



IMAGE COPYRIGHT: REUTERS/Tim Wimborne

# SPOTLIGHT ON...

## 비만

A PHARMA MATTERS REPORT.

2010년 10-12월

올바른 투자 및 개발 결정을 위한 주요 제약사의 개발 동향  
및 기술 거래 관련 전문 치료군 리뷰  
본 보고서의 심도 있는 내용은 Thomson Reuters Pharma™  
및 Thomson Reuters Forecast™ DB의 전략적 분석 자료를  
참고하여 구성되었습니다.



THOMSON REUTERS™

## 초 록

비만치료제 시장에 뛰어드는 것은 제약 산업에 있어서 가장 매력적인 도전 중의 하나가 되었습니다. 비만은 2형 당뇨 또는 심혈관계 질환 등이 함께 연관되는 전 세계적으로 유행하는 질병으로서, 사회에 미치는 의료서비스 부담이 가장 큰 분야 중의 하나입니다. 치료가 반드시 필요한 환자 수로만 보았을 때는 비만 치료제가 수십억 달러의 매출을 올려 줄 수 있을 것으로 기대됩니다만, *Thomson Reuters Forecast*에 따르면 위험 효용 양상(*risk/benefit profile*)을 만족할 만한 제제를 개발하기가 사실상 쉽지 않기 때문에 치료제 시장이 감소할 것으로 예상하고 있습니다. 본 보고서에서는 주요 제품들이 시장에서 퇴출되면서 생긴 제약 산업을 둘러싼 이슈를 점검해보고, 이러한 시장 상황을 호전시켜 줄 잠재력이 있는 주요 업체들의 동향에 대해서 살펴보고자 합니다.

현재 시장 전망이 유동성을 보이고 있기 때문에 기술 거래의 전망도 경우에 따라 바뀔 수 있을 것입니다. 본 보고서에서는 기업에서 미래의 수익이 기대되는 비만 치료제 연구에 투자하기 위한 노력과 이의 라이선싱과 관련한 심층적인 비평을 다루고 있습니다.

## 비만: 21세기 유행병

비만은 21세기에 전세계적으로 유행하고 있는 질병입니다. 미국 질병관리 센터인 CDC에서는 미국인의 가장 큰 건강 위협 요소가 비만이라고 공표한 바 있습니다. 현재 전세계적으로 성인 약 10억명 이상이 과체중이며, 이 중 약 3명이 임상학적으로 비만으로 분류되고 있습니다. 세계 보건기구(WHO)에서는 2015년이면 이 수치가 23억명의 과체중 인구와 7억명의 임상학적 비만 환자 인수로 늘어날 것으로 전망하고 있습니다. 이러한 비만 인구의 증가는 산업화가 이루어진 선진국에서만 지역적 영향이 아니라, 개발 도상국가들에서도 종종 더욱 빠르게 증가하는 경향을 보여주고 있습니다.

비만을 야기하는 요소들은 다양하고 복잡합니다. 경제 성장, 현대화, 그리고 식품 시장의 세계화 등이 주요 요소로서, 인류가 더욱 풍요로워지고 도시화가 이루어지면서 많은 변화가 있어왔습니다. 최근 수십 년 사이에 앉아서 일하는 라이프 스타일이 늘어났고 포화 지방과 당분은 높고 영양분은 부족한 식품의 소비 증가 등의 비만을 유발하는 일반적인 변화가 사회 전반에 있었습니다. 비만은 모든 연령의 인구에 영향을 미치고 있는 질병이지만, 가장 우려할 만한 부분은 소아 비만의 급격한 증가입니다.

비만은 2형 당뇨병과 고지혈증, 고혈압, 뇌졸중 등 심혈관 질환, 그리고 특정 유형의 암 등 생명을 위협하는 질병과 쇠약함을 유발하는 주요하고 근본적인 위험 요소로서 의료 전문가들은 이를 해결하기 위해 열심히 노력하고 있습니다. 비만은 조기 사망의 위험성을 높이며, 당뇨병, 호흡기 질환, 퇴행성 관절 질환 등 전반적인 삶의 질을 떨어뜨리는 심각한 만성 질환을 유발하는 원인이 되기도 합니다. 이에, 비만 또는 이로 유래된 관련 질병 환자 수와 의료 부담은 대단히 큽니다. 미국 내에서 비만으로 유래된 질병 치료의 비용으로만 매년 9백억 달러를 지출하고 있습니다. 전세계 각국 정부에서는 점점 급등하고 있는 이러한 막대한 비용으로 인한 경제적 부담을 해결하기 위해, 뚜렷한 치료 방법을 찾고자 노력을 기울이고 있습니다. 이러한 비용 부담 요인과 더불어 방대한 잠재 환자 수 및 미충족 의료 수요 (unmet medical need)로 인해서 비만 치료 분야는 제약 업계로서는 가장 높은 수익원이 될 것으로 기대되는 큰 목표 시장 중의 하나입니다.

비만에 관한 세계적 추세는 막대한 잠재적 성장 가능성을 보여줍니다. 세계 보건기구 (WHO)에 의하면, 전세계적으로 성인 약 16억명이 과체중이며, 2015년이면 이 수치가 23억명의 과체중 인구와 7억명의 임상학적 비만 환자 인수로 늘어날 것으로 전망하고 있습니다.

## 다양한 치료 옵션 존재, 그러나 약물을 이용한 치료는 감소

비만의 치료 방법에는 초기 접근법으로 환자에 따라 식이요법의 개선 및 신체 활동의 증가 등 여러 가지의 방법이 있습니다. 이렇게 라이프 스타일을 바꾸는 것은 효과적일 수 있지만, 많은 환자들에게 있어서 이러한 운동 또는 다이어트는 적응하는데 어려움을 겪을 수 있습니다. 체중 감량을 위해 이러한 라이프 스타일을 유지하는 것은 더 큰 과제일 수도 있습니다. 수술 요법 또한 인기를 끌고 있고, 다른 방법으로 실패한 심각한 비만 환자에 대해서 효과적인 치료 대안이 되고 있습니다. 하지만, 일반적인 수술의 위험성과 장기적인 소화기 질환 가능성, 그리고 미네랄과 비타민 결핍 등이 문제점으로 언급되고 있습니다. 비만 치료의 진정한 목표는 간단한 알약으로 실질적으로 장기적인 체중 감량 (> 10%) 유지를 유도하는 것입니다.

체중 조절에 관련된 다양한 작용 기전의 연구를 통하여 제약사에서 비만 치료제를 개발 할 수 있는 몇 가지 방법을 찾아냈습니다. 고전적인 예전의 치료제 방법은 체중 감량을 처음 시도할 때 사용되는 단기 요법제들이었습니다. 제품 출시 후 1년 만인 1997년 심장판막증 관련 보고로 인해서 시장에서 철수되기 전까지 Redux (dexfenfluramine)이 유일한 장기 요법이 가능한 치료 옵션이었습니다.

안전성과 남용 가능성 문제는 오랫동안 비만 치료제들의 개발을 어렵게 해왔습니다. 50년대와 60년대에 시판된 초기의 대표적인 비만 약물인 amphetamine 유도체들은 중독성을 유발하는 문제로 단기 복용에 대한 승인만 받았었습니다.

Preludin (phenmetrazine) 또는 Bondril (phendimetrazine)을 포함한 1959년 출시된 phentermine 및 이의 제너릭 버전 의약품들은 중독성과 흥분제 유발 가능성에도 불구하고, 저렴한 비용 때문에 사용량에 있어서는 최고로 많은 비만 치료제로 남아 있습니다. 단기 요법제로서 5-HT 수용체 촉진제인 Fenfluramine은 포만감을 증가시키고 식욕을 감퇴하는 작용을 함으로서, Amphetamine 유도체에 비해 비교적 남용의 위험성이 낮은 장점을 가지고 있습니다. 그러나, 이와 동일한 계열의 약물인 Redux가 심장 판막증 위험성 때문에 시장에서 퇴출됨에 따라 이 약물도 함께 퇴출되게 되었습니다.

이러한 체중 감량 제품들의 역사적인 배경을 살펴보면, 제약 업계의 당면한 과제는 장기적인 체중 감량을 유지해주고, 대부분의 환자에 효과적이며, 중독성과 같은 부작용 없이 장기간 복용해도 안전한 약물을 개발하는 것입니다. 이러한 이슈를 반영하여 1996년 미국에서 비만 치료제로서 신약 허가 신청을 위한 새로운 가이드라인을 마련하였음에도 불구하고, 이 가이드라인 제정 후에 시판 허가된 4개의 약물 중 3개가 심각한 부작용으로 인해서 퇴출되었습니다. 1997년 Redux에 이어 2009년 1월 Acomplia (rimonabant), 가장 최근인 2010년 10월에는 Meridia (Reductil; sibutramine) 제제가 시장에서 퇴출되었습니다. 본 보고서를 작성하는 현 시점에서는 Orlistat가 장기 요법으로 사용 가능한 유일하게 승인된 비만 치료제로 남아 있습니다. 이론적으로는 성장해야 할 시장이 사실상 매출액과 제품의 수 측면에서는 감소하고 있습니다.

## 우울증과 자살 충동 유발 가능성이 제기된 ACOMPLIA

최초의 cannabinoid (CB1) 계열 길항제인 Acomplia (sanofi-aventis)가 2006년에 출시된 바 있습니다. Sanofi-aventis사는 본 약물의 유럽에서의 승인은 순조롭게 획득하였으나, 시판 후 최초 연도인 2007년 한해 동안의 매출은 단지 79백만 유로 수준에 머물렀습니다.

Acomplia의 마케팅 관점에서의 차별화 요소는 체중 및 허리둘레 감소 뿐만 아니라, HDL-C와 triglycerides 및 혈당 조절 효과가 있다는 점이었습니다. 이 제품은 의료 서비스 분야의 가장 큰 관심사인 비만, 심혈관 질환, 그리고 2형 당뇨병 등 3대 질환군을 모두 타겟팅하고 있었습니다. 그러나, 이러한 임상학적 특징들로도 이 약물이 시장에서 퇴출되는 것을 막기에는 역부족이었습니다. 2007년에 미국 FDA에서는 정신 질환 위험성 증가를 이유로 심사위원 만장일치로 Acomplia의 비만치료제 승인을 거부하였습니다. 2009년 1월 유럽에서도 Acomplia 복용시 우울증과 자살 충동 등 정신 질환의 위험성이 두 배로 높아졌다는 분석 보고서가 발표되고나서 Acomplia의 시판 승인을 취소하였습니다.

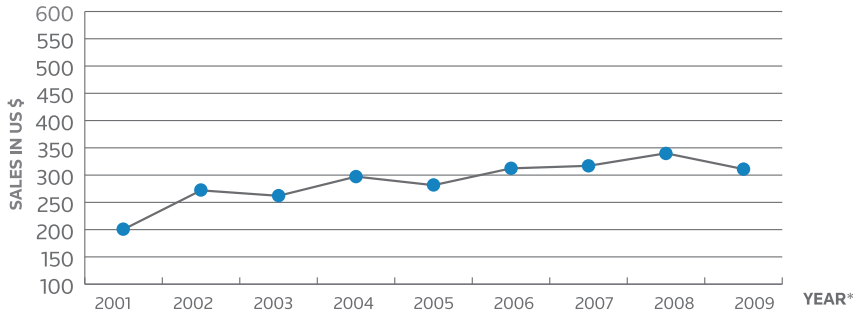
## 심혈관계 위험성 증가를 이유로 퇴출된 MERIDIA

Abbott Laboratories사의 norepinephrine 5-HT 흡수 억제제인 Meridia (Reductil)이 거의 12년 이상을 시장에서 판매되고 나서 2010년 10월 퇴출되었습니다. Non-amphetamine 계열의 식욕 억제제로서 부작용이 근본적으로 적고 대부분 일시적인 것들이었습니다. 그러나, Meridia를 복용한 사람들은 관찰이 필요할 정도의 실질적인 혈압 상승이 있었음을 표출하였습니다. 이 약물이 출시되었을 때 고혈압이 있는 환자에게는 복용을 권장하지 않았습니다. 또한, 중추 작용으로 인해서 비교적 안전한 schedule IV drug로 분류되어 왔습니다. Meridia는 2008년에는 매출이 340백만 달러에 이르렀습니다.

체중 감소에 대한 유지 효능(5~10%)에도 불구하고, 심혈관 관련 안전성 문제에 대한 우려는 해소되지 않고 있었습니다. 2002년 미국 소비자단체(Public Citizen)로부터 FDA에 유의하게 증가한 혈압과 심장 박동, 심장 마비에 대한 주요 위험 요인에 대한 보고를 담고 있는 신청 서류를 근거로 이 약물의 금지를 요청하는 청원서가 접수되었습니다.

미국 FDA는 이 청원을 처음에는 거부하였으나, 2009년 말에 심혈관계 질환 병력이 있는 환자에게는 이 약물을 투여하지 말 것을 권고하는 SCOUT 임상 보고서가 발표된 후에 받아들였습니다. SCOUT 보고서는 다양한 원인의 심혈관 질환을 가지고 있는 비만 환자들을 대상으로 Meridia를 복용하였을 때 심장 마비, 뇌졸중, 심장 발작 후 심장소생술 및 사망 환자 수가 현저히 증가하였음을 보여주었습니다. 유럽에서는 처음부터 미국 FDA보다 더욱 극단적인 조치로 2010년 1월에 Meridia의 판매 정지를 명령했습니다. 2010년 10월 미국 FDA도 또한 Abbott사에 약물을 회수할 것을 요청했습니다. 일본에서는 Eisai사가 2007년 일본에 제출한 비만에 대한 자사의 신청서를 철회 했고, 소송이 뒤따른 대부분의 북미와 호주의 다른 시장도 퇴출되었습니다. 이 제품은 멕시코 및 남미 등의 일부 시장에서는 여전히 사용되고 있으며, Abbott사는 Meridia가 여전히 긍정적인 위험성 대비 효용성 양상을 갖고 있다고 믿고 있습니다.

### MERIDIA: 매출액 추이 (MILLION US\$)



\* 출처: Thomson Reuters Forecast

## ‘안전한’ XENICAL, 일반의약품 ALLI로 인한 시장 잠식은 우려

Meridia의 퇴출로 인해, 유일하게 전세계에서 장기적 사용이 허가된 비만 치료 약물은 Roche사의 위장관 지방 분해효소 억제제인 Xenical (orlistat)이 되었습니다. 이 약물은 1999년부터 미국과 유럽에서 판매되고 있습니다. Xenical은 신체에 흡수되지 않기 때문에 조직과 관련된 부작용은 미미합니다. 2004년에는 세계적으로 증가 추세에 있는 소아, 청소년 비만 환자에도 사용할 수 있도록 승인되어 이의 장점이 추가되었습니다. 어릴 때의 과체중이 성인이 되어서도 비만을 야기하는 경향이 있기 때문에 소아 비만에 대한 임상학적 관심은 증가하고 있습니다.

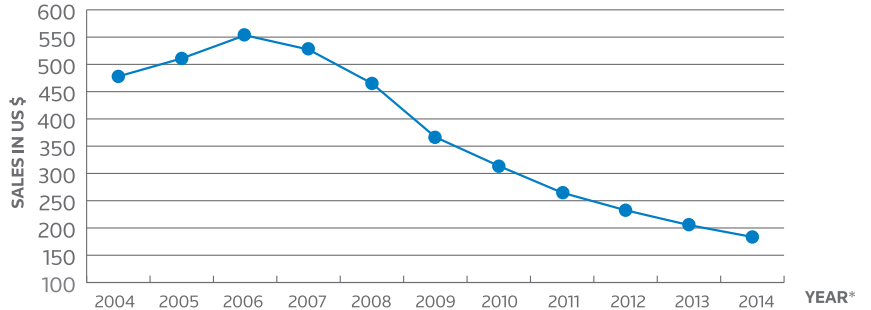
Xenical은 획기적인 XENDOS 연구를 바탕으로 제 2형 당뇨병 발진 위험 감소에 대한 허가 범위의 추가를 시도하는 첫 번째 약물 중 하나입니다. 내당능장애 관련 시장은 수년 동안 대형 제약사의 표적이 되어 왔습니다. 2형 당뇨병은 비만과 밀접한 관련이 있기 때문에 이와 같은 적응증 추가안은 비만 관련 제품들 사이에서 상당한 매력을 부여해 줄 수 있을 것입니다. 또 다른 임상 연구에서는 Xenical이 비만과 밀접한 관련이 있는 심혈관 위험을 줄여줄 수 있다는 점을 보여주며 지질 농도 및 혈압 감소가 개선됨이 보고되었습니다.

이러한 Xenical의 강력한 허가 범위와 명백한 임상학적 유의성 (5-10% 정도의 체중 감량 효과를 유지) 에도 불구하고, 모든 환자에게 효과적이지는 않았습니다. 대변에서 기름이 섞여 나오는 것과 가스가 차거나, 설사 등 환자들이 참기 힘든 불쾌한 위장관 부작용이 나타나기도 하였습니다. 위장관에서의 이러한 부작용을 억제하려면, 환자들이 지방 섭취를 줄이고 균일한 식사를 해야 합니다. 약물은 또한 하루에 세번 복용해야 하며, Xenical의 복용에 따른 배설로 인한 비타민 손실의 가능성을 줄이기 위해 충분한 비타민을 섭취하여야 합니다. 이들은 라이프스타일의 변화를 필요로 하기 때문에 이는 환자의 순응도를 떨어뜨려 약물의 효능을 감소시킬 수 있고, 약물에 대한 위험 효용 양상(risk/benefit profile)에서의 위험성을 높이는 문제가 있습니다.

항비만 약물 요법에 대한 정부의 비보험 정책은 시장의 성장을 제한할 수 있을 것입니다. 예를 들어, 독일에서는 Xenical이 비보험인 라이프스타일 의약품 (lifestyle drug)로 분류되어 있습니다.

이러한 불편함을 참을 수 있느냐에 관한 내약성의 이슈가 Xenical의 매출에 영향을 주고 있습니다. 제품 출시 후 매출은 가파르게 상승하여 2006년에는 연간 총 5백억 달러에 이르렀습니다. 2007년부터는 매출액이 감소하기 시작하였습니다. 이때부터 이 제품의 일반의약품 (OTC) 버전인 Alli가 판매되기 시작하였으며, 이로 인한 시장 잠식이 일어난 것으로 보입니다. Xenical의 특허 독점권은 2009년 12월에 만료가 되었기 때문에 이는 향후 매출에 심각한 영향을 미칠 것으로 예상됩니다.

**XENICAL: 현재 및 향후 매출액 추이 (MILLION US\$)**

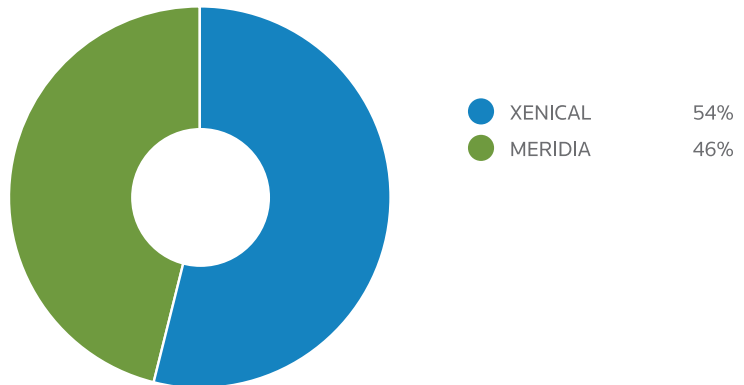


\* 출처: Thomson Reuters Forecast

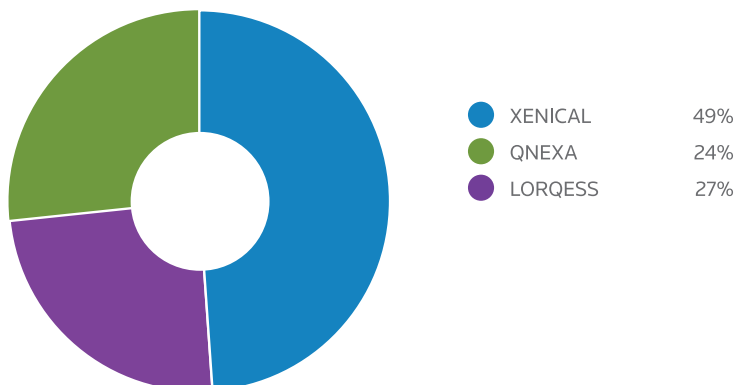
**비만 치료제 시장의 잠재적인 수익성은 아직까지는 구체적으로 보여주지 못하고 있습니다.**

이외에 비만치료제 시장에서 수익 창출이 가능할 만한 새로운 차세대 제품은 아직까지는 없습니다. 대부분은 안전성 문제와 효과 대비 위험성을 고려하여 보류되었습니다. Thomson Reuters Forecast 자료에 의하면 비만 시장은 제약 산업에 있어서 수십억 달러의 규모를 가지고 있는 시장이지만, 2009년에는 총 677백만 달러에 불과하였습니다. 현재로서는 Xenical이 54%의 시장 점유율로 비만 시장을 이끌며 총 366.7백만 달러의 매출을 기록하고 있습니다. Meridia가 주요 국가의 시장에서 철수되기 전인 2009년에는 46%의 시장 점유율로 총 311백만 달러를 기록하였습니다.

**2009년도 전세계 비만 치료제 매출 현황 (US\$)**



**2014년도 전세계 비만 치료제 매출 전망 (US\$)**



식이 요법 조절이나 신체 운동과 같은 생활 방식의 개선은 여전히 가장 권장되는 비만 치료 방법입니다.

최근에는 시장에서 연이어 퇴출되는 품목들이 발생함으로 인하여 2014년경의 비만치료제 시장은 그 양상이 품목 수 및 수익 측면에서 모두 2009년에 예측되었던 기대와는 매우 다르게 전개될 것으로 보입니다. 현재, 업계의 유망했던 후보 약물들이 엄격한 허가 규제 기준을 넘지 못하고 실패하는 경우가 이어지고 있으며, 나머지는 모두 초기 개발 단계에 머물러 있습니다. VIVUS사의 Qnexa (저용량의 phentermine과 topiramate의 복합제) 또한 놀랍게도 2010년 7월에 미국에서 승인되지 못하였습니다. 2010년 10월에는 또다른 유력한 약물이었던, Lorcass(Arena Pharmaceutical사의 lorcaserin)가 FDA에 의해서 거절되었습니다. Bupropion과 naltrexone의 복합제인 Orexigen사의 Contrave 제품만이 현재 미국에서 비만치료제로 신약 승인을 얻기 위한 절차가 진행 중인 유일한 품목입니다. Thomson Reuters Forecast 자료에 의하면 이러한 허가 승인 절차의 어려움 때문에, 2014년이면 비만치료제 시장은 현재의 절반인 375.3백만 달러로 줄어들 것으로 전망하고 있습니다.

## 미국 FDA의 LORQESS에 대한 승인 거부

Arena Pharmaceutical의 선택적 5-HT<sub>2c</sub> 수용체 작용제인 Lorcass (lorcaserin) 에도 미국 FDA의 승인 심사에서 부족한 위험 효용 양상(risk/benefit profile) 때문에 거부되었습니다. BLOOM 보고 및 BLOSSOM 임상 보고를 통한 NDA 제출 자료에 의하면 단지 약간의 체중 감량 (위약군과 비교하였을 때 3.6%의 체중 감량에 불과함)이 유도되었고, 전임상 시험에서 비교적 낮은 용량에서 유방암과 세포종의 위험성을 증가시킬 수 있다는 우려가 발표되었습니다.

이러한 반대되는 거절 사유는 아직은 극복할 수 없습니다. 미국 FDA에서는 BLOOM-DM 1년 확대임상 시험을 통한 자료를 요청하였고, 현재 시험이 완료되었습니다. 이 자료가 효능에 대한 규제 기관의 기준을 충족시켜줄 수도 있을 것입니다. 이미 치료가 필요한 환자군은 높은 유방암 발병률을 가지고 있기 때문에, 이의 발암 위험성에 대한 우려를 해소할 수 있도록 증명하기는 더욱 어려울 것입니다. 중추 작용 기전인 Lorcass 또한 승인된다면 단기 요법 제제에 일반적으로 적용되는 규제 물질 법 (Controlled Substance Act) 의 Schedule IV 로 분류되어 장기간 사용이 제한될 가능성이 높습니다.

이러한 단점의 반대적인 면도 존재합니다. Lorcass의 체중 감소 효능이 높지는 않지만, 이는 Xenical이나 Meridia 유사한 수준입니다. 그리고 이 약물은 다른 비만 치료 제품군들에 비해서 상대적으로 괜찮은 부작용 양상을 보여주고 있습니다. 임상 보고에 따르면 우울증이나 자살 충동 위험이 전혀 증가하지 않았습니다. 심혈관 계통의 안전성도 또한 높은 것으로 나타났습니다. Lorcass의 높은 선택성은 5-HT 계열의 fenfluramine과 같은 이전 약물들이 퇴출된 주요 원인 중 하나였던 심혈관 채널에 거의 영향을 미치지 않는다는 것을 의미합니다. 그리고 아직까지는 심장판막증 관련 보고도 없었습니다. 이 약물은 Meridia에 비해 심혈관에 관한 안전성이 개선되었으며, Xenical에 비해 위장관 관련 부작용이 덜한 것으로 보입니다.

Lorcass 약물이 승인된다면, 이의 내약성(tolerability)이 심하지 않은 비만 환자를 대상으로 한다면 좋은 마케팅 포인트가 될 수 있을 것입니다. 또한 낮은 효력 때문에 광범위한 적용은 어렵겠지만, Meridia의 퇴출로 인해 발생한 공백을 이 약물이 대체할 수도 있을 것으로 보입니다. Thomson Reuters Forecast에 의하면 Lorcass는 2020년에는 총 445.1백만 달러의 매출을 달성할 수 있을 것으로 예측하고 있습니다.

빠른 체중 감소를 위한 비만 수술 또는 외과적인 처치 등 다양한 방법의 광범위한 활용이 증가함에 따라, 항비만 의약품의 사용이 줄어들 수 있을 것입니다.

## QNEXA가 미국에서 승인 권고를 이끌어내지 못하였음

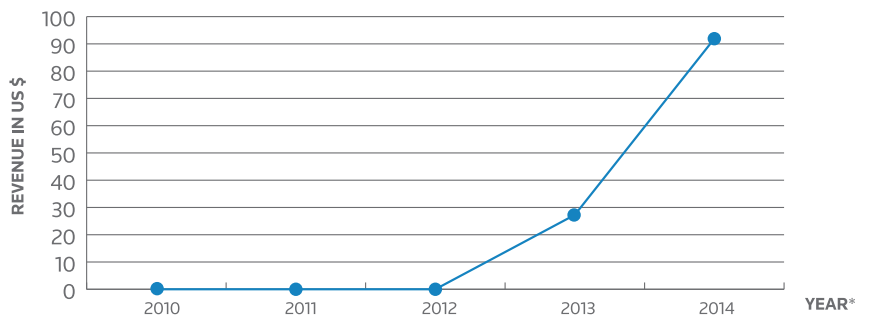
각각에 대해 이미 수년간 임상에 사용되어 증명된 phentermine과 topiramate 두 성분의 복합제인 VIVUS사의 Qnexa에 FDA 자문위원회가 승인 권고를 하지 않았다는 점에 업계에서는 놀라고 있습니다. 우울증, 기억력 감퇴, 대사 산독증, 그리고 심장 박동의 증가에 대한 안전성 문제도 고려가 되었습니다만, 자문위원회에서는 topiramate 성분으로 인한 기형 발생 가능성과 심혈관 안전성 자료의 부족을 주요 고려 요소로 지적하였습니다.

Qnexa 약물의 효능에 대한 자료로서 체중 감소 효과와 관련된 임상 자료를 살펴 보면 어떤 비만 치료제들보다도 뛰어납니다. EQUIP 및 CONQUER 임상 시험 보고에 의하면 각각의 ITT 모집단에 대한 Qnexa 투여시 FDA의 기준인 5% 요건을 상당히 상회하는 각각 11% 및 10.4%의 체중 감소 효과가 관찰되었습니다. 또한 상당히 높은 비율의 환자들이 치료에 반응하였습니다. CONQUER 임상 시험에서, ITT 모집단 환자의 70% 에서 5% 이상의 체중감소가 있었습니다. 체중 감소 유지에 대한 부분도 1년간의 SEQUEL 연장 시험에 의하면 고용량의 Qnexa 투여시 2년간 평균 체중 감량 달성 비율이 11.4%에 이르렀고, 지속적으로 유지되었음을 확인하였습니다. 이 제품의 추가적인 장점으로서는 개선된 신진 대사 및 지질 농도를 보여줌에 따라서 비만과 관련된 2형 당뇨 및 심혈관 질환 대응에 유리할 수 있다는 점입니다.

Qnexa에 대한 처방약유저피법 (PDUFA)의 기한 날짜는 2010년 10월 28 일입니다. 본 보고서가 작성된 현재 시점에서 미국 FDA에서는 지금 상태로는 Qnexa을 승인해 줄 수 없다고 발표하였습니다. VIVUS사는 PDUFA 날짜 이전에 미국FDA의 허가 범위 및 안전성 문제가 해결되길 기대하고 있었으며, 시판 후 약 8,000명에서 10,000명의 '고위험' 환자를 대상으로 심혈관계에 관한 연구를 수행할 계획을 가지고 있습니다. 전문가들은 이러한 계획만으로는 FDA를 설득 하기가 쉽지 않을 것으로 보고 있으며, 만약 이러한 관련 임상시험들이 완료될 때까지 허가 승인이 보류된다면, 적어도 본 제품의 시장 진입이 3-4년은 지연될 것으로 예상하고 있습니다. 체중 감량을 원하는 인구가 특히 20~44세 여성이라는 점을 고려하면 이 제품의 기형 발생에 대한 우려는 극복하기 힘든 약점이 될 수 있습니다. 10월 대응을 위해서는 VIVUS사는 어떻게 출산연령의 여성에 대한 기형 유발 가능성을 평가하고 경감시킬 수 있을 것인지에 대한 종합적인 방안을 제공하여야 하며, 혈압의 상승이 잠재적인 심혈관 위험성을 높이지 않는다는 점에 대해 더 많은 증거 자료를 제출해야 합니다. 이를 위한 추가적인 임상 연구가 필요하지 않는다는 점에서는 VIVUS사에 좋은 소식인 것 같습니다.

이 제품이 언제 시장에 진입할 수 있을지에 대해서는 복합제를 구성하고 있는 각각의 두 성분을 제너릭으로 값싸게 구할 수 있기 때문에 이의 전반적인 시장성 면에서 여전히 의문입니다. 그럼에도 불구하고, *Thomson Reuters Proprietary Forecasts*에서는 비만 치료제 시장에서 기회 규모를 반영하여 2018년에 총 633.9 백만 달러의 최대 연매출을 달성할 것으로 예상하고 있습니다.

### QNEXA: 연도별 매출액 예상 (MILLION US\$)



\* 출처: Thomson Reuters Forecast



## 개발중인 유망한 파이프라인이 있는가?

Lorqess와 Qnexa 같은 높은 프로파일을 갖는 제품들에 비교 우위를 갖도록 개발을 시작해야 하므로, 비만 치료제에 대한 파이프라인 전망은 확실히 비관적입니다. 일부 전문가들은 미국 FDA에서 요구하는 신규 비만치료 약물에 대한 안전성과 효과의 기준이 식이 요법이나 운동 요법을 통해 얻을 수 있는 수준으로 입증하라는 것은 사실상 비현실적인 기대라고 보는 시각도 있습니다. 이러한 엄격한 임상 기준을 충족할 파이프라인 제품이 가능할까요?

## OREXIGEN사의 복합제에 대한 기대

서방형 경구용 복합제인 Orexigen사의 Contrave 약물이 2011년 1월로 예정된 PDUFA 날짜까지 미국 FDA의 평가를 받을 예정입니다. Orexigen사는 VIVUS사와 유사하게 기존에 이미 다년간 판매된 제품들에서 시너지 효과를 얻을 수 있는 효과적인 체중 감량 복합제 개발 전략을 채택했습니다.

Dopamin 작용제인 bupropion 약물은 이 자체만으로도 어느정도 체중 감소를 일으키는 것으로 알려져 있어, 이미 허가범위 초과사용(off-label) 의약품으로서 이러한 목적으로 사용되고 있었습니다. Contrave는 opioid 길항제인 naltrexone과 bupropion의 복합제입니다. Orexigen사는 또한 심각한 비만 환자군을 위한, bupropion과 zonisamide의 복합제인 Empatic을 개발하고 있습니다. 이들 세가지 성분의 약물들은 모두 제너릭 형태로 얻을 수 있지만, 이들은 상대적으로 비싼 편이며, Orexigen사에서 사용한 약물의 제제 방법은 광범위한 특허들로 보호가 되어있기 때문에 복제하기가 어렵습니다.

임상 시험에 의하면 Empatic은 실질적인 체중 감소를 유발함을 보여줍니다. Empatic의 부작용 양상 또한 현재까지의 임상 시험 결과로는 심각한 부정적인 요소 없이 매우 매력적으로 보입니다. 두통, 불면증, 구역질과 두드러기가 주요 부작용으로 나타났습니다. 24주 임상 시험에서도 인지 기능, 우울증, 불안, 자살 충동 등에 대한 보고는 없었습니다. 체중 감량에 대해서는 안정 수준에 도달하지는 않았기 때문에, 좀 더 긴 기간의 임상을 진행하면 추가적인 체중 감소 효과가 관찰될 것으로 보였습니다. 48주 시험에서 Empatic 약물 치료는 식이 요법이나 운동 없이 비만한 건강한 사람에게서 약 15%의 체중 감소를 유도하였습니다.

Contrave는 또한 약 5000명 이상의 환자를 대상으로 한 임상 시험에서 우수한 체중 감량 효과를 보여주었고, 두 제품 중에서 더 많은 수의 환자군을 대상으로 하기 때문에 큰 시장 잠재력을 가지고 있습니다. 허리 둘레, 혈압, 트리글리세리드, HDL, 및 혈당 수치의 개선도 발견되었습니다. Contrave는 또한 이의 조성물인 naltrexone이 중독증에 대해서, bupropion이 항우울증에 대해서 각각 개별적으로 허가를 받은바 있기 때문에 대다수의 비만 환자들이 영향을 받는 과식과 우울증에 관련된 흥미로운 치료 가능성도 갖고 있습니다.

Contrave는 미국 FDA에서 요구하는 기준인 위약군과 같은 수준의 부작용 양상은 충족하지 못할 수 있지만, 아마도 최근까지 승인되었던 경쟁 제품들 중에서는 최상의 안전성을 가지고 있는 것으로 보여집니다. 임상 시험에서 보고된 가장 흔한 치료에 따른 부작용은 현기증, 변비, 메스꺼움 등의 내약성 요인들이었습니다. Orexigen사의 보고서에 따르면 복용에 따른 메스꺼운 증상은 이의 수준을 경감하기 위한 복용량의 적절한 조절이 가능하기 때문에 치료 경험이 축적됨에 따라 큰 문제가 되지 않을 가능성이 있는 것으로 여기고 있습니다.

점점 더 까다로워진 규제 환경 속에서 Contrave는 임상으로 증명된 효능과 허용 가능한 내약성으로 인해 승인을 얻어내기 가장 좋은 위치에 있는 제품 중의 하나이며, 이의 매출 규모는 지금까지 출시된 모든 비만 치료제들을 상회할 수 있을 것입니다. Thomson Reuters Forecast에 따르면 2018년에 918백만 달러의 최대 연매출을 달성할 것으로 예상하고 있습니다.

## 새로운 2형 당뇨 치료제가 체중 감량 제제로도 효과적이지만, 내약성은 어떨까요?

위약군 수준의 내약성(tolerability)을 갖는 항비만 치료제를 찾기 위해, 많은 사람들이 주사형 GLP-1 유도체인 Victoza (Novo Nordisk의 liraglutide)와 Byetta (Eli Lilly의 liraglutide) 또는 Amylin사의 amylinomimetic pramlintide와 같은 새로운 2형 항당뇨 제제들을 살펴보고 있습니다. 이러한 모든 약물들은 임상 시험에서 체중 감소가 관찰되었으며, 이 제품들이 2형 당뇨병의 장기적인 사용에 대한 승인을 획득하였다는 사실은, 이들의 부작용 양상이 허가 기관에서 받아들여질 수 있다는 것을 나타냅니다.

Byetta의 주요 마케팅 포인트로 2형 당뇨병 환자에서의 혈당 조절 능력보다 오히려 이들에게 있어서 체중 감소 효과가 강조되어 왔습니다. 그러나, 시판 후에는 Lilly사의 Byetta도 순탄치만은 않았습니다. 그 허가 사항이 최근에 출혈 및 괴사성 궤양, 신부전증에 대한 돌출 주의문(black box warning)을 추가하는 것으로 개정되었습니다. 전임상 연구 또한 갑상선암에 대한 잠재적인 위험성을 나타내고 있습니다. 이러한 요인들로 인해서 비만에 관한 어떠한 허가 범위 초과 사용(off-label use)을 하거나 허가 사항에 독립적으로 비만 적응증을 추가하는 것이 어려워졌습니다. 마찬가지로, 또다른 가능성 있는 의약품인 Victoza 또한 갑상선암 증가의 잠재적 위험성에 대한 돌출 경고문이 추가로 포함되었습니다. 오심과 궤양에 대한 위험성 또한 Victoza의 대표적인 부작용으로 알려져 있습니다. Novo Nordisk사는 비만 관련 임상 III 상에서 당뇨병이 없는 환자의 모집을 완료하였지만, 이 시험은 지난 2010년 6월에 열린 미국 FDA에서의 결정때까지 보류된 바 있습니다. 이 임상 시험은 2011년 상반기 안에 시작될 예정입니다만, 항비만 의약품에 대한 최근 허가 규제 기관의 기준으로 볼 때, 이러한 돌출 경고 문구나 발암성에 관한 오랜 의혹 등으로 인해서 승인 가능성은 낮을 것으로 보입니다.

Pramlintide의 부작용은 메스꺼움과 같은 일반적인 부작용으로서, 가벼운 증상들입니다. 그러나, 당뇨병 치료를 위해서는 pramlintide를 하루에 세 번씩 매일 주사해야 합니다. 비만에 대해서도 이와 같은 치료 방식을 사용한다면 환자에게 있어서 사용에 대한 거부감을 줄 수 있을 것입니다. GLP-1 유도체들과 pramlintide 모두 주사제입니다. 비만 환자들에게 있어서 불편하고 고통스러운 주사제형을 장기적으로 사용하라고 하는 것은 환자 순응도와 관련하여 큰 문제가 될 가능성이 높습니다.

경구용 항당뇨 SGLT-2 억제제인 canagliflozin은 비만 치료용으로 장기간 사용이 가능합니다. Canagliflozin의 당뇨 관련 임상 시험에서 기준 체중이 2.3 내지 3.4% 정도 감소함을 보여주었습니다. SGLT-2 억제 정도를 시뮬레이션 했을 때 선천적인 유전자 변이를 가진 사람에 대해서만 부작용이 나타나며, 이러한 사실은, 비록 이 계열의 약물이 비만 적응증을 받기에는 아직 몇 년의 기간이 더 필요하겠지만, SGLT-2 억제제의 부작용 양상이 다른 약물에 비해서 상대적으로 좋을 것으로 기대됩니다.

## 새로운 치료 개념

항비만 치료제로 개발 중인 몇 가지 유망한 초기 단계의 파이프라인 후보물질들이 있습니다. Takeda사에서 개발 중으로 신체에 흡수되지 않는 지방흡수 억제제인 Norgine사의 cetilistat, 모노아민 재흡수 억제제인 Neuro search사의 tesofensine, 하루에 한 번 복용하는 neuropeptide Y5 길항제인 Shionogi사의 velneparit, 그리고 7TM Pharma사의 Pyy3-36 합성 아날로그 및 췌장 폴리펩티드인 obinipitide 등. 이러한 유망한 약물들 중에서 cetilistat가 2008년 12월부터 임상 III 상 시험이 진행됨에 따라서 개발 중인 파이프라인 중에서 가장 앞서 있습니다. Cetilistat은 Xenical과 동일한 작용 기전을 가지고 있기 때문에 잠재적인 위장관과 관련된 부작용이 우려됩니다. 임상 시험 결과 Cetilistat로 인한 체중 감소 효과는 Xenical과 유사하지만, 그다지 대단하지 않음을 보여주었습니다. 그러나, 이것은 Xenical을 대신할 매우 향상된 좋은 약물이라는 점을 보여줄 필요가 있을 것입니다. 임상 II 상 시험에 의하면 Xenical의 경우에서 위장관 관련 부작용이 더 많이 나타나는 것으로 보이며, 이러한 점은 더욱 많은 임상 시험을 통해 입증해야 할 것입니다.

나머지 다른 세 후보 물질들은 비만 치료제 기반을 위한 새로운 작용 기전을 대표합니다. 비만은 치료하기 어려운 복잡한 병입니다. 어떤 한 환자에게 작용하는 약물이 다른 이에게는 그렇지 않을 수 있습니다. 따라서, 새로운 치료 개념을 통한 물질들을 연구하기 위한 기회는 열려 있습니다. 임상 II 상에 있는 tesofensine 약물은 식욕을 조절하고, 신진 대사 에너지를 소비하며, 지방의 대사를 일으키는 약물로 효과가 좋고, 내약성이 우수하며, 남용 위험성이 없습니다. 연구자들은 TIPO-1 시험과 TIPO-4 시험에서 tesofensine은 현재 시판 중인 의약품에 비해서 체중 감량 수치를 적어도 두 배 낮출 수 있다는 것을 언급하고 있습니다. 가장 두드러진 임상시험에서의 부작용은 구강 건조, 위장 장애 그리고 불면증 정도입니다. 비록 적은 수의 심혈관계 안전성 시험에서는 위약군 수준의 양상을 보였지만, 5-HT 및 norepinephrine 재흡수 억제제인 Meridia가 심혈관계 질환의 위험성을 증가시킬 수 있다는 이유로 주요 시장에서 퇴출되었기 때문에, 심장 박동과 혈압 상승에 대한 부분을 고려해야 할 것입니다. Neuro search사는 허가 기관의 기준을 충족할 수 있도록 개발 계획을 잘 수립하는 것이 필요할 것입니다. 이러한 계획을 위해 유럽 및 미국의 허가 기관에 2010년 하반기까지 협의할 것을 목표로 하고 있습니다. 적당한 라이선싱 파트너사를 찾는 동안 임상 III 상이 현재는 보류 중입니다.

## 주요 기술 거래

비만은 전 세계적으로 많은 환자를 위해 긴급하게 해결해야 할 의료 분야의 숙제임은 잘 알려진 사실입니다. 라이선싱을 위한 파트너링 활동의 측면에서 보면, 비만과 관련된 기술 거래는 1990년대 초반부터 활기를 띠기 시작하여 지금까지 움직임이 지속되고 있습니다. (Thomson Reuters Pharma에서는 치료 적응증 기준으로, 200건이 넘는 기술 거래가 비만을 다루고 있습니다.) 수익성 있는 기술 거래가 체결되려면 중요한 점은 협력 관계가 오랫동안 보장되어야 한다는 것 또한 잘 알고 있는 사실입니다.

현재 파트너링 활동이 어느 정도 계속 정체된 양상으로 있는 듯이 보이지만, 이의 경향을 잘 살펴보면 종래의 전통적인 파트너링 모델이 변화되고 있음을 알 수 있습니다. 이는 경제적 또는 사업 전략상의 제약 등 다양한 이유로 인하여, 협력 관계를 지속적으로 유지하는 것이 쉽지 않다는 것을 시사합니다. 이상적으로는 기업들은 서로간의 이득을 얻을 수 있는 거래를 구축해야 할 뿐만 아니라, 경제적으로는 어느 정도 위험을 감수하며 이를 위한 예산의 자본금을 운용하는 노력을 해야 합니다. 연방 및 벤처 캐피탈 펀드는 연구 개발 비용을 충당하기 위한 금융수단으로서 선택 가능한 좋은 옵션 중 하나입니다. 그러나, 혁신적이고 광범위한 제품 포트폴리오로 발전시키고자 할 경우, 이러한 자금은 안정적이지는 못하기 때문에 어느 정도 보장된 재원을 확보하기 위한 방안으로는 적합하지 않을 수 있습니다. 합병 및 인수뿐 아니라, 라이선스-아웃이나 라이선스-인 같은 방법은 빠르게 수익원에 대한 문제들을 해소해줄 수 있는 수단으로서 점차 각광을 받고 있습니다. 이로 인해 전통적인 파트너십 구조의 상호 관계는 큰 변화를 겪게 되었습니다. 정기적인 파트너링 컨벤션 미팅이나 컨퍼런스에서 가장 많이 논의되는 주제가 이러한 변화입니다.

비만 치료제 시장에 GlaxoSmithKline (GSK), Roche, Abbott Laboratories, Takeda, Eli Lilly와 Amylin과 같은 제약회사들을 주요 파트너링사로 볼 수 있을 것입니다.

## XENICAL의 파트너링 구조

다국적 제약사인 Glaxo Smith Kline(GSK)은 2004년 7월 미국에서Roche사의 위장관 지방흡수 저해제인 Xenical의 일반의약품 (OTC)에 대한 상업화 독점권을 획득하였습니다. 8개월 후, GSK는 전문의약품인 Xenical의 처방 확대를 돕기 위해 Roche사와 미국내의 공동 프로모션 계약을 추가로 체결하며 자사의 본 제품군들에 대한 높은 관심을 확인시켜 주었습니다. Xenical의 일반의약품 (OTC) 및 전문의약품 처방을 위한 이러한 협력관계 활동은 비용 효율적인 치료 방법 뿐만 아니라 제품의 상업적인 영향력에 대한 좋은 협력 예가 되었습니다.

2005년 4월, 일본에서 Roche사의 이 지방 흡수 억제제 개발을 중단하겠다는 Chugai사의 결정에 따라, 두 회사는 일본에서 제품 개발을 진행시키기 위한 라이선싱 회사를 찾기로 결정했습니다. 결국 2009년 1월에 GSK가 이 제품의 모든 글로벌 상용화 권리를 얻게 되었습니다. GSK는 다시 Taisho 제약사에 일본 내 제품의 개발권과 상용화 권리를 위임했습니다. GSK의 숙련된 전문 지식과 시장에 안착된 제품인 일반의약품 Alli의 노하우를 활용하여, 두 회사는 일본 소비자들에게 제품을 공급하는 협업을 진행하고 있습니다. 구체적인 재정 조건은 밝혀지지 않았습니다.

LICENSING COMPANY	PARTNER COMPANY	DEAL START DATE	DEAL VALUE (US \$)*
Roche	GlaxoSmithKline	July 2004	Undisclosed
GlaxoSmithKline	Taisho Pharmaceutical	January 2009	Undisclosed

XENICAL 관련 계약의 요약

\* Deal value는 거래의 각 단계별 모든 마일스톤 달성에 따른 예상 가치를 합산한 대략적인 금액입니다.

*“GSK사의 OTC 스위치 전략 경험, 그들의 마케팅 능력, ‘소비자 커뮤니케이션’에서의 전문가들이 있다는 점이 우리가 GSK사를 파트너사로 선택한 이유입니다.”*

Franz B Humer, CEO of Roche

## 선구적인 비만 치료제 Meridia

최초의 serotonin / norepinephrine 식욕 억제제인 Meridia는 원래 뉴저지에 위치한 Knoll Pharmaceutical사에 의해 출시되었습니다. 2000년 12월 Abbott Laboratories사가 Knoll사를 인수함에 따라, Abbott사는 이 경구용 식욕 억제제에 대한 전반적인 소유권을 갖게 되었습니다. 2010년 10월, 시장에서의 제품 철수에도 불구하고, 자사의 제휴 포트폴리오에 살아 있는 상태입니다. (특히 아시아에서)

1998년 1월 초, Eisai사는 Knoll사와 일본에서 이 제품에 대한 공동 개발과 마케팅에 관한 계약을 체결하였습니다. 거래 내용은 두 회사에 의해 일본에서의 임상 개발이 수행되므로, 개발 비용을 동등하게 나누는 것으로 구체적으로 명시하였습니다. 일본 회사인 Hokuriku Seiyaku사는 Knoll사를 대신해서 일본 내의 제품 마케팅 책임을 맡았었습니다. 2004년 4월, Eisai사는 Meridia의 일본 개발 전체와 마케팅 및 프로모션 권리를 취득하는 것으로 협정이 수정되었습니다. 진입이 어렵고, 때때로 예측하기 힘든 이러한 국가에서는 이렇게 여러 회사들과 파트너링 관계를 갖는 것이 제품의 시장 잠재력을 높이는데 도움이 될 수 있습니다.

1999년 9월, Meridia를 중심으로 한 추가 협상으로 AstraZeneca사가 유럽, 아시아, 호주 및 남아프리카의 마케팅 권리를 획득하였습니다. 거래의 구체적인 금액 조건은 그 당시 밝히지 않았습니다. 그러나, 두 업체가 제품을 공동으로 판매할 예정이라는 보도가 있었지만, 네 곳의 비공개 북유럽 국가에서 AstraZeneca사가 독점권을 유지했습니다. 불행히도, 2000년 2월에 계약이 파기됨으로 인해서, 수익 실현은 이루지 못했습니다.

LICENSING COMPANY	PARTNER COMPANY	DEAL START DATE	DEAL VALUE (US \$)*
Knoll Pharmaceutical	Eisai	January 1998	Undisclosed
Knoll Pharmaceutical	Astrazeneca	September 1999	Undisclosed

Meridia에 관한 Knoll사의 비만 관련 계약 요약

\* Deal value는 거래의 각 단계별 모든 마일스톤 달성에 따른 예상 가치를 합산한 대략적인 금액입니다.

## Contrave의 북미지역 라이선스에 대해 Takeda와 10억 달러에 계약

2010년 9월, 사기업인 Orexigen Therapeutics와 일본 제약 회사인 Takeda사 사이에서 이루어진 opioid 길항제인 naltrexone 약물과 dopamine 길항제인 bupropion 약물의 서방형 경구 복합제 의약품인 Contrave에 대한 거래가 비만 치료제 시장에서 성사된 최대의 거래로 꼽히고 있습니다. 보도자료에 의하면, 10억 5천만 달러 이상의 가치를 가지는 거래로, Takeda사는 Orexigen과 함께 미국에서는 Contrave의 공동 프로모션 권리를 보유하고 북미(미국, 캐나다 그리고 멕시코)의 제품 상용화 권리 갖는 것으로 체결되었습니다. Orexigen사는 Takeda사로부터 선불로 현금 약 5천만 달러를 지급 받은 것으로 추정됩니다. 또한, Orexigen사는 매출에 따른 마일스톤 금액과 특정 허가 단계의 달성에 따른 금액을 합쳐서 총 10억 달러 이상을 받을 것으로 예상됩니다. Contrave가 상업화에 도달하게 될 경우, Takeda사는 이들 계약 국가들에서 순매출액 대비 두자리 수 비율에 상당하는 로열티를 Orexigen사에 지불하는 것으로 알려졌습니다. 제품이 승인되기까지의 사전 승인 활동은 Orexigen사에서 주도하고, 마케팅 등 사후 승인 활동은 Takeda사에서 이끌어서 제품이 지속적으로 발전할 수 있도록 함께 협력하기로 하였습니다. 향후 개발 비용은 두 회사에서 서로 분담기로 하였습니다.

“이번 제휴는 우리가 세계 최대 규모의 시장 중 한 곳에서 우리의 가장 성공적으로 판매하도록 도와 줄 것입니다.”

Dr. Thorlef Spickschen, Knoll사 대표이사

“Takeda사는 비만 치료에 대한 헌신과 혁신 의약품의 상업화 부문에서 검증된 능력을 가지고 있는 Contrave의 이상적인 파트너입니다. 계약이 이루어진다면, 이는 Contrave가 훌륭하게 시장 진입하는데 필요한 매우 적절한 전략적 제휴가 될 것이라고 생각합니다.”

Michael Narachi, Orexigen사 대표이사

그 밖에 Contrave와 관련하여 성사된 계약으로는 2010년 3월 체결된 Orexigen사와 Patheon사 사이의 위탁 생산 계약이 있습니다. 2009년 6월 Orexigen Therapeutics사와 GSK 사이에 bupropion과 관련된 특정 제형에 대한 특허 문제로 지적 재산권의 계약이 이루어진 바 있으며, GSK는 이의 권리에 대한 댓가로 마일스톤 지불금과 선불금을 받기로 하였습니다.

LICENSING COMPANY	PARTNER COMPANY	DEAL START DATE	DEAL VALUE (US \$)*
Orexigen Therapeutics	Takeda Pharmaceutical	September 2010	>1.05 billion (plus royalties)
Patheon	Orexigen Therapeutics	March 2010	Undisclosed
GlaxoSmithKline	Orexigen Therapeutics	June 2009	Undisclosed

Contrave 관련 계약의 요약

\* Deal value는 거래의 각 단계별 모든 마일스톤 달성에 따른 예상 가치를 합산한 대략적인 금액입니다.

## 효과적인 체중 감량 약물들의 다양한 기술 거래

당뇨병 치료제로서의 출시에도 불구하고, Eli Lilly사와 Amylin Pharmaceuticals사 간의 Byetta에 관한 주요 거래들은 비만 치료제 시장에서 이 제품의 잠재력을 보여주고 있습니다. 2002년 9월, 두 회사는 약 325백만 달러의 잠재적 가치로써 Byetta (장기 지속형 제제 포함)의 개발 및 상용화에 관한 글로벌 협력 계약을 체결했습니다. Eli Lilly사는 80백만 달러 가치의 초기 선불금을 Amylin에 지불하였고, 30백만 달러 상당의 Amylin사 주식을 구입했습니다. Eli Lilly사는 또한 이 제품이 특정 개발 단계별 마일스톤 성과금으로 Amylin에 최대 총 85백만 달러를 지불할 것으로 보입니다. 이러한 마일스톤 비용은 Eli Lilly사의 뜻에 따라 원할 경우 Amylin사의 보통주로 대체할 수도 있습니다. Eli Lilly사는 이 제품이 글로벌 상용화로 130백만 달러 이상의 매출을 달성하면 Amylin사에게 추가 로열티를 지불을 하도록 되어 있습니다. 미국 이외 국가에서의 개발 비용은 Eli Lilly사와 Amylin사가 각각 80 : 20의 비율로 상호 분담하며, 미국에서의 개발 및 상용화 비용은 동등하게 분담하는 것으로 알려져 있습니다. Eli Lilly사는 미국 이외의 모든 국가에 대한 상용화 비용을 부담할 의무가 있습니다. 또한 미국에서는 공동 프로모션을 하는 것으로 되어 있으며, 나머지 모든 국가에서는 Lilly사가 판매를 독점하는 것으로 되어 있습니다. 미국 시판에 따른 이익은 동등하게 공유될 것으로 예상됩니다. 미국 이외에서는, 판매 수익을 Lilly사와 Amylin사 간에 각각 80:20 비율로 분배 될 것으로 예상됩니다. 2003년 12월, Eli Lilly사는 임상 3상 완료에 따른 35백만 달러의 마일스톤 비용을 Amylin사에 지불했습니다. 또한, 이 때 Eli Lilly사는 마일스톤 비용을 Amylin사 보통주로 전환하는 것에 대한 옵션 권리는 포기했습니다. 2004년 7월에 2형 당뇨병 임상시험의 긍정적인 결과에 따라, Eli Lilly사는 Amylin사에 마일스톤 비용을 추가 지불하였습니다. Amylin사는 2007년 7월 유럽에 이 의약품이 출시됨에 따라 Eli Lilly사로부터 15백만 달러의 마일스톤 비용을 지급 받았습니다.

1996년 5월, Novo Nordisk사는 캘리포니아에 소재한 제약사인 Scios사의 insulinotropin GLP-1 기술에 대한 독점적인 옵션 계약을 체결하였습니다. 이 옵션 선택권은 4개월 후 행사되었습니다. 행사된 옵션은 2형 당뇨병 치료제인 Victoza 물질을 포함한 일련의 GLP-1 작용약물들과 이의 관련 지적재산권 및 기술들이 포함되어 있습니다. 계약 금액에 관한 조건은 Scios가 마일스톤 비용과 로열티에 더하여 밝히지 않은 선불금을 받는 일반적인 형식으로 보입니다.

amylin 물질의 유도체에 대한 거래로서, 1995년 6월에 Amylin사와 Johnson & Johnson (J&J)사 간에 pramlintide 개발 협력 계약이 있었습니다. 1996년 8월에는 J&J의 자회사인 Life Span사와도 22백만 달러에 앞서 체결한 협력을 추가 확대하기로 결정했습니다. 이 추가 계약건으로, Amylin사는 두 건의 1년짜리 임상 3상 시험에 따른 15백만 달러의 공동 연구 비용뿐만 아니라 마일스톤 비용과 옵션 계약 지불금으로 7백만 달러를 받았습니다.

이 계약은 2세대 amylin 유도체들의 개발을 위한 것으로 더욱 확장 체결되었습니다. J&J사는 개발 비용의 50%와 pramlintide에 대한 개발 준비 비용의 100%에 상당하는 자금을 지원했습니다. 1997년 6월, 이 계약은 모든 질병 치료군을 대상으로 amylin 작용 약물들을 포함하기 위하여 3백만 달러를 추가하는 것으로 확대되었습니다. 그러나, 1998년 3월, J&J는 초기 임상 3상 시험에서 만족스럽지 못한 결과가 얻어짐에 따라, 1998년 12월에 협정이 파기될 것으로 예상되어진다고 보고되고 있습니다. 기술 거래 (25백만 달러 이상의 가치)가 종료되었음에도 불구하고, Xenical과 같은 훌륭한 경쟁 제품들과 비교했을 때 개발단계에서 장점이 있었기에 이 부분이 계약의 일부로 인정되어 수익을 받았다는 것은 분명합니다.

DRUG	LICENSING COMPANY	PARTNER COMPANY	DEAL START DATE	DEAL VALUE (US \$)*
Byetta	Amylin Pharmaceuticals	Eli Lilly & Co	September 2002	<325 million
Victoza	Scios	Novo Nordisk	May 1996	Undisclosed
Pramlintide	Amylin Pharmaceuticals	Johnson & Johnson	June 1995	>25 million

Byetta, Victoza 및 Pramlintide 관련 계약의 요약

\* Deal value는 거래의 각 단계별 모든 마일스톤 달성에 따른 예상 가치를 합산한 대략적인 금액입니다.

## 새로운 Cetilistat의 기술 제휴 요약

Cetilistat은 상당히 중요하고 새로운 잠재적 시장성이 있는 비만 치료제입니다. 2003년 8월, 영국 바이오 회사인 Alizyme은 비만을 포함한 제 2형 당뇨병 등 비만 관련 질환의 치료에 대한 Cetilistat의 일본내 독점 개발권을 Takeda사에 양도했습니다. 계약 조건에 따르면, Alizyme사는 초기 2백만 달러의 선불금뿐만 아니라 총 40백만 달러의 추가 마일스톤 비용을 받을 것으로 예상됩니다. Takeda사는 일본에서의 모든 개발 및 상용화에 필요한 비용과 일본 판매 수익에 대한 로열티를 부담할 것입니다. 2004년 1월, Takeda사는 유럽 임상 IIb 자료를 검토한 후, 일본에서 Cetilistat를 개발하고 상품화하기 위한 독점권을 행사했습니다. 그에 대한 보답으로, Alizyme사는 3백만 달러의 마일스톤비를 받았습니다. Alizyme사는 5백만 달러 가치에 달하는 임상 II 상 및 III 상 시험이 착수됨에 따라 2006년 1월 및 2008년 9월에 추가 마일스톤 비용을 받았습니다. 그러나, Alizyme사의 주식 거래가 중지되고, 2009년 7월에는 회사가 법정 관리에 들어가게 되었습니다. 이것은 2009년 10월, Norgine사가 Takeda사와의 제휴계약을 포함하여 Alizyme사의 제품에 대한 모든 글로벌 권리를 얻게 되는 결과를 초래했습니다. 이 약물의 인수 거래 계약의 지불 조건에는 현금 비용 및 향후 수익의 일부 배분이 포함되어있습니다.

*“이러한 공동 연구개발은 우리 제품을 상업화하기 위한 첫걸음이라는 점에서 Alizyme사에게는 중요한 성과입니다.”*

**Dr. Richard Palmer, Alizyme 대표이사**

## 결론

현재로서는 시장 잠재력이 가장 크고 매력적인 수익원이 될 수 있는 시장이지만, 이에 접근하는 것이 사실상 불가능할 것으로 보입니다. 비만 치료제 신약으로 승인 받기 위해서는 높은 안전성을 확보해야 하는 장벽이 존재합니다. 이러한 의약품은 복용하는 데 있어서 좋은 효능에도 불구하고 안전성 문제로 시장에서 퇴출된 사례가 많이 있어왔습니다. 아직, 어떤 의약품도 위약군 수준의 부작용 양상과 더불어 10% 이상의 체중 감소 효과를 유도하는 꿈의 비만 치료제는 개발되지 못하였습니다.

특히 심각할 정도로 쇠약하게 하며, 생명을 위협하는 수준의 비만 또는 이와 연계된 각종 질병 때문에, 여전히 임상적으로 비만 환자 치료 방법에 대한 의료계의 갈망은 매우 높습니다. 이처럼 중요한 효능과 안정성 면에서 최고이며, 받아들일 수 있는 수준의 내약성을 갖춘 의약품이 나온다면 큰 기회가 될 것입니다.

최근 미국 FDA와 같은 허가 기관의 규제가 더욱 강화되고 면밀하게 검토하기 때문에, 새로운 치료제가 기준을 통과하려면 월등한 효능과 좋은 내약성을 가져야 할 것입니다. 승인을 받기 위한 잘 짜여진 임상 전략이 제품의 승인 절차를 쉽게 가져가는데 반드시 필요합니다. 최근 다수의 제품이 퇴출되고 있는 상황에서, 제약사들도 규제 기관을 안심시키기 위하여 잘 계획된 사후 승인 절차가 필요할 것이며, 이러한 사후 승인 절차를 통해 위험성에 대한 우려를 줄이고 부작용 발생 비율에 대해 평가할 준비를 갖추어야 합니다.

AstraZeneca사는 비만 시장에서 다수의 거래를 성사시켜 왔습니다. AstraZeneca사는 2007년 1월 다양한 저분자 의약품 및 peptidic melanocortin-4 수용체 (MCR-4) 작용약물을 연구하는 Platin Technologies사와 계약을 맺었습니다. 보고에 따르면 이 계약은 320백만 달러 이상의 가치를 가진다고 합니다. AstraZeneca는 Biovitrum사의 전임상 물질인 leptin modulator에 대한 권리도 획득했습니다. 이는 265백만 달러 이상의 가치로 거래가 이루어졌습니다. 개발 초기 단계 또는 후기 단계의 항비만 치료 약물들에 대한 제휴 협력이 점차 늘어남에 따라서, 현재의 제휴 관계 상황은 분명히 상당히 많은 변화가 있을 것입니다. 또한, 새로운 복합제 약물을 둘러싼 지적 재산권 협상의 증가 추세로 인하여, 현재 출시된 치료제와 향후 출시될 치료제를 보유한 회사간의 상호 협력 관계 주기에 영향을 미칠 것입니다. (예: 2009년 6월 GSK사와 Orexigen사 간의 지적 재산권 협상)

비만이 최근 잠재적 의약품 시장 규모면에 있어서는 가장 큰 시장 중의 하나라는 점과 사실상 아직 미개발 분야라는 점은 앞으로 적극적인 개발 노력을 불러일으킬 것이며, 최근 비만 치료제들의 퇴출이나 승인 거부에 대한 어려움을 극복하고 다시 새로운 치료 방법 개발 전략을 세우게 될 것으로 전망합니다.







IMAGE COPYRIGHT: REUTERS/Enrique Marcarian

# THOMSON REUTERS PHARMA

## 세계 최고의 의약품 경쟁 정보 분석 솔루션

*Thomson Reuters Pharma*<sup>™</sup>는 여러분에게 Thomson Reuters사에서 제공하는 지적 재산, 과학, 의료, 금융 정보 등의 방대한 자료를 집적한 최고의 의약 관련 콘텐츠를 검색할 수 있도록 도와드립니다. 업계 전문가들을 통해 잘 정리된 초록과 해설 및 분석된 내용을 포함하여 핵심적인 경쟁 시장 관련 정보를 풍부하게 전달해드립니다. 어떤 다른 자료에서도 얻을 수 없는 다양한 정보를 여러분 앞에 제공해드립니다.

보다 많은 정보를 원하신다면 아래 링크를 방문하세요.

[go.thomsonreuters.com/pharma](http://go.thomsonreuters.com/pharma)



THE QUEEN'S AWARDS  
FOR ENTERPRISE:  
INNOVATION  
2008

AWARDED TO THOMSON SCIENTIFIC LIMITED  
(THE SCIENTIFIC BUSINESS OF THOMSON REUTERS)



THOMSON REUTERS<sup>™</sup>



IMAGE COPYRIGHT: ISTOCKPHOTO

# THOMSON REUTERS FORECAST

수준 높은 예상 매출 정보를 위한  
신뢰할 수 있는 자료 제공

*Thomson Reuters Forecast™*는 *Thomson Reuters Pharma*의 신뢰할 수 있는 파이프라인 정보로부터 얻은 약물 요약 정보와 함께, 분석 전문가들이 가공한 시장 관련 예측 정보와 환자 관련 예측 정보를 모두 제공합니다. 여러분만의 예상 정보를 빠르게 얻으실 수 있도록 도와드립니다.

보다 많은 정보를 원하신다면 아래 링크를 방문하세요.

[go.thomsonreuters.com/forecast](http://go.thomsonreuters.com/forecast)



분기마다 제공되는 Spotlight On... 보고서를 받아보길 원하시면 아래 링크를 방문하세요.  
[go.thomsonreuters.com/spotlightsignup](http://go.thomsonreuters.com/spotlightsignup)

Pharma Matters 간행물을 받아보길 원하시면 아래 링크를 방문하세요.  
[go.thomsonreuters.com/pharmamatters](http://go.thomsonreuters.com/pharmamatters)

#### THE ONES TO WATCH

개발중인 의약품 파이프라인의 최근 변동 상황 정보 제공

#### MOVERS AND SHAKERS

미국 제너릭 시장에 영향을 미치는 가장 핵심 정보를 제공

#### THE CUTTING EDGE OF CHEMISTRY

의약품 연구 개발을 위한 전문적인 화학 관련 정보 제공

### THOMSON REUTERS PHARMA 소개

*Thomson Reuters Pharma*는 수백만개의 정보를 하나로 집적한 단일 종합 솔루션으로서 *Thomson Reuters*가 보유한 최고의 의약 정보를 모두 함께 제공합니다. 단순히 자료만 제공하는 것이 아닙니다. 업계 전문가들을 통해 잘 정리된 초록과 해설 및 분석된 내용으로 가공하여 경쟁 지식 정보를 풍부하게 전달해드립니다. 서로 다른 형태의 보고서간에도 링크를 통해 이동할 수 있습니다. 어떤 다른 자료에서도 얻을 수 없는 다양한 정보를 여러분께 제공해드립니다.

기존 검색 방식이나 다양한 접속 환경, 그리고 복잡한 데이터 소스를 대신하여, 경쟁 시장에서 뒤떨어지지 않도록 *Thomson Reuters Pharma*는 정보를 단순하고, 빠르게 여러분께 제공함으로써 올바른 의사결정을 도와드립니다.

### THOMSON REUTERS FORECAST 소개

*Thomson Reuters Forecast*는 경쟁 약물들을 다양한 시각에서 분석하고 요약하여, 신약의 잠재적인 매출액을 예측하는데 있어서 가장 정확한 방법을 제공해 드립니다.

*Thomson Reuters Forecast*는 각 치료군별 사업을 위하여 개발 중인 가장 유망한 후보물질 및 시판중인 주요 의약품들을 상호 비교 할 수 있도록 도와드립니다. 또한, 개발중인 파이프라인 및 판매중인 의약품에 관한 분석 전문가들의 전망과 100여가지 이상의 적응증에 대한 의약품의 투명한 소비 형태, 발병률, 환자수, 승인 예정일, 가격 및 적응증별 시장 점유율 등을 환자 관련 수익 모델로써 다운로드가 가능하도록 제공해 드립니다.

BioMedTracker와의 제휴로 독점 수익의 예측뿐 아니라, 승인 가능성에 대한 정보도 제공됩니다.

### THOMSON REUTERS 설명

*Thomson Reuters*사는 전 세계 전문가들이 찾는 지식 정보의 주요한 공급원입니다. 저희 고객들은 글로벌 경제의 핵심적인 분야에서 일하는 지식 정보 담당자분들입니다. 저희는 법, 금융 서비스, 세금 회계, 의료 서비스, 과학과 매체와 같은 중요한 선진 및 신흥 경제 분야에서 고객들이 성공을 위하여 필요로 하는 지식 정보를 제공합니다.

저희의 지식과 정보는 제약사가 새로운 의약품을 개발하고 이를 더욱 빠르게 시장에 출시하도록 돕고, 연구원들은 관련된 논문을 검색하거나 특정 주제로 새롭게 발표된 것들을 찾도록 해주며, 사업 운영에서는 지적재산권을 최적화하고 경쟁 정보를 조사할 수 있도록 도와드립니다.

### NOTE TO PRESS:

더 많은 정보를 원하시거나 이 문서의 내용에 관한 복제 승인을 받길 원하신다면 연락 주십시오.

Paul Sandell

Phone: + 44 20 7433 4704

Email: [paul.sandell@thomsonreuters.com](mailto:paul.sandell@thomsonreuters.com)

*Thomson Reuters Pharma*와 *Thomson Reuters forecast*에 대하여 더 많은 정보를 얻고 싶으시면 [go.thomsonreuters.com/commercial](http://go.thomsonreuters.com/commercial)로 방문하시거나 [ts.info.korea@thomsonreuters.com](mailto:ts.info.korea@thomsonreuters.com)로 이메일을 보내주십시오.

### HEALTHCARE & SCIENCE

#### 지역별 사무소

##### 북미

필라델피아 +1 800 336 4474  
+1 215 386 0100

##### 라틴 아메리카

브라질 +55 11 8370 9845  
Other countries +1 215 823 5674

##### 유럽, 중동 및 아프리카

런던 +44 20 7433 4000

##### 아시아

싱가포르 +65 6775 5088  
도쿄 +81 3 5218 6500

한국지사 +82 2 2076 8100

EMAIL [ts.info.korea@thomsonreuters.com](mailto:ts.info.korea@thomsonreuters.com)  
Website [science.thomsonreuters.co.kr](http://science.thomsonreuters.co.kr)

전체 사무소 목록을 원하시면 아래 링크를 방문하세요.

[science.thomsonreuters.com/contact](http://science.thomsonreuters.com/contact)

PH1008257

Copyright © 2010 Thomson Reuters



THOMSON REUTERS™