



Biological product-biosimilars

저자 **최 선**

가톨릭중앙의료원 연구윤리사무국 피험자보호팀장

약학정보원 학술자문위원

개요

최근 수년간 의약품 분야의 선두 그룹은 화학합성의약품에서 바이오 의약품으로 변화하고 있으며, 실제로 제약시장에서 바이오의약품의 비중은 지속적으로 증가하고 있다. 특히 국제 블록버스터급의 바이오신약들의 특허만료가 이어지면서 이들의 복제약이라 할 수 있는 바이오시밀러에 관심이 모아지고 있다. 이에 바이오의약품과 바이오시밀러의 주요 특징과 국내외 현황에 대해 최근 발간된 문헌 정보를 중심으로 살펴보고자 한다.

키워드

바이오의약품, 바이오시밀러, 동등생물의약품

개요

화학합성 의약품을 중심으로 이뤄지던 신약개발은 최근 수십 년간 바이오의약품 개발 쪽으로 변화 발전하고 있다. 1980년대 의약품 시장에 진입했던 1세대 바이오의약품의 특허가 만료되거나, 만료 시점이 가까워짐에 따라 최근 수년간 기 사용 중인 바이오의약품과 동등한 약효를 가진 바이오시밀러 의약품은 치료적 효과는 유지하면서 부작용이 적은 특징과 함께 제약업계에서도 차세대 사업으로 주목받으면서 의약계에 주요 관심사로 떠오르고 있다. 최근 과학기술정보통신부와 보건복지부의 지원으로 조사 및 발표된 첨단바이오 의약품 산업 백서의 내용을 중심으로 바이오시밀러를 중심으로 국내 바이오의약품의 현황에 대한 주요 정보를 정리해보고자 한다.

바이오의약품(Biological product)의 정의 및 종류

1. 바이오의약품(Biological Product)

바이오의약품의 정의는 국가별로 다소 차이가 있지만, 국내 의약품 인허가 규제당국인 식품의약품안전처 고시(생물학적제제 등의 품목허가 심사규정, 식약처고시 제2017-72호)에 따르면 다음과 같이 정의하고 있으며, 넓은 의미에서 바이오의약품은 바이오시밀러를 포함하는 개념이다.

생물의약품은 사람이나 다른 생물체에서 유래된 것을 원료 또는 재료로 하여 제조한 의약품으로서 보건 위생상 특별한 주의가 필요한 의약품을 말하는데, 여기에는 생물학적제제, 유전자재조합의약품, 세포배양의약품, 세포치료제, 유전자치료제와 기타 식품의약품안전처장에 의해 생물의약품으로 인정된 제제들이 포함된다. 이와 같이 생물의약품은 범위가 다양하며 새로운 영역들이 부상되고 있는데 주요한 분야별 특징은 다음과 같다.

표 1. 제조방식에 따른 의약품 분류

| 구분 | | Original | SuperGeneric | Generic |
|----------|------------------|-------------------|-------------------|---------------------|
| 제조방식과 성분 | 화학의약품 (Chemical) | 신약 | 개량신약 | 복제약 |
| | 바이오의약품 (Bio) | 바이오신약 (Biologics) | 바이오베터 (Biobetter) | 바이오시밀러 (Biosimilar) |

1) 생물학적제제

생물체에서 유래된 물질이나 생물체를 이용하여 생성시킨 물질을 함유한 의약품으로서 물리적·화학적 시험만으로는 그 역가와 안전성을 평가할 수 없는 백신·혈장분획제제 및 항독소 등을 말한다.

2) 유전자재조합의약품

유전자조작기술을 이용하여 제조되는 펩타이드 또는 단백질 등을 유효성분으로 하는 의약품을 말한다.

3) 세포배양의약품

세포배양기술을 이용하여 제조되는 펩타이드 또는 단백질 등을 유효성분으로 하는 의약품을 말한다.

4) 세포치료제

세포치료제란 살아있는 자가, 동종, 이종 세포를 체외에서 배양·증식하거나 선별하는 등 물리적, 화학적, 생물학적 방법으로 조작하여 제조하는 의약품을 말한다. 다만, 의료기관 내에서 의사가 자가 또는 동종세포를 당해 수술이나 처치 과정에서 안전성에 문제가 없는 최소한의 조작(생물학적 특성이 유지되는 범위 내에서의 단순분리, 세척, 냉동, 해동 등)만을 하는 경우는 제외한다.

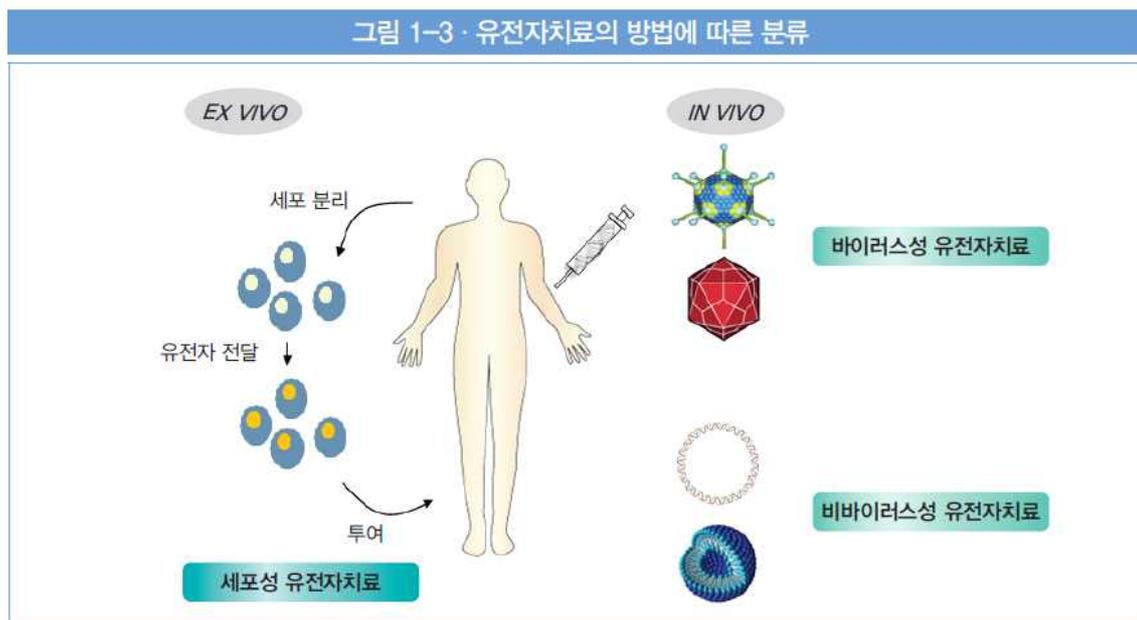
표 2. 세포치료제의 종류와 정의

| 종류 | 정의 |
|------|---|
| 줄기세포 | 반복적 분열로서 자가 재생산 할 수 있고, 특정세포로 분화할 수 있는 능력을 갖는 세포인 줄기세포를 치료 목적으로 개발한 바이오의약품 |
| 조직공학 | 인체/동물 유래의 세포나 조직을 배양·증식하거나 또는 세포분비물, 생체 재료, 지지체 등과 결합·배양·증식과정을 통해 조직으로 제조하여 인체 조직을 재생, 수복, 대체하거나 그 기능을 대체하기 위해 사용하는 의약품 |
| 면역세포 | 감염 세포의 제거, 면역계 균형 유지 기능을 담당하는 면역세포를 체외 배양을 통한 증식, 분화, 유전 형질 도입 등을 통해 그 본래 기능을 증강하여 이용하는 바이오의약품 |
| 체세포 | 이미 분화가 완료된 조직세포를 이용하는 치료제로 피부, 연골, 각막, 혈도, 신경 등에서 분리·배양한 세포를 이용하여 조직 재생 등의 목적으로 사용하는 의약품 |

(출처: 2017 첨단 바이오의약품 산업백서(보건복지부, 과학기술정보통신부, KHIDI, NRF, 2017년))

5) 유전자치료제

유전자 치료제는 질병치료 등의 목적으로 인체에 투입하는 유전물질 또는 유전물질을 포함하는 의약품으로, 유전물질 발현에 영향을 주기 위하여 투여하는 유전물질 또는 유전물질이 변형되거나 도입된 세포를 포함하는 의약품을 의미한다. 유전자 치료제는 치료 방법과 전달방식에 따라서도 구분할 수 있는데, 유전물질을 직접 환자에게 투여하는 In vivo 유전자치료와 체외에서 먼저 목적 세포에 치료유전자를 도입한 후 유전물질이 이입된 세포를 환자에게 주입하는 Ex vivo 유전자 치료가 있다.



(출처: 2017 첨단 바이오의약품 산업백서(보건복지부, 과학기술정보통신부, KHIDI, NRF, 2017년))

2. 개량생물의약품(Biobetter)

바이오베터라고도 불리는 개량생물의약품은 이미 허가된 생물의약품에 비해 안전성·유효성 또는 유용성(복약순응도·편리성 등)을 개선되었거나 의약기술에 있어 진보성이 있다고 식품의약품안전처장이 인정한 의약품을 의미한다. 이러한 개선사항은 유효성분의 종류 또는 배합비율, 투여경로, 제제학적 개선을 통한 제형, 함량 또는 용법·용량 변경하거나, 명백하게 다른 효능효과를 추가 등을 의미한다.

바이오베터는 단백질을 주성분으로 포함한 제제로 재조합사이토카인, 호르몬 등의 단백질 치료제와 단클론항체 등의 미충족 수요를 개선한 의약품들이다. 이러한 의약품은 제형변경을 통해서 투여의 편의성을 개선하거나, 고분자 접합, 단백질 융합 등의 단백질 엔지니어링 기술을 이용하여 반감기를 증대시키기도 한다. 또한, 약효는 증가시키고 부작용은 개선하기 위해 Affinity-maturation, Fc-engineering, bi-specific antibody 등의 항체-엔지니어링 기술을 사용하기도 한다. 항체의 경우에는 동일한 target을 사용하는지 여부로 항체 신약과 구분하기도 한다.

3. 동등생물의약품(Biosimilar)

최근 가장 각광받고 있는 동등생물의약품, 즉 바이오시밀러란 이미 제조판매·수입품목 허가를 받은 품목과 품질 및 비임상·임상적 비교동등성이 입증된 생물의약품을 의미한다. 이러한 바이오시밀러는 바이오베터와 동일하게 단백질을 주성분으로 하는 단백질 치료제와 단클론항체를 의미하지만 기허가된 의약품의 특허가 만료된 후 동등성이 입증된 의약품이라는 점에서 차이가 있다.

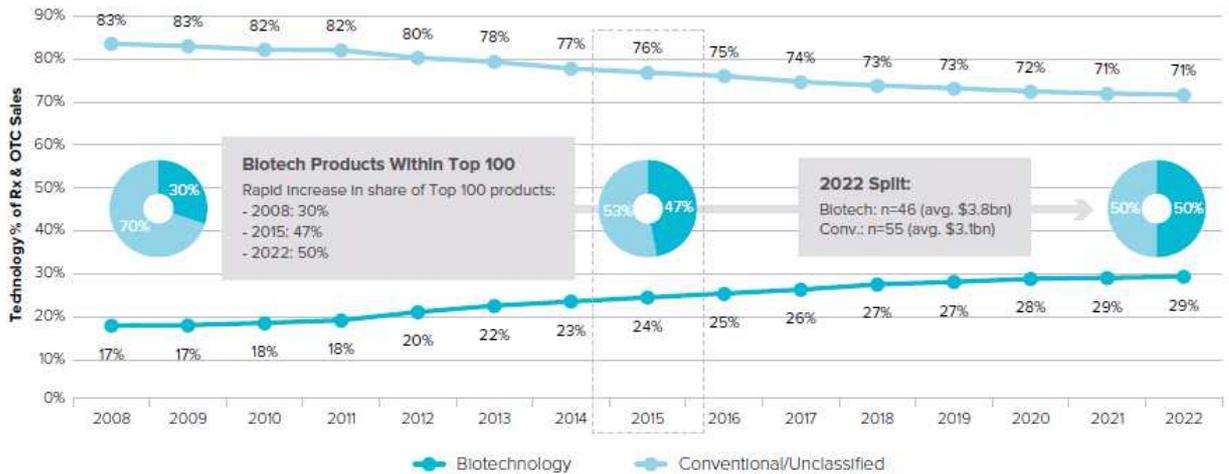
대표적인 바이오시밀러 단백질 치료제로는 인슐린, 성장호르몬, 인터페론알파, G-CSF, EPO 등이 있으며 항체 의약품인 휴미라(TNF- α 억제제), 허셉틴(HER2 억제제), 엔브렐(TNF- α 억제제), 아바스틴(VEGF 저해제), 리툭산(CD20 억제제), 레미케이드((TNF- α 억제제) 등이 있다.

바이오의약품(Biological product) 현황

1. 세계 바이오의약품 시장 현황

EvaluatePharma의 2016년 보고서에 따르면, 2015년 현재 바이오의약품시장은 약 1,840억 달러 규모로 추산된다. 바이오약품에 의한 세계 의약품 시장 점유율은 2011년 18%에서 2015년 24%로 성장하였으며, 2022년에는 바이오 의약품의 전 세계시장 규모가 약 3,370억달러로 성장할 것이며 전체 의약품의 약 29%를 점유하게 될 것으로 예측되고 있다. 또한 2015년에는 전세계 100대 의약품 중에서 바이오 의약품이 47%의 점유율을 보였으며 2022년에는 약 50%까지 점유율 증가를 보일 것으로 예측된다. 바이오의약품의 괄목할 만한 성장은 2000년에만 해도 세계10대 의약품에 Epogen/Procrit 1가지 제품만이 포함되었던 반면 2013년 4월에는 10대 의약품 중 7가지 품목이 바이오 의약품이 차지하였다는 점에서도 반증된다. 뿐만 아니라 2013년 통계자료에 의하면 매출규모 1위부터 3위까지가 모두 바이오 의약품이 차지하였던 것으로 나타났다.

표 3. 세계바이오횰약품 시장 현황 및 전망(2016년.8월)



Worldwide Prescription Drug & OTC Sales by Technology (2008-2022)

Source: EvaluatePharma* August 2016

| Technology | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 |
|---|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Biotechnology | 17% | 17% | 18% | 18% | 20% | 22% | 23% | 24% | 25% | 26% | 27% | 27% | 28% | 29% | 29% |
| Conventional/Unclassified | 83% | 83% | 82% | 82% | 80% | 78% | 77% | 76% | 75% | 74% | 73% | 73% | 72% | 71% | 71% |
| Total Prescription & OTC Sales | 100% |

| Technology | WW Sales (\$bn) | | | | | | | | | | | | | | |
|---|-----------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|
| | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 |
| Biotechnology | 117 | 119 | 128 | 141 | 152 | 165 | 178 | 184 | 200 | 220 | 242 | 266 | 290 | 315 | 337 |
| Conventional | 423 | 433 | 442 | 463 | 440 | 431 | 442 | 433 | 440 | 453 | 473 | 497 | 526 | 556 | 582 |
| Other Unclassified Sales | 151 | 145 | 151 | 162 | 161 | 166 | 168 | 159 | 171 | 185 | 196 | 207 | 220 | 232 | 245 |
| Total Prescription & OTC Sales | 691 | 697 | 720 | 766 | 754 | 762 | 788 | 776 | 812 | 858 | 911 | 970 | 1037 | 1102 | 1164 |

(출처: EvaluatePharma World preview 2016, Outlook to 2022)

2. 바이오 신약과 바이오시밀러

전 세계적으로 바이오의약품 시장은 지속적인 성장을 보일 것으로 예측되며, 특히 바이오신약의 파이프라인은 합성신약과 비교하여 항암제, 당뇨 등에 두각을 나타낼 것으로 예측된다. 뿐만 아니라 글로벌 제약사의 블록버스터 특허만료 도래에 따라 바이오시밀러 신시장이 급성장하고 있다. 특히 2010년부터 2017년까지 오리지널의약품의 특허만료에 따라 바이오시밀러 개발이 본격화 되었을 뿐 아니라 향상된 성능의 바이오베터 연구 저변이 확대되고 있다. 대표적인 바이오시밀러로는 인성장 호르몬인 움니트로프와 램시마주가 있으며, 바이오베터로 Brentuximab과 Trastzumab을 들 수 있겠다.

표 4. 주요 바이오의약품 특허 만료현황(단위:억달러)

(단위 : 억달러)

| 약품명 | 생물제제 | 기업 | 특허만료 (EU/미국) | 매출액 | |
|-----------------------|------------------|-------------------|-----------------|------|------|
| | | | | 2013 | 2014 |
| Humira | adalimumab | AbbVie | 2018/2016 | 10.7 | 12.5 |
| Remicade | infliximab | Johnson&Johnson | 2015/2018 | 6.7 | 9.2 |
| Rituxan/MabThera | rituximab | Roche/Biogen Idec | 2013/2018 | 7.7 | 8.7 |
| Enbrel | etanercept | Amgen/Pfizer | 2015/2029 | 8.4 | 8.5 |
| Lantus | insulin glargine | Sanofi | 2015/2015 | 7.6 | 7.3 |
| Avastin | bevacizumab | Genentech | 2022/2019 | 7.2 | 7.2 |
| Herceptin | trastuzumab | Genentech | 2014/2019 | 6.8 | 6.8 |
| Neulasta | pegfilgrastim | Amgen | 2015/2015 | 4.4 | 5.9 |
| NovoLog/NovoRapid | insulin aspart | Novo Nordisk | 2011/2014 | 4.7 | 5 |
| Epogen/Procrit/Eporex | epoetin alfa | Amgen/Janssen | 만료/2015 | 3.3 | 3.1 |
| 상위 10개 합계 | | | | 67.5 | 74.2 |

(출처: 보건산업진흥원, 보건산업브리프 Vol.197(2015.10))

3. 바이오시밀러와 제네릭 의약품

일반적으로 오리지널 합성의약품과 동일하게 만든 약물을 제네릭(Generic) 의약품이라고 하며, 합성의약품은 다양한 출발 물질을 이용하여 다양한 제조 방법으로 제조될 수 있지만 최종 합성의약품은 출발 물질과 그 제조 방법에 상관없이 생물학적으로 동등할 수 있다. 따라서 오리지널 합성의약품에 비해 제네릭의약품은 별도의 임상시험을 거치지 않고 비임상 시험 - 생물학적 동등성시험과 같은 약식 허가 절차를 통해 개발이 가능하다는 특징을 가진다.

그러나 이러한 합성의약품과는 달리 바이오의약품은 고분자 물질로 복잡한 구조와 그에 따른 비 동질성 분자(Heterogeneous molecules)로 생산되는 특징 때문에 그 제조 과정에 따라 최종 산물이 다를 수 있다. 또한 바이오의약품은 대장균이나 효모, 동물 세포 등과 같이 살아있는 세포를 이용하여 단백질을 추출-정제-생산하기 때문에 사용되는 세포나 배양 조건, 정제방법 등과 같은 다양한 요인들로 인해 오리지널 바이오의약품과 완전히 동일한 약품을 만드는 것은 현실적으로 불가능하다고 인식되고 있다. 또한 세포주와 제조 설비, 제조 방법이 같다고 하더라도 최종산물인 단백질의 특성이 달라질 수 있기 때문에 바이오시밀러는 다시 임상시험을 통해 오리지널 바이오의약품과 동등성을 입증해야 한다. 이러한 점 때문에 바이오시밀러는 일반적인 제네릭의약품에서 요구되는 'Essential similarity'의 개념보다는 'Product comparability'의 개념을 적용하게 되며, 바이오의약품에 있어서 제네릭이라는 개념은 합성 의약품의 그것과 동일할 수 없기 때문에 유사하다는 의미의 바이오시밀러로 그 명칭을 대신하고 있다.

바이오의약품의 시장 규모

1. 국내 바이오의약품 시장

국내 바이오의약품 시장규모는 2015년 기준 약 1조 6,406억원으로 평가되며 바이오산업분야에 대기업 진출과 투자확대를 통해 글로벌 시장 진출이 가시화되고 있다. 특히 국내 바이오의약품은 유전자재조합 단백질, 세포치료제 등 관련 기업들이 특화하여 분야별로 집중하고 있다.

보건복지부가 지정한 36개 혁신형 제약기업 조사에서, 전체 R&D 파이프라인 1,175건 중에 바이오신약 및 바이오시밀러(바이오메터) 개발과제가 총 169건을 차지하는 것으로 나타났으며 바이오의약품이 지속적으로 확대되고 있음을 알 수 있다.

표 5. 바이오의약품의 분야별 국내 현황

| 구분 | 유전자재조합 단백질 | 세포치료제 | 유전자치료제 | 생물학적제제 | |
|-------------|----------------------------------|----------------------------|--------------------|----------------------------|------------------------------------|
| | | | | 혈액제제 | 백신 |
| 유효성분 | 유전자조작 기술을 이용하여 제조하는 펩타이드, 또는 단백질 | 체외에서 배양, 증식, 선별 조작한 살아있는세포 | 질병치료를 목적으로 하는 유전물질 | 혈액을 원료로 하는 혈액성분 제제와 혈액분획제제 | 감염병·일반질환 예방 등을 목적으로 하는 단백질 또는 미생물체 |
| 국내시장규모 (비중) | 5,516억원 (30.1%) | 107억원 (0.1%) | - | 4,576억원 (25.7%) | 7,110억원 (39.9%) |
| 종류 | 성장호르몬, 인슐린, 항암제, 자가면역질환치료제 | 체세포치료제, 줄기세포치료제 | DNA 백신 | 적혈구, 혈소판, 혈장, 알부민 등 | 인플루엔자백신, 폐렴구균백신 |

(자료: 한국바이오의약품 협회, 식약처, 산업은행 재작성)

표 6. 혁신형 제약기업의 R&D 파이프라인 현황(단위:억원)

| 기업 유형 (매출액 기준) | 약품유형별 | | | | | | | | 총합 |
|-----------------|-------------|-------------|-------------|------------|--------------|-----------|-----------|------------|--------------|
| | 합성 신약 | 개량 신약 | 제네릭 | 바이오 신약 | 바이오 시밀러 (베터) | 백신 | 천연물 | 기타 | |
| 1,000억 이상 (24개) | 242 (26.8%) | 266 (29.5%) | 107 (11.9%) | 88 (9.8%) | 36 (4.0%) | 33 (3.7%) | 64 (7.1%) | 66 (7.3%) | 902 (100%) |
| 1,000억 미만 (7개) | 22 (12.4%) | 84 (47.5%) | 32 (18.1%) | 11 (6.2%) | 1 (0.6%) | - | 13 (7.3%) | 14 (7.9%) | 177 (100%) |
| 바이오벤처 (5개) | 36 (37.5%) | 4 (4.2%) | - | 32 (33.3%) | 1 (1.0%) | - | 1 (1.0%) | 22 (22.9%) | 96 (100%) |
| 총합계 | 300 | 354 | 139 | 131 | 38 | 33 | 78 | 102 | 1,175 (100%) |

(자료: 보건복지부)

국내에서는 2012년 세계 최초 항체 바이오시밀러인 램시마주100mg의 허가를 시작으로 하여 바이오시밀러 의약품들이 지속적으로 품목 허가를 획득하고 있으며 시설확충과 개량된 바이오베터 개발 확대가 이뤄지고 있다.

표 7. 바이오시밀러 품목허가 및 임상시험 현황(2016년 4월30일 기준)

| 단계 | | 계 | 품목허가 | 임상 |
|---------|---------|-------|-------|-------|
| 개발 품목 수 | 국내 | 18 품목 | 6 품목 | 12 품목 |
| | 국외 | 13 품목 | 4 품목 | 9 품목 |
| | 계 | 31 품목 | 10 품목 | 21 품목 |
| | 국내개발 비율 | 58% | 60% | 57% |

(출처: 식품의약품안전처)

약사의 관점에서 바이오시밀러

앞서 언급한바와 같이 바이오시밀러는 일반 제네릭 의약품과 달리 최초 승인되었던 오리지네이트 제품을 자동으로 대체 할 수 없으므로 몇 가지 고려해야 할 사항이 있다. 바이오시밀러는 환자에게는 비용 절감을 의미할 수 있지만, 약사는 처방약의 조제 시 오리지네이트와 약리학적 차이나 보험 적용상 차이가 없는지 등에 대한 전문 지식을 갖고 있어야 한다. 또한, 시판된 이후 바이오시밀러에 의한 유해사례 등에 대해 자발적 보고자로서 활동할 수 있어야 하겠다. 바이오시밀러 분야는 지속적으로 성장 발전하면서 변화하고 있는 최신 의약분야이므로, 이와 관련된 정부 정책이나 규정에 대한 내용에도 관심을 가져야 할 것이다.

또한 이러한 다양한 최신 지식을 기반으로 약사는 약의 전문가로서 약사는 환자 뿐 아니라 처방의가 처방 시 기본적인 약리학적 정보 제공 이외에 바이오시밀러의 효능 및 안전성에 대해 업데이트되는 유용한 정보를 제공할 수 있어야 하겠다.

약사 Point

1. 의약품 분야에 있어 바이오의약품은 최근 지속 성장을 보이고 있는 분야이다.
2. 바이오시밀러는 바이오의약품의 한 종류로서 기존에 승인된 바이오의약품에 비해 안전성·유효성 또는 유용성(복약순응도·편리성 등)을 개선되었거나 의약기술에 있어 진보성이 확보된 의약품을 의미한다.
3. 약사는 바이오시밀러의 약리학적 특징 외에 보험 적용상의 차이나 유해사례 등에 대해 폭넓은 정보를 습득해야 하겠다.

참고문헌

1. Kiran Panesar Biosimilars: Current Approvals and Pipeline Agents US Pharm. 2016;41(10):26-29.
2. 2017 첨단 바이오의약품 산업백서, 보건복지부, 과학기술정보통신부, KHIDI, NRF, 2017년
3. Biological Products definitions, U.S. FDA 2018.
<https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalsApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm580419.htm>