (programmed cell death-1, programmed cell death protein 1, CD279)

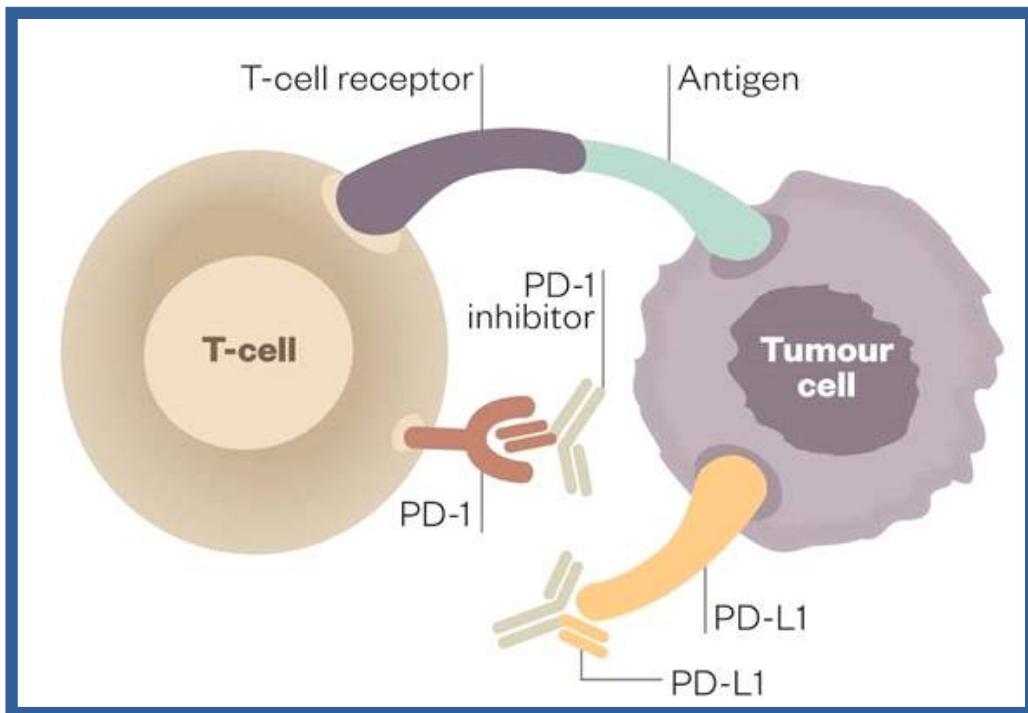
PD-1은 세포 표면 수용체로 면역글로불린 상과(immunoglobulin superfamily, IgSF)에 속하고 T 세포와

pro-B cell 표면에 발현되어 있으며 두 개의 리간드(PD-L1과 PD-L2)가 있다. PD-1는 면역 검문소(immune checkpoint)로의 기능을 하며 T 세포의 활성을 차단함으로써 면역 체계를 하향 조정하는 중요한 역할을 하는데 이는 자가면역(autoimmunity)을 감소시키고 자기관용(self-tolerance)을 증진시킨다.

▲작용 기전

PD-1 항체는 PD-1 수용체에 결합하여 두 가지 기전을 나타내는데, 림프절에 있는 항원 특이적 T 세포(antigen specific T-cell)의 세포사멸(apoptosis, programmed cell death)을 증진시키고 아울러 조절 T 세포(regulatory T cell, suppressor T cell)의 세포사멸을 감소시킨다. 따라서 PD-1 억제제는 종양을 방어하기 위한 면역체계를 활성화시키는 작용을 한다.

즉, 인체 면역 세포(T 세포)를 비활성화시키기 위해 암 세포에서 분비되는 특정 단백질(PD-L1)과 면역세포의 단백질(PD-1)의 상호작용을 차단해 T 세포가 암세포를 보다 잘 인식하고 강력하게 암을 억제하게 한다.



www.pharmaceutical-journal.com

▲치료 약제

- 니볼루맙(nivolumab, 옵디보 주, Opdivo[®]) / 펨브롤리주맙(pembrolizumab, 제품명: 키트루다 주, Keytruda[®])

Nivolumab은 PD-1을 매개로 하는 림프구 음성 조절(PD-1과 PD-L1 및 PD-L2 리간드 사이의 상호작용)을 차단하는 재조합 인간화 항PD-1 단일클론 항체(IgG4)로서 2014년 세계 최초로 승인 받은 PD-1 표적 면역 항암제이다.

Nivolumab과 pembrolizumab은 면역력을 증강시켜 암세포를 이물질로 인식해 이를 제거하는 작용기전을 가지고 있으며 전이성 흑색종 및 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 치료에 승인되었다.

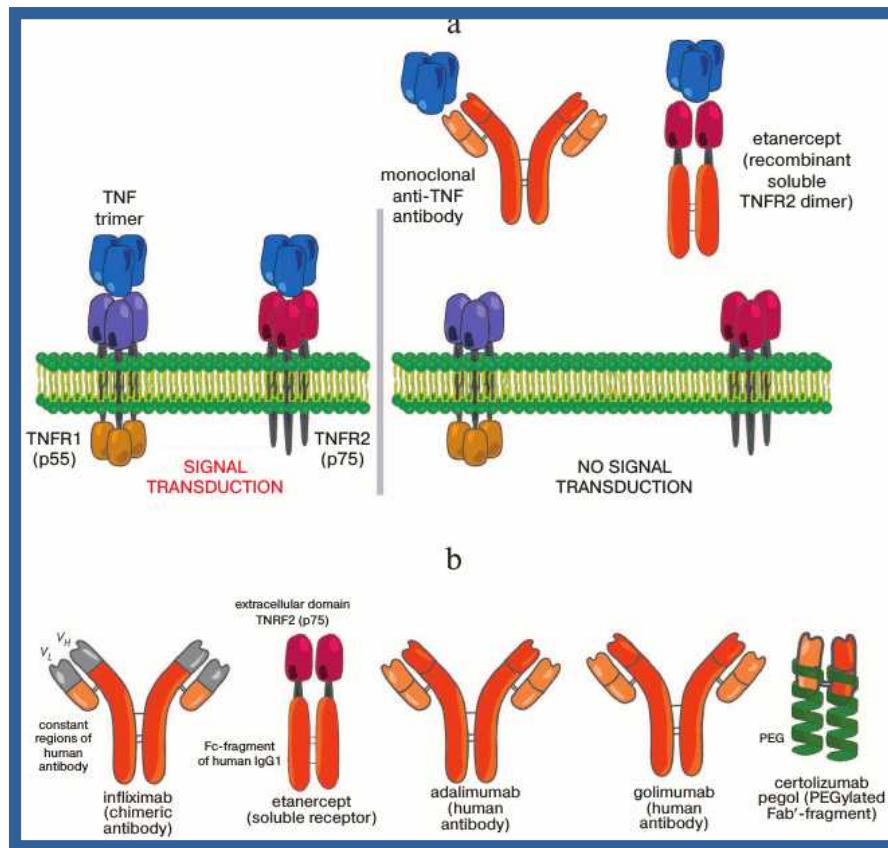
〈면역조절제〉

TNF- α 억제제란 어떤 약제인가?

▲TNF- α (tumor necrosis factor- α , 종양 고사 인자)

세균 감염이 있는 환자에서 발견되는 세균 배양액을 암환자에게 주사하여 종양 고사가 일어나는 것을 확인하면서, 이 cytokine을 TNF라 하였다. TNF에는 활성화 대식세포가 분비하는 TNF- α 와 T 세포에서 분비하는 TNF- β 가 있는데, TNF는 암세포를 죽일 뿐만 아니라 정상세포에도 작용하여 식균작용, T 세포의 활성화작용 및 B 세포의 항체 생산을 위한 보조인자로도 작용한다. 하지만 TNF 과잉 등의 이상 현상은 염증이나 알레르기, 암 발생을 초래한다.

▲작용 기전



www.protein.bio.msu.ru/

TNF- α 항체는 TNF- α 와 결합하여 TNF- α 의 생물활성[전(前) 염증성 cytokine 유도, 백혈구 이주의 증가, 충성구 및 호산구 기능의 활성화, 간에서 급성 반응물질 유도 등]을 중화(neutralization)시킨다. 따라서, TNF- α 와 p55 및 p75 TNF 수용체와의 결합을 저해하고 보체 존재 하에서 표면 TNF- α 발현 세포를 용해시켜 류마티스 관절염의 활액에서 염증 유발 및 관절 파괴를 억제한다.

▲치료 약제

류마티스 관절염, 강직성 척추염, 크론병 등은 우리 몸의 면역체계에 이상이 생겨 면역체계가 스스로를 적으로 인식해 공격하는 자가 면역 질환이며 TNF- α 등과 같은 cytokine (세포 간 신호 전달 물질)이 몸속에서 과다하게 생성되어 발병하는 것으로 알려져 있다. 이런 연구를 바탕으로 1998년 TNF- α 억제제 etanercept가 개발되었고, 이후 infliximab, adalimumab 등이 뒤를 이었다.

• 에타너셉트(etanercept, 제품명: 엔브렐 프리필드주, Enbrel[®] PFS)

Etanercept는 IgG1의 Fc 가변 부위에 재조합 soluble TNF receptor 2를 결합한 융합 단백질(fusion protein)로 류마티스 관절염 치료에 있어 최초의 생물학적 제제이다.

TNF는 세포막에 존재하는 TNF 수용체와 결합해 염증을 일으키는 신호를 보내는데, etanercept는 이 수용체와 형태가 유사한 물질을 몸 안으로 공급함으로써 TNF가 수용체에 결합하기 전에 soluble TNF 수용체와 먼저 결합해 염증 신호를 차단한다. 즉, 다른 TNF- α 억제제가 항원-항체 반응에 따라 TNF 자체를 없애는 방식이라면 etanercept는 TNF가 수용체에 도달하는 것만을 차단한다는 특징이 있다.

Etanercept는 TNF- α 억제제들 중 용량 증가가 필요하지 않은 유일한 제제로, 류마티스 관절염, 강직성 척추염, 건선성 관절염, 건선 등에 사용되고 있다. 특히 소아 특발성 관절염, 소아 건선, 활동성 소아 특발성 관절염에 대한 적응증도 갖고 있다.

• 인플릭시맙(infliximab, 제품명: 레미케이드 주, Remicade[®])

Infliximab은 항원 결합 부위가 있는 가변 부위(variable region)의 경우 마우스 항체, 그리고 나머지 불변 부위(constant region)는 인간 항체로부터 유래된 키메라 단일클론 항체로서 DNA 재조합 기술과 phage display 기술을 적용하여 개발되었다.

Infliximab은 1998년 크론병 치료제로 미 FDA 승인을 받았으며, 그 후 적응증이 지속적으로 확대되어 현재는 류마티스 관절염, 강직성 척추염(ankylosing spondylitis), 건선성 관절염(psoriatic arthritis), 궤양성 대장염(ulcerative colitis) 등의 치료에 사용되고 있다. 미국에서의 특허가 2013년에 만료됨에 따라 세계적으로 많은 레미케이드 바이오시밀러가 개발되고 있으며 우리나라에서는 세계 최초의 항체 의약품 바이오시밀러인 램시마(셀트리온, 2012)를 비롯하여 렌플렉시스(삼성바이오에피스, 2015) 두 개의 제품이 승인받았다.

• 아달리무맙(adalimumab, 제품명: 휴미라 주, Humira[®])

Adalimumab은 최초의 완전 인간 단클론 항체로 phage display 기술을 적용하여 개발되었고 CDR에 돌연변이를 일으켜 친화력을 증강시키는 전략이 사용되었는데 친화력이 증강된 후보 분자의 선별에는 SPR (surface plasmon resonance) 원리를 적용한 시험법이 활용되었다.

Adalimumab은 2002년 류마티스 관절염 치료제로 미 FDA 승인을 받았으며, 그 후 적응증이 지속적으로 확대되어 레미케이드와 유사하게 크론병, 강직성 척추염, 건선성 관절염, 궤양성 대장염 등의 치료에 사용되고 있고 세계 의약품 시장에서 매출 순위 1위를 차지하고 있다.

- 골리무맙(golimumab, 제품명: 심퍼니 프리필드시린지 주, Simponi® PFS)

Golimumab은 완전 인간 단클론 항체로서 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 축성 척추관절염 및 궤양성 대장염에 승인되었다.

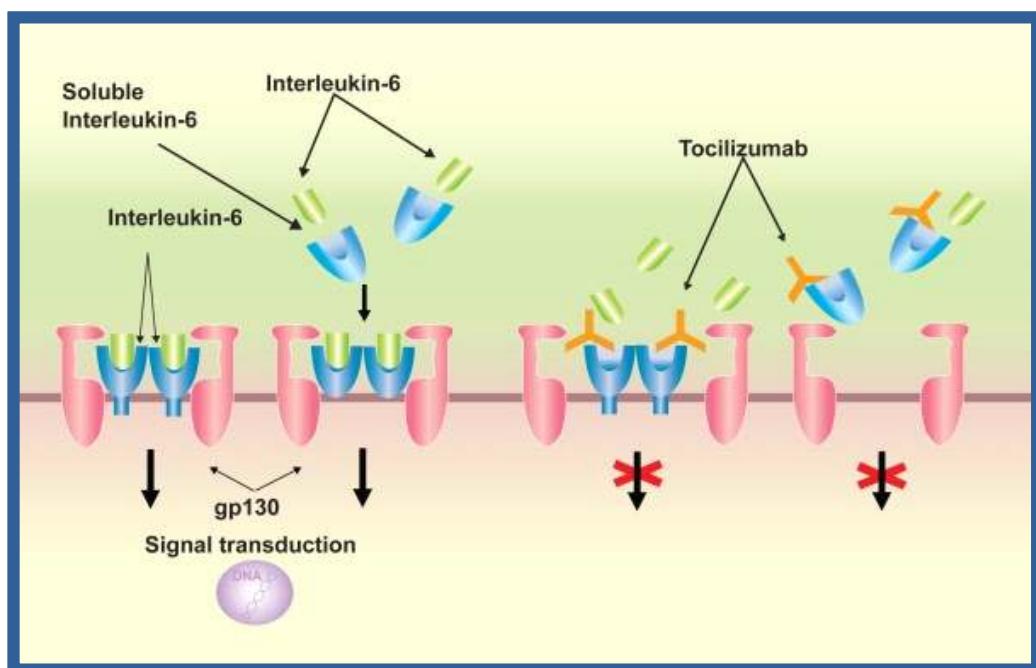
IL-6 억제제란 어떤 약제인가?

▲IL-6

IL-6는 류마티스 관절염 환자에서 관절 및 주변 조직을 손상시키는 염증반응을 일으킬 수 있는 항체 생산에 관여하는 호르몬 유사 단백질이다. 류마티스 관절염의 대표적인 병리학적 변화는 활막에서 관찰할 수 있는데 활막이 비후되면서 융모성 형태로 관절 내로 돌출되는 양상을 보인다.

▲작용 기전

IL-6 항체는 soluble IL-6 수용체와 막결합(membrane-bound) IL-6 수용체에 결합하여 IL-6의 막통과 (transmembrane) 신호전달을 차단한다.



▲치료 약제

- 토실리주맙(tocilizumab, 제품명: 악템라 피하주사, Actemra®)

Tocilizumab은 재조합 인간화 항IL-6 수용체 단클론 항체로서 류마티스 관절염, 전신형 소아 특발성 관절염 및 다관절형 소아 특발성 관절염에 승인되었다.

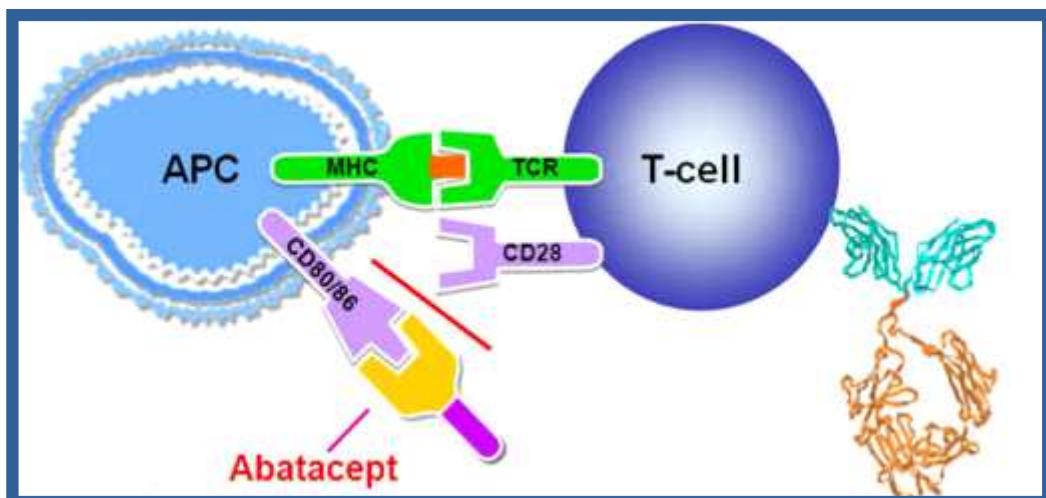
CTLA-4 억제제란 어떤 약제인가?

▲ CTLA-4(세포독성 T림프구 항원-4, cytotoxic T- lymphocyte-associated antigen-4, CD152)

CTLA-4는 CD28과 유사한 구조를 가지고 있는 항원으로 T 세포가 활성화되었을 때 일과성으로 발현되는 T 세포 활성 항원의 일종이다. T 세포가 활성화되어 면역반응을 나타내기 위해서는 항원 제시 세포(antigen presenting cell, APC)가 T 세포에 주요 조직 적합 유전자 복합체(major histocompatibility complex, MHC)와 CD80 또는 CD86(B7-1 또는 B7-2)과 같은 두 신호를 보내 결합하여야 한다.

▲작용 기전

CTLA-4 항체는 CD80 또는 CD86과 결합하여 T 세포를 활성화시키는 2차 전령을 차단하여 T 세포 활성화를 억제하여 TNF- α , interferon- α , IL-2 등 cytokine 생산을 저해함으로서 류마티스 관절염의 활액 내 염증을 경감시킨다.



colgateimmunology.blogspot.kr

▲치료 약제

- 아바타셉트(abatacept, 오렌시아 서브큐 프리필드시린지, Orencia Subq® PFS)

Abatacept는 인간 IgG1 항체의 변형된 Fc 영역에 CTLA-4의 extracellular polypeptide 영역을 융합(CTLA-4-Ig)시킨 fusion protein (융합단백질)으로, 중증증에서 중증의 활동성 류마티스 관절염에 승인되었다.

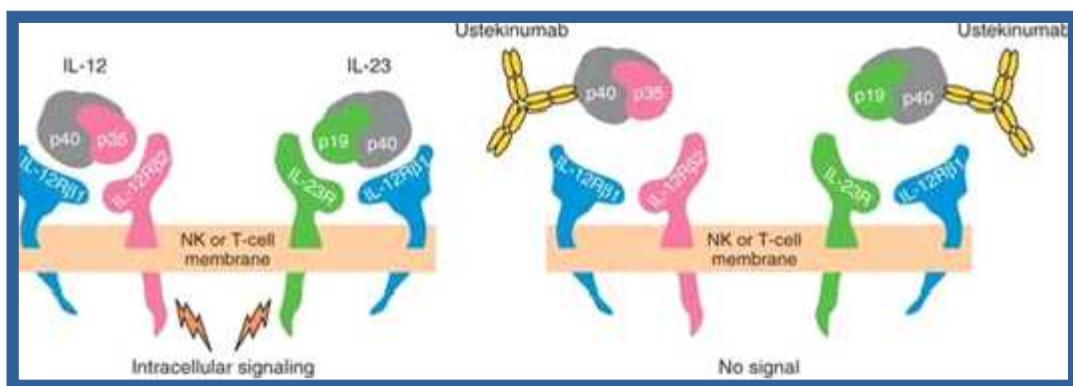
IL12/23 억제제란 어떤 약제인가?

▲ IL-12/IL-23 p40

IL-12는 T 세포를 활성화하여 체내 염증 반응을 일으키는 cytokine이다. IL-12는 활성화된 항원제시 세포(수지상 세포, 대식세포)에 의해 생산되는데 Th1 세포 반응을 증진시키고 T 또는 NK 세포에 의한 IFN γ 생산의 강력한 유도제이다. IL-23은 IL-12에 합쳐진 이형이량체(heterodimeric) cytokine이다.

▲작용 기전

IL-12/IL-23 p40 항체는 IL-12/IL-23에 있는 p-40 subunit과 결합하여 IL-12/IL-23이 수용체에 결합하는 것을 방해함으로써 염증의 진행을 막는다.



www.nature.com

▲치료 약제

- 우스테키누맙(ustekinumab, 제품명: 스텔라라 프리필드 주, Stelara[®] Prefilled)

Ustekinumab은 IL-12/23의 p40 소단위에 결합하는 인간 단클론 항체(IgG1)로 Th1 림프구와 Th17 림프구의 분화에 작용하며 이후의 cytokine에 의해 진행되는 중증의 판상 건선, 건선성 관절염에 사용한다.

IL-17A 억제제란 어떤 약제인가?

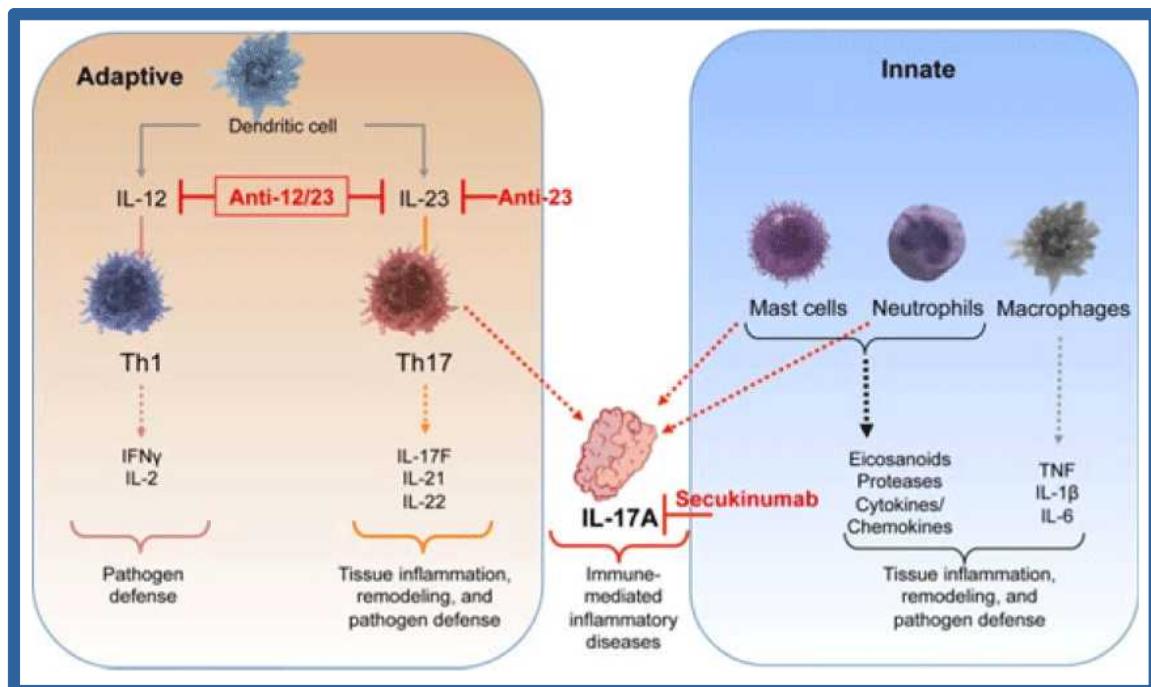
▲IL-17A

IL-17은 전염증성(pro-inflammatory) cytokine으로 IL-17A부터 IL-17F까지 6가지 종류가 있으며 IL-17A가 전형적인 타입(prototype)이다. T 면역세포에서 분화된 Th17로부터 생성된 IL-17A는 IL-17A 수용체에 결합하여 각질형성세포(keratinocyte, KC)를 과분화시키고 건선 병변을 두껍게 한다.

▲작용 기전

IL-17A 항체는 Th17의 하부산물인 IL-17A에 선택적으로 결합하여 중화시키는데 염증성 IL-17A를 중화시켜 병변의 각질화를 억제하는 작용을 한다.

IL-17A는 염증반응과 세포분화에 관여하는 cytokine으로 건선(psoriasis) 외에도 건선성 관절염(psoriatic arthritis), 강직성 척추염(ankylosing spondylitis) 등 다른 면역질환의 원인으로도 꼽히고 있다.



www.esciencecentral.org

▲치료 약제

- 세쿠기누맙(secukinumab, 코센티스 센소레디 펜, Cosentyx Sensoready[®] Pen)

Secukinumab은 IL-17A를 억제하는 완전 인간 단클론 항체(IgG1)이다. 2015년 1월 미 FDA에서 '중등도에서 중증의 판상 건선', 11월 유럽 EMA에서 '건선성 관절염과 강직성 척추염' 치료에 승인되었다. 이후 2016년 미 FDA에서 '건선성 관절염과 강직성 척추염' 치료에도 승인되었다. 국내에서는 2015년 '판상 건선(광선요법 또는 전신치료요법(생물학적 요법 포함)을 필요로 하는 성인에서 중등도에서 중증의 판상 건선 치료)'에 승인받았고, 추가하여 '2016년 2월 '건선성 관절염(기존 DMARD 치료에 대한 반응이 적절하지 않은 활동성 건선성 관절염을 가진 성인 환자의 치료. 이 약은 단독 또는 메토트렉세이트와 함께 투여할 수 있다')와 '강직성 척추염(기존 치료에 대한 반응이 적절하지 않은 활동성 강직성 척추염을 가진 성인 환자의 치료)'에도 승인받았다.

IL-2 억제제란 어떤 약제인가?

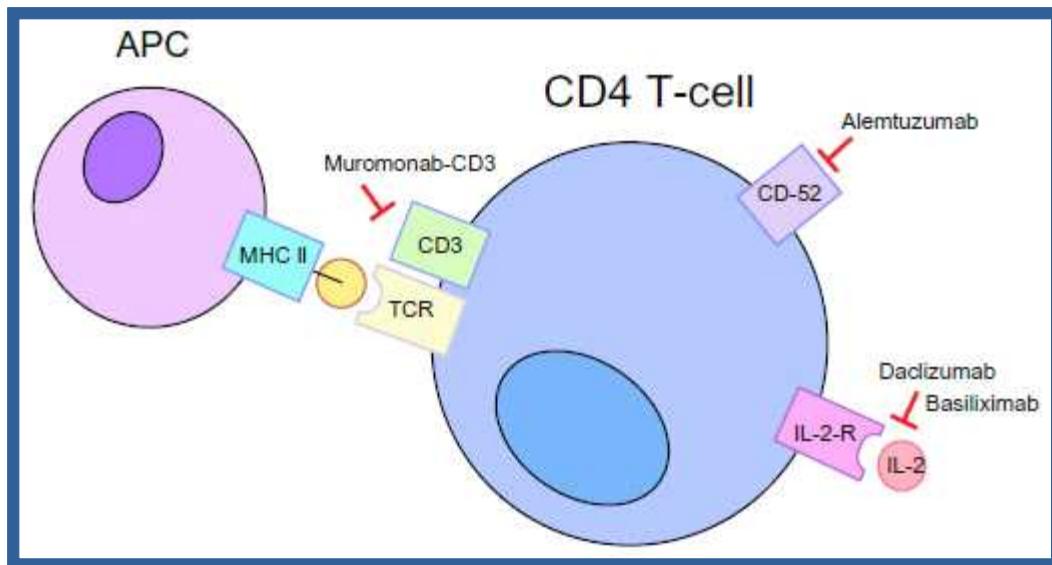
▲IL-2 (interleukin-2)

IL-2는 cytokine의 신호를 전달하는 분자 단백질의 한 종류로서, 백혈구(림프구)의 활동을 조절한다. IL-2는

미생물 감염에 대한 인체의 자연적인 방어를 담당하고, 외부 침입물질을 구분한다. IL-2는 T 세포표면의 IL-2 수용체에 결합하여 면역을 활성화시킨다.

▲작용 기전

IL-2 항체는 T세포의 IL-2 수용체 α 사슬(CD25)과 결합하여 IL-2에 의한 림프구 활성화를 억제함으로써 면역 활성을 억제한다.



www.dovepress.com

▲치료 약제

- 바실릭시맙(basiliximab, 제품명: 씨뮬렉트 주, Simulect[®])

Basiliximab은 활성화된 림프구의 IL-2 수용체 α 사슬(CD25)에 특이적으로 결합하여 저해하는 키메라 단클론 항체로 성인의 경우 신장이식 시 사이클로스포린 및 코르티코스테로이드 등의 면역억제제와 병용하거나, 사이클로스포린, 코르티코스테로이드 및 아자치오프린 또는 마이코페놀레이트모페틸 등의 3종 면역억제제와 병용하여 급성 장기 거부반응 예방에 승인되었다.

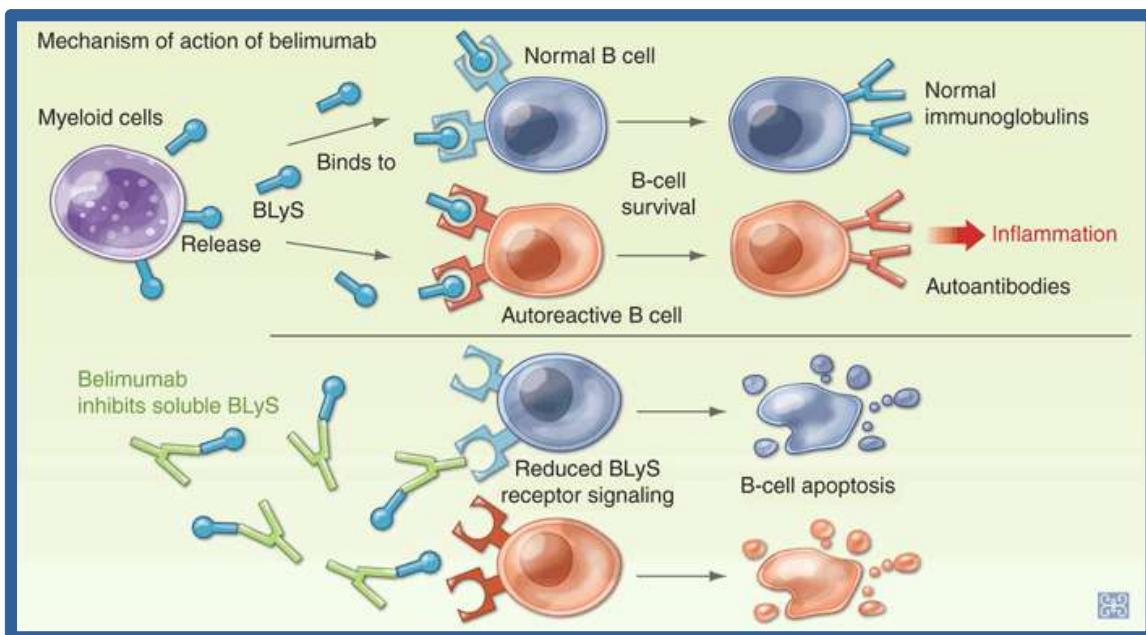
BLyS (BAFF) 억제제란 어떤 약제인가?

▲BLyS (BAFF)

BLyS (B-lymphocyte stimulator) 또는 BAFF (B-cell activating factor)는 B 세포를 활성화시켜 정상적인 면역반응을 유지하는 역할을 하지만, 과도발현(overexpression)은 자가면역 B 세포의 증식과 생존을 일으켜 전신 홍반성 낭창(systemic lupus erythematosus, SLE)과 같은 자가면역질환을 일으킨다.

▲작용 기전

BLyS (BAFF) 항체는 B 세포 표면에 있는 soluble BLyS (BAFF)와 결합하여 BLyS (BAFF)의 자기사멸을 유도 한다.



lupusadventurebetweenthelines.wordpress.com

▲치료 약제

- 벨리무맙(belimumab, 제품명: 벤리스타 주, Benlysta[®])

벨리무맙은 BLyS (BAFF)에 대한 인간 단클론 항체로서 자가 항체 양성인 활동성 전신 흉반성 루푸스 성인 환자의 치료에 승인되었다.

Integrin $\alpha_4\beta_7$ 억제제란 어떤 약제인가?

▲Integrin $\alpha_4\beta_7$

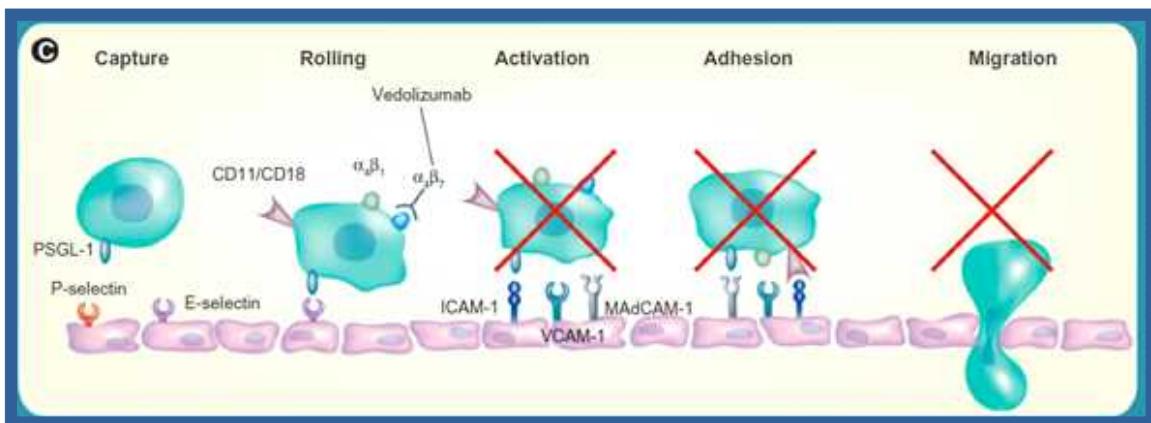
Integrin은 세포접착 및 세포와 세포의 상호작용에 관여하는 세포막 수용체의 총칭이다. 처음에는 닭의 섬유 아세포 복합체를 integrin이라 명명하였지만 점차 유사한 수용체군을 총칭하여 integrin family라고 하였다. Integrin을 매개로 하여, 세포 밖의 기질이나 다른 세포가 갖는 정보가 세포 내로 전해지지만 다른 한쪽에서 세포 내에 있는 integrin 조절인자 등이 integrin의 세포 내부와 상호작용하여 세포 외부에 있는 배위자와의 친화성을 조절한다. 즉, 일반적으로 정보는 세포 밖에서 안으로 전달되는데 세포 안에서 밖으로의 전달도 존재한다는 점이며, 이는 생물학적 기능면에서는 창상의 치유, 지혈, 식작용, 생체방어, 분화, 세포골격의 구축에 관여하는 것으로 알려져 있다.

장내 염증의 발생과 유지에는 장점막으로의 백혈구 이동과 부착인자 발현의 증가로 면역세포가 염증 부위로

모이도록 하는 단계가 반드시 필요하다. 부착인자에는 E-selectin, intercellular adhesion molecule (ICAM)-1, ICAM-2, 혈관세포 접착분자-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1), 점막단백질세포 접착분자-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1, MAdCAM-1) 등이 있다.

MAdCAM-1은 주로 혈관과 위장관계 림프절에서 발현되며, $\alpha_4\beta_7$ integrin은 순환하는 백혈구의 일부에서 발현된다. 이들 세포는 궤양성 대장염과 크론병에서 염증 프로세스의 매개 역할을 하는 것으로 알려져 있다.

▲작용 기전



▲치료 약제

- 베돌리주맙(vedolizumab, 제품명: 킨텔레스 주, Kynteles[®])

Vedolizumab은 $\alpha_4\beta_7$ -integrin에 대한 IgG1 인간화 단일클론 항체로서, gut-trophic $\alpha_4\beta_7$ heterodimer integrin (lymphocyte Peyer's patch adhesion molecule-1, LPAM-1)에 특이적인 길항작용을 통하여 $\alpha_4\beta_7$ 이 MAdCAM-1 및 fibronectin에 결합하는 것을 억제하지만, VCAM-1에 결합하는 것은 억제하지 않는 특징이 있다.

Vedolizumab은 $\alpha_4\beta_7$ 을 억제하는 방식으로 특정 림프구의 장 조직 침투 능력을 제한할 수도 있으므로 장 선택적 항염작용(gut-selective anti-inflammatory activity)을 가지고 있다. 종양괴사인자 알파(tumor necrosis factor- α) 억제제 치료에 반응을 나타내지 않거나, 반응이 없어지거나, 또는 내약성이 없는 성인 환자에서 중등도에서 중증의 활성 궤양성 대장염, 활성 크론병의 치료에 승인되었다.

〈기타〉

IgE 억제제란 어떤 약제인가?

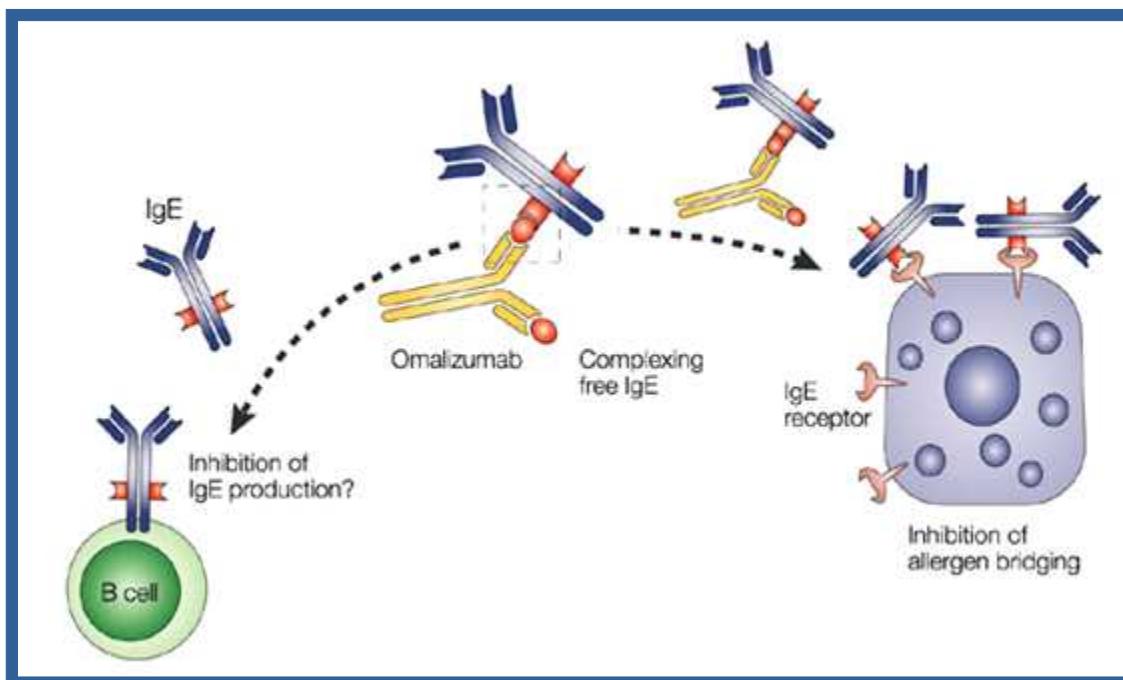
▲IgE (immunoglobulin E)

IgE는 제1형 과민반응에서 필수적인 역할을 하고 다양한 알레르기 질환(알레르기 천식, 부비동염, 알레르기 비염, 아토피성 피부염, 식품 알레르기 등)을 일으킨다. IgE의 IgE 합성 경로와 IgE-매개성 알레르기/염증 경로(IgE-mediated allergic/inflammatory pathway)는 알레르기 천식의 중요한 발병 경로이고, 이 경로는 치

료를 위해 중요한 표적이 된다. B 세포의 분화 또는 성숙 경로는 궁극적으로 IgE 분비 형질세포(IgE-secreting plasma cell)를 생산하는데, 이는 IgE 제시 B 림프아세포(IgE-expressing B lymphoblast)를 만드는 중간 단계이며 IgE 제시 기억 B 세포(IgE-expressing memory B cell)에도 관여한다.

▲작용 기전

IgE 항체는 mast cell 및 basophil 표면의 Fc ϵ RI 수용체에 결합하여 혈중 내 IgE의 수치를 낮추며 IgE와 수용체의 결합을 차단하여 염증세포의 탈과립을 억제한다. 따라서, 알레르기 반응 매개인자(histamine, leukotriene, chemotactic factor IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF)의 유리를 억제한다.



www.nature.com

▲치료 약제

- 오말리주맙(omalizumab, 콜레어, Xolair[®])

Omalizumab은 천식 및 알레르기 반응에 관련된 IgE에 특이적으로 결합하는 인간화 단클론 항체이며 혈청 IgE 농도가 상승한 환자에서 제한적으로 사용할 수 있는 최초의 항 IgE 항체이다. 따라서 혈청 IgE가 상승되어 있는 심한 알레르기성 천식 환자에 사용할 수 있으며, 증상 악화, 증상완화제 사용 횟수 및 스테로이드의 용량을 감소시킨다.

IL-5 억제제란 어떤 약제인가?

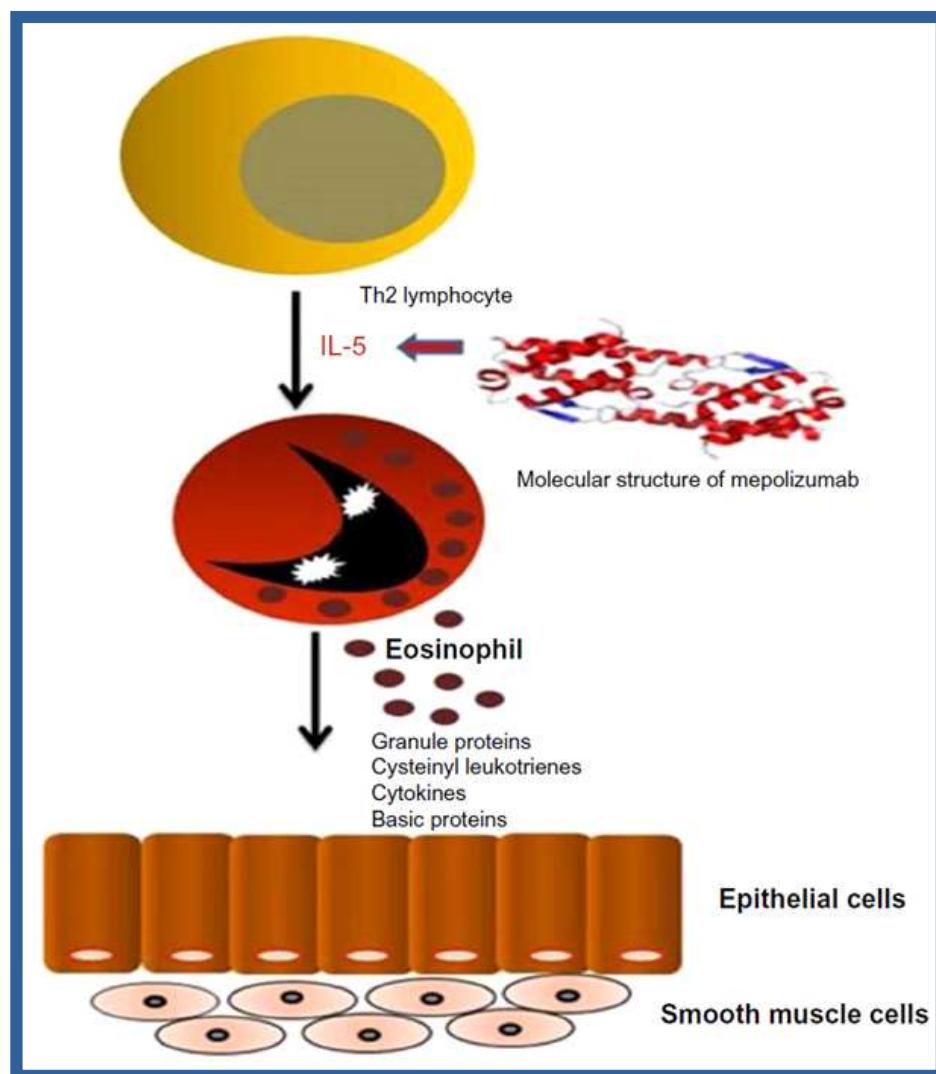
▲IL-5

기도의 호산구성 염증은 천식의 병인에 중요한 역할을 하며, 천식 악화의 빈도는 기도의 염증과 밀접한 관계

가 있어 보인다. 호산구성 염증은 Th2 cytokine에 의해 촉진된다. Th2 cytokine은 혈액과 조직 호산구의 조절에 중요한 역할을 한다. Th2 cytokine 중 IL-5는 골수에서 호산구의 분화와 활성화를 위해 중요한 역할을 하며, 화학주성(chemotaxis), 미리 형성된 독성 과립구 단백질과 매개물질의 방출, 그리고 cytokine 합성을 초래한다. 특히 IL-5는 가장 선택성이 높다고 알려진 호산구 cytokine이다.

▲작용기전

IL5 항체는 호산구 세포 표면에 표현된 IL-5 수용체 복합체 α -chain에 높은 특이성과 친화성으로 결합하여 IL-5 신호전달과 말초혈액 및 조직 호산구의 과잉표현을 차단한다. 따라서, 폐에서 IL-5를 중화하여 호산구성 염증을 감소시킴으로써 천식의 악화를 감소시키고 천식의 조절을 개선시킨다. 즉, 호산구 성장, 활성화, 생존을 촉진하는 주요인자인 IL-5가 그 수용체에 결합하는 것을 막아 염증 경로를 방해한다.



www.dovepress.com

▲치료약제

- 메폴리주맙(mepolizumab, 누칼라, Nucala[®])

Mepolizumab은 IL-5 길항제 인간화 단클론 항체(IL-5 antagonist humanized monoclonal antibody,

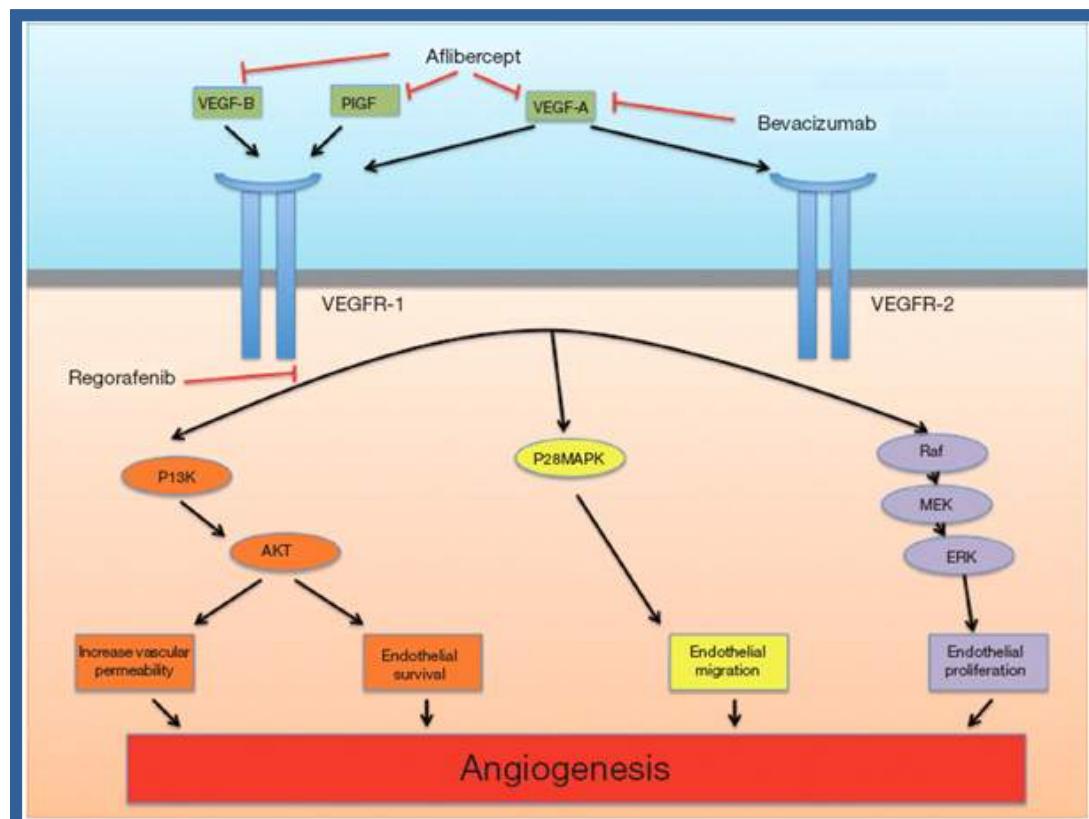
IgG1 kappa)이며, 햄스터 난소세포에다 유전자재조합 DNA 기술로 만들어졌다. IL-5를 표적으로 삼는 생물학적 제제로서는 유일하게 승인받은 약제이다.

Mepolizumab은 2015년 11월 미 FDA로부터 '호산구 표현형(eosinophilic phenotype)을 가지고 있는 12세 이상의 중증 천식 환자의 추가 유지 치료(add-on maintenance treatment)'에 승인되었으며, 기존 지속성 천식치료제와 함께 중증 천식 수반 호흡곤란 병력을 가진 환자에 사용할 수 있다. 이어 유럽의약품청(EMA)은 '중증 불응성(refractory) 호산구성 천식 성인 환자의 추가 요법(add-on therapy)'으로 승인되었다. 국내에는 2016년 4월 성인의 중증 호산구성 천식(severe eosinophilic asthma, SEA) 치료제로 '치료 시작 시 혈중 호산구 150 cells/ μ l 이상 또는 치료 시작 전 12개월 이내에 혈중 호산구 300 cells/ μ l 이상의 중증 호산구성 천식을 앓고 있는 성인 환자에게 천식치료의 추가 유지요법'으로 승인되었다.

VEGF 억제제란 어떤 약제인가?

▲ VEGF (vascular endothelial growth factor, 혈관내피세포성장인자)

VEGF는 혈관 내피세포 표면의 VEGF 수용체 1 (VEGFR1)과 VEGF 수용체 2 (VEGFR2)와 결합하여 혈관내피세포의 증식, 이주(migration) 및 관(tubular)의 형성을 일으켜 기존의 혈관(pre-existing vessel)으로부터 새로운 혈관을 만드는 신생혈관형성(angiogenesis)을 유도한다.



jgo.amegroups.com/

작용 기전

Ranibizumab은 VEGF-A 항체로서 VEGF-A와 선택적으로 결합하여 VEGF 수용체(Flt-1 또는 KDR)와의 결합을 저해한다. 이를 통해 VEGF-매개 혈관 내피세포의 증식을 억제함으로써 VEGF에 의한 망막 내 신생혈관 형성을 저해시킨다. 반면 afibbercept는 VEGF-A와 -B 및 PGF (placental growth factor)에도 작용하므로 ranibizumab보다 비선택적으로 작용하며 순환하는 VEGF와 결합하여 VEGF trap eye (VTE)와 같이 작용한다.

▲치료 약제

- 라니비주맙(ranibizumab, 제품명: 루센티스 주, Lucentis[®]) / 애플리버셉트(afibbercept, 제품명: 아일리아 주, Eylea[®])

Ranibizumab은 재조합 인간화 단클론 항체(IgG1)의 Fab (항체 절편 의약품)로서 VEGF-1 억제제이며, afibbercept는 IgG1의 Fc 가변 부위에 재조합 VEGF 수용체 1과 2를 결합한 fusion protein으로 ranibizumab보다 비선택적으로 작용하는 VEGF-1, -2 억제제이며 PGF (placental growth factor)에도 작용한다.

Ranibizumab과 afibbercept는 안구 유리체 내에 직접 주사(유리체강내 주사, intravitreal injection)하여 투여하며, VEGF-A와 선택적으로 결합해 망막 내에서 비정상적인 신생혈관이 자라나는 것을 막아주고 삼출물 누출을 막음으로써 시력 저하를 막고 나아가 시력을 회복시키는 효과를 보인다. 혈관신생에 따른 노화 관련 습성 황반 변성(age-related wet macular degeneration, AMD)과 망막 중심 정맥 폐쇄성(central retinal vein occlusion, CRVO) 및 망막 분지 정맥 폐쇄성(branch retinal vein occlusion)에 의한 황반 부종에 사용한다. Afibbercept는 전이성 결장직장암 환자에서 FOLFIRI와 병용 투여하도록 승인받았다.

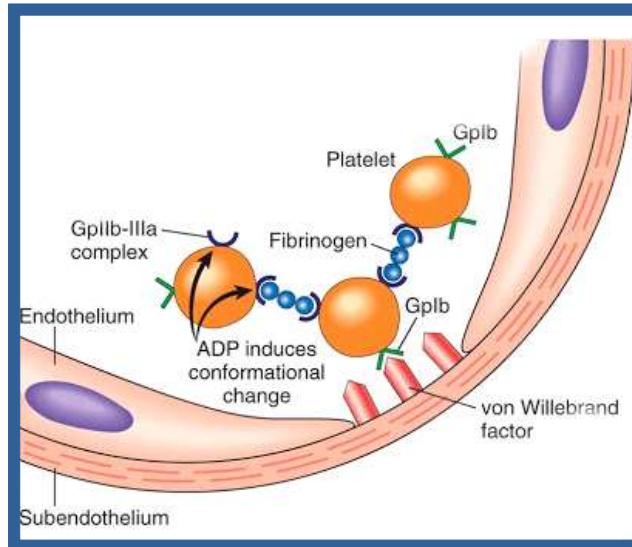
Receptor Gp II b/III a 억제제란 어떤 약제인가?

▲Receptor GpIIb/IIIa (glycoprotein IIb/IIIa)

GP IIb/IIIa (또는 integrin α IIb β 3) 수용체는 세포접착에 관여하는 수용체(integrin)로 혈소판 표면에 존재하는데, 세포 밖의 fibronectin과 세포 안의 세포골격에 결합하여 세포 안팎을 연결 통합함으로써 혈소판을 응집시킨다.

▲작용 기전

GP IIb/IIIa 수용체 항체는 GP IIb/IIIa 수용체에 결합하여 aspirin과 유사하게 혈소판 응집을 억제하고 heparin과 유사하게 혈전 생성을 억제한다.



www.medicinethack.com

▲치료 약제

- 압식시맙(abciximab, 제품명: 리오프로 주, Reopro[®])

Abciximab은 혈소판 표면에 있는 GP IIb/IIIa 수용체에 대한 면역글로불린의 Fab 절편 의약품으로 혈소판 응집 억제제이다. 주로 관상동맥 내에 생성된 혈전 방지에 사용한다.

Epitope in the F protein of RSV 억제제란 어떤 약제인가?

▲Epitope in the F (fusion) protein of RSV (respiratory syncytial virus)

RSV는 Paramyxoviridae에 속하는 호흡기 세포융합 바이러스로서 만 2세까지의 소아에서 감염이 잘 되며, 주로 모세기관지염과 폐렴으로 진행된다. 유아가 RSV에 감염될 경우 사망 위험률이 증가하고, 미숙아와, 만성폐질환, 선천성 심장질환을 보유한 고위험군 아기가 RSV에 감염되면 심각한 합병증이 유발될 수 있다. 계절별로는 매년 가을부터 초봄 사이에 가장 많이 발생하며 놀이방, 사람들이 많은 환경에 노출될 경우 감염률은 더 높다.

Epitope in the F protein of RSV (RSV 융합 단백질에 있는 항원 결정기)는 RSV 표면 위의 특정 수용체와 결합하는 항원의 부위로 RSV가 활성화하는 데 필요하다.

▲작용 기전

RSV 융합 단백질에 있는 항원 결정기의 항체는 RSV의 항원 결정기에 결합하여 RSV로 인해 입원이 필요한 심각한 하기도 질환을 예방한다.

▲치료 약제

- 팔리비주맙(palivizumab, 제품명: 시나지스 주, Synagis[®])

Palivizumab은 RSV 융합 단백질 항원성 부위의 항원 결정기에 대한 인간화 단클론 항체로서 RSV 질환에 대한 위험이 높은 소아에서 RSV로 인해 입원이 필요한 심각한 하기도 질환의 예방에 승인되었으며, 특히 재태 기간 35주 이하로 태어나고 RSV 계절 시작시점에 생후 6개월 이하인 소아, 최근 6개월 이내에 기관지폐 이형성증(bronchopulmonary dysplasia) 치료가 필요했던 만 2세 이하의 소아 및 혈류역학적으로(hemodynamically) 유의한 선천성 심장 질환이 있는 만 2세 이하 소아의 경우 사용된다.

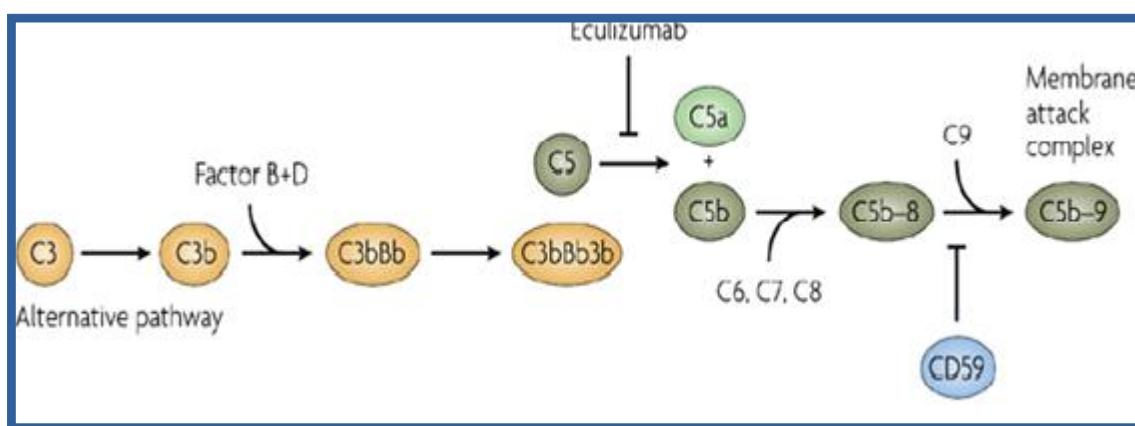
Complement C5 α -chain 억제제란 어떤 약제인가?

▲ Complement C5 α -chain

Complement (C, 보체) 성분 중 C5는 C5a의 경우 anaphylaxis 활성을 유발하여 염증을 일으키고, C5b는 막 공격 복합체(membrane attack complex, MAC)를 형성한다. 특히 보체 체계가 활성화되면 C5는 강력한 전혈전성(prothrombotic)과 전염증성(proinflammatory)의 강력한 아나필라시스독소(anaphylatoxin)인 C5a로 되면서 용혈 현상을 일으킨다.

▲ 작용 기전

Complement C5 α -chain 항체는 특이적으로 C5 말단 부위에 결합하여 후기 단계의 보체 연쇄증폭반응(complement cascade)의 활성화를 억제시킴으로써 C5a에 의한 염증 효과 완화와 C5b에 의한 MAC 생성 방해로 인한 용혈을 억제한다. 하지만 C3 보체와는 결합하지 않으므로 opsonization 작용, 항감염력 및 면역복합체청소 기능은 유지된다.



▲ 치료 약제

- 에클리주맙(eculizumab, 제품명: 솔리리스 주, Soliris[®])

Eculizumab은 complement C5 α -chain과 결합된 재조합 인간화 단클론 항체(IgG2/4)로서 발작성 야간 혈색소뇨증(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH) 환자의 용혈 감소와 보체 매개성 혈전성 미세혈관 병증을 억제하기 위한 비정형 용혈성 요독 증후군(atypical Hemolytic Uremic Syndrome, aHUS)의 치료에 사용한다.

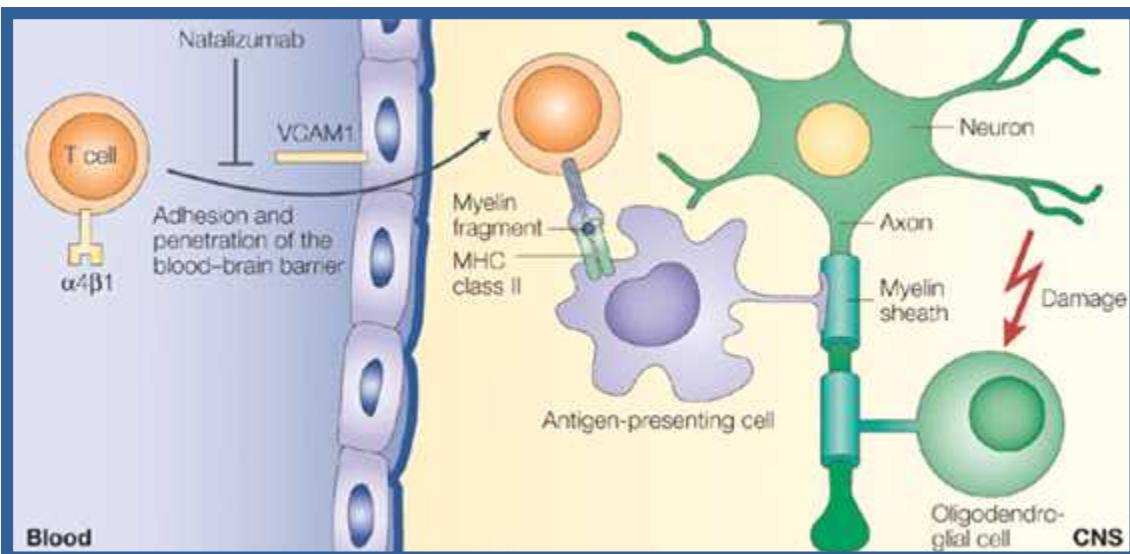
Integrin- α 4 억제제란 어떤 약제인가?

▲ Integrin- α 4 (very late antigen-4, VLA-4)

Integrin- α 4 항체는 integrin- α 4와 수용체와 결합하여 T 림프구 표면의 α 4 integrin- α 4 β 1 부착을 저해한다. 이를 통해 혈류로부터 만성 국소 염증부위(중추신경 수초)로의 T 림프구 이동을 방해함으로써 염증발생을 억제하고 염증손상을 경감시킨다.

▲ 작용기전

Integrin- α 4 항체는 백혈구 표면의 부착 분자(adhesion molecule)인 alpha-4 integrin (CD49)에 결합하여 백혈구와 혈관 내피세포가 결합하지 못하게 하고, 활성화된 T 세포의 혈액-뇌장벽(blood-brain barrier, BBB) 통과를 억제시켜 중추신경계로 들어가지 못하게 차단한다.



www.nature.com

▲ 치료 약제

•나탈리주맙(natalizumab, 티사브리 주, Tysabri®)

Natalizumab은 단구나 CD4+ T 세포 등에 존재하는 α 4 β 1 및 α 4 β 7 integrin 수용체에 특이성을 지닌 재조합 인간화 단클론 항체(IgG4)로서 진행성 다병소성 백질뇌증 (progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) 발생으로 시판 중지되었다. 그 후 2008년 미 FDA는 크론병에 승인한 바 있으나 국내에는 다발성 경화증(multiple sclerosis)에만 승인되었다.

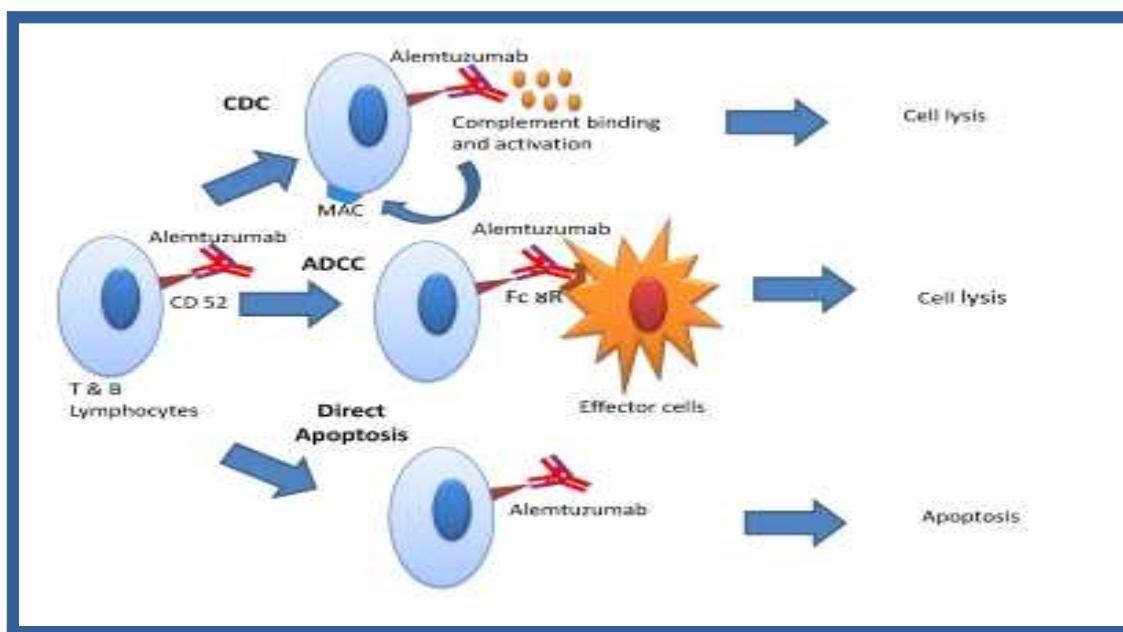
CD-52 억제제란 어떤 약제인가?

▲CD52

CD52는 성숙된 B 세포와 T 세포, NK 세포, 단구, 대식세포 및 남성 생식계 조직의 표면에 존재하는 세포막 비 면역조절 항원으로 세포들이 자유롭게 순환할 수 있도록 항부착작용(anti-adhesion)을 한다.

▲작용 기전

CD52 항체는 소집단 과립구 표면의 CD52와 결합하여 백혈구 세포의 항체 의존성 세포독성(ADCC)을 유도 한다. 다발성 경화증에서 손상된 염증과정을 일으키는 것으로 추정되는 T 세포와 B 세포의 순환을 대폭 감소 시키며 다른 면역세포에 미치는 영향은 매우 적다. 따라서 급성 항염증효과에 의해 즉각적으로 T 세포와 B 세포가 특이한 패턴으로 지속적으로 재증식하며, 이를 통해 잠재적으로 다발성 경화증의 질환 활성을 감소시키는 방향으로 면역체계가 재균형을 이루게 된다.



www.dovepress.com

▲치료 약제

- 알렘투주맙(alemtuzumab, 렘트라다 주, Lemtrada®)

Alemtuzumab은 주로 T 세포와 B 세포에 많은 단백질인 CD52를 선택적으로 표적화하는 인간화 단클론 항체로서 임상 또는 영상적 특징으로 정의된 활성 상태의 재발완화형 다발성 경화증 성인 환자의 치료에 사용 한다.

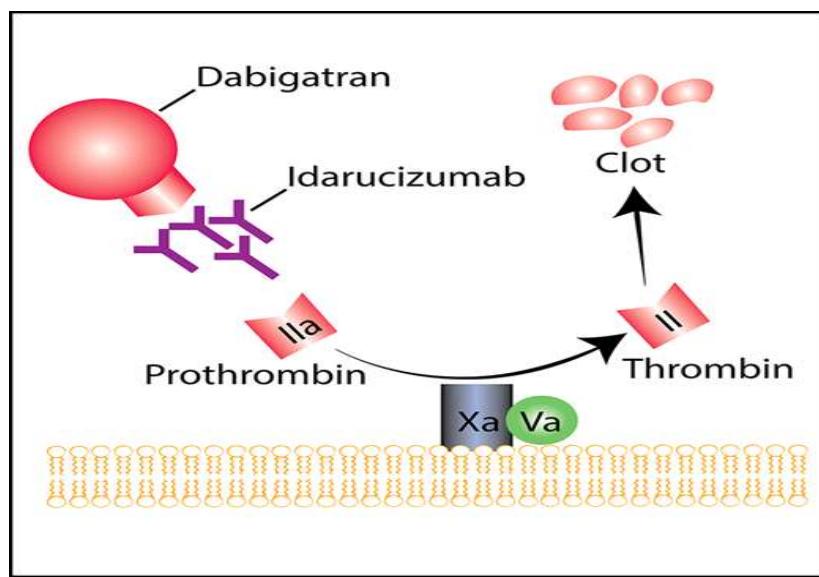
Dabigatran 역전제란 어떤 약제인가?

▲ Dabigatran

Dabigatran (제품명: 프라닥사, Pradaxa[®])은 새로운 경구 항응고제(new oral anticoagulant, NOAC)로서 thrombin (factor IIa)을 억제하여 fibrin의 생성을 직접 억제하는 thrombin 억제제(direct thrombin inhibitor, DTI)이다. NOAC은 많은 장점을 가진 약제이지만 환자가 복용을 제대로 하고 있는지를 평가할 수 있는 모니터링 방법이 미흡하고, 급하게 약제의 효과를 반전시켜야 할 순간에 적절한 해독제가 없다는 점 등이 단점이다.

▲ 작용 기전

Dabigatran 항체는 dabigatran과 결합하여 dabigatran 복용 환자에게 응급 수술 및 긴급 처치 또는 생명을 위협하거나 조절되지 않는 출혈 발생 항응고 효과를 역전하게 한다.



anesthesiology.pubs.asahq.org

▲ 치료 약제

- 이다루시주맙(idarucizumab, 제품명: 프락스바인드 주사제, PRAXBIND[®])

Idarucizumab은 항응고제 해독제(antidote)로서 dabigatran 항응고작용의 역전(reversal)을 위해 설계한 인간화 단클론 항체이다.

Idarucizumab은 응급 상황에서는 12시간보다 더 빠른 시간 내에 수술을 해야 하는 점을 고려할 때 즉각적인 역전 효과를 바탕으로 혈액 응고 수준을 빠르게 정상화하여 필요한 경우 수술을 빠르게 받을 수

결론

Hybridoma 제조 기술을 이용하여 생산한 최초의 항체 의약품은 마우스 단클론 항체였다. 하지만 표적 항원에 대한 특이적 결합력으로 인체에 적용할 경우, 항체 단백질 자체가 면역원으로 작용하여 예기치 못한 부작용을 일으킬 수 있다. 이에 따라 항체 단백질로부터 마우스 유래 부위를 줄이려는 노력의 결과로 키메라 단클론 항체, 인간화 단클론 항체, 인간 단클론 항체 등과 같은 유형의 항체의약품들이 등장하게 되었다. 이러한 항체의약품의 발전은 DNA 조작 기술의 발전이 크게 기여하였다.

최근에는 항체의약품의 효능 및 안정성을 향상시키는 다양한 항체 공학적 기술(예를 들면, 빠른 흡수를 위해 항원 결합 부위만을 사용하는 항체, 하나의 분자에 다양한 항원들에 대한 결합능을 부여한 융합 항체, 항체와 독성 약물의 장점을 결합시킨 항체-약물 복합체, 그리고 안정성 향상을 위해 당 구조를 변화시킨 항체 의약품 등)들의 발전이 급속하게 진전되고 있다.

현재 세계 의약품 시장에서 항체의약품이 차지하는 비중은 약 8%에 불과하지만 세계적으로 매출 10대 의약품 중 항체의약품이 6개를 차지하고 있으며 1위 제품도 항체의약품(아달리무맙, 휴미라[®])이다.

앞으로, 항체의 인간화를 포함하여 항체 공학 기술을 적용한 효능 및 안정성의 향상, 조각 항체의 등장, 다종 결합능 항체 개발, 약물과의 복합체 개발, 면역글로불린 이외의 골격 사용 등이 성공적으로 임상에 적용된다면 질병의 치료에 항체의약품의 역할은 가장 중요할 것이다.

참고자료

식약처 허가사항

항체의약품 개발 기술 동향(식약처) 2015

항체의약품 개발 동향 보고서(식약처) 2013

치료용 항체의 개발 동향, KSBMB NEWS 6월호

기타 인터넷 자료