2022년 10월 제약·바이오 뉴스 다시 읽기

국가신약개발사업단 기획운영팀 진주연 연구원

롤론티스(Rolontis), 美 FDA 시판허가 획득

유관 기사: 한미 '롤론티스', 국내 항암신약 최초 FDA 허가

미국 식품의약국(FDA)이 지난 9월 9일(현지 시각) 스펙트럼(Spectrum Pharmaceuticals)이 한미약품으로부터 라이선스인(L/I)한 '롤론티스(Rolontis, 성분명 eflapergrastim)'의 시판허가를 승인하였다. 롤론티스는 호중구감소증을 예방하거나 치료하는 바이오신약으로, 체내에서 바이오의약품의 약효 지속시간을 늘려주는 한미약품의 랩스커버리(Labscovery, Long Acting Protein / Peptide Discovery latform Technology)플랫폼 기술이 적용됐다.

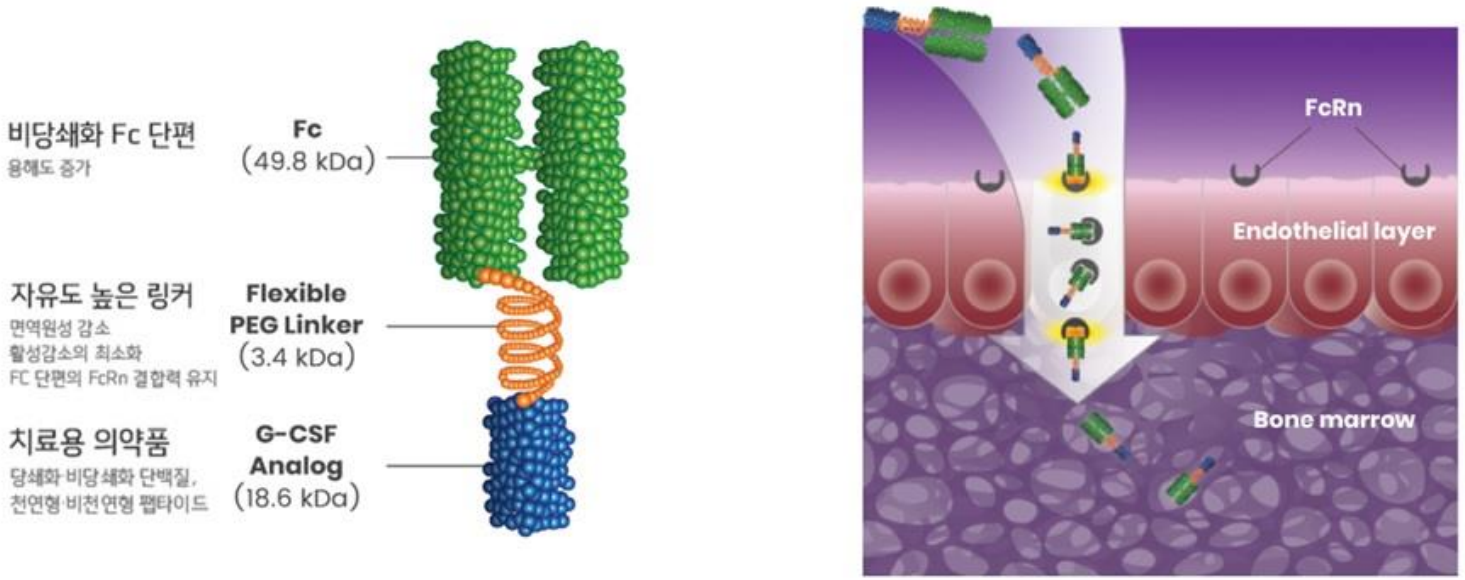
호중구감소증은 체내로 침입하는 바이러스, 곰팡이, 세균 등을 사멸하여 미생물의 조직 침입에 대항하는 1차적인 방어를 담당하는 호중구(Neutrophil)가 비정상적으로 감소된 질환으로 호중구감소증 환자는 세균성 폐렴 및 기타 중증 감염의 발생에 쉽게 노출된다. 항암화학요법을 받는 암 환자에게 골수기능의 억제로 인한 호중구감소증이 종종 발생한다.

현재 전 세계 호중구감소증 치료제 시장규모는 약 4조원으로, 골수를 자극하여 호중구감소증의 빈도와 기간을 줄이는 과립구 집락 자극인자(G-CSF) 계열이 주를 이룬다. 주요 치료제로는 암젠의 1세대 치료제인 뉴포젠(성분명 filgrastim)과 2세대 치료제인 뉴라스타(성분명 Pegfilgrastim)가 있다. 1세대 치료제(filgrastim)는 매일 투여해야 하는 제형으로 호중구감소증의 교정치료 목적으로 사용되었고, 국내에서는 동아ST, HK이노엔(구 CJ헬스케어)이 바이오시밀러를 국내에 출시하였다. 2세대 치료제(Pegfilgrastim)는 filgrastim을 페길화(PEGylation)한 것으로 약물의 체내 약품 지속시간을 늘려 투약 편의성을 주1회로 개선하였다. 폐길화는 약물에 합성고분자 물질인 폴리에틸렌글리콜(Polyethylene glycol; PEG)을 공유 및 결합시키는 것으로 혈관 내 상피세포 흡수와 신장 여과를 감소시켜 의약품의 혈중 반감기를 증가시킨다. 2세대 치료제는 호중구감소증의 예방을 목적으로 항암치료 주기에 맞추어 투여된다. 국내에서는 동아ST와 GC녹십자, 한독테바가 자체 개발 기술로 약효와 용법을 개선한 2세대 바이오베터를 출시하였다.

<표 1> 국내 호중구감소증 치료제

연번	구분	제약사	제품명	성분명	국내 허가일
1	1세대(filgrastim 바이오시밀러)	동아ST	류코스팀(Leucostim)	Filgrastim	1995.06
2	1세대(filgrastim 바이오시밀러)	HK이노엔(구 CJ헬스케어)	류코카인(Leukokine)	Filgrastim	1998.04
3	2세대(Pegfilgrastim 바이오베터)	동아ST	듀라스틴(Dulastin)	Tripegfilgrastim	2014.08
4	2세대(Pegfilgrastim 바이오베터)	GC녹십자	뉴라펙(Neulapeg)	Pegteograstim	2014.08
5	2세대(Pegfilgrastim 바이오베터)	한독테바	롱퀵스(Lonquex)	Lipegfilgrastim	2015.07
6	3세대(바이오신약)	한미약품	롤론티스(Rolontis)	Eflapergrastim	2021.03

롤론티스는 2세대 호중구감소증 치료제들과 마찬가지로 페길화를 통해 의약품의 혈중 반감기를 늘리고 약물 투여횟수를 줄였다. 롤론티스와 2세대 치료제들의 차이는 '랩스커버리' 기술의 적용에 있다. 랩스커버리는 한미약품이 자체 개발한 혁신 신약 개발 플랫폼으로 항체 Fc 부분에 PEG 링커를 매개로 치료 약물을 결합하여 약물의 반감기를 늘린다. 약품 투여 횟수, 즉, 투여량을 감소시킴으로써 부작용은 줄이고 효능은 개선한다. 롤론티스는 이러한 기반 기술을 적용하여 투약주기를 3주에 1회로 대폭 개선하였다. 자유도가 높은 링커로 약물의 구조적 가려짐을 최소화하여 페길화의 단점을 보완하고, Fc 항체(IgG)의 부분이 골수 전구 세포 및 호중구의 G-CSF 수용체(FcRn)에 특이적으로 결합하여 세포증식 및 호중구 기능을 자극하며 세포 분화, 증식, 이동 및 생존을 제어하는 신호 경로를 활성화한다.



[그림 1] 롤론티스의 구조(좌)와 작용기전(우)

현재 랩스커버리 기반의 바이오신약 중 FDA, EMA로부터 희귀약 지정을 받은 건수는 NASH(비알코올성 지방간염), 비만 등 9건에 이르며 이 가운데 3개의 품목이 지난 1년 간 미국 FDA 패스트트랙으로 지정됐다.

<표 2> 한미약품의 랩스커버리 기반 주요 혁신신약 파이프라인

연번	제품명/물질명	적응증	단계	기타	라이선싱 아웃
1	롤론티스	호중구감소증	시판허가	패스트트랙 지정(FDA)	스펙트럼
2	Exd4 analog(에페글레나타이드)	당뇨병	임상3상		-
3	GLP/GCG agonist(에피노페그듀타이드)	NASH(비알콜성 지방간염)	임상2상		MSD
4	Triple agonist	NASH(비알콜성 지방간염)	임상2상	패스트트랙 지정(FDA)	-
		원발경화성담관염, 원발담즙성담관염	전임상	희귀약 지정(EMA, FDA)	
		특발성 폐섬유증	전임상	희귀약 지정(FDA)	
5	Insulin analog	당뇨병	임상1상		-
6	IL-2 analog	고형암	전임상		-
7	hgH(에페소마트로핀)	성장호르몬결핍증	임상2상	희귀약 지정(EMA)	-
8	Glucagon analog	선천성고인슐린증	임상2상	희귀약 지정(FDA, EMA, 식약처)	-
		인슐린자가면역증후군	전임상	희귀약 지정(EMA)	
9	GLP2-analog	단장증후군	임상2상	희귀약 지정(FDA, EMA, 식약처) 패스트트랙 지정(FDA)	-

롤론티스는 호구감소증 신약으로서는 전 세계에서 16년 만에 허가된 신약으로, 4년여의 FDA 시판 허가 도전 끝에 승인을 획득했다. 한미약품은 2018년 12월 FDA에 BLA(생물학적 제제 품목허가)를 신청해 품목허가를 진행하고 2019년 3월 FDA로부터 CRL(Complete Response Letter, 자료보완요구서)을 요청받아 자진 취하 후 10월 BLA를 재신청하였다. 이후 2021년 5월 한미약품 평택 바이오플랜트 실사에서 다시 한 번 CRL을 받아 8개월 후인 2022년 3월 BLA 재신청 후 8월 실사를 거쳐 지난 9월 최종 허가를 받았다. 롤론티스는 미국 내에서 롤베돈(Rolvedon)이라는 제품명으로 올해 4분기부터 판매될 예정이다.

한편, 롤론티스가 국내 항암 관련 신약 최초로 FDA 의 승인을 받으면서 지금까지 FDA 승인을 받은 국산 신약은 ▲ LG 화학 '팩티브'(2003 년) ▲동아 ST '시벡스트로'(2014 년) ▲SK 케미칼 '앱스틸라'(2016 년) ▲SK 바이오팜 '수노시'·'엑스코프리'(2019 년)를 포함하여 총 6 종으로 늘었다. 당초 가장 유력한 다음 FDA 승인 타자 중 하나로 지목된 포지오티닙은 지난 9 월에 열린 FDA 항암제자문위원회(ODAC)가 '혜택이 위험보다 크지 않다'는 시판허가 반대권고를 내렸으며 오는 11 월 최종 승인여부를 결정하게 된다. 올해 7 번째 FDA 국산 신약이 탄생될 수 있을지 관심이 쏠리고 있다.

<문의>

국가신약개발사업단 기획운영팀 진주연 연구원 (jyjin@kddf.org)

Reference

히트뉴스, 한미 '롤론티스', 국내 항암신약 최초 FDA 허가, 한미약품 황금알 플랫폼 '랩스커버리'…"8개 신약 품고있다", 롤론티스 FDA 허가에 로수젯 란셋 등재 청신호 켜진 한미

서울아산병원, 질환백과_호중구감소증(Neutropenia)

바이오스펙테이터, 선바이오, FDA 승인진행 '뉴라스타 시밀러'의 가치, 스펙트럼, 한미 '롤론티스' "美 시판허가 재신청"

비즈니스워치, [인사이드 스토리]기술이전 11년 만에 결실 본 '한미약품'

한미약품, 스펙트럼 홈페이지

아시아경제, '롤론티스' 다음은 누구?… 7번째 FDA 신약 누가 될까