



INDUSTRY

2019년 2월 27일

제약/바이오 (Positive)

FDA Series I. 신약승인 프로그램

“ FDA Series를 발간합니다. 우리나라 제약/바이오 업체의 미국시장 진출이 활발해지면서 FDA에 익숙해져야 할 필요성을 느꼈기 때문입니다. 첫 번째 보고서는 FDA의 신약승인 프로그램에 대한 내용입니다. 희귀의약품에서부터 신속심사 프로그램까지 자세하게 소개되어 있으며 가속승인에 대한 최신 트렌드와 이에 적용되는 NASH(비알콜성지방간염) 치료제의 내용도 포함하고 있습니다. 종목으로는 NASH 치료제 개발업체인 한미약품과 유한양행, 해외기업 Conatus Pharmaceuticals 그리고 희귀의약품 개발업체인 메지온, 큐리언트를 분석하였습니다. ”

| Contents |

I. 핵심 요약.....	03
II. 주요 도표.....	04
III. 희귀의약품(Orphan Drug)에 대한 3가지 오해.....	06
1. 희귀의약품은 지정은 어려운가?.....	08
2. 희귀의약품은 패스트트랙 적용으로 신속한 승인이 가능한가?.....	11
3. 희귀의약품은 임상 2상 결과로 조건부허가 획득이 가능한가?.....	16
IV. FDA 신속심사 프로그램의 상관관계.....	17
1. 패스트트랙(F/T) vs 혁신의약품(B/T) 그리고 우선심사(P/R).....	19
2. 가속승인.....	21
3. 첨단 재생의학 치료제.....	24
V. 가속승인의 최신 트렌드 -NASH 치료제.....	27
1. 임상적 대리지표 (Surrogate Endpoint).....	27
2. 항암제 임상에서의 임상적 대리지표.....	29
3. 가속승인에 포함된 NASH 치료제.....	31
VI. 분석대상 종목.....	35
1. 한미약품 (128940).....	36
2. 유한양행 (000100).....	41
3. 메지온 (140410).....	44
4. 큐리언트 (115180).....	48
5. Conatus Pharmaceuticals (CNAT.US).....	50
VII.붙임.....	53
1. NASH 글로벌 파이프라인 현황.....	54
2. FDA 승인 의약품.....	56

I. 핵심 요약

FDA Series 의 첫 번째
보고서는 신약승인 프로그램
관련 내용

FDA Series 를 발간한다. 우리나라 제약/바이오 업체의 미국시장 진출이 활발해지면서 FDA에 익숙해 져야 할 필요성을 느꼈기 때문이다. 첫 번째 보고서는 FDA의 신약승인 프로그램에 대한 내용이다. 희귀의약품(Orphan Drug) 및 신속심사 프로그램(Expedited Programs)의 특징과 혜택이 자세하게 소개되어 있으며 가속승인(Accelerated Approval)의 최신 트렌드와 이에 적용되는 NASH(비알콜성지방간염) 치료제의 내용도 포함되어 있다. NASH 치료제 시장은 항암제 다음으로 각광받는 시장인 만큼 후속 보고서에서 심도 있게 다룰 예정이다.

희귀의약품 지정과 신속심사
프로그램은 큰 연관이 없음

‘III. 희귀의약품에 대한 3가지 오해’에서는 희귀의약품과 신속심사 프로그램의 혜택에 대하여 소개하고 있다. 특히 희귀의약품 지정에 대한 의미에 대하여 우리가 오해하고 있는 부분을 바로 잡아보았다. 본문에서 언급한 3가지 오해는 1)희귀의약품 지정의 어려움, 2)희귀의약품과 패스트트랙(Fast Track) 그리고 우선심사(Priority Review)의 차이점, 3)희귀의약품과 가속승인(Accelerated Approval)과의 상관관계에 관한 내용이며 희귀의약품 지정과 신속심사 프로그램은 큰 연관이 없다는 결론을 내렸다. 그리고 희귀의약품 지정보다는 승인에 의미를 두는 것을 권고하고 있다.

패스트트랙과 혁신의약품은
대부분 우선심사로 지정

‘IV. FDA 신속심사 프로그램의 상관관계’에서는 패스트트랙, 혁신의약품(Breakthrough Therapy), 우선심사, 가속승인의 상관관계에 대하여 밝혀보았다. 데이터는 2013년부터 2018년까지 미국 FDA의 승인을 받은 신약의 정보를 이용하였으며, 도출해낸 결론은 1)패스트트랙과 혁신의약품은 대부분 우선심사로 지정되고, 2)가속승인은 리뷰기간을 단축시키지 않으나 우선심사와 함께 지정되면 승인기간을 의미 있게 단축시킨다는 것이다. 그리고 최근 이슈가 되고 있는 첨단재생의약품(RMAT; Regenerative Medicine Advanced Therapy)에 대한 내용도 추가하였다. 첨단재생의약품은 신속심사 프로그램의 혜택을 모두 받을 수 있는 제도이며 현재까지 30개 약물이 지정되었고 우리나라의 바이오업체인 바이로메드의 당뇨병성신경병증 치료제인 VM202가 지정된 바 있다.

가속승인은 우선심사와 함께
지정 시 승인기간 의미 있게
단축 가능

‘V. 가속승인의 최신 트렌드 - NASH 치료제’에서는 가속승인의 구체적인 내용을 정리하고 항암제에 적용된 사례를 찾아보았다. 가속승인은 FDA에서 적응증을 지정하기 때문에 대상약물이 제한적이지만 임상적 대리지표(Surrogate Endpoint)를 사용하여 임상결과 도출이 비교적 용이하다는 장점이 있다. 가속승인으로 지정된 적응증은 시대에 따라 변하는데 프로그램이 시작된 1990년대에는 에이즈 바이러스인 HIV 치료제의 가속승인 적용이 많았으나 2000년 중반 이후로 가속승인 대상에서 제외되었다. 현재는 항암제가 압도적인 비중으로 지정되고 있으며 최근에 블록버스터 마켓으로 기대하고 있는 NASH(비알콜성지방간염)이 가속승인 치료군에 추가되었다. NASH가 가속승인에 추가된 이유는 진단과 평가지표(endpoint)선정의 어려움 때문이다. 그래서 미국 FDA는 임상의 대리지표(Surrogate Endpoint)를 1)섬유화 평가점수(NASH CRN fibrosis score)의 한 단계 개선되거나, 2)지방간염 및 섬유화 해소를 제시하여 가속승인(Accelerated Approval)을 장려하고 있다.

가속승인은 임상적
대리지표를 이용하여
임상도출이 용이함

II. 주요 도표

[표1] 희귀의약품 내용 및 혜택 정리

희귀의약품법 관련 요소	설명	영향
희귀질환의 정의	<ul style="list-style-type: none"> 미국 내 환자 20만 명 이하 의약품 개발 비용 회수 기대가 불가할 때 미국 내 환자 20만명 초과 가능¹ 	<ul style="list-style-type: none"> 희귀의약품법은 제약회사들이 희귀 질환 치료제를 개발하도록 장려하려는 것이 목적
시장독점권	<ul style="list-style-type: none"> 승인 희귀의약품 7년간 시장독점권 부여 	<ul style="list-style-type: none"> 희귀의약품 FDA 승인 후 7년 동안 해당 희귀질환의 시장독점권 부여 해당 기간 동안 제네릭 시장진입 불가 이는 전통적인 IP의 특허 보호권 및 물질적 인센티브보다 우월함
세액공제	<ul style="list-style-type: none"> 희귀의약품 세액공제(The Orphan Drug Tax Credit, ODTc)를 통해 적응증에 대한 미국 내 임상시험 비용에 대한 세액공제 	<ul style="list-style-type: none"> ODTC는 의약품 개발 비용을 감소시킴 ODTC 없었으면 기존 희귀의약품의 2/3만 개발되었을 것으로 추정 (Ref. NORD)³ 2017년 말 기준 세액공제 비용 적격한 임상 시험 비용의 50%에서 25%로 축소
임상 보조금 지원제도	<ul style="list-style-type: none"> 희귀의약품 보조금 프로그램(Orphan Product Grant Program)은 희귀질환의 치료/진단을 위한 새로운 치료법의 임상 비용 지원² 	<ul style="list-style-type: none"> 보조금 프로그램은 의약품 개발비용 감소시킴. 희귀의약품 개발 사무국(Office of Orphan Products Development, OOPD) 2,500건 이상의 신청서 중 2,300건 이상 검토, 700개 이상의 연구에 자금을 지원, 60개 이상 제품 승인확득 Orphan Product Grant program 보조금을 수령 시 FDA 승인 획득 가능성이 증가
수수료 면제	<ul style="list-style-type: none"> 희귀의약품은 FDA가 부과하는 일반적인 신약 신청 또는 "사용자" 수수료 ("User" fees)에서 면제됨. (참조: PDUFA) 	<ul style="list-style-type: none"> 약물 개발 비용을 감소시켜 비용적인 부담을 절감

주1: 해당 정의에 의해 총 3건의 의약품만이 희귀의약품으로 지정됨

주2: 보조금은 적정선에서(modest) 이루어지며, 약 연간 USD 500,000까지 제공

주3: 해당 연구는 세액공제 비용이 임상 시험 비용의 50%이라고 가정

자료: FDA, Health Law Journal, NORD, 한화투자증권 리서치센터

[표2] 패스트트랙(Fast Track) vs 혁신치료제(Breakthrough Therapy) 비교

Program	패스트트랙(Fast Track)	혁신치료제(Breakthrough Therapy)
지정조건	심각한 질환(Serious Condition) 의학적 미충족 수요 (Unmet Medical Need) 해결 가능성	심각한 질환(Serious Condition) 기존치료법 대비 임상적으로 상당한 개선 (substantial improvement)을 보여주는 예비임상근거(preliminary clinical evidence) 포함
지정조건 세부설명	의학적 미충족 수요(Unmet Medical Need) 해결 의약품은 1)기존 치료법이 없거나, 2)기존 치료법이 있는 경우에는 a)기존 치료법 약효가 부족한 경우에 효과가 있거나, b)기존 치료법에 반응하지 않는 경우에 효과가 있거나, c)기존 치료제와 병용하여 효과적 사용이 가능하거나, d)기존치료제 대비 독성 및 약물의 상호작용의 가능성을 줄이거나, e)기존치료제 대비 복약순응도를 개선하여 심각한 상태를 개선하거나, f)공급중단 등의 이슈를 해결할 수 있는 약물	임상적인 상당한 개선(substantial improvement)이란? 1)기존치료법 대비 효과가 월등히 좋을 때, 2)기존치료법 없을 시 임상적으로 위약대비 효과가 유의미할 때 3)기존치료법 병용 시 기존치료법 대비 효과가 월등히 좋을 때, 4)질병의 진행을 억제 또는 역행시킬 때, 5)안전성 측면의 중요한 장점을 가질 때를 의미 예비임상근거(preliminary clinical evidence)란? 1)승인목적으로는 불충분하지만 기존 치료법 대비 효과 및 안전성의 개선을 보여주기에 충분한 임상데이터 2)대부분 임상 1 상과 2 상 결과가 사용
혜택	1)많은 Meeting 등을 통한 FDA와 충분한 의사소통 2)신속한 개발을 위한 지원 3)Rolling Review 4)우선심사(Priority Review) 지정검토 대상	1)Fast Track의 모든 혜택 2)임상 1 상부터 FDA의 효율적 약물 개발의 집중적 관리 받음 3)경험 많은 FDA의 매니저들과의 조직적인 교류가 가능
신청시점	IND 신청 시 / Pre-NDA/BLA Meeting 이전까지	IND 신청 시 / End-of-Phase 2 meeting 이전까지
지정확률 (13~18 승인 신약 중)	37.9%(91/240)	25.0%(60/240)
우선심사(P/R) 지정확률	90.1%(82/91)	100.0%(60/60)
F/T + B/T + P/R 확률	12.5%(30/240)	

자료: FDA, 한화투자증권 리서치센터

[표3] 신속심사 프로그램 소개

구분	Fast Track	Breakthrough Therapy	Accelerated Approval	Priority Review	RMAT
프로그램 요약	심각한 질환 치료, 미충족 의료 수요 해결 가능성 있는 의약품의 개발 및 검토를 촉진하기 위해 고안된 과정	가용 치료법에 비해 유의미한 개선을 보이는 의약품의 개발 및 검토를 촉진하기 위해 고안된 과정	미충족 의료 수요를 만족시켜주는 의약품이 임상적 대리지표 (surrogate endpoint)에 근거해 승인되도록 허용	FDA가 기존 신청(10개월) 대비 6개월 이내에 신청서에 대한 조치를 취하는 것	심각한 질환을 치료(treat), 조절(modify), 역행(reverse) 혹은 완치(cure)하는 재생의료 치료제에 대한 개발을 용이하게 하고 검토를 촉진하기 위해 고안된 과정
프로그램 성격	지정	지정	허가 경로	지정	지정
참조	The FD&C Act Section 506(b), as added by FDAMA 1997 Section 112, as amended by FDASIA 2012 Section 901	Section 506(a) of the FD&C Act, as added by section 902 of FDASIA	- 21 CFR part 314, subpart H - 21 CFR part 601, subpart E - Section 506(c) of the FD&C Act, as amended by section 901 of FDASIA	Prescription Drug User Fee Act of 1992	The FD&C Act Section 506(g)
지정 요건	- 심각한 질환 치료제로써, 미충족 의료분야에 도움이 될 수 있는 가능성을 시사하는 전임상 또는 임상 자료 제시 - 특정 감염질환 관련 의약품 - 제시된 전임상 및 임상 자료는 임상시험에서 미충족 의료 수요를 만족시킬 수 있는 잠재력을 보여야 함	- 심각한 질환 치료제로써, 임상개발 초기단계에서 임상적 지표가 기존 치료법 대비 유의미한(substantial) 개선을 보인 경우 - FDA는 해당 임상적 지표가 임상 1 상이나 2 상에서 도출될 것을 요구(expect)	- 심각한 질환 치료제로써, 기존의 치료법보다 의미있는 이익이 있고 임상적 대리지표 에서 임상적인 이득을 예측할 수 있거나, 비가역적 이환율이나 사망률 (IMM) 관련 효과에 앞서 평가할 수 있는 임상적 지표들에 대한 효능을 증명할 수 있는 경우	- 심각한 질환 치료제로써, 허가를 신청한 의약품으로 허가 시 안전성이나 유효성 측면에서 유의미한 효과가 기대되는 경우 - 소아대상 임상 연구 결과로써 기존 허가사항의 수정/보완이 예상되는 경우 - 특정 감염질환 관련 의약품 - Priority review voucher 로 신청된 경우	- 의약품이 재생의료 치료제 이고, 중증의 질병 상태를 치료(treat), 조절(modify), 역행(reverse) 혹은 완치(cure) 하고자 하는 치료제이며, 초기단계의 임상적 지표를 통해 해당 질환의 미충족 의료 수요를 해결할 수 있음을 입증한 경우
신청시기	- IND 제출시 혹은 이후 - pre-BLA 혹은 pre-NDA meeting 이전 신청이 이상적	- IND 제출시 혹은 이후 - End-of-phase 2 meeting 이전 신청이 이상적	- 제약회사 측에서 개발과정 중 해당 프로그램 가능성에 대해 해당 심의부서와 논의 필요 - 예로 허가에 토대가 되는 임상적 지표의 사용이나 확정 임상시험에 대한 논의	- 최초 BLA, NDA 신청 혹은 효능(efficacy) 보완 자료 제출시	- IND 제출시 혹은 이후 - End-of-phase 2 meeting 이전 신청이 이상적
FDA 답변시기	- 접수 후 60일 이내	- 접수 후 60일 이내		- 접수 후 60일 이내	- 접수 후 60일 이내
특장점	- 개발 및 심의의 신속성 - Rolling review - BLA, NDA 혹은 효능 보완 자료 제출 시에 유효한 임상 데이터가 존재한다면 Priority Review 신청 자격이 주어짐	- 효율적인 신약 개발 프로그램을 위해 집약적인 가이던스 제공 - Rolling Review - 신속한 심의를 위한 기타 조치 가능	- 임상적 대리지표 또는 임상적 이득의 예측이 가능한 중간 단계의 임상적 지표 (intermediate clinical endpoint)의 효과에 근거한 허가 절차	- 시판 허가 심의 기간의 단축(기존 10개월 심의기간이 6개월로 단축)	- Breakthrough Therapy 의 모든 혜택 포함 - Accelerated approval, post-approval requirements 에 대한 지원 - 판매 승인 신청서 제출 시에 유효한 임상 데이터가 존재한다면 Priority Review 신청 자격이 주어짐
신청 허가 확률	70%(2016)	CDER: 45%(2017) CBER: 28%(2017)	N/A	CDER: Priority Review 신청 24건 승인(2016), 평균 승인기간은 8개월	32%(2017)
추가 조건 및 고려사항	- 총족 요건 미달 판정 시 지정 철회 가능	- 총족 요건 미달 판정 시 지정 철회 가능	- Promotional materials (판촉물) 배포 전 FDA에 제출 - 비가역적 이환율이나 사망률 또는 다른 임상적 이득에 대한 효과를 확인하기 위한 확정적 임상시험 필요 - 총족 요건 미달 판정 시 철회 가능	- 최초 허가 제출 혹은 추가 효능 자료 제출시 지정	- 총족 요건 미달 판정 시 지정 철회 가능 - 임상적 지표 또는 중간 단계의 임상적 지표 관련 논의를 위한 조기 소통 가능

자료: FDA, 한화투자증권 리서치센터

III. 희귀의약품(Orphan Drug)에 대한 3 가지 오해

미국의 희귀의약품 제도와
FDA 신속심사 프로그램
소개

본 보고서는 FDA가 제시하는 신약승인 프로그램에 대한 내용을 담고 있다. 그리고 이번 Chapter에서는 미국의 희귀의약품 제도와 FDA가 제시하는 신속심사 프로그램에 대한 내용을 바탕으로 우리가 희귀의약품에 대하여 오해하고 있는 부분을 해소하여 보려고 한다.

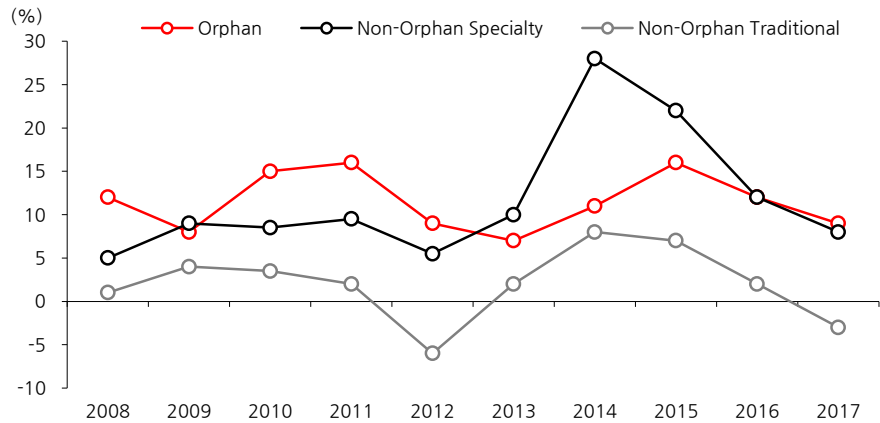
미국정부는 희귀의약품
개발장려를 위하여
다양한 혜택을 제공

미국 정부는 희귀의약품에 관심이 많다. 특히 희귀질환 치료제를 빠르게 개발하는데 관심이 크다. 환자는 많은데 약이 없기 때문이다. 미국에서 발견된 희귀질환은 약 7,000개 이고 이로 고통 받고 있는 환자는 3,000만명에 육박하는데, 정작 FDA의 승인을 받은 희귀의약품은 800개 수준에 불과하다. 그래서 미국정부는 1983년도에 희귀의약품 법안인 ‘The Orphan Drug Act’을 제정하고 희귀의약품 개발을 장려하기 위하여 다양한 혜택을 제공하고 있다.

미국 희귀의약품 시장
지난 10년간
CAGR 11.4% 고성장 기조

이러한 노력이 반영된 결과일까? 미국의 희귀의약품 시장은 지난 10년간(’08~’17) CAGR 11.4%의 고성장 기조를 이어갔다. 이는 전체 의약품시장의 CAGR 4.9%를 크게 상회하는 수치다. 향후 희귀의약품 시장의 성장성은 더욱 부각될 것으로 전망한다. FDA의 희귀의약품 승인과 관련된 건수가 과거대비 큰 폭으로 증가하고 있기 때문이다. 물론 희귀의약품의 지정건수와 승인건수가 정비례의 관계는 아니지만 과거 데이터를 보면 어느 정도 상관관계는 있는 것으로 볼 수 있다.

[그림1] 미국 희귀의약품 및 비희귀의약품 시장 성장률 (2008~2017)



자료: IQVIA, 한화투자증권 리서치센터

희귀의약품 신청 및
승인건수 최근 2개년간
새롭게 경신 중

최근 희귀의약품 신청(request), 지정(designation), 승인(approval)의 숫자변화는 희귀의약품 개발이 FDA의 의도대로 되고 있음을 단적으로 보여주고 있다. 2017년도 신청건수와 승인품목 수는 2017년에 각 695건, 80품목으로 역대 최대숫자를 기록하였는데 2018년에는 696건, 90품목으로 전년도 기록을 한번 더 경신하였다.

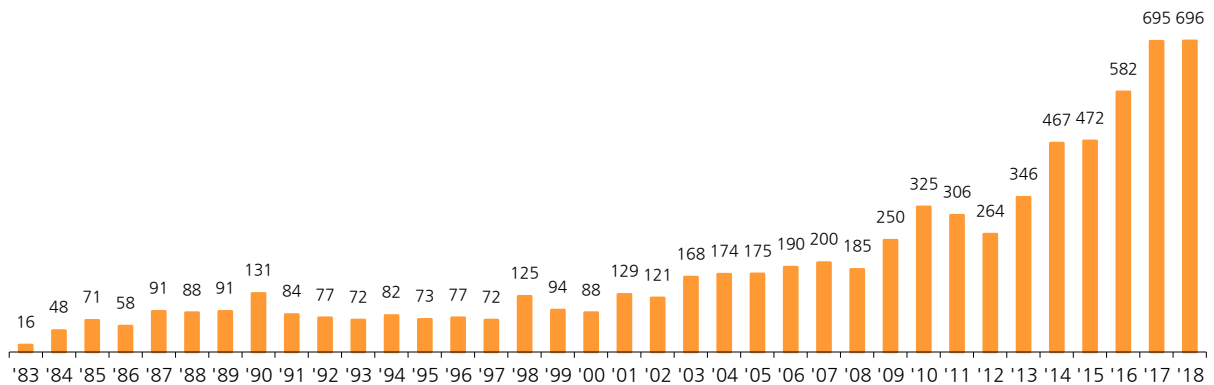
희귀의약품 지정건수의
견조한 증가세 유지

희귀의약품 지정건수도 견조하게 증가하고 있다. 2010년 이전까지 희귀의약품으로 지정된 약물은 연간 200건 미만이었으나, 2014년에는 300건에 육박하였고, 2018년에는 337건을 기록하였다. 2017년도에는 477개 품목을 희귀의약품으로 지정하였는데 이는 FDA의 ‘Orphan Drug Modernization Plan’에 따른 일시적인 현상으로 파악된다. ‘Orphan Drug Modernization Plan’은 2017년 6월부터 시행된 희귀의약품 지정이 적시에 이루어지기 위한 방안이며, 지정요청 이후 120일이 지난 품목에 대한 검토를 2017년 9월 21일까지 마무리 짓겠다는 내용을 포함하고 있다.

우리나라업체 FDA
희귀의약품 지정건수
증가하면서 그 의미에 대한
오해가 생기기 시작

우리나라 업체도 FDA의 희귀의약품으로 지정되기 위해 노력하고 있다. 지금까지 희귀의약품 지정을 받은 제품은 총 35개로 집계되며, 2014년 1건, 2015년 2건, 2016년 3건, 2017년 9건, 2018년 14건으로 점차 증가하고 있다. 국내업체의 희귀의약품 지정이 늘어나면서 그 의미가 투자자들에게 모호하게 전달되었고 여러 가지 오해가 생기기 시작했다. 오해의 내용과 사실여부는 다음 장에서 자세히 다루어 보겠다.

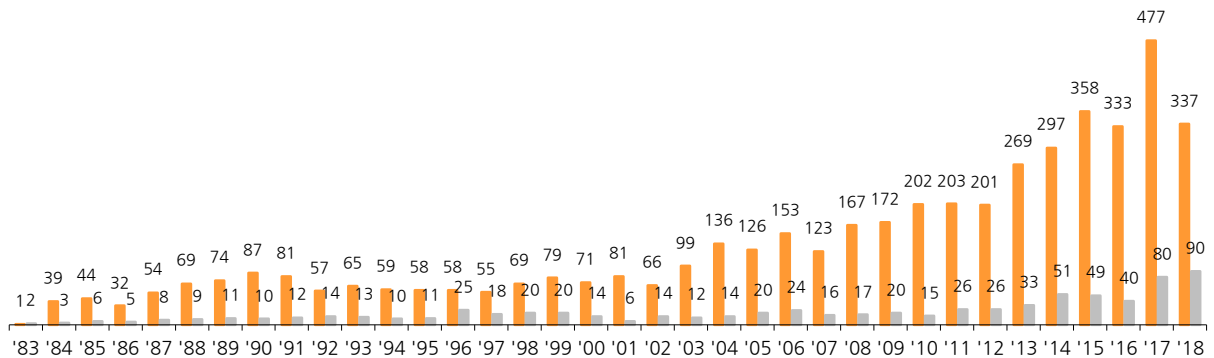
[그림2] 희귀의약품 지정 신청(Request) 건수 추이 (1983~2018)



자료: FDA, 한화투자증권 리서치센터

[그림3] 희귀의약품 지정(Designation) 및 승인(Approval) 건수 추이 (1983~2018)

■ Designation ■ Orphan Approval



자료: FDA, 한화투자증권 리서치센터

1. 희귀의약품은 지정은 어려운가?

미국 희귀의약품 기준은 미국 내 환자수 20만명 미만

희귀의약품은 말 그대로 환자수가 적은 희귀질환의 치료제이다. 미국에서는 법안으로 환자수를 20만명 미만으로 제한하고 있으며, 약가가 낮아 의약품 개발비용의 회수가 어려울 것으로 예상되는 경우에는 환자수가 20만명을 초과해도 희귀의약품으로 지정하고 있다. 하지만 지금까지 이런 케이스는 3건에 불과하다.

희귀의약품 지정으로 받는 혜택은 세액공제 정도

희귀의약품으로 지정되면 1)연구개발 비용 25% 세액공제, 2)희귀의약품 보조금 프로그램(Orphan Product Grant Program) 신청자격부여, 3)승인신청 수수료(User Fees) 면제, 4)시판 후 7년 시장독점권 부여의 혜택을 받게 된다. 그런데 보조금의 혜택은 대상이 극히 제한적이며 수수료 면제와 시장독점권은 승인신청 이후에 받는 것이기 때문에, 개발단계에서는 세액공제 혜택이 전부라고 보면 된다.

희귀의약품 지정 혜택이 부실한 이유는 지정된 약물이 너무 많기 때문

희귀의약품 지정의 혜택이 생각보다 부실한 이유는 희귀의약품으로 지정된 약물이 너무 많기 때문이다. 희귀의약품법의 시행 이후부터 2018년도까지 7,183개 품목이 희귀의약품 지정을 신청하였는데, 이 중 67.5%에 해당하는 4,852개 약물이 희귀의약품으로 지정되었다. 그리고 신청건수가 계속 증가하고 있어 지정건수도 자연스럽게 많아질 것으로 전망한다.

희귀의약품 지정건수 증가는 'Salami Slicing' 때문

희귀의약품 지정건수가 많아지는 이유 중 하나는 업체들이 'Salami Slicing'이라는 트릭을 쓰고 있기 때문이다. 이는 적응증을 세분화하여 한 개의 약물이 여러 희귀질환 적응증으로 지정되는 것을 의미한다. 이렇게 되면 제품별 환자수가 적어져 약가를 높게 받을 수 있게 된다. FDA도 이런 방식으로 희귀의약품 지정건수가 많아지는 것을 불편하게 느끼고 있으며 이에 대한 방안을 모색하고 있는 것으로 알려져 있다.

[표4] 희귀의약품 내용 및 혜택 정리

희귀의약품법 관련 요소	설명	영향
희귀질환의 정의	<ul style="list-style-type: none"> 미국 내 환자 20만 명 이하 의약품 개발 비용 회수 기대가 불가할 때 미국 내 환자 20만명 초과 가능¹ 	<ul style="list-style-type: none"> 희귀의약품법은 제약회사들이 희귀 질환 치료제를 개발하도록 장려하려는 것이 목적
시장독점권	<ul style="list-style-type: none"> 승인 희귀의약품 7년간 시장독점권 부여 	<ul style="list-style-type: none"> 희귀의약품 FDA 승인 후 7년 동안 해당 희귀질환의 시장독점권 부여 해당 기간 동안 제네릭 시장진입 불가 이는 전통적인 IP의 특허 보호권 및 물질적 인센티브보다 우월함
세액공제	<ul style="list-style-type: none"> 희귀의약품 세액공제(The Orphan Drug Tax Credit, ODT)를 통해 적응증에 대한 미국 내 임상시험 비용에 대한 세액공제 	<ul style="list-style-type: none"> ODTC는 의약품 개발 비용을 감소시킴 ODTC 없었으면 기존 희귀의약품의 2/3만 개발되었을 것으로 추정 (Ref. NORD)³ 2017년 말 기준 세액공제 비용 적격한 임상 시험 비용의 50%에서 25%로 축소
임상 보조금 지원제도	<ul style="list-style-type: none"> 희귀의약품 보조금 프로그램(Orphan Product Grant Program)은 희귀질환의 치료/진단을 위한 새로운 치료법의 임상 비용 지원² 	<ul style="list-style-type: none"> 보조금 프로그램은 의약품 개발비용 감소시킴. 희귀의약품 개발 사무국(Office of Orphan Products Development, OOPD) 2,500건 이상의 신청서 중 2,300건 이상 검토, 700개 이상의 연구에 자금을 지원, 60개 이상 제품 승인획득 Orphan Product Grant program 보조금을 수령 시 FDA 승인 획득 가능성이 증가
수수료 면제	<ul style="list-style-type: none"> 희귀의약품은 FDA가 부과하는 일반적인 신약 신청 또는 "사용자" 수수료 ("User" fees)에서 면제됨. (참조: PDUFA) 	<ul style="list-style-type: none"> 약물 개발 비용을 감소시켜 비용적인 부담을 절감

주1: 해당 정의에 의해 총 3건의 의약품만이 희귀의약품으로 지정됨
 주2: 보조금은 적정선에서(modest) 이루어지며, 약 연간 USD 500,000까지 제공
 주3: 해당 연구는 세액공제 비용이 임상 시험 비용의 50%이라고 가정
 자료: FDA, Health Law Journal, NORD, 한화투자증권 리서치센터

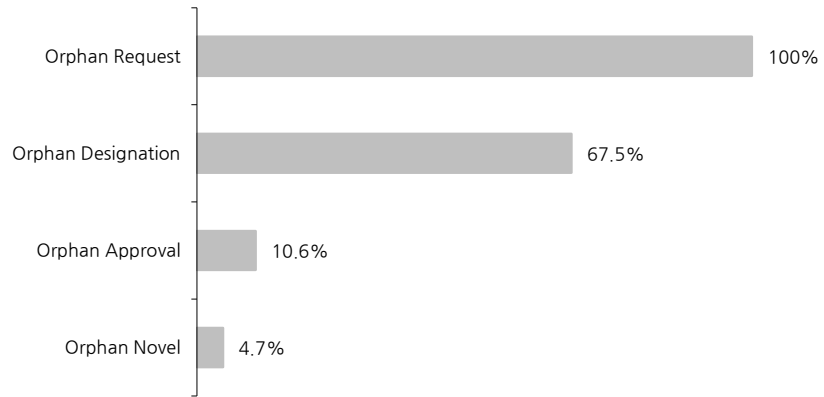
우리나라 업체 FDA
희귀의약품 35개 지정

우리나라 업체도 FDA 희귀의약품 지정건수가 늘어나면서 투자자들의 관심이 높아지고 있다. 지금까지 희귀의약품으로 지정 받은 약물은 35개로 집계되는데, 업체들은 대부분 초기 개발단계이기 때문에 세액공제 혜택만 제공된다. 개발비 보조금 프로그램은 해외 업체 선정 사례가 없기 때문에 해당사항이 없다.

희귀의약품 지정보다는
최종승인에 의미를 두는 것
권고

희귀의약품으로 지정 받기 위한 확률은 매우 높기 때문에 큰 의미를 부여하는 것은 무리가 따르는 것이 사실이다. 하지만 희귀의약품으로서 최종 승인을 받을 확률은 10.6%에 불과하며, 신약이 희귀의약품으로 승인 받는 경우는 4.7%에 불과하기 때문에 승인 이슈는 큰 의미가 있다고 판단한다. 아직 우리나라 업체가 FDA 희귀의약품으로 승인 받은 사례는 없으나, 임상 2상 및 3상에 있는 업체들의 빠른 승인을 기대한다.

[그림4] 희귀의약품 요청(Request), 지정(Designation), 승인(Approval), 신약승인(Novel)의 확률



자료: FDA, 한화투자증권 리서치센터

[표5] 우리나라 업체 중 미국 FDA 희귀의약품 지정된 품목 리스트

기업명	성분명	지정일	적응증(Orphan Designation)	임상 상황
젬백스	GV1001	2006-07-20	췌장암(Pancreatic Cancer)	국내허가('14/09)
SK바이오팜	carisbamate	2012-03-16	유아성경련(infantile spasms)	임상 2 상 준비 중
GC 녹십자	GC-1111	2013-02-11	헌터증후군(Hunter Syndrome)	미국 FDA 임상 2 상
GC 녹십자	GC-1102	2013-05-06	B 형간염(Prevention of hepatitis B)	임상 3 상
메디포스트	Pneumostem	2013-11-26	기관지폐이형성증(bronchopulmonary dysplasia)	미국 FDA 임상 1/2 상
바이로메드	VM202-ALS	2014-02-06	루게릭병(Amyotrophic lateral sclerosis, ALS)	미국 FDA 임상 2 상
메지온	Udenafil	2015-08-31	선천성심장질환(single ventricle congenital heart disease with Fontan physiology)	미국 임상 3 상
큐리언트	Q-203	2015-12-22	결핵(tuberculosis)	미국 임상 2a 상
알바이오	Vascostem	2016-05-04	버거씨병(Buerger's disease)	
바이오팜솔루션즈	JBPOS-0101	2016-07-07	중첩발작(status epilepticus)	
제넥신	GX-H9	2016-11-09	성장호르몬결핍(growth hormone deficiency)	EU/국내 임상 2 상
바이오팜솔루션즈	JBPOS-0101	2017-03-20	유아성경련(infantile spasms)	임상 1 상
메드팩토	TEW-7197	2017-06-14	간암(hepatocellular carcinoma)	미국 임상 1 상
에이치엘비	riroceranib	2017-06-15	위암(Gastric Cancer)	글로벌 임상 3 상
레고캠바이오	LCB01-0371	2017-07-19	결핵(tuberculosis)	미국 임상 2b 상
SK바이오팜	carisbamate	2017-08-02	레녹스가스토증후군(Lennox-Gastaut syndrome)	임상 2 상
이수애플스	ISU304	2017-09-20	B 형 혈우병(Hemophilia B)	임상 1 상
엔지켐생명과학	EC-18	2017-12-19	급성방사선증후군(acute radiation syndrome)	임상 2 상
크리스탈지노믹스	CG026806	2017-12-22	급성 골수성 백혈병(Acute myeloid leukemia)	전임상
바이오리더스	ELS-ILB-MD1	2017-12-28	뒤센근위축증(Duchenne Muscular Dystrophy)	미국 임상 1 상
한미약품	HM-15136	2018-02-01	고인슐린혈증(congenital hyperinsulinism, CHI)	전임상
파렘신	tanibirumab	2018-03-08	교모세포종(Glioblastoma)	임상 2a 상
영진약품	KL1333	2018-04-16	유전적 미토콘드리아 이상 질환(inherited mitochondrial respiratory chain disease)	국내 임상 1 상
한미약품	Oraxol	2018-04-16	혈관육종(angiosarcoma)	글로벌 임상 3 상
녹십자셀	Immuncell-LC	2018-06-21	간암(hepatocellular carcinoma)	
인트론바이오	SAL-200	2018-06-21	탄저균 감염(inhalational anthrax)	국내 임상 2a 상
알테오젠	ALT-P7	2018-07-30	위암(Gastric Cancer)	임상 1 상
코아스텀	lenzumestrocel	2018-08-01	루게릭병(Amyotrophic lateral sclerosis, ALS)	국내 허가(2014)
녹십자셀	Immuncell-LC	2018-08-01	교모세포종(Glioblastoma)	임상 3 상
산풍제약	Pyramax	2018-09-27	말라리아(Malaria)	국내 허가(2011)
제넥신	GX-G8	2018-10-11	단장증후군(short bowel syndrome)	전임상
한미약품	HM43239	2018-10-25	급성 골수성 백혈병(Acute myeloid leukemia)	임상 1 상
안트로젠	ALLO-ASC-SHEET	2018-10-25	이영양성 수포성표피박리증(Epidermolysis Bullosa)	임상 1/2 상
오스코텍	SKI-G-801	2018-11-20	급성 골수성 백혈병(Acute myeloid leukemia)	미국 임상 1 상
브릿지바이오	BBT-877	2019-01-14	폐섬유증(Idiopathic Pulmonary Fibrosis)	미국 임상 1 상 승인

자료: FDA, 한화투자증권 리서치센터

2. 희귀의약품은 패스트트랙 적용으로 신속한 승인이 가능한가?

희귀의약품과 패스트트랙에 대한 오해

필자는 “희귀의약품(Orphan Drug)은 패스트트랙(Fast Track)을 적용 받아 빠르게 승인을 받을 수 있습니다.” 라는 말을 정말 많이 들어봤다. 얼핏 보면 말이 되는 문장이지만 틀린 내용이 2가지가 있다. ‘희귀의약품이 패스트트랙을 적용 받는다’는 것이 잘못되었고 ‘패스트트랙을 적용 받아 빠르게 승인을 받을 수 있습니다’ 는 말도 잘못되었다.

패스트트랙은 FDA의 신속심사 프로그램 중 하나

오해를 바로잡기 전에 패스트트랙에 대한 설명이 필요할 것 같다. FDA는 생명에 위협적이거나 심각한 질병을 치료할 수 있는 신약의 신속하고 용이한 개발을 위하여 4가지 신속심사 프로그램(Expedited Programs)를 만들었는데, 패스트트랙은 그 중 하나이다.

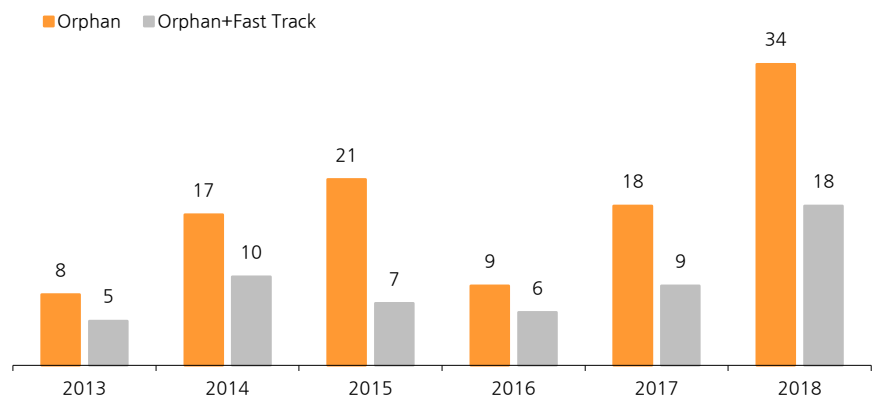
패스트트랙의 조건은 의학적 미충족 수요의 해결가능성이 있는 의약품

패스트트랙은 심각한 질환(Serious Condition)의 치료가 가능하고, 의학적 미충족 수요(Unmet Medical Need)의 해결 가능성이 있는 신약에 지정되는 프로그램이다. 의학적 미충족 수요의 해결 가능성이 있는 의약품이란 1)기존 치료법이 없거나, 2)기존 치료법이 있는 경우에는 a)기존 치료법 약효가 부족한 경우에 효과가 있거나, b)기존 치료법에 반응하지 않는 경우에 효과가 있거나, c)기존 치료제와 병용하여 효과적 사용이 가능하거나, d)기존치료제 대비 독성 및 약물의 상호작용의 가능성을 줄이거나, e)기존치료제 대비 복약순응도를 개선하여 심각한 상태를 개선하거나, f)공급중단 등의 이슈를 해결할 수 있는 약물을 의미한다.

희귀의약품 혜택 중 패스트트랙 지정은 없음

다시 본론으로 돌아와서, 희귀의약품이 패스트트랙의 적용을 받는다는 말이 왜 잘못된 것인지부터 밝혀보도록 하자. 일단 희귀의약품의 혜택 중에는 패스트트랙 지정이 없다. 두 프로그램에 모두 적용을 받는 약물은 단지 희귀의약품으로 지정이 되고, 동시에 패스트트랙에도 지정 된 것일 뿐이다. 2013년부터 2018년까지 FDA 승인을 획득한 신약 중 희귀의약품은 107개인데, 이 중에 패스트트랙까지 지정된 약물은 50개인 것을 참고 하면 두 프로그램 사이에 통계적 연관성이 전혀 없는 것은 아니지만, 정확한 인과관계는 찾을 수 없다고 보는 것이 맞다.

[그림5] FDA 승인 신약 희귀의약품 중 패스트트랙 지정약물 개수 추이 ('13~'18)



자료: FDA, 한화투자증권 리서치센터

승인기간 단축은 우선심사(Priority Review) 제도에 포함

다음으로는 패스트트랙의 적용으로 빠르게 승인을 받을 수 있다는 말의 오류를 찾아보겠다. 문맥상으로는 패스트트랙의 혜택이 빠른 승인을 포함하고 있는 것처럼 보인다. 하지만 승인기간의 단축은 패스트트랙의 혜택과는 상관이 없으며, 이는 우선심사(Priority Review)의 혜택에 해당한다.

우선심사는 리뷰기간을 10개월에서 6개월로 단축

FDA는 의약품의 허가신청 후 리뷰기간에 따라서 일반심사(Standard Review)와 우선심사(Priority Review)로 구분하고 있다. 일반심사는 승인신청 후 10개월의 심사기간을 통하여 승인여부를 결정하는 제도이며, 우선심사는 신속한 승인을 위하여 리뷰기간을 기존 10개월에서 6개월로 단축하여 심사하는 제도이다. 심사승인(Filing)까지 최대 60일이 소요되기 때문에 일반심사는 최대 12개월, 우선심사는 8개월이 소요되며 이러한 심사기준은 1992년에 제정된 처방의약품 신청자 비용부담법 (PDUFA; Prescription Drug User Fee Act)에 포함되어 있다.

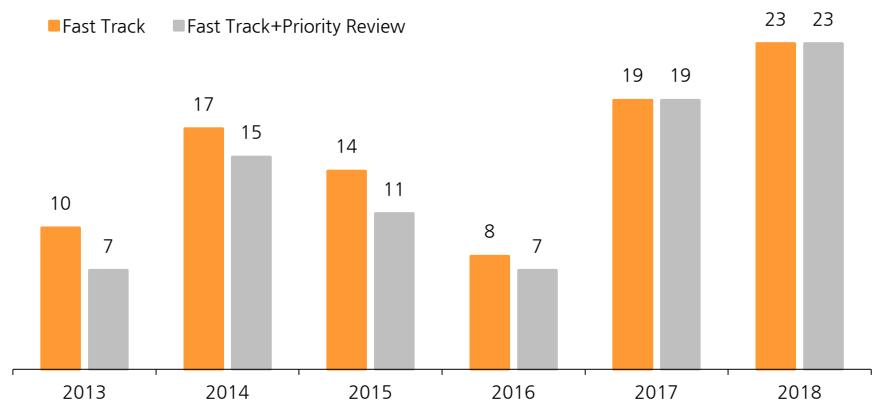
패스트트랙은 빠르게 승인을 받는 제도가 아님

패스트트랙은 프로그램 이름에 'FAST'라는 단어가 포함되어 있기 때문에 빠르게 승인을 받을 수 있는 제도라고 오해하기 쉽다. 하지만 패스트트랙에는 가속승인의 혜택은 없다. 패스트트랙으로 지정되면 개발과정에서 Pre-IND, End of phase 1, 2 Meeting 등을 통하여 FDA와 충분한 의사소통의 기회가 주어지며 신속한 개발을 위하여 지원을 받게 된다. 허가신청(NDA/BLA)에서는 Rolling Review(신청서를 섹션 별로 분할하여 제출하는 방식)의 혜택을 얻게 된다.

패스트트랙으로 지정되면 우선심사 지정검토 대상이 될 수 있음

하지만 패스트트랙과 우선심사제도는 상당한 인과관계가 있다. 패스트트랙으로 지정된 약물은 신약허가신청(NDA/BLA) 시 우선심사(Priority Review) 지정검토 대상이 될 수 있기 때문이다. 통계적 연관성도 충분하다. 2013년부터 2018년까지 FDA의 승인을 받은 신약 중 패스트트랙을 받은 제품은 91개이며, 이 중에 90%에 해당하는 82개 품목이 우선심사를 받았다. 그리고 2016년 이후 승인신약 중 패스트트랙에 지정된 품목은 100% 우선심사로 지정되었다. 즉, 패스트트랙으로 지정된 약물은 임상과정에서 FDA의 지원 및 관리를 받아 우선심사로 지정 받을 확률이 매우 높다는 결론을 내릴 수 있다.

[그림6] FDA 승인 신약에서 패스트트랙 지정품목 중 우선심사 지정약물 개수 추이 ('13~'18)



자료: FDA, 한화투자증권 리서치센터

패스트트랙을 받으면
우선심사 지정 가능성 높음

결국, 투자자들이 ‘희귀의약품은 패스트트랙을 적용 받아 빠르게 승인을 받을 수 있다.’라고 오해한 부분을 수정해보면, 1)희귀의약품은 패스트트랙 지정과 관계가 없지만, 2)희귀의약품 중 심각한 상태나 의학적 미충족 수요를 해결할 수 있는 의약품에 대해서는 패스트트랙이 적용되고 있으며, 3)패스트트랙을 받으면 우선심사 지정검토 대상의 혜택을 받게 되고, 결국에 4)우선심사 지정이 되면 신속한 승인을 위하여 리뷰기간이 기존 10개월에서 6개월로 단축되어 승인기간이 줄어들게 된다는 내용으로 정리할 수 있다.

우선심사는 심각한 질환의
상당한 개선을 제공하는
경우에 지정

우선심사는 신약허가(NDA/BLA) 및 적응증 추가요청(efficacy supplement) 시 신청가능하며 심각한 질환(Serious Condition)의 치료가 가능한 의약품으로 승인 시 안전성 및 효과측면에서 상당한 개선을 제공하는 경우에 지정된다. 상당한 개선(significant Improvement)은 임상결과에 있어 1)질환의 치료, 예방 또는 진단에 있어 효과가 증가하거나, 2)치료 부작용이 없어지거나 혹은 줄어드는 경우, 3)일부 환자군에 대한 안전성 및 효과의 증거가 있는 경우를 의미한다. 그리고 소아(Pediatric) 적응증을 추가하는 경우와 FDA가 지정하는 감염(infection)관련된 적응증, 그리고 PRV(Priority Review Voucher)를 제시하는 경우에도 우선심사가 적용되고 있다.

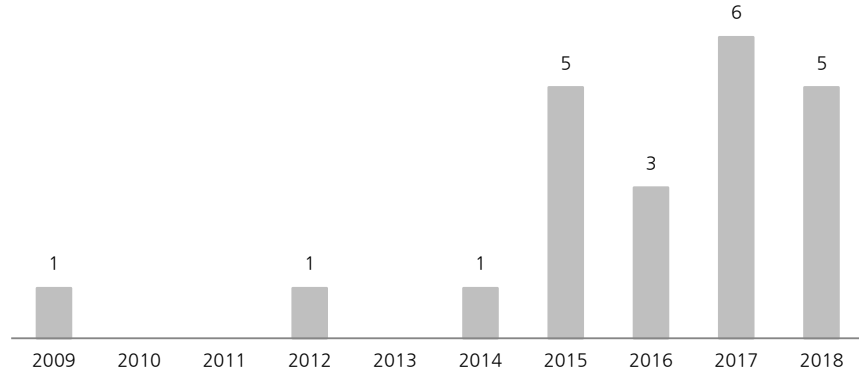
PRV 제도는 일반심사를
우선심사로 변경시키는 제도

희귀의약품의 혜택 중에는 FDA에서 지정한 희귀질환 신약을 개발한 업체에 부여하는 PRV(Priority Review Voucher) 제도가 있다. PRV를 보유한 업체는 약물의 승인신청 시에 이를 제출하면 제품의 일반심사를 우선심사로 변경시켜주며, 타 업체로의 매매도 가능한 특징을 가지고 있다. FDA에서 지정한 질병은 대부분 열대질환(Tropical Disease)이며 우리에게 익숙한 질병으로는 2015년에 포함된 자카바이러스(Zika Virus)가 있다. 소아희귀질환(Rare Pediatric Disease)도 포함되어 있으나 2020년까지 소아희귀질환으로 지정을 받아 2022년까지 승인 받는 약물까지 인정되며 2020년 10월에 국회가 소아희귀질환의 PRV 지급 연장여부를 결정한다.

현재 23개의 PRV가 발행

PRV는 현재 23개가 발행되었으며 3개는 자체적으로 사용하였고 14개는 매매되었으며 이 중 7개는 사용되었다. 사용된 10개의 PRV 중 3개가 에이즈치료제 승인에 사용되었으며 이는 Gilead Sciences 와 GSK(ViiV)의 시장선점을 위한 경쟁 때문이었다. Sanofi-Aventis의 당뇨병 치료제 Soliqua, Teva의 편두통 치료제 Ajovy는 승인과정에서 보완사항(Major amendment)에 의하여 승인이 지연되었다. PRV의 평균 매매가격은 143m\$이며 최근에는 80m\$ 수준으로 거래되고 있다. PRV 사용업체는 90일 이전에 FDA에 통보해야 하며 승인신청 비용(User Fees)은 지불하여야 한다.

[그림7] PRV(Priority Review Voucher) 발행건수 추이



자료: FDA, 한화투자증권 리서치센터

[표6] PRV(Priority Review Voucher) 발급 해당 질환

질병	비고
Blinding trachoma(트라코마)	
Buruli Ulcer(부롤리 궤양)	
Chagas(사가스병)	FDA added in 2015
Chikungunya virus disease(치쿤구니아바이러스)	FDA added in 2018
Cholera(콜레라)	
Cryptococcal meningitis(크립토크쿠스 뇌수막염)	FDA added in 2018
Dengue(뎡기열)	
Dracunculiasis(메디나충증)	
Fascioliasis(간질증)	
Filoviruses (including Ebola)(필로바이러스, 에볼라 포함)	Congress added in 2014
Human African trypanosomiasis(아프리카 트리파노소마증, 수면병)	
Lassa fever(라사열)	FDA added in 2018
Leishmaniasis(리슈만편모충증)	
Leprosy(나병)	
Lymphatic filariasis(림프사상충증)	
Malaria(말라리아)	
Material threat medical countermeasures(유의미한 위협 관련 의학적 조치)	Congress added in 2016
Neurocysticercosis(신경낭미충증)	FDA added in 2015
Onchocerciasis(회선사상충증)	
Rabies(광견병)	FDA added in 2018
Rare pediatric disease(희귀 소아 질환)	Congress added in 2012
Schistosomiasis(주혈흡충증)	
Soil-transmitted helminthiasis(토양 매개 기생충병)	
Tuberculosis(결핵)	
Yaws(요우스)	
Zika(지카바이러스)	Congress added in 2016

자료: FDA, 한화투자증권 리서치센터

[표7] PRV(Priority Review Voucher) 획득 업체 및 의약품

연도	제품명	적응증	기업
2009	Coartem	Malaria(말라리아)	Novartis
2012	Sirturo	Tuberculosis(결핵)	Janssen
2014	Vimizim	Morquio A syndrome(모르키오 증후군)	Biomarin
2014	Impavido	Leishmaniasis(리슈만편모충증)	Knight
2015	Unituxin	High-risk neuroblastoma(고위험군 신경모세포종)	United Therapeutics
2015	Cholbam	Rare bile acid synthesis disorders(담즙산 합성장애)	Asklepion
2015	Xuriden	Hereditary orotic aciduria(유전적 오로산뇨증)	Wellstat
2015	Strensiq	Hypophosphatasia(저인산효소증)	Alexion
2015	Kanuma	Lysosomal acid lipase (LAL) deficiency(리포좀산 리파제 결핍증)	Alexion
2016	Vaxchora	Cholera(콜레라)	PaxVax
2016	Exondys 51	Duchenne muscular dystrophy(뒤센근위축증)	Sarepta Therapeutics
2016	Spinraza	Spinal muscular atrophy (SMA, 척수근위축증)	Biogen
2017	Emflaza	Duchenne muscular dystrophy(뒤센근위축증)	Marathon Pharmaceuticals
2017	Brineura	Batten disease(바텐병)	Biomarin
2017	Benznidazole	Chagas(사가스병)	Chemo Research
2017	Kymriah	B-cell acute lymphoblastic leukemia(B 세포 급성 림프구성 백혈병)	Novartis
2017	Mepsevii	Mucopolysaccharidosis (MPS) VII(VII 형 점액다당류증)	Ultragenyx Pharmaceuticals
2017	Luxturna	Biallelic RPE65 mutation-associated retinal dystrophy (이대립인자성 RPE65 변이 관련 망막 형성장애)	Spark Therapeutics
2018	Crysvita	X-linked hypophosphatemia (XLH)(X-염색체 연관 저인산혈증)	Ultragenyx Pharmaceuticals
2018	Moxidectin	Onchocerciasis (river blindness)(회선사상충증)	Medicines Development
2018	Epidiolex	Lennox-Gastaut or Dravet syndromes (레녹스-가스토 증후군/드라베 증후군)	GW Research
2018	Tpoxx	Smallpox(천연두)	SIGA Technologies
2018	Krintafel	Malaria(말라리아)	GSK

자료: FDA, 한화투자증권 리서치센터

[표8] PRV(Priority Review Voucher) 사용 및 매매 현황

From	금액	일자	To	의약품(성분명)	적응증	BLA/NDA	승인 날짜
Novartis	-		Novartis	Ilaris(canakinumab)	Cryopyrin 관련 주기적 증후군	12/17/2008	06/17/2009
Janssen	-		Janssen	Tremfya(guselkumab)	건선	11/16/2016	07/13/2017
Biomarin	67.5m\$	2014-07	Sanofi Aventis	Praluent(alirocumab)	가족성콜레스테롤과잉혈증	11/24/2014	07/24/2015
Knight	125m\$	2014-11	Gilead Sciences	Odefsey(emtricitabine...)	에이즈	07/01/2015	03/01/2016
United	350m\$	2015-08	Abbvie				
Asklepion	245m\$	2015-05	Sanofi Aventis	Soliqua(insulin+GLP-1)	2형 당뇨병	12/21/2015	11/21/2016
Wellstat	(?)	2015-09	Astrazeneca				
Alexion	-	-	Alexion	Ultomiris(ravulizumab)	발작성야간혈색소뇨증	06/18/2018	12/21/2018
PaxVax	200m\$	2016.2Q	Gilead Sciences	Biktarvy(Bictegravir...)	에이즈	06/10/2017	02/07/2018
Sarepta	125m\$	2017-02	Gilead Sciences				
(?)	150m	2017-11	Teva	Ajovy	편두통	10/16/2017	09/14/2018
Biomarin	125m\$	2017-11	(?)				
Ultragenyx	130m\$	2017-12	Novartis	Siponimod(BAF312)	속발진행형 다발성경화증	10/08/2018	
Spark	110m\$	2018-04	Jazz				
(?)	130m\$	2018-06	ViV	Tivicay+Epivir	에이즈	10/17/2018	
Ultragenyx	80.6m\$	2018-07	(?)				
SIGA	80m\$	2018-11	Eli Lilly				

자료: FDA, 한화투자증권 리서치센터

3. 희귀의약품은 임상 2상 결과로 조건부허가 획득이 가능한가?

임상 2상 결과로 조건부 허가를 받는 것은 가속승인(Accelerated Approval) 진행여부의 문제

가속승인은 임상적 대리지표를 충족하는 임상 결과로 승인을 내주는 제도

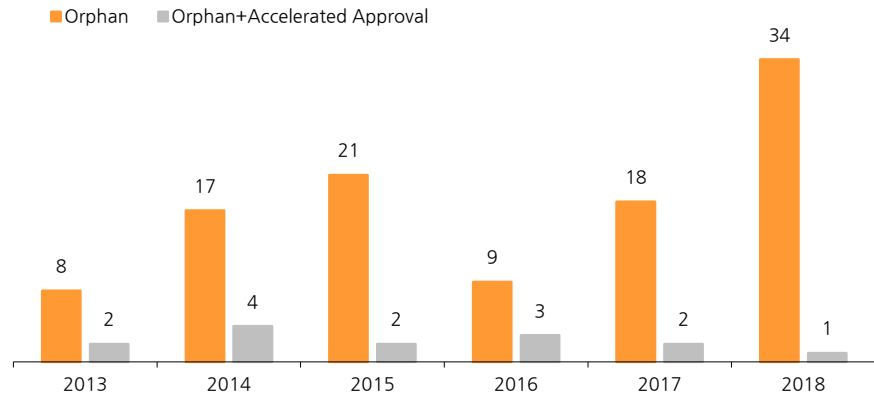
희귀의약품과 가속승인은 상관관계가 크지 않다

FDA의 허가는 일반허가(Standard Approval), 가속승인(Accelerated Approval), 추가허가(Supplement Approval) 3가지로 구분되며 추가허가는 적응증이나 레이블 추가 시에만 해당된다. 희귀의약품이 임상 2상 결과로 조건부허가를 받는다는 것은 가속승인이 진행되느냐 여부의 문제이다.

가속승인(Accelerated Approval)은 심각한 질환(Serious Condition)의 치료가 가능한 의약품으로서, 임상적 대리지표(Surrogate Endpoints) 혹은 중간임상 지표(Intermediate Clinical Endpoints)로 예측 가능한 약물의 효과가 기존 치료법 대비 의미 있는 개선(meaningful advantage)을 보이는 경우 임상적 대리지표를 충족하는 임상(대부분이 임상 2상)의 결과로 승인을 내주는 제도이다. 물론 승인 후 일정기간 내에 확증임상을 통하여 약효를 밝혀내야 하며 이를 입증하지 못하면 승인이 취소되기도 한다.

희귀의약품의 패스트트랙 지정과 마찬가지로 가속승인 역시 희귀의약품의 지정과는 별다른 연관이 없다. 2013년부터 2018년까지 FDA 승인을 획득한 신약 중 희귀의약품은 107개이며, 이 중에 가속승인을 받은 제품은 약 13%에 해당하는 14품목인 것을 보면 통계적 인과관계도 부족하다는 판단이 든다. 즉, 희귀의약품 지정과 가속승인 지정으로 인한 조건부허가는 개연성이 크지 않음을 알 수 있다.

[그림8] FDA 승인 신약에서 희귀의약품 중 가속승인 지정약물 개수 추이 ('13~'18)



자료: FDA, 한화투자증권 리서치센터

희귀의약품 지정만으로는 큰 의미를 부여하기는 힘들 가속승인 대상도 아님

‘Ⅲ. 희귀의약품에 대한 3가지 오해’에서는 희귀의약품 지정으로 큰 의미를 부여하기는 힘들다는 것과 희귀의약품이 가속승인 혹은 조건부허가의 대상이 아니라는 것을 알 수 있었다. 이어지는 ‘IV. FDA 신속심사 프로그램의 상관관계’에서는 이번 Chapter에서는 언급만 되었던 혁신의약품(Breakthrough Therapy)과 패스트트랙, 우선심사, 가속승인의 자세한 내용과 상관관계 그리고 첨단 재생의약 치료제(RMAT; Regenerative Medicine Advanced Therapy)에 대한 내용을 다루어 보도록 하겠다.

IV. FDA 신속심사 프로그램의 상관관계

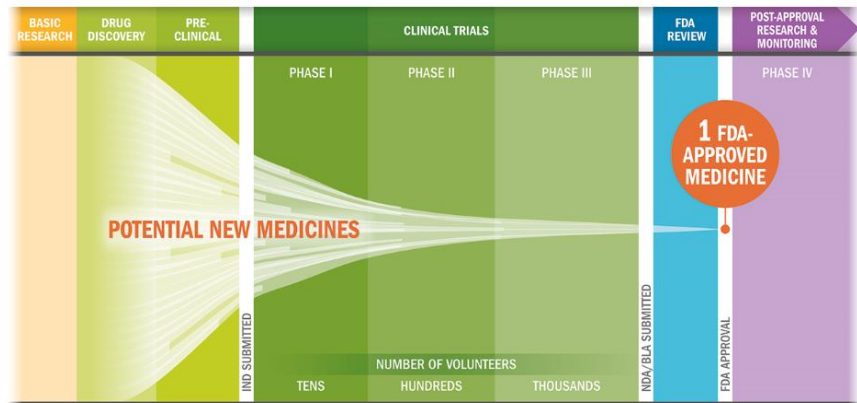
신약개발은 많은 시간과 비용이 필요

미국에서 신약개발은 평균 10.6년의 시간과 2,558m\$의 비용이 필요하고, 후보물질이 임상을 통하여 승인을 받을 확률은 10% 수준이라고 알려져 있다. 제약회사는 이와 같은 리스크를 감수하면서 신약을 개발하고 있으며, 이에 FDA는 신약개발 성공 가능성을 높이고 제약업체 부담을 감소시키기 위한 프로그램을 마련하여 시행하고 있다.

신속심사 프로그램 종류 소개

FDA는 패스트트랙(Fast Track), 혁신의약품(Breakthrough Therapy), 가속승인(Accelerated Approval), 우선심사(Priority Review)를 신속심사 프로그램(Expedited Program for Serious Conditions)으로 제시하고 있으며, 최근에는 첨단 재생의약 치료제(RMAT; Regenerative Medicine Advanced Therapy)를 추가하면서 혜택의 영역을 확대하고 있다. 신속심사 프로그램은 있으며 FDA의 권장사항일 뿐 법적인 구속력은 가지지 않는다.

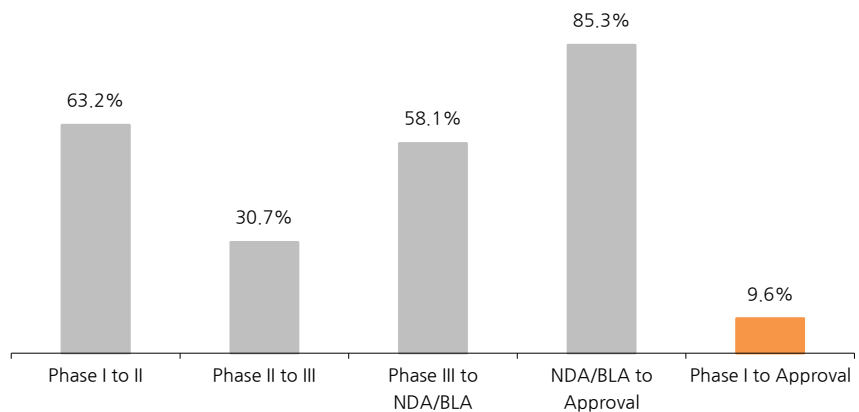
[그림9] 신약개발 프로세스



Key: IND: Investigational New Drug Application, NDA: New Drug Application, BLA: Biologics License Application

자료: 업계자료, 한화투자증권 리서치센터

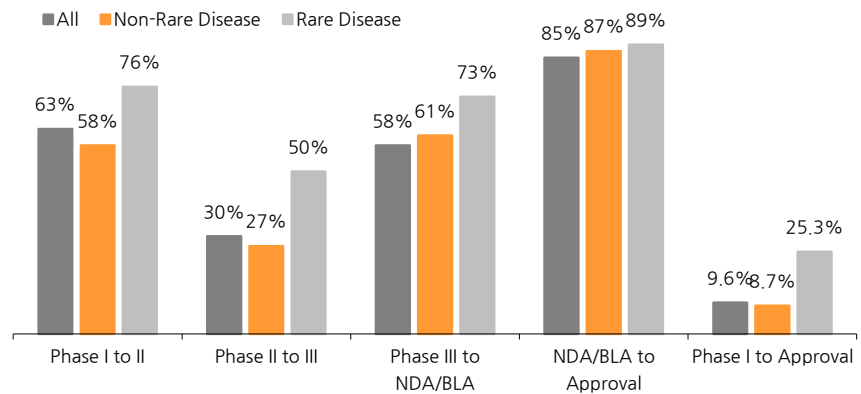
[그림10] 임상 및 허가단계에 따른 신약개발 성공확률



자료: FDA, 한화투자증권 리서치센터

[그림 11]은 희귀의약품, 비 희귀의약품, 그리고 전체의약품의 임상 및 허가단계에 따른 성공확률을 보여주고 있다. 단계별로 보면 임상 2상에서 3상으로 진행되는 시기에 성공률이 낮고, 제품별로 보면 모든 단계에서 희귀의약품의 성공확률이 월등하게 높다. 그런데 희귀의약품 지정으로 인한 혜택으로는 개발의 성공확률을 높일 수 없는 것이 사실이다. 그렇다면 희귀의약품의 높은 성공확률은 어디에서 오는 것일까? 그 해답은 패스트 트랙(Fast Track) 과 혁신의약품(Breakthrough Therapy)에서부터 시작된다.

[그림 11] 전체의약품, 희귀의약품, 비희귀의약품 임상단계별 성공확률 추이



자료: 업계자료, 한화투자증권 리서치센터

1. 패스트트랙(F/T) vs 혁신의약품(B/T) 그리고 우선심사(P/R)

패스트트랙과 혁신의약품의
요구되는 데이터의 차이

패스트트랙(Fast Track)과 혁신의약품(Breakthrough Therapy)은 심각한 질환(Serious Condition)을 치료하는 의약품의 정확하고 신속한 개발을 지원하는 프로그램이다. 두 프로그램의 궁극적인 차이는 요구되는 데이터의 특성이다. 패스트트랙은 의학적 미충족 수요(Unmet Medical Need)의 해결 가능성을 입증하는 비임상 및 임상자료를 제출해야 하고, 혁신의약품은 기존치료법 대비 상당한 개선(substantial improvement)을 보여주는 임상 1, 2상의 데이터를 요구한다.

혁신의약품은 패스트트랙의
혜택을 받을 수 있음

패스트트랙으로 지정되면 개발과정에서 FDA와의 다양한 미팅을 통하여 충분한 의사소통과 지원을 받을 수 있으며, 승인신청 시 Rolling Review도 가능하다. 혁신의약품으로 지정되면 패스트트랙의 혜택을 받을 수 있으며, FDA 더욱 조직적인 교류가 가능해진다. 두 프로그램의 내용은 [표 9]에 자세하게 설명되어 있다.

패스트트랙과 혁신의약품은
우선심사 지정검토 대상

주목해야 할 부분은 패스트트랙과 혁신의약품은 승인신청 시 임상결과를 바탕으로 우선심사의 지정검토 대상이 될 수 있다는 것이다. '13~'18년도 승인 받은 신약 중 패스트트랙을 받은 약물은 91개였으며 이 중 90%에 해당하는 82개가 우선심사를 받았다. 혁신의약품으로 지정된 60개의 약물은 모두 우선심사에 적용되었다. 그리고 2016년 3월 이후로는 패스트트랙과 혁신의약품으로 지정된 모든 약물이 우선심사를 받았다.

[표9] 패스트트랙(Fast Track) vs 혁신치료제(Breakthrough Therapy) 비교

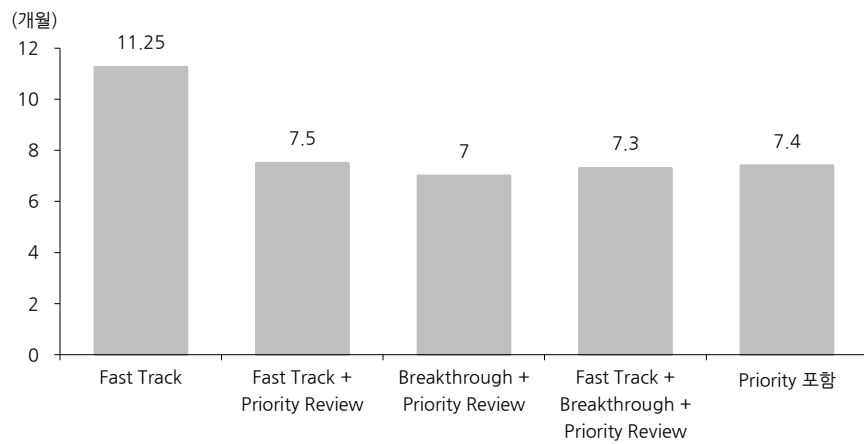
Program	패스트트랙(Fast Track)	혁신치료제(Breakthrough Therapy)
지정조건	심각한 질환(Serious Condition) 의학적 미충족 수요 (Unmet Medical Need) 해결 가능성	심각한 질환(Serious Condition) 기존치료법 대비 임상적으로 상당한 개선 (substantial improvement)을 보여주는 예비임상근거(preliminary clinical evidence) 포함
지정조건 세부설명	의학적 미충족 수요(Unmet Medical Need) 해결 의약품은 1)기존 치료법이 없거나, 2)기존 치료법이 있는 경우에는 a)기존 치료법 약효가 부족한 경우에 효과가 있거나, b)기존 치료법에 반응하지 않는 경우에 효과가 있거나, c)기존 치료제와 병용하여 효과적 사용이 가능하거나, d)기존치료제 대비 독성 및 약물의 상호작용의 가능성을 줄이거나, e)기존치료제 대비 복약순응도를 개선하여 심각한 상태를 개선하거나, f)공급중단 등의 이슈를 해결할 수 있는 약물	임상적인 상당한 개선(substantial improvement)이란? 1)기존치료법 대비 효과가 월등히 좋을 때, 2)기존치료법 없을 시 임상적으로 위약대비 효과가 유의미할 때 3)기존치료법 병용 시 기존치료법 대비 효과가 월등히 좋을 때, 4)질병의 진행을 억제 또는 역행시킬 때, 5)안전성 측면의 중요한 장점을 가질 때를 의미 예비임상근거(preliminary clinical evidence)란? 1)승인목적으로는 불충분하지만 기존 치료법 대비 효과 및 안전성의 개선을 보여주기에 충분한 임상데이터 2)대부분 임상 1 상과 2 상 결과가 사용
혜택	1)많은 Meeting 등을 통한 FDA와 충분한 의사소통 2)신속한 개발을 위한 지원 3)Rolling Review 4)우선심사(Priority Review) 지정검토 대상	1)Fast Track의 모든 혜택 2)임상 1 상부터 FDA의 효율적 약물 개발의 집중적 관리 받음 3)경험 많은 FDA의 매니저들과의 조직적인 교류가 가능
신청시점	IND 신청 시 / Pre-NDA/BLA Meeting 이전까지	IND 신청 시 / End-of-Phase 2 meeting 이전까지
지정확률 ('13~'18 승인 신약 중)	37.9%(91/240)	25.0%(60/240)
우선심사(P/R) 지정확률	90.1%(82/91)	100.0%(60/60)
F/T + B/T + P/R 확률	12.5%(30/240)	

자료: FDA, 한화투자증권 리서치센터

우선심사 포함되면
리뷰기간 단축

패스트트랙과 혁신의약품 그리고 우선심사 지정으로 인한 승인기간 단축을 보기 위하여 '13~'18년도 승인신약 240개 중 3개 프로그램으로 지정된 90개(가속승인 진행 및 CRL 수취 품목 제외) 약물의 승인신청에서 승인까지 소요된 시간을 조사하였다. 패스트트랙만 받은 8개 품목은 신청에서 승인까지 평균 11.25개월(승인 신청에서 Filing까지 소요되는 시간 포함)이 걸렸으며 이는 일반승인 최대 리뷰기간인 12개월에 부합하였다. 우선심사가 포함된 82개 제품의 평균 소요시간(Major Amendment 전체 기간에서 3개월 제외)은 우선심사 최대 리뷰기간인 8개월보다 짧은 7.4개월이었다.

[그림12] 패스트트랙, 혁신의약품, 우선심사의 신청에서 승인까지 소요시간 ('13~'18' 승인 신약 중)



자료: FDA, 한화투자증권 리서치센터

2. 가속승인(Accelerated Approval)

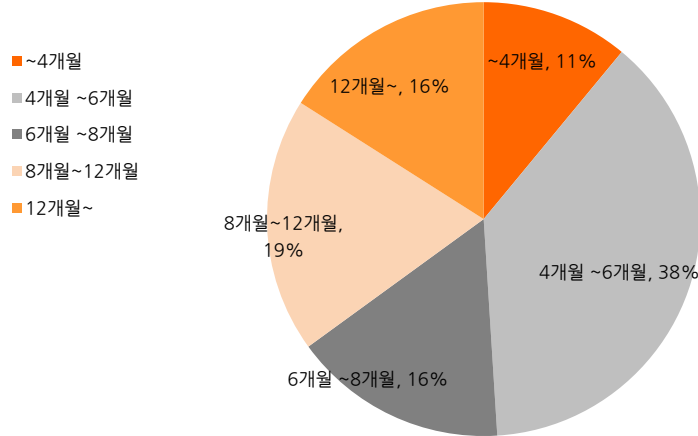
가속승인은 심각한 질환의 의약품 임상 2상 데이터로 승인을 내주는 제도

가속승인(Accelerated Approval)은 심각한 질환(Serious Condition)의 치료가 가능한 의 약품을 임상 2상 데이터로 승인을 내주는 제도이다. 앞서 언급한 우선심사와 가속승인 은 승인을 앞당겨 준다는 공통점이 있다. 하지만 가속승인은 임상결과가 대리지표 (Surrogate Endpoint)에서 기존치료제 대비 의미 있는 개선(meaningful advantage)을 보여야 하는 까다로운 조건 때문에 적용되는 확률이 적다. 2013년부터 2018년까지 승 인을 획득한 신약 240개를 기준으로 우선심사는 60.8%에 해당하는 146개가 지정되었 으나, 가속승인은 13.3%에 불과한 32개만이 적용되었다.

가속승인은 우선심사 동반 시 리뷰기간 단축

가속승인은 승인심사 기간을 줄여주는 프로그램은 아니지만 일반심사 기준보다는 상당 히 빠르게 승인되고 있다. 지금까지 가속승인으로 허가를 받은 신약은 총 108개 인데 이 중 승인신청 이후 4개월 이내에 승인이 난 품목은 12개(11%), 4~6개월은 41개 (38%), 6~8개월은 17개(16%), 8~12개월은 20개(19%), 12개월 이상은 18개(16%)의 분포를 보였다. 정리해보면 가속승인 전체약물 중 84%가 일반승인 최대 리뷰기간인 12 개월 내에 최종허가를 받았는데 이는 대부분의 가속승인이 우선심사를 동반하고 있기 때문이었다.

[그림13] 가속승인 리뷰 기간비교



자료: 업계자료, 한화투자증권 리서치센터

가속승인 품목 중 1개 품목 제외하고 모두 우선심사

[표 10]을 참고하면 2013년 이후 가속승인을 받은 품목 32개 중 1개 품목을 제외하고 는 모두 우선심사가 적용된 것을 알 수 있다. 그리고 이들(CRL 품목 제외, Major Amendment는 전체기간에서 3개월 제외)의 평균 리뷰기간은 6.1개월로 우선심사 평균 리뷰기간인 7.2개월보다 짧았다. 이러한 현상이 일어나는 이유는 가속승인으로 지정된 약물이 보통의 의약품보다 환자들에게 더 시급하게 필요한 의약품이기 때문인 것으로 사료된다.

[표10] 승인 의약품

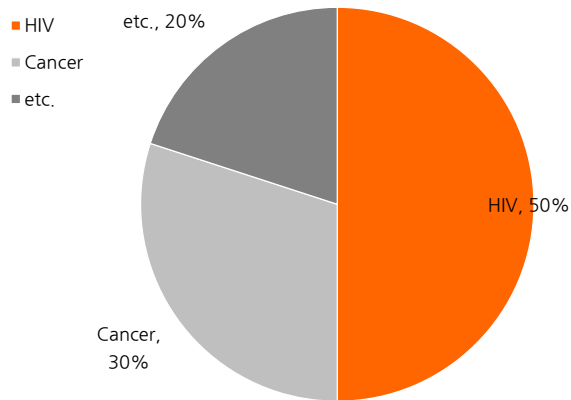
제품명	회사명	적응증	NDA/BLA	Approval	소요기간	비고	O/P	F/T	B/T	P/R	A/A
Imbruvica	Pharmacyclics	외투 세포 림프종 및 백혈병	06/28/2013	11/13/2013	4.5		○	○	○	○	○
Northera	Chelsea Therapeutics	기립성저혈압	09/23/2011	02/18/2014	-	CRL	○	○		○	○
Zykadia	Novartis	전이성 비소세포폐암	12/24/2013	04/29/2014	4		○		○	○	○
Beleodaq	Spectrum	말초 T 세포 림프종	12/09/2013	07/03/2014	7		○	○		○	○
Zydelig	Gilead	B 세포 림프종	09/11/2013	07/23/2014	7	M/A	○	○	○	○	○
Keytruda	Merck	흑색종	02/27/2014	09/04/2014	6		○		○	○	○
Blincyto	Amgen	급성 림프구성 백혈병	09/19/2014	12/03/2014	2.5		○		○	○	○
Lynparza	AstraZeneca	난소암	02/03/2014	12/19/2014	7	M/A	○			○	○
Opdivo	Bristol-Myers Squibb	흑색종	07/30/2014	12/22/2014	5		○	○	○	○	○
Ibrance	Pfizer	전이성 유방암	08/13/2014	02/03/2015	6				○	○	○
Farydak	Novartis	다발성 골수종	03/24/2014	02/23/2015	8	M/A	○			○	○
Praxbind	Boehringer Ingelheim	혈전용해 역전제	02/19/2015	10/16/2015	8		○		○	○	○
Tagrisso	AstraZeneca	비소세포폐암(NSCLC)	06/05/2015	11/13/2015	5		○	○	○	○	○
Darzalex	Janssen	다발성 골수종	07/09/2015	11/16/2015	4		○	○	○	○	○
Alecensa	Roche	비소세포폐암(NSCLC)	07/06/2015	12/11/2015	5		○		○	○	○
Vendexta	AbbVie	만성 림프구 백혈병	10/29/2015	04/11/2016	4		○		○	○	○
Tecentriq	Genentech	전이 요로 상피 세포암	01/12/2016	05/18/2016	4				○	○	○
Ocaliva	Intercept	원발 쓸개관 간경화증	06/29/2015	05/27/2016	8	M/A	○	○		○	○
Exondys 51	Sarepta Therapeutics	뒤센 근육 영양장애	06/26/2015	09/19/2016	6	M/A	○	○		○	○
Lartruvo	Eli Lilly	약성 연부조직 종양	02/24/2016	10/19/2016	8		○	○	○	○	○
Rubraca	Clovis Oncology	난소암(BRCA 변이)	06/23/2016	12/19/2016	6		○		○	○	○
Bavencio	EMD Serono	메켈세포암	09/23/2016	03/23/2017	6		○	○	○	○	○
Alunbrig	ARIAD	역형성 대세포 림프종	08/29/2016	04/28/2017	6		○		○	○	○
Imfinzi	AstraZeneca	전이 요로 상피 세포 암종	10/13/2016	05/01/2017	6.5				○	○	○
Benznidazole	Chemo Research	사가스병	12/29/2016	8/29/2017	8		○			○	○
Aliqopa	Bayer	소포성 림프종(FL)	03/16/2017	9/14/2017	6		○	○		○	○
Calquence	Acerta Pharma	외투 세포 림프종	06/13/2017	10/31/2017	4.5		○		○	○	○
Copiktra	Verastem	소포성 림프종(FL)	02/05/2018	09/24/2018	8		○	○		○	○
Gamifant	Novimmune	혈관암식 증후군(HLH)	03/20/2018	11/20/2018	8		○		○	○	○
Lorbrena	Pfizer	비소세포폐암(NSCLC)	12/05/2017	11/02/2018	8	M/A	○		○	○	○
Vitrakvi	Loxo Oncology	NTRK 유전자 융합 소견 고형암	03/24/2018	11/26/2018	8		○		○	○	○

자료: FDA, 한화투자증권 리서치센터

2000년 이전
가속승인 품목 중 절반은
HIV 치료제였으나,
2010년 이후에는 항암제가
대부분

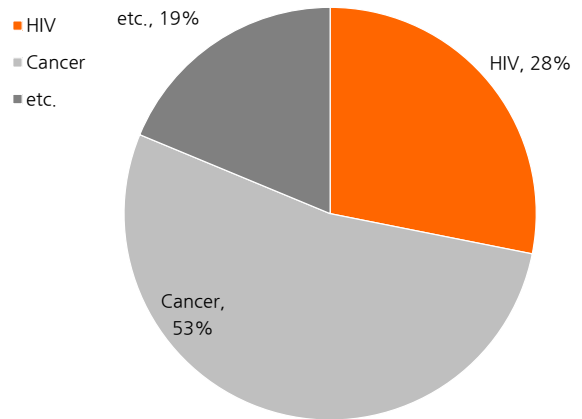
2000년 이전 가속승인으로 신약허가를 받은 제품은 총 30개인데 이 중에서 가장 많은 비중을 차지한 약물 군은 에이즈 바이러스인 HIV(Human Immunodeficiency Virus) 치료제로 전체의 가속승인 품목 가운데 절반에 해당하는 15개 약물이 가속승인의 적용을 받았다. 항암제는 9개 품목에 해당되어 두 번째로 많은 비중을 차지하였다. 2000년부터 2009년까지는 총 32건의 가속승인이 있었으며 항암제가 17건으로 가장 많았고, HIV 치료제가 9건으로 두 번째로 큰 비중을 차지하였다. 2010년부터 2018년까지는 총 46개 품목이 가속승인을 받았으며 항암제가 32개로 압도적인 비중을 차지하였다. 가속승인이 활발하게 적용되던 HIV 치료제는 FDA가 권고하는 가속승인 목록에서 HIV 치료제가 제외되면서 자취를 감추게 되었다.

[그림14] 질환별 가속승인 비중 (2000년 이전)



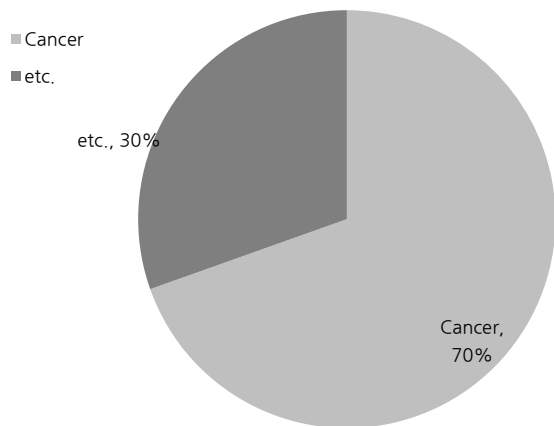
자료: FDA, 한화투자증권 리서치센터

[그림15] 질환별 가속승인 비중 (2000~2009)



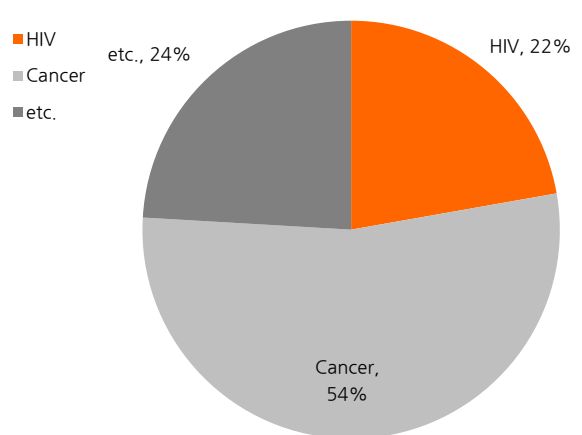
자료: FDA, 한화투자증권 리서치센터

[그림16] 질환별 가속승인 비중 (2010년 이후)



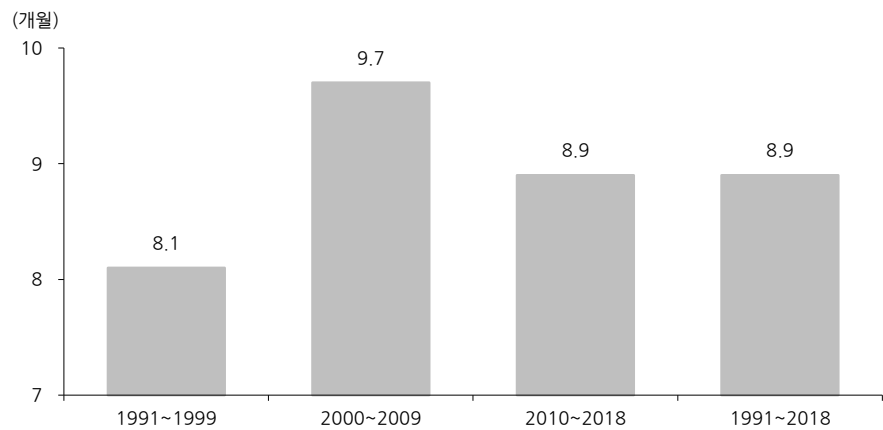
자료: FDA, 한화투자증권 리서치센터

[그림17] 질환별 가속승인 비중 (1991~2018)



자료: FDA, 한화투자증권 리서치센터

[그림18] 가속승인 기간별 승인신청부터 최종승인까지 소요시간



자료: FDA, 한화투자증권 리서치센터

3. 첨단 재생의학 치료제 (RMAT; Regenerative Medicine Advanced Therapy)

RMAT는 심각한 질환, 의학적 미충족 수요의 조건을 갖춘 재생치료제에 지정

첨단 재생의학 치료제는 심각한 질환(Serious Condition)의 치료, 조절, 역행, 완치가 가능하고, 의학적 미충족 수요(Unmet Medical Need)의 해결 가능성이 있는 재생치료제(Regenerative Medicine)의 개발과 승인을 촉진하기 위한 프로그램이다. 재생치료제의 범위에는 세포치료제(Cell therapy), 유전자치료제(Gene therapy), 조직공학 치료제(Therapeutic tissue engineering product), 인체세포 및 조직 제품(Human cell and tissue product)등이 포함된다. 승인 신청은 IND 제출부터 End of Phase 2 Meeting 이전이 이상적이다.

RMAT의 혜택은 신속심사 프로그램의 혜택의 대부분을 포함

첨단 재생의학 치료제의 혜택은 앞에 언급했던 프로그램을 합쳐놓았다고 해도 과언이 아닐 정도이다. 먼저 1)혁신의약품(Breakthrough Therapy)의 모든 혜택을 포함하고 있으며, 2) 임상적 대리지표(Surrogate Endpoints) 혹은 중간임상 지표(Intermediate Clinical Endpoints)에 대한 충분한 의사소통을 통하여 3)신속심사(Accelerated Approval) 및 승인 후 요구사항(Post-approval requirements)에 대한 지원을 제공한다. 그리고 4)승인신청 시 임상데이터를 기반으로 우선심사(Priority Review)의 신청자격이 주어진다.

RMAT 현재까지 총 30개 지정되었으며 지정확률은 30%

2016년 12월부터 시작한 첨단 재생의학 치료제 프로그램은 2017년 31개, 2018년 47개 약물이 신청하였고, 2019년에도 13개 품목이 신청되었다. 지금까지 지정된 약물은 2017년 11개 2018년 18개, 2019년 1개, 총 30개로 집계된다. 현재까지 지정확률은 30% 수준이며, 세포치료제 및 유전자치료제 개발업체의 증가와 함께 첨단 재생의학 치료제로 지정되는 약물의 숫자도 늘어날 것으로 전망한다.

바이로메드 VM202 RMAT 지정 향후 우선심사 지정예상

2018년 5월에 우리나라 업체로는 처음으로 바이로메드(084990)의 당뇨병성 신경병증 치료제 VM202가 첨단 재생의학 치료제로 지정되었다. VM202의 첨단 재생의학 치료제 지정은 심각한 질환으로 여겨지는 당뇨병성 신경병증의 임상적 해결 가능성을 인정 받고, 기존 치료방법 대비 효과가 있다는 것을 의미한다. FDA와 조직적인 교류를 통하여 확실한 효능을 임상으로 검증하고 우선심사에 지정될 것으로 예상된다.

[표11] RMAT 지정

Name	Description	Indication	Company	Press Release Date	Other
RP-L102	Lentiviral vector based gene therapy	판코니 빈혈	Rocket	2018-11-27	-
P-BCMA-101	CAR-T Cell therapy	재발 다발성 골수종	Poseida	2018-11-05	-
Nerve Graft	off-the-shelf processed human nerve allograft	수술 후 말초신경 단절의 수술을 통한 복구	AxoGen	2018-10-29	-
Lifileucel	tumor infiltrating lymphocytes (TIL)	전이성 흑색종	Iovance	2018-11-18	-
AT132	vector carrying a functional copy of the MTM1 gene	X-연관 근세관성 근병증	Audentes	2018-08-21	-
romyelocel-L	human myeloid progenitor cells that do not require HLA matching	신규 골수성백혈병 발병 환자의 심각한 박테리아 감염 예방	Cellerant	2018-07-02	-
VY-AADC	gene therapy	파킨슨병	Voyager	2018-06-21	-
CLBS14-CMD	CD34+ cell therapy	난치성 협심증	Caladrius	2018-06-19	-
NSR-REP1	AAV2 vector containing recombinant cDNA, that is designed to produce REP1 inside the eye.	맥락막결손	Nightstar	2018-06-14	-
VM-202	gene therapy	통증성 당뇨병성 말초신경병증	ViroMed	2018-05-22	-
ABO-102	AAV-mediated gene therapy	A 형 산필립포증후군	Abeona	2018-04-23	O/D, F/T
Amniofix	amniotic tissue	무릎 퇴행성관절염	MilMedx	2018-03-09	-
CAP-1002	allogeneic cell therapy	뒤센 근위축증	Capricor	2018-02-05	O/D
EB-101	ex-vivo gene-corrected autologous cell therapy	이영양성 수포성표피박리증	Abeona	2018-01-29	O/D, B/T
TEMCELL	mesenchymal precursor cell therapy	LVAD 를 가진 환자의 심부전증	Mesoblast	2017-12-21	-
JCAR017	CAR-T Therapy	공격적 B 세포 비호지킨 림프종	Juno	2017-11-21	B/T
CEVA101	autologous bone marrow-derived stem cells	외상성 뇌손상	Fortress	2017-11-08	-
Lentiglobin	gene therapy	난적혈구증	Bluebird	2017-11-01	-
MultiStem	cell therapy	허혈성 뇌졸중	Athersys	2017-10-05	F/T
AST-OPC1	oligodendrocyte progenitor population derived from human embryonic stem cells	척수손상	Asterias	2017-10-02	-
ATIR101	allopepted T-cell immuno-therapy	골수이형성증후군	Kiadis	2017-09-20	-
Stratagraft	regenerative skin tissue	화상	Mallinckrodt	2017-07-08	-
jCell	human retinal progenitor cells (hRPCs)	망막색소변성증	jCyte	2017-05-20	O/D
lxmyelocel-T	autologous expanded cell therapy	국소 빈혈성 확장형 심근병증으로 인한 심부전증	Vericel	2017-05-10	F/T
RVT-802	allogenic thymus tissue	디조지 증후군으로 인한 일차성 면역결핍	Enzyvant	2017-04-07	B/T, O/D
HUMACYL	human acellular vessel	혈액투석	Humacyte	2017-03-20	F/T

주: O/D - Orphan Drug, F/T - Fast Track, B/T - Breakthrough Therapy

자료: FDA, 한화투자증권 리서치센터

[표12] 신속심사 프로그램 소개

구분	Fast Track	Breakthrough Therapy	Accelerated Approval	Priority Review	RMAT
프로그램 요약	심각한 질환 치료, 미충족 의료 수요 해결 가능성 있는 의약품의 개발 및 검토를 촉진하기 위해 고안된 과정	가용 치료법에 비해 유의미한 개선을 보이는 의약품의 개발 및 검토를 촉진하기 위해 고안된 과정	미충족 의료 수요를 만족시켜주는 의약품이 임상적 대리지표 (surrogate endpoint)에 근거해 승인되도록 허용	FDA가 기존 신청(10개월) 대비 6개월 이내에 신청서에 대한 조치를 취하는 것	심각한 질환을 치료(treat), 조절(modify), 역행(reverse) 혹은 완치(cure)하는 재생의료 치료제에 대한 개발을 용이하게 하고 검토를 촉진하기 위해 고안된 과정
프로그램 성격	지정	지정	허가 경로	지정	지정
참조	The FD&C Act Section 506(b), as added by FDAMA 1997 Section 112, as amended by FDASIA 2012 Section 901	Section 506(a) of the FD&C Act, as added by section 902 of FDASIA	- 21 CFR part 314, subpart H - 21 CFR part 601, subpart E - Section 506(c) of the FD&C Act, as amended by section 901 of FDASIA	Prescription Drug User Fee Act of 1992	The FD&C Act Section 506(g)
지정 요건	- 심각한 질환 치료제로써, 미충족 의료분야에 도움이 될 수 있는 가능성을 시사하는 전임상 또는 임상 자료 제시 - 특정 감염질환 관련 의약품 - 제시된 전임상 및 임상 자료는 임상시험에서 미충족 의료 수요를 만족시킬 수 있는 잠재력을 보여야 함	- 심각한 질환 치료제로써, 임상개발 초기단계에서 임상적 지표가 기존 치료법 대비 유의미한(substantial) 개선을 보인 경우 - FDA는 해당 임상적 지표가 임상 1 상이나 2 상에서 도출될 것을 요구(expect)	- 심각한 질환 치료제로써, 기존의 치료법보다 의미있는 이익이 있고 임상적 대리지표 에서 임상적인 이득을 예측할 수 있거나, 비가역적 이환율이나 사망률 (IMM) 관련 효과에 앞서 평가할 수 있는 임상적 지표들에 대한 효능을 증명할 수 있는 경우	- 심각한 질환 치료제로써, 허가를 신청한 의약품으로 허가 시 안전성이나 유효성 측면에서 유의미한 효과가 기대되는 경우 - 소아대상 임상 연구 결과로써 기존 허가사항의 수정/보완이 예상되는 경우 - 특정 감염질환 관련 의약품 - Priority review voucher 로 신청된 경우	- 의약품이 재생의료 치료제 이고, 중증의 질병 상태를 치료(treat), 조절(modify), 역행(reverse) 혹은 완치(cure) 하고자 하는 치료제이며, 초기단계의 임상적 지표를 통해 해당 질환의 미충족 의료 수요를 해결할 수 있음을 입증한 경우
신청시기	- IND 제출시 혹은 이후 - pre-BLA 혹은 pre-NDA meeting 이전 신청이 이상적	- IND 제출시 혹은 이후 - End-of-phase 2 meeting 이전 신청이 이상적	- 제약회사 측에서 개발과정 중 해당 프로그램 가능성에 대해 해당 심의부서와 논의 필요 - 예로 허가에 토대가 되는 임상적 지표의 사용이나 확정 임상시험에 대한 논의	- 최초 BLA, NDA 신청 혹은 효능(efficacy) 보완 자료 제출시	- IND 제출시 혹은 이후 - End-of-phase 2 meeting 이전 신청이 이상적
FDA 답변시기	- 접수 후 60일 이내	- 접수 후 60일 이내		- 접수 후 60일 이내	- 접수 후 60일 이내
특장점	- 개발 및 심의의 신속성 - Rolling review - BLA, NDA 혹은 효능 보완 자료 제출 시에 유효한 임상 데이터가 존재한다면 Priority Review 신청 자격이 주어짐	- 효율적인 신약 개발 프로그램을 위해 집약적인 가이던스 제공 - Rolling Review - 신속한 심의를 위한 기타 조치 가능	- 임상적 대리지표 또는 임상적 이득의 예측이 가능한 중간 단계의 임상적 지표 (intermediate clinical endpoint)의 효과에 근거한 허가 절차	- 시판 허가 심의 기간의 단축(기존 10개월 심의기간이 6개월로 단축)	- Breakthrough Therapy 의 모든 혜택 포함 - Accelerated approval, post-approval requirements 에 대한 지원 - 판매 승인 신청서 제출 시에 유효한 임상 데이터가 존재한다면 Priority Review 신청 자격이 주어짐
신청 허가 확률	70%(2016)	CDER: 45%(2017) CBER: 28%(2017)	N/A	CDER: Priority Review 신청 24건 승인(2016), 평균 승인기간은 8개월	32%(2017)
추가 조건 및 고려사항	- 충족 요건 미달 판정 시 지정 철회 가능	- 충족 요건 미달 판정 시 지정 철회 가능	- Promotional materials (판촉물) 배포 전 FDA에 제출 - 비가역적 이환율이나 사망률 또는 다른 임상적 이득에 대한 효과를 확인하기 위한 확정적 임상시험 필요 - 충족 요건 미달 판정 시 철회 가능	- 최초 허가 제출 혹은 추가 효능 자료 제출시 지정	- 충족 요건 미달 판정 시 지정 철회 가능 - 임상적 지표 또는 중간 단계의 임상적 지표 관련 논의를 위한 조기 소통 가능

자료: FDA, 한화투자증권 리서치센터

V. 가속승인의 최신 트렌드 - NASH 치료제

1. 임상적 대리지표 (Surrogate Endpoint)

임상결과 도출이 어려운 경우 임상적 대리지표 사용

임상의 평가지표(endpoint)는 임상결과를 나타내는 가장 중요한 지표이다. 그래서 대부분의 임상에서는 평가지표를 직접적인 방법으로 측정한다. 그런데 임상결과 도출에 너무 오랜 기간이 걸리거나, 인과관계가 분명하여 원인의 개선으로 질환의 치료가 가능한 경우에 대해서는 임상적 대리지표(Surrogate Endpoint)를 사용하기도 한다. FDA는 임상결과 대신 임상적 대리지표를 받아들일 수 있는 연구 및 임상결과가 있는 경우에 이를 수용하고 있으며, 효율적인 의약품 개발을 위해 이를 목록화 하여 관리하고 있다.

임상적 대리지표를 사용할 수 있는 경우

임상적 대리지표를 사용하여 승인을 받을 수 있는 질환 중 심각한 질환(Serious Condition)의 치료가 가능한 의약품이고, 임상 2상 데이터로 예측되는 효과가 기존치료제 대비 의미 있는 개선(meaningful advantage)을 보이는 경우에는 가속승인(Accelerated Approval)을 적용 받을 수 있다.

가속승인 질환 15개
임상적 대리지표 24개

현재 가속승인을 받을 수 있는 질환은 15개이며, 이에 총 24개의 임상적 대리지표가 설정되어 있다. 가속승인 대상 적응증은 더 이상 심각한 질환이 아니거나 기존치료제 대비 개선점이 없을 시에는 대상에서 제외되기도 한다. 에이즈 바이러스인 HIV(Human Immunodeficiency Virus)의 경우가 그러하다. HIV는 가속승인제도가 실시된 1992년부터 2000년 중반까지 23개 품목이 가속승인을 받았으나 2008년 이후로는 가속승인에서 제외되어 일반승인으로 적용 받고 있다. 항암제는 임상적 대리지표가 점차 증가하여 현재 11개의 임상적 대리지표가 설정되어 있으며 이는 항암제의 가속승인이 증가하고 있는 이유를 대변해 주고 있다.

NASH,
가속승인 대상으로 지정

가속승인 대상 질환은 급성 혈액소증(Benign hematology), 암(Cancer), 드센 근육 영양 장애(Duchenne muscular dystrophy), 저혈압(Hypotension), 독감백신(Influenza Vaccine), 폐렴구균백신(Pneumonia vaccine), 다낭성 신장질환(Polycystic kidney disease), 조산(Preterm birth) 원발성 사구체 신 질환(Primary glomerular disease), Ig A 신장병증(Primary immunoglobulin A nephropathy), 다제내성 결핵(Pulmonary multi-drug resistant tuberculosis), 폐결핵(Pulmonary tuberculosis)이 있으며, 최근 발표한 가이드라인 초안(Draft Guidance)에 가속승인에 대한 내용이 포함되어 있는 비알콜성 지방간염(NASH; Nonalcoholic Steatohepatitis)도 가속승인의 대상으로 지정되어 있다.

[표13] HIV-1 는 가속승인(Accelerated Approval)에서 제외

Disease or Use	Surrogate endpoint	Type of approval appropriate for	Drug mechanism of action
HIV-1	Undetectable plasma HIV RNA	Traditional	Antiviral
HIV-1	Serum HIV antibody concentration	Traditional	Antiviral
HIV-1	Greater than 0.5 log reduction in plasma HIV RNA	Traditional	Antiviral
HIV-1	Undetectable plasma HIV RNA	Traditional	Antiviral

자료: FDA, 한화투자증권 리서치센터

[표14] FDA가 선정한 가속승인의 임상적 대리지표

Disease or Use	Surrogate endpoint	Type of approval appropriate for	Drug mechanism of action
Benign hematology	Serum ferritin and liver iron concentration	Accelerated	Iron chelator
Cancer: hematological malignancies	Major hematologic response	Accelerated/Traditional	Mechanism agnostic
Cancer: hematological malignancies	Durable complete remission rate	Accelerated/Traditional	Mechanism agnostic
Cancer: hematological malignancies	Major hematologic response and cytogenetic response	Accelerated/Traditional	Mechanism agnostic
Cancer: hematological malignancies	Minimal residual disease response rate	Accelerated	Mechanism agnostic
Cancer: hematological malignancies	Durable objective overall response rate (ORR)	Accelerated/Traditional	Mechanism agnostic
Cancer: solid tumors	Durable objective overall response rate (ORR)	Accelerated/Traditional	Mechanism agnostic
Cancer: solid tumors	Progression free survival (PFS)	Accelerated/Traditional	Mechanism agnostic
Cancer: solid tumors	Disease-free survival (DFS)	Accelerated/Traditional	Mechanism agnostic
Cancer: solid tumors	Event-free survival (EFS)	Accelerated/Traditional	Mechanism agnostic
Cancer: solid tumors	Pathological complete response	Accelerated	Mechanism agnostic
Cancer: solid tumors	Metastasis-free survival	Accelerated/Traditional	Mechanism agnostic
Duchenne muscular dystrophy (DMD)	Skeletal muscle dystrophin	Accelerated	Antisense oligonucleotide
Hypotension	Blood pressure	Accelerated	Alpha adrenergic agonist; Synthetic amino acid analog that is metabolized to norepinephrine
Influenza vaccine	Hemagglutination inhibition antibody response	Accelerated	Induction of immunity
Nonalcoholic steatohepatitis (NASH)	Histopathologic findings of either 1) resolution of steatohepatitis with no worsening of fibrosis OR 2) improvement of fibrosis with no worsening of steatohepatitis OR 3) Both#	Accelerated	Anti-fibrotic; Anti-inflammatory
Pneumonia vaccine	Opsonophagocytic antibody response	Accelerated	Induction of immunity
Polycystic kidney disease	Total kidney volume	Accelerated	Mechanism agnostic
Preterm birth	Delivery prior to 37 weeks gestation	Accelerated	Progesterone analog
Primary biliary cholangitis	Serum alkaline phosphatase and bilirubin#	Accelerated	Farnesoid X receptor (FXR) agonist
Primary glomerular disease associated with nephrotic syndrome	Proteinuria (urinary protein/creatinine ratio)	Accelerated	Mechanism agnostic
Primary immunoglobulin A nephropathy	Proteinuria (urinary protein/ creatinine ratio)	Accelerated	Mechanism agnostic
Pulmonary multi-drug resistant tuberculosis	Time to sputum culture conversion to negative	Accelerated	Antimicrobial
Pulmonary tuberculosis	Time to sputum culture conversion to negative	Accelerated	Antimicrobial

자료: FDA, 한화투자증권 리서치센터

2. 항암제 임상에서의 임상적 대리지표 Case Study – 파마사이클릭스의 IMBRUVICA(ibrutinib)

항암제 임상
임상적 대리지표를 이용하는
것을 권장

항암제의 임상적 대리지표는 암의 종류에 따라 달라진다. 항암제에서 가속승인(Accelerated Approval)을 위한 임상적 대리지표는 무병생존률(DFS; Disease-Free Survival) / 무합병증생존률(EFS; Event-Free Survival), 객관적 반응률(ORR; Objective Response Rate), (CR; Complete Response), 무진행 생존률(PFS; Progression Free Survival), 재발 진행시간(TTP; Time to progression)을 사용한다. 생존기간이나 환자의 증상 등도 임상의 평가지표가 될 수 있지만, 단기간에 객관적인 데이터로 임상결과를 도출하기에는 다소 어려움이 따르기 때문에 FDA는 임상적 대리지표를 이용하는 것을 권장하고 있다.

Imbruvica 리뷰 및 승인
개요

파마사이클릭스의 BTK 저해제 Imbruvica는 2013년 6월 28일에 비호지킨림프종(Non-Hodgkin's Lymphoma, NHL)의 일종인 외투세포림프종(Mantle Cell Lymphoma, MCL)과 만성림프구성백혈병(Chronic Lymphocytic Leukemia)의 적응증으로 승인을 신청하였으며 외투세포림프종은 2013년 11월 13일, 만성림프구성백혈병은 2014년 2월 12일에 가속승인(Accelerated Approval)을 획득하였다. Imbruvica의 검토에는 우선심사(Priority Review)가 적용되었다.

Imbruvica 임상 2상 개요

파마사이클릭스는 Imbruvica의 외투세포림프종 적응증 승인을 위해 111명이 참여한 임상 2상 데이터를 제출했다. FDA에서 권장하는 외투세포림프종의 임상적 대리지표는 객관적 반응률(ORR; Overall Response Rate)이며 Imbruvica는 ORR 65.8%, CR(Complete Response) 17.1%, PR(Partial Response) 48.6%를 나타냈다. Imbruvica의 외투세포림프종 승인에 결정적인 영향을 미친 부분은 암 진단과 평가에 사용되는 FDG-PET(양전자 단층촬영) 데이터의 확보였다. 기존치료제인 Revlimid 및 Velcade는 FDG-PET 데이터가 충분하지 못하였으나, 당시 승인기준에는 부합하여 승인을 받았다. 반면 Imbruvica는 FDG-PET 데이터를 확보하고 임상의 새로운 기준에 부합하여 승인을 획득할 수 있었다.

[표15] 임부르비카 임상 및 승인과정

Product	IMBRUVICA(ibrutinib)
NDA	06/28/2013
Approval	11/13/2013
Indication	외투세포림프종(Mantle Cell Lymphoma, MCL)
Expedited Program	Fast Track, Breakthrough Therapy, Priority Review, Accelerated Approval
Surrogate Endpoint	전체 치료 반응률 (ORR: Overall Response Rate)
Clinical Trial Detail	Phase 2 / enroll 111 / median age 68(40~84) / male 77% / Caucasian 92% / median diagnosis time 42 months / median number of prior treatment 3 (1~5) / prior stem cell transplant 11% / least one tumor > 5cm / bone marrow 49%
Phase 2 outcome	ORR(Overall Response Rate) = 65.8% CR(Complete Response) = 17.1% PR(Partial Response) = 48.6%

자료: FDA, 한화투자증권 리서치센터

[표16] 항암제 개발의 임상적 대리지표(Surrogate Endpoint)

임상적 평가지표	임상적 평가지표 종류			추천되는 연구 설계		
	임상적 대리지표	일반승인을 위한 임상적 대리지표	가속승인을 위한 임상적 대리지표	무작위화	단일군	독립적 맹검 평가 (Independent Blinded Review)
전체 생존기간	○			○		
증상 평가지표 (환자군 기록에 의한 결과)	○			○		
DFS/EFS	○	○	○	○		○*
객관적 반응률(ORR)	○	○	○	○	○	○
완전반응(CR)	○	○	○	○	○	○
무진행 생존률 및 TTP (Time to Progression)	○	○	○	○		○*

주: 모든 경우에서 추천하는 사항은 아님

자료: FDA, 한화투자증권 리서치센터

[표17] 항암제 세부 임상적 대리지표(Surrogate Endpoint)

Surrogate Endpoint	Patient Population
Serum asparaginase	Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia
Progression free survival (PFS)	Patients with multiple myeloma; mantle cell lymphoma; classical Hodgkin lymphoma; follicular lymphoma; diffuse large B cell lymphoma; chronic myeloid leukemia; chronic lymphocytic leukemia ; cutaneous T cell lymphoma; all other Non-Hodgkin lymphoma
	Patients with breast cancer; renal cell carcinoma; pancreatic neuroendocrine tumor; soft tissue sarcoma; ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer; prostate cancer; thyroid cancer; colorectal cancer; non-small cell lung cancer; head and neck cancer; uberous sclerosis complex; merkel cell carcinoma; basal cell carcinoma; urothelial carcinoma; cervical cancer; endometrial cancer; hepatocellular carcinoma; fallopian tube cancer
Pathological complete response	Patients with breast cancer
Minimal residual disease response rate	Patients with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in first or second complete remission
Metastasis-free survival	Patients with nonmetastatic castrate-resistant prostate cancer
Major hematologic response and cytogenic response	Patients with acute lymphoblastic leukemia; myelodysplastic/myeloproliferative diseases; chronic myeloid leukemia
Major hematologic response	Patients with chronic myeloid leukemia; hypereosinophilic syndrome/chronic eosinophilic leukemia
Event-free survival (EFS)	Patients with diffuse large B-cell lymphoma
	Patients with breast cancer; neuroblastoma
Durable objective overall response rate (ORR)	Patients with T-cell lymphoma; mantle cell lymphoma; classical hodgkin lymphoma; anaplastic large cell lymphoma and mycosis fungoides; non-hodgkin's lymphoma; multiple myeloma; chronic myeloid leukemia; acute lymphoblastic leukemia; small lymphocytic lymphoma; Waldenström's macroglobulinemia; marginal zone lymphoma
	Patients with breast cancer; ovarian cancer; renal cell carcinoma; pancreatic neuroendocrine cancer; colorectal cancer; head and neck cancer; non-small cell lung cancer; melanoma; tuberous sclerosis complex; merkel cell carcinoma; basal cell carcinoma; urothelial carcinoma; cervical cancer; endometrial cancer; hepatocellular carcinoma; fallopian tube cancer
Durable complete remission rate	Patients with acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia

자료: FDA, 한화투자증권 리서치센터

3. 가속승인에 포함된 NASH 치료제

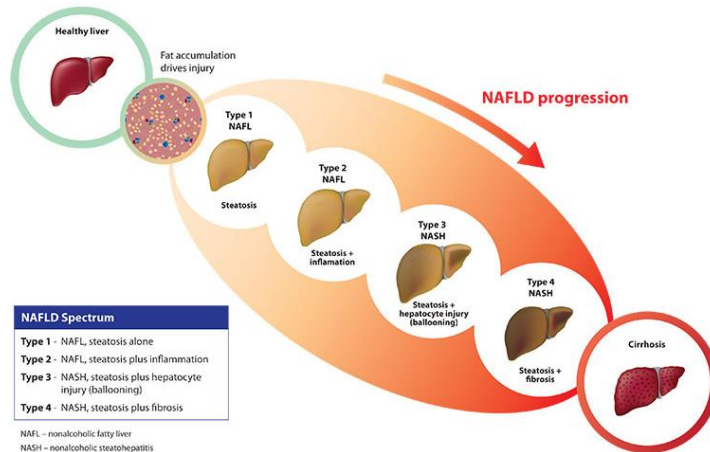
NASH는 NAFLD가 악화된 형태를 의미

지방간(Fatty Liver Disease)은 간세포에 지방이 축적된 상태를 의미하며 특별한 증상이 나타나지 않아 경각심이 덜한 질환 중 하나이다. 지방간은 음주에 영향을 받는 경우와 서구화된 식습관 및 유전적 요인으로 인한 경우가 있는데 전자는 알코올성 지방간, 후자는 비알콜성 지방간 질환(NAFLD; Non Alcoholic Fatty Liver Disease)이라고 한다. 비알콜성 지방간염이라고 불리는 NASH(Non Alcoholic SteatoHepatitis)는 비알콜성 지방간 질환인 NAFLD가 악화된 형태를 의미한다.

NAFLD는 5단계로 구분

비알콜성 지방간 질환은 진행에 따라 지방축적(Steatosis), 염증(inflammation), 섬유화(fibrosis)에 따라 5단계로 구분하며 NAFL(Non Alcoholic Fatty Liver) 에서 NASH Fibrosis(섬유화)를 거쳐 NASH Cirrhosis(간경변)으로 진행되고 궁극적으로는 간암(HCC; HepatoCellular Carcinoma)으로 발전하게 된다.

[그림19] NAFLD(Non Alcoholic Fatty Liver Disease) 진행과정



자료: 업계자료, 한화투자증권 리서치센터

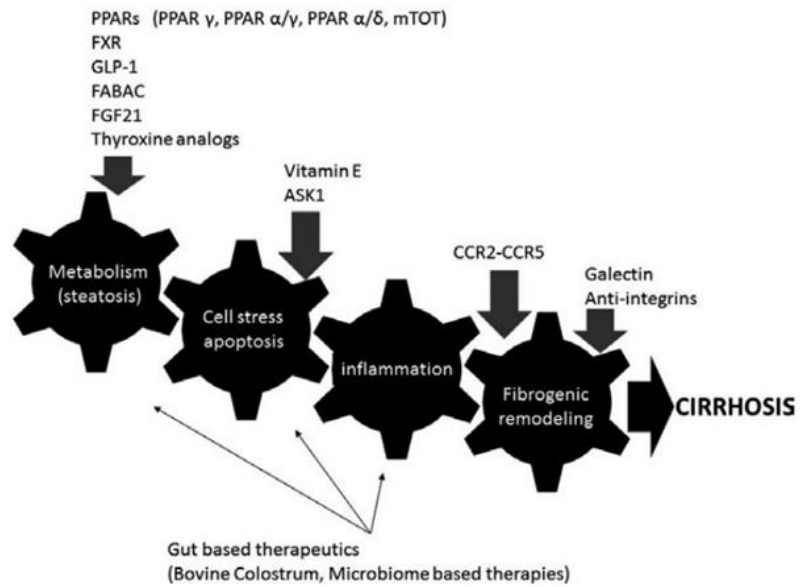
NASH 시장은 2026년까지 25.3b\$로 성장 예상

NASH 환자는 미국에서만 약 1,500만명으로 집계되고 있으며, 시장조사기관인 Global Data가 발표한 자료를 참고하면 NASH 치료제 시장은 2016년에는 618m\$에 불과했으나 2026년에는 25.3b\$로 성장할 것으로 예상하고 있다. 이러한 시장의 성장성 때문에 많은 업체들이 NASH 치료제를 개발하고 있으나 아직 공식적으로 개발된 NASH 치료제는 없다. 그래서 NASH 환자에게는 간의 염증을 줄일 수 있는 방법인 체중감량을 권장하고 있으며 비급여로 약물치료를 받고 있으나 효과는 매우 낮은 편이다. 당뇨가 없는 NASH 환자에게는 TZD(Thiazolidinedione)를 처방하거나 비타민 E 복용을 권장하기도 한다.

NASH는 지방축적, 염증, 섬유화를 컨트롤 해야 함

NASH 치료제는 지방축적(Steatosis), 염증(inflammation), 섬유화(fibrosis)를 모두 컨트롤 할 수 있어야 한다. 그래서 현재 NASH 치료제의 개발은 3가지 요소 중 하나를 타겟으로 하고 나머지의 동반치료를 기대하는 방식으로 이루어지고 있다.

[그림20] NASH 단계



자료: 업계자료, 한화투자증권 리서치센터

**NASH 치료제 개발
활발하게 진행 중**

NASH 치료제 개발은 활발히 이루어지고 있다. 가장 선두에 있는 업체는 인터셉트(Intercept)이다. 경쟁업체인 길리어드(Gilead Science)의 ASK-1(Apoptosis signal-regulating kinase 1) 억제제인 Selonsertib이 임상 3상에서 1차 유효성 평가지수인 ‘간경화 환자의 1단계 조직학적 개선’을 충족시키지 못해 임상을 실패하면서 임상성공을 발표한 인터셉트의 Ocaliva가 NASH의 First in Class 약물이 될 가능성이 높아졌다. Ocaliva는 간의 지방축적을 막는 기전인 FXR Agonist로 임상 3상에서 NASH의 악화 없이 섬유화의 개선을 입증했으며 올해 하반기에 FDA와 EMA에 승인을 신청할 것으로 예상된다. 현재 임상 3상을 진행 중이거나 준비 중인 파이프라인은 젠핏(Genfit)의 Elafibranor(GFT505)을 비롯하여 앨러간(Allergan)의 Cenicriviroc, 갈렉틴(Galectin)의 Balapectin, 이뮤론(Immuron)의 IMM124E, 길리어드의 GS0975까지 총 5개이다. 그 외에도 공식적으로 임상 2b상 16개, 임상 2a상 19개, 임상 1상 19개의 파이프라인이 개발을 진행 중이다.

**NASH 파이프라인 기술이전
또한 활발하게 진행 중**

NASH 파이프라인의 기술이전도 활발하게 이루어지고 있다. 가장 먼저 있었던 기술이전은 2016년 12월에 있었던 노바티스와 코나투스(Conatus)와의 계약이며 기술이전의 총 계약규모는 코나투스의 NASH 파이프라인 Emricasan이 초기임상 단계임에도 불구하고 계약금 50m\$을 포함한 700m\$ 이었다. 앨러간은 토비라(Tobira)와 M&A 그리고 아카르마(Akarma)와 기술이전을 통하여 NASH 파이프라인을 확충했다. 당시 토비라의 NASH 파이프라인 중에는 동아에스티의 Evogliptin이 포함되어 있었으나 토비라가 앨러간에 인수되면서 Evogliptin의 권리는 동아에스티로 반납되었다. 길리어드는 총 4건의 기술이전계약을 체결하였으며 올해 1월에는 우리나라의 대형 제약업체인 유한양행에게 NASH 파이프라인 2종을 총 계약규모 785m\$에 개발의 권리를 이전 받았다.

NASH 임상 어려운 이유는 진단 및 평가지표 선정의 어려움 때문

NASH 치료제의 임상 어려운 이유는 진단과 평가지표(endpoint)선정의 어려움 때문이다. NASH의 진단은 생검으로 진행되는데 이는 침습적 과정이기 때문에 감염 등의 리스크가 존재한다. 평가지표 선정의 어려움은 NASH가 진행이 느리기 때문에 간경화로의 진행과 같은 임상의 평가지표(endpoint)를 평가하는 시간이 오래 걸린다. 그래서 미국 FDA는 임상의 대리지표(Surrogate Endpoint)를 1)섬유화 평가점수(NASH CRN fibrosis score)의 한 단계 개선되거나, 2)지방간염 및 섬유화 해소를 제시하여 가속승인(Accelerated Approval)을 장려하고 있다.

[표18] 최근 NASH 관련 계약

인수자(파트너)	피인수자	계약 형태	발표일	계약 대상	임상 단계	총 인수 금액	세부 사항
Novartis	Conatus	협업 / Novartis 가 Emericasan 에 대한 모든 권리 획득	2016-12	Emericasan	임상 2b 상	총 잠재적 가치 700m\$	- Conatus 도 상업화에 참여할 수 있는 옵션 보유 - Conatus 가 로열티 수취 가능
Allergan	Tobira	인수	2016-09	Ceniciviroc(CVC), Evogliptin	CVC: 임상 3 상 Evogliptin: 임상 1 상	총 잠재적 가치 1,695m\$	- 확정 계약금: 1 주당 \$26.35 - 조건부 가격 청구권 1 주당 \$49.84
Allergan	Akarma	인수	2016-09	AKN-083	전임상	50m\$ 이상	- 확정 계약금: 50m\$ - 추가 마일스톤 수취 가능
Gilead	Nimbus	인수	2016-04	NDH010976 외	임상 1 상	총 잠재적 가치 1.2b\$	- 확정 계약금: 400m\$ - 추가 마일스톤: 최대 800m\$
Boehringer Ingelheim	Pharmaxis	PXS-4728A 프로그램 인수	2015-05	PXS4728A	임상 1 상	NASH 프로그램의 잠재적 가치 250m\$	- 확정 계약금: 31m\$ - 추가 마일스톤: 최대 250m\$ - 로열티 수취
Merck	NGM Biopharma	협업; Merck 가 NGM 의 15% 지분 인수	2015-02	NP201 외	전임상	총 잠재적 가치 450m\$	- 확정 계약금: 94m\$ - 15% 지분 인수 - 협업 지원금 최대 250m\$
Gilead	Phenix	NASH 프로그램 인수	2015-01	Px-104 외	임상 2 상	총 잠재적 가치 470m\$	- 확정 계약금과 마일스톤 금액은 미공개
Gilead	Scholar Rock Holding Corp.	협업; 길리어드가 Scholar Rock TGFβ 프로그램의 전세계 권리 획득	2018-12	TGFβ 프로그램	전임상	총 잠재적 가치 1.5b\$	- 확정 계약금: 80m\$(현금 30m\$, 지분 인수 50m\$) - 일회성 마일스톤: 25m\$ - 추가 마일스톤: 최대 1,425m\$
Bristol-Myers Squibb	Nitto Denko	협업; BMY 가 ND-L02-s0201 및 기타 프로그램에 대한 전세계 권리 획득	2016-11	ND-L02-s0201 외	임상 1b 상	100m\$ 이상	- 확정 계약금: 100m\$ - 추가 마일스톤 수취 가능
Roche	Jecure Therapeutics	인수	2018-11	NLRP3 inhibitors	전임상	미공개	미공개
89Bio	Teva	BIO89-100 포함 NASH 프로그램 인수	2018-10	Bio89-100 외	임상 1 상	미공개	미공개
AstraZeneca	Ionis	AZD2693(IONIS-AZ6-2.5-LRx) 권리 획득	2018-04	AZD2693	임상 1 상	총 잠재적 가치 330m\$	- 확정 계약금: 30m\$ - 추가 마일스톤: 최대 300m\$
Terns	Eli Lilly	NASH 프로그램 권리 획득	2018-04	NASH 프로그램	임상 1 상	미공개	미공개
Boehringer Ingelheim	Dicerna Pharmaceuticals	협업	2017-11	RNAi 치료제	전임상	총 잠재적 가치 201m\$	미공개
Gilead	유한양행	NASH 프로그램 권리 획득	2019-01	NASH 합성신약 후보물질 2 종	전임상	총 잠재적 가치 785m\$	- 확정 계약금: 15m\$ - 추가 마일스톤: 최대 770m\$

자료: 각 사, 언론 자료 취합, 한화투자증권 리서치센터

VI. 분석대상 종목

한미약품 (128940)

유한양행 (000100)

메지온 (140410)

큐리언트 (115180)

Conatus Pharmaceuticals (CNAT.US)

한미약품 (128940)

NASH 치료제 가치상승 기대



▶ Analyst 신재훈 jaehoon.shin@hanwha.com 3772-7687

Buy (신규)

목표주가(신규): 640,000원

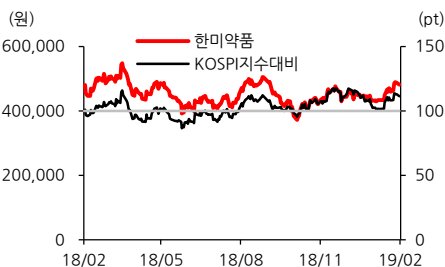
현재 주가(2/26)	487,000원
상승여력	▲31.4%
시가총액	56,551억원
발행주식수	11,612천주
52 주 최고가 / 최저가	548,488 / 372,363원
90 일 일평균 거래대금	174.41억원
외국인 지분율	14.1%
주주 구성	
한미사이언스(외 3인)	41.4%
국민연금공단	10.0%
신동국(외 1인)	9.1%

주가수익률(%)	1개월	3개월	6개월	12개월
절대수익률	12.7	12.3	7.7	2.3
상대수익률(KOSPI)	10.5	5.4	10.6	11.7

(단위: 십억 원, 원, %, 배)

재무정보	2017	2018P	2019E	2020E
매출액	917	1,016	1,062	1,152
영업이익	82	84	65	82
EBITDA	119	131	123	154
지배주주순이익	60	26	27	32
EPS	5,210	2,282	2,320	2,764
순차입금	336	695	946	1,232
PER	110.0	213.4	209.9	176.2
PBR	9.3	8.0	7.7	7.5
EV/EBITDA	58.9	48.5	53.5	44.8
배당수익률	0.1	0.1	0.1	0.1
ROE	8.8	3.7	3.7	4.3

주가 추이



NASH(비알콜성지방간염)는 환자수는 많지만 아직 치료제가 없는 질환입니다. 그래서 글로벌 제약사들은 앞다투어 NASH 치료제를 개발하고 있습니다. 우리나라의 NASH 치료제 중에서는 한미약품의 HM15211이 가장 선두에 있습니다. HM15211의 가치상승을 기대해 봅니다.

NASH 치료제 HM15211 가치상승 기대

한미약품의 NASH(비알콜성지방간염) 파이프라인 HM15211(Laps Triple Agonist)의 가치 상승을 기대한다. 현재 개발되고 있는 NASH 치료제는 대부분 지방축적(Steatosis), 염증(Inflammation), 섬유화(Fibrosis) 중 1개를 타겟하고 있으나, HM15211은 지방축적과 염증을 동시에 컨트롤하는 특징을 가지고 있다. 임상은 48명을 대상으로 NAFL(Non-alcoholic Fatty Liver) 및 NASH 환자를 대상으로 1상을 진행하고 있으며 올해 하반기 종료를 예상한다.

R&D 파이프라인 진행상황

호중구감소증 치료제 롤론티스는 2018년 12월 BLA를 신청하였으며 2월 말 Filing, 연말허가를 기대한다. 고형암 치료제 오락솔은 연내 임상 3상 중간결과 및 BLA 신청이 예정되어 있다. 당뇨병 치료제 에페글레타이드(사노피)는 임상 3상을 진행하고 있으며, 당뇨/비만치료제 HM12525A(얀센)는 연중 임상 2상종료를 예상한다.

투자의견 Buy, 목표주가 640,000원으로 커버리지 개시

한미약품에 대하여 투자의견 Buy, 목표주가 640,000원으로 커버리지를 개시한다. 목표주가는 한미약품(별도)의 영업가치 및 자회사 북경한미, 한미정밀화학의 자회사가치 그리고 파이프라인 가치를 합산하여 산정하였다. NASH 파이프라인 HM15211의 가치는 1조 3,180억원으로 계산하였다. 2019년도 실적은 매출액 1조 622억원(+4.6% YoY), 영업이익 652억원(-22.0% YoY)을 예상한다. 개발비 증가 및 기술료 유입 감소로 감익을 추정했으며, HM12525A 임상 3상 개시 마일스톤 유입은 반영하지 않았다.

[표19] 한미약품 밸류에이션

구분	항목	수식	
1. 영업가치		$(a = b * c)$	2,109
	한미약품 EBITDA (2019E)	(b)	121
	EV/EBITDA(배)	(c)	17.5
2. 자회사가치		$(d = e + i)$	430
	북경한미	$(e = f * g * k)$	316
	순이익(2019E)	(f)	29
	지분률(%)	(g)	74%
	한미정밀화학	$(h = l * j * k)$	113
	순이익(2019E)	(i)	12
	지분률(%)	(j)	63%
	P/E(배)	(k)	15
3. 파이프라인가치		$(l = m + n + o + p + q)$	5,268
	Efeglenatide	(m)	1,819
	HM15211	(n)	1,318
	Rolontis	(o)	836
	HM12525A	(p)	295
	기타	(q)	1,000
4. 순차입금		(r)	424
5. 기업가치		$(s = a + d + l - r)$	7,383
6. 주식수		(t)	11,612,184
7. 적정주가(원)		$(u = s / t)$	635,755
8. 목표주가(원)			640,000

자료: 한화투자증권 리서치센터

[표20] 한미약품 분기 및 연간 실적 추이

(단위: 십억 원)

	1Q18	2Q18	3Q18	4Q18P	1Q19E	2Q19E	3Q19E	4Q19E	2018P	2019E
매출액	245.7	241.3	235.3	293.7	264.1	257.2	244.2	296.7	1,016.0	1,062.2
YoY(%)	5.2	8.3	3.4	26.3	7.5	6.6	3.8	1.0	10.8	4.6
한미약품	179.6	191.7	181.9	241.8	195.3	205.1	188.5	243.0	795.0	831.9
YoY(%)	0.9	11.5	4.3	35.7	8.7	7.0	3.6	0.5	13.2	4.6
한미정밀화학	20.1	20.6	20.6	24.0	20.5	21.1	20.7	24.1	85.3	86.4
YoY(%)	(8.2)	(17.3)	(2.4)	25.0	2.0	2.4	0.5	0.4	(2.1)	1.3
북경한미	67.2	51.4	55.1	54.6	69.8	53.5	57.5	55.1	228.3	235.9
YoY(%)	20.9	3.8	2.0	(0.7)	3.9	4.1	4.4	0.9	6.6	3.3
내부매출조정	(21.2)	(22.4)	(22.3)	(26.7)	(21.5)	(22.5)	(22.5)	(25.5)	(92.6)	(92.0)
영업이익	26.3	19.9	21.5	15.9	24.2	16.8	17.6	6.6	83.6	65.2
YoY(%)	16.3	211.9	56.2	(199.7)	(8.0)	(15.7)	(17.9)	(58.3)	1.7	(22.0)
OPM(%)	10.7	8.3	9.1	5.4	9.1	6.5	7.2	2.2	8.2	6.1
당기순이익	11.2	14.4	13.4	(6.1)	13.1	7.4	8.0	(1.5)	32.9	26.9
YoY(%)	(54.4)	19.2	(41.1)	(164.9)	16.4	(48.8)	(40.4)	(74.8)	(52.2)	(18.3)
NPM(%)	4.6	6.0	5.7	(2.1)	5.0	2.9	3.3	(0.5)	3.2	2.5

자료: 한미약품, 한화투자증권 리서치센터

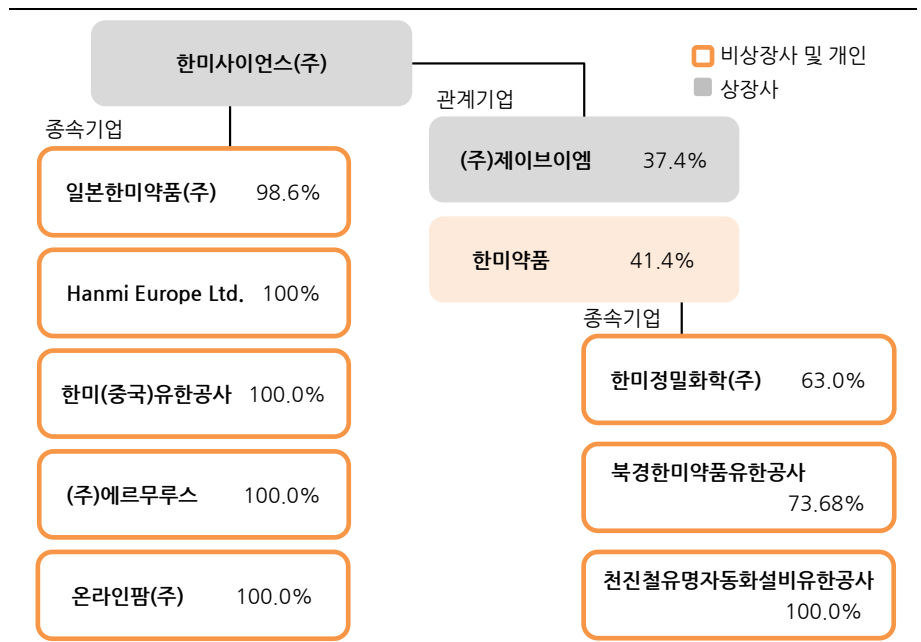
[표21] 한미약품 HM15211 Valuation

(단위: 십억 달러)

	2016	2020E	2021E	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	...	2035E
시장	0.6	1.1	2.1	5.5	10.7	14.8	18.2	20.5	22.2	23.3		30.9
YoY(%)			90.9	161.9	94.5	38.3	23.0	12.6	8.3	5.0		5.0
개발		Phase 2	Phase 3		BLA	Approval	Market					
M/S							1%	3%	5%	7%		10%
매출액							0.2	0.6	1.1	1.6		3.1
한미약품 매출액							0.1	0.4	0.8	1.1		2.2
한미약품 순이익							0.1	0.3	0.5	0.8		1.5
PV(Discount Rate 10%)							0.0	0.1	0.2	0.3		0.3
PV of FCF	3.3											
PV of Terminal Value	5.9											
성공확률	12%											
NPV	1.1											
원화환산 NPV (조원)	1.3											
주식수	11,612,184											
주당가치(원)	113,572											

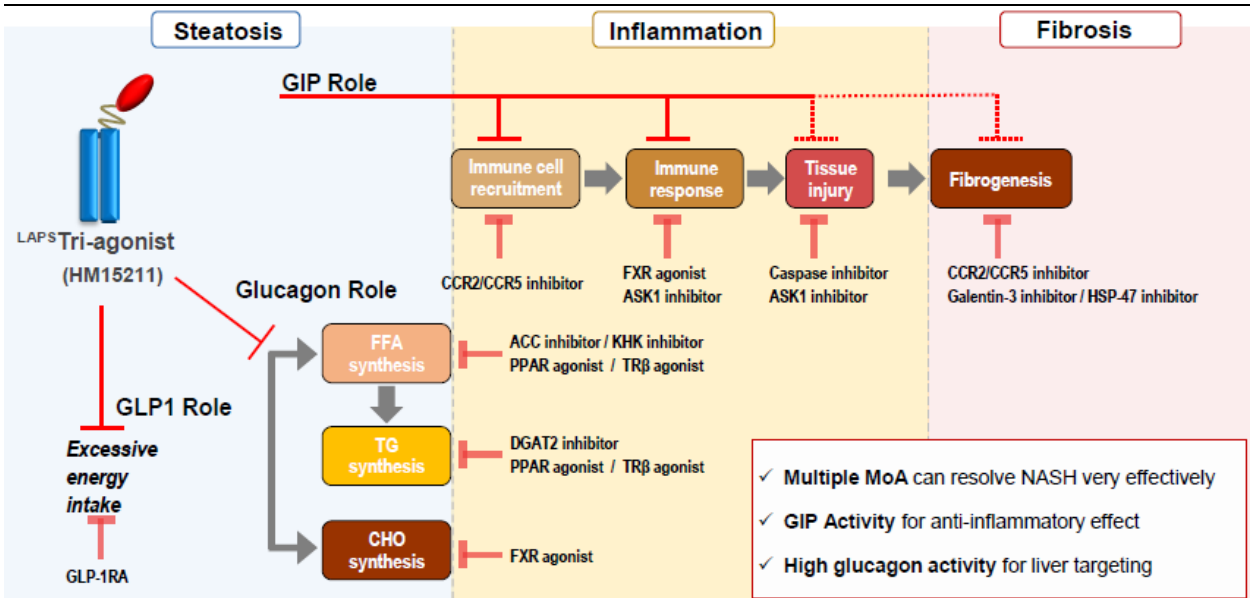
자료: 한화투자증권 리서치센터

[그림21] 한미약품 지배구조



자료: 한미약품, 한화투자증권 리서치센터

[그림22] 한미약품 HM15211 약리기전



자료: 한미약품, 한화투자증권 리서치센터

[표22] 한미약품 파이프라인 현황

구분	프로젝트 명	적응증	전임상	임상			라이센싱
				1상	2상	3상	
바이오 신약	LAPSGCSF Analog(에플라페그라스팀)	호중구 감소증					Spectrum
	LAPSExd4 Analog(에페글레나타이드)	당뇨					Sanofi
	LAPShGH(에페소마트로핀)	성장호르몬 결핍증					
	LAPSGLP/GCG(HM12525A)	비만					Janssen
	LAPInsulin / LAPInsulin Analog(HM12460A / HM12470)	당뇨					
	LAPTriple Agonist(HM15211)	비알코올성 지방간염					
	LAPSGlucagon Analog(HM15136)	비만 선천성 고 인슐린증					
	LAPInsulin Combo(HM14220)	당뇨					Sanofi
	LAPSASB(HM15450)	뮤코다당체 침착증					
	LAPSGLP-2 Analog(HM15912)	단장 증후군					
	GBM 유전자 세포치료제(HM21001)	고모세포종					아주대학교
	LAPSGlucagon Combo(HM14320)	비만, 비알코올성 지방간염, 당뇨					
	LAPInsulin 148(HM12480)	당뇨					
합성 신약	오락솔(Oraxol) TM (파클리탁셀 + HM30181A)	유방암 등 고형암					Athenex
	루미네이트(Luminate) [®] (ALG-1001)	당뇨망막병증 망막색소 변성증					Allegro
	BTK(HM71224)	자가 면역질환					
	pan-HER(포지오티닙)	각종 고형암					Spectrum
	오라테칸(Oratecan) TM (이리노테칸 + HM30181A)	대장암 등 고형암					Athenex
	오라독셀(Oradoxel) TM (Docetaxel + HM30181A)	각종 고형암					Athenex
	pan-RAF(벨바라페닙)	각종 고형암					Genentech
FLT3(HM43239)	혈액암						

자료: 한미약품, 한화투자증권 리서치센터

[재무제표]

손익계산서

(단위: 십억 원)

12월 결산	2016	2017	2018P	2019E	2020E
매출액	883	917	1,016	1,062	1,152
매출총이익	461	518	541	604	657
영업이익	27	82	84	65	82
EBITDA	66	119	131	123	154
순이자손익	-7	-7	-17	-31	-41
외화관련손익	17	-11	-2	0	0
지분법손익	0	0	0	0	0
세전계속사업손익	8	59	49	35	41
당기순이익	30	69	33	27	32
지배주주순이익	23	60	26	27	32
증가율(%)					
매출액	-33.0	3.8	10.8	4.6	8.5
영업이익	-87.4	206.9	1.7	-22.0	25.4
EBITDA	-74.9	80.7	10.4	-5.8	24.8
순이익	-81.3	127.6	-52.2	-18.3	19.1
이익률(%)					
매출총이익률	52.2	56.6	53.2	56.9	57.0
영업이익률	3.0	9.0	8.2	6.1	7.1
EBITDA 이익률	7.4	12.9	12.9	11.6	13.3
세전이익률	0.9	6.4	4.8	3.2	3.6
순이익률	3.4	7.5	3.2	2.5	2.8

현금흐름표

(단위: 십억 원)

12월 결산	2016	2017	2018P	2019E	2020E
영업현금흐름	419	-63	-115	84	73
당기순이익	30	69	33	27	32
자산상각비	39	36	47	58	72
운전자본증감	338	-166	-219	-3	-33
매출채권 감소(증가)	527	-16	-54	-3	-26
재고자산 감소(증가)	-35	-43	-114	-3	-30
매입채무 증가(감소)	-8	-3	53	2	21
투자현금흐름	-361	-153	-161	-330	-354
유형자산처분(취득)	-200	-242	-202	-286	-311
무형자산 감소(증가)	-23	-15	-26	-35	-35
투자자산 감소(증가)	-166	104	67	-1	-1
재무현금흐름	-63	138	467	294	294
차입금의 증가(감소)	-36	144	482	300	300
자본의 증가(감소)	-20	0	-6	-6	-6
배당금의 지급	20	0	6	6	6
총현금흐름	102	124	124	87	106
(-)운전자본증가(감소)	-254	19	215	3	33
(-)설비투자	200	247	203	286	311
(+)자산매각	-23	-10	-26	-35	-35
Free Cash Flow	134	-152	-320	-238	-273
(-)기타투자	-111	147	3	7	7
잉여현금	245	-299	-324	-245	-280
NOPLAT	19	60	56	51	64
(+) Dep	39	36	47	58	72
(-)운전자본투자	-254	19	215	3	33
(-)Capex	200	247	203	286	311
OpFCF	112	-170	-315	-180	-208

주: IFRS 연결 기준

재무상태표

(단위: 십억 원)

12월 결산	2016	2017	2018P	2019E	2020E
유동자산	841	658	943	1,000	1,071
현금성자산	330	140	263	312	326
매출채권	272	250	300	303	329
재고자산	190	232	344	347	377
비유동자산	756	1,003	1,160	1,430	1,711
투자자산	117	167	168	174	181
유형자산	599	790	931	1,167	1,416
무형자산	40	46	61	89	113
자산총계	1,597	1,661	2,102	2,430	2,782
유동부채	544	639	911	1,216	1,540
매입채무	261	267	246	249	270
유동성이자부채	171	279	603	903	1,203
비유동부채	318	229	398	400	402
비유동이자부채	161	198	354	354	354
부채총계	862	869	1,309	1,616	1,942
자본금	26	28	28	28	28
자본잉여금	417	415	415	415	415
이익잉여금	229	285	296	317	344
자본조정	-13	-17	-29	-29	-29
자기주식	-9	-16	-21	-21	-21
자본총계	735	792	793	814	841

주요지표

(단위: 원, 배)

12월 결산	2016	2017	2018P	2019E	2020E
주당지표					
EPS	2,012	5,210	2,282	2,320	2,764
BPS	56,876	61,334	61,209	63,029	65,292
DPS	0	500	500	500	500
CFPS	8,826	10,725	10,655	7,476	9,132
ROA(%)	1.4	3.7	1.4	1.2	1.2
ROE(%)	3.5	8.8	3.7	3.7	4.3
ROIC(%)	2.4	6.7	4.4	3.2	3.4
Multiples(x, %)					
PER	136.7	110.0	213.4	209.9	176.2
PBR	4.8	9.3	8.0	7.7	7.5
PSR	3.6	7.3	5.6	5.3	4.9
PCR	31.2	53.4	45.7	65.1	53.3
EV/EBITDA	48.6	58.9	48.5	53.5	44.8
배당수익률	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1
안정성(%)					
부채비율	117.4	109.6	165.1	198.5	231.0
Net debt/Equity	0.3	42.4	87.7	116.2	146.6
Net debt/EBITDA	3.1	283.1	531.0	767.0	800.8
유동비율	154.5	103.0	103.5	82.2	69.5
이자보상배율(배)	2.7	7.7	4.0	2.0	1.9
자산구조(%)					
투자자산	61.4	77.7	77.2	78.0	80.1
현금+투자자산	38.6	22.3	22.8	22.0	19.9
자본구조(%)					
차입금	31.1	37.5	54.7	60.7	65.0
자기자본	68.9	62.5	45.3	39.3	35.0

유한양행 (000100)

기술이전 효과로 수익선 개선 예상



▶ Analyst 신재훈 jaehoon.shin@hanwha.com 3772-7687

Buy (신규)

목표주가(신규): 320,000원

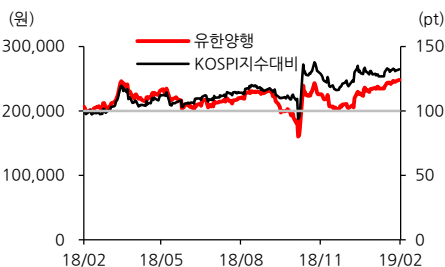
현재 주가(2/26)	247,000원
상승여력	▲29.6%
시가총액	31,559억원
발행주식수	12,777천주
52 주 최고가 / 최저가	248,500 / 160,283원
90 일 일평균 거래대금	181.17억원
외국인 지분율	23.3%
주주 구성	
유한재단(외 1인)	15.6%
국민연금공단	10.4%
유한양행 자사주 펀드	8.4%

주가수익률(%)	1개월	3개월	6개월	12개월
절대수익률	5.1	9.4	12.2	19.5
상대수익률(KOSPI)	2.9	2.5	15.1	28.9

(단위: 십억 원, 원, %, 배)

재무정보	2017	2018P	2019E	2020E
매출액	1,462	1,519	1,636	1,767
영업이익	89	50	72	85
EBITDA	141	108	128	143
지배주주순이익	109	58	102	110
EPS	8,571	4,528	7,958	8,566
순차입금	-368	-332	-347	-357
PER	24.5	54.6	31.0	28.8
PBR	1.7	2.0	1.9	1.8
EV/EBITDA	16.7	26.6	22.4	19.9
배당수익률	1.0	0.8	0.8	0.8
ROE	7.0	3.6	6.1	6.3

주가 추이



유한양행의 R&D 오픈이노베이션이 성과를 내고 있습니다. 특히 올해 1월 동사의 NASH 치료제는 비임상 단계임에도 785m\$라는 높은 밸류로 길리어드에 기술이전 되었습니다. 임상진행에 따른 기업가치의 상승을 기대해 봅니다.

길리어드사이언스와 NASH 파이프라인 기술이전 계약체결

유한양행은 지난 1월 길리어드사이언스 대상 기술이전 계약을 체결하였다. 약물은 NASH(비알콜성지방간염) 치료를 위한 2가지 약물표적에 작용하는 신약 후보물질이며 정확한 타겟은 알려지지 않았다. 총 기술수출 금액은 계약금 15m\$을 포함한 785m\$이며 매출액에 따른 로열티 수취도 가능하다. 동사와 길리어드는 비임상을 공동으로 진행하고 향후 임상도 길리어드가 진행 할 예정이다.

길리어드사이언스의 기술이전 이유

최근 길리어드는 First-in-Class 약물로 기대하던 Selonsertib (GS4997)의 임상 3상을 실패하였고, 인터셉트는 Ocaliva 임상에 성공하였으나 2차 평가지표를 충족시키지 못하였다. 후기임상 중인 약물들도 효능 및 부작용 측면에서 안정적인 데이터를 확보하지 못하고 있다. 그래서 새로운 타겟 물질에 대한 니즈가 늘어나고 있다. 길리어드는 이미 3건의 기술이전으로 NASH 파이프라인을 확보한 상태이다. 그럼에도 불구하고 동사와 계약을 체결한 이유는 동사의 비임상 물질이 NASH 치료제의 신규기전으로서 가치가 충분하기 때문인 것으로 사료된다.

투자의견 Buy, 목표주가 320,000원으로 커버리지 개시

유한양행에 대하여 투자의견 Buy, 목표주가 320,000원으로 커버리지를 개시한다. 목표주가는 상위제약업체 평균 PER인 35배를 적용하였다. 2019년도 실적은 매출액 1조 6,364억원(+7.7% YoY), 영업이익 719억원(+43.3% YoY)를 예상한다. 약품사업의 처방증가가 매출신장을 견인할 것으로 전망하며, API 수출부진이 예상되지만 지난 해 안센과 체결한 EGFR 계열 항암제 레이저터널 기술이전과 올해 NASH 치료제 계약으로 인한 계약금 및 마일스톤의 유입으로 수익성 개선이 가능할 것으로 예상한다.

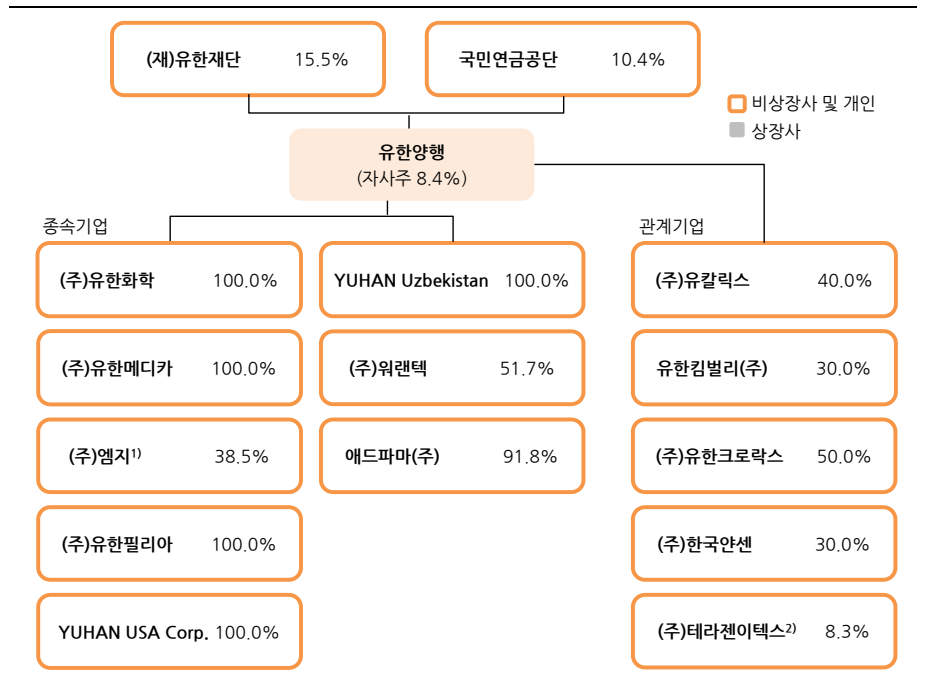
[표23] 유한양행 분기 및 연간 실적 추이

(단위: 십억 원)

	1Q18	2Q18	3Q18	4Q18P	1Q19E	2Q19E	3Q19E	4Q19E	2018P	2019E
매출액	339.8	386.2	378.6	414.2	375.5	407.9	411.9	441.1	1,518.8	1,636.4
YoY(%)	(3.2)	8.8	(0.0)	9.8	10.5	5.6	8.8	6.5	3.9	7.7
약품사업	270.4	283.1	284.9	302.6	295.7	307.9	308.4	339.5	1,141.0	1,251.5
YoY(%)	8.8	12.2	1.7	5.4	9.4	8.7	8.3	12.2	6.8	9.7
생활건강사업	24.9	35.6	32.9	27.4	29.0	40.5	35.5	31.1	120.8	136.1
YoY(%)	0.2	8.3	(1.2)	9.3	16.5	13.8	7.9	13.5	4.1	12.7
해외사업	41.4	63.8	57.0	79.5	47.2	55.5	63.5	65.6	241.7	231.8
YoY(%)	(44.7)	(4.0)	(8.5)	28.1	14.0	(13.0)	11.4	(17.5)	(9.1)	(4.1)
기타	3.1	3.7	3.9	4.6	3.6	4.0	4.5	4.9	15.3	17.0
영업이익	25.7	16.6	0.2	7.7	25.7	19.6	15.5	11.1	50.1	71.9
YoY(%)	(27.7)	(19.8)	(99.3)	(26.5)	(0.0)	18.3	10,084.2	44.1	(43.5)	43.3
OPM(%)	7.6	4.3	0.0	1.9	6.8	4.8	3.8	2.5	3.3	4.4
당기순이익	21.2	16.6	10.9	9.7	31.7	25.1	22.8	22.4	58.3	102.0
YoY(%)	(28.4)	(48.7)	(58.8)	(54.4)	49.9	51.5	109.6	131.7	(46.8)	75.1
NPM(%)	6.2	4.3	2.9	2.3	8.5	6.2	5.5	5.1	3.8	6.2

자료: 유한양행, 한화투자증권 리서치센터

[그림23] 유한양행 지배구조



주1: ㈜엠지가 발행하고 제3자가 보유하고 있는 의결권 있는 상환전환우선주 고려한 후의 지분율은 37.1%이며, 지분율은 과반수 미만이나 이사회 의사결정 시 과반수의 의결권 행사 가능

주2: 지분율 20%미만이나, 임원의 선임 권한을 통하여 피투자회사에 대한 유의적인 영향력을 보유하는 것으로 판단하여 관계기업으로 분류됨

자료: 전자공시시스템, 한화투자증권 리서치센터

[재무제표]

손익계산서

(단위: 십억 원)

12 월 결산	2016	2017	2018P	2019E	2020E
매출액	1,321	1,462	1,519	1,636	1,767
매출총이익	389	425	414	471	513
영업이익	98	89	50	72	85
EBITDA	141	141	108	128	143
순이자손익	4	5	10	7	7
외화관련손익	7	-14	0	0	0
지분법손익	89	48	39	54	54
세전계속사업손익	205	145	89	135	145
당기순이익	161	110	58	102	110
지배주주순이익	161	109	58	102	110
증가율(%)					
매출액	17.0	10.7	3.9	7.7	8.0
영업이익	13.9	-9.3	-43.5	43.3	18.9
EBITDA	20.4	0.1	-23.2	18.1	12.1
순이익	27.9	-32.0	-46.8	75.1	7.6
이익률(%)					
매출총이익률	29.5	29.0	27.2	28.8	29.0
영업이익률	7.4	6.1	3.3	4.4	4.8
EBITDA 이익률	10.7	9.6	7.1	7.8	8.1
세전이익률	15.5	9.9	5.8	8.2	8.2
순이익률	12.2	7.5	3.8	6.2	6.2

현금흐름표

(단위: 십억 원)

12 월 결산	2016	2017	2018P	2019E	2020E
영업현금흐름	74	126	42	82	82
당기순이익	161	110	58	102	110
자산상각비	43	52	58	56	58
운전자본증감	-109	-45	-89	-26	-36
매출채권 감소(증가)	-21	-56	-41	-22	-29
재고자산 감소(증가)	-68	41	-58	-22	-28
매입채무 증가(감소)	-10	-46	70	13	17
투자현금흐름	-77	-42	-51	-51	-57
유형자산처분(취득)	-80	-57	-48	-64	-69
무형자산 감소(증가)	-4	-3	-2	-4	-4
투자자산 감소(증가)	29	47	0	-10	-11
재무현금흐름	23	-68	-45	-26	-26
차입금의 증가(감소)	45	-67	-11	0	0
자본의 증가(감소)	-21	0	-22	-26	-26
배당금의 지급	21	21	22	26	26
총현금흐름	167	156	119	108	118
(-)운전자본증가(감소)	105	17	56	26	36
(-)설비투자	80	57	49	64	69
(+)자산매각	-4	-3	-2	-4	-4
Free Cash Flow	-22	79	13	15	10
(-)기타투자	25	59	34	-27	-26
잉여현금	-48	21	-21	42	36
NOPLAT	77	67	33	54	65
(+) Dep	43	52	58	56	58
(-)운전자본투자	105	17	56	26	36
(-)Capex	80	57	49	64	69
OpFCF	-66	46	-13	20	18

주: IFRS 연결 기준

재무상태표

(단위: 십억 원)

12 월 결산	2016	2017	2018P	2019E	2020E
유동자산	1,048	1,070	1,130	1,190	1,257
현금성자산	486	501	456	472	482
매출채권	249	293	340	362	391
재고자산	311	271	331	352	381
비유동자산	998	1,025	1,042	1,080	1,122
투자자산	648	644	661	688	716
유형자산	334	355	346	356	370
무형자산	16	26	35	35	36
자산총계	2,046	2,095	2,172	2,269	2,379
유동부채	324	276	315	333	354
매입채무	172	135	197	210	226
유동성이자부채	56	18	7	7	7
비유동부채	225	212	217	221	225
비유동이자부채	140	115	117	117	117
부채총계	549	488	532	554	579
자본금	57	60	62	62	62
자본잉여금	116	118	115	115	115
이익잉여금	1,411	1,493	1,533	1,609	1,693
자본조정	-87	-70	-79	-79	-79
자기주식	-165	-153	-165	-165	-165
자본총계	1,497	1,606	1,640	1,716	1,800

주요지표

(단위: 원, 배)

12 월 결산	2016	2017	2018P	2019E	2020E
주당지표					
EPS	12,699	8,571	4,528	7,958	8,566
BPS	115,386	123,128	125,433	131,278	137,719
DPS	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000
CFPS	12,852	11,991	9,164	8,331	9,089
ROA(%)	8.2	5.3	2.7	4.6	4.7
ROE(%)	11.3	7.0	3.6	6.1	6.3
ROIC(%)	11.1	9.1	4.2	6.3	7.1
Multiples(x, %)					
PER	14.4	24.5	54.6	31.0	28.8
PBR	1.6	1.7	2.0	1.9	1.8
PSR	1.8	1.9	2.1	2.0	1.8
PCR	14.2	17.5	27.0	29.6	27.2
EV/EBITDA	14.7	16.7	26.6	22.4	19.9
배당수익률	1.1	1.0	0.8	0.8	0.8
안정성(%)					
부채비율	36.7	30.4	32.5	32.3	32.2
Net debt/Equity	-19.4	-22.9	-20.2	-20.2	-19.8
Net debt/EBITDA	-206.0	-260.8	-306.4	-271.6	-249.2
유동비율	323.1	387.1	358.2	357.4	354.8
이자보상배율(배)	18.3	19.2	13.5	19.3	23.0
자산구조(%)					
투하자본	40.0	38.6	43.0	43.3	43.9
현금+투자자산	60.0	61.4	57.0	56.7	56.1
자본구조(%)					
차입금	11.6	7.7	7.1	6.8	6.5
자기자본	88.4	92.3	92.9	93.2	93.5



메지온 (140410)

폰탄수술 치료제 가치 적극적 반영시점

▶ Analyst 신재훈 jaehoon.shin@hanwha.com 3772-7687

Buy (신규)

목표주가(신규): 160,000원

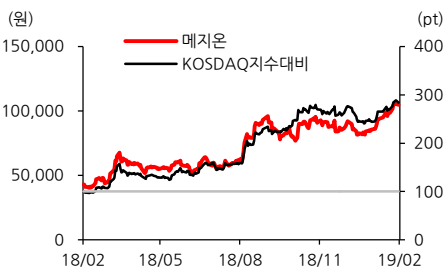
현재 주가(2/26)	102,800원
상승여력	▲55.6%
시가총액	8,884억원
발행주식수	8,642천주
52 주 최고가 / 최저가	105,600 / 40,250원
90 일 일평균 거래대금	89.89억원
외국인 지분율	24.5%
주주 구성	
박동현(외 1인)	19.3%
KB 자산운용	10.6%
메지온 자사주	0.7%

주가수익률(%)	1개월	3개월	6개월	12개월
절대수익률	20.2	11.5	67.2	139.1
상대수익률(KOSDAQ)	15.2	4.1	73.6	153.6

(단위: 십억 원, 원, %, 배)

재무정보	2015	2016	2017	2018P
매출액	15	12	6	19
영업이익	-3	3	-3	-7
EBITDA	-2	4	-3	-7
지배주주순이익	4	-13	-15	-16
EPS	519	-1,592	-1,822	-1,837
순차입금	-58	-50	-46	-43
PER	53.1	-14.5	-56.4	-56.0
PBR	3.6	3.6	16.1	15.8
EV/EBITDA	-69.9	37.3	-263.8	-119.5
배당수익률	n/a	n/a	0.0	0.0
ROE	6.6	-22.5	-28.1	-29.0

주가 추이



메지온의 폰탄수술 치료제 임상 3 상이 마무리 되었습니다. 국내업체 최초 희귀의약품의 FDA 승인을 기대해 봅니다.

폰탄수술 치료제 개발업체

메지온은 PDE-5 Inhibitor 계열 약물 유데나필(Udenafil)의 권리를 보유하고 있는 업체이다. 유데나필은 단심실 환자에게 시행되는 폰탄(Fontan)수술 후 치료용도로 개발되고 있으며 현재 임상 3상이 종료된 상태이다. 임상 데이터 공개는 2분기, FDA NDA(신약허가신청)는 3분기로 예상한다. 유데나필은 패스트트랙으로 지정되어 NDA 시 우선심사(Priority Review) 신청대상이며 이에 지정되면 최종승인은 2020년 2분기로 전망한다.

FDA 승인은 어렵지 않을 것

유데나필의 임상은 12~18세 폰탄수술 환자 400명을 대상으로 26주간 유산소 운동능력 개선치를 측정하였으며 추가적으로 300명을 대상 52주간 장기임상을 진행 중이다. 임상결과는 2분기에 공개되지만 유데나필은 패스트트랙 지정 및 SPA(임상 Protocol 사전평가) 합의로 임상과 정에서 FDA의 충분한 지원을 받았기 때문에 긍정적인 결과를 기대한다. 유데나필의 생산공장은 폴란드의 폴파마(Polpharma)이며, 2018년 5월 FDA의 정기실사를 무사히 마친 상태이기 때문에 생산설비 이슈는 없을 것으로 예상된다.

투자의견 Buy, 목표주가 160,000원으로 커버리지 개시

메지온에 대하여 투자의견 Buy, 목표주가 160,000원으로 커버리지를 개시한다. 목표주가는 폰탄수술 치료제의 가치를 r-NPV 방식(Base Case)으로 산정하였다. 밸류에이션은 2020년 승인, 전체환자수 50,000명(12세 이상 환자), 연간치료비용 60,000\$, 약가 5년주기 5% 할인, 할인을 10%를 적용하였으며 승인 시 수취가 예상되는 PRV(Priority Review Voucher)의 가치는 반영하지 않았다. 연간치료비용 60,000\$은 미국 내 단일 희귀질환 적응증 보유 희귀의약품 374개 중 47.6%가 50,000\$ 이상인 부분과 환자수가 많지 않은 것을 감안하면 타당한 수준이라고 판단한다.

[표24] 메지온 폰탄수술 치료제 밸류에이션 (Bear Case)

(단위: 십억 달러)

	2019E	2020E	2021E	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
전체환자수		30,000	30,000	30,000	30,000	30,000	30,000	30,000	30,000	30,000	30,000	30,000
약가		50,000	50,000	50,000	50,000	50,000	47,500	47,500	47,500	47,500	47,500	45,000
시장		1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.43	1.43	1.43	1.43	1.43	1.35
개발		NDA	Approval									
M/S		5%	10%	15%	20%	25%	30%	35%	40%	40%	40%	40%
매출액		75	150	225	300	375	427.5	498.75	570	570	570	540
순이익		37.5	75	112.5	150	187.5	213.75	249.375	285	285	285	270
PV(Discount Rate 10%)		31	56	77	93	106	110	116	121	110	100	86
PV FCF		1,006										
PV of Terminal Value		324										
성공확률		65%										
NPV		864										
원화환산 NPV		994										
주식수		8,641,708										
적정주가		115,027										

자료: 한화투자증권 리서치센터

[표25] 메지온 폰탄수술 치료제 밸류에이션 (Base Case)

(단위: 십억 달러)

	2019E	2020E	2021E	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
전체환자수		50,000	50,000	50,000	50,000	50,000	50,000	50,000	50,000	50,000	50,000	50,000
약가		60,000	60,000	60,000	60,000	60,000	58,000	58,000	58,000	58,000	58,000	55,000
시장		3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	2.90	2.90	2.90	2.90	2.90	2.75
개발		NDA	Approval									
M/S		4%	7%	10%	13%	16%	20%	25%	30%	30%	30%	30%
매출액		120	210	300	390	480	580	725	870	870	870	825
순이익		60	105	150	195	240	290	362.5	435	435	435	412.5
PV(Discount Rate 10%)		50	79	102	121	135	149	169	184	168	152	131
PV FCF		1,441										
PV of Terminal Value		495										
성공확률		65%										
NPV		1,259										
원화환산 NPV		1,447										
주식수		8,641,708										
적정주가		167,500										

자료: 한화투자증권 리서치센터

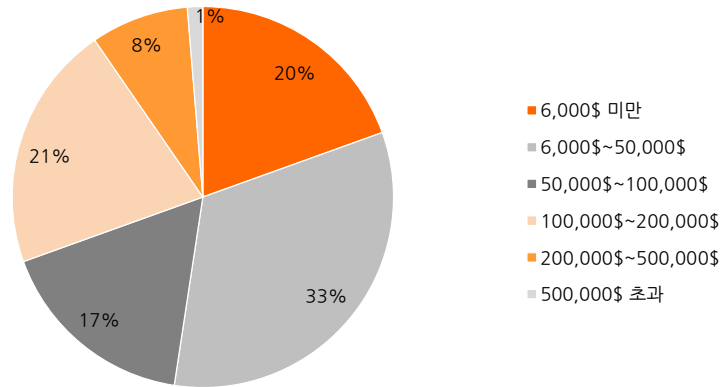
[표26] 메지온 폰탄수술 치료제 밸류에이션 (Bull Case)

(단위: 십억 달러)

	2019E	2020E	2021E	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
전체환자수		70,000	70,000	70,000	70,000	70,000	70,000	70,000	70,000	70,000	70,000	70,000
약가		70,000	70,000	70,000	70,000	70,000	68,000	68,000	68,000	68,000	68,000	65,000
시장		4.90	4.90	4.90	4.90	4.90	4.76	4.76	4.76	4.76	4.76	4.55
개발		NDA Approval										
M/S		3%	5%	8%	10%	13%	15%	18%	20%	25%	25%	25%
매출액		122.5	245	392	490	637	714	856.8	952	1190	1190	1137.5
순이익		61.25	122.5	196	245	318.5	357	428.4	476	595	595	568.75
PV(Discount Rate 10%)		51	92	134	152	180	183	200	202	229	209	181
PV FCF		1,813										
PV of Terminal Value		682										
성공확률		65%										
NPV		1,622										
원화환산 NPV		1,865										
주식수		8,641,708										
적정주가		215,810										

자료: 한화투자증권 리서치센터

[그림24] 미국 내 희귀의약품 가격 분포도 (2017년 기준)



자료: IQVIA, 한화투자증권 리서치센터

[표27] 유데나필 생산공장 실사 현황(PolPharma)

공장	실사 기간	483 발급 여부
Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A.	~ May 25, 2018	O
Pharmaceutical Works Polpharma S.A.	~ Jan 29, 2015	X
Pharmaceutical Works Polpharma S.A.	~ Sep 20, 2012	X
Pharmaceutical Works Polpharma S.A.	~ Jan 29, 2009	X
Pharmaceutical Works Polpharma S.A.	~ May 20, 2004	X

자료: FDAZilla, 한화투자증권 리서치센터

[재무제표]

손익계산서

(단위: 십억 원)

12월 결산	2014	2015	2016	2017	2018P
매출액	5	15	12	6	19
매출총이익	5	10	8	1	3
영업이익	-5	-3	3	-3	-7
EBITDA	-5	-2	4	-3	-7
순이자손익	2	0	-3	-2	0
외화관련손익	0	1	0	0	0
지분법손익	0	0	-11	-14	3
세전계속사업손익	-3	5	-13	-16	-18
당기순이익	-3	4	-13	-15	-16
지배주주순이익	-3	4	-13	-15	-16
증가율(%)					
매출액	10.3	207.3	-20.0	-53.2	243.3
영업이익	적지	적지	흑전	적전	적지
EBITDA	적지	적지	흑전	적전	적지
순이익	적지	흑전	적전	적지	적지
이익률(%)					
매출총이익률	100.0	65.9	64.4	16.1	16.6
영업이익률	-101.2	-18.3	27.5	-58.3	-37.9
EBITDA 이익률	-98.1	-16.0	31.0	-57.2	-36.9
세전이익률	-68.6	34.6	-107.3	-279.8	-92.3
순이익률	-52.9	28.3	-108.7	-266.4	-82.5

현금흐름표

(단위: 십억 원)

12월 결산	2014	2015	2016	2017	2018P
영업현금흐름	-5	2	4	-5	-8
당기순이익	-3	4	-13	-15	-16
자산상각비	0	0	0	0	0
운전자본증감	-3	2	0	-2	-2
매출채권 감소(증가)	-1	0	0	-1	0
재고자산 감소(증가)	0	0	0	-1	-3
매입채무 증가(감소)	-2	2	1	-1	1
투자현금흐름	-2	-1	-49	23	-19
유형자산처분(취득)	0	-1	0	-1	-1
무형자산 감소(증가)	0	0	1	-1	0
투자자산 감소(증가)	-5	2	-38	36	-6
재무현금흐름	16	25	-1	-11	13
차입금의 증가(감소)	0	42	-1	-23	-4
자본의 증가(감소)	7	0	0	12	17
배당금의 지급	0	0	0	0	0
총현금흐름	-5	-2	3	-3	-5
(-)운전자본증가(감소)	-8	7	0	3	2
(-)설비투자	0	1	0	1	1
(+)자산매각	0	0	1	-1	0
Free Cash Flow	3	-9	5	-8	-9
(-)기타투자	8	-7	12	11	11
잉여현금	-5	-2	-7	-19	-20
NOPLAT	-4	-2	2	-2	-5
(+) Dep	0	0	0	0	0
(-)운전자본투자	-8	7	0	3	2
(-)Capex	0	1	0	1	1
OpFCF	4	-9	3	-6	-8

주: IFRS 연결 기준

재무상태표

(단위: 십억 원)

12월 결산	2014	2015	2016	2017	2018P
유동자산	74	97	92	65	60
현금성자산	69	93	88	58	50
매출채권	1	1	2	2	2
재고자산	2	2	2	3	3
비유동자산	4	6	3	4	7
투자자산	1	2	2	2	4
유형자산	0	1	0	1	2
무형자산	3	3	0	2	2
자산총계	78	103	95	69	67
유동부채	11	14	16	16	11
매입채무	1	3	4	3	4
유동성이자부채	0	10	12	12	6
비유동부채	1	27	27	0	0
비유동이자부채	0	25	26	0	0
부채총계	12	41	42	16	11
자본금	4	4	4	4	4
자본잉여금	53	53	56	63	74
이익잉여금	18	22	10	-5	-21
자본조정	-9	-17	-17	-9	-2
자기주식	-9	-17	-17	-9	-2
자본총계	66	63	53	53	56

주요지표

(단위: 원, 배)

12월 결산	2014	2015	2016	2017	2018P
주당지표					
EPS	-317	519	-1,592	-1,822	-1,837
BPS	8,149	7,666	6,473	6,373	6,507
DPS	0	0	0	0	0
CFPS	-569	-263	410	-393	-637
ROA(%)	-3.6	4.7	-13.1	-18.1	-23.3
ROE(%)	-4.0	6.6	-22.5	-28.1	-29.0
ROIC(%)	n/a	n/a	102.0	-55.0	-61.0
Multiples(x, %)					
PER	-110.9	53.1	-64.6	-56.4	-56.0
PBR	4.3	3.6	15.9	16.1	15.8
PSR	58.6	15.0	70.2	150.3	46.2
PCR	n/a	n/a	250.9	n/a	n/a
EV/EBITDA	-45.5	-69.9	226.7	-263.8	-119.5
배당수익률	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
안정성(%)					
부채비율	17.7	64.8	80.2	30.2	19.2
Net debt/Equity	-104.0	-92.4	-94.3	-86.0	-77.3
Net debt/EBITDA	1,443.2	2,418.0	-1,346.9	1,431.8	613.2
유동비율	686.8	709.4	586.9	414.3	557.1
이자보상배율(배)	n/a	n/a	0.9	n/a	n/a
자산구조(%)					
투하자본	-3.9	2.8	2.1	10.1	16.6
현금+투자자산	103.9	97.2	97.9	89.9	83.4
자본구조(%)					
차입금	0.0	36.3	42.0	18.4	10.0
자기자본	100.0	63.7	58.0	81.6	90.0

큐리언트 (115180)

전략적 파이프라인 보유 업체



▶ Analyst 신재훈 jaehoon.shin@hanwha.com 3772-7687

Not Rated

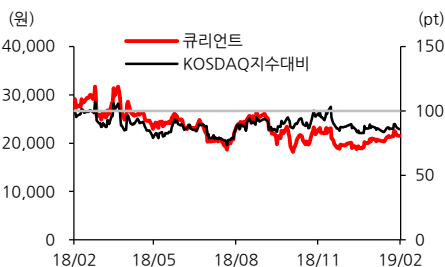
현재 주가(2/26)	21,400원
상승여력	-
시가총액	1,827억원
발행주식수	8,537천주
52 주 최고가 / 최저가	31,700 / 18,200원
90 일 일평균 거래대금	13.95억원
외국인 지분율	0.8%
주주 구성	
한국파스퇴르연구소(외 5인)	19.2%
퀀드자산운용	13.4%
미래에셋자산운용(주)(외 1인)	7.3%

주가수익률(%)	1개월	3개월	6개월	12개월
절대수익률	2.1	-5.9	-2.7	-26.7
상대수익률(KOSDAQ)	-2.9	-13.4	3.7	-12.1

(단위: 십억 원, 원, %, 배)

재무정보	2015	2016	2017	2018P
매출액	0	0	0	0
영업이익	-8	-11	-13	-11
EBITDA	-8	-11	-13	-11
지배주주순이익	-9	-11	-12	-11
EPS	n/a	n/a	n/a	n/a
순차입금	-3	-26	-15	-3
PER	n/a	n/a	n/a	n/a
PBR	n/a	n/a	n/a	38.6
EV/EBITDA	n/a	n/a	1.2	-14.6
배당수익률	n/a	n/a	0.0	0.0
ROE	n/a	n/a	-62.7	-117.7

주가 추이



큐리언트는 FDA의 신속심사 프로그램의 혜택을 전략적으로 이용하고 있는 업체입니다. Q203은 희귀의약품, 패스트트랙 지정을 받았으며 향후 가속승인, 우선심사 적용이 가능할 것으로 예상합니다. 그리고 아토피성피부염 치료제 Q302 및 면역항암제 Q702의 임상진행에 따른 파이프라인 가치의 상승을 기대합니다.

Project Management 기반의 C&D 업체

큐리언트는 2016년 코스닥 시장에 상장한 C&D(Connect & Development) 업체이다. 파이프라인은 다재내성 결핵치료제(Q203, Telacebec), 아토피성피부염 치료제(Q301), 면역항암제(Q720) 등을 보유하고 있다.

다재내성 결핵치료제(Q203)

다재내성 결핵치료제 Q203은 희귀의약품(Orphan Drug) 및 패스트트랙(Fast Track) 지정을 받은 약물이다. 다재내성 결핵은 미국 FDA의 가속승인(Accelerated Approval) 및 PRV(Priority Review Voucher) 대상 질환으로 Q203은 2b상 진행 후 승인을 신청할 자격이 주어지고 최종 승인 시에는 PRV를 수령하게 된다. 또한 패스트트랙 지정으로 인하여 우선심사(Priority Review) 지정 가능성이 높은 상태이다. 임상 2a상은 하반기 종료 예정이며 2b상은 진입은 내년으로 예상된다.

파이프라인 소개

Q302는 애보트(Abbott)의 천식치료제 자이플로(Zyflo)를 아토피성피부염 치료제로 Repositioning 한 약물이다. 현재 경증환자를 대상으로 미국 21개 사이트에서 임상 2b상을 진행 중이며 연내 임상을 완료하고 기술수출을 계획하고 있다. 3개의 작용기전(Axl, Mer, CSF1R)을 가지고 있는 면역항암제 Q702은 단독투여에도 효과를 보였다는 점이 고무적이며 올해 하반기 IND 신청이 예정되어 있다. 기존의 면역항암제와 병용투여 목적으로 임상을 하는 약물들은 단독투여 시 확실한 효과가 없었던 반면 Q702는 동물실험 데이터에서 단독투여 시 선천면역 관문억제제 대비 우월한 효능을 확인하였으며 이를 오는 3월 AACR(미국 암연구학회)에서 공개할 예정이다.

[재무제표]

손익계산서

(단위: 십억 원)

12월 결산	2014	2015	2016	2017	2018P
매출액	0	0	0	0	0
매출총이익	0	0	0	0	0
영업이익	-7	-8	-11	-13	-11
EBITDA	-7	-8	-11	-13	-11
순이자손익	0	0	1	1	0
외화관련손익	0	0	0	0	0
지분법손익	0	0	0	0	0
세전계속사업손익	-11	-9	-11	-12	-11
당기순이익	-11	-9	-11	-12	-11
지배주주순이익	-11	-9	-11	-12	-11
증가율(%)					
매출액	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
영업이익	적지	적지	적지	적지	적지
EBITDA	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
순이익	적지	적지	적지	적지	적지
이익률(%)					
매출총이익률	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
영업이익률	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
EBITDA 이익률	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
세전이익률	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
순이익률	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a

현금흐름표

(단위: 십억 원)

12월 결산	2014	2015	2016	2017	2018P
영업현금흐름	-7	-7	-11	-13	-11
당기순이익	-11	-9	-11	-12	-11
자산상각비	0	0	0	0	0
운전자본증감	-1	0	0	-1	0
매출채권 감소(증가)	0	0	0	0	0
재고자산 감소(증가)	0	0	0	0	0
매입채무 증가(감소)	0	0	0	0	0
투자현금흐름	1	0	-2	-8	9
유형자산처분(취득)	0	0	0	0	0
무형자산 감소(증가)	0	0	0	0	0
투자자산 감소(증가)	1	0	0	0	0
재무현금흐름	16	-1	32	2	1
차입금의 증가(감소)	16	-1	1	0	0
자본의 증가(감소)	0	0	32	0	0
배당금의 지급	0	0	0	0	0
총현금흐름	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
(-)운전자본증감(감소)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
(-)설비투자	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
(+)자산매각	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Free Cash Flow	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
(-)기타투자	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
잉여현금	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
NOPLAT	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
(+) Dep	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
(-)운전자본투자	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
(-)Capex	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
OpFCF	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a

주: IFRS 연결 기준

재무상태표

(단위: 십억 원)

12월 결산	2014	2015	2016	2017	2018P
유동자산	11	3	26	15	4
현금성자산	11	3	24	5	4
매출채권	0	0	0	0	0
재고자산	0	0	0	0	0
비유동자산	1	1	0	0	1
투자자산	0	0	0	0	0
유형자산	0	0	0	0	0
무형자산	0	0	0	0	1
자산총계	11	4	26	16	6
유동부채	1	1	2	1	1
매입채무	1	0	1	1	0
유동성이자부채	0	0	0	0	1
비유동부채	32	0	0	0	0
비유동이자부채	32	0	0	0	0
부채총계	33	1	2	1	1
자본금	1	3	4	4	4
자본잉여금	0	31	62	64	65
이익잉여금	-22	-32	-43	-55	-66
자본조정	0	0	1	2	1
자기주식	0	0	0	0	0
자본총계	-22	3	24	15	4

주요지표

(단위: 원, 배)

12월 결산	2014	2015	2016	2017	2018P
주당지표					
EPS	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
BPS	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
DPS	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
CFPS	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
ROA(%)	-154.3	-121.7	-70.0	-58.2	-103.7
ROE(%)	65.6	n/a	-77.3	-62.7	-117.7
ROIC(%)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Multiples(x, %)					
PER	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
PBR	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
PSR	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
PCR	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
EV/EBITDA	-3.3	0.4	2.3	1.2	-14.6
배당수익률	0	0	0	0	0
안정성(%)					
부채비율	n/a	33.3	7.8	7.9	32.7
Net debt/Equity	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Net debt/EBITDA	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
유동비율	1,451.0	360.5	1,438.9	1,341.0	349.6
이자보상배율(배)	37.0	65.7	21.3	24.6	1,808.9
자산구조(%)					
투하자본	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
현금+투자자산	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
자본구조(%)					
차입금	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
자기자본	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a



Conatus Pharmaceuticals (CNAT.US)

NASH-cirrhosis 임상 2b상 결과 기대

▶ Analyst 신재훈 jaehoon.shin@hanwha.com 3772-7687

Not Rated

블룸버그 컨센서스 목표가: 12.00 USD

현재 주가(2/25, USD)	1.94
상승여력	▲518.6
시가총액(백만 USD)	59
발행주식수(천주)	30,262
52 주 최고가 / 최저가(USD)	7.949 / 1.15
90 일 일평균 거래대금(백만 USD)	2.1

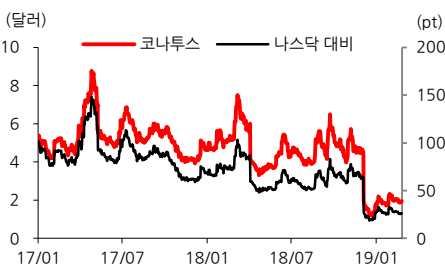
거래소	NASDAQ GM
국가명	UNITED STATES
티커	CNAT US Equity
산업	Pharmaceuticals

주가수익률(%)	1개월	3개월	6개월	12개월
절대수익률	9.0	-58.9	-62.7	-62.3
상대수익률(NASDAQ)	3.4	-62.2	-60.8	-63.4

(단위: 백만 달러, 달러, %, 배)

재무정보	2017	2018E	2019E	2020E
매출액	35	35	42	34
영업이익	-18	-19	-8	-13
EBITDA	-17	-	-	-
지배주주순이익	-17	-18	-6	-11
EPS	-0.61	-0.58	-0.13	-0.23
순차입금	-62	-	-	-
PER	-	-	-	-
PBR	5.0	-	-	-
EV/EBITDA	-	-	-	-
배당수익률	-	-	-	-
ROE	-69.9	-	-	-

주가 추이



Conatus Pharmaceuticals는 미국 내 간 질환 치료제를 전문으로 하는 바이오 업체로, 현재 Novartis 와 함께 NASH 파이프라인 Emricasan 임상을 진행하고 있습니다. Emricasan의 임상 2b상 결과에 주목할 시점입니다.

미국 내 간 질환 혁신신약 전문 업체

Conatus는 간 질환 치료를 위한 혁신신약(first-in-class)을 개발하는 미국 바이오 업체로 카스파아제 저해제 (pan-caspase inhibitor) 계열의 NASH 치료제인 Emricasan을 보유하고 있다. Emricasan은 패스트 트랙으로 지정되었으며 간의 섬유화(fibrosis)뿐 아니라 간경화(cirrhosis) 환자를 대상으로 임상2상을 진행하고 있다는 점이 경쟁 NASH 파이프라인 대비 차별화 된 부분이다.

Novartis와의 협업을 통해 NASH 신약 개발에 집중

지난 2016년 12월 Conatus는 Novartis와 Emricasan에 대한 공동개발 계약을 체결했다. 계약은 Emricasan을 섬유화 및 간경화가 진행된 NASH의 치료제로 개발하는 것이며 Conatus는 50m\$의 계약금을 수취 하였다. 시판 시에 미국 내 Emricasan 공동 판매 권리와 향후 매출에 대한 로열티도 주어진다. Novartis는 자체 NASH 관련 파이프라인으로 tropifexor (LJN452, 임상2상)를 보유하고 있으며 Emricasan과 병용하여 임상을 진행 예정이다.

NASH-cirrhosis 임상 2b상 결과 기대

Conatus는 현재 3건의 NASH 관련 Emricasan 임상(ENCORE-PH, ENCORE-LF, ENCORE-NF)을 진행 중이다. 그 중 1월 발표된 emricasan ENCORE-PH(간정맥 압력차) 임상2b상 결과에서 1차 평가지표 도달에 실패하였고, 그 여파로 당일 주가가 57% 하락하였다. 하지만 동사는 하반기로 예정된 NASH-cirrhosis 임상 2b상 결과에 기대를 걸고 있으며 임상결과에 따라 개발전략을 수정할 예정이다.

[표28] Conatus 및 Novartis의 NASH 관련 파이프라인 현황

	Program	적응증	전임상	임상 1 상	임상 2 상	임상 3 상	현재 단계 종료 시점
Conatus	emricasan	NASH Cirrhosis (ENCORE-PH)	→				2018-2H(완료)
		NASH Fibrosis (ENCORE-NF)	→				2019-1H
		NASH Cirrhosis (ENCORE-LF)	→				2019-2H
Novartis	tropifexor (w/ CVC)	NASH	→				
	tropifexor	NASH	→				

자료: Conatus, Novartis, 한화투자증권 리서치센터

[표29] Conatus 실적 및 주요 지표

(단위: 백만 달러)

구분	2013	2014	2015	2016	2017	2018E	2019E	2020E
매출액	0	0	0	1	35	35	42	34
영업이익	-12	-22	-24	-30	-18	-19	-8	-13
영업이익률(%)	n/a	n/a	n/a	-3,733.4	-49.6	-53.3	-18.1	-39.1
세전이익	-16	-22	-24	-30	-17	-18	-7	-13
순이익	-16	-22	-24	-30	-17	-18	-6	-11
순이익률(%)	n/a	n/a	n/a	-3,721.1	-49.2	-50.6	-14.3	-32.1
EBITDA	-12	-22	-24	-30	-17	-	-	-
EBITDA margin(%)	n/a	n/a	n/a	-3,720.2	-49.3	n/a	n/a	n/a
EPS	-0.63	-1.44	-1.30	-1.31	-0.61	-0.584	-0.128	-0.232
EPS 증가율	-92.7	128.6	-9.7	0.8	-53.4	-4.3	-78.1	81.3
BPS	3.5	2.1	1.7	0.8	0.9	-	-	-
DPS	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-	-	-
ROA	-48.0	-46.8	-61.8	-48.7	-21.2	-	-	-
ROE	-	-51.7	-71.3	-105.6	-69.9	-	-	-
배당수익률	-	-	-	-	-	-	-	-
배당성향	-	-	-	-	-	n/a	n/a	n/a
순차입금	-55	-36	-36	-76	-62	-	-	-
PER(x)	-	-	-	-	-	-	-	-
PBR	1.9	3.3	1.7	6.3	5.0	-	-	-
EV/EBITDA(x)	-	-	-	-	-	-	-	-
CAPEX	0	0	0	0	0	0	0	0
FCFF	-11	-19	-23	27	-33	-	-	-

자료: Bloomberg, 한화투자증권 리서치센터

VII. 붙임

1. NASH 글로벌 파이프라인 현황
2. FDA 승인 의약품

붙임 1. NASH 글로벌 파이프라인 현황

제품명	기업명	작용 기전	임상	신속심사 프로그램 지정 여부		지방 축적	Cell stress	염증	기타
Ocaliva	Intercept	FXR Agonist	임상 3상	BT	가속승인 신청 자격	○			
Elafibranor	Genfit	dual PPAR alpha delta agonist	임상 3상	FT	가속승인 신청 자격	○			
Cenicriviroc	Allergan	CCR2CCR5 Antagonist	임상 3상	FT	가속승인 신청 자격			○	
Belaepectin	Galectin	Galectin Inhibitor	임상 3상	FT					○
IMM124E	Immuron	anti-LPS antibodies and adjuvants	임상 3상	BT					○
GS0976	Gilead	ACC inhibitor	임상 3상	FT					○
GS9674	Gilead	FXR agonist	임상 2b상			○			
Aramchol	Galmed	FABACs	임상 2b상	FT		○			
MGL-3196	Madrigal	THR-β Agonist	임상 2b상		가속승인 신청 자격				○
EMRICASAN	Conatus	potent inhibitor of caspase-mediated pro-inflammatory cytokines	임상 2b상	FT	가속승인 신청 자격				○
NGM282	NGM Biopharma	FGF19 hormone	임상 2b상		가속승인 신청 자격	○			
Semaglutide	NovoNordisk	GLP-1 analog	임상 2b상			○			
MSDC0602	Cirius	mTOT modulating insulin sensitizer	임상 2b상			○			
Seladelpar	Cymabay	PPAR delta receptor agonist	임상 2b상			○			
Tropifexor	Novartis	non-BA FXR agonist	임상 2b상			○			
LMB763	Novartis	non-BA FXR agonist	임상 2b상			○			
Lanifibranor	Inventiva	tri PPAR α δ γ	임상 2b상			○			
Nitazoxanide	Genfit	Stellate Cell activation	임상 2b상						○
Saroglitazar	Zydus	dual PPAR-α γ agonist	임상 2b상			○			
EYP001	Enyopharma	Non BA FXR agonist	임상 2b상			○			
BMS986036	Bristol-Myers Squibb	PEG-FGF21	임상 2b상			○			
Isosabutate	Northsea	Structurally-Engineered Fatty Acid	임상 2b상						○
GRI-0621	Gripharma	NKT I Inhibitor	임상 2a상						○
Tipelukast	Medicinova	5-LOLT inhibitor	임상 2a상	FT					○
VK2809	Viking	THR-β Agonist prodrug	임상 2a상						○
Nalmefene	TaiwanJ	Opioid receptor antagonists; Toll-like receptor 4 antagonists	임상 2a상						○
LIK066	Novartis	SGLT1-SGLT2 inhibitor	임상 2a상						○
Tesamorelin	Theratechnologies	GHRH analogue	임상 2a상						○
DF102	Afimmune	Undefined mechanism	임상 2a상	FT					
MT-3995	Mitsubishi Tanabe	Aldosterone receptor antagonists	임상 2a상						○
Elobixibat	Albireopharma	ileal bile acid transported (IBAT)	임상 2a상						○
PF-05221304	Pfizer	Acetyl CoA-Carboxylase Inhibitor	임상 2a상	FT					○
Namodenoson	Canfite	A3AR Agonist	임상 2a상						○
HTD1801	HighTidet	unknown mechanism of action	임상 2a상	FT					○
BI1467335	Boehringer Ingelheim	VAP-1/AOC3 protein inhibitor	임상 2a상	FT					○
Gemcabene	Gemphire	enhance the clearance of VLDLs and may also inhibit ACC	임상 2a상						○
Foralumab	Tiziana	anti-CD3 monoclonal antibody)	임상 2a상						○
SGM1019	Secondgenome	P2X7 inhibitor	임상 2a상						○
Sotagliflozin	Sanofi	DUAL SGLT1 SGLT2 Inhibitor	임상 2a상						○
SAR425899	Sanofi	GLP-1/GCGR agonist	임상 2a상			○			
TERN101	Terns	FXR Agonist	임상 2a상			○			

제품명	기업명	작용 기전	임상	신속심사 프로그램 지정 여부	지방 축적	Cell stress	염증	기타
CER209	Cerenis	P2Y13 receptor agonist	임상 2a상					○
KBPO42	Nordic bioscience	(DACRA)	임상 1상					○
PF-06865571	Pfizer	Diacylglycerol O-Acyltransferase 2 (DGAT2) Inhibitor	임상 1상					
DUR928	Durect	epigenetically-active endogenous small molecule	임상 1상					○
PF-06835919	Pfizer	Ketohexokinase (KHK) Inhibitor	임상 1상					○
NGM313	NGM Biopharma	KLB-FGFR1c	임상 1상					○
BMS-986171	Bristol-Myers Squibb	PEG-FGF21	임상 1상		○			
Namacizumab	BirdrockBio	NAMA-CB1	임상 1상					○
LPCN1144	Lipocine	novel oral prodrug of testosterone containing testosterone undecanoate	임상 1상					○
RTU-1096	Sucampo	Vap-1 inhibitor	임상 1상					○
ND-L02-s0201	Nitto Denko	(SERPINH1) (Hsp47)	임상 1상					○
IONIS-DGAT2Rx	Ionis	DGAT2Rx	임상 1상					○
DRX065	Poxel	stabilized, preferred enantiomer of pioglitazone	임상 1상					○
PXL770	Poxel	(AMPK) activator	임상 1상					○
INT-767	Intercept	farnesoid X receptor (FXR) and TGR5, a G-protein coupled bile acid receptor	임상 1상		○			
EDP-305	Enanta	FXR agonist	임상 1상		○			
CM-101	Chemomab	anti CCL24 monoclonal antibody	임상 1상		○			
HM15211	Hanmi Pharmaceutical	long-acting GLP-1, GIP and glucagon triple agonist	임상 1상		○			
TERN201	Terns	SSAO Inhibitor	임상 1상					○
NC-001	Naia Pharma	act on insulin resistance	임상 1상					○
VK0214	Viking	TRβ agonist	전임상					○
NV556	NeuroVive	mild mitochondrial protonophores	전임상					○
AZD2693	Ionis	-	전임상					○
SP-1373	Spitfire Pharma	GLP1 Analog dual	전임상		○			
NP160	Nash Pharma	-	전임상	FT	가속승인 신청 자격			○
HEPASTEM	Promethera	human liver derived mesenchymal stem	전임상					○
RLBN1127	Acquist	Bifunctional Urates Inhibitors	전임상					○
TGFTX4	Genfit	-	전임상					○
NP135	Nash Pharma	-	전임상	FT	가속승인 신청 자격			○
CB4209-CB4211	Cohbar	MOTS-c peptide analog	전임상					○
RYI-018	Creative Biolab	(CB-1)	전임상					○
GKT-137831	Genkyotec	NOX1&4 inhibitor	전임상					○
JH-0920	Joyce Biotech	inhibit anaerobic metabolism in eukaryotic	전임상					○
VPR-423	Visionary	RORgammaT	전임상					○
NVP022	NeuroVive	mild mitochondrial protonophores	전임상					○

자료: FDA, 각 사, 한화투자증권 리서치센터

붙임 2. FDA 승인 의약품

[표30] FDA 승인 의약품 - 2013년

제품명	기업명	적응증	NDA/BLA	Resubmission	Approval	O/P	F/T	B/T	P/R	A/A
Nesina	Takeda	2형 당뇨병 혈당조절	12/27/2007	07/26/2012	01/25/2013					
Kynamro	Genzyme	동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증	03/29/2012		01/29/2013					
Pomalyst	Celgene	다발성 골수종	04/10/2012		02/08/2013	○	○			○
Kadcyla	Genentech	전이성 유방암	08/27/2012		02/22/2013		○		○	
Osphena	Shionogi	성교통 개선	04/26/2012		02/26/2013					
Lymphoseek	Navidea	조영제(유방암, 흑색종)	08/10/2011	10/30/2012	03/13/2013					
Dotarem	Guerbet	조영제(뇌신경계, 척추)	09/20/2012		03/20/2013				○	
Tecfidera	Biogen	다발성 경화증	02/27/2012	MA	03/27/2013					
Invokana	Jassen	2형 당뇨병 혈당조절	05/31/2012		03/29/2013					
Breo Ellipta	GSK	만성 폐쇄성 폐질환	07/12/2012		05/10/2013					
Xofigo	Bayer	거세저항성 전립선암	12/14/2012		05/15/2013		○		○	
Tafinlar	GSK	흑색종(BRAF V600E 전이)	07/29/2012		05/29/2013	○	○			
Mekinist	GSK	종양(BRAF V600E, V600K 전이)	08/03/2012		05/29/2013	○	○			
Gilotrif	Boehringer Ingelheim	전이성 비소세포폐암	11/15/2012		07/12/2013	○	○		○	
Tivicay	ViiV(GSK)	에이즈(HIV-1)	12/16/2012		08/12/2013		○		○	
Trintellix	Takeda Pharmaceuticals	주요 우울장애	10/02/2012		09/30/2013					
Duavee	Wyeth	폐경기 증상 개선	10/03/2012		10/03/2013					
Adempas	Bayer	만성 혈전색전성 폐고혈압	02/08/2013		10/08/2013	○			○	
Opsumit	Actelion	폐동맥 고혈압	10/19/2012		10/18/2013	○				
Vizamyl	GE Healthcare	알츠하이머 및 치매 진단	10/26/2012		10/25/2013					
Gazyva	Genentech	림프구성 백혈병	04/22/2013		11/01/2013	○		○	○	
Aptiom	Sunovion	뇌전증	03/30/2009	02/11/2013	11/08/2013					
Imbruvica	Pharmacyclics	외투 세포 림프종 및 백혈병	06/28/2013		11/13/2013	○	○	○	○	○
Luzu	Medicis Pharmaceutical	피부 백선	12/11/2012		11/14/2013					
Olysio	Janssen	C형 간염	03/28/2013		11/22/2013		○		○	
Sovaldi	Gilead Sciences	C형 간염	04/08/2013		12/06/2013		○	○	○	
Anoro Ellipta	GSK	만성 폐쇄성 폐질환	12/18/2012		12/18/2013					

주: MA=Major Amendment

자료: FDA, 한화투자증권 리서치센터

[표31] FDA 승인 의약품 - 2014 년

제품명	기업명	적응증	NDA/BLA	Resubmission	Approval	O/P	F/T	B/T	P/R	A/A
Farxiga	Bristol-Myers Squibb	2 형 당뇨병 혈당조절	12/28/2010	07/11/2013	01/08/2014					
Hetlioz	Vanda Pharmaceuticals	수면장애	05/31/2013		01/31/2014	○			○	
Vimizim	BioMarin	모르퀴오 A 증후군	03/29/2013	MA	02/14/2014	○	○		○	
Northera	Chelsea Therapeutics	기립성저혈압	09/23/2011	08/13/2013	02/18/2014	○	○		○	○
Myalept	Amylin Pharmaceuticals	렌틴결핍	03/27/2013	MA	02/24/2014	○	○		○	
Neuraceq	Piramal Imaging SA	알츠하이머성 치매 진단	12/21/2012	MA	03/19/2014					
Impavido	Paladin Therapeutics	내장리수만편모충증	04/19/2013	MA	03/19/2014	○	○		○	
Otezla	Celgene	건선성 관절염	03/21/2013		03/21/2014					
Tanzeum	GlaxoSmithKline	2 형 당뇨병 혈당조절	01/14/2013	MA	04/15/2014					
Cyramza	Eli Lilly	위암	08/23/2013		04/21/2014	○	○		○	
Sylvant	Janssen	다발성골수관병	08/30/2013		04/23/2014	○			○	
Zykadia	Novartis	전이성 비소세포폐암	12/24/2013		04/29/2014	○		○	○	○
Zontivity	MSD	심근경색	05/10/2013		05/08/2014		○			
Entyvio	Takeda	염증성장질환	06/20/2013	MA	05/20/2014		○		○	
Dalvance	Durata	급성 세균성 피부연조직 감염	09/26/2013		05/23/2014		○		○	
Jublia	Dow Pharmaceutical	손발톱진균증	07/25/2012	12/20/2013	06/06/2014					
Sivextro	Cubist Pharmaceuticals	급성 세균성 피부연조직 감염	10/21/2013		06/20/2014				○	
Beleodaq	Spectrum	말초 T 세포 림프종	12/09/2013		07/03/2014	○	○		○	○
Kerydin	Anacor Pharmaceuticals	손발톱진균증	07/29/2013		07/07/2014					
Zydelig	Gilead	B 세포 림프종	09/11/2013	MA	07/23/2014	○	○	○	○	○
Striverdi Respirmat	Boehringer Ingelheim	만성 폐쇄성 폐질환	05/14/2012	06/02/2014	07/31/2014					
Jardiance	Boehringer Ingelheim	2 형 당뇨병 혈당조절	03/05/2013	06/03/2014	08/01/2014					
Orbactiv	The Medicines Company	급성 세균성 피부연조직 감염	12/06/2013		08/06/2014				○	
Belsomra	Merck	불면증	08/30/2012		08/13/2014					
Plegridy	Biogen	다발성 경화증	05/16/2013	MA	08/15/2014					
Cerdelga	Genzyme	고세병	09/20/2013	MA	08/19/2014	○			○	
Keytruda	Merck Sharp & Dohme	흑색종	02/27/2014		09/04/2014	○		○	○	○
Movantik	AstraZeneca	만성 비종양 통증	09/16/2013		09/16/2014					
Trulicity	Eli Lilly	2 형 당뇨병 혈당조절	09/18/2013		09/18/2014					
Harvoni	Gilead	C 형 간염	02/10/2014		10/10/2014		○	○	○	
Akynzeo	Helsinn Healthcare SA	급성 구토 증상	09/27/2013		10/10/2014					
Lumason	Bracco Diagnostics	심장초음파 미세거품 조영제	12/21/2011	04/11/2014	10/10/2014					
Ofev	Boehringer Ingelheim	특발성 폐섬유화증(IPF)	05/02/2014		10/15/2014	○	○	○	○	
Esbriet	InterMune	특발성 폐섬유화증(IPF)	11/04/2009	05/23/2014	10/15/2014	○	○	○	○	
Blincyto	Amgen	급성 림프구성 백혈병	09/19/2014		12/03/2014	○		○	○	○
Xtoro	Alcon Research	급성 외이도염	04/25/2014		12/17/2014				○	
Lynparza	AstraZeneca	난소암	02/03/2014	MA	12/19/2014	○			○	○
Viekira Pak	AbbVie	C 형 간염	04/21/2014		12/19/2014		○	○	○	
Zerbaxa	Cubist Pharmaceuticals	요로감염증	04/21/2014		12/19/2014		○		○	
Rapivab	BioCryst	급성 단순 인플루엔자	12/23/2013		12/19/2014		○			
Opdivo	Bristol-Myers Squibb	흑색종	07/30/2014		12/22/2014	○	○	○	○	○

주: MA=Major Amendment

자료: FDA, 한화투자증권 리서치센터

[표32] FDA 승인 의약품 - 2015년

제품명	기업명	적응증	NDA/BLA	Resubmission	Approval	O/P	F/T	B/T	P/R	A/A
Savaysa	Daiichi Sankyo	심방조동	01/08/2014		01/08/2015					
Cosentyx	Novartis	건선성 관절염	10/24/2013	MA	01/21/2015					
Natpara	NPS Pharmaceuticals	부갑상선 기능 항진증으로 인한 저칼슘혈증	10/24/2013	MA	01/23/2015	○				
Ibrance	Pfizer	전이성 유방암	08/13/2014		02/03/2015			○	○	○
Lenvima	Eisai	갑상선암	08/14/2014		02/13/2015	○			○	
Farydak	Novartis	다발성 골수종	03/24/2014	ma	02/23/2015	○			○	○
Avycaz	Forest Research Institute	요로감염증	06/25/2014		02/25/2015		○		○	
Cresemba	Astellas Pharma	침습성 아스페르길루스증 및 탈곰팡이증	07/08/2014		03/06/2015	○			○	
Unituxin	United Therapeutics	고위험성 신경모세포종	04/11/2014	ma	03/10/2015	○			○	
Cholbam	Asklepion	담즙산 장애	11/21/2013	MA	03/17/2015	○			○	
Corlanor	Amgen	심부전증	06/27/2014		04/15/2015		○		○	
Kybella	Kythera Biopharma	지방분해	05/13/2014		04/29/2015					
Viberzi	Furiex Pharmaceuticals	자극성 장증후군	06/27/2014	MA	05/27/2015		○		○	
Kengreal	The Medicines Company	항혈전	12/23/2014		06/22/2015					
Orkambi	Vertex Pharmaceuticals	낭포성 섬유증	11/05/2014		07/02/2015	○	○	○	○	
Entresto	Novartis	심부전증	12/17/2014		07/07/2015		○		○	
Rexulti	Otsuka Pharmaceutical	주요 우울장애	07/11/2014		07/10/2015					
Praluent	Sanofi-Aventis	이형 가족성 콜레스테롤 과다증	11/24/2014		07/24/2015					
Odomzo	Novartis	기저세포암	09/26/2014		07/24/2015					
Daklinza	Bristol-Myers Squibb	C형 간염	03/30/2014	02/13/2015	07/24/2015		○		○	
Addyi	Sprout Pharmaceuticals	갱년기 여성의 성욕감퇴장애	10/27/2009	02/18/2015	08/18/2015					
Rephtha	Amgen	이형 가족성 콜레스테롤 과다증	08/27/2014		08/27/2015	○				
Varubi	TESARO	항암치료 구토예방	09/05/2014		09/01/2015					
Xuriden	Wellstat Therapeutics	유전적 오로산뇨증	01/08/2015		09/04/2015	○		○	○	
Vraylar	Forest Laboratories	양극성 신경장애	11/19/2012	12/17/2014	09/17/2015					
Lonsurf	Taioh Oncology	대장암(MCC)	12/19/2014		09/22/2015		○			
Tresiba	Novo Nordisk	2형 당뇨병 혈당조절	09/29/2011	03/26/2015	09/25/2015					
Aristada	Alkermes	조현병	08/22/2014		10/05/2015					
Praxbind	Boehringer Ingelheim	혈전용해 역전제	02/19/2015		10/16/2015	○		○	○	○
Veltassa	Relypsa	고칼륨혈증	10/21/2014		10/21/2015					
Yondelis	Janssen	지방육종	11/24/2014		10/23/2015	○			○	
Strensiq	Alexion Phannaceuticals	저인산호소증	12/23/2014		10/23/2015	○	○	○	○	
Nucala	GSK	천식	11/04/2014		11/04/2015					
Genvoya	Gilead Sciences	에이즈(HIV-1)	11/05/2014		11/05/2015		○			
Cotellic	Genentech	흑색종(BRAF V600E, V600K 변이)	12/11/2014	MA	11/10/2015	○	○		○	
Tagrisso	AstraZeneca	비소세포폐암(NSCLC)	06/05/2015		11/13/2015	○	○	○	○	○
Darzalex	Janssen	다발성 골수종	07/09/2015		11/16/2015	○	○	○	○	○
Ninlaro	Millennium Pharma	다발성 골수종	07/10/2015		11/20/2015	○			○	
Portrazza	Eli Lilly	비소세포폐암(NSCLC)	12/02/2014		11/24/2015	○	○			
Empliciti	Bristol-Myers Squibb	다발성 골수종	06/29/2015		11/30/2015	○		○	○	
Kanuma	Alexion Phannaceuticals	월만병	01/08/2015	MA	12/08/2015	○	○	○	○	
Alecensa	Roche	비소세포폐암(NSCLC)	07/06/2015		12/11/2015	○		○	○	○
Bridion	Organon USA	신경근차단	10/30/2007	06/19/2015	12/15/2015				○	
Uptravi	Actelion Pharmaceuticals	폐동맥 고혈압	12/22/2014		12/21/2015	○				
Zurampic	Ardea Biosciences	고노산혈증	12/25/2014		12/22/2015					

주: MA=Major Amendment
 자료: FDA, 한화투자증권 리서치센터

[표33] FDA 승인 의약품 - 2016년

제품명	기업명	적응증	NDA/BLA	Resubmission	Approval	O/P	F/T	B/T	P/R	A/A
Zepatier	MSD	C형 간염	05/28/2015		01/28/2016			○	○	
Briavict	UCB	뇌전증	11/20/2014	MA	02/18/2016					
Anthim	Elusys Therapeutics	호흡기성 탄저병	03/20/2015		03/18/2016	○	○			
Taltz	Eli Lilly	판상형 건선(PP)	03/23/2015		03/22/2016					
Cinqair	Teva	천식	03/29/2015		03/23/2016					
Defitelio	Gentium	간 정맥 폐색성 질병	07/31/2015		03/30/2016	○	○		○	
Vendexta	AbbVie	만성 림프구 백혈병	10/29/2015		04/11/2016	○		○	○	○
Nuplazid	ACADIA Pharmaceuticals Inc	파킨슨병 관련 환각 및 망상	09/01/2015		04/29/2016			○	○	
Tecentriq	Genentech	전이 요로 상피 세포암	01/12/2016		05/18/2016			○	○	○
Axumin	Michelle Wilson	전립선암 양전자 단층촬영	09/28/2015		05/27/2016				○	
Ocaliva	Intercept Pharmaceuticals	원발 쓸개관 간경화증	06/29/2015	MA	05/27/2016	○	○		○	○
Zinbrya	Biogen	다발성 경화증	02/27/2015	MA	05/27/2016					
Netspot	Advanced Accelerator Applications	유암종	07/01/2015	MA	06/01/2016	○			○	
Epclusa	Gilead Sciences	C형 간염	10/28/2015		06/28/2016		○	○	○	
Xiidra	Shire	안구 건조증	02/25/2015	01/22/2016	07/11/2016				○	
Adlyxin	Sanofi	2형 당뇨병 혈당조절	07/27/2015		07/27/2016					
Exondys 51	Sarepta Therapeutics	뒤센 근육 영양장애	06/26/2015	MA	09/19/2016	○	○		○	○
Lartruvo	Eli Lilly	악성 연부조직 종양	02/24/2016		10/19/2016	○	○	○	○	○
Zinplava	MSD	클로스트리듐 디피실 감염증	11/17/2015	MA	10/21/2016		○		○	
Eucrisa	Anacor Pharmaceuticals	아토피피부염	01/07/2016		12/14/2016					
Rubraca	Clovis Oncology	난소암(BRCA 변이)	06/23/2016		12/19/2016	○		○	○	○
Spinraza	Biogen	척수성 근위축	09/23/2016		12/23/2016	○	○		○	

주: MA=Major Amendment

자료: FDA, 한화투자증권 리서치센터

[표34] FDA 승인 의약품 - 2017년

제품명	기업명	적응증	NDA/BLA	Resubmission	Approval	O/P	F/T	B/T	P/R	A/A
Trulance	Synergy Pharmaceuticals	만성 특발성 변비	01/29/2016		01/19/2017					
Parsabiv	KAI Pharmaceuticals	만성 신장장애	08/24/2015	12/09/2016	02/07/2017					
Emflaza	Marathon Pharmaceuticals	뒤센 근육 영양장애	06/09/2016		02/09/2017	○	○		○	
Siliq	Valeant Pharmaceuticals	판상형 건선(PP)	11/16/2015	MA	02/15/2017					
Xermelo	Lexicon Pharmaceuticals	카르시노이드증후군	03/30/2016	MA	02/28/2017	○	○		○	
Kisqali	Novartis	폐경 후 유방암	08/29/2016		03/13/2017			○	○	
Xadago	Newron Pharmaceuticals	파킨슨병	12/29/2015	09/21/2017	03/21/2017					
Bavencio	EMD Serono	메켈세포암	09/23/2016		03/23/2017	○	○	○	○	○
Symproic	Shionogi	마약성 진통제로 유도된 변비	03/23/2016		03/23/2017					
Zejula	TESARO	상피성 난소암 등	10/31/2016		03/27/2017	○	○	○	○	
Dupixent	Regeneron	아토피피부염	07/29/2016		03/28/2017			○	○	
Ocrevus	Genentech	다발성경화증	04/28/2016	MA	03/28/2017		○	○	○	
Austedo	Teva	헌팅틴병으로 인한 무도증	05/29/2015	10/03/2016	04/03/2017	○				
Ingrezza	Neurocrine Biosciences	자연성이상운동증	08/11/2016		04/11/2017		○	○	○	
Brineura	BioMarin	2형 신경 세로이드 리포푸신증	05/27/2016	MA	04/27/2017	○		○	○	
Alunbrig	ARIAD Pharmaceuticals	역형성 대세포 림프종	08/29/2016		04/28/2017	○		○	○	○
Rydapt	Novartis	비만세포증	08/29/2016		04/28/2017	○	○	○	○	
Tymlos	Radius Health	갱년기 여성의 골다공증	03/30/2016	MA	04/28/2017					
Imfinzi	AstraZeneca	전이 요로 상피 세포 암종	10/13/2016		05/01/2017			○	○	○
Radicava	Mitsubishi Tanabe	근위축성 측생 경화증	06/16/2016		05/05/2017	○				
Kevzara	Sanofi	류마티스관절염	10/30/2015	03/22/2017	05/22/2017					
Baxdela	Melinta Therapeutics	급성 세균성 피부-연조직 감염	10/18/2016		06/19/2017		○		○	
Bevyxxa	Portola Pharmaceuticals	경맥혈전색전증	10/24/2016		06/23/2017		○		○	
Tremfya	Jassen	판상형 건선(PP)	11/16/2016		07/13/2017					
Nerlynx	Puma Biotechnology	유방암 (Her2 과다발현)	07/19/2016		07/17/2017					
Vosevi	Gilead Sciences	C형 간염	12/08/2016		07/18/2017		○	○	○	
Idhifa	Celgene	급성 골	12/30/2016		08/01/2017	○	○		○	
Mavyret	AbbVie	C형 간염	12/14/2016		08/03/2017		○	○	○	
Besponsa	Wyeth	급성 림프구성 백혈병	12/20/2016		08/17/2017	○		○	○	
Benznidazole	Chemo Research	사가스병	12/29/2016		08/29/2017	○			○	○
Vabomere	Rempex Pharmaceuticals	요로감염증	12/29/2016		08/29/2017		○		○	
Aliqopa	Bayer	소포성 림프종(FL)	03/16/2017		09/14/2017	○	○		○	○
Solosec	Symbiomix Therapeutics	세균성 질염	01/17/2017		09/15/2017		○		○	
Verzenio	Eli Lilly	전이성 유방암	05/05/2017		09/28/2017		○	○	○	
Calquence	Acerta Pharma	외투 세포 림프종	06/13/2017		10/31/2017	○		○	○	○
Vyzulta	Bausch&Lomb	안압 감소 치료제	07/21/2015	08/17/2017	11/02/2017					
Prevymis	MSD	거대세포바이러스 감염 및 예방	05/08/2017		11/08/2017	○	○	○	○	
Fasenra	AstraZeneca	천식	11/16/2016		11/14/2017					
Mepsevii	Ultragenyx Pharmaceutical	VII형 점액다당류증	03/16/2017		11/15/2017	○	○		○	
Hemlibra	Genentech	VIII형 혈우병	06/23/2017		11/16/2017	○		○	○	
Ozempic	Novo Nordisk	2형 당뇨병 혈당조절	12/05/2016		12/05/2017					
Xepi	Ferrer Internacional	농가진 피부감염	06/23/2016	07/17/2017	12/11/2017					
Rhopressa	Aerie Pharmaceuticals	녹내장	02/28/2017		12/18/2017					
Steglatro	MSD	2형 당뇨병 혈당조절	12/19/2016		12/19/2017					
Macrilen	Aeterna Zentaris	성장호르몬결핍증	11/05/2013	06/30/2017	12/20/2017	○				
Giapreza	La Jolla Pharmaceutical	폐혈성 쇼크	06/29/2017		12/21/2017				○	

주: MA=Major Amendment

자료: FDA, 한화투자증권 리서치센터

[표35] FDA 승인 의약품 - 2018년(1/2)

제품명	기업명	적응증	NDA/BLA	Resubmission	Approval	O/P	F/T	B/T	P/R	A/A
Lutathera	Advanced Accelerator	신경내분비종양	04/28/2016	07/26/2017	01/26/2018	○	○		○	
Biktarvy	Gilead Sciences	에이즈(HIV-1)	06/10/2017		02/07/2018				○	
Symdeko	Vertex Pharmaceuticals	남포성 섬유증	06/28/2017		02/12/2018	○	○	○	○	
Erleada	Janssen	거세저항성 전립선암	10/10/2017		02/14/2018		○		○	
Trogarzo	TaiMed Biologics	에이즈(HIV-1)	05/03/2017		03/06/2018	○	○	○	○	
Ilumya	MSD	판상형 건선(PP)	03/23/2017		03/20/2018					
Tavalisse	Rigel Pharmaceuticals	혈소판 감소증	04/17/2017		04/17/2018	○				
Crysvita	Ultragenyx Pharmaceutical	X 연관 림프구 증식증후군	08/17/2017		04/27/2018	○	○	○	○	
Lucemyra	US World Meds	Opioid 금단현상 치료	09/26/2017		05/16/2018		○		○	
Aimovig	Amgen	편두통	05/17/2017		05/17/2018					
Lokelma	AstraZeneca	고칼륨혈증	05/26/2015	11/22/2017	05/18/2018					
Doptelet	AkaRx	만성 간 질환(CLD)	09/21/2017		05/21/2018				○	
Palyngiq	BioMarin	페닐케톤뇨증(PKU)	06/30/2017	MA	05/24/2018	○	○		○	
Olumiant	Eil Lilly	류마티스관절염	01/15/2016	12/04/2017	05/31/2018					
moxidectin	Medicines Development	회선사상충증	10/13/2017		06/13/2018	○			○	
Epidiolex	GW Research	레녹스 가스토 증후군으로 인한 발작	10/27/2017		06/25/2018	○	○		○	
Zemdri	Achaogen	요로감염증	10/25/2017		06/25/2018				○	
Braftovi	Array BioPharma	흑색종(BRAF V600E, V600K 전이)	06/30/2018		06/27/2018	○				
Mektovi	Array BioPharma	흑색종(BRAF V600E, V600K 전이)	06/30/2017		06/27/2018	○				
Tpoxx	SIGA Technologies	두창(Smallpox)	12/08/2017		07/13/2018	○	○		○	
Krintafel	GSK	삼일열원충말라리아	11/22/2017		07/20/2018	○		○	○	
Tibsovo	Agios Pharmaceuticals	급성 골수 백혈병(AML)	12/21/2017		07/20/2018	○	○		○	
Orilissa	AbbVie	자궁내막통증	08/23/2017	MA	07/23/2018				○	
Omegaven	Fresenius Kabi	담즙울혈	12/01/2017		07/27/2018	○	○		○	
Mulpleta	Shionogi	만성 간 질환(CLD)	12/26/2017		07/31/2018		○		○	
Poteligeo	Kyowa Kirin	균상식균증(MF)/시자리병(SS)	10/04/2017	MA	08/08/2018	○		○	○	
Annovera	The Population Council	피임	08/17/2017		08/10/2018					
Galafold	Amicus Therapeutics	파브리병	12/13/2017		08/10/2018	○	○		○	
Onpatro	Alnylam Pharmaceuticals	말초신경병증	12/11/2017		08/10/2018	○	○	○	○	
Diacomit	Biocodex	영아기 중증 근간대성 간질	12/20/2017		08/20/2018	○			○	
Oxervate	Dompe farmaceutici	신경영양각막염	12/22/2017		08/22/2018	○	○	○	○	
Takxzyro	Dyax Corporation	혈관부종(HAE)	12/26/2017		08/23/2018	○	○	○	○	
Xerava	Tetraphase Pharma	복합성 복부 내 감염	12/28/2017		08/27/2018		○		○	
Pifeltro	MSD	에이즈(HIV-1)	10/23/2017		08/30/2018					
Lumoxiti	AstraZeneca	탈세포백혈병	01/29/2018		09/13/2018	○	○		○	
Ajovy	Teva	편두통	10/16/2017	MA	09/14/2018				○	
Copiktra	Verastem	소포성 림프종(FL)	02/05/2018		09/24/2018	○	○		○	○
Emgality	Eli Lilly	편두통	09/27/2017		09/27/2018					
Vizimpro	Pfizer	비소세포폐암(NSCLC)	01/31/2018		09/27/2018	○			○	
Libtayo	Regeneron	피부 편평 세포암	02/28/2018		09/28/2018			○	○	
Seysara	Allergan	여드름 염증성 병변	10/20/2017		10/01/2018					
Nuzuza	Paratek Pharmaceuticals	지역사회성 폐렴(CABP)	02/02/2018		10/02/2018		○		○	
Revcovi	Leadiant Biosciences	ADA 면역결핍	10/24/2017		10/05/2018	○	○		○	
Tegsedi	Ionis Pharmaceuticals	말초신경병증	11/06/2017		10/05/2018	○	○		○	
Talzenna	Pfizer	유방암 (BRCA 전이)	04/06/2018		10/16/2018				○	

주: MA=Major Amendment

자료: FDA, 한화투자증권 리서치센터

[표36] FDA 승인 의약품 - 2018년(2/2)

제품명	기업명	적응증	NDA/BLA	Resubmission	Approval	O/P	F/T	B/T	P/R	A/A
Xofluza	Shionogi	급성 단순 인플루엔자	04/24/2018		10/24/2018				○	
Lorbrena	Pfizer	비소세포폐암(NSCLC)	12/05/2017	MA	11/02/2018	○		○	○	○
Yupelri	Theravance Biopharma	만성 폐쇄성 폐질환	11/10/2017		11/09/2018					
Aemcolo	Cosmo Technologies	여행자 설사	03/16/2018		11/16/2018		○		○	
Gamifant	Novimmune	혈군탐식 증후군(HLH)	03/20/2018		11/20/2018	○		○	○	○
Daurismo	Pfizer	급성 골수 백혈병(AML)	04/27/2018		11/21/2018	○			○	
Vitrakvi	Loxo Oncology	NTRK 유전자 융합 소견 고형암	03/24/2018		11/26/2018	○		○	○	○
Firdapse	Catalyst Pharmaceuticals	람베르트 이튼 근무력 증후군	03/28/2018		11/28/2018	○		○	○	
Xospata	Astellas	급성 골수 백혈병(AML)	03/29/2018		11/28/2018	○	○		○	
Motegrity	Shire	특발성 변비	12/21/2017		12/14/2018					
Asparlas	Servier	급성 림프구성 백혈병	12/22/2017		12/20/2018	○				
Elzonris	Stemline Therapeutics	모구형질세포양수지상세포종양	06/21/2018		12/21/2018	○		○	○	
Ultomiris	Alexion Pharmaceuticals	발작성 야간 혈색소뇨증	06/18/2018		12/21/2018	○			○	

자료: FDA, 한화투자증권 리서치센터

[Compliance Notice]

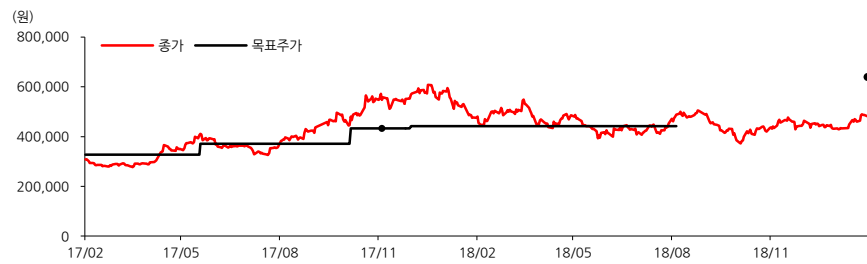
(공표일: 2019년 2월 26일)

이 자료는 조사분석 담당자가 객관적 사실에 근거해 작성하였으며, 타인의 부당한 압력이나 간섭없이 본인의 의견을 정확하게 반영했습니다. 본인은 이 자료에서 다른 종목과 관련해 공표일 현재 관련 법규상 알려야 할 재산적 이해관계가 없습니다. 본인은 이 자료를 기관투자자 또는 제 3자에게 사전에 제공한 사실이 없습니다. (신재훈)

저희 회사는 공표일 현재 이 자료에서 다른 종목의 발행주식을 1% 이상 보유하고 있지 않습니다.

이 자료는 투자자의 증권투자를 돕기 위해 당사 고객에 한하여 배포되는 자료로서 저작권이 당사에 있으며 불법 복제 및 배포를 금합니다. 이 자료에 수록된 내용은 당사 리서치센터가 신뢰할 만한 자료나 정보출처로부터 얻은 것이지만, 당사는 그 정확성이나 완전성을 보장할 수 없습니다. 따라서 이 자료는 어떠한 경우에도 고객의 증권투자 결과와 관련된 법적 책임소지에 대한 증빙으로 사용될 수 없습니다.

[한미약품 주가 및 목표주가 추이]



[투자 의견 변동 내역]

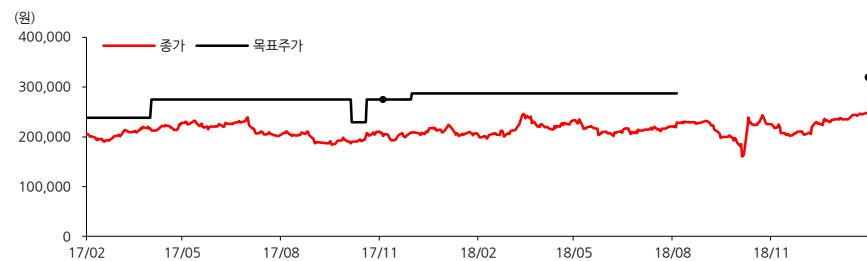
일 시	2017.02.27	2017.04.28	2017.06.14	2017.06.30	2017.07.28	2017.11.01
투자 의견	Hold	Hold	Hold	Hold	Hold	Hold
목표 가격	340,000	340,000	385,000	385,000	385,000	450,000
일 시	2018.01.30	2018.05.03	2018.07.17	2019.02.26	2019.02.26	
투자 의견	Hold	Hold	Hold	담당자 변경	Buy	
목표 가격	450,000	450,000	450,000	신재훈	640,000	

[목표주가 변동 내역별 괴리율]

*괴리율 산정: 수정주가 적용

일자	투자 의견	목표주가(원)	괴리율(%)	
			평균주가 대비	최고(최저)주가 대비
2017.06.14	Hold	370,533	5.44	-11.95
2017.11.01	Hold	433,090	11.88	-14.02
2019.02.26	Buy	640,000		

[유한양행 주가 및 목표주가 추이]



[투자의견 변동 내역]

일 시	2017.02.27	2017.04.28	2017.06.05	2017.07.31	2017.11.01	2017.11.15
투자의견	Buy	Buy	Buy	Buy	Buy	Buy
목표가격	260,000	300,000	300,000	300,000	250,000	300,000
일 시	2018.04.30	2018.07.11	2018.07.17	2019.02.26	2019.02.26	
투자의견	Buy	Buy	Buy	담당자변경	Buy	
목표가격	300,000	300,000	300,000	신재훈	320,000	

[목표주가 변동 내역별 괴리율]

*괴리율 산정: 수정주가 적용

일자	투자의견	목표주가(원)	괴리율(%)	
			평균주가 대비	최고(최저)주가 대비
2017.04.28	Buy	275,087	-22.68	-13.17
2017.11.01	Buy	229,239	-15.86	-12.40
2017.11.15	Buy	275,087	-22.44	-10.43
2019.02.26	Buy	320,000		

[메지온 주가 및 목표주가 추이]



[투자의견 변동 내역]

일 시	2019.02.26	2019.02.26			
투자의견	담당자변경	Buy			
목표가격	신재훈	160,000			

[목표주가 변동 내역별 괴리율]

*괴리율 산정: 수정주가 적용

일자	투자의견	목표주가(원)	괴리율(%)	
			평균주가 대비	최고(최저)주가 대비
2019.02.26	Buy	160,000		

[종목 투자등급]

당사는 개별 종목에 대해 향후 1년간 +15% 이상의 절대수익률이 기대되는 종목에 대해 Buy(매수) 의견을 제시합니다. 또한 절대수익률 -15~+15%가 예상되는 종목에 대해 Hold(보유) 의견을, -15% 이하가 예상되는 종목에 대해 Sell(매도) 의견을 제시합니다. 밸류에이션 방법 등 절대수익률 산정은 개별 종목을 커버하는 애널리스트의 추정치에 따르며, 목표주가 산정이나 투자의견 변경 주기는 종목별로 다릅니다.

[산업 투자의견]

당사는 산업에 대해 향후 1년간 해당 업종의 수익률이 과거 수익률에 비해 양호한 흐름을 보일 것으로 예상되는 경우에 Positive(긍정적) 의견을 제시하고 있습니다. 또한 향후 1년간 수익률이 과거 수익률과 유사한 흐름을 보일 것으로 예상되는 경우에 Neutral(중립적) 의견을, 과거 수익률보다 부진한 흐름을 보일 것으로 예상되는 경우에 Negative(부정적) 의견을 제시하고 있습니다. 산업별 수익률 전망은 해당 산업 내 분석대상 종목들에 대한 담당 애널리스트의 분석과 판단에 따릅니다.

[당사 조사분석자료의 투자등급 부여 비중]

(기준일: 2018년 12월 31일)

투자등급	매수	중립	매도	합계
금융투자상품의 비중	85.9%	14.1%	0.0%	100.0%