

<제약산업의 동향(C & EN, Dec. 2, 2002)>

<전반적인 동향>

제약산업이 최근에 생산성이나 투자자의 투자에 있어서 하강하고 있지만, 아직 많은 유리한 요인들이 있다. 약 70개국 이상의 판매 데이터에 의하면 2001년에 세계의 제약산업은 3642억 달러에 달하였고 2000년에 비해 12%가 성장하였다.

제약산업은 세계에서 가장 큰 산업중의 하나이며 어떤 다른 산업들에 비교해볼 때 크게 흔들림이 없다. 그러나 지역적인 면에서 볼 때는 상당히 다르다. 미국은 지금까지 가장 큰 단일시장을 갖고 있으며 가장 역동적이다. 미국시장의 상승은 지난 10년동안 제약산업에 있어 화제중의 하나가 되어왔다. 1992년에 미국시장은 세계 제약 판매의 34%정도 이었지만 지금은 50%를 차지하고 있으며 2006년에는 약 3300억 달러에 육박할 것이라고 예상하고 있다. 이러한 성장의 원동력은 빠르고 지속적인 경제성장, 높은 고용률, 자유가격, 고객에 대한 직접적인 홍보등에서 나온 것이라 볼 수 있다.

일본은 제약산업에 있어서 세계에서 두 번째로 큰 단일시장을 갖고 있지만, 현재 가격통제 및 열악한 경제환경 때문에 침체되어 있는 상태이다. 지난 10년동안 세계시장의 거의 반을 차지하고 있었다. 어떤 유럽의 국가도 뚜렷하게 두각을 나타내지 못하고 있지만, 유럽대륙 전체를 보면 상당한 시장을 차지하고 있다. 가장 흥미로운 시장들중의 하나는 중국인데, 많은 주요한 서방 및 일본의 회사들이 이미 토대를 확립하였으며, 잠재적으로 이익이 남는 지역으로 보고 있다.

GLOBAL SALES

North America led in sales and growth in 2001

WORLD AUDITED MARKET	2001 SALES (\$ BILLIONS)	% OF GLOBAL SALES	% GROWTH (CONSTANT \$)
North America	\$181.8	50%	17%
Europe	88.0	24	10
Japan	47.6	13	4
Asia, Africa, Australasia	27.9	8	9
Latin America	18.9	5	0.1
TOTAL	\$364.2	100%	12%

2001년에 상위 10대 치료제들이 총 시장의 32%를 차지하였다. 이중 선두를 달리고 있는 치료제들은 콜레스테롤 및 트리글리세리드 저하제, 정신병 치료제, 경구용 당뇨병 치료제, 전신 항히스타민제로서 20%이상의 성장률을 보였다. Prilosec/Losec, Prevacid, Aciphex/Pariet등과 같은 수소온반체 억제제(proton pump inhibitor)는 항궤양제로 이용되고 있는데, 비록 Prilosec이 2001년동안 단일품목으로 가장 많이 팔리는 위치를 빼앗기긴 했지만, 여러 항궤양제가 아직도 치료제 분야에서 두각을 나타내고 있다.

THERAPY LEADERS
Four classes grew more than 20% in 2001

AUDITED WORLD THERAPY CLASS	2001 SALES (\$ BILLIONS)	% OF GLOBAL SALES	% GROWTH (CONSTANT \$)
Antiulcerants	\$19.5	6%	14%
Cholesterol & triglyceride reducers	18.9	5	22
Antidepressants	15.9	5	20
Nonsteroidal antirheumatics	10.9	3	16
Plain calcium antagonists	9.9	3	4
Antipsychotics	7.7	2	30
Oral antidiabetics	7.6	2	30
Plain ACE Inhibitors	7.5	2	5
Cephalosporins & combinations	6.7	2	0
Systemic antihistamines	6.7	2	22
TOTAL	\$111.3	32%	16%

제약산업에 있어 새로운 분야들이 빠르게 성장하고 있다. 일부는 천식 및 고혈압과 같은 장기치료에 필요한 새로운 종류의 약품들이 있고, 그밖에 주의력결핍 과잉행동 장애(attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)), 알츠하이머 질환, 골다공증(osteoporosis)등과 같은 질병 치료제 시장이 빠르게 성장하고 있다.

또한 HIV 항바이러스제 (예를들면 Roche and Trimeris의 융합 억제제(fusion inhibitor)인 Fuzeon과 같은 새로운 약품), 발기 기능장애 치료제 (예를들면 Eli Lilly/ICOS Corp.의 Cialis, Bayer/Glaxo-SmithKline의 Levitra), 인터페론, 혈소판 응고 저해제등과 같은 치료제들의 성장도 돋보이고 있다.

이러한 치료제 성장의 원동력중의 하나는 노령인구의 증가 때문으로 생각된다. 2005년까지 미국 인구의 약 30%가 50세 이상이 될 것이다. 이것은 고혈압, 당뇨병, 높은 콜레스테롤 수치, 골관절염(osteoarthritis), 갱년기 장애(menopause symptom)등과 같은 질병에 대한 치료의 수요를 증가시킬 것이다.

NEW GROWTH
Products for asthma were the fastest growing therapy class in 2001

THERAPY AREA	USAGE	PRODUCTS	2001 SALES (\$ MILLIONS)	% GROWTH (CONSTANT \$)
Beta-2 stimulants plus corticoids	Asthma	Advair (Seretide), Symbicort	\$1,307	317%
Angiotensin II antagonists plus diuretics	Hypertension	Hyzaar, Co-Diovan	1,377	57
Psychostimulants	ADHD	Concerta, Adderall XR	1,044	46
Anti-Alzheimer's disease products	Alzheimer's disease	Aricept, Exelon	1,224	43
Bone calcium regulators	Osteoporosis	Fosamax, Actonel	3,106	35
Plain ATIIAs	Hypertension	Cozaar, Diovan	3,636	34
Other cytostatics	Cancer	Glivec, Rituxan (MabThera)	2,054	33
Immunosuppressants	Transplantation	Rapamune, Prograf	3,552	29
Other sex hormones	Osteoporosis, menopause symptoms	Evista, Livial	913	27

ADHD = attention deficit hyperactivity disorder.

상위 10품목은 2001년에 22%의 성장을 기록했고, 약 402억 달러의 판매를 보였다. 현재 과콜레스테롤(hypercholesterolemia) 치료제인 Lipitor는 세계에서 제일 많이 팔리는 품목이다. COX-2 inhibitor 또는 coxibs, Celebrex, Vioxx등은 특히 1999년에 처음으로 다양한 통증 및 관절염 치료제로 나타난 후 계속 빠른 성장하고 있다. Vioxx는 2001년에 처음으로 상위 10품목에 진입하였고, 반면에 Lilly의 항우울제(iconic antidepressant) Prozac은 상위 10품목에서 빠졌다.

TOP 10 PRODUCTS
Lipitor is now the world's top-selling drug

BRAND NAME	INGREDIENT	COMPANY	INDICATION	2001 SALES (\$ BILLIONS)	% GROWTH (CONSTANT \$)
Lipitor	Atorvastatin	Pfizer	Hypercholesterolemia	\$7.0	31%
Prilosec	Omeprazole	AstraZeneca	Ulcers, GERD	6.1	0
Zocor	Simvastatin	Merck & Co	Hypercholesterolemia	5.3	25
Norvasc	Amlodipine	Pfizer	Hypertension	3.7	14
Prevacid	Lansoprazole	Takeda/Abbott	Ulcers, GERD	3.5	13
Zyprexa	Olanzapine	Eli Lilly	Schizophrenia	3.2	35
Celebrex	Celecoxib	Pharmacia/Pfizer	Pain, arthritis	3.1	32
Procrit (Eprex)	Erythropoietin	J&J/Amgen	Anemia	2.9	35
Paxil (Seroxat)	Paroxetine	GSK	Depression	2.8	19
Vioxx	Rofecoxib	Merck & Co	Pain, arthritis	2.6	44
ALL 10 PRODUCTS				\$40.2	22%

J&J = Johnson & Johnson; GERD = gastroesophageal reflux disease.

상위 10품목외에 AstraZeneca의 Nexium과 같은 단일 품목이 Prilosec을 대체하면서 빠른 성장률을 보이고 있다. 많은 새로운 품목과 같이, Nexium은 Prilosec의 이성질체로 더 안전하고 효율적이며 빠른 작용을 하도록 설계되었다. 많은 약들은 라세미체 형태, 즉 키랄 이성질체들의 혼합물로 투약이 된다. 종종 한 이성질체만이 약의 효능을 나타내고 다른 이성질체는 바람직하지 못한 부작용을 나타낼지도 모른다. 다른 isomeric drug로서 Lundbeck & Forest의 CipraleX/Lexapro(Cipramil/Celexa), Schering-Plough의 Clarinex(Claritin), Aventis의 Allegra(Seldane)과 같은 항히스타민제들이 있다.

Prilosec의 특허가 2001년 10월 미국에서 만료된 후, AstraZeneca는 제약시장에서 Nexium을 출시하여 성공을 거두었다. 2001년 3월에 출시하여 2002년 10월까지 수소운반체 억제제 시장의 20%이상을 차지하였다.

FASTEST GROWING

Nexium's sales grew the most in 2001

BRAND NAME	INGREDIENT	COMPANIES	INDICATION	2001 SALES (\$ MILLIONS)	% GROWTH (CONSTANT \$)
Nexium	Esomeprazole	AstraZeneca	Ulcers, GERD	\$623	999%
Protonix	Pantoprazole	Altana/Wyeth	Ulcers, GERD	695	426
Advair (Seretide)	Albuterol (salmeterol) plus fluticasone	GSK	Asthma	1,103	351
Remicade	Infliximab	J&J/Schering- Plough	Crohn's, rheumatoid arthritis	753	168
Aciphex	Rabeprazole	Eisai/J&J	Ulcers, GERD	1,017	99
Rituxan	Rituximab	Idec/Genentech/ Roche	Non-Hodgkin's lymphoma	743	88
Seroquel	Quetiapine	AstraZeneca	Schizophrenia	793	82
Actos	Pioglitazone	Takeda/Eli Lilly	Diabetes	1,151	79
Avandia	Rosiglitazone	GSK	Diabetes	1,128	65
Diovan	Valsartan	Novartis	Hypertension, heart failure	736	63
Celexa	Citalopram	Lundbeck/Forest	Depression	1,107	61

J&J = Johnson & Johnson; GSK = GlaxoSmithKline; GERD = gastroesophageal reflux disease.

아래의 표는 미래에 빠른 성장을 나타낼 것으로 예상되는 품목들을 보여주고 있다.

FUTURE BLOCKBUSTERS?

New drugs can lead to dramatic changes in health care

BRAND NAME	INGREDIENT	COMPANY	INDICATION
Abilify	Aripiprazole	Otsuka, Bristol-Myers Squibb	Schizophrenia
Cialis	Tadalafil	Lilly, ICOS	Erectile dysfunction
Crestor	Rosuvastatin	Shionogi, AstraZeneca	Hypercholesterolemia
Cymbalta	Duloxetine	Lilly	Depression
Exubera	Inhaled insulin	Aventis, Pfizer, Inhale	Diabetes
Forteo	Teriparatide	Lilly	Osteoporosis
Levitra	Vardenafil	Bayer, GlaxoSmithKline	Erectile dysfunction
Prexige	Lumiracoxib	Novartis	Arthritis, pain
Zetia (Ezetrol)	Ezetimibe	Schering-Plough, Merck	Hypercholesterolemia
	Adalimumab	Cambridge Antibody Technology Group, Abbott	Rheumatoid arthritis, Crohn's disease

아래의 표는 세계 상위 10개의 제약회사들을 보여주고 있다.

TOP 10 COMPANIES
Merck had a slight lead in 1990 but fell to third place in 2000

1990				2000		
RANK	COMPANY	NATIONALITY	GLOBAL MARKET SHARE	COMPANY	NATIONALITY	GLOBAL MARKET SHARE
1	Merck & Co.	U.S.	3.8%	Pfizer	U.S.	7.1%
2	Bristol-Myers Squibb	U.S.	3.5	GlaxoSmithKline	U.K.	6.9
3	Glaxo	U.K.	3.3	Merck & Co.	U.S.	5.1
4	SmithKline Beecham	U.K.	2.9	AstraZeneca	U.K.	4.4
5	Ciba-Geigy	Swiss	2.8	Bristol-Myers Squibb	U.S.	4.1
6	American Home Products	U.S.	2.6	Novartis	Swiss	3.9
7	Hoechst	German	2.6	Johnson & Johnson	U.S.	3.9
8	Johnson & Johnson	U.S.	2.2	Aventis	French	3.6
9	Eli Lilly	U.S.	2.2	Pharmacia	U.S.	3.2
10	Bayer	German	2.2	American Home Products	U.S.	2.6
TOP 10 TOTAL			28.4%	45.2%		

SOURCES: IMS World Review 1991 and 2001

<연구와 개발 부분>

주요한 약품들이 점차로 그 위치를 잃어감에 따라 제약회사들은 계속적으로 새로운 품목을 개발해야만 한다. 비록 일부 회사들이 공정개발 없이 개발된 약을 사거나 특허를 내는 경우가 있고 또는 약물전달기술을 이용하여 기존의 약을 변형하기도 하지만, 연구 개발은 여전히 근본적인 원동력이다. 많은 작은 발견들과 지노믹스에 기초를 둔 생명공학 관련 회사들이 실험실로부터 병원으로 움직이기 시작하였는데, 이는 특허를 사는 것보다는 그들 소유의 약들을 개발하고 판매하는 것이 훨씬 더 이익이 많이 남고 지속적인 성장을 할 수 있다는 사실을 깨닫고 있다는 것이다.

또한 회사들 사이의 기업합병이나 인수(M&A)는 더 규모가 크고 좋은 연구 개발을 위해서라는 좋은 이유가 된다. 10년전에 비해서 연간 연구 개발비는 3배로 늘어나 300억 달러에 육박하고 있고, 1990년대 지노믹스에 대한 연구로부터 많은 데이터가 축적된 면에서 보면, 정말 새로운 약들이 많이 개발될 것이라 기대되고 있다. 현실적으로는 불행하게도 현재의 산업은 "생산성 위기(productivity crisis)"로 언급되는 상태를 맞고 있다. 오직 37개의 새로운 활성물질들이 2001년도에 나타났으며, 이 상태는 상당히 낮은 수준이다. 2002년 10월 유럽연합의 European Agency for the Evaluation of Medicinal Products(EMEA)는 시장에의 응용이 50% 감소함을 반영하여 연간 예산의 7.8%를 삭감한다고 공표하였다. EMEA는 2001년도에 58개에 비교해서 2002년도 9월말까지 오직 25개의 응용을 접수하였다. 또한 FDA의 경우에도 새로운 약의 응용에 있어서 2001년도의 24개에서 2002년도에는 16개로 감소하였다.

이러한 생산성 감소의 원인들은 무엇인가? 의견들이 분분하다. 일부는 많은 M&A가 이루

어지면서 비용지출면이나 치료면을 검토하는중에 실험실의 붕괴를 야기했다고 비난한다. 현재 1개의 새로운 약을 개발하기 위해서는 8억 달러가 드는 것으로 추산되고 있고, 가장 유망한 후보약들만 선택될 수 있으며 주의깊은 고려가 필요하다. 또 다른 이유로서는 약이 FDA로부터 승인을 받기 위해서 매우 복잡한 임상실험을 거쳐야 하고, 또한 제조면에서 승인을 받는데 상당한 시간이 걸린다.

흥미로운 사실은 2001년도에 나타난 새로운 활성물질의 30%이상이 생명공학 기술로부터 탄생하였다. 이들은 Lilly의 패혈증 치료제인 Xigris, Roche의 C형 간염(hepatitis C)을 위한 폐길화된(pegylated) α -인터페론인 Pegasys, Amgen의 2세대 erythropoietin인 Aranesp를 포함한다. 단일항체등의 많은 생명공학 제품은 짧은 기간안에 개발이 되는데, 이는 부작용이 상대적으로 적고 적은 환자군을 목표로 하거나 다양한 암과 같이 심각하게 의료치료가 필요한 만성이나 아닌 질환에 시험되고 있다.

지난 몇 년동안 나타난 일부 항체 제품들은 대부분이 빠른 성장을 하고 있는데, 예를들면 Johnson & Johnson/Schering-Plough에서 생산한 크론씨(Crohn) 병과 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis)을 위한 Remicade, Amgen/Wyeth에서 생산한 류마티스 관절염을 위한 Enbrel, 그리고 Idec, Genentec, Roche에서 생산한 비호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma)을 위한 Rituxan/Mab Thera를 포함한다.

<기술 부분>

지노믹스 연구가 성과를 거두려면 아마 10-15년 정도가 더 필요할 것으로 예상되지만, human genome project의 영향은 이미 유방암 치료제인 Herceptin 및 만성골수 백혈병(chronic myeloid leukemia) 치료제인 Glivec과 같은 제품이 출시됨에 따라 커지고 있다.

지노믹스, 프로테오믹스, 그리고 조합화학 및 고속처리검색법(high throughput screening)과 같은 기술들은 회사들이 어떤 성분을 평가하는데 수 년이 걸릴 일을 단 하루에 검토할 수 있음을 의미한다. 지노믹스는 적절한 환자들이 적절하게 치료를 받도록 하는데 곧바로 영향을 미치는 것 같다. 2002년 8월에 FDA는 Herceptin의 분류에 있어서 Abbott로부터 형광 in situ 교잡법(fluorescence in situ hybridization(FISH))에 관한 정보를 포함하는 것을 승인하였다. 이는 유방 암세포에서 HER2 유전자 증폭(amplification)을 감지해낼 수 있는데, Herceptin이 효과가 있을만한 여성들의 약 35%를 감지해낸다.

지노믹스 연구는 천식 또는 고혈압과 같이 현재 질병으로 생각되고 있는 것이 실제로 유전적으로 다른 배경들로부터 유래하는 조건들을 수집해 놓은 것이고, 각각은 일련의 제각기 다른 치료가 필요하다는 것을 밝히고 있는 것이다. 이러한 치료는 오늘날 모든 환자에게 동일하게 적용되는 현재의 치료법(one-size-fits-all)의 개념을 없앨지도 모르고, 또한 더 안전하고 더 효능이 있는 약들이 개발됨을 의미한다. 많은 공통적인 치료 조건들에서 실제로 환자의 50%이상이 처방된 약들을 이용하여 혜택을 받고 있다.

약의 목표의 수가 증가하고 좀 더 집중된 치료를 하면서 지노믹스는 유전적으로 적절한 환자 군에 더 적은 숫자의 목표된 임상시험을 수행함으로써 짧은 시간내에 약을 개발할 수 있게 할 것이다. 비록 실패율이 초기의 임상시험(Phase I)에서 높다하더라도 다음 단계의 연구들은 더 높은 기회의 성공률을 갖고 있다. 따라서 개개의 의약품을 개발하는데 드는 비용

은 감소하고, 이익은 증가하며, 정부나 보험업자들은 효율성이나 안전성에 있어서의 잇점 때문에 그러한 우수한 의약품을 위하여 더 많은 투자를 하게 될지도 모른다. 그들의 포트폴리오에서 2-3개의 메가브랜드를 갖는 대신에 제약회사들은 더 작은 브랜드이지만 안전성 문제가 많이 향상된 높은 이익을 내는 12 - 15개 정도의 약으로 승부를 걸지도 모른다.

Centers for Disease Control & Prevention에 따르면 처방된 약에 대한 부작용은 미국에서 3번째로 큰 사망원인이라고 한다. 다른 분자수준에서의 진단의 응용은 약물유전학 (pharmacogenetics)을 포함하는데, 이는 특수한 약이 어떤 환자들에게는 부작용이 크기 때문에 이러한 환자들을 선별해내는 것이다. 1997년에 Abbott는 프랑스의 지노믹스 회사인 Genset와 공동연구를 시작하여 4%의 환자들이 천식약인 Zyflo에 의해 간장해 (hepatotoxicity)를 일으키기 쉬운 것으로 확인하였다. 2002년도 초기에 GSK도 HIV drug Ziagen에 대해 인구의 약 4%가 이 약에 대한 심각한 부작용을 갖고 있음을 확인하였다.

Roche와 함께 GSK는 지노믹스 연구에 있어서 가장 활발한 중요한 회사들중의 하나이지만, 상위 20개의 대부분의 회사는 오래전부터 지노믹스 연구를 해오고 있다.