

천식치료제 개발 동향

범부처신약개발사업단 전문위원 구일회

1. 천식 개요

□ 천식(asthma) 정의 및 종류

- 정의 : 기관지의 알레르기 염증반응에 의해 발생하는 만성 호흡기 질환
- 증상 : 임상적: 반복적인 호흡곤란 및 천명음, 기침
생리적: 기도과민증과 (대부분) 가역적인 기도 폐쇄
병리적: 기도의 만성적인 알레르기 염증

□ 천식의 유병환자

- 전 세계 천식환자 3억5,000만명 정도로 추정하며 매년 25만명 정도가 이로 인해 사망하는 것으로 추정되고, 주요 선진국 약 8%가 천식환자로 분류된다.
- 특히 6살 이상 11살 이하 어린이의 천식 유병률은 지난 2005년 3.3%에서 2008년 5.7%로 급증해 노인층에 비해 증가세가 두드러진다.
- 일반적으로 대부분의 환자는 조절성 상태를 유지하지만 치료에 반응하지 않고, 사망과 같은 합병증을 보이는 중증 난치성 천식도 천식환자의 약 5~10% 정도를 차지하고 있다. 이러한 난치성 천식환자는 전체 천식 치료비용과 병원이용률의 50% 정도를 소비하기 때문에 개인적, 사회적으로 문제가 되고 있다.

□ 국내 천식 유병률

- 국내의 경우 230만명의 천식환자가 존재하며 (20명당 1명꼴, 2009년), 질환 치료에 따른 경제적 부담도 연간 2.5조원에 달하는 것으로 집계된다. 소아 유병률은 10%를 상회하며, 2007년 천식으로 사망한 환자수가 2023명으로 보고되었다.

2. 천식치료제의 국내·외 시장동향

□ 세계시장 동향

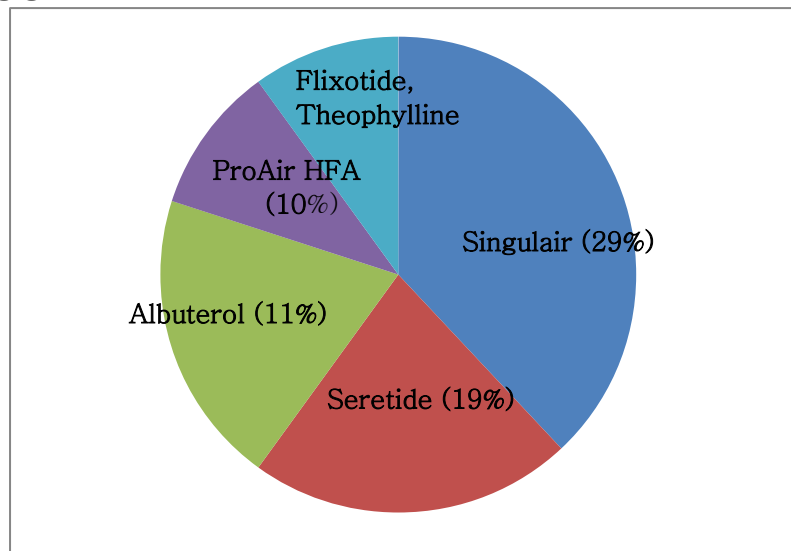


표 1. 2008년 천식치료제의 제네릭 처방 점유율

- 세레타이드가 2010~2011년에 특허가 만료되었고, 싱클레어가 2012년 8월에 특허 만료되어 세계 천식시장 2008~2013년간 연평균 5%씩 축소될 것으로 예상된다.
- 제네릭 제품들의 시장잠식과 이로 인한 경쟁심화, 급여제도의 제한적인 적용 등으로, 주요 선진 7개국 기준, 2009년 총 134억 달러였던 천식치료제 시장은 2019년에 이르면 129억 달러 수준으로 오히려 위축될 것이라 예상된다.(디시전 리소시스사, 2010)

□ 국내시장 동향

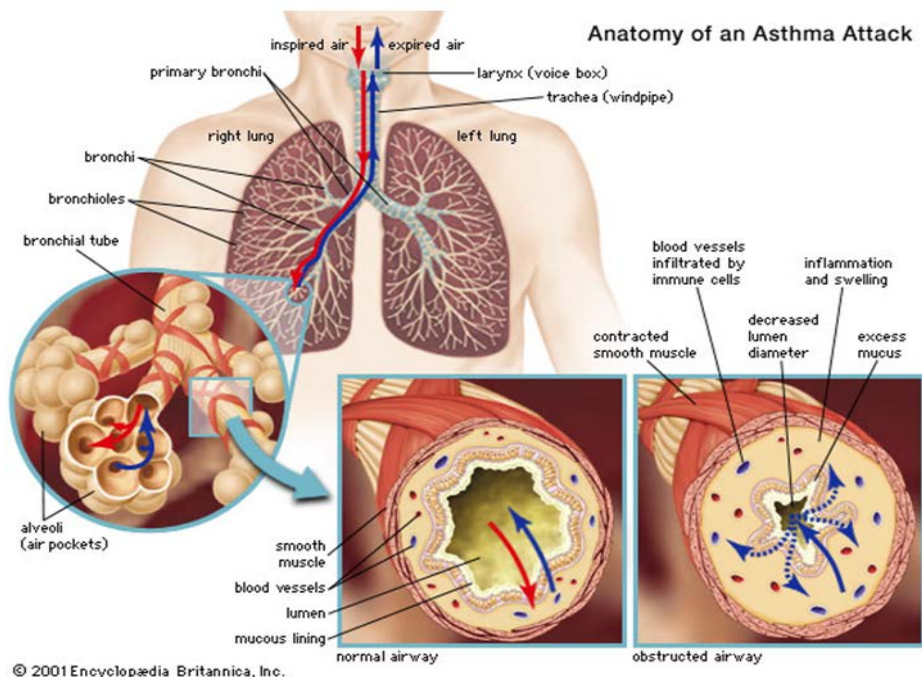
- 2011년 우리나라 흡입용 천식 치료제 시장은 GSK사의 세레타이드와 아스트라제네카의 심비코트가 양분하고 있고, 특히 GSK사의 세레타이드는 전세계에서 3번째로 가장 많이 팔리는 천식치료제이다.
- 전체 2300억원 규모의 국내 천식 치료제 시장은 매년 10% 성장 할 것으로 전망되고 있으며, 흡입제 시장은 갈수록 더 커질 것으로 보고 있다. (메디소비자뉴스 2011)
- GSK사의 세레타이드의 제네릭이 아직까지 나오지 않는 것은 효과와 부작용을 좌지우지 하는 디바이스 개발이 어렵기 때문이고, 국외와 다르게 국내 환자들은 천식치료에 있어서 주변 사람을 의식하는 경향이 있어서 흡입제 보단 경구제를 선호한다는 점이 시장 진입의 장벽으로 작용한다.

3. 천식의 특징 및 발병기전

□ 천식의 특징

- 천식은 폐의 기도가 좁아지거나 완전히 막혀서 정상적인 호흡이 곤란해지는 상태를 말하며, 이러한 기도폐쇄는 저절로 또는 약물 투여로 회복될 수 있는 질환이다.

그림 1. 천식 발병의 해부도



□ 천식의 기전

천식은 다양한 염증세포와 매개체들이 관여하는 기도의 염증질환으로 기도과민증 및 천식증상과 연관성이 매우 높다.

□ 천식환자의 기도 내 염증세포 종류

- 1) 비만세포 2) 호산구 3) T 림프구 4) 수지상 세포 5) 대식세포 6) 중성구

□ 염증매개체

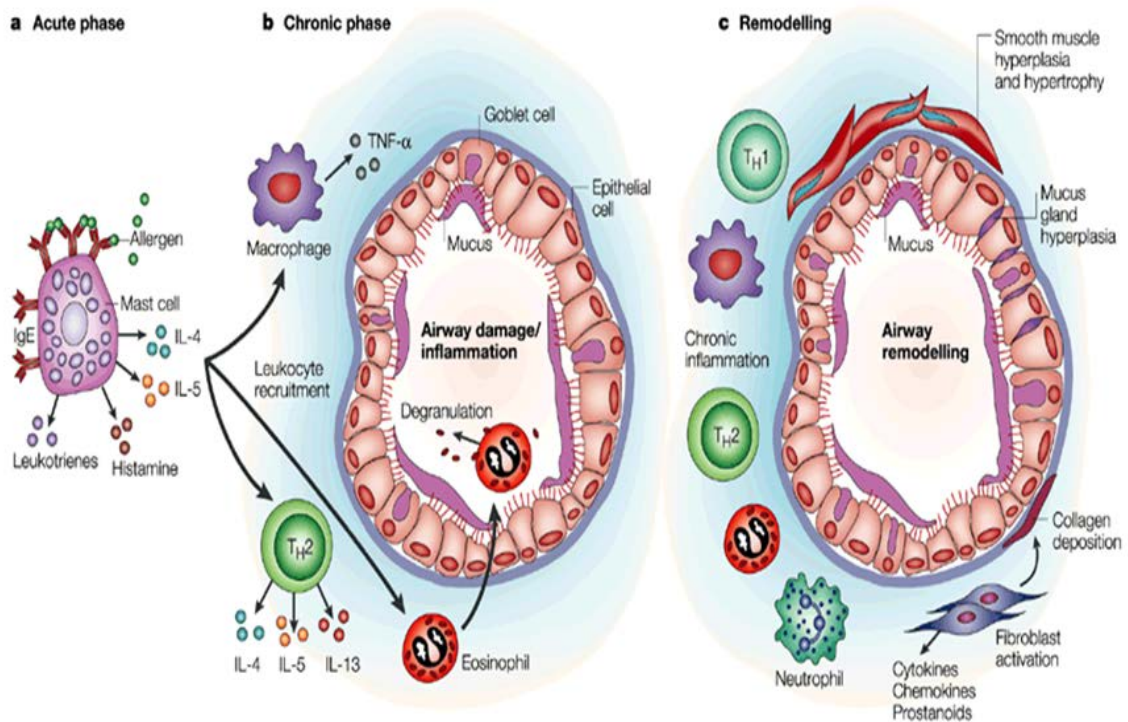
100개 이상의 매개체가 기도에서 복잡한 염증반응을 매개하여 천식을 유발한다.

천식의 주요 매개체는 다음과 같다.

- 1) 케모카인 2) 시스테인 류코트리엔 3) 사이토카인 4) 히스타민 5) 산화질소(nitric oxide)
- 6) 프로스타글란딘 D2

□ 천식 발병 단계별 특징

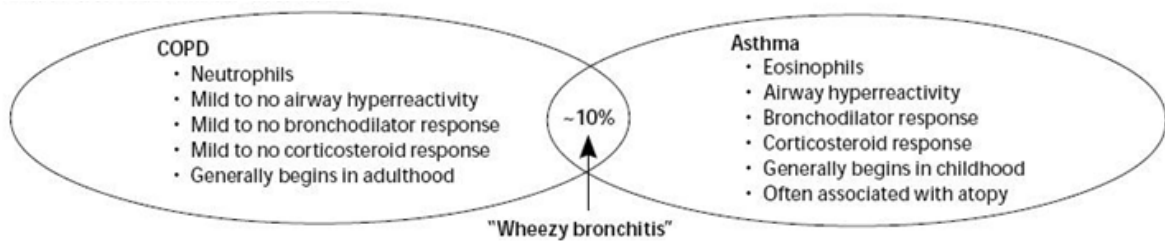
그림 2. 천식 발병 단계별 특징



- a) Acute phase: 비만세포(Mast cell)막의 Y자 형 IgE에 항원이 결합하면 Histamine 과 Leukotriene 이 분비되어 기관지를 수축시키고 점막에 염증을 유발한다. (심한 호흡곤란은 점막층 부종 때문임)
- b) Chronic phase: Macrophage 가 분비하는 TNF-a 가 염증을 유발 임파구중 T_H2 (Helper-2 T-cell) 가 T_H 1 보다 증가하고 염증 유발 물질(IL-4, IL-5, IL-13) 을 분비한다.
- c) Remodeling: 점액질 분비 세포(Goblet cell)가 증가하고, 점액 분비 선이 비대 해지고 기관지 평활근이 증대 해진다.

□ 만성폐쇄성폐질환 (COPD)과 천식의 감별

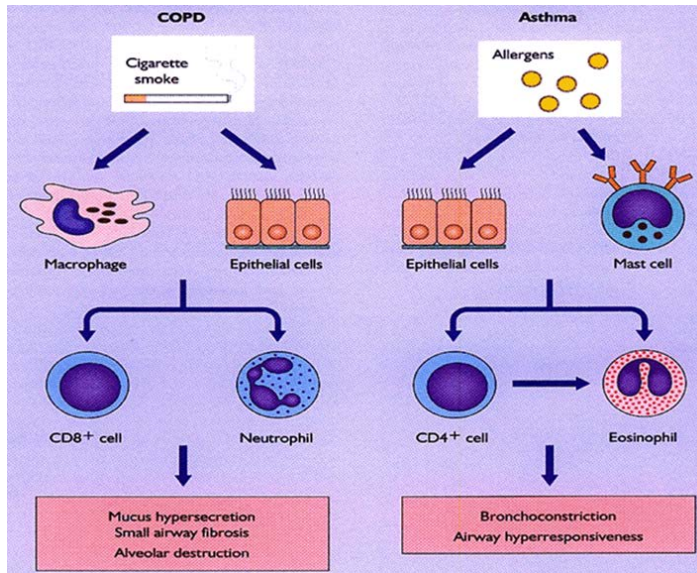
그림3. COPD와 천식의 증상의 중복



Used with permission from: Barnes PJ. Mechanisms in COPD. Differences from asthma. *Chest* 2000;117:10S-14S.

COPD 에서 흡연은 대식세포(macrophage)와 기도상피세포(epithelial cell)에 손상을 일으켜 호중구(neutrophil)와 CD8 림프구를 활성화 시킴으로써 폐포의 파괴와 기도벽의 증식이 생기는 반면, 천식은 비만세포(mast cell)와 기도상피세포(epithelial cell)의 자극으로 호산구(eosinophil)와 CD4 림프구가 작용하여 기도수축과 기도과민증을 일으킨다.(그림 4)

그림 4 : COPD 와 Asthma 발생 비교



4. 천식치료제의 종류

기도확장이 근간인 COPD와 달리, 천식 치료의 근간은 염증 조절이다.

□ 천식 치료 약제

질병조절제 : 항염증효과를 통하여 천식 증상이 조절되도록 장기간 매일 사용한다.

증상완화제 : 신속히 기도를 확장하여 증상을 개선시키는 약제로 필요할 때만 사용한다.

□ 천식 치료 약제는 여러 가지 방법(흡입, 경구, 주사)으로 사용할 수 있다.

흡입 약제의 주요 장점은 약제를 직접 기도에 전달함으로써 고농도의 약제가 기도 점막으로 투여되어, 전신적 부작용을 최소화 할 수 있다는 것이다.

질병조절제

종류	시판약	특징	부작용
흡입 스테로이드	Beclomethasone dipropionate, Budesonide, Ciclesonide, Fluticasone Mometasone furoate, Triamcinolone acetonide	지속성 천식을 치료하는 항염증 약제 중 가장 효과적인 약제이다	구인두칸디다증, 목소리 변성, 상기도 자극에 의한 간헐적 기침
류코트리엔 조절제	몬테루카스(montelukast), 프랜루카스트(pranlukast), 재퍼루카스트(zafirlukast) 등과 류코트리엔 합성억제제인 질루톤(zileuton)	류코트리엔 수용체 길항제	거의 없다
흡입 스테로이드와 지속성 흡입 베타2 항진제 복합제	살메테롤과 플루티카손, 포모테롤과 부데소니드	흡입 스테로이드와 지속성 흡입 베타2 항진제를 함께 사용하는 것이 더 효과적	심혈관 자극, 골격근진전, 저칼륨혈증. 경구제제보다 부작용이 더 적다
서방형 테오필린		기관지확장제로 저용량에서 어느 정도의 항염증 작용	위장관 증상, 무른 변, 부정맥, 경련발작 등
크로몰린제	크로몰린소디움 (cromolyn sodium), 네도크로밀 소디움 (nedocromil sodium)	성인 천식 환자의 장기치료제	
지속성 경구 베타2 항진제	살부타몰(salbutamol), 터부탈린(terbutaline), 밤부테롤(bambuterol, 체내에서 터부탈린으로 전환되어 작용함)	지속성 흡입 베타2 항진제보다 더 크다	심혈관자극(빈맥), 불안, 골격근 진전 등
항 IgE 항체 (Omalizumab):		흡입 스테로이드로 천식 조절이 되지 않는 심한 알레르기성 천식환자이다	
경구 스테로이드	전신적 스테로이드 (systemic glucocorticoids)	흡입 스테로이드로 천식 조절이 되지 않는 심한 알레르기성 천식환자이다	부작용 위험이 상당히 큼 골다공증, 고혈압, 당뇨병, 백내장, 녹내장,비만, 피부 얇아짐, 근력 약화 등
면역치료	알레르겐 특이 면역요법	천식조절이 어려운 환자에게 우선 고려하며	드물게 아나필락시스 반응이 나타날 수 있다

증상 완화제

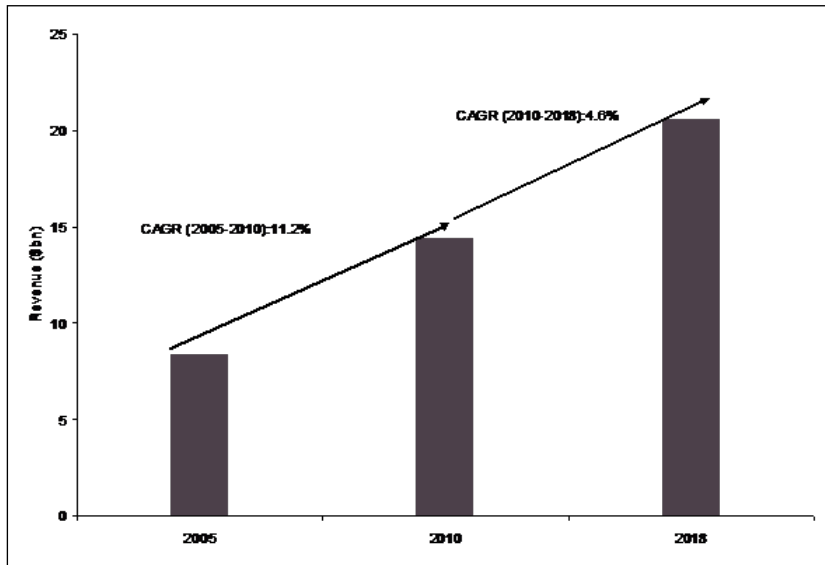
종류	시판약	특징	부작용
속효성 흡입 베타2 항진제	살부타몰(salbutamol), 터부탈린(terbutaline), 페노테롤(fenoterol)	천식의 급성 악화에 제일 먼저 선택되는 약제	
지속성 베타2 항진제	포모테롤(formeterol)		
경구 스테로이드	이프라트로피움	항콜린성 기관지확장제	

	(ipratropium bromide)과 옥시트로피움(oxitropium bromide)		
속효성 테오필린		호흡자극, 호흡근력의 향상에 도움	
속효성 경구 베타2 항진제		흡입 제제의 투여가 불가능한 일부의 환자에 있어서만 적합	

5. 해외개발동향

□ 성장예측

Figure 5: Asthma Therapeutics Market, Global, Revenue and Forecasts (\$bn), 2005–2018



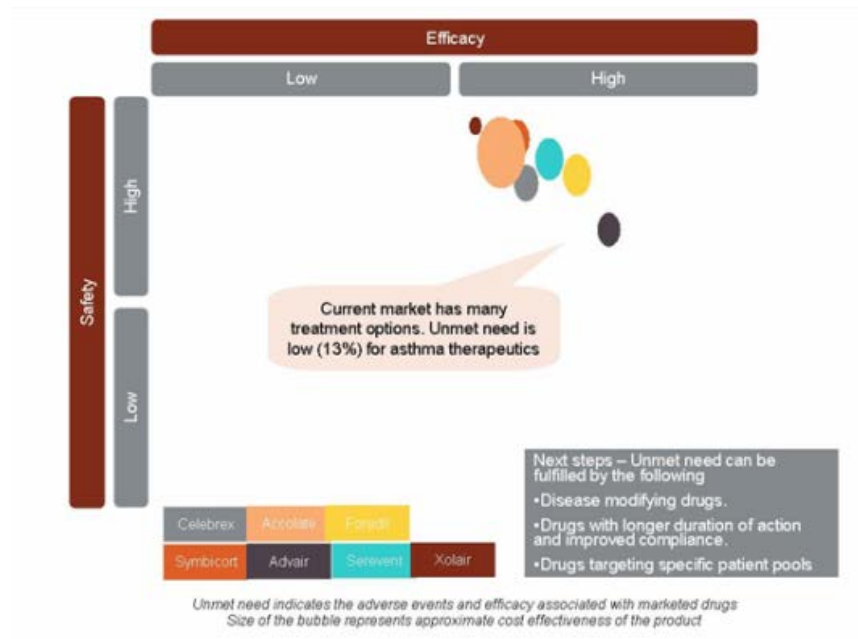
Source: GlobalData; Bateman, E.D. et al., 2008. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. European Respiratory Journal, 31(1), p.143 -178.

2010년 천식 치료제시장은약1조4천억원규모의시장이형성되었으며, 향후 8년간 약4.6%의성장률을 통해 2018년에는 약2조억원규모까지 성장 할것으로 예측된다(그림5).

□ 파이프라인분석

천식치료제파이프라인은 **현재까지** 임상1상이 30개, 임상2상이 39개 그리고 임상3상이 5개가 개발중이며 preregistration 1개를 포함해 총 약75개가 임상개발 중이며, 중요 mechanism of action은 ICS(inhaled corticosteroid)기전이 2개, ISC/LABA기전이 6개, LABA(long-acting beta2 agonist)기전이 2개, biologic기전이 15개, CRTH2 (chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 cells) antagonist 7개, PDE(phosphodiesterase) inhibitor 3개 및 TLR(toll-like receptor) agonist 2개의 기전이 연구되고있다. 제형으로보면 경구투여제가 28개, 흡입제가 26개 그리고 주사제가 16개가 개발중이다. (출처: Datamonitor 2012)

□ 미충족의료요구



현재까지는 천식치료제시장은 다국적제약사들이 강한 위치를 고수하고 있고 앞으로도 입지를 강하게 유지 할 것으로 보이며 미충족 의료요구가 강하지 않은편이다. 그러나 질병 modifying 약물, 안전성을 가지며 약효가 오래가는 약의 개발 및 특정 환자군을 타겟으로 하는 약의 개발이 필요하다.

□ 미래시장전망

향후 전세계 천식치료제시장은 글라소스미스클라인, 아스트라제네카, 머크 그리고 노바티스 등이 주요 플레이어로 예상되며, 지금까지 천식치료제시장은 inhaled corticosteroids (ICS), long-acting beta agonists (LABA) 그리고 fixed-dose combination (ICS/LABA) products와 anti-leukotrienes가 주도적으로 이끌었지만, 앞으로 시장전망은 제네릭의 감소하고, 현재 시판중인 약에 비해 더 좋은 안전성과 약효를 가지는 약 그리고 오랫동안 약효가 지속되는 약과의 복합처방으로 변화될 것으로 예측하고 있다.