

일동제약 (249420/KS)

임상에서 증명한 글로벌 기술경쟁력

섹터: 이선경 / seonkyoung.lee@sks.co.kr / 3773-9089

Signal: 경구용 저분자 비만 치료제 경쟁자들의 실패는 기회요인**Key:** 글로벌 경쟁자 중 가장 고무적인 결과 발표**Step:** 국내 투자자들의 오해로 지나치게 저평가

매수(신규편입)

목표주가: 45,000 원(신규편입)

현재주가: 23,500 원

상승여력: 91.5%

STOCK DATA

주가(25/10/31)	23,500 원
KOSPI	4,107.50 pt
52 주 최고가	33,900 원
60 일 평균 거래대금	65 십억원

COMPANY DATA

발행주식수	3,164 만주
시가총액	743 십억원
주요주주	
일동홀딩스(외 11)	34.46%
자사주	0.41%
외국인 지분율	2.99%

주가 및 상대수익률



영업실적 및 투자지표

구분	단위	2025E	2026E	2027E
매출액	십억원	623	636	648
영업이익	십억원	51	53	54
순이익(지배주주)	십억원	43	41	45
EPS	원	1,360	1,307	1,411
PER	배	17.3	18.0	16.7
PBR	배	3.3	2.8	2.4
EV/EBITDA	배	11.0	10.3	9.6
ROE	%	21.3	16.9	15.5
배당성향	%	0.0	0.0	0.0

비만시장의 게임 체인저, 경구용 저분자 약물의 등장

일동제약이 보유한 ID110521156은 저분자 GLP-1RA 비만치료제로 임상 1상 결과 우수한 내약성과 효능을 입증. 이는 경구용 저분자 비만치료제로 시장의 판도를 변화시키려는 다수 글로벌 빅파마의 기술도입 니즈를 자극하기에 충분한 수준

현재 펩타이드 기반 비만치료제 시장은 높은 약가부담, 지속제형으로 인한 부작용 조절의 어려움으로 전체 비만인구의 약 2% 내외만이 처방받는 상황으로 저분자 경구형 치료제가 등장할 경우 시장의 판도 자체를 변화시킬 수 있을 것으로 예상

2025 년 고무적인 3 상 결과를 기반으로 2026 년 승인이 예상되는 Eli Lilly 의 경구용 저분자 비만 치료제인 Orforglipron 을 계기로 글로벌 빅파마의 파이프라인 확보경쟁이 점점 강력해 질 것으로 예상되는 가운데 일동의 ID110521156 은 동일 계열내 경쟁 물질 중 임상 데이터를 통해 가장 우수한 내약성과 효능을 입증했으나 임상데이터에 대한 시장의 오해로 심각하게 저평가된 상황

임상데이터에 대한 시장의 오해, 이제는 재평가되어야...

저분자 경구형 비만치료제 개발은 Pfizer, TERNIS 의 거듭된 실패 및 Roche, Astra zeneca(Ecogene)의 실망스러운 데이터 발표로 투자자들의 우려가 높은 상황

실패의 원인은 대부분 간 기능 이상으로 인한 부작용 발생 가능성 및 이로 인해 충분한 감량효과를 유도할 수 있는 만큼 용량승설이 어렵기 때문인데, 일동의 ID110521156 은 간 기능 관련 모든 지표에서 개선된 임상데이터를 확보. 시장의 오해가 해소될 경우 일동제약의 시가총액은 유사 파이프라인 기술이전 규모나 경쟁기업 기준인 약 1.5 조원 ~ 4 조원까지 최소 2배 이상 상향조정 될 수 있을 것으로 판단

투자의견 매수, 목표주가 45,000 원으로 커버리지 개시

현재 경구용 저분자 GLP-1 시장에 대한 제한적인 정보(시장 미형성, Orforglipron 약가 정책 미공개)로 ID110521156 의 파이프라인 현재 가치를 산정하기는 어려움이 따르는 상황, 이에 따라 보수적으로 Orforglipron 의 매출 추정치의 3% 점유, 2030 년 출시, 판관비 30%, 할인율 10% 가정, 환율 1,400 원 가정시 ID110521156 의 현재 가치는 1.4 조원으로 추정

현재 동사의 가치가 지나치게 저평가 되어 있어 영업가치 포함시 괴리율을 고려, 목표 주가는 ID110521156 의 가치로만 산정

경구용 비만 치료제 시장 개막

경쟁 우위에서 필요한 것은 편의성과 안전성

Semaglutide 를 필두로 성장한 비만 치료제 시장은 Semaglutide 대비 높은 효능은 물론 경쟁력 있는 안전성까지 확보한 Zepbound(Tirzepatide, GLP-1/GIP)의 등장으로 비만 치료제 시장의 개화가 본격화되었다. 그러나 이는 시작에 불과한 상황, 향후 비만 치료제 시장은 경구용 치료제의 출시로 폭발적인 성장을 예고하고 있다.

현재 비만시장 규모는 약 300 억 달러 규모, 현재 혁신형 비만 치료제의 타겟 시장은 전체 비만 인구의 약 2%에 해당, 저렴한 가격으로 공급가능한 경구용 저분자 차세대 비만 치료제 출시에 따라 10 배 이상 성장이 가능한 상황이며 그 시작은 2026년 승인이 예상되는 Eli Lilly의 경구용 저분자 GLP-1인 Orforglipron가 주도할 것으로 예상된다.

현재 시판되고 있는 펩타이드 기반 GLP-1 주사제는 투약 편의성을 올리기 위해 장기 지속형 제형개발과 경구투여 가능한 제형으로 변경하기 위한 시도가 진행 중이며 개발단계는 임상 2 상 이후 파이프라인 확보를 중심으로 기술이전, 인수합병이 진행되는 상황이다.

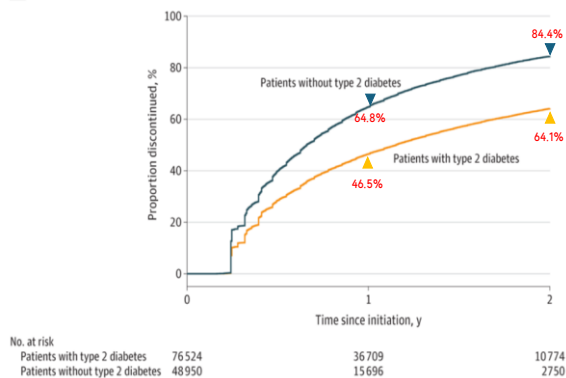
다만 이러한 방식의 기술혁신은 기존 제형이 가지는 문제점 중 투약편의성 문제를 해결할 수는 있지만 시장의 패러다임 전환, 혹은 비만시장의 본격적 성장에 큰 영향을 미치기는 어려운 방식이라 할 수 있는데

- 1) 안전성 이슈 발생 시 즉시 투약 중단을 진행해도 체내 부작용은 유지되고,
- 2) 높은 가격으로 인해 사보험이 없는 경우, 투약 시작을 위한 진입 장벽이 높으며
- 3) 68-72 주 반복적 장기 주사 투약에 따른 편의성이 좋지 않다는 문제를 안고 있기 때문이다.

이와 같은 이유로 현재 비만 인구의 2%만이 GLP-1 을 투약하고 있으며, 투약 중단을 또한 1년 53.6%, 2년 72.2%으로 매우 높은 상황이다. 이러한 근본적인 미충족 수요를 현재의 펩타이드 기반 장기 지속형 기술로는 해결할 수 없으며, 경구형 펩타이드의 경우 1 번과 3 번의 문제를 해결할 수는 있지만 2 번 문제를 해결하기는 어려운 한계를 가지고 있다.

GLP-1 주사제의 투약 중단을

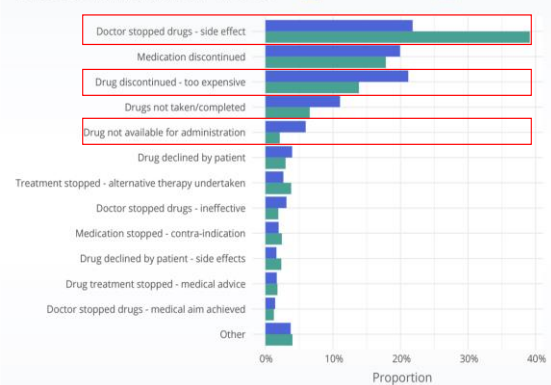
A Time to discontinuation of GLP-1 RA



자료: JAMA Netw Open. 2025, SK 증권

투약 중단 주요 원인

Discontinuation note



자료: JAMA Netw Open. 2025, truveta.com, SK 증권

현재 2% 내외에 갇혀있는 비만시장을 획기적으로 확대하고, 시장 패러다임을 변화 시키기 위해서는

- 1) 가격/원가 경쟁력을 가질 수 있는 화합물 기반 약물개발
- 2) 비교적 짧은 기간내 체중감량 효과 확인
- 3) 안전성 이슈 발생시 즉시 대응이 가능한 약물

더 나아가서는 아래 2 가지 추가 조건을 충족해야만 한다.

- 4) GLP-1 타겟 특이적 부작용이라 할 수 있는 위장관 부작용 최소화(해당 이슈는 신규 타겟/기전으로 해결을 시도하는 중)
- 5) 투약중단 이후 요요현상을 해결하고 근 손실을 최소화할 수 있는 복합기전의 약물 개발

이러한 비만 치료제시장의 거시적 트렌드 변화에 따라 다수의 빅파마들은 단기 대응 전략으로 임상 2 상 이상 개발단계에 있는 유망한 지속형 GLP-1 펩타이드 파이프라인에 대한 인수합병에 나서고 있고, 신규 진입주자들은 항체 혹은 펩타이드, 단백질 융합형태의 복합기전 약물 개발에 집중하고 있는 상황이다.

경구용 비만/대사 질환 파이프라인 기술이전 현황: 경구용은 저분자 중심으로...

기술 이전일	인수기업	피인수 기업	업프론트 (\$M)	총 거래 규모 (\$B)	파이프라인	비고
25/08/14	Eli Lilly	Supertuminal	-	1.3	AI 기반 GPCR 표적 저분자 후보물질 발굴	
25/07/30	Madrigal	CSPC	120	2.1	<u>SYH2086: GLP-1, 경구용 저분자, 비임상</u>	
25/06/11	Novo Nordisk	Deep Apple	-	0.8	AI 기반 비인크레틴 계열 저분자 후보물질 발굴	
25/05/14	Novo Nordisk	Septerna	200	2.2	비인크레틴 계열 저분자화합물의 경구용 후보물질	
25/03/31	Novo Nordisk	Lexicon	75	1.1	LX9851: 저분자, ACSL5 억제제, 비임상	
24/12/18	MSD	Hansoh Pharma	112	2.0	<u>HS-10535: 경구용 저분자, 비임상</u>	
24/05/17	Kailera	Jiangsu Hengrui	100	6.0	KAI-9531: GLP-1/GIP 주사제, 임상 2상 KAI-7535: 경구용 저분자, 임상 1상 KAI-4729: GLP-1/GLP/GCG, 비임상	
23/12/04	Roche	Carmot	2,700	3.1	CT-388: GLP-1/GIP 주사제, 임상 2상 CT-868: GLP-1/GIP 주사제, 임상 2상 CT-996: GLP-1 경구용 저분자, 임상 1상	M&A
23/11/09	AstraZeneca	Eccogene	185	2.0	<u>ECC5004: GLP-1 경구용 저분자, 임상 1상</u>	
21/12/10	Eli Lilly	Regor Therapeutics	50	1.5	당뇨/비만 등 대사질환 후보물질 발굴/개발/상업화	지분투자 포함

자료: 시장자료, SK 증권

주사제 비만/대사 질환 파이프라인 기술이전 현황: Dual/Triple 및 신규 기전 중심으로...

기술 이전일	인수기업	피인수 기업	업프론트 (\$M)	총 거래 규모 (\$B)	파이프라인	비고
25/10/09	Novo Nordisk	Akero	4,700	5.2	Efruxifermin: <u>FGF21, MASH</u> 임상 3상	M&A
25/09/22	Pfizer	Metsera	4,900	7.3	MET-097i: GLP-1, 한달 지속형, 임상 2b MET-233i: <u>Amylin</u> , 한달 지속형 주사제, 임상 1상	M&A (223i 36일 8.4% 감량)
25/09/18	Roche	89BIO	2,400	3.5	Pegozafermin: <u>FGF21, MASH</u> , 임상 3상	M&A
25/06/02	Regeneron	Hansoh Pharma	80	2.0	HS-20094: <u>GLP-1/GIP 주사제</u> , 임상 3상	
25/05/14	GSK	Boston	1,200	2.0	efimosfermin alfa: <u>FGF21, MASH</u> 임상 2상	
25/03/24	Novo Nordisk	United Biotechnology	200	2.0	UBT251: <u>GLP-1/GIP/GCG</u> , 임상 1상	12주 15.1% 감량, 빠른 효과
25/03/12	Roche	Zealand	1,650	1.9	Petrelintide: <u>Amylin 주사제</u> , 임상 2상	16주 4.8~8.6% 감량 근육량 유지
25/03/03	AbbVie	Gubra	350	2.2	GUB014295: <u>Amylin/Calcitonin 주사제</u> , 1상	6주 3% 감량, 내약성 강점
24/05/17	Kailera	Jiangsu Hengrui	100	6.0	KAI-9531: <u>GLP-1/GIP 주사제</u> , 임상 2상 KAI-7535: 경구용 저분자, 임상 1상 KAI-4729: <u>GLP-1/GLP/GCG</u> , 비임상	
23/12/04	Roche	Carmot	2,700	3.1	CT-388: <u>GLP-1/GIP 주사제</u> , 임상 2상 CT-868: <u>GLP-1/GIP 주사제</u> , 임상 2상 CT-996: GLP-1 경구용 저분자, 임상 1상	M&A

자료: 시장자료, SK 증권

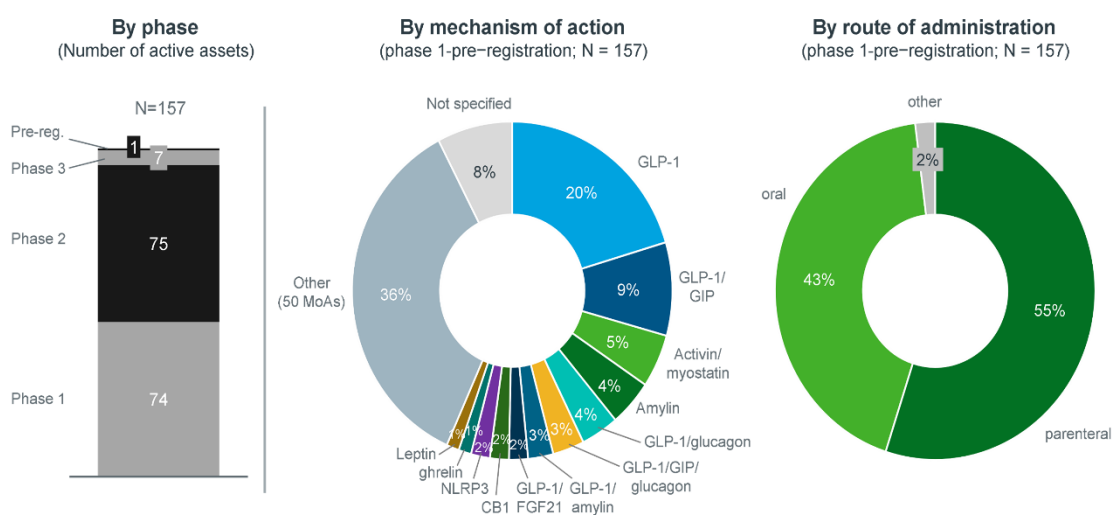
최근 개발되고 있는 파이프라인을 기반으로 저분자 경구용 비만치료제 개발의 핵심 성공요인은 크게 3 가지로 정리할 수 있다.

- 1) Pfizer의 Danuglipron가 경험한 간 독성 우려를 해소할 수 있는지
- 2) GLP-1 계열 약물의 기전적 특징인 위장관 부작용 발생 빈도와 증상의 정도를 화합물의 물리화학적 설계변경을 통해 어느정도 줄일 수 있는지
- 3) 10%내외의 체중 감량 효과를 상대적으로 얼마나 단기간에 달성할 수 있는지

이와 관련 Roche, Ecogene/AstraZeneca, MSD/Hansoh, Structure, Jiangsu Hengrui 등을 포함 글로벌 15 개여 개의 파이프라인이 임상 연구중에 있으며, 국내 기업의 경우, 일동제약이 임상 1상 완료, 한미약품이 후보물질 개발 단계에 있다.

일동제약은 최근 임상 1상을 완료, 규제기관에서 요구하고 있는 임상 2상 진입을 위한 GLT Tox Study 를 진행중에 있는 상황, 단기간내 우수한 체중 감량효과를 달성했을 뿐만 아니라 글로벌 경쟁사 대비 간 독성 우려를 크게 낮출 수 있는 안전성 데이터 역시 발표했다는 점에 주목할 만하다.

비만 파이프라인 개발 현황: 개발의 방향은 경구용과 신규기전



자료: IQVIA, SK 증권

비만 경구용 GLP-1 임상 3상 결과

물질명	Semaglutide (펩타이드, GLP-1)				Orforglipron(저분자, GLP-1)			
개발사	Novo Nordisk				Eli Lilly			
FDA 승인 현황	NDA 2025/05/02 (OASIS 4 Study 결과로 신청) PDUFA 4Q2025				NDA 2025 연말 제출 예정			
복용 방법	경구(1일 1회) 첫 음식(물 포함) 섭취하기 30분 전 (30분 내 복용 시 효과 적고, 30분 보다 길면 흡수율 올라감)				경구(1일 1회)아침 복용 With out meal-timing restrictions			
임상명	OASIS 4 Study		OASIS 1 Study		ATTAIN-1 Study			
생활습관 개선 병행	식이: 에너지 소비량 대비 500kcal 감소, 운동: 걷기 등 주 150분				식이: 에너지 소비량 대비 500kcal 감소, 운동: 걷기 등 주 150분			
투약군	플라시보 (n=102)	25mg (n=205)	플라시보 (n=333)	50mg (n=334)	플라시보 (n=948)	6mg (n=723)	12mg (n=724)	36mg (n=728)
투약 주기	64 주 (1-4 주: 3mg/5-8 주: 7mg/9-12 주: 4mg /13-64 주 25mg)		68 주 (1-4 주: 3mg/5-8 주: 7mg/9-12 주: 14mg /13-16 주 25mg/17-68 주 50mg)		72 주 (1-4 주: 1mg/4-8 주: 3mg/8-12 주: 6mg/12-16 주: 12mg/ 16-20 주: 24mg/20-72 주: 36mg)			
Baseline BW	105.9 kg		105.4 kg		103.2kg			
감량효과	-2.2%	-13.6%	-2.4%	-15.1%	-0.9%	-7.8%	-9.3%	-12.4%
플라시보 조정 효과	-	-11.4%	-	-12.7%	-	-6.9%	-8.4%	-11.5%
부작용에 의한 투약 중단	5.9%	6.9%	4%	6%	2.7% (26명)	5.3% (38명)	7.9% (57명)	10.3% (75명)
심각한 부작용	8.8%	3.9%	9%	10%	4.9% (46명)	5.5% (40명)	5.4% (49명)	3.8% (28명)
위장관 부작용	구역 46.6%, 구토 30.9%	구역 18.6%, 구토 5.9%	46%	80%	구역 10.4%, 구토 3.5%	구역 28.9%, 구토 13%	구역 35.9%, 구토 21.4%	구역 33.7%, 구토 14.6%

자료: Lancet 2023, 2025, New England Journal of Medicine 2025, EASD 2025, SK 증권

비만 SC GLP-1 임상 3상 결과

물질명	Semaglutide (GLP-1, 브랜드명: Wegovy)		Tirzepatide (GLP-1/GIP, 브랜드명 Zepbound)			
개발사	Novo Nordisk		Eli Lilly			
FDA 승인 현황	- 2021/06/04 성인 비만 - 2022/12/23 12세 이상 청소년 비만 - 2024/03/08 과체중/비만 with 심혈관 질환 - 2025/08/15 MASH 가속승인		- 2023/11/08 비만 - 2024/12/20 비만 성인 with 폐쇄성 무호흡증			
투약 방법	1주 1회 SC 투약 첫 4주 0.25mg 투약 > 4주간 interval 두고 용량 증대		1주 1회 SC 투약 첫 4주 2.5mg 투약 > 4주간 interval 두고 용량 증대			
임상명	STEP 1 Study		SURMOUNT 1 Study			
생활습관 개선 병행	식이: 에너지 소비량 대비 500kcal 감소, 운동: 걷기 등 주 150분		식이: 에너지 소비량 대비 500kcal 감소, 운동: 걷기 등 주 150분			
투약군	플라시보 (n=655)	2.4mg (n=1,306)	플라시보 (n=958)	5mg (n=723)	10mg (n=724)	15mg (n=728)
투약 주기	68 주		72 주			
Baseline BW	105.2 kg		104.8 kg	102.9 kg	105.8 kg	105.6 kg
감량효과	-2.4%		-3.1%	-15%	-19.5%	-20.9%
플라시보 조정 효과	-		-	-11.9%	-16.4%	-17.8%
부작용에 의한 투약 중단	3.1% (20명)	7.0% (92명)	2.6% (17명)	4.3% (27명)	7.1% (45명)	6.2% (39명)
심각한 부작용	6.4% (42명)	9.8% (128명)	6.8% (44명)	6.3% (40명)	6.9% (44명)	5.1% (32명)
위장관 부작용	구역 17.4%, 구토 6.6%	구역 44.2%, 구토 24.8%	구역 0.3%, 구토 0%	구역 1%, 구토 0%	구역 1.1%, 구토 0.6%	구역 1.9%, 구토 0%

자료: New England Journal of Medicine 2021, 2022, FDA Label, Drugs.com, SK 증권

저분자 GLP-1 중 가장 경쟁력 있는 결과를 발표한 일동제약 경쟁자들의 실패는 위기가 아닌 기회요인

일동제약이 개발중인 경구용 저분자 비만 신약인 ID110521156는 높은 선택성과 낮은 반감기가 특징으로

- 1) 저분자 화합물로 합성하는 공정이 용이함에 따라 생산/원가/가격 경쟁력을 확보할 수 있으며
- 2) 높은 Safety Margin 으로 우수한 안전성을 확보
- 3) Titration 없이 투약을 진행함에 따라 투약 편의성은 물론
- 4) 단기 내 효능을 극대화할 수 있다는 장점을 보유하고 있다.

특히, 투약기간내 효과적인 감량이 가능하다는 점에서 시장 포지션 측면에서는 Eli Lilly의 Orforglipron을 뛰어넘는 잠재력을 가지고 있다.

최근 일동이 발표한 임상 1 상 결과는 주요 경쟁자였던 Turns 의 실패, AstraZeneca, Roche 등 빅파마들이 선제적으로 확보한 파이프라인의 실망스러웠던 임상 1 상 결과 발표 등으로 글로벌 경쟁 우위 선점에 유리한 포지션을 확보했을 뿐만 아니라 경구용 저분자 비만 신약의 임상 1 상 결과 발표 중 가장 경쟁력 있는 결과를 발표함에 따라 글로벌 기술 이전의 기회 및 가능성은 매우 높아진 상황이다.

먼저 ID110521156의 약물특성에 대해 살펴보자.

ID110521156은 Danuglipron과 유사한 물질을 백본으로 시험관내 활성 연구결과 Eli Lilly의 Orforglipron 1.1nm 대비 2 배 낮은 0.68nm 을 보여주었으며(Pfizer의 Danuglipron은 EC50=13nm 로 ID110521156 대비 1/20 에 불과), 원숭이 대상 효능용량(10mpk)과 무독성용량(1000mpk)간의 차이로 계산하는 치료지수(Therapeutic index)는 100 배를 확인했다. (Pfizer의 Danuglipron은 치료지수 1로 매우 낮으며, Eli Lilly의 Orforglipron은 30 배임)

ID110521156의 또 다른 중요한 특징은 매우 짧은 반감기이다. 사람 대상 SAD 연구에서 확인한 ID110521156의 반감기는 4 시간 내외로 약물이 빨리 약리기전을 발휘한 뒤 신속하게 배출되기 때문에 체내 약물축적이 되지 않아 그 만큼 예상하지 못했던 부작용을 유발할 가능성이 낮아진다. 뿐만 아니라 대개의 Agonist 타겟 약물의 경우 강력한 활성을 가진 물질로 비교적 짧은 기간 동안 타겟에 작용하는 것이 매우 중요한데 약리기전을 충분히 확보하면서도 원하지 않는 부작용을 크게 낮출 수 있기 때문이다. 이러한 약물특성은 일동 SAD 임상에서 Titration 없이 과감하게 용량을 100mg>200mg>400mg으로 늘릴 수 있었던 이유이다.

경쟁 약물의 주요 특징

파이프라인	ID110521156	Orforglipron	TERN-601	Danuglipron
진행현황	임상 1상 완료	NDA 제출 예정	개발 중단	개발 중단
in-vitro EC50	0.68nM	1.1nM	2.4nM	13nM
Therapeutic index	100 배	30 배		1 배
반감기	4-6 시간	24-25 시간	9-10 시간	6-9 시간
투약방법	1일 1회	1일 1회	1일 1회	1일 2회
투약 용량(고용량 기준)	200mg	36mg Titration	750mg Titration	1회 200mg X 2 Titration
주요 임상 결과	4 주 1상	72 주 3상	12 주 2상	26 주 2상
	6.8% 감량	11.5% 감량	3% 감량	9.5% 감량

자료: 일동제약, Clinical Pharmacology 2023, Terns Pharmaceuticals, SK 증권

일동제약/유노비아 ID110521156 임상 1상 MAD 환자 특성

Characteristics	Placebo (N=6)	ID110521156 50 mg (N=10)	ID110521156 100 mg (N=10)	ID110521156 200 mg (N=10)
Age, years	29.3 (4.7)	31.4 (6.1)	34.2 (7.6)	34.3 (8.0)
Gender, M:F (%)	100:0	100:0	70:30	90:10
Race - Asian (%)	100	100	100	100
Weight, kg	90.6 (13.9)	87.4 (6.1)	81.8 (8.8)	89.4 (10.5)
BMI, kg/m ²	29.5 (2.4)	29.2 (1.6)	29.3 (1.4)	29.6 (2.1)

자료: 일동제약, SK 증권

다음으로 임상결과를 살펴보자.

체중감량 효과를 확인할 수 있는 MAD 시험결과 100mg 투약군에서 체중감량 6.89%, 200mg 투약군에서는 9.9%를 기록했다. 플라시보 그룹과의 차이를 보정한 체중감량 효과는 6.8%로 Orforglipron 이나 Danuglipron 에 비해 더욱 우월한 결과이다. 특히 100mg 투약군(평균 81.8kg)은 Baseline 이 타 투약군 대비 체중이 8kg 적었음에도 불구하고 플라시보군(평균 90.6kg) 대비 5.8% 감량효과를 확인했다는 점 또한 고무적인 결과라 할 수 있다.

특히 주목해야 할 점은 중대한 이상 사례 및 이에 따른 투약 중단율은 발생하지 않았으며, 투약 후 발생한 이상사례 모두 약물 치료 없이 회복되었다는 점이다. 임상 시험 결과 관찰된 대부분의 부작용 발생 사례들은 GLP-1RA 약물의 기전적 특성을 반영한 위장관계 질환들이 대부분이며, 특히 중요했던 간 독성 관련 데이터에서는 모든 지표상 약물 투약전 대비 개선된 결과 값을 보여주었다.

일동은 임상 1상에서 경쟁력 있는 데이터를 발표했음에도 불구하고, 이벤트 소멸과 시장에서 임상 결과에 대한 오해로 회사의 시가총액은 임상시험 결과 발표 전보다 오히려 낮아진 상황이다.

하지만 주사제 시장과 차원이 다른 경구용 치료제의 타겟 환자 규모(기존 2%에서 10%로 확대)와 최근 경구용 저분자 비만 치료제 기술이전의 밸류(비임상 기준, 선급금 \$110M 이상/딜밸류 \$2B 이상), 일등과 유사한 효과를 보여준 Ascleitis Pharma의 시총이 \$1.2B 인점을 고려한다면 일등의 파이프라인의 가치는 저평가된 실정이다. 따라서 임상 결과와 관련 오해하고 있는 3 가지 요인(높은 위장관 부작용, 입원을 통해 식이 제한 등으로 임상 결과에 개입, 간독성의 우려)에 대해 면밀히 살펴볼 필요가 있다.

경구용 저분자 GLP-1 임상 1상 결과

물질명	개발사	현재 단계	코호트	플라시보 조정 감량 효과	구역감	구토	설사	변비	비고
Orforglipron	Eli Lilly	NDA (비만/36mg)	6mg(n=18)	-2.4%	22%	0	-	33%	이상반응으로 인한 투약 중단 3.3%
			16mg(n=8)	-2.5%	13%	0	-	0	
			24mg(n=17)	-3%	12%	18%	-	12%	
GSBR-1290 (aleniglipron)	Structure Therapeutics	2상 진행중	30mg(n=6)	-1.1%	16.7%	0	16.7%	16.7%	2등급 부작용 16%
			60mg(n=6)	-4.6%	83.3%	50%	50%	0	2등급 부작용 33%
			90mg(n=6)	-4.9%	83.3%	50%	50%	33%	2등급 부작용 50%
ECC5004 (AZD5004)	Ecogene/ AstraZeneca	임상 1상 완료	10mg(n=9)	-	11%	0	0	22%	
			30mg(n=10)	-	60%	10%	20%	70%	
			50mg(n=10)	-2.2%	60%	20%	20%	20%	약물관련 3등급 부작용 10%-중단
TERN-601	Terns Pharmaceuticals	2상 중 중단	200mg(n=9)	-1.9%	0	0	0	10%	2등급 변비 부작용 10%
			500mg(n=9)	-3.8%	77.8%	44.4%	22.2%	0	
			740mg(n=9)	-4.9%	66.7%	66.7%	22.2%	55.6%	2등급 구역감 66.7%, 구토 11%
HRS7535	Kailera/ Jiangsu Hengrui	T2D 2상 16주 완료	120mg(n=18)	-5.5%	83.3%	61.1%	-	-	임상 1상 단백질 55.6% 임상 2상 90mg(n=39)-2.2% 감량 약물부작용 중단 5.1%***
CT-996	Roche (Carmot)	2상 진행중	90mg(n=6)	-1.1%	83.3%	16.7%	0	33.3%	부작용에 의한 중단율 16.7% 2등급 부작용 33.3%
			120mg*(n=7)	-4.6%	85.7%	71.4%	42.9%	57.1%	부작용에 의한 중단율 14.3 2등급 부작용 42.9%
			120mg**(n=6)	-6.1%	83.3%	33.3%	50%	50%	2등급 부작용 50%
RGT-075	Regor Pharmaceuticals	2b 진행중	125mg(n=50)	-5%(12주)	40%	24%	-	-	이상 반응으로 인한 투약 중단율 4%
ASC30	Ascleitis Pharma (시총 \$1.2B)	2상 진행중	20mg(n=8)	-4.5%	12.5%	0	12.5%	12.5%	
			40mg(n=8)	-6.5%	50%	37%	12.5%	12.5%	2등급 부작용 2명(25%?) ALT/AST 동반 상승
ID110521156	일동제약/유노비아	1상 완료	50mg(n=9)	-2.8%	11.1%	0	0	0	2등급 간접 빌리루빈 33%
			100mg(n=10)	-4.2%	50%	20%	30%	30%	2등급 간접 빌리루빈 20%
			200mg(n=10)	-6.8%	80%	30%	30%	0	3등급 간접 빌리루빈 80%
GS-4571	Gilead Sciences	1상(T2D) 진행중	원숭이 36일 투약 체중 6.5% 감량, 식이 섭취량 50% 감소 원숭이 투약 6일 - Orforglipron 유사한 체중 감량 효과 확인, 다만 GSBR-1290 보다 효능은 떨어진 것으로 확인						

자료: 시장자료, SK 증권

* 10/30/60/90/120mg ** 10/30/50/80/120mg

*** Amylase/lipase >3 ULN(제장 독성 지표) 2.6%, 모든 용량군에서 확인되었으며, 저용량인 15mg 투약군에서 5.1%

간독성이 포함된 특이 이상 징후 2.6%, 모든 용량군에서 확인되었으며, 저용량인 15mg 투약군에서 5.1%로 확인

시장의 억측과 오해 1. 입원을 통한 체중 감량효과의 개입

첫번째는 임상디자인과 관련하여, 이번 임상 1상은 입원-통제된 환경에서 임상 연구가 진행됨에 따른 우려사항이다. 특히 일동의 경우 짧은 반감기에도 불구하고 단기간 내 가장 우수한 체중 감량 효과를 확인했는데, 이러한 결과에 대해 시장에서는 입원을 통해 식이 제한 등의 통제 효과로 감량 효과가 극대화된 것은 아닌지를 우려하고 있는 것이다.

입원을 통한 제한된 환경, 즉 식단 관리로 체중 감량이 극대화될 가능성을 배제할 수 없는 상황이나 걷기/운동 감소에 따른 부정적인 영향도 반영될 수 있는 상황이다. 따라서 비만 치료제의 체중 감량효과를 확인할 때는 플라스비보 조정 효과로 확인하는 것이 일반적이다. 일동제약의 임상 결과는 플라스비보 조정 기준 6.8% 감량을 확인, 이는 앞서 언급한 우수한 안전 마진 확보에 따라 Titration 없이 진행했기 때문이지 엄격한 식이 및 운동 효과에 따른 것은 아니라 판단된다.

추가적으로 참고할 사항은 1)식이 통제 효과가 비단 일동제약의 임상 연구에 국한된 것은 아니라는 점이며 2)입원을 통한 초기 연구 또한 일동제약이 진행한 임상이 유일한 케이스는 아니라는 점이다.

일반적으로 비만 치료는 식이 제한과 운동 병행하도록 권고하고 있으며 Novo 와 Lilly 의 경우 대규모 임상 진행시 영양사가 제안한 맞춤형 식단 제공 및 생활 습관 개선의 주기적인 확인 등 밀착형 관리 프로그램을 병행했다. 또한 Semaglutide 중국 12 일, Orforglipron 7 일, 신규 기전의 비만 치료제(MetAP2 inhibitor) 한달, 신물질(TERN-601) 한달 등 PK 프로파일 확보를 위한 목적으로 입원을 통해 임상을 진행한 경우는 다수 존재한다.

시장의 억측과 오해 2. 높은 위장관 부작용

두번째는 높은 위장관 부작용 관련이다. ID110521156의 MAD 안전성 결과, 구역감이 50mg 11% > 100mg 50% > 200mg 80%, 구토가 0% > 20% 30%로 용량 의존적으로 증가, 위장관 부작용에 따른 부작용은 모두 Grade1으로 위장관 부작용에 의한 중단은 없어 위장관 관련 우수한 안전성 결과를 보여줬다.

다만 시장에서의 우려는 Orforglipron의 임상 3상 36mg 기준 구역감 33%, 구토 14%, Orforglipron의 임상 1상 24 mg 기준 구역감 12%, 구토 18% 비해 1156의 결과가 상대적으로 높게 나왔다는 것이다.

일반적으로 구역/구토/설사/변비 등 위장관 관련 부작용은 GLP-1 약물의 대표적 인 on-target 부작용으로 널리 알려져 있다.

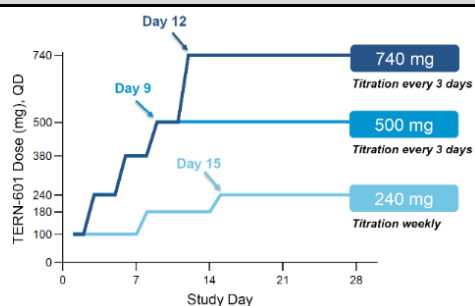
특히 Orforglipron 경우 SAD 시험결과 6mg 에서 구역감 50%, 구토 67%를 기록했으며 24mg 까지 타이트리케이션을 진행한 MAD 연구에서도 구토 발생률이 18% 관찰되었다. 최근 발표된 Orforglipron 3 상 연구결과를 살펴보면, 36mg 그룹에서 부작용으로 인한 투약중단율은 10.3%였으며, 위장관계 부작용 중 환자불편이 가장 큰 설사나 구토의 경우 3 등급 부작용 발생률이 위약군 대비 뚜렷하게 높아진 것을 확인할 수 있다.

이와 같은 이유로 일동을 제외, 모든 GLP-1 약물은 위장관 부작용 줄이기 위해 점진적인 용량 증대(Titration)를 진행하고 있다. Orforglipron의 임상 3상 부작용에 따른 임상 중단율이 2 상 결과 대비 낮아진 이유 또한 Titration 일정 조정에 따른 결과라 할 수 있으며, 다수의 경쟁약물이 4 주에서 12 주/16 주로 투약 기간이 늘어남에도 불구하고 체중 감량효과가 1상과 2상에서 큰 차이를 보이지 못한 이유이기도 하다.

이에 반해 일동의 경우 Titration 을 진행하지 않고 비교적 단기간내에 체중감량을 이끌어냈기 때문에 그 만큼 GLP-1 기전적 부작용 발생빈도는 늘어날 수밖에 없을 것이다. 하지만 모든 위장관계 부작용은 경미한 수준이며, 구토나 설사의 경우는 30% 내외의 환자에서 경미한 수준으로 관찰되었을 뿐이다.

위장관계 부작용은 경미한 수준이라도 해도 환자 복약 순응도 혹은 선호도에 영향을 미치기 때문에 앞으로 대규모 임상을 통해서 더 확인해봐야 할 필요가 있을 것이다. 하지만 향후 임상 디자인에서 Titration 을 도입하거나 혹은 용량 최적화를 통해 충분히 해결가능한 이슈이다.

TERN-601, 1상 투약 스케줄: 500mg 4주 3.8% 감량



자료: Terns Pharmaceuticals, SK 증권

TERN-601, 2상 투약 스케줄: 500mg 12주 4.6% 감량



자료: Terns Pharmaceuticals, SK 증권

Orfoglipron 임상 1상 위장관 부작용 결과

	Part A ^a			
	OFG 0.3 mg (N 6)	OFG 1 mg (N 6)	OFG 3 mg (N 6)	OFG 6 mg (N 6)
Nausea	0	0	3 (50)	3 (50)
Vomiting	0	0	3 (50)	4 (67)
Headache	0	1 (17)	0	2 (33)

	Part B ^b			
	OFG 2 mg (N 45)	OFG 2/4/6 mg (N 18)	OFG 2/4/8/16 mg (N 8)	OFG 2/5/12/24 mg (N 17)
Nausea	5 (11)	4 (22)	1 (13)	2 (12)
Headache	3 (7)	4 (22)	0	5 (29)
Constipation	5 (11)	6 (33)	0	2 (12)
Abdominal pain	6 (13)	1 (6)	0	1 (6)
Vomiting	2 (4)	0	0	3 (18)
Decreased appetite	4 (9)	1 (6)	0	0
Dizziness	3 (7)	2 (11)	0	0
Cough	2 (4)	0	0	1 (6)

자료: Diabetes Obes Metab. 2023, SK 증권

일동제약 ID110521156, 위장관 부작용 결과

	Placebo (N=5)	ID110521156 50 mg (N=9)	ID110521156 100 mg (N=10)	ID110521156 200 mg (N=10)
Nausea 메스꺼움	0	1 (11.1)	5 (50.0)	8 (80.0)
Grade 1 (Mild)	0	1 (11.1)	5 (50.0)	8 (80.0)
Grade 2 (Moderate)	0	0	0	0
Grade 3 (Severe)	0	0	0	0
Dyspepsia 소화불량	0	1 (11.1)	4 (40.0)	4 (40.0)
Grade 1 (Mild)	0	1 (11.1)	4 (40.0)	4 (40.0)
Grade 2 (Moderate)	0	0	0	0
Grade 3 (Severe)	0	0	0	0
Diarrhea 설사	1 (20.0)	0	3 (30.0)	3 (30.0)
Grade 1 (Mild)	1 (20.0)	0	3 (30.0)	3 (30.0)
Grade 2 (Moderate)	0	0	0	0
Grade 3 (Severe)	0	0	0	0
Vomiting 구토	0	0	2 (20.0)	3 (30.0)
Grade 1 (Mild)	0	0	2 (20.0)	3 (30.0)
Grade 2 (Moderate)	0	0	0	0
Grade 3 (Severe)	0	0	0	0
Constipation 변비	0	0	3 (30.0)	0
Grade 1 (Mild)	0	0	3 (30.0)	0
Grade 2 (Moderate)	0	0	0	0
Grade 3 (Severe)	0	0	0	0

값은 대상자 수(%)로 제시됨; 분석군: 안전성 분석군(Safety Analysis Set, 임상시험용 의약품을 1회 이상 투여 받은 모든 대상자 포함)

자료: 일동제약, SK 증권

시장의 억측과 오해 3. 간 독성의 우려

Pfizer의 Danuglipron에 이어 Turns의 TERN-601까지 임상 2상에서 간독성 발생에 따라 임상 연구가 중단되는 등 경구용 GLP-1 파이프라인 개발에 있어 간독성은 성패를 좌우하는 중요한 요인이다.

일동의 경우 ALT/AST는 용량의존적으로 하락했으나 간접 빌리루빈은 용량 의존적으로 상승했다. 시장에서는 간 기능 관련 수치가 개선된 결과 보다는 간접 빌리루빈 상승에 대해 우려하고 있는 것으로 보인다.

2009년 FDA가 발표한 DILI(Drug-Induced Liver Injury) 평가 가이드스에서 제시하고 있는 Hy's Law에 따르면 간독성 위험을 아래 3가지 경우로 정의하고 있다.

- 1) 일반적으로 ALT 또는 AST가 ULN(Upper Limit of the Normal, 정상 상한치)의 3배 이상 상승하는 경우
- 2) 1)과 동시에 담즙 정체 소견 없이(ALP 상승) 총 빌리루빈 수치가 ULN의 2배 이상 상승하는 경우
- 3) 다른 이유 없이(예를 들면 A/B/C 형 간염, 간질환 또는 간손상을 유발하는 약물의 투약) AT 수치가 총빌리루빈 수치가 동반 상승할 경우

중요한 것은 1)의 경우 DILI의 가능성을 시사하지만 일반적으로 ALT/AST 수치는 변동성이 크다는 것을 고려, 민감도는 높지만 특이도는 낮아 비정상적인 상승을 감지하기 위해서는 연속적인 측정과 함께 간독성 여부를 판단하기 위해서는 1과 2의 동반된 변화, 즉 3번 지표를 확인하는 것이 중요하다고 강조하고 있다.

즉, 간독성 주요 지표인 (A)ALT/AST 수치 증가, (B)빌리루빈 수치 증가에서 문제가 되는 것은 (A) 또는 (B)가 아닌 (A)+(B)라는 점이다.

간독성으로 임상을 중단한 Danuglipron는 임상 1상에서 첫번째 Hy's Law에 해당되는 ALT/AST 상승에 따른 간독성 이슈 가능성과 함께 화합물의 지용성 지수(logP)가 3이며, 투약용량 1일 400mg으로 Rule of 2의 법칙에도 해당된다. 임상결과 확인된 간 독성 발생 사례가 1건임에도 불구하고 화이저가 개발을 중단한 결정적인 이유이다.

TERN-601 의 경우, 임상 1 상에서 간독성 이상 징후는 없었으나 3 번째 Hy's Law 에 해당되는 다른 이유 없이 ALT 와 총빌리루빈 수치가 동반 상승하는 경향성을 확인, 임상 2 상에서 3 건의 ALT/AST 증가 사례까지 확인되며 간독성에 따른 우려로 임상을 중단한 사례라 할 수 있다.

이에 반해 일동 임상 1 상의 경우, ALT/AST 수치가 용량 의존적으로 감소하는 경향성을 확인, 간접 빌리루빈 수치 증가에 따라 총빌리루빈 수치가 증가하긴 했으나 ALT/AST 수치 증가가 동반되지 않았기 때문에 Hy's Law 첫번째, 두번째, 세번째 모두 해당되지 않는다.

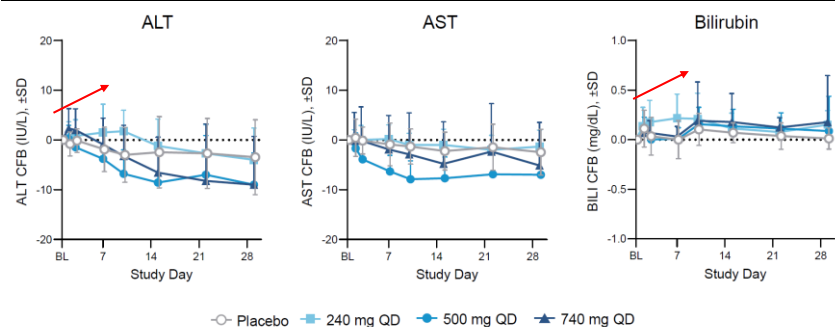
특히, Hy's Law 에서는 총빌리루빈 수치 증가만으로 간독성 위험이 발생한 사례가 없기 때문에 총빌리루빈 수치 증가만으로 간독성 위험을 평가하지 않는다는 점을 고려한다면 일동제약이 발표한 간수치 결과는 고무적이라 할 수 있다.

Danuglipron 임상 1상: ALT의 상승 확인 - 임상 2상 > 3상 모두 동일 경향성 확인하며 중단

System Organ Class and Preferred Term	Placebo (N=25)	Danuglipron (PF-06882961) dose							
		10 mg BID (N=9)	15 mg BID* (N=9)	50 mg BID* (N=10)	70 mg BID (N=9)	120 mg BID (N=9)	120 mg BID ST (N=9)	120 mg QD (N=8)	200 mg CR QD (N=10)
Investigations	0	0	0	1 (10.0)	1 (11.1)	2 (22.2)	2 (22.2)	2 (25.0)	3 (30.0)
Alanine aminotransferase increased	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	2 (20.0)
Weight decreased	0	0	0	1 (10.0)	1 (11.1)	2 (22.2)	1 (11.1)	2 (25.0)	1 (10.0)

자료: Nat. Med. 2021, SK 증권

TERN-601, 임상1상: 간독성 이상 징후 없으나 편차 고려, 1-7일 ALT 및 빌리루빈 동반 상승 시그널 포착



자료: Terns Pharmaceuticals, SK 증권

일동제약/유노비아 ID110521156 임상 1상 간 기능 관련 검사 결과

Parameters	Day	Placebo (N=5)	ID110521156 50 mg (N=9)	ID110521156 100 mg (N=9)	ID110521156 200 mg (N=8)
ALT (U/L)	28	-1.40 (7.27)	-13.11 (7.34)	-7.33 (5.61)	-13.00 (8.32)
	42	-1.40 (9.07)	1.33 (12.74)	2.89 (16.78)	-1.38 (22.92)
AST (U/L)	28	-1.60 (7.09)	-3.44 (2.83)	-0.78 (3.38)	-2.88 (4.91)
	42	0.40 (4.51)	3.22 (6.26)	2.44 (2.70)	5.88 (15.91)
ALP (IU/L)	28	5.60 (10.36)	-2.00 (7.53)	-2.78 (2.91)	-1.50 (10.27)
	42	3.60 (12.18)	-0.56 (9.42)	-1.33 (8.23)	-5.00 (5.40)
GGT (IU/L)	28	-2.00 (6.25)	-9.33 (8.66)	-8.11 (6.07)	-21.38 (20.45)
	42	2.20 (5.45)	9.00 (21.02)	0.67 (8.29)	-9.00 (13.50)
Albumin (g/dl)	28	-0.04 (0.17)	0.07 (0.13)	0.18 (0.19)	0.34 (0.27)
	42	0.24 (0.18)	0.42 (0.24)	0.38 (0.24)	0.19 (0.25)
PT(INR)	28	0.02 (0.02)	0.01 (0.03)	0.03 (0.03)	0.05 (0.03)
	42	-0.05 (0.09)	-0.08 (0.06)	-0.09 (0.06)	-0.08 (0.07)
Total bilirubin (mg/dl)	28	0.08 (0.15)	0.44 (0.36)	0.94 (0.52)	2.10 (1.25)
	42	0.08 (0.19)	-0.11 (0.19)	-0.11 (0.40)	-0.10 (0.26)
Direct bilirubin (mg/dl)	28	0.02 (0.05)	0.08 (0.08)	0.13 (0.20)	0.31 (0.10)
	42	-0.04 (0.05)	-0.10 (0.05)	-0.89 (0.12)	-0.06 (0.05)
Indirect bilirubin (mg/dl)	28	0.06 (0.17)	0.37 (0.32)	0.81 (0.53)	1.79 (1.19)
	42	0.12 (0.15)	-0.01 (0.17)	-0.02 (0.30)	-0.04 (0.23)

값은 평균(표준편차)로 제시됨; 분석은 안전성 분석군(Safety Analysis Set), 초기 중도탈락으로 Day 28 평가가 없는 대상자는 분석에서 제외됨 (100 mg, 200 mg, 28)
ALT (Alanine Aminotransferase), AST (Aspartate Aminotransferase), ALP (Alkaline Phosphatase), GGT (Gamma-Glutamyl Transferase), PT (Prothrombin Time)

110521156 ID110521156 Clinical Study, 110521156 ID110521156 Clinical Study

빌리루빈 정상범위: 총 빌리루빈 0.2~1.2 mg/dl; 직접 빌리루빈 0.2~0.5 mg/dl, 간접 빌리루빈 0.2~0.8 mg/dl

자료: 일동제약, SK 증권

일동제약/유노비아 ID110521156 임상 1상 단독 투약에 따른 안전성 결과

	Placebo (N=5)	ID110521156 50 mg (N=9)	ID110521156 100 mg (N=10)	ID110521156 200 mg (N=10)
All TEAEs	1 (20.0)	6 (66.7)	8 (80.0)	9 (90.0)
Grade 1 (Mild)	1 (20.0)	4 (44.4)	8 (80.0)	9 (90.0)
Grade 2 (Moderate)	0	3 (33.3)	2 (20.0)	7 (70.0)
Grade 3 (Severe)	0	0	0	8 (80.0)
SAEs	0	0	0	0
TEAEs Leading to withdrawn	0	0	0	0

자료: 일동제약, SK 증권

다만, 문제는 용량의존적으로 간접 빌리루빈 수치가 증가를 어떻게 해석할 것인지다. 특히 일동의 경우 부작용 관련 통계에서 200mg 투여약군의 2등급 독성, 3등급 독성이 각각 70%, 80%로 나타났는데, 이는 모두 간접 빌리루빈 수치 증가에 따른 것이다. (50mg 2등급 33%, 100mg 2등급 20% 부작용 모두 간접 빌리루빈 증가 요인)

참고로 간접 빌리루빈 증가의 원인은 크게 네가지로 알려져 있다.

- 1) 혈액내 적혈구가 과도하게 파괴되는 경우, 이 경우 용혈성 질환을 의심할 수 있으며 적혈구 수치 확인이 추가적으로 필요
- 2) 간기능 이상이 있는 경우, 이러한 경우 간경변, 간염 등의 질환을 의심할 수 있으며 ALT/AST 수치 확인이 추가적으로 필요
- 3) 담관 폐쇄 가능성이 있는 경우, 이러한 경우 추가적으로 GGT/ALT 수치 확인 필요
- 4) UGT1A1 효소가 분비되지 않아서 빌리루빈 대사가 이루어지지 않는 길버트 증후군과 같은 유전질환의 경우

일동의 경우, 1)적혈구 및 헤모글로빈 수치 확인을 통해 혈액학적으로 이상이 없는 것을 확인, 2)ALT/AST 수치 확인을 통해 간기능 이상이 없음을 확인, 3)GGT/ASP 수치를 통해 담관 폐쇄 가능성을 없음을 확인했다.

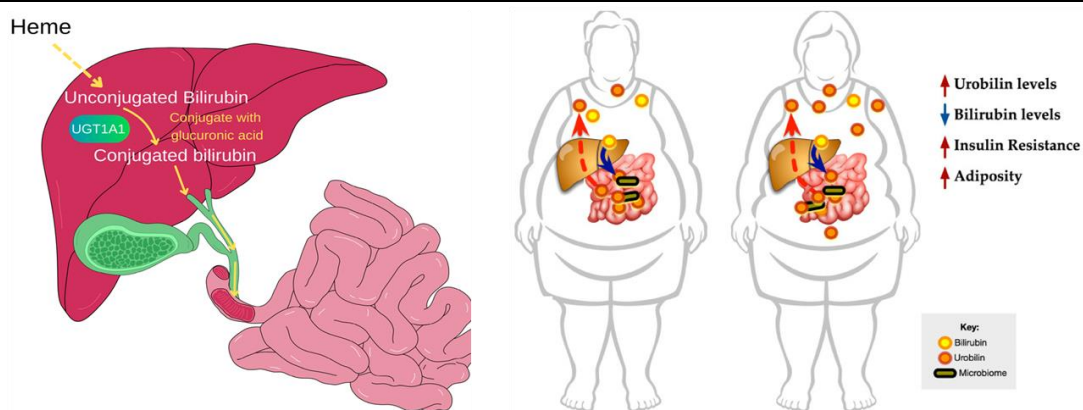
이러한 상황에서 간접 빌리루빈이 상승하는 이유는 4)번의 경우와 같이 약물이 UGT1A1 저해제로 작용하는 경우이다.

일동제약측에서는 ID110521156 가 UGT1A1 저해제로 작용하는 것으로 판단하고 있다. 항암제나 항바이러스제로 개발된 약물처럼 강한 UGT1A1 저해반응을 이끌진 않으나 UGT1A1를 약하게 저해하는 것을 확인, UGT1A1 저해에 따라 직접 빌리루빈, ALT/AST 등의 상승 없이 간접 빌리루빈 상승에만 관여했을 것으로 해석하고 있다.

UGT1A1 는 간접 빌리루빈을 글루쿠론산과 결합시켜 직접 빌리루빈으로 전환시키는데 관여하는 효소로 이 결합은 빌리루빈을 수용성으로 만들어 담즙을 통해 장으로 이동한 후 대변을 통해 체외로 배출시킨다.

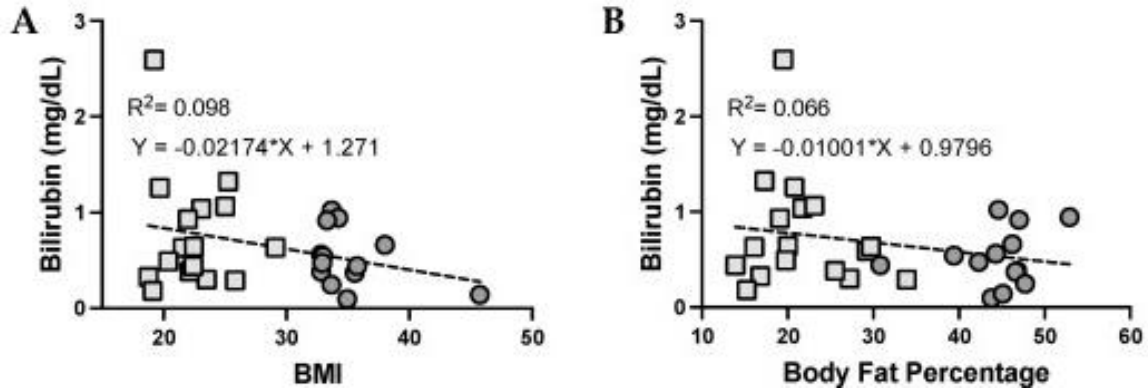
일동제약의 주장에 따라 ID110521156 가 UGT1A1 저해제로 작용한 것이 맞다면 ALT/AST 및 직접 빌리루빈의 상승 없이 간접 빌리루빈만 증가한 현상에 대한 의문이 해소될 뿐만 아니라 간독성과 관련성이 없다는 점이 보다 분명해진다. 특히 Hy's Law 를 기준으로 간접 빌리루빈이 상승한 환자에 대한 간 기능 수치를 확인한 결과 AST, ALT 수준이 증가하지 않았다는 점을 확인했기 때문에 간접 빌리루빈 상승을 간 독성과 연관 짓기는 더욱 어렵다.

정상/비만에서의 빌리루빈 대사



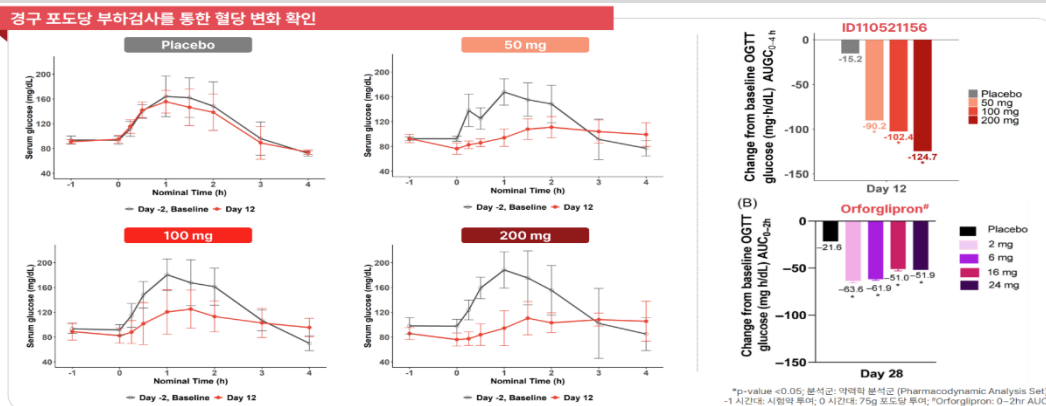
자료: Antioxidants 2023, SK 증권

빌리루빈과 BMI/체지방과의 연관성: 음의 상관 관계



자료: Antioxidants 2023, SK 증권

일동제약 ID110521156 경구 포도당 부하검사: 용량 의존적 혈당 감소 확인



자료: 일동제약, SK 증권

마지막으로 검토해 볼 사항은 1) Rule-of-2 (RO2)에 따른 간독성 가능성, 2)UGT 효소 상호작용에 따른 간독성 가능성이다.

Rule-of-2 (RO2)는 2016 년 FDA 산하 연구소에서 개발한 간독성 예측 모델로 (A)1일 복용 용량이 100mg 이상이면서 (B)logP(지용성) 값이 3 이상인 경우를 포함한다. ID110521156 는 1 일 100mg 이상 투약이 필요하나 logP 값이 2 로 파악, Rule-of-2 (RO2)에 따른 간독성 위험은 없는 상황이다.

UGT 상호작용에 따른 간독성 가설은 UGT 억제로 인해 간에서 제대로 대사되지 못한 약물이 간 독성을 유발한다는 논리에 기반해 있는 것으로 일동과 같은 간 부 작용없는 간접 빌리루빈 상승사례와는 전혀 무관하다.

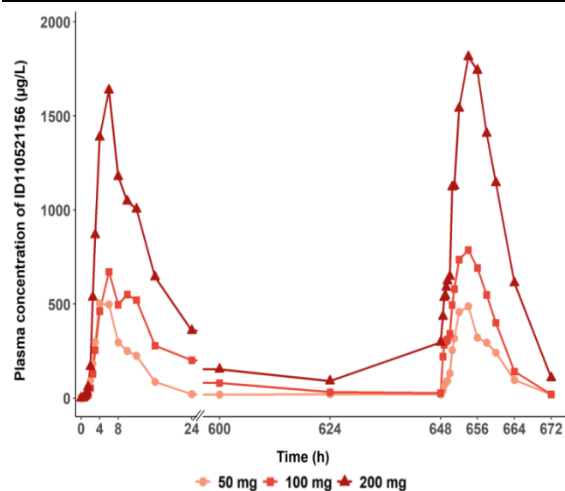
하지만 아무리 안전한 약물이라도 장기투약시에는 간에 상당한 부담을 줄 수밖에 없고 ID110521156 의 가치를 극대화하기 위해서는 시장에서의 다양한 우려에 대해 적극적인 반증 데이터를 확보할 필요가 있다.

특히 간 독성 우려로 인해 개발을 중단한 Pfizer 의 Danuglipron 사례를 고려할 때 간 독성 관련 다양한 가능성을 고려한 추가 연구를 진행하는 것이 바람직할 수 있다.

간독성 예측 모델에 기반한 일동 약물의 간독성 가능성 검토			
문헌	간독성 예측 모델	조건	일동제약 ID110521156 해당 여부
FDA 2009	Hy's Law	1. ALT/AST $\geq 3 \times \text{ULN}$ 특이도 낮아 연속적 측정 필요	X
		2. ALT/AST $\geq 3 \times \text{ULN} + \text{TBL} > 2 \times \text{ULN}$	X
		3. ALT/AST 증가 + TBL 증가	X
Hepatology 2016	Role of 2(RO2)	1일 투약 용량 100mg 이상 + logP 3 이상	X
Hepatology 2025	Drug-UGT Interaction	약물 대사체로 인한 간독성 예측모델	X

자료: SK 증권

일동제약 ID110521156 28 일 반복 투약에 따른 노출도



자료: 일동제약, SK 증권

일동제약 ID110521156 28 일 반복 투약에 따른 PK

Parameters, mean	ID110521156 50mg (N=9)		ID110521156 100mg (N=9)		ID110521156 200mg (N=8)	
	Day 1	Day 28	Day 1	Day 28	Day 1	Day 28
$AUC_{0-\infty}$ (µg·h/L)	4,352.24	4,648.89	8,182.02	8,246.40	18,740.64	21,486.75
C_{max} (µg/L)	540.40	537.78	745.11	978.11	1,671.13	2,050.00
$T_{1/2}$ (h)	3.26	6.49	5.10	5.21	9.03	5.46
T_{max} (h)	5.01	5.56	7.56	5.05	5.77	5.91
R	-	1.08	-	1.04	-	1.18

자료: 일동제약, SK 증권

경구용 저분자 GLP-1 비만 치료제의 수요-공급 격차, 살 기업은 많지만 팔만한 물건은 많지 않은 상황

앞서 언급했듯이 경구용 저분자의 글로벌 시장의 수요는 많은 상황, Orforglipron 을 보유한 Eli Lilly, Carmot 인수(31억 달러)를 통해 확보한 CT-996 의 임상 2 상 연구를 진입한 Roche 를 제외한 모든 빅파마가 저분자 경구형 비만치료제 약물 확보에 관심을 가질 수 있다.

특히 최근 저분자 경구형 비만약 실패를 겪은 Pfizer, 자체 파이프라인이 없어서 Eli Lilly 와의 경쟁에서 밀린 Novo Nordisk, 최근 임상 실패를 경험한 AstraZeneca 등은 더욱 그러하다. 뿐만 아니라 최근 TERNs 등 앞선 경쟁자들의 실패로 현재 임상 단계 약물 중 글로벌 빅파마의 수요를 충족시킬 수 있는 파이프라인은 일동을 포함 2개 내외에 불과한 상황으로 수요 대비 공급이 매우 제약적인 상황이다.

일동제약과 유사하게 단기간 가장 우수한 효능을 확인한 물질로는 Asclepis Pharma 의 ASC30 가 있으며, 효능과 안전성 측면에서 일동 대비 경쟁력이 다소 부족한 Structure GSB-1290 및 Regor 의 RGT-075, 비임상 연구를 진행하고 있는 Shenzhen Salubris, Mabwells, 한미약품, 후보 물질 단계의 Guangzhou Unirise 등이 있다.

이러한 현재의 경쟁상황을 고려한다면 일동의 ID110521156 은 가장 첫번째 빅파마 라이선싱 딜의 타겟이 될 수도 있다.

주요 경쟁 약물 개발 현황

개발사	파이프라인	개발 단계	파이프라인 밸류	비고
Lilly	Orforglipron	NDA 제출 예정	2035 Peak Sales 연 \$20B	
AstraZeneca/ Eccogene	ECC5004	임상 1상 완료	임상 1상 단계 \$2B 기술이전	4주 2.2% 감량 약물관련 3등급 부작용 10%
Structure	GSB-1290	임상 2상 진행중		4주 4.9% 감량, 2등급 부작용 50% (ALT/AST 일부 상승)
Roche	CT-996	임상 2상 진행중		부작용 중단율 14.3%, 2등급 부작용 43%
Huadong Pharmaceutical	HDM1002	임상 1상 완료		안전성 및 PK 데이터만 발표
Innovent	IBI3032	임상 1상 진행중		25년 8월 IND 승인
Regor	RGT-075	임상 2상 진행중		약물 이상반응으로 인한 중단 4%
Asclepis Pharma	ASC30	임상 2상 진행중	기업가치 \$1.2B	ALT/AST 동반 상승 경향성 확인
Kailera/ Jiangsu Hengrui	KAI-7535	임상 1상	임상 1상 단계 기술이전	약물부작용 중단 5.1%
MSD/ Hansoh Pharma	HS-10535		비임상 \$2B 기술이전	
Madrigal/ CSPC	SYH2086		비임상 \$2.1B 기술이전	

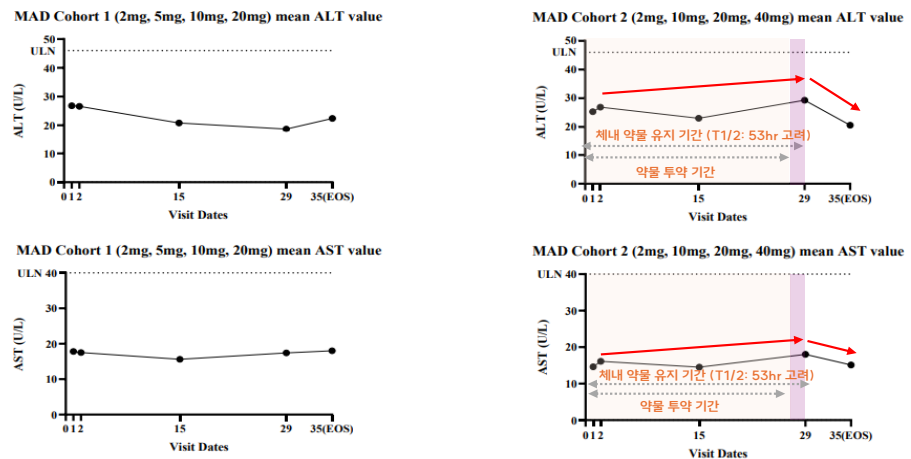
자료: 일동제약, Clinical Pharmacology 2023, Terns Pharmaceuticals, SK 증권

특히 일동제약과 유사한 파이프라인을 보유한 Ascleitis BioScience 의 경우 1b MAD 연구결과 탐라인 데이터를 발표한 25년 8월 3.5조원 시가총액을 기록, 현재 약 1.7조원(10월 31일 기준 9.8B 홍콩달러)의 시가총액을 기록하고 있다.

Ascleitis BioScience ASC30 은 30명 비만환자 대상 MAD 에서 28일차 감량효과 4.5~6.5%를 기록했으며 간 기능 관련 이상도 관찰되지 않았다. 하지만 25년 1월 발표한 SAD 연구 결과에 따르면 40mg 그룹에서 구역질 100%, 구토 83%를 기록했으며, MAD 연구 결과에서는 AST 와 ALT 수준이 28일차 전후에 다소 올라가는 결과를 보여주었다는 점에서 간 독성 우려가 완전히 해소되지는 않았다.

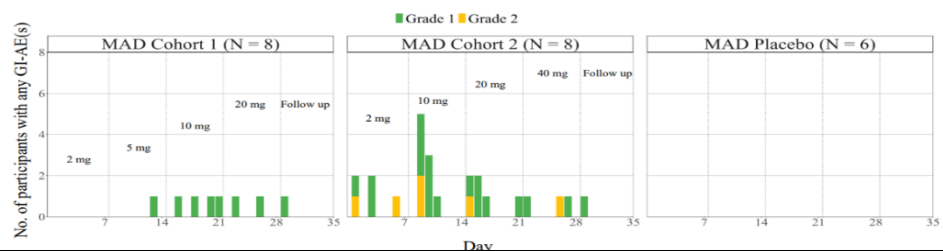
결국 저분자 경구형 GLP1-RA 로 임상, 비임상 데이터를 발표한 회사 중 일동의 1156 은 가장 우수한 효능 및 내약성 프로파일을 보여주었다는 점에서 기술이전을 필요로 하는 빅파마들의 첫번째 관심대상이 될 수 있을 것으로 보인다.

Ascleitis Pharma, ASC30: 임상 1상 MAD 간 기능 검사 결과



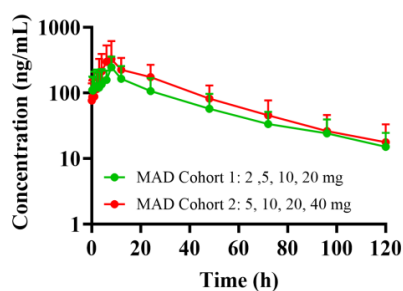
자료: Ascleitis Pharma, SK 증권

Ascleitis Pharma, ASC30: 임상 1상 MAD Study 부작용 결과



자료: Ascleitis Pharma, SK 증권

Ascleitis Pharma, ASC30: 임상 1상 PK 결과



	MAD Cohort 1 (N = 8)	MAD Cohort 2 (N = 8)
Dose level (mg)	2, 5, 10, 20	2, 10, 20, 40
T_{max} (h)	8.000 (2.00-8.00)	8.000 (3.00-24.00)
Day 28 (steady state) C_{max} (ng/mL)	272±101	397±274
AUC_{0-24h} (h*ng/mL)	3,560±1,440	5,060±2,080
$T_{1/2}$ (h)	41.9±12.9	35.7±13.7

T_{max} is shown as median (range); C_{max} , AUC_{0-24h} , and $T_{1/2}$ are shown as mean ± standard deviation.

자료: Ascleitis Pharma, SK 증권

Ascleitis Pharma, ASC30: 임상 1상 MAD 위장관 부작용 결과

TEAE, n (%)	Placebo (N = 10)	Cohort 1 2 mg ASC30 (N=6)	Cohort 2 5 mg ASC30 (N=6)	Cohort 3 10 mg ASC30 (N=6)	Cohort 4 20 mg ASC30 (N=6)	Cohort 5 40 mg ASC30 (N=6)
GI-related TEAE	1 (10.0)	0	1 (16.7)	4 (66.7)	5 (83.3)	6 (100.0)
Diarrhea	0	0	1 (16.7)	0	0	0
Constipation	1 (10.0)	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)
Vomiting	0	0	0	2 (33.3)	5 (83.3)	5 (83.3)
Nausea	1 (10.0)	0	1 (16.7)	3 (50.0)	5 (83.3)	6 (100.0)

TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event; GI: Gastrointestinal; n: Number of patients who had GI-related TEAE in each dose level; N: Number of patients who received the study drug.

자료: Ascleitis Pharma, en.pnasia.com, SK 증권

비만 신약 가치에 주목

투자의견 매수, 목표주가 45,000 원 커버리지 개시

2025년 매출은 5,477억원(YoY -10.4%), 영업이익은 258억원(YoY -48.7%, OPM 4.7%)을 전망한다. 건강기능식품 및 화장품 브랜드가 일동생활 건강으로 이전됨에 따라 소비자헬스케어 매출 부재 및 24년도 감기약 매출 성장에 따른 기저효과로 매출액은 24년도 대비 역성장하고 있는 상황이다. 다만, 사업부 재정비 및 판관비 효율화에 따른 외형 성장 및 수익성 개선이 내년부터 본격화될 수 있다는 점이 긍정적이다.

현재 경구용 저분자 GLP-1 시장에 대한 제한적인 정보(시장 미형성, Orforglipron 약가 정책 미공개)로 ID110521156의 파이프라인 현재 가치를 산정하기는 어려움이 따르는 상황, 이에 따라 보수적으로 Orforglipron의 매출 추정치의 3% 점유, 2030년 출시, 판관비 30%, 할인율 10% 가정, 환율 1,400원 가정시 ID110521156의 현재 가치는 1.4조원으로 추정한다. 현재 동사의 가치가 지나치게 저평가 되어 있어 영업가치 포함시 괴리율을 고려, 목표주가는 ID110521156의 가치로만 산정했다.

일동제약 목표주가 산정

항목	적정가치	단위	비고
1. 파이프라인 가치	1,452	십억원	Orforglipron의 매출 추정치의 3% 점유, 2030년 출시 및 판관비 30% 가정 할인율 10% 적용, 환율 1400원 가정
2. 발행 주식수	31,638	천주	
3. 적정주가	45,902	원	
4. 목표주가	45,000	원	

자료: 일동제약, SK 증권

일동제약 별도 기준 분기별 실적추정

(단위: 억원, %)

구분	1Q24	2Q24	3Q24	4Q24	1Q25	2Q25	3Q25E	4Q25E	2024	2025E
매출액	1,507	1,517	1,546	1,541	1,340	1,364	1,375	1,398	6,111	5,477
YoY	3.4	-1.3	3.6	2.3	-11.1	-10.1	-11.1	-9.3	2	-10.4
영업이익	150.5	93.9	104.5	149.3	60.7	30.6	81.5	86.7	498.2	258.7
YoY	흑전	흑전	흑전	91.5	-59.7	-67.4	-22.8	-41.9	흑전	-48.7
OPM	10	6.2	6.8	9.7	4.5	2.2	5.9	6.2	8.2	4.7

자료: 일동제약, SK 증권

재무상태표

12월 결산(십억원)	2023	2024	2025E	2026E	2027E
유동자산	211	232	300	364	430
현금및현금성자산	43	61	113	174	236
매출채권 및 기타채권	59	57	58	59	60
재고자산	85	87	88	90	92
비유동자산	358	340	321	304	290
장기금융자산	18	26	26	26	26
유형자산	191	188	172	158	146
무형자산	31	25	21	18	15
자산총계	569	571	621	669	720
유동부채	321	252	256	262	267
단기금융부채	217	152	155	159	162
매입채무 및 기타채무	53	52	53	54	55
단기충당부채	13	13	13	14	14
비유동부채	82	139	141	142	144
장기금융부채	19	68	68	68	68
장기매입채무 및 기타채무	0	0	0	0	0
장기충당부채	6	5	5	5	5
부채총계	403	391	397	404	410
지배주주지분	166	181	224	265	310
자본금	28	28	28	28	28
자본잉여금	173	173	173	173	173
기타자본구성요소	-2	-2	-2	-2	-2
자기주식	-2	-2	-2	-2	-2
이익잉여금	-46	-30	13	54	99
비지배주주지분	0	0	0	0	0
자본총계	166	181	224	265	310
부채와자본총계	569	571	621	669	720

현금흐름표

12월 결산(십억원)	2023	2024	2025E	2026E	2027E
영업활동현금흐름	-21	56	63	59	60
당기순이익(손실)	-67	19	43	41	45
비현금성항목등	63	63	28	29	25
유형자산감가상각비	21	18	16	14	12
무형자산상각비	6	4	4	3	3
기타	36	41	8	12	10
운전자본감소(증가)	-8	-13	0	0	0
매출채권및기타채권의감소(증가)	-2	5	-1	-1	-1
재고자산의감소(증가)	14	-3	-2	-2	-2
매입채무및기타채무의증가(감소)	4	-3	1	1	1
기타	-10	-13	-8	-15	-11
법인세납부	-0	-0	0	-3	-2
투자활동현금흐름	-29	-23	-1	-1	-1
금융자산의감소(증가)	-11	-9	-0	-0	-0
유형자산의감소(증가)	-12	-12	0	0	0
무형자산의감소(증가)	-2	-1	0	0	0
기타	-4	-0	-1	-1	-1
재무활동현금흐름	48	-15	3	3	3
단기금융부채의증가(감소)	24	-63	3	3	3
장기금융부채의증가(감소)	26	48	0	0	0
자본의증가(감소)	-203	0	0	0	0
배당금지급	0	0	0	0	0
기타	201	-0	0	0	0
현금의 증가(감소)	-2	19	52	61	62
기초현금	45	43	61	113	174
기말현금	43	61	113	174	236
FCF	-33	43	63	59	60

자료 : 일동제약, SK증권 추정

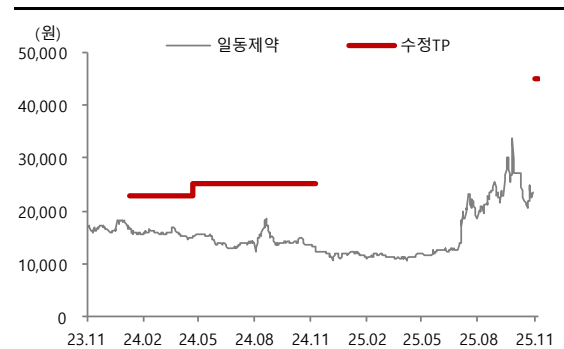
포괄손익계산서

12월 결산(십억원)	2023	2024	2025E	2026E	2027E
매출액	599	611	623	636	648
매출원가	387	379	387	395	403
매출총이익	212	232	236	241	246
매출총이익률(%)	35.4	37.9	37.9	37.9	37.9
판매비와 관리비	253	182	185	188	191
영업이익	-41	50	51	53	54
영업이익률(%)	-6.8	8.2	8.2	8.3	8.4
비영업손익	-40	-3	-8	-8	-8
순금융손익	-14	-14	-9	-8	-8
외환관련손익	-1	-0	0	0	0
관계기업등 투자손익	0	0	0	0	0
세전계속사업이익	-81	47	43	45	46
세전계속사업이익률(%)	-13.4	7.6	6.9	7.0	7.1
계속사업법인세	-15	2	-0	3	2
계속사업이익	-67	19	43	41	45
중단사업이익	0	0	0	0	0
*법인세효과	0	0	0	0	0
당기순이익	-67	19	43	41	45
순이익률(%)	-11.1	3.1	6.9	6.5	6.9
지배주주	-67	19	43	41	45
지배주주귀속 순이익률(%)	-11.1	3.1	6.9	6.5	6.9
비지배주주	0	0	0	0	0
총포괄이익	-53	14	43	41	45
지배주주	-53	14	43	41	45
비지배주주	0	0	0	0	0
EBITDA	-13	72	71	70	69

주요투자지표

12월 결산(십억원)	2023	2024	2025E	2026E	2027E
성장성 (%)					
매출액	-5.8	2.0	2.0	2.0	2.0
영업이익	적지	흑전	3.1	3.0	2.8
세전계속사업이익	적지	흑전	-7.8	3.9	3.7
EBITDA	적지	흑전	-1.5	-1.1	-0.8
EPS	적지	흑전	100.8	-3.9	7.9
수익성 (%)					
ROA	-11.1	3.3	7.2	6.4	6.4
ROE	-37.4	11.0	21.3	16.9	15.5
EBITDA마진	-2.2	11.7	11.3	11.0	10.7
안정성 (%)					
유동비율	65.7	92.1	117.0	139.3	161.2
부채비율	242.4	216.4	177.6	152.4	132.5
순차입금/자기자본	103.7	75.5	39.0	11.0	-9.7
EBITDA/이자비용(배)	-0.9	4.8	7.8	7.6	7.4
배당성향	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
주당지표 (원)					
EPS(계속사업)	-2,378	677	1,360	1,307	1,411
BPS	6,006	6,516	7,140	8,448	9,859
CFPS	-1,405	1,460	1,971	1,845	1,885
주당 현금배당금	0	0	0	0	0
Valuation지표 (배)					
PER	-7.6	17.4	17.3	18.0	16.7
PBR	3.0	1.8	3.3	2.8	2.4
PCR	-12.9	8.1	11.9	12.7	12.5
EV/EBITDA	-50.4	6.5	11.0	10.3	9.6
배당수익률	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

일시	투자의견	목표주가	목표가격 대상시점	과리율	
				평균주가대비	최고(최저) 주가대비
2025.11.03	매수	45,000원	6개월		
2024.07.05	담당자 변경				
2024.04.25	매수	25,000원	6개월	-43.02%	-37.36%
2023.11.23	매수	23,000원	6개월	-30.00%	-21.04%



COMPLIANCE NOTICE

작성자(이선경)는 본 조사분석자료에 게재된 내용들이 본인의 의견을 정확하게 반영하고 있으며, 외부의 부당한 압력이나 간섭없이 신의성실하게 작성되었음을 확인합니다.

본 보고서에 언급된 종목의 경우 당사 조사분석담당자는 본인의 담당종목을 보유하고 있지 않습니다.

본 보고서는 기관투자가 또는 제 3자에게 사전 제공된 사실이 없습니다.

당사는 자료공표일 현재 해당기업과 관련하여 특별한 이해 관계가 없습니다.

종목별 투자의견은 다음과 같습니다.

투자판단 3 단계(6개월기준) 15%이상 → 매수 / -15%~15% → 중립 / -15%미만 → 매도

SK 증권 유니버스 투자등급 비율 (2025년 11월 03일 기준)

매수	91.98%	중립	8.02%	매도	0.00%
----	--------	----	-------	----	-------