

ASTI MARKET INSIGHT

대장암 치료제

대장암 치료제 수요 증가에 따른
신규 사업기회와 추진전략



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

KEY FINDING

1. 대장암은 세계적으로 흔한 암이며, 미국에서 세 번째로 사망률이 높다. 대장암의 10만명당 발병률을 살펴보면, 미국은 28.7명, 영국은 40.0명으로 추정되고 있다.
2. 국내 대장암 발병률은 10만 명당 45명으로 세계 1위를 기록하고 있으며, 그 원인으로 짜고, 매운 음식과 육류 위주의 서구식 식습관을 꼽고 있다.
3. 대장암 치료제의 세계시장은 2019년 기준 8,307백만 달러(10조 9,559억 원) 규모에서 연평균 1.8%로 성장하여 2024년 9,084백만 달러(11조 9,802억 원) 규모로 성장할 것으로 전망되고 있다.
4. 전이성 대장암 치료제는 희귀의약품으로 지정이 가능하며, 희귀의약품으로 지정되면 세금감면, 허가신청비용 면제, 시판허가 승인 시 7년간 독점권 부여 등 다양한 혜택을 받게 된다. 대장암의 조기 발견을 위하여 만 50세 이상은 1년마다 무료로 검진을 받을 수 있도록 국가에서 지원하고 있으며, 암으로 진단이 확정되어 중증 환자로 등록될 경우 요양급여 비용의 5%만 개인이 부담하는 중증 환자 산정특례제도를 시행하고 있다.
5. 대장암 치료제 중 VEGF inhibitors, Antimetabolites 계열 치료제의 경우 시장점유율이 감소하고 있고, PD-1 inhibitors와 BRAF Inhibitors 계열 치료제의 시장점유율이 크게 증가하고 있으며, VEGFR inhibitors, Multi-targeted kinase inhibitors 계열 치료제의 시장점유율도 크게 상승할 것으로 전망된다.
6. 대장암 치료제의 연구개발은 시장성이 우수하고 질병부담으로 인한 미충족 수요가 높음에도 불구하고 기술개발 투자에 대한 실패 위험부담이 크고 자금 회수 가능성이 낮은 편이라 기술료 수입을 극대화하기 위한 라이선싱 아웃을 목표로 개발할 필요가 있다.
7. 대장암 치료제 중 전이성 대장암 환자의 40~60%를 차지하는 RAS 돌연변이 전이성 대장암 환자에 대한 새로운 치료제, BRAF 돌연변이 전이성 대장암 환자에 대한 효과적인 치료제에 중점을 두고 개발한다면 효과적 시장 선점이 가능할 것으로 기대된다.

1) 시장의 개요

대장암(Colorectal cancer)이란 대장에 생긴 암세포로 이루어진

악성종양을 의미한다. 대장은 크게 결장과 직장으로 구분되고, 결장은 다시 맹장, 상행결장, 횡행결장, 하행결장 그리고 에스(S)결장으로 나누어지는데, 암이 발생하는 위치에 따라 결장에 생기는 암을 결장

암, 직장에 생기는 암을 직장암이라고 하고, 이를 통칭하여 대장암 혹은 결장 직장암이라고 한다.

대략적인 대장의 각 부위별 암 발생률은 맹장과 상행결장 25%, 횡행결장 15%, 하행결장 5%, S결장 25%, 직장-S결장 접합부 10%, 직장 20% 정도로 알려져 있다. 대장암의 경우, 조직학적으로 점막(Mucosa)에서 시작되는 선암(Adenocarcinoma)이 대부분이며, 드물게 신경내분비세포종양(Neuroendocrine tumor), 림프종(Lymphoma) 등에 의한 암이 발생하기도 하는데, 일반적으로 대장암이라고 하면 선암을 의미한다. 대장암의 주요 원인으로는 동물성 지방의 과도한 섭취, 섬유질 섭취 부족, 칼슘, 비타민D의 부족, 굶거나 튀긴 음식의 섭취, 운동 부족, 염증성 장 질환, 대장 용종, 유전적 요인, 50세 이상의 연령 등을 들 수 있다.

대장암은 세계적으로 남성에서는 4번째, 여성에서는 3번째로 많이 발생하는 암이다. 2012년 기준으로 140만 건의 대장암 진단이 있었고, 이 가운데 69만 4,000명이 사망하였다. 국제암연구소(IARC)의 2022년 자료에 따르면, 2020년 기준 대장암 연령표준화발생률은 10만 명 당 미국의 경우 28.7명, 영국의 경우 40.0명으로 추정된다. 세계보건기구(WHO) 산하 국제암연구소(IARC)가 세계 184개국을 대상으로 조사한 '세계 대장암 발병 현황'에 의하면 국내 대장암 발병률은 10만명당 45명으로 세계 1위를 기록하고 있으며, 한국인의 파고, 매운 음식 선호에 육류 위주의 서구식 식습관까지 더해져 대장암 발병률은 매년 증가하는 추세이다.

대장내시경 검사는 의료진이 모니터로 대장 내부를 직접 관찰하고, 암으로 발전할 위험이 높은 선종성 용종(폴립)은 검사 중 제거할 수 있어, 대장암 조기 진단과 예방에 효과적이다. 의사들은 40세 이후부터는 대장내시경 검사를 권하는데, 용종이 발견되지 않을 경우 5년 주기로 검사 받고, 용종이 발견된다면 암 예방을 위해 1~2년 단위로 검사 받는 것을 권유한다.

대장암의 치료방법으로 크게 수술적 요법, 항암화학요법, 방사선 요법이 있으며, 절제 수술이 불가능한 전이성 대장암의 치료에는 항암 화학요법이 주로 사용되고 있다. 현재 주로 사용되는 대장암 치료제로는 5-FU 단독요법, 5-FU와 Leucovorin(LV)의 병용요법, FOLFOX 병용요법, FOLFIR 병용요법, Cetuximab, Panitumumab, Bevacizumab, Aflibercept, Regorafenib, Pembrolizumab 등의 약물을 들 수 있다.

최근 몇 년 동안 전이성 대장암에 대한 여러 약물 승인에도 불구하고 3차 치료제에 대한 효과적인 치료가 어려운 현실이다. 대부분의 전이성 대장암 환자에게 수술적 절제술은 유일한 치료방법이며 약물적 치료는 전이성 대장암 환자의 소수에게만 가능하다. 면역 체크포인트 억제제는 일부 환자군에게 지속적인 반응을 유도할 수 있는 잠재력을 가지고 있지만, 여전히 전이성 대장암 환자를 위한 보다 효과적인 치료법이 필요한 미충족 수요를 가지고 있다.

야생형(Wild-type) RAS¹⁾ 돌연변이 전이성 대장암 환자에게는 몇 가지 VEGF²⁾ 억제제와 EGFR³⁾ 억제제를 사용할 수 있지만, EGFR 억제제는 RAS 돌연변이를 가진 환자에게는 활성이 부족한 상태이고, RAS 돌연변이를 가진 환자는 전이성 대장암 환자의 40~60%를 차지하고 있으며 치료옵션이 제한적이므로 미충족 수요가 크다. 비록 RAS 돌연변이 전이성 대장암이 어려운 목표임이 알려져 있지만, 새로운 면역 체크포인트 억제제(PD-1 inhibitors) 조합과 초기 단계의 KRAS⁴⁾ 억제제는 RAS 돌연변이를 가진 환자 집단에서 일부 효과를 나타낸다는 사실이 보고된 바 있다.

현재 전이성 대장암 치료법의 치료순서를 최적화하고, 진행 중인 동일한 치료법을 환자에게 다시 적용해야 하는지 여부를 결정하기 위해서는 더 많은 연구가 필요하며, 전반적으로, 치료법의 다양한 조합과 그 순서를 비교하여 진행하는 임상시험의 결과 및 액체 생체검사의 사용은 환자의 특성과 치료에 대한 가능한 반응을 고려한 치료결정효과를 향상시킬 것으로 기대되어, 전이성 대장암에 대한 최적의 치료 순서가 추가로 개선될 것으로 기대되고 있다.

대부분의 대장암 환자들은 치료 목적으로 수술을 받고, 많은 환자들은 독성 효과가 있는 보조 화학 요법을 받는다. 종양학자들은 재발 위험이 있는 환자를 식별하고 이 초기 환경에서 보조 화학요법 치료를 더 잘 처방하기 위해 추가적인 예후 마커의 필요성을 강조하고 있으며, 이러한 미충족 수요에 따라 예후 바이오마커가 사용되고 있다. 순환 종양 DNA(ctDNA)⁵⁾와 같은 바이오마커가 환자를 위험에 따라 분류하고 보조 화학 요법을 받을 필요가 있는지 또는 포기해야 하는지를 결정하는 데 사용되기 시작했다. 대장암은 특별한 증상이 없는 '무증상'이 대부분이어서 조기 발견이 힘들며, 빈혈, 혈변(장출혈)과 배변습관 변화, 식욕부진, 체중감소 등의 증상을 자각하는 시점은 대부분 대장암이 상당히 진행된 상태이다. 초기 대장암 치료를 위한 최적의 환자 선정을 위해 바이오마커의 개발이 필요하다.

1) RAS유전자산물 단백질의 일종

2) Vascular Endothelial Growth Factor, 혈관내피세포성장인자

3) Epidermal Growth Factor Receptor, 표피 성장 인자 수용체

4) Kirsten RAAt Sarcoma virus 유전자, K-RAS라고도 불리며, 전반적으로 모든 암의 약 25%에서 변이가 관찰되는 유전자임

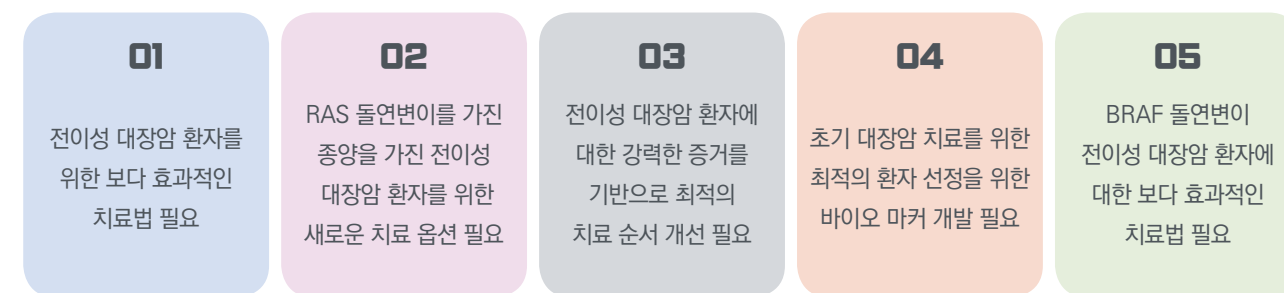
5) 암세포에서 혈액으로 흘러나오는 작은 DNA 조각으로 암 질병 진단 및 예후, 맞춤형 치료 옵션 선택, 치료 영향 및 재발에 대한 질병의 지속적인 모니터링에 도움이 됨

RAF 돌연변이 전이성 대장암 환자들은 일반적으로 기존의 치료법에 잘 반응하지 않기 때문에 예후가 매우 좋지 않아, 단일 요법으로서 BRAF⁶⁾ 억제제와 MEK⁷⁾ 억제제는 대장암환자 집단에서 유의미한 임상 반응을 이끌어내는 데 실패하였고, BRAF 억제제와 EGFR 억제제의 병용 치료가 통계적으로 유의미한 이점을 보여주고 있지만 예후가 여전히 좋지 않아 BRAF 돌연변이 전이성 대장암 환자에 대한 보다 효과적인 치료법이 필요하다. BRAF 돌연변이 전이성 대장암 환자

의 20~30%가 MSI-H⁸⁾를 가지고 있으며, 면역 체크포인트 억제제가 BRAF 돌연변이 전이성 대장암 치료에 도움이 되고, 병용요법과 면역 체크포인트 억제제가 치료선택권을 향상시킬 가능성이 높지만, 이 환자군에 대한 보다 효과적인 치료의 필요성이 있다.

위에서 언급한 대장암 치료제에서의 주요 미충족 수요는 다음과 같이 정리될 수 있다.

그림 1 대장암 치료제의 주요 Unmet Needs



자료: 검색 자료를 기반으로 KISTI 작성

2) 정책 및 규제현황

대부분의 국가에서 적절한 치료방법과 의약품이 개발되지 않은 질환에 사용하거나, 기존 대체의약품보다 현저히 안전성 또는 유효성이 개선된 치료제인 경우에는 희귀의약품으로 지정되며, 수술이 불가능한 전이성 대장암의 치료제는 희귀의약품으로 지정이 가능하다. 희귀의약품으로 지정되면 세금 감면, 허가신청 비용 면제, 시판허가 승인 시 7년간 독점권 부여 등 다양한 혜택을 받게 된다.

국내에서도 희귀의약품 지정 시 효과적인 연구개발을 위한 자본조달을 위해 상장기업 등에 대해서는 임상 3상 이후 회계적으로 무형자산으로 반영이 가능하며 상장폐지 위기가 발생해도 최대 5년의 유예가 가능하다는 점 등의 우대 정책이 시행 중이다. 정부는 기존 암 관리 정책효과를 더욱 높이기 위해 암 예방·치료·사후관리 등 전 주기적 암 관리 정책을 담은 제4차 암 관리 종합계획('21~'25)을 2021년 발표하였다. 조기진단으로 5대 주요 암종에 속하는 대장암의 조기 발견

을 위하여 만 50세 이상은 1년마다 분변잠혈검사와 대장 내시경 검사를 무료로 받을 수 있도록 국가에서 지원하고 있다. 건강보험가입자가 암으로 진단 확정시 중증 환자로 등록되고 중증 환자가 될 경우, 외래, 입원, 수술비 등 요양급여비용의 5%만 개인이 부담하는 중증 환자 산정특례제도를 시행하고 있다.

3) 시장동향 및 전망

| 시장 규모

KISTI 조사결과에 따르면, 대장암 치료제의 세계시장은 2019년 기준 8,307백만 달러(10조 9,559억 원) 규모에서 연평균 1.8%로 성장하여 2024년 9,084백만 달러(11조 9,802억 원) 규모로 성장할 것으로 전망되고 있다.

6) B-Raf라는 단백질을 암호화하는 인간 유전자

7) Mitogen-activated protein kinase[MAP 인산화효소(미토겐활성화단백질кина제)]로, 유사분열물질(mitogen)과 성장인자(growth factors)등에 의해서 활성화되는 대표적인 단백질 인산화 효소

8) MicroSatellite instability, DNA 복제 과정에서 생긴 오류를 복구하는 유전체인 MMR에 결함이 생겨 DNA 염기 서열 길이에 이상이 생긴 상태

표 1 대장암 치료제 세계 시장 전망

구분	2019년	2020년	2021년	2022년	2023년	2024년	CAGR (%)
세계 시장(백만 달러)	8,307	8,452	9,147	9,132	9,136	9,084	1.8%
세계 시장(억 원)	109,559	111,462	120,629	120,428	120,488	119,802	1.8%

자료: 검색 자료를 기반으로 KISTI 추정

적용 환율: 2022년 11월 원/달러 환율 : 1,318.8(e-나라지표)

2019년 기준 대장암 치료제의 Drug class별 시장점유율은 VEGF inhibitors(31.9%), EGFR Inhibitors(17.5%), Folic acid analogs(12.6%), Platinating agents(8.9%), Antimetabolites(8.6%), PD-1 inhibitors(6.8%), VEGFR inhibitors(5.5%), Topoisomerase inhibitors(5.2%), Multi-targeted kinase inhibitors(2.8%), CTLA-4 inhibitors(0.3%), BRAF Inhibitors(0.1% 미만)의 순으로 추정된다.

VEGF inhibitors, Antimetabolites 계열 치료제의 경우 시장점유율이 감소하고 있고, PD-1 inhibitors와 BRAF Inhibitors 계열 치료제의 시장점유율이 크게 증가하고 있으며, 그 다음으로는 VEGFR inhibitors, Multi-targeted kinase inhibitors 계열 치료제의 시장 점유율이 크게 상승할 것으로 전망된다.

VEGF inhibitors 계열 치료제는 현재 가장 높은 시장점유율을 차

지하고 있다. 난치성 전이성 대장암 환자의 3차 치료제로 VEGFR inhibitors 계열 치료제인 Fruquintinib의 승인으로 매출 확대에 도움이 되지만, Bevacizumab의 바이오 시밀러 버전이 이미 출시되었고, Cetuximab과 Panitumumab의 바이오 시밀러 버전의 출시가 2024년과 2025년에 이루어질 것으로 예상됨에 따라 가격하락으로 인한 시장 점유율 감소가 전망된다.

EGFR inhibitors 계열 치료제가 Bevacizumab 기반 요법보다 효과적이어서 감소되는 VEGF inhibitors 계열 치료제 시장을 대체하여 시장 점유율이 약간 상승할 것으로 전망된다. MSI-H/dMMR 대장암 환자에 대한 1차/2차 치료제로 Pembrolizumab이 승인되었고, 2025년 Nivolumab이 승인 예정되어 있어 PD-1 inhibitors 계열 치료제의 시장점유율이 크게 증가할 것으로 전망된다.

표 2 Drug class별 대장암 치료제 세계 시장 규모 및 전망

(단위: 백만 달러, %)

Drug class	2019년	2020년	2021년	2022년	2023년	2024년	CAGR ('19~'24)
VEGF inhibitors	2,646	2,639	2,463	2,371	2,304	2,220	-3.5%
EGFR Inhibitors	1,450	1,499	1,532	1,542	1,545	1,517	0.9%
Folic acid analogs	1,050	1,089	1,058	1,068	1,078	1,082	0.6%
Platinating agents	736	760	741	747	756	765	0.8%
Antimetabolites	715	693	687	677	660	649	-1.9%
PD-1 inhibitors	565	580	1,458	1,470	1,485	1,499	21.6%
VEGFR inhibitors	455	456	455	495	537	579	5.0%
Topoisomerase inhibitors	433	441	427	432	434	436	0.1%
Multi-targeted kinase inhibitors	234	254	268	277	284	287	4.2%
CTLA-4 inhibitors	24	24	25	25	25	26	1.2%
BRAF Inhibitors	0	17	33	29	27	26	10.1%

자료: 검색 자료를 기반으로 KISTI 추정

경쟁 현황

1962년에 수술이 불가능한 대장암 환자에게 Antimetabolites 계열 치료제인 5-fluorouracil(5-FU)을 사용한 치료가 처음 시도되었고, 1980년대에는 진행성 대장암 환자의 치료에 5-FU와 Folic acid analogs 계열 치료제인 Leucovorin(LV)의 병용 요법이 도입되었다. 현재까지도 5-FU 단독요법이 대장암의 치료에 이용되고 있고, 5-FU를 근간으로 한 고식적 항암화학요법이 전이성 혹은 재발성 대장암 환자의 생존률과 삶의 질을 통계적으로 유의하게 향상시키는 것으로 나타났으며, 5-FU의 주요 부작용으로는 구강에 염증이 쉽게 생기는 구강 합병증을 들 수 있다.

1990년대에는 Platinating agents 계열 치료제인 Oxaliplatin과 Topoisomerase inhibitor 계열 치료제인 Irinotecan이 개발되어 5-FU와의 병용요법이 5-FU 단독에 비해 반응률과 생존률을 향상시켜 대장암의 표준화학요법으로 자리매김 하였고, FOLFOX(Oxaliplatin, 5-FU, Folinic acid)와 FOLFIRI(Irinotecan, 5-FU, Folinic acid)의 교차투여가 가장 일반적인 대장암 치료의 근간을 이루게 되었다.

Irinotecan의 주요 부작용으로는 설사, 구역 및 구토, 체중 감소, 쇠약감, 백혈구와 적혈구의 일시적 감소, 발열, 탈모 등이 약 30% 환자에서 발생하는 점을 들 수 있다. EGFR Inhibitor 계열 치료제인 엘비투스(Cetuximab)는 대표적인 EGFR 단일클론 항체로서, EGFR에 경쟁적으로 결합하여 세포증식을 억제하는 목적으로 쓰이나, 엘비투스는 K-RAS 유전자 돌연변이 대장암 환자에서는 효과가 없기 때문에, 야생형 K-RAS 유전자를 가진 대장암에서 항암화학요법과의 병용요법으로 2009년 미국 FDA의 승인을 받았다. 국내에서는 2014년 3월부터 엘비투스와 FOLFIRI 병용요법으로 EGFR 양성, 야생형 K-RAS 유전자를 가진 전이성 직결장암에 대한 1차 치료 요법으로 급여 인정을 받았으며, 2017년 5월 1일부터 보험급여 확장이 적용되어 기존 1차 치료로 인정되던 FOLFIRI 병용요법뿐 아니라 FOLFOX 병용요법도 투여가 가능해졌다.

EGFR Inhibitor 계열 치료제인 벡티빅스(Panitumumab)는 EGFR에 대한 완전 인체형 단클론 항체로서 작용기전은 엘비투스와 유사하며, 2014년 5월 K-RAS(exon2) 정상 유전자를 가진 전이성 대장암 환자에서 FOLFOX와 병용하는 1차 약제로 미국 FDA 허가를 받았다. 엘비투스와 벡티빅스의 주요 부작용은 여드름 양피부발진(60~85%)이며, 10~20%에서는 중등도 이상의 피부발진이 나타날 수 있다.

암세포는 여러 가지 성장인자를 분비하는데, 그 중 하나가 자선에 필요한 혈관을 생성하는 혈관 내피 성장인자(Vascular

Endothelial Growth Factor, VEGF)이다. 전이성 대장암에서 허가된 혈관생성 억제 단일클론항체는 아바스틴(Bevacizumab), 잘트랩(Aflibercept)와 같은 VEGF inhibitor 계열 치료제와 스티바가(Regorafenib)와 같은 Multi-targeted kinase inhibitor 계열 치료가 있다. 아바스틴은 국내에서 RAS 돌연변이 여부와 상관없이 전이성 또는 재발성 대장암에 사용할 수 있으며, 아바스틴은 1차 및 2차 치료제로 5-FU계통의 약물과 함께 처방이 가능하다. 아바스틴 치료 후 발생할 수 있는 부작용은 고혈압, 혈전증, 출혈, 위장관, 천공, 누공 형성 및 복강내 농양, 상처 회복 지연, 단백뇨 등이 있는데, 대부분의 부작용은 적절한 처치로 조절 가능하며, 아바스틴 투여를 중단하면 호전될 수 있다.

잘트랩(Aflibercept)은 혈관 속의 VEGF에 결합하여 VEGFtrap으로 작용하여 신생 혈관생성을 억제하는 기전을 가지고 있으며, 현재 우리나라에서는 2017년 6월부터 2차 치료제로서 옥살리플라틴 요법에 실패했을 때 FOLFIRI 항암제와 함께 사용하는 것으로 허가되어 사용되고 있다. 안과질환 치료제로 개발되었던 잘트랩(Aflibercept)은 2012년 전이성 대장암의 2차 치료제로 승인을 받았으며, 옥살리플라틴' 기반 화학요법에 반응이 실패한 환자에 대해 화학요법과 병용으로 쓰일 수 있으며, 심각한 치명적 출혈이나 위장관 천공에 대한 블랙박스 경고를 받은 것이 주요 단점이다.

스티바가(Regorafenib)는 기존의 약물 치료에 반응이 없었던 전이성 대장암 환자들을 대상으로 한 효과를 분석한 결과, 전체 생존기간이 향상되는 결과를 보였으며, 주요 부작용으로는 수족중후군, 피로, 설사, 고혈압, 발진 및 피부 벗겨짐 등이 있다.

PD-1 inhibitor 계열 치료제인 키트루다(Pembrolizumab)는 미국에서 2017년 5월 MSI-H 또는 dMMR 전이성 고형종양에 대한 치료제로 승인되었으며, 전이성 대장암을 포함해 더 광범위하게 승인되었고, 우리나라에서 키트루다는 2017년 9월부터 MSI-H 또는 dMMR 양성의 전이성 직장암, 결장암의 3차 이상 치료에서 사용가능하도록 허가되었다. 키트루다와 같은 PD-1 억제제의 반응률은 30% 내외이고 대장암과 췌장암에 더 낮은 반응율을 보이는 것이 단점이다.

Nivolumab은 dMMR/MSI-H 전이성 대장암의 치료제로 FDA의 승인을 받았으며, ipilimumab과의 병합요법으로 전이성 대장암의 2차 및 3차 치료제로 허가되었다. 주요 부작용으로 림프구 감소증, 전신 쇠약감, 빈혈, 식욕 저하, 근육경계 통증, 혈청 나트륨 저하 등을 들 수 있다.

Fruquintinib는 2020년 미국 FDA로부터 mCRC 환자 치료제로 패스트트랙 지정을 받은 바 있으며, 바이오마커와 관계없이 치료 저항성 전이성 대장암(mCRC)의 다양한 하위유형(아형)에 사용될 수 있다. 추가 치료옵션이 필요한 전이성 결장 직장암 환자의 치료 시

시스템을 크게 바꿀 가능성이 있어 난치성 전이성 대장암 환자의 3차 치료제로 2025년 승인이 예상되며, 2022년 9월 글로벌 임상 3상

(FRESCO-2)에서 전체생존(OS) 개선이라는 1차 평가변수를 달성했으며 양호한 내약성을 나타냈다.

표 3 Drug class별 당뇨병 주요 치료제 현황

단계	치료제	Drug Class	동향
Marketed	Bevacizumab (Avastin)	VEGF inhibitors	• 전이성 대장암에서 허가된 혈관생성 억제 단일클론항체 치료제로 가장 높은 시장 점유율 차지 • Bevacizumab의 바이오 시밀러 버전 출시와 EGFR inhibitors 계열 치료제보다 약효 부족으로 일부 시장 점유율 감소 전망
Marketed	Leucovorin IV	Folic acid analogs	• 1980년대에 5-FU와의 병용 요법으로 도입되어 사용되고 있으며, 두 번째로 높은 시장 점유율 차지
Marketed	Cetuximab (Erbix)	EGFR Inhibitors	• 대표적 EGFR 단일클론 항체로서, EGFR에 경쟁적으로 결합하여 세포증식을 억제하는 목적으로 쓰이나, K-RAS 유전자 돌연변이 대장암 환자에서는 효과가 없어 항암화학요법과의 병용요법으로 2009년 미국 FDA 승인, 국내에서 FOLFIRI와의 병용요법으로 EGFR양성, 야생형 KRAS 유전자를 가진 전이성 직결장암에 대한 1차 치료 요법으로 보험 급여가 인정되어 세 번째로 높은 시장 점유율 차지 • 주요 부작용은 여드름 양피부발진(60-85%)이며, 10-20%에서는 중등도 이상의 피부발진이 나타날 수 있음 • 바이오 시밀러 버전 출시가 2024년 예정됨
Marketed	Panitumumab (Vectibix)	EGFR Inhibitors	• EGFR에 대한 완전 인체형 단클론 항체로 2014년 5월 K-RAS(exon2) 정상 유전자를 가진 전이성 대장암 환자에서 FOLFOX와 병용하는 1차 약제로 미국 FDA 허가 • 주요 부작용은 여드름 양피부발진(60-85%)이며, 10-20%에서는 중등도 이상의 피부발진이 나타날 수 있음 • 바이오 시밀러 버전 출시가 2025년 예정됨
Marketed	Irinotecan	Topoisomerase inhibitors	• 5-FU 단독요법에 비해 반응율과 생존율을 향상시켜 대장암의 표준화학요법으로 자리잡음 • 정맥 주사제로 단독 요법 또는 FOLFIR 병용 요법으로 사용됨 • 주요 부작용으로는 30%의 환자에서 설사, 구역 및 구토, 체중 감소, 쇠약감, 백혈구와 적혈구의 일시적 감소, 발열, 탈모 등이 발생
Marketed	Pembrolizumab (KEYTRUDA)	PD-1 inhibitors	• 최초 MSI-H/dMMR 대장암 환자에 대한 1차/2차 치료제로 승인됨 • 차후 전이성 대장암을 포함하여 더 광범위하게 승인됨 • PD-1 억제제의 반응률이 낮아 반응을 보이는 환자에게만 처방 가능
Marketed	Regorafenib	Multi-targeted kinase inhibitors	• 기존의 약물 치료에 반응이 없었던 전이성 대장암 환자들을 대상으로 전체 생존기간이 향상되는 결과를 보임 • 주요 부작용으로는 수족중후군, 피로, 설사, 고혈압, 발진 및 피부 벗겨짐 등이 있음
Marketed	Aflibercept (Zaltrap)	VEGF inhibitors	• 전이성 대장암의 2차 치료제로 승인(미국 2012년, 한국 2017년) • '옥사리플라틴' 기반 화학요법에 반응이 실패한 환자에 대해 FOLFIRI 항암제 등 화학요법과 병용으로 쓰일 수 있음 • 주요 단점 : 심각한 치명적 출혈이나 위장관 천공
Marketed	5-fluorouracil (5-FU)	Antimetabolites	• 현재 주요 사용되는 화학 항암제 계열의 대장암 치료제 중의 하나로 단독요법 또는 병용요법(FOLFOX, FOLFIRI)으로 사용됨 • 주요 부작용으로 구강에 염증이 쉽게 생기는 구강 합병증을 들 수 있음
Marketed	Nivolumab (Opdivo)	PD-1 inhibitors	• dMMR/MSI-H 전이성 대장암의 치료제로 FDA의 승인을 받았으며, ipilimumab과 병합요법으로 전이성 대장암의 2차 및 3차 치료제로 허가 • 주요 부작용으로 림프구 감소증, 전신 쇠약감, 빈혈, 식욕 저하, 근골격계 통증, 혈청 나트륨 저하 등
PIII	Fruquintinib	VEGFR inhibitors	• 2020년 미국 FDA로부터 mCRC 환자 치료제로 패스트트랙 지정 • 2022년 9월 글로벌 임상 3상(FRESCO-2)에서 전체생존(OS) 개선이라는 1차 평가변수를 달성했으며 양호한 내약성을 보임 • 바이오마커와 관계없이 치료 저항성 전이성 대장암(mCRC)의 다양한 하위유형(아형)에 사용될 수 있음 • 난치성 전이성 대장암 환자의 3차 치료제로 2025년 승인이 예상됨

자료: 검색 자료를 기반으로 KISTI 작성

4) 애널리스트 인사이드

잘못된 식습관이 주요 원인인 대장암은 세계적으로 남성에서는 4번째, 여성에서는 3번째로 흔한 암이며, 미국에서 3번째로 사망률이 높다. 대장암의 발병률이 10만 명 당 미국의 경우 28.7명, 영국의 경우 40.0명으로 추정되며, 국내의 경우 45명으로 세계 1위를 기록하고 있다. 수술이 불가능한 전이성 대장암 치료제는 희귀의약품 지정이 가능하여 개발기간과 비용을 감소시킬 수 있다. 5대 주요 암에 속하는 대장암의 조기발견을 위하여 만 50세 이상에게는 1년마다 국가 건강검진을 무료로 제공하며, 대장암 진단 확정시 요양급여 비용의 5%만 개인이 부담하는 중증 환자 산정특례제도를 시행하고 있다.

전이성 대장암 환자의 대부분에게 있어 수술적 절제술은 유일한 치료 방법이며 약물적 치료는 전이성 대장암 환자의 소수에게만 가

능하여 전이성 대장암 환자를 위한 보다 효과적인 치료법이 필요하다. 전이성 대장암 환자의 40~60%를 차지하는 RAS 돌연변이를 가진 환자에 대한 치료옵션이 제한적이어서 RAS 돌연변이 전이성 대장암 환자에 대한 새로운 치료법이 필요하며, RAF 돌연변이 전이성 대장암 환자들은 일반적으로 기존의 치료법에 잘 반응하지 않기 때문에 예후가 매우 좋지 않아 BRAF 돌연변이 전이성 대장암 환자에 대한 효과적인 치료법이 필요하다.

대장암은 특별한 증상 없는 '무증상'이 대부분이어서 조기 발견이 힘들어 초기 대장암 치료를 위한 최적의 환자 선정을 위한 바이오마커의 개발이 필요하다. 기존 화학요법에 대해 불내성 반응을 보이는 난치성 전이성 대장암 환자의 생존을 연장할 수 있는 3차 치료제의 개발이 필요하다.

그림 2 대장암 치료제 시장의 신사업기회 분석

Policy

5대암의 하나인 대장암 환자 국가 지원

- 5대 주요 암종에 속하는 대장암의 조기 발견을 위하여 만 50세 이상 1년마다 국가건강검진 무료 제공
- 진단 확정 시 요양급여 비용의 5%만 개인이 부담하면 되는 중증 환자 산정특례 제도 시행
- 수술이 불가능한 전이성 대장암은 희귀의약품 지정이 가능

Market

낮은 시장규모 성장률이지만, 시장규모는 상위권에 속함

- 대장암 치료제의 세계 시장은 연평균 1.8%로 성장하여 2024년 9,084백만 달러 규모로 성장할 것으로 전망됨
- 대장암 치료제 중 PD-1 inhibitors와 BRAF Inhibitors 계열 치료제의 시장 점유율이 크게 증가할 것으로 전망됨

Society

잘못된 식습관이 대장암의 주요 원인으로 세계적인 환자 증가 추세

- 대장암의 주요 원인으로는 동물성 지방의 과도한 섭취, 짜고 매운 음식, 서구식 식습관 등 잘못된 식습관, 섬유질, 칼슘, 비타민D의 부족 등이 있음
- 짜고, 매운 음식 사랑에 육류 위주의 서구식 식습관으로 국내 대장암 발병률이 세계 1위를 기록

Technology

미충족 수요를 만족하는 치료제 개발이 시장 침투 및 선점에 중요


- 전이성 대장암 환자의 40~60%를 차지하는 RAS돌연변이 전이성 대장암 환자에 대한 새로운 치료제, BRAF 돌연변이 전이성 대장암 환자에 대한 효과적인 치료제를 개발한다면 효과적 시장 침투 혹은 신 시장 선점이 가능할 것으로 기대됨
- 라이선싱아웃을 통한 기술로 수입을 극대화할 필요가 있음

이와 같은 기술 및 시장 특성을 기반으로 모색할 수 있는 사업화 전략은 다음과 같다.

- ① 차별성을 확보하는 R&D 투자전략 수립 : 부작용을 최소화하고,

생존율을 증가시키는 치료제가 많지 않아 유효 경쟁 강도가 그렇게 높지 않으므로, 기술 혁신을 통한 차별성 확보는 사업화 성공을 위한 Key point로 분석된다. 따라서 차별성을 최대화할 수 있는 전략을 체계적으로 수립할 필요가 있다.

- ② 충족 수요를 만족시켜주는 치료제 개발이 유망 : 전이성 대장암 환자의 40~60%를 차지하는 RAS 돌연변이 전이성 대장암 환자 에 대한 새로운 치료법과 예후가 좋지 않은 BRAF 돌연변이 전 이성 대장암 환자에 대한 효과적인 치료법을 개발한다면 효과적 시장침투 혹은 신시장 선점이 가능할 것으로 기대된다.
- ③ 라이선싱 아웃을 위한 철저한 준비 : 신약 개발은 기술개발 투자 에 대한 실패 위험부담이 크고 다른 산업에 비해 자금 회수 가능

성이 낮으므로 라이선싱 아웃을 목표로 치료제 개발을 해야 한 다. 라이선싱 아웃을 위한 준비로 IP 개별국 진입을 확대하고, IP 독점기간을 연장하고, 기술 거래 실적이 많은 글로벌 기업을 라 이선싱 파트너로 채택하여 제품의 기술 경쟁력을 판단하는 지표 들에 대한 기술자료 등 기업실사(Due Diligence) 자료를 충실하 고 철저하게 준비하여 라이선싱 아웃을 통한 기술료 수입을 극대 화할 필요가 있다. 

참고문헌

- [1] 정현희 외, 대장암에서 표적치료의 역할과 전망, Korean J Gastroenterol Vol. 61 No. 3, 128-135
- [2] 대한대장항문학회, 대장암 표준항목 정의 지침서, 2021.12.31
- [3] 한국바이오협회, 항암제 파이프라인 분석, 2021
- [4] 이영아, 면역관문억제제를 이용한 면역항암요법의 현황면역항암요법의 현황, J Korean Med Assoc 2021 May; 64(5):326-331
- [5] 식약처, 대장암 치료제 또는 보조제
- [6] 서울대학교병원 의학정보, 서울대학교병원+ 대장암, 나무위키
- [7] 김재현 외, 절제 불가능한 전이성 대장암의 표적 치료, Korean J Gastroenterol Vol. 68 No. 6, 303-311, 2016
- [8] 클리닉저널, 대장암의 항암 약물 치료의 발전 : 어디까지 왔나?, 2018.06.07
- [9] 바이오스펙테이터, 머크, '키트루다' MSI-H/dMMR 자궁내막암 "FDA 승인", 2022.03.24
- [10] 하이투자증권, 셀젠텍(258250), Company Brief, 2020.06.05.



www.astinet.kr
에서 원문을 다운로드
받으실 수 있습니다.

ASTI MARKET INSIGHT



본원 (우)34141 대전광역시 유성구 대학로 245 한국과학기술정보연구원
T. 042) 869-1004, 1234 F. 042) 869-1091

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

