

## 국내외 항암제 개발 동향 및 시사점

KDB미래전략연구소 산업기술리서치센터  
고대경 전임연구원 (inodko@kdb.co.kr)

- I. 개요
- II. 항암제 기술 동향
- III. 국내외 항암제 개발 동향
- IV. 시사점

암은 1940년대 최초로 치료제가 개발된 이후 현재까지 정복되지 않은 질병이다. 일부 초기 암에 한해서 완치에 가까운 치료가 가능하지만 전이 정도, 재발 여부에 따라 치료가 불가능해 가장 많은 사망자를 발생시키고 있다.

최초의 화학항암제는 암세포와 일반세포 구분 없이 공격하는 탓에 부작용이 수반되었으나 치료 효과가 좋아 현재까지도 항암제 중 높은 비중을 점유하고 있다. 이후 암세포 특이적인 표적항암제가 개발되어 다수의 암을 치료하였으나 여전히 내성기전 및 부작용 등의 한계가 있었다. 2010년 이후 인간의 면역시스템을 활용한 면역항암제가 개발되면서 새로운 치료 기술로 각광받고 있다.

국내 항암제 신약 개발 기업들은 글로벌 기업과 일부 유사한 파이프라인을 보유하고 있고 최근 각광받고 있는 면역항암제 파이프라인 비중이 증가하면서 많은 투자를 받고 있으나, 대부분 탐색 또는 비임상 단계의 초기 수준이라고 말할 수 있다.

현재 국내 투자 동향은 임상 실패 리스크를 헷지할 수 있는 포트폴리오 없이 특정 기술 분야에 집중되거나 임상 승인에 대한 막연한 성공 기대감에 기반한 투자를 하는 경향이 있다. 그러나 항암제 개발 시장을 육성하고 국제 경쟁력을 확보하기 위해서는 글로벌 항암제 동향을 파악하여 니치마켓을 공략하고, 회사의 실적, 임상 파이프라인의 가치와 실패 리스크 등을 종합적으로 고려한 건전한 투자 생태계 조성이 필요하다.

\* 본고의 내용은 집필자의 견해로 당행의 공식입장이 아님

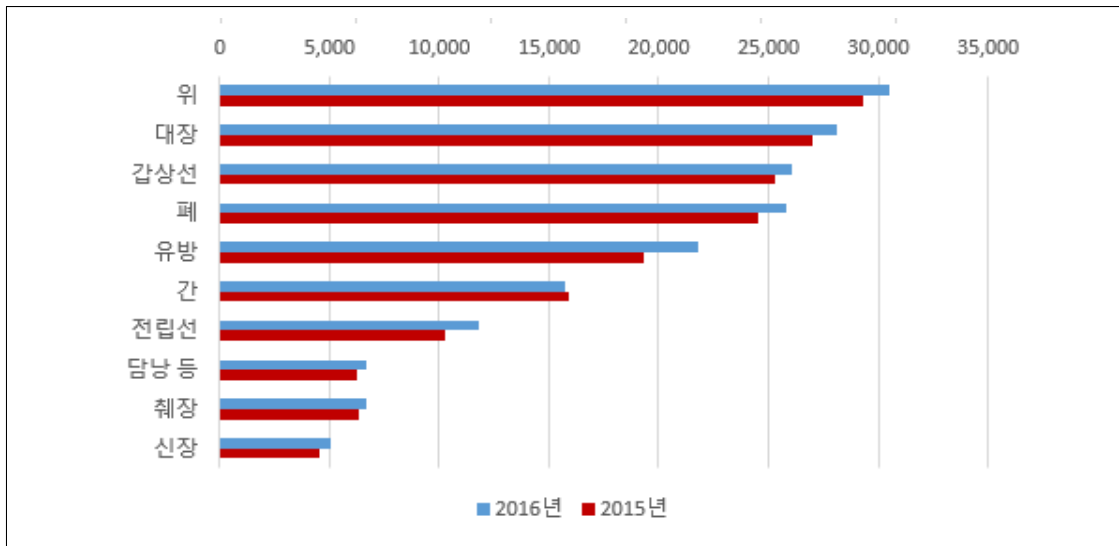
## I. 개요

- 국내 암 환자 발생률은 OECD 평균 대비 낮은 수준이나 암환자는 꾸준히 증가하고 있으며, 다른 질병대비 사망 위험이 가장 높음
- 국가간 암환자 발생률은 연령표준화발생률<sup>1)</sup>로 비교하며 국내 연령표준화 발생률은 남녀 각각 298명, 254명으로 OECD 평균 338명, 271명 보다 낮음
- 2016년에 새로 발생한 암환자는 22만9,180명으로, 전년도(21만6,542명)에 비해 1만2,638명(5.8%) 증가했으며, 위암, 대장암, 갑상선암의 발생 빈도가 가장 높음
- 2016년 인구 10만명당 사망자 수는 암이 153명으로 심장질환 58.2명, 뇌혈관질환 45.8명 등 2,3위 질병보다 큰 차이로 1위를 차지

<그림 1>

암종별 발생자수

(단위 : 명)

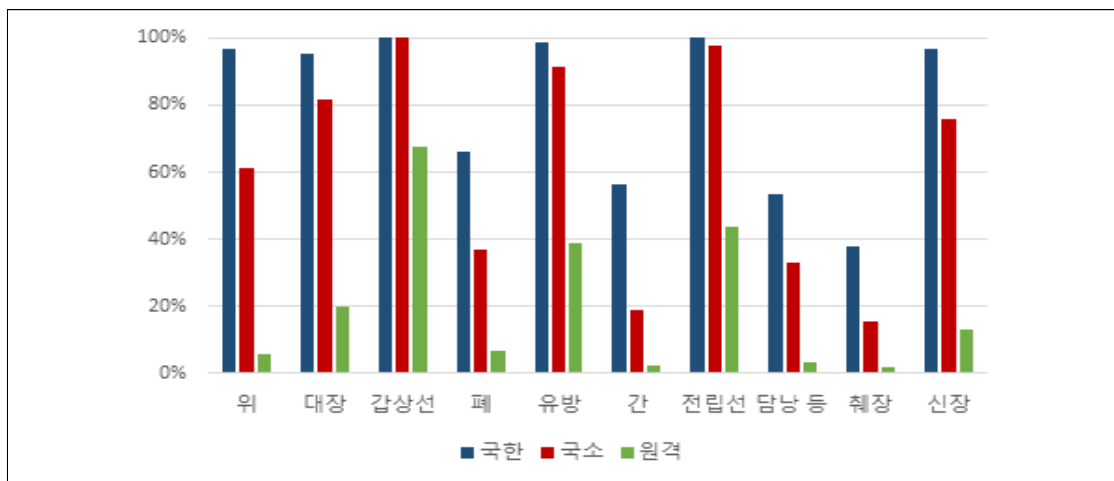


자료 : 국가암등록통계(2018.12)

1) 각 연령군에 해당하는 표준인구의 비율을 가중치로 주어 산출한 가중평균발생률로 연령 구조가 다른 지역간 혹은 기간별 암발생률을 비교하기 위해 사용



〈그림 3〉 암종별, 전이에 따른 5년 생존율



자료 : 국가암등록통계(2018.12)

□ 다양한 항암제가 개발되고 있으며, 시장 규모도 증가 추세

- 1940년대 화학항암제가 최초 개발된 이후 2000년대 표적항암제, 2010년 이후 면역항암제가 개발되는 등 기술발전에 따라 항암제 형태도 변화 중
  - 현재 185개의 항암제가 판매 중이며, 최근 5년 이내 89개의 항암제가 승인
- 항암제 시장은 암환자의 증가와 높은 신약 가격으로 인해 2014년 1,040억달러에서 2018년 1,490억달러로 연평균 9.4% 성장
  - 복제약이 없는 신약은 약가가 비싼 편이며, 특히 블록버스터 항암제<sup>3)</sup>는 저분자 (small molecule)<sup>4)</sup> 의약품보다 가격이 비싼 바이오의약품<sup>5)</sup>이 대부분

〈표 1〉 전세계 항암제 시장

(단위 : 십억달러)

구분	2014	2015	2016	2017	2018
시장규모	104	108	119	131	149

자료 : IQVIA(2019), "Global Oncology Trends 2019"

3) 연간 1억달러 이상 팔리는 제품

4) 화학물질의 합성을 통해 개발된 합성의약품 중 분자량이 작은 유기화합물

5) 사람이나 다른 생물체에서 유래된 것을 원료 또는 재료로 하여 제조한 의약품

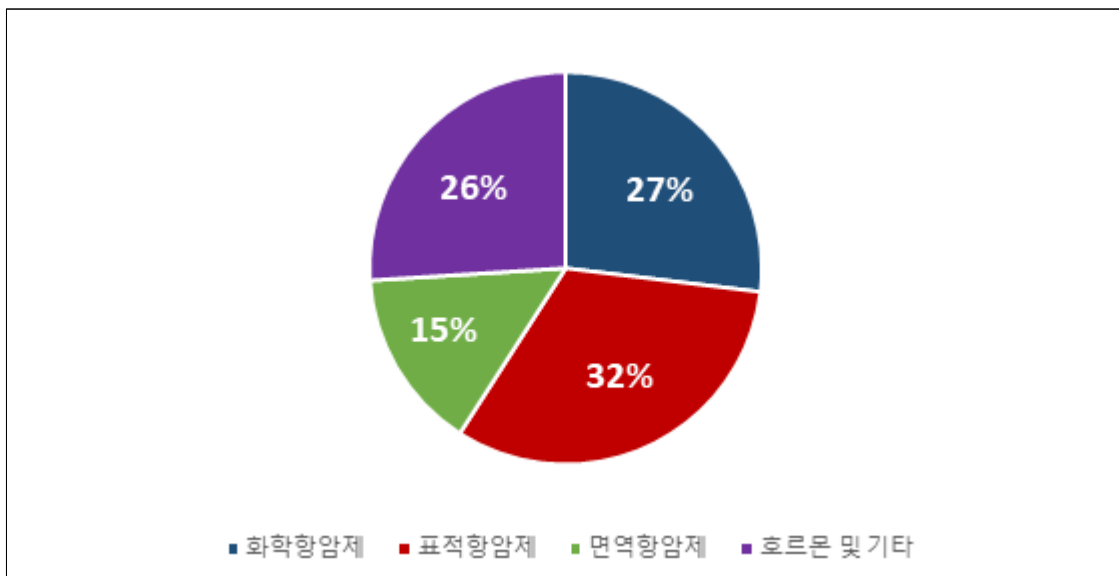
## II. 항암제 기술 동향

### 1. 화학항암제

- 1세대 항암제인 화학항암제는 모든 세포를 공격하며, 개발된지 수십년 됐으나 사용 용도가 다양해 여전히 사용 비중이 높음
- 화학항암제는 암세포의 성장과 분열을 방해해 항암효과를 보이지만 일반 세포의 성장과 분열도 방해
  - 암세포는 일반세포 보다 성장과 분열이 빠른 특성이 있어 부작용 보다 치료 효과가 높음
- 1940년대부터 개발된 오래된 의약품임에도 불구하고 원발암에 대한 1차 치료 목적 이외에도 다양한 목적으로 사용되고 있어 전체 항암제 중 높은 비중을 차지
  - 외과적 수술 전 종양 크기를 감소시키거나 수술 후 미세 전이를 억제, 말기암 환자에게 나타나는 증상의 경감을 위해서도 사용

<그림 4>

항암제 시장 비중

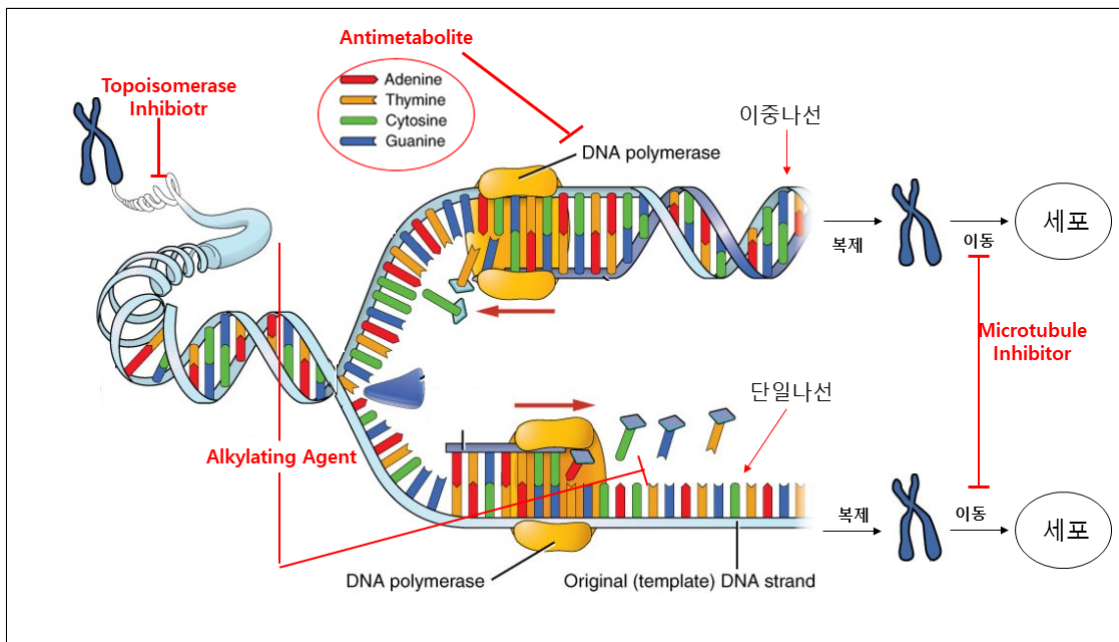


자료 : Mckinsey&Company(2016), “The next wave of innovation in oncology” 참고하여 재구성

□ 화학항암제는 메커니즘에 따라 4종류로 구분

- Alkylating Agent는 DNA의 염기(Guanine)에 결합해 DNA의 사슬을 절단하거나 DNA 합성을 막아 암세포의 분열을 방지
- Microtubule inhibitor는 세포 분열시 염색체를 이동, 고정하는 기능을 차단해 세포 분열을 억제
- Antimetabolite는 DNA 복제에 사용될 염기(A,T,C,G)의 합성을 억제하거나, DNA 복제도구(Polymerase)의 기능을 억제
- Topoisomerase inhibitor는 DNA 복제나 전사과정에서 DNA의 꼬임에 관여하는 효소의 기능을 차단
  - DNA는 평소에 꼬여서 응축되어 있으며, 복제나 전사과정에 작용하는 효소들이 DNA를 인식하기 위해서는 DNA가 풀려야 함

<그림 5> DNA 구조, 복제기전 및 화학항암제(붉은색 표기)



자료 : [www.pathwayz.org/Tree/Plain/DNA+REPLICATION+\(LEADING+&+LAGGING\)](http://www.pathwayz.org/Tree/Plain/DNA+REPLICATION+(LEADING+&+LAGGING))를 참고하여 재구성

□ 수많은 제네릭<sup>6)</sup>과 독성 문제로 인해 새로운 치료 기술 요구

- 화학항암제 대부분은 특허권 및 독점권 기간이 만료되어 많은 제네릭이 존재
  - 특허권은 20년간 유지되나 무효, 취소가 가능하며, 특허 등록 이후 오랜 임상시험으로 신약 출시 후 짧은 기간 내에 특허권이 종료
  - 독점권<sup>7)</sup>은 오랜 임상 기간으로 인해 발생하는 특허제도의 한계를 보완하기 위해 도입된 제도로 FDA 최초로 독점권에 대한 법률 제정<sup>8)</sup>
- 화학항암제 종류에 따라 다양한 내성 기전이 있으며, 일반세포까지 공격하는 비특이적(Non-Specific) 특성으로 많은 부작용 발생
  - 암세포는 세포 밖으로 약물을 유출(Drug efflux)하거나, 타겟 발현의 감소 또는 변성 등의 기전으로 항암제를 회피
  - 화학항암제는 일반세포와 암세포 구분 없이 작용하여 신장 독성, 신경병증 통증, 심장 손상 등 다양한 부작용을 발생시킴
- 화학항암제의 기술적인 한계를 인식하고 1971년 미국 국립암연구소(NCI)를 중심으로 암정복을 위한 연구를 시작해 암에 대한 이해도가 높아졌고 2000년대에 표적항암제를 개발하는 계기가 됨

〈표 2〉 독점권 기간

구분		미국(FDA)	유럽(EMA)	한국
신물질 (화학물질)	New chemical	5년	10년	6년
	신규 적응증 독점권 연장	3년	1년	4년
희귀의약품		7년	10년	-
바이오신약		12년	10년	8년

자료 : FDA, EMA, 박준석(2015), 이아름(2015)

6) 합성화학물을 기반으로 만들어진 신약에 대한 복제약  
 7) 제네릭 허가를 희망하는 회사가 오리지널 개발사의 임상자료를 이용해 제네릭을 허가받기 위해서는 신약 출시 후 일정 기간이 지나야만 임상자료를 활용할 수 있게 하는 제도  
 8) Hatch/Waxman Amendments(1984.09.24.)

〈참고 1〉 화학항암제 주요 제품

구분	제품명	제제명	허가	오리지널 개발사
Alykating Agent	Mechlorethamine	Mustargen	1949	Lundbeck
	Cyclophosphamide	Cytosan	1959	Baxter/BMS
	Ifosfamide	Ifex	1987	Baxter
	Melphalan	Evomela	1964	Aspen
	Chlorambucil	Leukeran	1957	Aspen
	Thiotepa	Thioplex	1959	Cyanamid
	Altretamine	Hexalen	1990	eisai
	Procarbazine	Matulane	1969	Leadiant Biosci
	Busulfan	Myleran	1954	Aspen
	Streptozocin	Zanosar	1985	Paladin Labs
	Carmustine	BiCNU	1975	Marcan
	Iomustine	CeeNU	1976	BMS
	Dacabazine	DITC-Dome	1976	Miles
	Cisplatin	Plantinol	1978	Hq Spclt
	Carboplatin	Palaplatin	1986	BMS
Oxaliplatin	Eloxatin	1996	Debiopharm	
Microtubule Inhibitor	Taxotere	Docetaxel	1995	Aventis
	Velban	Vinblastine	1961	Lilly
	Oncovin	Vincristine	1963	Lilly
	Navelbine	Vinorelbine	1994	Pierre Fabre
Anti metabolite	Fluorouracil	Adrucil	1962	Roche
	Capecitabine	Xeloda	1998	Roche
	Cytarabine	Cytosar	1977	Rharmascience
	Gemcitabine	Gemzar	1995	Eli lilly/genentech
	Fludarabine	Fludara	1991	Genzyme
	Methotrexate	Otrexup	1959	Hospira
	Pemetrexed	Alimta	2004	Eli-lilly
	Mercaptopurine	Purinethol	1954	Teva
Topo-isomerase Inhibioor	Hycamtin	Topotecan	1996	Glaxosmithkline
	Camptosar	Irinotecan	1996	Pharmacia
	Vepesid	Etoposide	1983	Corden Pharma
	Taxol	Paclitaxel	1993	BMS
	Blenoxane	Bleomycin	1973	BMS
	Adriamycin	Doxorubicin	1991	Pharmacia&Upjohn
	Cerubidine	Daunorubicin	1979	Wyeth ayerst

자료 : 신유진(2017), FDA, 위키피디아 참고하여 재구성

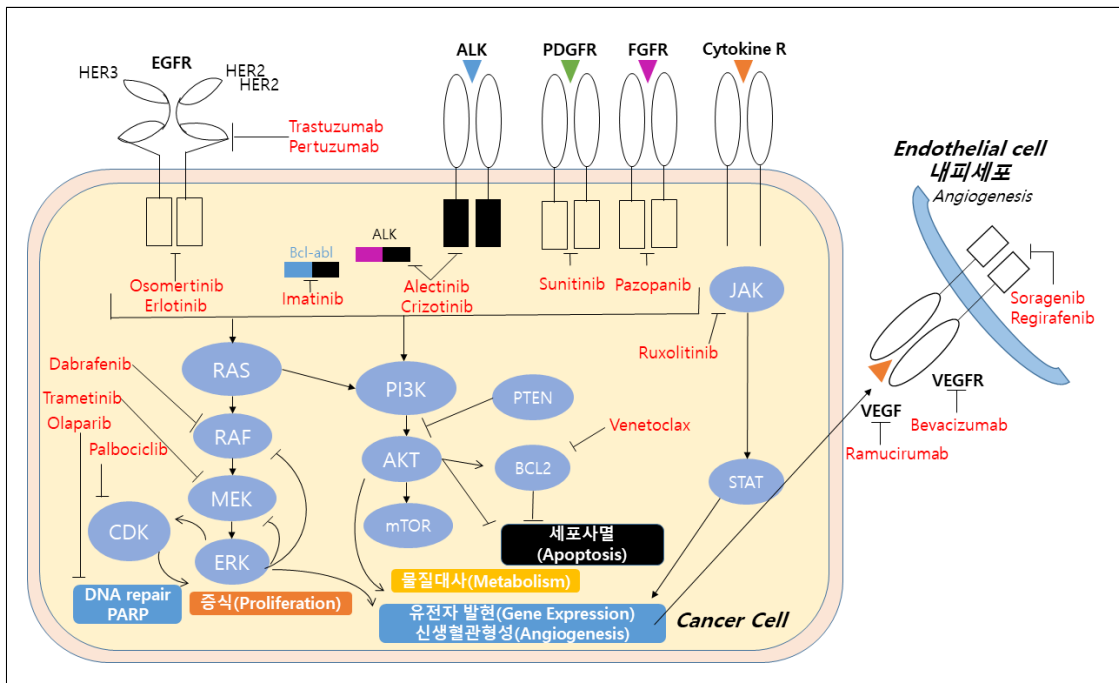
※ 오리지널 개발사는 FDA 최초 허가받을 당시의 회사명 기준

## 2. 표적항암제

□ 표적항암제는 암유전학과 암세포의 신호전달에 대한 배경 지식을 기반으로 개발된 암세포 특이적(Specific) 치료제

- 암세포를 유발하는 신호전달에 중요한 역할을 하는 물질이 밝혀진 이후 다양한 연구를 통해 암세포 증식, 물질대사, 사멸에 관련된 신호전달 과정 규명
  - 세포 표면의 수용체들은 세포 외부의 신호를 인식하면, 세포 내부에서 순차적으로 신호를 전달해 증식, 물질대사, 세포사멸 등의 과정이 진행
  - 암세포는 외부 신호를 수신할 뿐 아니라 성장에 필요한 영양분 확보를 위해 암조직을 위한 새로운 혈관을 형성하는 신호 등 신호 발신자로서도 역할
- 암세포의 신호전달 과정은 매우 복잡하고 다양하며, 각각의 신호전달 과정을 타깃으로 하는 항암제가 개발되고 있음

〈그림 6〉 세포 신호전달 과정과 표적항암제(붉은색 표기)



자료 : Laurence L. Brunton, Randa Hilal-Dandan, Bjorn C. Knollmann(2017)를 참고하여 재구성

□ 표적항암제는 세포 외부에서 반응하는 단일클론항체와 세포 내부에서 작용하는 저분자 물질로 분류

- 단일클론항체<sup>9)</sup>는 세포 외부에서 전달되는 암세포 유도신호를 차단하는 항암제로 증식, 사멸 등과 관련된 개시 신호에 작용
  - 고행암에서 EGFR, VEGFR 등의 수용체를 차단하거나, B세포의 세포 표면에 세포 사멸과 관련된 수용체(CD20)에 결합해 세포 사멸을 유도하는 의약품 개발
- 저분자(Small Molecule) 물질은 세포 내부에서 발생하는 복잡한 신호전달에 작용하는 물질로 단일클론항체보다 타깃이 다양
  - EGFR, FGFR, PDGFR 등과 같은 신호를 수신하는 수용체는 세포 안의 다른 단백질들(MAPK, Bcl, CDK 등)을 순차적으로 자극하여 원하는 메커니즘을 실행

〈참고 2〉 표적항암제 주요 제품

①단일클론항체						
(단위 :백만달러)						
구분 (표적)	제제명	허가	독점	바이오 시밀러 <sup>10)</sup>	오리지널 개발사	매출액 (2018)
EGFR	Trastuzumab	1998	만료	○	Genentech	7,092
	Pertuzumab	2012	2024	X	Roche	2,773
	Panitumumab	2006	만료	X	Amgen	642
	Cetuximab	2004	만료	X	Imclone	397
VEGFR	Bevacizumab	2004	만료	○	Genentech	6,957
	Ramucirumab	2014	2026	X	Eli-lilly	821
	Aflibercept	2011	2023	X	Regeneron	108
CD20	Rituximab	1997	만료	○	Genentech	6,859
	Obinutuzumab	2013	2025	X	Genentech	396
CD38	Daratumumab	2015	2027	X	Jassen	2,025
RNAK-L	Denosumab	2010	2022	X	Amgen	1,786

9) 하나의 항원에만 결합하는 항체(바이오의약품)

10) 생물의약품과 유사한 효능을 지닌 복제 의약품으로 화학합성 제제와 달리 완전히 동일한 제품을 복제할 수 없어 시밀러라고 표현

②저분자(Small Molecule)						
(단위 : 백만달러)						
구분 (표적)	제제명	허가	독점	제네릭	오리지널 개발사	매출액 (2018)
BTK	Ibrutinib	2013	2021	X	Pharmacyclics	5,583
Bcr-abl	Dasatinib	2006	2020	X	BMS	2,000
	Nilotinib	2007	2020	X	Novartis	1,874
	Imatinib	2001	만료	O	Novartis	1,561
	Bosutinib	2012	2019	X	Pf prism cv	295
EGFR	Osimertinib	2015	2020	X	Astrazeneca	1,860
	Erlotinib	2004	만료	O	Oshi Pharm	538
	Gefitinib	2003	2022	X	Astrazeneca	518
PDGFR VEGFR FGFR 계열	Nintedanib	2014	2019	X	BI	1,221
	Sunitinib	2006	2020	X	Cppi cv	1,049
	Sorafenib	2005	2020	x	Bayer Healthcare	712
	Cabozantinib	2016	2022	X	Exelixis	600
	Lenvatinib	2015	2020	x	Eisai	588
	Regorafenib	2012	2020	X	Bayer	349
	Axitinib	2012	만료	X	Fr firm cv	298
	Pazopanib	2009	만료	X	Novartis	198
	Cabozantinib	2012	2019	X	Exelixis	194
MEK/ RAF	Trametinib/ Dabrafenib	2013	2021	x	Novartis	1,155
CDK	Abemaciclib	2017	2022	x	Eli-lilly	255
	Palbociclib	2015	2020	x	Pfizer	4,118
Ubiquitin	Lenalidomide	2005	2022	x	Celgene	9,685
JAK	Ruxolitinib	2011	만료	x	Incyte	2,364
ALK	Alectinib	2015	2020	X	Roche	647
	Crizotinib	2011	만료	x	Pf prism cv	524
PARP	Olaparib	2014	2021	x	Astrazeneca	647
Proteasom	Lxazomib	2015	2020	x	Millennium	585
Bcl-2	Venetoclax	2016	2020	x	Abbvie	344

자료: IMS, FDA, 각사 Annual Report, GaBi(2019), Martine Lamfers et al(2017) 참고하여 재구성  
 ※ 특허 및 독점 만료 기간은 FDA Orange Book 마지막 일자 기준 또는 회사 Annual Report 참조

□ 표적항암제의 치료 한계와 바이오시밀러 도입으로 인해 새로운 경쟁환경에 직면

- 2000년대 표적항암제의 눈부신 성과에도 불구하고 암세포의 유전적 이질성과 약물 저항기전으로 새로운 타겟 또는 새로운 치료제 개발 필요성 제기
  - 동일한 암세포 군집에도 유전적 다양성이 존재하며 사람마다 차이가 있어 표적항암제를 사용해도 일부 세포는 생존
  - 또한, 약물이 적절한 기능 수행을 위해 종양세포내로 유입되어야 하는데 종양 미세환경에<sup>11)</sup> 의해 방해받거나 암세포가 타겟을 변형해 약물에 저항
  - 이러한 문제 해결을 위해 새로운 신호전달과정을 타겟으로 항암제를 개발하거나 새로운 기술을 이용한 항암제 개발에 관심
- 일부 단일클론항체의 독점권 및 특허기간 만료로 바이오시밀러가 출시되고 있으며, 오리지널 개발사는 매출 감소가 예상되어 다양한 대응방안 강구
  - 바이오의약품은 물질특허 외에 제조방법도 특허로 보호받고 있어 오리지널 개발사는 다양한 특허를 개발하거나 새로운 적응증에 대한 임상으로 독점권을 연장하는 전략<sup>12)</sup> 사용
  - 독점권, 특허권 만료로 바이오시밀러가 승인된 제품에 대해서 바이오시밀러 개발사와 역지불합의<sup>13)</sup>를 통해 경쟁기업의 진입 시기를 지연

〈표 3〉 오리지널 제품 매출 및 전망

(단위 : 백만달러)

제품명	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Herceptin	6,868	6,795	6,886	7,125	7,092	6,164	5,040	4,238	3,594	3,046
Avastin	7,016	6,948	6,887	6,794	6,957	6,761	5,795	4,810	3,948	3,252
Rituxan	7,545	7,323	7,412	7,505	6,859	6,061	4,899	3,994	3,169	2,631

자료 : IMS, 국가항암신약개발사업단(2019) 참고하여 재구성

※ 2018년까지는 실적치이며, 2019년부터 추정치

- 11) 종양세포 주변에서는 시그널링 분자, 세포외기질, 내피세포, 면역세포(백혈구) 등이 함께 있는데 이러한 상태를 종양미세환경이라고 함
- 12) 동일 물질로 새로운 치료나 검사가 필요한 증상 또는 임상 상황에 적용하여 독점권을 연장하는 전략
- 13) 역지불합의란 특허권자가 특허분쟁 중인 타사에 일정 대가를 지불하고 시장진입을 지연하도록 합의하는 방법

- 바이오시밀러 시장도 최근 경쟁이 심화되고 있어 현재의 제네릭 시장과 유사한 경쟁 구도가 나타날 것으로 예상
  - 유럽은 미국보다 선제적으로 바이오시밀러를 도입했으며, 경쟁 심화로 암젠, 모멘타 등 일부 기업은 유럽시장에서 바이오시밀러 진출을 포기하는 사례 발생<sup>14)</sup>
  - 미국시장은 아직까지는 오리지널 의약품이 강세를 보이고 있으나 약가 인하 문제로 미국시장도 유럽시장과 같이 바이오시밀러 경쟁이 심화될 것으로 예상

〈표 4〉 항암제 바이오시밀러 FDA 승인현황

제품명	오리지널 개발사	바이오시밀러		
		제품명	개발사	승인일
Herceptin	Roche	Ogivri	Mylan	2017.12.01
		Herzuma	Celltrion	2018.12.14
		Ontruzan	Samsung	2019.01.18
		Trazimera	Pfizer	2019.03.11
		Kanjinti	Amgen	2019.06.13
Avastin	Roche	Mvasi	Amgen	2017.09.14
		Zirabev	Pfizer	2019.06.27
Rituxan	Roche	Truxima	Celltrion	2018.11.28
		Ruxience	Pfizer	2019.07.23

자료 : FDA(2019.08.20 조회 기준)

14) 암젠은 레미케이드의 바이오시밀러 ABP10, 모멘타는 휴미라의 바이오시밀러 M923을 통해 유럽시장 진출을 계획했으나 경쟁 심화로 진출 포기

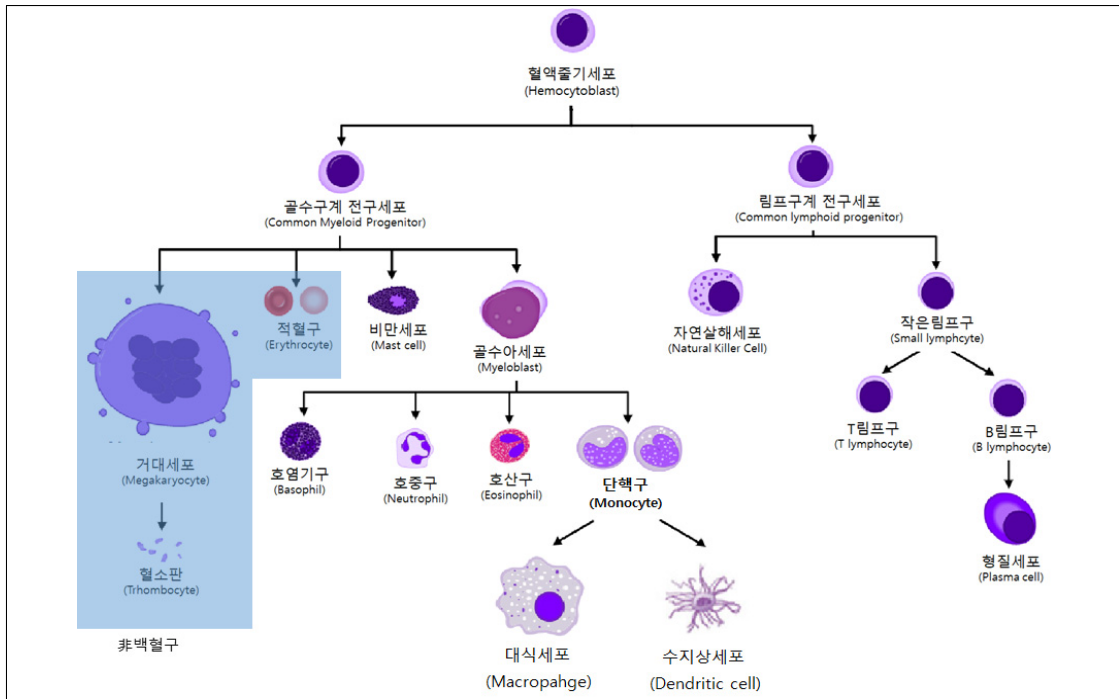
### 3. 면역항암제

□ 인체의 면역시스템은 면역세포(백혈구)의 상호작용으로 구성되며, 면역세포는 혈액 줄기세포에서 분화해 골수구계 및 림프구계 전구세포로 구분

- 골수구계 전구세포는 비만세포(Mast cell)와 골수아세포(Myeloblast) 등으로 분화되며, 1차 방어선(선천면역) 역할을 하고 이후 림프구계 전구세포의 면역 시스템을 유도
  - 골수아세포에서 분화된 단핵구(Monocyte)에는 수지상세포와 대식세포가 있으며, 경비원의 개념으로 최초의 병원균을 인지하고 다른 면역세포의 지원을 요청
  - 비만세포(Mast cell)는 히스타민이라는 물질을 분비해 혈관을 확장시키고 혈관을 통해 면역세포가 병원균이 있는 부위에 접근하도록 지원
  - 골수아세포에서 분화된 또 다른 면역세포인 호중구, 호산구, 호염기구는 병원균을 공격하는 역할로 병원균의 종류에 따라 다른 세포가 작용

<그림 7>

면역세포의 종류



자료 : 위키피디아 참고하여 재구성

- 림프구계 전구세포는 선천면역의 최종지원자인 자연살해세포(NK세포)와 후천 면역을 담당하는 작은림프구(Small lymphocyte)로 분화됨
  - NK세포는 감염세포 및 종양세포를 공격하는 것으로 알려져 있으며, 세포막을 녹임으로서 세포를 파괴
  - 작은 림프구는 T림프구와 B림프구로 분화되며에서 B림프구(세포)는 항원을 인식할 경우 형질세포(Plasma cell)로 분화되어 대량의 항체를 분비하는 체액성 면역을 담당
  - T림프구(세포)는 수지상세포와 같은 항원제시세포의 도움을 받아 외부 병원균을 인식하여 특이적인 면역반응을 담당<sup>15)</sup>

**□ 암세포는 면역시스템에 대한 회피기전으로 증식하며, 현재 개발된 여섯 종류의 면역항암제는 각 단계의 회피기전을 방해하여 암세포를 제거**

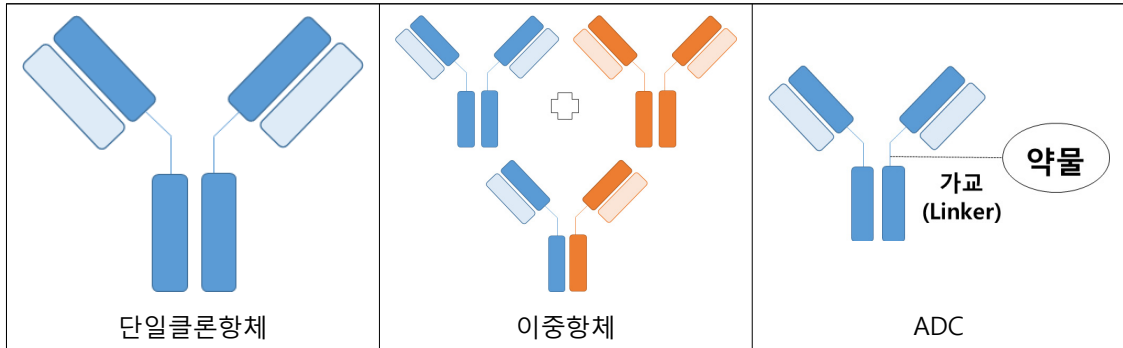
- 면역관문억제제는 암세포 사멸단계에 작용하며 면역항암제 중 가장 많은 치료제가 개발되었으며 가장 많이 판매되고 있음
  - 암세포는 T세포의 공격 대상이 아니라는 위장 신호(CTLA-4, PD-1, PD-L1)를 세포 표면에 발현하는데 면역관문억제제는 이 신호를 차단함
  - 면역관문억제제는 종양내미세환경 내에 면역세포가 침투되어 있는 Hot Tumor일 경우 치료효과가 있으며, 종양 경계에만 면역세포가 있는 면역배제(immune excluded)나 면역세포가 없는 Cold Tumor일 경우 반응하지 못함
- 이중항체기술은 하나의 항체가 두 개의 다른 인식능력을 갖추도록 조작한 것으로 두 종류의 단일클론항체를 병용투여 하는 것 보다 효과가 높은 것으로 알려져 있음
  - 일반적으로 하나의 인식 부위는 암세포를 타겟으로 하고 다른 인식 부위는 면역세포 또는 면역세포를 유도할 수 있도록 제작
- ADC는 단일클론항체에 저분자 물질을 결합하여 항체가 암세포를 인지했을 때 결합된 약물이 분리되어 일반세포에 고농도의 약물이 집중되는 현상을 방지

15) T림프구(세포)는 도움 T세포, 세포독성 T세포, 조절 T세포, 기억 T세포로 구분

- 기존에 항체로 사용했던 구조물(IgG)이외의 다른 구조물을 사용하거나 종양 미세환경내에 약물이 분해되도록 하는 연구를 통해 내성 회피 노력 중

<그림 8>

항체기술의 구조 비교



자료 : 산업은행

- 대표적인 면역세포치료제인 CAR-T<sup>16)</sup> 치료제는 개인에게서 추출한 T세포의 항원 인식 부분을 유전자 조작을 통해 인식능력을 강화시킨 후 암 조직에 재주입하는 치료제
  - 혈액암에 뛰어난 효과를 보이지만 높은 가격과 사이토카인 폭풍(CRS)<sup>17)</sup>, 중추신경계의 부종 등과 같은 부작용 문제가 있음
  - 부작용과 비용 문제 해결을 위해 상대적으로 저렴하고 면역 부작용이 없는 자연살해세포(NK cell)를 이용한 CAR-NK에 대한 연구 진행 중
- 항암바이러스는 면역 주기의 첫단계를 활성화시켜 면역회피 기전을 방해
  - 병원성이 없도록 유전적으로 조작한 바이러스를 암세포 부위에 국소 주사하면 바이러스 증식으로 암세포가 터지면서 항원제시세포를 성숙시키는 물질이 분비되고 면역시스템이 스스로 종양을 공격하도록 지원
  - 암-면역 주기의 첫단계를 가속화 하는 역할로 인해 면역관문억제제와의 병용 투여시 치료 효과가 증가하는 것으로 알려짐

16) Chimeric Antigen Receptor-T

17) Cytokine release syndrome : 표적세포를 만나면 빠르게 분열하는 T세포의 특성으로 대규모 염증 반응이 발생하는 것으로 신체조직 파괴, 사망에 이를 수 있는 증상

- 백신은 예방을 의미하는 용어이나 항암백신은 치료의 개념까지 포괄적으로 포함하는 것으로 종양항원을 투입하여 면역반응을 유도하는 치료제
  - 현재 Dendreon사에서 승인받은 Provenge 치료제는 항암백신 실현 가능성을 입증했으나 실질적 효력이 미약<sup>18)</sup>

〈그림 9〉 암-면역 주기와 암세포의 회피기전, 면역항암제

단계	세 부 내 용	암세포 회피기전	면역항암제
항원 방출	항원제시세포는 암세포에서 방출된 항원을 획득해 성숙화되면 림프절로 이동	항원제시세포 성숙화 억제	항암바이러스 항암백신
↓			
항원 제시	항원제시세포는 T세포에게 암세포 항원을 제시	항원제시세포 성숙화 억제	-
↓			
T세포 활성화	항원을 인식한 T세포는 암세포에 부착하기 위한 수용체 발현	-	-
↓			
T세포 이동	혈액을 따라 암세포 위치로 이동	-	-
↓			
침투	혈관에서 암세포가 형성된 지역으로 침투	종양미세환경을 통한 침투 차단(Cold Tumor)	-
↓			
암세포 인지	암세포의 항원 및 보조 신호를 인지해 암세포에 부착	타겟, 보조자극 신호 제거	이중항체, ADC 면역세포치료제
↓			
암세포 사멸	Perforin, Granzyme과 같은 파괴기전 이용	세포독성 T세포에 위장신호 제공	면역관문억제제

자료 : 정의경(2018), “종양 면역억제환경을 극복하기 위한 면역항암제 병용요법 연구동향” 5-12p를 참고하여 재구성

18) 평균 수명 21.7개월에 생존기간을 4.1개월 연장

<참고 3>

면역항암제 주요 제품

(단위 : 백만달러)

구분	제품명	허가	독점	오리지널 개발사	매출액 (2018)
면역관문 억제제	Ipilimumab	2011	2025	BMS	1,330
	Pembrolizumab	2014	2026	Merk	7,171
	Nivolumab	2015	2028	BMS	7,586
	Cemiplimab	2018	2030	Regenron	148
	Atezolizumab	2016	2028	Genetech	784
	Avelumab	2017	2029	EMD Serono	76
	Duralumab	2017	2029	Astrazeneca	633
면역세포 치료제 (CAR-T)	Tisagenlecleucel	2017	2029	Novartis	76
	Axicabtagene Ciloleucel	2017	2029	Kite/Gilead	264
ADC	Gemtuzumab-Ozogamicin	2000	판매중단	Wyeth Pharms	-
	Brentuximab Vedotin	2011	2023	Seattle Genetics	477
	Trastuzumab Emtansine	2013	2025	Genentech	995
	Inotuzumab Ozogamicin	2017	2029	Wyeth Pharms	-
	Eribulin Mesylate	2010	2022	Eisai	102
이중항체	Blinatumomab	2014	2026	Amgen	230
항암 바이러스	Talimogene Laherparepvec	2015	2027	Amgen	101
항암백신	Sipuleucel-T	2010	2022	Dendreon	-

자료 : IMS, FDA(Orange Book), 각사 Annual Report, GaBi(2019) 참고하여 재구성

\* 특허 및 독점 만료 기간은 Orange Book 마지막 일자 기준 또는 회사 Annual Report 참조

### Ⅲ. 국내외 항암제 개발 동향

□ 항암제는 임상 기간이 길고 많은 비용이 소요되지만 수익성이 높아 많은 기업들이 개발 중

- 항암제에 대한 건당 임상 비용은 7억달러로 높은 수준이나 NPV<sup>19)</sup>가 782억 달러로 수익성이 높아 오랜 임상 기간에도 불구하고 많은 기업들이 개발
  - 심혈관계, 중추신경계, 근골격계 등 다른 적응증은 건당 임상비용 대비 수익성이 낮음
  - 일반적인 적응증의 임상 기간은 평균 6~7년 소요되나 항암제의 경우 10~11년 정도가 소요<sup>20)</sup>
- 글로벌 및 한국의 적응증별 파이프라인<sup>21)</sup> 분포는 유사한 구조를 보이며 항암제가 전체의 30%로 가장 큰 비중
  - 한국은 현재 선도·후보물질을 포함해 개발 중인 파이프라인 573개 중 항암제가 178개를 차지<sup>22)</sup>

〈표 5〉 임상비용 및 수익성

(단위 : 십억달러)

No	증상	총임상 비용	임상 비용/건	NPV	No	증상	총임상 비용	임상 비용/건	NPV
1	항암	91.1	0.7	78.2	7	소화계	8.4	0.4	17.0
2	중추신경	31.0	0.7	16.7	8	항감염	8.2	0.2	8.3
3	근골격계	19.9	0.8	21.2	9	혈액	6.4	0.3	20.4
4	심혈관계	19.7	1.0	5.6	10	감각기관	4.9	0.3	11.9
5	면역조절	15.0	0.6	29.3	11	피부	3.9	0.2	5.9
6	호흡계	9.2	0.6	32.1	12	내분비	3.9	0.4	4.5

자료 : EvalutatePharma(2019), “World Preview 2019, Outlook to 2024”

19) Net Present Value(순현재가치)

20) IQVIA(2019), “Global Oncology Trends 2019”

21) 특정 적응증을 치료하기 위해 개발 중인 후보물질을 의미하며, 여러개의 유효물질에서 하나의 후보물질을 도출해 전임상, 임상단계를 진행하고 있어 파이프라인이라고 표현

22) 한국제약바이오협회(2019), “국내제약기업의 파이프라인 현황”

## □ 글로벌 주요 기업은 포트폴리오 관점에서 파이프라인을 구성

- 글로벌 주요 기업<sup>23)</sup>들은 검증된 기술 분야를 중심으로 파이프라인을 구성하여 임상 리스크를 낮추는데 주력
  - 신물질 신약 파이프라인보다 임상 실패 리스크가 낮은 적응증 확대 분야<sup>24)</sup>의 파이프라인 수가 많음
  - 기술 분야별로 구분하면 저분자 표적항암제, 면역관문억제제, 치료용 항체 등 출시된 제품이 많은 기술 분야 중심으로 파이프라인 구성
  - 세포치료제, 항암백신, 항암바이러스 분야는 기업별로 파이프라인이 없거나 한두개 수준으로 관련 분야의 연구를 유지하는 수준
  
- 적응증 확대 파이프라인은 임상 3상에 집중되어 있으며, 신물질 신약은 초기 단계의 임상 중심으로 구성
  - 적응증 확대의 경우 2상 또는 3상부터 임상을 진행할 수 있어 임상 3상 파이프라인이 많은 것으로 추정
  - 임상 3상의 소요기간이 가장 긴 반면, 임상 1상, 2상 결과에 따라 선별적으로 3상에 진입하기 때문에 신물질 신약의 경우 1상 중심으로 구성
  
- 신물질 신약은 기존에 승인받은 신약과 차별화된 타깃을 공격하는 후보물질<sup>25)</sup>들로 파이프라인을 구성
  - 표적항암제는 EGFR, VEGFR 등 과거에 개발된 표적 보다는 PARP, PI3K 등 새로운 표적 중심으로 임상 진행
  - 면역관문억제제의 경우에도 출시된 신약은 PD-1, PD-L1, CTLA-4를 타깃으로 했으나 최근에는 LAG3, TIGIT, TIM3 등 새로운 타깃을 대상으로 함

---

23) 글로벌 빅파마 및 항암제 빅파마 13개 기업 Annual Report 참조

24) 특정 적응증을 대상으로 승인받은 신약을 다른 적응증에 적용하기 위해서는 임상을 새로 진행해야함

25) 효소·세포실험 등 검증을 통해 비임상시험용으로 만든 물질



- 면역항암제 분야는 이중항체, ADC 중심으로 구성되어 있으며, 세포치료제, 항암백신 등 초기 단계 기술 분야 파이프라인 비중도 높음
  - 글로벌 기업과 달리 면역관문억제제의 비중이 낮은 편이나 압타머<sup>28)</sup>와 같은 새로운 기술을 이용하거나, 면역활성 신호와 같은 새로운 타겟 대상
- 국내 주요기업의 임상 1상 이상의 파이프라인 대부분은 국내 임상이며, FDA에서 진행 중인 임상 중 3상에 진입한 파이프라인도 소수로, 국내 기업이 개발한 항암제 신약이 출시되기 위해서는 오랜 시간이 필요할 것으로 예상
  - 미국 임상 파이프라인은 10개이며, 바이오시밀러와 개량신약<sup>29)</sup>을 제외하면 FDA 3상 진행 중인 신약 파이프라인은 없음<sup>30)</sup>
  - 임상 단계별 승인 기간과 3상에서의 성공가능성 등을 감안했을 때 4~5년 내에 국내 기업이 개발한 항암제 신약이 출시되기는 어려울 것으로 보임

〈그림 11〉 국내 주요기업 파이프라인 현황

구분		탐색 및 비임상	1상	2상	3상
표적	합성				
	항체				
면역항암제	면역관문억제제				
	이중항체				
	ADC				
	세포 치료제				
	항암백신				
	항암바이러스				

자료 : 각사 사업보고서, 홈페이지 참고

28) 특정 표적 분자에 결합할 수 있는 올리고뉴클레오타이드 또는 펩티드 분자를 지칭

29) 합성의약품 중 기존 의약품에 비해 개량되었거나 의약기술의 진보성이 있다고 판단되는 의약품

30) FDA 3상 진행중이었던 신라젠의 펙사벡, 에이치엘비의 리보세라닙은 최근 임상 중단 권고 또는 임상 결과 목표치에 미달 되었으며, 한미약품의 오락솔은 정맥주사 화학항암제를 경구용 항암제로 개발 중인 개량신약

## IV. 시사점

### □ 국내 항암제 신약개발 기업 투자시 기술 포트폴리오 관점에서 접근 필요

- 국내 기업이 독자적으로 임상 3상까지 진행하는 것은 불가능에 가깝기 때문에 라이선싱 아웃이 가능한 파이프라인 중심으로 접근
  - 글로벌 기업과 같은 타깃을 공격하는 파이프라인은 라이선싱 아웃이 다소 어려울 것으로 보임
- 면역항암제 분야 중 초기 단계 기술은 파이프라인이 많지 않아 투자가치는 높지만 실패 리스크 또한 클 수 있어 주의 필요
  - 항암 바이러스 분야는 2015년 Imlygic 치료제 승인으로 J&J, Merck, Abbvie 등 글로벌 제약사에서 관련 파이프라인을 보유한 기업을 인수
  - 항암 바이러스 분야 파이프라인이 많지 않아 FDA임상 3상 진행 중이었던 항암 바이러스 기업에 대한 투자 관심이 높았으나 기술수출과 임상 모두 실패
  - 항암백신 분야는 2010년 Provenge 승인 이후 개발 상황이 저조

### □ 수익성과 기술 측면을 고려하여 다양한 항암제 분야에 관심 필요

- 면역항암제 시장이 최근 급성장했으나 향후 성장률은 다소 둔화될 것으로 예상되며, 현재 개발 중인 파이프라인의 가치가 과대평가 되었을 수 있다는 우려
  - 2013년 8억 8천만달러에서 2018년 193억 2천만 달러로 22배 성장 했으며<sup>31)</sup>, 향후 2025년까지 연평균 22.5% 성장할 것으로 예상<sup>32)</sup>되어 성장률은 다소 둔화
  - 면역항암제의 인기에 비해 최근 판매 승인을 받은 제품은 소수에 불과
  - 국내외 기업의 면역항암제 파이프라인 중 2~3상 제품은 소수로 면역항암제 기업 투자 후 수익 확보까지 오랜 시간 소요 예상
- 표적항암제는 여전히 투자가치가 있으며 면역항암제 외에 마이크로바이옴, 대사항암제 등 새로운 기술에 기반한 항암제 파이프라인에도 관심 필요

31) 연합뉴스(2019.04.10.), “글로벌 면역항암제 시장 22조원...5년 새 22배 성장”

32) Veracious Statistics Research(2018), “Global Immuno-Oncology Market”

- 표적항암제는 출시된지 약 20년이 되지 않은 제품이고 현재 진행 중인 파이프라인이 많으며, 면역항암제에 비해 가격 경쟁력이 있어 투자가치가 있음
- 항암제 개발 기술은 2000년 이후 암세포와 면역시스템에 대한 이해를 바탕으로 발전해 왔으며, 향후에는 암의 대사과정, 인간과 미생물의 상호작용 등 새로운 인간의 시스템에 대한 이해가 치료 기술의 발전에 기여할 것으로 예상

〈표 6〉 최근 항암제, 면역항암제 승인 현황

(단위 : 건, %)

구분	총 승인건수	항암제	면역항암제	면역항암제/항암제
2017년	46	14	5	35.7
2018년	59	16	3	18.7

자료 : FDA, IQVIA(2018, 2019)

□ 특정 파이프라인의 임상 실패는 당연한 현상이며, 다른 파이프라인의 성공가능성을 판단하는데 아무런 연관성이 없음

- 항암제 임상 실패 사례가 성공보다 더 많은 매우 어려운 분야이며, 임상 실패와 업계의 신뢰도는 별개의 문제
  - 2018년 항암제 임상 성공 확률은 8%로 임상 중인 항암제가 신약이 되는 것은 상당히 어려움<sup>33)</sup>
  - 실험 결과 조작, 임상 실패 결과 발표전 주식매각 등은 기업 신뢰도에 타격을 주는 문제이나, 임상 실패는 정상적인 기업 운영에서 발생할 수 있는 자연스러운 현상임
- 두 개의 파이프라인이 타깃과 적응증이 같거나, 해당 분야의 기술로 신약 승인에 성공한 사례가 없는 경우에는 한 파이프라인의 성공 여부가 다른 파이프라인 투자에 대한 의사결정에 영향을 주는 것이 타당
  - 같은 조건으로 먼저 신약 승인을 받으면, 다른 임상 파이프라인은 더 우수한 임상 결과가 입증되어야 하기 때문에 승인을 받는데 어려움이 있음

33) 임상성공확률은 '임상 승인건수/임상진행 건수'로 계산한 값으로 임상 내용과는 개연성이 없어 전반적인 임상 성공이 어렵다는 것을 판단하는 지표는 되지만 특정 임상 파이프라인의 성공가능성을 예측하는데 사용하기는 어려움

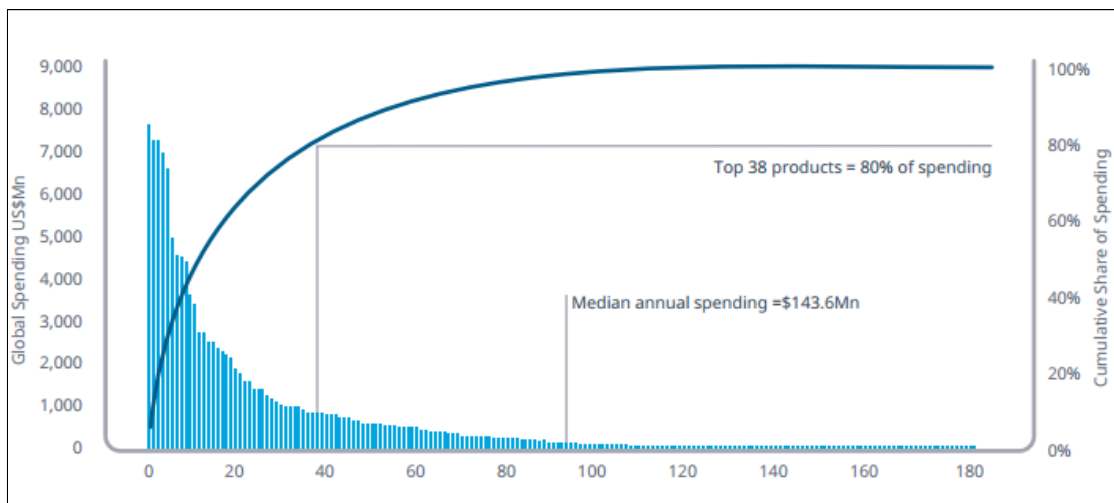
- 한번도 승인된 신약이 없는 기술 분야는 신약으로서 성공 가능성이 검증되지 않았기 때문에 다른 파이프라인의 신약 승인 여부가 투자 판단의 보조 지표로 사용 가능

□ 국내 항암제 개발 기업의 파이프라인에 대한 냉정한 판단 필요

- 국내 기업의 항암제 파이프라인은 전임상, 후보물질 발굴 단계<sup>34)</sup>가 대부분이며, 임상 진행 중인 경우도 국내 임상인 경우가 많아 보수적인 평가 필요
  - 국내 임상을 기술수출을 위한 데이터 확보 목적으로 진행하는 경우가 종종 있어 국내 임상 1상 진행은 주요국 임상을 위한 테스트 성격이 있음
  - 일반적으로 임상 1상 단계에서부터 성공가능성이 낮다고 표현하며, 임상 진입 전에는 성공가능성을 판단하는 것이 무의미한 수준
- 항암제 파이프라인의 임상 승인과 블록버스터 신약 지위 확보는 다른 의미이며, 신약 승인 이후 판매가 중단되거나 저조한 매출을 보이는 경우도 많음
  - 최초 판매허가 이후 적응증 확대를 위한 임상과 판매국가 확대를 위한 노력을 지속해야 블록버스터 항암제가 될 수 있음
  - 전세계 185개의 항암제 중 38개 제품이 전체 시장의 80%를 차지하며, 절반은 1억달러 수준의 매출이 발생
  - 국내 신약 개발 중인 파이프라인의 수익구조는 대부분 라이선싱 아웃을 통해 로열티를 받는 경우가 대부분이기 때문에 실제 회사 앞 발생하는 수익은 판매 기대금액의 일부 수준

34) 국내 주요 기업에서 공시한 파이프라인 중 임상 1상 이상은 24.8%에 불과

〈그림 12〉 항암제 판매 규모



자료 : IQVIA(2019), “Global Oncology Trends 2019” 44p에서 인용

- 임상 실패로 개별기업의 기업가치 폭락을 유발하는 것은 당연한 현상이지만, 개별기업의 사건과 무관한 투자가 가능한 생태계 조성 필요
  - 최근 두 개 항암제 개발 기업의 임상 중단으로 해당 기업의 기업가치 뿐만 아니라 신뢰성 논란과 함께 바이오제약 기업의 기업가치가 전반적으로 동반 하락
    - 신라젠은 최근 3개월 최고가 대비 기업가치가 78.7%, 에이치엘비는 72.5% 하락했으며, 코스닥 제약지수는 코스닥 전체 지수보다 큰 폭으로 하락<sup>35)</sup>
  - 글로벌 시장에서도 임상 성공, 실패로 인해 기업가치가 급변하는 사례는 빈번하게 발생하며, Big Pharma의 경우 비교적 변동 폭이 적음
    - Mid cap과 Small cap 기업들은 100% 이상 급등, 90% 이상 급락하는 사례가 빈번히 발생
    - Big Pharma의 경우에도 임상 실패, 시판 중인 제품의 저조한 판매실적으로 기업가치가 변동하지만 기본적인 실적이 있어 변동 폭이 상대적으로 낮음
  - 항암제 동향에 대한 올바른 이해를 바탕으로 개별기업의 임상 실패가 업계의 투자 분위기에 영향을 주지 않는 생태계 조성이 필요

35) 코스닥 14.2%, 바이오제약 26.5% 하락(기간 : 2019.01.02.~2019.08.18.)

- 현재까지의 투자는 기업의 다른 가치는 과소 평가되고 임상 파이프라인만 부각 되거나 파이프라인의 실패 리스크는 고려하지 않고 막연한 성공 기대감이 반영된 경향이 있음
- 최근 실패 사례를 통해 실패 위험성에 대한 인지를 한 것으로 보이며, 향후 실적, 적정 수준의 임상 파이프라인 가치, 실패 리스크를 종합적으로 고려한 투자 생태계가 조성될 것으로 기대

〈표 7〉 2018년 기업 규모별 기업가치 변화

(단위 : Big pharma & Mid Cap 십억달러, Small Cap 백만달러)

구분	증감구분	회사명	변화율	기업가치	증감액
Big Pharma (25십억달러 이상)	riser	Eli Lilly	37%	123	30
		Merck&Co	36%	199	47
		Pfizer	21%	252	36
	faller	BMS	△15%	85	△14
		J&J	△8%	346	△29
		Roche	△1%	211	△5
Mid Cap (5~25 십억달러)	riser	Sumitomo Danippon	109%	12	6
		Eisai	33%	22	5
		Ispen	13%	11	1
	faller	Perrigo	△56%	5	△7
		Aspen	△51%	4	△6
		Nektar	△45%	6	△4
Small Cap (250백만~5십억달러)	riser	Amarin	239%	4,480	3,394
		Arrowhead	238%	1,145	870
		Mirati	197%	1,379	965
	faller	Synergy	△95%	28	△522
		Melinta	△95%	46	△449
		Gtx	△94%	19	△259

자료 : EvaluatePharma(2019), "Pharma, Biotech&Medtech 2018 in Review"를 참고하여 재구성

## 참고문헌

### [국문자료]

- 국가항암신약개발사업단, “항암제 매출동향”, <http://nov.ncc.re.kr/항암제-매출-동향-국내외/>(검색일: 2019.08.20)
- 국립암센터(2018), “2016년 국가암등록통계 참고자료”
- 김상현(2018), “항암면역치료제 중 Checkpoint inhibitor, 항체약물접합체, Chimeric antigen receptor T-cell”, BRIC View 2018-T32
- 김수열(2018), “암정복 끝이 보인다 : 대사항암제”, 분자세포생물학회
- 박준석(2015), “의약품 허가와 관련한 자료독점권의 고찰”, 통상법률 126호
- 신유진(2017), “항암제 내성을 극복하기 위한 최신 연구동향”, BRIC View 2017-T33
- 이동현·정희진(2019), “면역항암제 개발 현황”, BRIC View 2019-T05
- 이아름(2015), “환태평양경제동반자협정 타결에 따른 영향”, KiRi 335호
- 정근영(2016), “항암화학요법의 소개 및 치료동향”, BRIC View 2016-T20,
- 정의경(2018), “중양 면역억제환경을 극복하기 위한 면역항암제 병용요법 연구동향”, BRIC View 2018-T39
- 헬스포커스뉴스(2015.04.01.), “항암제, ‘화학→표적→면역→’진화 지속”

### [영문자료]

- EvaluatePharma(2019), “Pharma, Biotech&Medtech 2018 in Review”  
\_\_\_\_\_ (2019), “World Preview 2019, Outlook to 2024”
- GaBi(2019), “Patent expiry dates for biologicals:2018 update”, GaBi Journal, Vol8:24-31
- IQVIA(2019), “Global Oncology Trends 2019”  
\_\_\_\_\_ (2018), “Global Oncology Trends 2018”
- Laurence L. Brunton, Randa Hilal-Dandan, Bjorn C. Knollmann(2017), “The Pharmacological Basis of Therapeutics”, McGraw-Hill
- Martine Lamders et al,(2017), “Overview of the patent expiry of (non-)tyrosine kinase inhibitors approved for clinical use in the EU and the US”, GaBi Journal, Vol6:89-96
- McKinsey&Company(2016), “The next wave of innovation in oncology”