

성공적인 면역항암제 및 ADC 신약개발을 위한 바이오마커 활용

(주)지니너스, 삼성서울병원 중개유전체센터 및 성균관대학교 의과대학

박웅양

Overview

이제 의료는 환자별 맞춤 치료인 정밀의료(precision medicine) 시대로 급속히 전환되고 있다. 특히 항암제 개발에서 종양의 분자 및 세포의 특성에 기반한 치료전략이 중요해지고 있다. 바이오마커(biomarker)란 질병의 특성이나 약물 반응을 예측할 수 있는 지표로서, 유전자 돌연변이, 유전자/단백질 발현, 순환 종양 DNA 등 다양한 형태가 있다. 이러한 바이오마커를 활용하면 환자의 치료 반응을 사전에 예측하거나 치료 경과를 모니터링할 수 있어, 신약개발과 항암제 선정에 필수적인 도구가 되고 있다. 실제로 바이오마커를 통합한 신약개발 전략은 치료반응군 확대, 무진행생존기간(PFS) 연장 및 전체생존(OS) 개선과 연관되며, 개발 프로그램의 성공 확률을 높이고 개발 기간을 단축하는 것으로 보고되고 있다. 반대로 바이오마커 없이 광범위한 환자군을 대상으로 한 개발은 실패 위험이 큰 것으로 평가된다. 이에 글로벌 경쟁력을 갖춘 국내신약 개발을 위해 바이오마커 측면에서 그 필요성과 동향 등을 소개하고자 한다.

1. 면역항암제와 ADC 신약개발에서 바이오마커 개발의 필요성

1-1. 면역항암제 개발에서의 바이오마커 필요성

면역관문억제제(Immune checkpoint inhibitor)를 포함한 면역항암제는 지난 10 여 년간 암 치료에 혁신을 가져왔지만, 환자별로 반응의 편차가 매우 크다. 예를 들어, 항-PD-1/PD-L1 면역관문억제제는 일부 환자에서는 장기 생존을 보이지만 다수의 환자에서는 효과적이지 못하다. 한 분석에 따르면 2018 년 기준 미국 전체 암 환자 중 면역관문억제제 치료로 의미 있는 반응을 보인 환자는 12.46%에

불과했다.¹ 일반적으로 고형암에서 면역항암제 단독치료의 객관적 반응률은 15~30% 선에 머무르며(흑색종이나 MSI-H 대장암 등 예외적으로 40~60%에 달하는 경우도 있음), 상당수 환자에서는 효과가 제한적이다. 이러한 낮은 반응률(response rate)의 한계를 극복하려면 PD-L1 유전자/단백질의 발현, 종양돌연변이부담(TMB), 현미부수체 불안정성(MSI) 등 치료반응 예측 바이오마커를 통해 반응이 예상되는 환자를 선별하는 전략이 필수적이다.² 예를 들어, PD-L1 발현은 폐암·위암 등에서 항-PD-1/PD-L1 면역항암제의 반응을 예측하는 보편적 지표이며, PD-L1 고발현 환자군에서 약물이 더 높은 효과를 보임이 입증되었다. 또한 MSI-H/dMMR 종양은 면역관문억제제에 특히 민감하여, 2017 년 미국 FDA 는 키트루다(Keytruda®)에 대해 암종 불문하고 MSI-H 또는 dMMR 바이오마커가 있는 경우 사용할 수 있도록 승인하였다. 이처럼 바이오마커는 면역항암제 개발 및 허가에서 환자 선별의 근거로 활용되어 치료 효율을 높이고 불필요한 치료를 피하게 하기 때문에 FDA 는 바이오마커 및 동반진단을 권장하고 있다. 제약사의 경우에도 환자의 면역미세환경 특성을 반영하는 바이오마커 연구를 통해 치료저항성의 원인을 규명하고 새로운 병용요법 전략을 수립할 수 있다.

1-2. ADC 개발에서의 바이오마커 필요성

항체-약물 접합체(ADC)는 항체의 표적 특이성과 약물의 세포독성 기능을 결합한 신약으로 “생물학적 미사일”로 비유되는 정밀 표적치료다. ADC 역시 효과를 극대화하기 위해서는 표적 항원에 대한 바이오마커가 중요하다. 전통적으로 ADC 는 암세포 표면에 과발현되는 단백질(예: HER2, TROP2 등)을 표적으로 설계되므로, 해당 항원의 발현 수준이 높은 환자를 찾아내는 것이 치료 성공의 열쇠다. 예를 들어 다이피산교의 HER2 표적 ADC 인 엔허투 (Enhertu®, Trastuzumab deruxtecan)은 초기에는 HER2 과발현(HER2 3+ 또는 증폭) 유방암에만 사용되었으나, 임상연구에서 HER2 저발현(HER2-low) 환자에서도 탁월한 효과를 보임에 따라 HER2 IHC 1+ 또는 2+인 환자까지 적응증이 확대되었다. 이는 기존에 “HER2 음성”으로 분류되어 치료 기회를 얻지 못했던 환자군을 새롭게 정의한 바이오마커 재분류의 사례이다. 이처럼 ADC 개발에서는 표적 항원의 발현 여부와 수준을 정확히 판단할 수 있는 동반진단이 필수적이며, 바이오마커 기준에 따라 환자를 선정함으로써 임상시험의 성공률을 높일 수 있다. 한편 ADC 는 약물이 암세포 내로 전달되어 작용하지만, 종양 간 이질성으로 인해 일부 병소에서는 표적이 적게 발현되어 효과가 떨어질 수 있다. 따라서 여러 종양 부위의 항원 발현을 정량화하여 치료 반응을 예측하거나, 치료 도중 표적 발현 변화나 내성 기전을 모니터링할 바이오마커 개발도 중요한 과제로 남아 있다.³ 현재까지 일부 ADC 는 명확한 예측 바이오마커 없이 승인되기도 했지만, 어떤 환자가 ADC 치료로부터 가장 큰 혜택을 받을지를 밝혀낼 수 있는 바이오마커 개발은 여전히 미충족 수요로 지적되고 있다.



▲ 바이오마커 개발이 적용된 신약사례_면역항암제 (키트루다) 및 ADC (엔허투)

1-3. 신약개발 성공률 향상과 상업적 가치

바이오마커를 활용한 동반진단(CDx, companion diagnostics) 전략은 제약사 입장에서 상업적 이익이 크다. 임상시험에서 바이오마커로 치료반응이 예상되는 환자군을 선별하면, 유효율을 높여 더 적은 환자수로도 통계적 유의성을 입증하기 쉬워지며 임상 개발 기간과 비용을 절감할 수 있다. 실제 연구에 따르면 항암 신약의 승인이 이루어지는 비율은 바이오마커를 활용한 사례에서 더 높고 개발 기간도 단축되는 경향을 보였다.⁴ 이는 곧 리스크 감소와 투자 효율 증가로 이어져, 성공 가능성이 높은 프로그램에 자원이 집중될 수 있다. 또한 승인 후 시장 단계에서도 정밀의료로서 부각되어, 적절한 환자에게 투여된다는 근거를 바탕으로 규제기관과 보험자들의 신뢰를 얻고 프리미엄 가격을 책정하는데 유리하다. 나아가 동반진단 기기 자체도 별도의 시장을 형성하여 진단기업과의 파트너십, 기술라이선스 등을 통한 추가 수익을 창출할 수 있다. 예를 들어, 미국 FDA는 1998년 최초의 동반진단인 HER2 IHC 검사(HerceptTest)를 허가한 이래 다수의 치료제에 연계된 동반진단을 승인해왔으며, 2023년 8월까지 누적 56건 이상의 동반진단 시약이 승인된 것으로 보고되었다. 이는 제약사가 신약과 함께 진단 툴을 개발하는 것이 보편화되었음을 의미하며, 바이오마커 기반의 치료제 개발이 주류가 되었음을 보여준다. 글로벌 암 분야 바이오마커 시장 규모 역시 2023년 약 30조원에서 연 11% 이상의 성장률로 확대되어 2029년경 60조원을 넘어설 것으로 예상되는 등, 과학적·상업적으로 바이오마커 개발은 신약 혁신에 필수불가결한 요소로 자리잡았다.

2. 글로벌 바이오마커 개발 및 활용 현황

2-1. 동반진단 (Companion Diagnostics) 확대

동반진단은 특정 치료제의 안전하고 효과적인 사용을 위해 필수적인 정보를 제공하는 체외진단 검사를 말한다. 현대 항암제 개발에서 동반진단은 사실상 표준 전략으로 정착하여, 많은 신약들이 승인 시 동반진단 시험과 함께 허가를 받고 있다. 예를 들어, 아스트라제네카의 EGFR 돌연변이 표적 폐암 치료제 타그리소(Tagrisso®)는 EGFR T790M 돌연변이 양성 환자에 쓰이는 약제로 개발되면서, Roche Diagnostics 와 협업하여 cobas® EGFR Mutation Test v2 조직검사를 동반진단으로 개발했고 동시에 승인을 받았다. 이 검사를 통해 이전 치료 후 EGFR T790M 돌연변이가 생긴 환자를 정확히 찾아내어 약물을 투여함으로써, 임상시험에서 높은 반응률(~59%)을 달성하고 신속히 승인될 수 있었다. 이와 같이 신약과 진단을 한 묶음으로 개발하는 Dx-Rx 동반개발 모델이 정착됨에 따라, 제약사들은 임상 초기부터 바이오마커 발굴과 진단 키트 개발에 투자하고 있다.

현재 승인된 동반진단의 유형도 다양해지고 있다. 초기에는 면역조직화학(IHC)이나 FISH 기반의 단일 바이오마커 검사(HER2 단백질현, ALK 재배열 등)가 주류였으나, 최근에는 차세대염기서열분석(NGS) 기반의 다중 유전자 패널이 동반진단으로 승인되는 사례가 늘고 있다. 예를 들어, 2020년에는 FoundationOne® CDx 라는 광범위 암 유전체 패널이 키트루다의 TMB-High (TMB≥10) 환자 선별 동반진단으로 승인되어, 단일 유전자 아닌 종합적 유전체 지표도 동반진단으로 활용될 수 있음을 보여주었다. 또한 일부 액체생검 기반 검사(혈중 순환 DNA 분석)도 동반진단 승인을 받고 있어, 조직 검체가 부족한 환자에게도 동등한 바이오마커 검사를 제공하고 있다. 동반진단은 환자 치료 결정에 필수정보를 제공하므로, 각국 규제기관은 동반진단의 정확도와 임상적 유용성 입증을 엄격히 요구하고 있다. 글로벌 제약사들은 이에 대응하여 초기 임상단계부터 규제 당국과 협의를 통해 바이오마커 검증과 진단 시약 허가 전략을 수립하고 있으며, 전문 진단기업과의 파트너십을 맺어 상용화 속도를 높이고 있다.



▲ 동반진단의 제품의 예_FFPE*/Plasma 조직검사 기반(Cobas® EGFR Mutation Test v2) 및 NGS 기반 (FoundationOne® CDx) *FFPET: Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tumor Tissue

2-2. 최신 동향: 다중 바이오마커 및 조직불문 항암제

과거에는 개별 유전자나 단백질 하나에 집중한 바이오마커가 주류였지만, 다중 바이오마커나 복합 지표의 중요성이 대두되고 있다. 암의 복잡한 생물학적 특성을 한 가지 지표로 모두 설명하기 어려워, 종합적인 스코어나 시그니처(signature) 개념이 활용된다. 예를 들어, 면역항암제 반응 예측을 위해 종양미세환경의 여러 유전자 발현을 통합한 인터페론-감마 유전자 시그니처나 면역세포 침윤 점수(Immunoscore) 등이 연구되고 있으며, 일부는 임상시험에서 환자 선별 기준으로 사용되었다. 또한 다중오믹스 접근을 통해 유전체+면역체계+미세환경 정보를 아우르는 복합 바이오마커 개발도 시도된다. 이러한 노력은 환자별 세부 특성을 더욱 정밀하게 파악하여 정확한 맞춤치료로 이어지게 할 것으로 기대된다.

한편, FDA 승인 동향을 보면 종양 유형에 관계없이 바이오마커로 적응증을 정의하는 허가(tissue-agnostic approval)가 증가하고 있다. 앞서 언급한 키투르다의 MSI-H 적응증 (모든 고형암 대상) 승인을 시작으로, NTRK 유전자융합 양성, RET 돌연변이, TMB-H 등 바이오마커 기준의 범암종 치료제들이 등장했다. 이러한 추세는 바이오마커의 임상적 예측력이 암의 발생 부위보다 중요할 수 있음을 보여주며, 향후 신약 개발과 승인에서 바이오마커 중심 패러다임이 더욱 강화될 전망이다. 제약사들은 이제 특정 장기 암종 하나가 아닌 분자 아형을 목표로 임상시험을 설계하고 있으며, 한 가지 신약을 다양한 암종의 바이오마커 양성 환자에 시험하는 바스켓 연구(basket trial)를 적극 활용하고 있다. 이와 동시에, 각 바이오마커에 해당하는 환자 풀(pool)을 정확히 파악하기 위해 역학 데이터베이스 구축과 실사용데이터(RWD, real world data) 분석도 확대되고 있다. 그럼에도 불구하고 임상시험 과정에서 생산된 유전체정보 분석으로 얻은 약물작용 및 약물저항성 기전에 연관된 바이오마커를 이용한 동반진단이 가장 성공적이었다.

3. 글로벌 제약사 바이오마커 활용 사례

3-1. 다이찌산쿄 (Daiichi Sankyo)

일본의 다이찌산쿄는 ADC 플랫폼을 앞세워 글로벌 항암제 분야에서 두각을 나타내는 기업으로, 바이오마커 전략을 통한 적응증 확장에 성공한 대표 사례를 보유하고 있다. 대표적인 ADC 신약 엔허투(Enhertu®, Trastuzumab deruxtecan)는 HER2 표적 항암제로서, 기존 HER2 양성 환자(HER2 IHC 3+ 또는 유전자증폭)에만 치료 효과가 있을 것으로 예상되었으나 임상 연구에서 HER2 저발현(HER2-low) 유방암 환자에서도 탁월한 효능을 보였다. 다이찌산쿄와 공동개발사인 아스트라제네카는 이를 입증한 DESTINY-Breast04 임상결과를 바탕으로, HER2 IHC 1+이나 2+인 환자

(기존에는 “HER2 음성”으로 분류되었던 군)를 위한 적응증을 승인받았다. 이로써 HER2 표현형을 세분화한 새로운 바이오마커 분류가 도입되었고, 엔허투는 세계 최초로 HER2-low 환자용 HER2 표적치료제로서 시장을 확대하였다. 이러한 성공은 비교적 민감한 면역조직화학검사 (immunohistochemistry, IHC) 동반진단을 통해 미량의 표적 발현도 검출하고 임상적 유의성을 입증한 바이오마커 전략의 성과라 할 수 있다.

다이찌산쿄의 또 다른 핵심 ADC 파이프라인인 Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd)은 TROP2 단백을 표적으로 하는 ADC로서, 삼중음성 유방암 및 비소세포폐암 등에 개발 중이다. Dato-DXd의 글로벌 임상 3상 TROPION-Lung01 연구에서는 전체 환자군 대상으로는 기대에 못 미치는 결과가 나오자, 인공지능 기반 정량 병리 알고리즘을 활용한 새로운 TROP2 바이오마커 분석을 시행하였다. 그 결과 종양세포 막 대비 세포질에서의 TROP2 발현 비율을 계산한 지표인 정규화 막 비율(NMR)-QCS을 정의하고,



▲ Datopotamab deruxtecan

해당 지표가 높은 환자군에서 Dato-DXd의 효과가 현저히 뛰어남을 확인했다. 구체적으로, QCS-NMR 양성인 환자에서는 Dato-DXd가 표준항암제 대비 질병진행 혹은 사망 위험을 43% 감소시킨 반면, 음성군에서는 오히려 효과가 저조했다. 다이찌산쿄와 아스트라제네카는 이 AI 병리 바이오마커를 바탕으로 향후 Dato-DXd의 적절한 환자 선별과 개발 전략을 재정립하고 있다. 이는 최신 기술을 접목한 혁신적 바이오마커 활용 사례로, 경쟁 약물 대비 차별화와 임상 성공률 제고라는 두 마리 토끼를 잡기 위한 노력을 보여준다.

이처럼 다이찌산쿄는 “올바른 환자에게 올바른 ADC 투여”를 목표로 바이오마커 개발을 병행하고 있다. 뿐만 아니라, 자사의 표적 항암제 개발에도 유전자 바이오마커를 적용해왔다. 예를 들어 급성골수성백혈병 표적치료제 퀴자르티닙은 FLT3-ITD 돌연변이 양성 환자에 투여하도록 개발되었고, 해당 돌연변이를 검출하는 검사법과 함께 일본에서 승인받은 바 있다. 전반적으로 다이찌산쿄는 ADC를 비롯한 신약 개발에서 정밀한 환자 층 정의와 동반진단 도입으로 개발 효율과 제품 가치를 극대화하는 전략을 펼치고 있다.

3-2. 아스트라제네카 (AstraZeneca)

영국-스웨덴의 아스트라제네카는 정밀의학의 선구자로 불릴 만큼 일찍부터 항암 신약에 바이오마커 전략을 도입해 온 기업이다. 2010년대 초 EGFR 돌연변이 표적 폐암치료제 이레사(Iressa®)에 EGFR 돌연변이 검사를 필수화 한 것에서 시작하여, 현재까지 다수의 자사 항암제에 동반진단을 연계했다. 아스트라제네카의 대표적인 사례로 타그리소(Tagrisso®, Osimertinib)을 들 수 있다. 타그리소는 EGFR T790M 돌연변이에 획기적으로 효과를 보이는 3세대 EGFR 티로신кина제억제제로 개발되어, Roche의 cobas® EGFR 검사를 통해 T790M 돌연변이 양성 환자를 선별하는 동반진단 승인을 받았다. 이를 통해 1차 치료제 내성으로 T790M 돌연변이가 생긴 환자만을 대상으로 임상시험을 수행, 높은 유효성을 입증하고 신속히 시판에 성공할 수 있었다.

면역항암제 분야에서도 아스트라제네카는 임핀지(Imfinzi®, Durvalumab)를 개발하며 PD-L1 발현율을 중요한 바이오마커로 활용했다. 예를 들어, 국소진행성 비소세포폐암(Stage III)에서 동시 화학방사선요법 후 유지요법으로 더발루맵을 투여한 PACIFIC 임상에서는, 종양 PD-L1 발현이 높은 환자일수록 생존 이득이 큰 것으로 나타났다. 이에 따라 유럽 승인은 PD-L1 ≥ 1% 환자에 국한되기도 했다. 이처럼 PD-L1 바이오마커는 아스트라제네카의 면역항암제 개발·승인 전략에서 중요한 요소였다.

또 다른 예로 표적항암제 린파자(Limparza®, Olaparib)가 있다. 아스트라제네카와 MSD가 공동개발한 PARP 저해제 린파자는 BRCA1/2 유전자 변이 환자에서 특히 효과적이라는 것을 토대로 개발되어, 유방암·난소암 등에서 gBRCA 유전자검사를 동반진단으로 요구하는 승인 사례를 만들었다. 이는 종양의 취약성(synthetic lethality)을 공략한 표적치료제로서, 생식세포 BRCA 돌연변이라는 바이오마커에 기반하여 환자를 선정한 성공적인 케이스이다.

아스트라제네카는 최근 다이찌산쿄와의 협력을 통해 ADC 분야에서도 혁신을 일으키고 있다. 앞서 다이찌산쿄 사례에서 언급한 엔허투(HER2-low) 적응증 확장과 Dato-DXd의 AI 병리 바이오마커(NMR-QCS) 개발에는 아스트라제네카의 정밀의료 노하우가 크게 기여했다. 아스트라제네카는 자체 개발한 QCS 플랫폼으로 종양조직 슬라이드를 디지털화하고 딥러닝 알고리즘을 적용하여 정량화된 TROP2 발현 지표를 산출함으로써, ADC 효과 예측의 새로운 길을 제시했다. 이는 전통적 바이오마커인 “있다/없다” 수준의 이분법에서 나아가, 연속형 스코어링을 통해 치료 혜택이 최대인 환자를 가려내는 첨단 접근이다.

정리하면, 아스트라제네카는 소분자 표적치료제부터 면역항암제, ADC에 이르기까지 폭넓은 포트폴리오 전반에 걸쳐 바이오마커 중심의 개발 전략을 구사하고 있다. 이를 통해 신약의 임상적 가치를 극대화하고, 환자들에게 최적화된 치료를 제공함으로써 시장 경쟁력을 확보해왔다. 이러한 경험을 바탕으로, 아스트라제네카는 앞으로도 복합 바이오마커와 AI 활용 기술 등을 선도적으로 도입하여 정밀의료 시대를 이끌 것으로 기대된다.

3-3. 오노약품공업 (Ono Pharmaceutical)

일본의 오노약품공업은 면역항암제 분야에서 역사적인 역할을 한 기업으로, BMS 와 협업하여 세계 최초의 PD-1 억제제 옹디보(Opdivo®, Nivolumab)를 개발한 주인공이다. 옹디보는 2014 년 일본에서 먼저 승인을 받았고 이후 글로벌 시장에 진출하여 항-PD-1 면역항암제 시대를 열었다. 오노약품은 이러한 면역항암제 개발 경험을 바탕으로, 바이오마커 활용에도 적극적 행보를 보이고 있다.

옹디보 개발 초기에는 광범위 암종에서 효과를 탐색하느라 명확한 바이오마커 없이 진행되었으나, 후속 임상에서 PD-L1 발현율이 치료 결과에 영향을 미친다는 사실이 밝혀졌다. 이에 따라 일부 암종에서는 PD-L1 발현이 높은 환자를 대상으로 옹디보의 효능이 입증되어 승인이 이루어졌다. 예를 들어, 비소세포폐암 1 차 치료에서 옹디보와 CTLA-4 억제제 여보이(Yervoy®, Ipilimumab) 병용요법은 종양 PD-L1 $\geq 1\%$ 환자를 대상으로 승인되었다. 한국 식약처도 2020 년 이 병용요법을 PD-L1 양성 환자에 허가한 바 있다. 이는 오노약품(BMS 와 공동)의 CheckMate-227 임상 연구를 근거로 한 것이며, 해당 연구에서 PD-L1 표현형에 따른 병용요법의 효능이 분석되었다.

또 하나 주목할 만한 것은 종양 돌연변이부담(TMB) 바이오마커에 대한 오노/BMS 의 시도이다. CheckMate-227 연구의 추가 분석에서, TMB ≥ 10 mut/Mb 인 폐암 환자군에서 옹디보+여보이 병용이 화학요법 대비 현저히 향상된 무진행생존율(PFS 1 년율 43% vs 13%)을 보였다.⁵ 이는 TMB 가 면역항암제에 대한 예측 바이오마커로 작용할 수 있음을 시사한 중요한 발견이었다. 비록 규제 승인을 위한 공식 바이오마커로 채택되지는 않았지만, BMS 와 오노는 이 데이터를 통해 향후 고돌연변이부담 암종 공략 전략을 수립하고, 환자 선별에 TMB 를 고려하는 연구를 이어가고 있다.

오노약품은 옹디보 이후에도 차세대 면역조절제 및 병용요법 개발에 매진하고 있으며, 이 과정에서 다양한 바이오마커를 탐색하고 있다. 예를 들어 오노는 자체 파이프라인 면역표적 물질인 ONO-4578 (EP4 수용체 길항제)을 옹디보와 병용하는 임상시험에서 치료 전후 종양미세환경 면역유전자 시그니처 변화를 분석하여, 면역항암제 반응성을 높이는 바이오마커를 연구하고 있다. 또한 일본 내 다양한 파트너와 협력하여 환자 유래 검체에서 면역 관련 바이오마커의 상관관계를 조사하는 등 폭넓은 R&D 노력을 기울이고 있다.

요약하면, 오노약품공업은 면역항암제 분야의 퍼스트 무버로서 PD-L1, TMB 등 핵심 바이오마커 활용에 앞장서 왔으며, 현재도 신규 기전의 약물 개발 시 바이오마커 기반 환자군 선정 전략을 적극 도입하고 있다. 이를 통해 면역항암제의 치료효과를 극대화하고 난치암 극복을 앞당기는 데 기여하고 있다.

3-4. MSD (Merck & Co.)

MSD(미국 머크)는 면역항암제 키트루다(Keytruda®, Pembrolizumab)로 전세계 항암제 시장을 선도하는 제약사이며, 바이오마커 활용에 있어서도 가장 혁신적인 족적을 남긴 기업 중 하나이다. 키트루다는 다수의 암종에서 효능을 보였지만, PD-L1 발현량에 따라 반응을 차이가 커지는 것이 관찰되어 일찍부터 환자 선별 전략에 바이오마커를 도입했다. 예를 들어, 전이성 비소세포폐암 1차 치료에서 키트루다 단독요법은 PD-L1 TPS $\geq$ 50%인 환자에 한해 승인되어 표준치료로 자리잡았고, PD-L1 발현이 낮은 환자군에서는 화학요법 병용으로 개발하는 차별화 전략을 취했다. 이처럼 PD-L1 IHC 검출 키트(Dako 22C3 pharmDx 등)를 동반한 키트루다의 적응증별 개발 전략은 바이오마커의 상용화 모범 사례로 평가받는다.

MSD가 바이오마커 분야에 남긴 가장 큰 업적 중 하나는 바이오마커 기반 적응증 확대이다. 2017년 키트루다는 FDA로부터 사상 최초로 암종 불문(tumor-agnostic) 승인을 받았는데, 이는 MSI-H(고빈도 현미부수체 불안정성) 또는 dMMR(불일치복구 결함) 종양에 대해 키트루다를 투여할 수 있도록 한 것이다. 이 결정은 특정 유전적 바이오마커가 있다면 발생 부위와 상관없이 동일 약제로 치료할 수 있다는 새로운 규제 패러다임을 연 사례로 큰 의의를 갖는다. 이어서 2020년에는 TMB-High(돌연변이부담 높음) 고형암에 대해서도 키트루다의 적응증이 확대되었다. FDA는 FoundationOne CDx NGS 검사를 통해 TMB $\geq$ 10인 환자를 선별하여 키트루다 단독요법을 사용할 수 있도록 가속승인 함으로써, 또 하나의 바이오마커 기반 치료 옵션을 제시했다. 이러한 연이은 성공은 MSD의 적극적인 바이오마커 임상 개발 전략과, 축적된 데이터에 근거한 설득으로 가능했다. 키트루다는 현재까지 MSI-H, dMMR, TMB-H, PD-L1 등 다양한 바이오마커를 보유한 환자들에게 폭넓게 사용되고 있으며, 각각의 바이오마커는 약물 선택에 핵심 기준이 되고 있다.

MSD는 또한 병용요법 전략을 추진하면서 신규 바이오마커 탐색에도 힘쓰고 있다. 예를 들어, 키트루다와 렌비마(Lenvima®, Lenvatinib) 병용요법 개발에서는 종양미세환경 면역프로파일, 혈중 사이토카인 등 복합 바이오마커를 분석하여 어떤 환자군에서 시너지 효과가 큰지 연구하고 있다. 그리고 내성 발생 시 2차 바이오마커 (예: JAK1/2 돌연변이로 인한 PD-L1 발현 상실 등)를 규명하여 극복 전략을 세우는 노력을 하고 있다.

한편, MSD는 면역항암제 외에도 ADC 분야에도 투자하여 포트폴리오 확장을 꾀하고 있다. 2020년에는 ADC 개발기업 VelosBio를 인수하여 ROR1 표적 ADC(VLS-101)를 확보하였고, 면역항암제와 병용 가능한 ADC로 개발 중이다. 이처럼 MSD는 다양한 기전의 신약에 바이오마커 전략을 접목하여 성공을 거둬 왔으며, 향후에도 정밀의료 시장을 선도하는 행보를 지속할 것으로 기대된다.

3-5. 브리스톨마이어스스쿼브 (BMS)

미국의 BMS 는 면역항암제 분야의 또 다른 개척자이자, 종양학 파이프라인이 풍부한 글로벌 제약사로서 바이오마커 활용을 적극적으로 추진하고 있다. BMS 는 PD-1 억제제 오피디보(Opdivo®)와 CTLA-4 억제제 여보이(Yervoy®)의 개발사로, 이 두 면역항암제를 활용한 병용요법 전략을 개척했다. 흥미롭게도 BMS 는 초기 오피디보 개발 당시 MSD 와 달리 PD-L1 바이오마커를 엄격히 적용하지 않는 광범위 전략을 취했는데, 이는 1 차 치료 시장에서 일부 혼선을 빚기도 했다. 예컨대 비소세포폐암 1 차 치료 CheckMate-026 연구에서 PD-L1 저발현 환자까지 포함한 결과 유효성 입증에 실패하여, 이후 전략 수정이 불가피했다. 이를 만회하기 위해 BMS 는 새로운 바이오마커로서 종양 돌연변이부담(TMB)을 제시하였다. CheckMate-227 임상에서 TMB 높은 환자군(≥ 10 mut/Mb)에서는 오피디보+여보이 병용이 화학요법 대비 월등한 무진행생존 향상을 보이는 것을 확인하였고, 이를 바탕으로 TMB 를 바이오마커로 하는 FDA 승인 신청을 진행했다. 비록 최종적으로 FDA 가 TMB 기준의 승인을 승인하지는 않았지만, 이 연구를 통해 TMB 가 면역요법 반응 예측에 유용하며 PD-L1 과는 독립적인 정보를 준다는 점이 입증되었다. 이후 BMS 는 해당 병용요법을 모든 PD-L1 상태 환자에 2 주 단축화학요법과 병용하는 1 차 치료(CheckMate-9LA)로 승인받는 데 성공하면서, PD-L1 음성군에서도 병용효과를 발휘할 수 있음을 보여주었다.

BMS 는 지속적으로 새로운 면역조절 표적을 개발하며 이에 따른 바이오마커 전략도 모색하고 있다. 2022 년 BMS 는 세계 최초의 LAG-3 면역관문억제제인 렐라틀리맵을 오피디보와 병용한 복합제 오피듀알라그(Opdualag®, Relatlimab)로 FDA 승인을 받았다. 이 때 종양 미세환경에서 LAG-3 와 PD-L1 이중 발현 여부가 임상적 결과에 영향이 있다는 분석이 있었으나, 승인 조건에는 명시적 바이오마커 요구사항이 포함되지 않았다. 다만 BMS 는 향후 이들 차세대 면역표적에서도 적절한 바이오마커를 찾아 환자 선택의 근거로 활용할 가능성이 높다.

또한, BMS 는 2019 년 셀진(Celgene) 인수를 통해 다양한 표적치료제 및 세포치료제 자산을 확보하였는데, 여기에도 바이오마커 전략을 적용하고 있다. 예를 들어 셀진이 개발한 표적항체 베마리투주맙(bemarituzumab)은 위암에서 FGFR2b 단백질 과발현 환자만을 대상으로 한 임상에서 효과를 보여 BMS 로 파이프라인이 이전되었다. FGFR2b 는 환자 약 30%에서만 과발현되기 때문에, 이 바이오마커를 IHC 로 검출하여 FGFR2b 양성인 환자에게만 약물을 투여한 결과 임상 2 상 FIGHT 연구에서 생존 향상 경향을 보였다. 현재 진행 중인 3 상에서도 FGFR2b 동반진단이 사용되고 있으며, 성공 시 ADC 나 세포치료제가 아닌 항체치료제+바이오마커의 또 다른 사례를 만들 것으로 기대된다.

요약하면, BMS 는 면역항암제의 다중 바이오마커 활용 (PD-L1, TMB 등)과 더불어, 인수합병을 통해 확보한 다양한 신약 후보들에도 정확한 바이오마커 타겟팅을 적용하여 개발 경쟁력을 높이고 있다.

이를 통해 광범위한 암종에서 최적의 치료를 제공하고, 난치암 환자의 치료 성적을 향상시키는 것을 목표로 하고 있다.

3-6. 암젠 (Amgen)

미국의 암젠은 분자생물학 기반의 혁신신약 개발에 강점을 지닌 바이오텍 출신 제약사로, 분자 표적치료제와 면역치료제 모두에서 두루 활약하고 있다. 암젠 역시 바이오마커 전략을 통해 신약의 가치를 높인 사례를 다수 보유하고 있다. 그 대표적인 예가 세계 최초의 KRAS 돌연변이 표적 치료제인 루마크라스(Lumakras®, Sotorasib)이다. KRAS G12C 돌연변이는 오랫동안 “불응성 표적”으로 여겨졌으나, 암젠은 소분자 화합물로 이를 저해하는 데 성공하여 2021 년 루마크라스를 FDA 승인받았다. 이때 FDA 는 암젠의 루마크라스와 동시에 Qiagen 사의 theascreen KRAS G12C PCR 검사를 동반진단으로 승인하여, 병리검사를 통해 환자의 종양에 KRAS G12C 변이가 있는 경우에만 약물을 처방하도록 하였다. 전통적으로 폐암 환자의 약 13% 정도가 KRAS G12C 돌연변이를 가지는데, 이들을 정확히 식별함으로써 루마크라스는 해당 환자군에서만 뛰어난 효과(객관적 반응률 ~37%)를 보이는 정밀치료제로 자리잡았다. 암젠은 루마크라스 개발 단계부터 진단기업과 협업하여 조직검사뿐 아니라 액체생검으로 KRAS G12C 를 검출하는 동반진단까지 확보함으로써, 진단 인프라 측면에서도 선제적 대응을 했다.

암젠은 항체신약 개발에도 바이오마커를 활용하고 있다. 2021 년 암젠이 인수한 Five Prime Therapeutics 의 주력 파이프라인 베마리투주맵(bemarituzumab)은 위암에서 FGFR2b 과발현 환자를 위한 항체치료제로, 앞서 언급한 BMS 의 FGFR2b 표적 약물과 같은 물질이다. 암젠은 FIGHT 임상 2 상 결과를 바탕으로 이 약물을 획득하였고, 현재 동반진단으로 FGFR2b IHC 검사를 적용한 글로벌 3 상을 진행 중이다. 이처럼 암젠은 인수합병을 통해서든 자체 개발을 통해서든 특정 바이오마커에 적합한 치료제를 확보하여 파이프라인을 강화하는 전략을 취하고 있다.

면역치료제 영역에서 암젠은 BiTE(Bispecific T-cell Engager)라 불리는 이중항체 기술을 개발하여 독자적 입지를 구축했다. 최초의 BiTE 약물인 블린사이토(Bylincyto™, Blinatumomab)는 B 세포 급성백혈병에서 종양세포의 CD19 항원에 T 세포를 연결해주는 혁신적 면역치료이다. 여기서 바이오마커는 표적항원인 CD19 으로, 모든 B 세포 백혈병이 CD19 을 발현하므로 별도의 환자 선별검사는 필요 없었지만, 치료 도중 CD19 음성으로 암세포가 변이하여 재발하는 경우가 있어 모니터링 바이오마커로써 CD19 검사가 활용되었다. 이후 암젠은 다양한 고형암 대상으로 BiTE 기술을 확장하고 있으며, 예를 들어 AMG 160 은 전립선암의 PSMA 항원을 표적으로 하는 BiTE 로 개발 중이다. 이 경우 PSMA 발현이 높은 환자일수록 효과가 클 것으로 예상되어, 임상시험에서 환자 모집 시 PSMA PET 스캔 등의 바이오마커 평가를 병행하고 있다.

종합하면, 암젠은 분자표적치료제 (KRAS, FGFR2b 등)와 혁신면역치료제 (BiTE 등)를 개발함에 있어 각 프로그램에 최적화된 바이오마커를 설정하고, 이를 임상 및 상업화 전략의 핵심으로 삼고 있다. 이를 통해 적합한 환자에게 최고의 치료 혜택을 제공하는 것을 목표로 하고 있으며, 회사의 연구개발 투자도 유전체 및 생물표지자 과학에 집중되어 있다.

4. 결론 및 시사점

면역항암제와 ADC 신약개발에서 바이오마커의 중요성은 과학적 연구와 산업계 동향을 통해 명확히 확인되고 있다. 바이오마커는 신약의 임상 성공 확률을 높이고 개발 기간을 단축하며, 궁극적으로 적합한 환자에게 치료를 제공함으로써 의료 효율과 환자 혜택을 극대화하는 열쇠이다. 글로벌 제약사들의 사례에서 보았듯, 바이오마커에 기반한 정밀의료 전략을 채택한 기업들은 면역항암제와 ADC 분야에서 잇따른 혁신 성과를 거두고 있다. 반면 바이오마커 없이는 환자 반응의 이질성을 극복하기 어려워 신약의 잠재력을 완전히 실현하기 힘들다는 것도 경험적으로 드러났다.

앞으로 항암 신약개발은 단일 표적이나 단일 바이오마커를 넘어, 다중 바이오마커와 복합 치료의 시대로 나아갈 것이다. 이에 따라 제약사와 투자자는 통합적 바이오마커 개발 능력을 갖추는 것이 경쟁력의 핵심이 될 것이다. 구체적으로는, 최신 기술(AI 기반 병리, NGS, 액체생검 등)을 활용하여 더 민감하고 신뢰도 높은 동반진단을 개발하고, 임상시험 디자인에 바이오마커를 전략적으로 녹여내야 할 것이다. 또한 규제 환경도 바이오마커의 임상적 유용성을 입증하는 데이터를 요구하므로, 초기부터 견고한 바이오마커 검증 연구가 병행되어야 한다.

투자자 입장에서는, 바이오마커 플랫폼 기술이나 동반진단 파트너십을 확보한 기업이 향후 항암제 시장에서 우위를 점할 가능성이 높다. 이미 글로벌 동향은 치료제-진단 동반산업의 동반 성장으로 나타나고 있으며, 바이오마커를 얼마나 잘 활용하느냐가 신약의 상업적 성공을 좌우하는 시대가 되었다. 특히 면역항암제와 ADC 처럼 혁신적이지만 복잡한 약물일수록 정확한 환자 타겟팅이 필수이므로, 이에 대한 R&D 투자는 리스크 관리 측면에서도 합리적인 선택이다.

결론적으로, 바이오마커 개발은 면역항암제 및 ADC 신약개발의 과학적·상업적 성패를 가르는 결정적 요소이다. 환자의 생물학적 다양성을 존중하는 정밀의료 패러다임 속에서, 제약사는 바이오마커를 통해 치료의 지평을 넓히고 성공 확률을 높일 수 있으며, 투자자는 이러한 전략을 가진 기업에 주목해야 할 것이다. 향후 더욱 진보된 바이오마커 기술과 이를 활용한 신약들이 등장하여, 보다 많은 암 환자들에게 맞춤형 치료의 혜택을 제공해주기를 기대한다.

5. 참고문헌

1. Haslam, A. & Prasad, V. Estimation of the Percentage of US Patients With Cancer Who Are Eligible for and Respond to Checkpoint Inhibitor Immunotherapy Drugs. JAMA Netw Open 2, e192535 (2019).
2. Das, S. & Johnson, D.B. Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. J Immunother Cancer 7, 306 (2019).
3. Ascione, L. et al. Unlocking the Potential: Biomarkers of Response to Antibody-Drug Conjugates. Am Soc Clin Oncol Educ Book 44, e431766 (2024).
4. Lara Gongora, A.B., Carvalho Oliveira, L.J. & Jardim, D.L. Impact of the biomarker enrichment strategy in drug development. Expert Rev Mol Diagn 20, 611-618 (2020).
5. Killock, D. Nivolumab-ipilimumab - exploiting the mutation burden of NSCLCs. Nat Rev Clin Oncol 15, 403 (2018).