

2020. 3. 17

헬스케어팀

서근희, Ph.D.
Analyst
keunhee.seo@samsung.com
02 2020 7788

정준영
Research Associate
junyoung.jeong@samsung.com
02 2020 7869

▶ AT A GLANCE

에스티팜 (237690 KS, 25,800원)		
투자의견	BUY	
목표주가:	37,000원	43.4%
올리패스 (244460 KS, 10,000원)		
투자의견	Not Rated	
목표주가:	n/a	
올릭스 (226950 KS, 25,000원)		
투자의견	Not Rated	
목표주가:	n/a	

헬스케어 (OVERWEIGHT)

올해의 승부수는 '올리고'

- 올리고 CMO 업체 에스티팜 추천 (Buy, 37,000원 제시): 글로벌 올리고 치료제 시장 성장에 따른 CMO 수요 분산, 수주 확대를 통한 실적 성장 전망.
- 에스티팜, 올리고 CMO 수주 확대로 2020년 실적 턴어라운드 기대. RNAi 플랫폼 기업 올리패스, 올릭스 2020-2021년 임상 결과를 통한 기술 경쟁력 확보 전망.

WHAT'S THE STORY

국내 올리고 CMO 업체 에스티팜 추천: 올리고 치료제 관련 국내 기업은 에스티팜, 올리패스, 올릭스, 압타바이오 등이 있음. 최선호주 에스티팜 투자 의견 Buy, 목표주가 37,000원 제시. 2020년부터 올리고 API 수주 확대를 통한 실적 개선 기대. RNAi 플랫폼 기업 올릭스, 올리패스, 효능 검증 (human PoC)까지 관심 권고.

올리고 치료제 시장 성장 요인: 올리고 치료제 적용 가능한 질환 범위 확대로 해당 플랫폼 기술을 활용한 신약 개발 증가. 현재 올리고 치료제 개발은 1) 희귀질환에서 만성질환으로, 2) 정맥주사 (IV), 척주주사 (IT)에서 국소주사, 피하주사 (SC)로 확장 중. FDA 승인받은 RNAi 치료제는 Onpattro (Alnylam), Spinraza (Biogen/Ionis) 등 희귀 질환 치료제로 국한. 하지만 4Q20, Novartis/The Medicines/Alnylam의 이상지질혈증 치료제 Inclisiran FDA 허가 예정. 해당 약물은 160만명 환자 타겟하는 만성질환 치료제. 현재 간 관련 만성질환 치료제 개발 확대 (B형 간염 바이러스, 비알콜성 지방간염 등). 향후 신경 질환, 안과 질환, 심장질환, 암 등 다양한 분야에 RNAi 치료제 적용 확대.

글로벌 제약사 R&D 전략: 키트루다, 오피디보 수준의 블록버스터급 항암제 출현 가능성 감소. 항암제 시장보다는 1) 근원적인 치료가 가능하며, 2) 비싼 약가를 받을 수 있는 시장에 대한 선호 확대. Roche, 허셉틴, 리톡산 바이오시밀러로 매출 급감. 최근 3종의 항암제 개발을 중단, RNAi 기반 치료제를 Sarepta (PMO 기술), Dicerna (GalNAc-siRNA 기술)로부터 인수하면서 새로운 전략 구사.

플랫폼 기술 보유한 바이오 기업에게 수요 분산 기대: 최근 글로벌 제약/바이오 기업과 올리고 플랫폼 보유한 바이오 기업과의 공동 개발 확대. 현재 FDA 승인받은 약물을 보유한 Alnylam, Ionis, Sarepta, Dicerna, Arrowhead와 같이 플랫폼 기술이 인증된 일부 업체만이 글로벌 제약사와의 공동 개발 중. 해당 기업의 연구 인력 제한적. RNAi 치료제 관심 증가로 RNAi 플랫폼 기술을 보유한 다른 바이오기업으로 수요 분산 기대.

플랫폼 기반 회사의 성장 모멘텀: 국내 올리고 플랫폼 기술 보유 업체는 글로벌 제약사와의 공동 개발 기회를 얻기 위해 경쟁사의 플랫폼 기술 대비 우수성, 안전성 등 입증 필요. 올리패스, 4Q20 내 영국 임상 1a상, 호주 임상 1b상 완료 및 1Q20 내 결과 확인 및 올릭스, 2021년 임상 2상 결과 확인 가능.

올리고 CMO 수주 확대: 올리고 치료제 개발 확대로 위탁생산 (CMO) 수요 증가 기대. 주요 올리고 CMO 업체 Avecia, Agilent, 에스티팜의 합산 연간 생산 가능한 규모는 3톤 추정. 현재 상업화 단계의 올리고 치료제는 희귀 질환에 국한, 필요한 연간 생산 규모 1~5kg 내외. 하지만 현재 임상 2상, 임상 3상 단계 파이프라인 상업화 성공 시 필요한 연간 생산 규모는 2.3톤 내외로 추정되면서, 수요 대비 CMO 공급 부족. 에스티팜, 연내 올리고 CMO 수주 확대를 통한 실적 개선 기대.

REPORT

CONTENTS

01	올해의 승부수는 “올리고”	1p
	올리고 치료제 시장 성장 요인: 만성 질환 영역으로 확대 글로벌 제약사 R&D 전략: 올리고 치료제 포트폴리오 확보	
02	에스티팜: 올리고 CMO로 새로운 도약 (Top pick)	19p
	올리고 치료제 개발 확대로 CMO 수요 분산 전망 2020년부터 올리고 치료제 CMO 수요 확대로 실적 개선 기대	
03	올리패스: OLP-1002, 글로벌 임상 순항 중	33p
	OPNA (Olipass PNA) 플랫폼 회사: 우수한 세포 투과성이 장점 4Q20, OLP-1002 임상 1a 및 1b 결과 발표로 플랫폼 경쟁력 입증	
04	올릭스: 진흙 속 숨은 진주	37p
	cp-asiRNA 및 GalNAc 플랫폼 회사: 글로벌 시장으로 진출할 수 있는 요건 충족 2Q20 OLX101 FDA 임상 2상 및 연내 OLX301D, OLX301A FDA 임상 1상 개시 모멘텀	

점점 진화 중인 RNAi 치료제

올해의 승부수는 RNAi 치료제

클래식한 신약 개발에서 벗어난 차세대 플랫폼

국내 올리고 기업 투자 포인트

국내 RNAi 트리거 기반 올리고 (이하 RNAi 치료제) 치료제 관련 업체에 대한 관심 권고: 올리고 치료제 관련 국내 기업은 CMO 업체인 에스티팜, PNA 플랫폼 기술을 보유한 올리팜스, siRNA 기반 플랫폼 기술 보유한 올릭스, 압타머 기술을 가진 압타바이오 등이 있다.

에스티팜, 올리고 치료제 전방 사업 성장과 더불어 CMO 사업 성장 기대되면서 커버리지 개시 (투자의견 Buy, 목표주가 37,000원): 에스티팜은 2020년 올리고 API 수주 확대에 실적 개선이 본격화될 것으로 기대된다. 1Q20 incisiran FDA 허가 신청, 4Q20 IONIS-HTT Rx FDA 허가 신청 등 전방 사업 시장 성장을 확인할 수 있는 주요 모멘텀도 유효하다. 올리고 치료제 개발이 확대되면서, 위탁생산 (CMO) 수요가 증가하고 있다. 주요 올리고 CMO 업체 Nitto Denko Avecia, Agilent, 에스티팜의 합산 연간 생산 가능한 규모는 3톤으로 예상된다. 현재 상업화 단계의 올리고 치료제는 희귀 질환에 국한되어 있기 때문에 필요한 연간 생산 규모는 1~5kg 내외지만, 임상 2상, 임상 3상 단계의 파이프라인이 상업화 성공 시 필요한 연간 생산 규모는 2020년 30kg에서 2023년 2.4톤으로 추정된다. 올리고 수요 대비 CMO 공급이 타이트하기 때문에 에스티팜의 수주 확대에 따른 올리고 CMO 공장 가동률 지속 상승을 가정해 볼 수 있다.

RNAi 플랫폼 기술의 차별성은 전달 효율에서 결정: 국내 RNAi 치료제 플랫폼을 보유한 기업은 올릭스, 올리팜스가 있다. 글로벌 R&D 개발 방향성을 토대로 각각의 기업이 보유한 RNAi 플랫폼 기술의 경쟁력을 따져볼 필요가 있다. RNAi 플랫폼 기술의 경쟁력은 약물의 전달 효율 (혈중 내 안전성, 세포 투과성 등)에 기인한다.

올리팜스, OPNA 플랫폼: 올리팜스는 RNAi 기반의 PNA (Peptide Nucleic Acid) 치료제 개발 회사로 OPNA 플랫폼은 타깃 mRNA와 상보적으로 결합할 수 있는 antisenseoligo (ASO)로 이루어져있다. 세포 내 약물의 안전성을 높이기 위해 염기의 Phosphodiester 결합을 peptide 결합으로 치환했으며, 세포 투과성을 개선하기 위해 특정 염기를 변형하여 양이온 인지질을 결합시켰다. 다른 경쟁사의 RNAi 플랫폼 기술 대비 전달 효율성이 우수하여 소량 투약만으로 효능이 발현되며, 안구 점안액, 경구 투약까지 가능할 것으로 기대된다.

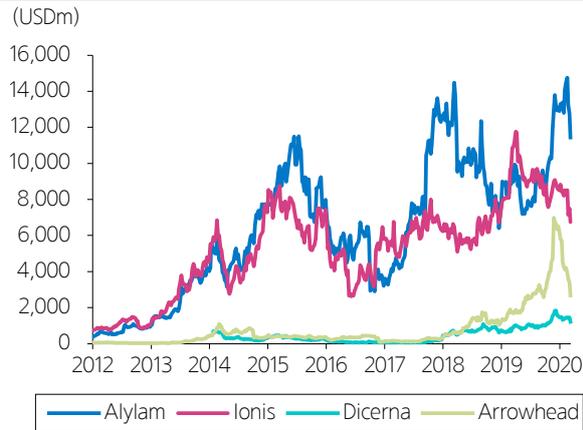
올리팜스의 2020년 주요 모멘텀은 다음과 같다. 비마약성 진통제 OLP-1002의 호주 임상 1b상 개시 및 4Q20-1Q21 임상 1a상 및 임상 1b상이 완료될 예정이다. OLP-1002 임상 결과에서 소량 투약 (올리팜스 100ug vs 경쟁사 100mg)만으로 효능이 발현될 것으로 기대된다. 2021년에는 특별한 전달체 없이 피하 주사 외에 안구 점안액, 경구용 치료제로 임상 1상을 개시할 예정이다.

올릭스, cp-asiRNA 플랫폼 및 GalNAc 플랫폼 확보: 올릭스는 RNAi 기반의 siRNA 치료제 개발 회사로 cp-asiRNA 플랫폼은 타깃 mRNA와 상보적으로 결합할 수 있는 비대칭의 dsRNA (double-stranded

RNA)와 세포 투과성을 높이는 콜레스테롤로 구성되어 있다. 세포 내 약물의 안전성을 높이기 위해 dsRNA는 2'-OH를 2'-Ome, 2'-F 등의 변형을 주었으며, 오버행 말단에는 염기의 Phosphodiester (PO) 결합을 Phosphorothioate (PS) 결합으로 일부 변형했다.

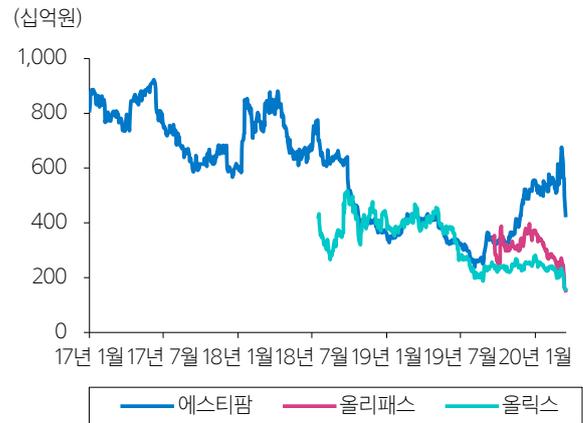
올릭스는 2020년 임상 개시 및 GalNAc 플랫폼 기술 확보 등의 모멘텀이 있다. 1H20, 간으로의 전달효율을 개선한 GalNAc 플랫폼 기술 확보를 통해 글로벌 바이오테크와 공동 개발 계약 체결 기대 및 비대항체 치료제 OLX101 임상 결과에서 환자 대상 PoC (Proof of Concept, 효능검증) 데이터 확보를 통한 플랫폼 기술 입증으로 기업 가치가 재평가 받을 것으로 기대된다.

글로벌 올리고 관련 업체 시가 총액 추이



자료: Bloomberg, 삼성증권

국내 올리고 관련 업체 시가 총액 추이



자료: Quantwise, 삼성증권

글로벌 올리고 치료제 개발 업체 2020년 주요 카탈리스트

개발사	제품/성분	질환	주요 모멘텀	
	Onpattro	ATTR 아밀로이드증	2020, 브라질 허가 및 발매 국가 확대	
	GIVLAARI	급성 간성 포르피린증	1H20, EMA 허가 2020-mid, ENBISION 임상 결과	
	nutrisiran	ATTR 아밀로이드증	1H20, HELIOS-A 환자 모집 완료 2020, HELIOS-B 환자 모집 완료	
	Alnylam	lumasiran	원발성 옥살산뇨증	1H20, EMA 허가 신청 2H20, FDA/EMA 허가 획득 2020-mid, ILLUMINATE 임상 3상 결과 발표
		inclisiran	이상지질혈증	2H20, FDA 허가 예정
		ALN-HSD	비알콜성지방간염	2020년 임상 1상 IND 신청
		ALN-LEC	ALECT2 아밀로이드증	2020년 임상 1상 IND 신청
Ionis	IONIS-C9Rx		2020년 임상 3상 개시	
	AKCEA-APOCIII-LR			
	희귀질환, 암, 심장질환, 신경질환 등		2020년 임상 2상 개시	
	경구투약, 폐 흡입, 심장질환, 희귀질환, 암		2020년 PoC 임상 결과 확인	
Dicerna	nedosiran	원발성 옥살산뇨증	1H20, PHYOX 임상 3상 결과 발표 1H20, PHYOX2 임상 환자 등록 완료	
	RG6346	B형 간염 치료제	mid-20, 임상 1상 PoC 결과	
	DCR-A1AT	A1AT 간 질환	2H20, 임상 1/2상 첫 환자 투약	
	LY3561774	심장질환	2H20, 임상 1상 IND 신청	
	GalXC 플랫폼		2020, 간 외의 다른 조직으로의 전달 확인	
Arrowhead	ARO-ENaC	폐 섬유증	1H20, 임상 승인	
	ARO-APOC3	고 글리세리드 혈증	2020, 임상 3상 개시	
	ARO-ANG3	이상지질혈증	2020, 임상 3상 개시	

자료: 각 사, 삼성증권 정리

국내 올리고 치료제 관련 업체 2020년 주요 카탈리스트

국내 업체	제품/성분	질환	주요 모멘텀
에스티팜			2020, 고지혈증 치료제 세컨 밴더 선정 기대 4Q20, inclisiran FDA 허가 4Q20, 헌팅턴병 원료 의약품 추가 수주 (N/A) 2H20, B형 간염, 염증성 장질환 치료제 수주
	OLX-101	비대흉터 치료제	1H20, FDA 임상 2상 IND 신청 4Q20, 국내 임상 2상 완료
올릭스	OLX301A, OLX301D	안과 질환	2020, FDA 임상 1상 IND 신청
	GalNac 플랫폼		GalNac 플랫폼 기술 확보 (Linker)
올리패스	OLP-1002	비마약성 진통제	1Q20, 골관절염 환자 대상 호주 임상 1b상 개시 4Q20-1Q21, 건강한 사람 대상 영국 임상 1a상 완료 4Q20-1Q21, 골관절염 환자 대상 호주 임상 1b상 완료 2020-2021, 14C 부착한 OLP-1002로 Human PK 임상 개시
	OLP-1003	당뇨성 망막증	2020-2021, OLP-1003 전임상 개시

자료: 각 사, 삼성증권 정리

RNAi의 글로벌 동향

RNAi 치료제 시장 성장: RNAi 치료제의 적용 영역이 확장되면서 플랫폼 기술의 중요성 및 CMO 생산에 대한 수요 증가가 전망된다. 올리고 치료제 적용 가능한 질환 범위 확대로 해당 플랫폼 기술을 활용한 신약 개발이 증가하고 있다. 현재 올리고 치료제 개발은 1) 희귀질환에서 만성질환으로, 2) 정맥주사 (intravenous infusion, IV), 수막공간내투여/척수주사 (intrathecal administration, IT)에서 피하주사 (subcutaneous injection, SC), 국소 주사 (topical injection)로 확장 중에 있다.

희귀 질환에서 만성질환: 현재 FDA 승인받은 RNAi 약물은 Onpatro (patisiran, 다발신경병증을 동반한 hATTR 아밀로이드증 치료제), Spinraza (nusinersen, 척수성근위축증 치료제) 등 희귀 질환 치료 목적으로 국한되어 있지만, 앞으로는 많은 환자수를 타겟하는 만성질환에 대해 치료 목적으로 개발될 예정이다. 대표적으로 Alnylam의 inclisiran은 이상지질혈증 치료제로 임상 3상을 완료했으며, 처방 가능한 환자수는 160만 명으로 추정된다. 그 외에 Quark Pharmaceuticals의 OP-1002 (p53 저해제, Silence therapeutics로부터 L/I)는 신손상 (kidney injury) 환자 대상 임상 3상 중에 있으며, PF-655는 (RTP801 저해제) 습성 노인성 황반변성 (wet age-related macular degeneration) 환자 대상 임상 1/2상을 완료했다.

간을 넘어서: 현재 RNAi 치료제는 간 외에도 신장, 안과 질환, CNS (Central nervous system) 질환에 대해 임상 시험도 진행되고 있다. 현재까지는 간과 관련된 질환에 대한 치료제로 FDA 허가를 받았으나, 향후 2년 내에는 간 외의 다른 질환에 대한 치료제로 FDA 승인을 받을 것으로 예상된다. 향후 5년에는 정맥 주사 형태의 RNAi 또는 국소 투약 RNAi 치료제의 현재 한계를 넘어설 수 있도록 기술 또한 지금 보다 현저히 개선될 것이다. 정맥 주사가 가능한 전달체의 진화 (생분해성 이온화된 지질; biodegradable ionizable lipids, 엑소좀; exosome 등)나, 폐, 소화 기관 등의 점막을 통과할 수 있는 중성의 친수성을 가진 전달체가 개발될 것이다.

글로벌 제약사의 R&D 동향: 면역항암제 키트루다, 오피디보 수준의 블록버스터급 항암제 출현 가능성 낮아지면서, 항암제 시장보다는 1) 근원적인 치료가 가능하며, 2) 비싼 약가를 받을 수 있는 시장에 대한 선호도가 늘어나고 있다. Roche는 항암제 허셉틴, 리톡산의 바이오시밀러가 등장하면서 매출이 급감했다. 최근 Roche는 3종의 항암제 개발을 중단하면서, RNAi 기반 치료제에 대해 Sarepta (PMO 기반 치료제), Dicerna (기반 치료제)로부터 인수하는 새로운 R&D 전략을 구사하고 있다.

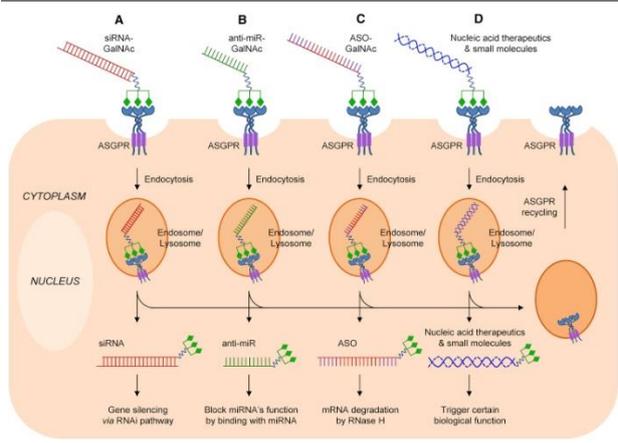
Alnylam, GalNac 플랫폼의 선구자: Alnylam은 최초로 GalNac가 결합된 Givosiran (급성 간성포르피린 증 치료제)에 대해 2019년 FDA 승인을 획득한 GalNac 플랫폼 기술의 원조이다. GalNac 기술에 대한 시장에서의 수요는 늘어났으나, Alnylam의 연구 자원이 제한적이기 때문에 GalNac 기술을 보유한 다른 바이오 기업에 대해서도 관심이 높아졌다.

Dicerna, Alnylam과는 다른 GalNac 기술: Dicerna의 GalXC 플랫폼 기술은 DsiRNA (Dicer substrate short-interfering RNA)에 GalNac을 붙여줌으로써 간세포의 타겟 수용체에 특이적으로 결합할 수 있다. Dicerna는 2018년 Eli Lilly와 심장 대사 질환, 신경퇴행성 질환, 통증 분야와 관련된 신약 개발을 위한 공동 연구 협력을 위해 5.5억달러 규모의 계약을 체결했다. 2019년에는 Roche 및 Novo Nordisk와 각각 DCR-HBVS (B형 간염 치료제)에 대한 권리 이전으로 16.7억달러, NASH (비알콜성 지방간염) 치료제 개발을 위한 공동 연구에 대해 38억달러 규모로 계약을 체결했다.

Arrowhead, GalNAc으로 다시 일어서다: Arrowhead의 기존 플랫폼인 DPC (ARC-EX1)은 NAG, CDM, MLP 등으로 구성되어 있다. NAG (N-acetyl-galactosamin)과 간 세포 표면의 수용체와의 결합을 통해 RNAi 치료제의 간 세포로 전달을 도와주며, MLP (melittin-like peptide)는 소포체로부터 RNAi 치료제의 탈출을 도와준다. 하지만 해당 플랫폼 기술을 접목한 RNAi 치료제는 임상에서 미미한 효능을 보이며 임상을 중단했다.

이후 Arrowhead는 새로운 TRiM 플랫폼 기술을 개발, GalNAc과 결합시켜 간으로의 전달 효율을 개선 시켰다. 그 결과 2018년 Janssen과 HBV 치료제 ARO-HBV (JNJ-45,89)에 대한 권리를 35억달러 규모로 기술 이전 계약을 체결했다. Arrowhead는 TRiM 플랫폼 기술을 폐질환, 고형암 등으로 적응증을 확대하고자 한다. 연내 폐섬유증을 시작으로 근육 질환 등에 대해 10개 파이프라인의 임상 진입을 목표로 한다. 최근 JP모건 헬스케어 컨퍼런스에서 Arrowhead CEO인 Christopher Anzalone은 RNAi 플랫폼 기술이 간을 넘어서 다른 질환에 적용되게 될 경우 기업 가치가 6조원 이상을 매겨질 것이라며 인터뷰를 했다.

GalNAc 기술



자료: Huang, Mol Ther Nucleic Acids, 2017, 삼성증권

글로벌 올리고 치료제 개발 업체 GalNAc 플랫폼 기술

개발사	플랫폼 기술	GalNAc	Type
Ionis	LICA (Ligand-Conjugated Antisense)	Yes	C
Anylam	GalNAc-ESC	Yes	A
Dicer	GalXC	Yes	A
Arrowhead	TRiM	Yes	A
Silence	GalNAc-siRNA	Yes	A

자료: 각 사 정리, 삼성증권

IONIS 파이프라인

후보물질	타겟	적응증	조직	개발단계	파트너
IONIS-HTT _{RX} (RG6042)	HTT	헌팅틴	뇌	임상 3상	Roche
Tofersen (IONIS-SOD1)	SOD1	루게릭	뇌	임상 3상	Biogen
IONIS-MAPT _{RX}	MAPT	알츠하이머	뇌	임상 2상	Biogen
IONS-C9 _{RX}	C9	루게릭	뇌	임상 2상	Biogen
ION859	LRRK2	파킨슨	뇌	임상 2상	Biogen
IONIS-DNM2-2.5 _{RX}	DNM2	중심핵성근증		임상 1상	Dynacure
AKCEA-APO(a)-L _{RX}	APO(a)	심혈관 질환	간	임상 3상	Akcea/Novartis
AKCEA-TTR-L _{RX}	TTR	ATTR 심장근육병증	간	임상 3상	Akcea
AKCEA-ANGPTL3-L _{RX}	ANGPTL3	비알콜성지방간 등	간	임상 2상	Akcea/Pfizer
AKCEA-APOCIII-L _{RX}	APOCIII	심혈관 질환	간	임상 2상	Akcea
IONIS-GCGR _{RX}	GCGR	당뇨		임상 2상	Ionis/Suzhou-Ribo*
IONS-AGT-L _{RX}	AGT	고혈압	간	임상 2상	Ionis
IONIS-AZ4-2.5-L _{RX}	AZ4	심혈관 질환	간	임상 1상	AstraZeneca
IONIS-FXI-L _{RX}	FXI	혈전증	간	임상 1상	Bayer
ION845,	undisclosed	비알콜성지방간염	간	임상 1상	AstraZeneca
AKCEA-TTR-L _{RX}	TTR	ATTR 다발성신경병증	간	임상 3상	Akcea
AKCEA-APOCIII-L _{RX}	APOCIII	가족성 킬로미크론혈증	간	임상 2상	Akcea
IONIS-GHR-L _{RX}	GHR	말단거대증	간	임상 2상	Ionis
IONIS-PKK-L _{RX}	PKK	혈관성 부종	간	임상 2상	Ionis
IONIS-TMPRSS6-L _{RX}	TMPRSS6	β-지중해빈혈증	간	임상 2상	Ionis
IONIS-ENAC-2.5 _{RX}	ENAC	폐 섬유증	폐	임상 2상	Ionis
ION357	RHO	망막색소변성증	안과	임상 2상	ProQR
IONIS-AR-2.5 _{RX}	AR	전립선암	암	임상 2상	Ionis/Suzhou-Ribo*
Darvatirsen	STAT3	암	암	임상 2상	AstraZeneca
IONIS-HBV/HBV-L _{RX}	HBV	B형 간염 바이러스	간	임상 2상	GSK
IONIS-FB-L _{RX}	FB	보체 관련 질환	간	임상 2상	Roche

참고: *, 중국 권리; L, Liver/간; 2.5, 2.5 세대

자료: Ionis, 삼성증권 정리

Arrowhead 파이프라인

후보물질	타겟	적응증	조직	개발단계	파트너
lumarisan	HAO1	급성 간성 포르피린증	간	FDA 허가 신청	
inclisiran	PCSK9	고 콜레스테롤 혈증	간	FDA 허가 신청	Novartis/The medicines
fitusiran	AT	혈우병	간	임상 3상 완료	Sanofi
cemdisiran	C5	보체 관련 질환	간	임상 2상	Regeneron
cemdisiran/pozelimab	C5	보체 관련 질환	간	임상 2상	Regeneron
ALN-AAT02	A1AT	A1AT 관련 질환	간	임상 1상	
ALN-HBV02 (VIR-2218)	HBV	B형 간염 바이러스	간	임상 1상	Vir Biotechnology
ALN-AGT	AGT	고혈압	간	임상 1상	

자료: Arrowhead, 삼성증권 정리

Dicerna 파이프라인

후보물질	타겟	적응증	조직	개발단계	파트너
DCR-PHXC (nedosiran)	LDHA	원발성 옥살산뇨증	간	임상 3상 중	
DCR-HBVS (RG6346)	HBV	B형 간염 치료제	간	임상 1상 중	Roche (US 판권)
DCR-A1AT	A1AT	A1AT 간 질환	간	임상 1상 중	

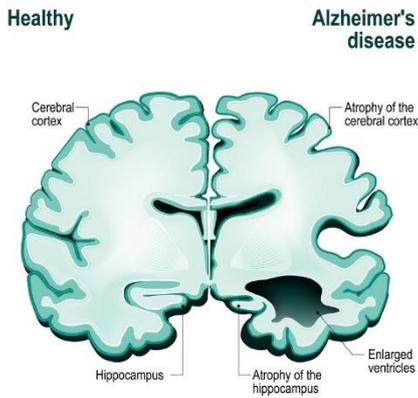
자료: Dicerna, 삼성증권 정리

Arrowhead 파이프라인

후보물질	타겟	적응증	조직	개발단계	파트너
ARO-AAT	AAT	A1AT 간 질환	간	임상 2상	
ARO-APOC3	APOC3	고 글리세리드 혈증	간	임상 1상	
ARO-ANG3	ANGPTL3	이상지질혈증	간	임상 1상	
ARO-HSD	HSD17β13	간 질환	간	전임상	
ARO-ENaC	ENaC	폐 섬유증	폐	전임상	
ARO-HIF2	Hif2-a	신장암	암	전임상	
JNJ-45,89	HBV	B형 간염 바이러스	간	임상 2상	L/O to Janssen
AMG890	LP(a)	심장 질환	간	임상 1상	L/O to Amgen
ARO-JNJ1	undisclosed	undisclosed	간		with Janssen

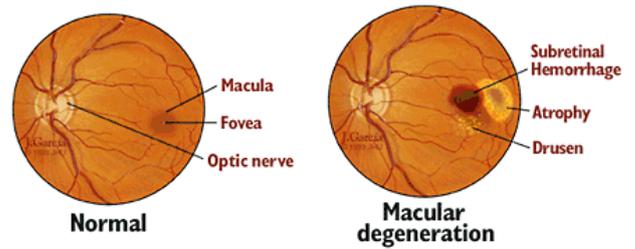
자료: Arrowhead, 삼성증권 정리

알츠하이머: 신경 세포의 손상으로 뇌 기능 저하



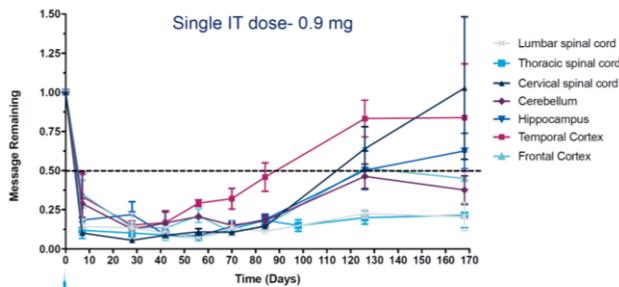
자료: 산업자료, 삼성증권

황반변성: 황반 기능 저하로 시력 감소



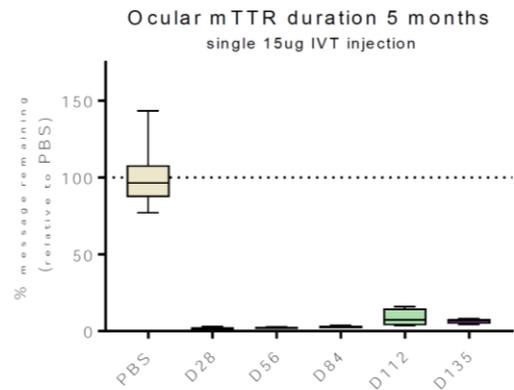
자료: 산업자료, 삼성증권

알츠하이머 siRNA 효과: 1회 투약만으로 170일 효과 지속



자료: Alnylam, 삼성증권

황반변성 siRNA 효과: 1회 투약만으로 5개월 효과 지속



자료: Alnylam, 삼성증권

RNAi 플랫폼 기술의 경쟁력

RNAi 기술: RNAi (RNA interference; RNA 간섭)는 모든 유전자의 발현을 조절할 수 있는 차세대 신약 기술이다. RNAi의 작용 기전은 특정 단백질의 mRNA와 상보적인 결합을 통해 해당 mRNA를 제거 또는 변형시킬 수 있다. 질환과 관련된 단백질의 mRNA를 RNAi 기술을 통해 제거하면 질병의 증상이 완화되는 것이다.

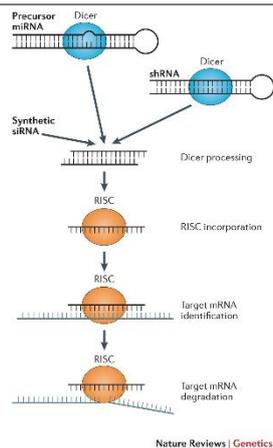
RNAi는 이중 가닥의 RNA (double-stranded RNA; dsRNA)로부터 시작된다. dsRNA는 mRNA와 상보적인 서열의 안티센스 RNA 가닥 (antisense strand)와 안티센스 가닥과 상보적인 서열의 센스 RNA 가닥 (sense strand)로 이루어져 있다. RNA 가닥은 포스포다이에스터 (phosphodiester; PO) 결합을 통해 여러 개의 염기 (nucleic acid)가 연결되어 있다.

RNAi 현상은 이중 가닥의 RNA (dsRNA)를 세포 안으로 넣어주면, Dicer라는 리보핵산 가수분해 효소에 의해 잘려 21-23bp의 작은 RNA로 전환되는 과정이다. 이 때 잘린 작은 RNA를 siRNA (short interfering RNA)라고 부른다. 세포질에서 잘린 siRNA는 RISC (RNA induced silencing complex) 복합체와 결합한 후 AGO-2 단백질에 의해 센스가닥을 분해한다. RISC 복합체와 결합되어 있는 안티센스 가닥이 표적하고 있는 mRNA와 상보적으로 결합해 분해시키고 최종적으로 단백질의 발현을 억제한다.

일반적인 RNAi 치료제의 길이는 15~30bp (가닥 기준 15-30의 염기로 구성)로 구성되어 있다. 15bp 미만이면 RNA 간섭 기작 (RNAi machinery)이 작동되지 않으며, 30bp 이상이면 PKR (Protein kinase receptor)을 활성화시켜 항바이러스 면역 반응을 일으킬 수 있기 때문이다.

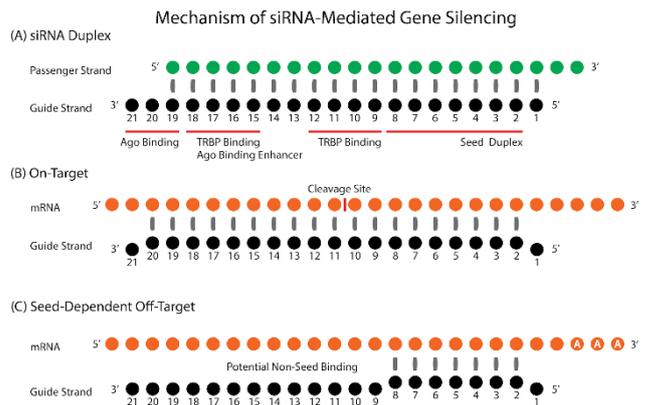
RNAi 분야는 실질적으로 모든 유전자의 발현을 억제시킬 수 있기 때문에 기존의 저분자 의약품, 항체 의약품으로 접근할 수 없는 타겟 단백질의 기능을 조절할 수 있다. 따라서 치료제가 없는 난치성 질환에 대한 새로운 해결책이 될 수 있으며, 다양한 질병에 적용이 가능한 차세대 기술이다. 하지만 RNAi 치료제는 다양한 문제점 때문에 치료제로서의 개발이 제한적이다. 생체 내 불안정, 낮은 세포 투과성, 비 특이적 작용 등이 치료 효과를 저해한다.

RNAi 기작



자료: Wittrup & Lieberman, Nature reviews, 2015, 삼성증권

RNAi 치료제 기본 디자인



자료: Kamola et al., PLOS computational biology, 2015, 삼성증권

RNAi 기전의 주요 한계점

RNAi 기전을 신약으로 개발하기 위해서는 약물 동태학 (Pharmacokinetics, 약물의 흡수, 분포, 대사, 배설)과 관련된 문제를 해결해야 한다.

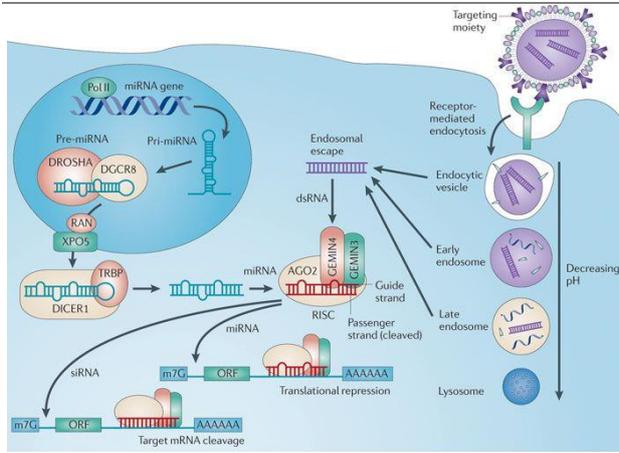
전달 효율: 정맥 주사로 투약되는 siRNA는 혈중에서 분해 효소 (endonuclease, exonuclease)에 의해 분해되거나, 작은 사이즈의 올리고는 신장 여과 (renal clearance)를 통해 제거 또는 간, 췌장에서 흡수된 작용에 의해 RES/MPS에 인식되어 제거된다. 약물이 빠르게 배출되거나 분해되면 RNAi의 충분한 약효가 나오기가 어렵다.

세포 투과성: siRNA가 세포질에서 타겟 mRNA와 결합하기 위해서는 다음과 같은 일련의 과정을 거쳐야 한다. 1) cellular uptake: 먼저 세포막을 통과해야 하며, 2) endosome escape: 내포 작용 (endocytosis)을 통해 들어온 경우 내포 (endosome)에서 탈출하여 세포질로 유입되어야 한다. 하지만 siRNA 표면의 음전하 (40-50개의 음전하) 때문에 세포막을 통과하기 어렵다.

Off-target effects: Off-target effects란 타겟 유전자와 다른 표적에 영향을 미쳐 나타나는 부작용이다. Mipomersen 등을 포함한 다른 RNAi 치료제에서도 이러한 부작용이 상당히 나타났다. 이를 줄이기 위해서는 BLAST와 Smith-Waterman 분석과 같은 다양한 알고리즘을 도입되었지만, off-target effect를 완전히 제거할 수 없다.

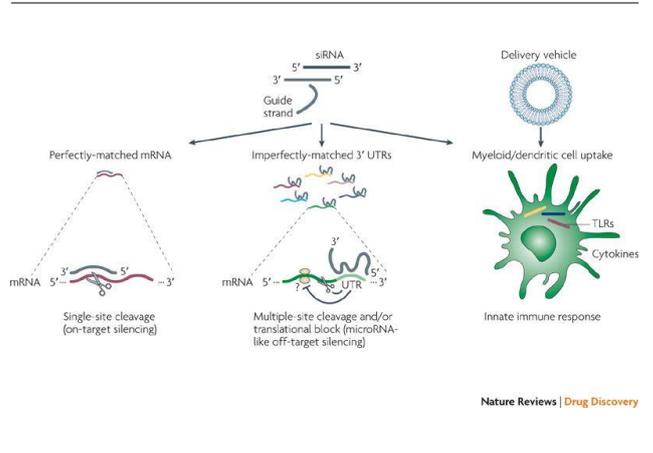
면역원성: 전달 효율을 높이기 위해 사용되는 주입물에 대한 면역 반응도 문제가 될 수 있다. 혈액과 전달체가 섞이면서 면역 반응 유발할 수 있기 때문에 이를 예방하기 위해서 전달체가 포함된 RNAi 치료제는 투약 전에 스테로이드 처방해야 한다.

세포 투과성: cellular uptake와 endosome escape



자료: Pecot et al., Nature reviews, 2012, 삼성증권

RNAi의 off-target effects 및 면역원성



자료: Jackson & Linsley, Nature reviews, 2010, 삼성증권

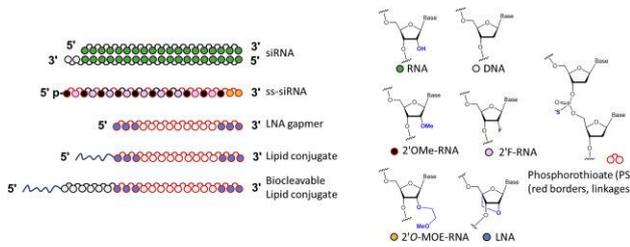
RNAi 기술의 차별적 경쟁력은 문제점을 해결한 정도에 따른 차이

전달 효율 개선: Chemical modifications의 개수 및 위치에 따라 전달 효율이 달라진다. 염기의 5탄당 고리의 2'-OH를 2'-O-methyl 또는 2'-F로 변형하거나, 염기를 연결해주는 뼈대인 PO (phosphodiester)를 PS (phosphorothioate)로 변형시키는 것이 일반적이다. 염기와 뼈대를 변형해주면, dsRNA를 인지하는 면역 시스템 작용을 억제할 수 있으며, 내인성 분해인자에 의해 분해되는 것도 억제할 수 있다. 또한 RISC 복합체와의 결합력을 높여 비 특이적 (off-target) 결과를 줄일 수 있다. 뼈대 변형은 siRNA에서는 제한된 수의 말단에 도입을 한다. 많이 변형하면 RNAi 복합체를 통해 siRNA 활성을 억제할 수 있기 때문에 적절한 개수의 변형이 필요하다.

Alnylam의 최초의 siRNA 치료제 Onpatro (patisiran)에서도 2'-O-methyl 염기 변형을 확인할 수 있다. 변형이 적은 이유는 patisiran은 LNP (lipid nanoparticle; 지질나노입자)인 약물 전달체를 활용하였다. LNP는 혈중 내 ApoE와 결합하여 간 세포 표면의 ApoE 수용체와 결합하면서 간 세포 내로 유입된다. 하지만 LNP는 MPS (mononuclear phagocyte system)을 통해 배출되기 때문에 혈중 내에 오래 머무를 수 있으나, 이온화 지질 첨가제 때문에 사용할 수 있는 용량이 제한적이며 장기 복용 시에 문제가 될 수 있다.

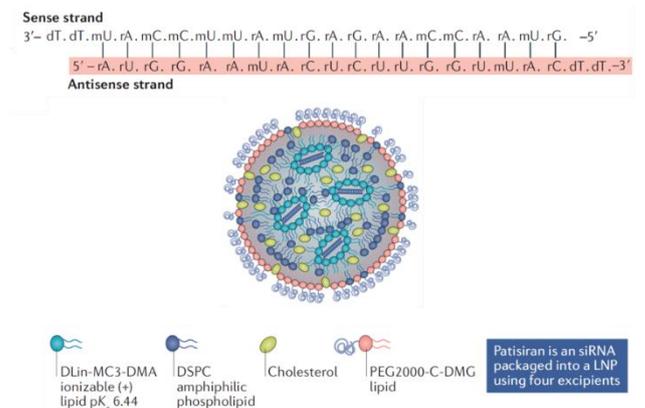
Alnylam은 LNP 전달체를 사용하지 않으면서 간으로 전달이 가능하도록 GalNAc 기술을 접목한 치료제 revusiran를 개발했다. Revusiran은 비대칭 구조 (asymmetric)로 오버행 염기에는 RNA 대신 DNA를 사용하여 분해효소에 의한 분해를 억제했으며, 면역원성을 감소시켰다. 하지만 임상에서는 효능 입증에 실패했다. 이를 극복하기 위해 염기 및 뼈대 변형을 추가적으로 가한 2세대 siRNA ESCs (안티센스 가닥의 5' 말단에 2'-O-methyl, 2'-F 및 PS 변형 추가)를 개발했으며, 현재 inclisiran (GalNAc-siRNA ESCs)에 적용되었다.

Chemical modification



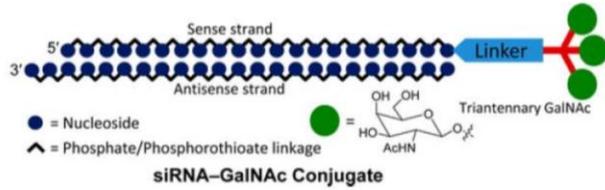
자료: Pendergraft et al., Molecular Therapy Nucleic Acids, 2017, 삼성증권

Alnylam의 LNP (lipid nanoparticle): patisiran에 적용



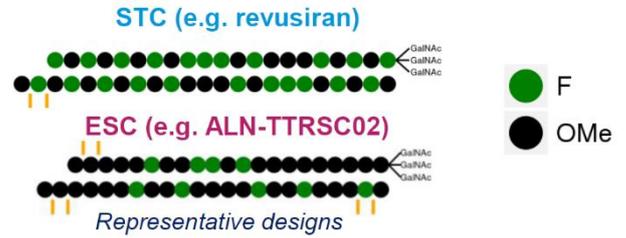
자료: Setten et al., Nature reviews, 2019, 삼성증권

Alynlam의 GalNAc-siRNA 플랫폼: revusiran에 적용



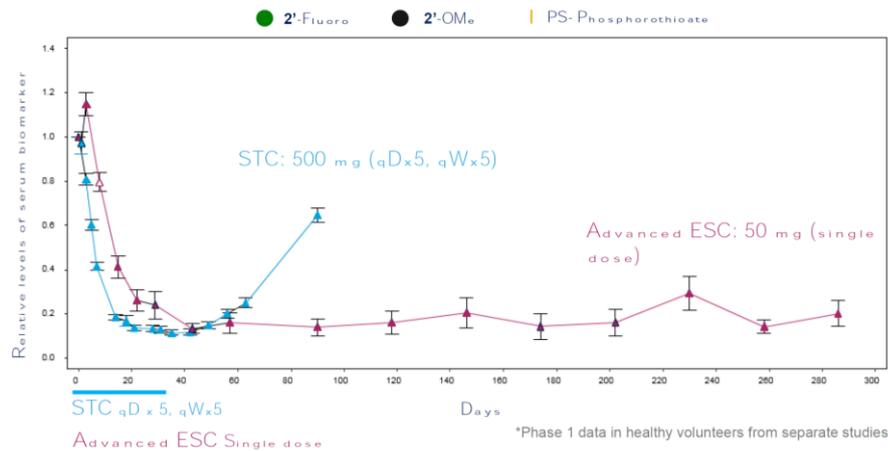
자료: Alynlam, 삼성증권

Alynlam의 chemical modification 개선: STC to ESC



자료: Alynlam, 삼성증권

Alynlam의 STC vs ESC 효능 비교



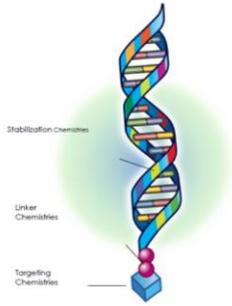
자료: Alynlam, 삼성증권

Alynlam외에 Arrowhead, Dicerna, Silence therapeutics 등이 화학적으로 변형된 RNAi 치료제를 개발하고 있다. Arrowhead는 TRiM (GalNAc-ASO (antisenseoligonucleotide)) 플랫폼을 보유한 회사이다. ARO-HBV (B형 간염 바이러스), ARO-AAT (α 1-antitrypsin 부족) 치료제를 피하주사 제형으로 개발하고 있으며, 임상에서 각각 HBsAg (B형 간염 바이러스 표면 항원), serum AAT 농도 감소를 확인했다.

Dicerna는 GalXC (GalNAc-RNAi) 플랫폼 기반으로 DCR-PHXC (lactate dehydrogenase 억제, 원발성과 수산노증 (primary hyperoxalurias) 치료제와 HBV 치료제도 개발하고 있다. 최근에는 플랫폼 기술을 개선한 'generation 4' RNAi를 개발 중에 있으며, 독성이 강한 2'-F 사용을 줄이는 방향으로 진행되고 있다.

Silence Therapeutics는 GalNAc-siRNA 플랫폼 기반의 철분 조절과 관련된 질환 치료제 SLN124 (TMPRSS6 억제)에 대해 전임상 단계에 있다.

Arrowhead의 TRiM 플랫폼 기술



- Rules and algorithms allow selection of optimized RNAi trigger sequences
- Limit cross-reactivity with off-target genes
- Maximize innate stability
- Rational use and placement of modifying chemistries
- Active endosomal escape chemistries **not** required
- Targeting ligands and linker chemistries improve delivery to target tissues

자료: Arrowhead, 삼성증권

Dicerna의 GalXC 플랫폼 기술



- Proprietary, patented RNA interference (RNAi) technology with potential to extend to diverse tissues beyond the liver
- Clinically compelling pharmaceutical properties

Subcutaneously delivered	→	convenient administration
Long duration of action	→	infrequent dosing
High target specificity	→	predictable activity
High therapeutic index	→	broad applicability
Established manufacturing	→	scalable

자료: Dicerna, 삼성증권

세포 투과성: 전달체 또는 리간드 (ligand)를 사용하여 세포 투과성을 개선시킨다. siRNA는 세포질 내에서 mRNA와 상보적 결합을 하기 위해서, 1) cellular uptake: 먼저 세포막을 통과해야 하며, 2) endosome escape: 내포 작용 (endocytosis)을 통해 들어온 경우 내포 (endosome)에서 탈출하여 세포질로 유입되어야 한다.

siRNA 표면의 음전하 (40-50개의 음전하)를 띄고 있기 때문에 자체적으로는 세포 막을 투과하기 어렵다. siRNA는 내포 작용 (endocytosis: 세포 밖의 물질이 세포막과 만나 막으로 싸여 세포 내로 들어오는 작용)을 통해 일반적으로 세포 안으로 들어갈 수 있는데, 1) 세포막과 직접적으로 결합하여 들어가거나, 2) 내포 작용을 하는 세포막 표면에 있는 수용체와 siRNA가 결합하도록 하는 것이다.

세포막과 직접적으로 결합하는 경우는 양이온 전달체인 리포좀, PEI (polyethylenimine), PLL (poly-L-lysine), Dendrimer를 사용한다. 세포막과의 전하를 통한 결합능력이 강한 양이온 전달체는 물에 잘 용해되며, 높은 양전하로 인해 siRNA와 잘 결합하여 분해 효소로부터 siRNA를 보호할 수 있다.

GalNAc- conjugated siRNAs: GalNAc 기술은 cellular uptake와 endosome escape 두 마리 토끼를 잡았다. 앞서 언급한 LNP 전달체를 사용하면 세포 표면의 ApoE 수용체와 결합하여 세포 내로 들어갈 수 있다. 하지만 LNP 전달체는 부작용 이슈 때문에 새로운 기전이 필요하다. 최근 글로벌 제약사의 주목을 받고 있는 기전은 GalNAc-ASGP 수용체 결합을 통한 내포 작용이다.

현재 임상 중인 RNAi 치료제 중 1/3이 GalNAc에 결합된 RNAi 치료제이다. GalNAc은 손상된 당단백질 (glycoproteins)에서 발견되는 갈락토스 (galactose)의 당 유도체 (sugar derivative)로 당단백질의 올리고당 (oligosaccharide) 말단에 실리산 (sialic acid)가 결합된 상태이다. 간 조직은 이와 같이 손상된 당단백질을 제거하기 위해 세포 표면에 ASGP 수용체를 많이 발현시켜 GalNAc와 결합한다.

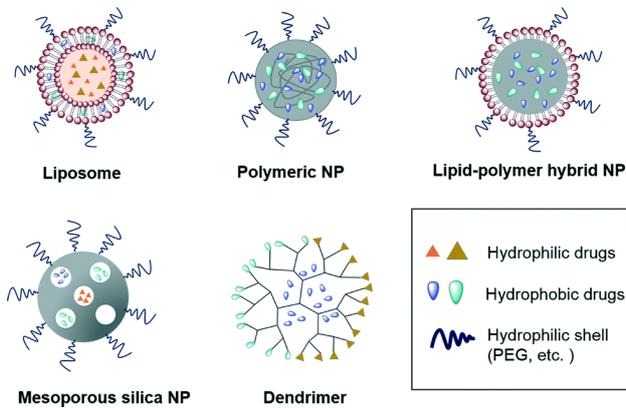
Cellular uptake: 중성 pH 환경에서는 GalNAc과 ASGP 수용체가 결합하여 세포 안으로 유입되며, 산성 pH (~5-6)에서 ASGP 수용체와 GalNAc이 분리되어 GalNAc을 소포체 (endosome, 물질의 세포 내 유입과정에서 형성되는 주머니 모양의 구조물)에 두고 ASGP 수용체는 다시 세포 표면으로 돌아온다.

Endosome escape: 소포체에서 세포질로 방출되는 비율은 0.01%로 매우 낮은 편이다. 타겟 mRNA를 효율적으로 제거하기 위해서는 2,000-5,000개의 siRNA가 세포질에 유입되어야 한다. 따라서 세포 표면에서 siRNA와 결합하는 수용체가 10,000-100,000개가 있어야 하며, 수용체의 재순환 (recycling, 세포 내로 들어간 후 다시 세포 표면으로 돌아오는 것)은 90분 내외여야 한다.

ASGP 수용체는 재순환 (recycling rate)되는 시간이 20분 미만이며, 50,000개 이상의 수용체가 간 세포 표면에서 발현된다. 그렇기 때문에 GalNAc-siRNA는 ASGP 수용체를 통한 내포 작용으로 세포질에서 높은 농도로 존재할 수 있게 되면서, 약물로써 충분한 효과가 발현될 수 있다.

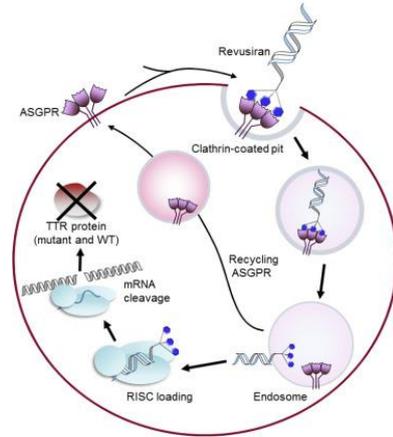
소포체로부터의 방출을 용이하게 만드는 물질인 클로로퀸 (chloroquine), 멜리틴 (melittin, 구멍을 만들어주는 펩타이드), DPC 또는 NAG-MLP 등은 독성 문제로 임상에서 실패했다. 간 외에 다른 조직 관련 질환에 대해 RNAi 치료제 개발의 어려운 이유가 소포체에서 세포질로 방출 (endosomal escape)이 쉽지 않기 때문이다.

siRNA의 세포 투과성을 개선하는 전달체 종류



자료: Gadde, MedChemComm, 2015, 삼성증권

GalNAc-siRNA를 통한 siRNA의 세포 내 유입



자료: Alnylam, 삼성증권

비특이적 (off-target effect) 효과 줄이기: RNAi 치료제의 부작용을 줄이기 위해서는 타겟 mRNA와의 상보적 결합력을 높이면서 비타겟 mRNA와의 결합을 줄이는 것이 중요하다. 센스 가닥의 5' 구조 또는 안티센스 가닥의 3' 오버행 구조를 변경 하면 센스 가닥과 안티센스 가닥이 강하게 상보 결합을 하여 RISC 복합체와의 잘못된 결합을 방지할 수 있다. 보통 1, 2번째 염기 사이의 결합을 PO에서 PS 결합으로 바꾸주며, 4-8번째 염기를 2'-F, 2-3번째 염기를 2'-Ome로 변경한다.

RNAi 치료제의 미래

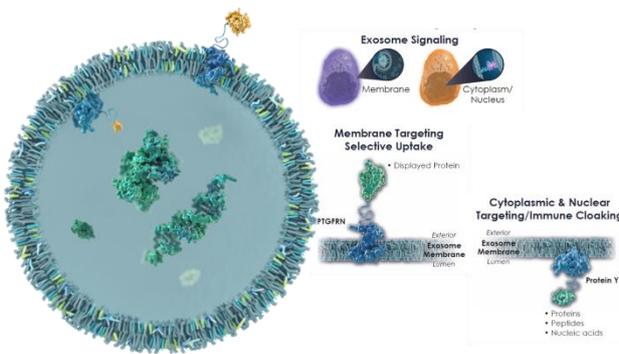
RNAi 스위치: 최근 개발된 RNAi 치료제는 한 번 투약으로 몇 주 동안 지속적으로 효과가 나타나는 지속형 치료제이다. 체내에서 면역 반응과 같은 부작용이 나타나게 되더라도 RNAi 활성을 저해할 수 없다. 따라서 부작용 발생을 고려했을 시에 RNAi 비활성 상태로 만들어줄 필요가 있다. 투약한 siRNA의 길항제 (antagonists) 개발은 안티센스 가닥의 일부 염기 서열과 상보적인 염기 서열을 가진 염기 가닥을 투약할 수 있다.

인공 나노입자를 대체할 엑소좀 (exosome): 최근 엑소좀은 RNAi 치료제의 IV (정맥주사) 용도에 대해 새로운 전달체로 각광받고 있다. 엑소좀은 인체 유래의 천연 나노입자 (nanoparticle)로 siRNA를 엑소좀에 넣어 원하는 조직으로 전달이 가능하다. 세포 표면의 CD47 수용체와 엑소좀 표면의 다양한 리간드 (ligands)들과 결합하기 때문에 반감기도 길어지며, 세포 내로 유입도 원활하다.

최근 연구에 따르면 KRAS siRNA를 엑소좀 (cGMP에서 생산)을 통해 전이성 췌장암 동물 모델에서 암 세포로 전달되는 것을 확인했으며, 주의 생존 기간이 연장된 것도 입증했다. M. D. Anderson에서 iExosomes (엑소좀-KRAS siRNA)에 대해 임상 1/2상을 진행 중에 있으며, 해당 권리를 엑소좀 전문회사인 Codiak Bioscience (비상장, 2020년 IPO 예정)에서 인수했다 (2천만달러~1.5억달러 규모). Codiak Bioscience는 engEX 플랫폼 기술을 보유하고 있다. engEX 플랫폼은 엑소좀 표면의 PTGFRN 단백질은 면역 세포인 APC, B 세포, T 세포 등의 수용체와 결합하여 면역 세포의 활성을 조절하는데 사용된다.

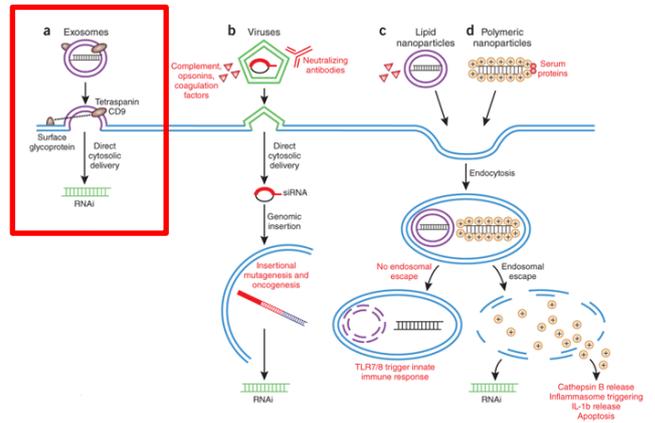
엑소좀은 기존 전달체 대비 부작용이 적기 때문에 인공 나노입자를 충분히 대체할 수 있다. 하지만 엑소좀이 현재 처한 문제는 1) 대량 생산의 어려움 (manufacturing scale-up), 2) 구성과 크기의 이질성 (particle heterogeneity) 등이 있다. 엑소좀의 생산 문제만 해결된다면 siRNA와의 시너지 효과도 기대해볼만 하다.

Codiak Bioscience의 Exosome



자료: Codiak, 삼성증권

Exosome을 활용한 siRNA 전달



자료: Boom et al., Nature biotechnology, 2011 삼성증권

소포체 탈출 (endosome escape) 개선: 일반적인 수송은 소포체, 골지체, 세포막으로 이동하는 반면 역수송은 소포수송에 사용한 막 등을 회수하는데 사용한다. 역수송에 관여하는 펩타이드를 siRNA에 결합시켜 소포체로부터의 탈출을 개선하고자 한다.

또는 siRNA를 IgG 항체에 연결시키는 시도도 이루어지고 있다. IgG 항체는 전신 순환이 가능(system circulation)하며, Fc-FcRn 결합을 통해 재순환 (recycling) 및 세포 통과 (transcytosis)도 할 수 있다. siRNA를 IgG에 연결하면 약물 통태학이 개선되며 조직 특이적인 표적도 가능하다.

2010년대 Genentech은 THIOMAB 플랫폼으로 IgG-siRNA 임상 시험을 시도했으나 IgG 항체가 RNAi의 활성을 방해하면서 결국 실패했다. 최근 Avidity Biosciences (비상장)는 항체-siRNA IV 한번의 투약으로 마이오스타틴 (myostatin)의 mRNA를 90% 이상 제거한 결과를 얻었다. 현재 IgG-siRNA 치료제는 DMD (Duchenne muscular dystrophy and myotonic dystrophy type 1)에 대해 전임상 단계에 있다.

RNAi 약물의 전달방식 및 첨가 화학물질

전달방식	작동 원리	조직	사례	현 상태
Naked siRNA	비특이적 흡수, 배출경로 미상	시각, 호흡	Bevasiranib, ALN- RSV01	- 효능 및 안전성 문제로 인해 임상 중단 - Fully modified siRNA로 대체
Fully modified RNAi agent 결합 저분자 리간드	수용체 매개 엔도시토시스, 피하주사를 통한 체순환	간, CNS, solid 고형암, 기타 조직	Folate, GalNac	- 간세포 전달의 선호 경로 - FDA 허가 신청 1건 진행중 - Alnylam, Dicerna, Arrowhead, Silence Therapeutics에 의해 임상적 발전
지질나노입자	지속성 및 함유량 증대 (EPR), 순환반감기 증대, 수용체 매개 엔도시토시스, pH 유도 지질이온화, 막 파괴, 펩타이드 유도 막 융합	간, 조혈, 고형암, 기타 조직	Patisiran, TKM- Ebola, 리뷰	- Patisiran은 FDA 승인 획득 - 간 타겟의 지질나노입자 활용 GalNac-siRNA 선호 - 독성 저하로 생분해성 지질을 개발중
siRNA 혹은 나노입자에 결합한 항체 및 항체 조각	수용체 매개 엔도시토시스, Fc 도메인으로 순환반감기 증대, 항체이화작용으로 적재량 완화	근육, 조혈, 고형암, 기타 조직	초창기 사례들, THIOMAB- siRNA, Avidity patent, 리뷰	- Avidity Biosciences에 의해 Fully modified siRNA 및 부형제적 이형에 대한 전임상적 발전 - 몇몇 그룹에 의해 In vivo 연구
폴리머 나노입자, PAMAM 덴드리머	지속성 및 함유량 증대 (EPR), 순환반감기 증가, 수용체 매개 혹은 비특이적 흡수, 엔도조말 탈출 증진, 캡슐화 siRNA	고형암, 기타 조직	폴리 (lactic-co-glycolic acid), 폴리에틸렌 이민, 나노하이드로젤, CAL AA-01, 임상 리뷰, 덴드리머 리뷰	- 피부용으로 1개 물질 임상단계 개발 중 - 복수의 물질들 안전성 및 효능 문제로 임상 중단 - 다음 세대 물질들 개발중으로 in vivo, in vitro 테스트 수행 중
Aptamer-siRNA 켈레	수용체 매개 엔도시토시스	조혈, 고형암	Transferrin 수용체, CCR5 aptamer- DsiRNA, gp120 aptamer-DsiRNA, 리뷰	- 설치류 대상 in vivo 테스트 중 - 체계적 적용에서 선명도 문제 직면 - Fully modified siRNA 사용이 유리할 수 있음

자료: Setten et al., The current state and future directions of RNAi- based therapeutics, Nature Reviews Drug Discovery June 2019 Vol.18

RNAi 약물의 전달방식 및 첨가 화학물질 (계속)

전달방식	작동 원리	조직	사례	현 상태
Phosphorothioate-modified 단 독 올리고뉴클레오타이드 및 CpG 올리고뉴클레오타이드	CpG (면역자극성)에의 TLR9 결합, 김노시스를 통한 비특이적 흡수	조혈 vs 급성골수성 백혈병	CpG(A)-STAT3 siRNA	- 설치류 대상 in vivo 테스트 중 - 개발 초기단계 - Fully modified siRNA 사용이 유리할 수 있음
세포관통 펩타이드, 엔도솜 펩 타이드, 다이아믹 다중접합체	표적/비표적 흡수, 향상된 엔도솜 탈출	간, 표적성 없을 시 타 조직에의 비특이 적 흡수	페네트라틴-siRNA 폴리아 르기닌-siRNA, 다이아믹 폴리곤주계이트, NAG- MLP, 리뷰	- NAG-MLP 독성이슈로 임상 중단 - 이외 물질들 in vivo / in vitro 개발 진행중
비유기적 나노입자 및 이외 나 노물질들	지속성 및 함유량 증대 (EPR), 순환반감기 증대, 수용체 매개 혹은 비특이적 흡수, 캡슐화 혹은 표면부착 siRNA	Solid tumours skin, CNS glioblastoma 고형암, 피부,	금 나노입자, SNA, 탄소 나노튜브-siRNA, 메조포 러스 실리콘 나노입자	- 설치류 대상 다수 적응증으로 in vivo / in vitro 학술연구 중 - Excire Inc, SNA siRNA 임상 중단
소수성 변형 siRNAs	혈청 단백질과 결합, 세포 표면 단 백질과의 비특이적 상호작용, 김노 시스 매개 흡수	피부, 눈, 태반, 기타 조직	siRNN49, sd- rxRNA23, 개선된 소수성 siRNAs63	- Phio Pharmaceuticals, 두 개의 임상단계 물질 보유 - Solstice Biologics, siRNN 개발 중 - fully modified siRNAs63에서 중요한 in vivo 역량개선 관찰
폴리머 매트릭스, 하이드로젤	국부 영역에서의 지속기간의 유지 및 확장	고형암, 국부 외상, 뼈, 기타 조직	siG12D-LODER, 증별 외상 드레싱, 골절용 하이드로 겔 siRNA	- siG12D-LODER 고형암 대상 임상 2상 - 타 적응증에 대해 생쥐대상 실험 - 활발한 학술연구
엑소솜	CD47 발현의 순환반감기 증대, 수 용체 매개 흡수	고형암, 기타 조직	KRAS siRNA의 엑소솜 전 달, CNS 엑소솜 전달, 리 뷰	- 설치류 모델에서 긍정적 in vivo 활성 - 제조규모 및 동질성 해결과제
핵산나노구조	분자적으로 동질한 다기능 나노구 조, 수용체 조절 엔도사이토시스	고형암, CNS, 기타 조직	RNA 나노링과 나노조각, DNA 나노구조	- 설치류 대상 in vivo 실험 - 개발 초기단계, 일부 구조에서 in vivo 안정성 문제 및 면역원성 발생 - Fully modified siRNA 사용이 유리할 수 있음

자료: Setten et al., The current state and future directions of RNAi- based therapeutics, Nature Reviews Drug Discovery June 2019 Vol.18

표적 siRNA 전달시스템의 종류

조직	리간드	타겟	구성
Blood-brain-barrier	트랜스페린 항체	트랜스페린 수용체	- 리포솜
	트랜스페린 타겟 융합 펩타이드		- Peptide/siRNA 복합체
	광견병 바이러스 글리코프로틴 (RVG)	밝혀지지 않음 가능한 타겟: nAChR, NCAM, p75NTR	- Peptide/siRNA 복합체 - Polyethyleneimine 복합체 - 리포솜 - PAMAM 나노입자 - 표적 엑소솜
Leukocytes	인테그린 항체	인테그린	- Protamine-antibody/siRNA 복합체 - 리포솜
	엽산	Folate 수용체	- Polyethyleneimine 복합체 - PEG-siRNA conjugate - Self-assembled 나노입자
Tumor tissues	히알루론산	CD44	- Hyaluronic acid-graft-poly(dimethylaminoethyl methacrylate) (HPD) conjugate complexes
	항체 어피타디	Her-2 수용체	- Chitosan/quantum dot 나노입자 - Bionanocapsule/liposome 복합체
	아니사마이드	Sigma 수용체	- Conjugate - 지질/protamine 나노입자
	조작된 안키린 반복 단백질	상피세포 유착분자	- Nanocomplexes
	EGFR-타겟 펩타이드	EGF-수용체	- Chitosan 나노입자
	밤베신 유사 히스티딘 풍부 펩타이드	BB2	- Conjugate
EGFR, 비멘틴 타겟 펩타이드	EGF-수용체	- Proteinticle	

자료: Lorenzer et al., Going beyond the liver: Progress and challenges of targeted delivery of siRNA therapeutics, Journal of Controlled Release 203 (2015) 1-15

2020. 3. 17

헬스케어팀

서근희, Ph.D.
Analyst
keunhee.seo@samsung.com
02 2020 7788

정준영

Research Associate
junyoung.jeong@samsung.com
02 2020 7869

▶ AT A GLANCE

투자 의견	BUY	
목표주가	37,000원	(43.4%)
현재주가	25,800원	
시가총액	4,813.2억원	
Shares (float)	18,656,000주 (46.6%)	
52주 최저/최고	12,800원/36,250원	
60일-평균거래대금	61.2억원	

▶ ONE-YEAR PERFORMANCE

	1M	6M	12M
에스티팜 (%)	-12.2	40.2	8.2
Kosdaq 지수 대비 (%pts)	18.1	75.5	57.3

▶ SAMSUNG vs THE STREET

No of estimates	n/a
Target price	n/a
Recommendation	n/a

BUY ★★★: 5 / BUY: 4 / HOLD: 3 / SELL: 2 / SELL ★★★: 1

에스티팜 (237690)

올리고 CMO로 새로운 도약

- 투자 의견 Buy, 목표주가 37,000원으로 커버리지 개시.
- 2020년 올리고 API 추가 수주 매출로 부진했던 실적 개선 시작.
- 글로벌 시장에서 올리고 치료제 CMO 수요 대비 공급이 타이트한 상황. 에스티팜, CMO 수주 확대에 점진적 실적 개선 기대.

WHAT'S THE STORY

투자 의견 Buy, 목표주가 37,000원으로 커버리지 개시: 1) 올리고 CMO 가동률 상승 및 2) 기존 산업 성장에 따른 FCF(잉여현금흐름)의 안정적 증가 예상, DCF 밸류에이션을 통해 적정 가치 6,902억원 산출. 자기자본비용(COE)의 주요 가정은 무위험이자율 (국고채 3년물) 1.2%, 시장위험프리미엄 9.1%, 52주 평균 Beta 0.8 적용. 연구성장률 제약 산업 평균 성장률 1.9% 반영. 향후 5년간 올리고 치료제 시장의 가파른 성장 전망. 수요 대비 공급이 부족 상황에서 올리고 API 수주 확대에 따른 에스티팜의 올리고 CMO 사업부의 매출 성장이 주요한 성장 동력 (2020E-2028E CAGR 25%)으로 판단되면서, 투자 의견 Buy 제시.

2020년 부진했던 실적 마무리, 올리고 생산으로 실적 반등: 에스티팜은 Gilead Science의 HCV 치료제 API 매출 감소에 따른 실적 부진으로 주가 하락세. 실적 회복에 앞서 2019년 하반기부터 글로벌 제약사의 올리고 치료제 관련 대규모 계약 연이어 성사로 올리고 API (원료) CMO 수요 확대 기대감으로 주가 회복. 4Q20 FDA 허가 예정인 고지혈증 치료제 세컨 벤더 CMO로 선정 가능. 2H20 헌팅턴병 원료 의약품 추가 수주, B형 간염, 염증성 장질환 치료제 수주 등으로 수주 모멘텀에 이어 실적 개선까지 이어질 것으로 기대.

올리고 생산 수요 증가에 따른 수주 확대 및 가동률 증가 기대: 올리고 치료제 희귀질환에서 만성질환으로 적응증 확장되면서 필요한 생산량 증가. 희귀질환 치료제 연간 필요 생산량 1~5kg인 반면, 만성 질환 치료제는 연간 필요한 생산량 500kg~1톤 전망. 글로벌 올리고 CMO 업체 연간 Capa Nitto Denko Avecia 1톤, Agilent 1톤, 에스티팜 800kg으로 추정. 올리고 API 연간 수요 2020년 30kg에서 2023년 2.4톤으로 전망. 수요 대비 공급이 타이트해지는 상황에서 CMO 수주 분산 기대. 상업화 제품의 생산 세컨 밴드 선정, FDA 허가 예정 신약 상업 생산 증가로 에스티팜 올리고 CMO/CDMO 수주 확대 및 점진적 실적 성장 전망. 올리고 치료제 CMO 생산 단가 대비 원가 감안 시 수익성 향상에 크게 기여할 것으로 기대.

SUMMARY FINANCIAL DATA

	2018	2019E	2020E	2021E
매출액 (십억원)	98	93	125	156
영업이익 (십억원)	(16)	(17)	(13)	1
순이익 (십억원)	(9)	(17)	(5)	7
EPS (adj) (원)	(497)	(908)	(243)	374
EPS (adj) growth (%)	적전	적지	적지	흑전
EBITDA margin (%)	(6.6)	(6.2)	(0.8)	7.7
ROE (%)	(2.7)	(5.3)	(1.5)	2.4
P/E (adj) (배)	n/a	n/a	n/a	68.9
P/B (배)	1.5	1.6	1.7	1.7
EV/EBITDA (배)	n/a	n/a	n/a	31.6
Dividend yield (%)	1.9	1.9	1.9	1.9

자료: 삼성증권 추정

새로운 패러다임이 올 때, 준비는 이미 완료

올리고 CMO로 새로운 성장 동력 확보

지난 2년 동안의 실적 부진을 만회할 수 있는 새로운 성장 모멘텀 확보. 글로벌 시장에서 올리고 생산 수요 대비 공급 부족 예상. 올리고 CMO 수주 분산에 따른 에스티팜 수혜 기대. 2020년 하반기부터 올리고 CMO 생산 확대에 따른 실적 개선 전망.

투자 의견 Buy, 목표주가 37,000원 제시

에스티팜에 대해 투자 의견 Buy, 목표주가 37,000원을 제시한다. 에스티팜의 올리고 CMO 전방 산업 성장에 따른 수주 확대가 기대되면서, 올리고 CMO 공장 가동을 증가로 인한 실적 성장에 주목했다. 또한 기존 산업인 저분자 (small molecule) CDMO, 제네릭 (generic) API, 정밀화학 등에서의 꾸준한 성장도 기대된다. 1) 올리고 CMO 가동률 상승 및 2) 기존 산업 성장에 따른 FCF(잉여현금흐름)의 안정적인 증가가 예상되면서, DCF 밸류에이션을 통해 적정 가치 6,902억원을 산출했다. DCF를 적용함에 있어서 자기자본비용(COE)의 주요 가정은 무위험이자율 (국고채 3년물) 1.2%, 시장위험프리미엄 9.1%, 52주 평균 Beta 0.8을 적용했다. 영구성장률은 제약 산업 평균 성장률 1.9%을 반영했다.

밸류에이션

에스티팜은 신약 API (원료 의약품)에 대해 CMO (위탁생산) 사업을 영위하고 있다. 에스티팜의 밸류에이션은 다음과 같은 요인을 전제로 산출했다. 신약 API의 현재 계약된 수주 외에도 향후 임상 단계에 있는 물질의 상업화에 따른 추가 수주, 전방 올리고 치료제 시장 성장에 따른 에스티팜으로 수주 분산 등을 고려했다. 또한 시화 공장, 반월 공장 신약 API CMO의 현재 생산 능력, 가동률 기반으로 향후 수주 확대에 따른 추가 증설도 가정했다.

신약 API 중 케미칼 API는 Gilead Science의 HCV 치료제 API 생산 부재 이후 생산 Capa가 여유 있기 때문에 안정적인 성장세를 보이는 정도로만 예상한다. 반면, 올리고 API는 향후 5년간 올리고 치료제 시장의 가파른 성장이 전망되나, 수요 대비 공급이 부족해지는 상황에서 에스티팜의 올리고 API CMO 수주가 지속적으로 늘어날 것으로 판단된다.

신약 API 중 케미칼 API는 Gilead Science의 HCV 치료제 API 생산 부재 이후 생산 Capa가 여유 있기 때문에 안정적인 성장세를 보이는 정도로만 예상한다. 반면, 올리고 API는 향후 5년간 올리고 치료제 시장의 가파른 성장이 전망되나, 수요 대비 공급이 부족해지는 상황에서 에스티팜의 올리고 API CMO 수주가 지속적으로 늘어날 것으로 판단된다.

수주 확대에 따른 에스티팜의 올리고 CMO 사업부의 매출 성장이 주요한 성장 동력으로 판단되면서, 올리고 CMO 부문의 매출 성장을 2020년부터 2028년까지 CAGR 25%로 전망했다. 올리고 CMO 사업은 초반에는 유틸리티 등의 고정비, 감가상각비 등으로 인해 마진율이 낮은 편이나, 가동률이 증가할수록 재료비의 원가 고려 시 마진율이 큰 폭으로 개선될 것으로 보인다 (2020E-2028E EBIT 마진율은 11.2~22.3%로 전망). 2020년 이후 반월 공장에 올리고 CMO 확장 (연간 최대 생산 250kg), 공장 확장 및 유지 관련 Capex 등을 반영한 FCF (잉여 현금 흐름)을 WACC 8.5%로 할인해 산출했다.

올리고 CMO 매출액 추정을 위한 주요 가정은 다음과 같다.

소량 생산용 시화 공장 올리고 생산 시설: 시화 공장의 올리고 Pilot Batch 규모는 1~4kg으로 추정되며, 연간 생산 가능한 Batch 수는 최대 30배로 보았다. 소량 생산 시에 g당 업계 평균 가격은 1,000~20,000달러이고, 2018년 에스티팜 올리고 생산량 957g, 올리고 매출액 42억원을 근거로 하여 소량 생산 위주의 시화 공장에서 생산되는 올리고의 g당 단가는 4,000달러로 추정했다.

대량 생산용 반월 공장 올리고 생산 시설: 반월 공장은 25~30kg 규모의 대량 생산 가능한 Batch를 보유하고 있으며, 연간 최대 생산 가능한 배치 수는 25-30로 가정했다. 대량 생산 시에 g당 가격은 소량 생산보다 현저히 낮아질 것으로 보았다. 대량 생산이 가능한 올리고 CMO 업체인 Agilent의 연간 생산량 500g 기준, 매출액 1억달러를 근거로 반월 공장은 g당 단가 200달러로 추정했다.

효율: 1 Batch에 25~30kg 규모의 올리고 생산이 가능하더라도, 품목별로 반응에 필요한 용매, 촉매 등의 필요 수량이 다르기 때문에 같은 반응기에서 생산을 할 경우에도 품목별로 생산량이 차이 날 수 있다. 약 70%의 효율을 적용하여 1공장 최대 생산량 32kg, 2공장 최대 생산량 525kg으로 한정했다.

에스티팜 목표주가

(십억원, 원)	2020E			분류	주요 가정 (올리고 산업 성장성 반영)
	Base	Bull	Bear		
에스티팜 (A=B+C-D)	690.2	747	497	Base	g당 가격: 시화, 4,000달러; 반월, 200달러 플가동 시점: 시화, 2027E; 반월 2026E 공장 효율: 시화/반월 50-70%
현재가치 (B)	78	91	28		
영구현금흐름 현재가치 (C)	528	572	384		
순현금 (D)	84	84	84	Bull	g당 가격: 시화, 4,000달러; 반월, 300달러 플가동 시점: 시화 2027E; 반월 2025E 공장 효율: 시화/반월 70%
보통주 주식수 (E, 천주)	18,656	18,656	18,656		
적정주가 (A/E)	36,994	40,061	26,614	Bear	g당 가격: 시화, 4,000달러; 반월, 200달러 플가동 시점: 시화/반월, 2030E 이후 공장 효율: 시화/반월 50-70%
목표주가	37,000	41,000	27,000		
현재주가	25,800	25,800	25,800		
Upside	43.4	58.9	4.7		

참고: 주요 가정은 올리고 CMO에 대한 가정. 플가동 시점은 전방 산업 (올리고 치료제)의 수요 성장에 따라 달라질 것으로 기대. 향후 경쟁사의 Capex 증설과도 연동.

자료: 삼성증권 추정

에스티팜 DCF 밸류에이션

(십억원)	2020E	2021E	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E
신약 API	61	85	111	140	170	202	235	256	267
YoY		39.1	29.5	26.9	21.3	18.5	16.5	9.0	4.5
케미컬 API	12	12	13	14	15	17	20	23	28
YoY		3.0	4.5	6.8	10.1	12.2	14.6	17.5	21.0
올리고 API	49	73	98	127	155	185	215	233	240
YoY		47.9	33.7	29.6	22.5	19.1	16.7	8.2	2.8
제네릭 API	52	57	60	64	67	71	75	79	84
YoY		10.4	5.5	5.5	5.5	5.6	5.7	5.8	5.9
정밀화학 API	11	13	14	15	16	17	18	19	20
YoY		9.8	7.9	7.6	7.2	6.9	6.5	6.2	5.9
매출액	125	155	184	218	253	289	327	354	371
YoY		24.5	18.9	18.5	15.7	14.3	13.3	8.1	4.9
EBIT	(13)	0	9	23	38	54	71	82	89
TAX	(3)	0	2	5	8	12	16	18	19
NOPAT	(10)	0	7	18	29	42	55	64	69
감가상각	12	11	10	10	9	9	8	8	7
CAPEX	4	9	5	7	7	7	2	2	2
운전자본증감	(24)	(13)	13	2	13	14	15	10	6
FCF	(49)	(33)	4	3	26	40	60	64	65
가중평균자본비용 (%)	8.5								
영구성장률 (%)	1.9								
영구현금흐름 가치									1,012
할인율	0.0	7.8	15.0	21.6	27.8	33.4	38.6	43.4	47.8
현재가치 (A)	(49)	(31)	3	2	19	27	37	36	34
영구현금흐름 현재가치 (B)									528
합산가치 (A+B)	606								

참고: COE=8.5%, 무위험수익률 (1.2%, 국고채 3년물)+시장위험수익률 9.1%*Beta 0.8, COD=6.2%, OECD 2020년 한국 GDP 장기 경제성장률 전망 단순 평균 (1.9%) 적용
자료: 삼성증권 추정

에스티팜 공장별 매출액 추정 주요 가정 및 근거

분류	주요 가정 및 근거
g 당 price	소량 생산 시에 g당 업계 평균 가격은 1,000~20,000달러 시화 공장은 소량 생산 위주로 g당 단가 4,000달러로 추정 (2018년 에스티팜 올리고 생산량 957g, 올리고 매출액 42억원이 추정 근거) 대량 생산 시에 g당 가격은 낮아질 것으로 전망 반월 공장은 대량 생산 위주로 g당 단가 200달러 추정 (경쟁사 Agilent 연간 생산량 500g 기준, 매출액 1억달러가 추정 근거)
Batch size	시화 공장 1~4kg 생산 가능한 Batch 반월 공장은 25~30kg 생산 가능한 Batch
Annual Capacity	시화 공장 Batch 수는 1Batch로 연간 30 Batch 최대 생산 가능 반월 공장 Batch 수는 1Batch로 연간 25-30 Batch 최대 생산 가능
효율	생산 품목별로 반응에 필요한 용매, 촉매 등의 필요 수량이 다르기 때문에 같은 반응기에서 생산을 할 경우에도 품목별로 생산량 차이

자료: 에스티팜, Agilent, 삼성증권 추정

에스티팜 공장별 매출액 추정

(천 달러)	분류	주요 가정	2019E	2020E	2021E	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E
시화공장	매출액	A X C X D	8.8	26.5	35.6	45.0	54.5	64.2	74.2	84.3	94.6	95.5
	Price	A, g당 4,000달러*	4.0	4.0	4.0	4.1	4.1	4.2	4.2	4.2	4.3	4.3
	Batch	B, 30 (Annual production)	3	9	12	15	18	21	24	27	30	30
	kg	C, 1.5 (1 batch size)	3	9	13	16	19	22	25	28	32	32
	효율	D	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
	가동률		10%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%	100%
반월공장	매출액	.	7.4	14.7	25.2	36.4	48.2	60.7	73.8	87.8	90.4	93.1
	2층 Price	g당 200달러^	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3
	Batch	15 (Annual production)	3	6	10	14	18	22	26	30	30	30
	kg	25 (1 batch size)	53	105	175	245	315	385	455	525	525	525
	효율		70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
	가동률		10%	20%	33%	47%	60%	73%	87%	100%	100%	100%
반월공장	매출액				1.3	2.7	4.2	5.8	7.5	9.2	11.1	
	3층 Price	g당 200달러^			0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3
	Batch	10 (Annual production)			1	2	3	4	5	6	7	
	kg	25 (1 batch size)			13	25	38	50	63	75	88	
	효율				50%	50%	50%	50%	50%	50%	50%	50%
	가동률				10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	
합산 매출액			16.2	16.2	41.2	60.9	81.4	105.4	129.1	153.8	179.5	194.2
원달러 환율			1,200	1,200	1,200	1,200	1,200	1,200	1,200	1,200	1,200	1,200
합산 매출액 (십억원)			19.4	19.4	49.4	73.0	97.7	126.5	155.0	184.6	215.4	233.0

참고: *, 업계 평균 가격, 2018년 기준 에스티팜 올리고 생산량 및 매출액 기반으로 추정; *, Agilent 공장 Capacity 및 Peak sales 기준으로 추정; \$, 연간 생산 가능한 규모 최대 250kg으로 확대 전망. Price는 매년 2~5%씩 증가 (시화공장 2%, 반월공장 5%)

자료: 삼성증권 추정

기업 개요

에스티팜은 2010년 동아쏘시오홀딩스에 인수된 후 삼천리제약에서 에스티팜으로 사명을 변경했다. 에스티팜은 원료 의약품 (API)을 위탁생산 (CMO) 하는 업체로, API 성분인 뉴클레오사이드 (Nucleoside) 합성 기술 보유하고 있다. 1987년 GSK 등에 뉴클레오사이드 화합물인 Thymidine, 2-DR, Acyclovir를 개발하여 공급했으며, 2000년대부터는 에이즈 치료제 Zidovudine, Stavudine 등과 같은 뉴클레오사이드 계열의 API를 글로벌 제약사에 공급한 경험이 있다. 2013년에는 HCV (C형 간염 바이러스), HBV (B형 간염 바이러스)의 원료 의약품을 해외 및 국내 제약사에 공급했다.

항바이러스 치료제의 API 생산뿐만 아니라 RNA 치료제 원료인 올리고뉴클레오타이드 (Oligonucleotide) API로 사업을 확장하고 있다. 최근 신약 개발에 있어서 새로운 플랫폼 기술로 각광받고 있는 핵산 치료제 원료 의약품 시장에서 에스티팜은 글로벌 3위 수준의 올리고뉴클레오타이드 제조 CDMO 경쟁력을 보유하고 있다. 다른 CDMO 업체와는 달리 1) 제약 컨셉의 공장을 보유하고 있으며, 2) 합성 전단계인 모노머 (Monomer)부터 올리고 (Oligo)까지 일괄 생산 가능하기 때문에 가격 경쟁력, 공급 안정성, 품질의 균일성 등이 확보된다.

현재 시화 공장 (Capa 50kg), 반월공장 (Capa 250kg~750kg)에서 연간 생산 가능한 규모는 최대 800kg이며, 반월 공장 Capa 확장으로 50~100kg 규모의 추가 생산이 가능하다. 에스티팜은 현재 미국, 유럽 등 글로벌 제약사에 임상용 올리고뉴클레오타이드 원료를 20개 이상 제공하고 있으며, 주요 파이프라인은 헌팅턴병 프로젝트 (R사), 혈액암 치료제 (G사), 심혈관계 치료제 (N사) 등이 있다.

주가 전망

2018년부터 악화된 실적은 2019년까지 회복되기 어려울 것으로 전망되면서 밸류에이션 디레이팅이 이어졌다. 하지만 2019년 하반기 실적 회복에 앞서 올리고 치료제 관련 글로벌 시장에서의 관심 증가로 올리고 치료제 원료 API 생산 수요 확대에 대한 기대감으로 주가가 회복하기 시작했다. 실적 회복에 앞서 주가 회복으로 밸류에이션 부담은 가중되었다. 밸류에이션 리레이팅이 될 수 있는 중요한 요인인 글로벌 시장에서의 올리고 수요 증가가 에스티팜의 올리고 CMO 수주로 이어질 수 있는지에 대한 판단이 필요하다.

삼성증권은 다음과 같은 이유로 에스티팜 주가는 밸류에이션 리레이팅이 될 것으로 판단된다.

1) 4Q20 FDA 허가 예정인 고지혈증 치료제에 대해 에스티팜이 CMO 생산 세컨 벤더로 선정될 가능성이 유효하며, 하반기 헌팅턴병 원료 의약품 추가 수주, B형 간염, 염증성 장질환 치료제 수주 등으로 기대감에 이어 실적 개선까지 이어질 것으로 기대된다. 현재 에스티팜은 올리고 API 공급 프로젝트 20개 이상이며, 이 중 글로벌 제약사와 함께 하는 프로젝트도 증가 추세이다. 현재 임상 3상 단계의 올리고 물질이 3개 이상으로 2020~2021년에 FDA 승인이 예정되어 있는 만큼 대량 생산으로 이어질 수 있다.

2) 또한 중/장기적으로 올리고 치료제의 적용 가능한 치료 영역이 희귀질환에서 만성질환으로 확장되면서 필요한 올리고 생산이 늘어날 것이다. 희귀질환 치료제의 연간 필요한 올리고 원료 생산량은 1~5kg인 반면, 만성 질환 치료제는 환자 수가 많으며 반복 투약에 따른 투약량 등을 고려 시에 연간 필요한 생산량 500kg~1톤으로 전망된다. 일반적으로 희귀질환 환자 수는 2~4만명, 질환 별로 차이가 있지만 만성질환 환자수는 약 10~50만명으로 추정된다.

글로벌 올리고 CMO 업체의 연간 Capa는 Nitto Denko Avecia 1.3톤, Agilent 1톤, 에스티팜 800kg으로 올리고 API 수요 대비 공급 부족한 상황에서 에스티팜의 올리고 CMO/CDMO 수주 확대가 이어질 것으로 판단되며 이로 인한 공장 가동률 상승 및 Capa 확장으로 점진적 실적 성장을 기대한다.

에스티팜은 현재 연간 생산 가능한 최대 규모는 시화 공장 50kg, 반월 공장 750kg이다. 올리고 생산 단가는 소량 생산일 때 1g당 2만달러인 반면 대량 생산일 때는 200달러로 낮아질 것으로 추정된다 (Agilent의 생산 규모 및 연간 매출액을 통해 g당 단가 역산). 에스티팜이 연간 800kg을 전량 생산 시

매출액은 보수적으로 1.6억달러로 볼 수 있다. 생산 원가는 g당 200달러 추정하면 매출 총이익률은 90%로 수익성이 매우 높다. 반월 공장의 현재 Capa는 2층의 생산 라인 기준으로 산정되었으며, 향후 3층, 4층에서 동일한 규모의 생산 라인이 확장될 예정이다.

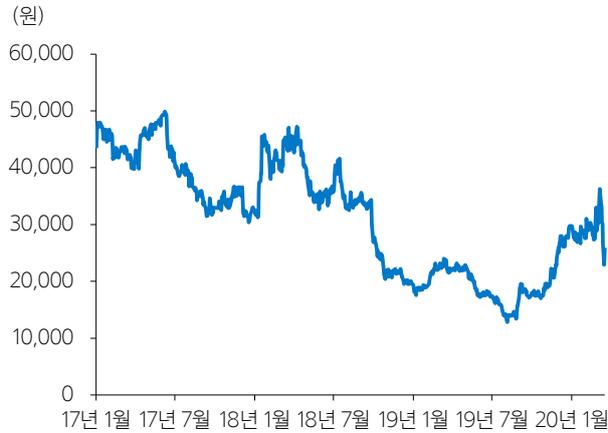
과거 주가 추이

2016년 상장 때 에스티팜은 주요 매출처인 Gilead Science의 HCV 치료제 API (sofosbuvir) 생산으로 인한 탄탄한 실적과 Janssen/Geron 올리고 신약 이메텔스타트 API 생산으로 투자자로부터 주목을 받았다. 에스티팜의 HCV 치료제 원료 매출액은 2016년 1,320억원, 2017년 1,369억원으로 전체 매출액에서 차지하는 비중은 약 70%였다.

2018년은 에스티팜에게 최악의 시기였다. 2018년부터 HCV 치료제의 높은 완치율로 환자 수 감소로 인해 신약 API 수주에도 영향을 미쳐 에스티팜의 신약 API 매출액은 348억원에 그치면서 실적 부진으로 주가 하락이 나타났다. 2018년 9월에는 Janssen이 이메텔스타트에 대해 Geron과의 제휴 및 라이선스 계약을 종료하기로 결정하면서, 기대됐던 올리고 API 임상 시료 매출도 임상 지연으로 인해 감소했다.

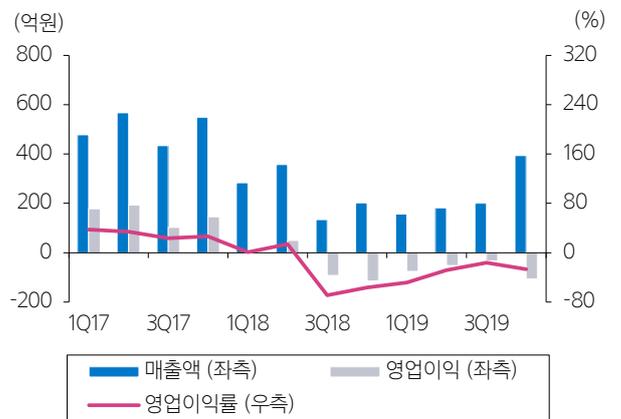
향후 주가 반등은 결국 실적 회복 여부에 따라 결정될 것이다. 삼성증권은 올리고 치료제 시장의 성장성 대비 올리고 CMO 생산 Capa가 부족하다고 판단되며, 이에 따라 에스티팜의 올리고 CMO 생산 확대를 통한 실적 개선이 나타날 것으로 전망한다.

에스티팜 주가 흐름



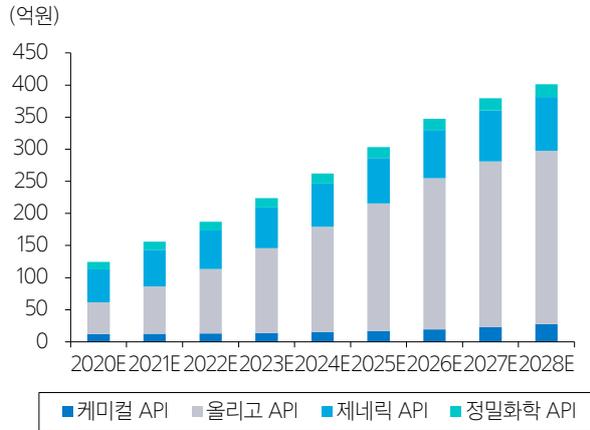
자료: Quantiwise, 삼성증권

에스티팜 분기별 실적 추이



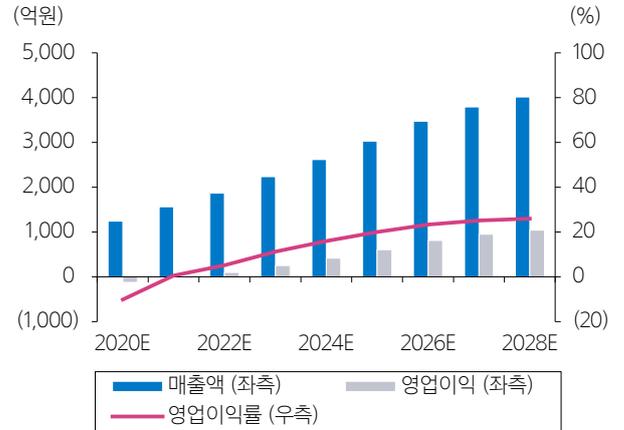
자료: Quantiwise, 삼성증권

에스티팜 부문별 매출 전망



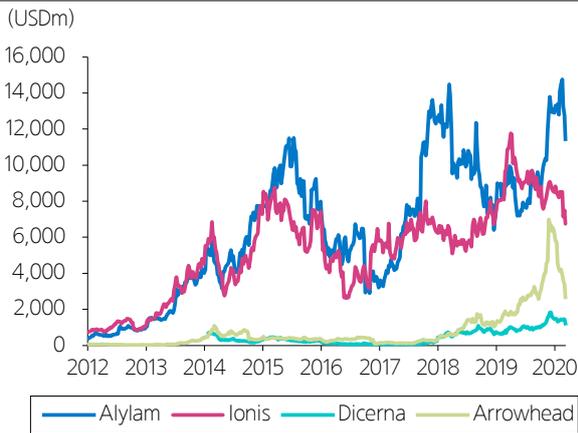
자료: 삼성증권 추정

에스티팜 연간 실적 전망



자료: 삼성증권 추정

올리고 치료제 개발 업체 시가총액 추이



자료: Bloomberg, 삼성증권

2020년 에스티팜 주요 카달리스트

시기	내용
1H20	고지혈증 치료제 세컨 벤더로 선정 가능
4Q20	inclisiran, FDA 허가
4Q20	N사 헌팅턴병 원료 의약품 수주
2H20	B형 간염, 염증성 장질환 치료제 수주

자료: 에스티팜, 삼성증권

에스티팜 수주잔고 (2019년 9월 기준)

품목	수주년일	납기	수주총액 (달러)	기납품액 (달러)	수주잔고 (달러)
올리고뉴클레오타이드	2017.11	2020.12	11,800	8,683	3,117
	2019.3	2019.11	7,838	1,140	6,698
	2019.4	2020.6	7,355	0	0
MRI 조영제	2019.8	2024.12	13,872	1,312	12,560

자료: 에스티팜, 삼성증권

에스티팜 모노머 및 올리고 생산설비현황 (2019년 9월 기준)

구분	품목	Batch (kg)	연간 최대 Batch 수	연간 생산능력 (kg)	가동률
생산동D	모노머 등	1.4	42	59	-
올리고동	올리고 뉴클레오타이드	25	30	750	21.5%

자료: 에스티팜, 삼성증권

주요 올리고 신약 CDMO 생산 계획

분류	적응증	파트너	2019			2020		비고
			2Q	3Q	4Q	1H	2H	
시화 공장 (최대 50kg)	헌팅턴	글로벌	v	v	v			추가 PO
	항암제	국내						
	취장암	글로벌						
	혈액암	글로벌		x				PO 대기
	근육감소증	글로벌						PO 대기
반월공장 (최대 750kg/연)	심혈관질환	글로벌	x	x	v			
	B형간염	글로벌						
	염증성장질환	글로벌						PO 대기

참고: v, 확인; x, 미확인
자료: 에스티팜, 삼성증권

주요 올리고 신약 프로젝트 파이프라인

고객사	적응증	임상 단계
글로벌제약사 A	헌팅턴병	임상 3상
글로벌제약사 B	심혈관질환	임상 3상
글로벌바이오텍 A	혈액암	임상 3상
글로벌바이오텍 C	B형간염	임상 2상
글로벌동물의약품	면역증가보조	임상 2상
글로벌제약사 C	자기면역 위장관질환	임상 1상
글로벌제약사 C	크론병	임상 1상
글로벌제약사 A	B형간염	임상 1상
글로벌바이오텍 B	간암	임상 1상
글로벌제약사 D	B형간염	임상 1상
국내바이오텍 A	비대흉터, 황반변성	임상 1상
글로벌바이오텍 D	간암, 간경화	임상 1상
글로벌바이오텍 E	폐암	임상 1상

자료: 에스티팜, 삼성증권

주요 Small molecule CDMO 파이프라인

고객사	적응증	임상 단계
국내제약사 A	당뇨	판매 중
해외바이오텍 A	위암	임상 3상
국내제약사 B	결핵	임상 2상
국내제약사 C	당뇨	임상 2상
해외바이오텍 B	미토콘드리아결핍증후군	임상 2상
국내제약사 D	파킨슨병	임상 2상
국내제약사 E	분자표적항암제	임상 2상
국내제약사 E	항생제	임상 2상
국내제약사 F	AIDS	임상 2상
국내제약사 G	소아간질	임상 2상
해외바이오텍 C	B형간염	임상 2상
국내제약사 H	급성골수성백혈병	임상 1상
국내제약사 I	비만	임상 1상
국내제약사 J	항섬유화제	임상 1상
국내제약사 K	아토피피부염	임상 1상

자료: 에스티팜, 삼성증권

투자 포인트

올리고 시장 성장 속 가장 큰 수혜

2020년 올리고 CMO 업체에게 가장 긍정적인 모멘텀은 The Medicines Company/Alnylam의 inclisiran에 대한 FDA 허가일 것이다. Inclisiran은 대량 생산이 필요한 치료제로 연간 1톤 규모의 생산이 필요하여 전체 올리고 CMO 생산 규모 (3톤)의 30% 이상을 차지할 것으로 판단된다. Inclisiran 뿐만 아니라 대량 생산이 필요한 올리고 치료제들의 상업화를 목전에 둔 만큼 에스티팜의 CMO 수주 증가 및 가동률 상승도 기대된다.

Inclisiran은 혈중 고콜레스테롤 치료제로 전 세계적으로 160만명의 환자를 타겟으로 한다. Inclisiran의 임상 3상 디자인은 1회 300mg 투약으로 연 간 2회, 총 600mg을 투약 받는다. 만성질환이기 때문에 지속적으로 투약을 받는다고 가정 시, 연간 필요한 약물의 생산량은 1톤으로 추정된다.

Alnylam의 CMO인 Agilent는 기존 FDA 허가 받은 치료제 Onpattro (patisiran), Givlaari (givosiran) 상업 생산 외에도 inclisiran 임상용 시약을 생산하고 있다. Onpattro와 Givlaari는 희귀질환 치료제로 상업용 생산량은 많지 않으나, inclisiran은 필요한 연간 생산량이 1톤으로 추정되기 때문에 Agilent의 현재 Capa를 채울 것이며, 현재 개발 중인 다른 올리고 치료제에 대한 대량 생산 관련 CMO 수요가 늘어날 수밖에 없다.

대량 생산 시설을 갖춘 올리고 API 공급업체가 드문 이유

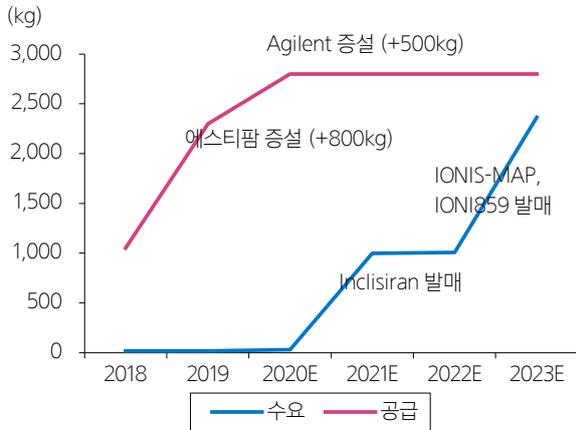
올리고 뉴클레오타이드를 제조할 수 있는 업체는 많지 않으며, 특히 대량 생산 시설을 갖춘 업체는 드물다. 올리고 뉴클레오타이드 치료제 대한 CMO 수요가 적었기 때문이다. 올리고 뉴클레오타이드 기반 치료제가 처음 글로벌 시장에 판매가 된 것은 2013년 Kynamro (lonis/Kastle, 가족성 고콜레스테롤혈증)이다. 그 후 2016년 9월 Exondys51 (Sarepta, Duchenne 근이영양증), 12월 Spinraza (lonis/Biogen, 척추 근육 위축증), 2018년 8월 Onpattro (Alnylam, hATTR 아밀로이드증), 2019년 11월 Givlaari (Alnylam, 급성 간성 포르피린증) 등이 올리고 치료제로 FDA 허가를 받았다. 해당 치료제는 희귀 질환 치료제 (Ultra-rare disease)로 환자수가 전세계 10만명 미만이다. 전체 환자 중 50% 정도의 환자가 지속적으로 투약 관리를 받는다고 하더라도 연간 필요한 올리고 뉴클레오타이드 생산량은 1~10kg 정도로 대량 생산이 필요하지 않았다.

올리고 뉴클레오타이드 치료제 개발 현황

개발사	치료제	질환	타겟	개발 단계	1회 투약 용량 (mg)	투약주기	1인 연간 투약량 (g)	환자 수 (명, US+EU)	연간 생산량 (kg)
IONIS	Spinraza	척수성 근위축증	SMN	판매 중	12	4개월	3	25,000	0.9
	IONIS-HTRX	헌팅틴	HTT	임상 3상 중	120	1년	1.4	30,000	5.2
	Tofersen	루게릭병	SOD1	임상 3상 중	100	3개월	4	29,300	11.7
	IONIS-MAPTRX	알츠하이머 & 치매	TAU	임상 2상 중	100*	1개월	12	500,000	600
	IONIS-C9RX	루게릭병	C9ORF72	임상 2상 중	100*	3개월	4	29,300	11.7
	ION859	파킨슨	LRRK2	임상 2상 중	100*	1개월	12	620,000	744
Alnylam	onpattro	유전성 다발신경병	ATTR	판매 중	20 (0.3mg/kg)	3주	18	50,000	18
	GIVLAARI	급성 간성 포르피린증	ALAS1	판매 중	189 (2.5mg/kg)	1개월	12	5,000	11.3
	Inclisiran	이상지질혈증	PCSK9	임상 3상 완료	300	6개월	2	1,600,000	960
	lumasiran	원발성 옥살산뇨증		임상 3상 완료	210 (3mg/kg)	3개월	4	1,700	1.4

참고: *표시는 추정치
자료: lonis, Alnylam, 삼성증권 추정

올리고 뉴클레오타이드 수요 vs 공급 추정



참고: 수요, Alnylam 및 Ionis의 판매 중인 제품 및 임상 3상 단계의 파이프라인에 대한 연간 필요한 생산량 예측; 생산, Avecia, Agilent, ST Pharm 3사의 연간 공급 가능한 생산량 추정
자료: 삼성증권 추정

올리고 뉴클레오타이드 CMO 업체 비교

업체	Manufacturing capacity	Annual capacity	연간 매출액
Avecia	3mol	1,000kg*	2억달러
Agilent	3mo [^]	1,000kg	2억달러
에스티팜	2.1mol	800kg	1.6억달러

참고: g당 200달러로 추정 (대량 생산 기준); 1000nt 기준 mol to g 환산 (*, ^), mass of ssRNA (g) = moles of ssRNA (mol) x ((length of ssRNA (nt) x 321.47 g/mol) + 18.02 g/mol) 및 mass of dsDNA (g) = moles of dsDNA (mol) x ((length of dsDNA (bp) x 617.96 g/mol) + 36.04 g/mol)

자료: 각 사 자료, 삼성증권 추정

올리고 API 공급업체, 대량 생산을 위한 준비 완료

하지만 향후 1-2년 내로 올리고 뉴클레오타이드 시장은 급성장할 것으로 보이며, 이를 대비하여 원활한 원료 공급을 위해 글로벌 시장에서 3개의 업체가 대량 생산 설비를 갖췄다.

가장 큰 규모의 생산 시설을 보유하고 있는 Nitto Denko Avecia는 2017년 미국 매사추세츠에 올리고 신공장을 설립하여 기존 1.2mol에서 3.0mol (molecular weight)로 생산 규모가 확대되면서¹, 연간 생산 가능한 양은 약 1,000kg으로 추정한다 (계산식은 표 참조).

Agilent는 2012년 미국 콜로라도에 상업 생산 가능한 공장을 설립했으며, 2016년부터 미국 콜로라도 Frederic에 신공장 착공을 개시하여 2019년 완공했다 (Capex 1.2억달러). 언론보도에 따르면 Agilent의 기존 한 개의 공장에서 생산 가능한 규모는 수백 kg으로 100% 가동 기준 1억달러 매출을 기록했기 때문에 실제 생산 가능한 규모는 500kg으로 가정했다.²

에스티팜은 상업용 생산이 가능한 올리고 전용 신공장을 보유하고 있으며, 현재 생산 가능한 규모는 2.1mol로 연간 생산 가능한 양은 800kg으로 추정된다 (시화공장 50kg, 반월공장 250~750kg). 주요 올리고 API 공급 업체의 합산 생산 가능한 양은 2.8톤이다.

상업화를 앞둔 바이오 업체, 원가 절감을 위한 CMO 선택이 필수적

올리고 뉴클레오타이드는 소량 생산과 대량 생산 시에 단가 차이가 크다. 올리고 뉴클레오타이드를 소량 생산하는 업체인 MetaBion (독일)의 판매 단가를 보면 1g에 2만달러이며, dsRNA 생산 시에는 단가가 더 비싸지는 것을 확인할 수 있다.

올리고 치료제의 상업화를 앞둔 고객사는 원가 절감이 필요하다. CMO 업체의 경쟁 상황 및 대량 생산을 통한 레버리지 효과를 감안했을 시 1g 당 단가는 낮아질 수밖에 없으며, Agilent, 에스티팜의 생산 규모 당 기대 매출을 기반으로 산출한 1g 당 단가는 소량 생산 단가보다 낮은 200달러로 추정된다.

¹ <https://www.nitto.com/us/en/press/2017/0720.jsp>

² <https://www.in-pharmatechnologist.com/Article/2019/12/16/Agilent-sets-sights-on-filling-new-nucleic-acid-plant-by-2021>

DNA 올리고 뉴클레오타이드 생산 단가

DNA	Diafiltration (\$)	HPLC Purified (\$)
50mg	1,100	1,300
100mg	1,250	1,500
250mg	1,550	2,100
500mg	2,000	2,800

자료: Biosynthesis, 삼성증권

RNA 올리고 뉴클레오타이드 생산 단가

RNA	RNA (15-25nt) (€)	dsRNA/siRNA (€)
50mg	3,375	6,740
100mg	4,750	7,790
250mg	7,350	10,490
500mg	10,965	15,160
1,000mg	19,085	22,970

자료: MetaBion, 삼성증권

에스티팜 신약 파이프라인

프로그램	협력기관	개발단계	비고
STP0404 (에이즈 치료제)	Emory 대학, 콜로라도 주립대학	유럽 임상1상 IMPD 신청	기존 에이즈 치료제 내성 극복 위한 기전
STP1002 (항암제)	아산병원	미국 임상 1상	텐키라제(tankyrase) 효소 저해제 이용 Kras/Nras 돌연변이 유전자형 환자와 어비투스 무반응 내성 환자 대상 대장암치료제 적응증 확장 임상 진행 중
NASH 치료제	한국화학연구원	후보물질 발굴	Sirt6 Agonist 이용 First-in-class 치료제
경구용 헤파린	서울대학교, B&L Deli Pharm	전임상	주사제의 부작용과 불편 해소
항바이러스 치료제	한국화학연구원	후보물질 발굴	메르스, 인플루엔자, 수족구병, 소아마비 등 항바이러스 치료제 개발을 위한 다양한 핵산 라이브러리 보유

자료: 에스티팜, 삼성증권

포괄손익계산서

12월 31일 기준(십억원)	2017	2018	2019E	2020E	2021E
매출액	203	98	93	125	156
매출원가	123	95	91	114	130
매출총이익	80	3	3	10	26
(매출총이익률, %)	39.3	2.8	2.9	8.2	16.8
판매 및 일반관리비	18	18	20	23	25
영업이익	62	(16)	(17)	(13)	1
(영업이익률, %)	30.5	(16.0)	(18.4)	(10.2)	0.5
영업외손익	(3)	2	(6)	7	8
금융수익	3	3	5	7	8
금융비용	4	0	0	0	0
지분법손익	0	0	0	0	0
기타	(1)	(1)	(1)	(0)	0
세전이익	59	(13)	(23)	(6)	9
법인세	14	(4)	(6)	(1)	2
(법인세율, %)	24.0	30.8	26.2	22.0	22.0
계속사업이익	45	(9)	(17)	(5)	7
중단사업이익	0	0	0	0	0
순이익	45	(9)	(17)	(5)	7
(순이익률, %)	22.2	(9.5)	(18.2)	(3.6)	4.5
지배주주순이익	45	(9)	(17)	(5)	7
비지배주주순이익	0	0	0	0	0
EBITDA	73	(6)	(6)	(1)	12
(EBITDA 이익률, %)	36.2	(6.6)	(6.2)	(0.8)	7.7
EPS (지배주주)	2,412	(497)	(908)	(243)	374
EPS (연결기준)	2,412	(497)	(908)	(243)	374
수정 EPS (원)*	2,412	(497)	(908)	(243)	374

현금흐름표

12월 31일 기준(십억원)	2017	2018	2019E	2020E	2021E
영업활동에서의 현금흐름	54	11	(26)	30	30
당기순이익	45	(9)	(17)	(5)	7
현금유출입이없는 비용 및 수익	31	4	2	9	11
유형자산 감가상각비	12	9	11	12	11
무형자산 상각비	0	0	0	0	0
기타	20	(5)	(10)	(3)	0
영업활동 자산부채 변동	(0)	24	(14)	25	14
투자활동에서의 현금흐름	(26)	(27)	(10)	(11)	(12)
유형자산 증감	(28)	(27)	(6)	(4)	(4)
장단기금융자산의 증감	(0)	0	(7)	(9)	(10)
기타	2	(0)	3	2	2
재무활동에서의 현금흐름	(9)	(9)	(10)	(9)	(9)
차입금의 증가(감소)	(1)	(0)	0	0	0
자본금의 증가(감소)	1	0	0	0	0
배당금	(9)	(9)	(9)	(9)	(9)
기타	0	0	(1)	(0)	(0)
현금증감	17	(25)	(45)	10	9
기초현금	55	72	48	2	12
기말현금	72	48	2	12	22
Gross cash flow	76	(5)	(15)	4	18
Free cash flow	27	(16)	(32)	26	21

참고: * 일회성 수익(비용) 제외
 ** 완전 회석, 일회성 수익(비용) 제외
 *** P/E, P/B는 지배주주기준

자료: 에스티팜, 삼성증권 추정

재무상태표

12월 31일 기준(십억원)	2017	2018	2019E	2020E	2021E
유동자산	225	167	144	171	201
현금 및 현금등가물	72	48	2	12	22
매출채권	30	15	18	20	22
재고자산	58	41	57	64	72
기타	65	64	67	75	85
비유동자산	156	178	179	172	166
투자자산	1	2	4	4	5
유형자산	152	169	164	157	150
무형자산	1	1	1	1	1
기타	2	6	10	10	10
자산총계	382	346	323	344	366
유동부채	29	10	11	45	69
매입채무	3	3	6	6	7
단기차입금	0	0	0	0	0
기타 유동부채	26	7	6	39	62
비유동부채	2	4	6	7	8
사채 및 장기차입금	0	0	0	0	0
기타 비유동부채	2	4	6	7	8
부채총계	30	14	18	52	77
지배주주지분	351	332	306	292	289
자본금	9	9	9	9	9
자본잉여금	171	171	171	171	171
이익잉여금	171	152	126	112	109
기타	(0)	(1)	(1)	(1)	(1)
비지배주주지분	0	0	0	0	0
자본총계	351	332	306	292	289
순부채	(132)	(108)	(67)	(85)	(103)

재무비율 및 주당지표

12월 31일 기준	2017	2018	2019E	2020E	2021E
증감률 (%)					
매출액	1.2	(51.8)	(4.6)	33.6	25.3
영업이익	(20.3)	적전	적지	적지	흑전
순이익	(26.7)	적전	적지	적지	흑전
수정 EPS**	(35.3)	적전	적지	적지	흑전
주당지표					
EPS (지배주주)	2,412	(497)	(908)	(243)	374
EPS (연결기준)	2,412	(497)	(908)	(243)	374
수정 EPS**	2,412	(497)	(908)	(243)	374
BPS	18,819	17,773	16,378	15,635	15,509
DPS (보통주)	500	500	500	500	500
Valuations (배)					
P/E***	14.5	n/a	n/a	n/a	93.6
P/B***	1.9	2.0	2.1	2.2	2.3
EV/EBITDA	7.1	n/a	n/a	n/a	46.0
비율					
ROE (%)	13.5	(2.7)	(5.3)	(1.5)	2.4
ROA (%)	12.0	(2.5)	(5.1)	(1.4)	2.0
ROIC (%)	22.5	(4.9)	(7.2)	(4.6)	0.4
배당성향 (%)	20.7	(100.6)	(55.0)	(205.4)	133.5
배당수익률 (보통주, %)	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4
순부채비율 (%)	(37.6)	(32.4)	(21.8)	(29.0)	(35.6)
이자보상배율 (배)	972.1	n/a	(2,103.8)	(369.2)	23.1

2020. 3. 17

헬스케어팀

서근희, Ph.D.
Analyst
keunhee.seo@samsung.com
02 2020 7788

정준영

Research Associate
junyoung.jeong@samsung.com
02 2020 7869

▶ AT A GLANCE

투자 의견	Not Rated
목표주가	n/a
현재주가	10,000원
시가총액	1,596.9억원
Shares (float)	15,969,001주 (62.8%)
52주 최저/최고	9,550원/25,500원
60일 평균거래대금	29.5억원

▶ ONE-YEAR PERFORMANCE

	1M	6M	12M
올리패스 (%)	-41.7	n/a	n/a
Kosdaq 지수 대비 (%pts)	-21.5	n/a	n/a

▶ KEY CHANGES

(원)	New	Old	Diff
투자 의견	Not Rated	Not Rated	
목표주가	n/a	n/a	n/a
2019E EPS	n/a	n/a	n/a
2020E EPS	n/a	n/a	n/a

▶ SAMSUNG vs THE STREET

No of estimates	n/a
Target price	n/a
Recommendation	n/a

BUY★★★★ / BUY: 4 / HOLD: 3 / SELL: 2 / SELL★★★★: 1

올리패스 (244460)

OLP-1002, 글로벌 임상 순항 중

- OLP-1002 1H20 환자 대상 임상 개시 및 2H20 결과 확인 등 모멘텀 유효.
- 오버행 이슈 장기화로 주가 약세. 2020년 하반기 OPNA 플랫폼 기술의 경쟁력 입증 을 통한 펀더멘탈 확보 및センチメント 회복 기대.

WHAT'S THE STORY

올리패스 플랫폼 기술 경쟁력: 체내 안전성 및 우수한 세포 투과성을 보유한 OPNA 플랫폼 기술 보유. 2020년 OLP-1002 임상 결과에서 소량 투약(올리패스 100ug vs 경쟁사 100mg) 만으로 효능 발현 기대. 2021년에는 특별한 전달체 없이 다양한 제형 개발 가능성 제시. 피하주사 외에 안구 점안액, 경구용 치료제로 임상 1상 개시 예정.

파이프라인 업데이트: OLP-1002 1H20 환자 대상 임상 개시 및 2H20 결과 확인

- OLP-1002 (Nav1.7 타깃, 비마약성 진통제), 3월 관절염 환자 (K&L grade 3 또는 4) 대상 호주 임상 1b IND 신청 예정. 4Q20-1Q21, 임상 1b상에서 초기 인체에서의 개념 증명 (Human Proof of Concept: PoC) 확인. 4Q20 건강한 사람 대상 임상 1a상 완료. 2020~2021년 PK (Pharmacokinetics) 확인 목적으로 C14 (방사선 동위원소)을 부착한 OLP-1002에 대해 임상 개시 예정. Nav1.7 타깃에 대한 우려로 human PoC 데이터 확인 후 L/O 기대.
- OLP-1003 (VEGF 타깃, 당뇨병 망막증 치료제, 안구점안제), 2020년 in vivo 효능 검증 완료 및 GLP 비임상 안전성 평가 예정. 경쟁 제품 유리체 주사 대비 투약 편의성 개선.
- CNS (뇌질환) 분야로 파이프라인 확대: 아주대의료원과 전략적 업무 협약 체결. 알츠하이머, 파킨슨병 등으로 신규 파이프라인 확보 계획.

Target X 신약 공동 개발 현황: 2020년 임상 1상 데이터 기반 OPNA 플랫폼 기술 경쟁력 입증 시, 글로벌 파트너사와 본격적인 공동 개발 확대될 것으로 기대.

우려를 뛰어넘는 기술: 바이오 업종センチメント 약화로 IPO에서 기대에 못 미친 공모자금 140억원 확보. '19.12 140억원 규모의 전환사채 발행 ('19.12)에 따른 기업 가치 희석 우려 및 오버행 이슈 장기화로 주가 하락. OPNA 경쟁력을 입증하는 2020년 하반기부터 펀더멘탈로 회귀할 것으로 기대.

SUMMARY FINANCIAL DATA

	2015	2016	2017	2018
매출액 (십억원)	2	0	0	0
영업이익 (십억원)	(5)	(9)	(14)	(19)
순이익 (십억원)	(5)	(10)	17	(28)
EPS (adj) (원)	(426)	(837)	1,487	(2,248)
EPS (adj) growth (%)	적전	적지	흑전	적전
EBITDA margin (%)	(244.9)	(291,508.4)	(10,477.5)	(3,310.6)
ROE (%)	(33.8)	(49.6)	(140.1)	70.2
P/E (adj) (배)	(36.3)	(18.5)	10.4	(6.9)
P/B (배)	8.5	10.0	(4.2)	(5.6)
EV/EBITDA (배)	(63.0)	(36.9)	(26.2)	(18.2)
Dividend yield (%)	0.0	0.0	0.0	0.0

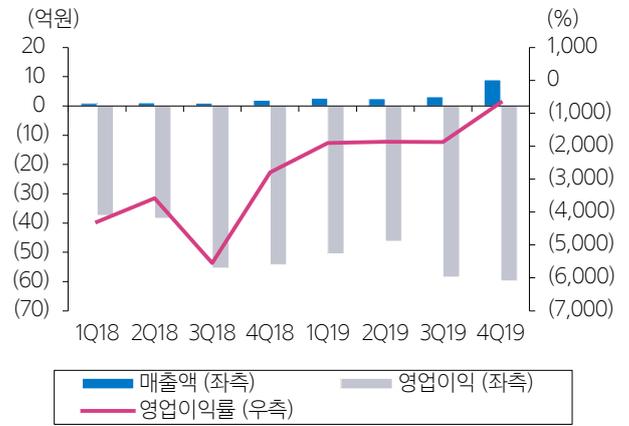
자료: 삼성증권 추정

올리패스 시가총액 추이



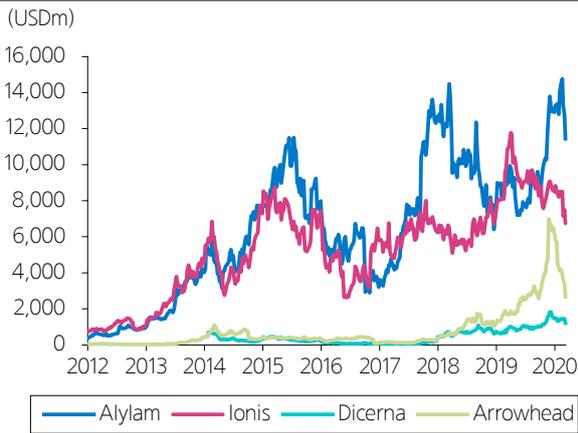
자료: 삼성증권

매출 및 영업이익 분기별 추이



자료: DART, 삼성증권 정리

올리고 치료제 개발 업체 시가총액 추이



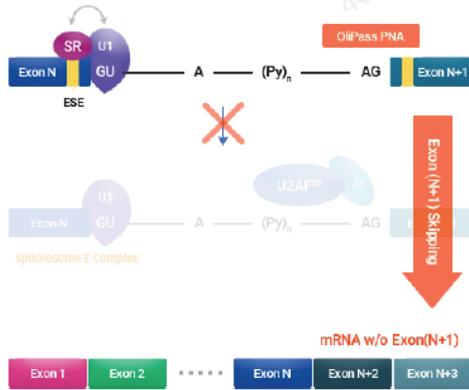
자료: Bloomberg, 삼성증권

2020-2021년 올리패스 주요 카탈리스트

시기	내용
1Q20	OLP-1002, 골관절염 환자 대상 후주 임상 1b상 개시
4Q20-1Q21	OLP-1002, 건강한 사람 대상 영국 임상 1a상 완료
	OLP-1002, 골관절염 환자 대상 후주 임상 1b상 완료
2020-2021	OLP-1002, ¹⁴ C 부착한 OLP-1002로 Human PK 임상 개시
2020-2021	OLP-1003, 전임상 개시

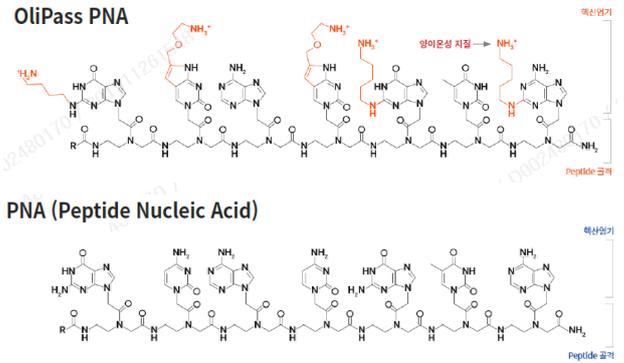
자료: 올리패스, 삼성증권

올리패스 PNA 작용 기전: Exon skipping



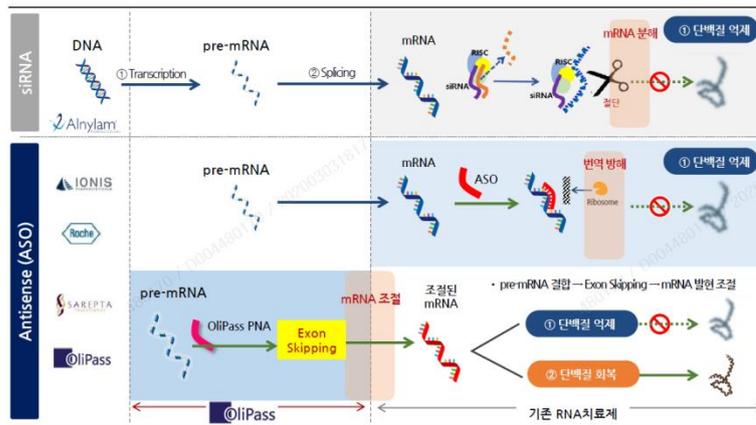
참조: PNA는 Exon 내의 ESE (Exon splicing enhancer)에 결합하여 정상적인 스플라이싱을 방해하여 특정 Exon을 건너뛰도록 유도
 자료: 올리패스, 삼성증권 인용

올리패스 골격 및 핵산 염기의 양이온 인지질



참조: 펩타이드 골격: 체내 안정성 개선 및 타깃 mRNA와의 결합력 증가; 핵산염기: 양이온성 지질로 세포 투과성 개선
 자료: 올리패스, 삼성증권 인용

올리패스 PNA 작용 기전



자료: 올리패스, 삼성증권

올리패스 파이프라인

프로그램	적응증	타겟	진행단계	비고
OLP-1002	비마약성 진통제	SCN9A	임상 1상	Original protocol 임상 1상 투약 완료 (영국 Covance) 2020년 중 임상 1b상에서 환자 대상 진통효능 평가 계획 2020-2021년 중 14C 부착한 OLP-1002 Human PK study 진행
OLP-1003	당뇨성 망막증	CEGFA	비임상	안구점안액
TBD	고지혈증	PCSK9	비임상	경구용 제제

자료: 올리패스

포괄손익계산서

12월 31일 기준(십억원)	2014	2015	2016	2017	2018
매출액	7	2	0	0	0
매출원가	0	0	0	0	0
매출총이익	7	2	0	0	0
(매출총이익률, %)	100.0	100.0	100.0	87.0	76.0
판매 및 일반관리비	3	7	9	14	19
영업이익	4	(5)	(9)	(14)	(19)
(영업이익률, %)	57.8	(335.3)	(373,364.7)	(12,426.9)	(3,797.5)
영업외손익	(0)	(1)	(2)	29	(5)
금융수익	0	0	0	31	1
금융비용	0	1	1	2	6
지분법손익	0	0	0	0	0
기타	0	0	(1)	0	(0)
세전이익	4	(6)	(10)	15	(24)
법인세	1	(1)	(1)	(2)	4
(법인세율, %)	17.9	21.5	7.9	(13.8)	(17.4)
계속사업이익	3	(5)	(10)	17	(28)
중단사업이익	0	0	0	0	0
순이익	3	(5)	(10)	17	(28)
(순이익률, %)	45.5	(296.8)	(415,971.2)	15,071.3	(5,698.9)
지배주주순이익	3	(5)	(10)	17	(27)
비지배주주순이익	0	0	(0)	(0)	(1)
EBITDA	4	(4)	(7)	(12)	(16)
(EBITDA 이익률, %)	63.8	(244.9)	(291,508.4)	(10,477.5)	(3,310.6)
EPS (지배주주)	291	(426)	(837)	1,487	(2,248)
EPS (연결기준)	291	(426)	(844)	1,466	(2,312)
수정 EPS (원)*	291	(426)	(837)	1,487	(2,248)

현금흐름표

12월 31일 기준(십억원)	2014	2015	2016	2017	2018
영업활동에서의 현금흐름	4	(3)	(7)	(12)	(15)
당기순이익	3	(5)	(10)	17	(28)
현금유출입이없는 비용 및 수익	1	2	3	(28)	12
유형자산 감가상각비	0	1	1	1	2
무형자산 상각비	0	1	1	1	1
기타	1	0	1	(30)	10
영업활동 자산부채 변동	(0)	0	(1)	(0)	0
투자활동에서의 현금흐름	(6)	(23)	8	(1)	(16)
유형자산 증감	(4)	(6)	(2)	(1)	(2)
장단기금융자산의 증감	(1)	(15)	14	(0)	(13)
기타	(1)	(2)	(4)	(0)	(0)
재무활동에서의 현금흐름	8	24	8	37	(2)
차입금의 증가(감소)	9	6	1	81	(31)
자본금의 증가(감소)	7	19	7	4	35
배당금	0	0	0	0	0
기타	(7)	(1)	0	(48)	(5)
현금증감	6	(1)	9	24	(33)
기초현금	0	6	5	14	38
기말현금	6	5	14	38	5
Gross cash flow	5	(3)	(6)	(11)	(16)
Free cash flow	0	(9)	(10)	(13)	(18)

참고: * 일회성 수익(비용) 제외
 ** 완전 회석, 일회성 수익(비용) 제외
 *** P/E, P/B는 지배주주기준

자료: 올리패스, 삼성증권 추정

재무상태표

12월 31일 기준(십억원)	2014	2015	2016	2017	2018
유동자산	8	21	15	40	21
현금 및 현금등가물	6	5	14	38	5
매출채권	0	0	0	0	0
재고자산	0	0	0	0	1
기타	2	16	1	2	15
비유동자산	8	16	21	18	14
투자자산	0	1	1	1	1
유형자산	4	10	11	10	11
무형자산	4	5	7	2	2
기타	(0)	1	2	4	0
자산총계	16	37	36	58	35
유동부채	2	8	14	71	37
매입채무	0	0	0	0	0
단기차입금	0	2	3	3	0
기타 유동부채	2	6	11	68	37
비유동부채	8	8	3	29	32
사채 및 장기차입금	7	7	3	28	31
기타 비유동부채	1	1	0	1	1
부채총계	10	17	17	99	69
지배주주지분	7	21	18	(42)	(35)
자본금	5	6	6	6	6
자본잉여금	1	20	26	30	64
이익잉여금	0	(5)	(14)	(78)	(105)
기타	0	0	0	0	0
비지배주주지분	0	0	1	1	0
자본총계	7	21	19	(42)	(35)
순부채	1	(6)	1	59	47

재무비율 및 주당지표

12월 31일 기준	2014	2015	2016	2017	2018
증감률 (%)					
매출액	n/a	(77.0)	(99.9)	4,724.6	336.2
영업이익	n/a	적전	적지	적지	적지
순이익	n/a	적전	적지	흑전	적전
수정 EPS**	n/a	적전	적지	흑전	적전
주당지표					
EPS (지배주주)	291	(426)	(837)	1,487	(2,248)
EPS (연결기준)	291	(426)	(844)	1,466	(2,312)
수정 EPS**	291	(426)	(837)	1,487	(2,248)
BPS	627	1,826	1,553	(3,675)	(2,765)
DPS (보통주)	0	0	0	0	0
Valuations (배)					
P/E***	53.3	(36.3)	(18.5)	10.4	(6.9)
P/B***	24.7	8.5	10.0	(4.2)	(5.6)
EV/EBITDA	57.2	(63.0)	(36.9)	(26.2)	(18.2)
비율					
ROE (%)	46.1	(33.8)	(49.6)	(140.1)	70.2
ROA (%)	18.9	(17.3)	(26.3)	36.0	(60.4)
ROIC (%)	38.4	(36.1)	(49.9)	(105.8)	(174.0)
배당성향 (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
배당수익률 (보통주, %)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
순부채비율 (%)	20.8	(27.4)	6.4	(140.6)	(135.7)
이자보상배율 (배)	15.4	(6.8)	(9.0)	(10.4)	(5.1)

2020. 3. 17

헬스케어팀

서근희, Ph.D.
Analyst
keunhee.seo@samsung.com
02 2020 7788

정준영

Research Associate
junyoung.jeong@samsung.com
02 2020 7869

▶ AT A GLANCE

투자 의견	Not Rated
목표주가	n/a
현재주가	25,000원
시가총액	1,632.7억원
Shares (float)	6,530,921주 (69.5%)
52주 최저/최고	24,000원/70,300원
60일-평균거래대금	40.4억원

▶ ONE-YEAR PERFORMANCE

	1M	6M	12M
올릭스 (%)	-30.6	-36.7	-64.4
Kosdaq 지수 대비 (%pts)	-6.6	-20.8	-48.3

▶ KEY CHANGES

(원)	New	Old	Diff
투자 의견	Not Rated	Not Rated	
목표주가	n/a	n/a	n/a
2019E EPS	n/a	n/a	n/a
2020E EPS	n/a	n/a	n/a

▶ SAMSUNG vs THE STREET

No of estimates	n/a
Target price	n/a
Recommendation	n/a

BUY★★★★ / BUY: 4 / HOLD: 3 / SELL: 2 / SELL★★★★: 1

올릭스 (226950)

진흙 속 숨은 진주

- 재평가의 시기: OLX101 임상 2상 결과에서 siRNA 플랫폼 기술의 효능 입증 및 GalNac 플랫폼 기술 보유로 새로운 공동 개발 계약 기대.
- OLX101: 2Q20 미국 임상 2상 IND 신청 및 4Q20 국내 임상 2상 결과 발표 기대.
- GalNac 플랫폼 기술을 통한 한 단계 성장: 다수의 파트너링을 통한 플랫폼 사업 확장 기대.

WHAT'S THE STORY

2020년 재평가 받을 때: 해외 RNAi 개발 업체 Dicerna (시가총액 14억달러), Arrowhead (시가총액 35억달러) 대비 올릭스 주가 부진 이유는 다음에서 기인했다고 판단. 1) 올릭스의 siRNA 플랫폼 기술에 대해 사람에서 효능 확인 결과 미확보. 2) 글로벌 시장에서 주목 받고 있는 GalNac 플랫폼 기술 부재. 하지만 1H20, GalNac 플랫폼 기술 확보로 공동 개발 개시 및 비대홍터 치료제 OLX101 임상 결과에서 환자 대상 효능 검증 (human Proof of Concepts: PoC) 확보를 통한 플랫폼 기술 입증으로 기업 가치 재평가 기대.

OLX101, FDA 임상 2상 개시 기대: 2Q20, OLX101 (비대홍터 치료제) 미국 임상 2상 IND 신청 예정. Human PoC (효능 검증) 데이터 확보 필요. 아시아 판권 보유한 휴젤 (코스닥 145020) 국내 임상 2상 진행 중이며, 연내 완료 예정. 임상 결과를 통해 올릭스 플랫폼 기술의 사람 대상 효능 확인 가능. OLX104 (탈모 치료제), 아산 병원 협력 연구실에서 ex vivo 실험에서 효과 확인 및 5월 학회 발표 예정. OLX301A (건성 황반변성, 습성 황반변성), 약효 전달 개선한 플랫폼 기술 적용 여부에 대해 Thea open innovation (유럽 판권 보유) 와 논의 후 임상 1상 IND 신청 예정. 연내 FDA 임상 1상 IND 신청 기대.

GalNac 기술 도입으로 경쟁력 확보: 해외 바이오 업체, 간 전달 기반 기술인 GalNac 플랫폼 기술 보유로 올리고 치료제 적용 범위 확장 가능하여 기술 이전 및 공동 개발 협력 확대. Dicerna, 2018년 Eli Lilly와 5.5억달러, 2019년 Roche 및 Novo Nordisk와 각각 16.7억달러, 38억달러 규모의 기술 이전 계약 체결. Arrowhead, Janssen과 HBV 치료제로 개발 중인 ARO-HBV에 대해 최대 37억달러 규모의 기술 이전 계약 체결. GalNac 자체적으로 특허는 필요 없으며, GalNac과 염기를 연결하는 Linker 기술이 중요. 향후 올릭스는 GalNac linker 기술 보유로 글로벌 시장에서 공동 협력 계약 기대.

SUMMARY FINANCIAL DATA

	2015	2016	2017	2018
매출액 (십억원)	n/a	n/a	n/a	0
영업이익 (십억원)	n/a	n/a	n/a	(8)
순이익 (십억원)	n/a	n/a	n/a	(8)
EPS (adj) (원)	n/a	n/a	n/a	(1,334)
EPS (adj) growth (%)	n/a	n/a	n/a	적전
EBITDA margin (%)	n/a	n/a	n/a	(2,558.2)
ROE (%)	n/a	n/a	n/a	(14.1)
P/E (adj) (배)	n/a	n/a	n/a	n/a
P/B (배)	n/a	n/a	n/a	4.2
EV/EBITDA (배)	n/a	n/a	n/a	n/a
Dividend yield (%)	n/a	n/a	n/a	0.0

자료: 삼성증권 추정

누구나 주목하지만, 누구나 할 수 없는 GalNAc 플랫폼 확보 어느덧 다음 단계로 진입

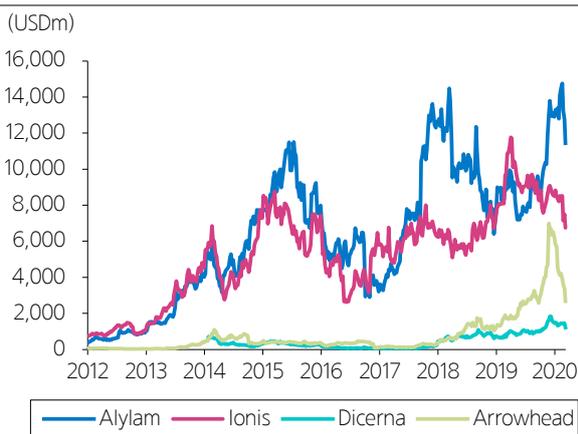
모멘텀 부재로 주가 흐름 부진. 하지만 2020년 OLX101 미국 임상 2상 개시 예정. 2020년 미국 임상 진행 중인 파이프라인 3 개 이상일 것으로 전망되면서 신약 기대감 주가 반영될 것. 또한 GalNAc 플랫폼 기술 확보로 활발한 공동 개발 파트너링 진행 될 것으로 기대.

주가 전망

올릭스는 2010년 설립된 RNA 간섭 (RNAi) 기반의 올리고 치료제 개발 업체이다. 올릭스는 2018년 7월 코스닥 상장 이후 지난 2년동안 주가 흐름은 다소 부진했다. 해외 올리고 치료제 개발 업체 중 다수의 FDA 승인받은 약물을 보유한 Alnylam (시총 134억달러), Ionis (시총 78억달러) 외에도 Dicerna (시총 14억달러), Arrowhead (시총 35억달러) 등도 글로벌 제약사와 기술 이전 또는 공동 개발 계약 체결로 소위 말해 잘 나가고 있다. 하지만 올릭스는 후발 주자로 자체 개발한 플랫폼 기술의 시장 경쟁력을 입증해야 글로벌 무대에 진출할 수 있을 것이다.

2020년은 올릭스에게 중요한 시기이다. 1H20 OLX101 (비대흉터 치료제) FDA 임상 2상 IND 신청, 연내 OLX301A 및 OLX301D FDA 임상 1상 IND 신청 등이 예정되어 있다. 또한 1H20 내로 GalNAc 플랫폼 기술 확보도 기대된다. 2021년에는 최소 3개 이상의 FDA 임상이 진행될 것이다. OLX101임상 2상 개시 외에 OLX301A, OLX301D 등 다수의 안과질환 치료제 임상 1상 진행으로 신약 가치 상승이 기대된다.

올리고 치료제 개발 업체 시가총액 추이



자료: Bloomberg, 삼성증권

2020년 올릭스 주요 카탈리스트

시기	내용
1H20	OLX101 (비대흉터 치료제) FDA 임상 2상 IND 신청
1H20	GalNAc 플랫폼 기술 확보
2020	OLX301A 및 OLX301D FDA 임상 1상 IND 신청
2021	OLX301A 임상 1상, OLX301D 임상 1상 개시

자료: 올릭스, 삼성증권

투자 포인트

OLX101 효능 확인하여 cp-siRNA 기술력 입증

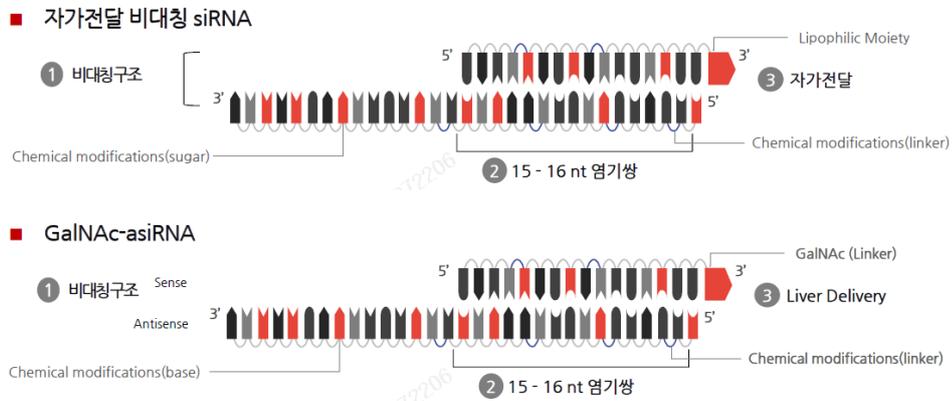
2020년 하반기 휴젤이 진행 중인 비대칭 치료제 OLX101의 국내 임상 2상 중간 결과에서 환자 대상 PoC 데이터를 확인하면서 올릭스의 플랫폼 기술에 대한 경쟁력을 가늠할 수 있을 것이다. 현재 올릭스는 자체 개발한 플랫폼 기술에 대해 임상 1상에서 건강한 사람 대상 약물의 안전성을 확인했으나, 환자 대상으로 효능 결과는 확보하지 못한 상황이다. 기존 siRNA 대비 부작용이 적은 반면 효능은 우수한 것을 환자 대상으로 입증해야 글로벌 시장에서 올리고 치료제 기술을 보유한 주요 업체와 본격적인 경쟁이 가능할 것이다.

GalNAc 플랫폼 기술 확보로 글로벌 시장 진출

1H20 내로 올릭스는 GalNAc 플랫폼 기술을 확보할 예정이다. 올릭스는 글로벌 시장에서 주목받고 있는 GalNAc 플랫폼 기술 부재로 siRNA 기술을 적용할 수 있는 질환의 범위가 국소 투약으로 제한적이었으나, 기술 확보 후에는 간과 관련된 질환에 대해 적응증을 확대할 수 있다. 따라서 향후 GalNAc 플랫폼 기술 활용을 원하는 타 바이오 업체와의 공동 개발이 활발해질 것이다. 현재 OLX701 (간섬유화 치료제) 개발을 위해 GalNAc 기술을 접목했으며 동물 실험에서 SC (피하주사)를 통해 간으로 약물의 전달을 확인했다.

Alylam, Dicerna, Arrowhead 등 다수의 바이오업체들이 간과 관련된 질환 치료제 개발을 위해 GalNAc 플랫폼 기술을 확보했으며, 기존 전달체 대비 안전성 및 효능을 입증했다. 또한 GalNAc 기술에 대해 글로벌 제약사의 적극적인 관심도 최근 Dicerna, Arrowhead의 다수의 기술 이전 계약을 통해 확인할 수 있다.

올릭스 cp-siRNA 플랫폼 & GalNAc 플랫폼



자료: 올릭스

올릭스의 똑똑한 R&D 전략

성공 확률을 높이는 전략

올릭스의 파이프라인은 현재 CTGF에 집중되어 있다. siRNA로 CTGF (Connective Tissue Growth Factor, CTGF)의 발현을 억제해 조직의 비정상적인 성장과 섬유화 방지하는 것이 치료제의 주요 기전이다. 잘 알려진 CTGF라는 단백질을 타겟하여 ex vivo, in vivo 등의 전임상 실험에서 효능이 명확하게 입증되었다. 이를 바탕으로 CTGF와 관련된 다양한 질환 (비대흉터, 안과질환, 폐섬유증, 간섬유증 등)에 대한 치료제 개발을 확장할 수 있다.

올릭스는 피부, 안과, 폐 등 국소 투여 가능한 질환에 대해 집중하고 있다. 올리고 치료제를 정맥 주사와 같은 전신 투약을 하게 되면 혈중 핵산 분해 효소에 의해 RNA 혈중 안정성 낮으며, 신장을 통한 배출되기 때문에 플랫폼 기술의 효능 입증이 어려울 수 있다. 하지만 국소 투여를 하게 되면 약물의 체내 안전성을 높여 플랫폼 기술의 효능 입증에 용이하다.

cp-siRNA 플랫폼

올릭스는 자체 개발 siRNA 플랫폼 기술인 cp-siRNA (cell penetrating asymmetric siRNA: 세포 투과성 비대칭 siRNA)을 바탕으로 신약을 개발하고 있다. cp-siRNA는 1) 비대칭 siRNA 구조로 기존 siRNA 문체점을 개선하면서 원천 특허를 보유한다. 2) 또한 염기 말단에 콜레스테롤을 결합시켜 세포 내 전달 문제를 해결하여 RNA 간섭 효과를 극대화한다. 기존 siRNA 대비 1) passenger RNA의 비특이적 결합 (off-target 효과)를 최소화했으며, 2) 염기 말단에 콜레스테롤을 결합시켜 자체 세포 투과성을 보유함으로써 일반적인 전달체에서 나타날 수 있는 면역 반응을 제거했다.

기존 siRNA는 guide 가닥과 passenger 가닥이 대칭으로 이루어져서 passenger 가닥의 활성화로 원하지 않는 유전자의 mRNA를 제거하는 off-target 효과가 나타날 수 있다. 또한 기존 siRNA는 음전하를 띄어 세포막 투과가 어렵다. 하지만 올릭스의 cp-siRNA는 guide 가닥과 passenger 가닥이 비대칭 구조로 off-target 효과를 최소화했으며, guide 가닥의 3' 말단에 콜레스테롤을 붙여 자가 전달을 통한 세포 내 투과를 유도했다.

GalNAc 플랫폼

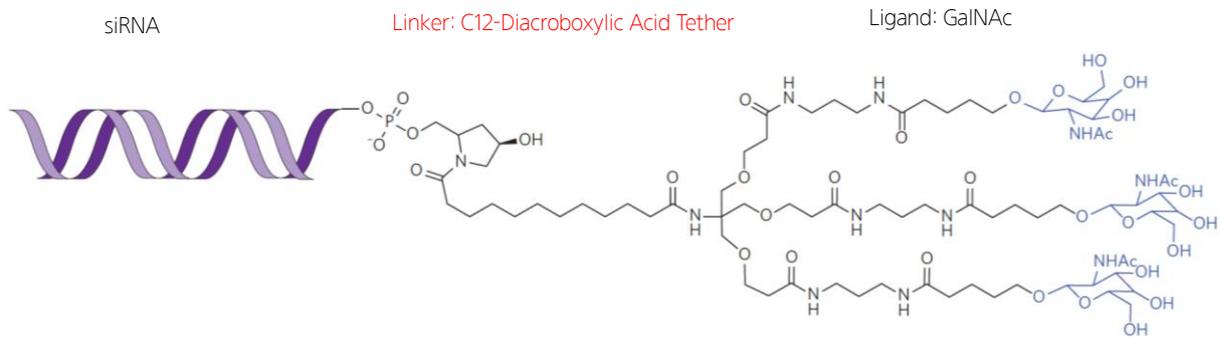
기존 경쟁사와는 다른 새로운 GalNAc 플랫폼을 보유하여 글로벌 시장에서의 GalNAc 기반 신약 개발과 관련된 높아진 수요에 맞춰 대응할 수 있다. 2020년 상반기 내 GalNAc를 염기 말단에 연결할 수 있는 Linker에 대한 사용권을 확보하여 향후 GalNAc 플랫폼 기술 기반으로 기술 이전 또는 공동 개발 계약을 체결할 것으로 기대된다.

GalNAc (N-acetylgalactosamine)은 간 세포 표면의 AGPR 수용체와 결합을 하는 리간드 (Ligand)로 현재 siRNA, ASO 등의 올리고 치료제의 염기 말단에 GalNAc를 연결하여 올리고 치료제를 간으로 전달하는 기술로 사용되고 있다. Alnylam은 최초의 GalNAc가 결합된 Givosiran (급성 간성 포르피린증 치료제)에 대해 2019년 FDA 승인을 획득한 GalNAc 플랫폼 기술의 원조이다. GalNAc 기술에 대한 시장에서의 수요는 늘어났으나, Alnylam의 연구 자원이 제한적이기 때문에 GalNAc 기술을 보유한 다른 바이오 기업에 대해서도 관심이 높아졌다.

Alnylam 외에도 Dicerna, Arrowhead가 GalNAc 플랫폼 기술을 보유하고 있다. Dicerna는 2018년 Eli Lilly와 5.5억달러, 2019년 Roche 및 Novo Nordisk와 각각 16.7억달러, 38억달러 규모의 기술 이전 계약을 체결했다. Arrowhead는 Janssen과 HBV 치료제로 개발 중인 ARO-HBV에 대해 최대 37억달러 규모의 기술이전 계약을 체결했다. 이와 같이 글로벌 제약사가 GalNAc 기술에 대해 독점적으로 활용하는 상황에서 중소 바이오/제약 기업의 새로운 GalNAc에 대한 수요는 여전히 유효하다.

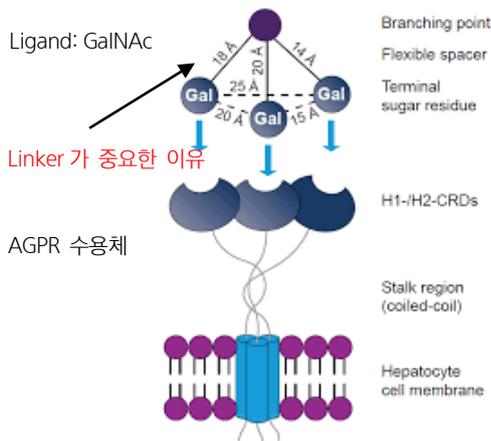
GalNAc에 대해서는 특허를 걸 수 없으나, 염기와 GalNAc를 연결하는 Linker에 대해서 특허로 보호받을 수 있다. Alnylam은 guide 가닥의 염기 말단에 3개의 GalNAc (Trivalent GalNAc)를 C12-Diacroboxylic Acid Tether와 같은 Linker로 연결했다 (GalNAc-ESC/ESC+). 반면 Dicerna는 guide 가닥과 passenger 가닥이 연결된 루프에 있는 염기에 4개의 GalNAc를 접목했다 (GalXC™ tetraloop). Arrowhead는 TRIM (Dynamic polyconjugations)이라는 플랫폼 기술로 미공개인 linker를 활용하여 염기 말단에 GalNAc을 연결했다.

Alnylam Pharmaceuticals의 triantennary GalNAc-siRNA 구조



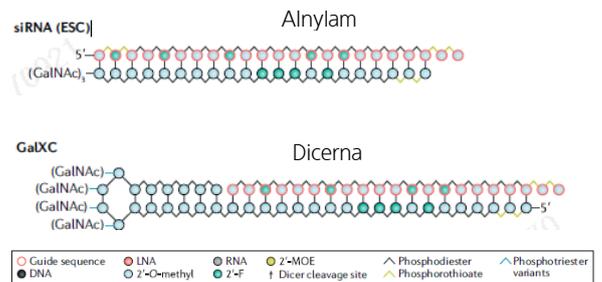
자료: Kanasty et al., Nature materials, 2013, 삼성증권

GalNAc-AGPR 수용체 작용 원리



자료: Alnylam, 삼성증권

GalNAc 플랫폼 비교 (Alnylam vs Dicerna)



자료: Setten et al., Nature reviews, 2019, 삼성증권

주요 파이프라인

OLX101

비대흉터 치료제로 CTGF 과발현 환자에게서 나타나는 과도한 흉터 생성을 억제하여 흉터의 크기를 줄여줄 수 있다. 올릭스는 피내 주사 제형으로 개발 중에 있으며, 2019년 11월 유럽에서 건강한 사람 48명 대상 임상 1상을 완료 했다. 2020년 2분기 내로 미국 FDA에 임상 2상 신청할 예정이다.

2013년 OLX101의 아시아 판권을 휴젤에 라이선스 아웃하여, 휴젤은 국내에서 임상 2상을 진행 중에 있다. 피부 진피층 손상 환자 및 비대흉터 제거 수술을 받은 환자 30명을 대상으로 OLX101의 유효성 및 안전성 평가를 목적으로 한다.

OLX301A

건성 노인성 황반변성 및 망막하 섬유화증 치료 목적으로 안내 직접 주사 제형으로 개발 될 예정이다. 습성 노인성 황반변성은 루센티스, 아이리야 등의 치료제가 있지만, 건성 노인성 황반변성 및 망막하 섬유화증은 치료제가 없는 상황이다. OLX301A는 First-in-class로 J. Ambati 교수 연구진이 발굴한 유전자 (미공개)의 mRNA를 억제한다. 동물 모델에서 효력 확인을 했으며 현재 GLP 독성 시험을 진행 중에 있다. 2019년 3월 프랑스 안과 전문기업 계열사인 Thea open innovation에 유럽, 중동, 아프리카 판권을 이전했다 (총 계약규모 6,300만유로: 계약금 200만유로, 마일스톤 4,350만유로, 추가 옵션 마일스톤 1,750만유로).

현재 올릭스는 기존 OLX301A 물질보다 세포 투과성을 개선한 결과를 얻어, Thea와의 개발 전략에 대해 논의 후 임상 1상 IND 신청을 할 예정이다. 따라서 기존에 예상했던 임상 1상 IND 신청 시점인 2Q20-3Q20보다 다소 지연될 수 있으나, 좋은 전략적 선택이라고 판단된다.

OLX301D

OLX301D는 OLX101과 동일하게 CTGF 유전자를 표적하며, 망막하섬유화증, 습성 노인성 황반변성 목적으로 개발될 예정이다. 망막하섬유화증 및 습성 황반변성 동물 모델에서 효력을 확인했으며, 빠르면 연내 임상 1상 IND 신청을 계획하고 있다.

OLX201A

OLX201A는 OLX101과 동일한 CTGF 유전자를 표적하는 흡입제형 특발성 폐섬유화 치료제이다. 특발성 폐섬유화증에 대해 기존 치료제인 Roche의 Esbriet, Boehringer Ingelheim의 Ofev는 2018년 매출 각 11억달러, 13억달러를 기록했다. Esbriet, Ofev는 효능이 뛰어나지 않으며, 부작용 문제로 처방이 제한적으로 이루어지고 있기 때문에 신규 치료제에 대한 수요가 유효하다. OLX101 개발을 통한 전신 독성 자료를 확보했기 때문에 흡입 관련 독성 데이터만 추가하면 임상 1상 진입이 가능할 것으로 기대된다. 하지만 폐 전달에 용이한 흡입 제형 개발의 어려움으로 다소 임상 개시가 지연되고 있다.

올릭스 파이프라인

분야	프로그램	적응증	진행단계	비고
피부질환	OLX101A	비대흉터	국내 임상 2상 중/미국 임상 2상 예정	아시아 판권 휴젤 보유
	OLX104C	탈모	동물 POC	
안과질환	OLX301A	건성/습성 황반변성	전임상	유럽 등 판권 Thea 보유
	OLX301D	망막하 섬유화증/습성 황반변성	전임상	
	OLX301J	습성 황반변성	동물 POC	
	OLX304A	망막색소변성증	동물 POC	
폐질환	OLX201A	특발성 폐섬유화	동물 POC	
기타	OLX301A	신경병성통증	동물 POC	
	OLX701A	간섬유화	R&D	
	OLX801A	면역항암제	R&D	

자료: 올릭스

포괄손익계산서

12월 31일 기준(십억원)	2014	2015	2016	2017	2018
매출액	n/a	n/a	n/a	n/a	0
매출원가	n/a	n/a	n/a	n/a	0
매출총이익	n/a	n/a	n/a	n/a	0
(매출총이익률, %)	n/a	n/a	n/a	n/a	100.0
판매 및 일반관리비	n/a	n/a	n/a	n/a	9
영업이익	n/a	n/a	n/a	n/a	(8)
(영업이익률, %)	n/a	n/a	n/a	n/a	(2,726.5)
영업외손익	n/a	n/a	n/a	n/a	0
금융수익	n/a	n/a	n/a	n/a	1
금융비용	n/a	n/a	n/a	n/a	0
지분법손익	n/a	n/a	n/a	n/a	0
기타	n/a	n/a	n/a	n/a	0
세전이익	n/a	n/a	n/a	n/a	(8)
법인세	n/a	n/a	n/a	n/a	0
(법인세율, %)	n/a	n/a	n/a	n/a	0.0
계속사업이익	n/a	n/a	n/a	n/a	(8)
중단사업이익	n/a	n/a	n/a	n/a	0
순이익	n/a	n/a	n/a	n/a	(8)
(순이익률, %)	n/a	n/a	n/a	n/a	(2,563.6)
지배주주순이익	n/a	n/a	n/a	n/a	(8)
비지배주주순이익	n/a	n/a	n/a	n/a	0
EBITDA	n/a	n/a	n/a	n/a	(8)
(EBITDA 이익률, %)	n/a	n/a	n/a	n/a	(2,558.2)
EPS (지배주주)	n/a	n/a	n/a	n/a	(1,334)
EPS (연결기준)	n/a	n/a	n/a	n/a	(1,334)
수정 EPS (원)*	n/a	n/a	n/a	n/a	(1,334)

현금흐름표

12월 31일 기준(십억원)	2014	2015	2016	2017	2018
영업활동에서의 현금흐름	n/a	n/a	n/a	n/a	(8)
당기순이익	n/a	n/a	n/a	n/a	(8)
현금유출입이없는 비용 및 수익	n/a	n/a	n/a	n/a	1
유형자산 감가상각비	n/a	n/a	n/a	n/a	0
무형자산 상각비	n/a	n/a	n/a	n/a	0
기타	n/a	n/a	n/a	n/a	0
영업활동 자산부채 변동	n/a	n/a	n/a	n/a	(2)
투자활동에서의 현금흐름	n/a	n/a	n/a	n/a	(32)
유형자산 증감	n/a	n/a	n/a	n/a	(1)
장단기금융자산의 증감	n/a	n/a	n/a	n/a	(44)
기타	n/a	n/a	n/a	n/a	13
재무활동에서의 현금흐름	n/a	n/a	n/a	n/a	42
차입금의 증가(감소)	n/a	n/a	n/a	n/a	0
자본금의 증가(감소)	n/a	n/a	n/a	n/a	74
배당금	n/a	n/a	n/a	n/a	0
기타	n/a	n/a	n/a	n/a	(32)
현금증감	n/a	n/a	n/a	n/a	2
기초현금	n/a	n/a	n/a	n/a	1
기말현금	n/a	n/a	n/a	n/a	3
Gross cash flow	n/a	n/a	n/a	n/a	(7)
Free cash flow	n/a	n/a	n/a	n/a	(9)

참고: * 일회성 수익(비용) 제외
 ** 완전 회석, 일회성 수익(비용) 제외
 *** P/E, P/B는 지배주주기준

자료: 올릭스, 삼성증권 추정

재무상태표

12월 31일 기준(십억원)	2014	2015	2016	2017	2018
유동자산	n/a	n/a	n/a	n/a	49
현금 및 현금등가물	n/a	n/a	n/a	n/a	3
매출채권	n/a	n/a	n/a	n/a	0
재고자산	n/a	n/a	n/a	n/a	1
기타	n/a	n/a	n/a	n/a	45
비유동자산	n/a	n/a	n/a	n/a	7
투자자산	n/a	n/a	n/a	n/a	0
유형자산	n/a	n/a	n/a	n/a	5
무형자산	n/a	n/a	n/a	n/a	1
기타	n/a	n/a	n/a	n/a	0
자산총계	n/a	n/a	n/a	n/a	56
유동부채	n/a	n/a	n/a	n/a	0
매입채무	n/a	n/a	n/a	n/a	0
단기차입금	n/a	n/a	n/a	n/a	0
기타 유동부채	n/a	n/a	n/a	n/a	0
비유동부채	n/a	n/a	n/a	n/a	0
사채 및 장기차입금	n/a	n/a	n/a	n/a	0
기타 비유동부채	n/a	n/a	n/a	n/a	0
부채총계	n/a	n/a	n/a	n/a	1
지배주주지분	n/a	n/a	n/a	n/a	55
자본금	n/a	n/a	n/a	n/a	3
자본잉여금	n/a	n/a	n/a	n/a	71
이익잉여금	n/a	n/a	n/a	n/a	(20)
기타	n/a	n/a	n/a	n/a	1
비지배주주지분	n/a	n/a	n/a	n/a	0
자본총계	n/a	n/a	n/a	n/a	55
순부채	n/a	n/a	n/a	n/a	(47)

재무비율 및 주당지표

12월 31일 기준	2014	2015	2016	2017	2018
증감률 (%)					
매출액	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
영업이익	n/a	n/a	n/a	n/a	적전
순이익	n/a	n/a	n/a	n/a	적전
수정 EPS**	n/a	n/a	n/a	n/a	적전
주당지표					
EPS (지배주주)	n/a	n/a	n/a	n/a	(1,334)
EPS (연결기준)	n/a	n/a	n/a	n/a	(1,334)
수정 EPS**	n/a	n/a	n/a	n/a	(1,334)
BPS	n/a	n/a	n/a	n/a	8,447
DPS (보통주)	0	0	0	0	0
Valuations (배)					
P/E***	n/a	n/a	n/a	n/a	(23.7)
P/B***	n/a	n/a	n/a	n/a	3.7
EV/EBITDA	n/a	n/a	n/a	n/a	(20.6)
비율					
ROE (%)	n/a	n/a	n/a	n/a	(14.1)
ROA (%)	n/a	n/a	n/a	n/a	(13.9)
ROIC (%)	n/a	n/a	n/a	n/a	(101.2)
배당성향 (%)	n/a	n/a	n/a	n/a	0.0
배당수익률 (보통주, %)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
순부채비율 (%)	n/a	n/a	n/a	n/a	(85.7)
이자보상배율 (배)	n/a	n/a	n/a	n/a	(242.4)

Compliance notice

- 본 조사분석자료의 애널리스트는 3월 16일 현재 위 조사분석자료에 언급된 종목의 지분을 보유하고 있지 않습니다.
- 당사는 3월 16일 현재 위 조사분석자료에 언급된 종목의 지분을 1% 이상 보유하고 있지 않습니다.
- 본 조사분석자료에는 외부의 부당한 압력이나 간섭없이 애널리스트의 의견이 정확하게 반영되었음을 확인합니다.
- 본 조사분석자료는 당사의 저작물로서 모든 저작권은 당사에게 있습니다.
- 본 조사분석자료는 당사의 동의없이 어떠한 경우에도 어떠한 형태로든 복제, 배포, 전송, 변형, 대여할 수 없습니다.
- 본 조사분석자료에 수록된 내용은 당사 리서치센터가 신뢰할 만한 자료 및 정보로부터 얻어진 것이나, 당사는 그 정확성이나 완전성을 보장할 수 없습니다. 따라서 어떠한 경우에도 본 자료는 고객의 주식투자의 결과에 대한 법적 책임소재에 대한 증빙자료로 사용될 수 없습니다.
- 본 조사분석자료는 기관투자가 등 제 3자에게 사전 제공된 사실이 없습니다.

2년간 목표주가 변경 추이



최근 2년간 투자의견 및 목표주가 변경 (수정주가 기준)

에스티팜

일 자	2018/1/23	2020/3/17
투자의견	BUY	BUY
TP (원)	52,000	37,000
과리율 (평균)	(18.51)	
과리율 (최대or최소)	(9.23)	

올리패스

일 자	2020/3/17
투자의견	Not Rated
TP (원)	n/a
과리율 (평균)	
과리율 (최대or최소)	

올릭스

일 자	2020/3/17
투자의견	Not Rated
TP (원)	n/a
과리율 (평균)	
과리율 (최대or최소)	

투자기간 및 투자등급: 삼성증권은 기업 및 산업에 대한 투자등급을 아래와 같이 구분합니다.

기업

BUY (매수)	향후 12개월간 예상 절대수익률 10% 이상 그리고 업종 내 상대매력도가 평균 대비 높은 수준
HOLD (중립)	향후 12개월간 예상 절대수익률 -10%~ 10% 내외
SELL (매도)	향후 12개월간 예상 절대수익률 -10% 이하

산업

OVERWEIGHT(비중확대)	향후 12개월간 업종지수상승률이 시장수익률 대비 5% 이상 상승 예상
NEUTRAL(중립)	향후 12개월간 업종지수상승률이 시장수익률과 유사한 수준 (±5%) 예상
UNDERWEIGHT(비중축소)	향후 12개월간 업종지수상승률이 시장수익률 대비 5% 이상 하락 예상

최근 1년간 조사분석자료의 투자등급 비율 2019년 12월 31일 기준

매수 (77%) | 중립 (23%) | 매도 (0%)

신뢰에 가치로 답하다

삼성증권



삼성증권주식회사

서울특별시 서초구 서초대로74길 11(삼성전자빌딩)
Tel: 02 2020 8000 / www.samsungpop.com

삼성증권 지점 대표번호: 1588 2323 / 1544 1544

고객 불편사항 접수: 080 911 0900



MEMBER OF
**Dow Jones
Sustainability Indices**
In Collaboration with RobecoSAM