

## 항체 치료제 개발 동향



한국생명공학연구원  
항체공학연구실  
홍효정 박사

### 서론

1975년 하이브리도마 (hybridoma) 기술이 개발된 이래 단일클론 항체는 연구용 시약과 진단시약으로 유용하게 사용되어 왔다. 그러나 1990년대 부터 인간화항체 (humanized antibody) 제조기술과 인간 단일클론항체 제조기술이 개발된 이래, 항체는 여러 다양한 난치성 질환의 치료제로서 현재 19 종의 치료용 항체가 임상적으로 사용되고 있다(표 1 참조).

최근에는 치료용 항체 시장이 전 항체시장의 95%를 차지하고 있고, 생명공학 의약품 중 37%에 가까운 비중을 차지할 정도로 급격히 발달하고 있으며, 연평균 약 20%이상의 성장율을 보이고 있다. 2005년경에는 시장규모가 약 10 억달러 정도 될 것으로 전망되고 있다.

치료용 항체는 인간 항체의 서열과 유사한 정도에 따라 생쥐 단일클론항체, 키메라 항체(chimeric antibody), 인간화 항체, 인간 단일클론항체의 순서로 개발되어 왔

다. 1986년 생쥐단일클론항체 제품인 OKT3가 장기이식 면역억제제로 시장에 출시된 이후, 생쥐 항체가 3종, 키메라항체가 6종, 인간화항체가 8종, 인간 단일클론항체가 1종, 수용체-인간항체 Fc 융합단백질(Enbrel)이 제품화되었다(표 1 참조). 3종의 생쥐 항체 중 2종은 방사성동위원소(I-131, Y-90)에 결합된 항체 제품(Zevalin, Bexxar)이며, 한 인간화항체 제품(Mylotarg)은 세포 독성이 있는 칼리키마이신(calicheamicin)과의 결합체이다.

항체 치료제는, 암 치료제가 주종을 이루고 있으나, 이외에도 자가 면역 질환, 이식 거부반응 완화, 심장질환 또는 감염성 질환의 치료용 의약품으로 널리 개발되고 있다. 현재 전 세계적으로 약 300여개의 제품이 임상시험 중에 있다. 앞으로, Genomics 및 Proteomics 연구 결과 쏟아져 나오는 수많은 질환 특이 타겟이 밝혀질 경우 항체의약품 시장규모는 더 확대될 것으로 전망된다.

본 난에서는 치료용 항체 개발과 관련되는 주요 항체 공학기술과 항체 제품 및 개발되고 있는 항체치료제들에 대하여 소개하고자 한다.

### 본론

#### 1. 항체의 구조와 기능

항체의 구조는 두개의 동일한 heavy(H) chain들과 light(L) chain들로 이루어진 tetramer로 되어있고, 이 사슬

표 1. 시판중인 치료용 단클론 항체 제품에 대한 정보

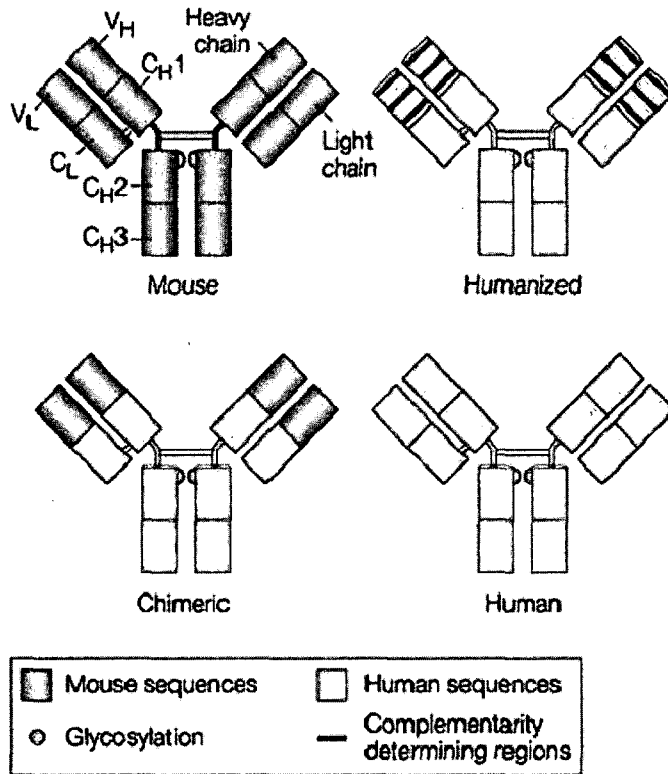
Year (FDA)	Trade name (Generic)	Type of Antibody	Indication	Target	Company
1986	OKT 3 (muromanab-CD3)	Murine	Allograft rejection	CD3	Ortho Biotech
1994	ReoPro (abciximab)	Chimeric Fab	Adjunct to PTCA	GPIIb/IIIa	Centocor
1995	Panorex (edrecolomab)	Chimeric	Colorectal cancer	CA17-1A	GSK/Centocor
1997	Rituxan (rituximab)	Chimeric	Non-Hodgkins lymphoma	CD20	IDEC
1997	Zenapax (daclizumab)	Humanized	Prevention of kidney transplant rejection	IL2R	PDL
1998	Herceptin (trastuzumab)	Humanized	Metastatic breast cancer	HER2	Genentech
1998	Synagis (palivizumab)	Humanized	RSV prophylaxis	RSV F	MedImmune
1998	Simulect (basiliximab)	Chimeric	Prevention of kidney transplant rejection	IL2R	Norvatis
1998	Remicade (infliximab)	Chimeric	Rheumatoid arthritis, Crohn' s disease	TNF $\alpha$	Centocor
1998	Enbrel (etanercept)	TNFR-Fc	Rheumatoid arthritis, Crohn' s disease	TNF $\alpha$	Immunex
2000	Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin)	Humanized-calicheamicin	CD33-acute myeloid leukemia	CD33	Celltech
2001	Campath (alemtuzumab)	Humanized	B-cell Chronic Lymphocytic Leukemia	CD52	Millennium
2002	Zevalin (ibritumomab tiuxetan)	Murine-Y-90	Non-Hodgkins lymphoma	CD20	IDEC
2002	Humira (adalimumab)	Human	Crohn' s disease, RA	TNF $\alpha$	CAT/BASF
2003	Xolair (omalizumab)	Humanized	Asthma	IgE	Tanox/Genentech /Novartis
2003	Raptiva (efalizumab)	Humanized	Psoriasis	CD11a	Xoma/Genentech
2003	Bexxar (tositumomab)	Murine-I131	Non-Hodgkins lymphoma	CD20	Corixa/GSK
2004	Erbix (cetuximab)	Chimeric	Colorectal cancer	EGFR	Imclone
2004	Avastin (bevacizumab)	Humanized	CRC, breast, renal, NSCL cancer	VEGF	Genentech

들 간을 disulfide bond가 연결하고 있다. 항체는 H와 L chain들의 아미노산서열의 보존정도에 따라 가변영역(variable region)과 불변영역(constant region)으로 나뉘고, 가변영역에는 1쌍의 domain이, 불변영역에는 3쌍의 domain들이 존재한다(그림 1).

가변영역은 다시 아미노산서열이 어느 정도 보존되어 있는 framework 영역과 아미노산서열의 변화가 많은 hypervariable 영역들로 세분된다. 이 hypervariable 영역들은 항원에 결합하는 부위이며, 고리형태로서 항체표면에 노출되어 있고, complementarity determining regions (CDRs)이라 명명되고 있다. H와 L chain의 가변영역에는 각각 3개의 CDR들(CDR 1, 2, 3)이 존재하고 있으며, 이

CDR들의 사이사이에 framework region(FR) 1, 2, 3, 4가 존재하고 있다. 이 FR은  $\beta$ sheet를 형성하여 CDR 고리들을 지지한다(그림 2).

항체 분자는 기능에 따라 항원에 결합하는 Fab (antigen binding fragment) 절편과 결합한 항원을 제거하기 위한 effector 기능을 갖는 Fc 절편으로 나눌 수 있다. 항원에 결합하는 항체절편으로는 Fab 외에도 H chain과 L chain의 가변영역 사이에 peptide linker를 연결한 single-chain antibody(ScFv), H 혹은 L chain만을 가지는 domain antibody가 제조되고 있다. 항체절편들은 분자량이 작아 조직침투성이 더 좋고, 불변영역을 갖고 있지 않으므로 혈액 내에서 소멸속도가 더 빠르다. 또한 항체절



Nature Reviews | Cancer

그림 1. 항체의 구조와 치료용 항체

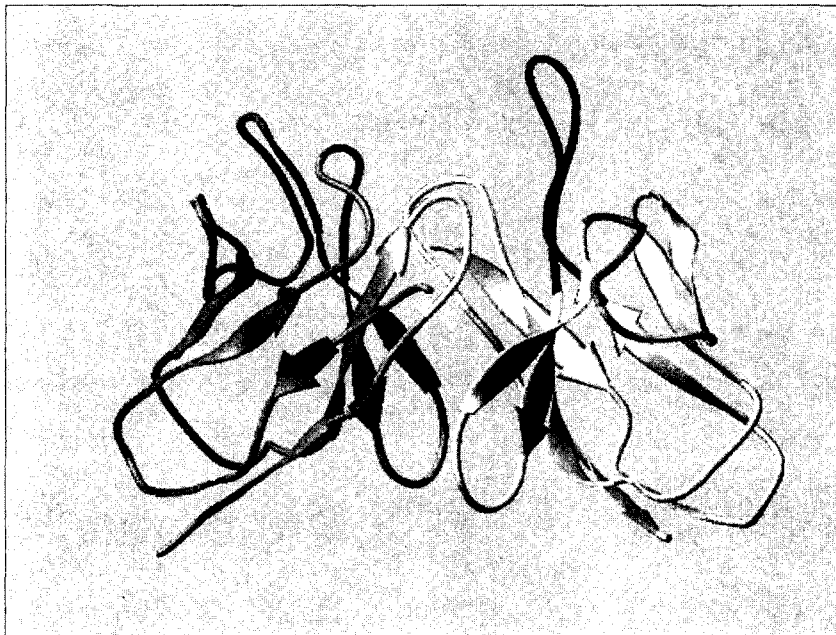
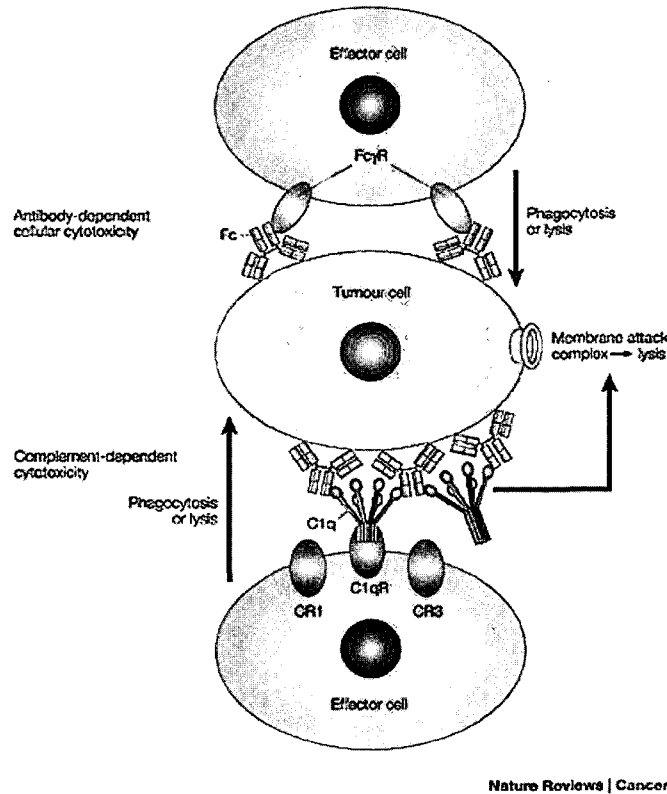


그림 2. 항체 가변영역의 3차 구조 모델.(green, H chain의 FR; blue, L chain의 FR; red, CDR1; blue, CDR2; yellow, CDR3를 나타냄)



Nature Reviews | Cancer

그림 3. ADCC와 CDC의 모형

편은 박테리아에서도 생산 가능하다.

항체의 effector 기능은 antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)와 complement-dependent cytotoxicity (CDC)의 두가지 방법으로 수행된다(그림 3). ADCC는 항체가 표적세포(target cell)의 항원에 부착하면, 항체 Fc의 수용체를 갖는 면역세포들이 표적세포에 부착된 항체에 결합하여 표적세포를 파괴하는 반응이다. CDC는 세균의 표면에 존재하는 항원에 항체가 결합함으로써 형성된 항원-항체 복합체를 통하여 활성화된 보체(complement)가 세균의 막에 기공(pore)을 형성하여 세포를 사멸시킴으로써 항원을 제거하는 반응이다. Effector 기능은 사람항체의 isotype(IgG1, 2, 3, 4)에 따라 다르다. IgG1이 CDC나 ADCC에서 가장 효과적이고 IgG4가 가장 활성이 없다.

항체는 높은 특이성 및 친화도, 긴 반감기, 비교적 단순한 개발 및 생산 과정, 낮은 부작용 등의 특성으로 임상

실험의 성공 가능성이 높아 치료용 의약품으로 개발될 가능성이 높다.

## 2. 치료용 항체 제조기술

### 2-1. 인간화항체

생쥐 단일클론항체를 인체에 반복 투여하면 인체 내에서 생쥐 항체에 대한 면역반응(human anti-mouse antibody, HAMA, response)이 생겨 그 효과가 감소되고 부작용이 초래되는 경우가 많다. 이러한 문제점들을 해결하기 위한 방법이 쥐 단일클론항체를 인간화시키는 것이다. 초기에 키메라항체가 개발되었고 후에 인간화항체가 개발되었다.

**2-1-1. 키메라항체(chimeric antibody)**

키메라항체는 생쥐항체의 가변영역과 사람항체의 불변영역을 재조합시켜 제조된다. 이 항체는 약 30%의 생쥐 서열을 갖고 있으므로 인체에 반복 투여하면 HAMA 반응이 생기므로 single-use therapy에 사용된다. 키메라항체의 사람 혈장 내에서의 half-life는 약 1주일 정도이다.

**2-1-2. 인간화항체(humanized antibody)**

인간화항체는 키메라 항체보다 생쥐항체를 더 인간화시킨 것이다. 이 항체는 1988년 영국 Medical Research Council(MRC)의 Greg Winter 박사에 의해 CDR-grafting 방법(특허 US5,225,539)으로 처음 고안되었다. 즉, 생쥐 항체의 가변영역에서 항원 결합에 직접적으로 관여하는 CDR 고리들을 인간 항체의 FR에 이식시키고 바람직한 인간 항체 IgG의 isotype과 재조합시킨 것이다.

그러나 CDR-grafting 방법으로 제조된 인간화항체의 항원결합능은 원래 생쥐 항체의 항원 결합능보다 떨어지는 경우가 많아, 이 문제를 개선하기 위하여 미국의 Protein Design Labs (PDL)사에 의해 CDR-grafting 외에 생쥐 항체의 CDRs 주위에 있는 CDR loop의 conformation에 영향을 주는 FR 잔기를 더 이식시키는 방법(US5,585,089, US5,693,762, US5,693,761) 등이 개발되었다.

인간화항체는 임상시험에서 키메라 항체보다 면역반응을 덜 불러일으키는 것으로 밝혀졌다. 인간화항체의 사람 혈장내에서의 half-life는 약 2~3주로 보고 되었다.

인간화항체의 또 다른 제조방법으로 biovation limited사의 deimmunisation 기술이 최근 개발되었다. 이 기술은 항체 서열에서 인간 MHC-II 분자가 제시하는 T cell epitope를 제거함으로써 항체의 면역원성을 감소시킨 항체를 제조하는 방법이다(US2003/0153043). 그러나 이 기술을 이용한 치료용항체는 아직 제품화되지 않았다.

**2-2. 인간 단일클론항체**

인간 단일클론항체를 대량 생산할 수 있는 하이브리도마의 제조는 어려움이 많아 생쥐 항체를 인간화시키는 기술들이 개발되어 왔다. 그러나 최근에 인간 단일클론항체를 제조할 수 있는 두 가지의 새로운 방법들, 즉

transgenic mouse를 이용하는 방법과 human antibody library의 display 방법이 개발되었다.

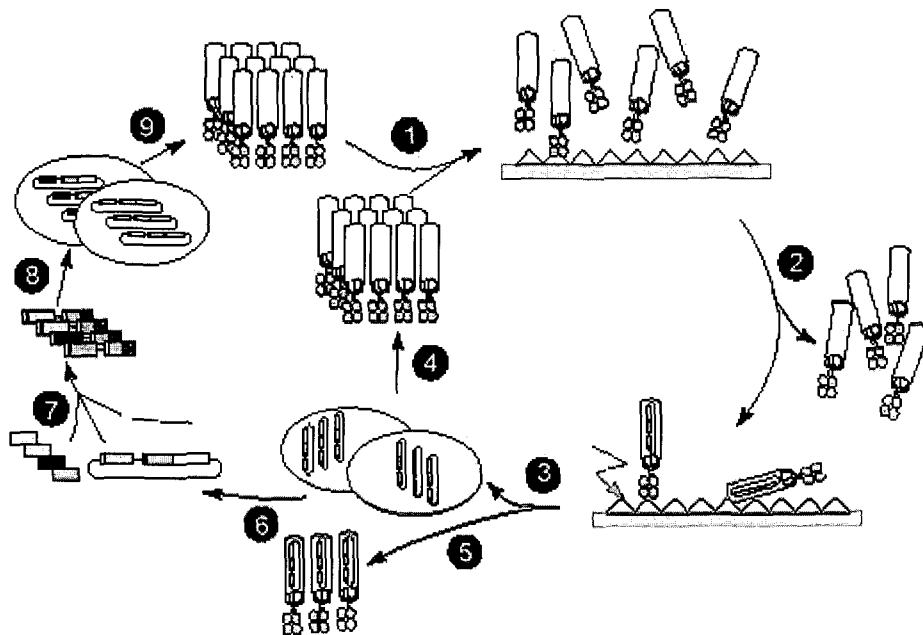
**2-2-1. 항체 라이브러리의 display**

사람의 B세포로부터 H chain과 L chain의 가변영역을 Fab 형태나 ScFv 형태로 라이브러리를 만들고 이를 박테리오파아지 표면(phage display)이나 리보솜(ribosome display)에 전시시킨 것이다. 이 기술은 사람 단일클론항체의 제조 뿐만 아니라, 항체 친화도를 증진시키거나 효소로서도 작용할 수 있는 catalytic antibody의 제조 또는 항체의 특이성을 변형하는 데에 광범위하게 활용되고 있다.

Phage display 방법을 이용한 인간 항체 제작은 인간 항체의 library 제작과, phage display, panning의 3 단계로 이루어진다(그림 4). 영국의 MRC(Medical Research Council)와 CAT(Cambridge Antibody Technology, Limited)는 건강한 사람의 naive antibody library를 ScFv 형태로 phage display하는 기술을 개발하여 1992년 특허를 출원하였다(US5,885,793; US6,593,081). CAT은 이 기술을 이용하여 TNF  $\alpha$ 에 대한 인간 단일클론항체(Humira)를 2002년 제품화시켰다. 반면, 독일의 Morphosys사는 49 가지의 human FRs에 synthetic CDR을 삽입하여 만든 synthetic fully modular human antibody library(HuCAL)를 Fab 형태로 개발하여 특허를 출원하였다(EP 859841, US 6,300,064, AU 725,609).

그러나, phage display에 의한 항체 라이브러리 제조는 phagemid vector로 박테리아를 transformation해야만 들 수 있는데, transformation efficiency가 한계가 있기 때문에, 매우 큰 크기의 항체 라이브러리가 필요한 경우에는 이를 확보하기가 용이하지 않다. 이러한 문제점을 해결하기 위하여 1997년 스위스 Zurich 대학의 Plückthun은 ribosome 디스플레이 기술을 개발하였다(US6,348,315, US6,589,741). CAT는 phage display와 ribosome display를 기술을 병합하여 항체를 high-throughput screening하고 있다.

이 외에도 phage display나 ribosome display를 사용하지 않고 in vitro에서 항체 라이브러리를 스크리닝하는 기술들이 개발되었다. 또한 기존의 항체치료제의 친화도



- ① 특정항원을 microtiter plate 바닥에 코팅시킨 후 library를 반응시킴
- ② Washing 과정을 거친 후, 항원과 특이적으로 결합한 항체를 display 하는 phages를 plate로부터 용출
- ③ 용출된 phages를 대장균에 감염시켜 그 수를 증폭시킴
- ④ ③ 과정을 거친 phage 만을 이용하여 다시 panning 작업 수행.  
보통 ④번까지의 작업을 2 ~ 4 회 수행하여 특정한 항체가 dominate해지게 됨.
- ⑤ Phage 표면에 display 된 항체가 일정 수준 이상의 affinity를 보이면, 이 phage를 회수하여, 그 DNA로부터 이 항체를 coding하는 유전자를 얻음
- ⑥ 이 유전자에 대한 gene shuffling이나 site-directed mutagenesis 작업을 통해 diversity를 증가시킴

그림 4. Display 및 panning을 통한 특정 타겟 결합 항체 선별 과정

를 높이기 위하여 항체 CDR의 synthetic library를 제조하여 항체 변이체의 개발이 활발히 이루어지고 있다. synthetic antibody의 잠재적인 면역원성에 대한 검증은 아직 임상적으로 검증되지 않았다.

### 2-2-2. Transgenic-mouse

생쥐 immunoglobulin (Ig) germline 유전자를 불활성화시키고, 이 대신에 사람의 Ig germline 유전자를 이식하여 제조한 transgenic mouse에 항원을 주사하여 면역화시킨 다음, B 세포를 추출하여 myeloma 세포와 융합시키면 특정 인간 단일클론 항체를 생산하는 하이브리도마를 제조할 수 있다.

Abgenix, Inc. 사는 1992년 내재성 면역글로블린 중쇄를 발현하지 않는 형질전환 마우스의 제작방법 (US5,939,598)과 germline에서 변형된 게놈(genome)을 포함하는 형질전환 마우스 XenoMouse (US6,673,986; Generation of Xenogeneic Antibodies)를 개발하였다. 그러나 hybridoma는 마우스에서 만들어질 수 있는 항체의 일부만 만들어지기 때문에, 친화도가 높은 항체 클론을 골라내기 위하여 lymphocyte를 microplate에서 배양 분석하는 SLAM (Selected Lymphocyte Antibody Method) 기술을 사용하고 있다.

Medarex는 HuMAb-mouse라 불리는 transgenic mouse를 개발하였다. 일본의 Kirin Brewery는 사람 염색

표 2. 임상 3상 시험 중인 치료용 항체

antibody	type	antigen	Indication (Therapeutic use)	source
Antegren	Humanized	VLA-4b1	Crohn's disease, multiple sclerosis	Elan, Biogen
CDP-870	Humanized	TNF-a	Rheumatoid arthritis, Crohn's disease	Celltech, Pfizer/Pharmacia
CeaVac	Murine	CEA	CEA, mainly colorectal cancer	Titan Pharmaceuticals
IGN-101	Murine	EpCAM	Colorectal cancer	Igeneon
BEC2	Murine	GD3	small cell lung carcinoma	ImClone Systems
Lymphocide	Humanized	CD22	NHL, autoimmune disease	Immunomedics, Amgen
IDM-1	Chimeric	HER-2/neu	Ovarian cancer	Medarex, Immuno-Designed Molecule
Osidem	Chimeric	FccRI	Chimeric bispecific antibody	
Panorex	Humanized	17-A1	Colorectal Cancer	Johnson & Johnson
Prentumomab	Murine	Mucin-1	Ovarian cancer(90Y-murine mAb)	Antisoma, Roche

체 조각을 이식하는 TC Mouse (TransChromo Mouse) 기술을 개발하였다. Medarex는 Kirin의 TC mouse와 Medarex의 HuMab-mouse를 교배시켜 모든 isotype의 인간 항체를 생산할 수 있는 KM Mouse를 개발하였다.

이 외에도 인간 단일클론항체를 제조하기 위하여, SCID mouse에 면역화된 사람 PBL을 이식시킨 Hu-PBL-SCID mouse system(Xenerex Biosciences)이나 Trimer mouse (XTL Biopharmaceuticals)가 개발되었다.

가지는 항체를 분리하는 glycosylation engineering 방법을 개발하였다(US6,602,684). 일본의 Kyowa Hakko Kogyo 사는 항체 Fc의 N-당사슬에 Fucose가 존재하면 ADCC 효과가 저하됨을 관찰하여, 항체에 Fucose를 붙여주는 효소인 Fut8 유전자를 knock-out시킨 세포주를 개발하였다(US2003/0115614). Fucose가 결합되지 않은 항체의 ADCC는 100배가 향상되었다. 미국의 Xencor사는 IgG Fc 부분의 아미노산 잔기를 치환하여 Fc  $\gamma$ 수용체에 대한 결합력이 증가된 Fc 변이체를 개발하여 ADCC 효능을 향상시키는 기술을 특허 출원하였다(US2004/0132101).

### 3. 항체의 효능 향상기술

#### 3-1. Fc-engineering

최근, 항체의 Fc 영역을 engineering하여 기존 치료제보다 향상된 효능을 갖는 항체치료제들이 개발되어 임상 시험이 진행되고 있다. Fc engineering은 effector cells(대식세포, 중성구 및 NK세포)의 Fc $\gamma$ RI, Fc $\gamma$ RII, Fc $\gamma$ RIII 및 보체의 C1q와 결합하는 항체의 Fc 부위의 당 조성을 변화시키거나 아미노산 서열을 바꾸어줌으로써 항체와 effector cell과의 결합력을 증진시켜 줌으로써, 항체의 ADCC 및 CDC를 강화시킨다.

스위스 Glycart Biotechnology AG사는 GnTIII( $\beta$ (1,4)-N-acetylglucosaminyltransferase III를 과발현하고 있는 숙주세포에서 항체를 발현시켜 향상된 Fc-매개 세포 독성을

#### 3-2. Pegylation

단백질에 PEG(polyethylene glycol)을 결합시키면 단백질의 생체내 반감기가 길어지고 독성이 감소하며 용해도가 증가하고 안정성이 좋아질 수 있다. 현재 Pegylation 된 TNF- $\alpha$ 에 대한 인간화항체 절편(ScFv) CDP870이 관절염과 크론씨 병 치료제로 임상시험 3상이 진행 중이다.

#### 3-3. Immunoconjugate

Immunoconjugate (면역접합체)란 인체에 면역원성이 낮은 특정 링커(linker)를 사용하여 항체에 화학적 제제 또는 방사성 동위원소를 접합시킴으로써, 항체의 효능을 향상시키는 기술이다. NeoRx Corporation은 1987년 티오에테르 결합에 의한 면역 접합체를 제조하는 방법

(US4,981,979)을 출원하였고, Immunomedics, Inc.는 특정 링커(DOTA)를 사용하여 화학적 제제와 항체의 Fab를 연결시킴으로써 면역원성이 낮은 면역 접합체(hypoimmunogenic immunoconjugate)를 제조하는 방법을 출원하였다(US5,541,297). 이외에도 여러 다른 면역접합기술들이 보고되고 있다. 본 기술을 사용하여 완성된 치료용 항체로는 Zevalin(방사성 동위원소 결합 항체) 및 Mylotarg(화학적 제제 결합 항체)를 들 수 있다.

#### 4. 임상시험 단계에 있는 주요 치료용 항체

현재 약 80여종 이상의 항체가 임상 2상 및 3상 시험 단계에 있는 것으로 보고되고 있으며(표 2-4 참조), 전체적으로 약 400여종의 항체가 여러 다양한 질환의 치료제로 개발되고 있다.

#### 결론

1. 지금까지 19 종의 치료용항체가 제품화되었고, 현재 임상시험 단계에 있는 많은 항체들이 제품화되면 치료용항체가 단백질 신약의 주종을 이룰 것으로 전망된다.

2. 항체의 기능 향상기술이 활발히 개발되고 있어 기존 항체치료제의 제2세대 제품이 점점 늘어날 전망이다.

3. 항체는 분자가 크고 조직으로의 침투 효율이 낮고 제조비용이 비싸므로, 지금까지는 modulation이 필요없고 암세포를 죽이거나 타겟 단백질을 중화 또는 저해시키는 등의 비교적 분명한 질환 치료 기작을 나타내는 항체들만 제품화되었다. 그러나, 앞으로 치료용 항체의 생산 원가를 낮출 수 있는 기술들이나 새로운 delivery 방법들이 개발된다면, 다 많은 다양한 질환의 치료제로 사용 가능하여 시장은 크게 확대될 것으로 전망된다.

4. 항체는 genomics에서 쏟아져 나온 target들의 validation에 유용한 시약으로 사용되고 있고 치료용 항체 제조기술이 발전되어 있기 때문에, validation 단계에서 신약 타겟으로 기능이 검증되면 바로 치료용 항체를 제조하여 신약 개발 단계로 들어갈 수 있다. 따라서, 앞으로 항체 시장 규모는 더욱 더 커질 전망이다. ㉞

#### 참고 문헌

##### A. 종합정보 sites

1. CenterWatch Clinical trial listing service : [www.centerwatch.com](http://www.centerwatch.com)
2. Cancer Consultants oncology resource center : [www.cancerconsultants.com](http://www.cancerconsultants.com)
3. Clinical trial result : [www.clinicaltrialresults.com](http://www.clinicaltrialresults.com)
4. NCI cancer trials : [cancertrials.nci.nih.gov](http://cancertrials.nci.nih.gov)

##### B. 각 회사별 sites

1. Genentech : [www.gene.com](http://www.gene.com)
2. Amgen : [www.amgen.com](http://www.amgen.com)

3. Medarex : [www.medarex.com](http://www.medarex.com)

4. Centocor : [www.centocor.com](http://www.centocor.com)

5. Dyax : [www.dyax.com](http://www.dyax.com)

6. MedImmune : [www.medimmune.com](http://www.medimmune.com)

7. BiogenIDEC : [www.biogen.com](http://www.biogen.com)

8. GSK : [www.gsk.com](http://www.gsk.com)

##### C. 특허청 PM 사업 보고서 (항체이용기술)

##### D. Monoclonal Antibody Based Products: A Global Strategic Business Report

##### E. International Conference on Antibody Engineering, 2004, 미국 San Diego



표 3. 임상 2상 시험 중인 치료용 항체

Therapeutic Indication	Developer/Partner	Product	Type	Status Of Development
<b>Allergy and Asthma</b>				
Allergic rhinitis	Cambridge Antibody Technology	CAT- 213	Human	Phase II
Asthma	Protein Design Labs	Daclizumab	Humanized	Phase II
Hyper-eosinophilic syndrome (also asthma)	GlaxoSmith Kline	Mepolizumab	Humanized	Phase II
severe peanut allergy	Tanox	TNX-901	Humanized	Phase II
<b>Autoimmune Disorders</b>				
Autoimmune disease	Cambridge Antibody Technology, Abbott	ABT-874	Human	Phase II
Autoimmune disorders	Canbridge Antibody Technology/Human Genome Sciences	Lymphostat-B™	Human	Phase II
Diffuse systemic sclerosis	Cambridge Antibody Technology/Genzyme	CAT-192	Human	Phase II
Early, active relapsing-remitting multiple sclerosis	ILEX Oncology	Campath® alemtuzumab	Humanized	Phase II
Multiple sclerosis	Protein Design Labs	Dacilzumab	Humanized	Phase I/II
Type I diabetes	Protein Design Labs	Daclizumab	Humanized	Phase I/II
<b>Cancer Specific</b>				
Bone metastases	Roche/Chugai	CAL	Humanized	Phase II
Breast Cancer	Genentech	Omnitarg	Humanized	Phase II
Breast Cancer	Medarex	MDX-010	Human	Phase II
breast cancer-metastatic	Genentech	Avastin™	Humanized	Phase II/III
Colorectal cancer	Abgenix/Amgen	ABX-EGF	Human	Phase II
Colorectal cancer	Abgenix/Amgen	ABX-EGF	Human	Phase I
Colorectal cancer	Glaxo Smith Kline	MAb-17-IAedrecolomab	Murine	PhaseII
Colorectal cancer	Immunomedics	CEA-Cide™ (labetuzumab)	Humanized	PhaseII
Late stage colon and pancreatic cancer	Xenova	XR303	Sheep(conjugate)	Phase I/II
Gastric cancer	Antisoma/Roche	Pemtumomab	Murine	Phase II
Glioma	Peregrine	Cotara™	Murine (radiolabeled)	Phase II
Head and neck cancer	Genmab	HUMax- EGFr	Human	Phase I/II
Head and neck cancer	YM Biosciences	Thera CIM	Humanized	Phase II
Lung cancer	Seattle Genetics	SGN-15+taxotere	Chimeric (conjugate)	Phase II
Metastatic non-small cell lung cancer	Genentech	Avastin™	Humanized	Phase II/III
Non-small cell lung cancer	Abgenix/Amgen	ABX-EGF	Human	Phase II
Non-small cell lung cancer	Genetech	Omnitarg	Humanized	Phase II
Small-cell lung cancer (relapsed and/or refractory) and also neuroendocrine cancer	Immunogen/Vernalis	huN901-DMI	Humanized (conjugate)	Phase I/II

Therapeutic Indication	Developer/Partner	Product	Type	Status Of Development
<b>Cancer Specific</b>				
Chronic Lymphocytic Leukemia	IDM-Immuno-Design Molecule	IDM_4(Macrophages+monoclonal anti-CD20 antibody)	Chimeric	Phase II
Cutaneous T-cell lymphoma	Genmab	HuMax-CD4	Human	Phase II
Non-Hodgkin's lymphoma	BiogenIdec	Anti-CD80 MAb	Primatized	Phase II
Non-Hodgkin's lymphoma	Genmab	HuMax-CD20	Human	Phase I/II
Relapsing or refractory non Hodgkin's lymphoma	ILEX Oncology	Campath® alemtuzumab	Humanized	Phase I/II
Relapsed and refractory non Hodgkin's lymphoma (NHL)	Immunomedics/Amgen	Epratuzumab	Humanized	Phase II
Non-Hodgkin's B-cell lymphoma	Peregrine Pharma	Oncolym	Murine MAb labeled with I-131	Phase I/II
Hodgkin's disease	Seattle Genetics	SGN-30	Chimeric	Phase II
Anaplastic large cell lymphoma	Seattle Genetics	SGN-30	Chimeric	Phase II
Metastatic melanoma	Abgenix	ABX-MAI	Human	Phase II
Melanoma	Medarex	MDX-010 +gp100 peptide	Human	Phase II
Melanoma	Medarex	MDX-010+/-chemotherapy	Human	Phase II
Multiple myeloma	AltaRex/Unither Pharma-ceuticals	BrevaRex	Murine	Phase I/II
Ovarian cancer	Genentech	Omnitarg	Humanized	Phase II
Prostate cancer	Biovation/Millennium	MLN591RL	DeImmu-nized	Phase I/II
Prostate cancer	Biovation/Millennium	MLN2704	DeImmu-nized	Phase I/II
Prostate cancer	Medarex	MDX-010 +/-chemotherapy	Human	Phase II
Prostate cancer	Abgenix/Amgen	ABX-EGF	Human	Phase II
Prostate cancer	Genentech	Omnitarg	Humanized	Phase II
Metastatic androgen-independent prostate cancer	Millennium/Immunogen	MLN2704	Deimmunized and conjugated to DMI	Phase I/II
Renal cell carcinoma	Abgenix/Amgen	ABX-EGF	Human	Phase II
Metastatic renal cell cancer	Wilex	WX-G250+IL-2/IFN	Chimeric	Phase II
<b>Cancer General</b>				
Cancer	Celltech	CDP 860	Humanized antibody fragment	Phase II
Cancer	MedImmune Vitaxin	Vitaxin	Humanized	Phase II
Broad range of carcinomas	Micromet	MT201	Human	Phase II
Neoplastic disorders	Cambridge Antibody Technology/ Human Genome Sciences	Lymphostat-B™	Human	Phase II
<b>Cardiovascular Diseases</b>				
Acute Myocardial infarction	Alexion/Procter & Gamble	Pexelizumab	Humanized	Phase II
<b>Infectious Diseases</b>				
Infectious disease	Inhibitex	Aurexis®	Humanized	Phase II

Therapeutic Indication	Developer/Partner	Product	Type	Status Of Development
<b>Inflammatory Diseases</b>				
Crohn's disease	Millennium	MLN02	Humanized	Phase II
Crohn's disease	Protein Design Labs	HuZAF™	Humanized	Phase II
Ulcerative colitis	Millennium/Genentech/Roche	MLN02	Humanized	Phase II
Ulcerative colitis	Protein Design Labs	Daclizumab	Humanized	Phase II
Ulcerative colitis	Protein Design Labs	Nuvion®	Humanized	Phase I/II
Anti-inflammatory	Medarex/Centocor	CNTO 1275(Anti-IL-12MAb)	Human	Phase II
Various inflammatory conditions	Genmab/Medarex	HuMax/Inflam	Human	Phase I/II
Diffuse scleroderma	Genzyme	Anti-TGF-β	Human	Phase I/II
<b>Kidney Diseases</b>				
Moderate to severe refractory rheumatoid arthritis	BiogenIdec	Rituxan®	Chimeric	Phase II
Moderate-to-severe rheumatoid arthritis	Genentech/BiogenIdec	Rituxan®	Chimeric	Phase II
Psoriatic arthritis	Xoma	Raptiva™, Efalizumab	Humanized	Phase II
Rheumatoid arthritis	Alexion/Procter & Gamble	Eculizumab	Humanized	Phase II
Rheumatoid arthritis	Genentech/BiogenIdec/Roche	PRO 70769	Humanized	Phase I/II
Rheumatoid arthritis	Genmab/Amgen	HuMax-IL 15	Human	Phase I/II
Rheumatoid arthritis	Roche/Chugai	R1569(MRA)	Humanized	Phase I/II
<b>Others</b>				
Immunological disorders	MedImmune	Vitaxin	Humanized	Phase I/II

표 4. 임상시험 중인 감염성질환 치료용 항체

Status	Target specificity	Antibody Type
FDA act/ PLA, NDA filed	HBV	Hyperimmune IVIG (post-exposure prevention)
Phase III	α-endotoxin (endotoxemia)	mAb
	VZV	chicken pox Hyperimmune Ab
	RSV	mAb
	<i>S. aureus</i>	IVIG
Phase II	CCR5 (AIDS)	humanized mAb
	CMV (CMV retinitis)	chicken pox Hyperimmune Ab
	HIV	mAb