

자궁경부암 치료제

젊은 층의 자궁경부암 환자의
계속적 증가세에 따른
자궁경부암 치료제의
신규 사업기회와 추진전략



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

KEY FINDING

1. 자궁경부암의 발생률은 국가예방접종 프로그램의 영향으로 최근 감소 추세를 보이고 있으나, 세계적으로 여성암 사망률 2위를 기록하고 있고, 20대 이하에서의 발생률이 지속적으로 증가하고 있는 것으로 분석된다.
2. 자궁경부암 치료제의 세계 시장 규모는 2019년 기준 약 6,612백만 달러에서 연평균 4.2%의 성장을 통해 2029년 약 9,566백만 달러로 확대될 것으로 전망된다.
3. 성행위로 인하여 전파될 수 있는 인유두종바이러스(HPV)의 감염이 자궁경부암의 발생에 중요한 역할을 한다고 알려져 있으며, 국내 자궁경부암 진료비는 2018년까지 6년간 55% 증가하였으며, 현재 시판 중인 치료제는 항암화학요법, 면역요법제 외 제한적인 것으로 파악된다.
4. 자궁경부암 치료제는 미충족 수요를 고려하여 방사선 용법과 병용 치료 시 재발, 침윤, 전이를 최소화하고, 초기 자궁경부암 환자의 재발을 방지하고 전이 및 침윤을 방지하고, 후기 자궁경부암 환자의 생존율을 연장시키고 고농도 화학항암제의 대체 등이 사업화 성공의 핵심적 요인으로 분석된다. 재발 또는 전이성 자궁경부암에 대해 주류 치료법으로 사용되는 전통적인 방사선 요법과 화학요법과 면역요법제와의 병용요법으로 치료효과를 개선시킬 수 있는 치료제를 개발한다면 틈새시장을 선점할 가능성이 높다고 판단된다.

1) 시장의 개요

자궁경부암(Cervical cancer)이란 자궁의 입구인 자궁경부에 발생하는 여성 생식기 암으로, 자궁경부 표면의 정상 상피세포에서 시작하여 미세한 현미경학적인 변화가 발생하는 자궁경부 상피내이형성증(정상조직과 암조직의 중간)을 거쳐, 상피 내에만 암세포가 존재하는 자궁경부상피내암(자궁경부암 0기)으로 진행하게 되고, 이 단계에

서도 발견하여 치료하지 못하면 다시 침윤성 자궁경부암으로 진행하게 되며, 정상 상피세포에서 침윤암이 되는 과정은 수년이나 수십 년에 걸쳐 서서히 진행하게 된다.

자궁경부는 자궁의 입구 부분으로 자궁의 제일 아래쪽에 있으며 바깥쪽으로 질과 연결되어 있으며, 대부분 근육조직인 자궁체부에 비해 신축성 있는 조직으로 이루어져 있다. 자궁경부암은 세계적으로 여성에서 두 번째로 흔한 암으로 한해 약 50만 건 정도 보고되고

있으며, 개발 도상국과 미개발국에서 80%가 진단되고 있으며 자궁경부암에 의한 사망은 매년 23만 건에 이르고 있으며, 대한민국 여성암 중 유방암, 위암, 대장암, 갑상선암에 이어 발생 빈도가 5위를 차지하고 있고, 자궁경부암은 국내 5년 생존율이 2014~2018년 기준 80.5%로 알려져 있다.

자궁경부암은 편평상피세포암(squamous cell carcinoma)과 선암(adenocarcinoma), 혼합 암종(mixed carcinoma, 선편평상피세포암)으로 크게 나뉘며, 편평상피세포암이 약 80~90%, 선암이 10~20% 차지하며, 혼합암종은 2~5%를 차지한다.

편평상피세포암은 다시 비각질화 대세포(Large cell non-keratinizing carcinoma) 65%, 각질화 대세포(Large cell keratinizing carcinoma) 25%, 비각질화 소세포(Small cell carcinoma) 5%로 분류되며 대세포형(large cell type)이 소세포형(small cell type)보다 예후가 좋다고 알려져 있다.

스페인 카탈루냐 연구소에 따르면 2019년 기준 전 세계에서 자궁경부암으로 새로 진단받은 환자가 56만 9,847명이며, 하루 평균 자궁경부암으로 인한 사망자 수는 853명을 기록하였으며, 국내 자궁경부암 발생률은 미국의 3배, 일본의 2.5배, 브라질의 1/3 수준이며 자궁경부암으로 인한 사망률이 암 사망률에서 차지하는 비율이 6%로 미국, 일본, 스위스 등의 2% 내외에 비하여 높은 실정이다.

생명보험협회 발표자료에 따르면 국내 자궁경부암 발병 환자 수는 2012년 52,996명에서 2018년 62,071명으로 5년간 약 17%가 증가하였고, 국내 자궁경부암 진료비 또한 2012년 801억 원에서 2018년 1,245억 원으로 6년간 55% 증가하였다.

연령별 국내 자궁경부암 환자 수를 보면, 40~50대가 전체에서 51.7%를 차지하는 등 가장 높은 비중을 차지하고 있으나 연평균 증가율(7%)은 낮으며, 20대 이하가 3.6% 비중을 차지하지만, 연평균 증가율(47%)은 가장 높다. 2019년까지 5년간 국내 자궁경부암 환자는 15% 이상 증가했으며, 20~30대 환자는 2015년 1만 3,447명에서 2019년 1만 7,760명으로 5년 새 약 47% 증가했다.

자궁경부암의 발생률은 국가예방접종 프로그램의 영향으로 최근 감소 추세를 보이나, 자궁경부암 생존율(80.2%)이 세계적으로 여성암 사망률 2위를 기록하고 있고, 유방암(93.2%)이나 갑상선암(100%)과 비교하여 낮으므로 적기에 치료받는 것이 중요하다.

질병예방통제센터(CDC)에 따르면 미국 50대 여성의 80%는 일생에 한번 가장 HPV(인유두종) 바이러스에 감염되며, HPV 바이러스는 자궁경부암을 일으키는 원인으로 알려졌다.

자궁경부암은 처음 성행위를 가진 연령이 낮은 경우, 성행위 상대자가 인유두종바이러스(HPV) 보균자인 경우, 성행위 상대자가 여러 명인 경우, 성병에 감염된 병력이 있는 경우에 높은 발생률을 보여 성

행위와 밀접한 관계가 있으며 사회 경제적 여건이 낮은 계층이나 흡연을 하는 여성에서 더 많이 발생한다. 최근에는 이러한 위험 인자들과 더불어 성행위로 인하여 전파될 수 있는 인유두종바이러스(HPV)의 감염이 자궁경부암의 발생에 중요한 역할을 한다고 알려져 있으며, 인유두종바이러스가 만들어 내는 바이러스의 단백질들이 암 발생을 억제하는데 중요한 인체의 종양억제유전자로부터 만들어지는 단백질들의 기능을 억제함으로써 암 발생이 유발된다고 알려져 있다.

자궁경부암은 인유두종바이러스(HPV)를 비롯하여 생활요인과 환경요인 및 유전요인 등 여러 요인이 복합적으로 관여하여 발생하며, 실제로 약 100여 종 이상의 인유두종 바이러스 아형 중 16형과 18형이 자궁경부암의 70% 이상에서 검출되고 있다.

2009년 'HPV type 6, 11'에 의한 생식기 사마귀(genital warts)의 예방을 위해서 9~26세의 남자에게 백신 '가다실'을 사용하는 것을 미국 FDA가 승인하였으며, 2014년 12월에 미국 FDA가 '가다실 9'이라는 백신을 9~26세의 여자들과 9~15세의 남자들에게 사용할 수 있도록 승인했으며, 이 백신으로 9개의 타입의 HPV에 의해 발생할 수 있는 질병을 예방할 수 있다.

현재 접종 가능한 HPV 백신은 2가와 4가, 9가 등 3가지가 있으며, 각 숫자는 예방 가능한 HPV 유형의 개수를 의미하며, 현재까지는 9가 백신이 가장 많은 HPV 유형을 예방하면서 자궁경부암·질암·외음부암·항문암 등 HPV 관련 질환의 원인을 90%까지 포함하며, CDC(Centers for Disease Control and Prevention)에서 15세 미만 어린이는 2번의 접종, 15세 이상은 3번 접종을 권고하는 이유는 어릴 때 면역체계도 더 잘 반응하기 때문이라고 한다.

자궁경부암의 5년 생존율은 자궁경부상피내암(0기)가 99%, 1기가 82%지만 3기는 44%, 4기는 15%로 급격히 낮아져서 생존율을 높일 수 있는 치료제 개발이 필요하다. 자궁경부암의 경우 발생 첫해의 국내 1인당 평균 진료비 총액은 약 356만 원으로 나타났고, 그 후 1년 차 추적관찰 대상자의 진료비 총액은 1인당 연평균 102만 원, 재발환자는 588만 원의 비용이 발생하는 것으로 나타났다.

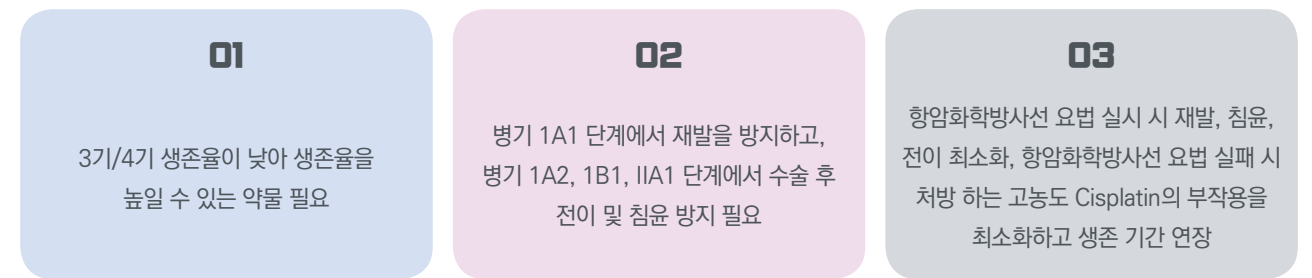
자궁경부암의 치료방법은 크게 수술, 방사선치료, 항암화학요법이 있으며, 치료법은 암의 진행 정도, 즉 '병기'에 의해 선택되는데 암의 크기, 나이, 전신상태, 향후 출산 희망 여부 등을 고려해서 결정한다.

전암성 병변인 경우에는 원추절제술만으로도 완치가 가능하며 치료 후 임신이 가능할 수도 있지만, 침윤성 자궁경부암인 경우에는 대부분 광범위 자궁적출술(radical hysterectomy)이나 항암화학 방사선치료를 받게 되며, 경우에 따라서는 두 가지 치료법을 병행하기도 하며, 병변이 많이 진행된 경우는 수술을 하지 않고 항암화학방사선 치료를 시행한다.

재발성 자궁경부암의 임상 양상은 매우 다양하며, 체중감소, 하지 부종, 골반 혹은 허벅지 통증, 질 출혈 혹은 질 분비물의 증가, 진행성 요관 폐색, 쇄골위림프절 비대 등이 나타나며, 폐로 전이했을 경우는 기침, 객혈, 때로는 흉통을 호소할 수 있으나, 특징적인 증상이 없는 경우가 더 많다. 일반적으로 근처적 수술로 치료를 받은 1기 및 2기 초의 자궁경부암 환자 중 5~20%가 재발을 경험하게 되며, 재발환자들 중 절반은 1차 치료를 시행 받은 후 1년 이내에, 나머지 절반의 경우도 대부분 3년 이내에 재발을 보이며, 그 이후에는 재발이 드문 것으로 알려져 있다.

그림 1

자궁경부암 치료제의 주요 Unmet Needs



자료: 검색 자료를 기반으로 KISTI 작성

2) 자궁경부암 치료제에 대한 정책 및 규제현황

자궁경부암 예방의 첫 단계는 9세부터 14세 사이에 인유두종바이러스(HPV)에 대한 예방접종을 받는 것이며, 이는 세계보건기구의 권고 사항이다. 한국 정부는 2016년부터 만 12세 여성 청소년에게 예방접종을 무료로 제공하고 있는데, 2019년 8월 기준 만 12세 여성 청소년의 절반가량이 백신을 접종한 것으로 조사되었다.

HPV 예방백신은 'HPV 16/18' 12개월 지속 감염률을 92% 감소시키는 효과가 있으므로 99개 국가 및 지역에서 국가예방접종 프로그램을 지원하고 있으며, HPV 예방접종은 2007년 처음 허가된 이후 99개 국가 및 지역에 적용되고 있으며, 2016년에는 WHO가 9~14세에 이르는 여아의 HPV 예방접종 권고로 다양한 연령대로 예방 프로그램이 확대되고 있다. 국내에서 국가예방접종(NIP) 지원 사업으로 무료로 접종이 가능한 자궁경부암 백신은 MSD의 가다실과 GSK의 서바릭스 등 총 2종류이다.

국내에서는 20세 이상 여성에게는 2년에 한 번 자궁경부암 검진을 받도록 권고하고 있고, 생년 끝자리에 따라 2년마다 무료로 자궁

자궁경부암 병기 1A1 단계에서 재발을 방지하고, 병기 1A2, 1B1, II A1 단계에서 수술 후 전이 및 침윤을 방지할 수 있는 치료제 개발이 필요하다.

항암화학방사선 요법 실시 시 자주 발생 가능한 재발, 침윤, 전이를 최소화할 수 있는 방사선 요법 병용 치료제 개발이 필요하며, 항암 화학방사선 요법이 실패 시에 주로 처방하는 고농도 Cisplatin은 부작용이 심하므로 생존 기간을 연장하고 부작용을 최소화할 수 있는 대체 치료제 개발이 필요하다.

경부암 검진을 지원한다.

3) 시장동향 및 전망

1 시장 규모

2020년 Reportlinker.com 시장 자료에 따르면, 자궁경부암 치료제 세계 시장은 2019년 기준 6,612백만 달러 규모에서 연평균성장률 4.2%로 증가하여 2029년 9,566백만 달러 규모로 증가할 것으로 전망된다.

Reportlinker.com 시장자료를 참고로 한 KISTI 추정결과에 따르면 편평상피세포암 적응증에 대해 단클론항체 계열 의약품으로 승인된 Cemiplimab(Libtayo)는 꾸준히 고성장으로 2029년 기준 2번째 시장 점유율을 차지할 것으로 전망되며, 'TIL cell therapy' 계열의 세포 치료제인 LN-145(Lifileuce)은 2029년 기준 1번째 시장 점유율을 차지할 것으로 전망된다.

Zalifrelimab는 'CTLA 4 Mab' 계열의 항체 의약품으로 항PD-1 치료법과 병용 사용 시 치료상 혜택이 기대되어 2029년 기준 3번째

시장 점유율을 차지할 것으로 전망된다.

Keytruda(Pembrolizumab)는 FDA 승인을 받은 유일한 면역요

법제이지만, 보험급여 대상이 아니어서 고가의 치료비로 인해 성장

이 다소 느릴 것으로 전망된다.

표 1 자궁경부암 치료제 세계 시장 규모 및 전망

(단위: 백만 달러)

구분	2019년	2020년	2021년	2022년	2023년	2024년	2025년	2026년	2027년	2028년	2029년	CAGR (%)
세계시장	6,347	6,612	6,888	7,176	7,476	7,789	8,114	8,455	8,810	9,180	9,566	4.2

자료: Reportlinker.com, Cervical Cancer Drugs Market, 2020

표 2 주요 의약품별 자궁경부암 치료제 세계 시장 규모 및 전망

(단위: 백만 달러)

구분	2019년	2020년	2021년	2022년	2023년	2024년	2025년	2026년	2027년	2028년	2029년	CAGR (%)
Cemiplimab (Libtayo)	0	271	357	471	622	820	1,082	1,428	1,884	2,484	3,277	31.9%
LN-145	0	0	11	86	213	273	416	574	1,266	2,791	6,154	120.5%
Zalifrelimab	0	0	6	50	89	124	159	201	406	819	1,652	101.8%
Keytruda	12	17	21	23	46	81	87	101	136	183	246	34.6%
Balstilimab	0	0	-	35	46	71	109	138	144	150	156	40.9%
Hycamtin	24	27	29	32	35	37	40	43	46	50	54	8.1%
Irinotecan Hydrochloride	7	8	8	9	10	10	11	12	13	14	15	7.0%

자료: 검색 자료를 기반으로 KISTI 추정

경쟁 현황

Nippon Kayaku의 Lastet(Etoposide)는 세포독성 항암제로 DNA합성을 억제하여 apoptosis를 통한 세포사멸을 유발하며, 1983년 'Topoisomerase II 억제제' 계열의 폐암 치료제로 승인되었으나, 차후 자궁경부암의 1차 치료제로 적응증이 확장되었다.

Nippon Kayaku의 Carboplatin(Carboplatinum)은 백금 화합물 계열의 난소암 치료제로 1989년 승인되어 1차 치료제로 사용되고 있으나, 수술 후 방사선 치료 시에 방사선치료의 효과를 높이기 위하여 Cisplatin과 함께 가장 일반적으로 사용되는 자궁경부암에 대해서도 사용되는 세포독성 항암치료제이다.

세포독성 항암치료제는 특성상 암세포뿐만 아니라 정상 세포에도 독성을 미치고 광범위한 세포 파괴를 유발해 환자들은 치료를 받는 동안이나 치료가 끝난 후에도 전신적인 부작용이 나타난다.

Eli Lilly의 Gemzar(Gemcitabine)는 2006년 난소암 치료제로 승인된 'Pyrimidine 유사체' 계열의 화합물 치료제로 재발 및 전이된 자궁경부암에 대한 2차 치료제로 사용되고 있으며, 2009년 자궁경부암 환자의 무진행생존율(PFS)를 현저하게 개선할 수 있다는 임상시험 결과를 발표한 바 있다.

Novartis/Nippon Kayaku의 Hycamtin(Topotecan)는 'Topoisomerase I 억제제' 계열의 세포 주기 선택적으로 작용하는 항암제로 DNA 합성을 막아 세포 분열을 저해하며, 난소암, 자궁

경부암, 폐암 등에 사용되며 2015년 미국 FDA 승인을 받았다. Hycamtin(Topotecan)의 주요 부작용으로는 혈구 수 감소, 백혈구, 적혈구의 일시적 감소 등이 있다.

Merck(MSD)의 Keytruda(Pembrolizumab)는 자궁경부암에 대해 2018년 FDA 승인을 받은 면역요법제(PD-1 Mab) 계열의 유일한 치료제로, 자궁경부암 임상3상에서 화학요법과 병용했을 때 사망위험을 33% 감소시키고, 1차 치료에서 전체 생존율(OS)을 통계적으로 유의미하게 개선시켜 새로운 1차 치료제가 될 가능성을 보인 바 있다.

Keytruda(Pembrolizumab)는 비소세포폐암 1차 치료제로 사용되거나 호지킨 림프종에 2차·3차 치료 이상 단독 요법 투여 시 의료보험 급여로 허용되나, 부인암 영역(자궁경부암, 자궁내막암, 난소암)에서는 아직 보험 적용이 안 되어 비용이 많이 든다.

'PD-1 Mab' 계열의 Sanifi의 Libtayo는 암이 재발하거나 퍼진 환자가 화학요법을 받은 환자보다 더 오래 살거나 질병을 억제하는 효능은 인정되었으나, 시판 후 연구에 대한 FDA의 요구를 거부하여 2022년 1월 FDA 승인 신청을 철회했다.

AstraZeneca의 Durvalumab(Imfinzi)는 'PD-1 Mab' 계열의 2020년 방광암과 폐암 치료제로 미국 FDA승인을 받았으나, 자궁경부암 환자에 대한 방사선 요법과의 병용요법에 대한 임상3상 시험 결과 무진행생존율(PFS)를 현저히 개선하는데 실패하였음이 2022년 3월 발표되었다.

표 3 주요 자궁경부암 치료제 동향

단계	치료제	회사	Drug Class	동향
Marketed	Lastet (Etoposide)	Nippon Kayaku	Topoisomerase II inhibitor	• 원래 폐암 치료제이었으나 자궁경부암 치료제로 승인
Marketed	Carboplatin (Carboplatinum)	Nippon Kayaku	Platinum compound	• 원래 난소암 치료제이었으나 자궁경부암 치료제로 승인
Marketed	Gemzar (Gemcitabine)	Eli Lilly	Pyrimidine analogue	• 2006년 난소암 치료제로 승인 • 재발 및 전이된 자궁경부암에 대한 2차 치료제로 사용
Marketed	Hycamtin (Topotecan)	Novartis/Nippon Kayaku	Topoisomerase I inhibitor	• 2015년 11월 FDA 승인
Marketed	Irinotecan Hydrochloride	Nippon Kayaku	Topoisomerase I inhibitor	• 원래 폐암 치료제이었으나 자궁경부암 치료제로 2016년 승인
Marketed	Keytruda (Pembrolizumab)	Merck & Co	PD-1 Mab	• 2018년 6월 FDA 승인

단계	치료제	회사	Drug 타겟	동향
Approved	Cemiplimab (Libtayo)	Sanofi	monoclonal antibody	<ul style="list-style-type: none"> 2020년 8월 편평상피세포암 적응증에 대해 FDA 승인 재발 또는 전이성 자궁경부암에 대하여 2022년 3월 캐나다 식약처 승인
P3	Durvalumab (Imfinzi)	AstraZeneca	PD-1 Mab	<ul style="list-style-type: none"> 2020년 방광암과 폐암 치료제로 FDA 승인 2022년 3월 임상3상 결과 무진행생존율(PFS) 개선 실패 발표
P2	Zalifrelimab (AGEN-1884)	Agenus	CTLA 4 Mab	<ul style="list-style-type: none"> CTLA 4 Mab 계열의 항체 의약품 PD-L1 양성 종양이 있는 환자에 대해 33%의 객관적 반응율(ORR) 달성
P2	Balstilimab (AGEN-2034)	Agenus	PD-1 Mab	<ul style="list-style-type: none"> 2021년 BLA 제출했으나, FDA 권고에 따라 BLA 철회 Balstilimab + Zalifrelimab 병용요법으로 진행성 위암에 대해 임상2상 재진행 중
P2	LN-145 (Lifileucel)	Iovance Biotherapeutics	TIL cell therapy	<ul style="list-style-type: none"> 암 조직으로부터 TIL을 분리해 시험관에서 재활성화 및 배양 후 환자로 되돌려 보내는 세포 치료법으로 임상2상 진행 중

자료: 검색 자료를 기반으로 KISTI 작성

4) 애널리스트 인사이드

자궁경부암 치료제는 인유두종바이러스(HPV)을 비롯하여 생활요인과 환경요인 및 유전요인 등 여러 요인이 복합적으로 관여하여 발생하고, 성행위로 인하여 전파되는 HPV 감염이 자궁경부암의 발생에 중요한 역할을 하여 지속적으로 유병률이 증가하고 있어 치료제 시장에서의 수요가 확대되고 있는 추세이다. 자궁경부암의 세계적인 발생률은 국가예방접종 프로그램의 영향으로 최근 다소 감소 추세를 보이거나, 자궁경부암 생존율이 세계 여성암 사망률 2위를 기록하고 있어 적기에 치료받는 것이 중요하다.

국내 자궁경부암 발병 환자 수는 2012년 52,996명에서 2018년 62,071명으로 5년간 약 17%가 증가하였고, 진료비 또한 2012년 801억 원에서 2018년 1,245억 원으로 6년간 55% 증가하였다. 따라서 시장성장률은 낮지만 동 시장의 규모는 지속적으로 증가할 것으로 분석되며, 방사선 용법과 병용 치료 시 재발, 침윤, 전이를 최소화하고 후기 자궁경부암 환자의 생존율을 연장시킬 수 있는 효능이 충분한 치료제의 기술적 개발은 여전히 미미한 것으로 분석된다.

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

① 차별성을 확보하는 R&D 투자전략 수립: 유효한 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: 방사선 용법과 병용 치료 시 재발, 침윤, 전이를 최소화하고, 초기 자궁경부암 환자의 재발을 방지하고 전이 및 침윤을 방지하고, 후기 자궁경부암 환자의 생존율을 연장시키고 고농도 화학항암제를 대체하는 새로운 자궁경부암 치료제 개발을 할 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)을 향상시키는 데 효과를 보이고 있다. 단독요법보다는 다수 처방되는 방사선 요법, 화학요법, 면역요법제와의 병용요법으로 치료효과를 개선시킬 수 있는 치료제 개발을 진행하여 틈새 시장을 공략할 필요가 있다. 

그림 2 자궁경부암 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

