



REUTERS / Jagadeesh N. V.

SPOTLIGHT ON... 당뇨

SPOTLIGHT ON... DIABETES

A PHARMA MATTERS REPORT.

2011년 10-12월 리뷰. 2012년 1월 출간

핵심 업체들의 전문 치료요법 검토 및 주요 투자 및 개발 부문에 대한 집중 조명. 통찰력 있는 본 리뷰는 *Thomson Reuters Cortellis™*의 전략적 데이터 및 통찰을 바탕으로 하고 있다.



THOMSON REUTERS™

초 록

당뇨 시장은 질병 관리에 있어 약물 치료를 요하는 환자군 규모에 힘입어 현재 제약 산업에서 가장 큰 규모로 빠르게 성장하고 있는 분야 중 하나이다. 인슐린이 발견된 이래, 제약업계는 수십억 달러의 매출을 올린 당뇨 치료제를 다수 개발해냈다. 전 세계적으로 생활양식이 움직임이 줄어드는 방향으로 변화함에 따라 향후 당뇨 환자 수가 폭증할 것이라는 세계보건기구(WHO)의 예측은 새로운 블록버스터급 항당뇨제의 개발을 위한 충분한 기회를 제공해 준다. 이러한 신제품 및 인슐린 유도체 덕에 당뇨 시장의 가치는 향후 5년 내에 두 배로 증가할 것으로 예상된다.

본 리뷰는 현재 시장 상황 및 점점 엄격해지는 규제 환경이 제품 개발에 미치는 영향에 대해 살펴본다. 신약이 국가 기관의 더욱 철저한 조사를 받게 되는 와중에, 최근 인슐린 바이오시밀러의 개발을 허용하는 법제가 등장하고 있으며, 이는 장기적으로 당뇨 시장을 현저히 바꾸어 놓을 가능성이 있다. 본 리뷰에서는 인슐린 제네릭 출시에 있어서 주된 문제점에 대해 논의하고 위협의 심각성에 대해 평가할 것이다.

제 I장

서론

당뇨는 만연된 질환으로 세계적인 보건 이슈이다. 세계보건기구와 게이츠 재단(Gates Foundation)이 후원한 최근 연구에 따르면 현재 당뇨 환자는 3억 4,600만 명으로, 이는 2009년의 2억 8,500만에 비해 현저히 높은 수치이다. 중요한 문제 중 하나는 제 2형 당뇨의 발병 증가로, 이는 전체 당뇨 발병 사례의 90%를 차지하며(미국에서는 95%) 인구 고령화, 비만 증가, 운동 부족 등과 직접적으로 관계가 있다.

제대로 관리하지 않은 제 2형 당뇨는 사회에 엄청난 건강상의 부담을 준다. 이는 신경증, 망막증, 신부전, 심혈관 질환 등을 포함한 다수의 질환과 관련이 있으며, 전세계적으로 가장 비중이 큰 사망 원인 중 하나이다. 심혈관 질환으로 인한 당뇨 환자의 사망 위험 또는 뇌졸중 위험은 당뇨가 없는 사람에 비해 2-4배 높으며, 당뇨 환자 중 50%가 심혈관 질환으로 사망한다. 2004년, 340만 명이 관리가 부실한 고혈당(과혈당증)의 결과로 사망에 이르렀다. 이러한 사망자의 수는 당뇨 환자 수 증가에 따라 계속 악화될 것으로 예상된다. 세계보건기구는 2005-2030년 사이 당뇨로 인한 사망자 수가 두 배로 증가할 것으로 예상했다.

건강한 생활양식을 영위하고 정상 체중을 유지하는 것이 제 2형 당뇨의 발병을 지연시키거나 방지할 수 있다는 점은 충분히 입증되었다. 다만, 의료 제공자들이 직면하는 문제는 신체적 증상이 거의 표면화되지 않는 발병시, 혹은 질병 초기 단계에 환자들에게 생활양식을 변화시킬 것을 권하는 것이다. 시간이 지남에 따라 대부분의 환자들은 약물 치료를 요한다. 전통적 당뇨 치료는 Metformin 등의 경구 당뇨 치료제 및 인슐린이다(그림 1). 제 2형 당뇨 초기에는 경구 치료제로 관리하지만, 병이 진전되고 경구투약만으로 혈당 수준을 충분히 관리할 수 없게 됨에 따라, 인슐린 투여가 필요해진다. 제 1형 당뇨(총 당뇨 인구수의 5-10%를 차지하며 체내에서 인슐린을 생산하지 못해 발생하는 유형)가 있는 환자들은 진단 시점부터 인슐린 치료를 요한다. 당뇨 치료의 목표는 정상에 가까운 혈당 수준을 달성하는 것으로, glycated hemoglobin (Hb1Ac) 수치를 7% 이하로 유지하는 것이 일반적 목표이다.

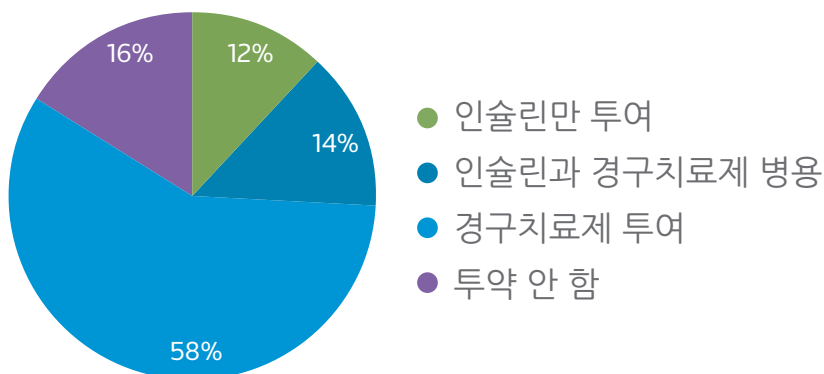


그림 1: 당뇨 진단을 받고 인슐린 또는 경구치료제를 투약받고 있는 성인의 비율, 미국, 2007-2009

당뇨 시장은 현재 제약 산업에서 가장 크고 또한 빠르게 성장하고 있는 분야 중 하나이다.

당뇨 산업은 여러 도전에 직면해 있다.

많은 환자수를 볼 때, 당뇨는 현재 제약 산업에서 가장 크고, 가장 빠르게 성장하고 있는 시장 중 하나이다. Thomson Reuters Cortellis™ 보고서에 따르면 2010년 당뇨 시장 매출은 280억 달러였으며, 극적인 성장세로 인해 2016년에는 481억 달러의 매출을 기록할 것으로 예상된다.

당뇨 시장은 다음과 같이 다양한 부문으로 나눌 수 있다.

- 1) 휴먼 인슐린, 인슐린 유도체, 흡입형 인슐린을 포함하는 인슐린 제품
- 2) Metformin, the sulfonylureas, meglitinides, thiazolidinediones (TZDs), alphaglucoSIDase inhibitors 및 novel DPP-IV inhibitors를 포함한 경구 치료제
- 3) GLP-1 유도체
- 4) SGLT-2 저해제

2010년 실질적으로 시장을 뒷받침한 것은 Humalog(insulin lispro; Eli Lilly), Novolog(insulin aspart; Novo Nordisk), Lantus(insulin glagine; Sanofi) 등 인슐린 유도체의 성장으로, 이들은 휴먼 인슐린을 상당부분 대체했다. 경구투여 TZD인 Avandia(rosiglitazone; GSK), Actos (pioglitazone; Takeda) 등도 성장에 기여했다. 2016년까지의 시장 팽창은 환자 수 증가 및 혈당 수치를 더욱 엄격하게(HbA1c수치가 6.5% 이하) 관리하는 최근의 추세에 기인할 것으로 예상된다. 인슐린 유도체는 늘어나는 환자 수를 기회로 삼을 수 있는 이상적인 위치에 있으며, 엄격한 혈당 관리를 위해 경구투여 당뇨 치료제 복합요법의 이용이 증가하고 있음이 분명한 가운데, 분석가들은 이런 상황이 특히 새로운 DPP-IV 저해제에 도움이 되리라 예측하고 있다. 2016년까지 Degludec(insulin degludec; Novo Nordisk), Victoza(liraglutide; Novo Nordisk), Janumet(메트포민과 DPP-IV 저해제인 sitagliptin의 경구 복합제; Merck & Co)를 포함한 새로운 블록버스터 제품이 추가될 것으로 보인다.

앞으로 성장이 막대할 것으로 예상되에도 불구하고, 당뇨 산업은 여러 도전에 직면해 있다. 블록버스터급 경구투여 항당뇨제인 Avandia가 심혈관 관련 사망 위험 증가와 연관된 이후 규제 당국이 안전성 문제를 심각하게 고려함에 따라 신약을 출시하는 것이 점점 더 어려워지고 있다. 또한, 장기적으로 인슐린 시장에는 상당한 장애물이 존재한다. 다수의 핵심 인슐린 약물에 대한 특허 보호권 상실, 새로운 바이오시밀러 법제가 인슐린 제네릭 생산의 길을 열어줄 가능성, 급박하게 변화하는 인슐린 제품의 경쟁 구도 등이 그것이다.

다음 고찰에서는 당뇨 시장의 각 부문에 대한 주요 기업의 현재 및 미래 포지셔닝에 대해 간략히 살펴보고, 변화하는 시장의 역학 구도, 안전 문제와 제네릭의 도전이 미래의 당뇨 시장을 변화시킬 가능성을 논한다.

휴먼 인슐린 및 인슐린 유도체

유전 공학으로 만들어진 Humulin(휴먼 인슐린; Eli Lilly)이 처음으로 시장에 출시된 1982년 이후로 다양한 인슐린과 인슐린 유도체가 출시되었다. 이러한 인슐린 제품들은 작용 시작 시점과 기간(속효형, 단기, 중간 또는 장기 작용), 투약 기구 측면에서 서로 다르다. 현재 시장에는 6종의 블록버스터 인슐린 약물이 출시되어 있다.(표1)

	DURATION OF ACTION	2010 SALES \$MILLION	2016 SALES \$MILLION
ELI LILLY			
Humulin (human insulin)	Short and intermediate formulations	1088.9	1396
Humalog (insulin lispro)	Rapid-acting	2054.2	3102
Total Eli Lilly insulin sales		3143.1	4498
NOVO NORDISK			
Novolin (human insulin)	Short and intermediate formulations	2108.5	1643.8
Novolog (insulin aspart)	Rapid-acting	3515.9	5901.2
Degludec (insulin degludec)	Ultra-long-acting	0	1510.9
Levemir (insulin detemir)	Long-acting	1226.6	1725.2
DegludecPlus (NN-5401)	Ultra-long-acting	0	947.7
Total Novo Nordisk insulin sales		6851	11728.8
SANOFI			
Insuman (human insulin)	Short and intermediate formulations	176.6	184.7
Lantus (insulin glargine)	Long-acting	4660.9	5812.3
Apidra (insulin glulisine)	Rapid-acting	235	537.9
Total Sanofi insulin sales		5072.5	6534.9
MANNKIND			
Afrezza	Inhaled insulin	0	671.5
Total Mannkind insulin sales			671.5
TOTAL INSULIN SALES		15,066.6	23,433.2

표 1: 휴먼 인슐린과 인슐린 유도체(자료: Thomson Reuters Cortellis에서 발췌)

휴먼 인슐린의 한계는 이들이 선진 시장에서 인슐린 유도체에 의해 상당부분 대체되었다는 점이다.

휴먼 인슐린인 Humulin과 Novolin(Novo Nordisk)은 내인성 인슐린 분비를 재현하도록 설계되었고 다양한 제형으로 이용 가능하며 미리 충전된 펜형 기기를 통해 편리하게 투여할 수 있다는 점에서 엄청난 성공을 거두었다. 저가라는 면에서 중기적으로 개발도상국에서 여전히 성장 잠재력이 남아 있지만, 휴먼 인슐린의 한계의 한계는 이들이 선진 시장에서 인슐린 유도체에 의해 상당부분 대체되었다는 점이다. 이 새로운 약물들은 환자들에게 더 나은 혈당 관리와 간편한 투약, 환자의 순응을 유도하는 환자 친화적 투약기구의 잇점을 준다.

속효형 인슐린 유도체는 인슐린 총 매출의 약 40%를 차지한다. 이들은 당뇨 합병증의 발생과 관련되어 있는 식사 후 혈당 상승을 방지하기 위해 식사 직전에 투여하게 되어 있다. Eli Lilly와 Novo Nordisk가 Humalog, Novolog로 신속 작용 인슐린 시장을 양분하고 있다. Novolog는 2010년 35.16억 달러의 매출을 기록한 선두적 속효형 인슐린이다. Humalog에 비해 Novolog가 갖는 두드러진 이점은 환자들이 선호하는 Flexpen 기기이다. Sanofi의 Apidra는 시장에 늦게 진입했으며 선도적 제품들 중 어떤 것에 대해서도 임상적 우월성을 입증하지 못해 눈에 띄는 시장 점유율을 차지하지 못하고 있다.

장기 작용 LANTUS가 인슐린 시장을 주도하다

장기 작용 (기초) 인슐린 유사체인 Sanofi의 블록버스터 Lantus의 등장은 인슐린 시장의 양상을 극적으로 변화시켰다. Lantus 출시 전, 의사들은 24시간 지속적인 혈당 관리를 위해 단기 및 중기 작용 인슐린 복합제인 Humulin 70/30 또는 Novolin 70/30 등의 인슐린 복합제에 의존했다. 기혼합 인슐린 제제는 사용이 더 복잡하고 장기 작용 인슐린 유도체와 비교해 저혈당증의 위험이 더 높다.

사용자 친화적 기기와 하루 한 번 투여라는 이점, 개선된 대사 관리로 인해 Lantus는 출시 즉시 시장을 점령했고, 2010년 46.6억 달러의 매출을 올린 시장 선두의 인슐린 유사체가 되었다. Lantus의 성장을 뒷받침한 것은 prefilled의 투여량 조절이 가능한 일회용 펜인 SoloStar였다.

LANTUS 로 위기에 직면한 LEVEMIR

Lantus의 주요 경쟁자인 장기 작용 인슐린 Levemir(insulin detemir; Novo Nordisk)는 상당한 시장 점유율을 확보하지 못했다. Novo Nordisk가 인슐린 시장에서 확보하고 있는 상당한 인지도, Levemir가 Lantus에 비해 체중 증가 현상이 적다는 자료들도 이러한 실패를 막지 못했다. 비록 Levemir가 기대에 못 미치는 성적을 기록했지만, 당뇨 시장의 엄청난 규모로 인해 Levemir 역시 2010년 12.27억 달러의 매출을 올린 블록버스터급 약물의 지위를 획득했고, 환자 수 증가와 함께 매출액도 2016년 17.25억 달러로 증가할 것으로 예상된다. 2009년 Diabetologia 저널에 발표된, Lantus의 이용과 암의 관련성에 대한 논문이 Levemir의 초기 매출에 영향을 주었을 가능성이 있다. 이러한 결과는 논란의 여지가

있으며 결론지어지지 않았고, 이에 Sanofi는 Lantus와 NPH 인슐린(중기 작용 인슐린) 간에 발암률 차이가 없음을 보여주는 결과를 발표했다. 다만 Diabetologia에 실린 이러한 결과가 Lantus의 매출에 장기적 영향을 미칠 가능성은 별로 없어 보인다.

투여방법 측면에서 특별한 장점을 지닌 SANOFI의 DEGLUDEC

Lantus에게 궁극적으로 Levemir보다 더 큰 위협이 될 경쟁자는 새로운 초장기 작용 인슐린인 Degludec(insulin degludec; Novo Nordisk)일지 모른다. BEGIN과 BOOST 임상 자료는 Degludec이 하루 한 번, 최대 40 시간 간격으로 투여했을 때에도 Lantus 보다 나은 혈당 감소를 달성했다는 것을 보여주고 있다. Lantus가 매일 동일한 시간에 투여해야 하는 반면, Degludec은 하루 중 어느 때라도 투여할 수 있기 때문에 더욱 편리할 것으로 여겨진다. 임상 결과에서는 또한 Degludec이 특히 밤 시간 동안 Lantus에 비해 상당히 낮은 저혈당증 발생률을 기록했음이 나타났다. Novo Nordisk는 일주일에 세 번 Degludec을 투여하는 것의 효과에 대한 연구를 진행하고 있는데, 이는 이 제품을 시장에 출시된 다른 인슐린 제품들과 차별화시킬 수도 있다. 분석가들은 이 제품이 20억 달러 또는 그 이상의 매출을 올릴 수 있으리라 추정하고 있다. Degludec은 2011년 9 월말 유럽연합과 미국에 허가 신청을 냈고, 2012년 출시될 것으로 예상된다.

Novo Nordisk는 Degludec과 함께 DegludecPlus (NN-5401)에 대한 신청도 제출했다. 이 신제품은 초장기 작용 인슐린인 Degludec과 가장 널리 처방되는 속효형 인슐린인 NovoRapid의 복합제로, 빠르고 식사 후에도 지속되는 혈당 관리를 제공한다. Lantus는 단기 작용 인슐린과 혼합이 불가능한데, 이것이 아직까지는 Lantus의 수익성에 영향을 미치고 있지 않은 것으로 보이나, DegludecPlus가 시판되면 문제가 될지도 모른다.

중기적으로 볼 때 장밋빛 전망

인슐린 시장의 중기 전망은 장밋빛으로, 매출액은 2010년 150.67억 달러에서 2016년 234.33억 달러로 증가할 것으로 예상되며, 적어도 일곱 개의 블록버스터 신약이 출시될 것으로 보인다(그림 2). 선진 시장에서 인슐린 유도체에 압도당하고 있음에도 불구하고, 휴먼 인슐린은 개발도상국에서의 성장으로 인해 상당히 안정적인 지위를 유지할 것이다. Lantus는 2016년까지 인슐린 유사체 시장을 계속해서 주도할 것으로 보인다. 환자 수가 늘어나고 투약 기구와 주기가 환자들에게 더욱 편리한 쪽으로 변화함에 따라 인슐린 유도체 부문은 현저한 성장을 계속할 것이다. 그러나, 인슐린 시장의 장기 전망은 인슐린 제네릭의 출현으로 크게 변화할 가능성이 있다.

장기적으로 인슐린 시장은 인슐린 제네릭의 출현으로 크게 변화할 가능성이 있다.

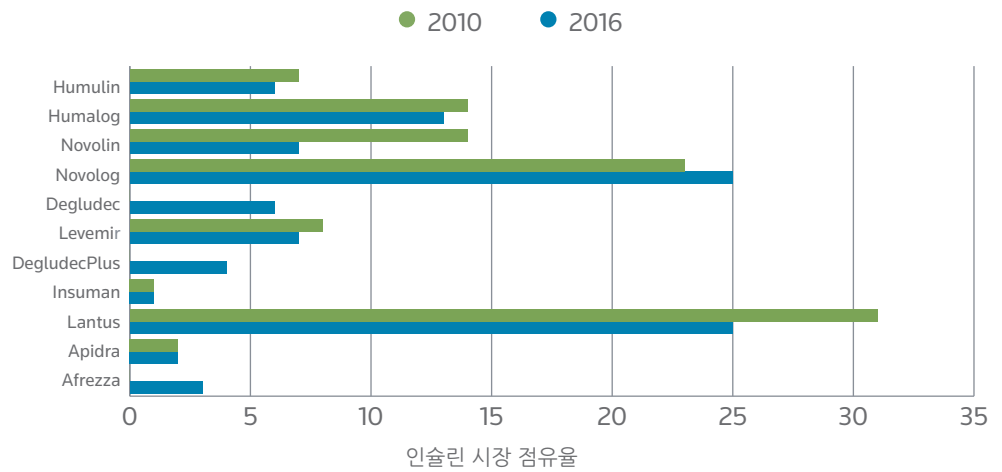


그림 2: 인슐린 시장의 규모 비교
(자료: Thomson Reuters Cortellis에서 발췌)

인슐린 바이오시밀러

저렴한 인슐린 바이오시밀러는 인슐린 시장의 가장 큰 장기적 위협 중 하나이며 인슐린 시장 판도를 뒤바꿀만한 잠재력을 갖고 있다. 많은 선도적 인슐린 제품의 특허가 향후 5년 안에 만료될 예정이다. Novo Nordisk의 Novolin의 특허는 이미 만료되었으며, 핵심 블록버스터 약물인 Novolog와 Levemir의 특허도 2013-14년 사이 만료된다. Eli Lilly의 Humulin 또한 특허 기간이 만료되었고, Humalog 특허는 2013년 만료된다. 전체 당뇨 시장의 17%와 인슐린 시장의 31%를 차지하고 있는 Sanofi의 Lantus는 2015년부터 특허 보호를 받지 못한다.

그러나, 제품 개발과 시판 과정의 수많은 어려움을 고려할 때, 바이오시밀러가 주는 위협의 규모는 아직 불확실하다. 바이오시밀러는 오리지널을 직접적으로 대체할 수는 없다. 인슐린은 복잡한 구조를 갖고 있고 치료범위 가 좁다. 제조 또는 제제 상의 작은 변화가 바이오시밀러의 임상 효능에 큰 영향을 미칠 수 있다. 또한, 인슐린 투여의 정확성은 투여기구의 질에 달려 있으며, 가장 간단한 투여기구인 주사기의 신뢰성이 가장 낮다는 점에서 복잡한 문제가 발생한다. 바이오시밀러 인슐린 제조업체들은 호환 가능한 투여 기구를 인수하거나 개발해야 하고, 투여 기구가 인슐린 제품 판매의 핵심 포인트 중 하나라는 점을 고려할 때 기구는 환자들에게도 어필할 수 있어야 한다.

바이오시밀러 개발 및 생산 비용은 통상적인 저분자 제너릭에 비해 50배 가량 높은 것으로 추산된다. Collins Steward의 분석가들은 바이오시밀러 시판까지 최대 8년이 소요되며, 개발 비용은 평균 1억-1억 5천만 달러가 될 것으로 예상하고 있다. 이러한 점으로 인해 가격 하락 폭이 25-45% 정도로 낮아 바이오제네릭의 경쟁력을 떨어뜨릴 것으로 추측된다. 바이오제네릭 생산의 어려움은 경쟁을 제한할 것으로 보이며, 원 제품 하나당 2-3개의 바이오시밀러만이 출시될 것으로 예상된다.

법제적으로 준비된 EU, 뒤쳐진 미국

정부가 잠재적으로 수십억 달러를 절약할 수 있음을 인지하고 주요 시장에서 바이오시밀러의 진입을 허용하는 법제가 이미 마련되고 있지만, 바이오시밀러 허가를 향한 길 또한 불확실하다. 유럽연합에서, 제조업체는 바이오시밀러가 동일한 형태, 강도와 투여 경로를 가진 단일 기준 제품과 품질, 안전성, 효능 측면에서 유사함을 반드시 입증해야 한다. 일차적인 약물 실험과 반복 투여의 독성에 관한 전임상 연구(잠재적 면역원성에 초점을 맞추는)도 필요하다. EMA는 또한, 가급적 제 1형 당뇨 환자를 대상으로 한, 비교 대상과 바이오시밀러 간의 약동학적 단일 투여 교차 연구, 비교를 위한 약동학적 이중맹검 교차 고인슐린혈증 정상혈당 클램프 연구를 요구한다. 임상 효능 시험은 필요하지 않으나, 안전성 연구는 요구사항에 포함된다. 최소한 6개월 간의 비교 단계를 포함하여 12개월 이상의 기간 동안 제품의 면역원성을 필수적으로 평가해야 한다. 또한 장기간에 걸친 임상적으로 유의미한 면역원성을 파악하기 위한 약물의 pharmacovigilance 연구를 설계해야 한다. 뿐만 아니라 EMA는 바이오시밀러 제조업체들이 투약기구가 인슐린 제품에 제대로 부합함을 입증해야 한다는 것을 강조하고 있다.

FDA는 2011년 말까지 지침을 내놓을 것으로 예상된다. FDA의 최초 발표에 따르면 이 지침은 EU의 것과 마찬가지로 제품 특이적일 것으로 예상된다.

바이오시밀러 마케팅의 어려움

바이오시밀러가 허가 문제를 해결했다고 가정했을 때, 다음 문제점은 마케팅이다. 궁극적으로, 오리지널에서 바이오시밀러로 교체하는 결정은 전문 의료인들에 의해 내려질 것이고, 의사들은 원제품 제조사와의 연계를 끊는 것을 망설일지 모른다. 낮은 가격만으로는 의사들이 제품을 교체하게 만드는 데에 충분치 않을 가능성이 있다. 영국 UCHL NHS 재단의 QIPP(품질, 중재, 생산성, 예방) 부문을 이끌고 있는 Anthony Grasso 박사는 연구를 통해 의사들이 생동성에 대한 주장을 뒷받침하는 자료와 사용 경험이 부족함을 염려하고 있다는 점을 지적했다.

전문 의료인들은 제조와 단백질의 품질, 공급의 신뢰성 측면의 일관성은 물론 빼어난 임상적 효능, 안전성, 내약성을 지닌 바이오시밀러 제품을 찾게 될 것이다. 이러한 문제를 극복하기 위해 필요한 비용과 시장에서의 존재감은 기술적 전문성을 지닌 소규모 바이오 기업들이 대형 제약업체들과의 개발 혹은 마케팅 제휴 없이 바이오시밀러 시장의 기회를 잡는 것을 불가능하게 만들 가능성이 있다.

인슐린 바이오시밀러 시장을 노리는 PFIZER

Pfizer는 2010년 Biocon과의 거래를 통해 인슐린 바이오시밀러 무대에 발을 들이는 최초의 대형 제약업체가 되었다. 분석가들이 이들의 야망을 과도하게 낙관적인 것으로 간주하고 있음에도 불구하고, Pfizer는 2012년

낮은 가격만으로는
의사들로 하여금
제품을 바꾸게 하는
데에 충분치 않을
가능성이 있다.

유럽, 잠재적으로 2015년 미국에 바이오시밀러를 출시하는 것을 목표로 삼고 있다. 분석가들은 생물제제가 향후 4-5년 내에 브랜드화된 사업이 될 것으로 전망하고 있다. Sanford Bernstein은 Pfizer가 핵심 시장에서 확실한 시장 선두인 Novo Nordisk를 따라잡기가 어렵다는 것을 깨닫게 되리라는 점을 강조했다. 이러한 견해에도 불구하고, 바이오제네릭을 노리는 Pfizer의 힘은 우려의 대상이 되고 있다.

마침내, 2010년 미국에서 승인된 새로운 법제는 12년간 제네릭 버전을 판매할 수 없도록 오리지널 생물제제에 시장 독점권을 부여했다. 일부 분석가들은 업체들이 인슐린 바이오시밀러를 제조하는 대신 한 걸음 더 나아가 기존 인슐린 분자를 변형해 효능이나 안전성을 개선하고 FDA 관점에서 새로운 약물로 만들어낼 것이라 추측하고 있다. 이를 통해 12년의 추가적인 독점권을 더 얻을 수 있고, 이는 바이오시밀러를 출시하는 것보다 더 수익성이 있을지도 모른다. 향후 10년간 이러한 국면이 어떻게 전개될지 살펴보아야 한다.

경구투여 항당뇨제

Metformin과 Sulfonylurea의 제네릭 버전이 출시되면서 경구투여 항당뇨제 시장은 수년간 제네릭의 무대가 되었다. 혈당강화 효과와 매우 저가라는 점으로 인해 Metformin은 여전히 제 2형 당뇨병에서 첫 번째로 선택되는 약물이다. Metformin은 비록 일부 환자에서 소화기계 부작용과 유산증을 일으킬 수 있지만, 일반적으로 부작용이 거의 없고 내약성이 좋다. Sulfonylurea 역시 인기 있는 약물이지만 체중 증가를 야기할 수 있고, 다른 경구투여 약물보다 저혈당증을 유발할 가능성이 높다.

비록 Metformin과 Sulfonylurea가 광범위하게 사용되고 있지만, 약물의 한계, 증가하는 환자 수, 환자들의 병이 진전됨에 따라 복합적 치료의 필요가 생긴다는 점에서 세계에서 가장 많이 판매되고 있는 이들 약물에도 발전의 여지가 남아 있다. 경구투여 약물에도 alpha-glucosidase 저해제, TZD, 새로운 분야인 DPP-IV 저해제와 시험 중에 있는 SGLT-2 저해제 등 여러 가지 범주가 있다. 그러나, 이들 일부에 있어서는 최근 안전에 대한 우려가 성공에 있어 커다란 걸림돌이 되고 있다. 제품 판매 중단, 규제 지침 강화 등으로 인해 신제품 출시에 어려움이 배가되는 실정이다.

AVANDIA의 침체

GlaxoSmithKline(GSK)의 Avandia는 특히 심한 추락을 경험했다. Avandia는 1999년 출시 이후 빠르게 미국 시장을 사로잡았고, 2006년 30.32억 달러로 최고의 매출을 올렸으나, 2007년 New England Medical Journal에 발표된 메타 연구(Nissen et al)에서 Avandia의 사용을 심혈관 질환 위험 증가와 연관시키면서 매출이 곤두박질쳤다. 2009년 발표된 RECORD 연구에서는 Avandia를 복용하는 환자들이 Metformin이나 Sulfonylurea 복용 환자에 비해 심부전 위험이 두 배나 높다는 점을 확인했다.

제품 판매 중단,
규제 지침 강화
등으로 인해 제약
산업에 있어
신제품을 출시에
어려움이 증가하고
있다.

이로 인해 FDA는 TZD 제조사들이 제품 라벨에 울혈성 심부전의 위험 증가에 대한 블랙박스 경고 표시를 하도록 했고, Avandia는 침체에 빠졌다. 2010년 9월, EMA는 Avandia의 장점이 위험도를 능가하지 않는다는 검토에 따라 Avandia의 시판 허가를 유보했다. FDA는 Avandia가 시장에서 계속 판매될 수 있도록 했으나, 이미 해당 약을 복용하고 있는 환자 또는 다른 약물로 혈당 조절 상태를 유지할 수 없는 환자들에 한해 위험 평가 및 완화(REMS) 프로그램 하에서 사용하도록 제한했다.

방광암과 관련된 ACTOS

2007년 American Medical Association에 발표된 Nissen의 논문에서 Takeda의 TZD인 Actos가 현저히 낮은 심장마비, 뇌졸중, 사망률과 관련이 있다는 점이 입증됨에 따라, 애초에 Actos는 Avandia의 퇴출로부터 이득을 본 장본인이 되었다. 그러나 그때부터 Actos는 자신의 안전 문제와 마주하게 되었다. 전향적 연구 자료에 따르면, Actos의 이용은 골절의 위험을 높였다. 뿐만 아니라, 2009년 텍사스 의대에서 발표한 논문에서는 TZD가 골절 위험을 43% 증가시킨다는 점이 입증되었다. 최근에는 Actos와 방광암 간의 관련성으로 인해 프랑스와 독일을 포함한 일부 지역에서 판매가 중단되기에 이르렀다. 2011년 중반, EU와 미국 규제 당국 모두가 장기간, 매우 높은 누적 용량이 투여에 노출된 환자들에서 방광암의 위험이 증가한다는 점을 확인했으나, Actos를 포함하고 있는 약이 여전히 일부 환자들에게는 가용한 옵션이라고 결론을 내렸다. 규제 당국이 Actos의 시판을 계속해서 허용함에도 불구하고, 분석가들은 이 블록버스터 약물이 회복할 가능성이 희박하다고 보고 있다. 또한 2011년부터 Actos는 핵심 시장에게 특허 보호 상실로 인해 엄청난 타격을 입게될 것이다. 2016년 매출 예상액은 44.3억 달러를 넘을 것으로 예상했던 2010년의 최고 전망치에서 1억 5,480만 달러로 곤두박질 쳤다(그림 3).

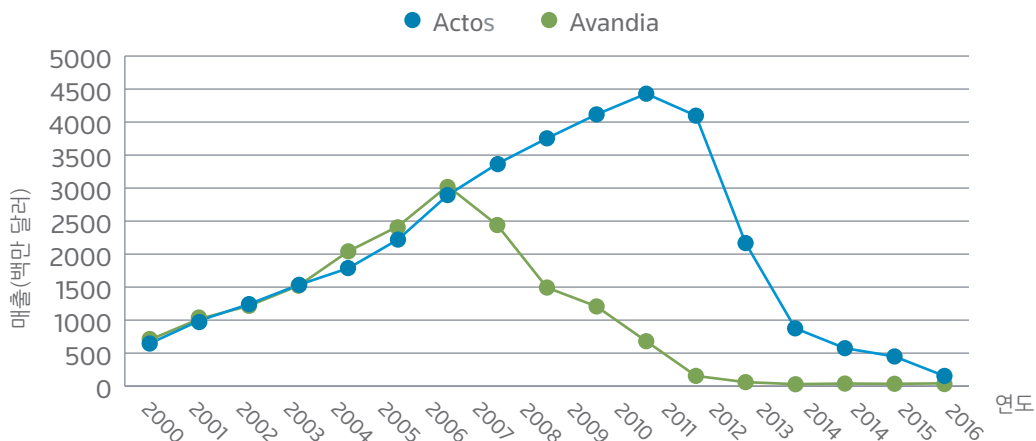
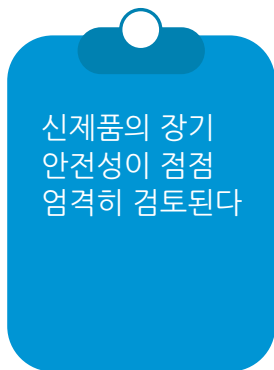


그림 3: Actos와 Avandia의 매출(자료: Thomson Reuters Cortellis에서 발췌)



허가에 더욱 조심스러워진 규제 당국

시판 후 발생한 Actos와 Avandia의 문제들은 더욱 엄격한 규제 환경을 초래했다. 환자들의 수명이 증가하고 종종 수십 년 간의 항당뇨제 치료를 필요로 함에 따라, 신제품의 장기 안전성을 더욱 면밀히 살피고 있다. 2008년 FDA가 내놓은 새로운 지침은 신약의 개발 비용, 허가에 소요되는 기간, 시판 후 요구사항을 현저히 증가시켰다. 기업들은 제 2상, 제 3상 임상시험의 심혈관 질환 관련 결과를 평가하기 위한 독립 위원회를 설립해야 한다. 이들 임상시험은 특히 심혈관 증상에 초점을 둔 메타 분석을 시행할 수 있도록 설계되어야 한다. 최소 2년 동안의 심혈관 관련 자료가 요구되는데, 이는 이전에 3-6개월 정도의 자료도 허용되었던 것보다 훨씬 더 길어진 것이다. 뿐만 아니라, 위험-효용 프로필이 허가 가능한 수준이나 시판 전 사용 결과에서 심혈관 질환의 위험비가 1.3-1.8 사이일 경우, 시판 후 안전성 연구가 필요하다. 이는 매우 엄격한 요구사항으로, 이미 상당한 잠재력을 지닌 신제품들 출시가 이들 지침 적용으로 인해 지연되고 있다.

새로운 연구 수행 전까지 허가가 보류된 ALOGLIPTIN

새로운 DPP-IV 저해제인 alogliptin은 2008년 FDA에 허가 신청을 했으나, 2009년 3월 FDA는 Takeda에 새로운 지침을 충족하기 위해서는 추가적인 심혈관 안전성 연구를 수행할 필요가 있다고 통보했다. 2년간의 안전성 시험이 같은 해 시작되었고, 2011년 7월 Takeda는 제 2형 당뇨와 급성 관동맥 증후군을 가진 환자들을 대상으로 한 EXAMINE 실험의 중간 자료를 포함한 NDA를 다시 제출했다. Takeda는 2012년 4월 PDUFA 일자 확정과 함께 같은 해 미국에서 이 약을 출시하는 것을 목표로 하고 있다. 또한, Takeda는 2012년 내에 EU에도 신청을 제출할 계획이며, 추가적인 안전성 자료가 포함됨에 따라 허가 가능성이 높을 것으로 기대하고 있다.

자사의 블록버스터 약물 Actos의 종말로 인해 alogliptin은 Takeda의 향후 성공을 좌우하게 되었는데, 이 약물의 시판 지연은 경쟁자들에게 제품 개발을 위한 2년이라는 시간을 벌어주었다. Takeda는 이러한 격차를 따라잡기 어렵다고 생각할지 모르지만, 최근 안전성 문제는 경쟁업체들의 DPP-IV 저해제와 GLP-1 유도체 제품에도 제동을 걸었다.

췌장염과 연관된 DPP-IV 저해제의 선두 JANUVIA

Merck & Co의 블록버스터 Januvia(sitagliptin)는 DPP-IV 저해제 분야에서 최고의 치료제로 자리잡았으나, 안전성 문제에서 벗어나지는 못하고 있다. 이 선도적 약물은 장기적 효능, sulfonylurea와 같은 수준의 혈당 관리를 제공하는 동시에 저혈당증의 위험이 더 낮다는 이점으로 인해 빠르게 시장을 사로잡았다. 이 약은 metformin에 비해 소화기 관련 내약성이 좋고, 전임상 실험을 통해 Januvia가 베타세포의 기능을 유지함을 보였다. 그러나, 시판 후 조사에서 스티븐스-존슨 증후군이 보고된

것을 포함하여, 심각한 알러지 및 과민감 반응이 관찰되었다. 치명적, 비치명적 출혈성 또는 괴사성 궤양을 포함한 급성 궤양에 관한 추가적인 시판 후 보고는 2009년 Januvia의 처방 정보 갱신을 촉진했다.

새로운 DPP-IV 저해제 중 규제 담당자들에게 가장 염려를 사고 있는 것은 Galvus(vildagliptin; Novartis)의 안전성 프로파일이다. Novartis는 EU에서 허가를 획득했으나 미국에서는 아직 Galvus를 출시할 계획이 없다. 원숭이에서 발견된 괴사성 피부 병변, 인간에서 발견된 부종과 간 독성에 대한 우려에 더해 하루 두 번 복용해야 하는 불편함이 이의 기회를 제한하고 있다.

안전성에 대한 우려에도 불구하고, 시장의 크기, 당뇨의 확산과 병용 요법에서 사용할 새로운 치료제에 대한 필요성은 이들 약물의 성공을 뒷받침해 주었다. 새로운 약물 간 상대적으로 큰 차이점이 없음에도 불구하고, 다수의 DPP-IV 저해제가 블록버스터의 지위를 차지할 것으로 보인다. 분석가들은 DPP-IV 저해제들이 저혈당증의 위험이 낮기 때문에 TZD를 대신해 metformin과 함께 사용되는 병용 약물이 될 것으로 예상하고 있다. 2016년 이들의 총 매출은 114.49억 달러로 예상되는데, 이는 상대적으로 새로운 이들 약물이 총 당뇨약 매출의 약 1/4을 차지한다는 점을 의미한다(그림 4).

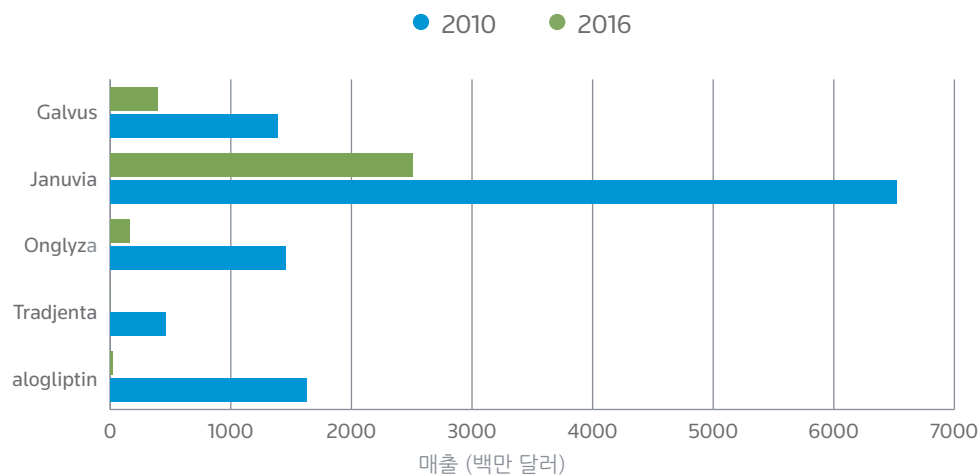


그림 4: DPP-IV 저해제의 매출
(자료: Thomson Reuters Cortellis에서 발췌)

GLP-1 유사체

GLP-1 유사체는 체중 감소의 이점 및 제 2형 당뇨 진행 지연의 잠재력으로 인해 DPP-IV 저해제와 경쟁할 가능성이 가장 높은 약이다. 비록 주사해야 한다는 불편함이 있지만, 주사기구가 개선되고 투약 빈도가 줄어들면서 환자들 사이에서 점점 인기를 얻고 있다. DPP-IV 저해제와 마찬가지로, GLP-1 유사체가 베타세포의 기능을 유지시키거나 개선시킬 수 있다는 점을 시사하는 증거가 존재한다. Thomson Reuter Cortellis의 자료에 따르면 이 부문은 향후 5년간 대규모로 성장하여 2016년 매출이 58.06억 달러에 달할 것으로 예상된다(그림 5).

GLP-1 유사체는 체중 감소라는 주요 이점으로 인해 DPP-IV 저해제와 경쟁할 가능성이 가장 높은 약이다.

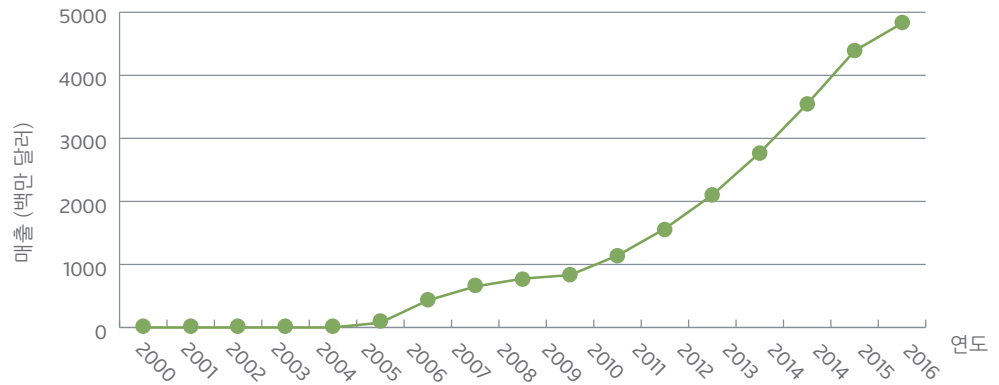


그림 5: GLP-1 유도체의 매출
(자료: Thomson Reuters Cortellis에서 발췌)

하루 한 차례 투여하는 Novo Nordisk의 블록버스터 신약 Victoza (liraglutide)는 미국에서 REMS 프로그램 적용 및 심혈관 결과 연구와 암 등록을 포함한 시판 후 조사 요구사항을 조건으로 허가를 받았음에도 불구하고 현재까지 GLP-1 유도체 중 가장 큰 성공을 거두었다. 2년이 넘는 LEAD 실험에서 유지된 현저한 체중 감소 효과 덕분에 Victoza는 하루 두 차례 정해진 시간에 주사해야 하고 더 많은 환자들(40% 대 15-25%)에서 메스꺼움을 유발하는 선발 출시 약물인 Byetta(exenatide; Eli Lilly와 Amylin Pharmaceuticals)를 능가하였다

GLP-1 유도체의 체장염 및 갑상선암 문제

비록 Victoza가 2016년 24.64억 달러의 매출을 올릴 것으로 예상되는 블록버스터 약물의 지위에 도달했지만, GLP-1 유도체 또한 안전성 문제의 영향을 받게 되었다. 모든 약물이 어느 정도 메스꺼움을 일으키는 것으로 드러났으며, 심각한 부작용과도 연관성이 있다. DPP-IV 저해제 Januvia의 경우와 마찬가지로, 시판 후 체장염 보고 사례가 Byetta 성장의 발목을 잡았다. 또한 체장염은 Victoza의 처방 정보에도 위험 요소로 등장하는데, 이는 이것이 이 약물군과 연관된 작용임을 시사하는 것이다. Victoza와 Byetta 모두 갑상선암과도 연관성이 있었다. 2009년 11월 FDA는 Victoza가 갑상선 종양의 위험이 있다는 블랙박스 경고문구를 표시하도록 하였으며, Amylin과 Eli Lilly에 Byetta, Metformin, glyburide 간의 갑상선암과 체장염 발생률 차이를 관찰하는 역학 연구를 실시할 것을 요청했다. 제 3상 임상시험 중인 Eli Lilly의 차세대 long-acting exenatide 제품인 Bydureon 또한 전임상 실험에서 갑상선 암종의 위험 증가를 보여 출시가 될 때에는 Victoza와 같은 블랙박스 경고문을 갖게 될 것으로 보인다. 이는 갑상선암이 GLP-1 유도체 전체의 효과일 가능성이 있음을 보여주는 징후들이다.

GLP-1 유도체 또한 안전성 문제의 영향을 받게 되었다.

미국 허가를 위해 심혈관 위험성 연구를 실시해야 하는 BYDUREON

Victoza에 비해 일주일에 한 차례 투여하는 장점을 가진 Bydureon은 시장을 이끌 제품으로 선택되었지만, DPP-IV 저해제의 경우와 같이 심혈관 안전성 문제가 허가 시스템 통과를 지연시켰다. 2009년 최초 신청 당시, 사측에서는 ‘심혈관 위험을 평가하는 것에 관하여 FDA 지침에 나타난 원칙을 적용했다’고 진술했다. 그러나, FDA는 QTc의 연장에 대한 징후와 잠재적인 부정맥의 위험을 염려했고, Amylin과 Eli Lilly에 추가적인 연구를 수행할 것을 요구했다. 해당 QT 연구는 일차 종말점을 충족시켰다. Bydureon은 EU에서 허가를 얻고, 2012년 1월 PDUFA date 결정과 함께 2011년 FDA에 다시 한번 허가 신청을 제출했으나 출시 지연은 Victoza와의 대결에 있어 경쟁력 있는 포지셔닝을 방해하는 요인이 되었다. 비록 Bydureon이 제 2형 당뇨 치료를 위한 약 중 유일하게 일주일에 한 번 투약한다는 장점을 갖고 있어 십억 달러 이상의 매출을 올리는 블록버스터의 지위를 획득할 것으로 보이지만, 일반적인 예상으로는 Bydureon이 2016년 GLP-1 유사체 시장에서 매출 2위에 머무를 것으로 보인다. (그림6)

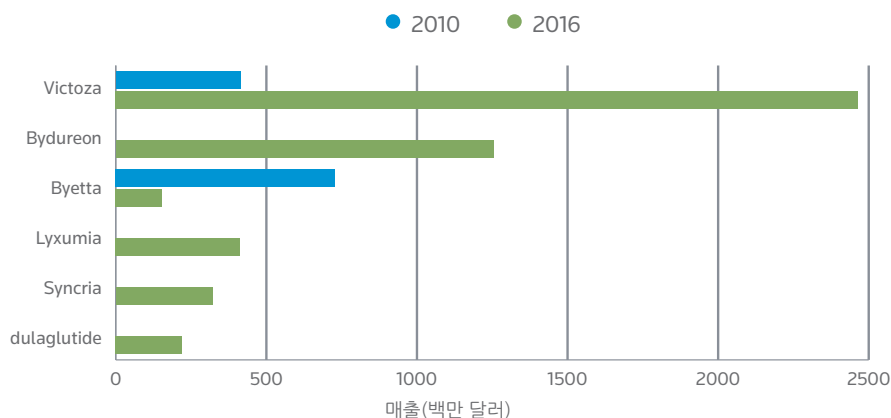


그림 6: GLP-1 유사체와 Victoza의 매출 비교
(자료: Thomson Reuters Cortellis에서 발췌)

SGLT-2 저해제

암과 연관된 DAPAGLIFLOZIN

가장 최근에 나온 유망한 경구투여 항당뇨제 분야는 sodiumglucose cotransporter (SGLT)-2 저해제로, 신장 내 SGLT-2 운반체를 목표로 한다. SGLT-2 저해제 또한 규제적 장애물을 갖게 되었다. Dapagliflozin은 이들 신약 중 시장 출시에 가장 근접하여, 적절한 혈당 관리와 체중 감소 효과를 나타내었으나 2010년 미국과 EU에서의 허가 신청 이후 FDA의 내분비 및 대사계 약물 자문위원회(Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee)는 안전성 문제로 인해 이 약물 허가에 반대했다. FDA 자문위원회는 방광 감염 증가, 뼈 건강 문제와 신장 문제를 가진 경우가 많은 노인에 대한 효과성에 관한 우려를 제기했다. 주된 문제는 dapagliflozin이 야기하는 간 손상에 관한

잠재적 위험과 dapagliflozin을 사용한 집단에서 유방암(0.4%, 통제군 0.09%) 또는 방광암(0.3%, 통제군 0.05%) 발병률이 높다는 점이 관측된 것이었다. Bristol Myers-Squibb(BMS)과 AstraZeneca는 모든 암의 발병률을 고려했을 때에는 위험 증가가 발생하지 않았으며 이들 암의 진단이 연구 시작 시점과 매우 가깝게 일어난 것이어서 dapagliflozin과 관련이 있을 가능성은 별로 없다고 주장했다.

Dapagliflozin의 PDUFA date는 2012년 1월 28일로 연장되어 제기된 안전성 문제를 해결하는 것을 목표로 하는 추가적인 제 3상 실험 자료를 제출할 수 있도록 해주었다. AstraZeneca와 BMS에게 있어 문제는 제품 출시를 수 년간 지연시킬 추가적인 임상 실험이 필요할지, 아니면 FDA가 시판 후 조사 연구를 조건으로 허가를 내줄 지의 여부이다. 이러한 불확실성으로 인해 분석가들은 SGLT-2 저해제에 대한 예측을 유보하고 있다. 그럼에도 불구하고, SGLT-2 저해제를 지지하는 이들은 이들이 인슐린과는 독립적으로 혈당을 낮춰주는 수단으로 다른 약물과 쉽게 조합할 수 있다는 점에서 SGLT-2 저해제가 현재 치료법에 더해지는 유용한 옵션이 될 것이라 믿고 있다. 첫 약물이 출시될 것으로 예상되는 해로부터 4년 후인 2016년 SGLT-2 저해제의 총 매출은 14.13억 달러로 예상된다(그림 7).

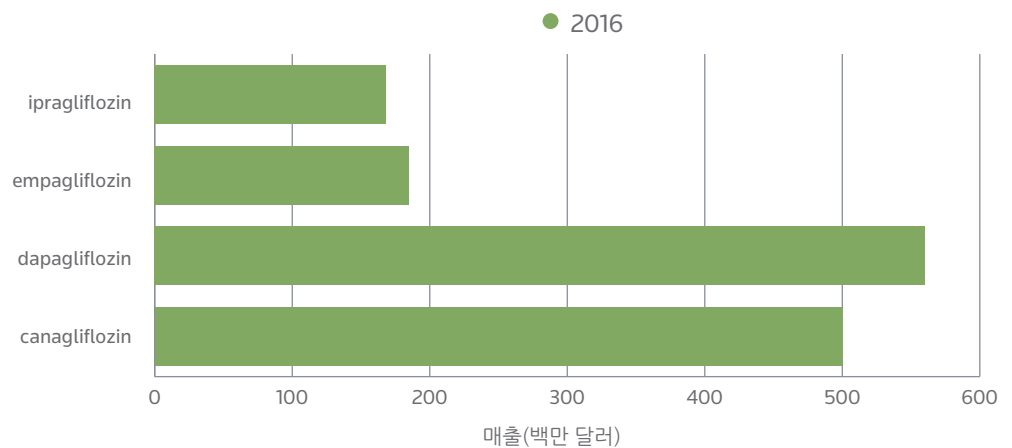


그림 7: SGLT-2 저해제의 매출
(자료: Thomson Reuters Cortellis에서 발췌)

결론

제 2형 당뇨병의 세계적 급증과 함께 항당뇨제를 조기에, 더욱 집중적으로 사용하는 경향은 당뇨 시장 매출 폭등의 기폭제가 되고 있다. 중기적 전망에 따르면 세계적으로 당뇨 인구가 폭증할 것으로 예상되는 점 및 당뇨 치료제로 허가 받은 블록버스터 약물의 탄탄한 수익 흐름에 힘입어 이러한 현상은 향후 수 년간 수그러들지 않을 것으로 보인다.

그러나, 상당한 문제점들이 당뇨치료제 산업을 가로막고 있다. 높은 관심을 받으며 출시된 당뇨 제품의 안전성 문제가 규제 당국으로 하여금 기존 제품 및 신제품을 더욱 엄격히 조사하도록 만들었다. 허가를 위해서는 더 많은 임상 시험이 필요할 수 있으며, 시판 후 시험 또는 조사가 일반화되거나, 심지어 향후 허가를 위한 필수 요건이 될 가능성도 있다. 그러한 험난한 규제 환경은 제품 혁신에 대한 다양한 장애물을 유발할 것이다. 시장에 출시되는 제품 수는 더 적어지는 반면, 유망한 제품들이 필수적인 안전성 연구를 끝마치기 위해 수 년 간이나 지연되는 것을 보게 될지도 모른다.

당뇨 시장의 장기적 문제점은 제네릭과의 경쟁에서 비롯된다. 새로운 바이오시밀러에 관한 법제는 수익 측면에서 당뇨 시장의 최대 부문인 브랜드 인슐린 제품에 도전할 인슐린 제네릭의 출시를 위한 토대를 만들어주고 있다. 시장을 선도하고 있는 Novo Nordisk, Eli Lilly, Sanofi의 다양한 인슐린 제품들이 향후 수 년 안에 특허 보호를 상실한다. 이에 따른 바이오시밀러 경쟁업체들의 제품 출시는 향후 10년 내에 인슐린 시장을 변화시킬 가능성이 있다.

제 II장

주요 거래

Thomson Reuters Cortellis는 80년대 말부터 이루어진 880건이 넘는 당뇨 관련 거래를 망라하고 있다. 아래에서는 다수의 블록버스터 당뇨 치료제의 라이선싱 포트폴리오와 Thomson Reuters Cortellis에 소개된 중요한 유망 약물들을 소개한다. 진화하는 시장에 대한 통찰을 제공해 줄 주목할 만한 대규모 거래 역시 소개된다.

인슐린 블록버스터 제품의 라이선싱 양상

블록버스터 인슐린 제품과 블록버스터의 지위를 획득할 것으로 기대되는 제품의 거래 양상을 관찰해 보면, 라이선싱 활동이 매우 제한적이라는 점이 분명해진다. 약물 개발 또는 상업화에 관한 거래는 전혀 없고, 얼마 되지 않는 거래도 기술 라이선싱 또는 제품 홍보에 주로 초점을 두고 있다.

Novolin, Novolog, Degludec, Levemir, DegludecPlus의 개발자인 당뇨 치료제 분야의 탑 플레이어 Novo Nordisk는 인슐린 제품에 관한 계약을 단 한 건밖에 맺지 않은 것으로 보인다. 2004년 11월, Novo Nordisk는 미국 및 푸에르토리코에서 자사의 NovoLog/NovoRapid를 담고 있는 충전 인슐린 카트리지를 Medtronic의 인슐린 펌프 Paradigm용으로 개발하기 위해 Medtronic과 계약을 체결했다. 지불 조건은 알려지지 않았다.

Insuman, Apidra와 2010년 최대 매출을 올린 블록버스터 인슐린 제품 Lantus의 개발사인 Sanofi는 기술 및 특허 부문에서 두 건의 거래를 체결했다. Sanofi의 제품 생산 및 판매가 자사의 독일 특허 두 건을 침해했다고 주장하는, 2001년 1월 제기된 Novo Nordisk와의 소송 합의를 위해, Novo Nordisk로부터 Lantus와 관계된 독점 특허 사용권을 획득한 것이다. 이들 특허와 관련하여 계류 중이던 모든 소송 또한 합의되었고, Novo Nordisk는 해당 연도에 대한 사용료를 선불로 받기로 했다. Sanofi는 2008년 4월 Ypsomed의 앞선 펜 기술 체계를 Lantus, Apidra 및 기타 인슐린 제품에 전세계적으로 사용하기 위해 Sanofi-Aventis 그룹 차원에서 Ypsomed와 공급 및 생산 계약을 맺었다. 계약의 지불 조건에 대한 세부사항은 공개되지 않았다.

Eli Lilly는 자사의 인슐린 제품 Humulin, Humalog와 관련하여 Lupin, Boehringer Mannheim과 각각 계약을 체결했다. 최근 이루어진 거래는 2011년 7월 Huminsulin NPH, Huminsulin R, Huminsulin 30/70, Huminsulin 50/50, Humapen Ergo II를 포함한 Eli Lilly India의 Humulin 제품에 대한 인도와 네팔에서의 판촉 및 유통을 위한 Lupin과의 계약이었다. Boehringer Mannheim과의 계약은 Eli Lilly의 Humalog와 Boehringer의 혈당 모니터를 포함하는 당뇨 관리 프로그램의 전세계 마케팅을 위한 것으로, 1995년 12월 체결되었다. 두 계약 모두 지불 조건 관련 세부사항은 공개되지 않았다.

Mannkind는 Emisphere Technology의 diketopiperazine 기술을 제 3상 임상 실험 단계에 있는 자사의 흡입형 인슐린 Afrezza에 사용하기 위한 계약을 2008년 2월 체결했다. 이 거래는 250만 달러 규모로, 150만 달러의 선금과 1백만 달러의 성공보수로 구성되어 있다. 2009년 5월, Emisphere는 이 약물에 대해 FDA가 Mannkind의 NDA를 수락함에 따라 50만 달러의 성공보수를 받았다. 또한, Mannkind는 2008년 12월, SemBioSys 소유의 공장 생산 재조합 휴먼 인슐린을 주로 Afrezza 프로그램에 사용할 목적으로 2009년 3월 31일까지 지속되는 라이선스 옵션을 획득했다. SemBioSys는 자사 주식 240만 주를 주당 0.83달러에 매입하는 Mannkind의 주식 투자를 포함, 총 250만 달러를 받기로 했다. 2009년 1월, SemBioSys Genetics는 옵션 계약과 SemBioSys 주식 240만주 제공의 대가로 250만 달러를 Mannkind로부터 받았다. 2010년 2월, Mannkind는 Afrezza에 대해 잠재적 상업화 파트너와 논의가 진행 중에 있다고 발표했다.

DRUG	LICENSING COMPANY	PARTNER COMPANY	DEAL START DATE	DEAL VALUE (US \$)*
NovoLog	Medtronic	Novo Nordisk	November 2004	Undisclosed
Lantus	Novo Nordisk	Sanofi	January 2001	Undisclosed
Lantus, Apidra	Ypsomed	Sanofi	By April 2008	Undisclosed
Humulin	Lupin	Eli Lilly	July 2011	Undisclosed
Humalog	Eli Lilly	Boehringer Mannheim	By December 1995	Undisclosed
Afrezza	Emisphere Technologies	Mannkind	By February 2008	2.5 million
Afrezza	SemBioSys	Mannkind	December 2008	2.5 million

표 2. 인슐린 제품 관련 계약 요약

* 거래에 포함된 주요 요소의 모든 이정표가 달성되었다는 가정 하의 근사치

BIOCON의 바이오시밀러 인슐린 제품 상업화를 위한 Pfizer의 글로벌 거래

Pfizer가 자사의 DPP-IV 저해제 gosogliptin을 철수시킨 해와 같은 해인 2010년 10월, Pfizer는 Biocon의 바이오시밀러 인슐린과 인슐린 유사체 제품, 즉 재조합 휴먼 인슐린 glargine, aspart와 lispro의 상업화에 대한 전세계적인 배타적(특정 경우를 제외하고) 권리를 획득하는, 잠재적으로 3억 5천만 달러 이상의 규모가 될 수 있는 계약을 체결했다. Pfizer는 독일, 인도, 말레이시아에서는 공동 독점권을, 다수의 개발도상국에서는 기존 Biocon 라이선스와 함께 공동 독점권을 갖기로 했다. Biocon은 이들 제품에 대한 모든 개발 및 규제 관련 책임을 유지하게 된다. 이 거래의 지불 조건 하에서 Biocon은 2억 달러를 선금으로 받으며, 개발 및 규제 관련 milestone 달성에 따라 최대 1억 5천만 달러의 성공 보수를 받을 자격을, Pfizer에 의한 제품의 전세계 판매 실적과 관련된 보수를 받을 자격을 갖는다.

“당뇨병, 그리고 당뇨병이 전세계 건강에 미치는 경제적 부담에 맞서 싸우기 위해 Biocon과 힘을 합치는 것은 매우 흥미진진한 일이다. Biocon과의 제휴는 더 많은 당뇨 환자들에게 매력적이고, 비용 대비 효율적인 치료 옵션을 제공하는 바이오시밀러 인슐린 제품의 출시를 가능케 할 것이다.”

David Simmons, Pfizer Established Product Business Unit 사장 겸 총책임자

주목할만한 DPP-IV 저해제 관련 파트너십

Merck & Co의 Januvia는 탄탄한 사업적 포트폴리오의 뒷받침을 받고 있다. 2004년 11월 체결된 크로스-라이선스 계약에 따라, Ono Pharmaceutical은 Merck & Co로부터 구토방지제 Emend의 일본 내 개발 및 상업화에 대한 배타적 권리와 Januvia에 대한 일본 내 공동 마케팅 권리를 획득했으며, Ono는 Merck & Co에 주사형 arundic acid에 대한 전세계 라이선스를 부여했다. Merck & Co는 Ono에 선금과 성공보수, arundic acid의 순 매출에 대한 로열티를 지급하는 데에 동의했다. 해당 크로스-라이선스의 다른 지불 조건 관련 세부사항은 공개되지 않았다. 스페인에서는 2008년 11월 Almirall Prodesfarma가 Januvia에 대한 마케팅 권리를 획득했으며, 이어 Januvia와 경구투여 항당뇨제 Metformin을 결합한 Janumet을 2009년 출시했다. Merck & Co와 맺은 이 계약의 지불 조건은 공개되지 않았다. 한국에서는 2008년 7월 대웅제약이 R&D 자금 제공 조건이 포함된 계약을 체결하고 Januvia와 Merck & Co의 골다공증 치료제 Fosamax Plus를 공동으로 판촉하기로 합의했다. 중국에서는 Simcere Pharmaceutical과 Merck & Co가 2011년 7월 중국 지역 심혈관 질환 및 대사 질환 치료제 브랜드의 판로를 넓히기 위한 합작회사 구성에 관한 기본 계약을 체결했다. 이 계약은 Januvia를 포함한 양사의 제품 다수를 망라하고 있다. 지불 조건은 공개되지 않았으며, 이 거래는 계약 청산 조건의 적용 대상이 된다.

Janumet에 관한 Merck & Co와 Almirall 간의 계약 외에도, 2009년 7월 Merck & Co는 Depomed로부터 Metformin의 약물 방출 기간 연장 기술과 관련된 특정 특허에 대한 비독점적 권리를 획득했으며 이는 메트포민의 고정용량 결합약물 개발에 사용될 것으로 예상된다. Depomed는 1천만 달러를 선금으로 받았고, 성공보수와 로열티 지급 자격을 얻었다. 2010년 11월, Merck & Co는 이 계약에 따라 250만 달러를 성공보수로 지급했다.

PPD Discovery와 Syrrx는 2003년 11월 alogliptin을 포함한 휴먼 DPP-IV 저해제를 공동으로 개발하는 계약을 체결했다. Syrrx는 전환권부 우선주로 2,500만 달러를 받았고, 성공보수 수령 자격을 얻었다. PPD는 제 III상 임상 시험까지 소요되는 자금의 대부분을 책임지며, 이후의 개발 비용과 수익은 양사가 동일하게 나누기로 했다. Takeda Pharmaceutical은 2005년 3월 Syrrx를 인수(함으로써 Takeda San Diego가 되었다)한 이후 2005년 7월 해당 DPP-IV 저해제에 대한 권리를 획득했다. PPD는 1,500만 달러의 선금과 성공보수, 로열티 지급을 조건으로 제 2상, 제 3상 개발 서비스를 수행하는 데에 동의했다. 2008년 1월, Takeda는 PPD가 개발 관련 성공보수로 최대 7,050만 달러를, 매출기반 성공보수로 3,300만 달러를 받게 될 것이라고 발표했다. 성공보수 중 1,500만 달러는 alogliptin의 제 3상 임상 시험을 위해 이미 지급된 상태였으며, FDA가 NDA를 수락함에 따라 2008년 2월 추가로 1,500만 달러가 지급되었고 2008년 9월 Takeda가 일본 NDA를 신청하면서

추가로 3백만 달러를 지급하게 되었다. PPD는 Furiex Pharmaceutical과도 alogliptin에 대한 파트너십 관계를 맺었다. 2010년 6월, PPD는 alogliptin이 미국에서 허가를 획득함에 따라 Furiex가 2,500만 달러를 받게 되었다고 밝혔다. 이와 함께, alogliptin의 일본 내 매출로 인해 Takeda에서도 Furiex에 로열티를 지급하게 되었다.

Novartis의 Galvus는 2010년 체결한 Sanofi-Avantis와의 일본 내 공동 판촉 계약을 포함한 다수의 판촉 및 마케팅 거래를 성사시켰다. UCB는 2009년 8월 Galvus를 포함한 다수의 고혈압 및 당뇨 치료제에 대한 독일에서의 공동 마케팅 계약을 체결했다. 2008년 3월에는 한독약품이 해당 약물의 한국에서의 공동 판촉 계약을 체결했다. 이들 계약의 지불 조건은 공개되지 않았다.

BMS의 DPP-IV 저해제 Onglyza는 일본에서 Otsuka Pharmaceutical, 기타 모든 지역에서 AstraZeneca와 라이선스 계약을 맺었다. Otsuka는 2006년 12월 일본 내 개발 및 상업화에 대한 독점권을 획득했고, 이에 대한 대가로 액수가 공개되지 않은 선금, 성공보수, 매출기반 보수를 제공하기로 했다. BMS는 일본에서의 공동판촉에 대한 권리를 유지한다. AstraZeneca는 2007년 1월 13.5억 달러 규모의 거래를 통해 일본을 제외한 지역에서 Onglyza와 SGLT-2 저해제 dapagliflozin에 대한 권리를 획득했다.

DRUG	LICENSING COMPANY	PARTNER COMPANY	DEAL START DATE	DEAL VALUE (US \$)*
Januvia, Emend	Merck & Co	Ono Pharmaceutical	November 2004	Undisclosed
Januvia, Janumet	Merck & Co	Almirall Prodesfarma	November 2008	Undisclosed
Januvia	Merck & Co	Daewoong Pharmaceutical	July 2008	Undisclosed
Januvia	Merck & Co	Simcere Pharmaceutical	July 2011	Undisclosed
Janumet	Depomed	Merck & Co	July 2009	>12.5 million
alogliptin	PPD Discovery	Syrrx	November 2003	< 158.5 million
Galvus	Sanofi-aventis	Novartis	November 2010	Undisclosed
Galvus	Novartis	UCB	August 2009	Undisclosed
Galvus	Novartis	Handok Pharmaceuticals	March 2008	Undisclosed
Onglyza	Bristol-Myers Squibb	Otsuka Pharmaceutical	December 2006	Undisclosed
Onglyza	Bristol-Myers Squibb	AstraZeneca	January 2007	<1350 million

표 3. DPP-IV 저해제 관련 계약 요약

* 거래에 포함된 주요 요소의 모든 이정표가 달성되었다는 가정 하의 근사치

“이번 거래는 아직 충족되지 않은 의료 수요가 상당한 분야에서 전략적으로 중요한, 개발 막바지 단계에 있는 두 개의 화합물을 얻게 해주었다는 점에서 우리의 외부화 전략 실현의 중요한 진전을 의미한다. 우리는 당뇨병 분야에서 인정받고 있는 BMS의 기여가 우리의 기존 장점을 보완해 주리라 믿는다.”

David Brennan, AstraZeneca CEO

BMS의 DPP-IV 저해제 ONGLYZA와 SGLT-2 저해제 DAPAGLIFLOZIN 개발을 위한 ASTRAZENECA의 13.5억 달러 규모 계약

당뇨 치료제 분야에서 가장 높은 액수를 기록한 거래 중 하나는 AstraZeneca가 2007년 1월 체결한 BMS의 DPP-IV 저해제 Onglyza와 SGLT-2 저해제 dapagliflozin 개발을 위한 것이다. AstraZeneca는 최대 13.5억 달러를 지불하고 제 2형 당뇨병에 대한 일본을 제외한 전세계 개발 및 상업화에 관한 권리를 획득했다. 이 거래 조건에 따라, BMS는 1억 달러를 선금으로 받았고, 개발 및 규제 관련 성공보수로 최대 6억 5천만 달러, 제품 판매 관련 성공보수로 제품 당 최대 3억 달러를 받을 수 있다. BMS는 제품을 생산하고, AstraZeneca는 2년간의 개발 비용을 제공하는 데에 동의했다. 양사는 추가적인 개발 및 상업화 비용을 동일하게 부담하며, 추가적인 화합물을 개발할 수 있는 옵션을 갖는다. 2007년 12월, 이들은 Onglyza와 Metformin을 결합한 고정용량 약물인 Kombiglyze XR을 개발하고 있었다. 이후 2008년 12월, 이 계약은 dapagliflozin에 대해 일본까지 포함하는 것으로 확장되었다. AstraZeneca는 일본 내 개발 및 규제 관련 활동 비용을 전적으로 책임지며, 공동 마케팅 비용과 수익은 동일하게 나누기로 합의했다.

GLP-1 유사체 VICTOZA의 라이선싱 포트폴리오

Novo Nordisk의 GLP-1 유사체 블록버스터 약물인 Victoza는 메사추세츠 종합병원에서 개발되었다. 1988년, Scios가 공개되지 않은 액수를 지불하고 이 병원으로부터 특정 GLP 유사체의 이용 및 특허 활용에 대한 라이선스를 획득했다. 이후, 같은 해 Scios는 Pfizer에 GLP-1 기술에 대한 독점 라이선스를 부여했고, Pfizer는 로열티를 포함하는 라이선스 계약에 따라 전세계에서 어떠한 제품이든 상업화할 수 있는 배타적 권리를 취득했다. 이 거래는 1994년 4월 재구성을 통해 로열티 지급, 생산 및 마케팅 등의 특정 조건을 개정했다. 그러나, 1996년 5월, Pfizer는 라이선스를 해지했고 Novo Nordisk가 해당 기술에 대한 옵션을 획득했다.

1996년 9월, Novo Nordisk는 Scios로부터 Victoza를 포함한 일련의 GLP-1 유사체와 관련된 특허, 지적재산권 및 기술 옵션을 행사했다. 거래 조건에 따라, Scios는 선금, 성공보수와 로열티를 받기로 했다.

1996년 8월, TheraTech는 Scios와의 계약에 따라 GLP-1의 경구용 transmucosal formulation을 개발하고 있었다.

그러나, 1999년까지 해당 제제가 개발되었다는 소식이 알려지지 않았고, 이후 Watson Laboratories가 TheraTech를 인수했다.

LICENSING COMPANY	PARTNER COMPANY	DEAL START DATE	DEAL VALUE (US \$)*
Massachusetts General Hospital	Scios	1988	Undisclosed
Scios	Pfizer	1988	Undisclosed
Scios	Novo Nordisk	May 1996	Undisclosed
TheraTech	Scios	By August 1996	Undisclosed

표 4. Victoza 관련 계약 요약

* 거래에 포함된 주요 요소의 모든 이정표가 달성되었다는 가정 하의 근사치

EXENATIDE GLP-1 유도체 BYETTA와 BYDUREON에 대한 AMYLIN과 ELI LILLY의 계약

1996년 10월, Amylin은 Gila 도마뱀의 독에서 찾아낸 Byetta에 대하여 발견자 John Eng로부터 독점 특허권을 획득했다. 이후, Amylin은 2002년 9월 제 2형 당뇨병에 대한 화합물 개발 및 상업화를 위해 Eli Lilly와 세계적 협력 계약을 체결했다. Amylin은 환불 불가한 선금으로 8천만 달러를 받게 되고, 장기 방출 제제를 포함하여 특정 개발 milestone이 달성되면 최대 8천5백만 달러를, 해당 화합물 상업화를 조건으로 향후 최대 1억 3천만 달러를 받을 수 있다. 또한, Eli Lilly는 Amylin의 보통주에 3천만 달러를 투자하게 된다. 2003년 12월, Amylin은 제 3상 임상 실험 종료에 따라 3천5백만 달러의 성공보수를 받았고, Eli Lilly는 해당 금액을 Amylin의 보통주로 전환할 수 있는 권리를 포기했다. 2004년 7월에는 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 Byetta와 Sanofi의 인슐린 glargine을 비교한 실험에서 나온 긍정적인 결과로 인해 5백만 달러의 성공보수가 지급되었다. Amylin은 또한 2007년 1월과 2011년 12월 유럽과 일본에서 약물이 시판됨에 따라 각각 1천5백만 달러와 1천만 달러의 성공보수를 받았다.

또한, 이 두 회사는 2008년 10월 Byetta의 지속방출 제제인 Bydureon에 대해서도 공급 계약을 맺었다. Eli Lilly는 미국 시장과 해외 시장 판매용으로 Bydureon을 공급하기 위해 Amylin에 1억 2,500만 달러의 선금을 제공하기로 했다. 또한, Eli Lilly는 Amylin에 1억 6,500만 달러 규모의 여신 한도를 제공하고 오하이오에 위치한 West Chester 공장에 대한 자본 투자 지분(전하는 바에 따르면 5억 달러가 넘는다고 하는)을 변제해 주기로 했다. 2011년 9월, Amylin은 그 해 7월 EU에서 Bydureon이 출시됨에 따라 Eli Lilly로부터 1,500만 달러를 받았다.

그러나, 2011년 11월 두 회사는 양사 간 발생한 소송 해결을 위해 Byetta와 Bydureon에 대한 계약을 종료하기로 결정했다고 밝혔다. Amylin은 Eli Lilly가 Boehringer Ingelheim과 경쟁 제품인 Tradjenta에 관한 상업화 계약을 체결함으로써 본 계약을 위반했다고 주장하며 소송을 Eli Lilly를 상대로 2011년 5월 미국에서 소송을 제기했다. 당시, Amylin은 Eli Lilly가 두 제품 모두를

“Amylin은 당뇨를 가진 사람들의 삶을 개선하기 위해 혁신적인 신약 발견, 개발 및 상업화에 전념해 왔다. Eli Lilly와의 이번 협력은 Amylin에 있어 중요한 과정으로, 이 목표를 달성하기 위해서는 우리의 역량에 박차를 가해야 한다.”

Joseph C. Cook Jr.,
Amylin Pharmaceuticals 회장 겸 CEO

판매하는 데에 동일한 판매 인력을 사용하지 못하도록 하는 일차적 행동과 함께 Eli Lilly에 대한 침해 금지 가처분 및 영구적 침해금지명령을 추구하고 있었다. Eli Lilly는 이 주장을 일축하고 자신의 입장을 옹호하고자 했다.

Eli Lilly는 해당 약물에 대한 미국 내 권리를 2011년 11월 30일부로, 나머지 시장에 대한 권리는 2013년 말까지 Amylin에 돌려주기로 합의했다. Amylin은 Eli Lilly에 일회성 선금 2억 5천만 달러를 지급하고, 향후 수익 분배를 위해 지급되는 총액이 12억 달러에 이를 때까지 Eli Lilly에 exenatide 제품 전세계 순매출의 15%에 해당하는 금액을 지불하기로 합의했다. 뿐만 아니라, Amylin은 한 달에 한 번 투약하는 exenatide의 현탁액 제제가 FDA 허가를 받으면 1억 5천만 달러를 Eli Lilly에 추가로 제공하게 된다.

BOEHRINGER와 ELI LILLY간 수십억 달러 규모의 당뇨 시장 제휴

“과거에도 성공적인 파트너십을 유지한 바 있는 Boehringer Ingelheim과 새롭게 광범위한 제휴를 맺게 되어 매우 기쁘다. 협력을 통해 우리는 제약업계에서 가장 견고한 당뇨 파이프라인 중 하나를 갖게 될 것이다.”

John C. Lechleiter, Eli Lilly 회장 겸 CEO

Boehringer Ingelheim의 DPP-IV 저해제 Tradjenta와 SGLT-2 저해제 empagliflozin, Eli Lilly의 인슐린 유도체 LY-2605541과 LY-2963016을 포함한 다수의 당뇨병 치료 화합물의 개발과 상업화에 관한 20억 달러에 달하는 크로스 라이선스 계약이 2011년 1월 체결되었다. 이 계약에는 당뇨병성 신장증을 포함한 만성 신장질환 치료를 위한 Eli Lilly의 항-TGF-베타 mAb를 공동으로 개발하고 상업화하는 옵션이 포함되어 있다. Boehringer는 최초 일회성으로 3억 유로(약 4억 800만 달러)를 받고, 자사 약물 라이선스에 대한 성공기반 보수로 최대 총액 6억 2,500만 유로(약 8억 5천만 달러)를 받을 자격을 얻는다. Eli Lilly는 자사의 인슐린 유도체에 대해 최대 총액 6억 5천만 달러의 성공보수를 받을 수 있다. Boehringer가 Eli Lilly의 항-TGF-베타 단일클론 항체의 제 3상 개발에 참여하기로 결정하는 경우, Eli Lilly는 옵션 및 성공 기반 보수로 최대 5억 2,500만 달러를 받을 수 있다. 양사는 개발 및 상업화 비용을 동일하게 부담하고 협력에서 비롯되는 모든 제품의 성공적 규제 허가에 따른 총 수익을 균일하게 분할하기로 했다. 이들은 또한 제품 판매에 대한 각자의 기여를 바탕으로 한 잠재적 성과 보수를 받을 자격을 갖는다.

결론

Novo Nordisk가 블록버스터 및 블록버스터가 될 것으로 예상되는 당뇨 치료제 개발 및 라이선싱 분야에서 두각을 나타내고 있다는 점은 분명하다. 인슐린 제품으로만 2010년 68억 5,100만 달러의 매출을 올린 이 기업은 제품 매출 측면에서 인슐린 시장의 선두주자이다. Novo Nordisk는 또한 Degludec과 블록버스터 GLP-1 유사체인 Victoza의 개발사이기도 하다. 다른 주요 업체들로는 Lantus를 포함한 강력한 포트폴리오를 보유한 Sanofi를 들 수 있다. 블록버스터 Humulin과 Humalog의 개발사인 Eli Lilly는 GLP-1 유사체 Byetta와 Bydureon 또한 개발했으나, 소송 합의 과정에서 이들에 대한 권리는 이를 처음 만든 업체인 Amylin에 반환되었다. BMS의 포트폴리오에는 Onglyza, dapagliflozin, Tradjenta와 empagliflozin이 포함되며, 이들은 Thomson Reuters Cortellis에 기록된 당뇨 치료제 관련 계약 중 최대 규모의 계약 두 건에 포함되었는데 이들 거래 각각의 규모는 10억 달러를 훨씬 넘어선다.

가장 유망한 인슐린 제품들에 대해서도 라이선싱 활동이 제한된다는 점은 분명하다. 그러나, 고공 비행중인 DPP-IV 저해제와 GLP-1 저해제 제품 일부에 대해서는 거래 양상이 사뭇 다르다. 이들 중 다수가 다양한 개발 및 상업화 계약에 포함되었다. 또한, Thomson Reuters Cortellis가 망라하고 있는 계약들에 최소 5억 달러가 넘는 규모의 당뇨 치료제 관련 계약이 다수 포함되어 있으며, 이는 이 분야가 제약 산업에 대해 갖는 가치와 투자 및 성장을 위한 기회를 보여주는 것이다.

THOMSON REUTERS

CORTELLIS™



REUTERS / Henry Watkins & Yibran Aragon

파이프라인 속 숨겨진 신약 기회를 더욱 용이하게

토슨 로이터의 새로운 제약 파이프라인 데이터베이스 Thomson Reuters Cortellis™과 함께라면 이러한 기회를 더욱 빠르게 포착할 수 있습니다. 업계 최고의 경쟁력을 겸비한 정보를 통해 경쟁에서 한 발 앞서나가 최고의 성장 기회를 발견하고 육성할 수 있습니다. 자세한 정보를 원하시면 cortellis.thomsonreuters.com을 방문하십시오.

THOMSON REUTERS CORTELLIS. DISCOVER THE UNDISCOVERED.



분기별로 제공되는 톰슨 로이터의 “Spotlight on...” 리포트의 구독을 원하시면 go.thomsonreuters.com/spotlightsignup을 방문하십시오.

제약 산업 관련 이슈에 대한 다양한 간행물을 구독하기 원하시면 go.thomsonreuters.com/pharmamatters을 방문하십시오.

THE ONES TO WATCH는 제약 파이프라인의 최신 변화에 초점을 두고 있습니다.

MOVERS AND SHAKERS는 미국 제네릭 시장에서 벌어지고 있는 가장 중요한 활동을 보여줍니다.

THE CUTTING EDGE OF CHEMISTRY는 약물 발견과 개발에 필수적인 화학적 개선에 관한 통찰을 제공합니다.

THOMSON REUTERS CORTELLIS 소개

Cortellis는 Thomson Reuters Pharma™, Thomson Reuters Partnering(기존 IDDB) 등에서 세계 선두의 제약업체들이 이용하는 이상 수준의 최고의 정보를 갖고 있습니다. 약물 발견 데이터부터 특허 보고, 최신 거래와 파트너십 기회까지, Cortellis는 비즈니스를 위한 최고의 결정을 더욱 빠르게 내릴 수 있도록 도와 드립니다.

톰슨 로이터 소개

톰슨 로이터는 전세계 전문가들을 위한 지식 정보 제공의 선두주자입니다. 톰슨 로이터의 고객은 세계 경제 핵심 부문의 지식 근로자들입니다. 톰슨 로이터는 이들에게 법률, 금융 서비스, 세무, 회계, 의료, 과학, 미디어 등 선진 및 신흥 경제에 핵심적인 분야에서 성공에 필요한 지식 정보를 제공하고 있습니다.

톰슨 로이터는 제약업체들이 신약을 발견하고 이들을 시장에 보다 빠르게 출시하는 데, 연구자들이 관련 논문을 찾고 자신의 분야에서 새롭게 발표된 논문이 무엇인지 파악하는 데, 또한 기업이 지적 자산을 최적화하고 경쟁력 있는 정보를 찾는 데에 필수적인 지식과 정보를 제공합니다.

언론사 주: 추가 정보 또는 본 보고서의 내용 전체 요청은 다음에 문의하십시오:

Paul Sandell

전 화: + 44 20 7433 4704

이메일: paul.sandell@thomsonreuters.com

Thomson Reuters Cortellis에 대한 자세한 정보를 원하시면

cortellis.thomsonreuters.com을 방문하시거나

이메일 ts.info.korea@thomsonreuters.com로 연락 주십시오.

IP & SCIENCE

지역 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
Website ip-science.thomsonreuters.co.kr

전체 사무소 연락처 목록을 원하시면 아래 링크를 방문하세요.
ip-science.thomsonreuters.com/contact

