



Drug Safety Report

경구 소분자 표적 치료제(항암제)의 종류와 이상사례[1부]

대한약사회 지역의약품안전센터

개요

2025년 9월 통계청에서 발표한 <2024 사망원인 통계>에 따르면 2024년 한국인의 3대 사망원인은 암, 심장질환, 폐렴으로, 1위인 암은 전체 사망자의 24.8%를 차지하며, 인구 10만 명당 약 174.3명으로 2위 심장질환 65.7명의 2.7배이다. 암의 사망원인은 폐암(38.0명), 간암(20.4명), 대장암(19.0명), 췌장암(16.0명), 위암(14.1명) 순으로 나타났다. 전 세계적으로도 암은 감염성 질환, 심혈관계 질환 등과 함께 주요 사망원인이다.

항암제는 1세대 세포독성 화학 항암제, 2세대 표적 치료제 및 3세대 면역항암제로 구분할 수 있다. 1세대 화학 항암제는 암세포를 직접 공격, 사멸시키는 기전을 가지므로 정상 세포 또한 공격하여 심각한 부작용을 유발한다는 단점이 있다. 2세대 표적 치료제는 암세포가 성장하는 원인을 억제하므로 정상 세포 공격에 의한 부작용은 감소하지만 내성 등의 문제가 존재한다. 3세대 면역항암제는 인체의 면역체계를 강화하는 목적이므로 부작용이 적고 효과가 광범위하며 면역체계의 기억능력을 통해 효과가 장기 지속된다는 장점이 있다.

키워드

의약품 부작용, 의약품이상반응, 이상 사례, 약물 감시, 경구용 항암제, 표적 치료제, 소분자 억제제, 인산화효소 억제제, 다중 인산화효소 억제제, 비-인산화효소 억제제, 클래스 효과(Class effect), 대한약사회 지역의약품안전센터



| 경구 소분자 억제제 표적 치료제

표적 치료(targeted therapy)란 암 발생에 핵심적인 역할을 하는 것으로 알려진 특정 유전자나 단백질 신호전달경로를 표적으로 약물을 전달함으로써 암세포를 제거하는 치료를 뜻한다. 표적 치료는 약물이 암 조직에 효과적으로 도달하게 하여 암세포를 선택적으로 제거, 정상 세포에는 최소한의 피해를 준다는 장점이 있으나 표적이 되는 특정 유전자나 단백질을 가진 환자에게만 효과가 있고 정상 세포에서 예기치 못한 부작용이 나타날 수도 있다. 또한 선천적, 후천적 내성에 의해 효과가 감소할 수도 있다.

표적 치료의 두 가지 주요 방법으로는 항체 치료(antibody therapies)와 소분자 억제제(small molecule inhibitors)가 있다. 단일클론항체는 암세포 표면의 항원에 특이적으로 부착, 기능을 차단하거나 리간드가 수용체에 부착하는 것을 방해함으로써 수용체 활성화를 억제하여 종양 성장을 저해한다. 또한 독성 물질을 종양세포로 전달하여 암세포 파괴를 유발하는 항체도 있다. B 세포 림프종에 사용되는 리툭시맙(rituximab, 맵테라®), 유방암이나 위암의 HER2 단백질을 표적으로 하는 트라스트주맙(trastuzumab, 허셉틴®), 결장암의 EGF 수용체를 표적으로 하는 세툭시맙(cetuximab, 엘비투스®), VEGF 수용체를 표적으로 하는 베바시주맙(bevacizumab, 아바스틴®) 등이 잘 알려진 단일클론항체이다.

소분자 억제제는 표적 단백질 표면의 '포켓(pocket)'에 결합하여 표적 단백질의 기능을 억제하는데 크기가 작기 때문에 항체에 비해 더 광범위한 세포 내·외 표적에 결합할 수 있다.

대부분의 소분자 억제제는 경구투여가 가능한 반면, 항체는 단백질이기 때문에 경구 복용 시 소화효소나 위산에 의해 분해될 수 있어, 단일클론항체는 주로 정맥주사나 피하주사로 투여하게 된다. 한편 일부 소분자 억제제는 혈액-뇌 장벽(blood-brain barrier)을 통과할 수 있어 두개 내 병변을 조절할 수 있다. 즉, 소분자 억제제는 광범위한 표적, 편리한 투여, 중추신경계 침투 능력에 장점이 있어 전문가들은 더 효과적인 소분자 억제제를 개발하기 위해 많은 노력을 기울이고 있다. 그러나 소분자 억제제는 낮은 반응률, 짧은 반응 지속 기간, 독성, 내성 등 여전히 많은 한계가 있다.

소분자 억제제는 대부분 단백질 인산화효소(키나아제) 억제제(protein kinase inhibitor)에 속한다. 또한 DNA 복구, 후성유전학, 세포사멸, 종양 대사 등에 관여하는 소분자 억제제들도 지속적으로 발견되고 있다. 과거에는 표적화가 불가능하거나 어렵다고 여겨졌던 RAS와 같은 표적에 대한 치료제도 최근 개발되고 있다.



경구 소분자 억제제는 주로 '선택적 인산화효소 억제제(selective small molecule kinase inhibitors)', '선택적 비-인산화효소 억제제(selective small molecule non-kinase inhibitors)', '다중 인산화효소 억제제(multikinase small molecule inhibitors)'로 분류할 수 있다.

[표 1] 경구 소분자 억제제의 분류

구분	선택적	비선택적
인산화효소(kinase) 억제제	선택적 인산화효소 억제제	다중 인산화효소 억제제
비인산화효소(non-kinase) 억제제	선택적 비-인산화효소 억제제	-

선택적 억제제와 다중(비선택적) 억제제

선택적 억제제는 대개 단일 표적에 결합하여 표적과 관련된 세포 신호전달을 억제한다. 암의 일부 아형(subset)은 성장, 생존, 세포사멸, 분화, 암 대사, 면역 조절과 관련된 기능 장애에 강하게 의존하는데 선택적 억제제는 핵심 표적을 길항함으로써 비정상적인 기능을 억제하거나 정상적인 작용을 되돌릴 수 있다. 선택적 억제제로 치료받는 환자는 고형암 조직이나 혈액 또는 체액 내의 순환 종양세포(circulating tumor cells)에서 검출되는 특정 유전자 변이(gene alteration)의 유무에 대한 엄격한 선별검사를 필요로 한다. 이러한 조건 하에서 선택적 소분자 억제제는 종양을 효과적으로 표적할 수 있으며, 표적 외 억제(off-target inhibition)로 인해 야기되는 부작용을 피할 수 있다.

'선택적'과 '다중'을 구분하는 기준은 억제 활성의 IC50(Half-Maximal Inhibitory Concentration, 반수최대억제농도) 값이 10nM 미만인 인산화효소의 개수를 기준으로 한다. 다중 인산화효소 억제제는 종양 내의 여러 단백질 인산화효소를 억제하여 항암 작용을 한다. 다중 인산화효소 억제제는 정밀한 분자 진단을 필수적으로 요구하지 않는 대신 조직학적 측면이 중요한데, 승인된 다중 인산화효소 억제제 대부분은 혈관내피성장인자 수용체(vascular endothelial growth factor receptors, VEGFR)에 작용하여 항혈관형성, 항증식효과를 나타낸다.

선택적 억제제는 '인산화효소 억제제'와 '비-인산화효소 억제제'로 한 번 더 분류된다. 선



선택적 인산화효소 억제제는 선택적 억제제의 대부분을 차지하는데, 수용체 관련 인산화효소 억제제, 세포 내 신호전달 경로를 표적하는 인산화효소 억제제, 기타 세포질 내 인산화효소를 표적하는 억제제 등이 포함된다. 비-인산화효소 억제제로는 핵 내에서 작용하는 소분자를 표적으로 하는 약물들이 있다. 이들의 표적 기전은 유전자 전사, DNA 복구, 후성유전학적 변형, 핵단백질 배출 등이며, 일부 수용체 및 세포 내 신호전달 억제제와 세포사멸 유발에 관여하는 의약품들이 이 범주에 속한다.

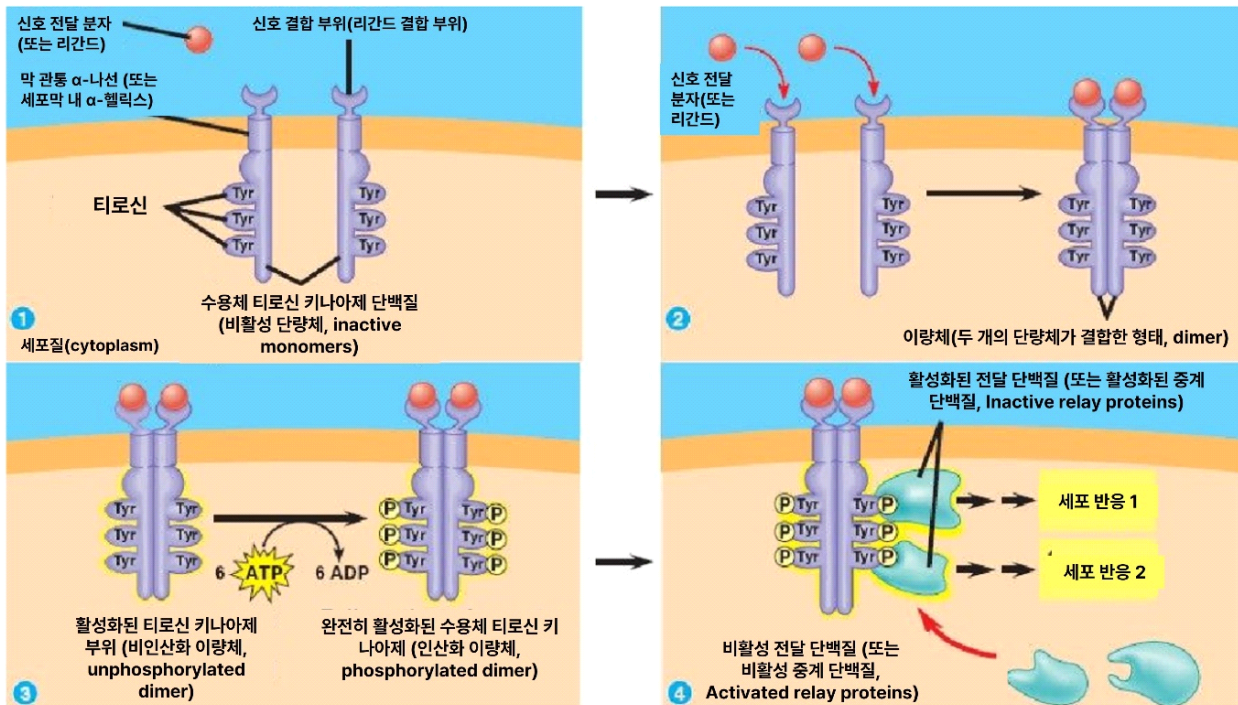
인산화효소 억제제

단백질 인산화효소는 약 500개의 진핵세포 단백질 인산화효소(eukaryotic protein kinases, ePKs)와 약 60개의 비전형적 단백질 인산화효소(atypical protein kinases, aPKs)로 나뉘며 티로신(tyrosine) 인산화효소와 트레오닌/세린(threonine/serine) 인산화효소가 진핵세포 단백질 인산화효소의 8가지 범주 중 대표적인 두 가지이다. 지질(lipid) 인산화효소는 비전형적 단백질 인산화효소에 속한다.

특히 티로신 인산화효소 억제제(tyrosine kinase inhibitor, TKI)는 과도하게 활성화된 티로신 인산화효소를 표적으로 작용하여 활발히 분열하는 암세포의 성장을 억제한다. 단백질 인산화효소 중 세포막 수용체를 receptor tyrosine kinase(이하 RTK)라 하는데 RTK의 종류로 EGFR, VEGFR, PDGFR 등이 있다. 이 수용체들이 세포 외부의 성장인자(growth factor)인 EGF, VEGF, PDGF 등과 결합하면 세포질 내 티로신 인산화효소가 활성화되어 이중체(dimer) 상에서 서로의 tyrosine을 인산화시켜 활성화된다. 활성화된 수용체는 세포 내부 신호전달체계를 활성화하여 암세포의 분열과 침습 등을 일으킨다.

1) 선택적 인산화효소 억제제

이 계열은 소분자 억제제에서 가장 큰 비중을 차지한다. ABL 인산화효소 억제제가 가장 먼저 승인되었으며 인간 표피성장인자(human epidermal growth factor receptor, HER), 역형성 림프종 인산화효소(anaplastic lymphoma kinase, ALK), 섬유아세포 성장인자 수용체(fibroblast growth factor receptor, FGFR) 인산화효소 억제제 등이 있다. 또한 RAF/MEK/ERK, PI3K/AKT/mTOR, JAK/STAT3 신호 전달을 포함하는 세포 내 신호전달경로를 표적하는 인산화효소 억제제들이 있다.



[그림 1] RTK의 활성화, 이량체화와 자가 인산화를 거쳐 신호 전달 연쇄 반응이 시작되고 최종적으로 세포 반응을 유발하는 과정 (출처: Abdel-Aziz M, 등(2013))

RTK에 의해 매개되는 신호전달반응 중 대표적인 경로로 JAK/STAT 경로, MAPK/ERK 경로 등이 있으며, 암세포의 성장과 분열을 촉진하는 역할을 한다. RTK 억제제는 성장인자가 수용체에 결합하는 것을 억제하거나 수용체 활성화를 차단하여 암세포의 성장을 억제한다. 수용체가 아닌 세포질에 존재하는 티로신 인산화효소는 non-receptor tyrosine kinase(nRTK)라 불리며, 세포질 내에서 인산화효소 작용을 하여 세포의 성장, 증식, 분화, 사멸 등의 세포 내 기능을 조절한다.

① 티로신(tyrosine)을 기질로 하는 선택적 인산화효소 억제제

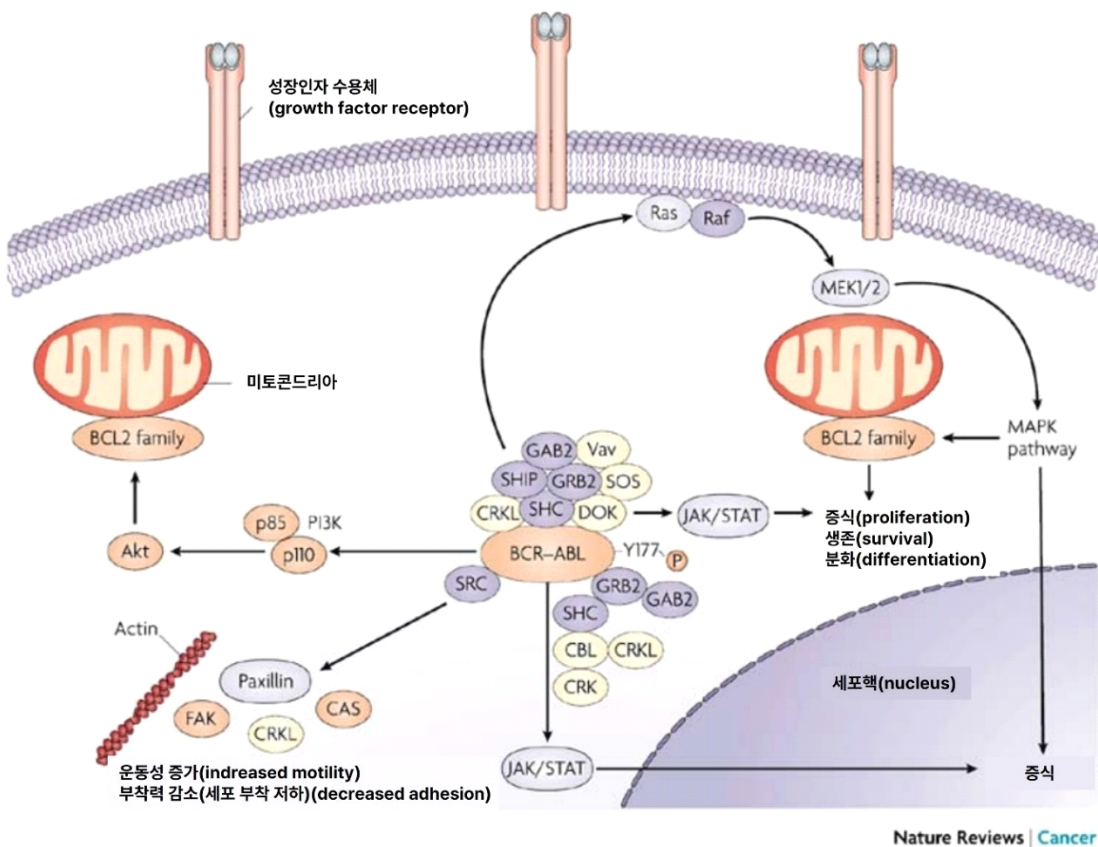
i) BCR-ABL 티로신 인산화효소 억제제

만성 골수성 백혈병 (chronic myeloid leukemia, CML)의 90% 이상은 필라델피아 염색체(Philadelphia chromosome)라 불리는 염색체 이상에 의해 발생한다. 9번 염색체에

팜리뷰 + PHARM REVIEW

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center

있는 ABL(Abelson) 티로신 인산화효소 유전자와 22번 염색체에 있는 BCR(breakpoint cluster region) 유전자가 두 염색체 간의 전위에 의해 융합되면서 BCR-ABL 융합 유전자가 만들어지고, 이 융합 유전자는 비정상적인 티로신 인산화효소 활성을 가지는 BCR-ABL 융합 단백질을 생성한다. [그림 2]는 BCR-ABL 유전자의 다음 단계 신호전달 경로인 RAS-MAPK 경로, JAK/STAT 경로가 세포 증식을 유도하고 PI3K-AKT-BCL-2 경로가 세포의 운동 증가 및 세포 부착을 감소하며, Src-Pax-Fak-Rac 경로가 세포 사멸을 억제하는 경로를 보여주고 있다.



[그림 2] BCR-ABL 관련 신호전달 경로 (출처: Weisberg E 등(2007))

팜리뷰 + PHARM REVIEW

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center



BCR-ABL 억제제는 BCR-ABL 티로신 인산화효소를 억제하여 하위의 발암성 신호전달 경로를 억제한다. 이매티닙(Imatinib, 글리벡정®, 노바티스)은 최초의 티로신 인산화효소 억제제로, FDA에서 2001년 승인되어 현재까지 1, 2차 치료제로 사용되고 있다. 이후 1세대 약물의 내성이 증가하고 돌연변이 극복을 위해 2, 3, 4세대 약물이 등장했으며, 현재 국내 승인된 BCR-ABL 억제제는 총 7품목이 있다. 주된 적응증은 Ph+ CML이다.

[표 2] 국내에서 사용되는 BCR-ABL 티로신 인산화효소 억제제

	성분명, 의약품명 (FDA 허가년도)	제조사 (국내허가년도)	적응증
1 세대	이 매 티 닙 (i m a t i n i b) , 글리벡®(2001)	노바티스(2001)	필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병, 필라델피아 염색체 양성 급성림프구성백혈병, PDGFR 유전자 재배열이 있는 골수형성이상/골수증식질환, 공격성 전신 비만세포증, 과호산구증후군, 만성호산구성백혈병, 돌기형 피부섬유육종, KIT 양성 위장관기질종양
2 세대	다 사 티 닙 (d a s a t i n i b) , 스프라이셀®(2006)	비엠에스(2007)	필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병, 필라델피아 염색체 양성 급성림프구성백혈병
	닐 로 티 닙 (n i l o t i n i b) , 타시그나®(2007)	노바티스(2007)	필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병
	보 수 티 닙 (b o s u t i n i b) , 보솔리프®(2012)	화이자(2023)	
	라 도 티 닙 (r a d o t i n i b) , 슈펙트®(2012, 국내 허가, 제 18 호 국산 신약)	일양약품(2012)	새로 진단된 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병
3 세대	포 나 티 닙 (p o n a t i n i b) , 아이클루시그®(희귀)(2012)	오츠카(2017)	치료에 저항성 또는 불내성이 있는 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병 및 필라델피아 염색체 양성 급성림프구성백혈병, T315I 변이 양성 만성골수성백혈병, T315I 변이 양성/필라델피아 염색체 양성 급성림프구성백혈병
4 세대	애 시 미 닙 (a s c i m i n i b) , 셈블릭스®(2021)	노바티스(2022)	치료에 저항성이 있는 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병 만성기, T315I 변이 양성 만성골수성백혈병

출처: 1) Liu GH 등(2020); 2) 약학정보원 사이트 <https://health.kr>



ii) ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) 억제제

2007년 비소세포폐암 환자에서 2번 염색체에 위치한 EML4와 ALK 유전자가 translocation되는 EML4-ALK translocation이 밝혀졌으며, 이 융합유전자는 종양유전자(oncogene)로 알려졌다. EML4-ALK는 비소세포폐암의 약 5%에서 발견되며 특히 폐암의 가장 흔한 아형인 선암 및 젊거나 비흡연자인 경우에서 발현 빈도가 높다. ALK 양성 이 확인된 환자는 음성 환자에 비해 진단 후 5년 내 진행 또는 재발률이 약 2배 높고, 뇌나 간으로 전이 위험이 높다는 보고가 있다.

ALK 억제제는 EML4-ALK 융합 유전자에 의해 형성된 EML4-ALK 융합단백질 중 ALK 인산화효소 영역을 억제하여 항암 효과를 나타낸다. 국내 2011년 승인된 1세대 ALK 억제제인 크리조티닙(crizotinib)은 초기 반응이 좋지만, 치료 시작 후 1-2년 내에 약물 내성이 발생할 수 있다. 뒤이어 1세대 약물의 내성을 극복한 2세대 약물들이 개발되어 현재는 1세대 약물보다 많은 처방량을 기록하고 있다. 2021년에는 2세대 약물의 내성 변이를 아우르는 3세대 ALK 억제제인 롤라티닙(lorlatinib)이 승인되었다. 이들은 모두 ALK 양성 비소세포폐암에 적응증을 가진다. 이들의 세대는 저항성 돌연변이 극복, BBB 투과 능력, 선택성 증가 방향으로 진행되어 왔다.

[표 3] 국내에서 사용되는 ALK 억제제

	성분명, 의약품명(FDA 허가년도)	제조사(국내허가년도)	적응증
1 세대	크리조티닙(crizotinib), 켈코리®(희귀) (2011)	화이자(2011)	ALK 또는 ROS1 양성 비소세포폐암, ALK 양성 역행성 대세포 림프종
2 세대	세리티닙(ceritinib), 자이카디아®(희귀) (2014)	노바티스(2015)	ALK 양성 비소세포폐암
	알렉티닙(alectinib), 알레센자®(희귀) (2015)	로슈(2016)	
	브리가티닙(brigatinib), 알룬브릭®(2017)	다케다(2018)	
3 세대	롤라티닙(lorlatinib), 로비큐아®(2018)	화이자(2021)	

출처: 1)Liu GH 등(2020); 2) 약학정보원 사이트 <https://health.kr>



iii) EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)/HER2(Human Epidermal growth factor Receptor 2)/HER2(Human Epidermal growth factor Receptor 2) 억제제

RTK 중 ERBB 수용체 계열에는 EGFR(ERBB1), HER2(ERBB2), HER3(ERBB3), HER4(ERBB4)의 네 가지가 있다. 이들의 신호 전달은 EGFR, HER3, HER4의 세포 외 도메인에 리간드가 결합함으로써 촉진된다. HER2는 리간드에 직접 결합하지 않으며 활성화된 EGFR 또는 HER3에 의해 이종이합체화(heterodimerization), 또는 암과 같이 고 농도의 HER2 상태에 존재할 때 동종이량체화(homodimerization)에 의해 활성화된다. 따라서 EGFR 억제제와 HER2 억제제는 수용체를 공유하거나 함께 억제할 수 있어 같은 패밀리로 묶이기도 한다.

EGFR은 RTK 중 가장 먼저 밝혀진 성장인자 수용체로서 비소세포폐암(NSCLC)의 70% 이상에서 과발현되는 것으로 알려져 있으며 이러한 EGFR 과발현은 환자의 불량한 예후와 관련이 있다. EGFR 억제제의 세대는 내성 극복, 수용체와의 영구적 결합, 정상세포를 표적으로 하지 않는 방향으로 개선되어 왔으며, BBB를 잘 통과하여 뇌전이 환자에게도 효과가 있도록 개발되고 있다.

HER2의 과발현은 유방암에서 세포의 생존, 증식, 혈관 생성, 침습 및 전이를 촉진하는 역할을 하는 것으로 알려져 있고, HER2가 과발현된 유방암 환자는 예후가 좋지 않아 암의 진행이 빠르고, 수술 후에도 재발하거나 전이될 위험이 높다. HER2 억제제는 과발현된 HER2의 티로신 인산화효소를 억제하여 암세포의 신호전달을 차단하여 항암 효과를 나타낸다. HER2 억제제의 세대는 내성 극복을 위해 ERBB 계열을 표적으로 하던 강력한 비가역적 다중 차단 방식에서 점차 정상 세포의 부작용을 줄이고 뇌전이에 대한 효과를 증가시키는 방향으로 발전해왔다.

팜리뷰 + PHARM REVIEW

©Copyright All Rights Reserved © Korea Pharmaceutical Information Center

[표 4] 국내에서 사용되는 EFR 억제제와 HER2 억제제

주요 계열	성분명, 의약품명(FDA 허가년도)	제조사(국내허가년도)	적응증
EGFR 억제제			
1 세대	게 피 티 니 브 (gefitinib), 이레사® (2003)	아스트라제네카(2003)	비소세포폐암
	엘 로 티 닙 (erlotinib), 타세바® (2004)	보령제약(2005)	EGFR 엑손 19 결실 또는 L858R 치환 변이가 있는 비소세포폐암, 췌장암
2 세대	아 파 티 닙 (afatinib), 지오텍® (2013)	베링거인겔하임(2014)	비저항성 EGFR 변이가 있는 비소세포폐암, 편평 비소세포폐암
	다코미티닙 (dacomitinib), 비젠프로® (2018)	화이자(2020)	EGFR 엑손 19 결실 또는 L858R 치환 변이가 있는 비소세포폐암
3 세대	오시머티닙 (osimertinib), 타그리소® (2015)	아스트라제네카(2016)	EGFR 엑손 19 결실 또는 L858R 치환 변이가 있는 비소세포폐암, T790M 변이 양성 비소세포폐암
	레이저티닙 (Lazertinib), 렉라자® (2021)	유한양행(2021)	
1-3 세대 약물이 잘 듣지 않는 특이 변이 표적, 3-4 세대 사이의 틈새 표적군	모보서티닙 (mobocertinib), 엑스키비티® (희귀) (2021)	다케다제약(2022 허가, 2024 취하)	EGFR 엑손 20 삽입 변이가 있는 비소세포폐암
HER2 억제제			
1 세대	라 파 티 닙 (lapatinib), 타이커브® (2007)	노바티스(2007)	HER2 양성 유방암
2 세대	네 라 티 닙 (neratinib), 너링스® (2017)	빅썬크(2021)	
3 세대	투 카 티 닙 (tucatinib), 투키사® (2020)	화이자(2023)	

출처: 1)Liu GH 등(2020); 2) 약학정보원 사이트 <https://health.kr>

팜리뷰 + PHARM REVIEW

©Copyright All Rights Reserved © Korea Pharmaceutical Information Center



iv) 그 외 티로신을 기질로 하는 선택적 인산화효소 억제제

그 외에 티로신을 기질로 하는 선택적 인산화효소 억제제는 [표 5]와 같다.

[표 5] 그 외 국내에서 사용되는 티로신 기질의 선택적 인산화효소 억제제

주요 계열	성분명, 의약품명(FDA 허가년도)	적응증
BTK 억제제	이 브 루 티 닙 (ibrutinib), 임브루비카®(회귀)(2013)	외투세포림프종, 만성림프구성백혈병/소림프구림프종, 17p 결실이 있는 만성림프구성백혈병/소림프구림프종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 연조직외연외 한계구역림프종
	아칼라브루티닙(acalabrutinib), 칼퀴스®(2017)	외투세포림프종, 만성림프구성백혈병/소림프구림프종
	자누브루티닙(Zanubrutinib), 브루킨사®(2019)	외투세포림프종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 한계구역림프종
CSF1R 억제제	펙시다티닙(pexidartinib), 투랄리오®(회귀)(2019)	건막세포종 (건초거대세포종)
FGFR 억제제	얼다피티닙(erdafitinib), 발베사®(회귀)(2019)	FGFR3 또는 FGFR2 유전자 변이가 있는 요로상피암
	페미가티닙(pemigatinib), 페마자이레®(회귀)(2020)	FGFR2 융합 또는 기타 재배열이 있는 담관암
FLT3 억제제	미도스타우린(midostaurin), 라이딕®(회귀)(2017)	FLT 변이 급성골수성백혈병, 공격성 전신 비만세포종, 관련 혈액질환을 동반한 전신 비만세포종, 외투세포림프종
	길테리티닙(gilteritinib), 조스파타®(회귀)(2018)	FLT 변이 급성골수성백혈병
IDH1/IDH2 억제제	이보시데닙(ivosidenib), 틱소보®(회귀)(2018)	IDH1 변이 급성골수성백혈병, IDH1 변이 담관암
JAK 억제제	룩소리티닙(ruxolitinib), 자카비®(2011)	골수증식성종양
	페드라티닙(fedratinib), 인레빅®(회귀)(2019)	
MET 억제제	카프마티닙(capmatinib), 타브렉타®(회귀)(2020)	MET 엑손 14 결실(skipping) 변이가 있는 비소세포폐암
	테포티닙(tepotinib), 텡메코®(회귀)(2021)	
RET 억제제	셀퍼카티닙(selpercatinib), 레테브모®(회귀)(2020)	RET 융합 양성 비소세포폐암, RET 변이 갑상선수질암, RET 융합 양성 갑상선암
	프랄세티닙(pralsetinib), 가브레토®(회귀)(2020)	RET 융합 양성 비소세포폐암, RET 변이 갑상선수질암, RET 융합 양성 갑상선암
TRK 억제제	라로트렉티닙(larotrectinib), 비트락비®(회귀)(2018)	NTRK 융합 양성 종양
	엔트렉티닙(entrectinib), 로즐리트렉®(회귀)(2019)	NTRK 융합 양성 종양, ROS1 양성 비소세포폐암

출처: 1)Liu GH 등(2020); 2) 약학정보원 사이트 <https://health.kr>



② 세린-트레오닌(serine-threonine)을 기질로 하는 선택적 인산화효소 억제제

i) CDK (cyclin-dependent protein kinase) 4/6 억제제

CDK는 세포주기를 결정하는 단백질 인산화효소로서 망막아종 종양억제단백질 (retinoblastoma tumor suppressor protein, pRb)의 과인산화를 차단하여 세포분열이 진행되도록 한다. CDK4/6 억제제는 CDK4와 CDK6의 인산화효소 활성을 억제하여 pRb의 인산화를 저해함으로써 세포주기가 G1기에서 S기로 넘어가지 못하게 한다. 주로 호르몬수용체(HR) 양성, HER2 음성 유방암에 사용되고 있다.

[표 6] 국내에서 사용되는 CDK4/6 억제제

주요 계열	성분명, 의약품명(FDA 허가년도)	적응증
CDK4/6 억제제	팔보시클립(palbociclib), 입랜스®(2015)	호르몬수용체(HR) 양성, HER2 음성 유방암
	리보시클립(ribociclib), 키스칼리®(2017)	
	아베마시클립(abemaciclib), 버제니오®(2017)	

출처: 1)Liu GH 등(2020); 2) 약학정보원 사이트 <https://health.kr>



ii) 그 외 세린-트레오닌을 기질로 하는 선택적 인산화효소 억제제

그 외에 세린-트레오닌을 기질로 하는 선택적 인산화효소 억제제는 [표 7]과 같다.

[표 7] 그 외 국내에서 사용되는 세린-트레오닌 기질의 선택적 인산화효소 억제제

주요 계열	성분명, 의약품명(FDA 허가년도)	적응증
MEK 억제제	트 라 메 티 닙 (trametinib), 매큐셀®(희귀)(2013)	BRAF V600E 또는 V600K 변이가 있는 흑색종, (다브라페닙과 병용 시): BRAF V600E 또는 V600K 변이가 있는 흑색종, BRAF V600E 변이가 있는 비소세포폐암, BRAF V600E 변이가 있는 갑상선미분화암, BRAF V600E 변이가 있는 고형암
	셀 루 메 티 닙 (selumetinib), 코셀루고®(희귀)(2020)	제 1 형 신경섬유종증
RAF 억제제	베 무 라 페 닙 (vemurafenib), 젤보라프®(2011)	BRAF V600E 변이가 있는 흑색종
	다 브 라 페 닙 (dabrafenib), 라핀나®(희귀)(2013)	BRAF V600E 변이가 있는 흑색종, (트라메티닙과 병용 시): BRAF V600E 또는 V600K 변이가 있는 흑색종, BRAF V600E 변이가 있는 비소세포폐암, BRAF V600E 변이가 있는 갑상선미분화암, BRAF V600E 변이가 있는 고형암
	엔 코 라 페 닙 (encorafenib), 비라토비®(희귀)(2018)	(비니메티닙과 병용 시): BRAF V600E 또는 V600K 변이가 있는 흑색종, (세투시맙과 병용 시): BRAF V600E 변이가 있는 대장암

출처: 1)Liu GH 등(2020); 2) 약학정보원 사이트 <https://health.kr>

③ 포스파티딜이노시톨 3-인산화효소(phosphatidylinositol 3-kinase)을 기질로 하는 선택적 인산화효소 억제제

PI3K 억제제로는 유방암 치료제인 알펠리십(alpelisib)이 있다. 알펠리십은 1차 호르몬치료를 진행한 환자에서 HR 양성, HER2 음성 유방암에 승인된 치료법으로서 HR 양성, HER2 음성 유방암에서 발견되는 포스파티딜이노시톨 3-인산화효소(이하 PI3K) 경로를 선택적으로 억제한다. PI3K 신호는 세포 성장과 증식, 세포 이동, 새로운 단백질 생성, 세포 내 물질 수송, 세포 생존 등 많은 세포 활동에서 중요하다. PI3K의 변형된 경로는 HR 양성 유방암에서 자주 발견된다. 암과 관련한 PI3K의 유전적인 변화는 세포의 통제되지 않은 증식을 유발하는 돌연변이를 초래함으로써 암 발병을 유도할 수 있다. 알펠리십은 주로 에스트로겐 수용체 길항제인 풀베스트란트(fulvestrant)와 병용 투여된다.



[표 8] 국내에서 사용되는 PI3K 억제제

주요 계열	성분명, 의약품명(FDA 허가년도)	적응증
PI3K 억제제	알펠리십(alpelisib), 피크레이®(2019)	호르몬수용체(HR) 양성, HER2 음성 유방암, PIK3CA 변이 유방암 [fulvestrant(fulvestrant)와 병용 시]

출처: 1)Liu GH 등(2020); 2) 약학정보원 사이트 <https://health.kr>

2) 다중(비선택적) 인산화효소 억제제

① VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) 관련 티로신 인산화효소 억제제

VEGF는 암세포 성장에 필수적인 신생혈관 형성에 가장 중요한 역할을 하는 성장인자이다. VEGF 이외에 FGF (fibroblast growth factor), PDGF (platelet-derived growth factor), PlGF (placental growth factor) 등도 혈관 신생과 관련이 있다. VEGFR(VEGF Receptor)의 신호전달 경로는 EGFR 경로와 비슷하게 PI3K-AKT-mTOR 경로 및 RAS-RAF-MEK-MAPK 경로를 통해 일어난다.

VEGFR 관련 티로신 인산화효소 억제제는 대부분 다중 억제제로 여러 인산화효소를 동시에 억제하여 항암 활성을 나타낸다.

[표 9] 국내에서 사용되는 VEGFR 억제제

주요 계열	성분명, 의약품명(FDA 허가년도)	적응증
VEGFR 다중 인산화효소 억제제	소라페닙(sorafenib), 넥사바®(2005)	간세포암, 신세포암, 방사성요오드 불응성 분화 갑상선암
	수니티닙(sunitinib), 수텐®(2006)	위장관 기질 종양, 신세포암, 췌장 신경내분비종양
	파 조 파 닙 (p a z o p a n i b) , 보트리엔트®(2009)	신세포암, 연부조직 육종
	반데타닙(vandetanib), 카프렐사®(2011)	갑상선 수질암
	엑시티닙(axitinib), 인라이타®(2012)	신세포암
	레 고 라 페 닙 (r e g o r a f e n i b) , 스티바가®(2012)	대장직장암, 위장관 기질 종양, 간세포암
	카 보 잔 티 닙 (c a b o z a n t i n i b) , 카보메틱스®(2012)	신세포암, 간세포암, 방사성요오드 불응성 분화 갑상선암
	렌바티닙(lenvatinib), 렌비마®(2015)	방사성요오드 불응성 분화 갑상선암, 신세포암, 간세포암, 자궁내막암

출처: 1)Liu GH 등(2020); 2) 약학정보원 사이트 <https://health.kr>



비-인산화효소 억제제

1) PARP [poly (ADP-ribose) polymerase] 억제제

PARP는 인체 내 세포분열과 재생과정에서 단일 가닥 DNA 손상 (single strand DNA break)의 회복을 도와 DNA 복구 기전에 핵심이 되는 효소이다. PARP 1, 2 효소는 단일 가닥 DNA (ssDNA) 손상 부위에 붙어 poly (ADP-ribose) polymers를 만드는 촉매 역할을 한다.

PARP 억제제는 이러한 PARP의 상동 재조합 복구과정(homologous recombination recovery)을 억제하여 세포 내 DNA 손상을 유도하고 증가시키는데, 이미 상동 재조합결핍(homologous recombination deficiency, HRD)을 가지고 있는 암세포는 DNA를 스스로 복구할 수 있는 능력이 제한되어 있기 때문에 DNA에 과다한 손상을 입어 사멸하게 된다. PARP 억제제는 BRCA (Breast Cancer Susceptibility gene)에 이상이 있는 암세포의 성장을 효과적으로 막는다는 것이 알려져 있으며, 국내에는 3가지 약물이 승인되어 있다.

[표 10] 국내에서 사용되는 PARP 억제제

주요 계열	성분명, 의약품명(FDA 허가년도)	적응증
PARP[poly(ADP-ribose) polymerase] 억제제	올라파립(olaparib), 린파자®(2014)	난소암, 난관암 또는 일차 복막암, 유방암, 췌장암, 전립선암
	니라파립(niraparib), 제줄라®(2017)	난소암
	탈라조파립(talazoparib), 탈제나®(2018)	유방암

출처: 1)Liu GH 등(2020); 2) 약학정보원 사이트 <https://health.kr>

팜리뷰 + PHARM REVIEW

©Copyright All Rights Reserved © Korea Pharmaceutical Information Center



2) 그 외 비-인산화효소 억제제

그 외에 선택적 비-인산화효소 억제제는 [표 11]과 같다.

[표 11] 그 외 국내에서 사용되는 선택적 비-인산화효소 억제제

주요 계열	성분명, 의약품명(FDA 허가년도)	적응증
mTOR 억제제	에 베 로 리 무 스 (everolimus), 에베로리무스®(2009)	호르몬수용체(HR) 양성, HER2 음성 유방암, 신경내분비종양, 신세포암
BCL-2 억제제	베 네 토 클 락 스 (venetoclax), 벤클렉스타®(2016)	만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종, 급성 골수성 백혈병
HDAC 억제제	보리노스타트(vorinostat), 줄린자®(2006)	피부 T 세포 림프종
HIF 억제제	벨주티판(belzutifan), 웰리렉®(2021)	VHL(폰히펠-린 dau) 관련 신세포암, 중추신경계 혈관모세포종 및 뇌강 신경내분비종양
KRASG12C 억제제	소토라십(sotorasib), 루마크라스®(2021)	KRAS G12C 변이 동반 비소세포폐암
XPO1 억제제	셀리넥스(selinexor), 엑스포비오®(2019)	다발골수종, 미만성 거대 B 세포 림프종

출처: 1)Liu GH 등(2020); 2) 약학정보원 사이트 <https://health.kr>

- 2부로 이어짐



참고문헌

1. 국가암정보센터. 완화의료/호스피스 정의. 고양: 국립암센터 국가암정보센터; 2023 [cited 2026 Jun 10]. Available from: [\[https://www.cancer.go.kr/lay1/S1T289C847/contents.do\]](https://www.cancer.go.kr/lay1/S1T289C847/contents.do) (<https://www.cancer.go.kr/lay1/S1T289C847/contents.do>)
1. 국가암정보센터. 항암화학요법의 이해. 고양: 국립암센터 국가암정보센터; 2023 [cited 2026 Jun 9]. Available from: [\[https://www.cancer.go.kr/lay1/S1T289C290/contents.do\]](https://www.cancer.go.kr/lay1/S1T289C290/contents.do) (<https://www.google.com/search?q=https%3A%2F%2Fwww.cancer.go.kr%2Flay1%2FS1T289C290%2Fcontents.do>)
2. 데일리팜. ALK 표적항암제 2세대로 교체...알레센자 점유율 60%. 데일리팜. 2022년 3월 8일 수정 [2023년 3월 24일 접속]. Available from: [\[http://www.dailypharm.com/Users/News/NewsView.html?ID=285945\]](http://www.dailypharm.com/Users/News/NewsView.html?ID=285945) (<https://www.google.com/search?q=http%3A%2F%2Fwww.dailypharm.com%2FUsers%2FNews%2FNewsView.html%3FID%3D285945>)
3. 약학정보원. 의약품 상세정보, 성분 상세정보. 서울: 약학정보원; 2026 [cited 2026 Jun 23]. Available from: [\[https://health.kr\]](https://health.kr) (<https://www.google.com/search?q=https%3A%2F%2Fhealth.kr>)
4. 이계영. 폐암의 표적치료제. 대한의사협회지. 2008;51(5):483-491.
5. 정재영, 김성한. 전립선암 치료에서의 Poly ADP-Ribose Polymerase 억제제의 역할과 중요성. 대한비뇨기종양학회지. 2022;20(1):1-11.
6. 통계청. 2024년 사망원인통계 결과. 대전: 통계청 사회통계국 인구동향과; 2025. 보고서 번호: 사회통계국 인구동향과-2025.
7. Abdel-Aziz M, Abuo-Rahma GE, El-Miligy MM, El-Batal AI. Design and synthesis of novel quinazoline-based EGFR kinase inhibitors and dual EGFR/NF-kappa B inhibitors as potential anti-cancer drugs with enhanced efficacy. Bioorg Med Chem. 2013;21(9):2418-2429.
8. Weisberg E, Manley PW, Cowan-Jacob SW, Hochhaus A, Griffin JD. Second generation inhibitors of BCR-ABL for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia. Nat Rev Cancer. 2007 May;7(5):345-56. doi: 10.1038/nrc2126. PMID: 17457302.)
9. Arteaga CL. ERBB receptors in cancer: signaling from the inside. Breast Cancer Res. 2011 Mar 16;13(2):304. doi: 10.1186/bcr2829.



10. Cameron LB, Hitchen N, Jordan V, Manser R, Solomon BJ. Targeted therapy for advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Oct;2019(10):CD013453. doi: 10.1002/14651858.CD013453.
11. Greer JA, Amoyal N, Nisotel L, et al. A systematic review of adherence to oral antineoplastic therapies. *Oncologist.* 2016;21(3):354 - 376. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0242.
12. Hsu JL, Hung MC. The role of HER2, EGFR, and other receptor tyrosine kinases in breast cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2016 Dec;35(4):575-588. doi: 10.1007/s10555-016-9649-6.
13. Lasala R, Santoleri F, Romagnoli A, Musicco F, Costantini A. Dosage adjustments in pivotal clinical trials with oral targeted therapies in solid tumors conducted in Europe. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019;75:697 - 706. doi: 10.1007/s00228-019-02626-z.
14. Li J, Gu J. Cardiovascular Toxicities with Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Cancer Patients: A Meta-Analysis of 77 Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig.* 2018 Dec;38(12):1109-1123. doi: 10.1007/s40261-018-0709-2.
15. Liu GH, Chen T, Zhang X, Ma XL, Shi HS. Small molecule inhibitors targeting the cancers. *MedComm (2020).* 2022 Oct 13;3(4):e181. doi: 10.1002/mco2.181.
16. Schlichtig K, Dürr P, Dörje F, Fromm MF. New Oral Anti-Cancer Drugs and Medication Safety. *Dtsch Arztebl Int.* 2019 Nov 15;116(46):775-782. doi: 10.3238/arztebl.2019.0775.
17. Shah RR, Morganroth J, Shah DR. Hepatotoxicity of tyrosine kinase inhibitors: clinical and regulatory perspectives. *Drug Saf.* 2013;36:491 - 503. doi: 10.1007/s40264-013-0051-x.
18. Wilhoit T, Patrick JM, May MB. Alpelisib: A Novel Therapy for Patients With PIK3CA-Mutated Metastatic Breast Cancer. *J Adv Pract Oncol.* 2020 Sep-Oct;11(7):768-775. doi: 10.6004/jadpro.2020.11.7.9.