

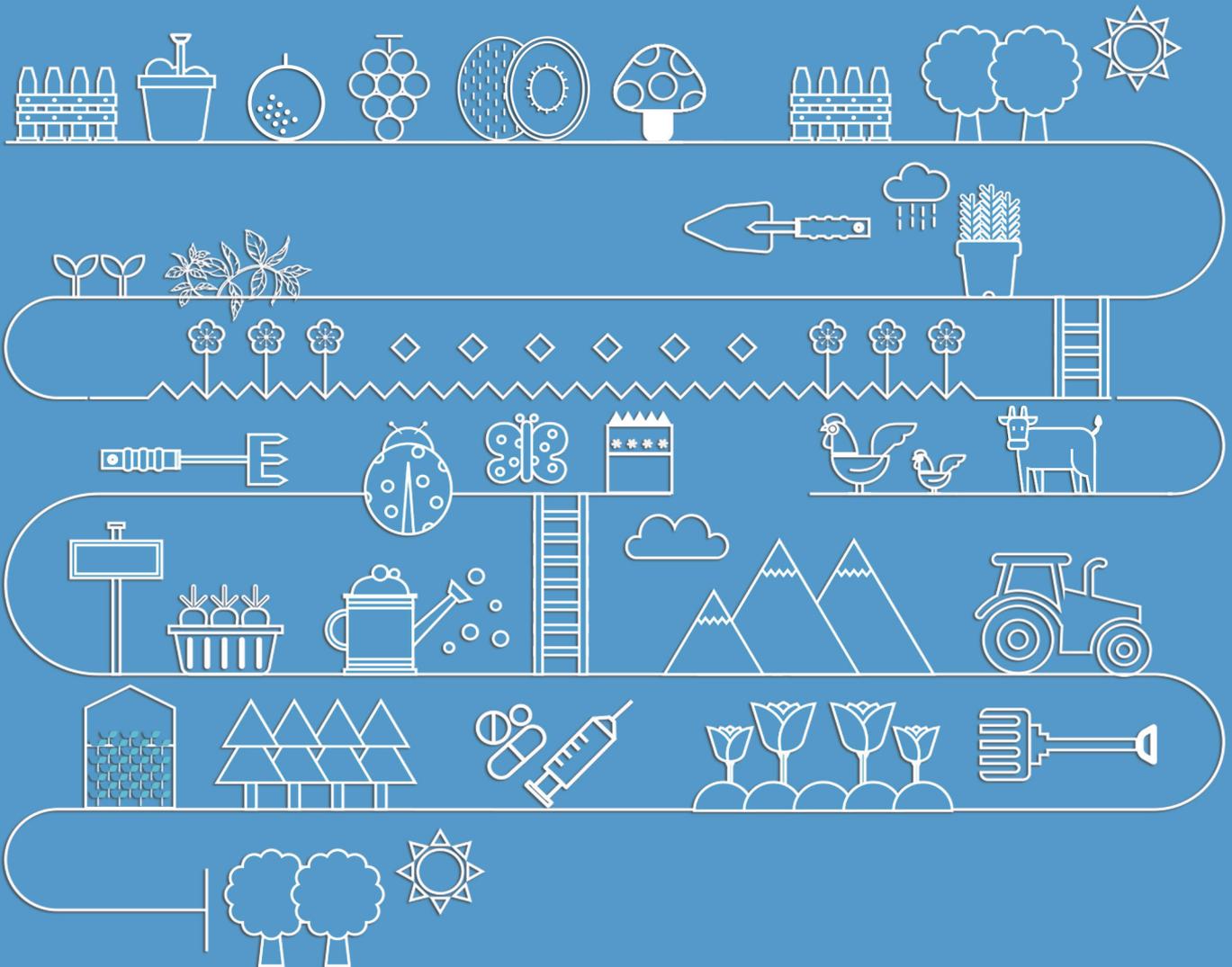
ISBN

979-11-964569-2-4

제2차년도
수출전략기술개발사업

동물용의약품 수출연구사업단

(글로벌 동물 바이오의약품산업 동향보고서)



동물용의약품 수출연구사업단

✓ 본 결과물은 농림축산식품부의 재원으로 농림식품기술기획평가원(수출전략기술개발사업)의 지원을 받아 연구되었음(No. 617073-05)

✓ This work was supported by Korea Institute of Planning and Evaluation for Technology in Food, Agriculture, Forestry and Fisheries(IPET) through (Export Promotion Technology Development Program), funded by Ministry of Agriculture, Food and Rural Affairs(MAFRA)

(No. 617073-05)

✓내용의 무단 복사, 인용을 제한하며 인용시 대표 저자의 사전 승인을 요청함

주관기관명 : 동물용의약품 수출연구사업단

목 차

1. 서론	1
1.1. 동물건강 산업	1
1.2. 바이오의약품의 정의	3
1.3. 세계 동물건강 시장의 가치	5
1.4. 세계 동물건강 산업의 구조	6
1.5. 신흥국 중심 동물건강 산업의 추세	7
2. 바이오의약품 산업의 발전 동인	13
2.1. 왜 바이오의약품인가?	13
2.2. 항생제의 대안인가?	17
2.3. 동물용의약품에서 신약의 중요성	21
3. 바이오의약품 부문의 정의와 범위	23
3.1. 약리유전학 관련 기술	23
3.2. 백신	24
3.3. 유전자 치료 제품	42
3.4. 번식 및 성장촉진제	43
3.5. 유전학과 유전체학	49
3.6. 합성 펩타이드	52
3.7. 단일클론 항체	56
3.8. 입자기술, 나노입자, 운반체	58
3.9. 사이토카인(Cytokines)	61
3.10. 역배열 올리고 핵산염	62
3.11. 단백질체학 (단백질 유전정보학)	62

3.12. 식물 바이오의약품 생산	63
3.13. 새로운 발현체계 등 기타 사례	66
4. 바의어의약품 세분시장의 성장	67
4.1. 인간	67
4.2. 동물	70
5. 주요 동물용 바이오의약품 기업의 프로필	72
5.1. Nexvet	72
5.2. Zander Therapeutics Inc.	75
5.3. Aratana Therapeutics	76
5.4. Rhizen Pharmaceuticals SA	77
5.5. Zoetis	78
5.6. Bionaturis	80
5.7. Braasch Biotech LLC	81
5.8. Plumblin Life Sciences	84
5.9. Harris Vaccine Inc.	85
5.10. Elias Animal Health	85
5.11. Ceva Animal Health	86
5.12. MSD Animal Health	87
5.13. Virbac	87
5.14. Medivet Biologics	88
5.15. Bio-Sourcing	88
6. 이용가능 바이오의약품 제품 및 프로젝트 리뷰	90
6.1. 감염증	90
6.2. 통증	94

6.3. 암	99
6.4. 알레르기성 피부 질환	104
6.5. 식욕촉진제	106
6.6. 면역 불임/피임	107
6.7. 생산성 개선제	109
7. 바이오의약품 제품의 규제	112
7.1. 유럽	112
7.2. 미국	116
7.3. 신흥시장	117
7.4. 자유판매 증명서, 라이선싱 및 검사 증명서	119
7.5. 브라질	120
7.6. 중국	121
7.7. 인도	122
7.8. 조화	123
8. 동물 바이오의약품 시장의 미래전망	126

참고문헌

〈 표 목 차 〉

〈표 1〉 2011년 세계 도처에 등록된 동물 바이오의약품의 범주들	14
〈표 2〉 인체 사용을 위해 개발된 바이오의약품의 유형들의 일부 사례	16
〈표 3〉 DNA 백신 전달의 방법	35
〈표 4〉 DNA 백신접종의 장점과 단점	36
〈표 5〉 2015/2016년에 승인된 동물 바이오의약품의 사례	90

〈 그림 목 차 〉

〈그림 1〉 세계 축산물 수요변화 예측(2000~2030년)	2
〈그림 2〉 BRIC 국가들의 지도	8
〈그림 3〉 BRICS 등 신흥국들의 축산물 생산/소비 및 무역 예측	9
〈그림 4〉 GDP로 측정된 2050년 세계 10대 경제	11
〈그림 5〉 Bayer Animal Health의 Zelnate	20
〈그림 6〉 One Health initiative	22
〈그림 7〉 바이러스 유사입자(VLP)의 다이어그램	27
〈그림 8〉 Oncept [®]	36
〈그림 9〉 Oncept [®] 의 말 흑색종 치료	37
〈그림 10〉 동물의 면역-피임에 대한 3가지 잠재적 접근방법	44
〈그림 11〉 Improvac(Zoetis)에 대한 면역 반응의 도해	45
〈그림 12〉 GonaCon [™] 설명자료	46
〈그림 13〉 미국과 유럽에서 소 번식력의 장기적 하락	47
〈그림 14〉 Trophogen사의 소 Superstimulation FSH	48
〈그림 15〉 CRISPR/CAS 기법의 도식	50
〈그림 16〉 RNA 간섭의 메커니즘을 도해한 다이어그램	52
〈그림 17〉 항균성 펩타이드 데이터베이스	55
〈그림 18〉 보체 의존성 세포 독해작용의 도해적 메커니즘	57

<그림 19> 지질 입자 약물 전달 체계의 사례	59
<그림 20> 크기와 충전 등과 같은 나노입자 속성이 신체에 대한 그들의 효과 결정	60
<그림 21> Gardasil 9	69
<그림 22> 동물 건강, 반려동물 관리, 농장 가축 산업들 사이의 상호관계	71
<그림 23> PETization의 과정	73
<그림 24> 신경 성장 인자를 포함하는 대사 경로	74
<그림 25> Braasch Biotech의 기술 개요	83
<그림 26> PEGylation 개요	94
<그림 27> Nocita®의 liposome 구조	96
<그림 28> 인간 의약품 산업에서 NME 승인의 원천의 추세	129

1. 서론

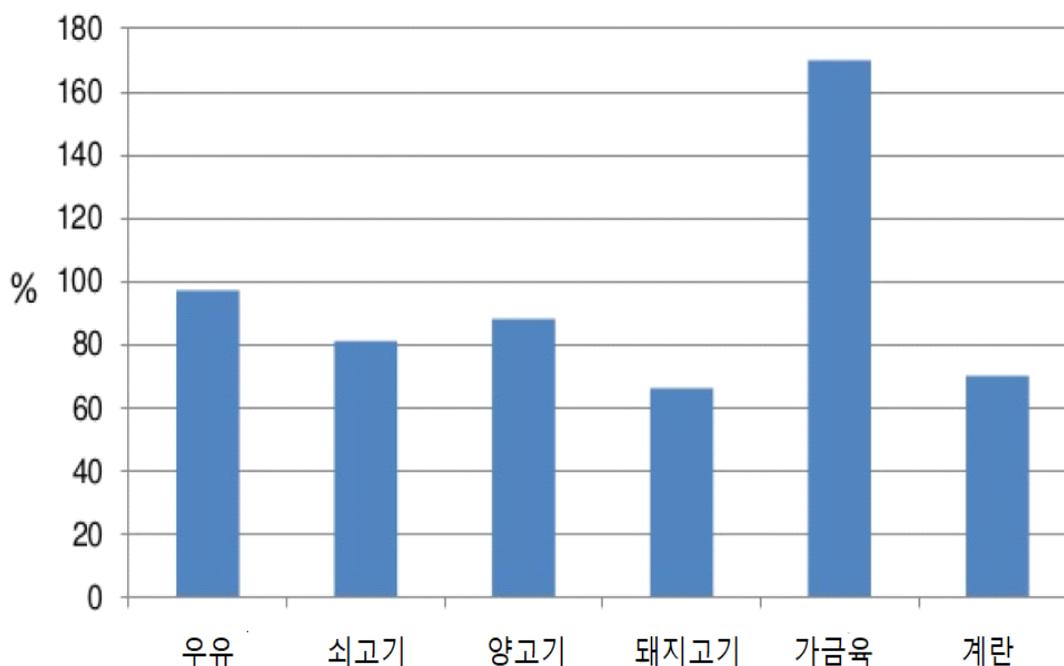
1.1 동물건강 산업

- 세계 동물건강 산업은 의약품, 생물학적 제제, 약용 사료첨가제, 의료기기, 공급품 및 수의 서비스 부문들로 분류될 수 있음. 이 부문들은 산업동물 시장과 반려동물 시장 등을 목표로 하는 부문들로 추가 분류될 수 있음. 산업동물 시장은 소(쇠고기와 유제품), 돼지, 가금류 등과 같은 가축을 포함함. 반려동물은 개, 고양이, 말 등을 포함함.
- 의약품은 동물 건강관리 시장에서 제품 세분시장들 중에서 가장 큰 점유율을 차지하고 있음. 세계적으로 동물 유형별로 식품생산 동물(55.7%)이 반려동물(44.3%)에 비해 더 큰 점유율을 지니고 있음. 반려동물 시장은 고령화 세계 인구에 의해 추동되고 있는데, 궁극적으로 반려동물 소유 비율과 반려동물 관리 및 서비스에 대한 지출을 증가시키고 있음.
- 지리적으로 시장은 북미, 유럽, 아시아-태평양, 남미, 중동 및 아프리카 등으로 세분되며, 주요 동물건강 회사들은 Zoetis, MSD(Merck), Merial, Elanco Animal Health, Bayer Animal Health, Ceva Animal Health, Virbac Animal Health, Boehringer Ingelheim 등임.
- 향후 10년 동안, 많은 신흥 경제들에서 커다란 성장이 예상되고 있음. 이러한 경제적 변화는 동물 단백질 수요와 소비 증가에 의해 수반될 것임. 세계 인구는 현재 약 73억 명인데, 2050년경 약 97억 명에 도달할 가능성이 높음¹. 일반적으로 세계 식품 공급이 항생제 내성과 염증성 질환 다음으로, 향후 5년 동안에 동물건강 부문에 직면할 세 번째로 큰 문제가 될

1 UN Dept. of Economics & Social Affairs, "World Population Prospects", 2015.

것이라고 알려져 있음. 특히 신흥시장에서 동물 제품들이 대체로 인간 단백질 소비량의 약 1/3을 차지하는데, 그러한 시장에서 가축 생산성을 증가시키는 것이 증가하는 인구를 부양하는 데에 결정적으로 중요함.

- 신흥 경제들에서 증가하는 수요의 또 다른 측면은 반려동물 사육 증가 경향 그리고 반려동물들의 건강에 투자하려는 자발성이 존재함. 따라서 반려동물 건강 제품에 대한 수요 증가가 예상되고 있음.



자료 : J. Smith, “Evolution of animal production in emerging markets, China, Russia, India, Brazil, Africa” , Conference on mega trends in livestock production – the state of animal agriculture 2025-2030, March 2014.

<그림 1> 세계 축산물 수요변화 예측(2000~2030년)

- 세계 반려동물 의약품 시장은 제품 유형들에 기초하여 항생제, 항염증제, 구충제(외부 기생충약과 내부 기생충약으로 추가 세분됨), 심장사상충약, 영양, 행태 및 피부관리 약품, 백신 등으로 세분됨.

- 동물건강 관리 시장에서 성장하는 시장 강화는 Zoetis, Merial, Elanco 등과 같은 대형 제조업체들에 의한 반려동물용 의약품 제조에 대한 보다 더 양호한 포커스를 유도하고 있음. 반려동물용 의약품 시장 성장을 저해하는 주요 요인은 연구 개발(R&D) 비용임.
- 동물건강 시장은 지난 수년 동안에 발생한 빈번한 인수, 합병, 공동 합작 등에 의해 매우 유동적임. 의약품과 생물학적 제제로의 시장 세분들을 통해 나타나는 것은, 증가하는 세계 중산층의 부족한 필요를 충족시키는 약품 개발에 표적화한 R&D의 증가, 단백질의 필요, 애완동물로서의 반려동물의 증가 등임. 다른 추동요인들은 ‘One Health’ 접근방법을 지지하는 인수공통전염병의 변화하는 유병률, 항균제의 사용을 줄이려는 목표, 대안들을 위한 혁신 추진 등을 포함함.

1.2 바이오의약품의 정의

- 바이오의약품 용어는 분자생물학의 현대 생명공학 기법에 의해 생산되는 치료 단백질을 표현하기 위해 최초로 사용되었음. 바이오의약품의 정의는 그것이 사용되는 맥락에 따라 상이함. 그러나 바이오의약품이라는 용어를 단백질 혹은 핵산 기반 물질을 기술하기 위해 자연스럽게 사용되는데, 그러한 물질은 고유한 생물학적 원천으로부터 직접 추출된 것과 상반되는 공학적 방법들에 의해 생산됨.
- 항체, 효소, 호르몬 등과 같은 바이오의약품은 다음에 사용됨.
 - 가축 생산성을 개선하기 위해
 - 사망률과 유병률을 감소시키기 위해
 - 항생제의 광범위한 사용을 축소하기 위해

- 백신의 효능을 증가시키기 위해
 - 인간 및 동물용의약품은 ‘One Health 개념’에 의해 표현된 많은 공통점들을 공유하고 있음. 이러한 개념은 인수공통전염병 및 식품기인 질환들의 억제, 불량한 위생상태 방지, 항생제 및 항구충제에 대한 내성을 포함한 미생물 및 기생충 위협의 감소 등에 의한 건강한 축산 유지를 위한 논리적 기초를 형성함.
 - 인체용 의약품에서 바이오의약품 단백질은 암, 당뇨병, 만성 바이러스성 감염, 염증성 및 자가 면역성 질환 등과 같은 조건들에 널리 사용됨. 생명공학의 도래가 질병 예방과 치료를 위해 개선된 품질의 많은 새로운 제품들을 개발할 잠재력을 지니고 있음.
 - 첨단 유전공학 기법 및 융합세포 기술, 유전체학, 단백질 유전정보학 및 생물정보학 등이 모두 동물 생명공학에 적용되고 있음. 내재적이고 적응적인 면역반응을 규제하는 데에 관여하는 다양한 사이토카인(cytokines)²의 확인이 새로운 치료제들 예를 들어, 인터페론(interferons)³, 인터루킨(interleukins)⁴, 종양 괴사인자(tumour necrosis factor; TNF)와 같은 성장인자 등을 개발할 기회를 제공함. 또한 생명공학은 유전자 치료 및 유전자 편집 등과 같은 기법들을 포함한 육종전략들을 개선시키는 데 사용될 수 있음.

2 면역, 감염병, 조혈기능, 조직회복, 세포의 발전 및 성장에 중요한 기능을 하며, 항원에 대해 항체의 생성을 유도하고 외부의 침입에 대해서 인체의 방어체계를 제어하고 자극함. 즉, 항원 분자에 대해서 중성화 작용을 하고 그들에 대항하는 면역인자를 생성함.

3 바이러스가 침입한 세포에서 생성되는 단백질로 바이러스 억제인자

4 세포간 전달 물질

1.3 세계 동물건강 시장의 가치

- 세계 동물건강관리시장은 2014년 290억 달러로부터 2020년 440억 달러로 증가할 것으로 예상됨. 성장은 주로 현재 충족되지 않고 있는 동물건강 니즈와 지속가능한 식품 공급을 보장해야 할 필요 증가에 의해 주도될 것으로 예상됨.
- 동물 유형별로는, 산업동물이 2014년 65.1%로 막대한 시장점유율을 차지하고 있으며, 시장규모가 2014년 200억 달러에서 2020년 약 280억 달러에 도달할 것으로 예상됨. 반려동물은 34.9% 시장점유율을 차지하고 있지만, 산업동물 시장보다 더 빠르게 성장할 것으로 예상됨. 반려동물 시장은 2013년 90억 달러에서 2020년 160억 달러로 신장할 것으로 예상됨.
- 산업 내 시장별로는 동물용의약품이 약 62%를 차지하여 주도하고 있으며, 약용 사료첨가제가 약 12%를 차지하고 있음. 바이오의약품(생물학적 제제)은 대부분 백신으로 구성되어 있는데, 약 25-26%를 차지하고 있음. 바이오의약품 시장은 동물용의약품과 약용 사료첨가제 시장에 비해 1~2% 정도 불균형적으로 성장하고 있음.
- 지역별로는 미주지역이 세계 시장점유율의 약 47%를 차지하고 있음. 유럽은 2위로 31%를 나타내고 있고, 세계 나머지 지역이 약 23%를 차지하고 있음. 중동 및 아프리카는 가장 낮은 시장점유율을 나타내고 있지만, 이 지역은 주로 소 및 가금류 사료, 동물약품 및 백신 등에 매우 큰 기회를 내포한 개발되지 않은 시장임.
- 동물건강연구소(The Animal Health Institute; AHI)는 동물용의약품 세계 시장이 인체약품의 약 1/40로 추정함. AHI는 또한 240억 마리의 닭, 160

억 마리의 소와 양, 7억5,000만 마리의 돼지와 염소, 5억 마리의 개, 4억 마리의 고양이 등이 동물건강의 혁신으로부터 혜택을 받고 있다고 주장하고 있음.

- Animal Pharm(2017)에 따르면, 호주동물용의약품(Animal Medicine Australia; AMA)에서 호주의 반려동물 소유주들이 지난 3년 동안에 약 30% 정도 반려동물에 대한 지출을 증가시켰다고 밝혔음. AMA는 반려동물 제품 및 서비스에 대한 지출이 현재 129억 호주 달러(89억 달러)를 상회하고 있으며, 호주 가구의 약 2/3(62%)가 반려동물을 소유하고 있다고 주장하고 있음. 영국의 애완동물식품제조업체협회(the UK Pet Food Manufacturers Association; PFMA)는 또 다른 조사에서 영국의 반려동물 소유가 2011년 이후 연간 1% 증가했고, 2017년에 약 1천1백만 영국 가구들이 반려동물을 소유하고 있으며, 영국 전체에서 약 5천5백만 마리의 반려동물이 존재한다고 보고하였음.

1.4 세계 동물건강 산업의 구조

- 상위 5대 동물건강산업 시장 리더들과 그들의 2015 회계년도 수입은 다음과 같음.
 1. Zoetis, 48억 달러
 2. Merck Animal Health, 33억 달러
 3. Elanco, 31억 달러
 4. Merial, 25억 유로(28억 달러)⁵
 5. Bayer Animal Health, 14억9,000만 유로(17억 달러)

⁵ 2017년 1월 1일 Merial이 Boehringer Ingelheim에 합병되었음. Boehringer Ingelheim은 2015년 14억 유로(15억 달러) 매출을 기록하였음.

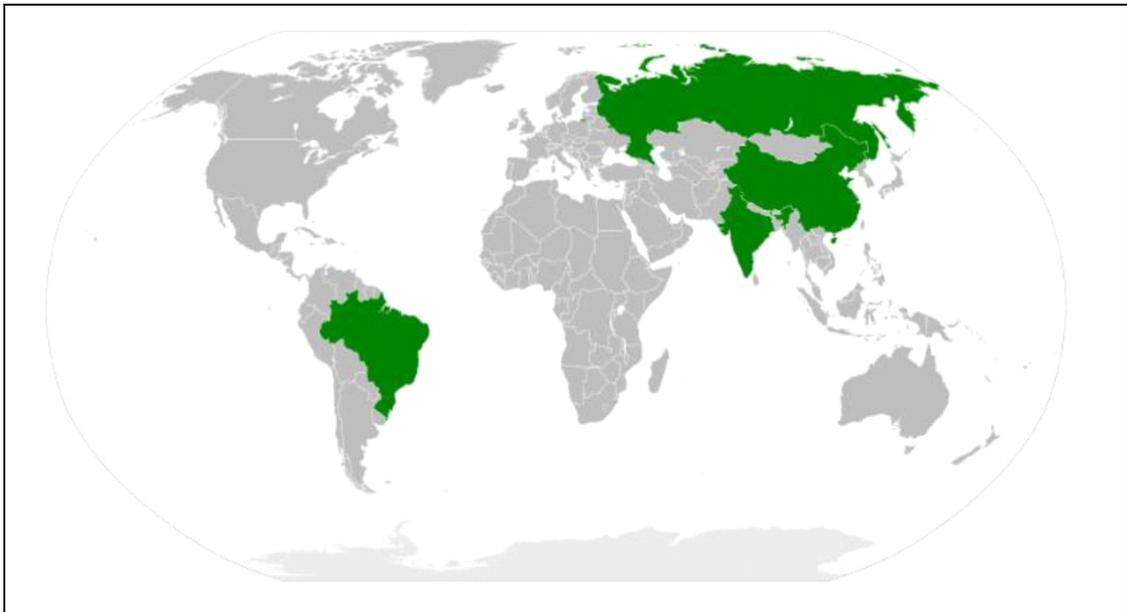
- Eli Lilly가 2015년 Novartis Animal Health를 인수하고, 2016년10월, 미국 Iowa주 Fort Dodge에 소재한 Boehringer Ingelheim의 공장과 연구개발 시설과 함께 개와 고양이 백신을 인수함으로써 단숨에 세계 동물건강회사 3위로 올라섰음.
- 미국의 애완동물에 대한 지출 증가는 1996년과 2012년 사이에 크게 가속화되어, 인간 건강관리, 주택 및 오락에 대한 지출 성장을 추월했음. 미국 국립경제조사국 보고서에 의하면, 북미에서 2012년 애완동물에 대한 지출이 1996년에 비해 60% 높아졌으며, 같은 기간 인간 건강관리에 대한 지출은 50% 증가했음.
- 또한, 동 보고서에서는 소득과 지출 사이의 상관관계를 발견했는데, 연간 70,000달러 이상의 가장 높은 소득 범주의 가구들이 가장 낮은 소득 범주의 가구들에 비해 애완동물에 약 114% 더 많이 지출했음. 게다가 애완동물에 대한 지출이 인간 건강에 대한 지출과 유사하다는 것이 밝혀졌음.
- 기술 발전이 인간 건강으로부터 동물 건강으로의 확산을 가능하게 했음. Aratana Therapeutics와 Nexvet Biopharma 등과 같은 생명공학 회사들이 통증, 염증, 알레르기, 체중 감소, 암 등 일반적으로 인체 의약품에서 매우 중요한 질환들을 반려동물 제품들 개발에 적용하고 있음.

1.5 신흥국 중심 동물건강 산업의 추세

- 세계 동물건강 부문의 주요 시장 추세들은 ‘Health for Animals’ (전 국제동물건강연맹(IFAH⁶))과 같은 조직들에 의해 모니터되고 있음. Health

for Animal은 동물용의약품, 백신, 기타 동물건강 제품들의 제조업자들을 대표함. Health for Animal에 따르면, 2011년 이후 유럽과 미국에서 농장 동물 부분의 성장이 둔화되고 있고, 반면에 중국, 인도, 남미 일부에서 훨씬 더 강력한 성장이 진행되고 있음.

- 브라질, 중국, 인도 등과 같은 신흥 경제들의 시장과 연구 환경에서 급속한 성장이 이루어짐으로써, 빠르게 성장하는 이들 시장으로 경제 및 연구 활동들이 점차 이동하고 있음. 2013년 5대 주요 유럽시장들의 1% 성장과 미국 시장의 3% 성장에 비해, 브라질 및 중국 시장이 각각 17%와 14% 성장했음.



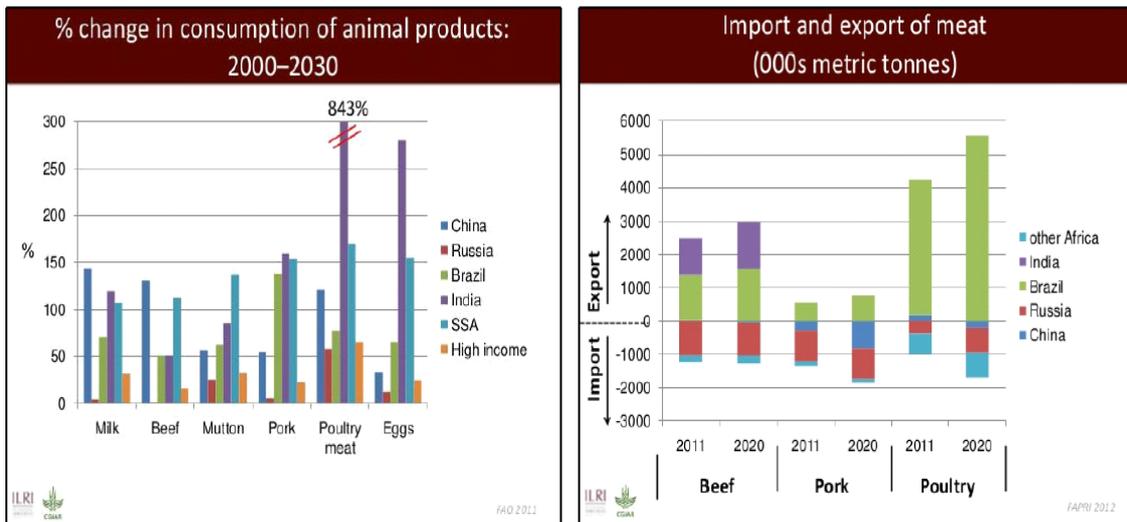
자료 : <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2214828>

<그림 2> BRIC 국가들의 지도

- 경제적 관점에서 BRIC은 브라질(Brazil), 러시아(Russia), 인도(India), 중국(China) 등의 국가들을 지칭하며, 이들 국가들 모두 새로운 선진국과 유사

한 단계로 간주되고 있음. 이 용어는 Goldman Sachs의 수석 경제학자인 Jim O' Neill이 2011년 명명하여 이후 널리 사용되었음. 이들 4개의 BRIC 국가들은 연례 회의를 개최하고 있으며, 남아프리카공화국이 2011년부터 참가함으로써 'BRICS'가 형성되었음. 이 국가들이 지난 20년 동안 급속한 경제성장을 향유했지만, 최근 5년 동안 성장이 느려지고 있다는 신호들이 나타나고 있음.

- BRIC 국가들은 가축 생산에서 급속한 성장을 나타내고 있고, 그들의 국내 수요를 충족시키기 위하여 생산하며, 생산하는 것보다 더 많이 계속 수입하고 있음. IFPRI는 미래에 많은 개발도상국들이 경제적 성장 관점에서 BRIC 국가들을 따를 것이라고 예측하고 있음.



자료 : Jimmy Smith, “Evolution of animal production in emerging markets, China, Russia, India, Brazil, Africa” Conference on mega trends in livestock production – the state of animal agriculture 2025-2030, March 2014.

<그림 3> BRICS 등 신흥국들의 축산물 생산/소비 및 무역 예측

1.5.1 브라질

- 브라질은 남미에서 가장 큰 국가이며, 국가 경제이고, 칠레와 에쿠아도르를 제외하고 모든 남미 국가들과 경계를 공유하고 있음. 브라질과 아르헨티나, 파라과이, 우루과이 및 볼리비아 등 남미 국가들은 MERCOSUR라는 경제연합을 창설했음. 브라질 동물건강 시장은 미국 다음으로 세계 두 번째로 큰 것으로 간주되고 있음. 멕시코, 아르헨티나, 콜롬비아 등 다른 남미 국가들과 함께, 이 지역은 세계 동물건강 회사들에게 매우 중요한 수익원임.
- 다른 신흥 시장들에 비해, 브라질은 지적재산권의 무역 관련 측면에 관한 협정(TRIPS)⁷의 국제 규정들에 따르는 효과적인 특허 보호체계를 보유하고 있음. 브라질에는 비교적 적은 위조 의약품들이 존재함. 브라질의 동물건강관리 시장은 동물약품 세분시장에 의해 주도되고 있으며, 가금류, 돼지, 기타 가축의 생산 증가와 일치함. 또한 생활수준 향상으로 반려동물 시장의 성장을 활성화했음. Novartis, Pfizer, Boehringer Ingelheim 등과 같은 회사들이 2010년 브라질에서 인간과 동물을 합하여, 약 16%의 총 시장점유율을 나타냈음(Pfizer : 5%, Boehringer Ingelheim : 1%, Novartis : 10%).

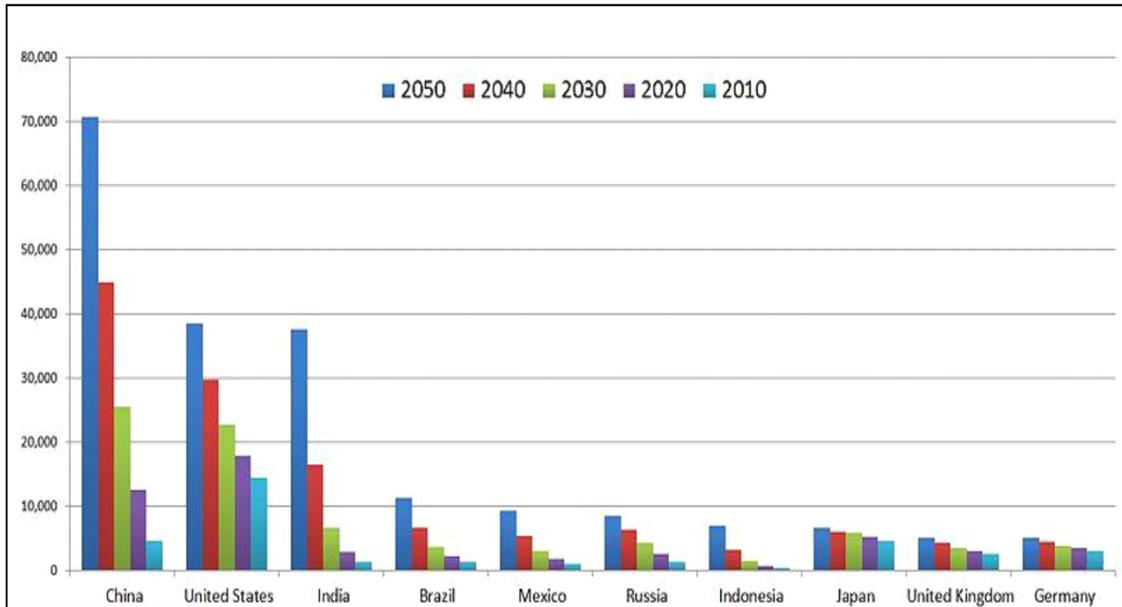
1.5.2 러시아

- 러시아 연방은 대륙으로서 세계에서 가장 큰 국가임. Ernst & Young(2012)의 시장 조사에 의하면, 러시아는 2008년 이후 제약산업(인간 및 동물)의 개혁을 진행하고 있으며, 2012년에 많은 법안들이 입법되었음. Ernst & Young은 러시아 정부가 국내 제약 산업을 발전시키고, 러시아

7 the Agreement on Trade Related Aspects of Intellectual Property Rights

제조업체들을 지원할 전략을 가지고 있다고 밝히고 있음. 이는 외국 회사들의 시장 진입에 어려움을 초래할 수 있을 것임.

(단위 : 10억 달러)



자료 : Goldman Sachs, Dec 2011, “BRICS and Beyond” , Goldman Sachs study of BRIC and N11 nations Nov 2007

<그림 4> GDP로 측정된 2050년 세계 10대 경제

1.5.3 인도

○ 인도 공화국은 전 세계에서 두 번째로 많은 인구를 보유하고 있으며(12억 2,000만 명), 세계 인구의 16%에 해당함. 산업 탈규제, 주정부 소유기업의 민영화, 외국 무역 및 투자에 대한 통제의 감소 모두가 1990년대 초에 시작되었고, 국가 성장의 가속화로 이끌었음. 인도 정부는 인간 및 동물용 의약품에 대해 1940년에 약품법을 도입했음. 국가가 전 세계의 복제 (generic) 의약품의 주요 공급자임(인도에서 시판되는 의약품의 약 85%가 복제 의약품임).

- 엄청난 성장이 가까운 장래에 인간 및 동물용의약품 시장에서 예상되고 있고, 인도가 2020년경에 세계 상위 10대 매출 시장의 하나가 될 것이라고 예측됨. 복제약품과 백신 제조에서 상당한 전문기술을 보유한 인도 회사들이 현재 중대한 연구개발(R&D)에 또한 착수했음.
- (인간과 동물을 위한) 인도 백신 산업은 2009년부터 2010년까지 5억2,400만 달러의 매출을 기록했음. 동물용 백신 매출은 1억700만 달러였으며, 이는 2008/2009년으로부터 2009/2010년까지 4.9%의 성장률을 나타냄.

1.5.4 중국

- 중국의 인간 의약품 시장은 2050년경에 세계에서 가장 클 것으로 예상됨. 이것은 급속하게 성장하는 경제와 도시 중산층 부문 때문임(2025년에 5억 2,000만 명이 중상층이 될 것으로 예측됨⁸). 아세안-중국 자유무역협정 (ACFTA)⁹은 10개의 아세안 회원국들과 중화인민공화국으로 구성된 무역 블록임. 이 기구는 2010년 7조5,000억 유로의 시장으로서 현재 세계에서 가장 큰 지역 신흥시장으로 간주됨.
- 중국 내 동물건강 산업은 2011년 1,800개 회사가 등록되어 있음. 대부분의 제품들은 생백신 및 불활성화백신임. 또한 중국의 산업은 항균제, 구충제, 소독제, 해열-진통 및 항염증 동물용의약품들을 생산함.

⁸ 자료 : Mckinsey, 2015, "The China Effect on global innovation", Mckinsey Report

⁹ The ASEAN-China Free Trade Agreement

2. 바이오의약품 산업의 발전 동인

2.1 왜 바이오의약품인가?

- 오랫동안 동물건강 시장 발전은 구충제, 항생제, 통증 영역들에서 복합제, 베틀 및 진드기 치료제, 바이러스 백신 복합제, 제형 개선제 등의 개발에 초점을 맞추었음. 최근에는 알레르기, 식욕, 항암제, 통증 등이 추가되고 있음. 또한 베틀 및 진드기 치료를 위한 새로운 분자들뿐만 아니라 암, 통증, 알레르기 등을 치료하는 단일클론 항체-기반 제품들이 있음.

- 바이오의약품이라는 용어는 현대 생명공학 기법에 의해 생산되는 치료 단백질을 기술하는 데에 최초로 사용되었음. 최근에 유전자 치료와 역배열(antisense) 기술 등을 위한 핵산이 바이오의약품에 포함되었음. 따라서 바이오의약품의 정의는 유동적이며, 사용되는 맥락에 따라 달라지는 것 같음. 일부 발표된 대안적 정의들은 아래와 같음.
 - 약제로 사용되는 혈액 제제와 같은 생물학적 거대 분자 또는 세포 성분
 - 생물학 원천에서 추출한 의약품, 특히 생명공학에 의해 생산된 것
 - 화학과 반대되는 것으로, 생물학적으로 합성된 약품들 (주로 인슐린 및 항체와 같은 단백질뿐 아니라 유전자 치료제라고 불리는 DNA 조각들)
 - EU 규정들은 순수한(조작되지 않은) 생물학적 공급원으로부터의 직접 추출 이외의 방법에 의해 생산되는, 치료 또는 생체 내 진단 목적으로 사용되는 단백질 또는 핵산 기반의 약학 물질로서의 생물 의약품으로 정의함

- 2012년에 등록된 동물 바이오의약품을 재검토하면서, Ryan과 Walsh는 총 52개의 제품을 열거했지만 이 중에서 단지 5개만이 비-백신 제품이었음. 나머지 47개는 이런 저런 종류의 백신이었지만, 모두 상당한 정도의 분자 생물학적 처리를 포함했음¹⁰.

10 물론 백신은 생물의약품보다는 생물학적 제제라고 주장 할 수 있지만, 본 보고서의 목적상 분자

- 이들은 소단위(11), 생(生) GMOs(5), 바이러스 매개(29), DNA 기반(3) 등을 포함하고 있음(표 1 참조).

〈표 1〉 2011년 세계 도처에 등록된 동물 바이오의약품의 범주들

구 분	등록 제품 수
소단위 백신	11
생(生) GMOs	5
바이러스 부문	28
DNA 백신	3
비 백신 제품	5
합 계	52

자료 : Ryan, M.P. and Walsh, G. 2012, “Veterinary-based biopharmaceuticals”, Trends in Biotechnology 30, 615-620.

- 현재까지 동물 바이오의약품의 수들이 지금까지 당연히 다소 증가했을 것임. 본 보고서에서 바이오의약품이라는 용어는 본래의 생물학적 제제로부터 직접 추출되거나 화학적 원천으로부터 제조된 것과 상반되는 것으로서, 생명공학 방법에 의해 생산된 단백질 혹은 핵산 기반의 제품을 기술하는 데 적용되며, 따라서 분자 방법론에 의해 생산된 백신을 포함할 것임.
- Ryan과 Walsh(2012)에 의하면, 모든 동물 생명공학 기반 제품들의 2011년 세계 시장가치는, 전통 제품과 현대 제품을 결합하여 약 50억 달러를 차지했으며, 아마도 전체 동물건강 시장의 약 20-25%에 해당할 것임. 반면에 인체 사용을 위해 재조합 치료 단백질에 의해 창출된 2011년 세계 수익은 1,130억 달러에 달했고, 단 하나의 제품(Humira, 항종양 괴사인자 항체)이 79억 달러의 매출을 창출했음¹¹.

생물학이나 공학 측면에서 제조 시 백신을 포함시켰음.

¹¹ 자료 : <https://pipelinereview.com>

- 유전자 공학기법과 융합세포(혼합세포) 기술 등의 발전이 생명공학 시대를 열었음. 유전체학, 단백질 유전정보학, 생물정보학 등이 역시 동물 생명공학에 적용되고 있음. 이들 영역에서 기술 발전이 고속 대량 스크리닝과 함께 약품 개발의 초기 단계에 크게 영향을 미쳤음.

- 내재적이고 적응적인 면역 반응들을 조절하는 데에 관여하는 다양한 사이토카인(cytokines)의 과약은 인터페론(interferons), 인터루킨(interleukins), 종양 괴사인자(tumour necrosis factor; TNF)와 같은 성장인자 등과 같은 치료제들을 개발할 기회를 제공했음.

- 많은 단백질-기반 의약품들 및 생물학적 제제들은 전통적으로 생물학적 원재료로부터 직접 추출에 의해 획득되었으며, 현재는 유전자 공학에 의해 생산되고 있으며, 예를 들면 다음과 같음.
 - 백신
 - 항체
 - 인슐린
 - 효소
 - 항생제
 - 혈액 제품(예, 응고 인자)

- 새로운 의약품들의 개발 및 제조를 위한 생명공학 기법들을 사용하는 혜택들은 다음을 포함함.
 - 장기 작용, 특정 경로의 표적화, 다중적 항원 백신, 종 특이성 등과 같은 향상된 의약품 속성을 지닌 제품.

- 예를 들어 특히 가축 백신에서 중요한 요인인 대규모 생산 및 그에 따른

감소된 비용의 가능성.

<표 2> 인체 사용을 위해 개발된 바이오의약품의 유형들의 일부 사례

구 분	사 례
혈액 인자 (Blood factor)	<ul style="list-style-type: none"> • 요소(Factor) VIII 및 요소(Factor) IX
혈전 용해제 (Thrombolytic agents)	<ul style="list-style-type: none"> • tissue plasminogen activator¹²
호르몬 (Hormones)	<ul style="list-style-type: none"> • insulin, glucagon¹³ • 성장 호르몬(growth hormone) • 성선 자극 호르몬 (gonadotrophins)
조혈 성장인자 (Haematopoietic growth factors)	<ul style="list-style-type: none"> • 적혈구 생성소(Erythropoietin)¹⁴ • 세포집락자극인자 (colony stimulating factors¹⁵)
인터페론(Interferons)	<ul style="list-style-type: none"> • $-\alpha$, $-\beta$, $-\gamma$
인터루킨(Interleukin) 기반 제품	<ul style="list-style-type: none"> • 인터루킨(interleukin)-2
단 클론 항체 (Monoclonal antibodies)	<ul style="list-style-type: none"> • 다양함
추가 제품들	<ul style="list-style-type: none"> • 종양괴사인자(tumour necrosis factor) • 치료 효소(therapeutic enzymes)
백신들	<ul style="list-style-type: none"> • 간염B표면항원 (Hepatitis B surface antigen)

자료 : Andrew R. Peters, 2017, “Veterinary Biopharmaceutical Industry 2017” , Animal Pharm

12 (사람의) 조직 플라스미노겐 활성화 인자 : 혈액에 소량 함유되어 있는 항(抗) 응혈괴(塊) 효소; 심근경색으로 인한 관상동맥 혈전 용해에 사용함

13 글루카곤 : 간장의 글루코오스 분해를 촉진하여 혈당값을 상승시킴

14 에리스로포이에틴, 백색의 분말 또는 덩어리로 신장에서 생산되어지는 당단백 호르몬이며, 우유와 염소젖에 많이 포함되어 있음. 빈혈의 예방 개선에 효과가 있으며, 허혈성 신증과 시스플라틴(Cisplatin) 및 겐타마이신(Gentamicin) 신독성의 예방 및 치료에 효과가 있는 것으로 나타났음.

15 전구세포에 작용하여 특정한 세포 집단의 분화를 촉진하는 사이토카인

- 반려동물용 바이오의약품을 개발하는 많은 회사들은, 인간 중심 바이오의약품 회사들로부터 라이선스된 인체 약품에 기초한 화합물을 개발함.
- 예를 들어 Nexvet이 개발한 대부분의 제품들은 바이오의약품 회사들이 임상적으로 인간 환자들에서 검사한, 타당화된 특허만료 단일클론 항체 (mAbs)에 기초하고 있음. Nexvet은 자사 지적재산권 기술 플랫폼인 PETization을 사용하고 있음.

- 개발 중이거나 인간 환자들을 위해 이미 승인된 약품을 적응시킴으로써, 반려동물 생명공학 회사들은 임상적 위험과 개발 비용을 최소화함.
- Aratana의 Entyce와 Galliprant 등은 골관절염 통증과 염증을 가진 개의 치료를 위해 FDA에 의해 승인되었는데, 이것들은 RaQualia Pharma로부터 라이선싱되었고, 거기에서 Entyce는 인간 환자들을 위해 개발 중임.
- FDA에서 승인된 Aratana의 Nocita는 개의 십자인대 수술을 위한 국소 수술 후 진통제이고, Exparel에 기초하고 있는데, New Jersey 기반 Pacira Pharmaceuticals로부터 라이선스한 것임. Exparel은 인간 환자들에서 수술 후 진통을 위해 FDA-승인된 것임.

- 2014년에 Nexvet은 글로벌 동물건강 회사인 Virbac과 ranevetmab을 위한 상업화 계약서에 서명했으며, Virbac이 북미 외부에서 Nexvet 약품을 유통하고 시판할 것임.

2.2 항생제의 대안인가?

- 세계에서 사용되는 항생제의 총 톤수 중 약 50%가 성장촉진제 및 치료적으로 동물 생산에 사용되고 있다고 주장하고 있음.

- 식품 생산 동물의 약품 치료는 식용 조직에 내성의 발달과 잔류물 가능성을 유발함으로써 불가피하게 소비자 안전과 공중 보건 혹은 적어도 그들의 지각에 영향을 미침.
 - 동물용의약품 잔류물에 대한 노출에 의해 제기되는 인간 건강과 환경에 대한 위험 가능성은 보건 당국뿐만 아니라 일반 대중 사이에서 우려를 야기하고 있음.
 - 일부 정부들 예컨대 유럽연합은 이러한 행위들을 규제하고 제한하기 위해 많은 진전을 이루었지만, 세계 나머지 지역들에서는 그러한 행위들이 크게 규제되지 않을 수 있음.
- Van Boeckela 등(2015)에 의한 연구 논문에서, 2010년부터 2030년까지 가축 생산에서 항균제의 세계 소비가 67%(연간 63,151톤으로부터 105,596톤으로) 증가할 것이고, ‘BRICS’ 국가들(브라질, 러시아, 인도, 중국, 남아프리카)에서는 거의 배가 될 것이라고 추정하고 있음¹⁶.
- 2015년에 세계보건기구는 가장 절박한 약품 내성인 항생제 내성을 포함한 항균제 내성에 대항할 글로벌 행동계획을 인준했음. 글로벌 행동계획 초안의 목표는 품질 보증되고, 책임 있는 방식으로 사용되며, 그것들을 필요로 하는 모든 사람들에게 접근 가능한 효과적이고 안전한 의약품에 의해, 감염성 질환들의 성공적인 치료와 예방의 지속성을 가능한 한 오랫동안 보장하려는 것임.
- 이 목표를 성취하기 위해 글로벌 행동계획은 5가지 전략적 목적들을 설정했음.
- 항균제 내성의 인식과 이해를 개선시키기 위해
 - 감시와 연구를 통해 지식을 강화하기 위해

¹⁶ Van Boeckela, T.P. et al., 2015, “Global trends in antimicrobial use in food”, PNAS 112, 18, 5649-5654.

- 감염의 발병률을 감소시키기 위해
 - 항균제 약제의 사용을 최적화하기 위해
 - 모든 국가들의 필요를 고려하는 지속가능한 투자를 위한 경제적 논거를 개발하기 위해 그리고 새로운 의약품, 진단기기, 백신, 기타 치료들 등에 대한 투자를 증가시키기 위해
- 이러한 계획의 개발은 상이한 세계 및 지역 포럼들에서 여러 다양한 이해관계자 자문들에 기초하여, 국가들과 핵심 이해관계자들에 의해 지도되었음.
- 극소수의 새로운 항생제들이 감염성 질환을 치료하기 위해 개발되고 있고, 따라서 내성 발달의 축소 가능성과 연관된 대안적 접근방법들을 확인할 필요가 증가하고 있음. 연구를 위한 대안적 접근방법들에 포함되는 것은 (1) 병원체보다는 숙주 혹은 숙주-병원균 인터페이스 등을 표적화하기 그리고 (2) 병원체-특이적 면역 반응을 촉진하기 등임.
- 항생제들이 동물건강 및 복지를 위해 계속해서 중요할 가능성이 높지만, 현재 이용 가능한 질병 치료를 위한 실행 가능한 대안들이 존재하지 않을 경우에, 새로운 면역자극제가 일부 질환들 예컨대 소 호흡기질환 (bovine respiratory disease; BRD)에서 사망률을 감소시키는 데에 효과적이고, 일부 질환들에서 BRD를 치료하는 항생제의 사용을 감소시키는 데에 효과적인 것으로 입증되었음.
- 예를 들어 Zelnate 제품(Bayer Animal Health)은 리포솜(liposome) 전달체를 가진 박테리아-생성 플라스미드(plasmid) DNA에 기초하고 있는데 이러한 제품은 미국에서 BRD를 치료하기 위해 최근에 출시되었음.

PRODUCT INFO

English | Español

Zelnate® DNA Immunostimulant: a new chapter in BRD management

Bovine Respiratory Disease (BRD) is a complex disease with many contributing factors—including stress that compromises the immune system. Even though there are many antimicrobial options for BRD, veterinarians and producers continue to look for new technology to treat BRD. Zelnate DNA Immunostimulant is a novel, non-antibiotic technology that enhances the animal's natural defenses against BRD. [Learn more about BRD](#)

Zelnate is the first licensed immunostimulant that aids in the treatment of BRD associated with *Mannheimia haemolytica*.



자료 : <https://www.zelnate.com/zelnate-bovine-respiratory-disease/>

<그림 5> Bayer Animal Health의 Zelnate

○ Bionaturis(스페인)는 항생제 사용 감소에 초점을 맞춘 컨소시엄 PROVACIN에 참여하고 있음. PROVACIN는 돼지 백신접종 및 육종을 위한 새로운 전략 개발을 목표로 하고 있고, 사료첨가제, 면역자극제, 동물용 의약품 등에서 혁신을 결합할 것임. 게다가 돼지에서 공통적인 질환들에 대항하는 신규 백신들, 면역조절 펩타이드, 프로바이오틱스 등의 안전성과 효능성이 평가될 것임¹⁷.

○ 물론 일부 질환들에서는, 제품의 자연적 원천이 재 조합형 생산에 비해 보다 더 혜택이 많고, 비용 효과적일 수 있음. 따라서 대체되지 않을 많은 백신들과 치료제들이 존재하지만, 바이오의약품은 전통적으로 생산된

¹⁷ <http://www.bionaturis.com>

의약품들에 의해 지금까지 다루어지지 않았던 질환들을 예방하거나 치료할 가능성을 개방하고 있음.

2.3 동물용의약품에서 신약의 중요성

- 많은 국가들에서 반려동물은 이제 과거에 비해 가족 구성원으로 간주될 가능성이 더 높음. FAO에 의하면, 세계 인구는 2050년경 90억 명을 능가할 것이며, 연간 육류 생산량이 수요를 충족시키기 위해 4억7,000만 톤까지 거의 두 배가 필요할 것이라고 추정하고 있음.
- 식품 생산 동물들의 사육 증가와 국제 여행의 용이성 증대가 질병 발생과 종들 간 교차 감염의 발생 증가로 결과하고 있음.
- 위에서 언급된 것처럼 새로운 동물용의약품 개발의 공통 추세는 인체약품의 연구와 경험을 동물용의약품에 적용하는 것임. 이러한 제형들이 동물에 적합하지 않은 경우, 새로운 약물 전달체계에 대한 연구가 개발되고 있음.
 - 한 예로 경구로 투여되는 약물을 반추동물에게 전달하는 것임. 이러한 적용을 위해 효소를 파괴하지 않도록 보호하는 리포솜 캡슐화에 의해, 장에서 흡수를 위해 약품이 반추위를 우회하는 것이 필요함.
- 리포솜은 인지질 이중층에 의해 둘러싸인 혼탁액으로 구성된 미세한 피막입자인데, 이 인지질 이중층은 예를 들어 약물 분자들에 대해 투과성 포착 장벽으로서 작용함. 약물 투여의 다양한 경로-예컨대 피부경유-에서 사용될 수 있는 많은 유형들의 리포솜이 존재함. 특정한 유형들의 리포솜은 억제되고 지속적인 방출 체계를 제공할 수 있고, 크기, 구성, 표면 전

하 등의 수정에 의해 특이적 용도를 위한 맞춤형이 되어약품 전달의 바람직한 비율을 제공할 수 있음.

- 인체 및 동물용의약품은 ‘원 헬스 개념(One Health Concept)’에 의해 간직되는 많은 특징들을 공유함. 이 개념은 건강한 가축의 유지를 위한 기초를 형성하는데, 그 수단은 인수공통전염병 및 식품기인성 질환 등의 억제, 불량한 위생 상태의 방지, 항생제 및 구충제에 대한 내성을 포함한 미생물 및 기생충 위협의 감소 등임.

Search

One Health Initiative will unite human and veterinary medicine

The One Health Initiative is a movement to forge equal, all inclusive collaborations between physicians, osteopathic physicians, veterinarians, dentists, nurses and other scientific-health and environmentally related disciplines, including the American Medical Association, American Veterinary Medical Association, American Academy of Pediatrics, American Nurses Association, American Association of Public Health Physicians, the American Society of Tropical Medicine and Hygiene, the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), the United States Department of Agriculture (USDA), and the U.S. National Environmental Health Association (NEHA). Additionally, more than 950 prominent scientists, physicians and veterinarians worldwide have endorsed the initiative.

[more about one health](#)

Please see MONOGRAPH in Veterinaria Italiana "One Health - One Medicine": linking human, animal and environmental health
[click here](#)

HISTORY of the One Health Initiative team April 2006 through September 2015) and the One Health Initiative website since October 1, 2008
[click here](#)

Emerging and Reemerging infections - 70% vector-borne or zoonotic

Arthropod-borne, Rodent-borne, Other (including bats)

view large map

자료 : <http://www.onehealthinitiative.com/>

<그림 6> One Health initiative

3. 바이오의약품 부분의 정의와 범위

3.1 약리유전학(Pharmacogenetics) 관련 기술

- 약리유전학(Pharmacogenetics)은 치료 효과와 부작용에 관해 약품에 대한 개별 반응에 영향을 미치는 약품 물질대사 경로의 계승된 유전자 변이에 대한 연구임.
- 약리 유전체학(Pharmacogenomics)은 신약을 탐색하기 위하여 이러한 지식 사용과 질병의 원인이 되는 유전자의 검출에 보다 더 초점을 맞춤.
- 유전이 유해한 약품 반응 그리고/혹은 약품 효능의 변이에 대한 민감성에서 개별 변이를 설명할 수 있다는 아이디어가 1950년대에 처음으로 제시 되었음. 그 이후로 약품 유전체학 및 약리유전학은 인체 약품에서 다소간 정착되었지만, 동물용의약품에 대해서는 동일한 상황이 될 수 없으며, 동물용의약품에서는 그러한 관념들이 적절한 것으로 간주되고 있지만, 그 주제에 관한 문헌이 거의 없음.
- 인간에서 전체적인 목표는 ‘개인맞춤형 의학(personalized medicine)’을 달성하는 것이 궁극적인 목표이고, 가축 동물의 약리 유전체학이 여전히 발전의 초기 단계이지만, 수의 및 비교 의약품에 중요한 많은 종들에 대해 현재 도출되고 있는 완전한 게놈 서열들의 직접적인 결과로서 가까운 장래에 큰 발전 잠재력이 존재함.
 - 이러한 정보는 개체에 의해 표시된 특정 질병상태를 위한 보다 더 안전하고 효과적인 약품을 설계하기 위한 기초를 제공할 수 있을 것임.
 - 예를 들어 개에서는 특정한 바람직한 특성들을 위한 육종이 공통적이며, 또한 특정한 약품에 대한 부작용에 대한 민감성과 같은 특성들이 보다 더 빈번해질 수 있는 위험이 존재함.

- 약리 유전체학을 사용하여 개별 동물을 위한 최적 치료가 결정될 수 있으며, 부작용을 최소화하고, 치료 효과를 최대화하는 것 역시 가능함.
- 개별적인 변이성을 고려하는 예방 및 치료 전략들의 개발이 종양학 분야에 기여하고 있음. 암들이 점차 보편화되고 있고, 연구들이 암을 추동하는 많은 분자 병변들을 규명해 왔으며, 그러한 연구들이 입증한 것은 각각의 암이 자기 자신의 유전자 서명을 보유하고 있는데 그러한 서명은 일부 종양-특이적 특성들, 멀티 유형들에 공통적인 일부 특성들, 암의 위험 원인일 수 있는 유전된 유전자 변이들을 포함하고 있다는 것임. 따라서 표적 치료들이 개발되고 있고, 분명히 암 치료의 다음 세대를 이끌 것임.
- Cytochrome P450은 약리유전학 내에서 중요한 연구 주제임. Cytochrome P450 효소는 물질대사와 임상적으로 사용된 다수의 약품들의 제거에서 필수적인 부분임. 이들 효소들은 유도, 억제, 유전적 다형성 등의 차이로 인한 기능 및 발현에서 종간 및 개체 간 변이의 높은 정도로 특징지어짐. 이들 변화된 기능들이 그 다음에 치료 실패 혹은 약품 부작용 등을 초래할 수 있음. 약품 치료 및 약품 부작용에 미치는 이들 유전적 다형성의 영향을 완전히 이해할 뿐 아니라, 상이한 종들 사이에서 그리고 상이한 종들 내에서 변이들을 해명하기 위해 보다 더 체계적인 연구가 필요함.

3.2 백신(Vaccines)

- 전통적으로 대부분의 백신은 약독화 생백신이거나 불활성화 사백신 박테리아 또는 바이러스 등을 포함하고 있는 제형들에 기초하고 있음.
- 살아있고 약독화되어 있는 백신(live attenuated vaccines)은 대체로 강력

하고 장기적인 면역을 유도함. 그러나 그 백신들은 그들의 병원성에서 약독화되어 있기 때문에, 악성 야생형 균주로의 역전 가능성에 관한 우려가 여전히 남아 있으며, 면역저하 개체들에서 질병을 초래할 수 있음.

- 사멸하고 불활성화된 백신(killed or inactivated vaccines)은 비감염성이지만 방어적 면역을 유도하는 데에 덜 효과적이어서, 종종 항체 반응과 필요한 효과기 T-세포 기능 등을 자극하는 보조제(adjuvant)를 필요로 함.
- 이들 전통적인 백신들이 2세기 이상 동안 사용되었으며, 사용할 수 있는 가장 효과적인 백신으로 질환들에 광범위하게 계속해서 사용될 것임. 그러나 최근 명확한 항원 성분을 포함하고 있지만 통상적으로 요구되는 면역을 추동할 강력한 보조제를 필요로 하는 특정 하부단위(subunit) 백신을 개발하려는 트렌드가 있어 왔음.

○ 따라서 새로운 하부단위 백신의 개발이 현재 광범위한 연구의 영역임. 그것은 하부단위 항원의 정화, 재 조합형 기술, 펩타이드 합성 등을 포함함. 하부단위 백신을 개발하기 위해 중요한 것은 방어를 유도하는 데에 관여하는 병원체의 개별 단백질들 및 당단백질 등을 파악하는 것임. 유전체학에 대한 증가된 지식과 발병학에 대한 더 나은 이해 등이 다양한 병원체들로부터 이러한 특이적 항원들을 확인하는 것을 가능케 해 왔음. 하부단위 백신은 이러한 정화된 혹은 반-정화된 항원들의 하나 이상을 함유할 수 있음.

○ 생명공학은 구제역, 고전적 돼지 열병, 조류 독감, 소해면상뇌증 등과 같은 많은 동물 질병들의 관리에서 잠재적 활용성을 지니고 있음. 가장 중요한 생명공학-기반 제품들은 백신 특히 유전자 조작 백신 또는 DNA 백신 등으로 구성되어 있음. 증가하는 상이한 백신들이 생명공학을 이용하여 생산되고 있거나, 개발 중이던지, 등록되고 있음. 그러한 제품들의 혜택에 포함되는 것은 전통적인 생백신과 같이 악성으로의 전환 위험을 감

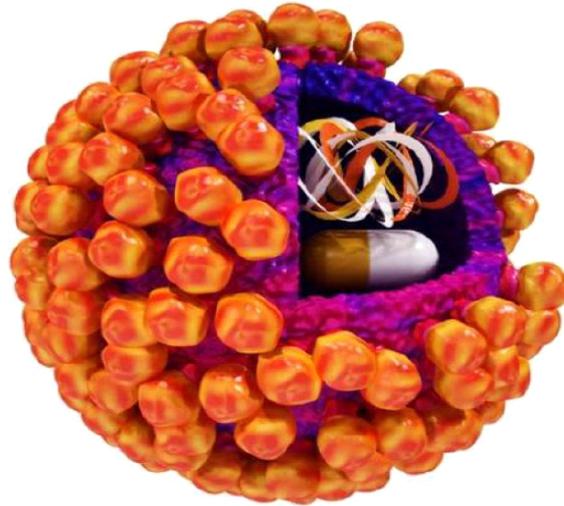
소시키는 것임. 그리고 그러한 제품들은 백신 접종된 동물로부터 감염된 동물을 구별하기(differentiating infected from vaccinated animals; DIVA) 위한 시스템에서 사용될 수 있음. DIVA 백신은 야생 균주에 노출된 동물로부터 백신 접종된 동물을 구별할 수 있기 때문에, 질병들이 전통적인 박멸 방법들에 비해 보다 더 신속하고 경제적으로 어떤 국가로부터 박멸 되도록 함. DIVA 전략을 사용하여 성공적으로 박멸한 최초 질병들 중의 하나는 바이러스의 자연 발생 유전자 결손 버전을 이용한 오제스키병(Aujesky's disease, 가성광견병)이었음.

3.2.1 바이오의약품 백신으로서 바이러스 유사입자(VLP)

○ 바이러스 유사입자(Virus like particles; VLP)는 자기 조립을 할 수 있는 다중 하부단위(subunit) 단백질 복합체로서, 천연 바이러스의 조직과 3D 형태를 모방하는 구조를 형성함. 대체로 그러한 입자들은 구조에서 정20 면체이거나 막대-유사 형태이며, 크기가 20~100nm 범위에 걸쳐 있음. VLPs는 바이러스 유전 물질을 결여하여, 그들 자신으로 하여금 비-감염적이고 복제할 수 없게 함. VLP들은 약독화되거나 불활성화된 바이러스에 기초한 전통적인 바이러스에 비해 더 안전한 것으로 간주되는데, 그 이유는 독성으로 전환될 위험성을 피할 수 있기 때문임. 또한 그들은 정화된 단백질 항원에 비해 더 안정적이고 훨씬 더 면역적임. VLPs는 효율적이고 견고하며 종종 증대된 면역반응을 추출하는 여러 가지 방식으로 면역체계를 활성화시킬 수 있음. VLPs는 면역체계수용체(병원체 인식 수용체¹⁸)에 의해 인식되는 PAMP 패턴들(병원체 연관 분자 패턴들¹⁹)을 인코딩함.

18 Pathogen recognition receptors

19 Pathogen associated molecular patterns



자료 : Crisci et al., 2012, “Virus-like particles: the new frontier of vaccines for animal viral infections” , Veterinary Immunology and Immunopathology

<그림 7> 바이러스 유사입자(VLP)의 다이어그램

- VLPs는 표면상의 반복적인 배열들이 강력한 체액성 및 세포성 반응을 유도하는 면역체계에 의해 인식되기 때문에, 백신접종을 위한 우수한 후보들임.
 - 첫째, 항체를 중화시키는 높은 적정농도를 생산하는 B 세포-매개 면역 반응을 활성화시키고, 둘째, 보조제(adjuvant)의 부재상태에서 강력한 특이적 세포독성 T 림프구 (cytotoxic T lymphocyte; CTL) 반응을 유도함.
 - VLPs의 특성은 감염된 동물과 백신 접종된 동물 사이의 구별을 허용하고, 따라서 VLPs는 DNA 백신으로서의 잠재력을 지니고 있음.
 - VLPs는 다가(多價)적일 수 있고 따라서 다양한 병원체에 표적화되는 백신에서 활용될 수 있음.
 - VLPs의 또 다른 장점은 종종 전통적인 백신에 비해 감소된 투여량이 동일한 수준의 반응을 성취하는 데에 요구될 것이기 때문에 경제적임.
- VLPs는 극단적인 환경 조건에서 비교적 안정적이고, 온도나 pH에 민감할 수 있는 전통적인 백신에 비해 장점들을 제공하며, 따라서 이들 조건들에

서 불활성화됨. 마찬가지로 감염성 질환에 대항하는 백신 성분으로 사용됨에 따라, VLPs는 다른 질환들 예컨대 암, 당뇨병, 신경성 질환들에서 면역체계를 자극하는 매개체로서 작용함으로써, 잠재적으로 치료적으로 사용될 수 있음.

- 최근에 발표된 데이터는 닭 조류 독감 바이러스에 대항하는 백신 개발을 위한 VLP 기술의 잠재적 사용을 지지함²⁰. H5, H7, H9 항원 등과 공동화한 VLPs들이 H5N1, H7N3, H9N2 바이러스들로부터 도출되었고, 인플루엔자 N1 뉴라미니다아제(neuraminidase)²¹ 및 레트로바이러스(retroviral)²² gag 단백질을 함유한 VLPs와 함께 바쿨로바이러스(baculovirus)²³ 발현를 사용하여 조제되었음. 적혈구응집반응 및 뉴라미니다아제효소 활성을 포함한 생화학적, 기능적, 항원적 특성들이 결정되었음.
- VLPs는 H5N2, H7N3, H9N2 아형을 포함하는 이중 AI바이러스에 대항하는 안전성, 면역원성, 방어효능 등을 위한 닭 AI 도전모델에서 평가되었음.
- 백신 접종된 모든 새들이 고병원성 조류인플루엔자(HPAI) 바이러스인 H5N2, H7N3에 대해 살아남은 반면, 모든 통제집단들은 사멸되었음.
- 저병원성 조류인플루엔자 (LPAI) H9N2 바이러스에 의한 도전 이후에도 면역 반응이 역시 검출 가능하여, H5/H7/H9/N1/gag VLPs가 광범위하게 방어적인 AI 백신의 개발을 위한 유망한 접근방법이라는 것을 시사했음.

20 Pushko, P. et al., 2016, "Virus-like particles displaying H5, H7, H9 hemagglutinins and N1 neuraminidase elicit protective immunity to heterologous avian influenza viruses in chickens", *Virology*, 6, 501, 176-182.

21 바이러스 외피 막에 있는 당단백질의 효소. 뉴라민 분해 효소라고도 함. 바이러스가 숙주의 세포로 침입하거나 빠져나올 때 필요함. 아홉 가지 아형(N1~N9)이 있음. 사람에게서는 N1, N2 두 가지가 보임. 바이러스에서 변이가 나타나는 것은 이 뉴라민 분해 효소에 조금씩 변이가 발생하기 때문임. 바이러스가 숙주 세포로부터 빠져나오는 데 필요한 이 효소의 기능을 억제함으로써, 결과적으로 바이러스가 다른 세포로 감염되지 못하게 하는 약으로는 타미플루(Tamiflu)가 있음.

22 한 가닥의 고리로 연결된 RNA 속에 유전정보를 포함하고 있는 중양 바이러스군의 총칭. 구체적으로는 T세포성 백혈병의 원인으로 생각되는 바이러스. 이에는 3아과(亞科)가 있는데, 그 중에서 AIDS(후천성 면역 결핍증)를 일으키는 HIV 바이러스는 렌티 바이러스와 아주 가까운 것으로 판명되었음. 이를 이용하여 현재 범세계적으로 번지고 있는 불치의 질병 AIDS 백신의 개발이 시도되고 있음.

23 주로 곤충을 침해하는 두 가닥의 DNA 바이러스의 속명으로 바이러스 입자의 형태를 나타내는 라틴어 'baculum(棒)'으로 부터 유래된 이름. nucleocapsid의 크기는 40-70×250-400nm로서 하나 혹은 두 개 이상으로 속(束)을 이루고 외막에 싸여져 있음. 봉입체(封入體)의 형태에 따라 3개의 subgroup으로 나누어 짐.

- 또 다른 연구에서 자기 조립된 서브바이러스 유사입자(sVLP) 백신이 도전 연구에서 평가되었음. IBD-VP2 유전자가 발현되었고, 발현된 유전자는 sVLP로 자기 조립되었음.
- 면역화 실험이 입증한 것은 sVLP 백신이 닭에서 높은 IBDV-중화 항체를 추출한다는 것임. 모든 새들은 악성 IBDV에 의한 도전에 살아남았고, IBDV RNA가 검출되지 않았으며, 무균 면역이 성취되었음²⁴.

- 바이러스 유사입자를 사용하는 개 아토피성 피부염(CAD)을 위한 재조합형 백신이 Benchmark Holdings Inc.(Saiba Animal Health GmbH)에 의해 개발되고 있음. 이 백신은 질환 발병에 관여된 것으로 알려진 특이성 자연발생 사이토카인(cytokines)에 대항하는 항체를 유도할 것임²⁵.

- 또한 PRRSV 방어를 위한 키메라(chimeric) 바이러스 유사입자(VLP) 백신 후보가 개발 중임. 키메라 VLPs를 구성하는 것은 H1N1 인플루엔자 바이러스로부터 유래한 M1 단백질과 H1N1 바이러스 NA 단백질과 PRRSV GP5 단백질의 세포질 및 막 안팎의 영역을 함유하는 융합 단백질 등임. VLP 반복 단백질 구조는 인플루엔자를 표적으로 함과 동시에, VLP는 내부에 포함된 PRRS 바이러스의 비-감염 부분의 매개체임. 따라서 이러한 VLP는 2가지 바이러스를 동시에 공격할 수 있으며, 돼지 인플루엔자와 PRRS를 위해 특별히 사용되는데 그 이유는 그것들이 종종 돼지를 동시에 감염시키기 때문임.

- 동물 VLP 백신에 대한 하나의 강력한 경쟁자는 구제역 바이러스에 대한 것임. 구제역 바이러스는 세계적으로 가축의 가장 경제적으로 중요한 감

24 Wang, M. et al., 2016, "An optimized, highly efficient, self-assembled, subvirus-like particle of infectious bursal disease virus (IBDV)." , Vaccine 24, 34, 30, 508-14.

25 <https://www.benchmarkplc.com/news/benchmark-secures-licensing-deal-for-state-of-the-art-canine-atopic-dermatitis-vaccine/>

염성 질환임. 여러 가지 상이한 FMDV 혈청형들이 존재하기 때문에, 특이적 백신들이 전통적으로 생산되었음. 백신들은 또한 백신 효능에 영향을 미칠 수 있는 특정한 환경에서 불안정함.

- 앞에서 제시된 것처럼, VLPs는 이러한 문제들을 해결하는 데에 도움이 될 강력한 경쟁자임. VLP가 FMD 바이러스의 모든 유형들에서 발견되는 보존 단백질 구조로 구성되어 있기 때문에, 이것이 광범위한 작용 백신 전략을 가능하게 함. VLPs는 유전자 정보를 함유하고 있지 않기 때문에, 이들은 보다 덜 엄격한 차폐시설에서 생산될 수 있을 것이고, 따라서 감소된 비용으로 제조될 수 있을 것임.

3.2.2 유전자 조작 박테리아 및 바이러스 백신

- 전통적으로 질병 유발 미생물의 약독화를 성취시키는 것은, 성장 배지인 세포 배양의 생체 외에서 혹은 달걀과 동물의 생체 외에서 그러한 생물의 다중적 처리 혹은 화학적 혹은 물리적 돌연변이 유발 등임. 약독화된 생물은 그런 다음에 백신접종을 위한 선택된 항원으로서 사용됨.
- 기술의 발전이 이제 감쇠를 유발할 수 있는 특이적 유전자들의 유전자 조작을 허용함. 이러한 기술은 또한 다수의 특이성 항원들을 삭제하거나 도입하는 것을 가능하게 함으로써, 맞춤형 백신을 생산할 잠재력을 제공함. 재 조합형 방법들이 기존 유전자들의 특이적 삭제 혹은 편입의 포함에 의한 생 백신 개발을 위해 박테리아를 감쇠하는 지식-기반 접근방법을 촉진함. 주요 표적들은 통상적으로 물질대사 과정을 담당하는 유전자들이며, 그 유전자들은 감염 전파를 제약하지만, 독성 인자들에 대항하는 면역 반응의 발달을 허용함.

- 재 조합형 백신 개발은 유전체(genome) 코딩 시퀀스를 적절한 발현 벡터로 포함하는 DNA 삽입을 포함함. 서로 보충하는 DNA(cDNA)는 플라스미드(plasmid)²⁶로 삽입되고, 전통적으로 민감한 원핵, 포유동물, 곤충, 효모 세포 등의 감염에 의해 수반됨.
 - cDNA는 그런 다음에 발현되고, 유전자 제품이 백신 항원으로서 정화되고 사용됨. 높은 비율의 순도를 가지고 일관적으로 생산된 단백질의 지속적인 공급은 재 조합형 시스템의 사용을 백신 생산에 매우 유익하게 함.
 - 적절한 발현 시스템의 선택이 시기적절한 방식으로 재 조합형 단백질의 바람직한 수득율과 품질을 획득하는 중요한 요인임.

- 최근에 개선된 생산 비용, 안전성 프로필, 개선된 단백질 조합, 광범위한 단백질 생산 등과 함께 개선된 표현 시스템을 개발하는 데에 많은 연구가 진행되고 있음.
 - 이제 백신 항원, 항체, 치료 단백질 등의 생산을 위해 상업적으로 이용 가능한 여러 가지 표현기술 플랫폼들이 있음.
 - 이것들 중 하나가 특히 받은 바큐로바이러스(baculovirus) 표현 벡터시스템(BEVS; Protein Sciences Corp.²⁷)인데 바큐로바이러스에 의한 곤충 세포의 자연 감염 과정을 사용함. 곤충 세포들이 표적 단백질의 유전자 코딩 시퀀스를 함유하는 재설계된 바큐로바이러스에 의해 감염되어, 백신 항원으로 사용을 위해 적합한 상당한 양의 단백질 생산을 유발함. 이 기술이 광범위하게 사용되어 유전자 치료에서 사용을 위해 인간 예방과 치료 백신 및 단백질을 위한 항원을 생산했음.

- 하부단위(subunit) 백신의 주요 장점은 면역 억제적이고 전-염증적일 수 있는 성분들 혹은 과민 반응을 초래할 수 있는 성분들 등을 제거하는 능력임. 이 표적 설정 접근방법은 또한 하부단위 백신들이 항체 반응이 특

²⁶ 염색체와는 별도로 존재하며, 자립적으로 증식할 수 있는 세포 내에 있는 작은 유전자

²⁷ 현재 SANOFI Pasteur Inc.로 인수되었음.

이적 단백질에 대항하여 제기된다는 장점을 지닌다는 것을 의미함. 따라서 이전에 백신 접종된 동물은 특이적 단백질에 대한 항체를 감출하는 혈청학적 분석에 의해 야생형 병원체로 감염된 동물과 구별될 수 있음.

- 그러나 하부단위 백신들의 단점들이 존재하며, 단점들은 그러한 백신들이 충분히 면역원성이기 위해서는 일반적으로 강력한 보조제를 필요로 하는데 이러한 보조제들은 종종 조직 반응을 유도한다는 사실을 포함함.
- 동일한 이유로 면역 지속기간이 생 백신 보다 짧고, 따라서 백신들이 방어를 유지하기 위해 추가 접종을 필요로 할 수 있음.
- 또한 백신의 효능이 단일한 혹은 소수의 명확한 재 조합형 단백질에 의해 부여되는 방어 면역에 달려 있는 반면에, 실제로 병원체는 광범위한 방어를 제공하는 단일한 항원을 거의 보유하고 있지 않음.
- 마지막으로 생산 비용이 전통적인 백신의 비용에 비해 보다 더 높을 수 있음.

○ Ingelvac CircoFLEX는 생명공학-유래 비활성 면역 동물용 의약품임. 백신 항원은 돼지 썩코바이러스(Porcine Circovirus) 2형의 특이성 유전자(개방형 해독틀 2, ORF2, 유전자)에 의해 암호화된 주요 외피 단백질임. 이 항원은 매우 면역적인 것으로 간주되고 있고, 곤충 세포 바큐로바이러스 표현 시스템(BEVS)을 통해 생산됨. 바큐로바이러스는 PCV2 ORF2 외피 단백질을 암호화한 ORF2 유전자를 도입함으로써 조작되었음. ORF2 항원은 항원 생산 매개체에서 분비됨. 이 반응은 바큐로바이러스 표현 시스템의 비활성에 의해 차단됨.

○ 생 복제 바이러스 매개체 사용이 다른 재 조합형 백신들의 단점 일부를 제거하거나 감소시킴. 우두 바이러스를 포함한 여러 가지 수두 바이러스, 계두 바이러스, 카나리아두 바이러스 등이 외래 유전자를 위한 매개체로서 사용되었음.

- 수두 바이러스의 크기는 많은 양의 외래 DNA가 포유류 세포에 삽입되고 표현되도록 허용함. 삽입된 외래 유전자는 바이러스 입자에 존재하는 단백질에 의해 발현되는데, 그러한 단백질은 자연 감염과 유사한 방식으로 면역 반응의 자극을 유발함.
- 카나리아두 바이러스와 계두 바이러스는 숙주-제한적이고 따라서 비-조류 종들에서는 복제될 수 없음. 하나의 카나리아두 바이러스 벡터 시스템 (ALVAC)이 웨스트 나일 바이러스, 개 홍역 바이러스, 고양이 백혈병 바이러스, 말 인플루엔자 바이러스 등을 포함하는 여러 병원체에 대한 많은 동물 백신을 창출하는 데에 사용되었음.
- 벡터 백신 접근방법의 또 다른 변형은 한 번에 2가지 질환들에 대한 방어를 유도하기 위하여 벡터로서 생 약독화 바이러스 병원체의 사용임. 이 접근방법 중 하나의 사례는 Merial의 Vaxxitek HVT + IBD인데, 이것은 닭에서 마렉병(Marek's disease) 바이러스와 전염성 F낭병(bursal disease, 일명 감보로병) 바이러스 모두에 대항하는 백신접종을 제공함.
- 사용된 생 약독화 바이러스 벡터는 칠면조 헤르페스바이러스인데, 이것은 닭에서는 비-병원성이지만 마렉병 바이러스에 대항하는 교차 방어를 부여함. 이 벡터는 전염성 F낭병 바이러스에 대항하는 저항을 부여하는 VP2 유전자의 도입에 의해 설계됨.

3.2.3 DNA 백신

- DNA 백신은 유전자-기반 백신이며, 병원체로부터의 표적 단백질에 대해 암호화하는 중요 유전자가 원핵생물 프로모터의 통제 하에 플라스미드 벡터에 의해 운반됨. 백신은 생체 내에 투여되고, 특이성 질환이나 감염에 대항하는 예방적 혹은 치료적 항원-특이적 면역 반응을 유도할 수 있음.
- DNA 백신은 다양한 박테리아, 바이러스, 원생동물 생물체에 대한 방어 면역 반응을 유도하는 데에 성공적인 것으로 입증되었음.

- 표적 시퀀스는 말단의 다중 A 꼬리와 하나 이상의 시티딘-인산염-구아노신(cytidine-phosphate-guanosine; CpG) 주계 등을 보유할 수 있음. CpG 주계 포함은 내재된 보조제로서 작용할 수 있고, 항원 제시 세포로 하여금 cytokines를 분비하도록 지시하고, cytokines는 Th1 림프구와 세포-매개 면역 반응을 지시함.
- DNA 플라스미드(plasmid)는 포유동물 세포에서 활동하는 프로모터²⁸를 암호화해야 함. 백신접종 이후에 DNA 플라스미드가 세포에 진입하여 세포 핵으로 전위하고, 암호화된 항원이 숙주 세포 조직에 의해 발현됨.
- 항원 단백질은 MHC1 또는 MHC2 분자에 의해 항원 제시 세포들(APCs)에 제시됨. B 세포, CD4+, CD8+ T 세포들이 활성화되어, 체액 면역과 세포 면역 모두를 유발함. 프로모터들, cytokines 및 선천성 면역 활성화분자 등과 같은 유전자 보조제의 삽입을 개선시킴으로써 면역원성이 개선될 수 있음.
- 백신의 다른 유형들에 비해, DNA 백신들은 안전하고, 조제 및 저장하기에 용이하며, 따라서 비용-효과적임. 초기 DNA 백신들은 낮은 면역원성을 보유한다고 보고되었지만, 면역화 프로토콜들의 개선된 설계, 예를 들어, 프라임 부스트(prime-boost)²⁹ 전략이 더 강력한 체액 및 세포 면역 반응을 유발하는 데에 사용되어 왔음. 그러므로 DNA 백신은 주요 항원에 대한 집중된 면역을 허용하고 자연적, 장기적, 다양한 면역 반응을 생체 내에서 유도할 수 있는 능력을 보유함. 효과적인 백신접종을 위해 필수적인 것은 전달을 위한 최적 경로를 선정하는 것임. <표 3>에 나타난 것처럼 효과적인 DNA 백신접종을 위해 연구된 여러 가지 기법들이 존재함.

28 DNA에 존재하는 특수한 염기 서열로, 전사가 시작되는 서열보다 앞쪽에 위치한다. RNA 중합 효소는 프로모터에 결합하여 DNA 가닥을 풀고 RNA 합성을 시작한다.

29 프라임은 초회 항원자극을, 부스트는 추가면역을 의미한다. 예를 들어, 프라임 단계에서는 병원성 미생물의 비감염성 유전물질(DNA)을 주사해 면역계로부터 초기 반응을 유도한다. 다음 부스트 단계에서는 이 미생물의 핵심 유전자를 함유한 전달체 바이러스를 주사해 면역반응을 현저히 증진시킨다.

〈표 3〉 DNA 백신 전달의 방법

	전달 형태	장 점 / 단 점
1	유전자 총(Gene Gun) - DNA 직접 세포로	소량의 DNA만 필요
2	근육내 또는 내피(內皮) (Intramuscular or Intradermal)	특별한 전달 메커니즘 없음 면역 유도를 위해 많은 양의 DNA 필요 DNA 확산이 신체를 통해 신속함
3	노즐 주입(Jet injection)	매개체 필요 없음 높은 압력이 DNA의 전단가공을 야기 수 mm의 피하에 직접 전달. DNA의 발현이 더 낮음 많은 양의 DNA 필요 (300 μ g까지)
4	리포솜(liposome) 증개 전달	더 높은 면역 반응이 발생될 수 있음. 독성이 발생할 수 있음 정맥주사로 전달된 pDNA의 형질감염이 증가할 수 있음 질병 또는 면역 반작용 위험 경구 전달이 이 방법으로 가능함
5	문신 새기기(Tattooing)	더 높은 CMI, 체액 면역 유발 국소 외상 유발 문신이 염증의 생성을 위한 백혈구를 끌어 당기는 외상을 일으킴 고통스런 과정임 피부의 넓은 표면적이 면역 생성에 활용될 수 있음 DNA 병원균을 운반하기 위해 금과 같은 불 활성 입자가 필요함

자료 : Andrew R. Peters, 2017, “Veterinary Biopharmaceutical Industry 2017” ,
Animal Pharm

○ DNA 백신을 투여하는 근육내 전기천공법(intramuscular electroporation)은
강력한 면역 반응을 유도하는 것으로 입증되었음. 유전자 총을 통한 전
달, 무침 시스템, 점막 전달 등이 역시 연구되었음. DNA 백신의 임상 헤
택은 전통적인 백신에 비해 낮은 비용, 백신 안정성, 높은 생산성, 항원의
비교적 간단한 조작 등임³⁰.

30 Kobiyama, K., et al., 2013, “innate immune signalling and genetic adjuvants for DNA

〈표 4〉 DNA 백신접종의 장점과 단점

장점	단점
체액성 및 세포성 면역 모두 자극하는 능력	자가 면역 질환의 발병 가능성
독성 ³¹ 으로 되돌릴 위험 없음	항생제 내성 유전자 전달의 위험
안정 - 실온에서 보관 가능	보조 항체 개발 가능성
신속한 제조 시간	삼입 돌연변이 유발 가능성
보관 및 운송 - 콜드체인이 필요없음	

자료 : Andrew R. Peters, 2017, “Veterinary Biopharmaceutical Industry 2017”, Animal Pharm

○ DNA-기반 백신은 수의 목적을 위한 승인을 획득해 왔으며, 개의 흑색종 면역 치료 적용을 포함하고 있음(Oncept®, Merial, 현 Boehringer Ingelheim).

How is canine oral melanoma diagnosed?
 Tumors in the mouth are often difficult for you to detect — but your veterinarian can easily identify them during a routine oral examination. You can help identify the potential of tumors by looking for secondary signs, including:

- Difficulty swallowing*
- Bad breath*
- Bleeding*
- Loss of teeth*
- Facial swelling*

To properly diagnose a tumor and determine whether it is melanoma, your veterinarian may perform a biopsy, removing a small tissue sample and sending it to a laboratory. The laboratory will study the cells to determine if the tumor is malignant or benign; report the type of tumor; and comment on how aggressive it might be.

Since canine melanoma will have a strong tendency to spread to other parts of your dog's body (metastasize),¹ your veterinarian also may conduct other tests to determine how far it has spread. This will help determine the most effective treatment for your beloved dog.

ONCEPT

An exciting therapy to prolong survival of dogs treated for canine oral melanoma.

ONCEPT is a trademark and PUREVAX and RECOMBITEK are registered trademarks of Merial, 80259 Bristol Limited, Duluth, GA. All rights reserved. VAL-09C/NONCEPT/BR03H

1Bergman PJ, et al. Development of a senescence DNA vaccine program for canine malignant melanoma at the Animal Medical Center. Vaccine 2006;24:4341-4346.
 2Bergman PJ, et al. Long-term Survival of Dogs with Advanced Malignant Melanoma after DNA Vaccination with Senescence-Targeted Tumor Antigen. J Natl Cancer Inst 2005;97:1288-1290.
 3Bergman PJ, Wolchok JD. Of mice and men (and dogs): development of senescence DNA vaccine for canine oral malignant melanoma. Cancer Therapy 2008;6:817-826.
 4Kawakami J. Receptor/epitope vaccines to treat canine skin cancer. DVM 2010;34(3):24.
 5Data on file at Merial. Study 05-171. 2009.
 6Yam JC, et al. Vaccination with human gp99-melanoma DNA induces antibody responses in dogs with advanced melanoma. Cancer Immunology 2006;6:8-17. ONCEPT product label.
 7Chabal PC, et al. Oral tumors in dogs and cats. Part 1. Diagnosis and Clinical Signs. Compendium 1998;20(9):1011-1021.

자료 : <https://vcahospitals.com/westbury/-/media/vca/documents/services/oncology/>

〈그림 8〉 Oncept®

vaccination.”, Vaccines, 1, 278-292.

31 보통 독이 있는 성분을 뜻하며, 생물학에서는 병원균이 질병을 일으킬 수 있는 능력이나 숙주에서 나타나는 증상의 심각성을 칭함.

- Oncept®는 DNA 백신으로, 개에서 가장 흔한 구강 종양인 개 악성 흑색종(Canine malignant melanoma; CMM) 치료에 사용됨. 전이된 유전자는 인간 티로시나아제(tyrosinase)³² 유전자이며, 암 세포의 표면에 발현되는 개 티로시나아제에 대항하여 효과적으로 백신 접종함.
- 이 백신은 인간 티로시나아제(huTyr)를 위한 개 DNA를 함유하는 이중 플라즈미드(plasmid) DNA에 의해 생산됨. 이것은 개 티로시나아제(cTyr)와 동질적이지만, 외래로 인식되는 인간 항원의 생산을 창출함.
- 흑색종 종양 세포는 특별히 많은 양의 티로시나아제를 발현하고, 백신 접종된 개는 종양 생산 세포를 거부하는 티로시나아제-특이 반응을 나타냄. 구강 흑색종을 가진 개에서 DNA 백신접종에 대한 반응은, 유사한 질환을 가진 인간 환자들을 위한 플라즈미드 DNA 백신접종 프로토콜의 개발에 유용할 수 있음.

How can we treat equine melanoma?

Traditionally equine melanomas have often been 'left well alone' rather than actively treated, because they are usually slow growing and do not tend to cause pain or other problems in the early stages of the disease. However, the chance of eventual malignancy or clinical problems is high, and we know that early treatment is likely to be beneficial to slow down or even stop the progression of the disease.



Surgical removal is often the preferred approach for early disease, but can be difficult depending on the location and size of the tumours, so is not always a feasible option. Some melanomas can also be treated with locally injected chemotherapy agents, but this can be difficult and results are highly variable and confined to the individually treated lesion, as well as bringing up many health and safety concerns for the horse, the treating vet and the owner.

A promising new treatment for equine melanoma is a vaccine called Oncept®, licenced in the USA for treatment of melanoma in dogs, which is an option we provide to at risk horses at the AHT. This vaccine works by causing an immune response against the melanoma cells, thus causing the body to fight the tumours. This means that all melanomas will be affected, including those that are not suitable for other treatment approaches. A study has shown that horses vaccinated 4 times at fortnightly intervals develop an immune response against the melanoma. If the horse shows a positive response, the vaccine is then given at 6 monthly intervals thereafter.

There is currently a large clinical trial underway in North America to further investigate this treatment, but initial clinical impressions are good, with a number of horses showing a reduction in growth or even regression of the tumours. This means that specialist vets in the UK, including our AHT equine oncologists, can now give owners a new hope for this common and sometimes very debilitating disease.



자료 : <https://www.aht.org.uk>

<그림 9> Oncept®의 말 흑색종 치료

32 분자상 산소에 의해 티로신을 산화하고 멜라닌을 생성하는 효소

- 이 제품은 2010년에 미국 농무부(USDA)에 의해 승인되었지만, EMA에 의해 유럽에서 아직 승인되지 않았으며, 신청은 공개되지 않은 이유로 2014년에 회사에 의해 취소되었음.
- 그러나 이 백신은 개별적인 개를 위해. 수의사에 의한 특별 라이선스 하에 유럽으로 수입되고 있고, 말 흑색종에서 라벨외 사용을 위해 말 임상 의들 사이에서 호평을 받고 있는 것으로 나타남.

○ Merial(현 Boehringer Ingelheim)은 또한 Oncept 범주의 고양이 백신인 Oncept II -2(고양이 인터루킨-2 재 조합형 카나리아두 바이러스)를 보유하고 있음. 이 제품은 카나리아두 벡터를 사용하여, 고양이 II -2를 발현 시킴. 이 제품은 2010년 EMA에 의해 승인되었고, 고양이 섬유육종의 치료를 위해 표시됨³³.

○ DNA 백신의 다른 사례들은 다음과 같음.

- 어류에서 랍도바이러스(rhabdovirus)³⁴ 질환 예방을 위한 백신 (Apex[®]-IHN, Novartis Aqua Health)
- 아마도 라이선스를 받은 최초의 DNA 백신은 말의 웨스트나일바이러스 (west nile virus; WNV)³⁵에 의해 초래되는 질환의 예방을 위해, 2009년에 출시된 백신인 웨스트나일 이노베이터(West Nile Innovator) DNA(Fort Dodge)였음. 백신은 두 번의 초기 투여 후 12개월 면역 지속을 제공함.

○ DNA 백신접종은 주로 바이러스 병원체뿐만 아니라 일부 박테리아 및 기생충에 대하여 다양한 어류 종들에서 실험적으로 검사되었음. 전염성

33 https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/oncept-il-2-epar-public-assessment-report_en.pdf

34 바이러스의 1과. 바이러스 입자는 60×80nm의 가늘고 긴, 한쪽 끝이 편평한 탄환모양이고, 게놈은 11,000~12,000 염기의 (-)단일가닥 RNA임. 세포질내에서 증식하여 네그리소체(Negry body)를 형성함.

35 주로 모기나 조류에 의하여 전파되어 사람과 동물에 치명적인 뇌염을 일으키는 바이러스. 1937년 우간다의 웨스트나일 지역에서 처음 발견되었음.

조혈기 괴사증 바이러스(Infectious hematopoietic necrosis virus; IHNV)³⁶에 의한 감염은 주로 연어과의 어린 유년 단계에서 90%까지의 사망률을 일으켰음.

- DNA 백신인 Apex[®]-IHN(Novartis Aqua Health)은 IHN 바이러스의 표면 당단백질(G 유전자)을 암호화하여 근육 내로 투여됨.
- 최근에 IHNV G 유전자 플라스미드를 함유한 PLGA(Poly(D, L-lactic-co-glycolic acid, 폴리락틱-co-글라이콜레이트) 나노 입자를 가진 경구 DNA 백신이 무지개송어에서 검사되었음³⁷. 이 백신이 높은 수준의 효능을 나타내지 않았지만, 데이터는 정교화를 통해 이 접근방법이 미래에 성공적일 수 있다는 것을 시사하고 있음.

3.2.4 유전자 결손 백신

- 유전자 결손 백신을 포함하는 백신이 엄밀히 바이오의약품이 아니라는 논쟁이 당연히 있을 수 있음. 그러나 Ryan과 Walsh (2012)의 동물 바이오의약품 재검토에서 유전자 결손 백신을 의약품으로 분류한 바 있음. 그 당시 그들은 총 52개 제품을 바이오의약품으로서 목록화했는데, 그 중 47개가 백신인 반면, 인체 부문에서 승인된 211개 바이오의약품 중에서는 단지 20개만이 백신-기반이었음.
- 유전자 결손 생물체들이 야생형 생물체의 면역원성 특성을 보유하고 있지만 질환을 초래하지 않기 때문에 백신으로 사용될 수 있음.

36 전염성 조혈기 괴사증은 무지개 송어, 홍연어, 태평양산 연어 및 대서양 연어의 랩도 바이러스(Rhabdovirus)감염증임. IHNV바이러스는 북미지역에만 국한되었으나 이후 유럽과 동아시아로 확산되었으며, 최근에는 더 넓은 지역으로 확산되고 있음. IHNV는 처음에 자연산 어류에서 중요한 질병이었으나 점차 양식산 무지개 송어와 연어에서도 경제적으로 매우 중요한 질병이 되었음. IHNV의 보균어는 임상적으로 감염상태이며 야생종, 자연종 및 양식산 어류에 불현성 감염상태로 남게 됨. 바이러스의 가장 중요한 환경요인은 수온이며 질병은 자연 조건하(8~15℃)에서 발생함.

37 Adomako, M., et al., 2012, "Oral DNA vaccination of rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss* (Walbaurn) against infectious hematopoietic necrosis virus using PGLA nanoparticles.", J.Fish Dis., 35, 203-214.

- 만약 독성 인자들의 원인이 되는 유전자들이 확인될 경우, 그 유전자들이 삭제될 위한 표적이 될 수 있음.
 - 유전자 결손 생물체가 유전학적으로 안정적이고, 생산을 위해 실행 가능할 정도로 충분히 효율적으로 성장할 경우에, 그 생물체는 잠재적 백신으로 개발될 수 있음.
- 유전자 결손은 생물체로 하여금 보다 덜 독성이게 할 수 있고, 독성 생산을 억제할 수 있고 그러한 생물체로 하여금 재생산할 수 없게 할 수 있음.
- 유전자 결손 백신은 많은 박테리아 질환들에 대하여 개발되었음. 예로 모나스(Aeromonas), 살모넬라균(Salmonella), 대장균(E. coli) 등의 백신 균주들은 모두 유전자 결손 기법을 사용하여 생산되었고, 어류, 소, 돼지, 가금 등을 포함하는 광범위한 종들에서 사용되고 있음.
- 유전자 결손 백신은 돼지에서 가성광견병 헤르페스바이러스(the pseudorabies herpesvirus)에 대하여 최초로 사용되었음. 이 사례에서 티미딘 키나아제(thymidine kinase) 유전자가 바이러스로부터 제거되었음. 헤르페스 바이러스는 티미딘 키나아제로 하여금 잠복기로부터 복귀하도록 요구함. 이 유전자가 제거된 바이러스들은 신경세포를 감염시킬 수는 있지만, 복제할 수 없어서 질병을 야기할 수 없음.
- 2012년에 Poulvac[®] 대장균 백신(Zoetis), 즉, aroA 유전자 결손 대장균 혈청형 078이 대장균에 의해 야기되는 감염에 대하여, 육계, 미래 산란계, 종축계 등의 스프레이(spray) 백신접종을 위해 라이선스를 받았음.
- 추가 사례는 Equilis[®] StrepE(MSD)인데, 이것은 스트렙토코커스 이콰이(Streptococcus equi, 말 연쇄상구균)의 생 결손 변이계 TW928이고, 포유

동물 조직에서 제한된 성장 잠재력을 보유함.

- 그것은 윗입술 내에 점막 아래 주사에 의해 투여됨. 이 생물체는 점막 하 주사부위에서 국소적으로 증식하고, 수일 동안 구강-비강으로 흐르지만, 구강-비강 점막에서 장기간 생존하지 못하고 전신적으로 전파하지 못함.
- Bovalto Ibraxion(전 Ibraxion) (Merial)은 gE 구조 유전자가 삭제된, 조작된 소 허피스 바이러스(bovine herpes virus; BHV)임. BHV는 동물 생산 감소 및 유산 등에 의해 특징지어진 질환인 소 전염성 비기관염(infectious bovine rhinotracheitis)을 유도함.
- Bovalto Ibraxion은 소에서 면역 방어를 유도하지만, Ibraxion-백신 접종된 동물 혈청은 anti-gE 항체가 없는 반면에, 감염된 동물들은 항체의 높은 역가를 보유할 것임.
 - 또 다른 BHV-1 백신인 Hiprabovis[®] IBR(Laboratorios Hipra, S.A.)은 소를 위한 생 gE-tk-double 유전자 결손 BHV-1 마커(marker) 백신임. 이 백신은 gE 표면 단백질과 tk(티미딘 키나아제) 효소를 위해 암호화한 유전자들의 이중 결손을 내포한 BHV-1의 CEDDEL 균주를 함유함. tk 삭제는 감소된 바이러스성 향신경성과 잠복의 감소된 확립을 유발함. gE 표면 단백질을 위해 암호화한 유전자 부재가 의미하는 것은 그 백신이 당단백질 E에 대한 항체를 유도하지 못한다는 것임.
- 따라서 이 백신들은 이전에 백신 접종된 동물들(DIVA 백신)로부터 감염된 동물을 구별하는 프로그램의 일부로서 사용될 수 있음.

3.3 유전자 치료 제품

- 유전자 치료는 물질 대사 이상을 완화시키거나 새로운 기능을 도입하기 위해 기능 유전자가 세포에 삽입되는 치료 기법이며, 분자 생물학의 돌파구 성과의 하나임. 유전자 치료는 인간 및 동물 의학에서 암과 기타 유전자 질환의 치료에 대한 유망한 접근방법임. 세포독성과 화학요법의 조합 그리고 면역조절 치료에 대한 항종양 면역 반응 모두가 함께 결합하여 다양한 유형들의 암에서 종양 성장을 억제함.

- 지금까지 승인을 획득한 유일한 비-백신 유전자 치료 제품은 라이프타이드(LifeTide[®]) SW 5 (VGX(viral genomics) Animal Health, Texas)인데, 2008년 이후 호주에서 승인되었음. 이 제품(돼지 GHRH를 위해 암호화된 DNA 플라스미드)은 산자 수(젖을 떼 새끼 돼지 수)를 증가시키기 위해 암돼지에 투여됨.

- 애완동물의 질병을 위한 유전자 치료는 급속하게 발전하는 영역으로, 그 이유는 인간의 임상 시험에서 사용된 많은 기술들이 동물에서 개발되었고, 고양이와 개의 많은 질병들이 인간의 질병들과 유사하기 때문임.
- 아직은 매우 적은 제품들이 등장했지만, 동물들이 이 기술들을 개발하는데에 매우 유용한 것으로 밝혀지고 있음.

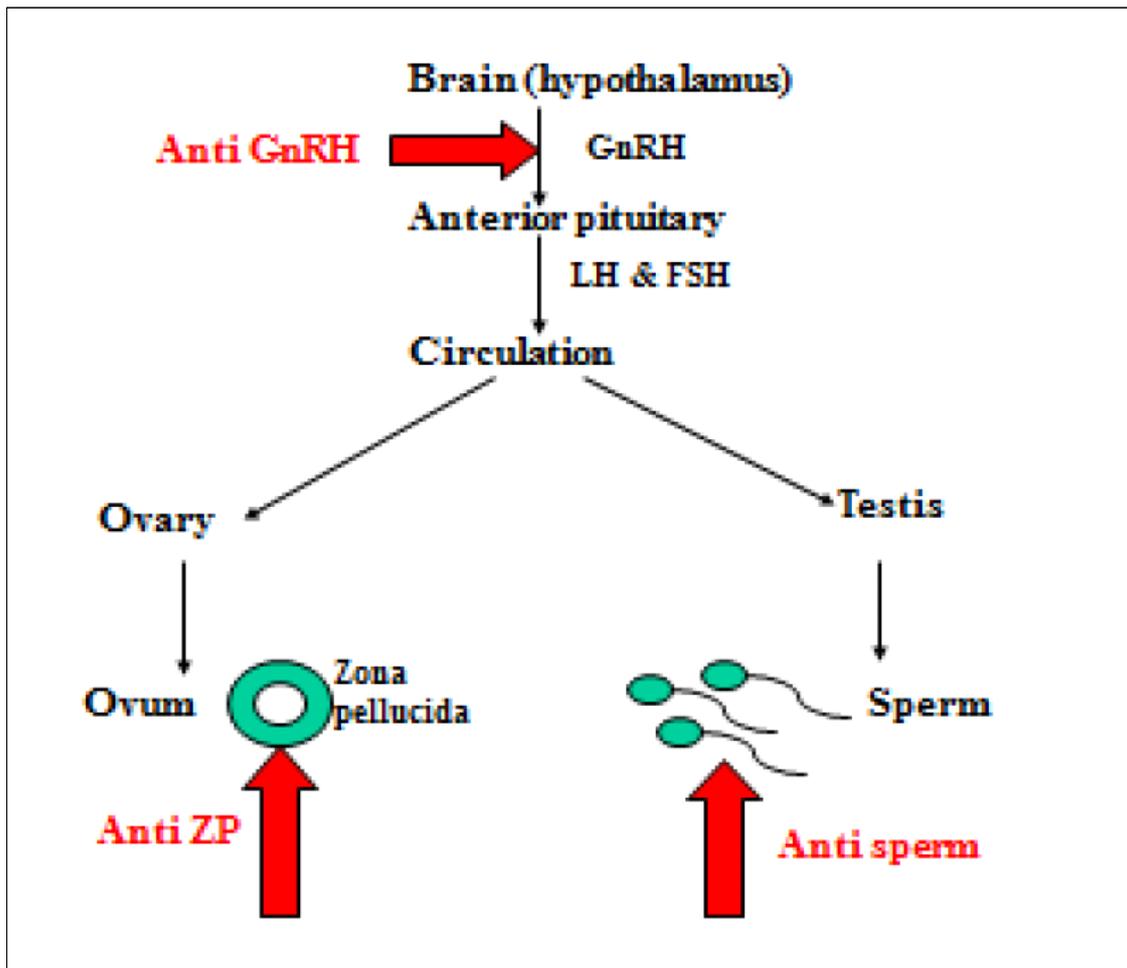
3.4 번식 및 성장촉진제

- 생명공학-유래 동물 백신은 감염성 질환을 억제하기 위해서 뿐만 아니라, 호르몬 혹은 면역체계 기능을 조절함으로써 생산성을 증대시키기 위해 그리고 또한 면역피임(면역불입) 혹은 면역거세 등을 위해서 사용되고 있다.

3.4.1 면역피임

- 동물 의학에서 고가의 불가역적 수술의 필요성을 회피하거나, 스테로이드 (steroid) 호르몬 예컨대 매우 단명하는 프로제스타젠(progestagens) 등을 회피하는 피임 방법을 개발하는 것이 장기적인 목표가 되어 왔음. 그러한 징후들은 많은 목적을 위한 것일 수 있음.
 - 암컷에서 임신 방지(통상적으로 고양이와 개)
 - 수컷의 거세(가축 혹은 반려동물)
 - 수컷 돼지에서 응취 억제 포함
 - 침입종³⁸들에서 수컷과 암컷 모두의 면역-피임
 - 예컨대 야생 개와 고양이, 사슴, 야생마, 설치류 등
- 대체로 면역-피임에 대한 3가지 면역 접근방법들이 시도되어 왔으며, 이들은 아래의 <그림 10>에서 예시되고 있음. 접근방법들은 다음과 같음.
 - 시상하부/뇌하수체 전엽에서 작용하는 항 곤다도트로핀(gonadotrophin) 혹은 성선 자극 호르몬(gonadotrophin) 방출 호르몬 (GnRH)
 - 난자에서 작용하는 항-투명대 단백질
 - 수정을 억제하기 위해 작용하는 항-정자 단백질

38 외부에서 들어와 다른 생물의 서식지를 점유하고 있는 종

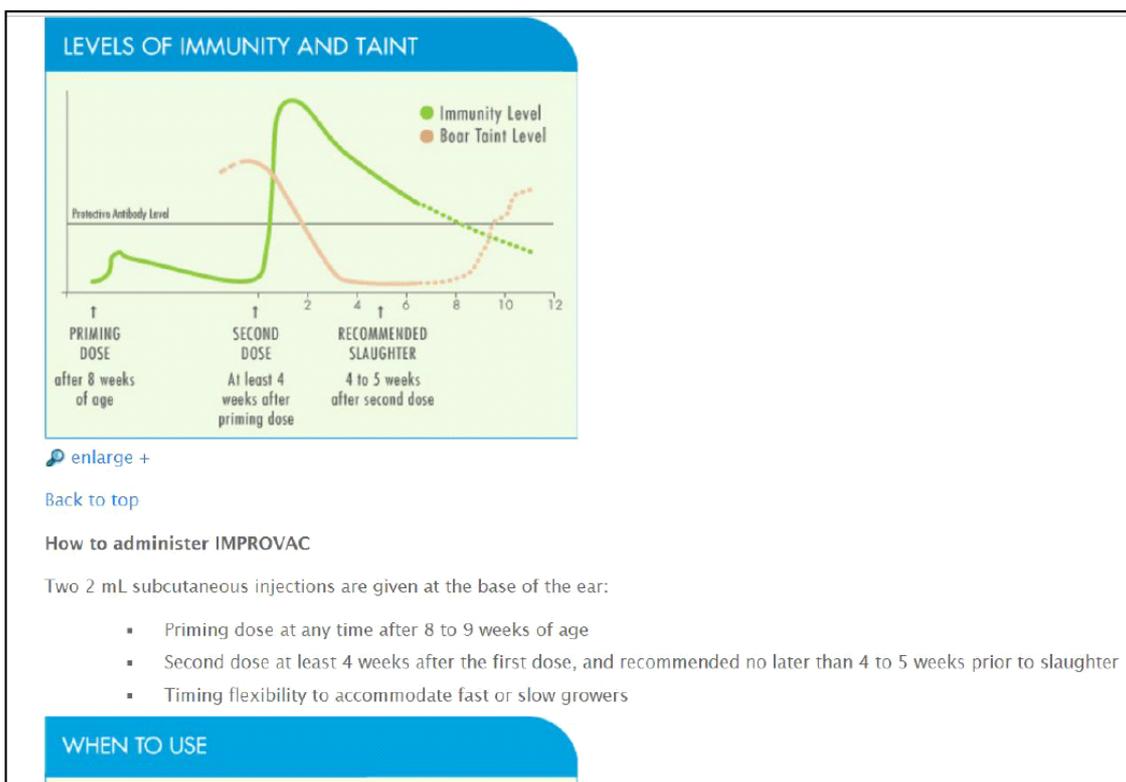


자료 : Andrew R. Peters, 2017, “Veterinary Biopharmaceutical Industry 2017” , Animal Pharm

<그림 10> 동물의 면역-피임에 대한 3가지 잠재적 접근방법

- 항-GnRH가 학술적인 연구에서 그리고 효과적인 동물 제품을 개발하려는 노력에서 모두 가장 많은 관심을 받았다고 말하는 것이 아마도 적절할 것임. GnRH와 기타 호르몬들에 대항하여 면역화하기 위한 능력은 수십 년 동안 알려졌지만, 효과적인 제품으로의 전환은 매우 난해했음.
- GnRH의 사례에서 주된 이유는 그러한 호르몬이 보다 더 큰 융합 분자에 대한 부착 혹은 중합반응뿐만 아니라, 호르몬을 효과적이게 하는 강력한 보조 작용 등을 필요로 하는 작고 자기 분자이고, 따라서 불량하게 면역적인 것에 있음.

- 아마도 지금까지 가장 두드러진 제품은 웅취 백신으로서 Zoetis에 의해 개발된 Improvac[®] 제품임. 웅취는 안드로젠(androgen)-의존 악취인데, 성숙한 모든 수퇘지가 이러한 악취를 분비하고 많은 사람들이 이러한 악취를 극도로 혐오함³⁹.
- GnRH 백신인 Improvac[®]/Improvest[®]는 도살하기 수주일 전에 사용되어 고환 발달과 후속적인 웅취 생산 등을 억제할 수 있음.



자료 : <http://www.improvac.com/nz/faq.aspx>

<그림 11> Improvac(Zoetis)에 대한 면역 반응의 도해

- 또한 ‘개와 고양이의 피임을 위한 동맹’ (the Alliance for Contraception in Cats and Dogs; ACCD)은 미국에 기반을 둔 재단인데, 이 재단은 원치 않은 고양이와 개의 수를 효과적으로 그리고 인도주의적으로 감소시키기 위해 비수술적 수정 억제를 발전시키기 위해 존재함⁴⁰.

³⁹ <http://www.improvac.com/nz/faq.aspx>

- ACCD는 고양이와 개에서 GnRH 백신인 Gonacon의 잠재적 사용을 논의해 왔음. 이 백신은 야생종들에서 사용을 위해 USDA(미국 농무부)에 의해 개발되었지만, 현재까지 제형이 반려 고양이와 반려견에 부적합한 것으로 간주되고 있음⁴¹.

GonaCon™

GonaCon™ is a GnRH-hemocyanin conjugate immunocontraceptive vaccine developed by the National Wildlife Research Center (NWRC), the research arm of the USDA-APHIS Wildlife Services program. It is designed to prompt an animal to create antibodies against the gonadotropin releasing hormone (GnRH) produced by the body, thus suppressing production of gonadal hormones and maturation of gametes (eggs and sperm). (To learn more about immunocontraceptive vaccines, visit our Non-surgical approaches page.)

GonaCon™ was developed to provide a non-lethal option for controlling wildlife populations. Indeed, it is now approved by the U.S. Environmental Protection Agency (EPA) to contracept female white-tailed deer for a minimum of one year; GonaCon-Equine™ is approved by the EPA to contracept wild and feral horses/burros for this same duration. Due to the mechanism of action, in addition to preventing reproduction, the vaccine has been found to suppress behaviors driven by sex hormones.

At this point, you might be wondering how a vaccine developed and approved for white-tailed deer, wild horses, and wild burros is relevant to cats and dogs. A reasonable question, indeed! When it comes to the production and effect of GnRH, mammals are quite similar, which means that the vaccine can have the same contraceptive effect on dogs and cats as it does on much larger species. It also has potential for the same contraceptive effect on males as it does on females.

Various formulations of this immunocontraceptive vaccine have been evaluated in males and females of multiple mammalian species, including cats and dogs. Study findings with one vaccine formulation indicate promise for male and, especially, female cats. Some queens remained infertile for the duration of the 5-year study, and infertility averaged 2.5 years. Study results thus far prompted ACC&D *to take next steps* with this vaccine as a fertility control tool for cats, particularly community and feral populations.

자료 : <http://www.acc-d.org/research-innovation>

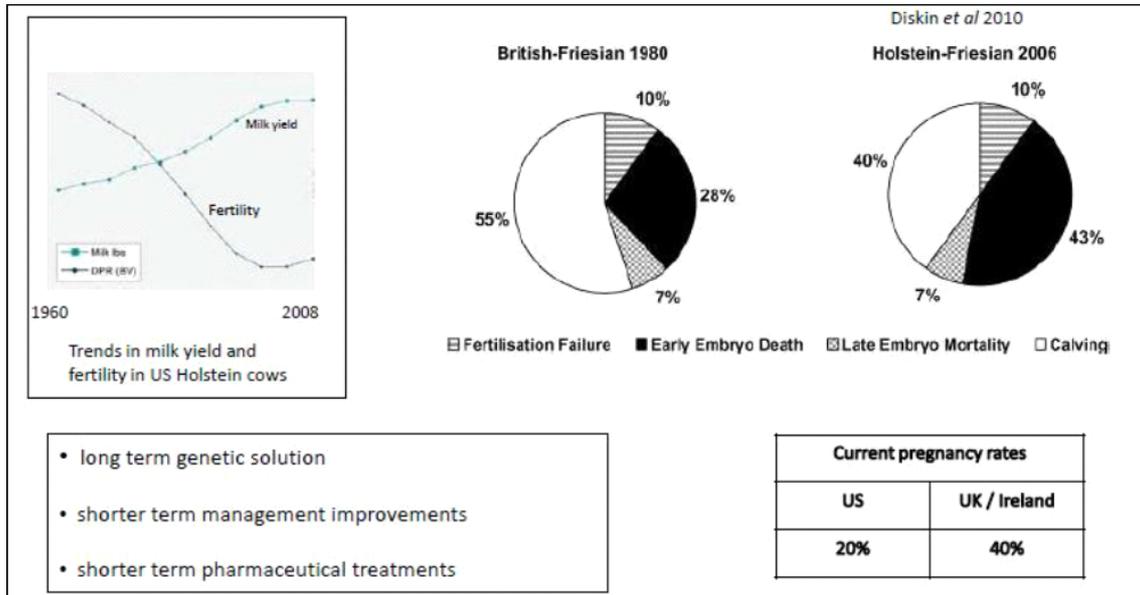
〈그림 12〉 GonaCon™ 설명자료

⁴⁰ <https://www.acc-d.org/about-us>

⁴¹ https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/reg_actions/registration/fs_PC-116800_01-Sep-09.pdf

3.4.2 번식력/ 번식 능력의 개선

- 대부분의 가축 번식력은 최적이지 않음. 예를 들어 미국, 유럽, 기타 등등에서 젖소 번식력이 하락했는데 그 이유는 우유 산출량 증가 때문임.



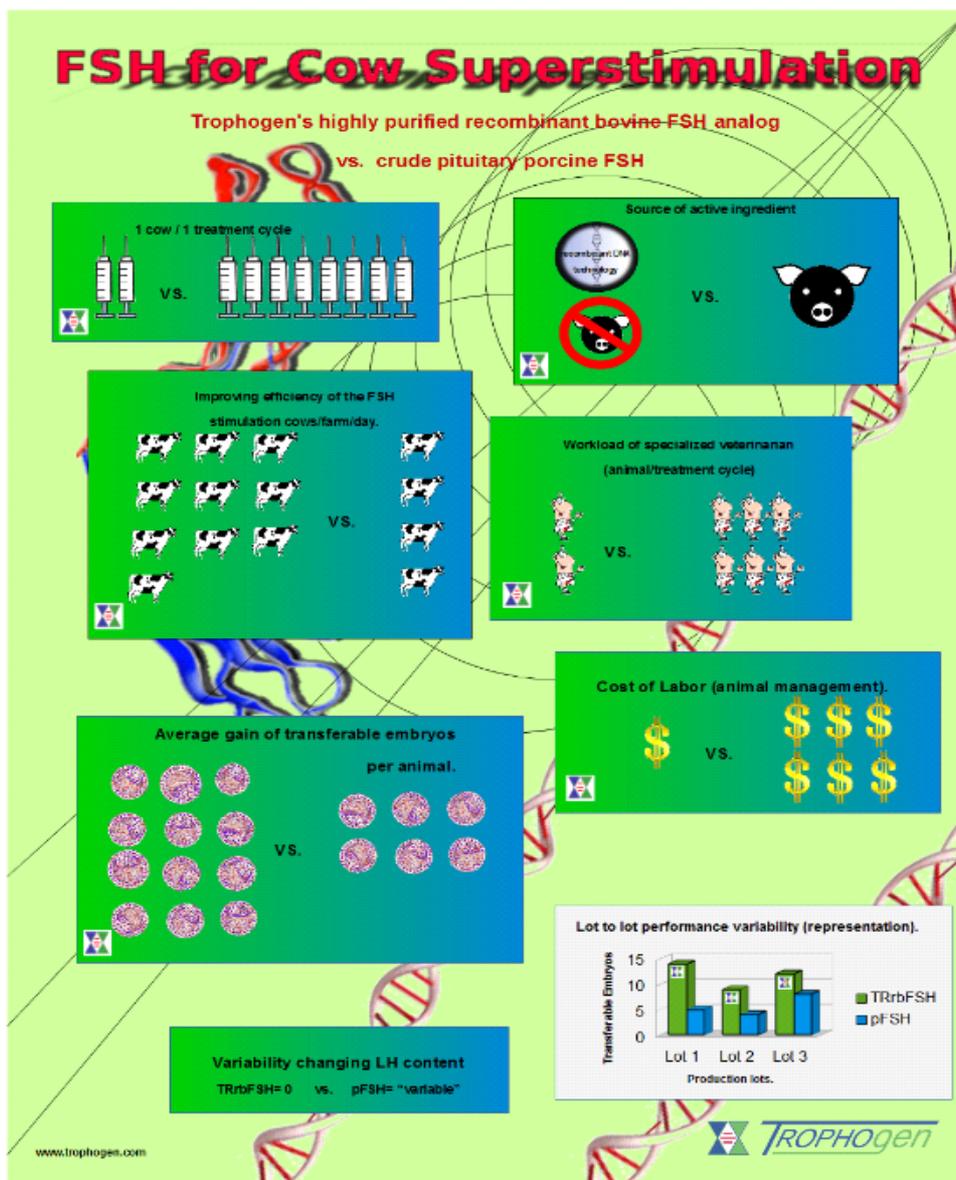
<그림 13> 미국과 유럽에서 소 번식력의 장기적 하락

- <그림 13>에 나타난 것처럼 장기적인 유전자 해법, 수행될 수 있는 보다 더 단기적인 관리 개선 등이 존재할 뿐만 아니라 이러한 문제들을 다룰 약물 치료를 위한 범위가 존재한다고 간주되고 있음. 하나의 사례는 재조합형 고나도트로핀(recombinant gonadotropin) 호르몬의 개발임.

- 재조합형(r) ‘단쇄(single chain)’ 가축 고나도트로핀의 포트폴리오는 2000년대에 AspenBio Pharma에 의해 개발되고 있었음. 이러한 것들에 포함되는 것은 소 및 말 황체형성 호르몬(luteinizing hormone; LH), 여포 자극 호르몬(follicle stimulating hormone; FSH) 등임. rbLH는 암소에서 임신율의 개선을 위해 개발되고 있었고, rbFSH는 과잉 배란을 위해 개발되고

있었으며, reFSH는 계절적 무 발정 암말에서 배란의 유도를 위해 개발되고 있었음.

- 이러한 포트폴리오는 이제 한 대형 국제 동물건강 회사에 의해 개발되고 있음. 대안적인 고나도트로핀 기술이 Trophogen(트로포젠)에 의해 개발되고 있음.



자료 : <http://www.trophogen.com/>

<그림 14> Trophogen사의 소 Superstimulation FSH

3.5 유전자학과 유전체학

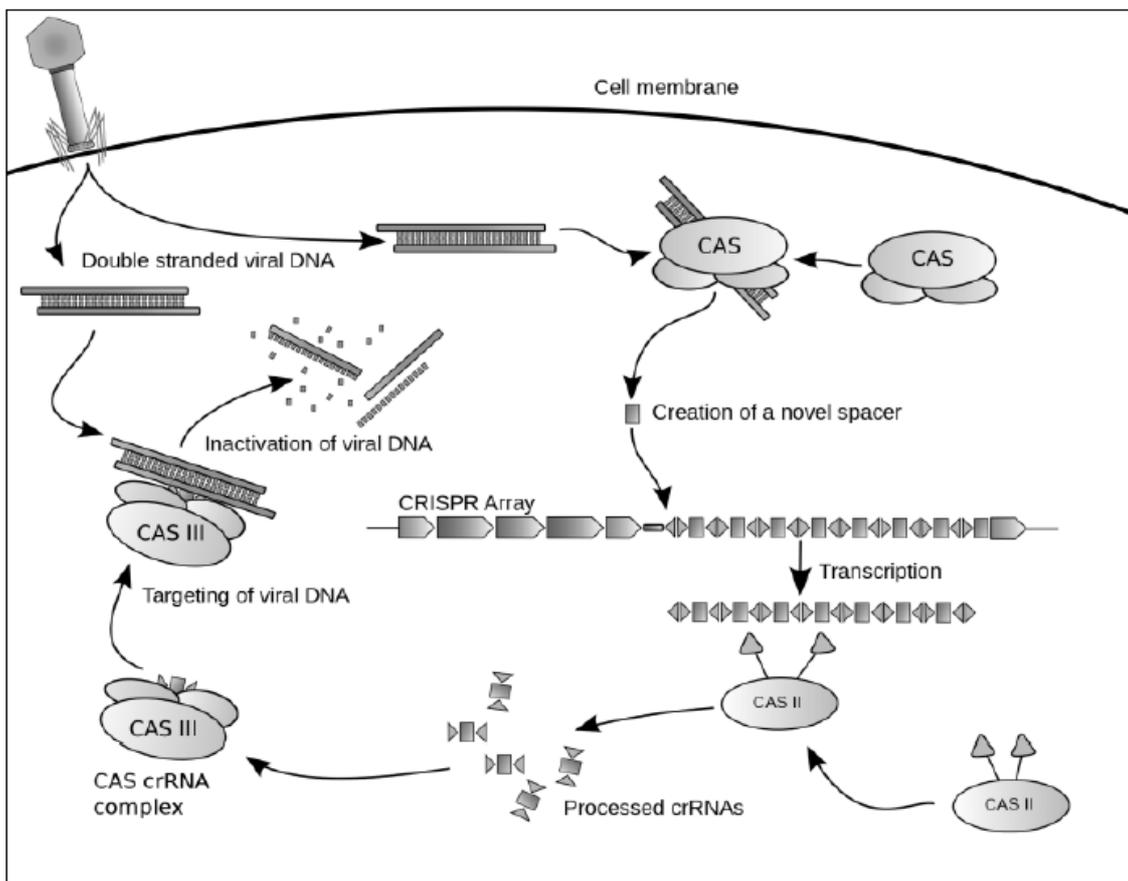
3.5.1 유전체학의 최근 발전

- 유전자학과 유전체학은 본 보고서의 범위를 벗어나고 있지만 일부 현저한 특징들을 지적할 만한 가치가 있음. 주요 진전들이 발생하고 있지만 그 적용은 아직도 단지 초창기에 불과함. 완전한 게놈들이 이제 모든 통상적인 가축 종들을 위해 이용 가능함⁴².
- 에든버러대학교 Roslin Institute는 최근에 최초의 복제 포유동물인 돌리 생산의 20주년을 축하했음.
- 유전체학(genomics), 단백질체학(proteomics), 생물정보학(bioinformatics) 등의 발전은 다음과 같은 적용들을 촉진할 것임.
 - 기관의 이종 이식
 - 가축 생산성의 증가
 - 신물질의 바이오엔지니어링(bioengineering)
- CRISPR⁴³/CAS(유전자 가위)와 같은 유전자 편집의 새로운 기법들은 이제 DNA의 유해한 세그먼트의 제거 그리고/혹은 필요한 세그먼트의 추가를 허용함으로써 게놈에서 결함을 교정함. 이 기법들은 인체 의학에서 명백한 지표들을 보유하고 있지만 동물 육종에서 그러한 기법들의 정확한 잠재력이 아직 실현되지 않고 있음.

42 <https://www.genome.gov/11509542/comparative-genomics-fact-sheet/>

43 clustered regularly interspaced short palindromic repeats

○ 최근에 생체분자(biomolecules)가 개발되었는데 이것은 성장을 촉진하고 면역 체계를 강화하는 내생 유전자를 유도하는 데에 효과적인 것으로 밝혀졌음. 그러한 대사 경로를 자극하는 것은 어린 동물들의 성장과 발달을 조장하고 생존 및 체중 증가의 비율을 향상시킴. 대사 변경인자가 수생 생물체(어류와 새우)에서 매우 성공적으로 검사되었고 생산을 크게 개선 하며, 항생제와 화학물질 사용을 감소시키는 것으로 밝혀졌음⁴⁴.



자료 : <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=7821536>

<그림 15> CRISPR/CAS 기법의 도식

44 Martinez R. et al., 2006. Acuabio 1 estimula el metabolismo anaerobio y el sistema inmune innato de las larvas de goldfish y tilapia., Biotecnología Aplicada, 23, 289-95.

3.5.2 RNA 간섭 (RNAi)

- RNA 간섭(RNAi)은 RNA 분자가 표적화된 mRNA 분자를 중화함으로써 유전자 발현 혹은 번역을 억제하는 생물학적 과정임. 이러한 과정은 자연적으로 발생하는 메커니즘으로서 유전자의 침묵을 유발함. 결과적으로 각각의 분자는 더 이상 합성되지 않음.

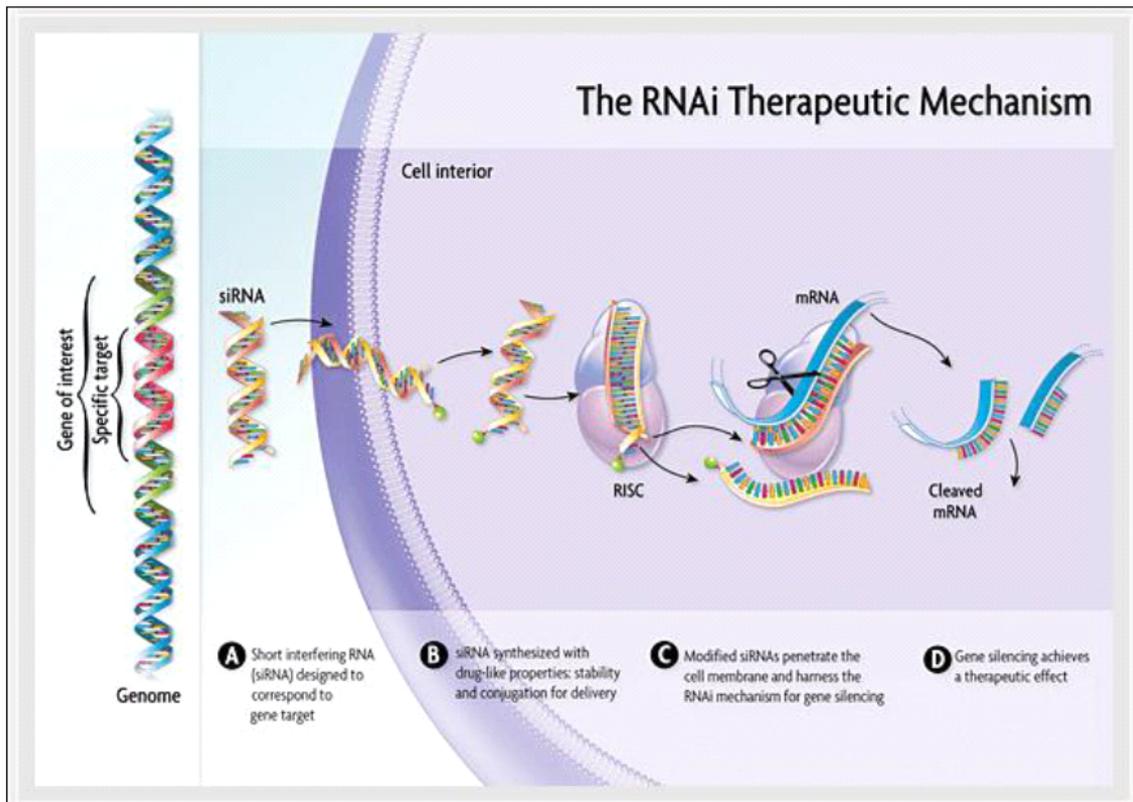
- 자연에서는 이러한 메커니즘이 특이적 유전자의 조절을 위해 사용되고 바이러스에 대한 방어로서 역시 적용됨. 연구에서는 이러한 기법이 기능 상실 연구에서 사용될 수 있는데, 이러한 연구에서 유전자는 특이적으로 침묵하고 이러한 상실의 영향이 세포에서 혹은 전체 생물체에서 분석됨. 이것은 정상 상태 하에서 혹은 질병의 맥락에서 수행될 수 있음. 그러나 RNAi의 사용은 포유동물 유전자 기능의 결정에 국한되지 않고 바이러스성 감염증과 암을 치료하기 위해 사용될 수 있음.

 - 바이러스 복제를 위해 필요한 바이러스 및 인간 유전자가 공격을 받아서 바이러스-내성 숙주 세포를 생성하거나 바이러스성 감염증을 치료할 수 있음.
 - 종양유전자(암유전자)는 암 성장을 가속화하는데 이러한 유전자는 RNAi에 의해 표적화될 수 있음. 신혈관 형성에 중요한 분자들의 표적화는 종양 성장을 예방할 수 있을 것임.
 - RNA 간섭 기술은 이제 동물용의약품 연구를 위해 적용되고 있음.

- 최근에 한 아르헨티나 그룹이 실증한 것은 숙주 면역 방어를 회피하기 위해 발현된 표면 단백질의 지속적인 전환에 의해 특징지어지는 항원 변이를 위해 기생충인 람블편모충(*Giardia lamblia*, 인간과 동물에서 설사의 주요 원인)이 사용한 메커니즘이 RNAi 경로를 포함하고 있다는 것임. 그러한 집단이 보고한 것은 이러한 RNAi 기구의 해체가 완전한 VSP 유전

자 레퍼토리를 발현하는 영양체를 생성시킬 수 있다는 것임.

- VSPs의 완전한 레퍼토리를 보유한 이러한 영양체들은 백신 후보로 사용되어 개에서 임상 징후들의 감소를 유발하고, 인간에 대해 인수공통전염병 전파를 감소시킴.



자료 : Anyam Pharmaceuticals

<그림 16> RNA 간섭의 메커니즘을 도해한 다이어그램

3.6 합성 펩타이드

- 핵산을 배열하고 따라서 결과적으로 단백질의 아미노산 시퀀스를 도출하기 위한 방법의 개발이 지난 수십 년 동안에 펩타이드에 대한 많은 관심을 유발했음. 전체 단백질을 백신으로서 사용할 뿐만 아니라 이러한 방어

단백질 내에 있는 개별 항원결정기(epitopes)를 확인하여 펩타이드 백신을 개발하는 것도 가능함.

○ 펩타이드 백신은 전통적인 백신 서브유닛(subunit)와 재조합형 백신 등에 비해 다음과 같은 장점들에 의해 특징지어짐.

- 비교적 저가이고 안전한 생산 기술
- 전체 항원 분자 내에서 약한 면역원성을 나타내는 단백질 항원의 그러한 구조적 요소들에 대한 면역 반응을 유도할 수 있는 능력
- 면역 반응을 촉발시키는 것으로 확인된 정확한 단백질 시퀀스의 펩타이드를 합성시킬 수 있는 능력이 표적화된 백신의 개발을 허용
- 높은 표준화
- 핵산 혹은 기타 병원체-유래 물질의 결여가 펩타이드 백신의 안전성 프로파일을 개선시킴
- 상이한 항원들로부터 동일한 운반체로 다양한 펩타이드들의 접합 가능성

○ 그러나 합성 펩타이드 백신과 연관된 특정한 난제들이 존재함. 정확한 자연적 배열을 결여한 선형 펩타이드가 지닌 단점은 그러한 펩타이드가 방어를 제공하는 데에 필요한 구조적 에피토프(epitopes)에 대항하는 항체의 생산을 유도할 수 없다는 것임.

- 펩타이드 백신의 주요 단점은 그러한 백신이 종종 그들의 면역원성을 향상시키기 위해 운반체와 연계될 필요가 있고,
- 둘째로 병원체가 다중 에피토프(epitopes) 백신에 비해 단일 에피토프 백신에 대한 면역 반응을 회피할 수 있다는 것임.
- 이러한 단점들의 일부를 극복하기 위해 키메라 펩타이드(chimeric peptides)가 조제되어 상이한 에피토프들에 대한 면역 반응을 확장할 수 있음.

- 반려동물과 가축의 치료에서 펩타이드 약제를 위한 시장이 존재함.
 - 번식 관리가 동물용의약품과 축산에서 펩타이드 약제사용의 가장 확립된 영역임. 합성 펩타이드 호르몬 및 유사체 등이 번식뿐만 아니라 피임을 자극하고 촉진하기 위해 사용됨.
 - 가축뿐만 아니라 반려동물이 GnRH (LhRH (황체형성호르몬 분비 호르몬, 성선자극 호르몬 분비 호르몬), gonadorelin), 그것의 작용제 및 길항제 등에 의해 치료되어 번식 및 생식을 조절할 뿐만 아니라 생식관의 질환을 치료함.
 - GnRH의 변형들, 즉, deslorelin, leuprolide, buserelin 등이 동물용의약품과 가축 번식에서 아마도 가장 자주 흔하게 처방되는 합성 펩타이드일 것임.
 - Bachem AG와 같은 회사들은 동물용의약품에서 활성제로 사용을 위해 각종의 제네릭 펩타이드들(generic peptides) 특히 고나도렐린(gonadorelin), 고나도렐린 작용제(gonadorelin agonists) 및 길항제(antagonists) 들을 제공함⁴⁵.
-
- 면역적 거세의 방법으로서 GnRH에 대항하는 면역화가 상기의 3.4.1절에서 논의되고 있음.
 - 항균성 펩타이드(AMPs)는 감염에 대항하는 천연 방벽으로서 사실상 모든 살아 있는 생물체들에 의해 생산되는 광범위한 계열의 분자들을 나타냄. 그러한 펩타이드들은 포유류, 무척추동물, 식물 등을 포함하여 분류 척도를 통해 광범위한 진핵생물 생물체들에서 발견되는 원시적인 방어 메커니즘임.
 - AMPs는 그램음성 및 그램양성 박테리아, 진균, 바이러스, 기생충 등에 대항한 광범위한 활성을 나타냄. 지금까지 다양한 원천들로부터 2,645개의 AMPs가 ‘항균성 펩타이드 데이터베이스’에 목록화 되어있음.

⁴⁵ <http://www.bachem.com/company/>

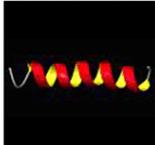


The Antimicrobial Peptide Database

[About](#) | [Database Search](#) | [Calculation & Prediction](#) | [Peptide Design](#) | [Statistics](#) | [AMP Facts](#) | [Contact](#)
[AMP Timeline](#) | [Nomenclature](#) | [Classification](#) | [3D Structure](#) | [My Tools](#) | [Seq Download](#) | [FAQs](#) | [What's New](#) |
[Glossary](#) | [Links](#) | [Opportunities](#) | [Conference](#) | [AMP News](#)

The **Antimicrobial Peptide Database (APD)** contains 3054 antimicrobial peptides from six kingdoms (336 **bacteriocins**/peptide antibiotics from **bacteria**, 5 from archaea, 8 from protists, 18 from **fungi**, 344 from **plants**, and 2261 from animals, including some synthetic peptides) with the following activity:

- Antibacterial peptides; Antibiobiofilm peptides; Anti-MRSA peptides
- Antiviral peptides; Anti-HIV peptides
- Antifungal peptides
- Antiparasitic peptides; Antimalarial peptides
- Anti-protist peptides
- Anticancer peptides
- Antioxidant peptides
- Chemotactic peptides
- Insecticidal peptides
- Protease inhibitors
- Spermicidal peptides
- Surface immobilized peptides
- Wound healing peptides
- Anti-toxin peptides
- Ion channel inhibitors
- Anti-inflammatory peptides




This comprehensive database for antimicrobial peptides is manually curated based on a set of **data-collection criteria**. There are 128 **human host defense peptides**, 283 from mammals annotated, 1080 active peptides from **amphibians (1011 from frogs)**, 125 fish peptides, 40 reptile peptides, 42 from **birds**, 532 from **arthropods**, [299 from **insects**, 60 from **crustaceans**, 7 from myriapods, 166 from **chelicerata**, (43 from **spiders**, 84 from **scorpions**), 43 from **molluscs**, 6 AMPs from protozoa, and more.

Of the 404 unique 3D NMR/crystal structures annotated for host defense peptides in the APD, 284 with coordinates deposited in the Protein Data Bank (PDB) can be directly rotated, zoomed, and viewed. Top left: **Amphibian α -helical magainin II**; Top right: **bovine β -sheet lactoferricin**; Bottom left: **plant $\alpha\beta$ -PsD1**; Bottom right: **bovine non- $\alpha\beta$ indolicidin**.

This original database consists of a pipeline of search functions for innate immune peptides. You can search for peptide information using APD ID, peptide name, amino acid sequence, peptide motif, **chemical modification**, length, charge, hydrophobic content, PDB ID, **3D structure**, methods for structural determination, peptide source organism, peptide family name, life domain/kingdom (bacteria, archaea, protists, fungi, plants, animals), biological activity (see the links above), synergistic effects, target microbes, molecular targets, mechanism of action, contributing authors, and year of publication.

CITE:
[1] Wang, G., Li, X. and Wang, Z. (2016) APD3: the antimicrobial peptide database as a tool for research and education. *Nucleic Acids Research* 44, D1087-D1093. [Paper PDF](#)
[2] Wang, G., Li, X. and Wang, Z. (2009) APD2: the updated antimicrobial peptide database and its application in peptide design. *Nucleic Acids Research* 37, D933-D937. [Paper PDF](#)
[3] Wang, Z. and Wang, G. (2004) APD: the antimicrobial peptide database. *Nucleic Acids Research* 32, D590-D592. [Paper PDF](#)

17519774

자료 : <http://aps.unmc.edu/AP/main.php>

〈그림 17〉 항균성 펩타이드 데이터베이스

○ β -lactoglobulin 혹은 α -lactalbumin 그리고 특히 lactoferrin 등과 같은 우유 단백질은 의약품으로서 잠재적 적응증을 가진 AMPs를 함유함. 최근에 보고서들이 실증한 것은 lactoferrin 및 관련 펩타이드들의 증가된 활성 범위가 예상했던 것보다 더 크다는 것임. 항바이러스성 및 항원충성 활성뿐만 아니라 종양 억제 및 항염증, 항이화, 항산화 효과 등이 기술되었음⁴⁶.

46 Bruni, N. et al., 2016. "Antimicrobial Activity of Lactoferrin-Related Peptides and Applications in Human and Veterinary Medicine," *Molecules*, 21. 6. 752.

- 한 최근 연구에서 항균 펩타이드 CAP18이 *Yersini ruckeri*에 의한 감염에 대항하여, 무지개 송어의 보호에서 자신의 효능에 대해 평가되었음⁴⁷. 송어는 복강내 주사 혹은 경구 투여에 의해 각각 CAP18으로 백신 접종되었음. 그 결과, CAP18에 의한 주사 이후 사망률이 *Yersini ruckeri*에 의한 공격 이후의 비 백신 접종된 어류에 비해 감소되었음. 그 효능은 전통적인 항생제 치료의 효능보다 낮았음. 경구 투여는 효능을 나타내지 않았는데 아마도 CAP18에 영향을 미치는 어류 내장의 단백질가수분해 분비물 때문일 것임. 그러나 항생제 치료에 대한 대안으로서 이러한 접근방법의 잠재력이 존재한다는 것을 그러한 데이터가 입증한다고 저자들은 간주하고 있음.

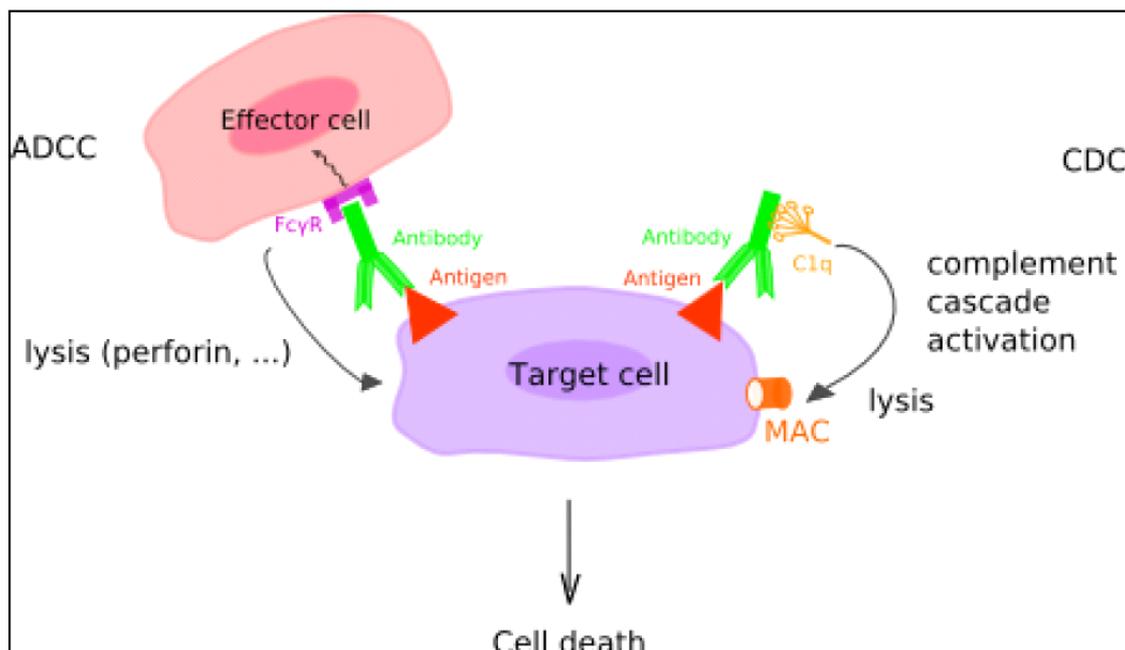
3.7 단일클론 항체

- 단일클론 항체(mAbs)는 세포의 단 하나의 클론으로부터 유래되는 명확한 특이성을 지닌 면역글로불린임. 그들의 생물학적 활성 특징은 항원에 대한 특이적 결합 특성이고, 그러한 활성이 의존하는 것은 항체 의존성 세포매개 독해작용과 보체 의존성 독해작용 등과 같은 면역 작동 기능임.
- 단일클론 항체는 재조합형 DNA(rDNA) 기술, 하이브리도마(hybridoma) 기술, B 림프구 무한 증식 등과 같은 방법들에 의해 생성될 수 있음.
- mAbs에 의한 치료가 유망하다는 광범위한 임상 징후들이 존재함. 현재 인간 의학에서 항암 의약품으로서 그리고 류마티스성 관절염과 같은 면역 체계에 발병시키는 질환들에 대항하는 의약품에서 사용을 위해 많은 것들이 승인되었음. 인간 의학에서 복합 mAbs은 광범위한 약제들을 전달

47 Chettri, K. et al., 2017., "Antimicrobial peptide CAP18 and its effect on *Yersinia ruckeri* infections in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum) : comparing administration by injection and oral

하는 데에 사용되었는데, 이러한 약제에는 화학요법, 독소, 방사성동위원소, 시토카인 등이 포함됨. 비복합 mAbs은 직접적인 항종양 효과를 나타내는데 이러한 효과는 다음과 같은 메커니즘에 의해 매개됨.

- 항체 의존성 세포 매개 세포독해작용(ADCC) 및 항체 의존성 세포 식세포작용(ADCP) 항체들은 종양 세포의 표면의 종양 항원, 즉, 자연 살해 세포와 단핵 백혈구 혹은 대식세포 등과 같은 작동체 세포의 세포 표면에 발현되는 Fc-감마 수용체에 개입하여 IgG 분자의 Fc 부위와 결합함. 이러한 가교는 작동 세포 활성화를 유도하여 호중구(neutrophils), 단핵 백혈구(monocytes), 대식세포(macrophages) 등에 의한 자연 살해 세포 독해작용(cytotoxicity) 혹은 식세포작용(phagocytosis)을 야기함.
- 보체 의존성 독해작용(CDC). mAb는 CDC를 통해 세포를 죽이기 위하여 보체 연쇄반응을 모집할 수 있음. 항체들은 항체 결합 세포들을 살해하는 전통적인 방법을 통해 보체를 활성화시킴.



자료 : http://www.imgt.org/IMGTeducation/IMGTlexique/A/ADCC_and_CDC.html

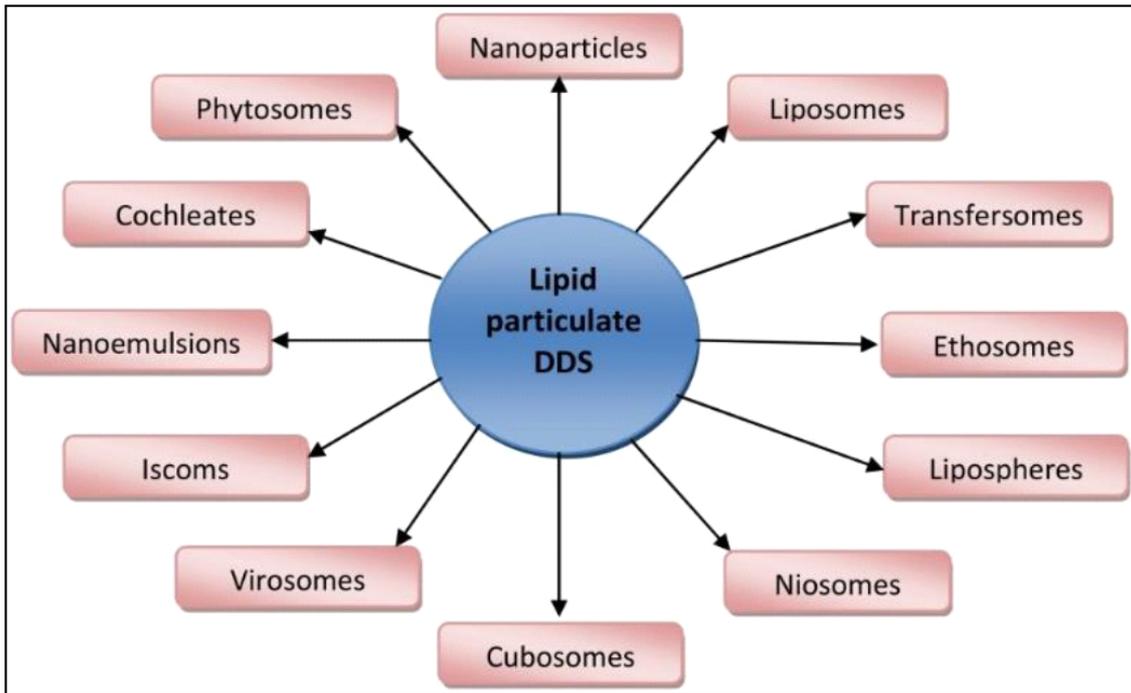
<그림 18> 보체 의존성 세포 독해작용의 도해적 메커니즘

- 인간 의학의 성공을 따라서 mAb 치료는 개 림프종을 치료하는 데에 잠재적으로 효과적일 수 있음. 최근에 T 세포 및 B 세포 림프종 모두를 위한 mAbs가 개발되었음. TACTRESS[®](CD52 mAb) (Aratana)는 B 및 T 세포 모두에 높게 발현되는 당단백질이고, T 세포 림프종을 가진 개의 치료에 보조제로서 필요함. BLONTRESS[®](CD20 mAb) (Aratana)는 성숙한 B 세포에서만 배타적으로 발현되는 당단백질이고 B 세포 림프종을 가진 개의 치료에 보조제로서 미국에서 인가되어 있음.
- 생명공학의 발전이 이제 세포 공학으로 하여금 대규모 포유류 세포 배양을 이용하여 많은 치료 항체들을 생산하도록 허용함. 단백질 발현 시스템들은 이제 배양 매체의 리터당 그램 수준으로 단백질을 생산할 수 있음. 또한 항-항체(anti-antibody) 생성 잠재력이 크게 감소되는 높은 안정성 프로파일을 가진 항체들이 표적으로 하는 종들과 부합하는 항체를 생산하는 것이 가능함.
- Zoetis에서 인수한 Nexvet의 특허용 PETization[™] 플랫폼이 동물의 면역 체계에 의해 ‘자가’ 혹은 ‘고유’로서 인식되는 단일클론 항체(mAbs)를 설계하도록 구상됨.
- 2개 제품이 지금 미국에서 개발되고 있는데 각각 개(Ranevetmab)와 고양이(Frunvetmab) 통증 치료에서 신경 성장 인자를 표적으로 하고 있음.

3.8 입자 기술, 나노입자, 운반체

- 나노기술(nanotechnology)이 동물용의약품 개발을 위한 잠재력을 지니고 있음. 개선을 추구하는 질병 진단 및 치료가 전통적인 방법들로부터 분자로 보다 더 최근에는 나노기술로 이동했음. 나노입자와 나노물질은 병원체 검출, bio-tagging, 항균성 속성, 약물 전달체계, 생물 조작 등의 관점

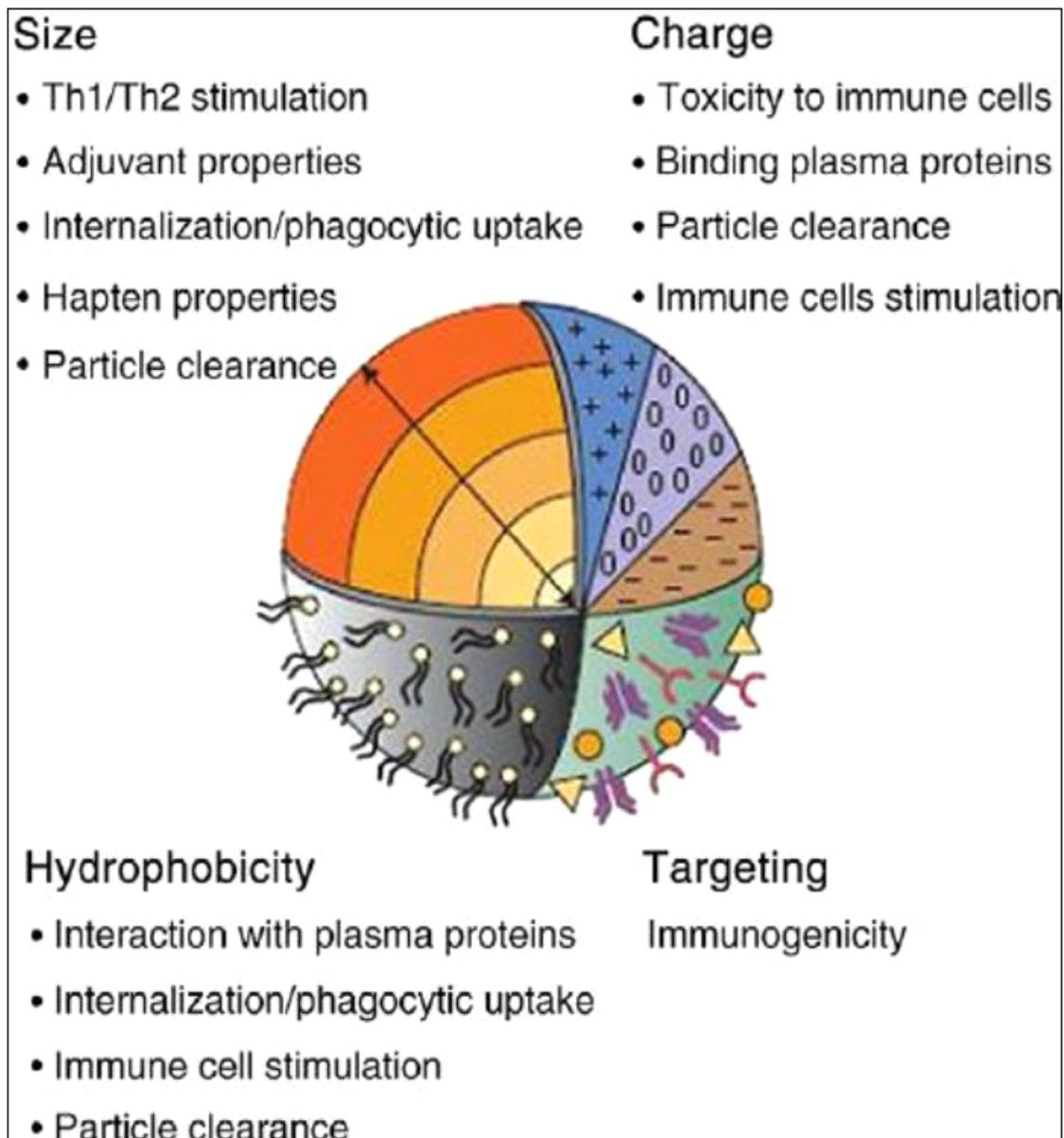
에서 치료 및 연구에서 사용되어 왔음. 나노튜브, 덴드리머(dendrimers), 풀러렌(fullerenes), 리포솜(liposomes), 나노폴리머(nanopolymers) 등과 같은 나노입자들은 암 치료에서 가장 유용한 약물 전달과 표적 수립을 위해 흔하게 사용됨.



자료 : Anthony A. Attama et al., “Pharmacology, Toxicology and Pharmaceutical Sciences.”, Book edited by Ali Demir Sezer, ISBN 978-953-51-0810-8.

<그림 19> 지질 입자 약물 전달 체계의 사례

- 나노 및 마이크로 입자 운반체들은 통제된 생물학적 반응을 위한 부위 특이적 전달을 가능하게 하고, 신체가 자연 침입자에게 반응하는 내적 경로를 이용할 수 있음. 이 입자들은 항원 제시 세포(APCs)를 포함하는 많은 내적 면역 세포들과 자연적으로 연관되는 크기 범위 내에 있음. 통제된 설계 특성을 통해 조작된 나노 및 마이크로 입자 약물 전달 매체들은 많은 치료 접근방법들의 폭을 확장하는 잠재력을 지니고 있어서 세포-특이적 표적 전달을 통해 면역성과에 영향을 미침⁴⁸.



자료 : Naahidi, et al., 2013, “Biocompatibility of engineered nanoparticles for drug delivery,” Journal of controlled release, 166.

〈그림 20〉 크기와 충전 등과 같은 나노입자 속성이 신체에 대한 그들의 효과 결정

48 자료 : Fromen, C. A., et al., 2016, “Particle surface properties direct cellular immune responses in the lung in Nanotechnology in Medicine : From Molecules to Humans,” Prof. Lola Eniola-Adefeso, Department of Chemical Engineering, University of Michigan, USA Prof. Paolo Decuzzi, Italian Institute of Technology, Italy Eds, ECI Symposium Series, (2016).

3.9 사이토카인(Cytokines)

- 사이토카인, 즉, 면역의 자연 매개체가 포함하는 것은 인터루킨(interleukins; IL), 인터페론(interferons; IFN), 종양 괴사 인자(tumour necrosis factor; TNF), 케모카인(chemokines), 아디포카인(adipokines), 중간엽 성장 세포(mesenchymal growth factors) 등임.
 - 사이토카인은 특유적 다중 생물 속성을 지니고 있고 배자 발생의 다양한 단계, 질병 발병기전, 비 특이적 반응과 특이적 반응을 포함하는 면역 반응 등에 영향을 미침.
 - 세포에 대한 그들의 작용 양식은 자가분비, 주변분비, 내분비 방식일 수 있고, 다양한 사이토카인 수용체에 의해 매개될 수 있음.
 - 사이토카인, 그들의 수용체, 신호 형질도입 경로 등은 많은 질병들에서 그들의 다중적 기능들, 규제 및 작동 세포 기능 등으로 인해 치료 목적과 치료 간섭을 위한 유망한 후보들임.
 - 사이토카인은 방대한 감염증 질환들에서 중요한 역할을 수행하고 따라서 치료제로서 재 조합형 사이토카인의 사용이 동물들의 다양한 질병들을 억제하는 잠재적 능력에 대해 탐색되고 있으며, 전통적인 치료제에 대한 가능한 대안들을 제시하고 있음.
-
- 사이토카인 생물학은 동물 면역생물학에서 가장 급속하게 발전하는 영역인데, 이러한 사이토카인 생물학을 가능하게 하는 것은 사이토카인 유전자를 확인하는 PCR 기술의 발전과 사이토카인을 복제하고 발현시키는 재 조합형 DNA 기술임.
 - 사이토카인의 적용은 병든 혹은 위태로운 동물들의 면역과 회복을 향상시키는 것으로 간주되거나, 바람직한 면역 반응을 증대시키거나 유도하는 백신 첨가제로서 간주되고, 또는 질병 상태를 감시하거나 방어 반응을 확인하는 진단 시약으로서 간주됨.

- Oncet IL-2(Merial) 제품은 동물용의약품으로서 사이토카인 사용 사례임. 그 제품은 섬유육종을 치료하기 위한 고양이를 위한 백신으로서 카나리아 두창 백터(매개체)에 의해 발현됨.

3.10 역배열 올리고핵산염(antisense oligonucleotides)

- 역배열 기술은 짧은 상호보완적 올리고 핵산염 단편의 사용을 허용하여 전사 후 수준뿐만 아니라 전사 레벨에서 표적인 mRNA의 발현을 억제함. 안티센스 기술이 가지는 장점은 그 기술이 표적 유전자 서열에 대해 높은 특이성과 선택성을 나타낸다는 것임.
- 이론적으로 역배열 분자는 유전자 발현에 의해 야기되는 질병들 예컨대 바이러스성 감염, 암 성장, 염증성 질환 등을 치료하는 데에 사용될 수 있을 것임.
- 한 최근 연구에서 DNA-기반 짧은 역배열 올리고 핵산염을 사용한 돼지 생식기 호흡기 증후군 바이러스(PRRSV) 생체의 복제가 MARC-145 세포에서 그리고 PAMs에서 효과적인 것으로 실증되었음⁴⁹. 생체 내의 그러한 물질의 안정성에 관한 후속적인 연구가 진행 중이고 그러한 기법은 미래에 추가로 개발될 수 있음.

3.11 단백질체학 (단백질 유전정보학, Proteonomics)

- 단백질체학이라는 용어는 단백질에 관한 대규모 연구를 가리키는데 여기

49 Zheng, L. et al., 2015, "Inhibition of porcine reproductive and respiratory syndrome virus replication in vitro using DNA-based short antisense oligonucleotides.", BMC Veterinary Research, 11:199.

에는 단백질의 구조 및 기능이 포함됨. 단백질체(proteome)의 정의는 환경 조건 하에서 유전자 물질에 의해 발현되는 단백질의 집합임. 단백질체학은 최근에 연구의 분야로서 등장했고 급속하게 발전했는데 기술의 개선에 의해 그리고 전체 단백질 특성분석을 전달할 수 있는 분석적 접근 방법의 필요에 의해 추동되었음.

- 단백질체 미세배열(microarrays)는 박테리아 및 바이러스 단백질체에 대한 호르몬 반응을 지도화(map)하는 방식을 제공하고, 방어 면역 반응을 유도하는 단백질의 확인을 가능하게 함. 이러한 ‘면역 신호(immune signatures)’은 백신 효능을 예측하고 중요한 바이러스성 및 박테리아성 감염증을 위한 서브유닛(subunit) 백신을 설계하는 데에 사용되는 것으로 최근에 밝혀졌음⁵⁰.

3.12 식물에서 바이오의약품의 생산

- 식물 분자 농업은 식물에서 상업적 제품들의 합성에 분자 생물학적 기법들의 적용을 기술하는 용어임. 관심 있는 표적 유전자의 선정 이후에 백신 후보가 전이유전자 발현을 촉진하고 종료시킬 수 있는 식물 발현 카세트에 복제됨. 그런 다음에 발현 카세트는 재조합 단백질의 생산을 위해 식물에 전달됨.
- 외래 단백질 특히 생물 의학적으로 중요한 물질의 생산을 위한 식물의 사용은 광범위하고 다양함. 성장 호르몬, 인간 혈액 성분, 사이토카인 등과 같은 여러 가지 바이오의약품은 식물에서 발현되었음.

50 Legutki, J. B. & Johnston, S. A., 2013, “Immunosignatures can predict vaccine efficacy.”, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 110, 46, 18614-18619.

- 인간 및 동물 사용을 위한 항체 혹은 백신을 포함하여 의학적으로 관련된 많은 단백질들이 계속적으로 탐색되고 개발되고 있음.
 - 인간 의학에서 상업화를 위한 파이프라인에서 식물 제조 항체들이 현재 포함하고 있는 것은 스트렙토코쿠스 무탄스(*Streptococcus mutans*)와 비호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma) 등에 대항하는 것들임⁵¹.
- 대장균 이열성 엔테로톡신 B 서브유닛(*E. coli* heat labile enterotoxin B subunit), 노로와크 바이러스 입자(Norwalk virus particles), 콜레라 독소 B 서브유닛(cholera toxin B subunit) 등을 포함하는 다양한 백신 후보들이 식물에서 발현되었음.
- 박테리아성 항원 LT-B는 식용 식물 생산 백신의 개념을 최초로 증명했는데 그러기 위해서 입증한 것은 경구로 전달되는 백신이 쥐에게 방어 효능을 부여했다는 것임.
 - 뉴캐슬 질환 바이러스(NDV)에 대항하는 식물 제조 가금류 백신이 미국 농무부(USDA) CVB로부터 규제 승인을 획득한 최초의 식물-기반 백신임. 그 이후로 가금 백신의 개념의 증거가 상업화되지 않았고 시장에 도입된 다른 동물 백신이 존재하지 않지만 동물 병원체들이 식물의 발현의 포커스가 되었음.
- 식물에서 외래 단백질의 발현이 식용 백신의 생산의 플랫폼으로서 최초로 개념화되었는데, 발현 목표는 특히 개발도상국들에서 백신 공급을 위한 바늘과 저온유통체계 등의 이용을 감소시키려는 것임.
- 식물 생산비용은 포유동물 세포의 생산 비용의 극히 일부에 불과하고, 전이유전자 식물 농업(transgenic plants)은 비교적 기본적이고 경제적인 번식 물질을 요구함.
 - 전이유전자 수확과 후속 처리가 단순한 기술을 요구하고 생산의 정률 증

51 Liew, P. S. & Mohd, H., 2015, "Review Article Farming of Plant-Based Veterinary Vaccines and Their Applications for Disease Prevention in Animals.", *Advances in Virology*, Article ID 936940.

대가 간단하며 신속한데 그 이유는 그러한 것들이 재배 지역을 증가시킴으로써 수행될 수 있기 때문임.

- 식물의 이질 단백질의 생산은 포유동물 세포 체계에 비해 일반적으로 안전한 것으로 간주되는데 그 이유는 그러한 단백질이 인간 혹은 동물에게 병원성인 미생물 혹은 프리온(prion) 등을 은닉할 가능성이 보다 더 낮기 때문임.
 - 식물-기반 백신들에 의해 극복되어야 할 특정한 장애들이 존재하는데 첫째로 발현도가 비교적 낮고 따라서 정률 증대의 문제가 존재하며 둘째로 조절 경로들이 이러한 유형의 백신을 위해 설정될 필요가 있다는 것임.
- 조류 종(algae species)도 역시 백신의 저비용 생산의 가능성을 제공하는데 그 이유는 그러한 것들이 저가의 매체에서 생산되고 많은 종들이 식용이어서 투여를 위한 정화 혹은 전문 요원 그리고 살균 장치 등을 필요로 하지 않은 경구용 백신을 허용하기 때문임.
- 다음 병원체들에 대항하는 조류 기반 백신들이 예비 연구들에서 평가되었음. 즉, 흰 반점 증후군 바이러스(white spot syndrome virus), 조류 인플루엔자 바이러스(avian influenza virus), 구제역 바이러스, 유구조충(갈고리 촌충)(*Taenia solium*), 돼지 썩코바이러스(porcine circovirus), 고전적 돼지 열병 바이러스(classical swine fever virus) 등이 그것들임.
 - 세포 공장(biofactories)으로서 사용되는 조류 종들이 포함하는 것은 녹조류(*Chlamydomonas reinhardtii*), 해양 미세조류(*Schizochytrium sp.*), 두날리엘라 살리나(*Dunaliella salina*) 등임.
 - 이러한 기술 그리고 조류-생산 백신의 승인을 달성할 조절 경로의 창안 등에 관한 후속 연구가 실제로 가능함.

3.13 새로운 발현 체계의 기타 사례

- 2013년에 일본 농림수산업성(JNAFF)은 개에서 치은염의 치료를 위해 딸기에서 발현된 개 인터페론에 마케팅 승인을 부여했음⁵².
- JNAFF가 또한 승인한 것은 집먼지 진드기-유도 개 아토피성 피부염을 위한 집먼지 진드기 항원 특이적 면역치료제였음. 항원은 바쿨로바이러스 벡터(baculovirus vector)를 사용하여 누에에서 발현되었음.

52 https://www.aist.go.jp/aist_e/dept/en_dlsbt.html

4. 바이오의약품 세분시장의 성장

4.1 인간

- 2015년에 인간 바이오의약품의 세계 시장은 1,769억 미국 달러의 가치를 지니고 있었음. 시장은 2016연도에 1,922억 미국 달러로 추정되고 있고 2021년경 2,910억 미국 달러에 이를 것으로 추정되고 있음. 예측 기간 (2016-2021) 동안에 추정된 평균 성장률(CAGR)은 8.6%임.
- 여러 글로벌 인구통계학적 및 경제적 추세들이 의약품 소비를 추동하고 있는데, 급속하게 노령화하는 세계 인구 및 만성 질환의 연관된 증가, 증가된 도시화 및 보다 더 높은 가처분 소득, 건강관리에 대한 보다 더 큰 정부 지출, 보다 더 효과적인 치료에 대한 증가하는 수요 등이 포함됨.

- 바이오의약품이 현재 전체 의약품 시장 수입의 약 20%를 차지함. 인간 분야에서 현행 20개 블록버스터 약품들 중의 절반 이상이 바이오의약품 들임.

- 지리적으로 인간 바이오의약품 시장은 북미, 유럽, 아시아-태평양, 중동 및 아프리카, 남미 등으로 세분될 수 있음. 시장 중에서 북미가 2015년에 44.5%의 시장점유율을 보유한 가장 큰 시장 주주였음.

- 단기적으로 주요 의약품 수출 시장은 북미, 서유럽, 일본 등의 전통적인 거점들에 계속해서 위치할 것인데, 이러한 거점들이 건강관리에 대한 높은 1인당 지출 비율, 강력한 IP(지적 재산권) 보호, 간소화된 규제 과정들을 보유하고 있음.

- 인간 의약품 시장은 다음 세분시장들로 제품별로 분류될 수 있음.
 - 단일클론 항체

- 재조합 성장 인자
- 정제 단백질
- 재조합 단백질
- 재조합 호르몬
- 합성 면역조절자
- 백신 예컨대 가다실(gardasil) (인간 유두종 백신)
- 재조합 효소

○ 인간 의약품 시장에서 주요 행위자들의 일부는 다음과 같음.

- Abbott Laboratories
- Amgen
- AstraZeneca
- Bristol-Myers Squibb
- Eli Lilly & Company
- GlaxoSmithKline
- Novo-Nordisk
- Pfizer Inc.
- Roche Holdings AG
- Sanofi Aventis

○ 단일클론 항체는 현재 세계 바이오의약품 시장의 가치라는 관점에서 가장 큰 시장 점유율을 보유하고 있음. 상위 판매 단일클론 항체들 중의 일부에 포함되는 것은 아달리무맙(Adalimumab), 인플릭시맙(Infliximab), 리툭시맙(Rituximab), 베바시주맙(Bevacizumab) 등임.

○ 백신이 바이오의약품 시장에서 두 번째 최대 세분시장인데 예컨대 가다실(Gardasil), 즉, 여성에서 자궁경부, 질, 항문 암 등의 예방을 위한 인간

유두종 백신이 그것임.

<p>INFORMATION ABOUT GARDASIL 9</p> <p>GARDASIL 9 (Human Papillomavirus 9-valent Vaccine, Recombinant) helps protect girls and women ages 9 to 26 against cervical, vaginal, vulvar, and anal cancers and genital warts caused by 9 types of HPV. GARDASIL 9 helps protect boys and men ages 9 to 26 against anal cancer and genital warts caused by those same HPV types.</p> <p>GARDASIL 9 may not fully protect everyone, nor will it protect against diseases caused by other HPV types or against diseases not caused by HPV.</p> <p>GARDASIL 9 does not prevent all types of cervical cancer, so it's important for women to continue routine cervical cancer screenings. GARDASIL 9 does not treat cancer or genital warts.</p> <p>GARDASIL 9 is a shot that is usually given in the arm muscle. GARDASIL 9 may be given as 2 or 3 shots.</p> <ul style="list-style-type: none">• For persons 9 through 14 years of age, GARDASIL 9 can be given using a 2-dose or 3-dose schedule. For the 2-dose schedule, the second shot should be given 6–12 months after the first shot. If the second shot is given less than 5 months after the first shot, a third shot should be given at least 4 months after the second shot. For the 3-dose schedule, the second shot should be given 2 months after the first shot and the third shot should be given 6 months after the first shot.• For persons 15 through 26 years of age, GARDASIL 9 is given using a 3-dose schedule; the second shot should be given 2 months after the first shot and the third shot should be given 6 months after the first shot. <p>The appropriate dosing schedule will be determined by your child's health care professional.</p> 	<p>IMPORTANT SAFETY INFORMATION</p> <p>Anyone who is allergic to the ingredients of GARDASIL 9 or GARDASIL, including those severely allergic to yeast, should not receive the vaccine. GARDASIL 9 was not studied in women who knew they were pregnant. The side effects include:</p> <ul style="list-style-type: none">• Pain• Swelling• Redness• Itching• Bruising• Bleeding• A lump where your child got the shot• Headache• Fever• Nausea• Dizziness <p>Fainting can happen after getting GARDASIL 9. Sometimes people who faint can fall and hurt themselves. For this reason, your health care professional may ask your child to sit or lie down for 15 minutes after your child gets GARDASIL 9. Some people who faint might shake or become stiff.</p> <p>Only a doctor or health care professional can decide if GARDASIL 9 is right for your child.</p> <p>You are encouraged to report negative side effects of prescription drugs to the FDA. Visit www.fda.gov/medwatch or call 1-800-FDA-1088.</p> <p>Please read the Patient Information for GARDASIL 9 and discuss it with your child's doctor. The physician Prescribing Information also is available.</p>
---	--

자료 : <https://www.gardasil9.com/>

<그림 21> Gardasil 9

- 가치 면에서 대형 시장 크기임에도 불구하고 단일클론 항체는 물량 관점에서 바이오의약품 시장을 주도하지 못함. 백신이 현재 물량의 관점에서 세계 바이오의약품 시장에서 가장 큰 시장 세분에 해당함.
- 바이오의약품의 매출로부터의 수입이 Novartis, AbbVie, Pfizer 등과 같은 여러 대형 회사들의 총 회사 수입의 주요 부분에 해당함.
- Humira(AbbVie) 세계 최대 매출 약품으로 보고되고 있으며, 2016년 매출 약 140억 달러를 창출했음. 이 약품은 다른 질환 중에서도 특히 관절염 (arthritis)과 크론병(Crohn's disease) 등의 치료에 적용됨⁵³.

53 <https://www.humira.com/>

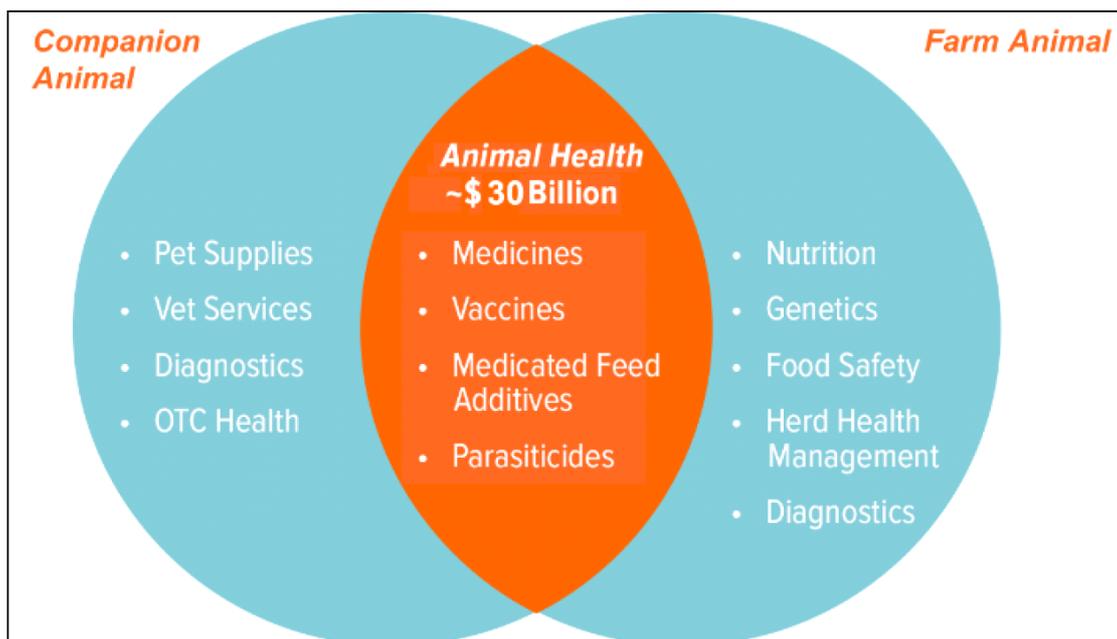
4.2 동물

- Vetnosis에 의하면 세계 동물건강 시장은 현재 240억 달러의 가치를 지니고 있고, 2020년까지 3%의 지속적인 연간 성장률을 보유했을 것으로 예상되고 있음. 시장은 다음과 같이 세분될 수 있음.
 - 상업적 동물 제품들이 동물건강 시장의 59%를 형성하는 반면, 애완동물과 같은 반려동물이 나머지 41% 차지
 - 이 시장 고객들은 압도적으로 서구에 분포되어 있는데, Vetnosis에 의하면 서구에서도 시장의 47%는 미주에 기반을 두고 있고, 31%는 유럽에 기반을 두고 있으며, 23%는 전 세계의 나머지 지역에 기반을 두고 있음.
 - 가장 중요한 유형의 제품은 동물건강 의약품(61%)이고 이어서 생물학적 제제(26%)가 뒤따르고 그 다음이 약용 사료첨가제(12%)임.

- Zoetis 주장에 의하면 ‘동물건강은 2개의 크고, 성장하는 산업 부문의 교차로에 위치하는데, 반려동물과 가축 생산 등이 그것임. 이들 3가지 부문들은 상호 관련되어 있음. 가축 생산과 반려동물 소유의 비율 모두가 증가하는 수요와 증대된 생활기준 등에 대응하여 계속해서 증가함에 따라 동물건강 의약품들과 백신들도 역시 보다 더 큰 물량으로 필요해 질 것임.’

- 성장을 향해 시장을 추동하는 핵심 요인들의 일부는 다음과 같음.
 - 증가한 반려동물 소유
 - 인수공통전염병에 대한 증가하는 인식
 - 지속적인 혁신
 - 동물건강에 대한 전 세계적인 정부 계획 예컨대 중국의 강제 면역화 정책, 글로벌 박멸 프로그램

- 동물건강 약품의 개발에서 기술 발전



자료 : Zoetis

<그림 22> 동물 건강, 반려동물 관리, 농장 가축 산업들 사이의 상호관계

- 다른 곳에서 인용된 것처럼 Ryan과 Walsh(2012)가 보고한 것은 모든 동물 생명공학-기반 전통 및 현대-결합 제품들의 2011년 세계 시장 가치는 약 50억 달러를 차지하는데 이것은 당시 시장의 약 25%에 해당함. 반면에 인체 사용을 위한 재조합 치료 단백질에 의해 창출된 2011년 세계 수입은 1,130억 달러에 이르렀는데, 단지 하나의 제품(항종양 회사 인자 항체인 Humira)이 79억 달러의 매출을 창출했음⁵⁴.

54 <https://pipelinereview.com/>

5. 주요 동물용 바이오의약품 기업의 프로필

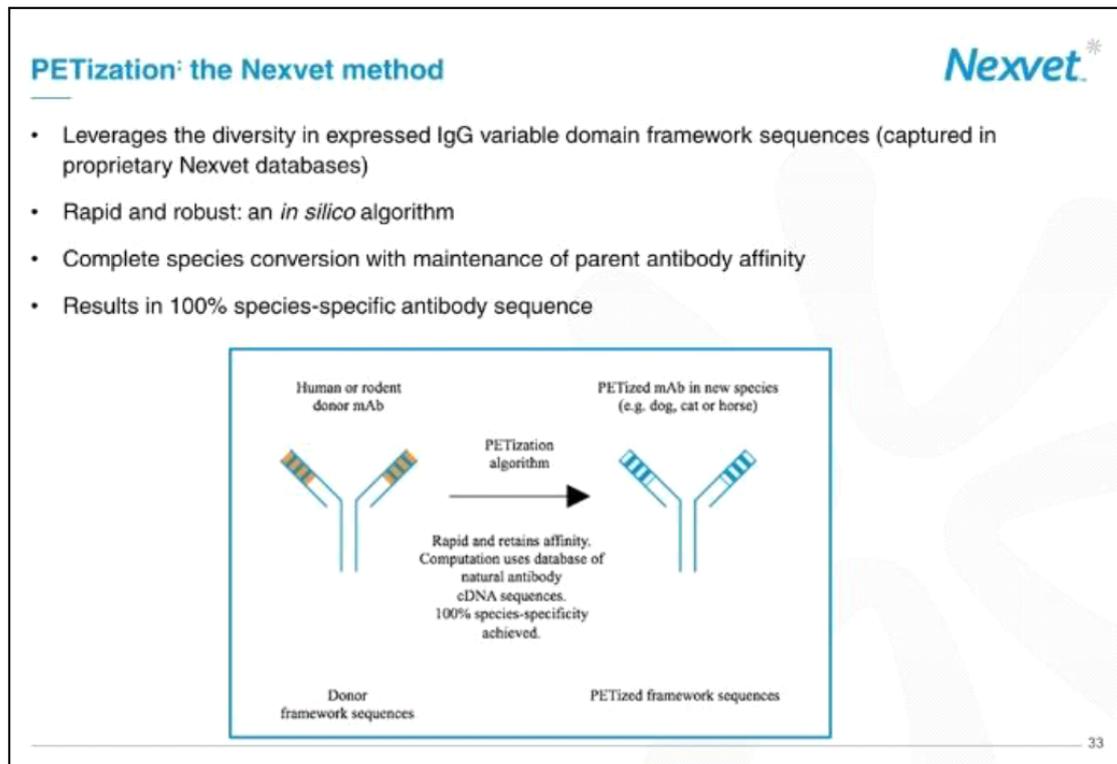
- 상업적 동물과 반려동물 모두의 세계 수요가 증가하고 있고, 많은 동물 건강 해법들이 2개의 시장과 관련되어 있음. 동물건강에 대한 혁신적인 해법들을 발견하는 것이 현대 산업 농장의 단점을 극복하는 데에 중요해 졌음. 전 세계적으로 중산층 가구들의 수가 증가함에 따라 반려동물의 수와 반려동물의 건강에 지출되는 소득도 역시 증가하고 있음.
- Vetnosis에 의하면 동물 건강 시장은 다음과 같은 방식으로 구성됨.
 - 농장 동물(가축) 제품들이 동물건강 시장의 59%를 형성하는 반면에 애완 동물과 같은 반려동물이 나머지 41%를 차지함.
 - 이러한 시장의 고객들은 압도적으로 서구에 분포되어 있는데 Vetnosis에 의하면, 서구에서 시장의 47%는 미주에 기반을 두고 있고 31%는 유럽에 기반을 두고 있으며 23%는 전 세계의 나머지 지역에 기반을 두고 있음. 그러나 아시아 태평양 국가들에서 동물 제품들의 증가된 수요로 인하여 시장 점유율이 증가할 것임.
 - 가장 중요한 유형의 제품은 동물건강 의약품(61%)이고 이어서 생물학적 제제(바이오의약품, 26%)가 뒤따르며, 그 다음이 약용 사료첨가제(12%)임.
- 전 세계적으로 동물 바이오의약품에 참여하는 수백 개의 회사들이 아마도 존재할 것임. 이 회사들은 동물건강 회사들과 특이성 생명공학 회사들의 혼합임.

5.1 Nexvet⁵⁵

- Nexvet은 새로운 중-특이적 생물학적 제제를 개발하고 상업화함으로써

⁵⁵ 2017년 Zoetis에 인수되었음.

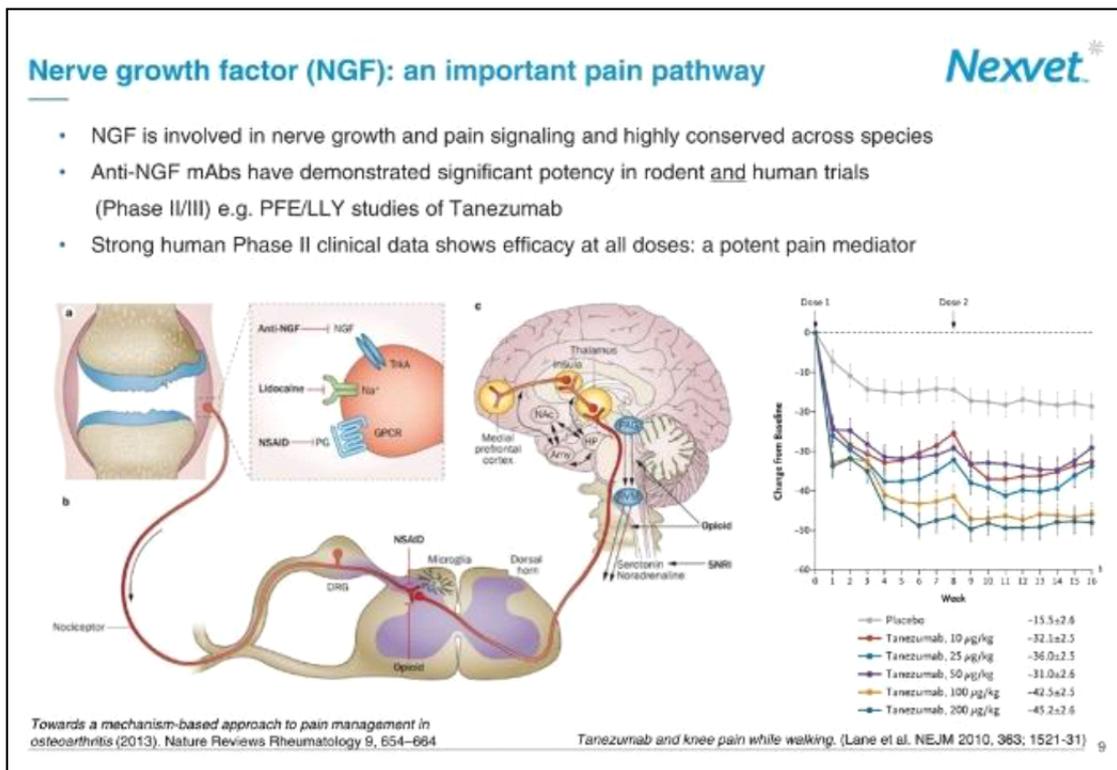
반려동물을 위한 시장에 초점을 맞춘 동물 생물학적 제제(바이오의약품) 치료회사임. Nexvet의 특허용 PETization 플랫폼은 동물의 면역 체계에 의해 ‘자가’ 혹은 ‘토종’ 으로서 인식되는 단일클론 항체(mAbs)를 설계하도록 설계되었음.



<그림 23> PETization의 과정

- Nexvet의 제품 후보들은 또한 임상적으로 시험된 인간 치료들로부터 추출된 안전성 및 효능성 데이터에 기초함으로써 임상 위험과 개발 비용을 감소시킴. Nexvet은 세계 전문기술을 활용하고 있고 호주에서 약품 개발, 미국과 유럽에서 임상 개발, 아일랜드에서 바이오제조를 실시하고 있음.
- 이 회사는 아일랜드 Tullamore에 동물 생물학적 제제 제조시설을 보유하고 있는데 여기서 연간 약 30,200-리터 배치들을 생산하고 있고 1,000-리터 처리 생물반응기로 정률 증대할 수 있음.

○ 2016년12월에 Nexvet Biopharma는 자신이 Frunevetmab에 대한 중추 현상 효능 및 안전 연구를 개시했다는 것을 발표하였음. Frunevetmab은 이 회사의 항신경 성장 인자(NGF) 단일클론 항체(mAb) 치료제로서 개에서 골관절염과 연관된 통증의 억제를 위해 월간(매월) 피하 주사제로서 개발되고 있음. 데이터는 2017년 4사분기에 보고될 것으로 예상되고 있음. 이 회사는 새로운 클래스의 치료제에 만성 개 통증을 여는 데에 중요한 기회를 목격하고 있고, 회사가 믿고 있는 것은 비스테로이드성 항염증약(non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs)이 만성 개 통증을 관리하기 위해 1990년대 말에 시장에 도입되었을 때와 유사한 역사적 유례가 목격될 수 있다는 것임. 그들은 주로 개를 위한 반려동물 통증 관리 제품을 위한 미국 시장을 약 2억8,000만 달러의 가치를 지닌 것으로 호가하고 있음.



<그림 24> 신경 성장 인자를 포함하는 대사 경로

- Nexvet은 또한 Ranervetmab를 개발하고 있는데 이것은 개에서 골관절염과 연관된 통증의 억제를 위해 개발 중인 항신경 성장 인자(anti-nerve growth factor; NGF) 단일클론 항체(mAb) 치료제임. 2016년 3월에 그들이 보고한 것은 Ranervetmab이 중추 및 예비 연구에서 골관절염을 가진 개에서 평가되었고 임상적으로 유의미한 효능성과 매력적인 안전성 프로파일을 입증했다는 것임.

5.2 Zander Therapeutics Inc.

- Zander Therapeutics Inc.는 동물용의약품에 초점을 맞춘 상장 생명공학 회사인 Entest BioMedical Inc.의 자회사임. 이 회사는 동물 적용을 위한 소분자 및 면역 자극 치료제들을 개발하려고 시도하고 있음. 현재 이 회사의 주요 관심은 동물에서 암과 자가면역 질환들을 치료하기 위한 소분자 치료제들을 개발하려는 데에 있음. Zander Therapeutics Inc.는 동물용의약품 사용을 위한 Regen BioPharma의 소분자 기술의 독점적 라이선시임.
- 이 회사는 NR2F6을 활성화시키고 억제시키는 소분자 프로그램에서 확인된 분자들과 관련되고 물질의 구성과 사용의 방법을 다루는 특허 신청서를 제출했음. NR2F6은 ‘고아 핵 수용체(orphan nuclear receptor)’로 알려진 분자 스위치인데, 이것은 면역 반응과 연관된 유전자뿐만 아니라 암 줄기 세포의 증식할 수 있는 능력과 연관된 유전자를 억제함.
- Regen BioPharma에 의해 실시된 임상 전 연구가 가리키는 것은 NR2F6를

억제함으로써 암 줄기 세포가 정상적인 세포로 전환될 수 있고 따라서 잠재적으로 암 환자를 치료할 수 있다는 것임. 또한 NR2F6의 활성인자들은 관절염과 같은 자가면역 질환들의 제거를 제공할 잠재력을 지님. 암과 관절염 모두는 반려동물에 엄청난 영향을 미침⁵⁶.

5.3 Aratana Therapeutics

- Aratana는 반려동물 치료제를 전문으로 하고 있고 반려동물을 위한 바이오의약품의 라이선싱, 개발, 상업화 등에 초점을 맞추고 있음. 이 회사의 비전은 최고의 인간 의약품 개발 기회들을 이용하고 그러한 기회들을 동물 의약품에 적용하려는 것임. 그들이 초점을 맞추고 있는 것은 골관절염, 수술 후 통증 관리, 식욕부진, 알레르기, 림프종, 골육종, 바이러스성 발한 등의 영역들임⁵⁷.
- Aratana는 림프종의 치료에서 보조하는 2개의 개-특이적 단일클론 항체를 보유하고 있음. B 세포 림프종을 위한 Blontress는 미국 농무부에 의해 라이선스되고, Tactress는 T 세포 림프종을 가진 개의 치료에 보조제로서 필요한데 역시 미국 농무부에 의해 라이선스되고 있음.
- Nocita[®] (bupivacaine liposome 주사제 현탁액)는 2016년 10월에 미국에서 출시되었음.
- Aratana는 또한 개 골육종 백신을 개발하고 있고, 2017년에 조건부 라이선스를 위한 신청서를 제출할 계획이며, 개 골관절염과 개의 아토피성 피부염 등을 위한 동종이형 줄기 세포 치료를 위한 개발 연구를 운영하고

56 <https://www.zandertherapeutics.com/>

57 <https://www.aratana.com/>

있음.

5.4 Rhizen Pharmaceuticals SA

- Rhizen의 R&D는 새로운 클래스의 고 효과 의약품들을 생성시키는 것을 목표로 하고 있음. 이 회사는 원래 지적재산권 자원으로 설립되어 그들의 혁신을 상업화하기 위해 외부 파트너들과의 사업 모델에 집중했음. Rhizen은 전 세계적으로 활동을 아웃소싱하는 반면에 설계 및 개발을 통한 핵심 연구를 보유, 유지함. 지난 7년 동안에 여러 가지 선두 주자들이 후기 발견 및 개발 단계로 진행했음. 인상적인 많은 지적재산권이 파이프라인의 세계적 개발을 지원하려고 성공적으로 추구되었음⁵⁸.
- Rhizen의 사업 노력은 자신의 연구 파이프라인을 더욱 더 발전시키기 위해 민간 자금조달을 통해 그리고 라이선싱으로 창출된 수입을 활용하여 획득된 회사를 통해 양호하게 자본을 공급 받고 있음. 그러한 파이프라인은 내부적으로 발견된(100% IP 소유권을 가진) 새로운 소 분자 프로그램들로 구성되는데, 프로그램들은 인간 건강에서 종양학, 면역염증성 및 대사성 질환 그리고 보다 최근에 개의 암의 치료 등을 포함하는 고가 시장을 목표로 하고 있음.
- 2015년12월에 회사가 발표한 것은 그들이 Rhizen의 흡입 이중 PI3K-델타 감마 억제제 그리고 인간의 다양한 적응증들을 위한 그것의 밀접 관련 화합물 등의 개발과 상업화를 위해 Novartis와 전 세계적인 라이선스 계약을 체결했다는 것임. 그 선두주자 화합물은 새로운 선택성 이중 PI3K-델타 감마 억제제인데 호흡기 질환들을 대표하는 임상 전 시스템들과 모

58 <http://www.rhizen.com/>

델타에서 실증된 항염증성 및 면역-조절 활성을 지니고 있음. 이러한 흡입 이중 PI3K-델타 감마 억제제는 인간 기도 질환의 치료에서 유망성을 보유하고 있음.

- Rhizen은 또한 개 림프종의 치료를 위해 PI3K 억제제를 개발하고 있음. 2015년 9월에 그들은 RV1001 의약품 후보에 관한 2상 연구를 개시했음. 1상 결과는 매우 유망해서 선임 연구자기 논평한 것은 이러한 새로운 경구 생체 활용 가능 치료제의 후속적인 개발이 보증된다는 것임. 림프종은 성체 반려동물에서 사망의 주요 원인들 중의 하나여서 약 120만 마리의 개들이 수의 치료를 구함. 개 림프종의 치료는 주로 화학치료제(화학 요법제)로 국한됨. PI3K의 억제는 림프종의 치료에서 유망한 접근방법에 해당함.

5.5 Zoetis

- Zoetis(전 Pfizer Animal Health)는 벨기에에 기반을 두고 있으며, 가축과 반려동물을 위한 동물건강 의약품 및 백신 등의 발견, 개발, 제조, 상업화 등에 참여하고 있음. 그 포트폴리오에 포함되는 것은 진단 제품, 유전자 검사, 바이오 소자(생체 소자), 기술적 서비스 등임. Zoetis는 최고 반려동물 포트폴리오에 대해 올해의 Animal Pharm 상을 수상했음⁵⁹.
- 2015년에 Zoetis는 Apoquel에 대해 미국 농무부로부터 조건부 라이선스를 획득했는데, Apoquel아포켈은 개 아토피성 피부염 단일클론 면역치료제임. Apoquel(oclacitinib maleate)은 합성 야누스 키나아제(Janus Kinase ; JAK)이고, 개에서 알레르기성 피부염과 연관된 소양증(가려움증)의 억제용

59 <https://www.zoetis.com/>

및 아토피성 피부염의 억제용임. Zoetis는 2016년에 신규 시장들에 Apoquel의 공급을 증가시켰음. 이 제품은 2015년 1억 달러 매출을 초과했고, 장기적인 피크 매출은 3억 달러 이상일 것이라고 간주하고 있음.

- 2016년12월에 Zoetis는 Cytopoint에 대해 미국 라이선스를 획득했는데 이것은 개에서 아토피성 피부염과 연관된 임상 징후들을 감소시키는 데에 조력하기 위해 승인된 항-개 IL-31 단일클론 항체임. 이 단일클론 항체 (mAb) 치료제는 개 아토피성 피부염과 연관된 임상 징후들의 지속적인 억제를 위해 승인된 최초의 치료제임. 이것의 작용은 인터류킨 (interleukin)-31 (IL-31)-개에서 소양증을 촉발시키는 데에 관여하는 핵심 cytokine-을 선택적으로 결합하여 중화시키는 천연 항체의 활동을 모방하는 것임. 이것은 아토피 개의 소양증 주기를 차단함.

- Zoetis는 또한 팔라디아(Palladia)(Toceranib phosphate)를 시판하는데 이것은 개에서 Patnaik 그레이드 2 혹은 3, 즉, 국소(부위) 림프절 침범이 있거나 없는 재발성 피부형 비만 세포종의 치료를 위해 필요함. Palladia는 여러 가지 수용체 티로신(tyrosine) 인산화효소(RTK)를 표적으로 하는 다중-키나아제 억제제임.

- Zoetis에 의해 개발되고 시판된 또 다른 바이오의약품은 Improvac인데, 이것은 수컷 돼지를 위한 면역 제품으로서 활성 물질로서 고나도트로핀 (gonadotropin) (생식샘 자극 호르몬) 방출 호르몬(GnRH) 유사체-단백질 복합체를 함유함. Improvac은 미국, 일본, 캐나다, 중국을 포함한 63개 국가들에서 승인되고 있음. 이 제품의 활성 물질은 박테리아인 코리네박테리움 디프테리아(*Corynebacterium diphtheria*)로부터 획득된 운반체(운반, 담체, 수송) 단백질과 연계된 고나도트로핀 (생식샘 자극 호르몬) 방출 호르몬(GnRH)의 유사체임.

5.6 Bionaturis

- Bionaturis는 인간 및 동물 건강을 위한 바이오의약품 개발 및 제조에 중사하는 생명공학-기반 집단임. 이 회사의 현행 전략적 핵심 사업은 동물 건강을 위한 바이오의약품 개발임⁶⁰.
- 이 그룹은 6개의 상이한 장소(스페인 3, 미국, 홍콩, 중국 각 1)에 위치한 4개의 회사(Bionaturis, Biobide, ZIP Solutions 및 BNT Pacific LTD)와 2개의 자회사(BNT China Bioscience, Biobide USA) 등으로 구성되어 인간 및 동물 적용을 위한 제품 및 서비스 등을 제공함.
- Bionaturis는 초기 단계 임상 프로그램들을 진행 중인데 전문 시장 내에서 충족되지 않은 의료 필요를 지닌 질병들을 표적으로 하고 있음. 이러한 프로젝트들은 특히 발현된 복합체 단백질, 항체 단편 등을 포함함.
- 2015년에 Bionaturis는 5개의 신규 생명공학 개발들을 공개함으로써 아토피성 피부염, 골관절염, 여러 가지 유형들의 암 등과 같은 가축 및 반려동물의 질병들을 위한 자신의 제품 포트폴리오를 확대했음.
- 일반적 관점에서 R&D 계획 내에서의 Bionaturis 역할은 다음 과제들에 집중되어 있음.
 - 재조합 단백질, 키메라 입자, 제2세대 백신, 재조합 항체 등의 개념 증명 (Flylife) 실시
 - 원재료(upstream), 유통(downstream), 분석, 생물검정 개발. API 제조 서류

60 <http://www.bionaturis.com/>

- 연구-단계 재조합 단백질 및 항체의 전달
- Bionaturis는 파이프라인 내 많은 바이오의약품들을 보고하고 있음. 이러한 제품들은 다음을 포함함.
 - 개에서 개과 내장 리슈만편모충증(leishmaniasis)을 위한 재조합 융합 백신
 - 가축 생산성을 증대시키도록 설계된 혁신적인 펩타이드-기반 영양 보충제. 이 제품은 현재 멕시코에서 시판되고 있고 중국에서 등록 단계에 놓여 있음.
 - 가금의 감보로병(Gumboro disease)을 위한 재조합 다가 VLP 백신
 - 돼지의 썬코바이러스(Circovirus) 2형(RCV2)를 위한 재조합 VLP 백신
 - 토끼 출혈열을 위한 재조합 VLP 백신
 - 개와 고양이의 항암 길항제로서 저 분자량 항체
 - 개와 고양이를 위한 고양이과 재조합 인터페론 오메가 항바이러스성, 항증식성, 면역조절 화합물
 - 개, 고양이, 말 등의 아토피성 피부염, 골관절염 등을 위한 항염증성 작용제로서 저분자량 항체
- Bionaturis에 의해 발표된 수치에 의하면 개 골관절염을 위한 미국 시장은 2014년에 2억6,000만 달러이고 아토피성 피부염은 2억1,000만 달러임.

5.7 Braasch Biotech LLC

- Braasch Biotech은 South Dakota 주에 본사를 둔 비공개 바이오의약품 회사임. 이 회사는 Somatovac[®] 기술을 활용한 대사 및 치료 백신의 신규 분야를 개척하고 있고, 비만과 가축 생산성에서 백신 사용을 위한 다수의 미국 및 국제 특허를 획득했음⁶¹.

- Braasch는 성장 호르몬(GH), 인슐린-유사 성장 인자-1(IGF-1) 결핍증, 비만 등의 치료를 위한 백신을 다루는 특허를 이스라엘에서 부여받았음. 특허는 반려동물과 인간에서 GH, IGF-1 결핍증 등의 치료, 그리고 비만의 치료 등에 대한 권한을 제공함. Braasch가 주장한 것은 자신의 백신 기술이 일부 다른 호르몬들의 분비를 억제하는 호르몬인 somatostatin에 대한 특이성 면역 반응에 기초하여 GH와 IGF-1 등에 대한 부조절(대응 조절) 효과를 차단한다는 것임.
- Somatostatin(또한 성장 호르몬 억제 호르몬으로 알려진)은 성장 호르몬(GH) 방출 신호 직렬(cascade)의 핵심 조절물질인데 이러한 직렬은 IGF-1(인슐린-유사 성장 인자 1) 수준의 증가를 포함하여 신체 전체에 걸쳐 많은 중요한 작용들을 유발함. 혈액 속의 활성 somatostatin의 존재는 성장 호르몬 방출 호르몬(GHRH)의 작용을 억제하는데 이것이 GH의 방출을 억제함.
- Braasch의 백신 기술은 키메라-기반 폴리펩타이드(chimeric based polypeptides)를 활용하여 면역 체계로 하여금 주로 somatostatin의 억제 작용을 일시적으로 완화시키지만 완전히 제거하지 않도록 허용함으로써 신체로 하여금 자기 자신의 GH를 보다 더 많이 자연적으로 방출하도록 조력하는데 이러한 GH가 그 다음에 IGF-1의 방출을 자극함.
- 회사는 개와 고양이의 비만과 말의 연골 재생 등을 치료하기 위한 권한에 관해 자신의 somatostatin 백신 기술을 위해 중국과 필리핀에서 특허를 획득했음.

61 <http://www.braaschbiotech.com/technology-overview.html>

○ 그들의 현행 제품 포커스는 다음과 같다고 브라치는 주장함.

○ 가축 생산성

- Somatovac™ 젖소 백신- 젖소의 우유 생산성을 개선시키기 위해
- Somatovac™ 돼지 백신- 돼지에서 사료 효율성과 일당 증체량을 개선시키기 위해

○ 반려동물 비만

- i. 개 비만 백신- 개에서 비만의 치료 및 억제를 위해
- ii. 고양이 비만 백신- 고양이에서 비만의 치료 및 억제를 위해
- iii. 말 비만 백신- 고령 말에서 비만 및 노화 등의 치료 및 억제를 위해

Technology Overview

Advancing the world's first immunization-based Growth Hormone (GH) and Insulin like Growth Factor-1 (IGF-1) treatments using novel second-generation somatostatin vaccines.

Somatostatin (also known as Growth Hormone Inhibiting Hormone) is the key regulator of the Growth Hormone (GH) release signaling cascade which leads to a number of important actions throughout the body including the increase of IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1) levels. The presence of active somatostatin in the blood inhibits the actions of Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH) which controls the release of GH.

Braasch's second-generation vaccine technology utilizes its patented, chimeric-based polypeptides to allow the immune system to temporarily attenuate, but not completely eliminate, the mostly inhibitory actions of somatostatin. Our unique second-generation somatostatin vaccines thereby help the body to naturally release more of its own GH (from the pituitary), which then stimulates the release of IGF-1 (from the liver).

"Helping the body produce more of its own GH and IGF-1."

```

graph TD
    Hypo[HYPOTHALAMUS] -- "+" --> SST[SST]
    Hypo -- "+" --> GHRH[GHRH]
    SST -- "-" --> AP[ANTERIOR PITUITARY]
    GHRH -- "+" --> AP
    AP -- "+" --> GH[GH]
    GH -- "-" --> SST
    GH -- "+" --> IGF1[IGF-1]
    IGF1 -- "+" --> SG[SOMATIC GROWTH]
    
```

SSRT - Somatostatin
 GHRH - Growth Hormone Releasing Hormone
 GH - Growth Hormone
 IGF-1 - Insulin-Like Growth Factor

자료 : <http://www.braaschbiotech.com/technology-overview.html>

<그림 25> Braasch Biotech의 기술 개요

5.8 Plumblin Life Sciences

- 서울-기반 플럼라인은 이전에 반려동물을 위한 바이오의약품을 개발하는데에 집중했음. 이 회사는 플라스미드-기반 DNA 전달 및 발현 기술을 사용하여 DNA 백신 및 치료제를 개발하고 있음⁶².
- 회사의 포트폴리오가 포함하는 것은 성장 호르몬 방출 호르몬 그리고 골격근 세포 및 피부로 플라스미드를 전달하기 위한 전기천공법 기술 등임.
- 이 회사의 포트폴리오는 다음을 표적화함. 즉, 개 빈혈증, 신부전; 말 제염염; 고양이 신부전 및 빈혈증; 돼지 성장 호르몬 등이 그것들임.
- 플럼라인은 위스타 연구소와의 파트너십을 보유하고 있는데 이 연구소는 암, 면역, 감염성 질환 등의 국제 바이오의약품 연구 리더이며, 펜실바니아 대학교에 기반을 두고 있음. 공동연구를 통해 두 파트너들은 반려동물을 위한 최첨단 DNA 동물 백신에 관해 연구할 것임.
- 미국 면역치료 전문회사인 Inovio Pharmaceuticals는 플럼라인 생명과학에게 구제역(FMD)을 위한 동물 백신을 라이선스했음. 거래는 플럼라인의 DNA 백신 매출에 추가되고 이 회사로 하여금 산업동물을 위한 포트폴리오를 -이 회사의 제품들의 대부분은 반려동물용임- 성장시키도록 조력하고 있음. 이러한 자산들이 포함한 것은 Inovio의 성장 호르몬 방출 호르몬 기술의 동물 적용 그리고 동물 백신 등을 위한 독점 라이선스임.

62 <http://www.plumblinels.com/>

5.9 Harris Vaccine Inc.

- 2015년 11월 MSD Animal Health는 Harris Vaccine Inc.를 인수했는데, 이 회사는 산업동물 및 반려동물을 위한 백신을 개발, 제조하고 시판함. 두 회사의 결합된 포트폴리오는 광범위한 질병들과 종들을 위한 제품들을 포함함⁶³.
- 이 회사는 RNA 입자 기술을 사용하는 백신 개발을 위한 프로그램을 보유하고 있음. 병원체들은 농장 수준에서 수집되고 특이성 유전자들은 RNA 입자들로 배열되어 삽입되는데 이러한 입자들은 동물 백신 접종에 사용되어 종-특이적 방어를 제공함. 이 시스템은 새로운 질환 문제들에 신속하게 적응 가능하여 돼지 전염성 설사 바이러스 (PEDv)를 억제하도록 조건부로 라이선스된 최초의 백신을 생산하는 데에 유용했음.
- 2015년 9월 Harris Vaccine은 유라시아 H5 서브타입 조류 인플루엔자 백신에 대한 조건부 승인을 획득했고, 동 백신을 생산하기 위하여 미국 농무부의 동물 및 식물건강검사국(USDA/ APHIS)에 의해 계약을 부여받았음.

5.10 Elias Animal Health

- Elias Animal Health는 미국에 기반을 두고 있으며, 동물 부문에서 암의 치료를 위한 새로운 표적화된 T 세포-기반 면역치료제를 발전시키는 의료 생명공학 회사임. 회사의 초기 포커스는 개의 암에 집중되고 있음⁶⁴.

63 <http://www.merck-animal-health.com/>

64 <https://eliasanimalhealth.com/>

- 이 회사는 말과 고양이의 암의 치료를 위한 후속 임상 연구들이 미래에 개시될 수 있다는 것을 주장하고 있음. 회사의 치료 접근방법은 낮은 독성 그리고 암이 치료되는 방식을 근본적으로 변화시키기 위한 잠재력에 의해 임상 결과를 개선시키려는 것임.
- Elias 암 면역치료제(ECTTM)는 적응적 세포치료를 활용하여 암 줄기 세포를 포함한 암 세포를 살해하는 것으로 생체 내에서 입증된 활성화된 T 세포를 전달함. 개들이 그들 자신의 암 세포들에 의해 백신 접종되어 면역 반응을 산출함. 그런 다음에 개인화된 T 세포들이 개로부터 추출되어 ‘킬러’ T 세포가 되기 위해 활성화되고 그런 다음에 대량으로 증식됨. 그런 다음에 이러한 활성화된 T 세포들은 개에게로 재 주입되어 잔류하는 암 세포들의 제거를 표적화함. 이 제품은 현재 임상 시험 중임.

5.11 Ceva Animal Health

- Ceva Animal Health는 6대 구역들에서(북미, 서유럽, 중유럽 및 동유럽, 남미, 아프리카/ 중동/ 아시아) 그리고 42개 국가들에서 세계 사업 운영을 보유한 미국-기반 회사임⁶⁵.
- 이 회사는 가축, 가금, 돼지, 말, 반려동물 부문들을 위한 약리학과 생물학의 분야에서 제품의 개발에 집중하고 있음. Ceva는 Vectormune[®] 범위의 많은 백신들을 보유하고 있고 이러한 백신들은 Vectormune[®] ND를 포함하는데 이것은 뉴캐슬병 바이러스의 핵심 방어 항원을 발현시키는 유전자 조작 닭 림프종중(Marek's Disease) 바이러스 혈청형 3(칠면조 헤르페스바이러스, 즉, HVT)을 함유하고 있음.

⁶⁵ <https://www.ceva.com/en/>

5.12 MSD Animal Health

- MSD Animal Health(미국과 캐나다에서 Merck Animal Health로 알려진)은 50개 이상의 국가들에 위치한 사무소들과 150개 이상의 시장들에서 이루어지는 사업 운영뿐만 아니라 제조 및 R&D 시설의 세계적 네트워크 등을 포함하는 광범위한 상업적 범위를 지니고 있음⁶⁶.
- 2015년에 MSD는 Innovax[®]-ILT를 출시했는데 이것은 유럽연합에서 사용을 위해 가금에서 전염성 후두기관염(ILT) 뿐만 아니라 마력병에 대항하는 이 회사의 신규 백신임. 이 백신은 전염성 후두기관염을 방어하기 위해 유럽연합에서 이용 가능한 최초이면서 유일한 벡터 백신임.

5.13 Virbac

- Virbac은 반려동물과 산업동물 모두를 위한 주요 병원체들의 예방과 치료에 사용되는 광범위한 백신들과 의약품들을 보유하고 있음⁶⁷.
- Virbac은 현재 Suprelorin(Peptech Animal Health에 의해 개발된)를 시판하고 있는데 이것은 GnRH-작용제 deslorelin을 함유한 펩타이드-기반 피임용 피하 이식임. 호르몬의 지속 방출은 시상 하부 뇌하수체 축의 차단을 초래함으로써 LH와 FSH 생산 모두를 억제함. 전체 수컷 개에서 이것은 고환으로부터의 테스토스테론 생산의 억제를 야기하고 성욕의 감소, 일시적 불임, 종자형성의 부재, 고환 크기의 감소 등을 제공함. 보도에 의하면

66 <http://www.msd-animal-health.com/>

67 <https://uk.virbac.com/>

6-12 개월 피임용 이식이 유럽연합, 호주, 뉴질랜드 등에서 매우 양호하게 판매되고 있음.

5.14 MediVet Biologics

- MediVet Biologics 포커스는 동물 재생 의학 및 생물학적 해법 등에 집중하였음. 그들은 미국과 호주에 사무소를 두고 있고 반려동물 및 말 시장을 위해 줄기세포 치료 세트와 기타 치료제들을 개발했음⁶⁸.
- MediVet은 자가 개 암 백신인 K9-ACV에 관한 연구의 결과를 발표했음. K9-ACV는 암을 공격하는 개의 면역 반응을 자극하기 위해 설계된 면역 치료 백신임. 이 백신은 개 자신의 암성 종양으로부터 제조되는데 이러한 종양이 실험실에 제출되고 그러한 실험실에서 면역치료의 치료 형태가 그러한 종양이 유래한 동물에 대해 특이적으로 설계됨. 초기 연구에서 개의 85%가 긍정적인 항종양 면역 반응을 나타냈음. 또한 상이한 유형들의 암을 가진 개들이 K9-ACV에 의한 치료 이후에 개선된 임상 결과를 나타냈음.

5.15 Bio-Sourcing

- Biosourcing은 주요 동물 건강 회사들과 파트너를 형성하여 인간 바이오 테크/약품 해법들을 알맞은 가격의 동물 제품들로 전환하고 있음. 제품들은 토끼, 염소, 암소 등의 유선에서 발견되고 있는데 그러기 위해서 전통적인 재조합 DNA 기술을 적응시키고 관심 있는 바이오의약품을 위해 중

68 <http://medivetbiologics.com/>

-특이적 코딩을 편입하고 발현을 위해 유선을 사용함⁶⁹.

- Bio sourcing은 현재 개발의 임상 시험 단계에 있는 소에서의 사용을 위한 항감염성 단일클론 항체를 개발하고 있을 뿐만 아니라 반려동물을 위한 2가지 치료 용도, 즉, 생물학적 진통제 그리고 개의 특이성 암을 위한 단일클론 항체 등을 개발하고 있음.

69 <http://www.bio-sourcing.com/new/>

6. 이용가능한 바이오의약품 제품 및 프로젝트 리뷰

- 동물용의약품들의 개발에 대한 증가된 포커스는 지난 2년 동안에 여러 가지 제품들의 승인을 창출했고 많은 잠재적 제품들로 인하여 이러한 추세는 계속될 예정이다.

<표 5> 2015/2016년에 승인된 동물 바이오의약품의 사례

제품	회사	국가/지역	승인	요법	동물 종
Apoquel	Zoetis	일본	2015. 9	아토피성 피부염	개
Innovax-ILT	MSD	EU	2015. 7	전염성 후두기관염 및 닭 림프종증 (Marek' s disease)	가금류
Entyce	Aratana	미국	2016. 5	식욕 촉진제	개
Nocita	Aratana	미국	2016. 8	진통제	개
Vectormune ND	Ceva AH	EU	2015. 9	뉴캐슬병	가금류

6.1 감염증

6.1.1 Vectormune[®] ND (Ceva Animal Health)

- Vectormune[®] ND는 뉴캐슬병 바이러스의 핵심 보호 항원을 발현시키는 유전자 조작 마렉병 바이러스 혈청형 3(칠면조 헤르페스바이러스, 즉, HVT)을 함유하고 있음.
- 이 기술은 세포-연관 형태의 HVT (칠면조의 헤르페스바이러스) 백터에

기초하는데 이러한 벡터는 백신으로 하여금 모체로부터 받은 항체(MDA)의 존재 하에서 효과적일 수 있게 함. 이것은 그러한 벡터에 대항하는 MDA(마렉 MDA)에 대해서도 타당하고 삽입된 유전자에 대항하는 MDA(뉴캐슬 MDA)에 대해서도 타당함.

- 이것의 메커니즘은 세포로 통합되어 그러한 세포에서 그러한 벡터 바이러스는 체액 및 세포 면역 반응 모두를 자극함. 벡터 바이러스는 새로운 세포에 진입하기 전에 혈류 속으로 규칙적으로 방출되고 따라서 면역 체계 세포들(특히 기억 세포)은 영구적으로 자극됨.

6.1.2 Zelnate DNA 면역자극제 (Bayer)

- Zelnate®는 새로운 무항생 기술로서 소 호흡기 질환(BRD)에 대항하는 동물의 자연 방어를 향상시킴. BRD는 면역 체계를 약화시키는 스트레스를 포함하는 많은 기여 인자들을 지닌 복합 질환임. BRD의 치료를 위한 항균(항미생물) 선택권들이 존재하지만 항생제의 과용의 제약과 영향이 대안적인 치료들의 탐색을 추동하고 있음.
- Zelnate는 4개월령 소에서 맨하이미아 폐렴(*Mannheimia haemolytica*)으로 인한 BRD의 치료를 조력하는 경우는 지각된 스트레스적 사건의 시기에 혹은 그러한 사건 이후 24시간 이내에 투여될 경우임.
- 시토신-인산염-구아닌(CpG) 모티프-기반 면역자극제는 DNA-리포솜 복합체를 사용하여 내재 면역 체계를 통해 감염에 대한 급속하고 광범위한 반응을 촉발시킴.
- Zelnate DNA는 감염을 모방하는 독특한 코드를 보유하고 있어서 동물의

면역 체계로 하여금 Zelnate를 외래로서 인식하게 함. 이것이 소에서 내재 면역 체계를 자극함.

○ 이 제품은 Juvaris BioTherapeutics에 의해 개발된 기술에 기초하고 있고 특허 보호되고 있음. Zelnate는 소에서 맨하이미아 폐렴(*Mannheimia haemolytica*)으로 인한 BRD의 치료를 위해 라이선스되어 있고 미국에서 2015년 9월 출시되었음.

○ Zelnate에 대한 추가 정보는 2.2절에 제공되고 있음.

6.1.3 Virbagen® Omega (Virbac)

○ Virbagen® Omega는 개의 파보바이러스병의 사망률과 임상 징후 등을 감소시키는 데에 사용되고, FeLV(고양이 백혈병 바이러스) 그리고/혹은 FIV(고양이 면역결핍 바이러스) 등을 가진 고양이를 치료하는 데에 역시 사용됨.

○ Omega는 고양이 기원의 활성 물질 재조합 오메가 인터페론을 함유함. 오메가 인터페론의 작용의 정확한 메커니즘은 잘 알려져 있지 않지만 비특이적 방어의 향상을 포함할 수 있음.

○ 유전자 조작에 의해 생산되는 고양이 기원의 오메가 인터페론은 알파 인터페론과 관련된 제1형 인터페론임. 주사 후에 오메가 인터페론은 다양한 세포들의 특이적 수용체들에 신속하게 결합됨.

• 주로 바이러스에 의해 감염된 세포에서 복제의 메커니즘이 mRNA의 파괴에 의해 그리고 번역 단백질의 불활성화(2' 5' 올리고-아데닐산염 합성

효소 활성화)에 의해 차단됨.

6.1.4 Innovax-ILT (MSD Animal Health)

- Innovax-ILT는 마렉병(MD)과 전염성 후두기관염(ILT) 등에 대항하여 닭의 능동 면역화를 위해 의도된 백신임. 이 기술은 전염성 후두기관염 항원을 위한 벡터로서 칠면조의 헤르페스 바이러스(HVT)를 활용함.
- Innovax-ILT는 닭의 마렉병 바이러스(MDA)와 관련된 재조합 혈청형 3 칠면조 헤르페스 바이러스(HVT) 균주 FC-126을 함유한 세포-연관 백신임. Innovax-ILT는 ILTV로부터 유래한 D 및 I 당단백질 유전자를 삽입함으로써 유전자적으로 조작되었음.

6.1.5 Imrestor™ (Elanco)

- Imrestor는 사이토카인 과립구 집락 인자(GCSF; pegbovigrastim)이며, 이 인자는 젖소에서 골수로부터 호중구의 생산을 자극하고 유선염의 발병률을 감소시키는 데에 사용됨. 이것은 예상된 분만일의 1주일 전에 그리고 다시 분만 시에 주사됨⁷⁰.
- GCSF는 ‘페길화(pegylated)’ 되는데 이것은 성장 인자의 반감기를 증가시키는 효과를 지닌 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol)을 첨가하는 과정임⁷¹.

70 <https://www.elanco.com/>

71 <https://abzena.com/development-services/protein-engineering/pegylation/>

ABZENA Biology Chemistry Manufacturing About Us Contact Us

Protein Engineering Home

- Ig Class and Isotype Switching
- Antibody Reformating
- Affinity Determination
- Affinity Maturation
- Antibody Humanisation
- Protein Deimmunisation
- Antibody Production
- Bioassays & Bioanalytics
- PEGylation**
- Custom Projects
- Contact Protein Engineering

PEGylation

Abzena offers a range of technologies for the site-specific conjugation of polyethylene glycol (PEG) or other polymers to therapeutic proteins and peptides. The conjugation of PEG (PEGylation) is a well-established method for extending the half-life and thus duration of action of therapeutic proteins, including antibody fragments.

We provide a range of PEGylation technologies which can be used with different molecular weight PEGs, in linear and branched formats. They have been designed to conjugate PEG to either disulfide bonds, thiols on single cysteines or to poly-histidine motifs.

TheraPEG™ – Disulfide conjugation

TheraPEG™ is a conjugation technology for site-specific PEGylation at solvent-accessible disulfide bonds. Most proteins contain disulfide bonds so there is no need to re-engineer the protein prior to PEGylation.

The TheraPEG™ conjugation process involves disulfide bond reduction prior to conjugation but unlike conjugation using maleimide chemistry the bond is re-bridged as part of the conjugation process thereby restoring the tertiary structure of the protein. Site-specific conjugation using TheraPEG™ reduces the heterogeneity of the conjugate, produces a stable product and, because the conjugation process is efficient and predictable, minimises reagent use.

HiPEG™ – Histidine conjugation

HiPEG™ is a conjugation technology for site-specific PEGylation at histidine sequences expressed within or at the N or C terminal ends of a protein. Conjugation at the terminus of the protein can have the advantage of reducing the shielding effect of the PEG on the functional part of the protein thereby minimising the effect on its activity. A histidine tag added to the terminus of a protein to facilitate purification can be used as the conjugation site without interfering with its use for purification of the conjugate.

HiPEG™ has been used to conjugate branched, single and multiple linear PEG molecules to a diverse range of therapeutic proteins, including cytokines antibody fragments and an increase in half-life *in vivo* has been demonstrated for these examples.

자료 : <https://abzena.com/development-services/protein-engineering/pegylation/>

<그림 26> PEGylation 개요

- Imrestor는 미국, 유럽연합, 기타 등등에서 등록되었음. EMA로부터 발행된 유럽연합 환경 공공 평가 보고서는 다음에서 참조될 수 있음.

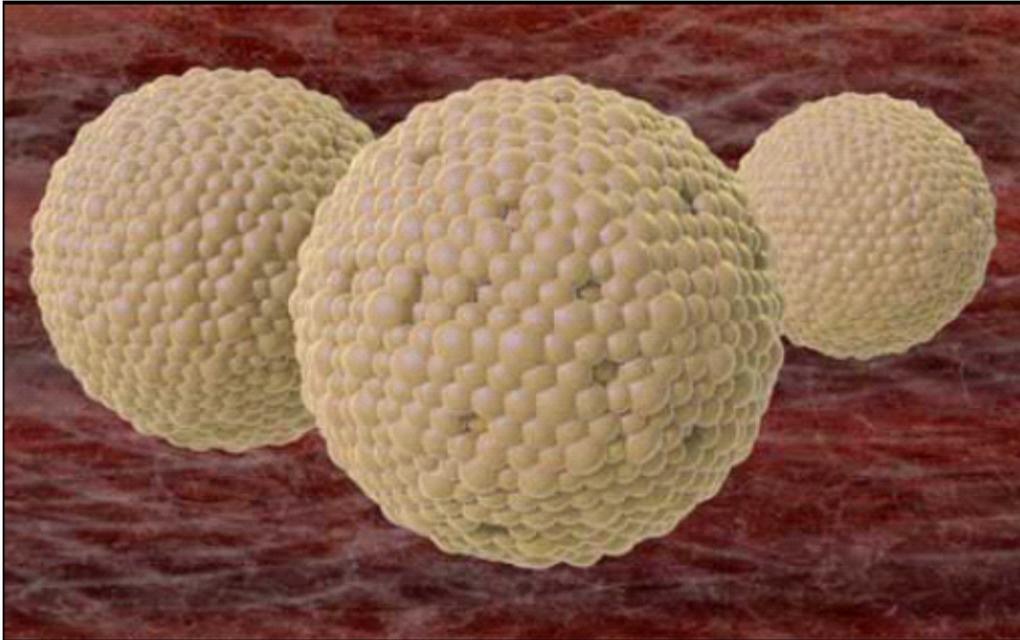
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/veterinary/002763/WC500203000.pdf

6.2 통증

6.2.1 Nocita® - Aratana

- 모든 수술 절차들은 상당한 정도의 조직 외상과 연관 통증을 초래함. 동물용의약품에서 지난 20년 동안에 수술 전후 통증에서 극적인 전환이 이루어져 통증에 대한 인식이 증가했고 수술 전후 통증을 억제하는 진통제의 사용이 증가했음⁷².
- 2011년에 FDA(미국 식품의약국)는 bupivacaine의 장기 방출 제형을 승인했는데 이러한 제형은 인간 수술 환자들에서 수술후 진통을 유도하기 위해 수술 부위로의 1회 투여량 침윤으로서 사용을 위한 bupivacaine 리포솜(liposome) 주사용 현탁액(Exparel[®]; Pacira Pharmaceuticals, Inc., Parsippany, NJ(뉴저지주))이었음.
 - 이 제품에서 사용된 장기 방출 기술은 수용성 bupivacaine을 캡슐화한 다소포성(multi-vesicular) 리포솜들로 구성됨.
- 리포솜은 비동심원 지질 이중층으로 제조된 미세 구조인데 지질 이중층이 분해되면서 bupivacaine이 96시간에 걸쳐서 소포체로부터 점진적으로 방출되도록 설계된 것임.
 - 이중층 구조를 형성하는 지질은 인지질, 콜레스테롤, 트리글리세라이드(triglycerides) 등으로 구성됨.
- 가동 지침 기법이 수술 영역 내의 모든 조직 층으로 주입하는 데에 사용됨. bupivacaine이 개별 리포솜으로부터 점진적으로 방출됨에 따라, bupivacaine은 주위 조직들로 국소적으로 그리고 궁극적으로 체순환으로 분배됨.

72 Lascelles D. & Capner C.A., 1999, "Current British veterinary attitudes to perioperative analgesia for cats and", The Veterinary Record. 145, 601-604. 및 Hunt. J. R. et al., 2015, "Prescription of perioperative analgesics by UK small animal veterinary surgeons in 2013.", Veterinary Record, 176, 19, 493.



자료 : Andrew R. Peters, 2017, “Veterinary Biopharmaceutical Industry 2017” , Animal Pharm

<그림 27> Nocita[®]의 liposome 구조

- Aratana는 먼저 2012년 말에 개와 고양이에서의 사용을 위해 Nocita를 개발하기 시작했는데 그 때에 Aratana는 Pacira Pharmaceuticals과 라이선싱 계약을 체결했음.
- 미국 FDA (CVM)은 2016년 8월에 개의 전십자 인대 수술을 위한 국소 수술 후 진통제로서 Nocita[®](bupivacaine liposome 주사용 현탁액)를 승인했음. 따라서 Nocita[®]는 이제 미국에서 수의사들에게 상업적으로 이용가능함.

6.2.2 Frunevetmab - NexVet

- 많은 성년 및 노년 고양이들이 퇴행성관절염(DJD)의 방사선 증거를 보유하고, 이 고양이들의 높은 비율이 이동 및 활동의 변화로 나타나는 연관된 만성 통증을 보유하고 있음. 현재 비-스테로이드성 항염증약(NSAID)인 meloxicam이 고양이에서 만성 통증을 치료하는 데에 사용되기 위해 유럽에서 승인되어 있지만 미국에서는 사용 승인이 되지 않았음. 고양이에서 장기적인 NSAIDs의 사용에 관한 우려가 존재하는데 특히 그 이유는 DJD-연관 통증을 나타내는 고양이들의 대부분이 만성 신장 질환의 증거를 보유하고 있기 때문임.

- 최근에 중화 항체의 새로운 클래스가 개발되었는데 이러한 항체는 침해 수용성 뉴런 상의 세포 수용체들에 대한 신경 성장인자 NGF의 결합을 간섭함으로써 설치류⁷³와 인간⁷⁴에서 효과적인 진통을 제공함. NGF는 감각 및 교감뉴런의 생존에 필수적이고 상해 및 염증 등의 부위에 국소적으로 발현되며 통증과 통각과민증 등을 촉진시키는 주요 요인임. NGF는 다양한 염증 및 면역 세포, 관절 연골세포 등에 의해 생산되고 신경 및 신경종 조제약에서도 역시 검출되었음⁷⁵.

- 발현된 cDNA 시퀀스 분석에 기초한 항체들의 중간 전환을 위한 특허 기술을 사용하여(PETization™) Nexvet Biopharma는 고양이에서 통증의 완화를 위해 신규 치료 완전 고양이화 항-NGF mAb(frunevetmab)를 개발했음. DJD-연관 통증 및 이동 장애를 가진 고양이에서 긍정적인 치료 효과들이 frunevetmab의 1회 SC 주사의 투여에 의해 발견되었음(2016년 5월에 발표된 결과). 이러한 긍정적인 효과들은 6주까지 지속되었는데 객관

73 Seidel, M.F. et al., 2013, "Nerve growth factor: an update on the science and therapy.", Osteoarthritis and Cartilage/OARS, Osteoarthritis Research Society, 21, 9, 1223-1228.

74 Schnitzer T. J. et al., 2015, "Efficacy and safety of 스프라클-뮤 monotherapy or combined with non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of knee or hip osteoarthritis pain.", Ann Rheum Dis. 74, 6, 1202-1211.

75 Gearing, D. P. et al., 2013, "A fully caninised anti-NGF monoclonal antibody for pain relief in dogs." BMC Vet Res. 9, 276.

적 활성 평가에 의해 측정되었음. 그러므로 frunevetmab은 만성 DJD-연관 통증을 가진 고양이에서 장기적 통증 완화를 위한 치료제로서의 잠재력을 제공하는 것으로 간주되고 있음⁷⁶.

6.2.3 Ranevetmab- NexVet

- 개에서 통증 관리를 위한 현행 치료 옵션들은 소수 클래스들의약품들에 국한되어 있는데 이러한 약품들에는 비-스테로이드성 항염증약(NSAID), 마취제, 다황산화 글리코사미노글리칸(polysulphated glycosaminoglycans; PSGAG) 등이 포함됨. NGF에 대한 중화 항체는 염증 통증, 관절염 통증, 암 통증, 골절 통증 등의 설치류 모델에서 매우 효과적인 진통제임. 이러한 고무적인 생물학적 활성이 인간의 통증의 치료를 위한 여러 가지 NGF 길항제들의 개발을 유발했음.
- frunevetmab과 마찬가지로 골관절염을 가진 262 마리의 개를 등록시킨 ranevetmab에 대한 중추적 효능 및 현장 안전 연구의 성공적 완료는 2015년 11월에 발표되었음. 이 연구들에서 그러한 치료제는 안전하고 양호하게 내성이 있는 것으로 간주되어 어떠한 심각한 부작용 신호도 검출되지 않았음.
- Nexvet과 글로벌 동물건강 회사인 Virbac은 미국과 캐나다 외부 지역들에서 동등한 수익 점유율에 기초한 공동연구 및 판매 계약서에 서명했는데, 그 지역들에서 Virbac은 ranevetmab의 판매업자가 될 것임. Nexvet은 미국과 캐나다 내에서 독점 판매권을 보유할 것임.

76 Gearing, D. P. et al., 2016, "In Vitro and In Vivo Characterization of a Fully Felinized Therapeutic Anti-Nerve Growth Factor Monoclonal Antibody for the Treatment of Pain in Cats.", J. Vet. Intern Med. 30, 1129-1137.

6.3 암

- 인간 의료 연구에서 종양은 지난 5년 동안에 크게 충족되지 않은 의료 수요 그리고 표적 치료제들의 인상적인 상업적 성공 등에 기초하여 약품 연구를 위한 선호적인 치료 영역으로서 여전히 매력적임. 다목적 유형들의 암을 치료하는 개선된 약물치료가 단독이든 아니면 상승 효과적으로 작용하는 다른 약품들과 결합하여 많은 회사들의 집중이 계속해서 되고 있음.
- 인간 시장을 위해 개발된 많은 의약품 후보들이 반려동물 시장에서 사용되기 위해 평가를 받고 있음. 그들의 편재적인 분포와 발암에서의 역할 등으로 인하여 단백질 키나아제가 21세기에 가장 많이 추구되는 의약품 후보 표적이 되기 위해 진화했음.
 - 단백질 인산화는 생물화학 및 신호전달 경로의 조절에서 중추적인 역할을 수행하고 따라서 전체적인 세포 기능에 중요함. 항암 약제로서 키나아제 억제제의 개발은 표적 항암 약제를 설계하기 위한 특이적이고 검증된 표적의 매력적인 원천을 제공함.
- Lawrence 등(2015)은 최근에 암 화학요법에 대한 종양 반응들의 종 차이들을 재검토했음⁷⁷.
- 전 세계적으로 사육되는 반려동물의 수는 지난 수십 년 동안에 증가하여 1,500만 마리에서 2,000만 마리 사이의 개들이 단지 미국에서만 애완동물

77 Lawrence, J. Cameron, D. and Argyle, D., 2015, "Species differences in tumour responses to cancer chemotherapy." *Philosophical transactions of the Royal Society B, Biological Sciences* DOI: 10.1098/rstb. 2014.0233.

로서 현재 사육되고 있다고 추정됨. 기술과 영양의 발전으로 말미암아 개의 평균 기대 수명은 증가했고 지금 추정되는 것은 현행 개 집단의 35% 이상이 7세 이상이라는 것임. 개 수명의 증가로 인하여 암의 발병률이 증가했음. 유럽동물종양협회에 의하면 10세 이상의 개의 약 50%가 일정 시점에서 암-관련 질환을 발병하고 있음. 미국에서 약 600만 마리의 개가 매년 암으로 진단되고 있음.

- 개에서 흔하게 발견되는 암의 유형들에 포함되는 것은 림프종, 암컷의 유선종양, 비만 세포종, 골암, 비호지킨 림프종, 연조직 육종 등임.
- 마찬가지로 고양이의 암 발생률은 고양이 10,000마리당 약 70-80마리인 것으로 추정됨. 암은 개에 비해 고양이에서 보다 덜 흔하지만 강력할 수 있음. 고양이들 사이에서 흔한 암에 포함되는 것은 림프종, 피하 조직의 종양, 특히 복합 고양이 섬유육종 등임.

6.3.1 Tanovea™ (주사용 rabacfosadine) - VetDC Inc.

- Tanovea™는 반려동물 암에서 사용되기 위해 Gilead Sciences Inc.에 의해 발견되어 VetDC Inc.에 라이선스되었음. Tanovea는 반려동물을 발병시키는 가장 흔한 암들 중의 하나인 림프종에 걸린 암 세포를 명확하게 표적으로 하고 공격하도록 설계된 새로운 소분자임.
- VetDC는 반려동물 암을 위한 Tanovea™를 개발하고 상용화하기 위해 미국 인체 바이오의약품 전문기업 Gilead Sciences로부터 복미 독점 라이선스를 획득했음. 2016년 8월에 이 회사는 그러한 개발 프로그램의 완료를 발표했고, 2016년 말에 그 제품을 위한 행정 동물 신약 승인신청서를 제

출하였음.

- 2017년 1월 FDA에서 최초의 개 림프종 치료를 위한 동물용 신약으로서, 조건부로 Tanovea-CA1을 승인하였음.

6.3.2 VDC-597 - VetDC

- VetDC는 Pathway Therapeutics Inc.로부터 VDC-597의 인수를 발표했음. VDC-597은 PI3K 및 mThor 단백질의 경구용 이중 작용 억제제인데 이 2가지 모두 많은 유형들의 암에 관여하고, 그 암들에는 육종, 림프종, 고형종양 등이 포함됨.
- 임상 전 연구들이 실증한 것은 이러한 단백질을 차단하는 것이 암 세포 증식을 억제하고 세포 자연사(apoptosis) 혹은 암 세포 사멸을 야기한다는 것임. 또한 연구들에서 실증된 것은 VDC-597이 종양으로의 양호한 분배, 견고한 표적 억제, 종양 성장의 억제 등을 달성했다는 것임. 이 의약품 후보는 동물 연구와 1상 인간 임상시험 등에서 평가를 받았고, 연구들에서 VDC-597은 양호하게 허용된 투여량으로 개와 인간에서 유의적인 혈액 농도 및 생물활성도를 실증했음. 이 결과는 VDC-597이 동물의 암들을 위한 새로운 치료 옵션이 될 수 있다는 것을 시사하고 있음.

6.3.3 Elias 암 면역치료제(ECI™) (Elias AH)

- Elias Animal Health는 반려동물의 암을 위한 새로운 치료제들을 개발하고 있음. 개의 B-세포 림프종을 위한 치료제로서 Elias 암 면역치료제(ECI)의 안전과 효능을 결정하는 임상시험들이 미국에서 진행 중임.

- 개 림프종의 대부분은 B-세포로부터 유래하고 림프종은 화학치료에 가장 반응적인 암들 중의 하나이지만 개의 영구적인 치유는 극도로 드물고 병의 차도가 단명함. ECI™ 치료 프로토콜은 환자 자신의 독특한 암 세포를 환자에게 백신 접종함. 이것은 T 세포의 생산을 포함하는 면역 반응을 야기하는데, 이 T 세포가 암 면역을 매개하는 것으로 입증되었음.
- T 세포들은 혈장 교환(apheresis)을 통해 환자로부터 채취되어 킬러 T 세포가 되기 위해 활성화되며, 그런 다음 대량으로 증식됨. 그 다음에 활성화된 T 세포가 환자에게 재 주입되어 전이를 포함한 나머지 암 세포의 제거를 목표로함.

6.3.4 후보 RV1001- Rhizen Pharmaceuticals

- 림프종은 성견 반려동물의 사망의 주요 원인들 중의 하나이고, 약 120만 마리의 개들이 수의 치료를 찾고 있음. 지금까지 개의 림프종 치료는 주로 화학치료 약제들에 국한되었음.
- 2015년 9월 스위스 회사인 Rhizen Pharmaceutical는 개의 림프종의 치료를 위한 RV1001 의약품 후보에 대한 2상 연구를 개시했음.
- 이 의약품은 Phosphoinositide-3 kinase(PI3K)를 억제하는데, 이 PI3K는 세포 내 지질 kinases 클래스에 속함. PI3K 경로의 활성화는 다중 사건들을 격발하는데, 이 사건들에는 세포 성장, 세포 주기 진입, 세포 생존 및 운동 등이 포함됨.
- PI3K 억제는 일탈적인 cytokine 및 chemokine 방출을 유발하는 면역 세포

기능장애 중재 치료로 간주됨. PI3K 억제제는 종양 미세 환경을 변경함과 동시에 비정상 세포 성장 및 증식 등을 억제함.

6.3.5 Palladia (Zoetis)

- Palladia(toceranib phosphate) 정제는 개에서 국부 림프절 침범이 있거나 없는 재발성 피부 비만 세포종인 Patnaik 2 혹은 3 등급의 치료를 위해 필요함. 다중 키나아제 억제제(multi-kinase inhibitor)인 Palladia는 여러 가지 수용체 타이로신 키나아제(receptor tyrosine kinases; RTK)를 목표로함.
- Toceranib phosphate는 직접적인 항종양 및 항 혈관신생 기능 모두를 지니는 소분자임. 비-임상 약리학 연구들에서 toceranib은 분리 키나아제 수용체 타이로신 키나아제(RTK) 집단의 일부 구성요소의 타이로신 키나아제(tyrosine kinases) 활성을 억제하며, 구성요소들의 일부는 종양 성장, 병리학적 혈관신생, 암의 전이성 진행 등에 관여함.
- Toceranib은 생화학적 및 세포 분석 모두에서 Flk-1/KDR 타이로신 키나아제(혈관 내피 성장인자 수용체(vascular endothelial growth factor receptor), VEGFR2), 혈소판-유래 성장 인자 수용체(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR), 줄기세포 인자 수용체 등의 활성을 억제했음.

6.3.6 Oncept IL-2

- 3.9절 참조

6.3.7 종양 용해 바이러스치료(Oncolytic virotherapy)

- 종양 용해 바이러스는 암 세포에서 선택적으로 감염하고 복제할 수 있거나 암 세포에서 선택적으로 감염하고 복제할 수 있도록 조작된 바이러스임. 그러한 바이러스 제품 중의 하나는 인간 GM-CSF를 발현시키도록 조작된 단순 포진 바이러스임. 이 제품은 3상 임상시험 결과에 기초하여, FDA 전문가 패널들에 의해 흑색종을 가진 환자들에게 사용되기 위해 최근에 승인되었음. 많은 종양 용해 바이러스들이 전 세계를 통해 다양한 연구 팀들에 의해 개의 생체 내에서 그리고 개 암 세포주 상의 생체 외에서 모두 검사되었음.

6.4 알레르기성 피부 질환

- 개 아토피성 피부염은 특성적 임상 특징들을 지니고 유전적 성향의 염증성 및 소양증 알레르기성 피부 질환임. AD를 가진 개가 흔하게 나타내는 하나의 임상적 특징은 소양증인데, 이러한 소양증은 반려동물뿐만 아니라 소유주의 삶의 질에 중요한 영향을 미칠 수 있음.

6.4.1 Apoquel[®] - Zoetis

- Apoquel[®](oclacitinib)은 면역 기능에 미치는 최소한의 부정적 영향으로 알레르기성 피부 질환과 연관된 소양증과 염증 등에 관여하는 cytokines을 구체적으로 목표함. Janus kinase(JAK) 효소는 알레르기에서 이상 조절되는 다양한 cytokines들에 의해 활성화되는 세포 신호전달 경로에 관여함.

- Oclacitinib은 알레르기와 염증(IL-2, IL-4, IL-6, IL-13) 뿐만 아니라 소양증(IL-31) 등에 관여하는 JAK1-의존 사이토카인의 기능을 억제함. 그러나 oclacitinib은 세포에서 JAK1 효소를 활성화시키지 않는 사이토카인에는 최소한의 영향만을 미침(erythropoietin, 과립구 대식세포 집락 자극인자, IL-12, IL-23). 따라서 Apoquel[®]은 표적 치료제로 간주되는데 이러한 치료제는 알레르기, 염증, 소양증 등에 관여하는 JAK1-의존 사이토카인을 선택적으로 억제함으로써 개의 알레르기성 피부염과 연관된 임상 징후들을 효과적으로 억제함.
- Apoquel[®]은 2014년 최초로 출시되어, 이후 국제시장 예컨대 일본에서 이용 가능해졌음. Apoquel[®] 매출이 2016년경 3억 달러를 초과할 수 있다고 일부 전문가들이 간주하고 있음.

6.4.2 Cytopoint[™] (Zoetis)

- Cytopoint[™]는 항-개 IL-31 단일클론 항체로서(2016년 12월에 미국에서 승인됨) 개 아토피성 피부염과 연관된 임상 징후를 감소시키는 데에 조력함. 이 단일클론 항체 치료제는 개 아토피성 피부염과 연관된 임상 징후의 지속적인 억제를 위해 최초로 승인된 것임. Interleukin-31(IL-31)은 인간 AD와 같은 소양증 피부 질환에 관여하는 것으로 최근에 확인된 사이토카인임. Cytopoint[™]의 작용은 Interleukin-31과 선택적으로 결합하고 중화시키는 천연 항체의 활성을 모방하는 것임.

6.4.3 Sweet itch-용 말 백신- Benchmark holdings + Evax AG

- 2016년 8월에 Benchmark holdings는 말에서 가장 많이 만연하는 피부 질환이면서 곤충 자상 민감증(Insect Bite Hypersensitivity; IBH)으로 또한 알려진 Sweet Itch를 예방하고 치료하는 재조합 백신을 개발하기 위해 스위스 말 생명공학 회사인 Evax AG와 계약을 체결했음.
- Sweet Itch는 등에모기속 깔따구(*Culicoides midge*) 타액에 대한 알레르기성 면역 반응에 의해 야기됨. 이 질환은 강렬한 가려움과 물림 등을 통해 말에게 상당한 복지 문제를 제기하는데 이러한 가려움과 물림 등은 염증을 초래하고 종종 피부를 파괴하여 감염을 개시시킴. 이 질환은 전체 밀집단의 7.5%에 발병시키고, 질환 치료를 위한 추정된 총 시장 가치는 연간 1억 파운드 이상임.
- 말의 Sweet Itch를 억제하는 데에 이용 가능한 효능적인 예방 치료제 혹은 라이선스된 백신은 현재 존재하지 않음.
- 신규 백신은 바이러스-유사 입자 기술을 활용하는데 이러한 바이러스-유사 입자에 이러한 알레르기성 질환에 관여하는 것으로 알려진 특정 말 사이토카인이 부착됨. 이 회사가 예상하는 것은 최초로 상용화되는 제품은 2020-2021년경에 유럽, 미국, 캐나다 시장에서 이용 가능할 것이고 이어서 다른 시장들이 뒤따를 것이라는 점임.
- Evax는 매출액에 대한 로얄티로서, 제품의 매출, 유통, 제조 등을 위한 전 세계적인(스위스를 제외하고) 권리를 Benchmark에게 부여했음. 제조는 Benchmark의 최첨단 Braintree 공장에서 수행될 것임.

6.5 식욕 촉진제

6.5.1 Entyce® - Aratana

- Entyce®(capromorelin 경구 용액)는 개의 식욕 촉진을 위해 2016년 5월에 CVM(FDA)에 의해 승인되었음. Aratana는 개 식욕부진의 원인이 일반적으로 2가지라고 보고하고 있음. 즉, 치아 질환, 맛없는 음식, 음식 혐오 등으로 인해 발생할 수 있는 의사식욕부진 그리고 전신성 질환 예를 들어 신장 질환, 암, 통증, 구토, 약물치료, 호흡 곤란, 신경 질환, 울혈성 심부전 등과 같은 질병에 의해 초래될 수 있는 진성 식욕부진 등이 그것들임.
- Capromorelin은 선택적 ghrelin 수용체 작용제인데, 작용제는 수용체들에 결합하여 식욕 촉진을 창출하는 시상하부에서 신호전달에 영향을 미치고 성장 호르몬 분비를 증가시키는 뇌하수체에서 성장 호르몬 분비촉진 수용체와 결합함.
- Capromorelin은 원래 Pfizer에 의해 개발되었고, 노화 인간 성인들의 치료적 가치를 위해 고려되고 있었음. 그러나 이것은 주요 규제 기관들에 의해 승인되지 않았는데 그 이유는 노화가 질병으로 간주되지 않기 때문임. Aratana는 2017년 10월 Entyce®를 상업적으로 출시하였음.

6.6 면역 불임/ 피임

- 개와 고양이 피임을 위한 동맹(the Alliance for Contraception in Cats and Dogs, ACC&D)에 의하면, 개와 고양이의 78%와 80%가 각각 미국에서 거세되고 그러한 국가에서 외과적 불임 수술 절차를 수행하는 연간 비용은 29억 달러임.

- 반려동물을 위한 가장 흔한 거세 접근방법은 외과적 수술을 포함하고 아무리 이러한 접근방법이 영구적이라고 하더라도 이러한 접근방법은 마취를 필요로 하고 장기적인 회복 기간과 연관됨. 또한 수술 합병증 예를 들어 감염과 요실금 등의 위험이 존재함. 따라서 비수술 방법들의 도입이 시장 기회임.
- 포유동물의 생식 주기는 호르몬에 의해 통제됨. 그러한 주기는 시상하부에서 개시되고 그러한 시상하부는 고나도트로핀(Gonadotropin) 방출 호르몬(GnRH)을 방출함. GnRH는 혈류로 방출되고 그런 다음에 뇌하수체에 위치한 고나도트로핀 세포상의 수용체와 결합함. 고나도트로핀 세포상의 수용체의 활성화는 황체 형성 호르몬(LH)과 여포 자극 호르몬(FSH) 등의 방출을 유도함. 그런 다음에 이러한 호르몬들은 순환하고 난소와 고환 등의 수용체들과 결합하여 거기에서 그들은 성-특이적 효과를 미침.

6.6.1 Suprelain- Virbac

- Suprelain은 활성 물질인 데슬로렐린(deslorelin)을 함유하는 이식인데, 데슬로렐린은 천연 호르몬인 고나도트로핀 방출 호르몬(GnRH)에 대한 작용제로서 작용함. Suprelain은 이식을 전달하는 사전 적재된 살포기에 제시되는데, 그러한 이식은 지속적인 낮은 용량의 데슬로렐린을 서서히 방출함.
- 이것은 여포 자극 호르몬(FSH)과 황체 형성 호르몬(LH) 등의 생산을 억제함. Suprelain은 수컷 개와 수컷 고양이 등을 위해 사용되어 그들로 하여금 일시적으로 불임케 함. 그러한 이식은 개에서 하부 목과 요추 부위 사이의 그리고 족제비에서 견갑골들 사이의 등의 느슨한 피부 아래에 피하

로 삽입됨. Suprelain은 개에서 약 6주 후에 그리고 족제비에서 5-14주 사이에 효과적이기 시작함. 효과는 개에서 4.7mg 이식의 경우에 6개월 동안 지속되고, 개에서 9.4 mg 이식의 경우에 12개월 동안 지속되며(족제비에서 16개월) 그 이후에 개와 족제비는 필요할 경우에 재이식될 수 있음.

- Cambridge Animal Health는 유전자 치료 방식 전달을 사용하여 평생 출산 억제를 제공하기 위해 개와 고양이에게 투여될 수 있는 1회 피하 주사를 개발하는 것을 목표로 하고 있음. 근육 세포는 특이적 생식 호르몬과 높은 친화성을 가지고 결합하는 항체를 암호화한 유전자에 의해 주사 접종됨. 그러한 근육 세포들은 항체를 제조하여 그러한 항체를 혈류에 방출하는데 거기에서 그러한 항체들은 특이적 생식 호르몬과 결합하고 그렇게 함으로써 불임을 유발하는 시상하부- 뇌하수체- 생식샘 축을 저해함. 이 회사는 미국 시장을 위해 최초로 그러한 제품을 개발할 계획임.

6.7 생산성 개선제

6.7.1 소 성장호르몬

- 소 성장호르몬(somatotropin; BST)은 시장에 출시된 최초의 바이오테크 제품들 중의 하나임. Elanco는 건강한 젖소가 평균적으로 일당 약 4kg 더 많은 우유를 생산할 것이라는 것이라고 주장하고 있음⁷⁸.
- BST는 아직도 논란이 없는 것은 아니고 미국의 주요 시장에서도 일부 집단들에서 상당한 반감이 존재함. 이 제품의 사용은 1999-2000년에 유럽연합에서 금지되었음⁷⁹.

78 <https://www.elanco.us/products-services/dairy/posilac>

79 http://europa.eu/rapid/press-release_IP-99-798_en.htm

6.7.2 JH14- Somatovac® (Braasch Biotech LLC)

- JH14- Somatovac 백신은 농장 사육 동물에서 사용되기 위해서 필요하고 다른 성장 촉진제들과 마찬가지로 바람직하지 않은 부작용 없이 보다 더 많은 단백질을 생산할 표적 동물 자신의 능력을 안전하게 향상시킴.
- 단백질 개선에 대한 Braasch의 내인성 접근방법은 젖소와 돼지에서 효과적인 것으로 입증되었음. 다른 외인성 개선 방법들이 과거에 개발되었고 사용되었는데 예컨대 재조합 성장 호르몬(rBST), 베타 작용제, 저용량 항생제 등이 그것들임. 이것들의 일부와 달리 면역 억제 방법들은 내적 시스템들에 기초하고 동물, 환경, 소비자 등에 부정적 영향을 미치지 않음.
- 이 백신은 somatostatin에 대항하는 항체들의 생산을 유도함. 이 항체들은 somatostatin과 결합하여 somatostatin의 작용을 억제함으로써 성장 호르몬 수준으로 하여금 뇌하수체로부터 증가하도록 허용함. 인슐린-유사 성장 인자 1의 수준이 암소의 간에서 증가하고 다시 우유 생산량이 증가함. Braasch에 의해 수행된 시험에서 rBST에 의한 2회 백신접종에 비해 Somatovac은 1회 백신접종 이후에 우유 생산의 19% 증가를 유발했음. 통제 집단의 암소는 우유 중량에서 8%의 하락을 나타냈음.
- Somatovac은 동물로 하여금 동물을 위해하지 않고 가능한 우유의 최대량을 생산하도록 허용하려고 설계되어 있음. 임상 시험으로부터 추출된 데이터가 입증하는 것은 Somatovac-접종 암소들이 통제집단 동물들의 우유 수준에 비해 우유 수준에서 22.8% 증가를 나타냈다는 것임. 유사한 결과들이 돼지에서 Somatovac를 사용한 연구들에서 역시 획득되었음.

○ Braasch는 미국에서 10억 달러 이상의 시장 가치를 보고하고 있음. 이것이 기초하고 있는 것은 미국에서 연간 8억 달러의 매출을 달성하고, 목장의 약 40%에서 사용된 rBST의 매출의 경험임. 그들은 또한 돼지 시장이 미국에서 약 5억 달러의 가치를 지닌 기회를 제공하고 있다고 보고하고 있음⁸⁰.

⁸⁰ <http://www.braaschbiotech.com/index.htm>

7. 바이오의약품 제품의 규제

- 바이오의약품의 도입은 많은 문제들을 제기했지만 그 중에서도 특히 어떻게 그러한 의약품들이 규제되어야 하는지 여부의 문제를 제기했는데 그 이유는 그러한 의약품들이 의약품(소분자)과 백신(생물학적) 사이의 일종의 하이브리드(혼성물)에 해당하기 때문임. 어떻게 그러한 의약품들이 규제되어야 하는지 여부에 관해 합리적으로 명확한 견해가 많은 규제 당국들에서 이제 등장했지만 상당한 시간 동안 그러한 의약품들은 상당한 혼란을 초래했음.
- 유럽연합의 경우에 품질 측면, 즉, 그러한 문서의 파트 2는 의약품보다는 생물학과 더 유사한데 그 이유는 화학적 과정이라기보다는 복합적이고 다양한 생물학적 과정이 생산 과정에 포함되어 있기 때문임. 그러나 임상 측면은 약리학적 작용에 보다 더 유사할 수 있고 따라서 그러한 측면들은 의약품과 유사하게 취급됨.
- 미국에서는 이것이 또한 어떤 기관이 관할권을 보유하는지 여부에 관한 문제를 제기하는데, 즉, 동물 생물학에 관한 미국 농무부인지 아니면 동물 의약품에 관한 미국 식품의약국인지 여부가 그것임. 이러한 경우의 핵심 기준은 그러한 제품의 표적 클레임에 기초했음. 즉, 그러한 제품이 질병을 예방하려는 것이라면 미국 농무부가 관할권을 보유하는 반면에 그러한 제품이 치료 클레임이라면 작용 성분의 화학적 혹은 생물학적 특성과 관계없이 그러한 규제 기관은 미국 식품의약국임.

7.1 유럽

- 유럽에서 동물-기반 의약품은 동물의약품위원회(CVMP)의 평가에 의해 유

럽의약청(EMA)을 통해 승인되는데 이것은 유럽 위원회에 의해 취해지는 최종 마케팅 결정에 의해 이어짐. 동물용의약품은 인간 및 동물 의약품의 승인 절차를 수립하는 규정(EC) 제726/2004호 그리고 동물 의약품의 규제 요건을 수립하는 지침 2001/82/EC 등에 의해 유럽연합에서 규제됨. 승인된 동물 바이오의약품을 통합하는 등록은 유럽 위원회의 웹사이트 상에서 관리되는 것처럼 그러한 제품의 개발과 승인 등에 관한 입법 및 규제 요건들도 마찬가지임⁸¹.

- 등록은 중앙집권화된 절차(규정(EE) 제38조 726/2001에 따라 발표된)에 의해 유럽연합에서 승인된 제품들을 위한 것임. EMA는 의약품의 개발과 관련된 바이오의약품 연구의 가장 최근의 발전에 따름. 동물 신규 치료제에 관한 특별 전문가 그룹(ADVENT)은 신규 치료 동물용의약품의 승인을 위한 요건에 관한 과학적 지침을 작성함.
- ADVENT는 각각의 주제 영역에서 전문가들이 고려해야 할 후속 문제들을 확인하기 위해 공공 협의를 위한 문제 진술서를 발행하는데 예컨대 ‘동물 사용을 위한 단일클론 항체: 동물 신규 치료제에 관한 특별 전문가 집단(ADVENT)에 의해 다루어져야 할 특정 문제’가 그것임.
- 유럽연합 규정들은 토종(비조작) 생물학적 원천으로부터의 직접적인 추출이 아닌 수단에 의해 생산되고 치료적 혹은 생체 내 진단적 목적을 위해 사용되는 단백질 혹은 핵산-기반 약학적 물질로서 바이오의약품을 정의함.
- 유럽연합에서 GMOs를 함유하는 제품들은 지침 2001/18/EC에 의한 환경 위험 평가를 통과하도록 요구됨. 이것이 요구하는 것은 라이선스되지 않

81 http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index_en.htm

은 제품의 현장 시험의 목적을 위해 출시할 승인을 신청할 경우에 파트 B로 알려진 그리고 완전한 EMA를 신청할 경우에 파트 C로 알려진 ‘환경 위험 평가’ (ERA)를 포함하는 서류의 제출입⁸².

- ERA는 EMA에게 EMA 신청서의 일부로서 제출되고 EMA는 그런 다음에 2개의 조사 국가들로 하여금 지침 2001/18/EC에 의해 위험 평가를 수행하고 다시 그들의 결과를 EMA에게 통지하도록 요구함.
- 또한 ERA은 그러한 출시가 발생할 예정인 국가 소관당국에 의해 평가됨. 중요한 것은 ERA의 목적을 위한 소관당국이 동물 의약품의 등록을 위한 당국과 종종 상이하다는 것을 지적하는 것임. 예를 들어 영국에서 동물용 의약품을 위한 소관당국은 동물용의약품 이사회(VMD)이고 ERA의 평가를 위한 소관당국은 환경에 대한 출시에 관한 자문 위원회(ACRE)에 의해 자문 받는 DEFRA(환경 식품 농무부) GM 부서임⁸³.
- ERA 승인을 필요로 하는 GM 출시물에 포함되는 것은 GM 작물, GM 성분을 함유하는 인간 및 동물 백신, 유전자 치료제 등임. 출시에 대한 동의가 주어질 경우에 그러한 출시에 관한 정보가 공공 등록 장부에 발표됨⁸⁴.
- 지침 2001/18/EC에 따른 GMO의 정의는 다음과 같음.
 - “유전 조작 생물(GMO)이 의미하는 것은 교배 그리고/혹은 자연 재조합 등에 의해 자연적으로 발생하지 않은 방식으로 유전 물질이 변경된 인간을 제외한 생물임.”

82 https://eur-lex.europa.eu/resource.html?uri=cellar:303dd4fa-07a8-4d20-86a8-0baaf0518d22.0004.02/DOC_1&format=PDF

83 <https://www.gov.uk/government/organisations/advisory-committee-on-releases-to-the-environment>

84 <https://www.gov.uk/government/collections/genetically-modified-organisms-applications-and-consents>

- 법적 프레임워크의 기초. 그 이후에 일부가 주장한 것은 그러한 정의는 제품의 표현형에 기초해야 하며 그러한 제품이 생산되는 수단에 기초해서 안 된다는 것이다. 예컨대 Pollock과 Hails(2004)가 그것임⁸⁵.
- 지침 2001/18/EC의 부록들은 ERA의 중요한 측면들을 구체적으로 다룸. 부록 2는 환경 위험 평가 과정의 원칙들을 기술하고 부록 3a는 GMOs(고등 식물이 아닌)의 출시를 통지하는 서류에 필요한 정보를 열거함.
- 유럽의약청(EMA)은 유전자 조작 생물들을 함유하거나 그러한 생물들로 구성되는 동물용의약품의 평가에 관한 SOP(표준 운용 절차)를 발표했음⁸⁶.
- 또한 이것은 유럽연합에서 GMO ERA를 위한 모든 관련 소관 당국들의 이름과 주소 등의 목록을 포함함.
- 새로운 제안들이 동물 의약품의 규제를 위해 유럽연합에서 고려되고 있고 이러한 것들은 아마도 2020년이나 그 무렵에 이행될 것임. 그 목표는 다음과 같음.
 - 동물용의약품의 이용가능성을 증대시키려는 것
 - 규제의 행정 부담을 감소시키려는 것
 - 동물용의약품의 내부 시장의 기능을 개선시키려는 것
- 2개의 제안서 초안들이 발표되었는데 (2014/057/COD 그리고 2014/0256/COD) 이것들이 지침 2001/82와 규정 726/2004 등을 각각 효과적으로 대체할 것임.

85 [https://www.cell.com/trends/biotechnology/fulltext/S0167-7799\(13\)00225-4?returnURL=http%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0167779913002254%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/biotechnology/fulltext/S0167-7799(13)00225-4?returnURL=http%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0167779913002254%3Fshowall%3Dtrue)

86 https://www.ema.europa.eu/documents/sop/standard-operating-procedure-evaluation-veterinary-medicinal-products-containing-consisting_en.pdf

7.2 미국

- 생명공학 제품들은 FDA의 동물용의약품 센터에 의해 승인됨. 미국에서 동물용의약품의 규정은 FDA의 동물용의약품 센터의 관할에 속하는데⁸⁷, 여기서 동물 바이오의약품(예컨대 백신, 혈청, 독소)는 제외되고 그러한 것들은 미국 농무부의 동식물 검역소(APHIS)의 소관에 속함⁸⁸.
- GMOs를 함유하는 제품의 평가와 관련하여 다음은 미국 의회 도서관 웹사이트로부터 발췌임⁸⁹.

미국은 유전자 조작 생물(GMOs)에 특이적인 연방 입법을 보유하고 있지 않다. 오히려 GMOs는 전통적인 제품들을 관리하는 건강, 안전, 환경 입법에 따라 규제된다. GMOs를 규제하는 미국 접근방법이 전제하고 있는 가정은 규제가 제품이 생산된 과정보다는 제품의 특성에 집중해야 한다는 것이다.

다른 국가들에 비해 미국에서 GMOs의 규제는 그들의 개발에 비교적 호의적이다. GMOs는 생명공학 산업에서 경제적으로 중요한 성분인데 그러한 산업은 지금 미국 경제에서 중요한 역할을 수행하고 있다. 예를 들어 미국은 유전자 조작(GM) 농산물에서 세계의 선두 생산자이다. 2012년에 전 세계의 생명공학 농산물의 1억7,030만 ha 중에서 미국이 6,90십만 ha, 즉, 전체의 40% 이상을 차지했다. 미국에서 재배되는 일부 농산물들의 경우에 유전자 조작 변형들이 지금 그러한 농산물의 대부분을 형성한다.

87 <https://www.fda.gov/AnimalVeterinary/default.htm>

88 <https://www.aphis.usda.gov/aphis/home/>

89 <https://www.loc.gov/law/help/restrictions-on-gmos/usa.php>

- 미국에서 모든 의약품 및 인간 바이오의약품(백신) 등은 식품의약국(FDA)에 의해 규제됨. 그러나 동물 바이오의약품(생물 의약품) (미국 용어)은 미국 농무부에 의해 규제됨. 이러한 활동은 Iowa주 Ames에 기반을 둔 동식물 검역소 (APHIS)의 동물바이오의약품센터(CVB)에 의해 수행됨⁹⁰.

7.3 신흥 시장

- 브라질, 러시아, 인도, 중국 등과 같은 신흥 공업 국가들의 경제적 잠재력은 급속도로 증가하고 있음. 동물용의약품 시장은 신흥 시장들의 고속 성장으로부터 혜택을 받을 기회를 가지고 있음.
- 동물 건강(AH) 분야의 주요 세계 시장 추세는 ‘동물의 건강(*Health for Animals*)’ (전 국제 동물 건강 연맹(IFAH))과 같은 기구들에 의해 감시되고 있음. 이러한 전 세계적인 활동 연맹은 동물용의약품, 백신, 기타 AH 제품들 등의 제조를 대표하고 있음. 2011년으로부터의 마지막 벤치마킹 조사에서 IFAH가 지적하는 것은 유럽과 미국에서 농장 동물 분야의 저속 성장이 존재하는데 이것은 중국, 인도, 남아프리카의 일부 등의 훨씬 더 강력한 성장에 의해 수반되고 있다는 것임. 또한 IFAH는 다른 신흥 시장들에서 장기적인 성장을 관찰했음.
- 오늘날 유럽 회사들은 유럽 절차들을 통해 유럽 경제 지역의 여러 국가들에서 그들의 제품들의 주요 부분을 우선적으로 등록하고 있는데 그러한 절차들은 분권화된(개별 인증) 절차(DCP), 상호 인증 절차(MRP), 집권화된(전체 인증) 절차(CP) 등과 같은 것들임. 시장 자유화, 가축 제품에 의한 증가하는 세계 무역, 반려동물 유대와 같은 중산 계급 추구들의 증

⁹⁰ <https://www.aphis.usda.gov/aphis/ourfocus/animalhealth/veterinary-biologics/>

가하는 수요 등이 브라질, 러시아, 인도, 중국 등과 같은 국가들에서 VMPs의 증가하는 수요를 창출했음. 이 국가들의 국가 규제 시스템들이 매우 다양하지만 4개 BRIC 국가들 모두는 최근에 그들의 규제 입법을 발전시켰음. 과거에 BRIC 국가들에서 VMPs의 성공적인 승인과 마케팅은 유럽 국가들에게 도전이었음.

- 지난 10년 동안 BRIC 국가들의 동물 입법 프레임워크에서 커다란 변화들이 존재했는데 이러한 변화들은 대부분 제품들의 제조, 품질, 검사 요건들을 증대시키는 것을 목표로 삼고 있음.
- 예를 들어 중국에서 GMP의 증가하는 요건, 인도와 브라질로의 의약품의 수입에 대한 엄격한 입법, 러시아에서 임상 시험의 증가된 요건 등이 그것들임.
- 규제적인 승인 요건들의 차이가 이중적인 검사 및 임상 시험 요건, 제품 승인의 지연, 제조업자에 대한 보다 더 높은 비용 등을 유발할 수 있음. 많은 규제 기관들이 시기적절하고 일관적인 방식으로 제출서를 심사할 적절한 훈련과 자원을 결여함으로써 엄청난 수주 잔고(백로그), 승인 불확실성, 시장 접근 지연 등을 초래함. 또한 기밀 사업 정보(CBI)의 보안 및 유지 등과 관련된 우려가 존재할 수 있는데 그러한 정보는 승인을 위해 제출되어야 하는 임상 데이터와 같은 것임.
- 미국 식품의약국(FDA)의 임무가 포함하는 것은 다른 국가들의 대표들과의 적절한 과정에 참여하여 규제의 부담을 줄이고 규제 요건을 조화시키고 적절한 상호 협정을 달성하라는 명령임.
- 동물 건강 세계 벤치마킹 조사(2015)가 2016년에 발표되었음. 조사는 10개의 다국적 기업들, 그들의 현지 자회사 등뿐만 아니라 20개 현지 혹은 지

역 회사들 등으로부터 73개의 응답, 67개의 면접 등을 수집했음. 그러한 조사가 뜻하는 것은 이전 벤치마킹 보고서가 2011년에 완료된 후에 새로운 제품 개발에 소요된 시간의 증가가 0.2-3.5년만큼 증대했다는 것임.

- 조사에 의하면 중국과 일본 등이 서류 제출로부터 제품 승인까지 가장 긴 타임라인(시각표)을 보유했는데 가장 긴 시간은 각각 평균 약 5년과 4년임.
- 일본에서는 장기 승인 시간이 승인 과정에서 2개 정부 부서들의 연속적인 관여로 귀결되었음.
- 캐나다의 가장 긴 타임라인은 약 2.5년이지만 많은 제품들이 신속한 규제 심사를 받고 있는데 그 이유는 그러한 국가가 미국과의 상호 인증 계약에 의해 조력되기 때문임(자유 판매 증명서).

7.4 자유 판매 증명서 그리고 라이선싱 및 검사의 증명서

- 이러한 메커니즘들은 미국과 인접 국가들에서 특히 양호하게 인식되고 있음. 자유 판매 증명서는 여러 주 및 연방 정부 기관들에 의해서 뿐만 아니라 미국 식품의약국(FDA)의 공인 실험실들로부터 발급될 수 있음. 그러한 증명서가 수입 국가들의 당국들에게 증명하는 것은 그러한 제품들이 미국 요건들을 준수하고 있고 그러한 제품들이 원산지에서 자유롭게 판매되고 있다는 것임.
- 라이선싱 및 검사의 증명서는 외국 국가들에게 보증을 제공하는 미국 서류인데 그러한 보증은 제품이 관련 입법 예컨대 바이러스- 혈청- 독소 법안(37 Stat. 832-833, 21 U.S.C. 151-158)에 따라 조제되었고 이 시간에 미국에서 자유롭게 시판되거나 제한적으로 시판되고 있다는 것임. 이러한 서류의 구체적인 내용은 수입국의 개별 요건에 따라 상이함.

- 많은 남미 국가들은 미국 농무부로부터 발급되는 전술한 증명서들을 인지할 것이고, 제품의 품질, 안전, 효능 등을 보증하는 데에 충분한 증거로서 이러한 증명서들을 간주할 것이며, 따라서 그들의 각각의 국가들에서 등록을 허용할 것임. 예를 들면 다음이 그것임.

http://www.aphis.usda.gov/animal_health/vet_bilogics/publications/CSOP0029.pdf

7.5 브라질

- 브라질에서 VMPs의 평가 및 등록을 담당하는 기관은 ‘동물 제품의 조정’ (CPV)이라고 불림. CPV는 농업 축산 공급부(MAPA)의 동물 및 식물 건강 검사 사무국의 하위부서(SDA)임. 동물용의약품의 평가에 대한 책임뿐만 아니라 MAPA의 또 다른 역할은 농산업 발전을 위한 정책을 수립하고 이행하는 것임⁹¹. 그러한 정책들이 포함하는 것은 소비자들을 위한 시장, 기술, 조직, 환경 관리 등의 문제임. 더욱이 가축 입력 검사부는 SDA의 또 다른 하위기관인데 동물 제품의 잔류물과 오염 물질 등의 통제라는 관점에서 식량안보를 촉진함⁹².
- CPV의 의무의 범위가 포함하는 것은 동물 질병의 예방, 진단, 치유, 치료 등을 위한 직접적으로 혹은 사료와 혼합되어 개별적으로 혹은 집단적으로 적용되는 화학적, 생물학적, 생명공학 의약품 혹은 조제약 등인데 여기에 포함되는 것은 첨가제, 공급품, 촉진제, 가축의 개선제, 의약품, 백신, 방부제, 살균제, 환경 장비, 살충제, 그리고 신체적 기능과 생리적 기

91 <http://www.agricultura.gov.br/animal/produtos-veterinarios>

92 <http://www.agricultura.gov.br/portal/page/portal/Internet-MAPA/pagina-inicial/ministerio/estrutura-organizacional>

능을 보호하고 회복시키고 교정하기 위해 동물들 혹은 그들의 서식지에서 사용되는 모든 제품들뿐만 아니라 동물을 미화시키기 위한 제품들임. 또한 MAPA는 동물용의약품의 브라질 제조 공장들을 역시 검사하고 등록함.

- 동물 의약품을 규제하는 법들은 1969년의 명령 제467호인데 이것은 동물 사용을 위한 제품과 제조 시설 등의 감시와 관련되어 있고 동물 사용을 위한 제품과 제조 시설 그리고 유통업체 등의 규제에 관한 2004년의 명령 제5053호에 의해 갱신되었음. 동물 제품 등록을 위한 데이터 요건을 위한 완전한 명세는 다음에 위치한 Legislacao relacionada aos produtos de uso veterinario 문서에 제시되어 있음.

<http://www.agricultura.gov.br/animal/produtos-veterinarios>

- 이 것들은 보다 더 전통적인 면역 제품들과 상반되는 GMO들을 포함한 생명공학 제품들에 대한 특별한 고려사항인 것처럼 보이지 않음.

7.6 중국

- 중국에서는 2개의 기관들이 VMPs의 등록과 관련되어 있는데, 즉, 동물 의약품통제연구소(the Institute of Veterinary Drug Control; IVDC)와 농무부(MOA)의 수의국(the Veterinary Bureau of the Ministry of Agriculture) 등이 그것들임. IVDC는 특히 동물용의약품의 평가와 관련 검사들을 담당함. MOA의 수의국은 6개의 과들을 포함하고 의약품과 바이오의약품 모두를 다룸⁹³.

93 http://english.agri.gov.cn/aboutmoa/departments/201301/t20130115_9515.htm

- 생명공학의 경우에 중국은 GM 농산물에 대해 저항적이었지만, 이제 변화하고 있으며 집중적인 연구 활동이 존재함⁹⁴.
- 예를 들어 GM 백신에 대한 공식적인 태도는 확인하기 어렵지만 분명한 것은 많은 GM 백신들이 최근에 중국에서 등록되었으며, 그러한 백신들이 특히 돼지와 가금에서 분명히 기술의 최선두에 있다는 것임. 서류 심사 기간은 약 27개월인 것으로 주장되고 있음. 관련법들은 명령 제44호와 제404호임.

7.7 인도

- 인도에서는 동물용 의약품에 대한 별도의 법이 존재하지 않는데 그 이유는 인간 및 동물용 의약품 모두가 1940년의 의약품 및 화장품법 그리고 1945년의 의약품 및 화장품 규칙 등에 의해 규제되기 때문임. 현행 인도 법에 대한 요약은 중앙 의약품기준 통제 기구의 홈페이지에서 (<http://cdsco.nic.in>) 그리고 인도 보건청의 웹 페이지에서 참조될 수 있음. (http://indianhealthservices.in/dnc_act.php)
- 별도의 분류(집단화)가 이제 동물용 의약품에 대해 설정되었음. (http://www.cdsco.nic.in/writereaddata/Veterinary_cell.pdf)
- GMOs의 경우에 2개-단계 과정이 존재함.
 - i) 유전자 조작에 관한 심사 위원회로부터 출시의 승인
 - ii) 인도 의약품 감독 장관으로부터 제품 라이선싱 혹은 MA

⁹⁴ http://english.agri.gov.cn/hottopics/bt/201410/t20141029_24267.htm

- D&C 법안 및 규칙이 별표에 이용 가능한 의약품들을 열거하고 있음. 별표 H와 X는 처방약들을 열거하고 있음. 처방약의 목록에 포함되지 않은 모든 의약품은 비-처방약, 즉, 계산대약(OTC)으로서 간주됨. 처방약과 비처방약으로의 일반적 분류이외에 동물 백신의 생산을 위한 별도의 별표가 존재함. 별표 F(1), 파트 1(A)는 박테리아성 백신의 요건을 제공하고 파트 1(B)는 바이러스성 백신과 관련됨. 인도는 전 영국 식민지이기 때문에 인도 규제 입법은 영국법에 크게 기초함. 예를 들어 영국 동물 약전의 현행판은 D&C 법안 및 규칙의 별표에 명시되지 않은 모든 동물용의약품에 적용 가능함.

- 인도의 입법은 동물용의약품(VMPs)의 다양한 범주들의 지침이라는 관점에서 불완전함. 따라서 인도 동물 직업 및 의약품 산업은 최근에 현행 입법의 갱신을 요구했음. 그러한 이유들 때문에 인도 수의사들은 2012년 10월에 수의학 규제 개혁: 현황과 전망에 관한 회의에서 인도 규제 환경의 권고된 변화들의 목록을 제안했음. 특히 권고된 것은 동물 약전이 모든 동물용의약품, 면역 바이오의약품, 사료 첨가제, 보충제, 살균제로서 사용된 화학물질 등을 즉각적으로 포함해야 한다는 것임.

7.8 조화

- 많은 국가들은 다양한 포럼들을 통해 규제 기준들을 조화시키기 위해 여러 해 동안 노력하고 있음. 인간 측면에서 사례들은 다음을 포함함.
 - 인간 적용을 위한 의약품의 등록을 위한 기술 요건의 조화에 관한 국제 회의(ICH): ICH는 1999년에 창설되었는데 의약품을 위한 가장 영향력 있는 규제 조화 계획임.

- 국제 의약품 규제자 포럼(IPRF): IPRF는 ICH와 의약품을 위해 기타 국제적으로 조화된 기술 지침들 등의 이행을 촉진함. 유전자 치료, 세포 치료, 우수 임상 사례(ICH E6), 바이오시밀러, 나노의약품 등에 특이적인 실무 집단들이 수립되었음.
 - 의약품 규제 조화를 위한 범미 네트워크 (PANDRH): PANDRH는 미주에서 규제 수립/조화를 지원함.
 - 의약품 검사협력체제(PIC/S): PIC/Ssms 전 세계의 23개 국가들로부터의 규제자들로 구성되는데 정보 교환, 훈련, 규제 기관들 사이의 기준 및 절차의 조화 등을 통해 의약품 검사의 국제 연계를 추구함.
 - 세계보건기구(WHO): FDA는 바이오의약품 표준화를 위한 PAHO/WHO 공동연구 센터 등과 같은 많은 WHO 프로그램들에 참여하여 WHO-작성 기준과 지침을 개발하는 데에 전문기술과 연구를 제공함.
- VICH는 수의 제품 등록을 위한 기술 요건들을 조화시키는 것을 목표로 하는 삼자(유럽연합- 일본- 미국) 프로그램임. 완전한 명칭은 동물용의약품의 등록을 위한 기술 요건의 조화에 관한 국제 협력임. ICH는 인간 동등물임. VICH는 1996년 4월에 공식적으로 출범했음. 그것은 5대 목표를 가지고 있음.
- VICH 지역들에서 동물용의약품의 등록을 위한 조화된 기술 요건들을 수립하고 이행하려는 것. 이것은 높은 품질, 안전, 효능 기준들을 충족시키고 실험동물의 사용과 제품 개발의 비용 등을 최소화함.
 - 등록 요건들의 보다 더 광범위한 국제 조화를 위한 기초를 제공하려는 것.
 - 현존하는 VICH 지침들을 감시하고 유지하여 VICH 작업 프로그램을 특별히 주목하고 필요할 경우에 이러한 VICH 지침들을 갱신하려는 것.
 - VICH 지침들의 이행 이후에 데이터 요건에 대한 일관적인 해석을 유지하고 감시하기 위한 효율적인 과정을 보장하려는 것.

- 규제 당국과 산업 사이의 건설적인 대화에 의해 VICH 지역들 내에서 규제 요건에 영향을 미치는 중요한 최신 세계 문제 및 과학에 대한 반응을 가능케 하는 기술 지침을 제공하려는 것⁹⁵

- 등록을 위한 많은 필요한 중추 연구 설계들이 지금까지 3개 영토들 사이에서 조화되었고 보다 더 많은 것들이 협상 중임.

⁹⁵ <https://vichsec.org/>

8. 동물 바이오의약품 세분시장에 대한 미래 전망

- 인간 적용을 위한 제품으로서 개발된 많은 신화학물질들이 존재하는데 그러한 신화학물질의 많은 것들이 또한 동물 사용을 위해 역시 개발될 수 있음. 통증, 당뇨병, 암 등과 같은 영역들에서는 광범위한 연구가 인간을 위해 진행 중인데 그러한 영역들이 빈려동물 치료를 위한 신제품의 기회를 제공함. 그러나 이러한 관례에 대한 장점과 단점 모두가 존재함. 역사적으로 일부 회사들에서는 인간 건강 분과들이 개발을 위해 동물 건강으로 신분자들을 라이선스하는 것을 주저했는데 그 이유는 제품에 부정적으로 영향을 미치는 것을 우려했기 때문임. 그러나 이것은 라이선싱 수입뿐만 아니라 그들의 화합물의 임상 가치의 타당화 등으로부터 그들을 위해 잠재적으로 가치를 창출할 수 있음.
- 바이오의약품은 기술적으로 생리학적 경로를 조절할 수 있기 때문에 바이오의약품 시장을 위한 엄청난 성장 잠재력이 존재함. 바이오의약품이 전통적인 의약품에 비해 제공하는 중요한 장점들의 결과로서 그들의 사용이 계속해서 증가하고 있음. 이러한 사실은 과거에는 불치였던 질병들을 치료할 수 있는 바이오의약품의 능력과 결합하여 커다란 시장 수요를 유발했음. 모든 이러한 요인들이 함께 동물 바이오의약품 시장을 추동하고 있고 그리고 계속해서 추동할 것임.
- 그러나 이러한 시장은 도전들에 직면하고 있음. 규제 요건, 제조 과정의 증대에 의한 어려움, 간혹 불가피한 제품의 고비용, 특히 무더운 개발도상 국가들에서 어려운 저온 유통을 위한 요건 등과 같은 요인들이 성장을 잠재적으로 저해할 수 있을 것임. 마찬가지로 규제 기준 및 요건의 국제적 조화의 필요성이 존재함.

- 유럽약품과학연맹(The European Federation for Pharmaceutical Sciences; EUFEPS)은 동물용의약품에 관한 네트워크를 개시했는데 그 목표는 예를 들어 약물 유전체학 연구 및 이행에 관한 유럽 네트워크(EPRIN) 뿐만 아니라 생물학적 이용 가능성 및 생물 약제학에 관한 네트워크 등을 지원하려는 것임. 또한 그러한 연맹은 시스템 약리학에 관한 네트워크를 개시할 계획인데 여기에는 안전 과학에 관한 네트워크, 환경 및 의약품에 관한 네트워크, 나노의약품에 관한 네트워크뿐만 아니라 규제 과학에 관한 네트워크 등이 포함됨⁹⁶.

- 시장 추동자들은 본 보고서의 다양한 장소들에서 언급되었음. 그러한 추동자들이 관련되는 것은 점차 부유해지는 서구 사회에서 반려동물 사육의 증가된 인기 그리고 인간과 비교하여 개와 고양이가 걸리는 만성 질환의 유사물들 등임. 둘째, 급증하는 세계 인구를 충족시키기 위한 동물 제품의 증가하는 수요가 가축을 위한 동물 제품의 수요를 계속해서 추동시킬 것임. 2가지 세분시장 모두에 영향을 미치는 것은 현실적인 대안들의 지속적인 추구에 의한 항균제 내성의 증가하는 문제임. 구충제 내성도 역시 보다 더 은 많은 문제가 되고 있고 이것이 정교한 생명공학에 의존할 기생충에 대항하는 효과적인 백신에 대한 추동에 기여하고 있음. 수의학은 기생충을 위한 면역 및 백신이라는 관점에서 단지 피상적으로 다루고 있음.

8.1 미래 가치

- 동물 백신 시장은 다음 수년 동안에 지속적으로 성장할 것으로 예측되는데 반려동물용 백신이 동물 건강의 다른 부문에 비해 보다 더 급격하게

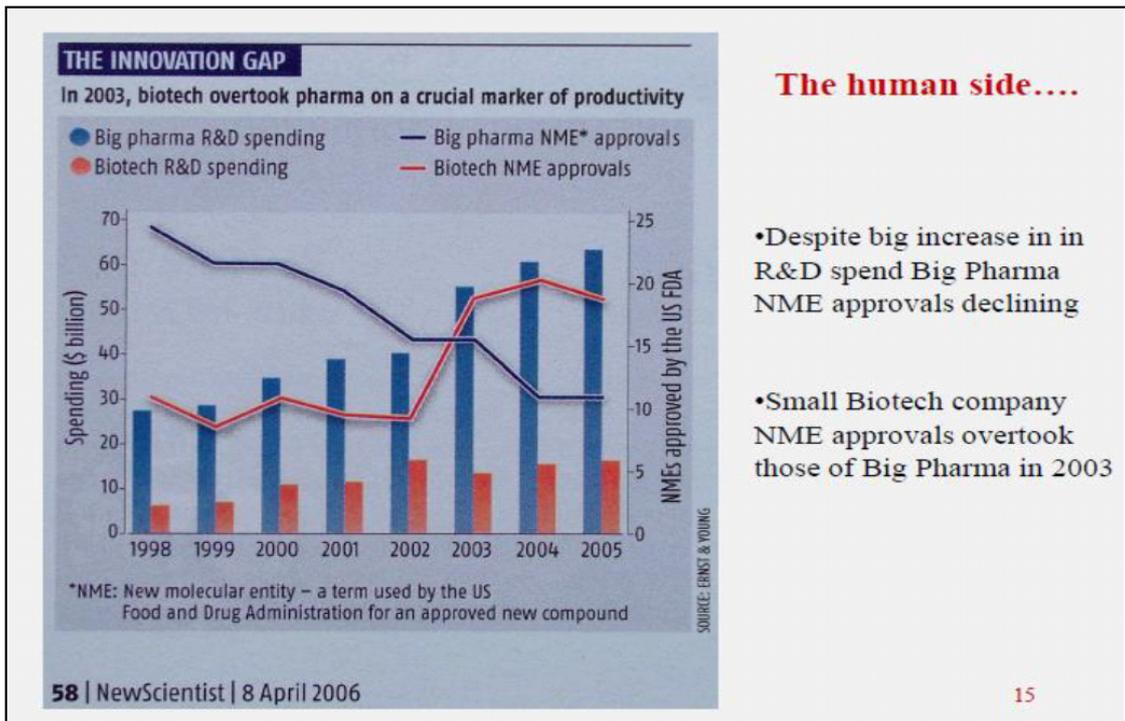
⁹⁶ <http://www.eufeps.org/EuropeanGlobalAffairs>

증가할 것으로 간주됨. 기술적인 입장에서 볼 때 연구과 혁신은 점차 지식-기반 조작 제품과 보다 더 많은 혼합 백신 및 마커 백신 등의 개발에 집중될 것임.

○ Vetnosis가 예측한 것은 동물건강 산업이 2020년경에 330억 달러를 창출할 것인데 이것은 2014년의 240억 달러부터의 증가에 해당함. 시사되고 있는 것은 바이오의약품이 산업에게 전체 가치의 증가하는 비율을 창출할 것인데 그 이유는 신기술들이 채택되어 생명공학으로부터 유래된 제품들이 2015년경에 그러한 가치의 50%까지를 기여할 수 있기 때문이라는 것임. 이러한 세분시장의 증가하는 중요성에 대한 강력한 증거가 2017년 2월에 개최된 제2회 동물 건강 투자 포럼 회의인데 이것은 유럽에서 개최된 이러한 종류의 겨우 두 번째에 해당함. 유사한 회의들이 여러 해 동안에 미국의 캔자스 AH 회랑에서 개최되었지만 그러한 회의들은 다른 곳에서는 드물었음. 한 회의가 캐나다의 Prince Edward 섬에서 개최되었음. 이러한 행사들은 소형 생명공학 회사들이 그들의 제품을 선전할 매우 매력적인 기회임.

○ Life Science Leader와 같은 마케팅 기구들은 동물 건강 세분시장의 커다란 성장과 소동물 의학의 생명공학 포커스 등을 예측하고 있음.

○ 약 10년 전에 분명한 것은 대형 내부 R&D로부터 소형 회사들과 학술 파트너십 등으로 제약 산업의 투자의 전환이 발생했다는 것임. 아래의 <그림 27>에 나타난 뉴 사이언티스트의 보고가 가리킨 것은 증가된 R&D 지출에도 불구하고 대형 파마로부터의 NME 승인의 수가 감소함과 동시에 소형 생명공학 회사들로부터의 승인이 증가했다는 것이다. 분명한 것은 이러한 추세가 그 이후에 인간 및 동물 부문 모두에서 계속되었고 가까운 장래에 계속해서 그렇게 할 가능성이 높을 것이라는 점이다.



자료 : Andrew R. Peters, 2017, “Veterinary Biopharmaceutical Industry 2017” , Animal Pharm

<그림 28> 인간 의약품 산업에서 NME 승인의 원천의 추세

- 본 보고서에서 우리는 동물용의약품과 관련된 소수의 선정된 회사들을 재검토했음. 그러나 단지 피상적인 인터넷 검색만으로도 수천은 아니라고 할지라도 수백 개의 그러한 회사들이 드러남. 분명한 것은 산업이 활황이고 인구, 평균 GDP 및 축산 제품의 결과적인 수요, 반려동물의 보상 등의 예측된 발전을 고려하면 이러한 산업은 급속도로 계속해서 성장할 것이라는 점임.
- Life Science Leader를 인용하면 동물건강 산업은 반려동물 소유의 인기 그리고 육류 및 유제품 등을 갈망하는 세계 인구 등에 의해 동력을 받은 성장 궤도에 올라 있음. 이러한 성장의 많은 것은 바이오의약품에 귀인된 것이고 그것에 의해 주도될 것임.

참 고 문 헌

- Adomako, M., et al., 2012, “Oral DNA vaccination of rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss* (Walbaurn) against infectious hematopoietic necrosis virus using PGLA nanoparticles.” , J.Fish Dis., 35, 203-214.
- Anthony A. Attama et al., “Pharmacology, Toxicology and Pharmaceutical Sciences.” Book edited by Ali Demir Sezer, ISBN 978-953-51-0810-8.
- Andrew R. Peters, 2017, “Veterinary Biopharmaceutical Industry 2017” , Animal Pharm.
- Bruni, N. et al., 2016. “Antimicrobial Activity of Lactoferrin-Related Peptides and Applications in Human and Veterinary Medicine,” Molecules, 21. 6. 752.
- Chettri, K. et al., 2017., “Antimicrobial peptide CAP18 and its effect on *Yersinia ruckeri* infections in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum) : comparing administration by injection and oral routes,” J. Fish Diseases, 40. 1. 97-104.
- Crisci ey al., 2012, “Virus-like particles: the new frontier of vaccines for animal viral infections” , Veterinary Immunology and Immunopathology
- Fromen, C. A., et al., 2016, “Particle surface properties direct cellular immune responses in the lung in Nanotechnology in Medicine : From Molecules to Humans,” Prof. Lola Eniola-Adefeso, Department of Chemical Engineering, University of Michigan, USA Prof. Paolo Decuzzi, Italian Institute of Technology, Italy Eds, ECI Symposium Series, (2016).

- Gearing, D. P. et al., 2013, “A fully caninised anti-NGF monoclonal antibody for pain relief in dogs.” *BMC Vet Res.* 9, 276.
- Gearing, D. P. et al., 2016, “In Vitro and In Vivo Characterization of a Fully Felinized Therapeutic Anti-Nerve Growth Factor Monoclonal Antibody for the Treatment of Pain in Cats.”, *J. Vet. Intern Med.* 30, 1129-1137.
- Goldman Sachs, Dec 2011, “BRICS and Beyond” , Goldman Sachs study of BRIC and N11 nations Nov 2007.
- Hunt. J. R. et al., 2015, “Prescription of perioperative analgesics by UK small animal veterinary surgeons in 2013.” , *Veterinary Record*, 176, 19, 493.
- Jimmy Smith, March 2014, “Evolution of animal production in emerging markets, China, Russia, India, Brazil, Africa” , Conference on mega trends in livestock production – the state of animal agriculture 2025-2030.
- Kobiyama, K., et al., 2013, “innate immune signalling and genetic adjuvants for DNA vaccination.” , *Vaccines*, 1, 278-292.
- Lawrence, J. Cameron, D. and Argyle, D., 2015, “Species differences in tumour responses to cancer chemotherapy.” *Philosophical transactions of the Royal Society B, Biological Sciences* DOI: 10.1098/rstb. 2014.0233.
- Lascelles D. & Capner C.A., 1999, “Current British veterinary attitudes to perioperative analgesia for cats and” , *The Veterinary Record*. 145, 601-604.
- Legutki, J. B. & Johnston, S. A., 2013, “Immunosignatures can predict vaccine efficacy.” , *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110, 46, 18614-18619.

- Liew, P. S. & Mohd, H., 2015, “Review Article Farming of Plant-Based Veterinary Vaccines and Their Applications for Disease Prevention in Animals.” , *Advances in Virology*, Article ID 936940.
- Martinez R. et al., 2006. Acuabio 1 estimula el metabolismo anaerobio y el sistema inmune innato de las larvas de goldfish y tilapia., *Biotecnología Aplicada*, 23, 289-95.
- McKinsey, 2015, “The China Effect on global innovation” , Mckinsey Report.
- Naahidi, et al., 2013, “Biocompatibility of engineered nanoparticles for drug delivery,” *Journal of controlled release*, 166.
- Pushko, P. et al., 2016, “Virus-like particles displaying H5, H7, H9 hemagglutinins and N1 neuraminidase elicit protective immunity to heterologous avian influenza viruses in chickens.” , *Virology*. 6, 501, 176-182.
- Ryan, M.P. and Walsh, G. 2012, “Veterinary-based biopharmaceuticals” , *Trends in Biotechnology* 30, 615-620.
- Seidel, M.F. et al., 2013, “Nerve growth factor: an update on the science and therapy.” , *Osteoarthritis and Cartilage/OARS*, Osteoarthritis Research Society, 21, 9, 1223-1228.
- Schnitzer T. J. et al., 2015, “Efficacy and safety of 스푼컹뵁뵁 monotherapy or combined with non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of knee or hip osteoarthritis pain.” , *Ann Rheum Dis*. 74, 6, 1202-1211.
- UN Dept. of Economic 7 Social Affairs, 2015, “World Population Prospects”
- Van Boeckela, T.P. et al., 2015, “Global trends in antimicrobial use in food” , *PNAS* 112, 18, 5649-5654.
- Wang, M. et al., 2016, “An optimized, highly efficient, self-assembled,

subvirus-like particle of infectious bursal disease virus (IBDV).” ,
Vaccine 24, 34, 30, 508-14.

Zheng, L. et al., 2015, “Inhibition of porcine reproductive and respiratory
syndrome virus replication in vitro using DNA-based short
antisense oligonucleotides.” , BMC Veterinary Research, 11:199.

<https://abzena.com/development-services/protein-engineering/pegylation/>

<https://www.acc-d.org>

<https://www.agra-net.com>

<http://www.agricultura.gov.br/animal/produtos-veterinarios>

<http://www.agricultura.gov.br/portal/page/portal/Internet-MAPA/pagina-inicial/ministerio/estrutura-organizacional>

https://www.aist.go.jp/aist_e/dept/en_dlsbt.html

https://www.alnylam.com/rnai_primer/rna-interference

http://www.aphis.usda.gov/animal_health/vet_biologics/publications/CSOP0029.pdf

<https://www.aphis.usda.gov/aphis/home/>

<https://www.aphis.usda.gov/aphis/ourfocus/animalhealth/veterinary-biologics/>

<http://aps.unmc.edu/AP/main.php>

<https://www.aratana.com/>

<http://www.bachem.com/company/>

<https://www.benchmarkplc.com/news/benchmark-secures-licensing-deal-for-state-of-the-art-canine-atopic-dermatitis-vaccine/>

<http://www.bionaturis.com/platforms/>

<http://www.bio-sourcing.com/new/>

<http://www.braaschbiotech.com/technology-overview.html>

<http://cdsco.nic.in>

http://www.cdsco.nic.in/writereaddata/Veterinary_cell.pdf

[https://www.cell.com/trends/biotechnology/fulltext/S0167-7799\(13\)00225-4?_returnURL=http%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0167779913002254%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/biotechnology/fulltext/S0167-7799(13)00225-4?_returnURL=http%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0167779913002254%3Fshowall%3Dtrue)

<https://www.ceva.com/en/>

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2214828>

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=7821536>

http://dc.engconfintl.org/nanotech_med/40/

<https://www.elanco.com/>

<https://www.elanco.us/products-services/dairy/posilac>

<https://eliasanimalhealth.com/>

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/veterinary/002763/WC500203000.pdf

https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/oncept-il-2-epar-public-assessment-report_en.pdf

https://www.ema.europa.eu/documents/sop/standard-operating-procedure-evaluation-veterinary-medicinal-products-containing-consisting_en.pdf

http://english.agri.gov.cn/aboutmoa/departments/201301/t20130115_9515.htm

http://english.agri.gov.cn/hottopics/bt/201410/t20141029_24267.htm

https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/reg_actions/registration/fs_PC-116800_01-Sep-09.pdf

<http://www.eufeps.org/EuropeanGlobalAffairs>

https://eur-lex.europa.eu/resource.html?uri=cellar:303dd4fa-07a8-4d20-86a8-0baaf0518d22.0004.02/DOC_1&format=PDF

http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index_en.htm

http://europa.eu/rapid/press-release_IP-99-798_en.htm

<https://www.gardasil9.com/>

<https://www.fda.gov/AnimalVeterinary/default.htm>

<https://www.genome.gov/11509542/comparative-genomics-fact-sheet/>
<https://www.gov.uk/government/collections/genetically-modified-organisms-applications-and-consents>
<https://www.gov.uk/government/organisations/advisory-committee-on-releases-to-the-environment>
<https://www.humira.com/>
http://www.imgt.org/IMGTeducation/IMGTlexique/A/ADCC_and_CDC.html
<http://www.improvac.com/nz/faq.aspx>
http://indianhealthservices.in/dnc_act.php
<https://www.loc.gov/law/help/restrictions-on-gmos/usa.php>
<http://medivetbiologics.com/>
<http://www.merck-animal-health.com/>
<http://www.msd-animal-health.com/>
<http://www.onehealthinitiative.com/>
<https://pipelinereview.com>
<http://www.plumblinels.com/>
<http://www.rhizen.com/>
<http://www.trophogen.com/>
<https://vichsec.org/>
<https://uk.virbac.com/>
<https://vcahospitals.com/westbury/-/media/vca/documents/services/oncology/>
<https://www.zandertherapeutics.com/>
<https://www.zelnate.com/zelnate-bovine-respiratory-disease/>
<https://www.zoetis.com/>



제2차년도
수출전략기술개발사업

동물용의약품 수출연구사업단

글로벌 동물 바이오의약품산업 동향보고서