

천연물을 활용한 신약 개발 동향

김종표, 정희진

홍익대학교

E-mail: heejinjeong@hongik.ac.kr

요약문

화학 약품의 부작용에 대한 우려, 건강한 삶에 대한 인식이 증가함에 따라 천연물 제품에 대한 수요가 전 세계적으로 점차 증가하고 있다. 푸른곰팡이에서 유래한 항생제 Penicillin, 버드나무에서 유래되어 해열제, 진통제 등에 사용되는 Aspirin, 주목나무에서 유래되어 난소암, 유방암, 폐암 등의 항암치료에 사용되는 Taxol, 붓순나무에서 유래한 항바이러스제 Tamiflu 등 천연물을 이용하여 신약이 개발되었고, 최근에는 고령화에 따른 퇴행성질환 및 만성질환의 증가로 인해 부작용 및 독성이 적은 천연물을 기반으로 한 장기 복용용 의약품, 난치성 질환, 미세먼지 등 환경변화에 기인한 질환 등을 타깃으로 한 multi target multi component 방식의 천연 의약품 효과가 기대되고 있다. 본 기고에서는 천연물에서 유래한 의약품이 갖는 장점 및 그 개발 방법을 포함한 천연물을 활용한 신약개발의 최신 동향에 대해 정리하였다.

Key Words: 천연물, 의약품, 신약개발, 스크리닝, 라이브러리

목 차

1. 서론
2. 본론
 - 2.1. 천연물을 재료로 이용한 신약 개발
 - 2.2. 신약 개발을 위한 천연물 탐색
 - 2.3. 신약 리드 물질로서의 천연물의 우수성
 - 2.4. 다방면에서의 천연물 스크리닝 시스템 구축
 - 2.5 천연물 신약개발의 핵심요소 및 해결과제
 - 2.6 천연물 유래 신약 개발 현황
 - 2.6.1 국내 개발 동향
 - 2.6.2 국외 개발 동향
3. 결론
4. 참고문헌

1. 서론

천연물이란, 자연계에서 발견되는 살아있는 유기체에 의해 생성되는 화합물 또는 물질을 일컫으며, 천연물을 이용한 의약품은 생약(crude drug), 식물성 의약품(botanical drug), 초목 약용 제품(herbal medicinal product), 생약제제(herbal medicinal preparation), 식물 유래 의약품(plant-derived drugs)과 같은 명칭으로 불리운다. 이때 '천연물 신약'은 천연물 성분을 이용하여 연구 개발되었으며 조성 성분 및 효능 등이 새로운 의약품을 말한다. 이와 비슷한 개념으로 동식물 중에서 의약용으로 사용되는 부분, 세포 내용물, 분비물, 추출물 또는 광물을 일컫는 '생약', 양의학의 입장에서 본 천연물제제로서 한방의학적 목적으로 상용되지 않는 제제를 일컫는 '생약제제'가 있는데, 천연물을 기원으로 하되 특정 성분을 추출, 정제하여 제제화한 것은 생약제제로 간주되지 않는다 [1].

과학이 발전하면서 새로운 메커니즘을 갖는 신약이 개발되고 있으며, 각 질환 영역에서 새로운 작용기작을 나타내는 의약품이 지속적으로 개발되고 있다. 화합물을 바탕으로 한 의약품은 유기화학적 방법으로 합성되는 것이 일반적이라 할 수 있지만, 그 외에도 항생물질, 항암제를 중심으로 한 천연물에서부터 유래되는 것도 대다수 존재한다.

20세기 후반에 푸른곰팡이 유래 Penicillin 및 방선균 유래 Streptomycin이 개발되고 항생물질로 실용화된 이후로 미생물 대사물질로부터 다수의 생리활성물질이 스크리닝되고 있으며, Pravastatin, Tacrolimus 등 다양한 활성을 갖는 약제로 제품화 되고 있다. 예를 들어 고지혈증 치료제인 Statin은 2006년에 개발되었을 때 세계적으로 30조 원의 판매수익을 거두었다. 그 이후 Statin의 성능은 점차 개량되었고 제3세대 Statin으로 불리는 Atorvastatin은 합성 화합물이었지만, 이것도 원조를 찾아보면 1973년에 발견된 곰팡이로부터 스크리닝된 Compactin이 없었더라면 생겨나지 못했을 의약품이다. 즉, Statin은 천연물인 Compactin에서 유래한 HMG-CoA 환원효소 저해제가 보유하는 약제 타겟으로서의 활용 가능성 및 규명된 저해제의 구조를 토대로 하여 개발된 합성화합물의 대표적인 예가 될 수 있다 [2]. 또 다른 예로, 미소관의 신장을 방해함으로써 세포주기를 분열기에 정지시키는 미소관 저해제인 신규 항암제 Halaven을 들 수 있다. Halaven은 해초의 일종인 해면(halichondria okadai Kadota)으로부터 단리된 해양 천연물 Halichondrin B를 리드화합물로 하여, 전(全) 화학 합성된 합성 유도체이다. 합성 fragments에 의해 얻어진 각종 유도체의 활성평가 결과로부터 macrocyclic lactone ring을 포함하는 부분이 활성 발현에 필수적이며, Macrocyclic lactone¹은 암세포 DLD-1을 이용한 이식 억제 평가 결과 Halichondrin B와 동등한 활성을 나타냄을 알 수 있었다. 그 후, 보다 분자 구조를 간략화하기 위한 유도체 합성 및 구조 활성 상관관계에 관한 연구가 행해져, 최종적으로 C35 말단에 아미노기를 도입한 Halaven이 개발되었으며, 이후의 후속 연구에 의해 입수 가능한 네 종류의 원료로부터 보다 가격이 낮고 고품질인 Halaven의 화학 합성 프로세스가 실현되었다. 해양 천연물 Halichondrin B은 고전적인 유기합성화학에 의한 천연물보다 단순하며 우수한 유도체임이 밝혀졌으며, 이것은 자연에서부터 얻을 수 있는 천연물이 유기합성 및 천연물 전 합성 프로세스를 통해 신규 신약 재료로 개발된 대표적인 예이다. 이외에도 polyketide 합성효소(polyketide synthase, PKS) 또는 비 리보솜형 펩티드 합성효소(non-ribosomal peptide synthetase, NRPS)에 의해 생산되는 미생물 이차대사산물, erythromycin (항생제), rapamycin (면역억제제), lovastatin (고콜레스테롤 치료제), vancomycin (항생제), 인슐린과 같은 생체물질, 식물성분을 포함하면 의약품의 1/3 이상이 천연물에서부터 유래한다 [3].

천연물 발효는 전통적으로 양조, 아미노산 발효를 바탕으로 한 발효연구기술이 기반이 되었으며, 된장, 간장, 술을 대표적인 예로 들 수 있다. 이를 응용하여 미생물 발효를 바탕으로 한 천연물 신약개발이 이루어지고 있으며, 천연물의 구조의 화학 및 생물학적 다양성이 이점으로 작용되어 그 적용 범위는 점차 확장되고 있다. 특히 미생물의 이차 대사 산물을 신규 신약 재료로 활용하기 위해 미생물 산물에 적합한 타깃을 스크리닝하는 움직임이 활발하며, 발효산물 라이브러리의 다양성이 점차 확대되고 있다.

본 기고에서는 천연물을 재료로 이용하여 신약개발의 국내외 동향과 스크리닝의 이용 가능성 등의 천연물 유래 신약의 우수성과 동시에 한계에 대해 다루며, 더 나아가 앞으로의 지속적인 발전 위해 어떠한 시스템이 구축되어야 하는지에 대해 언급하고자 한다.

2. 본론

2.1. 천연물을 재료로 이용한 신약 개발 [4]

현재까지 신약 개발 연구의 키워드로 1980년대에는 컴퓨터 지원 약물 설계(computer aided drug design), 1990년대에는 고속 대량 처리 스크리닝(high-throughput screening)과 combinatorial chemistry, 2000년에 들어서서는 지놈 과학이 주목되고 있다. 뿐만 아니라 신약개발에 사용되는 원천 재료로서 분자의 구조적 다양성에 대한 중요성이 주목되고 있는데, 자연에서부터 다양한 구조와 활성을 가진 화합물을 얻을 수 있기 때문에 천연물은 "시드(seed)의 보물창고"라고도 불린다. 미생물 및 해양생물 등의 천연재료에서부터 화합물의 개발이 이루어지고 있으며, 이는 우수한 의약품의 개발로 발전되고 있다.

확보 가능한 천연물의 양이 극소량일 경우 인공 합성 화합물과 융합되어 시너지 효과를 나타낼 수 있는데, 합성의 경우 탄소원자 한 개의 레벨에서 구조 및 활성 기관 연구가 가능하여 천연물 유래 화합물보다 활성이 증가된 화합물의 전개가 가능하기 때문이다. 또한, 전 합성의 과정에서 얻을 수 있는 수많은 종류의 중간체는 diverse scaffold의 라이브러리로 기능할 수 있기 때문에, 그것들의 스크리닝을 행하는 것이 생각하지 못했던 생물기능을 갖는 화합물과 상호작용을 나타낼 수 있다.

예를 들어, Combantrin은 고지혈증치료제에서 효능을 보이는 화합물이며, FK-506은 장기이식에서 없어서는 안되는 면역억제제이다. 또한, Tetrodotoxin (TTX)는 신경세포막에 존재하는 Na⁺ 채널의 기능해명에 공헌하였다. 이러한 화합물은 표적 단백질과의 상호작용에 의해 강한 활성을 나타내는데, 유기합성에서 얻어진 프로브(probe) 분자에 의해 표적이 되는 단백질의 해리와 해석이 가능하였다. 즉, FK-506을 폴리머에 고정화한 affinity column을 이용함에 따라 표적 단백질 FK-BP (FK-506 binding protein)의 동정에 성공하였다. 그 후 FK-506의 전 합성을 바탕으로 한 다양한 유도체(프로브 분자) 합성에 의해 표적 단백질의 기능 해명이 촉진되어 그 활성은 단백질의 인산화와 탈인산화를 바탕으로 하는 정보전달에서부터 기원한다는 점이 밝혀졌다. TTX는 광친화성 프로브를 합성하는 것에 의해 막단백질로부터 단리되었다. 그 후 TTX는 막단백질 상의 Na⁺ 채널을 닫고, 유입을 저해하여 활성을 나타냄을 알 수 있었고, 이러한 프로브 분자에 의해 밝혀진 표적 단백질의 분자 단위에서의 구조정보는 신약개발로의 응용에 중요한 기틀을 제공했다.

2.2. 신약 개발을 위한 천연물 탐색 [5]

최근 다양한 질환의 원인 분자가 명확해 지면서 원인 분자를 표적으로 하는 분자 표적 치료제의 유용성이 높은 약제로 항암제가 가장 많이 개발 되고 있는데, 특히 티로신 카나제 억제제가 대표적이다. 이러한 분자 표적 치료제를 개발하기 위해서는 새로운 표적 분자를 동정하는 것, 고효율로 리드화합물을 확보하는 것이 요점이 될 수 있다. 또한 다양한 화합물을 이용하여 생체분자의 기능을 제어하는 등의 기능을 갖는 저분자화합물을 발견하는 것이 중요 시 여겨진다. 발견된 저분자화합물의 표적분자가 질환 관련 분자인 경우에는 질환치료제의 새로운 표적 개발로 연결될 뿐만 아니라, 그 저분자화합물 자체가 분자 표적 치료제의 리드화합물이 될 수 있기 때문에 차세대 신약 개발을 위한 유용한 방법으로 기대되고 있다.

저분자화합물의 스크리닝 재료로 식물 및 미생물 등의 천연물이 널리 사용되어 왔으며, 점차적으로 천연화합물로부터의 의약품 리드 화합물 탐색은 합성화합물 라이브러리를 이용한 스크리닝으로 이동되게 되었다. 그 이유로, 천연화합물은 신규 화합물의 취득 효율이 낮은 점, 활성 물질의 단리 및 정제, 구조해석에 장시간이 요구되는 점, 유도체 합성이 어려운 점 등이 문제 시 되었기 때문이다. 더욱이 combinatorial 합성 기술 및 로봇 기술이 발전되면서 현재는 합성화합물 라이브러리를 이용한 high-throughput 기술이 주류가 되고 있다. 하지만, 현 시점에서 combinatorial 합성 화합물의 구조적 다양성에 한계가 있어, 유도체의 구조적 다양성이 당초 예상했던 것 만큼 얻어지지 않다는 점이 문제 시 되고 있다. 천연물에서 유래한 저분자화합물의 가장 큰 특징은 복잡한 화학구조를 보유하고 있어 단순한 화학구조를 갖고 있는 화합물과 비교하였을 때 생체 내에서 표적분자에 대해 특이적으로 작용하기 용이하다는 점이다. 이러한 점에서부터 스크리닝 소스(제공원)로 구조 및 생물활성의 다양성이 풍부한 미생물 대사 산물이 다시금 주목되고 있다. 이때 유용한 약물 시드(seed)의 개발에는 우수한 스크리닝 원천 확보, 스크리닝 시스템의 구축, 작용메커니즘 해석 및 표적 단백질 동정이 필수 불가결하다.

2.3. 신약 리드 물질로서의 천연물의 우수성

저분자 화합물의 제공원으로 천연화합물 중 특히 미생물 이차 대사 산물이 이용되어 왔다. 그 이유는 미생물 대사산물이 합성화합물과는 달리 다수의 키랄 중심 및 고리 구조의 다양성에서부터 오는 복잡한 입체 구조를 이루고 있기 때문이다. 또한 합성화합물과 미생물 대사 산물 각각에 포함되는 hetero 원자 수를 비교하면, 할로겐 및 황 원자에는 큰 차이가 없지만, 미생물 대사 산물에는 산소 원자가 많이 포함되어 있다. 이러한 점은 미생물 대사 산물이 단백질과의 상호작용에 중요한 수소 결합의 donor/ acceptor가 될 수 있는 관능기를 다수 갖고 있다는 것과 연관되어 단백질과 상호작용할 수 있는 화합물의 원천물질로 유리하게 작용 할 수 있다. 실제로 다양한 생리활성을 갖는 미생물 이차 대사 산물이 다수 존재하며 과거 30년 동안 허가된 의약품 중에서 천연화합물 및 그것을 리드한 화합물은 전체 의약품 중의 약 60%에 달한다.

이렇듯, 천연물의 장점은 강력한 약리활성과 다양한 구조를 보유한다는 점이다. 반면에 천연물은 키랄 중심이 많아 그 구조가 복잡하기 때문에 전(全) 합성 및 유도체 전개를 수행하기 곤란하다. 따라서, 실제로 유용한 약효를 나타낼지라도 개발이 중지된 화합물도 존재한다. 따라서

천연물 스크리닝이 중요한 역할을 하는데, 이는 저분자화합물에서 이용되는 high-throughput screening (HTS)과는 달리 배양유도물, 즉 혼합물을 이용한 스크리닝이 주축이 된다. 이때 동일한 균주일지라도 배양 조건(배양성분, 온도 등)에 의해 생산물 및 그 생산량이 크게 달라지기 때문에, 배양 재현성이 있는 추출물을 확보하여 스크리닝된 샘플로 사용하여야 한다. 그리고 스크리닝 샘플의 라이브러리를 유지하기 위해서는 배양추출물뿐만이 아니라, 생산 균주의 유지관리가 필요하다.

2.4. 다방면에서의 천연물 스크리닝 시스템 구축 [2]

천연물을 이용하여 생산한 배양추출물을 스크리닝할 경우에 고려되어야 할 주의점이 있는데, 예를 들어, 항 생활습관병 약제 및 신경질환 약제 등 항 종양제가 아닌 약제를 개발함에 있어서 배양세포를 이용한 스크리닝 시 샘플 중에 세포독성물질이 존재한다면 그 영향으로 목적하는 활성물질을 찾지 못하는 경우가 있으므로 가능한 한 희석계를 설정하는 것이 좋다. 실제로 샘플 원액을 사용하여 스크리닝했을 경우에는 히트하지 않았지만, 희석 후에 기대하는 활성이 검출되는 경우가 있다. 또한 스크리닝 후에는 활성 회분의 분획, 정제에 의한 활성 물질의 단리가 필요하다. 현재는 HPLC, UPLC, LC-MS 등의 크로마토그래피 및 질량분석기를 바탕으로 한 분석기술의 발달에 의해 활성물질의 동정과 여지물질의 제거가 가능하게 되었지만, 아직까지는 구조가 바로 판명되고 IC50 값이 산출가능한 저분자화합물의 HTS 기술과 비교하면 효율이 낮다는 점은 부정할 수 없다. 또한 아직까지는 스크리닝 샘플의 라이브러리를 유지관리하기 위해 소요되는 비용이 높다는 것도 감안하여야 한다. 하지만, 국내외의 천연물을 이용한 신약개발은 점차 활발해 지고 있는데, Sanofi社에서는 "Warp Drive Bio"라 하는 미국 벤처기업에 약 1,250억 원을 투자하였고, 천연물로부터의 신약개발을 부활시키고자 하고 있다. 이러한 점은, 현시점에서는 항체의약 및 재생의약에 비해 우선순위가 상대적으로 낮다고 여겨질 수 있는 천연물로부터의 신약개발의 발전 가능성을 나타낸다.

일반적으로 스크리닝 방법은 세포의 표현형 변화를 유도하는 화합물을 탐색하는 forward screening 법과 특정 분자에 대하여 직접 작용하는 화합물을 탐색하는 reverse screening 법으로 구분할 수 있다. Reverse screening을 이용한 우수한 연구 결과에 의해 질환 원인 분자가 다수 밝혀지면서 최근에는 특히 제약기업을 중심으로 reverse screening 방법을 이용한 스크리닝이 주류가 되고 있다. 대표적으로 단백질 인산화 효소의 대부분이 암질환에 밀접하게 관여하고 있는 것으로부터 이들을 표적으로 한 저해제 스크리닝이 행해지고 있다. 반면에 forward screening을 이용한 스크리닝 시스템에 있어서도 흥미로운 생리활성을 갖는 화합물이 다수 발견되고 있다. 전사인자의 저해제를 탐색하기 위한 리포터 유전자 어세이, 대상 단백질에 GFP와 같은 형광 단백질을 융합시켜 극재 변화를 관찰하는 방법과 같은 고전적인 스크리닝법에 더하여 이미징 기술의 발전과 현미경 관측의 자동화에 의해 현미경을 이용한 high-throughput 스크리닝이 가능하게 되었다. 최근에는 형광공명 에너지 이동(FRET) 및 효소면역측정법(ELISA) 등의 단백질-단백질 간 상호작용을 high-throughput 및 고감도로 검출하는 방법이 보급되면서 리간드와 수용체와의 단백질-단백질 간 상호작용을 방해하는 화합물의 탐색이 가능해졌다. 또한 표적분자의 X선 결정구조 해석에 의한 입체 구조를 바탕으로 활성 부위에의 친화성이 높은 저분자화합물을 모델링하는 *in silico* 스크리닝, 리드의 최적화도 실용화되고 있다 [5].

천연물 라이브러리의 대부분은 미생물로부터의 추출물이지만, 해양산물로부터의 추출물 및 단리된 천연화합물, 천연물 유도체, 합성화합물 중의 각종 저해제 등으로 구성될 수 있다. 천연물(배양추출물)의 스크리닝은 단리화합물로부터의 스크리닝과는 다른 노하우가 필요한데, 이는 스크리닝 시스템을 구축할 때 예상하였던 활성과는 전혀 다른 활성을 갖은 화합물군이 노이즈로 히트되는 경우가 종종 발생하기 때문이다. 일반적으로 라이브러리는 기업 등의 천연물 제공처로부터 연간 수 회의 샘플이 제공되며, 라이브러리의 추가 및 수정이 이루어지기 때문에 총 스크리닝수는 유연하게 변동하게 된다. 일본에서는 차세대 천연물 기술 연구 조합 웹사이트(www.natprodchem.jp)를 통하여 천연물 라이브러리 정보를 제공하고 있다. [2]

2.5 천연물 신약개발의 핵심요소 및 해결과제 [6]

천연물 신약 개발에 있어서 중요한 것으로 천연자원 수집, 유지관리, 샘플화를 들 수 있다. 미생물, 식물, 해양생물 등의 천연자원에서 유래한 유용한 이차 대사 산물을 활용하기 때문에 다양한 천연자원을 수집하여 유지 관리해 둘 필요가 있다. 또한 수집한 천연자원을 스크리닝할 수 있도록 샘플화하여 라이브러리로 정비해 두지 않으면 안된다. 이 때 천연물 탐색용 추출물 샘플 및 확보된 균주는 신선도 유지를 위해 적절한 시기에 교환이 되어야 하기 때문에 천연물 라이브러리의 제작 및 유지에 높은 비용이 들 수 있다.

또한, 샘플 평가 방법, 제공하는 샘플 규모를 고려하고 샘플 정제 및 구조해석을 포함하는 천연물 라이브러리 스크리닝 과정에서 추출물 분획과 어세이가 반복되는 활성물질 동정 프로세스가 필요하다. 이것이 화합물 라이브러리 HTS와의 스피드 및 실험 공정 차이의 원인이 되기 때문에 화합물 라이브러리 HTS와 천연물 라이브러리를 병행하여 스크리닝하는 경우의 문제점이 된다. 또한 화합물 라이브러리가 히트되는 것과 비교하여 천연물의 히트는 유도체화에 대한 허용도가 일반적으로 낮다는 문제점이 있다.

천연물 신약개발에 있어서, 화합물 양의 확보가 안정적으로 보존되지 않아 생산능력의 향상이 요구된다는 한계점이 존재한다. 천연에서 유래한 생리활성물질은 복잡한 고리 구조 및 복수의 키랄 중심(Chiral Center)을 갖는 것이 많기 때문에 전 합성에 의한 공정 생산이 어려운 경우가 있다. 따라서, 최종적으로는 미생물 등의 대규모 배양 작업이 수행되어야 할 필요성이 제기될 수 있으며 그 비용은 원하는 화합물의 생산 역가에 크게 좌우된다. 따라서, 천연물을 연구함에 있어서 초기 단계에서부터 역가를 고려하여 배양법의 조절 등의 최적 단계를 결정해야 한다.

2.6 천연물 유래 신약 개발 현황

2.6.1 국내 개발 동향

한국 식품의약품 안전청(KFDA)은 천연물 신약에 있어서의 개발 단계부터 약효에 관련한 품질의 동등성을 확보하여 보증하기 위해 천연물 신약, 전 성분 관리를 위한 성분 프로파일 설정 가이드라인을 작성하였다 [7]. 이때 성분 프로파일은 다양한 화합물로 구성된 천연물 신약의 특정 지표 성분이 아닌 전체 성분의 분포와 함량에 관한 정보를 일컫는다. 천연물 신약은 천연물

성분에서 개발된 의약품 중에서 조성성분 및 효능이 새로운 의약품, 다양한 합성물로 구성되어 있기 때문에 약효의 변동을 피하기 위해 원료 채취부터 제조공정 단계까지 표준화된 품질 동등성의 확보가 필요하다. 천연물 신약의 성분 프로파일에 대한 품질관리는 임상적으로 입증된 약효를 품질로 하여 보증 가능하고 제조번호에 의한 품질 균질성도 확보 가능한 방법이다. 가이드라인의 주요 내용은 성분 프로파일 설정 대상과 범위, 성분 프로파일 확보 방법과 검증, 평가 기준 등을 포함한다. KFDA는 앞으로 허가된 생약, 한방 약 제제와 동등품목의 허가를 신청한 경우 서로 다른 제제 사이에서도 성분 프로파일을 바탕으로 한 품질 동등성의 평가 방법을 준비하였고, 천연물 신약의 성분 프로파일 설정 가이드라인의 최종안을 발표하였다 [8]

천연물 의약품의 국내 시장은 연간 각각 1조 5,000억 원 규모이다. 천연물 세계 시장이 300조 원 규모를 상회하는 점을 고려한다면, 우리나라 제품의 세계시장 진출이 상대적으로 활성화되지 못하고 있다고 할 수 있다. 그 이유로는 일부 천연물 신약에 대한 우대 혜택, 2013년 일부 천연물신약에서 발암물질인 벤조피렌이 검출된 점 등을 들 수 있다. 이에 감사원은 건강보험심사평가원에 주요 천연물의약품의 약가를 재평가하도록 하였고, 2016년에 천연물신약을 보유한 국내 제약사들은 약값을 최대 9.9%까지 자진 인하하였다. 이 밖에도 정부는 천연물신약 허가 기준 등에 대해 수 차례 법 개정을 실행하였다.

제약 바이오협회에 따르면, 국내 제약기업 100개 사를 대상으로 신약 파이프라인(후보물질)에 대한 설문조사 결과, 국내 제약사가 개발 중인 신약 파이프라인은 573종이며 향후 10년 내 개발 예정인 신약 파이프라인은 380종임을 알 수 있었다. 이 두 수치를 합한 총 953종의 신약 파이프라인 중 사람을 대상으로 하는 임상시험에 진입한 후보군은 1:2:3상을 모두 합쳐 173종에 달한다. 이 중 임상 마지막 단계인 임상 3상에 진입한 후보군만 31종인 것으로 조사되었다. 국내 제약사의 신약 파이프라인 중에서는 항암제 분야가 178종으로 가장 많은 것으로 나타났으며 그 뒤를 감염성질환(58종), 기타(52종), 면역질환(47종), 내분비(46종) 였다. 유형별로는 바이오신약이 433종으로, 전체 45.4%를 차지하였으며 그에 이어 합성의약품(396종, 41.5%), 기타 신약(천연물신약·개량신약 124종, 13.0%)의 순으로 집계되었다. 타 분야에 비해 천연물 신약이 차지하는 비중은 상대적으로 적지만, 천연물신약 개발에 대한 수요 및 현재 진행되고 있는 개발이 중요한 비중을 차지하고 있다.

아피메즈社は 골관절염과 다발성경화증 치료에서 그 효과가 검증된 천연물신약 Apitox가 미국 식품의약품국(FDA)의 임상시험 3단계를 마치고 신약 신청 단계에 들어갔다고 밝혔다. 이는 꿀벌의 독을 특수한 방법으로 정제해 개발된 신약 물질로, 국내에서는 지난 2003년 “아피톡신”이라는 제품명으로 허가받은 바 있다. 현재 아피메즈社は 다국적 제약사들과 기술 수출 관련 협의를 진행 중인 것으로 알려졌다. 동아ST社は 위장운동 촉진제 Motilitone의 미국 임상 2상을 진행하고 있으며, 당뇨병성신경병증 치료제 DA-9801은 이미 미국에서 2상을 완료해 3상 진입을 앞두고 있다. 동아ST社は 파킨슨병 치료제 DA-9805도 미국에서 2상 임상을 준비 중에 있다. 또한 영진약품社は 만성폐쇄성폐질환 치료제 YPL-001의 미국 임상 2상을 진행하고 있으며, 안국약품社は 자사의 천연물신약 Synatura의 미국 현지 2상을 진행 중이다. 뿐만 아니라 녹십자社は 관절염 치료제 Shinbaro가 무릎골 관절염 및 수지골 관절염에 효과가 있다는 4상 연구 결과를 발표하였다.

2.6.2 국외 개발 동향 [9,10]

발암물질 검출 등으로 한 차례 수난을 겪은 천연물 신약이 글로벌 시장으로 진출하는 갈림길에 놓였다. 정부는 생약제제 품목허가 규정에서 '천연물 신약' 용어를 삭제하면서 관리 기준을 높였고, 제약업계는 기존 내수용 제품을 넘어 해외에서 통하는 제품을 만들겠다고 연구개발에 박차를 가하고 있다. 글로벌 천연물 시장은 의약품·건강기능식품을 비롯해 약 1,000조 원 규모로 추정되며, 연간 8~10%의 성장률을 기록하고 있다. 국내뿐만 아니라 해외 각국도 천연물 시장을 두고 주도권을 잡기 위한 움직임을 보이고 있다. 천연물의약품 시장 규모 및 비중은 미국의 경우 전체의 0.01%인 175억 달러, 유럽은 1.1%인 21억 달러로 아직 미미한 수준이며, 중국은 23%인 186억 달러 규모로 가장 많은 비중을 차지하고 있다. 미국 FDA가 2004년 천연물의약품 가이드라인을 제정한 이후 지난해까지 400여 개 천연물신약 후보가 미국에 임상을 신청했다. 2006년 허가 받은 미국 천연물신약 1호인 생식기 사마귀 치료제 Veregen은 연간 1,700만 달러, 2012년 허가 받은 설사치료제 폴리락은 연간 1,800만 달러 매출을 확보하고 있다. 유럽에서는 다발성 경화증 치료제 Sativex가 2012년 기준 1,100만 달러 매출을 달성하였다. 오랫동안 천연물 성분을 약으로 사용해온 중공은 '중약'의 세계화를 위해 데이터베이스를 구축하고 현대 의학 이론에 근거한 제품 개발에 나서고 있다.

일본 Fujisawa Yakuhin Kogyo Corp.은 곰팡이가 생산하는 Cephalosporin 계통의 항생물질의 반합성유도체를 개발함과 동시에, 미생물 대사물질로부터의 신약개발에 주력하고 있다. 개발 초기에는 항생물질과 항암제를 표적으로 하였으나, 1980년대에 들어서는 그 외에 순환기질환, 호흡기질환, 자가면역질환, 대사질환 등을 대상으로 한 치료약 개발에도 사업을 전개하였다. 그 결과, Pyrrolnitrin (표재성진균증에 효능), Tacrolimus (장기이식, 아토피에 효능), Micafungin (전신진균증에 효능)의 제품화에 성공하였다. Tacrolimus는 장기이식 시의 거부반응억제를 적응증으로 하여 1993년에 발매된 이후로 이식 성공률 및 치료법에 있어서 큰 변화를 일으킨 신약으로 현재 세계 각국에서 장기이식 시의 표준약으로 사용되고 있다. 또한 기초과학 분야에서도 면역학적 측면에서 T세포의 시그널 해명에 공헌하였으며 이를 바탕으로 많은 자가면역질환의 치료약으로 임상개발이 진행되고 있어 아토피성 피부염의 치료약으로도 사용되고 있다. 이외에도 콜레스테롤 저하제로 사용되는 Pravastatin, 항암제인 Mitomycin C, 항생물질인 Clarithromycin 등이 일본에서 개발된 대표적인 미생물 유래 신약이다.

일본에서는 국가 프로젝트 차원에서 천연화합물 라이브러리 구축 및 신약개발 지원이 이루어지고 있다. 먼저 이화학연구소 천연화합물 بانک NPDepo(npd.riken.go.jp/npd/ja/)에서는 방선균 등으로부터 독자적으로 단리한 천연화합물을 수집, 보관함과 동시에 화합물을 소장하고 있는 연구자로부터 위탁을 받아 다양성이 있는 화합물 라이브러리를 구축하고 있다. 또한 이러한 화합물의 명칭, 구조 및 물성 데이터, 생물활성 데이터를 수록한 화합물 데이터베이스를 작성, 공개하고, 화합물의 이용을 희망하는 연구자에게 화합물을 제공하고 있다. 또한 동경대학 오픈이노베이션 센터(http://www.ocdd.u-tokyo.ac.jp/pf_library.html)에서도 시판 중인 천연화합물, 천연화합물 유도체를 포함하는 대규모의 공적화합물라이브러리를 구축하였고, 화합물 스크리닝 등을 실현하는 연구자에게 샘플의 제공을 통한 총합적 지원을 행하고 있다. 산업기술총합연구소(www.jbic.or.jp/enterprise/result/002.html)에서는 우수한 천연화합물 라이브러리를

갖는 기업의 라이브러리를 통일적으로 보관, 관리하고, 기업 및 학계가 상호적으로 천연물 라이브러리를 활용 가능한 조직화가 되어있다. 이러한 라이브러리 구축 이외에도 새로운 천연물을 얻기 위한 다양한 시도가 행해지고 있는데, 예를 들어, 미생물을 배양하는 배지의 특수 성분을 첨가하는 것, 미생물의 이차대사산물의 생합성 유전자에 변이를 도입하여 인공적으로 저분자화합물을 만드는 것, 복수의 미생물을 동시에 배양함으로써(복합배양) 이차대사산물의 생산을 유발하는 것과 같은 연구가 진행되는 등 미생물이 갖는 이차 대사 능력의 가능성을 최대한 이끌어내기 위한 시도가 행해지고 있다.

3. 결론

의약품 개발의 역사를 짚어보면, 천연물에서부터 시작하여 유기합성 기술을 구사한 저분자 의약품을 거쳐 바이오테크놀로지를 구사한 고분자 의약품(바이오 의약, 항체 의약 등)이 등장하였고, 최근에는 유전자치료 및 재생의학 등도 활발히 연구가 이루어지고 있다. 이러한 역사적 흐름에서 전 세계적으로 화학적 다양성 및 생물학적 다양성을 갖는 천연물이 신약 시드로 중시되는 움직임이 있다. 특히, 고전적인 천연물 신약개발을 넘어서, 지금까지 이루어진 관련분야의 기술 혁신 및 화학, 생명 정보 관점에서의 혁신적인 천연물 제약 연구가 기대되고 있다.

세계 시장에서 경쟁력을 가지는 천연물 의약품을 개발하려면 약물의 작용기전을 명확하게 규명해야 하며, 그러한 작용기전을 서로 공유를 통해 '은행'을 만들면 더욱 좋은 상호작용이 이루어질 수 있다. 지금 천연물을 이용한 신약 개발이 어려움을 겪는 이유는 개발 단계에서 여러 단계를 거쳐서 원료를 준비해야 하는 과정을 거치게 되는데 이를 위해 비용적인 부분이 많이 소요됨에 따라 효율이 떨어지고, 천연물에서 추출하다 보니 원료 물질을 균일하게 대량 생산할 수 있어야 하며, 연구개발을 지원할 제도와 인프라, 자금이 필요하기 때문이다.

정부의 제도적 지원, 정부출연연구소의 인프라, 대학의 연구 인력과 더불어 그 동안 분산적이었던 정부와 기업의 투자를 집중해 국가적인 천연물 의약품 파이프라인 구축이 필요하다고 사료된다. 우리나라가 신약 개발 부분에서는 세계적으로 손꼽히는 수준을 가지고 있기 때문에, 천연물을 이용한 신약 개발도 지원과 관심이 지속적으로 주어진다면 큰 규모로 성장할 가능성이 높음이 기대된다

4. 참고문헌

[1] JCDA partners, 2020, 국가 천연물신약 연구개발 로드맵 수립 기획 자료

<https://www.ibric.org/myboard/read.php?Board=report&id=3244&Page=1>, Accessed date: 2020.12.24.

[2] Bunji Sato, Farumashia, 50(2), 2014, p127-.

[3] Fumihiko Ishikawa et al., Farumashia, 48(7), 2012, p658-.

[4] Toshiyuki Kan et al., Chemical, 59(11), 2004, p12-.

[5] Shun Saito et al., Kagakutoseibutsu, 52(7), 2014, p466-.

[6] Masahiro Tanaka, Medchem News no.1, 2013.

[7] '폭발 직전' 국내 제약산업 신약 파이프라인...후보군만 1000개 육박

<https://blog.naver.com/speconomy/221450155641>, Accessed date: 2020.12.24.

[8] 한국, 천연물신약, 전성분관리를 위한 가이드라인을 작성 <https://www.japal.org/ovs/topic-1/001836.html>,
Accessed date: 2020.12.24.

[9] Shoji Hashimoto, 신약기업의 연구개발에 있어서의 천연물 신약의 역할, <http://www.sugitani.u-toyama.ac.jp/sangaku/forum/forum/souyaku16/hashimoto.pdf>, Accessed date: 2020.12.24.

[10] Hirotsugu Ueda, Folia Pharmacol. Jpn.129, 2007, p191-.

The views and opinions expressed by its writers do not necessarily reflect those of the Biological Research Information Center.

김종표, 정희진(2021). 천연물을 활용한 신약 개발 동향. BRIC View 2021-T01

Available from <https://www.ibric.org/myboard/read.php?Board=report&id=3684> (Jan. 05, 2021)

Email: member@ibric.org