

ASTI MARKET INSIGHT

폐암 치료제

사망률이 1위이며,
다른 암종에 비해 의학적으로
발전이 더딘 폐암 치료제의
신규 사업기회와 추진전략



데이터분석본부 수도권지원 책임연구원 **이준우** Tel: 02-3299-6022 e-mail: jwlee@kisti.re.kr

KEY FINDING

1. 폐암은 난치성 질환으로 국내외에서 암으로 인한 사망률이 1위이고 발생률이 아주 높으며, 다른 암종에 비해서 폐암 치료제의 치료 효과가 낮아 의학적으로 뚜렷한 발전이 없었던 분야 중 하나이다.
2. 폐암 치료제의 세계 시장 규모는 2020년 기준 약 23,404백만 달러에서 연평균 13.0%의 성장을 통해 2029년 약 48,276백만 달러로 확대될 것으로 전망된다.
3. 현재 폐암 치료제로는 EGFR 억제제, ALK 억제제, ROS1 저해제, PD-1 Mab(면역관문 억제제), VEGFR1/VEGFR2/VEGFR3 kinases 억제제 계열 치료제 등이 있으나, 향후에는 면역관문 억제제와EGFR 억제제 계열 치료제가 주류를 이루는 치료제가 될 것으로 전망된다.
4. 폐암 치료제는 미충족 수요를 고려하여 전이성 비소세포 폐암 환자에 대한 효과적인 치료법, 면역요법에 대한 반응에 대한 더 나은 예측 바이오마커 개발, 내성 기전 확인 및 검증 등이 사업화 성공의 핵심적 요인으로 분석된다. 새로운 돌연변이에 의해 발생하는 내성이 작용하는 기전을 확인하여 무질병생존율(DFS)뿐만 아니라 전체생존기간(OS)도 향상시키는 효과적인 폐암 치료제 개발을 하고, 치료방향 결정을 위해서 면역요법에 대한 반응에 대한 더 나은 예측 바이오마커를 개발할 수 있다면 시장을 선도할 수 있는 폐암 치료제로 시장 진입이 가능할 것으로 판단된다.

1) 시장의 개요

폐암(Lung Cancer)은 발생률에 있어서는 국내에서 위암, 대장암에 이어 3위이지만 사망률은 2000년 이후 위암보다 높아져서 1위(2019년 기준 22.9% 비중)를 차지하고 있으며, 세계적으로도 폐암은 사망률 1위의 암으로 잘 알려져 있으며, 폐암으로 인한 국내 사망

자는 인구 10만명 당 35.1명으로 성별을 불문하고 암으로 인한 사망자 중 가장 큰 비중을 차지한다.

폐암으로 인한 사망률이 가장 높은 이유는 절반 정도의 환자가 다른 조직으로 전이가 진행된 4기에 발견되기 때문이다. 폐암은 국내에서 발병률과 사망률이 높은 거의 난치성 질환이며, 사망률이 매우 높음에도 불구하고 다른 암종에 비해서 폐암 치료제의 치료 효과가

낮아 의학적으로 뚜렷한 발전이 없었던 분야 중 하나이다.

폐암은 진단 결과에 따라 크게 비소세포폐암과 소세포폐암으로 나눌 수 있는데 이중 환경적 요인 이외에도 유전자 변이와 같은 유전적 요인 등으로 인해 발생하는 비소세포폐암(Non-Small Cell Lung Cancer; NSCLC)이 전체 폐암의 80~85% 정도를 차지하며 나머지 15~20%는 소세포폐암(Small Cell Lung Cancer; SCLC)이 차지한다.

G7 국가의 비소세포 폐암 치료 환자수는 2020년 기준 515,010 명으로 추정되며, 2030년에는 591,780명으로 증가할 것으로 전망된다. 비소세포암은 기관지에서 주로 생기는 편평상피세포암(Squamous cell carcinoma)과 폐에서 많이 생기는 선암(Adenocarcinoma), 대세포암(Large cell carcinoma) 등으로 구분할 수 있으며, 비소세포폐암에서 선암이 40%, 편평상피세포암이 30%, 대세포암이 15%의 비중을 차지한다.

비소세포 폐암은 현미경으로 관찰하였을 때 암세포의 크기가 작지 않다고 해서 붙여진 이름으로, 폐암의 약 85~90%를 차지하며 조기에 발견하면 수술로 완치를 기대할 수 있지만, 많은 환자들이 국소 진행성 또는 전이성 병기로 발견된다.

편평상피세포암은 흡연하는 남자에 흔하고 주로 기관지에서 발생하여 기관지 내시경검사로 진단되는 경우가 많다. 폐 중심부에서 발생, 객담 세포진검사로 조기 진단이 용이, 흡연과 관련이 깊다.

선암은 여성이나 담배를 피우지 않는 사람에게도 발생하며 비소세포암에서 발생빈도가 가장 높다. 폐의 가장자리에서 주로 발견되며 증상이 거의 없으며, 젊은 연령층에서 발생하는 폐암의 가장 흔한 형태로, 비흡연자에게서 잘 나타나고 남성보다 여성이 많이 발생한다.

대세포암은 세포가 대체적으로 크며, 일부는 빠르게 증식 및 전이되는 경향이 있어 다른 비소세포암에 비하여 예후가 나쁜 편에 속하며, 가장 드문 종류의 폐암으로 임상적 성상이 선암과 비슷하다.

소세포폐암은 현미경으로 관찰하였을 때 암세포의 크기가 작다고 해서 붙여진 이름으로, 폐암의 약 10~15%에서 발생하며, 악성도가 강하고 급속히 성장하고 전이하여 발견이 어려우며, 흡연과 밀접한 관계가 있고 수술적 치료보다는 항암화학치료와 방사선치료가 주된 치료 방법이다. 소세포폐암은 발견 시 이미 다른 장기로 전이가 된 경우가 대부분이기 때문에 수술적 치료가 어려운 반면에, 비소세포폐암의 경우 초기 상태의 폐암에서는 수술적 치료를 할 수 있다. 수술 후 재발률은 약 20~45%이다.

소세포폐암은 비소세포성폐암에 비해 암세포의 크기가 작으며 신경내분비 암세포로 이루어져 있으며, 특히 암세포의 성장이 아주 빠르며 초기 단계에서도 전이가 쉽게 일어나는 암으로 예후가 좋지 않은 암종으로 알려져 있으며 5년 생존율도 5%~10% 사이로 매우 낮다.

현재 폐암 치료를 위해 사용되고 있는 분자표적 항암제(molecular

targeted therapy)나 면역항암요법(cancer immunotherapy)은 비소세포폐암을 대상으로 한다.

현재 가장 많이 사용되고 있는 소세포폐암의 치료방법은 항암 화학요법과 방사선 치료법이며, 항암화학요법으로 아드리아마이신(adriamycin), 빈크리스틴(vincristine), 시클로포스파미드(cyclophosphamide), 이포스파미드(ifosfamide) 등의 복합항암제를 사용하고 있다.

대부분의 환자들이 몇 달 이내에 이들 화학항암제에 내성이 생기게 된다는 것도 중요한 문제점 중 하나이며, 이러한 내성은 약물의 세포내 흡수를 도와주는 수송체(transporters)의 변이, 토포이소머라아제(topoisomerase)의 비정상적 발현, 세포간 결합력 증가, 암줄기세포 증가, 암세포의 다양성 등이 그 원인으로 제시되고 있다.

다른 암종의 경우 외과적 치료가 효과적으로 작용하기 때문에 암 조직을 환자에게서 떼어내는 일이 흔하지만 소세포폐암의 경우 외과적으로 폐암을 떼어내는 경우 환자의 생존율에 전혀 영향을 주지 않기 때문에 외과적 수술이 극히 제한적으로 이루어지고 있다.

이로 인하여 연구자들은 소세포폐암의 내성 및 성장, 전이 등에 대한 연구를 진행하는데 있어서 커다란 제약을 받으며, 현재 소세포폐암에 대한 성장, 전이 및 내성에 대한 연구 그리고 약물 치료 반응, 치료제 스크리닝 등에 소세포 폐암 생쥐 모델을 활용하고 있으며, 인간 장기와 유사한 결과를 얻어내기 위해서는 전임상 대상동물을 소형돼지로 교체하는 방법도 모색되고 있다.

폐암 치료를 위한 항암제는 화학항암제(chemotherapy), 분자표적 항암제, 면역항암요법으로 크게 구분할 수 있다.

화학항암제는 암세포가 세포 분열이 활발함을 이용하여 DNA의 합성을 억제하거나, 세포 분열 시 작용하는 tubulin polymerization(튜블린 중합반응)을 변화시키거나, DNA 이중나선에 끼어 들어가 DNA 손상을 유발하여 세포 분열을 억제하고 세포 자멸을 유발하는 약물이며, 암세포에 선택적인 분자표적 항암요법의 개발에도 불구하고 화학항암제는 항암화학요법에서 기본적으로 적용되는 방법이다. 화학항암제는 암세포 선택적이지 아니라 골수 세포 등 세포 분열이 활발한 정상 세포에도 작용하기 때문에 암 환자들에게서 나타나는 각종 부작용(오심, 구토, 탈모, 조혈기계 이상 등)의 원인이 되며, 이러한 부작용은 환자의 암 치료에 대한 순응도를 낮출 뿐 아니라 암환자의 삶의 질을 나쁘게 하므로, 보다 암세포 선택적으로 작용할 수 있는 항암화학요법을 개발하게 되었으나 내성으로 인한 암 재발도 여전히 문제가 되고 있다.

분자표적 항암제는 암세포가 성장, 분열하고 전이하는 데 관여되는 여러 분자생물학적 작용기전이 밝혀지면서 정상 세포에 비하여 암세포 선택적으로 활성화되는 세포신호 전달체계가 확인되었고, 세포 표면 세포막에 위치하면서 성장 인자(growth factor)에 결합하여

성장촉진 및 사멸 억제 신호전달을 활성화시키는 수용체인 티로신 인산화효소 수용체(receptor tyrosine kinase)를 중심으로 암세포에서 과활성화된 키나아제(kinase)의 활성화를 억제하는 저분자 화합물 또는 항체이다.

기존 치료제와 신규 치료제들이 전이성 비소세포 폐암 1차 치료제로서 라벨 확장 승인을 시도하고 있다. Tagrisso와 Alecensa는 EGFR 양성 및 ALK 양성 환자에게 좋은 2차 옵션을 제공했으며, 1차적인 표준진료(SOC) 치료법으로서 채택되면서 이전에 치료받은 환자들을 위한 치료 옵션을 다소 고갈시켜 이전에 치료받은 전이성 비소세포 폐암 환자에 대한 효과적인 치료법 개발이 필요하다.

화학요법 유무에 관계없이 EGFR 및 ALK 음성 또는 정상 환자에서 Keytruda의 1차 치료제로의 라벨 확장은 면역 체크포인트 억제제의 순차적 사용을 뒷받침할 증거가 부족하므로 Keytruda로 치료받은 환자에 대한 후속 치료 옵션을 심각하게 제한하고 있어 이전에 치료된 전이성 비소세포 폐암 환자에 대한 효과적인 치료법이 필요하다.

현재 여러 약제가 면역 체크포인트 억제제의 순차적 사용 환경을 기반으로 임상시험을 하고 있지만, 임상3상 시험은 주로 PD-1/PD-L1 억제제 및 백금 기반 화학요법으로 진행된 환자를 대상으로 하고 있다. 종양 전문의는 여러 면역관문억제 요법 중에서 선택할 때 더 많은 정보에 입각한 결정을 내리는 데 도움을 줄 수 있는 더 나은 예측 바이오마커가 필요하다.

높은 PD-L1 발현(TPS ≥ 50%)은 Keytruda 단독요법에 대한 더 나은 반응을 예측하는데 도움이 되지만, 전문가들은 이 또한 불완전한 바이오마커이며, 더 낮은 역치 수준의 환자를 선택하는데 도움이 안된다. 종양변이 부담(암세포의 돌연변이가 얼마나 되는지 분석하는 것)이 면역 체크포인트 억제제에 대한 반응을 예측하는 역할을 할 수 있다고 제안하지만, 여러 임상 3상 결과와 사후 분석은 종양변이 부담이 효과와 유의하게 관련이 있지 않다고 시사한다.

1차 치료 요법으로 진입한 Tagrisso와 Alecensa에 대해 작용하는 내성 기전을 확인하고 검증할 필요가 있으며, 그러한 기전은 생체검

사 검체를 얻거나 환자에게 혈액 기반 검사를 수행하는 것에 따라 달라질 수 있다.

MET와 EGFR을 동시에 목표로 하는 다수의 등록 가능한 임상시험들이 EGFR-TKI에 저항성을 가진 환자들에게 임상적으로 도움이 될지 여부를 평가하고 있으며, 전임상 데이터와 일부 임상 데이터가 제시하는 것은 환자의 5~22%에서 MET 증폭 또는 활성화가 1차 EGFR TKI 치료에 대한 내성의 핵심 메커니즘임을 시사하며, 이러한 시도들로 인해 내성 돌연변이에 대한 선별 검사가 증가하고 있다.

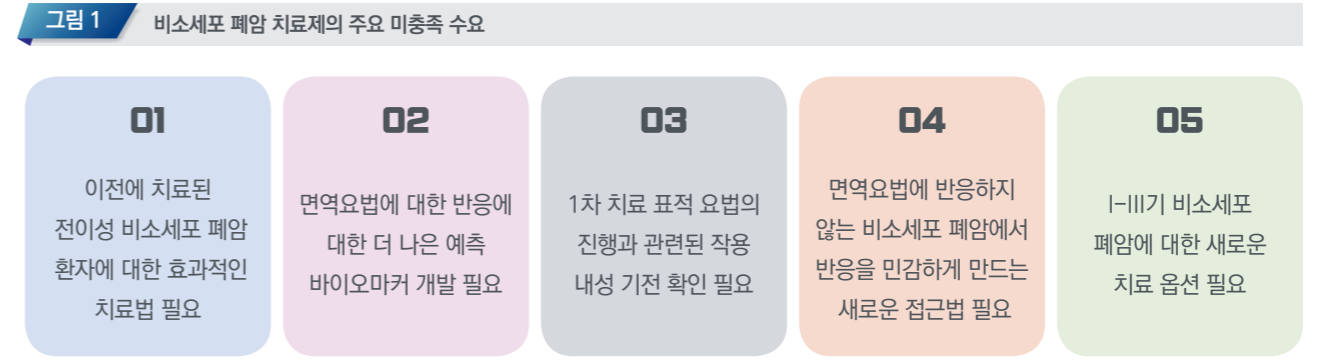
EGFR 양성 비소세포 폐암 환자 또는 비흡연자와 같이 면역요법에 반응하지 않는 환자가 많은데, 면역학적으로 반응이 적거나 염증이 없는 종양은 낮은 면역 T세포 밀도를 특징으로 하며, 이러한 종양들은 면역관문 억제제의 반응 속도, 반응 지속기간(DOR) 및 효능을 향상시키는 새로운 치료제를 필요로 한다.

방사선 치료/항암화학방사선요법(CRT) 또는 혈관신생 억제제와 같은 다수의 잘 정립된 치료법과 종양용해성 바이러스 또는 NK 세포 기반 치료법과 같은 실험 치료법이 전임상과 임상시험을 통해 평가되고 있는데, 종양 면역 세포 침투를 증가시켜 면역관문 억제제에 대한 반응을 평가하고 있다.

승인된 치료 요법의 효능은 면역 요법의 효능을 증가시키는 세포독성 항종양 요법의 면역원성 효과에 의존할 수 있지만(예: 항암화학방사선요법(CRT) 후 Imfinzi 통합 또는 Keytruda + 화학요법), 염증이 없는 종양에 더 중점을 두고 있으며, 이러한 니즈들은 향후 대부분 충족되지 않을 것으로 전망되어 면역요법에 반응하지 않는 비소세포 폐암에서 반응을 민감하게 만드는 새로운 접근법이 필요하다.

종양 절제술은 최고의 치료 옵션을 제공하지만, 그러나 대부분의 비소세포 폐암 환자는 수술 후 재발하며, 보조 화학요법은 종종 종양이 절제된 환자에게 투여되지만, 이 치료법은 무질병생존율(DFS)의 점진적인 증가만을 가져올 뿐이다.

특히, 2020년에 Tagrisso는 완전히 절제된 EGFR 돌연변이 양성 환자에서 보조요법으로서 인상적인 무질병생존율(PFS)에서 혜택을



자료: 검색 자료를 기반으로 KISTI 작성

입증한 최초의 EGFR TKI 치료제가 되었으나, 이 요법에 대한 장기간 전체생존기간(OS) 데이터가 아직 미숙한 상태이다.

절제 불가능한 국소진행(3기) 비소세포 폐암 환자는 일반적으로 동시 화학방사선 요법을 치료받으며, Imfinzi를 병용 치료하면 이러한 환자의 무질병생존율(DFS)이 크게 개선되었지만 1-III기 질환의 대부분의 경우는 결국 원격 부위에서 재발한다.

절제 가능한 비소세포폐암 치료제의 임상 개발은 전이성 질환의 개발에 비해 제한적이었으나, 다수의 면역 관문 억제제가 절제 가능하거나 완전히 절제된 1-III기 질환 환자를 위한 보조요법, 신 보조요법 및/또는 주변 보조요법으로서 임상3상 개발을 진행 중이며, 절제 가능한 ALK 양성 비소세포 폐암을 위한 보조요법인 Alecensa도 시장 진입 준비를 하고 있다.

2) 폐암 치료제에 대한 정책 및 규제현황

한국정부는 기존 암관리 정책효과를 더욱 높이기 위해 암 예방·치료·사후관리 등 전 주기적 암 관리 정책을 담은 제4차 암관리 종합계획('21~'25)을 2021년 발표하였다.

보건복지부는 2019년 7월부터 국가암검진사업에 폐암검진을 새로 도입하였고, 정부는 폐암을 조기에 발견하고 사망률을 줄이기 위해 54~74세 남녀 중 30갑년 이상의 흡연력을 가진 이들을 대상으로 2년 주기로 저선량 흉부 컴퓨터단층촬영(CT)을 시행하는 국가폐암 검진사업을 시행하고 있다.

건강보험가입자가 암으로 진단 확정시 중증 환자로 등록되고 중증 환자가 될 경우, 외래, 입원, 수술비 등 요양급여비용의 5%만 개인이 부담하면 되는 중증 환자 산정특례 제도를 시행하고 있다.

폐암환자 치료비 지원 사업을 통하여 폐암에 대하여 저소득층인 의료급여수급권자의 경우에는 연간 최대 220만 원을 연속 최대 3년간 지원하고, 건강보험가입자의 경우에는 법정본인부담금을 연간 최대 200만 원으로 제한하고 나머지 금액 지원을 연속 최대 3년간 한다. 최근 다양한 표적·면역 항암제가 등장하면서 폐암의 생존율이 개선됐다. 실제 표적항암제의 건강보험 급여화 효과로 5년 생존율이 1% 미만에서 8.9%로 높아졌다.

표적항암제를 쓸 수 없으나 면역항암제 병용요법으로 생존율을 더 높일 수 있는 70~80% 환자는 여전히 치료 사각지대에 놓여 있어서 중증질환자들을 위한 면역항암제 급여화 정책을 촉구하여 2022년 3월부터 1년 약값이 약 5,000만 원에 달하는 면역항암제 '키트루다(성분명 펌브롤리주맙·MSD)'가 비소세포폐암 1차 치료제로 건강보험 적용을 받게 되었다.

3) 시장동향 및 전망

■ 시장 규모

2019년 Fortune Business Insights 자료에 따르면, 폐암 치료제 세계 시장은 2020년 기준 23,404백만 달러(약 27조 원) 규모에서 연평균성장률 13.0%로 성장하여 2026년 48,276백만 달러(56조 원) 규모로 성장할 것으로 전망된다.

KISTI 추정에 따르면, 비소세포 폐암(NSCLC) 치료제 세계 시장은 2020년 기준 20,516백만 달러(약 24조 원) 규모에서 연평균성장률 13.0%로 성장하여 2026년 42,712백만 달러(약 49조 원) 규모로 증가할 것으로 전망된다.

표 1 폐암 치료제 세계 시장 규모 및 전망 (단위: 백만 달러)

구분	2020년	2021년	2022년	2023년	2024년	2025년	2026년	CAGR (%)
세계시장	23,403	26,445	29,883	33,767	38,157	43,118	48,726	13.0

자료: Fortune Business Insights, Lung Cancer Therapeutics Market, 2019.06

표 2 비소세포 폐암(NSCLC) 세계 시장 규모 및 전망 (단위: 백만 달러)

구분	2020년	2021년	2022년	2023년	2024년	2025년	2026년	CAGR (%)
세계시장	20,516	24,823	27,962	31,372	35,675	39,266	42,712	13.0

자료: 검색 자료를 기반으로 KISTI 추정

표 3 소세포 폐암(SCLC) 세계 시장 규모 및 전망 (단위: 백만 달러)

구분	2020년	2021년	2022년	2023년	2024년	2025년	2026년	CAGR (%)
세계시장	1,106	1,361	1,595	1,760	1,903	2,414	3,188	19.3

자료: 검색 자료를 기반으로 KISTI 추정

KISTI 추정에 따르면, 소세포 폐암(SCLC) 치료제 세계 시장은 2020년 기준 1,106백만 달러(약 1조 3천억 원) 규모에서 연평균성장률 19.3%로 성장하여 2026년 3,188백만 달러(약 3조 6천억 원) 규모로 증가할 것으로 전망된다.

■ 경쟁 현황

비소세포 폐암의 대표적인 표적항암제는 EGFR, ALK, ROS1, BRAF/MEK 등을 타겟으로 하는 저해제이다. EGFR 억제제는 타세바(Erlotinib), 이레사(Gefitinib), 지오텍(Afatinib), 타그리소(Osimertinib) 등이 있으며, EGFR만을 선택적으로 저해하는 표적항암제(TKI)는 기존 항암요법보다 효과가 뛰어나며 부작용도 덜하다.

Genetech의 Erlotinib(Tarceva)은 비소세포폐암과 췌장암 치료에 사용하는 표적항암제로 EGFR의 티로신 키나아제 활성을 선택적으로 억제하여 암세포의 증식을 억제한다.

폐암 치료를 위하여 임상 사용 승인된 약물은 상피성장 인자 수용체(epidermal growth factor receptor, EGFR) 및 역형성 림프종 인산화효소 억제제들을 들 수 있으며, 비소세포폐암을 일으키는 EGFR, ALK, ROS1, BRAF 등의 다양한 유전자 변이 중 EGFR(표피성장인자수용체) 변이는 국내 비소세포폐암 환자의 약 34%에서 발견되는 주요 폐암 유전자 변이 유형으로 알려져 있다.

EGFR 억제제 중 폐암 치료에는 저분자 티로신 키나아제 억제제(small molecule tyrosine kinase inhibitor)들이 사용되고 있는데, 1세대 억제제인 gefitinib 및 erlotinib, EGFR에 비가역적으로 작용하여 활성화를 억제하는 2세대 억제제인 afatinib, 1세대 억제제의 내성 환자에서 발견된 EGFR의 2차 돌연변이 T790M을 억제하는 3세대 억제제인 osimertinib 등이 임상 사용중이다.

EGFR 돌연변이를 타겟으로 하는 표적치료제는 3세대까지 나와 있는데, 아스트라제네카의 Tagrisso (osimertinib)와 유한양행의 Leclaza(lazertinib)가 대표적인 3세대 표적 치료제이다.

Astrazeneca의 osimertinib(Tagrisso)는 비소세포폐암의 치료에 사용하는 표적항암제로 EGFR 유전자 변이가 있거나 EGFR T790M 변이 양성인 비소세포폐암 환자의 치료에 사용 가능하며, 기존 치료

제에 내성이 있는 환자에게도 효과가 있다. EGFR 변이 양성인 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 치료제로 미국 FDA 승인과 KFDA 허가를 취득하였으며, 표준치료군 대비 전체 생존기간을 6.8개월 연장하였으며 사망위험은 54% 감소한 것으로 확인되었다.

유한양행의 Leclaza(lazertinib)는 국내에서 31번째로 개발에 성공한 국산 신약으로 2021년 1월 KFDA 허가를 받았으며, 1~2세대 EGFR 표적 치료제에 내성이 생긴 T790M 돌연변이 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자 치료에 사용이 가능하며, 특히 BBB(뇌혈관장벽)을 통과할 수 있어 뇌전이 발생한 폐암 환자에게도 우수한 효과와 뛰어난 내양성을 보였으며, 2021년 7월부터 건강보험 급여가 적용되어 연간 투약비용이 7,500만 원에서 약 378만 원으로 대폭 낮아졌다.

폐암 또한 유전자 변이를 통하여 끊임없이 진화하여 Tagrisso, Leclaza로 치료한 환자에게도 새로운 내성이 생길 수 있는데, 진화된 새로운 돌연변이에는 치료 옵션이 제한적이다. 폐암의 생존율을 높이는 전략 중 하나인 병용요법으로 Tagrisso의 주요 내성 돌연변이 환자에게 Leclaza와 amivantamab을 병행하여 사용한 결과 치료 반응률이 유의미하게 좋아졌다는 보고를 들 수 있다. Janssen은 새로운 대표적 돌연변이 중 하나인 C797S 변이 등에 관한 많은 연구를 통하여 4세대 치료제인 amivantamab을 개발하여 2021년 5월 미국 FDA 승인을 획득하고, 국내 KFDA 승인을 앞두고 있다.

Janssen의 amivantamab(Rybrevant)는 EGF 및 MET를 타겟으로 하는 EGFR 억제제 계열의 이중항체 의약품이며, amivantamab 치료로 암세포가 사라지거나 줄어든 전체 반응률은 40%였으며, 약물반응 지속시간은 11.1개월이었고, 무진행 생존기간은 8.3개월로 2~3개월인 표준치료제에 비해 약 4배 길어졌다.

ALK 타겟 치료제는 켈코리(Crizotinib), 자이카디아(Ceritinib), 알레센자(Alectinib), 알론브릭(Brigatinib) 등이 있으며 ROS1 타겟 치료제는 켈코리, 로즐리트렉(Entrectinib), 자이카디아, 로브레나(Lorlatinib) 등이 있으며, BRAF/MEK 표적 치료제는 켈보라프(Vemurafenib), 라핀나+매큐셀(Dabrafenib+Trametinib)이 쓰이고 NTRK 융합 유전자는 비트락비(Larotrectinib)와 혈관생성 억제제는 아바스틴(Bevacizumab)이 사용된다.

대표적인 ALK 억제제로는 crizotinib과 ceritinib이 있으며, 암세포 선택적으로 작용하는 이점에도 불구하고, 분자표적 항암제는 특정 유전자의 돌연변이를 지닌 환자들에게만 적용할 수 있으므로 적용 대상이 한정적이고, 화학항암제에서 나타나는 부작용들이 여전히 나타날 뿐 아니라, 내성으로 인한 치료효과 감소도 문제가 되고 있다.

Pfizer의 Crizotinib(Xalkori)는 다른 장기에 전이되어 있고 역형성 림프종 키나아제(ALK) 유전자 혹은 ROS1 유전자에 돌연변이를 갖고 있는 비소세포(non-small cell) 폐암 환자를 위한 치료제로 사용되고 있다.

Genentech의 Entrectinib(Rozlytrek)은 NTRK 유전자 융합에 의해 발현되는 고형암의 치료에 사용되는 표적항암제로 주로 특정 고형암과 비소세포폐암의 치료에 사용된다. Genentech의 Vemurafenib(Zelboraf)은 선택적으로 브라프키나아제에 결합하여 암이 생기지 못하게 하는 표적치료제의 일종으로 작용으로는 관절통, 피부발진, 광과민증이 나타날 수 있다.

비소세포폐암의 대표적인 면역항암제로는 Pembrolizumab(키트루다), Nivolumab(옵티보), Atezolizumab(티센트릭) 등을 들 수 있다. 면역항암요법은 세포독성 T세포의 활성화를 무력화시키는 CTLA-4(Cytotoxic T-lymbhocyte associated protein 4) 또는 PD1/PDL1((Programmed cell death 1) 신호전달을 억제하여 T세포의 활성화를 통하여 항암작용을 일으키는 방법이다.

현재 PD/PDL1 신호전달을 억제하는 nivolumab, pembrolizumab이 폐암 치료를 위하여 임상 사용 중이고, 일부 환자에서 획기적인 치료효과를 나타내어 폐암으로 인한 사망률을 크게 감소시킬 수 있을 것으로 기대되고 있으나 최근 개발된 면역항암요법마저도 내성으로 인한 치료효과 저하 및 암 재발이 나타난다.

머크(MSD)의 Pembrolizumab(Keytruda)은 2019년 4월 비소세포 폐암 1차 치료제로 미국 FDA 승인을 획득하고, 2019년 6월 전이성 소세포 폐암 치료제로 신속승인을 받고 임상시험을 진행하여 무진행생존기간(PFS)에 대해서는 효과를 입증했으나 전체생존기간(OS)에 있어 효과를 입증하지 못하여 2021년 3월 전이성 소세포 폐암 치료제 적응증에 대해서는 자진철회하였다

항암제 내성은 항암제 배출 펌프 발현의 증가, 항암제 대사 촉진, 상피세포에서 중간엽세포로의 전환 등 기존 화학항암제의 내성 기전과 더불어, 분자표적항암제 및 면역항암제는 항암제의 작용점이 되는 표적이 돌연변이되어 약물의 작용을 억제하거나, 표적 억제에 따른 성장촉진 신호전달 활성화 저하를 보상할 수 있는 다른 신호전달이 활성화되거나, 면역억제 종양미세환경이 형성되거나 후성유전학적인 DNA 또는 히스톤의 변형(modification)이 일어나는 등의 기전이 내성 기전으로 알려지고 있다.

이에 따라 내성을 극복할 수 있는 복합 항암요법 전략을 마련하는 연구와 더불어, 새로운 표적 항암제를 개발하기 위한 표적 발굴 및 의약품 개발을 위한 많은 연구가 진행되고 있으며, 비소세포폐암을 유발하는 돌연변이가 없을 경우는 항암치료 혹은 항암치료와 면역치료제의 복합요법을 사용한다.

면역 관문 억제제는 비소세포 폐암(NSCLC) 치료제 시장을 계속 주도하여 2030년에는 전체 시장의 49%의 시장 점유율을 유지할 것으로 전망된다. 면역관문 억제제 기반 병용요법의 사용이 비소세포 폐암(NSCLC) 치료제 시장에서 면역요법의 상업적 잠재력으로 인하여 시장을 주도할 것으로 전망된다.

면역관문 억제제 기반 병용요법의 부분으로서 ipilimumab의 승인, cemiplimab 단독요법, pembrolizumab, nivolumab, Atezolizumab, durvalumab, cemiplimab의 병용요법의 부분으로서 라벨 확장이 예상되며, avelumab, tiragolumab, tremelimumab, retifanlimab, cosibelimab, tislelizumab, sintilimab와 같은 신규 면역 관문 억제제 승인이 예상된다.

단일요법 및 병용요법으로 사용되는 Pembrolizumab은 수익성이 높은 전이성 비소세포 폐암 1차 치료제에서 우위가 있으므로 비소세포 폐암(NSCLC) 치료제 시장에서 가장 많이 판매되는 약제가 될 것으로 전망되며 2030년 126억 달러의 매출이 추정된다.

면역 관문 억제제에 속하는 Atezolizumab, durvalumab, nivolumab의 2030년 예상 매출액은 각각 30억 달러, 29억 달러, 19억 달러에 이를 것으로 전망된다.

Genentech의 Atezolizumab(Tecentrig)은 국소적으로 진행하거나 다른 곳으로 전이된 비소세포 폐암의 치료제로서 백금이 포함된 항암제 치료 중 악화하거나 후에 재발된 환자에게 사용된다.

Astrazeneca의 durvalumab(IMFINZI)은 병기3기에 있는 비소세포 폐암의 치료제로서 백금 기반 화학요법 및 방사선 치료 후 질병이 진행되지 않은 환자에게 사용된다.

BMS의 nivolumab(Opdivo)는 폐암 치료에 대해 FDA가 승인한 첫 면역치료제로 편평상피세포암 유형의 비소세포 폐암 환자와 화학요법에 대한 반응을 멈춘비편평상피세포암 유형의 비소세포 폐암 환자로 제한하여 사용된다.

타겟 치료인구가 상대적으로 적음에도 불구하고, EGFR 억제제인 osimertinib와 ALK 억제제인 alectinib은 1차 치료제로서의 사용, 인상적인 효능 및 안전성 프로파일, 긴 치료 기간에 의해 매출을 촉진하여 2030년에 각각 79억 달러와 21억 달러의 매출액이 전망된다.

Genentech의 alectinib(ALECENSA)은 역형성 림프종 인산화효소 양성인 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 치료에 사용하는 표적항암제로 역형성 림프종 인산화효소를 선택적으로 억제하여

암세포의 성장을 저해한다.

특히 완전히 절제된 병기 IB-III A EGFR 돌연변이 양성 비소세포 폐암(NSCLC)에 대한 보조요법으로 EGFR 억제제인 osimertinib의 라벨 확장으로 2030년 18억 달러의 매출액이 전망된다.

새로 비소세포 폐암(NSCLC) 시장에 진입하는 20여 개의 새로운 치료제들은 2030년에 총 71억 달러의 매출액을 달성할 것으로 전망

되며, 1차 전이성 비소세포폐암 환자에게 pembrolizumab과의 병용요법으로 사용이 신규 치료제의 시장 성장을 주도할 것이며, 그 중 lenvatinib은 19억 달러로 가장 큰 매출액을 기록할 것으로 전망된다.

Eisai의 lenvatinib은 티로신키나아제를 억제함으로써 암세포의 성장을 억제하는 항암제로 임상2상 시험에서 RET 융합 양성 폐선암 환자에서 활성을 보였다.

표 4 주요 폐암 치료제 개발동향

Drug Class	치료제	회사	개발단계	개발동향
EGFR 억제제	Erlotinib (Tarceva)	Genetech	Marketed	• 비소세포폐암과 췌장암 치료에 사용하는 표적항암제 • EGFR만을 선택적으로 저해하는 표적항암제(TKI)로 기존 항암요법보다 효과가 뛰어나며 부작용도 덜함
EGFR 억제제	osimertinib (Tagrisso)	Astrazeneca	Marketed	• 기존 치료제에 내성이 있는 환자에게도 효과 • EFGR 변이 양성인 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 치료제로 미국 FDA 승인과 KFDA 허가 • 생존기간을 6.8개월 연장, 사망위험은 54% 감소
EGFR 억제제	Leclaza (lazertinib)	유한양행	Marketed	• 1~2세대 EGFR 표적 치료제에 내성이 생긴 T790M 돌연변이 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자 치료에 사용 가능 • BBB(뇌혈관장벽)을 통과할 수 있어 뇌전이가 발생한 폐암 환자에게도 우수한 효능과 뛰어난 내양성 • 2021년 7월부터 건강보험 급여 적용
EGFR 억제제	amivantamab (Rybrentav)	Janssen	Marketed	• EGF 및 MET를 타겟으로 하는 EGFR 억제제 계열의 이중항체 의약품 • 암세포가 사라지거나 줄어든 전체 반응률은 40%였으며, 약물반응 지속시간은 11.1개월 • 무진행 생존기간은 8.3개월로 약 4배 길어짐
ALK 억제제	Crizotinib (Xalkori)	Pfizer	Marketed	• 다른 장기에 전이되어 있고 역형성 림프종 키나아제(ALK) 유전자 혹은 ROS1 유전자에 돌연변이를 갖고 있는 비소세포(non-small cell) 폐암 환자를 위한 치료제 • 특정 유전자의 돌연변이를 지닌 환자들에게만 적용할 수 있으므로 적용 대상이 한정적 • 분자표적 항암제로 화학항암제에서 나타나는 부작용들이 나타나고, 내성으로 인한 치료 효과 감소 문제
ALK 억제제	alectinib (ALECENSA)	Genentech	Marketed	• 역형성 림프종 인산화효소를 선택적으로 억제하여 암세포의 성장을 저해 • 역형성 림프종 인산화효소 양성인 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 치료에 사용
ROS1 저해제	Entrectinib (Rozlytrek)	Genentech	Marketed	• NTRK 유전자 융합에 의해 발현되는 고형암의 치료에 사용되는 표적항암제 • 주로 특정 고형암과 비소세포폐암의 치료에 사용
PD-1 Mab (면역관문 억제)	Pembrolizumab (Keytruda)	Merck & Co.	Marketed	• 2019년 4월 비소세포 폐암 1차 치료제로 미국 FDA 승인 • 소세포 폐암 치료제로는 전체생존기간(OS)에 있어 효과를 입증하지 못함 • 단일요법만이 아니라 다른 치료제와의 병용요법으로 많이 사용됨

Drug Class	치료제	회사	개발단계	개발동향
PD-1 Mab (면역관문 억제)	Atezolizumab (Tecentriq)	Genenentech	Marketed	• 은 국소적으로 진행하거나 다른 곳으로 전이된 비소세포 폐암의 치료제로서 백금이 포함된 항암제 치료 중 악화하거나 후에 재발된 환자에게 사용
PD-1 Mab (면역관문 억제)	durvalumab (IMFINZI)	Astrazeneca	Marketed	• 병기3기에 있는 비소세포 폐암의 치료제로서 백금 기반 화학요법 및 방사선 치료 후 질병이 진행되지 않은 환자에게 사용
PD-1 Mab (면역관문 억제)	nivolumab (Opdivo)	BMS	Marketed	• 폐암 치료에 대해 FDA가 승인한 첫 면역치료제 • 편평상피세포암 유형의 비소세포 폐암 환자와 화학요법에 대한 반응을 멈춘 비편평상피세포암 유형의 비소세포 폐암 환자로 제한하여 사용
VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3 kinases 억제제	lenvatinib	Eisai	P2	• 티로신키나아제를 억제함으로써 암세포의 성장을 억제하는 항암제 • 임상2상 시험에서 RET 융합 양성 폐선암 환자에서 활성

자료: 검색 자료를 기반으로 KISTI 작성

4) 애널리스트 인사이트

폐암은 난치성 질환으로 국내외에서 암으로 인한 사망률이 1위이고 발생률이 아주 높으며, 다른 암종에 비해서 폐암 치료제의 치료 효과가 낮아 의학적으로 뚜렷한 발전이 없었던 분야 중 하나이다. 비소세포폐암이 전체 폐암의 80~85% 정도를 차지하며 나머지 15~20%는 소세포폐암이 차지한다. G7 국가의 비소세포 폐암 치료 환자수는 2020년 기준 약 52만 명으로 추정되며, 2030년에는 약 59만 명으로 증가할 것으로 전망된다.

폐암 치료를 위한 항암제는 화학항암제, 분자표적 항암제, 면역항암요법으로 크게 구분할 수 있고, 주요 치료제로서 EGFR 억제제, ALK 억제제, ROS1 저해제, PD-1 Mab(면역관문 억제제), VEGFR1/VEGFR2/VEGFR3 kinases 억제제 계열 치료제 등이 있다.

기존 치료제와 신규 치료제들이 전이성 비소세포 폐암 1차 치료제로서 승인을 시도하고 있으나 진화된 새로운 돌연변이에 의한 내성을 극복하는데 미흡하며, 폐암 생존율을 높이는 데 충분하지 않다. 무질병생존율(DFS)뿐만 아니라 전체생존기간(OS)도 향상시키는 효과적인 폐암 치료제 개발을 위해서는 진화된 새로운 돌연변이에 의한 내성이 작용하는 기전을 확인할 필요가 있으며, 치료방향 결정을 위해서 면역요법에 대한 반응에 대한 더 나은 예측 바이오마커 개발이 필요하다.

최근 다양한 표적·면역 항암제가 등장하면서 폐암의 생존율이 개선되었고, 표적항암제의 건강보험 급여화 효과로 5년 생존율이 8.9%로 높아졌다. 표적항암제를 쓸 수 없으나 면역항암제 병용요법

으로 생존율을 더 높일 수 있는 70~80% 환자는 치료 사각지대에 놓여 있었으나 최근 면역항암제 '키트루다'가 비소세포폐암 1차 치료제로 건강보험 적용을 받게 되었다. 면역 관문 억제제는 비소세포 폐암 치료제 시장을 계속 주도하여 2030년에는 전체 시장의 49%의 시장 점유율을 유지할 것으로 전망된다. 폐암의 생존율을 높이는 전략으로 면역관문 억제제 기반 병용요법의 시도가 증가하고 있다.

따라서 추후에도 동 시장의 규모는 지속적으로 증대될 것으로 분석되며, 미충족 수요를 고려한 사망률을 감소시킬 수 있는 치료제의 기술적 개발은 여전히 미미한 것으로 분석된다.

위와 같은 폐암의 질환적 특성 및 시장 특성을 기반으로 모색할 수 있는 사업화 전략은 다음과 같다.

- ① 차별성을 확보하는 R&D 투자전략 수립: 생존율을 증가시키는 효능있는 치료제가 많지 않아 유효 경쟁 강도가 높지 않으므로, 기술 혁신을 통한 차별성 확보는 사업화 성공에서의 Key point로 분석된다. 따라서 차별성을 최대화할 수 있는 전략을 체계적으로 수립할 필요가 있다.
- ② 미충족 수요를 만족시켜주는 치료제 개발: 진화된 새로운 돌연변이에 의해 발생하는 내성이 작용하는 기전을 확인하여 무질병생존율(DFS)뿐만 아니라 전체생존기간(OS)도 향상시키는 효과적인 폐암 치료제 개발을 하고 치료방향 결정을 위해서 면역요법에 대한 반응에 대한 더 나은 예측 바이오마커를 개발할 수 있다면 효과적 시장침투 혹은 신시장 선점이 가능할 것으로 판단된다.

③ 병용요법으로 사용될 수 있는 치료제 개발: 현재 재발 또는 전이성 자궁경부암에 대해 전통적인 방사선 요법과 화학요법이 주류 치료법으로 사용되고 있고, 최근 면역요법제가 사망률과 무진행 생존율(PFS)를 향상시키는 데 효과를 보이고 있다. 단독요법보

다는 다수 처방되는 방사선 요법, 화학요법, 면역요법제와의 병용요법으로 치료효과를 개선시킬 수 있는 치료제 개발을 진행하여 틈새 시장을 공략할 필요가 있다. [ASTI](#)

그림 2 폐암 치료제 시장의 신 사업기회 분석



ASTI MARKET INSIGHT



본원 (우)34141 대전광역시 유성구 대학로 245 한국과학기술정보연구원
T. 042) 869-1004, 1237 F. 042) 869-1091

분원 (우)02456 서울특별시 동대문구 회기로 66 한국과학기술정보연구원
T. 02)3299-6114 F. 02)3299-6244

