

2020.12.02

2021 Outlook

변곡점에서 봐야할 것들

Summary



제약/바이오 섹터는 20.11.30일 기준 연초 대비 72% 상승하며 시장 수익률 21.4% 대비 크게 아웃퍼폼했다. 특히, 올해의 대표 키워드는 코로나19다. 제약/바이오 섹터 내에서도 주요 코로나19 관련 종목의 연초 대비 수익률은 428%로 섹터 대비 크게 아웃퍼폼했다. 그러나 우리는 코로나19 백신의 FDA 긴급사용승인을 앞둔 번곡점에 있다.

화이자, 모더나, 아스트라제네카가 연이어 긍정적인 코로나19 백신 결과를 발표했고 화이자와 모더나는 FDA에 긴급사용승인을 신청했다. 빠르면 연내에 위험군에게 백신 투여가 시작될 수 있으며, 내년부터 본격적인 백신의 접종이 시작될 것으로 예상된다. 코로나19 백신과 치료제의 본격적인 상업화는 1) 코로나19의 수해를 숫자로 확인할 수 있게 할 것이며, 이에 따라 코로나 테마로 묶여 주가가 함께 움직이는 흐름에서 벗어나, 실제 경제적 이익이 발생하는 업체 위주의 주가 상승을 보일 수 있다. 실제 백신을 통한 집단 면역 형성과 이를 통한 코로나19 종식에는 물리적인 시간이 더 필요하나 시장은 백신 접종 시작과 함께 post 코로나에 선제적으로 반응할 수 있다. 2) Post 코로나 상황에서 반전 될 부분은 R&D다. 21년도에는 위축되었던 연구개발 활동의 정상화에 따라 R&D 모멘텀은 강화될 것으로 전망한다.

내년의 R&D 키워드로 알츠하이머, 면역항암제, 자가면역질환을 제시한다. 21년 3월을 기점으로 아두카누맙의 승인이 결정된다. 아두카누맙의 승인은 중추신경계 신약 개발 확대의 트리거가 될 것으로 생각된다. 면역관문억제제는 손조롭게 적응증을 확대하고 있으나 PD-1/L1 면역관문억제제들의 경쟁은 심화되고 있다. 이를 극복하기 위한 병용요법과 새로운 타겟에 대한 니즈는 계속될 것으로 전망한다. 류마티스 관절염 치료에 기존에 사용되는 TNF- α 저해제들은 특허 만료를 앞두고 있으며, JAK 저해제라는 새로운 경구용 치료제의 위협을 받고 있다. 새로운 파이프라인에 대한 니즈는 꾸준할 것으로 전망한다. 또한 최초의 Anti-FcRn 자가면역질환 치료제의 21년 허가가 예상된다. 우수한 효능과 안전성을 근거로 새로운 치료 패러다임으로 자리잡을 것으로 기대된다.

한울바이오파마, 한미약품, 유한양행을 투자의견 Buy로 커버리지를 개시하며, 오스코텍을 관심 종목으로 제시한다. 한울바이오파마의 자가면역질환 파이프라인 HL161은 wAIHA 임상 2상, TED 임상 2b상 결과 발표와 MG 3상 진입이 21년 상반기 예정되어 있으며 21년 연내에 3개 적응증 추가 임상 진입에 따른 파이프라인 가치 상승이 전망된다. 한미약품은 19년부터 연이어 발생한 약재로 상대적 밸류에이션 매력이 커졌다. 롤론티스, 오락솔, 포지오티닙, Dual Agonist의 R&D 이벤트가 예정되어 있어 리레이팅이 기대된다. 오스코텍은 류마티스 관절염 치료제 SKI-O-801의 2a상 결과 발표를 앞두고 있다. 안전성, 유효성 확인에 따른 파이프라인 가치 상승이 기대된다.

종목	투자의견	TP	투자포인트
한울바이오파마	Buy(신규)	55,000	① HL161 관련 임상 2상 결과 발표 ② HL161 3개 적응증 추가 임상 진입 ③ 중국 임상 3상으로 리레이팅
한미약품	Buy(신규)	440,000	① R&D 약재로 상대적 밸류에이션 매력 ② 롤론티스, 오락솔, 포지오티닙, Dual Agonist 모멘텀 ③ Triple Agonist 임상 1상 결과로 가능성 확인
유한양행	Buy(신규)	87,000	① 레이저티닙 국내 조건부 허가와 출시 ② YH25724 임상 1상 진입과 길라어드 후보물질 도출로 본격화 될 NASH 파이프라인
오스코텍	NR		① SYK 저해제 안전성/유효성 확인에 따른 파이프라인 가치 상승 기대 ② 레이저티닙 국내 조건부 허가 출시 ③ 잠재력이 큰 AXL 저해제

Contents

I. 21 년 Outlook : 변곡점에 와 있다.....	4
Post 코로나에 대비해야 하는 시점.....	4
Post 코로나가 가져올 변화.....	7
21 년도 주목할 R&D 키워드, Top pick.....	10
II. 21 년 R&D 키워드 Preview.....	13
1. 알츠하이머, 2003 년 이후 최초의 신약 승인 가능할까?.....	13
2. 면역항암제, 꾸준한 빅 트렌드.....	18
3. 변화를 앞둔 자가면역질환 시장.....	26
III. Coverage Recommendation.....	35
한울바이오파마(009420).....	36
한미약품(128940).....	50
유한양행(000100).....	60
오스코텍(039200).....	72

I. 21년 Outlook : 변곡점에 와 있다

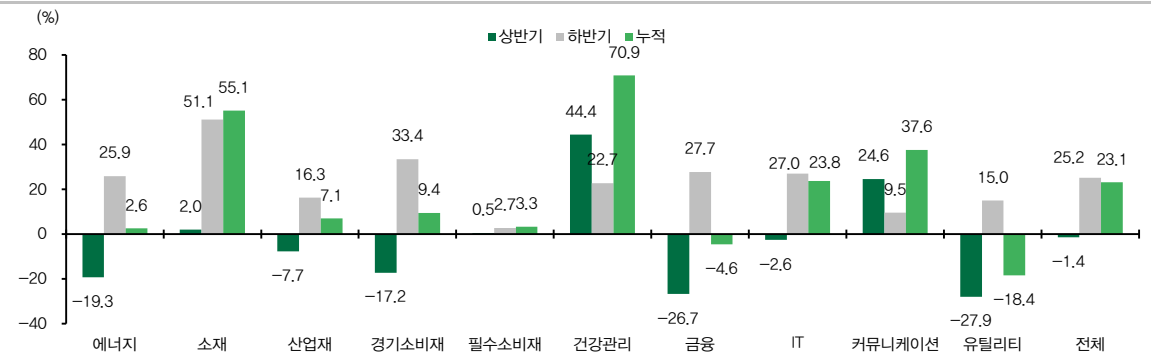
Post 코로나에 대비해야 하는 시점

코로나로 움직였던 2020

코로나19
방어주로 크게
아웃퍼폼한
제약/바이오

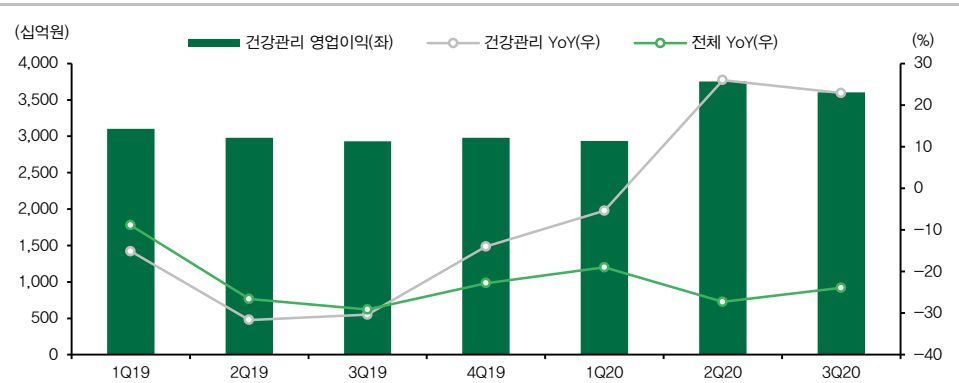
제약 바이오 업종의 주가 수익률은 20.11.27일 기준 연초 대비 71% 상승하며 시장 수익률 23.1% 대비 크게 아웃퍼폼 하였다. 이는 1) 제약/바이오는 경기애 둔감한 섹터이며, 이번 코로나19 상황에서 바이오 시밀러, CMO, 진단 업체들의 실적이 증가하였고, 2) 코로나19 치료제와 백신 개발과 생산 과정에서 수혜를 받을 수 있다는 기대감이 반영된 결과다. 대표적인 주가 상승 키워드는 코로나19다. 제약/바이오 섹터 내에서도 주요 코로나19 관련 종목의 연초 대비 수익률은 428%로 헬스케어 섹터 71% 대비 크게 아웃퍼폼했다. 코로나19 상황에서 경제적 이익을 얻을 수 있다는 기대감이 선반영 되었다.

도표 1. 국내 상/하반기 섹터 별 수익률



주: WCS 산업분류에 따름
자료: Quantwise, DB금융투자

도표 2. 헬스케어 섹터 분기 별 영업이익



주: WCS 산업분류에 따름
자료: Quantwise, DB금융투자

하지만 이제는 백신/치료제 상용화가 코 앞에

연내 코로나백신 긴급사용승인 전망

그러나 우리는 백신과 치료제의 개발로 변곡점에 있다. 화이자, 모더나, 아스트라제네카가 연이어 긍정적인 코로나19 백신 결과를 발표하였으며 화이자와 모더나는 코로나 백신의 EUA(Emergency Use Agreement, 긴급사용승인)를 신청하였다. 20.12.10일자로 백신에 관한 자문위원회 회의가 예정되어 있으며 여기서 화이자 백신의 긴급사용승인 여부가 결정될 전망이다. 연내 EUA 승인이 이루어진다면, 고위험 군으로 분류될 의료진, 밀접 접촉자의 경우 빠르면 20년 말부터 코로나 백신의 접종이 이루어질 수 있다. 코로나19 치료제의 FDA 승인도 이루어지고 있다. 길리어드의 Remdesivir는 20.10.22 일자로 중증 코로나19 환자의 치료에 FDA의 정식 승인을 받았으며, 릴리의 코로나19 항체 치료제도 EUA(Emergency Use Agreement, 긴급 사용 승인)를 받았다.

도표 3. 주요 코로나 백신 비교

항목	화이자/바이오텍	모더나	아스트라제네카
파이프라인명	BNT-162	mRNA-1273	AZD-1222
가격	\$20/dose 예상	\$25/dose 예상	\$3~4/dose 예상
주요 일정	20.07.27 3만명 임상 2/3상 진입 20.09.12 4만 3천명으로 임상 확대 20.10.13 12세 미만 대상 임상 승인 20.11.09 90% 이상 유효성 결과 발표 20.11.20 FDA EUA 신청 영국 MHRA 12월 초 승인 예상	20.07.27 임상 3상 진입 20.11.16 유효성 결과 발표 20.11.30 FDA EUA 신청	20.05.22 영국 인도 임상 3상 진입 20.08.18 미국 임상 3상 시작 20.09.06 횡단성 척수염 부작용으로 임상 중단, 영국 임상 재개 20.10.23 미국 임상 3상 재개
분류	mRNA vaccine	mRNA vaccine	adenovirus-vector vaccine
투여 방법	2회(3주 간격)	2회(4주 간격)	2회(4주 간격)
보관온도	영하 75도	영하 20도(6개월 보관)	2~8도 보관(6개월 보관)
임상 3상	환자 수	43,538명	30,000명
	유효성 결과	95% 효과	94.5% 효과(90명 위약군, 5명 투여군)
	장기 안전성 결과	시험 참가자 절반 마지막 투여 후 2개월 안전성 확인(EUA 신청 요건)	시험 참가자 절반 마지막 투여 후 2개월 안전성 확인(EUA 신청 요건)
공급계약	미국 1억 도즈 공급 계약 일본 1.2억 도즈 공급 계약 EU 2억 도즈 공급 계약	미국 1억 도즈 공급 계약 캐나다 2억 도즈 공급 계약 일본 5천만 도즈, 카타르 공급 계약	미국 3억 도즈, 영국 1억 도즈 EU 4억도즈 공급 계약 CEPI, GAVI 통해 3억 도즈 공급 계약 인도 혈청연구소 4억 도즈 공급 계약
생산	(DS/DP) 화이자/바이오텍 (Lipid nanoparticle) Polymun (DS) Rentschler Biopharma	(DS) Lonza, 현재 연간 4억도즈 캐파 (DP) Catalent (DP) Farmaceuticos Rovi(미국 외)	(DS) Emergent, Catalent, (DS) Oxford Biomedica (DP) Catalent, Albany (생산) 인도 혈청연구소 10억 도즈 생산 (기타 국가 권리) R-Pharma (한국, DS) SK바이오사이언스

주: DS(Drug Substance), DP(Drug Product)

자료: 산업 자료, 각 사; Nylimes, 보도자료, DB금융투자

도표 4. 주요 코로나19 백신 파이프라인 현황

플랫폼	파이프라인명	개발사	임상 단계	비고
아데노바이러스 벡터	Ad5-nCov	Cansino Biologics	중국 승인 글로벌 임상 3상	20.06.25일자 중국 승인 8월 임상 3상 시작
불활성화 바이러스	Inactivated Vaccine	Sinovac	중국 승인 글로벌 임상 3상	7월 중국 EUA 승인 7월 임상 3상 시작
mRNA	BNT-162	BioNTech/Pfizer	임상 3상, EUA 신청	20.11.20일자로 EUA 신청
mRNA	mRNA-1273	Moderna/NIAID	임상 3상	20.11.30일자로 EUA 신청
아데노바이러스 벡터	AZD-1222	옥스포드대학 개발 AZN 라이선스 보유	임상 3상	약 1만명 대상 임상 2/3상 시작 8월 미국 포함 3만명 대상 임상 3상 시작 20.09.06 부작용으로 임상 중단 20.10.23 미국 임상 3상 재시작 20.11.23 유효성 결과 발표, 추가 임상 진행 계획
아데노바이러스 벡터	Ad26	J&J	임상 3상	7월 임상 1/2상 시작 9월 6만명 대상 임상 3상 시작
Protein Subunit	NVX-CoV2373	Novavax	임상 3상	9월 영국 15000명 임상 3상 시작 4Q20 미국 임상 3상 시작 예정 21년 초 3상 결과 확인 예정
Protein Subunit	CoVLP	Medicago/GSK (Adjuvant)	임상 3상	7월 임상 1상 시작 11월 임상 2/3상 시작
DNA	INO-4800	Inovio	임상 2상	11월 임상 2/3상 진행 계획 발표
Protein Subunit	adjuvanted COVID-19 vaccine	Sanofi/GSK	임상 2상	9월 임상 1/2상 시작 12월 임상 3상 시작 계획
mRNA	COVID-19	Curevac	임상 2상	9월 임상 2상 시작 20년 연말 임상 3상 시작 계획
Protein Subunit	SCB-2019	Clover, GSK, Dynavax	Phase 1	6월 임상 진입, 8월 결과 발표 예상 2/3상 20년 연말 진입 계획

자료: Nylimes, 각 사 DB금융투자

도표 5. 주요 백신 작용 기전 별 특징

분류	업체명/파이프라인	장점	단점
mRNA	모더나/mRNA-1273 BioNtech/BNT-162 Curevac	E.coli 기반으로 생산, 기존 백신 대비 생산이 간편 DNA 백신과 달리 핵 안에 들어가지 않아도 작용 가능하여 DNA에 끼어 들어갈 우려 없음	연구 개발 많이 이루어지지 않음 해당 기전으로 허가된 백신 없음 전달체 필요(지질 나노 입자, LNP)
DNA	Inovio/INO-4800 제넥신/GX-19	기존 백신 대비 생산이 간편, 동물용 백신 허가 있음 바이러스 벡터 대비 플라스미드 벡터가 면역 반응 우려 덜함. E.coli 기반으로 생산. 비용 저렴	전기천공법 (Electroporation) 투여 기구 필요 핵 안에 들어가 mRNA로 전사되어야 함. 이 과정에서 DNA에 끼어 들어갈 수 있음 해당 기전으로 허가된 인간 백신 없음
바이러스 벡터 백신	아스트라제네카/AZD-1222 J&J, Cansino/Ad5-nCov	로슈의 복제 바이러스(홍역 바이러스) 벡터 기반 에볼라바이러스 백신(Ervebo) 기허가 된 바 있음	벡터에 대한 면역원성 생길 수 있음 면역원성으로 변종 재유행 시 재접종 어려울 수 있음
Protein subunit	노바백스/NVX-CoV2373 Clover, GSK, Dynavax/SCB-2019	벡터가 없으므로 벡터에 대한 면역 없어 재투여 가능	기존의 생백신, 사백신 대비 면역 반응이 약해 Adjuvant 필요

자료: 산업 자료, DB금융투자

Post 코로나가 가져올 변화

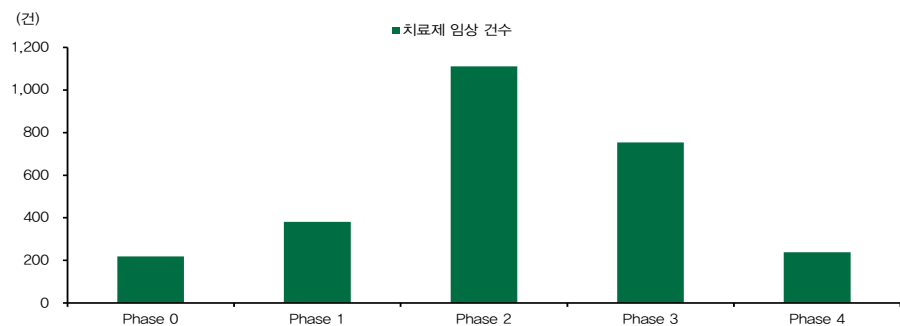
치료제와 백신 가시화로 확인될 “하이 퀄리티” 코로나 수혜주

21년에는 코로나19 수혜 가능성이 있다는 이유만으로 무차별적으로 주가가 움직이는 흐름에서 벗어나 실제 경제적 이익이 발생할 업체 중심으로 차별적인 주가 흐름이 나타날 것으로 전망한다.

진행이 어려워질 코로나 임상

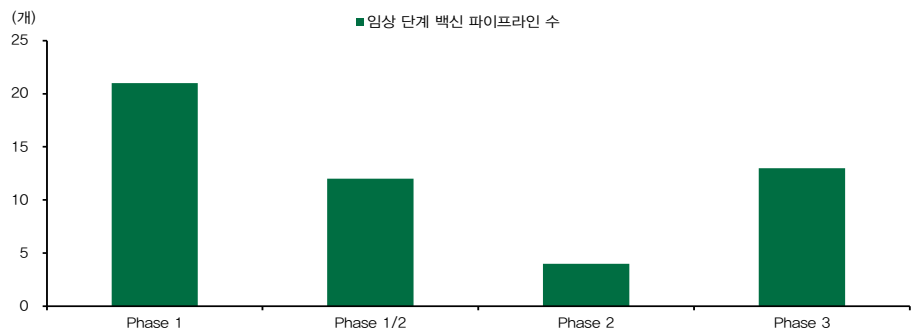
이유로는 1) 코로나19 백신 접종이 진행된다면 코로나 치료제와 백신 환자 모집은 현재보다 어려워질 가능성이 높다. 20.11.22 WHO 기준으로 2,704건의(연구자 임상 제외) 코로나19 치료제 임상이 진행 중에 있다. 이 중 1,711건은 임상 2상 이하 단계로 대다수의 파이프라인이 개발 초기 단계에 있다. 길 리어드의 Remdesivir, 일라이 릴리의 항체 치료제의 케이스를 생각한다면 대다수의 파이프라인이 개발에 앞으로 최소 1년 이상 소요되며 갈수록 임상 환자 모집 둔화에 따라 개발 진행 속도는 느려지며 막연한 코로나19 치료제/백신 연구개발 기대감은 반영되기 어려워질 것이라고 판단된다. 또한 2) 21년부터는 코로나19 백신과 치료제의 상업화가 진행되며 이를 통해 코로나19 백신과 치료제를 통한 경제적 이익을 숫자로 확인할 수 있게 된다. 코로나19 치료제나 백신 개발에 대한 기대감이 선반영된 업체에서 실제 경제적 이익이 가능한 업체 위주의 주가 흐름을 보일 가능성이 높다.

도표 6. 코로나19 치료제 임상 현황



자료: WHO, DB금융투자

도표 7. 코로나19 백신 개발 현황



자료: WHO, DB금융투자

위축되었던 연구 개발 정상화

실제 코로나
종식보다 먼저
움직일 추가

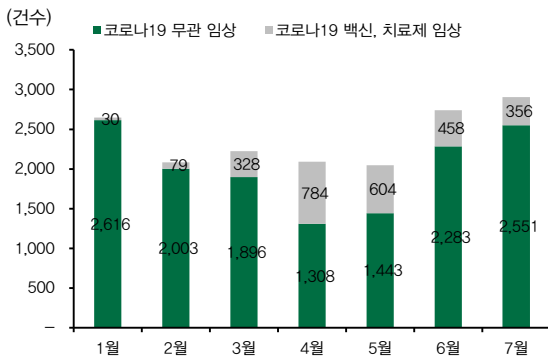
FDA의 가이드라인에 따르면 코로나19 백신의 정식 승인을 위해서는 투여 종료 후 적어도 6개월의 안전성 데이터가 필요하다. 현재 화이자와 모더나 백신의 경우 시험 참가자 절반의 2개월 안전성을 확인한 상태이며, 6개월 안전성 데이터를 확보하는 시점을 21년도 중순이라고 추정한다면 백신의 정식 승인은 21년도 하반기로 전망된다. 또한 백신이 승인된 이후에도 접종이 이루어지는데에 물리적 시간이 필요하며 실제 바이러스의 종식은 바로 이루어지지 못할 수 있다. 그러나 추가 흐름은 실제 종식이 이루어지기 한 발 앞서 Post 코로나에 맞춰 움직임 가능성이 높다.

With 코로나에서 Post 코로나로 상황이 바뀔 때 제약/바이오 섹터에서 반전될 부분은 R&D다.

코로나로 지연된
임상 정상화

1) 코로나19 팬데믹 영향으로 기존 파이프라인의 임상시험은 지연되고 신규 임상시험은 감소하였다. EMA가 발간한 “Guidance on clinical trial management during the COVID-19 pandemic”에 따르면 EMA는 임상시험을 새로 시작하거나 기존 임상시험에서 새로운 환자를 모집할 때 규제기관과 협의해 결정했던 시험을 할 수 있는지 확인하고 이미 진행 중인 임상시험도 가능하면 일시적으로 정지하기를 권고하고 있다. 1월~7월까지 신규 임상시험 추이를 보면 코로나19 백신/치료제 임상을 제외한 신규 임상시험은 ClinicalTrials.gov 기준으로 코로나가 정점에 이르렀던 4, 5월에 각각 1,308, 1,443건으로 급감하였으며 1,000건 이상의 임상시험이 중단된 것이 확인된다.

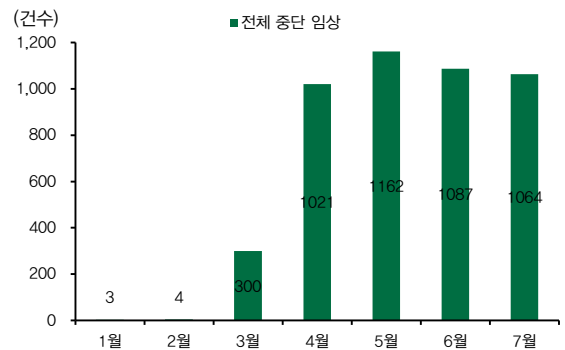
도표 8. 20년도 신규 임상 시험 숫자(Covid vs non-Covid)



주: ClinicalTrials.gov 기준

자료: Nature Reviews Drug Discovery(2020), DB금융투자

도표 9. 20년도 임상 시험 중단 추이



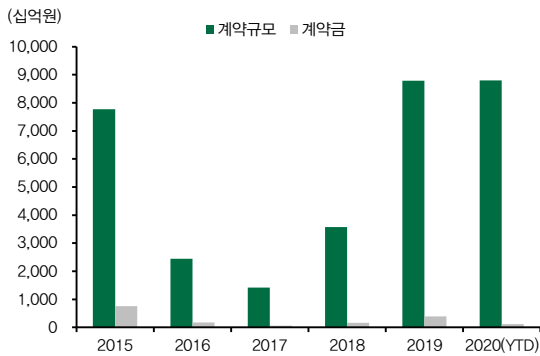
주: ClinicalTrials.gov 기준

자료: Nature Reviews Drug Discovery(2020), DB금융투자

실사와 학회
정상화 될 것

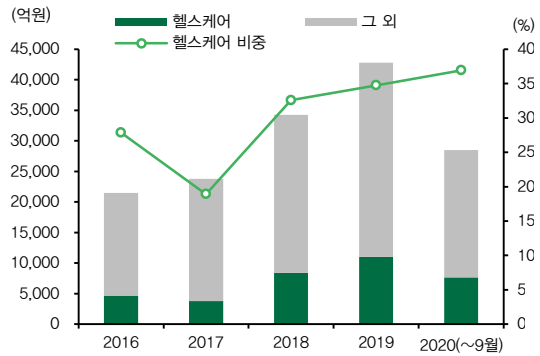
2) 의약품 승인 전 이루어져야 하는 공장 실사 역시 제대로 이루어지지 못하고 있다. 한미약품의 롤론 티스는 기존 PDUFA date인 20.10.24 내에 실사가 이루어지지 못해 허가가 밀렸으며, BMS의 CD19 CAR-T 파이프라인 Liso-cel도 코로나로 인한 실사의 어려움으로 PDUFA date인 20.11.16 까지 승인 여부가 결정되지 못했다. 또한 3) 바이오텍들이 임상 결과를 발표하며 주요 업체들에게 어필할 수 있는 학회가 연기되거나 온라인으로 개최되었다. 온라인으로 개최될 경우 구두 발표가 아닌 포스터를 통한 발표의 경우 상대적으로 관심도가 상대적으로 떨어지게 된다.

도표 10. 국내 라이선스 딜 금액 추이



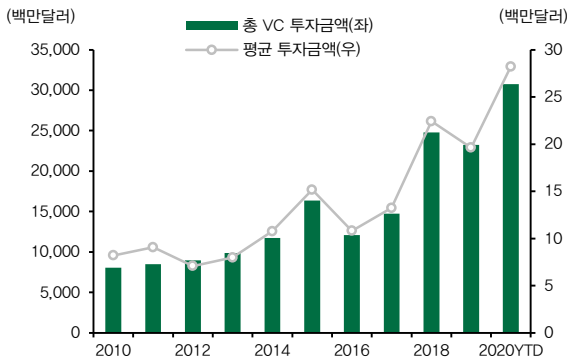
자료: DART, 보도자료, DB금융투자

도표 11. 국내 VC 헬스케어 투자금액 추이



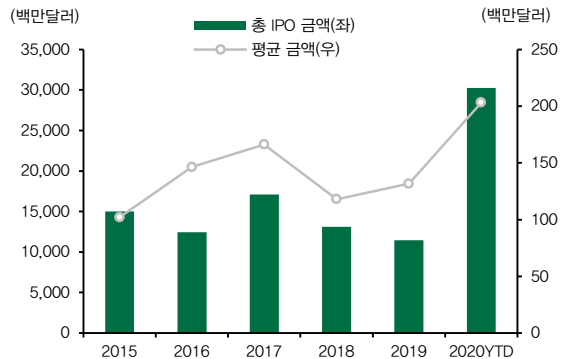
자료: 벤처투자협회, DB금융투자

도표 12. 글로벌 헬스케어 VC 투자금액 추이



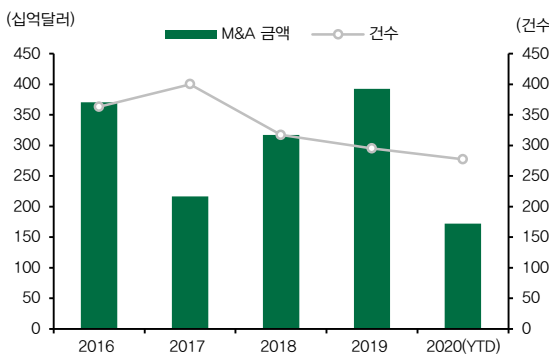
자료: 산업 자료, DB금융투자

도표 13. 글로벌 헬스케어 IPO 추이



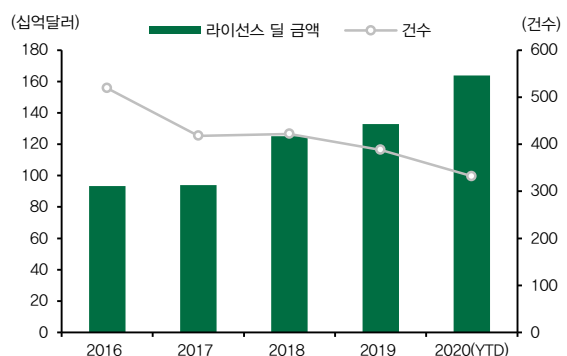
자료: 산업 자료, DB금융투자

도표 14. 글로벌 헬스케어 M&A 딜 추이



자료: 산업 자료, DB금융투자

도표 15. 글로벌 헬스케어 라이선스 딜 추이



자료: 산업 자료, DB금융투자

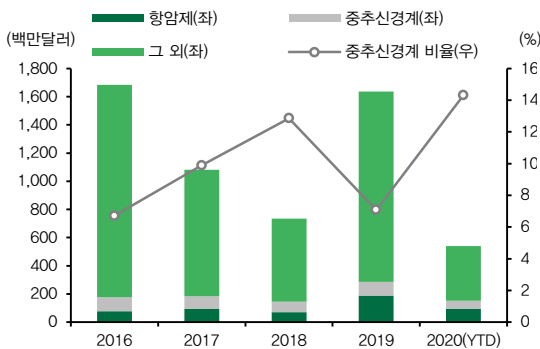
21년도 주목할 R&D 키워드, Top pick

18년만의 신약 승인을 앞둔 알츠하이머

21년 승인
여부가 결정될
아두카누맙

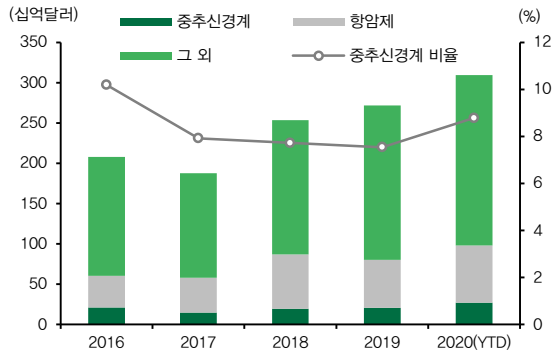
알츠하이머성 치매는 2003년 승인된 엘러간(Memantine)가 마지막 신약이며, 이마저도 알츠하이머의 진행을 늦추지 못할 만큼 미충족 수요가 큰 질환이다. 21년 3월에는 아두카누맙이 18년만의 알츠하이머 신약이 될 수 있을지 운명이 결정된다. 자문위원회의 부정적인 권고가 있었으나 FDA가 자문위원회의 권고를 따르는 것이 의무는 아니며 허가 가능성은 여전히 남아있다. 다만 아두카누맙의 승인이 알츠하이머의 미충족수요를 완결 짓는 것은 아니다. 유효성을 입증했음에도 아두카누맙의 임상 3상(EMERGE) 결과에는 한계점이 있다. 하지만 아두카누맙의 승인은 16년 이후 감소한 중추신경계 의약품 분야의 투자를 촉진하는 트리거가 될 수 있다는 점에서 의미가 있다.

도표 16. 치료영역 별 M&A 딜 추이



자료: 산업 자료, DB금융투자

도표 17. 치료영역 별 라이선스 딜 추이



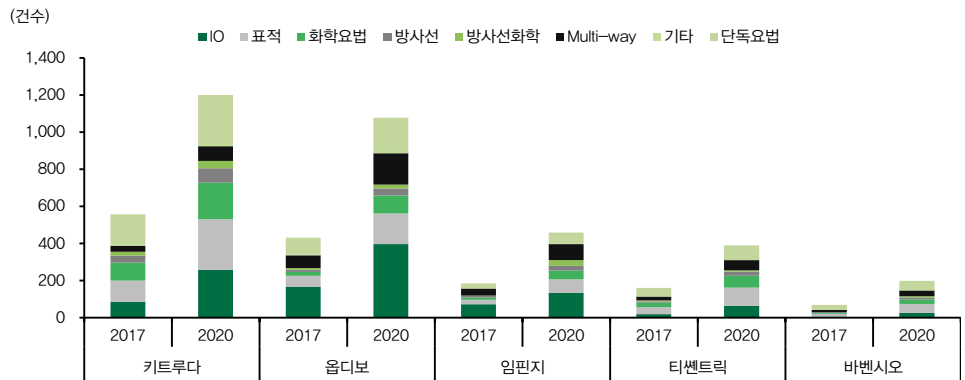
자료: 산업 자료, DB금융투자

면역항암제, 경쟁은 치열해지고, 병용/신규 파이프라인 수요는 커지고

면역항암제 경쟁
치열해지며 병용,
타겟 확대

면역항암제 그 중 면역관문억제제는 항암 요법의 새로운 패러다임으로 자리 잡았다. 하지만 그 만큼 경쟁도 치열하다. 현재까지 FDA에 승인된 PD-1/L1 면역관문억제제는 총 6개이며 릴리/이노벤틱의 티비티까지 추가되며 경쟁은 더욱 심화될 전망이다. 업체들은 면역관문억제제의 반응률을 높여줄 수 있는 약물과의 병용투여와 새로운 타겟의 면역항암제를 통해 돌파구를 찾고 있다.

도표 18. 17년, 20년 주요 면역항암제 병용 임상 현황



주: 2020년 9월 기준

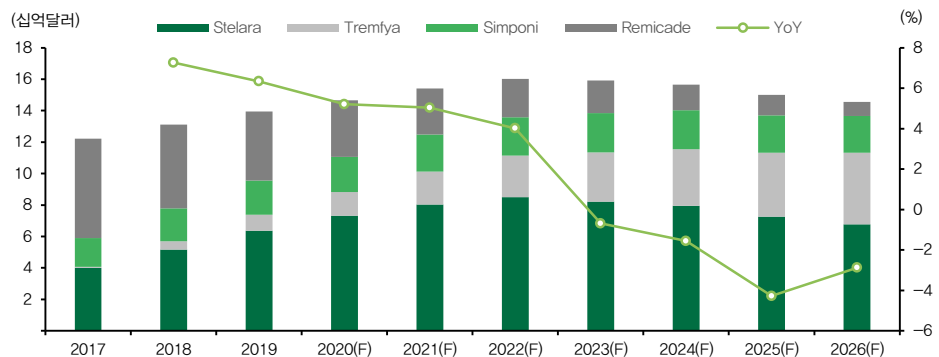
자료: Nature reviews, Drug discovery Article, DB금융투자

자가면역질환, 변화를 앞둔 거대한 시장

특허 만료와
새로운 치료제로
변화를 앞둔
자가면역질환
시장

자가면역질환에 주로 사용되는 블록버스터 TNF- α 저해제들은 특허가 만료되었거나 만료를 앞두고 있다. JAK 저해제라는 새로운 경구용 치료제의 위협을 받고 있다. 하지만 상승장구하는 JAK 저해제에도 미충족 수요는 분명하며, 새로운 자가면역질환 파이프라인에 대한 니즈는 꾸준할 것으로 전망된다. 또한 최초의 Anti-FcRn 자가면역질환 치료제의 21년 허가가 예상된다. Anti-FcRn 제제는 우수한 효능과 안전성을 근거로 새로운 치료 패러다임으로 자리잡을 것으로 기대된다.

도표 19. Johnson&Johnson 주요 자가면역 블록버스터 매출 전망

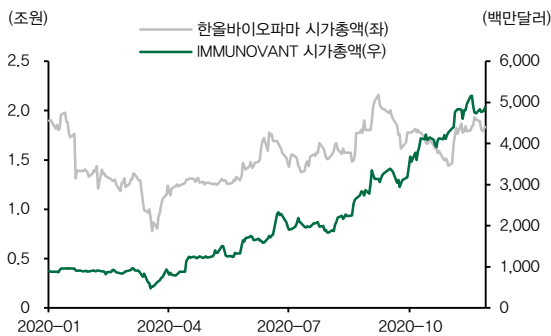


자료: 산업 자료, DB금융투자

Top Picks: 한올바이오파마, 한미약품

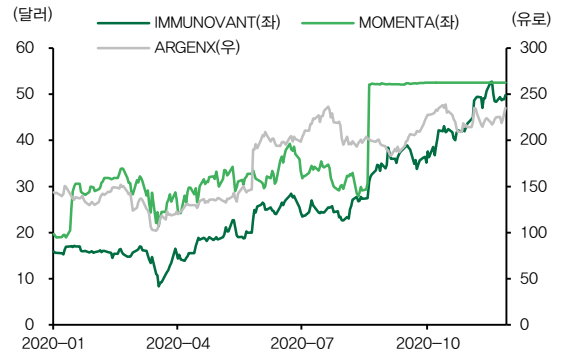
한올바이오파마의 자가면역질환 파이프라인 HL161은 wAHA 임상 2상, TED 임상 2b상 결과 발표와 MG 3상 진입이 21년 상반기 예정되어 있다. 또한 21년 연내에 3개 적응증 추가 임상 진입에 따른 파이프라인 가치 상승이 전망된다. 한미약품은 19년부터 연이어 발생한 약재로 상대적 밸류에이션 매력 이 커졌다. 추가적인 R&D 약재 발생 가능성은 낮아졌으며, 21년 롤론티스, 오락솔, 포지오티닙, Dual Agonist의 R&D 이벤트가 예정되어 있어 리레이팅이 기대된다.

도표 20. Immunovant, 한올바이오파마 시가총액 추이



자료: Reuters, DB금융투자

도표 21. 주요 Anti FcRn 제제 개발사 주가 추이



자료: Reuters, DB금융투자

관심종목 : 오스코텍

오스코텍은 내년 1월 JP 모건 헬스케어 컨퍼런스에서 새로운 기전의 류마티스 관절염 치료제 SKI-O-801의 2a상 결과 발표를 앞두고 있다. 주요 TNF- α 저해제들은 특허 만료를 앞두고 있으며, JAK 저해제들은 안전성이 이슈가 되고 있는 상황으로 새로운 기전의 류마티스관절염 치료제에 대한 니즈는 분명하다. 이번 임상 결과를 통해 안전성, 유효성 확인에 따른 파이프라인 가치 상승이 기대된다.

II. 21년 R&D 키워드 Preview

1. 알츠하이머, 2003년 이후 최초의 신약 승인 가능할까?

아두카누맙 그리고 알츠하이머성 치매

미충족 수요가
큰 치매

바이오젠/에자이의 알츠하이머성 치매 치료제 아두카누맙(Aducanumab)의 운명이 PDUFA date인 21.03.07을 기점으로 결정된다. 아두카누맙은 알츠하이머성 치매와 연관성이 높다고 알려진 아밀로이드 베타의 항체로 아밀로이드 베타 올리고머에 결합하여 응집체 형성을 방지하는 기전의 약물이다. 현재까지 FDA에 허가된 알츠하이머성 치매 의약품은 총 6종 뿐으로 이 중 신약은 5종이며 개량신약(기존 치료제의 복합제)이 1종이다. 알츠하이머성 치매에서는 2003년 승인된 엘러간의 나멘다(Memantine)가 마지막 신약이며 이마저도 실제 알츠하이머의 증상을 완화하거나 진행을 소폭 지연시키는 수준으로 미충족 수요가 매우 큰 상황이다.

도표 22. FDA 승인 알츠하이머성 치매 약물 현황

작용기전	성분명	상품명	FDA 허가년월
Acetylcholinesterase inhibitor	Tacrine	Cognex	93년 9월
	Donepezil	Aricept	96년 11월
	Rivastigmine	Exelon	00년 4월
	Galantamine	Razadyne	01년 2월
NMDA Receptor	Memantine	Namenda	03년 20월
복합제	Memantine + Donepezil	Namzaric	14년 12월

자료: DB금융투자

자문위원회의 부정적인 결론, 그러나 승인 가능성이 없는 것은 아니다

자문위원회의
권고는 의무는
아님

20.11.06일자로 FDA 자문위원회(Advisory Committee)는 아두카누맙의 승인과 관련하여 최종적으로 승인 반대를 권고했다. 20.11.04일자로 FDA가 자문위원회 회의를 위해 발간한 코멘트 자료에서 아두카누맙의 임상 3상(EMERGE)의 결과에 대해 긍정적인 의견을 밝힌 것과는 반대되는 결과다. 자문위원회는 2개의 임상 3상 ENGAGE와 EMERGE가 상반된 결과를 보였으며 유효성을 입증한 EMERGE 결과만으로 아두카누맙의 유효성이 입증되지 않는다는 입장이다. FDA는 자문위원회의 권고를 따르는 것이 일반적이다. 그러나 의무 사항은 아니며 아두카누맙의 승인 가능성은 남아있다. 2008년부터 2015까지의 자문위원회와 FDA의 결정에 대한 연구(The Milbank Quarterly 97.3 (2019))에 따르면 2008년 ~2015년 자문위원회에서 부정적 권고 사항을 밝힌 케이스는 총 110건이며 이 중 FDA에서 긍정적인 결정을 내린 케이스는 22건으로 결국 19%가 자문위원회의 부정적인 의견을 FDA가 뒤집은 것으로 확인된다.

도표 23. 아두카누맙 승인 관련 FDA 자문위원회 회의 결과

안건	결과
ENGAGE(study 301) 없이 EMERGE(study 302) 결과만으로 유효성을 증명할 수 있는지?	찬성 1표, 반대 8표, 불확실 2표
PRIME 1b상(study 103)을 통해 아두카누맙 유효성 확인 가능한지?	찬성 0표, 반대 7표, 불확실 4표
아두카누맙이 병의 진행에 영향을 줄 수 있다는 약력학적 증거 있는지?	찬성 5표, 반대 0표, 불확실함 6표
Study 301, 302, 103, 약력학적 결과에 근거해 Study 302가 알츠하이머에 효과적이라고 판단되는지?	찬성 0표, 반대 10표, 불확실 1표

자료: FDA, DB금융투자

FDA는 자문위원회 회의에 앞서 발간한 코멘트 자료에서 아두카누맙의 임상 3상(EMERGE)의 결과에 대해 긍정적인 의견을 밝혔으며, 중추신경계 질환의 높은 미충족수요와 R&D 독려 차원에서 승인 또는 조건부 승인 가능성은 여전히 남아 있다.

하지만 아두카누맙 승인은 완결이 아니라 시작

아두카누맙
승인에도 지속될
알츠하이머 R&D

다만, 아두카누맙의 승인에도 알츠하이머성 치매 분야의 미충족 수요는 여전할 것으로 생각된다. 바이오젠은 아두카누맙의 BLA를 위해 2건의 임상 3상(ENGAGE, EMERGE)과 임상 1b상 FDA에 제출하였다. 특히 핵심 근거가 된 것은 유효성을 입증한 임상 3상 EMERGE의 결과 데이터다. 그러나 유효성을 입증한 EMERGE 데이터에도 한계점은 있다.

도표 24. 아두카누맙 임상 3상 결과

항목		EMERGE			ENGAGE		
NCT number		NCT02484547			NCT02477800		
임상 기간		15.09.15 ~ 19.08.05			15.08.13 ~ 19.08.08		
환자수		1638명			1647명		
환자군		경도인지장애(MCI), 경증 알츠하이머성 치매(MMSE 24-30, CDR-G 0.5, RBANS≤85, 아밀로이드 병변 있음)					
임상 설계		고용량, 저용량, 위약군 1:1:1 Randomization					
투여 용량/용법		저용량(1mg/kg, 3mg/kg) 고용량(6mg/kg, 10mg/kg), 4주 1회, 18개월(76주)					
임상결과		위약군(n=548)	위약군과의 차이(P-value)		위약군(n=545)	위약군과의 차이(P-value)	
			저용량군(n=543)	고용량군(n=547)		저용량군(n=547)	고용량군(n=555)
1차 평가지표	18개월 CDR-SB score	1.74	-0.26(-15%) (p=0.0901)	-0.36(-22%) (p=0.0120)	1.56	-0.18(-12%) (p=0.2250)	0.03(2%) (p=0.8830)
	MMSE	-3.3	-0.1(3%) (p=0.7578)	0.6(-18%) (p=0.0493)	-3.5	0.2(-6%) (p=0.4795)	-0.1(3%) (p=0.8106)
2차 평가지표	ADAS-Cog 13	5.162	-0.701(-14%) (p=0.1962)	-1.4(-27%) (p=0.0097)	5.14	-0.583(-11%) (p=0.2536)	-0.588(-11%) (p=0.2578)
	ADCS-ADL-MC	-4.3	0.7(-16%) (p=0.1515)	1.7(-40%) (p=0.0006)	-3.8	0.7(-18%) (p=0.1225)	0.7(-18%) (p=0.1506)

자료: DB금융투자

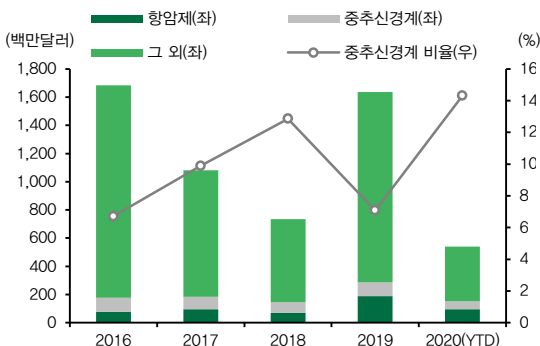
아두카누맙의
한계점으로
생각되는 부분

1) 고가의 약가를 부담할 만큼의 유효성이 있는지에 대한 불확실성이다. 임상 1차 평가 지표로 확인한 CDR-SB score에서 위약군 대비 22% 개선 효과를 보였으나 실제 절대적 점수 차이는 약 2점 수준으로, 전체 레인지인 0~18점을 감안하면 개선 폭이 크지 않다.

2) 안전성 또한 걸림돌로 작용할 수 있다. 부작용 데이터에서 특히 고용량군의 경우 ARIA-E(뇌부종) 부작용의 비율이 40%가 넘는 결과를 보였다. 아두카누맙은 경도인지장애와 경증 알츠하이머성 치매를 적응증으로 한다. 상대적으로 증상이 심하지 않은 환자들이 얻을 이익(Benefit)이 위험(Risk) 대비 월등하지 않다고 판단될 가능성이 있다.

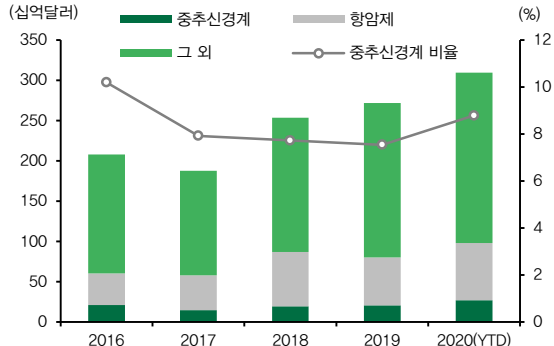
하지만, 아두카누맙의 승인은 정체되어 있는 중추신경계 의약품 R&D에는 큰 의미가 될 수 있다. 중추신경계 분야의 R&D 투자는 정체 상태다. 16년도에서 19년도까지 제약/바이오 관련 라이선스 딜 총 금액은 연평균 9.1% 증가 하였다. 이 중 항암제 관련 딜은 연평균 15.2% 증가하는 모습을 보인데 반해, 중추신경계 분야는 오히려 연평균 1.1% 감소하였다. 18년도 화이자 중추신경계 분야 R&D를 구조조정하였으며 19년도 암젠 역시 자체 신경과학 연구개발을 중단한 바 있다. 이러한 상황에서 아두카누맙의 승인은 빅파마들의 CNS 분야에서의 R&D 투자 확대를 이끌 트리거로 작용할 수 있다.

도표 25. 치료영역 별 M&A 딜 추이



자료: 산업 자료, DB금융투자

도표 26. 치료영역 별 라이선스 딜 추이



자료: 산업 자료, DB금융투자

도표 27. 알츠하이머 주요 파이프라인 현황

단계	업체명	성분명	기전	현황
BLA	Biogen/Eisai	Aducanumab	A β 항체 (플라그, 올리고)	20년 7월 BLA 제출. PDUFA date 21.03.07
Phase3	Biogen/Eisai	BAN-2401	A β 항체 (protofibril)	예방 임상 임상 3상(AHEAD 3-45, NCT04468659) 20년 7월 시작 초기 알츠하이머 대상 임상 3상(CLARITY AD) 19년 3월 시작
Phase3	Roche	Gantenerumab	A β 항체 (플라그, 올리고)	임상 3상 결과 22년 확인 예정 GRADUATE 1 (NCT03444870), GRADUATE 2 (NCT03443973) BBB 투과도 높이는 셔틀 부착 물질(RG6102) 임상 1상 진행
Phase3	Eli Lilly	Solanezumab	A β 항체 (모노머)	USC 주도로 무증상 환자 1150명 대상 예방 임상(A4 study) 진행 중 22년 결과 확인 기대. 20년 2월 로슈 간테네루마프의 예방 임상(DIAN-TU) 실패 발표. 앞서 3건의 임상 3상 EXPEDITION 1, 2, 3 실패. 다만 경증에서는 일부 개선 효과 보임
Phase3	vTv Therapeutics	Azeliragon	RAGE 저해제 (소분자)	18년 4월 임상 3상(STEADFAST study) 실패 발표 하위 분석 바탕으로 HBA1c 상승 환자 대상 2/3상 19년 6월 시작 1차 결과 20년 말, 이후 결과 23년 발표 예상
Phase3	Biohaven Pharma	BHV4157(Troiluzole)	Glutamate modulator (소분자)	18년 7월 2/3상(ADCS study) 시작. 20년 말 3상 시작 예정
Phase3	TauRx Therapeutics	TRx0237(LMTX)	Tau 응집 저해제(소분자)	중등도-중증 대상 임상 3상 진행 중. 22년 12월 종료 예정
Phase3	Novartis/Amgen	CAD-106	A β 항체 (아밀로이드 백신)	2008년 임상 2상 시작, 25년 3상 종료 예정
Phase2/3	Axosome Therapeutics	AXS05(Dexamethason/ Bupropion)	NMDA 저해제	약물 재창출, 20년 6월 BTD 지정. 연내 2개의 임상 3상 돌입 예정.
Phase2	Eli Lilly	Donanemab	A β 항체 (pyroglutamate form)	17년 12월 BACE 저해제와의 병용 임상 2상 시작. 이후 BACE 저해제 개발 중단에 따라 데이터 분석 중 20년 9월 추가 2상(TRAILBLAZER-ALZ 2) 시작. 23년 1차 종료
Phase2	Eli Lilly	Zagotenemab	Tau 항체	18년 4월 임상 2상 시작. 19년 8월 모집 완료. 21년 8월 결과 확인
Phase2	Biogen	Gosuranemab(BIIB092)	Tau N terminal 항체	임상 2상(TANGO trial) 진행 중, 24년 종료 예정 20년 11월 CTAD에서 타우 병증 결과 발표.
Phase2	Roche /AC immune	Semorinemab	Tau 항체	17년 10월 2상 시작(TAURIEL), 20년 9월 탑라인 발표(실패) 19년 2월 2상 시작(LAURIET), 21년 5월 종료 예정
Phase2	Janssen	Daratumumab	CD38 항체	다잘렉스 적응증 확대(DARZAD study) 19년 8월 시작, 22년 종료
Phase2	Abbvie	Tilavonemab (ABBV-8E12)	Tau 항체	19년 7월 중간 결과 발표. 위약 대비 유효성 확인 실패 개발 중단
Phase2	Roche	Crenezumab	A β 항체	19년 1월 임상 중단
Phase1	Ionis/Biogen	BIIB080	pan Tau 분해 ASO	임상 1상 22년 5월 종료 예정
Phase1	Abbvie/Alector	AL002	TREM2 저해제	18년 11월 임상 1상(INVOKE) 시작. 20년 6월 결과 발표
Phase1	Abbvie/Alector	AL003	SIGLEC-3(CD33) 저해제	19년 3월 임상 1상 시작, 20년 7월 종료 예정
Phase1	Roche	RO7126209 (RG6102)	A β 항체 + BBB 셔틀	간테네루마프 + BBB 셔틀 파이프라인 19년 8월 임상 1상 시작. 20년 7월 종료 예정
Phase1	Biogen/Eisai/ Neurimmune	BIIB076	pan Tau 항체	17년 2월 임상 1상 진입. 20년 3월 종료 예정

자료: Sabbagh, M. N. (2020), ALZFORUM, ClinicalTrials.gov, DB금융투자

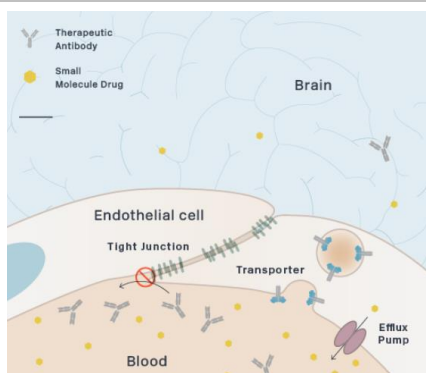
Denali Therapeutics의 1상 결과 발표, BBB 셔틀이 CNS 치료제 개발의 전환점?

Denali Therapeutics는 20.11.10일자로 자사의 TV(Transport Vehicle, 이하 TV) 플랫폼 기술이 적용된 DNL301의 임상 1상 결과를 발표하였다. DNL301은 IDS(iduronate sulfate) 효소에 TV 플랫폼을 적용하여 IDS의 BBB(Blood Brain Barrier, 뇌 혈관 장벽) 투과를 높인 파이프라인이다.

BBB 셔틀의
컨셉 증명 임상
결과 발표

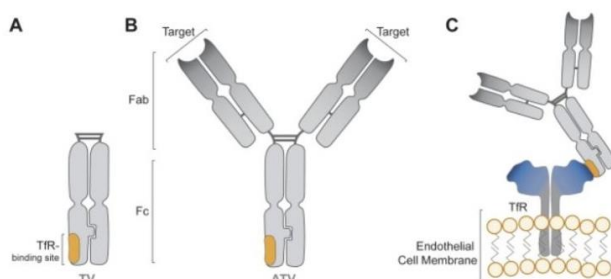
5명의 헌터증후군 환자에게 DNL301을 1주 1회 4주 동안 정맥투여 한 결과, 뇌 척수액의 병리단백질 (Heparin sulfate)은 투여 전 대비 평균 76%, IDS 효소 활성을 확인하는 바이오마커(Dermatan Sulfate)는 53% 감소한 결과를 확인했다. 해당 결과는 TV 플랫폼이 적용된 최초의 임상 데이터로 BBB 셔틀의 개념을 증명하는 임상시험 결과라는 점에서 의미가 있다.

도표 28. 항체의 BBB 투과



자료: Denali, DB금융투자

도표 29. Denali Therapeutics의 TV 플랫폼



자료: Denali, DB금융투자

헌터증후군은 뮤코다당체인 Glycosaminoglycan(GAG)을 분해하는 IDS(iduronate sulfate) 효소의 결핍으로 GAG이 리소좀에 축적되어 발생하는 질환이다. 헌터증후군의 치료를 위해서는 결핍된 효소를 공급 해주어야 한다. 이때 정맥 주사를 통해 IDS를 공급하는데 IDS 효소는 분자량이 크기 때문에 BBB를 통과하지 못하며 이에 따라 중추신경손상을 보이는 중증 헌터증후군 환자들은 치료가 어려운 상황이다. 녹십자에서는 이러한 환자를 대상으로 머리에 디바이스를 삽입해 약물을 직접 뇌실에 투여하는 헌터라제 ICV를 개발 중이다.

이러한 BBB 투과 플랫폼을 알츠하이머 치료제에 적용하려는 시도 역시 이루어지고 있다. 알츠하이머 치료제의 대부분이 BBB 투과도가 낮은 항체 형태로 개발되고 있고 고용량군의 유효성이 더 높다는 임상 데이터들이 나오고 있다. 셔틀 적용을 통해 BBB 투과도를 높이는 것이 현재 개발 중인 치료제들의 유효성을 높일 수 있을 것으로 기대되는 부분이다.

로슈는 간테네루맵에 BBB 셔틀을 부착한 RO7126209의 임상 1상을 진행 중이며, 바이오젠은 올해 8월 아밀로이드 베타 항체에 디날리의 TV 플랫폼을 적용하기 위한 옵션 딜을 체결했다. 국내에서는 에이비엘바이오가 이중항체 플랫폼을 기반으로 한 BBB 셔틀을 개발 중으로 현재 영양류를 대상으로 한 전임상 시험을 진행하고 있다.

2. 면역항암제, 꾸준한 빅 트렌드

면역관문억제제, 치열한 경쟁 상황

릴리의
티비티까지
참전하며 경쟁
심화

면역관문억제제 분야의 경쟁은 치열해지고 있다. 올해 8월 Lilly는 중국 이노벤트의 PD-1 면역관문억제제 티비티(Tibitibi)에 대한 라이선스 확대 계약을 체결했다. 이를 통해 릴리는 중국을 제외한 국가에 대한 티비티의 글로벌 판권을 확보했다. 현재 FDA에 승인된 면역관문억제제는 총 7개이며 이 중 PD-1/L1 항체가 6개다. 여기에 Lilly의 티비티까지 추가되며 경쟁은 더욱 심화되고 있는 상황이다. 후발 PD-1/L1 항체 치료제들의 매출이 기존 플레이어들 수준으로 올라오기는 어려워 보인다.

도표 30. FDA 허가 면역관문억제제

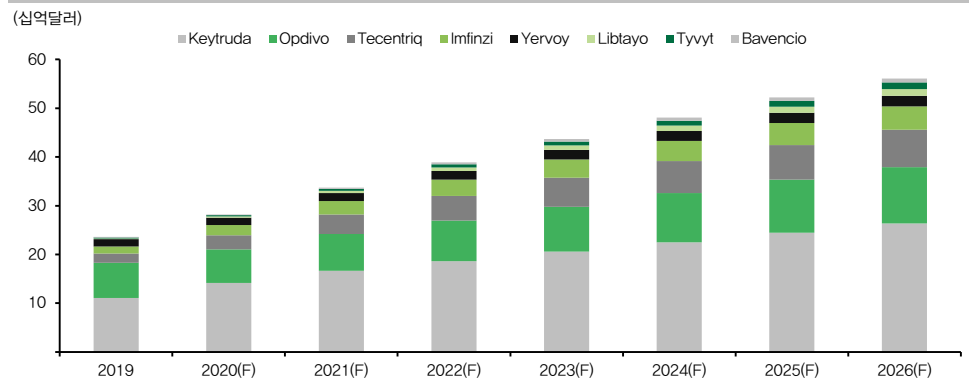
타겟	FDA 승인년월	업체명	제품명	성분명	적응증 수
CTLA-4	2011.03	BMS/오노	여보이	Ipilimumab	6개 암종
PD-1	2014.09	MSD	키트루다	Pembrolizumab	17개 암종, 2개 바이오마커
PD-1	2014.11	BMS/오노	옵디보	Nivolumab	11개 암종
PD-L1	2016.05	로슈	티썬트릭	Atezolizumab	6개 암종
PD-L1	2017.03	독일 머크/화이자	바벤시오	Avelumab	3개 암종
PD-L1	2017.05	아스트라제네카	임핀지	Durvalumab	3개 암종
PD-1	2018.09	사노피/리제네론	리브타요	Cemiplimab	1개 암종

자료: FDA, DB금융투자

키트루다와
옵디보의 경쟁은
계속됨

메인 플레이어인 키트루다와 옵디보의 경쟁도 여전히 치열하다. 올해 5월 옵디보는 앞선 실패를 딛고 Checkmate-227 Part 1a를 근거로 PD-L1 발현율 1% 이상 비소세포폐암의 1차 치료에 여보이와 병용 요법을 승인 받았다. 그러나 MSD는 올해 11월 이를 정면으로 반박하는 임상 결과를 발표했다. MSD는 PD-L1 발현율이 50% 이상인 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 키트루다와 여보이의 병용 임상 3상(KEYNOTE-598 study)에서 키트루다, 여보이 병용 투여군이 키트루다 대조군 대비 OS(Overall Survival), PFS(Progression Free Survival)에서 대조군 대비 유의미한 개선을 보이지 못했고 이상 반응은 더 높은 빈도로 발생했다고 발표했다.

도표 31. 면역관문억제제 매출 전망



자료: 산업자료, DB금융투자

적응증 추가 업데이트

앞서나가는
키트루다와
티센트릭

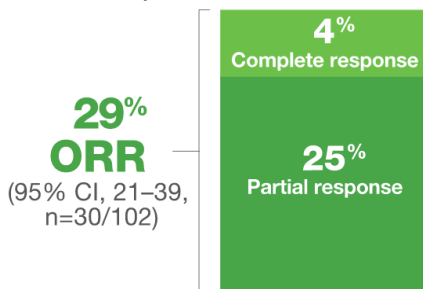
올해 6월 키트루다는 암종에 관계 없이 TMB $\geq$ 10 mut/Mb인 절제 불가능하거나 전이성 고형암의 2차 치료제로 FDA 승인을 받았다. TMB는 기존에 BMS가 중점적으로 개발하던 바이오마커였으나, BMS는 TMB 기반의 비소세포폐암 적응증 승인에 실패한 바 있다. 이번 바이오마커 기반 승인을 통해 MSI-H 또는 dMMR 암종에 이어 두 번째로 바이오마커에서도 키트루다가 앞서나가는 모습을 보이고 있다. 또한 키트루다는 티센트릭에 이어 두 번째로 삼중음성유방암 적응증을 승인 받으며 티센트릭과 삼중음성 유방암에서 경쟁하게 되었다. 티센트릭은 IMPOWER110 임상을 근거로 키트루다에 이어 PD-L1 발현율 50% 이상 비소세포폐암 환자의 1차 치료제 적응증을 승인 받으며 옵디보 여보이 병용 요법 대비 앞서나가는 모습이다.

도표 32. 20년 주요 면역관문억제제 적응증 추가 타임라인

키트루다(Pembrolizumab)		옵디보(Nivolumab)		티센트릭(Atezolizumab)	
20.01월	BCG 반응하지 않는 방광암 2차(가속)	20.03월	간암 2차(여보이 병용, 가속)		
		20.05월	비소세포폐암 1차 (여보이, platinum-doublet chemo 병용) <u>비소세포폐암 1차(여보이 병용, PD-L1$\geq$1%)</u>	20.05월	<u>비소세포폐암 1차(PD-L1 TC$\geq$50%, IC$\geq$10%)</u> 간세포암종 1차(Bevacizumab 병용)
20.06월	대장암 1차(MSI-H 또는 dMMR) 수술, 방사선 불가능한 재발성 전이성 피부편평세포암 1차 <u>TMB-high($\geq$10 mut/Mb) 절제 불가능 또는 전이성 고형암 2차</u>	20.06월	식도암 2차		
				20.07월	흑색종 1차(Cobimetinib & vemurafenib 병용)
20.11월	<u>mTNBC 1차(아브락산, 파클리탁셀, 젬시타빈/카보플라틴 병용, CPS$\geq$10)</u>	20.10월	악성 흉막 중피종 1차(여보이 병용)		

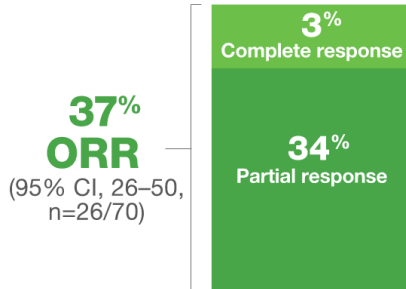
자료: DB금융투자

도표 33. KEYNOTE-158 TMB-H 결과

TMB $\geq$ 10 mut/Mb

자료: MSD, DB금융투자

도표 34. KEYNOTE-158 TMB-H 결과

TMB $\geq$ 13 mut/Mb

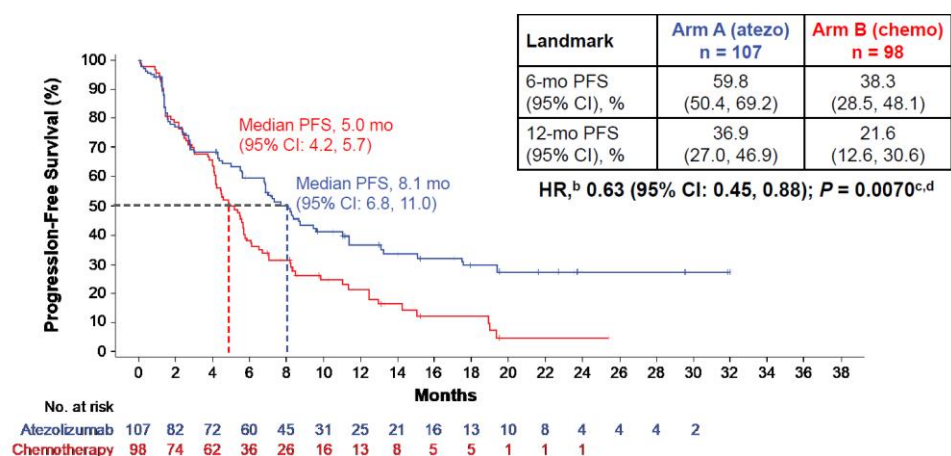
자료: MSD, DB금융투자

도표 35. 키트루다 오피디보 비소세포암 임상

임상명	Keynote-024(3상)	Keynote-189(3상)	Checkmate-026(3상)	Checkmate-227(3상)	
시작일/1차 종료일	14.08.25/16.05.09	16.01.15/17.11.08	14.03.25/16.07.01	15.08.05/20.11.08	
약물	Keytruda vs chemo	Keytruda + Chemo	Opdivo vs chemo	part 1 : Opdivo + Yervoy	part 2 : Opdivo + chemo
암종	전이성 NSCLC 1차	전이성 비편평세포 NSCLC	4기 또는 재발 NSCLC 1차	4기 또는 재발 NSCLC 1차	
환자군	PD-L1 ≥50%	PD-L1 발현 무관	PD-L1 ≥5%	TMB ≥10	PD-L1 발현 무관
환자수	n=305	n=616	n=1325	n=2220	
결과	(6m PFS) 62.1% vs 50.3%	(12m OS) 69.2% vs 49.45%	(PFS) 4.21 vs 5.88(실패)	(12m PFS) 43% vs 13%	(OS) 18.8m vs 15.6m(실패)
	(6m OS) 80.2% vs 72.4%	(mOS) 22m vs 10.7m	(OS) 14.36 vs 13.21(실패)	(OS) 23m vs 16.7m	(12m OS) 67.3% vs 59.2%
	(ORR) 44.8% vs 27.8%	(mPFS) 9.0m vs 4.9m			

자료: 각 사 FDA, DB금융투자

도표 36. IMPOWER110 결과

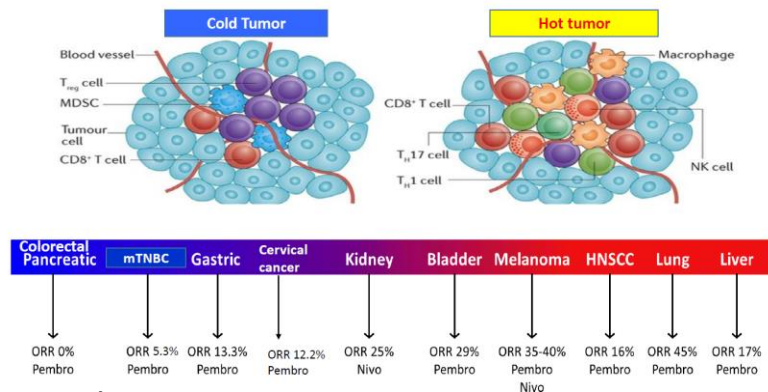


자료: ESMO, DB금융투자

병용 임상 확대/타겟의 다양화

치열한 경쟁 상황에서 PD-1/PD-L1 면역관문억제제를 뛰어 넘기 위해서는 PD-1/PD-L1의 미충족 수요를 해결해야 한다. PD-1/PD-L1 면역관문억제제는 PD-L1이 발현되고 면역세포의 침윤이 이루어진 “Hot tumor”에서 잘 작용하며 이에 따라 위암, 대장암, 췌장암 등의 “Cold Tumor”에서는 반응률이 매우 낮다.

도표 37. Hot tumor vs Cold tumor

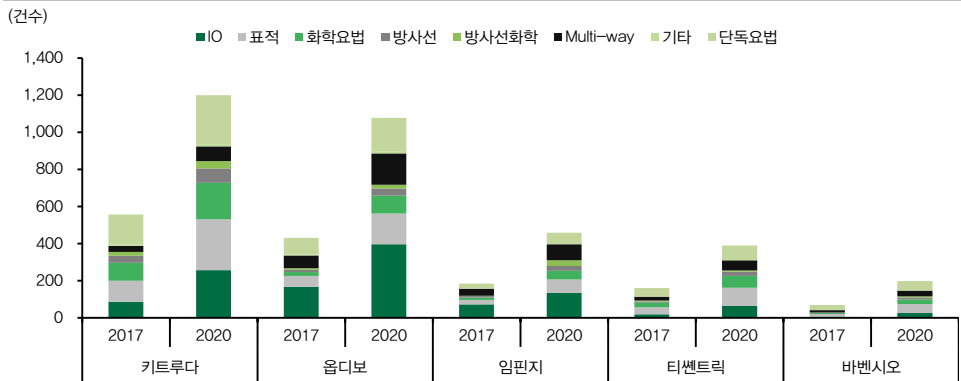


자료: 제넥신, DB금융투자

면역관문억제제
병용 임상은
꾸준히 증가

이런 미충족수요를 해결하기 위한 첫 번째 접근은 병용투여다. 2017년 기준 1,103건에 불과했던 면역관문억제제 병용 임상은 2019년 11월 기준 2,251건, 2020년 9월 기준 2,900건으로 코로나19 상황에도 꾸준히 증가하고 있다. 현재 타겟으로는 CTLA-4, VEGF/R, PARP 병용 임상이 가장 많다. 치료 모달리티로는 면역항암제, 표적항암제, 화학요법 순이다

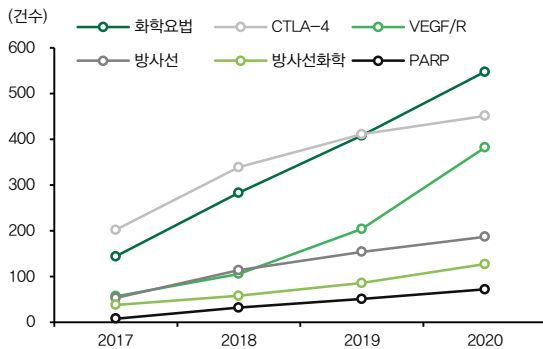
도표 38. 17년, 20년 주요 면역항암제 병용 임상 현황



주: 2020년 9월 기준

자료: Nature reviews, Drug discovery Article, DB금융투자

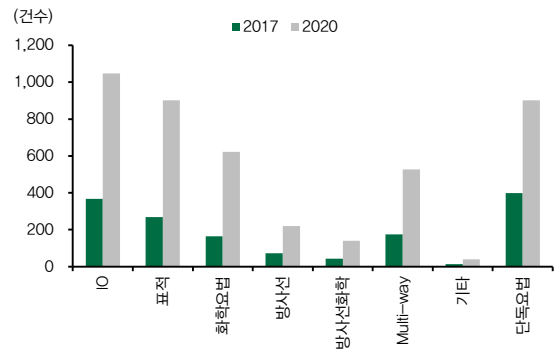
도표 39. 타겟 별 병용 임상 건수



주: 2020년 9월 기준

자료: Nature reviews, Drug discovery Article, DB금융투자

도표 40. 모달리티 별 병용 임상 건수



주: 2020년 9월 기준

자료: Nature reviews, Drug discovery Article, DB금융투자

다양해지고 있는
면역항암제 타겟

새로운 타겟의 차세대 면역항암제의 개발 역시 활발하다. 2017년과 2020년의 면역항암제 타겟을 비교해 보면 기존의 PD-1/PD-L1 이외의 면역항암제 타겟에 대한 연구개발이 증가함을 있음을 확인할 수 있다. T cell 관련 면역조절제(면역관문억제제 등)의 주요 타겟에서 17년에 가장 많은 수를 차지했던 PD-1 타겟은 19% 증가하는데 그쳤으며, 4-1BB 등의 공동자극 신호 타겟, LAG3, TIGIT 등의 새로운 면역관문 타겟들이 순위에 올라온 것을 확인할 수 있다. 예외적으로 IDO-1은 인사이트사의 임상 3상 실패로 9% 증가하는데 그쳤다. T세포 관련이 아닌 다른 기전의 타겟 역시 증가했다. 가장 많은 파이프라인이 개발되고 있는 타겟은 대식세포와 관련된 CD47이며, 그 외에 AXL, CD40, TGF-β 등의 타겟이 신규로 등장했다.

도표 41. 면역항암제 주요 타겟 별 파이프라인 수

(단위: 개)

T cell 타겟 면역항암제				기타 면역항암제			
타겟	2020(7월)	2017	증가율(%)	타겟	2020(7월)	2017	증가율(%)
PD-L1	112	60	87	CD47	48	19	153
PD-1	105	88	19	STAT3	38	30	27
CTLA-4	48	29	66	CSF1R	37	27	37
4-1BB	37	9	311	STING	35	9	289
IDO1	35	32	9	IFNAR1	34	22	55
LAG3	34	0	신규	TLR7	33	23	43
IL2R	30	2	1,400	CD73	28	14	100
ADORA2A	30	0	신규	AXI	26	0	신규
TIGIT	25	13	92	CD40	22	0	신규
CXCR4	24	0	신규	TGF-β	17	0	신규

자료: Nature reviews, Drug discovery Article, DB금융투자

20년도 SITC 결과 발표에 이어, 21년도에도 핵심 결과 발표를 앞둔 메드팩토

2020 SITC에서
병용 임상
결과를 발표한
메드팩토

메드팩토는 올해 SITC에서 백토서팁 임핀지 병용 비소세포폐암 임상 2a상 탐라인과 백토서팁 키트루다 병용 대장암 임상 2상 중 바이오마커에 관한 데이터를 발표하였다. 백토서팁 임핀지 병용 2a상에서는 PD-L1 양성($\geq 1\%$)이며, 백금화학요법을 진행했음에도 질병이 진행된 비소세포폐암 환자 대상으로 백토서팁 200mg 1일 2회, 임핀지 1500mg를 4주 마다 병용 투여 하였다. 직접 비교 임상은 아니지만, 이번에 발표한 2a상 중간 결과에서는 임핀지 단독요법 대비 개선된 ORR과 PFS를 간접적으로 확인할 수 있었고, 임핀지가 아닌 키트루다 단독 임상 중 KEYNOTE-010의 PD $\geq 50\%$ 결과와 비교해도 개선된 ORR을 확인할 수 있었다. 면역관문억제제와의 병용요법 가능성을 보여준 결과다.

또한 이번 SITC에서 TGF- β 1 에 반응하는 유전자인 TBR5(TGF- β response gene signature) 바이오마커에 대한 결과를 발표하였으며 바이오마커로서의 가능성을 확인했다. 바이오마커를 통해 TBR5 발현이 높은 환자를 대상으로 임상을 수행하여 성공 확률을 높일 수 있으며, 암종과 무관하게 특정 바이오마커를 가진 환자를 대상으로 하는 바이오마커 기반 항암제로의 개발이 기대된다.

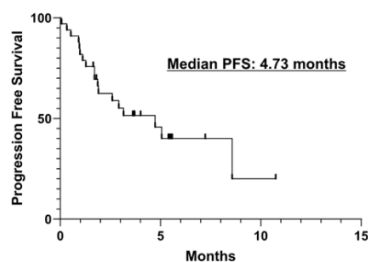
도표 42. 백토서팁+임핀지 객관적 반응률(ORR)

PD-L1%	ORR (n=30)
≥ 1	33.3% (10/30)
≥ 25 1 - 24	57.1% (8/14) 12.5% (2/16)
≥ 50 1 - 49	50.0% (6/12) 22.2% (4/18)

자료: SITC, DB금융투자

도표 43. 백토서팁+임핀지 PFS

Figure 4. Progression Free Survival (PFS)



자료: SITC, DB금융투자

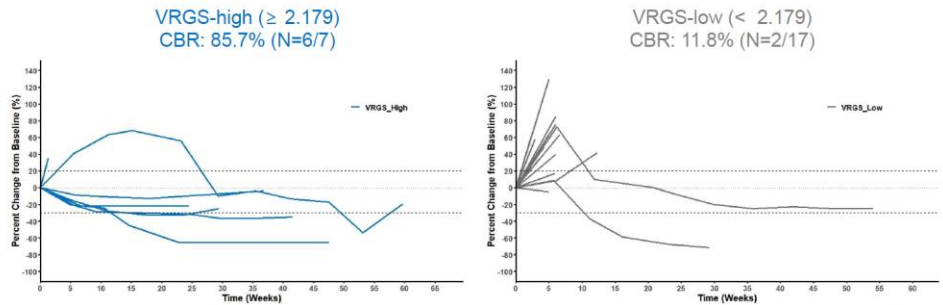
도표 44. KEYNOTE-010 PD-L1 $\geq 50\%$ 군 결과(비소세포폐암 2차, 백금항암요법 이후)

평가지표	키트루다 2 mg/kg Q3W	키트루다 10 mg/kg Q3W	Docetaxel 75 mg/m ² Q3W
환자 수	n=139	n=151	n=152
OS			
사망 건수 (%)	58 (42%)	60 (40%)	86 (57%)
중간값(95% CI)	14.9m (10.4-NR)	17.3m (11.8-NR)	8.2 (6.4-10.7)
Pvalue	<0.001	<0.001	—
PFS			
건수 (%)	89 (64%)	97 (64%)	118 (78%)
중간값 (95% CI)	5.2m (4.0-6.5)	5.2m (4.1-8.1)	4.1 (3.6-4.3)
Pvalue	<0.001	<0.001	—
ORR			
ORR(95% CI)	30% (23-39)	29% (22-37)	8% (4-13)
Pvalue	<0.001	<0.001	—

자료: MSD, DB금융투자

도표 45. SITC 바이오마커 결과

- A cutoff value of VRGS score ≥ 2.179 showed 88% accuracy to predict the responder of Vactosertib + Pembrolizumab



자료: SITC, DB금융투자

21년 ASCO에서
키트루다 병용
결과 발표 예정

백토서팁 키트루다 병용 대장암 임상 2a상 결과는 21년 ASCO에서 발표될 예정이다. 이번 SITC에서 발표한 임핀지 병용 임상에서는 백토서팁을 200mg 1일 2회 투여하였으나 키트루다 병용 임상에서는 백토서팁을 300mg 1일 2회 투여한 결과 까지 확인할 수 있어 용량 증가를 통한 유효성 상승을 기대해 볼 수 있다. 또한 임핀지 병용 방광암 임상 2상과, 키트루다 병용 비소세포폐암 병용 2상이 21년 새롭게 진행될 것으로 예상된다. 21년 ASCO에서 발표할 키트루다 병용 대장암 임상 결과가 본격적인 신호탄이 될 전망이다.

도표 46. 메드팩토 주요 발표 일정

주요학회발표일정	암종	치료요법	내용	파이프라인
2020.11 SITC	비소세포폐암	임핀지 (anti-PD-L1) 병용	임상2a 중간결과 발표	백토서팁
	대장암	키트루다 (anti-PD-1) 병용	바이오마커 개발 성과 발표	
2021.02 GI ASCO	췌장암	폴록스 병용	임상1b 결과발표	
2021.04 AACR	췌장암	오나비이드 병용	전임상 발표	
	췌장암	PRMT5저해제 병용	전임상 발표	
	데스모이드 종양 (침윤성 섬유종증)	이마티닙 병용	전임상 발표	MA-B2
	유방암	BAG2 항체 치료	전임상 발표	
2021.06 ASCO	위암	파클리탁셀 병용	임상2a 발표	백토서팁
	대장암 / 위암	키트루다 (anti-PD-1) 병용	임상1b/2a 발표	
	비소세포폐암	임핀지 (anti-PD-L1) 병용	임상2a 발표	

자료: 메드팩토, DB금융투자

도표 47. TGF- β 경쟁 파이프라인 현황

구분	임상단계	업체명/파트너사	코드명	기전	비고
이중항체	3상 진행 중	Merck KGaA/GSK	M7824	PD-L1/ TGF- β 이중항체	키트루다 대조군 비소세포암
소분자	2상 진행 중	메드팩토	백토서팁	TGF- β R1 인산화효소 저해제	키트루다, 임핀지 병용 임상 2상
이중항체	1상	BMS	AVID200	TGF- β 1, 3 이중항체	BMS, Forbuis 인수하면서 확보
소분자	1상(단독, 병용 동시)	Pfizer	PF- 06952229	TGF- β R1 인산화효소 저해제	단독, pembiciclib, letrozole 병용, Enzalutamide 병용
항체	1상(단독, 병용 동시)	Argenx/Abbvie	ABBV-151	GARP 억제	anti-PD(L)1 병용, 활성 TGF- β 생산 및 방출 조절의 역할을 하는 GARP 억제
항체	1상	Sanofi	SAR439459	TGF- β 항체	리브타요 병용
항체	1/1b상	Xoma/Novartis	NIS793	TGF- β 항체	anti-PD(L)1 병용
항체	1상(단독, 병용 동시)	Scholar Rock/Gilead	SRK-181	Latent TGF- β 항체	anti-PD(L)1 병용
항체	1상	Gilead/Agenus	GS-1423	CD73/ TGF- β 이중항체	고형암 임상 1상
소분자	1상	Eli Lilly	LY3200882	TGF- β R1 인산화효소 저해제	키트루다 병용, 진행 안되고 있음
항체	전임상	Tilos/MSD	N/A	LAP 억제	Tilos 인수

자료: DB금융투자

도표 48. M7824 임상 결과

PD-L1 발현율	항목	500mg	1200mg
전체	ORR	20%(8/40)	27.50%(11/40)
$\geq 1\%$ (+)	ORR	40.70%(6/31)	37%(11/27)
$\geq 80\%$ (high)	ORR	71.40%(2/6)	85.70%(5/7)

자료: Annals of Oncology(2018), DB금융투자

도표 49. GSK-Merck M7824 계약 구조

Deal Structure

Upfront – and milestone payments recognized as Other Operating Income

Payment type	Amount (in C)	Accounting treatment ¹
Upfront payment	300 m	• Around €100 m anticipated to be recognized as other operating income in 2019 and remaining portion expected to be recognized until ~mid-2021
Development milestone	Up to 500 m	• Majority deferred and recognized as part of other operating income over the remaining development term starting from the day on which the milestone is achieved
Approval milestones	Up to 2.9 bn	• Recognized as part of other operating income as soon as the relevant success criteria are met
Commercial milestones		
Sales	n/a	• Merck to recognize sales in the US • GSK to recognize sales ex-US
Costs	n/a	• Reconciled to ensure 50/50 share
Profits	n/a	• Reconciled to ensure 50/50 share
Effective date	Approx. second half of March following anti-trust clearance	

자료: Merck, DB금융투자

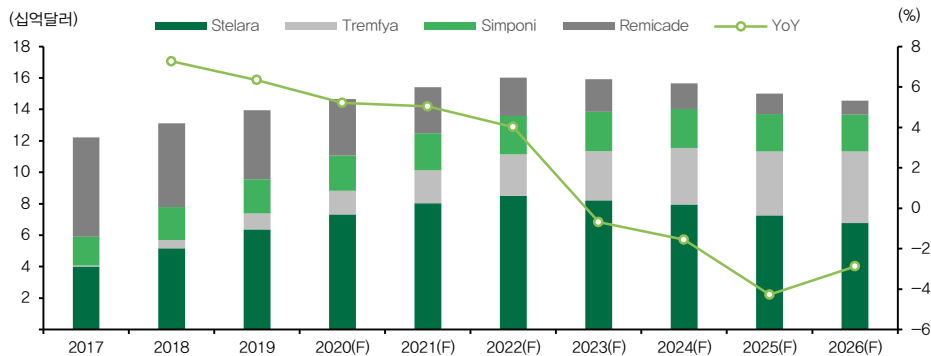
3. 변화를 앞둔 자가면역질환 시장

류마티스 관절염, 거대한 시장

류마티스
관절염
파이프라인에
대한 수요

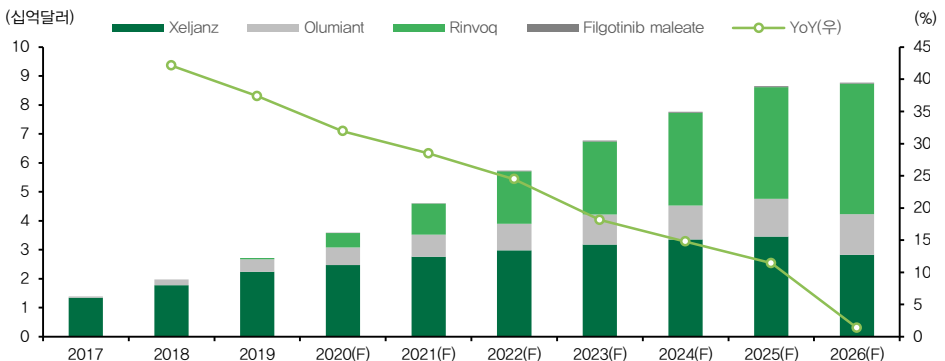
류마티스 관절염 시장은 2020년 기준 182억달러에 달하는 거대한 시장이다. 류마티스관절염은 전신 성 자가면역질환으로 면역 기능 이상에 의해 관절의 활막에 면역 세포의 침윤과 염증이 발생하며 관절과 뼈의 손상으로 진행된다. 완치의 개념이 아니라 꾸준한 약물 치료를 통해 질환을 관해(Remission, 질환이 활성화 되지 않고 조절 되는 상태) 상태로 유지하는 것이 치료 목표가 되기 때문에 시장 규모가 크다. 19년도 기준 글로벌 매출 TOP20 의약품 1위인 휴미라(Abbvie, 19년 기준 매출액 \$19.2B), 8위인 스텔라(J&J, 19년 기준 매출액 \$6.4B), 17위인 레미케이드(J&J, 19년 기준 매출 \$4.4B) 등이 류마티스 관절염 등의 자가면역질환 치료제일 정도로 빅파마의 수익에 기여가 크다. 그러나 기존에 가장 많이 사용되는 주요 블록버스터 TNF- α 저해제들은 특허가 만료되었거나 만료를 앞두고 있으며, JAK 저해제라는 새로운 경구용 치료제가 위협이 되고 있다. 치열한 경쟁 상황에서 빅파마들은 다방면으로 R&D를 진행하고 있다. 훌륭한 자가면역질환 파이프라인에 대한 수요는 꾸준한 상황이다.

도표 50. Johnson&Johnson 주요 자가면역 블록버스터 매출 전망



자료: 산업 자료, DB금융투자

도표 51. 주요 JAK 저해제 매출 전망



자료: 산업 자료, DB금융투자

도표 52. J&J, Abbvie 주요 자가면역질환 R&D 현황

	Johnson & Johnson	Abbvie
기허가 블록버스터	스텔라라(ustekinumab) 인터루킨 억제제 \$6,361M → <u>유럽 22년</u>, <u>미국 23년 만료</u> 레미케이드(infliximab) TNF-α 억제제 \$4,380M → 특허 만료 심포니(golimumab) TNF-α 억제제 \$2,188M → <u>미국 22년 만료</u> 트렘피아(guselkumab) 인터루킨 억제제 \$1,012M	휴미라(Adalimumab) TNF-α 억제제 \$19,169M → <u>미국 23년</u>, <u>유럽 19년 만료</u> 린보크(Upadacitinib) JAK 억제제 19년 8월 승인 \$355M 스카이리지(Risankizumab) IL-23 저해제 19년 4월 승인
특이점	자가면역질환 블록버스터 다수 보유하였으나 tsDMARD 파이프라인 없음	차세대 면역질환 신약으로 TNF 항체 스테로이드 ADC 개발 TNF 항체 + 스테로이드 payload. 스테로이드 전신 노출 부작용 없음
자가면역질환 파이프라인	트렘피아(guselkumab) 크론병 임상 2/3상, 소아 건선 임상 3상, UC 단일 2/3상 심포니(golimumab) 소아 UC 3상 CNTO-6785(IL-17A) 류마티스 2상, 공동개발 FR104(CD28 peg Fab) 류마티스 1상, 공동개발 JNJ 3534(RORγt 저해제) 건선 임상 1상	ABBV-3373 anti-TNF GRM steroid ADC, 류마티스관절염 임상 2a상에서 컨셉 확인 ALPN-101. CD28/ICOS 억제제, SLE 임상 1상(Alpine 도입) ABBV-154. anti-TNF GRM steroid ADC, 류마티스관절염 임상 1상 ABBV-599, BTK 저해제 + JAK1 저해제 복합제, SLE 임상 1상 ABBV-323, CD40 저해제, UC, 임상 1상
자가면역질환 최근 주요 딜	(20년 8월) Anti FcRn 개발사 Momenta Pharmaceuticals 인수(\$6.3B, 70% 프리미엄) (18년 2월) Theravance biopharma, TD-1473, TD-5202, 장 표적화 JAK 저해제, 최대 \$900M	(20년 6월) Sosei Heptares의 GPCR 조절 small molecule 도입. 최대 \$1540M (20년 6월) Alpine ImmuneScience의 CD28/ICOS 이중억제 후보물질 옵션 딜. 최대 \$805M

자료: 각 사 산업 자료, DB금융투자

도표 53. Pfizer, Sanofi 주요 자가면역질환 R&D 현황

	Pfizer	Sanofi
기허가 블록버스터	젤잔즈(tofacitinib) Pan-JAK 억제제 \$2,242M → <u>미국 25년</u>, <u>유럽 27년 만료</u> 엔브렐(Etanercept) TNF-α 억제제 \$1,700M(북미 외 지역) → <u>유럽 만료</u>, <u>미국 28년 만료</u>	듀피센트(dupilumab) IL-4, 13 저해제, \$2,322M
특이점	최초의 JAK 저해제인 젤잔즈 개발. 블록버스터로 자리 잡음 JAK 저해제의 표적을 다양화 하는 시도 진행, 피부질환 쪽 다만 최근 Blackbox warning에 혈전증 추가. 안전성 이슈 대두	최근 면역염증치료제 분야 확대 중, 당뇨 심혈관 사업부 축소 특히 BTK 저해제 파이프라인 다수, Principia Biopharma 인수
자가면역질환 파이프라인	abrocitinib(JAK1 저해제) 아토피 적응증 FDA 승인 신청 brepocitinib(국소 TYK2/JAK1) 아토피, 건선, brepocitinib(전신, 경구 TYK2/JAK1) 원형탈모, 건선관절염, 루푸스 임상 2상 진행 중 Dekavil(생물의약품, IL-10) 류마티스관절염, UC 임상 2상 진행 중 Eucrisa(국소 PDE4 저해제) Stasis Dermatitis 임상 2상 진행 중 PF-06480605(생물의약품, TNFSF15 blocker) UC 적응증 임상 2상 진행 중 PF-06650833(IRAK4 저해제) + ritlicitinib(JAK3/TEC 저해제) + Xeljanz(pan JAK 저해제) 류마티스 임상 2상 진행 중 PF-06823859(인터페론 베타, IFNβ blocker) 염증성질환 임상 2상 PF-06826647(TYK 저해제) 건선 임상 1상, UC 임상 1상 PF-07054894(CCR4 저해제) IBD 임상 1상	rilzabrutinib(BTK 저해제) Pemphigus 임상 3상 Tolebrutinib(CNS BTK 저해제) 다발성 경화증 임상 3상 Iltepekimab IL-33 저해제, COPD, 천식 2상 듀피센트(dupilumab) IL-4, 13 저해제, 꽃가루/뿔콩 알레르기 2상 Kevzara IL-6 항체, 소아청소년 다관절 특발성 관절염 2상 Kevzara IL-6 항체, 전신형 소아청소년 류마티스 관절염 2상 rilzabrutinib BTK 저해제, ITP, IgG4 연관 자가면역질환 2상 SAR441169 RORγt 저해제, 건선 1상 SAR443122 RIPK1 저해제, 염증성 질환 1상 PRN473 국소 BTK 저해제, 면역 질환 1상
자가면역질환 최근 주요 딜	(19년 12월) Theravance biopharma 의 피부 표적 JAK 저해제 도입, 최대 \$240M	(20년 8월) Principia Biopharma 인수, \$3680M, BTK 저해제 확보 (20년 7월) Kymera(프로탁), IRAK 표적약 공동 개발

자료: 각 사 산업 자료, DB금융투자

도표 54. 일라이 릴리, UCB, 알렉시온 주요 자가면역질환 R&D 현황

	Eli Lilly	UCB	Alexion
기허가 블록버스터	울루미언트(baricitinib) JAK 저해제 \$427M 탈츠(xekizumab) 인터루킨 저해제, \$1,366M	심지아(certolizumab) TNF- α 억제제 \$1917M → 유럽 21년, 미국 24년	솔리리스(Eculizumab) C5 항체, \$3946M 올토미리스(ravulizumab) C5 항체, \$339M
특이점	Dermira 인수로 피부 자가면역질환 파이프라인 확보	기존 뇌전증에서 최근 자가면역질환에 집중 희귀 자가면역질환 강점	희귀 자가면역질환 강점
자가면역질환 파이프라인	울루미언트(baricitinib) 원형탈모, SLE, 임상 3상 Lebrikizumab IL-13 저해제 아토피성 피부염 임상 3상 Mirkizumab IL-23 저해제 크론병, 건선, UC 임상 3상 LY3454738(CD200R 저해제) 자가면역질환 2상 LY3041658(CXCR1/2 저해제) 자가면역질환 2상 LY3471851(IL-2 Conjugate) 자가면역질환 2상 BTLA Antibody Agonist 자가면역질환 임상 1상	Razanolixizumab(anti-FcRn) 중증 근무력증, ITP 임상 3상, CIDP 2상 zilucoplan(C5 저해제) MG 임상 3상, IMNM 임상 2상 진행 중	ALXN1840, 윌슨병 3상 ALXN1830, anti FcRn wAIHA 2상 ALXN1830, anti FcRn gMG 2상 Cerdulatinib, SYK/JAK 저해제, rr CLL, NHL 임상 1/2상
자가면역질환 관련 최근 주요 딜	(20년 3월) Immunext와 면역대사 관문 타겟 공동개발 총 \$605M (20년 1월) Dermira 인수, lebrikizumab 확보	C5 억제제 개발사 Ra Pharma 인수(\$2.1B)	(18년 10월) 신티문 인수(Anti FcRn)

자료: 각 사, 산업 자료, DB금융투자

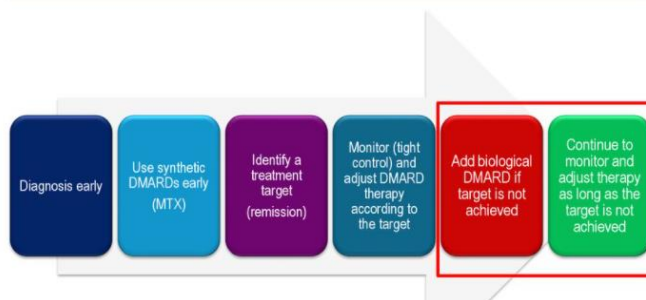
류마티스관절염의 약물 치료

DMARD 중
주목 받고 있는
JAK 저해제

DMARD란 Disease Modifying Anti Rheumatic Drug의 약자로 기존의 소염진통제, 스테로이드 제제와 달리 류마티스 관절염의 진행을 늦출 수 있는 항 류마티스제다. DMARD는 약의 형태에 따라 csDMARD(conventional synthetic, 기존의 합성약), bDMARD(biological, 생물학적 제제), tsDMARD(target syntheric, 표적치료제)로 구분된다. csDMARD는 기존의 합성 항류마티스제로 Methotrexate(MTX), Hydroxychloroquine 등이 해당하며 MTX가 가장 많이 사용된다. csDMARD로 충분히 질병이 조절되지 않을 경우 bDMARD(TNF- α 저해제 등)나 tsDMARD(JAK 저해제)를 추가하는 것이 일반적이다. DMARD 중 최근 가장 주목을 받고 있는 것은 tsDMARD이다. tsDMARD는 생물약품이 아닌 화학합성의약품으로 pro-inflammatory 사이토카인의 세포 내 신호전달을 표적으로 한다. bDMARD 대비 tsDMARD는 1) 경구제로 투약이 편리하며, 2) 항체 의약품이 아니므로 체내에서 항체가 형성되지 않는다는 핵심 장점을 가지고 시장을 확대해나가고 있다. 현재 tsDMARD 중 개발 단계에서 가장 앞선 기전은 JAK 저해제로 Pfizer의 Xeljanz, Lilly의 Olumiant, Abbvie의 Rinvoq가 우수한 효능을 바탕으로 FDA 승인을 받았으며 길리어드의 Filgotinib는 EMA 승인을 받았다.

도표 55. 류마티스 관절염의 일반적 치료 스킴

RA treatment strategy



자료: 산업 자료, DB금융투자

JAK inhibitor의 미충족 수요

JAK 저해제의
미충족 수요,
안전성

그러나 승승장구 중인 JAK 저해제에도 한계점이 있다. JAK 저해제의 대표적인 미충족수요는 부작용이다. 류마티스관절염의 치료는 염증을 조절하여 통증을 해소하고 관절의 기능을 유지하여 환자의 삶을 질을 향상시키는 것으로 증상이 없고 활성화 되지 않은 임상적 관해(Remission) 상태의 유지를 목표로 한다. 이에 따라 DMARD(Disease Modifying Anti Rheumatic Drug, 항류마티스제)는 장기 복용이 필수적이거나 JAK 저해제는 안전성 이슈가 있다. 의약품 설명서의 Blackbox warning은 FDA가 의약품의 주의 사항에 반드시 기재하도록 한 심각한 부작용을 뜻한다. JAK 저해제의 Blackbox warning에는 기존의 TNF- α 저해제와 같은 잠복 결핵 등의 감염증 부작용 뿐 아니라 혈전증의 위험에 대한 내용이 있다. 이는 젤잔즈의 시판 후 조사 결과 고용량(10mg)에서 혈전증 발생 위험이 증가하는 것이 확인되었기 때문이다. Lilly의 Olumiant와 Abbvie의 Rinvoq에도 역시 혈전증에 대한 경고 문구가 붙어 있다.

도표 56. 류마티스 관절염 주요 치료제 분류

(단위: 백만달러)

구분	기전		약품명(성분명)	업체명	허가연월	적응증	류마티스 매출(20F)
bDMARD	Cytokine 억제제	TNF- α 저해제	레미케이드 (infliximab)	Johnson & Johnson	1998.08	• 크론병 • 소아 크론병 • 궤양성 대장염 • 소아 궤양성 대장염 • 류마티스 관절염(메토트렉세이트 병용) • 강직성 척추염 • 건선성 관절염 • 판상형 건선	516
			엔브렐 (Etanercept)	Amgen(북미) /Pfzer(북미 외)	1998.11	• 류마티스 관절염 • 2 세 이상 환자의 소아청소년 다관절 특발성 관절염 • 건선성 관절염 • 강직성 척추염 • 4세 이상 환자의 판상 건선	3,667
			휴미라 (Adalimumab)	Abbvie	2002.12	• 류마티스 관절염 • 청소년 특발성 관절염 • 건선성 관절염 • 강직성 척추염 • 성인 크론병 • 소아 크론병 • 궤양성 대장염 • 판상 건선 • 화농성 열선염 • 포도막염	6,158
			심지아 (certolizumab)	UCB	2008.04	• 크론병 • 중등도-중증 활동성 류마티스 관절염 • 활동성 건선성 관절염 • 활동성 강직성 척추염 • 활동성 비방사선학적 축형 척추관절염 • 판상형 건선	1,352
			심포니 (golimumab)	Johnson & Johnson	2009.04	• 중등도-중증 활동성 류마티스 관절염(메토트렉세이트 병용) • 활동성 건선성 관절염(단독 또는 메토트렉세이트 병용) • 활동성 강직성 척추염 • 불충분한 반응을 보이는 중등도에서 중증의 궤양성 대장염	1,586
	T세포 억제	CTLA-4 저해제	악템라 (Tocilizumab)	Roche	2010.01	• 류마티스 관절염 • 거대 세포 동맥염 • 소아청소년 다관절 특발성 관절염 • 소아청소년 전신 특발성 관절염 • 사이토카인 방출 증후군(CRS)	2,560
			오렌시아 (Abatacept)	BMS	2005.12	• 중등도-중증 활동성 류마티스 관절염 • 소아청소년 다관절 특발성 관절염 • 활동성 건선성 관절염	1,474
tsDMARD	세포 내 신호전달 억제	JAK 저해제	리툽산(Rituximab)	Roche	1997.11	• 성인 비호지킨성림프모(NHL) • 성인 만성림프구성백혈병(CLL) • TNF 길항제 요법에 불충분한 반응을 보이는 중등도- 중증 류마티스성 관절염(메토트렉세이트 병용) • 베게너 육아종, 미세다발 혈관염 • 중등도-중증 천포창	799
			젤잔즈(tofacitinib)	Pfizer	2012.11	• <u>MTX에 충분한 반응을 보이지 않은 성인, 중등도- 중증의 활동성 류마티스 관절염(bDMARD나 면역억제제 병용) • 건선성 관절염</u>	1,871
			올루미엔트 (baricitinib)	Eli Lilly	2018.05	• <u>궤양성 대장염 • 소아청소년 다관절 특발성 관절염</u> • <u>하나 이상의 TNF 길항제 요법에 대해 불충분한 반응을 보인 중등도에서 중증 활동성 류마티스 관절염(성인)</u>	583
	세포 내 신호전달 억제	JAK 저해제	린보크(Upadacitin ib)	Abbvie	2019.08	• <u>MTX에 충분한 반응을 보이지 않은 성인, 중등도- 중증의 활동성 류마티스 관절염</u>	628

자료: FDA, 산업 자료, DB금융투자

자가면역질환의 빅 트렌드 Anti-FcRn, 21년 신약 승인을 앞두고

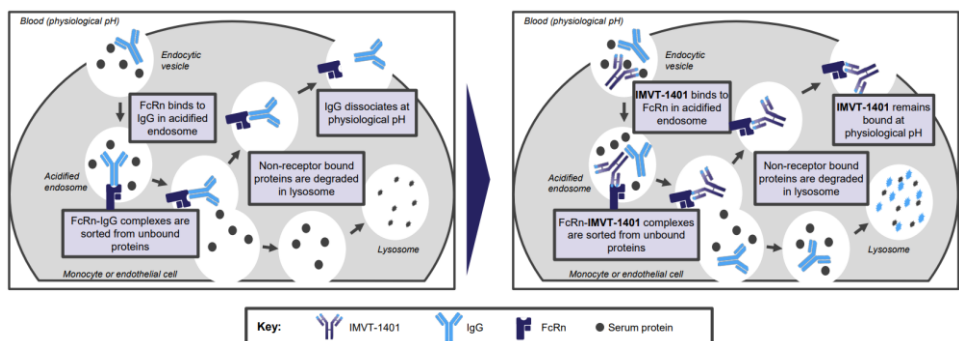
최초의
Anti FcRn
21년 승인 전망

올해 5월 Argenx는 Anti FcRn 파이프라인 AGRX-113의 중증근무력증 임상 3상(ADAPT study)의 타 라인 결과를 발표하였다. 1차 평가지표를 통계적으로 유의하게 충족하였으며, 안전성 이슈가 없어 올해 말 FDA BLA 신청이 가능하다. 이에 따라 21년 최초의 Anti FcRn 제제의 승인이 전망된다.

자가면역질환 중 항체 매개 자가면역질환의 경우 체내 자신의 물질에 대한 항체의 형성으로 발생하며 어떤 자가 항체가 생기느냐에 따라 전신 홍반성 낭창(루푸스), 중증근무력증(MG), 다발성 경화증(MS) 등 다양한 형태로 발생한다.

FcRn(Fc Receptor of neonate)은 상피세포에 존재하는 수용체로, FcRn recycling이라는 기전을 통해 혈장의 IgG 와 Albumin 을 세포 안으로 흡수한 후 다시 세포 밖으로 방출한다. HL161은 FcRn 수용체에 결합하여 IgG의 재활용을 막고 분해를 촉진하여 혈중의 IgG 농도를 낮춰주는 기전을 가지고 있다. 자가 항체의 75%가 IgG이기 때문에 자가면역질환의 조절을 위해서는 IgG의 감소가 핵심이다.

도표 57. HL161 작용 기전



자료: Immunovant, DB금융투자

자가면역질환의
미충족 수요를
해결하는
Anti-FcRn

현재 치료제가 따로 없는 항체 매개 자가면역질환의 경우, 스테로이드, 면역억제제를 1차 치료로 사용한다. 약물에 반응하지 않는 경우에는 고농도의 IgG를 투여하여 병리적 자가항체를 희석하는 MG 고용량 요법과 혈액을 체외로 빼내 IgG를 여과 후 다시 주입하는 혈장분리교환법이 사용되고 있다. 이러한 기존 방법들은 비용이 높고 공급이 좋지 않으며(MG) 병원에 반드시 방문해야 하는 불편함이 있다.

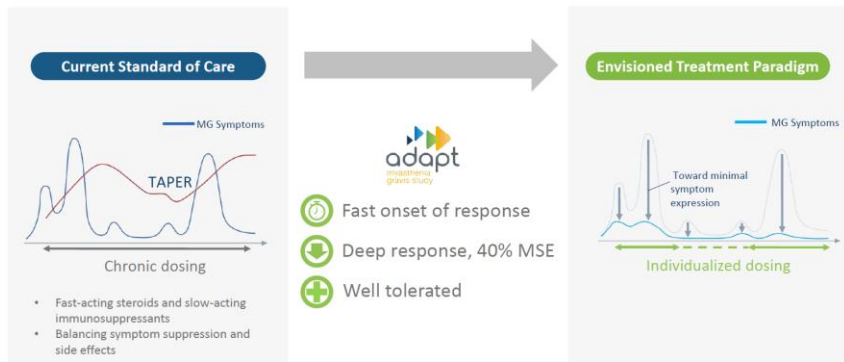
이러한 자가면역질환의 미충족수요를 해결할 수 있는 방법으로 Anti FcRn이 주목 받고 있다. 글로벌 시장에서는 Anti FcRn 기전의 자가면역질환 치료제에 거는 기대가 크다. 이를 보여주는 사건이 대표적인 자가면역질환 치료제인 레미케이드를 보유한 Johnson & Johnson(이하 JNJ)의 Momenta Pharmaceutical 인수다. JNJ는 20.08.18일자로 Anti-FcRn 기전의 M281을 개발하는 Momenta를 65억달러, 약 70% 프리미엄에 인수하였다.

Anti-FcRn, 중증근무력증의 새로운 치료 패러다임으로

기존 시장이
아닌 새로운
시장으로 확대될
가능성

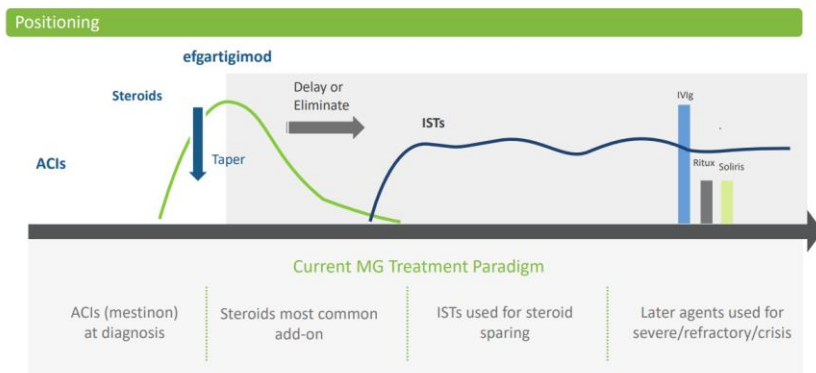
현재 중증근무력증의 1차 치료제로는 AchEI(Acetylcholine Esterate Inhibitor)가 사용된다. 이는 근육의 수축에 필요한 신경전달물질인 아세틸콜린을 늘려주는 기전의 치료제로 실제 자가 항체의 공격을 차단하지 못하는 대증요법이다. 1차 치료제로 충분하지 않은 많은 환자에게는 스테로이드와 면역억제제를 2차 치료제로 사용하며 약물에 반응하지 않는 난치성 근무력증의 경우 증상이 심해질 때 MG, 리톡산, 솔리리스를 사용한다. Anti FcRn 제제는 이 시장의 미충족수요를 해결할 수 있는 치료제로 개발을 시작하였으나 anti FcRn의 적용 범위를 이러한 약물에 반응하지 않는 난치성 근무력증으로 한정지는 필요는 없다. Anti FcRn 치료제는 임상 3상에서 빠른 효과와 우수한 유효성을 확인했다. 이를 바탕으로 가장 앞선 플레이어인 Argenx는 ARGX-113을 난치성 근무력증으로 진행하기 전 꾸준히 사용하는 치료제로 포지셔닝을 계획하고 있다. 최초의 anti FcRn 제제가 허가되면 우수한 효능을 바탕으로 신규 시장을 만들어 나갈 수 있다.

도표 58. Argenx가 제시하는 새로운 치료 패러다임



자료: Argenx, DB금융투자

도표 59. Argenx의 중증근무력증 치료제 포지셔닝 계획



자료: Argenx, DB금융투자

21년도 R&D 미리보기

한울바이오파마의 HL161은 wAHA 임상 2상, TED 임상 2b상 결과 발표와 MG 3상 진입이 21년 상반기 예정되어 있다. 또한 이뮤노반트는 21년 8월 내에 3개 적응증 추가 임상에 진입한다는 계획을 발표한 바 있어 21년 내 3개 적응증 추가 임상 진입이 기대된다.

오스코텍의 SYK-O-703은 21년 JP morgan conference에서 류마티스관절염 환자를 대상으로 한 임상 2a상의 타라인 결과 발표가 전망된다. 이번 2a상은 SYK-O-703의 류마티스관절염 경구용 치료제로서의 가능성을 확인할 수 있는 핵심 결과다.

한미약품의 롤론티스는 21년 내 실사 후 승인 이루어질 전망이다. 오락솔의 파트너사인 Athenex는 실사를 완료하여 PDUFA date(21.02.28) 내 승인이 전망된다. 포지오티닙은 ZENITH 20의 코호트2 결과를 근거로 FDA pre-NDA 미팅을 진행할 예정이며 결과에 따라 NDA 신청 가능하다. MSD에 기술이전된 Dual Agonist의 NASH 환자 대상 임상 2상 진입과 Triple Agonist의 NASH 환자 대상 임상 2상 타라인 결과 발표도 연내 기대 가능하다.

유한양행의 레이저티닙은 단독 2차 치료제로 국내 조건부허가 승인이 상반기 예상되며 출시는 21년 하반기에 가능할 것으로 생각된다. 또한 베링거인겔하임에 기술수출한 YH25724는 상반기 내 임상 1상 진입과 함께 마일스톤 수령이 가능할 전망이다.

에이비엘바이오의 BBB 투과 이중항체 플랫폼을 적용한 ABL-301은 21년 상반기 내에 영장류 대상 PK(Pharmacokinetics, 약물 동태) 결과 확인이 기대된다. 영장류 PK 결과는 동사의 플랫폼에 대한 PoC(Proof of Concept) 결과가 될 수 있다. 글로벌 빅파마들이 대부분 항체 형태로 중추신경계 치료제를 개발하고 있어 항체의 낮은 BBB(Blood Brain Barrier) 투과율을 개선할 플랫폼의 필요성은 크다.

에스씨엠생명과학의 CD19 CAR-CIK의 ALL 환자 대상 임상 1상 결과가 21년 상반기 발표될 것으로 예상된다. 17년~18년도 빅딜이 이루어졌던 CAR-T는 한계점으로 이후 투자자들의 관심에서 멀어졌으나 2020 ASCO에서 발표된 Allogene Therapeutics의 동종 CAR-T ALLO-501의 결과 발표 이후 차세대 CAR-T에 대한 관심이 커진 상황이다. 동사의 CAR-CIK 파이프라인 역시 동종 면역세포치료제로 결과에 주목해야 한다.

메드팩토의 백토서팁과 키트루다 병용 대장암 임상 2상 결과 발표가 내년 ASCO에서 이루어질 예정이다. 또한 21년도에는 임핀지 병용 방광암 2상과, 키트루다 병용 비소세포폐암 1차 치료제 임상 2상이 본격적으로 진행될 전망이다.

레고켐바이오가 복성제약에 기술수출한 HER2 ADC의 유방암 환자 임상 1상 결과는 21년 2분기에 확인할 수 있을 것으로 예상된다. 동사의 ADC 플랫폼의 최초 임상 시험 결과로, 링커의 안전성을 확인할 수 있을 것으로 기대된다.

도표 60. 20년 하반기~21년 제약/바이오 기업 모멘텀

업체명	파이프라인(적응증)	2H20	1H21	2H21
셀트리온	렘시마ISC(레미케이드 시밀러) 허쭈마(허셀틴 시밀러) 휴미라 고농도 시밀러	IBD, PS 적응증, 프스,이 런칭	EMA 승인 신청	
삼성바이오에피스	SB11(루센타스 시밀러) SB8(아바스틴 시밀러) 온트루잔트(허셀틴 시밀러) SB15(아일리아 시밀러)	허가승인(미, 유) 허가승인(미, 유), 런칭	미국 유럽 런칭	
한미약품	Epfeglenatide(GLP-1) Rolontis(G-CSF) Oraxole Triple agonist(NASH) Poziotinib(EGFR Exon 20) Belvarafenib(Pan-Raf)	반환 최종 결정 NASH 환자 대상 2상 진입 1상 결과발표(EASL, AASLD) Cohort 3 결과 발표 Pre-NDA 미팅	허가승인 허가승인(PDUFA 21.02.28) 임상 2상 진행 NDA 신청	임상 2상 중간 결과 발표 허가승인 1상 종료
유한양행	Lazertinib Lazertinib(JNJ 병용) Lazertinib(단독, 1차) NASH 치료제 YH2572(NASH)	국내 조건부 승인 신청 글로벌 3상 개시 1b상 결과 발표(ESMO) 임상 3상 진행 중	국내 조건부 승인 후보물질 도출 임상 1상 진입	국내 출시
녹십자	IVIg-SN(10%) 헌터라제(헌터증 후군) 그린진-F(A형 혈우병)	12월 미국 BLA 신청 허가승인(중) 허가승인(중)		허가승인
종근당	CKD-508(CETP 저해제) CKD-702(EGFR/c-MET)	영국 임상 1상 진입 국내 임상 1상 진입		
한울바이오파마	HL161(MG) HL161(GO) HL161(wA1HA) 적응증 추가	2상 결과 발표	3상 진입 2b상 결과 발표 2상 결과 발표 3개 적응증 추가	3상 진입 3상 진입
한울바이오/대웅제약	HL036(DED)	AAO-VELO-2 임상 발표	3-2 IND 신청	3-2 투약 시작(미). 3상 결과(중)
대웅제약/메디톡스	ITC 소송	11/19 최종판결	메디톡스 허가취소 소송 결과	
제넥신	하이루킨(GBM) + 아바스틴 하이루킨(TNBC) + 키트루다 GX-188E(자궁경부암) GX-H9(성장호르몬) 코로나19 DNA 백신	1/2 중간결과 발표(SITC) 중국 3상 IND 승인 신청 12월 임상 1상 결과 확인	임상 본격 진입 기대 2상 중간결과 발표 기대 중국 3상 시작 임상2상 진입	
메드팩토	백토서팀+키트루다(대장암) 백토서팀+임핀지(NSCLC) 백토서팀+파클리탁셀(위암) 백토서팀+글리벡(데스모이드) 백토서팀+임핀지(방광암) 백토서팀+키트루다(NSCLC) BAG2 항체 BAG2 진단	1/2 바이오마커 결과 발표(SITC) 1/2 중간결과 발표(SITC) 1/2 중간결과 발표(ESMO) 임상 2상 개시 임상 2상 개시	2상 중간결과 발표(ASCO) 2상 중간결과 발표(ASCO) 2상 중간결과 발표(ASCO) 전임상 발표(AACR) 유방암 전임상 발표(AACR) 임상 1상 개시	임상 1상 종료
에이비엘바이오	ABL001(VEGF, DLL4) ABL301 ABL503(PD-L1/4-1BB) ABL111(클라우딘/4-1BB) ABL501(PD-L1/LAG3)	임상 1상 IND 신청(FDA)	1b상 종료 영장류 PK 데이터 확인 임상 1상 IND 신청(FDA) 임상 1상 IND 신청(국내)	2상 시작 임상 1상 IND 신청
오스코텍	Lazertinib(JNJ 병용) SYK 저해제 FLT3 저해제 AXL 저해제	글로벌 3상 개시 1b상 결과 발표(ESMO)	2a상 데이터 발표(JPM) 임상 1상 데이터 발표	국내 임상 1상 진입
에스씨엠생명과학	CAR-CIK 아토피 치료제	임상 1/2상 결과 발표	임상 1상 결과 발표(ASH or ASCO)	
브릿지바이오	BBT-401(IBD) BBT-877(IPF) BBT-176(NSCLC)	최종 반환 결정	2a상 투여 시작 임상 1상 시작(국내, 미국)	중간데이터 확인 중간데이터 확인

자료: 각 사, DB금융투자



Coverage Recommendation

- › 한올바이오파마(009420)
- › 한미약품(128940)
- › 유한양행(000100)
- › 오스코텍(039200)

BUY(신규)

한올바이오파마

009420

목표주가(신규)	55,000원	현재주가(12/01)	36,700원	Up/Downside	+49.9%	투자의견(신규)	Buy
----------	---------	-------------	---------	-------------	--------	----------	-----

2020. 12. 02

우호적인 트렌드와 풍부한 모멘텀

투자의견 Buy, 목표주가 55,000원으로 커버리지 개사: 목표주가는 SOTP Valuation을 통해 산출되었으며 영업가치 1,270억원, 신약가치 2조 7,100억원을 합산하였다.

21년은 HL161 관련 모멘텀 풍년: 21년도 HL161은 두 건의 임상 결과 발표와 임상 3상 진입을 앞두고 있다. 온난자기면역용혈성빈혈(wAIHA) 2상과 갑상선안병증(TED) 임상 2b상의 결과가 21년 상반기에 발표될 예정이며 올해 8월 성공적인 결과를 발표했던 중증근무력증(MG) 적응증과, wAIHA, TED 적응증의 21년 연내 3상 진입이 전망되며 이에 따른 마일스톤 수령이 가능하다. 또한 이뮤노반트는 현재 임상 진행 중인 3개 적응증에 3개 적응증 추가 계획을 발표하였다. 이에 따라 21년도에는 새로운 3개 적응증의 임상 2상이 시작될 것으로 예상되며 이에 따른 파이프라인 가치 상승이 전망된다. HL161을 개발 중인 이뮤노반트(NASDAQ: IMVT)의 시가 총액은 4.9억달러(20.11.30 기준)에 달하며 연초 대비 주가 수익률은 201%로 나스닥 시장에서 HL161 파이프라인 가치는 꾸준히 반영되어 왔다. 그럼에도 불구하고 동사의 연초 대비 주가 수익률은 1%에 불과해 이를 반영하지 못한 상황이다. 21년도에는 풍부한 R&D 모멘텀을 통한 리레이팅이 기대되며 현재 주가는 가치가 반영되지 못한 저평가 구간이라고 판단한다.

HL036, 21년은 리레이팅 기대: 연초 HL036의 임상 3-1상 결과에 대한 실망감으로 동사의 주가는 크게 하락하였으며 이후 HL036의 파이프라인 가치는 주가에 반영되지 못하고 있다. 21년도에는 임상 설계를 개선한 두 번째 FDA 임상 3상에 진입하며, 하버바이오펜드가 진행하는 임상 3상의 결과를 확인할 수 있다. 순조로운 임상 진행을 통해 HL036의 파이프라인 가치가 반영될 것으로 기대된다.

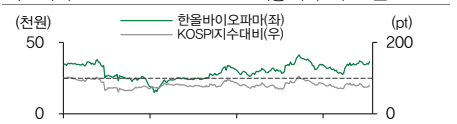
Investment Fundamentals (IFRS개별)

(단위: 십억원 원 배 %)

Stock Data

	2018	2019	2020E	2021E	2022E
FYE Dec					
매출액	92	108	94	112	101
(증가율)	9.0	18.1	-13.7	19.4	-10.0
영업이익	6	17	12	32	19
(증가율)	58.2	207.2	-30.0	170.9	-41.4
지배주주순이익	3	19	20	32	21
EPS	64	364	375	612	394
PER (H/L)	703.0/353.5	109.8/59.0	92.7	56.8	88.1
PBR (H/L)	20.0/10.1	14.9/8.0	10.4	8.8	8.0
EV/EBITDA (H/L)	278.0/151.1	101.0/54.7	114.3	47.6	75.9
영업이익률	6.0	15.6	12.7	28.7	18.7
ROE	2.9	14.8	12.4	16.8	9.5

52주 최저/최고	14,900/41,350원
KOSDAQ /KOSPI	891/2,634pt
시가총액	19,172억원
60일-평균거래량	629,481
외국인지분율	6.8%
60일-외국인지분율변동주이	+0.2%p
주요주주	대웅제약 외 4인 32.3%



주가상승률	1M	3M	12M
절대기준	33.0	6.2	8.4
상대기준	14.4	-5.3	-14.1

도표 61. 한올바이오파마 SOTP 밸류에이션

(단위: 십억원)

항목	가치	주당가치	비고
1. 영업가치	127	2,439	21년 EV/EBITDA에 기술료 제외, 중소형제약 EV/EBITDA(Fwd.12M) 9배 적용
2. 신약가치	2,710	51,875	
HL161	2,120		
HL036	590		
3. 순차입금	-144	2,749	21년 말 기준
4. 기업가치(1+2-3)	2,876		
5. 주식수(천주)	52,240		
6. 적정 주가(4/5)	57,060		

자료: DB금융투자

도표 62. 한올바이오파마 파이프라인 현황

파이프라인	적응증	파트너사	국가	전임상	1상	2상	3상	비고
HL036	안구건조	대웅	미국					21년 IND, 투약
	안구건조	Harbour	중국					4Q20 투약
HL161 (Batoclimab)*	MG	IMVT	미국					1H21 임상 3상 진입
	TED	IMVT	미국					1H21 2b상 결과 발표
	Warm AHA	IMVT	미국					1Q21 2상 결과 발표
	NMOSD	Harbour	중국					2/3상 승인(4.16)
	ITP	Harbour	중국					1/2상 투약 시작(4.21)
	MG	Harbour	중국					20년 6월 2상 시작 예정
	GO	Harbour	중국					연내 시작 예정
HL189/HL190	포도막염, 황반변성	N/A	N/A					
HL156	대사조절 항암제	IMVT	국내					
HL186	면역항암제	대웅	N/A					
HL187	면역항암제	대웅	N/A					

자료: 한올바이오파마, DB금융투자

HL161, 블록버스터가 보인다

동사의 핵심 파이프라인인 HL161은 자가면역질환 치료제로 개발 중이다. 동사는 17년 12월 HL161의 아시아, 오세아니아를 제외한 지역에 대한 독점적 권리를 Roivant Science에 계약금 3,000만달러, 총 계약금액 5억달러에 기술 이전 하였으며 중국 지역에 대한 권리는 Harbour Biomed가 보유하고 있다.

Immunovant를 통해 확인되는 HL161의 가치

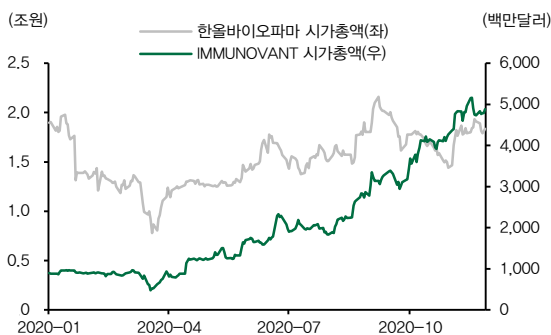
HL161을 나스닥에서 어떻게 평가하는지는 HL161만을 개발하는 Immunovant(NASDAQ : IMVT)의 주가를 통해 확인할 수 있다. Immunovant는 2건의 성공적인 임상2상 결과 발표와 우호적인 글로벌 트렌드에 따라 연초 대비 201% 상승한 시가총액 4.9억달러(20.11.30 기준)에 거래되고 있다. 블록버스터에 대한 나스닥 시장의 기대감을 확인할 수 있는 부분이다.

도표 63. HL161 임상 진행 현황

단계	적응증	시험명	1차 평가지표	N수	시작일	1차 종료	NCT
Phase2a	TED	ASCEND GO	1. AE Data	8명	19.04.22	20년 3월	NCT03922321
			2. baseline 대비 IgG 감소 비율				
			3. anti-TSHR antibodies 감소 비율				
Phase2b	TED	ASCEND GO-2	1. AE Data	77명	19.07.23	21년 1월	NCT03938545
			2. Proportion of proptosis responders				
Phase2	MG	ASCEND-MG	1. AE Data	21명	19.05.21	20.08.12	NCT03863080
			2. baseline 대비 IgG 감소 비율				
			3. anti-AChR-IgG 감소 정도				
Phase2	wAIHA	ASCEND-WAIHA	1. Hb level 반응 환자 비율	16명	20.01.29	21.07.01	NCT04253236
			2. AE Data				
			3. vital signs 평가				
			4. clinical laboratory values 평가				
			5. ECG parameter 평가				

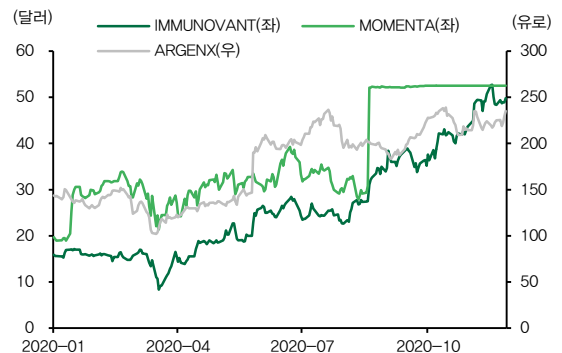
자료: ClinicalTrials.gov, DB금융투자

도표 64. Immunovant, 한올바이오파마 시가총액 추이



자료: Reuters, DB금융투자

도표 65. 주요 Anti FcRn 제제 개발사 주가 추이



자료: Reuters, DB금융투자

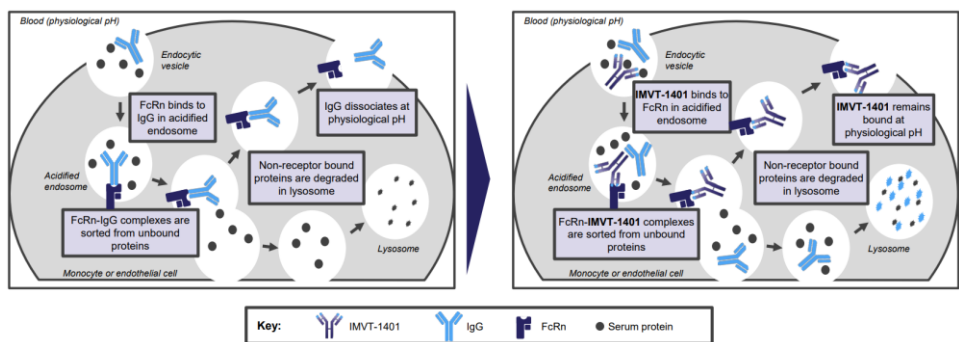
자가면역질환 그리고 anti FcRn의 잠재력

자가면역질환의
원인되는 항체를
줄이는 기전

자가면역질환이란 외부 침입자에게 반응해야 하는 면역계가 자신의 세포를 외부 항원으로 인식해 공격하게 되어 발생하는 질환이다. 자가면역질환 중 특히 항체 매개 자가면역질환의 경우 체내 자신의 물질에 대한 항체의 형성으로 발생하며 어떤 자가 항체가 생기느냐에 따라 전신 홍반성 낭창(루푸스), 중증근무력증(MG), 다발성 경화증(MS) 등 다양한 형태로 발생한다.

HL161은 Anti-FcRn 기전의 자가면역질환 치료제이다. FcRn(Fc Receptor of neonate)은 상피세포에 존재하는 수용체로, FcRn recycling이라는 기전을 통해 혈장의 IgG 와 Albumin 를 세포 안으로 흡수한 후 다시 세포 밖으로 방출한다. HL161은 FcRn 수용체에 결합하여 IgG의 재활용을 막고 분해를 촉진하여 혈중의 IgG 농도를 낮춰주는 기전을 가지고 있다. 자가 항체의 75%가 IgG이기 때문에 자가면역질환의 조절을 위해서는 IgG의 감소가 핵심이다.

도표 66. HL161 작용 기전



자료: Immunovant, DB금융투자

자가면역질환의 빅 트렌드, Anti-FcRn

자가면역질환의
미충족 수요를
해결하는
Anti-FcRn

현재 치료제가 따로 없는 항체 매개 자가면역질환의 경우, 스테로이드, 면역억제제를 1차 치료로 사용한다. 약물에 반응하지 않는 경우에는 고농도의 IgG를 투여하여 병리적 자가항체를 희석하는 MG 고용량 요법과 혈액을 체외로 빼내 IgG를 여과 후 다시 주입하는 혈장분리교환법이 사용되고 있다. 이러한 기존 방법들은 비용이 높고 공급이 좋지 않으며(MG) 병원에 반드시 방문해야 하는 불편함이 있다.

이러한 자가면역질환의 미충족수요를 해결할 수 있는 방법으로 Anti FcRn이 주목 받고 있다. 글로벌 시장에서는 Anti FcRn 기전의 자가면역질환 치료제에 거는 기대가 크다. 이를 보여주는 사건이 대표적인 자가면역질환 치료제인 레미케이드를 보유한 Johnson & Johnson(이하 J&J)의 Momenta Pharmaceutical 인수다. J&J는 20.08.18일자로 Anti-FcRn 기전의 M281을 개발하는 Momenta를 65억달러, 약 70% 프리미엄에 인수하였다.

Anti FcRn 제제 중 Best in Class 가 될 HL161

현재 HL161의 독점권을 가진 Immunovant 사를 포함하여 Argenx, J&J(Momenta 인수), UCB, Alexion 등에서 Anti-FcRn 파이프라인을 개발 중에 있다. 가장 진행이 빠른 파이프라인은 Argenx의 ARGX-113으로 20.05.26일자로 성공적인 중증근무력증(MG) 3상 탐라인 결과를 발표하였으며, 연말 BLA 신청이 예상된다.

HL161은 Anti FcRn 제제 중 Best in Class가 될 가능성이 높다. 1) HL161은 SC injection(피하주사) 제형으로 자가 투여가 가능하며 2) 우수한 IgG 감소 능력과 안전성을 보였고, 3) 다른 anti FcRn 파이프라인이 개발 하지 않는 TED(Thyroid Eye Disease, TED) 적응증으로 개발을 진행 중이라는 장점이 있다.

도표 67. Anti FcRn 파이프라인 경쟁 현황

업체명	파이프라인명	적응증	전임상	1상	2상	3상	일정
Immunovant	IMVT-1401(SC) (Batoclimab)	MG					20.4Q 종료 예정
		GO					20.1Q 종료 예정
		wAIHA					20.1Q 시작. 21년 초 결과 예정
		3개 적응증					21.08.21 이전까지 3개 적응증 추가 관련 발표 예정
Argenx	ARGX-113 (Efgartigimod)	MG(IV)					탐라인 결과 20년 중순(20.4Q 종료 예정), 연내 BLA 신청
		MG(SC)					20.4Q FDA 미팅, 브릿지 임상 진행 관련 논의
		ITP(IV)					19.2Q 2상 종료, 임상 3상 진행 중
		ITP(SC)					SC 제형 임상 진행 예정
		PV(SC)					20.4Q 종료, 20.4Q 3상 시작 예정
		CIDP(SC)					2상 시작(20년 3월), 21년 상반기에 계속 진행 여부 최종 결정
		new 적응증					21년 중순 임상 2상 시작 예정
J&J (Momenta 인수)	M281(IV) (Nipocalimab)	wAIHA					21.3Q 종료 예정
		HDFN					22.3Q 종료 예정
		MG					20.4Q 종료 예정/21.4Q Extension 종료 예정
UCB	UCB-7665 (SC infusion) (rozanolixizumab)	MG					22 2Q 종료 예정
		ITP					22 1Q 종료 예정
		CIDP					20 3Q 종료 예정
Alexion	ALXN1830	PV					종료
		wAIHA					20년 초 2/3상 시작
		SC 제형					20년 초 1상 시작
		MG(SC)					SC 1상 결과에 따라 21년 2/3상 시작
Alexion/Affibody	ABY-039(SC)	N/A					20.02.27 일자로 개발 중단

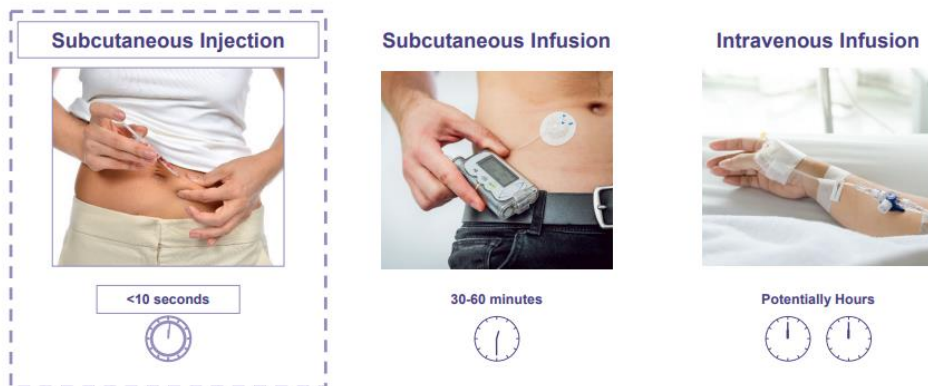
자료: 각 사 DB금융투자

1) SC Injection 제형으로 가장 빠르게 개발 중

현재 anti FcRn 제제는 IV infusion(정맥주사), SC injection(피하주사), SC infusion(피하주입)의 3가지 제형으로 개발 중이다. 현재 허가 신청을 앞둔 Argenx의 ARGX-113와 임상 3상을 진행하고 있는 J&J의 M281은 IV infusion 제형이며 임상 3상을 진행 중인 UCB의 rozanolixizumab은 SC infusion 제형으로 개발 중에 있어 SC injection 제형 중에는 동사의 HL1610이 가장 앞선 상황이다.

IV 제형은 자가 투여가 불가능하고 병원에 방문하여 의료인의 도움을 받아야 한다는 불편함이 있다. SC infusion은 자가 투여는 가능하나 주입을 위해 펌프가 필요하며 주입양에 따라 달라지지만 보통 30분 정도의 투여 시간이 필요하다. SC injection은 손쉽게 자가 투여가 가능하여 병원 방문 횟수를 줄일 수 있다는 장점이 있다. 이러한 장점 때문에 SC injection으로 개발을 위해 Argenx는 Halozyme사의 ENHANZE 플랫폼을 도입하여 SC injection 제형으로 올해 5월 만성염증성탈수초다발성신경병증(CIDP) 적응증으로 임상 2상을 시작하였으며, Alexion 역시 SC injection 제형 개발을 진행 중이며 21년 중증 근무력증 임상 2상을 시작할 계획이다.

도표 68. 제형 별 특징

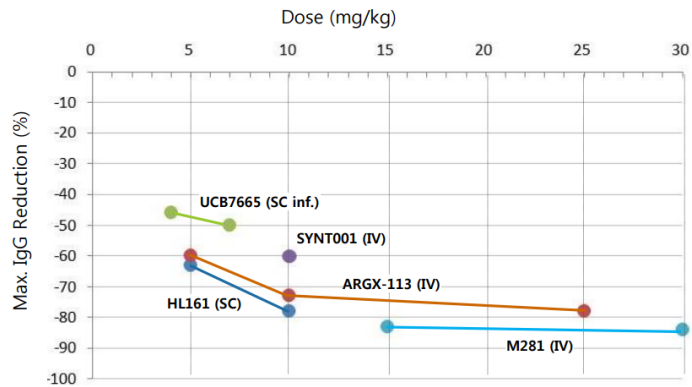


자료: Immunovant, DB금융투자

2) 우수한 IgG 감소 능력과 안전성(Safety Profile)

Anti FcRn 제제는 IgG 감소 능력을 통해 유효성을 나타내며 따라서 IgG 감소 능력과 유효성은 상관 관계가 높다. HL161은 단회 투여와, 다회 투여에서 우수한 IgG 감소 능력을 보여주었으며 특히, 투여량 대비 가장 높은 IgG 감소력을 보이고 있다. HL161은 임상 1상에서 680mg 4주 투여 후 최대 78%의 IgG 감소, 중증 근무력증 대상 임상 2상에서 6주 투여 후 최대 76%의 IgG 감소 능력이 확인되었다.

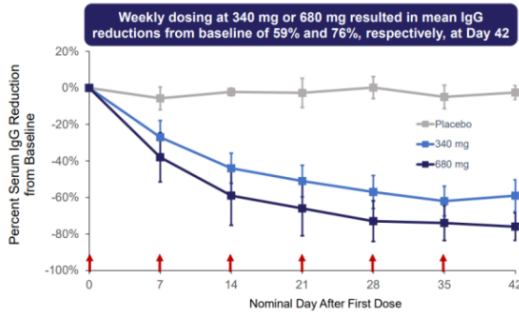
도표 69. mg/kg 당 최대 IgG 감소율



자료: 한올바이오파마, DB금융투자

도표 70. HL161 임상 2 상 IgG 감소 비율

ASCEND MG topline results

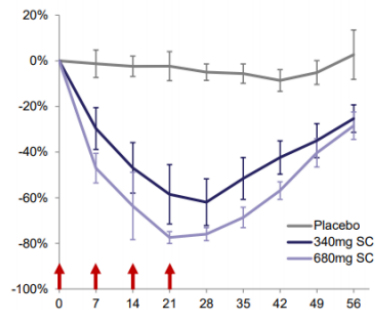


자료: Immunovant, DB금융투자

도표 71. HL161 임상 1 상 IgG 감소 비율

Repeat dosing at 680mg SC resulted in a 78% IgG reduction without the need for IV induction

Mean total IgG reduction after 4 weekly doses in healthy volunteers



자료: Immunovant, DB금융투자

도표 72. Anti FcRn 파이프라인 스펙 비교

업체	한올/IMVT	Argenx	UCB	JNJ(Momenta)	Alexion
파이프라인	IMVT-1401	ARGX-113	Razanolixizumab	M281	ALXN1830
구조	완전인간항체	Fc Fragment	인간화항체	완전인간항체	인간화항체
임상 적응증	MG, GO, wAIHA	MG, ITP, PV, CIDP	MG, ITP, CIDP	wAIHA, HDFN, MG	PV, wAIHA, MG(예정)
제형	SC injection	IV/SC(CIDP)	SC infusion	IV	IV/SC(MG)
투여량	340mg, 680mg	10mg/kg	7mg/kg	30~60mg/kg	10~30mg/kg
IgG 감소율(최대)	78%(680mg)	85%	약 50%	80%	약 60%

자료: 각 사 DB금융투자

Anti FcRn 제제의 가장 흔한 부작용은 두통으로 UCB의 Razanolixizumab의 임상 2상에서는 57.1%, ARGX-113의 임상 3상에서는 28.6%의 빈도로 발생하였다. HL161은 MG 대상 임상 2상에서 두통 부작용이 10명 중 1건 발생하였으며 Grade3 이상의 중증 이상반응은 발생하지 않아 우수한 안전성 프로파일을 확인했다.

도표 73. ARGX-113 중증근무력증 3상 이상반응

Most adverse events were considered mild or moderate; safety profile of Efgartigimod group was comparable to placebo

	Efgartigimod (N=84)	Placebo (N=83)
Number of patients with an Adverse Event (AE) n (%)	65 (77.4)	70 (84.3)
Number of patients with an AE grade ≥ 3 n (%)	9 (10.7)	8 (9.6)
Most frequent AEs n (%)		
Headache	24 (28.6)	23 (27.7)
Nasopharyngitis	10 (11.9)	15 (18.1)
Nausea	7 (8.3)	9 (10.8)
Diarrhea	6 (7.1)	9 (10.8)
Upper respiratory tract infection	9 (10.7)	4 (4.8)
Number of patients who discontinued due to AEs n (%)	3 (3.6)	3 (3.6)
Number of patients with a Serious Adverse Event (SAE) n (%)	4 (4.8)	7 (8.4)
Number of patients with AEs deemed related by investigator n (%)	26 (31.0)	22 (26.5)

자료: Argenx, DB금융투자

도표 74. HL161 중증 근무력증 2상 이상반응

	Placebo (N=5)	IMVT-1401 (N=10)
TEAEs reported by ≥ 2 participants (all arms)		
Injection site erythema	1	2
Muscle spasms	2	1
Injection site swelling	1	1
Headache	1	1
Dizziness	0	2
Severe (Grade 3+) TEAEs	0	0
TEAEs resulting in withdrawal	0	0
SAEs	0	0
Mean albumin reduction from baseline to Day 42	-4%	-16% (340 mg) -26% (680 mg)

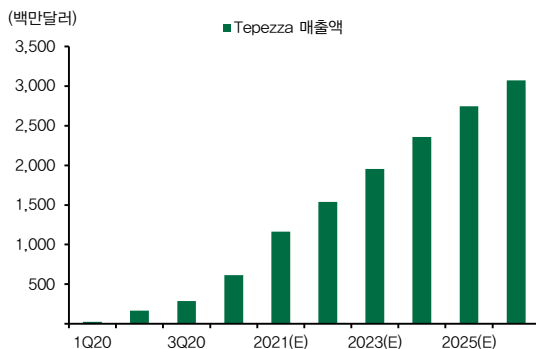
자료: Immunovant, DB금융투자

3) 심상치 않은 Tepezza, 갑상선안병증 치료제에 대해 높아지는 기대감

갑상선안병증(TED)은 그레이브스병(자가면역에 의해 갑상선 항진)에 의한 합병증으로 안구 섬유모세포의 활성이 증가해 섬유화와 지방 축적이 발생하여 안구가 돌출되는 질환이다. 기존에는 면역억제제와 스테로이드를 제외한 약물 치료 방법이 없고, 약물에 반응하지 않는 환자의 경우 수술이 유일한 치료 방법이었으나, 20.01.21일자로 Horizon Therapeutics(NASDAQ : HZTP)의 Tepezza(teprotumumab)이 최초의 갑상선안병증 치료제로 FDA의 승인을 받았다. 20년 1월 허가 후 Tepezza의 매출은 20년 1분기 \$24M, 2분기 \$166M, 3분기 \$287M를 기록하며 가파른 상승세를 보이고 있으며 21년 매출은 10억달러 이상으로 전망되고 있다. Tepezza를 통해 갑상선안병증 약물에 대한 높은 수요가 확인된다.

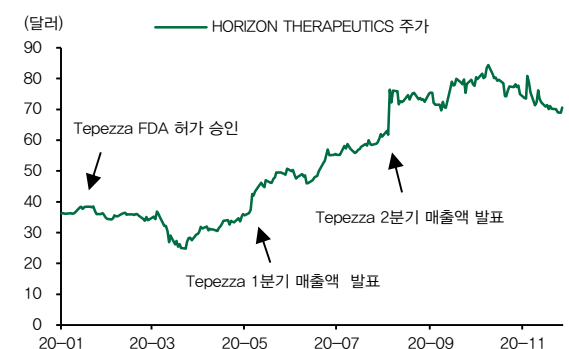
HL161은 현재 anti-FcRn 제제 중 유일하게 갑상선안병증(TED)적응증으로 임상을 진행 중이다. HL161은 피하주사 제형으로 자가 주사가 가능하며 Tepezza 대비 넓은 범위의 갑상선 안병증에 사용 가능하다는 장점이 있다. Horizon Therapeutics가 올해 11월 할로자임의 ENHANZE 플랫폼을 도입한 부분을 통해서도 이러한 강점을 확인 가능하다. 이뮤노반트는 20년 3월 우수한 TED 적응증 임상 2a상 결과를 발표하였으며 77명을 대상으로 하는 2b상 결과가 내년 상반기 예정되어 있다. 77명을 대상으로 하는 대규모 임상으로 유효성 확인에 따른 파이프라인 가치 상승을 기대해 볼 수 있다.

도표 75. Tepezza 매출액



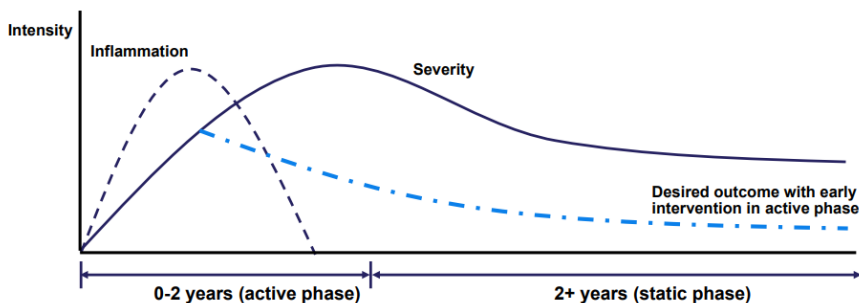
자료: 산업 자료, DB금융투자

도표 76. Horizon Therapeutics 주가 추이



자료: Reuters, DB금융투자

도표 77. TED 초기 약물치료의 유용성

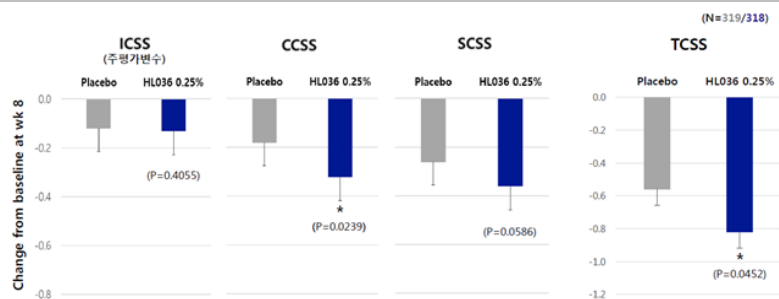


자료: Immunovant, DB금융투자

두번째 3상 진입을 앞둔 HL036

동사의 HL036은 대웅제약과 공동개발을 진행 중인 안구건조증 치료제 파이프라인이다. HL036은 첫 번째 임상 3상인 VELOS-2에서 객관적 징후(Sign) 지표와 주관적 증상(Symptom) 지표를 만족하는 임상 결과를 확인했다. 21년도 임상 설계를 개선한 두 번째 3상에 대한 IND 신청이 이루어질 예정이다. 또한 현재 하버바이오메드는 HL036의 중국 임상 3상을 진행 중이며 올해 4분기 첫 환자 투약과 21년도 3상 타라인 결과 발표가 예상된다. 결과 발표에 따른 파이프라인 가치 리레이팅을 기대해 볼 수 있다.

도표 78. VELOS-2 Sign 결과



자료: Argenx, DB금융투자

도표 79. 안구건조증 주요 파이프라인 현황

코드명	EYSUVIS	RGN-259	OC-01	ADX-102	MIM-D3	Visomitin	CyclAsol	LX-214
성분명	loteprednol etabonate 0.25%	imbetasin	varenicline tartrate	reproxalap	tavilermide	Visomitin	0.1% cyclosporine A	voclosporin
업체명	Kala pharma	지트리비엔티	Oyster Point Pharma	Aldeyra Therapeutics	Allergan	Mitotech	Novaliq GmbH	Aurinia
단계	승인	phase 3	phase 3	phase 3	phase 3	phase 3	phase 3	phase 2/3
MOA	steroid 항염증	Thymosin Beta	nAChR agonists	RASP inhibitor	mucin 분비 촉진	skQ1	Calcineurin	Calcineurin
제형	점안액	점안액	Nasal spray 형태	점안액	점안액	점안액	점안액	점안액
특징	20.10.26 FDA 승인	복합적 기전으로 작용	기존 성분을 제형과 적응증 변경	RENEW Part 1 (1차 지표 1개 충족, 1개 미충족)"	엘러간 2015년 인수(Upfront \$50M), 반환	러시아에서 허가된 의약품	Cyclosporin을 DDS를 이용해 전달력 높임	Restatis와 Head to Head study 진행
추후 일정	N/A	ARISE-3 4Q20 종료	4Q20 NDA 신청	3상 RENEW 2021.04 종료	20년 3월 모집 완료	VISTA-2 진행 중	21년 NDA 신청 예정	유효성 지표 미충족

자료: 산업 자료, 각 사 DB금융투자

자이드라의 사례를 통해 보는 안구건조증 신약 허가

타 국가에서는 객관적 징후에 대한 유효성의 입증만이 필요한데 반해 FDA는 안구건조증 신약 허가를 위해 1) 객관적 징후(sign)와 2) 주관적 증상(symptom)에 대한 유효성 입증과 그 결과의 재현을 요구한다. 이는 안구건조증이 여러 원인으로 발생하는 다인성 질환이며, 객관적 징후와 주관적 증상이 일치하지 않는 경우가 많기 때문이다. 따라서 FDA의 안구건조증 치료제 허가는 더 어려우며 국내에서 가장 많이 사용되는 치료제 중 하나인 디쿠아즈(Diquafosol) 점안액은 FDA 허가에 실패했을 정도로 FDA 안구건조증 치료제 허가는 쉽지 않다.

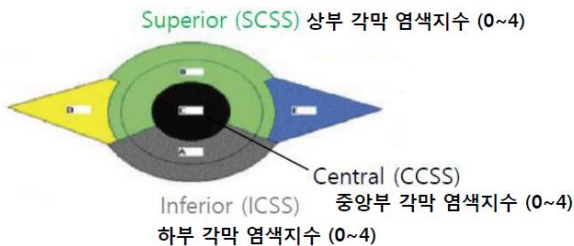
자이드라는 1건의 2상, 3건의 3상과 장기 안전성 확인 임상을 진행하였다. 징후(Sign)와 증상(Symptom)을 만족해야 하며 재현성을 입증해야 한다는 FDA의 방침에 따라 결과적으로 Sign과 Symptom을 각각 2번씩 입증하였다. 그러나 특이점은 두 평가지표를 동시에 만족한 적이 없으며, 1차 평가지표를 만족해야만 하는 다른 임상과 달리 2차 평가지표로 만족한 것도 인정되었다는 점이다. Baseline 대비 ICSS 변화량의 경우 2상의 2차 지표로서 만족했음에도 불구하고 인정되었음을 확인할 수 있다. 또한 ICSS의 경우 3-1상에서는 만족하였으나, 3-2상에서는 만족하지 못하는 모습을 보였다

도표 80. 안구건조증 임상의 평가 지표

구분	지표명	비고
Sign	CSS(Corneal Staining score)	각막염색지수. 안구건조에 의해 각막 손상된 부분이 염색됨, 0~4점 각막의 부분에 따라 SCSS, CCSS, ICSS, 전체를 의미하는 TCSS로 나뉨 CSS CAE는 CAE chamber 전 후의 값
	Shimer's Test	필터종이를 하안검의 안쪽에 5분동안 걸친 후 몇mm가 젖었는지 확인 유효성 평가지표 보다는 screening 목적으로 사용됨
Symptom	VAS 중 EDS(Eye dryness score)	VAS는 증상에 대한 주관적 느낌을 Bar에 표시. EDS는 그 중 안구건조에 관한 부분
	ODS(Ocular Discomfort Scale)	Ora 개발, 안구불편감 단일 질문, 0~4 scale
	OSDI(Ocular Surface Disease Index)	Allergan 개발. 삶의 질 위주 평가(0~100 scale)

자료: 산업 자료, DB금융투자

도표 81. Corneal Staining Score



자료: 산업 자료, DB금융투자

도표 82. Ocular Discomfort Score(ODS)

Ora Calibra® Ocular Discomfort Scale (ODS) Ora proprietary scale, 안구불편감 단일 질문, 0~4 scale	
0	No discomfort
1	Intermittent awareness
2	Constant awareness
3	Intermittent discomfort
4	Constant discomfort

자료: 산업 자료, DB금융투자

도표 83. 자이드라 임상 내역

구분		2상	3-1상	3-2상	3-3상
임상명		2상	OPUS-1	OPUS-2	OPUS-3
환자군		mild – moderate		moderate – severe	
Sign	1차	mean ICSS(X)	baseline 대비 ICSS 변화(O)	baseline 대비 ICSS 변화(X)	sign 지표 미설정
	2차	baseline 대비 ICSS 변화(O)	N/A	N/A	baseline 대비 ICSS 변화(O)
					(추가 분석에서 확인)
Symptom	1차	–	baseline 대비 OSDI(X)	baseline 대비 EDS(O)	baseline 대비 EDS(O)
	2차	baseline 대비 OSDI(O)	baseline 대비 EDS(O)	N/A	N/A
		baseline 대비 ODS(X)	baseline 대비 ODS(X)		
		baseline 대비 EDS(X)			

자료: FDA, DB금융투자

도표 84. 미메토젠 MIM-D3 임상 내역

구분		2상	3-1상	3-2상	3-3상	3-4상
비고				당시 Allergan 인수 (계약금 \$50M)		현재 진행 중
환자군		mild – moderate				moderate – severe
Sign	1차	baseline 대비 TCSS 변화(X)	baseline 대비 TCSS 변화(X)	TCSS CAE 변화(X)	TCSS CAE 변화(X)	baseline 대비 TCSS 변화
	2차	baseline 대비 TCSS CAE(O)	TCSS CAE 변화(O)	N/A	N/A	N/A
		N/A	N/A			
Symptom	1차	Diary score(X)	Diary score(X)	baseline 대비 ODS(O)	baseline 대비 ODS(O)	baseline 대비 EDS
	2차	N/A	baseline 대비 OSDI(O)	N/A	N/A	N/A
			N/A			

자료: Mimetogen, DB금융투자

도표 85. HL036 임상 디자인

구분		2상	3-1상(완료)	3-2상(예정)	3-2상(예정)
임상명		VELOS-1	VELOS-2	VELOS-3(가칭)	VELOS-4(가칭)
환자군		Schirmer's Test score of ≤ 10 mm and ≥ 1 mm		각막 손상이 적은 환자를 제외	각막 손상이 적은 환자를 제외
Sign	1차	mean ICSS(X)	baseline 대비 ICSS 변화(X)	baseline 대비 TCSS 변화(O)	없음
	2차	baseline 대비 ICSS CAE(O)	baseline 대비 TCSS 변화(O)	N/A	
			baseline 대비 CCSS 변화(O)		
Symptom	1차	－	baseline 대비 ODS 변화(X)	없음	baseline 대비 EDS 변화(O)
	2차	baseline 대비 OSDI(O)	baseline 대비 EDS 변화(O)		N/A
		baseline 대비 ODS(X)			
		baseline 대비 EDS(X)			

자료: DB금융투자

HL036, 21년부터 본격적인 리레이팅 시작

HL036은 VELOS-2에서 1차 지표를 만족하지 못했으나, 만족한 2차 지표인 TCSS또는 CCSS와 EDS를 3-2상에서 유의미하게 개선한다면 허가 가능성은 여전하다. VELOS-2 의 subgroup analysis 에서 각막 손상이 낮은 환자를 제외 시 더욱 좋은 결과가 확인되었고 따라서 VELOS-3의 환자군 설정에 각막 손상 기준을 넣을 시 VELOS-2 대비 좋은 결과가 나올 수 있다. 또한 동사는 이번 두번째 3상에 서 객관적 징후(sign) 임상과 주관적 증상(symptom) 임상을 따로 진행할 예정이다. 임상 설계를 변경하는 이유는 과거 자이드라의 사례를 통해, sign, symptom 두 개별 지표를 동시에 만족하는 것이 쉽지 않으며 환자 군을 다르게 선정하여 따로 임상을 진행하는 것이 성공 확률을 높일 수 있다고 판단되기 때문이다.

또한 현재 VELOS-1과 VELOS-2의 임상 결과의 불일치에 의해 VELOS-3 임상의 재현성에 대한 시장의 우려가 있다. 하버바이오메드가 진행할 중국 3상은 1차 유효성 지표로 baseline 대비 TCSS변화를 설정하였다. 이에 따라 중국 임상 3상 결과를 통해 재현성 입증에 가능하다고 판단한다. 두번째 임상은 21년도 초 IND 신청과 투약 후 22년 결과 확인이 예상되며 하버바이오메드 3상은 연내 또는 21년 초 3상 투약을 시작하며 내년 결과 확인이 가능할 것으로 기대된다. 하버바이오메드 3상에서 긍정적 결과 발표 시 불확실성 완화를 통한 파이프라인 가치 리레이팅이 기대된다.

대차대조표

12월 결산(십억원)	2018	2019	2020E	2021E	2022E
유동자산	128	134	164	197	218
현금및현금성자산	21	5	32	64	89
매출채권및기타채권	17	22	23	25	23
재고자산	16	14	19	18	16
비유동자산	34	57	52	51	51
유형자산	14	14	14	14	13
무형자산	6	11	10	10	9
투자자산	6	18	18	18	18
자산총계	162	191	216	248	269
유동부채	22	27	23	24	24
매입채무및기타채무	12	14	12	12	13
단기차입금및단기차입금	0	0	0	0	0
유동성장기부채	0	0	0	0	0
비유동부채	24	23	18	18	18
사채및장기차입금	0	0	0	0	0
부채총계	45	51	41	41	42
자본금	26	26	26	26	26
자본잉여금	112	112	112	112	112
이익잉여금	-21	-3	16	48	69
비지배주주지분	0	0	0	0	0
자본총계	117	140	175	207	227

현금흐름표

12월 결산(십억원)	2018	2019	2020E	2021E	2022E
영업활동현금흐름	-3	20	93	30	23
당기순이익	3	19	20	32	21
현금유출이없는비용및수익	10	5	0	3	1
유형및무형자산상각비	2	3	3	3	3
영업관련자산부채변동	-17	-4	73	-1	4
매출채권및기타채권의감소	1	-1	-1	-2	2
재고자산의감소	-1	0	-5	0	2
매입채무및기타채무의증가	-5	-1	-2	1	0
투자활동현금흐름	-14	-36	3	1	2
CAPEX	-2	-2	-2	-2	-2
투자자산의순증	-4	-12	0	0	0
재무활동현금흐름	0	0	0	0	0
사채및차입금의 증가	0	0	0	0	0
자본금및자본잉여금의증가	0	0	0	0	0
배당금지급	0	0	0	0	0
기타현금흐름	0	0	-68	0	0
현금의증가	-17	-16	27	31	25
기초현금	38	21	5	32	64
기말현금	21	5	32	64	89

자료: 한올바이오파마 DB금융투자 주: IFRS 개별기준

손익계산서

12월 결산(십억원)	2018	2019	2020E	2021E	2022E
매출액	92	108	94	112	101
매출원가	43	46	39	36	37
매출총이익	49	63	55	75	63
판매비	44	46	43	43	45
영업이익	6	17	12	32	19
EBITDA	7	20	15	35	22
영업외손익	-1	0	6	3	4
금융손익	3	2	6	3	4
투자손익	0	0	0	0	0
기타영업외손익	-4	-2	0	0	0
세전이익	4	17	19	36	23
중단사업이익	0	0	0	0	0
당기순이익	3	19	20	32	21
지배주주지분순이익	3	19	20	32	21
비지배주주지분순이익	0	0	0	0	0
총포괄이익	5	23	35	32	21
증감률(%YoY)					
매출액	9.0	18.1	-13.7	19.4	-10.0
영업이익	58.2	207.2	-30.0	170.9	-41.4
EPS	-42.1	470.1	3.1	63.2	-35.6

주: K-IFRS 회계기준 적용으로 기존의 기타영업외수익/비용 항목은 제외됨

주요 투자지표

12월 결산(원 % 배)	2018	2019	2020E	2021E	2022E
주당지표(원)					
EPS	64	364	375	612	394
BPS	2,237	2,684	3,346	3,958	4,352
DPS	0	0	0	0	0
Multiple(배)					
P/E	567.4	99.8	92.7	56.8	88.1
P/B	16.2	13.5	10.4	8.8	8.0
EV/EBITDA	240.4	92.1	114.3	47.6	75.9
수익성(%)					
영업이익률	6.0	15.6	12.7	28.7	18.7
EBITDA마진	8.2	18.0	15.9	31.3	21.5
순이익률	3.6	17.5	20.9	28.6	20.5
ROE	2.9	14.8	12.4	16.8	9.5
ROA	2.0	10.8	9.6	13.8	8.0
ROC	7.6	15.8	13.8	57.0	34.7
안정성및기타					
부채비율(%)	38.8	36.3	23.3	20.0	18.3
이자보상배율(배)	0.0	1,416.2	496.0	1,343.4	787.2
배당성향(배)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

Compliance Notice

- 자료 발간일 현재 본 자료를 작성한 조사분석담당자와 그 배우자는 해당종목과 재산적 이해관계가 없습니다.
- 당사는 자료 발간일 현재 지난 1년간 위 조사분석자료에 언급된 종목들의 IPO 대표주관업무를 수행한 사실이 없습니다.
- 당사는 자료 발간일 현재 위 조사분석자료에 언급된 종목의 지분을 1%이상 보유하고 있지 않습니다.
- 당사는 자료 발간일 현재 조사분석자료에 언급된 법인과 "독점규제 및 공정거래에 관한 법률" 제2조 제3호에 따른 계열회사의 관계에 있지 않습니다.
- 동 자료내용은 기관투자가 등 제 3자에게 사전 제공된 사실이 없습니다.
- 이 자료에 게재된 내용들은 본인의 의견을 정확하게 반영하고 있으며, 외부의 부당한 압력이나 간섭없이 작성되었음을 확인합니다.
- 본 조사자료는 고객의 투자참고용으로 작성된 것이며, 당사의 리서치센터가 신뢰할 수 있는 자료 및 정보로부터 얻어진 것이나 당사가 그 정확성이나 완전성을 보장할 수 없으므로 어떠한 경우에도 고객의 증권투자결과에 대한 법적 책임소재의 증빙자료로 사용될 수 없습니다. 본 조사자료는 당사의 허락없이 무단 복제 및 배포할 수 없습니다.
- 발행주식수 변동 시 목표주가와 괴리율은 수정주가를 기준으로 산출하였습니다.

1년간 투자이전 비율 (2020-10-07 기준) - 매수(88.8%) 중립(11.2%) 매도(0.0%)

기업 투자이전은 향후 12개월간 당사 KOSPI 목표 대비 초과 상승률 기준임

- Buy: 초과 상승률 10%p 이상
- Hold: 초과 상승률 -10~10%p
- Underperform: 초과 상승률 -10%p 미만

업종 투자이전은 향후 12개월간 당사 KOSPI 목표 대비 초과 상승률 기준임

- Overweight: 초과 상승률 10%p 이상
- Neutral: 초과 상승률 -10~10%p
- Underweight: 초과 상승률 -10%p 미만

한올바이오파마 현주가 및 목표주가 차트



최근 2년간 투자이전 및 목표주가 변경

일자	투자이전	목표주가	괴리율(%) 평균 최고/최저	일자	투자이전	목표주가	괴리율(%) 평균 최고/최저
19/10/08	Buy	38,000	-13.2 -7.9				
19/10/29	Buy	41,000	-17.1 -7.7				
20/01/22	Buy	35,000	-33.0 -21.4				
20/04/21	Buy	31,000	0.1 33.4				
*20/12/02	Buy	55,000	-				

주: *표는 담당자 변경

BUY(신규)

한미약품

128940

목표주가(신규)	440,000원	현재주가(12/01)	372,000원	Up/Downside	+18.3%	투자의견(신규)	Buy
----------	----------	-------------	----------	-------------	--------	----------	-----

2020. 12. 02

기대감은 바닥, 모멘텀은 다수

투자의견 Buy, 목표주가 440,000원으로 커버리지 개시: 동사의 기업가치는 SOTP valuation을 통해 영업가치 3조 3,360억원, 지분가치 3,320억원, 파이프라인 가치 2조 1,110억원을 적용하여 산출하였다. 19년부터 연이어 발생한 R&D 약재로 동사의 주가는 연초 대비 22%(20.11.30 기준) 상승하는데 그치며 78% 상승한 코스피 제약 대비 크게 언더퍼폼함에 따라 상대적 밸류에이션 매력이크어졌다고 판단된다.

약제는 끝 남은 모멘텀에 주목하자: 동사는 21년도 R&D 모멘텀을 앞두고 있다. 코로나19로 승인이 밀린 롤론티스와 오락솔의 FDA 승인을 시작으로, MSD에 기술 이전한 HM12525A의 NASH 환자 대상 임상 2상 진입이 21년 연내 예상되며, ZENITH 코호트2 결과를 근거로 한 포지오티닙의 NDA 신청도 기대해 볼 수 있다. 국내 제약/바이오 업체들의 빅파마 향 라이선스 아웃 사례에도 불구하고 실제 FDA 허가 관문을 넘은 신약은 아직 없는 상황이다. 롤론티스와 오락솔의 FDA 승인이 기술 이전을 통한 판매 로열티를 받는 최초의 사례가 될 것으로 전망된다.

임상 1상에서 가능성을 보여준 HM51211: 올해 8월 유럽간학회에서 HM51211의 임상 1상 결과가 최초로 공개되었다. 비알코올성 지방간(NAFD) 환자를 대상으로 한 이번 1상에서 투여 12주 후에 간 내 지방이 최대 80%까지 감소하는 결과를 확인했다. 현재 NASH 환자를 대상으로 한 임상 2상을 진행 중이며 21년 12월 미국간학회에서 중간 결과 발표가 가능할 것으로 기대된다.

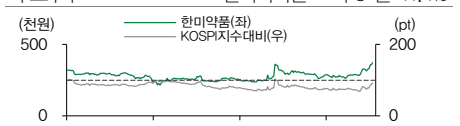
Investment Fundamentals (IFRS연결)

(단위: 십억원 원 배 %)

	2018	2019	2020E	2021E	2022E
FYE Dec					
매출액	1,016	1,114	1,087	1,157	1,187
(증가율)	10.8	9.6	-2.4	6.5	2.6
영업이익	84	104	42	135	128
(증가율)	1.7	24.3	-59.9	224.9	-5.0
지배주주순이익	25	52	12	71	71
EPS	2,102	4,400	996	5,994	5,999
PER (H/L)	288.8/168.7	112.3/56.2	360.0	59.8	59.8
PBR (H/L)	10.2/6.0	8.1/4.0	5.8	5.3	4.9
EV/EBITDA (H/L)	57.7/37.8	41.8/24.8	51.2	26.2	25.9
영업이익률	8.2	9.3	3.8	11.7	10.8
ROE	3.5	7.3	1.6	9.3	8.6

Stock Data

52주 최저/최고	215,500/372,000원
KOSDAQ /KOSPI	891/2,634pt
시가총액	44,056억원
60일-평균거래량	88,436
외국인지분율	14.1%
60일-외국인지분율변동주이	-0.9%p
주요주주	한미사이언스 외 3인 41.4%



주가상승률	1M	3M	12M
절대기준	41.7	22.2	18.6
상대기준	22.0	9.0	-6.0

도표 86. 한미약품 SOTP Valuation

(단위: 십억원)

구분	전체	주당가치	비고
1. 영업가치	3,336	281,718	21년 EBITDA-기술료에 대형제약사 20년도 EV/EBITDA (Fwd.12M) 평균 19배 적용
2. 지분가치	332	28,034	
북경한미(73.7%)	303	25,602	북경한미 21년 예상 당기순이익 * PER 10배
한미정밀	29	2,432	장부금액 기준
3. 신약가치	2,111		
Poziotinib	146		
Oraxole	451		
Rolontis	402		
Dual Agonist	423		
Triple Agonist	690		
4. 순차입금	640	-54,013	21년 말 예상 기준
5. 기업가치(1+2+3-4)	4,968		
6. 주식수	11,843		
7. 적정 추가(5/6)	433,999		

자료: DB금융투자

도표 87. 한미약품 부분별 실적전망

(단위: 십억원 %)

	1Q19	2Q19	3Q19	4Q19	1Q20	2Q20	3Q20	4Q20E	2020E	2021F
매출액	274.6	270.4	265.7	302.9	288.2	243.4	266.9	288.0	1,086.5	1,156.9
YoY%	11.8	12.1	12.9	3.1	4.9	-10.0	0.5	-4.9	-2.4	6.5
한미약품(별도)	204.9	215.5	206.9	236.4	223.1	215.6	225.5	218.3	882.5	905.8
제품	163.7	168.3	164.8	185.4	177.6	167.0	183.2	169.6	697.4	707.2
상품	28.8	39.9	39.9	44.7	44.0	44.8	30.1	47.0	165.8	174.1
기술료수익	10.9	5.0	0.0	4.6	0.0	1.4	0.0	0.0	1.4	17.0
기타	1.6	2.2	2.2	1.7	1.6	2.4	12.1	1.8	17.9	7.5
북경한미	71.3	55.3	59.4	67.2	65.7	27.1	41.3	67.7	201.8	254.2
한미정밀화학	23.8	33.6	23.6	29.3	29.7	26.0	18.3	30.2	104.2	107.3
연결조정	-25.3	-34.0	-24.2	-30.0	-30.3	-25.2	-27.5	-28.3	-111.3	-110.4
영업이익	25.9	23.1	25.0	29.9	28.7	10.6	-32.3	34.6	41.6	135.2
YoY%	-1.3	15.8	16.0	88.2	10.8	-54.1	-229.4	15.6	-59.9	224.9
영업이익률	9.4	8.5	9.4	9.9	10.0	4.4	-12.1	12.0	3.8	11.7
세전이익	21.5	31.1	10.2	20.5	15.1	11.9	-41.6	31.2	16.6	112.6
YoY%	-135.3	-461.5	4,900.0	60.0	-29.8	-61.8	-508.3	52.3	-80.1	579.6
세전이익률	7.8	11.5	3.8	6.8	5.2	4.9	-15.6	10.8	1.5	9.7
당기순이익	17.3	20.4	8.9	17.2	11.5	5.8	-31.2	28.4	14.5	87.0
YoY%	-33.4	-71.8	86.0	52.8	-33.4	-71.7	-450.8	64.6	-43.3	24.7
순이익률	6.3	7.6	3.3	5.7	4.0	2.4	-11.7	9.8	1.3	7.5

자료: DB금융투자

도표 88. 한미약품 R&D 파이프라인

(단위: 백만달러)

	프로젝트명	작용기전	적응증	진행상황	예상 이벤트	계약일	계약대상	계약규모
1	에페글레나타이드 (SAR-439977)	(LAPS) GLP-1 Analog	당뇨/비만	사노피 반환(20.10.27)	4Q20 P3(M) 임상 마무리	15.11	Sanofi, 프랑스	2,024유로
2	HM71224 (LY3337641)	BTK 저해제	자가면역질환	P2 중단, 판권반납(19.01.23)		15.03	Lilly, 미국	690
3	HM12525A (JNJ-64565111)	(LAPS) 주1 회 GLP/GCG	당뇨/비만	P2 완료, 판권반납(19.07.04) MSD 기술 수출(20.08.04)	1H21 NASH P2 시작	15.11 20.08	Janssen, 미국 MSD, 미국	915 870
4	에플라페그라스탐 (플론티스)	(LAPS) GCSF Analog	호중구감소증	18.12 FDA BLA 신청 19.10 BLA 재신청	1H21 FDA 승인예정	12.01	Spectrum, 미국	239
5	HM95573 (벨바라페닙)	RAF 저해제	각종고형암	P1(3개) 진행중	2H21 임상 1상 종료	15.09	Genentech, 미국	910
6	HM30181A (오락솔)	경구용 파클리탁셀	전이성유방암	19.12 SABCS 3상 결과 발표	1H20 FDA 승인예정		Athenex, 미국	
7	포지오티닙	pan-HER 저해제	각종고형암	미국 전이성유방암/폐암 P2 진행중 2H19 Exon20 NSCLC P2임상개시	4Q20 Cohort3 중간결과 1H21 FDA NDA 신청		Ruye, 중국 / Spectrum	
8	올무티닙 (올리타)	EGFR 억제제	폐암	P2 완료	N/A	15.11	ZaiLab, 중국	92
9	에페소마트로핀	(LAPS) 주1 회 성장호르몬	성장호르몬 결핍증	P2 완료	4Q19 P2 개시(소아)			
10	루미네이트	인테그린 저해제	망막질환	P2 완료	N/A		Allegro, 미국	
11	HM12460A	(LAPS) 주1 회 인슐린	당뇨	P1 진행중	4Q19 P1 종료(미국)			
12	HM30181A (오라데칸)	경구용 이리노테칸	대장암	P1 완료	N/A		Athenex, 미국	34
13	오라독셀	경구용 도세탁셀	고형암	P1 완료	N/A		Athenex, 미국	
14	KX2-391	Src/Tubulin 이중억제제	각종고형암	P1 완료	N/A			
15	HM14220	(LAPS) Insulin Combo	당뇨	전임상	N/A	15.11	Sanofi, 프랑스	
16	HM51211	(LAPS) Triple Agonist	비만 /NASH	20. 글로벌 P2 개시 20.08 EASL P1 발표	1H21 P1 추가결과발표 2H21 P2 타라인 발표			
17	HM15136	(LAPS) Glucagon Analog	선천성고인슐린증	미국 P1b 진행중	2H20 P1b 완료 예정			
18	HM15450	(LAPS) ASB	류코다당체침착증	전임상	N/A			
19	HM15910	(LAPS) GLP-2 Analog	단장 증후군	전임상	4Q19 P1개시			
20	HM21001	유전자 세포치료제	교모세포종	전임상	N/A			
21	HM43239	FLT3	혈액암	19.2 AML 글로벌 P1 개시(200여명) 19.3 식약처 희귀의약품 지정	2021 P1 임상완료			
22	N/A	LSD1 억제제	SCLC, AML	전임상(AACR 2019)				
23	N/A	A2AR 길항제	고형암	전임상(AACR 2019)				
24	BH2950	PD-1/HER2 이중항체	면역항암제	19.11 중국 P1 투약개시			Innovent, 중국	
25	BH2996H	PD-1/PD-L1 이중항체	면역항암제	전임상	N/A			
26	BH29XX	PD-1/CD47 이중항체	면역항암제	전임상	N/A			
27	BH1657	TNF-α/IL-17	자가면역질환	전임상	2020 P1 중국/미국 IND			
28	FLEX475	경구 CCR4 면역항암제	CCR4 과발현암	고형암 P1/2 단독 및 병용 진행중	1H21 P2 일부결과 확인 위암 P2 개시예정		RAPT Ther.	
29	EZH1/2	EZH 1/2 이중 저해제	암	전임상				

자료: 한미약품, DB금융투자

HM51211, 포기하기엔 아직 이르다

꺼진 NASH도 다시 보자

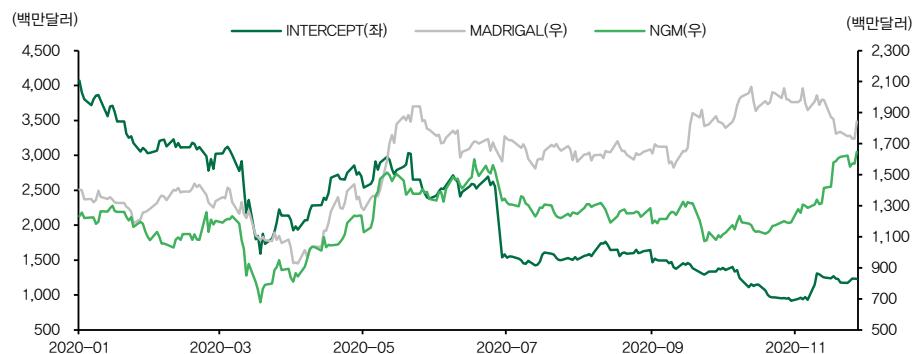
NASH(Non Alcoholic Steatohepatitis, 비알코올성 지방간염, 이하 NASH)는 현재까지 승인된 치료제가 없어 미충족 수요가 큰 질환으로 NASH 파이프라인에 대한 기대가 컸다. 그러나 올해 Genfit의 Elafibranor가 5월 실망스러운 임상 3상 탑라인 결과를 발표했고, 7월 Intercept Pharma는 Ocaliva의 허가에 대한 CRL(Complete Response Letter, 보완 요청 공문)을 수령하며 승인이 불발되었다. 앞선 파이프라인들이 연달아 실패하며 NASH 파이프라인에 대한 기대감은 약해졌다. 하지만 NGM Biopharmaceutical, Novo Nordisk 등은 긍정적인 결과를 발표했고 연달아 NASH 치료제 개발에 실패했던 Gilead도 올해 11월 3중 병용 2상에서 유의미한 결과를 발표했다. 파이프라인의 세대 교체가 이루어지는 과정으로 미충족 수요가 큰 NASH 분야는 계속 주목할 필요가 있다.

도표 89. 주요 NASH 파이프라인

업체명	단계	MOA	성분명	특징, 향후일정
Intercept Pharma	NDA	FXR agonist	obeticholic acid	Phase 3(REGENERTE) 1차지표 충족, NDA 신청했으나 20년 7월 CRL 수령 장기추적 데이터 요구 시 22년 NDA 재신청 가능할 것으로 예상됨
Genfit	3상	PPAR α/δ agonist	elafibranor	Phase 3(RESOLVE-IT) 중간 결과에서 평가지표 충족하지 못함
Madrigal	3상	THR- β agonist	resmetirom	2상에서 우수한 결과 발표, 20년 11월 3상 모집 완료, 21년 하반기 발표 기대
Abbvie	3상	CCR2/CCR5 antagonist	cenicriviroc	Phase 3(AURORA, STELLARIS) 진행 중, 20.4Q 결과 발표 예정 노바티스의 Tropifexor(FXR agonist)와 병용 진행 중
Gilead	2상	FXR/ACC/GLP-1	Cilofexor/firsocostat/semaglutide	20년 11월 미국간학회에서 임상 2상 결과 발표. NASH 해소 유의미한 결과
Novo Nordisk	2상	GLP-1 agonist	Semaglutide	20년 5월 2상 중간 결과 발표. NASH resolution에서 가장 우수한 결과 보임 결과 근거로 BTD 지정, 21년 임상 3상 시작 예정
NGM	2b상	FGF analogue	NGM282	20년 2월 F2-F3 NASH 2상 결과 발표(섬유화 개선, NASH resolution 충족) F4 2b상 진행 중, 21년 3상 진입 예상. F2-F3 2b상 21년 상반기 발표 예정
Viking	2b상	THR- β agonist	VK2809	NASH 환자를 대상으로 하는 2b상 진행 중
Merck	2상	FGFR1/KLB agonist	MK3655	19년 1월 NGM에서 도입, 임상 2상 20년 11월 시작(NCT04583423)

자료: 각 사, DB금융투자

도표 90. 주요 NASH 바이오텍 20년도 시가총액 추이



자료: Reuters, DB금융투자

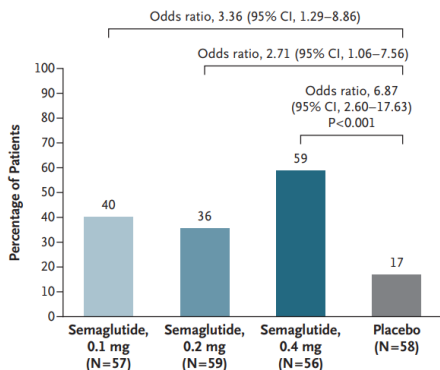
NASH 해소에서 가장 좋은 결과를 보이고 있는 Semaglutide

NASH
해소에서
유의미한
결과를 보인
오젠폍

올해 5월 노보 노디스크의 오젠폍(Semaglutide, GLP-1R Agonist)은 NASH 환자를 대상으로 한 임상 2상 결과를 발표하였다. 2상에서는 NASH 허가의 핵심 지표 1) 섬유화의 악화 없는 NASH 해소 (Resolution), 2) NASH 악화 없는 섬유화 개선을 모두 확인할 수 있었다. 이번 임상 2상 결과에서 인상 깊은 부분은 NASH 해소 결과다. 오젠폍 0.4mg 투여군에서 59%의 환자가 NASH 해소를 보이며 위약군 17% 대비 통계적으로 유의한 개선을 보였다. 이는 기존 NASH 임상에서 나온 결과 중 가장 높은 수치다. 이 결과를 근거로 오젠폍은 올해 10월 FDA로부터 NASH에 대해 혁신치료제로 지정(BTD, Breakthrough Therapy Designation) 되었으며 21년 중 임상 3상 진입 예정이다.

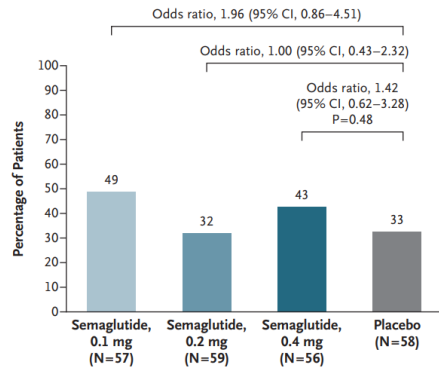
NASH는 질병의 진행이 복합적으로 이루어지고(간 내 지방 축적, 염증, 섬유화) 환자마다 다양한 병인 경로를 보여 각 단계에 우수한 약물 간의 병용 투여로 개발이 진행될 가능성이 높다고 생각되고 있다. 이런 상황에서 NASH 해소에서 연이어 긍정적인 결과를 보이고 있는 GLP-1R 작용제가 병용의 한 축이 될 수 있다. 앞선 3중 병용 2상에서 실패했던 길리어드가 올해 11월 Semaglutide를 포함한 3중 병용 임상 2상에서 긍정적인 결과를 확인했다는 점도 이러한 가능성을 높인다.

도표 91. 오젠폍 NASH 결과(NASH 해소)



자료: NEJM(2020), DB금융투자

도표 92. 오젠폍 NASH 결과(섬유화 개선)



자료: NEJM(2020), DB금융투자

도표 93. 주요 NASH 파이프라인 임상 결과

약품명	투여기간	업체명	섬유화 ≥1 개선(NASH 악화 X)		NASH 해소(섬유화 악화 X)	
			위약군	투여군	위약군	투여군
Ocaliva(3상, 25mg)	72주(1일1회)	Intercept	10.6%	21%(p<0.0001)	7.9%	11.3%(p=0.0013)
Elafibranor(3상, 120mg)	52주(1일1회)	Genfit	22.4%	24.5%(p=0.4457)	14.7%	19.2%(p=0.0659)
Cenicriviroc (2상, 150mg)	52주(1일1회)	Allergan	10%	20%(p=0.02)	16%	19%(p=0.52)
MGL-3196(2상)	36주(1일1회)	Madrigal	23%	29%(p=0.03)	6%	29%(p=0.002)
Aramchol (2상, 600 mg)	52주(1일1회)	Galmed	17.5%	29.5%(p=0.21)	5.0%	16.7%(p=0.051)
NGM288(2상, 1mg)	24주(1일 회)	NGM	18%	38%	9%	24%
Semaglutide(2상, 0.4mg)	72주(1일1회)	Novo	33.0%	43%(p=0.48)	17.0%	59%(p<0.001)

자료: 각 사, DB금융투자

유럽간학회에서 보여준 Triple Agonist의 가능성

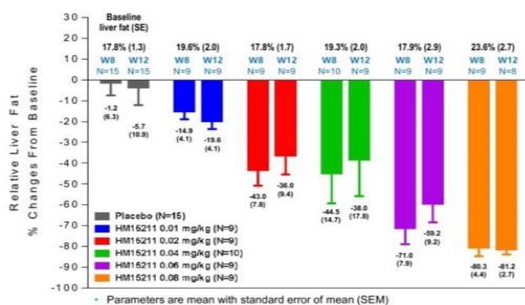
우수한 간 내
지방감소 효과
확인

HM51211는 LAPSCOVERY 기술을 적용한 주1회 GLP-1/Glucagon/GIP 3중 작용(Triple Agonist) 기전의 파이프라인이다. 동사는 2020 유럽간학회(EASL)에서 Triple Agonist의 비알코올성지방간(NAFLD), 건강인을 대상으로 한 두 건의 임상1상 결과를 발표하였다. NASH 환자가 아닌 NAFLD(비알코올성지방간) 환자를 대상으로 한 초기 임상 결과로 파이프라인의 성공을 예측하기엔 이르나, 간 내 지방감소에서 우수한 효과를 확인했다.

이번 임상 1상에서는 비알코올성지방간 환자를 대상으로 12주 동안 최저 0.01mg/kg 부터 최대 0.08mg/kg 용량의 HM51211을 투여했다. 약물의 안전성과 MRI-PDFF(Magnetic Resonance Imaging-estimated proton density fat fraction)을 통한 간 내 지방 감소 정도를 확인했다. 8주와 12주에 지방간 감소를 확인하였으며, 0.08mg/kg에서 baseline 대비 최대 81.2%까지 간 내 지방이 감소하는 효과를 보였다.

도표 94. Triple Agonist 1상 결과(유효성)

Figure 3. Relative Liver Fat Changes by MRI-PDFF



자료: EASL, DB금융투자

도표 95. Triple Agonist 1상 결과(안전성)

Table 4. Subjects with Relative Liver Fat Reduction $\geq 30\%$ and $\geq 50\%$

	Placebo (N=15)	HM15211 0.01 mg/kg (N=9)	HM15211 0.02 mg/kg (N=9)	HM15211 0.04 mg/kg (N=10)	HM15211 0.06 mg/kg (N=9)	HM15211 0.08 mg/kg (N=9)
Patients Achieved $\geq 30\%$ Relative Liver Fat Reduction at						
Week 8	13.3% (2/15)	11.1% (1/9)	77.8% (7/9)	70% (7/10)	88.9% (8/9)	100% (9/9)
Week 12	13.3% (2/15)	33.3% (3/9)	77.8% (7/9)	55.6% (5/9) ¹	88.9% (8/9)	100% (8/8) ¹
Patients Achieved $\geq 50\%$ Relative Liver Fat Reduction at						
Week 8	6.7% (1/15)	0% (0/9)	44.4% (4/9)	60% (6/10)	88.9% (8/9)	100% (9/9)
Week 12	13.3% (2/15)	0% (0/9)	22.2% (2/9)	55.6% (5/9) ¹	66.7% (6/9)	100% (8/8) ¹

¹One subject in each Cohort 3 and 5 discontinued IP before week 12

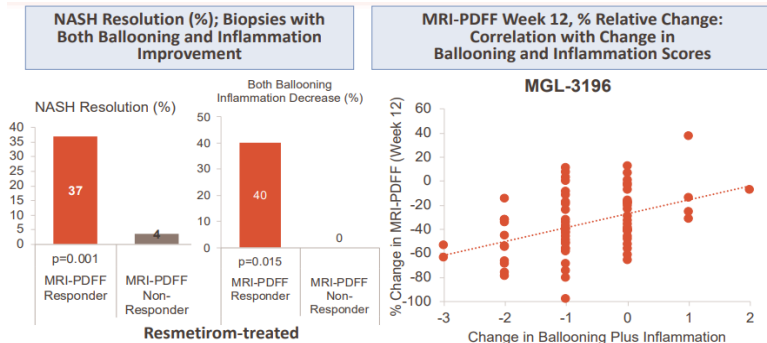
자료: EASL, DB금융투자

NASH 치료제 승인을 위해서는 임상 3상에서 1) 섬유화 악화 없는 NASH 해소(resolution)과 2) NASH 악화 없는 간 섬유화 개선을 주 평가지표로 확인하며 둘 중 하나를 통계적으로 유의하게 개선시켜야 한다. HM51211이 이번 임상 1상에서 확인한 간 내 지방 감소 비율은, 허가를 위해 3상에서 확인하는 주 지표는 아니다. 하지만 3상 지표 중 NASH 해소(resolution)과의 상관관계가 높다는 점에서 의미가 있다.

간 내
지방감소와
NASH 해소의
상관관계

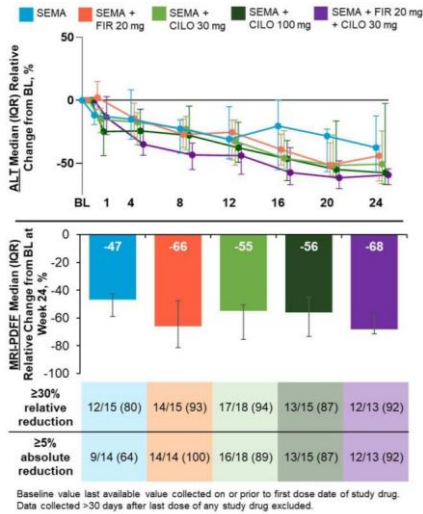
NASH 치료제의 임상 3상을 진행하는 Madrigal에서 이와 관련한 데이터를 발표했다. Madrigal의 임상 2상에서 MRI-PDFF 반응 환자(30% 이상 간 내 지방 감소)의 40%가 NASH 해소를 보인 반면, 반응하지 않은 환자의 3.7%만이 NASH 해소를 보였다. 이를 근거로 HM51211은 타 파이프라인 대비 높은 지방간 감소 비율을 보인 만큼, NASH 해소 부분에서 우수한 결과를 기대해 볼 수 있다.

도표 96. Madrigal에서 발표한 MRI-PDFF와 NASH Resolution간의 상관관계



자료: Madrigal, DB금융투자

도표 97. 길리어드 3중 병용요법 결과



자료: Evaluate Pharma, DB금융투자

도표 98. 파이프라인 별 상대적 지방간 감소



자료: Madrigal, DB금융투자

Triple Agonist는 현재 NASH 환자 112명을 대상으로 한 글로벌 임상 2상을 진행 중이다. 임상 1상은 1주 1회 12주 투여 후의 결과이며, 임상 2상은 1주 1회 26주, 52주를 투여하며 MRI-PDFF 30% 이상 감소한 환자의 비율을 1차 평가지표로 확인한다. NASH 환자를 대상으로 한 2상 결과가 향후 개발 방향과 기술 이진을 위한 핵심 데이터가 될 것으로 기대된다. 내년 유럽간학회(EALD)와 미국간학회(AASLD)에서 임상 2상 중간 결과 발표를 기대해 볼 수 있다.

고지를 앞둔 오락솔과 롤론티스 그리고 포지오티닙

롤론티스와 오락솔, 21년 내 승인 전망

롤론티스,
오락솔 21년
승인 전망

롤론티스는 한미의 장기 지속 플랫폼을 활용한 장기 지속형 호중구 감소증 치료제이다. 12년도 Spectrum Pharmaceutical에 2억 4천만달러 규모로 기술이전 되었으며 현재 승인을 앞두고 있다. 롤론티스의 PDUFA Date는 20.10.23일자로, 연내 승인이 기대되었으나 코로나19로 인해 국내 실사가 이루어지지 못해 미뤄진 상태이다. 실사 준비는 완료된 상태로 코로나19의 완화와 함께 실사와 승인 단계가 다시 진행될 예정되며, 승인 후에는 100만달러 규모의 마일스톤을 수령할 것으로 예상된다.

다만, 실제 출시 후 미국 시장 내 경쟁은 치열하다. 현재 미국에는 호중구 감소증 치료제로 오리지널인 Amgen의 Neulasta를 비롯해 바이오 시밀러인 Coherus의 Udecyca, Mylan의 Fulphila, Sandoz의 Zixtenzo가 승인되어 있다. Coherus의 Udecyca의 경우 19년 기준 20.5%까지 점유율을 높였고 Amgen의 Neulasta는 3Q20 기준 미국 매출액 4억8400만달러를 기록하며, 전년동기대비 22% 감소하는 모습을 보였다.

ORASCOVERY는 주사제로 투여해야 하는 약물을 경구 제제로 만드는 플랫폼 기술이다. ORASCOVERY 플랫폼은 11년 Athenex에 기술 수출 되었으며, 현재 오락솔(paclitaxel), 오라테칸(irinotecan), 오라독셀(docetaxel)이 개발 중에 있다. 가장 진행이 앞선 오락솔은 FDA에 NDA를 신청하였다. PDUFA Date는 21.02.28일자로, Athenex는 실사를 종료하여 예정대로 21년 1분기 승인이 결정될 것으로 전망된다.

포지오티닙, 코호트2에서 확인한 가능성

포지오티닙
코호트2 결과
근거로 허가
신청 가능성

포지오티닙은 HER1, 2, 4의 인산화효소 억제제로 Spectrum Pharmaceutical에 15년도 기술이전되어 Exon20 insertion 변이 비소세포폐암을 임상 2상(ZENITH20)을 진행 중이다. EGFR Exon20 변이 환자를 대상으로 한 Cohort1에서는 14.4%의 반응률을 보이며 1차 평가변수 충족에 실패하였으나 HER2 Exon20 변이 환자를 대상으로 한 Cohort2에서는 27.8%의 반응률을 보이며 1차 평가변수를 충족하였다. 경쟁 파이프라인인 다케다의 TAK-788, Amivantamab은 EGFR Exon20 변이를 적응증으로 하며 HER2 Exon20 변이 비소세포폐암은 현재 별도의 표적 치료제가 없는 상황이다. Spectrum Pharmaceuticals는 Cohort2 결과를 근거로 pre-NDA 미팅을 진행할 계획이며 이 결과에 따라 21년 NDA 신청이 가능할 수 있다.

도표 99. ZENITH20(포지오티닙 2상) 코호트

No.	환자 군	모집 상태
Cohort 1	EGFR Exon 20 변이 2차 치료제(n=115)	모집 완료
Cohort 2	HER2 Exon 20 변이 2차 치료제(n=87)	모집 완료
Cohort 3	EGFR Exon 20 변이 1차 치료제(n=70)	
Cohort 4	HER2 Exon 20 변이 1차 치료제(n=70)	
Cohort 5	Cohort 1~4를 만족하는 환자(N=180)	

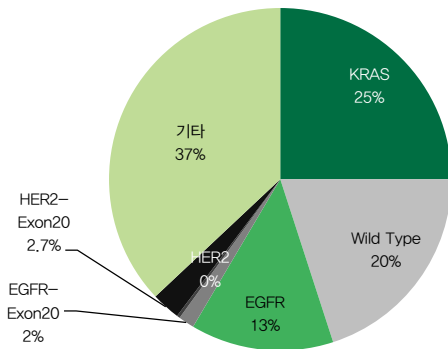
자료: ClinicalTrials.gov, DB금융투자

도표 100. TAK788, 포지오티닙 결과 비교

항목	TAK 788(Mobosertinib)	Pozitotinib	Pozitotinib	Pozitotinib
단계	Phase1/2	연구자임상 2상	Phase 2	Phase 2
환자수	n=28	n=50	n=115(Cohort 1)	n=87(Cohort 2)
환자군	EGFR Exon20 2차	EGFR Exon20 2차	EGFR Exon20 2차	HER2 Exon20 2차
ORR	43%	43%	14.8%	27.8%
mPFS	7.3m	5.5m	N/A	5.5m
mDoR	N/A	N/A	7.4m	5.1m
약물 관련 부작용	25%	60%	N/A	14%(SAE)

자료: ClinicalTrials.gov, Takeda, Spectrum Pharmaceuticals, DB금융투자

도표 101. 비소세포폐암 변이 비율



자료: 산업자료, DB금융투자

도표 102. Spectrum Pharma 시가총액 추이



자료: Reuters, DB금융투자

대차대조표

12월 결산(십억원)	2018	2019	2020E	2021E	2022E
유동자산	564	662	742	806	887
현금및현금성자산	67	106	178	231	286
매출채권및기타채권	183	191	213	213	221
재고자산	248	327	304	315	335
비유동자산	1,127	1,252	1,259	1,253	1,240
유형자산	900	991	992	992	984
무형자산	61	66	59	53	47
투자자산	71	83	67	67	67
자산총계	1,691	1,914	2,001	2,059	2,126
유동부채	435	472	561	538	524
매입채무및기타채무	173	132	120	96	83
단기차입금및단기차	202	213	293	293	293
유동성장기부채	14	84	134	134	134
비유동부채	467	620	608	608	608
사채및장기차입금	415	545	465	465	465
부채총계	902	1,091	1,169	1,146	1,132
자본금	28	29	30	30	30
자본잉여금	415	414	414	414	414
이익잉여금	288	324	330	395	460
비지배주주지분	86	98	101	117	133
자본총계	789	822	832	913	994

현금흐름표

12월 결산(십억원)	2018	2019	2020E	2021E	2022E
영업활동현금흐름	26	12	140	132	131
당기순이익	34	64	14	87	87
현금유출이없는비용및수익	118	113	82	102	102
유형및무형자산상각비	47	55	57	56	63
영업관련자산부채변동	-98	-137	46	-32	-38
매출채권및기타채권의감소	59	-10	-22	0	-7
재고자산의감소	-27	-74	23	-11	-19
매입채무및기타채무의증가	3	-7	-12	-23	-14
투자활동현금흐름	-146	-173	-47	-43	-40
CAPEX	-182	-166	-50	-50	-50
투자자산의순증	1	-12	16	0	0
재무활동현금흐름	140	199	15	-36	-36
사채및차입금의 증가	155	220	50	0	0
자본금및자본잉여금의증가	0	0	1	0	0
배당금지급	-9	-6	-6	-6	-6
기타현금흐름	-1	1	-36	0	0
현금의증가	20	39	72	53	54
기초현금	47	67	106	178	231
기말현금	67	106	178	231	286

자료: 한미약품, DB금융투자 주: IFRS 연결기준

손익계산서

12월 결산(십억원)	2018	2019	2020E	2021E	2022E
매출액	1,016	1,114	1,087	1,157	1,187
매출원가	475	481	501	491	511
매출총이익	541	632	586	666	676
판매비	457	529	544	531	548
영업이익	84	104	42	135	128
EBITDA	131	159	98	191	192
영업외손익	-33	-20	-25	-22	-20
금융손익	-18	-14	-23	-20	-18
투자손익	0	0	0	0	0
기타영업외손익	-15	-6	-2	-2	-2
세전이익	50	83	17	113	108
중단사업이익	0	0	0	0	0
당기순이익	34	64	14	87	87
지배주주지분순이익	25	52	12	71	71
비지배주주지분순이익	9	12	3	16	16
총포괄이익	28	43	14	87	87
총감률(%YoY)					
매출액	10.8	9.6	-2.4	6.5	2.6
영업이익	1.7	24.3	-59.9	224.9	-5.0
EPS	-58.8	109.4	-77.4	501.8	0.1

주: K-IFRS 회계기준 개정으로 기존의 기타영업이익/비용 항목은 제외됨

주요 투자지표

12월 결산(원, 배)	2018	2019	2020E	2021E	2022E
주당주요지표(원)					
EPS	2,102	4,400	996	5,994	5,999
BPS	59,379	61,116	61,673	67,180	72,692
DPS	481	490	490	490	490
Multiple(배)					
P/E	216.8	67.4	360.0	59.8	59.8
P/B	7.7	4.9	5.8	5.3	4.9
EV/EBITDA	45.1	26.9	51.2	26.2	25.9
수익성(%)					
영업이익률	8.2	9.3	3.8	11.7	10.8
EBITDA마진	12.9	14.3	9.1	16.5	16.2
순이익률	3.4	5.7	1.3	7.5	7.3
ROE	3.5	7.3	1.6	9.3	8.6
ROA	2.0	3.5	0.7	4.3	4.2
ROIC	5.1	6.0	2.5	6.9	6.7
안정성및기타					
부채비율(%)	114.3	132.7	140.6	125.5	113.9
이자보상배율(배)	4.3	4.2	1.4	4.4	4.2
배당성향(배)	16.6	9.0	39.9	6.6	6.6

Compliance Notice

- 자료 발간일 현재 본 자료를 작성한 조사분석담당자와 그 배우자는 해당종목과 재산적 이해관계가 없습니다.
- 당사는 자료 발간일 현재 지난 1년간 위 조사분석자료에 언급한 종목들의 IPO 대표주관업무를 수행한 사실이 없습니다.
- 당사는 자료 발간일 현재 위 조사분석자료에 언급된 종목의 지분을 1%이상 보유하고 있지 않습니다.
- 당사는 자료 발간일 현재 조사분석자료에 언급된 법인과 "독점규제 및 공정거래에 관한 법률" 제2조 제3호에 따른 계열회사의 관계에 있지 않습니다.
- 동 자료내용은 기관투자가 등 제 3자에게 사전 제공된 사실이 없습니다.
- 이 자료에 게재된 내용들은 본인의 의견을 정확하게 반영하고 있으며, 외부의 부당한 압력이나 간섭없이 작성되었음을 확인합니다.
- 본 조사자료는 고객의 투자참고용으로 작성된 것이며, 당사의 리서치센터가 신뢰할 수 있는 자료 및 정보로부터 얻어진 것이나 당사가 그 정확성이나 완전성을 보장할 수 없으므로 어떠한 경우에도 고객의 증권투자결과에 대한 법적 책임소재의 증빙자료로 사용될 수 없습니다. 본 조사자료는 당사의 허락없이 무단 복제 및 배포할 수 없습니다.
- 발행주식수 변동 시 목표주가와 괴리율은 수정주가를 기준으로 산출하였습니다.

1년간 투자이익률(2020-10-07 기준) - 매수(88.8%) 중립(11.2%) 매도(0.0%)

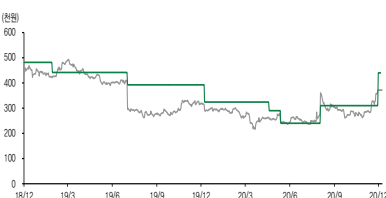
■ 기업 투자이익률은 향후 12개월간 당사 KOSPI 목표 대비 초과 상승률 기준임

- Buy: 초과 상승률 10%p 이상
- Hold: 초과 상승률 -10~10%p
- Underperform: 초과 상승률 -10%p 미만

■ 업종 투자이익률은 향후 12개월간 당사 KOSPI 목표 대비 초과 상승률 기준임

- Overweight: 초과 상승률 10%p 이상
- Neutral: 초과 상승률 -10~10%p
- Underweight: 초과 상승률 -10%p 미만

한미약품 현주가 및 목표주가 차트



최근 2년간 투자이익률 및 목표주가 변경

일자	투자이익	목표주가	과리율(%) 평균 최고/최저	일자	투자이익	목표주가	과리율(%) 평균 최고/최저
18/10/31	Buy	500,000	-10.2 -2.8	20/08/05	Hold	310,000	-4.4 20.0
19/01/30	Hold	450,000	-2.4 11.3	20/12/02*	Buy	440,000	- -
19/07/04	Hold	400,000	-25.9 -24.0				
19/07/31	Buy	400,000	-24.6 -15.7				
19/12/10	Hold	330,000	-15.1 -7.1				
20/04/21	Hold	290,000	-9.7 -3.8				
20/05/15	Hold	240,000	4.7 18.5				

주: *표는 담당자 변경주

BUY(신규)

유한양행

000100

목표주가(신규)	87,000원	현재주가(12/01)	64,500원	Up/Downside	+34.9%	투자의견(신규)	Buy
----------	---------	-------------	---------	-------------	--------	----------	-----

2020. 12. 02

현실화되고 있는 오픈이노베이션의 성과

투자의견 Buy, 목표주가 87,000원으로 커버리지 개시: 목표주가는 SOTP valuation을 통해 산출되었으며 영업가치 1조 4,470억원 신약가치 2조 4,440억원을 합산하였다.

순항중인 레이저티닙 : 레이저티닙은 올해 5월 ASCO, 11월 ESMO에서 우수한 결과를 발표하여 기대감을 높이고 있다. 특히 Amivantamab과의 병용 임상 1b상에서 이전에 치료를 받지 않은 환자군에서 100%의 반응률을 보였고, 타그리스 내성 환자에서도 36%의 반응률을 보이며 3세대 TKI를 뛰어넘는 새로운 EGFR 비소세포폐암 치료 옵션이 될 가능성이 높아지고 있다. 또한 국내 조건부 허가 심사 진행 중으로 21년 상반기 승인에 따라 하반기 본격적인 국내 출시가 가능할 것으로 전망된다.

NASH 파이프라인도 본격화: 동사의 NASH 파이프라인은 21년부터 개발이 본격화 될 예정이다. 베링거에 기술이전한 YH25724의 임상 1상 진입과 길리어드 향 NASH 후보물질 도출이 21년 상반기에 완료될 예정이며 이에 따른 마일스톤 수취가 전망된다. YH25724는 GLP-1/FGF21 이중 작용제로 관련 기존 NASH 파이프라인들의 긍정적인 임상 결과 발표가 이어진 부분이 긍정적이다. 임상 1상 진입에 따른 파이프라인 가치 상승이 기대된다.

마일스톤과 본업개선: 4Q20 동사의 매출액은 5,122억원(+30.1%, YoY), 영업이익은 471억원(+9.2%, YoY)으로 추정한다. 레이저티닙 병용 임상 3상 진입에 따른 마일스톤 수취와, 코로나19로 상반기 부진했던 ETC 매출 회복, 부진했던 해외사업부 정상화에 따른 고른 실적 개선이 전망된다.

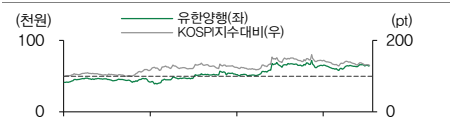
Investment Fundamentals (IFRS연결)

(단위: 십억원 원 배 %)

Stock Data

	2018	2019	2020E	2021E	2022E
FYE Dec					
매출액	1,519	1,480	1,671	1,721	1,788
(증가율)	3.9	-2.5	12.9	3.0	3.9
영업이익	50	13	104	63	60
(증가율)	-43.5	-75.0	731.0	-39.7	-4.2
지배주주순이익	57	40	220	175	177
EPS	853	591	3,281	2,603	2,634
PER (H/L)	62.3/35.3	87.1/65.6	19.6	24.7	24.4
PBR (H/L)	2.2/1.2	2.1/1.6	2.3	2.1	2.0
EV/EBITDA (H/L)	26.1/15.9	43.9/31.4	23.2	29.5	30.1
영업이익률	3.3	0.8	6.2	3.6	3.4
ROE	3.5	2.4	12.3	8.8	8.2

52주 최저/최고	38,900/72,000원
KOSDAQ /KOSPI	891/2,634pt
시가총액	43,123억원
60일-평균거래량	518,226
외국인지분율	20.9%
60일-외국인지분율변동주이	-0.4%p
주요주주	유한재단 외 1인 15.7%



주가상승률	1M	3M	12M
절대기준	8.4	-2.7	56.0
상대기준	-6.7	-13.2	23.6

도표 103. 유한양행 SOTP 밸류에이션

(단위: 십억원 원)

항목	가치	주당 가치	비고
1. 영업가치	1,447	23,625	21년도 기술료 제외 EBITDA에 대형제약사 20년도 평균 EV/EBITDA 19.1(Fwd.12M) 배 적용
2. 지분가치	835	13,626	
유한킴벌리	494	8,059	19년도 순이익 * PER 12배 적용
유한화학	98	1,607	장부금액 기준
제넥신(2.3%)	51	829	11/30일 시가총액 기준, 30% 할인
기타	192	3,131	장부금액 기준
3. 신약가치	2,440	39,843	
레이저터널	1,885	30,770	
YH257274	556		
4. 순차입금	-618	-10,093	21년 말 예상 기준
5. 기업가치(1+2+3-4)	5,340		
6. 주식수	61,248		19.12.27 무상증자 포함, 자사주 제외
7. 적정 추가(5/6)	87,188		

자료: DB금융투자

도표 104. 유한양행 부분별 실적전망

(단위: 십억원 %)

	1Q19	2Q19	3Q19	4Q19	1Q20	2Q20	3Q20	4Q20E	2020E	2021E
매출액	345.0	359.4	382.3	393.7	313.3	415.5	429.7	512.2	1670.6	1721.1
YoY%	1.5	-6.9	1.0	-4.9	-9.2	15.6	12.4	30.1	12.9	3.0
의약품	258.2	259.6	281.3	290.9	230.1	283.0	309.6	335.3	1158.0	1257.1
ETC	223.6	224.6	246.0	255.3	193.7	241.7	266.8	298.1	1000.3	1098.5
OTC	28.9	28.9	29.6	29.0	29.9	34.4	34.7	30.5	129.5	129.0
생활건강	21.2	34.8	33.0	24.8	27.0	46.2	40.8	25.1	139.1	136.1
해외사업	48.3	53.8	44.4	59.3	24.8	29.5	43.7	53.4	151.3	167.6
로열티수익	9.4	1.9	8.7	3.3	16.9	44.1	16.9	75.1	153.0	58.4
기타	7.9	9.3	14.9	15.4	14.6	12.7	18.7	23.3	25.5	43.7
연결조정	3.1	3.7	2.2	8.1	10.0	6.9	13.1	13.8	43.8	58.2
매출총이익	103.3	98.9	105.1	123.5	91.4	153.6	136.3	193.3	574.5	519.8
YoY%	1.4	-9.2	8.9	16.0	-11.5	55.2	29.7	56.4	33.3	-9.5
매출총이익률	29.9	27.5	27.5	31.4	29.2	37.0	31.7	37.7	34.4	30.2
영업이익	6.1	-5.4	3.4	8.5	1.1	35.7	20.4	47.1	104.2	62.8
YoY%	-76.3	-132.6	2133.3	10.5	-82.3	흑전	508.1	453.3	731.0	-39.7
영업이익률	1.8	-1.5	0.9	2.2	0.3	8.6	4.7	9.2	6.2	3.6
당기순이익	15.7	5.7	12.6	2.7	115.4	31.7	4.3	67.5	218.8	90.7
YoY%	-26.0	-65.6	15.3	-72.2	636.7	456.9	-66.1	2393.9	497.6	-58.5
당기순이익률	4.5	1.6	3.3	0.7	36.8	7.6	1.0	13.2	13.1	5.3

자료: 유한양행 DB금융투자

도표 105. 유한양행 주요 R&D 파이프라인

(단위: 백만달러)

프로젝트명	작용기전	적응증	진행상황	예상 이벤트	계약일	계약대상	계약규모
1 레이저티닙 (YH25448)	EGFR TKI	비소세포폐암 (NSCLC)	EGFR NSCLC 단독 1차 P3(20.xx) EGFR NSCLC 병용 1차 P3(20.11) 단독 2차 국내 조건부허가 신청	1H21 국내 조건부승인 2H22 병용 P3 마무리	18.11	J&J	1,255
2 YH14618	P2K peptide	퇴행성 디스크	글로벌 P2 진입 예정	1H21 내년 P2 시작	18.07	Spine	218
3 YH12852	5-HT4 agonist	수술 후 장폐색증	글로벌 P2 진입 예정	1H21 내년 P2 시작	20.08	Processa	2
4 YH25724	GLP-1R/FGF21 Agonist	NASH	GLP-Tox 완료	1H21 임상 1상 진입	12.01	베링거 인겔하임	870
5 길리어드 NASH	N/A	NASH	후보물질 도출 진행	1H21 후보물질 도출	19.01	길리어드	785

자료: 유한양행, DB금융투자

도표 106. 레이저티닙 임상 현황

NCT	구분	단계	Sponsor	1차 지표	내용	시작일	1차 종료일
NCT03046992	단독	1/2상	유한양행	안전성, 내약성 ORR	EGFR 2차 치료	17.02.15	20.04
NCT02609776	병용	1b	J&J	Part 1: DLT Part 2 : AE, ORR, DOR	(Part1) 용량 결정 (Part2) 안전성, 유효성 확인	16.05.24	21.01
NCT04248829	단독 1차	3상	유한양행	PFS	EGFR 1차 치료, Gefitinib 대조군	20.01.30	22.12
NCT04487080	병용	3상	J&J	PFS	EGFR 1차 치료, 타그리스 대조군	20.09.30	24.04.30

자료: ClinicalTrials.gov, DB금융투자

국산 블록버스터 1호가 기대되는 레이저티닙

레이저티닙은 동사가 오스코텍으로부터 전임상 단계에서 도입한 파이프라인으로 18년 11월 안센 바 이오텍에 총 계약 규모 약 1.4조원에 기술이전되었다. 레이저티닙은 올해 ASCO와 ESMO에서 우수한 결과를 발표하며 국산 1호 블록버스터 의약품의 가능성을 보여주고 있다.

20년도 ASCO,
ESMO에서
우수한 결과
발표

아스트라제네카의 타그리소는 EGFR 변이 비소세포폐암 치료제로 19년도 32억달러의 매출을 기록하였고 20년도 매출은 43억달러로 전망되는 블록버스터이다. 레이저티닙은 타그리소의 한계점을 보완하는 Best in Class가 될 가능성을 보여주고 있다. 특히 Amivantamab(cMET/EGFR 이중항체)과의 병용은 ESMO 2020에서 발표한 1b상에서 타그리소 내성 환자에서 36%의 반응률을 보였으며 기존 치료를 받지 않은 환자를 대상으로 100%의 반응률을 보였다.

현재 레이저티닙은 EGFR 비소세포폐암 1차 치료제를 타겟하여 타그리소를 대조군으로 한 Amivantamab 병용 임상 3상, EGFR 변이 비소세포폐암 1차 치료제로 단독 임상 3상을 진행 중이다. 단독 임상 3상은 동사에서 자체적으로 진행 중이며 ASCO 2020에서 발표한 단독 2상 결과를 근거로 EGFR 비소세포폐암 2차 치료제로 국내 조건부허가를 신청한 상태이다. 21년 하반기 이후 본격적인 국내 런칭이 이루어질 것으로 기대되며, 이를 통한 동사의 로열티 수령도 가능할 전망이다.

도표 107. Amivantamab&Lazertinib 병용 3상(MARIPOSA study)

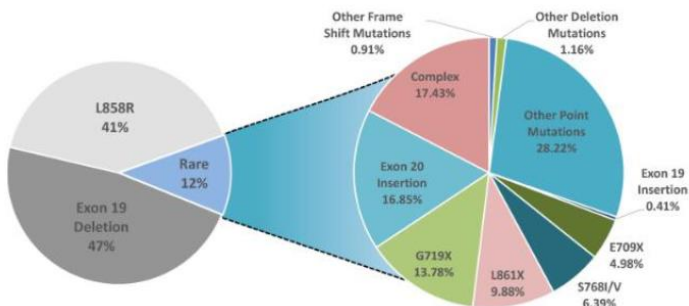
항목	내용
NCT 번호	NCT04487080
임상 제목	A Study of Amivantamab and Lazertinib Combination Therapy Versus Osimertinib in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MARIPOSA)
피험자수	1000명
시작일/1차 종료일	20.09.30/24.04.30
임상 목적	Amivantamab 과 레이저티닙의 타그리소 대비 유효성 확인(1차 치료)
환자군	EGFR Exon 19del 또는 L858R 돌연변이 환자 Arm A(open-label) 이중항체, 레이저티닙 병용군 Cycle 1 : Amivantamab 1050/1400mg, IV, 1주 1회(28일), 레이저티닙 240mg 1일 1회 이후 Cycle Amivantamab 1050/1400mg, IV, 2주 1회, 레이저티닙 240mg 1일 1회
투여 방법	Arm B(double-blind) 타그리소 단독투여 군 위약 + 타그리소 80mg 1일 1회 Arm C(double-blind) 레이저티닙 단독투여 군 레이저티닙 240mg 1일 1회 + 위약
1차 평가변수	42개월 까지의 PFS(RECIST v1.1)
2차 평가변수	60개월 까지의 OS, 42개월 까지의 ORR, DoR 등

자료: ClinicalTrials.gov, DB금융투자

현재 EGFR 비소세포폐암의 미충족수요인 타그리스 내성을 노리는 병용 요법

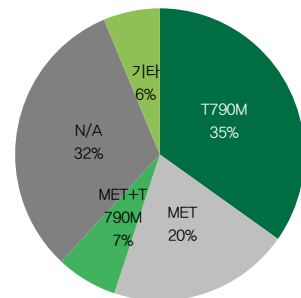
현재 NCCN 가이드라인에 따르면, EGFR 변이 비소세포폐암에는 EGFR TKI(Tyrosine Kinase Inhibitor)가 우선적으로 사용된다. EGFR TKI는 1, 2, 3세대로 구분되며 기존 1, 2세대의 문제점을 해결한 유일한 3세대 TKI 타그리스는 19년도 기준 32억달러의 매출을 올리며 블록버스터로 자리잡았다. 그러나 3세대 TKI인 타그리스에도 내성을 보이는 환자가 존재하며 이러한 환자군이 현재 EGFR 변이 비소세포폐암의 가장 큰 미충족수요이다.

도표 108. EGFR 돌연변이 구성



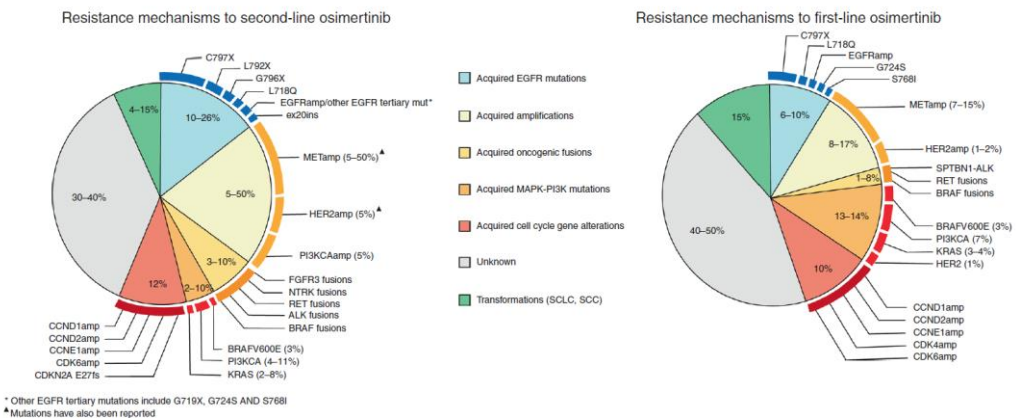
자료: Seminars in Cancer Biology 61 (2020), DB금융투자

도표 109. 1세대 EGFR TKI 내성 돌연변이 비율



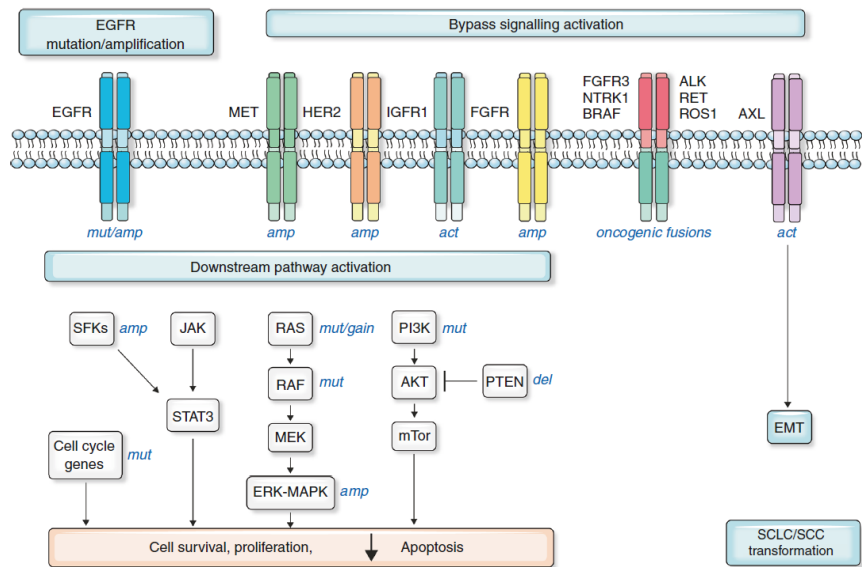
자료: Oncotarget(2016) DB금융투자

도표 110. 타그리스 내성 원인 변이 비율



자료: British Journal of Medicine(2019), DB금융투자

도표 111. 3세대 EGFR TKI(타그리소) 내성 경로



자료: British Journal of Medicine(2019), DB금융투자

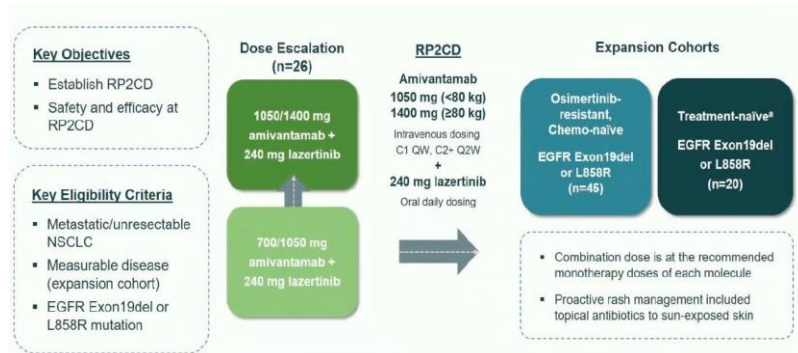
타그리소 내성의 원인

타그리소 내성암의 원인은 1) EGFR 연관 내성과 2) EGFR 외의 다른 경로로 발생하는 내성(Bypass)으로 크게 구분된다. EGFR 연관 내성은 EGFR 수용체에 발생하는 변이로 타그리소가 결합하지 못해 발생하며 C797S 변이, Exon20 insertion 변이 등이 가장 대표적으로 C797S 변이는 타그리소 내성의 약 15%를 차지하는 것으로 알려져 있다(BJC, 2019).

발생 비율이 높은 MET 변이

EGFR이 아닌 다른 경로를 통해 발생하는 내성으로는 Met amplification 변이가 가장 흔하다. 특히 타그리소를 1차 치료제로 사용한 환자의 내성에서 가장 많은 비율을 차지한다(BJC, 2019). 이러한 Met amplification 변이와 EGFR 변이를 동시에 타겟할 수 있는 치료제로 개발된 것이 JNJ의 Amivantamab으로 c-MET과 EGFR 수용체에 결합하는 이중항체이다. Amivantamab은 단독 치료제로 개발을 시작하여 2016년 임상 1상을 시작하였으나, T790M 변이 EGFR 비소세포폐암과 뇌전이에의 반응률을 높이기 위해 2018년 11월 3세대 EGFR TKI인 레이저티닙을 도입하여 현재 EGFR 비소세포폐암 1차 치료제로 병용 임상 3상을 진행하고 있다. 타그리소를 대조군으로 설정할 정도로 EGFR 비소세포폐암의 새로운 옵션이 되기 위해 공격적으로 개발을 진행 중이다.

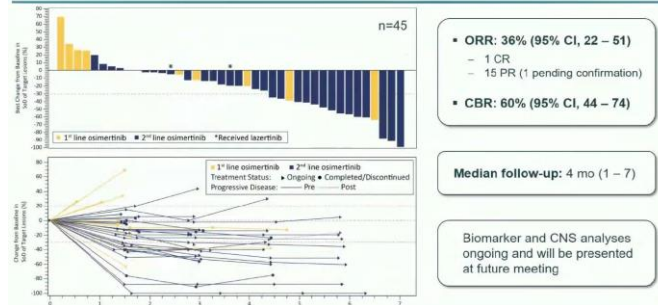
도표 112. Lazertinib, Amivantamab 병용 1b상 임상 디자인



자료: ESMO, DB금융투자

도표 113. Lazertinib, Amivantamab 병용 1b상 타그리스 내성 환자 대상 결과

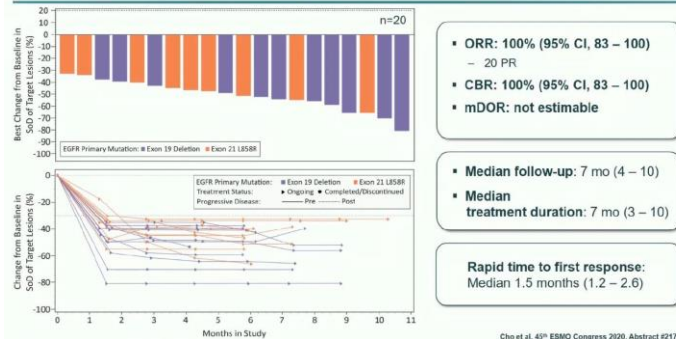
Combination Efficacy: Osimertinib-resistant, Chemo-naïve Patients



자료: ESMO, DB금융투자

도표 114. Lazertinib, Amivantamab 병용 1b상 초치료 환자 대상 결과

Combination Efficacy in Treatment-naïve Patients



자료: ESMO, DB금융투자

도표 115. 레이저티닙 단독 임상 결과 비교

	ASCO 2020(레이저티닙)	AURA(타그리소)	AURA2(타그리소)	AURA3(타그리소)	FLAURA(타그리소)
Phase	Phase 1/2 PartC	Phase 1/2	Phase 2	Phase 3	Phase 3 - 1차
환자 군	T790M(+) 240mg	(용량 증가) 20mg~240mg (용량 확장) 20mg~240mg (1차 치료 코호트) (80mg 코호트) (80mg 연장 코호트) (일본 코호트)	T790M(+) 80mg 투여군	T790M(+) 시험군 : osimertinib 80mg 대조군 : Pemetrexed	시험군 : osimertinib 대조군 : Gefetinib/Erlotinib
N 수	78명	603명	210명	416명(시험군 279, 대조군 140)	556명(시험군 279, 대조군 277)
Endpoints	1차 내약성, 안전성, ORR	1차 ORR, BOR	1차 ORR 2차 PFS, DoR, DCR	1차 PFS 2차 ORR, DCR	1차 mPFS, PFS 2차 DoR, DCR, OS 등
mPFS	T790M(+) 11.0m	T790M(+) 9.7m T790M(-) 2.8m T790M(+) 80mg 투여군 12.3m	8.6m	시험군 10.1m 대조군 4.4m	시험군 18.9m 대조군 10.2m
ORR(%)	T790M(+) 57.9%	T790M(+) 61% T790M(-) 21%	71%	시험군 71% 대조군 31%	시험군 76.7% 대조군 69%
OS	N/A	N/A	1 year OS rate 81%	N/A	시험군 38.6m 대조군 31.8m

자료: 산업 자료, DB금융투자

21년부터 가시화 될 NASH 파이프라인

21년부터
본격적으로 개발
시작할 NASH
파이프라인

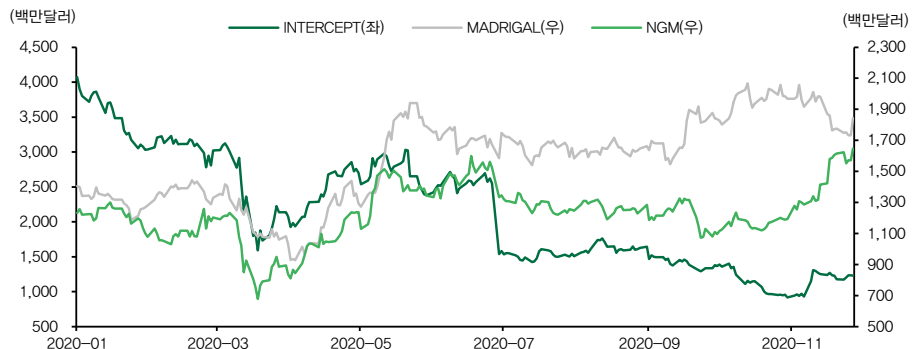
동사는 19년 길리어드사이언스와 베링거인겔하임에 NASH 파이프라인 기술 수출을 진행하였다. 길리어드로의 기술수출은 후보 물질 단계에서 이루어졌으며 베링거인겔하임으로의 기술수출은 전임상 단계에서 이루어졌다. 이에 따라 실제 기술 수출 후 동사의 주가는 상승하지 못했으며 주가에 반영되지 못했다고 판단된다. 하지만 동사의 NASH 파이프라인은 21년부터 가시화 될 전망이다. 길리어드 향 후보물질 도출과 베링거 인겔하임에 기술 수출한 YH 25724의 임상 1상 진입이 21년 상반기에 이루어질 것으로 예상되며, 이에 따른 파이프라인 가치 상승이 전망된다.

도표 116. 주요 NASH 파이프라인

업체명	단계	MOA	성분명	특징, 향후일정
Intercept Pharma	NDA	FXR agonist	obeticholic acid	Phase 3(REGENERTE) 1차지표 충족, NDA 신청했으나 20년 7월 CRL 수령 장기추적 데이터 요구 시 22년 NDA 재신청 가능할 것으로 예상됨
Genfit	3상	PPAR α / δ agonist	elafibranor	Phase 3(RESOLVE-IT) 중간 결과에서 평가지표 충족하지 못함
Madrigal	3상	THR- β agonist	resmetirom	2상에서 우수한 결과 발표. 20년 11월 3상 모집 완료, 21년 하반기 발표 기대
Abbvie	3상	CCR2/CCR5 antagonist	cenicriviroc	Phase 3(AURORA, STELLARIS) 진행 중, 20.4Q 결과 발표 예정 노바티스의 Tropicalexor(FXR agonist)와 병용 진행 중
Gilead	2상	FXR/ACC/GLP-1	Cilofexor/firsocostat/semaglutide	20년 11월 미국간학회에서 임상 2상 결과 발표. NASH 해소 유의미한 결과 20년 5월 2상 중간 결과 발표. NASH resolution에서 가장 우수한 결과 보임 결과 근거로 BTD 지정, 21년 임상 3상 시작 예정
Novo Nordisk	2상	GLP-1 agonist	Semaglutide	20년 2월 F2-F3 NASH 2상 결과 발표(섬유화 개선, NASH resolution 충족) F4 2b상 진행 중, 21년 3상 진입 예상. F2-F3 2b상 21년 상반기 발표 예정
NGM	2b상	FGF analogue	NGM282	NASH 환자를 대상으로 하는 2b상 진행 중
Viking	2b상	THR- β agonist	VK2809	19년 1월 NGM에서 도입, 임상 2상 20년 11월 시작(NCT04583423)
Merck	2상	FGFR1/KLB agonist	MK3655	

자료: 각 사 DB금융투자

도표 117. 주요 NASH 바이오텍 20년도 시가총액 추이



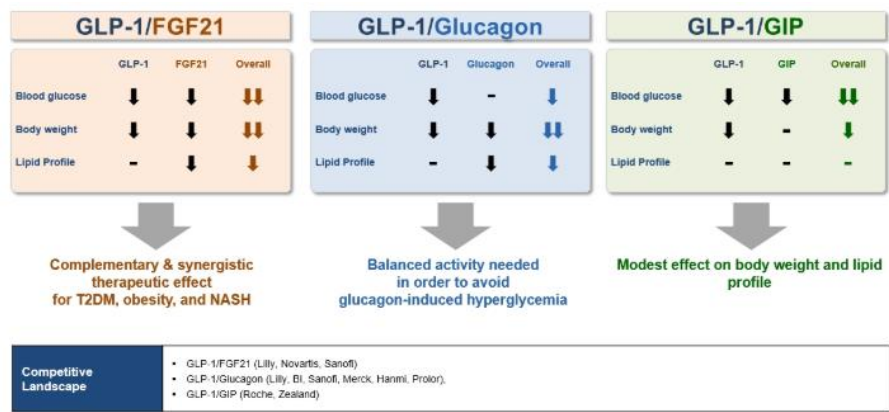
자료: Reuters, DB금융투자

YH25724, 관련 기전의 파이프라인들이 긍정적인 결과를 내고 있다

같은 기전의 타
파이프라인들의
성공

YH 25724 는 GLP-1R 과 FGF21 의 이중작용제 (Dual agonist)로, 전임상에서 지방간염의 해소 효과와 항섬유화 및 항염증 효과가 확인했다. YH25724 가 타겟하는 GLP-1R 과 FGF21 은 타사의 NASH 파이프라인에서 임상상을 진행 중인 타겟이며 각각 NASH 해소(Resolution)과 섬유화 개선에서 우수한 효과를 보였다는 점에서 YH25724의 성공 가능성을 높게 평가할 수 있다. YH25724 는 21년 상반기 임상 1상에 진입이 예정되어 있으며 빠르면 21년 말 탐라인 결과 확인이 가능할 것으로 예상된다. 개발 가시화에 따른 파이프라인 가치 상승이 기대된다.

도표 118. YH25724 작용기전



자료: EASD, DB금융투자

도표 119. 주요 NASH 파이프라인 임상 결과

약품명	투여기간	업체명	섬유화 ≥1 개선(NASH 악화 X)		NASH 해소(섬유화 악화 X)	
			위약군	투여군	위약군	투여군
Ocaliva(3상, 25mg)	72주(1일1회)	Intercept	10.6%	21%(p<0.0001)	7.9%	11.3%(p=0.0013)
Elafibranor(3상, 120mg)	52주(1일1회)	Genfit	22.4%	24.5%(p=0.4457)	14.7%	19.2%(p=0.0659)
Cenicriviroc (2상, 150mg)	52주(1일1회)	Allergan	10%	20%(p=0.02)	16%	19%(p=0.52)
MGL-3196(2상)	36주(1일1회)	Madrigal	23%	29%(p=0.03)	6%	29%(p=0.002)
Aramchol (2상, 600 mg)	52주(1일1회)	Galmed	17.5%	29.5%(p=0.21)	5.0%	16.7%(p=0.051)
NGM288(2상, 1mg)	24주(1일 1회)	NGM	18%	38%	9%	24%
Semaglutide(2상, 0.4mg)	72주(1일1회)	Novo	33.0%	43%(p=0.48)	17.0%	59%(p<0.001)

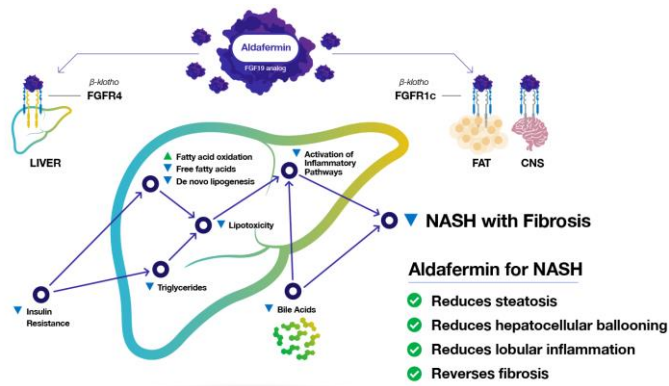
자료: 각 사, DB금융투자

인상적인 결과를 발표한 NGM282

섬유화에서
효과를 보인
NGM

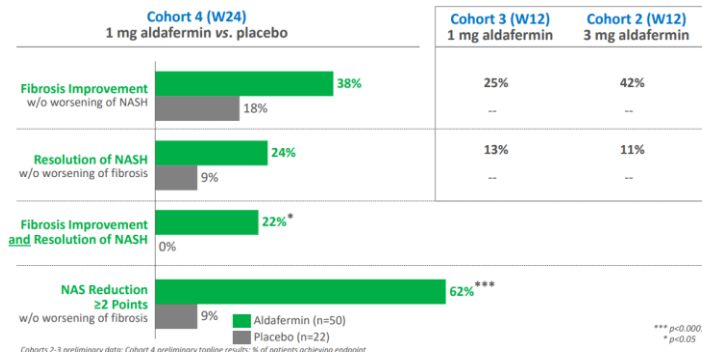
FGF21에 관련한 파이프라인으로는 NGM-282가 있다. NGM-282는 FGF(Fibroblast Growth Factor)19 analogue로 자연의 FGF19의 담즙산 조절 활성은 유지하고 발암 활성은 길항한 개량된 형태의 FGF19이다. NGM Biopharmaceutical은 올해 2월 NASH 환자를 대상으로 한 NGM-282의 임상 2상 코호트4의 24주 데이터를 공개했다. 이번 결과에서 FDA가 NASH 치료제의 평가지표로 요구하는 1) NASH 악화 없는 섬유화 1단계 이상 개선, 2) 섬유화의 악화 없는 NASH 해소라는 두 가지 지표 모두에서 통계적 유의성을 확인했다. 섬유화 개선 부분에서 타 파이프라인 대비 우수한 결과를 보였으며, 두 평가 지표를 동시에 만족한 환자 비율이 투여군 22%로 위약군 0% 대비 유의미한 차이를 보였다는 부분에서 기대감이 높다. 20.11.30일 기준 NGM Biopharmaceutical은 나스닥에서 약 16.5억달러의 시가 총액에 거래되고 있으며 이는 현재 임상 3상을 진행중인 Madrigal(시가총액 18.5억달러)에 이어 두번째로 높은 금액이다.

도표 120. NGM 282 작용 기전



자료: NGM, DB금융투자

도표 121. NGM-282 임상 2상 결과



자료: NGM, DB금융투자

대차대조표

12월 결산(십억원)	2018	2019	2020E	2021E	2022E
유동자산	1,111	1,117	1,322	1,492	1,671
현금및현금성자산	241	274	459	599	736
매출채권및기타채권	356	418	409	451	490
재고자산	249	187	265	257	259
비유동자산	1,063	1,000	1,125	1,136	1,139
유형자산	343	327	310	324	330
무형자산	34	29	25	22	20
투자자산	551	565	713	713	713
자산총계	2,174	2,117	2,447	2,628	2,810
유동부채	350	352	355	363	375
매입채무및기타채무	174	190	198	206	218
단기차입금및단기차입	1	15	15	15	15
유동성장기부채	47	24	9	9	9
비유동부채	172	115	170	190	205
사채및장기차입금	70	44	69	79	89
부채총계	522	467	525	553	579
자본금	62	65	68	68	68
자본잉여금	114	112	112	112	112
이익잉여금	1,535	1,545	1,741	1,892	2,045
비배주주지분	10	4	7	10	12
자본총계	1,652	1,650	1,922	2,075	2,231

현금흐름표

12월 결산(십억원)	2018	2019	2020E	2021E	2022E
영업활동현금흐름	93	66	415	206	193
당기순이익	58	37	223	177	179
현금유출이없는비용및수익	80	68	149	134	125
유형및무형자산상각비	59	59	64	65	61
영업관련자산부채변동	-59	-64	142	-18	-26
매출채권및기타채권의감소	-60	-55	9	-42	-39
재고자산의감소	23	57	-78	7	-1
매입채무및기타채무의증가	-8	21	8	8	12
투자활동현금흐름	-58	32	0	-49	-38
CAPEX	-46	-43	-42	-75	-64
투자자산의손중	-33	-14	-148	0	0
재무활동현금흐름	-51	-67	-15	-17	-17
사채및장기차입금의 증가	-15	-27	9	10	10
자본금및자본잉여금의증가	-1	1	3	0	0
배당금지급	-22	-23	-24	-24	-24
기타현금흐름	1	2	-216	0	0
현금의증가	-15	33	185	140	137
기초현금	257	241	274	459	599
기말현금	241	274	459	599	736

자료: 유한양행 DB금융투자 주: FRS 연결기준

손익계산서

12월 결산(십억원)	2018	2019	2020E	2021E	2022E
매출액	1,519	1,480	1,671	1,721	1,788
매출원가	1,105	1,050	1,096	1,201	1,254
매출총이익	414	431	574	520	534
판매비	364	418	470	457	474
영업이익	50	13	104	63	60
EBITDA	109	71	168	128	121
영업외손익	39	43	219	202	205
금융손익	11	12	19	23	26
투자손익	32	47	71	50	50
기타영업외손익	-4	-16	129	129	129
세전이익	89	55	322	264	265
중단사업이익	0	0	0	0	0
당기순이익	58	37	223	177	179
지배주주지분순이익	57	40	220	175	177
비지배주주지분순이익	1	-3	3	3	3
총포괄이익	79	33	293	177	179
증감률(%YoY)					
매출액	3.9	-2.5	12.9	3.0	3.9
영업이익	-43.5	-75.0	731.0	-39.7	-4.2
EPS	-47.5	-30.7	454.9	-20.7	1.2

주: K-IFRS 회계기준 개정으로 기존의 기타영업외수익/비용 항목은 제외됨

주요 투자지표

12월 결산(원 % 배)	2018	2019	2020E	2021E	2022E
주당지표(원)					
EPS	853	591	3,281	2,603	2,634
BPS	24,129	24,196	28,150	30,364	32,609
DPS	365	382	382	382	382
Multiple(배)					
P/E	45.9	80.0	19.6	24.7	24.4
P/B	1.6	2.0	2.3	2.1	2.0
EV/EBITDA	20.1	38.6	23.2	29.5	30.1
수익성(%)					
영업이익률	3.3	0.8	6.2	3.6	3.4
EBITDA마진	7.2	4.8	10.1	7.4	6.8
순이익률	3.8	2.5	13.4	10.3	10.0
ROE	3.5	2.4	12.3	8.8	8.2
ROA	2.7	1.7	9.8	7.0	6.6
ROIC	4.0	0.9	8.8	5.4	5.0
안정성및기타					
부채비율(%)	31.6	28.3	27.3	26.6	26.0
이자보상배율(배)	13.7	4.0	36.8	20.2	17.7
배당성향(배)	38.1	63.7	10.5	13.2	13.0

Compliance Notice

- 자료 발간일 현재 본 자료를 작성한 조사분석담당자와 그 배우자는 해당종목과 재산적 이해관계가 없습니다.
- 당사는 자료 발간일 현재 지난 1년간 위 조사분석자료에 언급한 종목들의 IPO 대표주관업무를 수행한 사실이 없습니다.
- 당사는 자료 발간일 현재 위 조사분석자료에 언급된 종목의 지분을 1%이상 보유하고 있지 않습니다.
- 당사는 자료 발간일 현재 조사분석자료에 언급된 법인과 "독점규제 및 공정거래에 관한 법률" 제2조 제3호에 따른 계열회사의 관계에 있지 않습니다.
- 동 자료내용은 기관투자가 등 제 3자에게 사전 제공된 사실이 없습니다.
- 이 자료에 기재된 내용들은 본인의 의견을 정확하게 반영하고 있으며, 외부의 부당한 압력이나 간섭없이 작성되었음을 확인합니다.
- 본 조사자료는 고객의 투자참고용으로 작성된 것이며, 당사의 리서치센터가 신뢰할 수 있는 자료 및 정보로부터 얻어진 것이나 당사가 그 정확성이나 완전성을 보장할 수 없으므로 어떠한 경우에도 고객의 증권투자결과에 대한 법적 책임소재의 증빙자료로 사용될 수 없습니다. 본 조사자료는 당사의 허락없이 무단 복제 및 배포할 수 없습니다.
- 발행주식수 변동 시 목표주가와 괴리율은 수정주가를 기준으로 산출하였습니다.

1년간 투자이전 비율 (2020-10-07 기준) - 매수(88.8%) 중립(11.2%) 매도(0.0%)

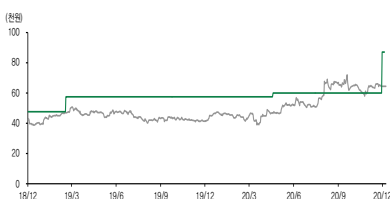
■ 기업 투자이전은 향후 12개월간 당사 KOSPI 목표 대비 초과 상승률 기준임

- Buy: 초과 상승률 10%p 이상
- Hold: 초과 상승률 -10~10%p
- Underperform: 초과 상승률 -10%p 미만

■ 업종 투자이전은 향후 12개월간 당사 KOSPI 목표 대비 초과 상승률 기준임

- Overweight: 초과 상승률 10%p 이상
- Neutral: 초과 상승률 -10~10%p
- Underweight: 초과 상승률 -10%p 미만

유한양행 현주가 및 목표주가 차트



최근 2년간 투자이전 및 목표주가 변경

일자	투자이전	목표주가	괴리율(%)		일자	투자이전	목표주가	괴리율(%)	
			평균	최고/최저				평균	최고/최저
18/11/06	Hold	260,000	-9.7	-0.7					
19/02/19	Buy	300,000	-21.9	-11.5					
20/02/19		1년경과	-23.2	-14.7					
20/04/21	Buy	60,000	-2.1	20.0					
20/12/02*	Buy	87,000	-	-					

주: *표는 당당차 변경주

오스코텍

039200

목표주가 - 현재주가(12/01) 62,300원 Up/Downside - 투자 의견 NR

2020. 12. 02

백투백 홈런을 기다리며

레이저티닙으로 보여준 경쟁력: 레이저티닙은 동사가 유한양행에 전임상 단계에서 기술이전한 파이프 라인으로 18년 11월 안센 바이오텍에 총 계약 규모 약 1.4조에 기술이전되었다. 레이저티닙은 올해 ASCO와 ESMO에서 우수한 결과를 발표하며 기대감을 높이고 있다. 특히 Amivantamab과의 병용 1b상에서 기존 치료를 받지 않은 환자를 대상으로 100%의 반응률을 보였으며, 타그리스 내성 환자에서 36%의 반응률을 보이며 3세대 TKI를 뛰어넘는 새로운 EGFR 비소세포암 치료 옵션이 될 가능성이 높아지고 있다. 또한 국내 조건부 허가 심사 진행 중으로 21년 하반기 본격적인 국내 출시가 가능할 것으로 전망된다. 매출에 따른 로열티와 병용 임상 3상 진입에 따른 마일스톤을 통해 꾸준히 현금을 확보 할 수 있을 것으로 예상된다.

SYK 저해제 제 2의 레이저티닙에 대한 기대감: 동사의 SYK 저해제 SKI-O-703은 글로벌 임상 2a상이 완료 단계에 있으며 21년 초 탑라인 결과를 확인할 수 있을 것으로 예상된다. 이번 2a상을 통해 류마티스 관절염 환자 대상으로 유효성과 안전성을 확인할 수 있으며 이는 기술 수출을 위한 핵심 데이터이다. 경구용 류마티스관절염 치료제로 허가 받은 JAK 저해제는 우수한 효과와 복용 편의성을 가지나 안전성이 이슈가 되고 있다. 동사의 SKI-O-703은 우수한 선택성을 바탕으로 JAK 저해제의 약점인 안전성을 개선할 수 있을 것으로 기대된다. 또한 SYK 저해제는 B세포를 억제하는 기전으로 기존의 사이토카인 (TNF- α , IL-6) 억제제, T세포 억제제, JAK 저해제에 반응하지 않는 환자들에게 새로운 치료 옵션이 될 수 있으며 기존 치료제와 병용이 가능하다는 점도 기대감을 높인다.

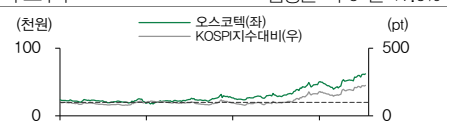
Investment Fundamentals (IFRS연결)

(단위: 십억원 원 배 %)

	2015	2016	2017	2018	2019
FYE Dec	2015	2016	2017	2018	2019
매출액	18	4	4	19	4
(증가율)	5.9	-77.8	0.0	375.0	-78.9
영업이익	1	-7	-6	6	-20
(증가율)	흑전	적전	적지	흑전	적전
지배주주순이익	0	-8	-6	3	-22
EPS	17	-330	-221	127	-795
PER (H/L)	499.3/110.5	NA / NA	NA / NA	271.8/114.3	NA / NA
PBR (H/L)	7.6/1.7	23.9/10.1	23.1/7.3	21.3/9.0	18.1/8.7
EV/EBITDA (H/L)	158.5/38.2	NA/NA	NA/NA	140.9/60.0	NA/NA
영업이익률	3.7	-187.3	-148.5	33.0	-454.5
ROE	1.7	-41.4	-33.0	10.3	-46.0

Stock Data

52주 최저/최고	17,600/62,300원
KOSDAQ /KOSPI	891/2,634pt
시가총액	18,192억원
60일-평균거래량	689,574
외국인지분율	9.4%
60일-외국인지분율변동주이	+2.2%p
주요주주	김정근 외 6 인 17.0%



주가상승률	1M	3M	12M
절대기준	51.4	87.9	174.4
상대기준	34.6	79.9	94.9

1. SKI-O-703, 제 2의 레이저티닙이 될 기로에서

자가면역 시장의 새로운 메인 플레이어가 될 수 있을까

자가면역질환의
새로운
파이프라인
SYK 저해제

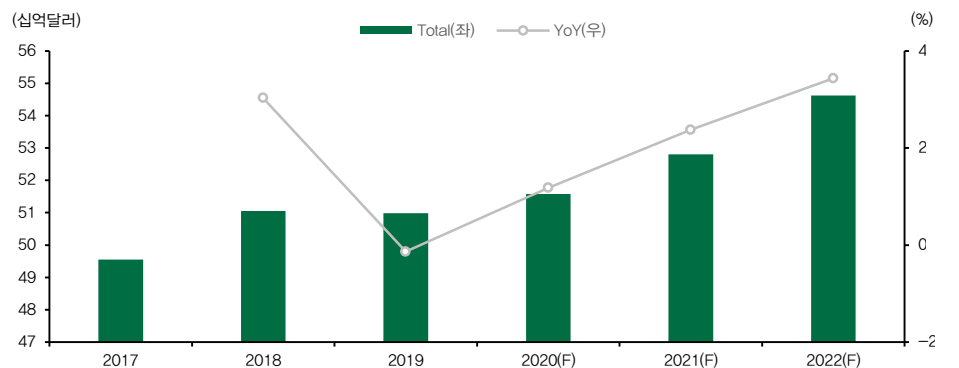
동사의 SYK 저해제는 새로운 기전의 경구 자가면역질환 치료제로 B 세대를 주 타겟으로 한다는 부분에서 차별점이 있어 새로운 치료 옵션이 될 수 있으며, 기존 치료제와의 병용도 가능할 것으로 기대된다. 또한 경구용 류마티스 관절염 약물로 JAK 저해제가 각광 받고 있으나 젤잔스의 시판 후 조사 결과에서 혈전증 부작용이 발견되며 부작용 이슈가 있다. 동사의 SKI-O-703은 높은 선택성을 바탕으로 우수한 안전성 프로파일을 보일 것으로 기대되고 있다. 이번 2a상 결과를 통해 일정 수준의 유효성과 우수한 안전성이 확인된다면, JAK 저해제에 이어 새로운 치료 옵션이 될 수 있을 것으로 기대된다.

SKI-O-703은 SYK 저해제로 류마티스관절염(Rheumatoid arthritis, RA), 자가면역 혈소판 감소성 자반증(Immune Thrombocytopenia, ITP) 적응증으로 개발 중이다. 21년 1분기 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 임상 2a상 결과 확인이 가능할 것으로 예상된다. 이번 2a상 결과 발표는 SKI-O-703의 류마티스 관절염 대상으로 유효성/안전성을 확인할 수 있는 핵심 마일스톤이다.

류마티스
관절염
파이프라인에
대한 니즈

류마티스 관절염 시장은 2020년 기준 182억달러에 달하는 거대한 시장이다. 류마티스관절염은 전신성 자가면역질환으로 면역 기능 이상에 의해 관절의 활막에 면역 세포의 침윤과 염증이 발생하며 관절과 뼈의 손상으로 진행된다. 완치의 개념이 아니라 꾸준한 약물 치료를 통해 질환을 관해(Remission, 질환이 활성화 되지 않고 조절 되는 상태) 상태로 유지하는 것이 치료 목표가 되기 때문에 시장 규모가 크다. 19년도 기준 글로벌 매출 TOP20 의약품 1위인 휴미라(Abbvie, 19년 기준 매출액 \$19.2B), 8위인 스텔라라(J&J, 19년 기준 매출액 \$6.4B), 17위인 레미케이드(J&J, 19년 기준 매출 \$4.4B) 등이 류마티스 관절염 등의 자가면역질환 치료제일 정도로 빅파마의 수익에 기여가 크다. 그러나 기존에 가장 많이 사용되는 주요 블록버스터 TNF- α 저해제들은 특허가 만료되었거나 만료를 앞두고 있으며, JAK 저해제라는 새로운 경구용 치료제들이 위협이 되고 있다. 치열한 경쟁 상황에서 빅파마들은 다방면으로 R&D를 진행하고 있다. 훌륭한 자가면역질환 파이프라인에 대한 수요는 분명하다.

도표 122. 류마티스 관절염 의약품 매출 전망



자료: 산업 자료, DB금융투자

도표 123. Johnson&Johnson 주요 자기면역 블록버스터 매출 전망

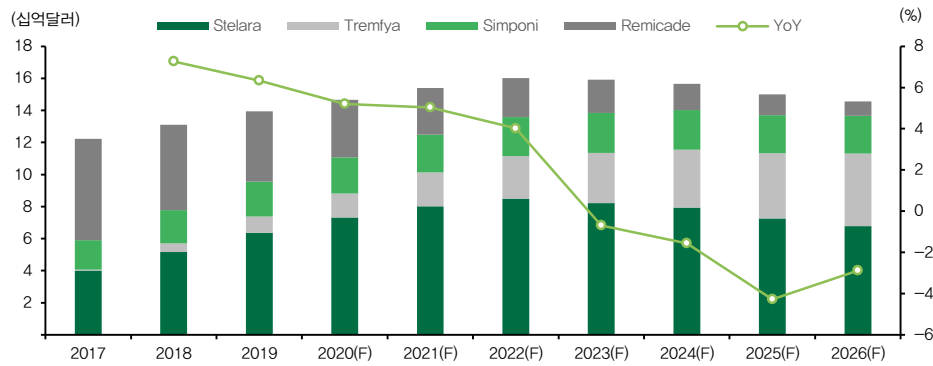
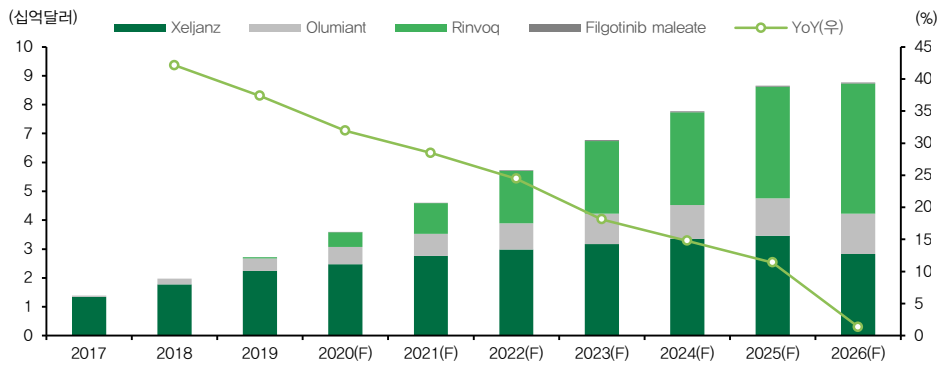


도표 124. 주요 JAK 저해제 매출 전망



JAK inhibitor의 미충족 수요

JAK 저해제의
미충족 수요,
안전성

그러나 승승장구 중인 JAK 저해제에도 한계점이 있다. JAK 저해제의 대표적인 미충족수요는 부작용이다. 류마티스관절염의 치료는 염증을 조절하여 통증을 해소하고 관절의 기능을 유지하여 환자의 삶을 질을 향상시키는 것으로 증상이 없고 활성화 되지 않은 임상적 관해(Remission) 상태의 유지를 목표로 한다. 이에 따라 DMARD(Disease Modifying Anti Rheumatic Drug, 항류마티스제)는 장기 복용이 필수적이나 JAK 저해제는 안전성 이슈가 있다. 의약품 설명서의 Blackbox warning은 FDA가 의약품의 주의 사항에 반드시 기재하도록 한 심각한 부작용을 뜻한다. JAK 저해제의 Blackbox warning에는 기존의 TNF- α 저해제와 같은 잠복 결핵 등의 감염증 부작용 뿐 아니라 혈전증의 위험에 대한 내용이 있다. 이는 젤잔즈의 시판 후 조사 결과 고용량(10mg)에서 혈전증 발생 위험이 증가하는 것이 확인되었기 때문이다. Lilly의 Olumiant와 Abbvie의 Rinvoq에도 역시 혈전증에 대한 경고 문구가 붙어 있다.

도표 125. 젤잔즈 Blackbox warning

WARNING: SERIOUS INFECTIONS, MORTALITY, MALIGNANCY AND THROMBOSIS See full prescribing information for complete boxed warning. - Serious infections leading to hospitalization or death, including tuberculosis and bacterial, invasive fungal, viral, and other opportunistic infections, have occurred. (5.1) - If a serious infection develops, interrupt XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ Oral Solution until the infection is controlled. (5.1) - Prior to starting XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ Oral Solution, perform a test for latent tuberculosis; if it is positive, start treatment for tuberculosis prior to starting XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ Oral Solution. (5.1) - Monitor all patients for active tuberculosis during treatment, even if the initial latent tuberculosis test is negative. (5.1) - Thrombosis, including pulmonary embolism, deep venous thrombosis and arterial thrombosis have occurred in patients treated with XELJANZ and other Janus kinase inhibitors. Rheumatoid arthritis patients with at least one cardiovascular (CV) risk factor had a higher rate of all-cause mortality and thrombosis with XELJANZ 10 mg twice daily vs. 5 mg twice daily or TNF blockers. (5.2, 5.4) - Lymphoma and other malignancies have been observed in patients treated with XELJANZ, including an increased rate of Epstein Barr Virus-associated post-transplant lymphoproliferative disorder. (5.3)

자료: FDA, DB금융투자

도표 126. 올루미앤티 Blackbox warning

OLUMIANT (baricitinib) tablets, for oral use Initial U.S. Approval: 2018 WARNING: SERIOUS INFECTIONS, MALIGNANCY, AND THROMBOSIS See full prescribing information for complete boxed warning. - Serious infections leading to hospitalization or death, including tuberculosis and bacterial, invasive fungal, viral, and other opportunistic infections, have occurred in patients receiving OLUMIANT. If a serious infection develops, interrupt OLUMIANT until the infection is controlled. (5.1) - Prior to starting OLUMIANT, test for latent tuberculosis; if positive, start treatment for tuberculosis prior to starting OLUMIANT. Monitor all patients for active tuberculosis during treatment, even if initial tuberculosis test is negative. (5.1) - Lymphoma and other malignancies have been observed in patients treated with OLUMIANT. (5.2) - Thrombosis, including deep venous thrombosis, pulmonary embolism, and arterial thrombosis, some fatal, have occurred in patients treated with OLUMIANT. Patients with symptoms of thrombosis should be evaluated promptly. (5.3)

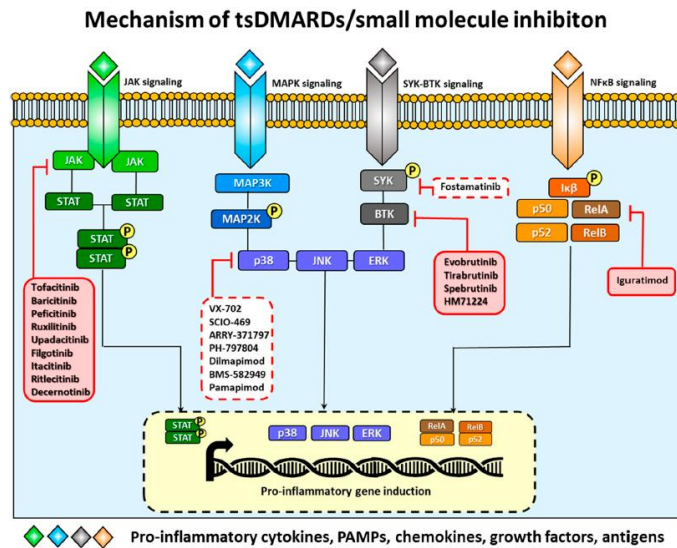
자료: FDA, DB금융투자

SYK 저해제, 새로운 치료 옵션에 대한 기대감

SYK는 B 세포
활성화 인자.
새로운
기전으로 기존
치료제의 병용
옵션이 될
것으로 기대

SYK 저해제가 JAK 저해제의 이러한 미충족수요를 해결할 수 있을 것이라 기대되고 있다. SYK(Spleen tyrosine kinase)란 수용체에 결합하지 않고 세포 내에서 작용하는 tyrosine kinase이다. SYK는 인산화되어 BCR, FcR, CD74, 인테그린 수용체의 세포 내 세포 신호 전달에 관여하며, 특히 B세포 증식 및 활성화의 기본 인자이다(Cells, 2020). 류마티스 관절염은 기존에는 T세포가 주로 매개하는 것으로 여겨 왔지만, B세포를 제거하는 CD20 항체(리툰산, Rituximab)이 류마티스 관절염 치료에 효과적인 것이 확인되며 B세포 억제제를 통한 류마티스 관절염의 조절이 연구되기 시작했다. 류마티스 관절염에서 B세포는 자기 항체(류마티스 인자, CCP 항체 등)를 생산하고 T세포를 활성화시키는 항원 제시세포의 역할을 한다. 실제 류마티스관절염 환자의 활막에서는 인산화된 SYK의 농도가 높아진 것을 확인할 수 있다. SYK는 B세포 조절을 통해 사이토카인 억제제, T세포 억제제 위주인 기존 DMARD에 새로운 옵션이 될 수 있으며, 기존 JAK 저해제와의 병용 역시 가능하다.

도표 127. 주요 tsDMARD의 작용 기전



자료: Cells(2020), DB금융투자

SYK 저해제를 류마티스 관절염 치료제로 개발했던 사례 – 아스트라제네카

SYK 저해제 개발 실패 사례

이전에도 SYK 저해제를 류마티스관절염 치료제로 개발하려는 시도는 있었다. Rigel Pharmaceuticals의 Fostamatinib는 아스트라제네카로 2012년 임상 2상 중에 총 계약규모 \$1.2B에 기술이전 된 SYK 저해제이다. 아스트라제네카는 류마티스 관절염 환자를 대상으로 3 임상 3상과(OSKIRA-1,2,3) 1건의 임상2b상(OSKIRA-4) 을 수행하였으나 개발을 포기하였다.

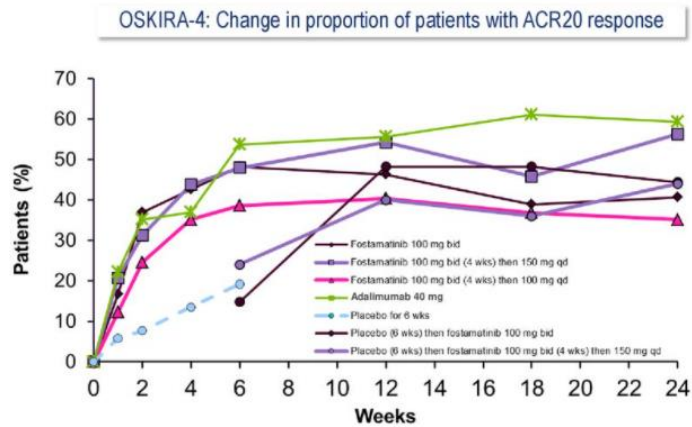
Fostamatinib은 MTX에 반응하지 않는 환자를 대상으로 한 임상 3상(OSKIRA-2)과 TNF- α 에 반응하지 않는 환자를 대상으로 한 MTX 병용 3상(OSKIRA-3)에서 유효성을 확인했다. 그러나 젤잔즈가 유효성에서 휴미라와 유사한 수준의 결과를 보인 것에 반해 Fostamatinib은 2b상(OSKIRA-4 study)에서 단독 투여로 휴미라 대비 열등한 효과를 보였고, 첫 번째 3상(OSKIRA-1 study)에서도 두가지 유효성 평가지표 중 한 가지(를(mTSS) 충족하지 못했다. 또한 Fostamatinib은 OSKIRA-3 study에서 환자의 13.9%에서 고혈압이 발생하였다. 이후 ITP 적응증으로 fostamatinib은 FDA 허가를 받았으나 고혈압, 간독성, 호중구감소증에 대한 모니터링이 요구되고 있다. 아스트라제네카는 유효성과 안전성을 종합하여 젤잔즈 대비 경쟁력이 없다고 판단했던 것으로 보인다. 결국 SYK 저해제 개발 성공을 위해서는 기존의 DMARD, 특히 tsDMARD인 JAK 저해제 대비 유효성 또는 안전성에서 개선된 부분이 확인되어야 할 것으로 생각된다.

도표 128. 주요 SYK 저해제 파이프라인

성분명	업체명	적응증	단계
fostamatinib	Rigel Pharmaceuticals	ITP	3상
		자가면역 용혈성 빈혈	2상
		신장이식거부	2상
		폐렴	1상
		고형암	3상
nilvadipine	Archer Pharmaceuticals Inc	알츠하이머	2상
Cerdulatinib (SYK/JAK 동시 억제)	Dermavant Sciences Inc	백반증	2상
	Alexion(Portola)	림프종	2상
		T세포 림프종	2상
entospletinib	Kronos Bio	AML, 20년 7월 길리어드로부터 도입	2상
gusacitinib	Asana BioSciences	아토피성피부염	2상
		손 피부염	2상
mivavotinib	Millennium Pharmaceuticals	재발성 AML	2상
lanraplenib	Kronos Bio	피부 홍반 루푸스	2상
		류마티스 관절염	2상
		ITP	1상
SKIO-703	오스코텍/제노스코	SLE	1상
		피부 홍반 루푸스	승인
GSK-2646264	GSK		

자료: 산업 자료, DB금융투자

도표 129. 휴미라 대비 떨어지는 Fostamatinib의 2b상(OSKIRA-4 study) 결과



자료: BMJ(2014), DB금융투자

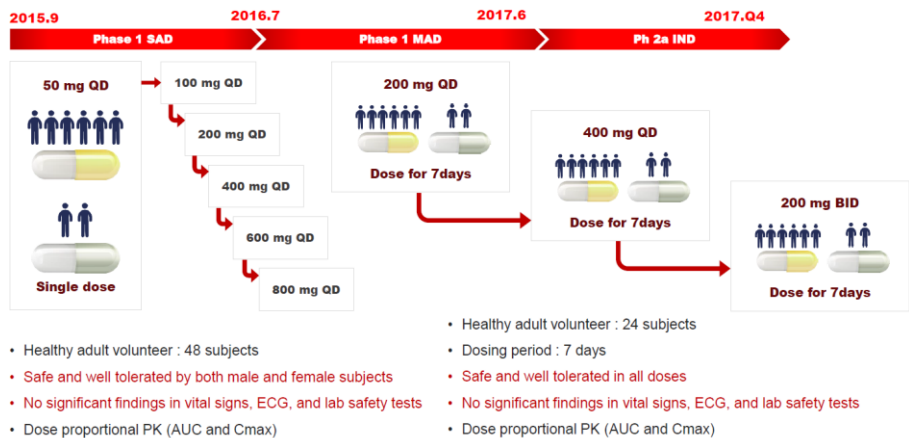
이번 결과로 확인해야 할 것 -안전성 & 유효성

이전 임상에서 우수한 안전성을 보였던 SKI-O-703

SYK에 거는
기대. 우수한
안전성

동사의 SKI-O-703이 이전 SYK 저해제의 개발 실패에도 불구하고 기대되는 이유는 1상에서 확인된 안전성에 있다. 15년부터 진행했던 SKI-O-703의 임상 1상에서 건강인을 대상으로 단회 투여로는 800mg 까지, 다회 투여(1일 1회, 7일, 3 cycle)로는 400mg 1일 1회, 200mg 1일 2회까지 안전성을 확인하였다. Grade3 이상의 Serious Adverse Effect는 발견되지 않았으며, 중등도(moderate)의 이상 반응도 단회 투여에서는 800mg 용량에서 2/6(33.3%), 다회 투여에서는 0%로 발생하며 대부분의 이상 반응이 grade1 수준의 경미한 이상반응이었다. 투여 기간이 같지는 않으나, Fostamatinib의 경우 단일 투여 2b상 OSKIRA-4에서는 Fostamatinib 투여군에서 각각 Grade3 이상의 SAE가 9.3%, 7.4%로 나왔던 것에 비해 우수한 결과다.

도표 130. SKI-O-703 임상 1상 구성



자료: 오스코텍, DB금융투자

도표 131. SKI-O-703 임상 1상 SAD(single ascending dose) 부작용 데이터

System Organ Class Preferred Term, No (%)	Placebo (n=12)	50 mg SKI-O-703 (N=6)	100 mg SKI-O-703 (N=6)	200 mg SKI-O-703 (N=6)	400 mg SKI-O-703 (N=6)	600 mg SKI-O-703 (N=6)	800 mg SKI-O-703 (N=6)	Total SKI-O-703 (N=36)	Overall (N=48)
Any TEAE	3 (25.0)	0	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	7 (19.4)	10 (20.8)
Any treatment-related TEAE	0	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	2 (33.3)	5 (13.9)	5 (10.4)
Any moderate TEAE	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)	2 (5.6)	2 (4.2)
Any treatment-related moderate TEAE	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)	2 (5.6)	2 (4.2)
Any severe TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Any treatment-related severe TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Any SAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Any treatment-related SAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Any TEAE leading to early discontinuation	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Any death	0	0	0	0	0	0	0	0	0

자료: 오스코텍, DB금융투자

도표 132. SKI-O-703 임상 1상 MAD(Multiple ascending dose) 부작용 데이터

System Organ Class Preferred Term, No (%)	Placebo (n=6)	200 mg QD SKI-O-703 (N=6)	400 mg QD SKI-O-703 (N=6)	200 mg BID SKI-O-703 (N=6)	Total SKI-O-703 (N=18)	Overall (N=24)
Any TEAE	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	5 (27.8)	7 (29.2)
Any treatment-related TEAE	2 (33.3)	1 (16.7)	0	3 (50.0)	4 (22.2)	6 (25.0)
Any moderate TEAE	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (4.2)
Any treatment-related moderate TEAE	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (4.2)
Any severe TEAE	0	0	0	0	0	0
Any treatment-related severe TEAE	0	0	0	0	0	0
Any SAE	0	0	0	0	0	0
Any treatment-related SAE	0	0	0	0	0	0
Any TEAE leading to early discontinuation	0	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)	1 (4.2)
Any death	0	0	0	0	0	0

자료: 오스코텍, DB금융투자

높은 선택성을
바탕으로 한
안전성 기대

타 SYK 저해제 대비 SKI-O-703의 안전성이 높을 것으로 생각되는 이유는 높은 선택성에 있다. Kinase 저해제의 부작용은 타겟에 대한 on target, off target toxicity에서 발생한다. 특히 아스트라제네카의 fostamatinib의 경우 가장 높은 빈도로 나타난 설사 등의 부작용 뿐 아니라 고혈압 부작용이 고용량 군에서 7명/54명(13%)의 빈도로 나타났다. 이는 fostamatinib이 KCR(VEGFR2)에 대한 결합력이 높았기 때문으로 생각된다. 동사의 SKI-O-703은 세포 실험을 통해 높은 선택성을 확인했으며 KCR에 매우 낮은 결합력을 확인했다. 이를 바탕으로 fostamatinib 대비 우수한 안전성 프로파일을 보일 것으로 생각된다.

도표 133. SYK 저해제 주요 임상 비교

임상명	SIK-O-703 2상	OSKIRA-4	OSKIRA-1	OSKIRA-2	OSKIRA-3
단계	2a상	2b	3상	3상	3상
업체명	오스코텍	Astrazeneca/Rigel	Astrazeneca/Rigel	Astrazeneca/Rigel	Astrazeneca/Rigel
대상 환자	csDMARD 불충분/TNF- α 저해제 과거에 불충분	DMARD 불충분(이전에 TNF- α 저해제 투여 환자 제외)	MTX 불충분(이전에 TNF- α 저해제 투여 환자 제외)	DMARD 불충분(이전에 TNF- α 저해제 투여 환자 제외)	MTX 복용, TNF- α 저해제 과거에 불충분
N수	148명	279명	923명	913명	323명
투여 약물	SIK-O-703 단독	Fostamatinib 단독	Fostamatinib 단독	Fostamatinib 단독	Fostamatinib + MTX
투여군	100mg, 200mg, 400mg, 위약군	100mg BID, 100mg BID/150mg QD, 100mg BID/QD 위약군	100mg BID, 100mg BID/150mg QD, 위약군	100mg BID, 100mg BID/150mg QD, 위약군	100mg BID, 100mg BID/150mg QD, 위약군
1차 평가지표	baseline 대비 DAS28 개선(12주)	baseline 대비 DAS28 개선(24주) mTSS 개선(24주)	ACR20 반응률(24주)	ACR20 반응률(24주)	ACR20 반응률(24주)
ACR-20 (고용량, 24주)	N/A	40.7%(<0.001), 휴미라 59.3%	49%(p<0.001)	39.6%(p<0.001)	36.2%(p=0.004)

자료: DB금융투자

도표 134. Fostamatinib 임상 2a상(OSKIRA-4) 부작용 데이터

Table 2 Most common adverse events (AEs) (reported with a frequency $\geq 5\%$) from randomisation to end of study (Week 24)

AE	N (%) of patients, event rate per 100 patient-years*			
	Fostamatinib 100 mg twice daily (n=54) (Total duration=22.0 years)	Fostamatinib 100 mg twice daily (4 weeks) then 150 mg once daily (n=48) (Total duration=21.5 years)	Fostamatinib 100 mg twice daily (4 weeks) then 100 mg once daily (n=57) (Total duration=23.2 years)	Adalimumab 40 mg (n=54) (Total duration=25.0 years)
Diarrhoea	9 (16.7), 40.8	13 (27.1), 60.5	12 (21.1), 51.8	1 (1.9), 4.0
Hypertension	7 (13.0), 31.8	3 (6.3), 14.0	5 (8.8), 21.6	5 (9.3), 20.0
Nephrolithiasis	3 (5.6), 13.6	0	0	0
Vomiting	3 (5.6), 13.6	0	0	0
ALT increased	3 (5.6), 13.6	1 (2.1), 4.7	2 (3.5), 8.6	1 (1.9), 4.0
Dyspepsia	0	0	1 (1.8), 4.3	3 (5.6), 12.0
Hepatic enzyme increased†	3 (5.6), 13.6	1 (2.1), 4.7	2 (3.5), 8.6	1 (1.9), 4.0
Leucopenia	3 (5.6), 13.6	0	0	0
Nasopharyngitis	1 (1.9), 4.5	2 (4.2), 9.3	1 (1.8), 4.3	4 (7.4), 16.0
Neutropenia	3 (5.6), 13.6	0	0	0
Rheumatoid arthritis	3 (5.6), 13.6	2 (4.2), 9.3	0	2 (3.7), 8.0

* Number of patients with AEs, divided by the total duration (of exposure) in years across all patients within each treatment group, multiplied by 100.

† Both aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase (ALT) elevated.

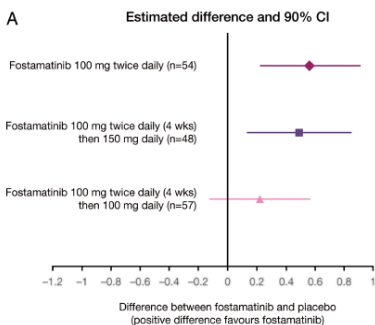
자료: BMJ(2014), DB금융투자

위약군 대비
유의미한 개선
보여야

이번 2a상에서는 DAS28(CRP)의 개선을 통한 유효성도 확인할 수 있다. DAS28(Disease Activity Score in 28 Joints)는 류마티스관절염의 질병 활성 점수로 환자의 주관적인 증상(Patient Global Health), 혈액검사 수치(CRP), 의사가 진단하는관절의 붓기와 통증을 통해 확인한다. 2.6점 이하는 Remission (관해) 상태이며 5.1 초과는 중증으로 정의한다.

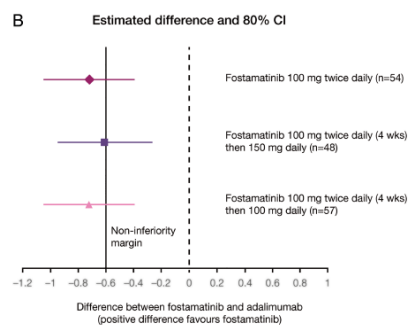
앞서 진행되었던 SYK 저해제 fostamatinib의 임상 대비 SKI-O-703 임상 2a상은 증상이 심한 환자를 대상으로 한다. SKI-O-703의 이번 임상은 csDMARD 또는 TNF- α 저해제에 반응이 충분하지 않은 류마티스관절염환자를 대상(3차 치료)으로 하며 MTX 병용으로 진행했던 fostamatinib과 달리 MTX 병용이 아닌 단독으로 진행하기 때문에 직접 유효성 비교는 어렵다. 다만, 3차 치료제로서 위약군 대비 유의미한 개선이 확인된다면 우수한 안전성을 전제로 유의미한 결과가 될 수 있을 것으로 생각된다.

도표 135. OSKIRA-4 6주차 DAS28



자료: BMJ(2014), DB금융투자

도표 136. OSKIRA-4 24주차 DAS28



자료: BMJ(2014), DB금융투자

관련 JAK inhibitor 임상 : ORAL-Solo study

주요 JAK 저해제 임상 중 젤잔즈의 ORAL-Solo 스터디를 참조해 볼 수 있다. ORAL-Solo는 젤잔즈 단독군과 위약 투여군을 비교한 임상 3상으로 csDMARD(MTX 등) 또는 bDMARD(TNF- α 저해제 등)에 충분히 반응하지 않는 환자를 대상으로 진행하였다. 환자군은 Tofacitinib 5mg 투여군, 10mg 투여군, 위약군으로 나뉘며 위약군의 경우 3개월간은 위약을, 이후 3개월은 tofacitinib 5mg 또는 10mg를 투여하였다. 해당 임상은 SK-O-801 임상 2a상과 환자 구성이 유사하다. 다만 모집된 Head to Head 비교 임상이 아니기 때문에 해당 결과와의 우열을 비교할 수는 없다.

도표 137. 주요 JAK 저해제 임상 3상 내역

약물명	임상명	환자군	투여군
젤잔즈 (tofacitinib)	ORAL Solo	csDMARD-IR or bDMARD-IR (이전에 1개 이상)	Tofacitinib 단독 vs 위약(기존 DMARD 중 항말라리아제만 유지)
	ORAL Standard	MTX-IR	Tofacitinib+MTX vs 휴미라(adalimumab)+MTX
	ORAL Start	MTX 투여 경험 없음	Tofacitinib 단독 vs MTX 단독
	ORAL Sync	csDMARD-IR 또는 bDMARD-IR (이전에 1개 이상)	Tofacitinib 단독 vs 위약(기존 DMARD 유지 투여)
	ORAL Scan	MTX-IR and ≥ 3 joint erosions	Tofacitinib+MTX vs MTX
	ORAL Step	TNFi-IR	Tofacitinib+MTX vs MTX
	ORAL Strategy	MTX-IR	Tofacitinib + MTX vs 휴미라 +MTX vs tofacitinib 단독
린보크 (Upadacitinib)	SELECT-COMPARE	MTX-IR	Upadacitinib vs 휴미라(MTX 유지 투여)
	SELECT-NEXT	csDMARD-IR	Upadacitinib vs 위약 (csDMARD 유지 투여)
	SELECT-EARLY	MTX 투여경험 없음	Upadacitinib vs MTX
	SELECT-BEYOND	bDMARD Intolerant/IR	Upadacitinib vs 위약 (csDMARD 유지 투여)
	SELECT-MONOTHERAPY	MTX-IR	Upadacitinib vs MTX
	SELECT-CHOICE	bDMARD Intolerant/IR	Upadacitinib vs 오렌시아(abatacept) (csDMARD 유지 투여)
올루미엔트 (Baricitinib)	RA-BEACON	bDMARD IR	Baricitinib vs 위약(csDMARD 유지 투여)
	RA-BEAM	MTX-IR	Baricitinib vs 위약 또는 휴미라(MTX 유지 투여)
	RA-BUILD	csDMARD-IR	Baricitinib vs 위약(csDMARD 유지 투여)
	RA-BEGIN	bDMARD and csDMARD 투여경험 없음	Baricitinib vs MTX vs baricitinib+MTX
	RA-BEYOND	이전 임상의 대조군(위약군 등)	Baricitinib 장기 투여
Filgotinib	Finch1	MTX-IR	Filgotinib vs 위약 또는 휴미라(MTX 유지 투여)
	Finch2	bDMARD-IR	Filgotinib vs 위약(csDMARD 유지 투여)
	Finch3	MTX 투여경험 없음	Filgotinib vs filgotinib+MTX vs MTX

자료: ClinicalTrials.gov, 산업 자료, DB금융투자

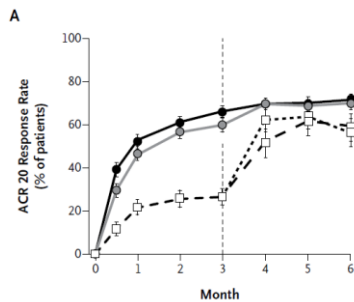
도표 138. ORAL-Solo Baseline 환자군 일부

(단위: %)

특징	Placebo (N=122)	Tofacitinib, 5mg (N=243)	Tofacitinib, 10mg (N=245)
동시 투여 약물			
항말라리아약	12.30	18.50	16.70
스테로이드	63.10	57.40	60.40
Lipid-lowering medication	6.60	11.50	14.70
Low-density lipoprotein	28.10	33.20	33.80
이전 투여 약물			
TNF 저해제	19.70	14.00	16.70
그 외 bDMARD	8.20	4.90	7.80
Methotrexate	83.60	86.00	84.50
MTX 외의 csDMARD	60.70	54.30	57.60

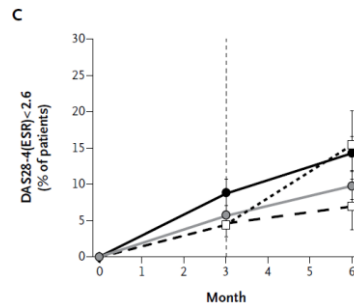
자료: NEJM(2012), DB금융투자

도표 139. ORAL-Solo ACR20 환자 비율



자료: NEJM(2012), DB금융투자

도표 140. ORAL-Solo DAS28(ESR) <2.6(관해) 환자 비율



자료: NEJM(2012), DB금융투자

2. 국산 블록버스터 1호가 기대되는 레이저티닙

레이저티닙은 동사가 유한양행에 전임상 단계에서 기술이전한 파이프라인으로 18년 11월 안센 바이오텍에 총 계약 규모 약 1.4조에 기술이전되었다. 레이저티닙은 올해 ASCO와 ESMO에서 우수한 결과를 발표하며 국산 1호 블록버스터 의약품의 가능성을 보여주었다.

20년도 ASCO,
ESMO에서
우수한 결과
발표

아스트라제네카의 타그리소는 EGFR 변이 비소세포폐암 치료제로 19년도 32억달러의 매출을 기록하였고 20년도 매출은 43억달러로 전망되는 블록버스터이다. 레이저티닙은 타그리소의 한계점을 보완하는 Best in Class가 될 가능성을 보여주고 있다. 특히 Amivantamab(cMET/EGFR 이중항체)과의 병용은 ESMO 2020에서 발표한 1b상에서 타그리소 내성 환자에서 36%의 반응률을 보였으며 기존 치료를 받지 않은 환자를 대상으로 100%의 반응률을 보였다.

현재 레이저티닙은 EGFR 비소세포폐암 1차 치료제를 타겟하여 타그리소를 대조군으로 한 Amivantamab 병용 임상 3상, EGFR 변이 비소세포폐암 1차 치료제로 단독 임상 3상을 진행 중이다. 단독 임상 3상은 유한양행에서 자체적으로 진행 중이며 ASCO 2020에서 발표한 단독 2상 결과를 근거로 EGFR 비소세포폐암 2차 치료제로 국내 조건부허가를 신청한 상태이다. 21년 하반기 이후 본격적인 국내 런칭이 이루어질 것으로 기대되며, 이를 통한 동사의 로열티 수령도 가능할 전망이다.

도표 141. Amivantamab&Lazertinib 병용 3상(MARIPOSA study)

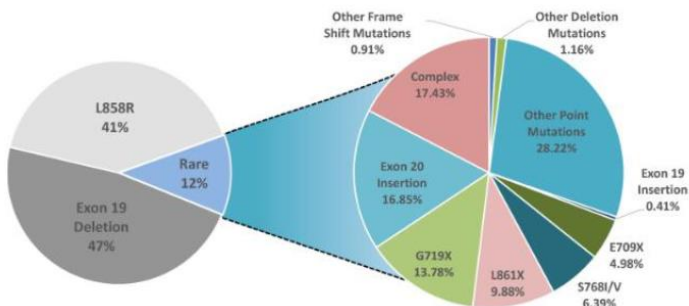
항목	내용
NCT 번호	NCT04487080
임상 제목	A Study of Amivantamab and Lazertinib Combination Therapy Versus Osimertinib in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MARIPOSA)
피험자수	1000명
시작일/1차 종료일	20.09.30/24.04.30
임상 목적	Amivantamab 과 레이저티닙의 타그리소 대비 유효성 확인(1차 치료)
환자군	EGFR Exon 19del 또는 L858R 돌연변이 환자
투여 방법	Arm A(open-label) 이중항체, 레이저티닙 병용군 Cycle 1 : Amivantamab 1050/1400mg, IV, 1주 1회(28일), 레이저티닙 240mg 1일 1회 이후 Cycle Amivantamab 1050/1400mg, IV, 2주 1회, 레이저티닙 240mg 1일 1회 Arm B(double-blind) 타그리소 단독투여 군 위약 + 타그리소 80mg 1일 1회 Arm C(double-blind) 레이저티닙 단독투여 군 레이저티닙 240mg 1일 1회 + 위약
1차 평가변수	42개월 까지의 PFS(RECIST v1.1)
2차 평가변수	60개월 까지의 OS, 42개월 까지의 ORR, DoR 등

자료: ClinicalTrials.gov, DB금융투자

현재 EGFR 비소세포폐암의 미충족수요인 타그리스 내성을 노리는 병용 요법

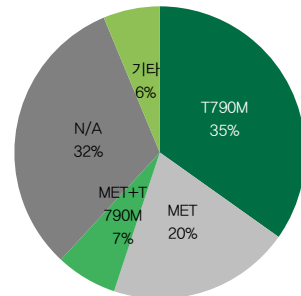
현재 NCCN 가이드라인에 따르면, EGFR 변이 비소세포폐암에는 EGFR TKI(Tyrosine Kinase Inhibitor)가 우선적으로 사용된다. EGFR TKI는 1, 2, 3세대로 구분되며 기존 1, 2세대의 문제점을 해결한 유일한 3세대 TKI 타그리스는 19년도 기준 32억달러의 매출을 올리며 블록버스터로 자리잡았다. 그러나 3세대 TKI인 타그리스에도 내성을 보이는 환자가 존재하며 이러한 환자군이 현재 EGFR 변이 비소세포폐암의 가장 큰 미충족수요이다.

도표 142. EGFR 돌연변이 구성



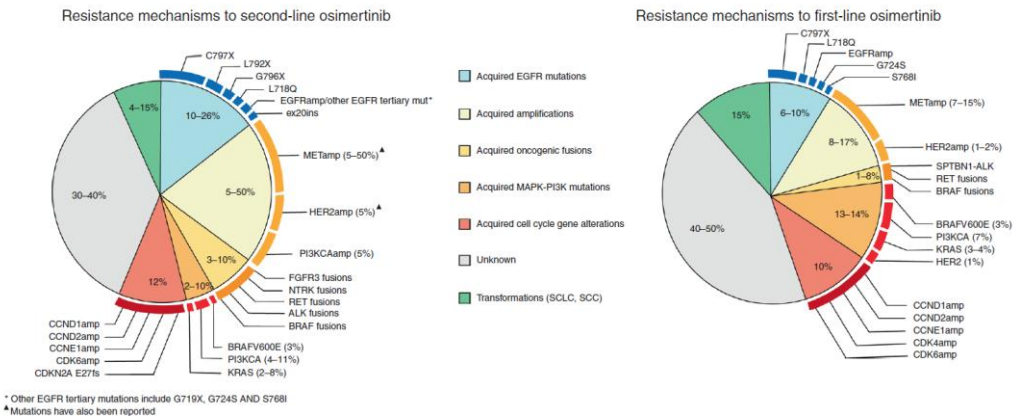
자료: Seminars in Cancer Biology 61 (2020), DB금융투자

도표 143. 기존 TKI 내성 돌연변이 비율



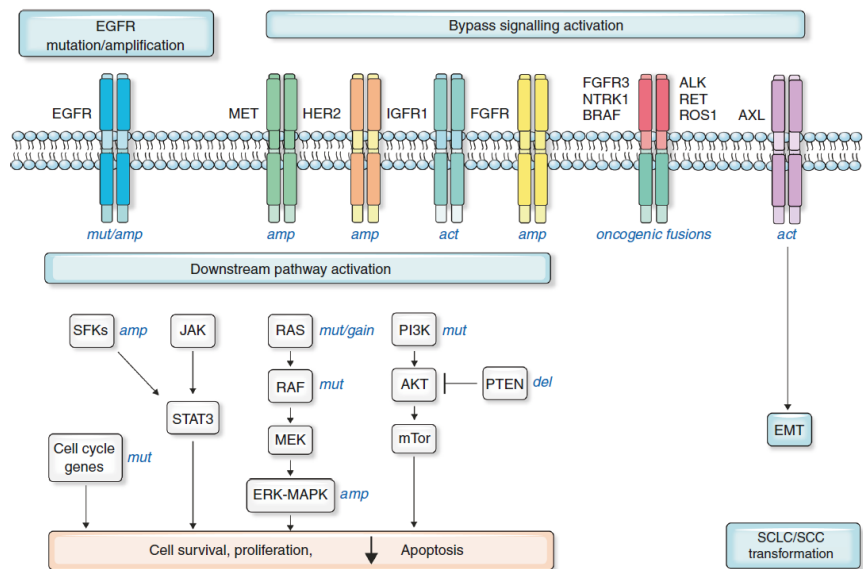
자료: Oncotarget(2016) DB금융투자

도표 144. 타그리스 내성 원인 변이 비율



자료: British Journal of Medicine(2019), DB금융투자

도표 145. 3세대 EGFR TKI(타그리소) 내성 경로



자료: British Journal of Medicine(2019), DB금융투자

타그리소 내성의 원인

타그리소 내성암의 원인은 1) EGFR 연관 내성과 2) EGFR 외의 다른 경로로 발생하는 내성(Bypass)으로 크게 구분된다. EGFR 연관 내성은 EGFR 수용체에 발생하는 변이로 타그리소가 결합하지 못해 발생하며 C797S 변이, Exon20 insertion 변이 등이 가장 대표적으로 C797S 변이는 타그리소 내성의 약 15%를 차지하는 것으로 알려져 있다(BJC, 2019).

발생 비율이 높은 MET 변이

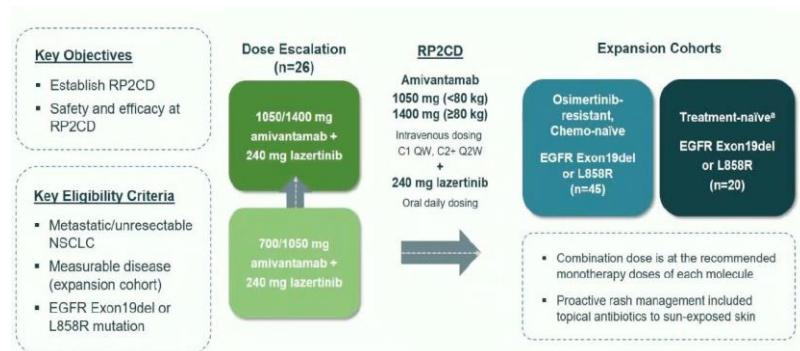
EGFR이 아닌 다른 경로를 통해 발생하는 내성으로는 Met amplification 변이가 가장 흔하다. 특히 타그리소를 1차 치료제로 사용한 환자의 내성에서 가장 많은 비율을 차지한다(BJC, 2019). 이러한 Met amplification 변이와 EGFR 변이를 동시에 타겟할 수 있는 치료제로 개발된 것이 JNJ의 Amivantamab으로 c-MET과 EGFR 수용체에 결합하는 이중항체이다. Amivantamab은 단독 치료제로 개발을 시작하여 2016년 임상 1상을 시작하였으나, T790M 변이 EGFR 비소세포폐암과 뇌전이에의 반응률을 높이기 위해 2018년 11월 3세대 EGFR TKI인 레이저티닙을 도입하여 현재 EGFR 비소세포폐암 1차 치료제로 병용 임상 3상을 진행하고 있다. 타그리소를 대조군으로 설정할 정도로 EGFR 비소세포폐암의 새로운 옵션이 되기 위해 공격적으로 개발을 진행 중이다.

도표 146. 레이저티닙 병용 임상1b상(CHRYSALIS study) 상세 보기

항목	내용
임상 제목	Study of JNJ-61186372, a Human Bispecific EGFR and cMet Antibody, in Participants With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (CHRYSALIS)
임상 목적	(Part 1) 임상 2상의 JNJ 이중항체, 병용 시 레이저티닙, 병용 시 화학요법의 적정 용량의 결정 (Part 2) 추가적인 안전성, 유효성 확인
환자군	(Part 1) 레이저티닙 병용 코호트 EGFR Exon19 deletion 돌연변이 또는 L858R 돌연변이 환자 (a) 1차로 3세대 EGFR TKI(Osimertinib, 타그리소) 투여 받은 적 없는 환자 (b) 1세대 EGFR TKI(erlotinib or gefitinib) 또는 2세대 EGFR TKI(afatinib)를 투여 받았으나 질병 진행. MET-1 코호트(MET amplification)가 아닌 환자 (c) 1차나 2차로 3세대 EGFR TKI(Osimertinib, 타그리소) 투여 받은 적 있으나 질병 진행. Cohort C(C797S)나 MET-1에 포함되지 않는 환자 (Part 2) 레이저티닙 병용 코호트 Cohort E : EGFR Exon 19del 또는 L858R 돌연변이 환자 중 3세대 TKI(타그리소)의 1차 또는 2차 투여에도 질병 진행
투여 방법	(Part 1) Cycle 1 : Amivantamab 700/1050~1050/1400mg, IV, 1주 1회(28일), 레이저티닙 240mg 1일 1회 Cycle 2 : Amivantamab 700/1050~1050/1400mg, IV, 2주 1회(28일), 레이저티닙 240mg 1일 1회 (Part 2) Part1에서 결정된 RP2CD(Amivnatamab 1050/1400mg, 레이저티닙 240mg) Cycle 2회
주요 1차평가 변수	(Part 1) DLT(Dose Limiting Toxicity) 확인 (Part 2) ORR, DOR, 임상적으로 개선된 환자의 비율(최종 투여 후 30일 확인)
ESMO 2020 초록 결과	(Part 1) - Amivantamab 1050mg + 레이저티닙 240mg 까지 확인 - Safety profile : 발진(78%), 투여 관련 반응(61%), 손톱감염(42%), 구내염(31%), 가려움증(24%), 설사(14%), Grade 3이상 부작용 발생 비율 7%, - 20.04.30일자 기준 23명이 측정 가능. ORR 43.5%(10/23). 10명 PR, 9명 SD, 평균 투여 기간 8.2개월 (Part 2) - Cohort E는 타그리소에도 질병 진행하는 환자 대상. 임상 진행 중인 상태 - 초기 암 감소 양상 14명/20명에서 관찰. 1명 CR, 7명 PR, 6명 SD(ORR 35%)
ESMO 2020 발표 결과	- 타그리소 내성군, Treatment-naïve 환자군을 대상으로 한 Expansion cohort 위주로 발표 - 타그리소 내성군, Chemo-naïve 환자군 대상 ORR 36%(1명 CR, 15명 PR, 16/45), CBR(CR+PR+SD) 60% - Treatment-naïve 환자군 대상 ORR 100%(20명 PR, 20/20), CBR 100% - Safety Profile : 약물 연관 grade 3 이상 부작용 11%, 약물 용량 감소 부작용 19%, 약물 중단 부작용 6%, 사망 1건

자료: ClinicalTrials.gov, DB금융투자

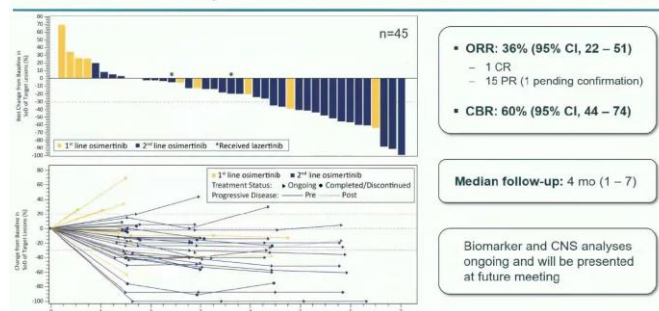
도표 147. Lazertinib, Amivantamab 병용 1b상 임상 디자인



자료: ESMO, DB금융투자

도표 148. Lazertinib, Amivantamab 병용 1b상 타그리스 내성 환자 대상 결과

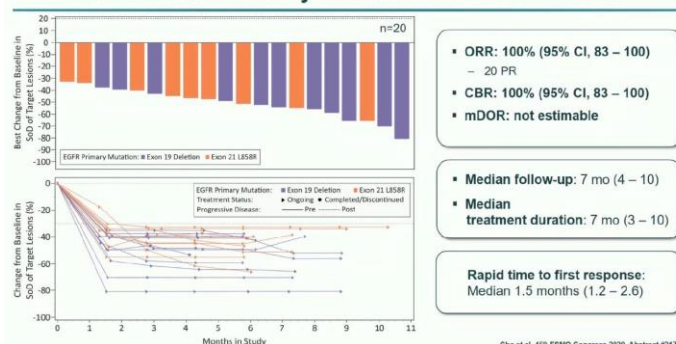
Combination Efficacy: Osimertinib-resistant, Chemo-naïve Patients



자료: ESMO, DB금융투자

도표 149. Lazertinib, Amivantamab 병용 1b상 초치료 환자 대상 결과

Combination Efficacy in Treatment-naïve Patients



자료: ESMO, DB금융투자

도표 150. 레이저티닙 단독 임상 결과 비교

	ASCO 2020(레이저티닙)	AURA(타그리소)	AURA2(타그리소)	AURA3(타그리소)	FLAURA(타그리소)
Phase	Phase 1/2 PartC	Phase 1/2	Phase 2	Phase 3	Phase 3 - 1차
환자 군	T790M(+) 240mg	(용량 증가) 20mg~240mg (용량 확장) 20mg~240mg (1차 치료 코호트) (80mg 코호트) (80mg 연장 코호트) (일본 코호트)	T790M(+) 80mg 투여군	T790M(+) 시험군 : osimertinib 80mg 대조군 : Pemetrexed	시험군 : osimertinib 대조군 : Gefetinib/Erlotinib
N 수	78명	603명	210명	416명(시험군 279, 대조군 140)	556명(시험군 279, 대조군 277)
Endpoints	1차 내약성, 안전성, ORR	1차 ORR, BOR	1차 ORR 2차 PFS, DoR, DCR	1차 PFS 2차 ORR, DCR	1차 mPFS, PFS 2차 DoR, DCR, OS 등
mPFS	T790M(+) 11.0m	T790M(+) 9.7m T790M(-) 2.8m T790M(+) 80mg 투여군 12.3m	8.6m	시험군 10.1m 대조군 4.4m	시험군 18.9m 대조군 10.2m
ORR(%)	T790M(+) 57.9%	T790M(+) 61% T790M(-) 21%	71%	시험군 71% 대조군 31%	시험군 76.7% 대조군 69%
OS	N/A	N/A	1 year OS rate 81%	N/A	시험군 38.6m 대조군 31.8m

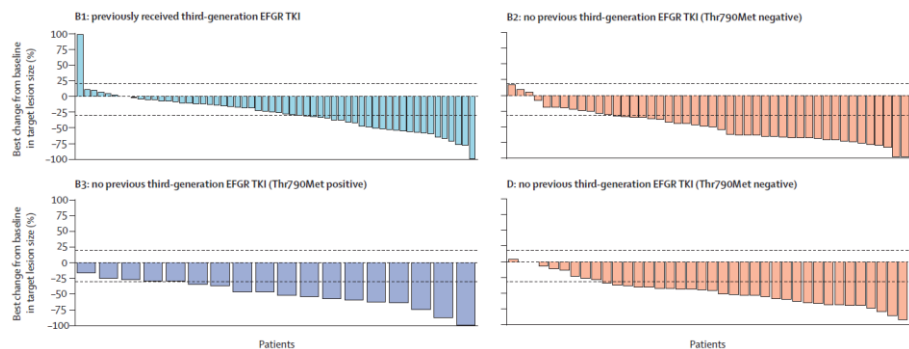
자료: 산업 자료, DB금융투자

아스트라제네카도 MET 변이에 주목하고 있다

타그리소도
MET 변이 대상
임상 진행 중

타그리소의 개발사 아스트라제네카도 Met amplification 변이에 주목하고 있다. 아스트라제네카는 Met amplification에 의한 타그리소 내성 환자를 대상으로 타그리소와 MET kinase 저해제 savolitinib의 병용 2상(SAVANNAH study)를 진행 중이며 21년 8월 종료가 예상된다(ClinicalTrials.gov). 타그리소와 savolitinib 병용 1상 TATTON study에서 긍정적 결과를 일부 확인한 만큼 추후 임상 2상 결과 발표가 중요한 관전포인트가 될 것으로 생각된다.

도표 151. TATTON study 결과



자료: Lancet(2020), DB금융투자

3. FLT3/AXL 저해제, 잠재력이 큰 파이프라인

AACR 2020에서 보여준 결과

21년 폐암
대상 임상 1상
진입 예정

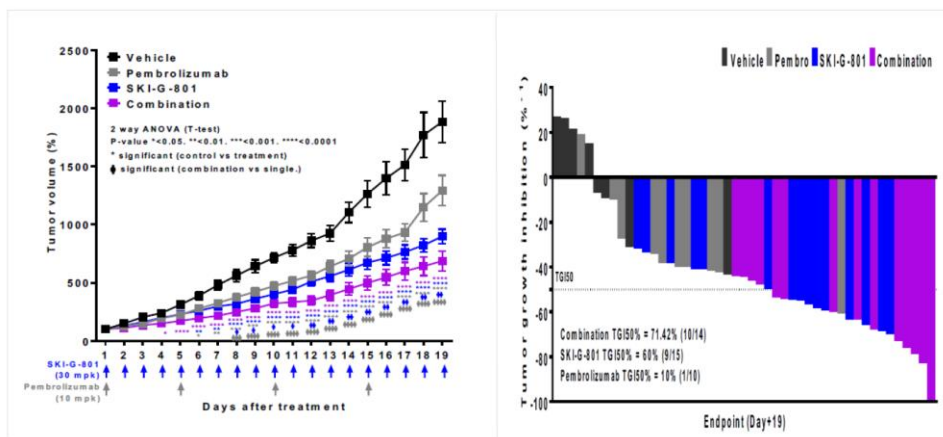
동사의 SKI-G-801은 FLT3와 AXL을 동시에 저해하는 기전의 파이프라인으로 AML(Acute Myelogenous Leukemia, 급성 골수성 백혈병) 적응증으로 임상 1상 진행 중이며 21년 상반기 첫 결과를 확인할 수 있을 것으로 예상된다. 또한 21년 내 폐암을 대상으로 한 임상 1상 환자 투약이 시작될 예정이다.

SKI-G-801은 2020 AACR에서 PDX 모델을 이용한 전임상 결과를 발표하였다. PDX(Patient derived xenograft, 환자 유래 이종이식) 모델은 환자의 암 조직을 쥐에 이식한 후 항암제를 투여하여 효능을 확인하는 시험이다. PDX 모델은 쥐의 면역세포를 제거하고 인간의 면역을 이식하며 암 세포가 아니라 조직을 이식하여 종양미세환경을 만들 수 있다는 점에서 항암제의 효과를 확인하기에 적합하다.

AACR
2020에서
발표한 결과

SKI-G-801은 소세포폐암 조직을 이식한 PDX 모델에서 키트루다 병용군과 단독군 모두에서 우수한 효능을 보였다. 암 조직 50% 성장 억제를 의미하는 TG50%(Tumor growth inhibition) 쥐 비율을 확인한 결과, 키트루다 단독은 10%, SKI-G-801 단독은 60%, 키트루다와 SKI-G-801 병용군은 71%의 효과를 나타냈다. 전임상 결과이나 키트루다 병용 요법으로서의 가능성을 보여준 결과이다.

도표 152. PDX 모델 결과



자료: 오스코텍, DB금융투자

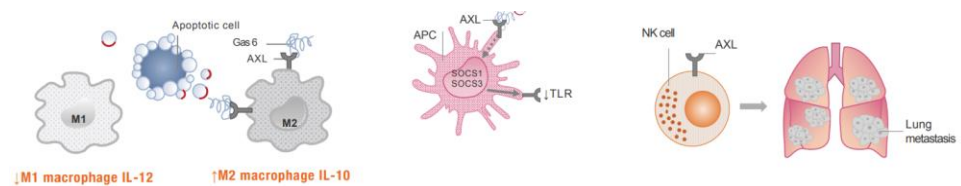
SKI-G-801, 면역관문억제제 병용 요법으로의 가능성

AXL은 Tyrosine Kinase 수용체로 Gas6가 결합하여 활성화되며, 세포의 증식, 면역 억제, 작용을 한다. 비정상적으로 활성화된 AXL 신호는 암의 진행과 전이 내성과 밀접한 관계가 있으며, 종양 주변의 환경과 염증, 약물 등에 의해 과발현 된다고 알려져 있다. AXL가 면역 세포에(선천 면역 세포, NK, 수지상세포, 대식세포 등) 과발현되면 면역 세포의 기능이 저하되며, 암세포에 과발현될 경우 EMT(Epithelial-Mesenchymal Transition)에 의해 암 세포의 전이가 촉진된다.

경쟁
파이프라인은
면역관문억제제
병용 임상 진행

AXL 발현이 anti PD-1 치료 실패와 연관성이 높다는 연구 결과가 있으며, 면역 세포의 활성을 조절하는 작용 기전을 바탕으로 면역관문억제제와의 병용에 활용될 수 있을 것으로 기대된다. 실제 가장 앞선 파이프라인인 BergenBio 의 Bemcentinib은 머크와 파트너십을 맺고 키트루다 병용으로 비소세포 폐암 2상을 진행 중이다.

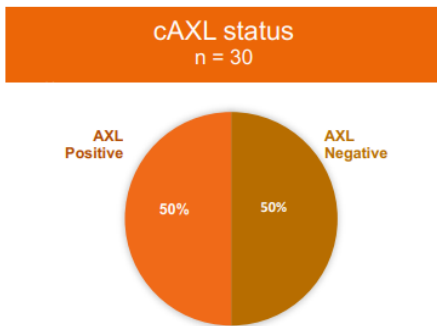
도표 153. AXL의 작용



자료: BergenBio, DB금융투자

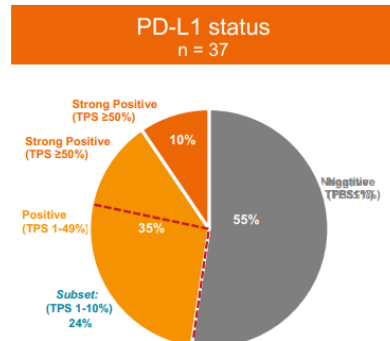
Bemcentinib은 현재 비소세포폐암, 흑색종, AML 적응증으로 임상 진행 중이다. 19년 ASCO에서 1차 chemotherapy에 반응하지 않는 비소세포폐암 환자 대상 키트루다 병용 임상 2상 중간 결과를 발표하였으며, AXL 양성 환자에서 33%의 반응율을 확인하였다. PD-L1 발현율 1% 미만 환자가 55%를 차지했던 것을 감안하면 충분히 고무적인 결과라고 판단된다.

도표 154. Bemcentinib NSCLC 임상 2상 AXL 비율



자료: NEJM(2012), DB금융투자

도표 155. Bemcentinib NSCLC 임상 2상 PD-L1 발현율



자료: NEJM(2012), DB금융투자

대차대조표

12월 결산(십억원)	2015	2016	2017	2018	2019
유동자산	31	18	30	57	55
현금및현금성자산	2	3	20	26	49
매출채권및기타채권	4	6	4	19	1
재고자산	11	1	1	1	1
비유동자산	19	11	11	13	17
유형자산	9	8	9	12	16
무형자산	10	1	1	1	1
투자자산	0	0	0	0	0
자산총계	49	29	41	70	72
유동부채	22	9	12	16	14
매입채무및기타채무	4	0	1	1	0
단기차입금및단기사채	11	3	3	9	5
유동성장기부채	7	5	8	0	0
비유동부채	1	3	3	3	4
사채및장기차입금	0	2	2	2	1
부채총계	23	12	15	19	18
자본금	12	13	14	14	15
자본잉여금	34	38	50	70	96
이익잉여금	-22	-40	-46	-42	-65
비지배주주지분	1	2	4	5	3
자본총계	27	17	26	52	54

현금흐름표

12월 결산(십억원)	2015	2016	2017	2018	2019
영업활동현금흐름	1	-8	-4	-5	0
당기순이익	0	-9	-6	4	-25
현금유출이없는비용및수익	2	5	1	4	8
영업활동무형자산상각비	1	0	0	0	1
영업관련자산부채변동	0	-2	2	-12	21
매출채권및기타채권의감소	0	-6	2	-14	16
재고자산의감소	-2	0	0	0	0
매입채무및기타채무의증가	2	4	0	1	-1
투자활동현금흐름	-10	11	3	-8	2
CAPEX	0	0	0	2	4
투자자산의손증	0	0	0	0	0
재무활동현금흐름	10	-1	18	19	21
사채및장기차입금의 증가	6	-7	3	0	-5
자본금및자본잉여금의증가	5	5	12	21	27
배당금지급	0	0	0	0	0
기타현금흐름	0	0	-1	0	0
현금의증가	0	1	16	7	23
기초현금	2	2	3	20	26
기말현금	2	3	20	26	49

자료: 오스코텍 DB금융투자 주: IFRS 연결기준

손익계산서

12월 결산(십억원)	2015	2016	2017	2018	2019
매출액	18	4	4	19	4
매출원가	10	1	2	2	2
매출총이익	8	2	2	16	2
판매비	6	2	3	3	7
영업이익	1	-7	-6	6	-20
EBITDA	1	-6	-5	6	-19
영업외손익	-1	-4	0	-1	-3
금융손익	-1	-1	0	-1	-1
투자손익	0	0	0	0	0
기타영업외손익	0	-3	0	0	-2
세전이익	0	-10	-6	5	-23
중간사업이익	0	0	0	0	0
당기순이익	0	-9	-6	4	-25
지배주주지분순이익	0	-8	-6	3	-22
비지배주주지분순이익	0	-1	-1	1	-3
총포괄이익	1	-9	-6	5	-25
증감률(%YoY)					
매출액	7.2	-80.6	10.0	378.5	-76.6
영업이익	흑전	적전	적지	흑전	적전
EPS	흑전	적전	적지	흑전	적전

주: K-IFRS 회계기준 개정으로 기존의 기타영업수익/비용 항목은 제외됨

주요 투자지표

12월 결산(원 %, 배)	2015	2016	2017	2018	2019
주당지표(원)					
EPS	17	-330	-221	127	-795
BPS	1,081	558	780	1,621	1,708
DPS	0	0	0	0	0
Multiple(배)					
P/E	422.6	NA	NA	177.5	NA
P/B	6.5	12.8	21.1	13.9	14.1
EV/EBITDA	143.9	NA	NA	92.2	NA
수익성(%)					
영업이익률	3.7	-187.3	-148.5	33.0	-454.5
EBITDA마진	6.5	-176.3	-140.4	34.7	-440.3
순이익률	2.0	-262.1	-163.2	22.9	-571.4
ROE	1.5	-42.9	-30.2	11.1	-47.1
ROA	0.8	-23.9	-18.5	7.7	-35.0
ROIC	2.6	-25.3	-33.4	20.3	-82.8
안정성및기타					
부채비율(%)	83.9	72.8	58.1	36.0	33.2
이자보상배율(배)	1.0	-9.6	-12.0	4.9	-16.4
배당성향(배)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

Compliance Notice

- 자료 발간일 현재 본 자료를 작성한 조사분석담당자와 그 배우자는 해당종목과 재산적 이해관계가 없습니다.
- 당사는 자료 발간일 현재 지난 1년간 위 조사분석자료에 언급한 종목들의 IPO 대표주관업무 수행한 사실이 없습니다.
- 당사는 자료 발간일 현재 위 조사분석자료에 언급된 종목의 지분을 1%이상 보유하고 있지 않습니다.
- 당사는 자료 발간일 현재 조사분석자료에 언급된 법인과 "독점규제 및 공정거래에 관한 법률" 제2조 제3호에 따른 계열회사의 관계에 있지 않습니다.
- 동 자료내용은 기관투자가 등 제 3자에게 사전 제공된 사실이 없습니다.
- 이 자료에 게재된 내용들은 본인의 의견을 정확하게 반영하고 있으며, 외부의 부당한 압력이나 간섭없이 작성되었음을 확인합니다.
- 본 조사자료는 고객의 투자참고용으로 작성된 것이며, 당사의 리서치센터가 신뢰할 수 있는 자료 및 정보로부터 얻어진 것이나 당사가 그 정확성이나 완전성을 보장할 수 없으므로 어떠한 경우에도 고객의 증권투자결과에 대한 법적 책임소재의 증빙자료로 사용될 수 없습니다. 본 조사자료는 당사의 허락없이 무단 복제 및 배포할 수 없습니다.
- 발행주식수 변동 시 목표주가와 괴리율은 수정주가를 기준으로 산출하였습니다.

1년간 투자의견 비율 (2020-10-07 기준) - 매수(88.8%) 중립(11.2%) 매도(0.0%)

기업 투자의견은 향후 12개월간 당사 KOSPI 목표 대비 초과 상승률 기준임

- Buy: 초과 상승률 10%p 이상
- Hold: 초과 상승률 -10~10%p
- Underperform: 초과 상승률 -10%p 미만

업종 투자의견은 향후 12개월간 당사 KOSPI 목표 대비 초과 상승률 기준임

- Overweight: 초과 상승률 10%p 이상
- Neutral: 초과 상승률 -10~10%p
- Underweight: 초과 상승률 -10%p 미만

오스코텍 현주가 및 목표주가 차트



최근 2년간 투자의견 및 목표주가 변경

일자	투자의견	목표주가	괴리율(%) 평균 최고/최저	일자	투자의견	목표주가	괴리율(%) 평균 최고/최저
----	------	------	--------------------	----	------	------	--------------------



본 사

본사 영업부 02) 369-3200 서울특별시 영등포구 국제금융로8길 32 (DB금융투자빌딩 1~2층)

대전 · 충청지역

대전 042) 522-6600 대전광역시 서구 둔산서로 59 (고운손빌딩 2층)
청주 043) 253-9400 충청북도 청주시 흥덕구 풍년로 205번길 57 (WM타워 5층)

서울지역

강남금융센터 02) 3474-9000 서울특별시 서초구 강남대로 341 (삼원빌딩 3층)
DB금융센터 02) 3011-5000 서울특별시 강남구 테헤란로 432 (DB금융센터빌딩 3층)
청담금융센터 02) 514-1414 서울특별시 강남구 영동대로 644 (원일빌딩 2층)
목동금융센터 02) 2636-6000 서울특별시 양천구 목동서로 159-1 (CBS기독교방송 1층)
울지로금융센터 02) 753-9000 서울특별시 중구 남대문로 113 (DB다동빌딩 3층)
잠실 02) 419-6200 서울특별시 송파구 올림픽로 35 다길 42 (루터회관 1층)

부산 · 경상지역

남포 051) 242-6000 부산광역시 중구 구덕로 90 (남포메디칼센터 2층)
부산 051) 515-6200 부산광역시 동래구 총렬대로 353 (BNK부산은행 2층)
센텀 051) 741-7200 부산광역시 해운대구 센텀동로 9 (대우트럼프스퀘어 2층)
양산 055) 388-0900 경상남도 양산시 양산역6길 9 (BYC빌딩 204호)
창원 055) 600-5500 경상남도 창원시 의창구 원이대로 320 (더시티세븐 3층)
대구금융센터 053) 476-4000 대구광역시 수성구 무학로 99 (호연빌딩 2층)

경기지역

분당 031) 718-7000 경기도 성남시 분당구 성남대로 32 (보명프라자 4층)
인천 032) 518-3434 인천광역시 부평구 길주로 633 (메디캐슬빌딩 2층)
평촌 031) 382-6200 경기도 안양시 동안구 시민대로 194 (하나은행빌딩 4층)
진접 031) 572-4020 경기도 남양주시 진접읍 장현천로 20 (광장빌딩 3층)
화성향남 031) 366-0900 경기도 화성시 향남읍 삼천병마로 216 (중앙빌딩 3층)

광주 · 전라지역

광주 062) 655-3400 광주광역시 남구 봉선로 164 (삼환빌딩 4층)
전주 063) 229-2211 전라북도 전주시 완산구 홍산로 254 (코튼빌딩 6층)

강원지역

원주 033) 765-9400 강원도 원주시 서원대로 406 (리더스타워 3층)

본 조사자료는 고객의 투자참고용으로 작성된 것이며, 당사의 리서치센터가 신뢰할 수 있는 자료 및 정보로부터 얻어진 것이나 당사가 그 정확성이나 완전성을 보장할 수 없으므로 어떠한 경우에도 고객의 증권투자결과에 대한 법적 책임소재의 증빙자료로 사용될 수 없습니다. 본 조사자료는 당사의 허락없이 무단 복제 및 배포할 수 없습니다.