

전 세계 치매 치료제 시장 현황 및 전망

KEY POINTS

- 세계적인 고령화 추세 및 항체치료제 출시로 인해 전 세계 치매치료제 시장은 '26년 29조원 ('17년부터 CAGR 28%)으로 예측되어 가파른 성장세를 이어갈 전망
- Biogen의 Aduhelm을 필두로 Donanemab(Eli Lilly), Gantenerumab(Roche) 등 항체치료제가 미래 치매치료제 선두그룹으로 약진 전망 ('21년 6%에서 '26년 68%까지 확대 전망)
- 다양한 신규 타겟을 겨냥하는 Small molecule 치매치료제 개발도 활발히 이루어질 예정
- 알츠하이머 치료제 시장에서 파이프라인 확보를 위한 M&A 및 L/I 움직임 꾸준히 증가
- 낮은 개발 성공확률을 극복하기 위한 기초연구와 지속적인 신규 타겟 발굴이 중요

세계인구의 급속한 고령화로 인해 세계 치매 환자는 '19년 5,740만 명에서 '50년 1억 5,280만 명까지 증가할 것으로 보인다¹⁾. 그 중 알츠하이머병은 치매의 60~70%²⁾를 차지하는 가장 흔한 질환으로, 긴 시간동안 의료·요양비용이 소요되어 심각한 사회적 문제가 대두되어왔다³⁾ 그러나, 기존 허가받은 치료제는 대부분 AChE inhibitor⁴⁾ 혹은 NMDA receptor antagonist⁵⁾로, 알츠하이머병의 근본적인 치료보다는 일시적인 증상 완화 효과만을 갖는 한계가 있어왔다.

이에, 여러 다국적 제약사들은 병의 근본적인 치료를 위하여 amyloid- β 혹은 Tau 단백질을 타겟으로 하는 신약 개발에 집중을 해왔다. 특히, 독성이 있는 amyloid- β 의 축적으로 인한 신경세포의 손상을 설명하는 'Amyloid cascade hypothesis'⁶⁾가 주요이론으로 정착되면서, '01년 이후에는 amyloid- β 억제를 위한 A β antibody 임상시험이 주를 이루게 되었다. 하지만, 이후에 A β antibody 임상시험 대부분이 실패하거나 중단되며, Amyloid cascade hypothesis가 유효한 전라인지에 대한 논란 역시 존재하였다⁷⁾. 이러한 배경에서 최초의 A β antibody 신약, Biogen의 Aduhelm이 '21년 6월 FDA 허가를 받았으나, 약물 효용성 논란이 여전히 남아있는 상황이다.

"전 세계 치매 치료제 시장 연 평균 28% 성장하여 '26년 29조 원 달성⁸⁾

Evaluate Pharma는 전 세계 치매 치료제 시장이 '17년 약 27억 달러(3.2조 원)에서 '26년 248억 달러(29.1조 원)으로 연 평균 28% 성장할 것으로 전망하였다. '26년 세부질환별 시장 규모는 알츠하이머병 240억 66만 달러(28조 원), 전두 측두성 치매(frontotemporal dementia) 3억 3,400만 달러(3,900억 원), 노인성 치매(senile dementia) 3억 2,700만 달러(3,800억 원) 등이며, '26년에도 알츠하이머 치료제 시장이 전체의 97%이상을 차지하여 제일 큰 시장이 될 것으로 예측 된다(표1).

(단위 : \$m)

	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Alzheimer's disease	1,056	4,015	7,167	12,006	17,678	24,066
Dementia, senile	46	44	63	134	221	327
Dementia, frontotemporal			65	107	194	334
Dementia, cerebrovascular	31	32	33	35	37	39
Dementia, Lewy body		5	11	15	27	39
합계	1,133	4,096	7,339	12,297	18,157	24,805

* 세부 적응증 분류는 Evaluate Pharma Indication Level3(Dementia) 구분에 따름

표1. 세부 적응증별 연간 시장규모

"미래 치매치료제 시장, 항체치료제의 약진"

'21년 기준 알츠하이머 치료제 시장은 small molecule(AChE inhibitor, NMDA receptor antagonist)이 90% 이상을 차지하고 있다. Monoclonal antibody는 '21년 기준 6% 수준이나, '26년에는 68%까지 크게 확대될 것으로 예상되어 향후에는 항체치료제가 알츠하이머 치료제 시장에서의 게임체인저가 될 것으로 예상된다(그림1). Monoclonal antibody 치료제는 주로 A β antibody 혹은 Tau antibody로 분류된다.

(단위 : \$m)

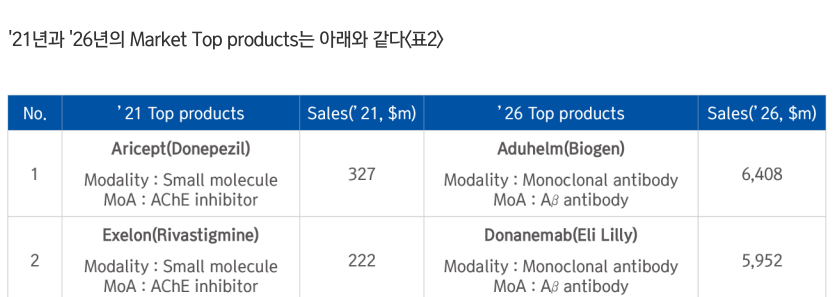


그림1. Modality 별 시장 규모('21년 vs. '26년)⁹⁾

'21년과 '26년의 Market Top products는 아래와 같다(표2)

No.	'21 Top products	Sales('21, \$m)	'26 Top products	Sales('26, \$m)
1	Aricept(Donepezil) Modality : Small molecule MoA : AChE inhibitor	327	Aduhelm(Biogen) Modality : Monoclonal antibody MoA : A β antibody	6,408
2	Exelon(Rivastigmine) Modality : Small molecule MoA : AChE inhibitor	222	Donanemab(Eli Lilly) Modality : Monoclonal antibody MoA : A β antibody	5,952
3	Namenda(Memantine) Modality : Small molecule MoA : NMDA receptor antagonist	164	Simufilam(Cassava Sciences) Modality : Small molecule MoA : Filamin A inhibitor	2,728
4	Razadyne(Galantamine) Modality : Small molecule MoA : AChE inhibitor	96	Gantenerumab(Roche) Modality : Monoclonal antibody MoA : A β antibody	2,476
5	Namzaric(Donepezil) Modality : Small molecule MoA : AChE inhibitor	78	BAN2401(Eisai) Modality : Monoclonal antibody MoA : A β antibody	1,487

표2. '21년 vs. '26년 Market Top products

"18년 만의 알츠하이머 허가 신약 Aduhelm, 그리고 치열한 후발 경쟁"

Biogen의 Aduhelm은 지난 6월에 FDA로부터 허가를 받은 알츠하이머 치매 치료제(A β antibody)로, AChE inhibitor인 Cognex('93년), Aricept('96년), Exelon('97년), Razadyne('00년), NMDA receptor antagonist인 Namenda('03년 FDA 허가) 이후에 18년 만에 등장한 알츠하이머 치매 신약이다. (그림2)에서 보는 바와 같이, 6월 7일 FDA 가속승인 결정 이후, Biogen의 시장가치는 430억 8,000달러에서 38.3% 상승한 595억 9,700만 달러를 기록하였으나, 약물 효용성 논란 및 약가 이슈 등으로 인해 11월 23일 기준 370억 4,800만 달러까지 하락하였다¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾

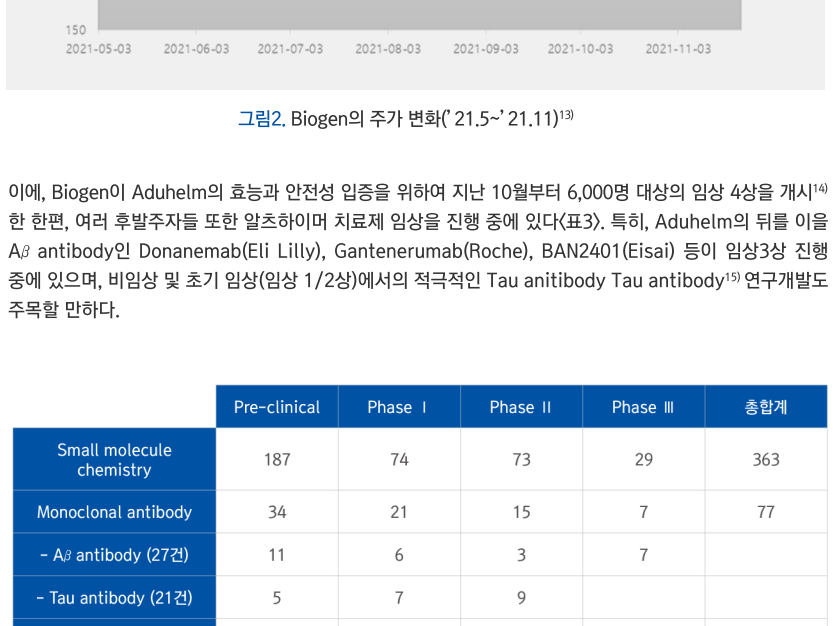


그림2. Biogen의 주가 변화('21.5~'21.11)¹³⁾

이에, Biogen이 Aduhelm의 효능과 안전성 임증을 위하여 지난 10월부터 6,000명 대상의 임상 4상을 개시¹⁴⁾한 한편, 여러 후발주자를 또한 알츠하이머 치료제 임상을 진행 중에 있다(표3). 특히, Aduhelm의 뒤를 이을 A β antibody인 Donanemab(Eli Lilly), Gantenerumab(Roche), BAN2401(Eisai) 등이 임상3상 진행 중에 있으며, 비임상 및 초기 임상(임상 1/2상)에서의 적극적인 Tau antibody Tau antibody¹⁵⁾ 연구개발도 주목할 만하다.

	Pre-clinical	Phase I	Phase II	Phase III	총합계
Small molecule chemistry	187	74	73	29	363
Monoclonal antibody	34	21	15	7	77
- A β antibody (27건)	11	6	3	7	
- Tau antibody (21건)	5	7	9		
Bioengineered vaccine	22	14	9		45
Cell & Gene therapy	15	5	8		28
Others	21	9	10	7	47
총합계	279	123	115	43	560

표3. 알츠하이머 치료제 임상시험 현황¹⁶⁾

"다양한 신규 타겟을 겨냥하는 Small molecule 개발 활발"

기존의 Symptomatic Agents(완화제)이 아닌 Disease-Modifying Agents(치료제)로 개발하는 약물의 수가 증가하는 가운데, A β 혹은 Tau 외에도 여러 신규 타겟의 Small molecule chemistry 임상시험이 활발히 진행되고 있다(표4). 특히, '26년에는 병형진 스키펬드 단백질인 Filmain A에 결합하여 스키펬드의 원래 형태와 기능을 회복시켜주는 Cassava Sciences의 Simufilam과 Lysine gingipain inhibitor로서 알츠하이머를 유발하는 치주질환 유발 세균(P.gingivalis)의 증식 억제 및 신경 염증을 완화 효능을 가지는 Cortextyme의 COR338 등이 새로운 Small molecule의 대표적인 주자로 주목되는 바, 현재 진행 중인 임상 3상의 결과에 관심이 집중되고 있다.

Product	Company	MoA	Phase	Sales('26)
Simufilam	Cassava Sciences	Filamin A inhibitor	Phase III	\$2,728m
COR338	Cortextyme	Lysine gingipain inhibitor	Phase III	\$1,222m
Nuplazid	ACADIA Pharmaceuticals	5-HT2A receptor inverse agonist	Phase III	\$510m
ANAVEX 2-73	Anavex Life Sciences	mAChR receptor regulator; Sigma-1 receptor agonist	Phase III	\$359m
AXS-05	Axsome Therapeutics	Dopamine reuptake inhibitor; NMDA receptor antagonist; Norepinephrine reuptake inhibitor	Phase III	\$313m
BXCL501	BioXcel Therapeutics	Alpha-2 adrenoceptor agonist	Phase II	\$291m
BPIN14770	Shionogi	Phosphodiesterase 4D (PDE4D) negative allosteric regulator	Phase II	\$130m

표4. 주요 알츠하이머 치료제 Small molecule chemistry 임상시험 현황

알츠하이머 치료제 개발 경쟁이 치열한 이유는 알츠하이머 치료제 개발이 전형적인 고위험 고수익(High Risk High Return) 프로젝트이기 때문이다. (그림3)과 같이 알츠하이머 치료제의 평균 PS-PTRS¹⁷⁾는 1%로 전체 평균인 6%보다 낮은 수준이지만, 평균 ROI(Return on Investment)는 평균 357%로 전체 평균인 225%를 상회한다.

알츠하이머 치료제의 낮은 수준의 PS-PTRS는 신약 허가 사례의 부족 등에서 기인하며, 높은 수준의 ROI는 세계인구의 급속한 고령화로 인한 알츠하이머 환자 수의 증가 및 환자들의 미충족 의학적 수요(Unmet Medical Needs) 등으로부터 기인한다.

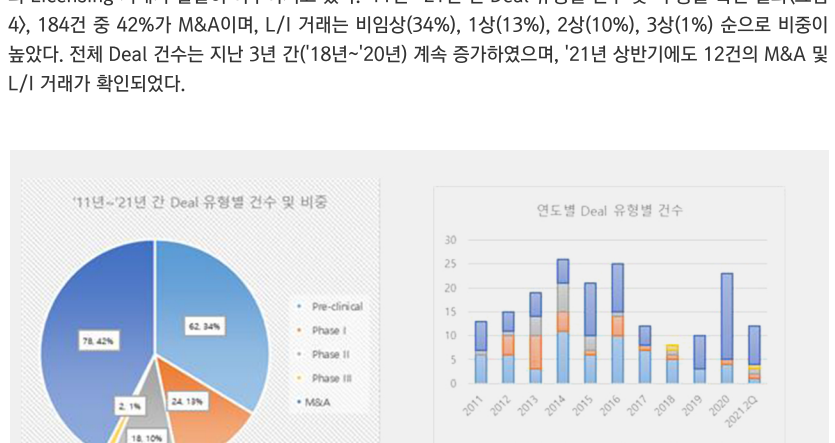


그림3. 알츠하이머 치료제 성공률 및 기대수익¹⁸⁾

"알츠하이머 치료제 파이프라인 확보를 위한 M&A 및 L/I 거래 증가 Evaluate Pharma Deals & Licensing Analyze (November 26, 2021)"

다른 고위험 고수익 프로젝트들과 마찬가지로, 알츠하이머 치료제 영역에서도 제약-바이오펜처사 간의 M&A와 Licensing 거래가 활발히 이루어지고 있다. '11년~'21년 간 Deal 유형별 건수 및 비 중을 확인 결과(그림 4), 184건 중 42%가 M&A이며, L/I 거래는 비임상(34%), 1상(13%), 2상(10%), 3상(1%) 순으로 비중이 높았다. 전체 Deal 건수는 지난 3년 간('18년~'20년) 계속 증가하였으며, '21년 상반기에도 12건의 M&A 및 L/I 거래가 확인되었다.



그림4. '11년~'21년 Deal 유형별 건수 및 비중

한편, '21년 Deal 사례를 확인하였을 때(표5), 임상 2/3상 단계에서의 M&A와 L/I는 Small molecule를 중심으로 시장이 형성된 것을 확인할 수 있는데, 이는 '20년까지의 A β antibody의 잇따른 실패와 임상 시험 중단에서 기인하였다고 볼 수 있다²⁰⁾. 대표적인 Monoclonal antibody인 Aduhelm의 허가가 향후 알츠하이머 치료제의 M&A 및 L/I 시장에 미치는 영향에 귀추가 주목된다.

Product	Deal Type	Buyer	Seller	Modality	MoA
Idalopridine	L/I (Phase III)	Denovo Biopharma	Lundbeck	Small molecule chemistry	5-HT6 antagonist
PQ912	L/I (Phase II)	Sincere Pharmaceutical Group	Vivoryon Therapeutics	Small molecule chemistry	Glutaminyl cyclase inhibitor
AL101 (ALEC)	L/I (Phase I)	GlaxoSmithKline	Alector	Monoclonal antibody	Sortilin inhibitor
PBD-C06	L/I (Pre-clinical)	Sincere Pharmaceutical Group	Vivoryon Therapeutics	Monoclonal antibody	A β antibody
NE3107	M&A (Phase III)	Neurmedix	BioVie	Small molecule chemistry	ERK 1 & 2 inhibitor
NSI-189	M&A (Phase II)	Seneca Biopharma	Palisade Bio	Small molecule chemistry	Neurogenesis enhancer

표5. '21년 알츠하이머 치료제 주요 Deal 정보

전 세계 고령화와 미충족 의학적 수요로 인해 여러 제약사들이 알츠하이머 치료제 개발에 적극적으로 뛰어들며 따라, 가시적인 성과를 내는 기업이 하나씩 등장하고 있다. 'Alzheimer's disease drug development pipeline: 2021' 논문에서처럼, 현재 알츠하이머 임상시험의 후보물질 대부분이 Disease-Modifying Agents(치료제)인 만큼 알츠하이머 환자들의 삶의 질 개선에 큰 도움이 될 것으로 전망된다.

그러나, Jeffery Dummings 교수를 포함한 여러 전문가들이 언급하듯, amyloid- β 혹은 Tau 등을 타겟으로 하는 신약 개발에서 임상 결과 측정 기준(Outcome Measure)으로서 바이오마커의 중요성이 점차 강조되면서, 향후 알츠하이머 치료제 개발의 성공을 위해서는 질환 및 바이오마커에 대한 연구, 임상시험 대상자 모집 및 결과 분석 단계에서의 바이오마커 활용 등 보다 적극적인 기초연구가 선행되어야 할 것으로 보인다²¹⁾²²⁾.

또한, 초기 임상 단계에서 다양한 MoA가 시도되고 있고, 상당수의 약제가 Repurposed Agents(용도변경)로 개발되고 있다는 사실을 보았을 때, 결국 알츠하이머 병은 복잡한 병태생리에 기반하며, 알츠하이머 병에서의 면역 반응과 신경퇴행 과정에 대해서는 하나의 정답이 아닌 다양한 가능성을 염두에 두고 연구를 지속하여야 할 것으로 보인다

1) Institute for Health Metrics and Evaluation, AAIC: Alzheimer's Association International Conference, 2021
2) WHO, "Dementia" (2 September 2021)
3) KDB산업은행 (2016). 알츠하이머병 치료제 개발 동향 및 시사점
4) Aricept(Eisai), Exelon(Novartis), Razadyne(J&J), Cognex(Warner-Lambert) 등의 AChE inhibitor는 콜린 분해효소를 억제함으로써 알츠하이머병 환자의 뇌에서의 아세틸콜린 양을 증가시키는 기전으로 작용함(김성윤(2018), 알츠하이머 치매 약물치료의 현황과 미래).
5) Namenda(Merz) 등의 NMDA receptor antagonist는 NMDA 수용체를 차단함으로써 NMDA 수용체의 과흥분을 막고, 신경 세포의 손상을 최소화하는 기전으로 작용함(김성윤(2018), 알츠하이머 치매 약물치료의 현황과 미래).
6) Hardy and Allsop, "Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease", Trends in Pharmacological Sciences 12, 1991, p.383
7) Schneider et al., "Clinical trials and late-stage drug development for Alzheimer's disease: an appraisal from 1982 to 2014", Journal of Internal Medicine 275(3), 2014, p.269
8) Evaluate Pharma Market Explorer (November 22, 2021)
9) Bioengineered vaccine 및 Cell therapy의 경우, '26년 기준 점유율 5% 이내로 본 보고서에서는 Monoclonal antibody와 Small molecule을 중심으로 작성
10) Evaluate Pharma Event Analyzer (November 22, 2021)
11) Biogen, "FDA grants accelerated approval for ADUHELM™ as the first and only Alzheimer's disease treatment to address a defining pathology of the disease", June 7, 2021.
12) STAT, "FDA calls for federal investigation into its controversial Alzheimer's drug approval", July 7, 2021.
13) Yahoo Finance Biogen Inc.(BIB) Historical Data (November 22, 2021)
14) Biogen (2021, July). Oral and poster presentations of Aduhelm for Alzheimer's disease at the Alzheimer's Association International Conference (AAIC)
15) Tau antibody는 타우 가설을 기반으로 하는 약물로, 타우 단백질 과잉으로 인한 인산화 및 이로 인한 세포 내 미세 골격 구조의 손상, 병적기능 저하, 신경세포 사멸을 막는 기작으로 작용함(김성윤(2018), 알츠하이머 치매 약물치료의 현황과 미래).
16) Evaluate Pharma Competitor Analyzer (November 26, 2021)
17) 제품의 기술 및 규제 성공 확률(Product Specific probability of technical and regulatory)이란 약물, 회사 및 시장 특성 등 개발 특성을 기반으로 분석한 약물의 성공 확률로, 본 보고서에서는 알츠하이머 적응증의 임상 1상부터 허가까지의 성공 확률을 활용하였음
18) Evaluate Pharma Evaluate Omnium (November 26, 2021)
19) Evaluate Pharma Deals & Licensing Analyze (November 26, 2021)
20) Mahase, E. (2021). FDA approves controversial Alzheimer's drug despite uncertainty over effectiveness.
21) Cummings, Jeffrey, et al. "Alzheimer's disease drug development pipeline: 2021". Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions 7.1 (2021): e12179.
22) 약업신문, "글로벌 치매치료제 임상 3상 41건...치매 극복 가능성 ↑", 2021.09.29.
23) 의학신문, "치매 치료제의 최신지견", 2020.09.21.