

발 간 등 록 번 호

11-1471057-000615-01

## 바이오의약품 정보자료집

### 단일도메인 항체의약품 개발 동향 정보집

2022. 12.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

바이오의약품연구과

이 정보집은 식품의약품안전처에서 시행한 용역연구개발과제의 연구결과를 바탕으로 정보 제공을 목적으로 마련한 것입니다.

본 정보집에서 기술한 내용은 구속력을 갖지 않으며, 기존의 규정을 대체하지 않습니다. 또한 제시된 정보 등은 2022년 4월 현재의 과학적 근거를 바탕으로 기술된 것으로 규정 개정 및 최신의 과학의 발전으로 수정될 수 있습니다.

또한 여기에 제시된 정보 등은 식약처의 정책이나 심사 방향과는 다를 수 있음을 알려드립니다.

※ 과제번호/과제명/주관연구기관/총연구기간:

21172생물안724/감염병 등의 항체 치료제로서 나노바디의 가능성 탐색 연구/오송 첨단의료산업진흥재단/2021.7.1.~2022.4.30.(10개월)

※ 본 정보집에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 의료제품연구부 바이오의약품연구과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-4703

팩스번호: 043-719-4700

## 목 차

1. 배경 .....	1
2. 단일도메인항체의 정의 및 특성 .....	1
3. 단일도메인항체의 종류 .....	4
4. 단일도메인항체의 획득 .....	6
5. 단일도메인항체에 대한 연구개발 동향 .....	7
6. 단일도메인항체에 대한 시장 동향 및 전망 .....	20
7. 국가별 규제 동향 .....	27
8. 결론 .....	28
참고문헌 .....	29

## 1. 배경

사람은 외부로부터 유해물질이나 병원균(이들을 항원이라 함)이 체내에 유입될 경우 면역반응을 통해 이를 제거한다. 사람의 면역반응은 크게 세포성 면역반응과 체액성 면역반응으로 구분된다. 이 중 항체가 관여하는 것은 체액성 면역반응으로, 항원에 특이적으로 결합할 수 있는 항체를 생산하여 항원을 중화(neutralization)하거나 제거한다.

항체의 특성을 질병 치료에 활용한 것이 바로 항체의약품이다. 항체의약품은 항원에 선택적으로 결합하고 항체의 Fc domain 유래 immune effector function을 가지고 있어 화합물 의약품보다 효과적인 치료제가 될 수 있다. 항체의약품 시장은 1985년 최초로 승인된 항체의약품(Orthoclone OKT3, 안센)이 등장한 이래로 급격한 성장세를 보이고 있으며 현재는 판매액 기준 세계 10위 의약품 중 6개를 항체의약품이 차지하고 있다. '21년에는 100번째 항체의약품이 승인을 받았다. 현재 유전자재조합기법을 이용한 항 TNF $\alpha$  단클론항체 등 많은 mAB 제제가 사용되고 있으며, 최근에는 코로나19 바이러스를 중화시킬 수 있는 항체치료제가 개발 및 허가되고 있고 기존의 항체치료제의 장점은 살리면서 단점(생산어려움, 고비용)을 극복할 수 있는 변형된 항체의약품의 개발이 가속화되고 있다.

## 2. 단일도메인항체의 정의 및 특성

일반적으로 항체는 Y자 형태의 hetero-tetramer로 (중쇄 2개, 경쇄 2개) 구성된 면역글로불린을 의미하며, 중쇄 및 경쇄는 항원의 결합력을 유도하는 각각의 상보성 결정부위 (complementary determining region)를 3개씩 가지고 있다. 상보성 결정부위의 다양성은 체내에서 여러 항원에 결합할 수 있는 항체를 생산하는데 있어서 도움을 주며, 이러한 점을 이용해 연구자들은 합성 항체 라이브러리를 개발하여 질병과 관련되어 있는 특정 항원에 결합하는 항체를 *in-vitro* 상에서 발굴하는 연구를 수행하고 있다.

하지만 일반적인 항체에서는 상보성 결정부위가 매우 평평한 형태의 구조를 가지게 되어, 효소 활성 부위와 같이 입체적인 epitope에 접근하는데 제한적이고 기존 항체의 단점 중 많은 부분은 큰 크기와 관련이 있기 때문에 이를 축소하고 약리학적 특성을 향상시키려는 노력이 계속적으로 있어 왔다(Steeland S., et al., 2016).

기존 항체의 단점을 보완하기 위한 대안 중 하나로 '나노바디(Nanobody)'<sup>1)</sup>라는 명칭으로도 불리는 단일도메인항체(single-domain antibody, sdAb)가 있다. 단일도메인항체란 단일 단량체로 구성된 가변 항체 부위로 이루어진 항체 단편을 뜻하며 기존 항체(예, 면역글로불린 IgG의 경우 150 kDa)와는 달리 상대적으로 작으나(12~15 kDa) 항체로서의 역할을 수행하는 항원 인지 부위이다.

낙타과 동물(낙타, 라마, 알파카) 혹은 연골어류에서 유래된 면역글로불린 같은 경우는 중쇄만 가지고 있어서 일반적인 항체에 비하여 작고 구조가 전반적으로 flexible하여 입체적인 epitope에 결합이 가능한 특성을 가지고 있다. 이 단일 사슬 항체의 항원인식 가변 부위(variable region)를 분리해서 단일도메인항체를 제조한다(그림 1, 표 2).

단일도메인항체는(~14kDa, 단일 도메인)는 일반적인 항체(~150kDa, 12개 도메인)에 비해 구조가 단순하고 크기가 작아 구조적인 안정성이 높고 정제와 생산이 용이하며, 단백질 엔지니어링을 통해 구조적, 기능적 변환이 용이하다(bivalent nanobody, bispecific nanobody 등). 또한 크기가 작아 체내에서 순환과 제거

1) 나노바디는 벨기에 아브링스사에서 1989년에 낙타류 동물에서 발견하여 사업화한 단일도메인항체이다. 나노바디 명칭에 대한 특허권은 2012년에 철회되었지만 낙타류 유래, 연골어류 유래 단일도메인항체를 모두 통틀어 가리킬 때는 단일도메인항체라고 쓰는 것이 정확한 표현이다.

가 빨라야 하는 경우에 유리하고 blood-brain barrier, membrane 등 물리적인 장벽을 넘을 수 있어 기존 항체로는 접근할 수 없는 체내질환 표적 부위에 접근할 수 있다는 장점이 있다. 이렇듯 높은 물리화학적 안정성으로 고온, pH, 효소에 대한 높은 저항성을 가지나, 반감기(half-life)가 짧고 결합력(affinity)은 충분하지만 특이성(specificity)이 기존 항체에 비해 약간 낮다. 또한 Fc 도메인이 없어 항체 의존 세포독성 (Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)<sup>2)</sup>나 보체 의존 세포독성(Complement-dependent cytotoxicity, CDC)<sup>3)</sup>을 유도하지 못한다. 특히 동물(낙타류 및 연골어류)기원으로 인간에게 이질적이라는 점에서 면역원성을 일으킬 위험이 있다(표 1).

이러한 이유로 규제적 측면에서 안전성, 특히 면역원성에 대한 이슈를 설명할 수 있는 분석법, 시험법, 규제가 가장 중요할 것이다. 2018년에는 caplacizumab<sup>4)</sup>이라는 최초의 단일도메인항체(낙타류 유래, VHH) 의약품이 유럽 EMA와 미국 FDA에서 승인을 받았고 2021년 3월, 일본에서 항 TNF $\alpha$  단일도메인항체가 최초로 허가되었다. 이로 인해 전 세계적으로 관련 의약품의 허가과 연구가 활발해질 전망이다.

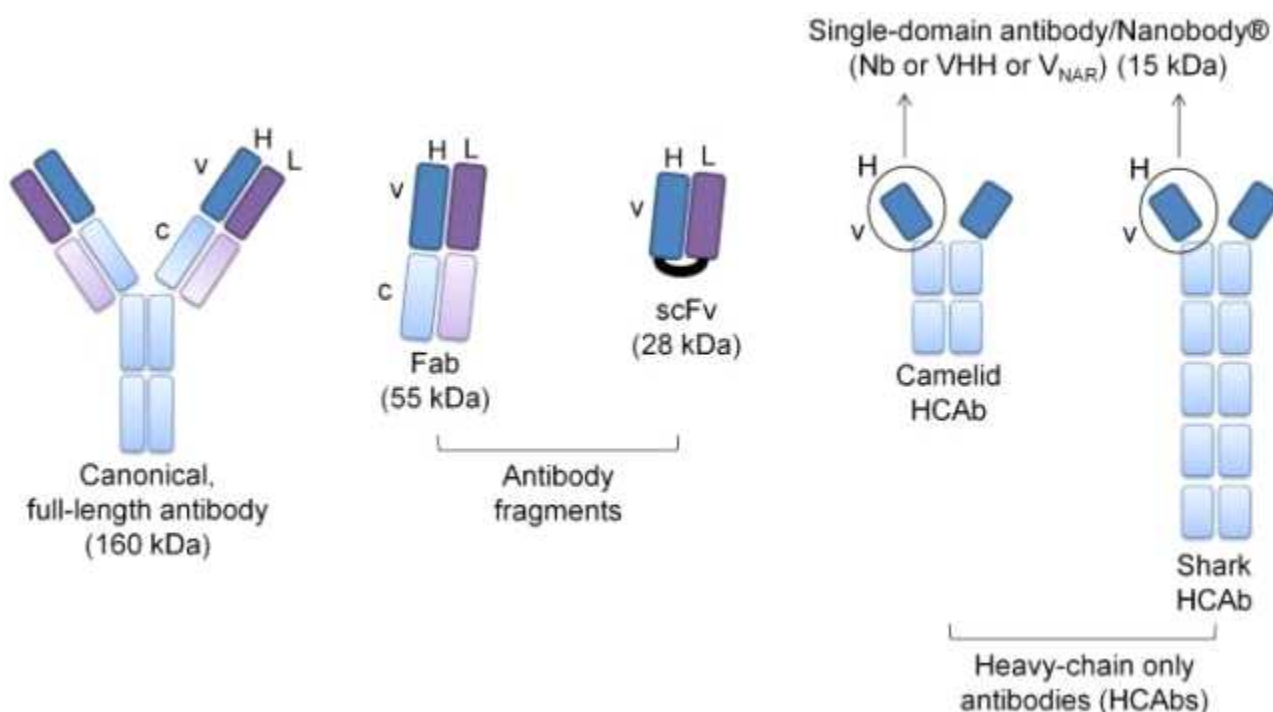


그림 1. 단일도메인항체와 일반 항체와의 구조적 비교

표 1. 단일도메인항체의 장단점 (활성기반 항체 선별을 위한 항체집합체 기술 개발(2017))

장점	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 유전자 조작을 통한 제작 용이성 (작은 분자량(single domain)으로만 구성))</li> <li>- 높은 물리/화학적 안정성 (pH, 온도에 극단적으로 안정하여 다양한 환경 적용 가능, 다양한 분해효소에 대한 높은 저항성)</li> <li>- 높은 수용성, 단분자 행동성 (매우 높은 친수성, 생체친화성)</li> </ul>
----	--

2) 자연살해세포(Natural Killer cell)가 바이러스 등 항원에 의해 감염된 세포를 제거한다.

3) 항원-항체 결합체가 형성되면 항체의 Fc receptor에 의해 보체(complement)가 활성화되어 세포막에 구멍을 형성하여 세포를 죽인다.

4) caplacizumab은 후천적 혈전성 혈소판감소성 자반(Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, TTP) 치료제이다. TTP는 자가 면역기반 혈전 장애로 작은 혈관 안에서 과도한 혈전이 형성되어 혈액 내 심각한 혈소판 감소와 빈혈, 허혈, 뇌나 심장 등의 기관 손상을 일으키는 희귀한 질병이다.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hidden antigenic site에 대한 높은 인식력 (CDR3의 높은 유연성(전통적 항체보다 CDR3가 김))</li> <li>- Big size gene library 활용성 (VH domain만 필요 (VL domain 제외))</li> <li>- Multivalent format 제작 용이 (다양한 linker 디자인 가능)</li> <li>- 용이한 반감기 조절이 가능 (이중, 삼중, 다중 항체 제재 개발 가능)</li> <li>- Fc 도메인 결여에 의한 면역부작용 부재</li> </ul>
단점	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 짧은 반감기 (빈번한 투여로 인한 독성의 위험이 있을 수 있음)</li> <li>- Fc 도메인 부분이 없어 ADCC나 CDC를 유도하지 못함</li> <li>- 면역원성에 대한 문제 (크기, 단량체 상태, 용해도, Fc 도메인 결여 및 짧은 반감기로 이론상 면역원성 감소에 유리하다고는 하지만 신뢰성이 있는 데이터가 거의 없으며 낙타 및 연골여류의 기원으로 인간에게 이질적이라는 점이 면역원성의 위험을 보임)</li> </ul>

표 2. 기존 항체와 단일도메인항체와의 비교 (BioInpro 나노바디 기술 동향 및 시사점(2021))

	기존 항체	단일도메인항체
기전	세포 매개 세포 살해능, 중화항체, 작용제	
친밀도	$10^{-9} \sim 10^{-12}$ Kd	
유래	마우스, 사람	낙타류, 연골여류
면역원성	인간화 필요	인간과 유사한 서열(약 90 %)
구조	중쇄+경쇄 이중구조	중쇄 단일구조
크기	150 kDa	10 ~ 15 kDa
수용성	낮음	높음
반감기	고정	짧음 (항 알부민이나 Fc 등의 융합에 의해서 조절가능)

표 3. 기존 항체의 한계 및 단일도메인항체의 극복 (BioInpro 나노바디 기술 동향 및 시사점(2021))

기존 항체의 한계	단일도메인항체의 극복
큰 크기에 따른 에피토프의 낮은 접근성	작은 크기에 따른 높은 조직 침투성 및 항원 접근성
Fc에 의한 면역 부작용	Fc 결합에 의한 면역 부작용 제거
이중항체 구조에 의한 불안정성 (제조 어려움 및 낮은 생산성)	중쇄 단일구조에 의한 높은 용해도 및 안정성
투여 방법의 제한 (정맥주사, 피하주사)	높은 안정성에 의한 투여경로 다양화 및 반감기 조절가능
생체 내 불안정성으로 인한 독성, 제조 및 품질관리의 어려움	생체 내 높은 안정성, 제조 원가 저감

### 3. 단일도메인항체의 종류

#### 3.1. 기원에 따른 종류

##### 3.1.1. 낙타류 유래(Variable Heavy chain domains of Heavy chain antibody, VHH)

VHH는 낙타와 동물(낙타, 알파카, 라마)에서 발견되는 단일 사슬 항체의 항원 인식 가변 부위를 분리해 제조한다. 항원을 인식하는 파라토프(항원과 결합하는 항체의 표면부위)에 해당하는 IgG 구조(heavy chain antibodies(HCAb))의 가변 도메인을 VHH라고 하며 이 가변 도메인은 자체적으로 발현될 수 있으며 고유의 도구가 되는 특정 속성을 가지고 있다. 마우스 및 인간 가변 도메인과의 동일성 비율은 약 80%이며 마우스에서 약한 면역원성을 가지므로 인간에게 사용될 수 있다고 예상된다. VHH의 경우 기존 항체에서처럼 특이적 결합을 수행하며 경우에 따라서는 더 강력한 결합력을 갖기도 한다. 또한 기존 항체의 선별에서처럼 파아지 디스플레이를 활용할 수 있고 대장균에서 발현 및 정제가 용이하다. 기존 항체와 비교하여 VHH는 더 안정적이며 변성 후에 다시 접힐 수 있다. 또한 VH와 비교하여 돌연변이된 친수성 아미노산으로 인해 용해도가 높고 크기가 약 15 KDa으로 작기 때문에 반감기가 0.5~2시간으로 짧다 (Elodie P. et al., 2020). VHH는 기존의 항체치료제로 적용이 어려운 질병 및 부위에 적용할 수 있다. 2018년에는 caplacizumab이라는 최초의 VHH가 유럽 EMA와 미국 FDA에서 승인을 받았다.

##### 3.1.2. 연골어류 유래(Variable New Antigen Receptor, VNAR)

VNAR는 연골어류에서 발견되는 항체의 가변 도메인으로 완전한 항원 인식 특성을 가진다. VNAR에는 하나의 상보적 결정 영역(Complementarity Determining Regions, CDR)이 없지만 CDR1의 더 높은 가변성과 더 긴 CDR3에 의해 수많은 항원을 인식할 수 있다. 이러한 특성으로 인해 분자량이 약 13 KDa으로 VHH보다 작다(Elodie P. et al., 2020). VNAR의 경우도 VHH와 마찬가지로 특이적 결합을 수행하고 항체의 역할을 수행하는 단백질 중 가장 작은 항체이며 상당히 구조적인 안정성과 수용성의 특징을 가진다. 크기가 VHH에 비해 작으므로 물성과 안정성 면에서는 VNAR가 훨씬 좋다. VHH에서처럼 파아지 디스플레이를 활용해 항체의 선별을 진행할 수 있으며 대장균 시스템에서의 발현 및 정제가 용이하고 기존의 항체치료제로 적용이 어려운 질병 및 부위에 적용할 수 있다. 그러나 연골어류는 포유류인 낙타류에 비해 인간과 유연관계가 멀어 면역원성의 위험성이 더 크고 reference가 VHH에 비해 상대적으로 적다.

### 3.2. 구조에 따른 단일도메인항체의 종류

#### 3.2.1. 다중-특이적 단일도메인항체 (Multi-specific single domain antibody)

하나의 단일도메인항체 분자로 여러 표적(2, 3, 4 또는 5)에 결합하고 2개 이상의 서로 다른 항원을 표적으로 한다.

#### 3.2.2. 이중-특이적 단일도메인항체 (Bi-specific single domain antibody)

2개의 상이한 항원 결합 도메인으로 인해 2개의 상이한 항원을 인식한다. 높은 특이성과 강력한 면역 반응을 유도하는 능력을 감안할 때 강력한 치료제로 급부상하고 있다.

#### 3.2.3. 다기능 단일도메인항체 (Multivalent single domain antibody)

동일한 항원의 동일한 에피토프를 표적으로 하는 다가 단일 도메인 항체이다. 인플루엔자 A 및 B 바이러스 감염에 대한 광범위한 보호를 제공할 수 있는 다가 VHH-Fc 단백질이 대표적이다.

#### 3.2.4. 단일-특이적 단일도메인항체 (Mono-specific single domain antibody)

단일 에피토프를 표적으로 하는 단일-특이적 단일 도메인항체는 동일한 항원에 대해 친화성을 가지고 있다. 한 종류의 세포 또는 조직에 특이적이다.

이 밖에 이중특이항체(Bi-specific antibody), 항체 약물 접합체(Antibody drug conjugate) 등이 있다.

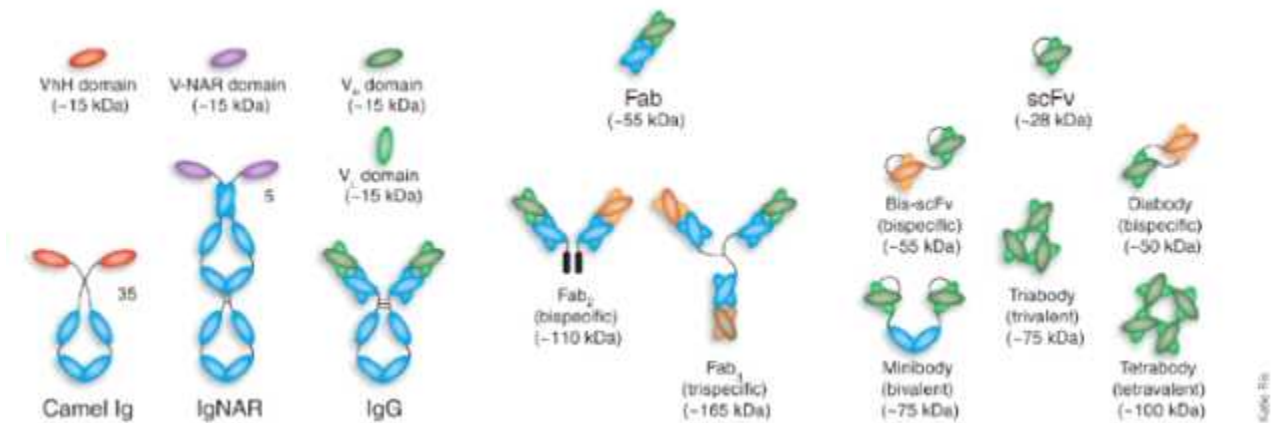


그림 2. 단일도메인항체(VHH, VNAR, V domain)를 활용한 다양한 종류의 이중 혹은 다중 항체 (Nature biotechnology, 2005. 9. 7)

## 4. 단일도메인항체의 획득

단일도메인항체를 획득하는 전체적인 과정은 그림 3과 같다.

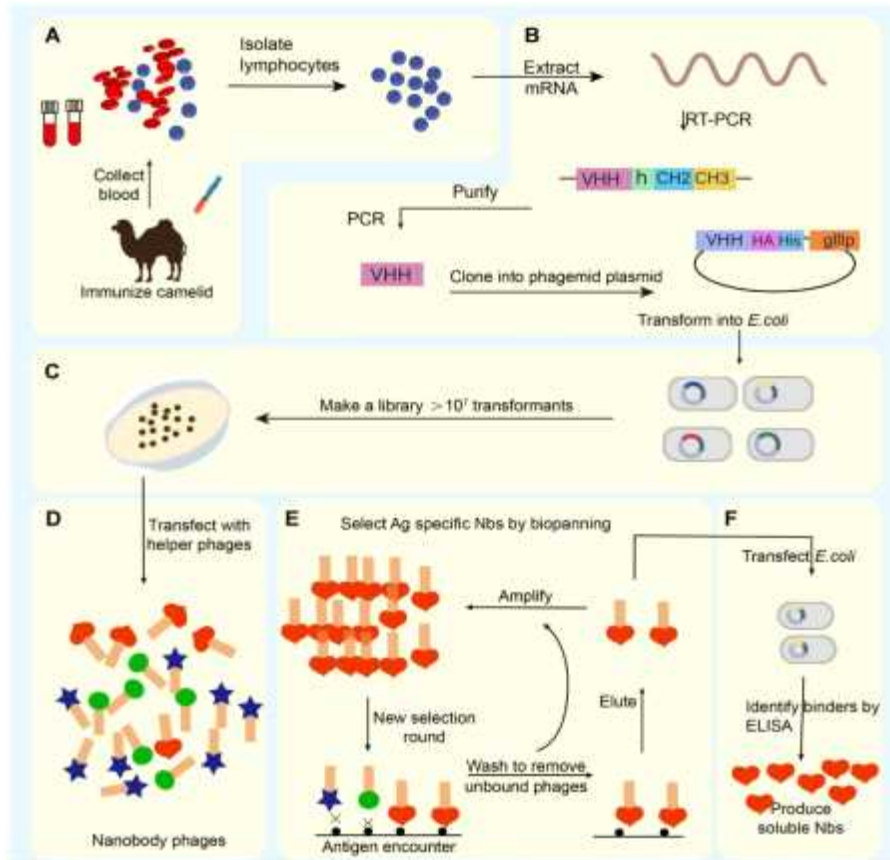


그림 3. 단일도메인항체의 획득방법(VHH) (Sun S. et al., 2021)

### 4.1. 동물면역

먼저 낙타류(낙타, 라마, 알파카) 또는 연골어류(상어류, 가오리류)에 항원을 주사하여 체내에서 면역반응을 통한 항체 생성을 유도한다. 낙타류의 림프절 또는 연골어류의 비장과 같은 조직이나 혈액을 채취한다. 말초혈액 단핵세포(PBMC)를 분리하고 그로부터 항체 서열을 갖는 유전자 풀(gene pool) RNA를 추출한다.

### 4.2. 라이브러리 합성

혈액으로부터 추출한 mRNA를 역전사중합효소 연쇄반응(reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR) 기법을 이용하여 항체 유전자 라이브러리 재료가 되는 cDNA를 제작한다. 제한효소를 이용하여 항체 유전자 cDNA를 파아지 디스플레이 벡터(phage display vector)에 클로닝하고 E.coli에 형질전환하여 후에 항체를 생산할 수 있는 단일도메인항체 라이브러리를 제작한다. 무작위적으로 선택한 개별 클론들의 염기서열을 분석하고 항체 라이브러리를 갖는 E.coli를 helper phage로 감염시켜 배양하고 배양액으로부터 항체 단백질 표면에 표지된 파아지 입자들을 회수한다. 이와 같은 방법으로 다양한 크기의 항체 라이브러리를 제작할 수 있다.

### 4.3. 바이오패닝(biopanning)

항체를 표면에 표지하는 파아지 라이브러리를 고정화된 항원에 반응시켜 결합하는 항체들의 후보를 선별

하는 과정으로 결합, 세척, 유리의 3단계로 진행된다. 고정된 항원에 파아지 발현 항체 라이브러리를 반응시키고 제거한 후 세척하여 항원과 결합하는 파아지를 획득한다. 세척 과정 중 결합력이 약한 항체를 가지는 파아지는 제거되고 결합력이 높은 파아지만 획득된다. 회수된 파아지는 E.coli에 접종하고 배양하여 다음 패닝에 사용한다. 이와 같은 방법을 3~4회 반복하여 항원 결합력과 특이도가 우수한 항체 후보들을 발굴한다.

#### 4.4. 항원특이적 단일도메인항체 선별

항원 결합력이 확인된 단일도메인항체 중 물리적으로 안정하며 가장 결합력이 높은 항체를 최종 후보물질로 선별한다.

#### 4.5. 생산

대부분의 단일도메인 항체는 주로 산화 조건인 *E. coli* 주변 세포질(periplasm)에서 분비를 통해 생산한다(Shibuya Y. et al., 2017). 재조합 단일도메인 항체는 단클론 항체나 Fab과 달리 비교적 환원 환경의 세포질에서 항체의 생산이 가능하다. 그러나 환원 세포질 조건은 항체의 접힘에 대한 제한이 있어 Rosetta-gami B(DE3) 또는 SHuffle T7 세포와 같이 보다 효율적인 균주를 도입하여 개선하거나, 접힘에 도움을 주는 단백질과 함께 발현시키는 방법을 사용한다.

### 5. 단일도메인항체에 대한 연구개발 동향

#### 5.1. 연구개발 현황

표 4. 현재 단일도메인항체 개발 현황 (출처: Cortellis 데이터베이스, clinical trial.gov 등)

Drug	Sponsor	Domain properties	Target	Indication	Status	Injection
antibody therapeutics						
Caplacizumab	Sanofi(Ablynx)	VHH, Bivalent	vWF	aTTP	Approved	intravenous or subcutaneous
Ozoralizumab	Taisho(Ablynx)	VHH, Trivalent, Bispecific	TNF $\alpha$	Rheumatoid arthritis (RA)	Phase II/III	subcutaneous
Sonelokimab(M 1095)	Merck KGaA(ABlynx), Bond Avillion 2 Development LP	VHH, bispecific, Trivalent, monomeric	IL-17A, IL-17F	Psoriasis	Phase IIb	subcutaneous
Vobarilizumab( ALX-0061)	Sanofi(Ablynx)	VHH, bivalent, bispecific	IL-6R	Rheumatoid arthritis(RA), Systemic lupus erythematosus(SLE)	Phase II	subcutaneous
V565	VHsquared Ltd.	VHH	TNF $\alpha$	Crohn's disease, Inflammatory bowel disease (IBD)	Phase II	oral administration
M6495	Merck KGaA(ABlynx)	VHH	ADAMTS5	Osteoarthritis	Phase I	subcutaneous
BI 836880	Boehringer Ingelheim(ably)	VHH,bispecific	VEGF,Ang2	Solid tumours	Phase II	intravenous formulation

	nx)					
BI 655088	Boehringer Ingelheim(Ably nx)	VHH	CX3CR1	Renal disease	Phase I	intravenous formulation
Envafolimab(KN 035)	Alphamab Oncology	VHH, Monospecific, Fc-fusion protein	PD-L1	Advanced solid tumors, multiple primary neoplasm	Phase II/III	subcutaneous
Erfonrilimab(KN 046)	Alphamab Oncology	VHH, Tetravalent, Bispecific, Fc-fusion protein	PD-L1, CTLA-4	Advanced solid tumors and lymphoma	Phase II	intravenous
LMN-101	Lumen Bioscience, Inc.	VHH, Monomeric	FLaA flagellin of Campylobacter jejuni	Antibacterial	Phase II	oral administration
VHH batch 203027	International Centre for Diarrhoeal Disease Research, Bangladesh	VHH	Rotavirus	Rotavirus infection	Phase II	oral administration
<b>Diagnostic</b>						
NM 02	NanoMab	VHH	HER2	Metastatic breast cancer	Early Phase I	intravenous formulation
NM 01	NanoMab	VHH	PD-L1	Non-Small Cell Lung Cancer	Phase II	injectable formulation
[131I]-SGMIB-a nti-HER2 VHH1	Precirix	VHH, Monomeric	HER2	Breast Cancer	Phase I	-
<b>CAR-T</b>						
LCAR-B38M	Nanjing Legend Biotech Co., Janssen Pharmaceutical	VHH,incorporat ed into a CAR-T	BCMA	Refractory or Relapsed Multiple Myeloma	Phase Ib/II	
LAVA 051	Lava Therapeutics	VHH, bispecific	TCR, CD1d	Chronic Lymphocytic Leukemia, Multiple Myeloma, Acute Myeloid Leukemia	Phase II	

표 4에 따르면 2022년 4월 기준으로 단일도메인항체 활용 개발 상황을 전체적으로 보면 진단 3종, CAR-T 2종을 제외하고 12종이 항체 치료제로 개발되고 있다. 이중 일반 항체 치료제와는 달리 V565, LMN-101, VHH batch 203027 3종은 투여경로가 경구투여(oral administration)로 되어 있다. 이는 단일도메인항체의 투여경로가 기존의 일반 IgG 형태의 항체치료제와 다른 구조적 특성(작은 크기, 구조적 안정성 등)이 있기 때문에 가능한 것이다. 실제 개발단계에서는 경구투여가 주를 이루고 있지만 연구 단계에서는 마이크로니들을 활용한 피부 투여, 호흡기를 통해 활용하는 액상, 분말상 분무기 형태 등 다양한 형태의 적용이 연구되고 있다. 이 밖의 대부분 단일도메인항체의 적용은 기존 항체치료제와 연결된 형태(이중항체 혹은 다중항체), 혹은 항체 약물 접합체 (ADC) 형태 등이기 때문에 당연히 피하주사 혹은 정맥주사 형태일 것이다.

## 5.2. 개발 단계별 연구동향

### 5.2.1. 항체 라이브러리

단일도메인 항체 연구는 접근성이 편한 낙타류 유래 단일도메인 항체(VHH)를 중심으로 이뤄지고 있다. 단일도메인 항체 라이브러리의 종류는 면역, 나이브(naive) 그리고 합성 라이브러리가 있으며, 라이브러리 제작은 기존 보고된 항체 라이브러리 기술을 바탕으로 쉽게 접근이 가능하다. 좋은 합성 라이브러리를 구축하기 위해서는 생산성이 높은 스캐폴드를 사용해야 하며, 일반적으로 결정 구조를 이용 가능한 보편적인 스캐폴드를 이용하거나, 자연 유래의 단일도메인 항체로부터 스캐폴드를 얻는다. 구조 정보와 인간화가 보고된 스캐폴드(cAbBCII10)를 가장 보편적으로 이용하고 있다. 합성 라이브러리의 다양성을 확보하기 위해서는 항체 가변부위(variable region)의 CDR(Complementarity-determining regions) 랜덤화 방식을 사용하며 기존 항체 라이브러리 제작 기술을 활용한다. 그러나 CDR1, CDR2의 서열 랜덤화는 화학적 반응성, 또는 구조적으로 제약이 있고 단일도메인 항체의 CDR3은 길이가 3~28개 아미노산까지 매우 가변적이며 길이가 더 긴 특징을 가지고 있고, CDR3가 항원과의 주요 결합 부위이기 때문에 대다수 라이브러리가 CDR3의 다양성만을 고려한 라이브러리를 제작되고 있다(표 5).

단일도메인 항체에 대한 데이터베이스는 아직 충분히 구축되어 있지 않으며, 일부 연구 그룹에서 직접 구축하여 활용할 수 있도록 공개하였다. 최근에는 전통적인 항체 개발의 트렌드와 동일하게 데이터베이스와 분석 프로그램을 이용해 CDR 내의 아미노산 서열을 직접 디자인하고 랜덤화 하는 방식의 합성라이브러리 제작에 대한 방향의 연구가 이뤄지고 있는 추세이다.

표 5. 단일도메인 항체 합성 라이브러리(Liu B. Yang D., 2022)

Library Name	Framework	Randomized Region	Biopanning Method	Antigen
Julibrary	h_NbBcII10FGL A	3 CDRs	Phage display	Interleukin-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ), Amyloid- $\beta$ , Vascular endothelial growth factor (VEGF)
Yan library	cAbBCII10	CDR3 only	Phage display	Human prealbumin (PA), Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)
Wang library	cAbBCII10	3 CDRs	Phage display	Glypican-3 (GPC3)
Wei library	cAbBCII10	3 CDRs, and the length of CDR3 (9-20 amino acids)	Phage display	M2 ion channel protein of influenza A virus
NaLi-H1	hs2dAb	3 CDRs, and the length of CDR3 (9, 12, 15 or 18)	Phage display	$\beta$ Actin, Tubulin, EGFP, mCherry

		amino acids)		
McMahon library	a consensus framework derived from llama genes IGHV1S1-S5	3 CDRs, and the length of CDR3 (10, 14, or 18 amino acids)	Yeast display	Human serum albumin, Metabolic hormone adiponectin, $\beta$ 2 adrenergic receptor, Human A2A adenosine receptor
Sevylibrary	Alpaca IGHV3S53 and its humanized version	3 CDRs, and the length of CDR3 (6-18 amino acids)	Yeast display	Soluble mouse Programmed cell death protein 1(PD-1) ectodomain, Amyloid- $\beta$ peptide, A G-protein coupled receptor (GPCR)—MrgX1
Zimmermann library	3 nanobodies in RCSB PDB database: 3K1K, 3P0G, 1ZVH	3 CDRs, and the length of CDR3 (6, 12, or 16 amino acids)	Ribosome display and subsequent phage display	Maltose-binding protein (MBP), Bacterial ABC transporter IrtAB and TM287/288, Human Solute Carrier (SLC) transporter ENT1 and GlyT1

### 5.2.2. 항체 엔지니어링

항체 엔지니어링은 유전자 재조합 기술을 이용하며, 발현 시 정확히 설계된 형태로 만들어져 효율적인 생산이 가능하다. 단일도메인 항체는 크기가 작기 때문에 조직 침투력이 높다는 장점이 있지만 신장에서 빠르게 제거되므로 반감기가 짧다는 단점이 있다. 이는 체내에서 빠르게 제거되어야 하는 경우(예. 진단시약)에는 유리하지만 항체치료제로써 개발되는 경우 혈청 반감기를 증가시키기 위한 전략이 요구된다. 주로 항 알부민이나 Fc를 단일도메인항체와 융합한 기술이 일반적이다. 항 알부민 단일도메인항체와의 결합은 분자 크기를 크게 증가시키지 않으면서 혈청 반감기를 4-10일로 증가시키며, Fc의 융합은 Fc 수용체 기반 리사이클링을 통해 반감기를 증가시킬 수 있다.

단일도메인 항체는 하나의 분자가 항체로써 독립된 활성을 갖는 개체이므로 모듈과 같은 형식의 활용이 가능하다. 따라서 모듈의 조합으로 다양한 형태와 다기능의 디자인 연구가 많고 세포치료제와 이미징과 같은 다양한 분야에서 활용도가 높다. 연결 형태에 따라 단량체, 이량체, 삼량체, 다량체 등이 있으며, 결합된 형태로는 이중-특이적 단일도메인 항체(bispecific single domain antibody), 이가 단일도메인항체(Bivalent single domain antibody), 다중 등이 있다.

또한 안정성과 기능성 증가를 위해 기존 항체(Fc, Fab, ScFv)와의 조합을 통해 새로운 형태의 항체를 개발하여 활용하며, 형광·독소·방사능 물질 등의 화학적 가교를 통해 만들어지는 항체가 있다.

### 5.2.3. 면역원성 감소(인간화)

단일도메인 항체는 크기, 단량체 상태, 용해도, Fc 도메인의 결여 및 짧은 반감기의 특징이 면역원성 감소에 유리하지만 낙타, 연골어류의 기원을 고려할 때 인간에게 이질적이라는 점이 면역원성에서 위험을 보인다. 자연상태의 VHH에 대한 in-vitro 면역원성 연구결과(Ackaert C. et al., 2021)에서 인간화하지 않은 항체 2종 모두 낮은 면역원성이 확인되었다.

면역원성 완화 전략은 인간 유전자(IGHV3)와 높은 서열 상동성(프레임 워크에서 최대 95%의 일치)을 보이는 VHH를 중심으로 연구되고 있으며, VHH는 인간화 마우스 VH 도메인(예: trastuzumab)의 것과 면역원성 정도가 유사할 것으로 예상된다(Liu B, Yang D., 2022). 면역원성을 줄이기 위해 보고된 인간화 스캐폴드를 사용해 라이브러리를 제작하는 방식이 선호되며, 서열 변형 기반 전략<sup>5)</sup>으로는 VHH에서 인간화만 연구되었다<sup>6)</sup>. 인간화는 항체 가변 도메인 프레임워크(FR)의 이중 서열을 인간 서열로 대체하는 것으로 CDR 이식(CDR grafting) 및 표면재구성(resurfacing)을 포함한 여러 인간화 접근 방식이 개발되고 있다(Rossotti MA, et al., 2021).

CDR 이식은 이중 항체에서 선택된 CDR을 인간 프레임워크에 이식하는 방법으로 최상의 항체를 얻기 위해 CDR 경계, 인간 프레임워크 및 인간 프레임워크에서 비인간 항체 서열에 대한 역돌연변이<sup>7)</sup>의 선택이 중요하다. 프레임워크의 선택은 서열 상동성을 기반으로 선택하며 역돌연변이의 위치는 서열 분석 및 구조적 상동성에 의해 결정한다. 또한 CDR 범위의 설정은 결합에 관여하는 아미노산만을 선택하여 CDR로 정의하고 이것의 조합을 기반으로 설정한다. 그러나 일부 VHH는 프레임워크의 잔기를 사용하여 항원과 접촉하기 때문에 인간화의 영향은 본질적으로 예측할 수 없다. 일반적인 VHH의 인간화는 VHH의 인간화 스캐폴드인 h-NbBcl10FGLA에 CDR을 이식하는 방법을 사용하고 있다.

표면재구성(resurfacing) 기술은 비인간 항체의 표면에 노출된 프레임워크의 아미노산 잔기만을 인간 항체 프레임워크의 잔기로 교체하는 것으로, 모항체의 특성에 최소한의 영향을 미친다. 항체 서열을 인간 IGHV 유전자(VNAR의 경우 경쇄 가변 유전자)의 데이터베이스에 정렬하여 VHH 및 VNAR의 특성에 가장 손상을 적게 주는 프레임워크의 아미노산을 수정하는데, 일반적으로 VHH에서 용해도와 관련된 4개의 FR2 친수성 아미노산 중 2개(IMG1T 위치 49 및 50)는 물성 및 기능을 손상시키지 않으면서 치환될 수 있고 나머지 2개 아미노산(IMG1T 위치 42, 52)은 CDR3 루프의 적절한 형태에 필수적이기 때문에 인간화할 수 없다. 개발되고 있는 대부분의 VHH는 인간화 과정을 포함하기 때문에, 인간화하지 않은 단일도메인항체의 면역원성에 대한 연구는 충분하지 않다. Ackaert C. 그룹이 2021년 보고한 논문은 VHH의 in-vitro 면역원성에 대한 유일한 비임상 연구로 68GA 표지 항 인간 표피 성장 인자 수용체 2(HER2)와 항 대식세포 만노즈 수용체에 대한 단일도메인 항체로 면역원성을 보고했다. 두 항체는 유방암 PET 영상을 위한 물질로 개발되어 임상 2상에 있다.

### 5.2.4. 생산 및 정제

앞에서 기술하였듯이 단일도메인 항체는 대부분 산화 또는 환원 조건의 박테리아 세포질에서 생산하지만 박테리아에서 생산하기 어려운 경우 포유동물 세포를 통해 생산한다. 효소를 이용한 면역진단에 사용하는 단일도메인 항체와 과산화효소 키메라 단백질은 박테리아에서 생산되지 않는 과산화효소를 동물세포에서 단일도메인 항체와 함께 발현하여 생산하였다(Bobkov V. et al., 2018). 다른 생산 시스템으로 *Pichia*

5) 항체 면역원성을 줄이기 위한 서열 변형 기반 전략에는 인간화(Humanization), 탈면역화(Deimmunization) 및 관용화가 있으며, 단일도메인 항체는 인간화만 활용된다(Soleimanizadeh A. et al., 2021).

6) VNAR의 인간화 연구는 인간 유전자와 상동성이 낮고, VNAR에 의한 연구량이 적어서 결과가 별로 없다.

7) 역돌연변이(reverse mutation): 돌연변이를 일으킨 유전자가 다시 돌연변이를 일으켜 원상태로 되돌아가는 것.

*pastoris*나 식물을 이용한 단일도메인 항체 생산을 위한 방법이 제안되었으나 박테리아나 동물세포를 대체 사용하기에 경제성이 낮다. *Pichia pastoris*에서 생산된 MERS-CoV(중동호흡기증후군 코로나바이러스) 수용체 결합 도메인을 표적으로 하는 단일도메인 항체 및 Fc 융합체는 강력한 중화 활성을 보여주었지만 경제성 부분에서 타당한 이유를 보이지 못했다. 그 밖에 식물을 이용한 생산전략에서 포도나무 부채잎 바이러스를 타겟으로 하는 단일도메인 항체를 *N. benthamiana*와 포도나무 뿌리줄기에서 안정적으로 발현하였고, 정제된 단백질은 표적을 중화할 수 있음을 확인하였다(de Marco A., 2020, Zhao G. et al., 2018, Hemmer C. et al., 2018).

항체의 정제는 주로 니켈(Ni)과 같은 금속 친화성, 말토오스 결합 친화성, 스트렙타비딘-뮤테인 친화성 크로마토그래피를 이용해 정제한다. 또는 단일도메인 항체의 상대적으로 높은 열안정성을 이용해 고온을 통한 정제 방법이 있는데, 온도에 더 민감한 *E. coli* 단백질을 침전시켜 제거하는 방법이다.

### 5.3. 분야별 연구동향

#### 5.3.1. 항체치료제

##### 5.3.1.1. COVID-19 항체치료제(중화항체)

단일도메인 항체를 이용한 COVID-19 치료제의 개발도 이뤄지고 있다. 단일도메인 항체의 작은 크기는 쉽게 분무 형태가 가능하고 흡입기를 통해 폐에 직접 전달이 가능하다. 또한 다가 구조(multivalent form)는 매우 높은 중화능을 기대할 수 있고, 돌연변이의 회피를 막을 수 있어 변이종에 대한 넓은 범위의 중화능을 기대할 수 있다. 대부분 스파이크 단백질이나 receptor binding domain(RBD)을 낙타나 라마 또는 알파카에 면역하거나 항체 라이브러리로부터 후보 항체를 확보한다. 현재 SARS-CoV-2에 대해 329개의 단일도메인 항체가 비임상 시험에 대한 결과를 보고하였고, 아블링스와 사노피가 개발한 ALX-0171은 임상 1상을 진행 중이다. ALX-0171은 삼량체(trivalent) 형태의 단일도메인 항체로 바이러스 복제의 억제 활성이 87%로 시판되는 Palivizumab의 18%와 비교했을 때 높은 억제 활성을 보였다(Jovcevska I., Muyldermans S., 2020, Gai J. et al., 2021). Nb91-hFc와 Nb3-hFc는 Fc에 의한 이형이량체(heterodimer) 단일도메인항체로 RBD와 결합을 증가시켜 중화능을 증가시키는 것으로 보고되었다(Lu Q. et al., 2021).

##### 5.3.1.2. 종양 표적 항체 치료제

단클론항체 치료제는 이미 암치료를 위한 주요 방법 중 하나로 널리 사용되어 효과와 안전성을 입증하였으나, 150 kD의 분자량으로 세포 투과성이 낮아 표적 조직 내로 약물이 도달하기 어려움이 있다. 이러한 이유로 단클론항체는 투과가 어려운 고형암에 대해 25%밖에 적용되지 않는다(Sun S. et al., 2021). 반면 작은 크기의 단일도메인항체는 암 세포에 대해 투과가 효율적이라는 장점이 있어, 고형암을 타겟으로 투과율이 향상된 후보물질의 개발을 목적으로 연구되고 있다. 벨기에 제약회사인 아블링스(Ablynx)는 정맥주사로 투여되는 기존의 항체의약품과 달리 경구 투여가 가능할 정도로 작은 표준 단일도메인 항체치료제를 개발하였다.

EGFR(Epidermal Growth Factor Receptor)은 대부분의 암세포에 과발현되며, 시판중인 단클론 항체 치료제가 있지만, 단클론 항체는 쉽게 암세포 내로 투과되지 않는 문제가 있다. Oliveira 그룹에서 발굴한 EGFR 표적 단일도메인 항체인 7D12는 종양 조직 침투에서 단클론항체보다 우수하며, 마우스에 투여시 EGF의 발현이 감소하여 치료제로써 활성을 확인하였다(Oliveira S. et al., 2012). Roovers와 Sebastian 그룹에서도 각각 EGFR을 타겟으로 하는 단일도메인항체를 발굴하고 동물실험을 통해 암 조

직으로 항체가 효율적으로 도달하는 것을 확인하였을 뿐 아니라, 침투가 어려운 고형암 세포의 성장이 효과적으로 억제되는 것을 확인하였다(Roovers RC. et al., 2007).

암배아항원(CEA)은 상피 유래 암세포에서 높게 발현되지만 정상 세포에서는 발현 수준이 낮거나 발현되지 않으며, 정상적인 결장조직에서 CEA는 단클론항체가 침투할 수 없는 내강의 상피에서만 발현한다. CEA 표적 단일도메인항체를  $\beta$ -락타메이즈( $\beta$ -lactamase)와 융합하여 표적화된 암세포의 사멸을 확인하였다. 이 항체-효소 전구약물치료(Antibody directed enzyme prodrug therapy, ADEPT)와 같이 단일도메인 항체의 특이적 항원 결합력과 높은 투과성을 이용해 봉인된 약물을 작용부위에 전달하므로써 약물 전달 시스템에서 항체의약품으로써 역할을 확인하였다(Cortez-Retamozo V. et al., 2004).

2개 이상의 다른 종양 관련 항원을 동시에 표적으로 하는 다량체 항체(multi-specific, multi-valent)는 항 종양 효능을 향상시킨다. Angiopoietin 2(ANG2)와 결합된 항-VEGF의 다량체 단일도메인 항체는 단량체 단일도메인 항체보다 더 효과가 우수하며, 항-EGFR 단일도메인 항체와 암 특이적 결합을 갖는 펩타이드 iRGD가 융합된 형태의 재조합 단백질은 종양 치료 효율을 증가시키고, 암 조직의 투과성을 증가시킨 결과를 얻었다(Ding L. et al., 2015, Sha H. et al., 2015).

Jan Gettemans 등은 in-vivo에서 시그널 펩타이드를 이용해 단일도메인 항체의 표적 조직으로 이동하는 효과를 증가시켰다. 대장균의 분비단백질 F(EspF)의 시그널 펩타이드인 T3SS 서열을 anti-CapG 단일도메인 항체에 연결하여 SP-neurokinin-1 수용체 경로를 통해 암세포로 전달을 확인하였다(Van Impe K. et al., 2013).

전통적인 저분자 항암제의 부작용과 내성을 해결하기 위한 대안으로 표적화된 나노 약물 전달 기술(nano-drug delivery system, nanoDDS)에서 종양 특이적 약물 전달을 위한 친수성의 단일도메인 항체가 사용될 수 있다. 저분자 합성 의약품을 나노입자(nanoparticle)로 감싸고 그 표면에 항체를 접합하는 방식으로 약물의 소수성에 의한 용해도 문제, 혈액순환 과정에서 약물의 제거 문제를 해결할 수 있을 뿐 아니라 표적 암세포로만 약물을 이송시킬 수 있다.

다기능 DNA 기반 나노 백금 약물 전달 시스템은 종양 치료를 위한 유망한 방법으로 리간드의 표적 기능을 갖는 nanoDDS의 변형을 통해 종양 조직에서 나노의약품의 농도를 향상할 수 있고, 이를 통해 생체 내 약물 시스템의 분포를 개선하고 종양 세포에 의한 nanoDDS의 특이적 흡수를 증가시킬 수 있다. 리포솜, 마이셀, 단백질 나노구조, 무기나노입자, 고분자복합체 등과 같이 nanoDDS가 능동적으로 표적화 될 수 있도록 나노입자의 외층에 있는 단일도메인항체를 변형시키는 것에 대한 많은 연구가 이뤄지고 있다(Sun S. et al., 2021, Fang T. et al., 2016).

## 5.3.2. 유전자 세포 치료제

### 5.3.2.1. 아데노연관바이러스(adeno-associated viral; AAV)벡터

단일도메인 항체의 작은 크기와 단일 유전자 특성은 유전자 치료에 특히 적합하며, 다가 구조나 단백질 융합 형태를 통해 효율적이고 다양한 활용이 가능하다. 또한 이황화 결합(disulfide bond) 없이 단백질 접합을 잘 할 수 있어 세포질의 환원 환경에서 IgG나 ScFv, Fab보다 높은 안정성을 보이며, 세포 외 및 세포 내 단백질로 발현될 수 있어 넓은 범위의 잠재적 적용이 가능하다. 이러한 장점은 아데노연관바이러스(adeno-associated viral; AAV)벡터를 통해 in-vivo에서 발현시키기에 최적의 조건을 보인다. AAV 벡터는 재조합 유전자의 발현을 오랫동안 지속시킬 수 있고, 여러 개의 단일도메인 항체 유전자를 넣을 수 있다(표 6). 몇몇 연구를 통해 AAV 벡터는 국부적으로 혹은 비임상 모델에서 시스템적으로 지속적으로 발현하는 것이 보고되었고, 세포 외 또는 세포 안에서 발현이 가능하다. 또한 단일도메인 항체는 바이

러스 캡시드 단백질에 결합된 경우 AAV 벡터를 재표적에 사용할 수 있다.

유전적 장애를 치료하기 위한 유전자치료는 적절한 벡터를 통해 타겟 세포에 정확한 유전자를 전달하는 것을 기본으로 하지만, 일부 유전병이 항체 치료제를 사용하거나 단백질의 변형을 통해 치료하는 것이 이점이 많은 경우가 있다. 이런 경우 국소 부위에 항체 유전자 치료를 하는 것이 항체 치료제를 반복적으로 투여하는 것보다 더 경제적이며 효과가 좋다 (Silva-Pilipich N. et al., 2021).

표 6. 단일 도메인 항체를 전달하는 AAV (Silva-Pilipich N. et al., 2021)

AAV serotype	SdAb Activity	SdAb Conformation	Results
9	Blocks gelsolin cleavage	Heterodimer	Improved muscle contraction in AGel mice
9	Blocks RyR2 phosphorylation	Monomer	Lower cardiac fibrosis after rat ischemic heart failure
5	Enhances $\alpha$ -syn degradation	Monomer-PEST	Motor function protection in PD rat model
8	Antithrombin blockade	Heterodimer	Restores hemostatic balance in hemophilia A/B mice
8	Neutralizes influenza virus HA	Homodimer	Protection against lethal influenza virus in mice
9		Multiple domains	
8	Blocking of PD-1	Monomer	Protection against MC38 tumor challenge
1	P2X7 modulation	Dimer	Protection against EG7 tumor challenge
--	Blocks PTCH1 activity	Monomer	Hedgehog pathway activation
2/1	Actin targeting	Monomer-mNep	In vivo visualization of actin filaments
1	GFP targeting		Delivery of recombinases to GFP-expressing cells
2/1		Dimer-Flp	Provides Flp activity in GFP + cells
2/1		Monomer-Cre	Provides Cre activity in GFP + cells
5		Monomer-Rpl10a	Capture translating mRNAs from GFP + neurons
2/8/9	Nb fused to AAV capsid		Redirecting the specificity of AAV particles

### 5.3.2.2. CAR-T

면역조절 세포치료제는 수지상세포(dendritic cell), 자연 살해 세포(natural killer cell), T 세포 등 면역 세포를 강화 혹은 유전공학적으로 변형하여 체내 면역반응을 활성화 시키는 치료법으로 인체의 면역체계

를 이용하므로 부작용이 없고 효과를 장기간 지속시킬 수 있어 특히 항암 치료 분야에서 가장 활발히 연구되고 있다. 면역조절 세포치료제는 종양침윤림프구(Tumor Infiltrating Lymphocytes, TIL), 키메릭 항원 수용체(Chimeric Antigen Receptor, CAR), T 세포 수용체(T-Cell Receptor, TCR)기술 등이 있으며, 이 중 최근 임상적 연구가 가장 활발히 진행되고 있는 것은 CAR-T로 키메릭 항원 수용체를 발현하는 유전자를 T 세포에 도입하여 세포를 리프로그래밍하는 개념이며, 특히 혈액 종양 치료에서 높은 성공률에 대한 기대감이 있다.

FDA의 승인을 받은 3개의 CAR-T 세포 치료제는 모두 종양 표면의 CD19을 타겟으로 하고 있고, 중쇄와 경쇄가 GS 서열로 연결된 scFv를 사용하고 있다. scFv는 CAR-T에서 널리 사용되고 있지만, 경쇄와 중쇄 사이의 CH1 및 CL의 불변영역(constant region)의 결여로 소수성 패치가 노출되어 추가 엔지니어링이 필요하며, 링커의 사용으로 생체 내에서 항약물 항체의 생성 가능성이 있다. 이중-특이적 CAR의 경우 TanCAR로 지칭되는 2개의 scFv가 tandem으로 구성되는데 중쇄와 경쇄가 서로 교차되는 스와핑으로 친화력과 안정성이 감소될 수 있다. scFv의 대안으로 CAR-T 구성체에서 단일도메인 항체를 이용하면 이러한 단점을 약화시킬 수 있다. 단일도메인 항체는 경쇄가 없어 동시에 여러 개의 항체를 발현해도 도메인 스와핑이 일어나지 않고, 불변 영역이 없어도 결합 능력과 특이성, 용해도 및 안정성은 기존 항체와 유사. 또한 구조적 제약 없이 다가 형태의 구성이 가능하므로, CAR-T를 개발하는데 높은 잠재력을 보유하고 있다.

### 5.3.2.3. 진단시약

항체의 특이적 결합을 이용한 이미징 기술인 immune-PET은 PET의 해상도, 감도, 양적 특성을 향상시켜 시간 경과에 따른 환자의 비외과적 진단과 모니터링을 가능하게 한다. Immune-PET은 영상에 적합한 표적과 방사성 핵종 그리고 최적화된 항체가 요구된다. 단클론 항체는 기본적으로 반감기가 3주까지 지속될 수 있어, 혈액과 주변 환경에서 제거되는 데 며칠이 필요하기 때문에 이미징에서 시각화에 제한이 있을 수 있다. 가장 이상적인 immune-PET 이미징에서 요구하는 항체는 종양으로의 흡수가 특이적으로 이루어지며, 가능한 빨리 표적과 특이적으로 결합하고 포화시켜야 하며, 결합되지 않은 항체는 혈액에서 빠르게 제거되어야 한다. 항체 유도체의 제거는 크기, 표면전하, 친수성/소수성, 접합된 분자물에 영향을 받는데, Fc가 제거된 항체는 혈액에서 더 빠르게 제거될 수 있고, 종양 침투 비율을 증가시키며, 투여 후 수 시간 동안 이미징을 할 수 있음. 이러한 면에서 단일도메인 항체는 중요한 포맷으로 사용될 수 있다 (Barca C. et al., 2021).

### 5.3.2.4. 중추신경계통 치료제

중추신경계통 장벽(central nervous system barrier, CNS barrier)은 일반적인 항체 기반 immune-PET 프로브로는 전달에 제약이 있다. CNS로 들어가는 물질의 출입은 혈관뇌 장벽(blood brain barrier, BBB)과 혈액뇌 척수액 장벽(BCSFB)에 의해 제한되는데, CNS 질병을 치료하기 위해 BBB를 통과하는 펩타이드나 단백질 의약품이 아직 개발 중에 있다. 항체 치료제는 투여 양의 0.01~0.4%만이 CNS를 수동확산(passive diffusion)으로 통과하며, 단클론 항체 치료제의 BBB 수송은 BBB의 Fc receptor에 의한 Fc 도메인의 결합에 의해 일어난다. 단일도메인 항체는 BBB 수송에서 수동 확산 외 transferrin, lactoferrin와 같은 수용체 결합에 의한 통과 세포 외 배출(transcytosis), 흡착성 세포투과(adsorptive process), BBB 수송 물질에 의한 다양한 방법을 통한 수송이 가능하다 (Soleimanizadeh A. et al., 2021). 일부 단일도메인 항체는 높은 등전점(pI ~9.5)을 가지고 있어 세포

막의 음이온성 마이크로도메인과의 정전기적 상호작용에 의한 기본 분자의 수송인 흡착성 세포투과를 통해 단일도메인 항체가 뇌 실질로 자연스럽게 이동한다. 단일도메인 항체의 세포 외 배출은 리포솜을 붙인 펩타이드나 세포 투과성 펩타이드(cell penetrating peptide, CPP)와 같은 물질을 통해 특성을 개량할 수 있다. 그러나 BBB 통과에 대한 실험적 검증은 아직 부족한 상황이다.

## 5.4. 국내외 기업의 연구동향

### 5.4.1. 국내

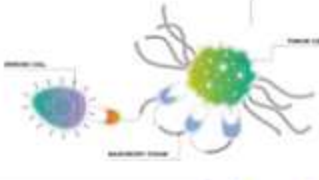


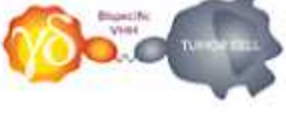
국내 연구는 해외 연구에 비해 활성화되어 있지 않다. 국내 단일도메인항체 연구개발 및 플랫폼 서비스 제공 기업은 아직까지는 미미한 상황이지만, 다양한 외국 회사들과의 MOU 체결 및 협력을 통해 영역을 점차 확장해나가고 있다.

가장 최근 연구로써 돼지 지방 조직 유래 간엽 줄기 세포(mp AD-MSC)에서 대식세포의 시크리토솜(secretome) 분석을 통해 인간 뉴클레오사이드 이인산 키나제 1(hNME1)의 기능을 평가하고 확인하기 위해 hNME1에 특이적으로 결합하는 NB-hNME1을 개발하였고, 이 항체를 통해 신경 분화 회복 결과를 얻어 치료제로써의 가능성을 확인하였다. 유비퀴틴을 이용한 표적 단백질 분해 시스템 개발에서 단일도메인항체를 이용하였는데, 이들은 Cullin-RING E3 유비퀴틴 리가제 복합체의 어댑터 단백질인 STOP과 단일도메인 항체를 융합하였고, GFP 신호를 통해 세포내 핵과 세포질 전체에서 표적 단백질의 분해가 효율적으로 일어나는 것을 확인하였다. 그 밖의 연구 재료 분야에서 면역분석법에서 사용되는 이차항체의 생산 및 공정 과정을 단순화하기 위한 방법으로 단일도메인 항체를 대체하였는데, 루시퍼라제와 결합한 항 마우스 IgG1 단일도메인 항체(MG1Nb)를 이용해 새로운 재조합 면역글로불린 G 결합 루시퍼레이즈 신호 증폭기 (RILSA)를 개발하였고, 다양한 면역분석 형식에서 표적 분자와 상관없이 뛰어난 신호 증폭 능력을 확인하였다.

## 5.4.2. 해외

단일도메인항체를 이용한 해외 기업들의 신약 개발 임상 현황은 표 7과 같다.

표 7. 단일도메인항체를 활용한 신약개발의 임상 현황

Company	Plat-form	Pipeline	Target	Phase
Ablynx-Sanofi	 NANOBODY® Multi-valent	Caplacizumab	vWF	FDA approved
		ALX-0171	F protein	1
		ALX-0061	IL6-R	2
		ATN-103	TNFA	2
		ALX-0141	RANKL	2
		ALX-0651	CXCR4	1
Inhibrx	 Multivalent/Fc fusion	INBRX-109	Death receptor 5	1/2
		INBRX-105	PD-L1/CD137	1
		INBRX-106	OX40	1
Alphamab	Bispecific/Fc fusion	KN035	PD-L1	2
NanoMab	 Multivalent/Radiolabelling	NM-01	PD-L1	1
		NM-02	HER2	1
VIB	FC fusion	rinteravimab	SARS-CoV-2	1b/2
Bristol-Myers squibb		BMS931699	CD28	2
LAVA therapeutics	 GAMMABODY™	LAVA-051	CD1d	2
		LAVA-1207	PSMA	1
Merck KGaA		M1095	IL-17F/IL-17A/HSA	2
		M6495	ADAMTS-5/ HSA	1

### 5.4.2.1. 아블링스(Ablynx)-사노피(Sanofi)

아블링스는 2001년 설립된 벨기에 제약회사로 머크, 베링거인겔하임, 애브비 등 글로벌 제약사와 연구개발 협력관계를 체결하고 공동개발을 진행하여, 혈액 및 염증, 면역질환, 호흡기질환, 암 등 다양한 영역에서 파이프라인을 보유하고 있는 단일도메인항체 기술 분야에서 독보적인 회사이다. 특히 2018년 사노피와 계약관계를 통해 아블링스가 가지고 있는 단일도메인항체 플랫폼을 이용해 최대 8개의 프로젝트를 39억유로에 인수하여 가치를 인정받았다. 아블링스가 가지고 있는 단일도메인항체 플랫폼은 NANOBODY® Technology platform으로 라마의 항체로부터 얻은 단일도메인 항체를 여러 개 연결해서 다양한 타겟에 동시 작용 가능한 다가 구조이다. 이 기술의 예로 항체의 특이적 결합을 통해 하나의 단일도메인항체는 면역세포를 타겟하고 다른 3개의 단일도메인항체는 암세포를 타겟하여 동시에 2종의 타겟에 작용할 수 있다. 아블링스와 사노피는 2019년 2월 혈전성혈소판감소자색반병(aTTP) 치료제 caplacizumab을 FDA 승인을 받았다. 이 항체신약은 단일도메인 항체로서 처음 허가 받은 신약이며, 단일도메인 항체 분야의 대표적 예이다. 현재 32개의 파이프라인이 제품 개발 및 비임상, 임상을 진행하고 있으며, 베링거인겔하임과 협력하여 개발 중인 BI-836880는 항문관의 편평세포암 및 위장관암을 포함한 고형 종양을 위한 이중-특이적 단일도메인 항체치료제로 VEGF/angiopoietin (Ang)2를 타겟으로 한다. 2020년 3월 위암과 고형암 환자를 대상으로 임상 1상을 하였고, 같은 해 9월 anti-PD-1 항체와 병용투여하여 항문관의 편평세포암 환자를 대상으로 임상 2상을 시작하여 진행 중이다. 머크와 협력하여 개발 중인 sonelokimab은 건성, 염증성 피부질환을 대상으로 하며, 인터루킨 17의 활성을 중화시키는 목적의 삼가 단량체 단일도메인 항체이다. 2018년 7월 건선환자를 대상으로 임상 2상을 시작하여 2020년 9월 긍정적인 결과를 보고하였다. 2021년 4월 유사한 결과를 임상 2b에 대해 보고하였고, 현재 multiple 임상 2상을 진행 중이다.

Caplacizumab은 단일도메인항체의 다가 또는 다중 특이적 구성의 특성을 활용해 이가 (bivalent) 형태로 디자인되었다. 재조합 VWF의 A1 도메인을 항원으로 사용, 라마 (Llama)에 면역하여 VHH 도메인을 확보, 분리하였고, 2개의 동일한 단일도메인 VHH 도메인을 3개의 알라닌 링커로 연결하여 VWF와의 결합력을 증가시켰다. 또한 인간화 (humanization)를 통해 면역원성(immunogenicity) 문제를 제거하였다. 해당 항체 생산은 대장균의 분비 (seceration) 시스템을 사용하였고, 배양액으로부터 3단계의 크로마토그래피 단계를 거쳐 고순도의 내독소 제거 (endotoxin free) 상태를 생산하였다. Caplacizumab은 약리학적 작용에 따라 과량 투여하는 경우 출혈 위험이 증가할 가능성이 커 출혈의 징후와 증상에 대한 면밀한 모니터링이 권장되며 화학적 및 물리적 사용 중 안정성은 25도에서 4시간 동안 입증되었다. (최대 2개월 동안 25도를 넘지 않은 온도에서 보관) 부형제 (excipient)로는 자당 (sucrose), 무수 구연산 (citric acid, anhydrous), 구연산 삼나트륨 이수화물 (sodium citrate dihydrate), 폴리소르베이트 80 (polysorbate-80)을 사용하였다.

#### 5.4.2.2. 아브자임 테라퓨틱스(Abzyme Therapeutics)

아브자임 테라퓨틱스는 모듈식 단일 도메인 항체를 통해 면역 치료제 개발을 전문으로 한다. 항체 플랫폼 기술로써 SDALib™ platform(Self-Diversifying Antibody Library platform)은 엔지니어링된 효모를 활용해 항체 다양성(epitope diversification), 세포표면 표지(cell surface presentation), 분비 (secretion)의 특성을 활용한 플랫폼이다. N말단 또는 C말단에 포함된 낙타 유래 VHH 라이브러리를 사용하며, 항체 V-region에서 발생하는 hypermutation (일반적인 돌연변이 비율보다  $10^6$  이상 높은 점 돌연변이 발생)을 통해 항체의 다양성을 증가시키는 바이오 공정 방식으로 개발된 기술이며, 패닝과 FACS를 통해 각각의 세포를 분리하여 항체를 발굴하는 시스템이다. 현재는 Ibex Biosciences와 함께 항암 타겟의 후보물질을 개발하고 있다.

#### 5.4.2.3. 엘리얼 바이오테크놀로지(Alele Biotechnology)

엘리얼 바이오테크놀로지는 단일도메인 항체를 다가 구조, 다중 특이적, 이중-파라토프 구조체와 같이 다양한 형태의 단일도메인 항체 프레임을 구성하는 기술을 가지고 있고, 약물을 페이로드(payload) 혹은 약물 접합체 형태로 항체와 결합시켜 활용성 높은 형태의 의약품 개발하고 있다. 현재 4개의 파이프라인을 보유하고 있으며, 그 중 비임상 단계의 ALL-I-0143은 다가 이중 특이적 단일도메인 항체로 궤양성 대장염, 패혈증과 같은 자가면역질환 치료제로써 TNF 알파를 타겟(TNF receptor와 결합을 저해)으로 개발하고 있다. 그 외 SARS-CoV-2의 spike protein S1을 타겟으로 하는 단일도메인 중화항체를 개발 중이다.

#### 5.4.2.4. 바이오리온 테크놀로지(BiOrion Technologies)

바이오리온 테크놀로지 BV는 PET 영상 분석과 방사성 의약품 치료제를 전문으로 하는 회사로, 섬유증과 항암 치료제를 타겟으로 한다. 바이오리온 테크놀로지가 가지고 있는 플랫폼은 PDGF- $\beta$ -receptor와 결합하는 펩타이드나 단일도메인 항체를 방사성 핵종인 68-갈륨이나 177-루테튬과 결합시켜 myofibroblast에 타겟팅 하는 기술이다. 이 기술은 PDGF- $\beta$ -receptor에 결합 후 접합된 약물이 세포 안으로 들어가 효과를 내기 때문에 부작용이 없는 장점이 있다. 현재 결장직장 종양(colorectal tumor)에 대해 단일도메인 항체에 각각 68-갈륨과 177-루테튬을 결합한 2개의 파이프라인에 대해 개발 중이다.

#### 5.4.2.5. 제네톤(Genethon)

프랑스 유전질환 연구기관인 제네톤은 1990년대 인간 유전자 지도 연구를 주도한 기관으로 현재희귀 질병에 대한 유전자 치료제에 대한 개발에 주력하고 있다. 제네톤은 12개의 파이프라인 중 7개가 임상단계에 진입하였고, 질환으로는 신경근 병리, 면역계 질환, 안구 및 대사 질환을 포함하고 있다. 제네톤의 혈우병을 대상으로 개발하는 파이프라인은 안티트롬빈 특이적 단일도메인 항체가 아데노바이러스8 벡터(Adeno-associated virus 8; AAV8 vector)를 통해 발현되도록 하는 기술로, KB-AT-02/03(AAV8-AT 02/03;bivalent)와 KB-AT-113(AAV8-AT-113; trivalent)이 비임상단계에 있다. 이 단일도메인 항체는 hepatocyte-specific promoter의 조절을 받아 간에서 특이적으로 항체가 발현하도록 하였고, Hemophilia-B mice에 KB-AT-02/03 또는 KB-AT-113를 처리했을 때 대조군과 비교해 혈액 소실의 감소가 관찰되고, Hemophilia-A mice에 AAV8-AT-02/03 vector를 주입했을 때 8주까지 혈장에서 안티트롬빈의 활성 저해를 확인하였다(Elena B. et al., 2020).

#### 5.4.2.6. 나노맵(NanoMab)

나노맵은 차세대 방사선 의약품을 이용한 암 정밀요법을 개발하는 바이오 제약 회사로, 낙타 유래 단일도메인 항체를 이용해 방사선 의약품 분야에서 진단과 치료제로 활용할 수 있는 sdAb(Camelid single domain antibodies) 플랫폼을 가지고 있다. 현재 4개의 파이프라인을 가지고 있으며, 유방암, 위암, 결장직장암, 자궁경부암을 타겟으로 개발하고 있다. 후보물질 NM-01과 NM-02은 각각 anti-PD-L1과 유방암, 위암의 진단 및 치료제 후보물질로 단일도메인 항체에 테크네튬-99m을 결합한 형태이다. NM-01은 암 진단 후보물질로, 중국에서 비소세포폐암 환자를 대상으로 임상 1상을 시작했고 2020년 11월 MHRA(Medicines and healthcare products regulatory agency)로부터 CTA(clinical trial application)를 승인받아 임상 2상을 시작하였다. 후보물질 NM-02는 2020년 9월 유방암 환자를 대상으로 임상 1상을 시작하여 2022년 종료 예정이다. 2020년 11월 HER2 양성 유방암 환자를 대상으로 1년동안 임상시험을 계획하고 있다.

#### 5.4.2.7. 키소지 바이오테크놀로지(KisoJi Biothechnology)

키소지 바이오테크놀로지는 NGS(next-generation sequencing)과 AI를 이용해 구조 기반의 항체를 스크리닝하는 기술인 KisoSeek 플랫폼과 단일도메인 항체를 이용해 다양한 항원이나 동시에 여러 에피토프의 표적을 통해 효능과 안정성을 개선하도록 디자인하는 KisoBody 플랫폼, 단일도메인 항체의 광범위한 선별이 가능한 최초의 형질전환 마우스 플랫폼인 KisoMouse를 가지고 있다. 현재 췌장암, 유방암을 대상으로 Trop-2 calcium signal transducer를 억제하기 위한 단일도메인 항체와 IgG1의 fusion construct 형태로 개발하여 비임상 단계에 있다. 2021년 보고에 따르면 MDA-MB-453이나 BxPC-3 tumor cell에 후보물질을 처리하였을 때, PBS를 처리한 대조군과 비교하여 tumor의 성장이 지연됨을 확인하였고, 독성이 없음을 확인하였다.

#### 5.4.2.8. 라바 테라퓨틱스(LAVA Therapeutics)

라바 테라퓨틱스는 이중-특이적 항체를 포함하는 차세대 Vdelta T세포를 통해 암을 타겟으로 치료제를 개발하는 회사로, GAMMABODY™ 플랫폼 기술을 가지고 있다. 이 플랫폼 기술은 V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 T세포가 암세포를 직접 인식하고 선택적으로 암세포를 사멸시키며, 면역 반응을 촉진시키는 것으로부터 아이디어를 얻었고, 감마-델타 이중 특이적 재조합 단클론 항체(gamma delta bispecific T cell engager)를 만들

어 이펙터(effector) 감마-델타 T세포를 활성화 시키도록 디자인되었다. 4개의 파이프라인을 개발 중에 있고, 그 중 LAVA-051과 LAVA-1207은 각 임상 2상과 임상 1상에 있다. 2개 파이프라인 모두 T 세포 engager로 단일도메인 항체를 활용한다. LAVA-051은 만성 림프구성 백혈병 환자의 항원제시세포 표면에서 과발현되는 당단백질인 CD1d와 V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 T세포에 특이적 결합을 하는 이중 특이적 단일도메인 항체를 통해 타입1 NKT세포와 V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 T세포를 활성화시킨다. 2021년 발표한 비임상 결과에서 LAVA-051을 처리하였을 때, 만성 림프구성 백혈병, 급성 골수성백혈병, 다발 골수종 암세포를 파괴하고 생존률을 증가시켰다고 보고하였다.

#### 5.4.2.9. 벨기에생명공학연구소(VIB; Vlaams Instituut voor Biotechnologie)

벨기에생명공학연구소는 COVID-19의 항체치료제로 XVR-011에 대해 임상 2상을 하고 있다. 이들은 단일도메인 항체에 Fc를 연결하여 rimteravimab을 개발하였고, SARS-CoV-2 spike의 S protein과 결합하여 중화능을 갖도록 하였다. 2021년 3월에 임상 1b/2에 대한 긴급승인을 받았고, 2021년 8월 COVID-19 환자에게 투여하였다. 2021년 9월 임상적 안정성과 약동학에 대한 평가를 시작하였다.

표 8. 단일도메인항체 연구를 수행하는 대표적인 외국 기업 (Single-Domain Antibody Platforms Market, 2020)

회사	웹페이지 주소
Creative BioLabs A	<a href="https://www.creative-biolabs.com">https://www.creative-biolabs.com</a>
Synbio Technologies	<a href="https://www.synbio-tech.com">https://www.synbio-tech.com</a>
ProSci Incorporated	<a href="https://www.prosci-inc.com">https://www.prosci-inc.com</a>
BioCat GmbH	<a href="https://www1.biocat.com">https://www1.biocat.com</a>
Antibody Design Labs	<a href="http://www.abdesignlabs.com">http://www.abdesignlabs.com</a>
GenScript Biotech Corporation	<a href="https://www.genscript.com">https://www.genscript.com</a>
Oak BioSciences, Inc.	<a href="https://www.oakbiosciences.com">https://www.oakbiosciences.com</a>
Rockland Immunochemicals, Inc	<a href="https://www.rockland.com">https://www.rockland.com</a>
Hybrigenics Services	<a href="https://www.hybrigenics-services.com">https://www.hybrigenics-services.com</a>
NeoClone BiotechnologyInternational LLC	<a href="https://www.neoclone.com">https://www.neoclone.com</a>
Kaneka Eurogentec S.A	<a href="https://www.eurogentec.com">https://www.eurogentec.com</a>
ProteoGenix	<a href="https://www.proteogenix.science">https://www.proteogenix.science</a>

## 6. 단일도메인항체에 대한 시장 동향 및 전망

의약품 개발 부문의 성장과 함께 단일도메인항체 플랫폼 시장이 확대되고 있다. 전 세계 단일도메인항체 플랫폼 시장은 국내·외 기업들 간 판매 및 서비스 계약, 협업, 연구개발 활동의 증가, 새로운 서비스 출시, 합작 투자, 파트너십, 특허 이전 및 인수 합병을 포함한 서비스 통합 활동의 증가로 경쟁하는 구조이다.

### 6.1. 단일도메인항체 수요

전 세계적으로 단일도메인항체 플랫폼의 현재 및 미래 시장 가치를 살펴보면 2021년 기준 USD 23.6 Mn이며 약 10년 후인 2030년에는 USD 60.1 Mn로 3배 정도 증가할 것으로 전망된다(그림 6).

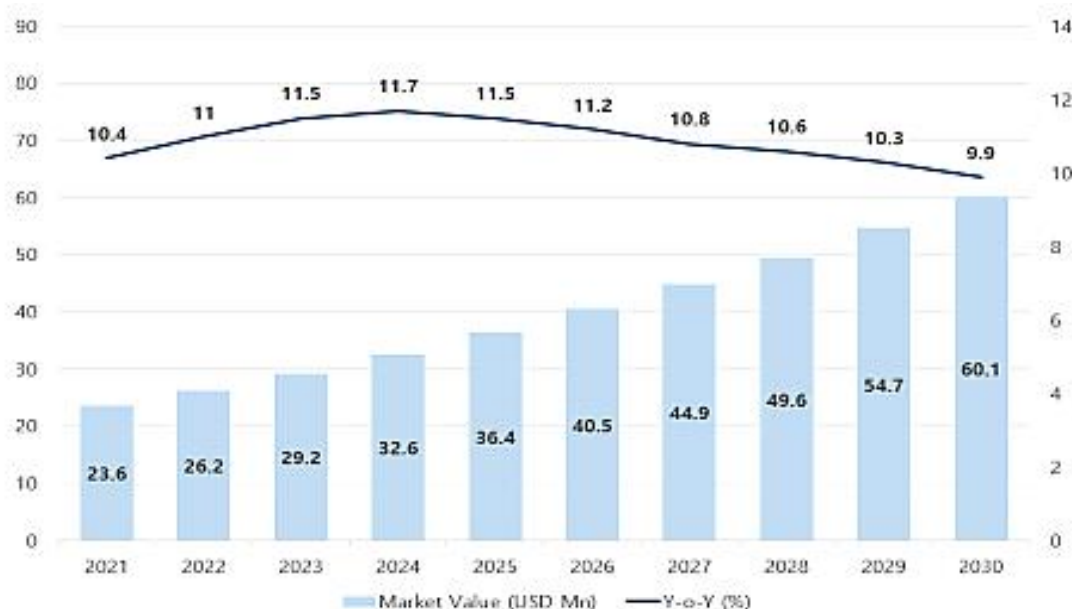


그림 6. 글로벌 단일도메인항체 플랫폼 현재 및 미래 시장 가치(백만 달러), 2020-2030 및 전년 동기 대비 성장 추세 분석세 (Single-Domain Antibody Platforms Market, 2020)

전년 대비 증가율을 살펴보면 매년 10% 전후로 증가하는 양상을 보이며, 이는 점점 시장이 확대되고 연구개발 및 생산이 활발해질 것으로 예측해 볼 수 있다. 단일도메인항체 플랫폼의 글로벌 시장은 2020년에 걸쳐 2021년에 220만 달러의 절대적인 기회와 2020년에서 2030년 사이에 3,870만 달러의 증분 기회를 보인다. 글로벌 단일도메인항체 플랫폼 시장은 예측 기간 동안 두 자릿수 성장을 보일 것으로 예상된다(그림 7). 2020-2030년 예측 기간 동안 단일도메인항체를 사용한 치료 약물 개발에 대한 관심 증가가 시장을 주도할 것이다.



그림 7. 단일도메인항체 플랫폼 시장 절대 기회, 2020-2030 (PMR Analysis, 2020)

## 6.2. 플랫폼 종류별 시장 분석

플랫폼 종류별 시장 점유율의 경우 다중 특이적 (Multi-specific) 단일도메인항체가 가장 높은 비율을 차지하며, 이중 특이적 (Bispecific) 단일도메인항체가 그 뒤를 잇는다(그림 8, 왼쪽). 2021년 기준 이중 특이적 단일도메인항체가 가장 큰 시장 규모를 보이지만, 연평균 성장률은 다중 특이적 단일도메인항체가 1.5로 제일 높기 때문에 향후 가장 빠르게 성장할 것으로 추정된다(그림 8, 오른쪽).

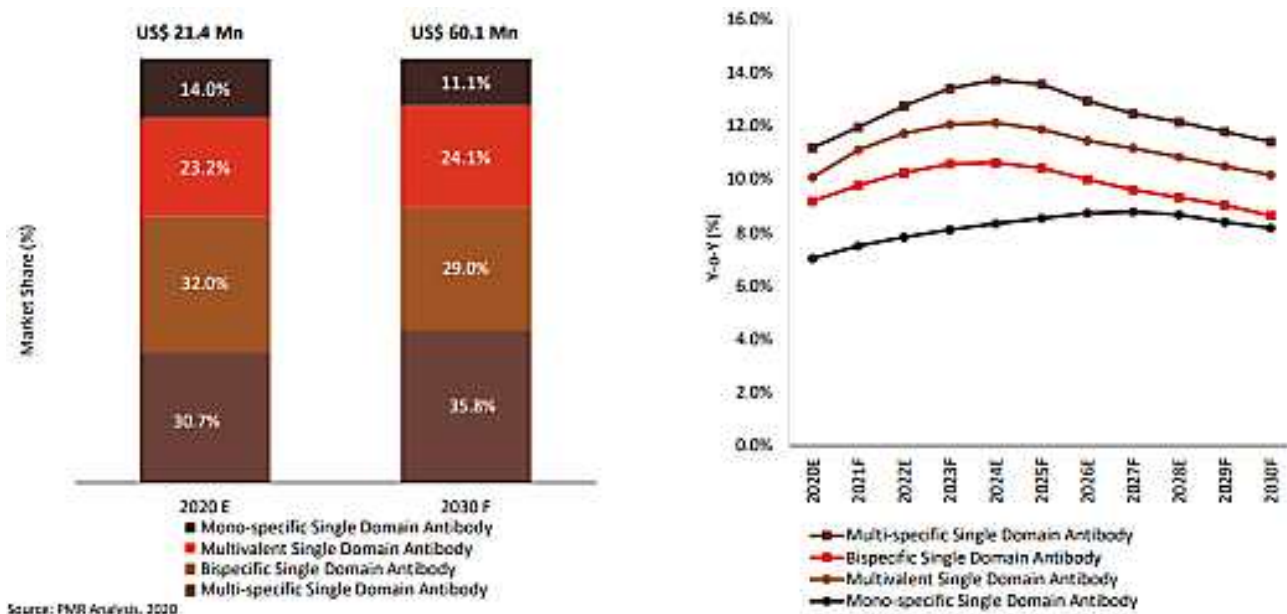


그림 8. (왼쪽) 2020 및 2030년 플랫폼 유형별 글로벌 단일도메인항체 시장 점유율 분석(%), (오른쪽) 2020-2030년 플랫폼 유형별 글로벌 단일도메인항체 시장 전년 대비 성장률(%) (Single-Domain Antibody Platforms Market, 2020)

표 9. 플랫폼 종류별 시장 규모 분석 및 예측 (Single-Domain Antibody Platforms Market, 2020)

Platform Type	2019	2020	2021	...	2030
Multi-specific Single Domain Antibody	5.9	6.6	7.4		21.5
Bispecific Single Domain Antibody	6.3	6.8	7.5	...	17.4
Multivalent Single Domain Antibody	4.5	5.0	5.5		14.5
Mono-specific Single Domain Antibody	2.8	3.0	3.2		6.7
Total	19.5	21.4	23.6	...	60.1

수익 측면에서는 다중 특이적 (multi-specific) 단일도메인항체 부문은 2019년에 글로벌 단일도메인항체 시장을 지배할 것이며 이러한 추세는 예측 기간 내내 계속될 것으로 예상되고 매력 지수 1.5로 가장 수익성이 높은 시장이 될 것으로 예상된다. 이중 특이적 단일도메인항체는 2020-2030년 예측 기간 동안 매력 지수 1.1로 수익 측면에서 시장의 다음 선두 부문으로 남을 것으로 예상된다(그림 9).

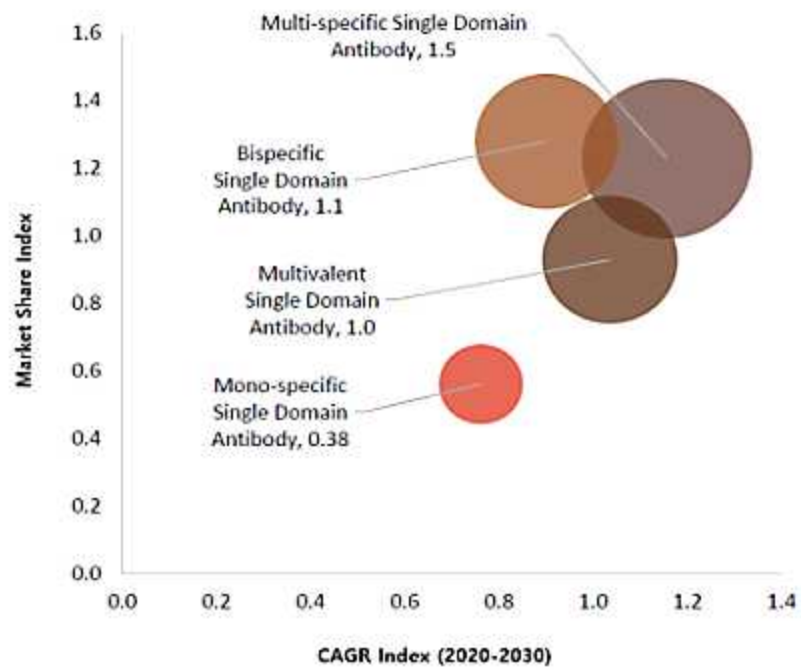


그림 9. 단일도메인항체 시장 플랫폼 유형별 매력도 분석  
(Single-Domain Antibody Platforms Market, 2020)

### 6.3. 단일도메인항체 출처별 시장분석

단일도메인항체 의약품 연구에 활용되는 개체는 크게 낙타과와 상어로 구분. 낙타과에 포함되는 개체는 낙타, 라마, 알파카로 상어에 비해 아주 높은 시장 점유율 및 규모를 보인다. 낙타과의 연평균 성장률이 상어에 비해 19배 높기 때문에 2030년에도 낙타과를 활용한 단일도메인항체 연구개발이 활발하게 이루어 지겠지만, 상어 역시 시장 규모가 점진적으로 확대되기에 차세대 연구 개체로 활용될 것으로 전망된다.

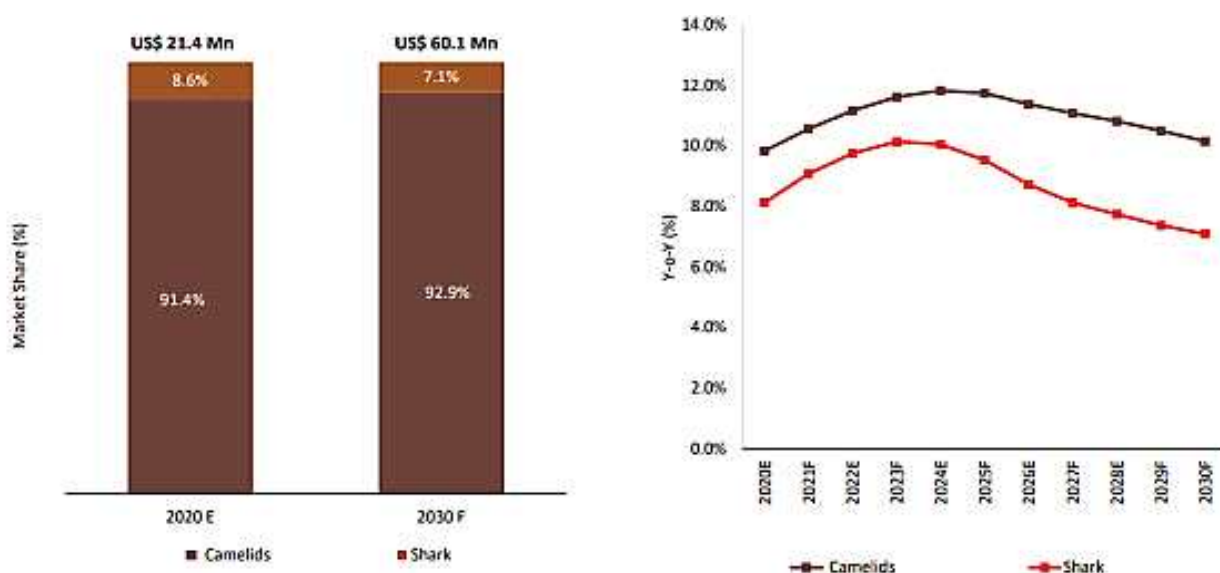


그림 10. (왼쪽) 2020 및 2030년 동물 출처별 글로벌 단일 도메인 항체 플랫폼 시장 점유율 분석(%), (오른쪽) 2020-2030년 동물 출처별 글로벌 단일 도메인 항체 플랫폼 시장 전년 대비 성장률(%)  
(Single-Domain Antibody Platforms Market, 2020)

표 10. 개체별 시장 규모 분석 및 예측 (Single-Domain Antibody Platforms Market, 2020)

Animal Source		2019	2020	2021	...	2030
Camelids	Overall	17.8	19.5	21.6	...	55.8
	Camels	6.5	7.1	7.9	...	22.7
	Llama	7.9	8.7	9.6	...	22.3
	Alpacas	3.4	3.7	4.1	...	10.9
	Shark	1.7	1.8	2.0	...	4.3
Total		19.5	21.4	23.6	...	60.1

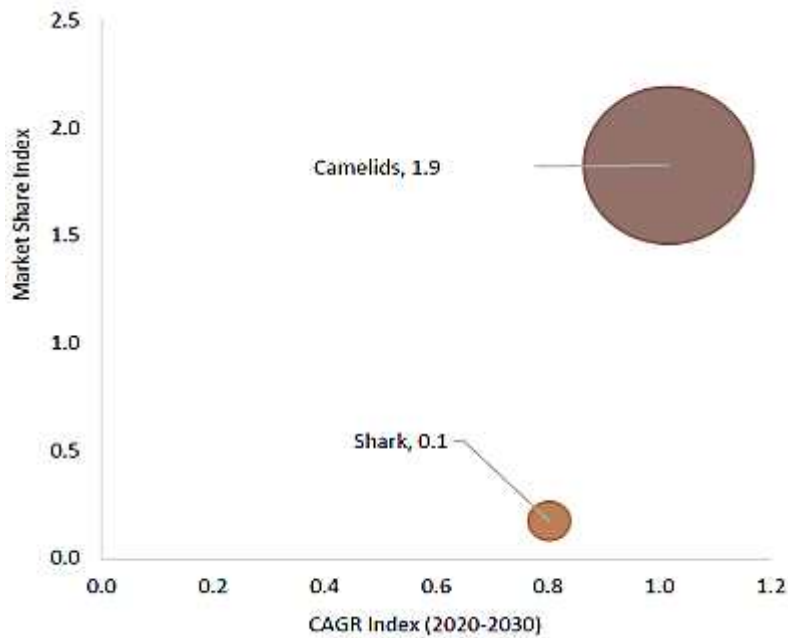


그림 11. 개체별 연평균 성장률 (Single-Domain Antibody Platforms Market, 2020)

#### 6.4. 단일도메인항체 응용 분야별 시장분석

단일도메인항체 의약품 응용 분야는 연구개발, 치료, 진단으로 나뉘며 그 중 치료 단계가 가장 높은 시장 점유율을 보였고, 반대로 진단 단계가 가장 낮은 점유율을 보인다. 그 이유는 단일도메인항체가 일반적으로 항체 치료제로 많이 개발되기 때문으로 추정. 향후 연평균 성장률 역시 치료 단계가 1.3으로 가장 높아 수익성이 보장되는 시장으로 볼 수 있고, 연구개발 단계가 그 뒤를 이어 매출 측면에서 시장을 선도할 수 있을 것으로 보인다.

표 11. 응용 단계별 시장 규모 분석 및 예측 (Single-Domain Antibody Platforms Market, 2020)

Application	2019	2020	2021	...	2030
Diagnostic Development	3.9	4.2	4.7		11.1
Therapeutic Development	8.9	9.7	10.7	...	26.4
Research & Developmental Activities	6.7	7.5	8.3		22.7
Total	19.5	21.4	23.6	...	60.1

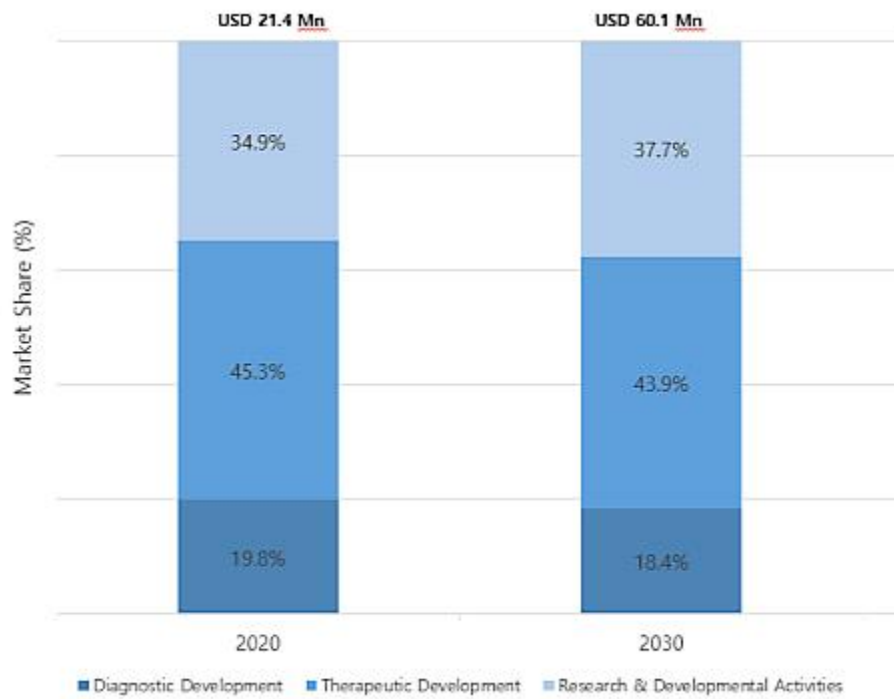


그림 12. 응용 단계별 시장 점유율 (Single-Domain Antibody Platforms Market, 2020)

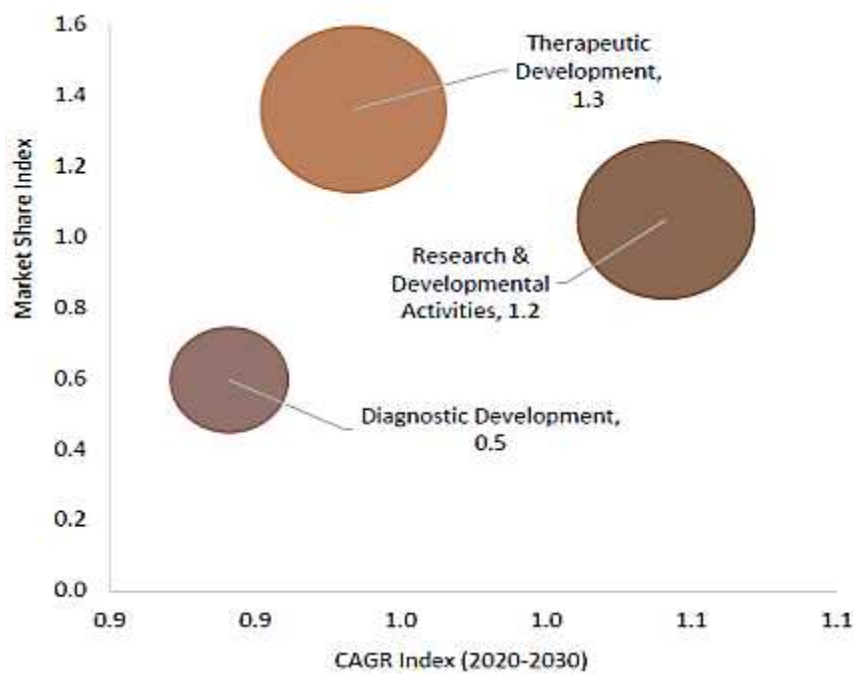


그림 13. 응용 단계별 연평균 성장률 (Single-Domain Antibody Platforms Market, 2020)

## 6.5. 시장 구조

단일도메인항체 플랫폼 시장은 의약품의 연구 및 생산을 향해 나아가고 있어 기업과 각국의 경쟁이 치열하다. 최근 기존 항체 치료제의 장점을 살리고, 고비용 및 생산의 어려움과 같은 단점을 극복할 수 있는 단일도메인항체가 대세가 되면서 기업들의 관심과 투자가 활발하다.

## 6.6. 국내 시장분석

국내 단일도메인항체 플랫폼의 현재 시장 가치는 2020년 기준 USD 0.4 Mn이며 이는 원화로 약 5억 원 정도이다. 2020년 기준 전 세계 시장 규모가 USD 21.4 Mn인 것에 비해 아주 미미한 상황이며, 약 2% 정도의 시장 점유율을 보이므로 현재는 연구 및 개발 초창기 단계로 볼 수 있다.

국내에서도 단일도메인항체 의약품 연구에 낙타과와 연골어류가 활용되고 있다. 2020년 기준 낙타과의 시장 점유율은 88.3%로 연구 및 개발이 대부분 낙타과를 활용하여 이루어지고 있음을 미루어 짐작할 수 있다. 하지만 최근 들어 연골어류 5종의 조직을 확보하고 2종의 항체 라이브러리를 구축하는 등 연골어류를 활용한 연구가 점점 진행되고 있다.

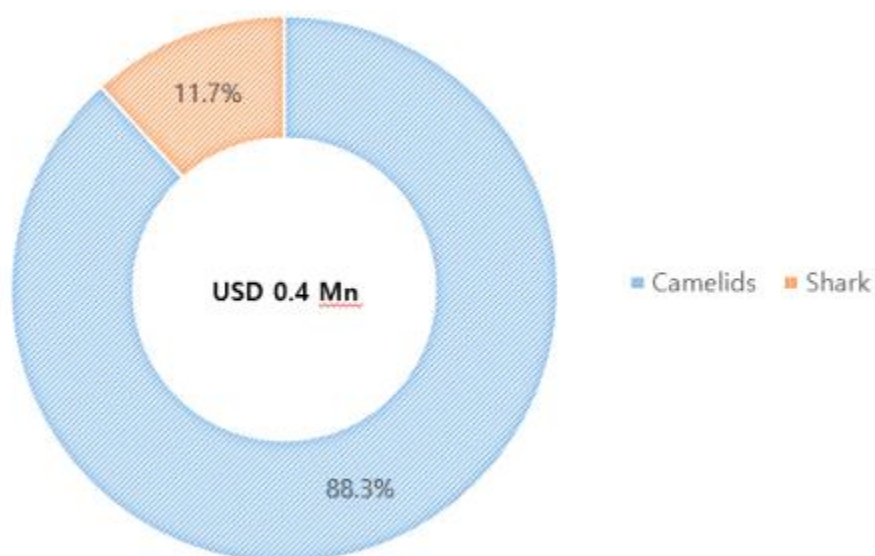


그림 14. 국내 개체별 시장 점유율 (Single-Domain Antibody Platforms Market, 2020)

## 7. 국가별 규제동향

미국의 FDA, 유럽의 EMA 등 국외에서도 아직까지 단일도메인항체 의약품에 대한 명확한 가이드라인이 없다. 「WHO Guideline for the safe production and quality control of 6 monoclonal antibodies for use in humans (2021)」에 보면 단일도메인항체에 대한 내용은 따로 제시되어있지 않고 6가지(단일도메인항체 포함)의 단일클론항체를 전부 포함해서 설명하고 있다. 단일도메인항체만의 품질을 보증하기 위한 특성분석 문헌들 또한 전무한 상태이다.

## 7.1. 미국

미국에서 단일도메인항체는 “미국 연방 식품 의약품 및 화장품(FDC)법” 및 “미국 공중 보건 서비스법” 이 두 가지 법령에 따라 미국 식품의약품(U.S. FDA)의 생물의약품 평가 및 연구 센터(CBER)에 의해 규제를 받는다. FDC법에 의거하여 미국연방규정집(21 CFR)에 규정하고 있고 제품 라이선스 애플리케이션 (PLA) 및 시설 라이선스 애플리케이션(ELA) 검토 후 CBER에서 마케팅 승인을 부여한다. 연구 목적 단일도메인항체는 미국 FDA GMP(Good Manufacturing Practices) 규정에 따라 제조 및 테스트를 한다 연구 목적 단일도메인항체는 미국 환경 보호국(EPA) 독성 물질 관리법(TSCA) 목록에 등재가 필요하다.

## 7.2. 유럽

유럽에서는 단일도메인항체 제품 및 원자재가 유럽 위원회(European Commission)의 규제를 받는다. 단일도메인항체는 첨단 치료 의약품(ATMP)의 적용을 받는다. 주요 지침은 2009년에 (2009/120/EC of 2009년 9월 14일)이 발행되었다(2009/120/EC). ATMP와 관련된 인체용 의약품에 관한 유럽 의회 및 Community on the Council의 지침 2001/83/EC이 수정 발행되었다. 단일도메인항체 출발 물질의 기증, 조달 및 시험에 관한 기본 원칙은 이 지침에 명시되어 있으며 규정(EC) No 1394/2007의 추가 요구 사항에 의해 보완된다.

## 7.3. 중국

수입 의료 제품은 외국 제조업체의 공식 유통업체 또는 중국의 대표 사무소 또는 자회사를 통해 CFDA (중국 식품의약품)에 등록된다. 기존 등록 인증서를 4년에서 5년으로 연장하는 것을 포함하여 제품 등록에 관한 변경은 CFDA에 통지한다. 클래스 II 및 III 제품은 CFDA에 등록한다.

## 7.4. 호주

Therapeutic Goods Administration은 호주의 의료 기기 및 의약품 규제를 담당하는 호주 정부 보건부의 일부이며 Therapeutic goods Act 1989에 따라 해당 지역의 기기 수입 및 공급을 관리한다. 또한 의료 기기 모니터링에 대한 시판 후 경계 및 요구 사항을 모니터링한다.

## 8. 결론

상기 기재된 기술 동향 및 필요성을 볼 때, 특히 현재 지구촌의 가장 큰 어려움 중의 하나인 팬데믹과 연관되는 COVID-19의 치료제 개발 필요성에서도 볼 수 있는 것처럼 단일도메인 항체는 기존의 IgG 형태의 항체를 활용한 중화능의 한계를 넘어설 수 있는 중요한 연구분야가 되었다 (Nature, 2020). 단일도메인항체는 그 특성으로 인해 단순 활용 뿐만 아니라 타 항체와의 융합체를 활용, 다양한 기능을 함께 수행하는 다기능 항체나 전달체로서의 활용 등, 무궁무진한 활용 가능성을 가지고 있다. 2020년 산업핵심기술개발사업 과제기획을 위한 특허동향조사보고서, ”기존항체 한계 극복용 항체 유사 나노바디 진단체 및 중화항체 개발”에서도 기존 항체 한계 극복용 항체 유사 나노바디 진단체 및 중화항체 기술은 진단 및 치료, 농축산/해양 수산/식품 및 친환경 등 바이오 전 분야에 광범위한 활용이 가능한 기술로 저분자와 항체의 중간 크기로 기존 항체의 한계 (낮은 생산성, 해외 의존성, 비표준화)를 극복할 수 있고, 기존 항체의약품 시장과 항체기반 체외진단을 대체하거나 보완할 수 있을 것으로 기대되고 있다고 설명하고 있다. 이러한 이유로 생명공학정책 연구센터가 발행한 2021 바이오 미래유망기술 발굴에도 본 분야가 기재되어 있는 상태이다(기술명: 나노백신/나노항체).

## 참고문헌

### 가. 가이드라인 및 보고서

- 1) WHO Guideline for the safe production and quality control of 6 monoclonal antibodies for use in humans(2021)
- 2) 항체의약품의 규격설정 및 품질평가 가이드라인(2011)
- 3) 생명공학의약품/생물학적제제의 규격설정에 관한 가이드(2004)
- 4) 항체의약품의 품질평가 시험정보집(2017)
- 5) 단클론항체의약품의 평가가이드(2005)
- 6) 유전자재조합의약품 및 단클론항체의약품의 제조 및 품질관리자료에 관한 평가가이드(2006)
- 7) 활성기반 항체 선별을 위한 항체집합체 기술 개발(2017)
- 8) BioInpro 2021년 바이오파마유행기술(상) (주제3) (Red) 나노바디 기술 동향 및 시사점(2021)
- 9) Single-Domain Antibody Platforms Market(2020)

### 나. 논문

- 1) Liu B, Yang D. Easily Established and Multifunctional Synthetic Nanobody Libraries as Research Tools. *Int J Mol Sci*. 2022
- 2) Muyldermans S. A guide to: generation and design of nanobodies. *FEBS J*. 2021
- 3) Yan J., Li G., Hu Y., Ou W., Wan Y. Construction of a synthetic phage-displayed Nanobody library with CDR3 regions randomized by trinucleotide cassettes for diagnostic applications. *J Transl Med*. 2014
- 4) Zimmermann I., Egloff P., Hutter C.A.J., Arnold F.M., Stohler P., Bocquet N., Hug M.N., Huber S., Siegrist M., Hetemmann L., et al. Synthetic single domain antibodies for the conformational trapping of membrane proteins. *eLife*. 2018
- 5) Dunbar J., Krawczyk K., Leem J., Baker T., Fuchs A., Georges G., Shi J., Deane C.M. SAbDab: The structural antibody database. *Nucleic Acids Res*. 2014.
- 6) McMahon C., Baier A.S., Pascolutti R., Wegrecki M., Zheng S., Ong J.X., Erlandson S.C., Hilger D., Rasmussen S.G.F., Ring A.M., et al. Yeast surface display platform for rapid discovery of conformationally selective nanobodies. *Nat. Struct. Mol. Biol*. 2018.
- 7) Moutel S., Bery N., Bernard V., Keller L., Lemesre E., De Marco A., Ligat L., Rain J.C., Favre G., Olichon A., et al. NaLi-H1: A universal synthetic library of humanized nanobodies providing highly functional antibodies and intrabodies. *eLife*. 2016
- 8) Ju M.S., Min S.W., Lee S.M., Kwon H.S., Park J.C., Lee J.C., Jung S.T. A synthetic

library for rapid isolation of humanized single-domain antibodies. *Biotechnol. Bioprocess Eng.* 2017

9) Chanier T, Chames P. Nanobody Engineering: Toward Next Generation Immunotherapies and Immunoimaging of Cancer. *Antibodies (Basel)*. 2019

10) Fan K, Jiang B, Guan Z, He J, Yang D, Xie N, Nie G, Xie C, Yan X. Fenobody: a ferritin-displayed nanobody with high apparent affinity and half-life extension. *Anal Chem.* 2018

11) Lin L., Li L., Zhou C., Li J., Liu J., Shu R., Dong B., Li Q., Wang Z. A HER2 bispecific antibody can be efficiently expressed in *Escherichia coli* with potent cytotoxicity. *Oncol. Lett.* 2018

12) Mølgaard K., Harwood S.L., Compte M., Merino N., Bonet J., Alvarez-Cienfuegos A., Mikkelsen K., Nuñez-Prado N., Alvarez-Mendez A., Sanz L., et al. Bispecific light T-cell engagers for gene-based immunotherapy of epidermal growth factor receptor (EGFR)-positive malignancies. *Cancer Immunol. Immunother.* 2018

13) Li Y., Zhou C., Li J., Liu J., Lin L., Li L., Cao D., Li Q., Wang Z. Single domain based bispecific antibody, Muc1-Bi-1, and its humanized form, Muc1-Bi-2, induce potent cancer cell killing in muc1 positive tumor cells. *PLoS ONE*. 2018

14) Rozan C., Cornillon A., Pétiard C., Chartier M., Behar G., Boix C., Kerfelec B., Robert B., Pelegrin A., Chames P., et al. Single-Domain Antibody-Based and Linker-Free Bispecific Antibodies Targeting FcγRIII Induce Potent Antitumor Activity without Recruiting Regulatory T Cells. *Mol. Cancer Ther.* 2013

15) Turini M., Chames P., Bruhns P., Baty D., Kerfelec B. A FcγRIII-engaging bispecific antibody expands the range of HER2-expressing breast tumors eligible to antibody therapy. *Oncotarget*. 2014

16) Li J., Zhou C., Dong B., Zhong H., Chen S., Li Q., Wang Z. Single domain antibody-based bispecific antibody induces potent specific anti-tumor activity. *Cancer Biol. Ther.* 2016

17) Soleimanizadeh A., Dinter H., Schindowski K. Central Nervous System Delivery of Antibodies and Their Single-Domain Antibodies and Variable Fragment Derivatives with Focus on Intranasal Nose to Brain Administration. *Antibodies (Basel)*. 2021

18) Ackaert C, Smiejkowska N, Xavier C, Sterckx YGJ, Denies S, Stijlemans B, Elkrim Y, Devoogdt N, Caveliers V, Lahoutte T, Muyldermans S, Breckpot K, Keyaerts M.

Immunogenicity Risk Profile of Nanobodies. *Front Immunol.* 2021

- 19) Vincke C, Loris R, Saerens D, Martinez-Rodriguez S, Muyldermans S & Conrath K. General strategy to humanize a camelid single-domain antibody and identification of a universal humanized nanobody scaffold. *J Biol Chem.* 2009.
- 20) Conrath K, Vincke C, Stijlemans B, Schymkowitz J, Decanniere K, Wyns L, Muyldermans S., Loris R. Antigen binding and solubility effects upon the veneering of a camel VHH in framework-2 to mimic a VH. *J Mol Biol.* 2005
- 21) Saerens D, Pellis M, Loris R, Pardon E, Dumoulin M, Matagne A, Wyns L, Muyldermans S & Conrath K. Identification of a universal VHH framework to graft non-canonical antigen-binding loops of camel single-domain antibodies. *J Mol Biol.* 2005.
- 22) Kazemi-Lomedasht F, Behdani M, Bagheri KP, Habibi-Anbouhi M, Abolhassani M, Arezumand R, Shahbazzadeh D & Mirzahoseini H. Inhibition of angiogenesis in human endothelial cell using VEGF specific nanobody. *Mol Immunol.* 2015
- 23) Cortez-Retamozo V, Backmann N, Senter PD, Wernery U, De Baetselier P, Muyldermans S & Revets H. Efficient cancer therapy with a nanobody-based conjugate. *Cancer Res.* (2004)
- 24) Vaneycken I, Govaert J, Vincke C, Caveliers V, Lahoutte T, De Baetselier P, Raes G, Bossuyt A, Muyldermans S & Devoogdt N. In vitro analysis and in vivo tumor targeting of a humanized, grafted nanobody in mice using pinhole SPECT/micro-CT. *J Nucl Med.* 2010
- 25) Jovcevska I. Muyldermans S. The therapeutic potential of nanobodies. *BioDrugs.* 2020
- 26) Dooley H, Flajnik MF & Porter AJ (2003) Selection and characterization of naturally occurring single-domain (IgNAR) antibody fragments from immunized sharks by phage display. *Mol Immunol.* 2003.
- 27) Kovalenko OV, Olland A, Piche-Nicholas N, Godbole A, King D, Svenson K, Calabro V, Muller MR, Barelle CJ, Somers W et al. Atypical antigen recognition mode of a shark immunoglobulin new antigen receptor (IgNAR) variable domain characterized by humanization and structural analysis. *J Biol Chem.* 2013
- 28) Ubah OC, Porter AJ & Barelle CJ. In vitro ELISA and cell-based assays confirm the low immunogenicity of VNAR therapeutic constructs in a mouse model of human RA: an encouraging milestone to further clinical drug development. *J Immunol Res.* 2020
- 29) de Marco A. Recombinant expression of nanobodies and nanobody-derived immunoreagents. *Protein Expr Purif.* 2020

- 30) Shibuya Y., Haga N., Asano R., Nakazawa H., Hattori T., Takeda D., Sugiyama A., Kurotani R., Kumagai I., Umetsu M., Makabe K. Generation of camelid VHH bispecific constructs via in-cell intein-mediated protein trans-splicing. *Protein Eng. Des. Sel.* 2017
- 31) Bobkov V., Zarca A.M., Van Hout A., Arimont M., Doijen J., Bialkowska M., Toffoli E., Klarenbeek A., van der Woning B., van der Vliet H.J., Van Loy T., de Haard H., Schols D., Heukers R., Smit M.J. Nanobody-Fc constructs targeting chemokine receptor CXCR4 potently inhibit signaling and CXCR4-mediated HIV-entry and induce antibody effector functions. *Biochem. Pharmacol.* 2018
- 32) Zhao G., He L., Sun S., Qiu H., Tai W., Chen J., Li J., Chen Y., Guo Y., Wang Y., Shang J., Ji K., Fan R., Du E., Jiang S., Li F., Du L., Zhou Y. A novel nanobody targeting middle-east respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) receptor-binding domain has potent cross-neutralizing activity and protective efficacy against MERS-CoV. *J. Virol.* 2018
- 33) Hemmer C., Djennane S., Ackerer L., Hleibieh K., Marmonier A., Gersch S., Garcia S., Vigne E., Komar V., Perrin M., Gertz C., Belval L., Berthold F., Monsion B., Schmitt-Keichinger C., Lemaire O., Lorber B., Gutiérrez C., Muyldermans S., Demangeat G., Ritzenthaler C. Nanobody-mediated resistance to Grapevine fanleaf virus in plants. *Plant Biotechnol. J.* 2018
- 34) Saied AA, Metwally AA, Aloba M, Shah J, Sharun K, Dhama K. Bovine-derived antibodies and camelid-derived nanobodies as biotherapeutic weapons against SARS-CoV-2 and its variants: A review article. *Int J Surg.* 2022
- 35) Gai J., Ma L., Li G., Zhu M., Qiao P., Li X., Zhang H., Zhang Y., Chen Y., Ji W. A potent neutralizing nanobody against SARS-CoV-2 with inhaled delivery potential. *MedComm.* 2021
- 36) Lu Q., Zhang Z., Li H., Zhong K., Zhao Q., Wang Z., Wu Z., Yang D., Sun S., Yang N. Development of multivalent nanobodies blocking SARS-CoV-2 infection by targeting RBD of spike protein. *J. Nanobiotechnol.* 2021
- 37) Oliveira S, van Dongen GA, Stigter-van Walsum M, et al. Rapid visualization of human tumor xenografts through optical imaging with a near-infrared fluorescent anti-epidermal growth factor receptor nanobody. *Mol Imaging.* 2012
- 38) Roovers RC, Laeremans T, Huang L, et al. Efficient inhibition of EGFR signaling and of tumour growth by antagonistic anti-EGFR nanobodies. *Cancer Immunol Immunother.* 2007
- 39) Cortez-Retamozo V, Backmann N, Senter PD, et al. Efficient cancer therapy with a

- nanobody-based conjugate. *Cancer Res.* 2004
- 40) Ding L, Tian C, Feng S, et al. Small sized EGFR1 and HER2 specific bifunctional antibody for targeted cancer therapy. *Theranostics.* 2015
- 41) Sha H, Zou Z, Xin K, et al. Tumor-penetrating peptide fused EGFR single-domain antibody enhances cancer drug penetration into 3D multicellular spheroids and facilitates effective gastric cancer therapy. *J Control Release.* 2015
- 42) Van Impe K, Bethuyne J, Cool S, et al. A nanobody targeting the F-actin capping protein CapG restrains breast cancer metastasis. *Breast Cancer Res.* 2013
- 43) Fang T, Duarte JN, Ling J, Li Z, Guzman JS, Ploegh HL. Structurally defined  $\alpha$ MHC-II nanobody-drug conjugates: a therapeutic and imaging system for B-cell lymphoma. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2016.
- 44) Silva-Pilipich N, Smerdou C, Vanrell L. A Small Virus to Deliver Small Antibodies: New Targeted Therapies Based on AAV Delivery of Nanobodies. *Microorganisms.* 2021
- 45) Van Overbeke W., Wongsantichon J., Everaert I., Verhelle A., Zwaenepoel O., Loonchanta A., Burtnick L.D., De Ganck A., Hocheplied T., Haigh J., et al. An ER-directed gelsolin nanobody targets the first step in amyloid formation in a gelsolin amyloidosis mouse model. *Hum. Mol. Genet.* 2015
- 46) Bao C, Gao Q, Li LL, Han L, Zhang B, Ding Y, Song Z, Zhang R, Zhang J, Wu XH. The Application of Nanobody in CAR-T Therapy. *Biomolecules.* 2021
- 47) Eshhar Z., Waks T., Gross G., Schindler D.G. Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1993
- 48) Hegde M., Mukherjee M., Grada Z., Pignata A., Landi D., Navai S.A., Wakefield A., Fousek K., Bielamowicz K., Chow K.K., et al. Tandem CAR T cells targeting HER2 and IL13R $\alpha$ 2 mitigate tumor antigen escape. *J. Clin. Investig.* 2016
- 49) De Munter S., Ingels J., Goetgeluk G., Bonte S., Pille M., Weening K., Kerre T., Abken H., Vandekerckhove B. Nanobody Based Dual Specific CARs. *Int. J. Mol. Sci.* 2018
- 50) Bakhtiari S.H.A., Rahbarizadeh F., Hasannia S., Ahmadvand D., Iri-Sofla F.J., Rasaee M.J. Anti-MUC1 Nanobody Can Redirect T-Body Cytotoxic Effector Function. *Hybridoma.* 2009
- 51) Behdani M., Zeinali S., Khanahmad H., Karimipour M., Asadzadeh N., Azadmanesh K.,

- Khabiri A., Schoonooghe S., Anbouhi M.H., Hassanzadeh-Ghassabeh G., et al. Generation and characterization of a functional Nanobody against the vascular endothelial growth factor receptor-2; angiogenesis cell receptor. *Mol. Immunol.* 2012
- 52) Albert S., Arndt C., Feldmann A., Bergmann R., Bachmann D., Koristka S., Ludwig F., Ziller-Walter P., Kegler A., Gartner S., et al. A novel nanobody-based target module for retargeting of T lymphocytes to EGFR-expressing cancer cells via the modular UniCAR platform. *Oncolimmunology.* 2017
- 53) Cartellieri M., Feldmann A., Koristka S., Arndt C., Loff S., Ehninger A., von Bonin M., Bejestani E.P., Bachmann M.P. Switching CAR T cells on and off: A novel modular platform for retargeting of T cells to AML blasts. *Blood Cancer J.* 2016
- 54) Han L, Zhang JS, Zhou J, Zhou KS, Xu BL, Li LL, Fang BJ, Yin QS, Zhu XH, Zhou H, Wei XD, Su HC, Zhang BX, Wang YN, Xiang B, Gao QL, Song YP. Single VHH-directed BCMA CAR-T cells cause remission of relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia.* 2021
- 55) Barca C, Griessinger CM, Faust A, Depke D, Essler M, Windhorst AD, Devoogdt N, Brindle KM, Schäfers M, Zinnhardt B, Jacobs AH. Expanding Theranostic Radiopharmaceuticals for Tumor Diagnosis and Therapy. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021
- 56) Li T., Vandesquille M., Koukouli F., Duffeffant C., Youssef I., Lenormand P., Ganneau C., Maskos U., Czech C., Grueninger F., et al. Camelid single-domain antibodies: A versatile tool for in vivo imaging of extracellular and intracellular brain targets. *J. Control. Release.* 2016
- 57) Muruganandam A., Tanha J., Narang S., Stanimirovic D. Selection of phage-displayed llama single-domain antibodies that transmigrate across human blood-brain barrier endothelium. *FASEB J.* 2002
- 58) Rotman M., Welling M., Bunschoten A., de Backer M.E., Rip J., Nabuurs R.J., Gaillard P.J., van Buchem M.A., van der Maarel S., van der Weerd L. Enhanced glutathione PEGylated liposomal brain delivery of an anti-amyloid single domain antibody fragment in a mouse model for Alzheimer's disease. *J. Control. Release.* 2015
- 59) Hagihara Y. Saerens D. Improvement of single domain antibody stability by disulfide bond introduction. *Single Domain Antibodies: Methods and Protocols.* 2012
- 60) Sun S. et al. Nanobody: A Small Antibody with Big Implications for Tumor Therapeutic

Strategy. *International Journal of Nanomedicine*. 2021

61) Khodabakhsh F. et al. Single-Domain Antibodies or Nanobodies: A Class of Next-Generation Antibodies. *INTERNATIONAL REVIEWS OF IMMUNOLOGY*. 2019

62) Woods J. Selection of Functional Intracellular Nanobodies. *SLAS Discov*. 2019

63) Muyldermans S. Nanobodies: Natural Single-Domain Antibodies. *Biochem*. 2013

64) Steeland S. et al. Nanobodies as therapeutics: big opportunities for small antibodies. 2016

65) Rossotti M. A. et al. Immunogenicity and humanization of single-domain antibodies. *The FEBS Journal*. 2021

66) Pardon E. et al. A general protocol for the generation of Nanobodies for structural biology. *nature protocols*. 2014

67) Uchanski T. et al. Nanobodies to study protein conformational states. *Current Opinion in Structural Biology*. 2020

68) Vincke C. et al. Introduction to Heavy Chain Antibodies and Derived Nanobodies. *Methods in Molecular Biology*. 2012

69) Liu H. et al. Removal of a Conserved Disulfide Bond Does Not Compromise Mechanical Stability of a VHH Antibody Complex. *Nano Lett*. 2019

70) Bannas P. et al. Nanobodies and Nanobody-Based Human Heavy Chain Antibodies As Antitumor Therapeutics. *Front. Immunol*. 2017

71) Elodie P. et al. Brain Delivery of Single-Domain Antibodies: A Focus on VHH and VNAR. *Pharmaceutics*. 2020

72) Elena B. et al. Single domain antibodies targeting antithrombin reduce bleeding in hemophilic mice with or without inhibitors. *EMBO Molecular Medicine*. 2020

#### 다. 인터넷경로

1) [www.sartorius.co.kr/wp-content/page/kr/applications/quality-control-testing](http://www.sartorius.co.kr/wp-content/page/kr/applications/quality-control-testing).

2) [www.sigmaaldrich.com/KR/ko/applications/protein-biology/protein-structural -analysis](http://www.sigmaaldrich.com/KR/ko/applications/protein-biology/protein-structural-analysis)

3) [m.blog.naver.com/basic\\_science/222102936540](http://m.blog.naver.com/basic_science/222102936540)

4) [www.insilico.co.kr/index.php/solution/simulation/](http://www.insilico.co.kr/index.php/solution/simulation/)

5) [www.kitox.re.kr/immunotoxicity\\_test](http://www.kitox.re.kr/immunotoxicity_test)

6) [www.kbiohealth.kr/board.es?mid=a10201100000&bid=0031&act=view&list\\_no=9243&tag=&nPage=1](http://www.kbiohealth.kr/board.es?mid=a10201100000&bid=0031&act=view&list_no=9243&tag=&nPage=1)

- 7) 에이비엘바이오-진스크립트, 신규 이중항체 개발 MOU. (2019년 11월 19일). 데일리메디.  
<http://www.dailymedi.com/detail.php?number=849745&thread=22r05>
- 8) 샤페론, 셀비온과 암 질환 신약 공동개발 MOU 체결. (2021년 1월 26일). 메디게이트 뉴스.  
<https://m.medigatenews.com/news/2833704040?category=shortnews>
- 9) 샤페론, 동아ST와 '나노바디 기반' 신약개발 MOU. (2021년 4월 30일). 바이오스펙테이터.  
[http://www.biospectator.com/view/news\\_view.php?varAtcId=13085](http://www.biospectator.com/view/news_view.php?varAtcId=13085)
- 10) 팬젠, 'SFTS' 치료용 항체의 바이러스 중화 효능 확인 ... '임상 개발 수립 계획'. (2020년 10월 16일). 팍스경제TV. <http://www.paxetv.com/news/articleView.html?idxno=102312>
- 11) 팬젠, 살인진드기 바이러스 감염병 치료용 항체 개발 착수. (2020년 1월 10일). 메디게이트 뉴스.  
<http://medigatenews.com/news/1448406657>
- 12) 팬젠, '중증열성혈소판감소증' 치료제 복지부 과제 선정. (2021년 4월 30일). 팜뉴스.  
<https://www.pharmnews.com/news/articleView.html?idxno=104223>
- 13) 알테오젠, 신규 면역관문억제제 항체 후보물질 도출. (2018년 3월 8일). 메디파나 뉴스.  
[https://www.medipana.com/article/view.php?news\\_idx=216828&sch\\_menu=1&sch\\_gubun=5](https://www.medipana.com/article/view.php?news_idx=216828&sch_menu=1&sch_gubun=5)
- 14) Stanton D. Lundbeck Banks on Shark Ab Delivery Tech to Cross Blood-Brain Barrier. BioPharma-reporter.com 2017  
[https://www.biopharma-reporter.com/Article/2017/01/27/Lundbeck-banks-on-shark-Ab-deliv  
 ery-tech-to-cross-blood-brain-barrier](https://www.biopharma-reporter.com/Article/2017/01/27/Lundbeck-banks-on-shark-Ab-delivery-tech-to-cross-blood-brain-barrier)
- 15) (주)샤페론. <http://www.shaperon.com/>
- 16) (주)중검, <https://www.joonggyeom.com/>

\* 국문 : 저자명, 논문제목, 게재지, 년도, 권(호), 페이지

\* 영문 : 저자명, 논문제목, *게재지*, 호, 페이지 (년도)

## 단일도메인 항체의약품 개발 동향 정보집

---

발행일	2022년 12월
발행인	식품의약품안전평가원장 서경원
편집위원장	식품의약품안전평가원 의료제품연구부장 손수정
편집위원	류승렬, 이철현, 전형옥, 박은혜, 김지화, 박태준, 허혜련
발행처	식품의약품안전평가원

---

공익신고자 보호법이 항상 당신의 양심을 지켜드립니다.

식약처의 공무원이나 관계자가 부조리한 행위를 하거나 부당하게 처리한 경우가 있을 때는 다음으로 신고하여 주시기 바랍니다. 신고자의 신원은 절대 보장하겠으며 향후 민원처리에 있어 추호의 불편함이 없도록 최선을 다하여 도와드릴 것을 약속드립니다.

공익신고자 보호제도란?

공익신고자등(친족 또는 동거인 포함)이 공익신고 등으로 인하여 피해를 받지 않도록 **비밀보장, 불이익 보호조치, 신변보호조치** 등을 통하여 보호하는 제도

※보호조치요구방법

식약처 홈페이지([www.mfds.go.kr](http://www.mfds.go.kr)) > 국민소통 > 국민신문고 > 공직자 부조리신고