

# BTT-14을 이용한 심혈관 치료제 개발 전략 연구

## (Drug development strategy for cardiovascular diseases therapeutics using BTT14)

왕혜진\* · 최은비\*\* · 나형철\*\*\* · 김응도\*\*\*\* · 이영성\*\*\*\*\*

### I. 서론

국내에서 심혈관질환은 2000년 이후에 꾸준히 암 및 뇌혈관질환에 이어 사망원인 3위를 기록하고 있다 (보건복지부). 이러한 추세는 국내뿐만 아니라 미국 및 유럽과 같은 선진국에서 주로 나타나는 현상으로 2011년 미국에서만 1,160만 명의 환자를 기록하고 있고 (Frost and Sullivan), 관련약품 시장도 41억 3천만 달러의 규모를 나타내고 있다. 국내 심혈관계 관련약품의 2010년 사용량은 207.3 DDD (defined daily dose)/1,000인/일이며, 국민 1일당 의약품판매액 총 351,096.6 원 중 57,392.5원으로 소화기관 및 신진대사 계열의 의약품에 이어 사용량 및 국민 1일당 의약품판매액에서 2위를 차지하였다 (보건복지부). 이렇듯 관련 의약품은 확고한 시장을 형성하고 있고, 관련약품의 종류도 강심배당체, 항부정맥약, 혈압강하제, 이뇨제, 베타 차단제, 칼슘 차단제, 레닌-안시오텐신약물 및 지질완화약물 등으로 기전별로 다양한 종류의 약물이 현재 사용되어지고 있다. 또한 각 기전별 의약품에 대해 국내 대부분의 제약회사에서 관련제품을 다양하게 출시하고 있다. 그러나 현재 출시중인 심장질환관련 의약품의 대부분은 합성화합물로 심장의 생리적 신호를 조절하는 작용을 하며 맥박의 증가, 내성의 발생, 서맥 등 부작용의 위험을 안고 있어 사용에 주의가 요구된다. 더욱이 항암제의 부작용에 대한 보조약품으로써 항암제와 병용하여 사용할 경우에 약물상호간의 작용으로 인한 2차 부작용이 우려되기도 한다. 일반적으로 바이오의약품은 합성의약품에서 나타나는 부작용이 적어 중증의 환자에게 보다 안전하게 사용할 수 있는 것이 특징이다. 본 연구에서 심장질환에 대한 의약품으로 개발하고자 하는 BTT-14 는 일반적인 심장질환 의약품과 달리 심장의 생리적 신호를 조절하는 기전이 아닌 심근 세포를 직접적으로 보호하는 작용으로 심장질환을 개선하는 것으로 확인되었으며, 체내에 존재하는 Tb4의 유도체로서 약물상호간의 작용도 적을 것으로 예상되어 항암제의 부작용에 대한 보조약품으로써의 사용이 가능할 것으로 판단된다. 또한, 국내에서 심장질환은 2000년 이후부터 2010년까지 암 및 뇌혈관질환 다음으로 꾸준히 사망원인 3 위를 기록하고 있다. (심혈관 질환은 고혈압, 심장질환, 뇌혈관 질환, 기타 혈관질환을 포함) 국내 심혈관 질환에 대한 시장은 2010년 1조5,116억원에서 2015년 2조 5,700억으로 확대 될 것으로 예상하고 있으며, 세계시장에서의 심혈관 질환은 2010년 약 2,000억 달러에서 2015년까지 약 3,600억 달러로 증가할 것 예상된다.(생명공학정책연구센터, 2007)

\* 왕혜진, 충북대학교 의생명과학경영융합대학원 석사과정, 010-3403-2352, tricolor0719@gmail.com

\*\* 최은비, 충북대학교 의생명과학경영융합대학원 석사과정, 010-7687-2221, ebchoi16@gmail.com

\*\*\* 나형철, 충북대학교 의생명과학경영융합대학원 교수, 010-2013-7972, rah.remnant@gmail.com

\*\*\*\* 김응도, 충북대학교 의생명과학경영융합대학원 교수, 010-9059-1931, trlfighting@gmail.com

\*\*\*\*\* 이영성, 충북대학교 의생명과학경영융합대학원 교수, 010-9397-3460, lee.medric@gmail.com

## II. 본문

### 1. 관련 연구 동향

#### 1) 허혈성 심장질환 현황과 치료법

심근경색과 같은 허혈성 심장질환은 전 세계적으로 수위를 차지하고 있을 뿐만 아니라 한국인 사망 원인 중에서도 큰 비중을 차지한다. 심장에 혈액을 공급해주는 관상동맥이 좁아지거나 막히게 되면 심장근육에 충분한 혈액 공급이 이루어지지 않아 결과적으로 협심증, 심근경색증과 같은 허혈성 심장질환이 나타난다. 특히 심근경색증의 경우 심장근육으로 가는 혈류가 완전히 차단되어 심부전으로 진행될 수 있으며 급사의 위험이 있다. 허혈성 심장질환의 치료법으로써 약물치료나 수술적 요법과 같은 다양한 방법들이 이용되고 있다. 질산염, 칼슘차단제, 베타차단제 등의 약물이 허혈성 심장질환의 치료를 위해 이용되고 있지만 맥박의 증가, 내성의 발생, 서맥 등 부작용의 위험을 안고 있다. 일반적인 약물요법에 반응하지 않을 때 경피적 동맥성형술이나 다른 수술적 요법을 시행한다. 혈관의 상태가 안 좋거나, 재발한 경우 등에서는 이런 수술적 요법을 시행할 수 없다는 제한이 있다. 관상동맥 우회술로 치료가 가능한 부분은 수술적 치료로 해결을 하고, 혈관이 가늘어 수술적 치료가 어려운 부분은 새로운 치료 물질을 이용하여 병용치료를 한다면 환자의 심장 기능 유지에 유리 할 뿐만 아니라 환자의 생명유지 및 삶의 질을 높이는데 기여하게 될 것이다. 실제로 많은 환자의 경우 후자의 경우에 해당되기 때문에 새로운 치료 방법의 개발이 요구된다.

#### 2) 허혈성 심장질환 심근재생 치료 및 연구동향

중간엽 줄기세포(bone marrow stem cell), 혈관내피세포(endothelial cell)나 VEGF(vascular endothelial growth factor), FGF(fibroblast growth factor), PDGF(platelet derived endothelial growth facotr), Ang(angiopoietin), 등과 같은 특정 성장인자를 이용해 심근을 재생하려는 시도가 많이 진행되고 있다. 특히 줄기세포를 이용한 세포치료법이 주로 개발되고 있다. 이런 방법들은 대체로 줄기세포가 혈관내피세포로 분화하며 생체 내에서 신생혈관 형성을 유도하는 것을 목표로 하고 있다. 줄기세포를 이용한 심근재생요법은 임상적으로 적용되고 있다. 이들은 골수단핵 세포나 자가 골격근 유래의 근육모세포 등을 체외 배양을 통해 증폭시킨 뒤 경색된 심근 부위에 직접 주입하거나 관동맥에 주입하여 줌으로써 심기능의 호전을 얻고자 한다. 이러한 세포치료법 외에도 분자생물학의 발달에 따라 혈관신생 유전자치료법과 재조합 단백질을 투여하는 단백요법도 연구되고 있다. 손상된 심근 재생을 위한 기존 세포 치료법은 경색된 심근부위에 이미 세포가 생존해야 할 미세환경이 파괴된 상태로 세포이식 후, 세포의 높은 생존률과 이식률을 기대하기 어렵다. 또한 세포 치료법은 부정맥을 야기한다는 연구결과가 있다.

세포 치료법과 더불어 많이 행해지고 있는 단백요법의 경우 한번 주입으로는 장기적인 효과를 얻을 수 없고 반복적인 주입이 이루어 져야 하며 전달하고자 하는 단백질의 양을 충분히 확보해야만 한다. 이러한 치료법들을 관상동맥을 통해 주입할 경우, 목표로 하는 국소부위에서 정확한 효과창출이 어려우며, 경색부위에 직접적으로 주입한 경우 쉽게 주입한 부위에서 밖으로 빠져나와 효율이 떨어진다는 제한점이 있다. 이 문제점을 극복하기 위한 조직 공학적 접근방법으로 지지체 사용 연구들을 살펴보면, 심근재생을 위해 이용되고 있는 패치형태의 지지체는 패치의 고정을 위한 이차적인 봉합을 요해 심근에 무리를 줄 수 있는 가능성을 가지고 있다. 뿐만 아니라 나노입자 역시 세포나 성장인자를 주입해 준 경우와 마찬가지로 이식률과 생존률이 낮은 단점이 있다. 다른 형태를 가지는 주입형 수화젤의 경우는 다른 타입에 비해 비교적 간단한 방법으로 이

식 할 수 있으며 이식 후 고체화 되어 세포나 성장인자를 안정적으로 지지해줄 수 있는 장점을 가지고 있다. 하지만 이런 혈관생성인자를 방출할 수 있는 수화젤에 관한 연구들의 대부분은 정확한 방출 메커니즘 보다는 물리적인 함유를 통해 수화젤이 생체내에서 부풀어 오르거나 분해됨에 따라 인자들을 방출하는 방법을 주로 이용하고 있어 방출 조절 능력이 불분명하며, 장기간의 방출을 얻기 힘들다.

## 2. 연구 설계

신약개발은 화학합성이나 천연물 추출 등의 신물질 탐색을 거쳐 동물을 대상으로 하는 '비임상 시험', 20~80명 정도의 건강한 사람을 대상으로 안전성과 내약성을 시험하는 '임상1상', 1백~2백 명을 대상으로 적응증을 탐색하고 최적용량을 거치는 '임상2상', 1천 명 이상을 대상으로 유효성과 안전성을 관찰하는 '임상3상'의 과정을 거쳐 보건당국의 시판허가를 요청하는 과정을 거치게 된다. 비임상시험에서 단회투여독성시험은 암수 랫드를 이용하여 BTT-14를 단회 투여시 나타나는 독성반응을 관찰하며 개략의 치사량 확보하고, 반복 투여독성시험은 암수 랫드를 이용하여 BTT-14를 반복 투여 후 나타나는 독성반응과 그 안전성을 평가하며, 2주간의 회복군을 설정하여 독성변화의 가역성 여부를 확인하며 무해용량(NOAEL)을 확인한다. 유전독성은 소핵시험과 복귀돌연변이 시험이 있으며, 소핵시험은 설치류를 이용하여 BTT-14가 생체내에서의 마우스골수세포에 있어서 소핵유발유무를 평가하는 것을 목적으로 하며, 복귀돌연변이 시험은 살모넬라균(*Salmonella typhimurium*) TA98, TA100, TA1535, TA1537 및 대장균(*Escherichiacoli*) WP2uvrA(pKM101)의 5균주를 이용하여 유전자 돌연변이 유발성의 유무를 검색한다. 염색체이상시험은 포유류배양세포인 Chinese Hamster Lung (CHL/IU) 배양세포를 이용하여, Gly-Tb4의 염색체손상을 형태변화와 염색체수 변화로 구분하여 유전학적으로 평가하는 것을 목적으로 한다. 국소독성은 BTT-14에 의한 피부 또는 점막에 국소적으로 나타내는 자극을 평가한다. 의약품의 항원성, 특히 인체에 대해서 페니실린 쇼크와 같은 심각한 부작용 및 독성을 유발할 가능성이 있는 의약품을 검색하기 위한 동물실험인 항원성 시험은 전신적으로 투여되는 약물로서 고분자 물질, 단백질의약품인 경우와 저분자물질이라 하더라도 합텐으로서 작용할 가능성이 있는 경우에 실시하는데 BTT-14는 44개의 펩타이드 단백질로 항원성 시험을 해야 한다. BTT-14 물질이 기니픽의 면역계에 작용하여 나타나는 이상면역 반응을 검색하기 위해, 아나필락시스 쇼크 반응시험 (Active Systemic Anaphylaxis, ASA) 및 동종 수동 피부 아나필락시스 반응시험 (Passive Cutaneous Anaphylaxis, PCA)을 실시한다. 또한 약물동태(PK, TK)는 설치류와 비설치류에 BTT-14를 생체에 투여하였을 때, 약물의 체내 움직임, 노출도, 독성시험에서의 용량단계 및 시간경과와의 상관성을 평가하기 위한 생체시료 분석법을 개발하고 Invitro 효력시험을 실시한다.

## 3. 연구개발 전략

일반적으로 바이오의약품은 부작용이 적어 많은 질병에서 전반적으로 사용이 확대되고 있다. 그러나 현재 개발 중이거나 사용 중인 바이오의약품은 대부분이 항암제나 염증 (관절염)관련 치료제가 대부분이므로 이에 착안하여 심장질환관련 바이오의약품으로서 Glycine-thymosin  $\beta$ 4를 개발하고자 하는 것이며, 전임상 단계 후 제약회사에 라이선싱 아웃하는 것을 목표로 한다. 제넥신이라는 회사는 국내외 주요 제약사에 전임상 후 라이선싱 아웃을 진행하여 기술료 및 매출 발생시에 로열티를 얻는 사업구조를 갖고 있으며, 동아제약 또한 국내 시장의 어려움을 돌파하기 위해 혁신신약연구소를 오픈하고 해외 시장에서 돌파구를 찾고 있으며, 이 혁신신약연구소는 혁신적인 신약 후보물질을 개발하고 전임상 단계에서 해외 제약사에 라이선싱 아웃을 한다는 방침을 세우고 있다.

### III. 결론

BTT-14는 차세대 신약 중점분야인 바이오신약으로서 국내 바이오산업 경쟁력 강화에 활용될 수 있을 것으로 판단된다. 2006년 전 세계 바이오의약품 시장규모는 645억 달러였으며, 2014년에는 1,392 억 달러에 이를 것으로 추정되며, 관련시장의 성장세도 매년 약 10% 이상일 것으로 예상되고 국내 바이오의약품 시장규모 역시 연 평균 30% 가량 성장하고 있다. 따라서, Gly-Tb4 개발을 통해 바이오의약품 개발의 노하우를 축적하게 될 것이며, 이로 인하여 국내기업의 바이오의약품 개발 또한 촉진할 수 있을 것으로 판단된다. 심장질환을 크게 심근경색증 (myocardial infarction), 심부전 (heart failure) 및 협심증 (angina pectoris)으로 볼 때 치료제는 이노제, 혈소판응집억제제, 알도스테론 길항제, ACE 억제제, 베타 차단제 등이 주를 이루고 있으며, 관련 의약품은 대부분이 합성의약품으로 국내 시장에서는 국내 대형 제약사들이 신제품을 잇달아 출시하고 있고, 미국과 독일 등 선진국의 다국적 대형제약사들이 진출하여 치열한 시장경쟁이 벌어지고 있다. 반면, 현재 상용중인 관련 질환의 바이오의약품은 그 수가 제한적이고, 그 기전 역시 합성의약품의 그것과 유사하여 관련 시장의 규모가 크지 않다. 따라서 전혀 새로운 기전의 BTT-14와 같은 바이오의약품의 출시는 시장진출 및 확고한 시장점유율 확보가 가능할 것으로 예상된다. 반면, 현재 상용되고 있는 심장질환관련 바이오의약품의 수는 극히 적으며, 그 외 신규로 개발되고 있는 심장질환 관련 바이오의약품의 수는 전체 신규 바이오의약품 개발의 10%도 되지 않을 만큼 미약한 편이다. 의약품 무역수지는 2010년 약 3조 3천억 원의 적자를 나타냈고, 보건산업 전반의 무역수지는 약 7조 원의 적자를 기록하였다. 이러한 상황에서 본 연구를 통해 출시되는 고부가가치성 바이오신약은 관련 의약품 수입 대체효과를 비롯하여 수출을 통한 무역수지 개선효과를 창출할 수 있을 것으로 기대되며, 특히 본 개발 물질은 상대적으로 무역수지 불균형이 심한 미국, 유럽 등 선진국 시장을 목표로 한다는 점에서 무역수지 개선효과가 더욱 클 것으로 판단된다.

### 사사표기

본 논문은 2013년도 미래창조과학부의 재원으로 과학벨트기능지구지원사업의 지원을 받아 수행된 연구임 (2013K001552).

### 참고문헌

- Smart N., Bollini S., Dube K.N., Vieira J.M., Zhou B., Davidson S., Yellon D., Riegler J., Price A.N., Lythgoe M.F., Pu W.T., P.R. Riley (2011) De novo cardiomyocytes from within the activated adult heart after injury. *Nature* 474, 640-644.
- Rossdeutsch A., Smart N., P.R. Riley (2008) Thymosin  $\beta$ 4 and Ac-SDKP: Tools to mend a broken heart. *J Mol Med* 86, 29-35.
- Philp D., Cha H-J., Moon H-S., Kleinman H.K., M. Elkin (2007) Thymosin beta 4 induces hair growth via stem cell migration and differentiation. *Ann. N.Y.Acad.Sci* 1112, 95-103.
- Frost&Sullivan, "Pharmaceuticals & Biotechnology.
- 심장과 혈관(급성심근경색) 2006 Vol.8 No 6.

심혈관 치료제 시장 2007 생명공학정책연구센터.

보건복지부 통계보도자료 ‘80대 이상“심혈관질환”환자 수와 진료비 여성이 남성보다 2.5배 이상 많아’.