

## 암 치료용 표적형 나노약물전달시스템의 개발 동향

한국과학기술원 생명과학과 전상용

### 들어가며: 나노입자 기반 약물전달시스템

최근 나노기술의 발전과 더불어 새로운 물리적, 화학적, 광학적 특성을 가지는 나노크기의 소재들을 암 진단 및 치료분야에 응용하는 연구가 활발히 진행되고 있다. 나노기술은 기존기술로는 가능하지 않던 신개념의 진단 및 치료가 가능해 나노기술의 무한한 가능성을 보여주고 있다. 그 중에서도 나노기술기반 약물전달시스템(DDS, Drug Delivery System)이 질병 진단 및 치료 분야에 다양하게 적용되고 있다. 현재 약 150개의 암 진단·치료 의약품이 나노기술을 이용하여 개발 중인 실정이다 (KK Jain, 2010). 나노의약품에 사용되는 대표적인 나노입자는 리포솜, 폴리머 나노입자, 마이셀, 덴드리머, 산화철 나노입자 등이다 (그림 1). 이러한 나노입자 기반 약물전달시스템은 약물의 부작용을 최소화하며, 보다 효과적으로 약물을 전달하여 치료 효능을 높일 수 있는 것으로 동물실험 등을 통해 검증되어 왔다. 나노입자 기반 약물전달시스템은 첫째, 나노입자의 크기 및 물성을 조절하여 약물의 생체 내 동역학과 분포를 최적화함으로써 치료효과 극대화 할 수 있다는 점과 둘째, 기존 항암제의 비선택적인 생체 분포에 기인한 광범위한 독성 및 부작용, 약제 내성을 줄이고, 병용투여요법을 용이하게 한다는 장점이 있어 차세대 약물전달시스템으로서 기대를 받고 있다.



\*출처 : Nucl Med Mol Imaging, 2008

그림 1. 대표적인 나노입자들

현재까지 미국 FDA 허가를 받은 나노약물전달시스템 기반 제품은 Doxyl®(독소루비신 함유 나노리포솜)과 Abraxane®(파클리탁셀 함유 알부민 나노입자)과 같이 공히 생체적합성이 탁월한 나노입자에 기반한 것으로 특정 암을 선택적으로 표적하여 항암제를 전달하는 기능을 가지고 있지 않아 단순히 EPR 효과에 의한 수동적인 전달이라 효능이 제한적이라는 평가를 받고 있다. EPR 효과에 의존한 수동적 표적지향은 동물 암 모델에서는 우수한 효능을 보일 수 있으나 실제

인간 암에서는 상대적으로 EPR 효과를 보이는 경우가 드물어 치료 효능이 제한적이다. 특히 전립선암이나 췌장암 조직과 같이 신생혈관이 적을 경우에는 EPR 효과에 따른 효과적인 약물전달을 기대하기 어렵다. 이러한 기존 제품들의 단점을 극복하기 위해 최근에는 약물전달 나노입자에 암세포 특이적인 항체, 펩타이드 혹은 저분자 물질을 도입함으로써 해당 나노입자를 암조직으로 이끌고 가게 하는 능동적 표적지향화 (active targeting) 기술이 개발의 주를 이루고 있다. 따라서, 질병조직에 선택적으로 약물을 전달하여 정상조직의 약물노출을 억제함으로써 약효를 극대화하고 부작용을 최소화할 수 있을 것으로 기대되고 있다.

### 나노입자 기반 약물전달시스템의 제품 및 임상 개발 현황

현재 국내에서 허가된 나노의약품은 암 표적리간드가 있는 능동표적형이 아닌 수동표적형 나노입자로서 고분자 마이셀(polymer micelle)에 기반한 삼양사의 제넥솔피엠(Genexol-PM, 허가 2010.10), 나녹셀엠(허가 2012.12)이 있다.

미국과 유럽의 경우, 리포솜 및 고분자 나노입자 제형의 나노 항암제가 허가를 받아 임상에서 사용되고 있으며, 그 적응증을 높이기 위한 추가 임상시험도 진행 중이다 (표 1).

표 1. 임상허가를 받은 항암-나노의약품

(Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine, Vol 12:1, 2016, P.81 - 103)

나노입자 종류	제품명 / 제조사	비고	대상암	허가 내용
리포솜 (Liposomes)	DOXIL /Centocor Ortho Biotech, J&J	Doxorubicin hydrochloride encapsulated in liposomes.	재발성 난소암, 카포시 육종, 다발성 골수종	1995년 FDA 허가 (전이성 유방암)
	DaunoXome/Galen, Ltd.	Aqueous solution of the citrate salt of daunorubicin encapsulated within lipid vesicles	카포시 육종	1996년 FDA 허가
	MYOCET/Sopherion Therapeutics, LLC and Cephalon, Inc.	Liposome-encapsulated doxorubicin citrate corresponding to 50 mg doxorubicin hydrochloride	전이성 유방암	유럽과 캐나다에서 허가, FDA에 다른 항암제와의 병용치료에 대한 임상시험 등록
	Mepact/Takeda Pharmaceutical Company Limited	Synthetic derivative of muramyl dipeptide in a liposomal formulation	비전이성 골육종	유럽에서 허가 미국에서 3상 진행 중.
	DepoCyt /Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc.	Injectable suspension of the antimetabolite cytarabine, encapsulated into multi-vesicular lipid-based nanoparticles	림프종성 뇌수막염	2007년 FDA 허가
	MARQIBO /Talon Therapeutics Inc.	Vinca alkaloid antimitotic, encapsulated in the aqueous core of sphingomyelin-based liposomes	림프성 모구성 백혈병	2012년 FDA 허가
알부민 기반	ABRAXANE/Ab raxis	Albumin-bound form of paclitaxel (mean particle	전이성 유방암, 비소세포폐암	2008년 FDA 허가 소아암에 대한 임

나노입자	Bioscience/Celgene Europe	size about 130 nm)		상계획중
미셀 (Micelle)	Genexol-PM/Samyang Biopharma	Copolymer micellar nanoparticle-entrapped formulation of paclitaxel	전이성 유방암, 췌장암	한국에서 식약처 허가. 미국에서 doxorubicin 병용요법으로 전이성 유방암에 대한 2상 진행중.
고분자 나노입자 (Polymeric nanoparticles)	ONCASPAR/Sigma Tau Pharmaceuticals Inc.	l-asparaginase covalently conjugated to monomethoxypolyethylene glycol	급성 림프성 모구성 백혈병	2006년 FDA 허가
	ZINOSTATIN STIMALAMER /no proprietary name	Conjugate protein or copolymer of styrene-maleic acid (SMA) and an antitumor protein NeoCarzinoStatin (NCS)	간세포암종	1994년에 일본에서 허가
무기나노입자 (Inorganic nanoparticles)	NanoTherm /MagForce Nanotech AG	Nanoparticle - drug conjugates injected in the tumor site and heated selectively by a magnetic field, resulting in temperature-dependent release of drug	다형성아교모세포종, 전립선암, 췌장암	유럽에서 glioblastoma에 대한 마케팅 허가.

또한 다양한 제형의 나노기술기반 항암 치료제들이 임상개발 단계에 있다 (표2). 독소루비신과 같은 화학항암제 뿐만 아니라, siRNA와 TNF-alpha와 같은 사이토카인을 치료제로서 개발하는 연구들도 수행중이다.

표 2. 임상시험 단계에 있는 항암-나노의약품

(Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine, Vol 12:1, 2016, P.81 - 103)

나노입자 종류	제품명 / 제조사	비고	대상암	임상시험 단계
리포솜 (Liposomes)	ThermoDox/Celsion Corporation	Thermosensitive doxorubicin delivery, in combination with radiofrequency ablation (RFA) or microwave hyperthermia	간세포암종, 유방암	몇몇 종류의 시험이 다른 임상시험단계에 있음
	CPX-351/Celator Pharma	Cytarabine and daunorubicine delivery	다양한 혈액암	1-3 상 완료
	CPX-1/Celator Pharma	Oxaliplatin delivery	진행성 대장암	2상 완료
	LE-SN38/Neopharm	Irinotecan metabolite (SN38) delivery	진행성 대장암	2상 완료
	OSI7904L/OSI Pharma	Delivery of a specific thymidylate synthase	다양한 고형암	1, 2상 완료

		inhibitor		
	ALN-VSP/Alnylam Pharma	siRNA delivery, targeting VEGF and kinesin spindle protein	고형암	1상 완료
	S-CKD602/Alza Corporation	Pegylated liposomal formulation of CKD-602, a semi-synthetic camptothecin analogue	진행성 악성암	1상 완료
	EndoTAG-1/Medigene	Positively charged liposomes encapsulating paclitaxel and targeting endothelial cells	다양한 고형암	2상 완료
	NL CPT-11/University of California, San Francisco	Liposomal irinotecan	뇌교종	1상 완료
	MBP-426/Mebiopharm Co Ltd	Oxaliplatin-encapsulated transferrin (Tf)-conjugated liposome	진행성, 전이성 고형암	1상 완료
	OSI-211/OSI pharmaceuticals	Liposomal lurtotecan	다양한 고형암	1, 2상 완료
미셀 (Micelle)	NK-105/NanoCarrier Co.-Nippon Kayaku Co., Ltd	mPEG-poly(aspartic acid) paclitaxel	유방암	3상 진행중
	SP1049C/Supratek Pharma Inc.	Doxorubicin delivery	진행성 식도선암	2상 완료
	NC-4016/NanoCarrier Co., Ltd	Oxaliplatin delivery	진행성 고형암, 림프종	1상 모집중
	Pacical/Oasmia Pharmaceutical AB	Micellar formulation of paclitaxel	난소암	3상 완료
	NK-012/Nippon Kayaku Co., Ltd	Irinotecan metabolite (SN38) delivery	다양한 고형암	1, 2상 완료
	NC-6004 (Nanoplatin)/Orient Europharma Co., Ltd.-NanoCarrier Co.	Cisplatin-incorporated PEG-poly(glutamic acid) block copolymer micellar formulation	진행성 고형암 또는 비세포성폐암 / gemcitabine 과 병용치료	1,2상 모집중
		췌장암	1,2상 완료	
		췌장암 / gemcitabine 과 병용치료	3상 모집중	
고분자 나노입자 (Polymeric nanoparticles)	Opaxio (CT-2103)/Cell-Therapeutics	Paclitaxel polyglumex	다양한 고형암 (단일 치료 또는 병용	1, 2, 3상 모집 또는 수행, 또는 완료

			요법)	
	CRLX101/Cerulean Pharma Inc.	Cycloset-mediated delivery of camptothecin	다양한 고형암	1, 2상 모집 또는 수행, 또는 완료
	BIND-014/BIND Therapeutics	Targeted delivers of docetaxel to prostate-specific membrane antigen	다양한 고형암	2상 모집, 수행중
	ProLindac (AP5346)/ACCESS Pharmaceuticals, Inc	DACH (diaminocyclohexane) platinum polymer	난소암 2차치료 (paclitaxel과 병용치료)	2상 완료
	XMT-1001/Mersana Therapeutics	Polymeric derivative of camptothecin	다양한 고형암	1상 수행중
무기나노입자 (Inorganic nanoparticles)	Aurimmune (CYT-6091)/CytImmune Sciences	PEGylated colloidal gold NP for TNF- $\alpha$ delivery	고형암	1상 완료
	Auroshell, Aurolase/Nanospectra Biosciences, Inc.	Gold-coated silica nanoparticles (Auroshell) for photothermal therapy	두경부암, 폐암	1상 수행 또는 완료
	NBTXR3/Nanobiotix	Hafnium oxide nanoparticles for radiotherapy	구강, 인후두 편평세포암 성인 연조직 육종	1상 모집 1상 완료

그런데 이와 같이 다양한 제형의 나노기술기반 항암 치료제들이 임상개발 단계에 있고 일부 허가된 품목들이 있으나, 대부분의 수동표적형(Passive targeted) 약물전달체라는 것이다. 현재 임상에서 허가되어 사용중인 수동표적형 나노약물인 Doxil (독소루비신 리포솜)의 경우, 일반제형의 독소루비신을 투입하였을 때에 비해 부작용은 감소하였으나, 치료효과는 큰 차이가 없는 것으로 나타났다. 이와 같은 결과는 현재 임상시험이 진행 중인 일부 수동 표적형 나노약물들에서도 나타나고 있다. 이는 실제로 인체에서 생성된 암이 동물에서 실험적으로 만들어진 암에 비해 이질성이 높으며 복잡한 구조를 나타내며, 환자 개인 및 암종에 따라 EPR 효과의 차이가 크기 때문인 것으로 생각된다. 따라서 수동표적형 나노약물전달체의 한계점을 극복하기 위해, 능동표적형 나노약물전달체나 복합형 나노약물전달체와 같은 발전된 형태의 약물전달시스템 임상 개발이 점차 증가하고 있으며 (표3), 향후에는 이와 같은 능동표적형 나노약물전달체 시스템이 개발의 주를 이루게 될 것으로 사료된다. 특히 BIND Bioscience 사로부터 개발된 BIND-014는 현재 임상시험에 진행 중인 나노약물전달체 중 가장 진보된 시스템으로 인식되고 있다 (그림 2). BIND-014는 능동표적형 PEGylated polymer-based Poly(D,L-lactide-co-glycolide)(PLGA) 나노입자로서, 암세포의 표면에 발현되는 prostate specific membrane antigen(PSMA)에 특이적으로 결합하는 RNA aptamer를 통해, 항암제인 독소루비신을 암세포에 효과적으로 운반할 수 있다.

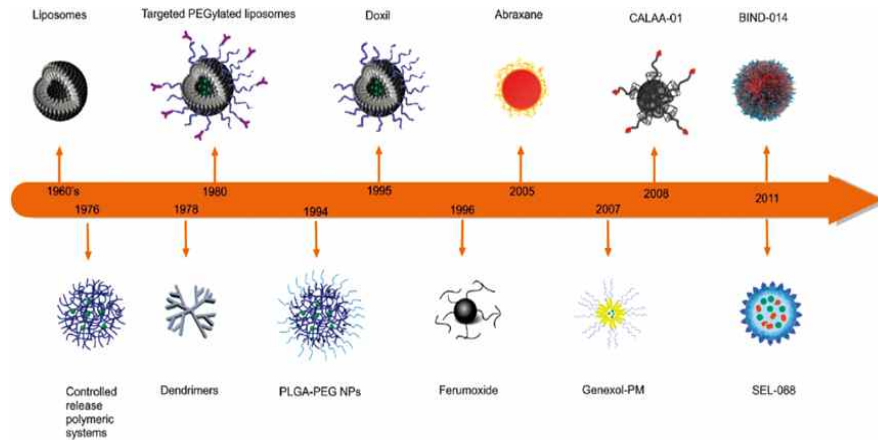


그림 2. 임상 연구 단계 또는 승인된 나노의약품의 타임라인.  
(Advanced healthcare materials, 2(8), 2014)

나노입자 종류	제품명	타겟리간드	약물	대상암	임상시험 단계
리포솜 (Liposomes)	CALAA-01	Trasferrin	siRNA	다양한 고형암	1상
	MBP-426	Trasferrin	Oxaliplatin	위식도 선암	2상
	MCC-465	F(ab') <sub>2</sub> fragment of human Ab GAH	Doxorubicin	전이성 위암	1상
	SGT53	Anti-transferin receptor single chain fragment	p53 gene	다양한 고형암	1상
	C225-ILS-DOX	Antigen binding fragment (Fab) of cetuximab	Doxorubicin	다양한 고형암	1상
고분자 나노입자 (Polymeric nanoparticles)	BIND-014 (Accurin)	PSMA Aptamer	Docetaxel	다양한 고형암	2상

표 3. 임상시험 단계에 있는 능동표적형 항암-나노의약품  
(International Journal of Nanomedicine, Vol 9:1, 2014, P.467-483)

위에서 기술한 바와 같이 현재 선진국에서는 표적형 나노입자를 이용한 임상이 활발히 진행되고 있으나, 국내에서는 표적나노입자의 임상시험이 전무한 실정이다. 따라서 표적형 나노입자 기반 약물전달시스템에 대한 지원 및 표준화 등에 관한 정책적이 지원도 필요한 시점이다.