

## 생물의약품분야 동향

생물의약품(Biopharmaceuticals)을 제조하는 것은 사실 몇 년 전만 하더라도 소위 뜨는 분야는 아니었습니다. 그러더니 이 분야가 몇 년 사이에 법규와 규제도 새로 제정되고 완화되었고 drug을 개발하는 기술도 그야말로 눈이 돌아갈 만큼 빠르게 발전했으며 몇몇 업체들은 이 분야에 적합한 commercial scale의 생산설비를 이미 갖추었습니다. 이 생물의약품산업에 대한 기술적 진입장벽은 사실 좀 높습니다만 일단 이 분야의 시장규모가 전통제약 시장에 비해 2배정도는 빠르게 커지고 있다는 것이 그 특징이고 또, 하나 우리에게 시사하는 바가 큰 것은 자그마한 바이오벤처들이 이러한 생물의약품 발굴분야에 주도적인 역할을 하고 있다는 것입니다. 사실 우리의 실정(우후죽순으로 바이오벤처들이 생겨나는 요즈음의세대)으로 볼 때 세계 굴지의 대기업들이(Big Pharma라고 부르죠..) 아닌 남부 캘리포니아나 보스톤 근교에 밀집해 있는 크지 않은 바이오벤처들이 이 분야 산업을 이끌고 있다는 사실은 고무적인 일이 아닐 수 없습니다. 그런데 과연 이 분야에도 우리의 바이오연구개발이 먹혀들 어갈 여지가 있는 것일까요?

Recombinant기술을 사용하여 생물활성단백질을 생산하는 몇몇 바이오의약품업체들은 완전 호황기를 맞이하고 있습니다. 그 유명한 Amgen의 Epogen이나 Ortho Biotech의 Procrit등이 그 예가 될 수 있는데 이 두 protein의 1999년도 매출액은 33억달러에 이르니 할 말 다 했죠. 1달러를 1200원만 계산해도 우리나라 돈으로 3조9천6백억원이라는 천문학적인 숫자의 돈이라는 것을 쉽게 알 수 있습니다. Amgen의 또 다른 상품인 Neupogen (recombinant human methionyl G-CSF)의 매출액은 13억달러에 이릅니다. 그야말로 엄청난 돈이 아닐 수 없습니다. 그러나 아직도 생물의약품시장은 전체 의약품시장의 5%(\$20billion)안팎의 portion을 차지하고 있습니다만 우리가 주목해야 하는 것은 생물의약품시장의 증가율이 연간 15%에 달하고 있다는 것입니다. 이런 추세면 2002년에는 약 159억달러의 시장규모로 성장하게 될 것입니다. 다음 표를 보면 현재 생물의약품에 대한 수요규모를 알 수 있습니다만 일단 전 세계 시장은 도저히 혼자서는 먹기 버거울 만큼의 큰 파이임에 틀림없고 더구나 매일 매일 엄청난 속도로 그 파이의 크기가 커지고 있음을 확인할 수 있습니다.

Biotechnology Pharmaceuticals Demand by Class

(unit: \$million)

Item	1992	1997	2002	2007	% Annual Growth	
					97/92	02/97
Pharm & Biol Demands(bil\$)	54.8	85.4	127.3	186.7	9.3	8.0
% biotechnology derived	4.8	10.3	12.5	14.5	--	--
Biotech Pharmaceutical Demand	2,645	8,780	15,900	27,000	27.1	12.6

Blood -Related Reagents	854	3,440	5,500	3,800	32.1	12.6
Antiviral Agents	362	1,700	3,300	5,300	36.3	14.2
Hormones & Related Agents	758	1,535	2,500	3,700	15.2	10.3
Vaccines	345	715	1,150	2,400	15.7	10.0
Cardiovascular & Related Agent	197	530	1,200	2,200	21.9	17.8
Antineoplastic Agents	86	245	750	1,900	23.3	25.1
Other Pharmaceuticals	43	615	1,500	3,200	70.3	19.5

<Freedonia>

생물의약시장의 발전은 genomics와 신약개발기술과 직접적인 연관관계를 가지고 있습니다. DNA, 단클로항체(MAbs, Monoclonal Antibodies)와 게놈 연구가 폭발적으로 활성화되면서 관련 제품의 출시가 급증하고 있으며 이에 따른 FDA의 신속한 대응이 이루어지고 있습니다. 현재 이러한 기술을 기반으로 한 상당수의 생물의약이 phase III 임상실험에 착수되고 있는 것으로 알고 있습니다. 얼마 지나지 않아 임상실험 중인 생물의약 중 3~4개가 매년 FDA의 허가를 받아 일반시장에서 판매될 것이고 이러한 과도기를 지나게 되면 매년 5~10개 정도의 생물의약이 허가취득 및 판매를 본격화할 것으로 보여집니다. 물론, 이런 추세면 전통적인 화학합성의약시장과 충돌하게 될 것이기에 계획대로 순조롭게 시장이 늘어날 지는 두고 봐야 알겠지만 우리가 주목해야 하는 것은 이제는 더 이상 반응기(reactor)라는 것이 vessel이 들어가서 휘젓는 유리병만을 의미하는 것이 아니라 살아있는 세포 그 자체가 반응기라는 사실이 자연스러워진 세상이 오고 있다는 이 흐름입니다. 아시다시피 세포의 genome이 변형된 세포들은 아무 생각 없이 외래 protein을 만들도록 디자인되어 있습니다. 물론, self regulation에 의해 생산량을 조절하는 기작이 예상치 못하게 turn-on되는 경우가 있어 연구자들을 당황하게 만들기도 하지만 말입니다. 현재 상업적으로 활용되는 생물의약은 E-coli나 mammalian cell을 fermentation하여 생산하고 있습니다. 미생물을 이용한 fermentation은 mammalian cell이나 plant cell에 비해 생산속도도 빠르고 수율도 훨씬 높습니다. 그러나 미생물은 동물이나 식물세포와는 달리 MAbs의 생산에 필수적인 과징인 post-translational modification을 하지 못합니다. 따라서, 대상 생산물에 따라 숙주세포의 선정이 달라지게 되죠. 그 이후 공정은 우리에게 익숙한 것처럼 downstream processing을 통해 대량배양하고 harvest 및 추출공정에 들어가게 됩니다. 그런데 우리가 잘하는 downstream processing에서의 문제점은 fermentation과 purification에 사용되는 facility의 가격이 대당 보통 50만불에서 400만불까지 소요되고 여기서 얻어진 생산품이 시장에 나오게 되는 데에 수년이 소요된다는 것입니다. 또한 FDA의 생산설비에 대한 허가를 따로 받아야 하는데 이 또한 화학합성 공장에 비해 매우 까다롭고 규제 또한 굉장히 엄격합니다.(국내 taxol 생산업체인 (주)삼양 제넥스도 taxol 생산을 위해 설비허가를 받았는데 매우 힘들었다는 후문이 있습니다.) 따라서, final product를 생산하는 데에는 설치비로 엄청난 규모의 자금이 소요되고 그나마 미국시장을 뚫기 위해 필요한 기준에 맞추려면 상당히 까다롭고 신경 쓸 일이 한두 가지가 아니라는 이야기입니다.

그런데 문제는 여기서 끝나지 않습니다. 생산을 위한 설비는 대체적으로 BLA(Biologics license application)를 filing할 때쯤에 완성이 되어야 허가가 나온 후 본격적인 생산을 추진할 수 있게 됩니다. 그런데 이러한 시기를 맞추려면 5년쯤 전에 미리 시설을 짓기 시작해야 한다는 의미죠. 이게 전체 허가 과정에서 언제쯤 되는 줄 아십니까? Phase I 임상실험 중일 때입니다. 무슨 말이나 하면 이 생산품이 생물의약으로서 효과가 있을 지 없을 지에 대한 임상실험 결과가 나오기도 전이라 이 말씀입니다. 예를 하나 들어볼까요? 1990년대 초반에 Synergen이라는 조그마한 회사가 하나 있었습니다. 패혈증에 상당한 효과가 예상되는 Antril의 생산을 위한 설비를 이미 완비하고 임상실험결과를 기다리고 있었습니다. 물론, 희망적인 기대를 갖고 말입니다. 이 신약은 phase III에서 drop되었습니다. 아이고 맘소사! 빈공장과 투자자들의 아우성으로 그 회사는 문을 닫고 한번도 사용하지 않은 생산설비에 입맛을 다시던 Amgen에 생산설비를 팔아 넘겼습니다. 이처럼 대규모 자본이 들어가는 생산설비를 국내 업체가 완공을 해놓고 임상실험 결과를 기다린다고 한번 가정해 볼까요? 그리고 그 결과가 아주 부정적으로 나와서 사업추진이 백지화로 결론이 나버렸다면 말입니다. 황당하겠죠... 제 글에 결론을 내리기 전에 최근의 경향을 하나 더 말씀드리죠.. 여전히 신약생산을 위해서는 상기한 것과 같은 임상실험과 생산설비를 갖추어야 합니다. 그것은 변한 것이 없습니다. 1990년대 중반에 Boehringer Ingelheim(BI)이 tPA생산과 유럽시장 진출을 위해 Genetech으로부터 license를 insourcing에서 상당히 큰 생산설비를 갖추었습니다. 그러나 임상실험 결과는 매우 부정적이어서 tPA생산계획을 백지화하였습니다. GlaxoSmithKlein을 Mab생산을 위해 Philadelphia에 큰 공장을 지었고, Bristol-Myers Squibb도 Syracuse에 5,000 liter급 mammalian cell culture용 reactor설비를, Chiron은 미생물 fermentation용으로 거대한 생산설비를 갖추었다가 사업백지화로 그 거대한 설비들이 무용지물이 되어버렸습니다. 그러나, 이러한 거대 기업들은 이들 시설들을 Synergen처럼 팔아 넘긴 것이 아니라 그 생산설비들로 contract work을 시작하였습니다. 그 모든 시설들은 GMP기준으로 지어졌으며 그러한 시설들이 필요할 만큼 임상실험이 진행된 생물의약의 생산설비로 대여해 주거나 outsourcing을 받아 대신 생산해 주는 사업을 새로이 전개하고 있습니다. 그렇게 사업의 실패로 발생한 손실을 새롭게 cover할 수 있고 잘못 지어진 공장이 다른 회사로 넘어가도 다시 활용될 수 있을 만큼 미국의 생물의약 및 제약산업시장은 엄청난 규모입니다. 자야! 그만큼 그러한 공룡거대기업들은 자금이 풍부하다는 뜻입니다. 자금이 그리 풍족하지 않은 우리나라 바이오산업에서 어설프게 이 분야에 접근하다가가는 소위 돈버리고 몸버리는 상황을 초래하게 될 것입니다. 이렇게 자금이 풍부한 것이 비단 빅파마들에게만 해당하는 것이 아닙니다. 미국 내 바이오기업 가운데 29개사는 단일 주주에 의한 자본도입 규모가 2억달러를 넘어섰으며 일부는 수차례에 걸쳐 유사규모의 자금을 조달했습니다. 그러한 엄청난 규모의 자금으로 상당한 규모의 연구개발에 들어간다는 이야기죠. 도저히 다른 국가의 연구력이 넘볼 수 없도록 말입니다. 오죽하면 유럽은 연합체 형식으로 미국의 이런 자본을 기본으로 한 공격적인 연구개발에 대응하겠습니까? 유럽인들이 여전히 GMO에 대해 조심스러운 반응을 보이는 것이 그저 GMO가 생태계의 영향을 걱정하기 때문이라고 생각되지는 않습니다.

프랑스의 포도주의 맛과 향, 그리고 품격을 따라잡기 위해 미국의 포도주산업체들이 얼마나 많은 노력과 연구개발을 하는지는 상상을 초월합니다. 캘리포니아와 동부 뉴욕주의 winery 들은 resveratrol 함량을 프랑스의 Chateau보다 증가시키기 위해 유전자기법을 도입하기도 합니다. 이러한 분위기에서 유럽의 각국들이 자생력을 갖는 것은 그러한 아이템들에 대해서도 차별화를 유지한다는 것입니다. 한두가지 아이템에 대해 집중적인 투자와 연구를 통해 단시일 내에 추월당하지 않을 어느 수준 이상의 영역을 확보하는 것이 바이오연구개발 성공의 첩경인 셈입니다.

그러면, 현재 생물약시장은 어디로 가고 있는 지 궁금하지 않으십니까? 저 역시 벤처와 연관되기 전에는 그런 정보는 대기업 기획팀이나 연구소 연구기획실에서 근무하시는 분들만 접해야 하는 한정되고 차별화된 고급정보라고 생각하고 있었습니다. 그러나, 이러한 정보와 지식에 접근할수록 큰 숲을 볼 수 있는 시야가 조금씩 열린다는 느낌을 가지게 되었습니다. 생물약시장 각 분야별 동향은 다음과 같습니다.

혈액제제	연평균 10% 이상의 성장률, 2002년에는 55억 달러의 시장규모에 도달할 것임. 투석, 암, 에이즈와 장기 이식환자는 빈혈이나 호중구 감소증을 유발하기 쉬워 수요가 지속됨. SCF(Stem cell factor)와 NESP (erythropoetin-stimulation protein)등이 이 분야 시장을 주도.
항감염 약물	연평균 14% 증가, 2002년엔 33억달러의 시장규모 예상. 단백질 분해 효소 저해제와 비뉴클레오타이드 역전사효소 저해제, AIDS에 의한 CMV망막증을 치료할 formivirsen sodium과 RSV(respiratory syncytial virus)를 응용한 palivizumab등이 급성장.
호르몬 및 관련제제	연평균 10%씩 증가. 2002년 25억달러 시장규모 예상. 재조합기술로 상처를 치유하고 호르몬의 분비를 강화하는 효과. 인슐린전달시스템쪽 제제가 hot issue.
백신	AIDS와 항암제 등의 상업화 연기에 따라 이 시장은 연평균 이하의 성장률 예상. Rotavirus, lyme disease, Herpes등의 백신 수요 증가
심장병 및 관련 약물	총혈성 심부전, 헤파린 유도 혈소판 감소증 등에 필요한 혈전용해제 등의 수요가 주요 아이템. Abiciximab, lepirum등의 직접적인 트롬빈 저해제가 각광.
항종양	새로운 인간 단클론항체(MAbs)가 가장 빠른 속도로 수요 증가.

바이오산업은 국경을 초월해 점차 그 범위를 넓혀가고 있습니다. 각 기업과 대학, 연구소의 기술과 전문적인 지식을 완벽하게 조합해 나가고 있습니다. 주로 미국과 일본을 중심으로 한 벤처 자본들은 세계 곳곳에 손길을 뻗치고 있으며 그 범위를 넓혀가고 있습니다. 제가 여기서 말씀드리고자 하는 것은 이러한 자금이 풍부한 기업들이 즐비한 미국의 생명공학 연구방향과 정면으로 맞부딪혀서는 우리에게 연구나 사업 모두에서 승산이 없습니다. 단순히 경쟁을 피하자는 것이 아닙니다. 대규모 생산설비가 수반되는 사업과 연구는 그러한 공룡기업이 있는 미국과 같은 선진국에서 추진하도록 해야 합니다. 이러한 이야기를 할때쯤이면 저는 항상 스위스의 시계산업이 떠오릅니다. 국민학생 시절 도덕과목이나 고등학교시절 정치경제 시간에 나오던 이런 류의 이야기가 새삼 진실이었다는 생각이 듭니다. 생물의약품의 대부분은 한두가지의 생산품에만 집중하여 연구개발하는 개혁적인 성향의 연구기업에 의해 개발되고 있으며 그러한 연유로 그 연구개발기업들은 생산품의 시장에 출시하도록 매진할 수 있습니다. 이러한 정보를 근거로 어떤 연구를 어떻게 진행해야 하는 지를 결정하고 추진하는 것은 여러분의 몫입니다.