

헬스케어

#19-1

신한 글로벌 헬스케어 트렌드 - NASH

비중확대 (유지)

김지하 ☎ 02) 3772-4570
✉ jh.kim@shinhan.com

배기달 ☎ 02) 3772-1554
✉ kdbae@shinhan.com

- ◆ 신한 글로벌 헬스케어 트렌드 첫 번째는 NASH 치료제
- ◆ 올해 4건의 임상 3상 결과 발표로 신약 탄생 여부에 주목
- ◆ 28조원 블루오션 NASH 치료제 시장에 뛰어든 국내 기업들

신한 글로벌 헬스케어 트렌드 첫 번째는 NASH 치료제

글로벌 NASH¹⁾ 치료제 시장 규모는 16년 6억 달러에서 26년 253억 달러로 연 평균 45%씩 큰 폭으로 성장할 전망이다. 당뇨병, 고혈압과 같은 성인병 환자들에게서 발생하기 쉬운 만성 질환이고 해마다 신규 환자 수가 늘어나고 있기 때문에 시장 규모가 매우 크고 성장률도 높다.

올해 4건의 임상 3상 결과 발표로 신약 탄생 여부에 주목

현재 승인된 NASH 치료제는 없다. 질환의 발병 기전이 밝혀지지 않았고 진단과 질병의 평가도 쉽지 않았기 때문이다. 올해에는 임상 3상 단계에 있는 4개 물질의 3상 결과가 나와 최초의 NASH 치료제 탄생 여부가 결정된다. 3상 단계의 기업들에는 Intercept Pharma, Gilead., Genfit, Allergan이 있다.

28조원 블루오션 NASH 치료제 시장에 뛰어든 국내 기업들

최근 유한양행-Gilead의 기술 이전으로 NASH 치료제 시장에 대한 관심도가 높아졌다. 국내에서는 한미약품, 동아에스티, CJ헬스케어 등 다수 기업들이 연구 개발 중이다. 올해 발표된 임상 3상 물질들 중 성공 케이스가 나온다면 NASH 치료제 시장에 대한 기대감은 더욱 높아지겠다. 어느 때 보다 모멘텀이 많은 한 해이기에 글로벌 및 국내 기업들의 NASH 치료제 개발 동향에 대해 지켜볼 필요가 있다.

1) NASH (Non-Alcoholic SteatoHepatitis): 비알콜성 지방간염으로 알코올 섭취와는 무관한 비알콜성 지방간에서 간세포 손상과 염증 발생으로 진행되어 생긴 질환

주요 비알콜성 지방간염(NASH) 치료제 개발 업체 및 파이프라인 현황

회사	국가	약물 이름	임상 단계
Intercept Pharmaceutical	미국	Obeticholic acid	임상 3상
Gilead Sci.	미국	selonsertib	임상 3상
Genfit	프랑스	Elaftbranor	임상 3상
Allergan	미국	Cenicriviroc	임상 3상
한미약품	한국	HM15211	임상 1상
동아에스티	한국	DA-1229	임상 1상
CJ헬스케어	한국	CJ-14119	임상 1상
유한양행	한국		연구단계
에스티팜	한국		연구단계

자료: 각 사, 신한금융투자

글로벌 트렌드에 따라가는 R&D 전략
기술 이전도 활발히 행해지므로
트렌드를 이해할 필요 높아짐

글로벌 헬스케어 트렌드 ① NASH
1/7 유한양행-Gilead 기술 이전 계약
→시장에 대한 관심도 높아짐

매우 초기 단계임에도 L/O된 이유;
1) 현재 치료제 없는 큰 규모의 시장,
2) FDA 가이드라인 초안 발표,
3) 최초의 신약 탄생 가능

NASH는 비알콜성 지방간염으로
비알콜성 지방간(NAFLD)이 진행되어
생기는 간 질환. 원인이 다양하여
발병 기전이 명확하지 않음

- 2) 비알콜성 지방간염: NAFLD(Non-Alcoholic fatty acid disease)이라고도 하며 알코올 섭취와 무관하게 간에 지방이 많이 끼어 있는 질환
- 3) 생검(Biopsy): 환자의 병이 있는 부위의 조직을 약간 잘라내어, 직접 눈이나 현미경으로 관찰하는 일

19년 신한 글로벌 헬스케어 트렌드, 올해 첫번째 기술 이전 성공 분야인 NASH

매년 1월 초 JP모건 헬스케어 컨퍼런스를 기점으로 미국 암 학회(AACR), 미국임상종양학회(ASCO), BIO 등 주요 학회들에 참여하는 국내 기업들로 관심이 집중된다. 세계적인 학회에서 이슈가 되는 테마들은 그 해에 연구 개발 및 기술 이전이 가장 활발히 일어나고 있는 분야일 가능성이 높다. 국내 기업들도 글로벌 트렌드에 맞춰 R&D 전략을 세우기 때문에 어떤 분야가 이슈가 되고 있는지 알 필요가 있다. 앞으로 '신한 글로벌 헬스케어 트렌드' 보고서를 통해 이러한 트렌드들을 짚어볼 예정이다.

신한 글로벌 헬스케어 트렌드 첫 번째 주제는 NASH(비알콜성 지방간염) 치료제이다. 지난 1월 7일 올해 처음으로 유한양행은 미국 Gilead와 NASH(비알콜성 지방간염) 치료를 위한 2가지 약물표적에 작용하는 신약 후보물질의 기술 이전 계약을 맺었다. 총 7.85억불 규모로 계약금 0.15억불과 개발 단계별 마일스톤 7.7억불의 계약이었다. 아직 후보물질조차 나오지 않은 점을 고려하면 규모가 큰 편이다.

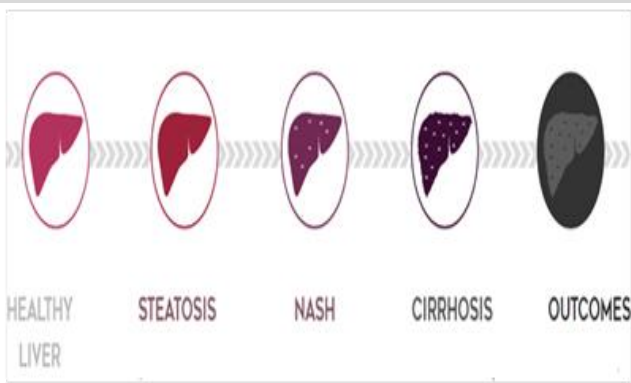
매우 초기 단계임에도 유한양행의 계약이 이루어질 수 있었던 배경은 1) 28조원의 시장 규모를 가졌음에도 아직 승인된 치료제가 없다는 것과 2) 작년 FDA에서 NASH 치료제 및 바이오마커 개발 촉구를 위한 가이드라인 초안 발표로 NASH 치료제 임상 시험 기준에 대한 초석이 마련되었다는 점, 그리고 3) 곧 임상 3상 단계 물질들의 결과가 발표되어 최초의 신약이 탄생할 시 NASH 치료제 시장이 열린다는 점이다.

이전까지 FDA의 승인 받은 치료제가 없는 NASH 치료제 시장

NASH(Non-Alcoholic SteatoHepatitis)는 비알콜성 지방간염²⁾(이하 NASH)으로 알코올 섭취와는 무관한 비알콜성 지방간(Non-Alcoholic fatty acid disease, NAFLD)에서 간세포 손상과 염증 발생으로 진행되어 생긴 질환이다. 발생 원인은 제 2형 당뇨병, 심질환, 비만 등으로 매우 다양하며 아직 발생 기전이 명확하지 않다.

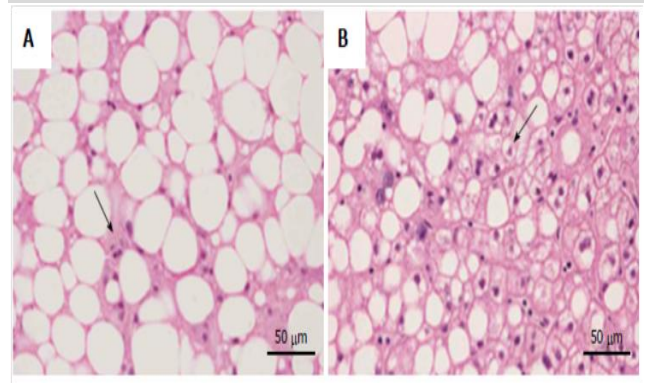
비알콜성 지방간은 증상이 없기 때문에 정확한 환자 수는 알기 어려우나 일반인의 10~24%, 비만인의 58~74%까지 보고되고 있다. NASH의 경우 비알콜성 지방간과 구별하기 위해서는 초음파 검사가 아니라 조직 생검(biopsy)³⁾을 해야하지만 잘 시행되지 않아 구별하기 어렵다. 보통 비알콜성 지방간 환자의 약 30% NASH로 발전하며 NASH까지 진행되는 데에 걸리는 시간은 약 7년 정도이다. 비알콜성 지방간과 NASH의 조직을 비교해 보면 NASH는 간세포의 풍선 변성(ballooning degeneration)과 염증이 보이는 것이 특징적이다.

비알콜성 간질환 및 NASH 진행 단계



자료: The NASH Education Program, 신한금융투자

비알콜성 지방간(사진 A) VS NASH(사진 B) 조직 비교



자료: Simona Leoni et al., "Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis", *WJG*, v24.i30.3361, 신한금융투자

간경변, 간암으로 진행될 수 있지만 현재 승인된 치료 약물 부재

4) Off-label: 의약품을 허가된 용도 이외의 적응증에 약을 처방하는 것. 적절한 약이 없어 대체 조제약으로 사용해 보는 것.

기준에 Off-label로 사용 중인 약들은 임상적 근거 부족, 안전성 문제 등으로 사용이 제한적

생활 습관 개선, 약물 치료에 반응하지 않는 환자들은 체중 조절용 수술, 결국에는 간 이식 수술을 받아야함

NASH는 지속적인 간세포 손상과 섬유화로 간경변(Cirrhosis)이나 간암으로 진행될 수 있어 식이 조절 및 체중 감량의 생활 습관 개선이 최우선된다. 하지만 현재 승인된 비알콜성 지방간과 NASH 약물 치료제는 없다. 현재 사용 중인 약물들은 모두 Off-label⁴⁾로 처방되고 있으며 그 중 잠재적인 효과가 기대되는 약물은 당뇨병 치료제로 사용 중인 PPAR- γ 작용제 Pioglitazone과 Vitamin E 단 2가지이다.

Pioglitazone은 체내의 인슐린 민감도를 개선시키고 중성 지방 감소 효과가 있어 지방간 환자에게 도움이 될 수 있다. 하지만 장기 사용시 여성에게서 체중 증가, 골절 등의 부작용이 발생하고 심부전 환자 금기 약물이기에 사용이 제한적이다. 미국 이외의 가이드라인에서는 비알콜성 지방간 및 NASH 치료제로 Pioglitazone을 제시하기에는 더 많은 근거가 필요하다는 입장이다. Vitamin E는 항산화제로 간세포의 풍선 변성(ballooning degeneration)과 염증에 효과일 수 있다. 다만 Vitamin E의 부작용(현기증, 두통, 피로감 등)들 때문에 장기적인 안전성에 있어 논쟁 중에 있다.

영국(NICE)과 미국(AASLD) 가이드라인에서는 두 약물을 치료제로 고려할 것을 제시하였으며 특히 미국은 조직 생검으로 증명된 NASH 환자에게는 사용할 수 있다고 권고하였다. 하지만 현실적으로 간 질환 환자에게 조직 생검을 진행하는 건 쉽지 않다. 검사 자체가 환자에게 무리가 갈 수 있고 비용 문제도 있기 때문이다.

약물 치료 이외에는 위 밴드술이나 위 우회술과 같은 체중 조절용 수술을 시도할 수 있지만 간 이식 수술이 빈번하게 행해진다. NASH 뿐만 아니라 모든 말기 간 질환 환자에게 권고되는 것으로 가장 마지막 수단이다. 이식 거부 반응과 이식 후 합병증, 비용을 생각해 보았을 때 많은 환자들에게 적용할 수 있는 방법은 아니다.

비알콜성 지방간 및 NASH 치료 가이드라인 정리

치료 방법	내용
생활 습관 개선	모든 가이드라인에서 권고. 식이 조절, 운동, 체중 조절을 포함한 생활 습관 개선을 말함
약물 치료	가이드라인마다 권고 약물 및 권고 수준 다름
체중 조절용 수술	식사 제한 및 음식 흡수 억제 용 수술. 생활 습관 개선과 약물 치료에 반응하지 않는 환자 고려
간 이식	마지막 수단으로 생활 습관 개선과 약물 치료에 반응하지 않는 중증 환자 고려

자료: Simona Leoni et al., Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis, *WJG*, v24.i30.3361, 신한금융투자

비알콜성 지방간 및 NASH 약물 치료 가이드라인 정리					
가이드라인 분류	EASL	NICE	ASIA-PACIFIC	AISF	AASLD
약물(군)	평가				
PPAR- γ agonists	일부 당뇨 환자만 고려	당뇨병 유무 상관없이 성인인 pioglitazone 고려	아시아인에게 근거 부족	근거 부족, 유용할 가능성 있음	조직 생검으로 증명된 NASH 환자에게 사용 (당뇨병 유무 상관없이)
Vitamin E	근거 부족	당뇨병 유무 상관없이 고려	도움되지 않음	근거	비당뇨환자 중 조직 생검으로 증명된 NASH 환자만 고려
GLP-1 analogues	근거 부족, 유용할 가능성 있음	근거 부족	아시아인에게 근거 부족	근거 부족, 유용할 가능성 있음	근거 부족
Obetolic acid	근거 매우 부족		임상 결과 기다리는 중	임상 결과 기다리는 중	근거 부족
Silymarin			근거 부족, 유용할 가능성 있음		
Metformin, PUFA, Pentoxifyline, UDCA			근거 부족 또는 도움되지 않음		
Statins			안전하지만 도움되지 않음		

자료: Simona Leoni et al., Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis, *WJG*, v24.i30.3361, 신한금융투자
(EASL: European Association for the Study of the Liver; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; AISF: Italian Association for the Study of the Liver; AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases.)

글로벌 NASH 치료제 시장
16년 6억 달러 → 26년 253억 달러
연 평균 45%씩 성장할 전망

오래 전부터 개발 시도가 있었지만
효과 부족 및 안전성 문제로 실패한
사례들이 있음

실패 원인으로는 질병의 발병 기전이
명확하지 않고 효율적인 진단 및 평가
기준이 없기 때문

28조원의 블루오션 시장을 장악하기 위해 글로벌 빅파마들은 고군분투 중

글로벌 NASH 치료제 시장 규모는 16년 6억 달러에서 26년 253억 달러로 연 평균 45%씩 큰 폭으로 성장할 전망이다. 당뇨병, 고혈압과 같은 성인병 환자들에게서 발생하기 쉬운 만성 질환이고 해마다 신규 환자 수가 늘어나고 있기 때문에 시장 규모가 매우 크고 성장률도 높다. 향후 신약이 승인 받을 때마다 NASH 치료제 시장은 급격히 확장될 것이다. 약 28조원의 블루오션 시장에서 선두 자리를 차지하기 위해 글로벌 빅파마들은 오랜 기간동안 고군분투하고 있다.

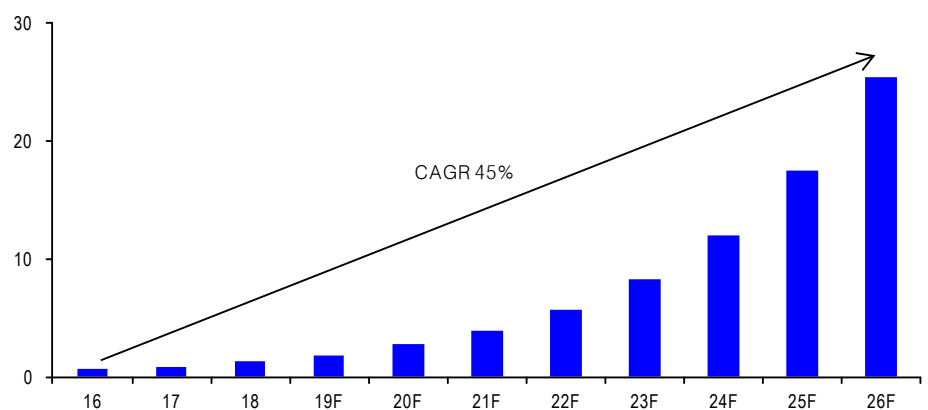
빅파마들의 NASH 치료제 개발 시도는 오래 전부터 이루어지고 있으며 많은 기업들이 실패하였다. 대표적인 개발 실패 사례로는 미국 Galectin Therapeutics의 GR-MD-02이다. 17년 12월 Galectin-3 타겟 약물인 GR-MD-02의 임상 2상 결과 주요 평가 기준에서 통계적으로 유의미한 결과가 나오지 않아 3상 진입이 사실상 중단되었다. 이후 작년 5월 임상 3상 진입을 밝혔으나 아직까지 임상 계획 중에 있다.

길리어드는 이미 NASH 치료제 개발에 2번 실패한 적이 있다. 간염 치료제에 이어 NASH 치료제로 간 질환에서의 입지를 굳건히 할 전략을 가진 길리어드가 유한양행과 다른 바이오텍들에서 여러 파이프라인을 기술 이전 해와야 했던 이유이다. 첫 번째 실패 약물은 2007년 LG생명과학에서 기술 이전 해 간 Caspase 저해제 GS-9450이다. 2010년 후기 임상 2상 단계에서 안전성 문제로 중단되었다. 두 번째 실패 약물은 Simtuzumab으로 LOXL2 타겟 항체의약품이며 섬유화증 치료 기전을 이용해 개발되었지만 16년 효과 부족으로 임상 2상 단계에서 중단되었다.

아직까지 승인된 약물이 없는 이유는 NASH 질환의 발병 기전이 밝혀지지 않았고 진단과 질병의 평가도 쉽지 않았기 때문이다. 질병의 중증도나 치료제의 효과를 평가할 때 사용하는 간 기능 수치(ALT, AST)는 정확도가 다소 부족하며 초음파 등의 이미징으로 평가하기에는 객관성이 떨어진다. 조직 생검을 매번 시행할 수도 없어 임상 진행에서도 어려움을 겪고 있다.

글로벌 NASH 치료제 시장 규모 전망

(십억달러)



자료: GlobalData, 신한금융투자

주요 NASH 치료제 개발 실패 사례

회사	약물 이름	중단 시기	임상 단계	중단 이유
Galectin Therapeutics	GR-MD-02	17년 12월	임상 2상	효능 부족
Gilead Sci.	Simtuzumab	16년 1월	임상 2상	효능 부족
Gilead Sci. / LG화학	GS-9450	10년 4월	임상 2상	안전성 문제

자료: 신한금융투자

지난 12월 FDA NASH 치료제 개발
촉진을 위한 가이드라인 초안 발표
치료제 개발 필요성을 강조하며 임상
시험과 약물의 평가 기준에 대한 내용

조직 생검을 대체할 비침습적 바이오
마커 함께 개발할 것을 권고

작년 12월 FDA에서는 NASH 치료제의 개발 촉진을 위한 가이드라인 초안을 발표하였다. 치료제의 개발에 난항을 겪고 있었던 기업들에게는 희소식이었다. 발표 당시 FDA 국장인 Scott Gottlieb은 NASH와 비알콜성 지방간 치료제의 개발 필요성에 대해 강조했다. 가이드라인 초안에서는 임상 시험 디자인, 임상 환자 선정 기준부터 단계별 약물의 유효성과 안전성의 평가 기준에 대해 정리되어 있다. 특히 병의 진행 속도가 느린 간 질환의 특성상 환자의 생존율이나 진행을 평가 확인이 어렵다. 대신 간의 조직검사를 통한 증상 완화 확인을 종결점에 포함할 시 신속 승인(accelerated approval)이 가능하다는 부분이 주목할 점이다.

또한 NASH 치료제 개발을 위해서는 조직 생검을 대체할 객관적이고 비침습적인 진단 및 질환의 평가 방법이 우선 개발되어야 한다. 비침습적인 평가 기준의 필요성을 재차 언급하며 신약과 바이오마커를 함께 개발하는 것을 권고하였다.

FDA에서 발표한 NASH 치료제 관련 가이드라인 초안

Noncirrhotic Nonalcoholic Steatohepatitis With Liver Fibrosis: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry

Additional copies are available from:

Office of Communications, Division of Drug Information
Center for Drug Evaluation and Research
Food and Drug Administration

자료: FDA, 신한금융투자

FDA NASH 가이드라인 초안 주요 내용

NASH 및 NAFLD 치료 개요	1) 현재까지 승인된 NASH 치료제 없으며 환자의 부담이 크고 결국에는 간 이식까지 받아야 하는 질병 2) NASH, NAFLD 진행 속도를 늦추거나 증상 호전시킬 수 있는 치료제에 대한 Unmet needs 높다 3) 간수치는 정확성 높지 않고, 초음파 같이 섬유화 정도 측정하는 방법도 측정 방식에 따른 편차가 크다
초안 발행 목적	1) Noncirrhotic NASH with fibrosis(비간경변성의 섬유화를 보이는 NASH)에 대한 약물 개발 촉진 2) NASH 진단 위한 비침습적인 방법, 다시 말해 바이오마커 개발 촉구
초기 임상 2상	1) 조직학적 검수 필수 아님 2) 임상 전 POC 우선적 시행 제안 3) 바이오마커, 간수치, 이미지 등 과학적 판단 근거 제시하는 것도 종결점 포함 가능
후기 임상 2상	1) POC 완료한 약물이 가지는 조직학적 치료효과 확인을 종결점으로 선정해야함 2) 염증 감소와 간섬유화 감소를 통해 확인(조직학적 검사) 3) 조직학적 변화 관찰 위해 최소 12~18개월 진행해야함
임상 3상	1) 임상 환자 선정 기준, 임상 디자인, 임상적인 유효성에 대한 정의 2) 임상 가능 환자: 최대 6개월 이내에 조직검사 통해 NASH로 진단된 환자만 가능(NASH score 1단계 이상 4단계 이하) 3) 임상적인 이점 정의: 간경변으로의 진행, 비보상적인 이벤트들(간성혼수, 복수, 위정맥류출혈) 감소, 간 이식 등을 포함하는 복합적인 종결점에서 위약 대비 우수성을 입증하는 것 4) 진행 속도가 느린 특성상 생존율이나 진행 평가 대신 간의 조직검사를 통한 증상 완화 확인 → 신속 승인(accelerated approval) 가능 5) 종결점으로는 간염 증상 완화, NASH-CRN 섬유화 지수 1단계 이상 개선, 풍선 변성 억제 등을 예시로 삼음

자료: FDA, 신한금융투자 정리

올해 4개 물질의 임상 3상 결과 발표 예정으로 최초의 신약 탄생 가능성 ↑

3상 결과 발표 예정 시기

- 1) Intercept 올해 1분기
- 2) Gilead 올해 상반기
- 3) Genfit 올해 하반기
- 4) Allergan 올해 하반기

올해 최초의 NASH 치료제 탄생할까?

올해는 NASH 치료제 산업에서 가장 중요한 한 해이다. 임상 3상 단계에 있는 4개 물질의 3상 결과가 나와 최초의 NASH 치료제 탄생 여부가 결정되는 해이기 때문이다.

가장 결과 발표가 빠른 파이프라인은 Intercept의 Obeticholic acid이다. Obeticholic acid는 변형된 담즙산 유사체로 상품명 Ocaliva로 16년 원발성 지방성 담관염 치료제로 승인 받아 사용되고 있다. Ocaliva는 Farnesoid X receptor (FXR)이라 불리는 수용체에 리간드로 작용해 인슐린 민감도 증가, 섬유화 작용 감소, 중성 지방 합성 감소의 효과를 가진다. 이러한 작용 기전을 이용해 NASH 치료제로도 개발 중이며 현재 임상 3상 단계로 올 1분기에 중간 결과 발표가 예상된다. 이미 허가를 받은 제품인데다 임상 2상 결과에서 섬유증 완화 효과를 보여 가장 상용화에 가까운 약물이다.

Gilead Sci.의 Selonsertib은 ASK1 저해제로 임상 3상 결과를 올 상반기 중으로 발표할 예정이다. Selonsertib은 간 내 염증, 섬유화를 악화시키는 스트레스 반응 경로를 저해하는 기전을 가진다. Intercept의 Ocaliva에 비해 섬유화가 더 진행된 환자들을 대상으로 임상을 진행 중이다.

Genfit은 Elafibranor는 PPAR α/β 작용제로 중성 지방과 혈당을 낮추는 기전을 가진다. 임상 2상 결과 간의 지방과 섬유증 감소 효과가 다소 부족했으나 중증 환자들에게서는 증상이 호전되는 결과를 얻어 3상을 강행했었다. 임상 3상 결과는 올해 하반기 발표될 예정이다.

Allergan의 Cenicriviroc의 염증과 섬유화 완화 작용을 이용하여 NASH 치료제로 개발 중이다. Cenicriviroc은 CCR2/CCR5(C-C Chemokine receptor type 2/5) 저해제로 항 염증 및 항섬유화 작용을 가진다. 기존 HIV 치료제로도 개발 중이었던 물질로 NASH 치료제로는 독특한 기전을 가지기에 주목을 받고 있다. 임상 3상 결과 발표는 올해 하반기로 예상된다.

국내에서는 한미약품, 동아에스티, CJ헬스케어가 임상 1상 진행 중

유한양행 이외에도 다수의 국내 기업들도 NASH 치료제 개발을 진행 중이다. 한미약품의 HM15211과 동아에스티의 DPP-4 저해제 DA-1229는 현재 임상 1상 중이며 CJ헬스케어의 CJ-14199도 최근 국내 임상 1상 승인을 받았다. 에스티팜도 작년 6월 한국화학연구원과 NASH 치료제 후보물질 공동 연구 협약을 체결해 개발 중이다.

주요 비알콜성 지방간염(NASH) 치료제 개발 업체 및 파이프라인 현황

회사	국가	약물 이름	임상 단계	작용 기전	결과 발표 시기	시가총액(십억원)	19F PER	19F PBR
Intercept Pharmaceuticals	미국	Obeticholic acid	임상 3상	FXR Agonist	1Q19	3,691		
Gilead Sci.	미국	selonsertib	임상 3상	ASK1 Inhibitor	1H19	98,312	10.0	2.9
Genfit	프랑스	Elafibranor	임상 3상	PPAR α/β Agonist	2H19	727		14.3
Allergan	미국	Cenicriviroc	임상 3상	THR β Agonist	2H19	57,934	9.3	0.8
Madrigal pharmaceuticals	미국	MGL-3196	임상 2상	THR β Agonist		1,953		
Viking therapeutics	미국	VK2809	임상 2상	THR β Agonist		642		
Galmed pharmaceuticals	이스라엘	Aramchol	임상 2상	Fatty acid bile conjugate		200		
한미약품	한국	HM15211	임상 1상	LAPS Triple Agonist		4,987	95.4	6.5
동아에스티	한국	DA-1229	임상 1상	DPP-4 저해제		861	28.7	1.4
CJ헬스케어	한국	CJ-14199	임상 1상	Sodium-bile acid cotransporter-inhibitors				
유한양행	한국		연구단계			2,826	26.8	1.6
에스티팜	한국		연구단계			344		

자료: 각 사, Bloomberg, 신한금융투자

한미약품 JP모건 컨퍼런스에서
NASH 치료제 물질 HM15211 발표
글루카곤/GLP-1/GIP Triple agonist로
3가지 작용의 시너지 효과 기대
올해 3분기 임상 1상 완료 예정

국내 기업들의 개발 속도가 늦지만
치료제가 없는 블루오션이기에
참여 기업 수는 증가하는 추세

최초의 NASH 치료제 탄생 시
치료제 개발 기대 고조

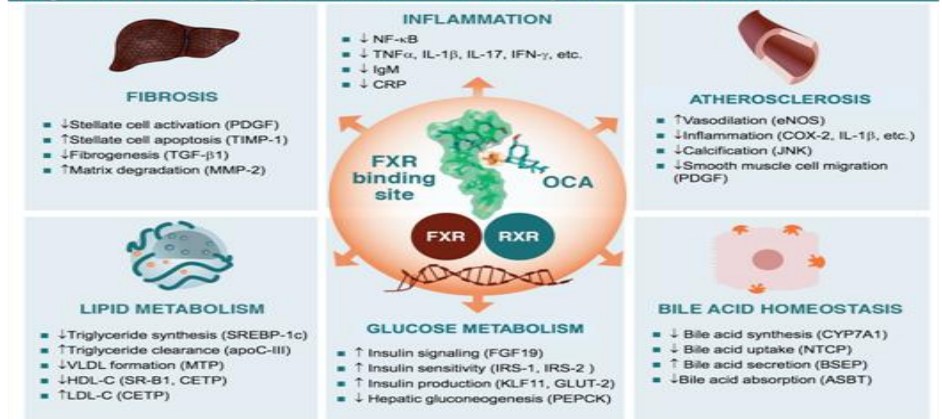
한미약품은 최근 열린 JP모건 헬스케어 컨퍼런스에서 HM15211(LAPS Triple-agonist)을 주요 파이프라인으로 소개했다. HM15211은 한미약품의 랩스커버리 기술을 적용한 물질로 글루카곤, GLP-1(Glucagon-like peptide-1), GIP를 자극하는 triple agonist이다. 글루카곤은 체내 대사를 촉진하고 GLP-1은 혈당 강하 및 체중 감소 작용을 가진다. GIP(Gastric inhibitory polypeptide)는 인슐린 분비 작용 뿐만 아니라 염증 완화 및 섬유화 저해 작용을 가져 HM15211은 이 3가지 작용의 시너지 효과를 기대해볼 수 있다. HM15211은 올해 3분기 임상 1상 완료 예정이다.

NASH 치료제로 이미 임상 3상을 진행 중인 글로벌 빅파마들보다는 국내 기업들의 임상 진전도가 늦다. 그럼에도 불구하고 NASH 치료제 개발에 참여하는 기업들이 많아지고 있는 이유는 여전히 기술 이전 및 공동 개발 계약이 빈번하게 이루어지기 때문이다. 그리고 first-mover가 아니더라도 워낙 큰 규모의 시장이기 때문에 성공 후 기대되는 매출액이 크고 우리나라가 간 질환 환자 수도 세계적으로 많은 국가인 만큼 국내만으로도 시장성은 충분하다.

올해 발표된 임상 3상 물질들 중 성공 케이스가 나온다면 NASH 치료제 시장에 대한 기대감은 더욱 높아지겠다. 어느 때 보다 모멘텀이 많은 한 해이기에 글로벌 및 국내 기업들의 NASH 치료제 개발 동향에 대해 지켜볼 필요가 있다.

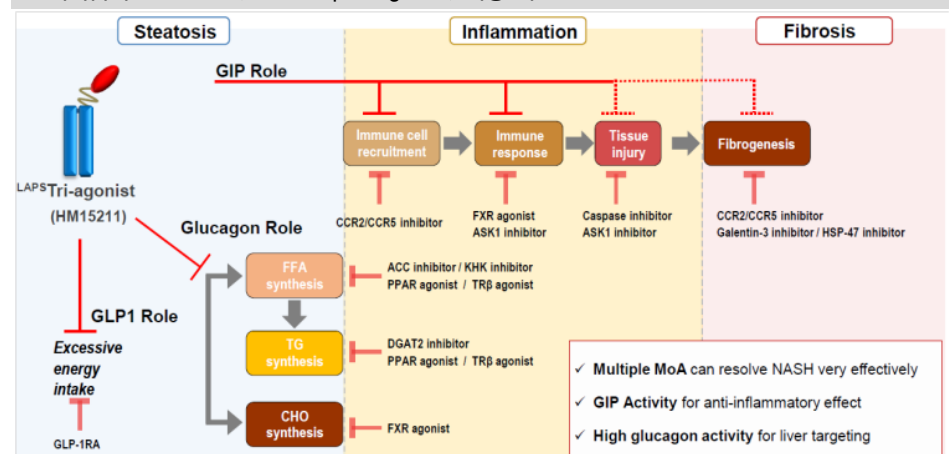
Intercept pharmaceuticals 파이프라인 Obeticholic acid(Ocaliva) 작용 기전

Key FXR Pathways Described in Multiple Animal Models



자료: Intercept, 신한금융투자

한미약품의 HM15211(LAPS Triple-agonist) 작용 기전



자료: 한미약품, 신한금융투자

본문 용어 설명

번호	용어	설명
1	NASH(Non-Alcoholic SteatoHepatitis)	비알콜성 지방간염으로 알코올 섭취와는 무관한 비알콜성 지방간에서 간세포 손상과 염증 발생으로 진행되어 생긴 질환. 당뇨병, 심장질환, 비만 등 원인이 다양하며 발병 기전이 명확하지 않음.
2	비알콜성 지방간	NAFLD(Non-Alcoholic fatty acid disease)이라고도 하며 알코올 섭취와 무관하게 간에 지방이 많이 끼어 있는 질환
3	파이프라인	제품 특허는 되어 있으나 시험이 필요한 발명으로(주로 의약 특허) 제품화 과정이 오래 걸린 제품
4	유전자치료제	잘못된 유전자를 정상 유전자로 바꾸거나 치료 효과가 있는 유전자를 재료로 하는 치료제. 유전자를 재료로 하는 의약품
5	CAR-T	키메라 항원 수용체 T 세포를 조작해 암을 공격하도록 만든 혈액암 치료제
6	생검(Biopsy)	환자의 병이 있는 부위의 조직을 약간 잘라내어, 직접 눈이나 현미경으로 관찰하는 일
7	풍선 변성	조직 내 지방 세포 사이로 염증세포가 파고 들어 생기는 풍선 모양의 세포 변성
8	섬유증(Fibrosis)	재생(reparative)이나 반응 과정에서 기관이나 조직에 과도한 섬유성 결합조직이 형성되는 것. 섬유화가 진행되면 간세포 기능이 저하됨
9	간경변(Cirrhosis)	간염이 장기간 지속되면서 간세포가 파괴되어 섬유화가 진행되고 재생결절들이 생기면서 간의 점진적인 기능 저하를 초래하는 상태
10	간암(Hepatic cancer)	간암(간세포암종)은 간을 이루고 있는 간세포에서 생겨난 악성 종양
11	작용제(agonist)	수용체와 결합하여 수용체를 활성화시켜 생물학적인 반응을 유도하는 물질로 신경전달 물질이나 호르몬 등과 같은 기능을 보여주는 작용물질 또는 작용약제
12	인슐린	생체 내에서 혈당을 강하시키는 호르몬으로 췌장의 Beta 세포에서 분비됨
13	심부전	수용체와 결합하여 수용체를 활성화시켜 생물학적인 반응을 유도하는 물질로 신경전달 물질이나 호르몬 등과 같은 기능을 보여주는 작용물질 또는 작용약제
14	항산화제	산화를 방지하는 물질을 총칭하여 일컫는 말. 생체 내 산화 반응은 세포에 손상을 주고 산화 동맥경화, 심혈관계 장애, 노화, 발암 등 각종 질환에 관여함. 항산화제는 이런 산화 작용으로부터 세포를 보호하는 역할을 함
15	이식 거부 반응	이식 받은 조직이나 기관을 거부하는 반응으로 이식자의 면역체계에 의해 조직 및 기관이 파괴됨
16	간 기능 검사	간의 여러 기능 상태를 조사하기 위하여 행하는 모든 검사. ALT, AST, ALP, GGT, 빌리루빈 검사 등이 있으며 간 손상 여부를 나타냄
17	종결점(Endpoint)	임상 시험의 마지막에 주어진 치료가 작용했는지 여부를 보기 위한 주요 결과
18	비침습적 검사	인체에 고통을 주지 않고 실시하는 검사
19	바이오마커(Bio-marker)	단백질이나 DNA, RNA(리보핵산), 대사 물질 등을 이용해 몸 안의 변화를 알아낼 수 있는 지표
20	POC(Proof-Of-Concept)	약물의 POC 과정은 임상 1상에서 2상 사이에 이루어지며 물질이 병태생리학적으로 효과가 있는지 확인하기 위해 디자인 된 소규모 시험
21	신속 승인(Accelerated approval)	FDA가 미충족 수요를 해결하기 위해 중증 질환에 대한 약물 대상으로 승인을 더 빠르게 해주는 것
22	담즙산	쓸개즙의 주요 성분으로, 음식물의 소화 및 소화산물, 특히 지방·카로티노이드·비타민의 흡수를 도와주는 역할을 함
23	리간드(Ligand)	특정 수용체에 특이적으로 결합하는 비교적 저분자의 화합물
24	글루카곤(Glucagon)	인슐린과 반대 작용을 하는 단백질성 호르몬으로 췌장의 Alpha 세포에서 분비됨
25	GLP-1	Glucagon-like-peptide-1의 약자로 인슐린 분비를 증가시키는 체내 호르몬
26	GIP	Gastric inhibitory polypeptide의 약자로 소장내면의 K세포에서 분비되는 소화관호르몬으로, 위산 분비를 억제하고 인슐린 분비를 촉진

자료: 신한금융투자

Compliance Notice

- ◆ 이 자료에 게재된 내용들은 본인의 의견을 정확하게 반영하고 있으며, 외부의 부당한 압력이나 간섭없이 작성되었음을 확인합니다.(작성자 : 김지하, 배기달)
- ◆ 자료 제공일 현재 당사는 상기 회사가 발행한 주식을 1% 이상 보유하고 있지 않습니다.
- ◆ 자료 제공일 현재 당사는 지난 1년간 상기 회사의 최초 증권시장 상장시 대표 주관사로 참여한 적이 없습니다.
- ◆ 자료제공일 현재 조사분석 담당자는 상기회사가 발행한 주식 및 주식관련사체에 대하여 규정상 고지하여야 할 재산적 이해관계가 없으며, 추천의견을 제시함에 있어 어떠한 금전적 보상과도 연계되어 있지 않습니다.
- ◆ 당자료는 상기 회사 및 상기회사의 유가증권에 대한 조사분석담당자의 의견을 정확히 반영하고 있으나 이는 자료제공일 현재 시점에서의 의견 및 추정치로서 실적치와 오차가 발생할 수 있으며, 투자를 유도할 목적이 아니라 투자자의 투자판단에 참고가 되는 정보제공을 목적으로 하고 있습니다. 따라서 종목의 선택이나 투자의 최종결정은 투자자 자신의 판단으로 하시기 바랍니다.
- ◆ 본 조사분석자료는 당사 고객에 한하여 배포되는 자료로 어떠한 경우에도 당사의 허락없이 복사, 대여, 재배포될 수 없습니다.

투자등급 (2017년 4월 1일부터 적용)

종류	비중	비중	비중	비중	비중
매수	향후 6개월 수익률이 +10% 이상	비중확대	업종내 커버리지 업체들의 투자의견이 시가총액 기준으로 매수 비중이 높을 경우		
Trading BUY	향후 6개월 수익률이 -10% ~ +10%	중립	업종내 커버리지 업체들의 투자의견이 시가총액 기준으로 중립적일 경우		
중립	향후 6개월 수익률이 -10% ~ -20%	축소	업종내 커버리지 업체들의 투자의견이 시가총액 기준으로 Reduce가 우세한 경우		
축소	향후 6개월 수익률이 -20% 이하				

신한금융투자 유니버스 투자등급 비율 (2019년 01월 11일 기준)

매수 (매수)	96.35%	Trading BUY (중립)	1.83%	중립 (중립)	1.83%	축소 (매도)	??%
---------	--------	------------------	-------	---------	-------	---------	-----