

중추신경계 질환 치료제 개발 동향

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

I. 중추신경계 질환 개요

III. 시사점

II. 주요 질환 치료제 개발 동향

중추신경계는 뇌와 척수로 이루어져 있는 기관으로, 질환 발생시 운동능력 상실, 정신 장애 등 복합적인 증상이 나타난다. 중추신경계 질환은 고령사회에서 발병률이 높고 사회경제적 비용 증가 속도가 빨라 국가적 부담이 클 뿐만 아니라, 환자의 삶의 질 저하가 심각하여 치료제 개발에 대한 수요가 높다.

중추신경계의 대표적인 질환은 다발성경화증, 뇌전증, 알츠하이머, 파킨슨을 꼽을 수 있다. 다발성경화증은 신경 통증과 마비가 다발적으로 일어나는 난치성 질병으로, 퇴행성 신경질환 중 시장규모가 가장 크고 중증환자에 대한 치료제 개발이 미진하여 장차 국내 기업에도 시장 진입의 기회가 있는 것으로 기대된다. 뇌전증은 뇌 기능이 일시 마비되고 발작이 일어나는 질병으로, 특히 국내 기업인 SK바이오팜이 개발한 신약이 최근 FDA에서 판매를 승인받는 성과를 이뤄 귀추가 주목된다. 알츠하이머는 기억력 감퇴 및 언어능력 저하 등을 보이는 병으로, 2000년대 초반 이후 치료제 개발의 성공 사례가 없다. 하지만 최근 신약의 가능성이 새롭게 열리며 관심도가 증가하고 있으며, 국내 기업들도 임상에 다수 참여하고 있어 향후 발전이 기대되는 분야이다. 파킨슨은 경련 및 마비 증상이 나타나는 질병으로 현재까지는 증상을 조절하는 치료제 중심으로 개발이 이루어졌다. 근본적인 병인을 개선하는 치료제에 대한 미충족 수요가 높은 가운데 국내 기업이 새로운 기전으로 초기임상을 진행 중인 사례가 있어 긍정적인 상황이다.

중추신경계 질환은 대부분 병인이 밝혀지지 않아 신약 개발 시장의 성장성이 높을 것으로 예상되며 국내 기업에도 다양한 기회가 발생하고 있다. 이에, M&A, 기술이전 등 국내 기업의 전략적인 대응과 더불어 국가적인 지원과 관심이 필요한 시점이다.

* 본고의 내용은 집필자 견해로 당행의 공식입장이 아님

I. 중추신경계 질환 개요

1. 중추신경계와 주요 질환

□ 중추신경계는 신경계의 컨트롤 타워

- 신경계는 외부 환경으로부터 자극을 받아들이고 이를 체내의 특정 부위로 전달하여 반응을 일으키는 기관으로 중추신경계, 말초신경계, 자율신경계로 구분
- 뇌와 척수로 구성된 중추신경계는 우리 몸의 모든 기능에 관여하고 조절하는 기관으로 중추신경계 질환 발생시 운동능력, 비운동능력(정신)에 복합적인 증상이 발현

□ 대표적인 중추신경계 질환은 뇌전증, 퇴행성 신경질환, 뇌졸중

- 뇌전증(epilepsy)은 신체적 이상이 없음에도 불구하고 발작이 반복적으로 발생하는 질환으로 환자의 2/3는 특별한 원인이 없는 특발성 또는 잠재성 환자
 - 뇌전증은 뇌 특정 부위의 신경세포가 과도하게 흥분하여 뇌 기능이 일시적으로 마비를 보이는 질병
- 퇴행성 신경질환은 신경세포의 손상이 축적되면서 발생하는 질환으로 다발성 경화증 시장규모가 가장 크며, 알츠하이머, 파킨슨은 사회적 파장이 큰 질환
 - 다발성경화증은 인체의 면역세포가 뇌 장벽을 통과해 수초(Myelin sheath)를 파괴하는 것이 병인으로 손상된 신경세포의 위치에 따라 다양한 증상 발생
 - 알츠하이머는 아밀로이드베타 또는 타우 단백질의 비정상적인 축적이 신경세포를 손상시켜 발생
 - 파킨슨은 알파-시뉴클레인 단백질 축적으로 생성된 루이소체로 인해 도파민 분비가 감소하여 발생
- 뇌졸중은 혈관이 막히거나 터짐으로서 발생해 다른 중추신경계 질환과 특성의 차이가 있으며, 치료제보다는 물리적 수술 또는 예방이 중요

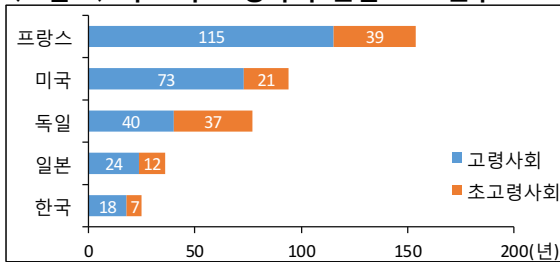
2. 중추신경계 질환의 중요성

□ 고령화로 인한 중추신경계 질환 증가로 국가 재정에 부담

- 전세계 고령화 추이를 보면 일본, 유럽 주요 국가들은 초고령사회에 진입했으며, 한국은 초고령사회에 진입하지 않았으나 가장 빠른 속도로 고령화 진행
 - 총인구 중 65세 이상 인구가 차지하는 비율이 7% 이상이면 고령화 사회, 14% 이상이면 고령사회, 20%이면 초고령화 사회로 정의(UN)
 - 고령사회에서 초고령사회로 도달하는데 미국 21년, 독일 37년, 일본 12년이 소요된 반면 우리나라는 7년 만에 도달할 것으로 전망

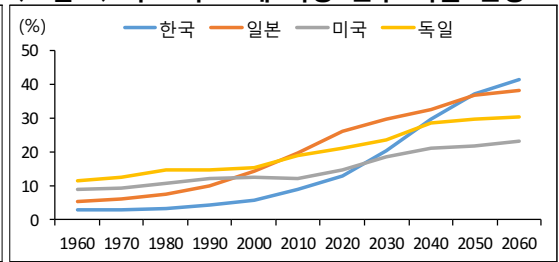
- 노인 인구 1인당 진료비는 해마다 증가했으며, 생산가능인구가 급격히 감소하는 추세로 노인 인구 진료비 부담이 국가 재정 문제로 부각
 - 전체인구의 진료비보다 노인 인구의 1인당 진료비가 크며, 전체인구와 노인 인구 1인당 연간 진료비 격차는 2011년 203만원에서 2018년 304만원으로 증가

〈그림 1〉 주요국 고령사회 진입 소요연수



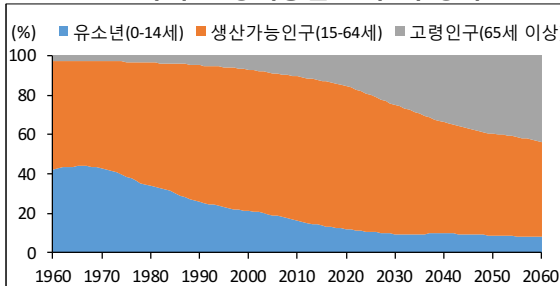
자료 : 통계청

〈그림 2〉 주요국 65세 이상 인구 비율 전망



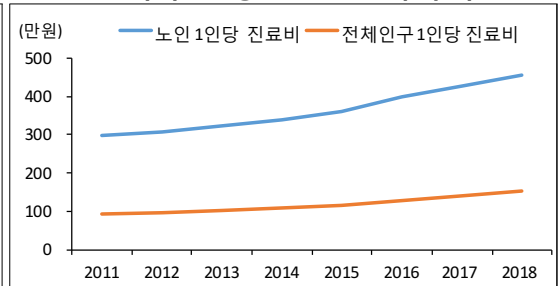
자료 : 통계청

〈그림 3〉 국내 연령계층별 인구 구성비



자료 : 통계청

〈그림 4〉 국내 1인당 연간 진료비 추이



자료 : 통계청, 건강보험심사평가원 진료비통계지표

- 신경계 질환의 사회경제적 비용 증가율은 20대 대분류 질병군과 비교시 매우 높은 수준
 - 신경계 질환의 사회경제적 비용은 평균적인 수준이나 증가율을 고려할 때 향후 가장 높은 수준으로 증가할 가능성이 있는 질병군
 - 사회구조 변화로 많은 노인 인구가 경제활동에 참여하는 상황에서 중추신경계 질환 발생시 경제활동 중단뿐 아니라 주변 보호자에게도 부담이 가중

〈표 1〉 20대 대분류 질병군 사회경제적 비용 증가율

(단위 : %, 억원)

순위	질병군	연평균 증가율	사회경제적 비용	
			2006	2015
1	건강상태 등 영향을 주는 요인	16.1	5,422	20,835
2	신경계 질환	12.0	19,102	52,874
3	근골격계, 결합조직질환	11.9	57,855	159,599
4	정신 및 행동 장애	9.9	48,241	113,275
5	달리 분류되지 않는 증상 등	8.5	19,297	40,211
	전 체	6.7	824,630	1,482,514

자료 : 국민건강보험 건강보험정책연구원(2017), 당행 제작성

□ 삶의 질과 밀접한 연관이 있는 질병

- 중추신경계 질환 환자는 완치 없는 잦은 재발 또는 지속적인 신경퇴화로 증상이 악화되어 삶의 질이 저하
 - 중추신경계 질환의 증상은 기억장애, 언어장애, 이상행동 및 운동능력 상실 등으로, 보호자의 도움이 생활에 필수적인 경우가 많음
 - 과거 대가족 중심의 경제환경에서는 여러 명의 가족 보호자가 있었으나 최근 가족 구성원 수가 감소하고 독거노인이 증가하면서 환자 보호에 어려움 발생
- 사회적 편견 및 경제적 부담이 환자의 삶의 질에 미치는 영향이 큼
 - 뇌전증 환자는 발작이 발생하지 않는 평상시에는 정상적인 생활이 가능함에도 불구하고 사회적인 편견으로 인한 피해 발생
 - 다발성경화증 환자는 일반인과 생존 기간에 큰 차이가 없고 주된 발병 시점인 20~40대부터 평생 치료제를 복용하기 때문에 경제적 부담 발생

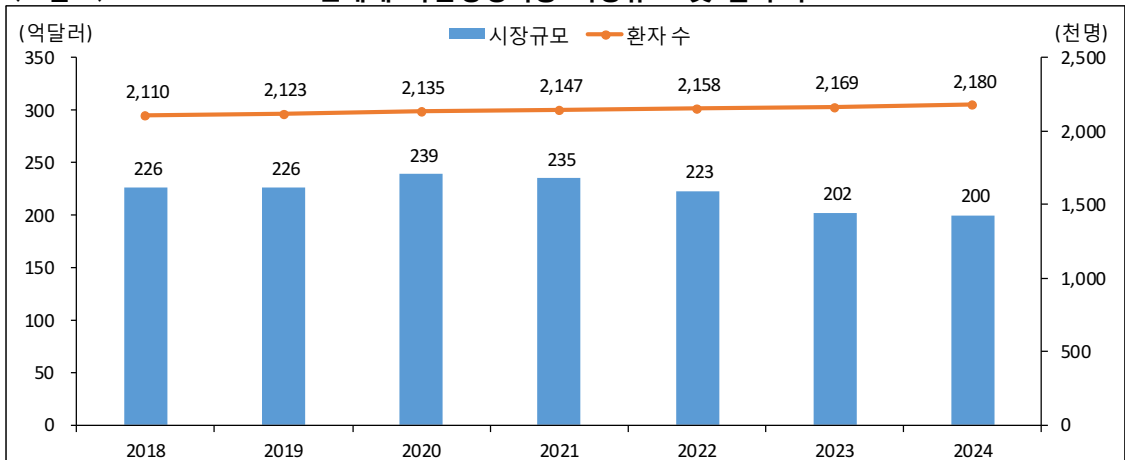
II. 주요 질환 치료제 개발 동향

1. 다발성경화증(Multiple Sclerosis, MS)

□ 유병률 및 시장규모

- 다발성경화증 환자는 2018년부터 매년 0.5% 증가해 2024년 2백만명 수준을 유지
 - 20~40세에 흔히 발병하는 질병으로 10세 이전, 60세 이후에는 발생률이 낮으며 백인¹⁾에서 주로 발병
- 환자 수는 큰 변화가 없으나 의약품의 단가 하락으로 전세계 시장규모는 2018년 226억달러에서 2024년 200억달러로 감소할 전망
 - 다발성경화증은 청장년기에 발병하며 일반인과 평균 수명이 비슷하여 평생 치료제를 복용하기 때문에 중추신경계 질환 중 시장규모가 가장 큰 질병

<그림 5> 전세계 다발성경화증 시장규모 및 환자 수



자료 : Datamonitor(2020b)

1) 전체 유병환자 중 65% 이상이 유럽, 북아메리카에서 발병하는 것으로 알려져 있음

□ 현재 치료제 및 미충족 수요

- 다발성경화증은 재발하는 경우가 많아 재발 및 질병 진행 정도에 따라 4가지 유형으로 분류할 수 있으며, 주로 재발 완화형 중심으로 치료제 개발
 - 재발 완화형 다발성경화증(Relapsing Remitting MS)은 질병이 악화, 완화되는 증상이 반복적으로 나타나는 유형
 - 원발성 진행형 다발성경화증(Primary Progressive MS)은 최초 발병으로부터 완화, 재발 없이 점진적으로 질환이 진행
 - 이차진행형 다발성경화증(Secondary Progressive MS)은 재발 완화형 환자 중 일정 시점 이후 신경계에 손상이 점차 축적되어 지속적으로 악화되는 경우
 - 진행성 재발형 다발성경화증(Progressive Relapsing MS)은 완전, 부분적 회복이 되기도 하고 재발 증상 사이에 질병이 진행하기도 하는 경우

- 다발성경화증의 치료는 증상 완화 및 질환 조절 치료제(DMT, Disease Modifying Therapies)가 개발되어 판매 중
 - 증상 완화 치료제는 급성 염증을 치료하기 위한 스테로이드 처방, 근육 이완제, 항우울제 등이 있음
 - 질환 조절 치료제는 다발성경화증의 분자적 기전인 IgG 증가, T세포의 뇌혈관 장벽 투과 등을 조절하여 자가면역반응을 낮추기 위한 약물들이 사용됨

- 질환 조절 치료제가 개발되었으나 여전히 병인이 명확하지 않고 기존 치료제의 효과나 사용 대상이 제한되어 있으며, 중증환자에 대한 치료제가 부족한 상황으로 여전히 다양한 미충족 수요 존재
 - 다발성경화증 환자의 4가지 유형 중 전체 환자의 85%가 RRMS 환자로 현재 치료제는 대부분 RRMS 치료제
 - 매출액이 가장 높은 Ocrevus의 경우에도 모든 RRMS 환자에게 적용 가능한 것은 아니며, 2019년에 개발된 Mavenclad와 Mayzent는 기대보다 효과가 높지 않은 것으로 알려져 있음

<표 2>

질환 조절 치료제(DMT) 현황

(단위 : 년, 백만달러)

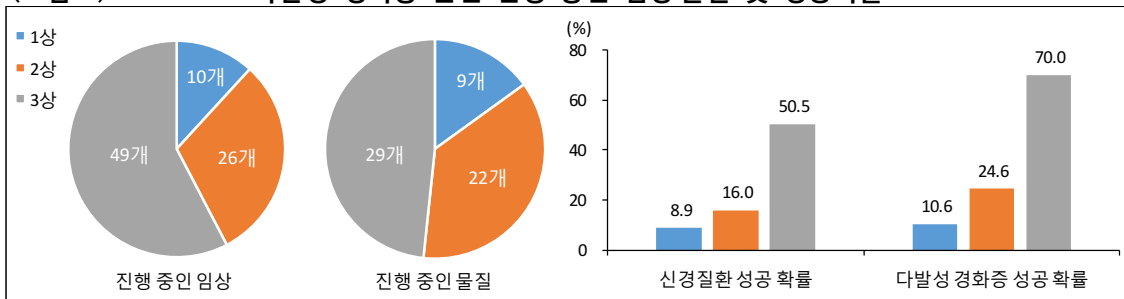
치료제명	개발사	승인	환자구분	치료타겟	2019년 판매액	2024년 예상
Betaseron	Bayer	1993	RRMS, SPMS	INF receptor	512	257
Copaxone	Teva	1996	RRMS	Myelin, T cell	1,513	708
Rebif	Merck KGaA	2002	RRMS	INF receptor	1,425	783
Tysabri	Biogen	2004	RRMS	Integrin α -4 β -1 /VLA-4, LPAM	1,892	1,722
Gilenya	Novartis	2010	RRMS	S1P-R	3,223	703
Ampyra	Acorda Therapeutics	2010	PPMS	Na Channels	260	-
Aubagio	Sanofi	2012	RRMS	DNA synthesis	2,103	726
Tecfidera	Biogen	2013	RRMS	NF- κ B, NRF2	4,433	2,574
Plegridy	Biogen	2014	RRMS	INF receptor	436	402
Lemtrada	Sanofi	2014	RRMS	CD52	315	249
Ocrevus	Roche	2017	RRMS, PPMS	CD20	3,733	7,097
Mavenclad	Merck KGaA	2019	RRMS	Ribonucleotide reductase	359	973
Mayzent	Novartis	2019	RRMS	S1P-R	26	-
Vumerity	Biogen	2019	RRMS	NF- κ B	-	-

자료 : Datamonitor(2020b)

□ 국내외 개발 동향

- 현재 진행 중인 임상 85개 중 임상 3상 비중이 가장 높고 임상 3상 중인 주요 물질은 13개로 대부분은 신물질
 - 임상 3상에서의 다발성경화증 임상 성공률(70.0%)은 일반적인 신경계 질환의 임상 성공률(50.5%)보다 다소 높음
- Biogen社와 Novartis社가 가장 많은 치료제를 보유한 선두기업으로 임상 진행 건수도 가장 많음
 - Biogen社는 Alkermes로부터 기술이전 받은 Vumerity를 2019년 11월에 승인 받아 가장 많은 질병 개선 치료제 제품군을 확보
 - Novartis社는 Ofatumumab에 대해서 경쟁기업인 Sanofi社의 치료제와 직접 비교 임상 결과를 발표하면서 우월성을 입증했으며, 2021년 2분기 허가 목표
- 향후 병인에 기반한 연구 및 치료제 개발이 진행될 것으로 보이며, First-in-Class 전략으로 치료제 개발시 국내 기업도 시장 진입 기회가 있음
 - 면역세포가 수초를 공격하는 분자 타겟과 메커니즘에 대한 연구 필요
 - 다발성경화증 시장에 경쟁 중인 국내 기업은 없으며, 관련 분야의 국내외 연구 결과를 바탕으로 치료제 후보물질 도입 검토 필요

<그림 6> 다발성 경화증 관련 진행 중인 임상-물질 및 성공확률



자료 : Datamonitor(2020b), clinicaltrial.gov

<표 3> 다발성 경화증 관련 3상 주요 파이프라인

구분	물질명	회사명
기존 타겟과 동일	Ponesimod	Actelion
	Ozanimod	Celgene
	Ublitumimab	TG Therapeutics
리포지셔닝	Ofatumumab	Novartis
	Amantadine	Adamas Pharma
신물질	MD1003	MedDay Pharma
	SAR442168	Sanofi
	BX-1	Bionorica
	EK-12	Bosnalijek D.D
	GA depot	Mapi Pharma
	Arbaclofen ER	Osmotica Pharma
	Masitinib	AB Science
	Evobrutinib	Merck/EMD

자료 : 민경우(2019), clinicaltrial.gov

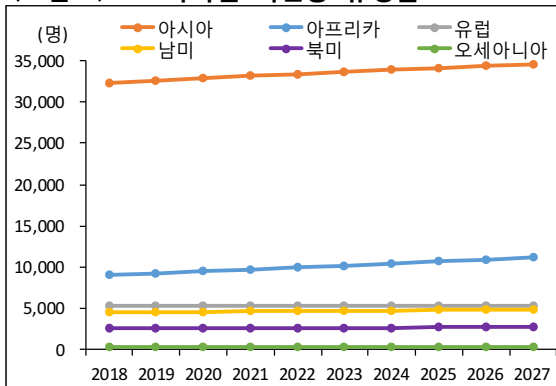
2. 뇌전증(Epilepsy)

□ 유병률 및 시장규모

- 뇌전증은 노화에 따라 발병률이 증가하는 질병으로 전세계 뇌전증 환자 수는 2018년 54백만명에서 2024년 57백만명으로 증가할 전망
 - 10세 전후에는 1,000명당 6~8명이 발병하며, 75세 이상 고령인구는 1,000명당 14.8명이 발병하는 것으로 알려져 있음(질병관리본부)
 - 전체 환자 중 아시아 환자 비중이 59%로 가장 높은 수준

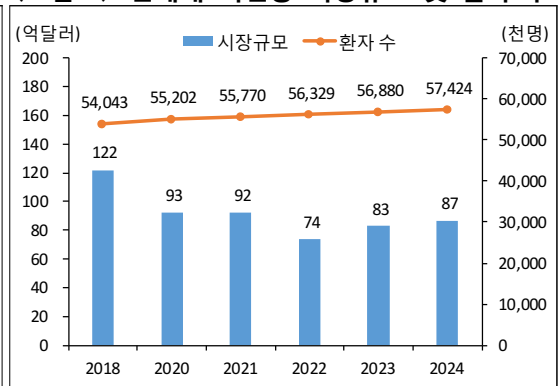
- 매출 비중이 높은 치료제 대부분은 제네릭이 출시된 제품들로 약가 인하가 예상되어 2018년 122억달러에서 2024년에는 87억달러로 감소할 전망
 - 뇌전증은 출시 시기에 따라 1~3세대로 구분
 - 최근까지 부분발작(Partial Onset Seizure, POS)²⁾을 완화할 수 있는 1, 2세대 치료제(항경련제) 매출 비중이 높았음
 - 1, 2세대 치료제가 제네릭 제품과 경쟁하여 시장규모 감소가 예상되고 3세대 치료제 중심으로 시장 성장 전망

<그림 7> 지역별 뇌전증 유병률



자료 : Datamonitor(2020a)

<그림 8> 전세계 뇌전증 시장규모 및 환자 수



자료 : Datamonitor(2020a)

2) 뇌전증에 수반되는 발작 증상은 부분발작 및 전신발작으로 구분되며, 성인의 60%가 부분발작을 경험

□ 현재 치료제 및 미충족 수요

- 뇌전증 치료의 목표는 발작의 예방으로, 신경세포의 과흥분을 억제하는 기전으로 작용
 - 뇌전증으로 인한 경련은 뉴런의 흥분상태가 과도하게 유지되어 발생하며, 뇌전증 치료제는 세포막을 과분극시켜 활동전위를 억제함
 - 과분극을 유도하는 작용기전은 전압 의존성 이온통로 억제(Na^+ , Ca^{2+} 통로 억제), 억제성 신경전달물질 증강(GABA), 흥분성 신경전달물질 억제(Glutamate)로 구분

- 제네릭이 다수 출시된 1~2세대 뇌전증 치료제 대비 약물 불응성을 개선한 3세대 치료제 처방 증가
 - 1세대 치료제는 발작을 예방하는 효과가 있었으나 여드름, 안면 변형 등 심각한 부작용을 보여 이를 해소할 수 있는 2세대 치료제가 개발됨
 - 3세대 치료제는 1, 2세대 치료제로 효과가 없는 환자들을 대상으로 새로운 기전 및 약동학적 측면이 개선된 치료제가 개발되어 수술 대안으로 의사들의 처방이 증가하는 추세
 - 현재 1~3세대 뇌전증 치료제는 복합적으로 병용 처방되고 있으며 대부분의 환자는 최소 4종류의 치료제를 병용하여 복용하는 것으로 알려짐

〈표 4〉 1세대 뇌전증 치료제 발매 현황

세대	성분명	제품명	기업명 (제네릭 제조사)	작용기전				출시	특허 만료	FDA 허가
				Na^+	Ca^{2+}	GABA	Gluta mate			
1	Valproic Acid	Depacon	Sanofi (Kyowa Kirin)	?	+	+	+	'67	'05	'96
	Phenytoin	Dilantin	Pfizer (Mylan, Sun Pharma)	++	?	?	?	'38	-	'79
	Carbama zepine	Tegretol	Shire (Takeda, Torrent, Sun Pharma)	++	+	?	+	'98	'11	'97

자료 : DB금융투자(2020), 삼성증권(2020)

〈표 5〉 2, 3세대 뇌전증 치료제 발매 현황

세대	성분명	제품명	기업명 (제네릭 제조사)	작용기전					출시	특허 만료	FDA 허가
				Na ⁺	Ca ²⁺	GABA	Gluta mate	기타			
2	Lamotrigine	Lamictal	GSK (Dr. Reddy's, Torrent)	++	++	+	++		'94	'09	'94
	Levetiracetam	Keppra	UCB (Mylan, Sun Pharma, Teva, Otsuka)		+	?	?		'00	'08	'99
	Vugabatrין	Sabril	Lundbeck (Alfresa)			++			'94	'17	'09
	Topriamate	Topamax	J&J (Kyowa Kirin, Supernus)	++	+	++	++		'95	'09	'96
	Oxcarba zepine	Trileptal	Novartis (Sun Pharma, Supernus, Sihuan)	++	+	?	+		'90	'00	'93
	Gabapentin	Neurontin	Pfizer (Korean Drug)		++	?			'94	'00	'93
	Zonisamide	Zonegran	Sumitomo (ADVANZ, Eisai)	++	++	+	?		'89	'05	'00
3	Lacosamide	Vimpat	UCB	++					'08	'22	'08
	Eslicarba zepine	Aptiom	Eisai	++					'09	-	-
	Perampanel	Fycompa	Eisai				++		'12	'25	'12
	Brivaracetam	Briviact	UCB	+		?		++	'16	'26	'16
	Pregabalin	Lyrica	Pfizer		++				'04	'19	'04
	Everilimus	Afinitor	Novartis					++	'09	'20	'09
	Cenobamate	Xcopri	SK바이오팜	++	?	?	?	?	-	-	'19
Fenfluramine	Fintepla	Zogenix						-	'33	'20	

자료 : DB금융투자(2020), 삼성증권(2020)

- 경쟁적인 치료제 출시에도 불구하고 기존 치료에 불응하는 환자에 대해 효능이 개선된 치료제, 근본적 완화제, 동반 질환 치료제에 대한 미충족 수요 발생
 - 뇌전증 환자는 정상인과 비교하여 정신과 질환의 발병 가능성이 두 배 높음
 - SK바이오팜의 뇌전증 신약 Xcopri(성분명 Cenobamate)는 2019년 11월 FDA 승인³⁾을 받았으며, 임상에서 경쟁 약물 대비 발작감소 반응을 및 완전발작 소실이 높은 효과가 나타나 Best-in-Class 제품이 될 것으로 기대⁴⁾

〈표 6〉 Xcopri 주요 임상 결과

임상 분류	투약	환자 수	28일간 발작 빈도수 변화(%)	p-value
임상 2a상	위약	108	-21.5	-
	Xcopri 200mg/일	113	-55.6	<0.0001
임상 2b상	위약	106	-24.3	-
	Xcopri 100mg/일	108	-36.3	0.005
	Xcopri 300mg/일	109	-55.2	<0.001
	Xcopri 400mg/일	111	-55.3	<0.001

자료 : FDA, 삼성증권

□ 국내외 개발 동향

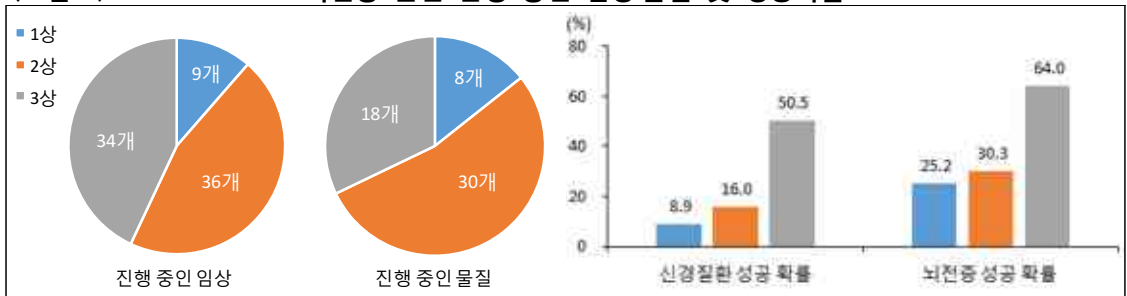
- 뇌전증 치료제는 현재 진행 중인 임상이 79개로, 2, 3상 임상 비중이 높고 후기 임상 대부분이 뇌전증 환자의 대상군 확대 목적
 - 기존 치료제를 가장 많이 보유하고 있는 UCB社에서 대상군 확대를 목적으로 다수의 임상 3상을 진행
 - SK바이오팜은 부분발작 치료제로 승인을 받은 Cenobamate에 대해 적응증을 확대하기 위해 전신 강직 발작 환자를 대상으로 임상 3상을 진행
- 뇌전증 임상은 일반적인 신경질환보다 성공 확률이 높은 편이나 기존에 허가된 의약품의 대상군 확대 목적으로 진행하는 사례가 많아 나타난 결과로 추정
 - 신물질 치료제 중 Zogenix社의 ZX008는 2019년 2월 FDA에 신약 허가 신청을 하였으나 거절되었고⁵⁾ UCB社의 Padsevonil은 2020년 3월 임상 2b상 실패

3) FDA는 Xcopri에 대해 보조요법으로 성인 대상 부분발작 치료제로서 판매 허가 승인을 받았으며, 2020년 5월 판매 시작

4) 직접 비교는 아니지만 Zebenix, Briviact, Fycompa, Vimpat보다 유사 또는 적은 용량에서 긍정적인 결과 도출

- 부분발작 치료제 시장의 포화로 인해 내화성 간질이나 희귀 소아 뇌전증 환자 등 소규모 환자 집단에 대한 치료제 개발도 이루어지고 있음
 - 현재 3상 진행 중인 임상 중 내화성 간질 대상 파이프라인이 4개, 소아 및 청소년 대상 파이프라인이 9개

<그림 9> 뇌전증 관련 진행 중인 임상-물질 및 성공확률



주 : 뇌전증 성공확률은 부분발작과 전신발작 평균
 자료 : Datamonitor(2020a), clinicaltrial.gov

<표 7> 뇌전증 관련 3상 주요 파이프라인

구분	물질명	회사명
기승인 대상군 및 적응증 확대	Diazepam Buccal Soluble Film	Aquestive Therapeutics
	Bricaracetam	UCB Pharma
	Lacosamide	
	Cenobamate	SK바이오팜
	Eslicarbazepine	Sunovion
	ZX008	Zogenix
기존 타겟 신약	Ganaxolone	Marinus Pharmaceuticals
리포지셔닝	Vatiquinone	PTC Therapeutics
	GWP42003-P	GW Research

자료 : 민경우(2019), clinicaltrial.gov

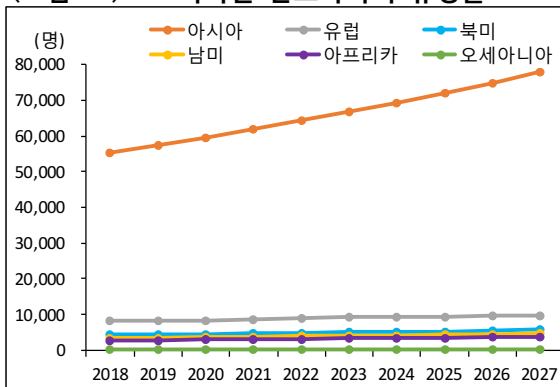
5) FDA에 재신청하여 2020년 6월 승인

3. 알츠하이머(Alzheimer Disease)

□ 유병률 및 시장규모

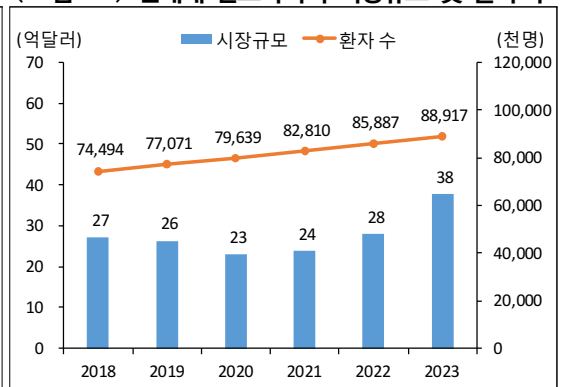
- 전세계 알츠하이머 환자는 2018년 74백만명에서 2023년 89백만명으로 증가할 것으로 전망되며 약 74%가 아시아에서 발생
 - 알츠하이머는 점차 발병률이 높아지고 있는 질병으로, 40~50대에 발병하는 조발성 알츠하이머도 있으나 대부분 첫 증상이 60대 중반에 발생
- 알츠하이머 치료제는 대부분 개발된 지 오래되어 제네릭이 많아 약가가 하락 하면서 2018년 시장규모가 27억달러에 불과하였으나, 최근 신약개발 가능성이 대두되면서 2024년에는 54억달러의 시장규모를 기록할 것으로 전망
 - 알츠하이머 신약은 단기간 증상을 완화하는 4가지 약물 외에는 출시된 사례가 없으며 신경퇴화의 진행을 직접적으로 억제하는 치료제 개발이 대부분 실패 하여 시장 성장이 제한적이었음
 - 최근 직접적인 치료제가 될 것으로 기대되는 Biogen社의 Aducanumab이 개발에 진전을 보여 성공 시에는 알츠하이머 치료의 새로운 영역을 개척할 것으로 예상되며, 고가의 항체치료제로 시장 성장을 견인할 것으로 기대

<그림 10> 지역별 알츠하이머 유병률



자료 : Datamonitor(2017)

<그림 11> 전세계 알츠하이머 시장규모 및 환자 수



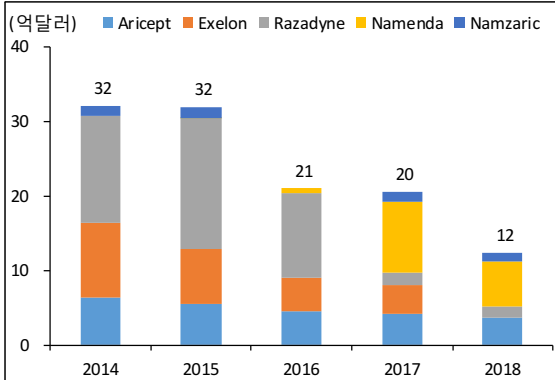
자료 : Datamonitor(2017)

□ 현재 치료제 및 미충족 수요

- FDA가 승인한 알츠하이머 치료제는 초기에 출시된 아세틸콜린 분해효소 억제제 계열인 Aricept(1996), Exelon(1999), Razadyne(2001)과 비교하여 최근에 개발된 NMDA 수용체 길항제인 Namenda(2003)가 시장을 과점
 - 아세틸콜린 분해효소 억제제는 신경전달물질 중 하나인 아세틸콜린 분해를 막아 인지 기능을 향상
 - NMDA 수용체 길항제는 기억능력을 저하시키는 신경전달물질 중 하나인 글루타메이트와 결합하는 NMDA 수용체와 대신 결합하여 글루타메이트의 활성화를 억제

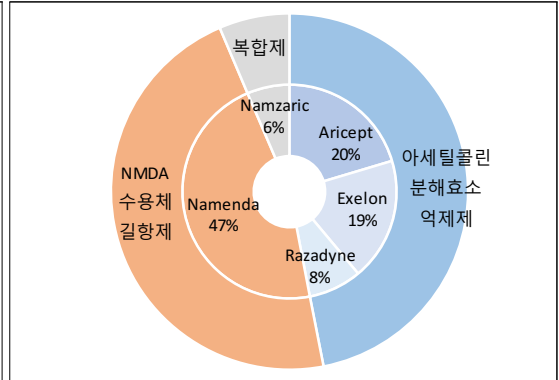
- 현존하는 치료제는 약물 미반응 환자의 문제, 부작용, 근본적인 치료제 부재로 새로운 치료제에 대한 수요가 크지만 2000년대 초반 이후 성공 사례가 없음
 - NMDA 수용체 길항제는 상대적으로 신경세포를 보호하는 효과가 있지만 소화기계 부작용이 발생하는 것으로 알려져 있음
 - 아세틸콜린 분해효소 억제제는 복용 6~12개월 후에는 복용 전과 유사한 상태로 회귀하며, 약물에 반응하지 않는 환자가 1/3로 높은 수준
 - 2014년 FDA에서 승인한 복합제(Namzaric)와 2019년 11월에 중국에서 조건부 승인한 GV-971 사례는 있으나 완전히 성공한 신약은 없음⁶⁾

<그림 12> 주요 알츠하이머 치료제별 매출 추이



자료 : Datamonitor(2017)

<그림 13> 2017년 알츠하이머 치료제별 점유율



자료 : Datamonitor(2017)

6) GV-971은 중국 국가약품감독관리국으로부터 경증~중등도 환자 대상 승인을 획득하였으며 장기적 효능을 확인할 수 있는 시판 후 연구를 진행해야 함

□ 국내외 개발 동향

- 아밀로이드베타⁷⁾ 및 타우⁸⁾ 가설 기반의 치료제 개발이 주류를 이루고 있음
 - 아밀로이드베타는 처음 알려진 타겟이나 많은 임상 실패(52개)로 기대감이 낮아졌다가, Biogen社의 Aducanumab에 대한 허가 기대로 다시 관심도 증가
 - 타우 단백질은 최근 각광받는 타겟으로 주로 임상 1, 2상의 초기 단계에 있음
- 알츠하이머 치료제 개발은 어렵고 임상 실패율이 높으며, 경증 환자 대상의 임상은 인지 기능의 미세한 변화를 확인하기 위해 오랜 기간 진행해 제약사에 비용 부담으로 작용
 - 경증 환자는 전체 환자의 55.8%로 경증 치료제의 시장성 양호
- 국내 기업 중 아밀로이드베타, 타우를 타겟으로 임상 진행 중인 기업은 없고 새로운 기전으로 아리바이오社가 유일하게 미국에서 임상 2상을 진행 중
 - 쉐백스, 메디포스트社는 국내 임상을 진행 중이고 국내 벤처기업 중 아텔은 타우를 타겟으로 하는 항체를 개발해 전임상 단계에 있음

〈표 8〉 알츠하이머 치료제 주요 파이프라인

구분	회사명	물질명	진행단계
아밀로이드베타	Roche	Gatenerumab	임상 3상
	Genentech	Crenezumab	임상 2상
	Biogen	Aducanumab	NDA 준비
	AZTherapies	ALZT-OP1	임상 3상
	vTv Therapeutics	Azeliragon	임상 2/3상
타우	Biogen, BMS	BIIB092	임상 2상
	Abbvie, C2N	C2N-8E12	임상 2상
	Roche	RO7105705	임상 2상
	Biogen, Neurimmune	BIIB076	임상 1상
	Janssen	JNJ-63733657	임상 1상
	Pinteon Therapeutics	PNT001	임상 1상
	Lilly	Lilly-3303560	임상 2상
	Roche	RG7345	임상 1상

자료 : Morvane, Colin et al.(2019), clinicaltrials.gov, 당행 재작성

- 7) 아밀로이드 전구체 단백질이 효소에 의해 잘못 분해되어 생성되는 물질로 38~43개의 아미노산으로 구성되어 있으며 신경독성이 있는 것으로 알려져 있음
- 8) 미세소관을 안정화시키는 타우 단백질이 과인산화, oligomer 등을 형성하고 신경세포에 축적되어 치매를 일으킨다고 알려져 있는 단백질

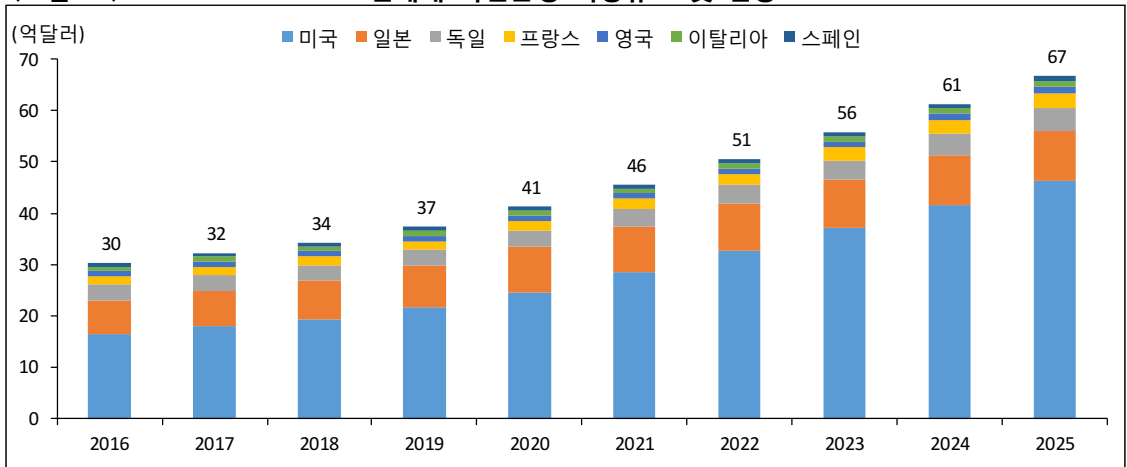
4. 파킨슨병(Parkinson's disease)

□ 유병률 및 시장규모

- 파킨슨병은 평균 60세부터 발병하며, 파킨슨병 환자 수는 2016년 2.0백만명에서 2037년 2.9백만명으로 증가할 전망이다⁹⁾
 - 파킨슨병은 유전적인 요인과 연관성이 낮고 비정상 단백질의 축적에 의한 뉴런의 기능 장애 때문으로 고령 인구일수록 발병률이 높음

- 글로벌 파킨슨병 치료제 시장규모는 높은 제네릭 처방 비중에도 불구하고 2016년 30억달러에서 연평균(CAGR) 9.14% 성장하여 2025년에는 67억달러에 이를 것으로 예상
 - 세계 최대 시장인 미국의 약가 상승, 두 번째로 큰 시장인 일본의 고가 글로벌 제약사 치료제 사용 증가로 전체 시장규모 성장
 - 파킨슨병 환자는 증상의 컨트롤 가능 수준에 따라 초기와 후기 단계로 구분하며, 대부분 초기 단계의 환자가 많으나 후기 단계의 환자를 대상으로 하는 치료제 시장이 전체의 67%로 시장성이 좋음

〈그림 14〉 전세계 파킨슨병 시장규모 및 전망



자료 : Datamonitor(2018)

9) 미국, 일본, EU 5개국 기준

□ 현재 치료제 및 미충족 수요

- 파킨슨병 치료제는 신경세포 손상에 의해 발생하는 도파민 감소를 해결할 목적으로 개발되었으며, 도파민을 보충하거나 도파민 분해를 감소하는 치료제를 단독 또는 병용해 사용
 - 도파민 보충 목적의 치료제는 전체 치료제 시장의 약 67% 수준으로 도파민 전구물질인 Levodopa와 도파민 대체제인 도파민 수용체 길항제가 있음
 - 도파민 분해 감소 목적의 치료제는 도파민 분해 효소 기능을 억제하는 MAO-B와 Levodopa의 분해를 억제하는 COMT 계열이 있음

- 현재의 파킨슨병 치료제는 신경세포의 도파민 전달 능력을 개선하는 목적으로 개발되어 근본적인 병인 개선 및 연계 증상 완화에 대한 니즈가 있음
 - 주요 병인으로 알려져 있는 루이소체를 감소·제거하는 치료제, 신경세포 손상과 같은 질병의 진척을 늦춰주는 치료제, 비운동 증상(우울증 등)을 개선시켜 주는 치료제에 대한 니즈가 많음
 - 또한, 현재의 치료제가 모두 환각, 섬유화 문제 등 다수의 부작용이 있어 안전성이 강화된 치료제에 대한 니즈가 있음

<표 9>

파킨슨병 치료제 현황(미국 기준)

(단위 : 년, 백만달러)

치료타겟	치료제명	개발사	승인	환자구분	2019년 판매액	2024년 예상
Levodopa 계열	Stalevo	Novartis/Orion	2003	late	155	108
	Duopa	AbbVie	2004	late	199	336
	Rytary	Impax Laboratories	2015	early/late	153	266
	Inbrija	Civitas Therapeutics	2017	late	10	155
	ND0612	NeuroDerm	2020	early/late	-	337
도파민수용체 길항제	Neupro	Schwarz Pharma(UCB)	2007	late	112	60
	APL-130277	Cynapsus Therapeutics	2019	late	9	167
MAO-B 억제제	Azilect	Teva	2006	early	71	50
	Xadago	Newron Pharmaceuticals	2017	early	36	226
COMT	Ongentys	Bial	2019	late	-	205
기타	Gocovri	Adamas Pharmaceuticals	2017	late	93	677

자료 : Datamonitor(2018), 당행 재작성

□ 국내외 개발 동향

- 진행 중인 임상은 94건이며, 임상 3상 진행 중인 건은 대부분 기존 치료제와 같이 증상 완화를 목적으로 하는 기존 타겟에 집중되어 있음¹⁰⁾
- 파킨슨의 병인인 루이소체를 구성하는 알파-시뉴클레인¹¹⁾을 공략하는 파이프라인이 최근 각광받고 있으며, 대부분 임상 1, 2상 단계에 있음
 - 알파-시뉴클레인은 타우에 의한 질병과 상관관계가 있으며, 알츠하이머, 근위축 측삭경화증으로의 적응증 확장을 위해 개발 진행 중
- 파킨슨 치료제를 개발하고 있는 국내 기업도 다수 있으며, 알파-시뉴클레인을 타겟으로 하거나 새로운 메커니즘으로 치료제를 개발
 - 퍼스트바이오는 알파-시뉴클레인을 타겟으로 임상 1상을 진행 중이고 셀리버리, 뉴라메디는 전임상 단계
 - 펩트론, 카이노스메드는 세포사멸 및 염증반응을 억제하는 방법으로 미국에서 임상 2상을 진행

〈표 10〉 알파-시뉴클레인 직간접 타겟 파이프라인

치료제명	개발사	임상단계	특이사항
NPT200-11	Neuropore Therapies	1상 완료	2상 준비 중
GZ/SAR4026711	Sanofi	2상 진행	GBA1 mutation 대상
FB-101	Firstbio	1상 진행	c-Abl 억제
PRX002	Roche	2상 진행	α-syn 항체
BIIB-054	Biogen	2상 진행	α-syn 항체
MEDI1341	Astrazeneca	1상 진행	α-syn 항체
ABBV-0805	Abbvie	1상 진행	α-syn 항체
DNL201/DNL151	Denali Therapeutics	1상 완료	LRRK2 저해제
PD03A	Affiris AG	1상 완료	능동면역

자료 : clinicaltrial.gov, 당행 작성

10) clinicaltrial.gov에서 진행 중인 intervention, industry 기준으로 조회(device 임상 제외)했으며, 1상 36건, 2상 43건 3상 15건(2020년 7월 20일 기준)

11) 구조와 변형이 일어나는 메커니즘이 명확하지 않으며, 질병 유발 메커니즘이 명확하지 않으나 비정상적인 축적이 발생하면 세포사멸, 염증반응 등이 발생하는 것으로 알려져 있음

Ⅲ. 시사점

□ 중추신경계 질환은 사회경제적 비용 부담이 높아 국가적 차원의 체계적인 지원 필요

- 중추신경계 질환은 사회경제적 비용이 빠르게 증가하고 있는 질병군으로 최근 각광받기 시작한 분야
 - 중추신경계 질환은 대부분 고령화에 따른 노인 인구 증가로 발병률이 높아지고 있으며, 개인의 삶의 질 저하와 더불어 국가 생산성이 저하
 - 오랜 시간 치료제를 복용해야 하는 만성 질환으로 큰 의료비용·간병비용이 발생하는 등 경제적 부담 가중
- 중추신경계 질환은 대부분 병인이 밝혀지지 않아 정부의 기초연구 지원, 학교 및 연구기관과 기업의 공동 연구 등을 통해 치료제 개발에 대한 노력 필요
 - 연구개발 역량 강화와 기술적 진보를 위한 사회적 환경을 조성하는 국가적 차원의 대응이 필요
 - 장기간의 임상 연구를 진행해야 하는 중추신경계 질환의 특성상 바이오벤처의 임상 비용에 대한 제도적 지원 방안 마련이 필요

□ 글로벌 제약기업의 관심이 많은 분야이며, 국내 기업에게도 시장 진입 기회

- 2019년 중추신경계 질환 치료제 신약 허가 건수가 증가했으며, 금년도에도 다수의 신약 허가 신청이 예상되는 등 항암제 다음으로 각광받는 분야
 - 2019년 FDA 신약 허가 건수는 48건으로 2018년 59건 대비 감소했으나, 중추신경계 질환 치료제는 8개에서 10개로 증가
 - 2020년도 아두카누맙의 판매허가 신청이 하반기로 다소 지연되었으나, 헌팅턴, 편두통, 희귀질환 등 다양한 중추신경계 질환 임상이 진행될 예정
- SK바이오팜에서 2020년 5월 미국에서 뇌전증 치료제를 시판하면서 국내 신약개발 기업에 대한 인지도가 향상되는 등 국내 기업에게 긍정적인 상황
 - SK바이오팜은 Jazz Pharma社에 기술이전한 Sunosi와 직접 개발한 Xcopri에 대한 FDA 신약 판매허가를 받아, 국내 기업의 신약개발 역량을 입증

- 국내 중추신경계 치료제를 개발하고 있는 기업은 First-in-Class 중심으로 개발하고 있고 분야도 제한적인 상황으로 시장성 등을 고려해 다양한 전략으로 접근 필요
 - 알츠하이머, 파킨슨 치료제를 개발하고 있는 기업이 일부 있으며, 모두 First-in-Class 개발 전략으로 접근 중
 - 안전성과 효능이 개선된 시장성 있는 치료제를 개발하거나 미충족 수요를 달성할 수 있는 신약개발 전략 필요

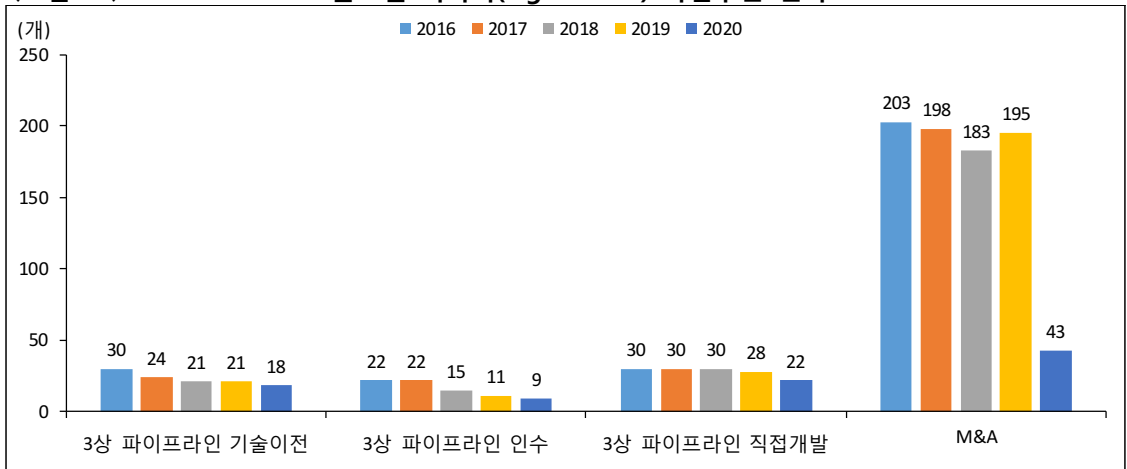
□ M&A 및 기술이전 후 Value-up 전략 도입

- 글로벌 빅파마(Big Pharma)는 적극적인 M&A와 기술이전을 통해 신약을 개발하고 있으나 국내 기업은 내부에서 개발한 물질에 집중하는 경향
 - 바이오시밀러 개발에 성공한 삼성바이오에피스 및 셀트리온은 내부개발에 의한 성공 사례
 - SK바이오팜도 내부개발 물질을 기술수출 또는 직접 개발에 성공한 사례이며, 대부분의 국내 기업은 내부개발에서 개발한 파이프라인을 임상 1~2상까지 진행한 후 해외 기술수출 전략 사용
- 국내 중추신경계 질환을 전문으로 치료제를 개발하는 기업이 거의 없고 후보물질도 많지 않아 Cross-Border M&A, 기술이전 필요
 - SK바이오팜의 Sunosi는 1996년 임상 1상을 시작, Xcopri는 2005년 임상 1상을 시작한 물질로 2019년에 판매허가를 받은 점을 고려할 때 지금부터 내부개발을 통해 치료제를 개발하는 것은 상당한 시간 소요
 - SK바이오팜으로부터 Sunosi를 2014년에 기술이전 받은 Jazz Pharma社는 5년 만에 판매허가를 받아 상업화에 성공
- 초기 단계에 기술이전 및 M&A 하여 임상을 한 단계 진척시켜 파이프라인을 Value-up한 후 글로벌 기업에 기술이전 하는 전략이 유효
 - 국내 기업이 미국에서 신약개발에 성공한 사례가 일부 있으나 여전히 글로벌 기업과 비교할 때 대부분의 국내 제약사는 Small Cap¹²⁾수준

12) 50억달러 미만은 Small Cap, 50~250억 달러는 Mid Cap, 250억 달러 이상은 Big Pharma로 분류하며 국내 매출액 1위인 유한양행 시가총액은 3조 4천억원 수준으로 Small Cap 기업

- 국내 기업의 자금력과 연구기반을 고려했을 때 점차 개선되고 있으나 글로벌 기업과 직접 경쟁하기에는 많은 발전이 필요
- 전임상 또는 임상 1상 중인 후보물질을 기술이전 한 후 임상 2상에서 기술 수출하는 전략으로 비용, 시간, 성공 가능성 향상

<그림 15> 글로벌 빅파마(Big Pharma) 사업추진 전략



자료 : Evaluate Vantage(2020), 당행 재작성

참고문헌

[국문자료]

- 건강보험정책연구원(2017), “건강보장정책 수립을 위한 주요 질병의 사회경제적 비용 분석”
- 구자용(2020), “Thank you SK”, DB금융투자
- 민경우(2019), “다발성 경화증 치료의 최신 동향”, BRIC View
- 서지연(2017), “치매치료제의 종류와 최근 개발 현황”, BRIC View
- 정준영(2020), “SK바이오팜, CNS의 강자가 드디어 나타났다”, 삼성증권

[영문자료]

- Datamonitor(2017), “Alzheimer’s disease”
- _____ (2018), “Parkinson’s disease”
- _____ (2020a), “Epilepsy”
- _____ (2020b), “Multiple sclerosis”
- Evaluate Vantage(2020), “Big Pharma sports smallest late-stage pipeline for a decade”
- Morvane, Colin et al.(2019), “From the prion-like propagation hypothesis to therapeutics strategies of anti-tau immunotherapy”, Acta Neuropathologica Vol. 139
- Patrik, Brundin et al.(2019), “Therapeutic approaches to target alpha-synuclein pathology”, Exp Neurol Vol. 298
- Xiaoguang, Du et al.(2018), “Alzheimer’s disease hypothesis and related therapies”, Translational Neurodegeneration Vol. 7