

이수애플리스 (086890.KQ)

임상결과로 증명하는 기업

바이오시밀러 상업화 경험을 바탕으로 바이오신약 개발 전문 업체로 변모 중. 표적항암제 ISU104의 임상 1상 중간결과 ESMO(유럽암학회) 발표. 우수한 안정성, 유효성으로 적응증 확대 및 플랫폼 기술에 적용 기대

ISU104, 경쟁약보다 우수한 임상결과 발표

ISU104는 ErbB3(HER3) 타겟의 표적항암제로 9월 ESMO(유럽암학회)에서 임상 1상 중간결과를 발표. 1mg/kg에서 20mg/kg까지 고용량 투여에도 15명에서 약물과 관련 있는 grade 3이상의 심각한 부작용 환자는 0명. 우수한 안정성 결과 확보. 지난 6월 ASCO(미국임상종양학회)에서 발표된 Celldex社의 경쟁파이프라인 CDX-3379의 임상 2상 결과와 비교 시, 두경부암 환자에서 CDX-3379의 DSR은 53.3%(15명 중 8명)를 기록하였으나, ISU104의 DSR은 85.7%(7명 중 6명)로 우월. CDX-3379가 얼비투스 병용요법 임상 결과였음을 고려하면, 향후 진행될 ISU104+ 얼비투스 병용 임상(1상 part B)에선 더욱 뛰어난 약효가 기대됨

ISU104의 확장성을 고려한다면 지금의 시가총액은 너무 저평가다

이번 임상결과, 두경부암에서 가장 뛰어난 약효를 보였으나, 유방암, 대장암 환자에서도 가능성을 보임. 향후 적응증 확대 가능성 또한 주목. 한편, 바이오마커연구를 통해 ErbB3 발현량에 따른 약효 차이를 나타낼 가능성 발견. 향후 진행될 임상 2상에선 환자 스크리닝 단계에서 바이오마커 적용을 통한 임상 성공 가능성 확대 예상. 또한 동사의 ISU104 기반으로, 이중항체, ADC(항체-약물 융합 기술), 세포치료제 기술 등 적용 범위의 확장이 가능하며, 지난 7월 생명공학연구소 과제 선정을 통해 ErbB3 타겟의 CAR-NK 개발 연구 개시. 글로벌 업체와 기술이전을 통한 파이프라인 가치 확대 기대

항체 신약 항암제 개발 전문 업체로 도약

동사는 이수화학(지분 31.9% 보유)의 바이오 사업부문 자회사. 매출액 대비 75% R&D 투자. 임직원 167명(R&D 74명). 3종의 바이오시밀러 국내 사업화 경험 보유. 이를 바탕으로 first-in-class 바이오 항체신약 ISU104(ErbB3 타겟, 두경부암)의 국내 임상 1상 중. 한편, 세계최초 SC제형 B형 혈우병 치료제 ISU304, 미국 Catalyst Biosciences社와 공동개발, 남아공 2b상 진행 중. 신약개발 전문 바이오업체로 도약, 이로 인한 기업가치 리레이팅 시점 도래 판단

Not Rated

현재가 ('19/10/08)	6,570원
업종	 제약
KOSPI / KOSDAQ	2,046.25 / 635.41
시가총액(보통주)	174.9십억원
발행주식수(보통주)	26.6백만주
52주 최고가('19/04/16)	9,590원
최저가('19/08/06)	4,815원
평균거래대금(60일)	1,097백만원
배당수익률(2019E)	0.00%
외국인지분율	0.9%
주요주주	
이수화학 외 11 인	37.2%

주가상승률	3개월	6개월	12개월
절대수익률 (%)	0.2	-17.5	-20.8
상대수익률 (%p)	5.4	-2.3	-4.4

	2016	2017	2018	2019E
매출액	19.1	19.5	16.7	19.7
증감률	66.1	2.1	-13.9	17.8
영업이익	-3.1	-8.0	-12.6	-11.9
증감률	적지	적지	적지	적지
영업이익률	-16.2	-41.0	-75.1	-60.2
(지배지분)순이익	-4.4	-8.7	-13.0	-11.5
EPS	-211	-413	-493	-433
증감률	적지	적지	적지	적지
PER	N/A	N/A	N/A	N/A
PBR	3.8	3.5	2.8	3.6
EV/EBITDA	N/A	N/A	N/A	N/A
ROE	-9.7	-16.6	-21.3	-21.4
부채비율	33.0	25.3	16.9	106.8
순차입금	-6.5	-22.1	-11.3	-41.3

단위: 십억원, %, 원, 배
 주: EPS, PER, PBR, ROE는 지배지분 기준
 자료: NH투자증권 리서치본부 전망

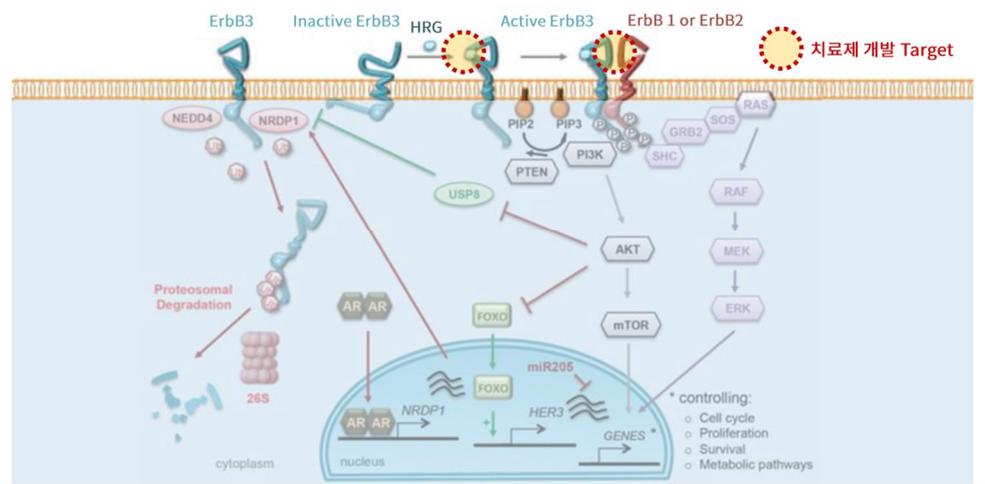


Analyst 구완성
 02)768-7977, william.ku@nhq.com
Jr. Analyst 나관준
 02)768-7581, ryan.ra@nhq.com

1. ISU104, 새로운 ErbB3 타겟의 표적항암제

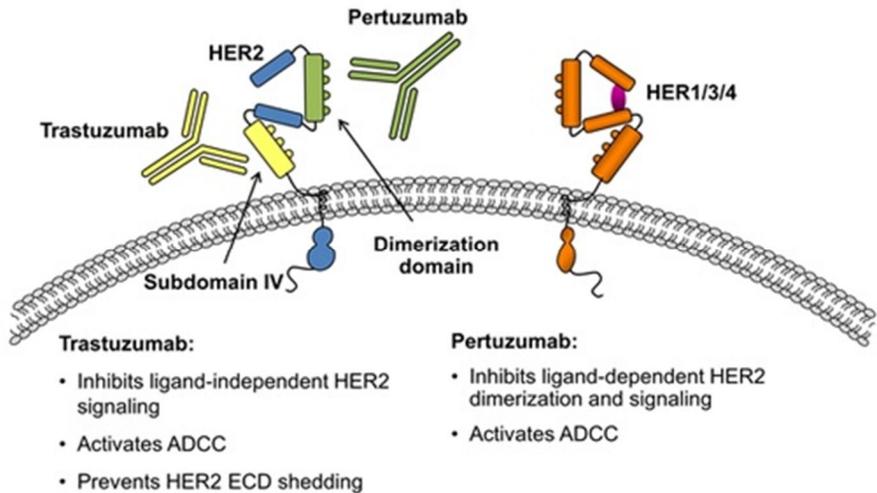
ErbB3는 EGFR 패밀리의 일종으로 HER3와 동일한 명칭이다. ErbB1은 EGFR과 동일하며 비소세포폐암 암세포에서 과발현 되어 있는 타겟이다. ErbB2는 HER2로 주로 유방암에서 과발현 되어 있다. 암세포 증식에서 EGFR, HER2 대비, ErbB3의 중요성은 비교적 나중에 알려졌다. 왜냐하면 정상시 ErbB3는 비활성 상태이며, 암세포 증식과 직접적 상관관계가 없기 때문이다. 그러나 HER2-HER2 결합이 억제되면, 우회 경로로 HER2-ErbB3(HER3)가 결합하며 암세포 증식과 밀접한 관련성을 갖게 된다. 로슈의 항암제 퍼제타(Perjeta)가 허셉틴과 병용으로 사용되는 이유는 바로 HER2와 HER3가 결합하는 부위를 차단함으로써 우회 경로까지 억제할 수 있기 때문이다. 애플론의 AC101 또한 HER2의 또 다른 부위에 결합하여 HER2-HER3를 차단한다.

그림1. ISU104 작용기전



자료: 이수엠플지스, NH 투자증권 리서치본부

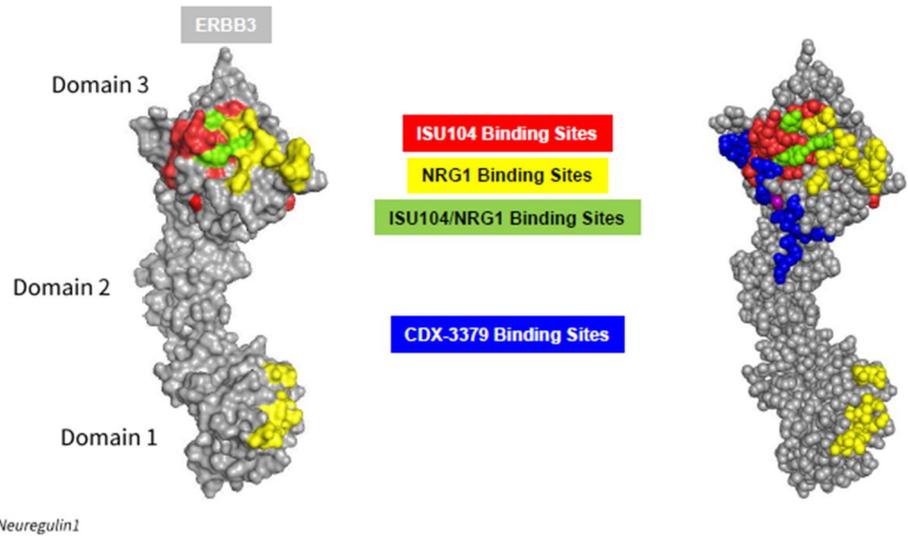
그림2. Perjeta 작용 기전: HER2 수용체에 Herceptin과는 다른 epitope에 결합



자료: medscape.org, NH투자증권 리서치본부

동사의 ISU104는 ErbB3가 HER2와 결합하기 전, 활성화 과정에서 HRG(heregulin)라는 리간드와 결합해야 된다는 사실에 주목하여 이를 차단할 수 있는 항체신약을 개발하고 있다. 참고로 HRG는 NRG 1(Neuregulin 1)의 isoform(이성질체) 중 하나이다. ErbB3를 타겟으로 하는 항체신약은 동사 외에도 미국 Celldex사의 CDX-3379가 임상 2상 단계에서 개발 중이다. 그러나 ISU104는 CDX-7739와 차별화된 결합부위를 나타내며, NRG 1 결합부위와 더 밀접히 관련되어 있어, 이론적으로 더 높은 활성도 높은 임상 효과가 기대되는 약물이다.

그림3. 동일 타겟에서 ISU104와 CDX-3379의 결합부위 차이



자료: 이수애플리스, NH 투자증권 리서치본부

2. 9월 유럽암학회에서 임상 1상 중간결과 발표

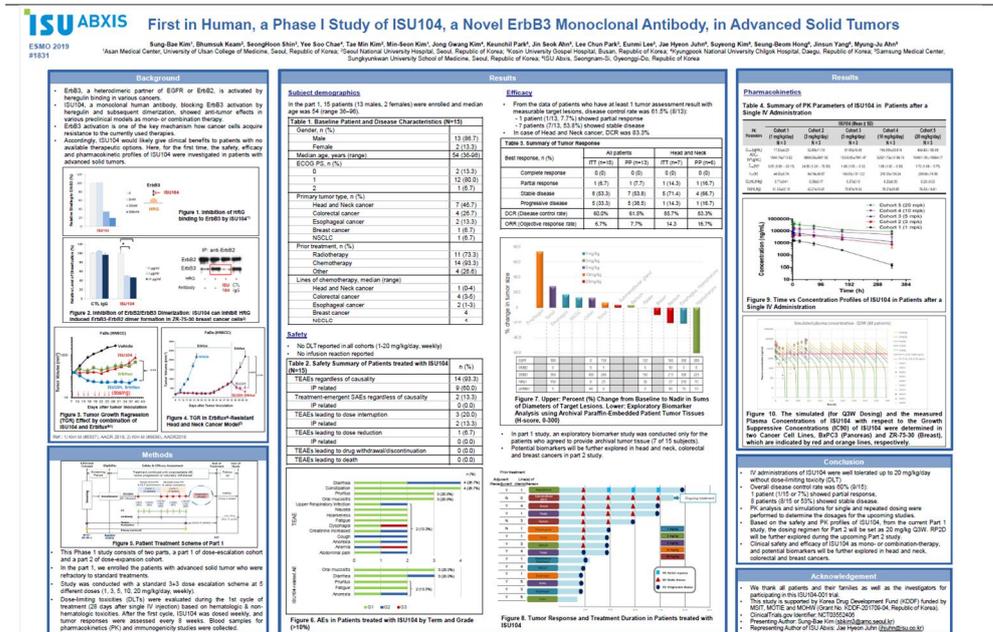
이번 ESMO 2019(유럽암학회)는 9월 27일부터 10월 1일까지 스페인 바르셀로나에서 개최되었다. 동사는 아산병원을 비롯한 국내 5개 병원에서 진행 중인 임상 1상의 part A 결과를 발표했다. 약의 용량을 1mg/kg부터 20mg/kg까지 5개 용량군으로 15명 대상으로 진행한 결과이다. 또한 지난 10월 8일 언론 보도를 통해 ISU104 임상 1상의 part B가 진행된다고 밝혔다. 이는 전이성 두경부암 환자 및 편평상피세포암 환자 18명 대상 임상이며, 2020년말까지 완료할 계획이다. part A가 ISU104 단독요법 임상이었다면, part B는 ISU104+ 얼비투스(cetuximab) 병용요법 임상이다. 또한 part B의 환자들은 고용량인 20mg/kg로 투여할 계획이다.

표 1. ISU104 국내 임상 1상 개요

항목	내용
평가대상	ISU104
개발사	이수애플리스
적응증	진행성 고형암
임상국가	한국
임상개시	2018.4.27
환자수	55명
1차치표	최대내성용량(MTD)
2차치표	독성평가, 면역원성, Cmax, AUC, ORR, DCR, PFS
NCT Number	NCT03552406

자료: Clinicaltrials.gov, NH 투자증권 리서치본부

그림4. ISU104 국내 1상 중간결과 ESMO 발표 포스터

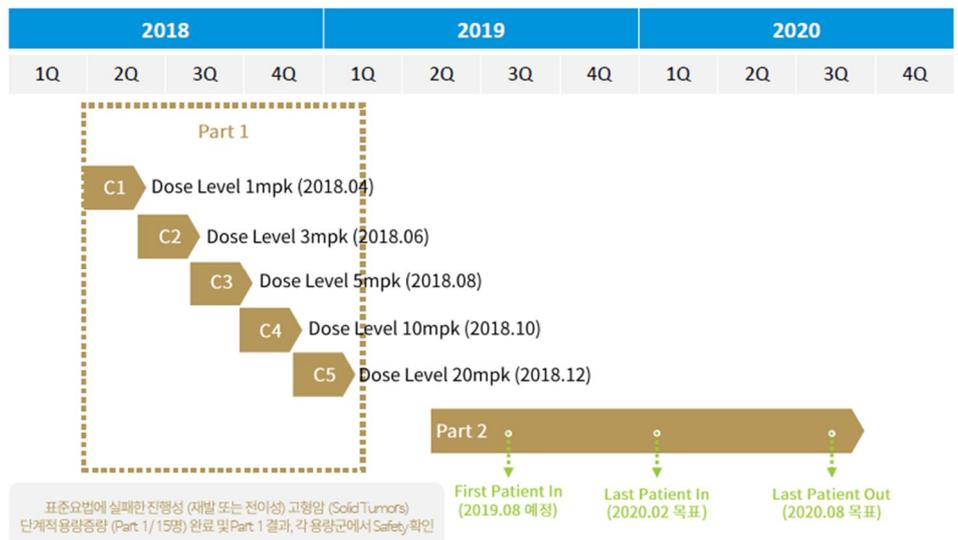


자료: 이수애플리스, NH 투자증권 리서치본부

3. 약물과 관련성 있는 심각한 부작용 환자 0명

앞서 언급한 것처럼 1상의 part A 과정에선 1mg/kg부터 20mg/kg까지 dosing escalation 실험을 진행하였다. 20mg/kg는 평균 몸무게 70kg의 환자에게 항체 1400mg을 투여하며, 이는 상당히 고용량이다. 그럼에도 불구하고 이번 임상결과에서 고무적인 안정성 데이터를 확보하였다. 전체 15명 환자 중 모든 부작용을 나타낸 환자는 14명이었으며, 그 중 약물과의 상관관계가 있는 환자가 9명으로 보고되었다. 그러나 grade 3 이상의 심각한 부작용을 나타낸 환자는 2명이었으며, 그 중 약물과의 상관관계가 있는 환자는 0명으로 보고되었다. 아직 최대 내약 용량이 규명된 것은 아니나, 용량 조절에 있어서 상당한 유연성이 생긴 긍정적 결과로 판단한다.

그림5. ISU104 국내 1상 투약 일정



자료: 이수엠피스, NH 투자증권 리서치본부

그림6. ISU104 국내 1상 중간 결과: 약물과 상관성 있는 심각한 부작용 환자 0명

	n (%)
TEAEs regardless of causality	14 (93.3)
IP related	9 (60.0)
Treatment-emergent SAEs regardless of causality	2 (13.3)
IP related	0 (0.0)
TEAEs leading to dose interruption	3 (20.0)
IP related	2 (13.3)
TEAEs leading to dose reduction	1 (6.7)
IP related	0 (0.0)
TEAEs leading to drug withdrawal/discontinuation	0 (0.0)
TEAEs leading to death	0 (0.0)

자료: 이수엠피스, NH 투자증권 리서치본부

4. 경쟁약 대비 약효 결과 우수

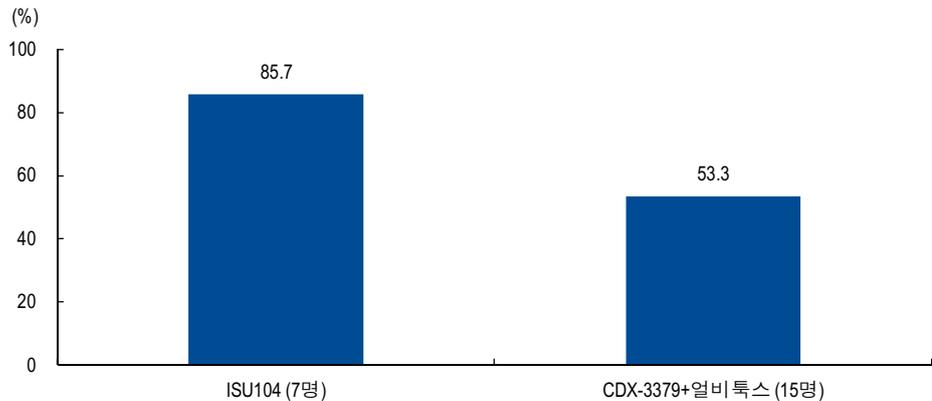
ErbB3는 약물 타겟으로 알려진 역사는 길지 않으며, Merrimack Pharmaceuticals와 같은 앞서가던 업체가 3상 임상 2상에서 실패하면서(2018년) 경쟁 파이프라인이 상대적으로 적은 영역이다. 동사의 ISU104 보다 앞선 단계의 임상 파이프라인으로는 Celldex의 CDX-3379가 있다. CDX-3379의 임상 2상 결과는 지난 6월 ASCO(미국임상종양학회)에서 공개되었으며, ISU104의 임상 1상 중간결과는 ESMO에서 공개되었다. CDX-3379는 알비투스 병용임상 결과였으며, ISU104는 단독요법 결과였다. 완전관해(CR), 부분관해(PR), 안정병변(SD) 환자수를 더한 숫자를 전체 환자수를 나눈 값인 DCR(Disease Control Rate)을 통해 두 약물의 약효를 간접비교해 보았다. 두경부암 환자에서 특히 ISU104의 약효가 우수함을 확인할 수 있다. ISU104는 7명의 환자에서 85%의 DCR을 기록하였으며, CDX-3379는 15명의 환자에서 53%를 기록하였다. ISU104는 임상 1상이고, 단독요법임에도 불구하고 더 뛰어난 약효를 나타내며 현재 진행 중인 임상 1상 part B에서 병용요법 결과에 대한 기대감을 높이고 있다.

그림7. ISU104 국내 1상 중간 결과: 전체 환자에서 DCR 33%, 두경부암 환자에서 DCR 85%

Best response, n (%)	All patients		Head and Neck	
	ITT (n=15)	PP (n=13)	ITT (n=7)	PP (n=6)
Complete response	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Partial response	1 (6.7)	1 (7.7)	1 (14.3)	1 (16.7)
Stable disease	8 (53.3)	7 (53.8)	5 (71.4)	4 (66.7)
Progressive disease	5 (33.3)	5 (38.5)	1 (14.3)	1 (16.7)
DCR (Disease control rate)	60.0%	61.5%	85.7%	83.3%
ORR (Objective response rate)	6.7%	7.7%	14.3	16.7%

자료: 이수엠플지스, NH 투자증권 리서치본부

그림8. 두경부암 환자에서 ISU104와 CDX-3379 임상결과 비교



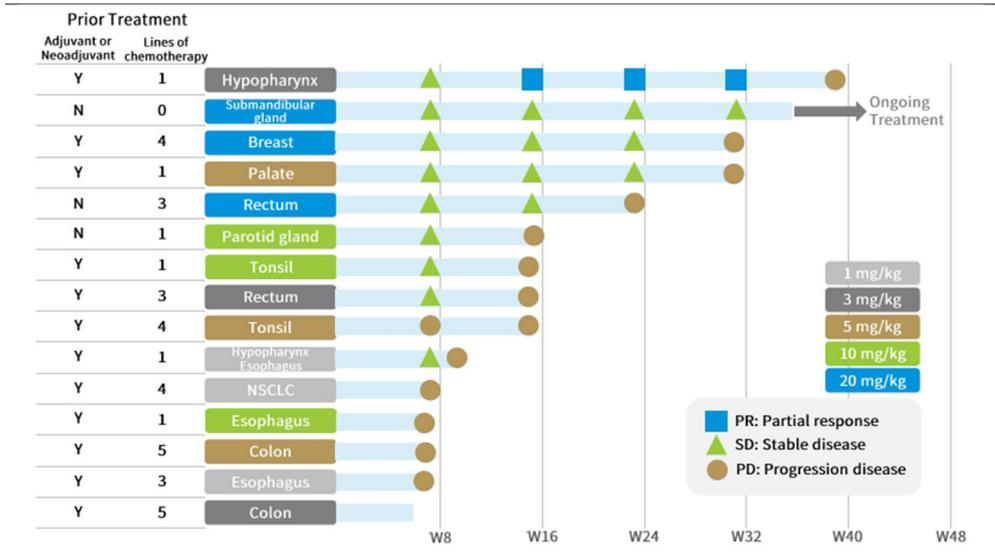
자료: ASCO 2019, ESMO 2019, NH 투자증권 리서치본부

5. 두경부암 이외 대장암, 유방암으로 확장 가능

지금 진행 중인 ISU104의 임상 과정에서 위암 환자는 모집이 쉽지 않았다. 위암은 조기진단 기술의 발전으로 종양의 크기가 작은 상태에서 바로바로 제거가 수월하며, 현존 치료제가 다수 있기 때문에 unmet needs가 낮다고 판단하였다. 따라서 동사는 전략적으로 ISU104의 약효가 가장 뛰어나며, 치료제에 대한 unmet needs가 높은 두경부암으로 먼저 개발하고 있다. 두경부암은 1차적으로 방사선 치료가 많이 쓰이나 불편하며, 약물 치료로는 얼비투스 단독요법이 1차 치료제이나, 병의 예후가 나쁘므로 ISU104 + 얼비투스 병용요법의 시장성은 더욱 부각될 것으로 예상된다.

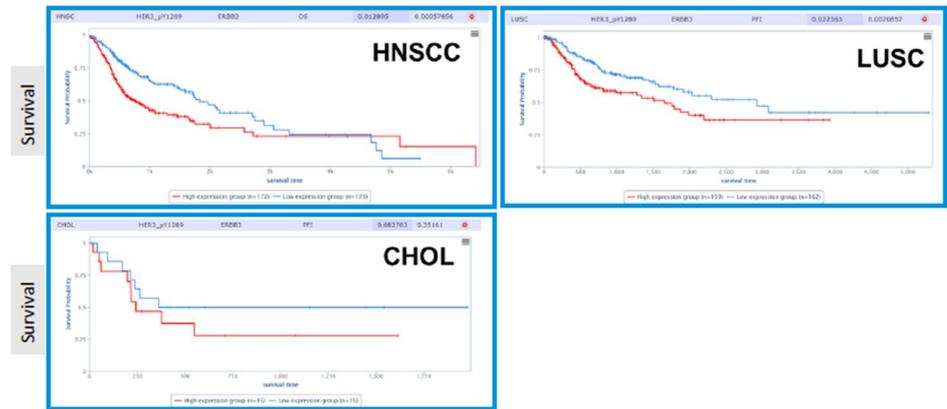
이번에 발표된 15명 전체 결과를 보면, ISU104의 약효가 두경부암에서 가장 뛰어났으나, 유방암, 대장암에서 가능성을 보이는 약효 결과가 나왔다. 따라서 ErbB3가 발현된 대장암, 유방암 환자 대상으로도 향후 적응증 확장을 기대할 수 있다. 또한 향후 바이오마커 연구를 바탕으로 치료제에 대한 반응성이 높은 환자에게 선별적으로 적용 가능한 연구 또한 지속할 계획이다. 한편, 지난 7월 생명공학연구원 과제에 선정이 되어 ISU104 항체를 기반으로 한 CAR-NK 세포치료제 개발도 연구를 개시했다. 이외에도 이중항체, ADC(항체-약물 융합 기술)를 적용한 ErbB3 타겟의 약물 개발로 ISU104의 잠재 시장 가치는 확대될 것으로 전망한다.

그림9. ISU104 국내 1상 중간결과: 15명 전체 약효 결과



자료: 이수엠플리스, NH 투자증권 리서치본부

그림10. 바이오마커(pErbB3) 수치에 따른 환자 생존기간 차이



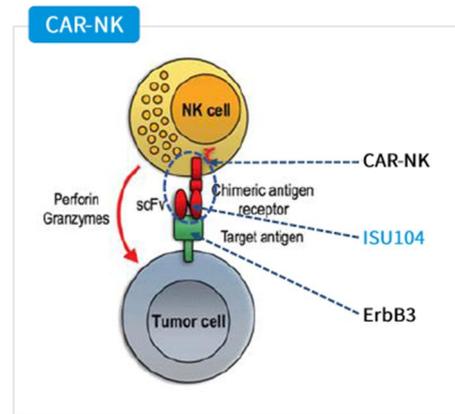
자료: 이수애플리스, NH 투자증권 리서치본부

그림11. ErbB3 타겟의 이중항체, ADC 등 개발 가능

Ab Platform Technology		
Bi-specific antibody	Simultaneously bind to two different types of antigen	
ADC (Antibody Drug Conjugate)	New class of highly potent biopharmaceutical drug composed of an antibody linked, via a chemical linker, to a biologically active drug or cytotoxic compound	
AOC (Antibody Oligonucleotide Conjugate)	Complementary oligos are conjugated to the user selected antibody. The oligo-antibody conjugates are pooled and hybridized to capture oligos in the well to create an antibody array.	

자료: 이수애플리스, NH 투자증권 리서치본부

그림12. ISU104를 적용한 CAR-NK 개발



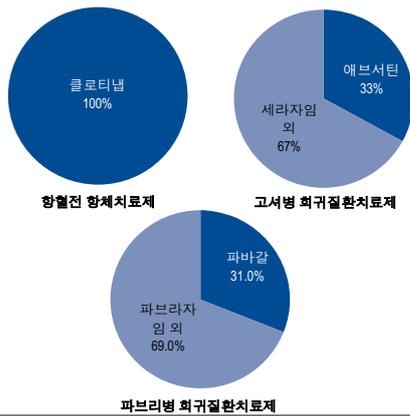
자료: 이수애플리스, NH 투자증권 리서치본부

그림13. 이수앱지스 R&D 파이프라인 현황



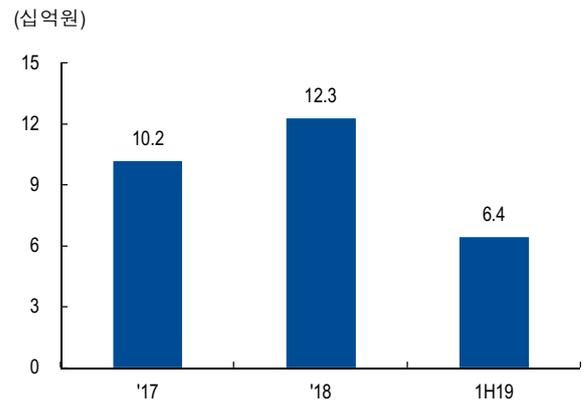
자료: 이수앱지스, NH 투자증권 리서치본부

그림14. 이수앱지스 제품 국내 M/S 현황 (1H19 기준)



자료: 전자공시시스템, NH 투자증권 리서치본부

그림15. 이수앱지스 R&D투자 추이



자료: 전자공시시스템, NH 투자증권 리서치본부

STATEMENT OF COMPREHENSIVE INCOME				
(십억원)	2016/12A	2017/12A	2018/12A	2019/12E
매출액	19.1	19.5	16.7	19.7
증감률 (%)	66.1	2.1	-13.9	17.8
매출원가	7.4	9.3	9.1	9.9
매출총이익	11.6	10.2	7.6	9.9
Gross 마진 (%)	61.1	52.4	45.4	50.1
판매비와 일반관리비	14.8	18.2	20.2	21.8
영업이익	-3.1	-8.0	-12.6	-11.9
증감률 (%)	적지	적지	적지	적지
OP 마진 (%)	-16.4	-41.4	-75.1	-60.2
EBITDA	-0.4	-5.2	-9.3	-8.3
영업외손익	-1.2	-0.7	-0.4	0.3
금융수익(비용)	-1.0	-0.6	-0.2	0.3
기타영업외손익	-0.2	-0.1	-0.2	0.0
중속, 관계기업관련손익	0.0	0.0	0.0	0.0
세전계속사업이익	-4.4	-8.7	-13.0	-11.5
법인세비용	0.0	0.0	0.0	0.0
계속사업이익	-4.4	-8.7	-13.0	-11.5
당기순이익	-4.4	-8.7	-13.0	-11.5
증감률 (%)	적지	적지	적지	적지
Net 마진 (%)	-22.9	-44.9	-77.6	-58.5
지배주주지분 순이익	-4.4	-8.7	-13.0	-11.5
비지배주주지분 순이익	0.0	0.0	0.0	0.0
기타포괄이익	-0.1	-0.3	0.5	0.0
총포괄이익	-4.4	-9.0	-12.5	-11.5

Valuation / Profitability / Stability				
	2016/12A	2017/12A	2018/12A	2019/12E
PER(X)	N/A	N/A	N/A	N/A
PBR(X)	3.8	3.5	2.8	3.6
PCR(X)	425.7	-41.5	-20.6	-21.1
PSR(X)	8.7	9.5	10.0	8.9
EV/EBITDA(X)	N/A	N/A	N/A	N/A
EV/EBIT(X)	N/A	N/A	N/A	N/A
EPS(W)	-211	-413	-493	-433
BPS(W)	2,081	2,486	2,244	1,810
SPS(W)	921	921	636	741
자기자본이익률(ROE, %)	-9.7	-16.6	-21.3	-21.4
총자산이익률(ROA, %)	-6.8	-12.9	-17.6	-13.6
투자자본이익률 (ROIC, %)	-8.7	-21.0	-27.8	-24.4
배당수익률(%)	0.0	0.0	0.0	0.0
배당성장(%)	0.0	0.0	0.0	0.0
총현금배당금(십억원)	0	0	0	0
보통주 주당배당금(W)	0	0	0	0
순부채(현금)/자기자본(%)	-15.0	-35.7	-19.0	-85.6
총부채/ 자기자본(%)	33.0	25.3	16.9	106.8
이자발생부채	8	8	2	2
유동비율(%)	410.8	506.0	664.9	1,060.7
총발행주식수(mn)	21	25	27	27
액면가(W)	500	500	500	500
주가(W)	8,004	8,780	6,360	6,570
시가총액(십억원)	166	219	169	175

STATEMENT OF FINANCIAL POSITION				
(십억원)	2016/12A	2017/12A	2018/12A	2019/12E
현금및현금성자산	12.5	16.8	12.1	41.9
매출채권	3.0	3.5	4.2	4.6
유동자산	35.0	53.1	40.0	72.9
유형자산	11.3	12.6	17.7	15.6
투자자산	2.5	3.7	2.7	3.1
비유동자산	22.5	24.6	29.8	26.8
자산총계	57.5	77.8	69.8	99.7
단기성부채	5.4	5.8	1.2	1.2
매입채무	0.8	1.7	1.8	2.1
유동부채	8.5	10.5	6.0	6.9
장기성부채	3.0	1.8	0.6	0.6
장기충당부채	2.1	2.6	3.1	3.7
비유동부채	5.7	5.2	4.1	44.6
부채총계	14.3	15.7	10.1	51.5
자본금	9.9	12.5	13.3	13.3
자본잉여금	79.4	104.6	113.9	113.9
이익잉여금	-46.0	-55.0	-68.4	-79.9
비지배주주지분	0.0	0.0	0.0	0.0
자본총계	43.3	62.1	59.7	48.2

CASH FLOW STATEMENT				
(십억원)	2016/12A	2017/12A	2018/12A	2019/12E
영업활동 현금흐름	-2.7	-6.9	-13.4	30.4
당기순이익	-4.4	-8.7	-13.0	-11.5
+ 유/무형자산상각비	2.7	2.8	3.3	3.6
+ 중속, 관계기업관련손익	0.0	0.0	0.0	0.0
+ 외화환산손실(이익)	0.0	0.0	0.1	0.0
Gross Cash Flow	0.4	-4.5	-8.1	-8.3
- 운전자본의증가(감소)	-2.5	-1.9	-5.1	38.4
투자활동 현금흐름	18.6	-15.4	4.7	-0.7
+ 유형자산 감소	0.0	0.0	0.0	0.0
- 유형자산 증가(CAPEX)	-1.6	-2.8	-6.1	0.0
+ 투자자산의매각(취득)	0.1	-1.2	1.1	-0.5
Free Cash Flow	-4.4	-9.7	-19.4	30.4
Net Cash Flow	15.9	-22.3	-8.7	29.7
재무활동현금흐름	-10.0	26.7	4.4	0.0
자기자본 증가	1.1	27.8	10.2	0.0
부채증감	-11.1	-1.1	-5.8	0.0
현금의증가	5.9	4.3	-4.2	29.2
기말현금 및 현금성자산	12.5	16.9	12.6	41.9
기말 순부채(순현금)	-6.5	-22.1	-11.3	-41.3

종목 투자등급(Stock Ratings) 및 투자등급 분포 고지

- 투자등급(Ratings): 목표주가 제시일 현재가 기준으로 향후 12개월간 종목의 목표수익률에 따라
 - Buy : 15% 초과
 - Hold : -15% ~ 15%
 - Sell : -15% 미만

- 당사의 한국 내 상장기업에 대한 투자의견 분포는 다음과 같습니다. (2019년 10월 4일 기준)
 - 투자의견 분포

Buy	Hold	Sell
77.8%	22.2%	0.0%

- 당사의 개별 기업에 대한 투자의견은 변경되는 주기가 정해져 있지 않습니다. 당사는 투자의견 비율을 주간 단위로 집계하여 기재하고 있으니 참조하시기 바랍니다.

Compliance Notice

- 당사는 자료 작성일 현재 '이수옵지스의 발행주식 등을 1% 이상 보유하고 있지 않습니다.
- 당사는 동 자료를 기관투자자 또는 제3자에게 사전 제공한 사실이 없습니다.
- 동 자료의 금융투자분석사와 배무자는 자료 작성일 현재 동 자료상에 언급된 기업들의 금융투자상품 및 권리를 보유하고 있지 않습니다.
- 본 자료는 당사 공식 Coverage 기업의 자료가 아니며, 정보제공을 목적으로 투자자에게 제공하는 참고자료입니다. 따라서 당사의 공식 투자의견, 목표주가는 제시하지 않습니다.
- 동 자료에 게시된 내용들은 본인의 의견을 정확하게 반영하고 있으며, 외부의 부당한 압력이나 간섭 없이 작성되었음을 확인합니다.

고지 사항

본 조사분석자료에 수록된 내용은 당사 리서치본부의 금융투자분석사가 신뢰할 만한 자료 및 정보를 바탕으로 최선을 다해 분석한 결과이나 그 정확성이나 완전성을 보장할 수 없습니다. 따라서 투자자의 투자판단을 위해 작성된 것이며 어떠한 경우에도 주식 등 금융투자상품 투자의 결과에 대한 법적 책임소재를 판단하기 위한 증빙자료로 사용될 수 없습니다. 본 조사분석자료는 당사의 저작물로서 모든 지적 재산권은 당사에 귀속되며 당사의 동의 없이 복제, 배포, 전송, 변형, 대여할 수 없습니다.